

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

Reazioni organocatalitiche asimmetriche
multicomponenti fra ilidi di solfossonio,
aldeidi e tiofenoli

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Cristina Di Pietro

RELATORE

Chiar.mo Prof. Bernardi Luca

CORRELATORE

Pietro Pecchini

ABSTRACT

Tale trattazione riguarda lo studio della reattività delle ilidi di solfossonio stabilizzate, in particolare lo studio di reazioni multicomponenti organocatalizzate. Le sperimentazioni effettuate sono state svolte nel laboratorio di ricerca “OrgBF” del Dipartimento di Chimica Industriale “Toso Montanari” dell’Università di Bologna. Le ilidi di solfossonio sono molecole di grande interesse. Queste difatti, vengono utilizzate nelle reazioni di ciclizzazioni su sistemi π -elettron-poveri per la sintesi di vari composti a piccolo anello e in reazioni di inserzione su legami H-X (X= C, N, O, S). E’ possibile concludere che le ilidi di solfossonio stabilizzate possiedono una reattività di tipo carbenica simile a quella dei diazo composti. Viste le varie problematiche di sicurezza legate all’utilizzo dei diazocomposti, tra cui possono essere citate la bassa stabilità termica e la possibilità di dar vita ad esplosioni, le ilidi di solfossonio risultano essere un’alternativa più sicura a questa classe di composti per l’utilizzo in contesti industriali e non. Tale trattazione si concentra sullo studio di una reazione tri-componente, in catalisi di acidi fosforici, tra una ilide di solfossonio stabilizzata da un gruppo metilestere, il *para*-clorotiofenolo e la benzaldeide, come substrati rappresentativi, che porta alla formazione diastereoselettiva di un *syn*- β -idrossi- α -tioaril estere. Bisogna dunque evidenziare l’unicità di questo processo, poiché si tratta di una reazione di inserzione di un’ilide di solfossonio fra un nucleofilo e un elettrofilo distinti, che porta alla formazione del prodotto desiderato tramite singolo step. La reattività di questo sistema era già stata verificata durante un lavoro di tesi precedente ma le prestazioni ottenute non erano state considerate soddisfacenti. Dunque le ricerche effettuate, in tale dissertazione, hanno avuto come scopo principale l’ottimizzazione della versione achirale della reazione. In particolare, sono state effettuate delle prove di *screening* di: procedure sperimentali, reagenti e condizioni di reazione. Inoltre, sono stati condotti degli *screening* di robustezza per valutare la stabilità dell’ilide nell’ambiente di reazione. Poiché grazie a queste sperimentazioni è stato possibile ottenere rese soddisfacenti, sono state condotte delle prove relative allo sviluppo della versione enantioselettiva di tale reazione, in presenza di catalizzatori chirali, che hanno portato a risultati promettenti per gli sviluppi futuri. Tali prove rappresentano, dunque, il primo esempio di reazione organocatalitica, multicomponente ed enantioselettiva di inserzione formale di un’ilide di solfossonio stabilizzata fra un nucleofilo ed un elettrofilo.

This thesis concerns the study of the reactivity of stabilized sulfoxonium ylides, in particular on the study of multicomponent organocatalyzed reactions. The experiments were carried out in the "OrgBF" research laboratory of the Department of Industrial Chemistry "Toso Montanari" of the University of Bologna. Sulfoxonium ylides are substrates of great interest. In fact, they are used in cyclization reactions on π -electronically poor systems for the synthesis of various small-ring compounds and in insertion reactions on H-X bonds (X= C, N, O, S). Thus, they possess a carbenoid reactivity similar to that of diazo compounds. Because of the various safety problems associated with the use of diazo compounds, including low thermal stability and the possibility of giving rise to explosions, sulfoxonium ylides appear to be a safer alternative, especially for use in industrial settings. This dissertation focuses on the study of the three-component reaction, under phosphoric acid catalysis, between a sulfoxonium ylide stabilized by a methyl ester group, *para*-chlorothiophenol, and benzaldehyde, leading to the diastereoselective formation of a *syn*- β -hydroxy- α -thioaryl ester. This process represents the first insertion of a sulfoxonium ylide between a nucleophile and an electrophile, and leads to the formation of the desired product by single step. The reactivity of this system had already been verified during previous thesis work, but since the performance obtained was not considered satisfactory, the aim of this thesis was the optimization of the achiral version of this reaction. Specifically, screening of: experimental procedures, reagents and reaction conditions were performed. Also, robustness screening were conducted to evaluate the stability of the ylide in the reaction environment. Since satisfactory yields could be obtained as a result of these experiments, tests concerning the development of the enantioselective version of this reaction were conducted, leading to promising results for future developments. This represents the first example of an organocatalytic, multicomponent, enantioselective reaction of formal insertion of a stabilized sulfoxonium ylide between a nucleophile and an electrophile.

INDICE

1. LE ILIDI DI ZOLFO.....	1
2. ORGANOCATALISI ASIMMETRICA.....	3
2.1 CATALISI ACIDA DI BRØNSTED GENERALE E SPECIFICA	7
3. REAZIONI DELLE ILIDI DI ZOLFO	9
3.1 REAZIONI DI CICLOADDIZIONE [2 + 1].....	9
3.2 REAZIONI DI INSERZIONE	12
3.2.1 REAZIONI DI INSERZIONE DELLE ILIDI DI SOLFOSSONIO ORGANOCATALITICHE ENANTIOSELETTIVE.....	12
3.2.2 REAZIONI DI INSERZIONE VIA METALLOCARBENE	16
4. BACKGROUND E OBIETTIVI.....	19
5. SINTESI DELLE ILIDI DI SOLFOSSONIO.....	27
6. SCREENING PRELIMINARE DI DIVERSE PROCEDURE NELLA REAZIONE MULTICOMPONENTE CON DIFENILFOSFATO	28
7. SCREENING DEI VARI REAGENTI.....	31
7.1 SCREENING DELLE ILIDI	32
7.2 SCREENING DI TIOLI.....	33
7.3 SCREENING DI ALDEIDI	35
7.4 SCREENING DI IMMINE	36
8. STUDIO DELLA REAZIONE	39
9. SCREENING DI CONDIZIONI.....	41
9.1 SCREENING DI CONDIZIONI PER LA REAZIONE MULTICOMPONENTE NON ENANTIOSELETTIVA	41
9.1.1 SCREENING DEL TEMPO DI REAZIONE	47

9.2 SCREENING DI CONDIZIONI PER LA REAZIONE MULTICOMPONENTE ENANTIOSELETTIVA	48
10. CONCLUSIONI.....	56
11. SEZIONE SPERIMENTALE.....	59
11.1 MATERIALI E METODI.....	59
11.2 PROCEDURA DI SINTESI DELLE ILIDI DI SOLFOSSONIO STABILIZZATE ...	59
11.3 PROCEDURE PER LA REAZIONE MULTICOMPONENTE	60
12. BIBLIOGRAFIA.....	64

INTRODUZIONE

1. LE ILIDI DI ZOLFO

Le ilidi sono composti organici caratterizzati da una separazione di carica tra atomi vicinali che conferisce loro una peculiare reattività. Questo progetto di tesi si incentrerà su un particolare tipo di ilide, ovvero le ilidi di solfossonio stabilizzate. Tornando alla definizione generale di ilidi, esse sono caratterizzate da due forme di risonanza (Figura 1): la prima viene chiamata ilene ed è considerata non carica in quanto non presenta cariche nette, poiché il carbonio e lo zolfo hanno un doppio legame. L'altra forma di risonanza che dà il nome a questi composti è zwitterionica, ovvero possiede due cariche distinte su atomi adiacenti.^{1,2}

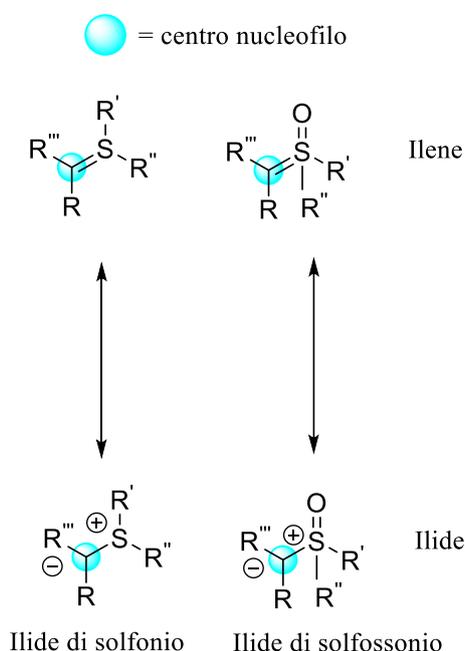


Figura 1: Strutture di risonanza delle ilidi di zolfo

In funzione dello stato di ossidazione allo zolfo di questa classe di composti si può parlare o di ilidi di solfossonio (S(VI)), che sono caratterizzate dalla presenza di un doppio legame tra l'atomo di zolfo e quello di ossigeno, o di ilidi di solfonio (S(IV)). In particolare le prime risultano essere più stabili delle seconde anche se meno nucleofile al carbonio a causa della migliore delocalizzazione della carica negativa nella forma ilenica. Quest'ultimo aspetto risulta essere fondamentale nel dettare le proprietà di questa classe di composti, difatti le ilidi di zolfo si possono classificare in stabilizzate o non stabilizzate, in funzione della presenza di uno o più gruppi elettron attrattori (chetone, estere etc.) in grado di delocalizzare la densità elettronica del carbanione. La reattività di tali composti dipende dalle proprietà della struttura che si ottiene

per risonanza del doppio legame, in particolare va dunque evidenziata la nucleofilicità del carbonio centrale. La presenza di un eteroatomo sullo zolfo e/o di un gruppo in grado di stabilizzare la carica sull'atomo di zolfo, ne determina un incremento della stabilità (Figura 2). Le ilidi non stabilizzate, invece, possiedono una maggiore reattività rispetto agli analoghi stabilizzati poiché la loro stabilità risulta essere inversamente proporzionale alla loro reattività come nucleofili.

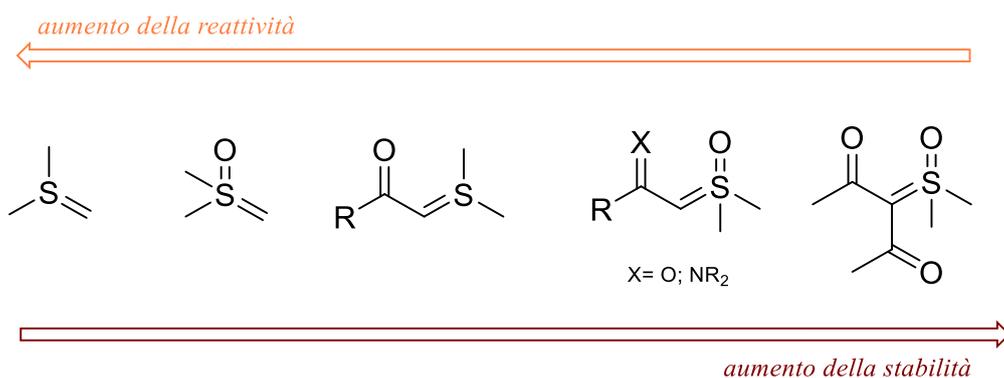


Figura 2: Stabilità e reattività delle ilidi di zolfo

L'importanza industriale delle ilidi di zolfo stabilizzate risiede in alcune delle loro proprietà, tra cui si possono ricordare la loro elevata stabilità termica, la lunga durata di conservazione, la facilità di utilizzo e la loro bassa tossicità. Il loro interesse industriale è riconducibile al fatto che possiedono un tipo di reattività molto simile a quello dei diazo composti ma risultano essere più sicure e facili da maneggiare. Queste ilidi possono anche essere utilizzate in reazioni di inserzioni formali non portando alla formazione di specie metallo carbene (organocatalisi) e permettendo di lavorare in condizioni più semplici e applicabili.

I diazo composti sono composti organici aventi carica neutra e caratterizzati dalla presenza di due atomi di azoto (Figura 3). Sono ilidi di azoto largamente utilizzate come precursori di metallo carbeni (cioè specie neutre contenenti un atomo di carbonio con 6 elettroni di valenza). Sfortunatamente è stata evidenziata la necessità di trovare dei sostituti a tale classe di composti a causa delle varie problematiche ad essi legati come la bassa stabilità termica e la possibilità di dar vita ad esplosioni, rendendole problematiche in contesti industriali.^{1,2,3,4,5}

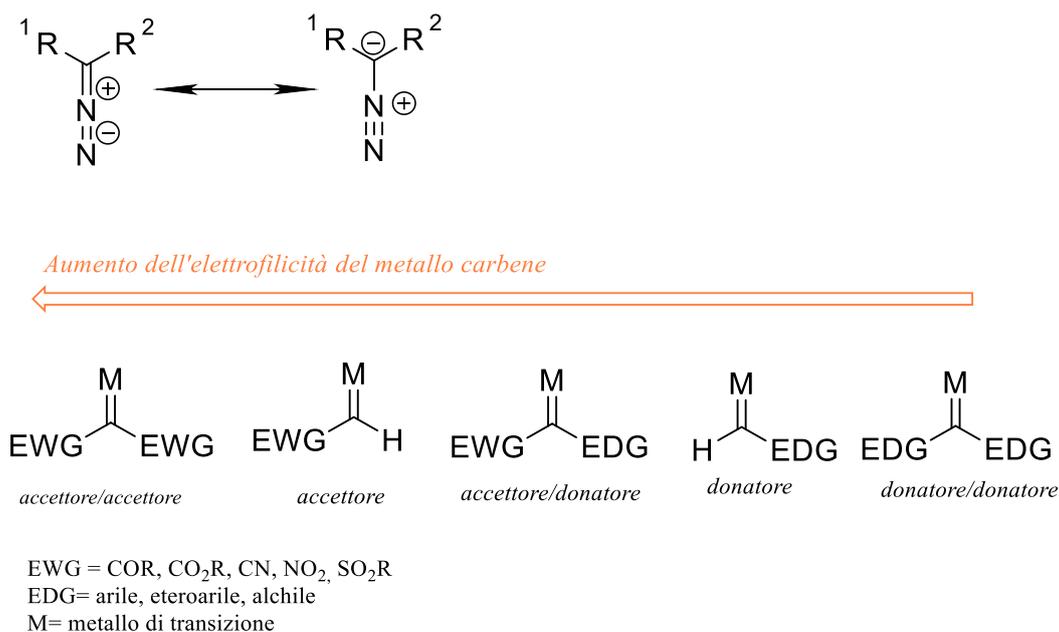


Figura 3: Struttura e reattività dei diazo composti

La reattività dei diazo composti può essere modulata utilizzando gruppi funzionali con differenti proprietà elettroniche che possono, di conseguenza, aumentare la reattività o stabilizzare le specie metallo carbene che si formano; generalmente l'utilizzo di un gruppo accettore porta alla formazione di specie metallo carbene altamente reattive poiché non vi è la stabilizzazione del centro elettrofilo del carbene (Figura 3).⁶

2. ORGANOCATALISI ASIMMETRICA

Generalmente, per quando riguarda la preparazione di composti enantioarricchiti, possono essere seguiti tre differenti approcci: la risoluzione di racemati, la sintesi dal *chiral pool* e l'induzione asimmetrica. La prima consiste nell'aggiunta di un agente di risoluzione chirale ad un racemato per portare alla cristallizzazione di un sale diastereoisomerico, o in risoluzioni cinetiche in cui uno dei due enantiomeri reagisce più rapidamente dell'altro. La seconda riguarda l'utilizzo di prodotti naturali enantiopuri, poco costosi e facilmente disponibili (come aminoacidi o zuccheri), di cui è possibile sfruttare le parti contenenti i centri chirali che verranno incorporati nel prodotto. La sintesi asimmetrica si basa sul concetto di trasformare stati di transizione enantiomerici in stati diastereomerici (e quindi ad energia diversa) "attaccando" entità enantiopure agli stati di transizione, favorendo così la formazione di un enantiomero rispetto ad un altro; in particolare, possono essere utilizzati degli ausiliari chirali, in quantità stechiometriche, per trasformare le facce enantiotopiche dei substrati in facce diastereotopiche, oppure possono essere utilizzate delle quantità stechiometriche di un reagente

chirale enantiopuro.^{7,8} Infine, si parla di catalisi asimmetrica quando un substrato prochirale reagisce con un reagente achirale in presenza di un catalizzatore enantiopuro: l'informazione chirale viene trasferita dal catalizzatore enantiopuro al composto prochirale. La catalisi asimmetrica comprende la biocatalisi, la catalisi organometallica e l'organocatalisi asimmetrica, quest'ultima definita come "l'uso di piccole molecole per catalizzare le trasformazioni organiche".⁹ Di fondamentale importanza per lo sviluppo dell'organocatalisi furono gli studi effettuati da List¹⁰ e MacMillan¹¹ attorno agli anni 2000 che documentarono ma soprattutto razionalizzarono e generalizzarono alcune reazioni enantioselettive ammino-catalizzate. Successivamente furono numerosi gli studi effettuati sulle ammine secondarie chirali, che piano piano furono estesi anche ad altre tipologie di organocatalizzatori: fu l'inizio della "*asymmetric aminocatalysis gold rush*".¹²

La branca dell'organocatalisi ha subito negli ultimi vent'anni un enorme sviluppo attribuibile principalmente ad una reattività complementare a quella degli enzimi e dei catalizzatori metallici e ad alcuni vantaggi rispetto all'utilizzo di questi ultimi. I biocatalizzatori difatti, anche se hanno TONs e TOFs più alti degli organocatalizzatori, necessitano di condizioni lavorative particolari (diluizione elevata), si degradano facilmente, possiedono una elevata specificità per il substrato che ne limita il campo di applicabilità e l'accesso ad entrambi gli enantiomeri del prodotto non è garantito. I catalizzatori organometallici sono molto efficienti e possono essere utilizzati su vari substrati. I principali svantaggi, soprattutto quando si tratta di alcuni metalli di transizione, sono molteplici, per esempio sono costosi, spesso richiedono condizioni drastiche per essere utilizzati (come lavorare in condizioni anidre ed in atmosfera inerte) e sono composti pericolosi per l'uomo e per l'ambiente. Per questo motivo devono essere eliminati dal prodotto commercializzato e, pertanto, richiedono step di purificazione costosi. I catalizzatori organici invece, possiedono bassi TONs, TOFs ed una bassa efficienza, però sono spesso economici (poiché derivano principalmente da risorse naturali e rinnovabili, come per esempio il catalizzatore di Jørgensen-Hayashi e i derivati degli alcaloidi della cincona), sono ampiamente disponibili, sicuri e non richiedono condizioni di reazioni drastiche e poco applicabili soprattutto in ambito industriale.^{8,13} Molti, difatti, risultano essere gli esempi di processi industriali, soprattutto in campo farmaceutico, che si basano sul concetto dell'organocatalisi asimmetrica.^{14,15}

In letteratura¹⁶ è stata proposta una categorizzazione della catalisi tramite molecole organiche secondo i seguenti meccanismi:

- 1) L'attivazione del substrato si basa sulle proprietà da elettrofilo/nucleofilo del catalizzatore: il catalizzatore chirale non viene consumato durante la reazione e perciò non richiede una rigenerazione parallela. Può essere menzionato il lavoro di Akiyama et al.¹⁷ riguardante l'utilizzo di un catalizzatore acido fosforico BINOL-derivato in reazioni di Mannich enantioselettive tra aldimmine e silil cheteni acetali.
- 2) La molecola organica porta alla formazione dell'intermedio reattivo: in questo caso il catalizzatore è consumato nella reazione e si richiede la sua rigenerazione in un ciclo catalitico parallelo. A titolo di esempio può essere citato lo studio di Pierre et al.¹⁸ che concerne l'utilizzo di N-idrossiimmidi per catalizzare reazioni di ossidazione asimmetrica: le specie attive risultano essere le immidi radicaliche N-ossiliche ottenute per ossidazione delle N-idrossiimmidi.
- 3) Reazioni a trasferimento di fase: il catalizzatore chirale porta alla formazione di un complesso con il substrato trasportandolo tra il solvente organico e la seconda fase (ad esempio solida o acquosa) in cui la reazione avviene. A tal proposito si può citare lo studio effettuato da Grabowski et al.¹⁹ che ha dimostrato l'utilità degli alcaloidi della Cinchona N-alchilati come catalizzatori a trasferimento di fase per l'alchilazione di enolati.
- 4) Si può sfruttare la "cavità molecolare" della molecola del catalizzatore per selezionare, in funzione della struttura e delle dimensioni, i vari substrati competitivi. Il lavoro di Cheng et al.²⁰ ha dimostrato l'efficacia nell'utilizzo di una cicloesandiamina chirale legata covalentemente ad una β -ciclodestrina nel promuovere una reazione aldolica asimmetrica diretta: inizialmente il substrato si lega all'interno della cavità della ciclodestrina tramite l'azione sinergica di interazioni idrofobiche e non covalenti.

Delle quattro classi citate verrà approfondita solo la prima poiché è quella su cui si concentra questo lavoro di tesi.

Della prima classe fanno parte gli organocatalizzatori che possono essere classificati come basi e acidi di Lewis e come acidi e basi di Brønsted. In Figura 4, dove sono riportati i cicli organocatalitici di tali catalizzatori, è possibile osservare che gli acidi e le basi di Brønsted sono rispettivamente dei donatori (attivazione via parziale protonazione del substrato o anche attraverso interazioni via legame ad idrogeno per l'attivazione dell'elettrofilo) e degli accettori di protone (attivazione via parziale deprotonazione del substrato), mentre gli acidi e le basi di Lewis sono rispettivamente accettori e donatori di elettroni (via addizione nucleofila al substrato). In particolare, l'effetto degli acidi e delle basi si esprime in un cambiamento delle

energie degli orbitali di frontiera che consiste, rispettivamente, in un abbassamento dell'energia del LUMO dell'elettrofilo e in un aumento dell'energia dell'HOMO del nucleofilo.

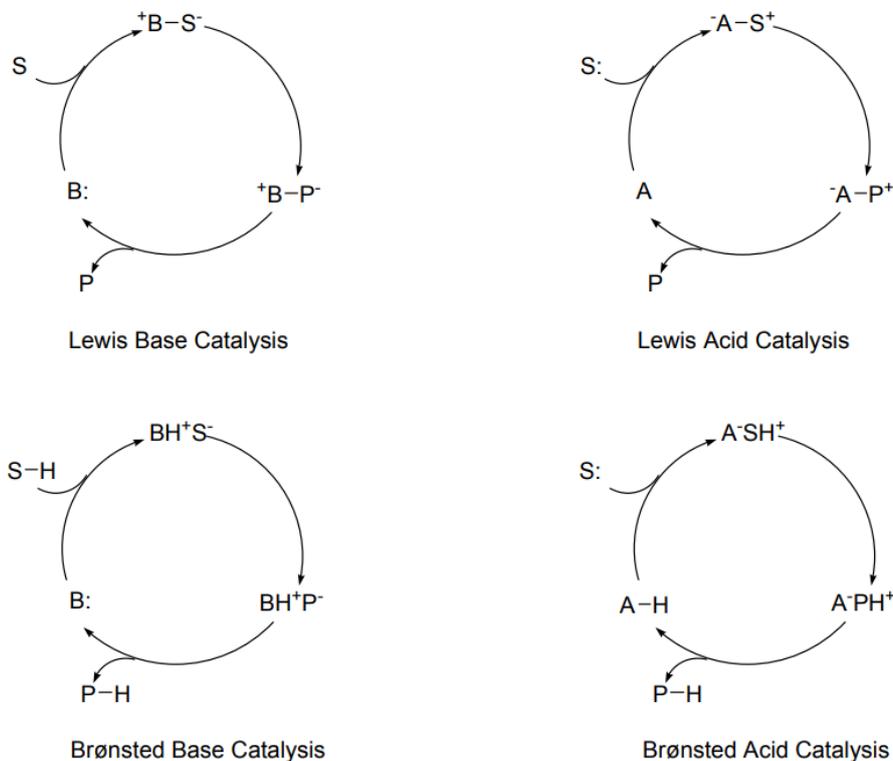


Figura 4: Cicli organocatalitici ($A = \text{acido}$, $B = \text{base}$, $S = \text{substrato}$, $P = \text{prodotto}$)

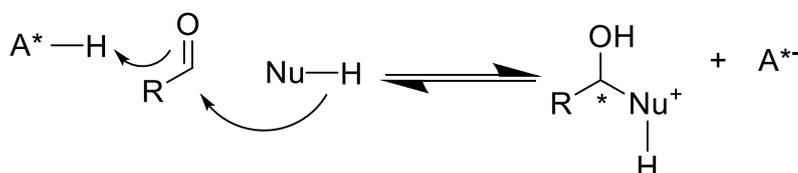
L'interazione fra substrati e organocatalizzatori può avvenire in due modi diversi, o attraverso una attivazione covalente o non-covalente. La prima si basa sulla formazione di un intermedio reattivo grazie alla formazione di una interazione reversibile covalente tra il catalizzatore ed il substrato (per esempio le amminocatalisi). Nella catalisi non-covalente l'attivazione del substrato avviene via interazione debole, ad esempio via legame ad idrogeno (*Brønsted acid catalysis*) oppure via interazioni ioniche (catalisi a trasferimento di fase).¹³

In questo progetto sono stati utilizzati come catalizzatori acidi fosforici chirali, che sono caratterizzati dal possedere una simmetria C_2 . Questa tipologia di catalizzatori, inoltre, possiede un tipo di chiralità assiale che si manifesta quando c'è una rotazione impedita attorno ad un legame σ , tipicamente tra due atomi ibridati sp^2 : essa è dunque una "forma dinamica" di chiralità poiché la rotazione del legame rappresenta uno spontaneo meccanismo di racemizzazione.^{21,22}

2.1 CATALISI ACIDA DI BRØNSTED GENERALE E SPECIFICA

I catalizzatori acidi di Brønsted sono una classe di organocatalizzatori non covalenti che vengono molto utilizzati per la formazione di legami carbonio-carbonio e carbonio-eteroatomi. In generale questa classe di composti è in grado di attivare il substrato all'attacco del nucleofilo tramite protonazione dell'elettrofilo che ne determina un abbassamento in energia del LUMO. L'utilizzo di questa classe di catalizzatori, nelle trasformazioni enantioselettive, è caratterizzato dalla presenza di due situazioni limite: la catalisi acida generale e quella specifica. Per quanto riguarda la prima (acidi deboli), l'attivazione del substrato avviene tramite legame ad idrogeno (il protone viene trasferito durante lo stadio lento della reazione) e l'interazione tra il catalizzatore ed il substrato avviene soltanto durante lo stato di transizione; in presenza di acidi forti (catalisi specifica) l'attivazione avviene tramite diretta protonazione e la reazione procede attraverso la formazione di coppie ioniche in cui la porzione chirale è solo debolmente legata al complesso, attraverso interazioni elettrostatiche e non direzionali, rendendo così più difficile il trasferimento dell'informazione chirale al substrato (Figura 5).²³

Catalisi acida generale



Catalisi acida specifica

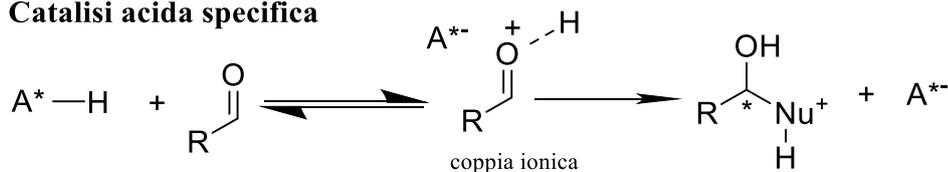


Figura 5: meccanismo catalisi acida specifica e generale

All'interno di questa classe di catalizzatori possono essere citati gli acidi fosforici derivati dal BINOL, che risultano essere la classe di catalizzatori utilizzati in questo lavoro di tesi. Questi catalizzatori risultano essere importanti per la loro grande versatilità e per la possibilità di catalizzare una vasta gamma di trasformazioni enantioselettive lavorando in condizioni blande. Bisogna evidenziare che tali catalizzatori possono esplicare la loro funzione o attraverso una semplice catalisi via legame ad idrogeno o attraverso la formazione di coppie ioniche in funzione: della natura dei substrati, dell'ambiente di reazione, della tipologia di solvente utilizzata e dell'acidità del catalizzatore (Figura 6).²⁴ Per esempio, per quanto riguarda

l'attivazione dei composti carbonilici, la formazione della coppia ionica risulta meno probabile a causa della bassa basicità dell'atomo di ossigeno, si assiste pertanto alla formazione di un equilibrio tra il complesso ottenuto via legame ad idrogeno e quello ottenuto tramite coppia ionica che risulterà essere spostato maggiormente verso una specie o l'altra, in funzione della differenza di pK_a tra il catalizzatore acido di Brønsted ed il carbonile.²⁵

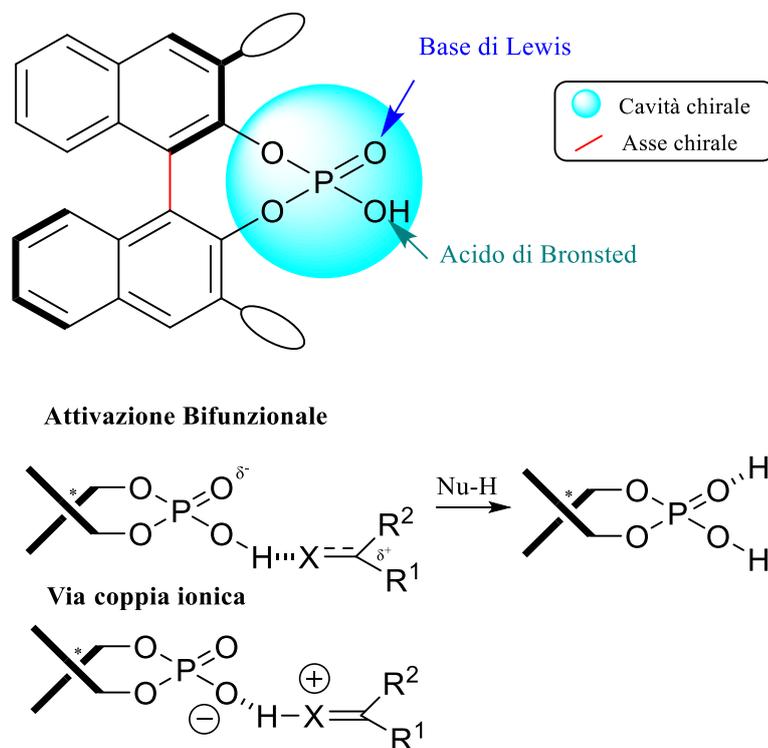


Figura 6: Struttura, funzionalità e reattività di un acido fosforico BINOL-derivato

Lo scaffold binolico è la parte del catalizzatore che è responsabile dell'induzione asimmetrica che dipende dalla conformazione non coplanare dei due gruppi naftilici ingombrati e dalla limitata capacità di rotazione del legame che lega i due gruppi formando un atropoisomero. Le modifiche su questo scaffold sono piuttosto varie, fra le più sfruttate ci sono quelle in posizione 3 e 3'. Questi leganti sono caratterizzati dalla presenza di un asse di chiralità al posto di un centro chirale e tale struttura permette di modulare l'angolo diedro definito dai due anelli naftilici, favorendo la formazione di una tasca chirale ideale per dare stereoiduzione. Gli acidi fosforici sono caratterizzati da una struttura bifunzionale (Figura 6): inizialmente questi agiscono da acido di Brønsted (protone acido del gruppo idrossilico) protonando una molecola del substrato e aumentando così l'elettrofilicità del substrato (il *proton transfer* aumenta all'aumentare del carattere di base di Brønsted del substrato). Oltre al sito acido di Brønsted il catalizzatore possiede un ossigeno fosforico che può agire come un accettore di legame ad

idrogeno (base di Lewis), portando alla formazione di un secondo legame ad idrogeno con il secondo substrato.^{24,25,26,27}

Oltre ad una attivazione bifunzionale, che risulta essere il percorso meccanicistico più comune, i BINOL derivati degli acidi fosforici sono in grado di interagire con il substrato anche attraverso una mono attivazione, in questo caso la reazione procede attraverso la formazione di una o più interazioni via legame ad idrogeno tra il catalizzatore ed il substrato.

3. REAZIONI DELLE ILIDI DI ZOLFO

In generale le ilidi subiscono quattro tipi di reazioni: le olefinazioni, le ciclizzazioni ad anello a tre membri, le reazioni di riarrangiamento e di inserzione.²⁸ Le ilidi di zolfo, in particolare, vengono utilizzate come precursori di sintoni per la formazione di legami C-X (X= C, N, S) e vengono altamente utilizzati nelle reazioni di ciclizzazioni su sistemi π -elettron-poveri per la sintesi di vari composti a piccolo anello.

3.1 REAZIONI DI CICLOADDIZIONE [2 + 1]

La reazione tra una ilide di zolfo e un sistema π -accettore risulta essere una pratica via sintetica per portare alla formazione di anelli a tre membri quali epossidi, aziridine e ciclopropani ottenuti rispettivamente a partire dai corrispondenti composti carbonilici e dalle corrispondenti immine ed olefine. In particolare, le reazioni di epossidazione delle ilidi di zolfo con i composti carbonilici prendono il nome di reazioni di Corey-Chaykovsky.^{29,30,31}

Il meccanismo di reazione che porta alla formazione di questi composti a piccolo anello, consiste in una iniziale addizione dell'ilide al π -accettore C=X, seguita dall'eliminazione di una molecola di solfuro o solfossido, in funzione del fatto che si tratti di una ilide di solfonio o di solfossido, per attacco intramolecolare dell'atomo di X carico negativamente (Figura 7).

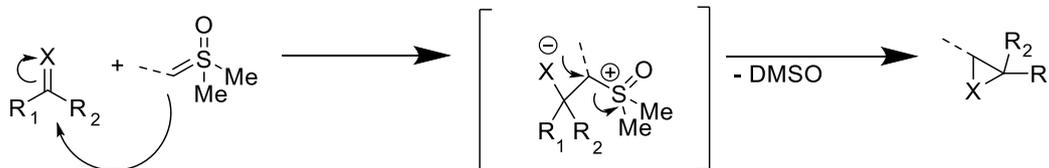


Figura 7: Meccanismo di reazione tra ilide di solfonio e sistema π -accettore

Le ilidi di solfonio, stabilizzate e non, possono prendere parte anche a reazioni più complesse di inserzione e di cicloaddizione. A titolo di esempio si può citare lo studio effettuato da Bravo et al³² in cui sono riportate varie prove di reazione tra differenti tipologie di α -alo-chetoni e di

esteri, con differenti tipologie di ilidi di solfonio stabilizzate, per l'ottenimento di ciclopropani: è stato possibile dimostrare l'ampia applicabilità di questo tipo di reazione.

Va evidenziato che la reattività dei carbenoidi (cioè specie contenenti un centro nucleofilo ed elettrofilo sullo stesso atomo di carbonio ³³) derivanti dalle ilidi di solfossonio è diversa da quella dei carbenoidi delle ilidi di solfonio.³⁴

Per quanto riguarda le ilidi di solfossonio, quelle non stabilizzate reagiscono con il gruppo carbonile di aldeidi e chetoni per portare alla formazione di epossidi, mentre le ilidi di solfossonio stabilizzate non riescono a dar vita a reazioni di epossidazione e vengono utilizzate principalmente in reazioni di ciclopropanazione ed inserzioni.^{35,36}

Come già evidenziato la reattività delle ilidi di zolfo dipende da quanto queste risultino essere stabilizzate: ad esempio, nel caso di un composto carbonilico α,β insaturo si possono riscontrare due regioselettività diverse in funzione della funzionalità dell'elettrofilo attaccata dal nucleofilo. In particolare l'ilide di solfonio stabilizzata porta in maniera esclusiva alla formazione del ciclopropano, mentre l'ilide di solfonio non stabilizzata reagisce portando selettivamente al prodotto di epossidazione. In Figura 8 (*pathway a*) è possibile osservare che l'ilide non stabilizzata attacca il carbonile (attacco diretto 1,2) (*step* irreversibile) con successiva formazione dell'eossido per mezzo di una sostituzione nucleofila intramolecolare del solfuro da parte dell'ossianione: l'eossido è il prodotto cinetico perché si forma più velocemente del prodotto di ciclopropanazione, che invece risulta essere il più stabile. In presenza di una ilide di solfonio stabilizzata (Figura 8 *pathway b*) l'attacco diretto al carbonile rimane lo stadio più veloce ma in questo caso lo *step* è reversibile e la reazione non porta alla formazione dell'eossido: la reazione procede con l'addizione dell'ilide in posizione 1,4 (*step* irreversibile), portando alla formazione del prodotto termodinamico, cioè quello di ciclopropanazione.⁸

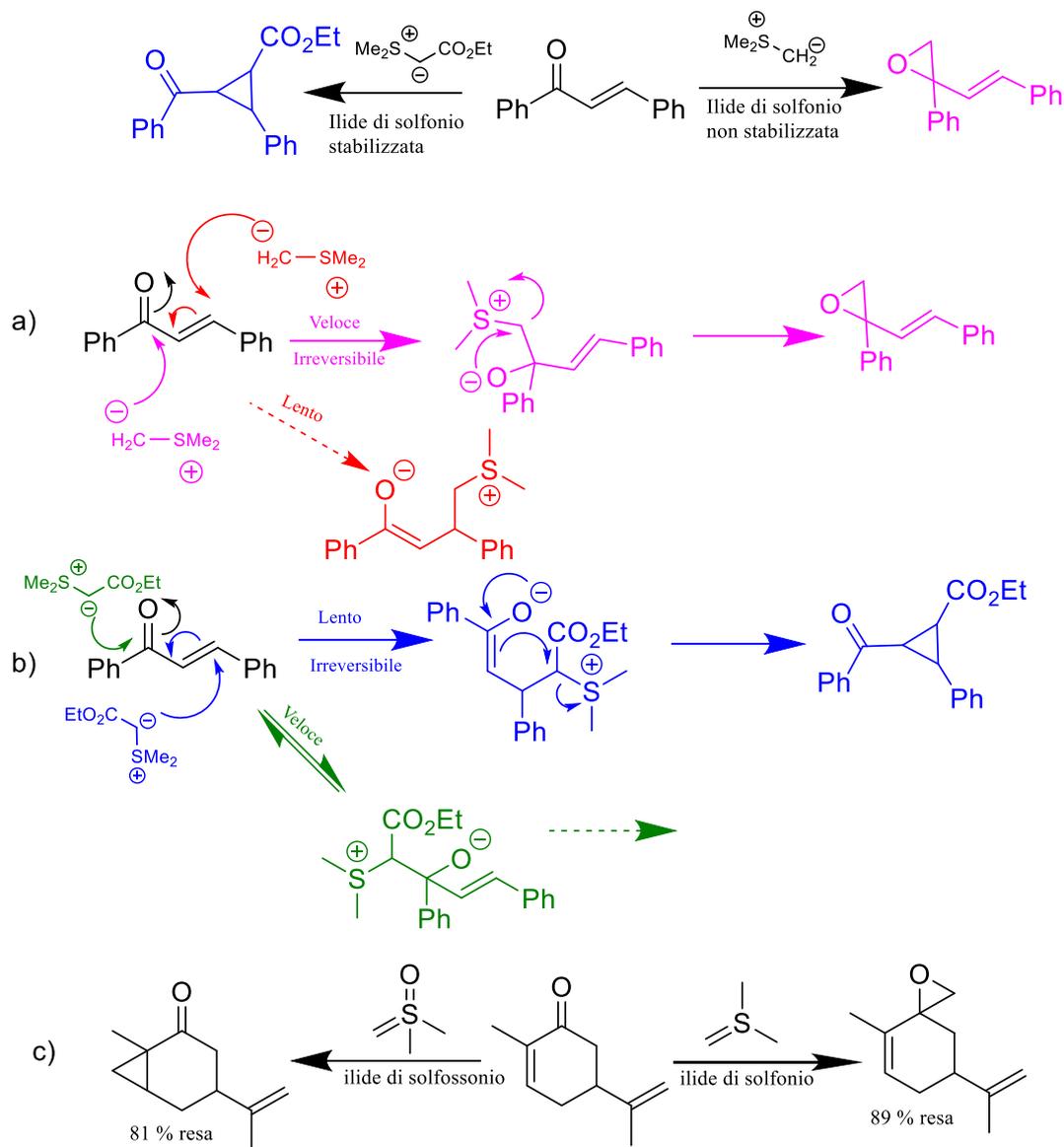


Figura 8: Regioselettività di attacco tra ilide di solfonio e di solfossonio con accettore di Michael

La formazione del prodotto di ciclopropanazione si osserva anche nella reazione tra una ilide di solfossonio ed un accettore di Michael (Figura 8 *pathway c*) a causa della presenza dell'ossigeno legato allo zolfo che ne determina un effetto stabilizzante comparabile con quello dei gruppi coniuganti presenti sull'ilide di solfonio stabilizzata. A tal proposito può essere citato il lavoro di Xiang et al.³⁷, all'interno del quale viene ipotizzato, attraverso calcoli computazionali, che la reazione tra una ilide di solfossonio (DMSOM) con enoni porta alla formazione del prodotto di ciclopropanazione mentre la reazione tra un ilide di solfonio non stabilizzata (DMSM) con enoni porta alla formazione del prodotto di epossidazione.

3.2 REAZIONI DI INSERZIONE

Come precedentemente accennato, le ilidi di zolfo prendono parte a reazioni di inserzione sul legame X-H (X= C, Si, O; S, N etc.), mostrando la reattività tipica dei carbeni. Va evidenziato che tale tipologia di reazioni può essere effettuata sia in presenza di catalizzatori metallici (portando alla formazione di metallo carbeni) che in assenza di metalli, effettuando reazioni *metal free* ed organocatalitiche che sono di grande interesse grazie alla loro vicinanza ai principi della *green chemistry*.

In generale, il meccanismo di inserzione di un'ilide di zolfo consiste nell'iniziale addizione nucleofila del carboanione all'elettrofilo, portando così alla formazione sull'ilide di un carbonio elettrofilico che prima risultava essere nucleofilico. Quest'ultimo successivamente subirà attacco da parte di un nucleofilo con successiva eliminazione di una molecola di solfuro o solfossido (il DMSO è meno tossico, volatile e odoroso del rispettivo gruppo uscente delle ilidi di solfonio, il DMS), a seconda che si tratti di una ilide di solfonio o di solfossido (Figura 9).²

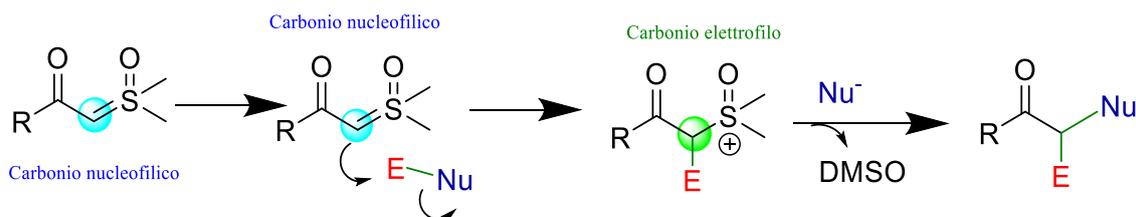


Figura 9: Meccanismo di inserzione di un'ilide di solfonio su un generico legame Nu-E

3.2.1 REAZIONI DI INSERZIONE DELLE ILIDI DI SOLFOSSONIO ORGANOCATALITICHE ENANTIOSELETTIVE

Per quanto riguarda le ilidi di solfonio sono state sviluppate alcune metodologie catalitiche enantioselettive. In funzione della struttura delle ilidi di solfonio, possono essere evidenziate alcune modalità attraverso le quali è possibile esplicitare l'informazione chirale (Figura 10). Gli ossigeni del gruppo carbonile e della porzione del solfossido possono agire da basi di Lewis poiché fungono da siti di legame per i complessi dei metalli chirali (acidi di Lewis chirali) o per gli organocatalizzatori, ad esempio i donatori di legame ad idrogeno. Come precedentemente già evidenziato, le ilidi di solfonio possono portare alla formazione di metallo carbeni sul carbonio nucleofilo e sono in grado di favorire una trasformazione enantioselettiva in presenza di complessi chirali. Infine, se l'ilide è bi-sostituita, si può assistere all'attacco nucleofilo del carbonio al protone in presenza di un acido di Brønsted che, se chirale, favorisce una trasformazione asimmetrica.²

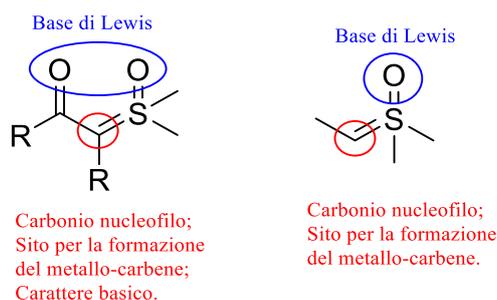


Figura 10: Possibili modalità per la sintesi enantioselettiva con ilidi di solfossonio

In attinenza con le analisi che vengono effettuate nelle altre sezioni di questa tesi, possono essere citati alcuni esempi di reazione di inserzione asimmetriche ed organocatalizzate in legami C-H, N-H e S-H³⁸, in particolare quelle eseguite in presenza di catalizzatori quali acidi fosforici BINOL derivati.^{39,40,41} E' importante evidenziare che negli studi citati le ilidi utilizzate risultano essere bisostituite e perciò, come già precedentemente sottolineato, presentano una reattività diversa rispetto a quelle monosostituite, che sono l'oggetto di analisi di questa dissertazione.

Come esempio di inserzioni asimmetriche organocatalitiche sul legame N-H, non catalizzate da specie metalliche, può essere citato lo studio di Guo et al⁴¹ effettuato su diverse ilidi di solfossonio α -carboniliche e su diverse ammine aromatiche. Dopo uno *screening* di diversi catalizzatori CPA (*Chiral Phosphoric Acids*), è emerso che il catalizzatore BINOL derivato, riportato in Figura 11, è quello che ha permesso di raggiungere elevate enantioselettività (fino al 97% di *ee*) mantenendo un'elevata efficienza catalitica e un'elevata resa (fino al 99%). Il meccanismo di reazione proposto (Figura 11) dagli autori comprende l'iniziale protonazione dell'ilide a seguito dell'interazione di quest'ultima con il catalizzatore portando alla formazione dell'addotto B; bisogna però evidenziare che la natura reversibile di questo step fornisce un percorso di epimerizzazione del centro chirale in α . Successivamente si assiste all'attacco nucleofilo da parte dell'ammina (*rate determining step*) che porta alla formazione del prodotto desiderato e alla rigenerazione dell'organocatalizzatore. La stereochimica del nuovo legame C-N che si forma è controllata dall'anione chirale fosfato (addotto B) via risoluzione cinetica dinamica dell'intermedio B. Gli autori, inoltre, hanno evidenziato come l'elevata stabilità e la debole basicità dell'ilide di solfossonio (dovuta alla presenza del legame polarizzato S=O) abbiano permesso di precludere la decomposizione del catalizzatore.

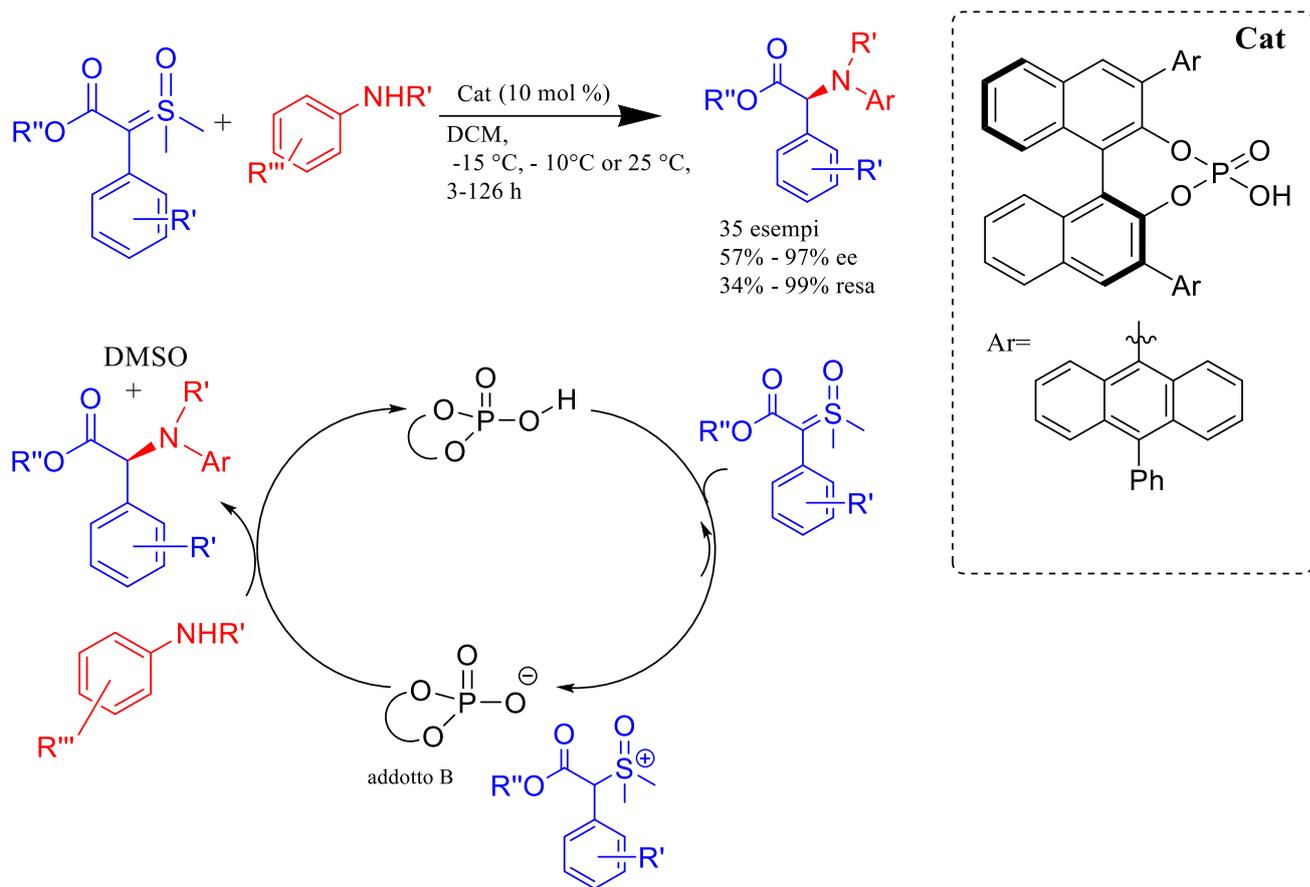


Figura 11: Meccanismo di reazione per la reazione enantioselettiva di inserzione dell'ilide di solfossonio su un legame N-H catalizzata da un acido fosforico BINOL-derivato.

Per quanto riguarda un esempio di reazione di inserzione asimmetrica sul legame C-H, può essere citato lo studio effettuato da Leveille et al.³⁹ riguardante l'inserzione di ilidi di solfossonio carboniliche sul C-H in posizione C3 di vari indoli. L'iniziale *screening* effettuato su differenti CPA ha definito il catalizzatore (*S*)-TRIP (Figura 12) come quello ottimale, portando alla formazione del prodotto di inserzione con rese moderate (fino al 50%) e con elevate enantioselettività (fino al 93% di *ee*). In Figura 12 è possibile osservare il meccanismo di reazione proposto: inizialmente si assiste all'iniziale protonazione dell'ilide di solfossonio ad opera dell' (*S*)-TRIP, portando alla formazione del complesso C costituito dall'ossigeno carico negativamente sul catalizzatore e dall'atomo di zolfo dell'ilide carico positivamente. Successivamente si assiste alla partecipazione dell'indolo nella reazione di sostituzione per portare alla formazione del prodotto desiderato e alla rigenerazione (protonazione) della molecola di catalizzatore.

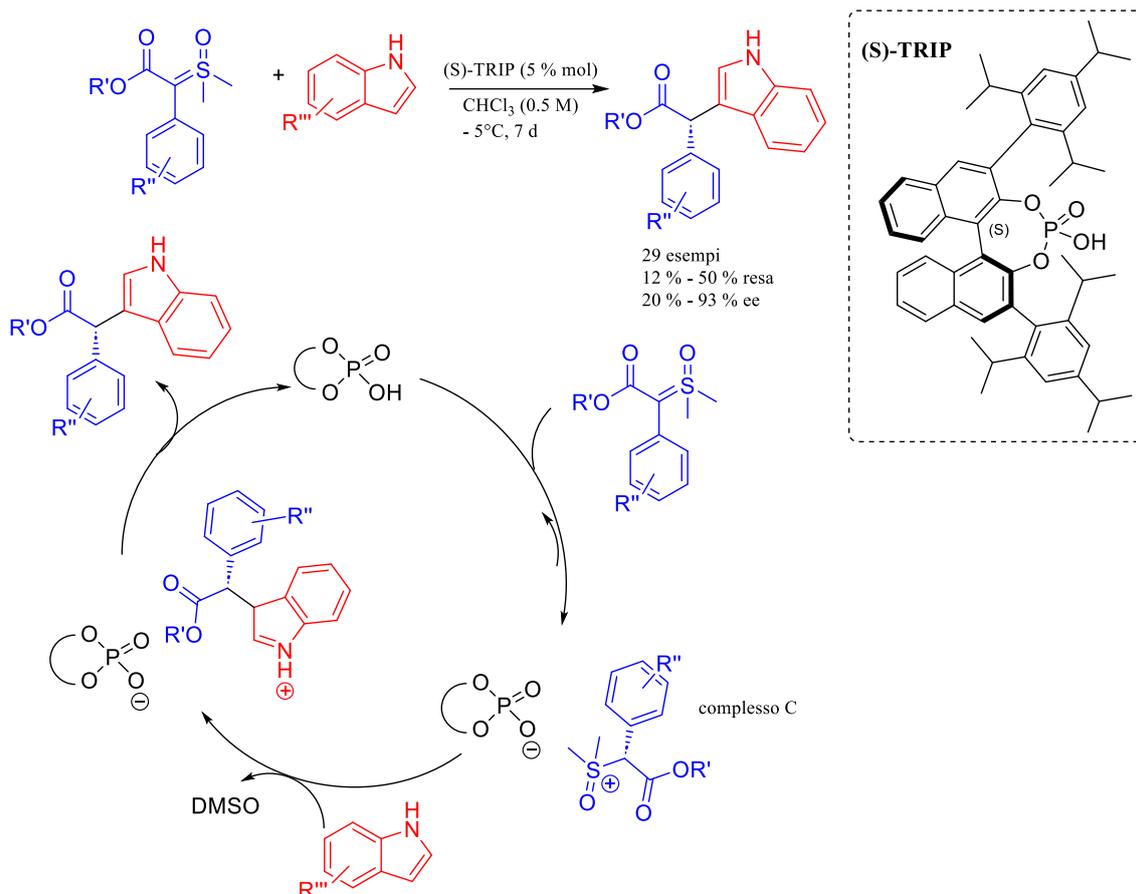


Figura 12: Meccanismo di reazione per la reazione enantioselettiva di inserzione di una ilide sul legame C-H di un indolo catalizzata da un acido fosforico derivato del BINOL

Burtoloso et al.³⁸ hanno anche riportato il primo esempio di reazione di inserzione enantioselettiva sul legame S-H di vari tioli arilici su diverse ilidi di solfossonio carboniliche. Le iniziali prove effettuate, per la scelta del catalizzatore, hanno definito la tiourea rappresentata in Figura 13 come il migliore candidato grazie ai promettenti risultati in termini di enantiocontrollo e le successive analisi di *screening* hanno portato alla formazione del prodotto di inserzione con elevati eccessi enantiomerici (fino al 95% di *ee*) e rese (fino al 97%). In Figura 13 è riportato il possibile meccanismo di reazione: la tiourea interagisce via legame ad idrogeno con l'ilide di solfossonio per portare alla formazione del complesso A, il quale successivamente deprotona il tiofenolo (*rate determining step*) per portare alla formazione della coppia ionica B; infine il tiolato può attaccare l'intermedio cationico, portando alla fuoriuscita di DMSO, alla formazione del prodotto e alla rigenerazione del catalizzatore.

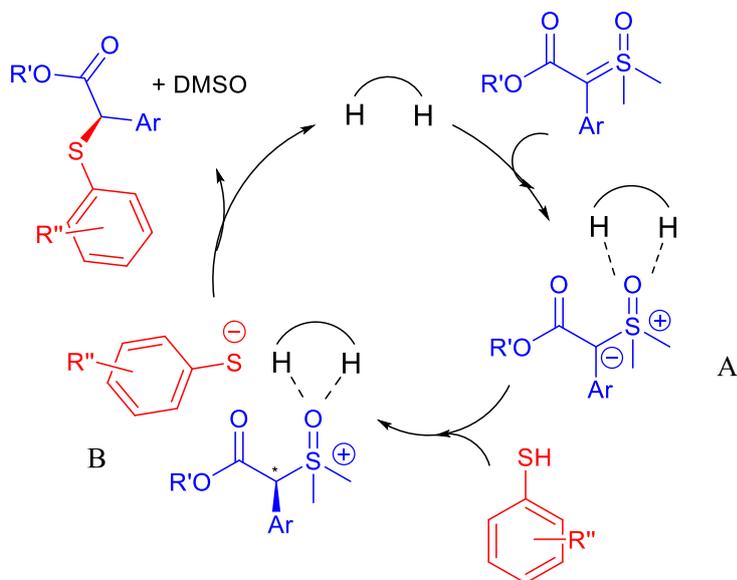
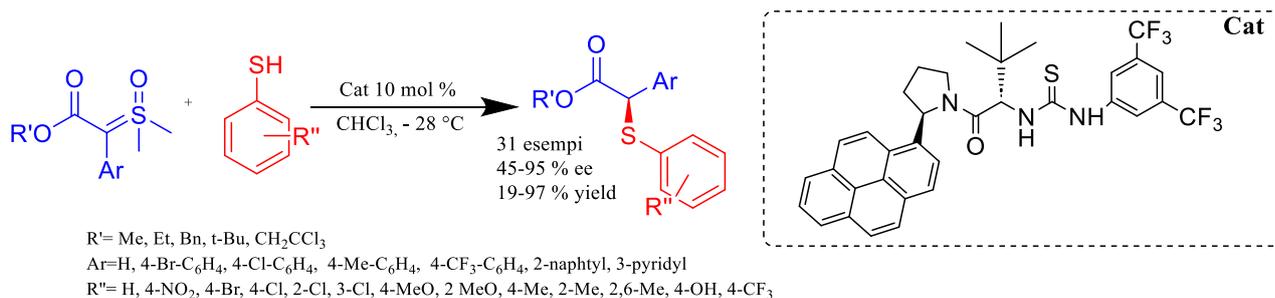


Figura 13: Meccanismo di reazione per la reazione enantioselettiva di inserzione di una ilide sul legame S-H di un tiolo catalizzata da una tiourea

3.2.2 REAZIONI DI INSERZIONE VIA METALLOCARBENE

Le ilidi di solfossonio, quando vengono utilizzate in una reazione catalizzata via metallo di transizione, non seguono più il meccanismo di reazione generale discusso all'inizio della trattazione, poiché si passa attraverso la formazione del metallo-carbene intermedio (A) che si origina a seguito della coordinazione dell'ilide di solfossonio alla specie metallica, con successiva eliminazione di DMSO. In seguito, l'intermedio A, essendo una specie elettrofila, potrà reagire con un generico nucleofilo Nu-H con formazione del prodotto di inserzione (Figura 14).¹

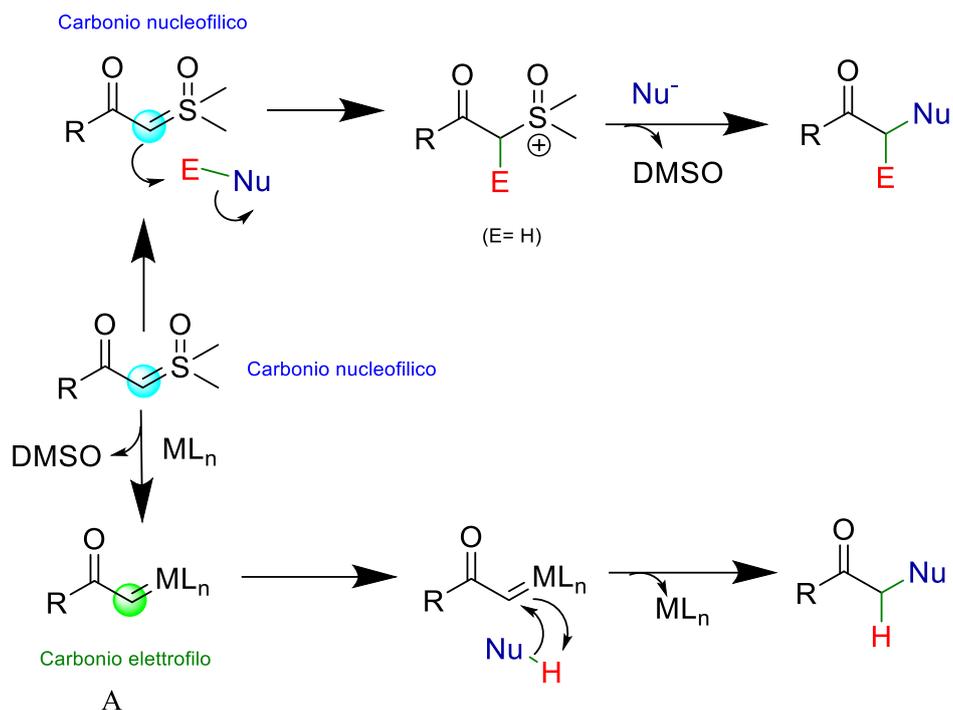


Figura 14: Reazioni di inserzione di una ilide di solfossonio in un generico legame Nu-E metallo-catalizzata e non

In letteratura sono molti gli esempi riguardanti reazioni di inserzione su legami X-H, in particolare in presenza di metalli di transizione quali iridio (I) e rodio (II), anche se possono essere citati esempi con oro e rutenio^{42,43,44,45}: tramite questa tipologia di reazione, infatti, risulta essere possibile portare alla formazione di legami carbonio-carbonio e carbonio-eteroatomo. Come esempio di reazione di inserzione asimmetrica sul legame N-H può essere citato lo studio di Burtoloso et al.⁴⁶ effettuato su ilidi di solfossonio carboniliche e su anilina. Tale reazione si basa sull'utilizzo di un sistema catalitico cooperativo costituito da una combinazione di un sale di rame con una squarammide chirale. Le varie prove di *screening* effettuate modificando le condizioni di reazione e i sostituenti sui vari reagenti, hanno permesso di ottenere il prodotto desiderato con rese elevate (fino al 96%) e con elevati eccessi enantiomerici (fino all'84%). In Figura 15 è riportato il meccanismo di reazione ipotizzato: inizialmente si assiste all'attacco nucleofilo dell'ilide sul complesso di rame con formazione del rame-carbene (A) che successivamente viene attaccato dall'anilina portando alla formazione dell'ilide di ammonio intermedia (B). Quest'ultima tautomerizza generando l'enolo C, che interagisce con il complesso bifunzionale rame-squarammide portando alla formazione del prodotto di inserzione in configurazione (S).

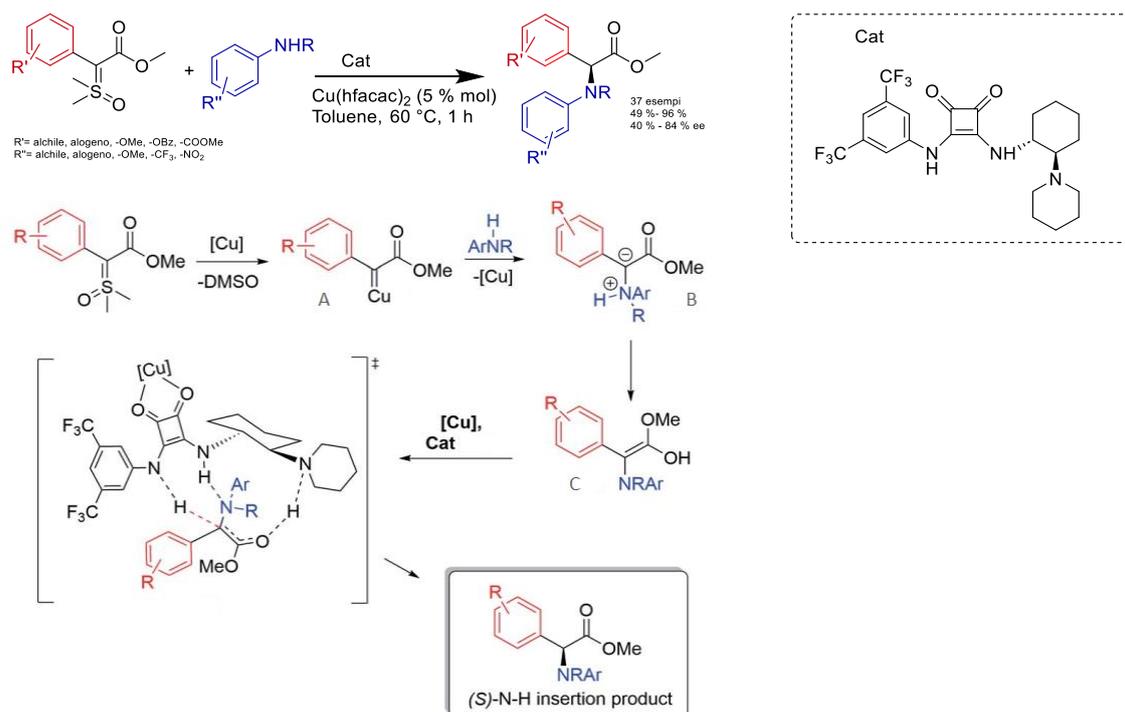


Figura 15: Meccanismo di reazione per la reazione enantioselettiva di inserzione di una ilide sul legame N-H di ammine catalizzate da un complesso bifunzionale rame-squarammide

Questo tipo di reattività, in letteratura, è stata spesso paragonata a quella dei diazocomposti. Essendo le ilidi di zolfo dei precursori dei metallo-carbeni, queste possono essere utilizzate come sostituti più sicuri dei diazocomposti che sono anch'essi usati per la formazione dei metallo-carbeni. Difatti l'utilizzo dei diazocomposti su larga scala risulta essere problematico a causa della loro infiammabilità, tossicità, instabilità durante la conservazione a lungo termine e della loro tendenza a decomporre in modo esotermico portando alla liberazione di azoto gassoso.^{47,48,49}

Come esempi inerenti all'utilizzo dei diazo composti in reazioni multicomponenti ed enantioselettive, possono essere citati gli studi effettuati da Hu et al.^{50,51,52} condotti in presenza di sistemi co-catalitici costituiti da derivati di acidi fosforici chirali e da rodio. Di particolare interesse risulta essere la reazione tricomponente tra diazocomposti, tioli ed immine⁵³ poiché tale sistema presenta una reattività simile alla reazione oggetto di questo lavoro di tesi (Figura 16); in particolare, le prove di ottimizzazione effettuate da Hu et al.⁵³ hanno permesso di ottenere il prodotto desiderato con una resa (prodotto *anti* + *syn*) fino all'85%, con d.r. sbilanciati verso la formazione del prodotto *anti* e con eccessi enantiomerici della coppia *anti* fino al 94%. Per quanto riguarda il meccanismo di reazione si è ipotizzata una iniziale interazione tra il rodio ed il diazocomposto con formazione del rodio-carbene, il quale poi successivamente subisce attacco nucleofilo da parte del tiolo portando alla formazione di una

specie zwitterionica in equilibrio di *metal-transfer* con il relativo enolato di rodio. La formazione del prodotto e la rigenerazione del catalizzatore avviene grazie all'azione catalitica dell'acido fosforico che attiva l'immina e l'enolato di rodio per la reazione di Mannich, andando a definire la configurazione dei due centri stereogenici. Gli autori, in particolare, hanno evidenziato l'importanza del derivato chirale dell'acido fosforico non solo nell'indurre l'enantioselettività del sistema, ma anche nell'indurre la reattività della trasformazione.

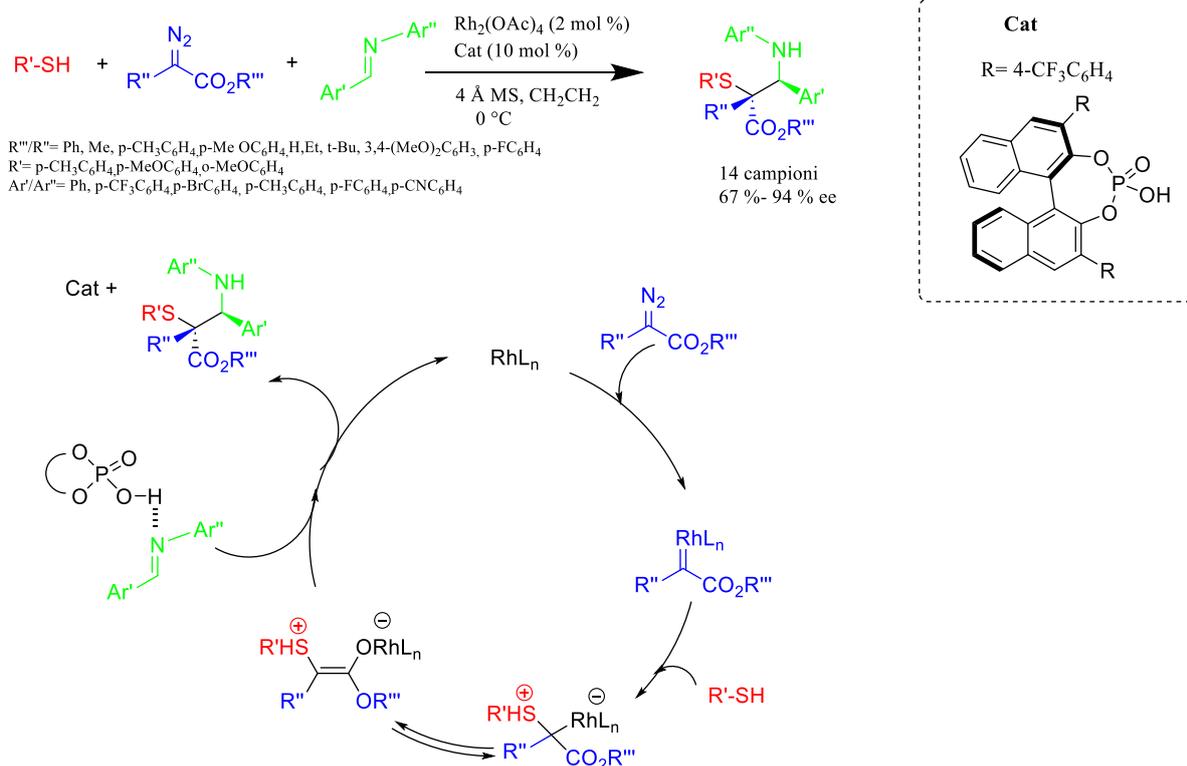


Figura 16: Meccanismo per la reazione multicomponente tra una immina, un tiolo e un diazocarbonile catalizzata da rodio e da un derivato dell'acido fosforico.

4. BACKGROUND E OBIETTIVI

La sperimentazione effettuata si focalizza sullo studio della reazione tri-componente, rappresentata in Figura 17, tra una ilide di solfossonio stabilizzata da un gruppo metilestere, il para-clorotiofenolo e la benzaldeide. Per tale reazione viene utilizzato un organocatalizzatore (acido organofosforico) e, la reazione, porta alla formazione diastereoselettiva di un *syn*-β-idrossi-α-tioaril estere (**4aa**). L'attribuzione della stereochimica *syn* alla coppia di enantiomeri che si ottiene deriva da uno studio di dati spettroscopici riportati in letteratura.⁵⁴

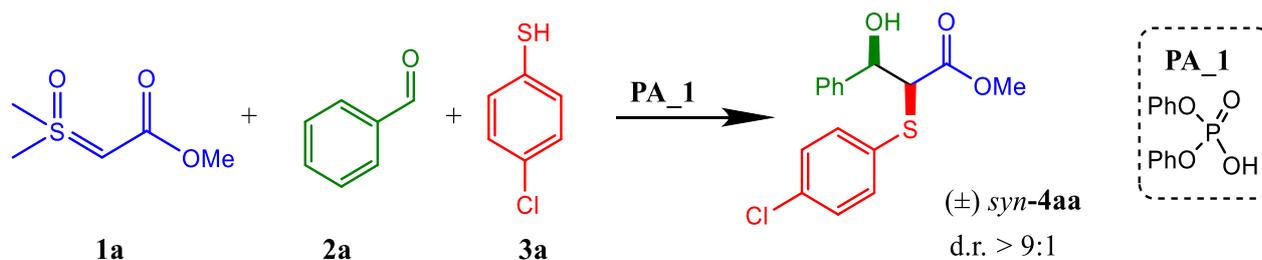


Figura 17: Schema della reazione tricomponente oggetto di studio

In letteratura sono presenti pochi esempi inerenti alla sintesi di tale composto e questi riguardano principalmente la combinazione di una aldeide e di un enolato (ad esempio di Titanio⁵⁴, di Litio⁵⁵ e di Boro^{56,57}) derivato da un estere α -tiosostituito. Può inoltre essere citata la reazione tra alcuni silil cheteni acetali, derivanti da 3-idrossiesteri, in presenza di areni-sulfenil cloruri per l'ottenimento del *syn*- β -idrossi- α -tioaril estere.⁵⁸ Un aspetto importante da evidenziare è che la reazione studiata (Figura 17), al contrario degli esempi sopra citati, consiste nell'utilizzo di un organocatalizzatore ed, essendo una reazione di inserzione su due reagenti (multicomponente), porta all'ottenimento del prodotto desiderato tramite singolo step. È inoltre importante evidenziare l'unicità di tale processo, in quanto ad oggi non è stata ancora riportata una reazione di inserzione di un'ilide di solfossonio fra un nucleofilo e un elettrofilo distinti, catalizzata da un organocatalizzatore.

Durante la ricerca svolta non sono stati effettuati studi meccanicistici. In un lavoro di tesi precedente su tale reazione, sono riportati degli esperimenti di controllo per indagare il meccanismo di tale reazione in catalisi di difenil fosfato (**PA_1**). L'ipotesi meccanicistica più probabile, tuttavia non ancora confermata, è quella secondo cui il meccanismo della reazione potrebbe passare attraverso una "Corey-Chaykovsky interrotta" (Figura 18). In questa tipologia di reazione l'intermedio zwitterionico, ottenuto a seguito dell'attacco dell'ilide al π -accettore $C=X$, non subisce più un processo di cicloadizione per portare alla formazione di un ciclo a tre termini, ma generalmente si assiste alla formazione del prodotto di sostituzione nucleofila. Si è dunque ipotizzato che la reazione tricomponente in esame passi attraverso la formazione di stati di transizione complessi in cui vengano coinvolti il catalizzatore e i tre reagenti. Sono le interazioni tra questi ultimi che vincolano il sistema per la formazione della coppia *syn* del prodotto **4aa**. In Figura 18 viene rappresentato il possibile meccanismo di reazione: si assiste all'iniziale interazione tra l'ilide e la benzaldeide (I) che porta alla formazione della coppia ionica II costituita dal catalizzatore deprotonato e dall'intermedio cationico in configurazione anti. Vista la scarsa nucleofilicità del gruppo idrossilico di tale coppia ionica, l'attacco

nucleofilico di tipo S_N2 sull'intermedio cationico da parte del tiofenolo risulta essere più veloce della sua chiusura ad anello epossidico, portando così all'inversione del centro stereogenico in posizione α rispetto al carbonile (III). Si assiste dunque alla rigenerazione del catalizzatore PA_1, alla formazione di DMSO e alla formazione della coppia (±) *syn*-4aa.

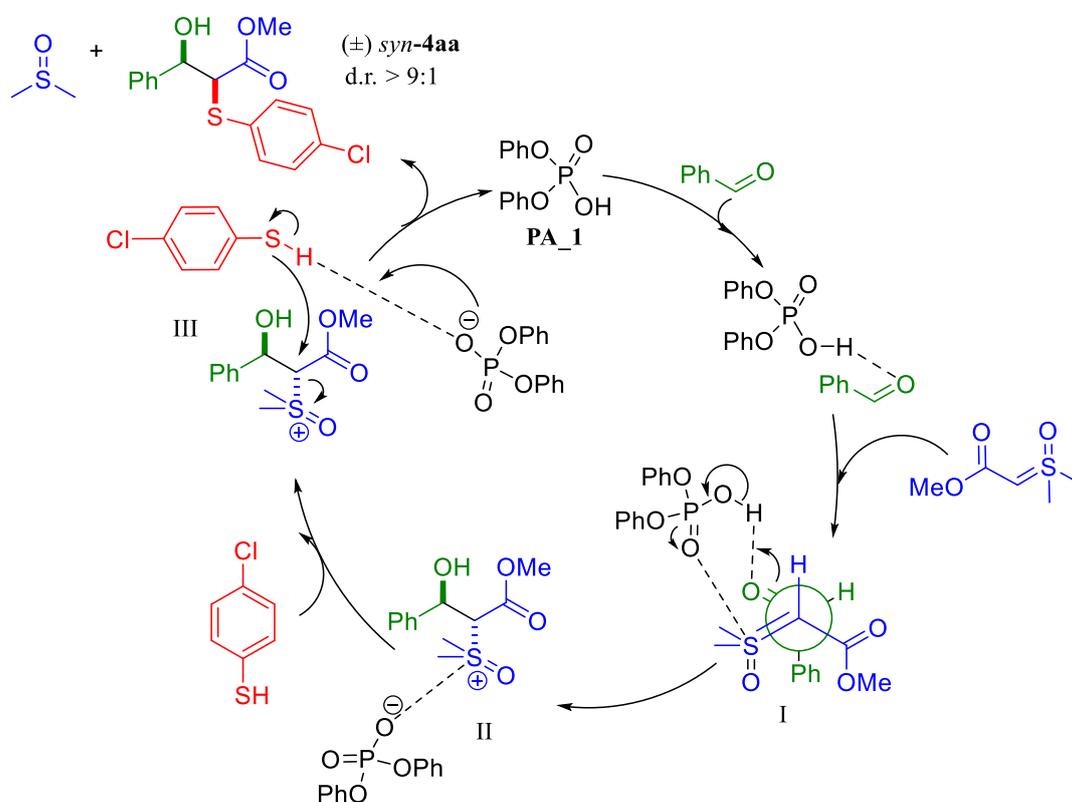
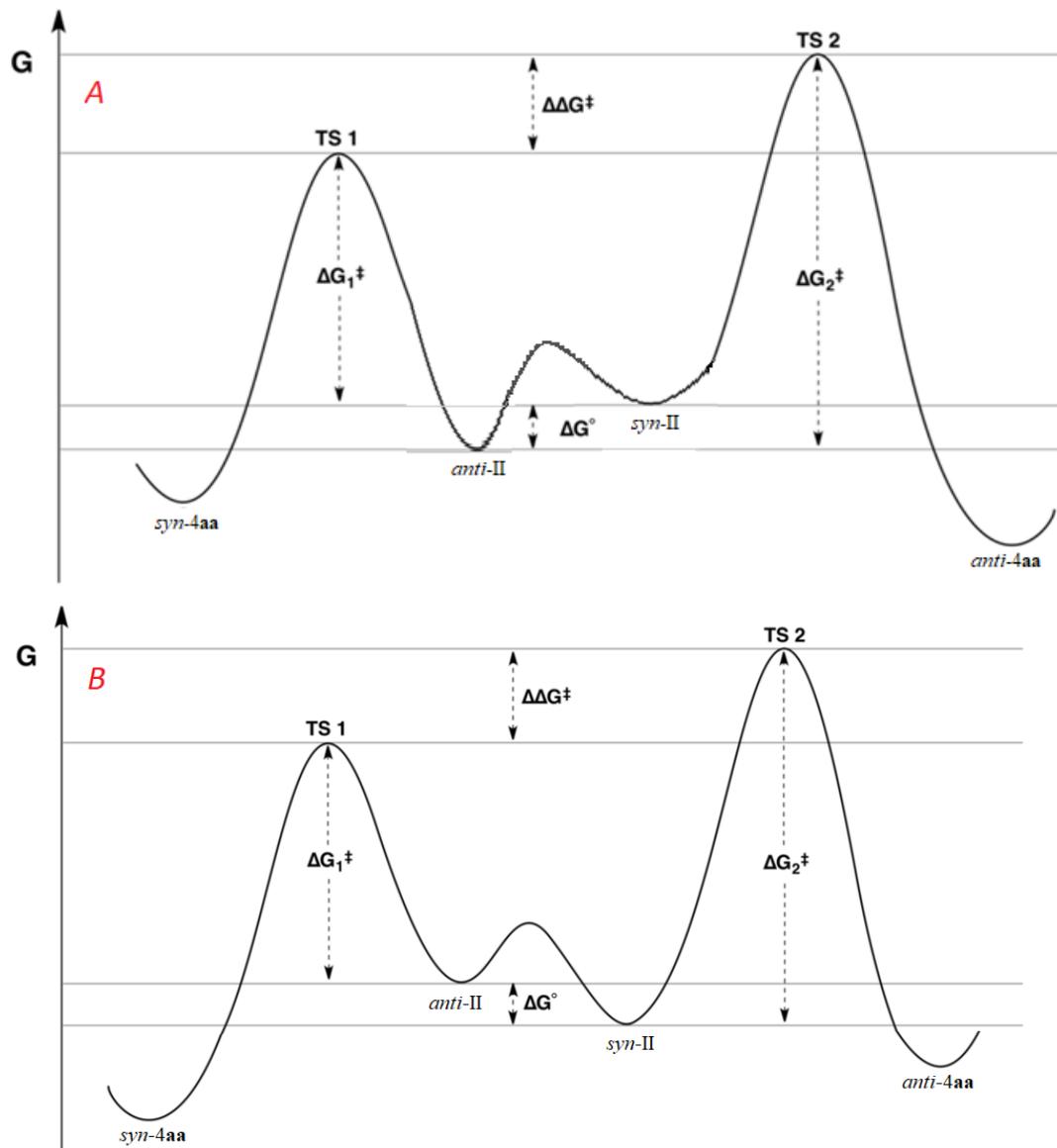


Figura 18: Ipotesi meccanismo di reazione (“Corey-Chaykovsky interrotta”) per la reazione tricomponente

Si ipotizza, inoltre, che la diastereoselezione della reazione non sia dovuta esclusivamente ad un singolo approccio facciale tra i reagenti, ma all'instaurazione di condizioni di tipo Curtin Hammett (Figura 19). Tale principio definisce che, se la reazione risulta essere sotto controllo cinetico, per due reagenti in rapido equilibrio tra di loro, ciascuno dei quali si converte irreversibilmente a prodotto, la distribuzione dei prodotti che si ottiene dipende dalla differenza di energia libera degli stati di transizione.⁵⁹ In Figura 19 sono riportati i due possibili diagrammi energetici di Curtin-Hammett per tale reazione multicomponente, poiché non sono state effettuate delle analisi per determinare quale fosse l'isomero più stabile. In entrambi i casi la coppia maggioritaria risulta essere la *syn* del prodotto 4aa. In particolare, nel diagramma A della Figura 19, viene rappresentato il caso in cui l'intermedio meno stabile (*syn*-II) porta alla formazione della coppia minoritaria (*anti*-4aa). In questo caso, difatti, l'equilibrio tra la coppia *syn*-II e quella *anti*-II favorisce la formazione dell'*anti*, che reagisce più velocemente della *syn*. Nel diagramma B, invece, è l'isomero meno stabile (*anti*-II) che porta alla formazione della

coppia maggioritaria (*syn-4aa*). L'equilibrio favorisce la formazione della coppia *syn-II*, anche se è la coppia *anti-II* che reagisce più velocemente della *syn-II* e perciò il rapido equilibrio porta alla rigenerazione della coppia *anti-II*: il prodotto maggioritario è quello che si ottiene a partire dalla coppia *anti-II*.



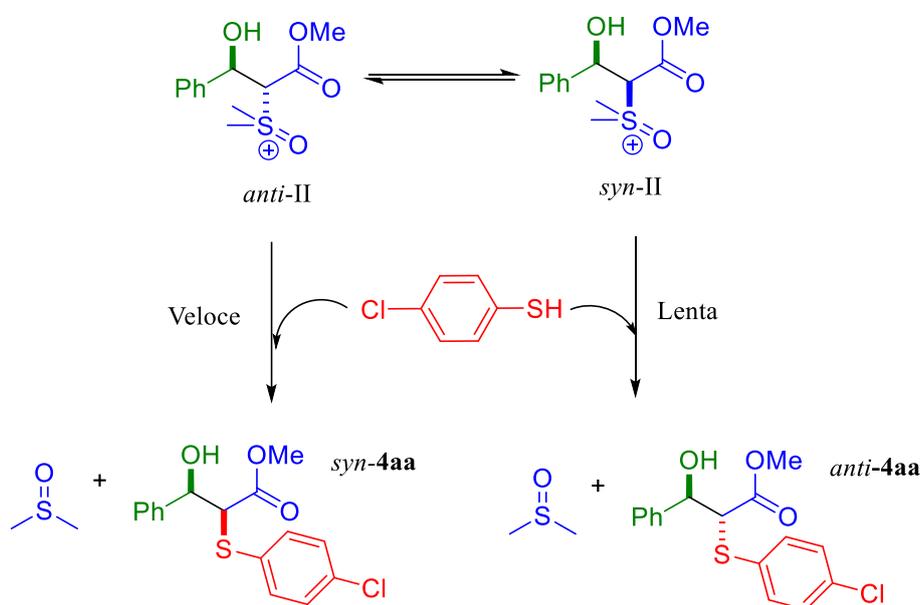
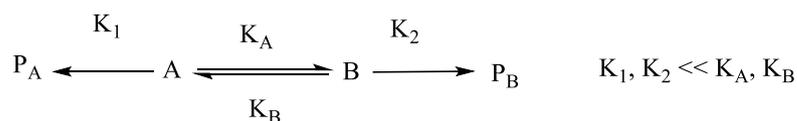


Figura 19: Diagrammi energetici di Curtin-Hammett e meccanismo di diastereoselezione basato sul principio di Curtin-Hammett

Bisogna comunque evidenziare che i dati ottenuti dalle analisi effettuate non sono sufficienti per accertare l'ipotesi meccanicistica precedentemente descritta, giacché si ipotizza che l'intermedio di reazione non risulti essere stabile al di fuori dell'ambiente di reazione, rendendone difficile il possibile isolamento.

Alcune delle sperimentazioni condotte durante il lavoro di tesi precedente hanno evidenziato la presenza, non solo del prodotto *syn-4aa* desiderato, ma anche dell' α -tioestere **5** (Figura 20) in quantità variabile in funzione delle condizioni in cui sono state condotte le varie prove. Si è dunque ipotizzato che tale sottoprodotto (**5**) derivi dalla reazione di inserzione dell'ilide di solfossonio sul legame S-H del tiolo.

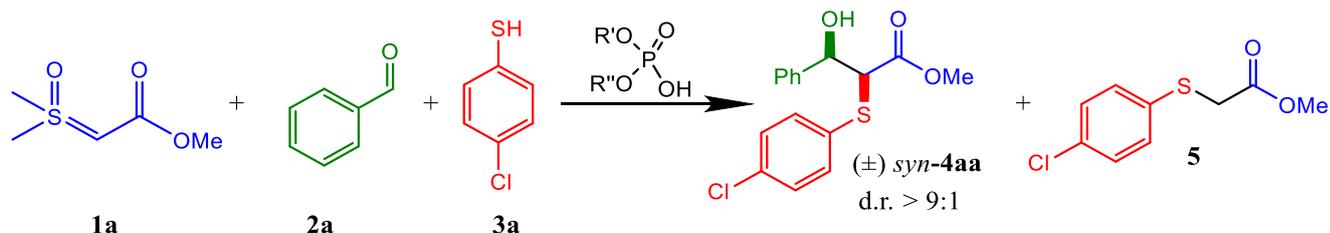


Figura 20: Schema della reazione tricomponente in presenza del sottoprodotto

Come già precedentemente evidenziato nell'introduzione teorica (paragrafo 3.2), in letteratura è nota la tendenza delle ilidi di solfossonio di dar vita a reazioni di inserzione sul legame S-H. Burtoloso et al⁶⁰, per esempio, hanno dimostrato che le ilidi di solfossonio sono in grado di dar vita a reazioni di inserzione sul legame S-H di un tiolo arilico, in assenza del catalizzatore, a temperatura ambiente ed in acetonitrile. Il meccanismo di reazione ipotizzato è rappresentato nella Figura 21 di sotto riportata:

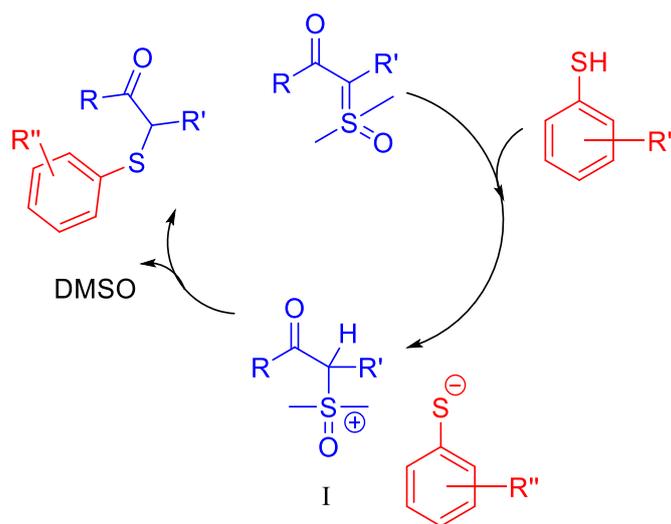


Figura 21: Meccanismo di reazione per la reazione di inserzione dell'ilde di solfossonio su un legame S-H non catalizzata

Gli autori hanno evidenziato come, in questo caso, la reazione di inserzione avviene in acetonitrile e in assenza di un catalizzatore solo se il tiolo risulta essere sufficientemente acido: quelli arilici sono sufficientemente acidi per protonare il doppio legame dell'ilde di solfossonio. Ciò determina la formazione della coppia ionica I ed il successivo attacco del tiolato porta alla perdita di DMSO e alla formazione del α -cheto tioestere.

Per quanto riguarda la reazione multicomponente in esame, si è ipotizzato ad un possibile meccanismo di reazione, catalizzato da acidi fosforici, per la formazione del α -tioestere **5** (Figura 22). Inizialmente si assiste alla protonazione dell'ilde, da parte del catalizzatore, portando alla formazione della coppia ionica I. Successivamente il carbonio elettrofilo dell'ilde protonata (I) subisce un attacco nucleofilo da parte del para-clorotiofenolo, con liberazione del dimetilossido e rigenerazione del catalizzatore. Tale ipotesi, però, non è ancora stata verificata.

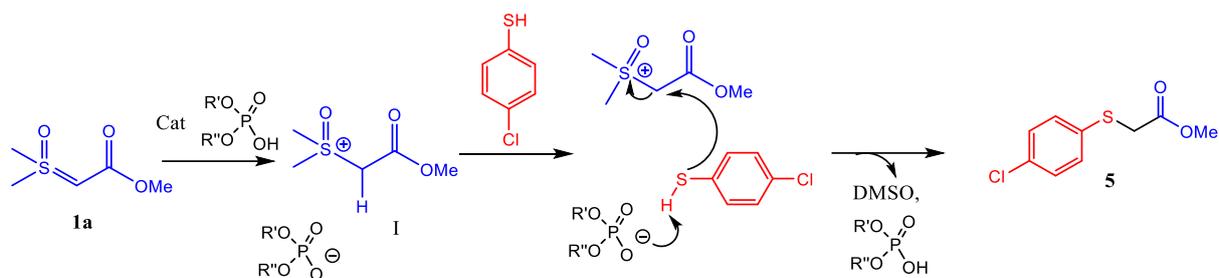


Figura 22: Meccanismo di reazione ipotizzato per la formazione del sottoprodotto 5

Tale sottoprodotto è stato rilevato in tutte le prove sperimentali in cui veniva utilizzata la sequenza di aggiunta dei reagenti di seguito riportata: para-clorotiofenolo, ilide, dibenzile in solvente, benzaldeide ed infine il catalizzatore. Perciò si è supposto che l'aggiunta successiva del tiolo e dell'ilide potesse favorire la reazione parassita di inserzione. Per tale motivo, durante il lavoro di tesi precedente, si è cercato di ottimizzare la procedura sintetica con lo scopo di minimizzare la quantità di sottoprodotto che si poteva formare. Specificatamente, la sequenza che non ha permesso di rilevare la formazione del sottoprodotto 5 consisteva, rispetto a quella precedentemente riportata, nell'aggiunta finale dell'ilide e nell'aggiunta del catalizzatore dopo il para-clorotiofenolo. In questo lavoro di tesi, la maggior parte delle reazioni riportate sono state eseguite seguendo un ordine di aggiunta equivalente, dunque la quantità di sottoprodotto 5 formato è stata trascurabile. Rispetto alla sequenza ottimizzata utilizzata nel lavoro di tesi precedente, difatti, quella utilizzata in questo lavoro varia solo per l'ordine di aggiunta del dibenzile, che, essendo inerte, non ha nessuna influenza sulle prestazioni del sistema.

Lo scopo della mia ricerca sperimentale è stato quello di studiare e di ottimizzare tale reazione multicomponente (Figura 17) con un catalizzatore rappresentativo della classe degli acidi fosforici (achirale). La reattività di tale sistema era stata dimostrata in un lavoro di tesi precedente, ma con risultati non soddisfacenti dal punto di vista della resa e dell'efficienza catalitica.

Inoltre sono state condotte delle prove, in presenza di catalizzatori chirali, con l'obiettivo di ottenere dei buoni valori di eccesso enantiomerico. Rimangono però ignoti molti aspetti di tale reazione, tra cui può essere citato il meccanismo di reazione su cui sono state effettuate solo delle ipotesi. In particolare, in tale sperimentazione, sono state condotte alcune prove modificando gli equivalenti dei reagenti utilizzati, la scala molare, la concentrazione, il carico catalitico e sono stati effettuati vari *screening* variando le condizioni di reazione e la tipologia di reagenti utilizzati.

Nel lavoro di tesi precedente, oltre ad uno studio della reazione multicomponente in presenza del catalizzatore achirale difenil fosfato (**PA_1**), sono state condotte delle sperimentazioni iniziali per lo sviluppo della versione enantioselettiva di tale reazione. In particolare, le condizioni (prova RF_088) che hanno permesso di ottenere le migliori prestazioni preliminari, sono riportate nello schema di reazione in Figura 23.

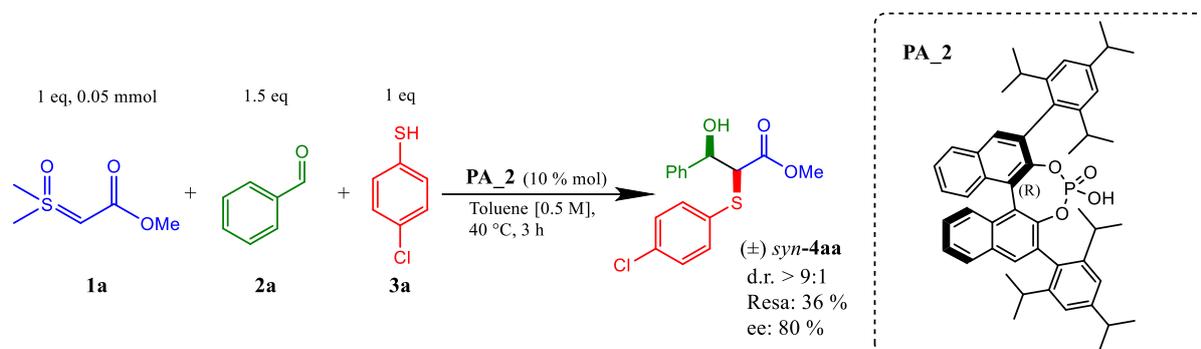


Figura 23: Condizioni della reazione multicomponente enantioselettiva che hanno permesso di ottenere le migliori prestazioni preliminari

La prova RF_088 ha portato alla formazione del prodotto con una resa pari al 36% (*ee* dell'80%), utilizzando i reagenti "standard" (ilide di solfossonio metilestere, benzaldeide e para-clorotiofenolo) in presenza del catalizzatore chirale R-TRIP (**PA_2**). I risultati ottenuti, dunque, erano promettenti ma ancora lontani dall'essere soddisfacenti.

RISULTATI E DISCUSSIONE

5. SINTESI DELLE ILIDI DI SOLFOSSONIO

La prima sintesi delle ilidi di solfossonio è stata riportata da Corey e Chaykovsky ⁶¹ nel 1962. In particolare è stata descritta la sintesi della dimetilsolfossonio metilide (A) a partire dalla reazione tra il sodio idruro e lo ioduro di trimetilsulfossonio in dimetilsolfossido (Figura 24).

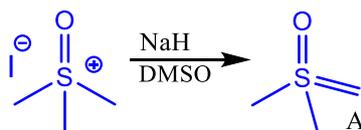


Figura 24: sintesi della dimetilsolfossonio metilide

In generale, le ilidi di solfossonio stabilizzate possono essere preparate attraverso quattro diversi metodologie, di cui le prime tre coinvolgono proprio l'ilide di Corey-Chaykovsky ⁶²:

- 1) Per addizione nucleofila della dimetilsolfossonio metilide ad un derivato di un acido carbossilico (es. un cloruro);
- 2) Per addizione coniugata della dimetilsolfossonio metilide ad alchini contenuti gruppi elettron-attrattori;
- 3) Per addizione coniugata della dimetilsolfossonio metilide a chetoni insaturi β -cloro sostituiti o ad immidoil-cloruri;
- 4) Per addizione di solfosfidi a carbeni (metallici).

Dallo studio della letteratura ^{63,64,65} è stato possibile identificare la prima metodologia come quella più comunemente utilizzata per la sintesi delle ilidi di solfossonio oggetto di studio. In particolare, in questo lavoro di tesi, è stata utilizzata la procedura sintetica riportata da Bernardi et al. ⁶⁵, che ha permesso di ottenere l'ilide di solfossonio stabilizzata da un gruppo metilestere con resa pari a circa il 47%. Quest'ultima consiste nella reazione tra il sale di solfossonio (ioduro), il corrispettivo cloroformiato ed il potassio *tert*-butossido, utilizzando come solvente il tetraidrofurano anidro (Figura 25).

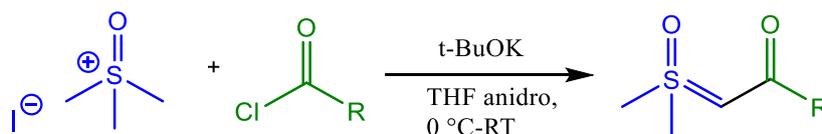


Figura 25: sintesi ilidi di solfossonio

Il meccanismo di reazione (Figura 26) consiste in una iniziale deprotonazione, da parte del potassio *tert*-butoossido, del sale di solfossonio portando alla formazione dell'ilide A (dimetilsolfossonio metilide). In seguito, si assiste all'attacco nucleofilo da parte dell'ilide sul cloroformiato o sull'acil cloruro, con liberazione del cloruro. La successiva rimozione del protone acido dall'intermedio B, da parte della base, porta alla formazione dell'ilide di solfossonio desiderata.

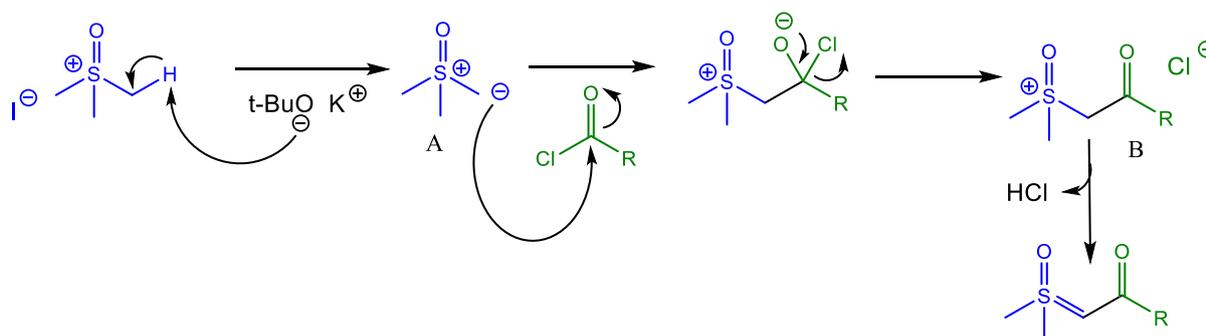


Figura 26: meccanismo di reazione per la sintesi delle ilidi di solfossonio

6. SCREENING PRELIMINARE DI DIVERSE PROCEDURE NELLA REAZIONE MULTICOMPONENTE CON DIFENILFOSFATO

Per valutare l'effetto di quattro diverse procedure sperimentali sul valore della resa, sono state effettuate delle prove (LN_001, LN_002, LN_003 e LN_042), mantenendo invariata la tipologia di reagenti utilizzati e modificando la procedura.

In tali esperimenti, come in quelli eseguiti successivamente, l'andamento delle reazioni condotte è stato seguito tramite cromatografia su strato sottile (TLC) utilizzando come miscela eluente etil acetato: si è osservata la progressiva formazione dei prodotti e la scomparsa dei reagenti limitanti. In particolare, si è ipotizzato che il tempo necessario alla scomparsa dello spot attribuibile all'ilide iniziale (reagente limitante) coincidesse con quello di reazione: le varie reazioni sono state spente quando tale spot era assente. Per la maggioranza delle reazioni effettuate questo tempo risultava essere pari a tre ore.

Durante le sperimentazioni effettuate per valutare le rese sono stati utilizzati due metodi, uno basato su uno standard interno oppure mediante pesata dopo isolamento del prodotto tramite cromatografia. Con standard interno ci si riferisce ad un composto inerte in ambiente di reazione, in questo caso il dibenzile (Figura 27), che viene aggiunto in quantità note con lo scopo di ottenere una analisi quantitativa attraverso la comparazione degli integrali dei picchi

ottenuti tramite $^1\text{H-NMR}$. Il motivo per il quale è stato utilizzato il dibenzile è dovuto al fatto che questo risulta essere una molecola simmetrica e perciò i suoi quattro protoni risultano essere chimicamente uguali tra di loro: il segnale nello spettro corrispondente a questi protoni è un singoletto che, in CDCl_3 , risuona a circa 2.85 ppm. Un altro vantaggio legato all'utilizzo del dibenzile è dato dal fatto che quest'ultimo, possedendo quattro protoni, viene aggiunto in piccole quantità (0.25 eq) rispetto al reagente limitante (ilide). Conoscendo dunque la quantità dello standard ed il valore dell'integrale di tale picco, è possibile ricavare in modo approssimato, tramite proporzioni, la quantità del prodotto e quindi la resa.

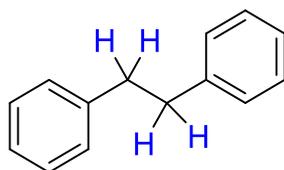


Figura 27: struttura della molecola di dibenzile

Sulla base della tesi precedente, è stato possibile definire le condizioni di partenza in cui effettuare tali prove, che sono state condotte alla temperatura di 40 °C in toluene. La scelta di questi parametri deriva da uno *screening* di vari solventi (cicloesano, acetonitrile, diclorometano, etilacetato) a temperatura ambiente e da uno *screening*, in toluene, di vari valori di temperatura (40 °C, 80 °C, 60 °C e temperatura ambiente) effettuati da studi precedenti su questa reazione. E' bene evidenziare però che gli *screening* effettuati nel lavoro di tesi precedente, sono stati condotti in presenza del catalizzatore chirale: le condizioni migliori in termini di resa e di eccesso enantiomerico erano state ottenute in toluene e a 40 °C (prova RF_088). Nonostante ciò, queste condizioni sono state utilizzate come punto di partenza per le sperimentazioni in presenza del catalizzatore achirale difenile idrogeno fosfato.

Le varie prove per lo *screening* delle procedure sperimentali sono state condotte utilizzando un'ilide esterea con un gruppo *n*-butile (**1b**) e l'acido fosforico rappresentativo **PA_1** (Tabella 1).

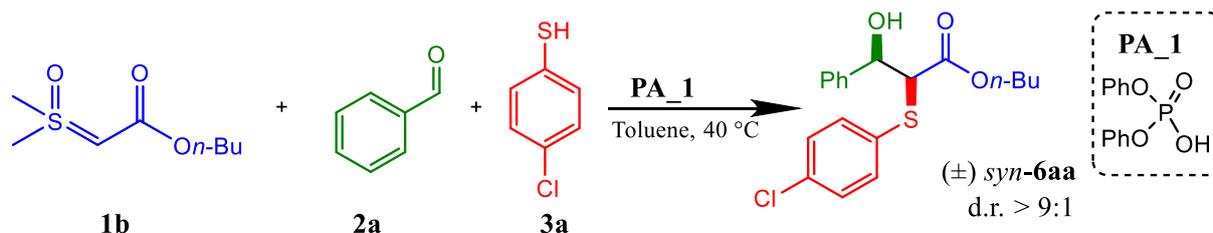


Tabella 1: Condizioni e risultati della serie di esperimenti per lo screening delle procedure sperimentali

Entry	Procedura	Carico catalitico	t	Resa
LN_001	A ^a	100% mol	3 h	< 5% ^e
LN_002	B ^b	50% mol	3 h 30 min	25% ^e 31% ^f
LN_003	C ^c	50% mol	3 h 30 min	30% ^e
LN_042	D ^d	50% mol	3 h	31% ^e

^a: **3a** (1 eq, 0.05 mmol), **PA_1**, toluene (100 μL , [0.5 M]), **2a** (1.5 eq, 0.075 mmol), **1b** (1 eq, 0.05 mmol). E' stato effettuato il plug

^b: **3a** (1.5 eq, 0.15 mmol), **PA_1**, toluene (400 μL , [0.25 M]), **2a** (1.5 eq, 0.15 mmol), **1b** (1 eq, 0.1 mmol). E' stato effettuato il plug

^c: **PA_1**, toluene (400 μL , [0.25 M]), **2a** (1.5 eq, 0.15 mmol), **1b** (1 eq, 0.1 mmol), **3a** (1.5 eq, 0.15 mmol). E' stato effettuato il plug

^d: **3a** (1.5 eq, 0.15 mmol), **PA_1**, toluene (200 μL), **2a** (1.5 eq, 0.15 mmol), 40 °C. **1b** (1 eq, 0.1 mmol) in toluene (300 μL), goccia a goccia. E' stato effettuato il plug

^e Resa valutata tramite ¹H-NMR con standard interno (dibenzile, 0.25 eq).

^f Resa valutata dopo colonna cromatografica.

Inizialmente si sono confrontate due procedure, la A e la B: l'ordine di aggiunta dei reagenti è stato mantenuto invariato ma le condizioni di reazione sono state modificate. Come sequenza di aggiunta dei reagenti è stata scelta quella che, come evinto dagli studi antecedenti su questa reazione, favorisce la reazione desiderata rispetto a processi parassiti. In particolare, per le due procedure, inizialmente è stato aggiunto il dibenzile, poi il tiolo e poi il catalizzatore e successivamente è stato aggiunto il toluene ed il sistema è stato messo in agitazione; infine sono stati aggiunti l'aldeide e, dopo aver iniziato a riscaldare il sistema (40 °C), è stata aggiunta l'ilide. In entrambe le due procedure sperimentali, la soluzione ottenuta a reazione finita è stata filtrata mediante plug di silice su piccola scala in una pipetta Pasteur.

La prima prova effettuata risulta essere la LN_001 (procedura A). In questo caso si è deciso di utilizzare un carico catalitico pari al 100% mol del catalizzatore achirale, con lo scopo di favorire la reazione di interesse. In questo caso si è lavorato in scala 1 eq : 0.05 mmol, con 1 equivalente di para-clorotiofenolo ed ilide e con 1.5 equivalenti di benzaldeide. La concentrazione della soluzione di toluene era pari a 0.5 M.

La prova LN_002 (procedura B), invece, è stata condotta, rispetto alla procedura A, in eccesso di para-clorotiofenolo e di benzaldeide (1.5 equivalenti) e lavorando con un carico catalitico del catalizzatore achirale pari al 50% mol. Inoltre si è incrementata la scala di reazione ad 1 eq : 0.1 mmol e la concentrazione della soluzione di toluene è stata dimezzata a 0.25 M. Poiché la prova LN_002 ha portato ad una resa più alta di quella ottenuta dalla procedura A, si è deciso di utilizzare le condizioni della procedura B per le prove successive.

Per valutare l'effetto dato dal diverso ordine di aggiunta dei reagenti è stata condotta la prova LN_003 (procedura C). Le condizioni di tale sperimentazione coincidono con quelle della prova LN_002. La procedura C si differenzia dalla B per la sequenza di aggiunta del para-clorotiofenolo: nella prova LN_003 quest'ultimo viene aggiunto alla fine, dopo l'ilide.

La prova LN_002 e la LN_003 hanno portato a valori di resa simili (30%), per cui si è ipotizzato che l'ordine di aggiunta del tiolo risulti essere un fattore ininfluenza sulla resa del sistema.

Infine, è stata effettuata la prova LN_042 utilizzando il metodo delle aggiunte controllate (procedura D), aggiungendo goccia a goccia una soluzione dell'ilide **1b** in toluene. In questo caso si è lavorato con un sistema di poco più diluito (0.2 M). Tale prova ha portato alla formazione del prodotto desiderato con una resa pari al circa il 30%. Poiché tale valore risulta essere confrontabile con quello ottenuto dalla prova LN_002, si è ipotizzato che l'aggiunta controllata dell'ilide non determini un aumento della resa. Per tale motivo si è deciso di effettuare le prove successive utilizzando la metodica B, che risulta essere sperimentalmente più semplice da eseguire rispetto alla prova delle aggiunte controllate.

Dopo aver scelto la procedura ritenuta ottimale (B) si è deciso di effettuare alcune prove con diversi substrati ed in presenza del catalizzatore achirale **PA_1**.

7. SCREENING DEI VARI REAGENTI

Con lo scopo di individuare un pattern di variazione sul valore di resa ottenuto, rispetto ai parametri di elettronica e di ingombro sterico, si è deciso di effettuare alcune prove variando la tipologia di ilide, di tiolo e di aldeide. Si è dunque voluto verificare se fosse possibile aumentare l'efficacia della reazione utilizzando diverse ilidi, tioli caratterizzati da diversa acidità, aldeidi con diverse caratteristiche elettroniche, ed una classe diversa di elettrofilo, le immine.

7.1 SCREENING DELLE ILIDI

Inizialmente, si è effettuato uno *screening* di ilidi già precedentemente sintetizzate. I dati così ottenuti sono riportati nella Tabella 2.

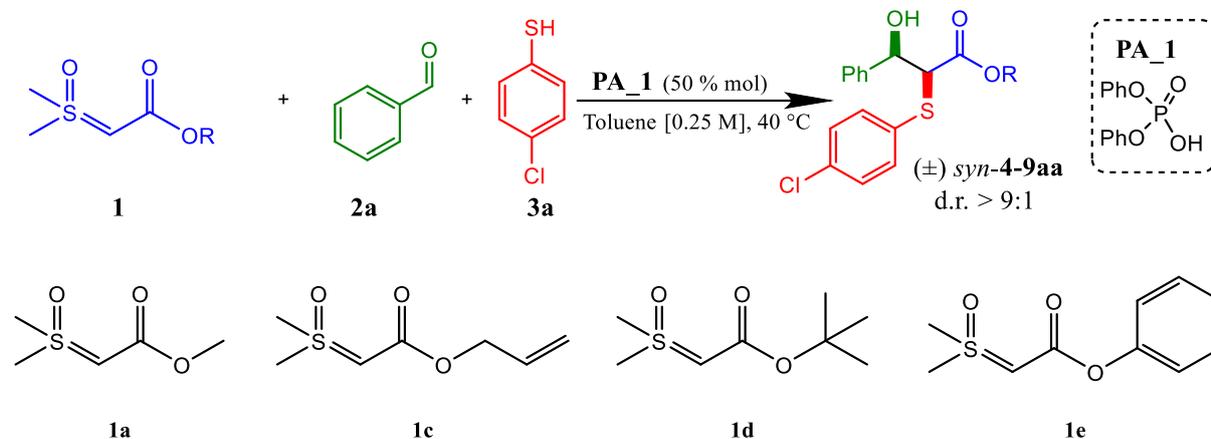


Tabella 2: Condizioni e risultati della serie di esperimenti per lo screening delle varie ilidi

Entry ^a	1	t	4-9	Resa
LN_009	1a	2 h	4aa	34% ^b
CD_005	1c	3 h	7aa	30% ^b
LN_006	1d	4 h	8aa	31% ^b 18% ^c
CD_004	1e	1 h	9aa	< 5% ^b

^a: dibenzile (0.25 eq, 0.025 mmol, 4.5 mg), 3a (1.5 eq, 0.15 mmol, 21 mg), PA_1, toluene (400 μ L, [0.25 M]), 2a (1.5 eq, 0.15 mmol, 15 μ L), 1 (1 eq, 0.1 mmol). E' stato effettuato il plug

^b Resa valutata tramite ¹H-NMR con standard interno.

^c Resa valutata dopo colonna cromatografica.

L'utilizzo dell'ilide esterea metilica (**1a**), dell'allilica (**1c**) e di quella *tert*-butilica (**1d**) (LN_009, CD_005, LN_006), in presenza del PA_1, ha permesso di ottenere rese comparabili con quelle ottenute a partire dall'ilide esterea *n*-butilica **1b**. Il prodotto **8aa** ottenuto dalla prova LN_006 è stato isolato tramite colonna cromatografica su gel di silice: l'elevata variazione del valore di resa ottenuto tramite lo standard interno (dibenzile) e dopo pesata, potrebbe essere dovuta alla possibile perdita di prodotto durante la separazione tramite cromatografia, in quanto prove successive hanno dimostrato la congruenza dei due metodi utilizzati per la determinazione della resa. E' interessante evidenziare come tali ilidi, anche se sostituite con gruppi aventi un diverso ingombro sterico, hanno portato a rese comparabili tra di loro: da ciò si potrebbe ipotizzare che l'ingombro sterico non risulta essere un fattore decisivo per la resa della reazione.

Rese basse sono state ottenute invece utilizzando l'ilide esterea aromatica **1e**. Questo dato forse potrebbe essere attribuibile al fatto che il fenile è un gruppo "planare" e ciò potrebbe sfavorire l'interazione tra i reagenti ed il catalizzatore, oltre ad influenzare maggiormente l'elettronica del sistema. La prova CD_004 risulta comunque interessante poiché, malgrado le basse rese, all'interno dello spettro ¹H-NMR dopo plug, è stato possibile osservare la presenza di segnali attribuibili alla presenza di due coppie di enantiomeri con un d.r. pari all'incirca al 3 : 1. E' necessario comunque evidenziare l'elevato errore associato a questo dato dovuto alle basse quantità ottenute. Inoltre, non è stato valutato quale fosse la coppia maggioritaria. In ogni caso, è possibile concludere che questo substrato **1e** non porta alla formazione selettiva della coppia *syn*.

Si è dunque concluso che, tranne nel caso dell'utilizzo dell'ilide esterea con il gruppo fenile **1e**, la tipologia di ilide esterea utilizzata ha una bassa influenza sul valore di resa. Questo aspetto risulta essere interessante perché evidenzia la possibilità di poter effettuare tale reazione utilizzando diverse ilidi esteree, caratterizzate da diverse condizioni di idrolisi per la formazione del corrispondente acido carbossilico.

7.2 SCREENING DI TIOLI

In seguito, sono state effettuate delle prove modificando la tipologia di tiolo utilizzata per poter valutare quale substrato potesse dare i migliori risultati in termini di resa (Tabella 3). Sono stati testati substrati di varia natura, tra cui uno di natura alifatica (il pentantiolo (**3c**)), alcuni di natura aromatica, simili al para-clorotiofenolo **3a** utilizzato fino ad ora (il tiofenolo (**3d**) e il parafluorotiofenolo (**3b**)) e due acidi (l'acido tioacetico (**3e**) e l'acido tiobenzoico (**3f**)).

Sia l'ilide che l'aldeide sono stati lasciati invariati durante le varie prove, effettuate quindi con l'ilide **1a** e la benzaldeide **2a** nelle condizioni fino a questo momento ottimizzate, che risultano essere le stesse della prova LN_002.

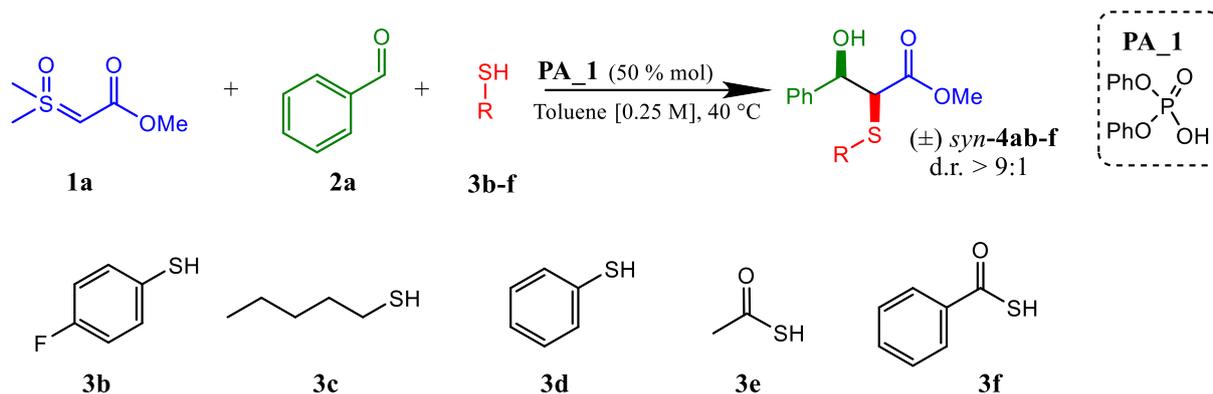


Tabella 3: Condizioni e risultati della serie di esperimenti per lo screening dei vari tioli

Entry ^a	3	t	4	Resa
CD_012	3b	6 h 30 min	4ab	10% ^b
CD_013	3c	1 h	4ac	< 5% ^b
CD_014	3d	6 h 30 min	4ad	10% ^b
CD_015	3e	14 h	4ae	5% ^b
CD_016	3f	14 h	4af	10% ^b

^a: dibenzile (0.25 eq, 0.025 mmol, 4.5 mg), **3** (1.5 eq, 0.15 mmol), **PA_1**, toluene (400 μL [0.25 M]), **2a** (1.5 eq, 0.15 mmol, 15 μL), **1a** (1 eq, 0.1 mmol, 15 mg). E' stato effettuato il plug

^b Resa valutata tramite ¹H-NMR con standard interno.

Per quanto riguarda la prova CD_012 bisogna però evidenziare che da una analisi ¹⁹F-NMR effettuata sul para-fluorotiofenolo (**3b**) di partenza si è evinta la presenza del corrispondente dimero, in percentuale pari al circa il 3%: considerando la bassa quantità di quest'ultimo si è deciso di procedere all'utilizzo di tale reagente senza ulteriori trattamenti.

I valori di resa ottenuti dallo *screening* dei diversi tioli risultano essere generalmente bassi, in particolare non oltre il 10%. Per questo motivo i vari prodotti non sono stati isolati tramite cromatografia e le rese sono state valutate solo tramite ¹H-NMR.

Da tale *screening* è stato dunque possibile evidenziare che i migliori risultati si ottengono in presenza del para-clorotiofenolo **3a**, precedentemente utilizzato (30%). Né tioli con minore acidità (pentantiolo **3c**), né tioli maggiormente acidi (tioacidi **3e** e **3f**), sono in grado di portare alla formazione del prodotto. Per quanto riguarda i tiofenoli, il derivato para-cloro **3a** risulta quindi essere il migliore nucleofilo. Ulteriori *screening* verranno effettuati una volta ottimizzato il protocollo di reazione.

7.3 SCREENING DI ALDEIDI

Successivamente sono state eseguite alcune prove modificando la tipologia di aldeide utilizzata. Sono state impiegate aldeidi aromatiche variamente sostituite, caratterizzate dalla presenza di gruppi attivanti, quali gruppo metossi (**2e,f**), idrossi (**2b**), metilico (**2g,h**) ed *iso*-propilico (**2d**) e di gruppi disattivanti quali il gruppo nitro (**2c**) o il trifluorometile (**2i**). Le reazioni sono state eseguite nelle stesse condizioni e seguendo la stessa procedura con cui è stato effettuato lo *screening* dei tioli (7.2). I dati così ottenuti sono riportati nella Tabella 4 di seguito riportata:

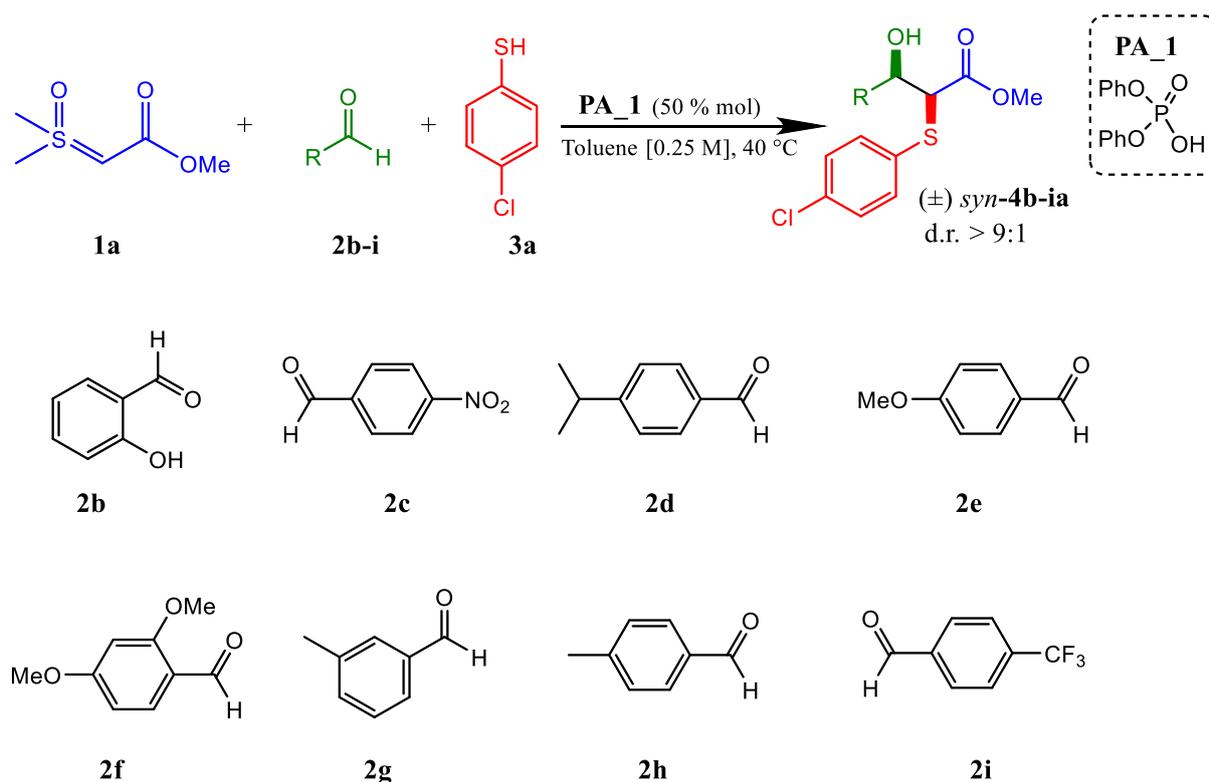


Tabella 4: Condizioni e risultati della serie di esperimenti per lo screening delle varie aldeidi

Entry ^a	2	t	4	Resa
PP_129	2b	3 h	4ba	25% ^b
CD_017	2c	3 h	4ca	<5% ^b
CD_018	2d	3 h	4da	34% ^b
CD_020	2e	1 h 15 min	4ea	<5% ^b
CD_021	2f	1 h 15 min	4fa	15% ^b
CD_023	2g	2 h	4ga	26% ^b
CD_025	2h	1 h 15 min	4ha	8% ^b
CD_026	2i	1 h 15 min	4ia	< 5% ^b

^a: dibenzile (0.25 eq, 0.025 mmol, 4.5 mg), **3a** (1.5 eq, 0.15 mmol, 22 mg), **PA_1**, toluene (400 μ L, [0.25 M]), **2** (1.5 eq, 0.15 mmol,). **1a** (1 eq, 0.1 mmol, 15 mg). E' stato effettuato il plug.

^b Resa valutata tramite ¹H-NMR con standard interno.

Prima dell'utilizzo, le aldeidi scelte sono state sottoposte ad un controllo tramite analisi $^1\text{H-NMR}$ per valutare la loro eventuale degradazione, tipicamente da ricondursi a prodotti di ossidazione. Da tali analisi è stato evinto che sia la 4-trifluorometilbenzaldeide (**2i**) che la 4-metilbenzaldeide (**2h**) risultavano in parte ossidate, con percentuale dei corrispettivi acidi pari a circa il 23% e il 13%. Per tale motivo si è deciso di "purificare" tali reagenti effettuando una separazione liquido-liquido con una soluzione di etilacetato e una soluzione acquosa basica satura di NaHCO_3 , seguita da una successiva anidificazione, filtrazione ed evaporazione della fase organica estratta.

Dai dati riportati nella Tabella 4 è possibile osservare che generalmente si sono ottenuti valori di resa bassi e che i migliori risultati sono stati ottenuti in presenza di aldeidi aromatiche sostituite con attivatori deboli, come nel caso della 4-*iso*-propilbenzaldeide (**2d**) e della 3-metilbenzaldeide (**2g**) che hanno portato, rispettivamente, ad una resa del circa 34% e del 26%. Inoltre, valori di resa comparabili sono stati ottenuti anche in presenza della aldeide salicilica (25%).

L'utilizzo di aldeidi aromatiche con gruppi fortemente disattivanti, come la 4-trifluorometilbenzaldeide (**2i**) e la 4-nitrobenzaldeide (**2c**), non sembrano portare a buoni risultati in termini di resa, difatti in entrambi i casi quest'ultima risulta essere minore del 5%.

L'utilizzo della 4-metossibenzenzaldeide (**2e**) non ha portato alla formazione del prodotto mentre l'utilizzo della 2,4-dimetossibenzenzaldeide (**2f**) ha portato alla formazione del prodotto con resa attorno al 15%. Codesti risultati potrebbero risultare anomali poiché i substrati aromatici bisostituiti, avendo un maggiore ingombro sterico rispetto ai monosostituiti, potrebbero sfavorire la reazione.

Si può dunque concludere che i migliori risultati vengono ottenuti in presenza della benzaldeide **2a** e della 4-*iso*-propilbenzaldeide (**2d**).

7.4 SCREENING DI IMMINE

In seguito, sono state condotte delle prove modificando la natura dell'elettrofilo, utilizzando al posto dell'aldeide immine aromatiche diversamente sostituite. L'importanza di questa classe di composti risiede nel fatto che permettono di avere accesso a composti biologicamente attivi contenenti l'azoto. In particolare, quando utilizzati in questa reazione multicomponente, permettono di ottenere precursori di sistemi β -amminoacidi e perciò composti ad elevato valore aggiunto.

Tali indagini sono state eseguite poiché, come già evidenziato nella parte introduttiva (3.2.2), studi precedenti (Hu et al.^{50,51,52,53}) hanno confermato che le immine reagiscono in reazioni multicomponenti ed enantioselettive in presenza di tiolo e di diazocomposti, in catalisi di acidi organofosforici chirali e in presenza di complessi di Rodio. Si è dunque deciso di verificare il possibile carattere elettrofilo delle immine in presenza di reagenti aventi reattività comparabile con quelli utilizzati nelle indagini di Hu et al.

In generale, le immine risultano essere molecole di elevata importanza, specialmente nelle addizioni nucleofile. Inoltre le immine, essendo l'ossigeno più elettronegativo dell'azoto, risultano essere meno elettrofile ma possiedono una basicità di Lewis maggiore dei corrispondenti composti carbonili: ciò li rende ideali per l'attivazione via acido di Lewis/Brønsted o via interazione legami ad idrogeno.⁶⁶

All'interno della Tabella 5 sono riportati i dati ottenuti da tale *screening*. Anche in questo caso si è deciso di lavorare nelle stesse condizioni e di utilizzare la stessa procedura dello *screening* delle varie aldeidi. E' bene evidenziare che non sono state effettuate delle analisi per valutare la diastereoselettività semplice di tale reazione. Si ritiene che la stereochimica dei prodotti **4I-sa** sia *syn* poiché si ipotizza che il meccanismo di reazione sia simile a quello della reazione effettuata in presenza dell'aldeide. Tale ipotesi, tuttavia, è in attesa di conferma.

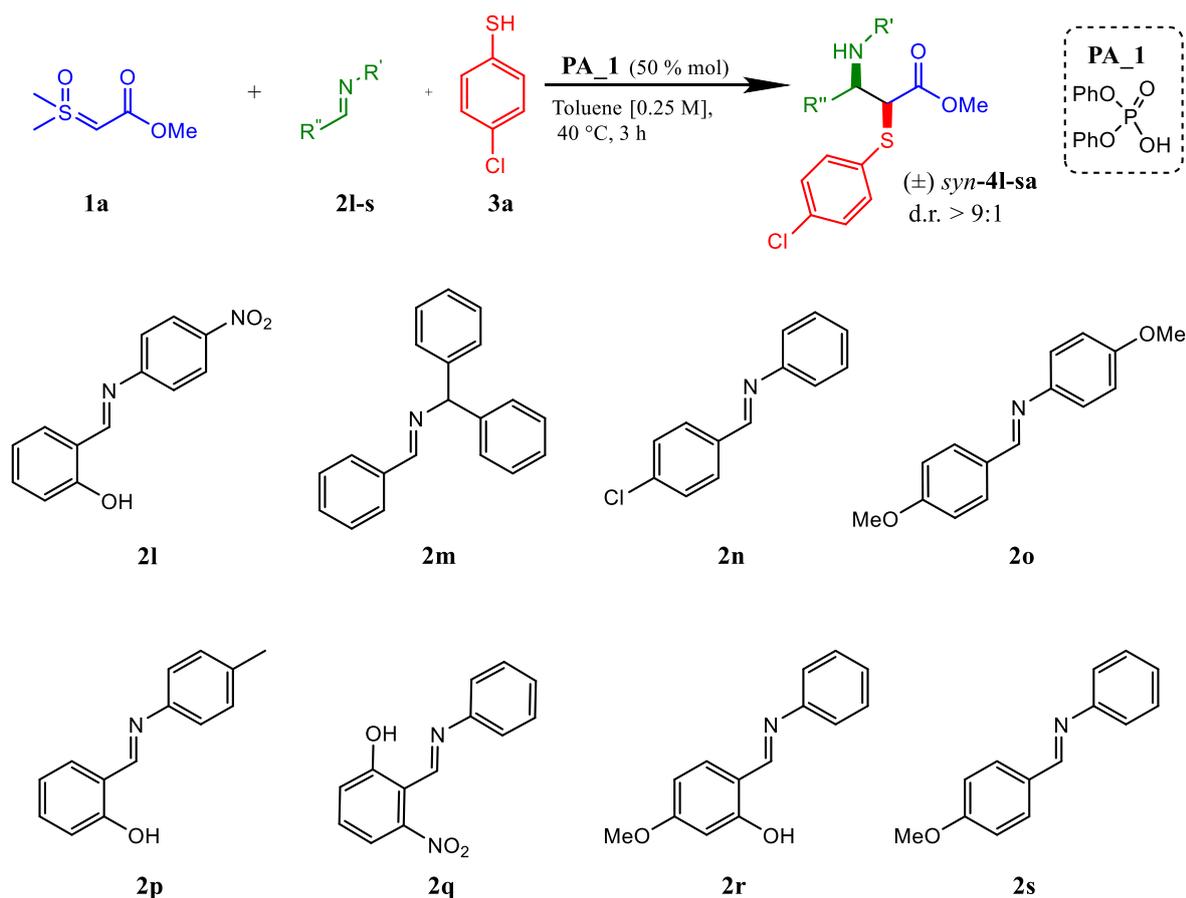


Tabella 5: Condizioni e risultati della serie di esperimenti per lo screening delle varie immine

Entry ^a	2	4	Resa
LN_020	2l	4la	40% ^b
PP_130			35% ^b
LN_024	2m	4ma	< 5% ^b
LN_025	2n	4na	< 5% ^b
LN_026	2o	4oa	< 5% ^b
CD_019	2p	4pa	< 5% ^b
LN_028	2q	4qa	18% ^b
LN_030	2r	4ra	16% ^b
LN_031	2s	4sa	16% ^b

^a: dibenzile (0.25 eq, 0.025 mmol, 4.5 mg), **3a** (1.5 eq, 0.15 mmol, 21 mg), **PA_1**, toluene (400 μ L, [0.25 M]), **2** (1.5 eq, 0.15 mmol), **1a** (1 eq, 0.1 mmol, 15 mg). E' stato effettuato il plug.

^b Resa valutata tramite ¹H-NMR con standard interno.

Inizialmente, per verificare la possibilità di utilizzare una immina come specie elettrofila, sono state effettuate delle prove utilizzando il 2-((4-nitrofenil)immino)metilfenolo (**2l**) che hanno portato all'ottenimento di rese attorno al circa il 40%. Visti gli ottimi risultati ottenuti si è deciso di continuare tale *screening*, ma le prove successive con le immine **2m-o** (LN_024, LN_025,

LN_026) non hanno portato alla formazione del prodotto. Da ciò si è dunque ipotizzato che la presenza del nitro gruppo e/o dell'idrossile sui sistemi aromatici dell'immine potessero in qualche modo favorire la reazione. Per valutare meglio l'influenza di tali gruppi sulla resa del prodotto, si è deciso di effettuare ulteriori prove: la bassa resa ottenuta dalla CD_019 (**2p**) ha reso più plausibile l'ipotesi secondo la quale è la presenza del gruppo nitro a favorire la reazione.

Successivamente sono state condotte ulteriori prove con le immine **2q-s** (LN_028, LN_030 e LN_031) mantenendo invariato il gruppo R' sull'azoto imminico e modificando il sostituente aromatico al carbonio: complessivamente sono state ottenute delle rese attorno al 16%.

Si può dunque affermare che, tranne nel caso della LN_020, l'utilizzo delle immine ha portato a dei valori di resa complessivamente peggiori di quelli ottenuti con le aldeidi. Perciò si può affermare che le aldeidi, in questa reazione multicomponente, sono dei migliori elettrofili rispetto alle immine.

8. STUDIO DELLA REAZIONE

Mantenendo quindi la benzaldeide **2a**, il para-clorotiofenolo **3a** e l'ilide **1a** come substrati di reazione, sono stati effettuati degli *screening* di robustezza per valutare la stabilità dell'ilide nell'ambiente di reazione e l'influenza della possibile presenza di alcuni composti sulla resa finale; i dati così ottenuti sono riportati in Tabella 6.

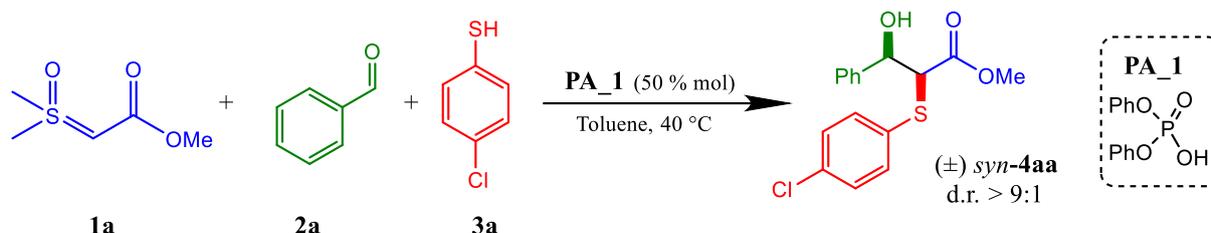


Tabella 6: condizioni e risultati della serie di esperimenti per lo screening di robustezza

Entry	Procedura	Additivo	t	Resa
LN_010	A ^a	DMSO (0.5 eq)	2 h	43% ^e 41% ^f
LN_011	A ^a	BzOH (0.5 eq)	2 h	33% ^f
LN_015	B ^b	-	2 h 30 min	12% ^e
LN_014	C ^c	-	2 h 30 min	<5% ^e
CD_007	A ^{a,d}	-	4 h	5% ^e 14% ^f

^a: **3a** (1.5 eq, 0.15 mmol), **PA_1**, toluene (400 μL , [0.25 M]), **2a** (1.5 eq, 0.15 mmol), additivo (0.5 eq, 0.05 mmol), **1a** (1 eq, 0.1 mmol). E' stato effettuato il plug.

^b: **PA_1**, toluene (400 μL [0.25 M]), **1a** (1 eq, 0.1 mmol), 40 $^\circ\text{C}$, 1 h. La soluzione è stata separata in due, e nella seconda metà sono stati aggiunti il **3a** (1.5 eq, 0.075 mmol) e **2a** (1.5 eq, 0.075 mmol). E' stato effettuato il plug

^c: **PA_1**, toluene (400 μL , [0.25 M]), **2a** (1.5 eq, 0.15 mmol), **1a** (1 eq, 0.1 mmol), 40 $^\circ\text{C}$, 1 h. La soluzione è stata separata in due, e nella seconda metà è stato aggiunto **3a** (1.5 eq, 0.075 mmol). E' stato effettuato il plug

^d: 2 eq di ilide **1a** (0.2 mmol).

^e Resa valutata tramite $^1\text{H-NMR}$ con standard interno (dibenzile, 0.25 eq).

^f Resa valutata dopo colonna cromatografica.

Per valutare l'influenza del coprodotto (DMSO) e dell'acido benzoico (presente a causa della possibile ossidazione della benzaldeide) nell'ambiente di reazione sono state condotte, rispettivamente, la prova LN_010 e la prova LN_011. La prova LN_010 (in cui sono stati aggiunti circa 0.5 eq di DMSO prima della aggiunta finale di ilide) ha permesso di ottenere il prodotto desiderato con una resa attorno al circa il 40%, che risulta essere superiore al valore "medio" (30%) ottenuto dalla *screening* generale con le varie ilidi: si può dunque supporre che la reazione è favorita in presenza di DMSO, o che quantomeno il coprodotto di reazione DMSO non vada a inibire il processo catalitico. Attraverso la prova LN_011 si è deciso di analizzare se la presenza di acido benzoico, che si può formare dalla benzaldeide **2a** per ossidazione con ossigeno atmosferico durante lo stoccaggio o in ambiente di reazione, influenzasse la resa della reazione. Dai valori di resa ottenuti si è ipotizzato che l'azione dell'acido benzoico risulti essere trascurabile, rendendo quindi non necessario un controllo stringente sulla qualità della benzaldeide di partenza e/o sulla presenza di ossigeno nell'ambiente di reazione.

Per valutare se l'ilide **1a** fosse stabile in presenza del catalizzatore è stata condotta la prova LN_015: inizialmente sono stati aggiunti il catalizzatore **PA_1** e l'ilide **1a** e dopo un'ora sono stati aggiunti il tiolo **3a** e la benzaldeide **2a**. Visto il basso valore di resa ottenuto (12%) si è ipotizzato che probabilmente l'ilide non risulti essere stabile in presenza del catalizzatore e perciò si è supposto che l'ilide possa reagire con il catalizzatore.

Altre indagini hanno evidenziato che l'ilide risulta essere meno stabile in presenza della benzaldeide. Infatti la prova LN_014, durante la quale sono stati aggiunti inizialmente il catalizzatore, la benzaldeide e l'ilide e dopo un'ora il tiolo, non ha portato alla formazione del prodotto **4aa**. Si potrebbe dunque ipotizzare che una reazione tra la benzaldeide e l'ilide, in presenza del catalizzatore, vada a competere con la reazione desiderata.

Considerando la bassa stabilità dell'ilide, si è deciso di effettuare la prova CD__007, lavorando in eccesso di ilide: i reagenti limitanti risultano essere il tiolo e la benzaldeide. Poiché tale prova ha portato a dei valori di resa bassa, si è dunque ipotizzato che l'aggiunta ulteriore di ilide non andasse a favorire la reazione.

9. SCREENING DI CONDIZIONI

Per migliorare la resa, l'eccesso enantiomerico e per individuare quali fossero i parametri che maggiormente influenzassero la reazione, sono state effettuate alcune prove utilizzando i reagenti standard, ma lavorando in condizioni diverse. Inizialmente sono state condotte delle prove utilizzando il catalizzatore **PA_1** difenile idrogeno fosfato. Una volta identificate le condizioni ottimali per la reazione condotta in presenza del catalizzatore achirale, si è deciso di condurre delle prove in presenza del catalizzatore chirale S-TRIP o R-TRIP.

9.1 SCREENING DI CONDIZIONI PER LA REAZIONE MULTICOMPONENTE NON ENANTIOSELETTIVA

Durante gli *screening* condotti in presenza del catalizzatore achirale, sono stati modificati i seguenti fattori: gli equivalenti dei reagenti, la concentrazione, la tipologia di solvente utilizzata, il carico catalitico, la temperatura e il tempo dopo il quale la reazione è stata spenta.

Nella tabella di sotto riportata (Tabella 7) sono state riportate le rese ottenute mantenendo invariata la procedura e modificando: la tipologia di solvente utilizzata, la temperatura alla quale sono state condotte le varie prove ed il carico catalitico.

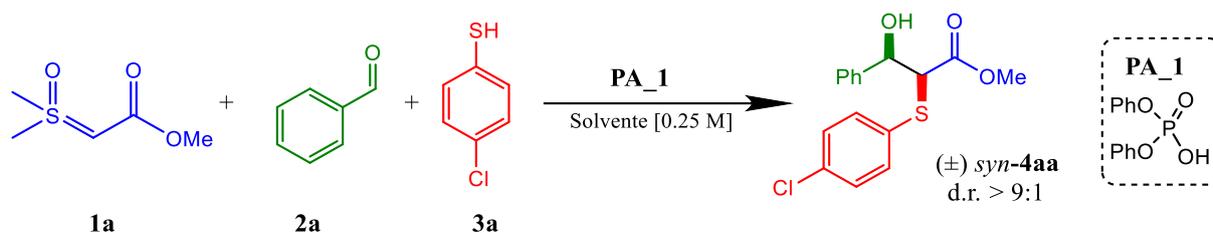


Tabella 7: Condizioni e risultati per gli esperimenti per lo screening di solventi, temperatura e carico catalitico

Entry ^a	Carico Catalitico	Solvente e temperatura	t	Resa
LN_016	50% mol	Cloroformio deuterato a 40 °C	5 h (sì ilide)	7% ^b
LN_017	50% mol	Cloroformio deuterato a RT	5 h (sì ilide)	< 5% ^b
LN_021	50% mol	Miscela toluene/ cicloesano (3:1) a 40 °C	3 h	10% ^b
LN_032	50% mol	Toluene a RT	1 h 45 min	10% ^b
LN_033	20% mol	Toluene a RT	1 h 45 min	14% ^b

^a: dibenzile (0.25 eq, 0.025 mmol, 4.5 mg), **3a** (1.5 eq, 0.15 mmol, 21 mg), **PA_1**, solvente (400 µL, [0.25 M]), **2a** (1.5 eq, 0.15 mmol, 15 µL), **1a** (1 eq, 0.1 mmol, 15 mg). E' stato effettuato il plug

^b Resa valutata tramite ¹H-NMR con standard interno.

Come evidenziano i dati riportati in Tabella 7, è stato effettuato un iniziale *screening* di solventi per valutare quale fosse la classe più vantaggiosa in termini di resa ottenuta; in particolare è stato possibile identificare il toluene, e quindi un solvente aromatico, come il migliore tra quelli indagati.

Dalle prove LN_016 e LN_017 è stato possibile evidenziare che la reazione non proceda bene in cloroformio deuterato. In entrambi i casi, difatti, dopo circa 5 ore l'analisi TLC eluita mediante etilacetato ha evidenziato la presenza dell'ilide e, quindi, una reazione più lenta rispetto a quella in toluene. Le rese ottenute tramite le due procedure risultano essere basse.

L'utilizzo di un solvente costituito dal 25% di cicloesano e dal circa 75% di toluene (prova LN_021) ha portato a delle rese basse (pari al circa al 10%) anche se l'analisi TLC effettuata dopo circa 3 ore non ha evidenziato la presenza dell'ilide iniziale. E' interessante evidenziare che l'aggiunta di un solvente apolare come il cicloesano, anche in quantità non troppo elevate, ha determinato un abbassamento della resa rispetto al valore di riferimento (30%). Inoltre, i peggiori risultati sono stati ottenuti in presenza del cloroformio deuterato, che è un solvente più polare del toluene.

Dalle prove effettuate è stato possibile valutare l'influenza della temperatura sulla resa: la procedura LN_017 (condotta a temperatura ambiente in CDCl₃) ha portato a dei valori di resa

inferiori a quelli ottenuti tramite la procedura LN_016, eseguita a 40 °C. Si potrebbe dunque ipotizzare che la reazione di nostro interesse, a 40 °C, risulti essere favorita rispetto alle reazioni parassite. Tale risultato è interessante poiché si è deciso di condurre le reazioni a temperatura ambiente con lo scopo di evitare la possibile degradazione dell'ilide. Questa ipotesi è confermata anche dalla prova LN_032 (effettuata a temperatura ambiente), che ha portato alla formazione del prodotto con una resa inferiore del 30%. Perciò, si è deciso di condurre le reazioni successive a 40 °C.

In parallelo alla reazione LN_032, è stata effettuata la LN_033, sempre a temperatura ambiente, per valutare l'effetto del carico catalitico: si è utilizzato il 20% mol di catalizzatore al posto del 50%. La resa ottenuta dalla LN_033 risulta, anche se di poco, superiore a quella ottenuta dalla LN_032. Si è dunque ipotizzata una possibile interazione tra il catalizzatore e l'ilide che può portare ad un abbassamento della resa. Perciò si è deciso di eseguire le successive prove diminuendo il carico catalitico.

E' interessante evidenziare che la reazione LN_032 e la reazione LN_033, entrambe condotte a temperatura ambiente, sono state spente dopo circa 1 ore e 45 minuti diversamente dalle reazioni effettuate a 40 °C che invece hanno richiesto un tempo maggiore. Questo aspetto risulta essere insolito poiché generalmente, all'aumentare della temperatura, aumenta la velocità della reazione.

In seguito, sono state effettuate delle prove per valutare l'azione dell'eccesso di benzaldeide e di para-clorotiofenolo sulla resa. Inoltre, si è deciso di indagare l'effetto della concentrazione sulle prestazioni del sistema. In Tabella 8 sono stati riportati i dati ottenuti modificando gli equivalenti dei reagenti e le concentrazioni. Le prove riportate nella tabella di sotto riportata sono state condotte utilizzando il 25% mol di catalizzatore **PA_1**.

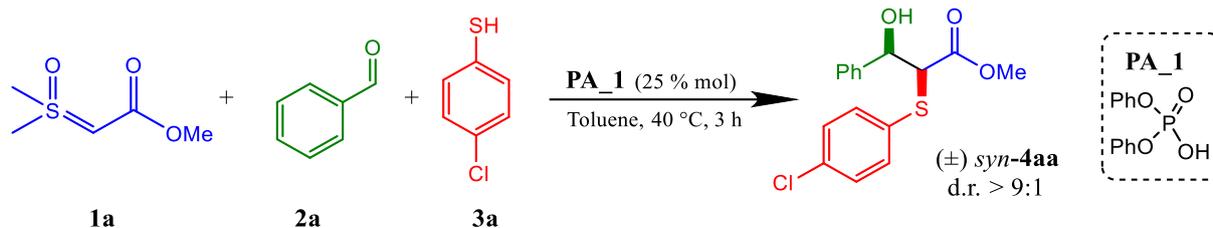


Tabella 8: condizioni e risultati per le varie prove di screening di equivalenti e concentrazione

Entry ^a	Scala molare	Equivalenti 3a	Equivalenti 2a	Concentrazione Molare	Resa
LN_035	1 eq : 0.1 mmol	2.5 eq.	1.5 eq.	0.25 M	27% ^b
LN_036	1 eq : 0.1 mmol	1.5 eq.	2.5 eq.	0.25 M	27% ^b
LN_037	1 eq : 0.1 mmol	2.5 eq.	2.5 eq.	0.25 M	40% ^b 48% ^c
LN_038	1 eq : 0.2 mmol	1.5 eq.	1.5 eq.	0.5 M	47% ^b 44% ^c
LN_040	1 eq : 0.4 mmol	1.5 eq.	1.5 eq.	2 M	48% ^b
CD_031	1 eq : 0.2 mmol	2.5 eq.	2.5 eq.	1 M	66% ^b 67% ^c

^a: 3a, PA_1, toluene, 2a, 1a (1 eq). E' stato effettuato il plug

^b Resa valutata tramite ¹H-NMR con standard interno (dibenzile, 0.25 eq)

^c Resa valutata dopo colonna cromatografica.

Attraverso le prove LN_035 e LN_036 è stato possibile osservare (Tabella 8) che l'utilizzo di 2.5 eq. di tiolo, nella prima prova, e di 2.5 eq. di aldeide, nella seconda prova, ha portato a valori di resa comparabile con il valore di riferimento (30%). Al contrario l'aggiunta di 2.5 eq. di tiolo e di aldeide (LN_037) ha portato ad un valore di resa di molto superiore ai valori precedenti: la reazione risulta dunque favorita in eccesso di aldeide e di tiolo.

Successivamente è stata effettuata la prova LN_038 per valutare l'effetto dell'aumento della concentrazione sulle prestazioni della reazione (si è lavorato ad una concentrazione pari a 0.5 M); in particolare si sono condotte delle prove aumentando la scala della reazione (passando da 1 eq : 0.1 mmol a 1 eq : 0.2 mmol). Tale prova ha permesso di ottenere delle rese attorno al 44%. Anche la prova LN_040, condotta a concentrazione di 2 M (1 eq : 0.4 mmol), ha portato all'ottenimento di una resa pari al circa il 48%: da ciò è stato possibile dedurre che l'aumento della concentrazione determina un incremento nel valore di resa.

A tal punto si è deciso di effettuare una prova (CD_031) in modo da valutare contemporaneamente l'effetto dell'aumento di concentrazione [1 M] e dell'eccesso di aldeide

e di tiolo (2.5 eq), lavorando in una scala 1 eq : 0.2 mmol. La procedura CD_031 ha permesso di ottenere una resa pari al circa il 66% dopo separazione tramite colonna cromatografica: l'eccesso di aldeide e di tiolo e la concentrazione maggiore hanno permesso di ottenere il valore di resa maggiore.

Va evidenziato che nelle prove che vengono menzionate successivamente, la miscela di reazione non è stata filtrata mediante plug di silice su piccola scala. Precedentemente, invece, tale operazione è stata effettuata con lo scopo di rimuovere il catalizzatore achirale. Il motivo di tale scelta può essere dedotto dai dati raccolti nella Tabella 9 dalla valutazione dei quali è stato possibile capire che non è necessario effettuare il plug dopo lo spegnimento della reazione. La procedura LN_044, che non comporta la filtrazione del grezzo mediante plug di silice, ha portato ad una resa maggiore rispetto alla procedura LN_043: la differenza di tali dati potrebbe essere riconducibile ad un errore sperimentale durante l'esecuzione del plug. Dunque per cercare di diminuire l'influenza di tale fattore si è deciso di eliminare codesto passaggio che, oltre ad essere superfluo, richiede anche tempo.

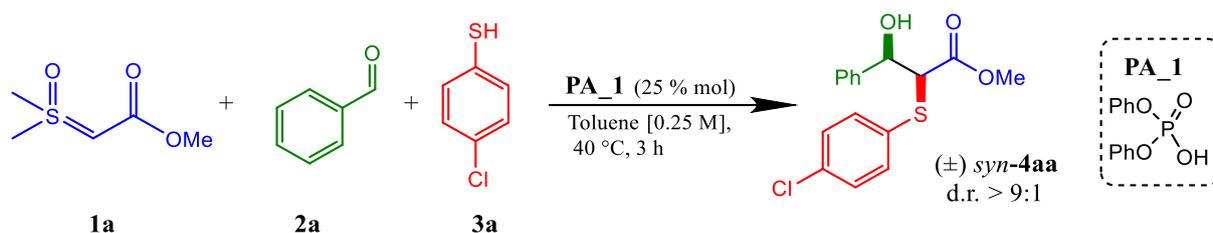


Tabella 9: condizioni e risultati per le prove condotte per valutare l'effetto della filtrazione mediante plug di silice su piccola scala

Entry ^a	Plug di silice su piccola scala	Resa
LN_043	Sì	38% ^b
LN_044	No	52% ^b

^a: dibenzile (0.25 eq, 0.025 mmol, 4.5 mg), **3a** (1.5 eq, 0.15 mmol, 21 mg), **PA_1**, toluene (400 μ L, [0.25 M]), **2a** (1.5 eq, 0.15 mmol, 15 μ L), **1a** (1 eq, 0.1 mmol, 15 mg)

^b Resa valutata tramite ¹H-NMR con standard interno.

Le sperimentazioni precedentemente effettuate hanno dunque permesso di identificare la concentrazione, il carico catalitico e l'eccesso di tiofenolo e di aldeide come parametri di grande influenza sul valore di resa ottenuto. Perciò si è deciso di effettuare delle prove diminuendo il carico catalitico al 5% mol, lavorando in scale diverse (1 eq : 0.2 mmol e 1 eq : 0.1 mmol) e variando la concentrazione e gli equivalenti del tiofenolo e della benzaldeide. I dati così ottenuti sono riportati nella tabella di sotto riportata (Tabella 10).

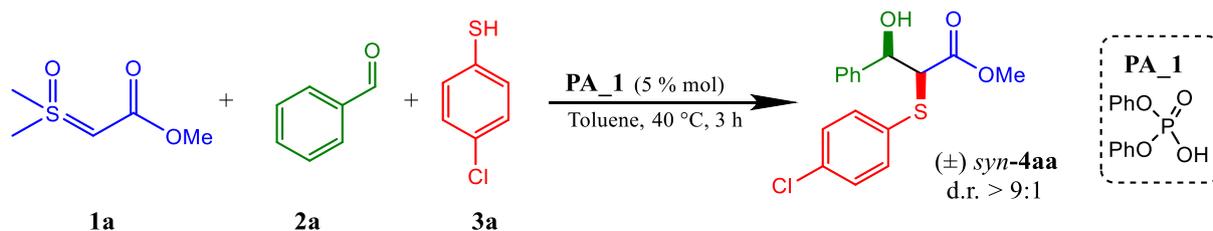


Tabella 10: condizioni e risultati per le varie prove di screening di condizioni utilizzando un basso carico catalitico

Entry ^a	Equivalenti 3a	Equivalenti 2a	Concentrazione Molare	Resa
CD_034	2.5 eq.	2.5 eq.	1 M	27% ^b
CD_035	2.5 eq.	2.5 eq.	0.5 M	13% ^b
CD_036	1.5 eq.	1.5 eq.	1 M	18% ^b
CD_037	1.5 eq.	1.5 eq.	0.5 M	10% ^b

^a: 3a, PA_1, toluene, 2a, 1a (1 eq, 0.2 mmol, 30 mg).

^b Resa valutata tramite ¹H-NMR con standard interno (dibenzile, 0.25 eq).

Il valore di resa ottenuto dalla procedura CD_035 [0.5 M] risulta essere minore del valore ottenuto dalla procedura CD_034 [1 M] (Tabella 10): ciò avvalorata l'ipotesi secondo la quale conviene lavorare con sistemi più concentrati. Tale assunzione, inoltre, è corroborata dai dati ottenuti dalle procedure CD_036 [1 M] e CD_037 [0.5 M]: la prima ha permesso di ottenere una resa maggiore rispetto alla seconda.

I dati ottenuti in Tabella 10 confermano la teoria per la quale è meglio lavorare in eccesso di aldeide e tiofenolo: la resa ottenuta dalla procedura CD_034 risulta essere superiore a quella della CD_036 ed anche la resa ottenuta dalla CD_035 risulta migliore di quella ottenuta dalla CD_037.

In generale, queste prove condotte con un basso carico catalitico hanno portato a delle rese complessivamente basse: questi valori non devono risultare insoliti, poiché basse quantità di catalizzatore favoriscono di meno la reazione

Confrontando i dati raccolti in Tabella 8 e in Tabella 10, si può osservare che il valore di resa maggiore è stato ottenuto tramite la prova CD_031. Dunque, le condizioni di tale prova sono state valutate come quelle ottimali per la reazione condotta in presenza del catalizzatore achirale.

Successivamente si è deciso di effettuare due prove seguendo la procedura ottimizzata (CD_031), ma modificando la tipologia di solvente utilizzato. Poiché lo *screening* iniziale di solventi ha permesso di identificare la classe di solventi aromatici come quella migliore, le

prove sono state condotte utilizzando il meta xilene ed una miscela 3:1 di toluene ed etere dietilico (Tabella 11).

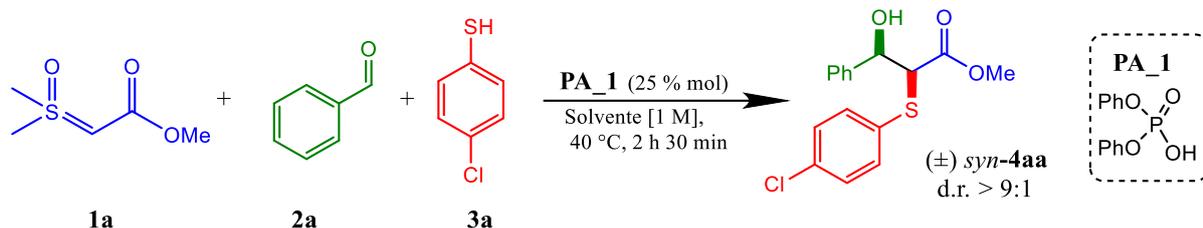


Tabella 11: condizioni e risultati per le varie prove di screening di solventi

Entry ^a	Solvente	Resa
LN_051	3:1 toluene : Et ₂ O	60% ^b
LN_052	m-xilene	62% ^b

^a: dibenzile (0.25 eq, 0.05 mmol, 9.5 mg), **3a** (2.5 eq, 0.5 mmol, 72 mg), **PA_1**, solvente (200 μ L, [1 M]), **2a** (2.5 eq, 0.5 mmol, 51 μ L), **1a** (1 eq, 0.2 mmol, 30 mg).

^b Resa valutata tramite ¹H-NMR con standard interno.

Dai dati riportati in Tabella 11 si può osservare che i valori di resa ottenuti non differiscono di molto da quelli ottenuti dalla prova CD_031 (66%), anche se risultano essere leggermente inferiori. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che i due solventi utilizzati possiedono degli indici di polarità comparabili con quelli del toluene.⁶⁷

9.1.1 SCREENING DEL TEMPO DI REAZIONE

Come già evidenziato, durante le indagini precedentemente effettuate, il termine della reazione è stato stimato tramite la valutazione di TLC, in particolare dall'assenza dello spot attribuibile all'ilide, il reagente limitante (il tempo di reazione risultava essere solitamente pari a 3 ore). Si è dunque deciso di effettuare delle prove, lavorando nelle condizioni ritenute come quelle ottimali (procedura CD_031) ma lavorando a tre diversi valori di tempo (si è deciso di spegnere la reazione dopo 1 ora, dopo 3 ore e dopo 24 ore). Tali sperimentazioni sono state condotte con lo scopo di validare se l'assegnazione del tempo di reazione a tre ore fosse corretta, in particolare di valutare la possibile influenza del tempo di reazione sulle prestazioni del sistema. I dati così ottenuti sono riportati in Tabella 12. Inoltre, in questo caso, il tiolo ed il catalizzatore sono stati disciolti in una soluzione di dibenzile in toluene: essendo il dibenzile inerte, questa modifica nella procedura sperimentale non dovrebbe comportare variazioni significative rispetto alla metodica precedente. Le analisi sono state condotte in presenza del catalizzatore **PA_1**.

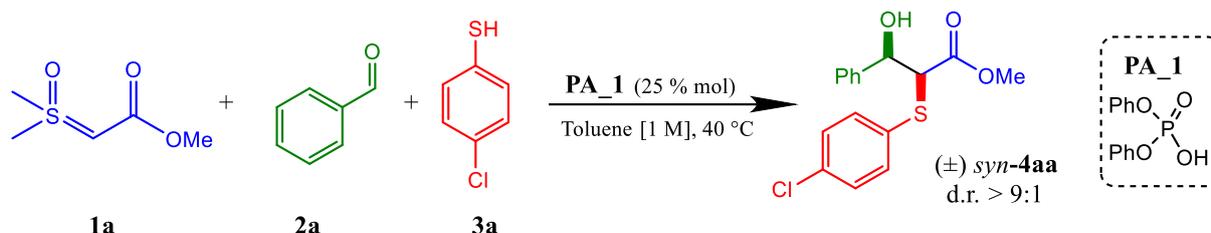


Tabella 12: condizioni e risultati per le prove condotte a diversi valori di tempo

Entry ^a	t	Resa
LN_059	1 h	51% ^b
LN_060	3 h	57% ^b
LN_061	24 h	88% ^b 86% ^c

^a: **3a** (2.5 eq, 0.5 mmol, 72 mg) ed **PA_1** sono disciolti in una soluzione di dibenzile (0.04 M, 200 μ L, toluene), **2a** (2.5 eq, 0.5 mmol, 51 μ L), **1a** (1 eq, 0.2 mmol, 30 mg).

^b Resa valutata tramite ¹H-NMR con standard interno.

^c Resa valutata dopo colonna cromatografica.

Si è osservato un incremento della resa all'aumentare del tempo di reazione. I migliori risultati, in termini di resa, sono stati ottenuti con un tempo di reazione pari a circa 24 ore: la prova LN_061, difatti, ha permesso di ottenere delle rese pari al circa l'86%.

Da queste sperimentazioni è stato pertanto possibile constatare che la reazione studiata non finisce dopo tre ore e perciò, per le prove eseguite in precedenza, è stata data una valutazione sbagliata del tempo di reazione. Si è difatti ipotizzato che l'intermedio di reazione che si forma si vada ad accumulare nell'ambiente di reazione, trasformandosi lentamente nel prodotto.

Se inizialmente si riteneva che gli equivalenti di benzaldeide e di toluene e la concentrazione avessero un'influenza considerevole sulle prestazioni della reazione, da tali indagini si potrebbe ipotizzare che sia il tempo ad influire in modo significativo sulla resa del sistema. In particolare, si è ipotizzato il tempo come il parametro fondamentale. Per tale motivo, le ulteriori sperimentazioni sono state condotte con un tempo di reazione pari a circa 24 ore.

9.2 SCREENING DI CONDIZIONI PER LA REAZIONE MULTICOMPONENTE ENANTIOSELETTIVA

Poiché i vari *screening* di condizioni sulla reazione condotta in presenza del catalizzatore achirale hanno permesso di ottenere delle rese pari a circa 86% (LN_061), si è deciso di effettuare alcuni studi sullo sviluppo della versione enantioselettiva di tale reazione, condotti in presenza del classico acido fosforico chirale S-TRIP (**PA_3**) o R-TRIP (**PA_2**). Inizialmente

sono state condotte delle prove per valutare l'influenza dell'acqua, della concentrazione e degli equivalenti di para-clorotiofenolo e di benzaldeide sulle prestazioni del sistema. Infine sono stati effettuati degli *screening* di solventi aromatici.

I valori di eccesso enantiomerico sono stati calcolati, per tutte le prove sperimentali riportate in codesta trattazione, attraverso cromatografia HPLC-UV/Vis. I tempi di ritenzione sono stati misurati analizzando il prodotto racemico **4aa** purificato con fase stazionaria chirale "Chiralpack AD-H", termostata a 25 °C ed utilizzando come miscela eluente quella costituita da 90:10 di esano:isopropanolo, con un flusso uguale a 0.75 ml/min. Successivamente, i vari grezzi di reazione, ottenuti eseguendo la reazione in presenza del catalizzatore chirale e filtrando la miscela tramite plug di silice al termine della stessa per separare il catalizzatore, sono stati iniettati in HPLC-UV/VIS, lavorando nelle stesse condizioni precedentemente descritte e, valutando l'area dei picchi presenti nel cromatogramma, è stato possibile risalire ai vari eccessi enantiomerici.

Seguendo le condizioni della procedura LN_061, ma lavorando in presenza del catalizzatore chirale **PA_2** (10 % mol), è stato possibile ottenere il prodotto **4aa** con risultati molto promettenti (CD_039). Successivamente, sono state condotte delle prove per verificare se l'acqua abbia un effetto significativo sulla reazione studiata, in particolare sia sul valore della resa che sull'eccesso enantiomerico. Per tale motivo sono state condotte due prove: la CD_043 e la CD_044. Quest'ultima è stata condotta in ambiente anidro: il toluene è stato anidrificato tramite setaccio molecolare preventivamente attivato. La prova CD_043, invece, è stata condotta utilizzando come solvente il toluene saturo di acqua. I risultati così ottenuti (Tabella 13) sono stati messi a confronto con i dati della procedura CD_039, condotta nelle stesse condizioni della prova achirale LN_061, utilizzando come solvente il toluene commerciale non trattato e lavorando in presenza del catalizzatore chirale **PA_2** (10 % mol).

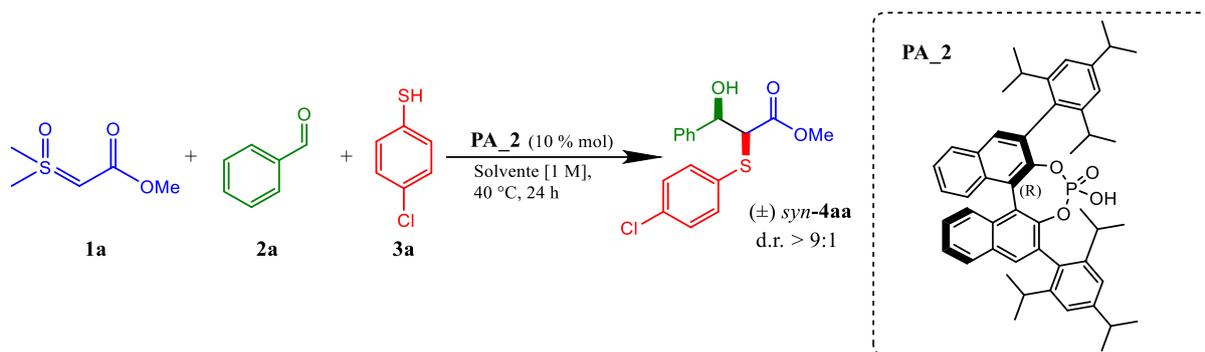


Tabella 13: condizioni e risultati per le varie prove effettuate per valutare l'effetto della presenza di acqua

Entry ^a	Anidrificante	Solvente	Resa	ee
CD_039	-	Toluene	66% ^b	59%
CD_043	-	Toluene saturo di acqua	50% ^b	63%
CD_044	Setacci molecolari 3Å	Toluene	60% ^b	68%

^a: dibenzile (0.25 eq, 0.05 mmol, 9.5 mg), **3a** (2.5 eq, 0.5 mmol, 72 mg), **PA_2**, solvente (200 μL , [1 M]), **2a** (2.5 eq, 0.5 mmol, 51 μL), **1a** (1 eq, 0.2 mmol, 30 mg).

^b Resa valutata tramite ¹H-NMR con standard interno.

La prova CD_039 ha portato ad un valore di resa inferiore rispetto a quella della prova LN_061 (Tabella 12) condotta, invece, in presenza del catalizzatore achirale. Tale calo della resa potrebbe essere attribuibile all'elevato ingombro sterico del catalizzatore chirale R-TRIP che potrebbe sfavorire l'interazione tra i vari reagenti e dunque la formazione del prodotto *syn-4aa*, ma anche al minore carico catalitico utilizzato.

La metodica CD_043 ha portato ad un valore di resa di poco più basso rispetto a quello della CD_039: si potrebbe dunque ipotizzare che l'acqua non vada ad inibire, in modo significativo, la resa della reazione multicomponente. Da tali dati, pertanto, si può supporre che l'umidità presente nell'ambiente non vada ad influire considerevolmente il valore di resa e, dunque, non vi è la necessità di lavorare in ambiente anidro.

La sperimentazione condotta utilizzando i setacci molecolari ha portato ad un valore di resa che differenzia di poco da quello ottenuto dalla prova CD_039. Questo piccolo peggioramento della resa potrebbe essere dovuto alla natura acida dei setacci molecolari⁶⁸. Dunque, poiché il loro utilizzo non ha evidenziato un miglioramento della resa e visto che il loro impiego determina una complicazione della procedura sperimentale, i setacci molecolari non sono stati utilizzati per le ottimizzazioni successive.

Sia la prova CD_043 che la CD_044, hanno mostrato dei valori di eccesso enantiomerico in linea con quelli della prova CD_039: la presenza dell'acqua nell'ambiente di reazione non determina un cambiamento significativo dell'enantioselettività della reazione.

Per verificare se la concentrazione del sistema e gli equivalenti di para-clorotiofenolo e benzaldeide andassero ad influenzare non solo il valore della resa ma anche l'enantioselettività della reazione, è stata condotta la reazione CD_038 (Tabella 14) in presenza del catalizzatore chirale R-TRIP (10% mol). Rispetto alle condizioni della procedura CD_039 di riferimento, la prova CD_038 è stata eseguita diminuendo la scala della reazione (1 eq : 0.1 mmol), la concentrazione (da 1 M a 0.5 M) ed il numero di equivalenti di tiofenolo e benzaldeide (1.5 eq).

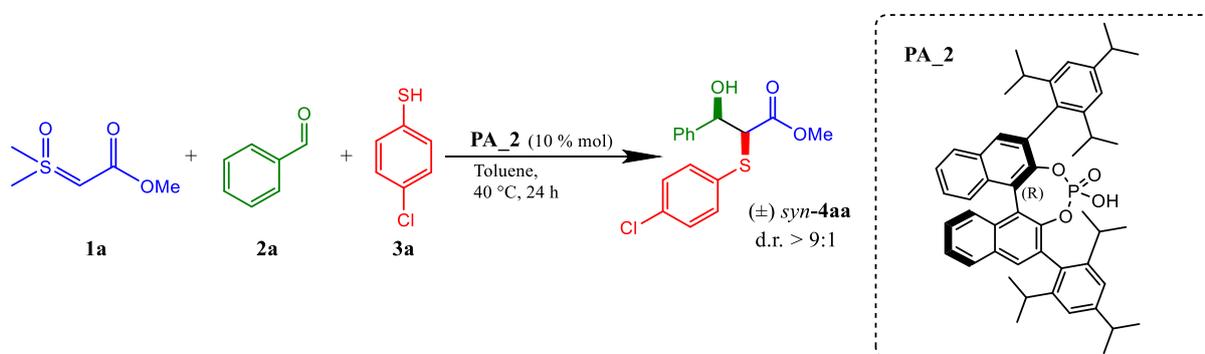


Tabella 14: condizioni e risultati per la prova di screening di condizioni in presenza del catalizzatore chirale

Entry ^a	Scala molare	Equivalenti		Concentrazione Molare	Resa	ee
		3a	2a			
CD_039	1 eq : 0.2 mmol	2.5 eq.	2.5 eq.	1 M	66% ^b	59%
CD_038	1 eq : 0.1 mmol	1.5 eq.	1.5 eq.	0.5 M	40% ^b	75%

^a: 3a, PA_2, toluene (200 μ L), 2a, 1a

^b Resa valutata tramite ¹H-NMR con standard interno (dibenzile, 0.25 eq)

Dai dati raccolti in Tabella 14 si può evincere che la prova CD_038 ha portato ad un valore di resa inferiore ma ad un eccesso enantiomerico migliore rispetto a quelli della CD_039. Si potrebbe dunque ipotizzare che le condizioni della CD_039 potrebbero favorire la resa della reazione ma non l'enantioselettività: l'aumento di concentrazione del sistema e l'eccesso di para-clorotiofenolo e benzaldeide, probabilmente, risultano avere un effetto positivo sulla resa ma negativo per l'eccesso enantiomerico. Al contrario, sistemi più diluiti ed una minore quantità di equivalenti di para-clorotiofenolo e di benzaldeide potrebbero aumentare l'enantioselettività della reazione e sfavorire la resa.

Per avere una valutazione dell'andamento del valore dell'eccesso enantiomerico al variare del tempo di reazione sono state condotte due prove, la CD_041 e la CD_042. In particolare, la prima è stata performata nelle stesse condizioni della CD_039, mentre la CD_042 nelle stesse condizioni della CD_038. In questo caso, però, le due sperimentazioni sono state condotte con un tempo di reazione pari a circa 48 ore e, per valutare l'eccesso enantiomerico del sistema, sono stati eseguiti dei campionamenti dopo 3 ore, 24 ore e 48 ore (Tabella 15).

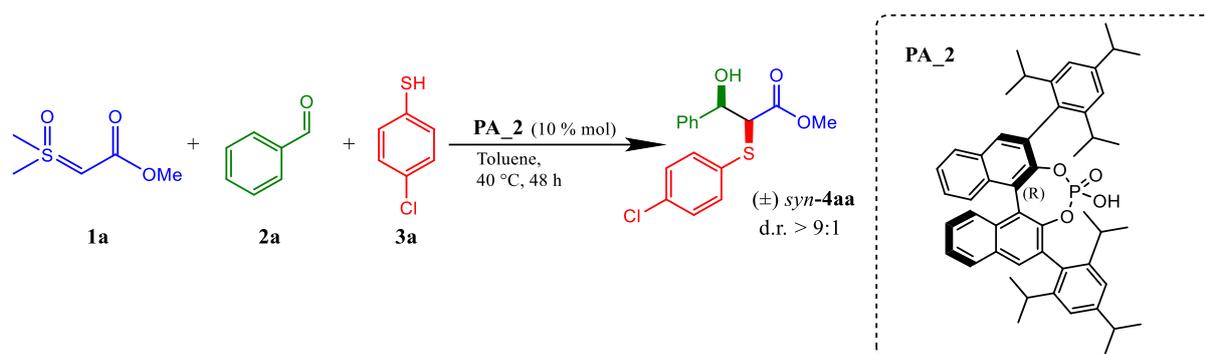


Tabella 15: condizioni e risultati delle prove condotte per valutare l'andamento dell'eccesso enantiomerico nel tempo

Entry ^a	Scala molare	Equivalenti	Equivalenti	Concentrazione Molare	Resa	ee
		3a	2a			
CD_041	1 eq : 0.2 mmol	2.5 eq.	2.5 eq.	1 M	58% ^b	64% ^c
						66% ^d
						71% ^e
CD_042	1 eq : 0.1 mmol	1.5 eq.	1.5 eq.	0.5 M	42% ^b	73% ^c
						76% ^d
						74% ^e

^a: 3a, PA_2, toluene (200 μ L), 2a, 1a.

^b Resa valutata tramite ¹H-NMR con standard interno dopo 48 h (dibenzile, 0.25 eq)

^c ee valutato dopo 3 h

^d ee valutato dopo 24 h

^e ee valutato dopo 48 h

I dati raccolti in Tabella 15 avvalorano l'ipotesi precedentemente fatta: la prova condotta in presenza di 2.5 equivalenti di para-clorotiofenolo e di benzaldeide ed a concentrazione più elevata (CD_041) ha portato ad un valore di resa maggiore rispetto a quello della prova CD_042. Invece la prova CD_042 ha mostrato una migliore enantioselettività: i valori di eccesso enantiomerico calcolati ai vari tempi, per codesta sperimentazione, sono superiori rispetto a quelli calcolati per l'altra prova.

Il valore di resa, dopo 48 ore, della prova CD_042 e della CD_041 risultano essere confrontabili con quelli ottenuti dalle sperimentazioni condotte nelle medesime condizioni ma con un tempo di reazione pari a 24 ore (Tabella 14): non si osserva una variazione significativa della resa calcolata dopo 24 e 48 ore. Perciò, presumibilmente, l'intermedio di reazione si trasforma quasi totalmente nel prodotto dopo circa 24 ore.

Per la prova CD_041, all'aumentare del tempo di reazione si osserva un piccolo aumento nei valori di eccesso enantiomerico: il maggior consumo dell'aldeide e del tiofenolo sembra favorire l'enantioselettività della reazione, come già precedentemente osservato in reazioni effettuate con una minore quantità di aldeide e tiofenolo.

Per quanto concerne la prova CD_042, invece, non si osserva una differenza significativa tra i valori di eccesso enantiomerico calcolati ai vari tempi. Pertanto, l'enantioselettività della reazione rimane costante nel tempo.

Dai dati raccolti in Tabella 14 ed in Tabella 15, si può concludere che le condizioni della procedura CD_039 (LN_061 e CD_041) non sono quelle ottimali per l'esecuzione della reazione in presenza del catalizzatore chirale: sono le condizioni della prova CD_038 (CD_042) che hanno favorito l'enantioselettività della reazione.

Infine, sono state condotte delle prove modificando il solvente utilizzato per valutare l'influenza di quest'ultimo sull'enantioselettività della reazione; in particolare sono stati testati solventi aromatici. Tale scelta scaturisce dagli *screening* precedentemente effettuati sulla reazione condotta in presenza del catalizzatore achirale, che hanno evidenziato che la reazione è favorita in presenza di tale classe di solventi (Tabella 7 e Tabella 11). Le condizioni in cui le prove sono state condotte risultano essere quelle della procedura CD_038 (CD_042) poiché hanno permesso di ottenere i migliori valori di enantioselettività. Va però evidenziato che la prova CD_038 è stata eseguita dopo alcuni mesi rispetto a quelle per lo *screening* dei solventi. Difatti, per queste ultime, è stato utilizzato come catalizzatore chirale l'S-TRIP (**PA_3**) e non l'R-TRIP (**PA_2**). Il motivo per cui è stato scelto l'R-TRIP deriva da ragioni puramente economiche: l'R-TRIP risulta essere meno costoso dell'S-TRIP. I valori di resa delle prove risultano essere confrontabili poiché le energie degli stati di transizione ottenuti utilizzando i due enantiomeri del catalizzatore chirale sono uguali. I risultati dello *screening* di solventi sono riportati nella tabella di seguito riportata (Tabella 16).

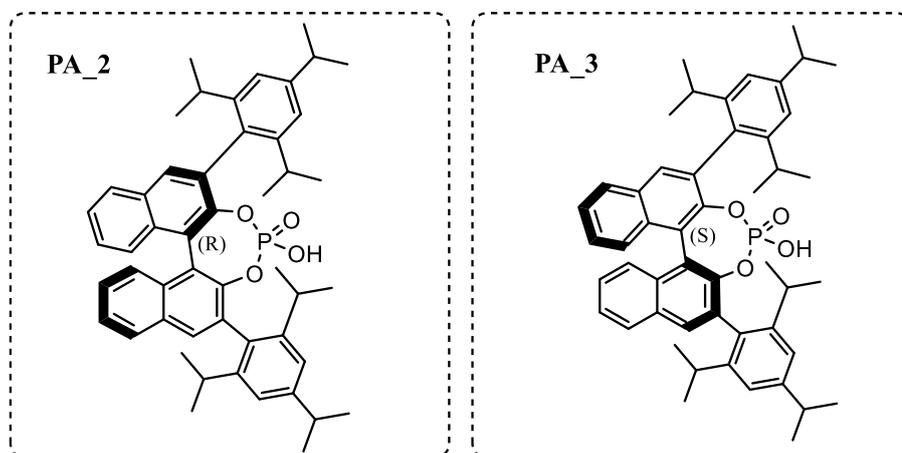
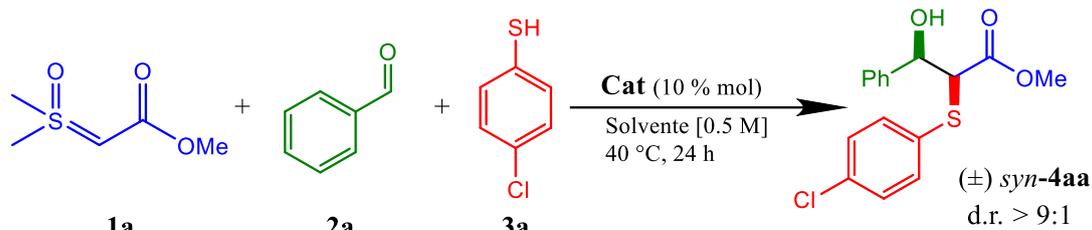


Tabella 16: condizioni e risultati per le prove di screening di solventi aromatici in presenza del catalizzatore chirale

Entry ^a	Cat	Solvente	Resa	ee
CD_038	PA_2	Toluene	40% ^b	75%
LN_065	PA_3	Anisolo	56% ^b	67%
LN_066	PA_3	Clorobenzene	54% ^b	66%
LN_067	PA_3	Fluorobenzene	58% ^b	66%
LN_068	PA_3	Para-xilene	54% ^b	65%
LN_069	PA_3	Cumene	< 5% ^b	/
LN_070	PA_3	Para-cimene	48% ^b	64%
LN_071	PA_3	xilene	55% ^b	63%

^a: dibenzile (0.25 eq, 0.025 mmol, 5 mg), **3a** (1.5 eq, 0.15 mmol, 22 mg), cat., solvente (200 μ L, [0.5 M]), **2a** (1.5 eq, 0.15 mmol, 15 μ L), **1a** (1 eq, 0.1 mmol, 15 mg)

^b Resa valutata tramite ¹H-NMR con standard interno (dibenzile, 0.25 eq)

E' bene evidenziare però che il salto temporale tra la prova CD_038 e le altre potrebbe aver influenzato i valori di resa ottenuti. Come si osserva nella Tabella 16, il valore di resa della CD_038 si discosta, anche se di poco, dall'andamento generale delle altre prove. Ciò potrebbe essere dovuto alla possibile disattivazione dell'ilide **1a** nel tempo: la sua degradazione, difatti, potrebbe giustificare il minor valore di resa e l'ottenimento di un buon valore di eccesso enantiomerico.

Dai dati riportati in Tabella 16 è possibile osservare che, tranne nel caso della prova LN_069, non si osserva una differenza significativa tra i vari solventi aromatici utilizzati. Solo la

sperimentazione condotta in presenza del cumene (LN_069) non ha portato, sorprendentemente, alla formazione del prodotto *syn-4aa*. E' interessante osservare che la LN_070, condotta in presenza del p-cimene, che è un idrocarburo stericamente più ingombrato rispetto al cumene, ha portato ad un valore di resa di molto superiore rispetto alla LN_069. La prova condotta in presenza del fluorobenzene (LN_067), invece, è quella che ha portato all'ottenimento del valore di resa maggiore.

Complessivamente, però, il toluene risulta essere il più vantaggioso tra i solventi aromatici utilizzati per codesto *screening*: la prova CD_038 è quella che ha mostrato il miglior valore di eccesso enantiomerico. Inoltre, tale solvente, permette di ottenere un buon compromesso tra parametri quali resa, economicità e tossicità.

10. CONCLUSIONI

Durante questo lavoro di tesi è stata studiata la reazione multicomponente, organocatalizzata e diastereoselettiva di inserzione formale tra una ilide di solfossonio, stabilizzata da un gruppo metilestere, il para-clorotiofenolo e la benzaldeide. L'ottimizzazione di tale reazione è rilevante in quanto le ilidi di solfossonio mostrano una reattività simile a quella dei carbeni: possono dunque essere utilizzate come sostituti più sicuri dei diazocomposti e non necessitano della presenza di un metallo come catalizzatore.

Inizialmente ci si è focalizzati sullo studio della reazione in presenza del catalizzatore achirale difenile idrogeno fosfato.

Lo *screening* sulla tipologia di ilide utilizzata ha evidenziato che la resa non risulta essere influenzata, tranne nel caso di quella con il gruppo fenile, dalla tipologia di ilide esterea scelta.

Per quanto concerne i tiofenoli, i migliori risultati sono ottenuti con il para-clorotiofenolo: né i tioacidi testati né il pentatiolo hanno portato a rese soddisfacenti. E' stata inoltre dimostrata la migliore natura da elettrofilo delle aldeidi rispetto alle immine: i migliori risultati sono stati ottenuti in presenza della benzaldeide e della 4-*iso*-propilbenzaldeide. Perciò, in generale, è stato verificato che la reazione porta a rese maggiori utilizzando come elettrofilo e come nucleofilo quelli standard: ulteriori screening dovranno essere effettuati per investigare altre classi di elettrofili e di nucleofili.

Successivamente è stato dimostrato che sia la presenza del coprodotto (DMSO) che dell'acido benzoico (derivante dall'ossidazione della benzaldeide) risultano essere ininfluenti sulla resa della reazione. E' stato inoltre comprovato che l'ilide risulta essere instabile in presenza del catalizzatore ed ancora meno stabile in presenza della benzaldeide.

Anche se sono state condotte poche sperimentazioni per valutare l'influenza della temperatura sulla reazione, è stato comunque possibile dimostrare che rese migliori si ottengono conducendo la reazione a 40 °C rispetto a temperatura ambiente. La migliore classe di solventi utilizzata risulta essere quella aromatica, in particolare il toluene.

Dallo *screening* di condizioni, è stato possibile osservare un incremento nel valore della resa lavorando con sistemi più concentrati [1 M] ed in eccesso di benzaldeide e di tiolo (2.5 eq). Successivamente è stato possibile identificare il parametro di maggiore influenza sul valore della resa: il tempo di reazione. Difatti è stato possibile osservare un aumento della resa

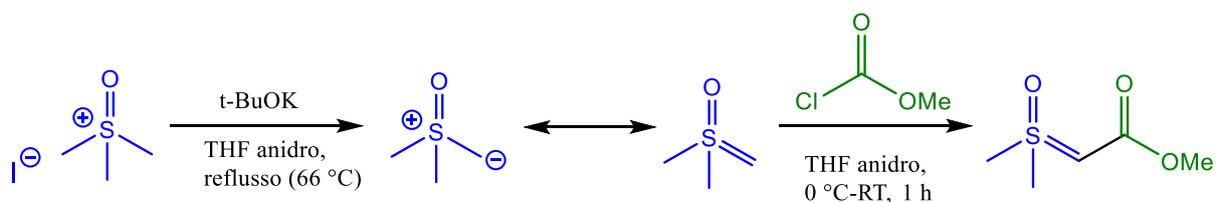
enantiomerico, riuscendo così a definire l'intervallo dei parametri ottimali. In fine, ulteriori indagini dovranno essere effettuate per chiarire il meccanismo di reazione.

11. SEZIONE SPERIMENTALE

11.1 MATERIALI E METODI

Nelle varie sperimentazioni sono stati utilizzati reagenti e substrati sia sintetizzati in proprio che disponibili commercialmente; alcuni reagenti sono stati purificati mediante una separazione liquido-liquido con una soluzione di etil-acetato e una soluzione acquosa saturata di NaHCO₃. Inoltre, si sono utilizzati solventi commerciali (generalmente GC-grade) il più delle volte senza ulteriori trattamenti, anche se occasionalmente sono stati anidrificati tramite distillazione su sodio metallico e sotto atmosfera inerte. I catalizzatori impiegati nelle varie prove, se non posseduti dal gruppo di ricerca, sono stati acquistati dal produttore “BLDpharm”. La purificazione e l’isolamento delle molecole di interesse sono state effettuate attraverso tecniche di cromatografia gravimetrica su silice (70-230 mesh) e cromatografica flash su gel di silice (40-60 mesh). Gli spettri ¹H-NMR e ¹⁹F-NMR dei prodotti purificati e dei grezzi di reazione sono stati acquisiti con lo spettrometro Varian Mercury 400 MHz e manipolati tramite il software “MestReNova”. Per quanto concerne il calcolo degli eccessi enantiomerici, è stato utilizzato un sistema HPLC Agilent 1100 series dotato di fase stazionaria chirale Daicel Chiralpack AD-H, termostata a 25°C e posta in un flusso di 0.750 ml/minuto di esano:isopropanolo 90:10, e munita di rivelatori UV/VIS operanti a 254 nm e 210 nm.

11.2 PROCEDURA DI SINTESI DELLE ILIDI DI SOLFOSSONIO STABILIZZATE

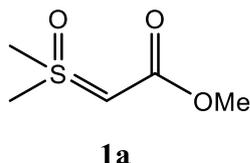


La procedura utilizzata per la sintesi dell’ilide di solfossonio, stabilizzata da un gruppo metilestere, è di seguito riportata.

Si carica il THF (72.0 ml), preventivamente anidrificato tramite distillazione su Na metallico, in un pallone a tre colli da 250 ml, munito di condensatore e setto di gomma, e posto in atmosfera di azoto. Si caricano t-BuOK (4.0 eq, 60.0 mmol, 6.73 g) e il sale di solfossonio (3.0 eq, 45.0 mmol, 9.90 g) sotto agitazione, si porta il solvente a riflusso, e si lascia reagire per un’ora. Successivamente, si raffredda la miscela di reazione fino a 0°C tramite immersione in bagno di ghiaccio, e si aggiunge goccia a goccia (tramite imbuto sgocciolatore) la soluzione del

corrispettivo cloroformiato (1.0 eq, 15.0 mmol, 1.16 mL) sciolto in una seconda aliquota di THF anidro (12.0 ml), preparata a parte e sotto atmosfera di azoto. Ad aggiunta terminata, l'apparato viene rimosso dal bagno di ghiaccio, e si lascia a reagire a temperatura ambiente per un'ora. Successivamente, si filtra la miscela di reazione su Celite® e si evapora il solvente. Il prodotto viene isolato dal grezzo di reazione tramite cromatografia gravimetrica su silice, eluita con CH₂Cl₂:MeOH 95:5.

Metil 2-(dimetil(osso)-λ⁶-sulfaniliden)acetato (1a): Seguendo la procedura di sopra descritta, il



prodotto (MW= 150.19 g/mol) è stato ottenuto con la reazione CD_033 come solido bianco, con resa del 47%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.93 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.37 (s, 6H)

11.3 PROCEDURE PER LA REAZIONE MULTICOMPONENTE

Le varie reazioni multicomponente sono state condotte utilizzando delle provette con tappo a vite all'interno delle quali sono stati aggiunti i solventi, i catalizzatori, l'ilide e i vari substrati; per le reazioni eseguite a 40 °C le provette sono state immerse in un bagno d'olio riscaldato alla temperatura scelta. L'ambiente di reazione è stato mantenuto in agitazione tramite ancorotta magnetica presente nella provetta.

Tramite TLC sviluppata mediante etil-acetato è stato possibile valutare l'avanzamento delle varie reazioni, osservando la progressiva formazione dei prodotti e la scomparsa dei reagenti limitanti.

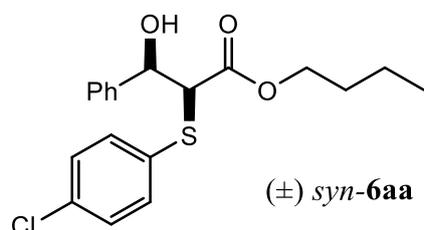
Nelle prime procedure eseguite la miscela di reazione, una volta raggiunto un sufficiente stato di avanzamento, è stata filtrata mediante plug di silice su piccola scala (un po' di silice contenuta in una pipetta Pasteur con un poco di cotone). Successivamente il campione, filtrato mediante plug di silice oppure direttamente prelevato dall'ambiente di reazione, (in funzione della procedura) è stato evaporato e attraverso dissoluzione del residuo mediante cloroformio deuterato, sono stati preparati i campioni da analizzare mediante analisi ¹H-NMR.

Le reazioni sono state condotte su varie scale quali la 0.1 mmol, la 0.05 mmol, la 0.2 mmol e la 0.4 mmol, sia a temperatura ambiente che a 40 °C. Sono state verificate diverse procedure sperimentali, in cui sono stati variati l'ordine di aggiunta e la quantità dei reagenti e dei solventi.

Procedura preliminare per la reazione achirale:

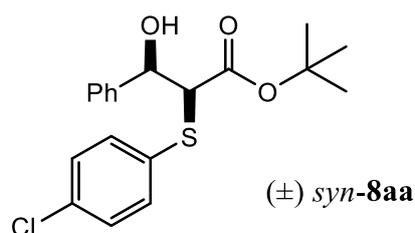
Il dibenzile (0.25 eq, 0.025 mmol, 4.5 mg), il para-clorotiofenolo (1.5 eq, 0.15 mmol, 21 mg) ed il catalizzatore achirale di difenile idrogeno fosfato (0.5 eq, 0.05 mmol, 13 mg) sono stati disciolti in 400 μ L di toluene. A tale soluzione inizialmente è stata aggiunta la benzaldeide (1.5 eq, 0.15 mmol, 15 μ L) e dopo la corrispondente ilide (1 eq, 0.1 mmol). Successivamente il sistema è stato riscaldato a 40 °C. La reazione è stata spenta quando, tramite tecnica TLC, non è stato più possibile osservare la presenza dello spot dell'ilide reagente. La miscela di reazione è stata filtrata mediante plug di silice su piccola scala in una pipetta pasteur e successivamente analizzata tramite $^1\text{H-NMR}$. I prodotti sono stati isolati tramite colonna cromatografica.

Syn-butil 2-((4-clorofenil)tio)-3-idrossi-3-fenilpropanoato ((\pm) syn-6aa): Tale prodotto (MW = 364.88) è stato sintetizzando seguendo tale procedura preliminare (prova LN_002) in presenza del catalizzatore achirale **PA_1**. E' stata utilizzata l'ilide *n*-butilica (1 eq, 0.1 mmol, 20 mg) e la reazione è stata lasciata, a 40 °C, per circa 3.5 ore. Il prodotto è stato purificato tramite



colonna cromatografica (2:1 DCM:Esano) ed è stato ottenuto come solido bianco con resa pari al circa il 31% (0.031 mmol, 11.3 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.44-7.35 (m, 5H, H_{arom}), 7.31-7.23 (m, 4H, H_{arom}), 5.07 (dd, $J = 7.7, 5.8$ Hz, 1H, CH), 4.12 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, OCH_2), 3.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, OH), 3.23 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, SCH), 1.59-1.52 (m, 2H, CH_2), 1.35-1.24 (m, 2H, CH_2), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3).

Syn-tert-butil 2-((4-clorofenil)tio)-3-idrossi-3-fenilpropanoato ((\pm) syn-8aa): Tale prodotto



(MW = 364.88) è stato sintetizzato seguendo tale procedura preliminare (prova LN_006) in presenza del catalizzatore achirale **PA_1**. L'ilide utilizzata risulta essere la *tert*-butilica (1 eq, 0.1 mmol, 20 mg) e la reazione è stata lasciata, a 40 °C, per circa 4 ore. Il prodotto è stato purificato tramite

colonna cromatografica (2:1 DCM:Esano) ed è stato ottenuto come solido bianco con resa pari al circa il 18% (0.018 mmol, 6.7 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.40-7.29 (m, 5H, H_{arom}), 7.28 -7.19 (m, 4H, H_{arom}), 4.99 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH), 3.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, OH), 3.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, SCH), 1.32 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$)

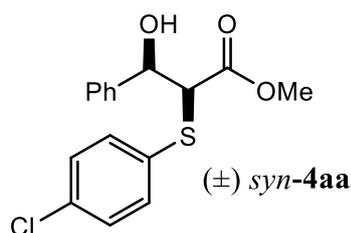
Procedura ottimizzata per la reazione achirale:

Il dibenzile (0.25 eq, 0.05 mmol, 9.5 mg), il para-clorotiofenolo (2.5 eq, 0.5 mmol, 72 mg) ed il catalizzatore achirale di difenile idrogeno fosfato (0.25 eq, 0.05 mmol, 13 mg) sono stati

disciolti in 200 μL di toluene. A tale soluzione inizialmente è stata aggiunta la benzaldeide (2.5 eq, 0.5 mmol, 51 μL) e dopo l' ilide metilestere (1 eq, 0.2 mmol, 30 mg). Successivamente il sistema è stato riscaldato a 40 °C. La reazione è stata spenta quando, tramite tecnica TLC, non è stato più possibile osservare la presenza dello spot dell' ilide reagente.

In alcune prove la miscela di reazione è stata filtrata mediante plug di silice su piccola scala in una pipetta pasteur, mentre in altre no. In seguito la miscela è stata analizzata tramite $^1\text{H-NMR}$ e i prodotti sono stati isolati tramite colonna cromatografica.

Syn-etil 2-((4-clorofenil)tio)-3-idrossi-3-fenilpropanoato ((\pm) *syn-4aa*): Tale prodotto (MW =



322.80) è stato sintetizzato seguendo tale procedura ottimizzata in presenza del catalizzatore achirale **PA_1**. La reazione è stata lasciata, a 40 °C, per circa 3 ore per la prova CD_031 (il plug è stato effettuato) e per circa 24 ore per la prova LN_061 (il plug non è stato effettuato). Il prodotto è stato purificato tramite colonna cromatografica (2:1 DCM:Esano) ed è stato ottenuto come solido bianco con resa pari al circa il 67% (0.134 mmol, 43.25 mg) per la prova CD_031, mentre per la prova LN_061 è stato ottenuto con resa dell'86% (0.087 mmol, 28.1 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.37-7.32 (m, 4H, H_{arom}), 7.25-7.12 (m, 4H, H_{arom}), 5.00 (dd, $J = 8.2, 5.4$ Hz, 1H, CH), 3.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, OH), 3.69 (s, 3H, CH_3), 3.05 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, SCH). **HPLC AD-H** (n-esano/*i*-PrOH 90:10, 0.75 ml/min, $\lambda = 254$ nm) $t_{\text{min}} = 34.3$ min, $t_{\text{maj}} = 23.5$ min

Oltre alla procedura ottimizzata, sono state applicate altre procedure sperimentali per la sintesi del composto (\pm) *syn-4aa*. Tali metodiche non hanno portato alla formazione del prodotto con rese comparabili con quelle ottenute dalla procedura ottimizzata. Codeste procedure sono state svolte apportando delle piccole variazioni rispetto a quella preliminare.

Per quanto concerne la procedura della prova LN_10, rispetto a quella preliminare, è stato aggiunto, prima dell' ilide metilestere, la DMSO (0.5 eq., 0.05 mmol, 1.1 μL). La reazione è stata lasciata, a 40 °C, per circa 2 h. Il prodotto (\pm) *syn-4aa* è stato purificato tramite colonna cromatografica (2:1 DCM:Esano) ed è stato ottenuto come solido bianco con resa pari al circa il 41% (0.041 mmol, 13.4 mg).

La procedura della prova CD_007, invece, è stata eseguita utilizzando 2 equivalenti di ilide (0.2 mmol, 30 mg) al posto di 1 equivalente. La reazione è stata lasciata per 4 ore a circa 40 °C. Il

prodotto (\pm) *syn-4aa* è stato purificato tramite colonna cromatografica (2:1 DCM: Esano) ed è stato ottenuto come solido bianco con resa pari al circa il 14% (0.0266 mmol, 8.6 mg).

La prova LN_011, rispetto a quella preliminare, ha consistito nell'aggiunta, dopo l'ilide metilestere, dell'acido benzoico (0.5 eq, 0.05 mmol, 5 μ L). Il prodotto (\pm) *syn-4aa* è stato purificato tramite colonna cromatografica (2:1 DCM:Esano) ed è stato ottenuto come solido bianco con resa pari al circa il 33% (0.033 mmol, 10.8 mg).

Le prove LN_037 e la LN_038 sono state entrambe condotte con un carico catalitico del 25%. Nella prima, in particolare, sono stati utilizzati 2.5 equivalenti di tiolo (0.25 mmol, 36 mg) e di benzaldeide (2.5 eq, 0.25 mmol, 25 μ L). Nella seconda prova, invece, la procedura risulta essere equivalente a quella preliminare anche se la scala utilizzata è 1 eq : 0.2 mmol. In entrambi i casi il prodotto (\pm) *syn-4aa* è stato purificato tramite colonna cromatografica (2:1 DCM:Esano) ed è stato ottenuto come solido bianco con resa pari all'incirca al 48% (0.0483 mmol, 15.6 mg), per la prova LN_037, mentre per la prova LN_038 con resa del 44% (0.088 mmol, 28.406 mg).

12. BIBLIOGRAFIA

- ¹ G.D. Bisag et al, “Sulfoxonium ylides: simple compounds with chameleonic reactivity”, *Org. Biomol. Chem.*, 2020, 18, 8793
- ² C. A. D. Caiuby et al, “Asymmetric transformations from sulfoxonium ylides”, *Chem. Sci.*, 2022, 13, 1192-1209
- ³ A C. B. Burtoloso et al, “Sulfoxonium and Sulfonium Ylides as Diazocarbonyl Equivalents in Metal-Catalyzed Insertion Reaction”, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 5005–5016
- ⁴ Wang et al, “Application of sulfonium and sulfoxonium ylides in organocatalyzed asymmetric reaction”, *Chem Synt* 2023; 3:12
- ⁵ S.P. Green et al, “Thermal Stability and Explosive Hazard Assessment of Diazo Compounds and Diazo Transfer Reagents”, *Org. Process Res. Dev.* 24 2020, 67–84
- ⁶ Yu et al., “Recent advances in transition-metal-catalyzed carbene insertion to C–H bonds”, *Chem. Soc. Rev.*, 2022, 51, 2759
- ⁷ T. Vries et al., “The family Approach to the Resolution of Racemates”, *Angew. Chem.* 1998,110, 2524 - 2526
- ⁸ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers (2012), *Organic Chemistry 2st ed.*, Oxford (UK), Oxford University Press
- ⁹ D. W. C. MacMillan, “The advent and development of organocatalysis”, *Nature*, Vol 455,2008
- ¹⁰ List et al., “Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions”, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 2395-2396
- ¹¹ MacMillan et al., “New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction”, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4243-4244
- ¹² Melchiorre et al., “Asymmetric Aminocatalysis—Gold Rush in Organic Chemistry”, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008,47, 6138 – 6171
- ¹³ E. Reyes et al., “Asymmetric Organocatalysis: A Survival Guide to Medicinal Chemists”, *Molecules* 2023, 28, 271
- ¹⁴ Hughes D. L., “Highlights of the Recent Patent Literature: Focus on Asymmetric Organocatalysis”, *Org. Process Res. Dev.* 2022, 26, 2224–2239
- ¹⁵ Bernardi L. and Carlone A., “Enantioselective organocatalytic approaches to active pharmaceutical ingredients- Selected industrial examples”, *Physical Sciences Reviews.* 2019; 20180097
- ¹⁶ P. I. Dalko et al., “Enantioselective Organocatalysis”, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 3726 ± 3748
- ¹⁷ Akiyama et al., “Enantioselective Mannich-Type Reaction Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid”, *Angew.Chem.Int.Ed.* 2004,43, 1566 –1568
- ¹⁸ Pierre J. L. et al, “Synthesis of Axially Chiral N-Hydroxyimides, Potential New Catalysts for Asymmetric Oxidations”, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4542-4546
- ¹⁹ Grabowski E. J. J. et al, “Efficient Catalytic Asymmetric Alkylations. 1. Enantioselective Synthesis of (+)-Indacrinone via Chiral Phase-Transfer Catalysis”, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 446-447
- ²⁰ Cheng et al, “Asymmetric Supramolecular Primary Amine Catalysis in Aqueous Buffer: Connections of Selective Recognition and Asymmetric Catalysis”, *J. AM. CHEM. SOC.* 2010, 132, 7216–7228
- ²¹ M. Basilaia et al., “Atropisomerism in the Pharmaceutically Relevant Realm”, : *Acc. Chem. Res.* 2022, 55, 2904–2919
- ²² S. Perreault et al., “Atropisomerism in Drug Discovery: A Medicinal Chemistry Perspective Inspired by Atropisomeric Class I PI3K Inhibitors”, *Acc. Chem. Res.* 2022, 55, 2581–2593
- ²³ J. Merad et al., “Enantioselective Brønsted Acid Catalysis as a Tool for the Synthesis of Natural Products and Pharmaceuticals”, *Chem. Eur. J.* 2018, 24, 3925 – 3943
- ²⁴ Parmar D. et al, “Complete Field Guide to Asymmetric BINOL-Phosphate Derived Brønsted Acid and Metal Catalysis: History and Classification by Mode of Activation; Brønsted Acidity, Hydrogen Bonding, Ion Pairing, and Metal Phosphates”, *Chem. Rev.* 2014, 114, 18, 9047–9153
- ²⁵ M. Rueping et al., “Chiral Brønsted acids in enantioselective carbonyl activations – activation modes and applications”, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, 40, 4539–4549
- ²⁶ A. Shokravi et al., “Binaphthyl-based macromolecules: a review”, *RSC Adv.*, 2013, 3, 6717–6746
- ²⁷ M. Caricato et al., “Nanostructuring with chirality: binaphthyl-based synthons for the production of functional oriented nanomaterials”, *Nanoscale*, 2014, 6, 7165–7174
- ²⁸ Aggarwal et al. “Asymmetric Ylide Reactions: Epoxidation, Cyclopropanation, Aziridination, Olefination, and Rearrangement”, *Chem. Rev.* 1997, 97, 2341–2372
- ²⁹ J. D. Neuhaus et al., “Sulfur-Based Ylides in Transition-Metal-Catalysed Processes” *Top Curr Chem (Z)* 2018 376:15
- ³⁰ E. J. Corey and Michael. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 19, 3782–3783
- ³¹ E. J. Corey and Michael Chaykovsky, . *Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 6, 1353–1364

- ³² P. Bravo et al, "TRISUBSTITUTED CYCLOPROPANES FROM THE REACTION OF STABLE SULPHONIUM YLIDES WITH α -HALOCARBONYL COMPOUNDS", *Tetrahedron*, 1971, Vol. 27. pp. 3563 to 3574
- ³³ Pavel Yu. Ushakov et al, "Recent advances in the application of ylide-like species in [4 + 1]-annulation reactions: an updated review", *Org. Chem. Front.*, 2022, 9, 5358
- ³⁴ J. E. Baldwin et al "A novel entry to carbenoid species via β -ketosulfoxonium ylides", *G., J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1993, 1434
- ³⁵ R. Appel et al, "Scope and Limitations of Cyclopropanations with Sulfur Ylides", *J. AM. CHEM. SOC.* 2010, 132, 17894–17900
- ³⁶ V. K. Aggarwal et al., "The complexity of catalysis: origins of enantio- and diastereocontrol in sulfur ylide mediated epoxidation reactions", *CHEM. COMMUN.*, 2003 2644–2651
- ³⁷ Xiang Y. et al, "Understanding Regioselectivities of Corey–Chaykovsky Reactions of Dimethylsulfoxonium Methylide (DMSOM) and Dimethylsulfonium Methylide (DMSM) toward Enones: A DFT Study", *European Journal of Organic Chemistry*, Volume 2019, Issue 2-3 p. 582-590
- ³⁸ Burtoloso et al., "Enantioselective SH Insertion Reactions of α -Carbonyl Sulfoxonium ylides", *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, 59, 15554 – 15559
- ³⁹ Leveille, A.N et al., "Enantioselective Indole Insertion Reactions of α -Carbonyl Sulfoxonium Ylides". *Org. Lett.* 2021, 23, 9446–9450
- ⁴⁰ Zhou Y. et al, "Catalytic asymmetric synthesis of α -tertiary aminoketones from sulfoxonium ylides bearing two aryl groups", *Chem. Commun.*, 2023, 59, 1193
- ⁴¹ W. Guo et al., "Organocatalytic asymmetric synthesis of α -amino esters from sulfoxonium ylides", *Chem. Sci.*, 2021, 12, 11191
- ⁴² J. E. Baldwin et al, "A novel entry to carbenoid species via β -ketosulfoxonium ylides", *J. Chem. Soc., Chem. Commun* 1993., 1434–1435
- ⁴³ I. K. Mangion et al, "A concise synthesis of a β -lactamase inhibitor", *Org. Lett.*, 2011, 13, 5480–5483
- ⁴⁴ D. Clare et al., "Chemospecific Cyclizations of α -Carbonyl Sulfoxonium Ylides on Aryls and Heteroaryls", *Angew. Chem.*, 2019, 131, 16344–16348
- ⁴⁵ S. Nunewar et al , "Co(III), Rh(III) & Ir(III)-Catalyzed Direct C-H Alkylation/Alkenylation/Arylation with Carbene Precursors" *Chem Asian J.* 2021, 16, 443 –459
- ⁴⁶ Burtoloso et al., "Cooperative copper-squaramide catalysis for the enantioselective N–H insertion reaction with sulfoxonium ylides", *Chem. Sci.*, 2021, 12, 7453–7459
- ⁴⁷ A. Singh et al. " α -Carbonyl sulfoxonium ylides in transition metalcatalyzed C–H activation: a safe carbene precursor and a weak directing group" , *Org. Biomol. Chem* 2023. 21, 879
- ⁴⁸ Minqiang Jia and Shengming Ma "New Approaches to the Synthesis of Metal Carbenes", *Angew. Chem. Int.* 2016 Ed. 55, 9134 – 9166
- ⁴⁹ Md. Mahbubur Rahman et al; "Synthesis of Sulfoxonium Ylides from Amides by Selective N–C(O) Activation", *Org. Lett.* 2021, 23, 4818–4822
- ⁵⁰ Hu, W. et al. "Cooperative catalysis with chiral Brønsted acid-Rh₂(OAc)₄: highly enantioselective three-component reactions of diazo compounds with alcohols and imines." *J. Am. Chem. Soc.* 130, 7782–7783 (2008).
- ⁵¹ Hu et al., "Enantioselective three-component aminomethylation of α -diazo ketones with alcohols and 1,3,5-triazines", *Nat Commun* 2020, 11,1511
- ⁵² Hu et al., "special topic Rh₂(OAc)₄ and Chiral Phosphoric Acid Cocatalyzed Highly Diastereo- and Enantioselective Four-Component Reactions: Facile Synthesis of Chiral α,β -Diamino Acid Derivatives", *SYNTHESIS* 2014, 46, 1348–1354
- ⁵³ Hu et al., "Enantioselective Synthesis of α -Mercapto- β -amino Esters via Rh(II)/ Chiral Phosphoric Acid-Cocatalyzed Three-Component Reaction of Diazo Compounds, Thiols, and Imines", *Org. Lett.* 2016, 18, 6086–6089
- ⁵⁴ Consolandi et al., "Diastereoselective aldol condensation of directly generated titanium enolates of activated esters", *Tetrahedron* Vol 47. No 31, pp 7897-7910, 1991
- ⁵⁵ Hoye R. Thomas and Kurth J. Mark, "Preparation of β -Hydroxy- α -phenylthio Esters via Condensation of Aldehydes with α -Phenylthio Ester Enolate Anions", *J. Org. Chem.*, Vol. 45, No. 18, 1980
- ⁵⁶ Corey E. J. e Choi S., "Chiral diazaborolidine-mediated enantioselective aldol reactions of phenylthioacetate esters", *Tetrahedron Letters* 41 (2000) 2769–2772
- ⁵⁷ Sugano Y. e Naruto Shunji, "Preparation and reaction of novel oxygen ester enolates, 1, reaction of thioglycolate with aldehydes using dialkylboron triflate", *Chem. Pharm. Bull.* 36(11)4619-4621, 1988
- ⁵⁸ Guanti et al, "Electrophilic Sulphenylation of Silyl Ketene Acetals Derived from 3-Hydroxy-esters. Diastereoselective Synthesis of Protected Epoxyalcohols", *CHEMISTRY LETTERS*, pp. 1683-1686, 1988.

- ⁵⁹ Hauptert J. L. et al., "The Curtin-Hammett Principle in Mass Spectrometry", ACCOUNTS OF CHEMICAL RESEARCH 1480-1488 October 2009 Vol. 42, No. 10
- ⁶⁰ Burtoloso A. C. B. et al., "Catalyst-Free Insertion of Sulfoxonium Ylides into Aryl Thiols. A Direct Preparation of β -Keto Thioethers", *Org. Lett.* 2016, 18, 3034–3037
- ⁶¹ Corey, E. J.; Chaykovsky, M. J. *Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 867
- ⁶² Bayer A. et Vaitla J. et al., "Sulfoxonium Ylide Derived Metal Carbenoids in Organic Synthesis", *Synthesis* 2019, 51, 612–628
- ⁶³ Pandey K. Et al., "Catalyst- and additive-free syntheses of rhodanine and S-alkyl dithiocarbamate derivatives from sulfoxonium ylides", *Chem. Commun.*, 2023, 59, 1509
- ⁶⁴ Aïssa C. et al., "Palladium-catalyzed synthesis of bis-substituted sulfoxonium ylides", *Org. Lett.* 2019, 21, 1, 296–299
- ⁶⁵ G. D. Bisag, S. Ruggieri, M. Fochi, L. Bernardi, "Catalyst- and Substrate-Dependent Chemodivergent Reactivity of Stabilised Sulfur Ylides with Salicylaldehydes, *Adv. Synth. Catal.* 2021, 363, 3053
- ⁶⁶ Masson G. et Kataja O. A., "Imine and iminium precursors as versatile intermediates in enantioselective organocatalysis", *Tetrahedron* 70 (2014) 8783-8815
- ⁶⁷ Sadek P. C., "The HPLC Solvent Guide", seconda edizione, Wiley-Interscience, 2002
- ⁶⁸ Yamada H. et al., "Molecular sieves 5A as an acidic reagent: the discovery and applications", School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University, 2-1 Gakuen, Sanda 669-1337, Japan