

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

**Ottimizzazione della crotilborazione asimmetrica
di dialchil-azodicarbossilati**

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Luca Narducci

RELATORE

Prof. Giorgio Bencivenni

CORRELATORI

Dott. Giovanni Centonze

Prof. Paolo Righi

Abstract

A differenza di allil- e crotilborazioni realizzate su aldeidi e chetoni, la crotilborazione di azodicarbossilati rappresenta un terreno ancora inesplorato in sintesi asimmetrica. Per sviluppare un processo catalitico ed enantioselettivo è stato pertanto necessario valutare singolarmente l'effetto di ciascuno dei fattori in grado di influenzare l'andamento della reazione, ovvero: catalizzatore, quantità relative di reagenti, temperatura, alcoli ausiliari, additivi, solventi e composizione della miscela di reazione.

Dopo aver ottimizzato le condizioni operative affinché si raggiungesse la massima enantioselettività possibile, è stato effettuato uno studio del meccanismo di reazione tramite spettroscopia ^1H NMR. L'indagine ha permesso di individuare le specie cataliticamente attive ed avere maggiori informazioni sulla cinetica della crotilborazione.

Rispetto alla fase iniziale di sviluppo della reazione, l'ottimizzazione delle condizioni operative ha consentito di aumentare notevolmente sia la resa che l'eccesso enantiomerico. Le informazioni ricavate nel corso del progetto hanno inoltre portato a una maggiore comprensione del processo catalitico, che potrà essere sfruttata per incrementare ulteriormente l'efficienza e la selettività della reazione di crotilborazione in esame.

Differently from allyl- and crotylboration of aldehydes and ketones, the crotylboration of azodicarboxylates has never been exploited for asymmetric synthesis. In order to develop a catalytic and enantioselective process, it was necessary to understand how the operating conditions influenced the outcome of the crotylboration, therefore we evaluated the effect of every element of the reaction: catalyst, temperature, relative amount of the reagents, auxiliary alcohol, additives, solvents and composition of the reaction mixture.

At the end of the optimization process, ^1H NMR spectroscopy was used to study the reaction mechanism. The analysis allowed to identify the catalytically active species and provided deeper knowledge of the crotylboration kinetics.

In comparison with the initial stage of the internship, the optimization of reaction conditions considerably improved both the conversion and the enantiomeric excess. Moreover, the information gained during the project have brought a better comprehension of the catalytic process, which will be used to further increase the efficiency and the selectivity of the crotylboration reaction studied.

Indice

Capitolo 1 – Introduzione	1
1.1 Dialchil-azodicarbossilati.....	1
1.1.1 Sintesi di dialchil azodicarbossilati.....	1
1.1.2 Applicazioni di dialchil azodicarbossilati.....	3
1.1.2.1 Reazione di Mitsunobu.....	4
1.1.2.2 Reazioni di carbonilazione.....	8
1.1.2.3 Azodicarbossilati come ossidanti.....	11
1.1.2.4 Azodicarbossilati come elettrofili.....	14
1.2 Allilboronati, crotilboronati e azodicarbossilati in sintesi asimmetrica.....	16
1.2.1 Dialchil azodicarbossilati in sintesi asimmetrica.....	16
1.2.2 Allil- e crotilboronati in sintesi asimmetrica.....	19
Capitolo 2 – Scopo	24
Capitolo 3 – Risultati e discussione	26
3.1 Sintesi di catalizzatori.....	28
3.2 Scelta dei reagenti.....	31
3.3 Ottimizzazione delle condizioni di reazione.....	33
3.3.1 Screening alcoli ausiliari.....	33
3.3.2 Screening acidi.....	35
3.3.3 Ottimizzazione della composizione della miscela.....	38
3.3.4 Screening solventi.....	41
3.4 Analisi NMR del meccanismo di reazione.....	42
Capitolo 4 – Conclusioni	49
Capitolo 5 – Procedure sperimentali	51
5.1 Reazione generale di crotilborazione di azodicarbossilati con <i>trans</i> -crotil pinacolboronato.....	51
5.2 Sintesi di idrobenzoini.....	52
5.3 Sintesi del catalizzatore IV.....	59
5.4 Sintesi del catalizzatore V.....	61
5.5 Sintesi di crotilboronati.....	62
Bibliografia	64

Capitolo 1

Introduzione

1.1 Dialchil azodicarbossilati

I dialchil azodicarbossilati sono composti organici caratterizzati dalla presenza di un azogruppo centrale legato a due gruppi acilossi (Figura 1.1).

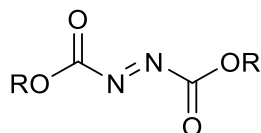


Figura 1.1 Formula di struttura dei dialchil azodicarbossilati

Dei vari azoderivati contenenti gruppi elettronattrattori, gli azodicarbossilati sono quelli più semplici da ottenere e più largamente utilizzati, grazie a caratteristiche strutturali ed elettroniche che li rendono reagenti estremamente versatili per la sintesi di complesse molecole organiche.

1.1.1 Sintesi di dialchil azodicarbossilati

I dialchil azodicarbossilati vengono generalmente prodotti dalla reazione tra l'idrazina e un cloroformiato¹: la carbossilazione dell'idrazina porta ad un intermedio idrazodicarbossilato, la cui ossidazione fornisce il corrispondente dialchil azodicarbossilato (Figura 1.2 A). L'ossidazione può essere realizzata adoperando diverse tipologie di ossidanti, quali NBS², ipoclorito di *terz*-butile³, cloro⁴ e bromo^{5,6,7}. Utilizzando degli alchil carbazati al posto dell'idrazina, è inoltre possibile sintetizzare dialchil azodicarbossilati contenenti due differenti gruppi alchilici⁸ (Figura 1.2 B).

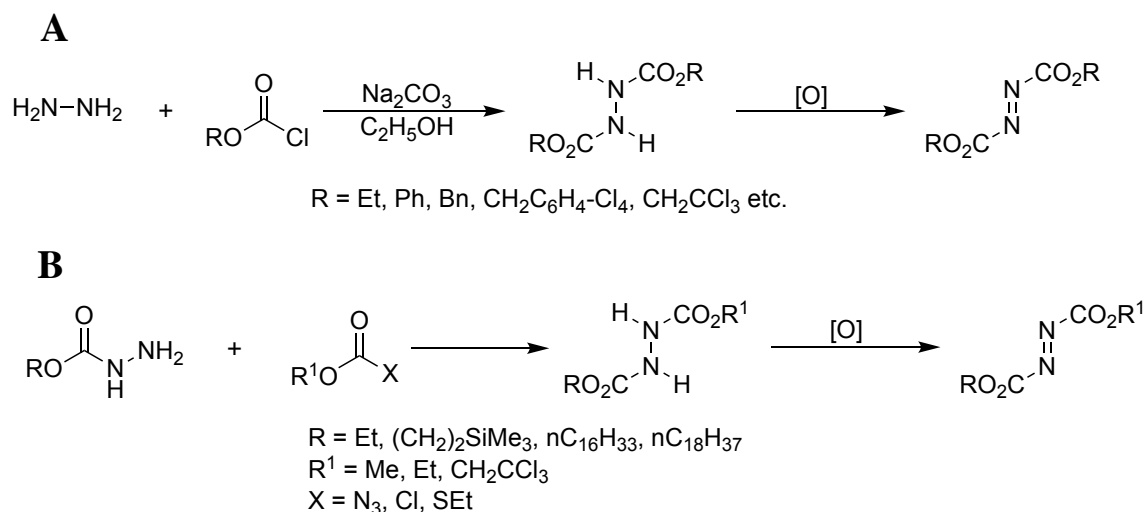


Figura 1.2 Metodi comuni di sintesi di dialchil azodicarbossilati

Sebbene questi siano i processi più sfruttati per sintetizzare dialchil azodicarbossilati, in letteratura sono descritte anche altre metodologie sintetiche, riportate brevemente di seguito.

Nel 2006, Lipshutz et al. sintetizzarono il di-4-clorobenzil azodicarbossilato (DCAD) a partire da 4-clorobenzil alcol e 1,1-carbonildiimidazolo (CDI)². La reazione, realizzata in THF e a 0°C, porta alla formazione di un carbammato intermedio, il quale viene successivamente trattato con idrazina e N-bromosuccinimide (NBS) per ottenere il prodotto desiderato (Figura 1.3).

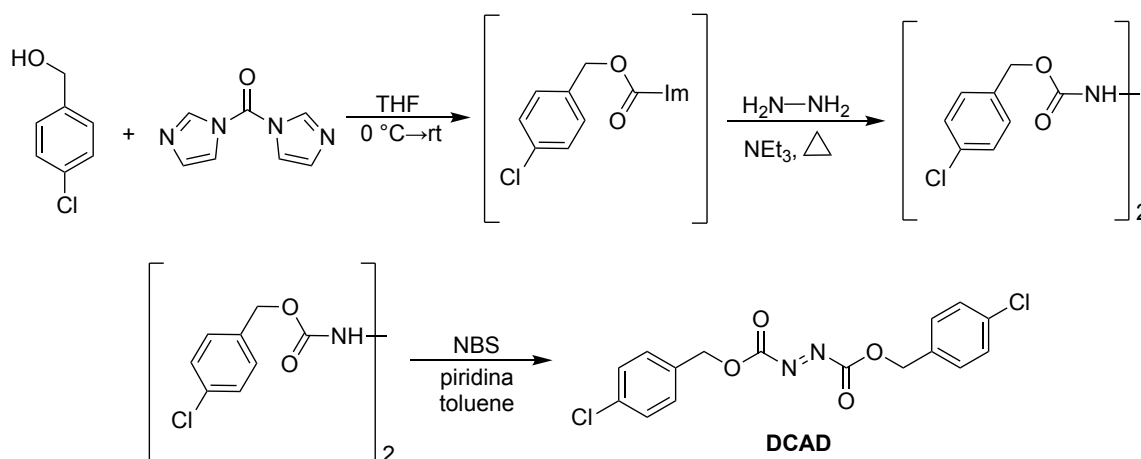


Figura 1.3 Sintesi del DCAD a partire da 4-clorobenzil alcol e CDI

Nel 2011, Dai et al. descrissero un altro approccio sintetico, in cui l'idrazina veniva sfruttata sottoforma di idrato. Il processo venne impiegato per ottenere il di-*p*-nitrobenzil azodicarbossilato (DNAD)⁵ e il di-ciclopentil azodicarbossilato (DCpAD)⁶, composti che possono essere sfruttati come reagenti alternativi per la reazione di Mitsunobu^{9, 10}. Prendendo come esempio il DNAD, il metodo di preparazione proposto da Dai prevede due step di reazione: nel primo step il cloroformiato e l'idrato di idrazina vengono trattati con una soluzione acquosa di NaHCO₃ in toluene a temperatura ambiente; il secondo step consiste nell'ossidazione dell'intermedio idrazinico formato, che viene ossidato con Br₂ e piridina in toluene in modo da formare il DNAD (Figura 1.4).

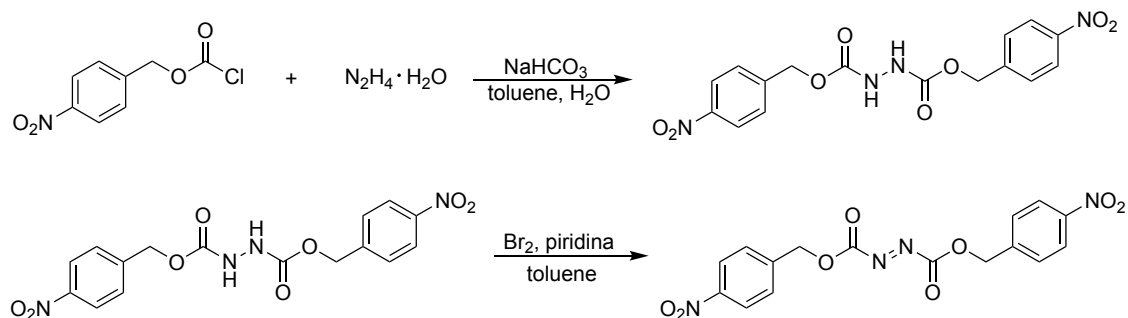


Figura 1.4 Sintesi del DNAD da cloroformiato e idrato di idrazina

Un altro metodo di sintesi⁷ è stato documentato da Curran et al., i quali hanno sviluppato una procedura che prevede di trattare l'alcol di partenza con fosgene e cloridrato di idrazina in presenza di K₂CO₃ e piridina. Anche in questo caso l'azodicarbossilato viene prodotto dall'ossidazione con Br₂ dell'intermedio idrazinico derivante dal primo step di reazione.

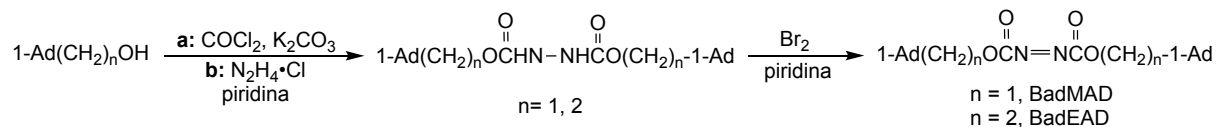


Figura 1.5 Sintesi di un azodicarbossilato a partire dal corrispettivo alcol

Largamente impiegato nella reazione di Mitsunobu, il dietil azodicarbossilato (DEAD) si ricava molto facilmente dall'ossidazione del dietil idrazodicarbossilato (DEHD), il quale a sua volta può essere ottenuto a partire dall'etil allofanato, estere dell'acido allofanico commercialmente disponibile. Il processo è stato dettagliatamente descritto da Kawakubo et al.¹¹: il reagente iniziale va incontro a una reazione di bromurazione a cui fa seguito un riarrangiamento di Hofmann delle due specie alogenate formatesi. Tale riarrangiamento avviene in etanolo in presenza di 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) e permette di ottenere il dietil idrazodicarbossilato (DEHD) con una buona resa e attraverso un processo one-pot.

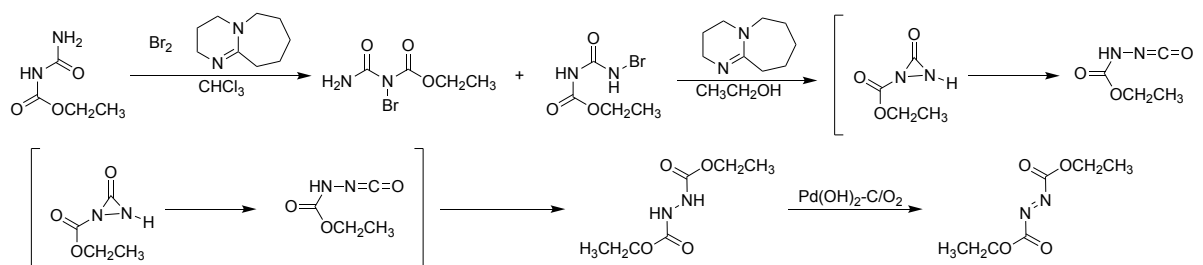


Figura 1.6 Sintesi del DEAD a partire dall'etil allofanato

1.1.2 Applicazioni di dialchil azodicarbossilati

I dialchil azodicarbossilati vengono impiegati in molteplici tipologie di reazioni, quali:

- Reazione di Mitsunobu
- Ossidazione di aldeidi, idrazine, alcoli, idrossilammine e tioli
- Rottura fotocatalitica del legame C-C
- Amminazione del legame C-H
- α -amminazione enantioselectiva di derivati carbonilici, eterociclici e cianoacetati

1.1.2.1 Reazione di Mitsunobu

Sebbene possano essere sfruttati per un'ampia gamma di reazioni chimiche, i dialchil azodicarbossilati sono principalmente noti per il loro ruolo chiave in una reazione estremamente utile in sintesi organica che porta alla sostituzione di un gruppo ossidrilico di alcoli secondari con diversi tipi di nucleofili: la reazione di Mitsunobu (Figura 1.7)⁹. Questa reazione di Mitsunobu, che prende il nome dal chimico giapponese che la scoprì nel 1967, permette di sostituire il gruppo idrossile con un altro gruppo funzionale, per mezzo dell'ausilio di una triaril- o trialchilfosfina e un dialchil azodicarbossilato, generalmente DEAD e trifenilfosfina. Generalmente la sostituzione nucleofila del secondo ordine (S_N2) del gruppo idrossile di un alcol secondario è un processo costituito da due stadi distinti, poiché il gruppo OH deve essere convertito in un buon gruppo uscente prima di essere sostituito. La reazione di Mitsunobu, invece, permette di effettuare la S_N2 in un unico passaggio, che porta a un'inversione della geometria tetraedrica dell'atomo di carbonio legato al gruppo idrossile (come generalmente si osserva nelle reazioni di questo tipo), e quindi a un'inversione della stereochimica nel caso in cui il substrato alcolico sia chirale.

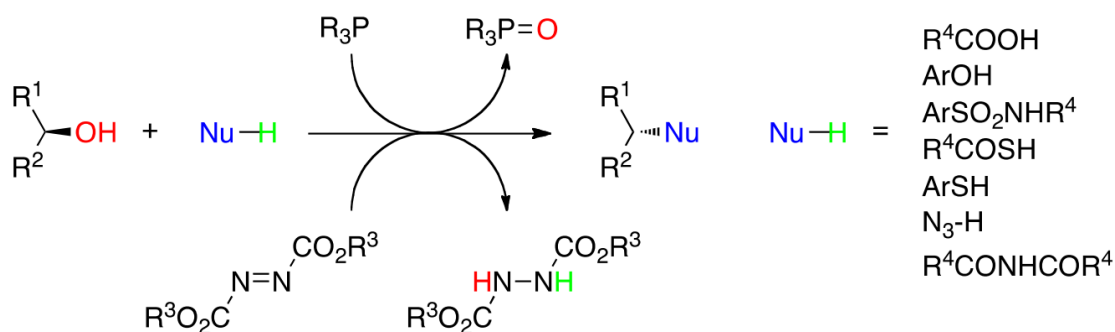


Figura 1.7 Reazione di Mitsunobu

Il meccanismo della reazione è relativamente complesso e prevede diversi step e numerosi intermedi, il cui ruolo è stato argomento di dibattito in passato.

Per il primo step, ovvero la formazione dell'intermedio zwitterionico di Morrison-Brunn-Huisgen (MBH) in seguito all'interazione tra la fosfina e l'azodicarbossilato^{12, 9}, sono stati proposti tre possibili meccanismi¹³ (illustrati in Figura 1.8): meccanismo nucleofilo (i), meccanismo con trasferimento di un elettrone singolo (Single Electron Transfer, SET) (ii), meccanismo chelotropico (cicloaddizione 4+2) (iii).

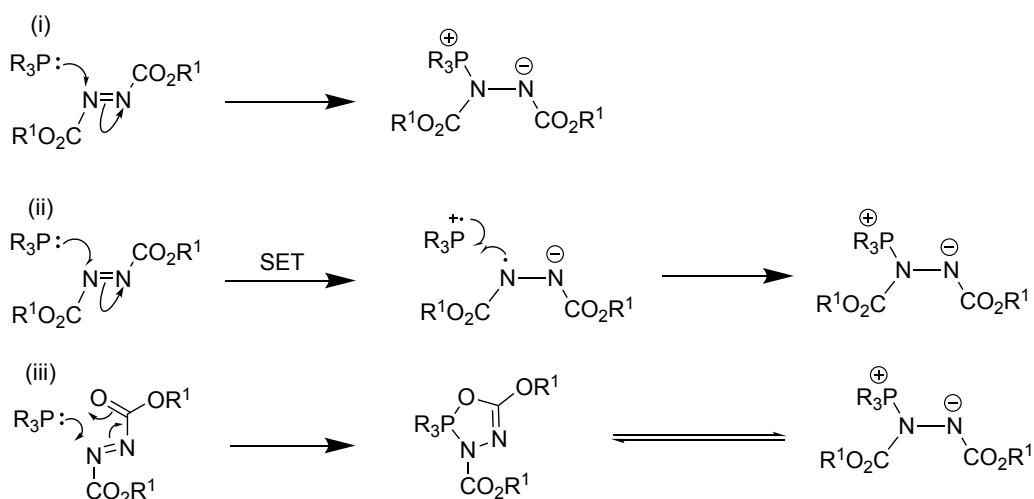


Figura 1.8 Possibili meccanismi del primo step della reazione di Mitsunobu

Nella prima fase del processo (riportato in Figura 1.9) la fosfina nucleofila (**2**) attacca il legame π N-N dell'azodicarbossilato (**1**), in modo da formare un intermedio zwitterionico (betaina, **3**) in cui la carica negativa è stabilizzata da uno dei due gruppi esterei. La specie scelta come nucleofilo è presente nell'ambiente di reazione come acido coniugato NuH (**4**), il quale deve essere sufficientemente acido da poter essere deprotonato dall'atomo di azoto recante la carica negativa. Al contempo, a causa della forte affinità tra ossigeno e fosforo, l'alcol (**6**) attacca il catione fosfonio liberando un secondo anione attraverso una reazione S_N2 che interessa l'atomo di fosforo. L'anione formato strappa rapidamente il protone dall'alcol, generando una specie elettrofila R-O- PR_3^+ (ione ossifosfonio, **8**) e un composto idrazinico (la forma ridotta del DEAD, **7**), che risulta essere un coprodotto generato in quantità stechiometriche. Lo ione ossifosfonio e l'anione Nu^- possono dar luogo a diversi intermedi di reazione in grado di interconvertirsi l'uno nell'altro (**8,9,10,11**), tuttavia l'unica reazione non reversibile è quella che porta alla formazione del prodotto desiderato **12** attraverso una S_N2 in cui un fosfinossido **13** riveste il ruolo di gruppo uscente. Il rapporto tra i vari intermedi **8–11** dipende dall'acidità della specie NuH e dalla polarità del solvente^{14, 15, 16}.

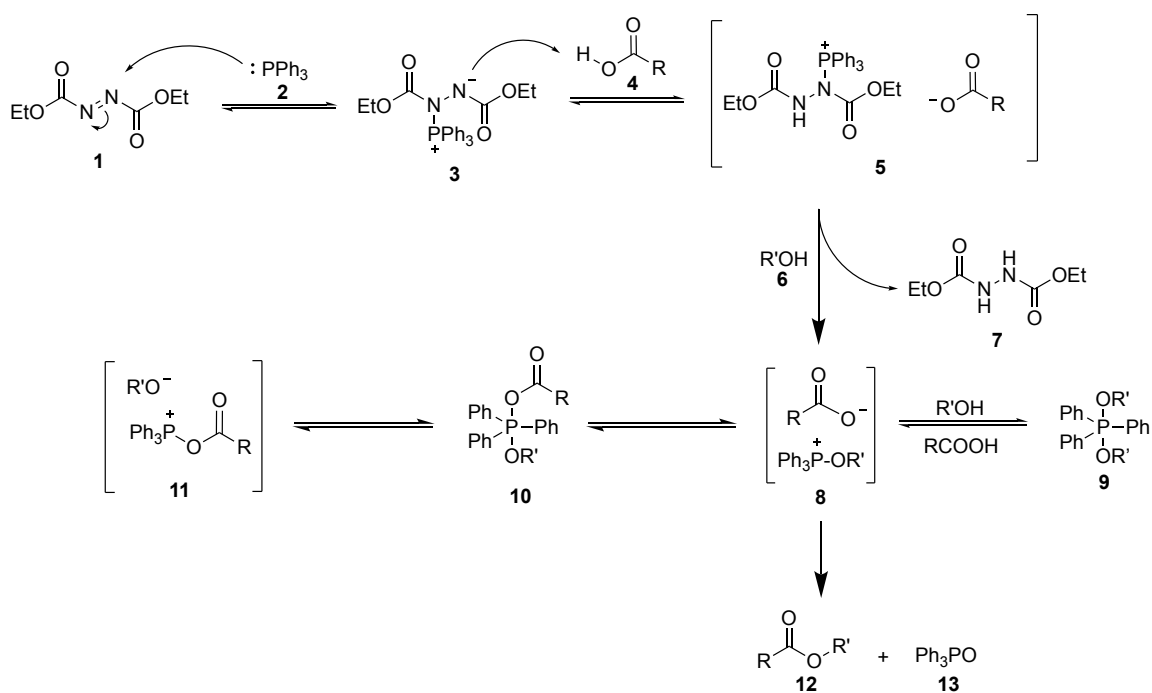


Figura 1.9 Meccanismo complessivo della reazione di Mitsunobu

Hughes et al. hanno scoperto che la formazione della coppia ionica **5** è molto veloce, a differenza della reazione che porta all'intermedio ossifosfonio **8**, il quale si genera più lentamente. La velocità di reazione complessiva è quindi controllata dalla basicità e solvatazione del nucleofilo Nu⁻ ¹⁷.

Inoltre, se la specie che dovrebbe agire da nucleofilo non è sufficientemente acida (ovvero nel caso in cui la pKa sia maggiore di 13) o sufficientemente nucleofila (a causa di limiti sterici o elettronici), è possibile che si formi un sottoprodotto dovuto alla reazione tra ione ossifosfonio e azodicarbossilato, il quale attacca l'elettrofilo al posto del nucleofilo desiderato.

Il processo complessivo viene realizzato in un'unica operazione, ma l'ordine di aggiunta dei vari reagenti può risultare cruciale nel determinare la buona riuscita della reazione. Tipicamente, la fosfina, l'alcol e il nucleofilo vengono prima solubilizzati in THF o in un altro solvente, come il toluene o l'etere etilico, e poi raffreddati a bassa temperatura (solitamente 0°C). La miscela viene quindi lentamente addizionata dell'azodicarbossilato disciolto in THF e lasciata agitare per diverse ore, a temperatura ambiente o a refluxo. Nel caso in cui tale procedura non dovesse risultare efficace, preformare la betaina intermedia potrebbe portare a risultati migliori, quindi vengono miscelati prima l'azodicarbossilato e la fosfina in THF a bassa temperatura, poi vengono aggiunti l'alcol e il nucleofilo¹⁸.

Nel corso del tempo sono state sviluppate diverse varianti della reazione, di cui vengono di seguito riportati alcuni esempi significativi. In particolare, la ricerca di reazioni alternative è stata focalizzata sulla semplificazione del processo di separazione del prodotto e sulla minimizzazione della formazione di rifiuti. Sebbene il DEAD e il diisopropil azodicarbossilato (DIAD) siano i reagenti maggiormente sfruttati, sono disponibili molti altri azodicarbossilati in grado di facilitare il work-up del prodotto. Ad esempio, in una delle varianti sviluppate, la fosfina è legata a una resina solida, mentre al posto del DEAD si utilizza il di-*terz*-butil azodicarbossilato: utilizzando questi reagenti di partenza è possibile rimuovere sia il fosfinossido, per filtrazione, che il sottoprodotto idrazinico, attraverso la reazione con acido trifluoroacetico¹⁹. Un altro reagente da utilizzare in alternativa al DEAD è il di-4-clorobenzil azodicarbossilato sviluppato da Lipshutz, che permette di separare facilmente il derivato idrazinico per poi riottenere nuovamente DCAD². Secondo uno studio di But e Toy, inoltre, il DEAD può anche essere utilizzato in quantità catalitiche, tuttavia la procedura in questo caso prevede di usare quantità stechiometriche di (diacetossiodo)benzene per riossidare l'idrazodicarbossilato a DEAD²⁰. Denton et al. hanno riportato una variante della reazione di Mitsunobu in cui viene sfruttato un catalizzatore a base di fosforo (III) per attivare il substrato e una trappola di Dean-Stark per rimuovere l'acqua prodotta²¹(Figura 1.10).

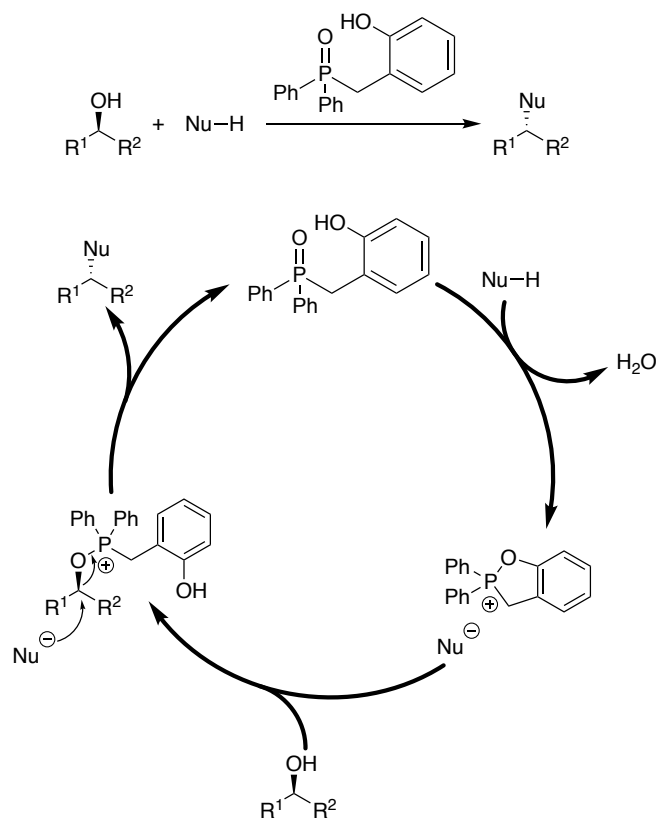


Figura 1.10 Reazione di Mitsunobu redox-free con catalizzatore a base di fosforo

La variante della reazione di Mitsunobu che sfrutta un nucleofilo all'azoto, infine, viene detta "reazione di Fukuyama-Mitsunobu"²² ed è un metodo molto versatile per la protezione di ammine e la produzione di ammine secondarie. Come mostrato in Figura 1.7, la reazione di Mitsunobu può essere impiegata per sintetizzare differenti tipologie di composti organici (e.g. esteri, eteri, tioesteri, tioeteri, ammine, ecc.), e costituisce una strategia affidabile per sostituire il gruppo idrossile con un nucleofilo tramite un'inversione della configurazione. È stata ed è tuttora largamente impiegata per la sintesi di molti prodotti di notevole importanza commerciale, specialmente farmaci, pesticidi e composti naturali²³, ma uno degli esempi più rappresentativi delle potenzialità di questa reazione è rappresentato dalla formazione di esteri da alcoli secondari chirali (Figura 1.11). Partendo dallo stesso reagente, il processo sintetico classico porta alla ritenzione della configurazione del carbonio chirale, poiché il legame C-O dell'alcol non viene rotto; la reazione di Mitsunobu, invece, consente di ottenere la stereochimica opposta grazie all'inversione associata alla S_N2.

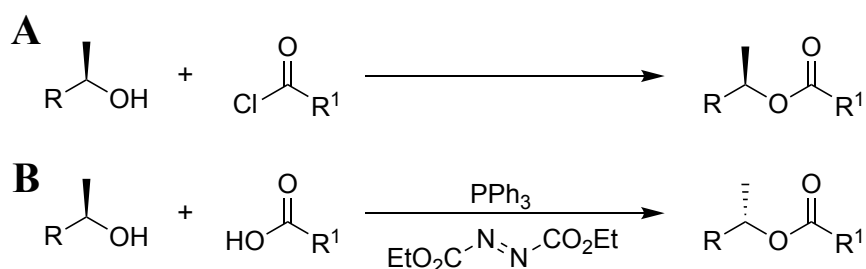


Figura 1.11 Formazione di esteri da alcoli secondari chirali con ritenzione (A) e inversione (B) della configurazione del centro chirale

1.1.2.2 Reazioni di carbonilazione

I dialchil azodicarbossilati possono essere utilizzati per reazioni di carbonilazione in sostituzione a reagenti come CO o CO₂, poiché a differenza di questi ultimi non richiedono condizioni di reazione drastiche (alte pressioni e alte temperature). Anche se in passato questo tipo di applicazione non è stata sfruttata quanto la reazione di Mitsunobu, negli ultimi anni la reazione di carbonilazione diretta con azodicarbossilati è stata ampiamente studiata, per cui può essere inserita tra le principali applicazioni di questi composti in chimica organica.

Nel 2008 Yu et al. svilupparono un metodo per realizzare un'etossicarbonilazione *orto*-selettiva del legame C-H di 2-arilpiridine (in verde in Figura 1.12), chinoline (in rosso in Figura 1.12), 1-fenilpirrolidin-2-one (in giallo in Figura 1.12) e ossime (in blu in Figura 1.12), utilizzando il

DEAD e un catalizzatore di palladio in presenza di un ossidante²⁴. Nella Figura 1.12 sono riportati lo schema di reazione e alcuni esempi di prodotti che possono essere sintetizzati.

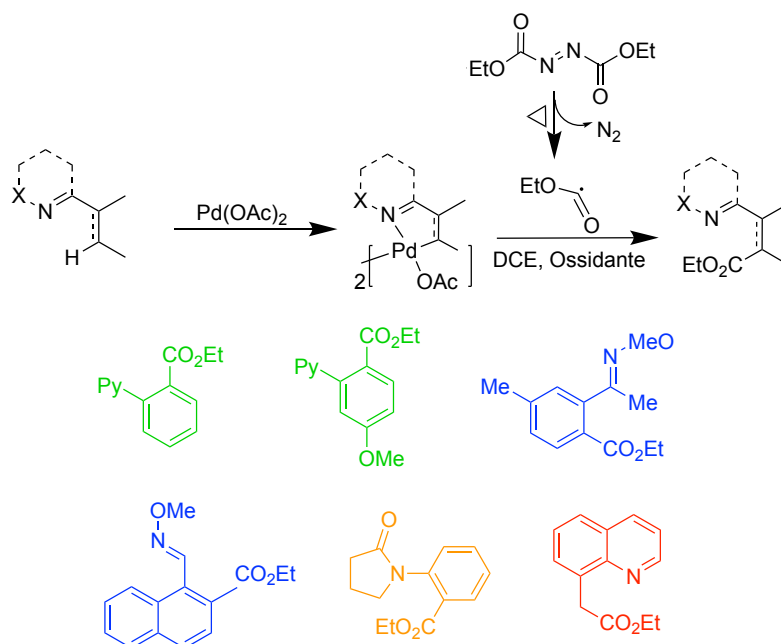


Figura 1.12 Etossicarbonilazione di legami C-H aromatici con DEAD

La reazione, che procede attraverso un'attivazione del legame C-H derivante dalla chelazione dell'atomo di palladio, risulta essere una strategia alternativa ad alta efficienza atomica per la sintesi di chinoline sostituite in posizione 8.

Nel 2014 You et al. hanno sviluppato la reazione di etossicarbonilazione di anilidi con DEAD, sfruttando un sistema catalitico a base di Pd(TFA)₂ e (NH₄)₂S₂O₈ come ossidante²⁵. È stato inoltre impiegato *p*-TsOH come additivo per ottenere le anilidi sostituite in *orto* a temperatura ambiente (Figura 1.13).

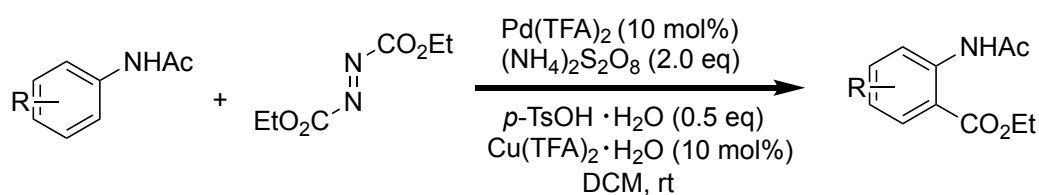


Figura 1.13 Reazione di *orto*-etosicarbonilazione di anilidi

La reazione di etossicarbonilazione di un legame C-H aromatico è stata realizzata anche per azossibenzeni e azobenzeni, sempre utilizzando un catalizzatore di palladio e Cu(OAc)₂ o (NH₄)₂S₂O₈ come ossidanti²⁶ (Figura 1.14)

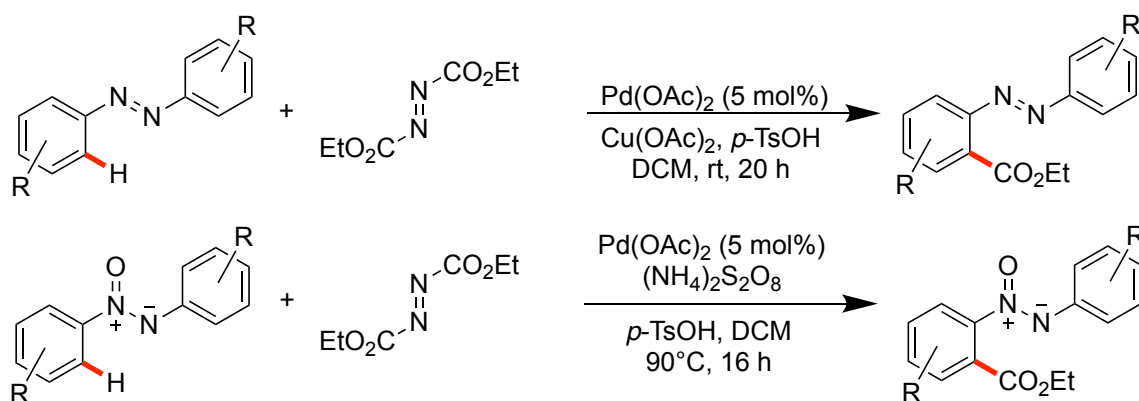


Figura 1.14 Etossicarbonilazione di azobenzeni e azossibenzeni con DEAD

Nel 2018 Wu et al.²⁷ hanno sviluppato un metodo per esterificare i 2-aryl-1,2,3-triazoli impiegando un sistema catalitico composto da un complesso di palladio, $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ e $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (Figura 1.15). La reazione tollera un'ampia gamma di gruppi funzionali sul 2-aryl-1,2,3-triazolo e prevede la rottura di un legame C-H nello stadio cineticamente limitante.

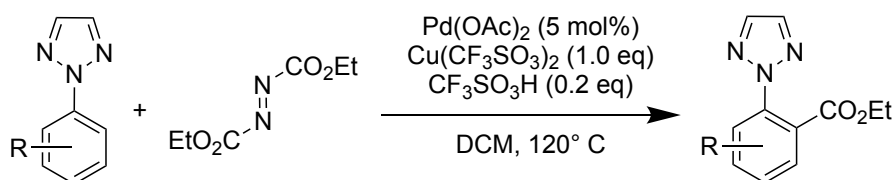


Figura 1.15 Reazione di orto-etossicarbonilazione di 2-aryl-1,2,3-triazoli

È stata riportata anche la carbonilazione di legami $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ di benzammidi²⁸ (Figura 1.16 A), solfonammidi²⁹ (Figura 1.16 B), e benzilammidi³⁰ (Figura 1.16 C).

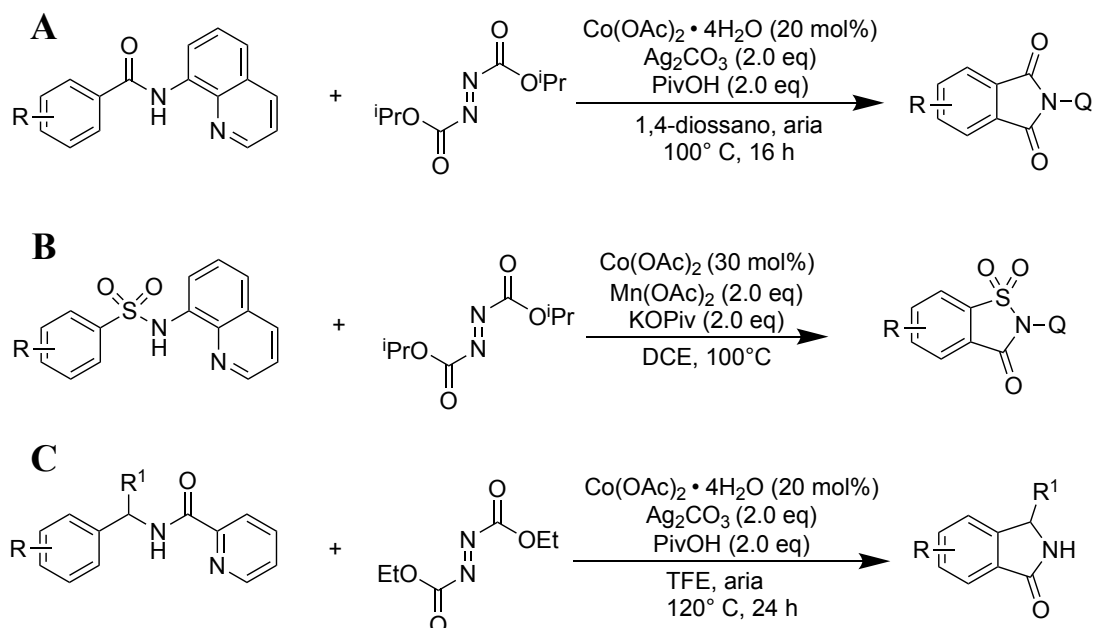


Figura 1.16 Carbonilazione di legami $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ di benzammidi (A), solfonammidi (B) e benzilammidi (C)

Gli azodicarbossilati sono stati sfruttati per realizzare carbonilazioni non solo di atomi di carbonio, ma anche di eteroatomi. Nel 2013, Lalitha et al. documentarono la reazione di carbonilazione di indazoli e indoli con DEAD o DIAD in presenza di tetraetilammonio cianuro (TEACN) a temperatura ambiente³¹ (Figura 1.17). Oltre a un'ottima tolleranza rispetto alla presenza di gruppi elettron-donatori o elettron-attrattori, è degno di nota il fatto che la carbonilazione avviene in posizione C3 (invece che sull'azoto) nel caso in cui sia presente un sostituito nitro sul sistema aromatico.

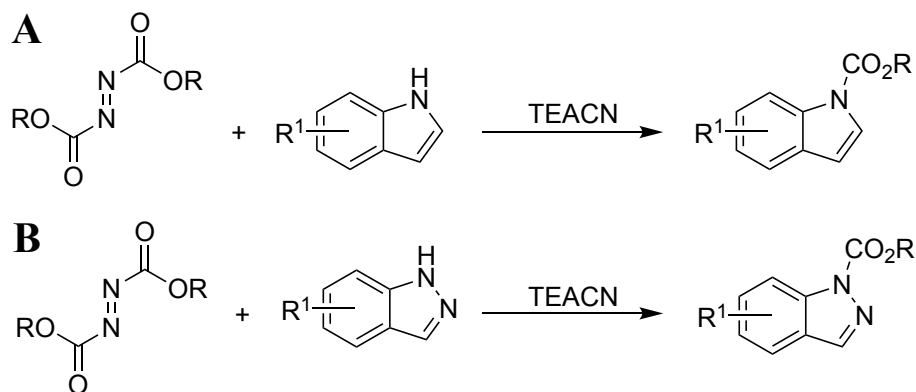


Figura 1.17 Reazione di carbonilazione di indoli (A) e indazoli (B)

Il DEAD e il DIAD sono stati impiegati anche per sintetizzare carbammati, tramite carbonilazione di aniline primarie³² (Figura 1.18 A), e carbonati, tramite carbonilazione del legame O-H di aldossime e chetossime³³ (Figura 1.18 B).

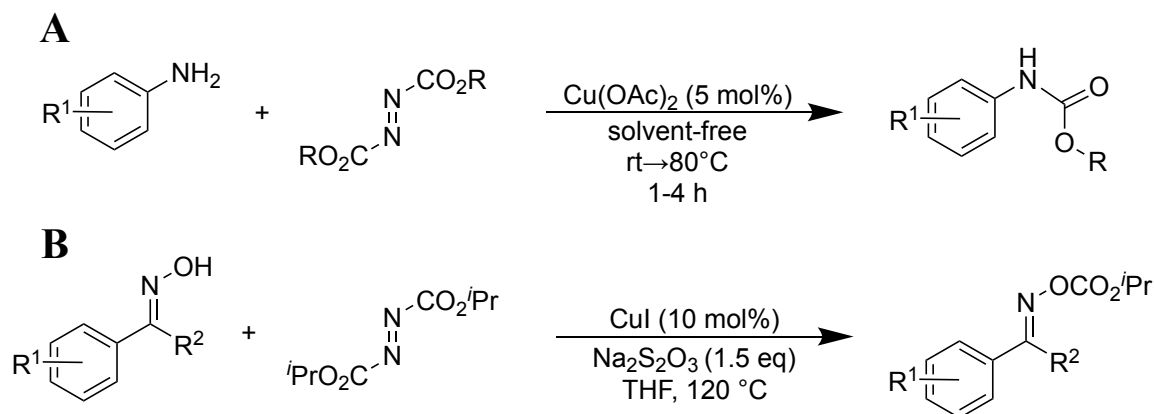


Figura 1.18 Reazione di carbonilazione di aniline (A) e ossime (B) con azodicarbossilati

1.1.2.3 Azodicarbossilati come ossidanti

I dialchil azodicarbossilati sono in grado di ossidare diverse tipologie di specie chimiche, per cui è stato possibile sviluppare decine di reazioni in cui questi azocomposti vengono sfruttati proprio come ossidanti. In particolare, vengono presentati di seguito alcuni possibili utilizzi di dialchil azodicarbossilati in reazioni di ossidazione di alcoli, aldeidi e ammine.

Il primo esempio di ossidazione di gruppi alcolici a carbonili con dialchil azodicarbossilati risale a uno studio del 1966 di Yoneda et al.³⁴, in cui l'idrazodicarbossilato che viene generato come co-prodotto può essere facilmente separato tramite cromatografia e ossidato con iodobenzene diacetato (IBD) in diclorometano a temperatura ambiente per rigenerare il DEAD. Nel 2009, Grée e Cao descrissero la reazione di ossidazione di alcuni alcoli primari e secondari utilizzando DEAD e bromuro di zinco³⁵ (Figura 1.19).

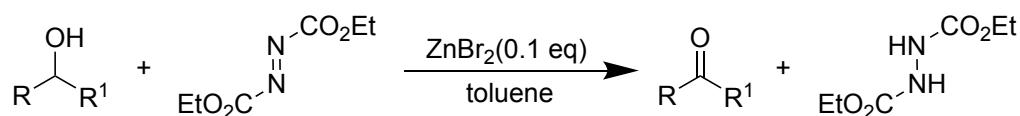


Figura 1.19 Ossidazione di alcoli a carbonili mediante DEAD e bromuro di zinco

Tre anni più tardi, Iwabuchi et al. scoprirono che i radicali nitrosili sono in grado di ossidare gli alcoli a carbonili per mezzo dell'ausilio di dialchil azodicarbossilati³⁶. In particolare, i radicali meno ingombrati sono risultati molto più reattivi rispetto ad altri con maggiore ingombro sterico, e hanno permesso di ossidare anche dioli e alcoli contenenti doppi o tripli legami.

Markó et al. hanno messo a punto diversi metodi per ossidare gruppi ossidrilici a carbonilici per mezzo di dialchil azodicarbossilati e catalizzatori a base di rame. L'ottimizzazione delle condizioni di reazione ha portato a identificare come miglior sistema catalitico quello a base di CuCl•Phen (1,10-fenantrolina), t-BuOK e di-*terz*-butil azodicarbossilato (DTBAD)³⁷.

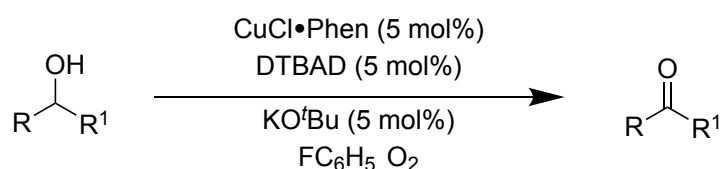


Figura 1.20 Ossidazione di alcoli a carbonili con DTBAD, catalizzata da CuCl•Phen

Successivamente, il gruppo di ricerca di Tsunoda propose una variante della reazione in cui si utilizzava un sistema catalitico differente³⁸; entrambi i processi, comunque, rappresentano due importanti esempi di come i dialchil azodicarbossilati possano essere rigenerati durante la reazione e quindi usati in quantità catalitiche.

Un'altra classe di reazioni in cui sono stati ampiamente impiegati alchil azodicarbossilati è quella delle ossidazioni di substrati aldeidici. Nel 1997 Jennings et al. descrissero la reazione di idroacilazione tra DEAD e 3-formilindoli (Figura 1.21 A) o 2-formiltiofene (Figura 1.21 B); utilizzando il 2-formilfurano è stato invece ottenuto un prodotto biciclico³⁹ (Figura 1.21 C).

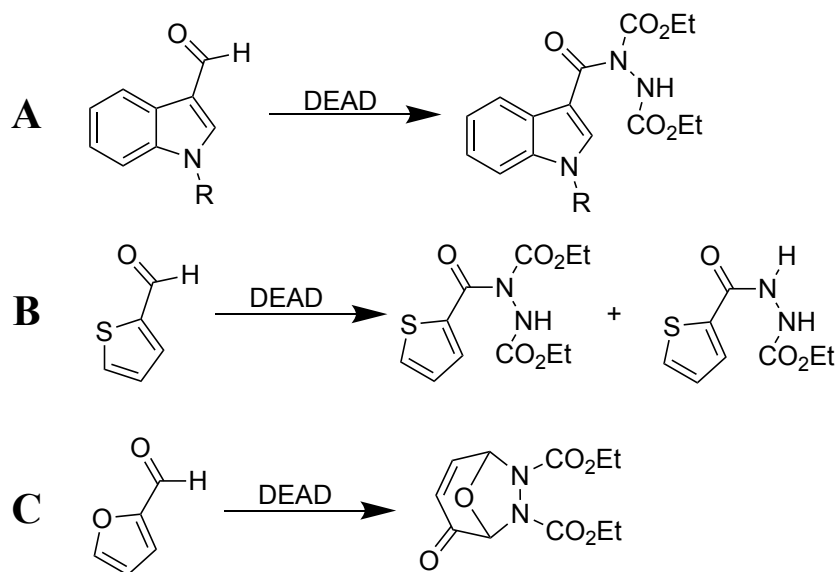


Figura 1.21 Reazione di idroacilazione tra DEAD e 3-formilindoli (A), 2-formiltiofene (B) o 2-formilfurano (C)

Successivamente vennero riportati diversi processi di idroacilazione tra azodicarbossilati e aldeidi (Figura 1.22), catalizzati sia da complessi metallici, come $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2^{40}$ e $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}^{41}$, che da sistemi acido-base⁴². Negli ultimi anni sono state descritte anche idroacilazioni “*metal-free*” assistite da microonde, in cui il ruolo di catalizzatore era svolto dalla piridina e come solvente veniva utilizzata la N,N-dimetilformammide⁴³.

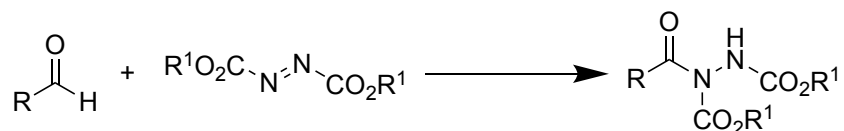


Figura 1.22 Reazione generica di idroacilazione tra dialchil azodicarbossilati e aldeidi

È possibile utilizzare i dialchil azodicarbossilati per ossidare specie amminiche; in questo senso, la reazione più comune è l'ossidazione di alchilammine a immine⁴⁴ (Figura 1.23 A), le quali possono poi essere ulteriormente modificate per ottenere altri derivati carbonilici (Figura 1.23 B).

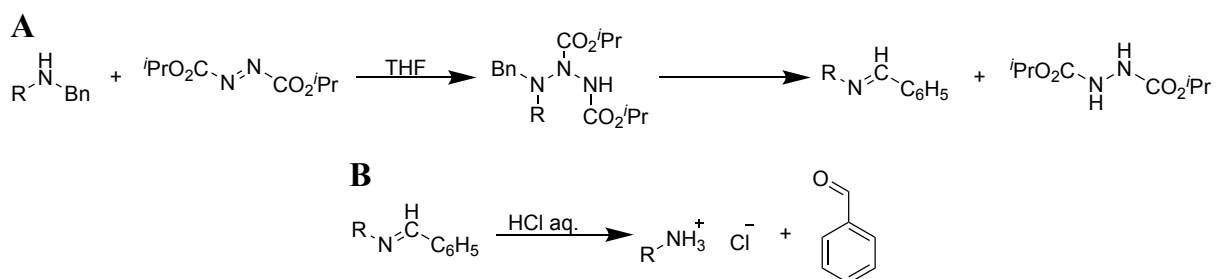


Figura 1.23 Ossidazione di alchilammine a immine mediante DIAD (A) e successiva idrolisi (B)

Tra le altre reazioni tra ammine e azodicarbossilati è possibile riportare la reazione di alchilizzazione di metilammine terziarie con alchini terminali⁴⁵ (Figura 1.24 A), la fluorometilazione di ammine terziarie mediata da DIAD⁴⁶ (Figura 1.24 B) e la sintesi di solfonil ammidine da solfonil azoturi⁴⁷ (Figura 1.24 C).

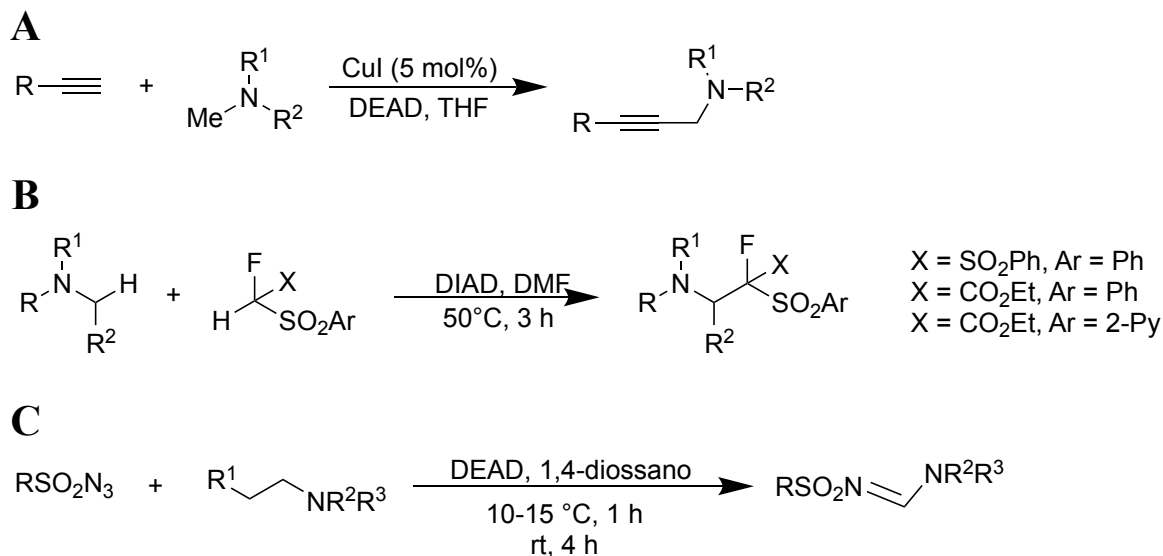


Figura 1.24 Altre reazioni tra ammine e azodicarbossilati

Gli azodicarbossilati sono stati impiegati come ossidanti anche per la sintesi di eterocicli azotati⁴⁸ e per altre reazioni di ossidazione meno comuni, come la tiocianazione di ammine aromatiche⁴⁹ o l'ossidazione di acidi alchil- o aril-solfonici a solfonilidrazidi⁵⁰.

1.1.2.4 Azodicarbossilati come elettrofili

Nella maggior parte dei casi, i dialchil azodicarbossilati vengono sfruttati come reagenti elettrofili, poiché la presenza dei due gruppi esterei rende il doppio legame N-N suscettibile all'attacco da parte di un nucleofilo. Di seguito vengono brevemente riportate alcune delle reazioni in cui questi azocomposti sono stati impiegati come specie elettrofile, in particolare vengono presentati alcuni studi in merito all'amminazione con dialchil azodicarbossilati, reazione ampiamente studiata per applicazioni in sintesi asimmetrica (Capitolo 1.2.1).

Nel 2012, Inoue et al.⁵¹ descrissero l'amminazione di legami C(sp³)-H benzilici, propargilici e alifatici con dialchil azodicarbossilati in presenza di N-idrossiftalimide (NHPI). La reazione permette di ottenere in maniera chemoselettiva l'idrazina desiderata, la quale può essere trattata con zinco in presenza di acido acetico e acetone per formare la corrispondente ammina (Figura 1.25).

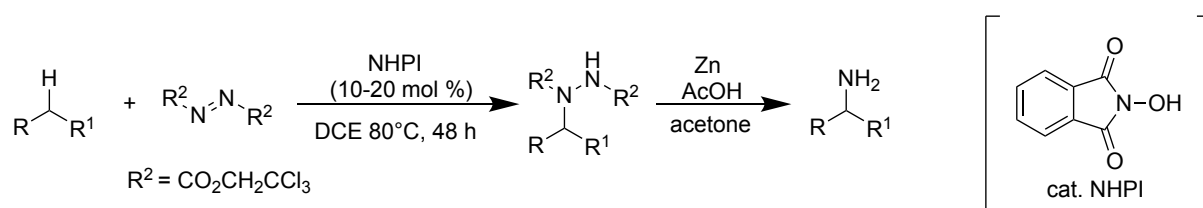


Figura 1.25 Amminazione di legami C(sp³)-H con alchil azodicarbossilati in presenza di NHPI

Nello stesso anno il gruppo di Nishibayashi⁵² mise a punto un'altra amminazione di legami C(sp³)-H, realizzata su benzoeterocicli ad opera del DTBAD e in presenza di luce visibile (Figura 1.26).

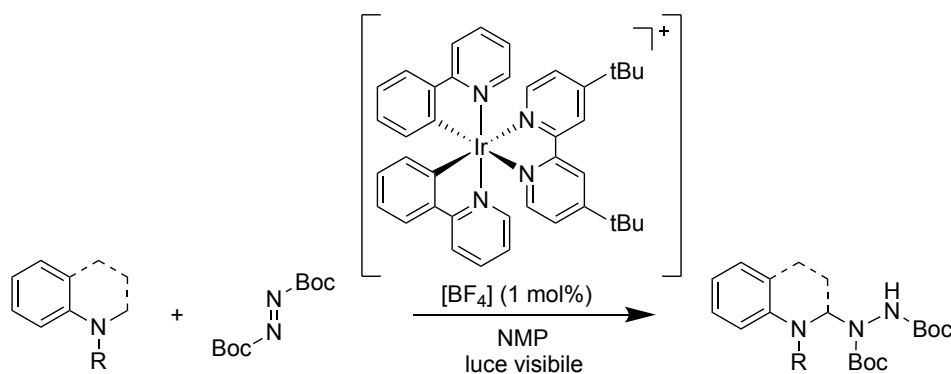


Figura 1.26 Amminazione di legami C(sp³)-H di benzoeterocicli con DTBAD

Successivamente, la reazione di amminazione con dialchil azodicarbossilati venne realizzata con altri substrati, come aza-areni⁵³, areni⁵⁴ e persino alcani particolarmente inerti come il metano e l'etano⁵⁵.

L'elettrofilicità del doppio legame N-N è stata sfruttata non soltanto per eseguire reazioni di amminazione, ma anche in altri processi sintetici. Tra il 2012 e il 2013, ad esempio, vennero documentate le sintesi di isossazoline⁵⁶ (Figura 1.27 A) e pirazoline⁵⁷ (Figura 1.27 B), prodotte a partire da ossime e idrazoni β, γ-insaturi per reazione con DEAD e DIAD, rispettivamente.

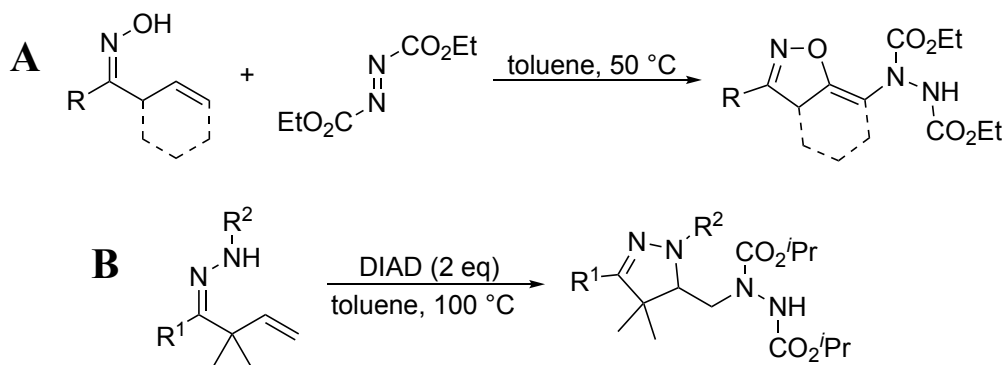


Figura 1.27 Sintesi di isossazoline (A) e pirazoline (B) a partire da dialchil azodicarbossilati

1.2 Allilboronati, crotilboronati e azodicarbossilati in sintesi asimmetrica

1.2.1 Dialchil azodicarbossilati in sintesi asimmetrica

Una delle principali applicazioni dei dialchil azodicarbossilati in sintesi asimmetrica è rappresentata dalla reazione di amminazione, la quale permette di ottenere molecole in cui l'atomo di carbonio chirale è legato a un atomo di azoto. L'amminazione stereoselettiva con azodicarbossilati è stata dettagliatamente studiata per diverse classi di substrati, come composti carbonilici, cianoacetati ed eterocicli. Di seguito vengono riportati alcuni esempi.

L' α -amminazione di composti carbonilici con dialchil azodicarbossilati porta alla formazione di un nuovo legame C-N nella posizione α del carbonile (Figura 1.28).

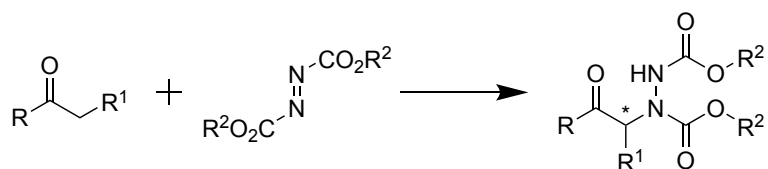


Figura 1.28 Reazione generica di α -amminazione di funzionalità carboniliche

Uno dei primi esempi di α -amminazione asimmetrica di funzionalità carboniliche è stato documentato da Evans e Nelson⁵⁸, che l'hanno realizzata su N-acil ossazolidinoni utilizzando un complesso chirale di magnesio (Figura 1.29).

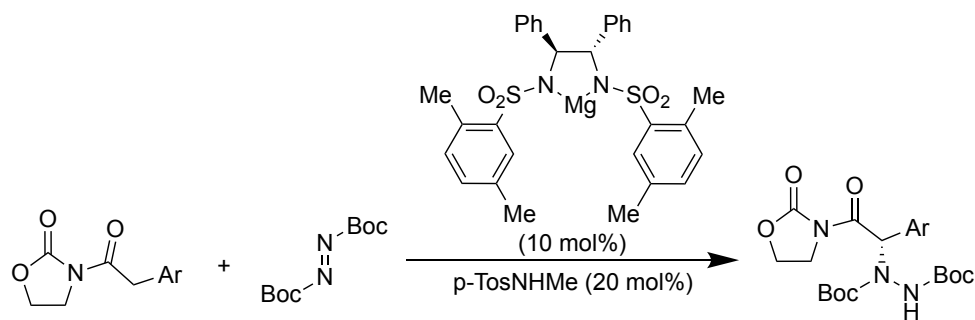


Figura 1.29 Reazione di α -amminazione di N-acil ossazolidinoni

La reazione è stata successivamente studiata da Jørgensen et al. su 2-cheto esteri⁵⁹ (Figura 1.30 A) e β -chetoesteri sostituiti in posizione α ⁶⁰ (Figura 1.30 B).

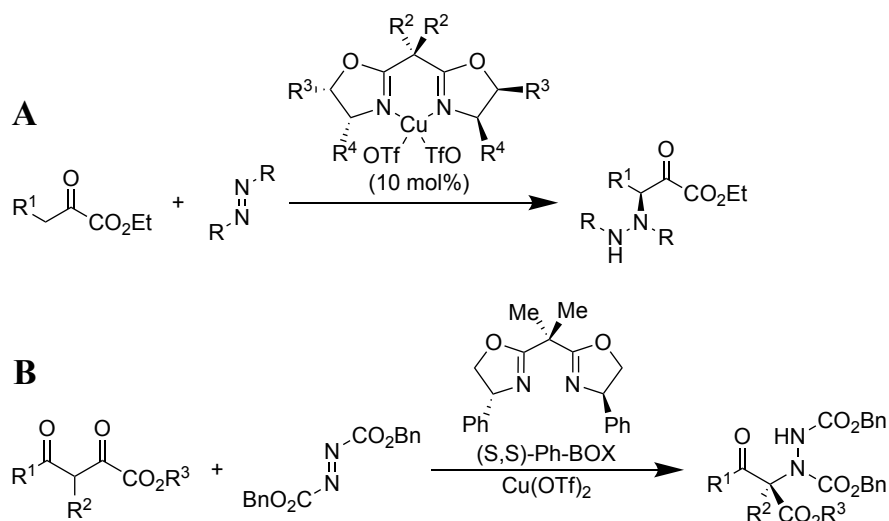


Figura 1.30 Reazione di α -amminazione enantioselettiva di 2-chetoesteri (A) e di β -chetoesteri α -sostituiti (B). In questi due casi, l'enantioselettività è stata raggiunta grazie a un legante bis-ossazolinico (BOX), sfruttato anche per l'amminazione enantioselettiva di β -cheto fosfonati⁶¹ (Figura 1.31).

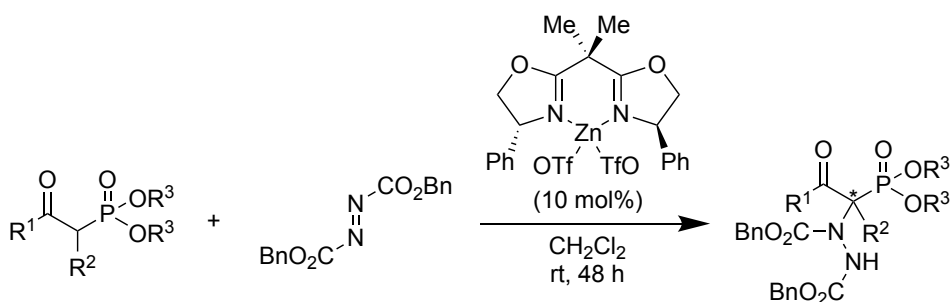


Figura 1.31 Reazione di α -amminazione enantioselettiva di β -cheto fosfonati

Nel 2002, List⁶² descrisse l' α -amminazione di aldeidi con dialchil azodicarbossilati catalizzata da L-prolina, (Figura 1.32) che permise di sintetizzare 2-idrazo alcoli con buone rese ed eccellenti enantioselettività.

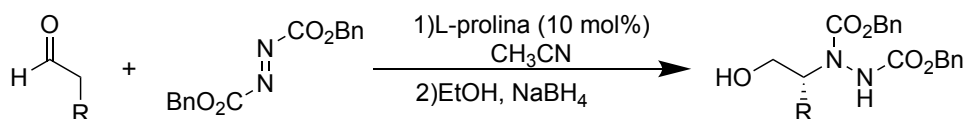


Figura 1.32 Reazione di α -amminazione enantioselettiva di aldeidi

Successivamente, al posto di aldeidi vennero utilizzati dei chetoni come reagenti di partenza e i risultati furono ugualmente soddisfacenti⁶³.

Nel 2004, Jørgensen et al.⁶⁴ riportarono l'amminazione di composti β -dicarbonilici e di α -cianoacetati; in entrambi i casi il catalizzatore impiegato è stato la β -isocupreidina (β -ICD) (Figura 1.33).

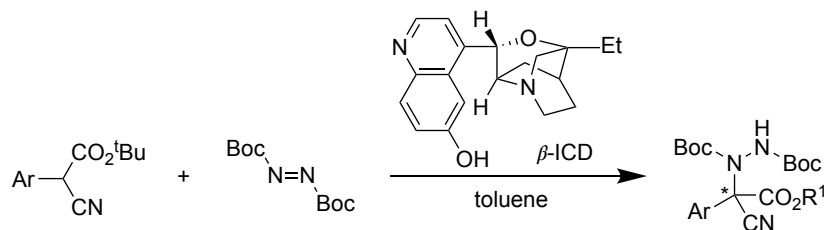


Figura 1.33 Reazione di amminazione enantioselettiva di α -cianoacetati con DTBAD

La reazione di amminazione organocatalitica è stata studiata anche per substrati eterociclici, in particolare per ossindoli. Come esempio viene mostrata in Figura 1.34 la sintesi sviluppata da Zhou et al.⁶⁵, nella quale come catalizzatore chirale è stato impiegato un derivato della chinidina.

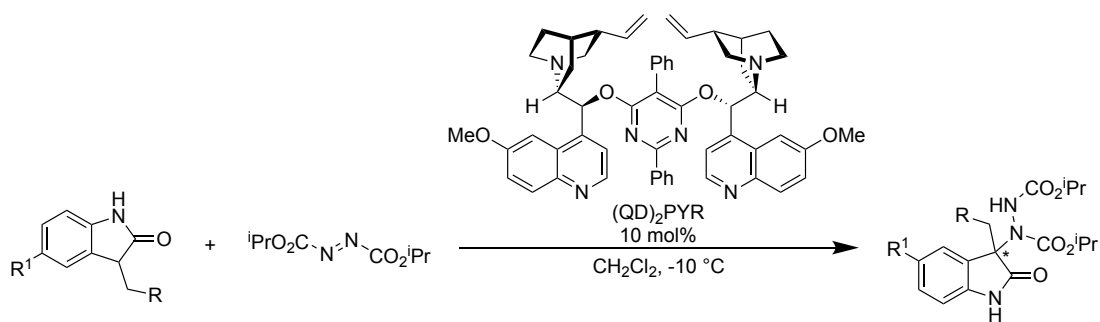


Figura 1.34 Amminazione organocatalitica di ossindoli

Nel 2011, venne riportata l'amminazione enantioselettiva di benzofuranoni⁶⁶ (Figura 1.35 A), e nello stesso anno Feng et al.⁶⁷ utilizzarono come substrati dei pirazoloni sostituiti in posizione 4 (Figura 1.35 B).

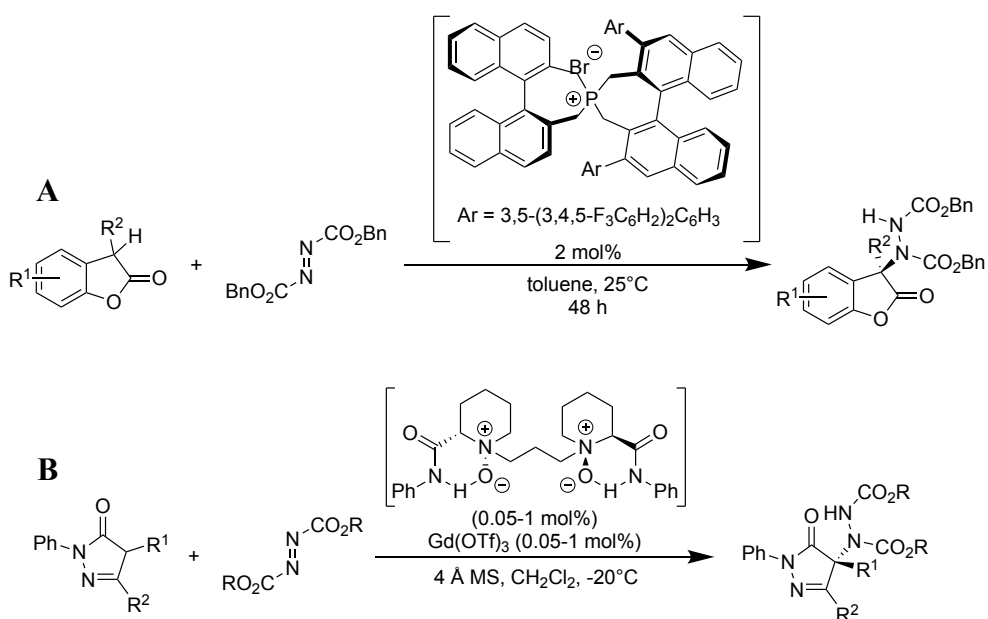


Figura 1.35 Amminazione organocatalitica enantioselettiva di benzofuranoni (A) e pirazoloni (B)

Oltre alle reazioni citate, gli azodicarbossilati sono stati impiegati anche per altre amminazioni asimmetriche, come la dearomatizzazione di 2-naftoli⁶⁸ (Figura 1.36) e la cicloisomerizzazione-amminazione di acidi 2-(alchinil)fenil boronici catalizzata da complessi chirali di oro (I)⁶⁹ (Figura 1.37).

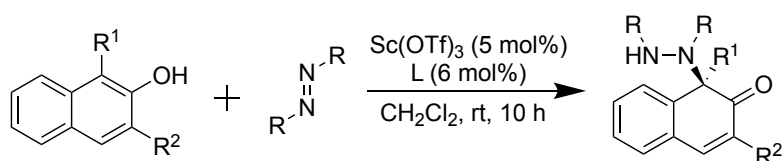


Figura 1.36 Dearomatizzazione asimmetrica di 2-naftoli

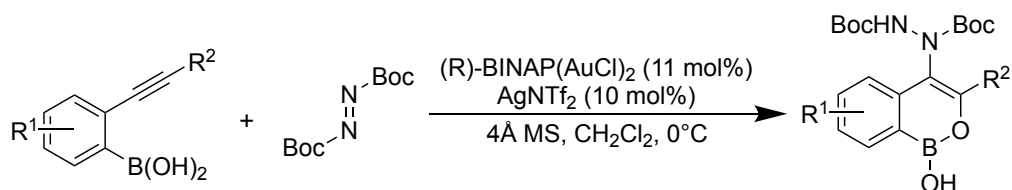


Figura 1.37 Cicloisomerizzazione-amminazione asimmetrica di acidi 2-(alchinil)fenil boronici

1.2.2 Allil- e crotilboronati in sintesi asimmetrica

Tra i vari possibili utilizzi dei composti organo-boro, quello nel campo della sintesi asimmetrica è senza dubbio uno dei più sviluppati e fruttuosi, poiché le caratteristiche degli organoborani permettono di ottenere prodotti pressoché enantiopuri attraverso processi stereoselettivi

semplici e ampiamente applicabili. È possibile individuare tre differenti tipologie di reazioni asimmetriche⁷⁰ che sfruttano tali composti:

- idroborazione asimmetrica
- riduzione asimmetrica
- allil- e crotilborazione asimmetriche

Focalizzando l'attenzione sull'ultima applicazione citata, in letteratura sono descritte strategie catalitiche diastereo- ed enantioselettive per l'alliborazione e crotilborazione di substrati aldeidici, chetonici, imminici e idrazonici,

Nel 2010, Jain e Antilla descrissero un metodo per l'allilazione catalitica ed enantioselettiva di aldeidi, adoperando come catalizzatore chirale il TRIP-PA, un acido fosforico derivante dal BINOL⁷¹ (Figura 1.38). La reazione porta a elevati eccessi enantiomerici quando i sostituenti aldeidici sono aromatici, insaturi o ingombrati, mentre le aldeidi alifatiche danno risultati peggiori.

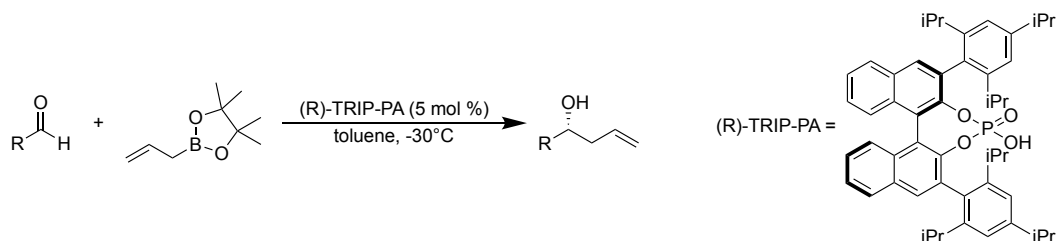
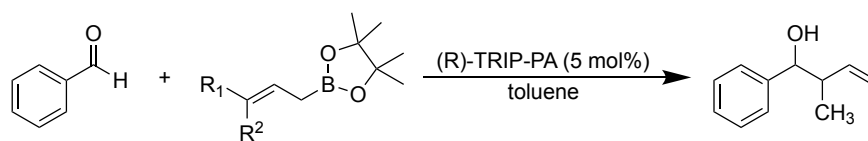


Figura 1.38 Allilborazione enantioselettiva di aldeidi con TRIP-PA

Con i crotili si ottengono sia elevati eccessi enantiomerici che ottime diastereoselettività, come si può notare dalla Figura 1.39.



	R_1	R_2	T	<i>syn/anti</i>	Y	<i>e.e.</i> (%)
<i>E</i>	CH ₃	H	rt	2:98	96%	96
<i>Z</i>	H	CH ₃	-30 °C	98:2	95%	94

Figura 1.39 Crotilborazione enantioselettiva e diastereoselettiva di aldeidi con TRIP-PA

Successivamente si è scoperto che l'aggiunta di un acido di Lewis alla miscela dei due reagenti comporta un notevole incremento della velocità di reazione, mantenendo un alto grado di diastereoselettività semplice. Pertanto, si è pensato di sfruttare questo effetto di accelerazione in catalisi asimmetrica, utilizzando un sistema catalitico costituito da un diolo chirale e un acido

di Lewis. Il metodo è risultato valido sia per allili che per crotili con diversi tipi di aldeidi⁷² (Figura 1.40).

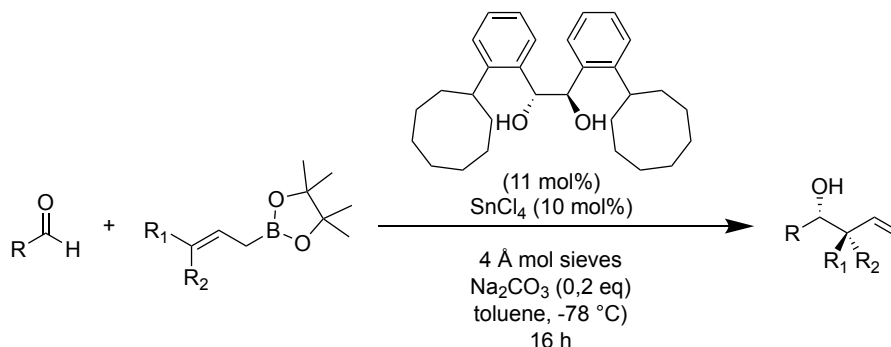


Figura 1.40 Reazione di allilborazione/crotilborazione enantioselettiva e diastereoselettiva di aldeidi con diolo chirale e acido di Lewis

Nel 2006 Schaus et al.⁷³ misero a punto delle allilborazioni e crotilborazioni asimmetriche di chetoni, impiegando in qualità di catalizzatori dei BINOL disostituiti in posizione 3,3' (Figura 1.41).

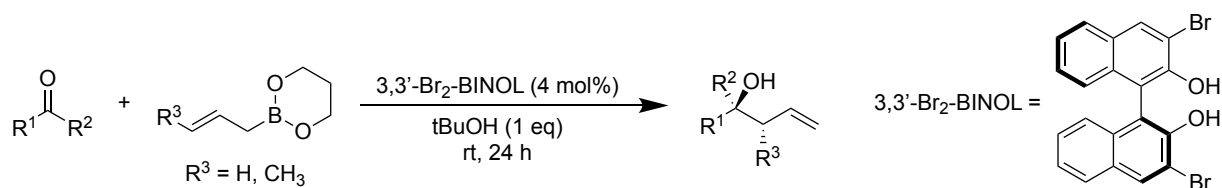


Figura 1.41 Allilborazione/crotilborazione asimmetrica di chetoni con 3,3'-Br₂-BINOL

In seguito a uno studio del meccanismo di reazione⁷⁴ per il processo in esame venne proposto un ciclo catalitico (mostrato in Figura 1.42) in cui il 3,3'-Br₂-BINOL forma la specie catalitica attraverso una prima transesterificazione, per poi essere ripristinato al termine della allilazione/crotilazione tramite un secondo ligand exchange.

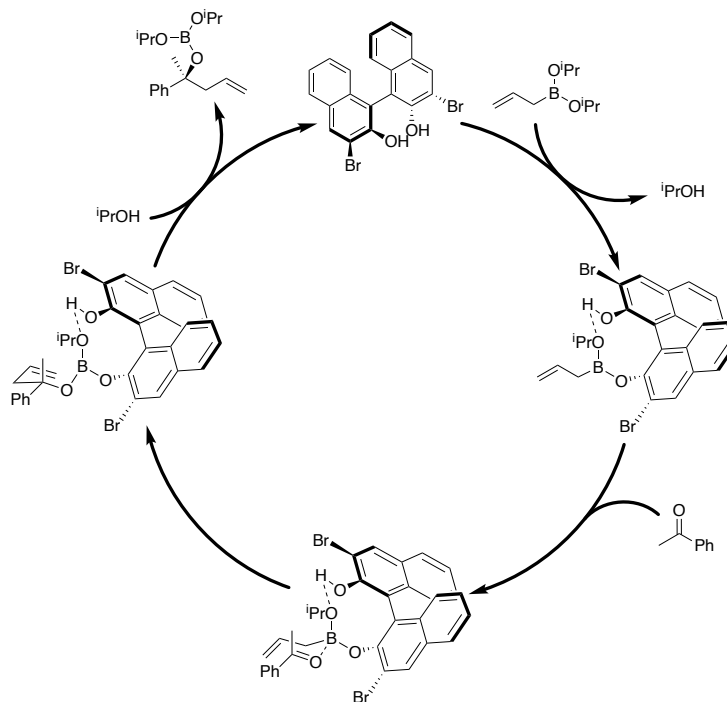


Figura 1.42 Ciclo catalitico ipotizzato da Schaus et al. per l'allilborazione di chetoni con 3,3'-Br₂-BINOL

Per aumentare sia la velocità che gli eccessi enantiomerici, risultò essenziale aggiungere nella miscela di reazione una specie nucleofila come il *terz*-butanolo o l'isopropanolo, che sono in grado di facilitare il ripristino del catalizzatore senza intaccare la prima transesterificazione. Inizialmente Schaus ipotizzò che la specie cataliticamente attiva si formi quando il 3,3'-Br₂-BINOL si sostituisce ad un legante del boronato, formando un legame a idrogeno con quello restante. Successivamente, anche attraverso l'ausilio di calcoli computazionali, venne compreso come lo stato di transizione proposto non fosse congruente con la stereochimica osservata⁷⁵. Venne dunque proposto un altro stato di transizione, in cui la specie cataliticamente attiva deriva dalla chelazione del 3,3'-Br₂-BINOL con il boronato (Figura 1.43).

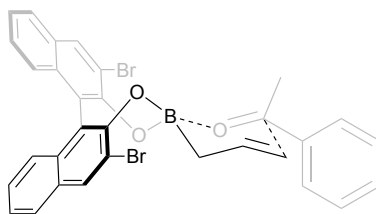


Figura 1.43 Specie cataliticamente attiva proposta

Le reazioni di allilazione e crotilazione stereoselettive di chetoni vennero studiate anche da Shibasaki⁷⁶, che si concentrò su un sistema catalitico a base di complessi chirali di rame. Nello stesso lavoro di Shibasaki viene affrontata anche l'allilazione asimmetrica di chetiminne aromatiche, mediata sempre da complessi di rame con leganti chirali (Figura 1.44).

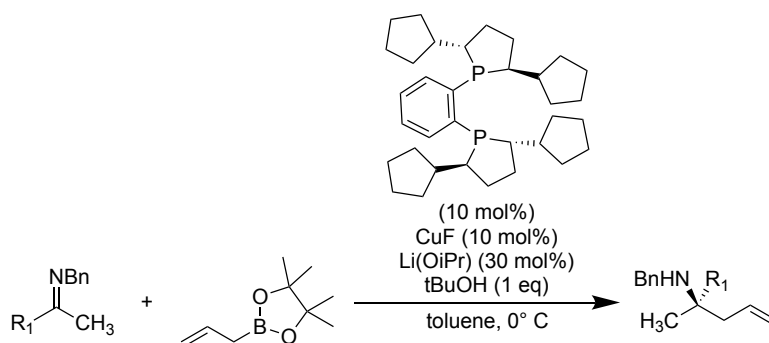


Figura 1.44 Allilborazione asimmetrica di chetimine aromatiche

La stessa tipologia di reazione asimmetrica venne descritta da Schaus⁷⁷, che sperimentò l'utilizzo di dioli chirali a scaffold binolico anche per l'allilazione di immine. Il metodo è stato applicato su aldimmine alifatiche e aromatiche, variando sia il sostituente dell'immina (Figura 1.45 A) che quello del gruppo protettore (Figura 1.45 B).

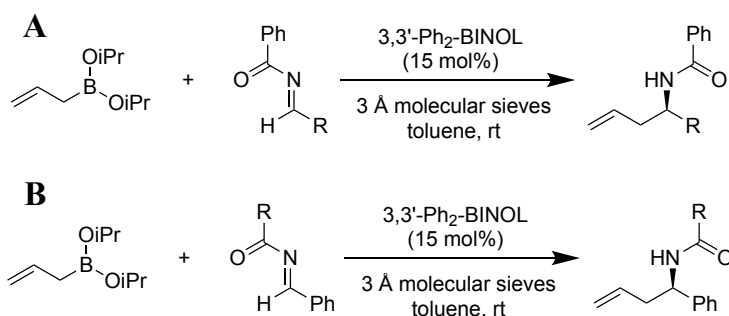


Figura 1.45 Allilborazione asimmetrica di aldimmine con dioli chirali

L'ultima allilborazione enantioselettiva presentata è quella di esteri idrazonici, sviluppata da Kobayashi et al.⁷⁸ e schematizzata in Figura 1.46.

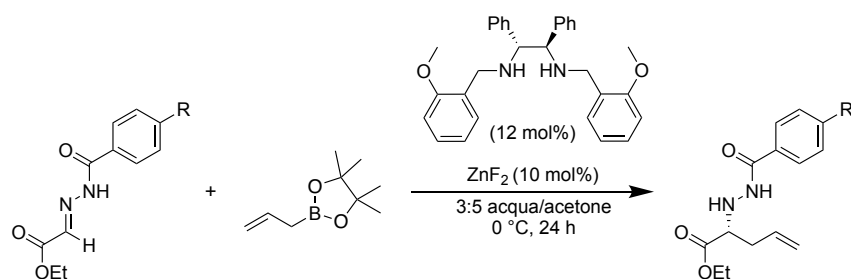


Figura 1.46 Allilborazione asimmetrica di idrazoni

Il metodo è applicabile a diversi esteri idrazonici e nelle condizioni di reazione ottimizzate risulta estremamente efficiente, permettendo di raggiungere eccessi enantiomerici intorno al 90% e rese superiori al 79% in 24 ore.

Capitolo 2

Scopo

A differenza di allil- e crotilborazioni realizzate su altri substrati organici, la crotilborazione di azodicarbossilati rappresenta un terreno ancora inesplorato in sintesi asimmetrica, per questo motivo lo scopo principale del progetto di tesi era quello di sviluppare la reazione e ottimizzarne le condizioni, affinché si raggiungesse la massima enantioselettività possibile.

Il motivo per cui si è scelto di lavorare su questo processo è strettamente legato alle sue potenziali applicazioni, poiché esso permette di avere accesso a un derivato idrazinico che può essere facilmente impiegato per sintetizzare composti chirali biologicamente attivi. Per fare in modo che il prodotto della crotilazione potesse essere ulteriormente derivatizzato con semplicità, la scelta dell'elettrofilo si è orientata verso il di-*terz*-butil azodicarbossilato, i cui gruppi *terz*-butossi possono agevolmente essere rimossi in condizioni acide utilizzando HCl o TFA.

Il composto idrazinico potrà dunque andare incontro a ulteriori funzionalizzazioni che interessano in particolare il doppio legame (Figura 2.1), fungendo da intermedio per la sintesi di altre specie chirali utilizzabili specialmente per applicazioni in campo farmaceutico.

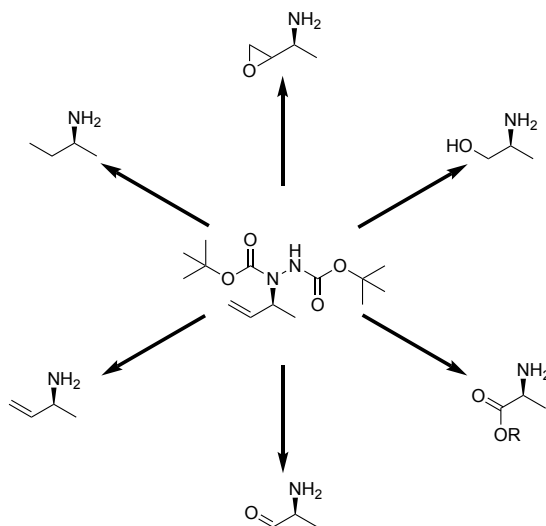


Figura 2.1 Ulteriori funzionalizzazioni dell'intermedio idrazinico derivante dalla crotilazione asimmetrica del di-*terz*-butil azodicarbossilato

L'ingombro sterico dei gruppi *terz*-butossi, inoltre, può essere sfruttato per la sintesi di atropoisomeri con asse stereogenico N-N. Il carbammato del derivato idrazinico potrebbe infatti essere alchilato con un gruppo voluminoso, in modo da ottenere un prodotto in cui la rotazione

del legame N-N e l'inversione a ombrello dell'azoto sono impedita a causa della repulsione sterica dei sostituenti legati ai due atomi di azoto (Figura 2.2).

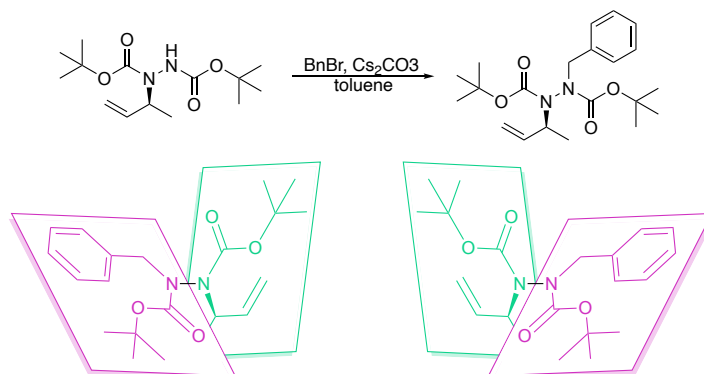


Figura 2.2 Esempio di alchilazione del prodotto di reazione e illustrazione dei due atropisomeri ottenibili

Anche in questo caso il doppio legame potrebbe essere funzionalizzato sia per guidare l'alchilazione, sia per innalzare la barriera rotazionale tra gli atropisomeri.

Risultati e discussione

La crotilborazione asimmetrica di dialchil-azodicarbossilati (Figura 3.1) non era stata ancora investigata prima dell'inizio di questo progetto di ricerca, pertanto i primi studi effettuati in laboratorio si sono focalizzati sull'identificazione di un composto chirale in grado di catalizzare la reazione in maniera enantioselettiva.

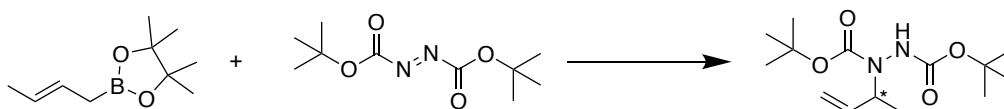


Figura 3.1 Reazione di crotilborazione del di-terz-butil-azodicarbossilato

Il progetto di tesi è ispirato al lavoro di Schaus precedentemente descritto⁷³⁻⁶⁴, in cui la crotilborazione enantioselettiva di chetoni veniva catalizzata da dioli aromatici chirali. Tali dioli risultavano in grado di reagire con il crotil boronato attraverso una doppia reazione di transesterificazione, seguendo un ciclo catalitico che si pensa possa essere applicato anche nel caso della crotilborazione di azodicarbossilati.

Il meccanismo di reazione previsto per il sistema in esame prevede quindi uno stato di transizione ciclico basato sul modello di Zimmermann-Traxler⁷⁹⁻⁵⁰, in cui il boro è coordinato all'elettrofilo in maniera tale da formare una struttura a sedia. Grazie a questo stato di transizione compatto, i crotilborani permettono di ottenere un'alta diastereoselettività semplice, la quale risulta essenziale per ottenere un prodotto enantioarricchito.

Complessivamente, il ciclo catalitico ipotizzato per la reazione generica di crotilborazione di dialchil-azodicarbossilati può essere rappresentato come in Figura 3.2.

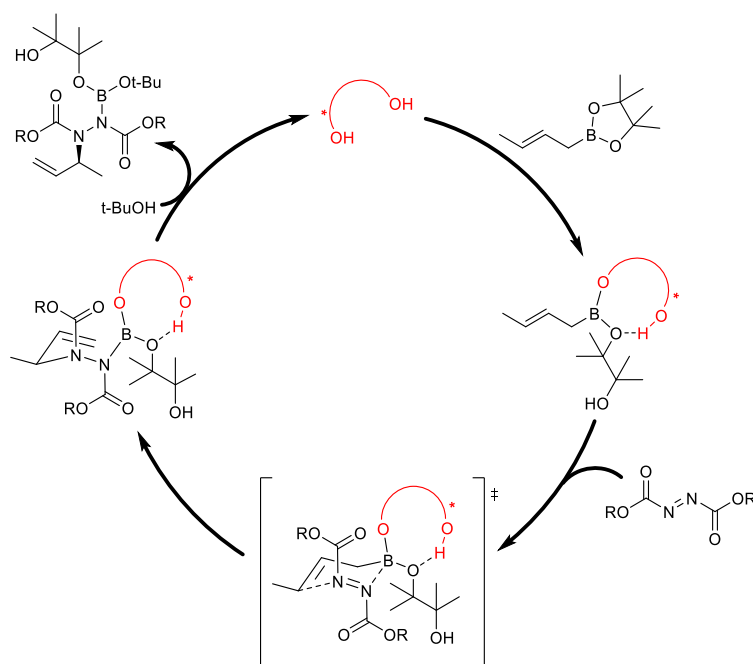


Figura 3.2 Ciclo catalitico ipotizzato per la reazione in esame

L'estere boronico va incontro a una prima transesterificazione che porta alla formazione della specie cataliticamente attiva, la quale reagisce con l'azodicarbossilato formando il derivato idrazinico desiderato; un secondo ligand-exchange permette poi di liberare il prodotto di reazione e ripristinare il catalizzatore. Nel lavoro riportato da Schaus⁷⁴, al fine di migliorare il turnover del diolo risultava fondamentale utilizzare una specie protica in grado di facilitarne il ripristino, per questo motivo anche per la crotilazione studiata si è pensato di aggiungere t-BuOH nell'ambiente di reazione.

La scelta dei reagenti di partenza, ovvero il *trans*-crotil pinacolboronato e il di-*terz*-butil azodicarbossilato, è stata dettata da una serie di considerazioni in merito al meccanismo di reazione e alla reattività dei reagenti stessi. Tra i vari esteri boronici utilizzabili, il *trans*-crotil pinacolboronato è stato selezionato in quanto specie atossica, non pericolosa, commercialmente disponibile e soprattutto poco sensibile all'umidità rispetto ad altri crotil boronati. La reattività dell'organoborano, infatti, dipende molto dall'acidità dell'atomo di boro, e la nucleofilicità del residuo pinacolico rende l'estere boronico sufficientemente inerte da poter essere maneggiato e conservato con relativa facilità. Ciononostante, la reazione deve essere condotta in atmosfera controllata, pertanto è necessario adoperare una linea Schlenk. Per quanto riguarda gli azodicarbossilati, invece, si è deciso di impiegare come reagente il di-*terz*-butil azodicarbossilato, poiché i sostituenti *terz*-butossi carbonili avrebbero garantito una facile rimozione nella fase di lavorazione successiva alla sintesi dell'idrazodicarbossilato (come

descritto nel Capitolo 2). L'ingombro sterico dei sostituenti *terz*-butili, inoltre, si è rivelato molto importante nel garantire che l'elettrofilo approcciasse il crotile in maniera controllata (Paragrafo 3.2).

3.1 Sintesi di catalizzatori

Per condurre la crotilborazione in maniera asimmetrica, è necessario impiegare un catalizzatore chirale in grado di legarsi all'atomo di boro e controllare l'approccio dell'elettrofilo verso una specifica faccia prochirale del doppio legame C-C. Il gruppo di ricerca aveva precedentemente testato diversi catalizzatori chirali (Figura 3.3), in particolare dioli aromatici, prendendo spunto dal lavoro pubblicato da Schaus.

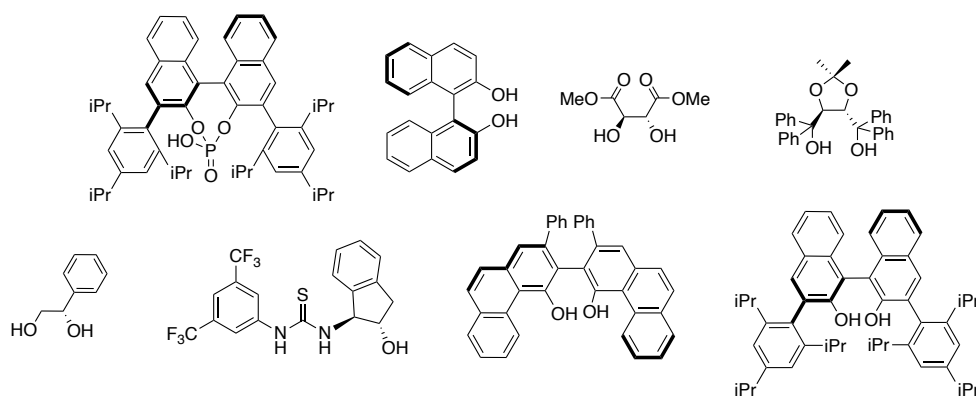


Figura 3.3 Catalizzatori precedentemente testati dal gruppo di ricerca

Tutti i dioli aromatici provati, tuttavia, hanno portato a miscele racemiche del prodotto, mentre i dioli alifatici hanno dato risultati migliori. Tale risultato è stato associato sia all'ingombro sterico del pinacolo che alla scarsa nucleofilicità degli alcoli aromatici, fattori che vanno a limitare il ligand-exchange. In particolare, 1'(*S,S*)-1,2-difeniletan-1,2-diolo si è dimostrato subito molto promettente, restituendo una conversione del 60% (valutata tramite ^1H NMR del grezzo di reazione) e un rapporto enantiomerico di 80:20 (determinato tramite analisi gascromatografica del prodotto purificato), nelle condizioni di reazione riportate in Figura 3.4.

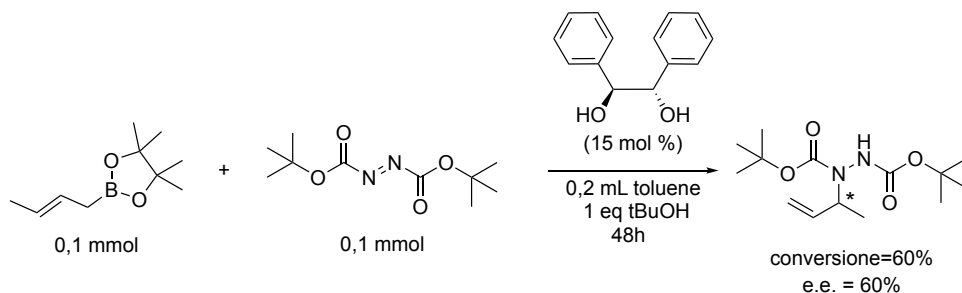


Figura 3.4 Condizioni di reazione, conversione ed eccesso enantiomerico della reazione con (*S,S*)-1,2-difeniletan-1,2-diolo

Per aumentare l'eccesso enantiomerico della reazione si è deciso di prendere l'(*S,S*)-1,2-difeniletan-1,2-diolo come catalizzatore di riferimento per sintetizzarne altri (Figura 3.5) con struttura analoga cercando di migliorare le prestazioni catalitiche attraverso effetti sterici o elettronici.

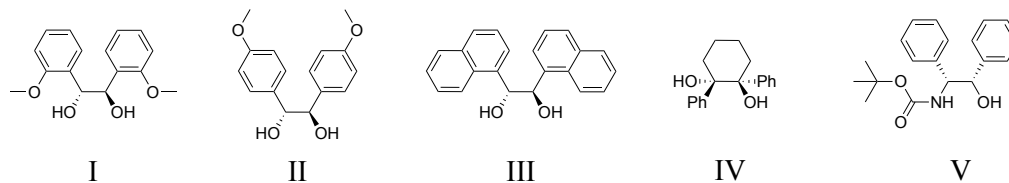


Figura 3.5 Nuovi catalizzatori sintetizzati

Incrementando la densità elettronica sull'anello aromatico, sarebbe stato forse possibile favorire lo step di transesterificazione, pertanto si è scelto di sintetizzare l'(*1R,2R*)-1,2-bis(2-metossifenil)etan-1,2-diolo (catalizzatore I), che è caratterizzato anche da un maggiore ingombro sterico grazie alla presenza di un sostituito metossile su ciascun anello aromatico. Tale diolo chirale è stato ottenuto attraverso la sintesi multistadio riportata in Figura 3.6.

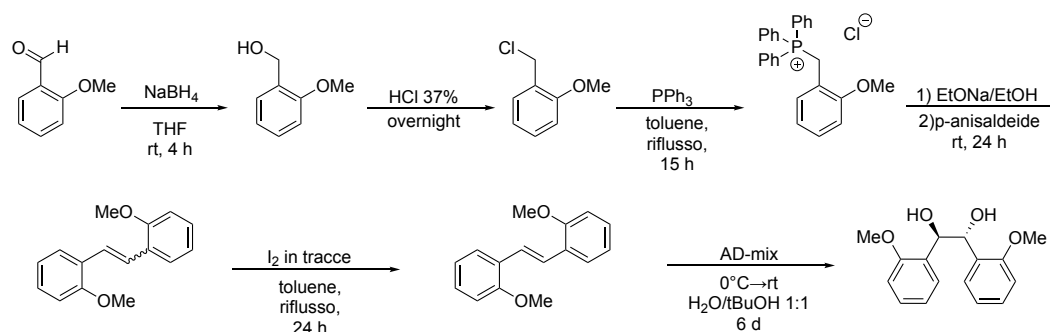


Figura 3.6 Sintesi del catalizzatore I

Purtroppo, nelle stesse condizioni mostrate in Figura 3.4, sono stati ottenuti un eccesso del 20% e una conversione del 40%, verosimilmente a causa dei legami a idrogeno, che possono crearsi tra i sostituenti metossili e gli ossidrili del diolo e che sfavoriscono il ligand-exchange.

Per evitare la formazione di tali interazioni, è stato preparato il (*1R,2R*)-1,2-bis(4-metossifenil)etan-1,2-diolo (catalizzatore II, sintesi mostrata in Figura 3.7 sotto), in cui i gruppi OMe sono più distanti dalle funzionalità ossidriliche. Questa piccola differenza ha consentito di raggiungere conversione ed eccesso migliori (rispettivamente del 53% e del 54%¹), ma comunque più bassi del catalizzatore di riferimento. Alla luce di questi dati, si è dedotto che la

¹ Rispetto alla reazione con il catalizzatore di riferimento, mostrata in Figura 3.4, l'unica differenza è che al posto del toluene è stato usato il trifluorotoluene.

maggiore nucleofilicità del diolo, pur facilitando lo step di ligand-exchange, probabilmente rallenta il ripristino del catalizzatore.

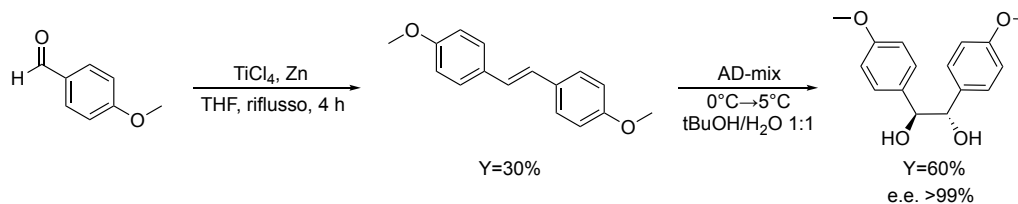


Figura 3.7 Sintesi del catalizzatore II

Al fine di valutare l'effetto dell'ingombro sterico del sistema aromatico, è stato successivamente sintetizzato l'1,2-dinaftil-1,2-etandiolo (catalizzatore III in Figura 3.5) seguendo la stessa procedura del catalizzatore I. I sostituenti naftilici, che avrebbero dovuto aumentare la differenza di energia tra gli stati di transizione diastereomerici, hanno sortito l'effetto opposto, abbassando l'eccesso al 55% (pur mantenendo la conversione al 60% in 48 ore¹). La struttura chimica del catalizzatore IV ((1*S*,2*S*)-1,2-difenilcicloesano-1,2-diolo, sintesi in Figura 3.8), separato in HPLC su scala preparativa, è stata appositamente scelta per cercare di avere delle delucidazioni in merito alla specie cataliticamente attiva.

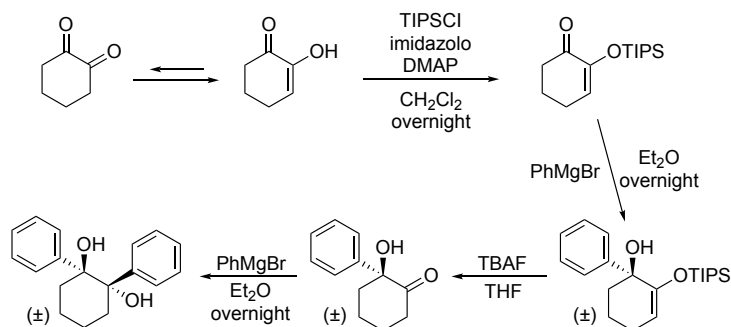


Figura 3.8 Sintesi del catalizzatore IV

La conformazione di questo diolo, in cui i gruppi fenilici e ossidrilici tendono a disporsi rispettivamente in posizione equatoriale e assiale per minimizzare le repulsioni steriche, dovrebbe impedire (o quanto meno minimizzare) la chelazione del boro da parte del catalizzatore. Dall'analisi cromatografica del prodotto di reazione è emerso un rapporto enantiomerico 50:50, il che potrebbe significare che il diolo non è in grado di catalizzare la reazione in maniera asimmetrica, probabilmente a causa del fatto che la conformazione del catalizzatore IV va a limitare la formazione della specie cataliticamente attiva. Tale ipotesi è avvalorata dalla conversione relativamente bassa, pari al 40%, in linea con la conversione che si osserva nella reazione condotta in assenza di catalizzatore.

Il carbammato **V**, ottenuto in un unico step a partire dall' (*S,S*)-(-)-2-Amino-1,2-diphenylethanol (Figura 3.9), è stato testato per valutare l'effetto di una possibile interazione via legame a idrogeno tra il protone sull'azoto amidico e l'elettrofilo. Purtroppo, anche questo composto ha portato a una miscela racemica e una bassa conversione, del 26% in 24 ore.

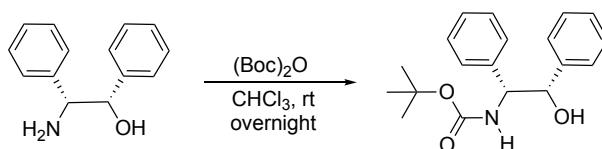


Figura 3.9 Sintesi del catalizzatore **V**

Oltre alle specie I-V citate, è stata tentata la sintesi di altri dioli che avrebbero dovuto fungere da catalizzatori (Figura 3.10), tuttavia la preparazione di tali molecole non è andata in porto.

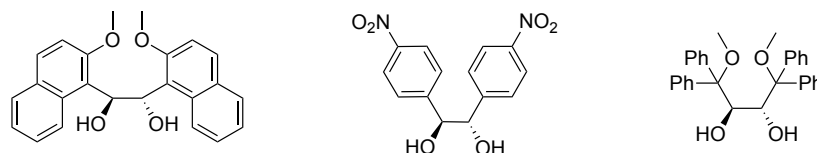


Figura 3.10 Catalizzatori la cui preparazione non è stata portata a termine

3.2 Scelta dei reagenti

Sebbene la stabilità del *trans*-crotil pinacolboronato lo renda facile da maneggiare e stabile all'umidità, la scarsa reattività di questo estere boronico costituisce anche un grosso limite nei confronti della reazione. Per tale ragione sono stati precedentemente sintetizzati dal gruppo di ricerca altri *trans*-crotil boronati utilizzando la procedura mostrata in Figura 3.11.

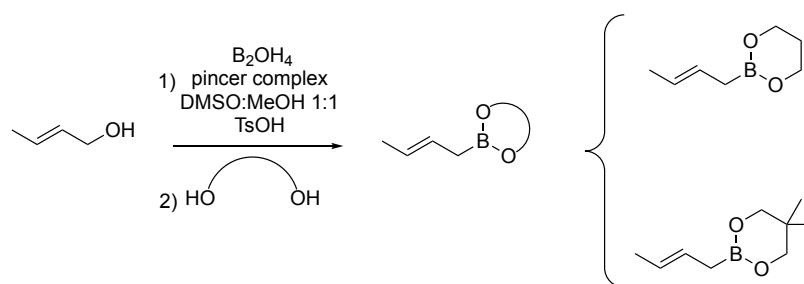
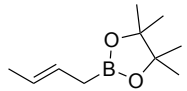
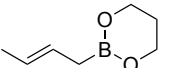
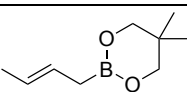


Figura 3.11 Procedura di sintesi di *trans*-crotil boronati

In particolare, si è scelto di utilizzare come leganti del boro l'1,3-propandiolo e il neopentil glicole: entrambi sono dioli primari, meno nucleofili e meno ingombrati del pinacolo, per cui i corrispondenti esteri boronici sono molto più reattivi del *trans*-crotil pinacolboronato. Questa

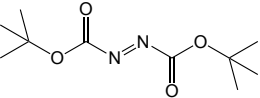
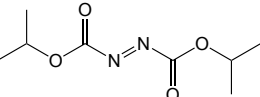
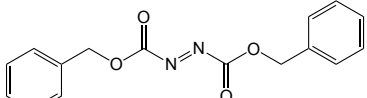
maggior reattività si riflette in una conversione più elevata, pari all'84% per il boronato del propandiolo e al 71% per quello del neopentil glicole (nelle stesse condizioni della reazione di riferimento, Figura 3.4). A dispetto di quanto sperato, l'eccesso enantiomerico è invece diminuito per entrambi gli organoborani (Tabella 3.1), probabilmente perché la maggior reattività rende più veloce anche la reazione non catalizzata.

Tabella 3.1 Risultati ottenuti con altri esteri boronici

	Conversione (%)	e.e. (%)
	60	60
	84	56.4
	71	50

Al fine valutare l'effetto dell'ingombro sterico dei sostituenti alchilici dell'azodicarbossilato sull'asimmetria della reazione, sono stati effettuati dei test con il DIAD e il dibenzil azodicarbossilato (DBAD) (Tabella 3.2). Tali prove hanno rivelato come i *terz*-butili siano estremamente importanti nell'assicurare un certo livello di enantioselezione, poiché la conformazione dello stato di transizione dipende strettamente dalla minimizzazione delle repulsioni steriche. Alla luce dei risultati ottenuti, si è deciso di continuare a utilizzare i reagenti di partenza per le crotilborazioni successive.

Tabella 3.2 Risultati ottenuti con altri dialchil-azodicarbossilati

	Conversione (%)	e.e. (%)
	60	60
	62	46
	70	15

3.3 Ottimizzazione delle condizioni di reazione

Fin dall'inizio del progetto di tesi, è parso evidente che l'esito della crotilborazione studiata dipende fortemente dalle condizioni di reazione. Al fine di aumentare la velocità di reazione, sono state fatte delle prove prima con un eccesso di crotilboronato e poi con un eccesso di azodicarbossilato (Tabella 3.3). Cambiando le quantità relative di reagenti si assiste a un aumento della conversione, unito però a un calo dell'eccesso enantiomerico, che scende in entrambi i casi al 50%.

Tabella 3.3 Effetto della variazione delle quantità relative di reagenti

mmol crotile	mmol azodicarbossilato	Conversione (%)	e.e. (%)
0,10	0,10	60	60
0,15	0,10	72	50
0,10	0,15	68	50

Uno dei parametri più importanti che influiscono su conversione ed eccesso è la temperatura, per questo motivo sono state realizzate delle prove a 50°C e a 0°C, i cui risultati sono riportati nella Tabella 3.4. Come prevedibile, un aumento della temperatura comporta un incremento della velocità di reazione, ma al contempo abbassa l'eccesso enantiomerico; viceversa, condurre la reazione a bassa temperatura permette di raggiungere un eccesso maggiore, ma riduce notevolmente la conversione.

Tabella 3.4 Effetto della variazione della temperatura

Temperatura (°C)	Conversione (%)	e.e. (%)
25	60	60
0	37	66
50	82	27

Oltre alla temperatura e alle quantità relative dei due reagenti, per migliorare l'efficienza del processo e l'enantioselettività è possibile agire su molteplici fattori, cambiando composti ausiliari e miscela solvente. L'effetto di ognuno di questi parametri è stato ampiamente studiato allo scopo di ottimizzare la sintesi asimmetrica.

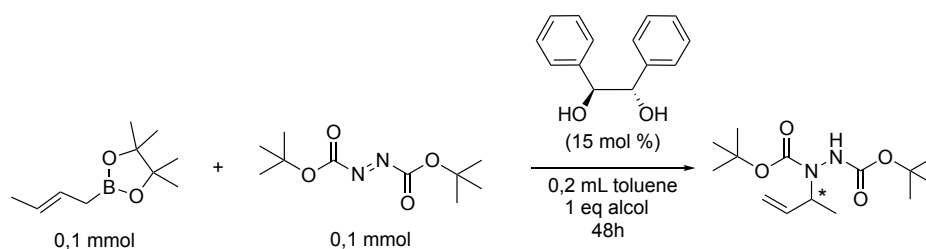
3.3.1 Screening alcoli ausiliari

Come si può notare osservando il ciclo catalitico illustrato in Figura 3.2, il ruolo dell'alcol *terz*-butilico si ipotizza sia quello di favorire il ripristino del catalizzatore, facilitandone il distacco

dal prodotto attraverso una reazione di transesterificazione. Per capire come favorire questo step finale del ciclo catalitico, sono state effettuate delle crotilborazioni nelle stesse condizioni di riferimento (Figura 3.4) con altri ausiliari alcolici. Innanzitutto, è stato valutato l'effetto dell'ingombro sterico e della quantità relativa di additivo impiegato (Tabella 3.5).

Dalla Tabella 3.5 emerge come il metanolo e l'etanolo (entry 1 e 2), alcoli primari meno ingombrati e nucleofili di quelli secondari e terziari, diano un eccesso enantiomerico minore di quello osservato con il *terz*-butanolo (entry 8), mentre l'isopropanolo (entry 3) restituisce un eccesso molto simile a quello della reazione di riferimento; la conversione rimane più o meno costante. Alcoli più ingombrati come l'adamantolo e il (tetraidropiranyl)metanolo (entry 4 e 5) non consentono di raggiungere né una conversione né un eccesso enantiomerico soddisfacenti. Analizzando l'effetto della quantità di alcol utilizzato, l'eccesso risulta del 40% in assenza di t-BuOH (entry 6), aumenta fino al 60% quando si utilizza un equivalente di alcol (entry 8) e poi tende a calare con l'aumentare della quantità di t-BuOH (entry 9 e 10); anche in questo caso la conversione rimane indicativamente invariata.

Tabella 3.5 Screening alcoli ausiliari (prima parte)



Entry	Ausiliario	Equivalenti	Conversione (%)	e.e. (%)
1	MeOH	1	58	40
2	EtOH	1	55	40
3	iPrOH	1	55	62
4	adamantanolo	1	44	46.6
5	(tetraidropiranyl)metanolo	1	53	21.4
6	/	/	60	38
7	t-BuOH	0.5	55	46.6
8	t-BuOH	1	60	60

9	t-BuOH	1.5	55	54.4
10	t-BuOH	2	30	50.6

Successivamente, si è pensato di fare altri test utilizzando come alcol ausiliario un diolo o un alcol chirale (Tabella 3.6). In particolare, l'(*S*)-2-butanolo enantiopuro è stato provato nella speranza che potesse avere un impatto positivo sull'enantioselettività, mentre i dioli sono stati pensati per facilitare il ripristino del catalizzatore. Il 2-butanolo ha dato praticamente gli stessi risultati del t-BuOH e i due dioli hanno restituito valori persino peggiori, probabilmente a causa dei legami a idrogeno che si formano tra ossidrili vicinali riducendone di fatto la nucleofilità.

Tabella 3.6 Screening alcoli ausiliari (seconda parte)

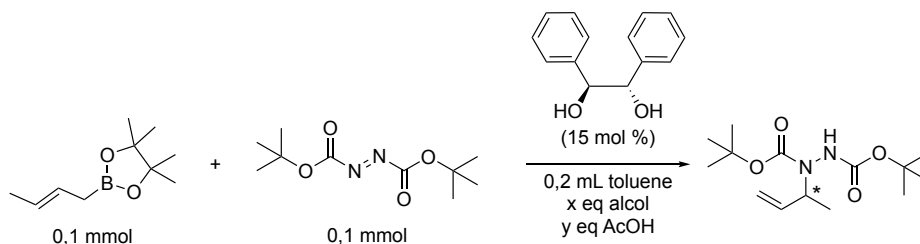
<i>Entry</i>	<i>Ausiliario</i>	<i>Equivalenti</i>	<i>Conversione (%)</i>	<i>e.e. (%)</i>
11	(<i>S</i>)-2-butanolo	1	57	62
12 ^a	glicole etilenico	1	34	49
13 ^a	2,3-butandiolo	1	36	44

^aCrottilborazione interrotta dopo 24 ore.

3.3.2 Screening acidi

Dopo aver condotto uno screening di alcoli ausiliari, il lavoro del gruppo di ricerca si è concentrato sulla ricerca di altri additivi in grado di migliorare le prestazioni del processo catalitico. Inizialmente sono stati provati acidi di Lewis come Sc(OTf)₃ e La(OTf)₃, che avrebbero potuto potenzialmente accelerare la crottilborazione, coordinandosi al legante del boro e incrementandone la sua acidità. Tali acidi hanno avuto però l'effetto contrario di quello sperato, rallentando la reazione, pertanto sono state provate prima due basi di Brønsted (t-BuOK e AcOK) e poi l'acido acetico. Mentre le basi utilizzate non portano risultati soddisfacenti, si è scoperto che l'acido acetico è in grado di aumentare sia l'eccesso enantiomerico che la conversione, come mostrato in Tabella 3.7.

Tabella 3.7 Risultati dello screening di ausiliari precedentemente realizzato dal gruppo di ricerca



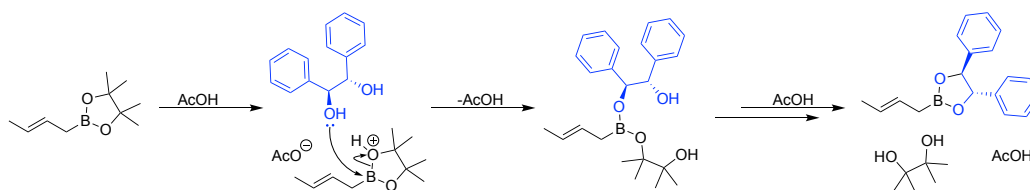
Entry	Alcol	x (eq)	y (eq)	Tempo (h)	Conversione (%)	e.e. (%)
1	t-BuOH	1	1	24	50	66
2	i-PrOH	1	2	24	55	68
3 ^a	t-BuOH	1	>15	22	60	69
4	/	/	1	24	50	63
5 ^b	t-BuOH	1	1	22	32	0

^aReazione condotta in 100 μ L di toluene e 100 μ L di AcOH.

^bReazione condotta in assenza di catalizzatore.

Nelle condizioni impiegate (Figura 3.12), l'acido acetico riesce a fornire un eccesso del 63% anche in assenza di *terz*-butanolo (entry 4), ma si ottiene un valore migliore utilizzando un equivalente di alcol ausiliario (entry 1), il quale può ripristinare il catalizzatore in maniera più efficiente rispetto all'acetato. È stato inoltre notato un incremento della velocità di reazione anche per la reazione di fondo, che avviene senza l'ausilio del catalizzatore chirale (entry 5). È probabile che l'acido incrementi la velocità della reazione di fondo, ma soprattutto agevoli gli step di transesterificazione del ciclo catalitico.

INGRESSO CATALIZZATORE



RIPRISTINO CATALIZZATORE

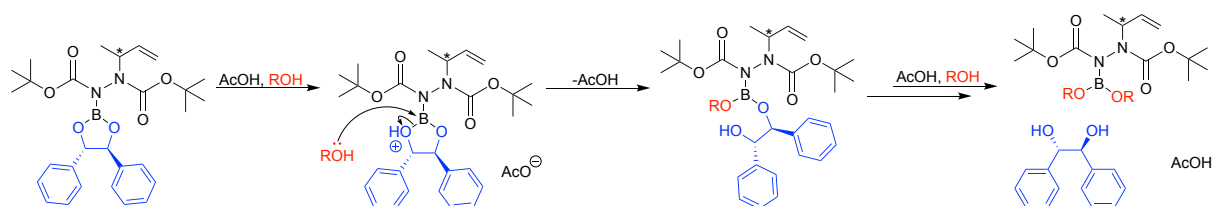
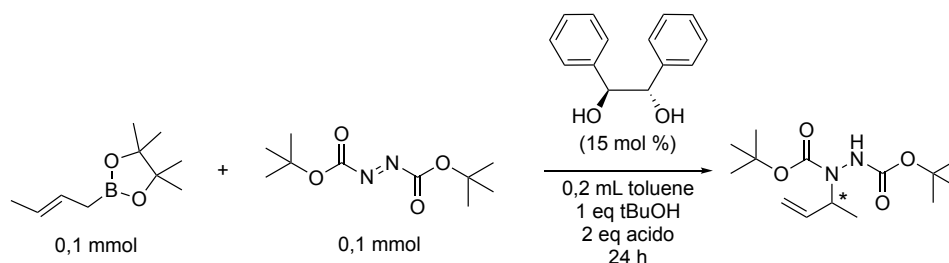


Figura 3.12 Ipotetico meccanismo d'azione dell'acido acetico nel favorire gli step di transesterificazione

A partire dai dati ottenuti per l'acido acetico, è stato effettuato uno screening approfondito di acidi di Brønsted (Tabella 3.8), valutando di volta in volta l'effetto dell'acidità, dell'ingombro sterico e della nucleofilicità della base coniugata.

Tabella 3.8 Screening acidi di Brønsted



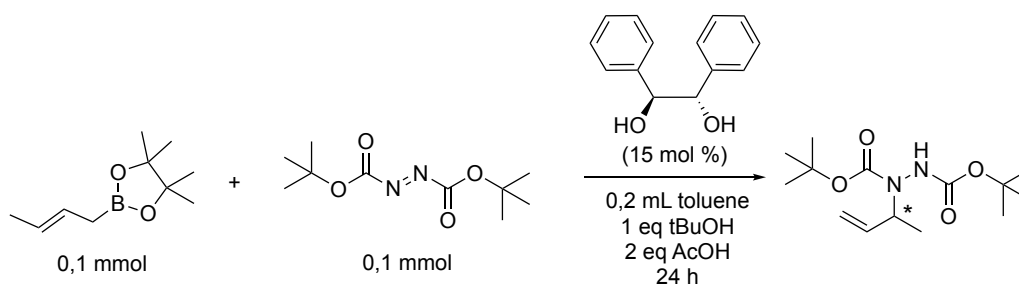
Entry	Acido	Conversione (%)	e.e. (%)
1	AcOH	55	68
2	Acido benzoico	42	59.6
3	Acido salicilico	57	49.4
4	Acido 2-idrossi-1-naftoico	48	47.1
5	Acido 1-idrossi-2-naftoico	57	52.3
6	Acido 2-idrossi-4-nitrobenzoico	45	51.4
7	Acido 1,3,5-benzentricarbossilico	35	54.7
8	Acido 2-isopropilbenzoico	59	54.9
9	Acido 2,6-difluorobenzoico	55	63
10	Acido 2,3,5-trifluorobenzoico	56	61.7
11	Acido pentafluorobenzoico	55	45
12	Acido propionico	48	66
13	Acido butirrico	51	67.7
14	Acido valerico	53	55.3
15	Acido isovalerico	54	62.9
16	Acido ossalico	/	56
17	Difenilfosfato	/	62.1
18	N-Boc-L-terz-leucina	58	65.2
19	N-Boc-L-fenilglicina	54	63.6
20	Acido glicolico	51	61.5
21	Acido tioacetico	67	65.9

Dei diversi tipi di acidi sperimentati (e.g. carbossilici aromatici, carbossilici alifatici, bicarbossilici, tiocarbossilici, fosfonici etc.), ma nessuno di essi ha apportato migliorie al processo catalitico.

3.3.3 Ottimizzazione della composizione della miscela

Dopo aver variato sistematicamente alcoli ausiliari e acidi additivi, si è cercato di ottimizzare la composizione della miscela tenendo conto delle informazioni ricavate dalle esperienze precedenti. Sono state quindi scelte delle condizioni di riferimento (riportate in testa alla Tabella 3.9) e sono stati cambiati volta per volta alcuni parametri.

Tabella 3.9 Ottimizzazione della composizione della miscela



Ordine di aggiunta: catalizzatore, azodicarbossilato, co-solvente, pinacolboronato, tBuOH, AcOH

Entry	Condizioni differenti dalla reazione standard	Conversione (%)	e.e. (%)
1	20% cat; 100 μ L AcOH-100 μ L toluene	47	70
2	1 eq 1.3-propandiolo	42	51.8
3	100 μ L AcOH-100 μ L toluene; 0.5 eq tBuOH - 0.5 eq MeOH	30	73.6
4	100 μ L AcOH-100 μ L toluene; 2 eq tBuOH	35	68.3
5	100 μ L AcOH-100 μ L toluene; 1 eq MeOH	75	68.8
6	200 μ L AcOH-200 μ L toluene	64	73.9
7	200 μ L AcOH-200 μ L toluene; 1 eq MeOH	56	68
8	200 μ L AcOH	44	73.9
9	300 μ L AcOH	38	72.7

10	100 μ L AcOH	38	67.7
11	200 μ L AcOH-300 μ L toluene	42	68.4
12	300 μ L AcOH-200 μ L toluene	38	72.1
13	300 μ L AcOH-300 μ L toluene	30	69.9
14	200 μ L AcOH-200 μ L toluene; 1 eq H ₂ O	39	74.7
15	200 μ L AcOH-200 μ L toluene; 2 eq H ₂ O	31	68.7
16	cat, 200 μ L AcOH, 0 eq tBuOH, crotila \rightarrow azodicarbossilato	39	70.7
17	cat, 200 μ L AcOH, 1 eq tBuOH, crotila \rightarrow azodicarbossilato	35	71.4
18	cat, 200 μ L AcOH, 1 eq H ₂ O, crotila \rightarrow azodicarbossilato	24	69.4

Per prima cosa è stata provata una reazione con una maggiore quantità di catalizzatore (entry 1), che ha generato solo un piccolo incremento dell'eccesso enantiomerico. Successivamente si è pensato di provare a lavorare sulla miscela solvente e sugli alcoli ausiliari.

Si è stabilito di testare un altro diolo per avere una conferma dei risultati ottenuti con il glicole etilenico e il 2,3-butandiolo, pertanto è stata realizzata una crotilborazione (entry 2) con l'1,3-propandiolo. Per le prove seguenti il quantitativo di acido acetico impiegato è stato portato prima a 100 μ L, poi a 200 μ L, utilizzando uno stesso volume di toluene (entry 3÷7). L'acido acetico è stato quindi usato come unico solvente (entry 8÷10), ma ha portato a una conversione minore rispetto alla entry 6, in cui sono stati usati 200 μ L di acido e 200 μ L di toluene.

Grazie ai promettenti risultati ottenuti in termini di conversione (64%) ed eccesso enantiomerico (73,9%), queste condizioni sono state prese come nuovo riferimento. Nelle crotilborazioni successive, è stata ridotta la concentrazione delle specie reagenti, aumentando prima la quantità di ciascun co-solvente singolarmente (entry 11 e 12) e poi di entrambi i co-solventi (entry 13). A questo punto il *terz*-butanolo è stato sostituito dall'acqua (entry 14 e 15), che ha avuto un impatto positivo sull'eccesso (74,7% con 1 equivalente di acqua), ma negativo sulla conversione (meno del 40% sia con uno che con due equivalenti). Le ultime tre prove (entry 16÷18) sono state progettate per valutare l'effetto di una variazione nell'ordine e nelle tempistiche di aggiunta dei reagenti. Solitamente i vari componenti venivano rapidamente inseriti nel tubo Schlenk seguendo il seguente ordine:

1. catalizzatore
2. dialchil azodicarbossilato
3. toluene
4. crotilboronato
5. *terz*-butanolo
6. acido acetico

Ragionando sul meccanismo catalitico, si è pensato di aggiungere l'azodicarbossilato mezz'ora dopo il crotilo, affinché la specie catalitica con il catalizzatore legato al boro avesse il tempo per formarsi. Sfortunatamente, l'idea non si è rivelata proficua e i migliori valori di conversione ed eccesso enantiomerico sono rimasti quelli dell'entry 6.

Visto l'effetto dell'acido acetico, si è pensato di utilizzare come catalizzatore una specie chirale che presentasse sia una funzionalità acida che una ossidrilica. A questo scopo, è stata effettuata una crotilazione con acido mandelico, che sarebbe teoricamente stato in grado di scambiare con un ossidrilile pinacolico, catalizzare la reazione in maniera asimmetrica e accelerare i vari step di transesterificazione grazie alla partecipazione del gruppo acido.

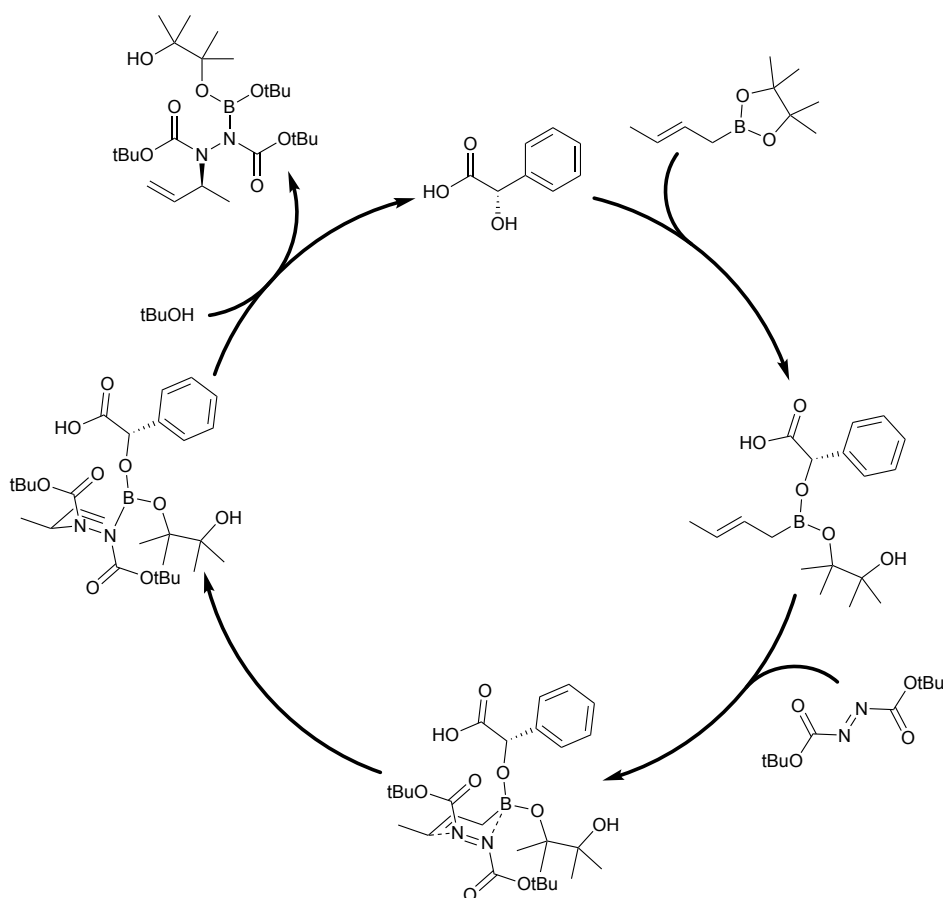


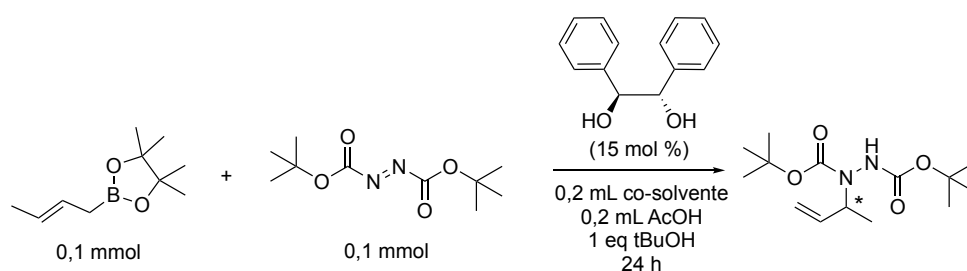
Figura 3.13 Ciclo catalitico in presenza di acido mandelico come catalizzatore chirale

Utilizzando quantità catalitiche di acido mandelico (15 mol%), 1 equivalente di azodicarbossilato, 1 equivalente di crotilo e 200 μ L di cloroformio, la crotilborazione ha portato a una conversione del 40% e un eccesso del 60,6%, valori piuttosto incoraggianti se si considera che la reazione è stata condotta in assenza dell'1,2-difeniletan-1,2-diolo precedentemente impiegato. I risultati conseguiti con l'acido mandelico aprono la strada a un ulteriore screening di catalizzatori (recanti questa volta sia una funzionalità ossidrilica che una carbossilica), i quali potrebbero potenzialmente rendere più compatto lo stato di transizione e quindi catalizzare la reazione in maniera ancora più enantioselettiva.

3.3.4 Screening solventi

Una volta ottimizzate le quantità relative di reagenti e composti ausiliari, l'attenzione è stata spostata sull'ultimo step rimasto per migliorare il processo catalitico: lo screening dei solventi. (Tabella 3.10).

Tabella 3.10 Screening solventi



<i>Solvente</i>	<i>Conversione (%)</i>	<i>e.e. (%)</i>
CHCl ₃	68	75
CH ₂ Cl ₂	70	70.6
Dietiletere	61	70
n-esano	/	73
Acetone	40	70.1
Acetato di etile	65	71
Acqua	/	63.2
THF	47	71.1
1,4-diossano	51	69.6

Nitrobenzene	61	71.4
DMSO	46	66.4
DMF	46	69
MeOH ^a	71	66.4
EtOH ^a	70	72.6
iPrOH ^a	75	74.8
tBuOH ^a	71	73.8
Acetonitrile	52	71.4
Metil-t-butil etere	66	70.8
Bromobenzene	67	72
Piridina	48	57.6

^aIl tBuOH ausiliario non è stato aggiunto alla miscela di reazione

Utilizzando sempre le stesse condizioni di reazione, sono state provate diverse classi di solventi (e.g. clorurati, protici, eteri, aromatici etc.) e alla fine i co-solventi migliori sono stati il cloroformio e l'isopropanolo, che apparentemente non sembrerebbero legati da nessuna caratteristica comune.

3.4 Analisi NMR del meccanismo di reazione

Esaminando il ciclo catalitico riportato in Figura 3.2 all'inizio del Capitolo 3, è possibile notare che la specie derivante dal primo ligand-exchange viene considerata quella cataliticamente attiva, in grado di reagire stereoselettivamente con il dialchil-azodicarbossilato attraverso lo stato di transizione riportato nell'immagine. In realtà, il tipo di interazione tra dioli ed esteri boronici non è stato ancora determinato con certezza, e dal punto di vista della disposizione spaziale delle molecole il TS precedentemente mostrato non risulta essere l'unico plausibile. Dopo la prima transesterificazione tra boronato e catalizzatore, la reazione con l'azodicarbossilato potrebbe infatti avvenire in tre differenti modi (Figura 3.14), associati ad altrettanti stati di transizione:

- TS 1: il gruppo ossidrilico dell'1,2-difeniletan-1,2-diolo forma un legame a idrogeno con il carbonile dell'azodicarbossilato, aumentandone l'elettrofilicità
- TS 2: il ponte a idrogeno interessa non l'azodicarbossilato ma l'ossigeno del diolo legato al boro, incrementando l'acidità di Lewis dell'atomo di boro stesso
- TS 3: avviene una seconda transesterificazione che porta alla formazione di una specie cataliticamente attiva in cui l'1,2-difeniletan-1,2-diolo chela l'atomo di boro

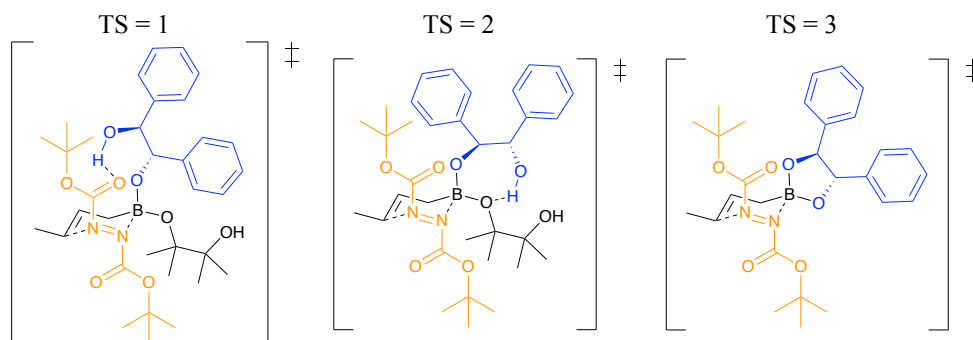


Figura 3.14 Stati di transizione possibili per la reazione in esame²

Conoscere la specie cataliticamente attiva significherebbe avere maggiori informazioni per aumentare la frequenza di turnover del catalizzatore, in maniera tale che la reazione catalitica asimmetrica sia nettamente più veloce di quella di fondo non catalizzata.

Per capire quale composto risulta cataliticamente attivo, è necessario sapere se una specie chimica è presente in maggior misura nell'ambiente di reazione, poiché essa potrà essere considerata anche quella in grado di catalizzare la reazione. A questo scopo, sono state realizzate delle analisi ¹H NMR dei diversi reagenti/ausiliari presenti nella miscela di reazione, utilizzando come solvente il toluene D8, ovvero il corrispettivo deuterato del solvente impiegato nella reazione di riferimento. Innanzitutto, sono stati registrati gli spettri dei singoli composti, ovvero: pinacolo, *trans*-crotil pinacolboronato, acido acetico, 1,2-difeniletan-1,2-diolo ed estere boronico derivante dalla chelazione da parte dell'1,2-difeniletan-1,2-diolo (sintetizzato seguendo la procedura riportata in Figura 3.15 e descritta nel Paragrafo 3.2).

² Gli stati di transizione ipotizzati prendono in considerazione soltanto quel che avviene sul residuo catalitico, tuttavia conclusioni simili possono essere tratte anche per l'ossidrilico pinacolico.

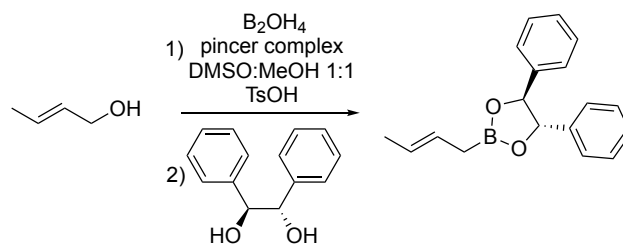


Figura 3.15 Sintesi del crotil boronato chelato dal catalizzatore

Dopo aver acquisito gli spettri dei singoli composti, sono stati messi a reagire il catalizzatore (poco solubile in toluene D8) e il *trans*-crotil pinacolboronato e sono stati acquisiti diversi spettri nel corso del tempo, in modo da monitorare via NMR l'andamento della reazione di transesterificazione (Figura 3.16).

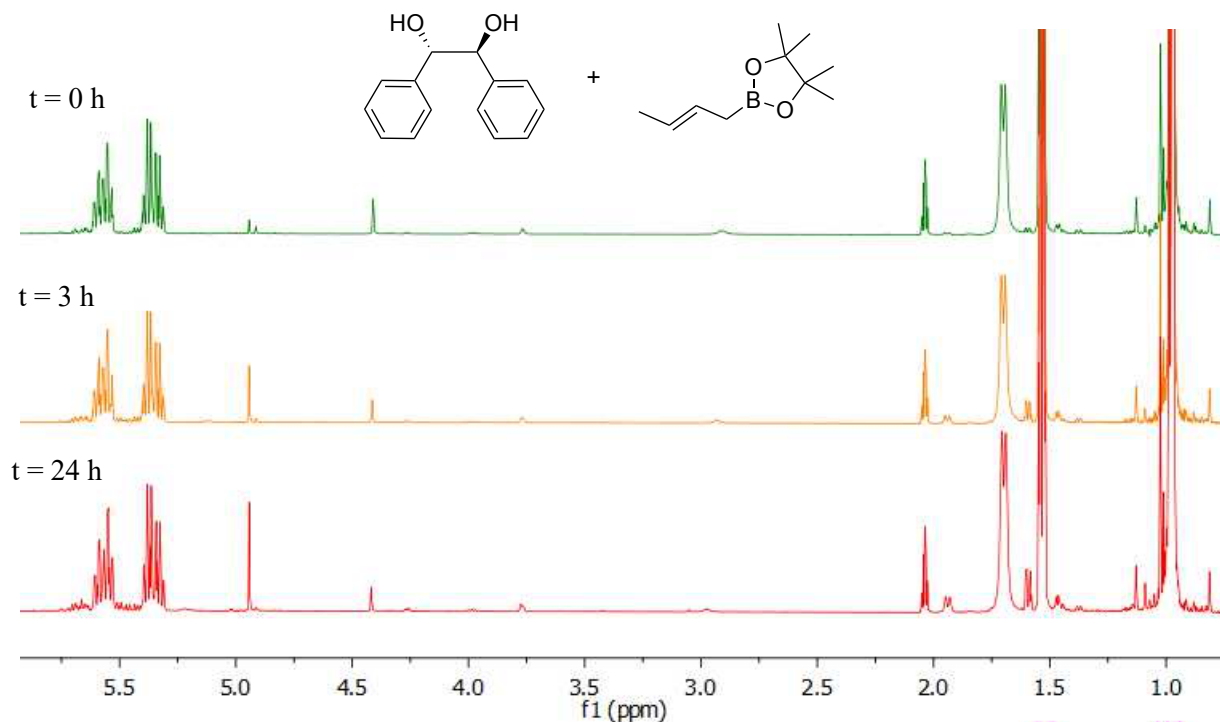


Figura 3.16 Array di spettri NMR per la miscela catalizzatore + *trans*-crotil pinacolboronato

Esaminando attentamente l'array, è stata notata la comparsa, intorno a 1.94 ppm, di una coppia di multipletti, assenti all'inizio dell'analisi; tali segnali sono presenti dopo tre ore e si intensificano nel corso del tempo. Facendo un confronto con gli spettri precedentemente registrati, i nuovi picchi sono stati associati al *trans*-crotil boronato del catalizzatore, che risulta dunque in equilibrio con il *trans*-crotil pinacolboronato.

Per avere una conferma dell'ipotesi formulata, è stata effettuata una prova NMR di una miscela di pinacolo e *trans*-crotil boronato del catalizzatore, anche in questo caso monitorando l'andamento della reazione nel tempo (Figura 3.17).

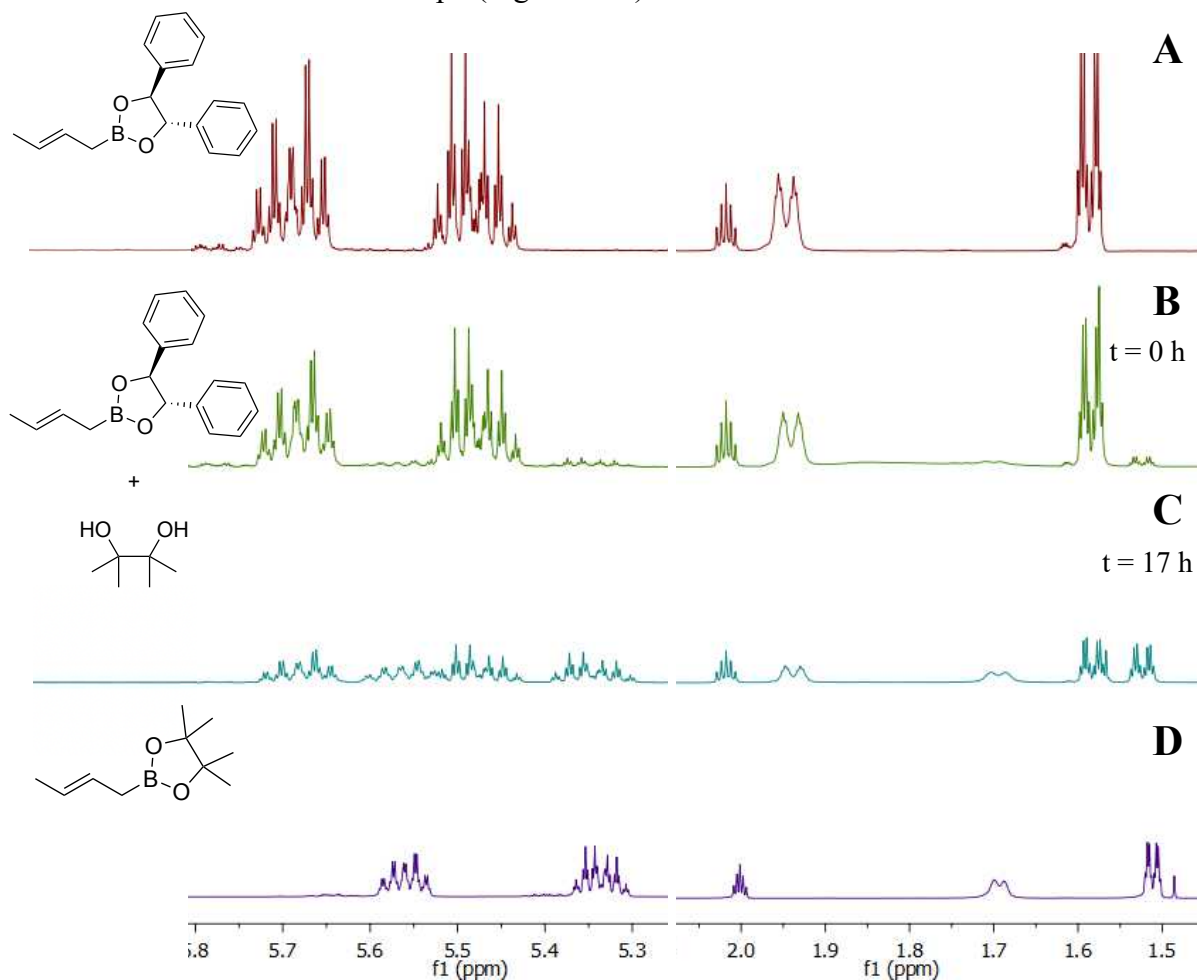


Figura 3.17 Confronto tra gli spettri NMR delle specie chelate e l'array della miscela pinacolo + *trans*-crotil boronato del catalizzatore

Dall'analisi dello spettro B, registrato subito dopo aver miscelato i due reagenti, si può notare che vengono a formarsi già dopo pochi secondi una serie di multipletti (a 1.51 ppm, 1.69 ppm, 5.34 ppm e 5.56 ppm) che combaciano quasi esattamente con quelli del *trans*-crotil pinacolboronato. Dopo 17 ore, risulta evidente che i picchi della specie del boronato del catalizzatore si sono notevolmente indeboliti rispetto a quelli del pinacolboronato, che invece risultano molto più intensi; non si nota invece la comparsa di altri segnali dovuti a specie non chelate. È possibile quindi confermare che esiste un equilibrio tra le due specie chelate e che questi due esteri boronici sono quelli che più facilmente si formano nell'ambiente di reazione, di conseguenza la specie cataliticamente attiva è quella con il catalizzatore chelato al boro e lo stato di transizione più plausibile è il TS 3 riportato in Figura 3.14.

A riprova di queste considerazioni, è stata realizzata una reazione con il crotilboronato del catalizzatore usato in quantitativi equimolari con il dicarbossilato (Figura 3.18).

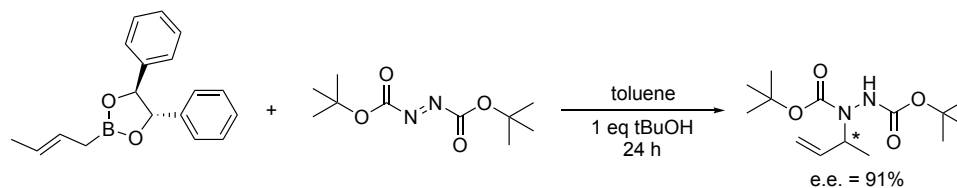


Figura 3.18 Reazione tra il di-terz-butil azodicarbossilato e il crotilboronato dell' (S,S)-1,2-difeniletan-1,2-diolo

La reazione ha portato a un eccesso enantiomerico del 91%, con una conversione pressoché totale dopo 24 ore, pertanto si può concludere che la specie identificata come quella cataliticamente attiva è effettivamente in grado di rendere la crotilazione enantioselettiva.

Oltre all'indagine appena descritta, è stato studiato anche l'effetto dell'acido acetico sul ciclo catalitico (descritto nel paragrafo 3.3.2). In Figura 3.19 è riportato un altro array di spettri relativo a una miscela di 1,2-difeniletan-1,2-diolo, *trans*-crotil pinacolboronato e 2 equivalenti di acido acetico.

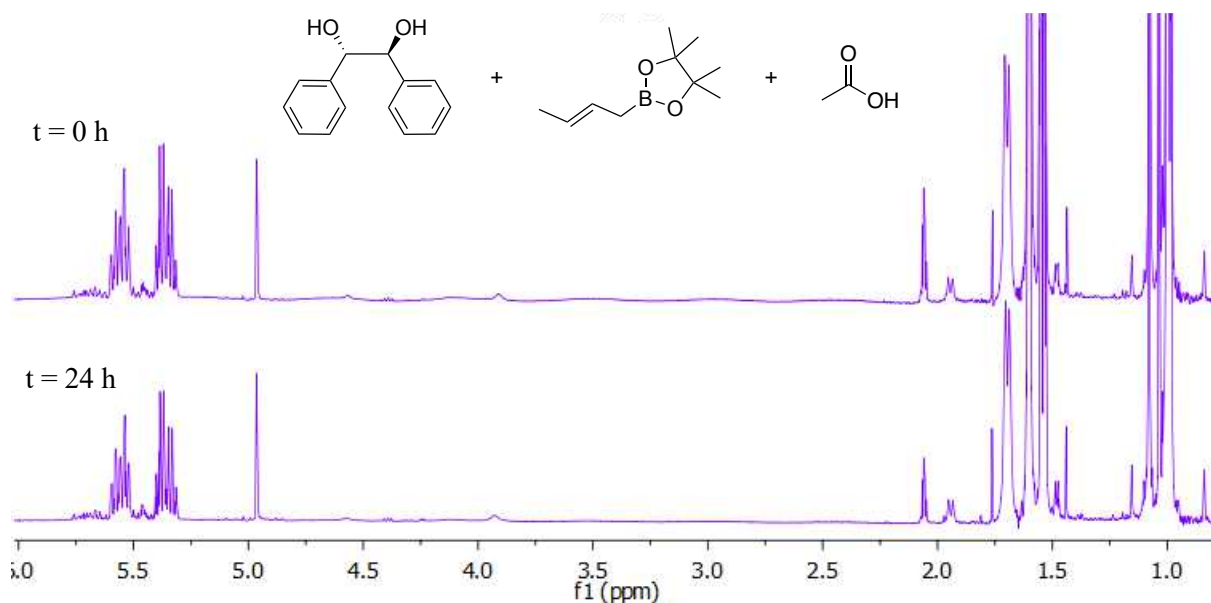


Figura 3.19 Array di spettri NMR per la miscela catalizzatore + *trans*-crotil pinacolboronato + acido acetico

Mentre in assenza di acido acetico si formavano dei nuovi segnali a 1.94 ppm (Figura 3.16), in questo caso non si nota nessuna differenza tra il primo spettro, registrato subito dopo aver miscelato i reagenti, e il secondo spettro, acquisito dopo 24 ore. Questo significa che i nuovi

picchi si formano molto più rapidamente quando si utilizza l'acido acetico, che aumenta nettamente la velocità di formazione della specie catalitica.

Questo risultato può essere confermato attraverso un'integrazione dei segnali di interesse. Per la miscela priva di acido (Figura 3.20), integrando i segnali a 1.94 ppm (associati al boronato chelato dal catalizzatore) e quelli a 1.69 ppm (associati al *trans*-crotil pinacolboronato), si può notare che il rapporto tra i due segnali cambia nel tempo.

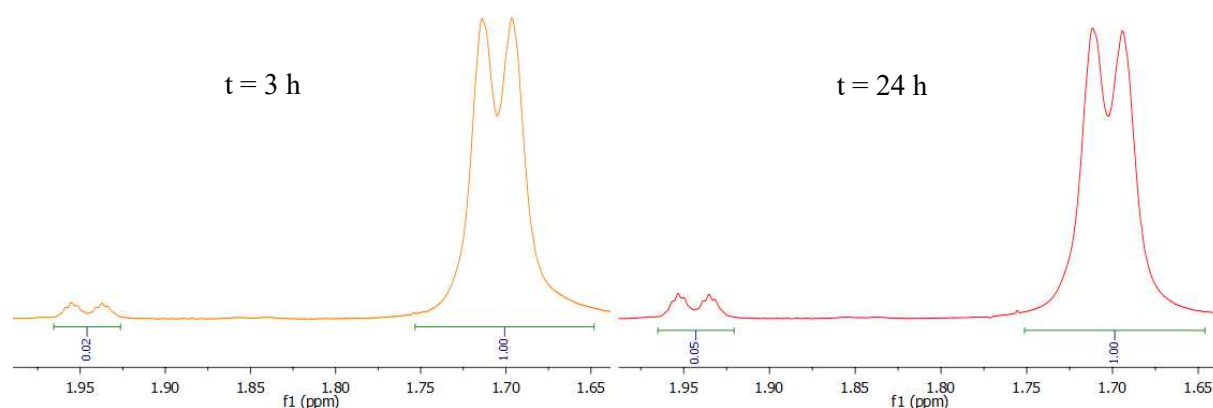


Figura 3.20 Integrazione dei segnali CH_3 allilici delle due specie chelate: andamento nel corso del tempo per la miscela catalizzatore + *trans*-crotil pinacolboronato

Per la miscela contenente l'acido (Figura 3.21), l'integrazione dei picchi delle due specie chelate restituisce sempre lo stesso rapporto 20:1, sia per il primo che per l'ultimo spettro.

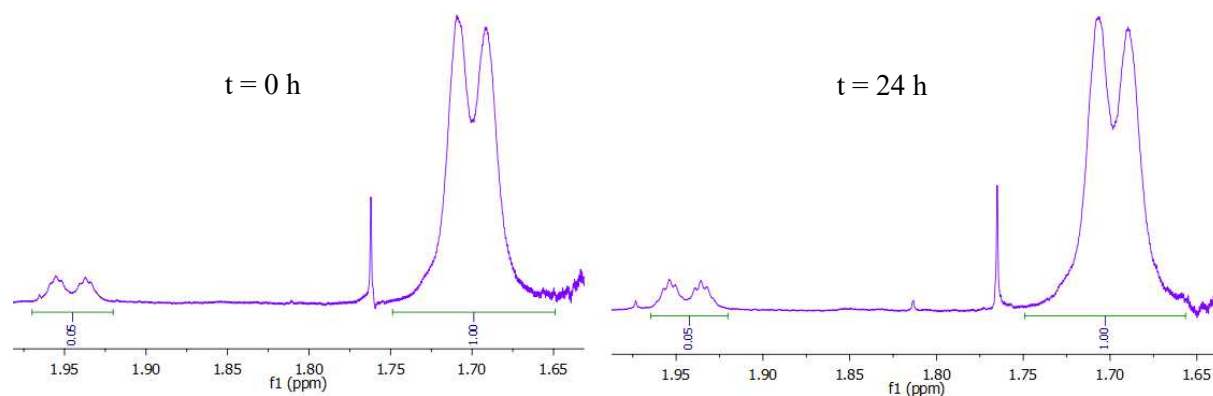


Figura 3.21 Integrazione dei segnali CH_3 allilici delle due specie chelate: andamento nel corso del tempo per la miscela catalizzatore + *trans*-crotil pinacolboronato + acido acetico

Tale rapporto corrisponde dunque a quello di equilibrio nelle condizioni in cui è stata fatta l'analisi, e la presenza dell'acido acetico aumenta la velocità con cui esso viene raggiunto.

Sfortunatamente, la scarsa solubilità dell'(*S,S*)-1,2-difeniletan-1,2-diolo in toluene D8 non permette di ottenere dei dati quantitativi in merito all'equilibrio tra i due boronati, poiché la quantità pesata di catalizzatore non corrisponde a quella disciolta nel solvente deuterato.

Ciononostante, è ragionevole asserire che il *trans*-crotil pinacolboronato è presente in misura nettamente maggiore rispetto all'altra specie chelata, poiché il legame tra gli atomi di ossigeno e il boro risulta essere più forte grazie a una buona condivisione dei doppietti elettronici del legante pinacolico (che è un diolo terziario). Al contrario, la specie cataliticamente attiva è meno stabile a causa della peggior condivisione dei doppietti del catalizzatore, che è meno nucleofilo del pinacolo in quanto diolo secondario. La conseguenza è che la specie catalitica, pur essendo presente solo in piccole quantità in confronto al *trans*-crotil pinacolboronato, possiede un atomo di boro più acido e quindi più reattivo, ragion per cui la reazione catalizzata è più veloce di quella di fondo.

Conclusioni

Per conseguire l'obiettivo principale del progetto di tesi, ovvero l'ottimizzazione del processo di crotilborazione asimmetrica di dialchil-azodicarbossilati, sono stati modulati in modo sistematico diversi parametri di reazione, quali: quantità relative di reagenti, temperatura, alcoli ausiliari, additivi, solventi e composizione della miscela di reazione. Alla fine del processo di ottimizzazione, i migliori risultati sono stati ricavati impiegando l'1,2-difeniletan-1,2-diolo, quantità equimolari di *trans*-crotil boronato e di-*terz*-butil azodicarbossilato (0,1 mmol), 200 μ L di isopropanolo e 200 μ L di acido acetico. Tali condizioni hanno permesso di raggiungere il 75% di eccesso e il 75% di conversione in 24 ore (Figura 4.1).

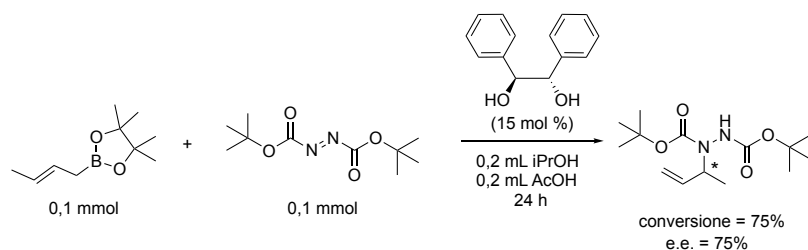


Figura 4.1 Condizioni di reazione e risultati della reazione ottimizzata

Lo studio NMR del meccanismo di reazione ha permesso di capire che la catalisi asimmetrica può essere attribuita al composto in cui il catalizzatore si trova chelato all'atomo di boro (Figura 4.2).

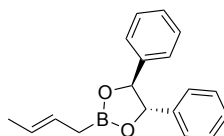


Figura 4.2 Specie cataliticamente attiva individuata in seguito all'analisi NMR del meccanismo di reazione

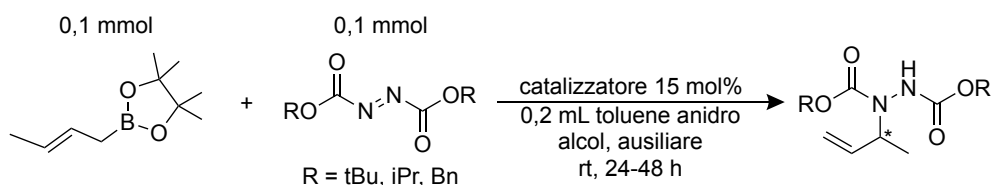
Questa specie chimica, pur essendo presente in misura minore rispetto al pinacolboronato, è evidentemente più reattiva di quest'ultimo, per cui la reazione catalizzata è molto più veloce di quella di fondo. È stato scoperto, inoltre, che l'acido acetico aumenta notevolmente la velocità di formazione della specie catalitica, migliorando sia la conversione che l'eccesso enantiomerico ottenuti.

In conclusione, le informazioni tratte nel corso del progetto di tesi hanno consentito di fare notevoli passi avanti rispetto alla fase iniziale di sviluppo della reazione. Sebbene l'esito del processo di ottimizzazione sia già molto soddisfacente, in futuro quest'ultimo potrebbe essere ulteriormente migliorato utilizzando catalizzatori chirali recanti sia una funzionalità acida che

una ossidrilica. Tali catalizzatori potrebbero infatti rendere più compatto lo stato di transizione, rendendo ancora più selettiva l'addizione su una delle due facce enantiotopiche del crotilboronato.

Procedure sperimentali

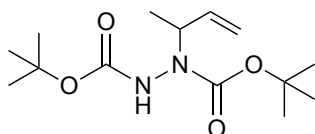
5.1 Reazione generale di crotilborazione di azodicarbossilati con *trans*-crotil pinacolboronato³



In un tubo Schlenk anidrificato e collegato a una linea di azoto, si aggiungono nell'ordine: 0,15 equivalenti di catalizzatore (0,015 mmol); 1 equivalente di azodicarbossilato (0,10 mmol), 200 μL di toluene anidro, 20 μL di *trans*-crotil pinacolboronato (0,10 mmol, 1 equivalente), quantità variabili di alcol e di ausiliare. La miscela viene lasciata sotto agitazione per 24 o 48 ore.

Work-up

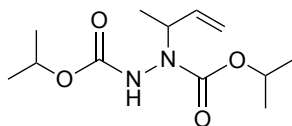
La soluzione viene fatta passare attraverso una pipetta Pasteur contenente silice impaccata e bagnata con acetone; il prodotto viene successivamente isolato tramite cromatografia su colonna.



Solido trasparente. Conversione dal grezzo calcolata all'¹H NMR integrando il picco dei Boc del di-*terz*-butil azodicarbossilato (1,62 ppm, 18H) e quello dei Boc del prodotto (1,45 ppm, 18H). Isolato tramite cromatografia su colonna 3:7 Et₂O/Hex (R_f = 0,64). Eccesso enantiomerico calcolato tramite GC-FID (colonna Rt- β DEXsm; rampa di temperatura da 120°C con un incremento di 2 °C/min; t₁=10.6 minuti, t₂=11.01 minuti).

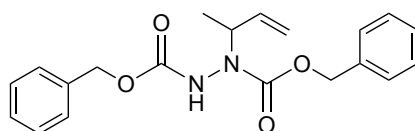
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 6,08 (bs, NH); 5.97-5.7 (m, 1H); 5.13-5.08 (m, 2H); 4.91-4.6 (m, 1H); 1.45 (s, 18H); 1.24 (d, 3H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 155.6; 154.71; 138; 115.21; 81.13; 80.80; 54.80; 28.21; 27.85; 16.36.

³Di seguito vengono indicate le condizioni in cui la crotilborazione è stata condotta nella maggior parte dei casi.



Solido trasparente. Conversione dal grezzo calcolata all'¹H NMR integrando l'eptetto del CH dell'isopropile (5.24 ppm, 2H) e l'eptetto del CH dell'isopropile del prodotto (4.87 ppm, 2H). Isolato tramite cromatografia su colonna 3:7 Et₂O/Hex. Eccesso enantiomerico calcolato tramite GC-FID (colonna Rt-βDEXsm; rampa di temperatura da 120° C con un incremento di 2° C/min; t₁=22.5 minuti, t₂=22.8 minuti).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 6.16 (bs, NH); 6-5.72 (m, 1H); 5.16-5.10 (m, 2H); 5.01-4.8 (m, 2H); 4.8 (bs, 1H); 1.27-1.23 (m, 15H).

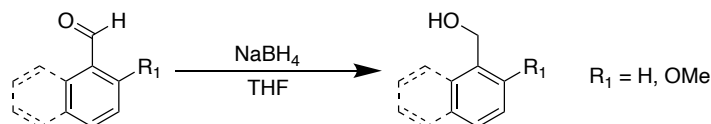


Liquido incolore. Conversione dal grezzo calcolata all'¹H NMR integrando il picco degli idrogeni benzilici del dibenzil azodicarbossilato (5,45 ppm, 4H) e il multipletto del prodotto che corrisponde ad uno degli idrogeni vinilici (5,92 ppm, 1H). Isolato tramite cromatografia su colonna 2:8 AcOEt/Hex (R_f = 0,35). Eccesso enantiomerico calcolato tramite HPLC (AD-H; 1 mL/min; 90:10 Hex/iPrOH; 25°C; t₁=17.2 minuti, t₂=18.5 minuti).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.33 (bs, 10H); 6.47 (bs, NH); 5.98-5.72 (m, 1H); 5.24-5.07 (m, 6H); 4.87 (bs, 1H); 1.37-1.18 (m, 3H).

5.2 Sintesi di idrobenzoini

Riduzione con NaBH₄

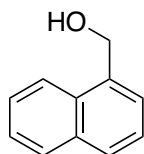


In un pallone a due colli da 250 mL anidrificato e collegato alla linea di azoto si aggiungono nell'ordine: 20 mmol di aldeide (1 eq); 40 mL di THF anidro appena distillato; 40 mmol di NaBH₄ (2 eq). Il decorso della reazione viene monitorato tramite TLC (9:1 Hex/AcOEt).

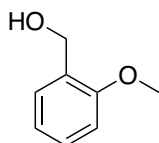
Work-up

Quando tutta l'aldeide si è consumata, la reazione viene spenta con 30 mL di acqua distillata. Il THF viene rimosso al Rotavapor, si esegue un'estrazione liquido-liquido con AcOEt (3 volte

con circa 40 mL) e le fasi organiche vengono raccolte, anidrificate e concentrate al Rotavapor. Il prodotto non necessita di ulteriori step di purificazione e le rese sono quantitative.

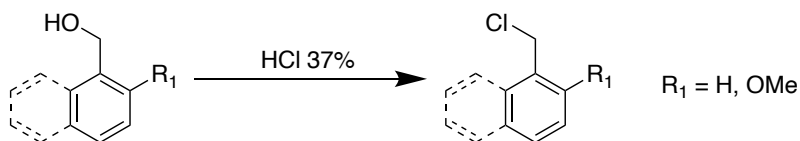


Solido bianco. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.09-8.02 (m, 1H); 7.96-7.88 (m, 1H); 7.88-7.80 (dd, 1H); 7.61-7.50 (m, 2H); 7.50-7.40 (m, 2H); 5 (s, 2H); 3.55 (bs, OH).



Solido bianco. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.33-7.27 (m, 2H); 6.99-6.94 (m, 1H); 6,92-6,89 (m, 1H); 4.7 (s, 2H); 3,89 (s, 3H); 2.3 (bs, OH).

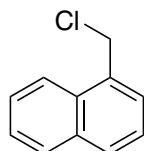
Sostituzione nucleofila con HCl



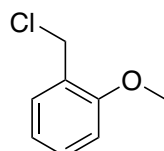
In un pallone da 100 mL a un collo munito di cannula, si introduce l'alcol ottenuto dallo step precedente (20 mmol) e 30 mL di HCl al 37%. La reazione prosegue sotto vigorosa agitazione a temperatura ambiente per tutta la notte.

Work-up

Il giorno seguente si immerge il pallone in un bagno di ghiaccio e si quencha la reazione con una soluzione 6 M di NaOH finché il pH non diventa basico, dopodiché si estrae con diclorometano (3 volte con 70 mL). Le frazioni organiche vengono riunite e anidrificate con MgSO_4 , infine si rimuove il solvente al Rotavapor. Per i substrati a scaffold naftilico non si registra la presenza di alcun sottoprodotto; per gli altri substrati la reazione produce una piccola quantità di sottoprodotti che tuttavia non impongono necessariamente uno step aggiuntivo di purificazione. Le rese sono quantitative.

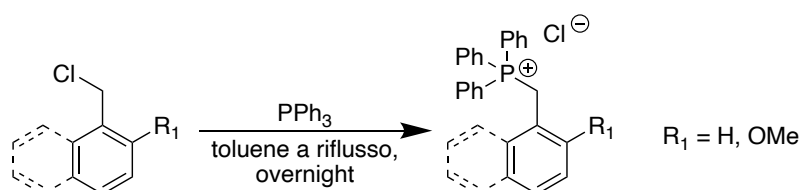


Liquido giallino. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.28-8.21 (m, 1H); 8- 7.89 (m, 2H); 7.73-7.54 (m, 3H); 7.47-7.41 (m, 1H); 5.07 (s, 2H).



Liquido incolore. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.43-7.31 (m, 2H); 7.01-6.89 (m, 2H); 4.69 (s, 2H); 3.9 (s, 3H).

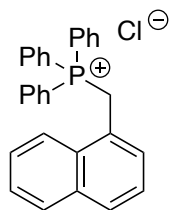
Sintesi del sale di fosfonio



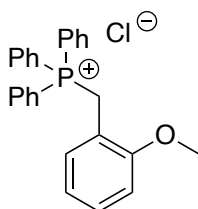
In un pallone da 250 mL munito di refrigerante, si aggiunge il cloruro ottenuto nello step precedente (circa 20 mmol, 1 equivalente), 40 mL di toluene e 20 mmol di PPh_3 (1 equivalente). La reazione prosegue per tutta la notte sotto riflusso.

Work-up

Il giorno dopo si evidenzia la formazione di un precipitato e la scomparsa totale del cloruro di partenza tramite TLC. Il pallone viene raffreddato prima a temperatura ambiente, poi in un bagno di ghiaccio per qualche minuto. In seguito, si filtra il precipitato in un imbuto Gooch e lo si lava diverse volte con AcOEt. Il prodotto è abbastanza puro da essere usato negli step successivi senza purificazione, le rese sono quantitative.

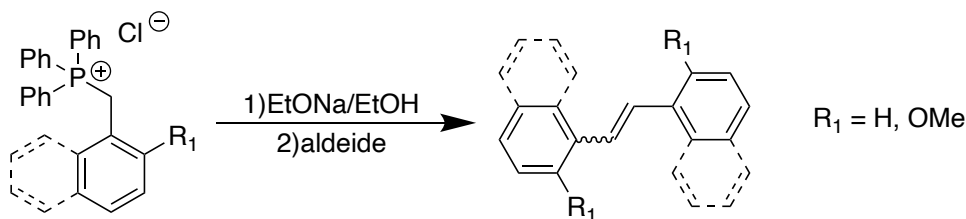


Solido bianco. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.67-7.50 (m, 11H); 7.48- 7.35 (m, 7H); 7.27 (d, 1H); 7.20-7.09 (m, 2H); 6.97-6.88 (m, 1H); 5.68 (d, 2H).



Solido bianco. Non è stato registrato lo spettro $^1\text{H NMR}$

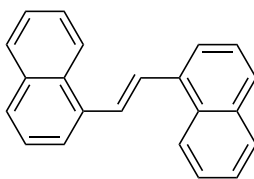
Olefinazione di Wittig



In un pallone a due colli da 250 mL anidrificato e collegato alla linea di azoto si aggiungono nell'ordine: 18 mmol (1 equivalente) del sale di fosfonio ottenuto nello step precedente, 100 mL di etanolo anidro e 36 mmol di sodio (circa 1 g, 2 equivalenti) in piccole porzioni. Si lascia la soluzione in agitazione per circa un'ora, dopodiché si aggiungono 20 mmol di aldeide (1 equivalente).

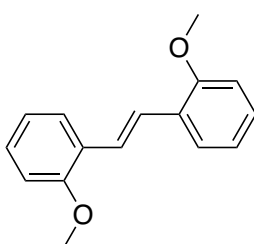
Work-up

Dopo 24 ore, la reazione viene spenta aggiungendo 40 mL di acqua, si rimuove l'etanolo al Rotavapor e si estrae con toluene. Le fasi organiche vengono riunite, anidificate con Na_2SO_4 e concentrate al Rotavapor. Il grezzo viene purificato tramite cromatografia su colonna seguita da cristallizzazione in metanolo. Nel caso in cui si sia formato anche l'isomero Z, questo viene convertito in E usando tracce di iodio in toluene a refluxo overnight.



Solido giallo, isolato tramite cromatografia su colonna 9:1 Hex/Et₂O (R_f = 0,62). Resa pari al 30% di una miscela 1:1 Z/E, calcolata all'¹H NMR. Prodotto convertito del tutto all'isomero E con tracce di iodio in toluene a refluxo overnight.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.30-8.24 (m, 2H); 7.95-7.84 (m, 8H); 7.59-7.50 (m, 6H).



Solido bianco, isolato tramite cromatografia su colonna 8:2 Hex/Et₂O (R_f = 0,77). Resa pari al 40% del solo isomero E.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.66 (dd, 2H); 7.48 (s, 2H); 7.27-7.20 (m, 2H); 6.68 (td 2H); 6.90 (dd, 2H); 3,89 (s, 6H).

Olefinazione di McMurry



In un pallone a tre colli munito di refrigerante e anidrificato si aggiungono 18 mmol di zinco (1,176 g, 3 equivalenti) e 60 mL di THF distillato. Nel gocciolatore vengono introdotti 9 mL di TiCl₄ 1M in CH₂Cl₂ (1,5 equivalenti), lasciando gocciolare lentamente nel pallone. La miscela viene messa a refluxo per un'ora, per poi aggiungere 0,73 mL di aldeide (6 mmol, 1 equivalente). La reazione prosegue sotto refluxo per 3 ore.

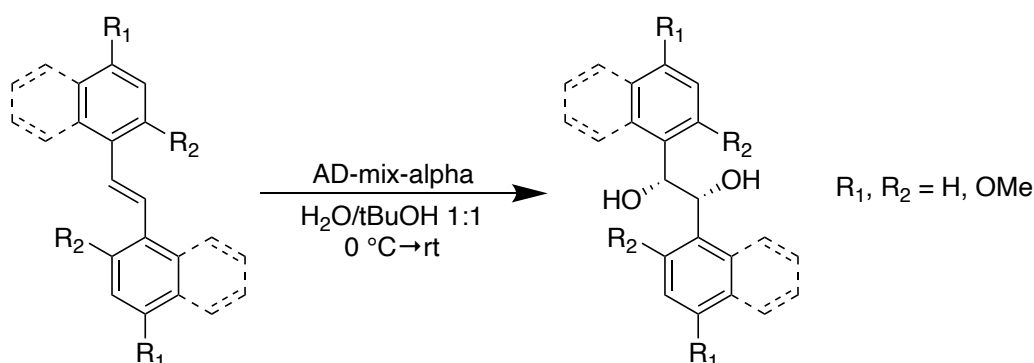
Work-up

Dopo aver valutato la scomparsa dell'aldeide tramite TLC, si lascia il pallone a raffreddare e poi si aggiunge HCl 1N freddo, agitando la miscela per qualche minuto. La soluzione viene filtrata su celite, dopodiché vengono separate le fasi e quella acquosa viene estratta con CH₂Cl₂.

Le fasi organiche vengono lavate con una soluzione satura di cloruro di sodio, poi raccolte, anidificate con Na₂SO₄ e concentrate al Rotavapor. Aggiungendo nel pallone pochi mL di acetone si osserva la precipitazione del prodotto desiderato, sottoforma di cristalli bianchi che vengono successivamente filtrati. Resa pari al 20%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 7.47-7.41 (m, 4H); 6.94 (s, 2H); 6.93-6.87 (m, 4H); 3.84 (s, 6H).

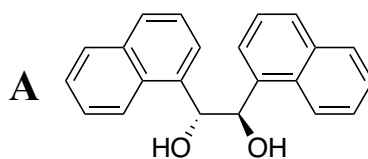
Diidrossilazione asimmetrica di Sharpless



In un pallone da 50 mL a un collo si aggiungono 5 mL/mmol di acqua, 5 mL/mmol di *terz*-butanolo e 1,4 g/mmol di AD-mix- α . Si attende che tutto l'AD-mix si sciolga, aiutandosi con una pistola termica per riscaldare leggermente il pallone. Quando la soluzione è limpida, si immerge il pallone in un bagno di ghiaccio e si aggiunge l'alchene. Per A e B si lascia il pallone a temperatura ambiente durante la notte; per C la reazione prosegue in un bagno termostato a 3° C.

Work-up

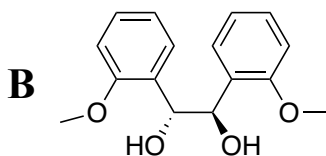
Il decorso della reazione viene monitorato tramite TLC. La reazione viene quenched con Na₂SO₃ (2g/mmol di alchene), lasciando in agitazione per circa un'ora. Si aggiunge qualche mL di H₂O e di AcOEt, si filtra su cotone in un imbuto separatore e si separano le fasi. La fase acquosa viene ulteriormente lavata con CH₂Cl₂. Le fasi organiche vengono raccolte, anidificate su Na₂SO₄ e concentrate al Rotavapor. I dioli vengono isolati tramite cromatografia su colonna.



Reazione fermata dopo 6 giorni. Resa del 60%. Prodotto isolato tramite cromatografia su colonna 8:2 Hex:AcOEt (R_f = 0,26). Solido bianco. Iniettato in HPLC chirale: colonna lux-

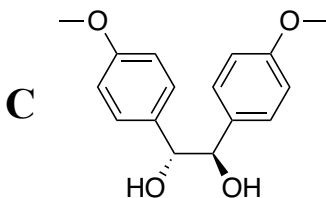
amylose 2; 1 mL/min; 80:20 Hex/iPrOH; 25°C; $t_1=13.1$ minuti, $t_2=22.8$ minuti; eccesso del 12%. Gli enantiomeri vengono separati in HPLC su scala preparativa: colonna lux-amylose 2; 5 mL/min; 70:30 Hex/iPrOH; 25°C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 7.88 (d, 2H); 7.78-7.68 (m, 6H); 7.43-7.25 (m, 6H); 5.80 (s, 2H); 2.99 (bs, 2H).



La reazione va a completezza in una notte, come si può osservare sia tramite TLC che dalla limpidezza della fase superiore. Prodotto isolato tramite cromatografia su colonna 7:3 Hex/Et₂O ($R_f = 0,15$). Resa pari al 90%. Iniettato in HPLC chirale: colonna lux-amylose 2; 1 mL/min; 80:20 Hex/iPrOH; 25°C; $t_1=16.8$ minuti, $t_2=23.8$ minuti; eccesso del 26%. Gli enantiomeri vengono separati in HPLC su scala preparativa: colonna lux-amylose 2; 5 mL/min; 70:30 Hex/iPrOH; 25°C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.21-7.16 (m, 4H); 6.88-6.82 (m, 2H); 6.77-6.74 (m, 2H); 5.07-5.02 (m, 2H); 3.66 (s, 6H); 3.5-3.44 (m, 2H).

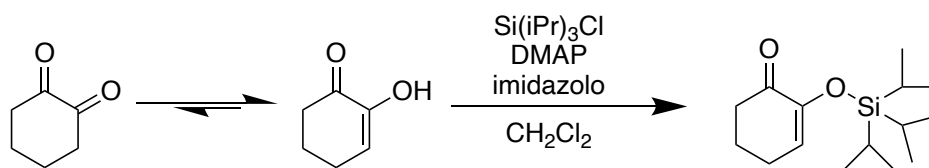


La reazione viene fermata dopo 5 giorni. Il diolo viene isolato tramite cromatografia su colonna 4:6 AcOEt/Hex ($R_f = 0,23$). Resa del 50%. Iniettato in HPLC chirale: colonna lux-amylose 2; 0.75 mL/min; 80:20 Hex/iPrOH. Si osserva la presenza di un solo picco a 33.4 minuti.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 7.07-7.02 (m, 4H); 6.79- 6.74 (m, 4H); 4.64 (s, 2H); 3.78 (s, 6H); 2.8 (bs, 2H).

5.3 Sintesi del catalizzatore IV

Step 1



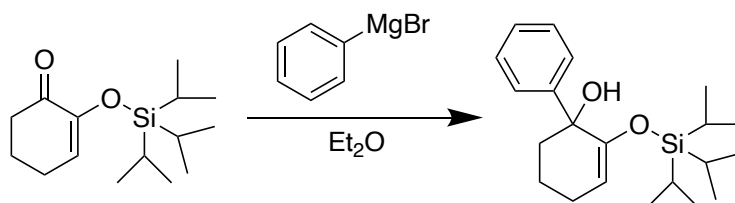
In un pallone a un collo da 10 mL contenente una soluzione di CH_2Cl_2 (5mL) e 1,2-cicloesandione (336 mg, 3 mmol, 1 eq) si aggiungono gocciolando 0,65 mL di $\text{Si}(\text{iPr})_3\text{Cl}$ (3 mmol, 1 eq), 204 mg di imidazolo (3 mmol, 1 eq) e 366 mg di DMAP (3 mmol, 1 eq). La reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per tutta la notte.

Work-up

Il giorno successivo si aggiunge THF, provocando la precipitazione di un sale che viene filtrato e scartato. Le acque di filtrazione vengono evaporate al Rotavapor e il grezzo viene purificato tramite cromatografia su colonna 8:2 Hex/AcOEt ($R_f = 0,8$). Resa pari all'83%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 6.12 (t, 1H); 2.43 (t, 2H); 2.33 (q, 2H); 1.95-1.87 (m, 2H); 1.18-1.08 (m, 3H); 1.00 (d, 18H).

Step 2

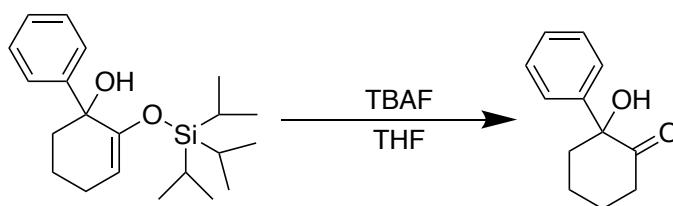


Un pallone a 3 colli da 10 mL munito di refrigerante e gocciolatore viene anidrificato con pistola termica sotto flusso di azoto. Dopo aver lasciato raffreddare la vetreria vengono aggiunti 100 mg di trucioli di Mg attivati (3.75 mmol, 1.5 eq) e 2 mL di Et_2O anidro. Si lascia dunque gocciolare il bromobenzene (0.4 mL, 3.75 mmol, 1.5 eq) in soluzione di Et_2O anidro (4 mL) con tracce di I_2 . Al termine del gocciolamento la reazione viene scaldata a riflusso per 30 min, dopodiché si lascia che il pallone torni a temperatura ambiente. A causa della quasi totale scomparsa di solvente, il chetone protetto nello step precedente (2.5 mmol, 1 eq) viene aggiunto nel gocciolatore insieme a 5 mL di Et_2O anidro. Dopo aver raffreddato il pallone con un bagno di ghiaccio si lascia gocciolare nel pallone la miscela, che colora la soluzione di giallo e forma un precipitato di colore bianco. La reazione procede a temperatura ambiente per tutta la notte.

Work-up

Il giorno successivo si rimuove il solvente al Rotavapor e si aggiungono AcOEt e una soluzione satura di NH_4Cl ; si lascia agitare per qualche minuto e poi si estrae con un imbuto separatore. Dopo aver raccolto, anidrificato con MgSO_4 e filtrato le fasi organiche, il solvente viene rimosso al Rotavapor. Lo spettro ^1H NMR del grezzo mostra una conversione del 75% (a 6.12 ppm si trova il tripletto del reagente iniziale, a 5.05 il tripletto del prodotto).

Step 3



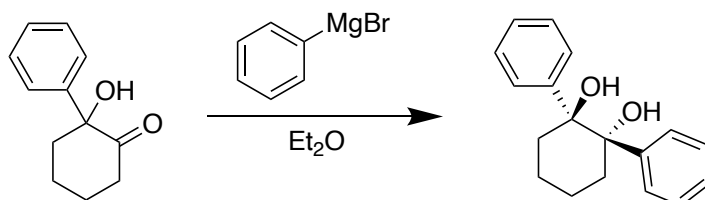
Il grezzo ottenuto nello step precedente viene trattato con TBAF (2.37 g, 7 eq) in 7 mL di THF. La reazione procede sotto agitazione per 4 ore.

Work-up

Dopo aver aggiunto 5 mL di acqua, si rimuove il THF al Rotavapor e si esegue un'estrazione con AcOEt. Le fasi organiche raccolte vengono anidificate con MgSO_4 , filtrate e concentrate al Rotavapor. L' ^1H NMR del grezzo mostra la scomparsa di un tripletto a 5.05 ppm, associato a reagente iniziale, pertanto il grezzo viene purificato con cromatografia su colonna con gradiente di solvente, da 9:1 fino a 4:6 Hex/AcOEt (R_f prodotto = 0,25). La macchia è ben visibile quando la TLC viene bruciata con una soluzione di Ce (IV)). Il prodotto è un olio incolore.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.42-7.28 (m, 5H); 3.03-2.97 (m, 1H); 2.57-2.50 (m, 1H); 2.50-2.37 (m, 1H); 2.09-2.01 (m, 1H); 1.92-1.80 (m, 2H); 1.80-1.67 (m, 2H).

Step 3



Un pallone a 3 colli da 5 mL munito di refrigerante e gocciolatore viene anidrificato con pistola termica sotto flusso di azoto. Dopo aver lasciato raffreddare la vetreria vengono aggiunti 60 mg di trucioli di Mg attivati (2.5 mmol, 2.5 eq) e 1 mL di Et_2O anidro. Si lascia dunque gocciolare

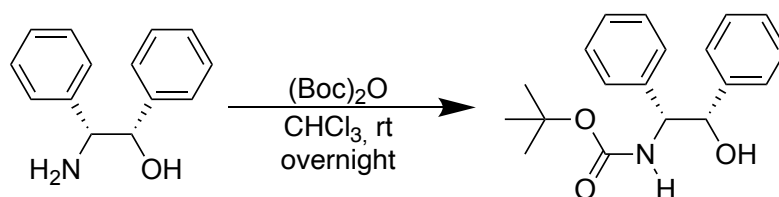
il bromobenzene (0.26 mL, 2.5 mmol, 2.5 eq) in soluzione di Et₂O anidro (2 mL) con tracce di I₂. Al termine del gocciolamento la reazione viene scaldata a riflusso per 30 min, al termine dei quali si lascia che il pallone torni a temperatura ambiente. Il prodotto ottenuto nello step precedente (1 mmol) si trasferisce nel gocciolatore insieme a 1 mL di Et₂O anidro, dopodiché si fa gocciolare la soluzione nel pallone mentre questo è immerso in un bagno di ghiaccio.

Work-up

Dopo 6 ore si aggiungono 5 mL di acqua, si lascia agitare per qualche minuto e si estrae con acetato di etile in un imbuto separatore. Le fasi organiche vengono raccolte, anidificate con MgSO₄ e filtrate. Il prodotto viene purificato con cromatografia su colonna a gradiente di eluente, da 9:1 a 7:3 Hex/AcOEt (R_f prodotto=0,45). Gli enantiomeri vengono separati in HPLC su scala preparativa: colonna lux-amylose 2; 95:5 Hex/iPrOH; 5 mL/min; 25°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 7.20-7.08 (m, 10H); 2.79 (td, 2H); 2-1.92 (m, 2H); 1.81-1.65 (m, 6H).

5.4 Sintesi del catalizzatore V



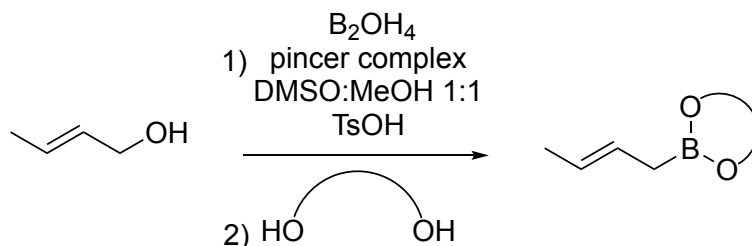
In un pallone da 5mL a un collo si introducono 212 mg di (1*S*,2*R*)-2-ammino-1,2-difeniletanolo (1 equivalente, 1 mmol) e 2.5 ml di CHCl₃. Successivamente si immerge il pallone in un bagno di ghiaccio e si aggiungono 218 mg di (Boc)₂O (1 equivalente, 1 mmol). La reazione prosegue a 0 °C per 30 min, poi a temperatura ambiente per tutta la notte.

Work-up

Il giorno successivo la schiuma bianca prodotta nel corso della reazione viene filtrata in un imbuto Gooch e lasciata essiccare. Resa pari all'82%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) = 7.27-7.24 (m, 6H); 7.08-7.02 (m, 4H); 5.28 (s, 1H); 5.06 (t, 1H); 4.98 (s, 1H); 2.62 (bs, 1H); 1.40 (s, 9H).

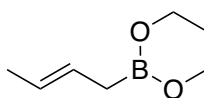
5.5 Sintesi di crotilboronati



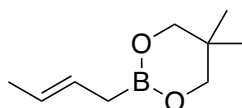
In un pallone da 5 mL a un collo munito di refrigerante vengono introdotti nell'ordine: 43 μ L di crotil alcol (1 eq, 0,5 mmol), 1 mL di DMSO anidro, 1 mL di MeOH, 89 mg di $B_2(OH)_4$ (2 eq, 1 mmol); 13,8 mg di pincer complex (di- μ -clorobis[2- [(dimetilammino)metil]fenil-C,N]dipalladio(II)) (0.05 equivalenti, 0.025 mmol); 4,75 mg di acido para-toluensolfonico monoidrato (0.05 equivalenti, 0.025 mmol). La soluzione viene scaldata in un bagno a 50°C. Tramite TLC si monitora la scomparsa dell'alcol crotilico (miscela eluente 2:8 AcOEt/Hex, Rf alcol = 0.38, Rf acido boronico = 0.28), che solitamente avviene entro circa 4 ore. Viene quindi aggiunto 1 equivalente del diolo desiderato e si lascia la reazione a temperatura ambiente per tutta la notte.

Work-up

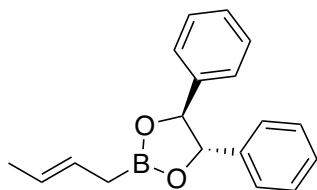
Il giorno successivo si osserva la scomparsa del diolo aggiunto e la comparsa di una macchia a Rf maggiore dell'acido boronico. Il prodotto viene isolato tramite plug, di solito con miscela eluente 4:6 o 3:7 AcOEt/Hex, e raccolto sotto flusso di azoto in un pallone a due colli anidrificato. Il solvente viene rimosso al Rotavapor in bagno di ghiaccio.



Liquido incolore. Resa = 50%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 5.43- 5.32 (m, 1H); 5.29- 5.18 (m, 1H); 3.9 (t, 4H); 1.86 (m, 2H); 1.57-1.51 (m, 3H); 1.45 (d, 2H).



Liquido incolore. Resa = 55%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 5.53- 5.43 (m, 1); 5.42- 5.3 (m, 1H); 3.6 (s, 4H); 1.66-1.61 (m, 3H); 1.57 (d, 2H); 0.95 (s, 6H).



Liquido incolore. Resa = 55%. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.44-7.28 (m, 10H); 5.69-5.49 (m, 2H); 1.94 (bd, 2H); 1.72-1.69 (m, 3H).

Bibliografia

1. Nair, Vijay, et al. "Carbon–Nitrogen Bond-Forming Reactions of Dialkyl Azodicarboxylate: A Promising Synthetic Strategy." *Chemistry–An Asian Journal* 3.5 (2008): 810-820.
2. Lipshutz, Bruce H., et al. "Simplification of the Mitsunobu reaction. Di-p-chlorobenzyl azodicarboxylate: a new azodicarboxylate." *Organic letters* 8.22 (2006): 5069-5072.
3. Cookson, R. C., S. S. H. Gilani, and I. D. R. Stevens. "4-Phenyl-1, 2, 4-triazolin-3, 5-dione: a powerful dienophile." *Tetrahedron Letters* 3.14 (1962): 615-618.
4. Loew, P., and C. D. Weis. "Azo-1, 3, 5-triazines." *Journal of Heterocyclic Chemistry* 13.4 (1976): 829-833.
5. Yang, Jianhai, et al. "Di-p-nitrobenzyl azodicarboxylate (DNAD): an alternative azo-reagent for the Mitsunobu reaction." *Tetrahedron* 67.7 (2011): 1456-1462.
6. Yang, Jian Hai, et al. "Dicyclopentyl azodicarboxylate (DCpAD): A new alternative azo-reagent for the Mitsunobu reaction." *Chinese Chemical Letters* 22.9 (2011): 1047-1050.
7. Dandapani, Sivaraman, Jeffery J. Newsome, and Dennis P. Curran. "Separation tagging with cyclodextrin-binding groups: Mitsunobu reactions with bis-(2-(1-adamantyl) ethyl) azodicarboxylate (BadEAD) and bis-(1-adamantylmethyl) azodicarboxylate (BadMAD)." *Tetrahedron letters* 45.35 (2004): 6653-6656.
8. Zhirov, Andrei Mikhailovich, and Alexander Viktorovich Aksenov. "Azodicarboxylates: synthesis and functionalization of organic compounds." *Russian Chemical Reviews* 83.6 (2014): 502.
9. Mitsunobu, Oyo, and Masaaki Yamada. "Preparation of esters of carboxylic and phosphoric acid via quaternary phosphonium salts." *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 40.10 (1967): 2380-2382.
10. Mitsunobu, Oyo. "The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products." *Synthesis* 1981.01 (1981): 1-28.
11. Dandapani, Sivaraman, Jeffery J. Newsome, and Dennis P. Curran. "Separation tagging with cyclodextrin-binding groups: Mitsunobu reactions with bis-(2-(1-adamantyl) ethyl) azodicarboxylate (BadEAD) and bis-(1-adamantylmethyl) azodicarboxylate (BadMAD)." *Tetrahedron letters* 45.35 (2004): 6653-6656.
12. Fletcher, S. "The Mitsunobu reaction in the 21 st century." *Organic Chemistry Frontiers* 2.6 (2015): 739-752.
13. Camp, David, Mark von Itzstein, and Ian D. Jenkins. "The mechanism of the first step of the Mitsunobu reaction." *Tetrahedron* 71.30 (2015): 4946-4948.
14. Grochowski, Edward, et al. "Mechanism of the triphenylphosphine and diethyl azodicarboxylate induced dehydration reactions (Mitsunobu reaction). The central role of pentavalent phosphorus intermediates." *Journal of the American Chemical Society* 104.24 (1982): 6876-6877.
15. Camp, David, and Ian D. Jenkins. "The mechanism of the Mitsunobu esterification reaction. Part I. The involvement of phosphoranes and oxyphosphonium salts." *The Journal of Organic Chemistry* 54.13 (1989): 3045-3049.
16. Camp, David, and Ian D. Jenkins. "The mechanism of the Mitsunobu esterification reaction. Part II. The involvement of (acyloxy) alkoxyphosphoranes." *The Journal of Organic Chemistry* 54.13 (1989): 3049-3054.
17. Hughes, D. L., et al. "A mechanistic study of the Mitsunobu esterification reaction." *Journal of the American Chemical Society* 110.19 (1988): 6487-6491.

18. Volante, R. P. "A new, highly efficient method for the conversion of alcohols to thioesters and thiols." *Tetrahedron Letters* 22.33 (1981): 3119-3122.
19. Pelletier, Jeffrey C., and Scott Kincaid. "Mitsunobu reaction modifications allowing product isolation without chromatography: application to a small parallel library." *Tetrahedron Letters* 41.6 (2000): 797-800.
20. But, Tracy Yuen Sze, and Patrick H. Toy. "Organocatalytic Mitsunobu reactions." *Journal of the American Chemical Society* 128.30 (2006): 9636-9637.
21. Beddoe, Rhydian H., et al. "Redox-neutral organocatalytic Mitsunobu reactions." *Science* 365.6456 (2019): 910-914.
22. Fukuyama, Tohru, Chung-Kuang Jow, and Mui Cheung. "2- and 4-Nitrobenzenesulfonamides: Exceptionally versatile means for preparation of secondary amines and protection of amines." *Tetrahedron Letters* 36.36 (1995): 6373-6374.
23. Mitsunobu, Oyo. "The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products." *Synthesis* 1981.01 (1981): 1-28.
24. Yu, Wing-Yiu, et al. "Palladium-catalyzed oxidative ethoxycarbonylation of aromatic C–H bond with diethyl azodicarboxylate." *Journal of the American Chemical Society* 130.11 (2008): 3304-3306.
25. Huang, Yumin, et al. "Palladium-catalyzed direct ortho-C–H ethoxycarbonylation of anilides at room temperature." *Organic Chemistry Frontiers* 1.4 (2014): 347-350.
26. Xu, Ning, et al. "Palladium-catalyzed direct ortho-ethoxycarbonylation of azobenzenes and azoxybenzenes with diethyl azodicarboxylate." *Organic & biomolecular chemistry* 13.34 (2015): 9083-9092.
27. Sang, Rui, et al. "Palladium-catalyzed direct C–H ethoxycarbonylation of 2-aryl-1, 2, 3-triazoles and efficient synthesis of suvorexant." *Organic Chemistry Frontiers* 5.4 (2018): 648-652.
28. Ni, Jiabin, et al. "Cobalt-Catalyzed Carbonylation of C(sp²)–H Bonds with Azodicarboxylate as the Carbonyl Source." *Organic letters* 18.22 (2016): 5960-5963.
29. Nguyen, Tung Thanh, Liene Grigorjeva, and Olafs Daugulis. "Aminoquinoline-directed, cobalt-catalyzed carbonylation of sulfonamide sp² C–H bonds." *Chemical Communications* 53.37 (2017): 5136-5138.
30. Ling, Fei, et al. "Traceless Directing Group Assisted Cobalt-Catalyzed C–H Carbonylation of Benzylamines." *Advanced Synthesis & Catalysis* 359.21 (2017): 3707-3712.
31. Ramesh, Samikannu, Pirama Nayagam Arunachalam, and Appaswami Lalitha. "Regioselective ethoxycarbonylation of indoles and indazoles using DEAD and tetraethylammonium cyanide." *RSC advances* 3.23 (2013): 8666-8669.
32. Usman, Muhammad, et al. "Copper-catalyzed carbonylation of anilines by diisopropyl azodicarboxylate for the synthesis of carbamates." *RSC advances* 6.109 (2016): 107542-107546.
33. Usman, Muhammad, et al. "A copper-catalyzed reaction of oximes with diisopropyl azodicarboxylate: an alternative method for the synthesis of oxime carbonates." *Organic & biomolecular chemistry* 15.5 (2017): 1091-1095.
34. Yoneda, Fumio, Kunio Suzuki, and Yoshihiro Nitta. "A new hydrogen-abstracting reaction with diethyl azodicarboxylate." *The Journal of Organic Chemistry* 32.3 (1967): 727-729.
35. Cao, Hai Thuong, and René Grée. "DEAD-(cat) ZnBr₂ an efficient system for the oxidation of alcohols to carbonyl compounds." *Tetrahedron Letters* 50.13 (2009): 1493-1494.

36. Hayashi, Masaki, Masatoshi Shibuya, and Yoshiharu Iwabuchi. "Oxidation of alcohols to carbonyl compounds with diisopropyl azodicarboxylate catalyzed by nitroxyl radicals." *The Journal of organic chemistry* 77.6 (2012): 3005-3009.
37. Markó, István E., et al. "Neutral, non-racemising, catalytic aerobic oxidation of alcohols." *Journal of Organometallic Chemistry* 624.1-2 (2001): 344-347.
38. Nishii, Takeshi, et al. "Modified Markó's aerobic oxidation of alcohols under atmospheric pressure with air or molecular oxygen at room temperature." *Tetrahedron Letters* 53.44 (2012): 5880-5882.
39. Zaballos-García, Elena, et al. "Ring transformation of furfural into an unusual bicyclic system: Characterisation and dynamic stereochemistry of 6, 7-diethoxycarbonyl-6, 7-diaza-8-oxabicyclo [3, 2, 1] oct-3-en-2-one." *Tetrahedron* 53.27 (1997): 9313-9322.
40. Lee, Daesung, and Ryan D. Otte. "Transition-Metal-Catalyzed Aldehydic C–H Activation by Azodicarboxylates." *The Journal of organic chemistry* 69.10 (2004): 3569-3571.
41. Qin, Yuancheng, et al. "Highly efficient copper-catalyzed hydroacylation reaction of aldehydes with azodicarboxylates." *Tetrahedron letters* 52.44 (2011): 5880-5883.
42. Zhang, Hong-Bo, et al. "Lewis-and Brønsted-acid cooperative catalytic radical coupling of aldehydes and azodicarboxylate." *RSC advances* 4.53 (2014): 27796-27799.
43. Mariappan, Arumugam, et al. "A new facile pyridine-catalyzed hydroacylation of aldehydes with azodicarboxylates under microwave irradiation." *Tetrahedron Letters* 56.2 (2015): 338-341.
44. Kroutil, Jiří, Tomáš Trnka, and Miloslav Černý. "Improved procedure for the selective N-debenzylation of benzylamines by diisopropyl azodicarboxylate." *Synthesis* 2004.03 (2004): 446-450.
45. Xu, Xiaoliang, and Xiaonian Li. "Copper/diethyl azodicarboxylate mediated regioselective alkynylation of unactivated aliphatic tertiary methylamine with terminal alkyne." *Organic letters* 11.4 (2009): 1027-1029.
46. Huang, Weizhou, et al. "DIAD-mediated metal-free cross dehydrogenative coupling between tertiary amines and α -fluorinated sulfones." *New Journal of Chemistry* 37.6 (2013): 1684-1687.
47. Xu, Xiaoliang, et al. "An unexpected diethyl azodicarboxylate-promoted dehydrogenation of tertiaryamine and tandem reaction with sulfonyl azide." *Journal of the American Chemical Society* 130.43 (2008): 14048-14049.
48. Stone, Matthew T. "An improved Larock synthesis of quinolines via a Heck reaction of 2-bromoanilines and allylic alcohols." *Organic letters* 13.9 (2011): 2326-2329.
49. Iranpoor, Nasser, et al. "A new application for diethyl azodicarboxylate: efficient and regioselective thiocyanation of aromatics amines." *Tetrahedron Letters* 51.27 (2010): 3508-3510.
50. Baskin, Jeremy M., and Zhaoyin Wang. "A mild, convenient synthesis of sulfinic acid salts and sulfonamides from alkyl and aryl halides." *Tetrahedron letters* 43.47 (2002): 8479-8483.
51. Amaoka, Yuuki, et al. "Radical amination of C (sp³)–H bonds using N-hydroxyphthalimide and dialkyl azodicarboxylate." *The Journal of organic chemistry* 77.22 (2012): 9959-9969.
52. Miyake, Yoshihiro, Kazunari Nakajima, and Yoshiaki Nishibayashi. "Direct sp³ C–H Amination of Nitrogen-Containing Benzoheterocycles Mediated by Visible-Light-Photoredox Catalysts." *Chemistry–A European Journal* 18.51 (2012): 16473-16477.
53. Qian, Bo, Lei Yang, and Hanmin Huang. "Cu-catalyzed direct C–H amination of 2-alkylazaarenes with azodicarboxylates via nucleophilic addition." *Tetrahedron Letters* 54.7 (2013): 711-714.

54. Inamdar, Suleman M., Vinod K. More, and Sisir K. Mandal. "Ruthenium chloride, a new and efficient catalyst for direct amination of arenes with azodicarboxylates." *Tetrahedron Letters* 54.6 (2013): 530-532.
55. Hu, Anhua, et al. "Selective functionalization of methane, ethane, and higher alkanes by cerium photocatalysis." *Science* 361.6403 (2018): 668-672.
56. Han, Bing, et al. "Oxime radical promoted dioxygenation, oxyamination, and diamination of alkenes: synthesis of isoxazolines and cyclic nitrones." *Angewandte Chemie International Edition* 51.35 (2012): 8816-8820.
57. Duan, Xiao-Yong, et al. "Hydrazone radical promoted vicinal difunctionalization of alkenes and trifunctionalization of allyls: synthesis of pyrazolines and tetrahydropyridazines." *The Journal of organic chemistry* 78.21 (2013): 10692-10704.
58. Evans, David A., and Scott G. Nelson. "Chiral magnesium bis (sulfonamide) complexes as catalysts for the merged enolization and enantioselective amination of N-acyloxazolidinones. A catalytic approach to the synthesis of arylglycines." *Journal of the American Chemical Society* 119.27 (1997): 6452-6453.
59. Juhl, Karsten, and Karl Anker Jørgensen. "Catalytic asymmetric direct α -Amination reactions of 2-Keto Esters: a simple synthetic approach to optically active syn- β -Amino- α -hydroxy Esters." *Journal of the American Chemical Society* 124.11 (2002): 2420-2421.
60. Marigo, Mauro, Karsten Juhl, and Karl Anker Jørgensen. "Catalytic, Highly Enantioselective, Direct Amination of β -Ketoesters." *Angewandte Chemie* 115.12 (2003): 1405-1407.
61. Bernardi, Luca, Wei Zhuang, and Karl Anker Jørgensen. "An easy approach to optically active α -amino phosphonic acid derivatives by chiral Zn (II)-catalyzed enantioselective amination of phosphonates." *Journal of the American Chemical Society* 127.16 (2005): 5772-5773.
62. List, Benjamin. "Direct catalytic asymmetric α -amination of aldehydes." *Journal of the American Chemical Society* 124.20 (2002): 5656-5657.
63. Thomassigny, Christine, Damien Prim, and Christine Greck. "Amino acid-catalyzed asymmetric α -amination of carbonyls." *Tetrahedron letters* 47.7 (2006): 1117-1119.
64. Lou, Sha, Philip N. Moquist, and Scott E. Schaus. "Asymmetric allylboration of ketones catalyzed by chiral diols." *Journal of the American Chemical Society* 128.39 (2006): 12660-12661.
65. Qian, Zi-Qing, et al. "Asymmetric construction of quaternary stereocenters by direct organocatalytic amination of 3-substituted oxindoles." *Chemical communications* 44 (2009): 6753-6755.
66. Zhu, Chuan-Le, et al. "Enantioselective Base-Free Electrophilic Amination of Benzofuran-2 (3H)-ones: Catalysis by Binol-Derived P-Spiro Quaternary Phosphonium Salts." *Angewandte Chemie International Edition* 50.26 (2011): 5869-5872.
67. Yang, Zhigang, et al. "Asymmetric α -amination of 4-substituted pyrazolones catalyzed by a chiral Gd (OTf)₃/N, N'-dioxide complex: highly enantioselective synthesis of 4-amino-5-pyrazolone derivatives." *Organic letters* 13.4 (2011): 596-599.
68. Nan, Jiang, et al. "Direct Asymmetric Dearomatization of 2-Naphthols by Scandium-Catalyzed Electrophilic Amination." *Angewandte Chemie International Edition* 54.8 (2015): 2356-2360.
69. Guo, Rui, et al. "Asymmetric synthesis of heteroaryl atropisomers via a gold-catalyzed cycloisomerization-amination cascade reaction." *Chemical Communications* 50.41 (2014): 5451-5454.

70. Brown, Herbert C., and P. Veeraraghavan Ramachandran. "The boron approach to asymmetric synthesis." *Pure and applied chemistry* 63.3 (1991): 307-316.
71. Jain, Pankaj, and Jon C. Antilla. "Chiral Brønsted acid-catalyzed allylboration of aldehydes." *Journal of the American Chemical Society* 132.34 (2010): 11884-11886.
72. Rauniyar, Vivek, Huimin Zhai, and Dennis G. Hall. "Catalytic enantioselective allyl- and crotylboration of aldehydes using chiral diol• SnCl₄ complexes. Optimization, substrate scope and mechanistic investigations." *Journal of the American Chemical Society* 130.26 (2008): 8481-8490.
73. Lou, Sha, Philip N. Moquist, and Scott E. Schaus. "Asymmetric allylboration of ketones catalyzed by chiral diols." *Journal of the American Chemical Society* 128.39 (2006): 12660-12661.
74. Barnett, David S., Philip N. Moquist, and Scott E. Schaus. "The mechanism and an improved asymmetric allylboration of ketones catalyzed by chiral biphenols." *Angewandte Chemie International Edition* 48.46 (2009): 8679-8682.
75. Paton, Robert S., Jonathan M. Goodman, and Silvina C. Pellegrinet. "Mechanistic insights into the catalytic asymmetric allylboration of ketones: Brønsted or Lewis acid activation?." *Organic letters* 11.1 (2009): 37-40.
76. Kanai, Motomu, et al. "Cu (I)-catalyzed asymmetric allylation of ketones and ketimines." *Pure and Applied Chemistry* 80.5 (2008): 1055-1062.
77. Lou, Sha, Philip N. Moquist, and Scott E. Schaus. "Asymmetric allylboration of acyl imines catalyzed by chiral diols." *Journal of the American Chemical Society* 129.49 (2007): 15398-15404.
78. Fujita, Mari, et al. "Zn-catalyzed asymmetric allylation for the synthesis of optically active allylglycine derivatives. Regio- and stereoselective formal α -addition of allylboronates to hydrazono esters." *Journal of the American Chemical Society* 130.10 (2008): 2914-2915.
79. Zimmerman, Howard E., and Marjorie D. Traxler. "The stereochemistry of the Ivanov and Reformatsky reactions. I." *Journal of the American Chemical Society* 79.8 (1957): 1920-1923.