

**Alma Mater Studiorum - Università di Bologna**

---

SCUOLA DI SCIENZE

Dipartimento di Chimica Industriale “Toso Montanari”

Corso di Laurea Magistrale in

**Chimica Industriale**

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

**Modulazione reversibile dell'attività catalitica  
di sistemi tioureidici chirali mediante  
interazioni con anioni**

Tesi di laurea sperimentale

**CANDIDATO**

Giacomo Foli

**RELATORE**

Prof. Luca Bernardi

**CORRELATORE**

Dott.ssa Mariafrancesca Fochi

Sessione III

---

Anno Accademico 2013-2014

---



## **Abstract**

In questo lavoro di tesi viene proposto un approccio semplice e innovativo allo sviluppo di un sistema catalitico modulabile in maniera reversibile, basato su catalizzatori tioureidici chirali. La modulazione dell'attività catalitica avviene attraverso interazioni tra un determinato anione e i due protoni tioureidici di questi catalizzatori. A seconda del carattere coordinante di un anione, l'interazione che si viene a creare con le tiouree può essere forte, nel caso di anioni coordinanti come gli alogenuri, o debole, nel caso di anioni debolmente coordinanti quali borati. Una forte interazione da parte dell'anione con il catalizzatore si traduce in una inibizione dell'attività catalitica, dal momento che il sito tioureidico non è più disponibile per promuovere eventuali reazioni. Al contrario, un anione debolmente coordinante lascia l'attività catalitica fondamentalmente inalterata, anche in termini di stereoselezione. La reversibilità di questa modulazione è ottenuta sfruttando reazioni di metatesi tra due sali che, risultando nella precipitazione di un sale insolubile, riescono a rimuovere un determinato anione dall'ambiente di reazione per sostituirlo con un altro.

This thesis is aimed at the development of a simple and innovative approach for the realization of a switchable catalytic system, based on chiral thioureidic catalysts. The modulation of the catalytic activity is achieved by the formation of an interaction between a coordinating anion and the two thioureidic proton of the catalysts. Depending on the binding ability of the anion, the interaction with the thioureas could be strong, using small coordinating anions such as halides, or feeble, using large, weakly coordinating anions such as borates. A strong interaction between the anion and the catalyst leads to the inhibition of the catalytic activity, due to the unavailability of the thioureidic site to stabilize the transition state of the examined reaction. On the contrary, a weakly coordinating anion leaves unaltered the catalytic activity, even with respect to the stereoselectivity of the process. The reversibility of this modulation is gained through metathesis reactions between two salts, in which the precipitation of an insoluble salt is able to remove a specific anion from the reaction medium.



# Sommario

<b>1</b>	<b>Introduzione .....</b>	<b>1</b>
1.1	Sistemi catalitici modulabili .....	1
1.2	Catalizzatori tioureidici.....	6
1.3	Unità tioureidiche nel riconoscimento anionico .....	8
<b>2</b>	<b>Obiettivi.....</b>	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>Risultati e discussione.....</b>	<b>12</b>
3.1	Riduzione di immine .....	12
3.2	Riduzione del nitrostirene .....	15
3.3	Riduzione di nitrolefine prochirali.....	23
3.4.1	Riduzione enantioselettiva dell' ( <i>E</i> )-(3,3,3-trifluoro-1-nitroprop-1-en-2-il)benzene .....	24
3.4.2	Riduzione enantioselettiva dello ( <i>Z</i> )-etil 3-nitro-2-fenilacrilato.....	28
3.4.3	Riduzione enantioselettiva dell' ( <i>E</i> )-(1-nitroprop-1-en-2-il)benzene .....	33
3.4	Reazione di Friedel-Crafts tra indolo e nitrostirene.....	40
<b>4</b>	<b>Conclusioni e prospettive future.....</b>	<b>46</b>
<b>5</b>	<b>Parte sperimentale.....</b>	<b>48</b>
5.1	Metodi generali .....	48
5.2	Materiali .....	48
5.3	Preparazione dei materiali utilizzati.....	49
5.3.1	Sintesi del catalizzatore <b>3a</b> .....	49
5.3.2	Sintesi del catalizzatore <b>3d</b> <sup>26</sup> .....	49
5.3.3	Sintesi dell'immina <b>1a</b> .....	50
5.3.4	Sintesi dell'immina <b>1b</b> .....	50
5.3.4	Sintesi degli esteri di Hantzsch <b>2a</b> e <b>2b</b> <sup>27</sup> .....	51
5.3.5	Sintesi del nitroalchene <b>6b</b> <sup>28</sup> .....	52
5.3.6	Sintesi dell'NaBArF <sup>29</sup> .....	52
5.3.7	Preparazione del TBABArF .....	53
5.3.8	Preparazione del Ph <sub>4</sub> PCl.....	54
5.4	Procedure generali per gli studi cinetici .....	54
5.4.1	Procedura generale per gli studi cinetici sulla riduzione delle immine .....	54
5.4.2	Procedura generale per gli studi cinetici sulla riduzione del nitrostirene .....	55
5.4.3	Procedura generale per gli studi cinetici sulla riduzione enantioselettiva dell' ( <i>E</i> )-(3,3,3-trifluoro-1-nitroprop-1-en-2-il)benzene.....	55
5.4.4	Procedura generale per gli studi cinetici sulla riduzione enantioselettiva dello ( <i>Z</i> )-etil 3-nitro-2-fenilacrilato.....	56
5.4.5	Procedura generale per gli studi cinetici sulla riduzione enantioselettiva dell' ( <i>E</i> )-(1-nitroprop-1-en-2-il)benzene.....	56
5.4.5	Procedura generale per gli studi cinetici sulla reazione di Friedel-Crafts tra indolo e nitrostirene.....	57

**6 Bibliografia ..... 59**

# 1 Introduzione

## 1.1 Sistemi catalitici modulabili

La modulazione dell'attività di un catalizzatore è un campo di ricerca che negli ultimi anni ha acquisito sempre maggiore rilevanza. Infatti, la realizzazione di sistemi catalitici controllati da stimoli esterni può avere una serie di potenziali applicazioni. Ad esempio, è possibile programmare processi sintetici multistadio in cui le specie catalitiche vengono attivate/disattivate al momento opportuno. Sempre in campo sintetico, la possibilità di attivare/disattivare un catalizzatore per un processo polimerico porterà ad un maggiore controllo sulla distribuzione dei pesi molecolari nel polimero risultante. Un'altra possibile applicazione della modulazione dell'attività catalitica, è la realizzazione di sistemi di analisi ad elevata sensibilità, dove l'analita in questione, avendo funzione di effettore per una particolare specie catalitica, attiva la formazione di un prodotto catalitico che, essendo presente in quantità maggiori rispetto all'analita, è più facilmente rilevabile (amplificazione del segnale).

Ispirandosi alla natura, dove l'attività enzimatica viene nella maggior parte dei casi controllata da stimoli chimici, come la variazione del pH o l'interazione degli enzimi stessi con altre molecole, sono stati realizzati, in questi ultimi anni, vari sistemi catalitici che possono essere reversibilmente attivati e disattivati *in situ* mediante l'aggiunta di stimoli esterni.<sup>1,2,3</sup> Ad esempio, in un lavoro di Mirkin et al. viene riportata la modulazione dell'attività di un sistema catalitico basato su un complesso di Al(III)-Salen (**Figura 1**).<sup>4</sup> Questo sito attivo, che può agire come catalizzatore nella polimerizzazione dell' $\epsilon$ -caprolattone, è collegato, mediante complessi di rodio(I), a due blocchi arilici stericamente ingombranti. Nella struttura aperta (**a**) del complesso, ciascuno dei due atomi di rodio è coordinato, mediante geometria quadrata planare distorta, alla struttura del catalizzatore tramite due leganti a base di fosforo e uno a base di zolfo. L'ultima posizione di coordinazione è occupata da un cloruro. In questa forma, l'atomo di alluminio centrale acido di Lewis risulta disponibile alla coordinazione di substrati. Il complesso è quindi cataliticamente attivo in questa sua forma aperta (**a**). L'aggiunta in soluzione di NaBARF (BARF<sup>-</sup> = tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato) comporta la rimozione dal complesso di rodio del cloruro, che precipita come sale di sodio, insolubile

nell'ambiente di reazione (diclorometano). Questo anione borato, al contrario del cloruro, non possiede capacità coordinanti, per cui non interagisce con gli atomi di rodio, che completano quindi la loro geometria di coordinazione andando a complessarsi con le aniline presenti nei leganti fosfinici, provocando un cambiamento nella geometria complessiva del complesso, che arriva a mostrare la struttura chiusa **(b)**, nella quale l'accesso al sito catalitico centrale risulta bloccato. Nella sua forma chiusa **(b)**, infatti, il complesso è cataliticamente inattivo. La successiva aggiunta in soluzione dell'anione

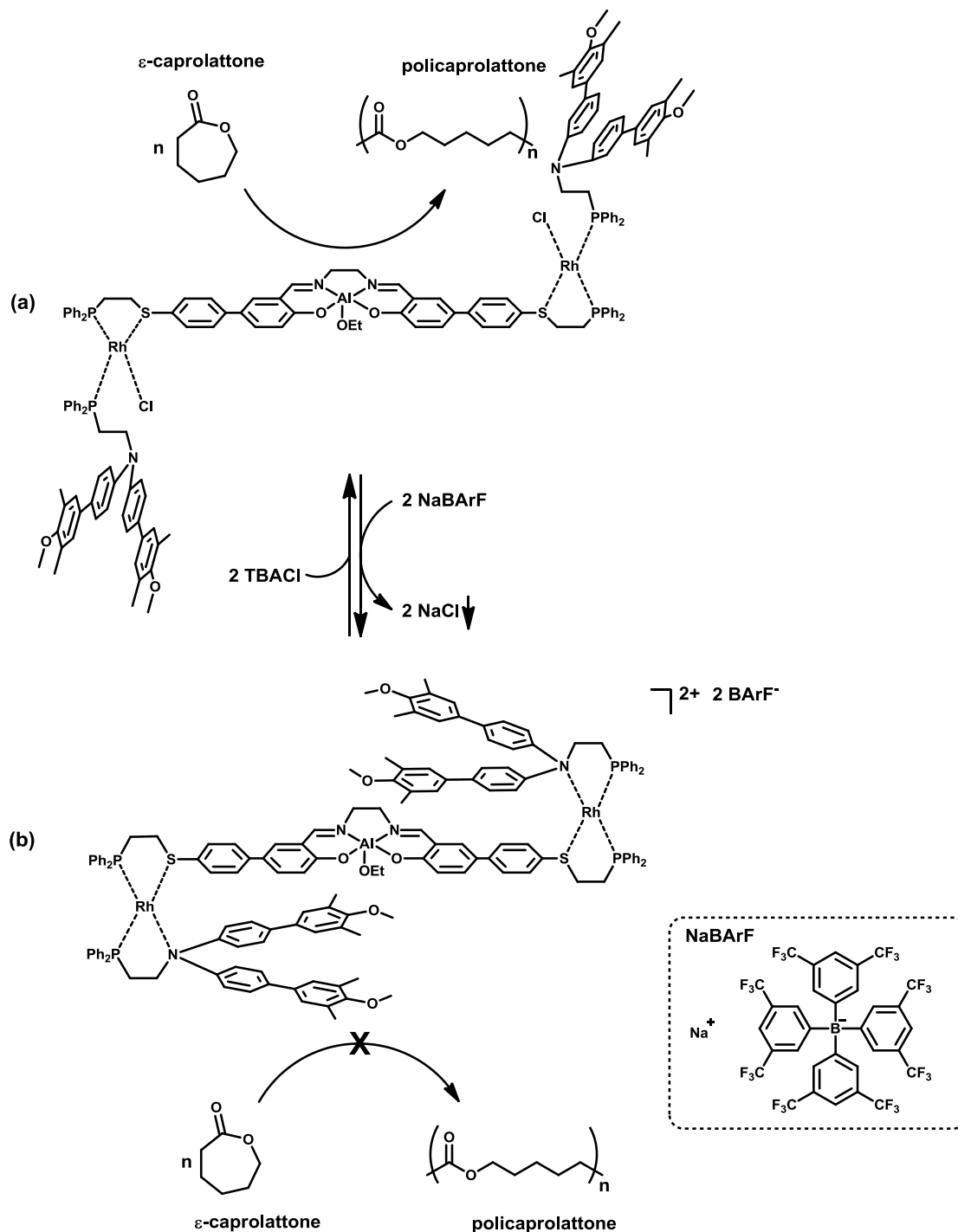
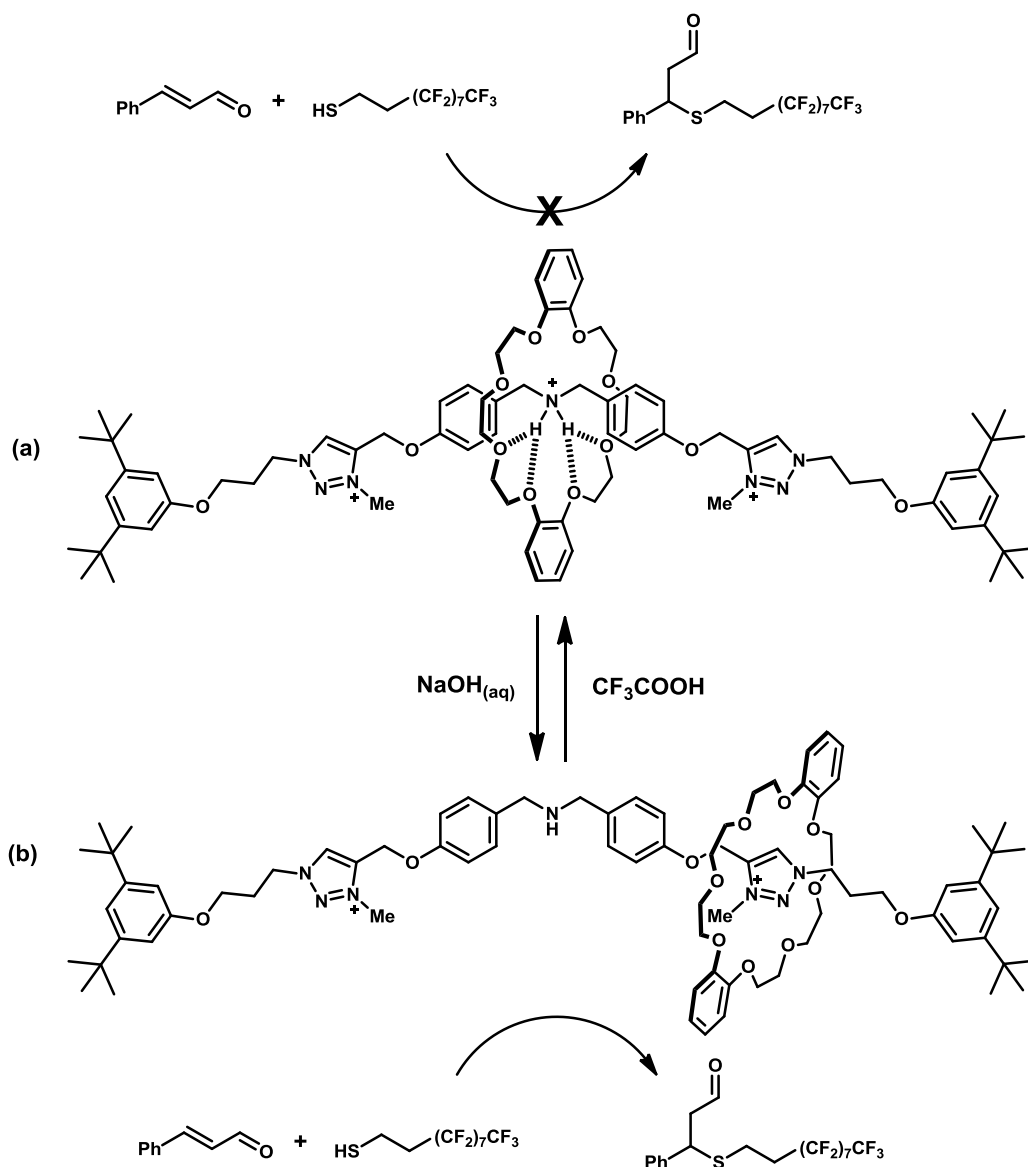


Figura 1: Complesso a base di Al(III)-Salen: struttura aperta (a) e struttura chiusa (b).



coordinante cloruro, sotto forma di sale di tetra-*n*-butilammonio solubile in diclorometano, provoca la riapertura della struttura, dal momento che viene ripristinata l'originaria geometria di coordinazione per gli atomi di rodio: viene quindi ristabilita l'accessibilità al sito catalitico centrale, e quindi l'attività catalitica del complesso. La modulazione dell'attività catalitica di questo sistema è quindi effettivamente realizzabile, in maniera reversibile, mediante l'applicazione di stimoli esterni sotto forma di anioni a differente potere coordinante.

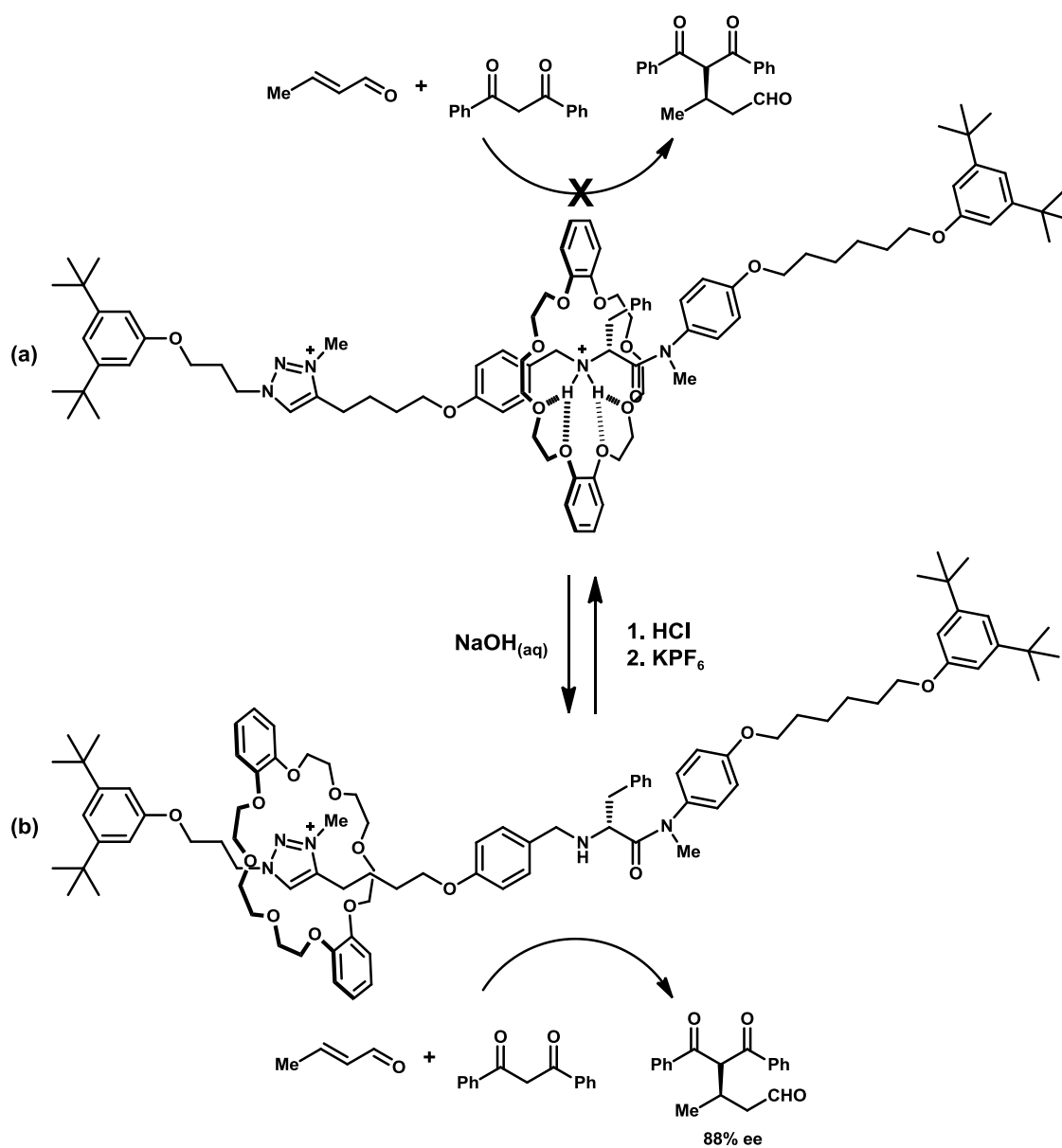
Un altro interessante esempio di sistema catalitico modulabile è stato riportato dal gruppo di Leigh<sup>5,6</sup> che ha sviluppato catalizzatori modulabili di natura rotaxanica. I rotaxani sono sistemi molecolari costituiti da un macrociclo all'interno del quale è inserita una catena lineare che termina con due residui stericamente ingombranti che impediscono la "fuga" del macrociclo dall'asse. L'aspetto interessante di questi sistemi risiede nel fatto che la posizione del macrociclo lungo la catena centrale può essere controllata dalle sue interazioni con particolari residui presenti sulla catena stessa. Ad esempio, in un rotaxano costituito da un etere corona macrociclico e un asse centrale contenente sia anelli triazolici che una funzione dibenzilamminica come unità catalitica in grado di promuovere reazioni di addizione di nucleofili ad enali via ione imminio, la posizione del macrociclo dipende dal pH (**Figura 2**). Infatti, in condizioni acide il macrociclo ha una maggiore affinità per la funzionalità dibenzilamminica in forma protonata rispetto all'anello triazolico. Di conseguenza, l'etere corona andrà a interagire fortemente con il centro catalitico del sistema rendendolo inaccessibile ad eventuali reagenti. Al contrario, a pH basici, il macrociclo mostra una maggiore affinità per l'anello triazolico rispetto alla dibenzilammina in forma non protonata, che risulta quindi libera e disponibile ad interagire con i substrati per promuovere reazioni. In particolare, questo sistema catalitico è stato applicato alla reazione di Michael tra la cinnamaldeide ed un tiolo polifluorurato, dove non solo è stata dimostrata l'efficacia del rotaxano non protonato come catalizzatore, ma anche l'assenza di attività del rotaxano protonato e la sua attivazione in seguito a trattamento basico.



**Figura 2:** Rotaxano protonato (a), catalizzatore disattivo; rotaxano deprotonato (b), catalizzatore attivo.

Sulla base di questo lavoro preliminare è stato in seguito sviluppato un sistema analogo dove il precedente residuo dibenzilamminico viene sostituito da un gruppo amminico chirale, nel tentativo di realizzare un raro esempio di sistema catalitico asimmetrico modulabile (**Figura 3**). Infatti, nonostante siano stati sviluppati numerosi sistemi catalitici non chirali, la modulazione di reazioni enantioselettive risulta al momento attuale ancora nelle fasi iniziali dello sviluppo, e quest'ultimo lavoro di Leigh et al. incoraggia fortemente la ricerca in questo campo. I principi su cui si basa questo sistema chirale sono del tutto analoghi a quelli descritti nell'esempio precedente. Anche in questo caso, il macrociclo risulta avere una maggiore affinità per l'ammina in forma protonata (catalizzatore disattivo), mentre l'ammina non protonata risulta interagire debolmente con l'etere corona che va quindi a posizionarsi sull'anello tiazolico (catalizzatore attivo).

Quest'ultimo sistema catalitico è stato applicato all'addizione asimmetrica di Michael del dibenzoilmetano all'(*E*)-crotonaldeide. Anche in questo secondo caso si è dimostrato come il rotaxano sia attivo come catalizzatore in condizioni basiche, mentre in presenza di acidi la reazione non procede. Anche in questo caso l'attivazione *in situ* di quest'ultimo rotaxano mediante trattamento basico è stata riportata con successo. Inoltre, occorre sottolineare come il catalizzatore riattivato *in situ* mediante trattamento con una base abbia portato allo stesso valore di eccesso enantiomerico relativo al prodotto di reazione (88% *ee*) rispetto al catalizzatore preparato in forma attiva.



**Figura 3:** Rotaxano protonato (a), catalizzatore disattivo; rotaxano deprotonato (b), catalizzatore attivo.

## 1.2 Catalizzatori tioureidici

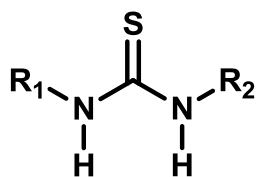


Figura 4

Le tiouree (**Figura 4**) sono una classe di molecole che recentemente hanno trovato largo impiego nel campo dell'organocatalisi. La loro attività è dovuta alla presenza dei due protoni tioureidici che, avendo una certa acidità ( $pK_a = 21.1$  in dimetilsolfossido),<sup>7</sup> rendono le tiouree dei buoni donatori di legame a idrogeno. Inoltre il gruppo tiocarbonilico, essendo lo zolfo uno scarso accettore di legame a idrogeno, minimizza possibili aggregazioni fra due unità tioureidiche in soluzione, aggregazioni che invece risultano essere più pronunciate quando è presente il semplice gruppo carbonilico, ovvero nel caso delle uree che d'altra parte sono anche meno acide.<sup>8</sup>

I sistemi catalitici tioureidici vengono spesso paragonati alle buche ossoanioniche degli enzimi. In un grande numero di reazioni catalizzate da enzimi, intermedi o stati di transizione anionici, derivanti ad esempio dall'addizione di una specie nucleofila ad un carbonile, vengono efficacemente stabilizzati da una rete di legami a idrogeno. Allo stesso modo, la donazione di due legami a idrogeno da parte dei sistemi tioureidici è in grado di promuovere reazioni che coinvolgono intermedi o stati di transizione con forte carattere negativo. E' interessante notare come queste similitudini abbiano portato a verificare se fosse possibile realizzare sistemi organocatalitici tioureidici che mimassero sistemi biologici.<sup>9</sup> Ad esempio, ispirandosi alla riduzione di nitroalcheni mediata dall'Old Yellow Enzyme (OYE),<sup>10</sup> il gruppo di Schreiner ha realizzato la riduzione biomimetica di nitroolefine utilizzando esteri di Hantzsch, donatori di idrogeno analoghi al NADH, mediata dalla tiourea di Schreiner come sostituto dell'OYE (**Figura 5**).<sup>11</sup>

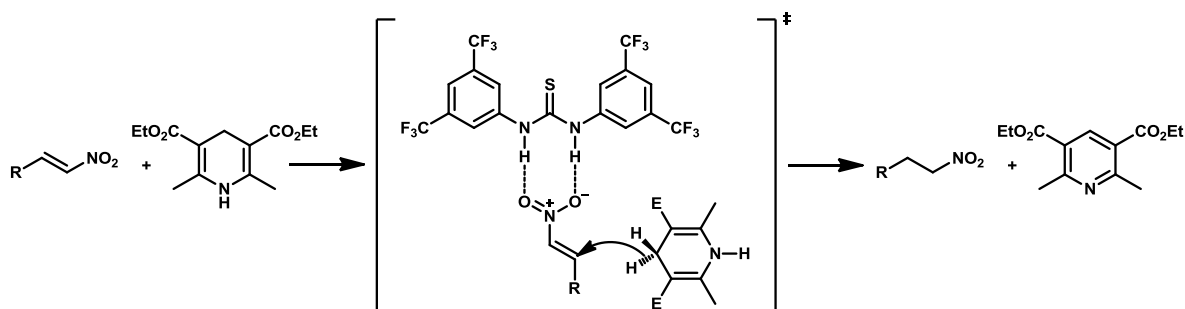


Figura 5

Il meccanismo proposto evidenzia come la tiourea, interagendo con il gruppo nitro via donazione di legami a idrogeno, riesca a stabilizzare lo stato di transizione che presenta una forte carica negativa sui due ossigeni del gruppo nitro, e quindi facilitare la riduzione.

La stabilizzazione dello stato di transizione mostrata dalle tiouree sembra giocare un ruolo fondamentale anche nell'indirizzare la stereochimica di reazioni catalitiche asimmetriche, che prevedono l'utilizzo di tiouree chirali come organocatalizzatori.<sup>12</sup> Per esempio, nel nostro laboratorio è stata sviluppata recentemente<sup>13</sup> la riduzione di una nitroolefina prochirale  $\beta$ -trifluorometil sostituita, sempre con esteri di Hantzsch (**Figura 6**). Il meccanismo proposto evidenzia come la stereoselettività del processo non sia dovuta a repulsioni steriche tra il catalizzatore e i substrati, ovvero allo schermaggio di una delle due facce prochirali del nitroalchene, ma piuttosto ad una buona sovrapposizione geometrica tra le funzionalità del catalizzatore tioureidico e lo stato di transizione che porta all'enantiomero maggioritario del prodotto.

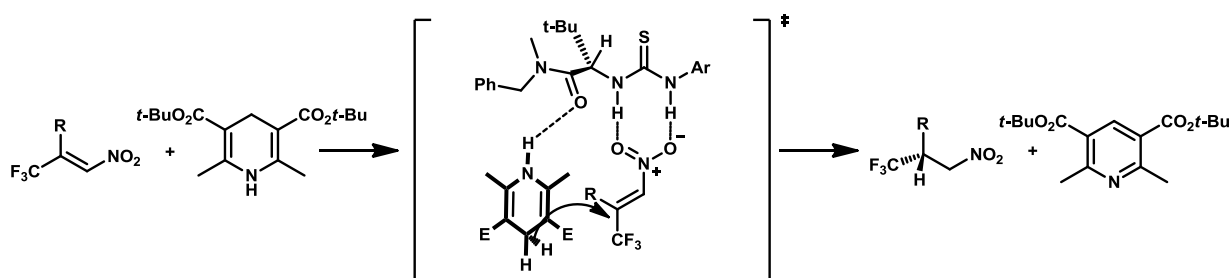


Figura 6

### 1.3 Unità tioureidiche nel riconoscimento anionico

La realizzazione di sistemi che riescano ad interagire con anioni (recettori anionici) ha stimolato, negli ultimi anni, una intensa attività di ricerca.<sup>14,15,16</sup> I recettori anionici che si sono sviluppati possono essere divisi in due categorie: recettori carichi positivamente e recettori neutri.<sup>17</sup> Se i primi sono caratterizzati dalla presenza di funzionalità ammonio o dalla incorporazione di ioni metallici che riescono a legare gli anioni, per quanto riguarda i secondi il riconoscimento anionico avviene prevalentemente mediante una interazione di tipo legame a idrogeno tra gli anioni e gruppi funzionali presenti sul recettore. Il frammento N-H risulta essere adeguato per questo scopo e nella maggior parte dei recettori neutri è presente questo gruppo funzionale. È a questo punto evidente come la funzionalità tioureidica possa tornare utile nella realizzazione di recettori anionici neutri ed infatti sono stati sintetizzati diversi composti che coordinano anioni mediante interazioni con protoni tioureidici.<sup>18</sup>

In generale, affinché si realizzi una buona interazione tra l'accettore di legame a idrogeno (l'anione) e il donatore (il recettore), la topologia del sito di coordinazione sembra rivestire una certa importanza. Nel caso specifico delle tiouree, la disposizione dei due gruppi NH sembra prestarsi a una buona interazione con ossoanioni bidentati (come per esempio l'acetato). Ad esempio, Amendola et al.<sup>17</sup> hanno studiato le costanti di associazione ( $K$ ) tra una particolare tiourea (**Figura 7**) e vari anioni eseguendo esperimenti in dimetilsolfossido in presenza di diversi sali di tetra- $n$ -butilammonio a temperatura ambiente. In accordo con l'ipotesi espressa precedentemente, è emerso come sia l'acetato che il benzoato riescano ad interagire fortemente con la tiourea: per l'acetato  $\log K = 6.02$  mentre per il benzoato  $\log K = 5.77$ . Esperimenti condotti in presenza di diidrogenofosfato hanno confermato ulteriormente l'affinità mostrata dalle tiouree nei confronti di questo tipo di ossoanioni. Anche in questo caso, è stata registrata una costante di associazione piuttosto elevata ( $\log K = 5.44$ ). Queste interazioni vengono giustificate dalla direzionalità dei legami a idrogeno che riescono a coordinare in maniera bidentata gli ossigeni sui quali viene delocalizzata la carica negativa di questa tipologia di anioni. Inoltre è stata osservata una correlazione tra la forza dell'associazione e la basicità dell'anione. L'acetato, che mostra il valore di costante di associazione più elevato, è l'anione con maggiore carattere basico; al contrario il diidrogenofosfato, il meno basico dei tre ossoanioni esaminati, presenta la costante di associazione minore.

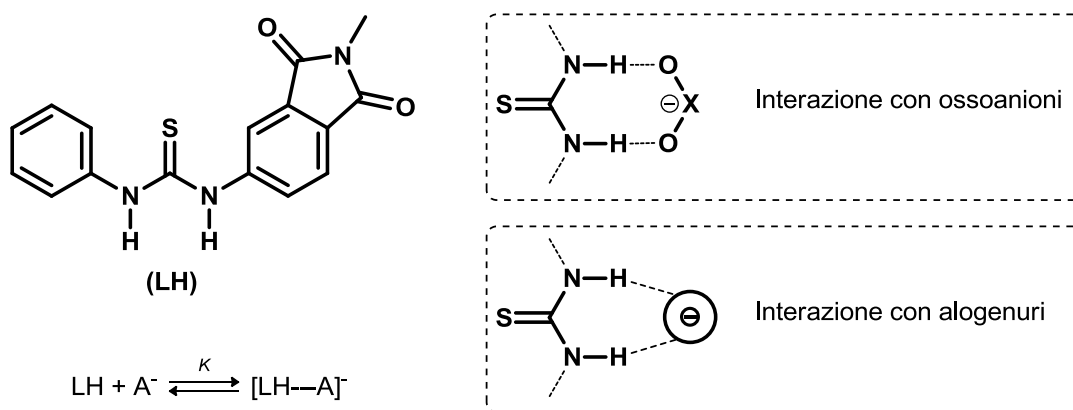


Figura 7

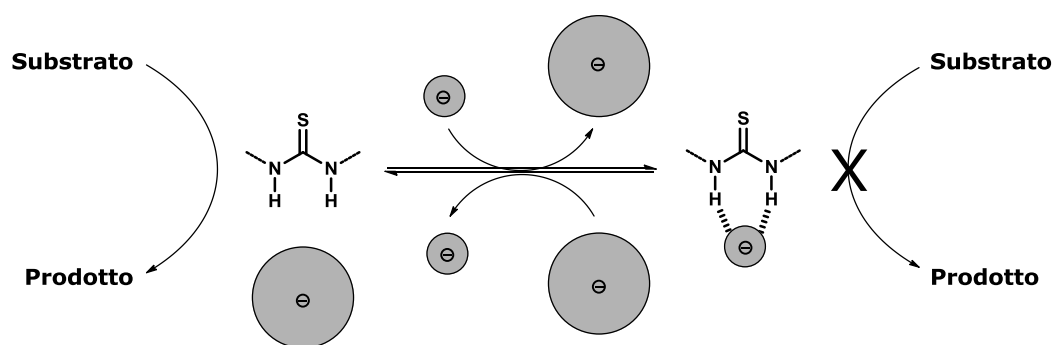
Queste correlazioni tra basicità dell'anione e forza dell'associazione, hanno portato gli autori del lavoro a ipotizzare che l'interazione tra la tiourea e l'anione altro non sia che un trasferimento protonico incipiente e "congelato" dal donatore all'accettore.

Andando a studiare il comportamento degli alogenuri, anioni a cui si può attribuire una geometria sferica, la medesima tiourea ha mostrato buoni valori di associazione interagendo sia con il fluoruro ( $\log K = 5.70$ ) che con il cloruro ( $\log K = 4.88$ ). È interessante osservare come anche in questo caso l'anione più basico interagisce meglio con i protoni tioureidici, seppure la correlazione non risulti così stringente.

In generale, è possibile affermare che recettori anionici di questo tipo presentano interazioni molto forti con anioni piccoli e poco polarizzabili (alogenuri, carbossilati, idrogenofosfato, nitrato, ecc.), interazioni che dipendono anche dalla topologia (geometria) dell'anione, e dalle sue dimensioni che devono essere compatibili con quelle del recettore. Al contrario, anioni molto grandi e con carica diffusa, quali l'esaffluorofosfato o il perchlorato, ovvero anioni generalmente definiti come "debolmente coordinanti",<sup>19</sup> non presentano interazioni forti neanche con questi recettori.

## 2 Obiettivi

È stata precedentemente riportata l'affinità che i sistemi tioureidici mostrano nei confronti di determinati anioni. Inoltre si è descritto come l'azione organocatalitica di queste molecole si espliciti nella stabilizzazione dello stato di transizione carico negativamente delle reazioni, mentre interazioni con i substrati neutri sono deboli e geometricamente non definite (condizioni di Curtin-Hammett). Sulla base di queste due proprietà, ci si pone l'obiettivo, in questo lavoro di tesi, di verificare se sia possibile realizzare una modulazione reversibile dell'attività catalitica di catalizzatori chirali a base tioureidica attraverso interazioni con diversi tipi di anioni. In particolare, ci si è proposti di sfruttare la diversa capacità coordinante di anioni a diversa dimensione e polarizzabilità, supponendo che anioni fortemente coordinanti (es. alogenuri) fossero in grado di inibire fortemente il sistema catalitico, mentre anioni poco coordinanti (es. arilborati) non perturbassero il sistema catalitico, né per quanto riguarda l'attività né per quanto riguarda la stereoselettività (**Figura 8**). Inoltre, la possibilità di eseguire operazioni di metatesi anionica in condizioni semplici, come mostrato nella prima parte del capitolo introduttivo (metatesi tra TBACl e NaBARF nel lavoro di Mirkin e al.<sup>4</sup>), dovrebbe garantire la reversibilità di questo controllo.



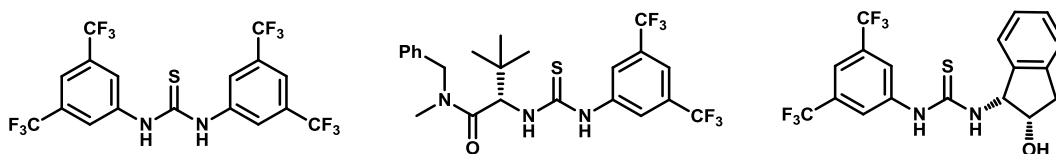
**Figura 8**

Questo tipo di approccio alla realizzazione di un sistema catalitico modulabile presenta infatti un vantaggio rispetto a quelli illustrati brevemente nell'introduzione e, più in generale, rispetto a quelli realizzati fino ad ora, nonostante risulti chiaramente meno elegante. Infatti, tutti i sistemi catalitici modulabili fino ad ora riportati sono stati realizzati da zero, ovvero per andare a modulare un determinato processo sono stati



progettati nuovi catalizzatori, presentanti generalmente strutture ad elevata complessità, con l'unico scopo di poter appunto realizzare un sistema modulabile. Appare evidente come questa procedura richieda un dispendio sia di tempo che di energie. Inoltre, lo sviluppo di un nuovo sistema catalitico chirale in grado di indurre elevate enantioselezioni non è sicuramente un progetto di facile realizzazione. Al contrario, ci sono numerosissimi esempi di organocatalizzatori semplici basati su funzionalità tioureidiche, studiati da tempo e con attività catalitica nota e di grande efficacia, anche in termini di enantioselezione, utilizzati in numerose reazioni estremamente diverse tra loro.<sup>12</sup>

Più in dettaglio, in questo lavoro di tesi si è inizialmente verificata la correttezza delle ipotesi proposte studiando un sistema catalitico il più semplice possibile, quale la tiourea di Schreiner, non chirale, per poi portarsi verso l'utilizzo di catalizzatori tioureidici chirali (**Figura 9**). Questi catalizzatori sono stati impiegati in reazioni standard, in cui è nota la loro attività catalitica.

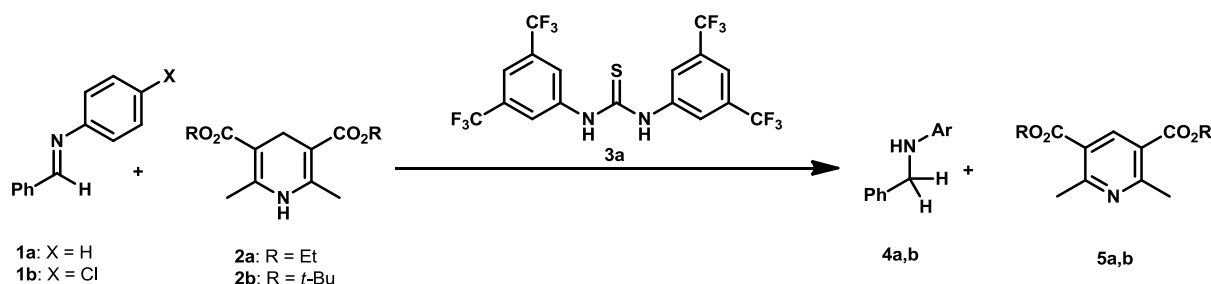


**Figura 9**

### 3 Risultati e discussione

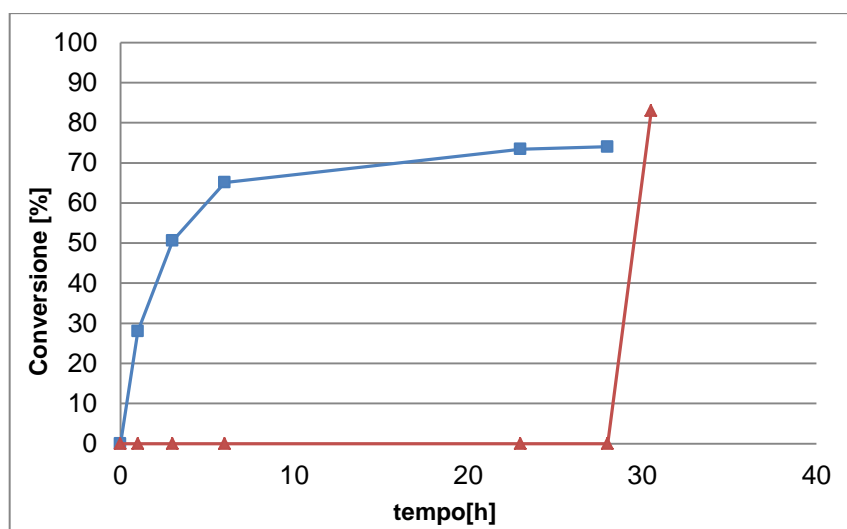
#### 3.1 Riduzione di immine

Per cercare di valutare l'effetto di inibizione o di non inibizione che alcuni determinati ioni possono avere sull'attività catalitica della tiourea di Schreiner **3a**, è stata presa in esame la reazione di riduzione di N-aril immine **1** con esteri di Hantzsch **2** (**Figura 10**).<sup>20</sup>



**Figura 10**

Dal momento che, nel lavoro originario,<sup>20</sup> la riduzione catalitica dell'immina **1a** con l'estere **2a**, effettuata, con un carico catalitico dell'1% molare, in diclorometano 0.2 M a temperatura ambiente mostra a 15 h una conversione pari all'89%, si è in un primo momento deciso di utilizzare lo stesso carico catalitico, ma lavorando in CDCl<sub>3</sub> 1 M a 0 °C, per cercare di allungare i tempi di reazione e rendere più semplici gli studi cinetici. In queste condizioni, uno studio cinetico della reazione effettuato tramite spettroscopia <sup>1</sup>H NMR ha permesso di costruire la curva (■) riportata nel **Grafico 1**, che mostra una conversione pari al 74% dopo 23 h.



**Grafico 1:** Andamento cinetico della riduzione catalitica di **1a** con **2a** in  $\text{CDCl}_3$  1M (■); comportamento cinetico della reazione catalitica in presenza di 1.5% molare di  $\text{TBANO}_2$  e attivazione inaspettatamente veloce a 28 h in seguito ad aggiunta di 1.5 mol% di  $\text{NaBARF}$  (▲)

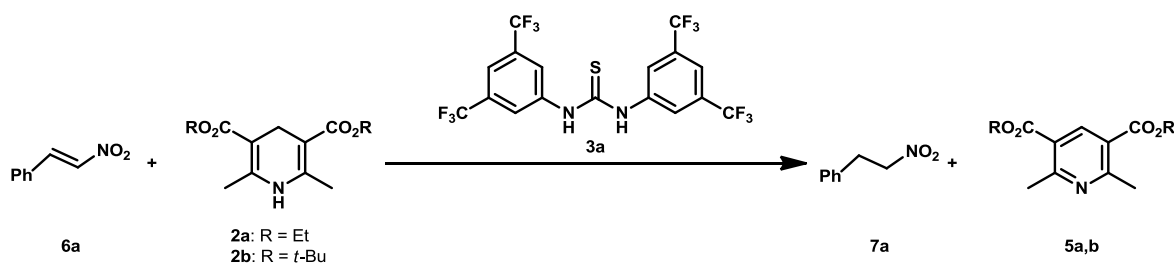
Si è quindi studiato l'effetto sulla reazione catalitica di due sali di ammonio,  $\text{TBAOAc}$  e  $\text{TBANO}_2$ , in queste condizioni di reazione, caricati in rapporto 1.5 rispetto al catalizzatore **3a**. In accordo con le aspettative iniziali, in entrambi i casi l'anione ha fortemente inibito la riduzione: a 28 h la conversione era ancora trascurabile per entrambe le reazioni. La riattivazione dell'attività catalitica in queste reazioni mediante l'aggiunta di  $\text{NaBARF}$  equimolare con il sale ha però mostrato un comportamento anomalo: la reazione è andata ad elevate conversioni in breve tempo, mostrando quindi una cinetica decisamente più rapida rispetto alla reazione catalitica standard. Nel caso della riattivazione da  $\text{TBANO}_2$ , ad esempio, la reazione in seguito a trattamento con  $\text{NaBARF}$  ha portato all'83% di conversione nel giro di 2 ore circa (**Grafico 1**, linea rossa, ▲). Si è ipotizzato che la motivazione di ciò fosse dovuta alla scarsa omogeneità della reazione (l'estere **2a** è molto poco solubile). Si è quindi deciso di utilizzare l'estere **2b** ( $\text{R} = t\text{-Bu}$ ), relativamente più solubile rispetto al **2a**. Sono quindi state individuate nuove condizioni di reazione mantenendo sempre lo stesso carico catalitico e lavorando a  $0^\circ\text{C}$ , ma in  $\text{CDCl}_3$  0.1 M, per rallentare la reazione che risultava molto più veloce con questo estere **2b** più reattivo. Tuttavia sono da subito emersi problemi di riproducibilità, per esempio in un primo caso la reazione catalitica ha mostrato a 18 h una conversione pari al 90% mentre in una prova successiva la conversione a 24 h era ancora inferiore al 75%. Sono state effettuate numerose altre prove su questa reazione a differenti concentrazioni, con diversi carichi catalitici, in vari solventi (toluene, diclorometano, MTBE) e provando ad utilizzare immine meno reattive, come la **2b**, ma in tutti i casi si sono sempre

presentati grossi problemi di riproducibilità. Probabilmente la riduzione è fortemente sensibile a piccole variazioni dei parametri di reazione, come per esempio tracce di acqua o di ossigeno presenti nei solventi, fenomeni di aggregazione molecolare, e ciò la rende difficilmente controllabile. Si è quindi giunti alla conclusione che questa riduzione non fosse utile ai nostri scopi.

### 3.2 Riduzione del nitrostirene

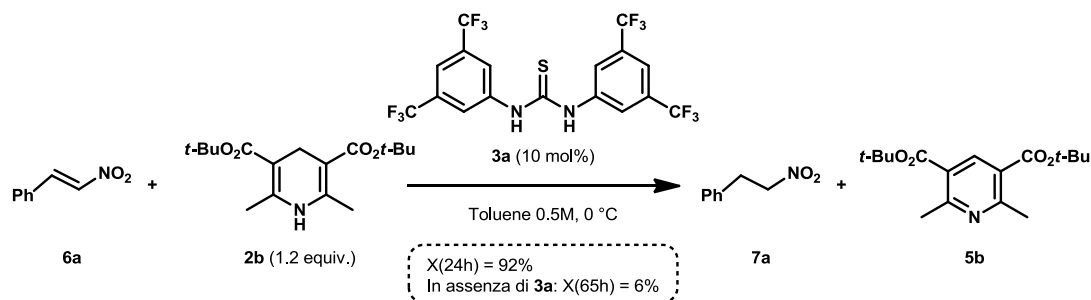
Visti i problemi di riproducibilità sulla reazione di riduzione delle immine **1**, è stata presa in esame una reazione simile, la reazione di riduzione di substrati nitroolefinici, in quanto dati di letteratura sembravano mostrare come questa trasformazione necessitasse di un'attivazione maggiore. Abbiamo quindi supposto che piccole variazioni nelle condizioni di reazione potessero essere tollerate da questa reazione, portando a risultati riproducibili ed utili ai nostri scopi.

In particolare, ci si è quindi concentrati sulla riduzione del nitrostirene **6a** con esteri di Hantzsch **2** catalizzata dalla tiourea **3a** (**Figura 11**).

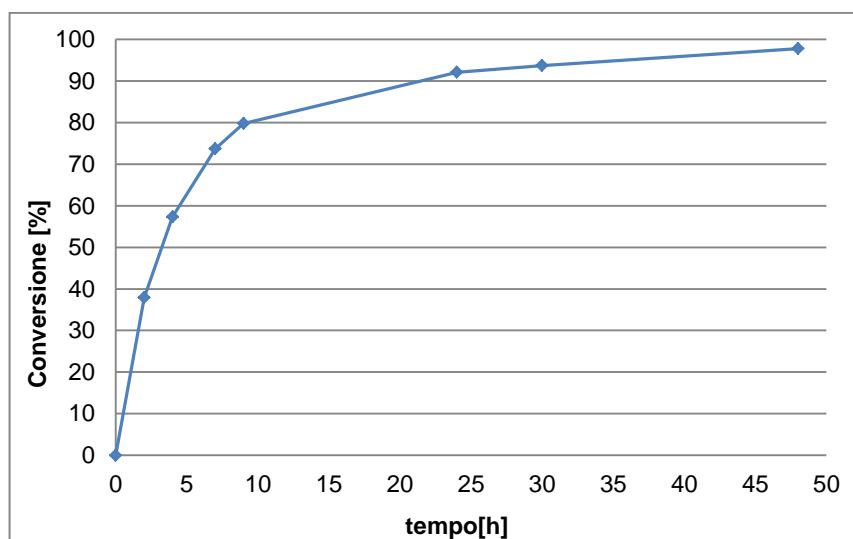


**Figura 11**

In letteratura,<sup>11</sup> viene riportato che la riduzione di **6a** con l'estere etilico **2a** in diclorometano 0.2 M a riflusso in presenza di 10 mol% di **3a** mostra a 24 h una conversione dell'88%. Da subito si è deciso di lavorare con l'estere *t*-butilico **2b**, che seppur più reattivo del **2a**, come detto prima, risulta avere meno problemi di solubilità. La reazione si è dimostrata decisamente più riproducibile rispetto alla riduzione delle immine e sono stati quindi effettuati studi preliminari sulla cinetica di reazione in diclorometano e toluene a differenti concentrazioni e temperature, mantenendo sempre il carico catalitico di 10% molare. Da questi studi è stato possibile individuare le condizioni di reazione accettabili per i nostri scopi, che consistono nel condurre la reazione in toluene, con una concentrazione 0.5 M rispetto al nitrostirene **6a**, a 0 °C (**Figura 12**). In queste condizioni, la reazione a 48 h mostra una conversione pressoché completa mentre la reazione in assenza di catalizzatore praticamente non procede (conversione pari al 6% dopo 65 h). L'andamento della reazione catalitica standard è riportato nel **Grafico 2**.

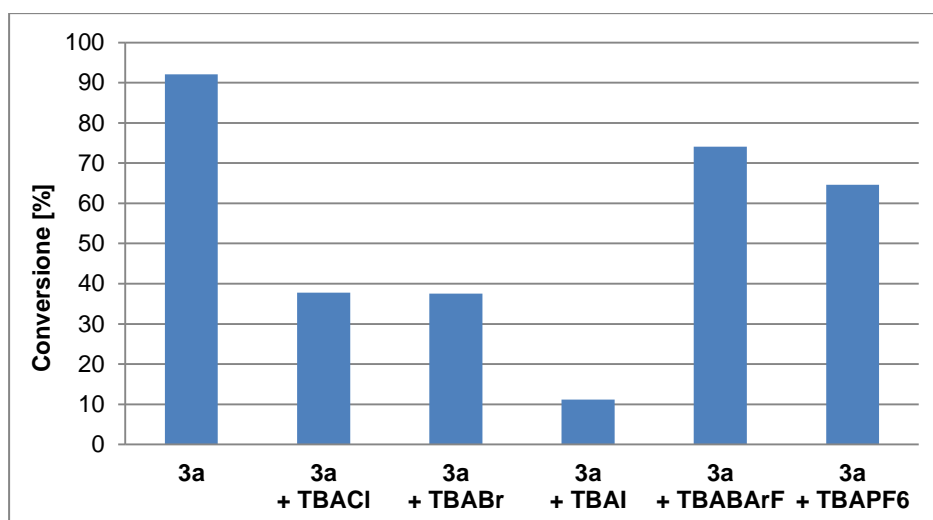


**Figura 12:** Condizioni di reazione individuate per la reazione di riduzione catalitica di **6a**.



**Grafico 2:** Andamento cinetico della reazione di riduzione catalitica standard di **6a**.

Avendo determinato condizioni di reazione considerate idonee allo scopo del lavoro, si è passati a valutare l'effetto di diversi sali di tetra-*n*-butilammonio (TBA) sull'attività catalitica, sempre aggiunti in rapporto 1.5:1 rispetto al catalizzatore. Sono state quindi valutate le conversioni a 24 h della reazione catalitica in presenza di 15% molare di diversi sali (**Grafico 3**).



**Grafico 3:** Conversioni registrate a 24 h per la reazione di riduzione catalitica standard di (**3a** 10mol%) e per la stessa reazione in presenza di sali di ammonio (**3a** 10 mol% + **TBAX** 15 mol%).

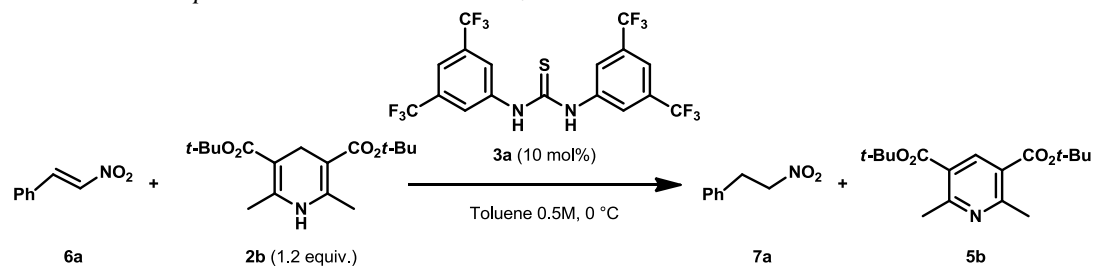
Come si può osservare dal **Grafico 3**, gli alogenuri di TBA mostrano una chiara inibizione sull'attività catalitica. Questo comportamento è in linea con le aspettative iniziali, dal momento che, per quanto riguarda anioni di piccole dimensioni, come appunto gli alogeni, ci si aspetta una buona interazione con le tiouree, interazione che nel nostro caso si traduce in una riduzione dell'attività catalitica o, nella migliore delle ipotesi, in una sua totale disattivazione. Il dato che però incuriosisce è quello relativo allo ioduro. Questo è infatti il più grande tra gli alogeni, ma appare evidente come sia questo l'anione che provoca una maggiore inibizione dell'attività catalitica di **3a**. Per quanto riguarda invece anioni di grandi dimensioni, come il  $\text{BArF}^-$  o il  $\text{PF}_6^-$ , ci si aspetta, invece, un comportamento opposto: l'interazione di questi con le tiouree dovrebbe essere praticamente nulla, a causa appunto delle loro dimensioni, e, per questo motivo, non ci si attende una particolare discordanza tra i valori delle conversioni registrati per la reazione catalitica standard e quelli registrati per la reazione catalitica in presenza di questi anioni. Contrariamente a ciò, sia il  $\text{TBABArF}$  che il  $\text{TBAPF}_6$  hanno però un piccolo effetto negativo sulla cinetica di reazione, rallentandola solo leggermente. Tuttavia il loro comportamento, in particolare nel caso del  $\text{TBABArF}$ , è stato ritenuto accettabile per proseguire i nostri studi. Da questi dati si è quindi giunti alla conclusione che la reazione viene fortemente rallentata dalla presenza di TBAI, mentre il  $\text{TBABArF}$  non provoca un'eccessiva variazione dell'attività catalitica.

L'individuazione di questa coppia di anioni è di fondamentale importanza per gli scopi di questo lavoro, ovvero la disattivazione *in situ* dell'attività catalitica, mediante aggiunta in reazione di un anione inibente, in questo caso lo ioduro, e la successiva riattivazione di

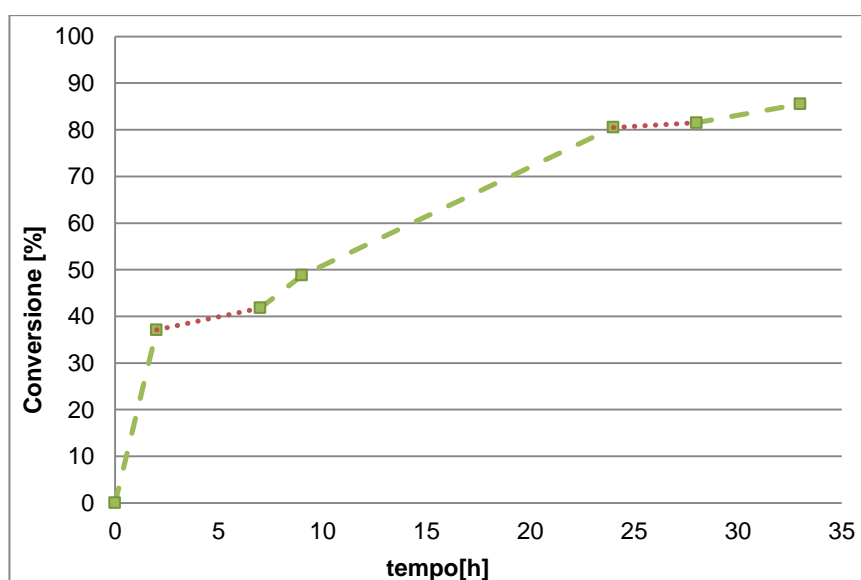
questa attraverso l'aggiunta di un anione non inibente, nello specifico il  $\text{BArF}^-$ , con contemporanea rimozione dalla soluzione dell'anione inibente. Come già descritto nell'introduzione nel caso del  $\text{TBAI}/\text{NaBArF}$  usato da Mirkin,<sup>4</sup> la concretizzazione di questa operazione consiste prima nell'aggiunta in reazione di un sale di iodio solubile nel solvente di reazione, ad esempio il TBAI, che provoca la disattivazione di **3a**. In un secondo momento, viene effettuata l'aggiunta di un sale di  $\text{BArF}^-$  solubile nel solvente di reazione il cui controione riesca a rimuovere lo ioduro dalla soluzione, riattivando quindi il catalizzatore. Un composto che presenta queste caratteristiche è il  $\text{NaBArF}$ . Una volta disciolto ci si aspetta un rapido scambio ionico tra i due sali (TBAI e  $\text{NaBArF}$ ) che ha come risultato la precipitazione di  $\text{NaI}$  (insolubile in toluene) e la permanenza in soluzione del solo  $\text{TBABArF}$ , che non avendo particolari effetti sulla tiourea, dovrebbe provocare la riattivazione dell'attività catalitica.

Si è quindi deciso di organizzare un primo esperimento di disattivazione/riattivazione *in situ* (esperimento ON/OFF) sulla reazione di riduzione di **6a** utilizzando la coppia di sali  $\text{TBAI}/\text{NaBArF}$ . Le azioni eseguite durante l'esperimento e le conversioni registrate sono riportate nella **Tabella 1**. Tutti i prelievi per determinare la conversione sono stati effettuati subito dopo l'esecuzione di ciascuna azione, tranne per il tempo 0 h dove non è stato eseguito alcun prelievo. Dove non è stata riportata alcuna azione, si è provveduto solo ad eseguire il prelievo per la valutazione della conversione. Nella tabella vengono inoltre riportati i tempi effettivi di reazione, ovvero i tempi che si ottengono escludendo dalla scala temporale gli intervalli di tempo in cui il catalizzatore è disattivato. L'andamento della reazione è riportato nel **Grafico 4**.



**Tabella 1:** Primo esperimento ON/OFF sulla riduzione catalitica di **6a**.

tempo[h]	Azioni	Conv.	tempo effettivo[h]
0	Inizio reazione	0%	0
2	Aggiunta di 15 mol% TBAI (disattivazione di <b>3a</b> )	37.1%	2
7	Aggiunta di 15 mol% NaBARF (attivazione di <b>3a</b> )	41.8%	2
9	-	48.8%	4
24	Aggiunta di 15 mol% TBAI (disattivazione di <b>3a</b> )	80.5%	19
28	Aggiunta di 15 mol% NaBARF (attivazione di <b>3a</b> )	81.7%	19
33	-	85.5%	24

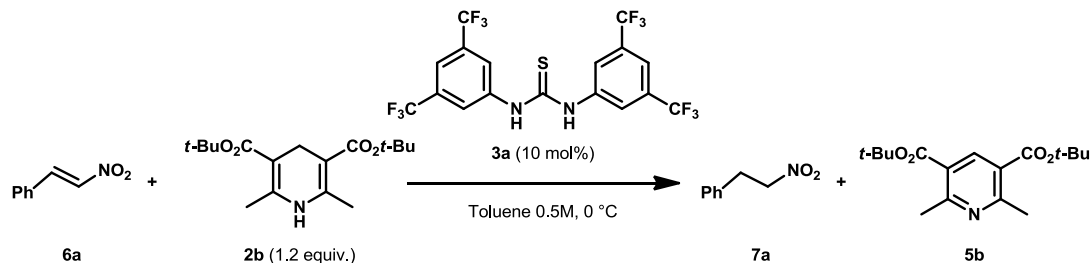
**Grafico 4:** Andamento cinetico della prima riduzione catalitica ON/OFF di **6a** (catalizzatore ON, linea a tratti; catalizzatore OFF, linea a punti).

Nel **Grafico 4** si riesce ad osservare facilmente come l'aggiunta di TBAI diminuisca effettivamente l'attività del catalizzatore e come questa disattivazione sia grosso modo reversibile, dal momento che la successiva aggiunta di NaBARF riesce a ripristinare l'attività catalitica.

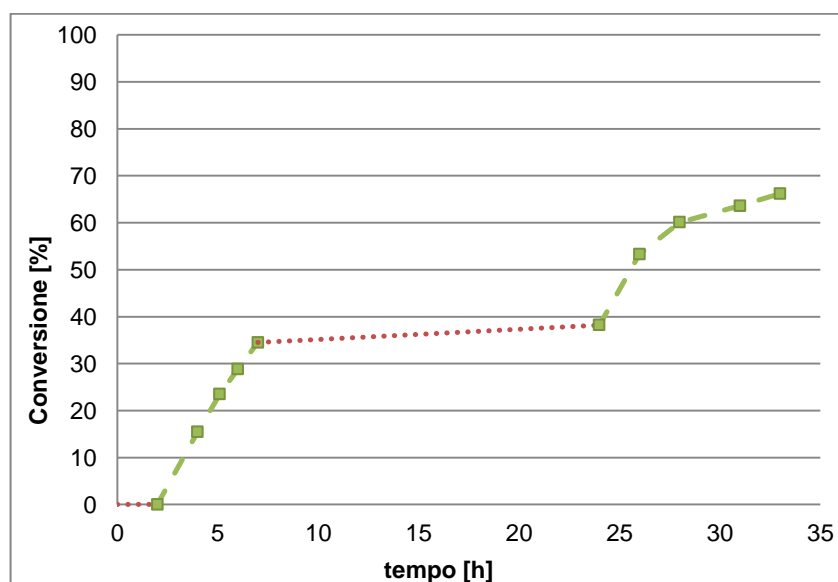
Visti i risultati accettabili ottenuti da questo primo esperimento di attivazione/disattivazione, si è deciso di eseguire un secondo esperimento di questo tipo sulla medesima reazione, aggiungendo il TBAI a 0 h per poi attivare il catalizzatore con NaBARF in un secondo momento (dopo 2 h). Le azioni eseguite durante l'esperimento e

le conversioni registrate sono riportate nella **Tabella 2** e l'andamento della reazione nel **Grafico 5**.

**Tabella 2:** Secondo esperimento ON/OFF sulla riduzione catalitica di **6a**.

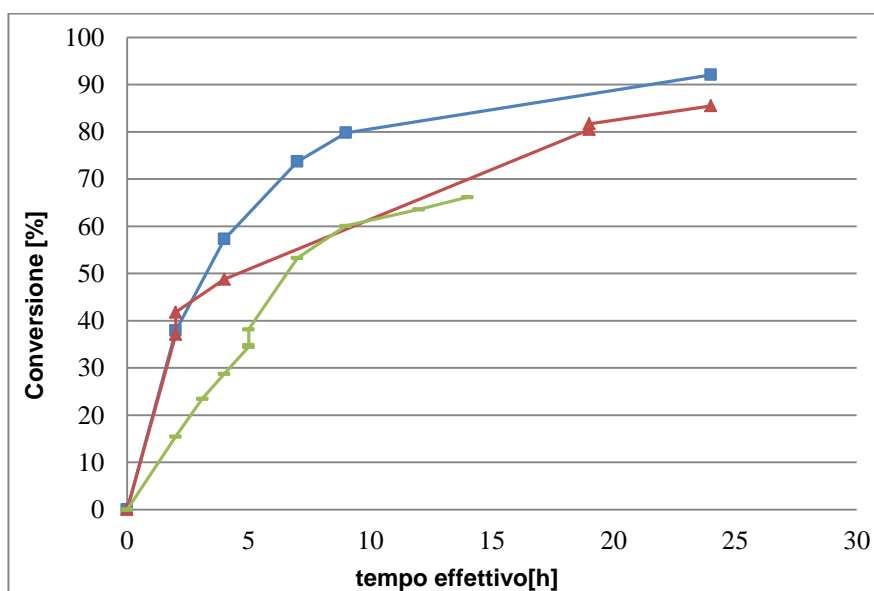


tempo[h]	Azioni	Conv.	tempo effettivo[h]
0	Inizio reazione in presenza di 15mol% TBAI (disattivazione di <b>3a</b> )	0%	0
2	Aggiunta di 15mol% NaBArF (attivazione di <b>3a</b> )	0%	0
4	-	15,5%	2
5	-	23,5%	3
6	-	28,8%	4
7	Aggiunta di 15 mol% TBAI (disattivazione di <b>3a</b> )	34,5%	5
9	-	34,9%	5
24	Aggiunta di 15 mol% NaBArF (attivazione di <b>3a</b> )	38,2%	5
26	-	53,3%	7
28	-	60,1%	9
31	-	63,6%	12
33	-	66,2%	14



**Grafico 5:** Andamento cinetico della seconda riduzione catalitica ON/OFF di **6a** (catalizzatore ON, linea a tratti; catalizzatore OFF, linea a punti)

Per cercare di valutare se effettivamente il comportamento della reazione catalitica attivata e disattivata *in situ* possa essere confrontabile con la reazione catalitica standard, si è provato a riportare in un unico grafico l'andamento della reazione catalitica standard e l'andamento delle reazioni ON/OFF, andando a sostituire, per queste ultime due, i tempi reali con i tempi effettivi di reazione. Il risultato di questa manipolazione grafica è riportato nel **Grafico 6**, in cui la curva (■) rappresenta i risultati della reazione standard, la curva (▲) i risultati del primo esperimento ON/OFF (disattivazione e attivazione a 2 e 19 h di tempo effettivo, vedi **Tabella 1**, **Grafico 4**), e la curva (—) i risultati del secondo esperimento ON/OFF (attivazione a 0 h di tempo effettivo, disattivazione e attivazione a 5 h di tempo effettivo, vedi **Tabella 2**, **Grafico 5**)



**Grafico 6:** Confronto tra la cinetica della reazione catalitica standard (■), della prima riduzione ON/OFF di 6a (▲) e della seconda riduzione ON/OFF (—) utilizzando i tempi di reazione effettivi.

Per quanto riguarda il primo esperimento ON/OFF, si può notare che la cinetica ricalcolata con i tempi effettivi non si discosta eccessivamente da quella registrata per la catalitica standard, seppure siano presenti delle discrepanze notevoli. Infatti, a partire dalla prima riattivazione dell'attività catalitica (a 2 h tempo effettivo) i valori mostrano una certa deviazione da quelli registrati per la catalitica standard: si veda per esempio il dato delle 4 h tempo effettivo. Per quanto riguarda il secondo esperimento ON/OFF, si può osservare come la cinetica della reazione nei primi tempi mostri un certo discostamento da quello che è l'andamento delle reazione standard.

Questi risultati sono stati interpretati considerando innanzitutto che la solubilità di NaBARF in toluene a 0 °C non è ottimale. Ciò ha portato a uno scambio ionico in

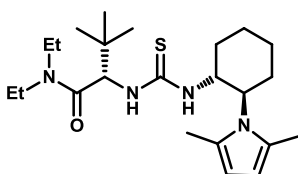
soluzione lento, o perlomeno non immediato, che ha comportato la permanenza in soluzione di una certa quantità di ioduro, se non tutto, nei primi momenti successivi all'aggiunta di NaBArF. L'attività catalitica non si è quindi ripristinata in breve tempo e ciò potrebbe spiegare il valore di conversione registrato a 4 h di tempo effettivo nel primo esperimento ON/OFF. D'altra parte, le conversioni generalmente minori rispetto alla reazione standard osservate in entrambi gli esperimenti ON/OFF, sintomi di cinetiche di reazione più lente, possono venire interpretate considerando che il catalizzatore **3a** è nel suo stato attivo in presenza di TBABArF in soluzione. Come osservato in precedenza (**Grafico 3**), TBABArF ha un leggero, ma non trascurabile, effetto di inibizione sull'attività catalitica.

Nonostante i risultati ottenuti non fossero ottimali, è stato possibile concludere dai questi risultati che l'attività catalitica della tiourea **3a** può effettivamente essere controllata in maniera reversibile mediante interazione con anioni, ovvero l'ipotesi iniziale si è dimostrata fondata.

Si è passati quindi al vero obiettivo del lavoro di tesi, ovvero lo studio dell'interazione con anioni di sistemi tioureidici chirali che catalizzino reazioni enantioselettive, iniziando logicamente a valutare reazioni analoghe alla riduzione di **6a**, ma che operino su substrati nitroolefinici prochirali.

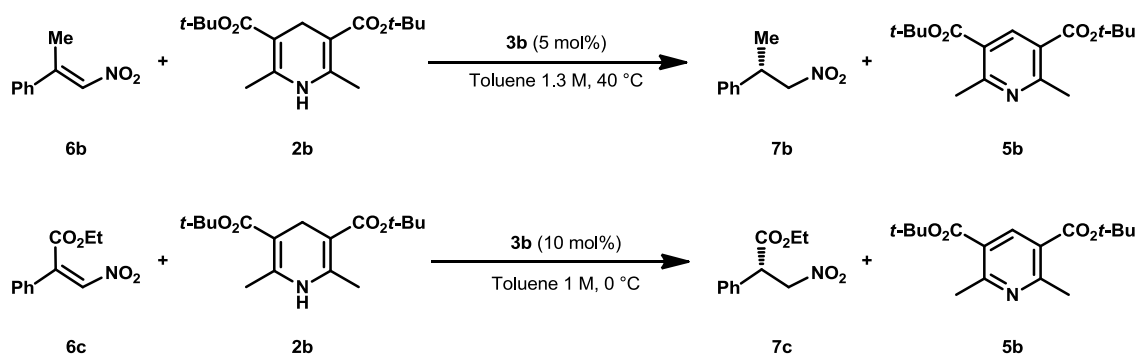
### 3.3 Riduzione di nitroolefine prochirali

A questo punto del lavoro, ci si è quindi concentrati sulla modulazione di un sistema tioureidico chirale che catalizzasse reazioni che avessero i requisiti espressi prima, ovvero riduzione enantioselettiva di substrati prochirali di natura nitroolefinica. Reazioni di questo genere sono state investigate negli anni passati<sup>21,22</sup> e si è osservato come la riduzione di nitroolefine trisostituite con l'estere di Hantzsch **2b** catalizzata dalla tiourea **3b** (**Grafico 13**) portasse ad alte rese e elevati valori di enantioselezione.



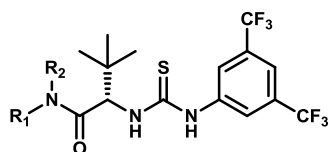
**Figura 13:** Catalizzatore **3b**

In particolare, è stata riportata la riduzione di nitroolefine  $\beta$ -sostituite sia da gruppi alifatici,<sup>21</sup> come per esempio il **6b**, che da gruppi esterei,<sup>22</sup> come il **6c** (**Figura 14**).



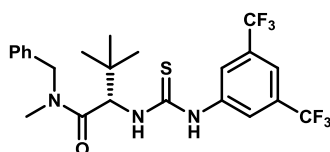
**Figura 14:** Riduzioni di substrati nitroolefinici prochirali catalizzate da **3b**.

In tempi successivi, è stata sviluppata una nuova tipologia di sistemi tioureidici<sup>23</sup> aventi una struttura semplificata (**Figura 15**) ed è stato dimostrato come questi possano spesso andare efficientemente a sostituire catalizzatori tioureidici di vecchia generazione e dalla struttura più complessa,<sup>24</sup> simili al **3b**.

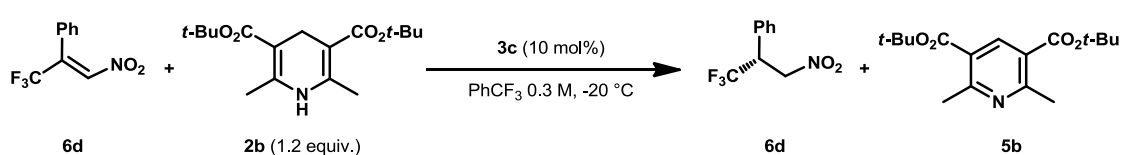


**Figura 15:** Catalizzatori tioureidici di nuova generazione

Recentemente,<sup>13</sup> il nostro laboratorio ha riportato come la tiourea **3c** (**Figura 16**) catalizzi la riduzione dell'(*E*)-(3,3,3-trifluoro-1-nitroprop-1-en-2-il)benzene (**6d**) (**Figura 17**) con alti valori di resa ed enantioselezione.



**Figura 16:** Catalizzatore **3c**

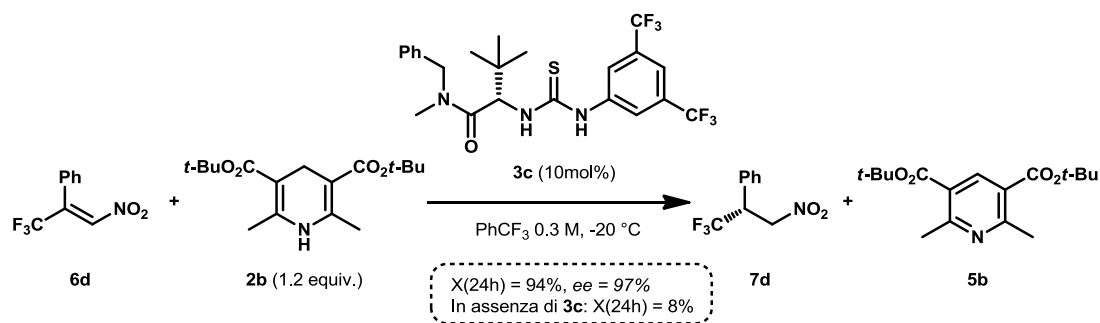


**Figura 17:** Riduzione di **6d** catalizzata da **3c**.

Catalizzatori come la tiourea **3c** hanno una struttura relativamente più semplice rispetto a quelli di vecchia generazione e ciò li rende sistemi catalitici di più facile applicabilità. Si è quindi deciso di studiare in un primo momento la reazione di riduzione di **6d**, per poi prendere in esame anche le riduzioni di **6b** e **6c** utilizzando però la tiourea semplificata **3c**.

### 3.4.1 Riduzione enantioselettiva dell'(*E*)-(3,3,3-trifluoro-1-nitroprop-1-en-2-il)benzene

Nel lavoro precedente,<sup>13</sup> la riduzione di **6d** con **2b** (**Figura 18**) viene condotta in trifluorotoluene a -20 °C, con una concentrazione 0.3 M rispetto al substrato **6d**. In presenza del catalizzatore **3c** (10% molare), la reazione mostra una conversione del 94% dopo 24 h. Per la reazione in assenza di catalizzatore, invece, dopo 24 h la conversione è trascurabile.

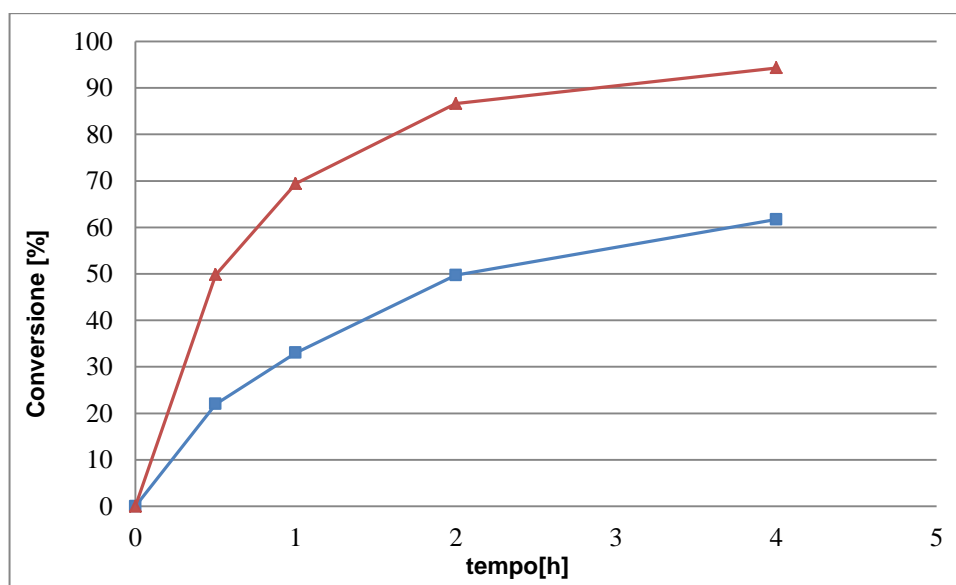


**Figura 18:** Condizioni di reazione per la reazione di riduzione catalitica di **6d** riportate in letteratura.

Sulla base di questi risultati, sono stati effettuati degli studi preliminari su questa reazione, usando però come solvente diclorometano, visti i problemi riscontrati con un solvente aromatico come il toluene (bassa solubilità dei sali e scarsa efficienza negli scambi ionici) nella reazione di riduzione del semplice nitrostirene **6a**. Lavorando quindi in condizioni analoghe a quelle del lavoro precedente, ma conducendo la reazione in diclorometano 0.25 M, è stata osservata una notevole accelerazione della cinetica di reazione rispetto alle condizioni originarie, con una conversione pressoché completa a 4 h (maggiore del 90%). Ritenendo una cinetica di questo tipo difficilmente gestibile, si è provato ad abbassare la concentrazione della reazione a 0.125 M, ma, anche in queste condizioni, già a 2 h la reazione catalitica ha mostrato una conversione piuttosto elevata (circa del 60%). Tuttavia, è stato deciso di provare comunque preliminarmente l'effetto di alcuni sali di ammonio sul catalizzatore **3c** in queste ultime condizioni. Utilizzando un rapporto 1:1.5 fra catalizzatore **3c** e sali di ammonio, sono stati provati sia anioni dai quali ci si aspettava una qualche inibizione sull'attività catalitica (ioduro e acetato) sia  $\text{BArF}^-$  che al contrario avrebbe dovuto lasciare inalterata la cinetica di reazione. È emerso che effettivamente il  $\text{TBABArF}^-$  non presenta alcun effetto sulla cinetica di reazione, ma un comportamento analogo è stato osservato anche nel caso del  $\text{TBAI}^-$ : a 2 h entrambe le reazioni hanno mostrato una conversione paragonabile a quella della catalitica standard. Per quanto riguarda il  $\text{TBAOAc}^-$ , a 2 h è stata registrata una conversione inferiore rispetto alla catalitica standard, ma non così bassa da poter essere considerata accettabile (45% vs. 60%). A questo punto, si è ipotizzato che la mancata inibizione dell'attività catalitica in questa reazione fosse dovuta in qualche modo alla elevata reattività del processo e non alla impossibilità di interazione tra la tiourea **3c** e gli anioni. Partendo dal presupposto che una cinetica più lenta sia in qualche modo correlabile a un sistema meno reattivo e che un sistema meno reattivo possa quindi essere

più facilmente modulabile attraverso interazioni anioniche con il catalizzatore tioureidico, si è deciso di utilizzare le medesime condizioni del lavoro precedente (trifluorotoluene 0.3 M, -20 °C), dal momento che in queste condizioni la riduzione di **6d** mostra una cinetica più lenta rispetto a quelle registrate in diclorometano (ca 90% di conversione dopo 24 h).

Inaspettatamente, si è osservato che, in queste ultime condizioni, la reazione catalitica in presenza di TBABArF procede con una cinetica più veloce rispetto a quella riportata per la catalitica standard. Mentre quest'ultima a 4 h mostra una conversione pari al 60%, la catalitica in presenza di TBABArF a 3 h mostra già una conversione prossima al 70%. Questo fenomeno di accelerazione della cinetica è stato osservato anche nella reazione catalitica in presenza di TBACl (**Grafico 7**) dove l'incremento nei valori della conversione è risultato addirittura più marcato rispetto a quello osservato per la catalitica in presenza di TBABArF.

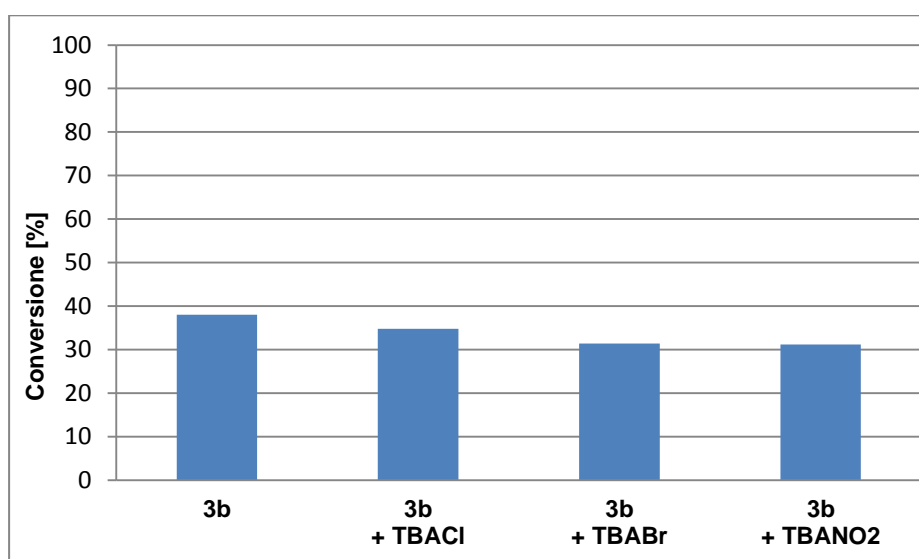


**Grafico 7:** Andamento cinetico della reazione di riduzione catalitica standard di **6d** in trifluorotoluene 0.3 M a -20 °C (■) e andamento cinetico della riduzione catalitica in presenza di TBACl nelle medesime condizioni (▲)

Questi comportamenti anomali ci hanno spinto all'abbandono del trifluorotoluene come solvente, dal momento che è stato ipotizzato essere questo il responsabile di tali fenomeni. Si è quindi deciso di ritornare al diclorometano come solvente di reazione dal momento che i precedenti studi non avevano mai mostrato accelerazioni cinetiche correlate alla presenza di sali in soluzione, evidenza che invece è emersa dagli studi in trifluorotoluene. Ritenendo sempre che la fallita inibizione della reazione in



diclorometano precedentemente osservata fosse dovuta in qualche modo alla reattività elevata del processo e non alla impossibilità di interazione tra tiourea e anioni, si è deciso di lavorare a temperature più basse, eseguendo la reazione in diclorometano 1 M a -50 °C. In queste condizioni, la catalitica standard mostra una conversione pari al 90% a 48 h (la reazione effettuata in assenza di catalizzatore presenta una conversione pari al 14%). In queste condizioni è stato quindi preliminarmente valutato l'effetto di alcuni sali di ammonio con anioni a potenziale attività inibitrice (cloruro, bromuro, nitrito). Purtroppo, non è stato osservato alcun effetto sulla velocità di reazione. In **Grafico 8** sono riportate le conversioni di queste prove registrate a 5 h di reazione.



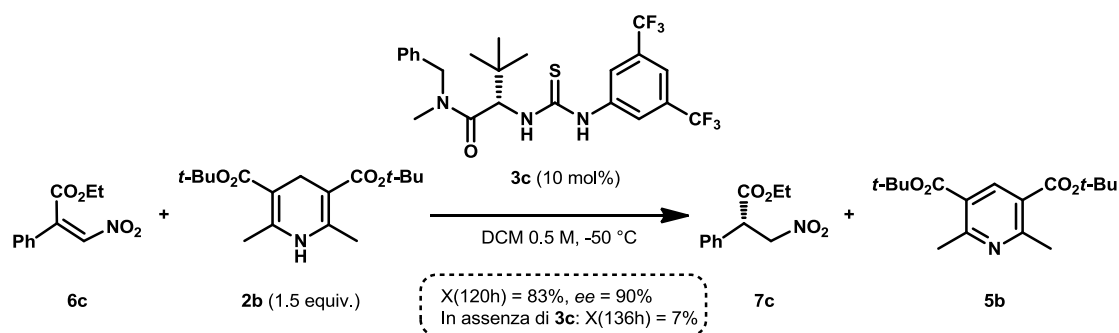
**Grafico 8:** Conversioni registrate in diclorometano 1 M a -50 °C a 5 h per la reazione di riduzione catalitica standard di **6d** (**3c** 10 mol%) e per la stessa reazione in presenza di sali di ammonio che non inibiscono l'attività catalitica (**3c** 10 mol% + **TBAX** 15 mol%).

Visti questi ultimi risultati, si è giunti alla conclusione che le interazioni fra il substrato **6d** e il catalizzatore **3c** fossero troppo forti, presumibilmente per la presenza del gruppo trifluorometile, per provare a realizzare una qualche inibizione anionica sull'attività catalitica. La reazione non risultava quindi utile per gli obiettivi di questo lavoro, e ci si è spostati sulla riduzione degli altri due nitroalcheni **6b** e **6c**.

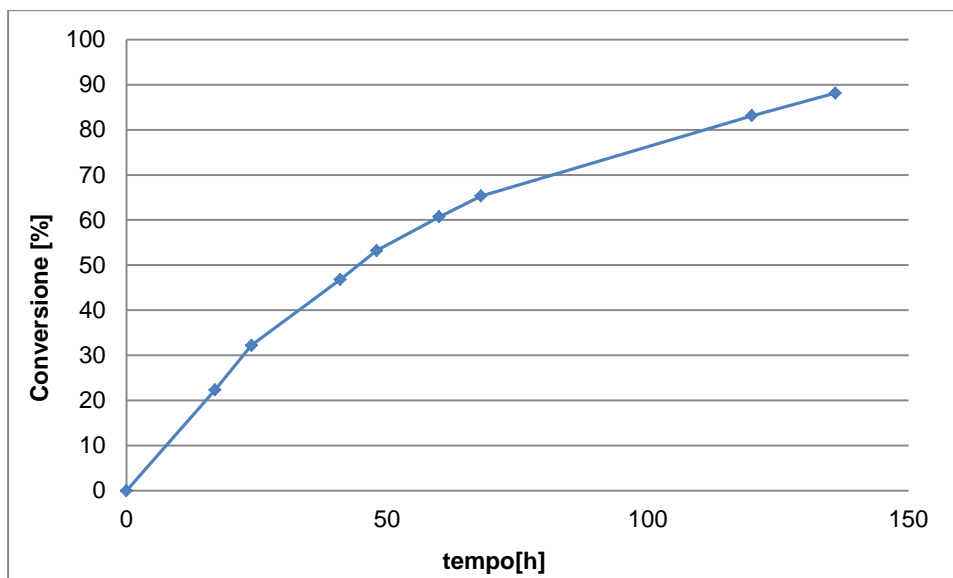
### 3.4.2 Riduzione enantioselettiva dello (Z)-etil 3-nitro-2-fenilacrilato

Vista l'impossibilità di modulazione anionica dell'attività catalitica di **3c** per quanto riguarda la riduzione di **6d**, ci si è concentrati quindi su un substrato meno reattivo, lo (Z)-etil 3-nitro-2-fenilacrilato (**6c**). Rispetto alla procedura di letteratura, le reazioni sono state effettuate sempre utilizzando il catalizzatore semplificato **3c**.

Procedendo nella consueta maniera, sono state individuate le condizioni di reazioni più adatte alle esigenze del lavoro e ci si è accertati che in queste la reazione in assenza di catalizzatore mostrasse conversioni trascurabili. Dopo una serie di esperimenti, è stato trovato che la reazione di riduzione in diclorometano 0.5 M a -50 °C con un carico catalitico del 10% molare di **3c** mostrò a 120 h una conversione pari a circa l'83%, mentre la reazione in assenza di **3c** a 136 h portò a una conversione relativamente trascurabile (pari al 7%). Per la reazione di riduzione catalitica standard (**Figura 19**), la cui cinetica è riportata nel **Grafico 9**, è stato inoltre valutato l'eccesso enantiomerico che è risultato essere del 90%, confermando quindi la possibilità di utilizzare il catalizzatore semplificato **3c** anche per la riduzione di questo nitroalchene **6c**.

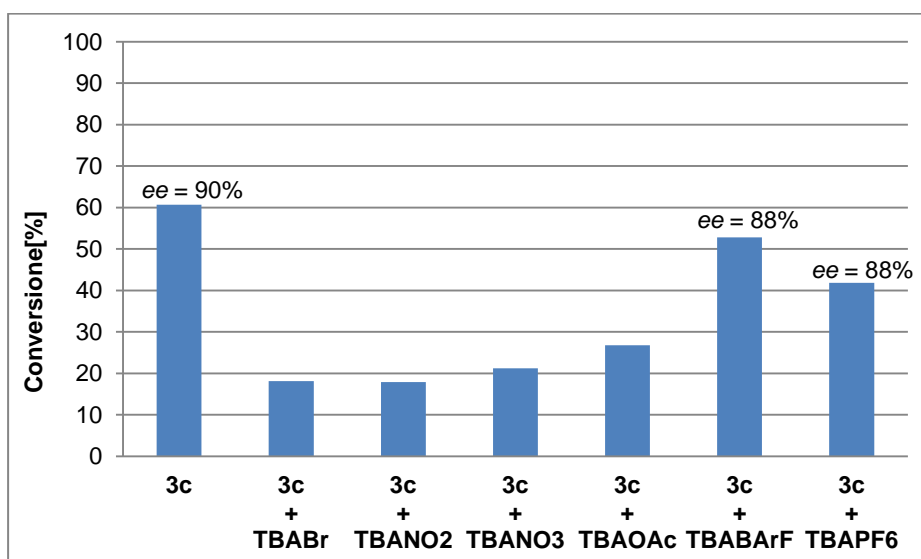


**Figura 19:** Condizioni di reazione individuate per la reazione di riduzione catalitica di **6c**.



**Grafico 9:** Andamento cinetico della reazione di riduzione catalitica standard di **6c**.

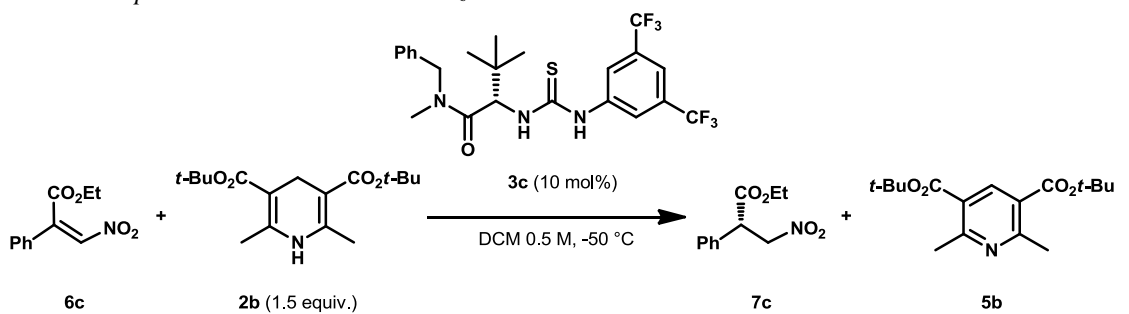
È stato quindi determinato l'effetto di vari sali sulla reazione catalitica, valutando le conversioni a 60 h in presenza di questi sali. I risultati sono riportati nel **Grafico 10**. Inoltre si è provveduto a valutare gli eccessi enantiomerici delle reazioni catalitiche in presenza di TBABArF e TBAPF<sub>6</sub>, ovvero anioni poco coordinanti che dovrebbero dare interazioni minime con il catalizzatore. Gli eccessi enantiomerici sono risultati essere pari all'88% sia nel caso della riduzione catalitica in presenza di TBABArF che nel caso della riduzione catalitica in presenza di TBAPF<sub>6</sub>, ovvero confrontabili con quello della reazione catalitica standard, confermando quindi in tutto e per tutto l'ipotesi di lavoro.



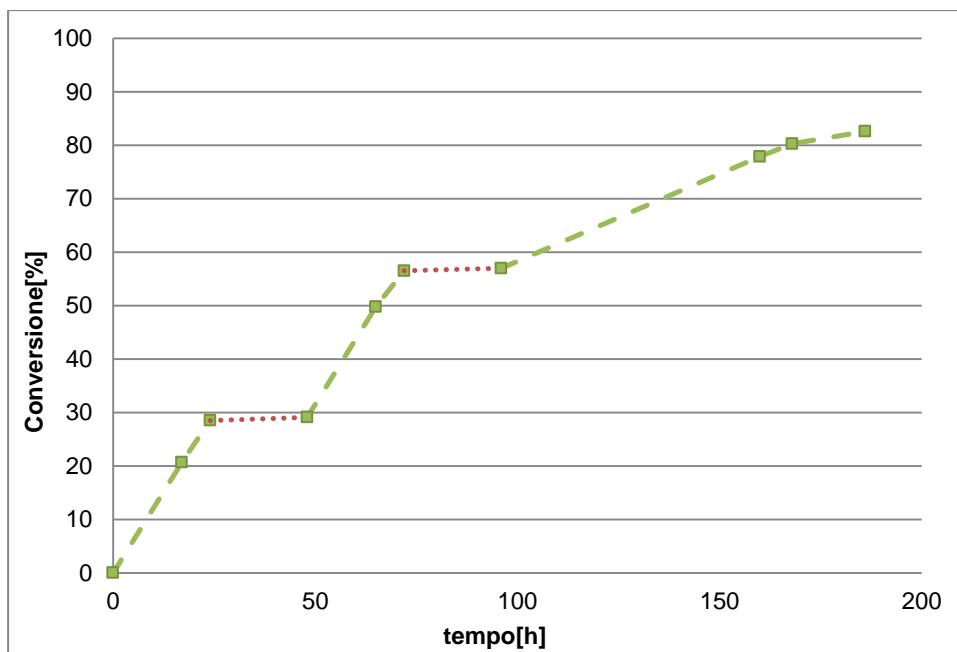
**Grafico 10:** Conversioni registrate a 60 h per la reazione di riduzione catalitica standard di **6c** (**3c** 10 mol%) e per la stessa reazione in presenza di diversi sali di ammonio (**3c** 10 mol% + **TBAX** 15 mol%).

Seppure la reazione in presenza di TBABArF non avesse una cinetica del tutto paragonabile alla reazione standard, e allo stesso tempo l'inibizione ad opera del bromuro non potesse essere considerata totale, si è deciso di verificare comunque la potenziale reversibilità dell'inibizione/attivazione del catalizzatore **3c** in questa reazione. E' stato quindi organizzato un esperimento di attivazione/disattivazione utilizzando TBABr per disattivare il catalizzatore e NaBArF per riattivarlo. Più in dettaglio (**Tabella 3**), alla reazione catalitica standard è stato aggiunto a 24 h il TBABr (disattivazione del catalizzatore) e a 48 h NaBArF (riattivazione del catalizzatore). Le procedure di disattivazione e attivazione vengono ripetute rispettivamente a 72 e 96 h. Le conversioni valutate sono riportate nella **Tabella 3** e l'andamento della reazione è riportato nel **Grafico 11**.

**Tabella 3:** Esperimento ON/OFF sulla riduzione catalitica di **6c**.

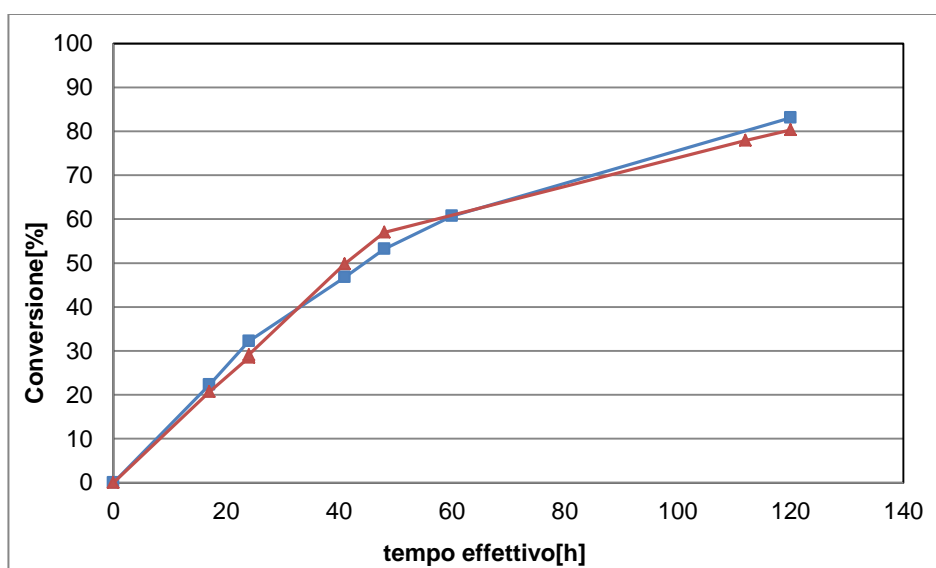


tempo[h]	Azioni	Conv.	tempo effettivo[h]
0	Inizio reazione	0%	0
17	-	20.7%	17
24	Aggiunta di 15 mol% TBABr (disattivazione di <b>3c</b> )	28.5%	24
48	Aggiunta di 15 mol% di NaBArF (attivazione di <b>3c</b> )	29.1%	24
65	-	49.8%	41
72	Aggiunta di 15 mol% TBABr (disattivazione di <b>3c</b> )	56.5%	48
96	Aggiunta di 15 mol% di NaBArF (attivazione di <b>3c</b> )	57.0%	48
160	-	77.9%	112
168	-	80.3%	120
186	-	82.6%	138



**Grafico 11:** Andamento cinetico della riduzione catalitica ON/OFF di **6c** (catalizzatore ON, linea a tratti; catalizzatore OFF, linea a punti).

Dal **Grafico 11** si osserva facilmente come l'aggiunta di TBABr riesca effettivamente a disattivare l'attivare catalitica di **3c**, mentre la successiva aggiunta di NaBArF la ripristini. Riportando su un unico grafico l'andamento della riduzione catalitica standard e l'andamento della riduzione ON/OFF andando a sostituire i tempi reali con quelli che sono i tempi effettivi di reazione si ottiene il **Grafico 12**.

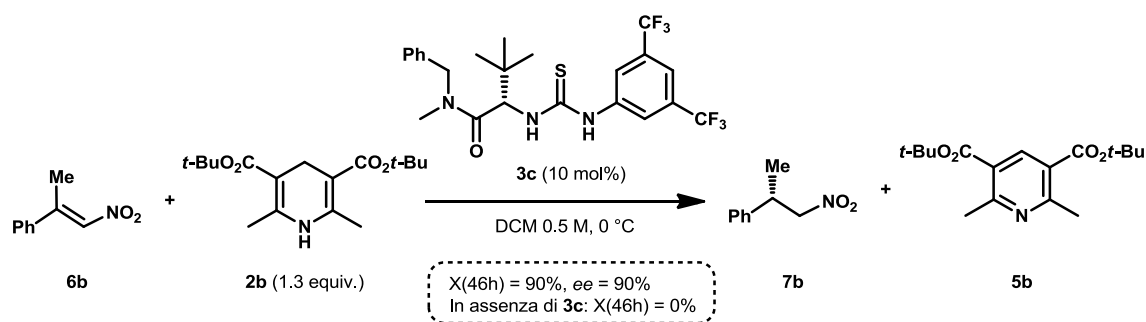


**Grafico 12:** Confronto tra la cinetica della riduzione catalitica standard (■) e della riduzione ON/OFF di **6c** (▲) utilizzando i tempi di reazione effettivi.

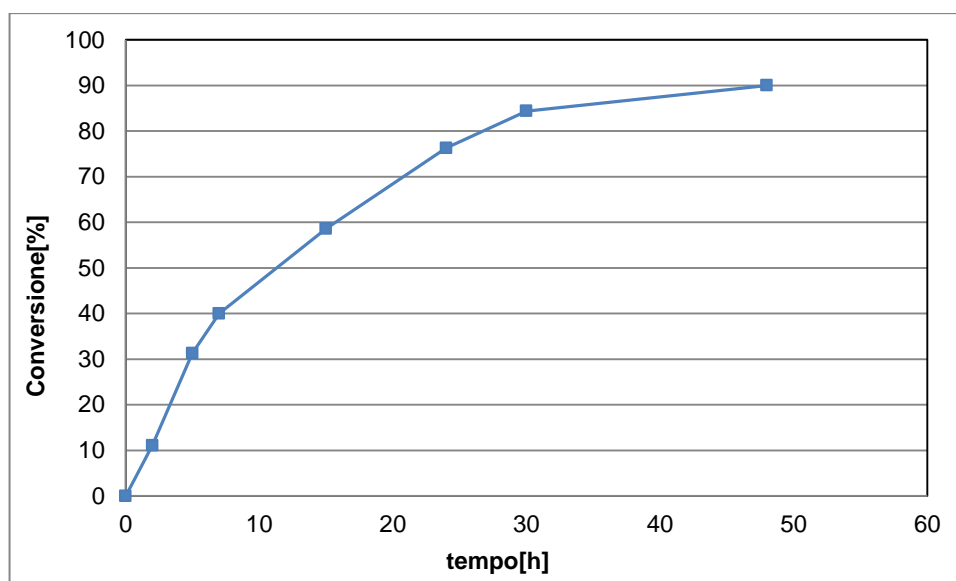
Come si può osservare dal grafico, gli andamenti cinetici delle due reazioni sono praticamente coincidenti, dimostrando quindi la perfetta reversibilità dei processi di attivazione e disattivazione del catalizzatore **3c** in questa reazione. Al termine della riduzione ON/OFF è stato valutato l'eccesso enantiomerico del prodotto **7c** ottenuto, che è risultato essere pari all'80%, ovvero leggermente inferiore a quello registrato per la reazione catalitica standard, e anche a quello ottenuto in presenza di TBABArF. Questa lieve diminuzione di enantioselezione è stata attribuita alla presenza di una quantità considerevole di sali di ammonio in soluzione, in grado quindi di alterare la ionicità del mezzo di reazione.

### 3.4.3 Riduzione enantioselettiva dell' (*E*)-(1-nitroprop-1-en-2-il)benzene

Avendo ottenuto risultati più che accettabili per quanto riguarda la riduzione di **6c** catalizzata dalla tiourea **3c**, ci si è spostati a valutare la riduzione dell'(*E*)-(1-nitroprop-1-en-2-il)benzene (**6b**), catalizzata sempre dal sistema tioureidico semplificato **3c**. Cercando sempre di lavorare in diclorometano, per i già citati motivi di solubilità dei sali di ammonio e del NaBArF, è stato come nelle precedenti reazioni inizialmente eseguito un lavoro preliminare di *screening* di condizioni di reazione, al fine di individuare quelle più adeguate per i nostri scopi. Dopo una serie di esperimenti a diverse concentrazioni e temperature, è stato individuato che conducendo la reazione a 0 °C in diclorometano 0.5 M rispetto a **6b** con un carico catalitico del 10% molare di **3c** la conversione nel prodotto **7b** raggiungeva il valore di 90% dopo 46 h (**Figura 20**), e allo stesso tempo la reazione non catalizzata essenzialmente non procedeva. In queste condizioni, l'eccesso enantiomerico valutato sul prodotto **7b** è risultato essere del 90%, confermando quindi come il catalizzatore semplificato **3c** fosse in grado di promuovere anche questa reazione in maniera altamente stereoselettiva. La cinetica della reazione catalitica standard è riportata nel **Grafico 13**.

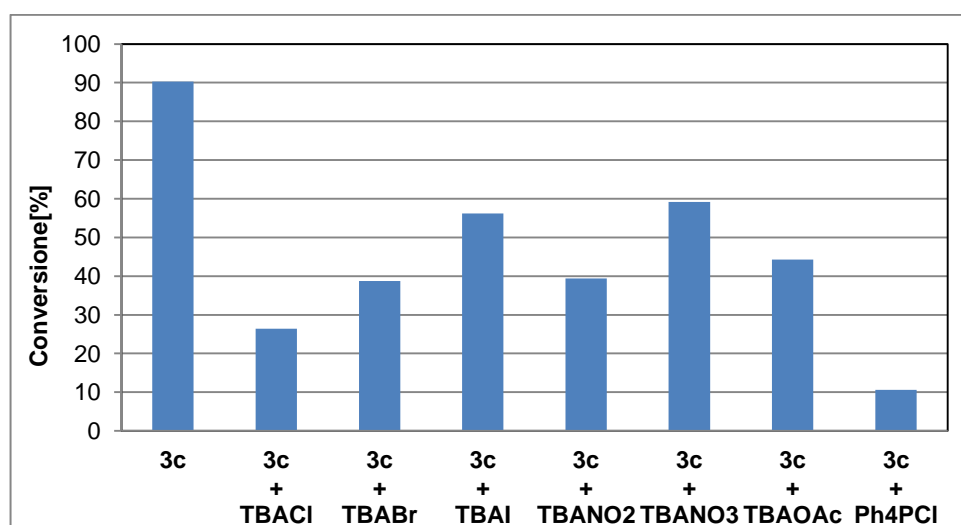


**Figura 20:** Condizioni di reazione individuate per la reazione di riduzione catalitica di **6b**.



**Grafico 13:** Andamento cinetico della reazione di riduzione catalitica standard di **6b**.

Si è quindi studiato l'effetto di alcuni sali (caricati sempre in rapporto 1.5 rispetto al catalizzatore) sull'attività catalitica, confrontando le conversioni registrate a 46 h. Nel **Grafico 14** viene confrontata la conversione della reazione catalitica standard con le conversioni registrate per le reazioni catalitiche in presenza di sali con anioni coordinanti, mentre nel **Grafico 15** la conversione per la catalitica standard viene confrontata con quelle registrate per le reazioni catalitiche in presenza di anioni poco coordinanti e quindi potenzialmente innocui rispetto all'attività di **3c**. Nello stesso grafico sono riportati anche gli eccessi enantiomerici relativi al prodotto **7b** per ciascuna reazione.

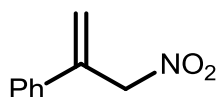


**Grafico 14:** Conversioni registrate a 46 h per la reazione di riduzione catalitica standard di **6b** (**3c** 10 mol%) e per la stessa reazione in presenza di sali che inibiscono l'attività catalitica (**3c** 10 mol% + *sale* 15 mol%).

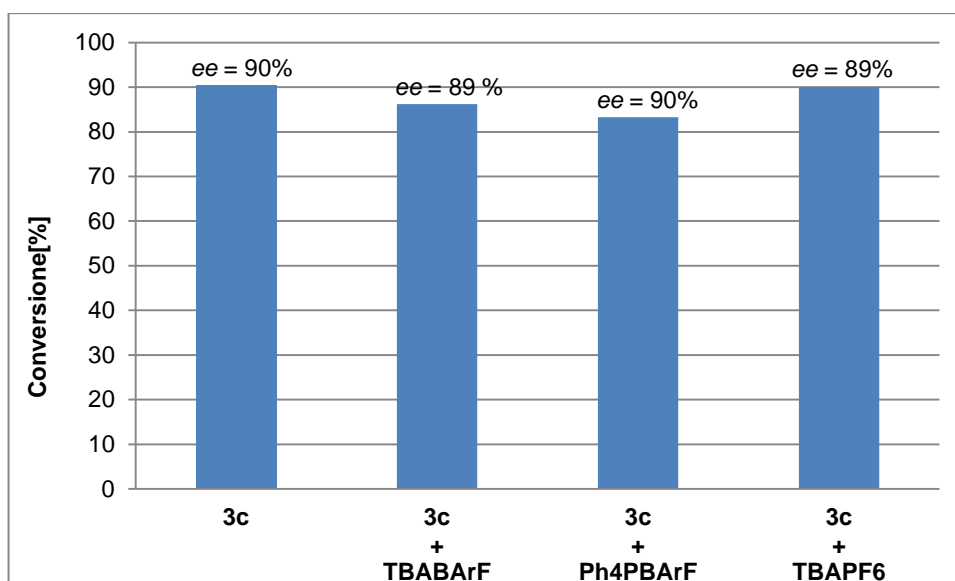


Dal **Grafico 14** si può facilmente osservare come, in questo caso, sia il cloruro l'anione che riesce a inibire meglio l'attività del catalizzatore. Inoltre, guardando il comportamento degli alogenuri (TBACl, TBABr e TBAI) si può osservare come esista una dipendenza tra le dimensioni dell'anione (e quindi la forza di coordinazione) e la capacità di inibizione: il cloruro, l'anione più piccolo tra questi tre, è quello che inibisce meglio il catalizzatore, mentre lo ioduro, il più grande, è quello che inibisce peggio. È inoltre interessante notare come anche la natura del controione giochi un ruolo fondamentale nell'inibizione. Infatti, si è deciso di verificare se un anione coordinante che derivasse da un sale diverso dal tetra-*n*-butilammonio potesse avere un'interazione differente con il catalizzatore. È stata quindi condotta una reazione catalitica in presenza di tetrafenilfosfonio cloruro (Ph<sub>4</sub>PCl) e osservando il **Grafico 14** si nota facilmente che se il cloruro del TBACl è l'anione con migliori capacità di inibizione sul catalizzatore **3c** in questa reazione rispetto agli altri sali di ammonio, il cloruro del tetrafenilfosfonio ha, per quanto riguarda l'inibizione, un comportamento anche migliore, portando ad un risultato più che soddisfacente (inibizione quasi completa). Questo comportamento, del tutto in linea con le attese, è interpretabile considerando la minore affinità per il cloruro del catione tetrafenilfosfonio rispetto al tetra-*n*-butilammonio,<sup>25</sup> che rende quindi l'anione cloruro maggiormente disponibile per la coordinazione alla tiourea **3c**. Il Ph<sub>4</sub>PCl è stato quindi individuato come sale ottimale per disattivare il catalizzatore **3c** in questa reazione.

Infine, occorre riportare che per quanto riguarda le reazioni catalitiche condotte in presenza di TBANO<sub>2</sub>, TBANO<sub>3</sub> e TBAOAc è stata osservata la comparsa in reazione di un sottoprodotto che è stato identificato come l'isomero del reagente **6b** (**6e**, **Figura 21**). Evidentemente, questi anioni promuovono l'isomerizzazione di **6b** a **6e**.



**Figura 21:** Struttura di **6e**.

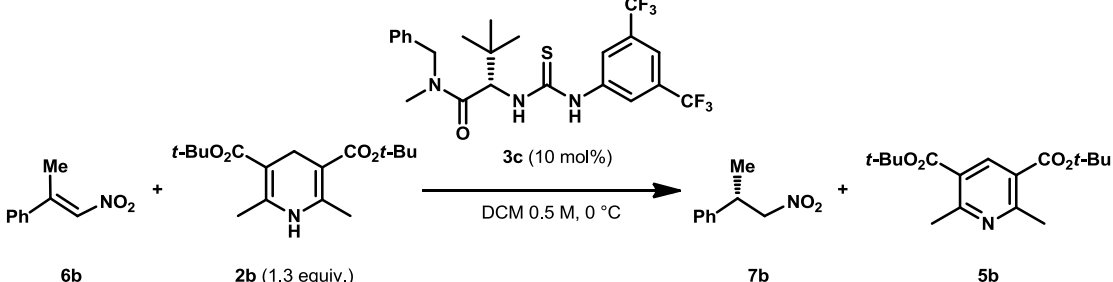


**Grafico 15:** Conversioni registrate a 46 h per la reazione di riduzione catalitica standard di **6b** (**3c** 10 mol%) e per la stessa reazione in presenza di sali che non inibiscono l'attività catalitica (**3c** 10 mol% + sale 15 mol%).

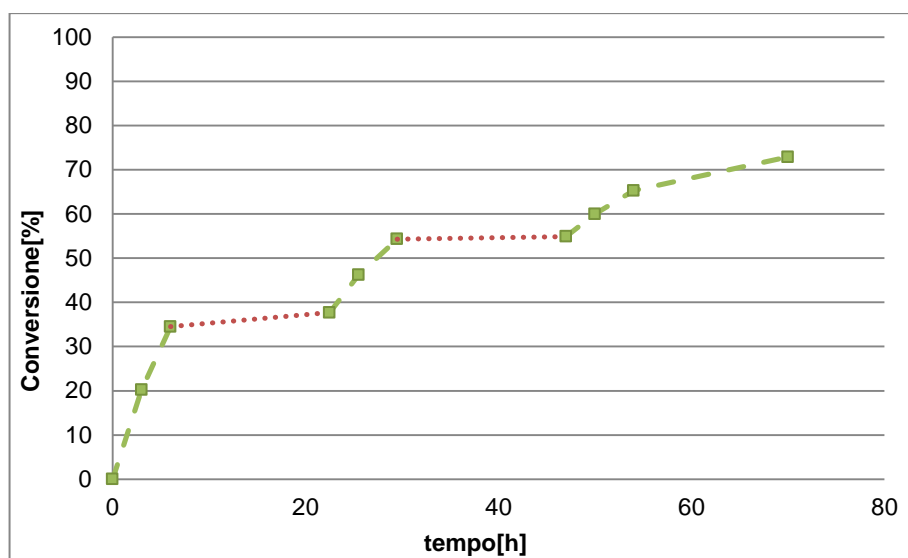
Per quanto riguarda gli anioni non-inibenti, in questa reazione visti i risultati ottimali ottenuti con il cloruro di fosfonio, non solo sono stati testati gli usuali TBAPF<sub>6</sub> e TBABArF, ma anche il corrispondente sale di fosfonio di quest'ultimo anione, ovvero il Ph<sub>4</sub>PBArF. Tutte e tre le reazioni hanno mostrato sia conversioni paragonabili tra loro e confrontabili con quella della catalitica standard sia eccessi enantiomerici essenzialmente identici, confermando quindi l'adeguatezza di questa reazione per i nostri scopi. Anche se il PF<sub>6</sub><sup>-</sup> sembrerebbe avere un effetto persino migliore del BArF<sup>-</sup>, questo anione risulta essere difficile da utilizzare durante l'esperimento di attivazione/disattivazione *in situ*. Infatti, utilizzando la procedura precedentemente collaudata per l'attivazione/disattivazione, il PF<sub>6</sub><sup>-</sup> dovrebbe essere introdotto in reazione come NaPF<sub>6</sub>, ma questo sale non è però solubile in diclorometano. Allo stesso modo, test di solubilità effettuati con LiPF<sub>6</sub> e KPF<sub>6</sub> hanno indicato come anche questi sali, con un diverso metallo alcalino, fossero essenzialmente insolubili nello stesso solvente. La mancata solubilizzazione comporta l'impossibilità dello scambio anionico tra il sale inibente e il sale non inibente. Questo mancato scambio si traduce, in ultima analisi, nella mancata riattivazione del catalizzatore. L'utilizzo del PF<sub>6</sub><sup>-</sup> sarebbe invece forse possibile utilizzando un sale d'argento (AgPF<sub>6</sub>). Tuttavia questo sale è molto igroscopico e difficilmente maneggiabile. Anche in questo caso, quindi, si è deciso di utilizzare l'NaBArF come sale per ripristinare l'attività catalitica.

È stato quindi organizzato un esperimento di disattivazione/riattivazione *in situ* dell'attività catalitica. Si è deciso di aggiungere alla reazione catalitica il  $\text{Ph}_4\text{PCl}$  a 6 h di reazione (disattivazione del catalizzatore) seguita dall'aggiunta, a 22.5 h di reazione, di NaBARF (attivazione del catalizzatore). Le procedure di disattivazione e attivazione vengono ripetute rispettivamente a 29.5 e 47 h. Le conversioni valutate sono riportate nella **Tabella 4** e l'andamento della reazione nel **Grafico 14**.

**Tabella 4:** Esperimento ON/OFF sulla riduzione catalitica di **6b**.

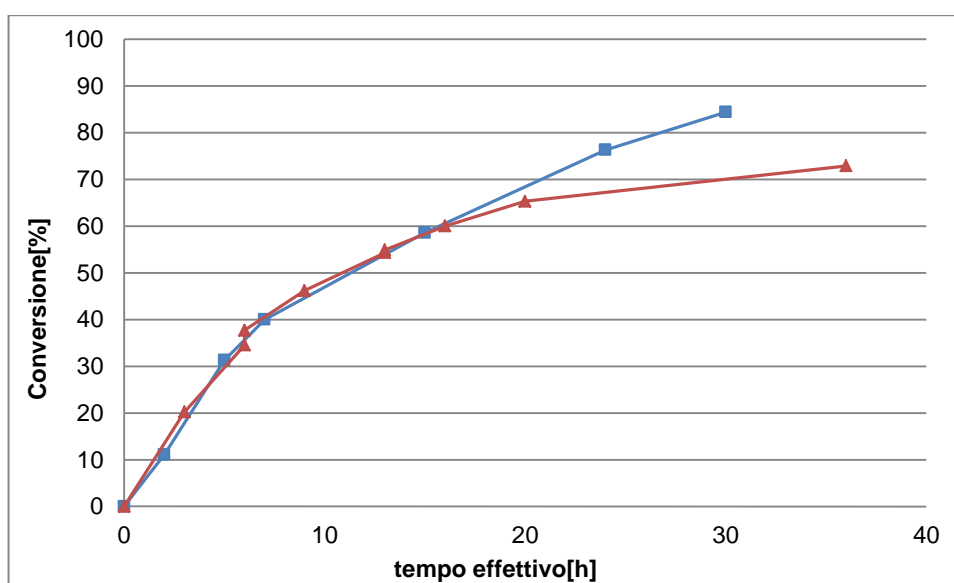


tempo[h]	Azioni	Conv.	tempo effettivo[h]
0	Inizio reazione	0%	0
3	-	20.2%	3
6	Aggiunta di 15 mol% $\text{Ph}_4\text{PCl}$ (disattivazione di <b>3c</b> )	34.5%	6
22.5	Aggiunta di 15 mol% di NaBARF (attivazione di <b>3c</b> )	37.7%	6
25.5	-	46.2%	9
29.5	Aggiunta di 15 mol% $\text{Ph}_4\text{PCl}$ (disattivazione di <b>3c</b> )	54.3%	13
47	Aggiunta di 15 mol% di NaBARF (attivazione di <b>3c</b> )	54.9%	13
50	-	60.0%	16
54	-	65.3%	20
70	-	72.9%	36



**Grafico 16:** Andamento cinetico della riduzione catalitica ON/OFF di **6b** (catalizzatore ON, linea a tratti; catalizzatore OFF, linea a punti).

Riportando sullo stesso grafico l'andamento della reazione catalitica standard e l'andamento della reazione ON/OFF andando a sostituire i tempi reali con quelli che sono i tempi effettivi di reazione si ottiene il **Grafico 17**.



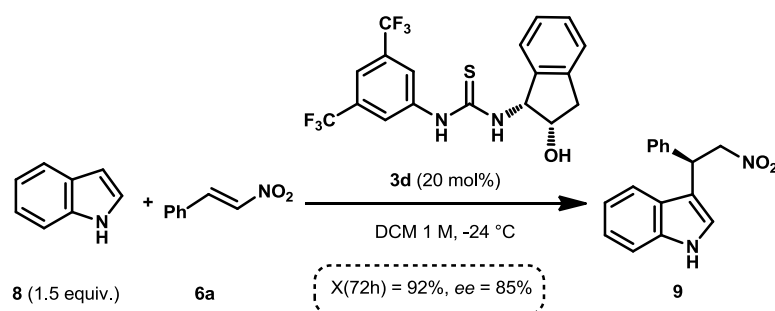
**Grafico 17:** Confronto tra l'andamento cinetico della riduzione catalitica standard (■) e l'andamento cinetico della riduzione ON/OFF di **6b** (▲) utilizzando i tempi di reazione effettivi.

Dal grafico, si può osservare come a tempi brevi le due cinetiche siano paragonabili. A partire dalle 16 h di tempo effettivo si osserva invece un rallentamento per quanto riguarda la reazione di riduzione ON/OFF. Andando ad osservare nel dettaglio gli spettri NMR relativi ai prelievi effettuati dalle 16 h di tempo effettivo in poi, si osserva una

graduale scomparsa dei segnali relativi all'estere **2b**, che risulta praticamente assente nei prelievi finali. Probabilmente i continui prelievi effettuati sulla reazione e il prolungamento di questa dovuto agli spegnimenti ha portato alla completa ossidazione dell'estere **2b** da parte dell'ossigeno atmosferico. Non essendo più presente il riducente, la reazione non riesce ad arrivare a completezza. Utilizzare un eccesso più importante di **2b** (2 equivalenti), probabilmente eliminerebbe questo problema. Nonostante questo, l'aspetto più importante emerso da questa prova di disattivazione/attivazione *in situ* è l'eccesso enantiomerico registrato per il prodotto **7b**, che è risultato essere identico a quello registrato al termine della reazione catalitica standard (90% *ee*).

### 3.4 Reazione di Friedel-Crafts tra indolo e nitrostirene

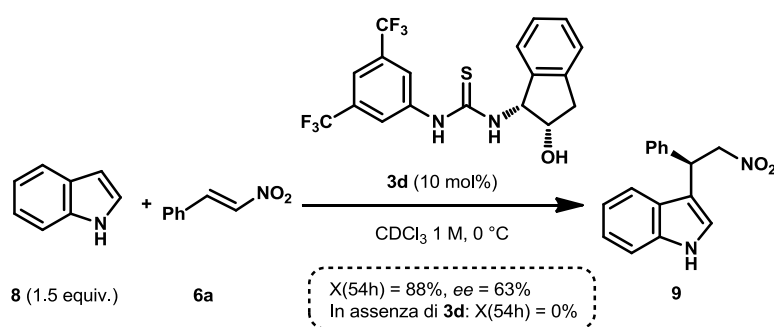
Per cercare di generalizzare il concetto di modulazione dell'attività di catalizzatori tioureidici mediante interazione con anioni, si è pensato di studiare una reazione diversa e che utilizzasse un altro catalizzatore tioureidico chirale, da quelle analizzate in precedenza. Nel nostro laboratorio, è stata sviluppata, negli anni passati, l'alchilazione enantioselettiva dell'indolo **8** da parte del nitrostirene **6a** catalizzata dalla tiourea **3d**<sup>26</sup> (**Figura 22**). Questa reazione è stata quindi scelta per la generalizzazione dei concetti sviluppati in questo lavoro di tesi. La reazione ottimizzata veniva condotta a -24 °C in diclorometano 1 M rispetto a **6a** con 1.5 equivalenti di **8** e un carico catalitico di **3d** pari al 20% molare.



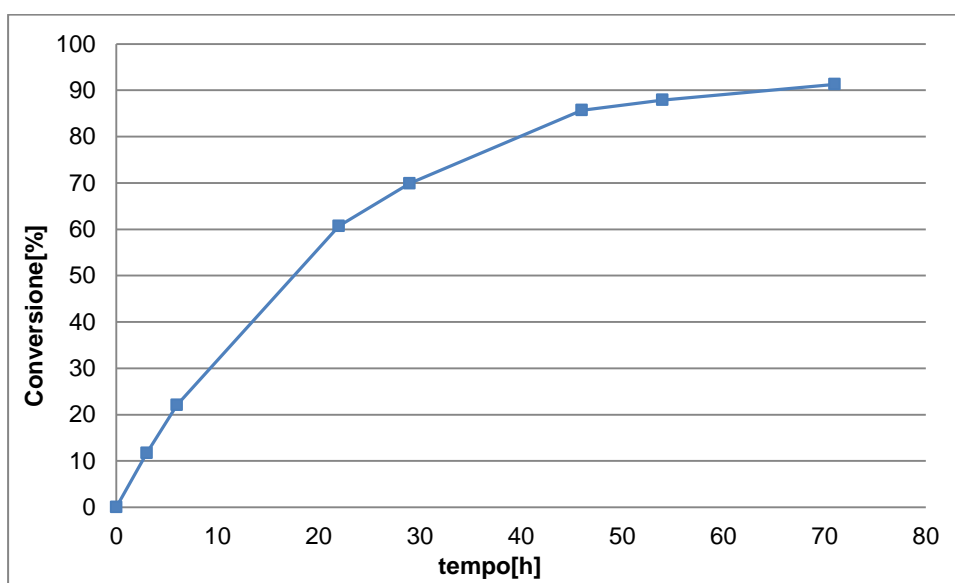
**Figura 22:** Condizioni di reazione per l'alchilazione catalitica riportate in letteratura.

Al fine dei nostri studi, per questioni di praticità, si è da subito escluso l'utilizzo del diclorometano come solvente di reazione. Il suo segnale all'<sup>1</sup>H NMR (singoletto a 5.25 ppm che risulta molto allargato ad elevate concentrazioni) si sovrappone ai segnali dei protoni alifatici relativi al prodotto **9**, gli unici facilmente individuabili, rendendo impossibile, tramite semplice prelievo, la valutazione delle conversioni. Il cloroformio deuterato invece, solvente con proprietà simili a quelle del diclorometano, essendo deuterato, non complica in alcun modo l'interpretazione degli spettri <sup>1</sup>H NMR ed è stato quindi scelto come solvente di reazione. Inoltre, dal momento che un carico catalitico del 20% molare comporterebbe l'utilizzo di sali al 30% molare durante gli studi di modulazione anionica dell'attività catalitica (utilizzando sempre il rapporto 1:1.5 tra catalizzatore e sale), per evitare di lavorare con soluzioni eccessivamente concentrate si è deciso di abbassare il carico di **3d** al 10% molare. Andando ad abbassare il carico catalitico si è di conseguenza deciso di lavorare a una temperatura più elevata rispetto ai -24 °C originari, ovvero a 0 °C, per evitare di avere cinetiche troppo lente. La reazione è

stata quindi condotta a 0 °C in cloroformio deuterato con concentrazione 1 M rispetto a **6a** utilizzando 1.5 equivalenti di **8** e 10% molare di catalizzatore **3d** (**Figura 23**). In queste condizioni, a 54 h è stata valutata una conversione dell'88% rispetto a **6a** per la reazione di alchilazione catalitica standard, mentre la reazione in assenza di **3d** mostra, al medesimo tempo di reazione, una conversione nulla. È stato quindi valutato l'eccesso enantiomerico relativo al prodotto **9** che è risultato essere del 63%. La cinetica della reazione catalitica standard è riportata nel **Grafico 18**.

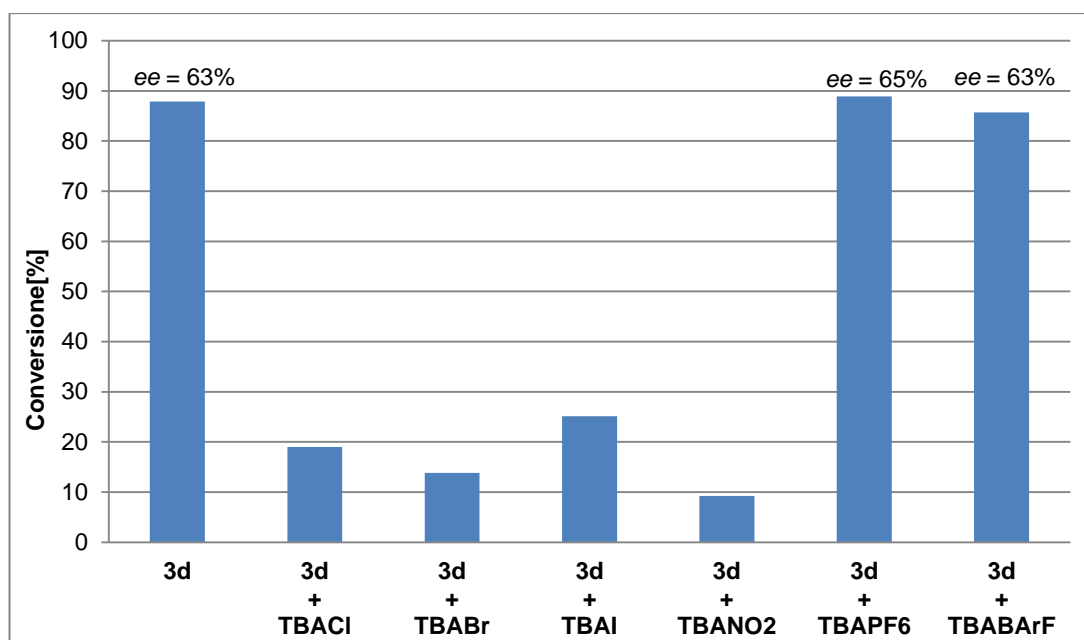


**Figura 23:** Condizioni di reazione individuate per la reazione di alchilazione catalitica.



**Grafico 18:** Andamento cinetico della reazione catalitica standard di alchilazione di Friedel-Crafts di **6a**.

Si è quindi passati all'analisi del comportamento degli anioni sull'attività catalitica. Sono state registrate le conversioni a 54 h per l'alchilazione catalitica in presenza di vari sali di ammonio (presenti sempre in rapporto 1:1.5 rispetto al catalizzatore **3d**). I risultati sono riportati nel **Grafico 19**.



**Grafico 19:** Conversioni registrate a 54 h per l'alchilazione catalitica standard (**3d** 10 mol%) e per la stessa reazione in presenza di diversi sali di ammonio (**3d** 10 mol% + **TBAX** 15 mol%).

Per quanto riguarda gli anioni non coordinanti, è facile osservare come sia per la reazione condotta in presenza di  $\text{BArF}^-$  e sia per quella in presenza di  $\text{PF}_6^-$  venga registrato, a 54 h, un valore di conversione paragonabile a quello osservato per la reazione catalitica standard. Inoltre, gli eccessi enantiomerici relativi al prodotto di reazione **9** ottenute dalle reazioni in presenza di TBABArF e TBAPF<sub>6</sub> sono confrontabili con quello registrato al termine della reazione catalitica standard.

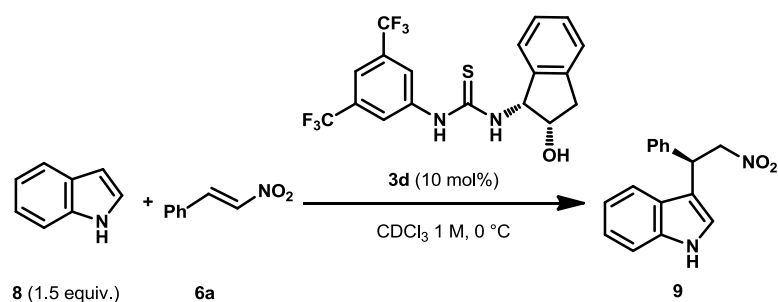
Dal momento che entrambi gli anioni mostrano eccellenti proprietà per quanto riguarda i nostri scopi, ovvero assenza di interazioni con il catalizzatore, e tenendo presente la difficile introduzione in reazione dell'anione  $\text{PF}_6^-$  durante un esperimento di attivazione/disattivazione, per i motivi già descritti in precedenza, anche in questo caso lo ione non inibente che si decide di utilizzare come ripristinatore dell'attività catalitica è, nuovamente, il BArF<sup>-</sup>, aggiunto sempre come NaBArF.

Per quanto riguarda gli anioni coordinati, dai quali ci si aspetta al contrario una qualche interazione con il catalizzatore **3d**, risulta subito interessante osservare il comportamento degli alogenuri (**Grafico 19**). Se nel caso della riduzione di **6b** era emersa, per quanto riguarda questi particolari anioni, una qualche dipendenza inversa tra le loro dimensioni e la loro efficienza come disattivatori dell'attività catalitica, per quanto riguarda l'alchilazione di **8** da parte di **6a** catalizzata da **3d** sembra piuttosto che l'inibizione attuata dagli alogenuri sull'attività catalitica di **3d** raggiunga un suo *optimum* nel caso del bromuro, ovvero l'anione, tra i tre presi in esame, di dimensioni intermedie.

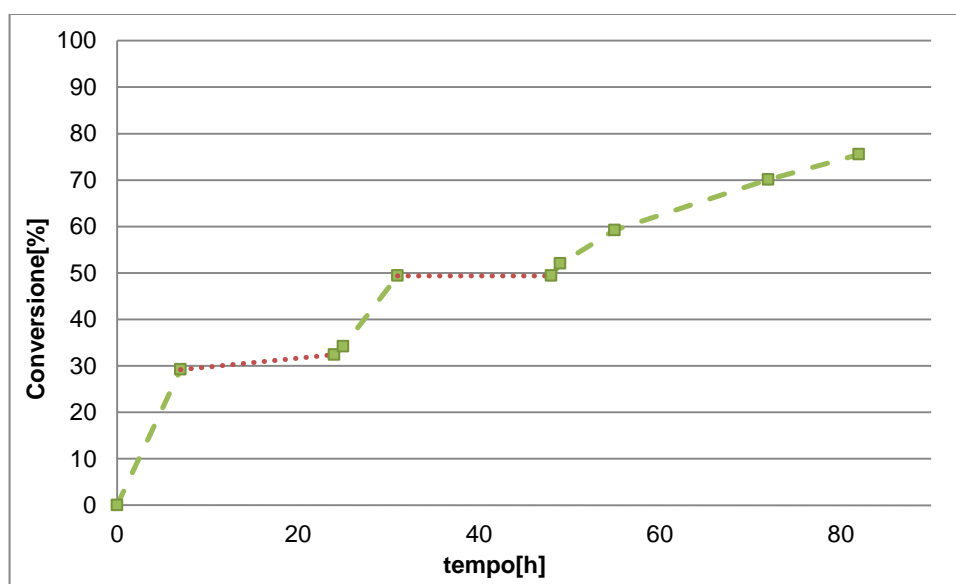


Il nitrito, che dal **Grafico 19** risulta avere le maggiori capacità di inibizione sul catalizzatore, è stato da subito escluso per gli studi su questa reazione, dal momento che una prova preliminare di riattivazione del catalizzatore con NaBArF effettuata su una alchilazione catalitica in presenza di TBANO<sub>2</sub>, ha mostrato successivamente valori di conversione maggiori rispetto a quelli che ci si attendeva. L'osservazione di questa accelerazione cinetica ha quindi scartato la possibilità di utilizzare la coppia TBANO<sub>2</sub>/NaBArF in un eventuale esperimento di attivazione/disattivazione. Al contrario, l'alchilazione catalitica condotta in presenza di TBABr non ha invece mostrato, in questi esperimenti preliminari, particolari problemi. È infine interessante commentare il comportamento del TBAOAc, non riportato nel **Grafico 19**. La reazione catalitica condotta in presenza di questo sale ha mostrato fino a 54 h una conversione nell'addotto **9** pressoché nulla, ovvero una inibizione da parte dell'acetato apparentemente perfetta. Tuttavia, studiando nel tempo la cinetica di questa particolare reazione, ad ogni prelievo è stata osservata una graduale scomparsa del nitrostirene **6a**, che a 54 h è risultato essere completamente assente. Questo calo della concentrazione di **6a** nel tempo è stato accompagnato dalla comparsa in soluzione di un precipitato bianco e insolubile. Probabilmente il TBAOAc riesce in qualche modo a promuovere una reazione parassita, presumibilmente una reazione di polimerizzazione, che provoca la scomparsa dall'ambiente di reazione di **6a** e la contemporanea comparsa di un precipitato bianco in reazione, ovvero il prodotto di questa reazione parassita. È evidente come l'"inibizione" mostrata dal TBAOAc non sia in alcun modo utile ai nostri scopi.

In seguito a questi ragionamenti, è stata quindi individuata la coppia di sali per provare ad eseguire un esperimento di attivazione/disattivazione *in situ* dell'attività catalitica per la reazione di alchilazione, ovvero il TBABr e l'NaBArF, e si è passati all'organizzazione di questo. Si è deciso di aggiungere ad una alchilazione catalitica, a 7 h di reazione, TBABr 15% molare (disattivazione del catalizzatore) per poi riattivare l'attività catalitica a 24 h mediante l'aggiunta di 15% molare di NaBArF. Le procedure di disattivazione e riattivazione vengono ripetute rispettivamente a 31 e 48 h. Le conversioni valutate sono riportate nella **Tabella 5** e l'andamento della reazione nel **Grafico 20**.

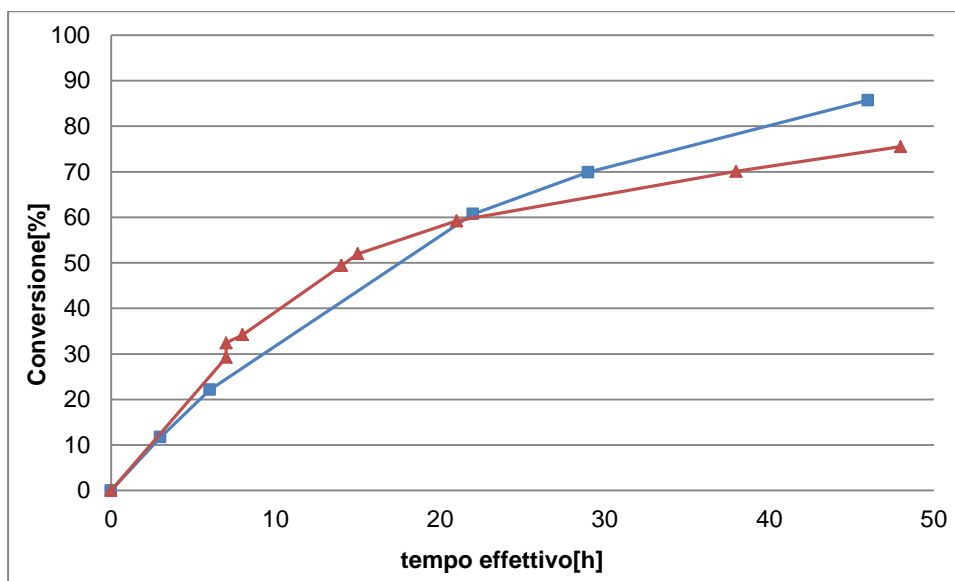
**Tabella 5:** Esperimento ON/OFF sull'alchilazione catalitica

tempo[h]	Azioni	Conv.	tempo effettivo[h]
0	Inizio reazione	0%	0
7	Aggiunta di 15 mol% TBABr (disattivazione di <b>3d</b> )	29.2%	7
24	Aggiunta di 15 mol% di NaBARf (attivazione di <b>3d</b> )	32.4%	7
25	-	34.2%	8
31	Aggiunta di 15 mol% TBABr (disattivazione di <b>3d</b> )	49.4%	14
48	Aggiunta di 15 mol% di NaBARf (attivazione di <b>3d</b> )	49.4%	14
49	-	52.0%	15
55	-	59.2%	21
72	-	71.0%	38
82	-	75.5%	48

**Grafico 20:** Andamento cinetico dell'alchilazione catalitica ON/OFF (catalizzatore ON, linea a tratti; catalizzatore OFF, linea a punti).

Dal **Grafico 20** si osserva come l'aggiunta di TBABr in soluzione riesca a disattivare efficientemente l'attività catalitica, mentre la successiva aggiunta di NaBARf la ripristini. Riportando su un unico grafico l'andamento dell'alchilazione catalitica standard e

l'andamento dell'alchilazione ON/OFF andando a sostituire i tempi reali con quelli che sono i tempi effettivi di reazione si ottiene il **Grafico 21**.



**Grafico 21:** Confronto tra l'andamento cinetico dell'alchilazione catalitica standard (■) e l'andamento cinetico dell'alchilazione ON/OFF (▲) utilizzando i tempi di reazione effettivi.

Come si può osservare dal grafico, gli andamenti cinetici delle due reazioni sono tendenzialmente coincidenti, se si esclude un rallentamento registrato per la cinetica dell'alchilazione ON/OFF ad alti tempi di reazione. È quindi possibile affermare che i processi di attivazione e disattivazione dell'attività catalitica di **3d** in questa reazione sono grossomodo reversibili. Al termine dell'alchilazione ON/OFF è stato valutato l'eccesso enantiomerico del prodotto **9** ottenuto, che è risultato essere pari all'63%, ovvero uguale a quello registrato per l'alchilazione catalitica standard. I risultati più che accettabili ottenuti dallo studio di questa particolare reazione sembrano suggerire che il concetto di modulazione dell'attività catalitica di sistemi tioureidici mediante interazione con anioni possa essere generalizzato e, in linea teorica, applicabile anche ad altre tipologie di reazione e catalizzatori.

## 4 Conclusioni e prospettive future

Al termine di questo lavoro di tesi si può concludere che l'attività catalitica di sistemi tioureidici è effettivamente modulabile in maniera reversibile mediante interazioni con anioni. In quasi tutte le reazioni studiate è stata osservata una certa competizione tra alcuni anioni coordinanti e i substrati nell'andare a interagire con il catalizzatore e, elemento fondamentale per gli scopi del progetto, che questa competizione si traduce in una inibizione dell'attività catalitica. Sempre in accordo con le ipotesi di partenza, è stato osservato come, invece, anioni poco coordinanti non riescano ad interagire con funzionalità tioureidiche e che la loro presenza in soluzione durante reazioni catalitiche non solo lasci grosso modo inalterata l'attività catalitica, ma non va ad alterare l'enantioselezione di processi catalizzati da tiouree chirali. Tuttavia questi comportamenti vanno contestualizzati all'interno di un quadro generale che deve prendere in esame l'intero "sistema reazione". Per esempio, durante la riduzione del nitroalchene **6d** trifluorometil sostituito non è stato possibile riuscire a controllare l'attività catalitica probabilmente a causa di una forte interazione che si viene a instaurare tra la tiourea e il substrato. È emerso anche come la "robustezza" delle reazioni sia un aspetto fondamentale. Reazioni fortemente sensibili alla variazione di parametri difficilmente controllabili, come sono risultate le riduzioni delle immine **1**, mostrano cinetiche difficilmente riproducibili ed è chiaro come questa irriproducibilità renda impossibili eventuali studi di modulazione dell'attività catalitica.

Per quanto riguarda invece la reversibilità dei processi di inibizione/non inibizione sono stati ottenuti risultati più che accettabili. Le operazioni di metatesi anionica, necessarie per la riattivazione dell'attività catalitica, sono risultate efficaci e si è sempre osservata la precipitazione di sali, precipitazione accompagnata dalla ripristinazione delle cinetiche di reazione. Inoltre le reazioni enantioselettive modulate reversibilmente (esperimenti ON/OFF) hanno portato a prodotti enantiomericamente arricchiti il cui valore di eccesso enantiomerico è risultato lo stesso delle reazioni catalitiche standard ad eccezione della riduzione del nitroalchene **6c** di natura acrilica, il cui prodotto ha mostrato un eccesso enantiomerico leggermente inferiore. Probabilmente l'elevata ionicità del mezzo di reazione, dovuta alla presenza di sali di ammonio in soluzione, ha, in questo caso, interferito con i processi di stereoselezione rendendoli meno efficienti.

In futuro occorrerà sicuramente completare gli studi sulle reazioni che sono risultate essere modulabili reversibilmente e trovare le migliori condizioni per rendere i processi di controllo con anioni più efficienti. Una volta stabilita una procedura generale affidabile per la modulazione reversibile dell'attività catalitica di sistemi tioureidici chirali, partendo da questa conoscenza, sarebbe sicuramente interessante andare a verificare se una modulazione reversibile di questo tipo possa essere applicata anche a processi catalizzati da differenti donatori di due legami a idrogeno, come uree e squarammidi.

## 5 Parte sperimentale

### 5.1 Metodi generali

Gli spettri  $^1\text{H}$  NMR sono stati registrati tramite uno spettrometro Varian AS 300, 400. I Chemical shifts ( $\delta$ ) sono stati riportati in ppm utilizzando come riferimenti i segnali residui dei solventi deuterati (per  $\text{CDCl}_3$ ,  $^1\text{H}$  NMR: 7.26 ppm; per  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $^1\text{H}$  NMR: 2.50 ppm; per acetone- $d_6$   $^1\text{H}$  NMR: 2.05 ppm).

Gli eccessi enantiomerici (*ee*) dei prodotti sono stati determinati tramite HPLC su fase stazionaria chirale (colonna Daicel Chiralcel OJ-H e Diacel Chiralpak AD-H), utilizzando un rivelatore UV operante a 254 nm.

Tutti gli spettri  $^1\text{H}$  NMR per determinare le cinetiche di reazione sono stati effettuati in  $\text{CDCl}_3$  e ogni prelievo è stato eseguito prendendo dal vial di reazione una punta di Pasteur di miscela.

### 5.2 Materiali

Se non diversamente specificato, solventi e reagenti disponibili commercialmente sono stati utilizzati senza ulteriori purificazioni. Quando è stato usato il  $\text{CDCl}_3$  come solvente di reazione per gli studi cinetici sull'alchilazione (paragrafo 3.4), questo è stato preventivamente filtrato su allumina basica per rimuovere eventuali impurezze acide che avrebbero potuto influire sull'andamento cinetico. Le purificazioni cromatografiche sono state effettuate utilizzando silice di mesh 70-230. Tutti i reagenti e i catalizzatori sono stati sintetizzati tranne il reagente **6a**, disponibile come prodotto commerciale, e i reagenti **6c**, **6d** e **8** già presenti in laboratorio assieme al catalizzatore **3c**. Per quanto riguarda i sali, sono stati usati prodotti commerciali in tutti i casi tranne per i seguenti sali che sono stati preparati in laboratorio:  $\text{NaBArF}$ ,  $\text{TBABArF}$  e  $\text{Ph}_4\text{PBarF}$ .

### 5.3 Preparazione dei materiali utilizzati

#### 5.3.1 Sintesi del catalizzatore 3a

In un vial vengono aggiunti 67.6  $\mu\text{L}$  di metanolo, 77.5  $\mu\text{L}$  di 3,5-bis(trifluorometil)anilina (0.50 mmol), 91.3  $\mu\text{L}$  di 1-isotiocianato-3,5-bis(trifluorometil)benzene (0.50 mmol) e un'ancoretta magnetica. Il tutto viene agitato per 40 minuti a temperatura ambiente. Al termine dell'agitazione, la reazione ha l'aspetto di un solido bianco. Viene rimosso il solvente residuo sotto flusso di azoto. Il solido bianco ottenuto viene quindi completamente asciugato alla pompa ad alto vuoto (resa = 94%) e analizzato tramite  $^1\text{H}$  NMR in dimetilsolfossido deuterato.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  = 10.64 (br. s, 2H), 8.21 (s, 4H), 7.87 (s, 2H).

#### 5.3.2 Sintesi del catalizzatore 3d<sup>26</sup>

In un vial vengono aggiunti 2 mL di diclorometano, un'ancoretta magnetica e 183  $\mu\text{L}$  di 1-isotiocianato-3,5-bis(trifluorometil)benzene (1 mmol). Dopo avere acceso l'agitazione, vengono aggiunti 149.2 mg di (*1R, 2S*)-*cis*-1-ammino-2-indanolo (1 mmol). Dopo circa 15 minuti la soluzione, inizialmente trasparente, si intorbida. L'agitazione viene proseguita a temperatura ambiente per 24 ore e al termine della reazione la soluzione viene trasferita in un pallone da 50 ml tramite diclorometano. Dopo avere rimosso completamente il solvente al rotavapor, si ottiene un solido bianco che viene disciolto in circa 1 mL di etere etilico. La soluzione viene aggiunta goccia a goccia in 30 mL di esano e si ha immediata precipitazione di cristalli bianchi. Questi cristalli vengono filtrati su Büchner, lavati con esano, asciugati alla pompa ad alto vuoto (resa = 82%) e analizzato tramite  $^1\text{H}$  NMR in cloroformio deuterato.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 8.03 (br. s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 3H), 6.95-6.86 (m, 1H), 5.97 (br. s, 1H), 4.91-4.81 (m, 1H), 3.27 (dd,  $J$  = 16.8, 5.4 Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J$  = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 2.14 (br. s, 1H).

### 5.3.3 Sintesi dell'immina 1a

In un pallone da 100 mL munito di refrigerante a bolle vengono aggiunti un'ancoretta magnetica, 2 mL di anilina (20 mmol), 1.8 mL di benzaldeide appena distillata (20 mmol) e 10 mL di etanolo. Si accende l'agitazione e il riscaldamento. Una volta a riflusso si lascia reagire e vengono eseguiti prelievi a intervalli di 2 ore per analizzare la conversione via  $^1\text{H}$  NMR in cloroformio deuterato: viene confrontato il segnale relativo al protone imminico del prodotto (8.46 ppm) rispetto a quello relativo al protone aldeidico della benzaldeide reagente (10.03 ppm). A 4 ore la reazione viene ritenuta all'equilibrio ( $X = 84\%$ ). Dopo la rimozione del solvente, prima al rotavapor poi alla pompa ad alto vuoto, si ottiene un solido rosso. Il solido viene ricristallizzato in etanolo. Nota: prodotto estremamente solubile in etanolo caldo. I cristalli bianchi ottenuti (resa = 60%) vengono analizzati tramite  $^1\text{H}$  NMR in cloroformio deuterato.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 8.46$  (br. s, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H).

### 5.3.4 Sintesi dell'immina 1b

In un pallone a 4 colli si aggiungono un'ancoretta magnetica e 8.8 g di setacci molecolari (4 Å). Dopo la disidratazione dei setacci molecolari in vuoto e con pistola termica, il sistema viene messo in atmosfera di azoto e vengono aggiunti 60 mL di diclorometano filtrato su allumina basica, 1 mL di benzaldeide (10 mmol) e 0.9 mL di p-cloroanilina (10 mmol). Si accende l'agitazione e si lascia reagire a temperatura ambiente per 90 ore. Al termine della reazione, vengono filtrati i setacci, rimosso il solvente al rotavapor e ricristallizzato il solido ottenuto in etanolo. Nota: prodotto estremamente solubile in etanolo caldo. I cristalli bianco/giallo (resa = 36%) vengono analizzati tramite  $^1\text{H}$  NMR in cloroformio deuterato.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 8.44$  (br. s, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H).



### 5.3.4 Sintesi degli esteri di Hantzsch **2a** e **2b**<sup>27</sup>

In un pallone da 250 mL munito di refrigerante a bolle si aggiungono 1.5 g di paraformaldeide (50 mmol), 100 mmol di acetoacetato (per l'estere **2a** acetoacetato di etile, 12.7 mL; per l'estere **2b** acetoacetato di *t*-butile, 16.5 mL), 28.5 mL di NH<sub>4</sub>OH<sub>(aq)</sub> 5 M, 40 mL di etanolo e un'ancoretta magnetica. Si accende l'agitazione e si porta il tutto a riflusso mediante bagno d'olio. Si mantiene a riflusso la reazione per 2 ore avendo cura di verificare che la temperatura del bagno non superi i 110 °C. Al termine delle 2 ore si porta il pallone a temperatura ambiente e si diluisce la reazione in 150 mL di acqua e ghiaccio. La soluzione viene estratta con circa 200 mL di etere etilico nel caso dell'estere **2b** (per l'estere **2a** risulta migliore come solvente di estrazione il diclorometano). In questa fase occorre aggiungere solvente di estrazione fino a quando non si ha una buona separazione delle due fasi. La fase organica viene lavata, nell'ordine, con 100 mL di NaOH<sub>(aq)</sub> 10%, 100 mL di acqua, 100 mL di HCl<sub>(aq)</sub> 5% e 100 mL di acqua. Dopo avere anidrificato con MgSO<sub>4</sub> e filtrato, viene rimosso il solvente al rotavapor e si ottiene un solido giallo (sia per l'estere **2a** che **2b**).

Nel caso dell'estere **2a**, il solido viene ricristallizzato da etanolo. I cristalli gialli ottenuti vengono asciugati alla pompa ad alto vuoto (resa = 31 %) e analizzati tramite <sup>1</sup>H NMR in cloroformio deuterato.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 5.09 (br. s, 1H), 4.17 (q, J = 7.31 Hz, 4H), 3.27 (s, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.29 (t, J = 6.95 Hz, 6H).

Nel caso dell'estere **2b**, il solido viene ricristallizzato da metanolo. Questa fase è particolarmente delicata, dal momento che questo particolare estere è facilmente ossidabile dall'ossigeno atmosferico. La solubilizzazione a caldo dell'estere grezzo viene quindi eseguita nel più breve tempo possibile e il raffreddamento della soluzione è condotto sotto azoto. I cristalli bianco/verde ottenuti vengono asciugati alla pompa ad alto vuoto (resa = 30 %) e analizzati tramite <sup>1</sup>H NMR in cloroformio deuterato.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 4.96 (br. s, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.48 (s, 18H).

### 5.3.5 Sintesi del nitroalchene **6b**<sup>28</sup>

In un pallone da 250 mL con ancoretta magnetica immerso in un bagno di ghiaccio e acetone (temperatura compresa tra -20 e -10 °C), vengono aggiunti 70 mL di anidride acetica (740 mmol), 6.1 mL di HNO<sub>3(aq)</sub> al 65% (94 mmol) e 5.6 mL di 2-fenilpropene (43 mmol). Dopo 10 minuti viene controllata la reazione via TLC (eluente esano/etil acetato, 10/1 dopo work up in NaHCO<sub>3</sub>). Il controllo viene ripetuto a 20 minuti e la reazione viene giudicata conclusa. Il pallone viene portato a 0 °C, si aggiungo 25 mL di acqua ghiacciata e si agita vigorosamente il tutto per 20 minuti. Al termine dell'agitazione la reazione viene estratta in etere etilico: si ha la formazione di un emulsione che si separa solo dopo l'aggiunta di brine. La fase organica viene quindi neutralizzata con NaHCO<sub>3</sub>, lavata con brine e anidrificata con MgSO<sub>3</sub>. Dopo la rimozione del solvente al rotavapor, si ottiene un olio marrone chiaro. La purificazione di questo olio su colonna cromatografica (eluente esano/etil acetato, 10/2) porta all'ottenimento di 5.7 g di un olio giallo, ovvero il prodotto intermedio della sintesi: 1-nitro-2-fenilpropan-2-il acetato (25.5 mmol). Questo olio viene trasferito in un pallone da 1 litro e vengono quindi aggiunti 220 mL di cloroformio, 130 mL di NaOH<sub>(aq)</sub> 15% e un ancoretta magnetica. Il tutto viene agitato vigorosamente a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine delle 24 ore, la reazione viene trasferita in un imbuto separatore ed estratta con diclorometano (3 x 40 mL). Le fasi organiche vengono unite, lavate con HCl<sub>(aq)</sub> 10%, brine e anidificate con MgSO<sub>4</sub>. Dopo la rimozione del solvente al rotavapor si ottiene un olio giallo scuro. La purificazione di questo olio su colonna cromatografica (eluente esano/etil acetato, 20/1) porta all'ottenimento di un olio giallo chiaro (il nitroalchene **6b**) che viene analizzato tramite <sup>1</sup>H NMR in cloroformio deuterato.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.47-7.43 (m, 5H), 7.31 (q, J = 1.45 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 1.48 Hz, 3H).

### 5.3.6 Sintesi dell'NaBArF<sup>29</sup>

Un pallone a 4 colli da 250 mL munito di setto perforabile, tappo in vetro, imbuto sgocciolatore e ancoretta magnetica viene posto sotto atmosfera inerte di azoto: tutta la vetreria e gli aghi utilizzati per le aggiunte sono stati asciugati in stufa per 18 ore. Dopo

avere aggiunto al pallone 7.8 mL di 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzene (43.8 mmol) e 37.5 mL di THF anidro, si porta la reazione a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  in un bagno di etanolo/azoto liquido. Si accende l'agitazione e vengono aggiunti, mediante l'imbuto sgocciolatore, 25 mL di una soluzione in THF di isopropilmagnesio bromuro (43.8 mmol) in un periodo di 30 minuti. Al termine dell'aggiunta, si lascia salire la temperatura del bagno fino a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  in 1 ora. Arrivati a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , si aggiungono 0.84 g di  $\text{NaBF}_4$  (50 mmol, il sale è stato precedentemente anidrificato alla pompa ad alto vuoto a  $110\text{ }^{\circ}\text{C}$  per 18 ore), si porta il bagno a temperatura ambiente e si agita in atmosfera di azoto per 70 ore. Al termine delle 70 ore, la reazione viene diluita in una soluzione acquosa di  $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$  (13.75 g di  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e 6.25 g di  $\text{NaHCO}_3$  in 187 mL di acqua) e si agita vigorosamente il tutto per 1 ora. La reazione viene quindi estratta con etere etilico (4 x 70 mL): primo estratto giallo, i successivi via via più chiari. Dopo avere raccolto le fasi organiche, queste vengono lavate con brine e anidificate con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Dopo la filtrazione, la rimozione del solvente al rotavapor porta all'ottenimento di un solido giallo. Il solido (NaBArF grezzo) viene asciugato alla pompa ad alto vuoto a  $110\text{ }^{\circ}\text{C}$  per 18 ore e viene quindi lavato su imbuto Büchner con diclorometano freddo ( $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Vengono eseguiti lavaggi da circa 6 mL di liquido l'uno, fino a quando il solido, da giallo, non diventa completamente bianco. Il prodotto viene anidrificato su  $\text{P}_2\text{O}_5$  a  $115\text{ }^{\circ}\text{C}$  alla pompa ad alto vuoto per 20 ore. Al termine delle 20 ore, il solido viene analizzato tramite  $^1\text{H}$  NMR in acetone deuterato e pesato (resa = 12.7%).

$^1\text{H}$  NMR (acetone- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta = 7.66$  (br. s, 8H), 7.54 (br. s, 4H).

### 5.3.7 Preparazione del TBABArF

In un vial vengono pesati 72.3 mg di TBACl (0.26 mmol). Si aggiungono rapidamente, a causa della igroscopicità di TBACl, 2 mL di diclorometano, un ancoretta magnetica e 230.4 mg di NaBArF (0.26 mmol). Si agita la soluzione per 15 minuti, si aggiungono 5 mL di acqua, si agita per ulteriori 20 minuti e si preleva la fase organica. La fase acquosa viene estratta con diclorometano (3 x 3 mL). Le fasi organiche vengono unite, anidificate e si evapora il solvente al rotavapor. Si ottiene un solido bianco che viene analizzato tramite  $^1\text{H}$  NMR in acetone deuterato.

$^1\text{H}$  NMR (acetone- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta = 7.82$ -7.76 (m, 8H), 7.67 (br. s, 4H), 3.52-3.40 (m, 8H), 1.91-1.76 (m, 8H), 1.38-1.24 (m, 8H), 0.85 (t,  $J = 7.32\text{ Hz}$ , 12H).

### 5.3.8 Preparazione del Ph<sub>4</sub>PCl

In una provetta con ancoretta magnetica si aggiungono 75 mg di Ph<sub>4</sub>PCl (0.2 mmol), 177.2 mg di NaBARF (0.2 mmol) e 3 mL di diclorometano. Si agita la soluzione per 15 minuti, si aggiungono 5 mL di acqua, si agita per ulteriori 20 minuti e si preleva la fase organica. La fase acquosa viene estratta con diclorometano (3 x 3mL). Le fasi organiche vengono unite, anidificate e si evapora il solvente al rotavapor. Si ottiene un solido bianco che viene analizzato tramite <sup>1</sup>H NMR in cloroformio deuterato.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.85-7.77 (m, 4H), 7.72-7.61 (m, 16H), 7.57-7.45 (m, 12H).

## 5.4 Procedure generali per gli studi cinetici

### 5.4.1 Procedura generale per gli studi cinetici sulla riduzione delle immine

In un vial per HPLC da 1.5 mL vengono pesati (quando previsto) 1.5 equivalenti di sale rispetto al catalizzatore. Si aggiunge quindi la giusta quantità di solvente, a seconda della concentrazione che si vuole utilizzare, un'ancoretta magnetica, il catalizzatore **3a** e l'immina **1**. Viene chiuso il vial, inserito in una provetta e portato alla temperatura di reazione. Una volta che la soluzione è arrivata a temperatura, il vial viene prelevato dalla provetta e si aggiunge rapidamente alla reazione l'estere **2**: 0 h di reazione. Tutte le conversioni sono state valutate via <sup>1</sup>H NMR eseguendo gli spettri in CDCl<sub>3</sub>. Per il calcolo delle conversioni sono stati confrontati il segnale del protone in α all'azoto (protone imminico) dell'immina **1** (singoletto a 8.47 ppm per l'immina **1a**) e il segnale dei due protoni in α all'azoto dell'ammina **4** (singoletto a 4.34 ppm per l'ammina **4a**). Quando è stato usato l'estere **2a**, non è stato possibile utilizzare quest'ultimo segnale dal momento che i segnali del gruppo etilico dell'estere gli si sovrappongono. In tal caso, le conversioni sono state calcolate confrontando il segnale a 8.47 ppm (per l'immina) e il segnale dell'unico protone aromatico della piridina **5a** (singoletto a 8.67 ppm), dal momento che questo è presente in quantità equimolari rispetto all'ammina **4**.

#### 5.4.2 Procedura generale per gli studi cinetici sulla riduzione del nitrostirene

In un vial per HPLC da 1.5 mL vengono pesati (quando questo è previsto) 15 mol% di sale rispetto al nitrostirene **6a**. Si aggiungono quindi 200 µL di toluene. Quando vengono usati sali particolarmente igroscopici questa operazione viene eseguita il più rapidamente possibile. In seguito si aggiungono un'ancoretta magnetica, 10 mol% di catalizzatore **3a** rispetto a **6a** (5.0 mg) e 0.10 mmol di **6a** (15 mg). Il vial viene chiuso, inserito in una provetta e portato a 0 °C in un bagno di ghiaccio. Una volta che la soluzione è arrivata a temperatura, il vial viene prelevato dalla provetta e si aggiungono rapidamente alla reazione 1.2 equivalenti dell'estere **2b** (37 mg): 0 h di reazione. Gli esperimenti ON/OFF sono stati eseguiti su una scala più grande, utilizzando 0.30 mmol di **6a** (45 mg). Tutte le conversioni sono state valutate via <sup>1</sup>H NMR eseguendo gli spettri in CDCl<sub>3</sub> confrontando il segnale di uno dei due protoni olefinici di **6a** (doppietto a 8.01 ppm) e il segnale di due dei protoni alifatici di **7a** (tripletto a 4.60 ppm).

#### 5.4.3 Procedura generale per gli studi cinetici sulla riduzione enantioselettiva dell' (*E*)-(3,3,3-trifluoro-1-nitroprop-1-en-2-il)benzene

In un vial per HPLC da 1.5 mL vengono pesati (quando questo è previsto) 15 mol% di sale rispetto al nitroalchene **6d**. Si aggiunge quindi il giusto volume, a seconda della molarità voluta, di una soluzione nel solvente scelto di **6d** (10.8 mg, 0.05 mmol). Quando vengono usati sali particolarmente igroscopici questa operazione viene eseguita il più rapidamente possibile. In seguito si aggiungono un'ancoretta magnetica e il catalizzatore **3c** (2.5 mg, 10 mol% rispetto a **6d**). Il vial viene chiuso, inserito in una provetta e portato alla temperatura di reazione. Una volta che la soluzione è arrivata a temperatura, il vial viene prelevato dalla provetta e si aggiungono rapidamente alla reazione 1.2 equivalenti dell'estere **2b** (19 mg): 0 h di reazione. Tutte le conversioni sono state valutate via <sup>19</sup>F-NMR eseguendo gli spettri in CDCl<sub>3</sub> confrontando il segnale relativo al reagente **6d** (singoletto a -66.78 ppm) e il segnale relativo al prodotto **7d** (doppietto a -68.96 ppm).

#### 5.4.4 Procedura generale per gli studi cinetici sulla riduzione enantioselettiva dello (Z)-etil 3-nitro-2-fenilacrilato

In un vial per HPLC da 1.5 mL vengono pesati (quando questo è previsto) 15 mol% di sale rispetto al nitroalchene **6c**. Si aggiungono quindi 100  $\mu$ L (0.10 mL) di una soluzione in diclorometano di **3c** (2.5 mg di **3c**, 10 mol% rispetto a **6c**). Quando vengono usati sali particolarmente igroscopici questa operazione viene eseguita il più rapidamente possibile. In seguito si aggiungono un'ancoretta magnetica e 0.05 mmol di **6c** (11 mg). Il vial viene chiuso, inserito in una provetta e portato a -50 °C. Una volta che la soluzione è arrivata a temperatura, il vial viene prelevato dalla provetta e si aggiungono rapidamente alla reazione 1.5 equivalenti dell'estere **2b** (23 mg): 0 h di reazione. Gli esperimenti ON/OFF sono stati eseguiti su una scala più grande, utilizzando 0.20 mmol di **6c** (44 mg). Tutte le conversioni sono state valutate via <sup>1</sup>H NMR eseguendo gli spettri in CDCl<sub>3</sub> confrontando due gruppi di segnali: il primo gruppo è composto da metà segnale di uno dei due protoni in  $\alpha$  al gruppo nitro del prodotto **7c** (doppietto a 4.57 ppm) e il secondo comprende metà del protone di prima (doppietto a 4.52 ppm), il segnale relativo al protone in  $\beta$  al gruppo nitro del prodotto **7c** (doppio doppietto a 4.42 ppm) e il segnale relativo ai due protoni etilici del gruppo estereo del reagente **6c** (quadrupletto a 4.48 ppm). Per il calcolo della conversione occorre tenere presente che il primo gruppo corrisponde a 0.5 protoni del prodotto, mentre il secondo corrisponde a 1.5 protoni del prodotto e 2 protoni del reagente.

L'eccesso enantiomerico del prodotto **7c** è stato valutato mediante HPLC con fase stazionaria chirale e rivelatore UV, in seguito a filtrazione su plug di silice ed evaporazione del solvente: colonna Chiralcel OJ-H, flusso = 0.75 mL/min, eluente: 90:10 *n*-esano/*i*-PrOH,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_{\text{magg}}$  = 47.9 min,  $t_{\text{min}}$  = 36.5 min.

#### 5.4.5 Procedura generale per gli studi cinetici sulla riduzione enantioselettiva dell'(E)-(1-nitroprop-1-en-2-il)benzene

In un vial per HPLC da 1.5 mL vengono pesati (quando questo è previsto) 15 mol% di sale rispetto al nitroalchene **6b**. Si aggiungono quindi 70  $\mu$ L di una soluzione in diclorometano di **6b** (7.4 mg, 0.05 mmol) e 30  $\mu$ L di una soluzione in diclorometano di **3c** (2.5 mg, 10 mol% rispetto a **6b**). Quando vengono usati sali particolarmente igroscopici questa operazione viene eseguita il più rapidamente possibile. Viene quindi

aggiunta un'ancoretta magnetica, chiuso il vial, inserito in una provetta e portato a 0 °C in bagno di ghiaccio. Una volta che la soluzione è arrivata a temperatura, il vial viene prelevato dalla provetta e si aggiungono rapidamente alla reazione 1.3 equivalenti dell'estere **2b** (20 mg): 0 h di reazione. Gli esperimenti ON/OFF sono stati eseguiti su una scala più grande, utilizzando 0.20 mmol di **6b** (30 mg). Tutte le conversioni sono state valutate via <sup>1</sup>H NMR eseguendo gli spettri in CDCl<sub>3</sub> confrontando il segnale relativo ai protoni metilici del reagente **6b** (doppietto a 2.65 ppm) e i segnali relativi ai due protoni in α al gruppo nitro del prodotto **7b** (due doppi doppietti sovrapposti a 4.54 ppm e a 4.51 ppm).

L'eccesso enantiomerico del prodotto **7b** è stato valutato mediante HPLC con fase stazionaria chirale e rivelatore UV, in seguito a filtrazione su plug di silice ed evaporazione del solvente: colonna Chiralcel OJ-H, flusso = 0.75 mL/min, eluente: 90:10 *n*-esano/*i*-PrOH, λ = 234 nm, *t*<sub>magg</sub> = 20.2 min, *t*<sub>min</sub> = 22.2 min.

#### 5.4.5 Procedura generale per gli studi cinetici sulla reazione di Friedel-Crafts tra indolo e nitrostirene

In un vial per HPLC da 1.5 mL vengono pesati (quando questo è previsto) 15 mol% di sale rispetto al nitrostirene **6a**. Si aggiungono quindi 0.20 mL di CDCl<sub>3</sub>. Quando vengono usati sali particolarmente igroscopici questa operazione viene eseguita il più rapidamente possibile. Si aggiungono quindi 30 mg di **6a** (0.20 mmol), 10 mg di catalizzatore **3d** (10 mol% rispetto a **6a**) e un'ancoretta magnetica. Il vial viene chiuso, inserito in una provetta e portato a 0 °C in un bagno di ghiaccio. Una volta che la soluzione è arrivata a temperatura, il vial viene prelevato dalla provetta e si aggiungono rapidamente alla reazione 1.5 equivalenti di indolo **8** (35 mg): 0 h di reazione. Tutte le conversioni sono state valutate via <sup>1</sup>H NMR eseguendo gli spettri in CDCl<sub>3</sub> confrontando il segnale relativo al protone in posizione 3 del reagente **8** (triplo doppietto a 6.56 ppm) e il segnale relativo al protone in β al gruppo nitro del prodotto **9** (doppio doppietto a 5.19 ppm). Per il calcolo della conversione occorre tenere presente che **8** è il reagente in eccesso (1.5 equivalenti).

L'eccesso enantiomerico del prodotto **9** è stato valutato mediante HPLC con fase stazionaria chirale e rivelatore UV, in seguito a filtrazione su plug di silice ed

*Parte sperimentale*

evaporazione del solvente: colonna Chiralpak AD-H, flusso = 0.75 mL/min, eluente:  
90:10 *n*-esano/*i*-PrOH,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{magg}} = 31.0$  min,  $t_{\text{min}} = 33.9$  min.



## 6 Bibliografía

---

- <sup>1</sup> D. A. Leigh, V. Marcos, M. R. Wilson, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4490.
- <sup>2</sup> R. S. Stoll, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7218.
- <sup>3</sup> N. Kumagai, M. Shibasaki, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 41.
- <sup>4</sup> H. J. Yoon, J. Kuwabara, J. Kim, C. A. Mirkin, *Science* **2010**, 330, 66.
- <sup>5</sup> V. Blanco, A. Carlone, K. D. Hänni, D. A. Leigh, B. Lewandowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5166.
- <sup>6</sup> V. Blanco, D. A. Leigh, V. Marcos, J. A. Morales-Serna, A. L. Nussbaumer, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4905.
- <sup>7</sup> F.G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *21*, 456.
- <sup>8</sup> Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299.
- <sup>9</sup> L. Bernardi, M. Fochi, M. Comes Franchini, A. Ricci, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2911.
- <sup>10</sup> Y. Meah, V. Massey, *PNAS* **2000**, *97*, 10733.
- <sup>11</sup> Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Synthesis* **2007**, 2559.
- <sup>12</sup> R. R. Knowles, E. N. Jacobsen, *PNAS* **2010**, *107*, 20678.
- <sup>13</sup> E. Martinelli, A. C. Vicini, M. Mancinelli, A. Mazzanti, P. Zani, L. Bernardi, M. Fochi, *Chem. Comm.* **2015**, *51*, 658.
- <sup>14</sup> P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 486.
- <sup>15</sup> P. A. Gale, S. E. García-Garrido, J. Garric, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 151.
- <sup>16</sup> J. L. Sessler, P. A. Gale and W.-S. Cho, *Anion Receptor Chemistry*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2006**.
- <sup>17</sup> V. Amendola, M. Bonizzoni, D. Esteban-Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, F. Sancenón, A. Taglietti, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1451.
- <sup>18</sup> A.-F. Li, J.-H. Wang, F. Wang, Y.-B. Jiang, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3729.
- <sup>19</sup> I. Krossing, I. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2066.
- <sup>20</sup> Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Synlett* **2007**, 1455.
- <sup>21</sup> N. J. A. Martin, L. Ozores, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8976.
- <sup>22</sup> N. J. A. Martin, X. Cheng, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13862.
- <sup>23</sup> S. J. Zuend, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15358.
- <sup>24</sup> S. J. Zuend, M. P. Coughlin, M. P. Lalonde, E. N. Jacobsen, *Nature* **2009**, *461*, 968.
- <sup>25</sup> R. Pajewki, R. Ferdani, J. Pajewska, R. Li, G. W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18281.
- <sup>26</sup> R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576.
- <sup>27</sup> M. W. Roomi, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 457.
- <sup>28</sup> H. Ohta, N. Kobayashi, K. Ozaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1803.
- <sup>29</sup> N. A. Yakelis, R. G. Bergman, *Organometallics* **2005**, *24*, 3579.