

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

Sintesi enantio- e diastereoselettiva di atropoisomeri N-N

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Sara Luciani

RELATORE

Prof. Dr. Giorgio Bencivenni

CORRELATORE

Chiara Portolani

Prof. Dr. Paolo Righi

Abstract

Gli atropoisomeri rappresentano la principale e più studiata classe di composti aventi chiralità assiale. Nel corso degli anni, gli studi su atropoisomeri C-C e C-X sono aumentati notevolmente, vista anche la possibilità di utilizzarli come leganti chirali per catalizzatori di sintesi asimmetrica. Tuttavia, lavori riguardanti atropoisomeri con asse chirale X-X sono abbastanza rari in letteratura, soprattutto per quanto riguarda la sintesi asimmetrica.

Il lavoro che viene presentato è incentrato sullo sviluppo di una metodologia di sintesi asimmetrica per la preparazione di una nuova classe di idrazine atropoisomeriche sul legame N-N. È stata sfruttata una sintesi articolata in due step: una reazione di α -amminazione di carbonili con il di-*terz*-butil azodicarbossilato via enammina e una reazione di alchilazione con benzil bromuro in condizioni di Phase Transfer Catalysis. I substrati carbonilici testati sono stati l'*iso*-butirraldeide e la 2-fenil propanaldeide, che portano rispettivamente a una sintesi enantioselettiva e diastereoselettiva. Attraverso degli screening, sono state individuate le condizioni di reazione ottimali di entrambi gli step, sia in termini di resa che di enantio- e diastereoselettività finali. Nel complesso, è stato ottenuto un modesto eccesso enantiomerico nella reazione enantioselettiva e buoni rapporti diastereoisomerici nella reazione diastereoselettiva, che possono essere considerati degli importanti punti di partenza per ulteriori futuri lavori di ottimizzazione del sistema catalitico.

In aggiunta, l'intera sintesi diastereoselettiva è stata implementata in una procedura one-pot che evita lo step di purificazione intermedio. Allo scopo, sono state necessarie ulteriori indagini per valutare la compatibilità delle due reazioni nello stesso ambiente di reazione.

Atropisomers are the most important and studied class of compounds having axial chirality. Over the years, studies on C-C and C-X atropisomers have increased significantly, also considering their use as chiral ligands for asymmetric synthesis and catalysts. However, works regarding atropisomers with chiral X-X axis are quite rare in literature, especially those concerning asymmetric synthesis.

This work focuses on the development of a new asymmetric synthetic path for novel N-N atropisomeric hydrazines. A two-step synthesis was exploited: an α -amination reaction of aldehydes with di-*tert*-butyl azodicarboxylate via enamine catalysis and a Phase Transfer Catalysis N-alkylation with benzyl bromide. The carbonyl substrates that were tested are *iso*-butyraldehyde and 2-phenyl propionaldehyde, leading respectively to an enantioselective and a diastereoselective synthesis of their corresponding hydrazine. Some screenings were carried

out to identify the optimal reaction conditions of the two steps, both in terms of yield and final selectivity. Overall, modest to very good value of enantio- and diastereoselectivity were obtained. These results can be considered important starting points for further future works on optimization of the catalytic system.

In addition, the entire diastereoselective synthesis was implemented into a one-pot procedure that avoids the intermediate purification step. For this purpose, further investigations were necessary to assess the compatibility of the two reactions, that must be conducted in the same environment.

Sommario

1	Introduzione	1
1.1	Chiralità assiale.....	1
1.1.1	Atropoisomeri.....	2
1.1.1.1	Atropoisomeri con asse chirale N-N.....	5
1.2	Metodi di sintesi	8
1.2.1	Organocatalisi asimmetrica	8
1.2.1.1	Catalisi via enammina.....	10
1.2.2	Reazioni a trasferimento di fase (Phase-Transfer Catalysis)	12
1.2.2.1	Catalizzatori di PTC.....	14
1.2.2.2	PTC e sostenibilità	16
1.2.3	Sintesi One-Pot.....	17
1.2.3.1	Multicatalisi	18
2	Obiettivi.....	21
3	Risultati e discussione	22
3.1	Step 1: α -amminazione attraverso catalisi via enammina	22
3.1.1	Sintesi dell'idrazina 3a	24
3.1.2	Sintesi dell'idrazina 3b	25
3.2	Step 2: reazione di alchilazione in PTC.....	26
3.2.1	Sintesi composto 5a : screening dei catalizzatori.....	27
3.2.2	Sintesi composto 5a : screening della temperatura	31
3.2.3	Sintesi composto 5b : screening dei catalizzatori	32
3.2.4	Sintesi composto 5b : screening della temperatura	35
3.3	Ideazione di una sintesi one-pot	37
3.3.1	Ottimizzazione di un sistema multicatalitico <i>Auto-Relay</i>	37
3.3.1.1	Sintesi 3b in PTC: screening della temperatura.....	39
3.3.1.2	Sintesi 3b in PTC: screening del solvente	40

3.3.1.3	Sintesi 3b in PTC: screening della base.....	41
3.3.1.4	Prova di sistema multicatalitico <i>Auto-Relay</i> per la sintesi di 5b	42
3.3.2	Ottimizzazione di un sistema multicatalitico sequenziale.....	43
3.3.2.1	Prova di sistema multicatalitico sequenziale per la sintesi di 5b	47
4	Conclusioni.....	49
5	Parte sperimentale	51
5.1	Sintesi e caratterizzazione delle idrazine 3a e 3b	51
5.1.1	Procedura generale per la reazione di amminazione con la pirrolidina b	51
5.1.2	Procedura generale per la reazione di amminazione con la 9- <i>epi</i> -9-amino-9-deossi-chinina a	53
5.1.3	Procedura generale per la reazione di amminazione con la L/D-prolina c/d	54
5.1.4	Procedura generale per la reazione di amminazione in PTC	54
5.2	Sintesi e caratterizzazione dei prodotti 5a e 5b	55
5.2.1	Procedura generale per la reazione di alchilazione in PTC.....	55
5.3	Sintesi dei catalizzatori q e r	57
5.3.1	<i>N</i> -benzil-6'-idrossi-chinidin bromuro q	57
5.3.2	<i>N</i> -benzil-9- <i>epi</i> -9-amino-9-deossi-chinin bromuro r	59
6	Bibliografia.....	62

1 Introduzione

1.1 Chiralità assiale

Alcuni tipi di molecole chirali devono questa loro proprietà non alla presenza di un centro stereogenico (in tal caso si parlerebbe di chiralità centrale), bensì alla presenza di un asse stereogenico lungo il quale sono posizionati non planarmente quattro sostituenti. Di conseguenza, come per le molecole aventi centri stereogenici, esisteranno due immagini speculari non sovrapponibili della molecola che presenta un asse stereogenico. Anche in questo caso, dunque, si parla di isomeri otticamente attivi, anche detti enantiomeri (Figura 1.1).

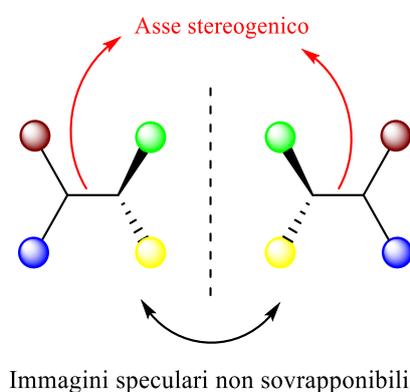


Figura 1.1

La configurazione assoluta di un composto che presenta chiralità assiale è definita attraverso le regole Cahn-Ingold-Prelog: osservando il composto lungo l'asse stereogenico, si assegnano le priorità 1 e 2 ai sostituenti più vicini all'osservatore; le priorità 3 e 4 sono assegnate ai sostituenti più lontani. Se il movimento $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ è in senso orario la configurazione corrispondente risulta R_a , altrimenti si assegna S_a , come mostrato in Figura 1.2.¹ In alternativa possono anche essere utilizzati gli stereodescrittori P e M (Plus e Minus), molto usati storicamente per descrivere le configurazioni assolute dei sistemi biarilici. In questo caso si individua il gruppo a priorità maggiore più vicino all'osservatore e il gruppo a priorità maggiore più lontano dall'osservatore: se il movimento che li unisce è in senso orario si assegna lo stereodescrittore P , altrimenti per il senso antiorario si assegna M .²

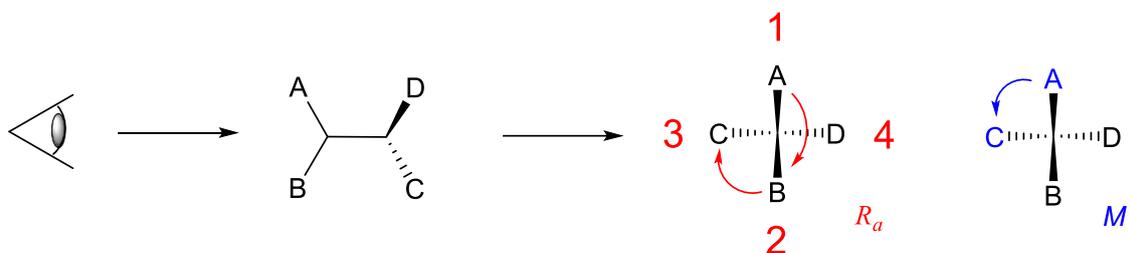


Figura 1.2 Determinazione della configurazione assoluta.

Questa particolare chiralità è presente in svariati composti come gli atropoisomeri, approfonditi nel prossimo paragrafo, gli alchilidencicloalcani,^{3,4} gli alleni⁵ e gli spirani⁶ in cui grazie a una struttura molecolare rigida si individuano due piani perpendicolari che contengono i quattro sostituenti, generando in questo modo l'asse stereogenico (Figura 1.3).

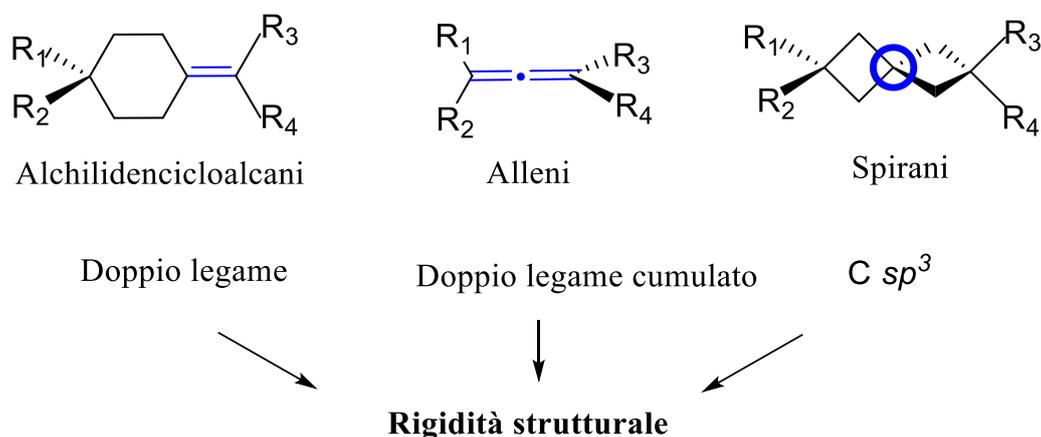


Figura 1.3

1.1.1 Atropoisomeri

Gli atropoisomeri sono la classe più rappresentativa e varia di composti aventi chiralità assiale. Per "Atropoisomeria" si intende una forma di stereoisomeria che si ha quando la libera rotazione di un legame singolo responsabile dell'equilibrio conformazionale tra due conformeri risulta bloccata da effetti elettronici o sterici causati dai sostituenti; in questo modo la rotazione intorno al legame σ presenta una barriera energetica abbastanza elevata da permettere l'esistenza di due conformazioni enantiomeriche stabili del composto.⁷ L'asse stereogenico è il legame σ che ha la rotazione impedita o limitata. Il nome stesso, Atropoisomeria, coniato da Khun, rimanda alle caratteristiche di questi composti: deriva infatti dalle parole greche *a* = non e *tropos* = rotazione.⁸

I sistemi biarilici legati tra loro da un legame singolo, costituiscono l'esempio più diffuso e studiato di molecole atropisomeriche.⁹ In Figura 1.4 è rappresentata la rotazione del legame singolo in un sistema biarilico: i conformeri II e IV presentano energia più elevata a causa delle interazioni di natura sterica o elettronica tra i sostituenti indicati con le lettere A, B, C e D e sono quindi i conformeri più instabili. Nelle forme I e III le repulsioni tra i sostituenti vengono a mancare grazie alla disposizione non planare dei due anelli aromatici, portando così a una maggiore stabilità dei due conformeri. All'aumentare delle interazioni nelle forme II e IV, aumenterà la barriera energetica rotazionale del legame singolo e l'interconversione tra I e III sarà sempre più difficile, fino a poterli considerare veri e propri isomeri configurazionali piuttosto che conformazionali. È importante sottolineare come, in assenza di repulsioni, il legame singolo sarebbe libero di ruotare, generando infiniti conformeri del composto non isolabili tra di loro.

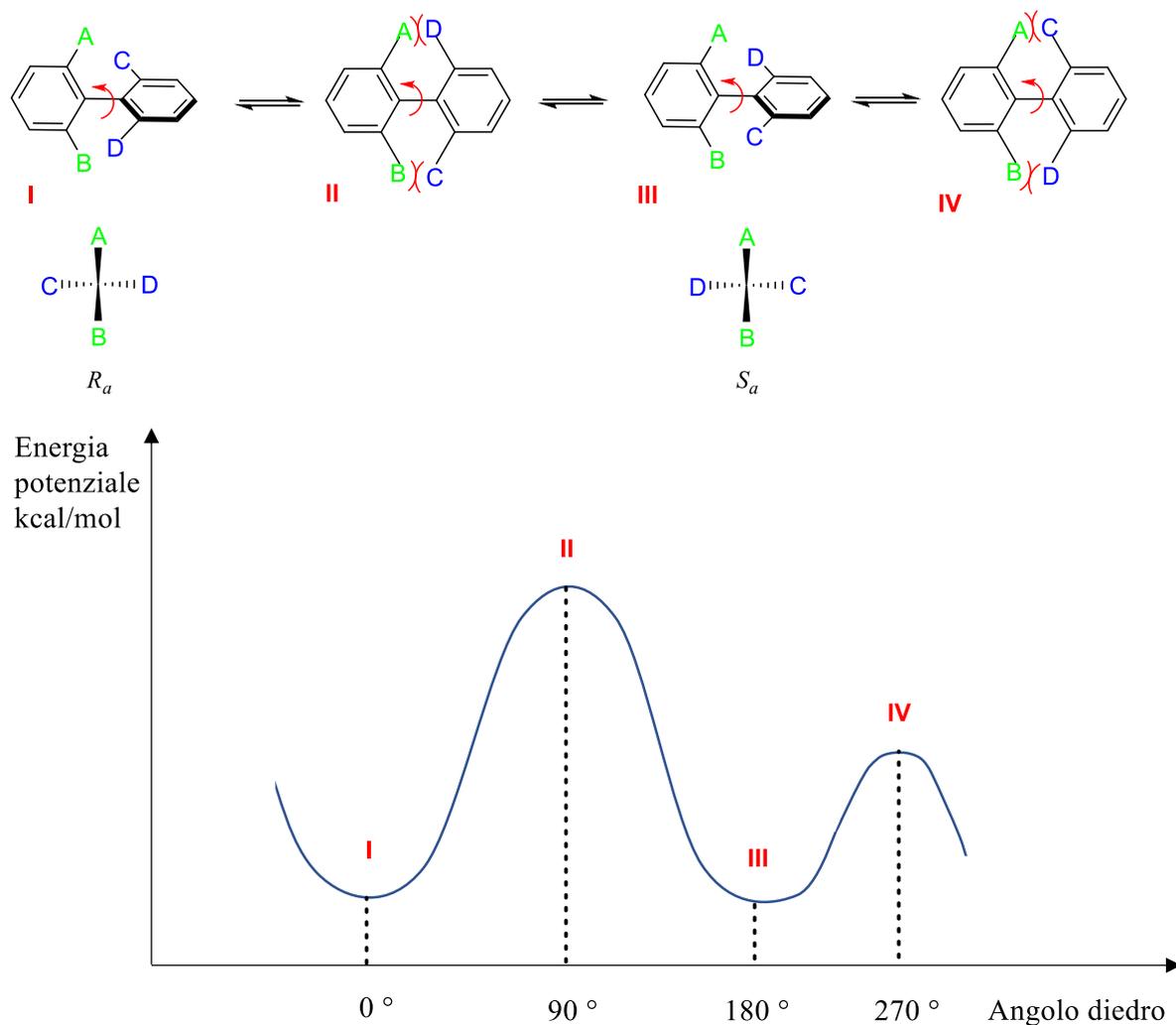


Figura 1.4 Rotazione attorno al legame σ in un sistema biarilico.

Per convenzione, per poter considerare una molecola un atropoisomero, la barriera energetica rotazionale deve essere superiore a 22 kcal/mol a temperatura ambiente, che corrisponde ad un tempo di mezza vita maggiore di 1000 secondi (16,7 minuti), come proposto da Oki.¹⁰ In base ai valori di energia rotazionale, ottenibili attraverso calcoli computazionali preliminari, LaPlante e collaboratori hanno poi proposto una classificazione in tre differenti gruppi (Tabella 1.1) per aiutare a definire se un eventuale atropoisomero d'interesse può essere considerato stabile o meno.¹¹

	$t_{1/2}$	Energia rotazionale [kcal/mol]	
CLASSE 1	anni	>30	Atropoisomeri stabili
CLASSE 2	ore-giorni minuti-ore	30 20	Atropoisomeri instabili (interconversione)
CLASSE 3	secondi	<20	Rotazione libera: conformeri

Tabella 1.1: Suddivisione proposta da LaPlante in base a energie rotazionali e tempi di mezza vita.

Il primo fenomeno di rotazione impedita attorno a un legame fu identificato da Christie e Kenner nell'anno 1922, mentre studiavano sistemi biarilici basati sul 6,6'-dinitro-2,2'-acido difenico,¹² rappresentato in Figura 1.5. Con il passare degli anni, anche grazie alla scoperta di prodotti naturali atropoisomerici e dell'eccellente capacità dei sistemi biarilici di fungere da leganti per catalizzatori di sintesi asimmetrica, la quantità di studi sugli atropoisomeri è cresciuta costantemente,¹³ portando così alla formulazione di atropoisomeri non solo biarilici, ma anche eterobiarilici, non biarilici o ancora con legame C-S, C-O o C-N.^{7,14,15}

Una visione d'insieme della varietà di composti atropoisomerici è mostrata in Figura 1.5.

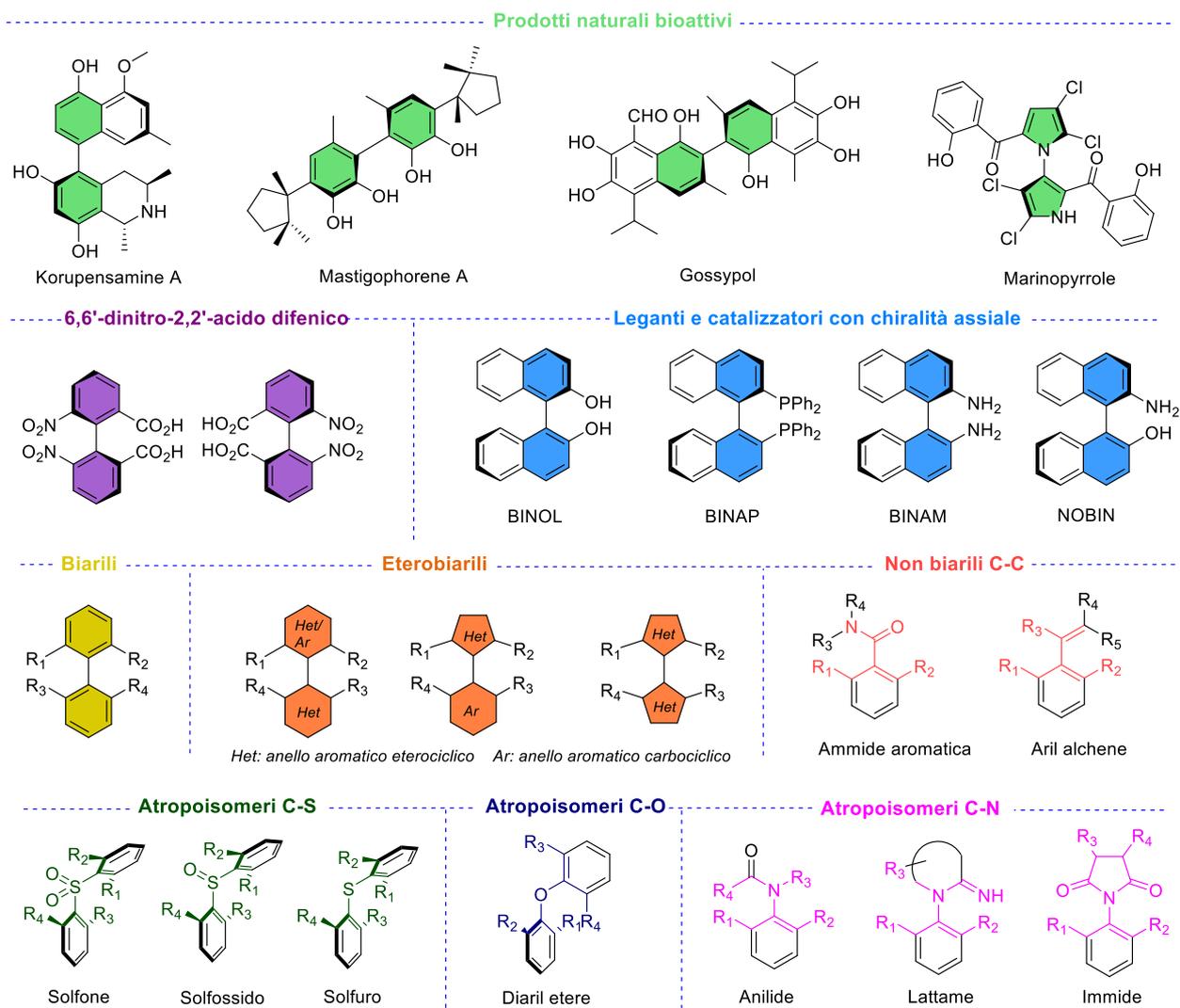


Figura 1.5 Esempi di atropoisomeri.^{7,13,14}

1.1.1.1 Atropoisomeri con asse chirale N-N

Si può ottenere un asse chirale anche con un legame singolo tra due atomi di azoto: si parla di atropoisomeri N-N. La chiralità assiale in un legame N-N è stata infatti evidenziata in diversi prodotti naturali e in composti biologicamente attivi; ne è un esempio un dimero della *Xiamycin* (Figura 1.6), in cui una delle due forme atropisomeriche mostra un'attività antivirale molto più alta rispetto all'altra.¹⁶

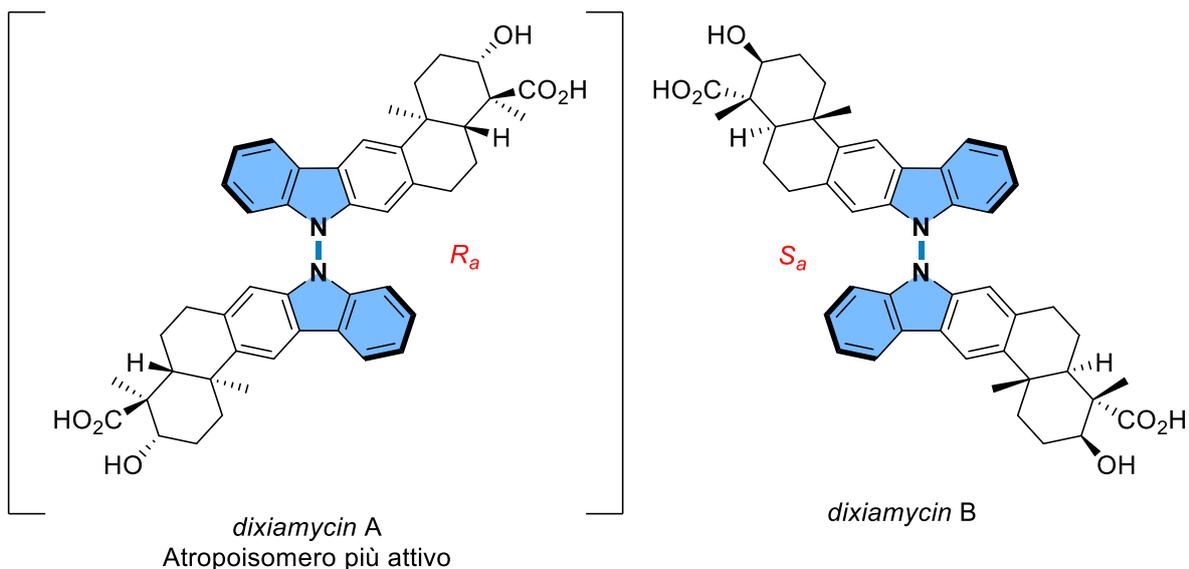


Figura 1.6 Forme atropoisomeriche della *Dixiamycin*.

Il legame N-N ha una preferenza elettronica per un angolo di torsione di 90° : oltre all'ingombro dei sostituenti, la presenza dei doppietti dei due atomi di azoto costituisce un ulteriore impedimento alla rotazione del legame. In Figura 1.7 è illustrato questo concetto, assumendo che l'ibridazione dell'azoto sia sp^2 in seguito a una coniugazione del doppietto, come avviene nei sistemi aromatici (indolo o pirrolo ad esempio) o ammidici. Come per gli atropoisomeri trattati in precedenza, l'energia rotazionale del legame N-N varia a seconda dei sostituenti sugli atomi di azoto.²⁰

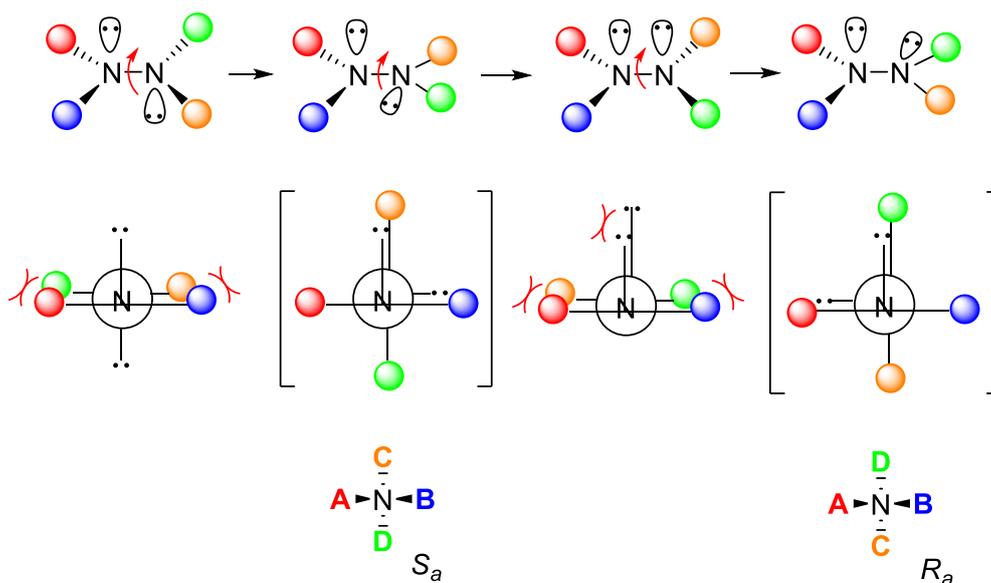


Figura 1.7. Chiralità assiale nel legame N-N.

Mentre gli studi riguardanti atropoisomeri C-X (con X=S, O, N...) sono molto presenti in letteratura, studi su atropoisomeri N-N rappresentano una novità, soprattutto dal punto di vista della loro sintesi enantioselettiva.¹⁷ Infatti, lavori riguardanti questo tipo di molecole sono limitati per lo più a composti eterociclici¹⁸ o composti aciclici ma metastabili se non allo stato solido, come alcune tetraacil idrazine.^{19,20}

Uno dei primi studi su questo tipo di molecole è stato realizzato dal gruppo della Prof.ssa Tolomelli, che lavorando su una reazione di amminazione elettrofila stereoselettiva per preparare isoesteri trisostituiti dell' α -metil omoserina, ha utilizzato come intermedio di sintesi l'idrazina tetrasostituita riportata in Figura 1.8, che presenta tre centri chirali e un asse chirale N-N.¹⁷

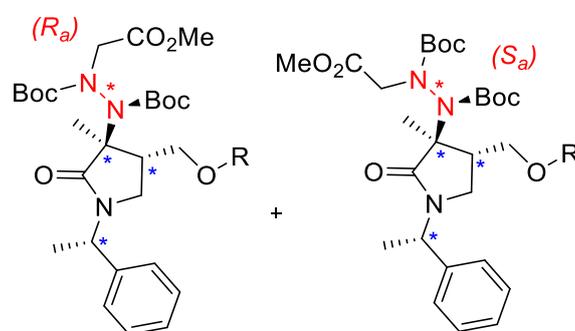


Figura 1.8 Idrazina ottenuta dal gruppo di Tolomelli con asse chirale N-N.

Separando i diastereoisomeri ottenuti è stato possibile calcolare una barriera rotazionale sperimentale del legame N-N di circa 29,5 kcal/mol: un valore che, riferendosi anche alla classificazione suggerita da LaPlante in Tabella 1.1, permette di considerare questa idrazina un atropoisomero caratterizzato da una barriera rotazionale sufficiente per poter provare una eventuale sintesi asimmetrica.¹⁷ Lo studio di Tolomelli rappresenta uno dei pochi lavori di riferimento per atropoisomeri N-N stabili a temperatura ambiente, per quanto in realtà non fosse finalizzato alla loro sintesi.

Il lavoro più recente in merito è quello pubblicato dal gruppo di Lu, in cui è presentata la prima sintesi asimmetrica di atropoisomeri N-N dall'1-ammino pirrolo e 3-ammino quinazolinone attraverso una reazione di N-allilazione catalizzata dalla chinidina (Figura 1.9).²¹

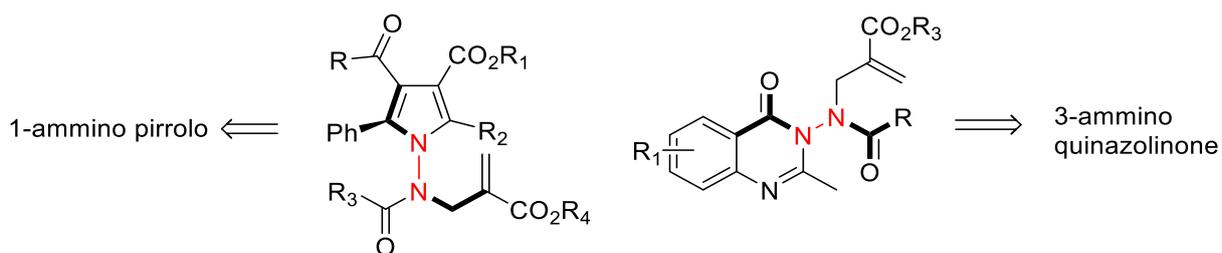


Figura 1.9 Atropoisomeri N-N sintetizzati da Mei.

In prospettiva futura, riuscire a ottenere composti con asse chirale N-N enantiopuri, attraverso un'adeguata sintesi asimmetrica, può essere molto utile soprattutto per future applicazioni nel campo della catalisi, potendoli sfruttare per esempio come leganti atropisomerici per sintesi asimmetrica. Un esempio a proposito è il BIMIP (Figura 1.10), che fu il primo legante chirale con asse chirale N-N, ottenuto attraverso una risoluzione cinetica dal gruppo di Pilati.²²

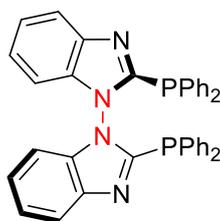


Figura 1.10 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bibenzilimidazolo (BIMIP).

1.2 Metodi di sintesi

1.2.1 Organocatalisi asimmetrica

Le molecole enantiopure sono molto diffuse e rilevanti in campo medico e farmaceutico. Tra i metodi più utilizzati per ottenerle sinteticamente vi è la catalisi asimmetrica, che impiega molecole enantiopure che fungono da catalizzatori di reazione e che, allo stesso tempo, sono in grado di trasferire l'informazione chirale ai prodotti. Inizialmente, in catalisi asimmetrica erano utilizzati esclusivamente complessi di metalli di transizione combinati con leganti organici enantiopuri; tuttavia, a partire dall'inizio del nuovo millennio, sono state sviluppate nuove tecniche incentrate sull'utilizzo di catalizzatori enantiopuri totalmente organici, dando vita così a quella che è oggi chiamata organocatalisi asimmetrica.²³

Tra i motivi alla base dello sviluppo dell'organocatalisi vi è senza dubbio il fatto che molte molecole organiche che fungono da catalizzatori sono di origine naturale e facilmente funzionalizzabili, come per esempio derivati di aminoacidi come prolina e fenilalanina, derivati dell'acido tartarico o alcaloidi estratti dalla corteccia della Cinchona, una pianta arborea diffusa sulle Ande (Figura 1.11). Questi ultimi soprattutto sono utilizzati anche per via della loro singolare struttura in cui sono presenti diverse funzionalità come l'ammina terziaria, l'ossidrile, il gruppo metossile nell'anello chinolinico o il gruppo vinilico nella struttura chinuclidinica. Inoltre, è possibile funzionalizzarli ulteriormente e ottenere una nuova classe di alcaloidi convertendo, ad esempio, il gruppo idrossilico in gruppo amminico.²⁴

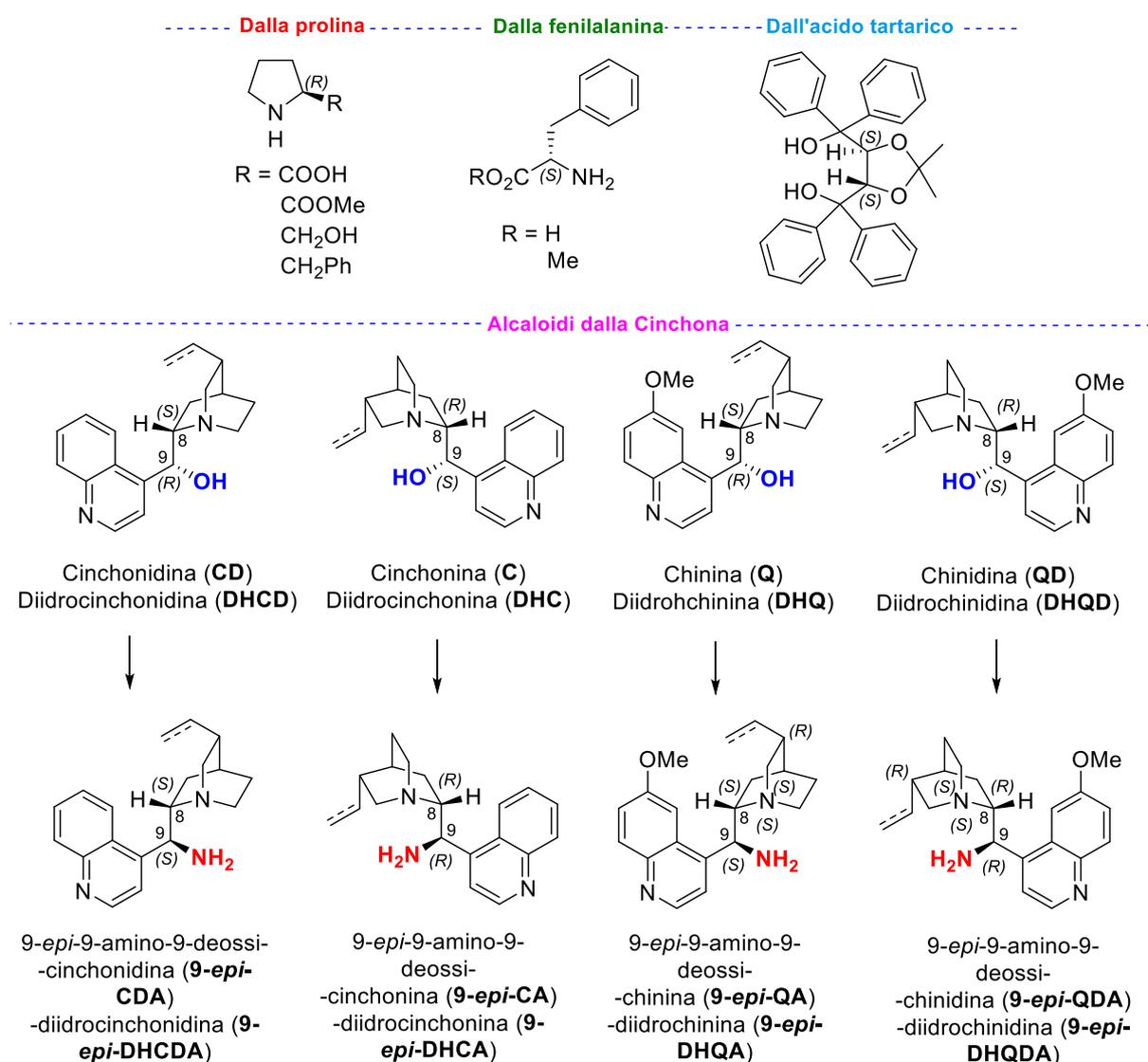
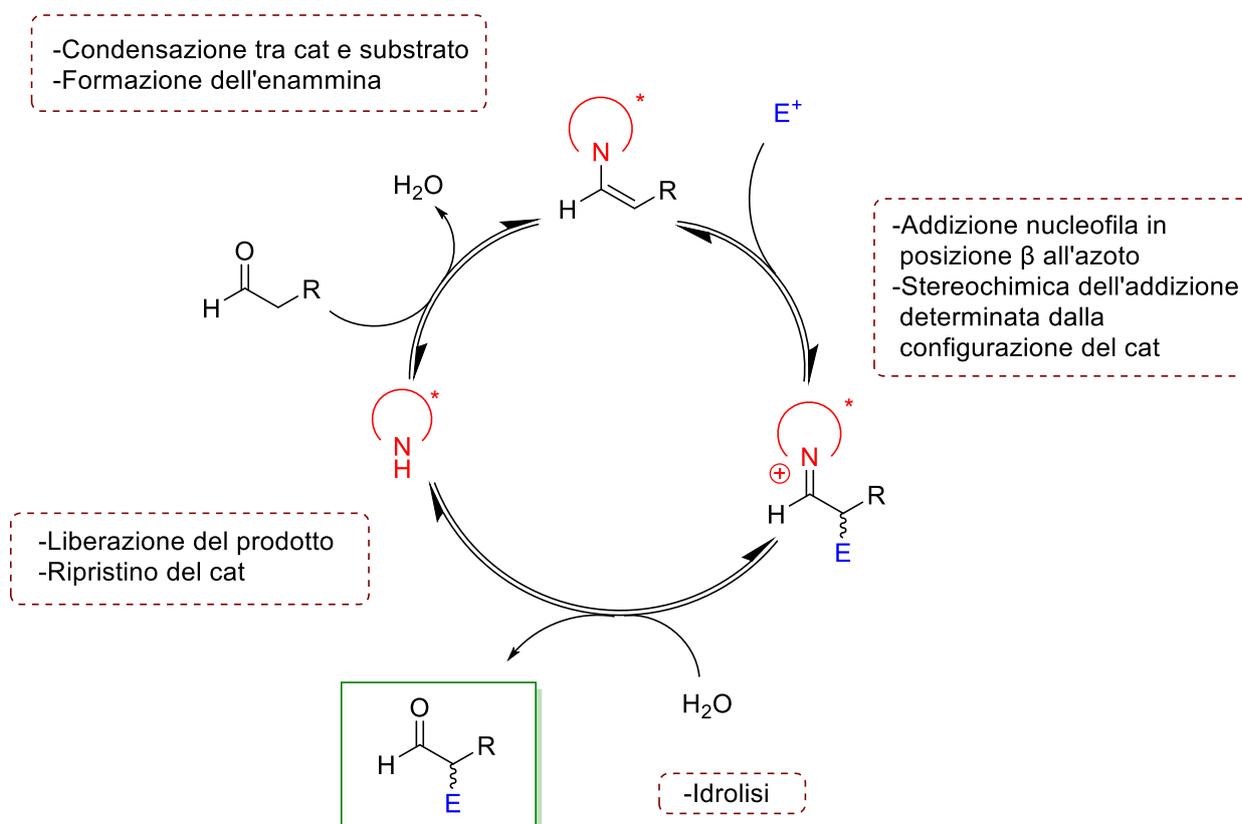


Figura 1.11 Alcuni catalizzatori derivanti da prodotti naturali.

1.2.1.1 Catalisi via enammina

Al giorno d'oggi, la catalisi via enammina rappresenta una delle branche più diffuse dell'organocatalisi. Il passaggio chiave di questo tipo di catalisi è la condensazione di un composto carbonilico con un'ammina enantiopura che funge da catalizzatore. La molecola risultante è una enammina, una specie più nucleofila rispetto al carbonile di partenza che promuove così la successiva addizione su una molecola accettore. Nello Schema 1.1 è descritto il ciclo catalitico, con un'ammina enantiopura generica.



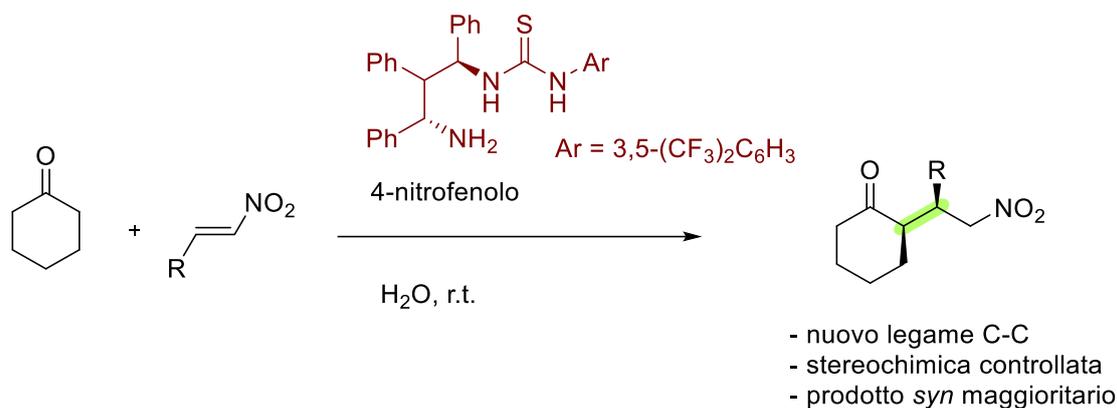
Schema 1.1. Ciclo catalitico via enammina.

L'ammina chirale, dunque, è in grado di:

- accelerare la reazione andando a formare un composto più reattivo, l' enammina, rispetto al carbonile iniziale;
- indurre asimmetricamente la formazione preferenziale di un solo stereoisomero tra i possibili, grazie alla sua configurazione ben definita che, nello stato di transizione della reazione, permette di discriminare uno dei due possibili attacchi.

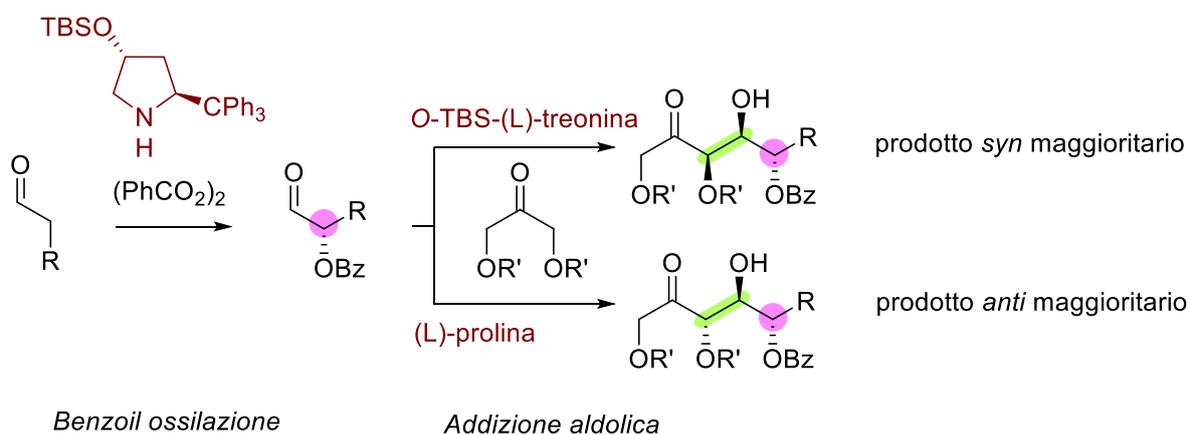
Tipici catalizzatori per queste reazioni sono ammine secondarie chirali, come ad esempio prolina e derivati, ma anche ammine primarie come quelle derivanti dalla Cinchona.

Per citare un esempio, in un recente lavoro di Ha è stata ideata un'addizione di Michael tra ciclochetoni e nitroalcheni α,β -insaturi utilizzando un catalizzatore amminico su struttura tioureica (Schema 1.2).²⁵



Schema 1.2 Reazione di Michael via enammina di Ha.

Altro recente lavoro è quello di Maruoka, incentrato su una sintesi sequenziale di analoghi di chetoesosi su due step, una benzoin ossilazione e una reazione aldolica, entrambi basati su una catalisi via enammina (Schema 1.3).²⁶



Schema 1.3 Sintesi di chetoesosi via enammina di Maruoka.

1.2.2 Reazioni a trasferimento di fase (Phase-Transfer Catalysis)

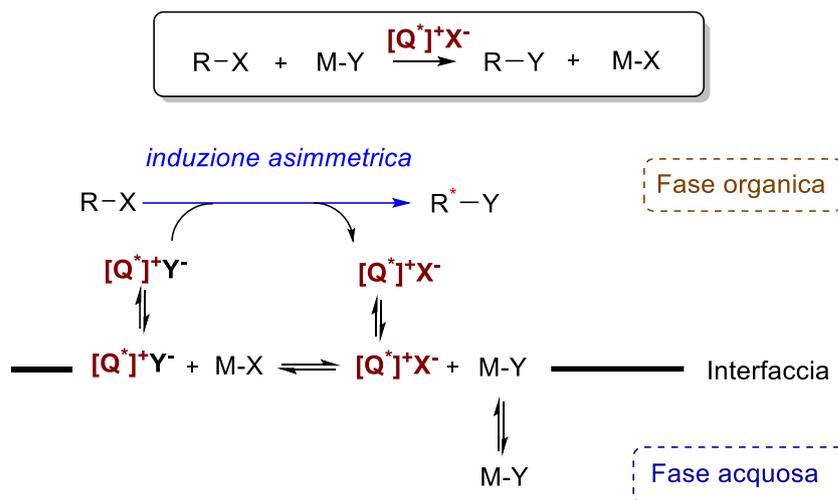
La Phase-Transfer Catalysis (PTC) è una tecnica per condurre reazioni tra due o più reagenti che si trovano in due fasi immiscibili, tipicamente fase acquosa e fase organica. Perché questo sia possibile si fa uso di un catalizzatore, solitamente sottoforma di sale, che sia in grado di mettere in contatto i reagenti e far avvenire la reazione.

Il termine “Phase-Transfer Catalysis” fu introdotto per la prima volta nel 1971 da Starks per spiegare l’importante ruolo di sali come il tetralchilammonio o fosfonio come agenti di trasferimento di fase nelle reazioni tra sostanze in fasi immiscibili.²⁷ Proprio Starks, insieme a Makosza e Brandstrom, pose le fondamenta della Phase-Transfer Catalysis tra metà e fine anni Sessanta. Da allora la Phase-Transfer Catalysis è cresciuta esponenzialmente come metodologia di sintesi organica fino ad arrivare oggi ad avere molteplici applicazioni anche in campo industriale. Negli ultimi anni è stata inoltre compresa la potenzialità di poter sfruttare reazioni in PTC per sintesi asimmetriche utilizzando come catalizzatori sali di ammonio chirali enantiopuri. Tra le tipologie di reazioni più diffuse si ritrovano:²⁸

- Reazioni di C-alchilazione, N-alchilazione, S-alchilazione con basi acquose e alchil alogenuri;
- Reazioni di eliminazione per ottenere olefine e acetileni;
- Reazioni di ossidazione con ossidanti inorganici come MnO_4^- , OCl^- , H_2O_2 , IO_4^- ;
- Reazioni di riduzione con BH_4^- , AlH_4^- , HCO_2^- ;
- Addizioni di Michael;
- Reazioni aldoliche;
- Eossidazioni.

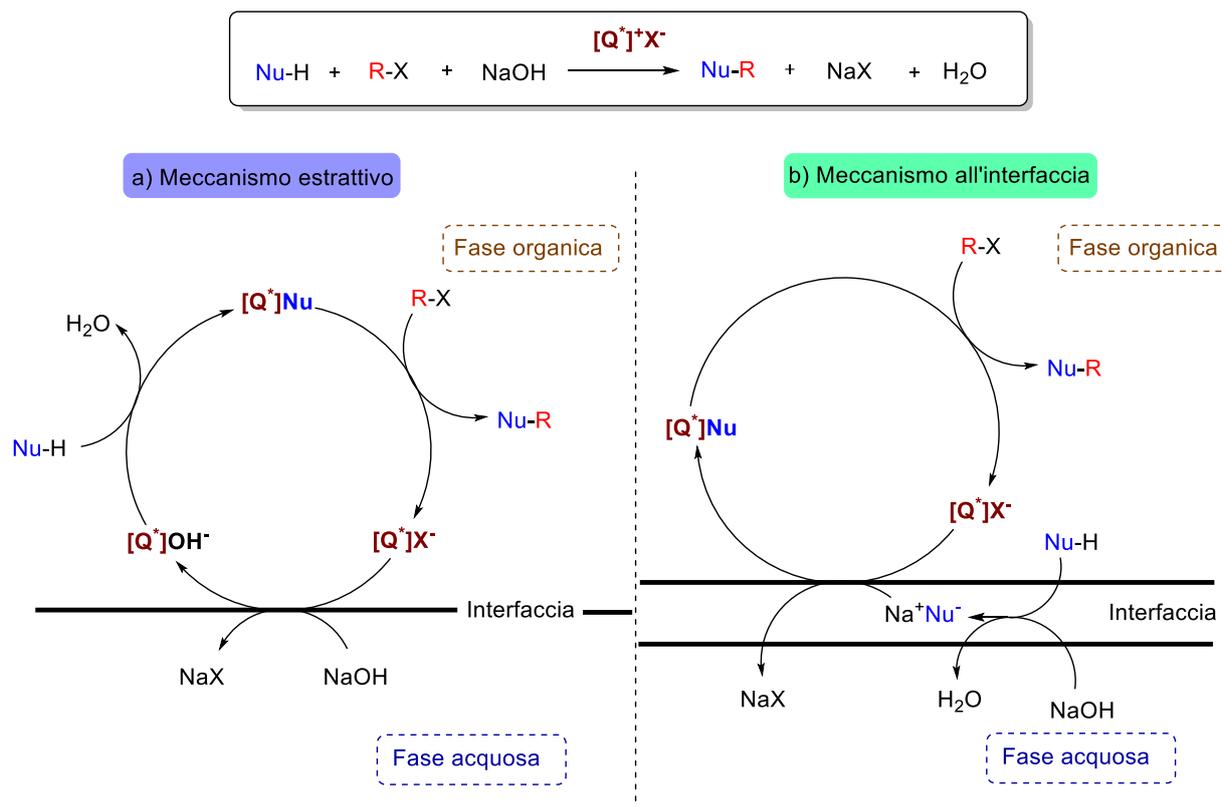
Le reazioni a cui i principi della PTC possono essere applicati sono riconducibili a due gruppi principali:²⁹

1. Reazioni di anioni disponibili sottoforma di sali (sodio cianuro, sodio acetato, sodio azide, ecc...), che seguono un meccanismo di tipo “estrattivo” (Schema 1.4): il catalizzatore $[\text{Q}^*]^+ \text{X}^-$ trasferisce di continuo l’anione reattivo Y^- dalla fase acquosa alla fase organica, sottoforma di una coppia ionica lipofila che si genera in seguito a un equilibrio di scambio ionico all’interfaccia tra le due fasi; nella fase organica lo ione Y^- reagisce con il substrato R-X in maniera stereoselettiva, grazie all’associazione con il catione $[\text{Q}^*]^+$ chirale ed enantiopuro del catalizzatore.³⁰



Schema 1.4 Meccanismo estrattivo con anione in forma di sale.

2. Reazioni di anioni generati *in situ* (alcossidi, fenolati, N-anioni, ecc...), grazie a una base presente in fase acquosa. Per quanto riguarda il meccanismo, si individuano due casi limite (Schema 1.5):
- a. Meccanismo estrattivo: il catalizzatore $[Q^*]^+X^-$ interagisce con la base nella fase acquosa, e forma $[Q^*]^+OH^-$, che va in fase organica e deprotona il nucleofilo formando $[Q^*]^+Nu^-$. Il nucleofilo, inserito in un intorno chirale grazie a $[Q^*]^+$, reagisce con R-X in maniera stereoselettiva.³⁰
 - b. Meccanismo all'interfaccia: il primo step prevede la deprotonazione all'interfaccia del substrato da parte della base; si forma così la vera specie nucleofila Na^+Nu^- che rimane in prossimità dell'interfaccia. A questo punto avviene lo scambio ionico tra Na^+ e il catione chirale ed enantiopuro $[Q^*]^+$. In seguito a questo scambio, il nucleofilo reagisce con R-X con attacco dettato dalla configurazione del catione $[Q^*]^+$.²⁸



Schema 1.5 Meccanismo con anioni generati *in situ*.

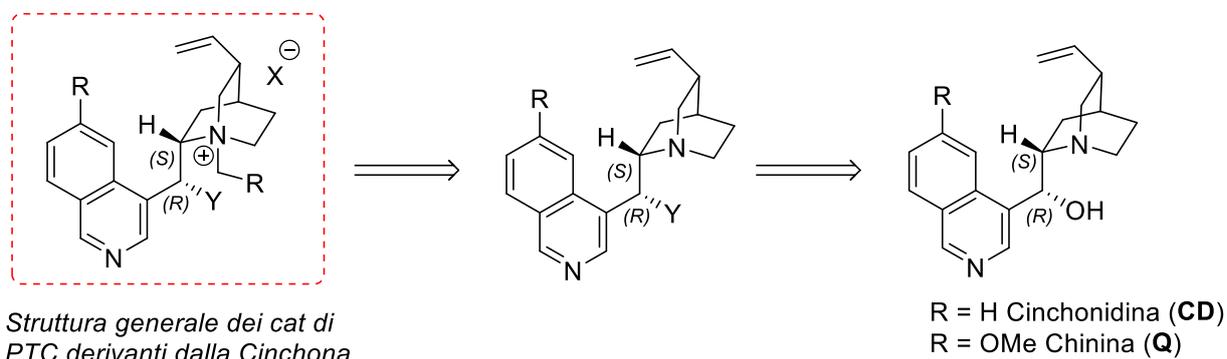
Per ottenere l'induzione asimmetrica desiderata è importante, dunque, la formazione della coppia ionica tra l'anione o il precursore dell'anione e il catione $[\text{Q}^*]^+$ e l'effettiva capacità da parte del catione chirale di indurre una stereoselezione.

1.2.2.1 Catalizzatori di PTC

Le caratteristiche peculiari dei catalizzatori di Phase Transfer Catalysis sono la forma ionica, che permette la solubilità in fase acquosa, e una natura lipofila, che permette la solubilità in fase organica. Sali quaternari di ammonio o fosfonio sono tra i più utilizzati in reazioni di PTC. Data la loro natura non chirale, portano a prodotti racemi. Per reazioni asimmetriche in PTC si scelgono invece dei sali di ammonio che abbiano la controparte cationica chirale ed enantiopura.

Tra i catalizzatori per sintesi asimmetriche più diffusi in letteratura si trovano i sali d'ammonio quaternari derivanti dalla Cinchona, che si ottengono abbastanza agevolmente per alchilazione all'azoto alifatico terziario. Se necessario, è anche possibile manipolare il gruppo idrossilico a

partire dall'alcaloide commerciale, preliminarmente al passaggio di N-alcilazione (Schema 1.6).



Schema 1.6 Esempio di retrosintesi per ottenere un cat di PTC a partire dagli alcaloidi della Cinchona.

La prima applicazione di un N-benzil alcaloide come catalizzatore di PTC fu studiata da Dolling e collaboratori nel 1984, per l'alcilazione enantioselettiva di indanoni derivati.³¹ Gli N-benzil alcaloidi furono i catalizzatori più utilizzati negli anni successivi e furono per questo motivo considerati la cosiddetta "Prima generazione" di catalizzatori di PTC dalla Cinchona. Successivamente la ricerca andò avanti e fu sviluppata una nuova classe di catalizzatori, la "Seconda generazione", costituita da due gruppi principali: gli N-9-antracenilmetil alcaloidi,³² e gli O-allil-N-9-antracenilmetil alcaloidi.³³ Con la seconda generazione di catalizzatori si ottennero nella maggior parte dei casi enantioselettività più elevate rispetto ai catalizzatori della prima generazione, grazie a un maggior ingombro sterico del gruppo antracenile rispetto al gruppo benzile. Successivamente fu messa a punto la "Terza generazione" di catalizzatori, basata su dimeri e trimeri di alcaloidi uniti attraverso un gruppo fenilico o naftilico come legante.^{34,35,36} La "Quarta generazione" di catalizzatori di PTC dalla Cinchona fu basata infine sugli effetti elettronici piuttosto che sterici, con l'inserimento di gruppi elettron attrattori in posizione orto, meta e/o para sugli N-benzil alcaloidi.³⁷ In questo caso l'enantioselettività è favorita grazie alla formazione di ulteriori interazioni tra catalizzatore e substrato che aiutano a mantenere una conformazione ben rigida.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati dei catalizzatori anche a partire dai 9-*epi*-9-amino-9-deossi-alcaloidi, che in alcuni casi hanno portato a risultati migliori rispetto ai corrispondenti catalizzatori di prima generazione.³⁸

Altri catalizzatori molto utilizzati all'infuori di quelli derivanti dalla Cinchona sono i catalizzatori di Maruoka, ottenibili con una unità binaftilica e una soluzione acquosa di

ammonio³⁹, e i catalizzatori Lygo, costruiti attraverso ammine secondarie chirali e unità bifeniliche.⁴⁰

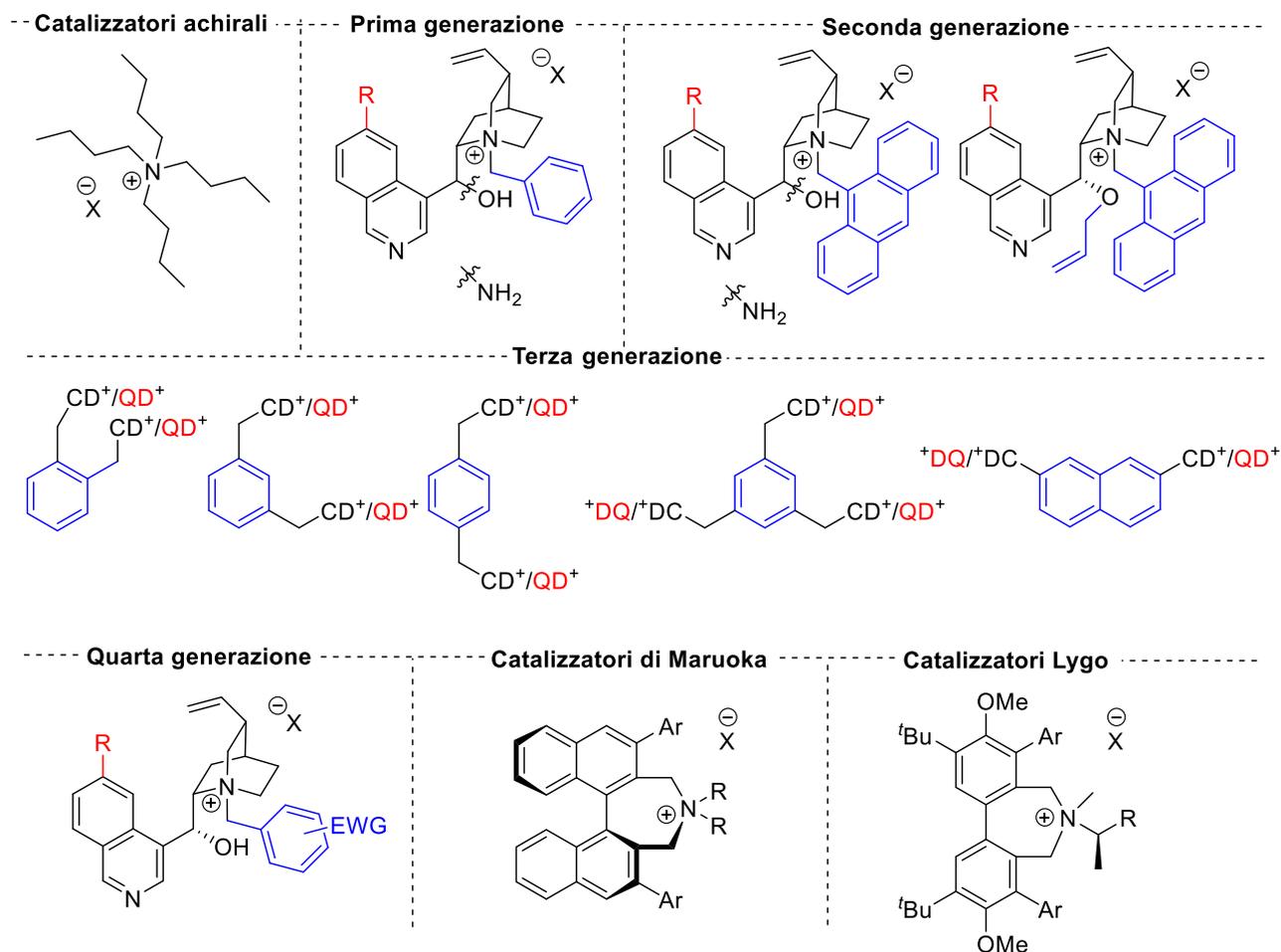


Figura 1.12 Esempi di catalizzatori di PTC.

1.2.2.2 PTC e sostenibilità

Alla base del grande interesse sviluppatosi attorno alle reazioni di Phase-Transfer nel corso degli anni, vi sono sicuramente i numerosi vantaggi e benefici che caratterizzano questo tipo di reazioni. Le sintesi organiche “classiche” sono spesso caratterizzate da una produzione di “waste” in quantità stechiometriche insieme al prodotto desiderato, a causa di trasformazioni non quantitative e/o non selettive. Questo *waste* deve essere poi rigenerato o distrutto; in ogni caso porta a un consumo maggiore in termini di energia. In un’epoca in cui si punta sempre di più allo sviluppo di processi sostenibili dal punto di vista sia ambientale che energetico, una via

sintetica che intrinsecamente permetta di minimizzare questi problemi concentra su di sé molte attenzioni, sia in campo accademico che, soprattutto, in campo industriale.

La PTC permette di svolgere reazioni in condizioni blande e con procedure sperimentali semplici, puntando quindi su bassi costi di investimento e bassi consumi energetici. La presenza di una fase acquosa permette di ridurre la quantità di solvente organico da utilizzare o, in alcuni casi, di condurre la reazione in totale assenza di solvente, quando permesso dai reagenti: usare una minor quantità di solvente organico permette innanzitutto di avere un minor impatto ambientale del processo (che diventa “*environment-friendly*”); inoltre i reagenti si troveranno in concentrazioni abbastanza elevate, tali per cui le reazioni procederanno con buone velocità, buone rese e selettività, con minimizzazione dei prodotti indesiderati. Per di più, è possibile utilizzare come basi reagenti economici come NaOH, KOH, K₂CO₃, ecc... sostituendoli a reagenti molto più pericolosi, difficili da maneggiare e costosi come NaH, NaNH₂, *t*-BuOK, ecc....

Grazie a tutte queste caratteristiche specifiche, le reazioni in PTC sono considerate tra le tecnologie più efficienti e sostenibili per le sintesi organiche.²⁹

1.2.3 Sintesi One-Pot

L’aggettivo “One-Pot” riferito a una sintesi/processo sta ad indicare un tipo di approccio che prevede di condurre la sintesi multistep del composto di interesse in un singolo pallone di reazione/reattore. Puntare su questo particolare approccio di sintesi vuol dire scegliere una strategia per migliorarne sia l’efficienza sia la sostenibilità ambientale, poiché permette di evitare i processi di purificazione intermedi che altrimenti sarebbero richiesti; si va quindi a minimizzare il *waste*, risparmiando tempo e semplificando il processo dal punto di vista pratico. Per questi motivi, durante la progettazione di una sintesi multistep è bene considerare e valutare l’opportunità dell’approccio one-pot.

In alcuni casi, la procedura one-pot è scelta non solo per il concetto di efficienza e sostenibilità, ma anche perché permette di risolvere problemi e difficoltà dovuti alla natura della reazione stessa. Tra i casi possibili vi sono: presenza di un intermedio di reazione instabile, oppure pericoloso e/o tossico, e quindi non purificabile; un equilibrio tra l’intermedio e il reagente di partenza o tra più composti intermedi; la presenza di un sottoprodotto che può essere convertito nel prodotto principale/intermedio desiderato.⁴¹

Paragonata al metodo di sintesi “tradizionale” basato su reazione, workup e purificazione per ogni singolo step, una sintesi one-pot risulta relativamente difficile da ottimizzare e nel farlo si deve prestare attenzione ad alcuni importanti accorgimenti:

- È consigliato scegliere reazioni con la minor quantità possibile di sottoprodotti e coprodotti generati. Idealmente, infatti, in una sintesi one-pot ogni reazione dovrebbe procedere con rese e selettività elevate, per evitare che all’aumentare del numero di step, i prodotti indesiderati si accumulino fino a influenzare le reazioni successive, per esempio diminuendone le rese;
- È possibile che un solvente vada bene per un passaggio sintetico ma non per il successivo. In questi casi è necessario dunque rimuovere il solvente tra i due passaggi. Nel caso in cui si tratti di un solvente altobollente, le condizioni per allontanarlo (alte pressioni e/o temperature) possono essere critiche per gli intermedi o il prodotto di reazione. È preferibile, perciò, trovare condizioni di reazione ottimizzate in cui i diversi step siano accomunati dallo stesso solvente. Se questo non è possibile, è meglio puntare sull’utilizzo di solventi bassobollenti che possono essere facilmente rimossi per evaporazione tra uno step e l’altro;
- È preferibile utilizzare reagenti in quantità stechiometrica per evitarne l’accumulo progressivo nel pallone di reazione. Nel caso in cui la reazione debba essere condotta con un eccesso di reagente oppure non si riesca ad ottenere la conversione massima, è importante che esso risulti inerte per le successive reazioni oppure che possa essere facilmente rimosso, ad esempio tramite evaporazione.

La progettazione di una sintesi one-pot richiede quindi un importante studio preliminare delle condizioni di reazione dei singoli step, al fine di ottimizzare il più possibile il processo.

1.2.3.1 Multicatalisi

La Multicatalisi è un ramo emergente della sintesi organica che ha lo scopo di sviluppare efficienti metodi catalitici basati sull’utilizzo di uno o più catalizzatori per precise sequenze sintetiche, attraverso un approccio one-pot. I sistemi multicatalitici sono ispirati dalla complessità dei cicli catalitici che avvengono in natura, di cui si cerca di emulare la capacità di sintetizzare molecole complesse in elevate rese e selettività, attraverso l’utilizzo di diversi catalizzatori, senza la necessità di isolare gli intermedi.^{42,43} Studiare la compatibilità tra i

reagenti e i diversi catalizzatori utilizzati e individuare l'ordine in cui gli step di reazione devono essere svolti è molto importante per sviluppare processi multicatalitici one-pot.

A seconda di caratteristiche quali il numero di cicli catalitici coinvolti, il numero di catalizzatori o la condivisione o meno di specie intermedie tra i cicli catalitici, è possibile stilare una classificazione per descrivere in modo più accurato i diversi sistemi multicatalitici. La classificazione riportata in Figura 1.13 è una delle più recenti e aggiornate ed è stata proposta da Martínez⁴⁴ e collaboratori, che a loro volta sono stati ispirati dai lavori di Fogg e Santos⁴⁵ e Patil.⁴⁶

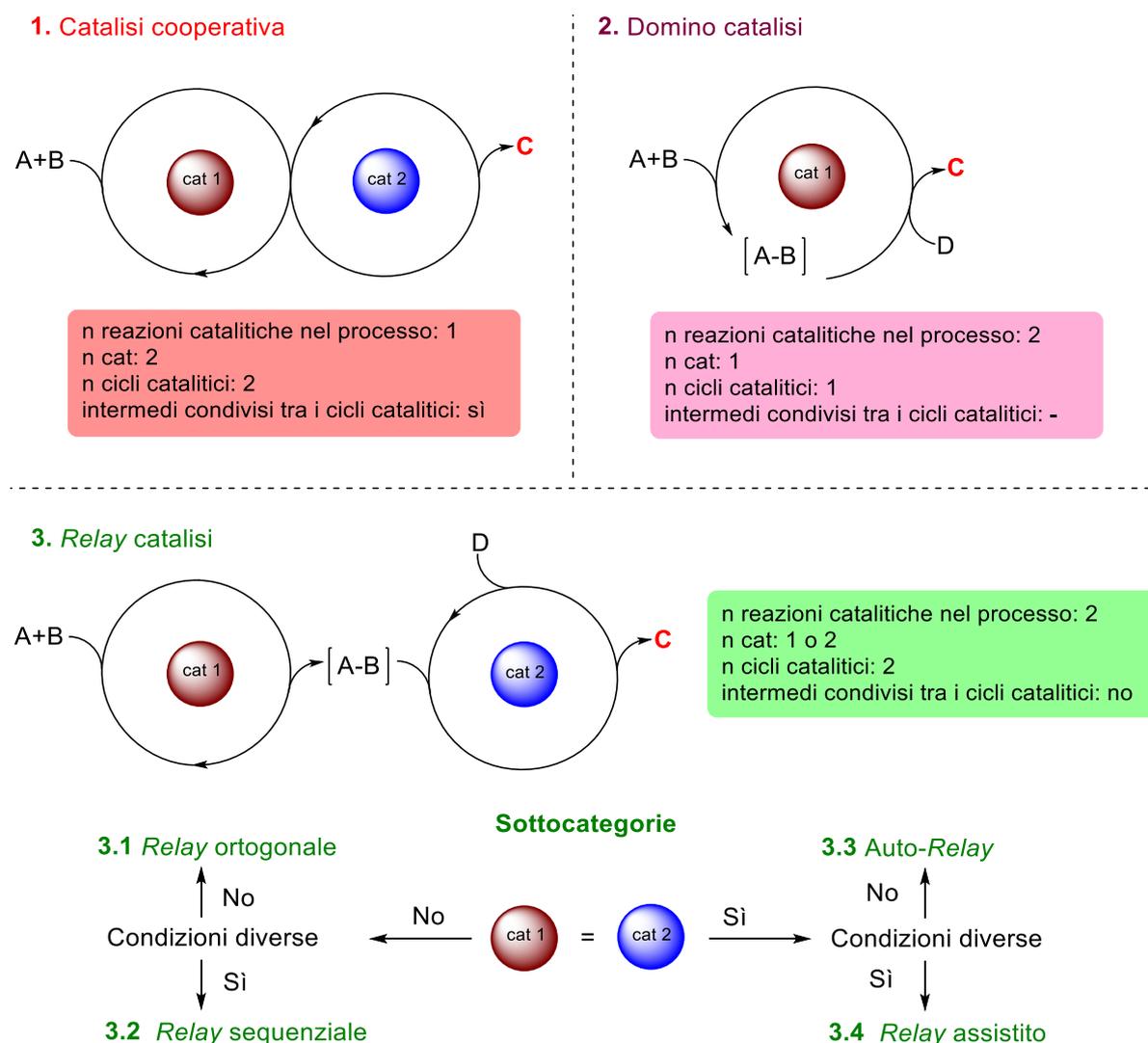


Figura 1.13 Caratteristiche generali delle diverse categorie di processi one-pot multicatalitici.

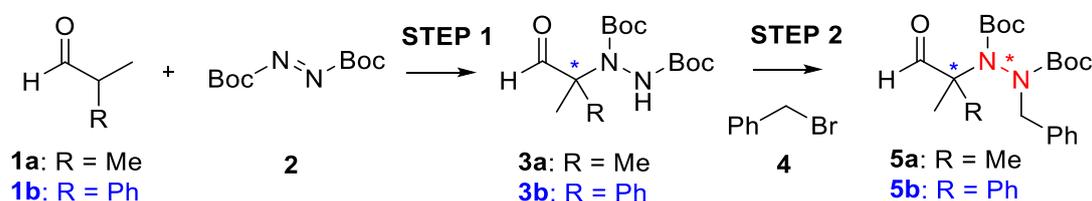
Quando più catalizzatori operano in modo concertato condividendo i loro cicli catalitici, all'interno di un'unica reazione catalitica globale, si parla di "Catalisi cooperativa".⁴⁷ Per

“Domino Catalisi” si intendono invece sistemi catalitici in cui un catalizzatore opera in un unico ciclo catalitico.⁴⁸ Le reazioni tramite “*Relay catalisi*” sono anche conosciute con il nome di “tandem catalisi” e avvengono in presenza di più catalizzatori che operano con distinti cicli catalitici in sequenza, senza perciò condividere in alcun modo le specie catalitiche intermedie; A seconda del numero di catalizzatori e delle condizioni di reazione utilizzate, si individuano delle sottocategorie:

- “*Relay ortogonale*”: sistemi che utilizzano almeno due catalizzatori diversi, presenti fin dall’inizio insieme ai reagenti necessari. Ogni catalizzatore svolge solo una delle possibili reazioni in sequenza, che devono necessariamente essere condotte in condizioni di reazione comuni.⁴⁹
- “*Relay sequenziale*”: sistemi in cui i catalizzatori e i reagenti per gli step catalitici successivi sono aggiunti in sequenza, cambiando anche le condizioni di reazione. Rimangono i vantaggi di una sintesi multistep one-pot e in aggiunta vengono eliminati eventuali problemi di incompatibilità che non permettono un approccio di tipo ortogonale.⁵⁰
- “*Auto-Relay*”: viene utilizzato un singolo catalizzatore che è in grado di catalizzare due reazioni diverse con due meccanismi diversi sotto le stesse condizioni di reazione. È necessario che i reagenti di partenza e gli intermedi di reazione siano reattivi solo nello step specifico richiesto. In questo caso non esistono problemi di incompatibilità da analizzare, poiché si utilizza un solo catalizzatore.⁵¹
- “*Relay assistito*”: sistemi in cui un singolo catalizzatore catalizza più reazioni attraverso diversi meccanismi, con la necessità di aggiungere via via i reagenti e cambiare condizioni di reazione per passare agli step successivi. Spesso viene utilizzata la temperatura o aggiunti degli additivi appositi per modulare l’attività del catalizzatore al bisogno.⁵²

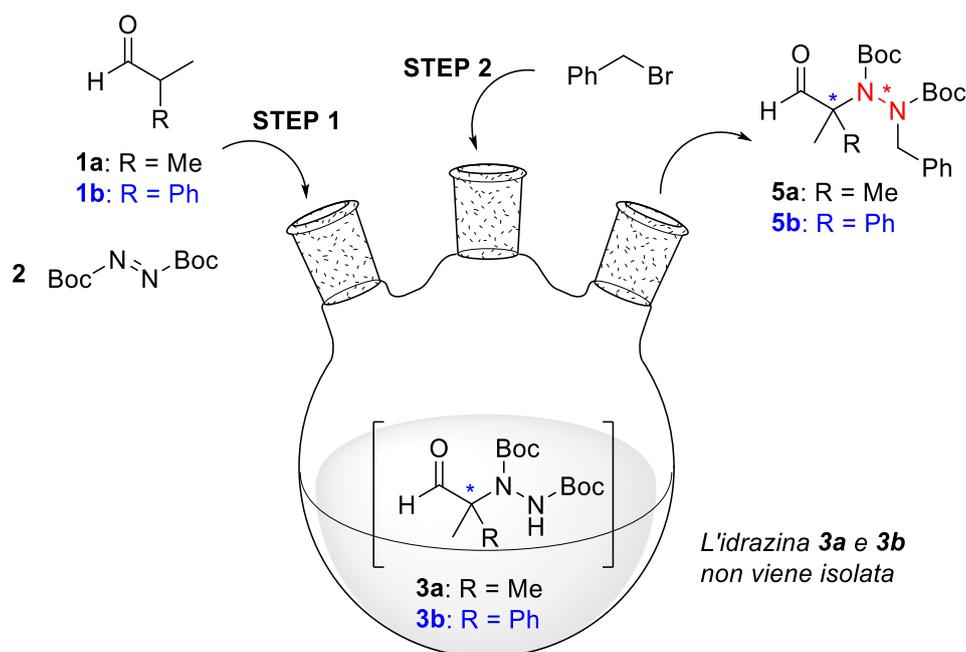
2 Obiettivi

L'obiettivo del lavoro presentato è quello di ideare e ottimizzare una sintesi enantio- e diastereoselettiva di atropoisomeri con asse chirale N-N. Allo scopo, è stata scelta una strategia sintetica articolata in due step (Schema 2.1): il primo step prevede la sintesi enantioselettiva di una idrazina trisostituita (**3a** e **3b**) e il secondo la sua alchilazione per ottenere la sostituzione completa di entrambi gli atomi di azoto (**5a** e **5b**). Per ottenere i miglior risultati in termini di resa e selettività in entrambi gli step, è necessaria una ottimizzazione attraverso modifica delle condizioni di reazione e screening dei catalizzatori.



Schema 2.1 Strategia sintetica adottata.

Secondo obiettivo del lavoro è stato quello di verificare la possibilità o meno di sfruttare la stessa sintesi in un sistema multicatalitico one-pot *Auto-Relay* e/o *Relay* sequenziale, considerandone i numerosi e intrinseci vantaggi (Schema 2.2).

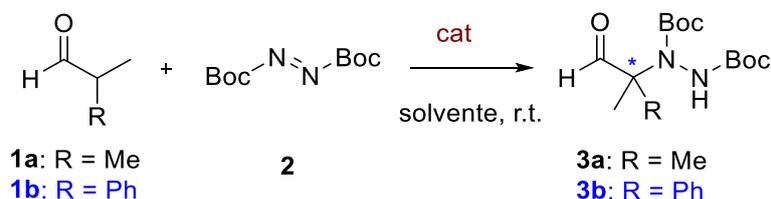


Schema 2.2 Ipotesi di sistema multicatalitico one-pot.

3 Risultati e discussione

3.1 Step 1: α -amminazione attraverso catalisi via enammina

Per il primo step di sintesi è stata scelta una reazione nota in letteratura, l' α -amminazione di composti carbonilici con azodicarbossilati via enammina (Schema 3.1). I sistemi catalitici presi come riferimento sono stati quelli proposti da Bräse^{53,54} e Greck,⁵⁵ rispettivamente con la L-prolina e la 9-*epi*-9-amino-9-deossi-chinina come catalizzatori.



Schema 3.1 Schema generale di reazione utilizzato.

Gli azodicarbossilati (Figura 3.1) sono molto sfruttati come accettori nelle reazioni di α -amminazione, caratterizzati da un doppio legame tra due atomi di azoto e due funzionalità carboniliche. In questa struttura i due atomi di azoto sono molto elettrofili e subiscono facilmente reazioni di addizione nucleofila. Il prodotto che si ottiene è una idrazina trisostituita.

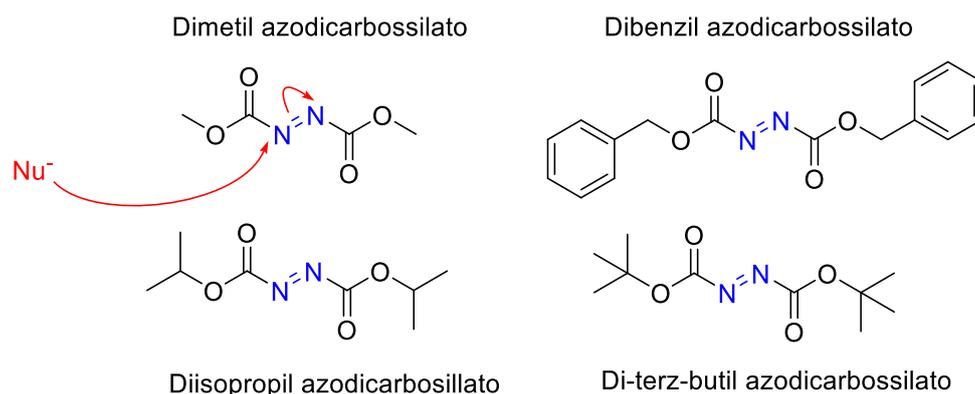


Figura 3.1. Esempi di azodicarbossilati.

Il di-*terz*-butil azodicarbossilato (DTBAD) **2** è stato accuratamente scelto come reagente in previsione della costruzione dell'asse chirale con il successivo step di alchilazione: l'idea di base, infatti, è stata quella che i due gruppi Boc, avendo un ingombro molto importante,

fornissero le interazioni steriche necessarie per ottenere un legame N-N caratterizzato da una barriera rotazionale elevata da permetterne l'isolamento come atropoisomeri stabili a temperatura ambiente. I composti carbonilici scelti sono stati l'*iso*-butirraldeide **1a** e la 2-fenilpropanaldeide **1b**, entrambe aldeidi commerciali ed entrambe testate sia da Bräse^{53,54} che da Greck⁵⁵ nei loro lavori. La scelta di questi reagenti è ulteriormente giustificata dai risultati ottenuti in un precedente e propedeutico lavoro computazionale svolto dal nostro gruppo di ricerca, il cui obiettivo era quello di svolgere calcoli DFT (Density Functional Theory, teoria del funzionale della densità) su molecole atropoisomeriche target in modo da individuare quali di queste avessero le energie rotazionali più elevate e, di conseguenza, quali fossero più stabili a temperatura ambiente. I calcoli infatti hanno evidenziato che utilizzare un azodicarbossilato con maggiore ingombro (gruppo *terz*-butile rispetto a un gruppo metile) aumenta la barriera rotazionale del legame N-N. Successivi calcoli hanno poi dimostrato che, a parità di azodicarbossilato, le energie rotazionali più elevate si ottengono utilizzando nella sintesi proprio le aldeidi **1a** e **1b**, rispetto per esempio a un gruppo ciclopentile o a un naftolo, arrivando a delle barriere rotazionali abbastanza elevate per poter considerare il prodotto finale un atropoisomero stabile a temperatura ambiente (Figura 3.2).⁵⁶

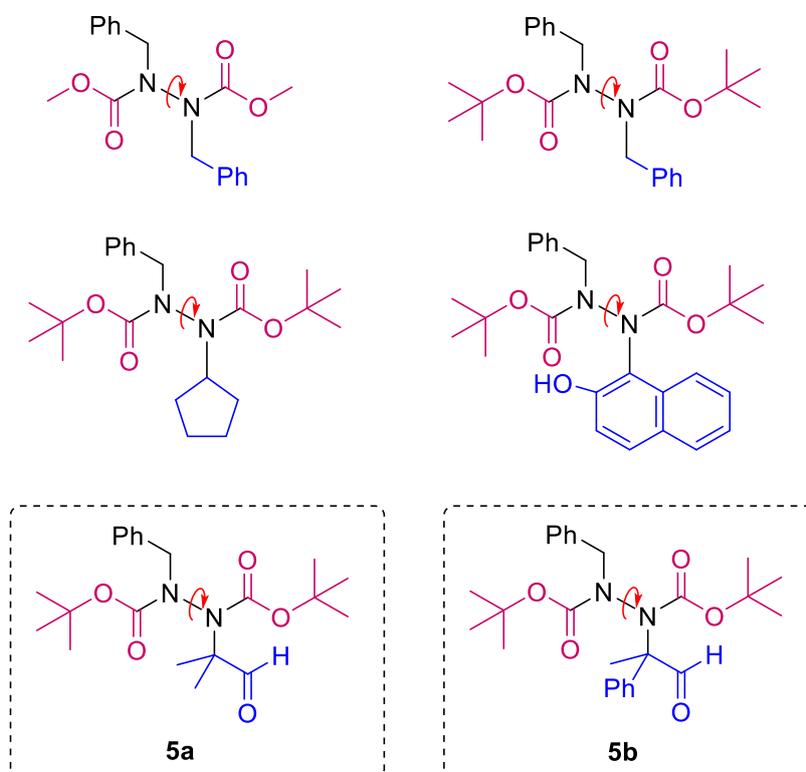


Figura 3.2 Alcune molecole target esaminate attraverso calcoli computazionali con metodi DFT.

Alla luce di questi risultati, le aldeidi **1a** e **1b** e l'azodicarbossilato **2** sono stati considerati un buon punto di partenza per l'obiettivo prefissato.

A seconda dell'aldeide che si utilizza, si ottiene una idrazina trisostituita achirale o chirale; nel caso dell'idrazina **3b** la configurazione maggioritaria del centro sarà dettata dal catalizzatore utilizzato per la reazione.

3.1.1 Sintesi dell'idrazina **3a**

Per la sintesi dell'idrazina **3a** sono stati utilizzate sia una ammina achirale sia una ammina chirale, riportate in Figura 3.3, per trovare le condizioni migliori di sintesi.

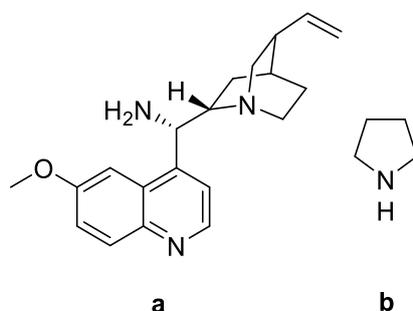


Figura 3.3 Catalizzatori utilizzati: **a**. 9-*epi*-9-amino-9-deossi-chinina; **b**. pirrolidina.

Come si può notare dalla Tabella 3.1, il sistema catalitico con l'ammina chirale **a** è risultato più efficiente in termini di resa rispetto alla reazione catalizzata dall'ammina achirale **b**:

Tabella 3.1 Risultati della reazione di aminazione con aldeide **1a** e azodicarbossilato **2**.

Entry	Cat.	Solvente	Resa ^c (tempo/h)
1^a	b	CH ₂ Cl ₂	38% (66)
2^b	a	CHCl ₃	88% (23)

^a La reazione è stata condotta utilizzando 5 mmol di **1a**, 1 equivalente di **2**, 0,5 equivalenti di cat, in 50 mL di solvente, a temperatura ambiente ^b Reazione condotta utilizzando 5 mmol di **2**, 1,2 equivalenti di **1a**, 0,05 equivalenti di cat, 0,15 equivalenti di acido trifluoroacetico (TFA), in 10 mL di solvente, a temperatura ambiente. ^c Resa isolata.

3.1.2 Sintesi dell'idrazina **3b**

In questo caso, il catalizzatore achirale **b** è stato utilizzato esclusivamente per ottenere il racemo dell'idrazina **3b** per fini sperimentali. I catalizzatori testati sono riportati in Figura 3.4.

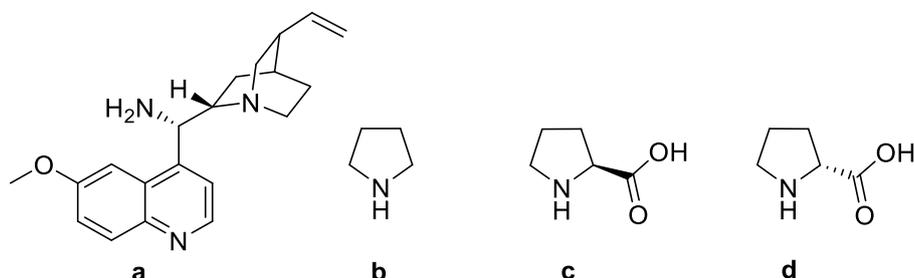


Figura 3.4 Catalizzatori utilizzati: **a**. 9-*epi*-9-amino-9-deossi-chinina; **b**. pirrolidina; **c**. L-prolina; **d**. D-prolina.

Il catalizzatore **a** con il modello catalitico di Greck⁵⁵ è risultato essere il migliore, sia in termini di resa che di selettività (Tabella 3.2).

Tabella 3.2 Risultati della reazione di amminazione con aldeide **1b** e azodicarbossilato **2**.

Entry	Cat.	Solvente	Resa ^d (tempo)	ee%(<i>R/S</i>) ^e
1^a	b	CH ₂ Cl ₂	40% (3 giorni)	rac
2^b	c	CH ₂ Cl ₂	61% (5 giorni)	88% (<i>R</i>)
3^b	d	CH ₂ Cl ₂	62% (5 giorni)	66% (<i>S</i>)
4^c	a	CHCl ₃	90% (6 h)	94% (<i>S</i>)

^a La reazione è stata condotta con 1 mmol di **1b**, 1,5 equivalenti di **2**, 0,5 equivalenti di catalizzatore, in 10 mL di solvente. ^b Reazione condotta con 2 mmol di **1b**, 3 equivalenti di **2**, 0,5 equivalenti di catalizzatore, in 20 mL di solvente. ^c La reazione è stata condotta con 3 mmol di **2**, 1,2 equivalenti di **1b**, 0,05 equivalenti di catalizzatore, 0,15 equivalenti di acido trifluoracetico (TFA), in 6 mL di solvente. ^d Resa isolata. ^e ee% determinato tramite HPLC con fase stazionaria chirale, configurazione assoluta nota in letteratura.

Gli eccessi enantiomerici del prodotto isolato sono calcolati tramite integrazione dei picchi risultanti dal cromatogramma dell'analisi HPLC. In questo caso erano inoltre note dalla letteratura le condizioni di separazione ottimali del prodotto (tipo di colonna, flusso e miscela eluente) e i tempi di ritenzione.⁵⁵ In Figura 3.5 sono riportati i cromatogrammi del prodotto racemo e del prodotto enantioarricchito.

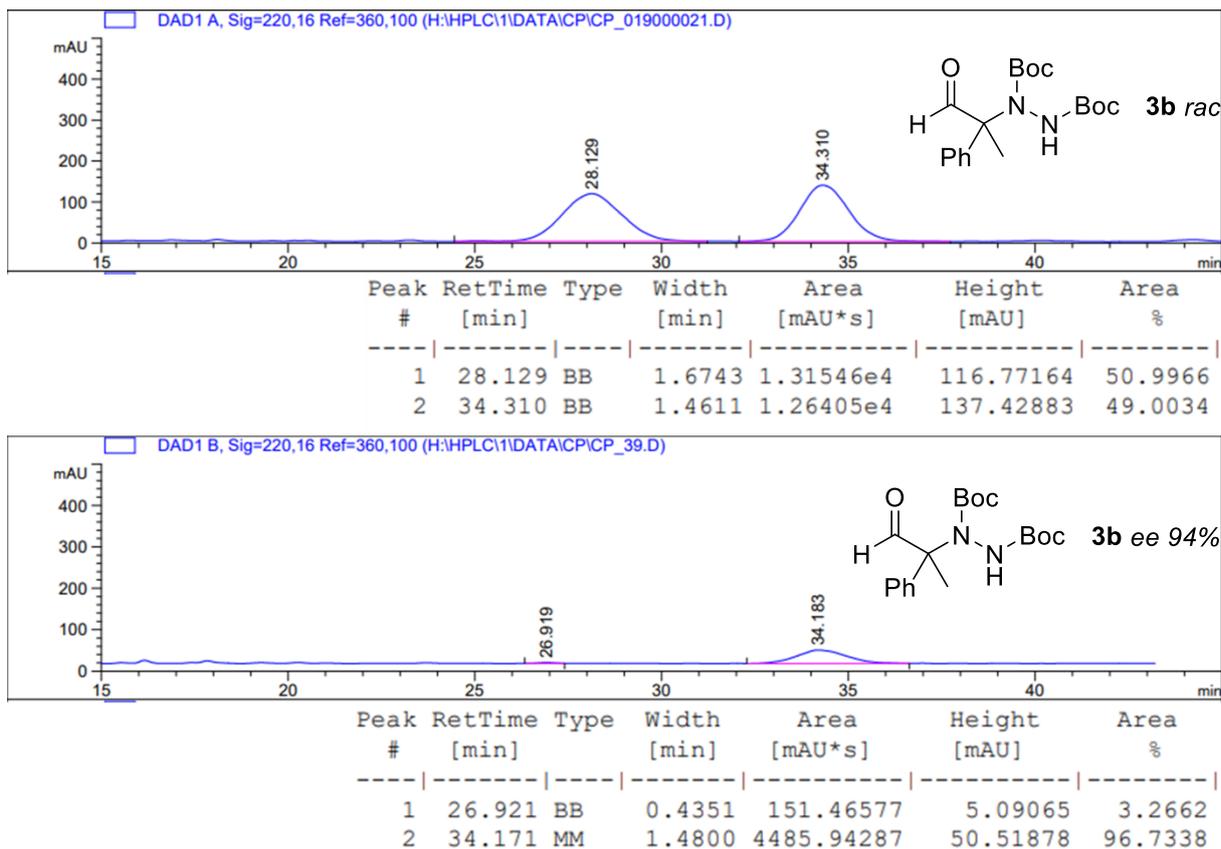
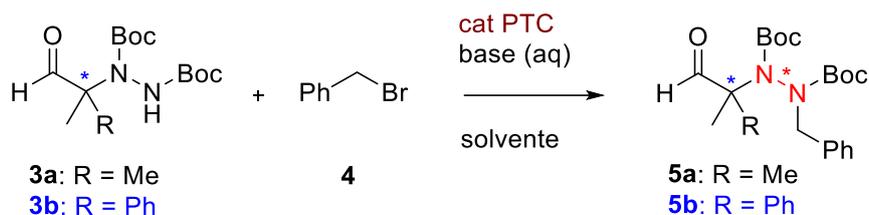


Figura 3.5 Cromatogrammi del prodotto **3b** racemo (in alto) ed enantioarricchito (in basso).

3.2 Step 2: reazione di alchilazione in PTC

Le idrazine ottenute con il primo step devono essere successivamente alchilate per ottenere la completa sostituzione degli atomi di azoto, in modo da creare un asse chirale. È stato scelto di sfruttare una reazione di alchilazione in condizioni di Phase-Transfer Catalysis, utilizzando una base acquosa e dei sali d'ammonio chirali come catalizzatori (Schema 3.2). Sono stati presi come modello di riferimento i numerosi lavori di Maruoka riguardanti reazioni in PTC, tra cui molte reazioni di alchilazione.^{28,57} Il benzil bromuro (BnBr) **4** è stato scelto come alchilante poiché commerciale e inoltre molto utilizzato in letteratura in queste reazioni data la sua elevata elettrofilicità.



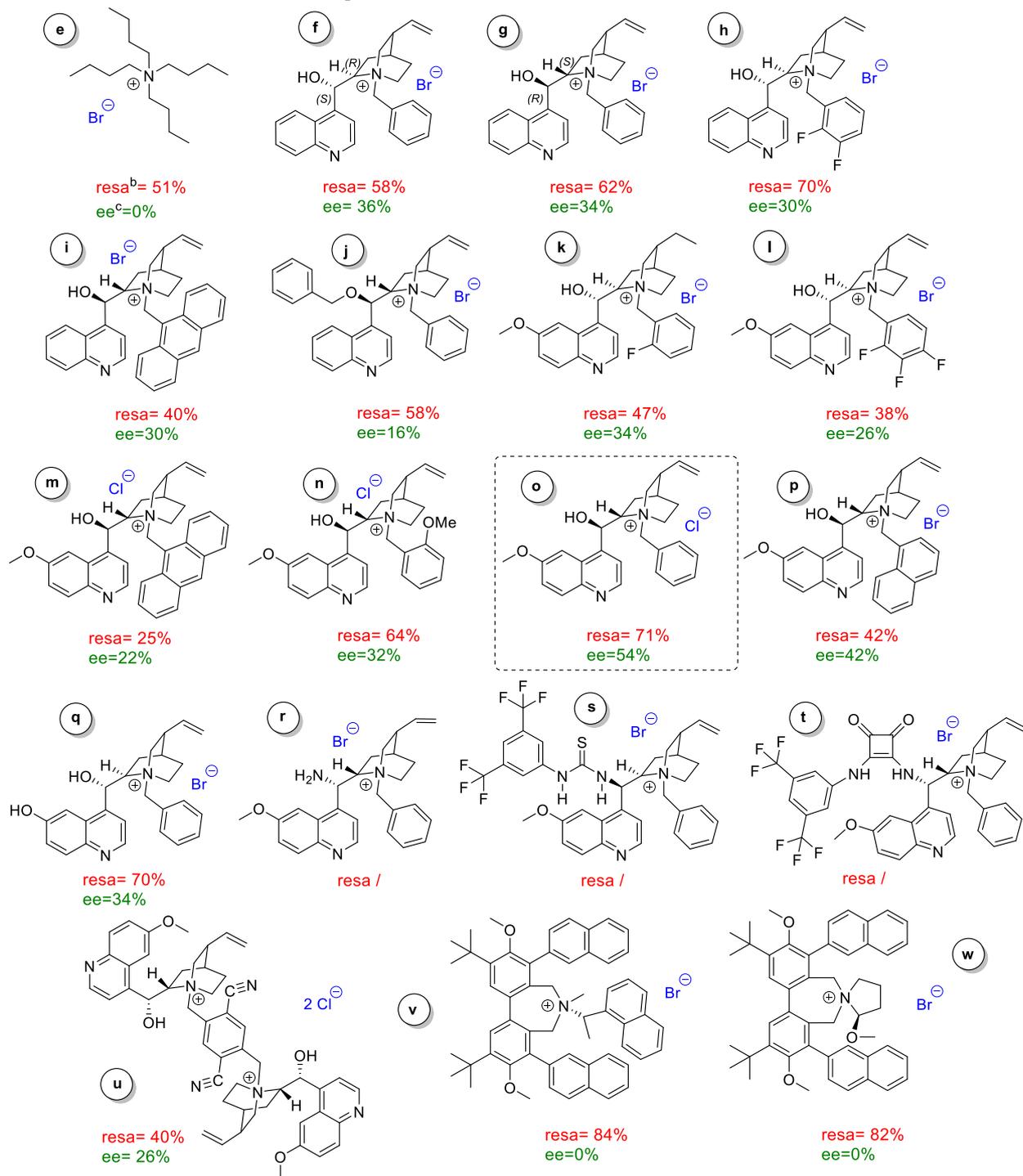
Schema 3.2 Schema generale di reazione.

La reazione è enantioselettiva se condotta a partire dall'idrazina **3a**; è diastereoselettiva se condotta a partire dall'idrazina **3b**, vista la presenza del carbonio chirale in α al carbonile, risultante dal primo step di sintesi, oltre che dell'asse chirale N-N che si forma in questo step di alchilazione.

3.2.1 Sintesi composto **5a**: screening dei catalizzatori

Sono stati testati numerosi catalizzatori e i risultati sono riassunti in Tabella 3.3. La maggior parte sono derivati della Cinchonina/Cinchonidina (**f-j**) e della Chinina/Chinidina (**k-q**), con diversi gruppi legati all'azoto alifatico terziario (catalizzatori di PTC di prima, seconda e quarta generazione). È stato anche provato un dimero della Chinina (**u**), rappresentante della terza generazione. Altri catalizzatori testati sono derivati dai sali di ammonio della 9-*epi*-9-amino-9-deossi-chinina/chinidina con funzionalità tioureiche e squarammidiche (**r-t**) e due catalizzatori Lygo (**v-w**).

Tabella 3.3 Prove catalitiche in PTC a partire dall'idrazina **3a**.^a



^a Le reazioni sono state condotte su 0,1 mmol di **3a**, 1 equivalente di **4**, 0,1 equivalenti di catalizzatore, 2 mL di toluene, 4 mL di KOH (aq) al 50% w/w, corrispondente a circa 360 equivalenti di base, a temperatura ambiente. ^b Resa isolata dopo 24 h di reazione. ^c ee% determinato tramite HPLC con fase stazionaria chirale.

Per il calcolo degli eccessi enantiomerici del prodotto è stato fondamentale ottenere il prodotto racemo grazie al catalizzatore achirale **e**, soprattutto considerando la mancanza di lavori in letteratura riguardanti questo tipo di prodotto. Il prodotto racemo è stato iniettato in HPLC con

fase stazionaria chirale e sono stati riconosciuti i picchi attribuibili ai due enantiomeri. Nelle successive iniezioni l'eccesso enantiomerico è stato calcolato attraverso l'integrazione dei picchi corrispondenti (Figura 3.6).

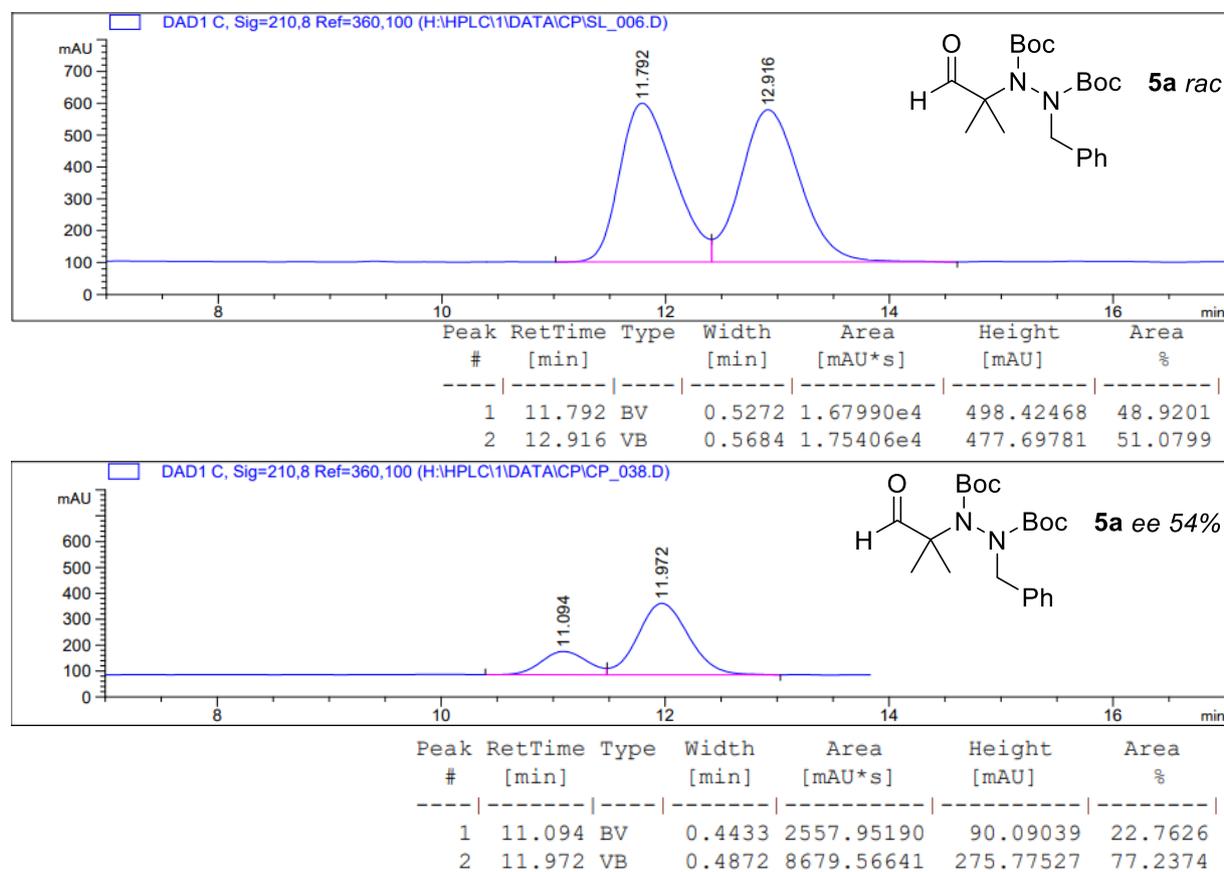


Figura 3.6 Cromatogrammi del prodotto **5a** racemo (in alto) e ottenuto tramite catalizzatore **o** (in basso).

I migliori risultati sia in termini di resa sia in termini di eccesso enantiomerico sono stati ottenuti con il catalizzatore **o** (*N*-benzil-chinin cloruro) con una resa isolata in 24 h del 71% e un eccesso enantiomerico del 54%. Aumentare l'ingombro sterico del gruppo attaccato all'azoto terziario o inserire dei gruppi elettron attrattori sull'anello aromatico benzilico del catalizzatore non ha portato a miglioramenti dell'enantioselettività; l'utilizzo di un catalizzatore di seconda o di quarta generazione ha fatto ottenere in tutti i casi un eccesso enantiomerico minore rispetto al corrispondente catalizzatore di prima generazione (**h-i-k-l-m-n-p**). La stessa situazione si è presentata quando è stato provato il dimero della Chinina **u**, che non ha fornito risultati soddisfacenti.

Gli scarsi risultati in termini di stereoselettività ottenuti con il catalizzatore **j** sono indicativi dell'importanza di avere il gruppo ossidrilico libero piuttosto che protetto. Inoltre, nelle tre prove condotte con catalizzatori derivanti dalla 9-*epi*-9-amino-9-deossi-chinina/chinidina (**r-s-t**), in cui il gruppo ossidrilico è sostituito con un gruppo amminico, non è stata riscontrata reattività del sistema, ulteriore segno dell'importanza della funzionalità ossidrilica non solo per la stereoselettività della reazione, ma anche per la reattività.

Il fatto di aver ottenuto i miglior risultati in termini di selettività con le chinine/chinidine rispetto alle cinchonine/cinchonidine può essere una possibile prova dell'importanza del gruppo metossi sull'anello chinolinico. Si è dunque pensato di provare il catalizzatore **q**, che presenta un -OH al posto del gruppo -OMe, per vedere come si comportasse una funzionalità capace di instaurare interazioni a idrogeno in quella posizione: se dal punto di vista della reattività si sono ottenuti risultati comparabili a quelli ottenuti con **o**, lo stesso non si può dire dell'enantioselettività, dato che è stato riportato un eccesso enantiomerico del 34%.

I due catalizzatori Lygo testati (**v-w**) sono risultati i migliori dal punto di vista della resa di reazione, con valori maggiori dell'80%, senza però riuscire a catalizzare una reazione asimmetrica, portando in entrambi i casi a un prodotto racemo.

In aggiunta, è stata provata una reazione in totale assenza di catalizzatore di PTC, per assicurarsi che non avvenisse competizione tra la reazione enantioselettiva e una eventuale reazione di *background* racema: dopo 48 h non vi erano tracce del prodotto, segno che la reazione necessita di un catalizzatore di Phase Transfer per poter avvenire, e che non viene contaminata dalla reazione di *background*.

Per valutare la stabilità dell'atropoisomero ottenuto, sono state effettuate delle ulteriori e ripetute iniezioni del prodotto ottenuto con il catalizzatore **f** per monitorare l'andamento dell'eccesso enantiomerico nel corso del tempo: dal valore della prima iniezione (36% ee), si è arrivati a un 32% dopo circa quattro mesi. Questa informazione suggerisce una certa stabilità dell'asse chirale N-N nella molecola sintetizzata.

3.2.2 Sintesi composto **5a**: screening della temperatura

Dopo aver individuato il catalizzatore **o** come il migliore, è stata indagata l'influenza della temperatura sul sistema (Tabella 3.4). Teoricamente, infatti, condurre la reazione a temperature più basse ne diminuisce la velocità e spesso ne aiuta l'enantioselettività.

Tabella 3.4 Screening temperatura partendo dall'idrazina **3a**.^a

Entry	Solvente	Temperatura (°C)	Resa ^b	ee% ^c
1	toluene	0	60%	4%
2 ^b	CHCl ₃	0	73%	0%

^a Le reazioni sono state condotte su 0,1 mmol di **3a**, 1 equivalente di **4**, 0,1 equivalenti **o**, 2 mL di solvente, 4 mL di KOH (aq) al 50% w/w, corrispondente a circa 360 equivalenti di base. ^b Resa isolata dopo 24 h di reazione. ^c ee% determinato tramite HPLC con fase stazionaria chirale.

Contrariamente a quello che ci si aspettava, l'eccesso enantiomerico a bassa temperatura è drasticamente diminuito, ottenendo un prodotto pressoché racemo. Dopo la prima reazione condotta nelle solite condizioni in toluene (entry 1), ne è stata provata una seconda in cloroformio (entry 2), pensando che gli scarsi risultati ottenuti potessero essere riconducibili a problemi di solubilità delle specie a basse temperature in toluene. In realtà, anche con il cloroformio si è ottenuto lo stesso risultato.

Una plausibile spiegazione dei risultati riscontrati può essere ricondotta alla diversa distribuzione delle conformazioni dell'idrazina **3a** a temperatura ambiente e a 0 °C. L'idrazina in questione, infatti, avendo molti legami che possono ruotare può esistere in molte conformazioni a temperatura ambiente (Figura 3.7): tra queste ne esistono alcune che interagiscono efficacemente con il catalizzatore per ottenere una stereoselezione. Abbassando la temperatura, probabilmente, le conformazioni energeticamente favorite non sono quelle in grado di instaurare le stesse interazioni con il catalizzatore che fornivano eccessi elevati, diminuendo quindi la stereoselezione della reazione.

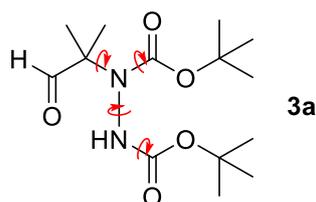


Figura 3.7 Possibili rotazioni nell'idrazina **3a**.

3.2.3 Sintesi composto **5b**: screening dei catalizzatori

Per l'alchilazione dell'idrazina **3b**, mirata all'ottenimento dell'atropoisomero **5b**, sono stati testati catalizzatori simili a quelli che hanno portato risultati soddisfacenti nell'alchilazione dell'idrazina **3a** (Figura 3.8). Sono stati esclusi dalle prove i catalizzatori che in precedenza non hanno mostrato reattività o stereoselettività.

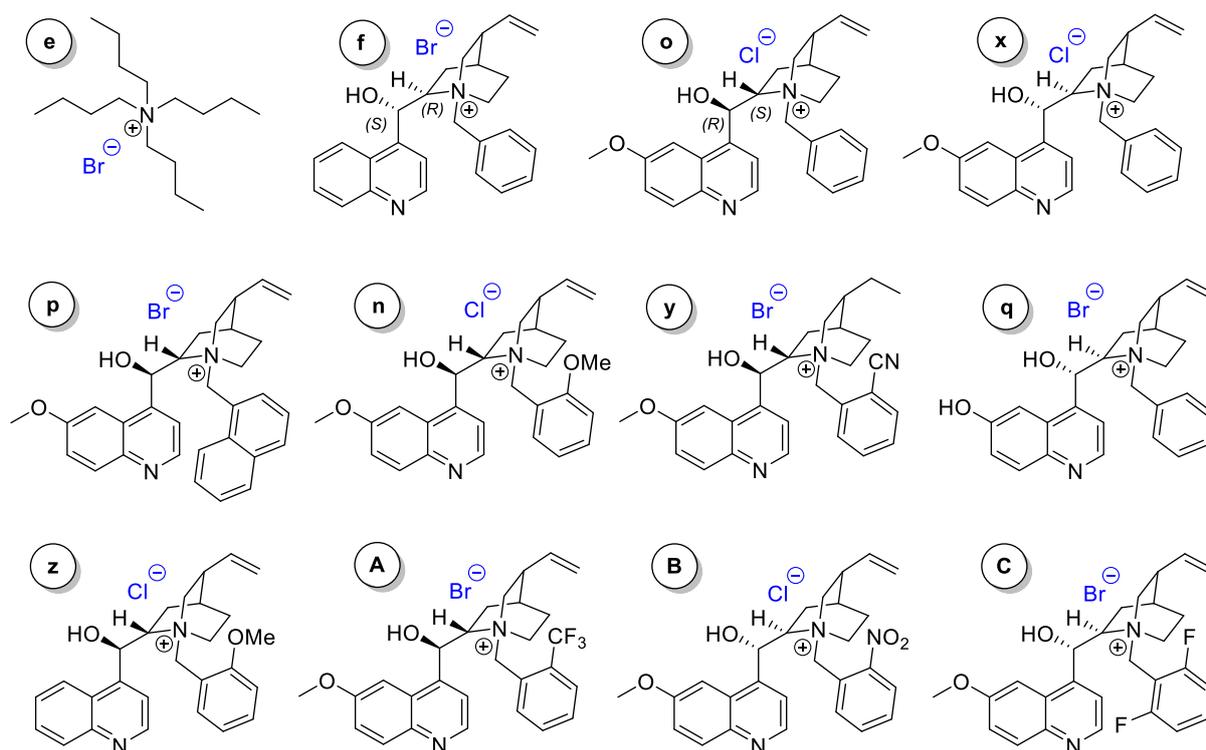


Figura 3.8 Catalizzatori PTC testati per ottenere **5b**.

A differenza di **3a**, l'idrazina **3b** ha un carbonio chirale; di conseguenza, il composto **5b** contiene sia un centro che un asse chirale, e si presenta come una miscela di 4 diastereoisomeri (2 coppie di enantiomeri). Si può quindi calcolare il rapporto diastereoisomerico (*diastereoisomeric ratio*: d.r.) della reazione, inteso come il rapporto tra le due coppie di enantiomeri. All'interno della coppia di enantiomeri si calcola l'eccesso enantiomerico. Attraverso le prove catalitiche, i cui risultati sono riassunti in Tabella 3.5, e le successive analisi in HPLC con fase stazionaria chirale, è possibile individuare la relazione tra i picchi cromatografici e i relativi diastereoisomeri.

Tabella 3.5 Prove catalitiche in PTC a partire dall'idrazina **3b**.^a

Entry	ee% 3b (<i>R/S</i>) ^b	Cat.	Resa ^c	d.r. ^d	ee% ^d (1-3)	ee% ^d (2-4)
1	0%	o	62%	1,1:1	74%	78%
2	94% (<i>S</i>)	o	60%	6,3:1	99%	74%
3	94% (<i>S</i>)	x	61%	1:6	71%	98%
4	88% (<i>R</i>)	f	20%	1:3,6	56%	96%
5	94% (<i>S</i>)	p	38%	3,6:1	72%	80%
6	94% (<i>S</i>)	n	60%	4,5:1	99%	72%
7	94% (<i>S</i>)	y	18%	2,5:1	97%	78%
8	94% (<i>S</i>)	q	70%	1:2,6	85%	90%
9	94% (<i>S</i>)	z	63%	3,4:1	98%	80%
10	94% (<i>S</i>)	A	21%	2,3:1	98%	85%
11	94% (<i>S</i>)	B	42%	1:3	86%	97%
12	94% (<i>S</i>)	C	42%	1:1,6	90%	96%

^a Le reazioni sono state condotte su 0,1 mmol di **3b**, 1 equivalente di **4**, 0,1 equivalenti di catalizzatore, 2 mL di toluene, 4 mL di KOH (aq) al 50% w/w, corrispondente a circa 360 equivalenti di base, a temperatura ambiente. ^b ee% e configurazione assoluta noti dallo step precedente. ^c Resa isolata dopo 24 h di reazione. ^d Calcolato attraverso HPLC con fase stazionaria chirale.

Attraverso una prova condotta a partire dall'idrazina **3b** racema e con il catalizzatore racemo **e** è stato ottenuto il cromatogramma relativo alla miscela completamente racema del prodotto, di cui ne sono stati individuati i 4 diastereoisomeri (Figura 3.9).

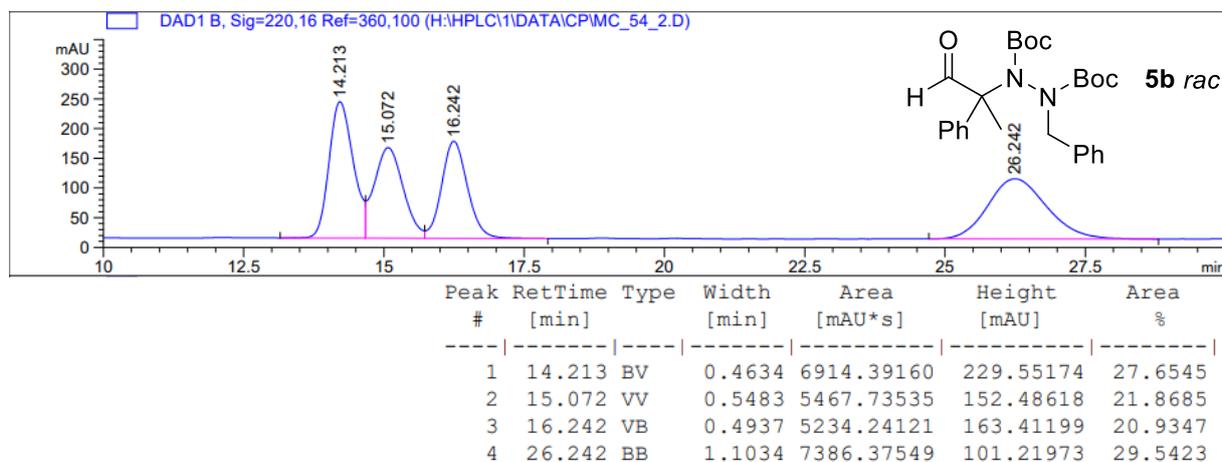


Figura 3.9 Cromatogramma del prodotto **5b** racemo.

Grazie alle entry 2 e 3, che si differenziano per la sola configurazione del catalizzatore, è stato possibile definire quali picchi dei quattro totali fossero tra loro enantiomeri. Nel cromatogramma corrispondente alla entry 2 il primo picco è il maggioritario, seguito dal quarto, dal secondo e per ultimo dal terzo (Figura 3.10).

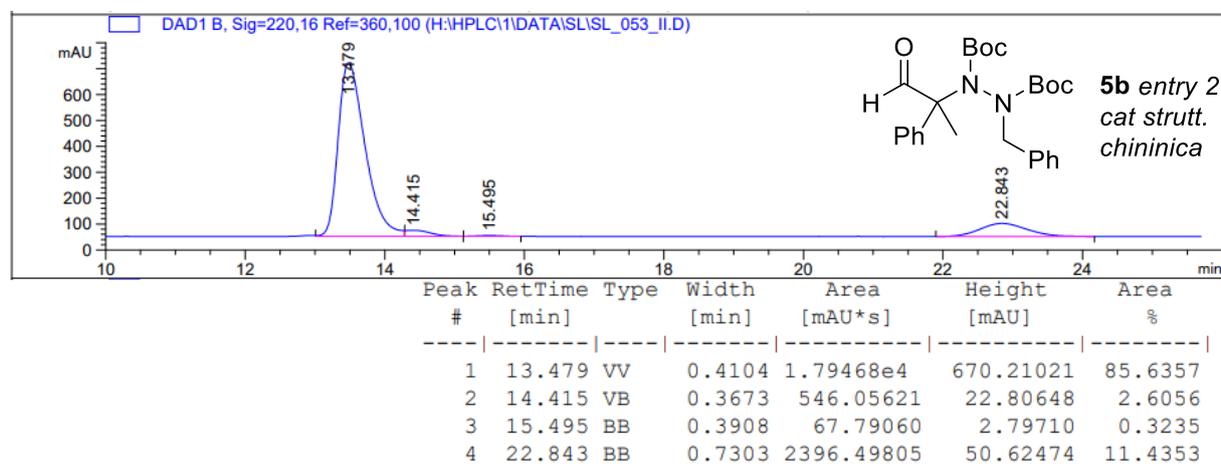


Figura 3.10 Cromatogramma del prodotto **5b** corrispondente alla entry 2, con catalizzatore **o**.

Al contrario, il cromatogramma della entry 3 mostra il picco 4 come maggioritario seguito dal primo, dal terzo e dal secondo (Figura 3.11).

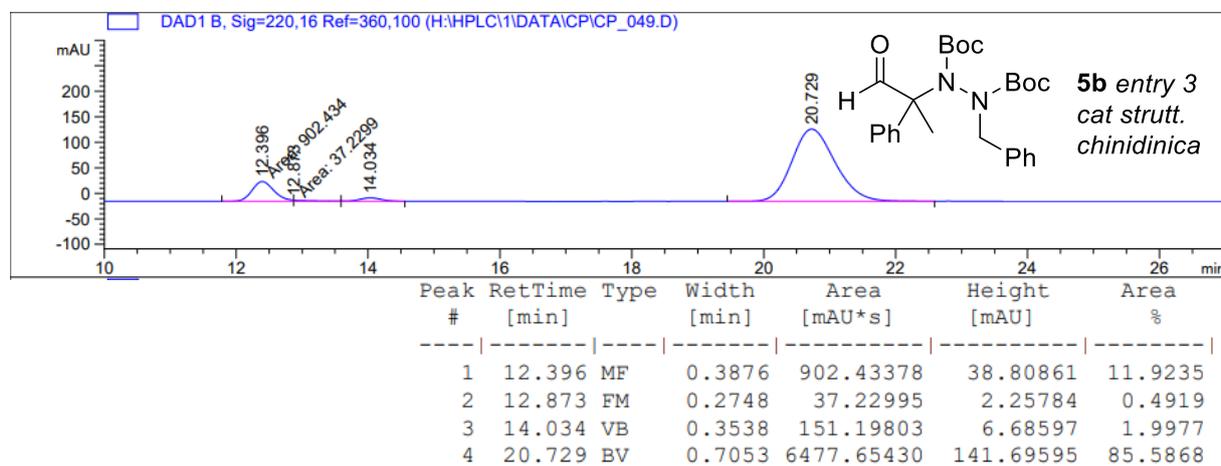


Figura 3.11 Cromatogramma del prodotto **5b** corrispondente alla entry 3, con catalizzatore **x**.

Attraverso queste informazioni è possibile attribuire alle coppie 1-2 e 3-4 i prodotti che derivano dalla stessa faccia di attacco mentre alle coppie 1-4 e 2-3 i prodotti che hanno la stessa configurazione del carbonio chirale, rispettivamente la configurazione maggioritaria (*S*) e minoritaria (*R*). La entry 4 conferma quanto ipotizzato: partendo da una configurazione opposta

del carbonio chirale sull'idrazina il picco maggioritario è il terzo, seguito dal secondo, dal quarto e dal primo (Figura 3.12).

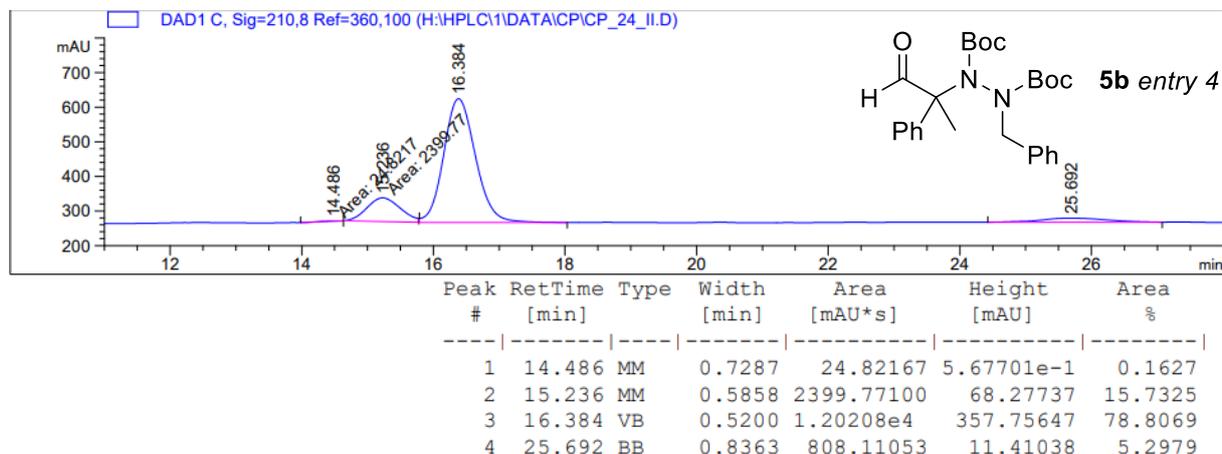


Figura 3.12 Cromatogramma del prodotto **5b** corrispondente alla entry 4.

Alla luce di questi risultati, i picchi 1 e 3 e i picchi 2 e 4 sono enantiomeri tra di loro, dato confermato ulteriormente da uno studio di dicroismo circolare sul composto **5b** effettuato in collaborazione con i laboratori dell'Università di Roma della Prof.ssa Ciogli, nell'ambito del precedente e propedeutico lavoro del nostro gruppo di ricerca.⁵⁶

In generale, i catalizzatori testati hanno rispecchiato i risultati ottenuti nelle prove catalitiche a partire dall'idrazina **3a**, dato che anche in questa reazione il catalizzatore migliore è stato il catalizzatore **o**, con 60% di resa in 24 ore e d.r. di 6,3:1. Gli eccessi enantiomerici ottenuti tra le due coppie sono molto soddisfacenti: è stato infatti ottenuto un eccesso del 99% per la coppia 1-3 e del 74% per la coppia 2-4. L'enantiomero di **o**, il catalizzatore **x**, ha portato a risultati comparabili.

3.2.4 Sintesi composto **5b**: screening della temperatura

Sono state successivamente condotte delle prove con il catalizzatore **o** a temperature più basse per vedere se si potesse migliorare la stereoselettività della reazione rispetto alle prove a temperatura ambiente, come fatto durante le prove catalitiche per **5a**. I risultati sono riportati in Tabella 3.6.

Tabella 3.6 Screening temperatura partendo dall'idrazina **3b**.^a

Entry	T (°C)	Resa ^b	d.r. ^c	ee%(1-3) ^c	ee%(2-4) ^c
1	0	67%	9,2:1	99%	70%
2	-5	61%	5:1	99%	76%
3	-20	56%	2,2:1	98%	78%

^a Le reazioni sono state condotte su 0,1 mmol di **3b**, 1 equivalente **4**, 0,1 equivalenti di catalizzatore **o**, 2 mL di toluene, 4 mL di KOH (aq) al 50% w/w, corrispondente a circa 360 equivalenti di base. ^b Resa isolata dopo 24 h di reazione. ^c Determinato tramite HPLC con fase stazionaria chirale.

Come si può notare dalla entry 1, abbassare la temperatura fino a 0 °C ha permesso di migliorare la selettività della reazione, ottenendo un d.r. maggiore (9,2:1) rispetto alla prova condotta a temperatura ambiente e una reattività comparabile (entry 3 in Tabella 3.5). Provando ad abbassare ulteriormente la temperatura però si sono ottenuti risultati via via peggiori, in analogia con quanto era successo provando la reazione con **3a** già a 0 °C (Tabella 3.4). Probabilmente anche con l'idrazina **3b** al diminuire della temperatura le conformazioni energeticamente favorite non sono quelle in grado di interagire efficacemente con il catalizzatore per ottenere una buona induzione asimmetrica; la differenza è che questo fenomeno comincia a essere rilevante solo dai -5 °C in poi e non già a 0 °C, temperatura alla quale, al contrario, si riesce a ottenere il miglioramento di selettività atteso.

In Figura 3.13 è riportato il cromatogramma corrispondente alla prova condotta a 0 °C.

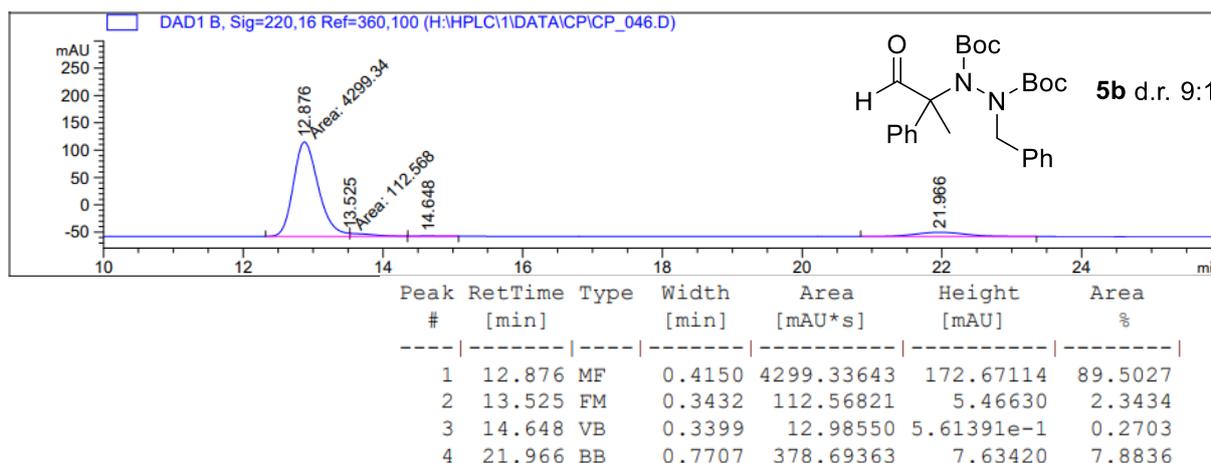
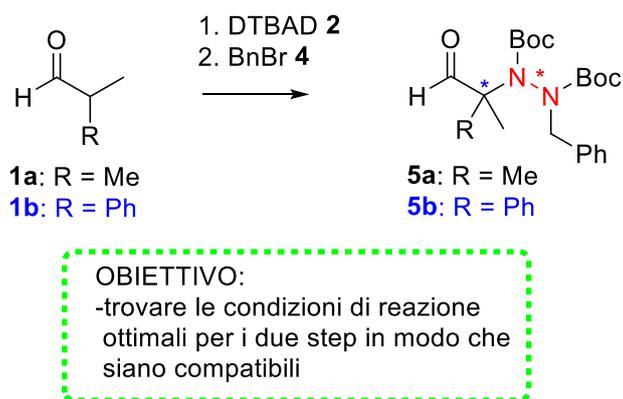


Figura 3.13 Cromatogramma del prodotto **5b** ottenuto con catalizzatore **o** a 0 °C.

3.3 Ideazione di una sintesi one-pot

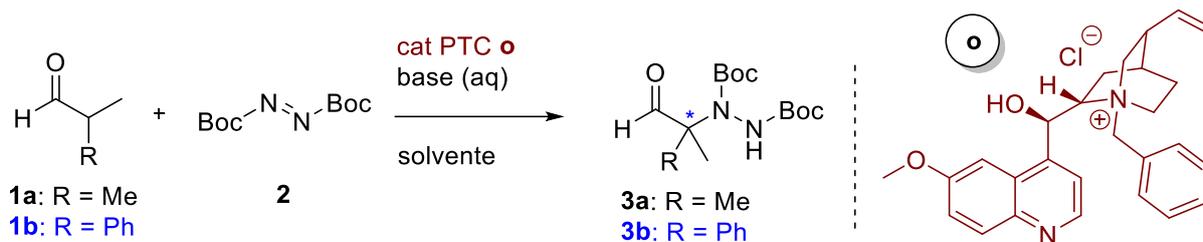
Dopo aver appurato che è possibile arrivare a un atropoisomero N-N attraverso i due step sintetici illustrati in precedenza con rese e selettività soddisfacenti, l'attenzione del lavoro si è spostata sul tentativo di ideare una sintesi one-pot partendo dagli stessi reagenti utilizzati fino a questo punto (Schema 3.3). Sono state dunque necessarie numerose indagini per verificare le condizioni di reazione ottimali da utilizzare, la compatibilità dei reagenti e la replicabilità dei risultati rispetto alla sintesi condotta sui due step separati.



Schema 3.3 Schema generale di sintesi one-pot.

3.3.1 Ottimizzazione di un sistema multicatalitico *Auto-Relay*

Il sistema multicatalitico one-pot “ideale” per la sintesi in esame prevede di condurre entrambi gli step (α -amminazione delle aldeidi e successiva N-alchilazione) in condizioni di PTC e con un unico catalizzatore, ovvero il catalizzatore **o** riconosciuto come il migliore negli screening precedenti (sistema multicatalitico “*Auto-Relay*”, secondo la classificazione in Figura 1.13). Per questo motivo, come prima cosa è stata esaminata la possibilità di condurre la reazione di amminazione delle aldeidi con l’azodicarbossilato **2** via catalisi a trasferimento di fase con **o** e non via enammina, come effettuato precedentemente (Schema 3.4).



Schema 3.4 Schema di reazione per il primo step in PTC

Per queste prove sono state utilizzate le stesse identiche condizioni con cui era stato condotto il secondo step di alchilazione delle idrazine **3a** e **3b** (Tabella 3.7).

Tabella 3.7 Prove di primo step in PTC.^a

Entry	Aldeide	Resa ^b (tempo)	ee% ^c
1	1a	10% (24 h)	-
2	1b	90% (5 min)	46%

^a Le reazioni sono state condotte su 0,1 mmol di aldeide, 1 equivalente di azodicarbossilato **2**, 0,1 equivalenti di catalizzatore **o**, 2 mL di toluene, 4 mL di KOH (aq) al 50% w/w, corrispondente a circa 360 equivalenti di base, a temperatura ambiente. ^b Resa isolata. ^c Determinato attraverso HPLC con fase stazionaria chirale.

Mentre con l'aldeide **1a** si sono ottenuti risultati non soddisfacenti con una resa di reazione molto bassa, è stato scoperto che l'aldeide **1b** risulta essere molto reattiva nelle condizioni di PTC testate, con la reazione che giunge a completezza dopo pochi minuti dall'aggiunta di tutti i reagenti. In particolare, il segno distintivo della fine della reazione è la scomparsa del colore giallo caratteristico dell'azodicarbossilato **2** che ne indica il suo consumo pressoché completo, situazione che non si era mai riscontrata nelle precedenti reazioni di amminazione via enammina. Si rileva dunque una elevata reattività ma una modesta enantioselezione della reazione con l'aldeide **1b** e il catalizzatore **o**.

Confrontando i cromatogrammi derivanti dall'analisi HPLC del prodotto **3b** è possibile affermare che l'enantiomero maggioritario che si ottiene con il catalizzatore **o** in queste condizioni ha configurazione (*S*), poiché è lo stesso che si ottiene con la 9-*epi*-9-amino-9-deossi-chinina (catalizzatore **a**) attraverso catalisi via enammina, la cui configurazione è nota in letteratura (entry 4 della Tabella 3.2).

Data l'importanza di avere l'idrazina **3b** il più enantioarricchita possibile al fine di ottenere, in seguito alla reazione di N-alchilazione, un prodotto **5b** con un d.r. abbastanza elevato, è

importante cercare di ottimizzare il più possibile questo step per raggiungere eccessi elevati in condizioni di PTC. Per questo motivo, il lavoro è proseguito effettuando diversi screening cercando di migliorare l'enantioselezione della reazione.

Come prima cosa è stata condotta una prova in assenza di catalizzatore di PTC nelle stesse condizioni di reazione della Tabella 3.7 con lo scopo di valutare l'entità di una eventuale reazione di *background* racema: la reazione è andata a completezza in tre giorni, segno che l'aldeide **1b** risulta essere reattiva anche in assenza di un catalizzatore. Tuttavia, visti i tempi di reazione molto più alti, tre giorni rispetto ai minuti necessari in presenza di un catalizzatore, la reazione di *background* racema si può considerare pressoché ininfluenza sugli eccessi ottenuti.

Successivamente è stato testato un catalizzatore diverso, il catalizzatore **f**, nelle stesse condizioni in cui sono state effettuate le prove della Tabella 3.7: i risultati in termini di reattività sono stati esattamente gli stessi, con un 92% di resa in circa cinque minuti di reazione; al contrario, l'eccesso enantiomerico è drasticamente diminuito arrivando a un deludente 6%. Il catalizzatore **o** è stato dunque ritenuto il migliore, considerando che lo era stato anche per le precedenti prove di alchilazione delle idrazine in PTC, ed è stato per questo tenuto costante nei successivi screening.

3.3.1.1 Sintesi **3b** in PTC: screening della temperatura

Il primo parametro indagato è stata la temperatura: sono state condotte diverse prove a temperature sempre più basse ipotizzando che l'enantioselezione potesse migliorare come conseguenza di una diminuzione di velocità della reazione rispetto alla temperatura ambiente. In Tabella 3.8 sono riportati i risultati delle prove a diversa temperatura.

Tabella 3.8 Screening della temperatura per la reazione di amminazione di **1b** in PTC.^a

Entry	Temperatura (°C)	Resa ^b (tempo)	ee% ^c
1	0	90% (7 min)	44%
2	-20	quantitativa ^d (1 h)	55%
3	-30	90% (1 h e 30 min)	54%
4	-45	90% (2 h)	52%

^a Le reazioni sono state condotte su 0,1 mmol di aldeide **1b**, 1 equivalente di azodicarbossilato **2**, 0,1 equivalenti di catalizzatore **o**, 2 mL di toluene, 4 mL di KOH (aq) al 50% w/w, corrispondente a circa 360 equivalenti di base.

^b Resa isolata. ^c Determinato attraverso HPLC con fase stazionaria chirale. ^d Prodotto non isolato, resa considerata quantitativa in seguito a scomparsa del colore giallo caratteristico di **2** e analisi cromatografica su strato sottile (TLC).

Con questo screening è stato possibile aumentare l'enantioselettività in condizioni di PTC con eccessi massimi intorno al 55%, senza dunque raggiungere gli stessi valori ottenibili attraverso catalisi via enammina. Per difficoltà dovute al congelamento della fase acquosa, non è stato possibile provare temperature più basse di quelle riportate in tabella.

3.3.1.2 Sintesi **3b** in PTC: screening del solvente

È stata successivamente indagata l'influenza del solvente sulla reattività e selettività del sistema catalitico, attraverso uno screening con prove condotte a temperatura ambiente (Tabella 3.9).

Tabella 3.9 Screening del solvente per la reazione di amminazione di **1b** in PTC.^a

Entry	Solvente	Resa ^b (tempo)	ee% ^c
1	<i>p</i> -Xilene	quantitativa (5 min)	50%
2	Trifluoro-toluene	quantitativa (10 min)	15%
3	Et ₂ O	quantitativa (6 min)	32%
4	TBME	quantitativa (6 min)	28%
5	<i>i</i> -Pr ₂ O	quantitativa (5 min)	30%
6	Anisolo	quantitativa (15 min)	28%
7	THF	quantitativa (2 min)	5%
8	Acetone	quantitativa (istant.)	0%
9	Acetonitrile	quantitativa (6 min)	4%

10	EtOAc	quantitativa (istant.)	5%
11	DCM	quantitativa (5 min)	4%
12	Cloroformio	quantitativa (5 min)	4%
13	MeOH	- (1 giorno)	-
14	<i>t</i> -BuOH	quantitativa (5 min)	0%

^a Le reazioni sono state condotte su 0,1 mmol di aldeide **1b**, 1 equivalente di azodicarbossilato **2**, 0,1 equivalenti di catalizzatore **o**, 2 mL di solvente, 4 mL di KOH (aq) al 50% w/w, corrispondente a circa 360 equivalenti di base, a temperatura ambiente. ^b Prodotto non isolato, resa considerata quantitativa in seguito a scomparsa del colore giallo caratteristico di **2** e analisi cromatografica su strato sottile (TLC). ^c Determinato attraverso HPLC su fase stazionaria chirale.

Tra tutti i solventi provati, solo il *p*-Xilene ha portato a un leggero miglioramento dell'eccesso enantiomerico (50%) rispetto alla prova condotta in toluene a temperatura ambiente, comunque non sufficiente. I solventi di natura eterea (entry 3-4-5-6-7) hanno portato a eccessi più o meno costanti intorno al 30%, tranne il THF con una percentuale molto bassa del 5%. Anche i solventi clorurati non permettono di avere una elevata stereoselezione della reazione. La prova condotta in MeOH non ha mostrato reattività del sistema, probabilmente a causa di una reazione di neutralizzazione tra il KOH acquoso e il MeOH.

3.3.1.3 Sintesi **3b** in PTC: screening della base

L'ultimo screening effettuato ha riguardato il tipo di base utilizzata, lo stato acquoso o solido e il numero di equivalenti (Tabella 3.10). L'intento è stato quello di vedere se cambiando questi tre aspetti si potesse diminuire l'elevata reattività di **1b** per riuscire così a guadagnare più stereoselettività.

Tabella 3.10 Screening della base per la reazione di amminazione di **1b** in PTC.^a

Entry	Base ^c	Eq. di base	Resa ^d (tempo)	ee% ^e
1	KOH (aq) 50%	90	82% (8 min)	42%
2	KOH (aq) 50%	10	quantitativa ^f (1 h)	44%
3	KOH (aq) 50%	2	quantitativa ^f (2 h)	42%
4	NaOH (aq) 50%	500	quantitativa ^f (5 min)	42%
5 ^b	LiOH·H ₂ O (s)	2	quantitativa ^f (3 h)	40%

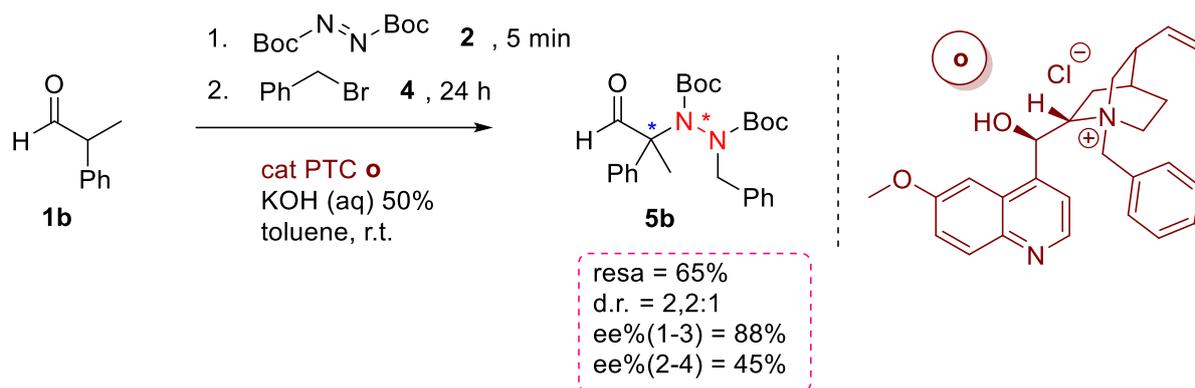
6	KOH (s)	2	27% (1 h e 15 min)	32%
7	Ba(OH) ₂ *8H ₂ O (s)	2	56% (2 giorni)	40%
8	Ca(OH) ₂ (s)	2	53% (19 h)	39%

^a Le reazioni sono state condotte su 0,1 mmol di aldeide **1b**, 1 equivalente di azodicarbossilato **2**, 0,1 equivalenti di catalizzatore **o**, 2 mL di toluene, a temperatura ambiente. ^b Reazione condotta aggiungendo 1 mL di H₂O. ^c Base acquosa (aq) o solida (s). ^d Resa isolata. ^e Determinato attraverso HPLC con fase stazionaria chirale. ^f Prodotto non isolato, resa considerata quantitativa in seguito a scomparsa del colore giallo caratteristico di **2** e analisi cromatografica su strato sottile (TLC).

Diminuire gli equivalenti di KOH_(aq) (entry 1-2-3) ha contribuito a diminuire la reattività, allungando i tempi di reazione, senza però far ottenere eccessi enantiomerici migliori rispetto al 46% ottenibile con 360 equivalenti di base a temperatura ambiente (entry 2 in Tabella 3.7). Un eccesso analogo è stato ottenuto utilizzando NaOH come base acquosa (entry 4) e LiOH monoidrato solido (entry 5), basi meno forti del KOH. Basi più forti come il bario idrossido e il calcio idrossido utilizzati come solidi hanno portato a eccessi enantiomerici maggiori rispetto all'idrossido di potassio utilizzato allo stato solido, ma comunque minori rispetto al valore massimo ottenuto precedentemente.

3.3.1.4 Prova di sistema multicatalitico *Auto-Relay* per la sintesi di **5b**

Successivamente agli screening effettuati che non hanno portato al miglioramento desiderato dei risultati del primo step, è stata ugualmente provata la prima sintesi multicatalitica *Auto-Relay* dell'atropoisomero **5b** totalmente condotta in condizioni di PTC (Schema 3.5).



Schema 3.5 Sintesi multicatalitica Auto-Relay di **5b** in PTC.^a

^a La reazione è stata condotta su 0,1 mmol di aldeide **1b**, 1 equivalente di **2**, 0,1 equivalenti di catalizzatore **o**, 2 mL di toluene, 4 mL di KOH (aq) al 50% w/w, corrispondente a circa 360 equivalenti di base, a temperatura ambiente. Dopo circa 5 minuti è stato aggiunto 1 equivalente di **4**.

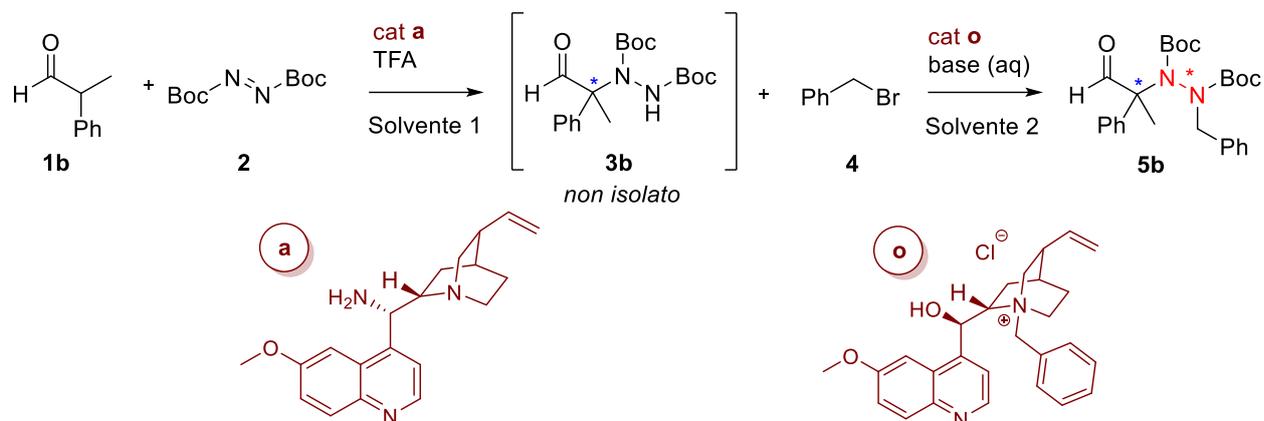
La resa ottenuta del 65% è in linea con la miglior prova catalitica condotta a partire dall'idrazina **3b** isolata, in cui era stata ottenuta una resa del 60% (entry 3 della Tabella 3.5). Dal punto di vista della stereoselettività, questa prova conferma quanto sia importante ottenere una idrazina il più enantiomericamente arricchita possibile dopo il primo step di amminazione, poiché questo influenza di molto il rapporto diastereoisomerico e gli eccessi enantiomerici finali del prodotto **5b**: rispetto alla entry 3 della Tabella 3.5 infatti, si ottiene un d.r. molto inferiore (2,2:1 contro 6,3:1) e degli eccessi enantiomerici nelle due coppie di enantiomeri più bassi.

Attraverso questa via sintetica multicatalitica non sono stati raggiunti gli stessi livelli di stereoselettività che si erano osservati conducendo la stessa sintesi su due step separati; rimane tuttavia una buona indicazione della compatibilità dei reagenti (ovvero **1b** e **2** rimanenti in tracce dal primo step e **4** aggiunto per il secondo step), aspetto fondamentale per poter ideare una sintesi one-pot e cercare di ottimizzarla ulteriormente.

3.3.2 Ottimizzazione di un sistema multicatalitico sequenziale

Dopo aver appurato che effettuare il primo step di amminazione in PTC non porta a risultati soddisfacenti in termini di stereoselettività finale, è stato deciso di indagare una nuova sintesi one-pot in cui il primo step fosse condotto attraverso la catalisi via enammina e il secondo attraverso la Phase Transfer Catalysis. Si tratta, dunque, una strategia multicatalitica

sequenziale (secondo la classificazione illustrata in Figura 1.13) per la sintesi di **5b** a partire da **1b** (Schema 3.6).



Schema 3.6 Schema generale di sintesi multicatalitica sequenziale di **5b**.

Le condizioni migliori per il primo e secondo step, ottenute attraverso gli screening effettuati in precedenza e note fino a questo punto, sono le seguenti:

Tabella 3.11 Condizioni di reazione ottimali per il primo e secondo step di reazione.

	catalisi	cat	T	solvente/[M] ₀ ^c	resa% ^d	ee% ^e	d.r. ^e
STEP 1^a	enammina	a	r.t.	CHCl ₃ /0,6 M	90%	94%	-
STEP 2^b	PTC	o	r.t.	toluene/0,05 M	60%	-	6,3:1
STEP 2^b	PTC	o	0 °C	toluene/0,05 M	67%	-	9,2:1

^a Reazione condotta su 3 mmol di **2**, 1,2 equivalenti di **1b**, 0,05 equivalenti di catalizzatore, 0,15 equivalenti di acido trifluoruro acetico (TFA) in 6 mL di solvente. ^b Reazione condotta su 0,1 mmol di **3b**, 1 equivalente di benzil bromuro **4**, 0,1 equivalenti di catalizzatore **o**, 4 mL di KOH (aq) al 50%, corrispondente a circa 360 equivalenti di base, in 2 mL di solvente. ^c Concentrazione riferita a **1b** per il primo step, a **3b** per il secondo step. ^d Resa isolata dopo 24 h. ^e Determinato attraverso HPLC con fase stazionaria chirale.

In Tabella 3.12 sono riassunte le prime prove one-pot, effettuate a temperatura ambiente.

Tabella 3.12 Prove one-pot con primo step in cloroformio.^a

Entry	STEP 1	STEP 2				
	Solvente/[1b] ₀	Solvente/[3b] ₀	Resa ^c	d.r. ^d	ee% ^d (1-3)	ee% ^d (2-4)
1	CHCl ₃ /0,6 M	CHCl ₃ /0,05 M	35%	1,2:1	96%	90%
2	CHCl ₃ /0,6 M	toluene/0,05 M	53%	5,4:1	97%	65%
3 ^b	CHCl ₃ /0,6 M	toluene/0,05 M	83%	6,2:1	99%	60%

^a Reazioni condotte su 0,1 mmol di aldeide **1b**, 1 equivalente di **2**, 0,05 equivalenti di catalizzatore **a**, 0,15 equivalenti di TFA in 0,167 mL di cloroformio. Dopo 24 h sono stati aggiunti i reagenti necessari per il secondo step in PTC: 1 equivalente di **4**, 0,1 equivalenti di catalizzatore **o**, 4 mL di KOH (aq) al 50% w/w, corrispondente a circa 360 equivalenti di base e 2 mL del solvente scelto. ^b Reazione condotta concentrando il pallone tra primo e secondo step. ^c Resa isolata al termine dei due step (24 h e 24 h). ^d Determinato attraverso HPLC con fase stazionaria chirale.

Inizialmente è stata indagata la possibilità di utilizzare il cloroformio, solvente adatto per il primo step di amminazione, anche per il secondo step in PTC, ottenendo però risultati abbastanza deludenti sia per la resa sia per il rapporto diastereoisomerico (entry 1). Il cloroformio dunque e, in generale, i solventi clorurati, non sembrano funzionare per la reazione desiderata in PTC (come già si era potuto osservare durante lo screening dei solventi per la reazione di amminazione di **1b** in PTC, entry 11-12 in Tabella 3.9). Di conseguenza è stata provata una seconda reazione conducendo il primo step in cloroformio e aggiungendo successivamente toluene: anche in questo caso non sono stati ottenuti i risultati massimi, probabilmente a causa del cloroformio che, seppur in piccola percentuale rispetto al toluene (0,167 mL contro 2 mL di toluene per 0,1 mmol di reagenti), ha influenzato l'andamento della reazione. Nella prova successiva (entry 3) è stato quindi eliminato il cloroformio una volta conclusosi il primo step attraverso concentrazione sottovuoto del pallone, per ottenere un d.r. 6:1, in linea con il valore atteso, e resa dell'83%, un valore addirittura maggiore rispetto alle prove precedenti.

Per tentare di uniformare i due step si è pensato di provare il primo step in toluene piuttosto che in cloroformio (Tabella 3.13).

Tabella 3.13 Prove della reazione di amminazione in toluene.^a

Entry	[1b] ₀	Resa ^b	ee% ^c
1	0,6 M	96%	94%
2	0,1 M	63%	98%

^a La reazione è stata condotta su 0,1 mmol di aldeide **1b**, 1 equivalente di azodicarbossilato, 0,05 equivalenti di catalizzatore **a**, 0,15 equivalenti di TFA, in toluene a temperatura ambiente. ^b Resa isolata dopo 24 h. ^c Determinato attraverso HPLC con fase stazionaria chirale.

Sorprendentemente, sono stati ottenuti ottimi risultati utilizzando il toluene come solvente: in particolare, come si può notare dalla entry 2, aggiungere più solvente alla reazione (1 mL di solvente per 0,1 mmol di **1b** invece che 0,167 mL) ha fatto ottenere eccessi enantiomerici maggiori, a discapito di una resa leggermente inferiore. Questa scoperta è sicuramente un aspetto importante su cui contare, poiché permette di svolgere entrambi gli step in un solvente comune, seppur cambiando condizioni di reazione. Sono state dunque testate queste nuove condizioni (Tabella 3.14).

Tabella 3.14 Prove reazione one-pot con primo step in toluene.^a

Entry	STEP 1	STEP 2				
	Solvente/[1b] ₀	Solvente/[3b] ₀	Resa ^c	d.r. ^d	ee% ^d (1-3)	ee% ^d (2-4)
1	toluene/0,6 M	toluene/0,05 M	60%	6,5:1	97%	70%
2 ^b	toluene/0,1 M	toluene/0,1 M	62%	5,5:1	98%	66%

^a Reazioni condotte su 0,1 mmol di aldeide **1b**, 1 equivalente di **2**, 0,05 equivalenti di catalizzatore **a**, 0,15 equivalenti di TFA in toluene. Dopo 24 h sono stati aggiunti i reagenti necessari per il secondo step in PTC: 1 equivalente di **4**, 0,1 equivalenti di catalizzatore **o**, 4 mL di KOH (aq) al 50% w/w, corrispondente a circa 360 equivalenti di base e toluene, a temperatura ambiente. ^b Reazione condotta senza aggiungere ulteriore toluene dopo il primo step. ^c Resa isolata al termine dei due step (24 h e 24 h). ^d Determinato attraverso HPLC con fase stazionaria chirale.

I risultati della entry 1 sono perfettamente in linea con quelli attesi e provano che le due reazioni sono compatibili per una sintesi multicatalitica sequenziale. È stato inoltre provato il secondo step su 1 mL di toluene piuttosto che su 2 mL in modo da non dover aggiungere ulteriore solvente nel passaggio tra primo e secondo step, semplificando la procedura dal punto di vista operativo (entry 2): il rapporto diastereoisomerico leggermente inferiore però ha escluso la possibilità di condurre la reazione con questa concentrazione.

Per aumentare la resa ottenibile dalla prima reazione di amminazione in 1 mL di toluene sono state effettuate delle prove con un leggero eccesso di azodicarbossilato **2**, immaginando che questo potesse aumentare la velocità di reazione e quindi la resa finale (Tabella 3.15).

Tabella 3.15 Reazione di amminazione in 1 mL di toluene ed eccesso di **2**.^a

Entry	Resa ^c (tempo)	ee% ^c
1	80% (24 h)	98%
2	78% (48 h)	98%

^a La reazione è stata condotta su 0,1 mmol di aldeide **1b**, 1,2 equivalenti di **2**, 0,05 equivalenti di catalizzatore **a**, 0,15 equivalenti di TFA, in 1 mL di toluene a temperatura ambiente. ^b Resa isolata. ^c Determinato attraverso HPLC con fase stazionaria chirale.

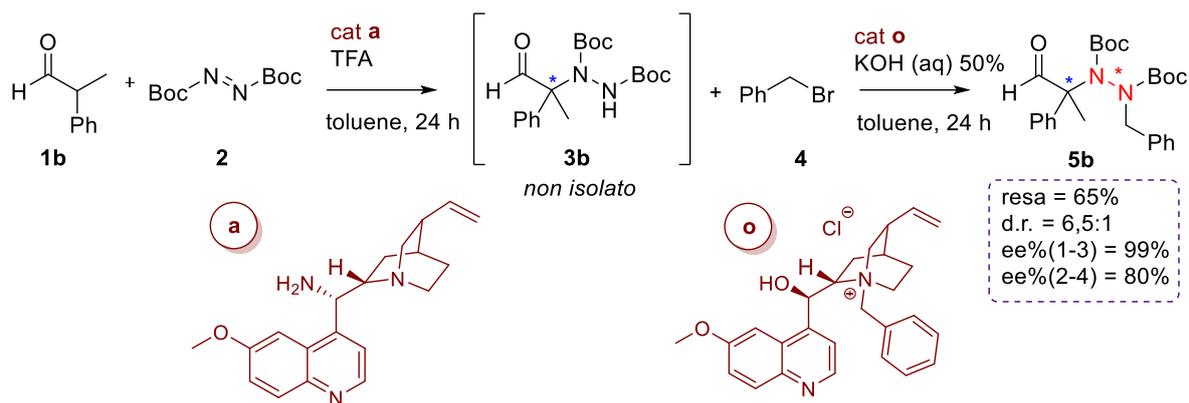
I risultati ottenuti hanno soddisfatto le aspettative, visto l'incremento della resa di reazione dal 63% (entry 2 in Tabella 3.13) all'80% in 24 h (entry 1) e la conferma dell'eccesso enantiomerico elevato. La successiva prova è stata effettuata lasciando la reazione un giorno in più rispetto alla precedente per verificare se, con maggior tempo di reazione, si potesse ulteriormente aumentare la resa: come si può notare dalla entry 2 però il valore è rimasto pressoché costante rispetto alle 24 h di reazione, suggerendo che una resa dell'80% rappresenti un valore "limite" per la reazione in esame, in queste condizioni.

3.3.2.1 Prova di sistema multicatalitico sequenziale per la sintesi di **5b**

In seguito a tutti gli screening effettuati si può dichiarare che le condizioni ottimali, sia da un punto di vista della resa che della selettività, sono:

1. Primo step - catalisi via enammina con catalizzatore **a**, 1 mL di toluene per 0,1 mmol di aldeide **1b** (0,1 M), 1,2 equivalenti di azodicarbossilato **2**;
2. Secondo step - PTC con catalizzatore **o**, 2 mL totali di toluene per 0,1 mmol di reagente (0,05 M).

In queste condizioni e a temperatura ambiente, è stata effettuata la prova finale di una sintesi multicatalitica sequenziale per la sintesi dell'atropoisomero **5b**, con l'intento di verificare anche la compatibilità con il secondo passaggio in PTC di un eccesso di azodicarbossilato **2** nell'ambiente di reazione (Schema 3.7).



Schema 3.7 Sintesi multistep sequenziale di **5b**.^a

^a La reazione è stata condotta su 0,1 mmol di aldeide **1b**, 1,2 equivalenti di **2**, 0,05 equivalenti di catalizzatore **a**, 0,15 equivalenti di TFA, 1 mL di toluene a temperatura ambiente. Dopo 24 h, è stato aggiunto un equivalente di **4**, 0,1 equivalenti di catalizzatore **o**, 4 mL di KOH (aq) al 50% w/w corrispondente a circa 360 equivalenti di base, 1 mL di toluene in modo da condurre la reazione in 2 mL totali.

Come si può notare dai risultati ottenuti, la reazione funziona molto bene anche utilizzando un eccesso di azodicarbossilato che rimane nell'ambiente di reazione. La resa, il rapporto diastereoisomerico e gli eccessi enantiomerici sono in linea con i valori ottenibili tramite la stessa sintesi ma con i due step separati. Si ricorda inoltre che è anche possibile condurre il secondo step a 0 °C e ottenere così un d.r. ancora più elevato (entry 3 in Tabella 3.11).

Dopo un importante lavoro di screening e ottimizzazione delle condizioni di reazione, è stata quindi formulata una alternativa one-pot, intrinsecamente più sostenibile, alla classica sintesi organica su più step separati.

4 Conclusioni

Il lavoro presentato ha portato all'ottimizzazione di una strategia sintetica enantio- e diastereoselettiva di innovativi atropoisomeri con asse chirale N-N, articolata in due fasi:

1. Primo step di amminazione delle aldeidi **1a** e **1b** con il di-*terz*-butil azodicarbossilato **2**, tramite la 9-*epi*-9-amino-9-deossi-chinina **a**;
2. Secondo step di alchilazione con benzil bromuro **4** in Phase Transfer Catalysis attraverso l'*N*-benzil-chinin cloruro **o**.

La sintesi enantioselettiva a partire dall'*iso*-butirraldeide **1a** ha mostrato modesti eccessi enantiomerici con un valore massimo del 56%; nella sintesi diastereoselettiva a partire dalla 2-fenil propanaldeide **1b** sono stati raggiunti buoni rapporti diastereoisomerici, 6,3:1 a temperatura ambiente e 9,2:1 a 0 °C, ed elevati eccessi enantiomerici tra le coppie di enantiomeri.

I risultati ottenuti costituiscono un promettente punto di partenza per studi futuri mirati al miglioramento dell'enantio- e diastereoselezione, attraverso, ad esempio, un'ulteriore ottimizzazione delle condizioni di reazione, tramite screening di altri catalizzatori o basi. Un ulteriore lavoro che si può affrontare è lo studio dello *scope* della reazione, indagando sia substrati simili alle aldeidi **1a** e **1b**, ma anche composti differenti, in modo da allargarne il campo di azione.

In aggiunta, è stata esplorata la possibilità di condurre la sintesi diastereoselettiva a partire dall'aldeide **1b** con una strategia one-pot; il lavoro di ottimizzazione ha permesso di individuare le condizioni ottimali per arrivare a una sintesi multicatalitica sequenziale, con risultati equiparabili a quelli ottenuti con la precedente sintesi su due step separati. In questo modo viene massimizzata l'efficienza complessiva della sintesi e vengono minimizzati *waste* e tempi di lavorazione. Ciò permette di avvicinarsi ai principi della Green Chemistry, incentrati su efficienza e sostenibilità ambientale del processo, aspetti sempre più considerati nella sintesi organica contemporanea e non solo. Ulteriore punto di forza è la reazione di alchilazione condotta in condizioni di Phase Transfer Catalysis, tipicamente considerate tra le tecnologie "green" più efficaci.

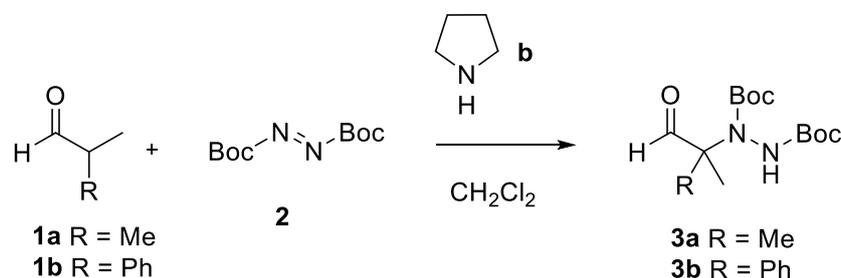
Il risultato finale è dunque una innovativa e originale sintesi asimmetrica di un atropoisomero N-N, attraverso un sistema catalitico che può essere adattato anche a una procedura one-pot e che presenta potenzialmente ulteriori margini di miglioramento.

5 Parte sperimentale

Gli spettri NMR sono stati registrati utilizzando spettrometri Varian Gemini 300 MHz e Mercury 400 MHz in soluzione di solvente deuterato contenenti lo 0.03% di tetrametilsilano (TMS) come standard interno. I *chemical shift* sono espressi in δ (ppm) rispetto al TMS. Le costanti di accoppiamento sono riportate in Hz. Le seguenti abbreviazioni indicano le molteplicità: s, singoletto; d, doppietto; t, tripletto; dd, doppietto di doppietti; ddd, doppietto di doppietti di doppietti; td, tripletto di doppietti; tdd, tripletto di doppietti di doppietti; m, multipletto; br, *broad signal*. Le rese sono state determinate per pesata dopo la purificazione per cromatografia flash su colonna, utilizzando come fase fissa silice Kieselgel (230-400 mesh). L'andamento delle reazioni è stato seguito tramite TLC utilizzando piastre di gel di silice Kieselgel supportato su PET. Gli eccessi enantiomerici e i rapporti diastereoisomerici sono stati determinati mediante HPLC, utilizzando uno strumento Agilent 1100 dotato di un rivelatore ad assorbanza a scansione rapida a serie di diodi (DAD), con lampada per emissione nel visibile e lampada al deuterio per emissione nell'UV. La colonna chirale usata per la separazione degli stereoisomeri dei prodotti ottenuti è la Chiralpak[®] AD-H (0.46 cm \times 25 cm) e la Chiralpak[®] IC (0.21 cm \times 15 cm). Gli spettri di massa sono stati registrati con spettrometro di micromassa LCT usando la tecnica di ionizzazione elettrospray (ESI).

5.1 Sintesi e caratterizzazione delle idrazine **3a** e **3b**

5.1.1 Procedura generale per la reazione di amminazione con la pirrolidina **b**



In un pallone precedentemente essiccato in stufa e posto sotto N_2 si scioglie **b** (0,5 equivalenti rispetto all'aldeide) in diclorometano (10 mL per mmol di aldeide) a temperatura ambiente. Dopo circa un'ora si aggiunge l'aldeide **1a/1b** a 0°C , utilizzando un bagno di ghiaccio per raffreddare il pallone. Si lascia agitare la miscela per un'ora a temperatura ambiente e

successivamente si aggiunge **2**. La soluzione a questo punto passa da incolore a giallo limpido. Si controlla l'andamento della reazione tramite cromatografia su strato sottile (TLC) e la si spegne con acqua. Successivamente si estrae la miscela con etile acetato attraverso un imbuto separatore, si anidifica con Na₂SO₄ anidro, si filtra e si concentra al rotavapor. Il prodotto **3a/3b** viene purificato attraverso una colonna cromatografica con miscela eluente esano/etile acetato 7/3.

[N-N'-di-(*terz*-butil-carbossilato)idrazin]-2-metil propanaldehyde **3a**: la reazione viene condotta con l'*iso*-butirraldehyde **1a** (0,48 mL, 5,26 mmol), il di-*terz*-butil azodicarbossilato **2** (1,1538 g, 5,00 mmol), la pirrolidina **b** (0,209 mL, 2,51 mmol) in 50 mL di diclorometano. Dopo circa 66 ore, si spegne la reazione e si effettua il workup. Dopo purificazione con colonna cromatografica si ottiene il prodotto sottoforma di solido bianco (0,5884 g, 1,95 mmol, 39% resa).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) (3a): δ 9.48 (s, 1H), 6.13 (d, *J* = 72.9 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) (3a): δ 198.58, 155.80, 154.75, 82.44, 81.96, 81.34, 66.67, 30.85, 28.10, 28.00, 20.31.

MS (ESI) (3a): *m/z* 303 [M⁺ - H].

[N-N'-di-(*terz*-butil-carbossilato)idrazin]-2-fenil propanaldehyde **3b**: i reagenti utilizzati sono la 2-fenil propanaldehyde **1b** (0,134 mL, 0,98 mmol), il di-*terz*-butil azodicarbossilato **2** (0,345 g, 1,48 mmol), la pirrolidina **b** (0,04 mL, 0,50 mmol) in 10 mL di diclorometano. La reazione si spegne dopo 72 ore, la soluzione viene estratta e concentrata. Il prodotto purificato si ottiene sottoforma di olio viscoso incolore (0,1601 g, 0,44 mmol, 45% resa, 0% ee).

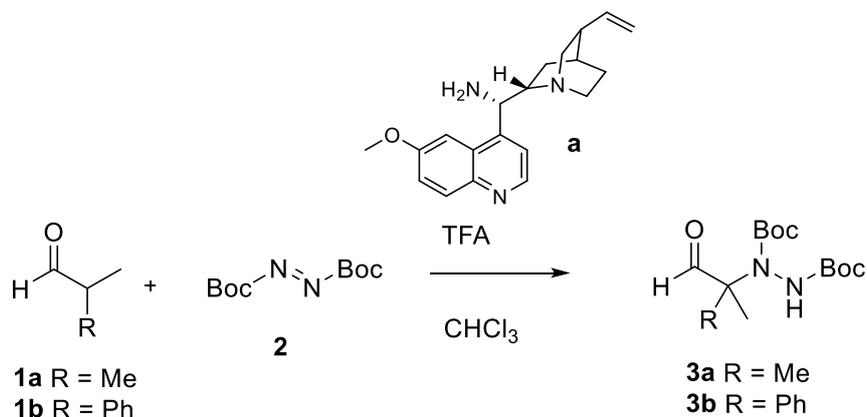
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) (3b): δ 9.64 (d, *J* = 45.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 17.9 Hz, 5H), 6.07 (d, *J* = 90.0 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.45 (s, 18H).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) (3b): δ 192.88, 128.82, 128.49, 128.29, 127.93, 126.77, 125.74, 83.14, 82.29, 81.58, 81.23, 72.84, 28.10, 28.06, 27.95.

MS (ESI) (3b): *m/z* 365 [M⁺ - H].

Cromatografia liquida ad alte prestazioni (3b): Condizioni di eluizione: colonna AD-H; flusso eluente 0.5 mL/min; miscela eluente esano/isopropanolo 90/10; 25 °C. Tempi di ritenzione: 28,1 minuti (enantiomero (*R*)), 34,3 minuti (enantiomero (*S*)).

5.1.2 Procedura generale per la reazione di amminazione con la 9-*epi*-9-amino-9-deossi-chinina **a**

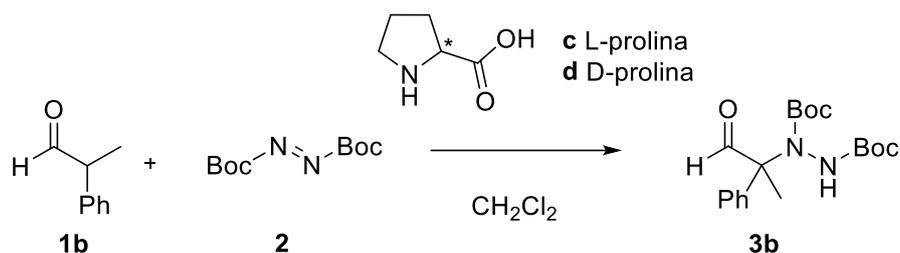


Ad una soluzione di **a** (0,05 equivalenti rispetto a **2**) in cloroformio (2 mL per mmol di **2**) si aggiungono **1a/1b** (1,2 equivalenti), l'acido trifluoro acetico TFA (0,15 equivalenti) e **2**. La soluzione passa da incolore a giallo/arancione scuro. Si controlla l'andamento della reazione tramite cromatografia su strato sottile (TLC) e la si spegne con acqua. La miscela successivamente si estrae con etile acetato attraverso un imbuto separatore, si anidifica con Na₂SO₄ anidro, si filtra e si concentra al rotavapor. Il prodotto **3a/3b** viene purificato attraverso una colonna cromatografica con miscela eluente esano/etile acetato 8/2.

[N-N'-di-(*terz*-butil-carbossilato)idrazin]-2-metil propanaldehyde **3a**: la reazione viene condotta con l'*iso*-butirraldeide **1a** (0,548 mL, 6,03 mmol), il di-*terz*-butil azodicarbossilato **2** (1,1513 g, 5,00 mmol), la 9-*epi*-9-amino-9-deossi-chinina **a** (0,0808 g, 0,25 mmol), il TFA (0,0574 mL, 0,75 mmol) in 10 mL di cloroformio. Dopo circa 23 ore, la reazione viene spenta e si effettua il workup. Dopo purificazione con colonna cromatografica si ottiene il prodotto sottoforma di solido bianco (1,3284 g, 4,41 mmol, 88% resa). Lo spettro ¹H NMR conferma la struttura del prodotto **3a**.

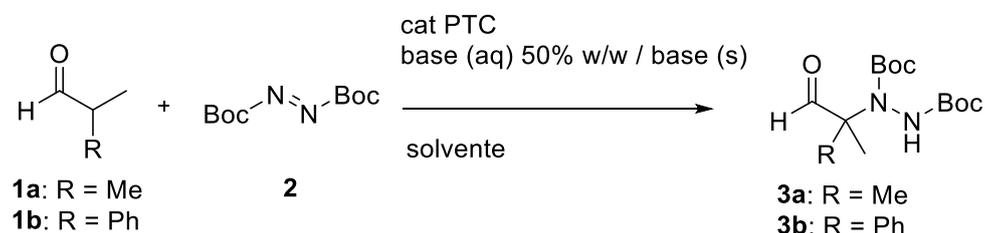
[N-N'-di-(*terz*-butil-carbossilato)idrazin]-2-fenil propanaldehyde **3b**: la reazione viene condotta con la 2-fenil propanaldehyde **1b** (0,482 mL, 3,61 mmol), il di-*terz*-butil azodicarbossilato **2** (0,6908 g, 3,00 mmol), la 9-*epi*-9-amino-9-deossi-chinina **a** (0,0485 g, 0,15 mmol), il TFA (0,0513 mL, 0,45 mmol) in 6 mL di cloroformio. Dopo circa 6 ore, si spegne la reazione e si effettua il workup. Dopo purificazione con colonna cromatografica si ottiene il prodotto sottoforma di olio viscoso incolore (1,2258 g, 2,74 mmol, 91% resa, 94% ee per l'enantiomero (*S*)). Lo spettro ¹H NMR conferma la struttura del prodotto **3b**. Attraverso iniezione in HPLC chirale si calcola l'eccesso enantiomerico.

5.1.3 Procedura generale per la reazione di amminazione con la L/D-prolina **c/d**



[N-N'-di-(*tert*-butil-carbossilato)idrazin]-2-fenil propanalide **3b**: una sospensione di prolina **c/d** (0,1149 g, 1,2 mmol, 0,5 equivalenti rispetto a **1b**) in diclorometano (20 mL, 10 mL per mmol di **1b**) viene agitata in un pallone sotto N₂, precedentemente essiccato in stufa, per 30 minuti a temperatura ambiente. **1b** (0,267 mL, 2,21 mmol) viene aggiunta a 0 °C utilizzando un bagno di ghiaccio, il pallone viene successivamente riportato a temperatura ambiente e lasciato agitare per un'ora. Per ultimo si aggiunge **2** (0,691 g, 3,31 mmol, 1,5 equivalenti) e la soluzione assume il caratteristico colore giallo. Si controlla l'andamento della reazione tramite cromatografia su strato sottile (TLC) e la si spegne con acqua dopo cinque giorni. La miscela successivamente si estrae con etile acetato attraverso un imbuto separatore, si anidrifca con Na₂SO₄ anidro, si filtra e si concentra al rotavapor. Il prodotto **3b** viene purificato attraverso una colonna cromatografica con miscela eluente esano/etile acetato 7/3, ottenendo un olio viscoso incolore (0,4467 g, 1,23 mmol, 56% resa, 88% ee per l'enantiomero (*R*) con la L-prolina **c**; 0,4553 g, 1,23 mmol, 56% resa, 66% ee per l'enantiomero (*S*) con la D-prolina **d**). Lo spettro ¹H NMR conferma la struttura del prodotto **3b**. Attraverso iniezione in HPLC chirale si calcola l'eccesso enantiomerico.

5.1.4 Procedura generale per la reazione di amminazione in PTC



In un pallone viene inserito il catalizzatore di PTC scelto (0,1 equivalenti rispetto all'aldeide), l'azodicarbossilato **2** (1 equivalente), l'aldeide **1a/1b** (0,1 mmol) e vengono sciolti in 2 mL di solvente. Per ultima si aggiunge la base scelta acquosa o solida negli equivalenti desiderati. Si controlla l'andamento della reazione tramite cromatografia su strato sottile (TLC), si aggiunge

acqua e si estrae la miscela con etile acetato in un imbuto separatore. Si anidrifica con Na₂SO₄ anidro, si filtra e si concentra al rotavapor. Il prodotto **3a/3b** viene purificato attraverso una colonna cromatografica con miscela eluente esano/etile acetato 8/2.

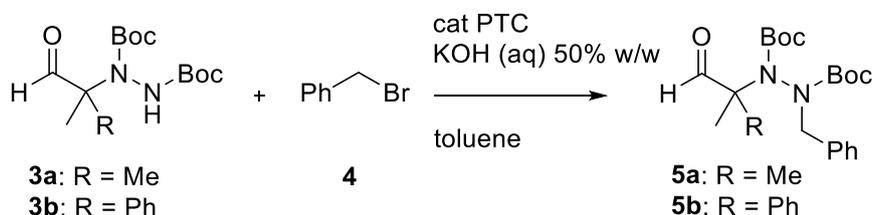
Nelle stesse condizioni si svolgono gli screening di temperatura, solvente e base sulla reazione a partire dall'aldeide **1b**. Per gli screening di temperatura viene utilizzato un criostato.

[N-N'-di-(*terz*-butil-carbossilato)idrazin]-2-metil propanaldehyde **3a**: la reazione viene condotta con l'*iso*-butirraldeide **1a** (0,009 mL, 0,10 mmol), il di-*terz*-butil azodicarbossilato **2** (0,0231 g, 0,10 mmol), il catalizzatore di PTC **o** (0,0045 g, 0,01 mmol) in 2 mL di toluene e 4 mL di KOH acquoso, soluzione al 50% w/w corrispondente a 360 equivalenti di base, per 24 ore. Il prodotto purificato si ottiene come solido bianco (0,0030 g, 0,01 mmol, 10% resa). Lo spettro ¹H NMR conferma la struttura del prodotto **3a**.

[N-N'-di-(*terz*-butil-carbossilato)idrazin]-2-fenil propanaldehyde **3b**: la reazione viene condotta con la 2-fenil propanaldehyde **1b** (0,013 mL, 0,10 mmol), il di-*terz*-butil azodicarbossilato **2** (0,0231 g, 0,10 mmol), il catalizzatore di PTC **o** (0,0045 g, 0,01 mmol) in 2 mL di toluene e 4 mL di KOH acquoso, soluzione al 50% w/w corrispondente a 360 equivalenti di base. Dopo circa cinque minuti la soluzione passa dal colore giallo (caratteristico di **2**) a incolore e viene subito stoppata e lavorata. Il prodotto purificato si ottiene come olio incolore (0,0358 g, 0,09 mmol, 90% resa, 46% ee per l'enantiomero (*S*)). Lo spettro ¹H NMR conferma la struttura del prodotto **3b**. Attraverso iniezione in HPLC chirale si calcola l'eccesso enantiomerico.

5.2 Sintesi e caratterizzazione dei prodotti **5a** e **5b**

5.2.1 Procedura generale per la reazione di alchilazione in PTC



In un pallone viene inserito il catalizzatore di PTC scelto (0,1 equivalenti rispetto all'idrazina), l'idrazina **3a/3b** (0,1 mmol), il benzil bromuro **4** (1 equivalente) e vengono sciolti in 2 mL di toluene. Vengono successivamente aggiunti 4 mL della soluzione di KOH acquoso al 50% w/w, corrispondente a 360 equivalenti di base. Si controlla l'andamento della reazione tramite

cromatografia su strato sottile (TLC) e dopo 24 ore si aggiunge acqua e si estrae la miscela con etile acetato in un imbuto separatore. Si anidrifca con Na₂SO₄ anidro, si filtra e si concentra al rotavapor. Il prodotto viene purificato attraverso una colonna cromatografica con miscela eluente esano/etere etilico 8/2 oppure esano/etile acetato 9/1. È importante che durante tutta la sintesi, il workup e la separazione del prodotto, la miscela di reazione sia tenuta il più possibile con una temperatura dell'ambiente esterno controllata e costante: una temperatura troppo elevata, infatti, potrebbe portare a una racemizzazione del prodotto.

Gli screening dei catalizzatori e della temperatura si effettuano sulla base di questa procedura, sia a partire da **3a** sia da **3b**.

[N-N'-di-(terz-butyl-carbossilato)benzil]-2-metil propanaldeide **5a**: il prodotto purificato si presenta come un olio incolore. Viene caratterizzato attraverso NMR e HPLC.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) (5a): δ 9.60 – 9.24 (m, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 5H), 5.26 – 4.07 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.05 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) (5a): δ 201.09, 200.26, 200.17, 199.31, 156.90, 156.43, 155.70, 155.50, 154.70, 153.98, 153.06, 152.68, 136.61, 136.47, 136.39, 136.34, 130.38, 130.28, 129.96, 129.89, 128.50, 128.46, 128.43, 128.32, 128.03, 83.37, 82.11, 82.07, 82.00, 81.98, 81.91, 67.18, 67.12, 66.83, 66.69, 56.39, 55.59, 54.97, 54.64, 53.40, 30.30, 29.67, 28.32, 28.28, 28.25, 28.10, 28.07, 27.99, 27.97, 26.36, 21.33, 21.24, 21.11, 20.95, 20.77, 20.23, 20.07. Attraverso un'analisi DEPT 1.5 è possibile stabilire: 18-28 ppm carboni CH₃; 54-57 ppm carboni CH₂; 126-130 ppm carboni CH aromatici; 195-198 ppm CH aldeide. I carboni non risultanti nel DEPT 1.5 sono i carboni quaternari.

I numerosi segnali sono dovuti alla presenza di ulteriori possibili conformazioni.

MS (ESI) (5a): *m/z* 415 [M⁺ - Na].

Cromatografia liquida ad alte prestazioni (5a): Condizioni di eluizione: colonna IC; flusso eluente 1 ml/min; miscela eluente esano/isopropanolo 98/2; 25 °C. Tempi di ritenzione: 11,7 minuti, 12,9 minuti.

[N-N'-di-(terz-butyl-carbossilato)benzil]-2-fenil propanaldeide **5b**: il prodotto purificato si presenta come un olio incolore. Viene caratterizzato attraverso NMR e HPLC.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) (5b): δ 9.95 – 9.55 (m, 1H), 7.52 – 7.04 (m, 10H), 4.71 – 4.09 (m, 2H), 1.64 – 1.52 (m, 9H), 1.43 (s, 3H), 1.36 – 1.24 (m, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) (5b): δ 197.35, 196.25, 196.10, 195.94, 195.66, 155.49, 155.36, 155.10, 154.71, 154.39, 154.17, 152.79, 138.99, 138.84, 136.71, 136.59, 136.18, 135.89, 129.77, 129.17, 129.08, 128.49, 128.29, 128.25, 128.21, 128.18, 128.14, 127.87, 127.77, 127.72, 127.61, 127.50, 127.47, 127.45, 127.32, 127.29, 127.23, 126.81, 126.06, 82.59, 82.40, 82.32, 82.23, 82.13, 82.03, 81.94, 81.59, 72.78, 71.69, 71.54, 71.43, 56.41, 55.23, 54.44, 29.69, 29.65, 29.35, 28.34, 28.24, 28.14, 27.88, 27.82, 20.27, 20.00, 19.69, 18.95, 18.42.

Attraverso un'analisi DEPT 1.5 è possibile stabilire: 18-28 ppm carboni CH₃; 54-57 ppm carboni CH₂; 126-130 ppm carboni CH aromatici; 195-198 ppm CH aldeide. I carboni non risultanti nel DEPT 1.5 sono i carboni quaternari.

I numerosi segnali sono dovuti alla presenza non solo dei diastereoisomeri ma anche di ulteriori possibili conformazioni.

MS (ESI) (5b): *m/z* 477 [M⁺ - Na].

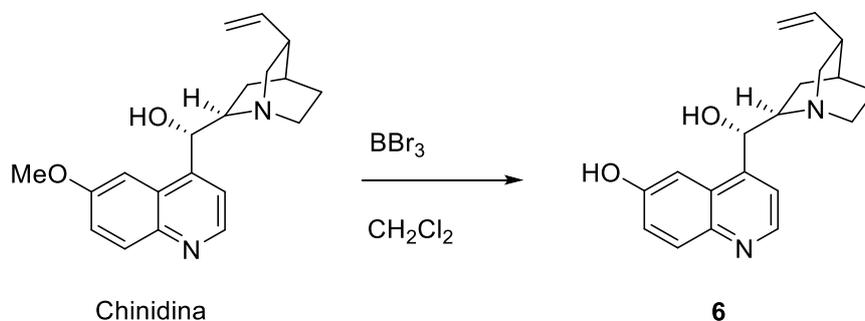
Cromatografia liquida ad alte prestazioni (5b): Condizioni di eluizione: colonna IC; flusso eluente 1 ml/min; miscela eluente esano/isopropanolo 98/2; 25 °C. Tempi di ritenzione: 13,5 minuti, 14,4 minuti, 15,5 minuti, 22,8 minuti.

5.3 Sintesi dei catalizzatori **q** e **r**

5.3.1 *N*-benzil-6'-idrossi-chinidin bromuro **q**

La sintesi del catalizzatore **q** si effettua su due step a partire dalla Chinidina, commerciale.

Primo step: 6'-idrossi-chinidina **6**

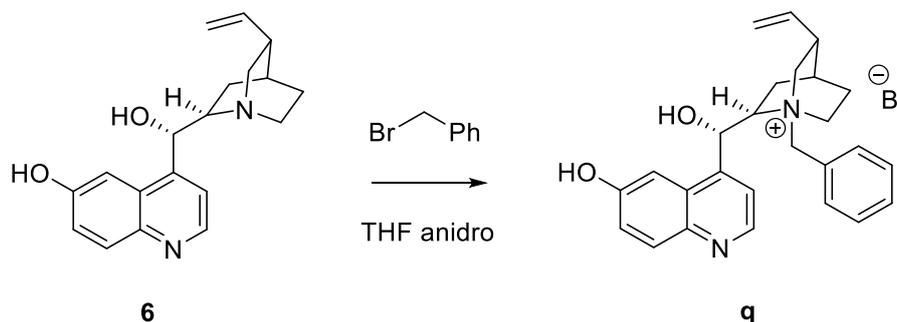


In un pallone sotto N₂ precedentemente essiccato in stufa viene preparata una soluzione di Chinidina (1,6250 g, 5,02 mmol) in diclorometano (80 mL). Attraverso un imbuto gocciolatore

viene aggiunto goccia a goccia una soluzione di BBr_3 1 M in eptano (20 mL, 20 mmol) in altri 15 mL di diclorometano, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La soluzione assume un colore giallo. Si riporta il pallone a temperatura ambiente e si lascia a refluxo per due ore e mezza a $40\text{ }^\circ\text{C}$. Nel tempo il giallo si schiarisce e si forma un precipitato. Si spegne la reazione, portando preventivamente il pallone a $0\text{ }^\circ\text{C}$ in un bagno di ghiaccio, con 72 mL di NH_4OH al 28% w/w, 50 mL di H_2O e 50 mL di CH_2Cl_2 . La miscela viene estratta con diclorometano (3 x 50 mL). Il prodotto viene purificato con colonna cromatografica con miscela eluente etile acetato/metanolo 1/1, ottenendolo sottoforma di solido giallo (0,7220 g, 2,33 mmol, 46% resa).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) (6): δ 0.87- 0.89 (m, 1H), 1.27 – 1.38 (m, 2H), 1.69 (br s, 1H), 2.04 (s, 1H), 2.24 – 2.34 (m, 2H), 2.67 (br s, 1H), 2.87 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 3.80 – 3.82 (m, 1H), 4.98 – 5.05 (m, 2H), 6.01 – 6.08 (m, 2H), 7.04 (br s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H).

Secondo step: *N*-benzil-6'-idrossi-chinidin bromuro **q**



In un pallone a tre colli e dotato di un condensatore, sotto N_2 , vengono inseriti **6** (0,4016 g, 1,29 mmol), il benzil bromuro (0,238 mL, 2,02 mmol) e 25 mL di THF anidro. Si scalda a refluxo a circa $75\text{ }^\circ\text{C}$. La soluzione passa da arancione scuro a rosa scuro con precipitato bianco. Dopo 21 ore, si lascia raffreddare il pallone a temperatura ambiente, si aggiungono 75 mL di etere etilico e si lascia agitare per un'ora. La sospensione risultante viene filtrata e il solido ottenuto (colore bianco-rosa chiaro) è sciolto in circa 10 mL di metanolo e fatto riprecipitare aggiungendo circa 5 mL di etere etilico goccia a goccia. Una volta filtrato il solido si presenta di colore bianco (0,3260 g, 0,69 mmol, 53% resa).

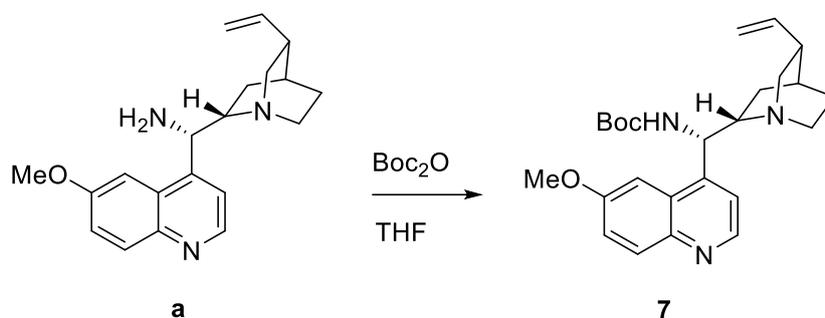
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*6) (q): δ 10.11 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.83 -7.73 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 4H), 7.37 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.34 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.32 – 5.15 (m,

2H), 5.12 – 4.94 (m, 2H), 4.19 (ddd, $J = 11.9, 8.3, 2.7$ Hz, 1H), 4.04 – 3.86 (m, 2H), 3.56 – 3.43 (m, 1H), 3.04 – 2.89 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.33 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.98 – 1.68 (m, 3H), 1.24 – 1.01 (m, 1H).

5.3.2 *N*-benzil-9-*epi*-9-amino-9-deossi-chinin bromuro **r**

La sintesi del catalizzatore **r** si effettua su tre step a partire dalla 9-*epi*-9-amino-9-deossi-chinina **a**.

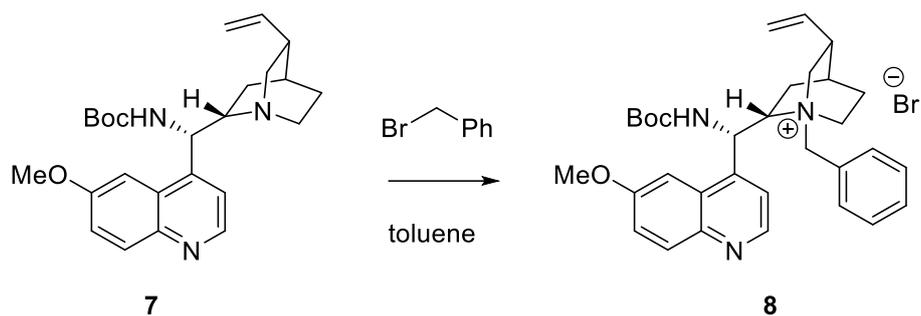
Primo step: 9-*epi*-9-Boc-9-deossi-chinina **7**



Ad una soluzione di **a** in THF (0,3234 g, 0,99 mmol in 4 mL, 0,25 M) a 0 °C viene aggiunta goccia a goccia tramite imbuto gocciolatore una soluzione di Boc₂O in THF (0,2619 g, 1,19 mmol in 4 mL, 0,30 M). La reazione è lasciata a 0 °C per circa 16 ore e mezza, al termine il pallone è concentrato sottovuoto al rotavapor. Il grezzo di reazione viene purificato attraverso una colonna cromatografica con un gradiente di miscela eluente cloroformio/metanolo 60/1 – 30/1 – 15/1 – 5/1, ottenendo **7** come olio viscoso giallo chiaro (0,4219 g, 0,97 mmol, 98% resa).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) (7): δ 8.72 (d, 3 $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, 3 $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (d, 3 $J = 2.4$, 1H), 7.35 (d, 3 $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.74–5.63 (m, 1H), 4.98–4.90 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.29–2.52 (m, 7H), 2.28 (s, 1 H), 1.64–1.60 (m, 2 H), 1.34–1.26 (m, 9H), 0.98–0.91 (m, 2H).

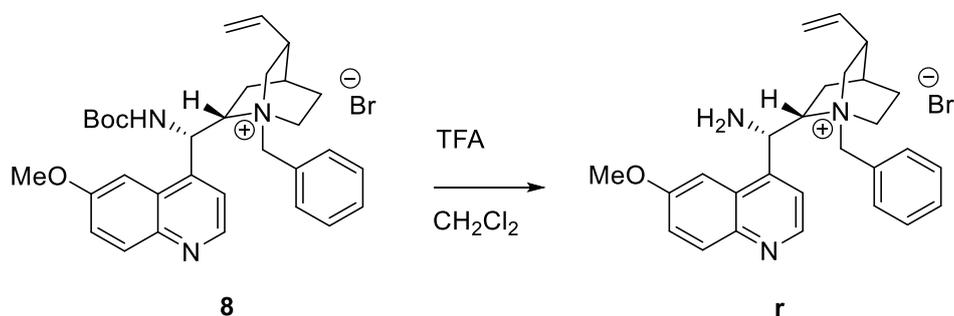
Secondo step: *N*-benzil-9-*epi*-9-Boc-9-deossi-chinin bromuro **8**



In un pallone con condensatore vengono inseriti **7** (0,4225 g, 0,97 mmol) e il benzil bromuro (0,119 mL, 1,01 mmol) in 8 mL di toluene. Si lascia il pallone a 65 °C per 24 ore. La soluzione passa da un colore giallo iniziale a un arancione scuro fino a un colore marrone. Aggiungendo qualche goccia di etere etilico si forma un precipitato color giallo ocra che viene filtrato; alle acque di lavaggio viene aggiunto diclorometano e successivamente qualche goccia di etere etilico che fa precipitare altro solido che viene successivamente filtrato. Questo lavoro viene effettuato per due volte. Si raccolgono le frazioni di solido precipitato (0,2690 g, 0,45 mmol, 45% resa).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) (8): δ 8.72 (d, 3 J = 4.4 Hz, 1H), 7.99–7.96 (m, 2H), 7.72 – 7.68 (m, 5H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (d, 3 J = 7.1 Hz, 1H), 6.95 (d, 3 J = 8.3 Hz, 1H), 6.20–6.18 (m, 1H), 6.12–6.02 (m, 1H), 5.30–5.18 (m, 2H), 4.39–4.19 (m, 3H), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 3.49–3.09 (m, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.58–2.51 (m, 1H), 2.21–1.88 (m, 5H), 1.33 (s, 9H).

Terzo step: *N*-benzil-9-*epi*-9-amino-9-deossi-chinin bromuro **r**



In un pallone viene inserito **8** (0,2690 g, 0,45 mmol) e TFA (0,686 mL, 8,96 mmol) in 11,2 mL di diclorometano. Dopo circa tre ore a temperatura ambiente si concentra leggermente il pallone, senza tirare a secco completamente, e attraverso qualche goccia di una soluzione di cloruro d'ammonio si porta la soluzione a pH 8 – 9, utilizzando una cartina tornasole per

controllare. Si estrae la soluzione con diclorometano (3 x 10 mL). Il prodotto viene purificato attraverso una colonna cromatografica con gradiente di miscela eluente cloroformio/metanolo 60/1 – 30/1 – 5/1. Il prodotto **r** viene raccolto come solido color giallo scuro (0,0419 g, 0,085 mmol, 19% resa).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) (r): δ 8.62 (d, 3 J = 4.1 Hz, 1H), 8.04 (d, 3 J = 7.1 Hz, 2H), 7.97 (d, 3 J = 8.8, 2H), 7.44 (d, 3 J = 6.4 Hz, 2H), 7.38 (d, 3 J = 9.2, 2H), 5.91 (s, 2H), 5.82–5.77 (m, 1H), 5.69–5.65 (m, 1H), 5.18–5.11 (m, 3H), 4.53 (s, 1H), 4.18 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.81–1.74 (m, 2H).

6 Bibliografia

- ¹ R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385–415.
- ² B. Testa, *Helvetica Chimica Acta*, **2013**, *96*, 351–374.
- ³ L. Gramigna, S. Duce, G. Filippini, M. Fochi, M. C. Franchini, L. Bernardi, *Synlett*, **2011**, *18*, 2745–2749.
- ⁴ S. Crotti, N. Di Iorio, C. Artusi, A. Mazzanti, P. Righi, G. Bencivenni, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 3013–3017.
- ⁵ T. Hashimoto, K. Sakata, F. Tamakuni, M. J. Dutton, K. Maruoka, *Nature Chemistry*, **2019**, *5*, 240–244.
- ⁶ S. J. Coles, D. B. Davies, R. J. Eaton, M. B. Hursthouse, A. Kılıc, R. A. Shawb, A. Uslu, *Dalton Trans.*, **2007**, 2040–2047.
- ⁷ J. K. Cheng, S. Xiang, S. Li, L. Ye, B. Tan, *Chem. Rev.*, **2021**, *121*, 4805–4902.
- ⁸ Kuhn, R. Molekulare Asymmetrie, in *Stereochemie*; Freudenberg, K., Ed.; Franz Deuticke: Leipzig, **1933**, p 803.
- ⁹ G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew.Chem.Int.Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.
- ¹⁰ M. Oki, *Topics in Stereochemistry, John Wiley & Sons, Inc.*, **1983**, 1–81.
- ¹¹ S. R. LaPlante, P. J. Edwards, L. D. Fader, A. Jakalian, O. Hucke, *ChemMedChem*, **2011**, *6*, 505–513.
- ¹² C. H. Christie, J. Kenner, *J. Chem. Soc.*, **1922**, *121*, 614–620.
- ¹³ G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder, M. Breuning, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 563–639.
- ¹⁴ E. Kumarasamy, R. Raghunathan, M. P. Sibi, J. Sivaguru, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 20, 11239–11300.
- ¹⁵ Y. Wang, B. Tan, *Acc. Chem. Res.*, **2018**, *51*, 534–547.
- ¹⁶ J. E. Smyth, N. M. Butler, P. A. Keller, *Nat. Prod. Rep.*, **2015**, *32*, 1562–1583.
- ¹⁷ P. Amabili, A. Amici, A. Civitavecchia, B. Maggiore, M. Orena, S. Rinaldi, A. Tolomelli, *Amino Acids*, **2016**, *48*, 461–478.
- ¹⁸ I. Alkorta, J. Elguero, C. Roussel, N. Vanthuyne, P. Piras, *Advan Heterocycl Chem*, **2012**, *105*, 1–188.
- ¹⁹ J. A. Platts, M. P. Coogan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2000**, *2*, 1075–1079.
- ²⁰ R. J. Arthur, M. P. Coogan, M. Casadesus, R. Haigh, D. A. Headspith, M. Grazia Francesconi, Rebecca H. Layec, *CrystEngComm*, **2009**, *11*, 610–619.
- ²¹ G.-J. Mei, J. J. Wong, W. Zheng, A. A. Nangia, K.N. Houk, Y. Lu, *Chem*, **2021**, *7*, 1–15.

-
- ²² P. Antognazza, T. Benincori, S. Mazzoli, F. Sannicolo, T. Pilati, *Phosphorus. Sulfur and Silicon*, **1999**, 144-146, 405–408.
- ²³ L. Bernardi, *La chimica e l'industria*, **2011**, 96–103.
- ²⁴ C. Cassani, R. Martín-Rapún, E. Arceo, F. Bravo, P. Melchiorre, *Nature Protocols*, **2013**, 8(2), 325–344.
- ²⁵ J.H. Shim, B.K. Ahn, J.Y. Lee, H.S. Kim, D.-C Ha, *Catalysts*, **2021**, 11, 1004.
- ²⁶ M. Shimogaki, A. Takeshima, T. Kano, K. Maruoka, *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 14, 2028–2032.
- ²⁷ C. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 195.
- ²⁸ T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4222–4266.
- ²⁹ M. Makosza, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72(7), 1399–1403.
- ³⁰ C. M. Starks, C. L. Liotta, M. E. Halpern, *Basic Concepts in Phase-Transfer Catalysis in: Phase-Transfer Catalysis. Springer, Dordrecht.*, **1994**, 1–21.
- ³¹ U.-H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowsk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 446–447.
- ³² B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8595–8598.
- ³³ E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 12414–12415.
- ³⁴ S.-S. Jew, B.-S. Jeong, M.-S. Yoo, H. Huh, H.-G. Park, *Chem. Commun.*, **2001**, 1244–1245.
- ³⁵ H.-G. Park, B.-S. Jeong, M.-S. Yoo, M.-k. Park, H. Huh, S.-S. Jew, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4645–4648.
- ³⁶ H.-G. Park, B.-S. Jeong, M.-S. Yoo, J.-H. Lee, M.-K. Park, Y.-J. Lee, M.-J. Kim, S.-S. Jew, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3036–3038.
- ³⁷ S.-S. Jew, M.-S. Yoo, B.-S. Jeong, I. Y. Park, H.-G. Park, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4245–4248.
- ³⁸ W. Peng, J. Wan, B. Xie, X. Ma, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 8336–8345.
- ³⁹ T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 6519–6520.
- ⁴⁰ B. Lygo, U. Butt, M. Cormack, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 4968–4976.
- ⁴¹ Y. Hayashi, *Chem. Sci.*, **2016**, 7, 866–880.
- ⁴² F. Rudroff, M. D. Mihovilovic, H. Gröger, R. Snajdrova, H. Iding, U. T. Bornscheuer, *Nat. Catal.* **2018**, 1, 12–22.
- ⁴³ A. Galván, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 1306–1313.
- ⁴⁴ S. Martínez, L. Veth, B. Lainer, P. Dydio, *ACS Catal.* **2021**, 11, 3891–3915.
- ⁴⁵ D.E. Fogg, E.N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, 248, 2365–2379.
- ⁴⁶ V. S. Shinde, B. Gajula, N. T. Patil, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 211–224.
- ⁴⁷ S. M. Inamdar, V. S. Shinde, N.T. Patil, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 8116–8162.

-
- ⁴⁸ T. Chanda, J. C. G. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2–79.
- ⁴⁹ K. Takahashi, M. Yamashita, K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 18746–18757.
- ⁵⁰ S. Dhiman, U. K. Mishra, S. S. V. Ramasastry, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 7737–7741.
- ⁵¹ N. Kanbayashi, K. Takenaka, T. Okamura, K. Onitsuka, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4897–4901.
- ⁵² K. Korvorapun, N. Kaplaneris, T. Rogge, S. Warratz, A. C. Stückl, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 886–892.
- ⁵³ H. Vogt, S. Vanderheidena, S. Bräse, *Chem Commun.*, **2003**, 2448–2449.
- ⁵⁴ T. Baumann, H. Vogt, S. Bräse, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 266–282.
- ⁵⁵ A. Desmarchelier, H. Yalgin, V. Coeffard, X. Moreau, C. Greck, *Tetrahedron Letters*, **2011**, *52*, 4430–4432.
- ⁵⁶ M. Capodiferro, Tesi di Laurea Magistrale, III sessione, A.A. 2019–2020.
- ⁵⁷ S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312–4348.