

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE**

**CORSO DI LAUREA IN CHIMICA**

***SINTESI DI NUOVI FOSFORAMIDITI CHIRALI E LORO IMPIEGO IN  
CATALISI DEL RAME***

**Relatore:** Dr. Orlandi Manuel

**Laureanda:** Anita Piccoli  
2008938

Anno Accademico 2022/2023

# Indice

1. Introduzione.....	1
1.1. Addizione coniugata a composti $\alpha,\beta$ -insaturi .....	1
1.2. Addizione coniugata enantioselettiva catalizzata da Cu .....	3
1.2.1.Fosforamiditi .....	4
1.2.2.Reagenti di Organozinco .....	6
1.3. Scopo della tesi .....	8
2. Risultati e discussione .....	10
2.1. Sintesi dei leganti .....	10
2.1.1.Sintesi della porzione amminica .....	10
2.1.2.Sintesi del fosforamidito .....	12
2.2. Prove catalitiche .....	14
2.2.1.Sintesi del substrato .....	14
2.2.2.Discussione delle performance catalitiche .....	17
3. Conclusione.....	10
4. Materiali e metodi .....	20
5. Parte sperimentale .....	21
5.1. Sintesi del substrato e caratterizzazione .....	21
5.2. Sintesi delle ammine e caratterizzazione .....	24
5.3. Sintesi dei fosforamiditi chirali e caratterizzazione .....	25
5.4. Prove catalitiche .....	28
5.5. Spettri NMR .....	32
6. Bibliografia.....	46
7. Ringraziamenti .....	48

# 1. Introduzione

## 1.1. Addizione coniugata a composti $\alpha$ - $\beta$ insaturi

In chimica organica i composti  $\alpha,\beta$ -insaturi rappresentano una classe di elettrofili coinvolti in molte reazioni come riduzioni coniugate, addizioni di Michael, reazioni di Diels-Alder, etc.

I composti  $\alpha,\beta$ -insaturi contengono un gruppo vinilico attivato da un gruppo elettron-attrattore come ad esempio un composto carbonilico o un solfene (Figura 1.1.1).



Figura 1.1.1. Composti  $\alpha$ - $\beta$  insaturi

Le strutture limite di risonanza (figura 1.1.2) mostrano che la molecola ha due centri elettrofili e quindi un nucleofilo può attaccare sia il carbonio carbonilico sia il carbonio  $\beta$ .

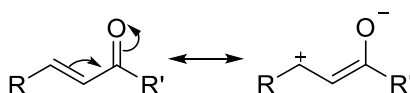


Figura 1.1.2. Strutture limite di risonanza

Nel 1935 Fuson formulò il principio di vinilogia,<sup>1</sup> secondo il quale il gruppo vinilico ed il gruppo carbonilico si influenzano reciprocamente formando un unico orbitale molecolare; quindi, il carbonio carbonilico diviene meno elettrofilo, mentre il vinile assume carattere di elettrofilo al carbonio  $\beta$ .

L'addizione coniugata o addizione-1,4 è l'addizione nucleofila al carbonio  $\beta$ . L'addizione diretta o addizione-1,2 è l'addizione nucleofila al carbonio carbonilico. Il verificarsi di un'addizione coniugata o diretta dipende dalla forza del nucleofilo e dalla struttura del composto carbonilico.<sup>2</sup>

Quando due reazioni in competizione sono entrambe irreversibili, la reazione è sotto controllo cinetico e quando una o entrambe le reazioni sono reversibili, la reazione è sotto controllo termodinamico. L'addizione al carbonio  $\beta$  (addizione coniugata) è generalmente irreversibile; invece, l'addizione al carbonio carbonilico (addizione diretta) può essere reversibile o irreversibile. Se il nucleofilo è una base debole allora l'addizione diretta è reversibile, perché la base debole è un buon gruppo uscente, quindi la reazione è sotto il controllo termodinamico. Quando la reazione è sotto il controllo termodinamico, prevale la formazione del prodotto più stabile. Il prodotto di addizione coniugata è il più stabile perché conserva il gruppo carbonilico C=O che è più stabile del doppio legame C=C. Se

il nucleofilo è una base forte allora sia l'addizione diretta che l'addizione coniugata sono irreversibili, quindi la reazione avviene sotto controllo cinetico e prevale la formazione del prodotto più veloce. A basse temperature la reazione 1,2 è irreversibile e quindi si forma il prodotto 1,2 perché il carbonio carbonilico reagisce più velocemente. A temperatura elevata, la reazione 1,2 diventa reversibile e quindi il prodotto 1,2 si forma più velocemente ma dissocia, mentre il prodotto 1,4 si accumula fino a diventare l'unico prodotto.

Gli elettrofilo e i nucleofili possono essere classificati in hard e soft secondo la teoria HSAB (hard soft acids bases, ovvero acidi e basi hard e soft). L'aggiunta di un nucleofilo soft si verifica preferibilmente nella posizione β o 4 del sistema insaturo, mentre l'addizione 1,2 è favorita se si utilizzano nucleofili hard (figura 1.1.3).

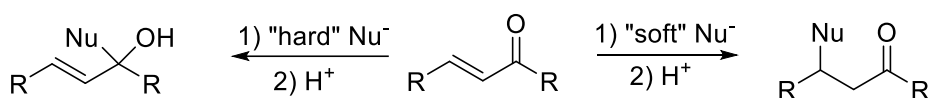


Figura 1.1.3. Addizione diretta di un nucleofilo Hard (sx) e addizione coniugata di un nucleofilo soft (dx)

L'addizione coniugata è una delle strategie sintetiche maggiormente impiegate in catalisi enantioselettiva o asimmetrica.

## 1.2. Addizione coniugata enantioselettiva catalizzata da Cu

La catalisi enantioselettiva o asimmetrica è una delle aree della ricerca in chimica organica in cui il controllo sulla reattività chimica e il riconoscimento molecolare ha portato a livelli di stereoselettività al di là di quanto si potesse immaginare solo pochi decenni fa. La capacità di preparare in modo efficiente composti omochirali è al giorno d'oggi la base per numerosi progressi nella sintesi di prodotti naturali, farmaceutici e agrochimici. Tra i metodi più efficaci della sintesi asimmetrica vi è l'addizione enantioselettiva 1,4 di nucleofili a composti  $\alpha,\beta$ -insaturi in cui si formano un legame C-C e un nuovo centro stereogenico. L'addizione coniugata ad un elettrofilo **1** porta alla formazione di un carbanione **2** stabilizzato per risonanza. Dopo la protonazione ( $H^+$ ) del carbanione, l'addotto  $\beta$  è presente con un singolo centro stereogenico **4**, mentre il quenching con un elettrofilo ( $E^+$ ) risulta nel prodotto  $\alpha,\beta$ -disostituito con due nuovi stereocentri **5** (figura 1.2.1).

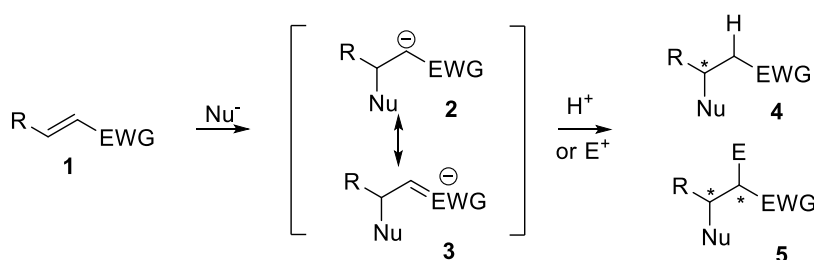


Figura 1.2.1. Addizione coniugata

Nel caso di substrati achirali, un centro stereogenico viene formato in egual misura nelle due configurazioni in assenza di un catalizzatore chirale. Tuttavia, se si opera in presenza di un catalizzatore chirale, il centro si potrà formare preferenzialmente con configurazione R (rectus) o S (sinister). Una reazione stereoselettiva determina la formazione preferenziale di uno stereoisomero sull'altro. A seconda del grado di preferenza per un particolare stereoisomero, una reazione può essere scritta come moderatamente, altamente oppure totalmente stereoselettiva.

Alte stereoselettività sono state raggiunte utilizzando substrati chirali o ausiliari chirali oppure ligandi chirali stechiometrici in addizione 1,4 mediata dal rame. Un'ampia varietà di leganti chirali e complessi metallici sono stati studiati per addizione coniugata di reagenti organometallici inclusi Grignard, reagenti organozinco e organoalluminio.

Nel 1996 Feringa ha pubblicato lo studio di fosforamiditi a base di binol come leganti chirali monodentati nell'addizione 1,4 di reagenti dialchilzinco catalizzata dal rame con

enantioselettività fino al 90 % ee. Questa nuova classe di ligandi chirali si sono dimostrati altamente efficienti.<sup>3</sup>

### 1.2.1. Fosforamiditi

I fosforamiditi appartengono alla famiglia delle ammidi dell'acido fosforoso  $H_3PO_3$ , in cui il fosforo si trova nello stato di ossidazione +3.<sup>4</sup>

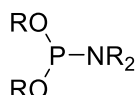


Figura 1.2.1.1. Struttura generale dei fosforamiditi

La versatilità dei fosforamiditi come leganti dipende dalla possibilità di modulare le proprietà elettroniche e steriche variando i sostituenti sul fosforo e sull'azoto. Le proprietà elettroniche dei leganti al fosforo possono essere descritte in termini delle loro capacità di  $\pi$ -accettori e  $\sigma$ -donatori. In generale, è stato osservato che l'abilità dei leganti al fosforo di agire come  $\pi$ -accettori aumenta con l'elettronegatività dei sostituenti dell'atomo di fosforo. La possibilità di modificare i sostituenti sia sull'ossigeno che sull'azoto dei fosforamiditi (figura 1.2.1.1) risulta semplice e immediata, poiché direttamente correlata alla loro sintesi.

Grazie alla struttura a raggi X del complesso  $CuX$  ( $X=OTf$ , alogeno) coordinato a tre fosforamiditi, si mostra che le posizioni preferenziali per la modifica del ligando sono la sezione amminica e binaftilica.<sup>5</sup>

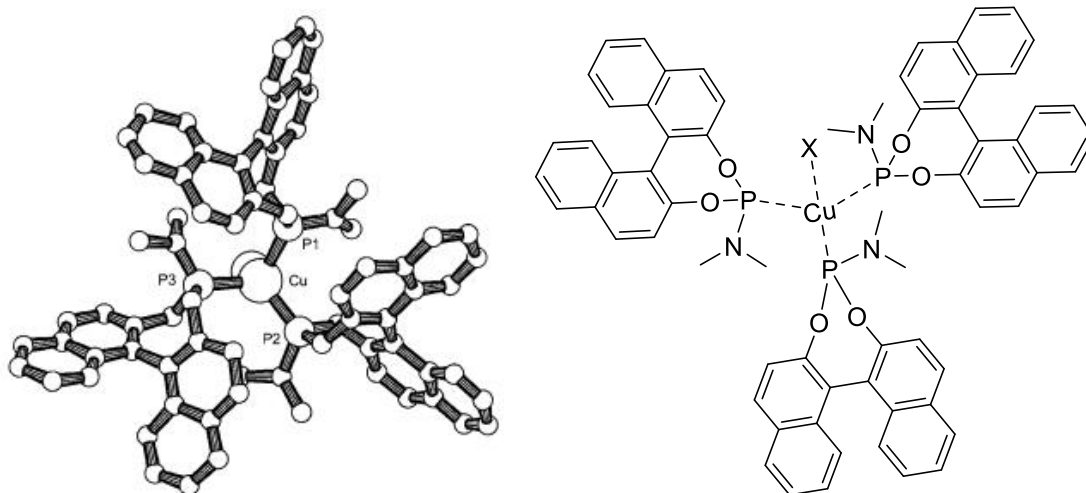
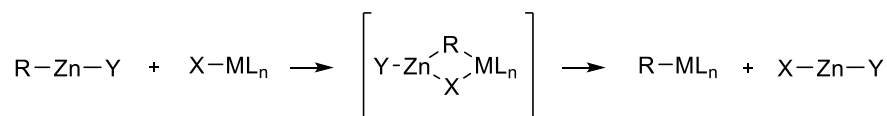


Figura 1.2.1.2. Struttura a raggi X a sx<sup>5</sup> e 2D a dx

La versatilità di questi leganti e il loro facile accesso sintetico hanno fatto sì che i leganti fosforamiditici riscuotessero un grande successo, a partire dalla loro introduzione ad opera di Feringa negli anni '90. Un'importante proprietà dei fosforamiditi è che, se formati a partire da dioli chirali o ammine chirali possono rappresentare l'origine della stereoselezione del sistema catalitico investigato. Il contributo che ha dato il maggiore slancio all'utilizzo dei fosforamiditi come leganti chirali utilizzabili per la sintesi asimmetrica è opera di Feringa che ha sviluppato una reazione di addizione coniugata 1,4 enantioselettiva di dietilzinco ad enoni in presenza di fosforamiditi derivati da (R)-Binol, ottenendo eccellenti valori di resa ed eccesso enantiomerico.

## 1.2.2. Reagenti di Organozinco

I reagenti di organozinco, i reagenti di alluminio e di Grignard possono essere preparati di routine tramite metallazione, transmetallazione, metatesi oppure addizione ossidativa. La maggior parte di questi composti organometallici sono piroforici e sensibili all'acqua. Di particolare interesse e importanza per questa tesi sono i reattivi di dialchilzinco  $R_2Zn$ . Nell'addizione 1,4 catalizzata da rame di reagenti  $R_2Zn$ , un passaggio chiave è il trasferimento alchilico dallo zinco al rame (transmetallazione) per generare in situ un reagente di organo-rame (figura 1.2.2.1).<sup>5</sup>



Y = R, alogeno  
M = Ti, Pd, Ni, Cu  
X = alogeno, OTf

Figura 1.2.2.1. Trasferimento alchilico da Zn a Cu

Una proposta di meccanismo per l'addizione 1,4 catalitica è mostrata in figura (1.2.2.2):

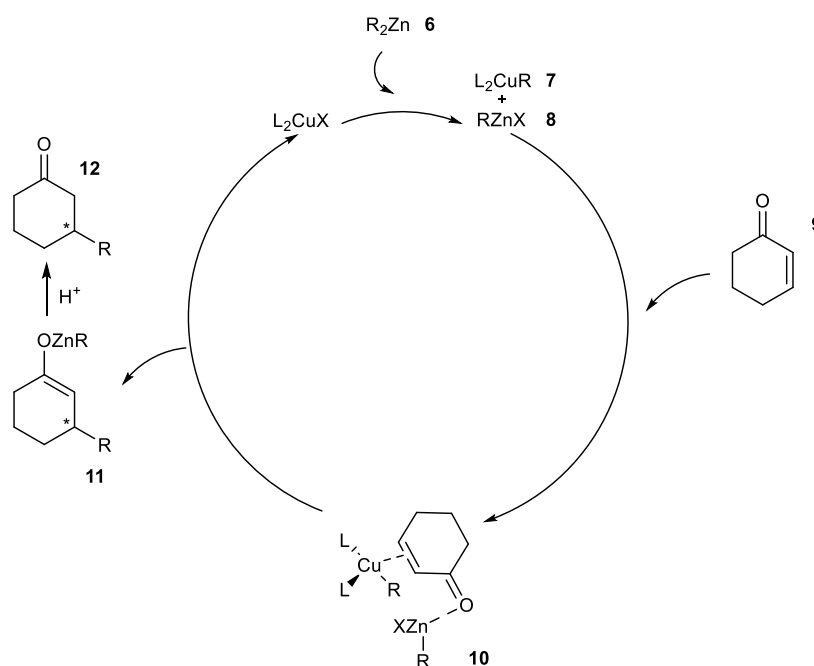


Figura 1.2.2.2. Meccanismo addizione coniugata<sup>5</sup>

Partendo da un complesso Cu(I)-fosforamidito, avviene il trasferimento di un frammento alchilico da  $R_2Zn$  6 al centro di rame. La complessazione del frammento alchilico di zinco 8 con il carbonile dell'enone 9 e la formazione del complesso  $\pi$  della specie alchilica di rame 7 con l'enone 9 danno origine al complesso 10. Il successivo trasferimento alchilico genera l'enolato di zinco 11, che a seguito della protonazione dà il composto 12.



La svolta iniziale nell'addizione 1,4 enantioselettiva di organozinco ( $R_2Zn$ ) ad enoni ciclici e aciclici catalizzata dal rame fu ottenuta utilizzando il fosforamidito MonoPhos **L1** (figura 1.2.2.3), basato su un binaftolo chirale ed un sostituito dimetilammino. Nel corso degli anni si studiarono un'enorme varietà di fosforamidi che sono stati sviluppati modificando le frazioni ariliche e/o amminiche del ligando come evidenziato nel capitolo 1.2.1.

All'inizio i ligandi fosforamiditici **L1-L6** utilizzavano ammine achirali e la stereoselezione in catalisi veniva indotta dalla struttura chirale del diolo.

L'aggiunta di un'ammina chirale come (R,R)- o (S,S)-bis(feniletil)ammina nel ligando Feringa **L7** ha permesso di raggiungere una maggiore enantioselettività rispetto a MonoPhos **L1**.

La combinazione di sale Cu(I) o Cu(II) (ridotto in situ a Cu(I) da  $ZnR_2$ ) con ligando fosforamiditico monodentato **L8** dà i migliori risultati nell'addizione 1,4 catalizzata dal rame di dialchilzinco a sistemi  $\alpha,\beta$ -insaturi. Altre modifiche sono state realizzate nella struttura di ligandi fosforamiditici sulla parte diolica, ma l'interesse per questa tesi è volto a modifiche elettroniche o steriche della sezione amminica del ligando fosforamiditico monodentato **L8**.

Negli ultimi anni, questa vasta libreria di leganti fosforamiditici che include la modifica dello scheletro binaftilico e della sezione amminica, ha dimostrato di essere molto efficiente nell'addizione 1,4 catalizzata dal rame di reagenti dialchilzinco agli enoni ciclici e aciclici.<sup>3</sup>

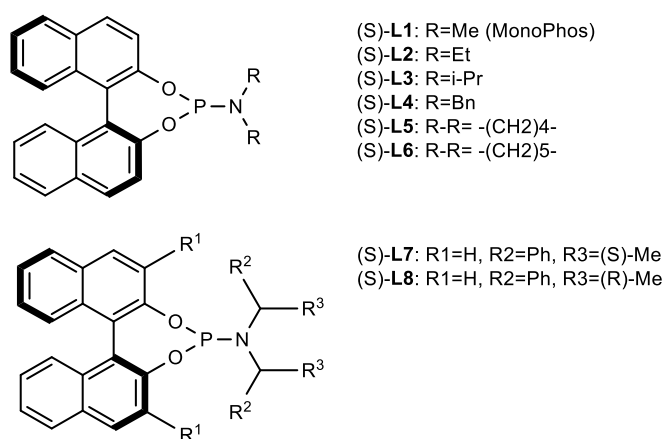


Figura 1.2.2.3. Leganti fosforamiditici **L1-L8**

### 1.3. Scopo della tesi

La ricerca di questa tesi riguarda la sintesi di nuovi fosforamiditi chirali al fine di raggiungere alte rese ed eccessi enantiomerici nella reazione di addizione coniugata catalizzata dal rame per ottenere il solfene chirale **13**. La reazione catalitica studiata è la seguente:

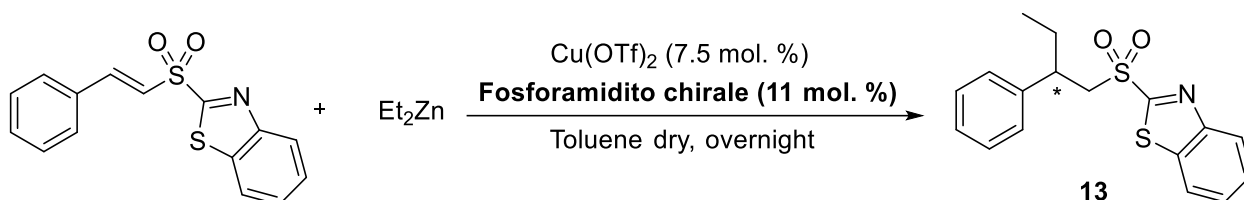


Figura 1.3.1. Addizione coniugata con fosforamidito chirale

La reazione (figura 1.3.1) consiste nell'addizione di dietilzinco ad un solfene  $\alpha,\beta$ -insaturo, in presenza di un fosforamidito come legante chirale, catalizzata da  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ . In particolare, si sono svolte tre prove catalitiche con tre diversi leganti chirali che differiscono per la sezione amminica.

I leganti sintetizzati sono i seguenti:

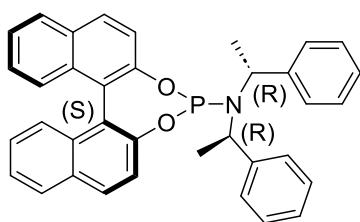


Figura 1.3.2. **L8**

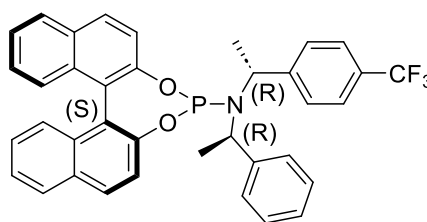


Figura 1.3.3. **L9**

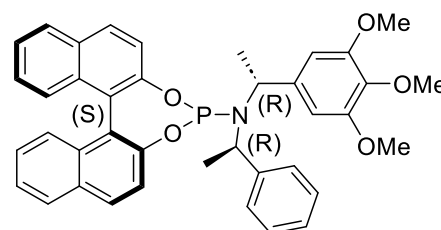


Figura 1.3.4. **L10**

Da prove catalitiche preliminari si è ottenuto un eccesso enantiomerico del 78 % ee ed una resa quantitativa con il legante di Feringa **L8** (figura 1.3.2). I fosforamiditi si sono quindi dimostrati ottimi leganti dal punto di vista della resa di reazione ma con eccessi enantiomerici non elevati.

Un gruppo di ricerca nel 2008<sup>6</sup> ha effettuato diverse prove catalitiche con il legante (R)-Binap utilizzando il 2-piridil solfene **14** come substrato ed ottenendo eccessi enantiomerici molto elevati (98 % ee) ma rese più basse (figura 1.3.5).

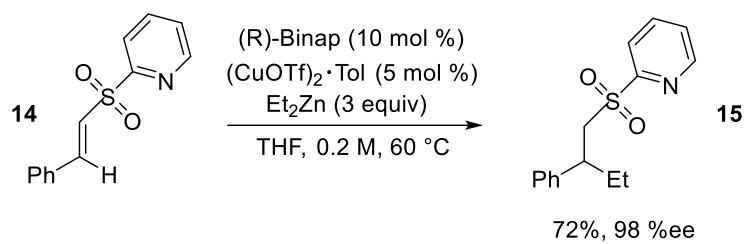


Figura 1.3.5. Addizione coniugata con (R)-Binap

Le nostre ricerche hanno quindi l'obiettivo di sintetizzare un legante che abbia le caratteristiche dei fosforamiditi in termini di ottima resa e quelle del Binap per quanto riguarda l'alto eccesso enantiomerico.

## 2. Risultati e discussione

### 2.1. Sintesi dei leganti

#### 2.1.1. Sintesi della porzione amminica

La sintesi dei leganti fosforamiditici utilizzati in questa tesi si effettua in due step di reazione: la sintesi della porzione amminica e la sintesi del fosforamidito.

L'amminazione riduttiva di chetoni prochirali è il metodo sinteticamente più diretto ed efficiente per la sintesi delle ammine chirali da noi utilizzate, si fa reagire un chetone **16** con (R)-1-fenilettilammina **17**, titanio isopropossido e Pd/C, H<sub>2</sub>:

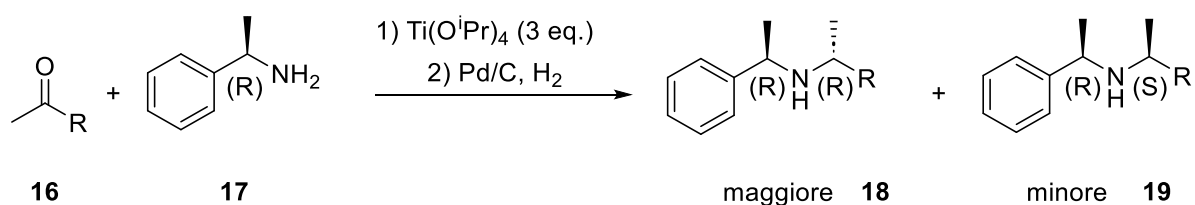


Figura 2.1.1.1. Sintesi miscela diastereoisomerica

A favorire questa reazione è la disponibilità commerciale di un gran numero di chetoni strutturalmente diversi che permettono di sintetizzare un numero elevato di ammine chirali modulando le proprietà elettroniche e/o steriche. Il prodotto della reazione (figura 2.1.1.1) è una miscela diastereoisomerica e si è osservato come al variare del sostituito chetonico, vari il rapporto diastereoisomerico.<sup>7</sup> Si sono sintetizzate due diverse ammine chirali, **20** e **21**:

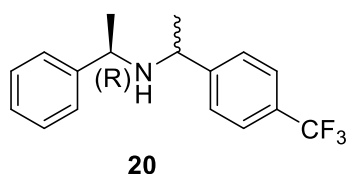


Figura 2.1.1.2. Ammina - CF<sub>3</sub> (dl 89:11)

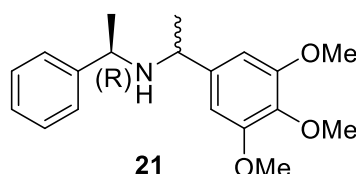


Figura 2.1.1.3. Ammina -OMe (dl 86:14)

Le ammine chirali sintetizzate presentano un diverso rapporto diastereoisomerico, il miglior risultato si osserva con il sostituito -CF<sub>3</sub>, in figura 2.1.1.2.

Il meccanismo generico della reazione di sintesi di ammine secondarie a partire da un'ammina primaria e un chetone con  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  e  $\text{Pd}/\text{C}$ ,  $\text{H}_2$  è il seguente:

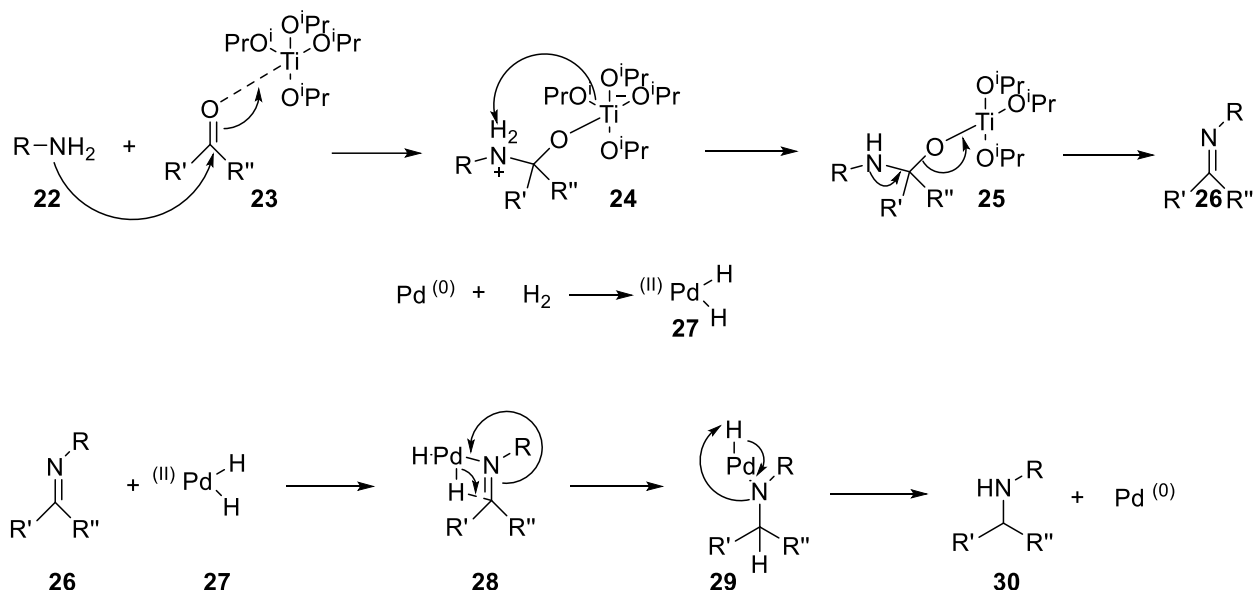


Figura 2.1.1.4. Meccanismo di amminazione riduttiva con  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$

Il chetone **23** reagisce con titanio isopropossido  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  e l'azoto amminico **22** reagisce con il carbonio carbonilico formando il complesso **24**. Il titanio isopropossido è un acido di Lewis che rende il carbonio carbonilico più elettrofilo per l'attacco nucleofilo. L'intermedio di reazione è un'immina **26** e la conversione del doppio legame ( $\text{C}=\text{N}$ ) in un legame singolo avviene attraverso la reazione di idrogenazione catalitica catalizzata dal palladio. Il palladio(0) reagisce con idrogeno per dare palladio(II) idruro **27** attraverso la reazione di addizione ossidativa. Il  $\text{PdH}_2$  reagisce con l'immina mediante inserzione migratoria del legame  $\text{C}=\text{N}$  nel legame  $\text{Pd}-\text{H}$  per ottenere l'intermedio **29**. Il catalizzatore viene rigenerato attraverso la reazione di eliminazione riduttiva a dare l'ammina desiderata **30**. Al termine della reazione si aggiunge  $\text{NaOH}$  che reagisce con il titanio isopropossido per ottenere l'ossido di titanio(IV)  $\text{TiO}_2$ , che precipita come solido bianco che può essere facilmente eliminato tramite filtrazione su celite.

Dalla miscela diastereoisomerica si isola il diastereoisomero maggioritario, sfruttando le diverse proprietà fisiche dei diastereoisomeri. La ricristallizzazione è una tecnica di purificazione che funziona perché i diastereoisomeri hanno solubilità diverse nello stesso solvente. La miscela diastereoisomerica si purifica mediante ricristallizzazione dei sali cloridrato delle ammine in acetato di etile/metanolo [80/20 (v/v)] per ottenere ammine secondarie diastereoisomericamente pure: <sup>8</sup>

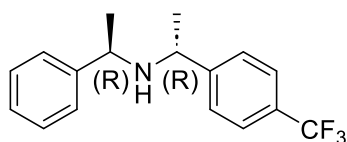


Figura 2.1.1.5. **A1**

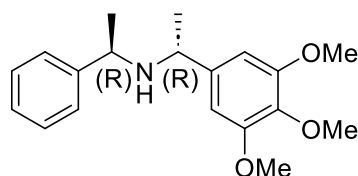


Figura 2.1.1.6. **A2**

## 2.1.2. Sintesi del fosforamidito

La sintesi del fosforamidito prevede nel primo stadio la reazione tra l'ammina **31** e tricloruro di fosforo  $\text{PCl}_3$  **32** in presenza di base. In tal modo, l'atomo di fosforo dell'intermedio **33** risulterà sufficientemente elettrofilo per subire, nel secondo stadio, l'attacco da parte del BINOL, per ottenere il prodotto desiderato **34**:<sup>4</sup>

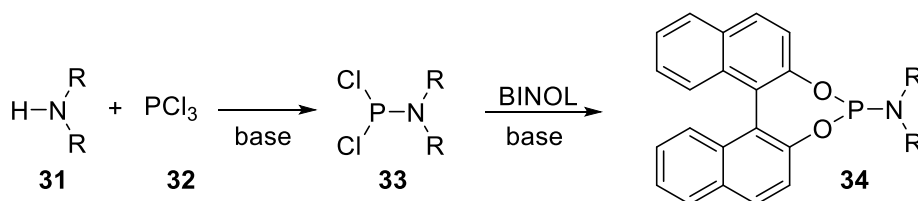


Figura 2.1.2.1. Sintesi fosforamidito<sup>4</sup>

La reazione sperimentale è la seguente:

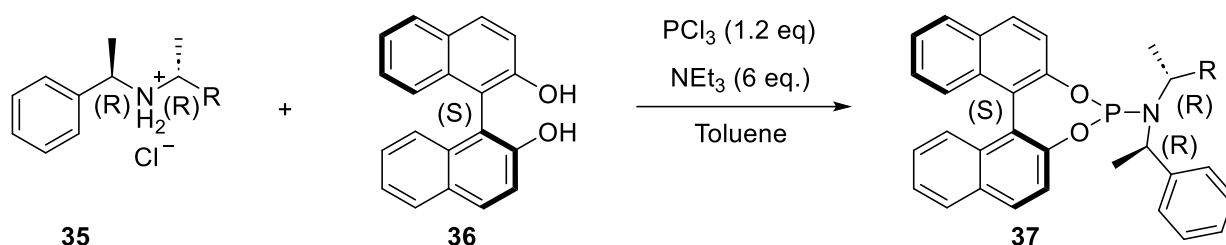


Figura 2.1.2.2. Sintesi sperimentale del fosforamidito

Il sale cloridrato dell'ammina diastereoisomericamente pura **35** viene fatta reagire con trietilammina  $\text{NEt}_3$  e tricloruro di fosforo  $\text{PCl}_3$  e dopo quattro ore si aggiunge (S)-(-)-1,1'-bi(2-naftolo) **36**. La trietilammina cattura l' $\text{HCl}$  liberato dalla reazione formando trietilammonio cloruro come prodotto secondario. Il prodotto **37** viene purificato con colonna cromatografica per ottenere il prodotto puro.

Questa via sintetica evidenzia il facile accesso sintetico di grandi librerie di ligandi. Inoltre, i materiali di partenza sono economici e disponibili come composti enantiomericamente puri rendendo così i fosforamiditi facilmente accessibili. La facile sintesi, in combinazione

con l'uso di vari dioli e ammine, migliora notevolmente la diversità strutturale e la stereochimica. Un'importante proprietà dei ligandi fosforamidici è che il diolo o l'ammina chirale possono servire come origine della stereodiscriminazione per il sistema catalitico previsto.<sup>4</sup> Come evidenziato nel capitolo 1.3 i fosforamiditi sintetizzati sono tre, che differiscono per la sezione amminica e questi leganti vengono studiati nelle prove catalitiche:

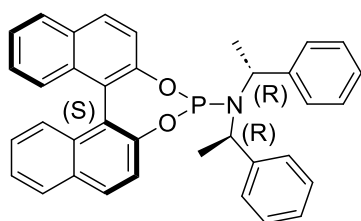


Figura 2.1.2.3. L8

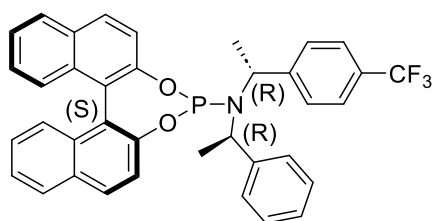


Figura 2.1.2.4. L9

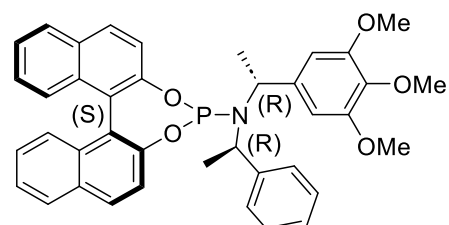


Figura 2.1.2.5. L10

## 2.2. Prove catalitiche

### 2.2.1. Sintesi del substrato

Il substrato è un solfene  $\alpha,\beta$ -insaturo su cui si svolgono le varie prove catalitiche in presenza dei tre leganti fosoramiditici chirali **L8**, **L9** ed **L10**.

La sintesi del substrato avviene attraverso quattro stadi di reazione:

1. Alchilazione di tioli
2. Riduzione di chetoni
3. Ossidazione di tioeteri
4. Eliminazione

Nel primo step di reazione avviene la reazione di alchilazione di tioli, in presenza di  $K_2CO_3$ :

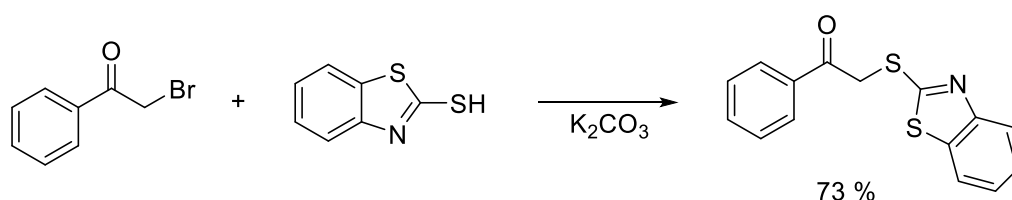


Figura 2.2.1.1. Reazione di alchilazione di tioli con  $K_2CO_3$  in acetone

L'alchilazione dei tioli è la tecnica più comune per la sintesi dei tioeteri che viene eseguita attraverso il trattamento dei tioli con alogenuri alchilici in presenza di basi forti in condizioni di riflusso. Il meccanismo di reazione è il seguente:

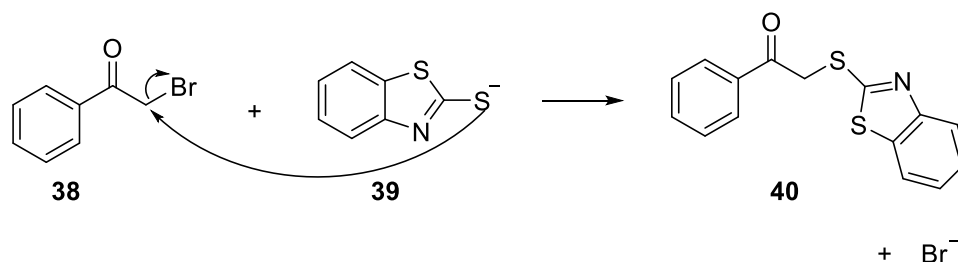


Figura 2.2.1.2. Meccanismo di alchilazione

In presenza di  $K_2CO_3$ , la base deprotona il tiolo (R-SH) formando l'anione tiolato (R-S<sup>-</sup>) **39** che è un buon nucleofilo. Questo nucleofilo reagisce quindi con il reagente alchilante **38**, sostituendo l'atomo di zolfo dell'anione tiolato con il gruppo alchilico del reagente alchilante, per ottenere il prodotto desiderato **40**.<sup>9</sup>



Nel secondo step di reazione avviene la riduzione di chetoni con  $\text{NaBH}_4$ :

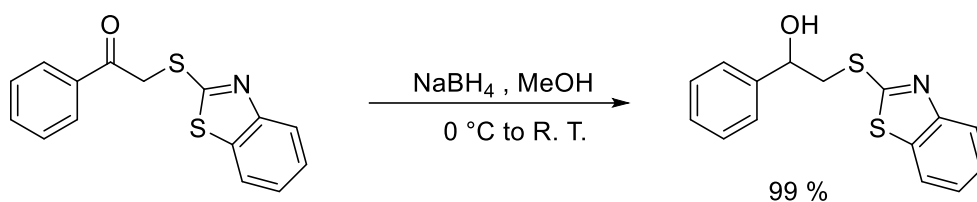


Figura 2.2.1.3. Reazione di riduzione di chetoni con  $\text{NaBH}_4$

Il sodio boroidruro **42** è la fonte di ioni idruro e l'addizione di ione idruro al carbonio carbonilico di un chetone **41** forma il corrispondente borato **43**, che in seguito ad idrolisi forma l'alcool **44**:

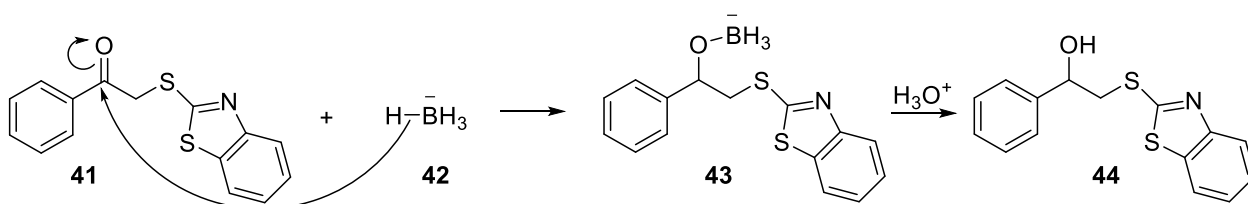


Figura 2.2.1.4. Meccanismo di riduzione di chetone ad alcool

Uno ione boroidruro è quindi un buon nucleofilo che reagisce con chetoni per formare il corrispondente prodotto di riduzione.<sup>10</sup>

Nel terzo step della sequenza avviene l'ossidazione di tioeteri con *m*-CPBA:

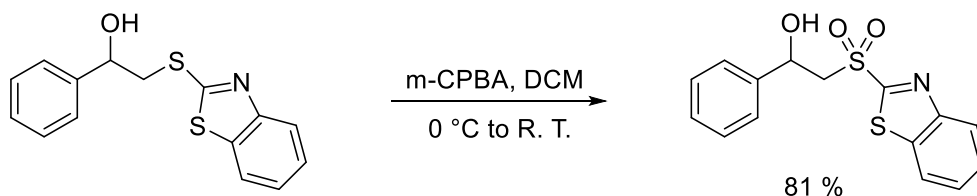


Figura 2.2.1.5. Reazione di ossidazione di tioeteri con *m*-CPBA

L'ossidazione di tioeteri a solfoni è una reazione chimica che coinvolge l'aggiunta di due atomi di ossigeno al gruppo -S- del tioetere, formando un gruppo  $-\text{SO}_2-$ . Questa reazione può essere catalizzata da agenti ossidanti come l'acido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA). L'*m*-CPBA è un composto organico contenente un gruppo perossido ( $-\text{OOH}$ ), che agisce come donatore di ossigeno durante l'ossidazione.<sup>11</sup>

Durante la reazione, il gruppo perossido si addiziona al tioetere **45**, trasferendo un atomo di ossigeno e formando un intermedio solfossido **46**. Successivamente, l'intermedio solfossido può subire un'ulteriore ossidazione a formare il solfone **47**:

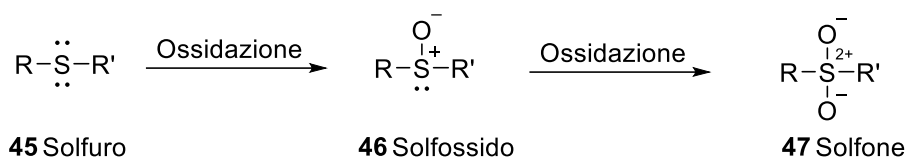


Figura 2.2.1.6. Reazione di ossidazione da solfuro a solfone <sup>12</sup>

Nel quarto step di reazione avviene la reazione di eliminazione di alcool per formare un doppio legame in presenza di MsCl e 4-dimetilaminopiridina:

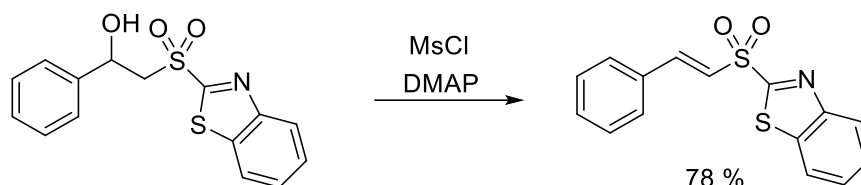


Figura 2.2.1.7. Reazione di eliminazione di alcool con MsCl e 4-dimetilaminopiridina DMAP

Il meccanismo di reazione è il seguente:

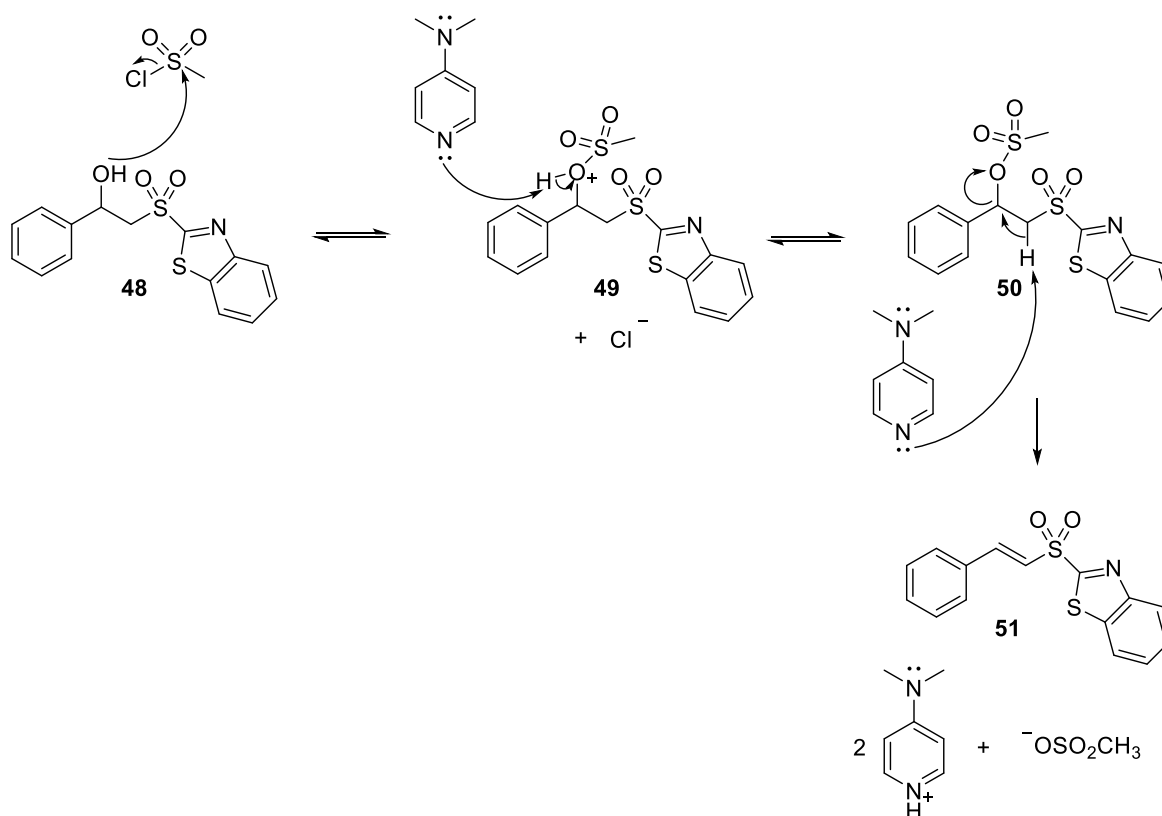


Figura 2.2.1.8. Meccanismo di eliminazione E2

Il gruppo alcolico **48** viene trasformato in estere solfonico usando metansulfonile cloruro (MsCl), ottenendo il mesilato **49** che è una base molto debole e quindi è un eccellente gruppo uscente perché la carica negativa sull'ossigeno può essere delocalizzata per risonanza. La reazione di eliminazione E2 (eliminazione bimolecolare) avviene in

presenza di una base come la 4-dimetilamminopiridina che rimuove un protone dal carbonio  $\beta$  adiacente al carbonio cui è legato il gruppo uscente, mentre il protone viene rimosso, gli elettroni da esso condivisi con il carbonio si spostano verso l'atomo di carbonio adiacente che lega il gruppo mesitato; nello stesso tempo il mesitato si allontana, portando con sé la coppia di elettroni di legame **50**. Al termine della reazione, gli elettroni che erano inizialmente legati all'atomo di idrogeno nel reagente, formano un legame  $\pi$  nel prodotto **51**.<sup>13</sup>

## 2.2.2. Discussione delle performance catalitiche

La reazione di addizione coniugata ad un solfene  $\alpha,\beta$ -insaturo è il sistema catalitico investigato:

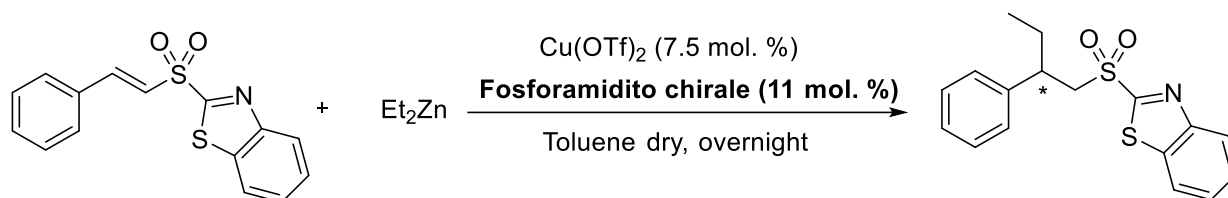


Figura 2.2.2.1. Reazione di addizione coniugata

I sostituenti dell'anello aromatico della porzione amminica dei fosforamiditi chirali sintetizzati differiscono per effetti elettronici e/o sterici. Si sono modulate le proprietà dei sostituenti per ottimizzare le interazioni con il substrato, al fine di ottenere un'elevata selettività enantiomerica ed un'alta resa.

Gli effetti elettronici sono di due tipi: induttivo e di risonanza. Se un sostituito legato a un anello benzenico è più elettrone-attrattore rispetto all'atomo di idrogeno, allora attirerà verso di sé gli elettroni del legame  $\sigma$  con il benzene più fortemente di quanto possa fare l'atomo di idrogeno. Questa attrazione di elettroni attraverso un legame sigma si chiama attrazione elettronica di tipo induttivo. Se un sostituito ha un doppietto elettronico non condiviso sull'atomo direttamente legato a un benzene, allora tale doppietto può essere delocalizzato nell'anello. Questi sostituenti sono detti elettrone-donatori per risonanza o delocalizzazione. Gruppi come OH, OR,  $\text{NH}_2$  e Cl donano elettroni per risonanza e sono anche in grado di esercitare per effetto induttivo un'attrazione elettronica. Quando a un anello benzenico è legato un gruppo costituito da un atomo con un doppio o triplo legame con un atomo più elettronegativo, si può avere delocalizzazione degli elettroni dall'anello al sostituito; questi sostituenti, come ad esempio C=O o  $\text{NO}_2$  attraggono elettroni per

risonanza e sono detti, quindi, elettron-attrattori per risonanza o delocalizzazione. Questi sostituenti attraggono anche elettroni per via induttiva perché l'atomo legato all'anello benzenico ha una carica positiva, completa o parziale ed è, pertanto, più elettronegativo dell'idrogeno. Questi effetti sono ulteriormente influenzati dalla posizione dei sostituenti nell'anello aromatico.<sup>14</sup>

Gli effetti sterici derivano dalla disposizione spaziale degli atomi e sono il risultato di forze, di solito non leganti, tra le parti di una molecola. L'effetto sterico complessivo di una reazione chimica può essere favorevole o sfavorevole. A livello qualitativo, è relativamente semplice identificare i sostituenti che esercitano effetti sterici grandi o piccoli, solo attraverso l'esame del grado di sostituzione e dell'ingombro dei sostituenti coinvolti. Tuttavia, quantificare effettivamente la loro entità e l'impatto su una particolare reazione è piuttosto difficile.<sup>15</sup>

Si esaminano in dettaglio le performance catalitiche dei leganti chirali sintetizzati. Con il legante **L8** si raggiunge un eccesso enantiomerico del 78 % ee e una resa quantitativa, con il legante **L9** (-CF<sub>3</sub>) si ottiene un eccesso enantiomerico del 60 % ee e una resa del 87 % e con il legante **L10** (-OMe) si misura un eccesso enantiomerico del 56 % ee ed una resa del 74 %. Un primo confronto dei risultati si effettua tra i leganti **L9** ed **L10** e si osserva che con il sostituente -CF<sub>3</sub> si ottiene un maggior eccesso enantiomerico e una migliore resa rispetto a -OMe. Le differenze sono legate agli effetti elettronici di risonanza e al numero di sostituenti nell'anello aromatico. Il gruppo metossi è elettron-donatore per risonanza, invece il gruppo -CF<sub>3</sub> è elettron-attrattore. Entrambi sono elettron-attrattori per effetto induttivo in quanto sono più elettronegativi dell'idrogeno. All'aumentare del numero di sostituenti, come nel legante **L10**, aumenta l'ingombro sterico e diminuisce l'eccesso enantiomerico. Si dimostra che in assenza di sostituenti e quindi senza ingombro sterico si raggiunge un maggior eccesso enantiomerico, come con il legante di Feringa **L8**. A causa del basso numero di fosoramiditi studiati, non è possibile studiare un andamento significativo di eccessi enantiomerici in base alle proprietà dei sostituenti dei leganti.

### 3. Conclusione

La sintesi dei fosforamiditi chirali ha permesso di ottenere buoni eccessi enantiomerici ed ottime rese nella reazione di addizione coniugata di dietilzinco ad un solfone  $\alpha,\beta$ -insaturo catalizzata dal rame. Dai risultati ottenuti si evince che le ricerche future dovranno proseguire con la sintesi di nuovi leganti chirali per raggiungere eccessi enantiomerici maggiori del 78 % ee, che si è misurato con il legante di Feringa **L8**. Dal confronto degli eccessi enantiomerici dei leganti **L8**, **L9** ed **L10** si è dimostrato che all'aumentare del numero di sostituenti nell'anello aromatico della porzione amminica, diminuisce l'eccesso enantiomerico; quindi, in futuro si studierà un legante con un unico sostituente nell'anello aromatico come **L9**, con  $-\text{CF}_3$ , ma che abbia delle interazioni migliori con il substrato. Il legante è di facile accesso sintetico ed è possibile sintetizzare diversi fosforamiditi chirali grazie all'elevato numero di chetoni commercialmente disponibili, diversamente sostituiti e quindi modulare le proprietà elettroniche e/o steriche della porzione amminica.

## 4. Materiali e metodi

Tutte le reazioni sono state effettuate in vetreria essiccata in forno o alla fiamma in atmosfera di azoto secco, salvo diversa indicazione. Salvo diversa indicazione, tutte le reazioni sono state agitate magneticamente e monitorate mediante cromatografia analitica su strato sottile (TLC) utilizzando piastre in gel di silice prerivestite Merck con indicatore F<sub>254</sub>. La visualizzazione è stata effettuata mediante luce UV (254 nm), con la combinazione di una soluzione di permanganato di potassio come indicatore. La cromatografia su colonna è stata eseguita utilizzando gel di silice con pori di 60 Å, granulometria di 230-400 mesh, granulometria 40-63 µm o ossido di alluminio 90 neutro attivo. Le rese si riferiscono a composti puri dal punto di vista cromatografico e spettrografico, se non diversamente indicato. I reagenti e i solventi di grado commerciale sono stati utilizzati senza ulteriore purificazione. Gli spettri <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>19</sup>F-NMR e <sup>31</sup>P-NMR sono stati registrati dallo spettrometro Bruker Avance300. Gli spettri protonici sono riportati come segue: posizione del protone, molteplicità, costante di accoppiamento J, numero di protoni. Le molteplicità sono indicate con s (singoletto), d (doppietto), t (tripletto), q (quartetto), p (quintetto), h (sestetto), m (multipletto) e br (ampio).

L'eccesso enantiomerico è stato determinato con HPLC Shimadzu SPD-10A con un rivelatore a lunghezza d'onda variabile, utilizzando colonne a fase stazionaria chirale (0,46 cm x 25 cm) di Phenomenex o Daicel. Se non diversamente specificato, tutti i reagenti sono stati ottenuti in commercio e utilizzati senza ulteriore purificazione. Le rese NMR sono state misurate utilizzando il trimetossi benzene come standard interno.

## 5. Parte sperimentale

### 5.1. Sintesi del substrato e caratterizzazione

#### Sintesi 40

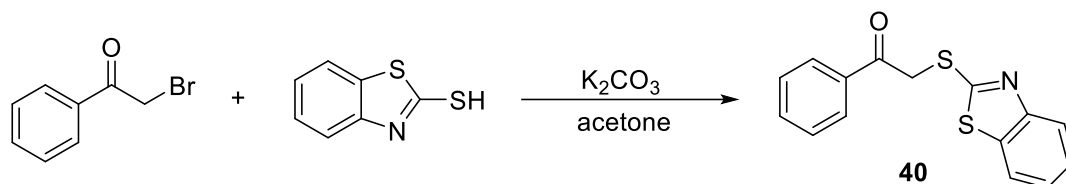
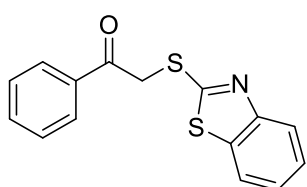


Figura 5.1.1. Sintesi 40

Il 2-Mercaptobenzotiazolo (5 g, 29.89 mmol, 1 eq.) e il 2-bromoacetofenone (5.95 g, 29.89 mmol, 1 eq.) si sono sciolti in 250 mL di acetone e trattati con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.13 g, 29.89 mmol, 1 eq.). La miscela di reazione si è riscaldata a temperatura di riflusso per 1 h e poi raffreddata a temperatura ambiente. Il solvente si è evaporato a pressione ridotta. Il residuo si è ridisciolto in acetato di etile (EA, ~100 mL) e lavato con NaCl<sub>sat.</sub> (~100 mL). La fase organica si è poi anidrificata con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrata in vacuo.

Il residuo si è ricristallizzato in etanolo per ottenere il prodotto **40** (6.23 g, 21.86 mmol, 73 %) come cristalli aghiformi gialli.<sup>16</sup>



$R_f$  (esano:etilacetato 7:3) = 0.36.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 - 8.06 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 8.1, 0.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.28 (m, 5H), 4.98 (s, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 193.00, 165.27, 152.89, 135.55, 133.88, 128.85, 128.62, 126.07, 124.44, 121.53, 121.11, 41.02 ppm.

#### Sintesi 44

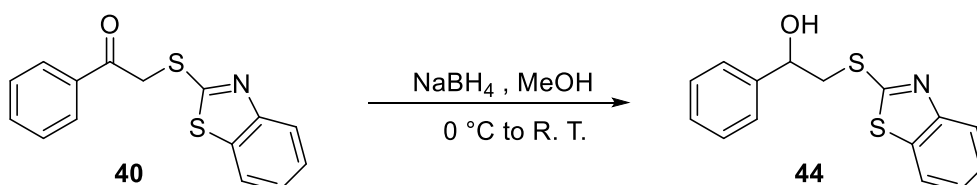
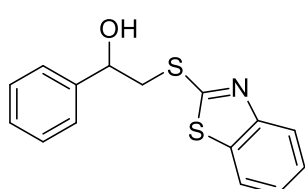


Figura 5.1.2. Sintesi 44

Il composto **44** si è preparato riducendo il composto **40** con NaBH<sub>4</sub>. Si è sciolto **40** (6.20 g, 21.7 mmol, 1 eq.) in 220 mL di MeOH e raffreddato a 0°C in un bagno di ghiaccio.

NaBH<sub>4</sub> (3.28 g, 86.8 mmol, 4 eq.) si è aggiunto alla soluzione in piccole porzioni. La reazione si è lasciata riscaldare a temperatura ambiente. Il processo di reazione si è monitorato mediante TLC. Dopo il completamento, la reazione si è quencheda con una soluzione acquosa di NH<sub>4</sub>Cl<sub>sat.</sub>. La miscela si è quindi estratta con EA e lavata con acqua e NaCl<sub>sat.</sub>. La fase organica si è anidrificata con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrata a pressione ridotta per ottenere il prodotto **44** sottoforma di olio (6.20 g, 21.6 mmol, 99 %).<sup>16</sup>



$R_f$  (esano:etilacetato 7:3) = 0.42

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.25 (m, 6H), 5.31 - 5.05 (m, 2H), 3.74 (dd, *J* = 14.3, 2.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 14.3, 7.9 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.86, 152.43, 142.87, 135.51, 128.55, 127.90, 126.33, 125.87, 124.69, 121.41, 121.12, 73.82, 42.80 ppm.

### Sintesi 48

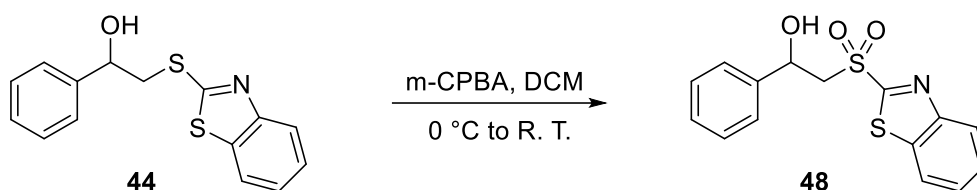
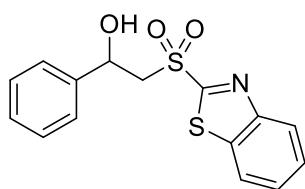


Figura 5.1.3. Sintesi 48

Si è sciolto **44** (1.00 g, 3.48 mmol, 1 eq.) in 434 mL di diclorometano (DCM). La soluzione risultante si è trattata con m-CPBA (1.79 g, 10.4 mmol, 3 eq.) in piccole porzioni sotto agitazione a temperatura ambiente. Il processo di reazione è stato monitorato mediante cromatografia su strato sottile (TLC). Si è fatto reagire per tutta la notte e poi la reazione si è quencheda con tre aliquote da 150 mL di NaHCO<sub>3</sub> sat. La fase acquosa si è separata con un imbuto separatore e riestratta con DCM fresco per due volte. La fase organica combinata si è lavata con NaCl<sub>sat.</sub> e anidrificata con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Il solvente si è quindi rimosso a pressione ridotta e si è ottenuto il prodotto **48** (900 mg, 2.82 mmol, 81 %).<sup>16</sup>



$R_f$  (esano:etilacetato 7:3) = 0.2.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.59 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.46 - 7.29 (m, 5H), 5.54 (dd, *J* = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 14.9, 9.8 Hz, 1H), 3.85 (dd,

*J* = 14.9, 1.7 Hz, 1H).



$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.74, 166.35, 152.38, 140.35, 136.67, 135.11, 134.66, 133.63, 130.27, 129.80, 128.89, 128.55, 128.32, 128.29, 127.86, 126.54, 125.72, 125.47, 123.91, 123.36, 122.63, 122.40, 111.61, 68.68, 63.04 ppm.

## Sintesi 51

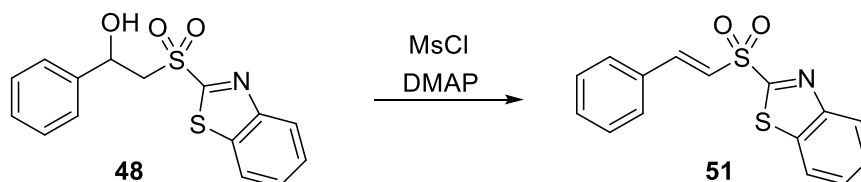
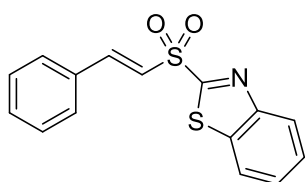


Figura 5.1.4. Sintesi 51

Si è sciolto **48** (900 mg, 2.83 mmol, 1 eq.) in 20 mL di diclorometano sotto atmosfera di azoto e poi si è aggiunto 4-dimetilamminopiridina DMAP (1.378 mg, 11.28 mmol, 4 eq.) raffreddando la miscela a  $0^\circ\text{C}$ . Si è aggiunto metansulfonilcloruro  $\text{MsCl}$  (440 mL, 5.66 mmol, 2 eq.) a temperatura ambiente e la miscela si è agitata riscaldando lentamente fino a temperatura ambiente per tutta la notte. Al termine, la reazione si è quencheda con una soluzione fredda di  $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ . (25 ml). I composti organici si sono estratti con etilacetato (3x30 ml), anidrificati con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrati ed il filtrato si è evaporato a secco sotto pressione ridotta. Il residuo si è purificato su colonna in gel di silice con miscela esano:etilacetato 7:3 per ottenere **51** (663.8 mg, 2.21 mmol, 78 %).<sup>17</sup>



$R_f$  (esano:etilacetato 7:3) = 0.31.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 4H), 7.51 - 7.39 (m, 3H), 7.18 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.08, 152.94, 146.94, 136.96, 132.04, 131.96, 129.23, 129.09, 127.95, 127.62, 125.48, 124.18, 122.30 ppm.

## 5.2. Sintesi delle ammine e caratterizzazione

### Procedura generale

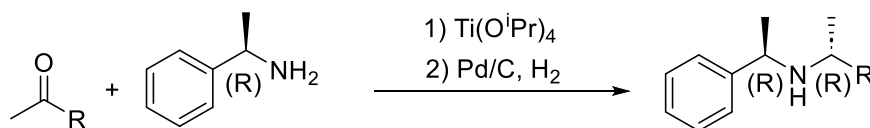


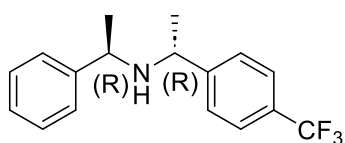
Figura 5.2.1. Sintesi Ammine

Una miscela di acetofenone (1 eq.), (R)-1-fenilettilammina (1 eq.) e isopropossido di titanio (IV) (3 eq.) si è agitata a temperatura ambiente per un'ora. La miscela si è quindi idrogenata a 1 atm con 10% di palladio su carbone (0.5 mol %) sotto agitazione vigorosa a temperatura ambiente per tutta la notte. L'andamento della reazione si è monitorato mediante TLC. A conversione completa, la miscela di reazione si è trattata con una soluzione acquosa di idrossido di sodio 1 M (30 mL). Dopo aver agitato per 45 minuti, la soluzione si è estratta tre volte con acetato di etile. Gli strati organici combinati si sono filtrati su celite, anidrificati con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ed infine evaporati a pressione ridotta.

Per la ricristallizzazione, il prodotto oleoso viene trattato con HCl<sub>conc</sub>/DCM e fatto evaporare. Si sono aggiunte due aliquote di esano ed etere e si è fatto evaporare. Si sono aggiunti 10 ml (esano:metanolo 8:2) a freddo e 100 ml (esano:metanolo 80:20) a refluxo e si è lasciato cristallizzare a freddo. Si è filtrato su gooch l'ammina cloroidrata.<sup>8</sup>

### Sintesi A1

Seguendo la procedura generale, una miscela di 1-(trifluorometilfenil)etanone (2 g, 16.4 mmol, 1 eq.), (R)-1-fenilettilammina (3.09 g, 16.4 mmol, 1 eq.) e isopropossido di titanio (IV) (14.9 mL, 49.2 mmol, 3 eq.) si è agitata a temperatura ambiente per un'ora. Si è idrogenato la miscela a 1 atm con 10 % di palladio su carbone (298 mg, 0.5 mol.%) sotto agitazione vigorosa a temperatura ambiente per tutta la notte. Si è ottenuta la miscela diastereoisomerica con rapporto **dl** (89:11). Si è ricristallizzato e si è ottenuto il prodotto **A1** (3.34 g, 10.1 mmol, 62 %).



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 3.61 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.48 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.31 (dd, *J* = 7.9, 6.8

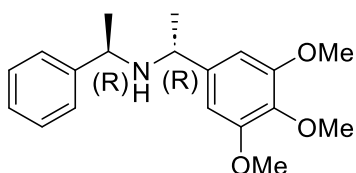
Hz, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.11, 145.44, 129.57, 129.25, 128.93, 128.54, 127.03, 126.97, 126.52, 123.00, 120.30, 55.27, 54.83, 24.96, 24.88 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -62.29 ppm.

## Sintesi A2

Seguendo la procedura generale, una miscela di 1-(4-metossifenil)etanone (2.5 g, 11.89 mmol, 1 eq.), (R)-1-fenilettilammina (1.44g, 11.89 mmol, 1 eq.) e isopropossido di titanio (IV) (10.8 mL, 35.67 mmol, 3 eq.) si è agitata a temperatura ambiente per un'ora. Si è idrogenato la miscela a 1 atm con 10 % di palladio su carbone (160 mg, 0.5 mol.%) sotto agitazione vigorosa a temperatura ambiente per tutta la notte. Si è ottenuta la miscela diastereoisomerica con rapporto **dl** (86:14). Si è ricristallizzato e si è ottenuto il prodotto **A2** (1.273 g, 3.62 mmol, 30 %).



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 4H), 6.46 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.55 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.46 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.30 (dd, *J* = 11.4, 6.8 Hz, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.21, 128.40, 126.86, 126.66, 103.41, 60.86, 56.10, 55.47, 55.11, 30.94, 29.71, 24.94 ppm.

## 5.3. Sintesi dei fosforamiditi chirali e caratterizzazione

### Procedura Generale

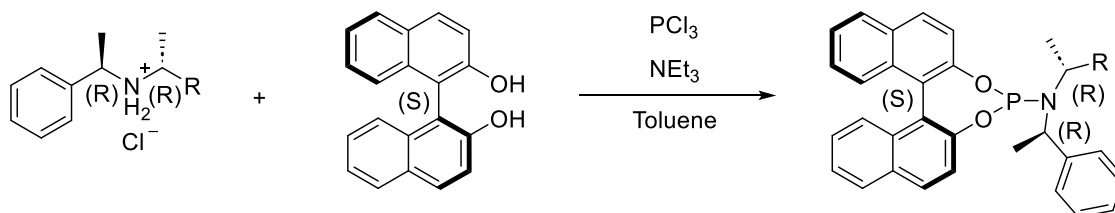


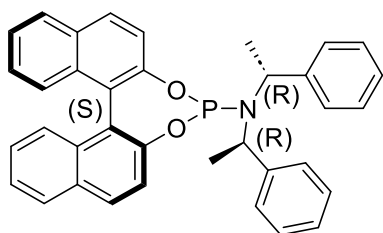
Figura 5.3.1. Sintesi fosforamiditi chirali

In un pallone Schlenk da 30 mL sotto azoto si è aggiunto toluene, seguito da tricloruro di fosforo (1.3 eq.) e trietilammina (6 eq.). Si è quindi aggiunta (R)-N-(1-fenilettil) ciclopentanammina (1,2 eq.) come soluzione in toluene a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata lasciata progredire a temperatura ambiente per 4 ore e al

termine si è aggiunto (S)-[1,1'-binaftalene]-2,2'-diolo (1 eq.) in controcorrente di azoto. La reazione è stata poi lasciata per 12 ore durante la notte. Si è controllato l'avvenire della reazione con TLC. Si è purificato la miscela di reazione con colonna cromatografica.

### Sintesi L8

Seguendo la procedura generale, in un pallone Schlenk da 30 mL si è aggiunto 5.97 mL di toluene, seguito da tricloruro di fosforo (83.56  $\mu$ L, 0.955 mmol, 1.2 eq.) e trietilammina (664.6  $\mu$ L, 4.77 mmol, 6 eq.). Si è quindi aggiunta (+)-bis[(R)-1-feniletil]ammina cloridrata (250 mg, 0.955 mmol, 1,2 eq.) come soluzione in toluene a temperatura ambiente. La miscela di reazione si è lasciata progredire a temperatura ambiente per 4 ore e al termine si è aggiunto (S)-[1,1'-binaftalene]-2,2'-diolo (228 mg, 0.796 mmol, 1 eq.). Il prodotto si è purificato con colonna cromatografica con miscela esano:diclorometano 7:3 e si è concentrato il prodotto in vacuo **L8** (154 mg, 0.286 mmol, 36 %).



$R_f$  (esano:diclorometano 7:3) = 0.5.

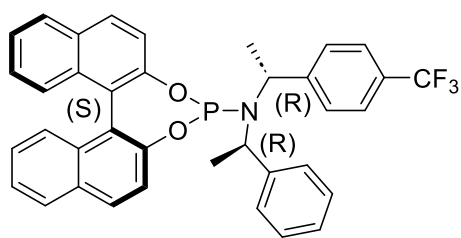
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 - 7.88 (m, 4H), 7.61 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.20 (m, 8H), 7.13 (s, 9H), 4.53 (dq,  $J$  = 14.1, 7.1 Hz, 2H), 1.75 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.13, 150.05, 149.58, 142.86, 131.41, 130.49, 130.28, 129.45, 128.32, 128.13, 127.96, 127.93, 127.75, 127.18, 127.12, 126.65, 126.00, 125.96, 124.74, 124.47, 124.10, 124.05, 122.44, 122.41, 121.78, 52.36, 52.24 ppm.

$^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.30 ppm.

### SINTESI L9

Seguendo la procedura generale, in un pallone Schlenk da 30 mL si è aggiunto 6 mL di toluene, seguito da tricloruro di fosforo (66.3  $\mu$ L, 0.758 mmol, 1.2 eq.) e trietilammina (528  $\mu$ L, 3.79 mmol, 6 eq.). Si è quindi aggiunta **A1** cloridrata (250 mg, 0.758 mmol, 1,2 eq.) come soluzione in toluene a temperatura ambiente. La miscela di reazione si è lasciata progredire a temperatura ambiente per 4 ore e al termine si è aggiunto (S)-[1,1'-binaftalene]-2,2'-diolo (180 mg, 0.63 mmol, 1 eq.) Il prodotto si è purificato con colonna cromatografica con miscela esano:diclorometano 8:2 e si è concentrato il prodotto in vacuo **L9** (169 mg, 0.278 mmol, 44%).



$R_f$  (esano:diclorometano 8:2) = 0.35.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 (dt,  $J = 21.0, 8.6$  Hz, 4H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.51 - 7.09 (m, 18H), 4.52 (dq,  $J = 13.2, 7.1$  Hz, 2H), 1.79 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.72 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm.

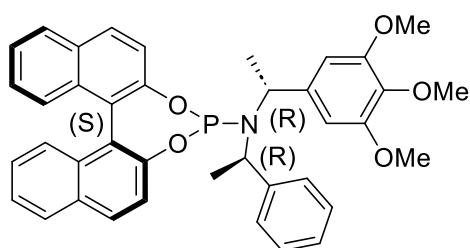
$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.89, 149.82, 149.40, 147.14, 142.42, 131.48, 131.47, 130.52, 130.43, 129.55, 129.54, 128.37, 128.15, 128.07, 128.04, 127.89, 127.18, 127.10, 126.88, 126.10, 126.06, 124.87, 124.58, 124.57, 122.27, 122.24, 52.73, 52.64, 52.04, 51.90 ppm.

$^{19}\text{F NMR}$  (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.47 ppm.

$^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.02 ppm.

## SINTESI L10

Seguendo la procedura generale, in un pallone Schlenk da 30 mL in ambiente di azoto si è aggiunto 6 mL di diclorometano, seguito da tricloruro di fosforo (116.06  $\mu\text{L}$ , 1.376 mmol, 1 eq.) e trietilammina (1.583 mL, 8.256 mmol, 6 eq.). Si è quindi aggiunta **A2** (434 mg, 1.376 mmol, 1 eq.) come soluzione in diclorometano a temperatura ambiente. La miscela di reazione si è lasciata progredire a temperatura ambiente per 4 ore e al termine si è aggiunto (S)-[1,1'-binaftalene]-2,2'-diolo (393.67 mg, 1.376 mmol, 1 eq.). Il prodotto si è purificato con colonna cromatografica con miscela esano:diclorometano 1:9 e si è concentrato il prodotto in vacuo **L10** (388 mg, 0.617 mmol, 45 %).



$R_f$  (esano:diclorometano 1:9) = 0.23.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 - 7.86 (m, 4H), 7.61 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.46 - 7.10 (m, 12H), 6.34 (s, 2H), 4.49 (tt,  $J = 13.6, 7.1$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 1.75 (dd,  $J = 18.6, 7.1$  Hz, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.44, 150.11, 149.46, 136.60, 132.80, 131.42, 130.52, 130.43, 129.53, 128.35, 128.15, 127.87, 127.12, 126.83, 126.11, 126.04, 124.84, 124.54, 124.08, 124.02, 122.32, 122.03, 121.71, 105.13, 60.82, 55.96, 52.01 ppm.

$^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.99 ppm.

## 5.4. Prove catalitiche

### Procedura generale

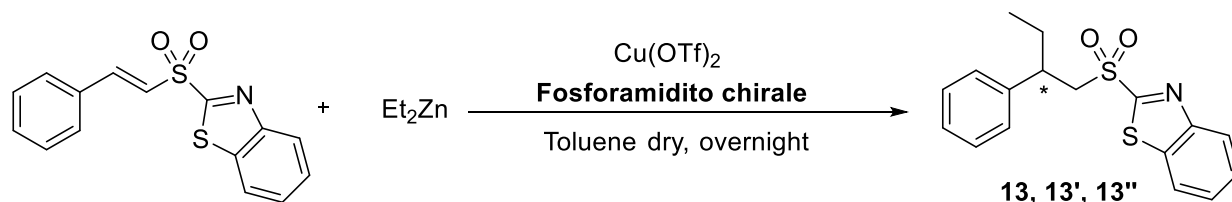
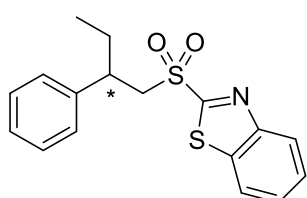


Figura 5.4.1. Prove catalitiche

In una vial si sono aggiunti **51** (1 eq.),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (0.075 eq.) e fosforamidito (0.11 eq.) in 2 mL di toluene, in agitazione sotto azoto. Dopo 10 minuti, si è aggiunto  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (3 eq.) sotto azoto. Si è lasciato reagire per tutta la notte. Si è controllato l'avvenire della reazione con TLC. Si è quenched con  $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ , si è estratto la fase organica con  $\text{H}_2\text{O}$  ed etilacetato e si è filtrato con etere.

### Sintesi 13

In una vial si sono aggiunti **S4** (24.76 mg, 0.079 mmol, 1 eq.),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (2.14 mg, 0.00593 mmol, 0.075 eq.) e **L8** (4.685 mg, 0.00869 mmol, 0.11 eq.) in 2 mL di toluene, in agitazione sotto azoto. Dopo 10 minuti, si è aggiunto  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (0.237 mL, 0.237 mmol, 3 eq.).



**NMR resa%** = 100 %

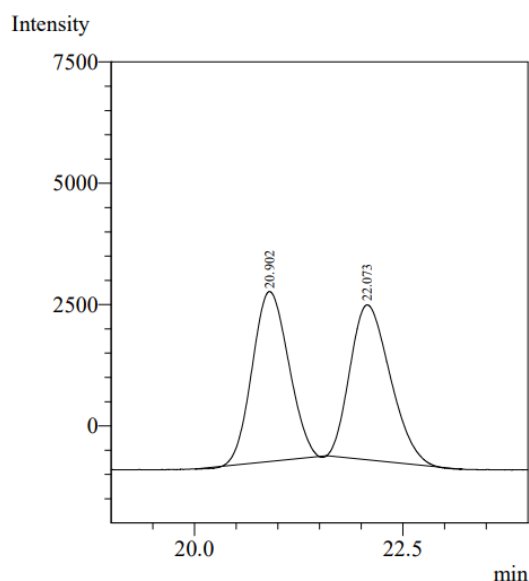
**% ee** = 78 %

**R<sub>f</sub>** (esano:etilacetato 8:2) = 0.26.

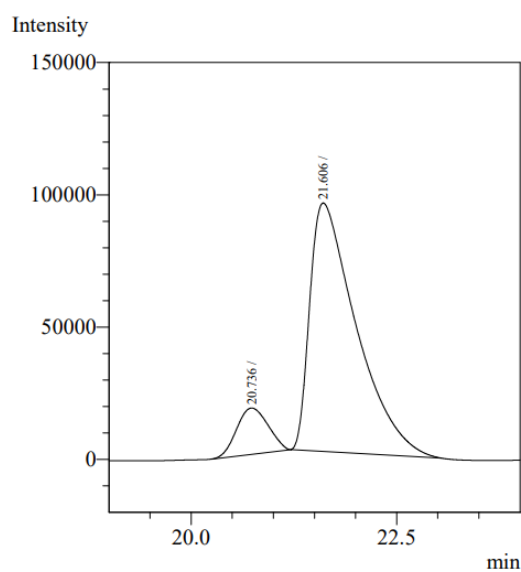
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 - 8.11 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.59 (dtd,  $J = 20.2, 7.2, 1.2$  Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.10 - 6.95 (m, 5H), 4.04 (dd,  $J = 14.6, 8.0$  Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 14.6, 5.7$  Hz, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 2.03 - 1.66 (m, 2H), 0.81 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.48, 152.51, 140.80, 136.99, 128.33, 127.80, 127.77, 127.41, 126.82, 125.33, 122.12, 60.56, 42.24, 29.53, 11.62 ppm.

**HPLC** (Lux Cellulose 1, Hexane:i-PrOH 95:5, 1 mL/Min, 214 nm)  $t_R$ : 20.0 Min (minore); 23.0 Min (maggiore).



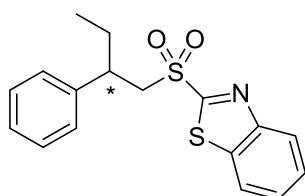
AD1 Peak#	Ret.Time	Area	Area%
1	20.902	106002	49.778
2	22.073	106945	50.222
Total		212947	100.000



AD1 Peak#	Ret.Time	Area	Area%
1	20.736	464174	11.189
2	21.606	3684370	88.811
Total		4148544	100.000

### Sintesi 13'

In una vial si sono aggiunti **51** (24.76 mg, 0.079 mmol, 1 eq.), Cu(OTf)<sub>2</sub> (2.14 mg, 0.00593 mmol, 0.075 eq.) e **L9** (5.276 mg, 0.00869 mmol, 0.11 eq.) in 2 mL di toluene, in agitazione sotto azoto. Dopo 10 minuti, si è aggiunto Et<sub>2</sub>Zn (0.237 mL, 0.237 mmol, 3 eq.).



**NMR resa%** = 87 %.

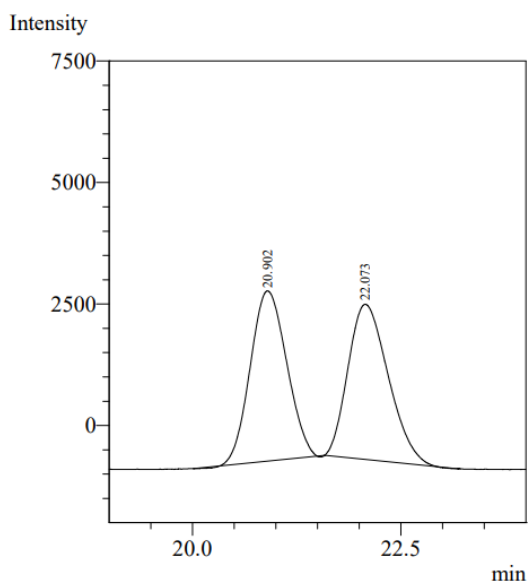
**% ee** = 60 %.

**R<sub>f</sub>** (esano:etilacetato 8:2) = 0.26.

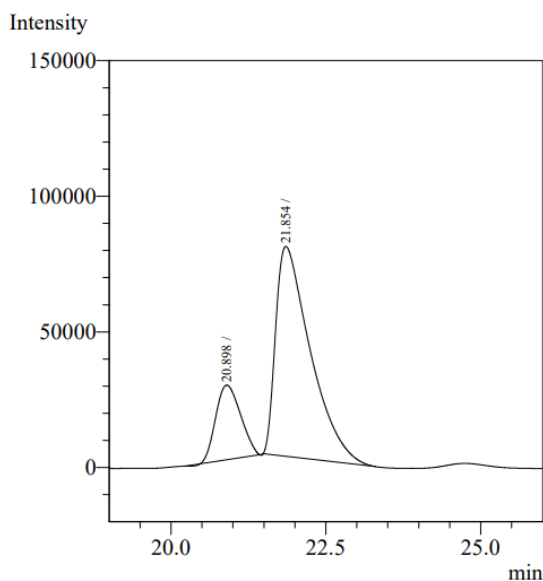
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 - 8.11 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.59 (dtd, *J* = 20.2, 7.2, 1.2 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.10 - 6.95 (m, 5H), 4.04 (dd, *J* = 14.6, 8.0 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 2.03 - 1.66 (m, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.48, 152.51, 140.80, 136.99, 128.33, 127.80, 127.77, 127.41, 126.82, 125.33, 122.12, 60.56, 42.24, 29.53, 11.62 ppm.

**HPLC** (Lux Cellulose 1, Hexane:i-PrOH 95:5, 1 mL/Min, 214 nm) t<sub>R</sub>: 20.0 Min (minore); 23.0 Min (maggiore).



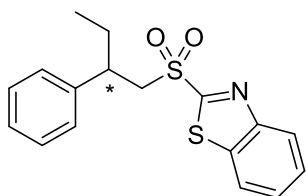
AD1 Peak#	Ret.Time	Area	Area%
1	20.902	106002	49.778
2	22.073	106945	50.222
Total		212947	100.000



AD1 Peak#	Ret.Time	Area	Area%
1	20.898	762459	20.191
2	21.854	3013860	79.809
Total		3776320	100.000

## Sintesi 13''

In una vial si sono aggiunti **51** (24.47 mg, 0.079 mmol, 1 eq.), Cu(OTf)<sub>2</sub> (2.24 mg, 0.00593 mmol, 0.075 eq.) e **L10** (5.276 mg, 0.00869 mmol, 0.11 eq.) in 2 mL di toluene, in agitazione sotto azoto. Dopo 10 minuti si è aggiunto Et<sub>2</sub>Zn (0.237 mL, 0.237 mmol, 3 eq.).



**NMR resa%** = 74 %.

**% ee** = 56 %.

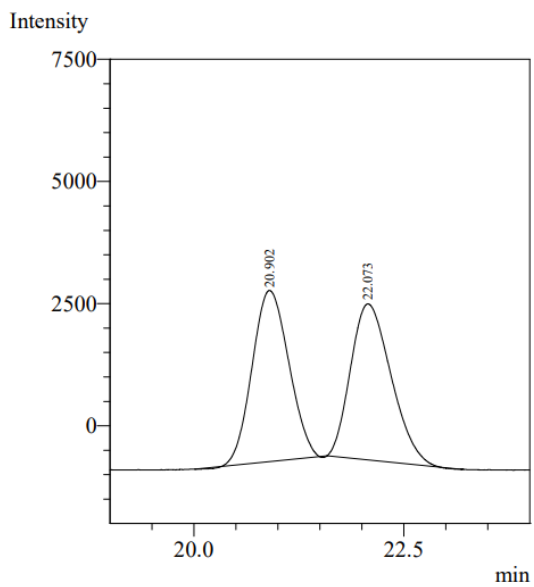
**R<sub>f</sub>** (esano:etilacetato 8:2) = 0.26.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 - 8.11 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.59 (dtd, *J* = 20.2, 7.2, 1.2 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.10 - 6.95 (m, 5H), 4.04 (dd, *J* = 14.6, 8.0 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 2.03 - 1.66 (m, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

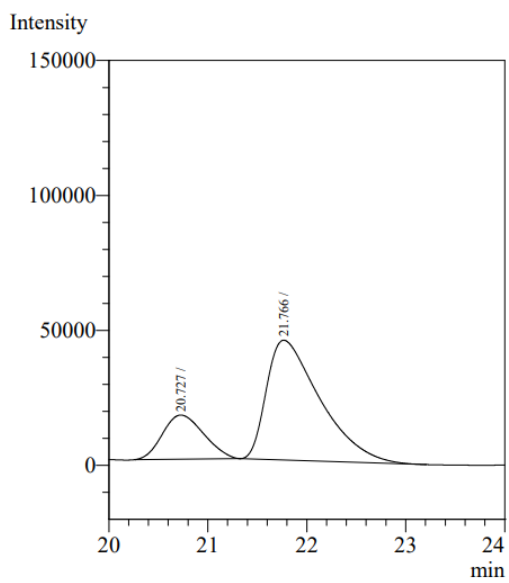
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.48, 152.51, 140.80, 136.99, 128.33, 127.80, 127.77, 127.41, 126.82, 125.33, 122.12, 60.56, 42.24, 29.53, 11.62 ppm.

**HPLC** (Lux Cellulose 1, Hexane:i-PrOH 95:5, 1 mL/Min, 214 nm) t<sub>R</sub>: 20.0 Min (minore); 23.0 Min (maggiore).



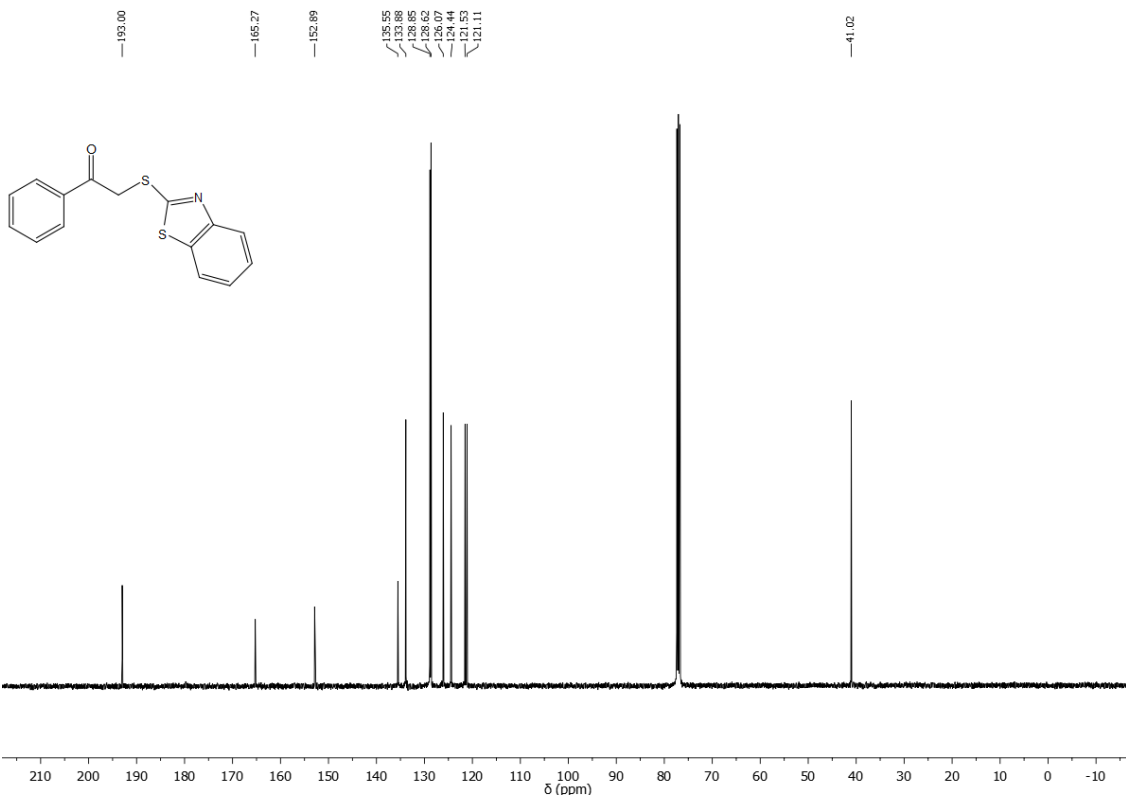
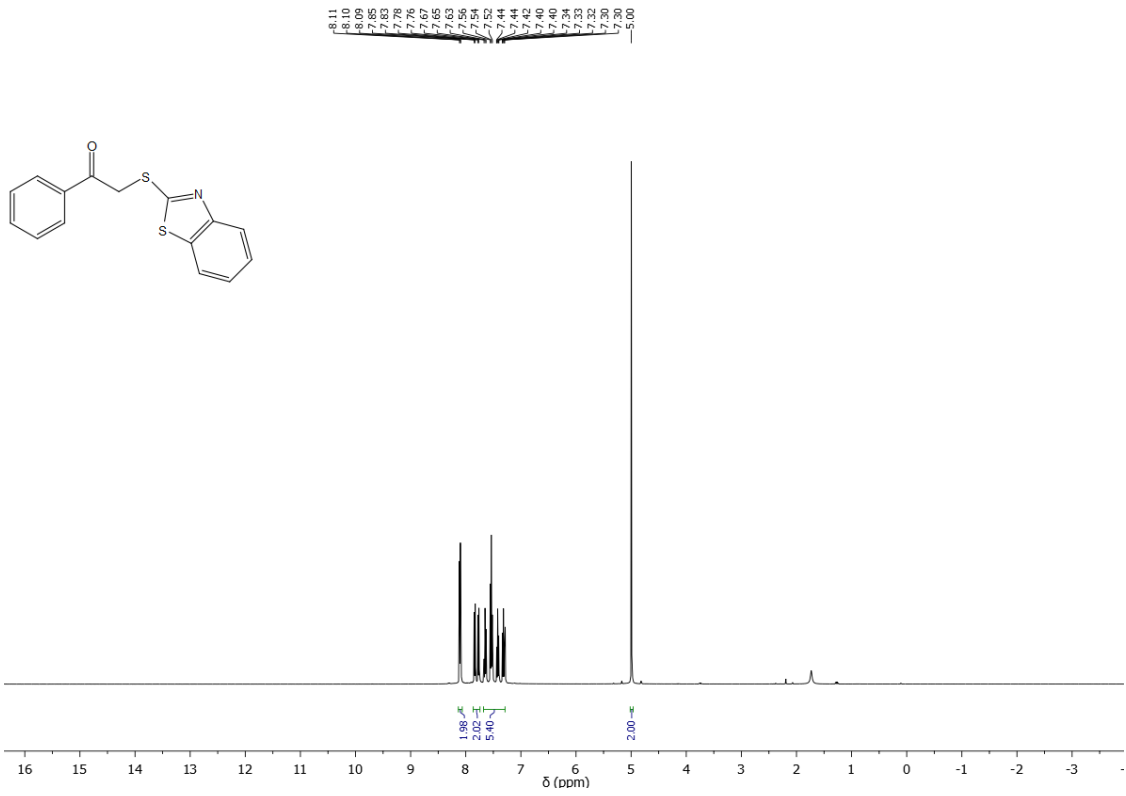


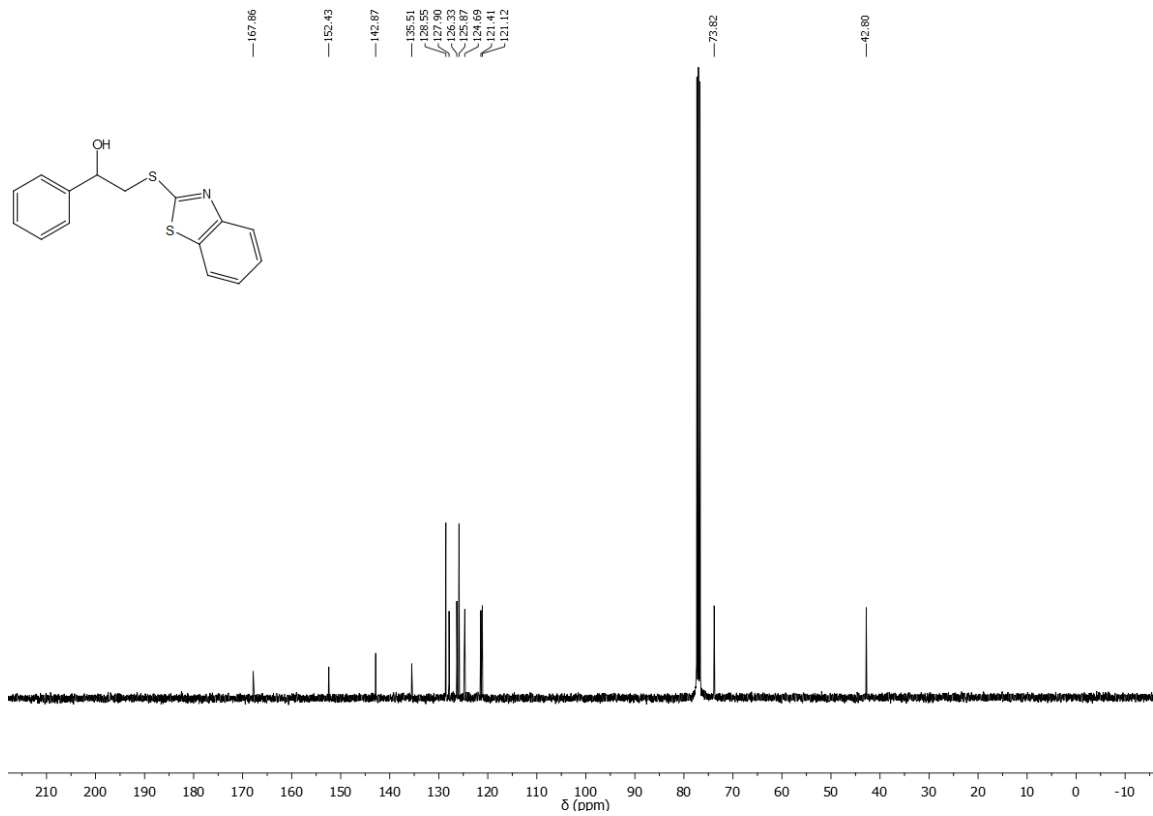
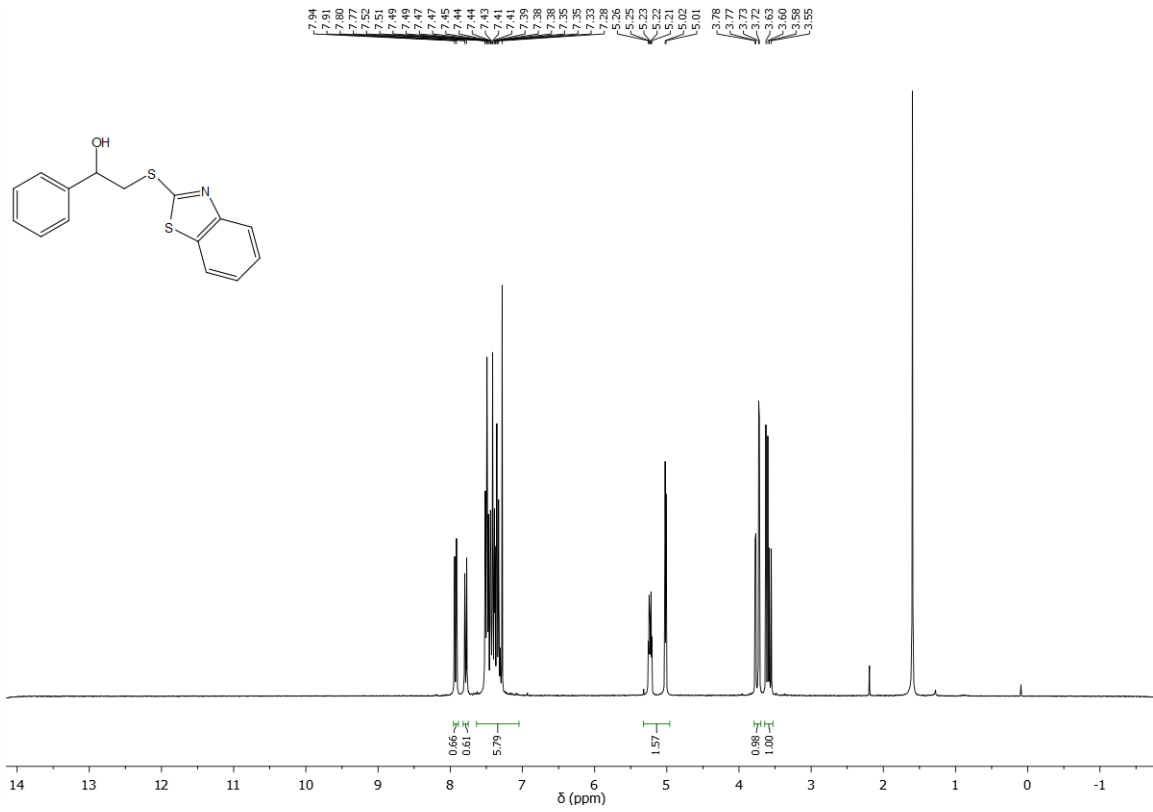
AD1 Peak#	Ret.Time	Area	Area%
1	20.902	106002	49.778
2	22.073	106945	50.222
Total		212947	100.000

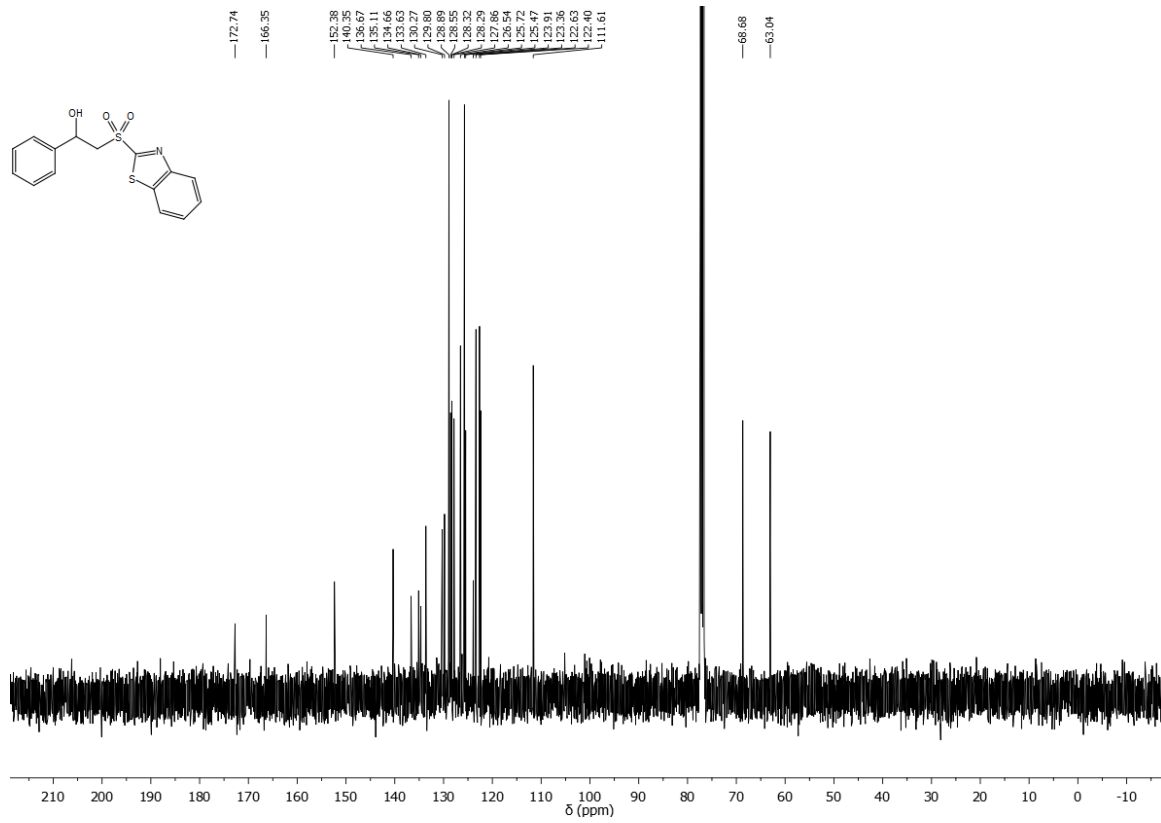
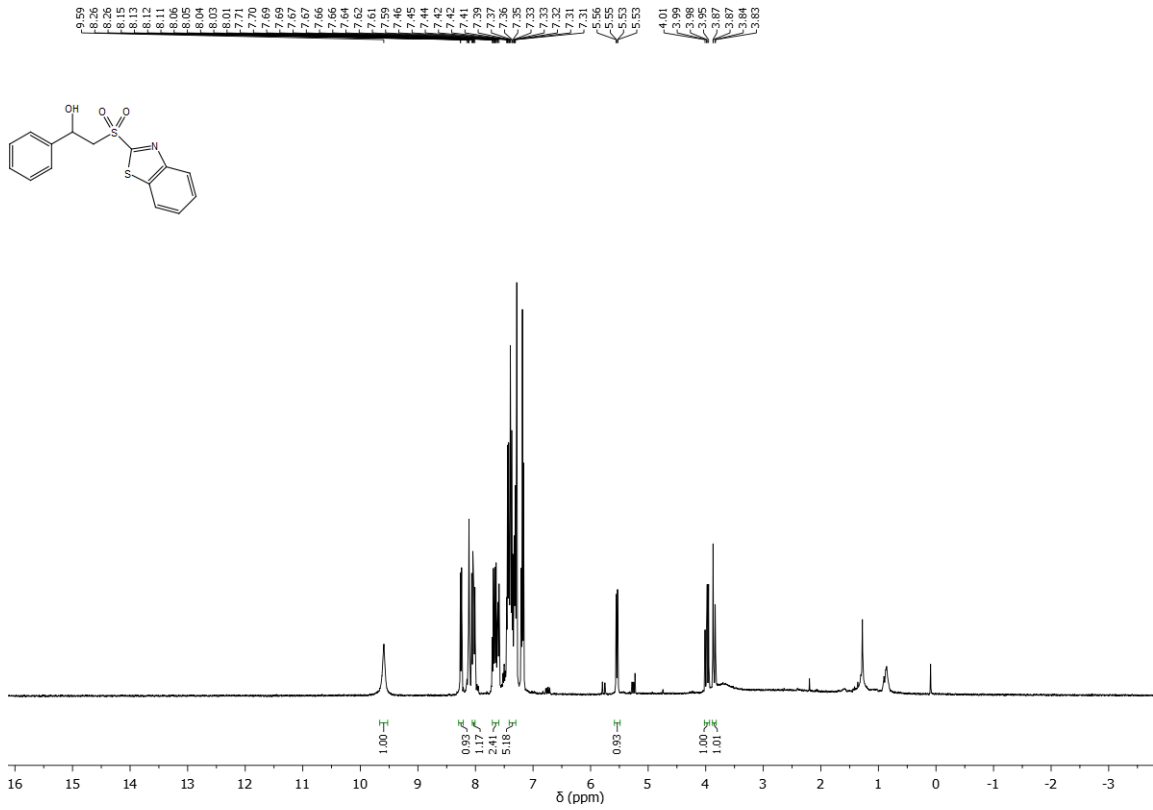


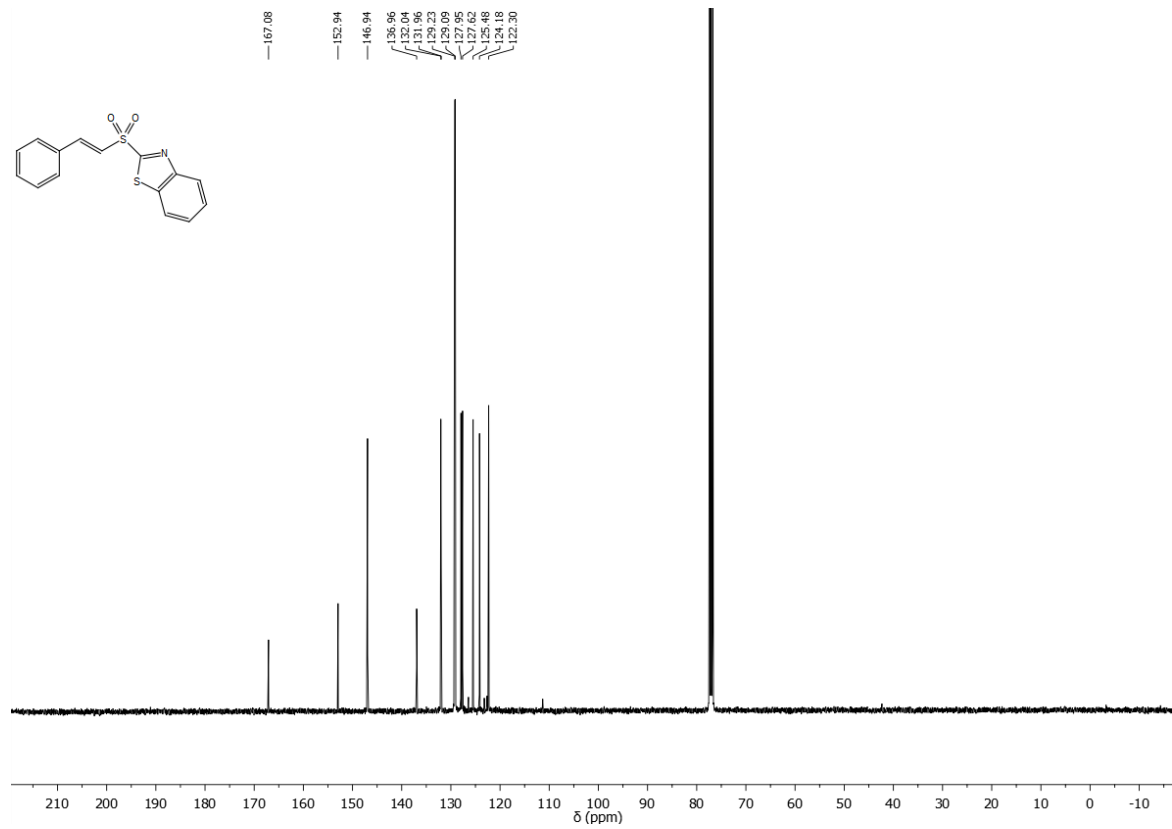
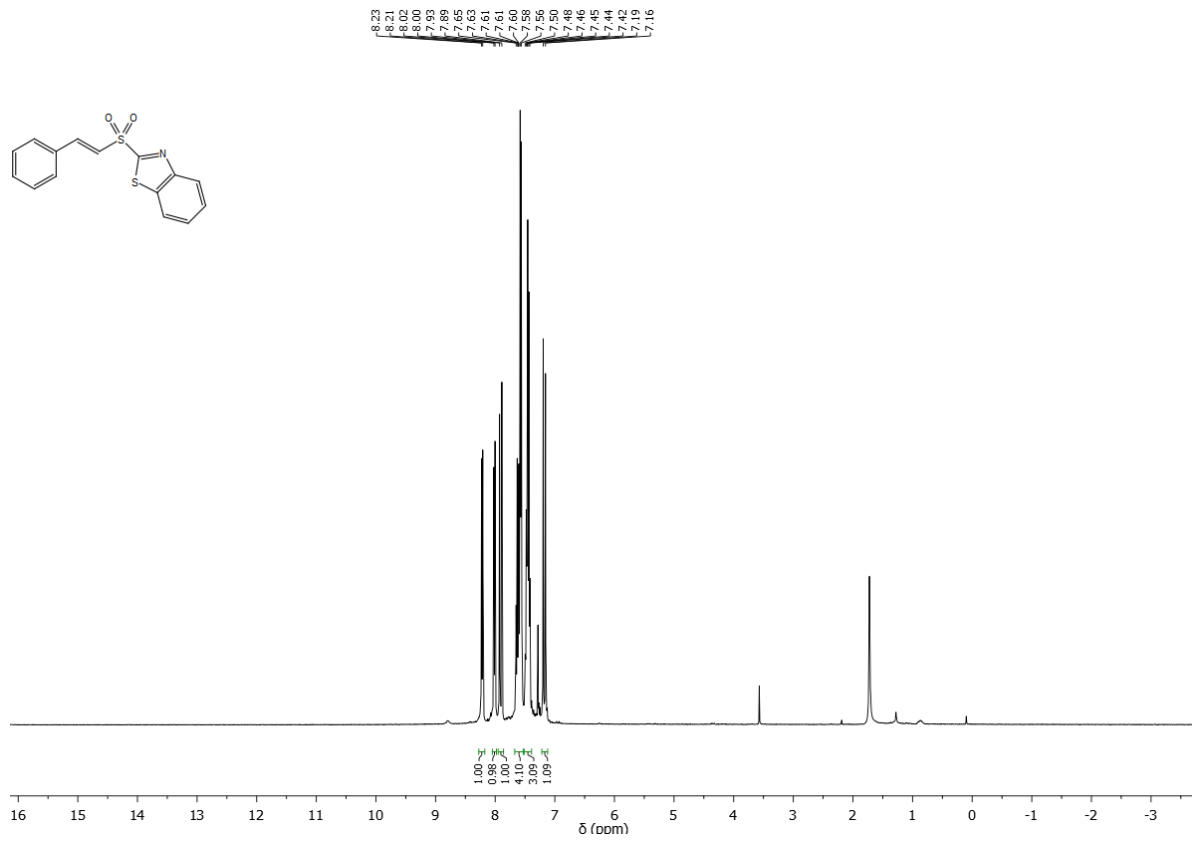
AD1 Peak#	Ret.Time	Area	Area%
1	20.727	473087	22.073
2	21.766	1670232	77.927
Total		2143319	100.000

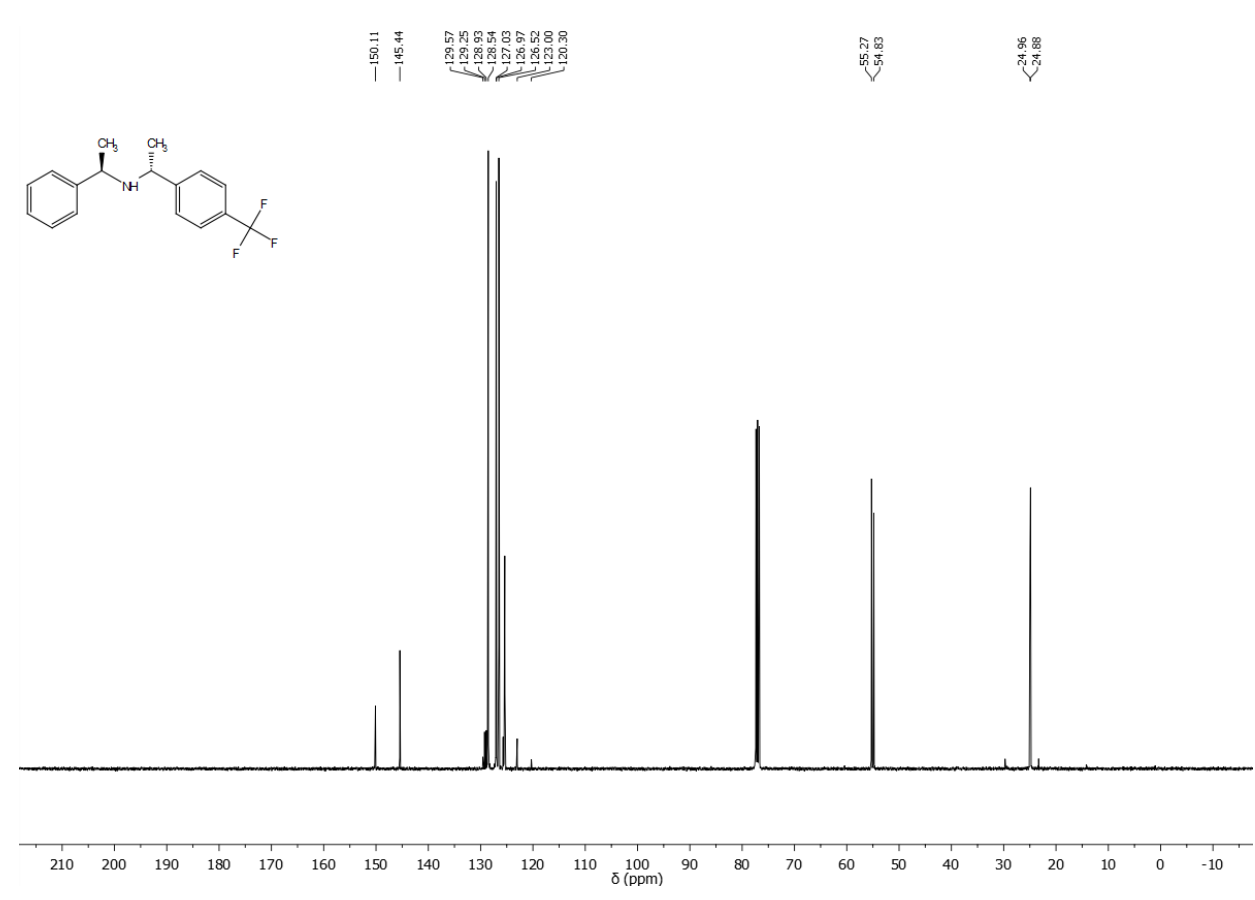
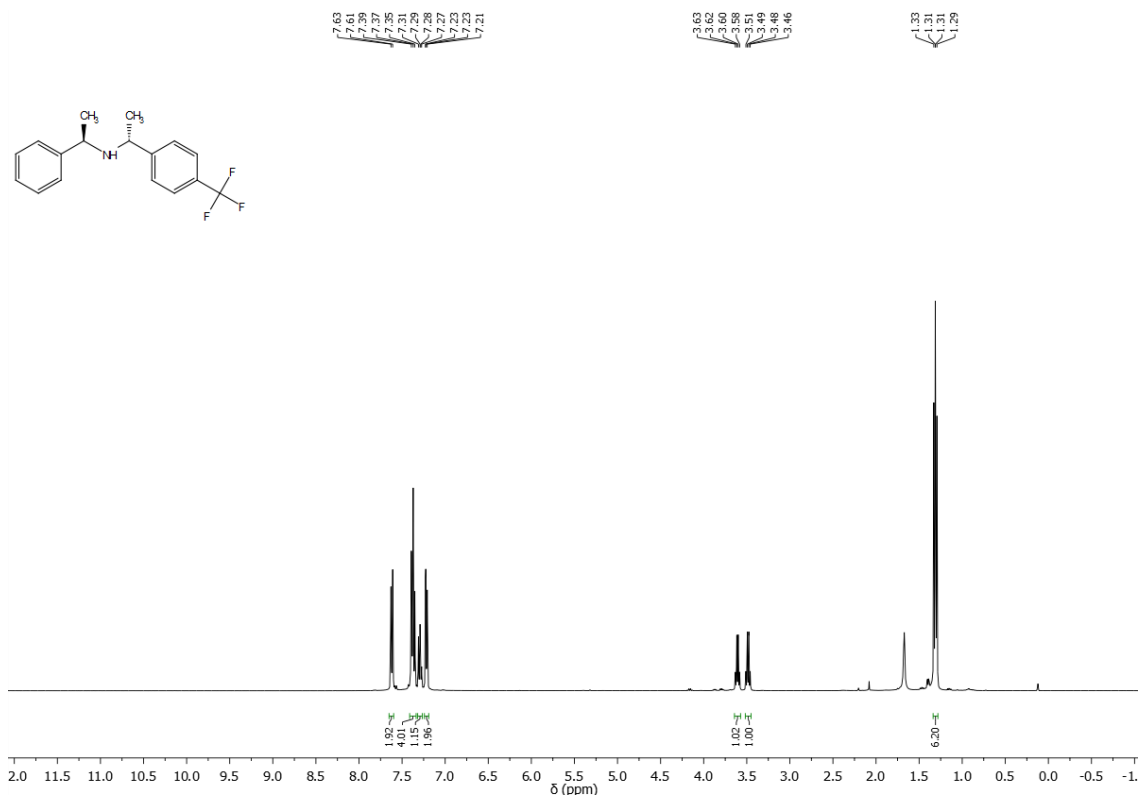
## 5.5. Spettri NMR

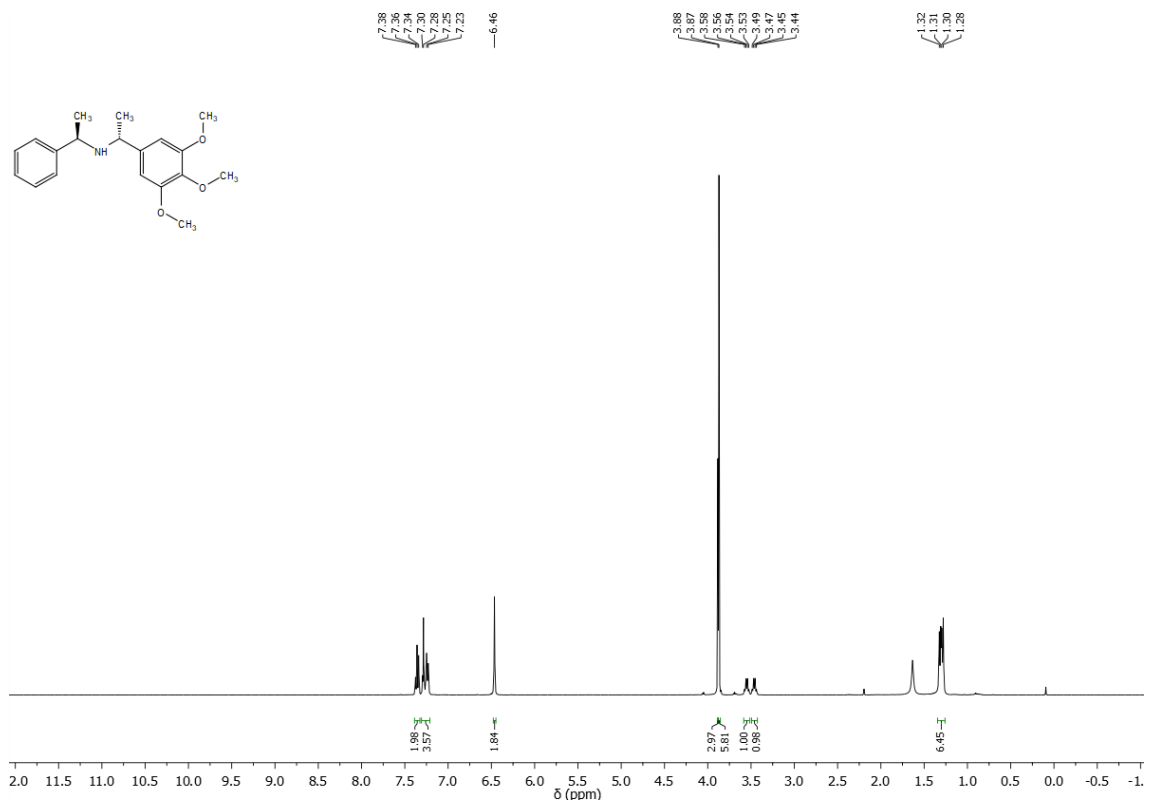
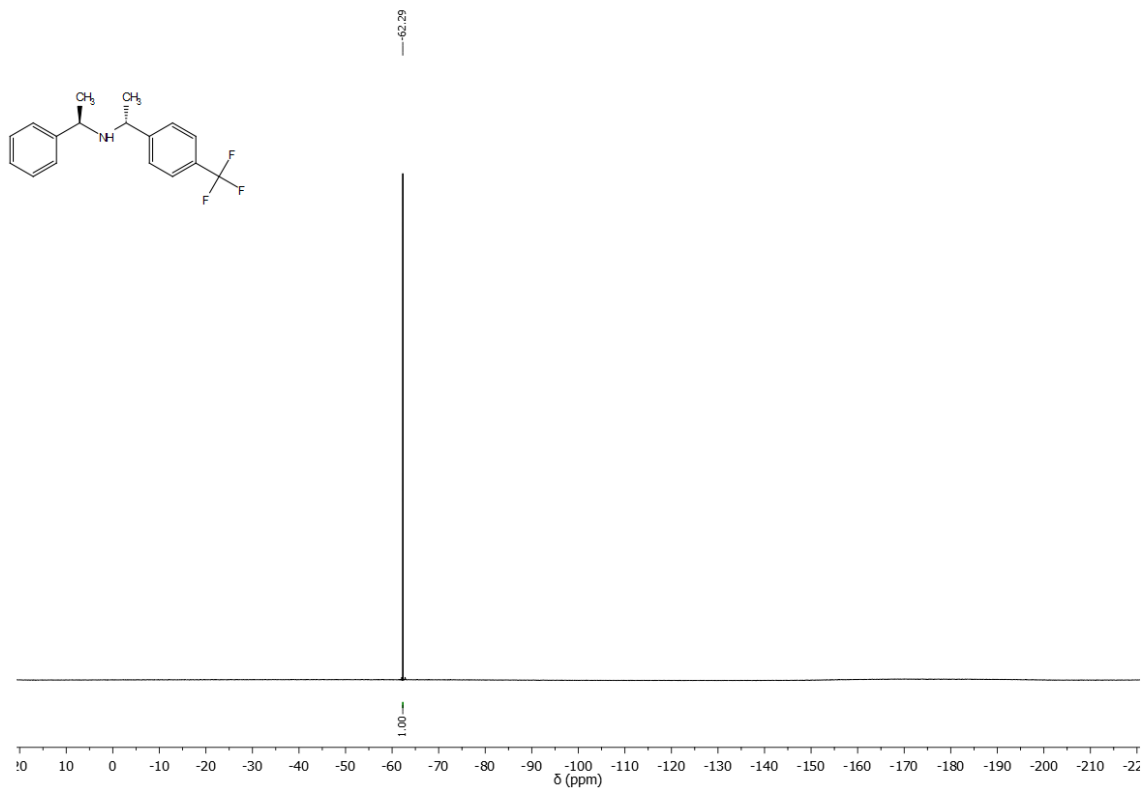




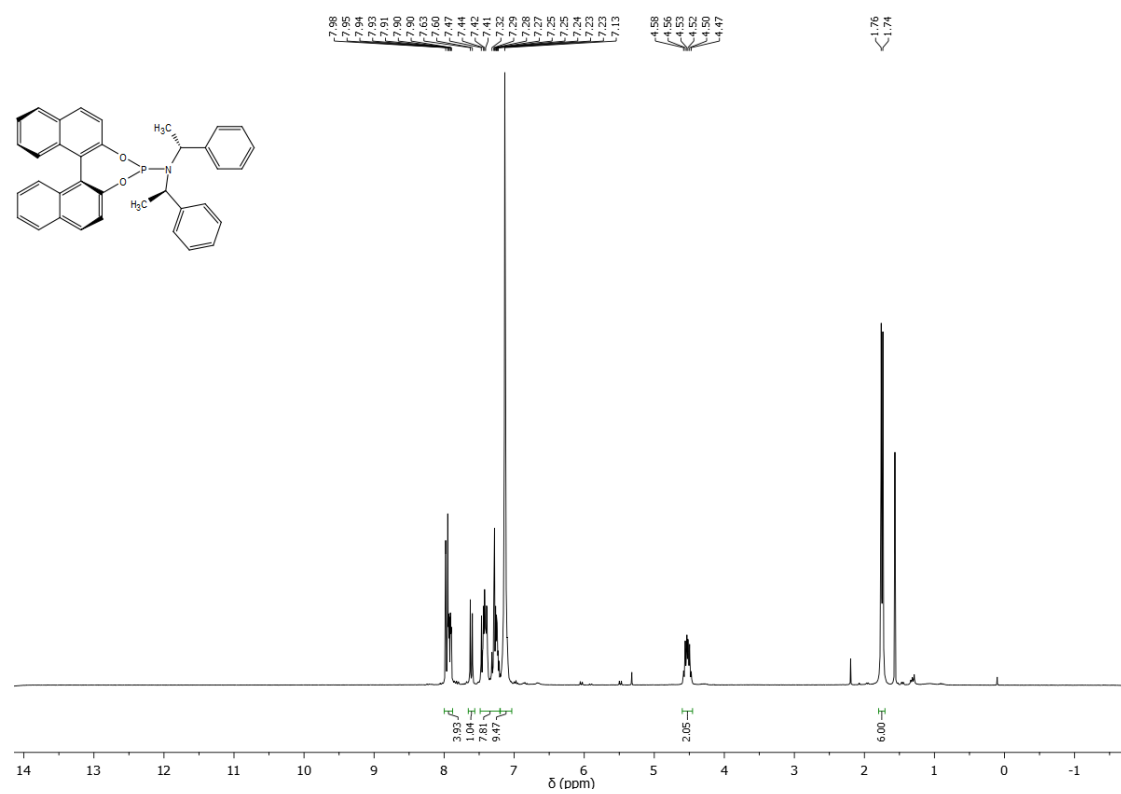
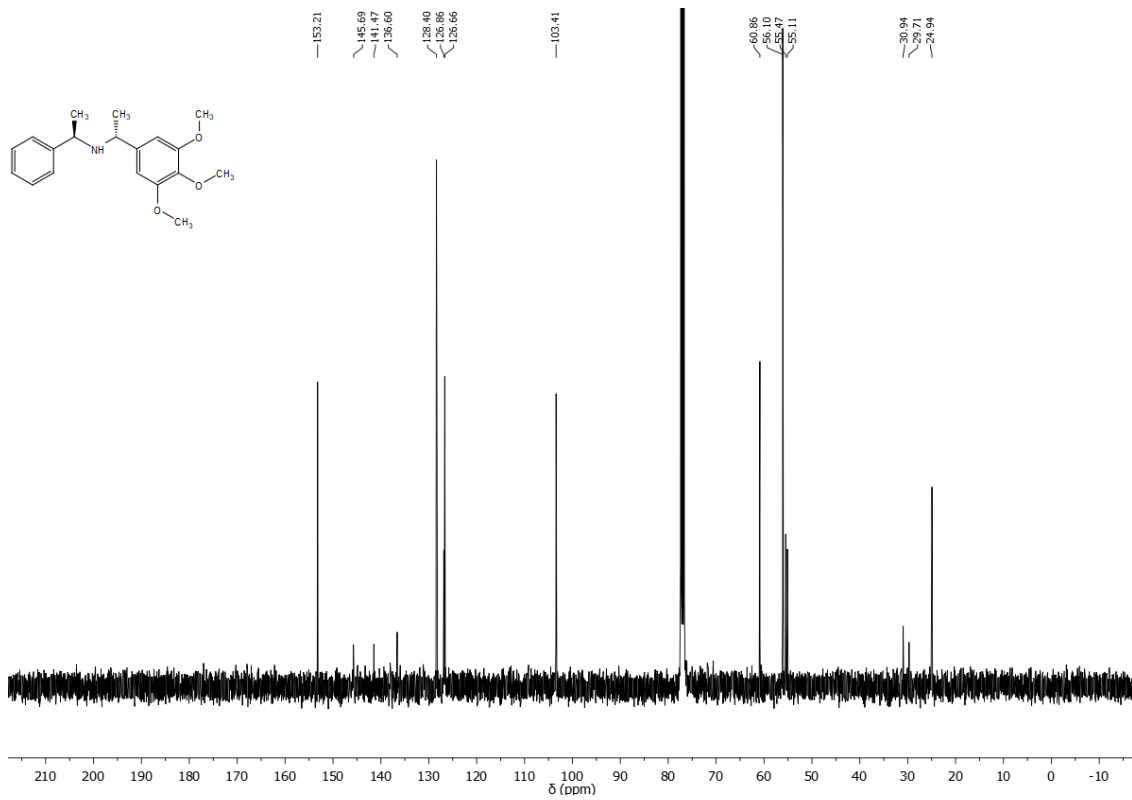


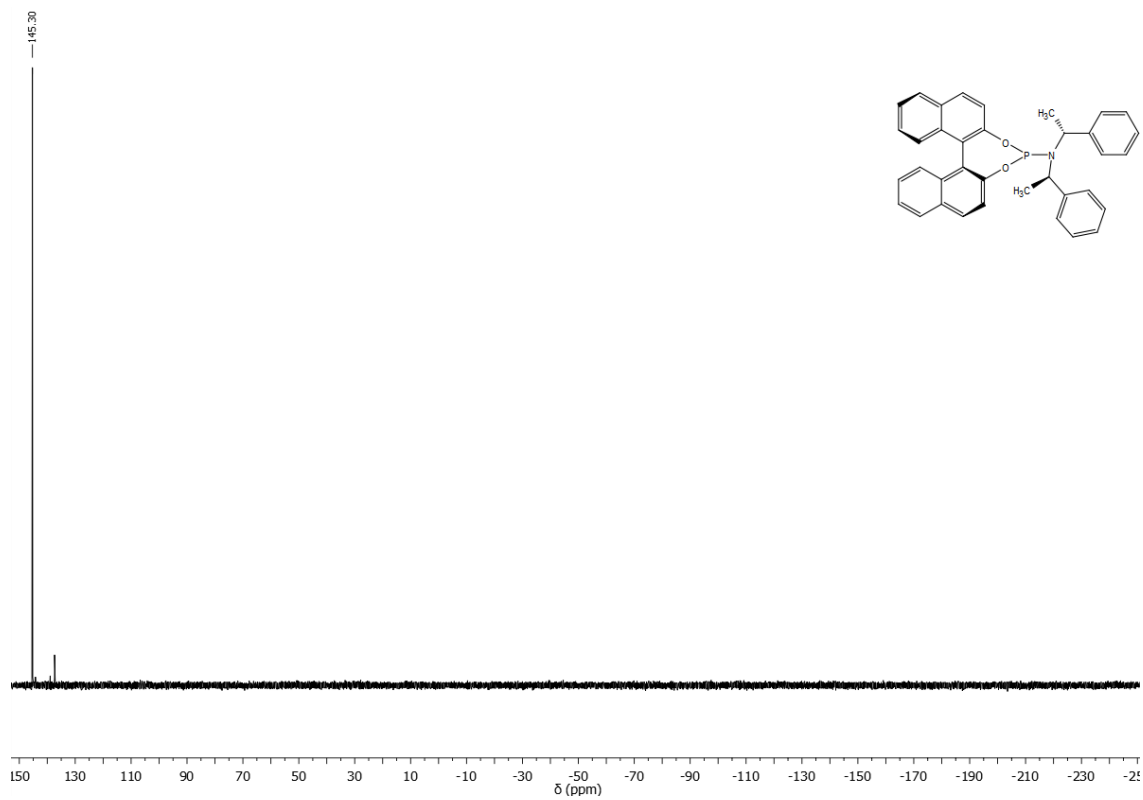
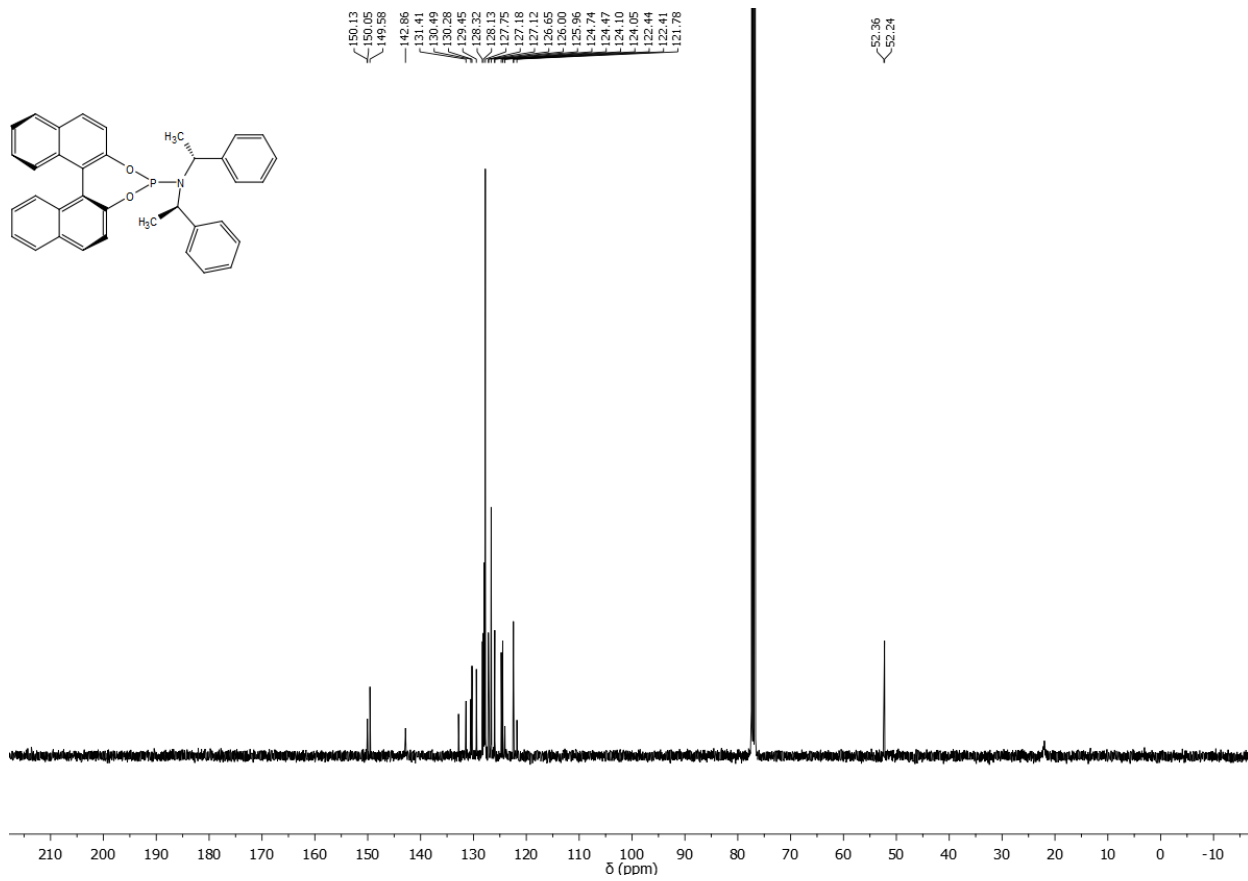


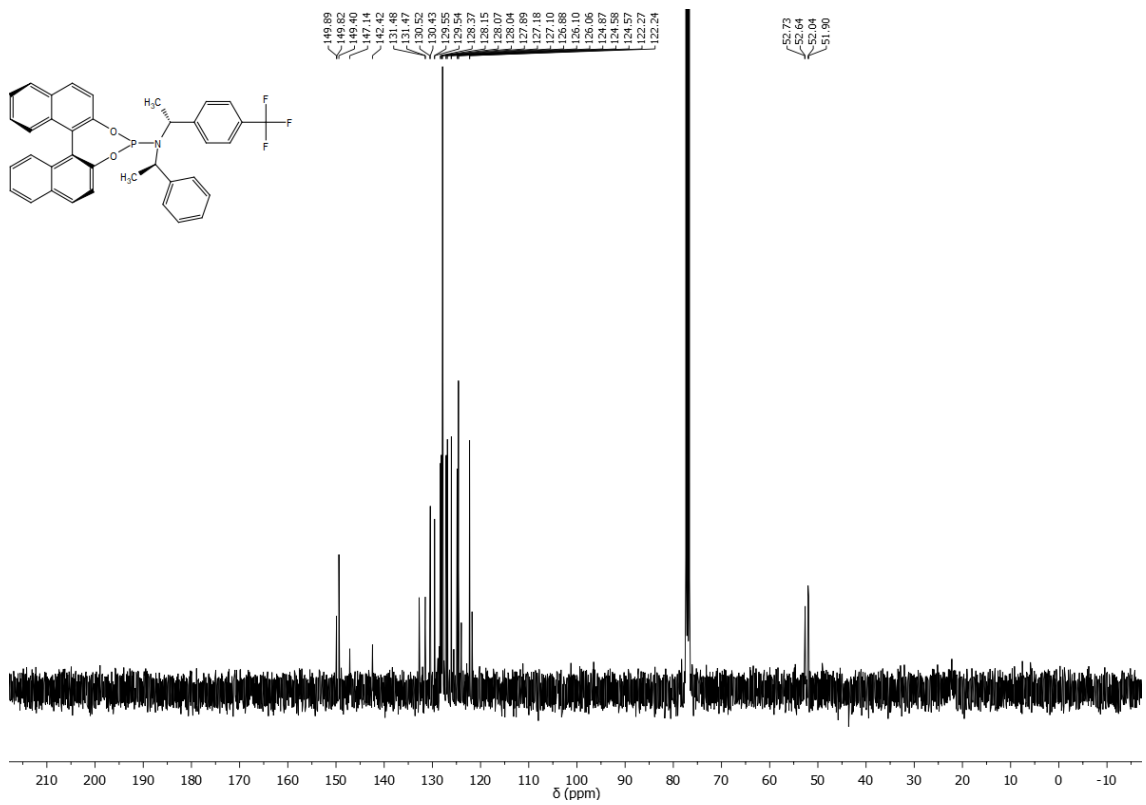
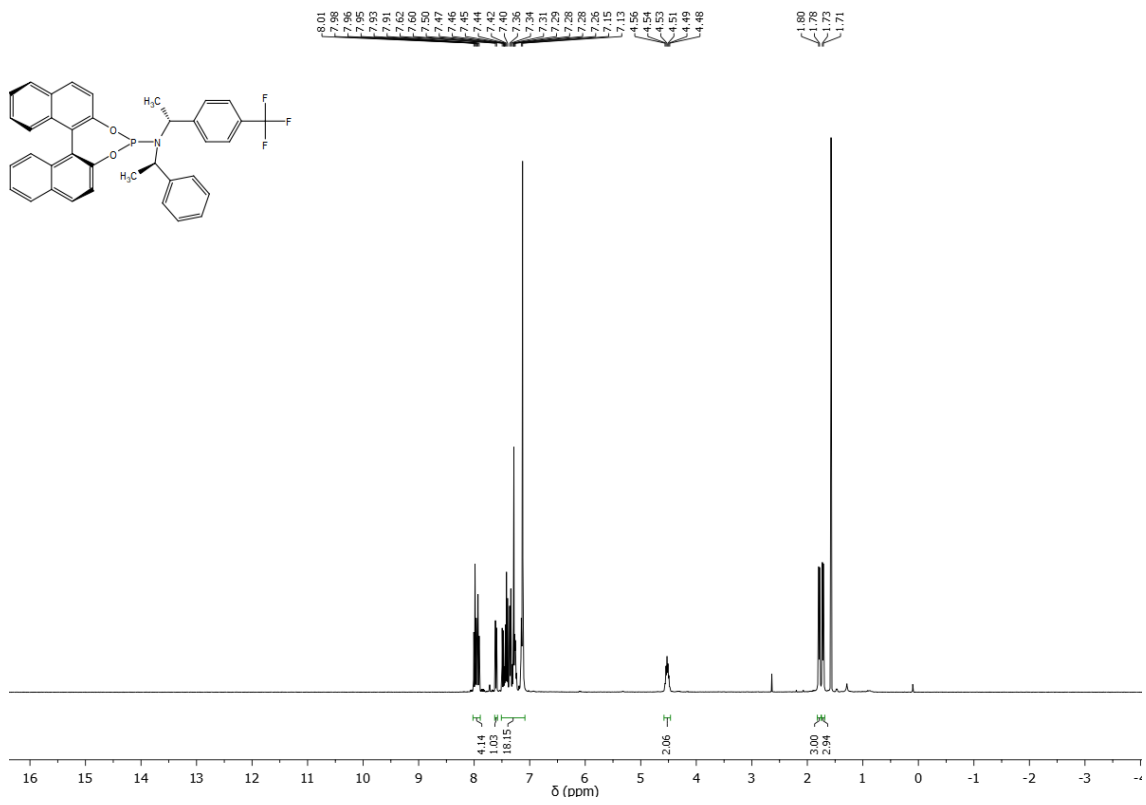


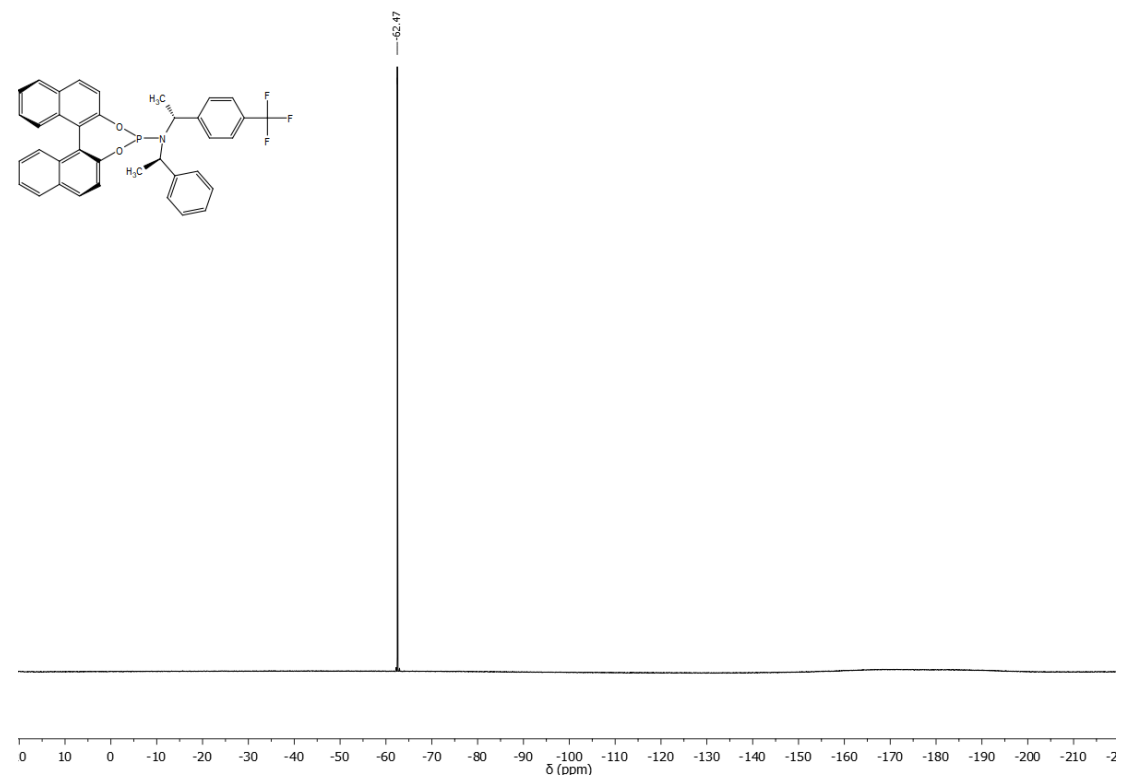
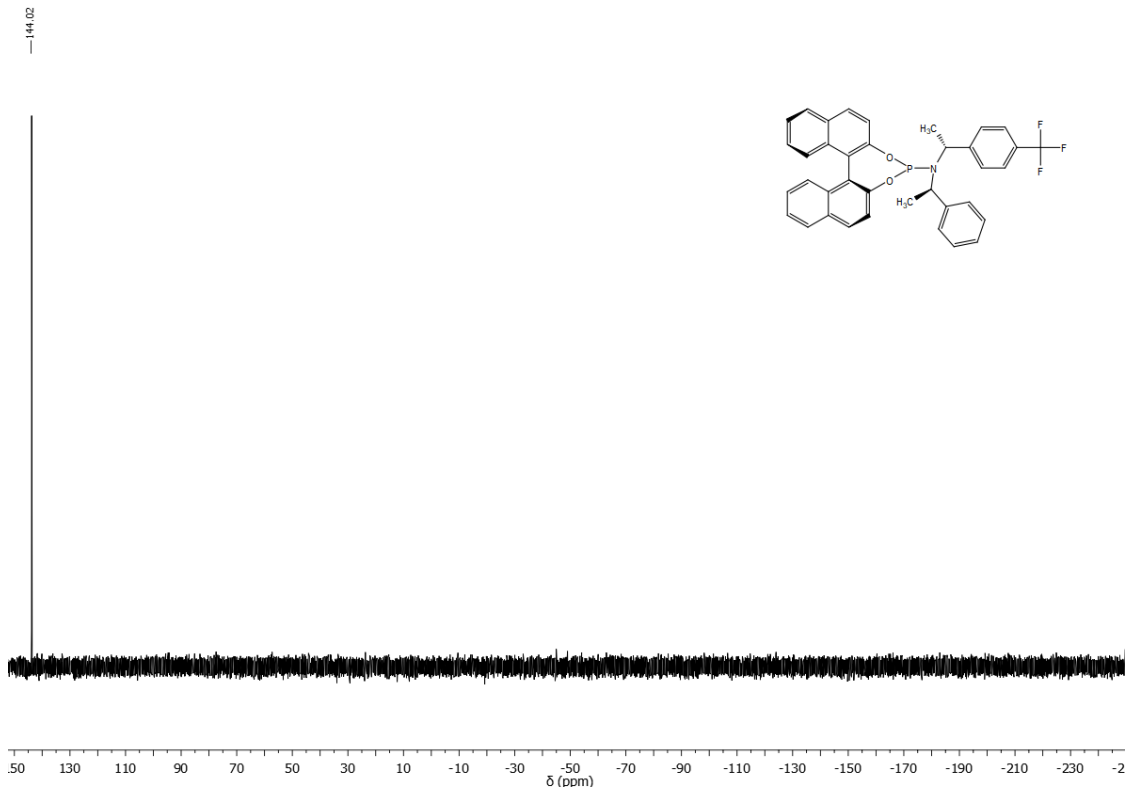


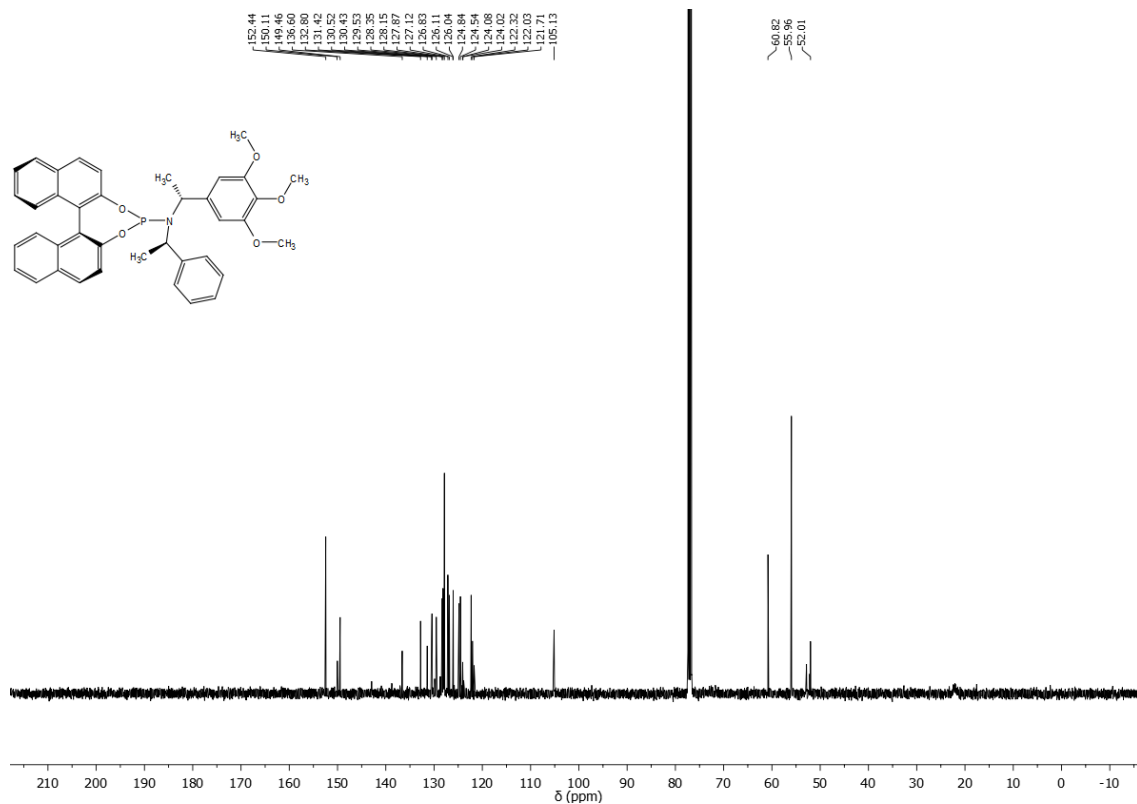
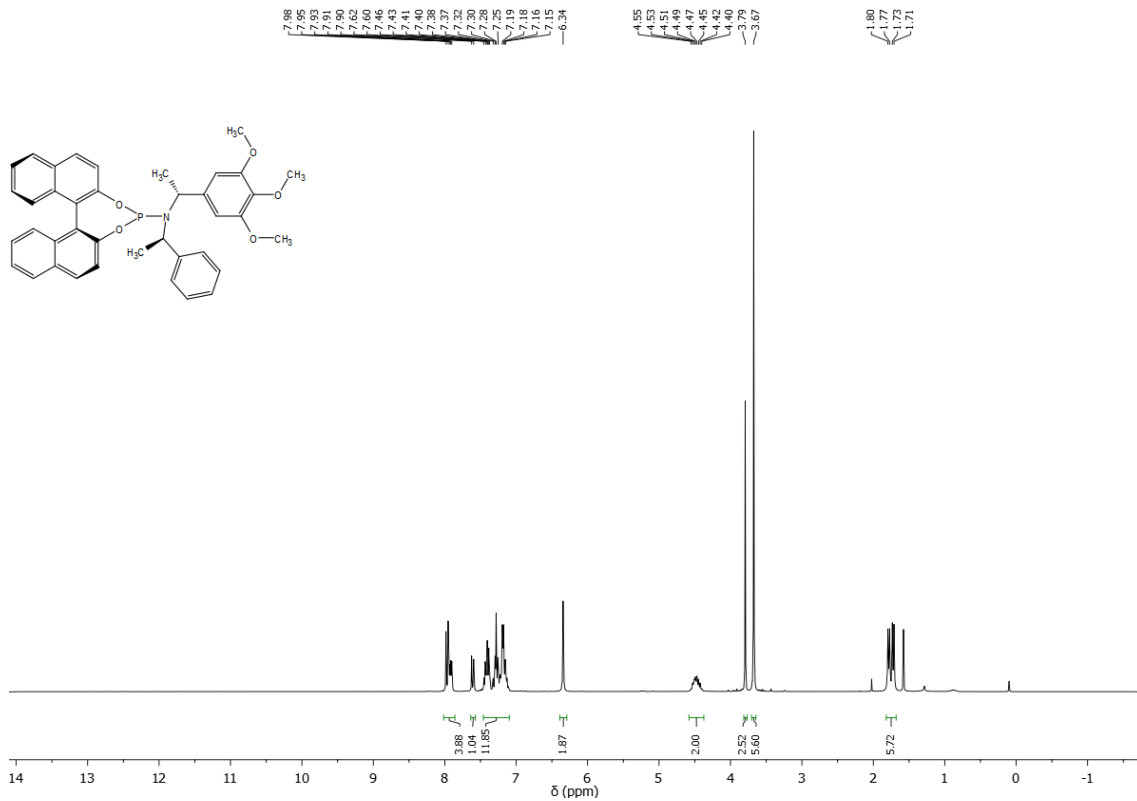


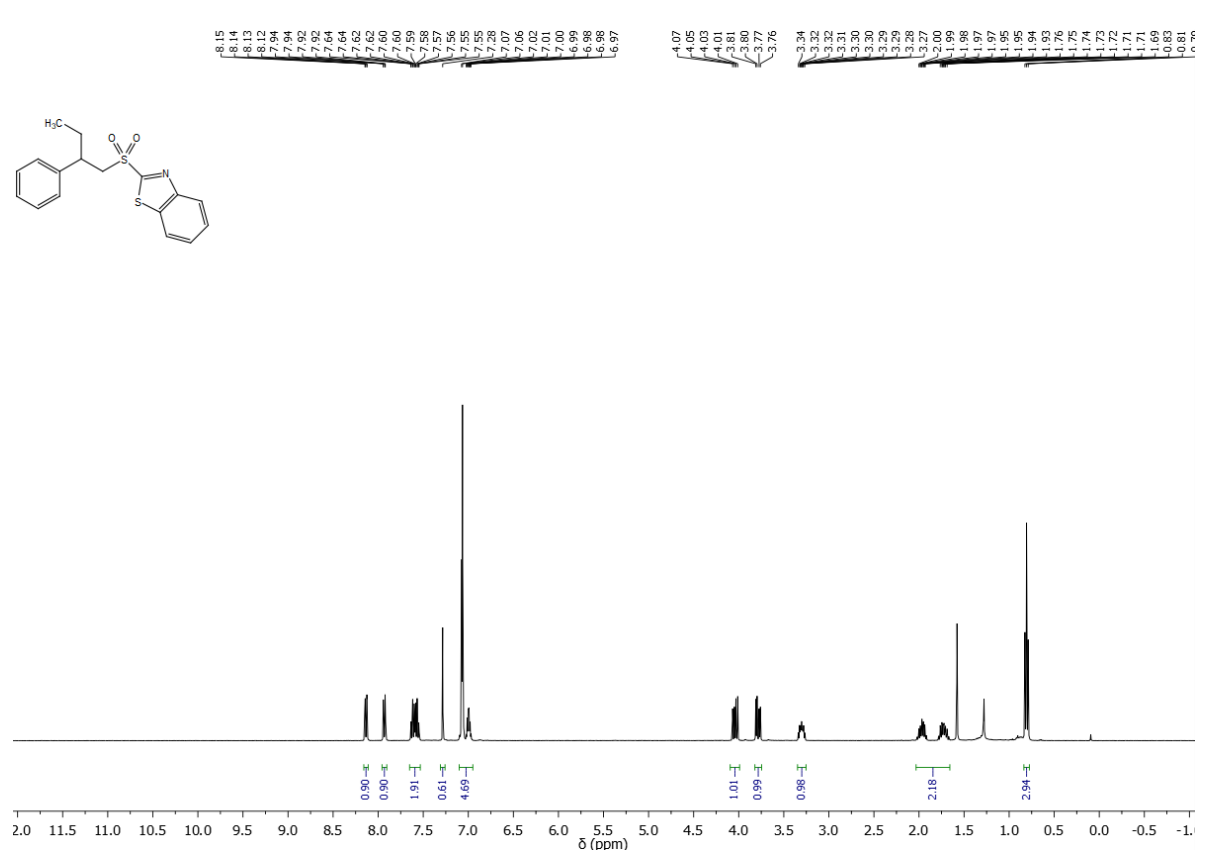
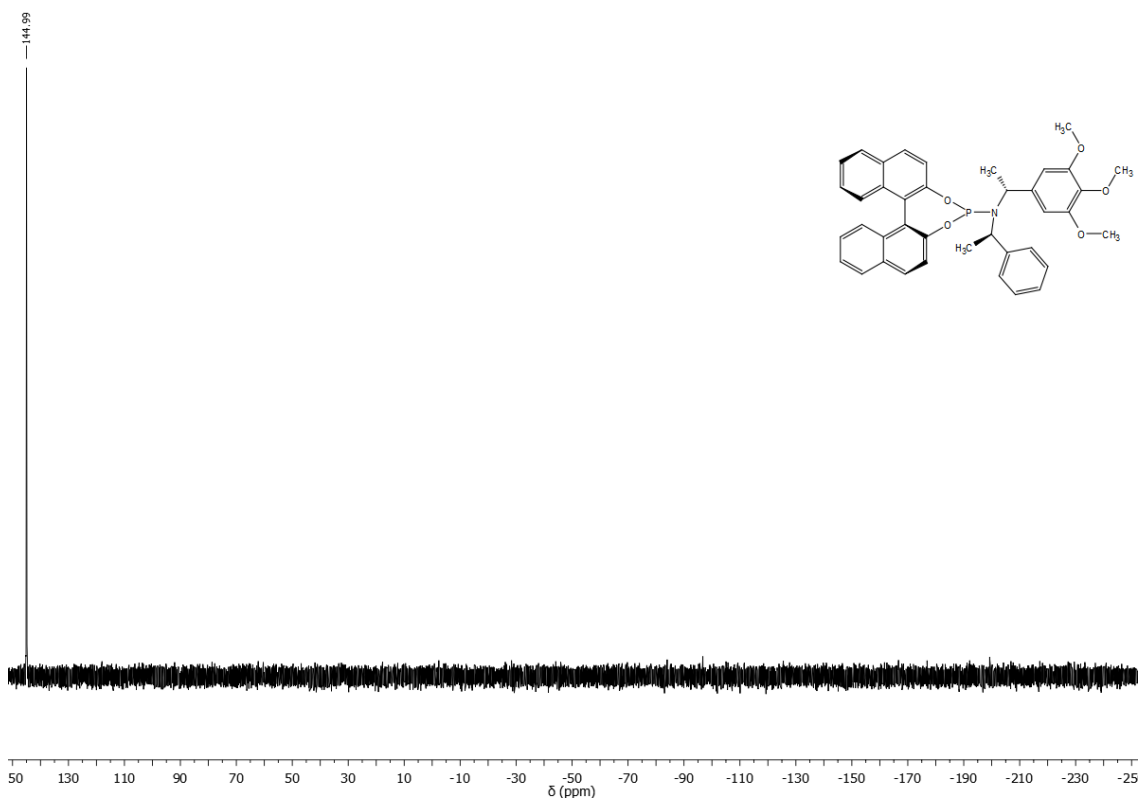


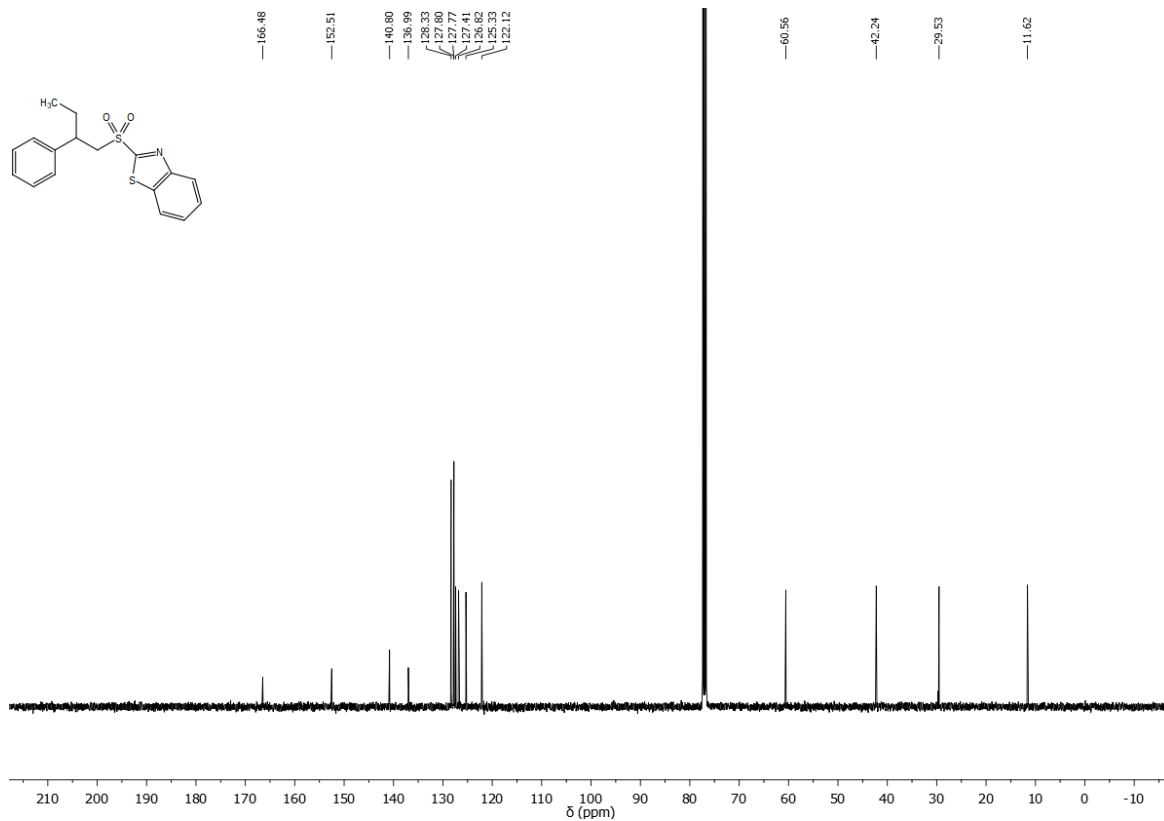












## 6. Bibliografia

- <sup>1</sup> R. C. Fuson; *The principle of vinylogy*; Chem .Rev; **1935**; 16; 1–27.
- <sup>2</sup> Bruice, P. Y.; “Le reazioni di aldeidi e chetoni” In *Chimica Organica*; Edises università S.r.l.: Napoli; 2017; pp 781-784.
- <sup>3</sup> T. Jerphagnon; M. Pizzuti; A. J. Minnaard; B. L. Feringa; *Recent advances in enantioselective copper-catalyzed 1,4-addition*; Chem. Soc. Rev; **2009**, 38, 1039.
- <sup>4</sup> J. F. Teichert; Ben L. Feringa; *Phosphoramidites: privileged ligands in asymmetric catalysis*; **2010**, 2486-2495.
- <sup>5</sup> Ben L. Ferina; *Phosphoramidites: Marvellous ligands in catalytic asymmetric conjugate addition*; **2000**, 346–353.
- <sup>6</sup> Desrosiers, J.-N.; Bechara, W. S.; Charette; *Enantioselective Addition of Organozinc Reagents to Vinyl Sulfones*; A. B. Org. Lett. **2008**, 10, 2315.
- <sup>7</sup> T. C. Nugent; A. K. Ghosh; V. N. Wakchaure; R. R. Mohanty; *Asymmetric Reductive Amination: Convenient Access to Enantioenriched Alkyl-Alkyl or Aryl-Alkyl Substituted  $\alpha$ -Chiral Primary Amines*; **2006**; 1289-1299.
- <sup>8</sup> A. Alexakis; S. Gille; F. Prian; S. Rosset; K. Ditrach; *A practical, solvent free, one-pot synthesis of C2-symmetrical secondary amines*; **2004**, 1449-1451.
- <sup>9</sup> M. Kazemi; H. Kohzadi; O. Abdi; *Alkylation of Thiols in Green Mediums*; **2015**; 1451-1456.
- <sup>10</sup> Bruice, P. Y.; “Le reazioni di aldeidi e chetoni” In *Chimica Organica*; Edises università S.r.l.: Napoli; 2017; pp.752-757.
- <sup>11</sup> [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic\\_Chemistry/Supplemental\\_Modules\\_\(Organic\\_Chemistry\)/Thiols\\_and\\_Sulfides/Thiols\\_and\\_Sulfides](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Organic_Chemistry)/Thiols_and_Sulfides/Thiols_and_Sulfides); ultimo accesso in rete 19/07/2023.
- <sup>12</sup> <https://www.chimica-online.it/organica/tioeteri.htm>; ultimo accesso in rete 19/07/2023.
- <sup>13</sup> C. R. Noller; C. A. Luchetti; E. M. Acton; R. A. Bernhard; *The Reaction of Methanesulfonyl Chloride with Alcohols in the Presence of Pyridine*; **1953**; 3851-3852.



<sup>14</sup> Bruice, P. Y.; "Reazioni del benzene e dei benzeni sostituiti" In *Chimica Organica*; Edises università S.r.l.: Napoli; 2017; pp 886-890.

<sup>15</sup> A. Mann; *Conformational restriction and/or steric hindrance in medicinal chemistry*; **2003**, 1850.1936.

<sup>16</sup> W. Wang; B. Wang; *Esterase-sensitive Sulfur Dioxide Prodrugs Inspired by Modified Julia Olefination*; **2017**; 1-18.

<sup>17</sup> P. H. Bos; B. Macia; M. A. Fernandez-Ibanez; A. J. Minnaard; B. L. Feringa; *Catalytic asymmetric conjugate addition of dialkylzinc reagents to  $\alpha,\beta$ -unsaturated sulfones*; **2009**; 47-49.

## 7. Ringraziamenti

Desidero ringraziare tutte le persone che mi hanno sostenuta e incoraggiata lungo il percorso per la realizzazione di questa tesi.

Un ringraziamento speciale va al professor Orlandi Manuel che mi ha dato la possibilità di svolgere una tesi sperimentale ed entrare nel mondo della ricerca. Grazie a questa esperienza ho imparato molto e sono felice di aver fatto parte di questo fantastico gruppo di ricerca. Un sentito grazie va al dottor Francesco Vaghi, che mi ha seguita in questo percorso e che è stato di fondamentale importanza per questo lavoro di tesi, lo ringrazio per tutti i consigli, tecniche e metodi di laboratorio che mi ha insegnato, lasciandomi un prezioso bagaglio per il futuro.

Ringrazio alcuni miei compagni di corso, in particolare i miei compagni di laboratorio e di studio perché senza di loro questi tre anni di esami non sarebbero stati gli stessi.

Ringrazio gli Amici che da dietro alle quinte mi hanno supportato nelle scelte, dato consigli e fatto sorridere anche nei momenti di difficoltà.

Ringrazio zii, cugini, nonni, fratelli che mi hanno sempre sostenuta durante questo percorso di studi.

Un ringraziamento speciale va ai miei genitori, che sono sempre stati i primi ad aver creduto nelle mie capacità, ad essere stati vicini nei momenti di difficoltà ed a gioire dei bei risultati ottenuti.