

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

Preparazione di nuovi derivati idrazinici per la sintesi di atropoisomeri N-N

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Maria Raimondo

RELATORE

Chiar.mo Prof. Giorgio Bencivenni

CORRELATORE

Chiara Portolani

Giovanni Centonze

Abstract: Molte molecole bioattive e prodotti naturali presentano assi stereogenici N-N. Nell'ultimo anno abbiamo assistito ad un incremento esponenziale dell'interesse dei chimici nello sviluppare delle sintesi asimmetriche di molecole atropoisomeriche con asse chirale N-N. Il lavoro qui riportato mira all'ottenimento di strutture privilegiate con asse N-N, derivanti dalle ammino-maleimmidi e dagli ammino-ossindoli. Attraverso delle reazioni di funzionalizzazione si ha l'obiettivo di aumentare l'energia rotazionale del legame stereogenico.

In aggiunta, vengono sintetizzati dei catalizzatori di Maruoka da impiegare in reazioni per l'ottenimento di composti N-N quali idrazidi tetrasostituite in condizione di Phase Transfer Catalysis. In particolare, utilizzando queste condizioni, si è voluta esplorare la reazione di amminazione del 2-fenilpropanale con il tert-butyl-azodicarbossilato. L'obiettivo ultimo è quello di incrementare l'eccesso enantiomerico, per rendere lo step di reazione successivo altamente diastereoselettivo.

Abstract: Many bioactive molecules and natural products exhibit N-N stereogenic axes. In the last year we have witnessed an exponential increase in the interest of chemists in developing asymmetric syntheses of atropoisomeric molecules with N-N chiral axis. The work reported here aims at obtaining privileged structures with N-N axis, deriving from amino-maleimides and amino-oxindoles. Through functionalization reactions, the aim is to increase the rotational energy of the stereogenic bond.

In addition, Maruoka catalysts are synthesized to be used in reactions to obtain N-N compounds such as tetrasubstituted hydrazides under Phase Transfer Catalysis condition. In particular, using these conditions, it was desired to explore the amination reaction of 2-phenylpropanal with tert-butyl-azodicarboxylate. The ultimate goal is to increase the enantiomeric excess, to make the subsequent reaction step highly diastereoselective.

INDICE

1. Atropoisomeria.....	1
1.2 Atropoisomeria N-N.....	3
1.3 Strategie sintetiche per la sintesi di N-N.....	5
1.3.1 Desimmetrizzazione di bipieoli.....	5
1.3.2 Costruzione di assi chirali N-N su substrati indolici e pirrolici.....	6
1.3.3 Acilazione di quinazolironi.....	9
1.3.4 N-allicaziono di ammino pirroli e ammino quazolironi.....	11
2. Phase Transfer Catalysis.....	14
2.1 Phase Transfer Catalyst.....	14
2.2 Meccanismi di funzionamento della PTC.....	16
2.3 Fattori che influenzano l'efficienza della PTC.....	18
2.4 PTC: vantaggi e svantaggi.....	18
2.5 Sintesi di atropoisomeri NN in PTC.....	19
2.5.1 Alchilazione di composti N-N con PTC.....	19
2.5.2 Sintesi di idrazione atropoisomeriche in sequenza One-Pot.....	20
3. Obiettivi.....	22
4. Risultati e discussione dei dati ottenuti della sinetesi delle molecole target...25	
4.1 Sintesi del composto 21a.....	25
4.2 Sintesi del composto 23a.....	27
4.3 Sintesi del composto 23b.....	27
4.4 Sintesi del composto 25a.....	29
4.5 Sintesi del compost 25b.....	31
5. Risultati e discussione dei dati ottenuti della sintesi di catalizzatori a base di sale d'ammonio quaternario.....34	
5.1 Protezione gruppo ossidrilico.....	37
5.2 Alogenazione della posizione orto.....	38
5.3 Reazione di Suzuki Miyaura.....	39
5.4 Deprotezione gruppo ossidrilico.....	40
5.5 Trifazione del gruppo ossidrilico.....	41
5.6 Reazione di Coupling di Kumada.....	42

6. Conclusioni.....	44
7. Parte Sperimentale.....	45

Introduzione

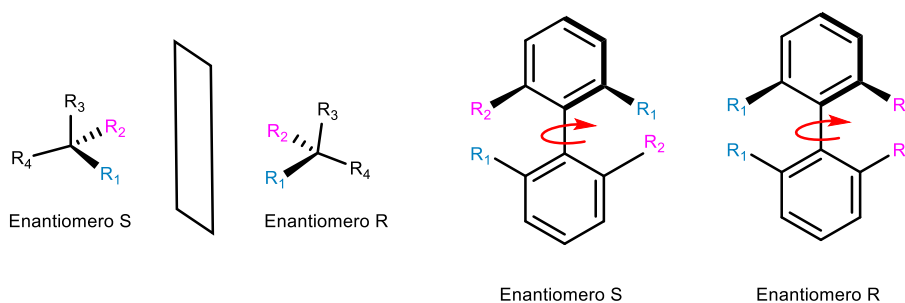
1.2 Atropoisomeria

Una molecola viene definita chirale quando non è sovrapponibile alla sua immagine speculare. Queste molecole speculari sono stereoisomeri otticamente attivi e vengono denominati enantiomeri. La condizione di chiralità è dettata dalla presenza di un atomo di carbonio legato a quattro sostituenti diversi, il quale viene nominato centro chirale o centro stereogenico. Esistono però dei composti che presentano un tipo di chiralità detta assiale, in cui l'elemento stereogenico è un asse di asimmetria. La condizione necessaria affinché la molecola risulti chirale è che gli atomi coinvolti nell'asse presentino sostituenti differenti tali da escludere la presenza di un piano di riflessione. Qualora la rotazione di questo asse sia ostacolata o rallentata, i due conformeri possono definirsi stabili e possono essere isolati.

Gli *atropoisomeri* rappresentano la classe più nota e studiata di composti aventi un asse stereogenico ⁽¹⁾. L'*atropoisomeria* è un fenomeno che si osserva quando la rotazione attorno a un legame, generalmente tra due atomi ibridati sp^2 , è impedita o rallentata ⁽²⁾. Il termine ha etimologia greca "*a-tropos*", che significa "*senza movimento*" ⁽³⁾ e fu scoperta da Christie e Kenner nel 1922 ⁽⁴⁾. Il fenomeno, però, riuscì ad acquistare importanza solo negli anni '80 quando si cominciò ad utilizzare il BINAP come legante nella catalisi asimmetrica ⁽⁵⁾.

A differenza dei classici enantiomeri che richiedono la rottura del legame dello stereocentro per l'interconversione, negli atropoisomeri, il fenomeno dell'interconversione è legato all'energia rotazionale che è dipendente dall'ingombro sterico e dagli effetti elettronici dei sostituenti ⁽⁶⁾ (Figura 1).

A.



B.

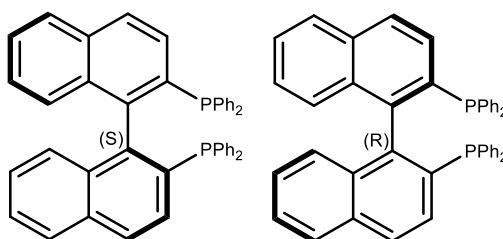


Figura 1: A) a sinistra enantiomeri derivanti da un centro chirale semplice; a destra enantiomeri derivanti da un asse chirale. B) Enantiomero S ed R del legante BINAP

LaPlante attraverso uno studio computazionale ha classificato gli atropoisomeri in tre classi secondo il valore della loro barriera rotazionale e il tempo di semivita a 37°C. Gli atropoisomeri di classe I sono considerati semplici conformeri, in quanto si convertono rapidamente nell'ordine di secondi perché hanno un $\Delta E_{rot} < 20$ kcal/mol. Gli atropoisomeri di classe II sono identificati come *meta-stabili* perché possono essere isolati in maniera enantiopura, ma la racemizzazione può sempre avvenire su una scala temporanea che va da un giorno a qualche mese, essi sono caratterizzati da un ΔE_{rot} tra 20 e 30 kcal/mol. Infine, la classe III è rappresentata da atropoisomeri definiti stabili perché con un tempo di mezza vita dell'ordine di anni e un $\Delta E_{rot} > 30$ kcal/mol.⁽⁷⁾

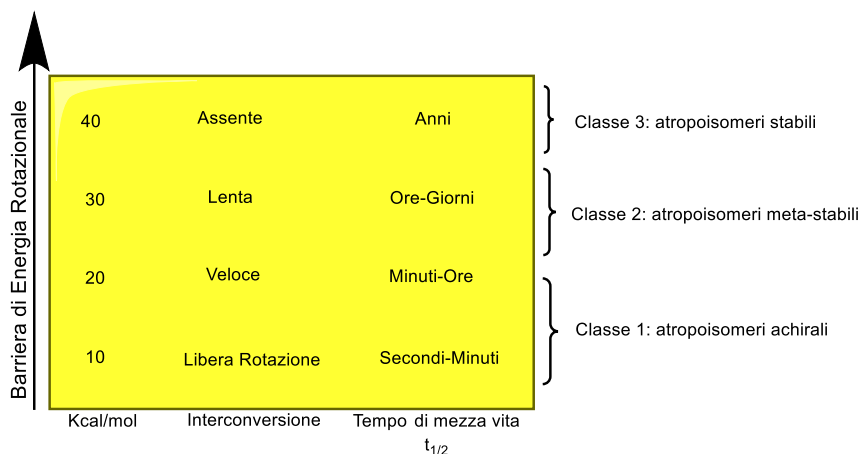


Figura 2: grafica per comprendere la classificazione di LaPlante in base all'energia rotazionale e al tempo di mezza vita

I progressi nel campo della sintesi di atropoisomeri sono aumentati esponenzialmente dopo l'utilizzo di composti atropoisomerici come leganti nella chimica organometallica e la scoperta di molti prodotti naturali con scaffold atropoisomerico⁽⁸⁾. In particolare modo l'atropisomeria ha fornito un modello alternativo di chiralità all'industria farmaceutica. Un esempio ne è la Telenzepina, trattamento utilizzato per le ulcere peptidiche. La Telenzepina è un composto atropoisomerico con asse chirale C-N, studi hanno dimostrato che il conformero A riportato in figura 3 ha un'attività 500 volte superiore al conformero B e con una lenta interconversione. Il tempo di mezza vita, cioè il tempo necessario per l'interconversione del 50% dell'atropoisomero attivo in quello non attivo, a 20°C, è pari a 1000 anni⁽⁹⁾.

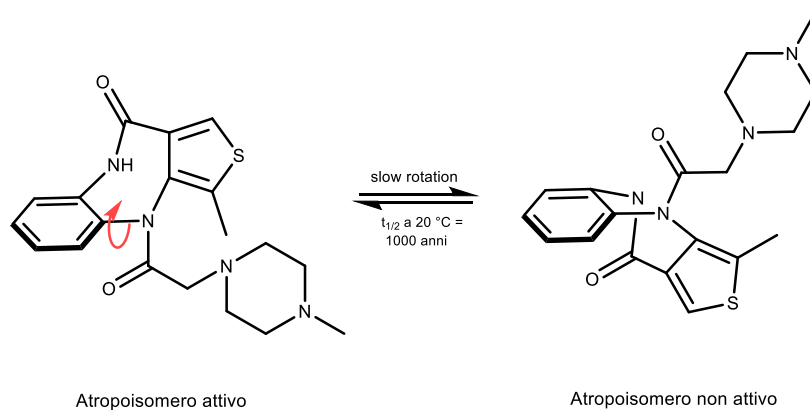


Figura 3: lenta interconversione tra gli atropoisomeri del Telenzepina

Oggigiorno la maggior parte degli atropoisomeri studiati consiste in composti in cui l'asse stereogenico coincide con legami C-C o C-N ibridizzati sp^2 . I chimici, quindi, hanno progettato numerose strategie per ottenere biarili, eterobiarili, immidi o anilidi.⁽¹⁰⁾ (Figura 4).

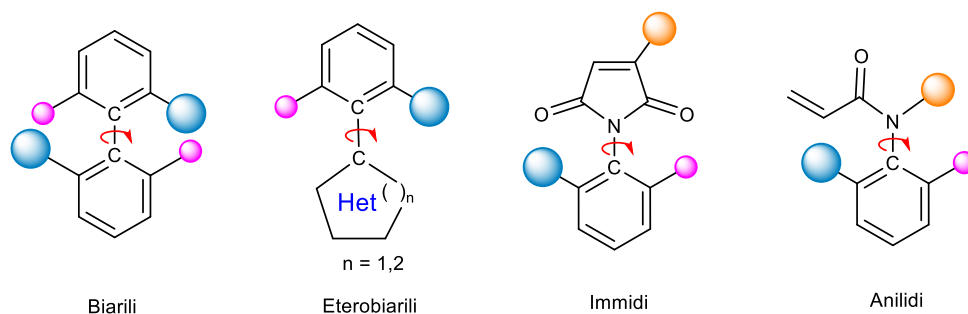


Figura 4: esempi di atropoisomeri C-C e C-N

1.2 Atropoisomeri N-N

Nell'ultimo anno, però, l'attenzione è stata catturata dagli atropoisomeri con asse chirale N-N.

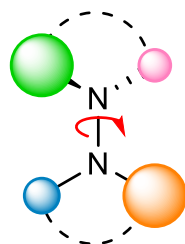


Figura 5: Atropoisomero con asse chirale N-N

Un legame N-N, assumendo che gli atomi di azoto siano ibridati sp^2 , ha una stabilità elettronica maggiore per un angolo diedro di 90° e, se ogni azoto porta sostituenti differenti, si osserva una chiralità in questa conformazione preferita.⁽¹¹⁾ L'energia rotazionale del legame N-N varia a seconda dei sostituenti presenti sugli atomi di azoto, l'energia aumenta all'aumentare

dell'ingombro sterico, per cui la velocità di rotazione del legame e il fenomeno dell'interconversione risulteranno piuttosto lenti⁽¹²⁾. (Figura 6)

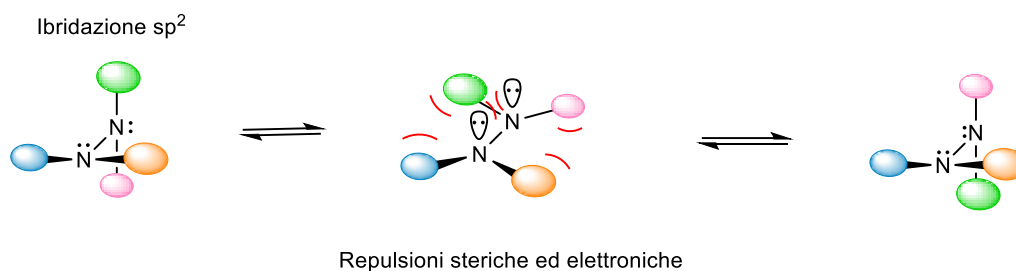


Figura 6: chiralità assiale negli atropoisomeri N-N

Nasce l'interesse di sviluppare dei metodi efficaci per ottenere nuovi tipi di composti con asse chirale N-N. Ciò non è legato solo alla crescente domanda di composti chirali enantioarricchiti nella sintesi asimmetrica, ma è dovuto in particolar modo alla scoperta di nuovi principi attivi⁽¹³⁾ in campo della chimica farmaceutica. Infatti, gli assi chirali N-N sono stati riscontrati in molti prodotti naturali e molecole bioattive, ad esempio nella *Schischkiniin*, alcaloide con proprietà antitumorali e antiossidanti⁽¹⁴⁾ o ancora la *Dixiamycin A* molecola con proprietà antibatteriche⁽¹⁵⁾ (figura 7).

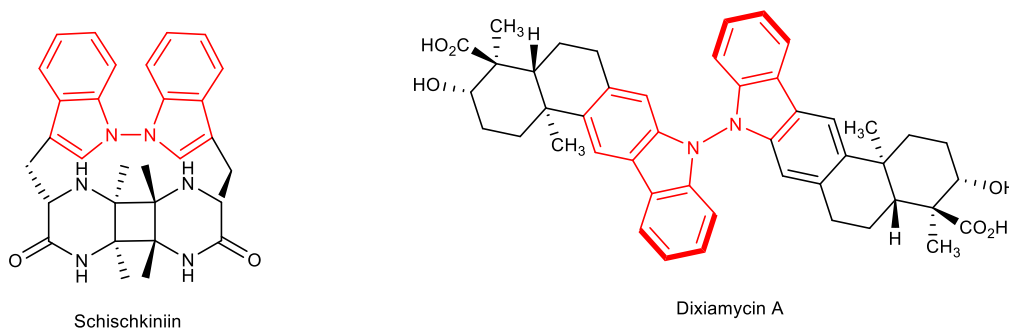
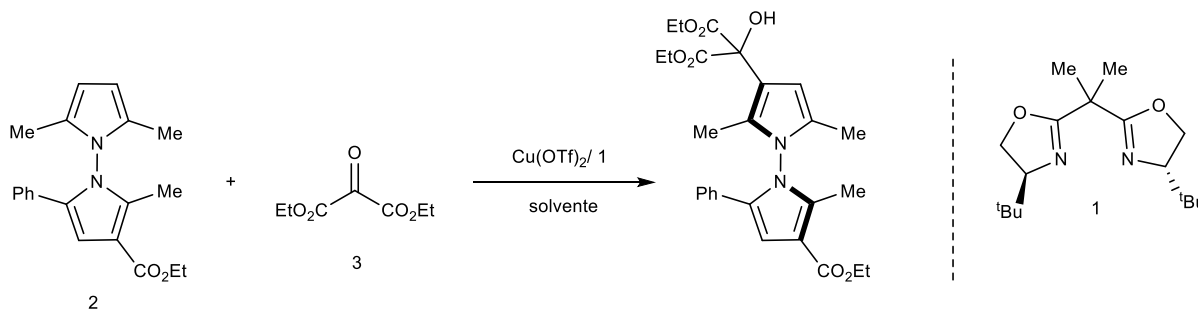


Figura 7: A *Schischkiniin*: antitumorale; *Dixiamycin A*: antibatterico.

1.3 Strategie sintetiche adottate per la sintesi di Atropoisomeri N-N

1.3.1 Desimmetrizzazione di biperoli⁽¹⁶⁾

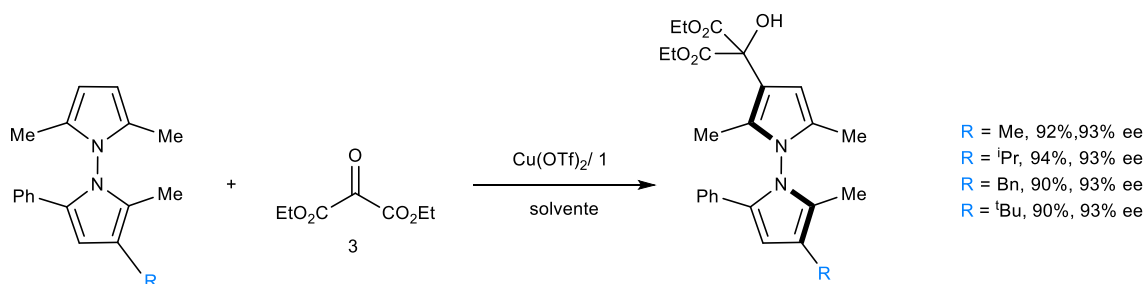
In letteratura la prima sintesi enantioarricchita di atropoisomeri N-N riportata è quella svolta da Lu e Liu. Quest'ultimi ottengono dei composti biarilici con asse chirale N-N attraverso la desimmetrizzazione di biperoli. La strategia prevede una reazione di Friedel-Craft impiegando chetomalonati e un catalizzatore a base di Cu (II) con legante chirale di tipo BOX (1, BOX = bisossazolina) (schema 1).



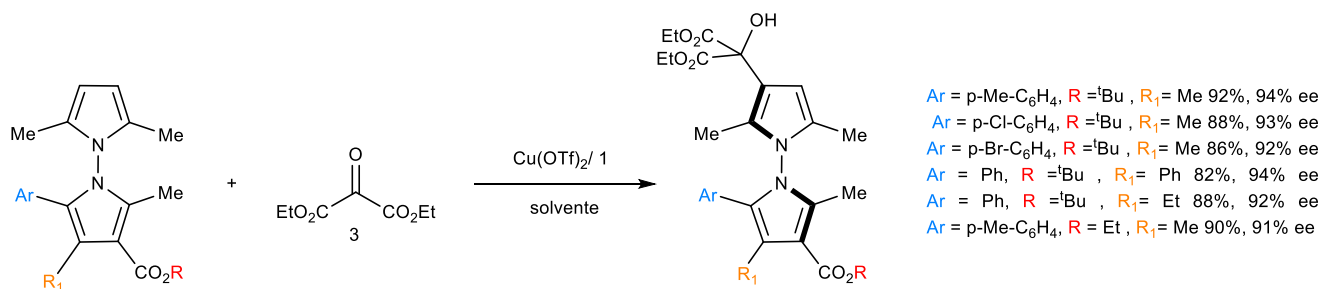
Schema 1: reazione studiata da Lu e Liù per la loro sintesi di atropoisomeri N-N

Riescono a dimostrare la generalità del loro approccio usando substrati biperolici differenti:

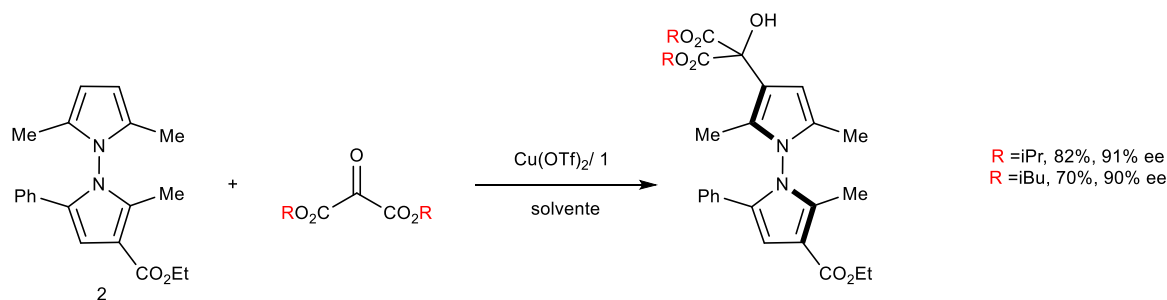
- cambiando il gruppo funzionale dell'estere pirrolico;



- usando pirroli polisostituiti recanti diversi gruppi funzionali nelle posizioni 3,4,5.



- variando il gruppo alchilico del chetomalonato



Come è possibile notare dalle reazioni sopra riportate ogni loro esperimento riporta delle rese e degli eccessi enantiomerici molto alti.

Lu e Liù hanno dimostrato anche la stabilità stereochimica dei loro prodotti: tutti questi composti hanno una elevata stabilità configurazionale e la racemizzazione non si osserva ad elevate temperature quali 120 o 130°C.

Alla base dei loro risultati sperimentali propongono un plausibile ciclo catalitico. Il ciclo prevede la formazione del promotore chirale di struttura rigida (riportato in rosso nella figura sottostante). Quest'ultimo si coordina con il chetomalonato secondo una geometria planare quadrata e successivamente si osserverà l'attacco da parte del nucleofilo

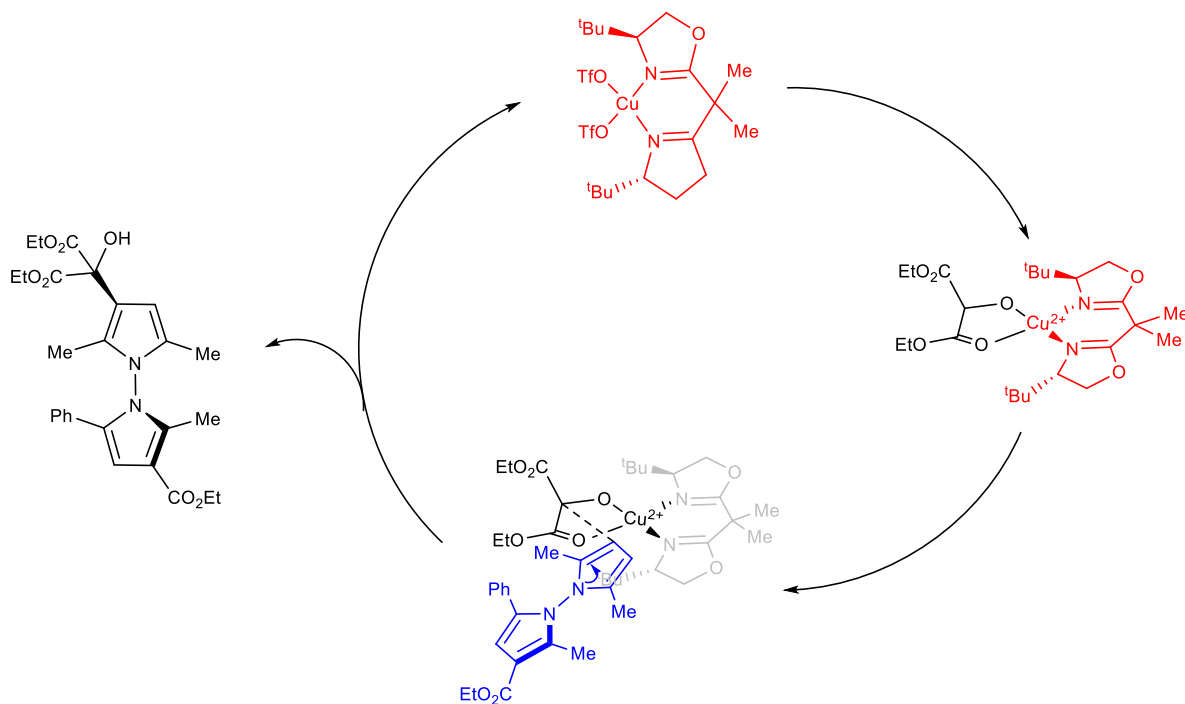
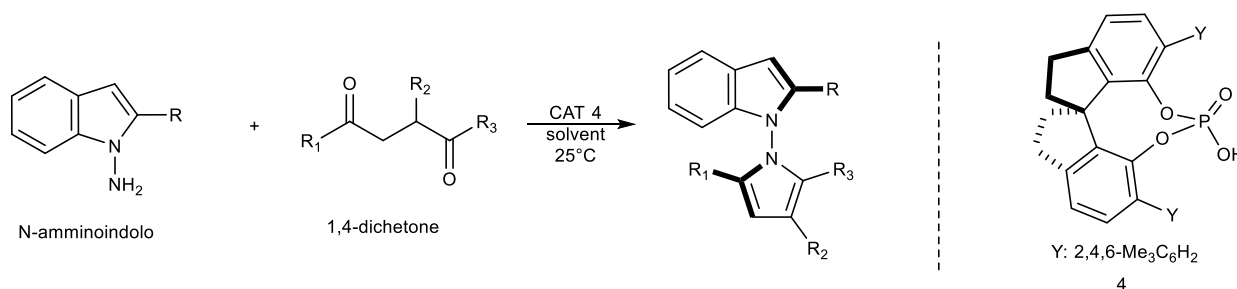


Figura 8: il ciclo catalitico proposto da Lu e Liu per la loro reazione

1.3.2 Costruzione di assi chirali N-N su substrati indolici e pirrolici ⁽¹⁷⁾

Un altro studio interessante è quello svolto da Zang e Shi. Il loro lavoro si è concentrato sulla formazione *ex novo* dell'anello pirrolico sul substrato N-amminoindolico per la formazione dell'asse chirale N-N. La formazione *ex novo* dell'anello avviene attraverso una reazione di Paal-Knorr con un 1,4-dichetone catalizzata da un acido fosforico chirale (4). (schema 2)



Schema 2: reazione studiata da Zhan e Shi per la loro sintesi di atropoisomeri

La strategia sintetica si concentra su due elementi strutturali del substrato: il gruppo *R* il quale deve essere un gruppo voluminoso in modo da generare una restrizione rotazionale intorno al legame N-N, e il gruppo NH₂ che sarà il sito reattivo durante la catalisi asimmetrica.

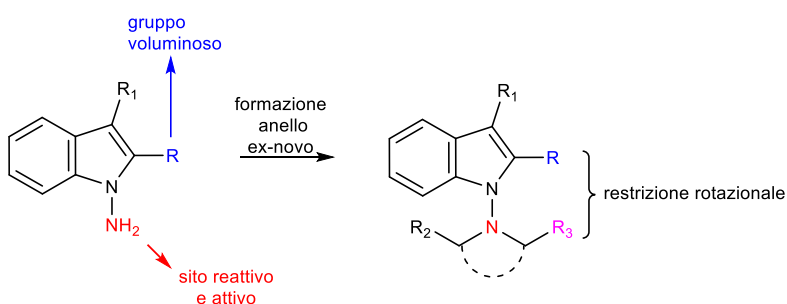


Figura 9: strategia adoperata da Zang e Shi per la costruzione dell'asse N-N

Secondo uno studio precedente svolto sulla reazione Paal-Knorr catalizzata da acido fosforico chirale⁽¹⁸⁾, il percorso di reazione plausibile passa attraverso la formazione di un intermedio di tipo immina che isomerizza per dare un enammina. Quest'ultima viene attivata attraverso la formazione di due legami ad idrogeno e subisce una ciclizzazione intramolecolare enantioselettiva. Questa ciclizzazione viene seguita da una reazione di disidratazione che porta alla formazione dell'anello pirrolico e alla formazione del prodotto. Di seguito viene riportato il meccanismo:

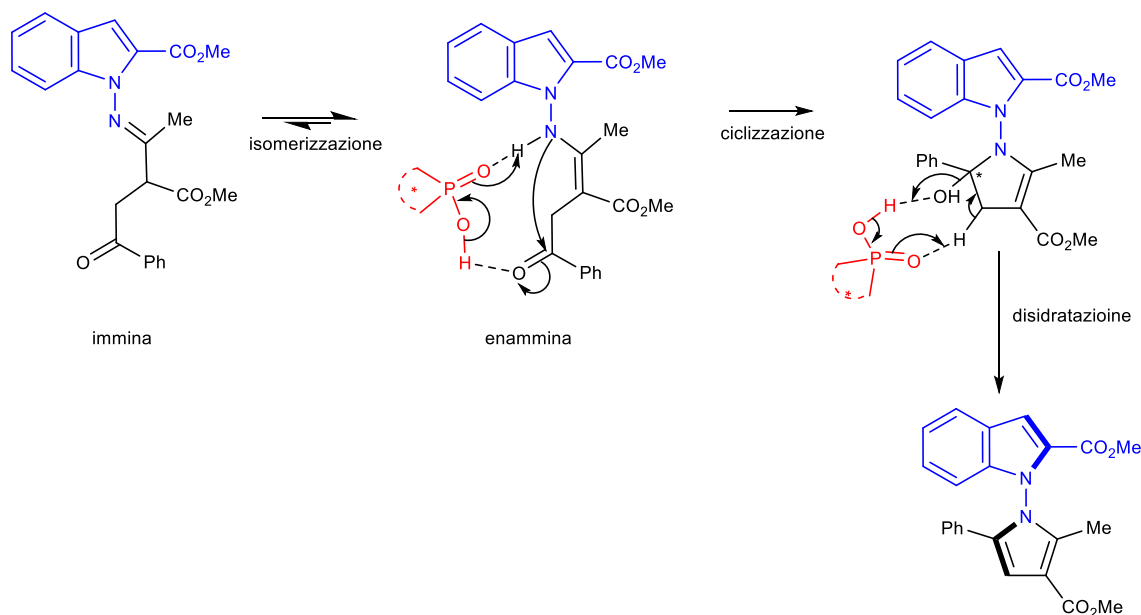
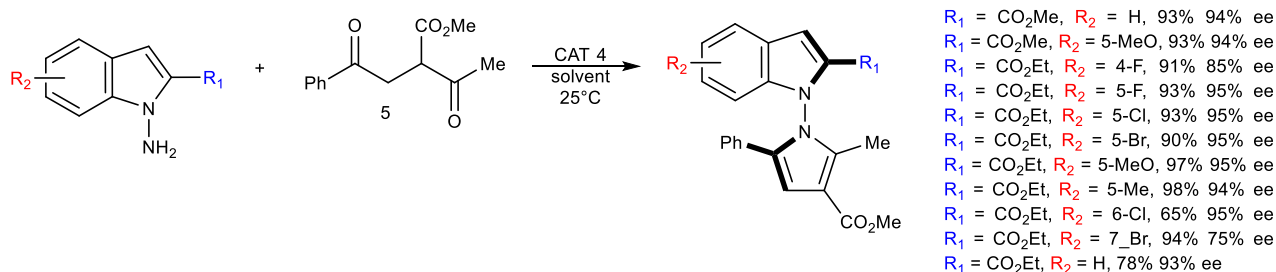


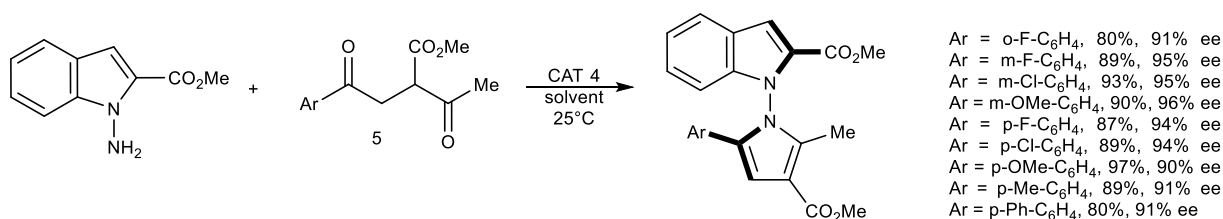
Figura 10: meccanismo proposto da Zhang e Shi

La strategia sintetica viene provata usando una vasta gamma di N-amminoindoli, in cui viene cambiato il sostituito in posizione adiacente al sito reattivo (R_1) e aggiungendo dei gruppi elettron donatori o accettori sull'anello aromatico (R_2). I risultati portano rese ed eccessi enantiomerici molto alti, per cui l'attenzione viene rivolta sul gruppo arilico del dichetone come mostrato nello schema 3.



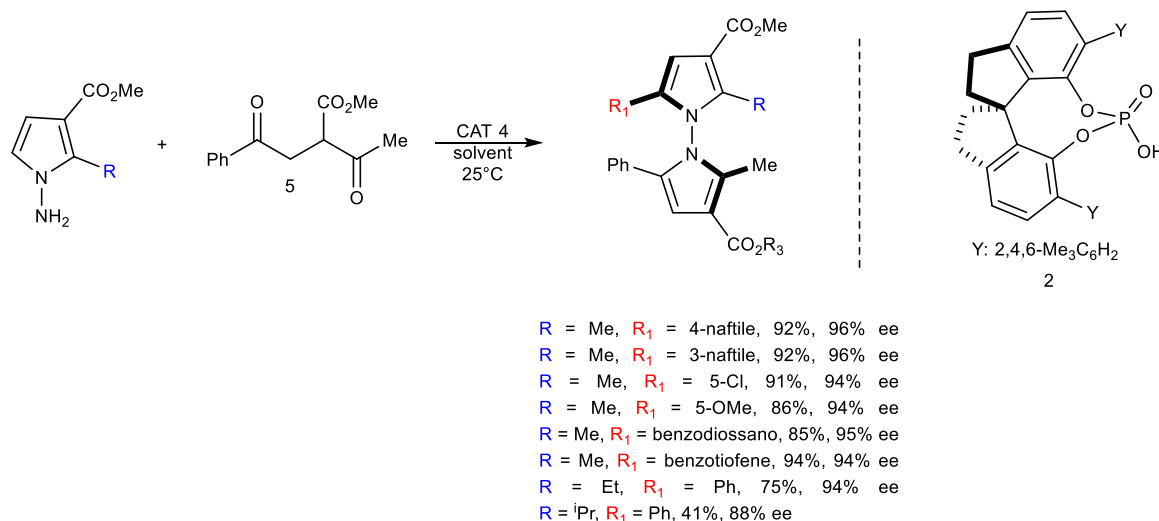
Schema 3: Effetto dei sostituenti sul substrato N-amminoindolico.

Dallo studio è stato evidenziato che il gruppo Ar ha un ruolo cruciale nel controllo della atroposelettività. Esso occupando la posizione adiacente al legame N-N, può influenzare la rotazione del legame stesso.



Schema 4: Effetto dei sostituenti sul substrato dichetonico

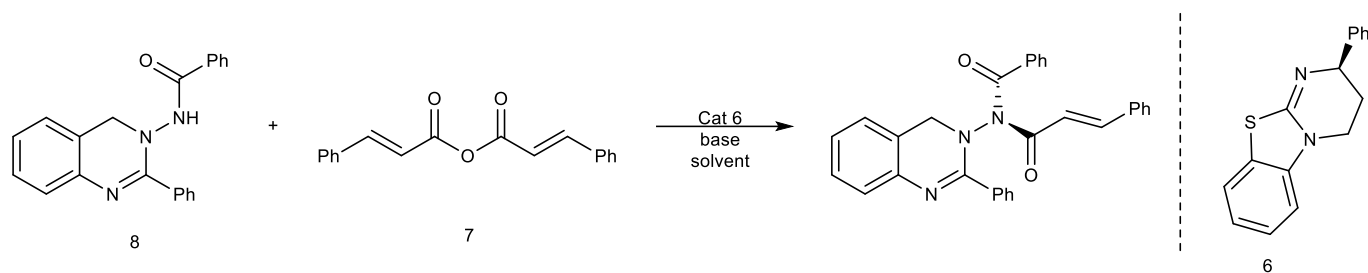
Zang e Shi hanno deciso di sperimentare la strategia sintetica per ottenere anche dei bipirroli N-N, ed ancora una volta i risultati ottenuti sono sorprendenti con rese ed eccessi elevati come è possibile vedere nello schema di reazione 5.



Schema 5: reazioni con substrati N-amminopirrolici usati per le reazioni di Zang e Shi

1.3.3 Acilazione di quinazolinoni ⁽¹⁹⁾

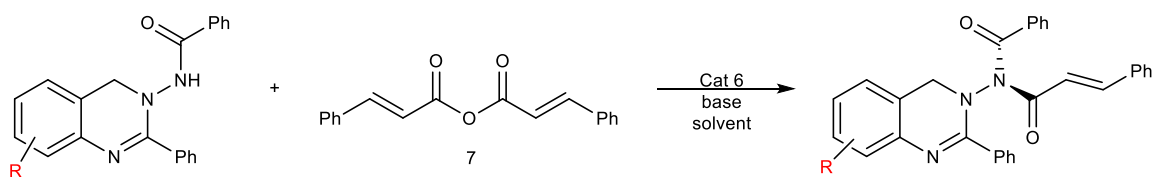
Yang e Li, invece, adottano un'altra strategia per la sintesi enantioselettiva di composti N-N: essa consiste nella N-acilazione dei quinazolinoni con anidridi cinnamiche, ricorrendo all'utilizzo di un catalizzatore a base di tiourea (6).



Schema 6: reazione studiata da Li e Zhao per la loro sintesi di atropoisomeri N-N

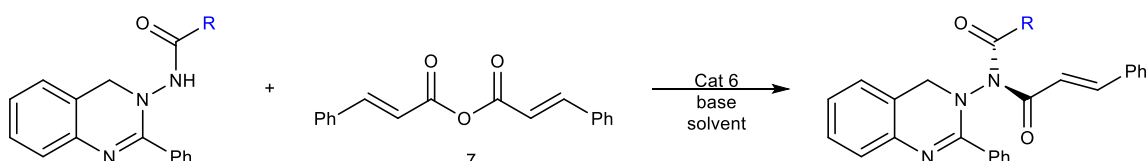
Dopo aver ottimizzato il metodo che coinvolge i partner 7 e 8, è stato possibile esaminare il suo scope. Sono stati condotti esperimenti con:

- quinazolinonici con diversi sostituenti elettron attrattori e donatori sulla porzione aromatici;



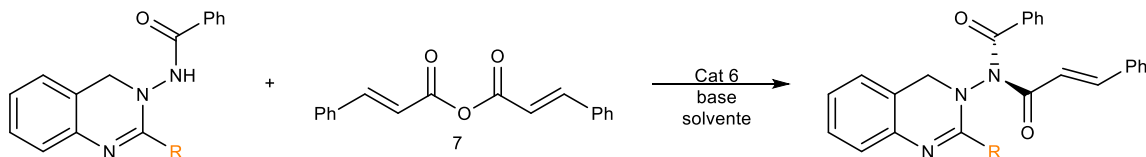
R = 4-OMe-C₆H₄, > 19:1 dr, 93%, 93% ee
R = 4-I-C₆H₄, > 19:1 dr, 94%, 93% ee
R = 3-Br-C₆H₄, > 19:1 dr, 84%, 95% ee
R = 2-Cl-C₆H₄, > 19:1 dr, 88%, 91% ee
R = 5-Cl-C₆H₄, > 19:1 dr, 99%, 96% ee
R = 5-Me-C₆H₄, > 19:1 dr, 57%, 97% ee

- Sostituenti **R** differenti sulla frazione ammidica;



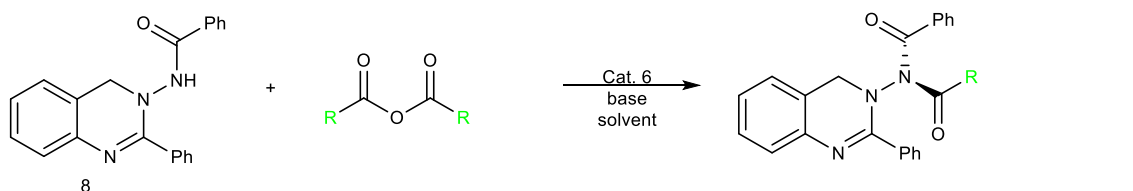
R = 4-Cl-C₆H₄, > 19:1 dr, 74%, 92% ee
R = 4-Me-C₆H₄, > 19:1 dr, 61%, 95% ee
R = 5-OMe-C₆H₄, > 19:1 dr, 96%, 94% ee
R = 2-I-C₆H₄, > 19:1 dr, 46%, 91% ee
R = Me, 4:1 dr, 99%, 85% ee
R = Bn, 5:1 dr, 94%, 87% ee
R = ⁱPr, > 19:1 dr, 99%, 95% ee
R = 1-esano, > 19:1 dr, 66%, 91% ee

- gruppi alchilici o arilici in posizione 2 del quinazolinone (**R**);



R = 4-Br-C₆H₄, > 19:1 dr, 78%, 95% ee
R = 4-OMe-C₆H₄, > 19:1 dr, 95%, 95% ee
R = 3-Me-C₆H₄, > 19:1 dr, 62%, 94% ee
R = ⁱPr > 19:1 dr, 85%, 89% ee

- derivati delle anidridi cinnamiche (**R**)



R = 4-CF₃-C₆H₄, > 19:1 dr, 96%, 93% ee
R = 3-Br-C₆H₄, > 19:1 dr, 77%, 94% ee
R = 3-CF₃-C₆H₄, > 19:1 dr, 78%, 91% ee
R = 2-Me-C₆H₄, > 19:1 dr, 71%, 89% ee
R = 2-naftile, 5:1 dr, 58%, 96% ee
R = tiofene, 7:1 dr, 80%, 94% ee

Le loro prove hanno fornito risultati brillanti, e ciò può essere confermato dalle rese, dagli eccessi enantiomerici e dai rapporti diastereoisomerici sopra riportati.

Hanno eseguito anche esperimenti sulla racemizzazione, scoprendo che la stabilità dei prodotti non è dipendente dal gruppo acilico delle anidridi (**R**), ma è strettamente correlato all'ingombro sterico del sostituente in posizione 2 (**R**) del quinazolinone.

Attraverso uno studio computazionale, Yang e Li sono riusciti ad ottenere lo stato di transizione che porta al prodotto maggioritario. Il catalizzatore a base di tiourea (molecola grigia) si addiziona all'anidride (molecola in blu) portando alla formazione di un intermedio ionico elettrofilo, il quale interagisce con il quinazolinone (molecola arancione). Le interazioni che portano a stabilizzare lo stato di transizione maggioritario sono la doppia interazioni ad idrogeno (riportate in verde) che si instaurano tra il benzoile e i due gruppi CH, l'interazione tra il CH del benzoile e il carbonile del quinazolinone (riportato in nero) e le interazioni π tra l'anello aromatico e il gruppo CH (evidenziato in fucsia).

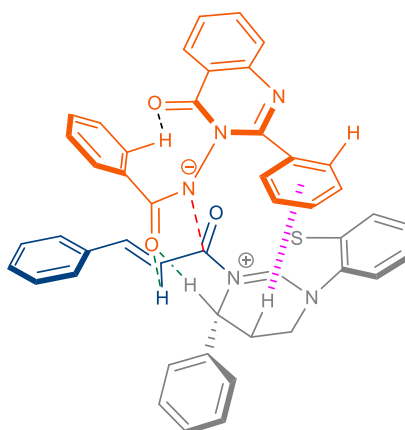
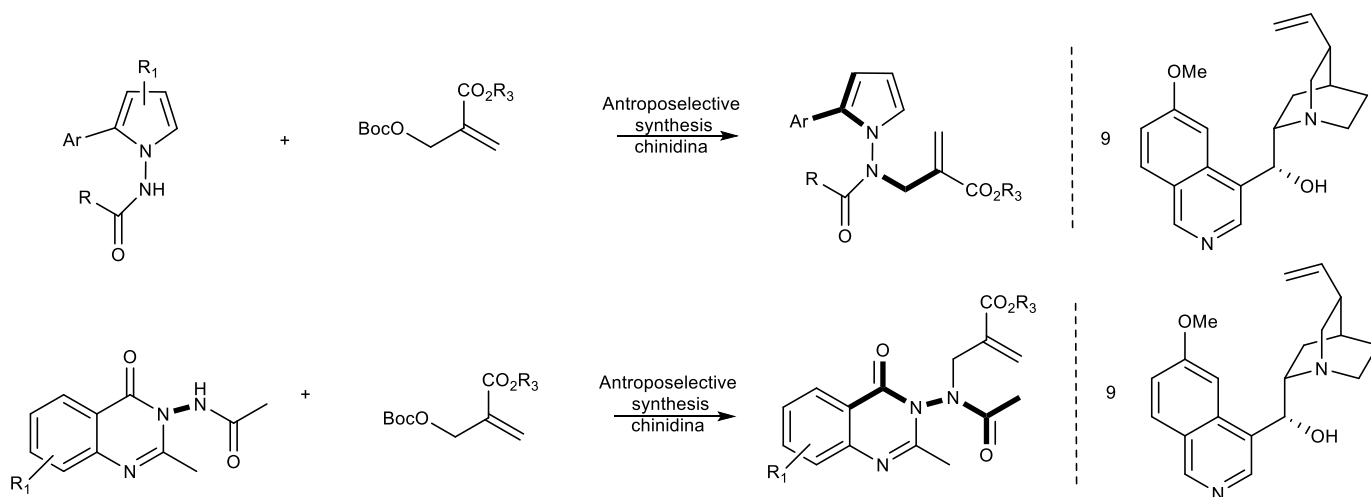


Figura 11: TS maggioritario nello studio di Yang e Li

1.3.4 N-allilazione di amminopirroli e amminoquinazolinoni ⁽²⁰⁾

Houk e Lu, invece, hanno sviluppato un protocollo atroposelettivo per la sintesi di amminopirroli e amminoquinazolinoni. La strategia consiste nella N-allilazione su substrati ricorrendo all'utilizzo della chinidina come catalizzatore (9) e come agente di alchilazione un derivato di Morita-Bayliss-Hillman



Schema 7: reazione studiata da Lu e Houk per la loro sintesi di atropoisomeri N-N

Per la sintesi degli amminopirroli sono stati utilizzati substrati pirrolici di partenza diversamente sostituiti e addotti di MBH recanti gruppi esterei differenti (schema A in figura 12). In particolar modo sono state studiate reazioni in cui in posizione adiacente all'azoto pirrolico sono presenti gruppi aromatici sostituiti (schema B in figura 12). Questo ha portato all'evidenza di come gruppi aromatici con sostituenti elettron-attrattori diano maggiore di enantioselettività.

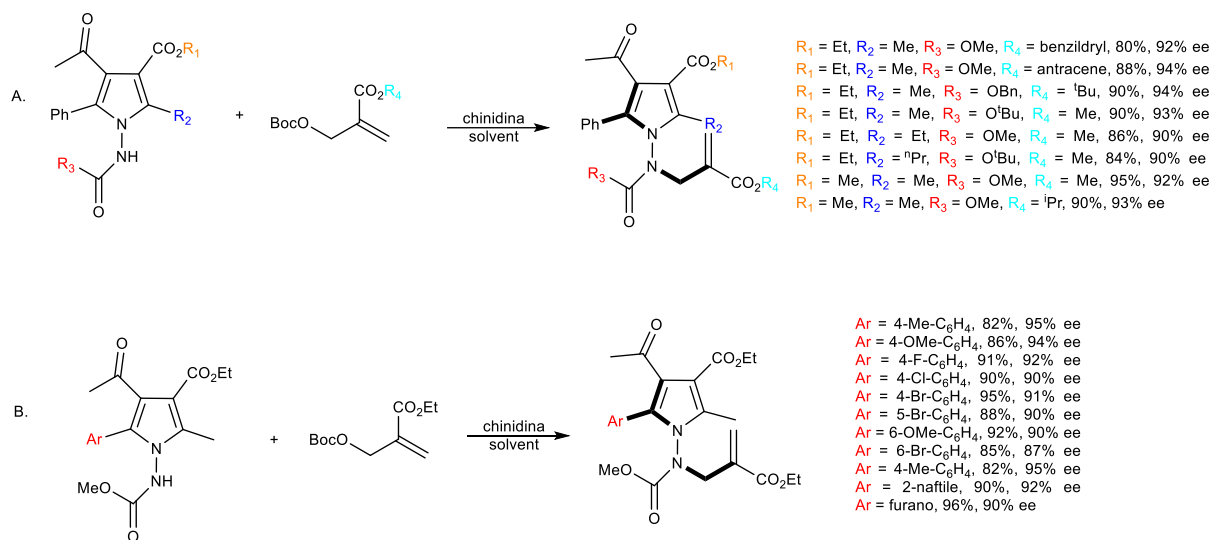
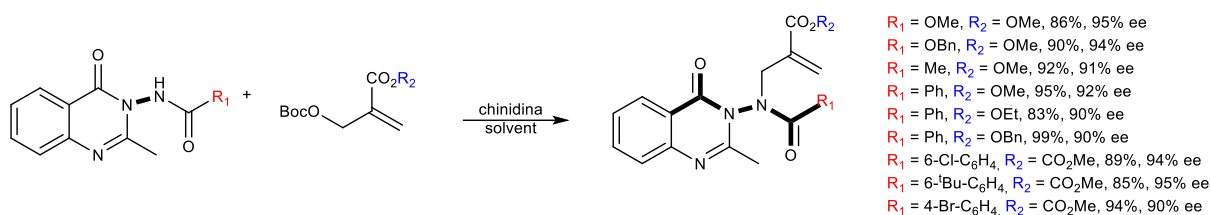


Figura 12: substrato amminopirrolico usato nelle reazioni atroposettive

L'atropoisomeria N-N è stata generata anche sugli ammino-quinazolinoni con diversi gruppi amidici usando sempre addotti MBH e la chinidina come catalizzatore chirale. Ogni reazione ha condotto a risultati con elevate rese e eccessi enantiomerici.



Schema 8: substrato ammino-quinazolinico usato nelle reazioni atroposettive

Inoltre, gli esperimenti di racemizzazione hanno mostrato che gli ammino-pirroli sono configurazionalmente più stabili degli ammino-quinazolinoni e ciò può essere spiegato attraverso lo *buttressing effect*. Nel caso specifico dei pirroli, la presenza di gruppi nelle posizioni 2 e 5, rispetto al legame σ che unisce i due anelli, porta ad uno stato di transizione coplanare più ingombrato, per cui l'energia rotazionale del legame N-N aumenta.

Per studiare le origini dell'enantioselettività il gruppo di studio ha eseguito dei calcoli computazionali: il ciclo catalitico proposto sia per l'amminopirrolo che per l'amminoquinazolinone, passa attraverso un meccanismo di S_N2 , in cui il derivato MBH si addiziona al catalizzatore formando un *pre-reaction-complex* chirale (riportato in figura 13 in giallo). A quest'ultimo si addiziona successivamente il composto N-N. Entrambe le strutture dello stato di transizione mostrano interazioni ad idrogeno: tra l'ossigeno del chetone apicale sull'anello pirrolico e il gruppo idrossi del catalizzatore, e tra carbonile quinazolinico e il gruppo OH del catalizzatore nel caso dei quinazolinone.

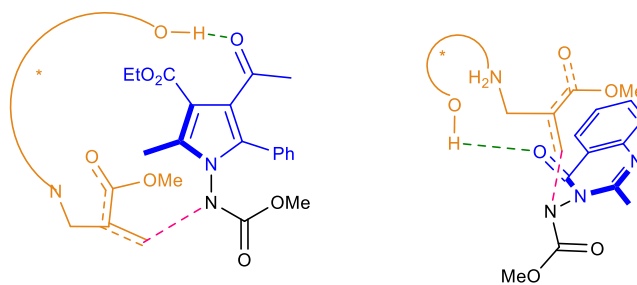
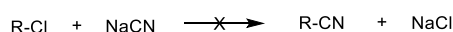


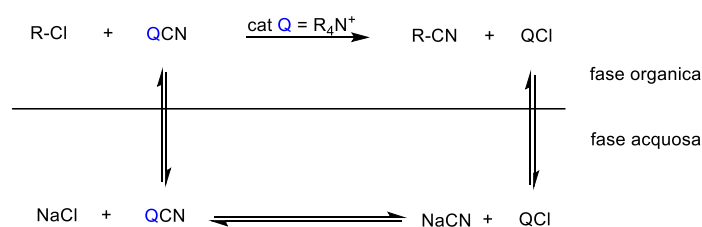
Figura 13: intermedi di reazione proposto da Huok e Lu

4 Phase Transfer Catalysis ⁽²¹⁾

Il termine *phase-transfer catalysis* (PTC) è stato coniato nel 1971 da Starks per spiegare il ruolo che aveva il tetra-alchil sale di ammonio in una reazione tra 1-cloro-octano (R-Cl) e il cianuro di sodio (NaCN), i quali erano collocati in fasi diverse. Senza catalizzatore, scaldando e agitando questi due reagenti che si trovavano in fasi diversi per due giorni, la reazione non avveniva.



Con l'aggiunta del sale di ammonio come catalizzatore (Q), la reazione avveniva in tre ore e con una conversione dei reagenti di partenza del 100%.



Schema 9: rappresentazione del funzionamento della PTC nella reazione tra R-Cl e NaCN

Da questa scoperta, nasce l'interesse di sviluppare questo processo a due fasi come una strategia, utilizzabile in sintesi organica, per dare vita a reazioni innovative valicando i "confini" di fasi immiscibili nei sistemi chimici.

Oggigiorno la PTC viene definita come una tecnica catalitica che permette a ioni o molecole che si trovano in fasi distinte, tipicamente in una fase acquosa e in una organica, di poter reagire tra di loro solo grazie alla presenza di un catalizzatore.

2.1 Phase-transfer catalyst

Il *phase-transfer catalyst*, ha proprietà chimico-fisiche adatte per ripartirsi in entrambe le fasi e di fatto favorisce il contatto tra i partner reattivi attraverso un meccanismo descritto più avanti. I catalizzatori utilizzati sono sali di ammonio o fosfonio quaternario, eteri a corona, criptandi o i polieteri

I fattori rilevanti che regolano la scelta di un catalizzatore phase transfer (PT) sono la stabilità in condizione di reazione, la facilità di preparazione, l'attività, la facilità di separazione o recupero, e infine costo.

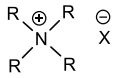
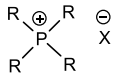
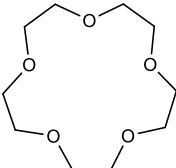
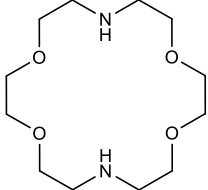
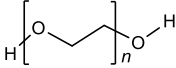
CATALIZZATORI	STABILITÀ E ATTIVITÀ	COSTO
Sali d'ammonio 	Stabili in condizioni basiche e sopra i 100°C. Moderatamente attivi	Economico
Sali di fosfonio 	Stabili a temperature elevate, ma poco attivi	Economico
Eteri a corona 	Stabili e molto reattivi in condizioni basiche e a temperature maggiori di 150-200°C	Costoso
Criptandi 	Stabili e molto reattivi, ad eccezione della presenza di acidi forti	Costoso
PEG (polietilen-glicole) 	Più stabili dei Sali quaternari, ma con bassa attività	Molto Economico

Tabella 1: sono riportate le caratteristiche dei PT catalysis

I requisiti fondamentali di un catalizzatore PT sono una forte natura ionica ad elevato raggio ionico che garantisce la solubilità in fase acquosa, e un carattere lipofilico tale da poter consentire la solubilità nella fase organica. Il legame ionico Q^+X^- deve essere labile da poter garantire al catione Q^+ di svolgere la sua funzione di agente chirale all'interno del ciclo PT. In letteratura troviamo spesso l'utilizzo di sali d'ammonio quaternari derivanti dalla cinchona e di catalizzatori di Maruoka in reazioni di condizioni PTC. In particolar modo, questi due catalizzatori sopra citati sono utilizzati in sintesi asimmetrica per ottenere prodotti enantioarricchiti.

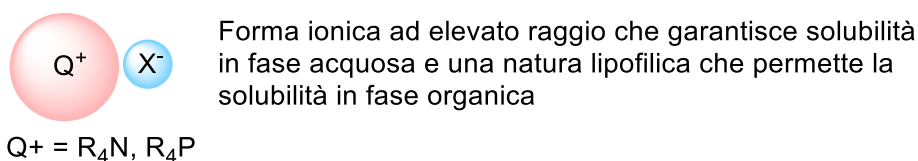


Figura 14: quats come catalizzatori di *phase-transfer*

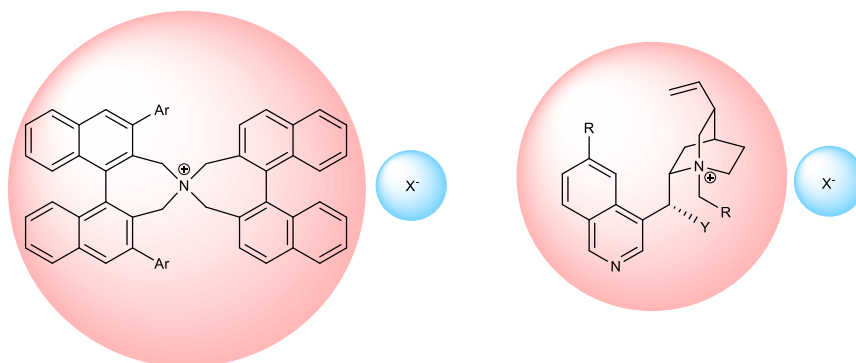


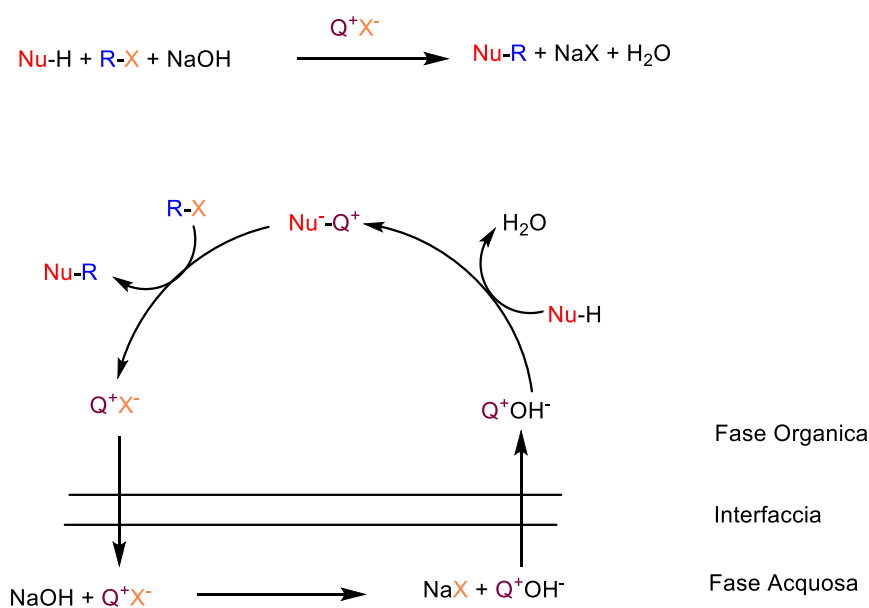
Figura 15: a sinistra struttura generale dei catalizzatori di Maruoka, a destra struttura generale dei catalizzatori a base Cinchona.

2.2 Meccanismi di funzionamento della PTC

Nei sistemi chimici bifasici impiegati per la PTC la fase acquosa contiene basi inorganiche acquose o solide come NaOH, KOH o K_2CO_3 che genera anioni organici, ed il catalizzatore fonte di cationi lipofili⁰; mentre nella fase organica troviamo reagenti organici.

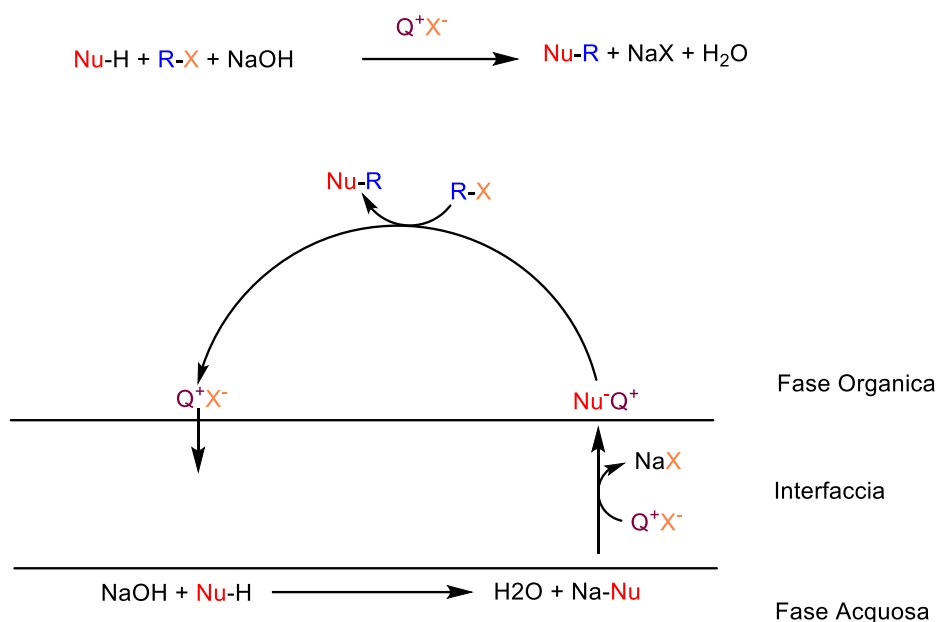
Per spiegare il funzionamento della Phase Transfer Catalysis si utilizzano principalmente due meccanismi limitati che la descrivono:

2.2.1 Meccanismo ad estrazione proposta da Starks: il sale quaternario si dissolve nella fase acquosa e reagisce con la base, formando una specie ionica Q^+OH^- lipofila che quando si ripartisce nella fase organica, agirà da base nei confronti del nucleofilo, dando vita ad un sale chirale Nu^-Q^+ che reagirà, a sua volta, in maniera stereoselettiva con l'elettrofilo. La stereoselettività è indotta dal catione Q^+ che si trova legato da forze ioniche al nucleofilo.



Schema 10: meccanismo della PTC ad estrazione

2.5 Meccanismo all'interfaccia proposto da Brandstorm-Montanari: in questo meccanismo la deprotonazione in posizione α del nucleofilo viene eseguita all'interfaccia organica-acquosa, da una base che è presente in quest'ultima fase. Si assiste alla formazione del corrispondente carbanione nucleofilo, il quale dovrebbe ripartirsi preferibilmente in acqua. A questo punto si ha lo scambio con il controione lipofilico del catalizzatore che comporta la formazione del sale chirale $\text{Nu}^- \text{Q}^+$. Quando questo si ripartisce in fase organica entra in contatto con l'elettrofilo e avviene la reazione assistita dalla presenza dello ione chirale del catalizzatore.



Schema 11: meccanismo della PTC all'interfaccia

2.3 Fattori che influenzano l'efficienza della PTC

Le interazioni elettrostatiche e il trasporto di massa governano la maggior parte dell'aspetto cinetico e termodinamico dei cicli PT.

Una volta che l'anione Nu^- è stato trasportato in fase organica, deve essere attivo nei confronti dell'elettrofilo. La sua attivazione avviene mediante la diminuzione dell'energia di interazione ionica nel sale chirale $\text{Q}^+ \text{Nu}^-$.

La velocità della reazione enantioselettiva nella fase organica è indipendente dall'agitazione fin quando la velocità di trasporto di massa è maggiore rispetto alla velocità di reazione stessa.

Il catione del catalizzatore Q^+ contiene le informazioni chirali, quindi una reazione in catalisi *phase-transfer*, sarà tanto efficiente quanto più si riuscirà a generare un *pre-reaction complex*

Nu^- - Q^+ molto reattivo, ma in particolar modo quando il catione grazie alla sua chiralità riuscirà a schermare una delle due facce enantiotopiche del nucleofilo ⁽²²⁾.

2.4 La PTC: vantaggi e svantaggi ⁽²³⁾

Negli ultimi 25 anni l'interesse è stato focalizzato sullo sviluppo di processi asimmetrici in *phase-transfer*, perché le reazioni *phase-transfer* sono riconosciute come alternative "green" alla maggior parte delle reazioni omogenee nella chimica organica ⁽²⁴⁾. Questa denotazione è attribuibile per diversi fattori: la natura bifasica del sistema che permette una maggiore separazione tra i sottoprodotti e i reagenti e, quindi, una maggiore semplicità nell'isolamento del prodotto; il solvente acquoso impiegato può essere recuperato e riutilizzato per gli step di sintesi successivi; i catalizzatori adoperati per questo tipo di reazione sono biodegradabili ed economici. I suoi vantaggi sono molteplici, come: procedure semplici, l'utilizzo di basi inorganiche economiche, elevata resa e purezza dei prodotti, reazioni altamente scalabili, minimizzazione dei rifiuti industriali.

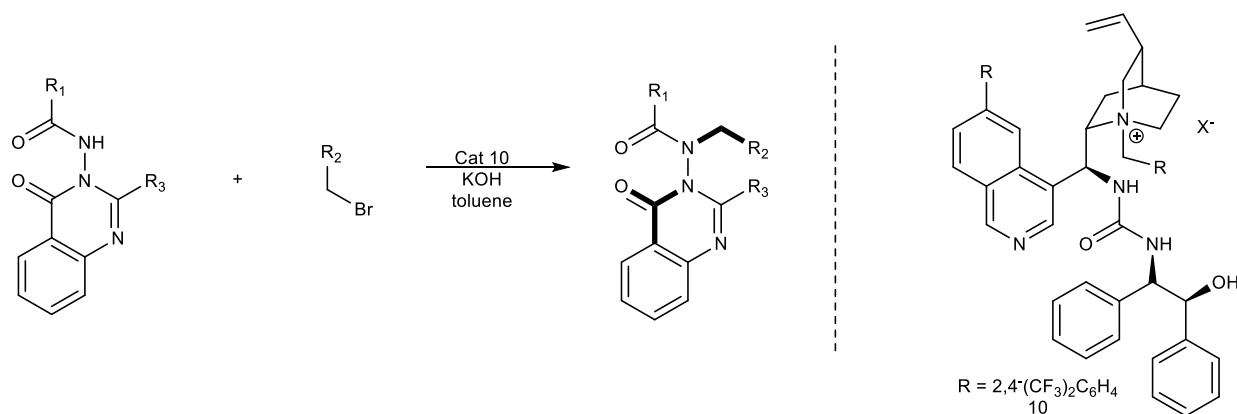
La PTC può presentare uno svantaggio: a volte può verificarsi che il carbanione nucleofilo Nu^- che si genera in seguito alla deprotonazione, si ripartisce in fase organica senza il catione chirale Q^+ , promuovendo una sintesi non enantio-selettiva, nel momento in cui reagisce con l'elettrofilo. In questa eventualità la PTC non è una strategia sintetica enantioselettiva attuabile.

2.5 Sintesi di atropoisomeri N-N in Phase Transfer Catalysis

Alcuni studi che vengono riportati in letteratura per l'ottenimento di composti enantioarricchiti con asse chirale N-N ricorrono all'uso della PTC. In particolar modo due studi hanno questo tratto in comune della catalisi e sono quello di Zhao e Li e quello del gruppo di ricerca presso il quale ho svolto la tesi.

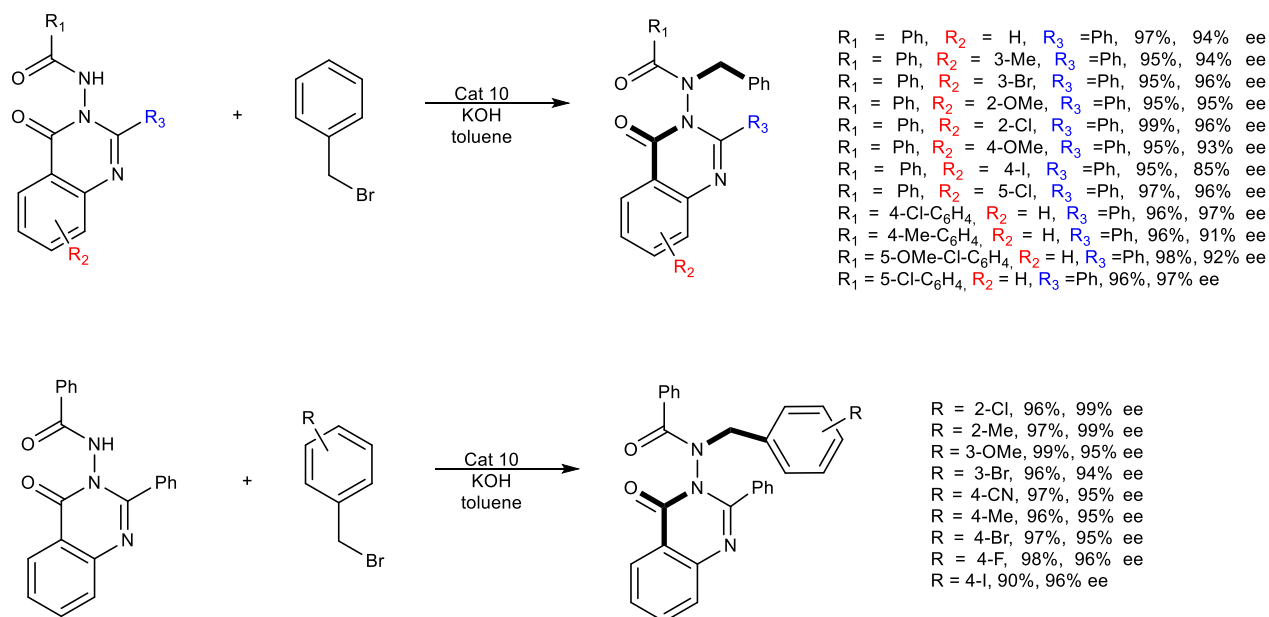
Zhao e Li sintetizzano derivati quinazolinonici con asse chirale N-N⁽²⁵⁾. La reazione che porta all'enantiomero maggioritario è una reazione di alchilazione del composto ionico nucleofilo-chirale che si genera in seguito alla deprotonazione del nucleofilo stesso.

Come catalizzatore chirale viene impiegato un derivato della cinchonina 10 capace di effettuare multiple interazioni via legame ad idrogeno.



Schema 12: reazione studiata da Zhao e Li per la loro sintesi di atropoisomeri N-N in PTC

La strategia sintetica viene convalidata usando diversi sostituenti sul gruppo fenilico dell'ammide R₂, introducendo sostituenti arilici o alchilici in posizione 2 del quinazolinone R₃ e provando ad inserire un gruppo elettron-attrattore o donatore sull'elettrofilo R.



Schema 13: strategia sintetica usata da Zhao e Li con substrati diversi

Ogni esperimento porta a risultati brillanti con rese ed eccessi enantiomerici molto alti. Alcuni prodotti (11, 12, 13), riportati in seguito, sono stati posti ad esperimenti di racemizzazione e hanno presentato energie rotazionali di 27,8 kcal/mol, 28 kcal/mol e 31,4 kcal/mol.

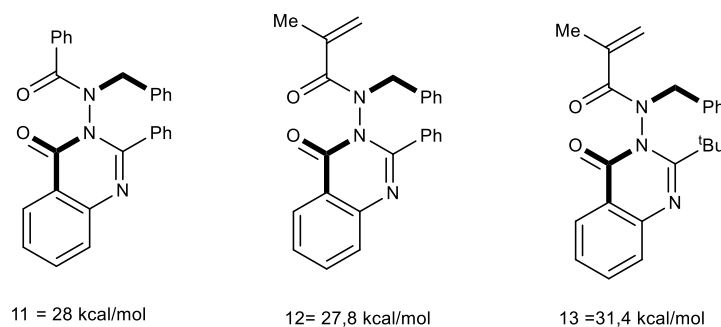
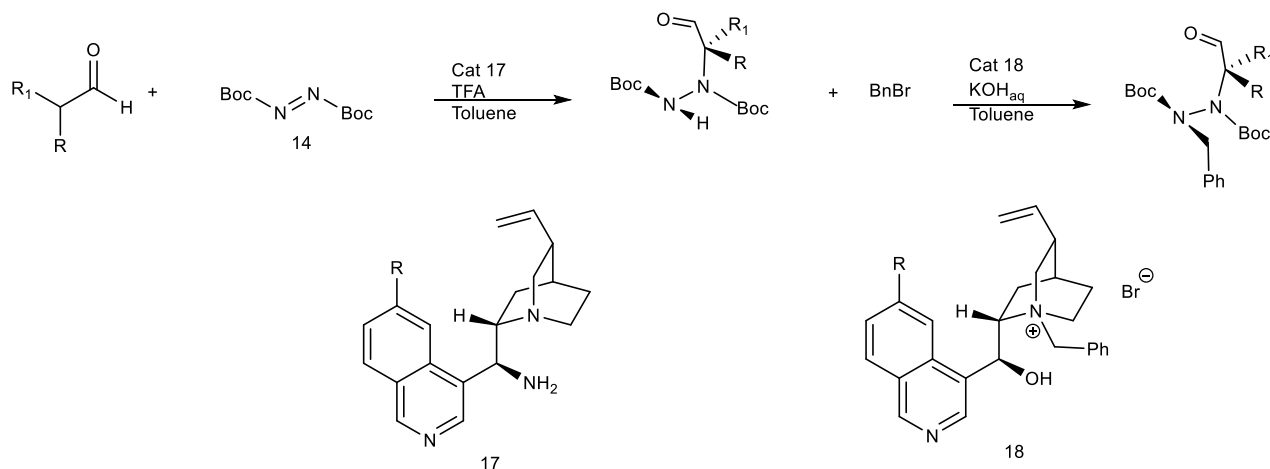


Figura 16: molecole sottoposte ad esperimenti di racemizzazione

Attraverso della teoria DFT sono stati capaci di studiare lo stato di transizione della reazione: da qui è stato scoperto che non esistono solo interazioni ad idrogeno multiple tra il substrato e il catalizzatore, ma a stabilizzare il TS maggioritario sono delle interazioni π - π tra il benzene del substrato del quinazolinone e i due anelli benzenici del catalizzatore.

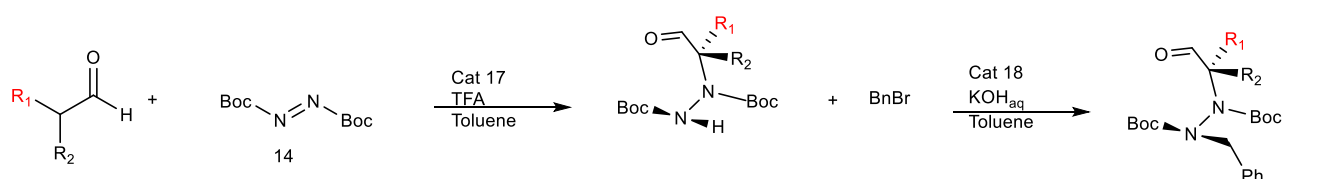
Il gruppo di ricerca del prof. Bencivenni, invece, riporta la prima sintesi enantio e diastereoselettiva di idrazine atropoisomeriche, usando come catalizzatori *phase-transfer* derivati alcaloidi della cinchona⁽²⁶⁾. La peculiarità dello studio è da ricercare nel processo sintetico impiegato: inizialmente si ha un'addizione nucleofila di un'aldeide all'azodicarbossilato, per ottenere un'idrazina trisostituita; seguita, poi, da un'alchilazione sul secondo atomo di azoto

per ottenere un ingombro sterico che impedisca la rotazione intorno al legame N-N. Questi due step di reazione sono stati uniti in una sequenza *one-pot*.

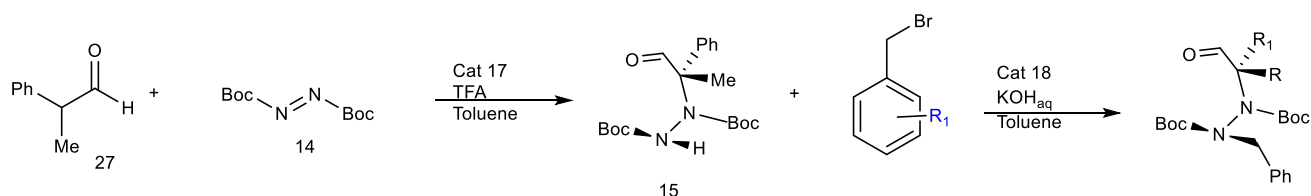


Schema 14: reazione studiata da Bencivenni e Co per la loro sintesi di atropoisomeri N-N in PTC

La ricerca è stata condotta variando i sostituenti sulle aldeidi e usando elettrofili benzilici di diversa natura. Sono stati ottenuti risultati con ottimi eccessi enantiomerici, ma d.r. e rese buone.



$R_1 = C_6H_4, R_2 = Me$ 73%, 12:1 dr, > 99% ee
 $R_1 = 4-Me-C_6H_4, R_2 = Me$ 57%, 5:1 dr, > 99% ee
 $R_1 = 4-t-Bu-C_6H_4, R_2 = Me$ 67%, 10:1 dr, > 99% ee
 $R_1 = 4-Ph-C_6H_4, R_2 = Me$ 63%, 5:1 dr, > 99% ee
 $R_1 = naphile, R_2 = Me$ 64%, 11:1 dr, > 99% ee
 $R_1 = 4-OMe-C_6H_4, R_2 = Me$ 67%, 10:1 dr, > 99% ee
 $R_1 = 1-tiofene, R_2 = Me$ 33%, 1.3:1 dr, > 9% ee
 $R_1 = C_6H_4, R_2 = Et$ 34%, 2:1 dr, 92% ee
 $R_1 = Me, R_2 = Me$ 40%, 92% ee
 $R_1 = C_6H_4, R_2 = Me$ 34%, 2:1 dr, 92% ee



$R_1 = 4-OMe-C_6H_4$, 76% 9:1 dr > 99% ee
 $R_1 = 3-OMe-C_6H_4$, 70% 7:1 dr > 99% ee
 $R_1 = 2-OMe-C_6H_4$, 48% 2.4:1 dr 97% ee
 $R_1 = 2Me-C_6H_4$, 70% 7:1 dr > 99% ee
 $R_1 = 4-t-Bu-C_6H_4$, 67% 10:1 dr 98% ee
 $R_1 = 4-Br-C_6H_4$, 70% 8:1 dr 99% ee
 $R_1 = 4-CN-C_6H_4$, 77% 4:1 dr 98% ee
 $R_1 = 3-NO_2-C_6H_4$, 77% 4:1 dr 98% ee

Schema 15: strategia sintetica usata da Bencivenni con substrati diversi

3 Obiettivi

Il progetto di tesi ha l'obiettivo di costruire derivati idrazinici con asse stereogenico N-N attraverso una sintesi semplice ed efficace e la realizzazione di catalizzatori di sali d'ammonio quaternario a base binaftolica da impiegare in condizione di catalisi *phase-transfer* (PT) per migliorare la sintesi enantioselettiva di atropoisomeri con asse chirale N-N.

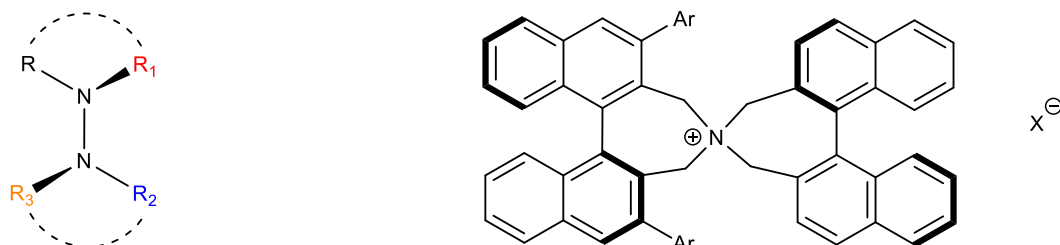
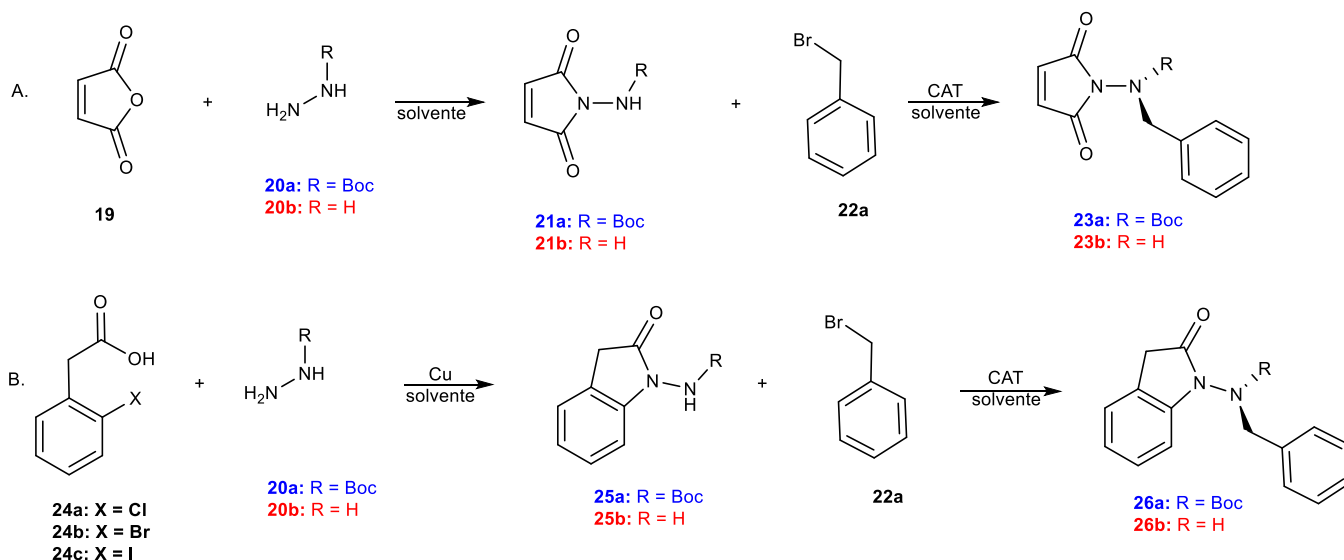


Figura 17: a sinistra struttura con asse stereogenico N-N elemento costituente delle molecole target, a destra il catalizzatore da sintetizzare per sintesi in PTC.

Le molecole target scelte sono ammino-maleimidi **23** e ammino-ossindoli **26**: si è optato per queste perché sono strutture privilegiate in campo farmaceutico quindi ritrovate in diversi principi attivi. Per la sintesi delle prime (**23**) lo schema sintetico iniziale prevede una diamidazione, seguita da una reazione di alchilazione enantioselettiva.

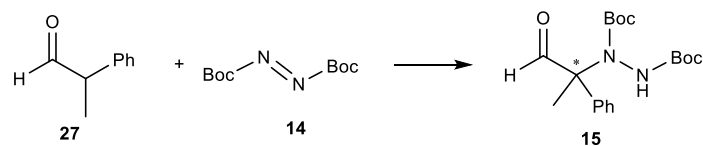
Per la sintesi degli ammino-ossindoli (**26**), invece, si passa attraverso una ciclizzazione intramolecolare dei derivati alogenati dell'acido 2-fenilacetico (**24**) mediante una reazione di aminazione di Ullman, con precursore N-N, seguita sempre da una reazione di alchilazione.



Schema 16: A. percorso sintetico per l'ottenimento delle ammino-maleimmidi (**23**)

B . percorso per l'ottenimento degli ammino-ossindoli (**26**)

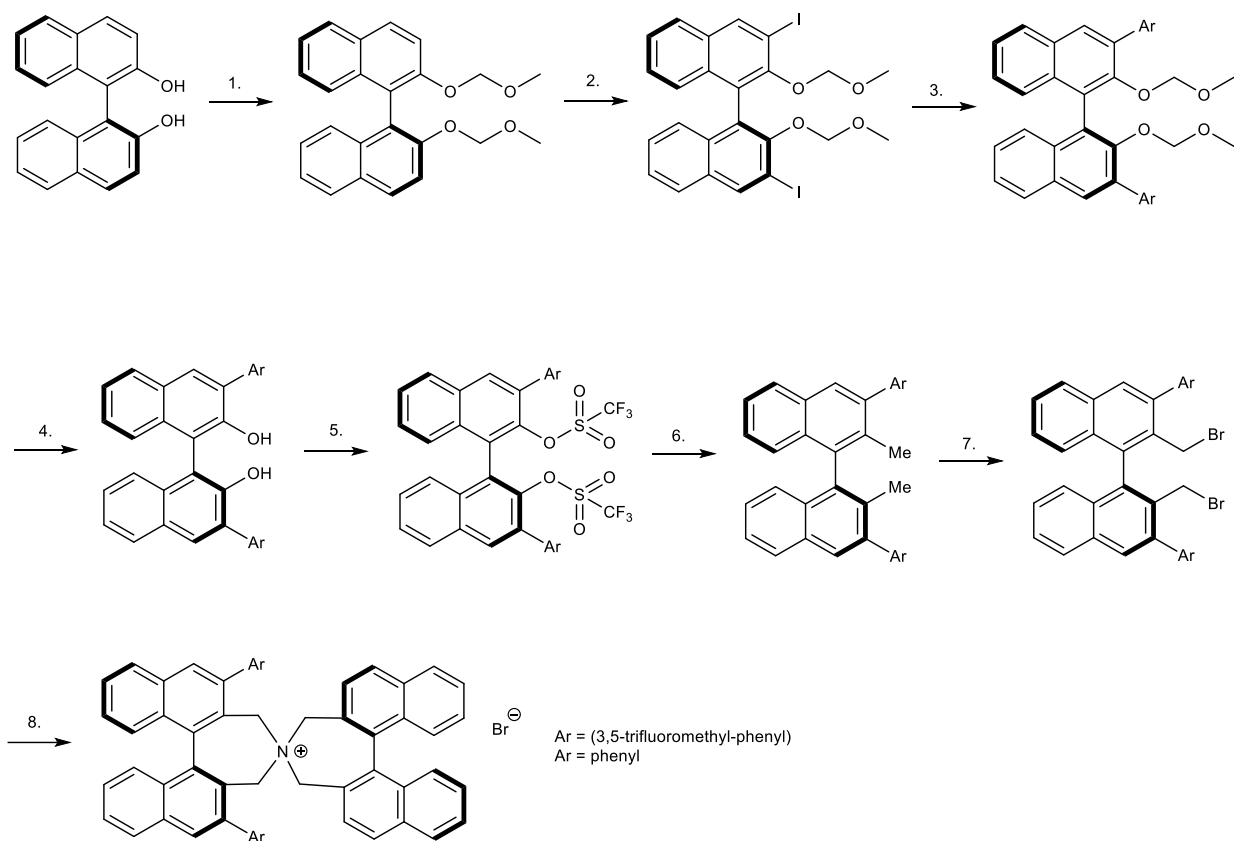
Contemporaneamente è stata eseguita la sintesi catalizzatori da utilizzare in condizioni di PT con lo scopo di migliorare l'enantioselettività della reazione di amminazione del 2-fenilpropanale (**27**) con il di-terz-butil azodicarbossilato (**14**).



Schema 17: reazione di amminazione del 2-fenilpropanale con il di-terz-butil azodicarbossilato

Il catalizzatore scelto da impiegare nella reazione è un catalizzatore di Maruoka a base di sale d'ammonio quaternario, recante dei sostituenti in posizioni 3 e 3' su un solo legante binaftolico. Per l'ottenimento del catalizzatore è stata adottato un percorso sintetico costituito da otto step di reazione:

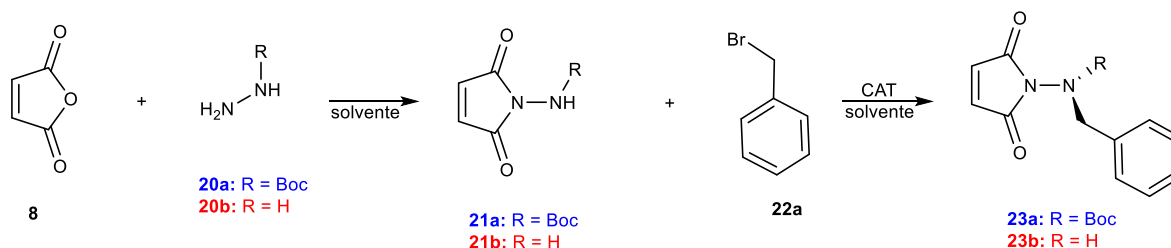
1. Protezione del gruppo ossidrilico
2. Alogenazione/transmetallazione della posizione orto 3,3'
3. Reazione di cross-coupling di Suzuki-Miyaura
4. Deprotezione del gruppo ossidrilico
5. Triflazione
6. Reazione di coupling di Kumada
7. Bromurazione
8. N-Alchilazione con (S)-4,5-dihydro-3H-dinaftol-azepina



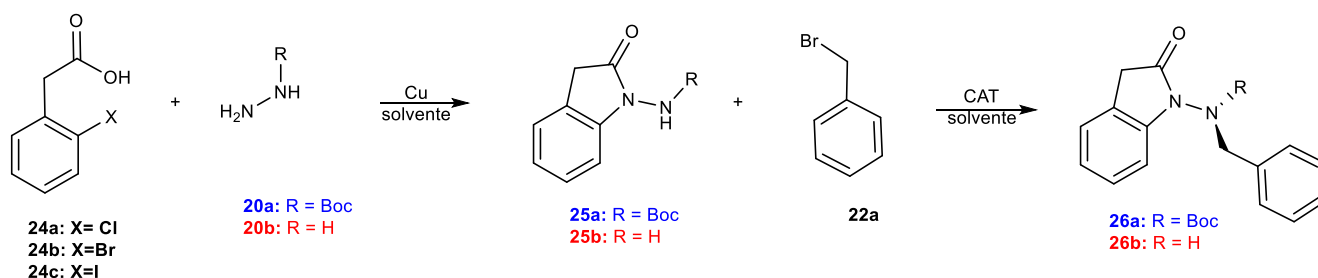
Schema 18: schema sintetico del catalizzatore PT da noi proposto.

4 Risultati e discussione dei dati ottenuti su molecole target

Per l'ottenimento degli ammino-maleimmidi si decide di attuare uno schema sintetico iniziale, il quale prevede una diammidazione dell'anidride maleica (**8**) con i composti **20a** e **20b** seguita da una reazione di alchilazione per dare il composto **23a** e **23b**.

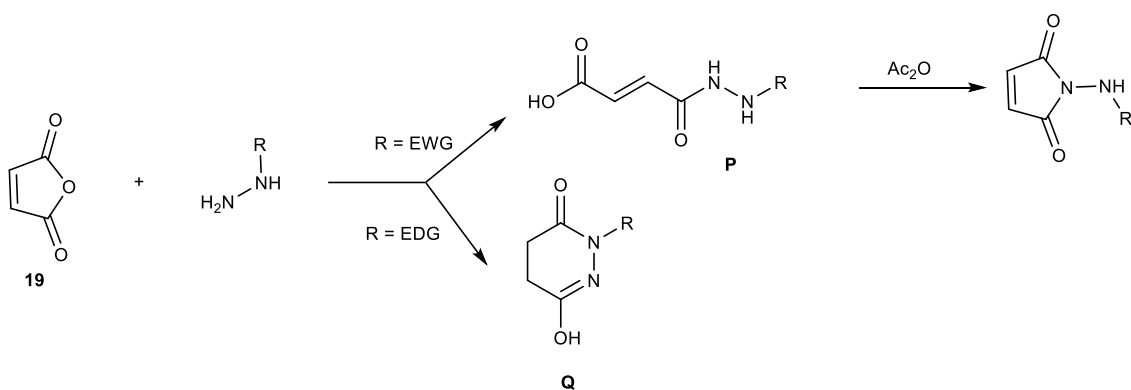


La strategia sintetica degli ammino-ossindoli, invece, presume una ciclizzazione intramolecolare dei derivati degli alogenati dell'acido 2-fenilacetico (**24**) mediante una reazione di aminazione di Ullman, con precursore N-N (**20a** e **20b**) seguita sempre da una reazione di alchilazione per ottenere il composto **26a** e **26b**.

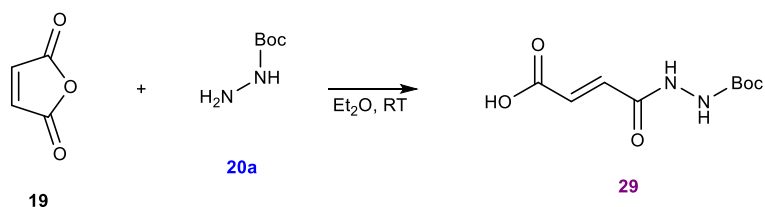


4.1 Sintesi del composto **21a**

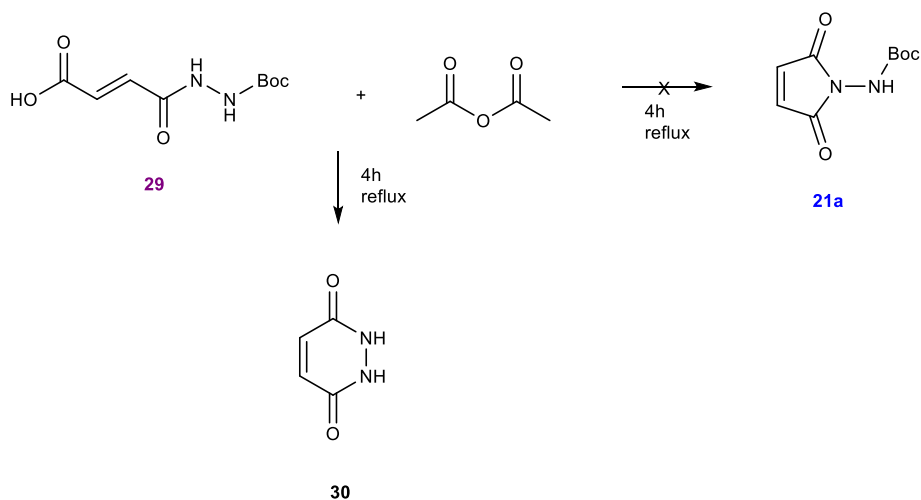
Per la sintesi del composto **21a** si parte da una reazione presa in letteratura e condotta dal professor Rubistein, il quale ha studiato che la reazione tra l'anidride maleica (**8**) e l'idrazina recante un gruppo elettron-donatore porta al corrispondente piridazinone (**P**). Al contrario, l'idrazina con un gruppo elettron-attrattore, se trattata nelle medesime condizioni porta alla formazione del 3-carbossil-acril-idrazina (**Q**). Quest'ultima può dare reazione di ciclizzazione intramolecolare se sottoposto ad una reazione di disidratazione con anidride acetica⁽²⁷⁾.



Sulla base di ciò si sceglie come reagente di partenza il *tert*-butil-carbazato (**20a**) sul quale è presente un gruppo protettore elettron-attrattore, ter-butilossicarbonil (Boc), su uno dei due atomi di azoto. La reazione viene provata facendo reagire l'anidride maleica (**19**) e il *tert*-butil-carbazato (**20a**) dal quale si ottiene il composto **29** con una resa del 79%.

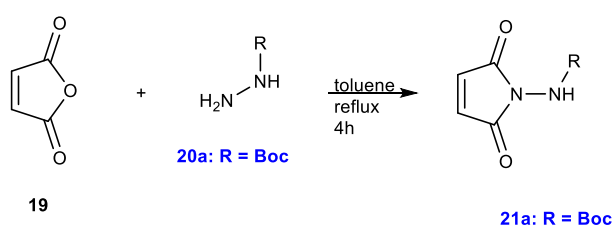


Sul grezzo di reazione non vengono eseguiti processi di purificazione, ma viene posto direttamente al processo di ciclizzazione. Quest'ultimo avviene in presenza di anidride acetica a refluxo per quattro ore. Al termine della reazione, attraverso un'analisi ¹H-NMR, si osserva che la reazione non conduce alla ciclizzazione a sei atomi e non a cinque (composto **30**). Inoltre il gruppo protettore a queste elevate temperature (140°C).



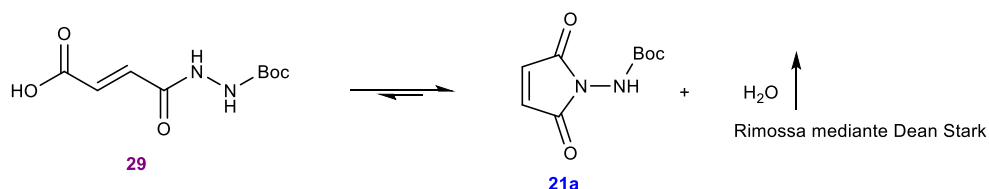
La reazione viene ricondotta in diclorometano il quale ha temperatura di ebollizione più bassa dell'anidride acetica; in modo da prevenire la rimozione del gruppo Boc, ma ancora una volta il composto ottenuto è il **30**.

La reazione viene riprovata ancora utilizzando il Dean-Stark il quale è un'attrezzatura da laboratorio usata per sottrarre l'acqua dall'ambiente di reazione.



Questa volta come solvente di reazione viene impiegato il toluene a reflusso e la reazione è stata lasciata andare per quattro ore, finché non si è osservata più formazione di acqua.

L'intermedio di questa reazione è il corrispondente 3-carbossil-acril-idrazina che, per mezzo di una reazione di disidratazione, ciclizza per dare l'ammino-maleimmide. Questi due composti sono in equilibrio tra loro, per cui, per spostare l'equilibrio verso la formazione dell'ammino-maleimmide, si sottrae l'acqua dal pallone di reazione per mezzo del Dean-Stark.

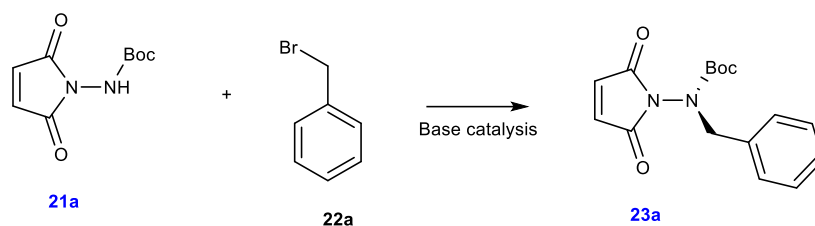


Dalla reazione, si ottiene un grezzo dal quale è stato isolato il nostro prodotto **21a**, con una resa dell'11%.

4.2 Sintesi del composto **23a**

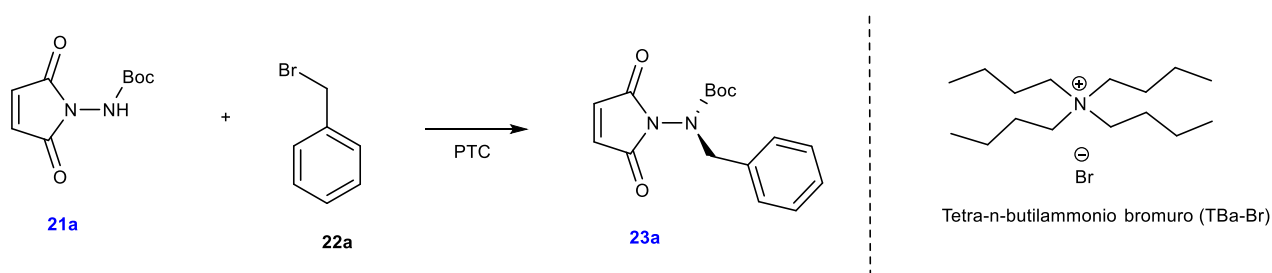
Per la sintesi del composto **23a** si eseguono delle prove di alchilazione con il benzil-bromuro (**22a**) del prodotto **21a**. Il fine di questa reazione è quello di creare ingombro sterico per limitare la rotazione del legame N-N. È da sottolineare che per la generazione dell'asse stereogenico N-N sulla molecola **23a**, la stessa deve essere desimmetrizzata⁽²⁸⁾, ma questo è un'aspetto che non affronteremo in questo percorso.

Essendo l'alchilazione una S_N2, la reazione viene eseguita nella versione classica (entry 1,2,3) o in condizioni di phase transfer catalysis (entry 4,5).



Basic S _N 2	solvente	base
Entry 1	DMF	Cs ₂ CO ₃
Entry 2	DMF	K ₂ CO ₃
Entry 3	THF	NaH

La reazione è stata condotta a RT, con 0,1 mole di **3b**, 0,1 mole di **4** e 2 eq di base (s)



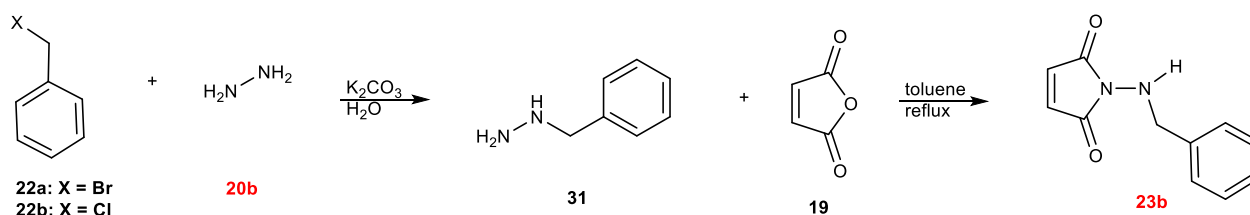
PTC	solvente	base	catalizzatore
Entry 4	Toluene	KOH (aq)	TBA-Br
Entry 5	Toluene	Cs ₂ CO ₃	TBA-Br

La reazione è stata condotta a RT, con 0,1 mole di **3b**, 0,1 mole di **4** e 0,01 di catalizzatore in un volume di 1ml di solvente e 1 ml di base (aq) o 2 eq di base (s)

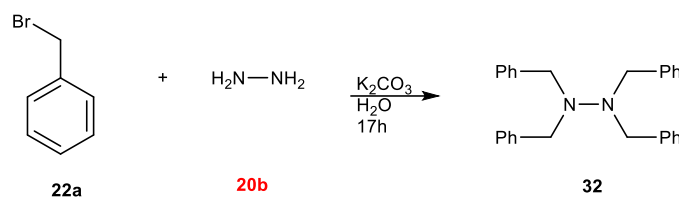
Quando venivano eseguite delle TLC per monitorare la reazione veniva osservata una macchia con R_f pari a zero, quindi si è ipotizzato che il prodotto nelle condizioni di reazioni scelte degradava. Le prove condotte, quindi non hanno portato ai risultati sperati, e questo è stato confermato anche dall'analisi ¹H-NMR. I picchi che si osservavano sullo spettro non corrispondevano a quelli del prodotto.

4.3 La nuova strategia per la realizzazione del composto **23b**.

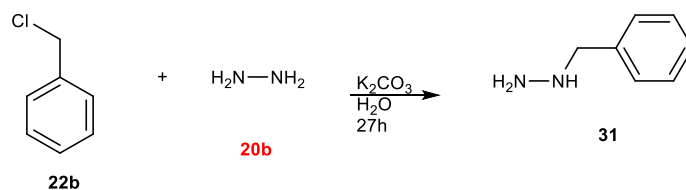
Visti i precedenti scarsi risultati per l'ottenimento del composto **23a**, si decide di invertire il percorso sintetico usando un precursore con legame N-N diverso (composto **20b**). Si effettua prima la benzilazione dell'idrazina (idrata al 50-60%) per ottenere il composto **31**⁽²⁹⁾ e successivamente si sintetizza l'anello maleimmidico sull'atomo di azoto non sostituito per dare l'ammino-maleimide come mostrato **23b**.



Il primo step di reazione è stato condotto con il **22a**, ma la sua reattività era troppo elevata per cui, si è ottenuto un'idrazina tetrasostituita.



La reazione è stata provata cambiando l'alogenuro benzilico **22b**. In questo caso la resa ottenuta è risultata al quanto basse (4%). Visto i risultati insoddisfacenti si decide di abbandonare la sintesi.



4.4 Sintesi del composto **25a**

Per la sintesi del composto **25a** si parte da un articolo riportato in letteratura da Liu e Huang⁽³⁰⁾ che permette di ottenere la costruzione di scaffold ossindolici partendo dal 2-(2-clorofenil) acido acetico **24a** con ammine attraverso un processo a cascata che prevede la generazione *in*

situ dell'ammino-aril-acido acetico catalizzata da rame, il quale assiste anche la rottura del legame C-Cl. Il ciclo è di seguito riportato.

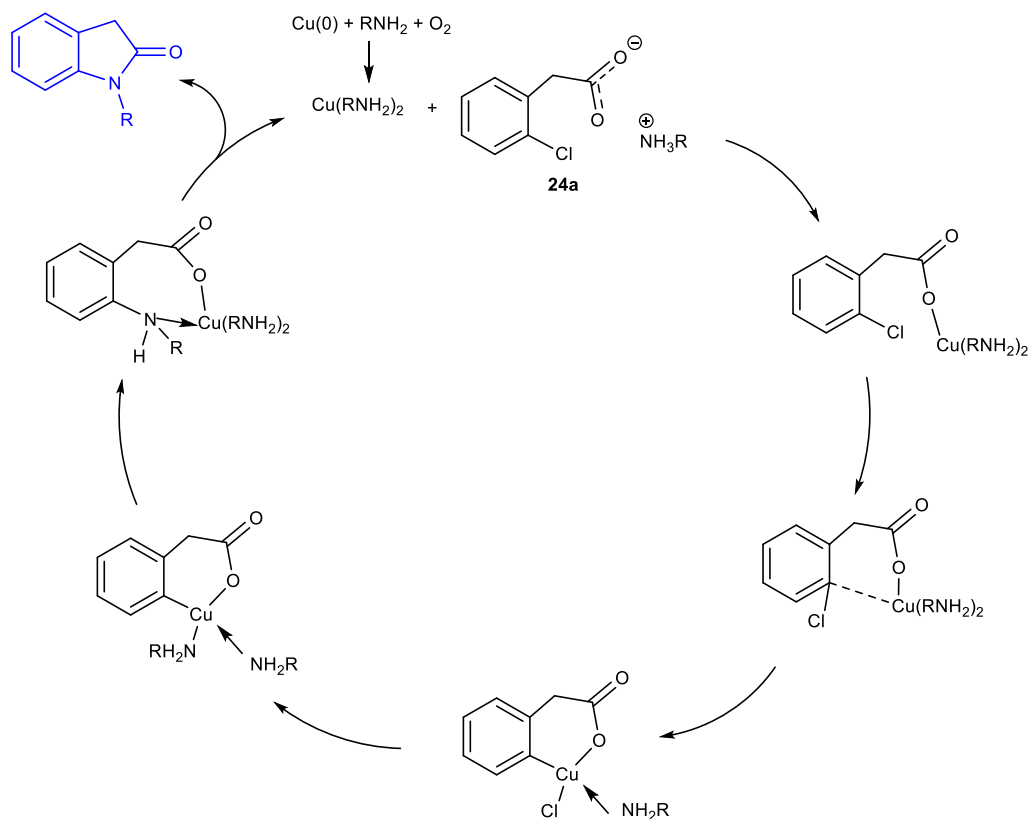
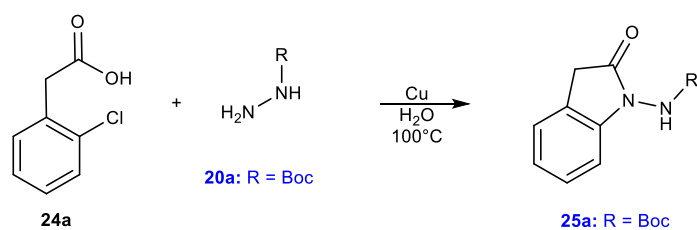


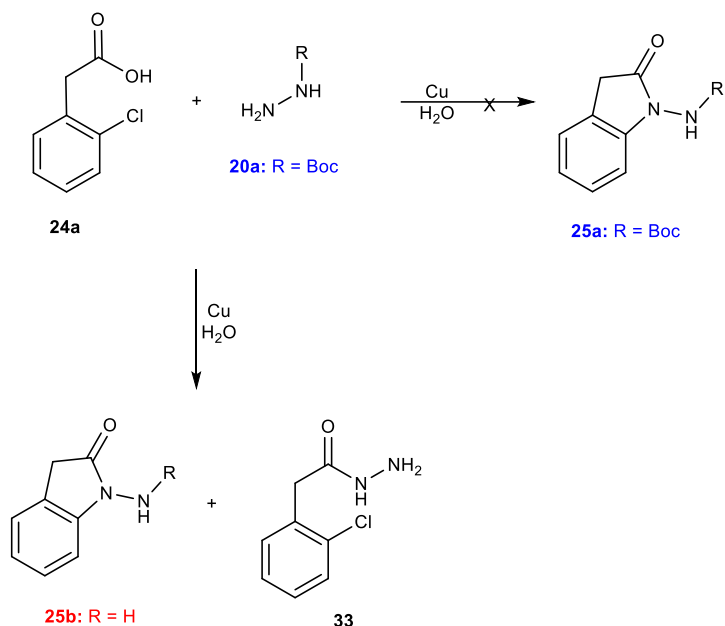
Figura 18: percorso a cascata proposto da Liu e Hang per la generazione di ossindoli

La nostra reazione per ottenere **25a** viene condotta in acqua a 100°C.

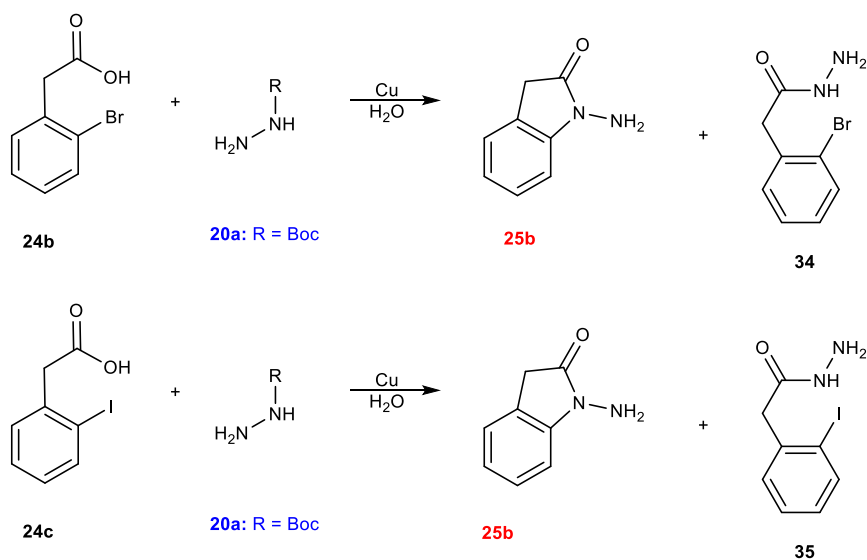


Trascorse le 24 ore viene spenta con un work-up basico e viene eseguita una colonna molto corta. Dalla TLC eseguita si osservano principalmente la formazione di due macchie, indice che all'interno dello stesso grezzo non è presente solo il nostro prodotto, ma anche un sottoprodotto. Si decide di proseguire con una colonna cromatografica per isolare i due prodotti. Eseguita un'analisi ¹H-NMR, nessuno dei due composti non corrispondevano al nostro prodotto, in quanto il gruppo Boc era stato degradato dalle alte temperature. Da questa reazione

però si riusciva ad ottenere il composto **25b** seppur con una resa bassa, e il composto **33**, dei quali parleremo nel prossimo paragrafo.



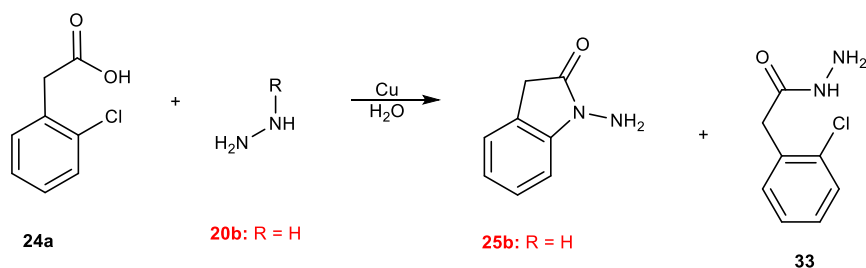
La reazione viene condotta utilizzando anche il 2-(2-bromofenil) acido acetico (**24b**) e lo 2-(2-iodiofenil) acido acetico (**24c**), ma anche in questo caso il prodotto **25a** non è stato ottenuto, riscontrando solo il prodotto **25b** e **34** o **35**.



4.5 Sintesi del composto **25b**

Per la sintesi del composto **25b** ricorrendo sempre agli studi fatti da Liu e Huang si decide di impiegare un precursore N-N come l'idrazina idrata al 50-60% (**20b**) con il 2-(2-clorofenil) acido acetico (**24a**). La reazione procede per 24h, catalizzata da Cu a 100°C in presenza di

ossigeno. Una volta spenta la reazione con HCl 1M, dalla TLC effettuata si osservano due macchie, una con $R_f = 0,6$ e una seconda macchia con $R_f = 0,51$. Il grezzo di reazione viene analizzato all'H-NMR e si presenta sotto forma di una miscela di prodotti, ciò che ha confermato anche la TLC. Le due macchie vengono isolate e analizzate all'H-NMR. La macchia che presentava R_f maggiore è il composto idrazin-benzen-acido acetico (**33**), la macchia con R_f minore era il nostro prodotto **25b**. La resa di quest'ultimo era molto bassa, per cui si decide di rieseguire la reazione, cambiando il work-up della reazione: si utilizza KHCO_3 . Anche in questo caso il grezzo presenta i due composti sopra citati per cui si decide di proseguire con un H-NMR standardizzato e si è osservato che la quantità dell'ammide **33** che si forma nella reazione è tre volte maggiore rispetto al nostro prodotto desiderato.



A tal punto si decide di indagare sulle condizioni di reazione, provando a modificare il catalizzatore e il work-up:

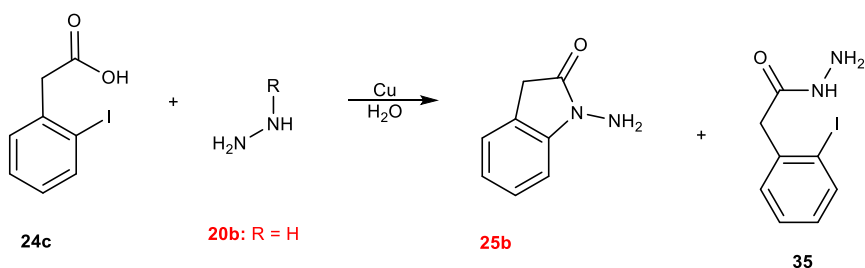
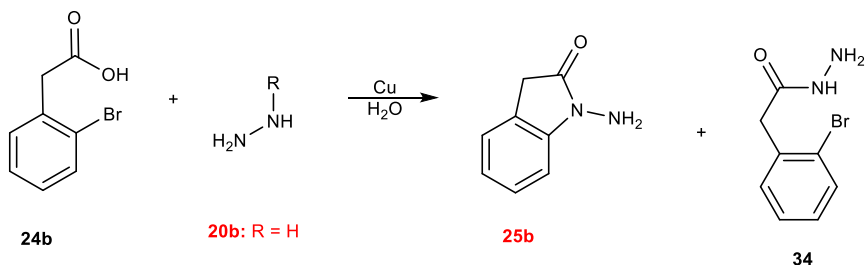
	Solvente	Catalizzatore	Work-up	Resa 8a
Entry 1	H ₂ O	Cu	HCl 1M	~ 1,5%
Entry 2	H ₂ O	Cu	KHCO ₃	3,1%
Entry 3	H ₂ O	CuCl	KHCO ₃	2,6%
Entry 4	H ₂ O	Cu attivato con I ₂	KHCO ₃	~ 1,5%
Entry 5	H ₂ O	\	KHCO ₃	\
Entry 6	H ₂ O	Cu attivato con I ₂	HCl 1M	2%
Entry 7**	H ₂ O	Cu	KHCO ₃	2,4%

*le reazioni vengono condotte in sealed tube chiuso, a 100°C, per 24 ore. Con 1 eq di 7-X, 5 eq di 2a, 3% mmol di Cu. NB. L'idrazina è idrata, il solvente della reazione è H₂O

**la reazione è stata condotta in un sealed tube aperto a RT.

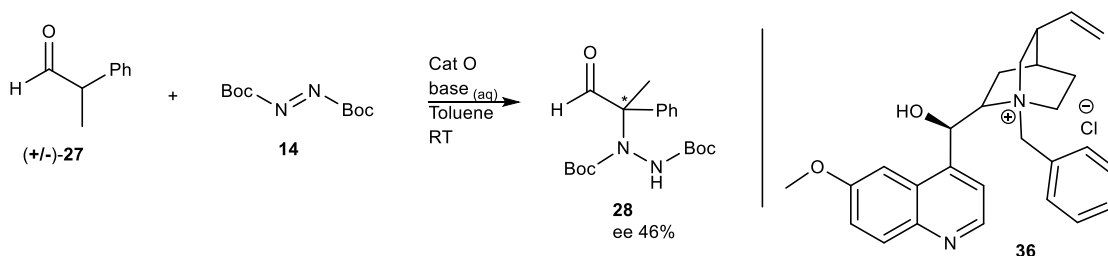
Visto le basse rese che sono state riportate in tabella, modificando le condizioni di reazione si arriva alla conclusione che all'interno del ciclo a cascata sopra riportato in figura 31 qualche passaggio non avvenga come ci si aspetta.

Si prova la strategia sintetica cambiando il derivato alogenato dell'acido 2-fenilacetico (**24**), la reazione è stata condotta con il 2-(2-bromofenil) acido acetico (**24b**) che dà delle rese leggermente superiori (circa 14,7%) e con il 2-(2-clorofenil) acido acetico (**24c**) il quale, invece da rese che si aggirano intorno al 7%. Essendo rese basse che non ci consentono di proseguire la sequenza sintetica, per cui si decide di abbandonare la strategia adottata.



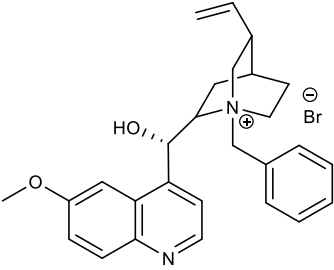
5.4 Risultati e discussione dei dati ottenuti sulla sintesi dei catalizzatori a base di sale d'ammonio quaternario

Nell'ultimo periodo il mio gruppo di ricerca si è occupato della realizzazione di idrazine trisostituite enantioarricchite in catalisi phase-transfer. Il particolare modo la loro attenzione si è concentrata sulla reazione di amminazione della 2-fenilpropionaldeide (**27**) con il di-*terz*-butil azodicarbossilato (**14**). Hanno condotto questa reazione a temperatura ambiente e utilizzando catalizzatori derivanti dalla cinchona, dalla chinidina o dalla chinina. Sono giunti ad ottenere il 46% di eccesso enantiomerico, utilizzando un catalizzatore derivato dalla chinina (**36**). Le reazioni con il catalizzatore (**36**) sono state ricondotte, effettuando uno screening sulla temperatura: scendendo a -45°C , l'eccesso aumentava fino ad arrivare al 55% ⁽³¹⁾.



Schema 19: sintesi di derivati idrazinici con catalizzatori phase-transfer

Con l'obiettivo di incrementare l'eccesso enantiomerico del prodotto (**28**), eseguendo la reazione a temperatura ambiente, è stato eseguito uno screening di catalizzatori. Le reazioni sono state eseguite in condizioni di **PTC** e di **base catalysis**. I catalizzatori provati non hanno portato ad eccessi enantiomerici maggiori del 43%. Quest'ultimo è stato calcolato tramite l'integrazione dei picchi risultanti dal cromatogramma dell'analisi HPLC

Phase Transfer Catalyst	Resa	ee%
	quantitativa	20%

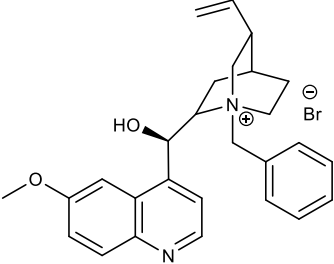
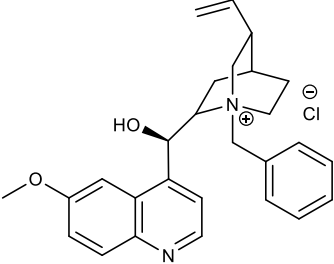
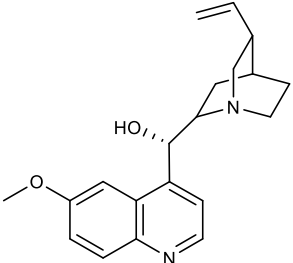
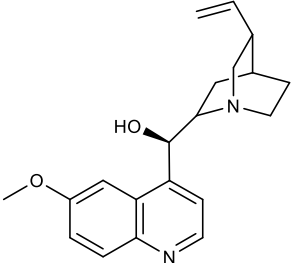
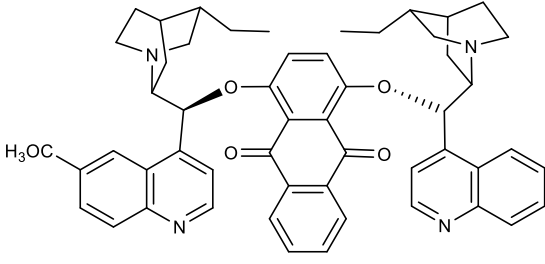
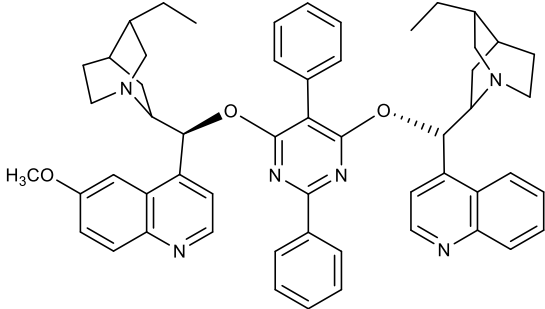
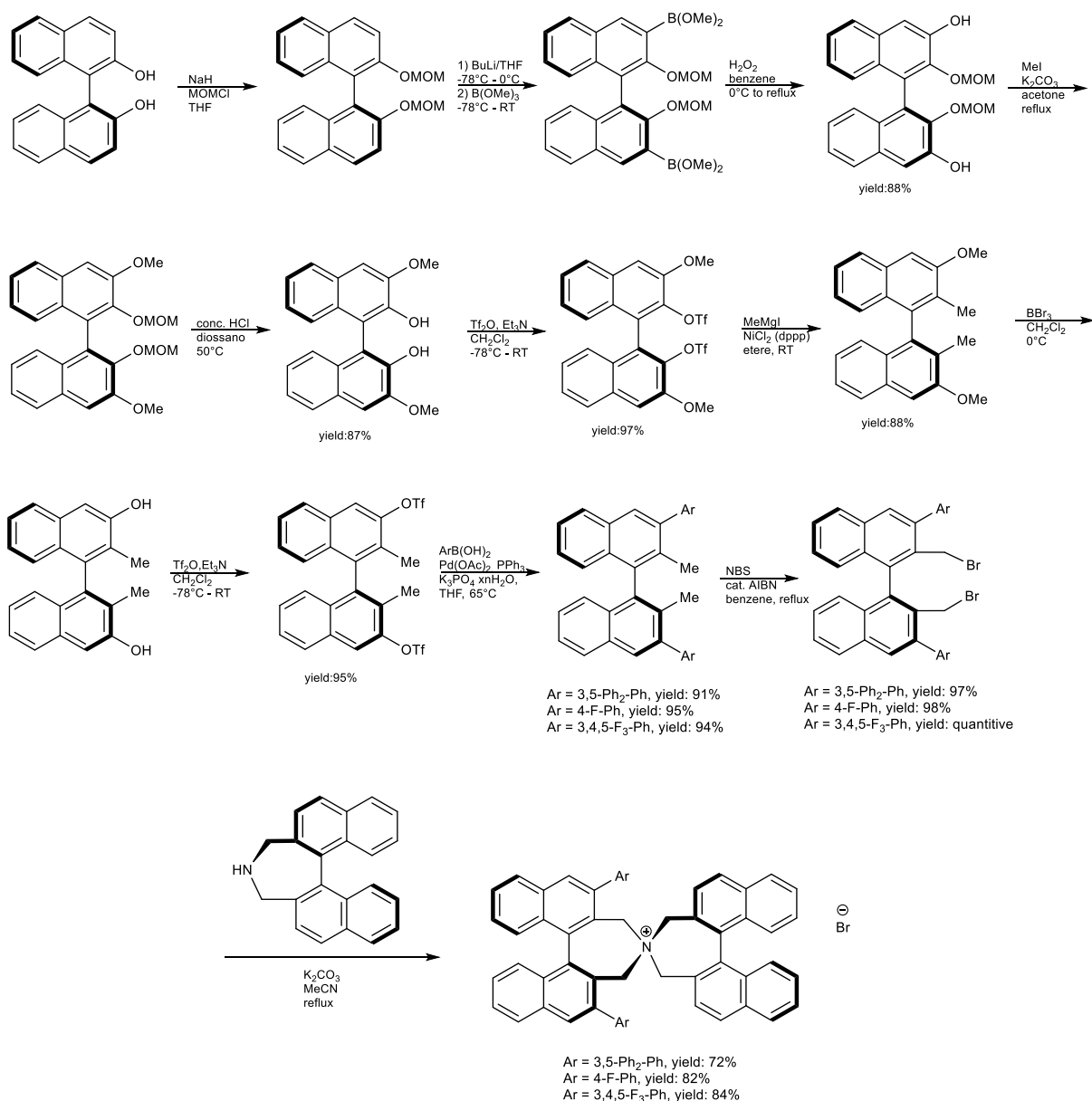
	<p>quantitativa</p>	<p>43%</p>
	<p>quantitativa</p>	<p>43%</p>
<p>Base catalyst</p>	<p>Resa</p>	<p>ee%</p>
	<p>54%</p>	<p>41%</p>
	<p>45%</p>	<p>26%</p>
	<p>76%</p>	<p>22,5%</p>
	<p>49%</p>	<p>7%</p>

Tabella 1: Risultati della reazione di amminazione con aldeide 1a e azodicarbossilato 2.

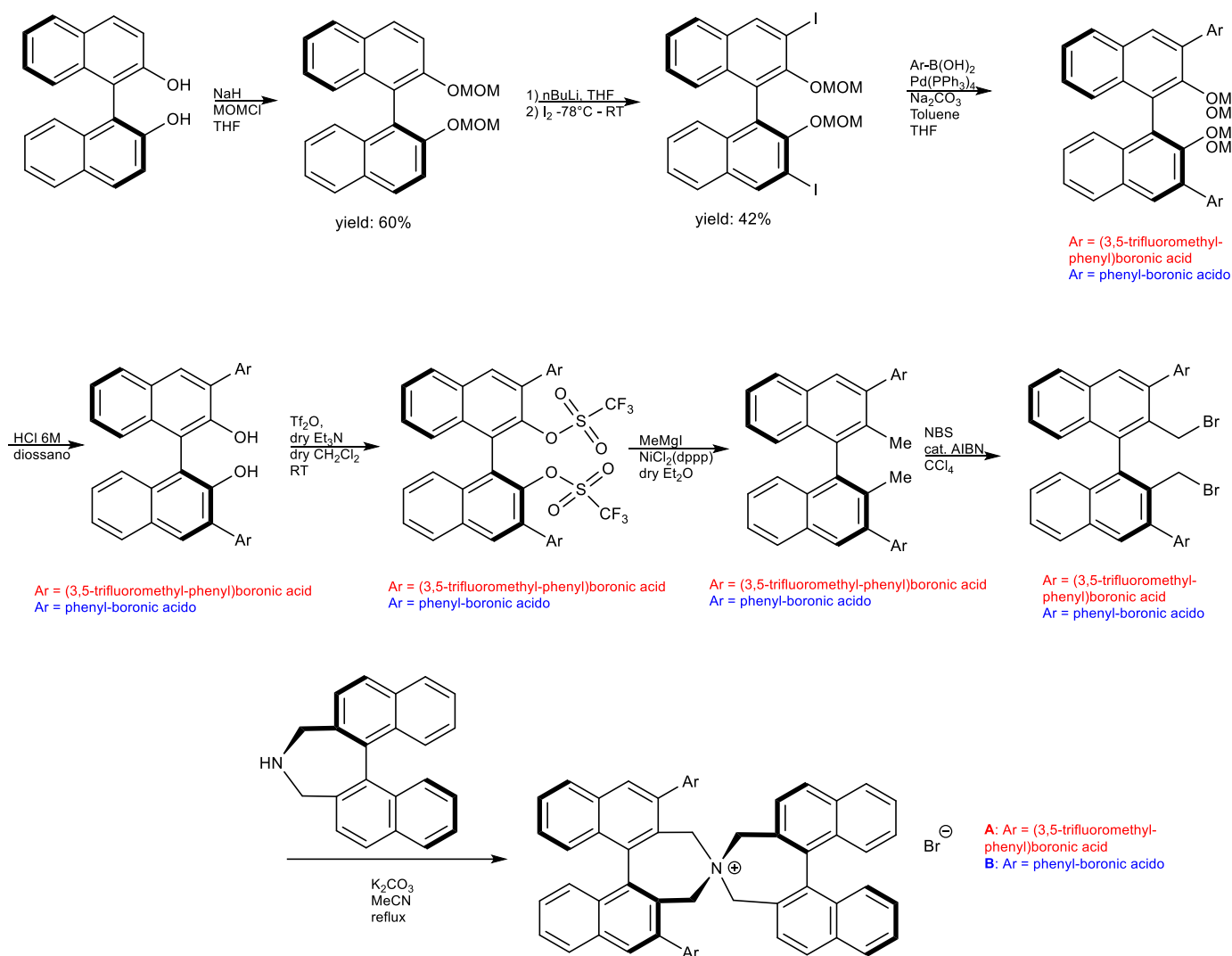
La reazione è stata condotta utilizzando 0,1 mmol di 1a, 1 equivalente di 2, 0,1 equivalenti di cat, in 1 mL di solvente, a temperatura ambiente.

Motivo per il quale si è deciso di cambiare di tipologia di catalizzatore da impiegare. Si è optato per l'utilizzo di catalizzatori di Maruoka, i quali sono sempre Sali d'ammonio quaternari, ma presentano dei gruppi binaftoli. La scelta dell'utilizzo di questi catalizzatori è dettata dal loro ingombro sterico, i quali possono indurre una maggiore stereoselezione durante la reazione. Per l'ottenimento di questi catalizzatori si effettua un percorso alternativo rispetto a quello proposto dal professore Maruoka, composto da un numero di step inferiori.



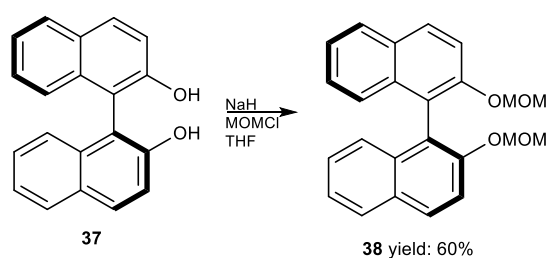
Schema 20: percorso sintetico proposto da Maruoka per l'ottenimento di catalizzatori a base di Sali d'ammonio quaternario

Il processo sintetico da noi proposto è di seguito riportato:



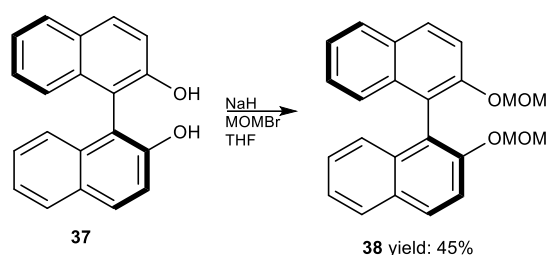
Schema 21: strategia sintetiche per l'ottenimento di Phase-Transfer Catalysts

5.1 Protezione del gruppo ossidrilico



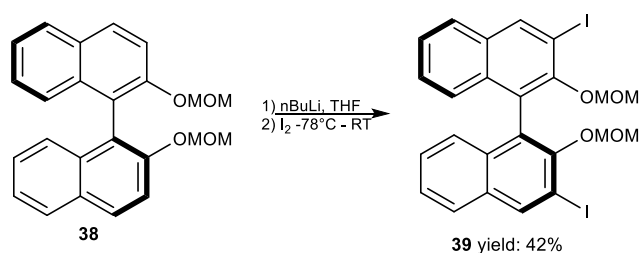
Il primo step del percorso sintetico del catalizzatore prevede la protezione del gruppo OH presente sulla struttura binaftolica. Il composto binaftolico viene trattato con una base NaH per

andare a deprotonare il gruppo ossidrilico e formare il relativo alcossido. Come gruppo protettore viene impiegato il MOMCl il quale reagisce con l'alcossido attraverso una reazione di sostituzione nucleofila di tipo due (S_N2). La reazione è stata spinta verso l'ottenimento dei prodotti aggiungendo circa 4,5 equivalenti di NaH e di MOMCl. Si cerca di ottenere una quasi completa conversione dell'alcossido nel etere corrispondente. La reazione condotta a RT è stata spenta dopo 42 ore con l'aggiunta di NH_4Cl . Il prodotto viene estratto e ottenuto con una resa pari al 60%.



La reazione è stata ripetuta utilizzando il MOMBr, ma la conversione dell'alcossido ad estere non è stata soddisfacente. Dall'analisi H-NMR emerge che all'interno della miscela di reazione è presente il composto mono protetto. Per la rimozione di quest'ultimo, in seguito allo spegnimento della reazione, si è deciso di procedere con una cristallizzazione con metanolo. Questo processo di purificazione si è dimostrato ostico da gestire in quanto durante la fase di ebollizione del solvente, sul fondo si depositava un liquido oleoso che non permetteva una corretta precipitazione del prodotto biprotetto durante la fase di raffreddamento. Per cui si è proceduto con la rimozione della fase oleosa durante l'ebollizione del solvente e solo successivamente si è riusciti ad ottenere la precipitazione del prodotto. Da questo fenomeno ne scaturisce che la resa ottenuta da questa reazione utilizzando il MOMBr è solo del 45%. Da qui si è giunti alla conclusione che la reattività del MOMBr, in queste condizioni di reazione è inferiore rispetto alla reattività del MOMCl.

5.2 Alogenazione della posizione orto



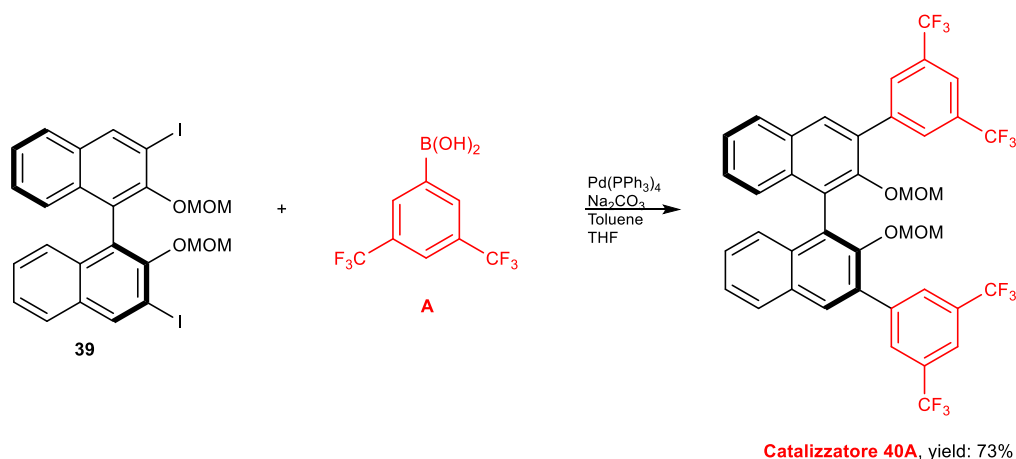
Per questa reazione si procede con una sostituzione elettrofila aromatica regioselettiva. In particolar modo parliamo di ortolitiazione, in cui si effettua la deprotonazione in posizione 3 e 3' della molecola binaftolica protetta.

In questo step di reazione viene impiegato l'n-BuLi, una base molto forte. La reazione viene lasciata andare per 22 ore, viene monitorata con TLC e per il work-up della stessa si procede attraverso l'aggiunta del Na₂S₂O₃ per ridurre lo iodio rimasto in soluzione attraverso la reazione di ossido-riduzione. Questo passaggio però non è l'unico che viene eseguito, ma viene effettuato anche una colonna molto corta chimico per eliminare lo iodo non reagito. Dall'analisi H-NMR del grezzo di reazione è presente il prodotto monoiodurato, oltre che al prodotto desiderato. Per cui per separare i due composti si procede attraverso una cromatografia flash succeduta da una cristallizzazione. Da queste operazioni si ottiene un prodotto con una resa del 42%.

5.3 Reazione di Suzuki-Miyaura

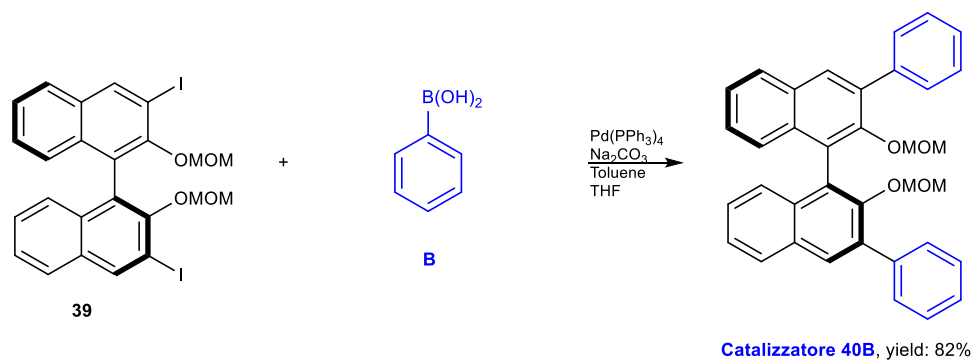
La reazione tra il (S)-3,3'-diolo-2,2'-bis(metossimetossi)-1,1'-binaftalene da noi preparato e il corrispettivo acido boronico è una reazione di cross-coupling, che porta alla formazione di legami C-C. La reazione viene condotta in presenza di una base, impiegando un catalizzatore a base di palladio. La presenza di una base all'interno del ciclo catalitico di Suzuki è funzionale all'aumento della velocità della transmetallazione, in quanto risulta essere lo stadio lento della reazione.

Questo step è stato effettuato utilizzando due acidi boronici (**A** e **B**) differenti.



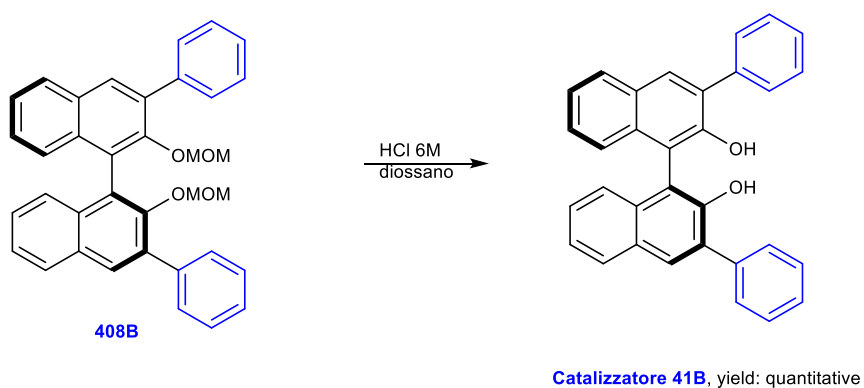
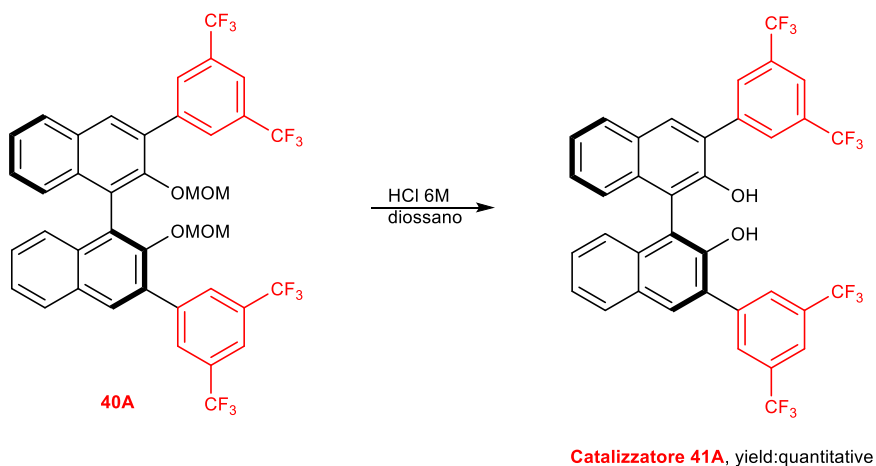
Questa reazione è stata condotta utilizzando il 3,5 bis(flurometil)fenil-acido boronico.

Catalizzatore 40A è stato isolato mediante una purificazione con colonna flash con una resa discretamente elevata pari al 73%.



Anche la reazione utilizzando il fenil-acido boronico per ottenere il **catalizzatore 40B**, ha dato risultati soddisfacenti con una resa pari all'82% e il prodotto è stato ottenuto con una reazione di 22 ore e una colonna cromatografica.

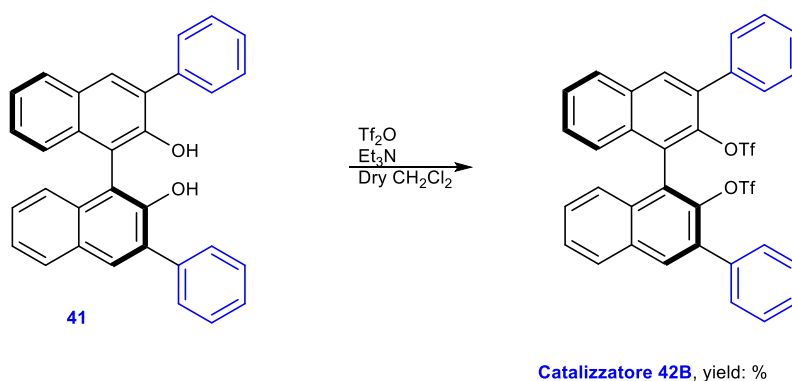
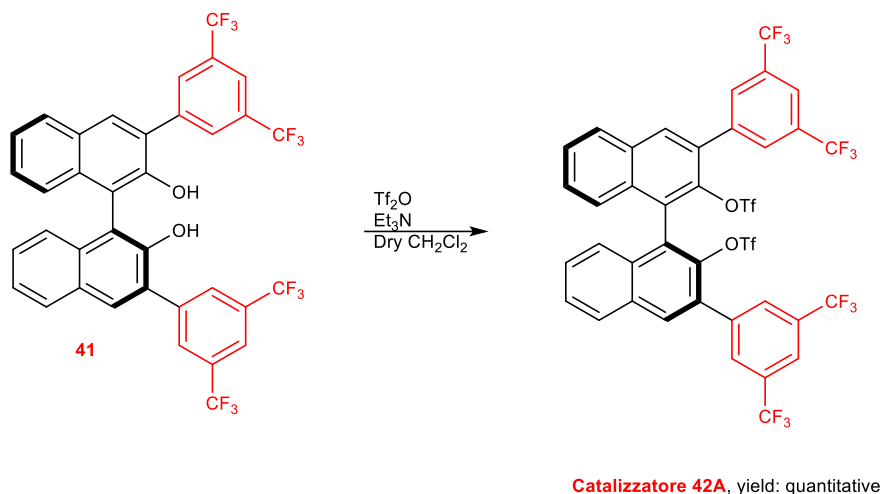
5.4 Deprotezione del gruppo ossidrilico



Per la rimozione del gruppo estereo e la rigenerazione del gruppo ossidrilico su catalizzatori si passa attraverso un'idrolisi acida. La reazione viene svolta in diossano con l'aggiunta di HCl 6M. Il meccanismo prevede la protonazione dell'ossigeno seguita da una reazione di

eliminazione. Le reazioni condotte ci hanno permesso di ottenere i catalizzatori **41A** e **41B** in rese quantitative che ci hanno consentito di poter proseguire con le rispettive sintesi.

5.5 Triflazione del gruppo ossidrilico



In questo step di sintesi si effettua una triflazione usando l'anidride metansolfonica (guardare il nome giusto). La reazione procede attraverso un meccanismo di tipo S_N2 in cui la base strappa il protone del gruppo ossidrilico per generare il relativo alcossido che a sua volta reagirà con l'anidride. Il prodotto ottenuto è un triflato.

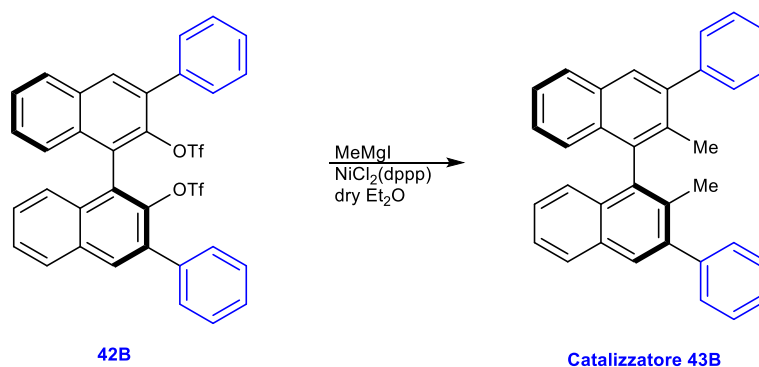
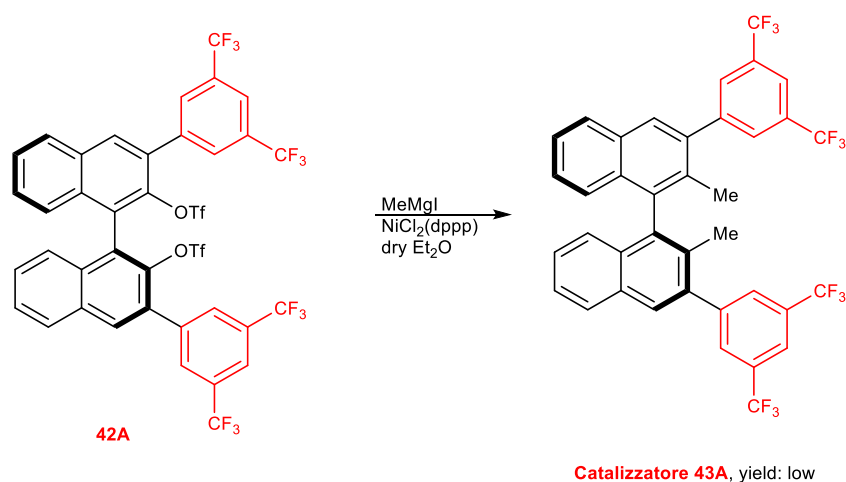
Per l'ottenimento del catalizzatore **42A**, la reazione è andata per 4,5 ore con un eccesso di base e anidride. È stata spenta aggiungendo HCl 1M per neutralizzare la base in eccesso non reagita. Dall'analisi H-NMR si osservava una completa conversione del reagente per cui si decide il proseguire la sintesi con il grezzo ottenuto.

La reazione, che invece permette l'ottenimento del catalizzatore **42B**, è stata eseguita sempre con eccesso di base e anidride triflica ed è stata lasciata andare over-night. Al termine della reazione stessa, è stata eseguita una TLC che mostrava tre macchie con R_f differenti, per cui

prima di proseguire con la sintesi si decide di isolare il prodotto con una colonna cromatografica. Questa operazione di purificazione ci ha permesso di ottenere il composto **30B** con una resa pari al %.

5.6 Reazione di coupling di Kumada

Anche la reazione di Kumada, così come la reazione di Suzuki è una reazione che porta alla formazione di un legame C-C. In questo caso però, il catalizzatore metallico impiegato è a base di Nichel. Le tre fasi di sintesi sono le medesime indicate nel paragrafo 3.1.



La reazione per formare il composto **43A** è stata lasciata over-night. Per spegnerla è stato aggiunto HCl 1M. Dopo aver lavorato la reazione è stata eseguita un'analisi H-NMR ed è stato scoperto che la reazione non ha portato solo alla formazione del composto desiderato, ma ha anche promosso la rottura dei legami C-F e per cui sono risultati un mix di composti, dal quale il nostro prodotto è stato isolato con una colonna cromatografica, ma non in maniera

ottimale. Per tali ragioni, la resa ottenuta è stata molto bassa. Questo ostacolo è stato riscontrato anche da Maruoka durante il suo percorso sintetico, utilizzando come sostituito il 3,4,5-trifluorobenzene⁽³²⁾.

La reazione che porta al catalizzatore **43B**, e quindi il prosieguo della sequenza sintetica, non è stata effettuata in quanto le tempistiche richieste sono risultate più lunghe rispetto quelle a disposizione.

6. Conclusioni

Lo studio appena svolto riguardo la realizzazione di molecole target come l'ammino-maleimmide (**23a** e **23b**) e l'ammino-ossindolo (**26a** e **26b**) ha smentito gli obiettivi presupposti.

- Per la realizzazione delle prime è stato notato che l'utilizzo del Dean-Stark può essere un'ottima alternativa in quanto riesce a fornirci il composto (**21a**) desiderato, anche se con una resa bassa ma in tempi brevi e mediante una sintesi semplice. La benzilazione del composto **21a** per ottenere il prodotto finale **23a**, nelle condizioni di reazioni per cui ho optato, non hanno portato a risultati ma di certo si potrebbe indagare ulteriormente per trovare valide alternative.
- Per la realizzazione delle seconde, il percorso ciclico proposto da Liu e Huang porta al prodotto esclusivamente al **25b**, anche se con basse rese, partendo da due starting materials diversi come il **20a** e il **20b**. Si pensa che le basse rese si ottengano, perché all'interno del ciclo proposto dai due scienziati, qualche step non avviene come dovrebbe. Il composto **33**, ottenuto in quantità maggiori, può sicuramente essere oggetto di studio futuri per un'eventuale ciclizzazione con il fine di dare l'ammino-ossindolo.

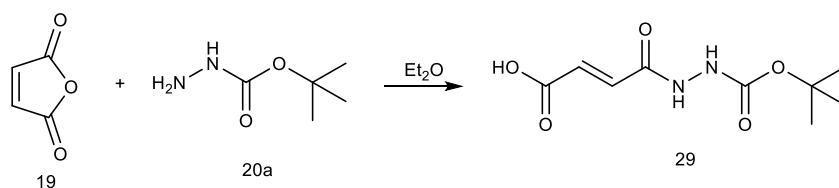
In merito alla sintesi dei catalizzatori PT da me attuata, per la realizzazione di idrazine tetrasostituite, si può affermare che essa ha fornito risultati accettabili:

- per il **catalizzatore A**: il percorso di sintesi attuato non è consigliato, in quanto la reazione di Kumada porta alla rottura carbonio-fluoro dei sostituenti R in posizione 3 e 3' del binaftolo;
- per il **catalizzatore B**, come si può osservare dai risultati ottenuti, la strategia sembrerebbe portare a buoni risultati. Sicuramente i tempi richiesti per il completamento della sintesi del **catalizzatore B** erano più lunghi rispetto a quelli a disposizione, ma sicuramente si ha un ottimo punto di partenza per ulteriori studi.

La sintesi di atropoisomeri con asse N-N è un'area di studio relativamente recente e come mostra questa tesi, le vie sintetiche ipotizzate non sempre sono di semplice attuazione. Tuttavia, eventuali ostacoli possono essere comunque proficui, poiché la consapevolezza di strategie sintetiche inconcludenti può deviare gli interessi degli studiosi su vie alternative.

7. Parte sperimentale

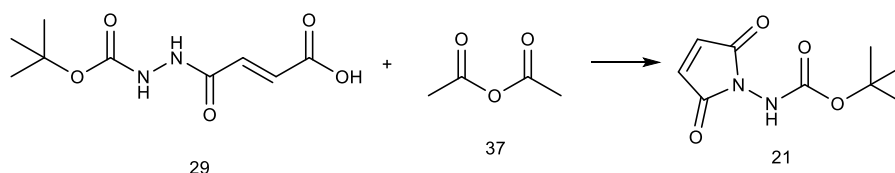
4-(2-(tert-butossicarbonil)idrazonil)-4-ossobut-2- acido enoico



In un pallone da 25 ml si aggiungono i reagenti 19 (0,980 g, 1 mmol, 1eq) e 20a (0,132 g, 1 mmol, 1 eq) in 10 ml Et_2O . La reazione viene condotta a temperatura ambiente per 5h. La stessa viene monitorata con TLC con miscela eluente 5:5 esano-EtOAc. Il prodotto della reazione ha $R_f = 0$. Il solvente di reazione viene eliminato in vacuo ed eseguito l’NMR. Si ottengono 0.1925 g di prodotto con una resa del 78%.

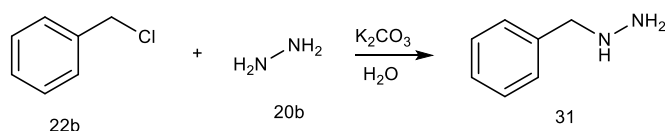
$^1\text{H-NMR}$ (400 Hz, CDCl_3): δ 7.96 (d, 2H), 7.88 (d 2H), 7.58 (d, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 5.09 (d, 2H), 4.98 (d, 2H), 3.15 (s, 6H).

tert-butil (2,5-diosso-2,5-diidro-1H-pirrol-1-il) carbammato



In un pallone da 25 ml viene introdotto il reagente grezzo 29 (0,1925g, 0,83 mmol, 1 eq) ottenuto dalla reazione precedente insieme al reagente 37 (10 ml, 0,8 mmol, 1 eq). La reazione procede a refluxo per quattro ore. Viene monitorata con TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{EtOAc}$ 95:5. Trascorse le quattro ore, la reazione viene spenta con NH_4Cl ed estratta con EtOAc. Anidrifico con Na_2SO_4 idrato. Filtro e solvente di reazione vengono eliminati in vacuo. Viene eseguita l’analisi H-NMR. *La reazione non è avvenuta.*

benzilidrazina



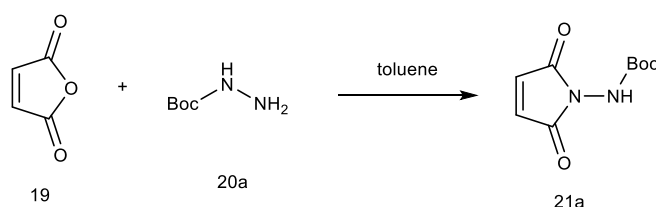
In un pallone da 100 ml vengono introdotti in ordine H_2O (4ml), il composto 20b (5 ml, 70 mmol, 3 eq, è idrata al 50%) e il composto 22b (2,58 ml, 2,48 g, 22,5 mmol, 1 eq) goccia a goccia. Dopo 15 minuti, viene aggiunto il composto K_2CO_3 (6 g, 43 mmol, 2 eq). La reazione viene fatta andare per 28 ore a RT e viene monitorata periodicamente con TLC. La miscela eluente è l’esano-EtO 7:3. Dalla TLC si osservano tre macchie, il prodotto desiderato sarà

quello con R_f maggiore. Il composto 6 non è terminato del tutto, la reazione viene ugualmente spenta. Per il quenck vengono usati 5g di NaOH, 20.0 ml di H_2O e 50 di Et_2O . Con l'aggiunta della base, la soluzione si riscalda e il solvente organico inizia ad evaporare. Il pallone viene messo in un bagno di ghiaccio per raffreddarlo. Successivamente si passa all'estrazione della fase organica, la quale viene anidrificata con $MgSO_4$ e il solvente viene evaporato in vacuo. Si ottiene un prodotto oleoso dal colore giallo e dei cristalli dispersi al suo interno. Quest'ultimo viene fatto riposare per una notte in seguito all'aggiunta di 12.5 ml di esano. La soluzione viene filtrata e analizzata in DMSO all' 1H -NMR.

La reazione è andata con una resa del 3.43% = 0.0945g

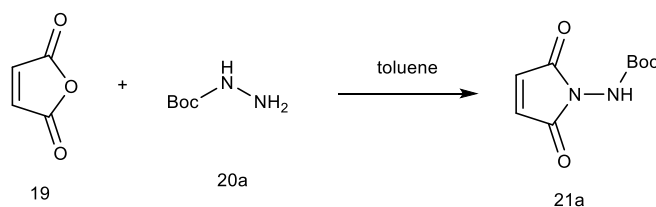
1H -NMR: 1H -NMR (400 Hz, DMSO- d_6): δ 7.17-7.14 (m, 5H), 3.49 (s, 2H).

tert-butil (2,5-diosso-2,5-diidro-1H-pirrol-1-il) carbammato



In un pallone da 25 ml, vengono immessi 15 ml di CH_2Cl_2 , il composto 19 (0,98g, 10 mmol, 1 eq) e il composto 20a (1,32 g, 10 mmol, 1 eq). La reazione viene fatta andare a refluxo per 4 ore. Viene controllata con TLC esano-EtOAc 5:5, ma si osserva una macchia con $R_f = 0$, un chiaro segno che la reazione ha dato l'acido carbossilico corrispondente. Il sottoprodotto viene confermato anche dall' 1H -NMR.

tert-butil (2,5-diosso-2,5-diidro-1H-pirrol-1-il) carbammato

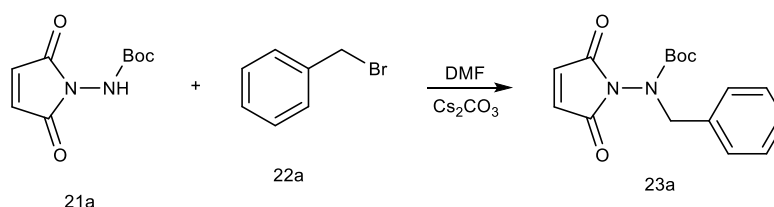


In una soluzione di 45.5 ml di toluene si aggiunge il composto 19 (2,22 g, 22,69 mmol, 1 eq) e successivamente il 20a (3,0g 22,69 mmol 1 eq). La reazione viene condotta utilizzando un Dean-Stark a refluxo e viene lasciata andare finché non viene più liberata l' H_2O . Il tempo impiegato per questa operazione è stato di circa 6 ore. La quantità di H_2O liberata è pari a 22,69 mol cioè 0.406 ml.

Vengono eseguite delle TLC per monitorare l'andamento della reazione con miscela eluente esano-EtOAc 40:60. La TLC del grezzo presenta quattro macchie corrispondenti a quattro prodotti diversi. Successivamente la reazione viene concentrata in vacuo per rimuovere il solvente di reazione, ma sul fondo si deposita un solido che risulta essere insolubile in quasi tutti i solventi organici. Si procede quindi, con una filtrazione. Le H₂O madri e il solido vengono analizzate all'¹H-NMR: nelle prime è contenuto il prodotto.

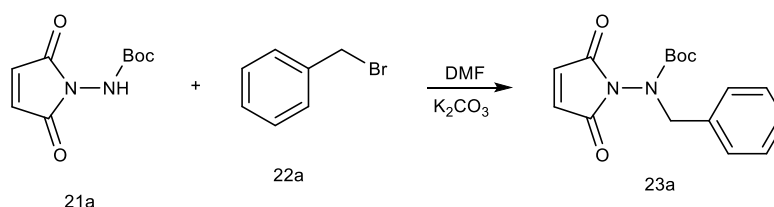
Si esegue la colonna per isolare il prodotto (esano/EtOAc con miscela graduale da 85:15 a 40:60, metanolo). Il prodotto 10a viene filtrato e lavato con MeOH e si ottiene un solido bianco con una resa del 10.77%, 0.5239g. (R_f = 0,76.). ¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 7.89 (d, 2H), 7.77 (dd 2H), 6.62 (s, 1H), 1,49 (s, 9H).

tert-butil benzil (2,5-diosso-2,5-diidro-1H-pirrol-1-il) carbammato



In un vial si aggiunge in successione il composto 21a (0,021gr, 0,1 mmol, 1 eq), DMF (0,5 ml), Cs₂CO₃ (0,065gr, 2 eq.) e infine il 22a (0,012 ml, 0,1 mmol, 1 eq). La reazione viene condotta a RT. Con l'aggiunta della base la soluzione da incolore diventa rossa. La reazione viene fatta andare per 26 ore. La stessa viene monitorata con TLC esano-Et₂O. Si osserva solo una macchia con R_f pari a zero. La reazione viene spenta con un quench basico di NH₄Cl (aq) e la fase organica viene estratta con EtOAc. Il solvente viene rimosso in vacuo.

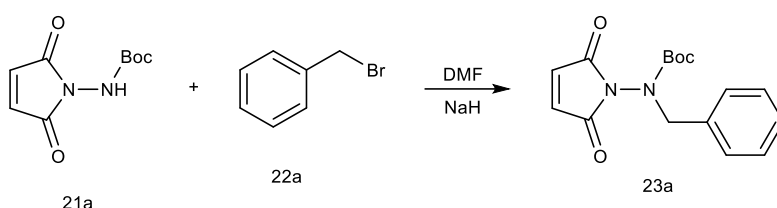
tert-butil benzil (2,5-diosso-2,5-diidro-1H-pirrol-1-il) carbammato



In un vial si aggiunge in successione il composto 21a (0,021gr, 0,1 mmol, 1 eq) in DMF (1 ml), e K₂CO₃ (0,013gr, 1 eq.). Dopo circa un'ora si porta la reazione a 0°C e si aggiunge il 22a

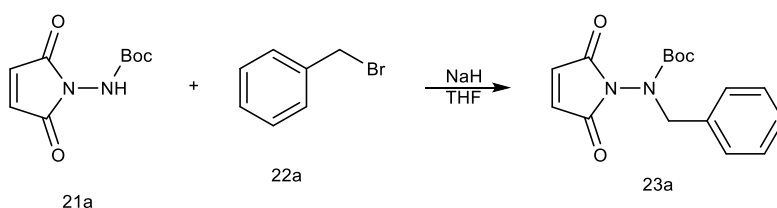
(0,017 ml, 0,15 mmol, 1,5 eq) goccia a goccia. Dopo l'aggiunta la riporto nel vial di reazione a RT. La reazione viene fatta andare per 16 ore. La stessa viene monitorata con TLC esano-Et₂O. Dalla TLC si osserva una macchia con Rf pari a zero, fenomeno che ci fa pensare dalla degradazione del reagente di partenza. La reazione viene spenta con un quench basico di NH₄Cl (aq) e la fase organica viene estratta con EtOAc. Il solvente viene rimosso in vacuo.

tert-butyl benzil (2,5-diosso-2,5-diidro-1H-pirrol-1-il) carbammato



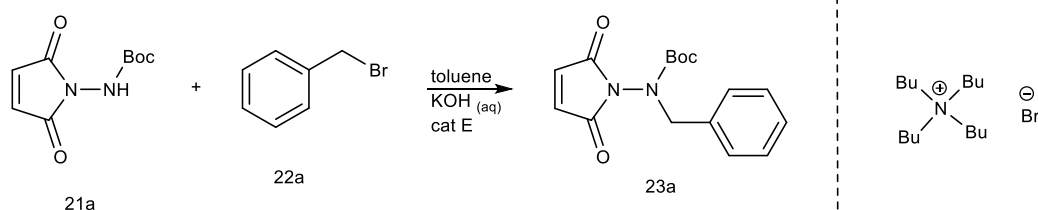
In un vial viene aggiunto in successione il composto 21a (0,021 gr, 0,1 mmol, 1 eq) in DMF (1 ml), e NaH (0,004gr, 1 eq.). Dopo circa 1 ora si porta la reazione a 0°C e si aggiunge il 22a (0,017 ml, 0,15 mmol, 1,5 eq) goccia a goccia. Con l'aggiunta della base la soluzione da incolore diventa rossa. La reazione viene fatta andare per 17 ore. La stessa viene monitorata con TLC esano-Et₂O. Dalla TLC si osserva una macchia con Rf pari a zero. La reazione viene spenta con un quench basico di NH₄Cl (aq) e la fase organica viene estratta con EtOAc. Il solvente viene rimosso in vacuo.

tert-butyl benzil (2,5-diosso-2,5-diidro-1H-pirrol-1-il) carbammato



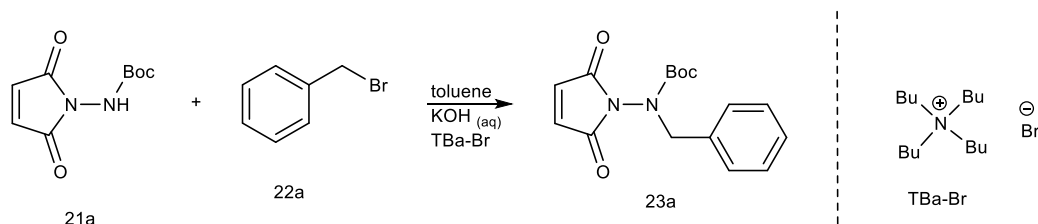
In un vial viene aggiunto in successione il composto 21a (0,021gr, 0,1 mmol, 1 eq) in THF (1 ml), e NaH (0,004gr, 1 eq.). Dopo circa 1 ora si porta la reazione a 0°C e si aggiunge 22a (0,017 ml, 0,15 mmol, 1,5 eq) goccia a goccia. Con l'aggiunta della base la soluzione da incolore diventa rossa. La reazione viene fatta andare per 17 h. La stessa viene monitorata con TLC esano-Et₂O. Dalla TLC si osserva una macchia con Rf pari a zero. La reazione viene spenta con un quench basico di NH₄Cl (aq) e la fase organica viene estratta con EtOAc. Il solvente viene rimosso in vacuo.

tert-butil benzil (2,5-diosso-2,5-diidro-1H-pirrol-1-il) carbammato



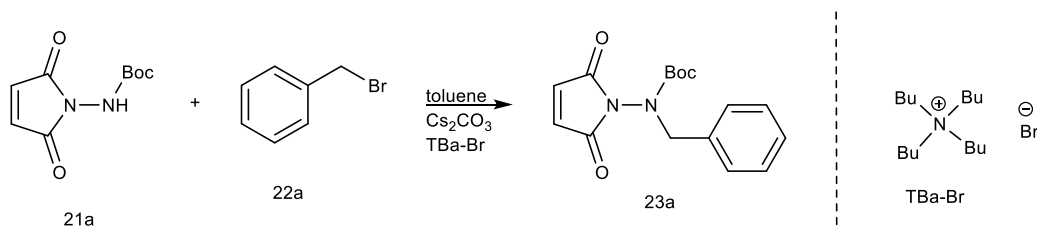
In un vial viene immesso in successione il composto 21a (0,021gr, 0,1 mmol, 1 eq), il toluene (1 ml), e il $\text{KOH}_{(\text{aq})}$ (1 ml.). Dopo circa 1 ora si porta la reazione a 0°C e si aggiunge il composto 22a (0,012 ml, 0,1 mmol, 1 eq) goccia a goccia. Con l'aggiunta della base la soluzione da incolore diventa rossa. La reazione viene fatta andare per 19 ore. La stessa viene monitorata con TLC esano- Et_2O . Dalla TLC si osserva una macchia con R_f pari a zero. La reazione viene spenta con un quench basico di NH_4Cl (aq) e la fase organica viene estratta con EtOAc. Il solvente viene rimosso in vacuo.

tert-butil benzil (2,5-diosso-2,5-diidro-1H-pirrol-1-il) carbammato



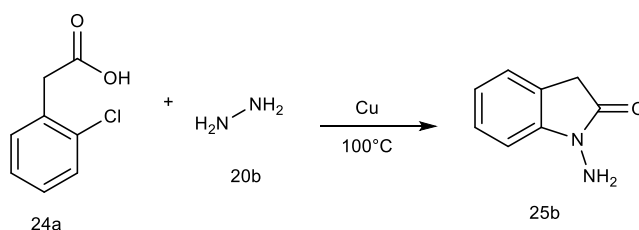
In un vial si aggiunge in successione il composto 21a (0,021gr, 0,1 mmol, 1 eq), il toluene (1 ml), $\text{KOH}_{(\text{aq})}$ (1 ml.) e il catalizzatore TBA-Br (0,0032gr, 0,01 mmol). Dopo circa 1 ora si porta la reazione a 0°C e si aggiunge il composto 22a (0,012 ml, 0,1 mmol, 1 eq) goccia a goccia. Con l'aggiunta della base la soluzione da incolore diventa rossa. La reazione viene fatta andare per 19 ore. La stessa viene monitorata con TLC esano- Et_2O . Dalla TLC si osserva una macchia con R_f pari a zero, fenomeno che conferma da degradazione del reagente di partenza. La reazione viene spenta con un quench basico di NH_4Cl (aq) e la fase organica viene estratta con EtOAc. Il solvente viene rimosso in vacuo.

tert-butil benzil (2,5-diosso-2,5-diidro-1H-pirrol-1-il) carbammato



In un vial viene aggiunto in successione il composto 21a (0,021gr, 0,1 mmol, 1 eq), il toluene (1 ml), il Cs_2CO_3 (1 ml.) e TBa-Br (0,0032 gr, 0,01 mmol). Dopo circa 1 ora si conduce la reazione a 0°C e si aggiunge 22a (0,012 ml, 0,1 mmol, 1 eq) goccia a goccia. Con l'aggiunta della base la soluzione da incolore diventa rossa. La reazione viene fatta andare per 19 ore. La stessa viene monitorata con TLC esano- Et_2O . Dalla TLC si osserva una macchia con R_f pari a zero, fenomeno che conferma la degradazione del reagente di partenza. La reazione viene spenta con un quench basico di NH_4Cl (aq) e la fase organica viene estratta con EtOAc. Il solvente viene rimosso in vacuo.

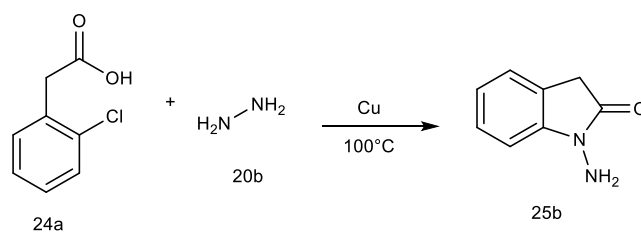
1-aminoindolin-2-one



In una provetta avvitata chiuso si introduce il composto 24a (0,34 g, 2 mmol, 1 eq), il Cu (0,013 g 10% mmol) e il 20b (0,48 ml, 0,50 g, 10 mmol, 5 eq, l'idrazina è idrata al 50%) e la reazione viene fatta andare per 24 ore a 100°C . La reazione viene monitorata dopo 4 ore mediante l'utilizzo di una TLC (esano- EtOAc 5:5). Una seconda TLC viene eseguita dopo 23 ore. La TLC presenta tre macchie, il reagente di partenza non è stato consumato del tutto, ma si decide di spegnere la reazione. Questa operazione viene fatta con un quench acido di una soluzione di 1M di HCl. La fase organica viene estratta con 3x15 ml di Et_2O , lavata con KHCO_3 al 5% e anidrificata con MgSO_4 . Il solvente viene rimosso in vacuo e il grezzo viene analizzato all' $^1\text{H-NMR}$. Lo spettro presenta segnali relativi al prodotto e si decide di eseguire una colonna di purificazione. Su TLC la macchia con $R_f = 0,51$ corrisponde al nostro prodotto. Si ottengono 2,4 mg di prodotto con una resa circa del 1,5%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 Hz, CDCl_3): δ 7.29 (t, 1H), 7.20 (d 1H), 7.09 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.25 (br s, 2H), 3.48 (d, 2H).

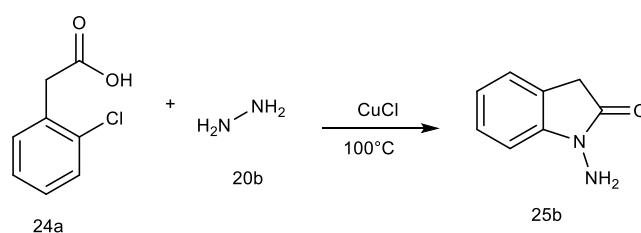
1-aminoindolin-2-one



In una provetta avvitata chiusa si introducono il composto 24a (0,34 g, 2 mmol, 1 eq), il Cu (0,013 g 10% mmol) e il 20b (0,48 ml, 0,50 g, 10 mmol, 5 eq, l'idrazina è idrata al 50%) e la reazione viene fatta andare per 24 ore a 100°C. La reazione viene monitorata dopo 4 ore mediante l'utilizzo di una TLC (esano-EtOAc 5:5). Una seconda TLC viene eseguita dopo 23 ore. La TLC presenta tre macchie, il reagente di partenza non è stato consumato del tutto, ma si decide di spegnere la reazione. Questa operazione viene fatta con un quench basico di una soluzione di KHCO₃ al 5%. La fase organica viene estratta con 3x15 ml di Et₂O e anidrificata con MgSO₄. Il solvente viene rimosso in vacuo e il grezzo viene analizzato all'NMR. Lo spettro presenta segnali relativi al prodotto e si decide di eseguire una colonna di purificazione. Su TLC la macchia con R_f = 0,51 corrisponde al nostro prodotto. Si ottengono 4,1 mg di prodotto con una resa circa del 3%.

¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 7.29 (t, 1H), 7.20 (d 1H), 7.09 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.25 (br s, 2H), 3.48 (d, 2H).

1-aminoindolin-2-one

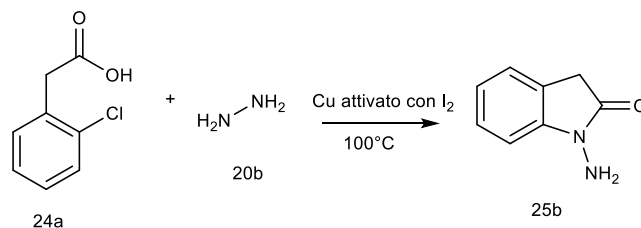


In una provetta avvitata chiusa si immettono il composto 24a (0,34 g, 2 mmol, 1 eq), il CuCl (0,013 g 10% mmol) e il 20b (0,48 ml, 0,50 g, 10 mmol, 5 eq, l'idrazina è idrata al 50%) e la reazione viene fatta andare per 24 ore a 100°C. La reazione viene monitorata dopo 4 ore mediante l'utilizzo di una TLC (esano-EtOAc 5:5). Una seconda TLC viene eseguita dopo 23h. La TLC presenta tre macchie, il reagente di partenza non è stato consumato del tutto, ma si decide di spegnere la reazione. Questa operazione viene fatta con un quench basico di una soluzione di KHCO₃ al 5%. La fase organica viene estratta con 3x15 ml di Et₂O e anidrificata con MgSO₄. Il solvente viene rimosso in vacuo e il grezzo viene analizzato all'NMR. Lo spettro

presenta segnali relativi al prodotto e si decide di eseguire una colonna di purificazione. Su TLC la macchia con $R_f = 0,51$ corrisponde al nostro prodotto. Si ottengono 3,5 mg di prodotto con una resa circa del 2,6%.

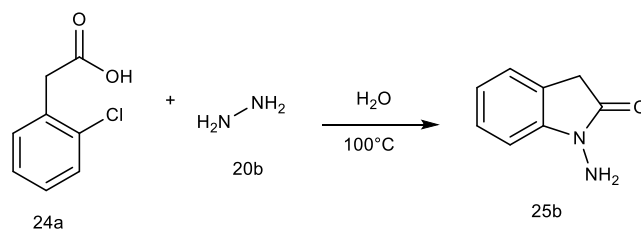
$^1\text{H-NMR}$ (400 Hz, CDCl_3): δ 7.29 (t, 1H), 7.20 (d 1H), 7.09 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.25 (br s, 2H), 3.48 (d, 2H).

1-aminoindolin-2-one



In una provetta avvitata chiusa si introducono il composto 24a (0,34 g, 2 mmol, 1 eq), il Cu attivato con I_2 (0,013 g 10% mmol) e il 20b (0,48 ml, 0,50 g, 10 mmol, 5 eq, l'idrazina è idrata al 50%) e la reazione viene fatta andare per 24 ore a 100°C . La reazione viene monitorata dopo 4 ore mediante l'utilizzo di una TLC (esano-EtOAc 5:5). Una seconda TLC viene eseguita dopo 23 ore. La TLC presenta tre macchie. Questa operazione viene fatta con un quench basico di una soluzione di KHCO_3 al 5%. La fase organica viene estratta con 3x15 ml di Et_2O e anidrificata con MgSO_4 . Il solvente viene rimosso in vacuo e il grezzo viene analizzato all' $^1\text{H-NMR}$. Lo spettro presenta segnali relativi al prodotto e si decide di eseguire una colonna di purificazione. Su TLC la macchia con $R_f = 0,51$ corrisponde al nostro prodotto. Si ottengono $^1\text{H-NMR}$ (400 Hz, CDCl_3): δ 7.29 (t, 1H), 7.20 (d 1H), 7.09 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.25 (br s, 2H), 3.48 (d, 2H).

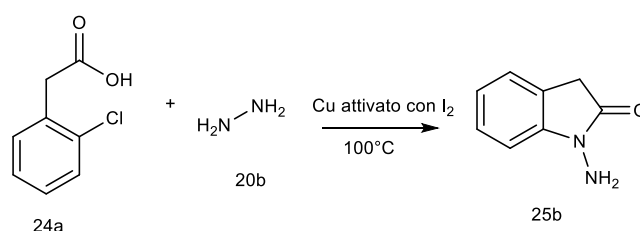
1-aminoindolin-2-one



In una provetta avvitata chiusa si introducono il composto 24a (0,34 g, 2 mmol, 1 eq) e il 20b (0,48 ml, 0,50 g, 10 mmol, 5 eq, l'idrazina è idrata al 50%) e la reazione viene fatta andare per

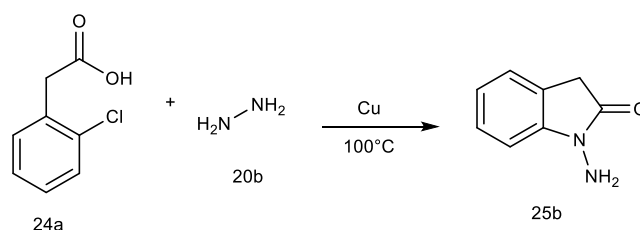
24 ore a 100°C. La reazione viene monitorata dopo mediante l'utilizzo di una TLC (esano-EtOAc 5:5). Una seconda TLC viene eseguita dopo 23 ore. La TLC presenta esclusivamente le macchie relative ai reagenti di partenza. Lo spegnimento viene fatto con quench basico di una soluzione di KHCO₃ al 5%. La fase organica viene estratta con 3x15 ml di Et₂O e anidrificata con MgSO₄. Il solvente viene rimosso in vacuo e il grezzo viene analizzato all'NMR. Lo spettro presenta segnali relativi ai reagenti di partenza.

1-aminoindolin-2-one



In una provetta avvitata chiusa si introducono il composto 24° (0,34 g, 2 mmol, 1 eq), Cu attivato con I₂ (0,013 g 10% mmol) e il 20b (0,48 ml, 0,50 g, 10 mmol, 5 eq, l'idrazina è idrata al 50%) e la reazione viene fatta andare per 24 ore a 100°C. La reazione viene monitorata dopo 4 ore mediante l'utilizzo di una TLC (esano-EtOAc 5:5). Una seconda TLC viene eseguita dopo 23 ore. La TLC presenta tre macchie. Questa operazione viene fatta con un quench acido di una soluzione di HCl al 5%. La fase organica viene estratta con 3x15 ml di Et₂O e anidrificata con MgSO₄. Il solvente viene rimosso in vacuo e il grezzo viene analizzato all'NMR. Lo spettro presenta segnali relativi al prodotto e si decide di eseguire una colonna di purificazione. Su TLC la macchia con R_f = 0,51 corrisponde al nostro prodotto. Si ottengono 2 mg di prodotto. ¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 7.29 (t, 1H), 7.20 (d 1H), 7.09 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.25 (br s, 2H), 3.48 (d, 2H).

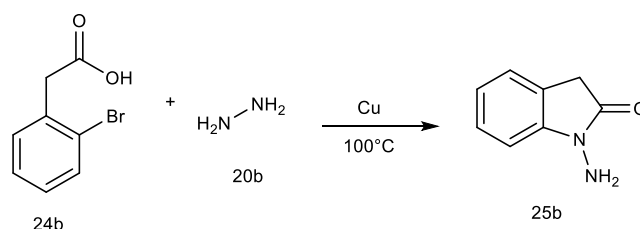
1-aminoindolin-2-one



In una provetta graduata con refrigerante si introducono il composto 24a (0,34 g, 2 mmol, 1 eq), Cu (0,013 g 10% mmol) e il composto 20b (0,48 ml, 0,50 g, 10 mmol, 5 eq, l'idrazina è idrata al 50%) e la reazione viene fatta andare per 24 ore a 100°C. La reazione viene

monitorata dopo 4 ore mediante l'utilizzo di una TLC (esano-EtOAc 5:5). Una seconda TLC viene eseguita dopo 23 ore. La TLC presenta tre macchie, il reagente di partenza non è stato consumato del tutto, ma si decide di spegnere la reazione. Questa operazione viene fatta con un quench basico di una soluzione di KHCO_3 al 5%. La fase organica viene estratta con 3x15 ml di Et_2O e anidrificata con MgSO_4 . Il solvente viene rimosso in vacuo e il grezzo viene analizzato all' $^1\text{H-NMR}$. Lo spettro presenta segnali relativi al prodotto e si decide di eseguire una colonna di purificazione. Su TLC la macchia con $R_f = 0,51$ corrisponde al nostro prodotto. Si ottengono $^1\text{H-NMR}$ (400 Hz, CDCl_3): δ 7.29 (t, 1H), 7.20 (d 1H), 7.09 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.25 (br s, 2H), 3.48 (d, 2H).

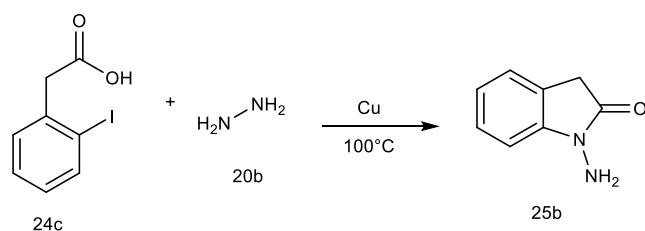
1-aminoindolin-2-one



In una provetta avvitata chiusa si introducono il composto 24b (0,107 g, 0,5 mmol, 1 eq), il Cu (0,032 g 20% mmol) e il composto 20b (0,121 ml, 0,125 g, 2,5 mmol, 5 eq, l'idrazina è idrata al 50%) e la reazione viene fatta andare per 24 ore a 100°C. La reazione viene monitorata mediante l'utilizzo di una TLC (esano-EtOAc 7:3). Una seconda TLC viene eseguita rima dello spegnimento. La TLC presenta tre macchie, il reagente di partenza non è stato consumato del tutto, ma si decide di spegnere la reazione. Questa operazione viene fatta con un quench acido di una soluzione di HCl al 10%. La fase organica viene lavata con NaHCO_3 estratta con 3x15 ml di Et_2O e anidrificata con MgSO_4 . Il solvente viene rimosso in vacuo e il grezzo viene analizzato all' $^1\text{H-NMR}$. Lo spettro presenta segnali relativi al prodotto e si decide di eseguire una colonna di purificazione. Su TLC la macchia con $R_f = 0,51$ corrisponde al nostro prodotto. Si ottengono 0,073 g di prodotto con una resa circa del 14,67%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 Hz, CDCl_3): δ 7.29 (t, 1H), 7.20 (d 1H), 7.09 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.25 (br s, 2H), 3.48 (d, 2H).

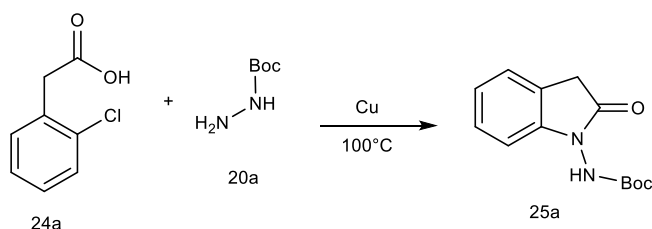
1-aminoindolin-2-one



In una provetta avvitata chiusa si immettono il composto 24a (0,107 g, 0,5 mmol, 1 eq), il Cu (0,032 g 20% mmol) e il 20b (0,121 ml, 0,125 g, 2,5 mmol, 5 eq, l'idrazina è idrata al 50%) e la reazione viene fatta andare per 24 ore a 100°C. La reazione viene monitorata mediante l'utilizzo di una TLC (esano-EtOAc 7:3). Una seconda TLC viene eseguita rima dello spegnimento. La TLC presenta tre macchie. Questa operazione viene fatta con un quench acido di una soluzione di HCl al 10%. La fase organica viene lavata con NaHCO₃ estratta con 3x15 ml di Et₂O e anidrificata con MgSO₄. Il solvente viene rimosso in vacuo e il grezzo viene analizzato all'NMR. Lo spettro presenta segnali relativi al prodotto e si decide di eseguire una colonna di purificazione. Su TLC la macchia con R_f = 0,51 corrisponde al nostro prodotto. Si ottengono 0,073 g di prodotto con una resa circa del 7,23%.

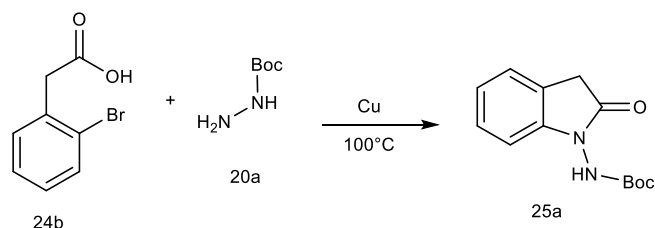
¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 7.29 (t, 1H), 7.20 (d 1H), 7.09 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.25 (br s, 2H), 3.48 (d, 2H).

tert-butil (2-ossoindolin-1-il) carbammato



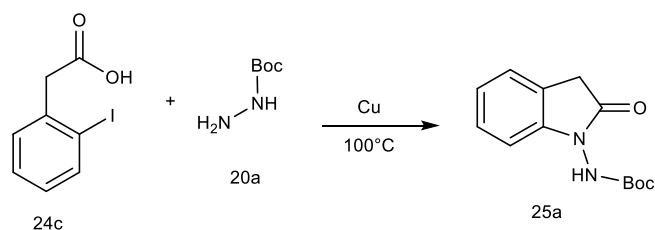
In una provetta avvitata chiusa si introducono il composto 24a (0,17 g, 1 mmol, 1 eq) in 4 ml di H₂O, Cu (0,013 g 10% mmol) e il 20a (0,66 g, 5 mmol, 5 eq) e la reazione viene fatta andare per 48 ore a 100°C. La reazione viene monitorata dopo mediante l'utilizzo di una TLC (esano-EtOAc 1:2). Una seconda TLC viene eseguita prima dello spegnimento. La soluzione presenta un colore marrone, con un Cu ossidato in superficie. Spengo la reazione ricorrendo a una soluzione di KHCO₃ al 5%. La fase organica viene estratta con 3x15 ml di Et₂O e anidrificata con MgSO₄. Il solvente viene rimosso in vacuo e il grezzo viene analizzato all'NMR. Lo spettro non presenta segnali relativi al prodotto.

tert-butil (2-ossoindolin-1-il) carbammato



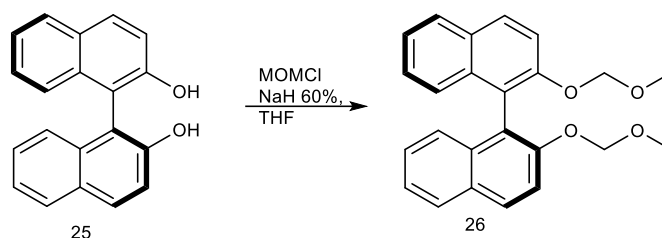
In una provetta avvitata chiusa vengono immessi il composto 24a (0,17 g, 0,5 mmol, 1 eq) in 2 ml di H₂O, Cu (0,013 g 10% mmol) e il 20a (0,66 g, 2,5 mmol, 5 eq) e la reazione viene fatta andare per 24 ore a 100°C. La reazione viene monitorata dopo mediante l'utilizzo di una TLC (esano-EtOAc 7:3). Una seconda TLC viene eseguita prima dello spegnimento. Spengo la reazione ricorrendo a una soluzione di KHCO₃ satura. La fase organica viene estratta con 3x15 ml di Et₂O e anidrificata con MgSO₄. Il solvente viene rimosso in vacuo e il grezzo viene analizzato all'NMR. Lo spettro non presenta segnali relativi al prodotto.

tert-butil (2-ossoindolin-1-il) carbammato



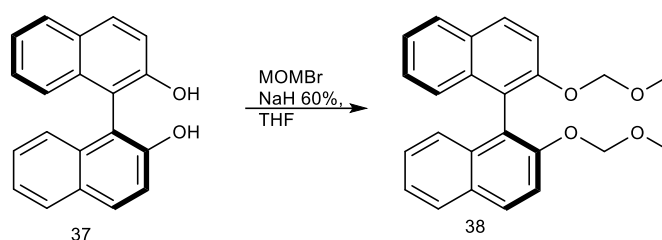
In una provetta avvitata chiusa viene introdotto il composto 24c (0,17 g, 1 mmol, 1 eq), il Cu (0,013 g 10% mmol) e il composto 20a (0,66 g, 5 mmol, 5 eq) e la reazione viene fatta andare per 48 ore a RT. La reazione viene monitorata dopo mediante l'utilizzo di una TLC (esano-EtOAc 1:2). Una seconda TLC viene eseguita prima dello spegnimento. La soluzione presenta un colore marrone, con un Cu ossidato in superficie. Spengo la reazione ricorrendo a una soluzione di KHCO₃ al 5%. La fase organica viene estratta con 3x15 ml di Et₂O e anidrificata con MgSO₄. Il solvente viene rimosso in vacuo e il grezzo viene analizzato all'NMR. Lo spettro non presenta segnali relativi al prodotto.

(S)-2,2'-bis(metossi-metossi)-1,1'-binaftalene



Per questo primo passaggio della sintesi si opera con vetreria essiccata in stufa. In un pallone di reazione da 150 ml sono stati aggiunti NaH (60% w\w in olio minerale, 2,86g, 4 eq., è stata utilizzata circa 2 volte la quantità richiesta) e THF anidro (60 ml). La soluzione viene lasciata sotto agitazione, a refluxo e la si conduce alla temperatura di 0°C. Contemporaneamente (1) (2,86g, 10 mmol, 1 eq.), viene aggiunto a piccole quantità nel pallone di reazione. Con l'introduzione del composto (1) si assiste al cambio di colore della soluzione che passa da grigia a gialla. Si lascia riposare la miscela in un bagno di ghiaccio per un'ora. Si porta la soluzione prima a temperatura ambiente per 30 minuti, in seguito a 0°C e si procede con l'aggiunta del MOMCl (3,34 qml, 40 mmol, 4 eq.) goccia a goccia. La reazione procede per 40 ore. L'avanzamento della reazione viene monitorato con TLC esano-acetone 7:3. Il colore della soluzione resta invariato. Viene eseguito un work-up alla soluzione con NH₄Cl(aq). L'aggiunta viene eseguita a 0°C per neutralizzare l'idrogeno rimasto in soluzione e si continua fin quando non si osserva più la formazione di bolle. Sono stati utilizzati circa 20 ml. Prima di passare all'estrazione con CH₂Cl₂, si decide far evaporare il solvente di reazione, il THF, perché essendo un solvente solubile sia in fase organica che in fase acquosa, comporta dei problemi in fase di separazione e di conseguenza parte del prodotto andrebbe perso. Una volta effettuata l'estrazione, il prodotto è stato sottoposto a lavaggio con Brine e si aggiunge MgSO₄. Il tutto viene filtrato e asciugato. Da questa reazione si ottiene (S)-2,2'-bis (metossimetossi) - 1,1'-binaftalene (b) con resa pari al 60%. ¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 7.96 (d, 2H), 7.88 (d 2H), 7.58 (d, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 5.09 (d, 2H), 4.98 (d, 2H), 3.15 (s, 6H).

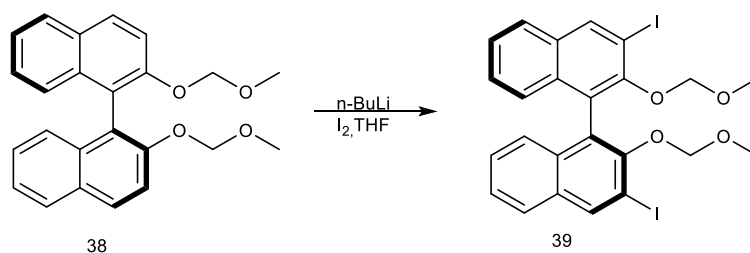
(S)-2,2'-bis(metossi-metossi)-1,1'-binaftalene



Per questo primo passaggio della sintesi si opera con vetreria essiccata in stufa. In un pallone di reazione da 250 ml sono stati aggiunti NaH (60% w/w in olio minerale, 3,36 g, 4 eq., è stata utilizzata circa 2 volte la quantità richiesta) e THF anidro (150 ml). La soluzione viene lasciata sotto agitazione, a refluxo e la si conduce alla temperatura di 0°C. Contemporaneamente (37) (10g, 35 mmol, 1 eq.), viene aggiunto a piccole quantità nel pallone di reazione. Con l'introduzione del composto (1) si assiste al cambio di colore della soluzione che passa da grigia a gialla. Si lascia riposare la miscela in un bagno di ghiaccio per un'ora. Si porta la soluzione prima a temperatura ambiente per 30 minuti, in seguito a 0°C e si procede con l'aggiunta del MOMBr (7 ml, 82 mmol, 2,34 eq.) goccia a goccia. La reazione procede per 40 ore. L'avanzamento della reazione viene monitorato con TLC esano-acetone 7:3. Per spegnere la reazione viene fatto un work-up basico con Viene eseguito un work-up alla soluzione con NH₄Cl(aq). L'aggiunta viene eseguita a 0°C per neutralizzare l'idrogeno rimasto in soluzione e si continua fin quando non si osserva più la formazione di bolle. Sono stati utilizzati circa 50 ml. Per cristallizzare il prodotto è stata fatta una cristallizzazione in MeOH con circa 25 ml. Durante la fase di ebollizione del MeOH sul fondo del cristallizzatore si posava un olio giallo che non permetteva la precipitazione del prodotto per cui si è proceduto prima con la rimozione dell'olio indesiderato con una pasteur e solo successivamente si è fatto precipitare il prodotto. Dalla reazione otteniamo il prodotto 38 con una resa pari a 45,9%.

¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 7.96 (d, 2H), 7.88 (d 2H), 7.58 (d, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 5.09 (d, 2H), 4.98 (d, 2H), 3.15 (s, 6H).

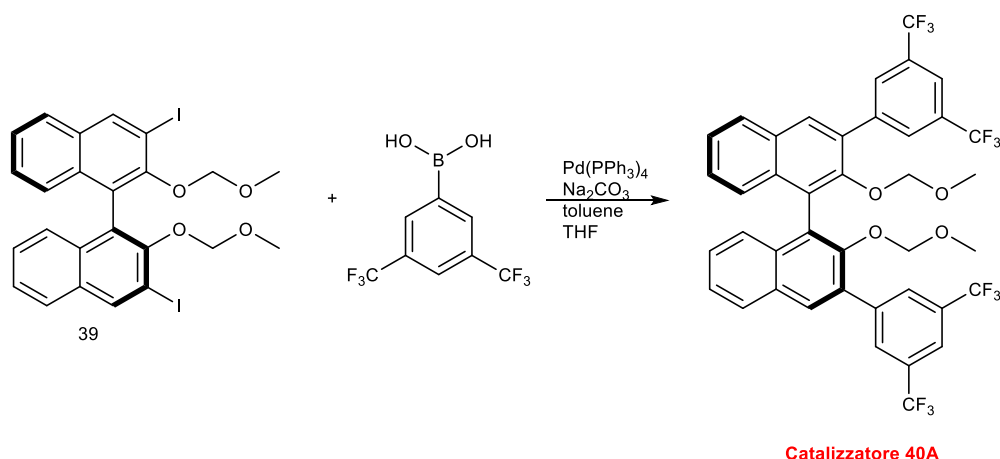
(S)-3,3'-diiodo-2,2'-bis(metossimetossi)-1,1'-binaftalene



Per la reazione viene utilizzata vetreria essiccata in stufa. Il composto 38 (8,94g, 23,9 mmol, 1 eq) viene disciolto in 500 ml di THF e viene aggiunto goccia a goccia n-BuLi (44,80 ml, 72 mmol, 3 eq). Con l'aggiunta di quest'ultimo la soluzione vira colore a marrone scuro. La reazione viene fatta andare per 2 ore e la sua colorazione è diventata beige. La reazione viene portata a -78°C e viene aggiunto lo iodio (9,09g, 71,7 mmol, 3 eq) in piccole porzioni, il quale causa colorazione bruna alla mia soluzione. Per monitorare la reazione eseguo TLC esano-Et₂O 85-15. La reazione viene fatta andare per 22 ore e viene spenta con l'aggiunta di Na₂S₂O(aq) a zero gradi, l'agitazione viene fatta andare per ancora un'ora. Il grezzo di reazione viene tirato a secco per far evaporare il THF e successivamente lavata con H₂O ed estratta EtOAc. Anidrifico, tiro in vacuo il solvente e faccio una colonna cromatografica esano-Et₂O 85-15. Dalla colonna non riesco ad isolare in maniera pulita in mio prodotto per cui proseguo con una cristallizzazione esano-EtOAc 8:1. Da queste operazioni di purificazione ottengo il prodotto 39 con una resa del 42%.

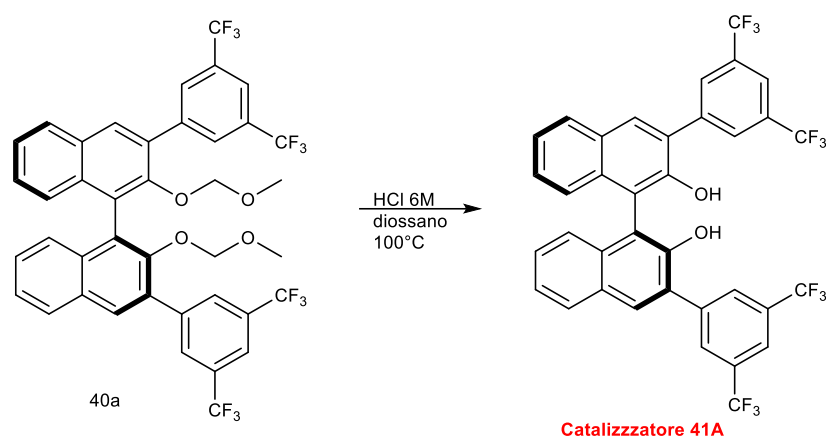
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 2H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.76 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.71 (s, 6H).

(S)-3,3'-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2,2'-bis(metossimetossi)-1,1'-binaftalene



Per la reazione viene usata vetreria essicata in stufa. In un pallone da 250 mL viene aggiunto il composto 39 (1,10g, 1,76 mmol, 1eq) in una miscela di 75 ml di toluene/THF/H₂O in rapporto 2:2:1, il 3,5-bis(trifluorometil)fenil acido boronico (1,36g, 5,28mmol,3 eq), Na₂CO₃ (0,93g, 8,8 mmol, 5 eq) e Pd(PPh₃)₄. La reazione viene fatta andare per 16 ore ad 85°C monitorata con TLC esano-CH₂Cl₂. Nel momento in cui viene spenta, presenta due fasi di colore giallo, successivamente viene estratta con H₂O e EtOAc. Il crude di reazione viene anidrificato con e il solvente viene eliminato in vacuo. Viene eseguita una colonna cromatografica con miscela eluente esano-CH₂Cl₂ 6:4. Il prodotto ha R_f 0,5. La resa ottenuta da questa reazione è di 72,7%.
¹H NMR (400 MHz): δ 8.23 (s, 4H), 8.01 (s, 2H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.47 (td, J = 6.9, 1.2 Hz, 2H), 7.35 (td, J = 6.6, 1.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.38 (dd, J = 13.2, 6.0 Hz, 4H), 2.48 (s, 6H).

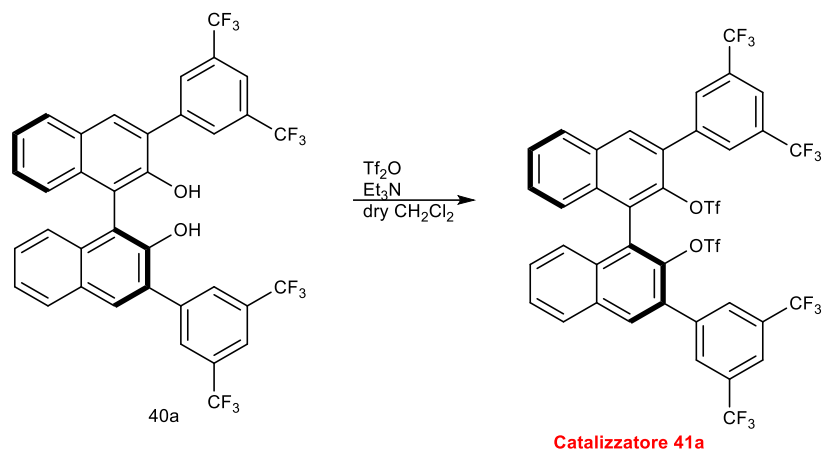
(R)-3,3'-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2,2'-diidrossi-1,1'-binaftile



In un pallone essiccato in stufa da 150 ml aggiungo **catalizzatore 40A** (1,02g, 1,28 mmol, 1 eq), HCl 6M 22,04 ml, e diossano 50 ml. La reazione procede per 6h, a 100°C. Monitoro con TLC esano-EtOAc, 9:1. Per spegnere la reazione aggiungo KHCO₃ solido fin quando non osservo più la formazione di CO₂. Estraggo con EtOAc e lavo con il Brine per rimuovere i Sali inorganici. Dall' analisi NMR il prodotto è molto pulito per cui si assume una conversione quantitativa del composto 5.

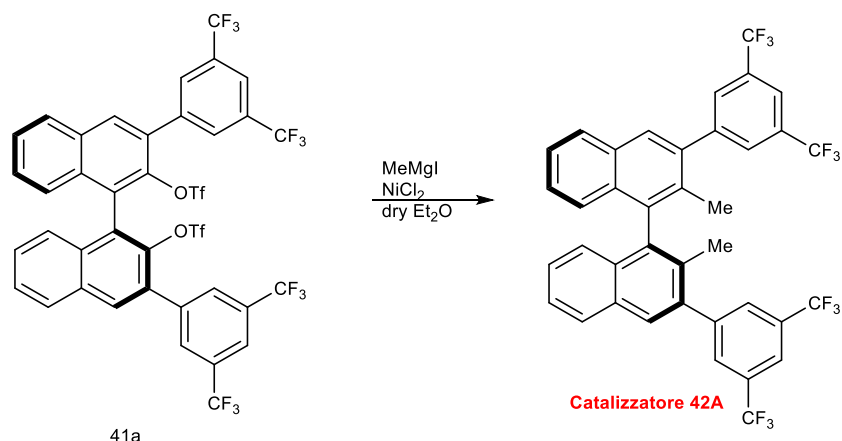
¹H-NMR (300 Hz, CDCl₃): δ 8.25-7.98 (m, 10H), 7.50-7.8 (m, 4H), 7.22 (d, 2H), 5.47 (s, 2H).

**(S)-3,3'-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-[1,1'-binaftalene]-2,2'-diil
bis(trifluorometanesulfonio)**



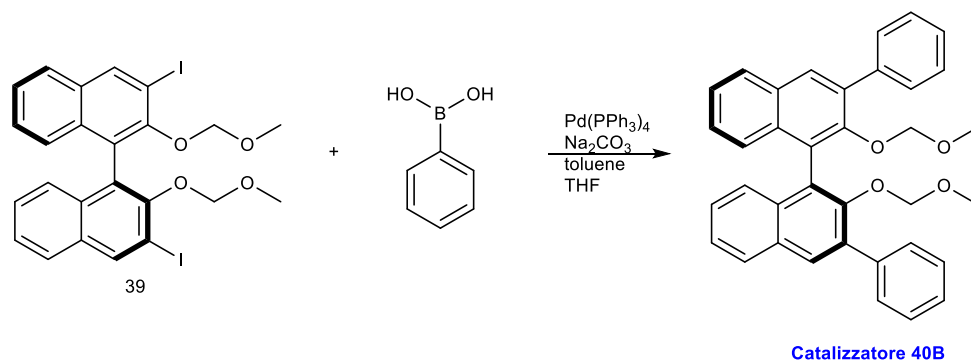
Per la reazione viene utilizzata vetreria essiccata in stufa. In un pallone da 50 ml, il **catalizzatore 40A** (0,90g, 1,28mmol, 1 eq.) viene sciolto in CH_2Cl_2 e viene aggiunto Et_3N (1,45 ml, 3,84 mmol, 3,83 eq) anidra goccia goccia. La soluzione cambia colore passando da incolore a verde. Dopo 20 minuti, viene aggiunto Tf_2O (1,20 ml, 3,84 mmol, 3,83 eq.) e la soluzione vira a color marrone. La reazione viene fatta andare per 4 ore e moniotrata con TLC esano-EtOAc 9:1. Per spegnere la reazione la conduco a 0°C , e aggiungo 28ml di HCl 1M. Lavo con $\text{KHCO}_3(\text{aq})$ e brine ed astraggo con esano. Il solvente viene rimosso in vacuo e ottengo il prodotto 6 in una resa quantitativa.

(S)-3,3'-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftalene



Il **catalizzatore 41a** dal colore rosso viene disciolto in Et₂O sotto N₂ e viene aggiunto NiCl₂(dppp). Alla soluzione rossa viene aggiunto MeMgI a 0°C. dopo 5 minuti il colore della soluzione cambia da rosso a marrone scuro. La reazione fatta andare per otto ore. La reazione viene spenta con HCl 1 M portandola a zero gradi. Il grezzo di reazione viene lavato con brine ed estratto con Et₂O. Il solvente viene rimosso in vacuo. Viene eseguita un'analisi NMR del grezzo e giungiamo a conclusione che i legami C-F dei sostituenti in posizione 3 e 3' sono stati infranti.

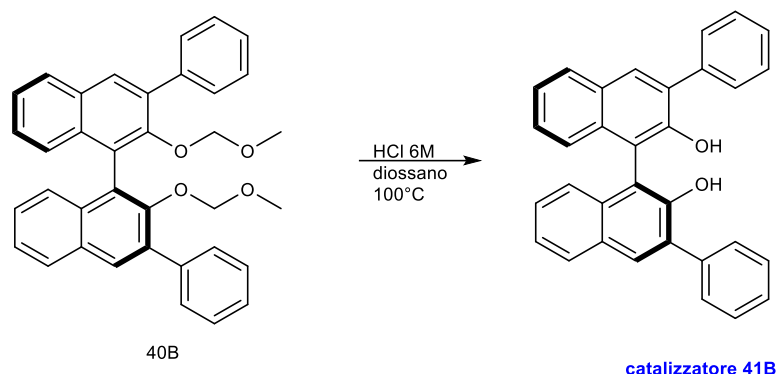
(S)-2,2'-bis(metossimetossi)-3,3'-difenil-1,1'-binaftalene



Per la reazione viene usata vetreria essicata in stufa. In un pallone da 500 ml viene aggiunto il composto 39 (2,66g, 4,2 mmol, 1eq) in una miscela di 250 ml di THF, il fenil-acido boronico (2,57 g, 21,07 mmol, 5 eq), Na₂CO₃ (aq) (31,66 g, 31,60 mmol, 7,5 eq) e Pd(PPh₃)₄. La reazione viene fatta andare per 48 ore ad refluxo monitorata con TLC esano-CH₂Cl₂ 7:3. Nel momento in cui viene spenta, presenta un colore giallo, successivamente viene lavata con brine ed estratta con EtOAc. Il crude di reazione viene anidrificato con e il solvente viene eliminato in vacuo. Viene eseguita una colonna cromatografica con miscela eluente esano-CH₂Cl₂ 7:3. La resa ottenuta da questa reazione è di 82,33%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (s, 2H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.71 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 7.55-7.44 (m, 6H), 7.43-7.31 (m, 6H), 4.53 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 6H) ^o

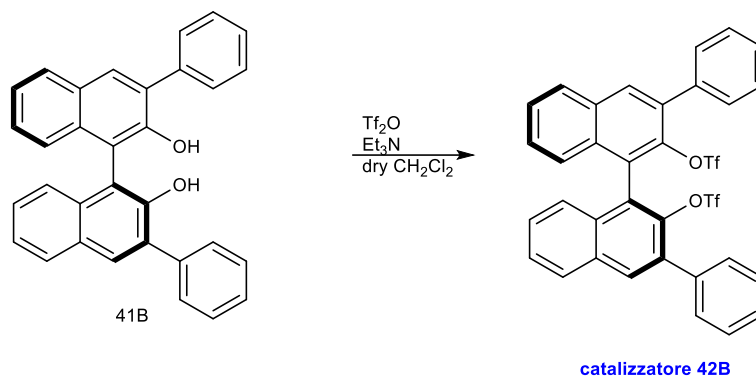
(S)-3,3'-difenil-[1,1'-binaftalene]-2,2'-diolo



In un pallone essiccato in stufa da 150 ml aggiungo il **catalizzatore 40B** (1,80g, 3,45 mmol, 1 eq), HCl 6M 30 ml, e CH₂Cl₂ 120 ml. La reazione procede per over night, a refluxo. Monitoro con TLC esano-EtOAc, 9:1. Per spegnere la reazione aggiungo KHCO₃ solido fin quando non osservo più la formazione di CO₂. Estraggo con EtO₂ e lavo con il Brine per rimuovere i sali inorganici. Dall' analisi NMR il prodotto è molto pulito per cui si assume una conversione quantitativa del composto 5.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.03 (s, 2H), 7.97–7.89 (m, 2H), 7.78–7.70 (m, 4H), 7.53–7.47 (m, 4H), 7.44–7.36 (m, 4H), 7.36–7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H).

(S)-3,3'-difenil-[1,1'-binaftalene]-2,2'-diil bis(trifluorometansolfonato)



Per la reazione viene utilizzata vetreria essiccata in stufa. In un pallone da 50 ml, il **catalizzatore 41B** (0,90g, 1,28mmol, 1 eq.) viene sciolto in CH_2Cl_2 e viene aggiunto Et_3N (1,45 ml, 3,84 mmol, 3,83 eq) anidra goccia goccia. La soluzione cambia colore passando da incolore a verde. Dopo 20 minuti, viene aggiunto Tf_2O (1,20 ml, 3,84 mmol, 3,83 eq.) e la soluzione vira a color marrone. La reazione viene fatta andare per 4 ore e moniotrata con TLC esano-EtOAc 9:1. Per spegnere la reazione la conduco a 0°C , e aggiungo 28ml di HCl 1M. Lavo con $\text{KHCO}_3(\text{aq})$ e brine ed astraggo con esano. Il solvente viene rimosso in vacuo e ottengo il prodotto 6 in una resa quantitativa.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 2H), 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.54 – 7.38 (m, 8H), 7.33 (m, 4H).

Bibliografia

- (1)(4)(5) (19) Lin, W., Zhao, Q., Li, Y., Pan, M., Yang, C., Yang, G.-H., Li, X., **2022**. *Chem. Sci.* 13, 141–148.
- (2) Cardenas, M.M., Nguyen, A.D., Brown, Z.E., Heydari, Beeta S., Heydari, Bahar S., Vaidya, S.D., Gustafson, J.L., **2021**. *Arkivoc* 2021, 20–47.
- (3)(7) Basilaia, M., Chen, M.H., Secka, J., Gustafson, J.L., **2022**. *Acc. Chem. Res.* 55, 2904–2919.
- (6) LaPlante, S.R., Edwards, P.J., Fader, L.D., Jakalian, A., Hucke, O., **2011**. *ChemMedChem* 6, 505–513.
- (8)(26) C.Portolani, G.Centonze, S.Luciani, A.Pellegrini, P.Righi, A.Mazzanti, A.Ciogli, A.Sotato, G.Bencivenni, **2022**. *Angew Chem.* 134, e20229895
- (9) Clayden, J., Moran, W.J., Edwards, P.J., LaPlante, S.R., **2009**. *Angew. Chem. Int. Ed.* 48, 6398–6401.
- (10) (15) (17) Chen, K., Chen, Z., Yang, S., Wu, S., Zhang, Y., Shi, F., **2022** *Angewandte Chemie* 134.
- (11) Arthur, R.J., Coogan, M.P., Casadesus, M., Haigh, R., Headspith, D.A., Francesconi, M.G., Laye, R.H., **2009**. *CrystEngComm* 11, 610–619.
- (12) Amabili, P., Amici, A., Campisi, G., Guerra, G., Monari, M., Orena, M., Piccinelli, F., Rinaldi, S., Tolomelli, A., **2018**. *Eur. J. Org. Chem.* 2018, 6524–6536.
- (13) (25) Pan, M., Shao, Y.-B., Zhao, Q., Li, X., **2022**. *Org. Lett.* 24, 374–378.
- (14) Shoeb, M., Celik, S., Jaspars, M., Kumarasamy, Y., MacManus, S.M., Nahar, L., Thoo-Lin, P.K., Sarker, S.D., **2005**. *Tetrahedron* 61, 9001–9006.
- (16) Wang, X.-M., Zhang, P., Xu, Q., Guo, C.-Q., Zhang, D.-B., Lu, C.-J., Liu, R.-R., **2021**. *J. Am. Chem. Soc.* 143, 15005–15010.
- (18) L. Knorr , *Ber. Dtsch. Chim. Ges.* 1884 , **17** , 2863 .
- (20) Mei, G.-J., Wong, J.J., Zheng, W., Nangia, A.A., Houk, K.N., Lu, Y., **2021**. *Chem* 7, 2743–2757.
- (21) Naik, S.D., Doraiswamy, L.K., **1998**. *AIChE J.* 44, 612–646.
- (22) Ooi, T., Maruoka, K., **2007**. *Int. Ed.* 46, 4222–4266.
- (23) Makosza, M., **2000**. *Pure and Applied Chemistry* 72, 1399–1403.
- (24)(31) S.Luciani, Tesi di Laurea Magistrale, II sessione, Sintesi enantio- e diastereoselettiva di atropoisomeri N-N. A.A. 2020-2021.
- (27) M. Parnarous and H.Rubistein, **1976**. *J. Heterocyclic Chem.* 13, 423

- (28) Di Iorio, N., Righi, P., Mazzanti, A., Mancinelli, M., Ciogli, A., Bencivenni, G., 2014. Remote Control of Axial Chirality: *J. Am. Chem. Soc.* 136, 10250–10253.
- (28) Mehdi Koohgard and Mona Hosseini-Sarvari, **2021**. *Org. Biomol. Chem.* 19, 5905-5911
- (29) Li, J.-S., Chen, G.-Q., Yang, Q., Li, Z.-W., Liu, C.-Z., Huang, P.-M., **2017**. *RSC Adv.* 7, 45227–45231.
- (32) Ooi, T., Kameda, M., Maruoka, K., **2003**. *J. Am. Chem. Soc.* 125, 5139–5151.