

**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

**Dearomatizzazione organocatalitica regio- ed  
enantioselettiva di sali di piridinio attivati**

Tesi di laurea sperimentale

**CANDIDATO**

Alessandro Sinisi

**RELATORE**

**Chiar.mo Prof.** Luca Bernardi

**CORRELATORE**

Dott. Lorenzo Caruana

Giulio Bertuzzi

**Sessione III**

---

**Anno Accademico 2014-2015**

---

## **ABSTRACT**

In this work, we present the first regio- and enantioselective organocatalytic nucleophilic dearomatization of activated N-alkyl pyridinium salts. In particular, N-benzyl pyridinium bromides bearing electron-withdrawing substituents at the C3 position of the pyridine ring were chosen as substrates. These compounds were easily obtained through an alkylation reaction between benzyl bromides and the corresponding 3-substituted pyridines. Then, a wide range of nucleophiles and organocatalysts was tested, providing the best results when indole, a thiourea derived from quinidine and 1-benzyl-3-nitropyridinium bromide were employed as the nucleophile, the catalyst and the pyridinium salt, respectively. Subsequently, the reaction conditions were optimised evaluating different bases, solvents, N-benzylic protecting groups, molar concentrations and temperatures. With the optimized condition in hand, the scope of the reaction with different substituted indoles was explored, affording the corresponding 1,4-dihydropyridines in good yields, regio- and enantio-selectivities. In addition, several experiments were carried out in order to understand the mechanism of the reaction, showing an unusual pathway involving a covalently bound intermediate formed by addition of the catalyst to the pyridine unit.

## **RIASSUNTO**

In questo elaborato è presentato il primo processo di dearomatizzazione nucleofila organocatalitica regio- ed enantioselettiva di sali di N-alcil piridinio attivati. In particolare, sono stati impiegati come substrati N-benzil piridinio bromuri recanti un sostituito elettron-attrattore in posizione 3 dell'anello piridinico. Sono stati testati diversi nucleofili e approcci catalitici; i miglior risultati sono stati ottenuti quando l'indolo, una tiourea derivata dalla chinidina e l'N-benzil-3-nitro piridinio bromuro sono stati impiegati rispettivamente come nucleofilo, catalizzatore e sale di piridinio. Successivamente è stato effettuato un ampio lavoro di screening di basi ausiliarie, solventi, gruppi protettori benzilici, concentrazione e temperatura al fine di individuare le condizioni di reazione ottimali. Una volta determinate queste ultime, è stato possibile ampliare lo scopo del nucleofilo con una serie di indoli sostituiti. Le corrispondenti 1,4-diidropiridine sono state ottenute in buone rese, regio- ed enantioselezioni. In aggiunta, diversi esperimenti sono stati condotti al fine di comprendere il meccanismo della reazione, rivelando la formazione di un intermedio in cui il catalizzatore è covalentemente legato all'anello piridinico del substrato.

## Sommario

1. INTRODUZIONE.....	1
1.1) Piridina: struttura e reattività.....	1
1.1.2) Derivati piridinici: diidropiridine, tetraidropiridine e piperidine .....	3
1.2) Funzionalizzazione di piridine N-attivate .....	4
1.2.1) Regioselettività dell'addizione nucleofila a sali di N-acil piridinio.....	5
1.2.2) Regioselettività dell'addizione nucleofila a sali di N-alchil piridinio.....	7
1.3) Dearomatizzazione nucleofila catalitica enantioselettiva di piridine .....	11
2. SCOPO DELLA TESI .....	17
3. RISULTATI E DISCUSSIONE.....	19
3.1) Preparazione dei sali di piridinio.....	19
3.2) Test preliminari .....	20
3.3) Ottimizzazione della reazione .....	30
3.4) Generalità della reazione .....	38
3.5) Interpretazione del meccanismo della reazione .....	41
4. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE.....	47
5. PROCEDURA SPERIMENTALE.....	50
5.1) Procedura generale per lo studio della generalità della reazione ottimizzata .....	50
6. BIBLIOGRAFIA.....	55

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1) Piridina: struttura e reattività<sup>1</sup>

Una tra le più consistenti ed importanti classi di composti organici è rappresentata sicuramente dagli eterocicli, ossia molecole cicliche nelle quali uno o più atomi di carbonio dell'anello sono rimpiazzati da eteroatomi come azoto, ossigeno e zolfo.

Trattandosi di un gruppo estremamente vasto di composti, la necessità di distinguerli ha fatto sì che venissero raggruppati e catalogati in base a determinati criteri che vanno, per esempio, dal tipo di eteroatomo presente nella catena carboniosa al numero di atomi costituenti l'anello. Tuttavia la principale classificazione dei composti eterociclici si basa sul carattere aromatico o meno dell'anello che include l'eteroatomo.

L'importanza storica e attuale degli eterocicli aromatici, soprattutto quelli azotati, risiede nel loro ruolo, quasi sempre indispensabile, nei sistemi biologici. Infatti molte vitamine, farmaci, droghe e sostanze naturali contengono strutture eterocicliche di questo tipo.

La molecola sulla quale d'ora in poi concentreremo la nostra attenzione, anche in virtù dei temi che saranno trattati in questo elaborato, è chiamata piridina. Essa, un composto eterociclico a sei termini contenente un atomo di azoto, ha struttura affine a quella del benzene e di quest'ultimo preserva il carattere aromatico. Questo aspetto non è per nulla scontato: non tutti gli eteroatomi possono infatti rimpiazzare un gruppo =CH- del benzene senza distruggerne l'aromaticità. Nella piridina l'atomo di azoto, assumendo geometria trigonale, permette di mantenere piatto l'anello esagonale e, non meno importante, possiede un orbitale p ortogonale al piano della molecola (Figura 1). La planarità dell'anello è un requisito fondamentale in quanto consente agli orbitali p di ciascun atomo di sovrapporsi, ospitare e delocalizzare su tutto l'anello i sei elettroni  $\pi$ .

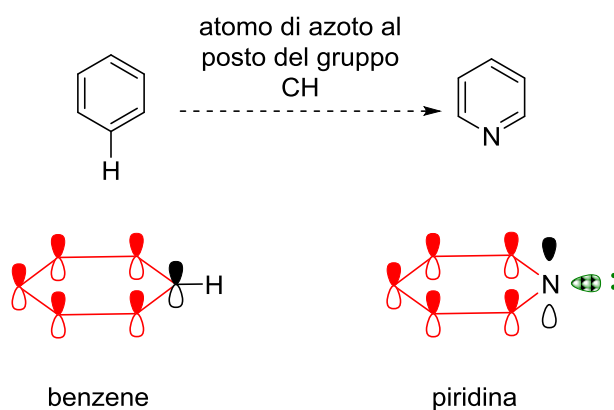
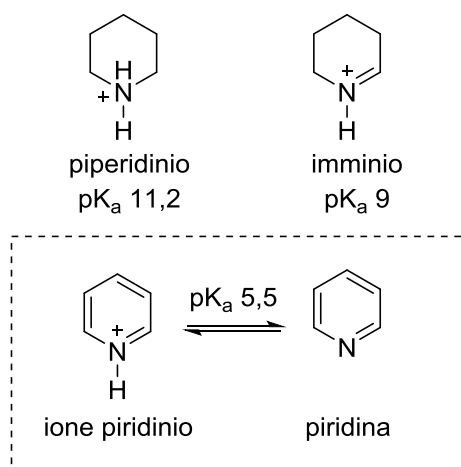


Figura 1 Confronto benzene/piridina

La piridina quindi è una molecola planare, completamente coniugata con  $(4n+2)$  elettroni  $\pi$  (dove  $n$  è un numero intero): questa non è altro che la legge di Hückel per definire i sistemi aromatici, ai quali perciò la piridina appartiene a pieno titolo.

Il doppietto elettronico dell'azoto piridinico invece risiede in un orbitale  $sp^2$  che giace sul piano della molecola; non essendo possibile alcuna interazione con gli orbitali  $p$  dell'anello il risultato è che la coppia di elettroni non viene delocalizzata (Figura 1).

Questo aspetto rende la piridina basica e nucleofila all'azoto. La sua basicità è però notevolmente inferiore a quella di un'ammina alifatica perché il doppietto solitario risiede in un orbitale  $sp^2$  con maggiore carattere  $s$  rispetto a un  $sp^3$ . Nonostante siano strutture più affini, la piridina risulta meno basica anche della corrispondente immina. Questo accade perché lo ione piridinio presenta, a differenza di quello imminio, strutture di risonanza meno stabilizzate in quanto comportano la perdita dell'aromaticità del sistema (Figura 2)<sup>1</sup>.

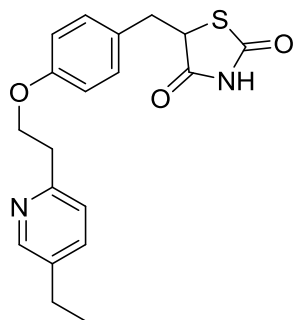


**Figura 2** Basicità della piridina

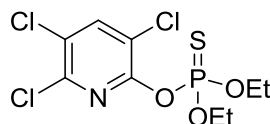
L'eccezionale stabilità del sistema  $\pi$  dell'anello piridinico si manifesta soprattutto nella resistenza del sistema elettronico stesso a rompersi e perdere la coniugazione. Questo però significa scarsa reattività nei confronti dell'attacco sia di elettrofili che di nucleofili: la piridina infatti è disattivata verso le reazioni di sostituzione aromatica. Per questi ed altri aspetti la funzionalizzazione diretta dell'anello piridinico rappresenta una sfida molto avvincente.

### 1.1.2) Derivati piridinici: diidropiridine, tetraidropiridine e piperidine

Il core piridinico è ricorrente in numerosi prodotti naturali e commerciali: grazie infatti alle loro vantaggiose proprietà biologiche, la piridina e i suoi derivati sono parecchio utilizzati come unità strutturali nel campo farmaceutico ed agrochimico (Figura 3)<sup>2</sup>.



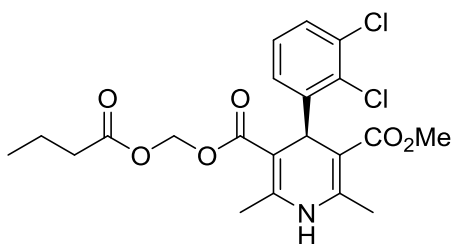
**Pioglitazone** (ipoglicemizzante)



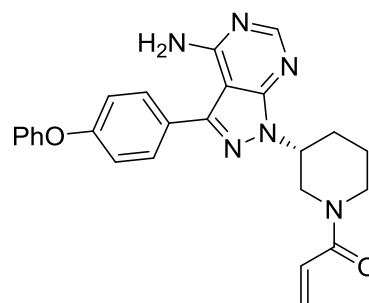
**Chlorpyrifos** (insetticida)

**Figura 3** Esempi di prodotti commerciali contenenti un nucleo piridinico

Ma ciò che rende ancora più interessante la chimica delle piridine è il loro potenziale utilizzo come precursori sintetici di diidropiridine, tetraidropiridine e piperidine chirali. Ciascuno di questi N-eterocicli a 6 termini rappresenta una classe estremamente importante di composti presenti in sostanze, naturali e non, dalle notevoli proprietà biologiche e terapeutiche (Figura 4). Sono inoltre preziosi intermedi nella sintesi di alcaloidi<sup>3,4</sup>, nei modelli NADH<sup>5,6</sup> e nella sintesi totale di sostanze naturali<sup>7,8,9,10,11</sup>.



**Clevidipina** (antiipertensivo)



**Ibrutinib** (leucemia linfocitica cronica)

**Figura 4** Farmaci contenenti eterocicli derivati dalla piridina

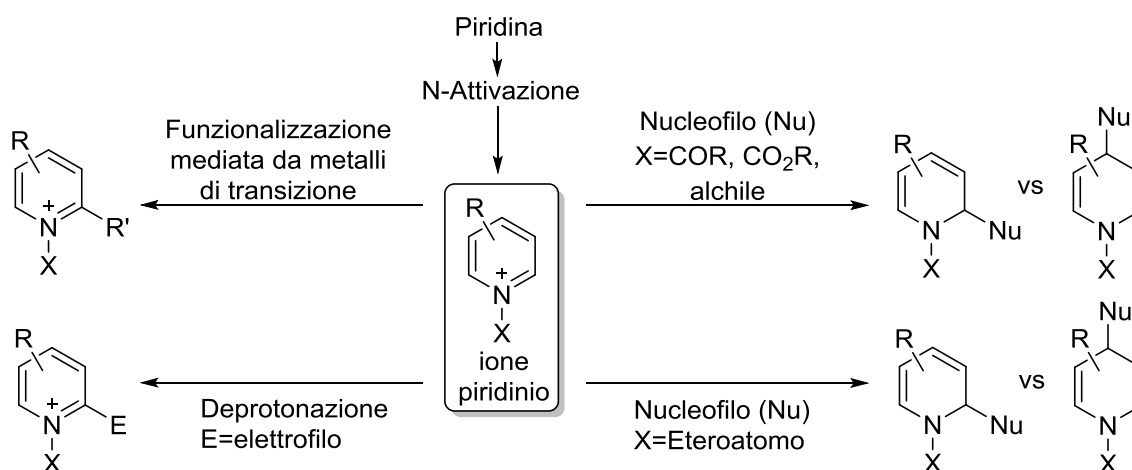
Nonostante l'enorme rilevanza di queste molecole eterocicliche, ne scarseggiano metodi di preparazione veloci e selettivi. Tuttavia, considerando l'abbondanza e la facile reperibilità di specie aromatiche, uno degli approcci più efficaci risulta essere la dearomatizzazione diretta di substrati piridinici<sup>12</sup>. Negli anni sono stati sviluppati diversi metodi per la

dearomatizzazione di N-eteroareni: l'aggiunzione di nucleofili a piridine per ottenere diidropiridine sostituite è sicuramente uno dei più investigati.

Come però abbiamo visto, la bassa energia del sistema  $\pi$  dell'anello piridinico ne inibisce la reattività: è perciò necessario utilizzare piridine attivate.

## 1.2) Funzionalizzazione di piridine N-attivate<sup>13</sup>

Sfruttando la nucleofilicità del doppietto elettronico localizzato sull'azoto è possibile, previo trattamento della piridina con un elettrofilo/acido di Lewis, generare specie cationiche chiamate ioni piridinio. Questi prodotti con azoto quaternario risultano essere molto più elettrofili e/o nucleofili delle piridine dalle quali derivano e permettono una chimica di funzionalizzazione diretta dell'anello piridinico altrimenti parecchio difficile (Schema 1).



**Schema 1** Funzionalizzazione di piridine N-attivate

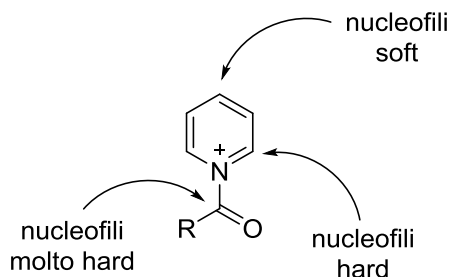
Come mostrato nello Schema 1, per addizione nucleofila a cationi piridinio si possono ottenere preziose diidropiridine (che a loro volta, attraverso addizioni nucleofile successive, potrebbero condurre a scaffold piperidinici<sup>14,15,16</sup>). Inoltre, per addizione elettrofila seguita da deprotonazione in  $\alpha$  all'azoto oppure per mediazione di metalli di transizione, è possibile mantenere intatta l'aromaticità del substrato e ottenere perciò piridine sostituite.

Altro aspetto importante è la natura dell'attivazione, che può essere N-C (X = acile, alchile) oppure N-eteroatomo.

Considerando l'elevato valore aggiunto dei prodotti contenenti scheletri diidropiridinici e piperidinici e considerando il potenziale impatto che una metodologia di preparazione selettiva di queste strutture avrebbe sulla chimica di sintesi, focalizzeremo la nostra attenzione sull'aggiunzione di nucleofili al carbonio a sali di N-acil e N-alchil piridinio.

### 1.2.1) Regioselettività dell'addizione nucleofila a sali di N-acil piridinio

I sali di N-acil piridinio si ottengono per trattamento della piridina con un alogenuro acilico. Queste specie sono molto reattive nei confronti di nucleofili in quanto il gruppo acilico scarica e attiva il sistema  $\pi$  dell'anello. Un problema è però rappresentato dalla presenza di più siti elettrofili all'interno della stessa molecola, cioè le posizioni 2/6, 4 dell'anello eterociclico così come il carbonio carbonilico (Schema 2). A volte questo comporta bassa regioselettività nell'addizione di nucleofili e di conseguenza l'ottenimento di miscele di 1,2- e 1,4-diidropiridine sostituite.



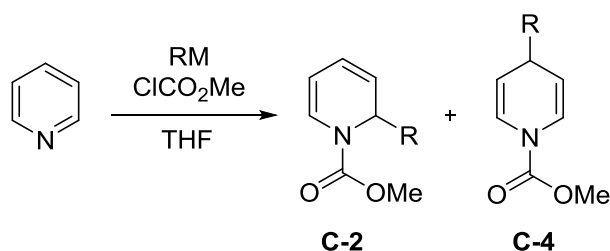
**Schema 2** Siti elettrofili di un sale di N-acil piridinio

I primi esperimenti per razionalizzare la regioselettività dell'addizione si basarono sulla teoria HSAB<sup>17,18</sup> (acronimo inglese di *hard and soft acids and bases*) secondo la quale nucleofili organometallici “soft” come gli organocuprati dovrebbero addizionarsi in posizione 4 mentre nucleofili “hard” come i reagenti di Grignard in posizione 2.

Perciò inizialmente gli esperimenti coinvolsero maggiormente reagenti organometallici di diversa natura. Riportiamo a titolo di esempio lo screening di nucleofili effettuato da Yamaguchi (Tabella 1)<sup>18,19</sup>:



**Tabella 1** Regioselettività dell'addizione di diverse specie organometalliche ad una N-acil piridina



entry	R	M	temp (°C)	resa (%)	C-2/C-4
1	Me	MgI	0	54	92/8
2	<i>n</i> -Bu	MgBr	0	41	78/22
3	<i>n</i> -Bu	MgBr	-78	99	67/33
4	<i>n</i> -Bu	ZnCl	0	99	19/81
5	<i>n</i> -Bu	Li	-78	non rilevato	
6	CH <sub>2</sub> =CH-	MgBr	-78	81	> 99/1
7	PhCC-	MgBr	-78	85	> 99/1
8	TMSCC-	MgBr	-78	99	> 99/1

Si può notare come gli alchil Grignard diano prodotti di addizione tendenzialmente in posizione 2 (entries 1-3) mentre il più “soft” *n*-BuZnCl inverte il trend (entry 4). Il *n*-BuLi, nucleofilo molto “hard”, attacca invece il carbonile dell’acile (entry 5). Alchenil e alchinil Grignard risultano i più regioselettivi, fornendo unicamente il prodotto di addizione in 2 (entries 6-8).

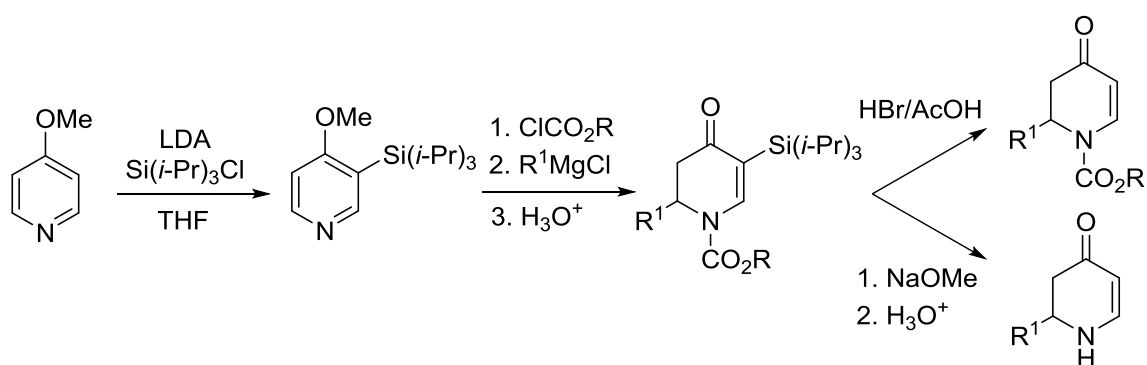
Altri esperimenti, come quelli riportati da Comins e Abdullah, valutarono invece l’effetto di diversi attivanti all’azoto sulla regioselettività<sup>20</sup>. Anche se non in maniera schiacciante, più ingombrante è il gruppo acilico maggiore è la quantità di prodotto di addizione in 4.

Tuttavia un ruolo molto importante è giocato dai sostituenti sull’anello piridinico. La loro presenza infatti può influenzare la regioselettività dell’addizione bloccando un sito elettrofilo o dirigendo il nucleofilo in siti adiacenti. Per esempio, sostituenti ingombranti in posizione 3 differenziano le posizioni 2 e 6 favorendo addizioni regioselettive di reattivi di Grignard in 6<sup>20</sup>.

Come è logico, invece, gruppi in posizione 4 portano alla formazione del solo prodotto di addizione in 2<sup>21,22</sup>.

Alta selettività in 4 in presenza di sostituenti non ingombranti in posizione 3 dell'anello (Me, Br, OMe, CO<sub>2</sub>Me, COR, OCONEt<sub>2</sub>) è invece mostrata da nucleofili soft come gli organocuprati derivati dai reattivi di Grignard<sup>23,24,25,26</sup>.

Se non già presenti sull'anello piridinico, i gruppi ingombranti possono essere installati appositamente e rimossi dopo l'aggiunta al fine di ottenere la diidropiridina monosostituita desiderata. È il caso per esempio dei sostituenti trialchilsililici utilizzati da Comins e Myoung in posizione 3 per ottenere selettivamente l'aggiunta di alchil e aril Grignard in posizione 6 (Schema 3)<sup>27</sup>.



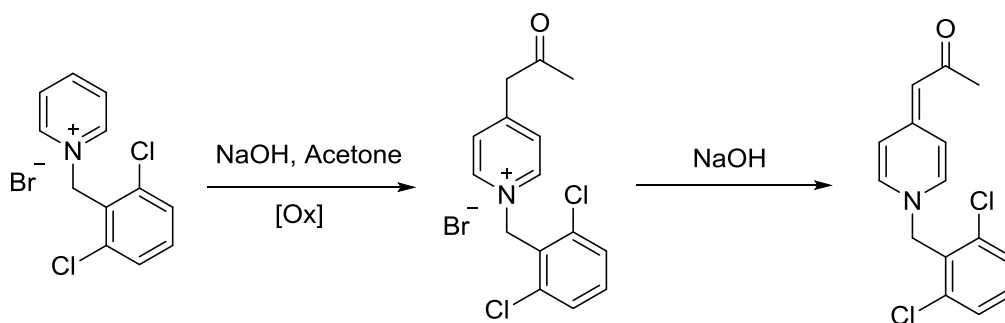
**Schema 3** Addizione regioselettiva sfruttando un gruppo ingombrante rimovibile

In seguito il sostituito installato ad hoc può essere rimosso oppure può essere sostituito per introdurre nuove funzionalità nella molecola<sup>28,29</sup>.

### 1.2.2) Regioselettività dell'aggiunta nucleofila a sali di N-alchil piridinio

I sali di N-alchil piridinio utilizzati in reazioni di dearomatizzazione, meno elettrofili dei loro omologhi N-acilati, recano molto spesso sulla posizione 3 dell'anello un gruppo elettron-attrattore<sup>30</sup>. Quest'ultimo non solo introduce una polarizzazione aggiuntiva che, scaricando il sistema  $\pi$ , rende l'anello piridinico maggiormente reattivo nei confronti di reagenti nucleofili, ma permette anche di stabilizzare il prodotto di addizione. La diidropiridina risultante infatti possiede una funzionalità enamminica che potrebbe dare luogo a reazioni consecutive in situ. Come per i sali di N-acil piridinio, anche per le piridine N-alchil-attivate la regioselettività dell'aggiunta di nucleofili dipende da più fattori quali le dimensioni dell'attivante, la natura del nucleofilo e la presenza di eventuali sostituenti sull'anello.

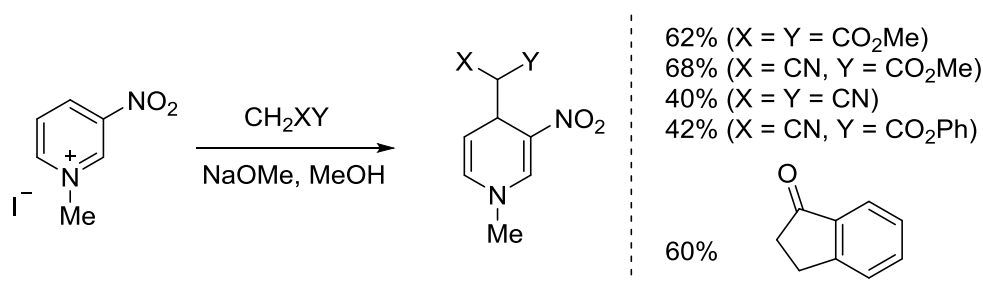




**Schema 4** Addizione di acetone all’N-(2,6-dicloro)benzilpiridinio bromuro

Nucleofili come acetofenone, metilvinil chetone, metilbenzil chetone e nitrometano furono successivamente sottoposti alla reazione e mostrarono anch’essi ottima selettività in posizione 4.

Sull’onda lunga dei lavori pionieristici effettuati da Kröhnke, Severin studiò l’addizione di altri nucleofili stabilizzati all’N-metil-3-nitropiridinio ioduro (Schema 5)<sup>39</sup>.



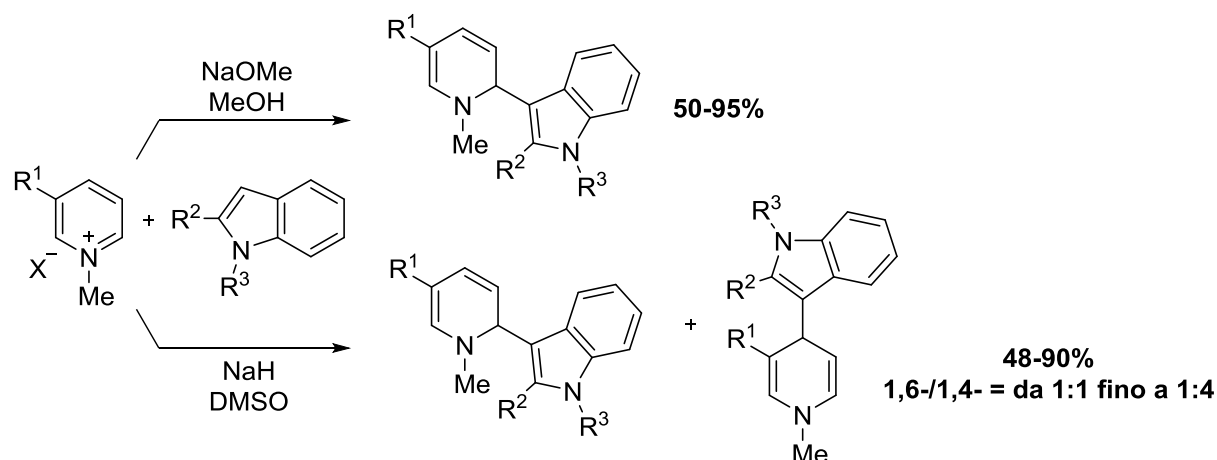
**Schema 5** Addizione di nucleofili stabilizzati all’ N-metil-3-nitropiridinio ioduro

Come possiamo vedere, i sali di sodio di dimetil malonato, malonitrile, indanone, metil e fenil cianoacetato si addizionano selettivamente in 4.

Più recentemente Lavilla e collaboratori, studiando l’addizione di indoli a sali di N-alchil piridinio, notarono che si poteva cambiare la regioselettività della reazione semplicemente modificando la base e/o il solvente<sup>40</sup>. Questi risultati furono molto importanti perché dimostrarono che la selettività dell’addizione di nucleofili a sali di piridinio N-attivati poteva essere governata dalle condizioni di reazione e che non dipendeva solamente dalla natura dei reagenti utilizzati e/o da sostituenti più o meno ingombranti presenti sull’anello.

Questi autori, addizionando indoli 2-sostituiti al sale di piridinio attivato, ottennero inizialmente diidropiridine sostituite in posizione 6. Tuttavia, passando da NaOMe in MeOH

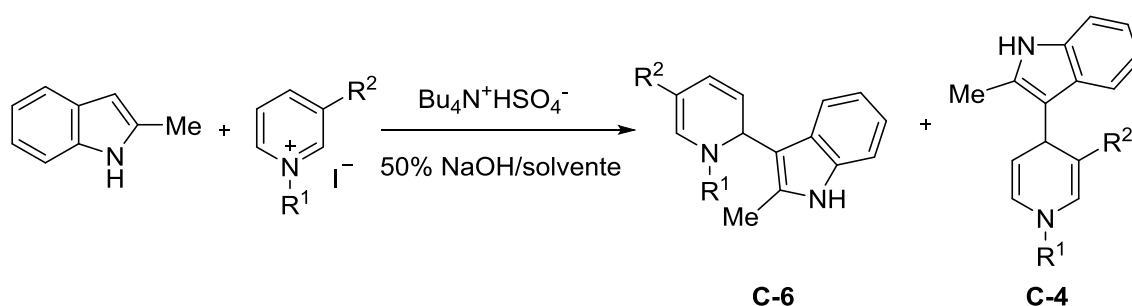
a NaH in DMSO, riuscirono a modificare la selettività dell'attacco e a ottenere una miscela di prodotti più ricca nel regioisomero 4-sostituito (Schema 6).



**Schema 6** Effetto base/solvente nella regioselettività dell'addizione di indoli a sali di N-alcil piridinio

Forti di questi risultati, Lavilla e altri autori condussero ulteriori esperimenti in cui mostrarono l'influenza del solvente nella regioselettività dell'attacco in reazioni a trasferimento di fase<sup>41,42</sup>. Per esempio, addizionando il 2-Me indolo a diversi sali di piridinio 1,3-attivati, essi osservarono che in diclorometano si ottenevano principalmente diidropiridine sostituite in 6 mentre in toluene il regioisomero maggioritario era quello 4-sostituito (Tabella 3).

**Tabella 3** Effetto solvente nell'addizione di 2-Me indolo a sali di N-alcil piridinio in reazioni a trasferimento di fase



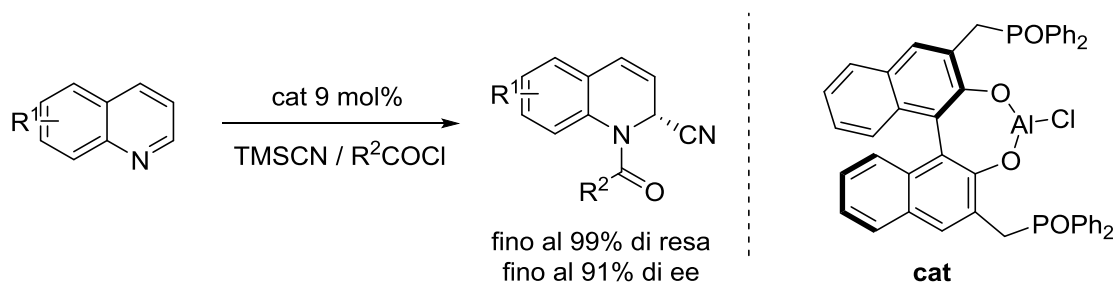
entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	solvente	C-6/C-4	resa globale (%)
1	Bn	CN	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50:50	26
2	Bn	COMe	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	100:0	20
3	Bn	CO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	88:12	75
4	Bn	CN	toluene	0:100	99
5	Bn	CO <sub>2</sub> Me	toluene	50:50	90

Malgrado gli sforzi fatti e i risultati ottenuti in più di 50 anni di letteratura su questo campo, la regioselettività dell'addizione di nucleofili a sali di piridinio N-attivati non è ancora del tutto prevedibile e controllabile; di conseguenza spesso si ottiene come prodotto una miscela di regioisomeri. Questo probabilmente accade perché, come abbiamo visto, essa dipende da numerosi fattori (natura del nucleofilo e dell'attivante; posizione, ingombro e proprietà elettroniche di eventuali sostituenti sull'anello piridinico e/o sul reagente nucleofilo; ordine di aggiunta dei reagenti; condizioni di reazione; tipo di base; effetto solvente; ecc).

### **1.3) Dearomatizzazione nucleofila catalitica enantioselettiva di piridine<sup>12a</sup>**

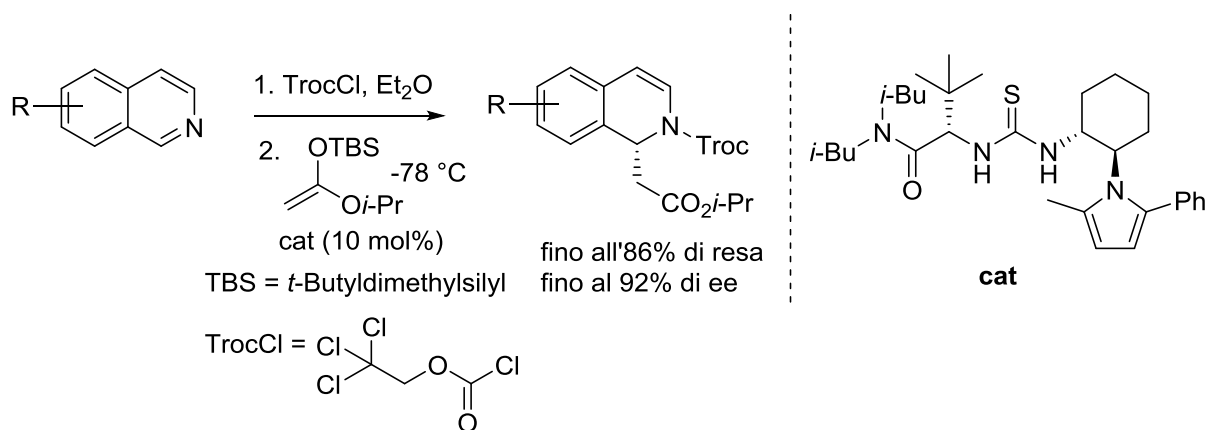
Come abbiamo detto in apertura, diidropiridine e piperidine sono scaffold eterociclici enormemente diffusi in sostanze naturali e sintetiche dalle notevoli proprietà biologiche e terapeutiche (Figura 4). Considerando gli effetti straordinari della stereochimica per esempio sulle caratteristiche medicinali di una molecola, non è difficile immaginare la potenziale portata dello sviluppo di una metodologia che permetta di ottenere questi derivati piridinici in maniera enantioarricchita. Con questo obiettivo in mente, diverse strategie di dearomatizzazione catalitica asimmetrica di N-eteroareni sono state sviluppate negli ultimi anni: utilizzare come substrato il sistema  $\pi$  aromatico permette infatti un rapido ed efficiente accesso a strutture eterocicliche chirali complesse.

Tuttavia, escludendo reazioni di riduzione, la maggior parte delle metodologie disponibili riguardano dearomatizzazione di sali di chinolinio e isochinolinio, relativamente più agevoli rispetto ad un semplice nucleo piridinico in quanto l'aromaticità del nucleo benzenico fuso non viene persa. A questo proposito non si può non citare la reazione di Reissert, storicamente uno dei primi approcci di dearomatizzazione di eterocicli aromatici che consiste nell'addizione di KCN a una chinolina attivata da benzil cloruro<sup>43</sup>. Le prime versioni catalitiche enantioselettive della Reissert furono riportate da Shibasaki e collaboratori a partire dal 2000. Essi, utilizzando come catalizzatore un acido di Lewis chirale, ottennero prodotti di addizione su chinoline e isochinoline in ottime rese ed enantioselettività (Schema 7)<sup>44</sup>.



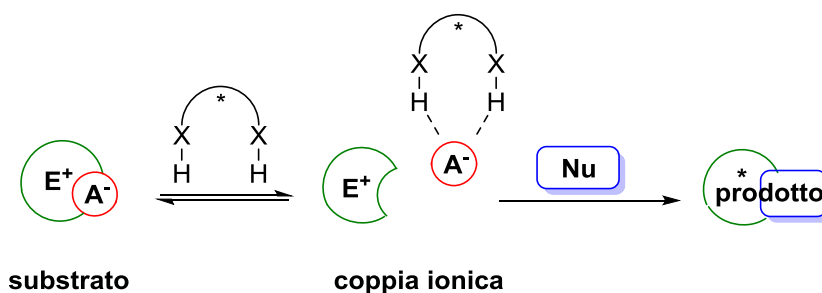
**Schema 7** Dearomatizzazione enantioselettiva di chinoline tramite reazione di Reissert catalizzata da un acido di Lewis chirale

Pochi anni dopo, isochinoline N-acil attivate sono state utilizzate anche da Jacobsen come substrati per reazioni di dearomatizzazione organocatalitica asimmetrica<sup>45</sup> (Schema 8).



**Schema 8** Dearomatizzazione organocatalitica asimmetrica di isochinoline

L'importanza di questo lavoro va oltre la reazione sviluppata, in quanto è servito per introdurre un nuovo concetto e modo di attivazione di substrati in catalisi asimmetrica basato sulla coordinazione di anioni da parte di catalizzatori donatori di legami a idrogeno chirali (tipicamente tiouree). Dopo numerosi esperimenti effettuati nel tentativo di comprendere meglio la natura delle interazioni catalizzatore-substrato nella reazione mostrata nello Schema 8, Jacobsen e collaboratori scoprirono che il catalizzatore andava a legare e quasi allontanare il controione dell'eteroarene N-attivato. La reazione fu quindi supposta procedere con l'iniziale formazione di una coppia ionica tra il substrato cationico e il complesso tiourea-anione seguita dall'attacco nucleofilo sul catione elettrofilo "esposto". Ovviamente l'utilizzo di un catalizzatore chirale comporta la creazione di una coppia ionica chirale in grado di indurre asimmetria nel prodotto finale (Schema 9).

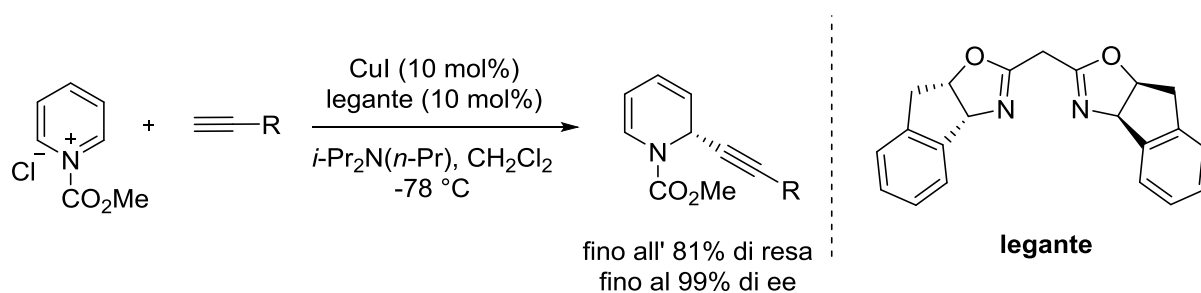


**Schema 9** Attivazione del substrato cationico mediante catalisi a coordinazione di anione

Negli anni successivi questo tipo di approccio catalitico ha avuto un enorme sviluppo in quanto l'interazione di reagenti e/o intermedi ionici con molecole chirali neutre quali i donatori di legame a idrogeno rappresentava (e rappresenta ancora oggi) una strategia estremamente efficace per sintesi catalitiche enantioselettive<sup>46</sup>.

Tornando alle reazioni di dearomatizzazione catalitiche asimmetriche, per quanto riguarda invece le piridine processi catalitici enantioselettivi sono piuttosto rari e ad oggi si basano principalmente sull'utilizzo di complessi di metalli di transizione con leganti chirali.

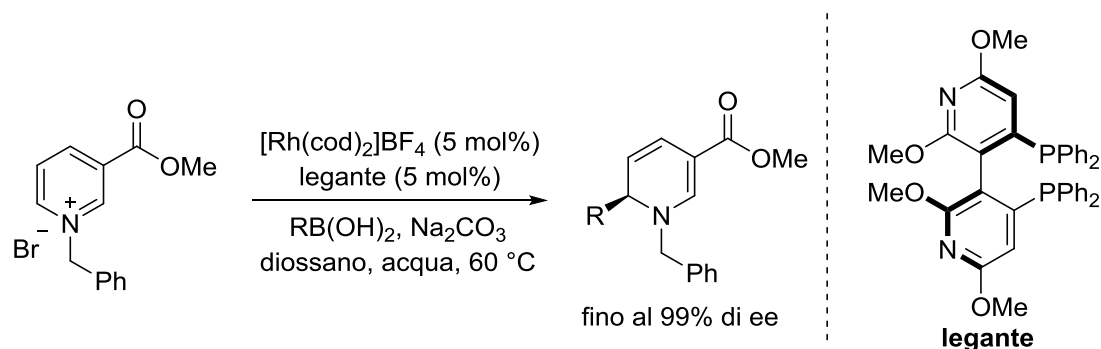
Nel 2007, per esempio, Ma riportò l'addizione nucleofila Cu(I)/bisossazolina-catalizzata di propiolati a sali di N-acil piridinio a dare diidropiridine enantioarricchite (Schema 10)<sup>47</sup>.



**Schema 10** Addizione Cu(I)/bisossazolina-catalizzata di propiolati all'N-acil piridinio cloruro

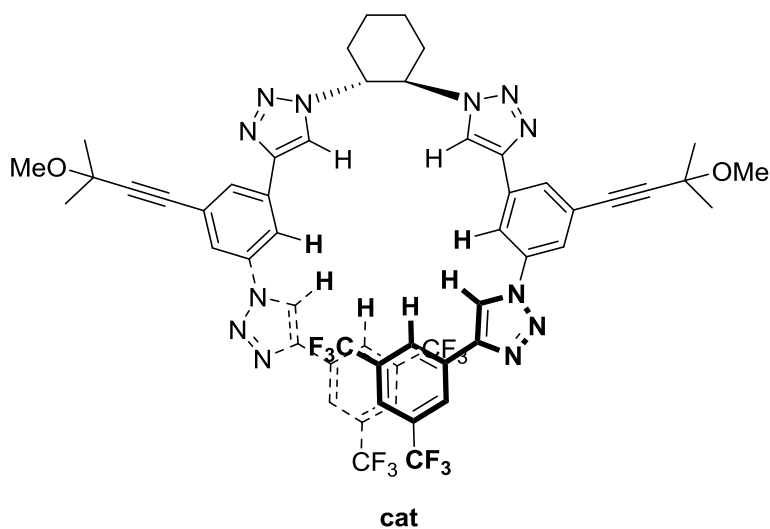
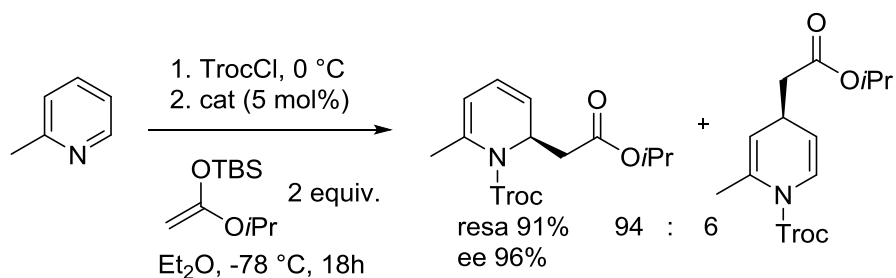


Nel 2011 invece Nadeau et al. hanno sviluppato una dearomatizzazione asimmetria rodio-catalizzata di sali di N-benzilnicotinato mediante addizione di acidi boronici. In questo modo sono state preparate in buona resa ed ottima enantioselettività diverse diidropiridine 6-sostituite (Schema 11)<sup>48</sup>. Oltre agli ottimi risultati presentati, questa reazione risulta particolarmente interessante in quanto è l'unica ad utilizzare sali di alchil, anziché acil, piridinio come componenti elettrofili.



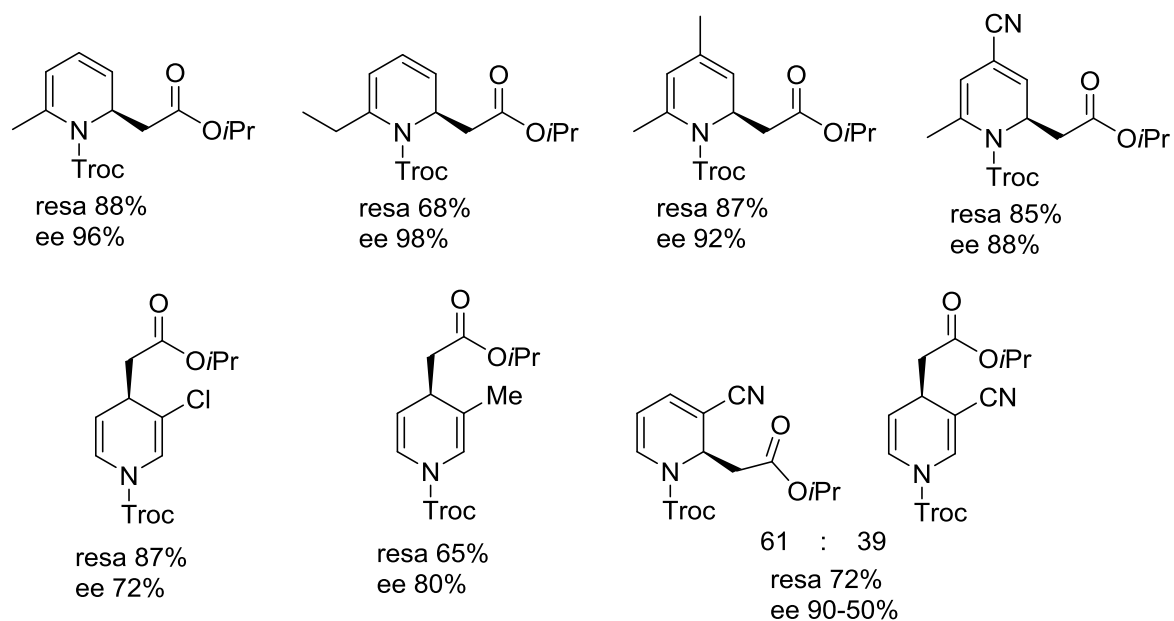
**Schema 11** Dearomatizzazione asimmetrica rodio-catalizzata dell’N-benzilnicotinato per addizione di acidi boronici

L’unico esempio di dearomatizzazione nucleofila organocatalitica enantioselettiva di piridine è apparso in letteratura solo di recente e utilizza come catalizzatori molecole donatrici di legame a idrogeno chirali<sup>49,50</sup>. In particolare, García Mancheño et al. nel 2015 impiegarono come catalizzatori dei donatori di legame a idrogeno chirali basati su oligotriazoli a elica di loro creazione e, sfruttandone la capacità di legare selettivamente gli anioni, riuscirono ottenere diidropiridine sostituite con eccellente regio- ed enantioselettività<sup>50</sup>. Utilizzando come substrato la 2-picolina, come nucleofilo un silil chetene acetale, come attivante un acil cloruro e come catalizzatore un opportuno donatore di legame a idrogeno, essi inizialmente hanno individuato le condizioni di reazione ottimali che hanno portato con ottima regio- (94:6) ed enantioselezione (96% ee) alla diidropiridina 2,6-disostituita (Schema 12).



**Schema 12** Primo esempio di dearomatizzazione nucleofila organocatalitica asimmetrica di piridine

In seguito la generalità della reazione è stata verificata testando diverse piridine sostituite (Figura 5).



**Figura 5** Generalità della reazione

Il semplice passaggio da 2-picolina a 2-etilpiridina ha portato a un incremento del rapporto enantiomerico nel prodotto (da 98:2 a 99:1). Sostituenti alchilici come metili o *tert*-butili in posizione 4, così come gruppi 4-CN, sono ugualmente ben tollerati e forniscono il prodotto di addizione in 6 con elevata enantioselettività. Inaspettatamente, l'utilizzo di piridine 3-cloro e 3-Me sostituite ha invertito la regioselettività della reazione portando a 1,4-diidropiridine come prodotto maggioritario. Bassa regioselettività ma comunque alta enantioselettività nel prodotto maggioritario è invece stata rilevata in presenza di gruppi elettron attrattori in posizione 3 (1,2- / 1,4-diidropiridina = 61:39).

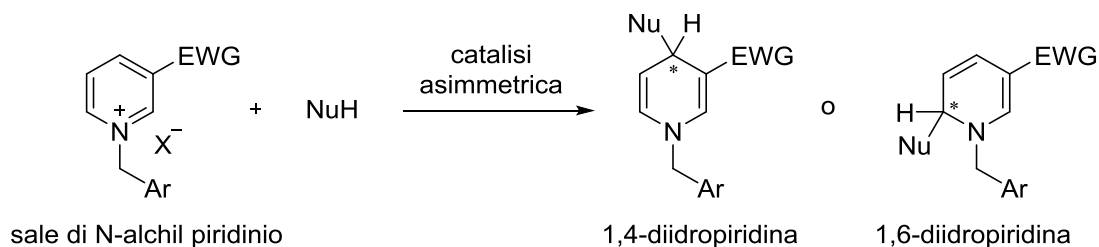
## 2. SCOPO DELLA TESI

Come descritto nell'introduzione, reazioni di dearomatizzazione catalitiche asimmetriche di nuclei piridinici sono potenzialmente di grande utilità sintetica in quanto permettono un rapido accesso a strutture eterocicliche chirali presenti in numerose sostanze con un ampio spettro di attività biologica. Le principali metodologie sviluppate fin qui per ottenere diidropiridine chirali sostituite riguardano soprattutto addizioni nucleofile a sali di N-acil piridinio controllate o da un ausiliario chirale o da complessi chirali di metalli di transizione.

Al contrario, gli approcci organocatalitici, ovvero approcci che non coinvolgono metalli di transizione come catalizzatori, sono piuttosto scarsi. Essi infatti presentano, come abbiamo visto, la notevole limitazione di essere applicabili alle sole chinoline e isochinoline, substrati molto più facilmente dearomatizzabili rispetto alle piridine<sup>45</sup>.

L'unica eccezione, quella riportata da O. García Mancheño<sup>50</sup>, non risulta però esaustiva perché, oltre ad essere stata dimostrata esclusivamente con sililcheteneacetali come nucleofili, presenta una regioselezione fortemente dipendente dalla sostituzione dell'anello piridinico e poco razionalizzabile.

Considerate queste premesse, lo scopo della tesi è stato quello di studiare un nuovo approccio a dearomatizzazioni nucleofile organocatalitiche asimmetriche di piridine (Schema 13). Anziché utilizzare una strategia di coordinazione di anione di un sale di N-acil piridinio, altamente instabile e reattivo quindi utilizzabile solo a temperature criogeniche, si è ritenuto opportuno focalizzare l'attenzione su sali attivati di N-alchil piridinio. Questi ultimi, oltre a rappresentare una novità nel panorama organocatalitico descritto, si è pensato potessero portare una serie di vantaggi derivanti sia dal loro facile isolamento che dalla maggiore stabilità rispetto agli N-acil derivati fino ad ora utilizzati.



**Schema 13** Scopo della tesi: sviluppo di un nuovo approccio di dearomatizzazione organocatalitica regio- ed enantioselettiva di piridine via N-alchil attivazione

In prospettiva, tale approccio permetterebbe lo sviluppo di protocolli più robusti e potenzialmente applicabili ad una serie più ampia di nucleofili. E' interessante notare come l'unica applicazione di sali di piridinio in catalisi asimmetrica, riportata nell'introduzione (Schema 11) sia stata sviluppata in un contesto industriale (Merck Research Laboratories)<sup>48</sup>.

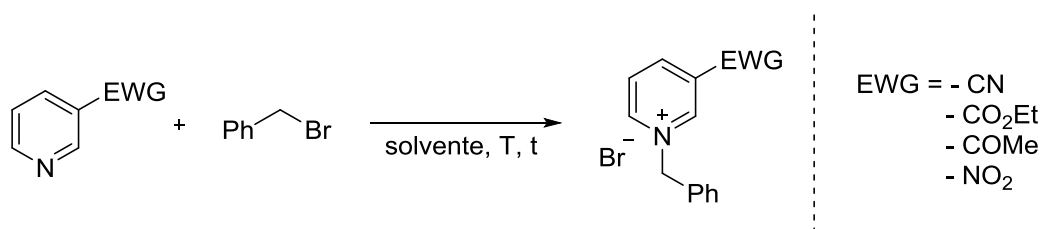
Più in dettaglio, per raggiungere l'obiettivo di questa tesi, il mio lavoro è consistito in:

- preparazione di una serie di sali attivati di N-benzil piridinio con diversi gruppi elettron-attrattori in posizione 3;
- verifica preliminare della reattività e della fattibilità di questo approccio testando i substrati piridinici con una serie di nucleofili (malonati, dichetoni, indolo) e contestuale applicazione di diversi metodi organocatalitici (catalisi a trasferimento di fase diretta e inversa, catalisi a legame a idrogeno, catalisi bifunzionale);
- individuazione di una combinazione produttiva in grado di dearomatizzare i sali di piridinio in maniera regio- ed enantioselettiva;
- sviluppo e ottimizzazione della reazione di addizione nucleofila dell'indolo al 3-nitro-N-benzil piridinio bromuro catalizzata da derivati della Cinchona;
- studio della generalità della reazione;
- interpretazione del meccanismo della reazione.

### 3. RISULTATI E DISCUSSIONE

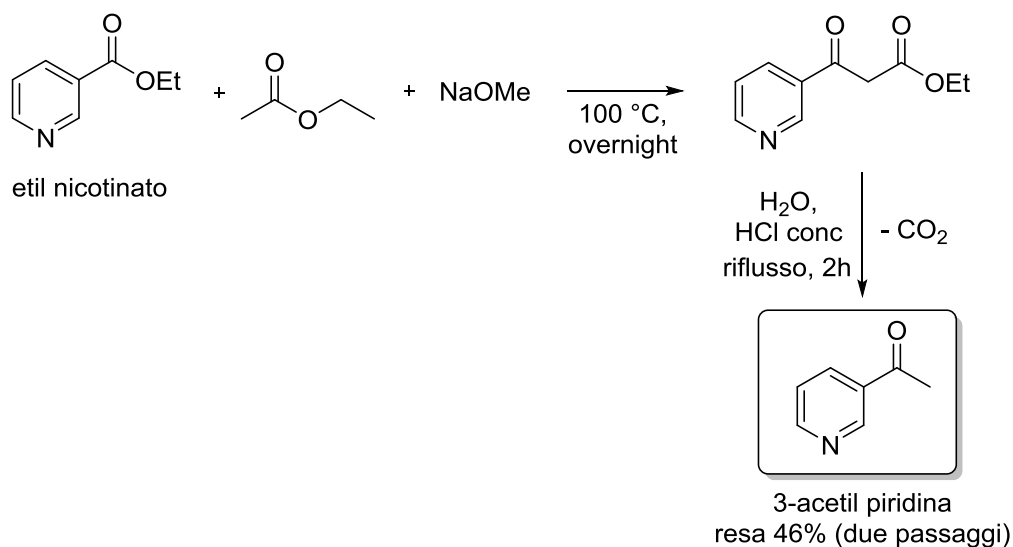
#### 3.1) Preparazione dei sali di piridinio

In prima battuta mi sono occupato della preparazione di diversi sali di piridinio a partire dalla piridina 3-sostituita corrispondente. Per alchilazione dell'azoto piridinico con un opportuno alogenuro alchilico è stato possibile ottenere i substrati cationici di N-alchil piridinio di interesse. In particolare è stato inizialmente utilizzato come alogenuro alchilico il benzil bromuro (Schema 14).



**Schema 14** Reagenti impiegati nella preparazione dei sali di N-alchil piridinio

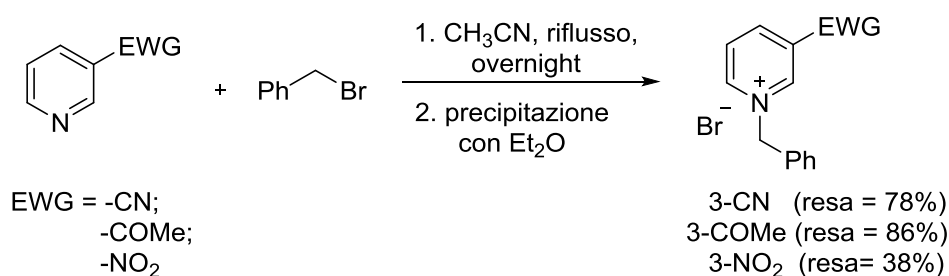
Le piridine 3-CN, 3-CO<sub>2</sub>Et e 3-NO<sub>2</sub> sono commercialmente disponibili, mentre è stato necessario provvedere alla preparazione della 3-COMe piridina. Quest'ultima è stata sintetizzata modificando parzialmente un metodo presente in letteratura<sup>51</sup>: attraverso una condensazione di Claisen tra l'etil nicotinato e l'etil acetato in presenza di una base stechiometrica è stato ottenuto un β-chetoestere che, per successiva decarbossilazione, ha portato alla 3-acetil piridina desiderata (Schema 15).



**Schema 15** Sintesi della 3-acetil piridina

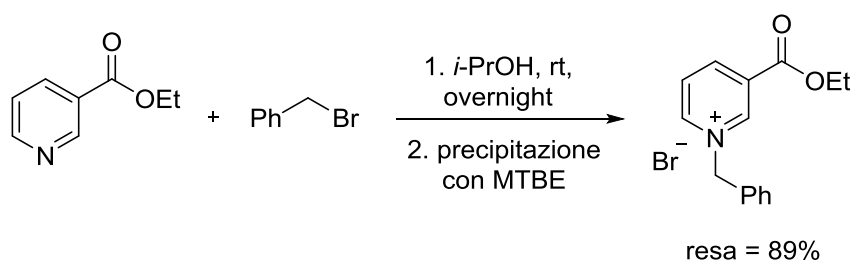
Come accennato in apertura, una volta disponibili le piridine è stato possibile preparare diversi sali di N-benzil piridinio.

Per reazione della 3-CN e della 3-COMe piridina con benzil bromuro in acetonitrile e successiva precipitazione sono stati ottenuti rispettivamente l’N-benzil-3-ciano-piridinio bromuro e l’N-benzil-3-acetil-piridinio bromuro in buone rese<sup>52</sup>. Dati i soddisfacenti risultati raggiunti, queste condizioni sono state in seguito applicate alla 3-nitro piridina. Anche se in rese minori, è stato possibile sintetizzare l’N-benzil-3-nitro piridinio bromuro (Schema 16).



**Schema 16** Sintesi di 3-CN-, 3-COMe- e 3-NO<sub>2</sub>-N-benzilpiridinio bromuro

Per la preparazione dell’N-benzil-3-carbossietil piridinio bromuro sono invece stati fatti reagire piridina corrispondente e benzil bromuro in 2-propanolo a temperatura ambiente per una notte. Il prodotto, precipitato con MTBE (metil *ter*-butil etere), è stato ottenuto in buona resa (Schema 17)<sup>48</sup>.



**Schema 17** Sintesi dell’N-benzil-3-CO<sub>2</sub>Et piridinio bromuro

### 3.2) Test preliminari

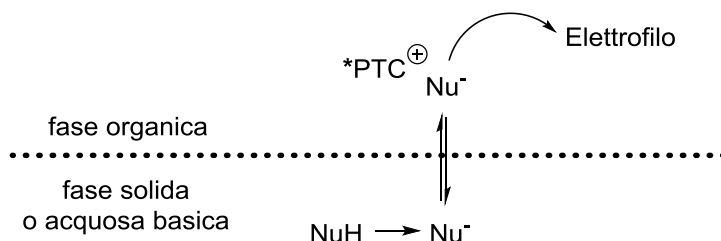
I sali di piridinio N-funzionalizzati sono stati in seguito applicati come substrati elettrofili in diverse reazioni catalitiche asimmetriche al fine di testarne la reattività e individuarne le condizioni di dearomatizzazione più produttive.

Prendendo spunto dal già citato lavoro di Lavilla riguardante l’addizione di indolo a sali di N-alchil piridinio<sup>41</sup>, la nostra scelta è caduta inizialmente sulla catalisi a trasferimento di fase

(PTC). Considerando però gli scarsi risultati in termini soprattutto di stereoselezione ottenuti da Lavilla (eccesso enantiomerico < 5%) abbiamo deciso di utilizzare un nucleofilo più tipicamente impiegato in questo tipo di catalisi, ossia il dimetilmalonato.

In questo tipo di approccio il catalizzatore, tipicamente un sale di ammonio cationico lipofilo, promuove la migrazione di reagenti in un sistema eterogeneo da una fase ad un'altra, dove la reazione può avvenire. Reagenti ionici sono spesso solubili in fase acquosa ma insolubili in fase organica fino a che non si inserisce il catalizzatore a trasferimento di fase (sempre detto PTC).

Più in particolare, un PTC cationico lavora all'interfaccia combinandosi con un substrato anionico: si crea così un sistema PTC-anione con un centro idrofilo che contiene lo ione e un guscio esterno idrofobo fornito dal catalizzatore. Non appena questo sistema si forma, la natura lipofila del guscio permette il passaggio del reagente anionico dall'interfaccia alla fase organica dove quest'ultimo infine reagisce. In aggiunta, se il catalizzatore impiegato è chirale enantiopuro, si può avere il trasferimento dell'informazione chirale da questo ai substrati (Schema 18).

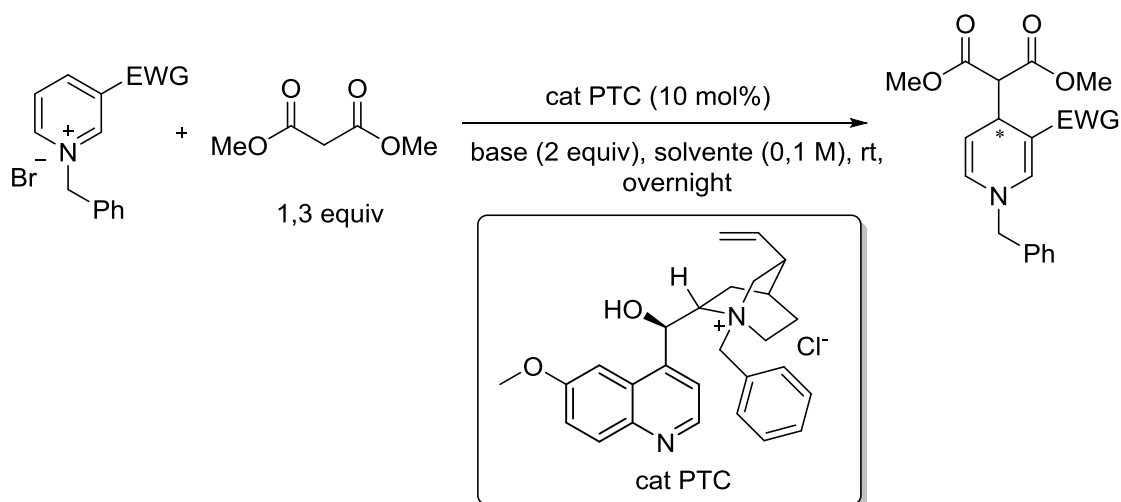


**Schema 18** Catalisi a trasferimento di fase

Abbiamo così iniziato a indagare le condizioni specifiche di reazione per quanto riguarda soprattutto la base inorganica e il tipo di solvente. Come catalizzatore, in quanto commercialmente disponibile e a basso costo, è stato scelto un derivato della chinina, ossia l'N-benzilchininio cloruro. Le reazioni sono state condotte a temperatura ambiente con tre differenti sali di piridinio (Tabella 4).



**Tabella 4** Addizione di malonato a sali di piridinio in catalisi a trasferimento di fase



entry <sup>a</sup>	EWG	solvente	base	conversione <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	COMe	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (s)	prodotto in tracce	non determinato
2	CN	toluene	NaHCO <sub>3</sub> aq (10% wt)	prodotto in tracce	non determinato
3	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (s)	completa	non determinato
4	NO <sub>2</sub>	MeCN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (s)	<10%	/
5	NO <sub>2</sub>	toluene	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (s)	completa	rac
6	NO <sub>2</sub>	toluene	NaHCO <sub>3</sub> aq (5% wt)	completa	rac
7	NO <sub>2</sub>	toluene	NaHCO <sub>3</sub> aq (10% wt)	completa	rac

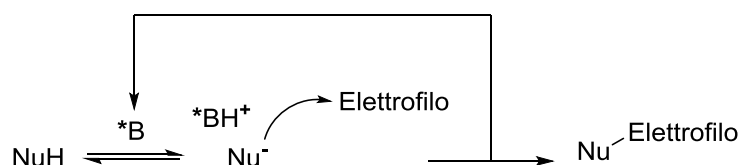
<sup>a</sup> Substrati piridinici (0,10 mmol); <sup>b</sup> determinata mediante spettroscopia <sup>1</sup>H NMR del grezzo di reazione dopo plug su silice; <sup>c</sup> determinato mediante HPLC su fase stazionaria chirale ADH, f = 0,75 mL/min, n-Hex/*i*-PrOH = 80/20, λ = 254 nm.

La colonna della Tabella 4 che più attira l'attenzione è sicuramente quella dell'eccesso enantiomerico (ee), praticamente nullo per tutte le prove effettuate. Questo può essere dovuto al fatto che il sale di piridinio, anch'esso una specie cationica ma achirale, compete con il catalizzatore in una reazione di background che porta alla formazione non stereoselettiva del prodotto. Inoltre va detto che i prodotti, oltre a essere stati talvolta identificati solo in tracce (entry 1 e 2), sono risultati parecchio instabili su silice, indicando la reversibilità della reazione: in certi casi la loro iniezione in HPLC non è stata possibile in quanto l'analisi <sup>1</sup>H NMR post-colonna cromatografica mostrava quasi unicamente la presenza di malonato (entry 3).

Non soddisfatti dei risultati ottenuti, abbiamo in seguito deciso di cambiare sia la specie nucleofila che l'approccio catalitico; in particolare abbiamo optato per la derivatizzazione di

nucleofili più acidi (dichetoni e  $\beta$ -chetoesteri) mediante catalisi basica. Come catalizzatore è stata utilizzata preliminarmente la chinina, un alcaloide naturale della Cinchona.

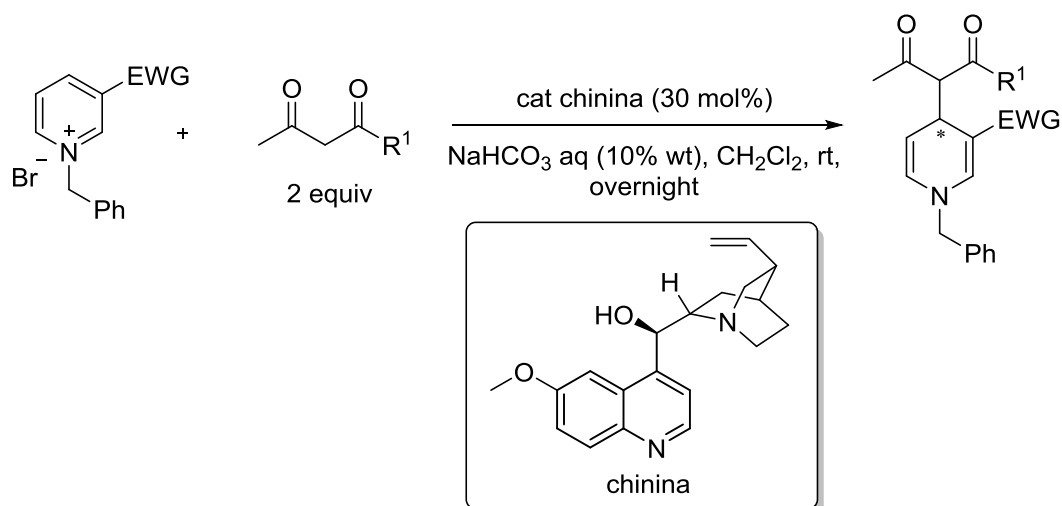
L'idea era fondamentalmente quella di deprotonare e di conseguenza attivare in situ il nucleofilo con la porzione basica del catalizzatore in modo che poi quest'ultimo, chirale e coordinato al neo-generato anione, potesse indurre asimmetria nella conseguente reazione con il substrato elettrofilo (Schema 19).



Schema 19 Catalisi basica

Le reazioni, condotte in presenza di una base inorganica per neutralizzare l'HBr coprodotto, hanno coinvolto tre cationi piridinio e due diversi nucleofili, ossia l'acetilacetone e il metil acetoacetato (Tabella 5).

Tabella 5 Addizione di dichetoni a sali di piridinio in catalisi basica



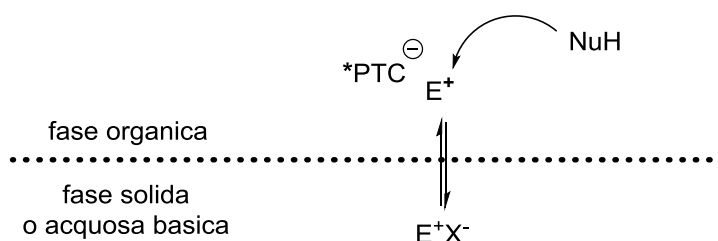
entry <sup>a</sup>	EWG	R <sup>1</sup>	note <sup>b</sup>	d.r. <sup>b</sup>
1	COMe	Me	scarsa reattività	/
2	CN	Me	scarsa reattività	/
3	CN	OMe	buona reattività	65:35
4	NO <sub>2</sub>	Me	buona reattività	/
5	NO <sub>2</sub>	OMe	buona reattività	65:35

<sup>a</sup> Substrati piridinici (0,10 mmol); <sup>b</sup> determinato mediante spettroscopia <sup>1</sup>H NMR del grezzo di reazione dopo plug su silice.

Come possiamo notare, il substrato che ha dato i migliori risultati in termini di reattività con entrambi i nucleofili è stato l'*N*-benzil-3-nitropiridinio bromuro (entry 4 e 5). Inoltre, quando è stato impiegato il metil acetoacetato, si sono formati due diastereoisomeri in quanto la diidropiridina risultante possiede due centri stereogenici (entry 3 e 5). Purtroppo non è stato possibile determinare l'eccesso enantiomerico in quanto tutti i prodotti si sono mostrati estremamente labili su silice: nel tentativo di purificarli mediante colonna cromatografica abbiamo invece assistito alla loro degradazione.

Probabilmente è la forte tendenza alla riaromatizzazione dell'anello piridinico sommata alla stabilità dell'anione dei nucleofili fin qui utilizzati (dimetil malonato, acetilacetone e metil acetoacetato) a rendere i prodotti di reazione così instabili. In aggiunta gli approcci catalitici tentati hanno deluso le aspettative. A questo punto abbiamo ritenuto opportuno cambiare sia il tipo di nucleofili che il metodo catalitico, sperimentando la più recente catalisi a trasferimento di fase inversa<sup>53,54,55</sup>.

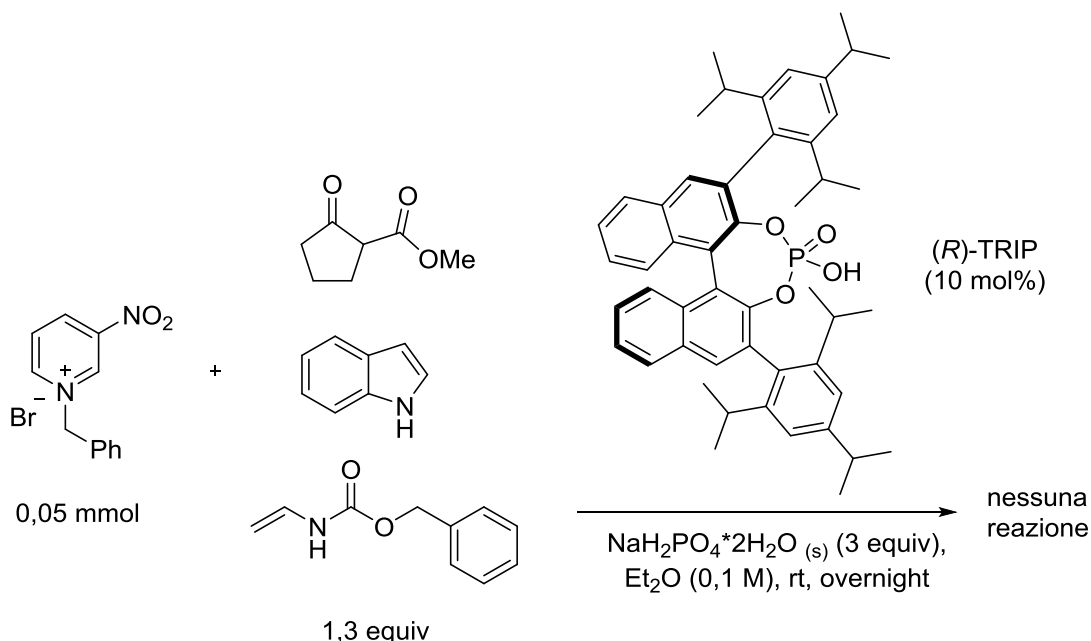
Quest'ultima, contrariamente alla già descritta catalisi a trasferimento di fase (PTC), si avvale dell'intercessione di un catalizzatore lipofilo anionico in grado di semplificare la migrazione del reagente cationico (nel nostro caso i sali di piridinio) dalla fase in cui è solubile (fase solida o acquosa) a quella dove avviene la reazione (fase organica). I catalizzatori tipicamente utilizzati nel tentativo di indurre asimmetria nel prodotto sono acidi fosforici chirali derivati dal BINOL (1,1'-bi-2-naftolo) i quali, una volta deprotonati da una base stechiometrica, diventano anioni in grado di interagire elettrostaticamente all'interfaccia con il substrato cationico. Si crea così una coppia ionica che, oltre ad essere solubile in fase organica in virtù della lipofilità del catalizzatore, possiede un intorno chirale capace di promuovere la formazione selettiva di uno dei due enantiomeri del prodotto (Schema 20).



**Schema 20** Catalisi a trasferimento di fase inversa

Abbiamo quindi studiato in parallelo tre reazioni al fine di testare con questo tipo di approccio catalitico tre diversi nucleofili: il metil-2-ossociclopentanocarbossilato, l'indolo e il benzil

vinilcarbammato. Come elettrofilo è stato utilizzato in tutti e tre i casi l’N-benzil-3-nitropiridinio bromuro mentre come catalizzatore l’(R)-TRIP (Schema 21).



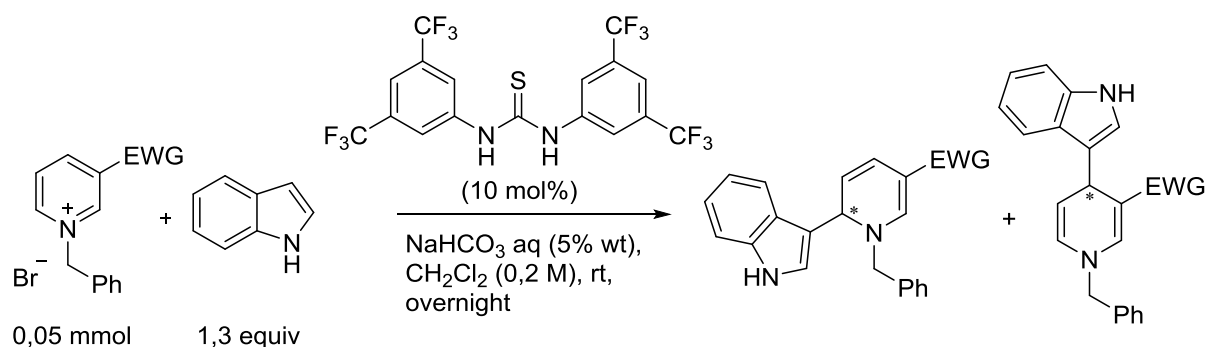
**Schema 21** Addizione di tre diversi nucleofili all’N-benzil-3-nitro piridinio bromuro in catalisi a trasferimento di fase inversa

L’analisi  $^1\text{H}$  NMR di ciascun grezzo di reazione dopo plug di silice ha mostrato la sola presenza del nucleofilo (il sale di piridinio non viene eluito) e nessuna traccia di prodotto. Abbiamo perciò abbandonato questo tipo di catalisi.

In seguito, ispirati dalla somiglianza delle nostre intenzioni (dearomatizzazione nucleofila organocatalitica asimmetrica di sali di piridinio N-alchil attivati) con i lavori di Jacobsen menzionati nell’introduzione riguardanti la dearomatizzazione nucleofila asimmetrica di isochinoline N-acil attivate mediata da donatori di legame a idrogeno<sup>45</sup>, abbiamo deciso di esplorare questo tipo di approccio catalitico. Così, persuasi anche dalla più che accertata abilità di donatori di legame a idrogeno neutri di catalizzare trasformazioni enantioselettive di substrati cationici mediante un meccanismo di coordinazione di anione (Schema 9)<sup>46</sup>, abbiamo scelto di utilizzare una tiourea chirale.

Per testare la risposta dei nostri sali di piridinio a questo tipo di attivazione, abbiamo effettuato preliminarmente delle reazioni di prova con una tiourea achirale (tiourea di Schreiner) in combinazione con indolo come nucleofilo “neutro” rappresentativo (Tabella 6).

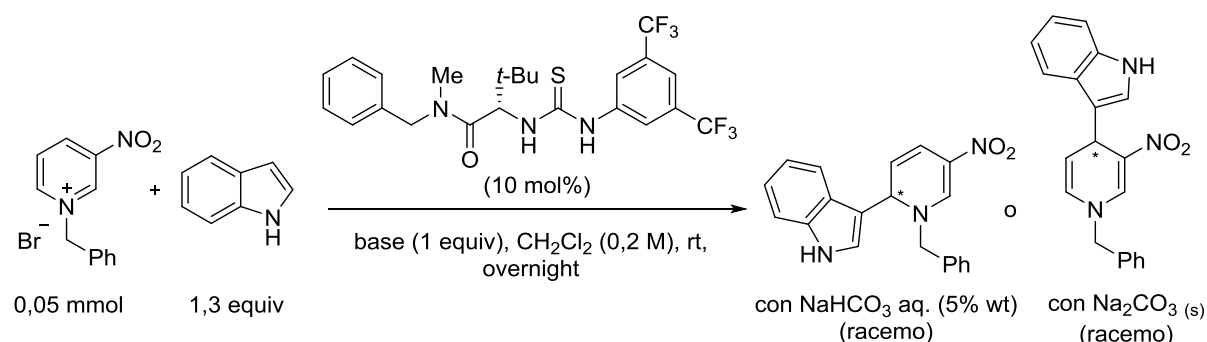
**Tabella 6** Addizione di indolo a sali di piridinio catalizzata da una tiourea achirale: verifica della reattività



entry	EWG	risultati	note
1	NO <sub>2</sub>	buona reattività	isolato prodotto pulito (1,6-diidropiridina)
2	CN	buona reattività	formazione regioisomeri
3	COMe	nessuna reattività	/
4	CO <sub>2</sub> Et	nessuna reattività	/

La reazione tra l'*N*-benzil-3-nitro piridinio bromuro e l'indolo ha portato a un prodotto abbastanza stabile su silice (1,6-diidropiridina) che di conseguenza è stato possibile purificare e isolare (entry 1). Il sale derivante dalla 3-cianopiridina ha fornito invece una miscela di regioisomeri rappresentata dai prodotti di addizione in posizione 4 e 6 dell'anello piridinico (entry 2). Infine gli altri due substrati non hanno mostrato alcuna reattività (entry 3 e 4).

Dati i risultati ottenuti, abbiamo pensato di impiegare inizialmente nella reazione catalizzata dalla tiourea chirale di Jacobsen solo il substrato 3-nitro sostituito (Schema 22).

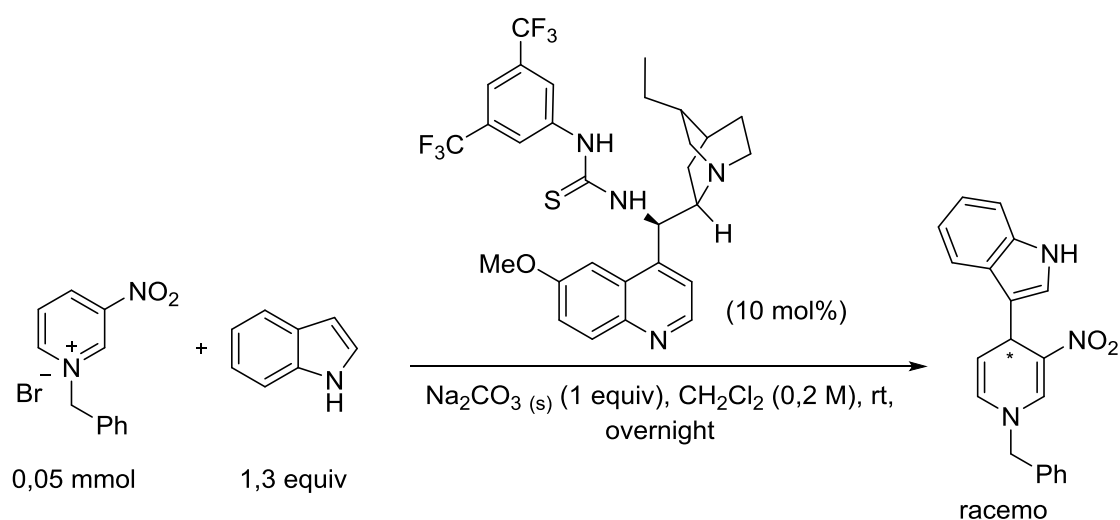


**Schema 22** Addizione di indolo all'*N*-benzil-3-nitro piridinio bromuro catalizzata da una tiourea chirale

La reazione, eseguita con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solido come base inorganica, ha portato al prodotto di addizione in 4 che è stato in seguito purificato e isolato. Contrariamente alle nostre

aspettative, l'analisi HPLC su fase stazionaria chirale non ha mostrato alcun eccesso enantiomerico. Da sottolineare inoltre come la stessa reazione, condotta con NaHCO<sub>3</sub> aq (5% wt), abbia portato all'altro regioisomero (1,6-diidropiridina), sempre in forma racema.

Ritenendo in ogni caso la catalisi mediata da donatori di legame a idrogeno più idonea al nostro tipo di substrato rispetto agli approcci catalitici fin qui provati, abbiamo deciso di ripetere la reazione con un catalizzatore chirale che incorporasse sia una porzione tioureidica che una basica (Schema 23).

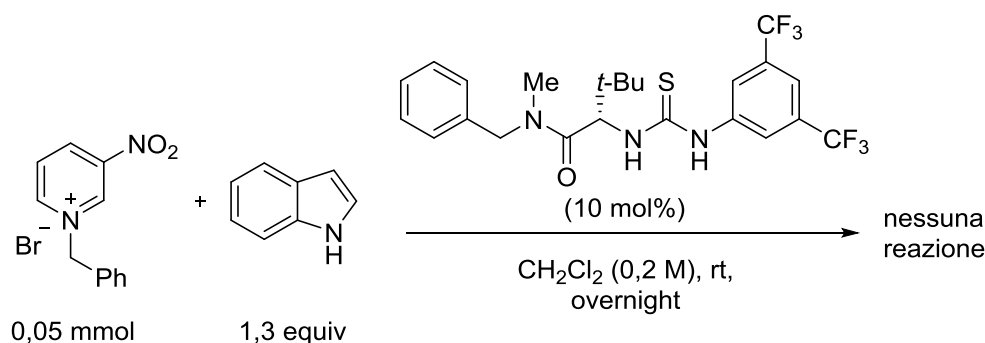


**Schema 23** Addizione di indolo all'N-benzil-3-nitro piridinio bromuro mediata da un catalizzatore chirale bifunzionale

Anche questo tentativo ha portato alla formazione della 1,4-diidropiridina in maniera non enantioarricchita.

A questo punto ci siamo interrogati riguardo l'effetto della base inorganica, notando che la presenza della stessa era l'unica costante in tutte le prove effettuate e risultate incoerenti in termini sia di regio- che di enantioselezione. Infatti sembra che sia proprio la base a governare tanto la regio-, dirigendo il nucleofilo in una determinata posizione dell'anello piridinico, quanto la stereoselettività, surclassando il catalizzatore e promuovendo la reazione in maniera non enantioselettiva.

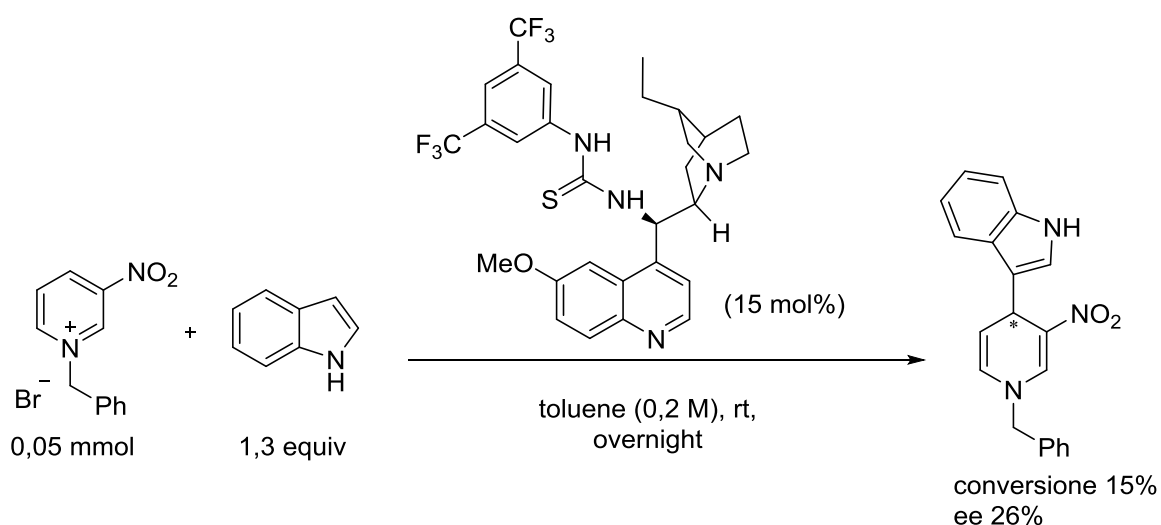
Abbiamo così realizzato un test di verifica ripetendo la reazione con la tiourea di Jacobsen ma questa volta senza base (Schema 24).



**Schema 24** Reazione tra indolo e N-benzil-3-nitro piridinio bromuro catalizzata da una tiourea chirale in assenza di base

La reazione, non portando alla formazione di alcun prodotto, ci ha fornito un'importante indicazione: la presenza di una base è necessaria per la reattività.

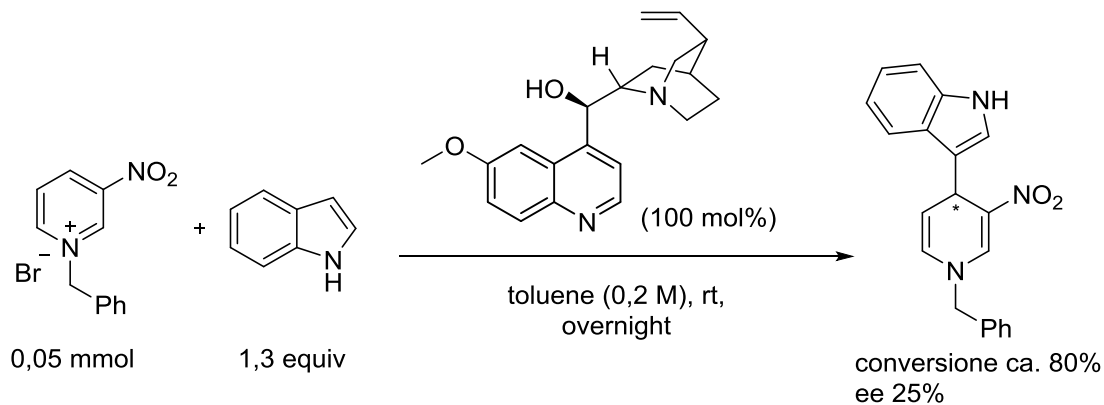
Abbiamo perciò immediatamente effettuato una prova impiegando solo il catalizzatore bifunzionale aspettandoci come minimo, per merito della porzione basica, una conversione non nulla (Schema 25).



**Schema 25** Reazione tra indolo e N-benzil-3-nitro piridinio bromuro mediata da un catalizzatore chirale bifunzionale in assenza di base

La reazione ha fornito il prodotto di addizione nucleofila in C4 con una conversione del 15% e con un eccesso enantiomerico (il primo) del 26%. Il valore della conversione, uguale al carico catalitico, oltre a confermare la necessità di una base per la reattività ha rivelato anche l'assenza di turnover del catalizzatore. Probabilmente a questo scopo è necessaria quindi una base ausiliaria, in grado di neutralizzare l'acido bromidrico che si forma nella reazione.

Ad ulteriore riprova abbiamo effettuato una reazione utilizzando come catalizzatore la chinina, basica, in quantità stechiometrica (Schema 26).



**Schema 26** Reazione tra indolo e N-benzil-3-nitro piridinio bromuro catalizzata da chinina stechiometrica

Il prodotto, iniettato in HPLC direttamente dopo plug di silice, ha mostrato un eccesso enantiomerico del 25%.

Ricapitolando, reputiamo che il sistema necessiti contemporaneamente di due basi: una per far procedere la reazione e l'altra per ripristinare il catalizzatore. Se si vuole indurre enantioselezione, bisogna che sia il catalizzatore chirale (completamente o parzialmente basico) a promuovere la formazione del prodotto e non la base ausiliaria.



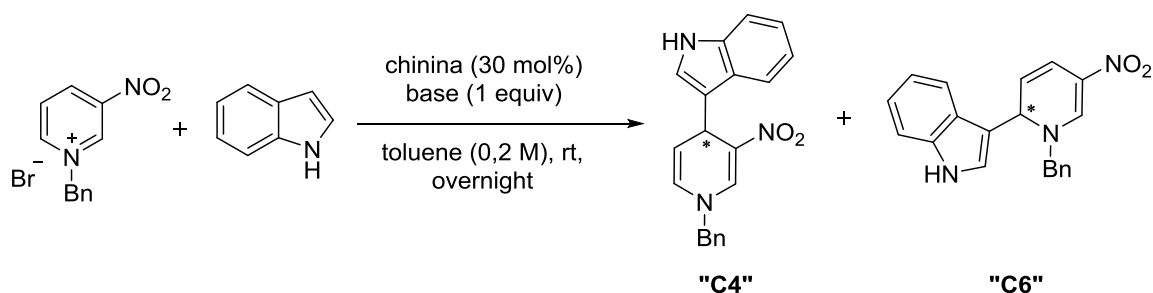
### 3.3) Ottimizzazione della reazione

Prendendo in considerazione quanto osservato nelle prove descritte pocanzi, abbiamo deciso di concentrarci sull'aggiunta di indolo all'*N*-benzil-3-nitro piridinio bromuro mediata da un catalizzatore chirale che incorpori nella sua struttura sia una porzione donatrice di legame a idrogeno che una porzione basica.

Per prima cosa è stato effettuato uno screening di basi ausiliarie le quali, secondo la nostra interpretazione, sarebbero coinvolte nel ripristino del catalizzatore. Ovviamente la base scelta sarà quella che non competerà con il catalizzatore nel promuovere la reazione.

In questa fase il catalizzatore utilizzato è stata la chinina in quanto commerciale e ampiamente disponibile nel nostro laboratorio (Tabella 7).

**Tabella 7** Ottimizzazione della reazione tra indolo e *N*-benzil-3-nitro piridinio bromuro: screening basi ausiliarie



entry <sup>a</sup>	base	conv (%) <sup>b</sup>	C4:C6 <sup>b</sup>	ee % (reg C4) <sup>c</sup>	ee % (reg C6) <sup>c</sup>
1	Et <sub>3</sub> N	60	65:35	10	rac
2	piridina	75	totale in C4	rac	/
3	NaOAc	40	85:15	rac	rac
4	chinuclidina	80	totale in C4	rac	/
5	<i>N,N</i> -dimetil anilina	30	totale in C4	rac	/
6	proton sponge	47	35:65	25	8
7	tampone fosfato	17	/	/	/
8	diazabicycloundecene	35	totale in C4	rac	/

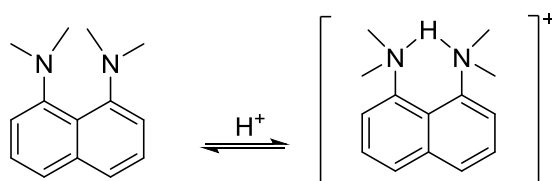
<sup>a</sup> Sale di piridinio (0,05 mmol), indolo (1,3 equiv); <sup>b</sup> determinato mediante spettroscopia <sup>1</sup>H NMR del grezzo di reazione dopo plug su silice; <sup>c</sup> determinato mediante HPLC su fase stazionaria chirale del grezzo di reazione dopo plug di silice ADH, *f* = 0,75 mL/min, *n*-Hex/*i*-PrOH = 80/20,  $\lambda$  = 254 nm.

Come si può vedere in Tabella 7, le basi impiegate sono state perlopiù basi organiche. Queste, proprio perchè più deboli di quelle usate nella prima parte del nostro lavoro, sono state scelte nel tentativo di ridurre al minimo il rischio di interferenze con la porzione basica del catalizzatore.

Mentre quattro prove hanno dato selettivamente il prodotto C4 (entry 2, 4, 5 e 8), le altre hanno portato alla formazione di una miscela di due regioisomeri: la 1,4-diidropiridina (C4) e la 1,6-diidropiridina (C6). A catturare la nostra attenzione è stato tuttavia l'eccesso enantiomerico del 25% nel prodotto di addizione in 4 ottenuto utilizzando la proton sponge (entry 6). Tutte le altre basi hanno dato invece i prodotti in forma pressoché racema.

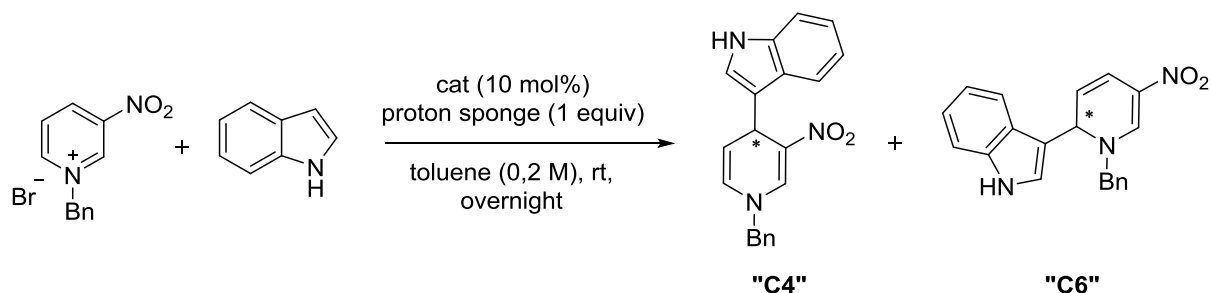
Nonostante favorisca la formazione della 1,6-diidropiridina (non promossa dal catalizzatore, come mostrato dalle prove senza base ausiliaria svolte in precedenza), abbiamo scelto di proseguire con la proton sponge in quanto è risultata l'unica base tra quelle testate a dare un eccesso enantiomerico e perciò a non annullare l'azione del catalizzatore. Ci saremmo occupati di migliorarne la regioselettività in "C4" in un secondo momento.

La proton sponge (marchio registrato della Sigma-Aldrich Co.) non è altro che l'1,8-dimetilammino naftalene (Schema 27). Essa, una base non nucleofila causa ingombro sterico, è detta così per la sua capacità di agire selettivamente da scavenger di H<sup>+</sup>.

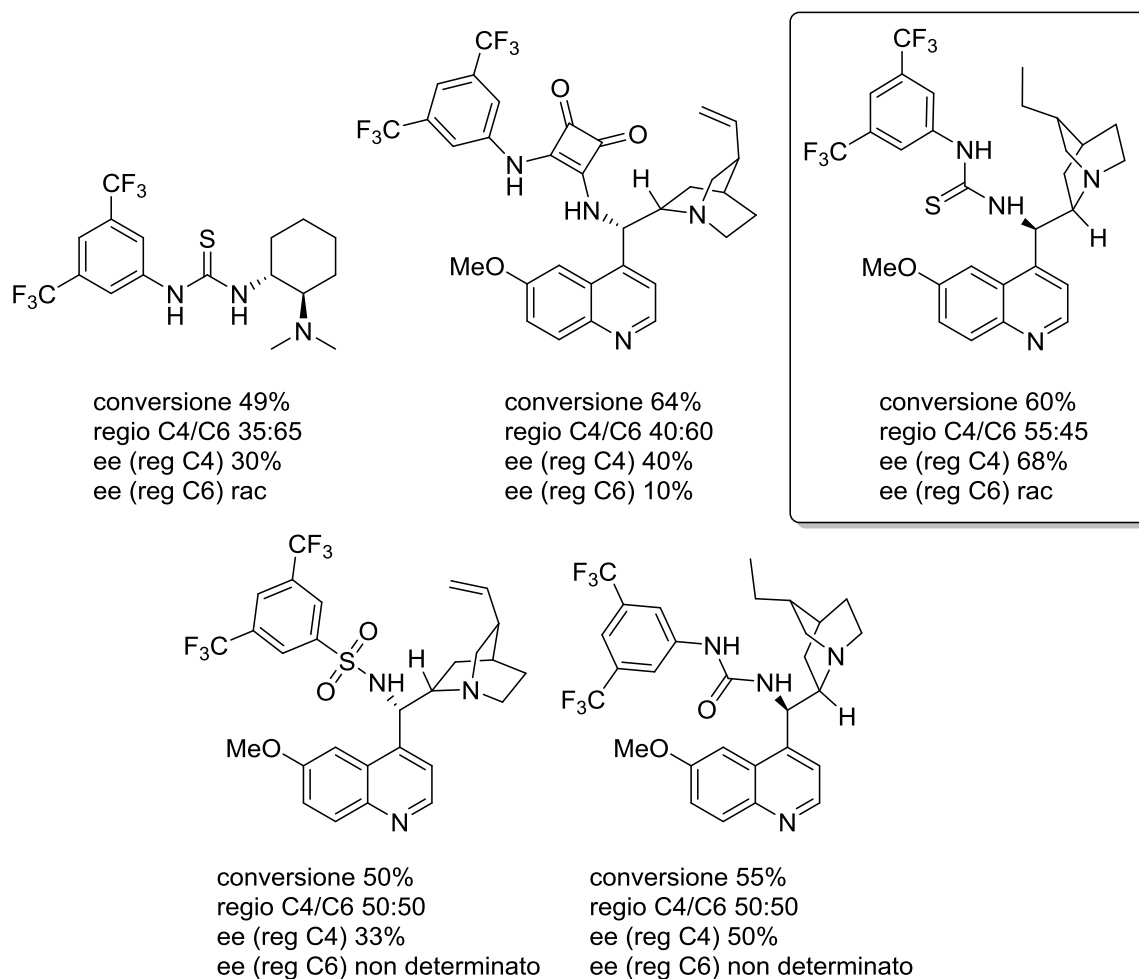


**Schema 27** Struttura ed equilibrio acido-base della proton sponge

Selezionata la base ausiliaria, abbiamo successivamente applicato alla reazione 17 catalizzatori chirali (Schema 28). Di questi, perlopiù uree e tiouree derivate dalla chinina e dalla chinidina (stereoisomero della chinina) ma anche squarammidi, riportiamo in Figura 6 solo i più significativi per categoria.



**Schema 28** Ottimizzazione della reazione tra indolo e N-benzil-3-nitro piridinio bromuro: screening catalizzatori

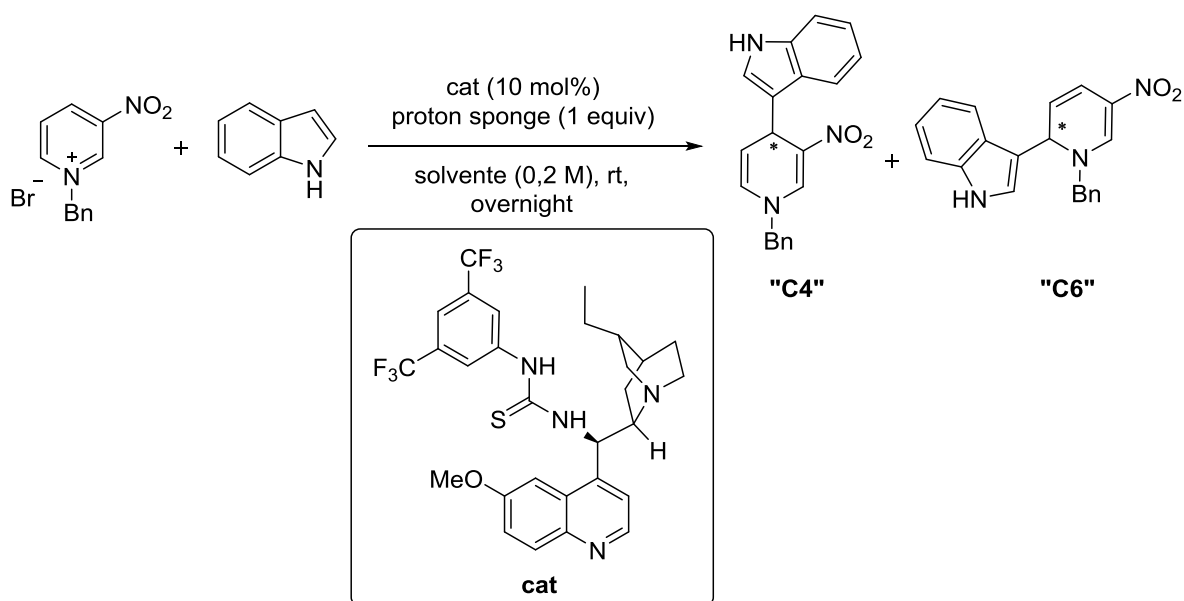


**Figura 6** Catalizzatori applicati alla reazione: risultati rappresentativi

Il catalizzatore migliore nell'indurre asimmetria nella 1,4-diidropiridina di interesse è risultato essere la diidrochinidina-tiourea evidenziata in Figura 6.

È anche evidente che il regioisomero di addizione in posizione 6 non sia quello promosso dal catalizzatore. Esso, praticamente racemo in tutte le prove riportate in Tabella 7 e Figura 6, sembra essere invece il prodotto incentivato dalla base ausiliaria che, in grande eccesso rispetto al catalizzatore a inizio reazione, ne catalizza per l'appunto la formazione in maniera non stereoselettiva (come si evince anche dalla regioselettività).

A questo punto abbiamo eseguito uno screening di solventi, escludendo in prima battuta i solventi protici per evitare interferenze con il sistema basico (Tabella 8).

**Tabella 8** Ottimizzazione della reazione tra indolo e N-benzil-3-nitro piridinio bromuro: screening solventi

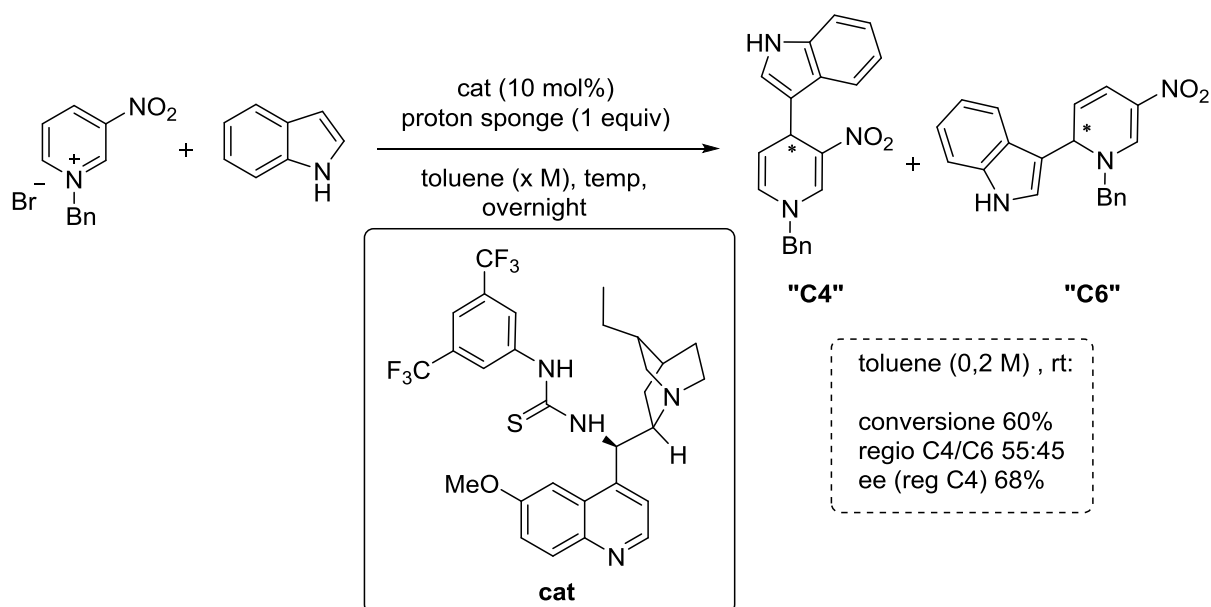
entry <sup>a</sup>	solvente	conv (%) <sup>b</sup>	regio C4:C6 <sup>b</sup>	ee % (reg C4) <sup>c</sup>	ee % (reg C6) <sup>c</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	67	30:70	6	6
2	1,2-dicloroetano	66	25:75	10	6
3	CHCl <sub>3</sub>	57	35:65	35	20
4	CH <sub>3</sub> CN	62	30:70	6	10
5	CF <sub>3</sub> -Ph	47	60:40	67	rac
6	EtOAc	57	35:65	50	9
7	THF	54	45:55	14	non determinato
8	Et <sub>2</sub> O	60	35:65	66	non determinato
9	metilciclopentilere	55	50:50	60	non determinato

<sup>a</sup> Sale di piridinio (0,05 mmol), indolo (1,3 equiv); <sup>b</sup> determinato mediante spettroscopia <sup>1</sup>H NMR del grezzo di reazione dopo plug su silice; <sup>c</sup> determinato mediante HPLC su fase stazionaria chirale del grezzo di reazione dopo plug di silice ADH, f = 0,75 mL/min, n-Hex/*i*-PrOH = 80/20, λ = 254 nm.

I solventi clorurati, nonostante la buona solubilità dei reagenti in essi, hanno dato risultati non soddisfacenti (entries 1-3). A questi si aggiungono anche l'acetonitrile (entry 4) e il tetraidrofurano (entry 7). Nonostante i buoni eccessi ottenuti con l'etilacetato (entry 6), l'etere etilico (entry 8) e il metilciclopentilere (entry 9), il solvente che ha dato i migliori risultati è stato il trifluorotoluene (entry 5). Visto il risultato precedentemente ottenuto con il toluene, i solventi aromatici sembrano quindi essere quelli più idonei. Considerando però la somiglianza di caratteristiche e il minor prezzo del toluene, abbiamo deciso di proseguire con quest'ultimo.

Una volta selezionati la base ausiliaria, il catalizzatore e il solvente abbiamo indagato gli effetti delle condizioni di reazione effettuando uno screening di concentrazione e di temperatura (Tabella 9).

**Tabella 9** Ottimizzazione della reazione tra indolo e N-benzil-3-nitro piridinio bromuro: screening condizioni di reazione



entry <sup>a</sup>	conc (mol/L)	temp (°C)	conv (%) <sup>b</sup>	regio C4:C6 <sup>b</sup>	ee % (reg C4) <sup>c</sup>
1	0,1	rt	60	80:20	45
2	0,4	rt	80	55:45	60
3	0,2	0	50	55:45	75
4	0,2	-20	50	70:30	75

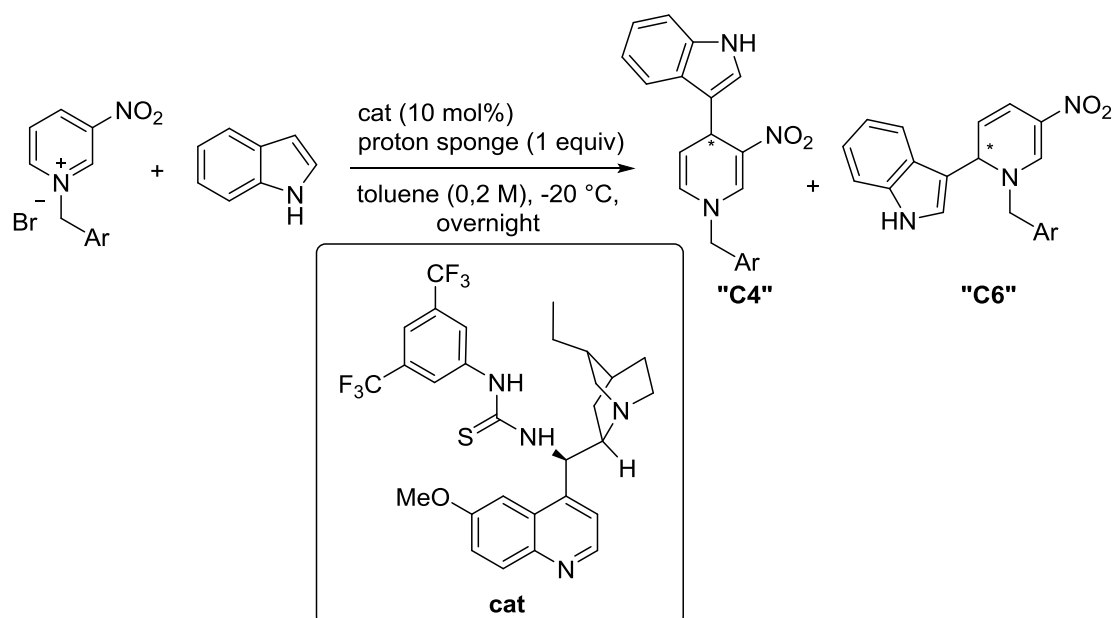
<sup>a</sup> Sale di piridinio (0,05 mmol), indolo (1,3 equiv); <sup>b</sup> determinato mediante spettroscopia <sup>1</sup>H NMR del grezzo di reazione dopo plug su silice; <sup>c</sup> determinato mediante HPLC su fase stazionaria chirale ADH, f = 0,75 mL/min, n-Hex/*i*-PrOH = 80/20, λ = 254 nm.

Come possiamo vedere in Tabella 9, una diluizione del sistema comporta un aumento di regioselettività in C4 ma una netta diminuzione dell'eccesso enantiomerico (entry 1). Aumentare la concentrazione porta invece a un incremento della conversione ma accompagnato da una riduzione di enantioselezione (entry 2). Abbiamo quindi mantenuto, per quanto riguarda la concentrazione, il valore utilizzato in precedenza di 0,2 mol/L.

Abbassare la temperatura si è dimostrata invece una scelta vincente. Le prove effettuate a 0 e -20 °C (entry 3 e 4) hanno infatti mostrato un incremento dell'eccesso enantiomerico (da 68 a 75%). In aggiunta, la reazione condotta a -20 °C ha manifestato anche una maggiore selettività nel regioisomero C4 (entry 4).

A questo punto abbiamo effettuato uno screening di gruppi protettori benzilici. Studi cristallografici effettuati su questo tipo di substrati hanno mostrato come l'anione sia incassato fra il ciclo piridinico e l'arile del gruppo benzilico<sup>56</sup>. Abbiamo quindi pensato che una modifica delle proprietà elettroniche e/o steriche di questo sostituente potesse avere delle grosse influenze sull'andamento della reazione. Abbiamo quindi preparato una serie di sali di piridinio a partire dalla 3-nitropiridina e i corrispondenti benzil bromuri commerciali, utilizzando la procedura già riportata per il semplice benzil bromuro. Questi substrati sono stati testati (Tabella 10) nelle condizioni precedentemente ottimizzate.

**Tabella 10** Ottimizzazione della reazione tra indolo e N-benzil-3-nitro piridinio bromuro: screening gruppi protettori



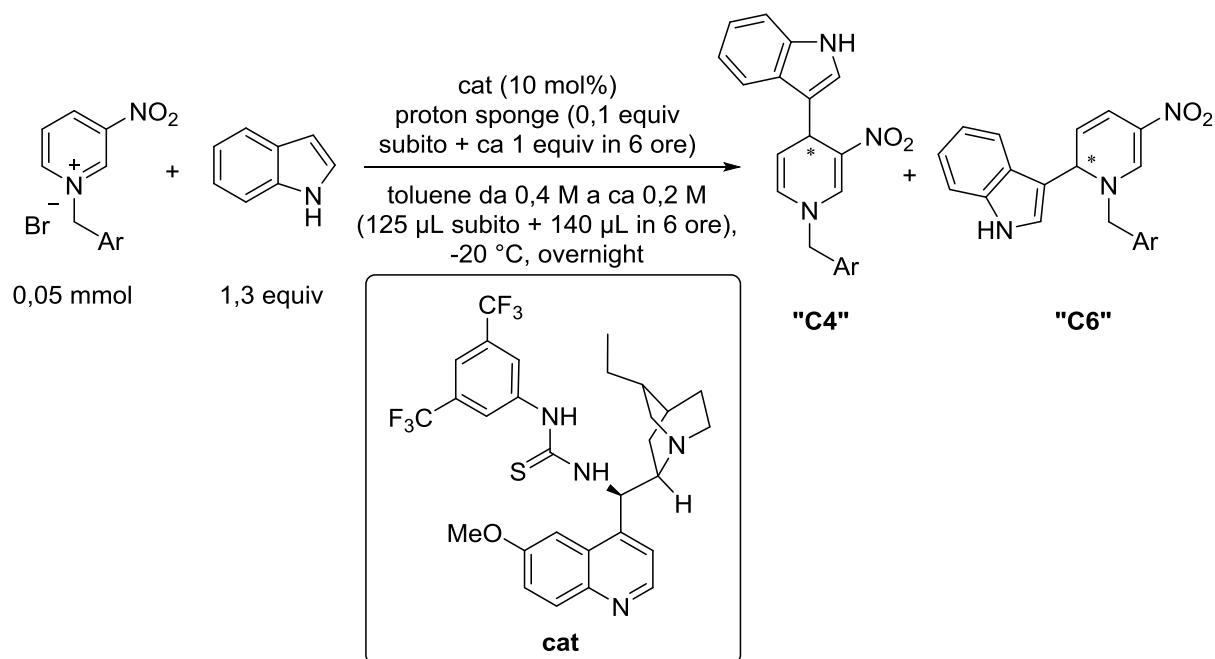
entry <sup>a</sup>	Ar	conv (%) <sup>b</sup>	regio C4:C6 <sup>b</sup>	ee % (reg C4) <sup>c</sup>
1	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	52	80:20	70
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	52	82:18	82
3	4- <i>t</i> BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82	71:29	87
4	2-naftile	51	88:12	67
5	4- <i>i</i> PrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93	55:45	90
6	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	76	69:31	82
7	3,5-( <i>t</i> Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86	46:54	89
8	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89	71:29	63
9	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65	85:15	80
10	4-(Ph)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	13	96:4	45

<sup>a</sup> Sale di piridinio (0,05 mmol), indolo (1,3 equiv); <sup>b</sup> determinato mediante spettroscopia <sup>1</sup>H NMR del grezzo di reazione dopo plug su silice; <sup>c</sup> determinato mediante HPLC su fase stazionaria chirale.

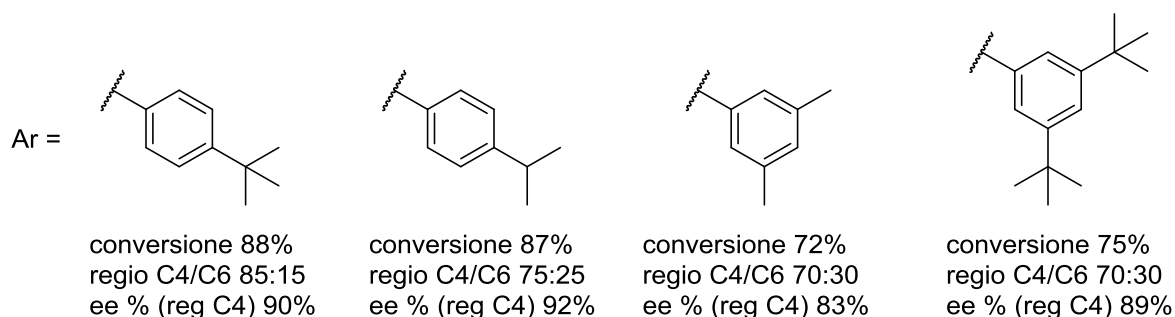
Gruppi arilici con sostituenti elettron-attrattori e il 2-naftile come sostituente (entry 1, 4 e 8), mostrano regioselettività in C4 molto buona ma un non soddisfacente valore di eccesso enantiomerico; la presenza di un gruppo elettron-donatore ne comporta invece un incremento (entry 2). In particolare i risultati migliori, soprattutto in termini di enantioselezione, sono forniti da gruppi protettori benzilici recanti sostituenti alchilici (entry 3, 5, 6, 7 e 9). Da notare invece la bassissima conversione registrata con il gruppo bifenilico (entry 10) e la selettività in C6 osservata con l'arile 3,5-di-*tert*-butil sostituito (entry 7).

Visti dunque gli ottimi incrementi di conversione ed eccesso enantiomerico ottenuti utilizzando gruppi protettori benzilici con sostituenti alchilici, abbiamo deciso di focalizzare la nostra attenzione su questi substrati impiegandoli in ulteriori prove. In particolare abbiamo pensato che, al fine di migliorare soprattutto la regioselettività nel prodotto di addizione in 4, l'aggiunta della base ausiliaria potesse essere effettuata in maniera controllata. Come infatti abbiamo visto la base, dieci volte in eccesso rispetto al catalizzatore, promuove una reazione di background che porta in maniera racema alla 1,6-diidropiridina: aggiungerla al sistema poco alla volta in un arco di tempo più lungo significherebbe lasciare al catalizzatore maggiore libertà di azione e di conseguenza valori più alti di regioselettività in C4 e, perchè no, anche di eccesso enantiomerico.

Abbiamo così ripetuto le prove utilizzando questa volta una siringa temporizzata, ossia un dispositivo composto da una siringa montata su un pistone automatico che permette di regolare la velocità di somministrazione di un reagente. In particolare abbiamo impostato un flusso pari a 0,08 mm/min, equivalente all'aggiunta in sei ore di 140  $\mu$ L di soluzione in toluene di circa 1 equiv di proton sponge. Abbiamo tuttavia ritenuto opportuno mettere sin dall'inizio della reazione una quantità di base equimolare al catalizzatore per permetterne il primo turnover (Schema 29).



**Schema 29** Prove effettuate con la siringa temporizzata



**Figura 7** Substrati impiegati e risultati ottenuti utilizzando l'aggiunta mediante siringa temporizzata

L'aggiunta della base ausiliaria in maniera lenta ma costante si è rivelata un'ottima intuizione in quanto ha portato al miglioramento dei valori di regioselettività in C4 per tutti i sali di piridinio impiegati (Figura 7). Si noti inoltre l'importante inversione nella regioselettività (ora rivolta verso il prodotto di addizione in 4) che si è riuscita a ottenere nel caso del gruppo arilico 3,5-di-*tert*-butil sostituito. Anche i valori di eccesso enantiomerico del prodotto ne hanno talvolta beneficiato: per esempio con l'utilizzo dell'arile 4-*tert*-butil sostituito esso è passato da 87 a 90%. Considerando la migliore regioselezione accompagnata da una buona enantioselettività, abbiamo considerato il gruppo 4-*tert*-butile arilico come gruppo benzilico ottimale con cui proseguire nello studio della reazione.

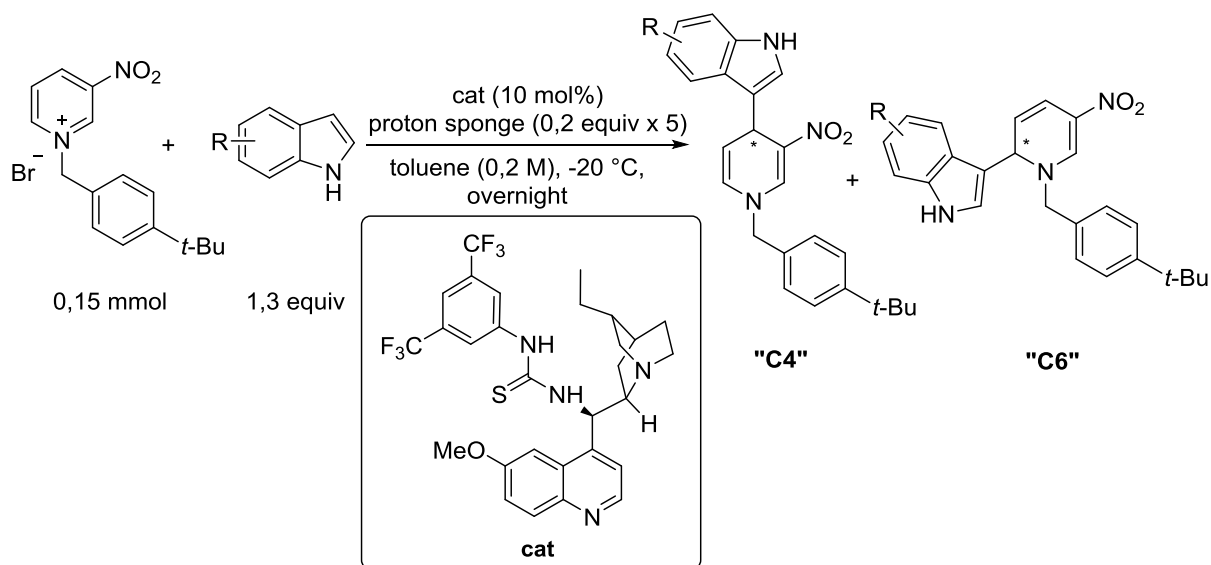


### 3.4) Generalità della reazione

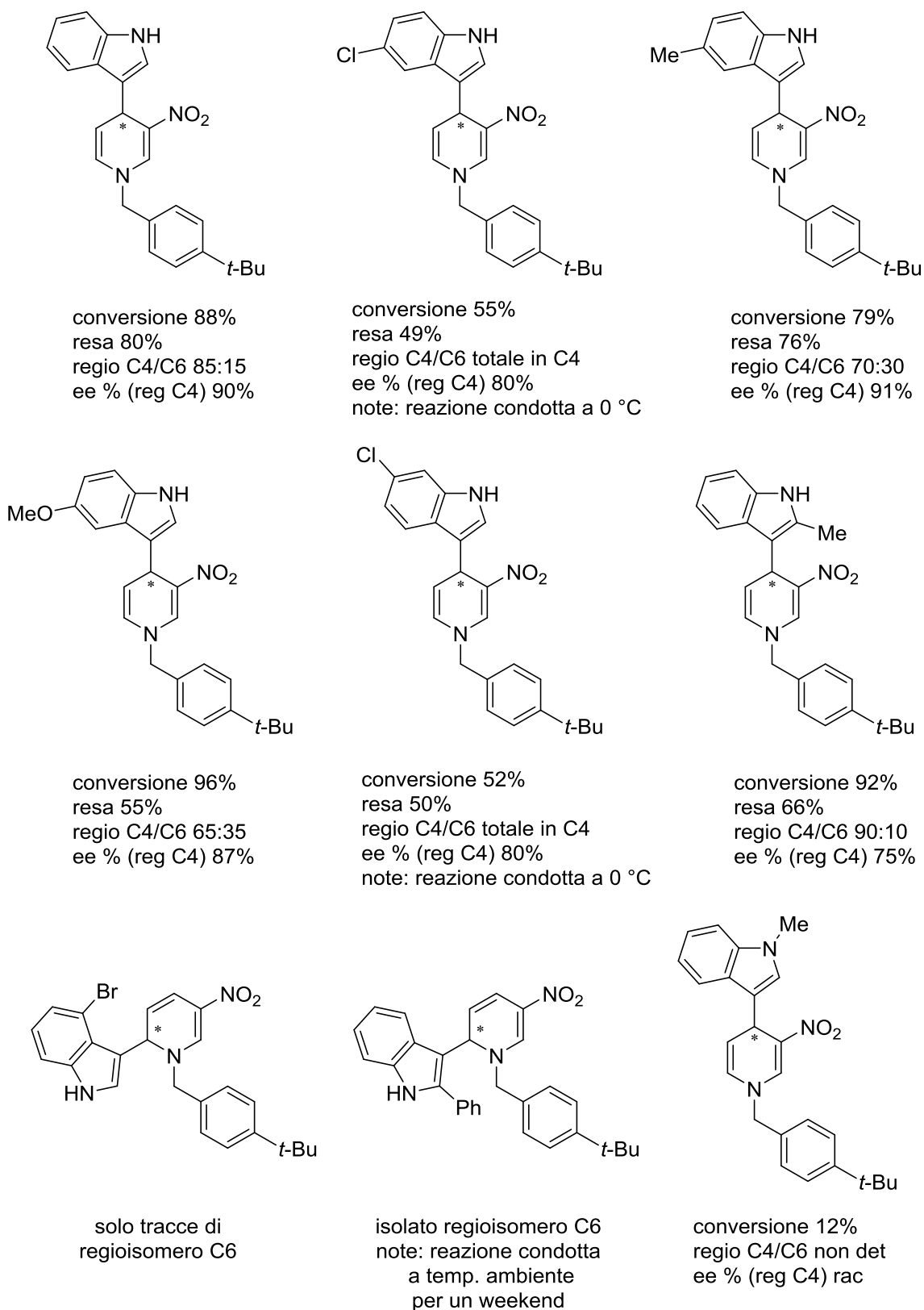
Una volta determinate le condizioni di reazione ottimali, abbiamo esplorato lo scopo della reazione con una serie di indoli sostituiti. Il substrato elettrofilo impiegato in questo studio è stato l'N-(4-(*tert*-butil)benzil)-3-nitro piridinio bromuro (Schema 30).

Nonostante la procedura descritta in precedenza prevedesse l'utilizzo della siringa temporizzata, nelle prove che seguono l'aggiunta della base è stata effettuata manualmente aggiungendo al sistema 0,2 equivalenti di base ogni 2 ore per un totale di 5 aggiunte in 8 ore. Questa metodologia, operativamente più semplice per una scala di laboratorio, oltre a eliminare ogni eventuale errore di montaggio/malfunzionamento della siringa temporizzata ci ha permesso di condurre più esperimenti in contemporanea senza compromettere gli ottimi valori di regio- ed enantioselezione che erano stati ottenuti con il dispositivo automatico.

La scala delle reazioni è stata inoltre triplicata per poter valutare più accuratamente anche la resa nel prodotto.



Schema 30 Generalità della reazione



**Figura 8** Prodotti e risultati ottenuti con diversi indoli sostituiti

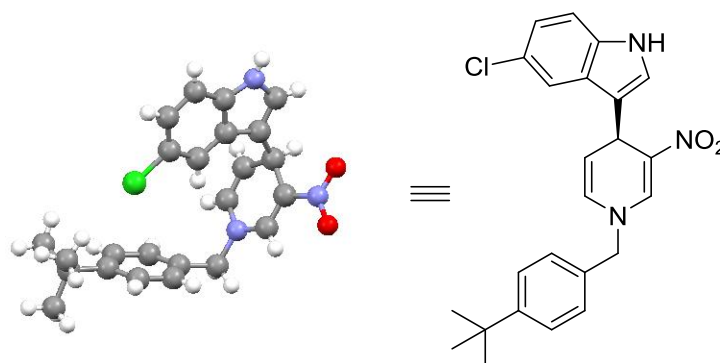
Come mostrato in Figura 8, sostituenti in posizione 5 dell'indolo sono ben tollerati: gruppi elettron-donatori come il 5-metossi attivano il nucleofilo portando ad una elevata conversione

del sale di piridinio mentre sostituenti alchilici come il metile forniscono il prodotto di addizione in 4 in buona resa e addirittura incrementandone l'eccesso enantiomerico. Un gruppo elettron-attrattore come il 5-cloro scarica l'indolo e perciò è stato necessario condurre la reazione a 0 °C invece che a -20 °C per aumentare la conversione. Anche indoli con sostituenti in posizione 6 sembrano utilizzabili: nel nostro caso l'utilizzo del 6-cloro indolo ha portato alla 1,4-diidropiridina con un buon eccesso enantiomerico e con totale regioselettività. È stato tuttavia necessario anche in questo caso effettuare la reazione a 0 °C per aumentare la conversione. Nonostante l'eccellente selettività in C4 mostrata dai due cloro-indoli, le rese nei prodotti non sono state altrettanto eccezionali.

Sostituenti in posizione 4 dell'idolo non sono invece tollerati dal sistema catalitico e portano in bassissima quantità al prodotto di addizione in 6. Analogamente, sostituenti ingombranti in posizione 2 del nucleofilo conducono anch'essi al regioisomero C6. Sostituenti alchilici non ingombranti in posizione 2 sono invece tollerati meglio: discreta resa e ottima regioselettività, contestualmente però a una diminuzione dell'eccesso enantiomerico, sono state mostrate dal 2-metil indolo.

Un'importante indicazione è stata invece ottenuta quando è stato impiegato l'N-metil indolo: il bassissimo valore di conversione ma soprattutto l'eccesso enantiomerico nullo sono chiarissimi segnali del coinvolgimento dell'NH dell'indolo nello stadio enantiodeterminante della reazione.

La configurazione assoluta, estesa per analogia agli altri prodotti di addizione in 4, è stata determinata dal prof. A. Mazzanti mediante diffrattometria a raggi X di un cristallo di 3-(N-(4-(*tert*-butil)benzil)-3-nitro-1,4-diidropiridin-4-il)-5-cloro-1*H*-indolo ed è risultata essere (4*S*) (Figura 9).



**Figura 9** Struttura ai raggi X del 3-(N-(4-(*tert*-butil)benzil)-3-nitro-1,4-diidropiridin-4-il)-5-cloro-1*H*-indolo

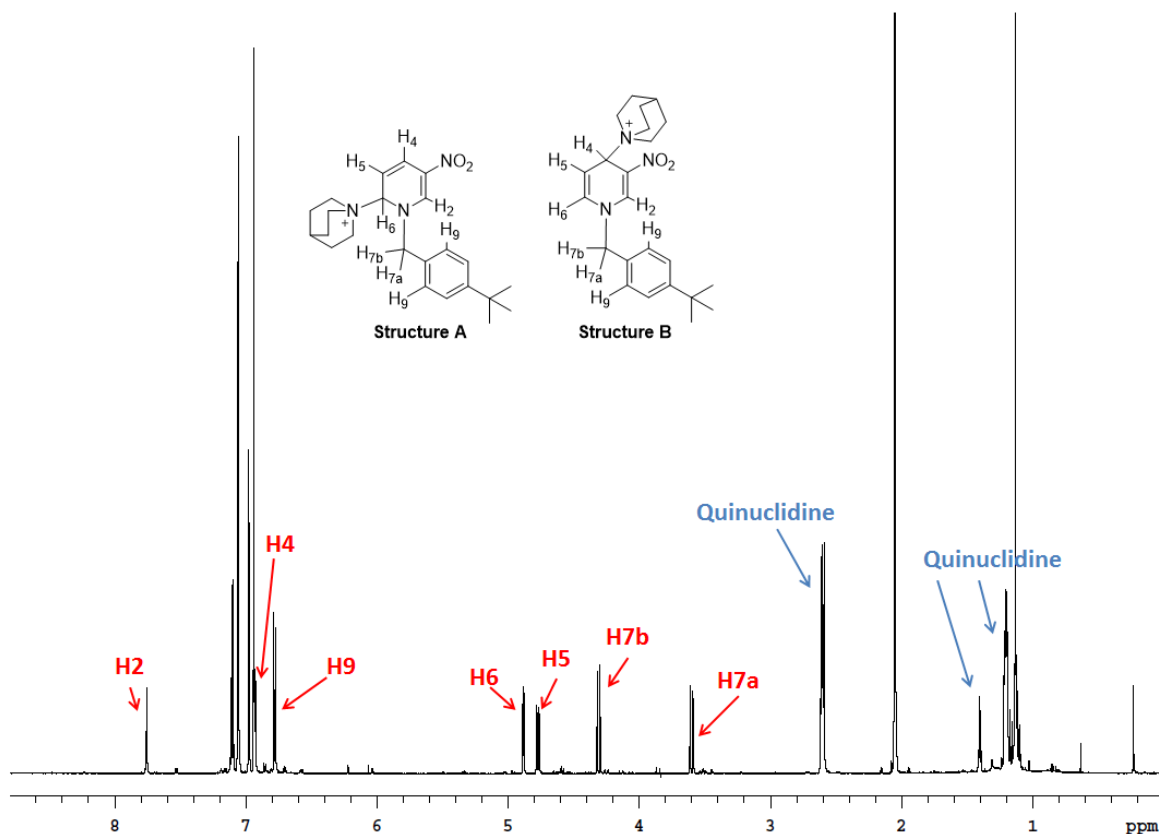
### 3.5) Interpretazione del meccanismo della reazione

Per giustificare la configurazione assoluta osservata occorre riferirsi a uno stato di transizione in cui l'enantioselettività sia controllata da interazioni specifiche tra il catalizzatore, il substrato elettrofilo e, come abbiamo dedotto, l'NH dell'indolo. Per arrivare a questo è però necessario comprendere il più approfonditamente possibile il meccanismo della reazione.

Inizialmente avevamo supposto che la reazione procedesse attraverso l'estrazione del substrato, mediata dal catalizzatore, dalla fase solida a quella liquida<sup>46,53</sup>. Considerando infatti l'insolubilità del nostro sale di piridinio in toluene, pensavamo che la coordinazione del bromuro da parte della porzione tioureidica del catalizzatore lo rendesse maggiormente solubile nell'ambiente di reazione.

Al fine di avvalorare sperimentalmente la nostra ipotesi, abbiamo condotto diverse analisi <sup>1</sup>H NMR mescolando in toluene-d8 il nostro substrato con il catalizzatore. Il sale di piridinio da solo, data la sua insolubilità, non presentava alcun segnale; in presenza del catalizzatore è invece apparsa una nuova specie in soluzione. Tuttavia lo spettro si è rivelato essere più complicato del previsto, mostrando segnali anomali nella zona tra 3,5 e 5 ppm. Iniziando a dubitare che l'attivazione del sale di piridinio non si limitasse a una semplice coordinazione di anione/estrazione dalla fase solida, abbiamo in seguito preso in considerazione la possibilità di un attacco nucleofilo della porzione chinuclidinica del catalizzatore sul nostro substrato elettrofilo.

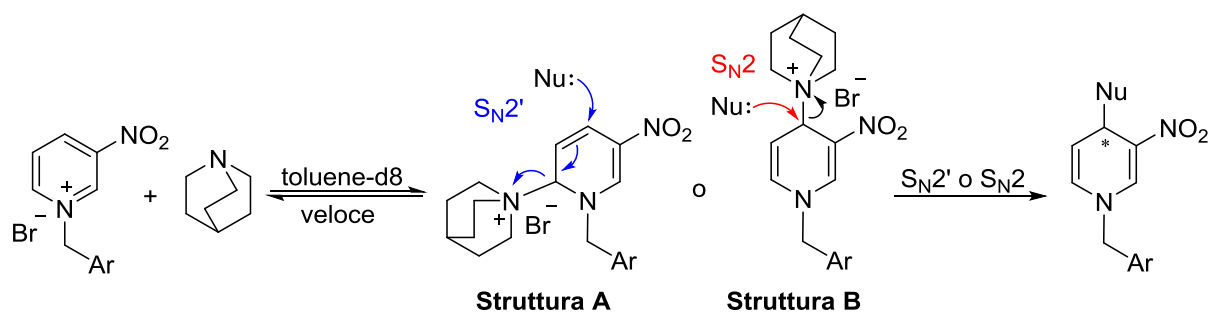
Per ottenere uno spettro più comprensibile abbiamo ripetuto l'esperimento mescolando, sempre in toluene-d8, il sale di piridinio con la semplice chinuclidina. L'analisi spettroscopica del campione ha mostrato chiaramente il tipico pattern di una diidropiridina accompagnato dai segnali della chinuclidina (Figura 10), questi ultimi spostati rispetto alle posizioni originali (chinuclidina da sola in toluene-d8).



**Figura 10** Spettro  $^1\text{H}$  NMR dell'intermedio diidropiridina-chinuclidinio in toluene- $d_8$

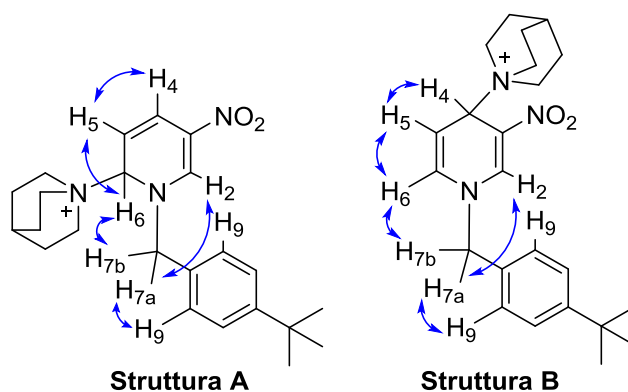
Sembra quindi essere valida l'ipotesi che il catalizzatore, oltre a coordinare l'anione bromuro con la porzione tioureidica, attivi ulteriormente il substrato con quella chinuclidinica portando alla formazione di un intermedio diidropiridinico. Riteniamo che quest'ultimo venga di seguito attaccato dall'indolo con conseguente espulsione della chinuclidina. Tuttavia l'attacco da parte del nucleofilo per fornire il prodotto finale può avvenire in due modi: via  $S_{\text{N}}2$  (attacco sullo stesso carbonio dell'anello diidropiridinico recante la porzione chinuclidinica del catalizzatore) o via  $S_{\text{N}}2'$  (attacco sul carbonio in  $\gamma$ ) a seconda della regiochimica dell'intermedio (Schema 31).

È stato di conseguenza necessario procedere con l'assegnazione della regiochimica dell'intermedio diidropiridinico (struttura A vs struttura B).



**Schema 31** Modalità di formazione dell'intermedio e successivo attacco nucleofilo

Inizialmente abbiamo provato a studiare l'intermedio osservando le correlazioni tra i protoni del catione chinuclidinio e quelli della diidropiridina mediante esperimenti NOE e HMBC. Tuttavia questo non è stato possibile a causa probabilmente della rapida interconversione tra la forma dearomatizzata e quella aromatica. Abbiamo così optato per una caratterizzazione completa della porzione diidropiridinica, assegnando tutti i segnali tramite esperimenti  $^1\text{H}$  NMR, NOE (Schema 32) e HSQC.



**Schema 32** Principali correlazioni NOE osservate

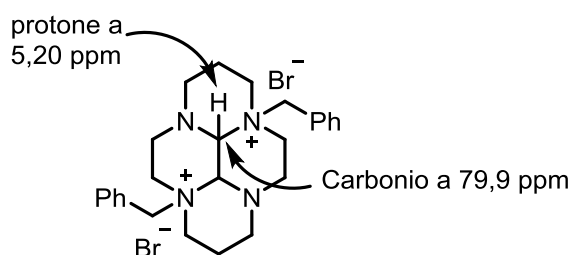
Il segnale a 7,75 ppm è stato assegnato ad H-2 per il suo chemical shift e per la sua molteplicità (singoletto, coniugato con il gruppo nitro).

La saturazione dei segnali a 3,60 e 4,31 ppm (doppietti) ha mostrato effetto NOE, oltre che reciproco, sul segnale a 6,58 ppm (H-9); essi sono stati perciò assegnati ai due protoni benilici diastereotopici H-7a e H-7b. In aggiunta la saturazione del segnale a 4,31 ppm (H-7b) ha provocato l'innalzamento del segnale a 4,88 ppm (doppietto) che è stato assegnato ad H-6. La saturazione del segnale a 3,60 ppm (H-7a) ha causato invece l'innalzamento di H-2 a 7,75 ppm, confermando l'assegnazione effettuata in precedenza.

Il segnale a 4,77 ppm è stato assegnato a H-5 per la sua molteplicità (doppio doppietto) e la sua saturazione, oltre a portare all'innalzamento di H-6, ha rivelato un segnale a 6,94 ppm (doppietto) corrispondente a H-4, sovrapposto ai segnali del solvente nello spettro  $^1\text{H}$  NMR. Tuttavia, questa assegnazione non consente di distinguere fra le due strutture A e B, in quanto potrebbe essere valida per entrambe le strutture.

L'assegnazione dei segnali  $^{13}\text{C}$  ai rispettivi carboni è stata eseguita mediante spettroscopia NMR bidimensionale (HSQC) mettendo in correlazione i nuclei  $^{13}\text{C}$  con quelli  $^1\text{H}$  precedentemente assegnati: C-7 (56,35 ppm), C-6 (77,2 ppm), C-5 (112,2 ppm), C-4 (119,9 ppm), C-2 (141,3 ppm) and C-9 (128,1 ppm).

A questo punto ci siamo concentrati su C-6, notando che il suo chemical shift divergeva da quello degli altri CH dell'anello diidropiridinico: questo aspetto ci ha portato a ipotizzare che si trattasse di un carbonio  $\text{sp}^3$ . Per confermare la nostra teoria abbiamo cercato in letteratura un prodotto che analogamente al nostro intermedio contenesse un gruppo CH tra un atomo di azoto cationico e uno neutro<sup>57</sup>: per confronto tra i valori di chemical shift riportati in letteratura (Schema 33) e quelli ottenuti sperimentalmente, molto simili per quanto riguarda sia il protone che il carbonio, è stato possibile assegnare all'intermedio diidropiridinico la struttura A. Di conseguenza la reazione, in accordo con la regioselettività mostrata in posizione 4 dell'anello, dovrebbe procedere mediante un meccanismo di sostituzione nucleofila  $\text{S}_{\text{N}}2'$ .



**Schema 33** Prodotto riportato in letteratura

Questa ricostruzione giustificerebbe sia la regioselettività in C4 osservata con il catalizzatore che la formazione preferenziale del regioisomero C6 nelle reazioni di background promosse dalla proton sponge. In presenza del catalizzatore infatti la porzione basica di quest'ultimo attaccherebbe la più reattiva posizione C6 dell'anello costringendo così l'indolo ad inserirsi in C4 attraverso un meccanismo  $\text{S}_{\text{N}}2'$ . In assenza del catalizzatore (o se questo non contenesse

una porzione basica-nucleofila) l'indolo si addizionerebbe invece direttamente in posizione 6 del sale di piridinio.

Siccome non si può dare per scontata la coordinazione del bromuro da parte della porzione tioureidica del catalizzatore, abbiamo condotto un esperimento di conferma aggiungendo all'intermedio diidropiridina-chinuclidinio la tiourea di Schreiner. In seguito all'aggiunta di quest'ultima abbiamo registrato un evidente spostamento dei segnali della tiourea rispetto allo spettro acquisito solamente con essa, comportamento che sembra suggerire l'avvenuta coordinazione dell'anione.

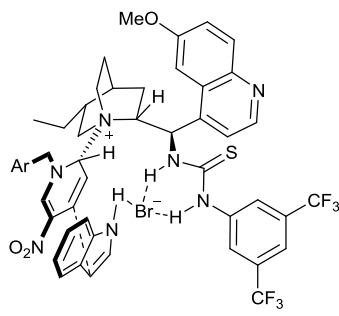
Va detto inoltre che le reazioni condotte usando chinuclidina e tiourea di Schreiner sono risultate molto più veloci di quelle effettuate con la sola chinuclidina (77% di conversione dopo 24 ore senza tiourea contro la conversione completa raggiunta in 2 ore con la tiourea).

Riteniamo quindi che il catalizzatore da noi impiegato nelle reazioni di dearomatizzazione di sali di piridinio, recante sia una porzione tioureidica che una chinuclidinica, si comporti proprio in questa maniera, cioè addizionandosi in posizione 6 dell'anello piridinico e contemporaneamente coordinando il bromuro. Questo modo di agire spiegherebbe anche la formazione selettiva del prodotto di addizione in 4 promossa dallo stesso.

Per completare il meccanismo della reazione, abbiamo cercato di comprendere meglio la natura dell'interazione tra indolo e catalizzatore. Infatti, dal momento in cui la prova effettuata con l'N-metil indolo aveva fornito solo una piccolissima quantità di prodotto in maniera racemica, era piuttosto chiaro che l'NH giocasse un ruolo cruciale nel ciclo catalitico della reazione. Abbiamo quindi supposto che l'NH dell'indolo fosse coordinato al bromuro che, a sua volta, era coordinato dalla porzione tioureidica del catalizzatore (come ipotizzato da Porco e Jacobsen<sup>58</sup>). A confermare questa ipotesi è stata anche la minor efficienza della reazione condotta con il cloruro come controione del sale di piridinio, sempre in accordo con i risultati di Porco e Jacobsen. Infatti il cloruro, meno polarizzabile e meno basico del bromuro, è presumibilmente anche meno incline a ricevere coordinazione da parte dell'NH.

Mettendo insieme tutte queste informazioni, abbiamo proposto uno stato di transizione per lo stadio enantiodeterminante che giustificasse anche la configurazione assoluta osservata per l'enantiomero maggioritario del prodotto della reazione (Schema 34).





**Schema 34** Stato di transizione proposto

## 4. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Questo lavoro ha permesso di gettare le fondamenta del primo processo di dearomatizzazione nucleofila organocatalitica regio- ed enantioselettiva di sali di N-alchil piridinio attivati. Diciamo “primo” perché le principali metodologie fin qui sviluppate per ottenere diidropiridine enantioarricchite riguardano soprattutto addizioni nucleofile a sali di N-acil piridinio controllate o da un ausiliario chirale o da complessi chirali di metalli di transizione. Inoltre l'unico approccio organocatalitico, ovvero non basato su metalli di transizione come catalizzatori, sviluppato fino ad ora risulta limitato a una ristretta classe di nucleofili e riporta valori di regioselettività variabili e poco razionalizzabili<sup>50</sup>.

I sali di N-alchil piridinio utilizzati in questo lavoro, oltre a rappresentare una novità nel panorama organocatalitico descritto, portano ad una serie di vantaggi derivanti sia dal loro facile isolamento che dalla maggiore stabilità rispetto agli N-acil derivati fino ad ora utilizzati (altamente instabili e reattivi quindi utilizzabili solo a temperature criogeniche).

Con queste premesse, la prima parte del mio lavoro è consistita nella preparazione di una serie di sali attivati di N-benzil piridinio 3-sostituiti che sono stati in seguito impiegati in diversi test al fine di verificarne preliminarmente la reattività e individuare il partner nucleofilo più adatto. Allo stesso tempo, numerosi sforzi sono stati effettuati per determinare l'approccio catalitico più idoneo: dopo aver applicato diversi metodi (catalisi a trasferimento di fase diretta e inversa, catalisi a legame a idrogeno, catalisi bifunzionale), il miglior risultato è stato ottenuto utilizzando indolo come nucleofilo, N-benzil-3-nitro piridinio bromuro come elettrofilo e derivati della Cinchona recanti sia una porzione donatrice di legami a idrogeno che una porzione basica come catalizzatori.

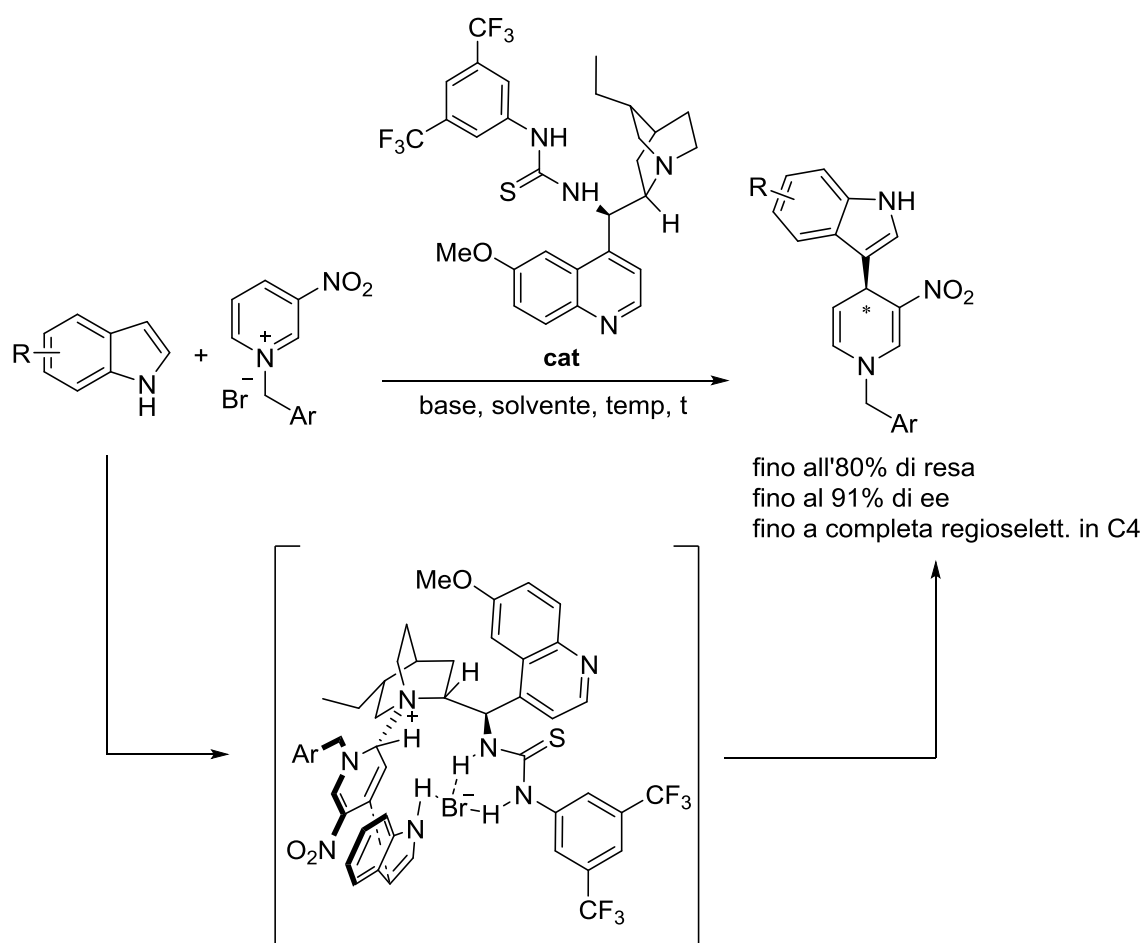
A questo punto è stato effettuato un ampio lavoro di screening di basi ausiliarie, solventi, catalizzatori, gruppi protettori benzilici, concentrazione e temperatura al fine di individuare le condizioni di reazione ottimali. Una volta determinate queste ultime, è stato possibile studiare le generalità della reazione ampliando lo scopo del nucleofilo con una serie di indoli sostituiti. Le corrispondenti diidropiridine 4-sostituite sono state ottenute con buone rese comprese tra il 50 e l'80% e con soddisfacenti regioselezioni in C4 (65:35 ÷ >95:5) ed enantioselezioni (ee: 75 ÷ 91%).

Ulteriori sforzi sono stati inoltre effettuati al fine di comprendere il meccanismo della reazione. Mediante esperimenti spettroscopici è stato possibile individuare una duplice attivazione del substrato elettrofilo da parte del catalizzatore: coordinazione dell'anione

effettuata dalla porzione tioureidica e addizione nucleofila in posizione 6 dell'anello piridinico effettuata da quella chinuclidinica. Questo assetto si sposa perfettamente con la regioselettività osservata in quanto costringe il nucleofilo ad inserirsi in C4 attraverso un meccanismo  $S_N2'$  con conseguente espulsione della chinuclidina.

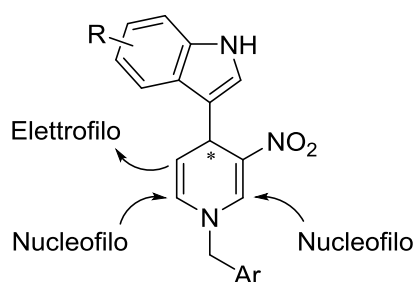
Infine è stato proposto uno stato di transizione per lo stadio enantiodeterminante che giustifica la configurazione assoluta osservata per l'enantiomero maggioritario del prodotto della reazione.

Un riepilogo generale è riportato nel seguente Schema 35:



**Schema 35** Riassunto schematico del lavoro svolto

Sviluppi futuri riguarderanno soprattutto l'applicazione sintetica delle 1,4-diidropiridine ottenute dalle reazioni oggetto di questo elaborato. Questi eterocicli rappresentano infatti dei building block enantioarricchiti estremamente utili in quanto, includendo nella loro struttura diversi siti reattivi (Schema 36), possono potenzialmente condurre mediante semplici trasformazioni successive a derivati tetraidropiridinici e piperidinici altamente funzionalizzati.



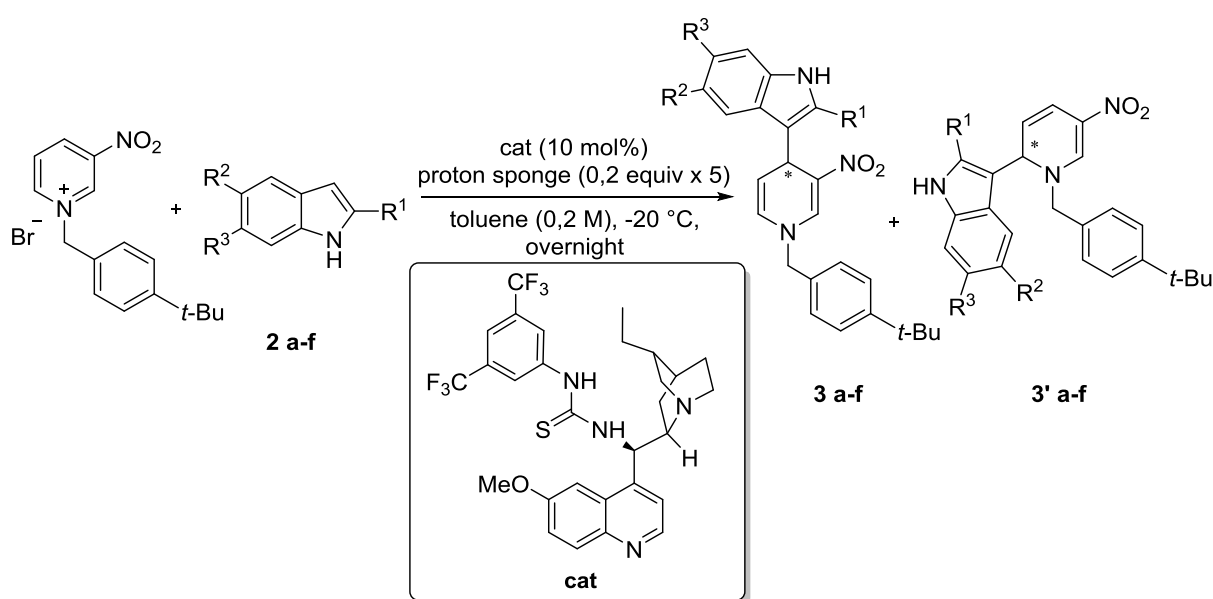
**Schema 36** Siti reattivi della 1,4-diidropiridina

## 5. PROCEDURA SPERIMENTALE

Una volta determinate le condizioni di reazione ottimali (base ausiliaria, catalizzatore, solvente, concentrazione, temperatura, gruppo N-benzilico) abbiamo esplorato lo scopo della reazione con una serie di indoli sostituiti.

Il substrato elettrofilo impiegato in questo studio è stato l'N-(4-(*tert*-butil)benzil)-3-nitro piridinio bromuro.

### 5.1) Procedura generale per lo studio della generalità della reazione ottimizzata



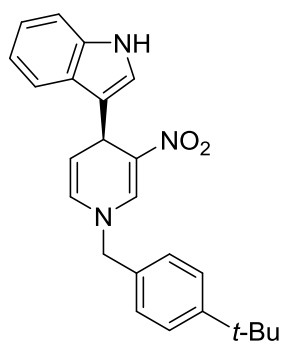
In una provetta da reazione munita di ancoretta magnetica sono stati aggiunti, nell'ordine, il catalizzatore (0,015 mmol; 9,0 mg), la proton sponge (0,03 mmol; 6,4 mg) e l'indolo **2 a-f** (0,195 mmol). Dopo aver lasciato queste polveri qualche minuto a -20 °C (ad agitazione spenta!), sono stati aggiunti il toluene (750  $\mu$ L) e l'N-(4-(*tert*-butil)benzil)-3-nitro piridinio bromuro (0,15 mmol; 53 mg). Avviata l'agitazione, ogni due ore è stata effettuata l'aggiunta di un'aliquota di proton sponge (0,03 mmol; 6,4 mg) fino ad arrivare, dopo quattro aggiunte, al totale di un equivalente di base ausiliaria nel sistema (0,15 mmol; 32,1 mg). Dopo una notte sotto agitazione a -20 °C, la reazione è stata spenta mediante diluizione con diclorometano; successivamente la miscela è stata filtrata su un plug di silice e quest'ultimo lavato quattro volte con etere etilico. Una volta rimosso il solvente, il residuo è stato analizzato tramite spettroscopia  $^1\text{H}$  NMR al fine di valutare la conversione (basata sull'indolo in quanto il sale di piridinio rimane adsorbito sul plug di silice) e il rapporto regioisomerico dei prodotti **3** e **3' a-**

**f.** Il grezzo è stato in seguito purificato mediante colonna cromatografica (miscela eluente: n-esano/etil acetato) e il prodotto **3 a-f** di interesse isolato. Quest'ultimo infine è stato iniettato in HPLC su fase stazionaria chirale (miscela eluente: n-esano/*i*-PrOH) al fine di determinarne l'eccesso enantiomerico.

Nella seguente tabella sono riportati i risultati delle prove catalitiche effettuate con alcuni degli indoli impiegati come nucleofili:

entry	2	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	regio 3:3'	resa in 3- (%)	ee (%)
1	<b>a</b>	H	H	H	<b>3a/3'a</b> = 85:15	<b>3a</b> - 80	<b>3a</b> - 90
2	<b>b</b>	Me	H	H	<b>3b/3'b</b> = 90:10	<b>3b</b> - 66	<b>3b</b> - 75
3	<b>c</b>	H	Me	H	<b>3c/3'c</b> = 70:30	<b>3c</b> - 76	<b>3c</b> - 91
4	<b>d</b>	H	OMe	H	<b>3d/3'd</b> = 65:35	<b>3d</b> - 55	<b>3d</b> - 87
5	<b>e</b>	H	Cl	H	totale in <b>3e</b>	<b>3e</b> - 49	<b>3e</b> - 80
6	<b>f</b>	H	H	Cl	totale in <b>3f</b>	<b>3f</b> - 50	<b>3f</b> - 80

#### (S)-3-(1-(4-(tert-butyl)benzyl)-3-nitro-1,4-dihydropyridin-4-yl)-1H-indole (**3a**)



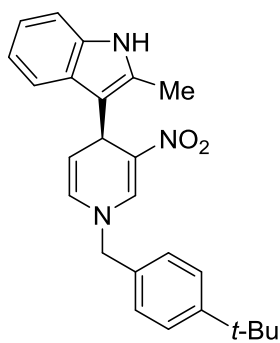
Applicando la procedura generale descritta in precedenza, è stato ottenuto il composto **3a** sottoforma di solido giallo. La resa, determinata in seguito a purificazione cromatografica su silice (miscela eluente: n-esano/etil acetato = 2.5:1), è risultata pari all'80%. L'eccesso enantiomerico è stato determinato tramite HPLC su fase stazionaria chirale (AS, n-esano/*i*-PrOH 70:30, 1.00 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_{\text{maj}}$  = 16.4 min,  $t_{\text{min}}$  = 23.6 min, 90% ee).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.10 (d, J = 1.4 Hz, 1H); 8.06 (bs, 1H); 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.48-7.45 (m, 2H); 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.30-7.26 (m, 2H); 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 7.07 (s, 1H); 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H); 6.01 (dt, J<sub>1</sub> = 7.8 Hz, J<sub>2</sub> = 1.2 Hz, 1H); 5.31 (dd, J<sub>1</sub> = 8.2 Hz, J<sub>2</sub> = 5.0 Hz, 1H); 5.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 4.57 (s, 2H); 1.36 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 151.9; 138.9; 136.5; 132.3; 127.5; 126.2; 126.0; 125.6; 125.3; 122.7; 121.8; 119.4; 119.2; 118.5; 113.0; 111.4; 58.5; 34.7; 31.5; 31.3 ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20\text{ }^\circ\text{C}}$  = -279.1° (c = 0.4 g/100mL, CHCl<sub>3</sub>).

**(S)-3-(1-(4-(tert-butyl)benzyl)-3-nitro-1,4-dihydropyridin-4-yl)-2-methyl-1H-indole (3b)**



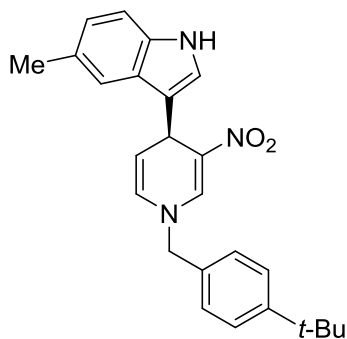
Applicando la procedura generale descritta in precedenza, è stato ottenuto il composto **3b** sottoforma di solido giallo-arancio. La resa, determinata in seguito a purificazione cromatografica su silice (miscela eluente: n-esano/etil acetato = 2.5:1), è risultata pari al 66%. L'eccesso enantiomerico è stato determinato tramite HPLC su fase stazionaria chirale (AD-H, n-esano/*i*-PrOH 90:10, 0.75 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{maj}} = 33.8$  min,  $t_{\text{min}} = 36.2$  min, 75% ee).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.09$  (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H); 7.78 (bs, 1H); 7.50-7.46 (m, 2H); 7.35-7.30 (m, 2H); 7.28-7.21 (m, 2H); 7.04 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H); 6.86 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H); 6.05 (dt,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 1.4$  Hz, 1H); 5.18 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H); 5.14 (dd,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 4.8$  Hz, 1H); 4.60 (s, 2H); 2.47 (s, 3H); 1.36 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 151.9$ ; 138.7; 135.2; 132.3; 131.9; 127.7; 127.6; 126.2; 125.7; 124.9; 120.7; 119.0; 118.3; 113.0; 112.3; 110.4; 58.6; 34.7; 31.3; 30.8; 11.8 ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20\text{ }^\circ\text{C}} = -110^\circ$  ( $c = 0,2$  g/mL,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(S)-3-(1-(4-(tert-butyl)benzyl)-3-nitro-1,4-dihydropyridin-4-yl)-5-methyl-1H-indole (3c)**



Applicando la procedura generale descritta in precedenza, è stato ottenuto il composto **3c** sottoforma di solido giallo. La resa, determinata in seguito a purificazione cromatografica su silice (miscela eluente: n-esano/etil acetato = 3:1), è risultata pari al 76%. L'eccesso enantiomerico è stato determinato tramite HPLC su fase stazionaria chirale (AS, n-esano/*i*-PrOH 70:30, 1.00 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{maj}} = 16.3$  min,  $t_{\text{min}} = 33.1$  min, 91% ee).

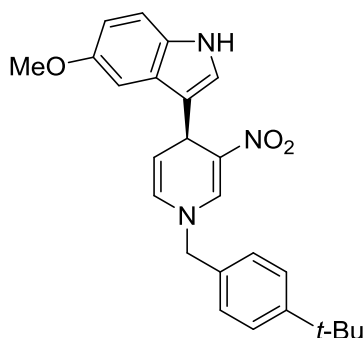
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta = 8.09$  (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H); 7.98 (bs, 1H); 7.47-7.43 (m, 2H); 7.38 (bs, 1H); 7.30-7.26 (m, 2H); 7.22 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H); 7.02 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H); 6.98 (dd,  $J_1 = 8.3$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz, 1H); 5.99 (dt,  $J_1 = 7.8$  Hz,  $J_2 = 1.4$  Hz, 1H); 5.31 (dd,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 4.8$  Hz, 1H); 5.23 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H); 4.56 (s, 2H); 2.39 (s, 3H); 1.35 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 150.8$ ; 137.9; 133.9; 131.3; 127.6; 126.4; 125.2; 124.4; 124.4; 122.5; 121.9; 117.7; 117.1; 112.1; 110.0; 57.4; 33.6; 30.5; 30.2; 20.7 ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20\text{ }^\circ\text{C}} = -339^\circ$  ( $c = 0.4$  g/100mL,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(S)-3-(1-(4-(tert-butyl)benzyl)-3-nitro-1,4-dihydropyridin-4-yl)-5-methoxy-1H-indole**

**(3d)**



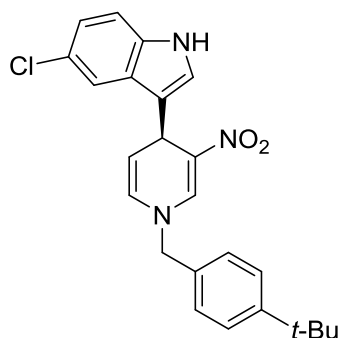
Applicando la procedura generale descritta in precedenza, è stato ottenuto il composto **3d** sottoforma di solido giallo-arancio. La resa, determinata in seguito a purificazione cromatografica su silice (miscela eluente: n-esano/etil acetato = 2.5:1), è risultata pari al 55%. L'eccesso enantiomerico è stato determinato tramite HPLC su fase stazionaria chirale (AD-H, n-esano/*i*-PrOH 80:20, 0.75 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{maj}} = 19.3$  min,  $t_{\text{min}} = 25.9$  min, 87% ee).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.07$  (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H); 7.96 (bs, 1H); 7.46-7.42 (m, 2H); 7.26-7.23 (m, 3H); 7.22 (s, 1H); 7.15 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H); 7.02 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H); 6.00 (dt,  $J_1 = 7.8$  Hz,  $J_2 = 1.4$  Hz, 1H); 5.32 (dd,  $J_1 = 7.8$  Hz,  $J_2 = 4.9$  Hz, 1H); 5.22 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H); 4.57 (s, 2H); 3.82 (s, 3H); 1.34 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 154.0$ ; 151.8; 138.8; 132.2; 131.7; 127.3; 126.4; 126.2; 125.55; 125.46; 123.7; 118.9; 112.9; 111.9; 111.8; 101.7; 58.3; 55.9; 34.7; 31.3; 31.2 ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20^\circ\text{C}} = -280^\circ$  ( $c = 0.2$  g/100mL,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(S)-3-(1-(4-(tert-butyl)benzyl)-3-nitro-1,4-dihydropyridin-4-yl)-5-chloro-1H-indole (3e)**



Applicando la procedura generale descritta in precedenza ma ad una temperatura di  $0^\circ\text{C}$ , è stato ottenuto il composto **3e** sottoforma di cristalli rossi. La resa, determinata in seguito a purificazione cromatografica su silice (miscela eluente: n-esano/etil acetato = 3:1), è risultata pari al 49%. L'eccesso enantiomerico è stato determinato tramite HPLC su fase stazionaria chirale (AD-H, n-esano/*i*-PrOH 90:10, 0.75 mL/min,

$\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{maj}} = 34.1$  min,  $t_{\text{min}} = 36.8$  min, 80% ee).

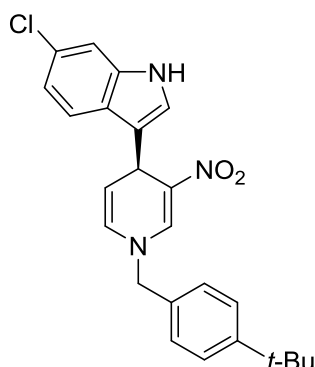
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.16$  (bs, 1H); 8.08 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H); 7.57 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H); 7.49-7.45 (m, 2H); 7.32-7.27 (m, 2H); 7.22 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H); 7.12-7.06 (m, 2H); 6.01 (dt,  $J_1 = 7.8$  Hz,  $J_2 = 1.1$  Hz, 1H); 5.26 (dd,  $J_1 = 7.8$  Hz,  $J_2 = 4.8$  Hz, 1H); 5.20 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H); 4.59 (s, 2H); 1.34 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 151.9$ ; 139.1; 134.9; 131.9; 127.5; 127.1; 126.3; 125.8; 125.2; 125.1; 124.1; 122.2; 118.7; 118.1; 112.7; 112.4; 58.4; 34.7; 31.6; 31.3 ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20^\circ\text{C}} = -196.5^\circ$  ( $c = 0.4$  g/100mL,  $\text{CHCl}_3$ ).



**(S)-3-(1-(4-(tert-butyl)benzyl)-3-nitro-1,4-dihydropyridin-4-yl)-6-chloro-1H-indole (3f)**



Applicando la procedura generale descritta in precedenza ma ad una temperatura di 0 °C, è stato ottenuto il composto **3f** sottoforma di cristalli arancio. La resa, determinata in seguito a purificazione cromatografica su silice (miscela eluente: n-esano/etil acetato = 3:1), è risultata pari al 50%. L'eccesso enantiomerico è stato determinato tramite HPLC su fase stazionaria chirale (OD, n-esano/*i*-PrOH 80:20, 1.00 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{maj}} = 26.0$  min,  $t_{\text{min}} = 35.0$  min, 80% ee).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.12$  (bs, 1H); 8.09 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H); 7.49-7.45 (m, 2H); 7.33 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); 7.30-7.25 (m, 3H); 7.03 (s, 1H); 6.87 (dd,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 1.56$  Hz, 1H); 6.02 (dt,  $J_1 = 7.8$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz, 1H); 5.26 (dd,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 4.8$  Hz, 1H); 5.19 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H); 4.56 (s, 2H); 1.37 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 152.0$ ; 138.8; 136.8; 132.2; 127.7; 127.5; 126.3; 125.7; 125.2; 124.6; 123.4; 120.1; 120.0; 118.6; 112.8; 111.3; 58.6; 34.7; 31.4; 31.3 ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20\text{ }^\circ\text{C}} = -185.6^\circ$  ( $c = 0.395$  g/100mL,  $\text{CHCl}_3$ ).

## 6. BIBLIOGRAFIA

---

- <sup>1</sup> J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2001**, cap. 43, p. 1147
- <sup>2</sup> J. W. Daly, H. M. Garraffo, T. F. Spande, *In Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Ed. W. W. Pelletier, Elsevier, **1999**, cap. 13, p. 92
- <sup>3</sup> A. Sinclair, R. A. Stockman, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 298
- <sup>4</sup> J. Bosch, M. L. Bennasar, *Synlett* **1995**, 587
- <sup>5</sup> V. A. Burgess, S. G. Davies, R. T. Skerlj, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 299
- <sup>6</sup> M. F. Gordeev, D. V. Patel, B. P. England, S. Jonnalaggada, J. D. Combs, E. M. Gordon, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 883
- <sup>7</sup> S. Goldmann, J. Stoltefuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1559
- <sup>8</sup> M. G. P. Buffat, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701
- <sup>9</sup> F. X. Felpin, J. Lebreton, *J. Eur J. Org. Chem* **2003**, 3693
- <sup>10</sup> J. S. Carey, L. Laffan, C. Thompson, M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337
- <sup>11</sup> R.W. Dugger, J. A. Ragan, D. H. B. Ripin, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 253
- <sup>12</sup> a) C. Zhuo, W. Zhang, S. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662  
b) Q. Ding, X. Zhou, R. Fan, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4807
- <sup>13</sup> J. A. Bull, J. J. Mousseau, G. Pelletier, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642
- <sup>14</sup> C. Y. Legault, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8966
- <sup>15</sup> B. Scheiper, F. Glorius, A. Leitner, A. Fürstner, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 11960
- <sup>16</sup> J. J. Verendel, T. Zhou, J. Q. Li, A. Paptchikhine, O. Lebeldev, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8880
- <sup>17</sup> T. L. Ho, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1
- <sup>18</sup> R. Yamaguchi, Y. Nakazono, T. Matsuki, E. I. Hata, M. Kawanisi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *60*, 215
- <sup>19</sup> R. Yamaguchi, Y. Nakazono, M. Kawanisi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1801
- <sup>20</sup> D. L. Comins, A. H. Abdullah, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4315
- <sup>21</sup> D. L. Comins, S. O'Connor, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1843
- <sup>22</sup> D. L. Comins, N. B. Mantlo, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2506
- <sup>23</sup> D. L. Comins, N. B. Mantlo, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 1239
- <sup>24</sup> D. L. Comins, M. A. Waglarz, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4437
- <sup>25</sup> D. L. Comins, R. K. Smith, E. D. Stroud, *Heterocycles* **1984**, *22*, 339
- <sup>26</sup> D. L. Comins, E. D. Stroud, *Heterocycles* **1986**, *24*, 3199
- <sup>27</sup> D. L. Comins, Y. C. Myoung, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 292
- <sup>28</sup> D. L. Comins, R. R. Goehring, S. P. Joseph, S. O'Connor, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2574
- <sup>29</sup> D. L. Comins, S. P. Joseph, R. R. Goehring, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4719
- <sup>30</sup> J. Bosch, M. L. Bennasar, *Heterocycles* **1983**, *20*, 2471
- <sup>31</sup> R. E. Lyle, V. E. White, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 772
- <sup>32</sup> D. M. Stout, A. I. Meyers, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 223
- <sup>33</sup> U. Eisner, J. Kuthan, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1

- 
- <sup>34</sup> R. Lavilla, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1141
- <sup>35</sup> M. L. Bennasar, R. Lavilla, M. Alvarez, J. Bosch, *Heterocycles* **1988**, 27, 789
- <sup>36</sup> F. Kröhnke, K. Ellegast, E. Bertram, *Liebigs Ann. Chem.* **1956**, 600, 176
- <sup>37</sup> H. Ahlbrecht, F. Kröhnke, *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 704, 133
- <sup>38</sup> F. Kröhnke, *Angew. Chem.* **1953**, 65, 605
- <sup>39</sup> T. Severin, H. Lerche, D. Bätz, *Chem. Ber.* **1969**, 102, 2163
- <sup>40</sup> M. Alvarez, R. Lavilla, J. Bosch, *Heterocycles* **1989**, 29, 237
- <sup>41</sup> R. Lavilla, T. Gotsens, M. Guerrero, C. Masdeu, M. C. Santano, C. Minguillon, J. Bosch, *Tetrahedron* **1997**, 53, 13959
- <sup>42</sup> M. J. O'Donnell, S. Wu, J. C. Huffman, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4507
- <sup>43</sup> A. Reissert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 1603-1614
- <sup>44</sup> E. Ichikawa, M. Suzuki, K. Yabu, M. Albert, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11808
- <sup>45</sup> M.S. Taylor, N. Tokunaga, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6700
- <sup>46</sup> K. Brak, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 552
- <sup>47</sup> Z. Sun, S. Yu, Z. Ding, D. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9300
- <sup>48</sup> C. Nadeau, S. Aly, K. Belyk, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2878
- <sup>49</sup> M. Zurro, S. Asmus, S. Beckendorf, C. Mück-Lichtenfeld, O. Garcia Mancheño, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13999
- <sup>50</sup> O. Garcia Mancheño, S. Asmus, M. Zurro, T. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 8823
- <sup>51</sup> M. C. Kloetzel, F. L. Chubb, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4226
- <sup>52</sup> C. E. Paul, S. Gargiulo, D. J. Opperman, I. Lavandera, V. Gotor-Fernandez, V. Gotor, A. Taglieber, I. W. C. E. Arends, F. Hollmann, *Org. Lett.* **2013**, 15, 180
- <sup>53</sup> R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2012**, 4, 603
- <sup>54</sup> H. M. Nelson, S. H. Reisberg, H. P. Shunatona, J. S. Patel, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5600
- <sup>55</sup> H. M. Nelson, J. S. Patel, H. P. Shunatona, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 170
- <sup>56</sup> A Berkessel, S. Das, D. Pekel, J.-M. Neudörfl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 11660
- <sup>57</sup> J. Kotek, P. Herman, K. Vojtisek, J. Rohovec, I. Lukes, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, 65, 243.
- <sup>58</sup> C. S. Yeung, R. E. Ziegler, J. A. Porco, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13614