

Alma Mater Studiorum - Università degli Studi di Bologna

SCUOLA DI SCIENZE

Dipartimento di Chimica Industriale "Toso Montanari"

Corso di Laurea Magistrale in

Chimica Industriale

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologia della Chimica Industriale

**STUDIO SULL'APPLICAZIONE DI
DERIVATI DELL'AMMINA DI BETTI CHIRALI
IN SISTEMI CATALITICI ORGANICI**

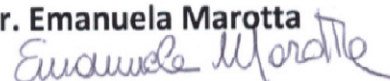
TESI DI LAUREA SPERIMENTALE

CANDIDATO

Damiano Cortesi

RELATORE

Dr. Emanuela Marotta



CORRELATORE

Dr. Giorgio Bencivenni

Sessione I

Anno Accademico 2012-2013

Sommario

Introduzione	1
La chiralità.	1
La sintesi asimmetrica.....	3
Tecniche separazione di enantiomeri.....	6
L'ammino-catalisi	8
Catalisi tramite ammine primarie.....	10
L'ammina di Betti	12
Risoluzione dell'ammina di Betti	16
Scopo del progetto	19
Risultati e discussione.....	21
Substrati delle prove organo catalitiche.....	21
a.Sintesi dei derivati dell'ammina di Betti.....	23
b.Risoluzione dei derivati dell'ammina di Betti	24
c.Determinazione della configurazione assoluta del derivato "di-sostituito"	26
d.Verifica dell'efficienza del derivato "di-sostituito" come catalizzatore organico.....	33
e.Variazione dei parametri di reazione.	35
Screening degli additivi acidi.....	35
Screening dei solventi	36
Screening Substrati	37
Conclusioni	39
Parte Sperimentale	41
Sequenza sintetica per l'ottenimento del catalizzatore "di-sostituito" in forma racema.	42
Stadio 1	42
Stadio 2	44
Stadio 3	46
Stadio 4	47
Risoluzione dei derivati della base di Betti raceme con acido (L)-malico.	48
Derivato di-sostituito	48
Derivato monosostituito.....	55

Sintesi del derivato indolico 1:	64
Sintesi del derivato indolico 2.....	65
Procedura generale per le prove di organo catalisi	67
Procedura generale per la riduzione dei prodotti	67
Ringraziamenti.....	73
Bibliografia	75

*“Il progresso della conoscenza avviene perché noi possiamo basarci
sul lavoro dei grandi geni che ci hanno preceduto.”*

M. Hack

Abstract

In this thesis, the development of asymmetric α -alkylation of aldehydes using two new organocatalysts is described. Nowadays organocatalyzed asymmetric synthesis uses preferentially primary or secondary amines. In our case two new Betti bases derivatives have been used as organocatalysts. We tried to find a method based on resolution to obtain both enantiomers with ee major than 90%. At the end we tried them in an organocatalytic processes which involve indole derivatives and aldehydes as substrates.

In questa tesi è descritto lo sviluppo del processo di alfa-alkilazione di aldeidi utilizzando due nuovi catalizzatori organici chirali. Al giorno d'oggi la sintesi asimmetrica organo catalitica sfrutta principalmente ammine primarie e secondarie chirali.

Come organo catalizzatori, sono stati utilizzati due nuovi derivati della base di Betti. E' stato ricercato un metodo che permettesse di risolvere entrambi gli enantiomeri e che permettesse di ottenere un eccesso enantiomerico maggiore del 90%.

Infine questi catalizzatori sono stati utilizzati e ottimizzati in micro-processi che utilizzano un substrato indolico e di un'aldeide.

Introduzione

La chiralità.

La chiralità è la proprietà di una molecola di non essere sovrapponibile alla propria immagine speculare. Una molecola, per essere definita chirale, non deve contenere alcun elemento di simmetria nella sua struttura. Al contrario, se la struttura di una molecola

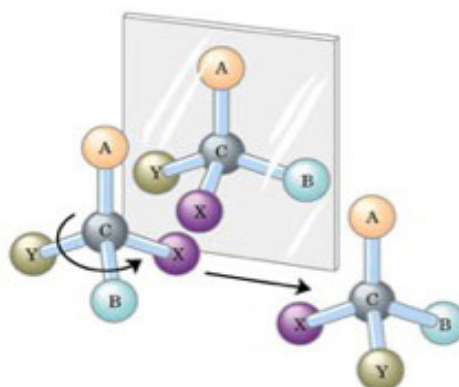


Figura 1.1: Esempio di due enantiomeri

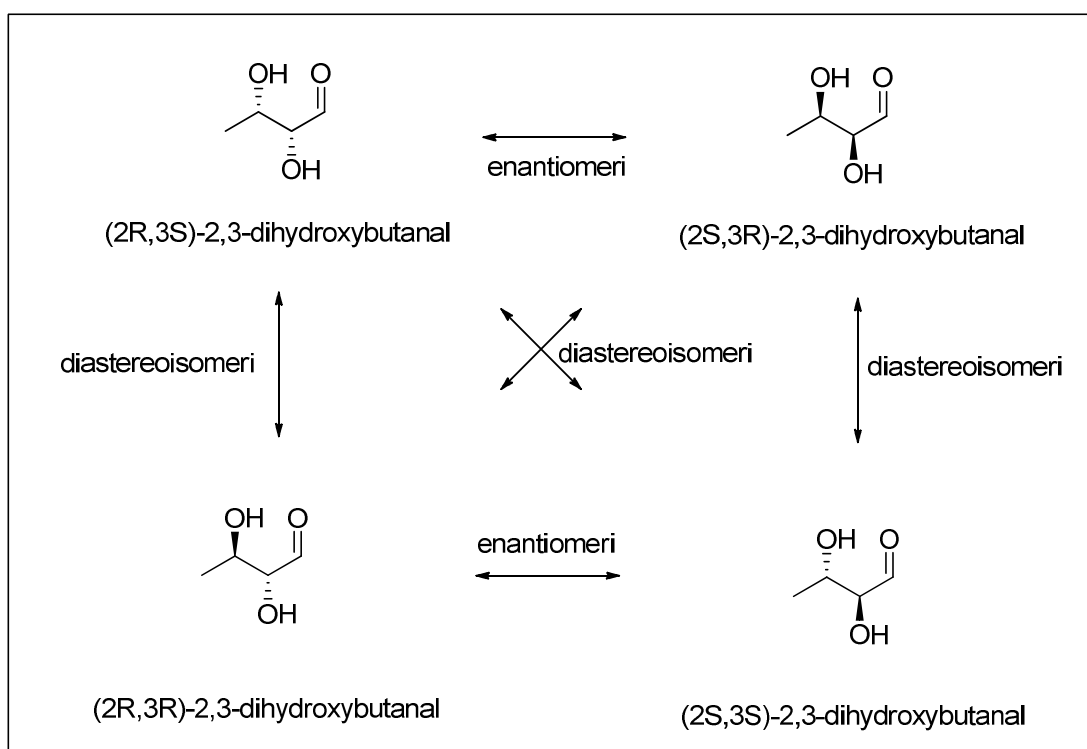
possiede almeno un piano di simmetria, la molecola sicuramente non risulta essere chirale. Il caso più semplice e più comune di chiralità riguarda i composti organici nei quali uno o più atomi di carbonio sono legati a quattro atomi o gruppi di atomi diversi tra loro.

In chimica organica, la presenza di atomi di carbonio (ibridati sp^3 e con sostituenti diversi) detti *asimmetrici* (più modernamente denominati *centri chirali* o *centri di chiralità*), fu individuata già nel 1874 da J. Van't Hoff come causa dell'attività ottica dei composti.

Una proprietà importante dei composti chirali è la cosiddetta *attività ottica*, ovvero la proprietà intrinseca a ciascuno dei due enantiomeri di ruotare il piano di un fascio di luce polarizzata di uno stesso angolo, ma con segno opposto. Storicamente, è stata questa proprietà dei composti chirali a permetterne l'identificazione e lo studio.

In particolare sono definiti enantiomeri due isomeri configurazionali che sono immagini speculari ciascuna dell'altra e non sovrapponibili mentre sono definiti diastereoisomeri due isomeri configurazionali che non sono l'uno l'immagine speculare dell'altro. Ai centri chirali di una molecola, possono essere attribuite diverse nomenclature in modo da poter specificare di quale enantiometro (o diastereoisomero) si sta trattando. Le due

nomenclature più comuni sono quelle IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) e CIP (*Cahn-Ingold-Prelog*). La prima prevede di anteporre al nome della molecola un simbolo (+) o (-) in modo da specificare il verso in cui l'enantiomero in questione devia un fascio di luce polarizzata incidente (principio di funzionamento del *polarimetro*). In particolare il segno (+) è attribuito a quelle molecole che deviano il piano di luce polarizzata in senso orario mentre il segno (-) è attribuito se la deviazione va nel senso opposto. La nomenclatura CIP invece risulta essere un po' più complicata in quanto vanno seguite determinate regole per l'attribuzione di "priorità" dei gruppi funzionali del carbonio chirale. Una volta determinate le priorità è possibile specificare se un carbonio è (*R*) o (*S*). E' da notare che se si è in presenza di più centri chirali (*n*) esistono 2^n stereoisomeri. Nel caso in cui si sia in presenza di 2 centri chirali si hanno complessivamente 4 stereoisomeri in cui, a coppie, esistono 4 diastereoisomeri e 2 enantiomeri.



Schema 1.1: Esempi di diastereoisomeri e enantiomeri

Due composti enantiomerici che ad un primo impatto possono sembrare identici, in realtà possono essere profondamente diversi soprattutto per quanto riguarda la loro attività biologica.

Ad esempio, mentre l'(*S*)-ibuprofene è un farmaco dotato di attività analgesica ed antipiretica, il suo enantiomero è biologicamente inattivo. Un farmaco simile, l'(*S*)-naprossene, è anch'esso dotato di attività analgesica ma il suo enantiomero risulta essere addirittura tossico.

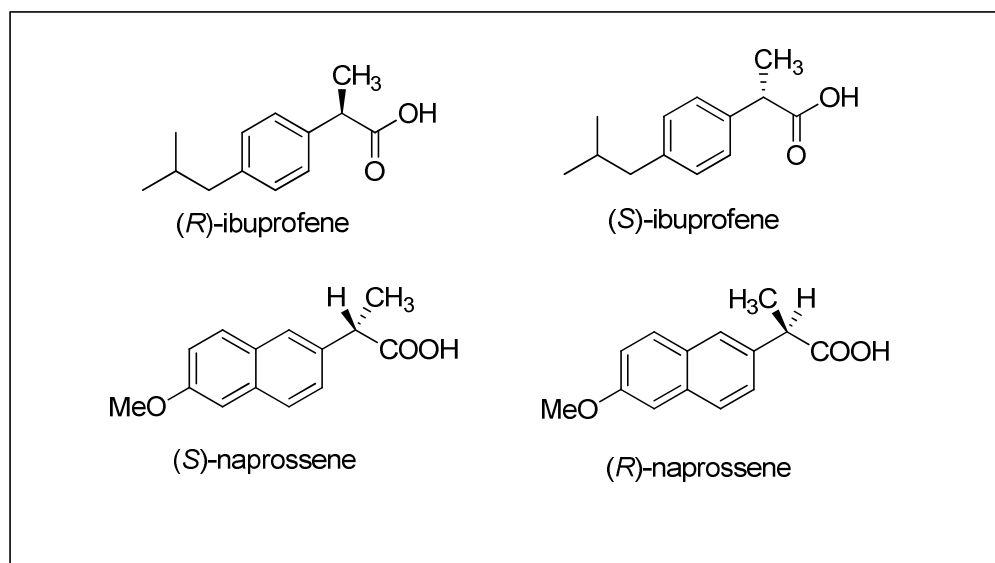


Figura 1.2: Enantiomeri dell'ibuprofene e del naprossene

L'attività ottica dei due opposti enantiomeri si compensa, in modo tale che se si fa incidere un fascio di luce polarizzata su un campione di sostanza costituito da una eguale quantità dei due enantiomeri (*miscela racemica*), non si osserva alcuna rotazione del piano di polarizzazione. Per i motivi precedentemente elencati risulta essere fortemente interessante ricercare una via sintetica in cui la formazione di uno dei due enantiomeri prevale sull'altra.

La sintesi asimmetrica.

La sempre crescente richiesta di molecole enantiomericamente pure da parte dell'industria, ha indotto nelle ultime decadi un ampio sforzo per quanto riguarda la ricerca e lo sviluppo della sintesi asimmetrica.

Esistono principalmente tre vie che permettono di mirare all'obiettivo di sintetizzare preferenzialmente una forma enantiomerica rispetto all'altra:

1. *Chiral pool*
2. *Ausiliario chirale*
3. *Catalisi asimmetrica*

Il *chiral pool* è una particolare tecnica sintetica che utilizza un reagente enantiomericamente puro (in genere sostanze di origine naturale) da inglobare nel substrato in modo da ottenere il composto finale desiderato con una chiralità certa dovuta al reagente utilizzato.

L'*ausiliario chirale*, come si può capire dal nome, è un composto otticamente attivo che viene inserito momentaneamente all'interno della molecola. In questo modo si crea un intorno con un determinato impedimento sterico. In un secondo momento, viene quindi effettuata una reazione che porta alla formazione di un secondo centro chirale sulla molecola. Una volta formato quest'ultimo, l'*ausiliario chirale* è rimosso ed eventualmente riciclato.

La *catalisi asimmetrica* può utilizzare, al fine di ottenere una determinata stereoselettività, enzimi, molecole a base metallica (catalizzatori organometallici) o piccole molecole organiche chirali a basso peso molecolare. La caratteristica della catalisi asimmetrica, a differenza delle due precedentemente descritte, consiste nell'utilizzo di quantità sub-stechiometriche di catalizzatore. Questi composti formano dei complessi reversibili con la molecola di substrato permettendo così di risultare funzionali per più cicli catalitici.

- *Biocatalisi asimmetrica*

Questa tecnica di sintesi utilizza quali catalizzatori enzimi, anticorpi o dei veri e propri microrganismi (vedi Figura 1.3). L'enantio-selezione può essere legata alla natura stessa del catalizzatore poiché in natura molto spesso è presente solo uno tra tutti gli stereoisomeri possibili. Questo generalmente permette di indirizzare la sintesi nei confronti di un solo enantiomero, rendendo inaccessibile la formazione dell'altro (o gli altri). Gli svantaggi principali che si incontrano nella biocatalisi riguardano principalmente le condizioni di reazione che richiedono gli enzimi. Questi infatti sono molto sensibili a variazioni di temperatura, umidità, pH e molti altri parametri che devono essere accuratamente monitorati e controllati.

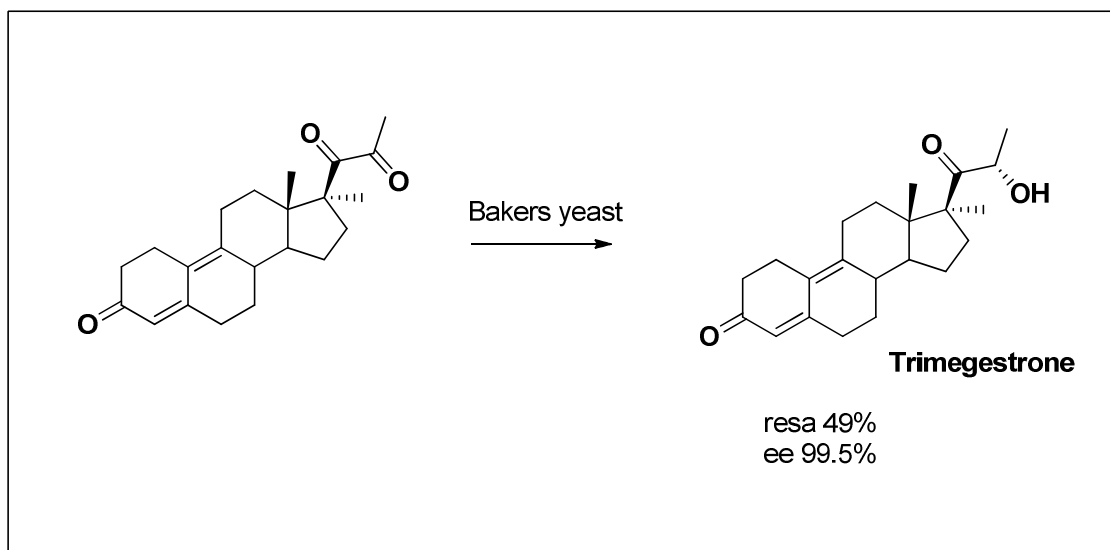


Figura 1.3: Esempio di biocatalisi ¹

- Catalisi metallorganica

Questa branca della sintesi organica asimmetrica, utilizza catalizzatori in cui è presente almeno un sito attivo metallico coordinato da leganti organici. Il grande vantaggio di questa classe di catalizzatori è l'elevata efficienza. A questa caratteristica si associano altre peculiarità: grandi possibilità di derivatizzare la parte organica del catalizzatore insieme ad una grande varietà di scelta del centro metallico. Tutte queste qualità permettono di fare della catalisi metallorganica una tecnica molto utilizzata nell'industria farmaceutica grazie ad un facile *scale up*.

Sono da sottolineare anche gli svantaggi nell'utilizzo di composti metallorganici tra cui:

1. Tossicità dei complessi.
2. Elevato costo (del metallo e quello di separazione dello stesso dai prodotti).
3. Elevata sensibilità agli agenti atmosferici come ossigeno ed umidità.

- Organocatalisi asimmetrica

L'organocatalisi asimmetrica è riconosciuta universalmente come una tecnica efficiente e che permette facilmente di ottenere molecole chirali con elevata stereoselettività. L'utilizzo di piccole molecole organiche otticamente pure si è recentemente molto sviluppato andando ad aggiungersi ai già noti processi che coinvolgono composti organometallici e composti di origine biologica.

Questa tecnica si pone come una valida alternativa rispetto alle tecniche tradizionali viste finora nell'attivare svariati tipi di substrato e inoltre ha anche diversi vantaggi tra cui:

- a) Stabilità del catalizzatore alle condizioni atmosferiche, che ne permettono un impiego molto più semplice.
- b) Facile reperibilità dei catalizzatori che sono generalmente composti commerciali o sintetizzabili facilmente da *starting material* commerciali.
- c) Generalmente sono atossici

Da questi vantaggi si può capire come un impiego di questa tecnica, a discapito di quelle tradizionali, consenta di non dover adottare una serie di procedure atte ad evitare il deterioramento del catalizzatore rendendo il processo catalitico molto più semplice.

Tecniche separazione di enantiomeri

Nonostante l'avvento della sintesi asimmetrica, non è possibile ottenere molecole enantiomericamente pure utilizzando in maniera esclusiva questa tecnica. Per questo motivo le tecniche di separazione degli enantiomeri svolgono un ruolo fondamentale per raggiungere questo obiettivo. La separazione degli enantiomeri a partire da miscele racemiche è comunemente chiamata *risoluzione*.

A differenza della sintesi asimmetrica dove esiste una sola via per raggiungere lo scopo, la risoluzione di enantiomeri dispone di molte più variabili e molte più tecniche².

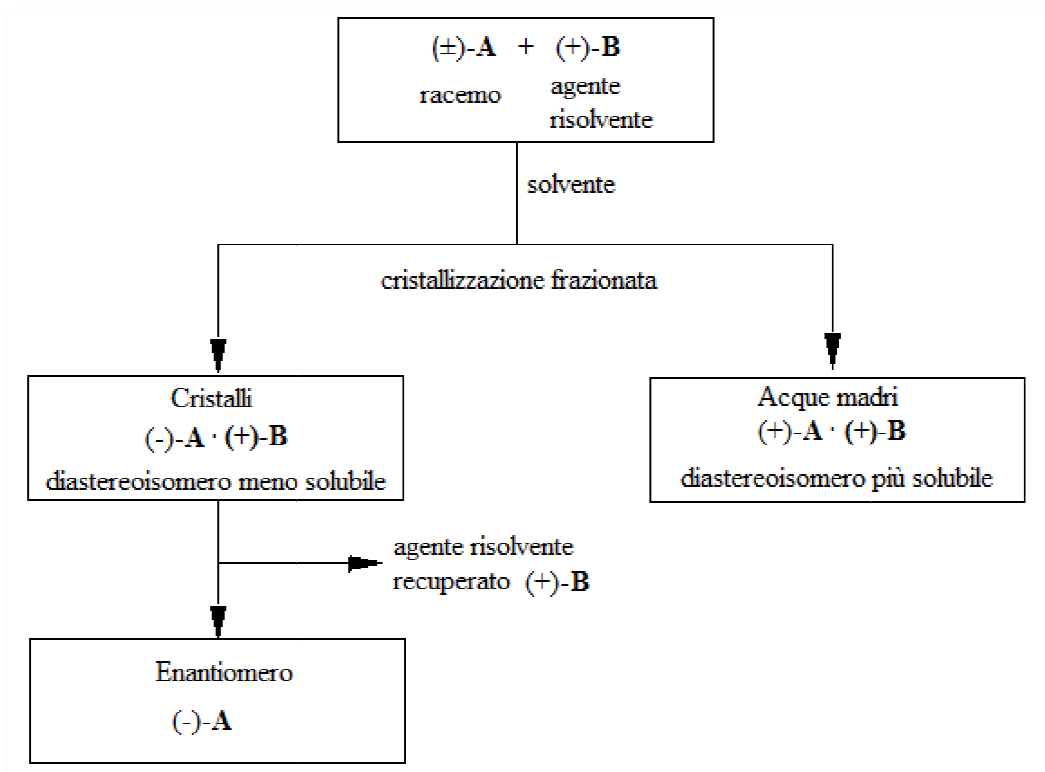
Tra le tecniche principali troviamo:

- i. Risoluzione cinetica.
- ii. Risoluzione per complessazione con molecole chirali.
- iii. Risoluzione tramite utilizzo di HPLC che sfrutta la presenza di colonne contenenti una fase chirale.

In particolare la risoluzione cinetica consiste nell'operare in condizioni per cui un enantiometro, in presenza di un reagente chirale, reagisce più velocemente dell'altro. Questa tecnica viene spesso eseguita utilizzando particolari enzimi (per esempio l'enzima *lipasi*).

La risoluzione per complessazione con molecole chirali è una tecnica che si avvale dell'utilizzo di molecole enantiomericamente pure commercialmente disponibili o di facile preparazione. L'utilizzo di queste molecole permette di formare dei sali diastereoisomerici in cui le proprietà chimiche e fisiche, come punto di fusione e solubilità, possono essere particolarmente differenti tra un diastereoisomero e l'altro.

Il metodo più semplice e più conveniente sfrutta la cristallizzazione frazionata dei due diastereoisomeri. Questa tecnica è particolarmente adatta per composti racemi acidi o basici come le ammine e gli acidi carbossilici in quanto reagiscono facilmente formando sali diastereoisomerici (Schema 1.2).



Schema 1.2: Schema risoluzione per complessazione con molecole chirali

Le molecole chirali utilizzate per formare il sale diastereoisomerico sono chiamati agenti risolventi. Questi sono classificati a seconda delle caratteristiche dei gruppi funzionali che li contraddistinguono:

1. Agenti risolventi acidi (es. acido tartarico, malico, derivati della canfora)
2. Agenti risolventi basici (es. chinina, cinchonidina)
3. Altri agenti risolventi (es. (-)-fenil-glicina)

La risoluzione tramite la tecnica HPLC (o GC dipende dalla volatilità dei composti che vogliono essere analizzati e/o separati) è invece una tecnica relativamente nuova rispetto alle altre descritte in precedenza. Questo strumento nelle ultime decenni ha subito notevoli miglioramenti raggiungendo quindi livelli di affidabilità e riproducibilità elevati. Questo ha spinto verso la ricerca di sempre più efficienti fasi stazionarie chirali. Attualmente sono disponibili una quantità notevole di fasi stazionarie facilitando così le operazioni di separazione degli enantiomeri. Le colonne più utilizzate contengono come fase chirale dei derivati (generalmente carbammati o esteri) di polisaccaridi come cellulosa e amilosio.

Grazie a queste colonne, iniettando dei campioni racemi, si possono trovare le condizioni operative (variando la fase fissa, miscele e flusso di eluenti) per cui è possibile separare gli enantiomeri su scala analitica. Se è necessario ottenere quantità più consistenti di molecole enantio-pure è possibile trasporre le condizioni ideali dalla scala analitica alla scala semi-preparativa o preparativa.

Questo permette, con l'ausilio di colonne chirali con dimensioni maggiori, di separare le miscele raceme con una maggiore velocità e ottenendo quantità maggiori dell'enantiomero desiderato otticamente puro.

Uno dei difetti di questa tecnica è l'utilizzo di notevoli quantità di solventi necessari per la formazione della miscela eluente. Inoltre le colonne chirali su scala preparativa e semi-preparativa necessitano di grossi investimenti. Per tutti questi motivi è preferibile utilizzare questa tecnica solo nei casi in cui non sia possibile ottenere gli stessi risultati tramite altre tecniche.

L'ammino-catalisi

L'ammino-catalisi è una branca dell'organo-catalisi che utilizza ammine come catalizzatori organici chirali. Essa può essere scomposta in 5 sottogruppi³ che si differenziano per la modalità di attivazione del substrato carbonilico:

1. Via ione imminio
2. Via enammina
3. Via SOMO
4. Via Dienammina
5. Via Trienammina

I meccanismi di attivazioni di substrati carbonilici più utilizzati sono quelli via enammina e via ione imminio e sono rappresentati nella Figura 1.4.

In particolare nel primo riquadro è riportato il meccanismo via enammina mentre nel secondo riquadro è riportato il meccanismo via ione imminio.

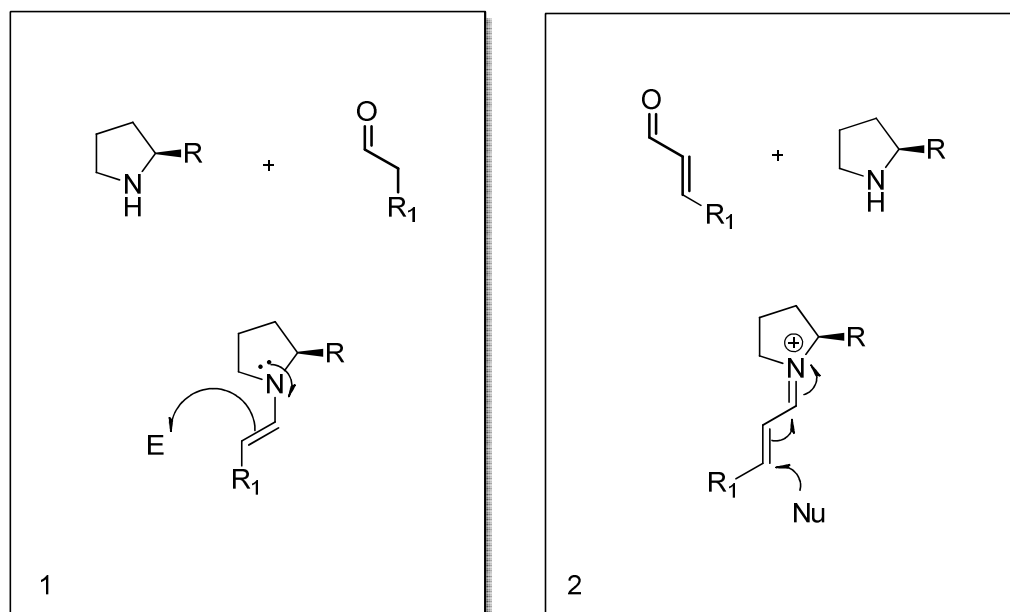


Figura 1.4: Metodi di attivazione di substrati carbonilici via enammina (1) e via ione imminio (2).

Questa categoria di Organocatalisi è rimasta pressoché inesplorata per lungo tempo fino a quando nel 2000 List, Lerner e Barbas III riportarono in un ormai celebre articolo⁴ la possibilità da parte della L-Prolina di catalizzare la prima reazione aldolica asimmetrica intermolecolare (Figura 1.5).

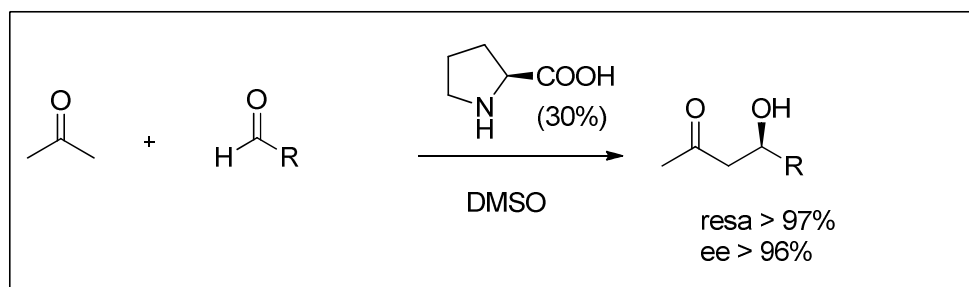


Figura 1.5: Reazione messa a punto da List, Lerner, Barbas III

Da allora le ricerche nel campo dell'organo-catalisi hanno registrato una crescita esponenziale.

Nel 2004 è stato pubblicato, da List e Vignola, il primo esempio di reazione di α -alchilazione intramolecolare di una α -aldeide.⁵ Questo articolo riporta come la prolina attivi, via enammina, in maniera soddisfacente la suddetta reazione. Ma cambiando leggermente la struttura del catalizzatore, i risultati in termini di resa e di stereo selettività migliorarono eccezionalmente.

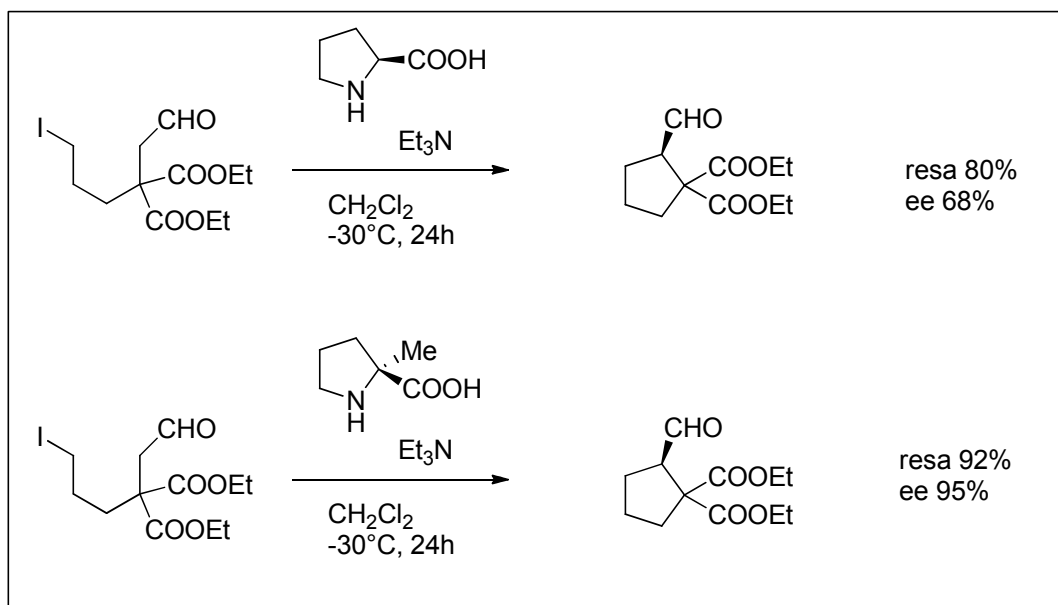


Figura 1.6: Primo esempio di α -alchilazione asimmetrica intramolecolare

Negli ultimi anni la ricerca è stata quindi fortemente ampliata. In questo modo sono stati sintetizzati e provati come organo catalizzatori numerosissimi derivati della prolina.

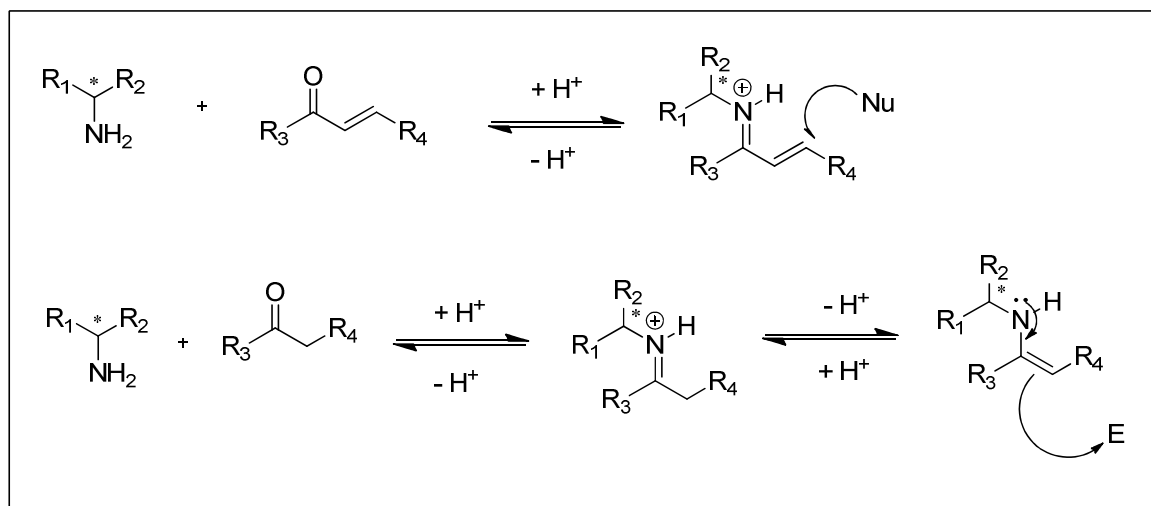
La L-prolina è risultato essere un ottimo organo catalizzatore grazie all'elevata capacità catalitica dimostrata in svariate reazioni organiche come la reazione aldolica, la reazione di Mannich, la reazione di addizione di Michael e la reazione di Diels-Alder⁶.

Le caratteristiche principali della Prolina, che hanno fatto sì che questa particolare molecola divenisse molto importante nella catalisi asimmetrica, sono:

1. Molecola non tossica.
2. Poco costosa di cui sono disponibili entrambi gli enantiomeri.
3. È una molecola bi-funzionale (funzionalità acide e amminiche).

Catalisi tramite ammine primarie

Come si può capire dal paragrafo precedente, nell'ambito dell'ammino catalisi sono state utilizzate prevalentemente ammine secondarie, a discapito delle ammine primarie. La catalisi con ammine primarie prevede un meccanismo piuttosto simile a quello delle ammine secondarie aggiungendo anche la possibilità di poter essere utilizzate con substrati molto ingombrati. Nella figura riportata di seguito, si può notare l'analogia tra l'ammino catalisi mediata da ammine primarie e le ammine secondarie precedentemente citate.



Schema 1.3: Attivazione via ione imminio e via enammina con ammine primarie.

Nella maggior parte delle pubblicazioni che riguardano l'organocatalisi mediata da ammine primarie, si utilizzano come catalizzatori organici chirali *amminoacidi primari* naturali o loro derivati e derivati degli alcaloidi della *Cinchona*⁷.

Un caso ben noto in letteratura di reazione aldolica mediata da amminoacidi primari fù riportata da Còrdova dove alcuni amminoacidi come l'alanina, valina, isoleucina e serina sono risultati eccellenti organo catalizzatori per reazioni aldoliche tra chetoni e aldeidi aromatiche⁸.

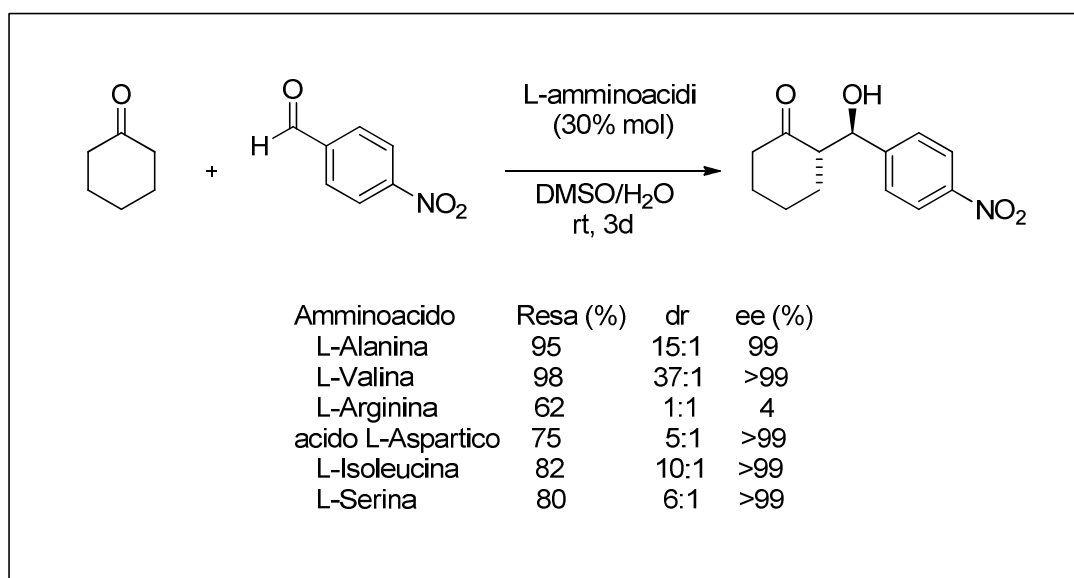


Figura 1.7: Aldolica intermolecolare mediata da amminoacidi, Còrdova et al. 2005.

Un esempio invece di reazione aldolica intramolecolare mediata da alcaloidi della *Cinchona* è rappresentata in letteratura dalla pubblicazione di List⁹.

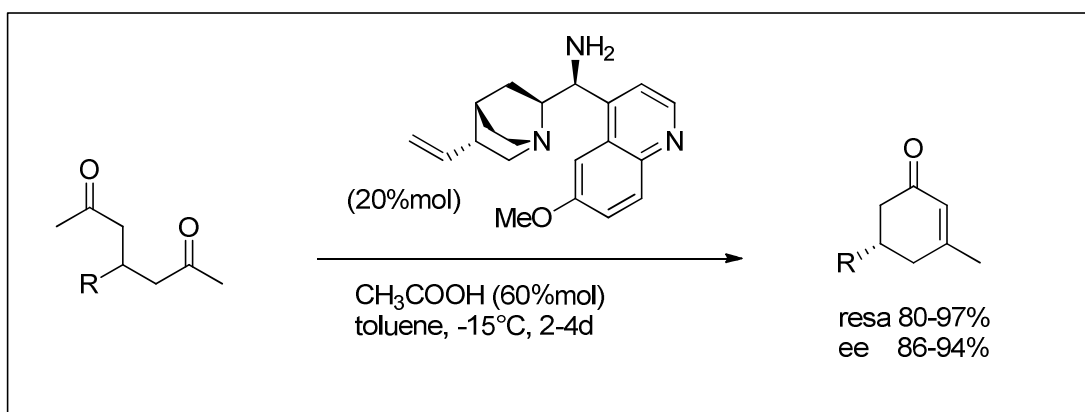


Figura 1.8: Reazione aldolica intramolecolare pubblicata da List et al. ,2008

Grazie a questi, e numerosi altri esempi, è stata provata l'enorme versatilità delle ammine primarie in organo catalisi (anche in reazioni di ciclo addizione, addizioni di Michael, Mannich). Questo rapido sviluppo può essere attribuito sia alla scoperta di nuove molecole contenenti una funzionalità amminica primaria che alla messa a punto di reazioni organiche che sfruttano a pieno le particolari specialità di questa classe di composti.

L'ammina di Betti

La reazione di Betti¹⁰, messa a punto nel 1900, è una reazione che permette di sintetizzare derivati 1,3-amminoalcolici. La caratteristica principe di questa reazione sta nel fatto che rappresenta un ottimo esempio di reazione a più componenti, β -naftolo, benzaldeide e ammoniaca, che reagiscono a "cascata". Tale reazione risulta avere risvolti interessanti in quanto può essere estesa ad altri substrati per formare una notevole quantità di ammine di Betti derivatizzate.

Inoltre risulta essere una reazione atomicamente molto efficiente. Il fattore di efficienza, ai tempi della messa a punto della reazione, non assumeva l'importanza che le è attribuita oggi in quanto, in virtù dei principi della *green chemistry*, la ricerca mira fortemente verso processi più eco-sostenibili.

Mario Betti¹¹ (1875 –1942) si laureò presso l'Università di Pisa nel 1897. Fu docente di Chimica Generale in svariate università tra le quali quelle di Firenze, Cagliari, Siena e Genova. Nel 1923 si trasferì presso l'Università di Bologna, per ottenere la cattedra di Chimica Generale lasciata vacante da Giacomo Ciamician e nel 1929 venne nominato Preside della Facoltà di Scienze Fisiche Matematiche e Naturali. Oltre alla reazione che

porta il suo nome, compì studi innovativi sulle basi organiche, sullo “sdoppiamento in antipodi ottici” e sulle reazioni di ossidazione spontanea. Mario Betti progettò e pubblicò per la prima volta la sintesi (Figura 9) dell’1-(α -amminobenzil)-2-naftolo in forma racema, un composto 1,3-amminoalcolico meglio conosciuto in seguito con il nome di “base o ammina di Betti”. La reazione veniva realizzata sulla scala dei grammi mescolando i tre componenti: β -naftolo, benzaldeide ed una soluzione satura di ammoniaca in etanolo, in rapporto rispettivamente 1:2:1, la procedura venne descritta sull’*Organic Syntheses* nel 1941 ed è tutt’oggi seguita.

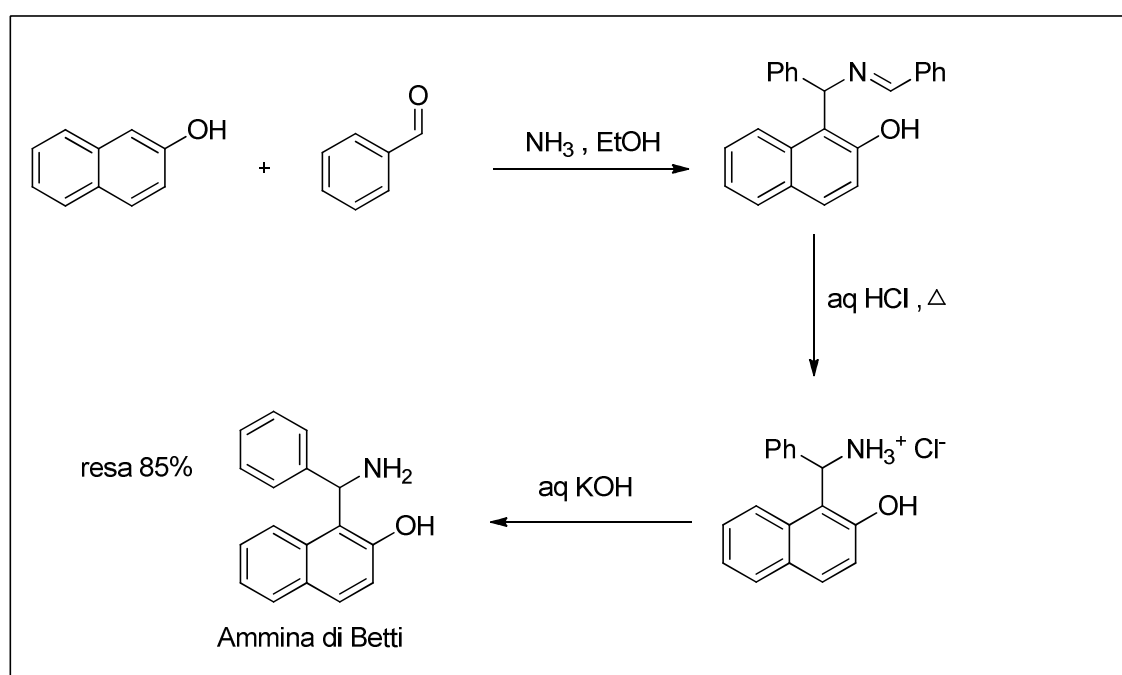


Figura 1.9: La reazione di Betti

La reazione di Betti può essere classificata come un caso particolare della più generale reazione di *Mannich* (1917). Tale reazione¹² prevede la condensazione tra un composto carbonilico enolizzabile ed uno ione imminio. Lo ione imminio viene formato in situ grazie alla reazione che avviene tra l’aldeide e l’ammina, generalmente in presenza di un catalizzatore acido. Il sale così ottenuto subisce l’attacco nucleofilo da parte dell’enolo del composto carbonilico. Il prodotto della reazione è un composto β -ammino carbonilico, noto come “Base di Mannich”.

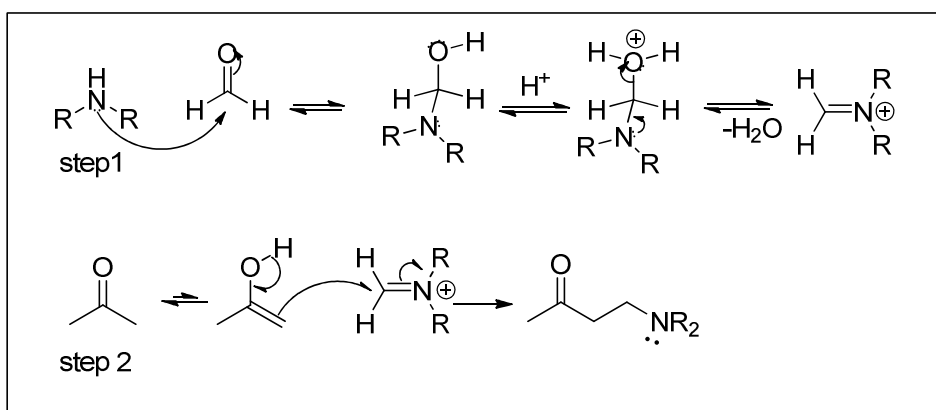


Figura 1.10 : Meccanismo reazione Mannich

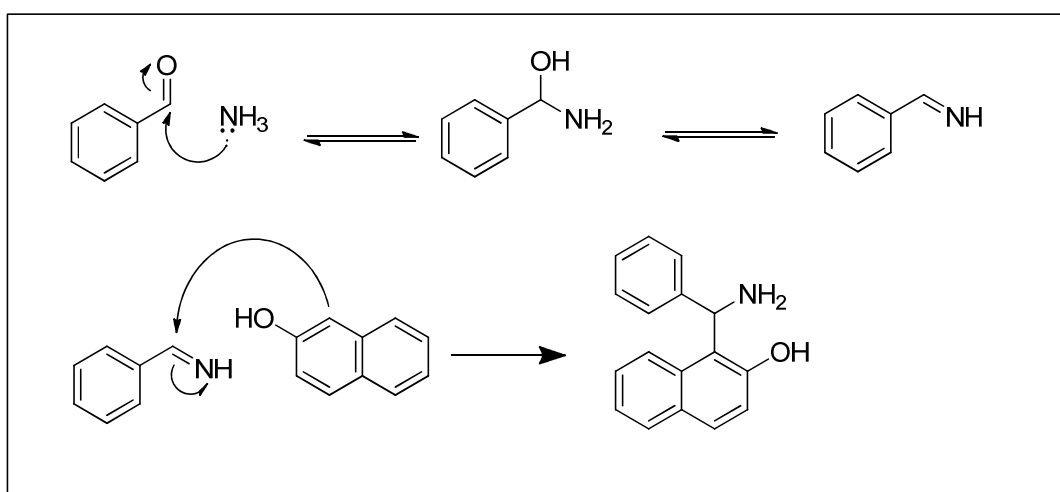


Figura 1. 11: Meccanismo reazione Betti

Si può notare che la differenza sostanziale tra la reazione di Mannich e la reazione di Betti, riguarda la natura del nucleofilo coinvolto. Nella reazione di Betti infatti il substrato carbonilico enolizzabile è sostituito da un sistema aromatico elettron ricco attivato in posizione alfa come il 2-naftolo.

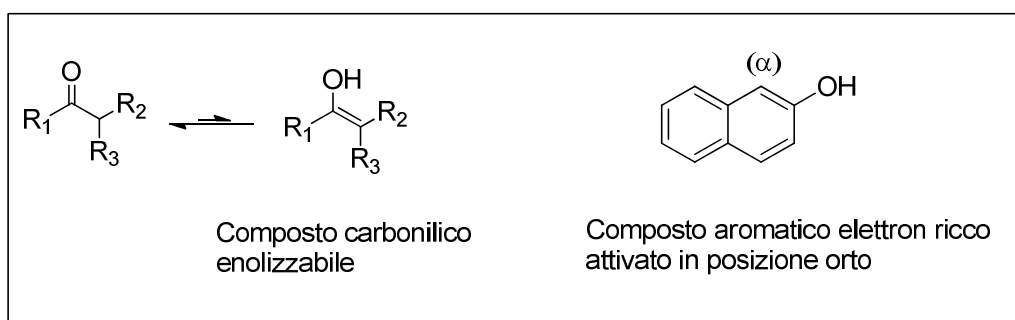
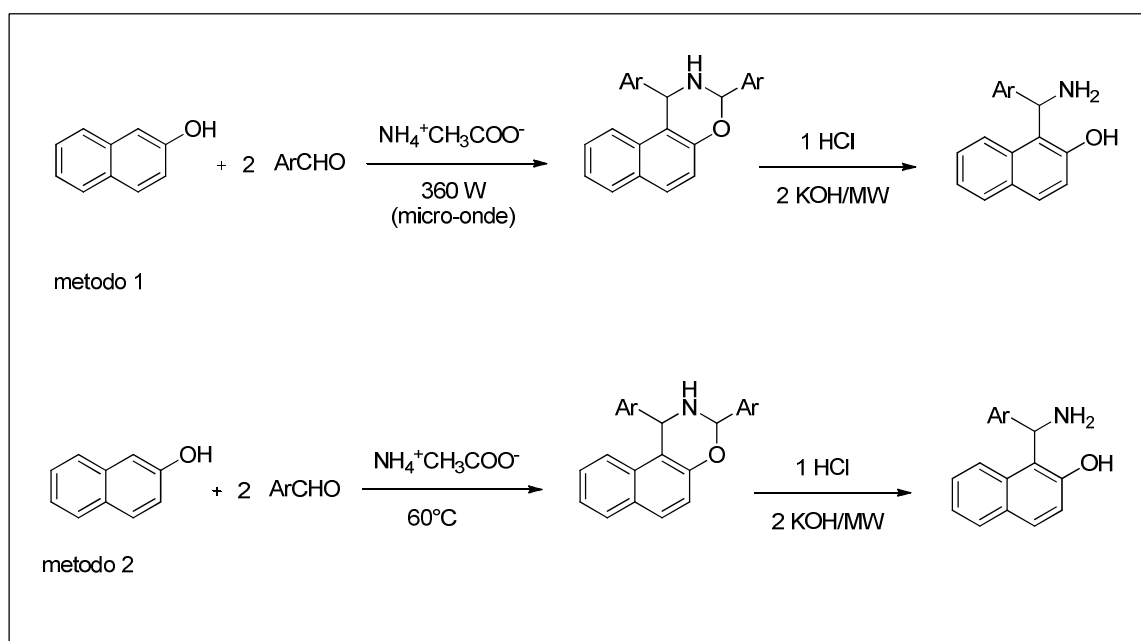


Figura 1.12: Differenza tra i nucleofili nella reazione di Mannich e reazione di Betti

Per quanto riguarda la sintesi di suddetti composti, recentemente sono stati riportati alcuni metodi che possono sostituire la reazione di Betti classica. In particolare sono stati pubblicati nel 2009 da Sapkal et al. due metodi di sintesi che prevedono l'utilizzo di ammonio acetato come fonte di ammoniaca allo stato solido¹³.

I due metodi differiscono per le condizioni operative utilizzate per la reazione. C'è da sottolineare il fatto che entrambe le reazioni avvengono allo stato solido, evitando quindi l'utilizzo di solventi e catalizzatori. Per questo motivo le reazioni sono di particolare interesse in quanto abbracciano appieno i principi fondamentali della *green chemistry* andando a sommarsi all'elevata efficienza che caratterizza la reazione di Betti.

Il primo metodo prevede di sottoporre il miscuglio solido ad una sorgente irradiante micro-onde, il secondo prevede invece di portare il miscuglio ad una temperatura prossima ai 60°C. Entrambi i metodi portano al prodotto intermedio ciclico 1,3-ossazinico in tempi brevi e con elevate rese.



Schema 1.4: Due nuovi metodi per la sintesi di ossazine 1,3 disostituite, 2009 Sapkal et al.

Le basi di Betti derivate hanno tutte le potenzialità per diventare una nuova famiglia di organocatalizzatori, in quanto:

1. Possiedono un centro stereogenico vicinale al gruppo amminico.
2. Sono facilmente sintetizzabili con materiali di partenza commerciali e facilmente reperibili.
3. Sono molto versatili perché cambiando un solo reagente possono essere funzionalizzate in maniera differente.
4. Sono ammine primarie.

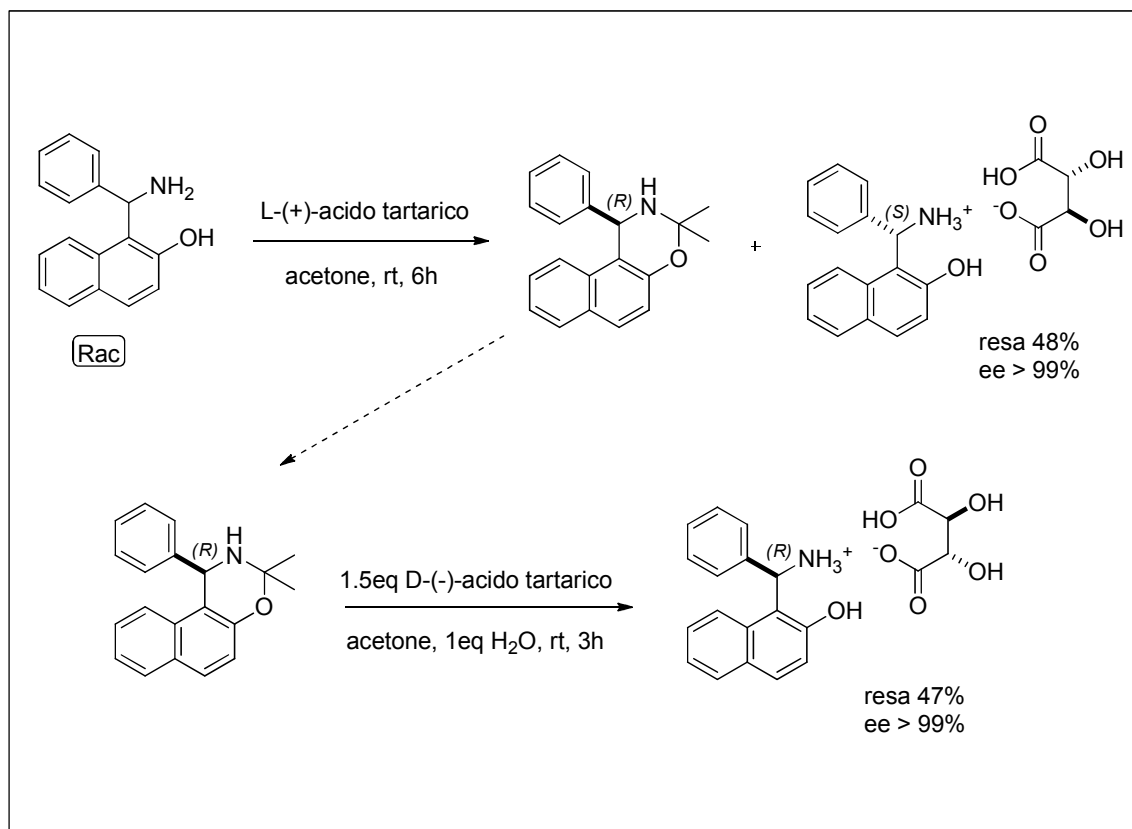
Stranamente, le proprietà che caratterizzano la classe di composti delle ammine di Betti, sono state largamente ignorate o sottovalutate nonostante le enormi possibilità che alcuni gruppi di ricerca intravedono.

Risoluzione dell'ammina di Betti

Per quanto riguarda la risoluzione dell'ammina di Betti, era nota in letteratura un metodo che prevedeva l'utilizzo dell'acido tartarico in una miscela di etanolo e metanolo¹⁴.

Hu et al. nel 2005 misero a punto un nuovo metodo che prevedeva l'utilizzo di acetone come solvente. Scopirono quindi che la separazione dei due enantiomeri era particolarmente efficiente (elevate rese ed elevato eccesso enantiomerico di entrambi gli enantiomeri). Inoltre resero noti i motivi di questa facile ed efficiente risoluzione¹⁵: innanzitutto stabilirono che l'utilizzo di solventi protici risultava dannoso per le rese di questa risoluzione a causa della reazione secondaria che prevede una "retro-Betti" che conduce alla formazione dei reagenti iniziali.

In più scoprirono che l'acido utilizzato (L-(+)-acido tartarico), in un primo momento catalizza la formazione del chetale di tutti e due gli enantiomeri con l'acetone. Successivamente invece catalizza la reazione di dechetalizzazione del solo enantiometro-(S). Quest'ultimo reagisce con l'acido presente nell'ambiente di reazione a formare il sale tartrato.



Schema 1.5: Risoluzione ammina di Betti mediata da acetone

Per ottenere l'enantiomero (*R*) è necessario trattare il chetale formato in precedenza con il D-(-) acido tartarico. Analogamente a quanto succede all'enantiomero (*S*), quest'ultimo acido catalizza la dechetalizzazione dell'enantiomero (*R*) permettendo così una sua successiva complessazione con l'acido stesso.

Una volta ottenuti e separati i due sali, è possibile ottenere le rispettive ammine di Betti trattandole con una base.

Con questa procedura inizialmente precipita il solo enantiomero (*S*) salificato dall'acido L-tartarico. Per semplice filtrazione si elimina dall'ambiente il suddetto sale e per un successivo trattamento delle acque madri con l'enantiomero (*D*) dell'acido tartarico, si forma un altro sale che è possibile filtrare e trattare in modo da ottenere l'ammina di Betti in entrambe le forme enantiomeriche.

La base di Betti classica però non è possibile da utilizzare come catalizzatore in reazioni di attivazione di substrati carbonilici in quanto, come nel caso della risoluzione, viene formata un'ossazina.

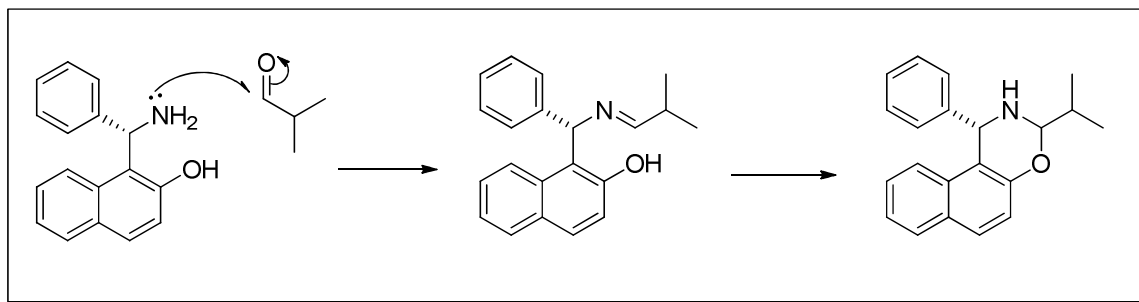


Figura 1.13: Reazione competitiva tra l'ammina di Betti e un'aldeide

Come si può notare dalla Figura 1.13, l'ammina di Betti reagisce irreversibilmente con l'aldeide che dovrebbe attivare. In questo modo in poco tempo tutto il catalizzatore è fuori uso e la reazione di conseguenza non inizia.

Per questo motivo è stato pensato di derivatizzare l'ammina di Betti classica.

La prima derivatizzazione è stata la metilazione dell'OH del naftolo ponendo quindi una barriera alla reazione competitiva sopra descritta.

È possibile inoltre derivatizzare la base di Betti utilizzando aldeidi diverse come ad esempio aldeidi aromatiche sostituite in vario modo o addirittura cambiare la fonte di ammoniaca e utilizzare ammine primarie o secondarie in questo modo si possono ottenere svariate molecole con un nucleo simile ma con caratteristiche e comportamenti, dal punto di vista organo catalitico, che possono cambiare in maniera radicale.

Scopo del progetto

L'obiettivo centrale di questo progetto, svolto presso il dipartimento di Chimica industriale "T. Montanari", è stato quello di mettere a punto una reazione di α -alchilazione asimmetrica di aldeidi prochirali con derivati indolici impiegando due nuovi derivati chirali dell'ammina di Betti. Tale approccio rientra nell'ambito dell'organocatalisi asimmetrica.

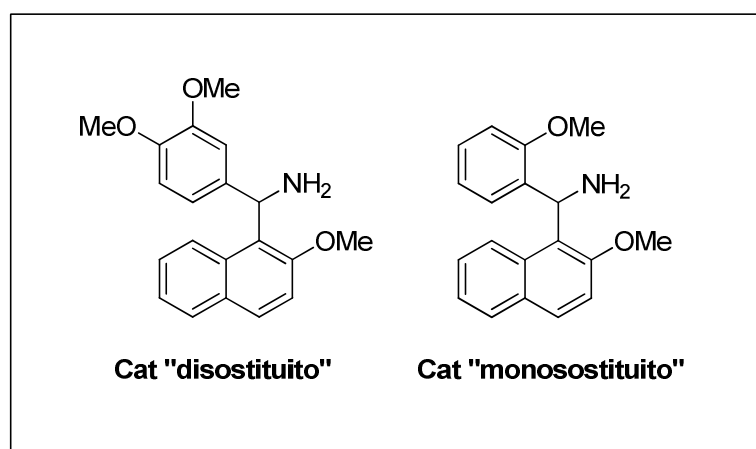


Figura 2.1 : I due nuovi derivati dell'ammina di Betti.

In particolare a partire dalle ammine in forma racema, precedentemente sintetizzate, si è cercato un metodo per ottenerle in forma enantiopura o comunque con un eccesso enantiomerico elevato ($ee \geq 90\%$) creando le condizioni ideali per le prove di organocatalisi.

Una volta ottenuta questa forma, il progetto ha previsto di utilizzarle in reazioni catalitiche organiche verificandone il funzionamento, ovvero determinando se tali composti inducono chiralità nelle reazioni di interesse.

Risultati e discussione.

Substrati delle prove organo catalitiche

Per quanto riguarda le prove catalitiche, in cui verranno provati i derivati dell'ammina di Betti, il substrato centrale contiene un derivato indolico. L'interesse in questo campo è giustificato dalla struttura base che caratterizza gli indoli. Essi infatti sono composti eterociclici e sono presenti in svariati prodotti farmaceutici, agrochimici e alcaloidi.

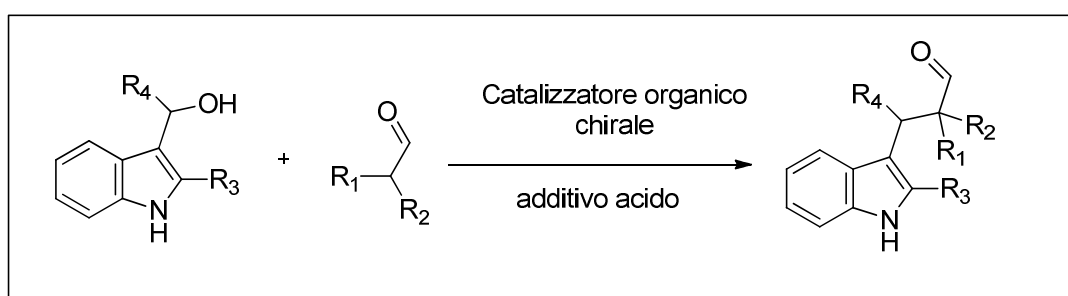
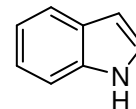


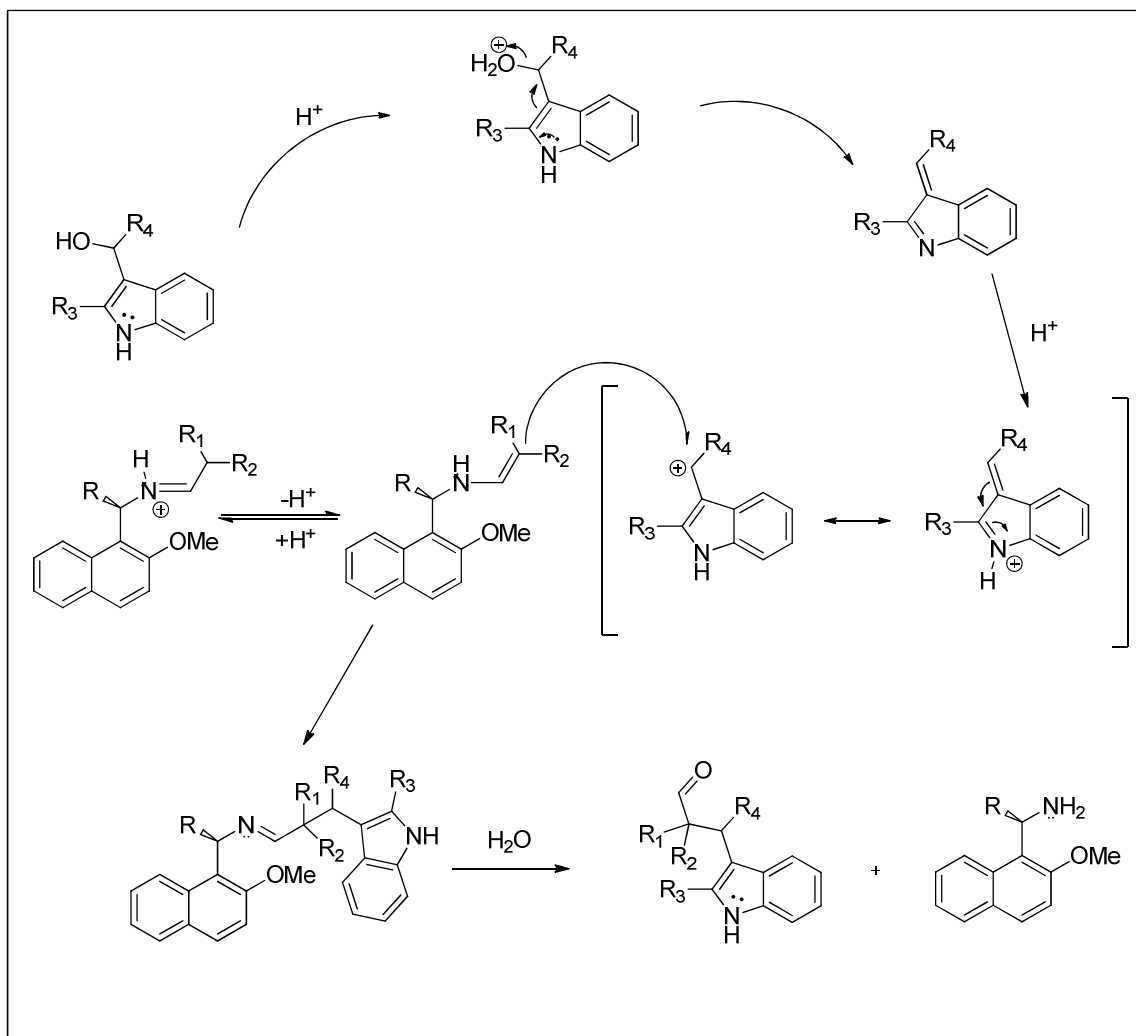
Figura 3.1 : Reazione utilizzata in questa tesi.

In particolare considerando la tipologia di reazione provata in questa dissertazione (figura 3.1), si viene a formare un intermedio enamminico in equilibrio con la forma imminica tra il catalizzatore e l'aldeide.

In questo modo, il carbonio in α al gruppo carbonilico dell'aldeide iniziale, attacca il carbonio elettrofilo del derivato indolico.

Il sistema progettato prevede che il derivato indolico in determinate condizioni generi un centro con carattere elettrofilo.

In particolare nello schema riportato in seguito si propone un meccanismo per la reazione:



Schema 3.1: Meccanismo ipotizzato per l'aggiunta di un derivato indolico ad un substrato attivato da ammina primaria.

In letteratura è presente una pubblicazione dalla quale ci si è basati per lo sviluppo del progetto¹⁶.

In particolare nel 2012, Guo riporta esempi di α -alchilazioni di aldeidi lineari con indoli sostituiti mediata da un'ammina primaria.

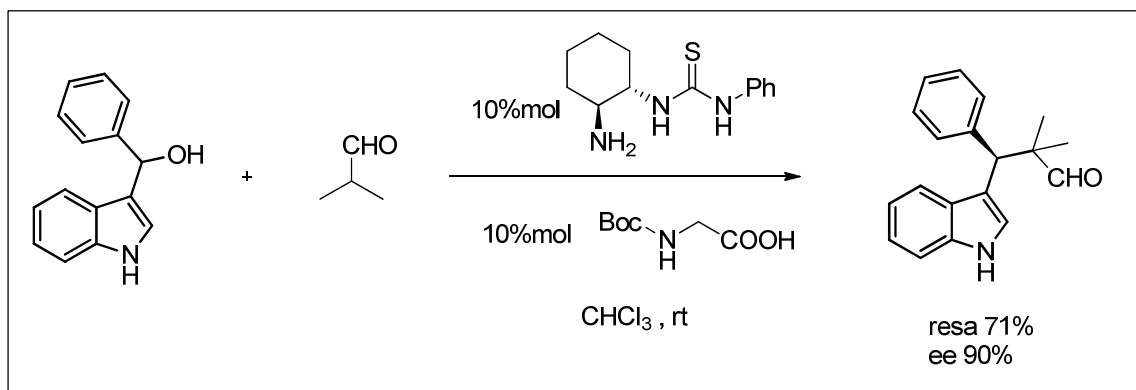


Figura 3.2: Alchilazione di aldeide α -branched, Guo et al. 2012.

Sulla base degli ottimi risultati da loro ottenuti, in particolare resa del 71% in un tempo di 40h ed un *ee* del 90%, si è pensato che questo sistema catalitico potesse funzionare con i derivati delle ammine di Betti che si vogliono testare.

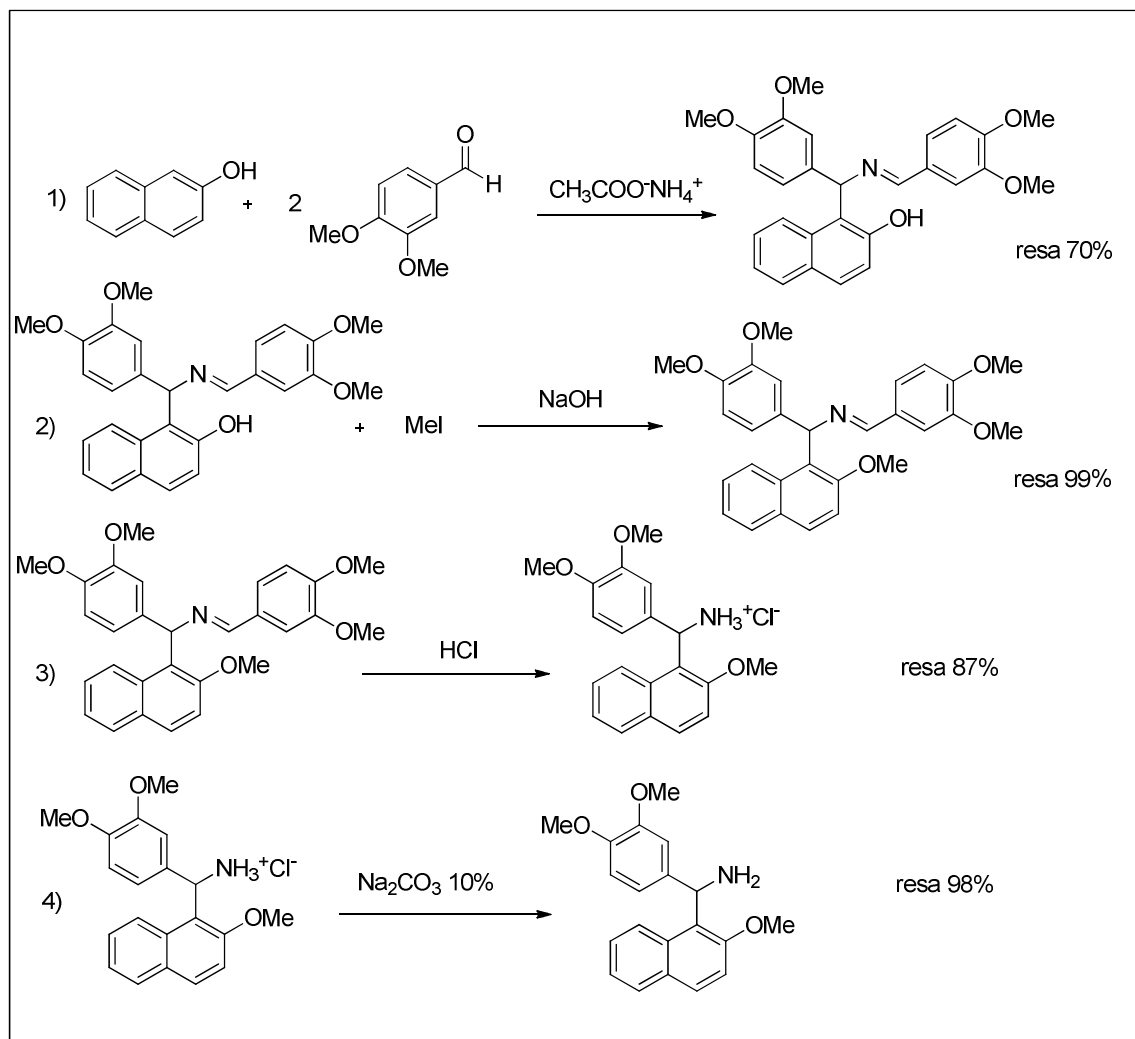
La realizzazione del progetto ha visto come fasi salienti:

- a. Sintesi del solo derivato “di-sostituito”.
- b. La risoluzione dei derivati della base di Betti in modo da disporre di queste sostanze con un eccesso enantiomerico elevato e ben definito.
- c. Determinazione della configurazione assoluta del derivato dell’ammina di Betti “di-sostituito”.
- d. Verificare la funzionalità del derivato dell’ammina di Betti confrontandola con i risultati ottenuti da altre ammine chirali.
- e. Ottimizzazione del processo tramite variazioni di additivi acidi, solvente e substrati differenti.

a. Sintesi dei derivati dell’ammina di Betti.

Il derivato dell’ammina di Betti “di-sostituito” è stato preparato in quattro passaggi. La peculiarità di questa via di sintesi è quella di non prevedere alcuna purificazione degli intermedi. Questo permette a questa sintesi un facile scale up. In particolare si possono sottolineare i seguenti vantaggi:

1. Nel primo stadio della sintesi la reazione avviene in assenza di solvente abbracciando a pieno i principi della green chemistry.
2. Nel terzo stadio viene a formarsi un sale cloridrato insolubile in fase organica. Questo facilita la separazione del sale dall’aldeide liberatasi dalla reazione.
3. Tutte gli stadi sono caratterizzati da buone rese.



Schema 3.2: Schema sintetico per l'ammina "di-sostituita".

La procedura per la sintesi del derivato mono-sostituito è già stata descritta nell'elaborato finale presentato da Matteo Bonfiglioli¹⁷.

b. Risoluzione dei derivati dell'ammina di Betti

Nella prima parte del lavoro di tesi si è cercato un metodo per ottenere i derivati dell'ammina di Betti in forma enantiopura. Come si può apprendere dalla parte sperimentale di questa dissertazione, solo il derivato di-sostituito è stato ottenuto con un eccesso enantiomerico maggiore del 90%. In particolare utilizzando come agente risolvente l'acido (*L*)-malico si sono ottenuti entrambi gli enantiomeri rispettivamente con eccessi enantiomerici del 92% (*R*) e del 96% (*S*). Per quanto riguarda la risoluzione del derivato mono-sostituito, si è proceduto con la risoluzione classica con agenti chirali (anche in questo caso *acido (L)-malico*) ma con risultati nulli. Per questo motivo si è virato verso altre tecniche di separazione. In particolare è stato protetto il gruppo amminico (come derivato N-Boc) e una volta determinate le condizioni migliori per la separazione

su HPLC analitica, si è passati alla scala semi-preparativa. Una volta separati entrambi gli enantiomeri si è proceduto separatamente con la deprotezione del gruppo amminico di ciascun enantiomero.

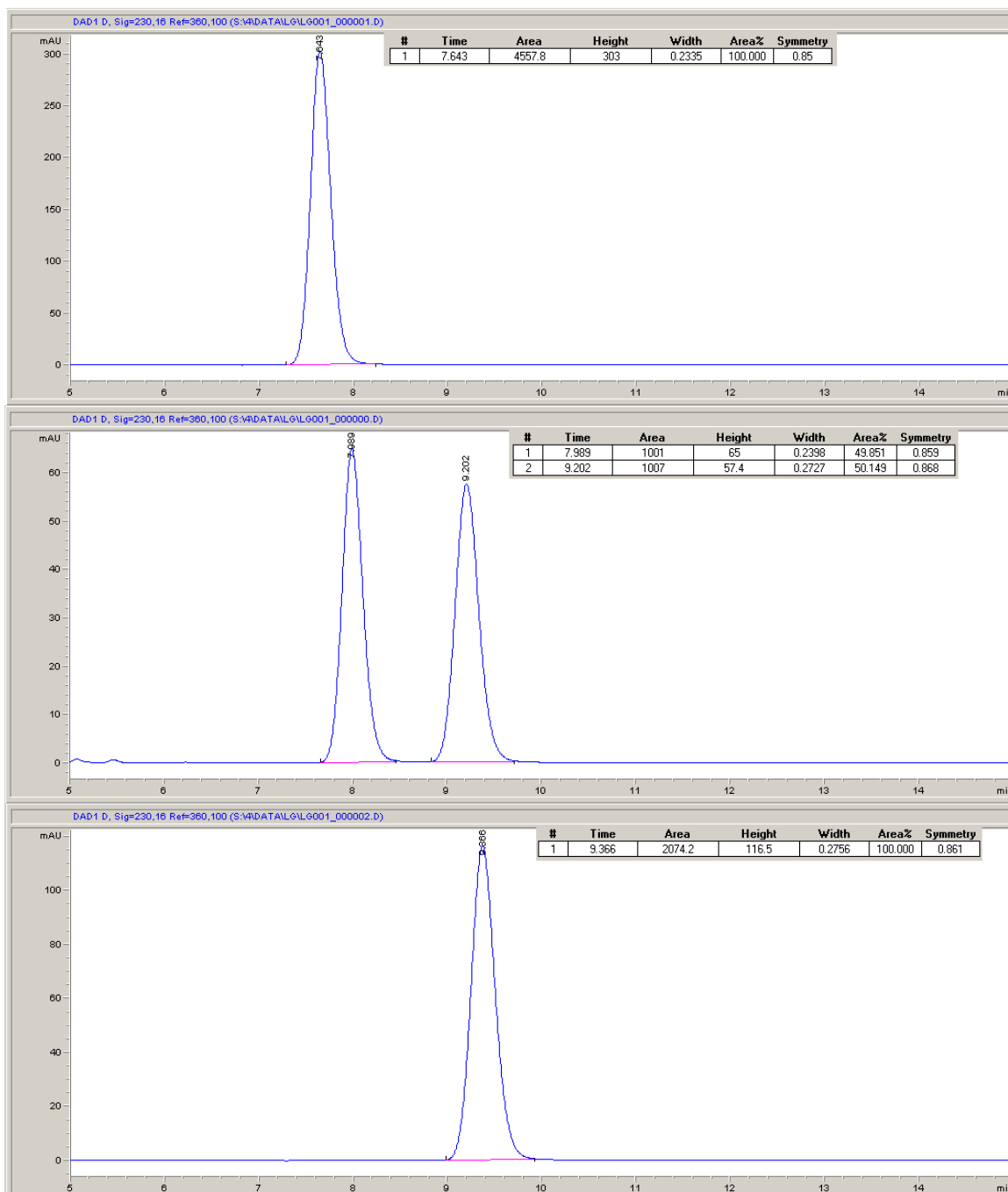


Figura 3.3: HPLC dei derivati N-Boc separati tramite HPLC semi-preparativa in ordine: enantiomero A, miscela racema, enantiomero B.

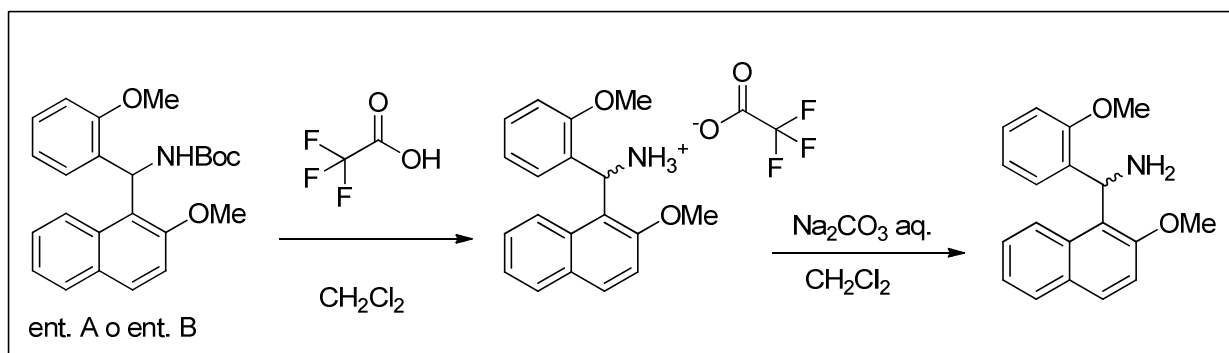


Figura 3.4 : Reazione di deprotezione sull'ammina "monosostituita" protetta ed otticamente pura.

La reazione di deprotezione (Figura 3.4) ha presentato un problema in quanto si è notato che durante la fase di deprotezione ha luogo la reazione "retro-Betti" (reazione provata dall'isolamento del 2-metossi naftalene isolato come sottoprodotto della reazione) a causa delle condizioni acide necessarie. In questo caso si è proceduto anche con la verifica dell'eccesso enantiomerico del prodotto deprotezionato determinando che il derivato N-Boc enantiomericamente puro nella fase di deprotezione racemizza totalmente rendendolo così inutilizzabile ai fini organo-catalitici.

c. Determinazione della configurazione assoluta del derivato "di-sostituito"

L'analisi a raggi X non può determinare la configurazione assoluta a causa della mancanza di un atomo sufficientemente pesante da permettere la analisi a raggi X in dispersione anomala.

Per queste ragioni siamo passati ad un approccio diverso, basato su analisi conformazionali e metodi chiro-ottici. La determinazione della configurazione assoluta di molecole chirali utilizzando tecniche come la rotazione ottica (OR), il dicroismo circolare elettronico (ECD), e il dicroismo circolare vibrazionale (VCD) hanno raggiunto un elevato grado di affidabilità a causa dello sviluppo di metodi teorici per la previsione di queste proprietà basate principalmente sulla teoria del funzionale della densità (DFT) e sul suo formalismo dipendente dal tempo (TD-DFT)¹⁸. Nella fattispecie è stato selezionato il calcolo teorico degli spettri ECD per l'assegnazione della configurazione assoluta. Per utilizzare questo tipo di tecnica risulta assolutamente necessario determinare la struttura di tutte le conformazioni a bassa energia, in quanto lo spettro ECD sperimentale è la risultante della somma degli spettri di tutte le conformazioni. Altrettanto importante per questo tipo di approccio è quindi la valutazione accurata delle energie relative tra le varie conformazioni, che consente di inserire nella simulazione le percentuali relative tra le conformazioni.

Nel caso del catalizzatore con $ee=96\%$, la rigidità dei due anelli aromatici dello scheletro principale della molecola riduce il numero di conformazioni da considerare e permette di semplificare l'analisi conformazionale. D'altra parte la presenza dei due metossili sull'anello fenilico rende disponibile una vasta gamma di conformazioni dovute alle loro differenti disposizioni relative.

Una ricerca conformazionale preliminare è stata effettuata utilizzando il metodo Monte Carlo insieme alla meccanica molecolare utilizzando campo di forza MMFF94. Questo tipo di calcolo permette di esplorare lo spazio conformazionale in maniera molto rapida. Questa ricerca ha fornito, come atteso, un grande numero di conformazioni dovute alla libertà rotazionale dei metossili. Prima di proseguire con l'ottimizzazione finale, basata su calcoli quantomeccanici, sono state scartate tutte le conformazioni che differivano tra loro solo per una differente disposizione dei gruppi metossilici legati all'anello fenilico. La loro conformazione infatti non influenza la forma dello spettro, in quanto non sono dei cromofori in campo UV. Per lo stesso motivo è prevedibile che anche lo spettro ECD non venga influenzato in maniera significativa da una diversa conformazione dei metossili. La possibilità di trascurare le conformazioni che differiscono sui metossili riduce il numero di conformazioni possibili alle quattro rappresentate in figura 3.5 .

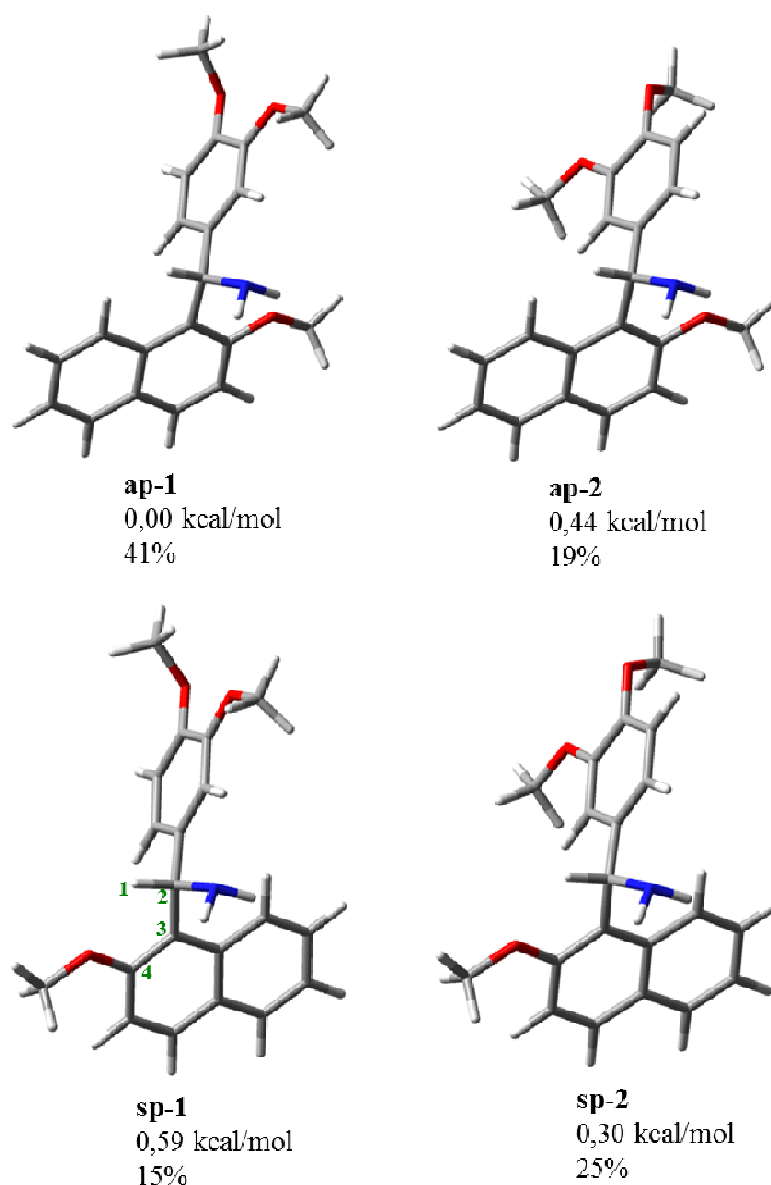


Figura 3.5: Geometrie ottimizzate mediante DFT B3LYP/6-31G(d) delle quattro conformazioni possibili per il prodotto “di sostituito” con ee96%. Per ciascuna è riportata l’energia di stato fondamentale e la popolazione relativa calcolata. I numeri in verde indicano l’ordine dei centri dell’angolo diedro.

Le quattro conformazioni sono divise in due coppie a causa della posizione del CH del centro stereogenico che può essere orientato verso il metossile oppure verso l’H-8 dell’anello naftalenico. Nel primo caso la conformazione viene definita come sinperiplanare (*sp*) mentre nel secondo la conformazione è antiperiplanare (*ap*)¹⁹. L’assegnazione *sp* e *ap* viene ottenuta in base all’angolo diedro relativo ai centri H₁, C₁, C₂, C₃ come indicato in Figura 3.5. Il secondo grado di libertà conformazionale deriva dalla disposizione del gruppo 3,4-dimetossifenilico, che può assumere due conformazioni differenti che derivano dalla rotazione di 180° dell’anello. Nel caso delle conformazioni

ap-1 e *sp*-1, il metossile in posizione 3 risulta lontano dall'anello naftalenico, mentre nelle conformazioni *ap*-2 e *sp*-2 il metossile in 3 risulta vicino all'anello naftalenico.

Le energie calcolate dopo ottimizzazione mediante DFT sono comprese in meno di 1 kcal/mol (vedi fig.3.5) e, dati gli errori di questo tipo di calcolo, non sono una indicazione completamente affidabile della effettiva distribuzione delle popolazioni. Mediante calcolo DFT è stato localizzato lo stato di transizione corrispondente all'interconversione del conformero *ap* in quello *sp*. La barriera energetica calcolata è di circa 10 kcal/mol, un valore che rientra nell'intervallo accessibile alla tecnica di NMR dinamico. Un campione NMR è stato preparato utilizzando come solvente un freon deuterato (CDFCl₂) che permette di registrare spettri NMR fino a -150°C. A -10°C il segnale del CH (figura 3.6) è un singoletto che si allarga scendendo di temperatura fino a raggiungere la coalescenza a -70°C, fino a restringersi in due segnali distinti in rapporto 75:25 a -130°C. La presenza dei due segnali a bassa temperatura indica che la conversione *ap/sp* è stata fermata nella scala dei tempi NMR. In analogia a quanto già osservato per sistemi analoghi²⁰, il segnale più deschermato a 6.08 ppm può essere assegnato al diastereoisomero *sp*, dove il CH risente della vicinanza dell'ossigeno elettronegativo. Tenendo conto della temperatura a cui vengono osservate le percentuali, il rapporto 75:25 corrisponde un ΔG° di 0.31 kcal/mol che è calcolato tramite l'equazione di Boltzmann (eq 3.1). Da questo dato, si possono calcolare le popolazioni dei conformeri a temperatura ambiente che corrispondono ad un rapporto di 63:37.

$$\frac{N_1}{N_2} = e^{\frac{\Delta G^\circ}{k_B T}} k_B = 1,98 \cdot 10^{-3} \frac{kcal}{mol K} \quad (\text{eq. 3.1})$$

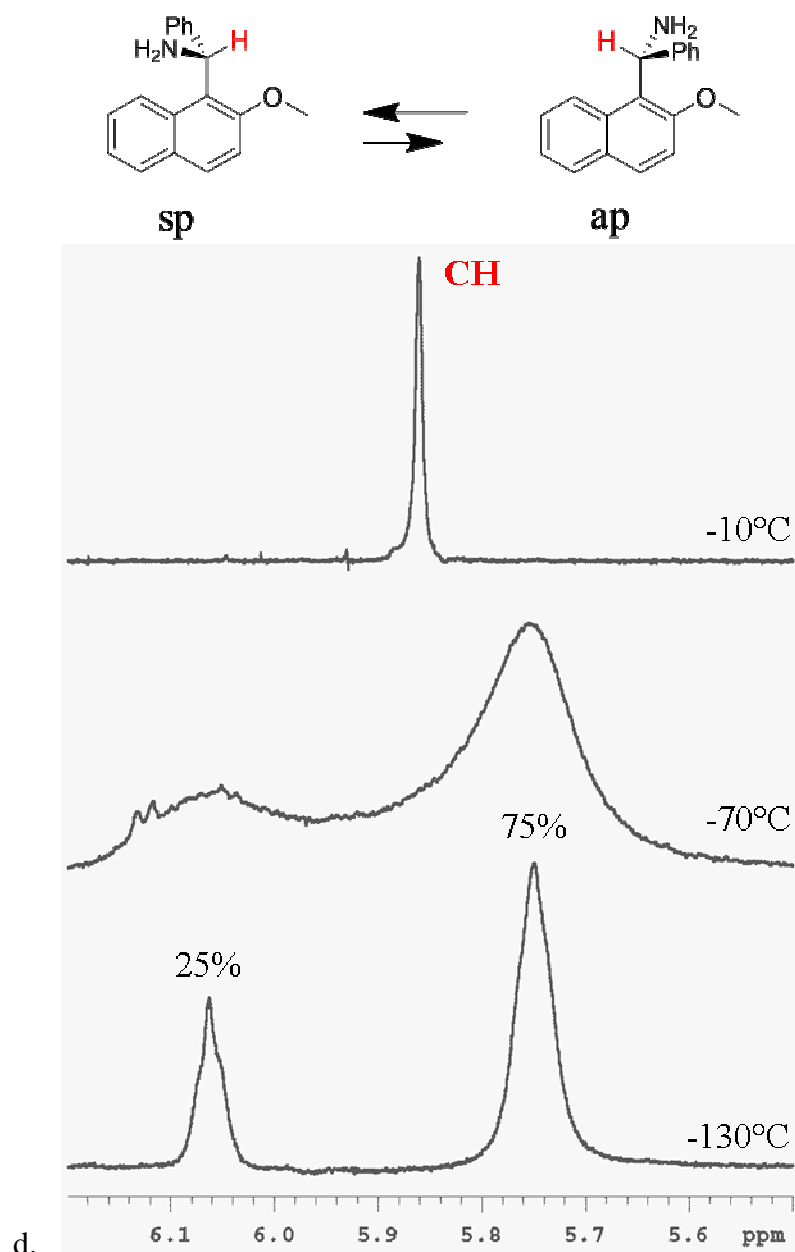


Figura 3.6: Spettri NMR a temperatura variabile ottenuti in un campione del catalizzatore di-sostituito con ee96% in CDFCl_2 .

Il rapporto sperimentale dei conformeri *sp* e *ap* e la loro energia relativa è in ottimo accordo con i dati ottenuti dal calcolo DFT, che pertanto si sono dimostrati molto affidabili nella previsione. Purtroppo la barriera rotazionale del gruppo 3,4-dimetossifenilico risulta troppo piccola per permettere la determinazione sperimentale mediante NMR dei rapporti di popolazione dovuti alla rotazione CH-fenile. Tuttavia la grande accuratezza dei calcoli osservata nel caso della interconversione *sp/ap* consente di utilizzare i dati teorici con buona affidabilità.

Per la simulazione teorica degli spettri ECD sono stati utilizzati quattro diversi metodi di calcolo per verificare la consistenza delle simulazioni. Partendo dalle geometrie

ottimizzate della figura 3.5 è stato calcolato lo spettro ECD nella zona compresa tra 180 e 400 nm, utilizzando i funzionali CAM-B3LYP, BH&HLYP, M06-2X e LC- ω B97XD, utilizzando per tutti i calcoli il set di orbitali 6-311++G(2d,p), che si è dimostrato essere un buon compromesso tra l'accuratezza delle simulazione e il costo computazionale. I risultati delle simulazioni sono riassunti nella figura 3.6.

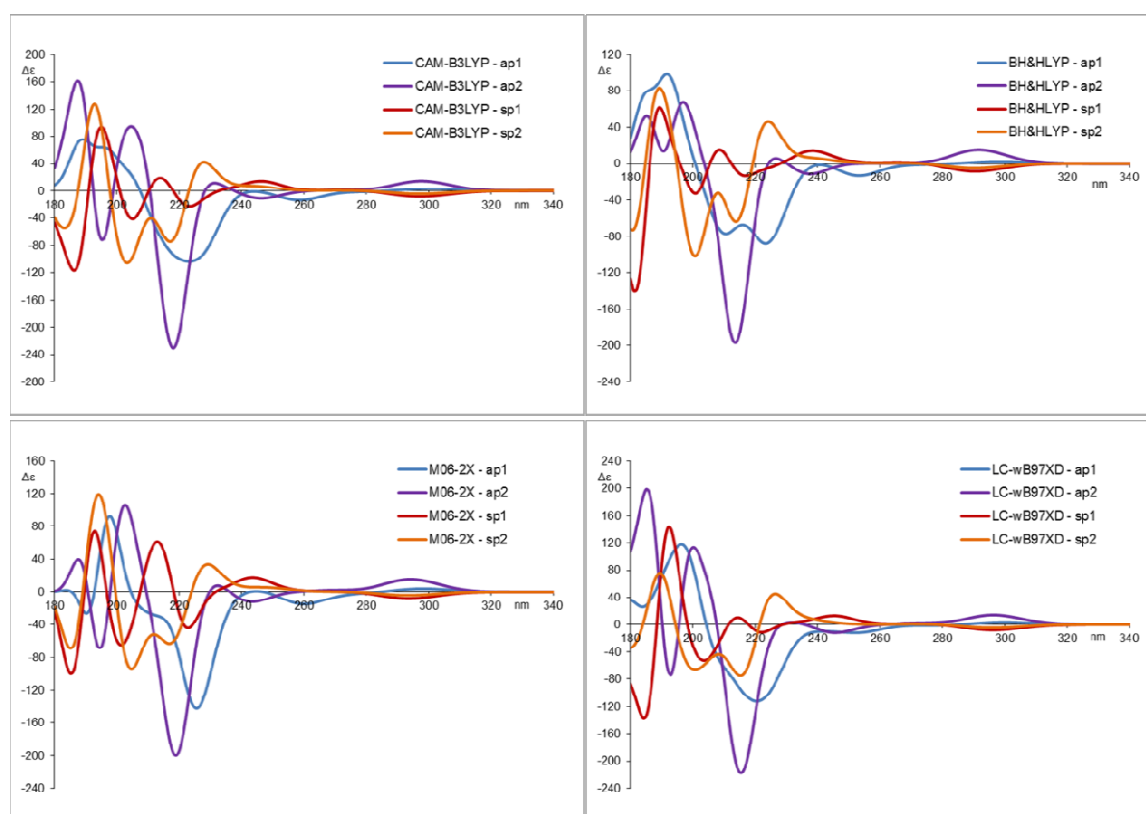


Figura 3.7. : Simulazioni dello spettro ECD delle quattro conformazioni di ee96 ottenute con quattro differenti funzionali. Gli spettri sono stati ottenuti utilizzando 50 transizioni UV e una larghezza di riga di 0.30 eV.

Come si può osservare in figura 3.7 le simulazioni di ciascun conformero mostrano andamenti molto differenti tra loro. Lo spettro ECD risultante dalla media pesata dei conformeri risulta quindi molto sensibile ai rapporti utilizzati, e per ottenere uno spettro ECD correttamente simulato è necessario quindi utilizzare l'esatta popolazione dei conformeri.

Avendo a disposizione la percentuale sperimentale ottenuta dalle misure NMR (63:37) è possibile ottenere lo spettro simulato in maniera molto affidabile. Bisogna sottolineare di nuovo che le energie delle quattro conformazioni ottenute dal calcolo DFT sono in ottimo accordo con i dati sperimentali NMR, in quanto la somma di popolazioni dei due conformeri *ap* somma al 60% mentre quelli *sp* rappresentano il rimanente 40%.

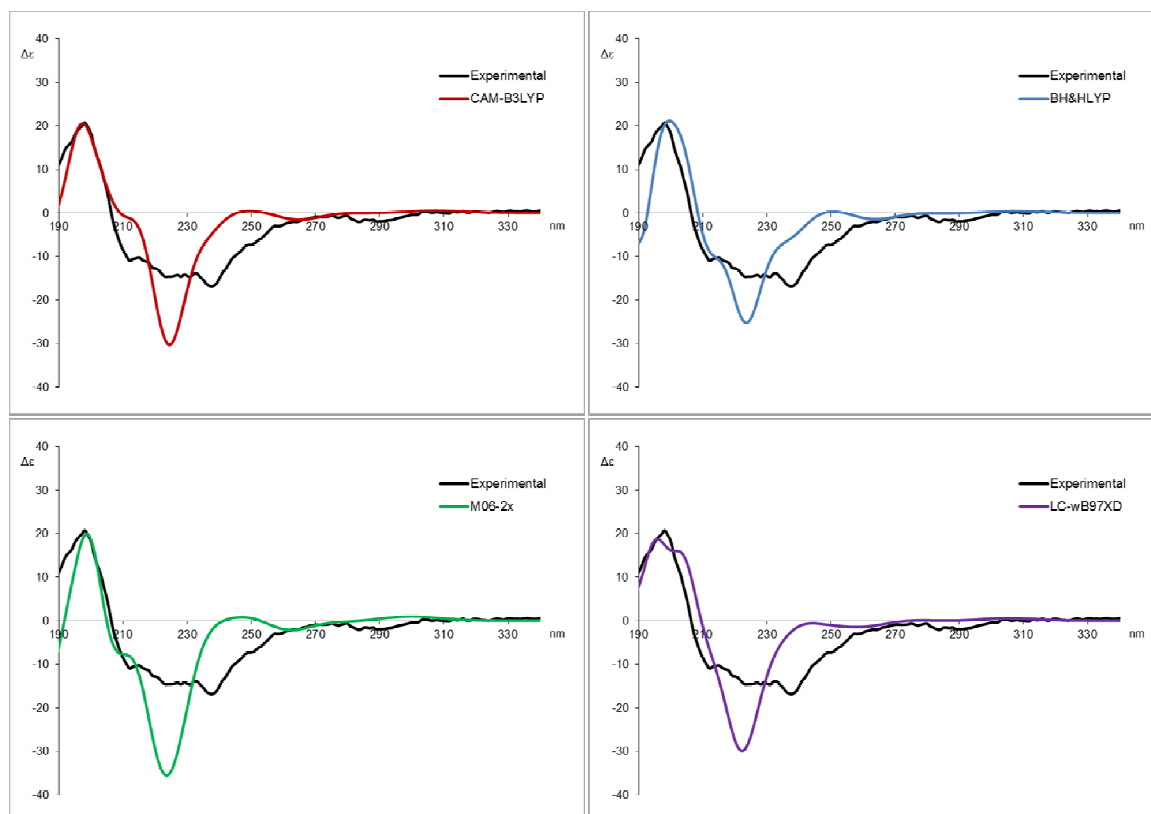


Figura 3.8. : Simulazioni dello spettro ECD sperimentale del prodotto con ee=96% (in nero) ottenute con quattro differenti funzionali. Ogni simulazione (in rosso, blu, verde e viola) è stata ottenuta come media pesata sulla popolazione delle quattro conformazioni. Il campione di ee96 per l'acquisizione dello spettro sperimentale è stato preparato in acetonitrile ($5 \cdot 10^{-5}$ M, 0,2 cm lunghezza cammino ottico della cella). $\Delta\epsilon$ è espresso in $\text{mol L}^{-1} \text{cm}^{-1}$. Gli spettri simulati sono stati adattati in scala verticale e aumentati in lunghezza d'onda per combaciare con il picco sperimentale a 197 nm.

Lo spettro sperimentale del catalizzatore con ee=96% è stato ottenuto in soluzione di acetonitrile ad una concentrazione di $5 \cdot 10^{-5}$ M. Il $\Delta\epsilon$ è espresso in $\frac{\text{mol}}{\text{L}\cdot\text{cm}}$. Lo spettro sperimentale mostra una larga banda negativa strutturata (245-215nm) corrispondente alla transizione UV della naftalina, che ha massimi diversi a seconda della conformazione, e ad una banda positiva più stretta (197nm) dovuta alla transizione UV del 3,4-dimetossibenzene. Gli spettri simulati sono stati ottenuti utilizzando le popolazioni indicate in figura 3.4 e la scala verticale è stata ridotta fino ad adattarsi alla intensità sperimentale del picco a 197nm. Le simulazioni mostrano un buon accordo con lo spettro sperimentale, a parte la minore larghezza della banda negativa dovuta alla naftalina. Questo effetto potrebbe essere dovuto al fatto che la simulazione viene fatta sulla molecola isolata mentre lo spettro viene fatto in soluzione. La migliore simulazione è stata ottenuta con il funzionale BH&HLYP. Avendo utilizzato l'enantiomero di configurazione assoluta S per i calcoli computazionali e visto l'accordo tra lo spettro

sperimentale e teorico possiamo concludere che la configurazione assoluta del catalizzatore “di-sostituito” con $ee=96\%$ è (*S*).

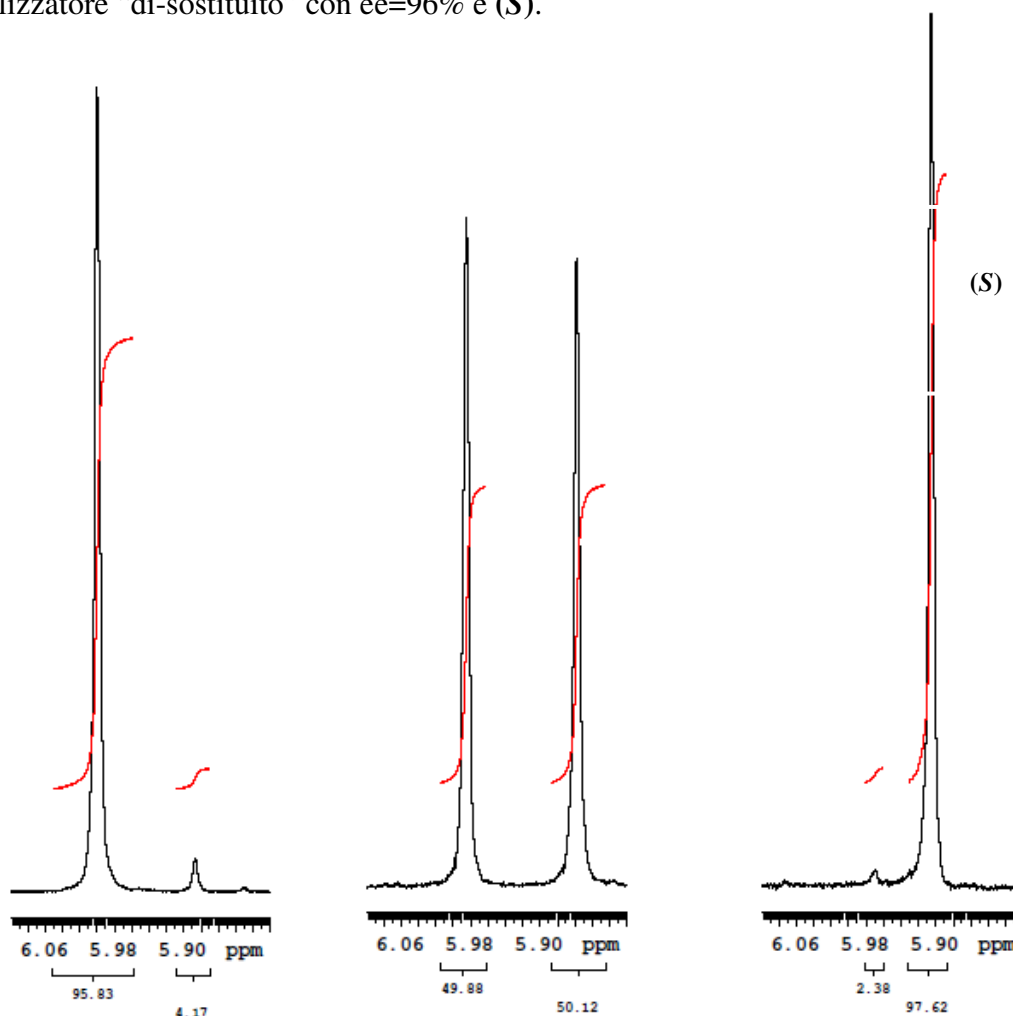


Figura 3.9 : Enantiomero (*R*) ($ee=92\%$), miscela racema ed enantiomero (*S*) ($ee=96\%$) analizzato tramite ECD.

Essendo stata analizzata tramite ECD la frazione con $ee=96\%$ ed avendo attribuito all'enantiomero prevalente la configurazione assoluta (*S*), conoscendo lo spettro NMR della miscela racema del catalizzatore, è stato quindi possibile attribuire al catalizzatore con $ee=92\%$ la configurazione assoluta (*R*).

d. Verifica dell'efficienza del derivato “di-sostituito” come catalizzatore organico.

Screening dei catalizzatori

La terza parte del lavoro di tesi è stata mirata ad uno screening di catalizzatori che ha permesso di confrontare la reattività del derivato dell'ammina di Betti con altre ammine primarie e secondarie chirali differentemente ingombrate nei confronti della reazione di α -alchilazione di aldeidi.

Come si può notare dai risultati ottenuti riportati in tabella 1, l'efficienza come catalizzatore del derivato dell'ammina di Betti "di-sostituita" risulta essere buona ma l'eccesso enantiomerico ottenuto è decisamente scarso.

Confrontando questo risultato (resa 71% - ee=6%) con quelli ottenuti dalle altre ammine ne emerge che:

il derivato indolico e l'aldeide isobutirrica in presenza dei catalizzatori elencati in figura 3.10 non fornisce risultati soddisfacenti dal punto di vista dell'eccesso enantiomerico. Si è ipotizzato che la natura ingombrata dell'aldeide (α -ramificata) non permettesse di raggiungere i risultati desiderati. Sono state eseguite quindi una serie di prove con aldeidi non ramificate sul carbonio α .

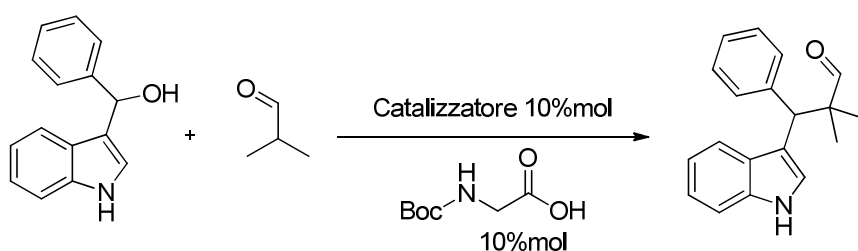


Figura 3.10 : Schema di reazione utilizzato per lo screening di catalizzatori.

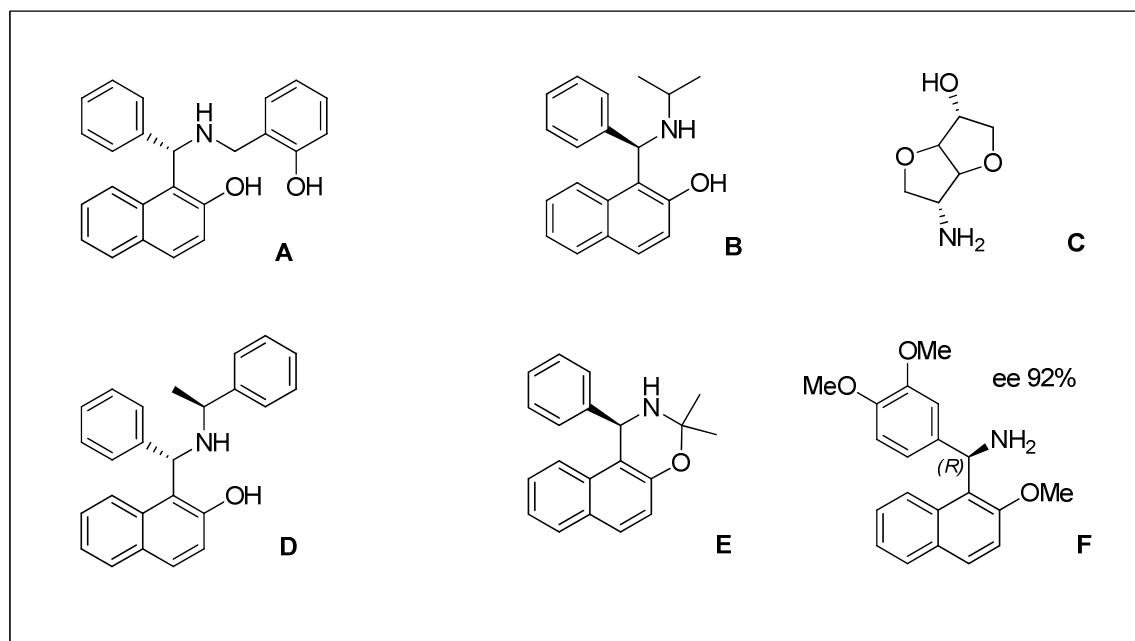


Figura 3.11 : Ammine primarie e secondarie utilizzate per lo screening.

Reazione ^c	Catalizzatore	Tempo (h)	Temperatura	Resa ^b (%)	ee ^a (%)
1	A	117	rt	28	2
2	B	117	rt	43	5
3	C	143	rt	85	15
4	D	96	rt	12	nd
5	E	141	rt	4	nd
6	F	24	rt	71	6

Tabella 3.1: a) Determinato con HPLC chirale su tutta l'aldeide ridotta con NaBH₄, b) Determinata sull'aldeide purificata, c) Reazione condotta in 2mL di CHCl₃ filtrato su allumina neutra.

e. Variazione dei parametri di reazione.

Screening degli additivi acidi.

In un secondo momento sono stati provati numerosi additivi acidi in modo da verificare se la variazione di acidità nell'ambiente di reazione influisce in un qualche modo sulla stereo selettività della reazione. Da queste prove ne è emerso che sia in termini di resa che in termini di stereo selettività, l'additivo acido migliore, tra quelli testati, è l'*acido p-nitro-benzoico*. Per questo motivo è stato scelto come additivo acido per le successive prove.

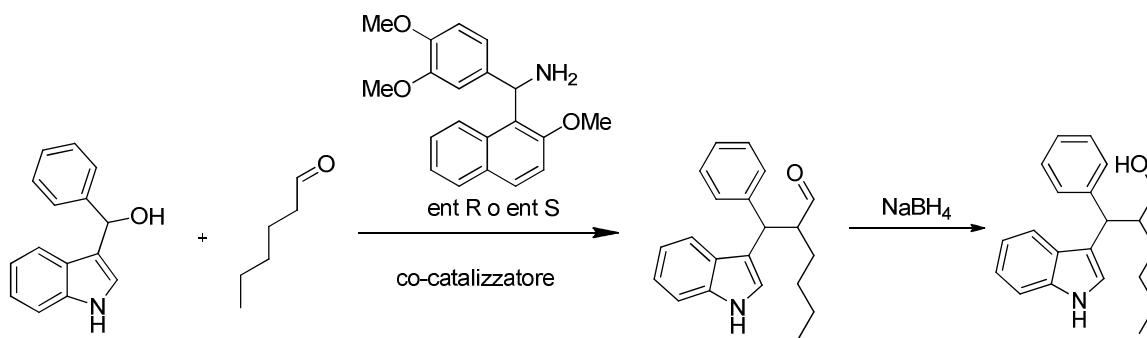


Figura 3.12 : Schema di reazione utilizzato per l'ottimizzazione degli additivi acidi.

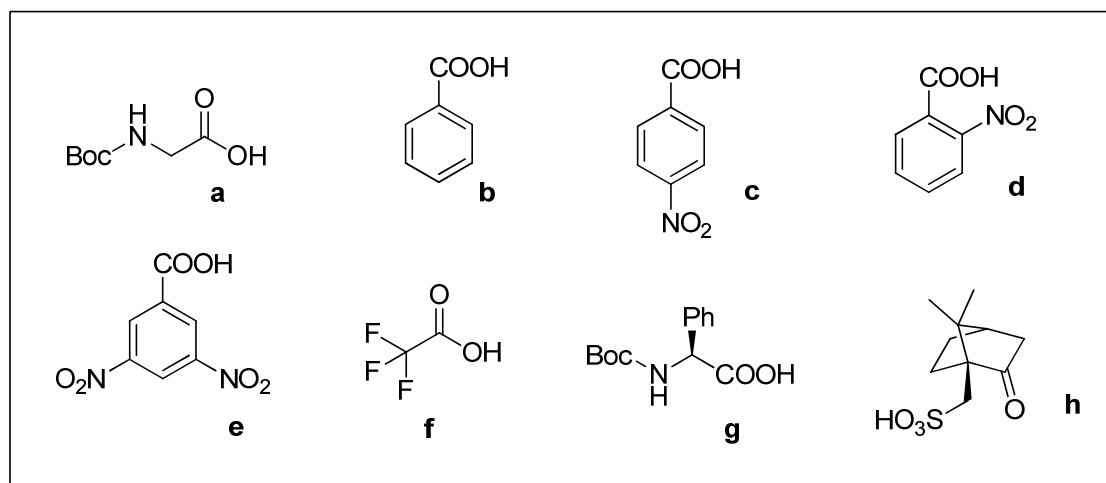


Figura 3.13 : Additivi acidi utilizzati per lo screening.

Reazione ¹	Co-Catalizzatore	Catalizzatore	Tempo (h)	Resa ⁴ (%)	dr ⁵	ee ⁶ (%)
1	a	no	168	0	nd	nd
2	a	R ²	66	47	2:1	49
3	a	S ³	66	33	2:1	-54
4	b	S ³	66	17	1:1	nd
5	c	S ³	66	84	2:1	-57
6	c ⁷	R ²	16	67	2:1	46
7	d	S ³	16	33	2:1	-46
8	e	S ³	16	44	2:1	-50
9	f	R ²	18	47	2:1	44
10	g	R ²	18	45	2:1	52
11	h	R ²	66	0	nd	nd

Tabella 3.2: 1) Reazione condotta in 2mL CHCl₃ filtrato su allumina neutra, 2) Catalizzatore in forma R, ee 92%, 3) Catalizzatore in forma S, ee 96%, 4) Resa determinata sul peso dell'alcol, 5) dr determinato sul prodotto grezzo tramite ¹HNMR 400MHz rapporto tra i doppietti a 4.37ppm e 4.51ppm, 6) Determinato sul diastereoisomero maggioritario tramite HPLC su fase chirale sull'alcol. 7) additivo acido 0.2eq.

Screening dei solventi

Dopo aver determinato le condizioni acide migliori dal punto di vista di resa e stereo selettività, si è cercato il solvente che permettesse di ottenere i migliori risultati. Per questo motivo sono stati scelti solventi a diversa polarità. Da queste prove di ottimizzazione ne è emerso che il miglior solvente è il cloroformio. Mentre solventi come

acetato di etile, etere etilico o metil-terbutil etere non permettono alcun progresso della reazione in questione.

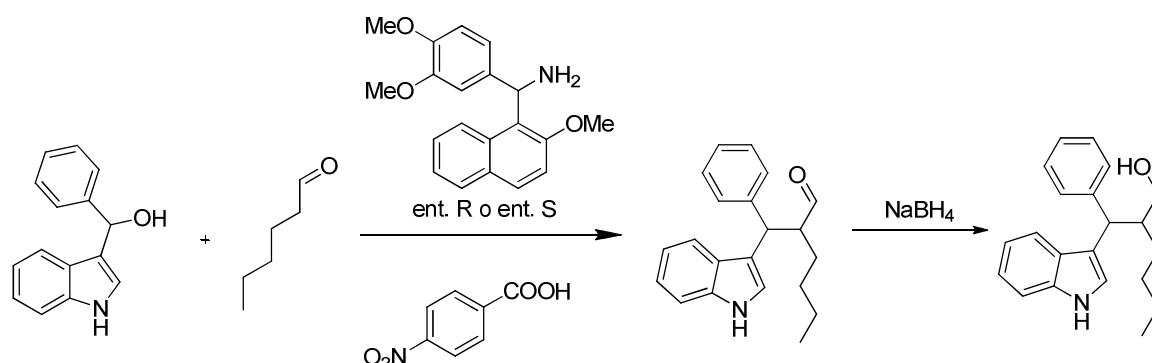


Figura 3.14 : Schema di reazione utilizzato per l'ottimizzazione degli additivi acidi.

Reazione	Solvente	Catalizzatore	Tempo (h)	Resa ³ (%)	dr ²	ee ¹ (%)
1	CHCl ₃ ⁴	R	66	84	2:1	-57
2	H ₂ O / THF	S	96	6	2:1	nd
3	toluene	S	44	57	2:1	25
4	EtOAc	S	168	0	nd	nd
5	Et ₂ O	S	168	0	nd	nd
6	MTBE	S	168	0	nd	nd

Tabella 3.3: 1) ee determinato sull'alcol del diastereoisomero maggioritario con HPLC su colonna chirale, 2) Determinato sul prodotto grezzo tramite ¹HNMR 400MHz rapporto tra i segnali 4.37ppm e 4.51ppm, 3) Resa determinata sul prodotto ridotto 4)filtrato su allumina neutra per eliminare gli stabilizzanti.

Screening Substrati

Avendo identificato nel cloroformio (filtrato su allumina neutra per eliminare gli stabilizzanti del solvente commerciale) il solvente migliore e nell'acido p-nitro benzoico il miglior additivo acido, si è provveduto a modificare gli indoli e le aldeidi reagenti sottoponendoli alla reazione nelle condizioni descritte.

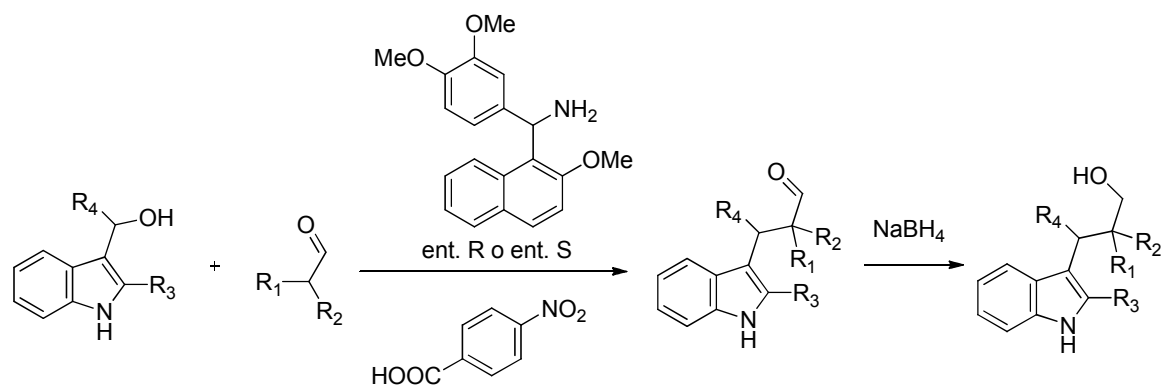


Figura 3.15: Schema di reazione per lo screening dei substrati.

Reazione	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Catalizzatore	Tempo (h)	Resa ³ (%)	dr ²	ee ¹ (%)
1	Me	Me	H	Ph	R	66	47	/	12
2	n-Bu	H	H	Ph	S	66	84	2:1	-57
3	n-Bu	H	H	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	R	168	0	nd	nd
4	<i>i</i> -Pr	H	H	Ph	R	48	40	2:1	48
5	<i>i</i> -Pr	H	Me	Ph	R	168	0	nd	nd
6	C(Ph) ₃	H	H	Ph	R	96	0	nd	nd
7	Ph-CH ₂	H	H	Ph	R	48	36	2:1	37

Tabella 3.4: 1) Determinato sull'alcol del diastereoisomero maggioritario su HPLC con colonna chirale, 2) Determinato sul prodotto grezzo tramite ¹HNMR su segnali caratteristici, 3) Determinata sull'aldeide purificata.

Alcuni dei risultati ottenuti (reazioni 4 e 5 tabella 3.4) sono stati confrontati con quelli ottenuti da Melchiorre.²¹ In particolare le condizioni di reazione differiscono nel catalizzatore (L-Prolina) e negli additivi (additivi basici). Comparando i risultati ottenuti con quelli riportati da Melchiorre si può notare come nel caso della reazione 4, l'eccesso enantiomerico da noi ottenuto è molto più elevato (48% contro 11%).

Andando ad ingombrare i substrati indolici (reazione 5) la reazione nel nostro caso non procede in alcun modo mentre quella quella descritta da Melchiorre porta ad un ee=90%.

Conclusioni

In conclusione, dalle prove effettuate emerge che il derivato della base di Betti “di-sostituito” ha influenza nella stereo selettività della reazione in questione. I risultati ottenuti non vanno oltre a valori di eccesso enantiomerico superiori al 57%. I risultati variano notevolmente al variare del substrato carbonilico utilizzato nell’ambito della reazione di α -alchilazione. In particolare si può notare come nel caso di un’aldeide α ramificata la stereoselezione sia la peggiore tra quelle ottenute. Nel caso di aldeidi non α ramificate (reazioni 2-4-7 tabella 3.4) i valori di eccesso enantiomerico sono più alti del primo caso citato.

In particolare tra le prove con aldeidi non α ramificate si può notare come l’andamento degli eccessi sia inversamente proporzionale all’ingombro sterico del substrato carbonilico. Per quanto riguarda il derivato dell’ammina di Betti “mono-sostituito”, esso non è stato ottenuto in forma enantiopura a causa dei problemi sorti in fase di deprotezione del derivato N-Boc enantiopuro e quindi non si è riusciti ad effettuare prove catalitiche su di esso.

Possibili sviluppi futuri riguardano principalmente il derivato “monosostituito” in quanto l’ingombro dell’OMe adiacente al centro chirale della molecola potrebbe influenzare la stereo selezione della reazione. Inoltre si possono provare altri metodi di risoluzione sia classica che per HPLC in modo da poter disporre di entrambi gli enantiomeri ad elevata purezza ottica. In particolare è possibile immaginare di proteggere il gruppo amminico con altri gruppi protettori per poi determinare le condizioni per separare gli enantiomeri del derivato tramite HPLC.

Parte Sperimentale

Ove non diversamente specificato, i reattivi ed i solventi sono prodotti commerciali e sono utilizzati senza ulteriore purificazione. L'andamento delle reazioni è stato seguito tramite:

- TLC, utilizzando piastre di gel di silice 60F254 (Fluka).
- HPLC-DAD, utilizzando uno strumento *Hewlett Packard 1100* con colonna a fase diretta chirale.
(*Lux-5u-cellulose-2 250mm – 4.6mm*; *Chiralcel® OD-H 250mm - 4.6mm*; *Chiralcel® AD-H 250mm – 4.6mm*).
- HPLC semipreparativa Waters con colonna a fase diretta chirale *Chiralcel® AD-H 250mm – 20mm*.

Le purificazioni dei prodotti sono effettuate mediante cromatografia flash su colonna con fase fissa SiO₂ Kieselgel Merck (230-400 Mesh, 60 Å; Sigma-Aldrich).

Gli spettri ¹H-NMR sono registrati a 300 MHz e 400 MHz, gli spettri ¹³C-NMR a 75 MHz e 100 MHz, utilizzando CDCl₃ più tetrametilsilano 0.03% come riferimento interno, DMSO più tetrametilsilano 0.03% e D₂O . Le molteplicità al carbonio sono stabilite attraverso esperimenti DEPT. La numerazione utilizzata per l'assegnazione dei segnali NMR non sempre corrisponde alla numerazione IUPAC.

I punti di fusione sono determinati con un apparecchio *Bibby Stuart Scientific SMP3* .

I poteri rotatori specifici sono misurati con polarimetro *Perkin Elmer 341*.

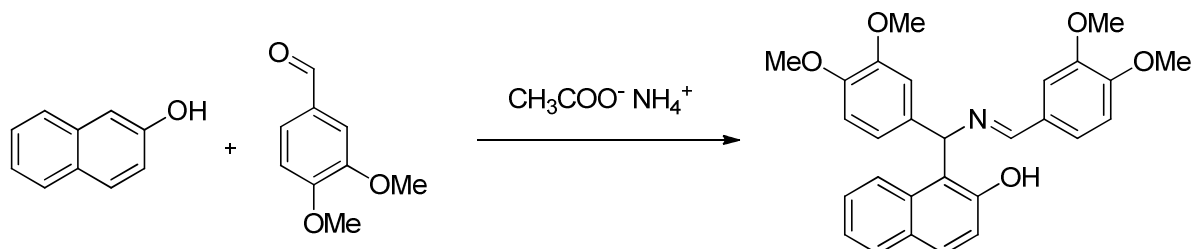
Sigle ed abbreviazioni

Ac: acetato	I-Pr : isopropile
DCM: diclorometano	Me: metile
DMSO: dimetilsolfossido	Ph: fenile
dr: rapporto diastereoisomerico	R _f : rapporto al fronte del solvente (TLC)
EA: etile acetato	THF: tetraidrofurano
ee: eccesso enantiomerico	TLC : cromatografia su strato sottile
Et: etile	t _r : tempo di ritenzione

Sequenza sintetica per l'ottenimento del catalizzatore "di-sostituito" in forma racema.

Stadio 1

Per questa sequenza sintetica è stata seguita la procedura descritta da Sapkal et al.¹³



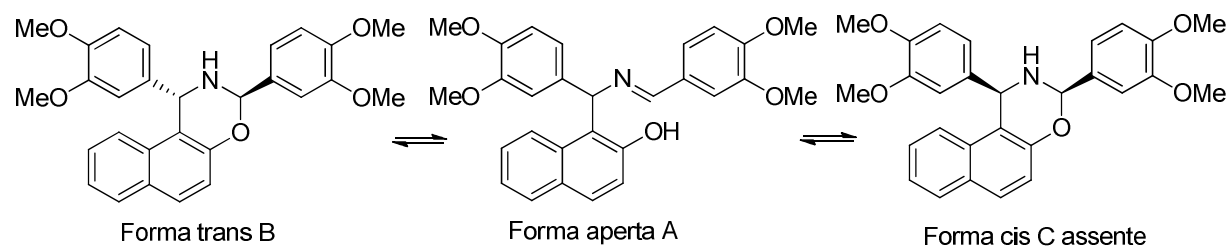
In un pallone ad un collo da 100mL sono aggiunti i reagenti: 9.00g (54,2mmol) di 3,4 dimetossibenzaldeide, 3.90g (27.1mmol) di β -naftolo, 3.13g (40,5mmol) di ammonio acetato. Il miscuglio solido è sminuzzato il più finemente possibile con pestello e aggiunto di un magnete di grandi dimensioni per facilitare l'agitazione. Una volta che il bagno d'olio termostato ha raggiunto i 70°C, si pone il pallone nell'ambiente e si osserva la fusione dei reagenti fino a diventare un liquido denso omogeneo.

La reazione è controllata tramite TLC con miscela eluente 4:1 n-esano/Et₂O e facendo correre tre volte la lastrina per differenziare bene il β -naftolo dai prodotti.

Dopo 3,5h di reazione la reazione è completa. Si è sciolto a caldo il grezzo di reazione che si presenta come una massa compatta e estremamente dura in una grande quantità di CH₂Cl₂. La soluzione ottenuta è concentrata tramite rotavapor e pompa ad alto vuoto. Sono ottenuti 13,15g di grezzo. Il solido ottenuto è ricristallizzato in etanolo per eliminare l'aldeide non reagita e successivamente filtrato su buchner. Il prodotto solido è stato lavato con n-pentano e portato a peso costante. Si ottengono 8.69g (resa70%) di prodotto. Dall'analisi ¹H NMR si evidenzia che in realtà il prodotto è costituito da un equilibrio fra le tre forme tautomeriche riportate di seguito. La distribuzione dei tautomeri è:

60% forma aperta e 40% forme cicliche.

1,3-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-naphtho[1,2-e][1,3]oxazine



Formula Bruta: $C_{28}H_{27}NO_5$

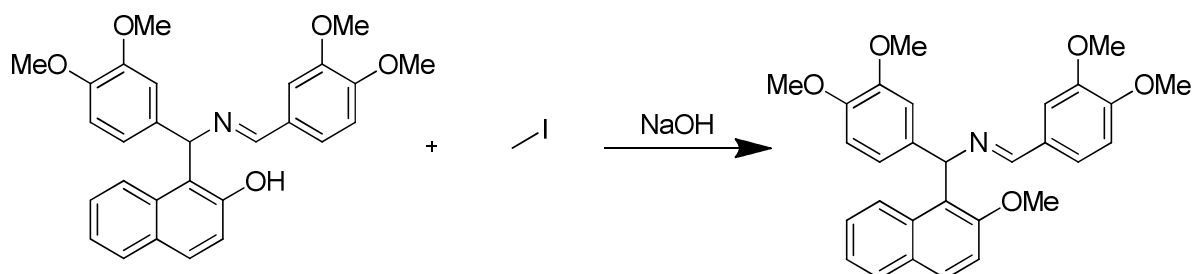
PM= 457,52 g/mol

1H NMR 400 MHz (CDCl₃): δ (ppm) 2.70 (bs, 1H, NH forma B), 3.75-3.93 (s, 24H, OCH₃), 5.60 (s, 1H, CH forma B), 5.67 (s, 1H, CH forma B), 6.35 (s, 1H, CH forma A), 6.87 (m, 7H, CHarom), 7.2 (m, 12H, CHarom), 7.75 (m, 5H, CHarom), 8.48 (s, 1H, CH=N forma A), 11.89 (s, 1H, OH forma A).

^{13}C 100 MHz (CDCl₃): δ (ppm) 53.85 (CH forma A o B) 55.7-56.0 (8 OCH₃), 74.5 (CH forma A o B), 82.4(CH forma A o B), (CHarom), 109.2 (CHarom), 109.3 (CHarom), 109.3 (CHarom), 110.6 (CHarom), 110.7 (CHarom), 110.9 (CHarom), 111.2 (CHarom), 112.0 (CHarom), 114.5 (CHquat), 116.4 (CHquat), 118.5 (CHarom), 119.2 (CHarom), 119.8 (CHarom), 120.1 (CHarom), 121.5 (CHarom), 121.9 (CHarom), 122.6 (CHarom), 122.9 (CHarom), 123.2 (CHarom), 124.2 (CHarom), 126.5 (CHarom), 126.6 (CHarom), 127.5 (Cquat), 128.4 (CHarom), 128.7 (CHarom), 128.7 (CHarom), 128.8 (Cquat), 129.1 (CHarom), 129.7 (CHarom), 131.8 (Cquat), 133.7 (Cquat), 135.3 (Cquat), 148.2 (Cquat), 148.6 (Cquat), 148.9 (Cquat), 149.1 (Cquat), 149.2 (Cquat), 149.5 (Cquat), 152.4 (Cquat), 152.4 (Cquat), 155.3 (Cquat), 161.1 (CH=N forma A).

Stadio 2

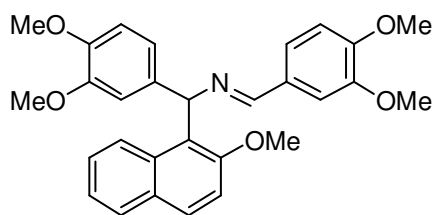
In questo stadio è stata seguita la procedura descritta da Naso et al.¹⁴



In un palloncino da 150mL dotato di ancoretta magnetica, sono aggiunti 1.10g (27,4mmol) di NaOH polverizzato sotto azoto (per evitare carbonatazione) ad una soluzione di 8.36g (18,3mmol) di intermedio ottenuto nello stadio precedente disciolto in 37mL di THF e 48mL di acetone. Si presenta una soluzione di color giallo limpido. La soluzione è mantenuta a 0°C e dopo aver omogeneizzato per 10minuti si aggiunge in un'unica porzione 3.1mL (48,8mmol) di CH₃I utilizzando una siringa tarata. Si osserva il cambiamento di colore da giallo limpido ad arancione. Una volta aggiunto il metil-ioduro si toglie il bagno di ghiaccio e si lascia reagire per 6h. Trascorso questo tempo si concentra la soluzione tramite rotavapor e pompa ad alto vuoto per eliminare tutti i prodotti volatili. Il grezzo di reazione (14.91g) è sciolto in 80mL di etilacetato. La frazione organica lavata con due aliquote di acqua per eliminare NaI dall'ambiente di reazione. Successivamente la fase organica è anidrificata con Na₂SO₄ anidro e filtrata su Gooch. Infine è concentrata a pressione ridotta. Si ottengono 8,82g di prodotto (reazione quantitativa) .

Infine il prodotto di reazione è caratterizzato tramite NMR.

(E)-N-(3,4-dimethoxybenzylidene)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-(2-methoxynaphthalen-1-yl)methanamine



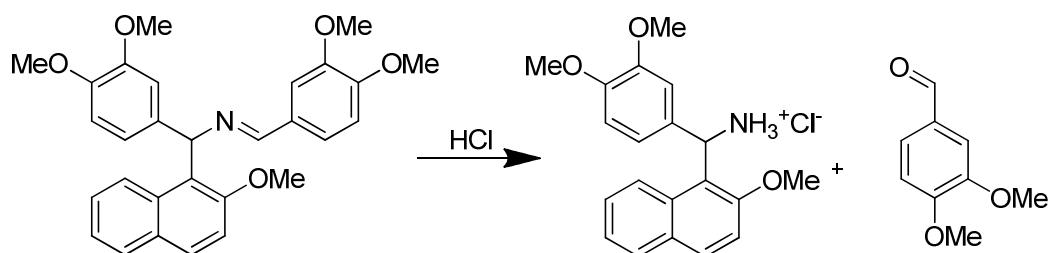
Formula Bruta: C₂₉H₂₉NO₅

PM= 471,54 g/mol

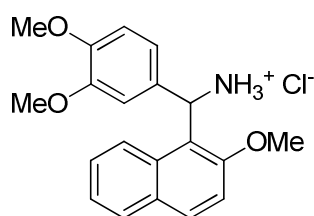
¹H NMR 400 MHz (CDCl₃): δ (ppm) 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 6.80 (m, 4H, CHarom), 7.01 (s, 1H, CH), 7.25 (m, 4H, CHarom), 7.52 (m, 1H, CHarom), 7.78 (m, 2H) 8.28 (m, 1H, CHarom), 8.33 (CH=N).

¹³C 100 MHz (CDCl₃): δ (ppm) 55.7 (4-OCH₃), 57.1 (OCH₃), 65.8 (CH), 109.4 (CHarom), 110.3 (CHarom), 110.5 (CHarom), 110.8 (CHarom), 113.5 (CHarom), 118.8 (CHarom), 122.8 (CHarom), 123.4 (CHarom), 124.6 (Cquat), 125.4 (CHarom), 127.7 (CHarom), 128.0 (CHarom), 129.6 (CHarom), 130.0 (Cquat), 130.1 (Cquat), 132.3 (Cquat), 137.1 (Cquat), 148.6 (Cquat), 149,1 (Cquat), 151.2 (Cquat), 154.8 (Cquat), 160.8 (CH=N).

Stadio 3



Tutto il solido ottenuto (8,82g, 18,6mmol) nel precedente stadio è disciolto in 186mL di THF. Si osserva che il solido si scioglie bene e forma una soluzione di color giallo chiaro. Si aggiungono 3,88mL di HCl 12M (46,5mmol) in un'unica porzione. Si osserva che la soluzione diventa di color giallo intenso. Dopo qualche minuto si nota un ulteriore cambiamento di colore da giallo a verde e infine la soluzione diventa di color azzurro-blu. Dopo circa due ore è osservata la formazione di un precipitato bianco. Si filtra la sospensione su filtro buchner e si ottengono un solido della massa di 5,72g (resa 85%) successivamente caratterizzato tramite NMR. Le acque madri concentrate e a loro volta caratterizzate. Queste ultime evidenziano la sola presenza dell'aldeide che si libera dalla reazione.

(3,4-dimethoxyphenyl)(2-methoxynaphthalen-1-yl)methanaminium chloride

Formula Bruta: C₂₀H₂₂ClNO₃

PM: 359,85 g/mol

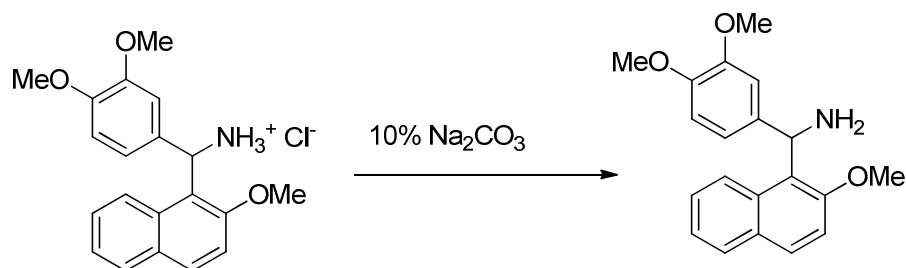
Pf= il prodotto decompone a 105°C circa.

¹H NMR 400 MHz (D₂O): δ (ppm) 3.17 (s, 3H, OCH₃), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.65 (s, 3H, NH₃⁺), 6.10 (s,

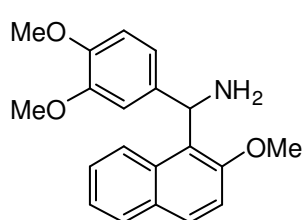
1H, CH), 6.18 (m, 1H CHarom), 6.60 (m, 2H, CHarom), 6.84-7.10 (m, 5H, CHarom), 7.66 (d, 1H, CHarom).

¹³C 100MHz (D₂O): δ (ppm) 52.4 (CH), 55.0 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 110.1 (CHarom), 111.2 (CHarom), 113.1 (CHarom), 115.2 (Cquat), 120.2 (CHarom), 121.0 (CHarom), 123.7 (CHarom), 127.6 (CHarom), 128.5 (Cquat), 128.6 (Cquat), 128.6 (CHarom), 130.8 (Cquat), 131.3 (CHarom), 148.0 (Cquat), 148.1 (Cquat), 154.7 (Cquat).

Stadio 4



In un pallone da 100mL si pongono 5,72g (15,9mmol) di sale e si munisce il pallone di agitazione magnetica e di termometro. Si sospende il solido in 50mL di CH_2Cl_2 e si raffredda con un bagno di acqua e ghiaccio. Si aggiungono goccia a goccia 45mL di Na_2CO_3 10% avendo cura di non superare i 7-8°C. Successivamente in un imbuto separatore si separa la fase organica contenente il prodotto dalla fase acquosa. Si lava quest'ultima con tre aliquote di DCM da 10cc ciascuna. Le fasi organiche sono riunite in una beuta, anidificate con MgSO_4 anidro e filtrato tramite Gooch. Si porta a secco con rotavapor e successivamente pompa ad alto vuoto proteggendo il pallone con un setto per evitare la perdita del prodotto molto fine. Si ottengono 5,05g di ammina (15,6mmol – resa 96%). Il prodotto ottenuto è quindi caratterizzato tramite NMR.

(3,4-dimethoxyphenyl)(2-methoxynaphthalen-1-yl)methanamineFormula Bruta: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

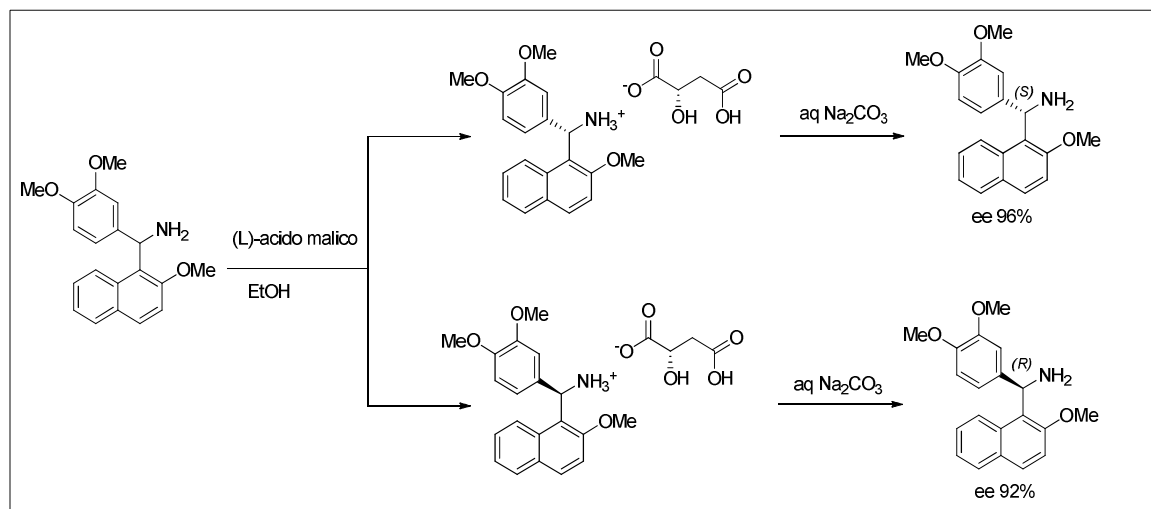
PM= 323,39 g/mol

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3): δ (ppm) 2.26 (bs, 2H, NH_2), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 6.08 (s, 1H, CH), 6.72 (m, 1H, CHarom), 6.78 (m, 1H, CHarom), 7.11 (m, 1H, CHarom), 7.25-7.41 (m, 3H, CHarom), 7.78 (d, 2H, CHarom), 7.99 (d, 1H, CHarom).

^{13}C 100 MHz (CDCl_3): δ (ppm) 50.6 (CH), 55.8 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 109.7 (CHarom), 110.7 (CHarom), 114.2 (CHarom), 118.2 (CHarom), 123.4 (CHarom), 123.6 (CHarom), 126.4 (CHarom), 127.1 (Cquat), 128.7 (CHarom), 129.1 (CHarom), 129.7 (Cquat), 132.0 (Cquat), 138.3 (Cquat), 147.1 (Cquat), 148.6 (Cquat), 154.8 (Cquat).

Risoluzione dei derivati della base di Betti raceme con acido (L)-malico.

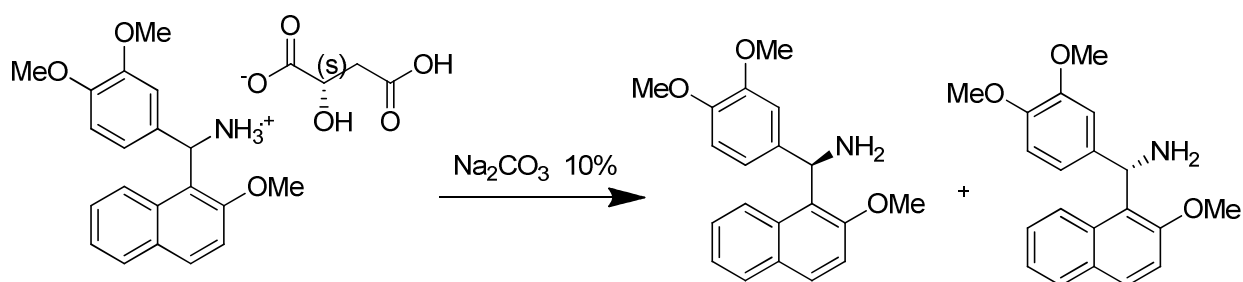
Derivato di-sostituito



In un pallone da 100mL, si sciolgono esattamente 1,96g (6,05mmol) di (3,4-dimethoxyphenyl)(2-methoxynaphthalen-1-yl) methanamine (racema) in 120mL di etanolo. Contemporaneamente, in una beuta a parte, si disciolgono 0,81g (6,05mmol) di (L)-acido malico in 8mL di etanolo. La soluzione di acido perfettamente solubilizzata è introdotta quantitativamente nel pallone in un'unica porzione. La miscela ottenuta è omogeneizzata agitando il pallone a mano, evitando quindi di utilizzare per tale operazione un magnete, il quale potrebbe indurre in seguito a cristallizzazioni preferenziali. La soluzione ottenuta è stata termostata tramite Vertex ad una temperatura di 40°C per 4h. Poiché non si è osservata alcuna precipitazione del sale diastereoisomerico a tale temperatura, si è provveduto a lasciare il pallone a temperatura ambiente per ulteriori 24h. Trascorso questo tempo, non si è osservata la precipitazione per cui si è provveduto a porre la soluzione ad una temperatura ancora minore (4°C) per 4h. Anche questa volta con nessun risultato. Infine si è posto il pallone in congelatore (temperatura di circa -18°C). Dopo 18h si è osservata una piccola precipitazione di cristalli di sale. La cristallizzazione è continuata a temperatura ambiente e si è proceduto con la separazione del primo sale diastereoisomerico (sale1). La sospensione ottenuta è filtrata su filtro buchner e le acque madri sono poste in un nuovo pallone per proseguire la cristallizzazione. Il **sale1** viene lavato due volte con n-pentano e posto in un contenitore di vetro e portato a peso costante tramite pompa ad alto vuoto avendo cura di proteggere il solido con un setto in quanto il solido ottenuto risulta essere molto fine e rischierebbe

altrimenti di essere aspirato dalla linea del vuoto spinto. Il **sale2** analogamente al sale1 è filtrato dopo 4h dalla precedente filtrazione e portato a peso costante. Il **sale3** è stato filtrato dopo 16h e come i precedenti sali posto in un contenitore in vetro e portato a peso costante utilizzando gli stessi accorgimenti.

Le ultime **acque madri** sono portate a secco tramite rotavapor e successivamente pompa ad alto vuoto. Dei sali ottenuti si è provveduto a determinare il punto di fusione e la massa. Per determinare tramite questo metodo se si è verificata una risoluzione (e quindi stabilire il relativo eccesso enantiomerico) è necessario liberare tutto il sale ottenuto, utilizzando una base.



La procedura generale per ottenere l'ammina libera risulta essere uguale per tutti i Sali ottenuti ed è riportata di seguito:

Tutto il sale ben polverizzato viene sospeso in DCM e raffreddato a 0°C mediante bagno di acqua e ghiaccio. Alla sospensione si aggiunge una soluzione al 10% di Na_2CO_3 facendo attenzione che la temperatura non superi i $5-7^\circ\text{C}$. Quando tutto il solido è scomparso, si separa la fase organica dalla fase acquosa. Quest'ultima viene retro estratta con 2 aliquote di DCM. Tutte le fasi organiche riunite e lavate con acqua (2 aliquote) e successivamente Brine (1 aliquota). In seguito anidificate con Na_2SO_4 anidro. Filtrata la sospensione su filtro Gooch e la soluzione ottenuta portata a secco previo utilizzo di rotavapor e in seguito da pompa ad alto vuoto.

Infine per determinare l'eccesso enantiomerico tramite ^1H NMR, è necessario dosare l'ammina libera con un'ammide chirale. Nel nostro caso è stata utilizzata S-(+)-N-(3,5-dinitrobenzoi)- α -fenetilammina.

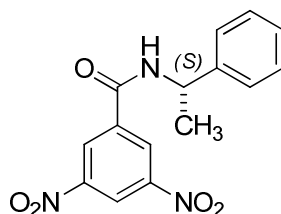
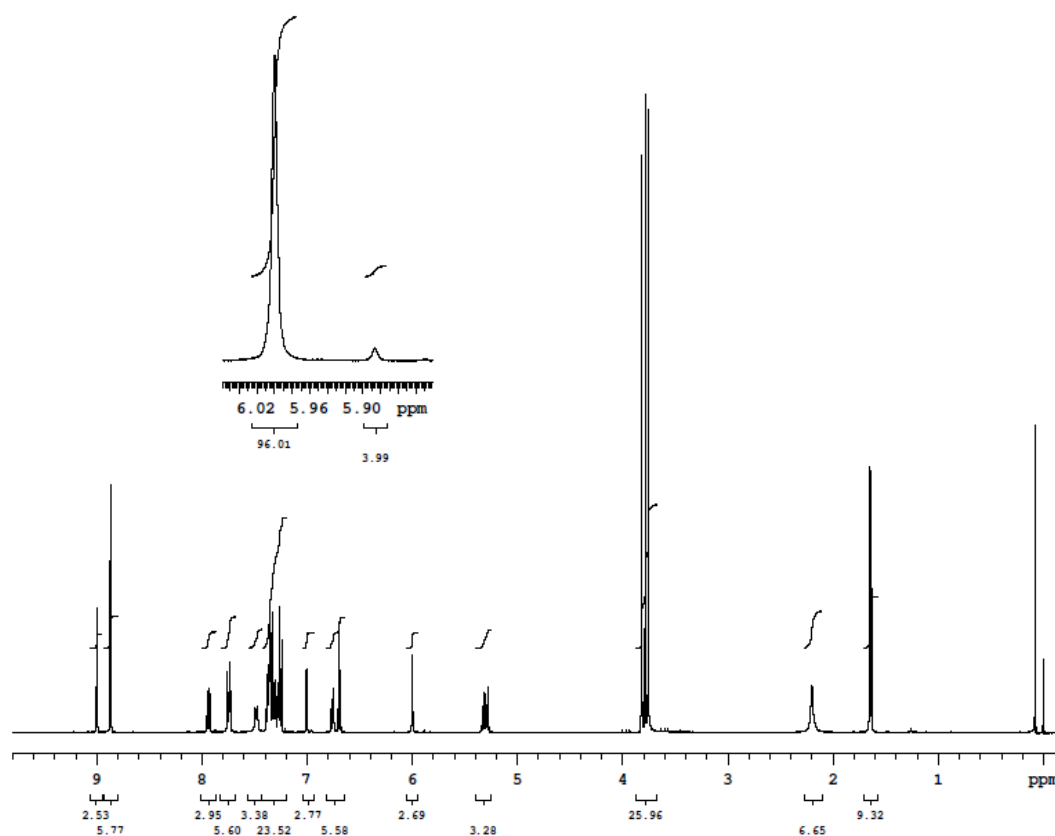


Figura 4.1: S-(+)-N-(3,5-dinitrobenzoi)- α -fenetilammina

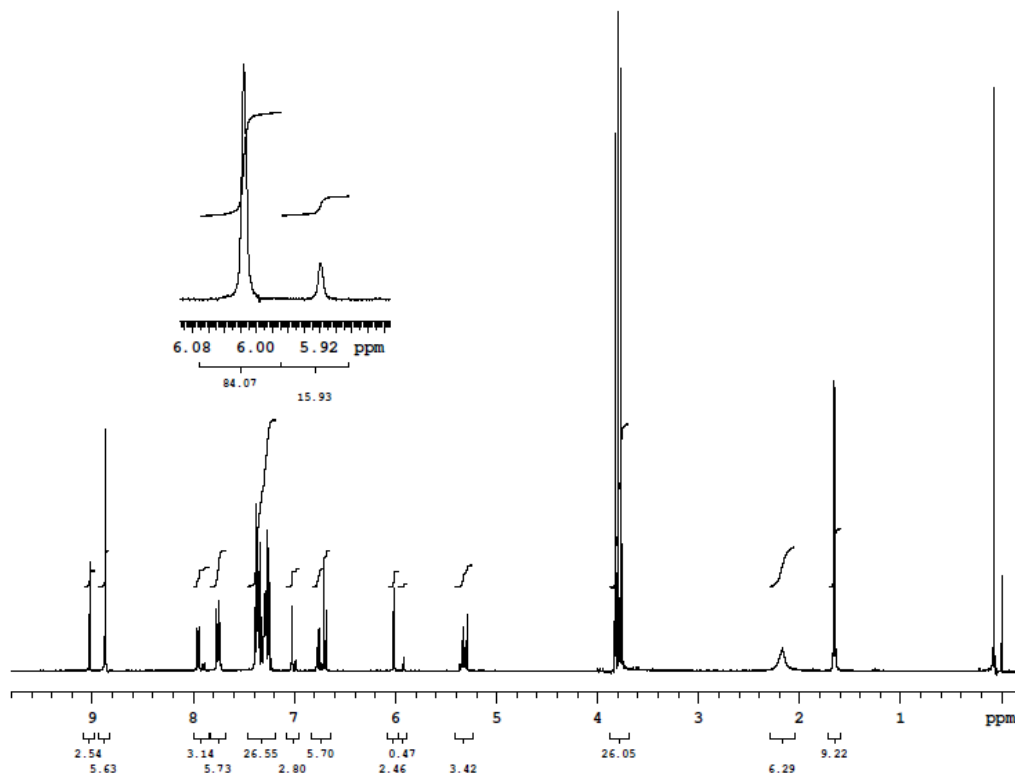
Nella tabella seguente sono riportati i dati relativi alla liberazione e al dosaggio di ciascun sale diastereoisomerico.

Sale	Pf (°C)	Massa di sale (g)	DCM utilizzato (mL)	Na ₂ CO ₃ 10% utilizzato (mL)	Massa ammina libera(g) - resa(%)	ee (%)
1	161-163	0,540g	7mL	15mL	0,331g - 87%	92 (R)
2	161-163	0,410g	7mL	15mL	0,246g - 85 %	68 (R)
3	162-164	0,450g	7mL	15mL	0,278g - 84%	55 (S)
AM	161-163	1,209g	20mL	35mL	0,708g - 86%	68 (S)

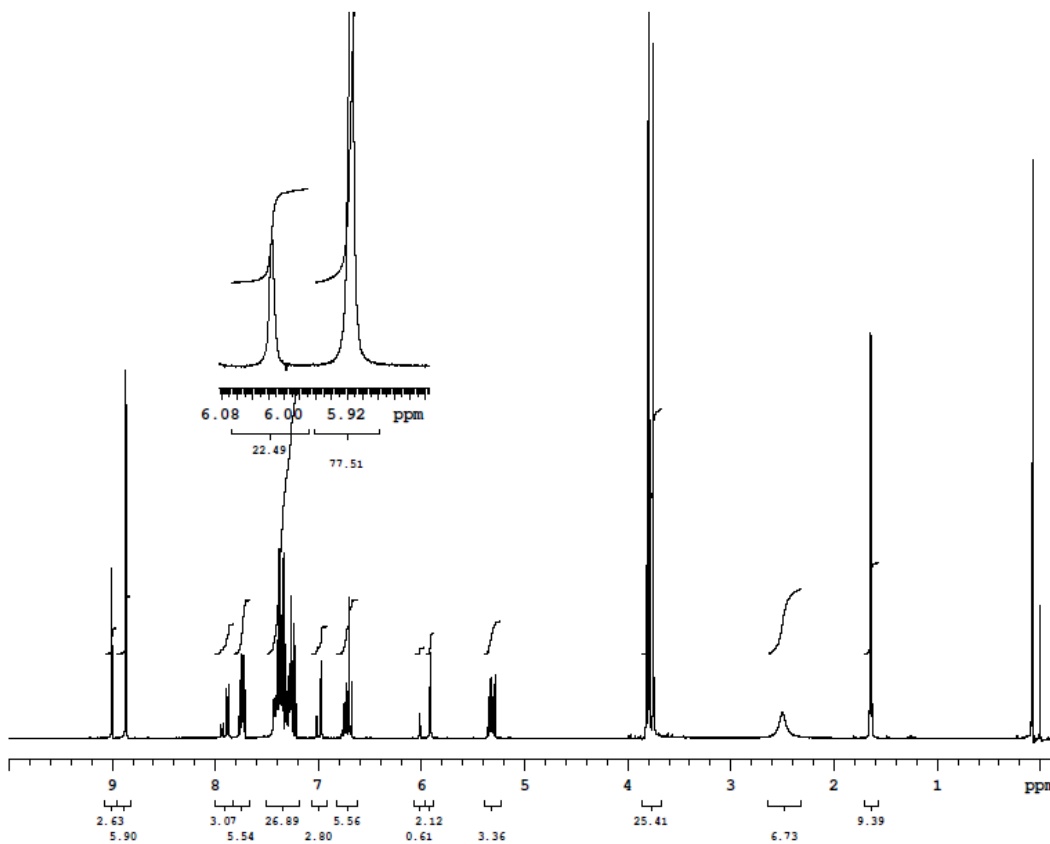
La configurazione assoluta dell'ammina ottenuta è stata determinata tramite il confronto tra ECD sperimentali e simulati tramite opportuni software.



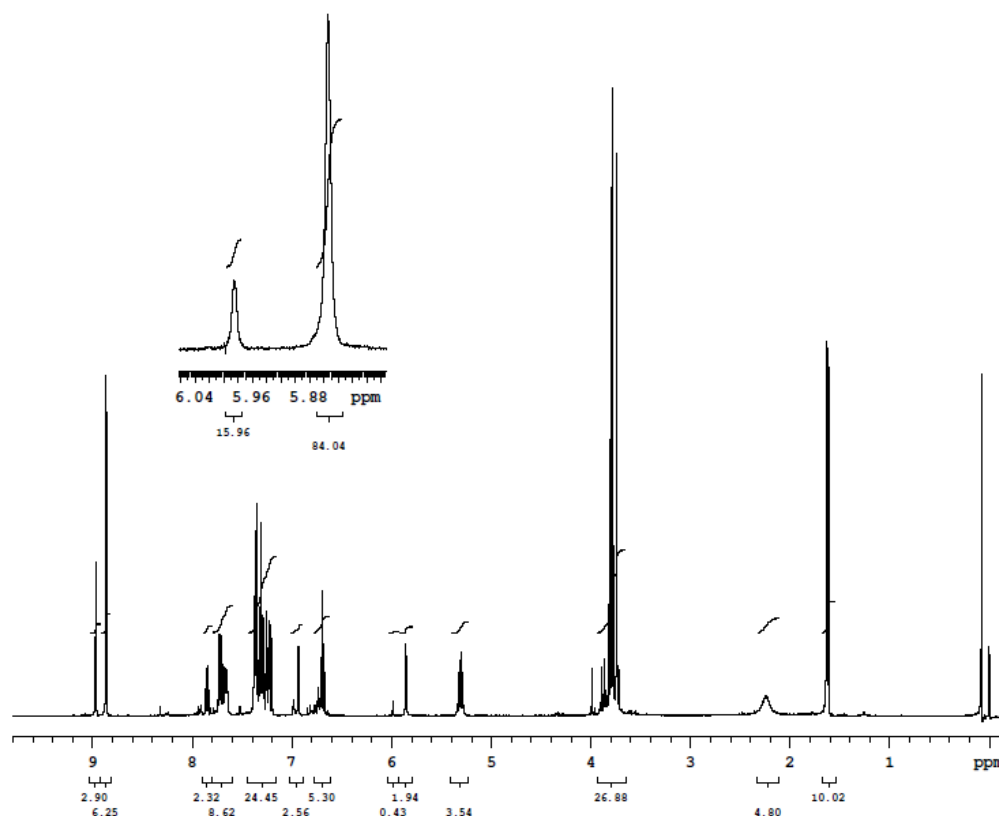
Dosaggio ammina libera 1 (ottenuta da sale diastereoisomerico 1)



Dosaggio ammina libera 2 (ottenuta da sale diastereoisomerico 2)



Dosaggio ammina libera 3 (ottenuta da sale diastereoisomerico 3)



Dosaggio ammina libera AM (ottenuta da sale diastereoisomerico AM)

Dagli spettri sopra riportati si può notare come si abbia (nelle ammine denominate 1 e 2) l'eccesso di uno dei due enantiomeri (*R*) mentre nell'ammina 3 e quella derivante dalle acque madri sia in eccesso l'altro enantiometro (*S*) .

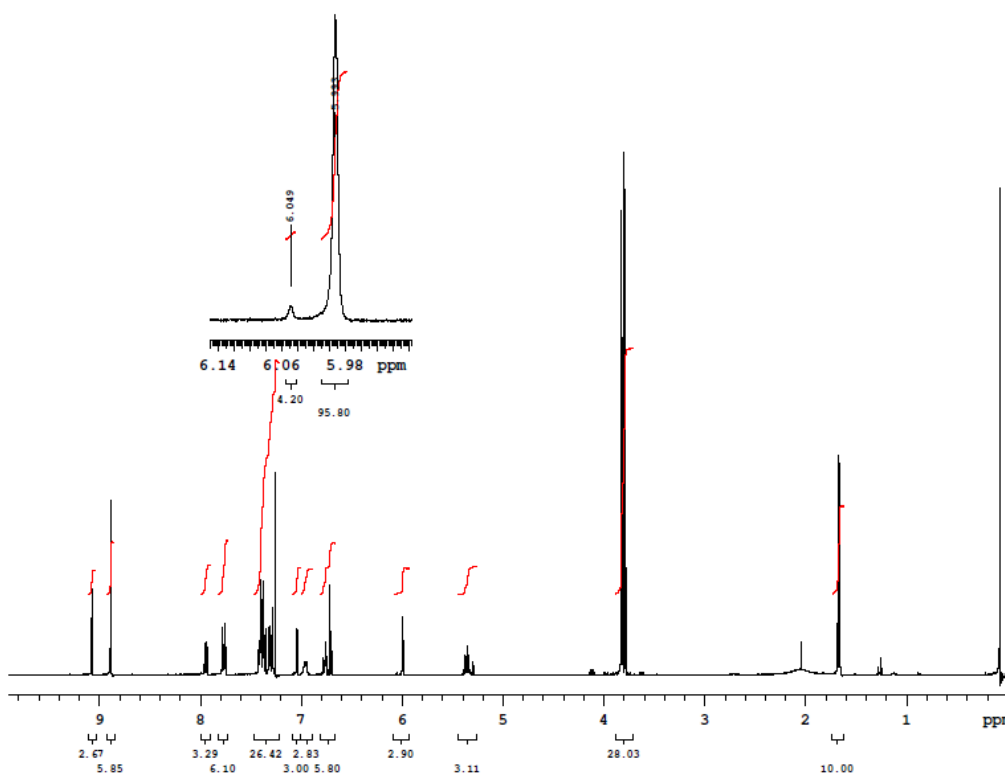
Essendo gli eccessi enantiomerici delle ammine 3 e AM non particolarmente elevate (rispettivamente 55% e 68%) per poter utilizzare l'ammina come organo-catalizzatore si è provveduto a riunire queste due frazioni ed effettuare nuovamente la risoluzione.

In particolare, in un pallone da 100mL sono solubilizzate le **ammine 3 e AM** (0,99g - 3,05mmol) , in forma scalemica, in 23mL di etanolo mentre in una beuta a parte è stata pesata una quantità equimolare acido chirale (0,41g). L'acido è quindi disciolto in un'aliquota di 4mL di etanolo. Si riuniscono le due frazioni in un pallone da 100mL, agitando a mano per non indurre cristallizzazioni preferenziali, e si pone il pallone in un bagno termostato a 40°C per 4h. Trascorso tale tempo non si osserva alcuna cristallizzazione pertanto si è lasciato a temperatura ambiente. Dopo 7 giorni si osserva la cristallizzazione e filtrando su filtro buchner si ottiene un solido (denominato **sale 1.2**) che è portato a peso costante. Le acque madri sono lasciate a temperatura ambiente per ulteriori 24h dopodiché si osserva una nuova cristallizzazione. Pertanto si provvede a

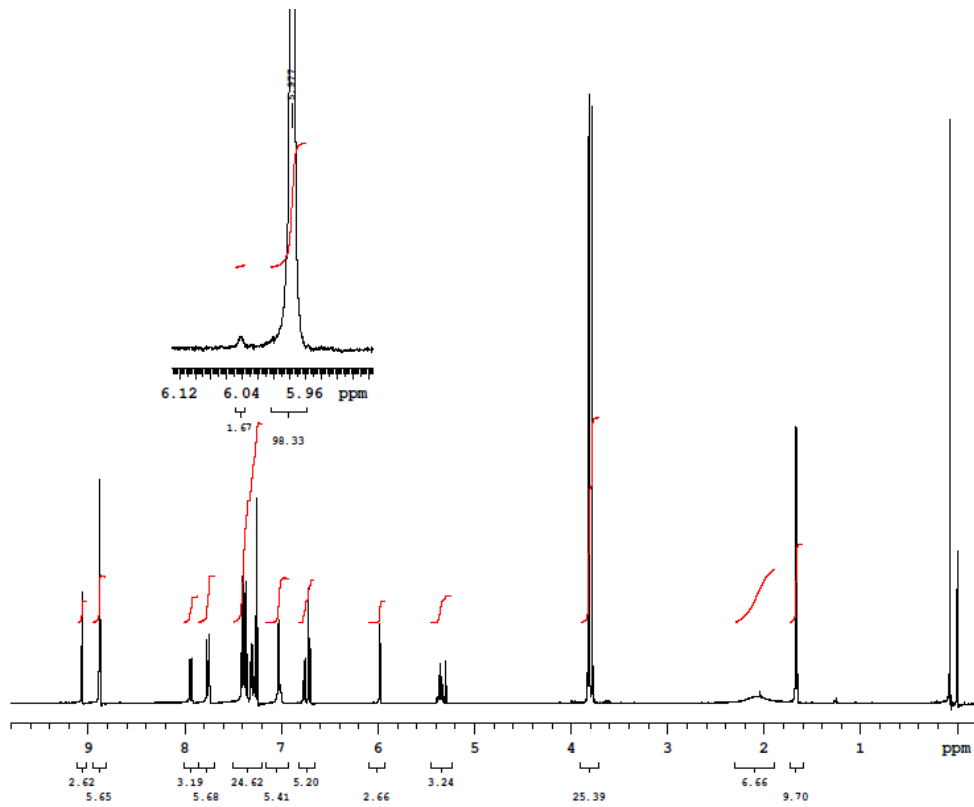
filtrare il solido (denominato **sale 2.2**) e concentrare le acque madri tramite rotavapor e pompa ad alto vuoto. Il solido ottenuto è chiamato **AM.2**.

Sono stati ottenuti i seguenti sali diastereoisomerici di cui si riporta il peso, punto di fusione, la quantità di base necessaria per la loro liberazione ed ee dell'ammina ottenuta in forma libera.

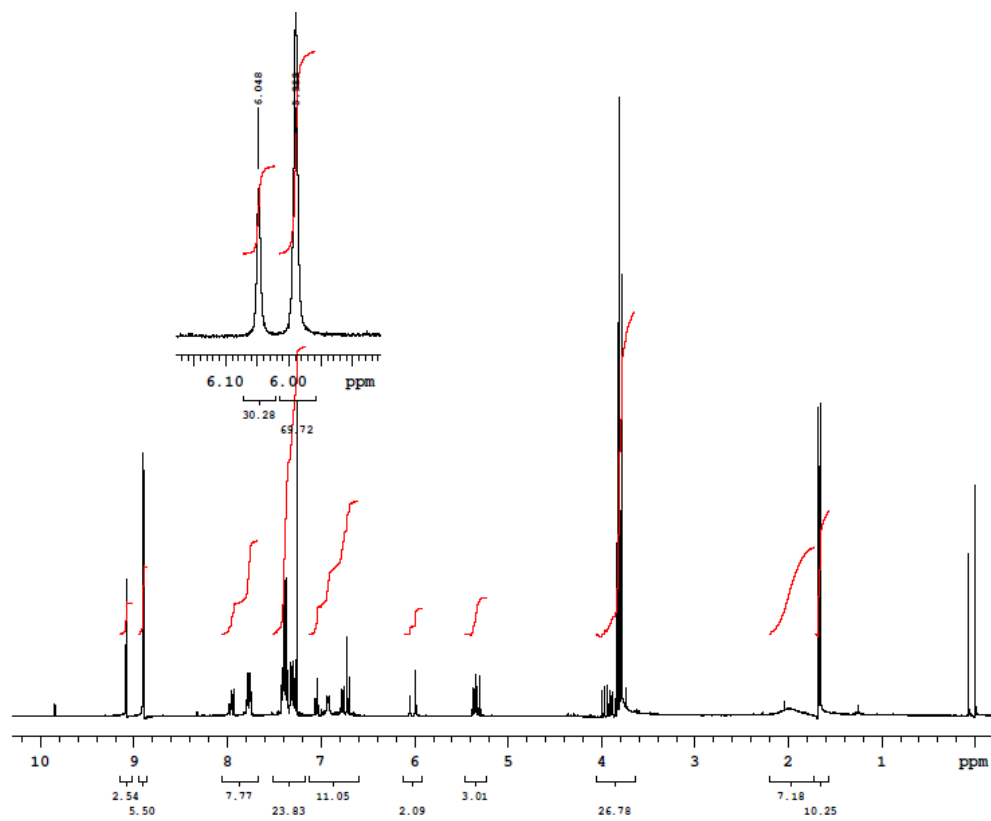
Sale	Pf (°C)	Massa di sale (g)	DCM utilizzato (mL)	Na ₂ CO ₃ 10% utilizzato (mL)	Massa ammina libera (g) - resa(%)	ee (%)
1.2	161-163	0,210 g	3mL	6mL	0.133g - 89%	92(S)
2.2	162-164	0,344g	8mL	16mL	0.213g - 87%	96(S)
AM.2	164-165	0,832g	15mL	30mL	0,510 - 86%	40(S)



Dosaggio ammina libera 1.2



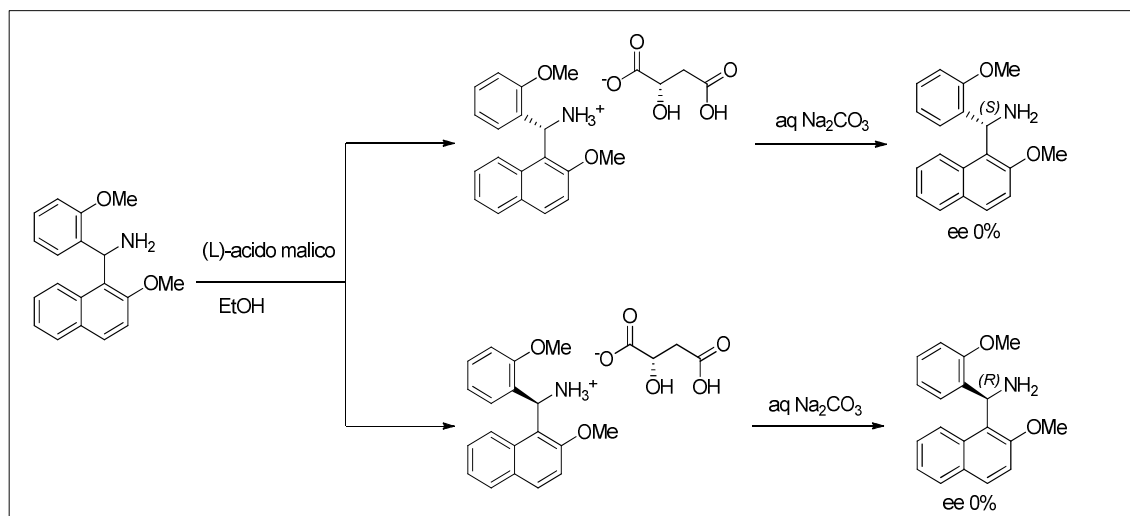
Dosaggio ammina libera 2.2



Dosaggio AM.2

Derivato monosostituito

Stadio 1: Risoluzione con acido chirale.



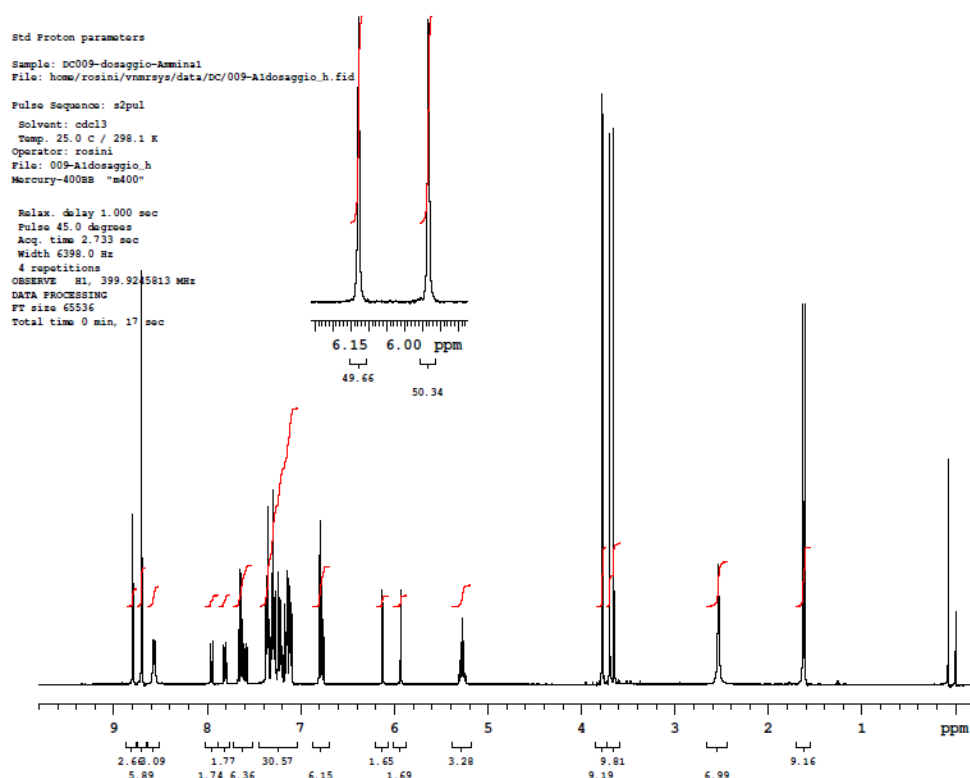
In un pallone da 250mL sono stati posti 4,51g (15,4mmol) di ammina monosostituita racema. Tale ammina è stata disciolta in 180mL di etanolo (questa ammina risulta essere molto meno solubile in EtOH). In una beuta a parte sono stati pesati esattamente 2,06g (15,4mmol) di acido (*L*)-malico e successivamente sciolti in 30mL di etanolo. Quest'ultima soluzione è aggiunta alla prima in un'unica porzione. Dopo l'aggiunta si provvede ad agitare a mano il pallone avendo cura di non munire quest'ultimo di agitazione magnetica in quanto potrebbe indurre cristallizzazioni preferenziali. La soluzione è mantenuta sotto riscaldamento a 40°C tramite Vertex . Si osserva la precipitazione di cristalli isolati che con il passare del tempo accrescono. Dopo 4h le acque madri travasate in un altro pallone e rimesse a 40°C. Il precipitato (sale 1) viene trasferito in un contenitore di vetro e portato a peso costante avendo cura di proteggere il solido con un setto. Dopo ulteriori 16h si forma altro precipitato (sale 2). In maniera analoga alla precedente le acque madri sono rimesse a cristallizzare a caldo. Dopo 24h si osserva un nuovo precipitato (sale 3). Le acque madri (sale AM) sono quindi concentrate al rotavapor. La procedura generale per ottenere l'ammina in forma libera risulta essere uguale per tutti i sali ottenuti ed è riportata di seguito:

Tutto il sale ben polverizzato viene sospeso in DCM e raffreddato a 0°C mediante bagno di acqua e ghiaccio. Alla sospensione si aggiunge una soluzione al 10% di Na₂CO₃ facendo attenzione che la temperatura non superi i 5-7°C. Quando tutto il solido è scomparso, si separa la fase organica dall'acqua. La fase acquosa viene retro estratta con 2 aliquote di DCM. Tutte le fasi organiche riunite e lavate con acqua (2 aliquote) e

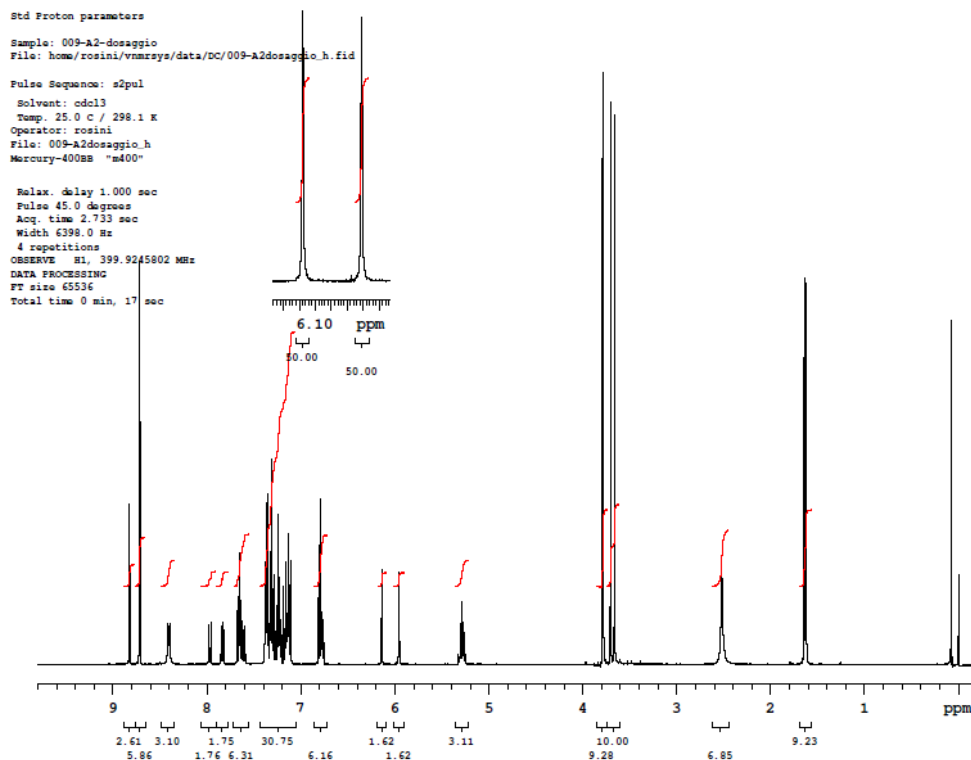
successivamente Brine (1 aliquota). In seguito anidrificare con Na_2SO_4 anidro. Filtrata la sospensione su filtro Gooch e la soluzione ottenuta portata a secco previo utilizzo di rotavapor e in seguito da pompa ad alto vuoto.

Sale	pf (°C)	Massa di sale (g)	DCM utilizzato (mL)	Na_2CO_3 10% utilizzato (mL)	Massa ammina libera(g) - resa(%)	ee (%)
1	183-185	0,69	7	7	0,432 - 91	0
2	185-187	2,31	20	20	1,51 - 95	0
3	184-186	1,81	15	15	1,05 - 85	4
AM	164-166	1,29	10	10	0,81 - 91	-7

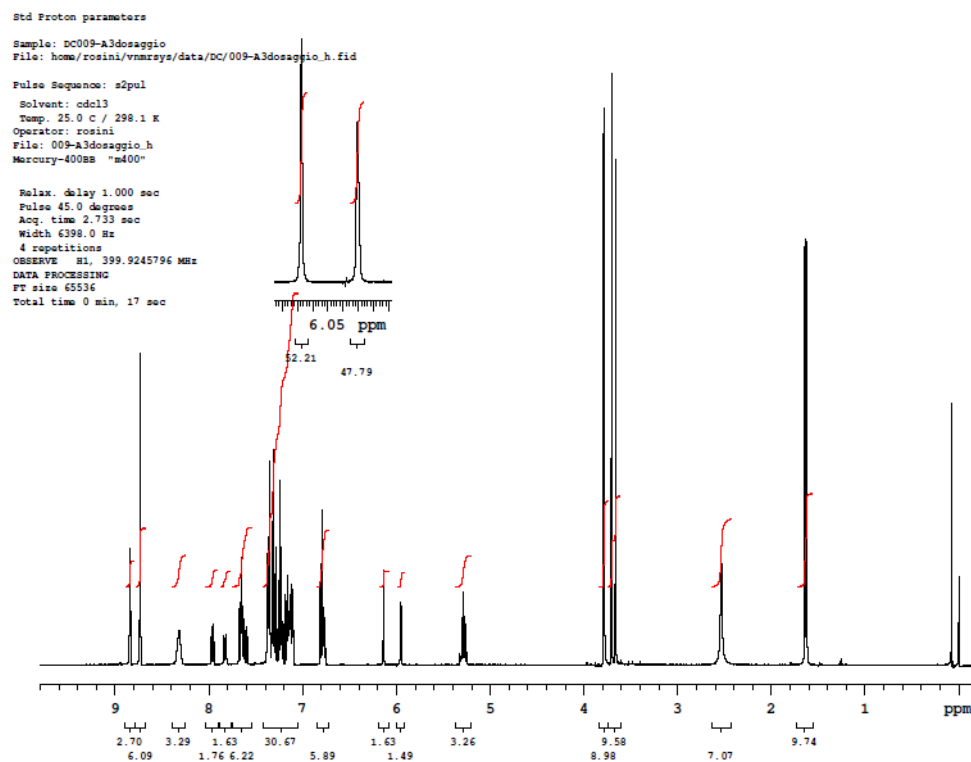
Sulle ammine in forma libera sono stati effettuati dosaggi tramite NMR su piccole quantità utilizzando un'ammide chirale (S-(+)-N-(3,5 dinitrobenzoil)- α -fenetilammina) per determinare i relativi eccessi enantiomerici:



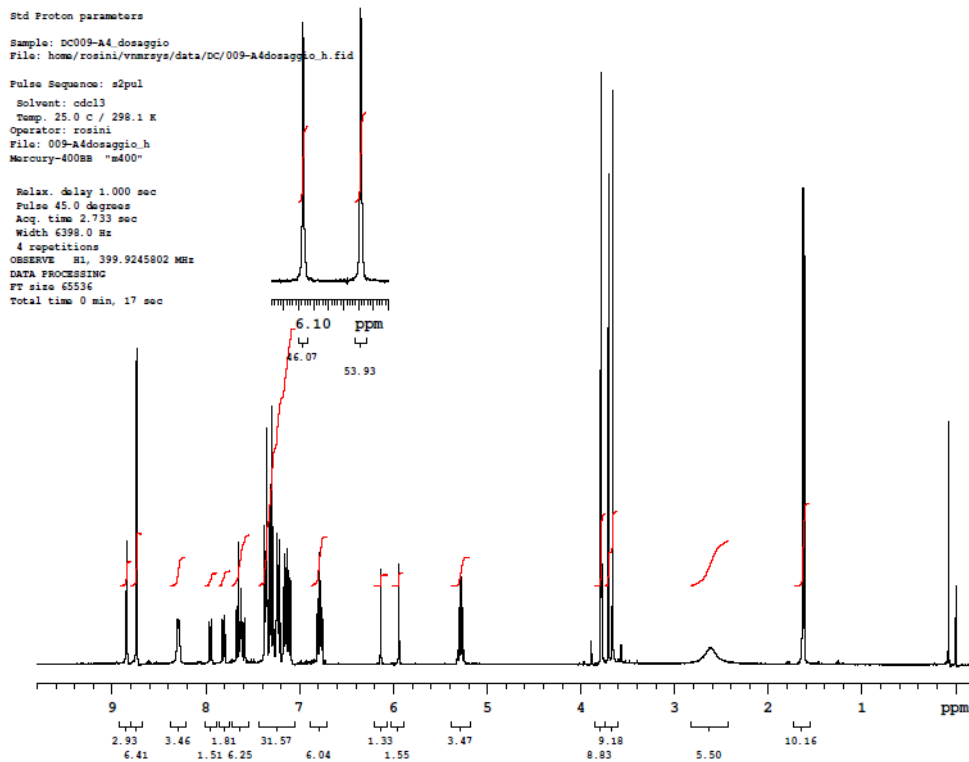
Dosaggio ammina libera1 (ee 0%).



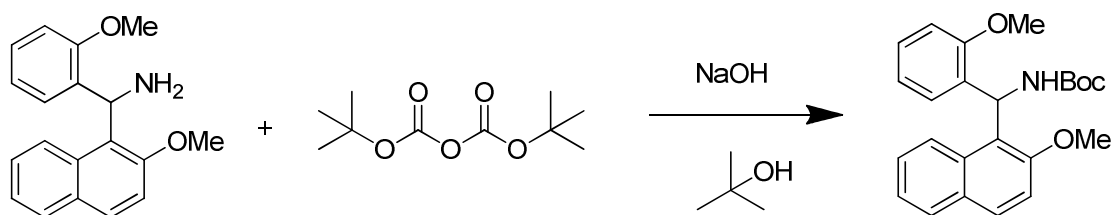
Dosaggio ammina libera 1 (*ee* 0%).



Dosaggio ammina libera 2 (*ee* 4%).

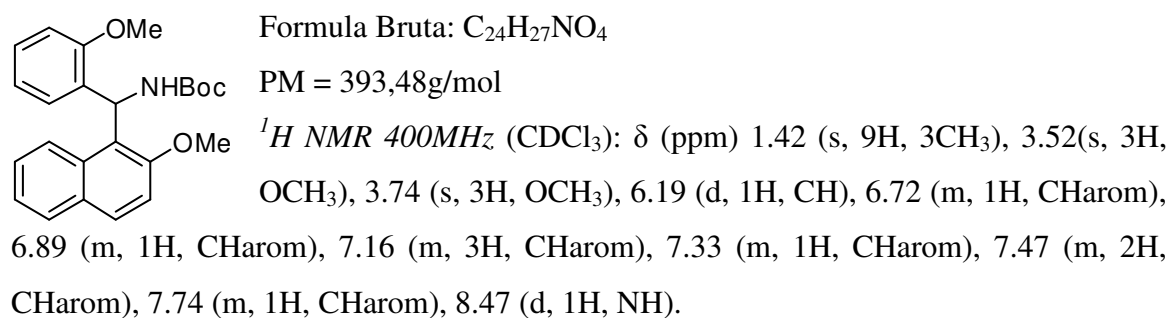


Dosaggio ammina AM (*ee* -7%).

Stadio 2: Protezione gruppo amminico come Boc-derivato.

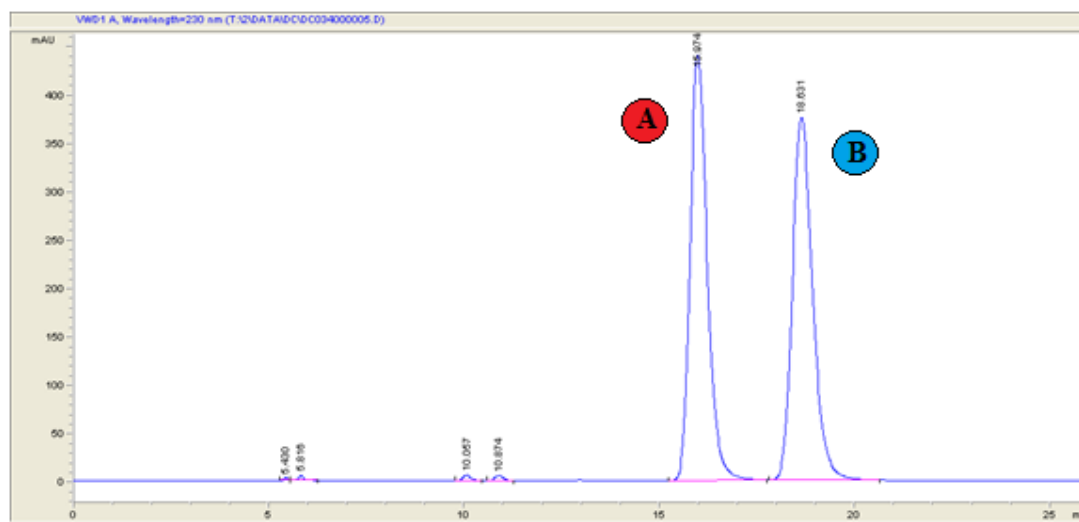
In un pallone a due colli sono stati introdotti nell'ordine: 0.39g (1,33mmol) di ammina, 2mL (21,3mmol) di tert-butanolo, 2mL (2mmol) di una soluzione 1M di NaOH. La miscela ottenuta è lasciata in agitazione per 5minuti e poiché non risulta limpida, si aggiungono ulteriori 2mL di THF. Dopo tale aggiunta si nota che la soluzione diventa limpida. Lasciato in agitazione e una volta solubilizzato il tutto è stato aggiunto sgocciolando il di-tert-butyl dicarbonato (0.33g -1.52mmol) solubilizzato in 0.5mL di tert-butanolo in 1h. Si osserva che la soluzione da un color giallo paglierino diventa una sospensione bianca che rende difficile valutare l'avanzamento della reazione.

Si effettua quindi una TLC utilizzando come miscela eluente una soluzione n-esano /Et₂O 3:2. Da TLC si osserva che tutta l'ammina è scomparsa ed è presente una nuova macchia relativa alla presenza del prodotto di reazione. La sospensione ottenuta è stata filtrata su filtro buchner e lavata con n-pentano per allontanare più velocemente tert-butanolo e acqua. Il solido ottenuto è stato trasferito quantitativamente in un pallone da 100mL, controllato che non fosse rimasto prodotto nelle acque madri tramite TLC e asciugato alla pompa ad alto vuoto (utilizzato un setto per evitare il trascinarsi della polvere). Una volta arrivati a peso costante (0.43g) si è prelevata una aliquota per analizzarla all'NMR per verificare che il prodotto isolato fosse quello desiderato. E' stato determinato il punto di fusione del prodotto racemo ottenendo un valore compreso tra 162-164°C.



^{13}C NMR 100MHz (CDCl₃): δ (ppm) 28.5 (CH₃), 46.7, 54.9, 56.4, 79.0 (Cq), 110.4 (CH_{arom}), 114.2 (CH_{arom}), 119.7 (CH_{arom}), 123.5 (CH_{arom}), 123.6 (Cq), 124.3 (CH_{arom}), 126.4 (CH_{arom}), 127.5 (CH_{arom}), 127.6 (CH_{arom}), 128.1 (CH_{arom}), 129.4 (CH_{arom}), 130.5 (Cq), 132.2 (Cq), 155.2 (Cq), 155.2 (Cq), 156.9 (Cq).

Una volta ottenuta la conferma da parte dell'esperimento NMR sull'identità del prodotto, si sono cercate le condizioni tali per cui i due enantiomeri del prodotto risultano separabili in HPLC su fase chirale. Le condizioni migliori sono state trovate usando una colonna Lux-cellulose 2 eluita con una miscela composta per il 95% da n-esano e 5% isopropanolo con un flusso pari a 0.5ml/min ad una temperatura di 25°C e $\lambda=230\text{nm}$. Con tale metodo i due segnali relativi ai due enantiomeri risultano ben separati ed hanno, rispettivamente i seguenti tempi di ritenzione: enantiometro (A) 15.98min ed enantiometro (B) 18.63min .

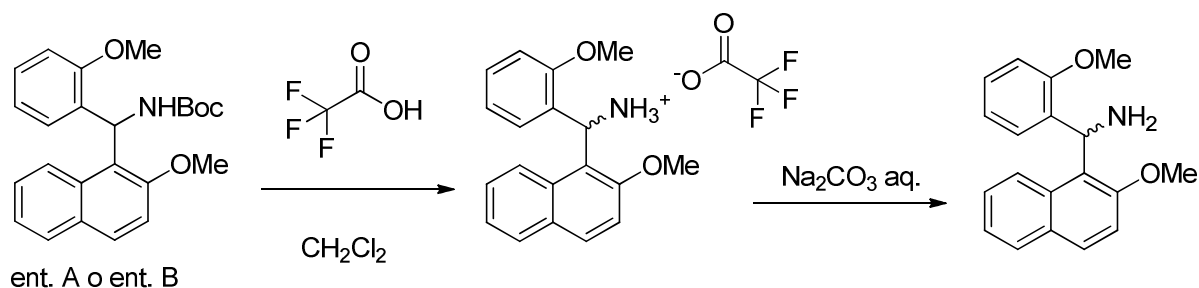


Una volta trovate le condizioni sulla colonna analitica, per separare una sufficiente quantità di catalizzatore enantiopuro, si è utilizzata una colonna chirale semi-preparativa. In particolare è stata impiegata una colonna semi-preparativa AD-H con stessa miscela eluente usata con la colonna analitica ma utilizzando un flusso di 10mL/min.

Delle frazioni separate tramite questo metodo si è provveduto a determinare il potere rotatorio specifico. In particolare si ottengono:

A. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -161.9$ (CHCl₃, $c=1.155$)

B. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +158.5$ (CHCl₃, $c=1.155$)

Stadio 3: Deprotezione dell'ammina.**Sblocco con TFA**

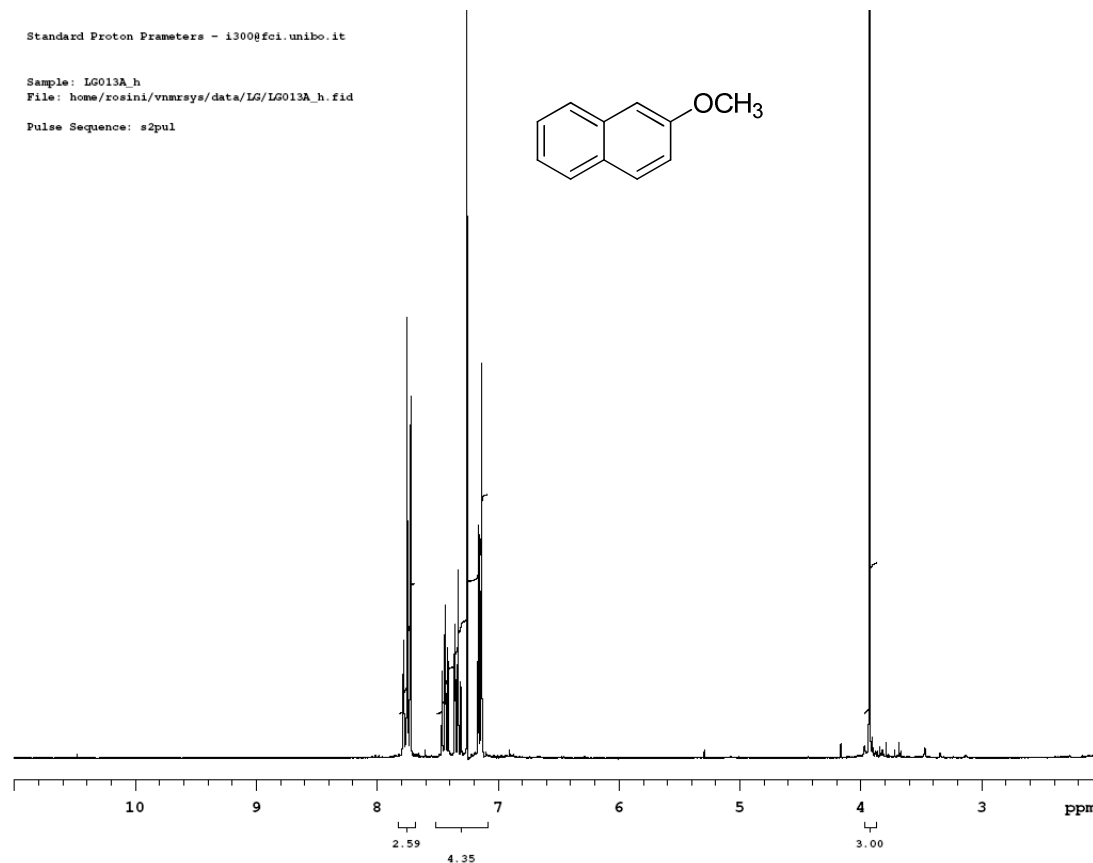
In un pallone da 10mL sono sciolti 0,04g (0,10mmol) di composto N-Boc enantiopuro (A o B) separato precedentemente nella minima quantità necessaria di CH_2Cl_2 (0,28mL). Il pallone viene dotato di un agitatore magnetico e successivamente sono aggiunti 8eq di TFA (64 μL – 0.80mmol). Si osserva immediatamente un cambiamento di colore della miscela di reazione che tende subito ad un colore scuro.

La reazione è seguita tramite TLC utilizzando come miscela eluente 4:1 esano-EtOAc. Da notare che l'ammina protetta nella miscela presenta un $r_f=0.3$ mentre l'ammina salificata dall'acido in eccesso ha un $r_f=0$.

Dopo un'ora la reazione è completa. Si porta al rotavapor tutta la miscela per allontanare le tracce di acido non reagito, il solvente ed eventuale isobutene formato durante il decorso della reazione.

Per ottenere l'ammina in forma libera è necessario basificare per allontanare l'acido. Si aggiungono quindi goccia a goccia 3mL di una soluzione di Na_2CO_3 10% ad una sospensione del sale in DCM.

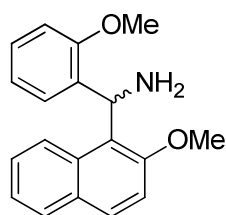
Si estraggono quindi le fasi acquose con 2 aliquote da 3mL di DCM. Le frazioni organiche riunite, anidificate e portate a peso costante. Si nota però per TLC che sono presenti alcune impurezze che corrono maggiormente rispetto all'ammina in forma libera. La presenza di queste impurezze è confermata da esperimento NMR che mostra la presenza di 2-metossi-naftolo.



Caratterizzazione di una delle impurezze.

Per eliminarle si provvede a cromatografare su di un tappo di silice di circa 7cm eluendo con solo etere etilico. Una volta che tutte le impurezze sono eliminate, si eluisce con una miscela 9:1 DCM/MeOH. Si raccoglie, si concentra e si porta a peso costante.

Ottenuti 0.015g di ammina libera (resa 51%).



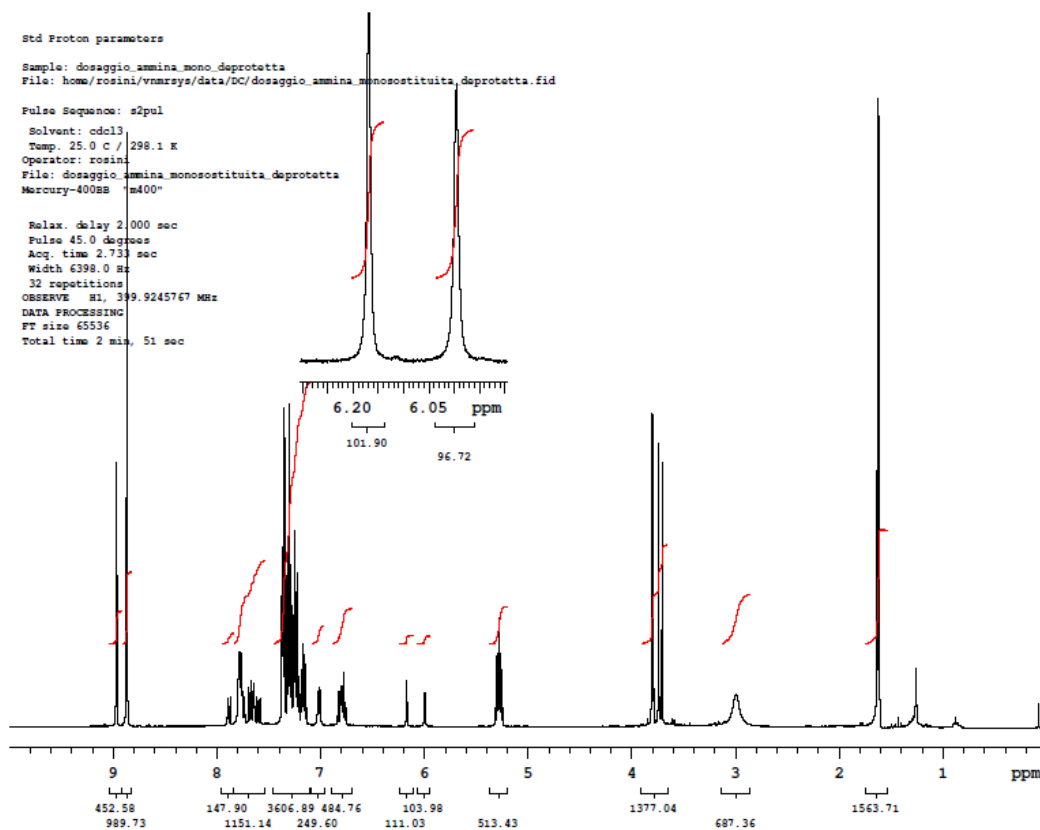
Formula Bruta: $C_{19}H_{19}NO_2$

PM: 293.36g/mol

1H NMR 400 MHz ($CDCl_3$): δ (ppm) 2.95 (bs, 2H, NH_2), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.27 (s, 1H, CH), 6.8 (m, 2H, CHarom), 7.26 (m, 4H, Carom), 7.38 (m, 1H, CHarom), 7.74 (d, 2H, CHarom), 8.17 (d, 1H, CHarom).

^{13}C 100 MHz ($CDCl_3$): δ (ppm) 48.3 (CH), 55.0 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 110.2 (CHarom), 114.1 (CHarom), 120.0 (CHarom), 123.1 (CHarom), 123.8 (CHarom), 124.8 (Cquat), 126.0 (CHarom), 127.4 (CHarom), 127.6 (CHarom), 128.3 (CHarom), 128.9 (CHarom), 129.4 (Cquat), 132.4 (Cquat), 133.2 (Cquat), 155.4 (Cquat), 156.9 (Cquat).

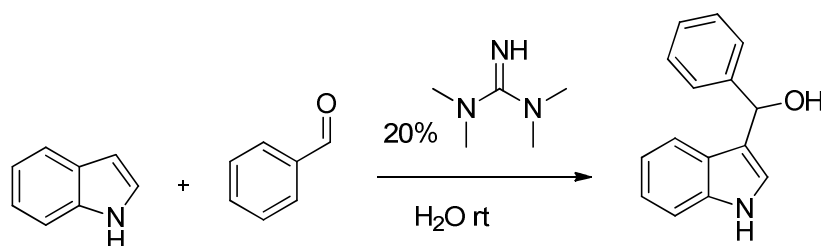
Dopo una verifica di conservazione dell'*ee* tramite NMR con un'amide chirale (S-(+)-N-(3,5 dinitrobenzoi)- α -fenetilammina) si è potuto appurare che durante la liberazione dell'ammina dal gruppo protettore il prodotto racemizza rendendo così l'ammina inefficace per le prove catalitiche. Prove successive con quantità minori di TFA portano allo stesso modo alla racemizzazione del centro chirale.



Dosaggio ammina sbloccata.

Sintesi del derivato indolico 1:

Per la sequenza sintetica di questo prodotto è stata seguita la procedura indicata da Peng et al.²².

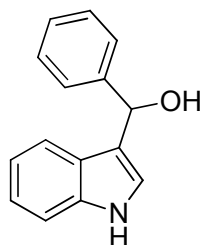


In un pallone da 250mL sono introdotti nell'ordine: 6,00g (51,2mmol) di indolo, 1,75mL (17,2mmol) di benzaldeide e infine 0,43mL (3,43mmol) di tetrametil-guanidina. Infine sono aggiunti 17mL di acqua. La reazione è condotta a temperatura ambiente per 24h sotto vigorosa agitazione.

La reazione è controllata tramite TLC utilizzando come miscela eluente una miscela 5:1 esano-EtOAc. In particolare si può notare come il prodotto abbia un $rf=0.1$ mentre i reagenti presentano rispettivamente $rf_{\text{indolo}}=0.33$; $rf_{\text{aldeide}}=0,4$.

Il prodotto è estratto dalla fase acquosa con etil-acetato, successivamente anidrificato con Na_2SO_4 anidro, filtrato su Gooch e portato a secco tramite rotavapor e pompa ad alto vuoto. Si ottiene un olio di color rosso scuro. Per purificare il prodotto dall'indolo in eccesso viene preparata una colonna cromatografica che sfrutta i diversi rf . Inizialmente veniva utilizzata una miscela 5:1 esano-EtOAc per separare l'indolo iniziale e l'aldeide non reagiti. Quindi si eluisce con solo EtOAc per raccogliere il solo prodotto. Portando a secco la soluzione si osserva la formazione di un olio di colore verde scuro. L'EtOAc che rimane inglobato nel prodotto è strappato al rotavapor utilizzando 3 aliquote di n-pentano. A questo punto si ottiene un solido di color grigio chiaro.

Il solido ottenuto è quindi caratterizzato tramite NMR.



Formula Bruta: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$

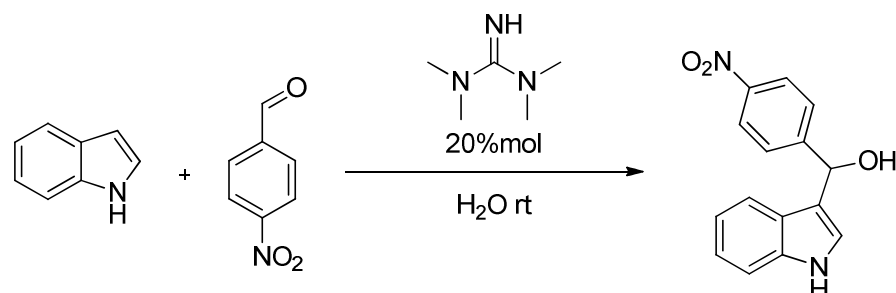
PM= 223,27g/mol

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (DMSO): δ (ppm) 5.54 (d, 1H), 5.93(d, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.44 (m, 3H), 10.83 (1H, s).

$^{13}\text{C NMR}$ 100 MHz (DMSO): δ (ppm) 69.3 (CH), 111.8 (CHarom),

118.7 (CHarom), 120.0 (CHarom), 120.1 (C_q), 121.4 (CHarom), 123.0 (CHarom), 126.1 (C_q), 126.8 (CHarom x2), 126.8 (CHarom), 128.2 (CHarom x2), 137.0 (C_q), 146.3 (C_q).

Sintesi del derivato indolico 2

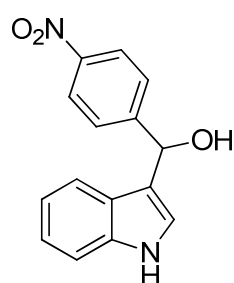


In un pallone da 100mL sono introdotti nell'ordine: 2,09g (17,9mmol) di indolo, 0,90g (5,95mmol) di 4-nitrobenzaldeide e infine 0,15mL (1,19mmol) di tetrametil-guanidina. Infine sono aggiunti 10mL di acqua. La reazione è condotta a temperatura ambiente per 48h sotto vigorosa agitazione.

La reazione è controllata tramite TLC utilizzando come miscela eluente una miscela 3:2 esano-Et₂O. In particolare si può notare come il prodotto abbia un $r_f=0.1$ mentre i reagenti presentano rispettivamente $r_{f\text{ indolo}}=0.33$; $r_{f\text{ aldeide}}=0,4$.

Il prodotto è estratto dalla fase acquosa con etil-acetato, successivamente anidrificato con con Na₂SO₄ anidro, filtrato su Gooch e portato a secco tramite rotavapor e pompa ad alto vuoto. Si ottiene un olio di color rosso scuro. Per purificare il prodotto dall'indolo non reagito, viene preparata una colonna cromatografica che sfrutta i diversi r_f . Inizialmente veniva utilizzata una miscela 3:2 esano-Et₂O per separare l'indolo iniziale e l'aldeide non reagiti. Quindi si eluisce con solo EtOAc per raccogliere il solo prodotto. Portando a secco la soluzione si osserva la formazione di un olio di colore giallo intenso. L'EtOAc che rimane inglobato nel prodotto è strappato al rotavapor utilizzando 3 aliquote di n-pentano. A questo punto si ottiene un solido di giallo chiaro.

Il solido ottenuto (1,59g – resa 99%) è quindi caratterizzato tramite NMR.



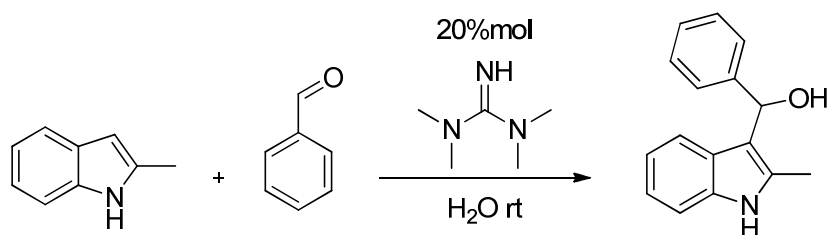
Formula Bruta: C₁₅H₁₂N₂O₃

PM= 268,27g/mol

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃): δ (ppm) 2.38 (s, 1H, OH), 6.23 (s, 1H, CH), 7.01 (d, 1H, CH_{arom}), 7.09 (m, 1H, CH_{arom}), 7.22 (m, 1H, CH_{arom}), 7.38 (m, 1H, CH_{arom}), 7.53 (m, 1H, CH_{arom}), 7.68 (m, 2H, CH_{arom}), 8.21 (m, 3H, NH + 2CH_{arom}).

¹³C NMR 100 MHz (CDCl₃): δ (ppm) 69.3 (CH), 111.5(CH_{arom}), 118.6 (Cq), 119.3 (CH_{arom}), 120.3 (CH_{arom}), 122.9 (CH_{arom}), 123.0 (CH_{arom}), 123.5 (CH_{arom}), 125.3 (Cq), 127.1 (CH_{arom}), 150.8 (Cq).

Sintesi del derivato indolico 3

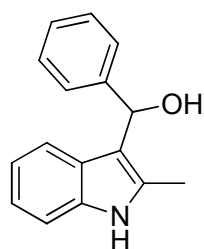


In un pallone da 100mL sono introdotti nell'ordine: 3,30g (25,2mmol) di 2-metil-indolo, 1,2mL (11,8mmol) di benzaldeide e infine 0,30mL (2,37mmol) di tetrametil-guanidina. Infine sono aggiunti 10mL di acqua. La reazione è condotta a temperatura ambiente per 48h sotto vigorosa agitazione.

La reazione è controllata tramite TLC utilizzando come miscela eluente una miscela 5:1 esano-EtOAc. In particolare si può notare come il prodotto abbia un $rf=0.1$ mentre i reagenti presentano rispettivamente $rf_{\text{indolo}}=0.33$; $rf_{\text{aldeide}}=0,4$.

Il prodotto è estratto dalla fase acquosa con etil-acetato, successivamente anidrificato con Na_2SO_4 anidro, filtrato su Gooch e portato a secco tramite rotavapor e pompa ad alto vuoto. Si ottiene un olio di color rosso scuro. Per purificare il prodotto dall'indolo non reagito, viene preparata una colonna cromatografica che sfrutta i diversi rf . Inizialmente veniva utilizzata una miscela 5:1 esano- Et_2O per separare l'indolo iniziale e l'aldeide non reagiti. Quindi si eluisce con solo EtOAc per raccogliere il solo prodotto. Portando a secco la soluzione si osserva la formazione di un olio di colore giallo intenso. L'EtOAc che rimane inglobato nel prodotto è strippato al rotavapor utilizzando 3 aliquote di n-pentano. A questo punto si ottiene un solido colloso di color rosso scuro.

Il solido ottenuto (1,75g – resa 62%) è quindi caratterizzato tramite NMR.



Formula Bruta: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$

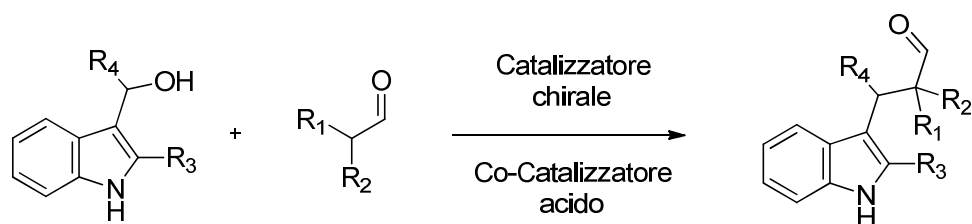
PM= 268,27g/mol

$^1\text{H NMR 400 MHz (DMSO)}$: δ (ppm) 2.39 (s, 3H, CH_3), 5.45 (d, 1H, OH), 5.97 (d, 1H, CH), 6.79(m, 1H, CH_{arom}), 6.92 (m,1H, CH_{arom}), 7.16 (m, 2H, CH_{arom}), 7.26 (m, 2H, CH_{arom}), 7.35 (m, 1H, CH_{arom}),

7.42 (m, 2H, CH_{arom}).

$^{13}\text{C NMR 100 MHz (DMSO)}$: δ (ppm) 12.3 (CH_3), 68.1 (CH), 110.7 (CH), 114.9 (Cq), 118.5 (CH_{arom}), 119.6 (CH_{arom}), 120.3 (CH_{arom}), 126.2 (2 CH_{arom}), 126.3 (CH_{arom}), 127.2 (Cq), 128.1 (2 CH_{arom}), 132.4 (Cq), 135.6 (Cq), 146.6 (Cq).

Procedura generale per le prove di organo catalisi



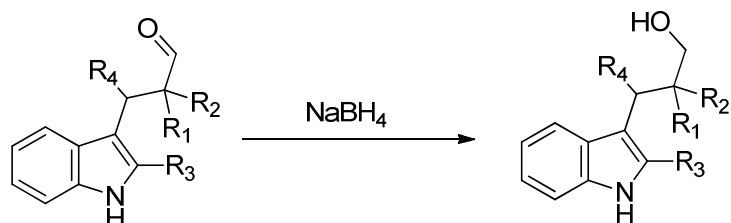
In un vial da 4mL munito di agitazione magnetica sono introdotti nell'ordine: 0,02mmol di catalizzatore, 0,02mmol di co-catalizzatore acido e aggiunti 2mL di solvente.

Si lascia in agitazione per 5minuti dopodiché si aggiungono 0,2mmol di aldeide. Si lascia omogeneizzare per ulteriori 5min e in seguito si aggiungono 0,2mmol di derivato indolico.

La reazione è controllata tramite TLC.

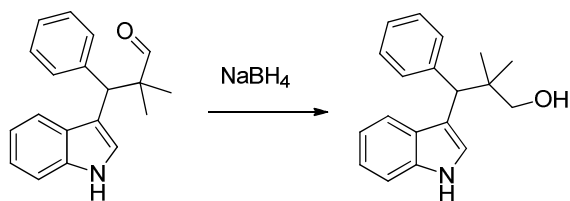
Al termine della reazione si effettua una filtrazione del catalizzatore con un piccolo tappo di silice per eliminare il catalizzatore. Si analizza il grezzo di reazione all'NMR per determinare il dr sul grezzo di reazione (dove dovuto). Successivamente si purifica su colonna flash per isolare il prodotto di reazione.

Procedura generale per la riduzione dei prodotti



Una volta confermata l'identità del prodotto tramite NMR, lo si riduce ad alcol. Tutto il quantitativo di aldeide purificata nella fase precedente è posto in un pallone dotato di agitazione magnetica di piccole dimensioni e disciolta in 2mL di MeOH. Viene aggiunto un eccesso di agente riducente (NaBH_4). Il decorso della reazione è monitorato tramite TLC (miscela eluente 3:2 esano/ Et_2O). Una volta terminata la riduzione, si evapora tutto il solvente e si aggiungono aliquote di circa 5cc di H_2O e CH_2Cl_2 . Si provvede quindi ad estrarre la fase organica dalla fase acquosa utilizzando ulteriori 2 aliquote da 5cc di DCM. La fase organica anidrificata con Na_2SO_4 anidro, filtrata su Gooch e portata a peso costante. L'alcol ottenuto è successivamente iniettato in HPLC su fase chirale per la determinazione dell'eccesso enantiomerico.

3-(1H-indol-3-yl)-2,2-dimethyl-3-phenylpropanal

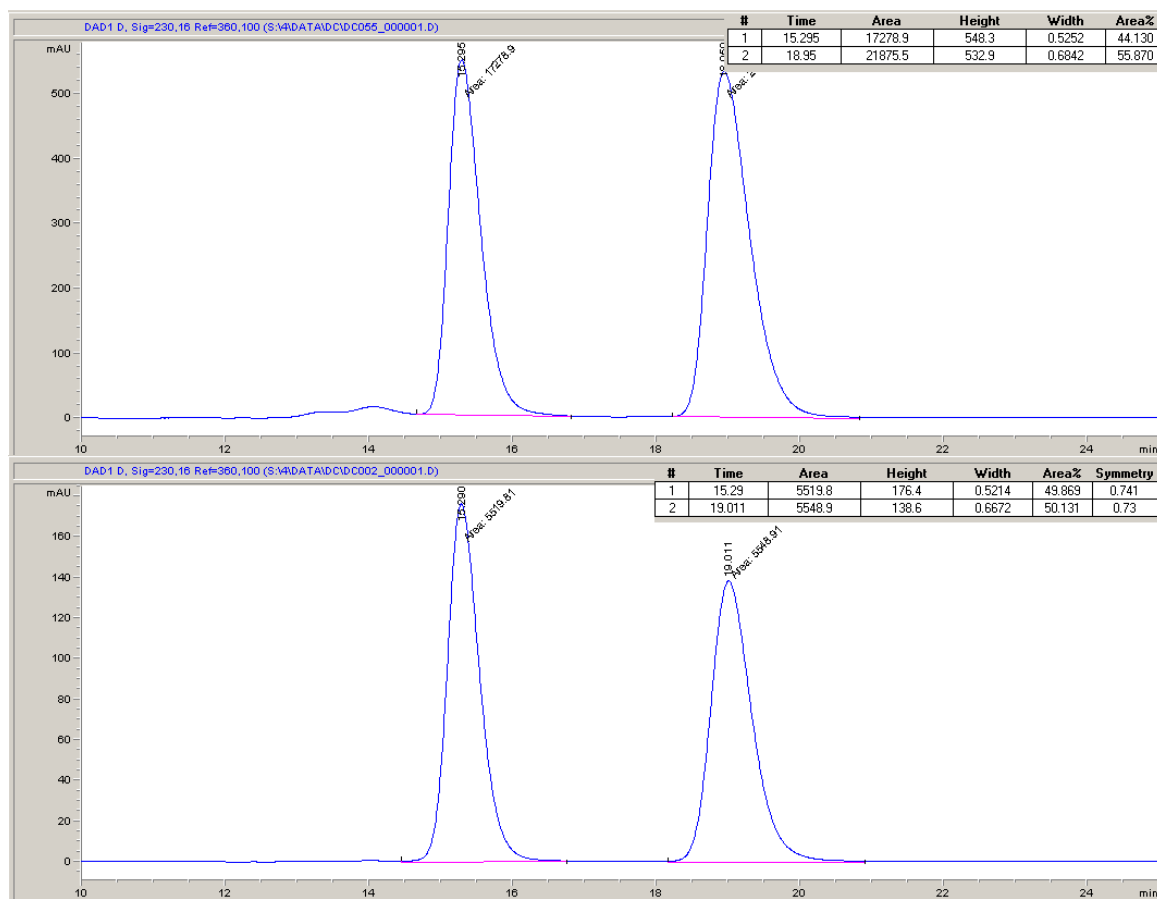


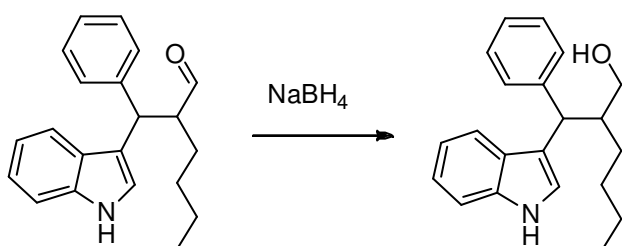
La reazione è condotta seguendo la procedura generale. La reazione è fermata effettuando una filtrazione su un piccolo tappo di silice. L'aldeide purificata su

colonna di silice flash utilizzando come eluente una miscela 3:2 esano-Et₂O. Il prodotto isolato (27mg, resa 47%) si presenta come un solido polveroso di color bianco e caratterizzato tramite NMR. Effettuata una riduzione secondo la procedura generale descritta. L'ee (12%) determinato su di una colonna Lux-Cellulose 2, flusso 1mL/min 90:10 esano/iPrOH, 230 e 254nm.

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃): δ(ppm) 1.18(s, 3H, CH₃), 1.22(s, 3H, CH₃), 4.52 (s, 1H, CH), 6.95 (m, 1H, CHarom), 7.2 (m, 9H, CHarom), 8.08 (bs, 1H, NH), 9.65 (s, 1H, CHO).

¹³C NMR 100 MHz (CDCl₃): δ (ppm) 18.7 (CH₃), 23.0 (CH₃), 48.8 (CH), 49.8 (Cq), 110.9 (CHarom), 115.4 (Cq), 119.2 (CHarom), 119.4 (CHarom), 122.3 (CHarom), 122.4 (CHarom), 126.6 (CHarom), 127.7 (Cq), 127.9 (2 CHarom), 130.0 (2 CHarom), 135.6 (Cq), 140.0 (Cq), 206.2 (CHO).



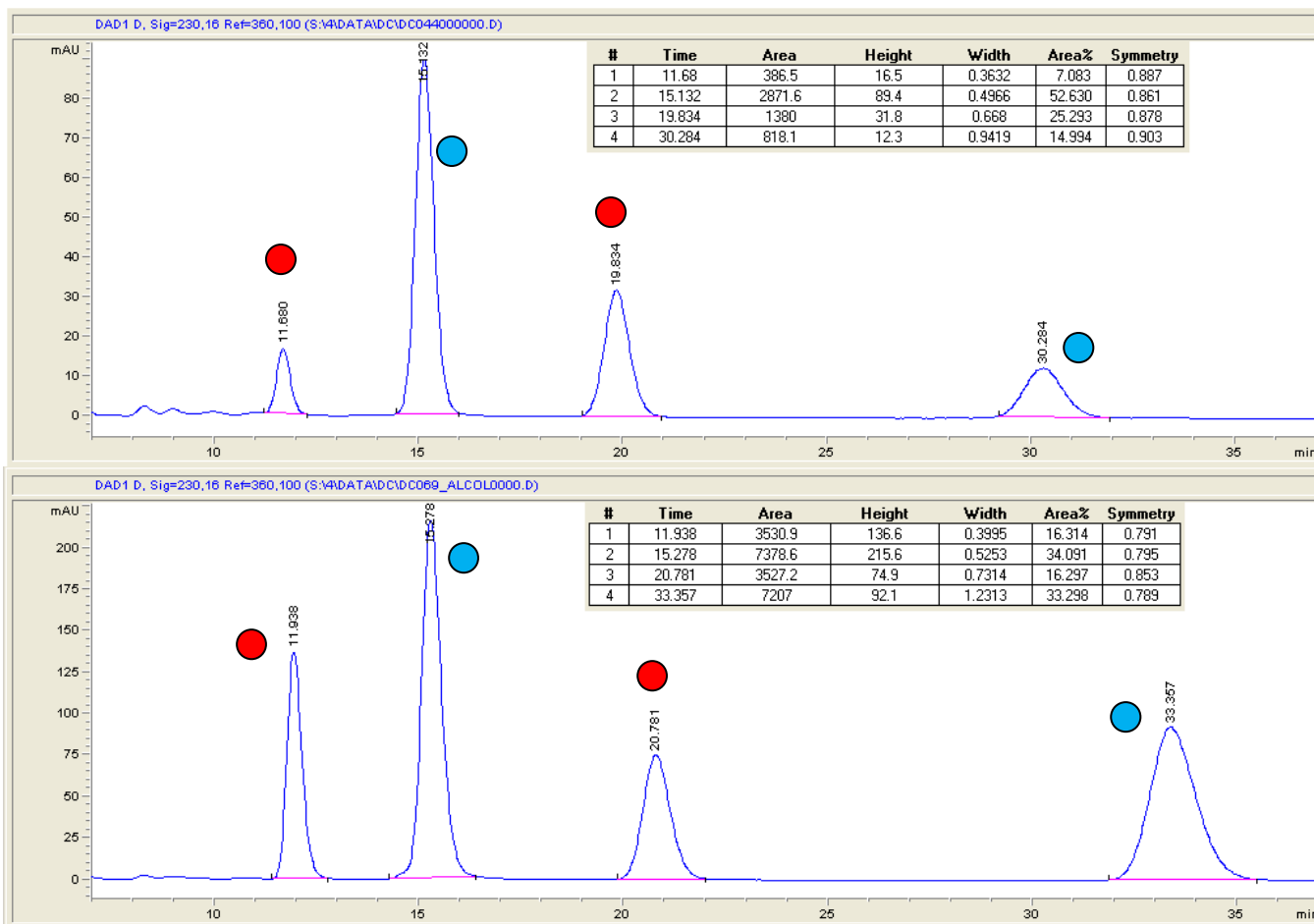
2-((1H-indol-3-yl)(phenyl)methyl)-hexanal

La reazione è condotta seguendo la procedura generale. Il dr (2:1) determinato sul prodotto grezzo dopo aver effettuato una filtrazione su un piccolo tappo di silice per eliminare il

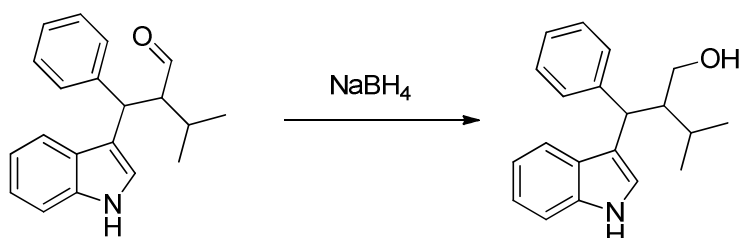
catalizzatore. Il dr è quindi determinato per integrazione dei segnali $\delta_{\text{maggioritario}}$ 2.97ppm $\delta_{\text{minoritario}}$ 3.14ppm. L'aldeide purificata su colonna di silice flash utilizzando come eluente una miscela 85:15 esano-EtOAc. Il prodotto isolato si presenta come un solido polveroso di color bianco e caratterizzato tramite NMR. Effettuata una riduzione secondo la procedura generale descritta. L'*ee* (57%) determinato sul prodotto ridotto su di una colonna Lux-Cellulose 2, flusso 1mL/min 90:10 esano/iPrOH, 230 e 254nm. Resa determinata sull'alcol (41mg – resa 65%).

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3): δ (ppm) 0.8 (m, 3H, CH_3), 1.2-1.7 (m, 6H, 3CH_2), 2.97 e 3.14 (m, 1H, CH), 4.37 e 4.51 (d, 1H, CH), 7-7.5(m, 10H, CHarom), 8.05 (bs, 1H, NH), 9.45 e 9.55 (d, 1H, CHO).

$^{13}\text{C NMR}$ 100 MHz (CDCl_3): δ (ppm) 13.8 (CH_3), 22.5 (CH_2), 28.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 43.1 (CH), 56.7 (CH), 111.1 (CHarom), 118.7 (Cq), 119.1 (CHarom), 119.5 (CHarom), 122.0 (CHarom), 122.3 (CHarom), 126.7 (CHarom), 128.4 (2 CHarom), 128.5 (2 CHarom), 136.1 (Cq), 142.1 (Cq), 204.8 (CHO).



2-((1H-indol-3-yl)(phenyl)methyl)-3-methylbutanal

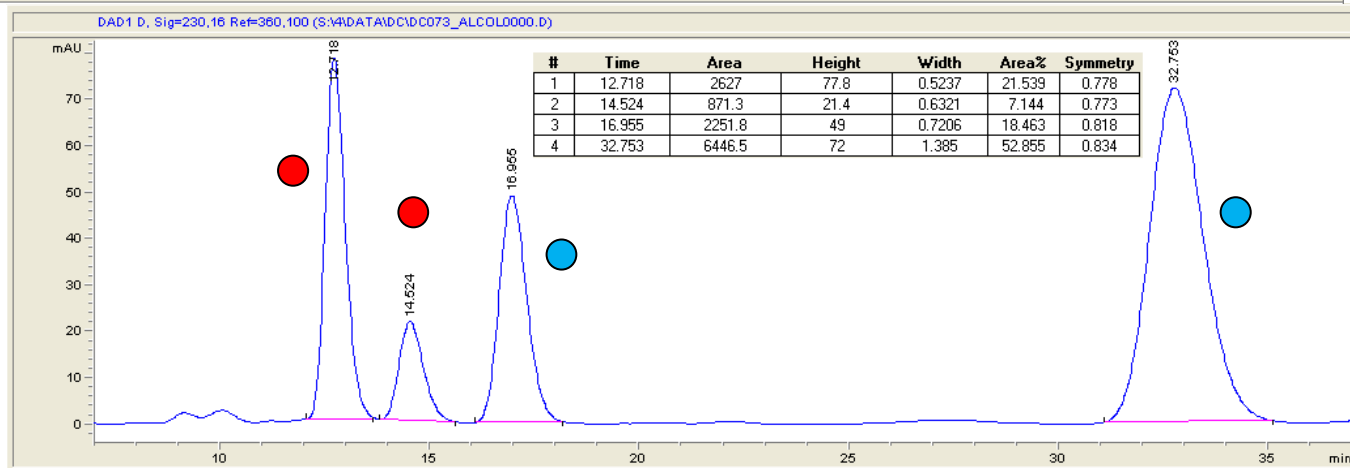
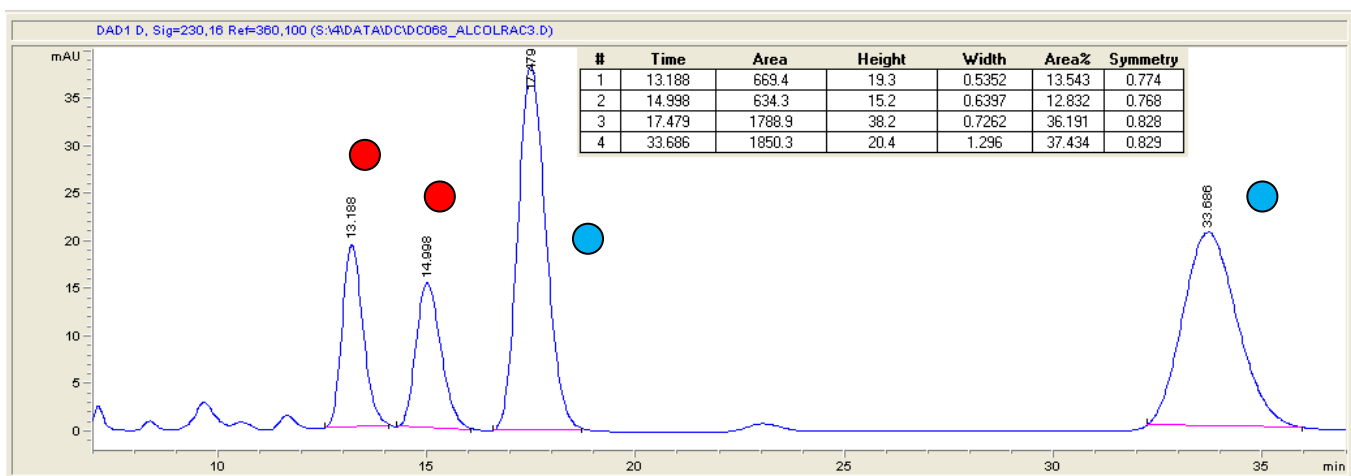


La reazione è condotta seguendo la procedura generale. Il dr (2:1) determinato sul prodotto grezzo dopo aver effettuato

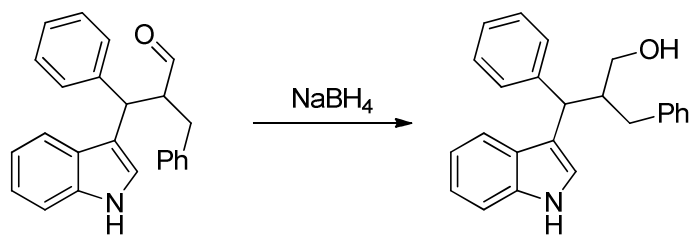
una filtrazione su un piccolo tappo di silice. Il dr è quindi determinato per integrazione dei segnali δ maggioritario 3.10ppm δ minoritario 2.92ppm. L'aldeide purificato su colonna di silice flash utilizzando come eluente una miscela 85:15 esano-EtOAc. Il prodotto isolato (24mg – resa 40%) si presenta come un solido polveroso di color bianco e caratterizzato tramite NMR. Effettuata una riduzione secondo la procedura generale descritta. L'*ee* (48%) determinato sul prodotto ridotto su di una colonna AD-H, flusso 0.75mL/min 85:15 esano/*i*-PrOH, $\lambda=230$ e 254nm 25°C.

^1H NMR 300 MHz (CDCl_3): δ (ppm) 0.98 (d, 3H, CH_3), 1.00 (d, 3H, CH_3), 1.75 e 2.1 (m, 1H, CH), 2.92 e 3.10 (m, 1H, CH), 4.73 (m, 1H, CH), 7-7.6 (m, 9H, CHarom), 8.04 (bs, 1H, NH), 9.62 (m, 1H, CHO).

^{13}C NMR 75 MHz (CDCl_3): δ (ppm) 16.7(CH_3), 21.8 (CH_3), 28.4 (CH), 40.8 (CH), 61.5 (CH), 111.1 (CH), 117.7 (Cq), 118.9(CHarom), 119.5 (CHarom), 122.0 (CHarom), 122.4 (CHarom), 126.5 (CHarom), 128.2 (CHarom), 128.4 (CHarom), 128.6 (CHarom), 137.5 (Cq), 142 (Cq), 206.3 (CHO).



2-benzyl-3-(1H-indol-3-yl)-3-phenylpropanal (DC083)



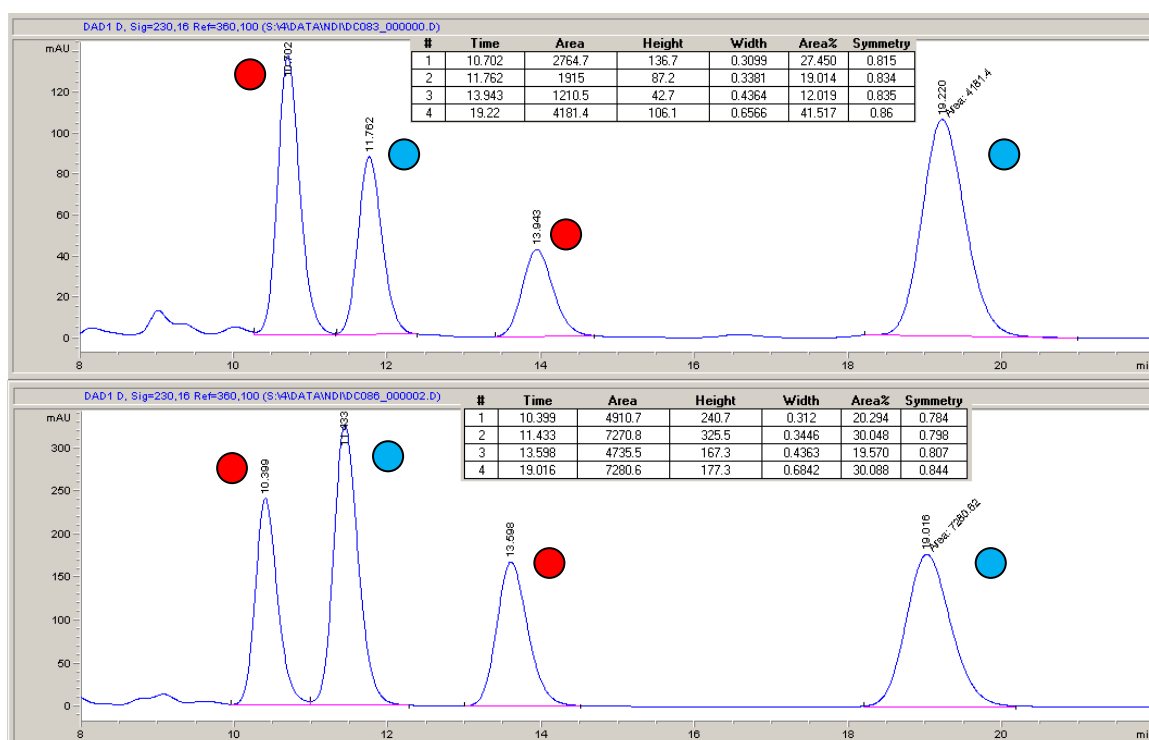
La reazione è condotta seguendo la procedura generale. Il dr (2:1) determinato sul prodotto grezzo dopo aver effettuato una filtrazione su un piccolo tappo di

silice. Il dr è quindi determinato per integrazione dei segnali $\delta_{\text{maggioritario}}$ 3.43ppm $\delta_{\text{minoritario}}$ 3.58ppm. L'aldeide purificato su colonna di silice flash utilizzando come eluente una miscela 85:15 esano-EtOAc. Il prodotto isolato (25mg – resa 36% si presenta come un solido polveroso di color bianco e caratterizzato tramite NMR.

Effettuata una riduzione secondo la procedura generale descritta. L'*ee* (37%) determinato sul prodotto ridotto su di una colonna lux-cellulose 2 , flusso 0.75mL/min 80:20 esano/i-PrOH, $\lambda=230$ e 254nm, 25°C.

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3): δ (ppm) 2.7-3.2 (m, 2H, CH_2), 3.4-3.6 (m, 1H, CH), 4.4-4.7 (d, 1H, CH), 6.9-7.6 (m, 15H, CH_{arom}), 8.0-8.2 (bs, 1H, NH), 9.5-9.7 (d, 1H, CHO).

$^{13}\text{C NMR}$ 100 MHz (CDCl_3): δ (ppm) 34.8 (CH_2), 43.2 (CH), 58.5 (CH), 111.1 (CH_{arom}), 116.7 (Cq), 119.2 (CH_{arom}), 119.7 (CH_{arom}), 122.4 (CH_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 128.5 (CH_{arom}), 128.7(CH_{arom}), 129.0 (CH_{arom}), 138.6 (Cq), 204.1 (CHO).



Ringraziamenti.

In queste pagine vorrei cogliere l'occasione di ringraziare tutte le persone che mi sono state vicine nel raggiungimento di questo traguardo e spero vivamente di non dimenticare nessuno.

Vorrei ringraziare la Prof.ssa Marotta, il Prof. Righi e il Dr. Bencivenni per avermi supportato in ogni momento del tirocinio e in ogni momento della stesura della tesi e per avermi permesso di intraprendere questo viaggio nella Chimica Organica.

Ringrazio i miei genitori, mio fratello e i miei nonni per essermi stati sempre vicini, per avermi incoraggiato e sostenuto nelle mie scelte, per avermi permesso di studiare e di conseguire prima una laurea e poi una specializzazione. GRAZIE INFINITE.

Vorrei ringraziare la mia ragazza Veronica per avermi sopportato in ogni momento di tensione sapendo tranquillizzarmi in ogni momento. UNICA.

Desidero ringraziare il MIO amico Alessio che anche in una manciata di ore sa sempre trovare un modo di svagarci e divertirci con poco. FANTASTICO.

Per ultimi, e non per importanza, vorrei ringraziare tutti i ragazzi del laboratorio "Rosini": Paolo, Riccardo, Simone, Nicola, Francesco, Lorenzo ed Elia. Ringrazio anche Silvia per avermi supportato nei calcoli ECD e tutti gli amici di facoltà.

Bibliografia

- ¹ V. Crocq, C. Masson, J. Winter, C. Richard, G. Lemaitre, J. Lenay, M. Vivat, J. Buendia & D. Prat. *Organic Process Research & development*. **1997**, 1, 2-13.
- ² F. Toda. “Enantiomer separation, fundamental and practical methods”, *Kluwer academic publisher*. **2004**.
- ³ P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone & G. Bartoli. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138-6171.
- ⁴ B. List, R.A. Lerner & C.F. Barbas III. *J.Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396.
- ⁵ N. Vignola & B. List. *J.Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 450-451.
- ⁶ P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone & G. Bartoli. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138-6171
- ⁷ L-W. Xu, J. Luo, Y. Lu. *Chem commun.*, **2009**, 1807-1821
- ⁸ W. Zou, I. Ibrahim, P. Dziedzic, H. Sunden & A. Córdova. *Chem. Commun.* **2005**, 4946.
- ⁹ J. Zhou, V. Wakchure, P. Kraft & B. List. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7656.
- ¹⁰ I. M. Betti. *Organic Syntheses*, **1941**, Vol. 1, p.381; 2. Idem. **1929**, Vol. 9, p.60.
- ¹¹ Enciclopedia Treccani, Dizionario Biografico Degli Italiani, **1967**, vol. 9.
- ¹² J. Clayden, N. Greeves & S. Warren; *Organic Chemistry 2ed*, p.620. *Oxford University Press*.
- ¹³ S. B. Sapkal, K. F. Shelke, A. H. Kategaonkar & M. S. Shingare. *Green chemistry letters and review*, **2:2**, 57-60.
- ¹⁴ C. Cardellicchio, G. Ciccarella, F. Naso, F. Perna, P. Tortorella. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 3667-3675.
- ¹⁵ Y. Dong, R. Li, J. Lu, X. Xu, X. Wang & Y. Hu. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8617-8620.
- ¹⁶ B. Xu, Z. Guo, W. Jin, Z. Wang, Y. Peng & Q. Guo. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1059-1062.
- ¹⁷ M. Bonfiglioli. “Sintesi di due nuovi derivati dell’ammina di Betti”. Elaborato finale del Corso di Studi triennale in Chimica Industriale, sessione II a.a. 2011-2012.
- ¹⁸ Per alcuni esempi recent vedi: H. Hussain, K. Krohn, I. Ahmed, S. Draeger, B. Schulz, S. Di Pietro & G. Pescitelli. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1783-1789; X-F Hou, S. Yao, A. Mándi, T. Kurtán, C-P. Tang C-Q. Ke, X-Q. Li & Y. Ye. *Org. Lett.* **2012**, 14, 460-463; Y-

S. Cai, T.Kurtàn, Z-H. Miao, A. Mándi, I. Komáromi, H-L. Liu, J. Ding & Y-W. Guo. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1821-1830; M. Woźnica, A. Butkiewicz, A. Grzywacz, P. Kowalska, M. Masnyk, K. Michalak, R. Luboradzki, F. Furche, H. Kruse, S. Grimme & J. Frelek. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3306-3319. Per alcune review vedi: G. Bringmann, T. Bruhn, K. Maksimenka & Y. Hemberger. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2717-2727; T.D. Crawford, M.C. Tam & M.L. Abrams, *J. Chem Phys.* **2007**, 111, 12057-12068. Per una review sull'analisi conformazionale e per la determinazione AC vedi: A. Mazzanti & D. Casarini. *D. WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, 2, 613-641.

¹⁹ B. Testa, *Principle of organic stereochemistry*, pag. 87, Marcel Dekker Inc.

²⁰ E. Paradisi, P. Righi, A. Mazzanti, S. Ranieri, G. Bencivenni, *Chem. Comm.*, **2012**, 48, 11178-11180.

²¹ R.R. Shaikh, A. Mazzanti, M. Petrini, G. Bartoli, P. Melchiorre. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 120, 8835-8838.

²² Q. Guo, Y. Peng, J. Zhang, L. Song, Z. Feng, L. Gong. *Organic Letters*, **2009**, 11, 4620-4623.