

**Alma Mater Studiorum - Università di Bologna**

**Dipartimento di Chimica Industriale “Toso Montanari”**

**Corso di Laurea Magistrale in Chimica Industriale**

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

**Studio della reazione di *N*-alchilazione  
di alchilidenossindoli con etil gliossilato**

**TESI DI LAUREA SPERIMENTALE**

Candidato  
**Chiara Gianelli**

Relatore  
**Prof. Paolo Righi**  
Co-relatore  
**Dott. Giorgio Bencivenni**

**III Sessione  
A.A. 2011-2012**



---

# PREFAZIONE

Giunta alla fine di questa tesi, l'unica cosa necessaria da fare è tentare di scrivere almeno qualche riga per ringraziare le persone che sia a livello chimico, che umano, hanno contribuito alla mia formazione ed alla stesura di queste pagine. Risulta riduttivo concentrare il lavoro di mesi di laboratorio in una tesi, sia per gli aspetti chimici, sia perché per completezza forse sarebbe necessario mettere anche in nota tutte le piccole cose che migliorano le nostre giornate, anche quando la chimica non ci è affatto *amica*. La maniera migliore di iniziare è citare Primo Levi.

*“[riferendosi alla struttura dell'allossana] E' una struttura graziosa, non è vero? Fa pensare a qualcosa di solido, di stabile, di ben connesso. Infatti, accade anche in chimica, come in architettura, che gli edifici “belli”, e cioè simmetrici e semplici, siano anche i più saldi: avviene insomma per le molecole come per le cupole delle cattedrali o per le arcate dei ponti. E può anche darsi che la spiegazione non sia poi remota né metafisica: dire “bello” è dire “desiderabile”, e da quando l'uomo costruisce, desidera costruire con la minima spesa ed in vista della massima durata, e il godimento estetico che prova nel contemplare le sue opere viene dopo. Certo non è sempre stato così: ci sono stati secoli in cui la bellezza veniva identificata con l'adornamento, il sovrapposto, il fronzolo; ma è possibile che fossero epoche devianti, e che la bellezza vera, quella in cui ogni secolo si riconosce, sia quella delle pietre ritte, delle carene, della lama di scure e dell'ala dell'aereo.” (da “Il sistema periodico”, Azoto).*

Ringrazio innanzitutto il Prof. Paolo Righi ed il Dott. Giorgio Bencivenni, per avermi dato la possibilità di svolgere il tirocinio di questo corso di laurea sotto la loro supervisione, dandomi così la possibilità di costruire una continuità con il mio precedente “background” in organocatalisi.

Il Prof. Paolo Righi, per aver svolto il suo ruolo di relatore sempre con la calma, l'esperienza e la disponibilità, fondamentali per gestire al meglio i tesisti del proprio laboratorio.

---

Giorgio Bencivenni, per avermi aiutata nel corso del tempo a migliorare la mia formazione chimica. Per essere stato aperto ad ascoltare idee e proposte, e per essere sempre stato disponibile ad un ulteriore chiarimento, ad ascoltare dubbi o timori che inevitabilmente riempiono le giornate dei giovani chimici.

Un sentito ringraziamento anche a chi mi ha seguito nel corso del tirocinio triennale, la Dott.sa Letizia Sambri ed il Dott. Paolo Melchiorre. Se in quell'occasione non fossi approdata nel campo dell'organocatalisi, tante cose sarebbero andate diversamente.

Il ringraziamento mancante, a questo punto, è per tutte quelle persone che nel corso del tempo mi hanno sempre sostenuta, appoggiata, ascoltata e distratta (aspetto non da meno) nei momenti più impegnativi. Questo percorso grazie a voi è stato sicuramente più *umano*, sereno e molto meno tortuoso.

In particolare: Davide, più che una data di anniversario, ci ricorderemo negli anni che al nostro primo incontro parlammo di organocatalisi. Sabrina, che per ringraziarla non basterebbe decisamente un'intera tesi. Alessandro, perché non è strettamente necessario essere vicini per essere presenti. Silvia, anche perché probabilmente senza di lei non sarei arrivata alla fine di molte giornate di questo tirocinio. Stefano, per le serate in compagnia; Elena, per le chiacchiere tra i tanti impegni; Salvo, per il confronto costante; Karen, co-laureanda oltre che coinquilina.

Un ringraziamento a parte va ad una disciplina che mi ha decisamente aiutato ad affrontare le cose in maniera diversa, lo *yoga*. Sicuramente ho tratto giovamento sia nell'approccio alle questioni problematiche come ai bei momenti, nell'attenzione, nella capacità di concentrazione, nella calma e nella perseveranza. Gran parte del merito sicuramente è della valida insegnante che ho avuto, Simona; prendendo spunto da una sua frase: come i primi yogi erano *sperimentatori* anche ogni praticante lo è, alla ricerca costante di quel continuo miglioramento nella tecnica e nella persona. Un po' come noi chimici.

---

*“L’univers est dissymétrique”*

*L. Pasteur*



---

PAROLE CHIAVE

Catalisi

Organocatalisi Asimmetrica

Organocatalizzatore

Ossindolo

*N*-alchilazione





---

<b>INDICE.</b>	8
<b>ACRONIMI.</b>	10
<b>ABSTRACT.</b>	12
<b>INTRODUZIONE:</b>	14
1. Organocatalisi asimmetrica	14
2. Amminocatalisi asimmetrica	16
3. Alcaloidi della cinchona	22
4. Derivati chirali della tiourea	25
5. Fosfine chirali	27
6. ACDC	29
7. Ossindoli	30
8. Ossindoli <i>N</i> -sostituiti	31
<b>DISCUSSIONE:</b>	36
1. Scopo del progetto	36
2. Ottimizzazione delle condizioni di reazione e risultati	38
<b>PARTE SPERIMENTALE:</b>	52
- Metodi generali	52
- Materiali	53
- Determinazione della Purezza Enantiomerica	53
- Procedure sperimentali	54
i. Procedura per la preparazione dello starting.	
ii. Procedura generale per la reazione di <i>N</i> -alchilazione di alchilidenossindoli con etil gliossilato.	
iii. Caratterizzazione dei composti.	
<b>CONCLUSIONI.</b>	60
<b>NOTE.</b>	62



---

# ACRONIMI

**9*epi*-NH<sub>2</sub>-Tiourea-HQ**: 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(((1*S*)-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-ethylquinuclidin-2-yl)(6-hydroxyquinolin-4-yl)methyl)thiourea

**Bis-CD-SQA**: 3,4-bis(((1*S*)-quinolin-4-yl((2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

**9*epi*-NH<sub>2</sub>-HQD-(*S*)-Phenylethanamine**: 3-(((1*R*)-((2*S*,4*S*,5*R*)-5-ethylquinuclidin-2-yl)(6-methoxyquinolin-4-yl)methyl)amino)-4-(((*S*)-1-phenylethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

**(DHQD)<sub>2</sub>Pyr**: Hydroquinidine-2,5-diphenyl-4,6-pyrimidinediyl diether

**(DHQ)<sub>2</sub>Phal**: Hydroquinine 1,4-phthalazinediyl diether

**(DHQD)<sub>2</sub>Aqn**: Hydroquinidine (anthraquinone-1,4-diyl) diether

**ACDC**: Asymmetric Direct Counteranion Catalysis.

**BINAP**: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftile

**Boc**: *t*-butilossicarbonile

**Cbz**: carbossibenzile

**DABCO**: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]ottano

**DCM**: diclorometano

**DEPT**: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

**DIPAMP**: Bis[(2-metossifenil)fenilfosfino]etano

**HPLC**: High Pressure Liquid Chromatography

**Neat**: in assenza di solvente (riferito ad una reazione chimica)

**NMR**: risonanza magnetica nucleare

**Plug**: filtrazione su silice

**RT**: temperature ambiente

**TFAA**: anidride trifluoroacetica

**THF**: tetraidrofurano

**TLC**: Thin Line Chromatography



---

# ABSTRACT

L'organocatalisi asimmetrica costituisce quella parte della chimica organica che è in grado di favorire con grande efficienza la formazione di prodotti enantiomericamente arricchiti, sfruttando l'azione di piccole molecole organiche per catalizzare reazioni chimiche. Questi catalizzatori organici non comprendendo la presenza di metalli, generalmente sono quindi atossici, stabili, facilmente disponibili e sintetizzabili. Nel corso del progetto presentato in questa tesi, è stato condotto uno studio sulla reazione di *N*-alchilazione enantioselettiva di alchilidenossindoli organocatalizzata. Le prove sono state principalmente incentrate sulla ricerca del catalizzatore adatto alla reazione, tentando di effettuare la reazione via base catalisi. Quest'approccio introduce un'importante vantaggio di carattere sintetico, effettuando un tipo di reazione che innanzitutto è raramente riportata in letteratura, e che, inoltre, non risulta essere mai stata effettuata in maniera enantioselettiva ed organocatalizzata. L'importanza sintetica dello scheletro derivante dagli ossindoli e le condizioni di reazione, costituiscono altri due valori aggiunti di questo progetto di ricerca.

---

The asymmetric organocatalysis, a branch of organic chemistry that represent a powerful strategy in the construction of chiral building blocks for synthesis, consist in the use of small organic molecules as catalysts. This class of catalysts without the presence of metals, are generally non-toxic, stable, readily disposable and synthesizable. During this thesis was developed a study regarding the enantioselective and organocatalyzed *N*-alkylation of alkylidenoxindoles. The tests were mostly based on the research of a catalyst suitable for the reaction, working on base-catalysis. This approach introduces important synthetic adavantages, by realizing a reaction that rarely appears in publications and that it's not known in the field of asymmetric synthesis or organocatalysis. The synthetic importance of oxindole structure and the reaction conditions are able to increase the value of this research project.



---

# INTRODUZIONE

## 1. ORGANOCATALISI ASIMMETRICA

**Achirale** è il termine utilizzato per definire qualsiasi cosa sovrapponibile alla propria immagine speculare, mentre viene detto **chirale** ciò che ammette un'immagine speculare non sovrapponibile a sé: unica condizione necessaria e sufficiente affinché qualcosa sia chirale è l'assenza di un piano di simmetria.

Questo concetto generale di chiralità è applicabile in campo chimico alle molecole che, al pari di qualsiasi altra cosa, si possono distinguere in chirali, come ad esempio amminoacidi e zuccheri, ed achirali. Nella struttura di una molecola chirale è riscontrabile almeno un elemento stereogenico, come, ad esempio, un atomo di carbonio legato a quattro sostituenti diversi. Le molecole possono esistere sotto forme diverse chiamate **isomeri**: essi sono composti che, pur contenendo lo stesso numero e tipologia di atomi, si differenziano nel modo in cui questi ultimi sono collegati; gli isomeri con diverse strutture spaziali, **stereoisomeri**, possono essere enantiomeri o diastereoisomeri. Due molecole che siano immagini speculari non sovrapponibili sono due **enantiomeri**<sup>1</sup>, o **isomeri ottici** in accordo con la loro proprietà di interagire con la luce polarizzata ruotandone il piano di polarizzazione; una miscela 1:1 di due enantiomeri è una **miscela racemica**.

Molte molecole naturali risultano essere chirali: è quindi possibile disporre di un gran numero di molecole enantiopure estraendole da sostanze naturali, purificandole e sottoporle alle opportune reazioni atte a modularne le caratteristiche senza alterarne la stereochimica. Sfruttando metodologie di sintesi convenzionali è possibile produrre miscele racemiche, che possono in seguito essere risolte, cioè separate nei due enantiomeri costituenti la miscela. Nel 1904 Marckwald<sup>2</sup> propose la definizione classica di sintesi asimmetrica in questi termini "Asymmetric syntheses are those reactions which produce optically active substances from symmetrically constituted compounds with the intermediate use of optically active materials but with the exclusion of all analytical processes" (cioè: le sintesi asimmetriche sono quelle reazioni che producono sostanze otticamente attive da composti dotati di simmetria, attraverso l'utilizzo di materiali otticamente attivi ma

---

con l'esclusione di processi analitici). Attraverso la **sintesi asimmetrica** sono ottenibili composti enantiomericamente arricchiti: considerato il fatto che reazioni tra composti achirali producono miscele racemiche, questa tipologia di sintesi sfrutta la presenza di ausiliari chirali, di quantità stechiometriche di reagenti chirali, oppure di **catalizzatori chirali**, che inducono la formazione di uno soltanto dei possibili enantiomeri.

La **catalisi asimmetrica** si avvale dunque dell'utilizzo di piccole quantità di catalizzatori chirali che promuovono le reazioni e favoriscono la formazione di prodotti enantiomericamente arricchiti; la selettività verso una forma enantiomerica è espressa sotto forma di **ee%** (eccesso enantiomerico %), pari a zero nel caso di presenza in uguale quantità degli enantiomeri. A tutt'oggi, l'organocatalisi asimmetrica è riconosciuta come una strategia efficace per la preparazione stereoselettiva di preziosi composti chirali<sup>3</sup>. In precedenza all'avvento dell'**organocatalisi**, erano considerati come catalizzatori chirali solamente gli enzimi, utilizzati nella catalisi biologica anche a livello industriale, ed i complessi di metalli di transizione, affetti però dalla possibilità di lasciare nei prodotti tracce, tossiche, di metalli pesanti.

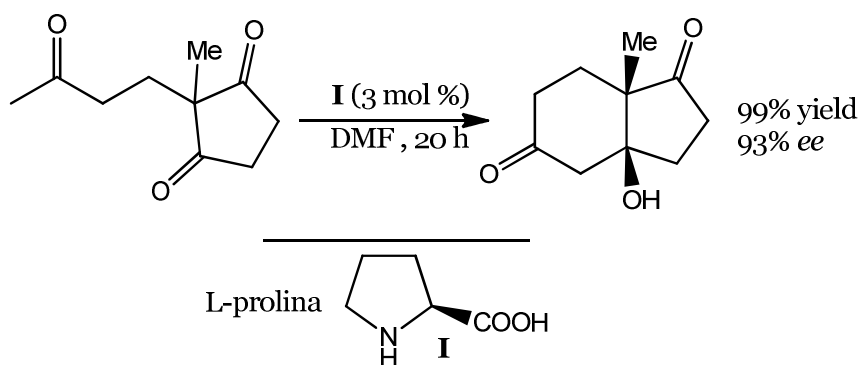
L'**organocatalisi asimmetrica**, sfruttando l'azione di piccole molecole organiche per catalizzare reazioni chimiche, non solo espande il campo della catalisi verso nuove metodologie di attivazione dei substrati, ma ad esso, mantenendo capacità di selezione comparabili a quelle dei processi catalizzati da metalli, apporta anche importanti innovazioni. Questi catalizzatori organici non comprendendo la presenza di metalli, generalmente sono quindi atossici, stabili, facilmente disponibili e sintetizzabili; inoltre, molte delle reazioni in cui vengono impiegati possono sfruttare solventi acquosi ed assenza di atmosfere inerti, il che aumenta le caratteristiche di riproducibilità e realizzazione delle reazioni stesse.



---

## 2. AMMINOCATALISI ASIMMETRICA

La prima reazione aldolica asimmetrica mediata da una piccola molecola organica come catalizzatore, al posto di un enzima, è stata la reazione Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (Schema 1) dei primi anni 70: essa descrive la ciclizzazione aldolica intramolecolare del trichetone mediata da **L-prolina (I)**, costituendo un punto cardine della moderna catalisi asimmetrica e dell'organocatalisi; per tale processo furono descritti due possibili meccanismi, uno dei quali basato sull'ipotesi di un'enammina intermedia come parte nucleofila.

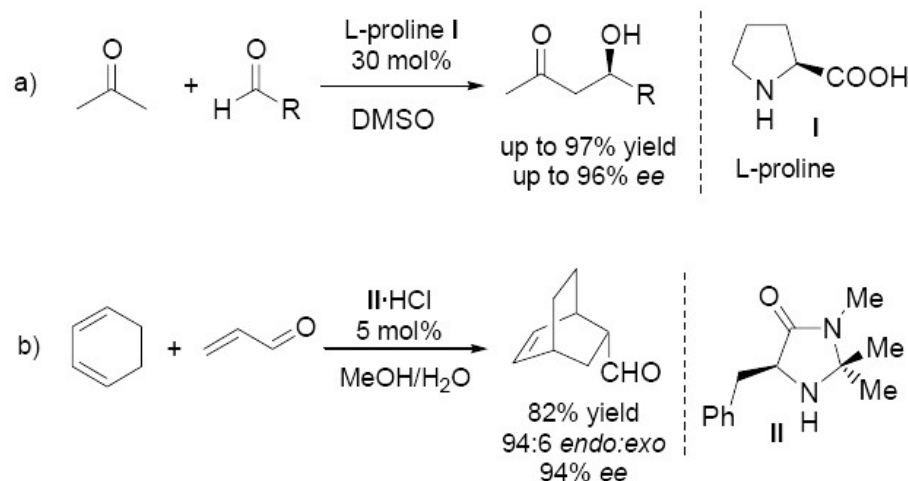


*Schema 1: la reazione di Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, il catalizzatore utilizzato è L-prolina (I).*

La vasta area di competenza dell'organocatalisi asimmetrica ha, nonostante tutto, raggiunto chiara rilevanza soltanto con l'avvento di due pubblicazioni, entrambe dell'anno 2000, sulla catalisi con ammine secondarie chirali: una di List, Lerner e Barbas<sup>4</sup> "Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions", l'altra di MacMillan e collaboratori<sup>5</sup> "The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction". In seguito a queste due pubblicazioni, sono stati condotti numerosi studi e ricerche riguardo l'**amminocatalisi asimmetrica**, nell'ambito cioè di quella parte di organocatalisi che si avvale di ammine chirali. Entrambe queste reazioni di formazione di legami C-C sono basate su intermedi generati dalla condensazione di ammine cicliche chirali con un gruppo carbonilico.

List, Lerner e Barbas<sup>4</sup> hanno descritto la prima reazione aldolica diretta asimmetrica catalizzata da L-prolina via "enamine-catalysis", in grado di

promuovere tale processo tra varie aldeidi (“acceptors”) ed un chetone (“donor”) non modificato, come l’acetone (Schema 2-a); usando un eccesso di chetone, risulta possibile isolare i prodotti con buone rese e, in molti casi, alta enantioselettività. Le rese ed il grado di enantioselezione dipendono dal componente aldeidico: sono dell’ordine del 70% con le aldeidi aromatiche e del 90% con le alifatiche; l’utilizzo di idrossiacetone in questo processo fornisce come prodotti utili *anti*-1,2-dioli.

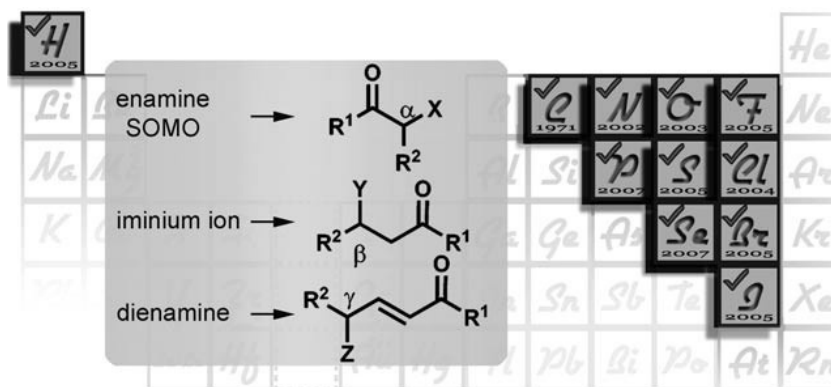


**Schema 2:** a) il processo descritto da List-Lerner-Barbas; b) la reazione di Diels-Alder catalizzata dall’imidazolidinone (II).

Il lavoro<sup>5</sup> redatto dal gruppo di MacMillan riguardante la prima reazione Diels-Alder organocatalitica ed enantioselettiva tra aldeidi  $\alpha,\beta$ -insature e diversi dieni catalizzata dall’imidazolidinone (II), ha portato all’introduzione del concetto di “**iminium ion-catalysis**”; nel processo alla base della reazione, è fondamentale la condensazione reversibile di un’ammina chirale (ad esempio lo specifico imidazolidinone II, Schema 2-b<sup>6</sup>) con un’aldeide insatura per formare uno ione imminio intermedio. La natura del contro-anione del sale catalitico è essenziale per regolare sia la reattività sia la stereoselettività del processo.

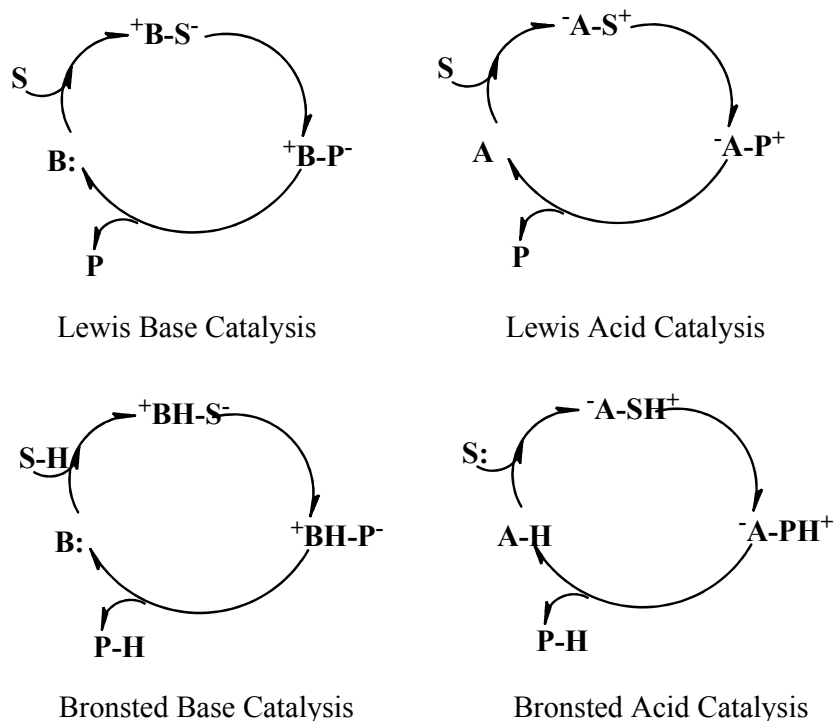
Diverse metodologie di aminocatalisi asimmetrica sono state sviluppate (Schema 3)<sup>3</sup>: “**enamine-catalysis**” ( $\alpha$ -funzionalizzazioni di aldeidi e chetoni con reagenti elettrofili al carbonio e con eteroatomi), “**iminium ion-catalysis**” (introduzione asimmetrica di diversi nucleofili in posizione  $\beta$  in aldeidi e chetoni

insaturi), “**dienamine-catalysis**” ( $\gamma$ -funzionalizzazione di aldeidi  $\alpha,\beta$ -insature, procedendo attraverso la reazione della dienamina intermedia elettrone ricca con dienofili elettrofili) e “**SOMO-catalysis**” (che coinvolge la formazione di un elettrone singolo nell’enammina intermedia attiva).



*Schema 3: le metodologie dell’amminocatalisi asimmetrica.*

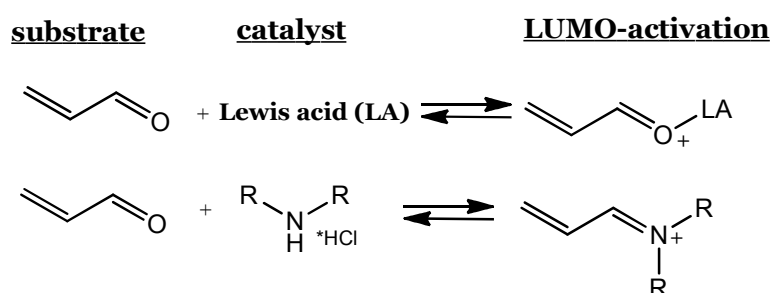
La maggior parte dei catalizzatori può essere categorizzata secondo i seguenti termini: acido di Brønsted, base di Brønsted, acido di Lewis, base di Lewis.



*Schema 4: cicli organocatalitici.<sup>7</sup>*

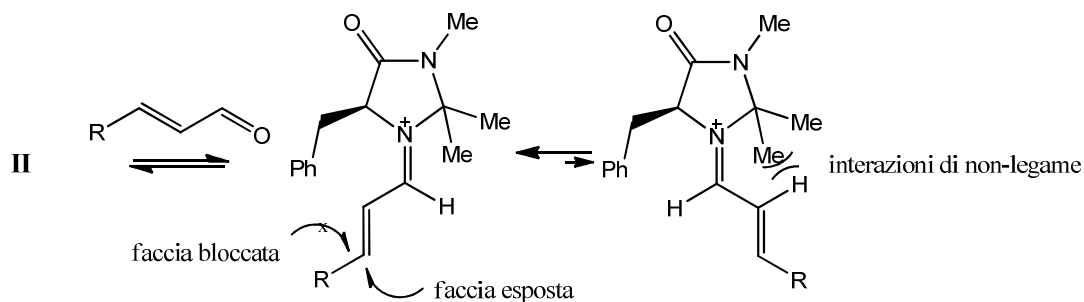
La **catalisi con basi di Brønsted** è avviata tramite deprotonazione di un legame C-H, seguita dalla reazione del carbanione risultante con un elettrofilo: vari substrati (ad esempio chetoni, nitroalcani, ammidi, ammino esteri, lattoni) si sono rivelati efficaci in reazioni dirette catalitiche ed asimmetriche con diversi elettrofili. Una modalità alternativa per la generazione catalitica in situ di equivalenti carbanionici, che non richieda l'uso di forti basi di Brønsted, è la **catalisi con basi di Lewis**.

L'attivazione aminocatalitica imita il meccanismo di attivazione di composti carbonilici da parte degli acidi di Lewis (Schema 5)<sup>5</sup>: in essa il grado di accelerazione nella catalisi enantioselettiva è stabilito dall'attacco reversibile dell'acido di Lewis a sistemi  $\pi$  isolati o coniugati, portando quindi ad una ridistribuzione della densità elettronica nei confronti del centro carico positivamente. La formazione reversibile di ioni imminio da aldeidi  $\alpha,\beta$ -insature ed ammine, imita l'equilibrio dinamico e la distribuzione elettronica degli orbitali  $\pi$  nella catalisi con acidi di Lewis.



*Schema 5: catalisi con acidi di Lewis ed aminocatalisi.*

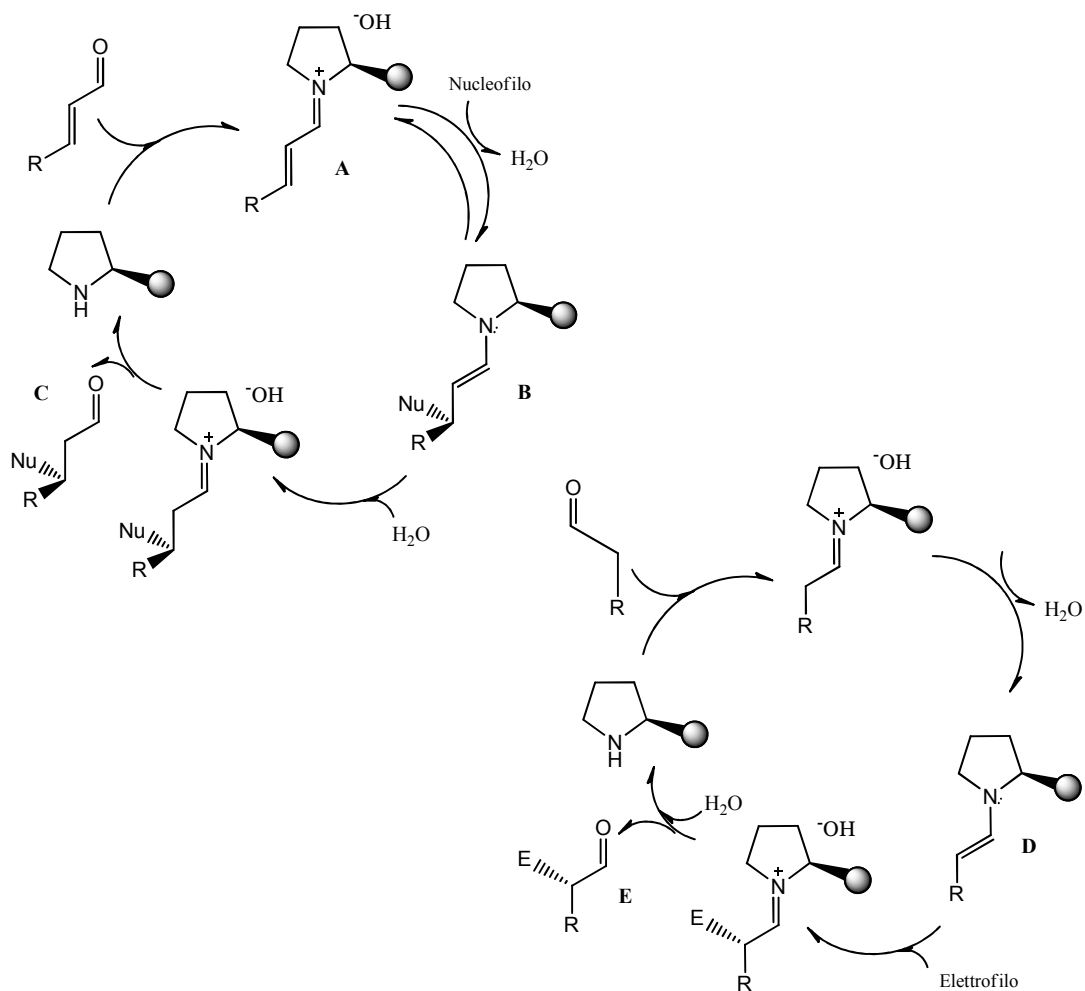
Nella già citata Diels-Alder organocatalitica presentata da MacMillan, sono stati delineati due elementi fondamentali riguardanti lo stereocontrollo: 1) la formazione selettiva dell'isomero *E* dello ione imminio per evitare interazioni di non-legame tra il doppio legame del substrato ed i metili geminali presenti come sostituenti nel catalizzatore, 2) il gruppo benzilico del catalizzatore blocca selettivamente una faccia dello ione, lasciando quindi la faccia-*re* dell'imminio libera per l'attacco nucleofilo: in conseguenza a ciò si avrà dunque la formazione del legame in maniera altamente enantioselettiva (Schema 6).



**Schema 6: geometria dello ione imminio.**

Nello Schema 7 sono presentati i cicli catalitici tipici della catalisi via enammina e di quella via ione imminio.

Nel ciclo schematizzato a sinistra (“iminium ion catalysis”), la condensazione dell’ammina secondaria con un’aldeide insatura porta allo ione imminio intermedio A che può reagire con l’opportuno nucleofilo per generare l’enammina intermedia B; essa, dopo aver rilasciato nell’ambiente di reazione il catalizzatore, conduce alla funzionalizzazione in  $\beta$  dell’aldeide (prodotto C). A destra (“enamine catalysis”), invece, si nota come in presenza di un’aldeide satura, un’ammina secondaria genera l’enammina intermedia D, che reagisce successivamente con un opportuno elettrofilo; il prodotto E risulta essere la funzionalizzazione in  $\alpha$  dell’aldeide iniziale.

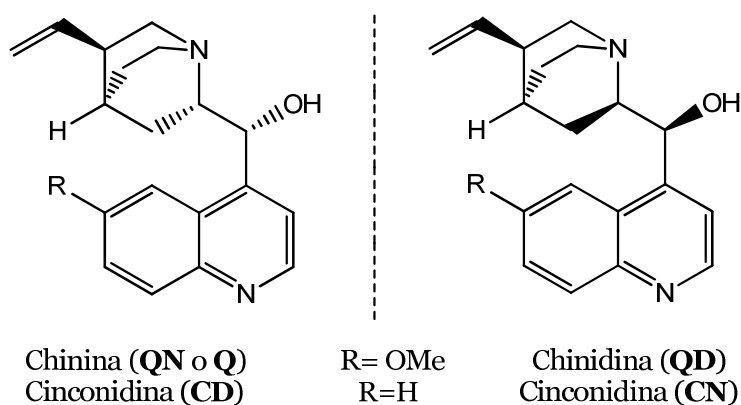


*Schema 7: cicli catalitici, catalisi via ione imminio (a sinistra, in alto) e via enammina (a destra, in basso).*

Si può notare che nei due cicli catalitici sono presenti intermedi comuni e come, allo stesso tempo, lo ione imminio e l'enammina siano due intermedi opposti ma interdipendenti: si parla di **Ying** e **Yang** dell'amminocatalisi asimmetrica<sup>8</sup>. Questo tipo di osservazioni sono state la base non solo per ulteriori studi in merito, ma anche per importanti sviluppi.

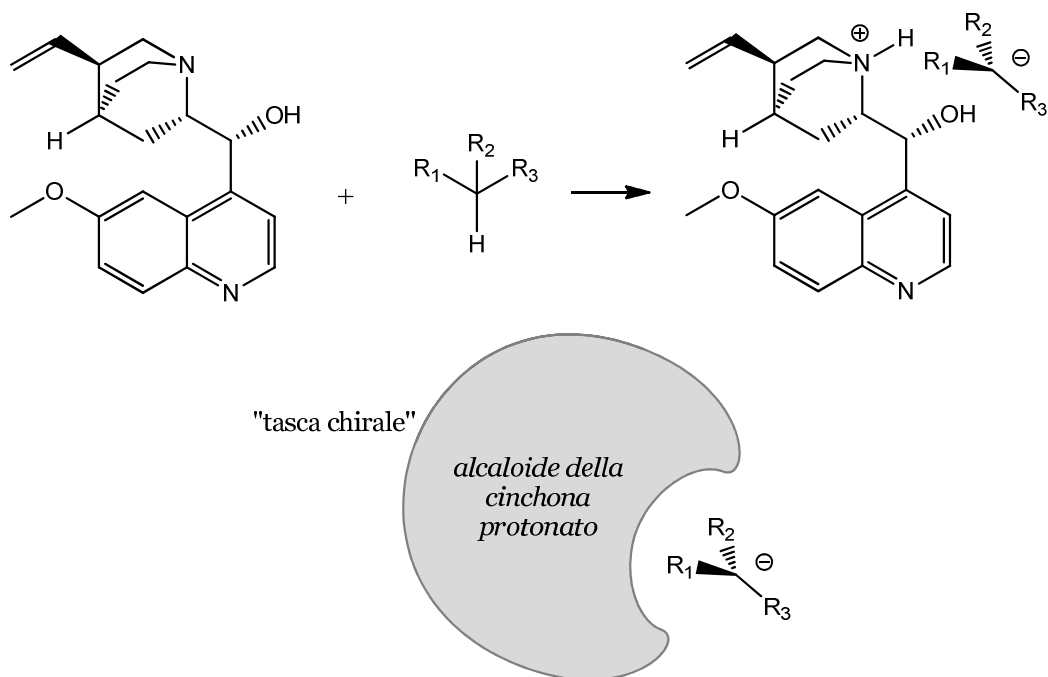
### 3. ALCALOIDI DELLA CINCHONA

Gli alcaloidi della cinchona sono un'importante classe di catalizzatori chirali stericamente ingombrati, disponibili commercialmente a basso costo ed in entrambe le forme pseudoenantiomeriche; essi danno la possibilità di funzionalizzare composti con un idrogeno acido tramite una catalisi che rispecchia i meccanismi delle basi di Brønsted. Il catalizzatore forma una "tasca" chirale attorno al nucleofilo e lo predispone per reagire con l'elettrofilo. A tutt'oggi sono stati sviluppati numerosi derivati della cinchona, al fine di modularne le caratteristiche sulla base della necessità. I quattro principali alcaloidi della cinchona sono rappresentati nello Schema 8.



**Schema 8: struttura dei principali alcaloidi della cinchona.**

Nei quattro alcaloidi presentati nello Schema 8 la configurazione assoluta dei carboni C<sup>3</sup> e C<sup>4</sup> è la stessa, mentre è opposta in QD e QN (dunque in CN/CD) per i carboni C<sup>8</sup>-C<sup>9</sup> e per l'azoto N<sup>1</sup>. Gli alcaloidi della cinchona vengono quindi correttamente descritti come coppie di **pseudoenantiomeri**, poiché i tre centri con configurazione opposta sono ritenuti responsabili di indurre asimmetria: se un catalizzatore dà origine all'enantiomero *R* del prodotto, lo pseudoenantiomero del catalizzatore utilizzato potrà essere usato per originarne l'enantiomero *S* con una selettività comparabile. L'attivazione enantioselettiva mediata dagli alcaloidi della cinchona è stata schematizzata in maniera generica nello Schema 9.

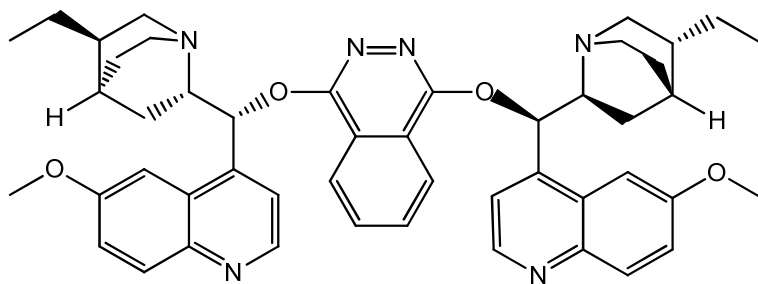


**Schema 9: attivazione con alcaloidi della cinchona.**

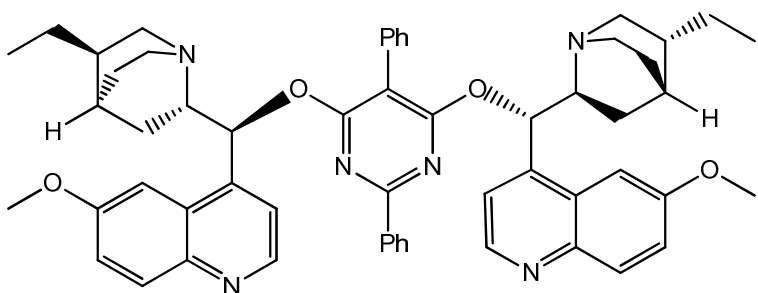
Come già detto in precedenza, il catalizzatore chirale (in questo caso la chinina) reagisce come base con il substrato avente un atomo di idrogeno acido, tale reazione porta quindi ad avere a disposizione un nucleofilo in una “**tasca chirale**”<sup>9</sup>. I fattori che concorrono nell’ottenimento della migliore selettività possibile nelle reazioni con questo tipo di catalizzatori sono molti, e gli studi in merito sono tutt’ora in corso; per questo motivo quando si segue un progetto che riguarda gli alcaloidi della cinchona è ragionevole provare numerosi e differenti tipi di catalizzatori.

Derivatizzare i quattro principali sopracitati alcaloidi con diversi sostituenti non è l’unica possibilità per creare differenti strutture catalitiche. Infatti, al fine di migliorare la selettività di questa tipologia di catalizzatori, è possibile anche procedere alla sintesi di composti contenenti due unità di diidrochinina, unite tra loro con opportuni leganti (Schema 9).

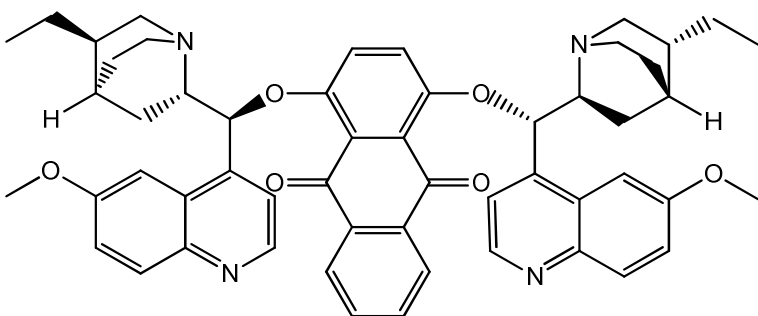




(DHQD)<sub>2</sub>Phal



(DHQD)<sub>2</sub>Pyr



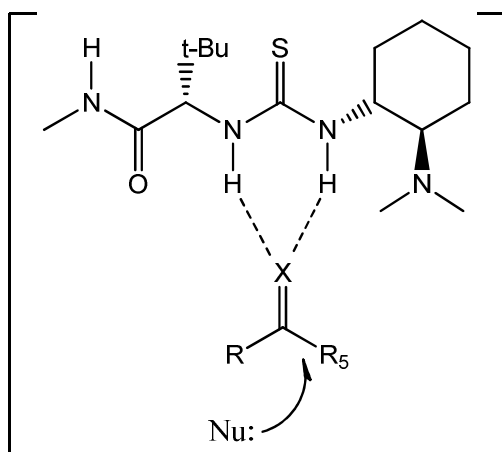
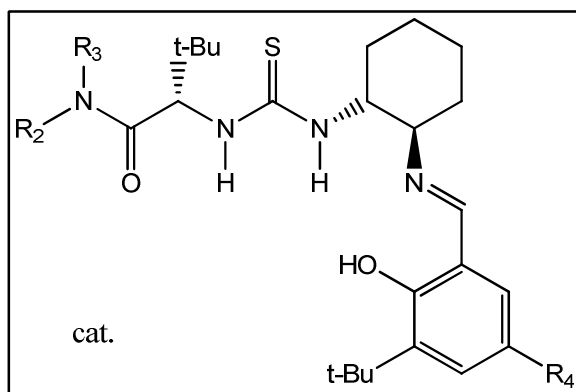
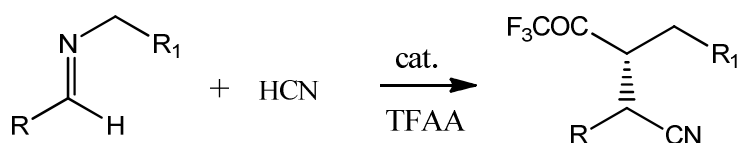
(DHQD)<sub>2</sub>Aqn

***Schema 9: composti contenenti due unità di diidrochinina.***

Altre potenzialità degli alcaloidi della cichona riguardano: la possibilità di essere usati come leganti chirali per metalli di transizione<sup>10</sup>; la disponibilità sul catalizzatore di diversi siti donatori di legame a idrogeno, che possono essere utili nell'arricchimento enantiomerico nel corso di una sintesi asimmetrica, insieme all'ingombro sterico tipico di queste molecole. Inoltre, se si quaternizzasse l'azoto terziario, il sale ottenuto potrebbe essere utilizzato come catalizzatore in un processo con catalisi a trasferimento di fase (PTC, Phase Transfer Catalysis).

## 4. DERIVATI CHIRALI DELLA TIOUREA

Uno dei primi esempi dell'utilizzo di catalizzatori chirali a base di tiourea, è stato pubblicato dal gruppo di Jacobsen<sup>11</sup>, che ha descritto la sua applicazione (Schema 10) nella reazione di Strecker asimmetrica: il catalizzatore attiva mediante legame a idrogeno (“**hydrogen-bonding catalysis**”) un'immina (quindi un elettrofilo).



X = O, NR

*Schema 10: la reazione di Strecker asimmetrica (in alto) e rappresentazione dell'intermedio reattivo in questo tipo di catalisi (in basso).*

---

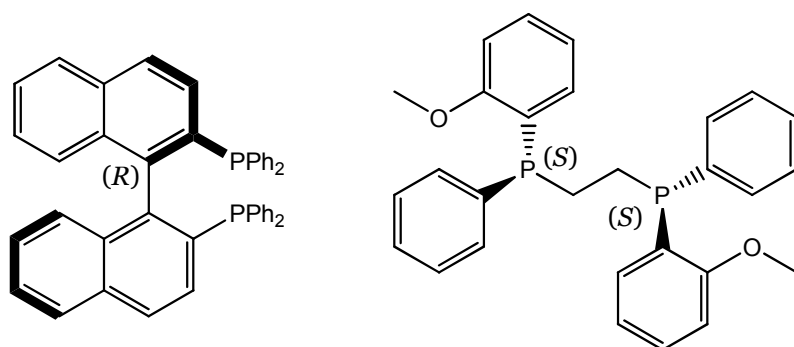
Negli anni seguenti questo tipo di catalizzatori è stata applicata a numerose reazioni, dimostrando così l'efficacia sia dei derivati della tiourea, sia della catalisi attraverso legame a idrogeno come vero e proprio metodo di attivazione.

---

## 5. FOSFINE CHIRALI

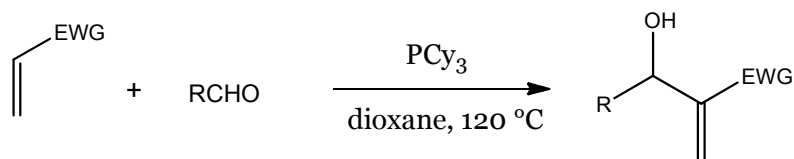
Le fosfine sono una classe di composti che comprende la fosfina ( $\text{PH}_3$ ) ed i vari composti ottenibili da essa derivatizzandola. Le fosfine chirali più comuni sono costituite da difosfine legate a molecole asimmetriche (Schema 11).

La catalisi con fosfine chirali può rivelarsi utile in molti casi, grazie sia alla possibilità di modulare le caratteristiche del catalizzatore in base alla necessità, sia all'ingombro sterico. Le trialchilfosfine sono più nucleofile, ma sensibili all'aria; le triarilfosfine hanno una minor caratteristica di nucleofilicità ma sono tipicamente più economiche e stabili all'aria. In compenso, possono richiedere tempi di reazione lunghi e un alto "loading" di catalizzatore.



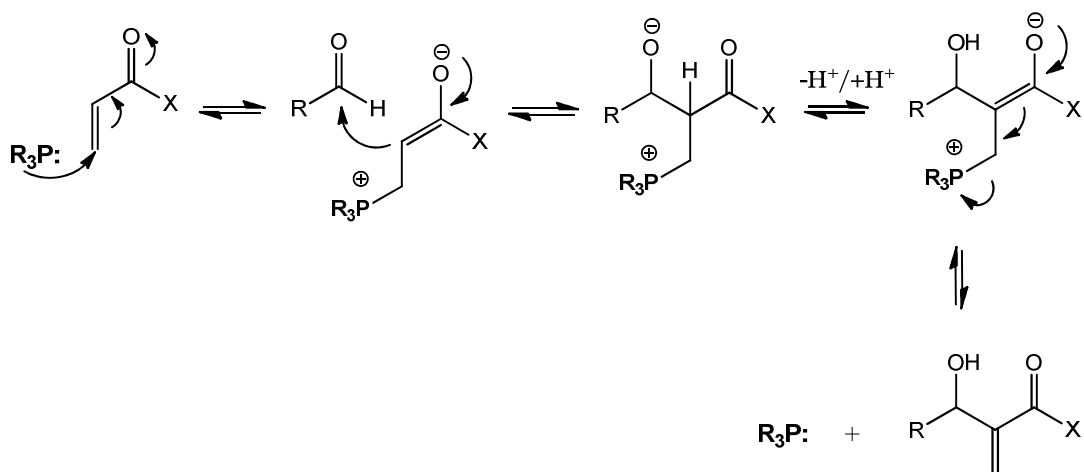
*Schema 11: (R)-BINAP (a sinistra) e (S,S)-DIPAMP (a sinistra).*

Al fine di spiegare il meccanismo di azione delle fosfine, si può prendere come esempio la reazione di Morita-Baylis-Hillman scoperta da Morita nel 1968<sup>12</sup>. Di seguito viene rappresentata la reazione in oggetto ed il meccanismo proposto (Schema 12).



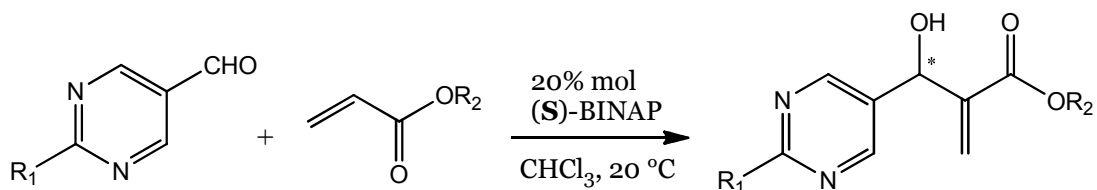
EWG = CN, CO<sub>2</sub>Me

R = Me, Et, *n*Pr, *i*Pr, Ph, *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



**Schema 12: la reazione di Morita (in alto) ed il meccanismo generale proposto per l'azione della fosfina (in basso).**

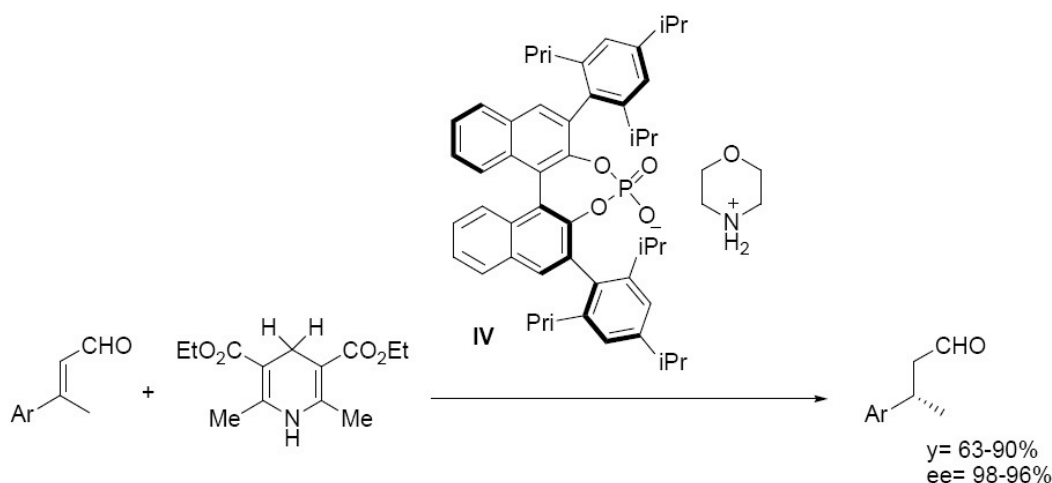
Per quanto riguarda la catalisi tramite fosfine chirali è utile dunque fare riferimento alla reazione di Morita-Baylis-Hillman asimmetrica: il primo esempio di applicazione di questo tipo di catalizzatore è stato descritto da Soai<sup>13</sup> (Schema 13).



**Schema 13: la reazione descritta da Soai.**

## 6. ACDC

Il concetto di ACDC (Asymmetric Counteranion Directed Catalysis) è stato introdotto per la prima volta da List e Mayer (Schema 14)<sup>14</sup>: il **sale catalitico** descritto è costituito dalla morfolina, per l'attivazione dei substrati attraverso formazione di uno ione imminio, e l'acido fosforico chirale **IV**, per governare la stereoselezione della reazione.



**Schema 14:** la reazione presentata da List.

I buoni risultati ottenuti in termini di eccesso enantiomerico sono stati una conferma del fatto che durante l'attacco del nucleofilo all'intermedio (il passaggio determinante per la stereoselezione), il contro-ione è vicino allo ione imminio.

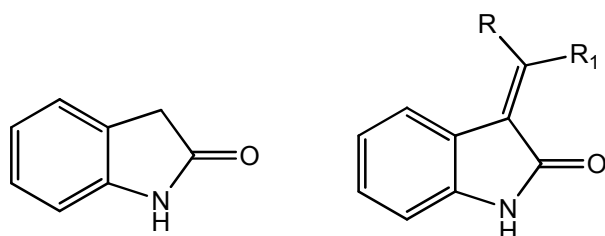
Le basi su cui si fonda il concetto di ACDC derivano dall'attivazione di composti carbonilici via ione imminio, in cui spesso si può notare l'utilizzo di una quantità catalitica di additivo acido. Nel complesso, il ruolo di quest'additivo è stato individuato nell'abilità di aumentare la resa del processo catalitico accelerando la formazione e l'idrolisi degli intermedi di reazione. Inoltre, come conseguenza della natura cationica dello ione imminio le caratteristiche del contro-ione hanno un diretto effetto sulla stereoselezione del processo, poiché è l'unica entità chirale presente nel sale catalitico.

---

## 7. OSSINDOLI

Gli ossindoli ed i loro derivati sono una classe di composti di grande interesse per la loro peculiare caratteristica di essere al centro di numerosi composti biologicamente attivi e di prodotti naturali; per tale motivo essi sono largamente studiati nel campo delle trasformazioni asimmetriche<sup>15</sup>. Lo sviluppo delle sintesi in merito consente di individuare nuovi importanti componenti di farmaci: un recente esempio è costituito dall'individuazione di una classe di composti, contenenti lo scheletro derivante dall'ossindolo, utili nel trattamento della **malaria**<sup>16</sup>.

L'ossindolo è composto da una struttura biciclica, formata da un anello benzenico a sei termini in cui è condensato un anello a cinque contenente un atomo di azoto. Lo scheletro è riconducibile quindi a quello indolinico, ma in questo caso è presente un carbonile in posizione 2 dell'anello a cinque termini. I 3-alchilidenossindoli sono caratterizzati dall'aver in posizione 3 dell'anello a cinque un doppio legame carbonio-carbonio.



*Schema 15: ossindolo (a sinistra) e 3-alchilidenossindolo (a destra).*

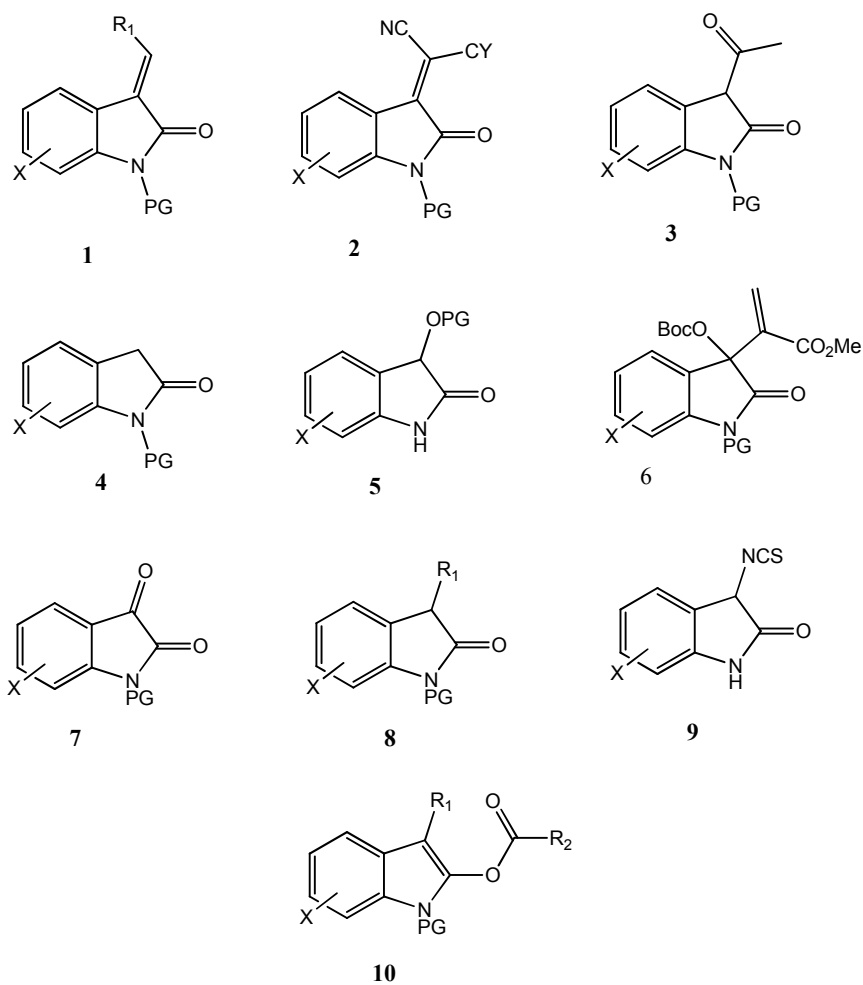
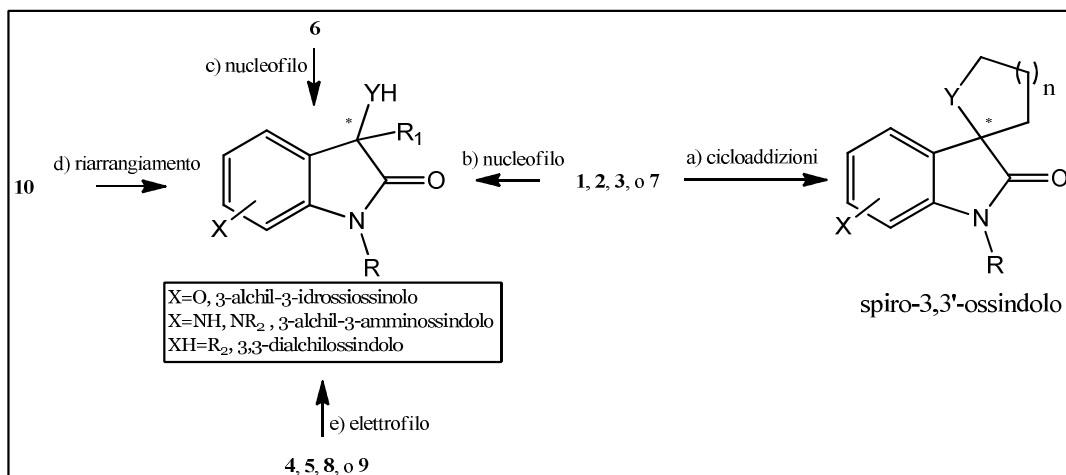
---

## 8. OSSINDOLI N-SOSTITUITI

Generalmente la sostituzione in N degli ossindoli viene effettuata al fine di proteggere il substrato ad esempio per effettuare una specifica sintesi, o per modularne le proprietà: quindi normalmente i gruppi con cui viene sostituito l'azoto sono gruppi protettori come il Boc o il Cbz, oppure viene utilizzato un gruppo metile o benzile. Non è molto comune, invece, riscontrare nelle sintesi gli ossindoli *N*-sostituiti con veri e propri gruppi funzionali, sebbene anche questi substrati siano collegati al campo naturale-farmaceutico, rivestendo quindi un'importanza paragonabile a quella esposta nel punto precedente dell'introduzione.

Nello schema 16 vengono riportate le funzionalizzazioni più comuni degli ossindoli.





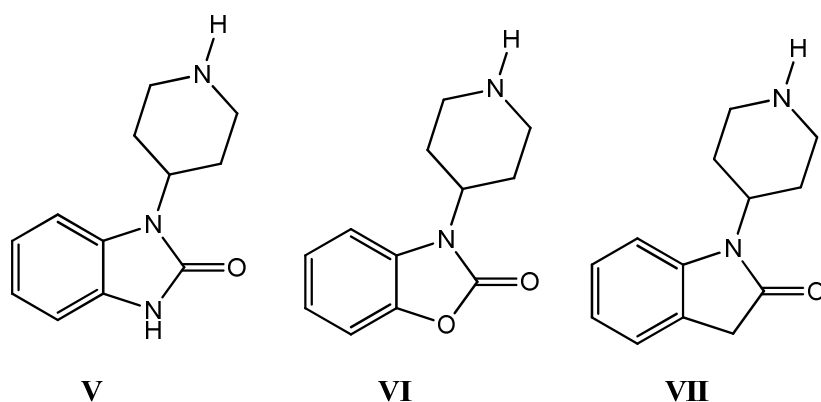
**Schema 16:** esempi di derivatizzazioni dell'ossindolo<sup>17</sup> (cfr. per i dettagli sui sostituenti la review citata in nota).

Da questo stato dell'arte si può quindi notare come possa risultare importante ed innovativo riuscire a funzionalizzare l'ossindolo in N.

---

Alcuni esempi presenti in letteratura riguardanti ciò che è stato elaborato sino ad ora in quest'area, comprendono più che altro la funzionalizzazione in N di composti comparabili all'ossindolo: riassumendo le informazioni desunte da tutto ciò, il quadro che si ottiene comprende reazioni condotte in condizioni complesse, come riflusso, alte temperature, numerosi passaggi sintetici, utilizzo di catalizzatori con metalli, preparazioni problematiche dei materiali di partenza, etc.

Nel 2001 Forbes<sup>18</sup> ha sviluppato una via di sintesi che costituisce una metodologia generale anche per gli ossindoli N-sostituiti, sottolineando l'importanza della sostituzione sull'azoto. Come descritto nella pubblicazione, alcuni derivati del composto **V** (che pur non essendo un ossindolo in questo lavoro viene confrontato con esso) costituiscono farmaci per la cura di disturbi psichiatrici e/o gastrointestinali; vengono inoltre citati degli studi computazionali che hanno evidenziato come una minore efficacia sul cervello dei composti di tipo **V** (dovuta innanzitutto alla presenza del gruppo NH libero del benzimidazolone) rispetto a quelli di tipo **VI** e **VII**, che presentavano risultati più soddisfacenti in diverse loro forme.



**Schema 17: tipi di composti citati da Forbes.**

Per quanto riguarda la letteratura precedente all'articolo di Forbes, si fa riferimento al fatto che esistano poche vie di sintesi per i composti di tipo **VII** ed agli svantaggi che comportano questi esempi precedenti. Nella procedura presentata in questa pubblicazione, invece, le rese sono buone, i substrati di partenza facilmente reperibili e la versatilità del processo è comprovata. Bisogna comunque ricordare che questo è un esempio isolato e legato a specifiche strutture di farmaci.



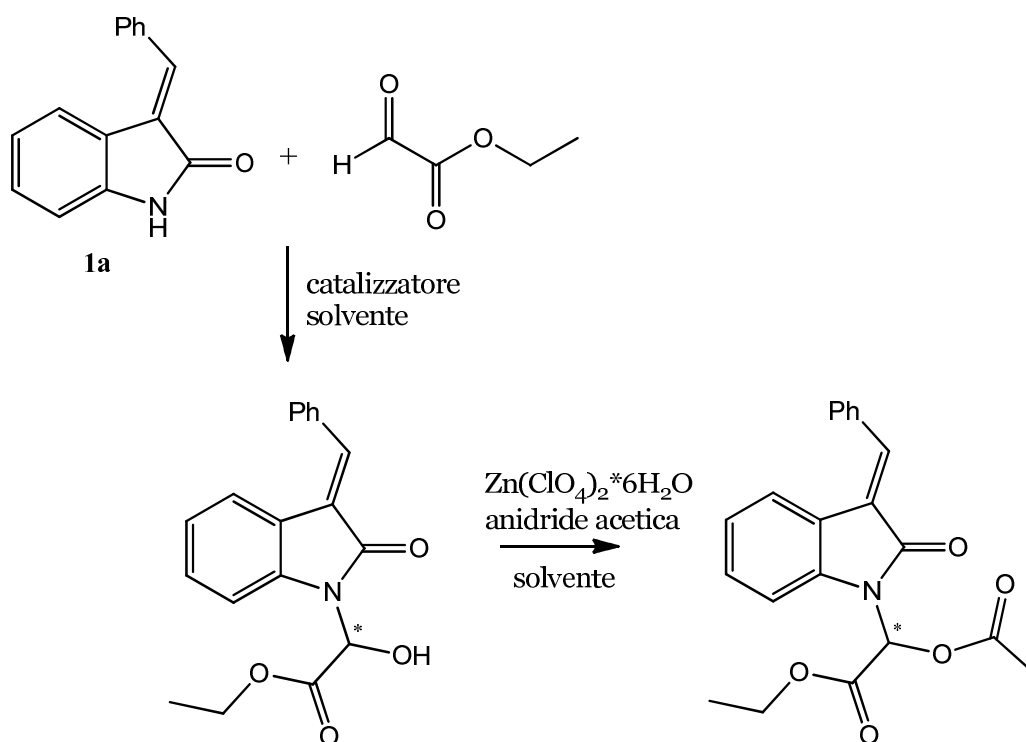


---

# DISCUSSIONE

## 1. SCOPO DEL PROGETTO

La rilevanza sintetica dello scheletro molecolare derivante dagli ossindoli e studi precedenti condotti sia sui 3-alcilidenossindoli, sia su reazioni con etil glicosilato, ci ha indotti ad ipotizzare che il gruppo NH dell'ossindolo potesse essere compatibile con i processi condotti in base catalisi e si è dunque cercato di sviluppare la reazione di *N*-alchilazione organocatalizzata mostrata di seguito (Schema 1).



**Schema 1:** schema di reazione.

La reazione in oggetto di studio condotta in maniera enantioselettiva ed organocatalizzata non risulta essere stata effettuata in precedenza da altri gruppi di ricerca. Altra caratteristica peculiare del progetto riguarda le condizioni in cui avviene la reazione: non necessita di atmosfera inerte, i tempi di reazione sono relativamente brevi, i materiali di partenza non necessitano di distillazione o particolari purificazioni preliminari; è stato sperimentato l'utilizzo di un solvente

---

anidro ma, come si noterà in seguito, la reazione non pare necessitarne realmente. In questa serie di ragioni risiede sia la novità, e la conseguente importanza, del progetto, ma anche la difficoltà nel svilupparlo.

Nello Schema 1 si può notare che il prodotto finale della reazione è il risultato di due passaggi sintetici successivi: il primo conduce al prodotto di *N*-alchilazione del substrato di partenza con creazione di un centro stereogenico. Il secondo, che è stato introdotto per evitare un'eventuale racemizzazione del prodotto ottenuto nella prima reazione prima dell'analisi HPLC, consiste nella protezione della parte alcolica tramite acetilazione, volta a preservare la funzionalità da eventuali reazioni parassite che potrebbe accorrere in presenza del solvente utilizzato (*i*PrOH)<sup>19</sup>.

---

## 2. OTTIMIZZAZIONE DELLE CONDIZIONI DI REAZIONE E RISULTATI

Gli studi di screening sulla reazione in oggetto sono stati tutti condotti utilizzando come substrato il composto **1a** ed etil gliossilato, in un solvente organico (eccetto una prova effettuata in condizioni “neat” ed una effettuata in una miscela toluene-acqua) ed in presenza di un catalizzatore. Ulteriori prove sono state effettuate sfruttando diversi composti al fine di identificare in linea di massima un possibile meccanismo di reazione, o per avere conferma di quanto ipotizzato. Le reazioni presentate sono state tutte condotte in scala di 0.1 mmol (per entrambi i substrati di partenza); gli eccessi enantiomerici (ee%) sono stati determinati tramite analisi con HPLC dotato di colonne con fase fissa chirale.

Poiché la reazione di *N*-alchilazione enantioselettiva organocatalizzata non è mai stata riportata precedentemente in letteratura, la scelta di una classe di catalizzatori è risultata fondamentale. Non si è trattato solo di individuare il miglior catalizzatore all'interno di una specifica classe, o di individuare la miglior combinazione tra le diverse variabili che concorrono nella riuscita della reazione (in questo caso nell'ottenimento della resa e dell'ee% più alti possibili); lo screening del catalizzatore infatti ne ha contemplato diverse tipologie, sono stati sperimentati i vari tipi descritti nella precedente introduzione.

Su queste basi dunque sono state eseguite le prime due prove di reattività, con lo schema di reazione presentato (Schema 1). In una prima prova è stata condotta la versione achirale di questa reazione utilizzando il catalizzatore basico 1,5-diazabicyclo[2.2.2]ottano (DABCO, cat. **A**, Schema 3). Ciò al fine di ottenere il prodotto in forma racemica necessario ai fini dell'individuazione di un metodo di analisi per HPLC chirale che fosse in grado di risolvere i due enantiomeri del prodotto. In questa prova il DABCO è stato impiegato al 50% mol rispetto al reagente limitante. Il tempo di conduzione del primo stadio è stato di 50 minuti, poiché dopo di esso l'analisi per cromatografia su strato sottile (TLC) ha mostrato che la reazione era quasi terminata. Il prodotto di questa prima reazione è stato quindi acetilato e sul prodotto acetilato è stato possibile individuare un metodo

---

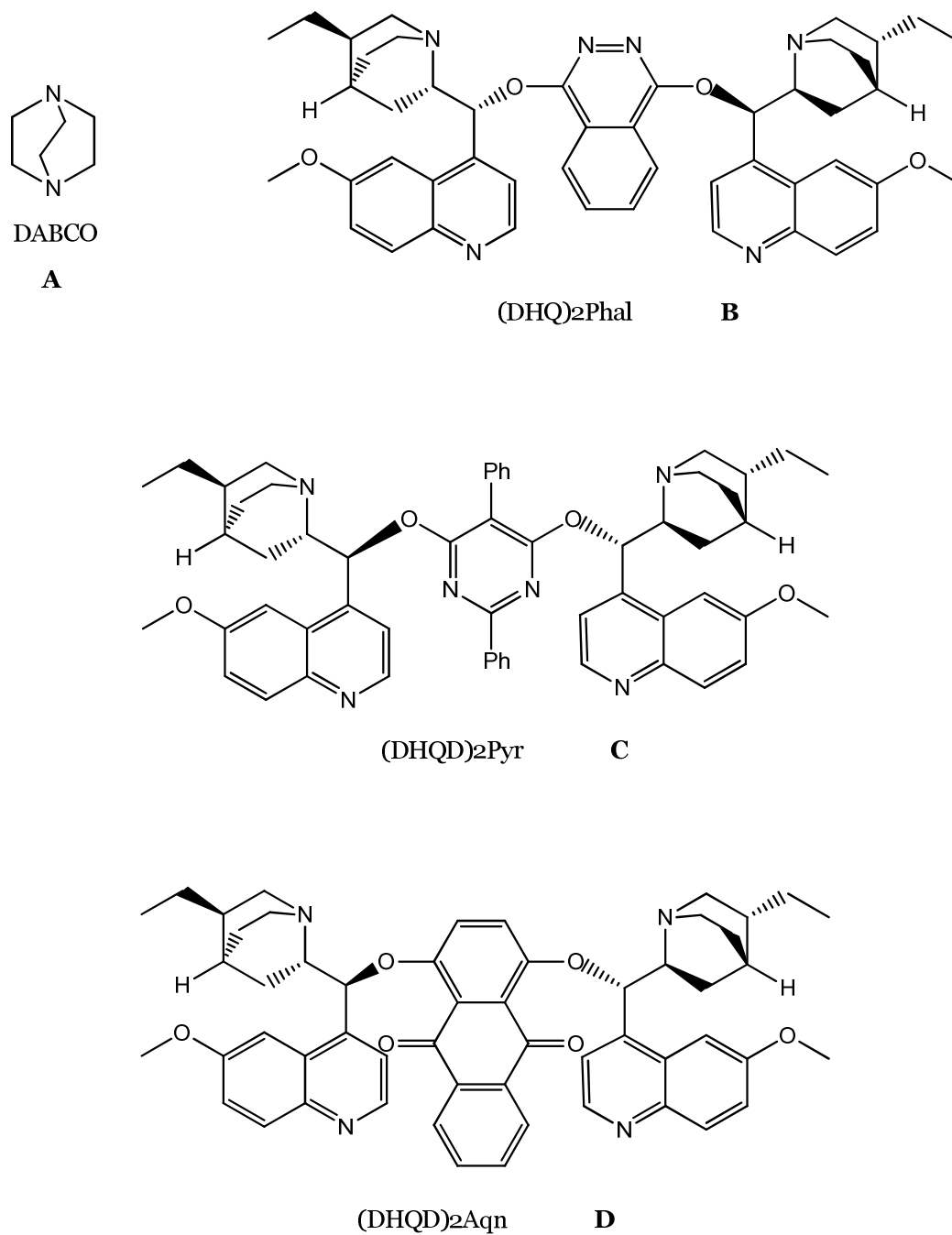
analitico su HPLC chirale per la risoluzione dei due enantiomeri e determinare i tempi di ritenzione di questi. Questa prima reazione in versione achirale, ci ha quindi consentito di verificare la fattibilità chimica della nostra ipotesi iniziale e di individuare un metodo analitico adatto alla determinazione degli eccessi enantiomerici delle successive reazioni.

Disponendo di una reattività nuova, è stato necessario eseguire una “prova in bianco” della reazione di *N*-alchilazione per verificare l’eventuale presenza del cosiddetto “background” ovvero la capacità della reazione di procedere anche in assenza di qualunque catalizzatore nelle stesse condizioni di reazione e con i medesimi substrati. Questa prova è molto importante in quanto la reazione non catalizzata procede formando la miscela racemica del prodotto e se la sua velocità fosse non molto diversa da quella della reazione catalizzata, produrrebbe una diminuzione degli eccessi enantiomerici. Questa prova ha dimostrato che l’eventuale background è molto contenuto: in fatti dopo un’ora di reazione, dopo analisi TLC si è riscontrata la presenza di prodotto in quantità molto limitate (ipotizzabile come inferiore al 5% circa).

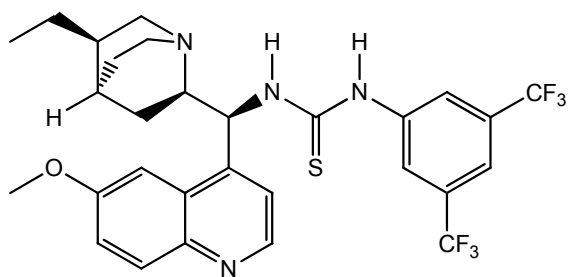
Successivamente è stato iniziato lo studio della versione enantioselettiva di questa reazione utilizzando come organocatalizzatore basico enantiopuro il cat. **B** (Schema 2), che contiene due unità di diidrochinina. Si è quindi voluto lavorare in base catalisi e con un catalizzatore particolarmente ingombrato. Il prodotto desiderato di *N*-alchilazione è stato ottenuto con conversione oltre il 90% e l’eccesso enantiomerico determinato sul prodotto dopo la reazione di acetilazione è risultato essere pari a 6%. In seguito all’ottenimento del prodotto desiderato di *N*-alchilazione, è stato eseguito uno screening dei catalizzatori, impiegandoli nelle condizioni di reazione prese come standard iniziale; ovviamente questo tipo di screening vista la caratteristica di novità della reazione è stato necessariamente svolto prima di altri (solventi, temperatura, etc.). Le reazioni di questo gruppo sono quindi state condotte come descritto nello Schema 1, utilizzando come solvente il toluene, come concentrazione 0.1 M ed a temperatura ambiente. I catalizzatori utilizzati sono riportati in Tabella 1 e sono rappresentati nello Schema 2. In tutti i



casi riportati la reazione procede formando il prodotto desiderato con diverso grado di enantioselezione.

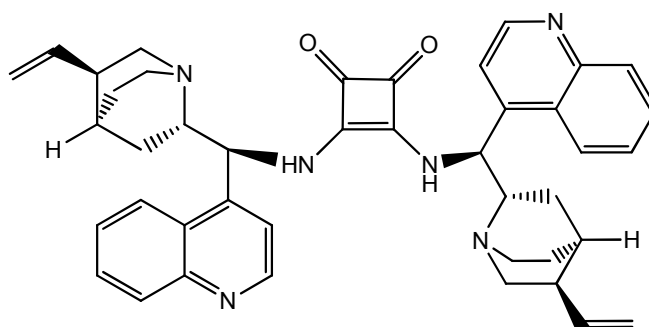


*Schema 2 - parte 1: catalizzatori utilizzati.*



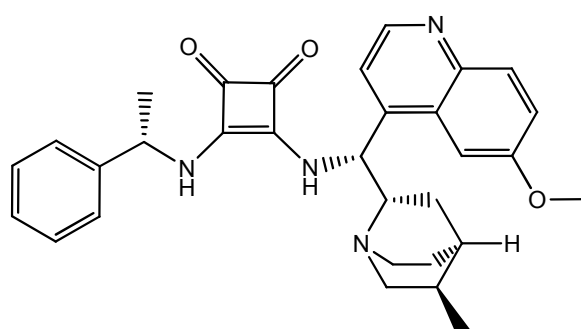
9-Epi-NH<sub>2</sub>-Tiourea-HQ

**E**



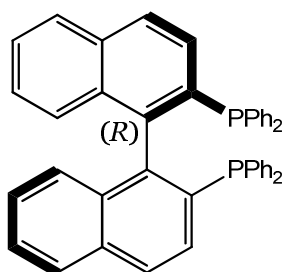
Bis-CD-SQA

**F**



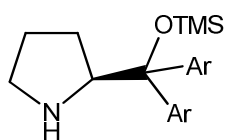
9-Epi-NH<sub>2</sub>-HQD-(S)-Feniletanammina

**G**



(R)-BINAP

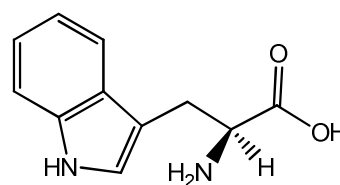
**H**



Ar = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Ph

Jorgensen

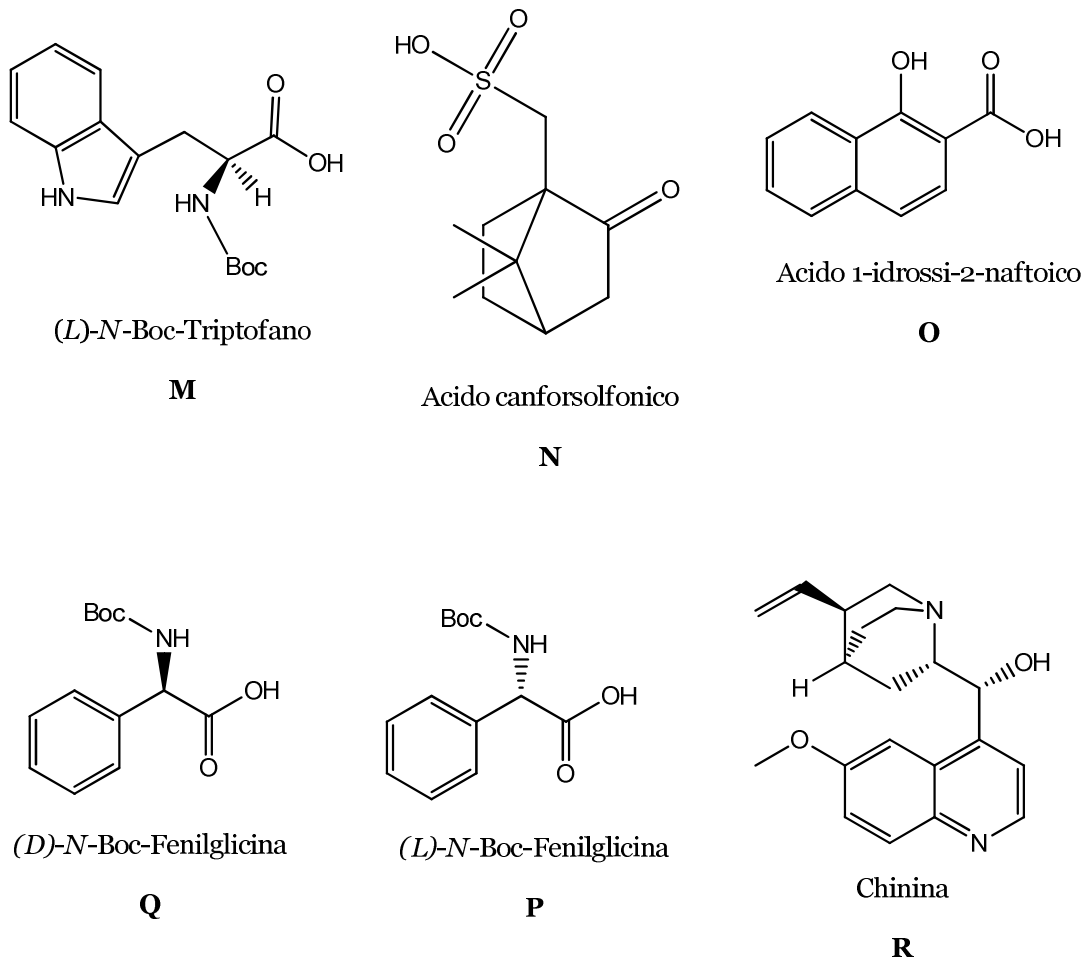
**I**



L-triptofano

**L**

*Schema 2 - parte 2: catalizzatori utilizzati.*



***Schema 2-parte 3: catalizzatori utilizzati. Per quanto riguarda i catalizzatori impiegati in ACDC e reazioni simili, nello schema è stato riportata solo la parte che veniva variata della coppia catalitica, poiché in tutti casi la controparte è il catalizzatore C.***

entry	cat.	conversione <sup>e</sup> %	ee %
1	<b>C</b>	> 95 <sup>a,c</sup>	19
2	<b>D</b>	> 95 <sup>c</sup>	racemo
3	<b>E</b>	> 90 <sup>a,c</sup>	1
4	<b>F</b>	> 90 <sup>b</sup>	7
5	<b>G</b>	> 90 <sup>b</sup>	11
6	<b>H</b>	> 90 <sup>b</sup>	racemo
7	<b>I</b>	> 80 <sup>b</sup>	6
8	<b>L</b>	> 80 <sup>b</sup>	racemo
9	<b>M</b>	> 90 <sup>b</sup>	15
10	<b>N</b>	> 90 <sup>b</sup>	15
11	<b>O</b>	> 90 <sup>b</sup>	5
12	<b>P</b>	> 95 <sup>b</sup>	16
13	<b>Q</b>	> 95 <sup>b</sup>	10
14	<b>B</b>	> 90 <sup>b</sup>	- 16 <sup>d</sup>

*a: resa isolata pari a 60%.*

*b: reazioni condotte con i due passaggi (alchilazione ed acetilazione) "one-pot".*

*c: reazioni condotte effettuando un work-up tra i due passaggi sintetici, al fine di eliminare, dopo il primo passaggio, per filtrazione il catalizzatore e per evaporazione il solvente.*

*d: ee% relativo all'altro enantiomero rispetto a quello ottenuto negli altri risultati.*

*e: determinata da NMR.*

**Tabella 1: screening catalizzatore.**

I dati sperimentali mostrano che la reazione enantioselettiva in oggetto di studio è possibile, poiché sono pochi i casi in cui si è ottenuto il prodotto in forma racemica. Variando la classe di catalizzatori utilizzata, ovviamente si ottiene conseguentemente un diverso andamento dei valori di eccesso enantiomerico. Potenzialmente dunque c'è la possibilità di migliorare l'enantioselezione modulando sia le condizioni di reazione, sia la catalisi.

L'enantioselezione migliore è stata ottenuta con il catalizzatore **C**, che conduce ad un ee% pari a 19, esso potrebbe essere potenzialmente una scelta opportuna per la reazione in esame; il **D**, invece, porta al prodotto racemo: tale comportamento è attribuibile alla diversa geometria dello stato di transizione dovuta alla differente struttura dei due catalizzatori.

I derivati chirali della tiourea hanno la caratteristica di operare in base catalisi, ma essere catalizzatori bi-funzionali, presentando anche la possibilità di attivazione mediante legame a idrogeno (come descritto nell'introduzione). Poiché il

---

catalizzatore **E** non si è rivelato adatto a questo tipo di reazione, si è pensato di provare anche **F** e **G**, aventi al centro una struttura squarammidica<sup>20</sup>. Strutture di questo tipo sono state impiegate recentemente in numerose reazioni asimmetriche organocatalitiche, portando anche a risultati migliori anche dei loro corrispondenti più semplici con struttura tipo **E**<sup>21</sup>. Le squarammidi presentano infatti dualità del legame ad idrogeno (i due NH possono fungere da donatori, i due carbonili da accettori) ed inoltre, grazie alla rigidità del sistema possono essere in grado di condurre ad un'enantioselezione maggiore. Nella reazione in oggetto di studio però con le squarammidi non si sono ottenuti i risultati attesi, probabilmente anche a causa di una solubilità non ottimale dei catalizzatori.

Il tentativo di catalizzare la reazione con la fosfina chirale **H**, avendo come risultato il prodotto racemo, unitamente all'andamento generale osservato, ha portato all'esclusione di questo tipo di catalizzatori dal progetto. Come si avrà modo di spiegare successivamente, la reazione anche in presenza di fosfine non chirali conduce al prodotto atteso con buona conversione; probabilmente però il meccanismo per cui la fosfina conduce al prodotto di *N*-alchilazione (che si è ipotizzato possa essere o simile a quello degli altri catalizzatori, cioè base catalisi, o tramite attivazione dell'etil gliossilato, o di altro tipo) non consente di controllare l'enantioselezione del processo. Non è stato ritenuto opportuno investigare il comportamento di altre fosfine chirali, ma concentrarsi su catalizzatori di altro tipo, sia per un'esperienza del gruppo di ricerca su altri ambiti della catalisi, sia per motivi legati alle fosfine chirali (minore disponibilità, maggior costo, problemi legati alla manipolazione, etc.).

L'utilizzo del catalizzatore di Jørgensen (**I**) ha aperto ulteriori prospettive per quanto riguarda la catalisi della reazione di *N*-alchilazione, che quindi mostra reattività ed enantioselezione anche con ammine secondarie derivanti dalla prolina, caratterizzate da un ingombro sterico decisamente minore dei dimeri della diidrochinina sopraccitati. Sulla base di questo risultato e per le sue peculiari caratteristiche quali la presenza di un'ammina primaria, la possibilità di interazione mediante legame ad idrogeno, e la sua particolare struttura, è stato testato come catalizzatore l'enantiomero *L* del triptofano. È stata scelta la forma *L* poiché è uno

---

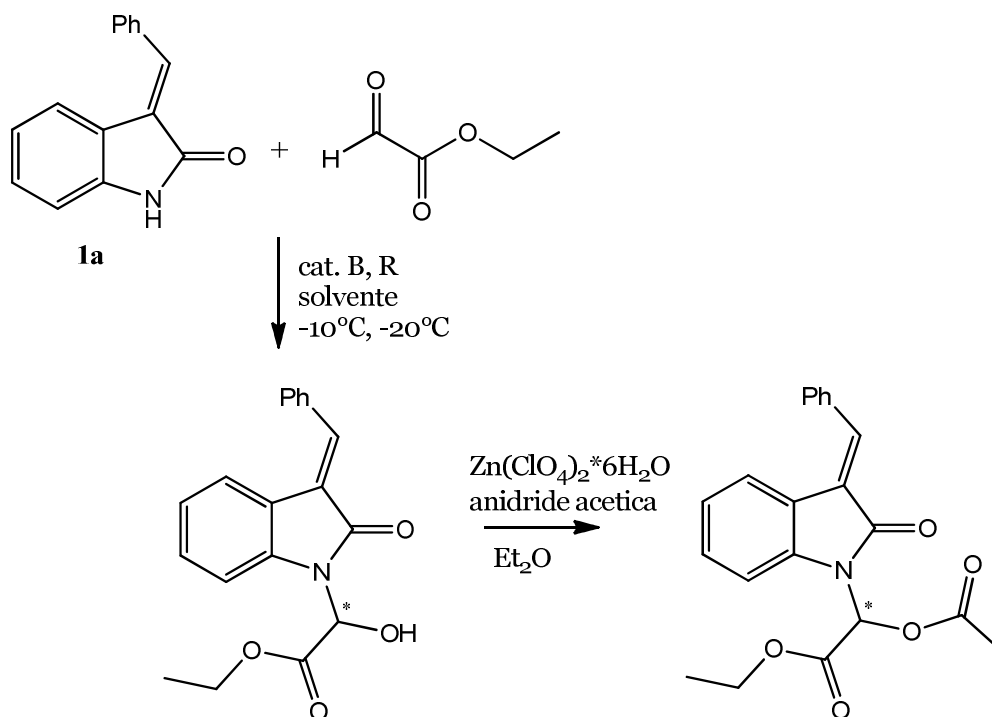
degli amminoacidi naturali proteinogenici, più disponibile e meno costoso del *D*. Il prodotto però in questo caso è stato ottenuto in forma racemica. Si può ipotizzare che il risultato sia dovuto o ad una incompatibilità della struttura del triptofano con le necessità dei substrati in esame, o alla mancanza di efficienza dell'ammina primaria presente e, allo stesso tempo, all'inutilità della coordinazione tramite legame ad idrogeno.

Basandosi sui risultati ottenuti dalle prove iniziali e con vari catalizzatori (Tabella 1, entry 1-8), è sembrato opportuno verificare se fosse possibile condurre la reazione con un tipo di catalisi diverso, l'ACDC. Come già spiegato precedentemente nell'introduzione, in questo tipo di catalisi viene impiegato un sale catalitico in cui uno ione è volto all'attivazione dei substrati, mentre il controione governa la stereoselezione. Avendo ottenuto i risultati migliori sino a quel momento con il catalizzatore **C**, esso è stato utilizzato come elemento fisso in queste prove, per generare dei sali con acidi chirali enantiopuri. A tal fine sono stati utilizzati sia amminoacidi (protetti sull'azoto), sia acidi organici chirali e non chirali: è necessario precisare che nel caso in cui è stata utilizzata la combinazione di **C** con una controparte non chirale si è condotta la reazione nelle reali condizioni previste dall'ACDC. Negli altri casi invece, la scelta dei catalizzatori deriva da uno studio sulle reazioni già note svolte in ACDC e dalla speranza di poter ottenere comunque un'amplificazione della chiralità, ma bisogna sottolineare che non si è svolta propriamente una reazione con catalisi di tipo ACDC. I risultati ottenuti in generale hanno evidenziato però che i sali catalitici impiegati funzionano ma non sono efficienti al fine di quest'enantioselezione.

In seguito alle prime prove di reazione condotta con il sistema catalitico formato da **P** e **C**, si è controllato se si era in presenza di una coppia "match-mismatch" per i catalizzatori scelti. Quando due unità chirali partecipano allo stato di transizione di una reazione, a seconda delle configurazioni assolute di queste unità chirali, si possono avere stati di transizione tra loro diastereoisomerici e pertanto a diversa energia. Definiamo "matched" la combinazione delle configurazioni assolute delle unità chirali utilizzate che conduce alla migliore enantioselezione del prodotto della reazione e "mismatched" la combinazione che

conduce alla enantioselezione più bassa. Applicando questo concetto al caso in esame (entry 12 e 13, Tabella 1): impiegando in una reazione l'enantiomero *L* della *N*-Boc-fenilglicina e in un'altra l'enantiomero *D* (in presenza dello medesima altra entità per formare il sale catalitico), se si fosse stati in presenza di una coppia match-mismatch, si sarebbe dovuto ottenere un basso gradi di enantioselezione in un caso ed alto nell'altro. I risultati ottenuti sono risultati essere troppo simili per derivare da una coppia del suddetto tipo.

Prima di procedere con lo screening relativo al solvente, sono state eseguite alcune prove per controllare che la reazione non mostrasse maggiore enantioselezione ad una temperatura inferiore a quella ambiente (RT); spesso in catalisi asimmetrica infatti si ottiene un aumento del valore di eccesso enantiomerico abbassando anche leggermente la temperatura, correlando questa condizione di reazione ai movimenti interni della molecola. Le prove sono state eseguite con catalizzatori che, sulla base di esperienza precedente, potenzialmente potevano essere adatti alla reazione ed al calo di temperatura.



**Schema 3: schema di reazione per screening catalizzatori.**

I risultati ottenuti però hanno confermato il fatto che la condizione iniziale impostata, cioè la temperatura ambiente, era quella più ragionevole da applicare, poiché non c'è stato margine di miglioramento. Abbassare la temperatura è stata l'occasione anche per testare due solventi con caratteristiche diverse, rispetto a quello usato (toluene) per le prove eseguite fino a quel momento. Pare comunque che la reazione proceda meglio in toluene.

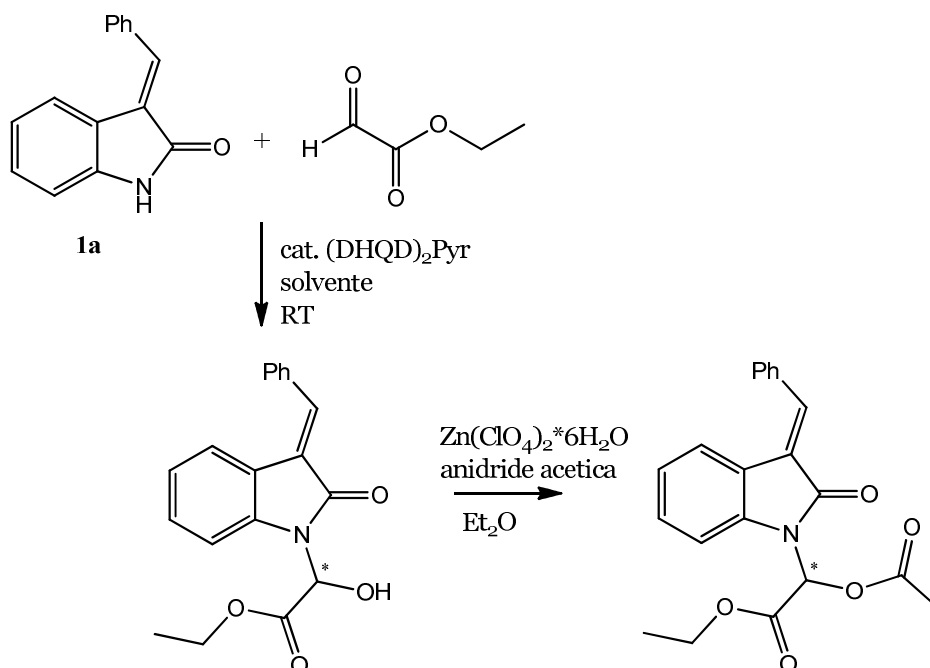
entry	solvente	cat. (10% mol)	temperatura (°C)	ee%
1	toluene	B	-10	- 9 <sup>a</sup>
2	toluene	R	-10	4
3	DCM	B	-20	racemo
4	THF	R	-20	racemo

a: ee% relativo all'altro enantiomero rispetto a quello ottenuto negli altri risultati.

**Tabella 2: prove a temperature minori di RT**

(le reazioni riportate sono state condotte effettuando un work-up tra i due passaggi sintetici).

Lo screening successivo è stato condotto al fine di scegliere il solvente migliore, come nei casi precedenti, poiché la reazione pare non avere problemi ad avvenire (conversioni alte), il fattore discriminante è l'eccesso enantiomerico. Il catalizzatore impiegato è stato il C che per il momento conduce al valore migliore di ee%.



**Schema 4: schema di reazione per screening solvente.**



---

Le tipologie di solvente sperimentate sono state diverse, poiché quando il meccanismo di reazione non è esattamente noto, se ne possono scegliere numerosi sulla base di differenti ipotesi. Nelle prove precedentemente presentate, è stato sempre utilizzato solvente non anidrificato, quindi è sembrato opportuno inizialmente cercare di individuare il ruolo (o il non-ruolo) dell'acqua nella reazione con due prove: uso di un solvente anidro ed aggiunta di acqua. Quando si è in presenza di un centro chirale in una molecola di questo tipo si può pensare che essa scambi acqua con una certa frequenza, il che porterebbe ad un'instabilità del centro chirale e dunque ad un basso grado di enantioselezione. Viceversa, si può ipotizzare che l'acqua sia fondamentale per aiutare la reazione. L'impiego di toluene anidro (commerciale) ha evidenziato un calo del valore di ee% (cfr. entry 1 in Tabella 3, entry 19 in Tabella 1). La miscela toluene/H<sub>2</sub>O utilizzata nell'entry 5 abbassa ulteriormente l'eccesso enantiomerico. Dunque, si è dedotto che né l'introduzione di una specifica quantità di acqua nell'ambiente di reazione, né l'utilizzo di un solvente anidro, sono in grado di modulare l'enantioselezione in oggetto di studio. La percentuale di acqua tipicamente contenuta nei solventi utilizzati in laboratorio, che varia da un solvente all'altro, è quindi accettabile tanto da decidere di non impiegare dei più dispendiosi solventi anidri, ma allo stesso tempo è sufficientemente scarsa da non arrecare disturbo alla reazione.

Le altre prove riportate in Tabella 3 comprendono l'utilizzo di solventi polari come il THF e il dietil etere, che però non portano a variazioni considerevoli rispetto all'andamento sino a quel momento riscontrato, e l'impiego di solventi comparabili al toluene come polarità, ma che avevano già mostrato buoni risultati in altre reazioni condotte su substrati simili. L'esano ed il fluorobenzene non sono in grado di favorire cambiamenti significativi, mentre con il *p*-xilene si è ottenuto il valore di eccesso enantiomerico più alto tra tutte le prove eseguite (entry 2, Tabella 3). Questi ultimi solventi comunque sono molto simili, infatti la variazione di ee% c'è ma non è drastica, probabilmente causata da un semplice minimo aumento di solubilità.

entry	solvente	conversione <sup>b</sup> %	ee%
1	toluene anidro	> 90	14
2	<i>p</i> -xilene	> 90	23
3	THF	> 90	8
4	dietil etere	> 90	13
5	toluene/H <sub>2</sub> O (10:1)	> 80	3
6	fluorobenzene	> 90	3
7	esano	> 90	4
8	“neat” <sup>a</sup>	> 80	3

*a: effettuata con stechiometria 1:12 per ossindolo ed etil gliossilato, rispettivamente.*

*b: determinata da NMR.*

**Tabella 3: screening solventi.**

*(le reazioni riportate sono state condotte con i due passaggi “one-pot”).*

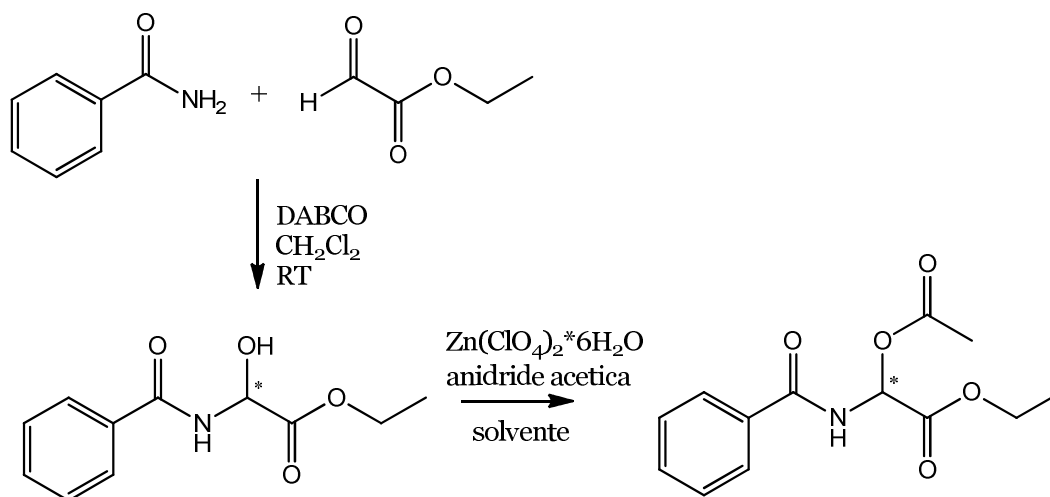
L’ultima entry della Tabella 3 è relativa alla conduzione della reazione in assenza di solvente (“neat”): tale decisione è stata presa perché i solventi “classici” delle reazioni organiche presentano alcune gravi implicazioni, come l’essere tossici, infiammabili, volatili ed inquinanti. Il solvente è dunque uno dei fattori che concorrono all’impatto ambientale di una reazione: è una di quelle sostanze ausiliarie il cui uso “dovrebbe possibilmente essere reso non necessario o innocuo”<sup>22</sup>. Siamo soddisfatti nel riscontrare come questa reazione procede anche in assenza di solvente, tuttavia con bassa enantioselezione.

Non è sembrato opportuno condurre ulteriori prove sui solventi, anche eventualmente spostando l’attenzione su quelli meno classici, perché a questo punto del progetto è sembrato ormai evidente che la reazione ha delle potenzialità, porta a conversioni alte (valutate essere in media oltre il 90%, relative al primo passaggio), rese buone (in media 60%, “cumulativa” al termine del secondo passaggio), ma l’enantioselezione, che dovrebbe essere il fattore fondamentale in catalisi asimmetrica, è risultata costantemente scarsa, seppur riproducibile e non soggetta a variazioni nel corso del tempo (analisi ripetute fino ad 1 mese dopo). Normalmente in un progetto di ricerca di questo tipo, infatti, si procede con ulteriori screening o si ripetono quelli già eseguiti sulla base di nuove scoperte, se si riescono a riscontrare delle variazioni nel valore di ee% consistenti da una prova ad un’altra. Questo progetto non rientra purtroppo nella casistica precedentemente esposta, quindi le

---

successive prove che sono state effettuate avevano il solo scopo di avere informazioni aggiuntive sulla reazione.

In ultima analisi, per controllare se fosse possibile verificare l'eventuale generalità della reazione studiata, si è deciso di effettuare la prova riportata nello Schema 5.



**Schema 5: prova di reattività con diverso substrato.**

La reazione è stata condotta nelle stesse condizioni delle precedenti, portando nei due passaggi classici al prodotto di acetilazione in forma racemica (è stato utilizzato come catalizzatore il DABCO al 20% mol), come dimostrato dall'analisi <sup>1</sup>H-NMR del grezzo (cfr. parte sperimentale).



---

# PARTE SPERIMENTALE

## Metodi generali

Gli spettri  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR sono stati realizzati con strumentazioni a 300 o 400 o 600 MHz. I chemical shifts ( $\delta$ ) per  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  vengono dati in ppm relativamente allo standard interno (tetrametilsilano) presente nel cloroformio deuterato utilizzato. Le costanti di accoppiamento sono date in Hz. Le molteplicità degli atomi di carbonio sono state determinate attraverso esperimenti DEPT per confronto con gli spettri  $^{13}\text{C}$  NMR. Per indicare la molteplicità dei protoni sono state usate le seguenti abbreviazioni: s, singoletto; d, doppietto; t, tripletto; q, quartetto; m, multipletto; bs, “broad signal” (segnale allargato). Quando non diversamente indicato, le reazioni sono state effettuate in aria ed usando solventi non distillati. Le purificazioni dei residui grezzi di reazione sono state effettuate mediante cromatografia su colonna con la modalità “flash” utilizzando come fase stazionaria gel di silice.

---

## **Materiali**

I reagenti, di grado commerciale, ed i solventi sono stati utilizzati senza ulteriori purificazioni. L'etil gliossilato, i reattivi utilizzati per la reazione di acetilazione, la benzammide, ed i catalizzatori **A-B-C-D-H-I-L-M-N-O-P-Q-R** sono disponibili commercialmente, mentre **E-F-G** sono stati preparati utilizzando procedure note in letteratura<sup>23</sup>.

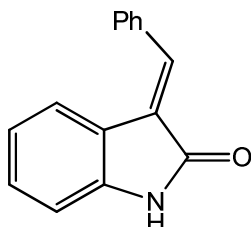
## **Determinazione della Purezza Enantiomerica**

Per le analisi HPLC, è stata utilizzata una colonna chirale AD-H con una miscela *i*-PrOH/esano come eluente. I cromatogrammi HPLC sono stati confrontati con quelli dei composti racemi corrispondenti, ottenuti realizzando le reazioni con il catalizzatore non chirale **A**.

---

## Procedura per la preparazione del 3-benzylidene indolin-2-one

Il composto in oggetto è stato preparato secondo la procedura riportata in letteratura<sup>23</sup>.



Ad una soluzione di ossindolo commerciale (1.0 equiv.) e piperidina (4.0 equiv.), in etanolo, è stata aggiunta la benzaldeide (1.5 mL totali, 1:1 benzaldeide/etanolo). Tutti i reattivi sono stati introdotti a RT, in atmosfera d'aria. La soluzione è stata lasciata sotto agitazione magnetica ed a riflusso per 3 ore. Al termine del tempo di reazione necessario, l'etanolo è stato evaporato, alla miscela di reazione è stato aggiunto etil acetato e si sono eseguiti 3 lavaggi successivi con soluzione satura di ammonio cloruro. Le frazioni organiche riunite sono state anidificate ed il volume del solvente è stato ridotto fino alla comparsa delle prime tracce di solido. Trascorsa qualche ora a riposo, il solido ottenuto è stato filtrato.

<sup>1</sup>H NMR isomero trans (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.85 (m, 2H), 7.22 (t, 1H,  $J= 7.5$  Hz), 7.47 (m, 3H), 7.64 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).

---

## **Procedura generale per la reazione di N- alchilazione di 3-alchilidenossindoli con etil gliossilato**

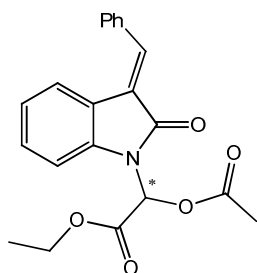
Ad una soluzione di 3-alchilidenossindolo (0.1 mmol, 1 equiv.) nell'opportuno solvente (1.0 mL) è stata aggiunto a temperatura ambiente il catalizzatore prescelto (10% mol). In seguito è stato aggiunto l'etil gliossilato (0.1 mmol, 1 equiv.). La miscela di reazione è stata lasciata per 24 h sotto agitazione magnetica, quindi il grezzo ottenuto è stato diluito in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL circa) e filtrato attraverso un "plug" di silice, usando come eluente una miscela 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil acetato. In seguito alla rimozione del solvente per concentrazione, il composto ottenuto è stato posto a reagire per lo stadio di acetilazione, aggiungendovi dietil etere (1 mL), Zn(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>\*6H<sub>2</sub>O (5% mol) ed anidride acetica (5.3 equiv.). La miscela risultante è stata lasciata per 5 ore sotto agitazione magnetica, quindi il grezzo è stato diluito in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL circa) e filtrato nuovamente attraverso un plug di silice, usando come eluente una miscela 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil acetato. In seguito alla rimozione del solvente, per concentrazione, il composto ottenuto è stato purificato attraverso una colonna cromatografica flash, usando come solvente una miscela 9:1 etere di petrolio/acetone. Tutti i prodotti ottenuti si presentano sotto forma di solidi dal colore giallo intenso.

Nei casi in cui l'esecuzione della sequenza sintetica non è stata condotta in due passaggi distinti, ma in modalità "one-pot", i reattivi necessari per l'acetilazione venivano direttamente aggiunti al grezzo del primo stadio, dopo semplice evaporazione del solvente.



---

## Caratterizzazione dei composti

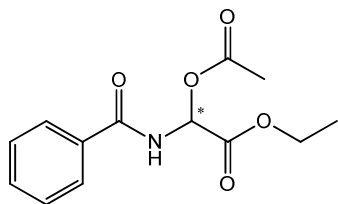


**Etil 2-acetossi-2-(3-benzilidene-2-ossoindolin-1-il)acetato**

La reazione è stata realizzata seguendo la procedura generale per ottenere il grezzo corrispondente. Il composto è stato isolato sotto forma di un solido giallo in seguito a colonna cromatografica (etere di petrolio/acetone = 9:1). L'analisi HPLC è stata eseguita con colonna chirale AD-H: eluente 98/2 esano/*i*-PrOH, flusso 0.700 mL/min,  $\lambda = 214 - 254$  nm:  $\tau_{major} = 63.41$  min,  $\tau_{minor} = 58.62$  min.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 2.20 (s, 3H), 4.27 (m, 2H,  $J = 9.5$  Hz), 6.95 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.66 (m, 3H), 7.92 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 62.9 ( $\text{CH}_2$ ), 71.4 (CH), 110.1 (CH), 122.8 (CH), 123.0 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (CH), 129.9 (CH), 138.9 (C), 165.3 (C), 169.2 (C).



### **Etil 2-acetossi-2-benzamidoacetato**

La reazione è stata realizzata seguendo la procedura generale per ottenere il grezzo corrispondente, utilizzando: la benzammide (0.1 mmol, 1 equiv.) al posto dell'ossindolo, l'etil gliossilato (0.1 mmol, 1 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) ed il DABCO come catalizzatore (20% mol). Lo stadio di acetilazione è stato svolto come negli altri casi. La miscela di reazione è stata sottoposta ad un "plug" di silice, usando come eluente una miscela 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil acetato. In seguito alla rimozione del solvente per concentrazione, il grezzo di reazione non è stato sottoposto ad ulteriori purificazioni.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (t, 3H, *J*=11.2 Hz), 2.10 (s, 3H), δ 4.27 (q, 2H, *J*=6.8 Hz), 5.81 (d, 1H, *J*= 6.4 Hz), 7.47 (m, 3H), 7.83 (m, 2H), 8.06 (d, 1H, *J*=6.4 Hz).





---

# CONCLUSIONI

Nel corso del progetto presentato in questa tesi, è stato condotto uno studio sulla reazione di *N*-alchilazione enantioselettiva di alchilidenossindoli organocatalizzata. Le prove sono state principalmente incentrate sulla ricerca del catalizzatore adatto alla reazione, tentando di effettuare la reazione via base catalisi.

Al di là dell'ottenimento di una buona reattività e di un grado di stereocontrollo che purtroppo è risultato essere costantemente scarso, quest'approccio introduce un'importante vantaggio di carattere sintetico, effettuando un tipo di reazione che innanzitutto è raramente riportata in letteratura, e che, inoltre, non risulta essere mai stata effettuata in maniera enantioselettiva ed organocatalizzata.

L'importanza sintetica dello scheletro derivante dagli ossindoli e le condizioni di reazione, costituiscono altri due valori aggiunti di questo progetto di ricerca.

Non è stato possibile raggiungere un grado di stereocontrollo accettabile, ma questo non significa che la reazione non abbia potenzialità: oltre alle peculiari caratteristiche citate in precedenza, rimane la possibilità di agire ulteriormente sulle variabili di reazione, ad esempio utilizzando tipi diversi di catalisi, che sia per motivi tecnici (tempo, costo dei materiali), sia per esigenze del gruppo di ricerca, non sono ancora stati esplorati. Inoltre si potrebbe valutare l'idea di produrre il composto in forma racemica ed effettuare in seguito una risoluzione cinetica classica oppure una risoluzione cinetica del second'ordine (risoluzione cinetica dinamica) sempre attraverso processi organocatalizzati<sup>24</sup>.

Attraverso una risoluzione cinetica classica, gli enantiomeri vengono convertiti in diastereoisomeri mediante un'entità chirale ed enantiopura e quindi separati, mentre con quelle del second'ordine si tenta di realizzare la racemizzazione "in situ" dell'enantiomero che non subisce la reazione. Il grande vantaggio di quest'ultimo tipo di risoluzioni risiede nella possibilità di ottenere una conversione quantitativa del materiale di partenza in un singolo enantiomero del prodotto; infatti in quelle classiche la resa massima ottenibile è pari al 50%.

---

In ultima analisi si è verificato la reale possibilità di verificare l'eventuale generalità della reazione su substrati diversi dall'ossindolo, informazione che aumenta ulteriormente l'importanza dello studio condotto.

---

<sup>1</sup> Sono **diastereoisomeri** due stereoisomeri che non sono immagine speculare l'uno dell'altro; i diastereoisomeri chirali presentano configurazioni opposte su alcuni centri chirali, ma possono avere uguale configurazione su altri, mentre gli enantiomeri presentano configurazioni opposte su tutti i centri chirali. Considerando una molecola con  $n$  stereocentri, questa ammetterà  $2^{(n)}$  stereoisomeri. Gli enantiomeri sono dotati di stesse proprietà fisiche, ma opposto potere rotatorio specifico, mentre i diastereoisomeri hanno proprietà fisiche differenti (caratteristica sfruttabile nei metodi di risoluzione chirale). Per miscele di diastereoisomeri è stato introdotto il concetto di **dr** (diastereomeric ratio).

<sup>2</sup> W. Marckwald, "Ueber asymmetrische Synthese". *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 37, 1368 (1904).

<sup>3</sup> a) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138. b) R. Noyori, **Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis**, Wiley, USA, **1994**. c) J. D. Morrison, H. S. Mosher, **Asymmetric Organic Reactions**, Prentice-Hall, USA, **1980**.

<sup>4</sup> B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.

<sup>5</sup> K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.

<sup>6</sup> Tale catalizzatore con il suo ingombro sterico può controllare la geometria dello ione imminio ed infatti conduce ai più alti livelli di enantioselettività (93% *ee*) pur mantenendo l'efficienza della reazione (5 mol% di catalizzatore, 8 h di reazione, 99% di resa, *exo/endo* 1.3/1).

<sup>7</sup> P. Galzerano, Tesi di Dottorato di Ricerca in Scienze Chimiche, esame finale anno **2010**, Università di Bologna.

<sup>8</sup> B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819.

<sup>9</sup> Review sulle trasformazioni chirali catalizzate da basi: a) T. Marcelli, T. H. Van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7496; b) S. K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 621; c) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Letcka, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2985; d) S. Kacprzak, J. Gawronski, *Synthesis* **2001**, 961.

<sup>10</sup> Alcuni esempi: a) L. Durán Pachón, I. Yosef, T. Z. Markus, R. Naaman, D. Avnir, G. Rothenberg, *Nature Chemistry* **1**, **2009**, 160 – 164; b) S.-K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 621; c) R. Hubel, K. Polborn, W. Beck, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 3, 471.

<sup>11</sup> M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901.

<sup>12</sup> K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815.

<sup>13</sup> T. Hayase, T. Shibata, K. Soai, Y. Wakatsuki, *Chem. Commun.* **1998**, 1271.

<sup>14</sup> S. Mayer, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4193.

<sup>15</sup> a) F. Pesciaioli, P. Righi, A. Mazzanti, C. Gianelli, M. Mancinelli, G. Bartoli, G. Bencivenni, *Adv. Synth. Cat.* **2011**, 353, 2953; b) W.-W. Chan, T.-L. Kwong, W.-Y. Yu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 3749; c) N. R. Ball-Jones, J. J. Badillo, A. K. Franz, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5165.

- 
- <sup>16</sup> L' esempio riguarda gli spiro-composti. M. Rottmann, C. McNamara, B. K. S. Yeung, M. C. S. Lee, B. Zou, B. Russell, P. Seitz, D. M. Plouffe, N. V. Dharia, J. Tan, S. B. Cohen, K. R. Spencer, G. E. González-Páez, S. B. Lakshminarayana, A. Goh, R. Suwanarusk, T. Jegla, E. K. Schmitt, H.-P. Beck, R. Brun, F. Nosten, L. Renia, V. Dartois, T. H. Keller, D. A. Fidock, E. A. Winzeler, T. T. Diagana, *Science* **2010**, 329, 1175.
- <sup>17</sup> R. Dalpozzo, G. Bartoli, G. Bencivenni, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7247.
- <sup>18</sup> I. T. Forbes, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6943.
- <sup>19</sup> F. Pesciaioli, P. Righi, A. Mazzanti, C. Gianelli, M. Mancinelli, G. Bartoli, G. Bencivenni, *Adv. Synth. Cat.* **2011**, 353, 2953.
- <sup>20</sup> J. Alemà, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6890.
- <sup>21</sup> T. Bui, S. S. Syed, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 8758.
- <sup>22</sup> P. T. Anastas, J. C. Warner, **Green Chemistry: Theory and Practice**, Oxford University Press, **1998**.
- <sup>23</sup> a) G. Tacconi, A. Gamba, F. Marinone, G. Desioni, *Tetrahedron* **1971**, 27, 561; c) G. Tacconi, A. G. Invernizzi, G. Desimoni, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, **1976**, 1872.
- <sup>24</sup> D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 545.