



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

Dipartimento di Chimica
Direttore Ch.mo Prof. Mauro Freccero
Corso di Laurea Magistrale in Chimica

Ciclizzazioni biomimetiche mediate da un intermedio ferro-acilnitrenoide: strategie per il controllo enantioselettivo

Relatore:
Ch.mo Prof. Giuseppe Zanoni

Correlatore:
Dr. Luca Madeo

Tesi di Laurea Magistrale di
Mattia Sciacca

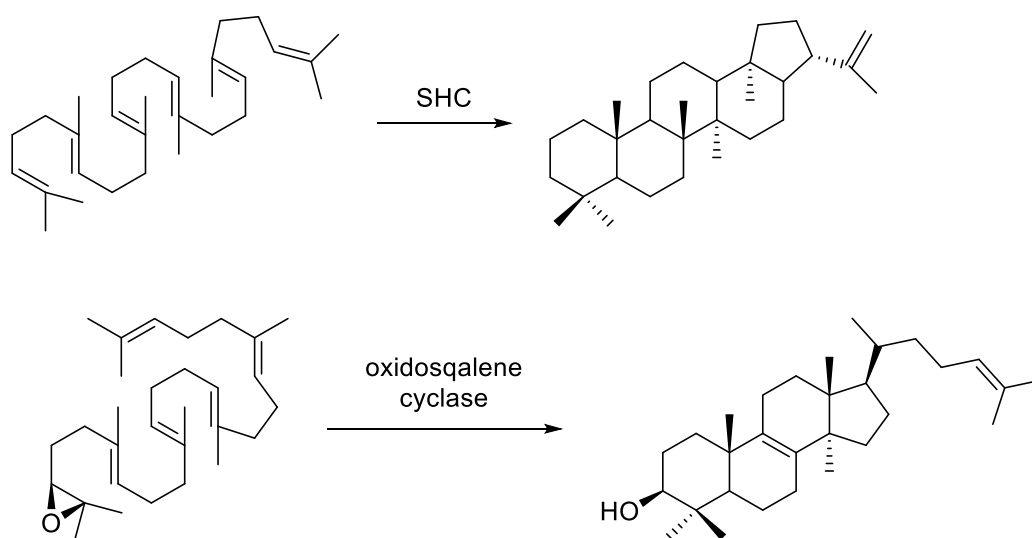
Anno Accademico 2025 / 2026

INDICE

ABSTRACT	3
1 INTRODUZIONE	11
<i>1.1 Ciclizzazioni in natura</i>	11
<i>1.2 Ciclizzazioni biomimetiche in laboratorio</i>	13
<i>1.3 Carbeni e Nitreni</i>	17
<i>1.4 Preparazione dei nitrenoidi</i>	20
<i>1.5 Enantioselezione indotta dal substrato</i>	31
<i>1.6 La catalisi del Fe in sintesi organica</i>	35
<i>1.7 Preparazione di nitrenoidi promossa dal Fe</i>	39
2 SCOPO DELLA TESI	46
3 RISULTATI E DISCUSSIONI	50
<i>3.1 Retrosintesi</i>	50
<i>3.2 Enantioselezione indotta dalla chiralità di un legante</i>	51
<i>3.3 Enantioselezione indotta dal substrato</i>	55
4 CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE	67
5 PARTE SPERIMENTALE	69
<i>5.1 Procedure Sperimentali</i>	72
6 BIBLIOGRAFIA	115

ABSTRACT

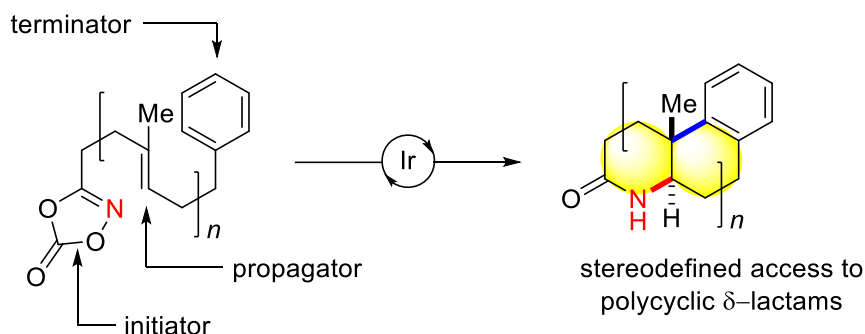
For over six decades, the mechanistic aspects and evolutionary implications of squalene and oxidosqualene cyclizations have continually attracted attention across both chemistry and biochemistry. Indeed, the enzyme-mediated cyclizations of squalene (**Scheme I**) and oxidosqualene are the most significant transformations in the biosynthesis of triterpenoids and steroids.



Scheme I: Squalene and oxidosqualene cyclization.

Over the years, numerous efforts devoted to mimicking isoprenoid biosynthesis in the laboratory have marked major milestones in organic synthesis. Since Stork and Eschenmoser first formulated the cationic π -cyclization hypothesis, researchers have established diverse synthetic methodologies, frequently enantioselective, to execute these complex cascade processes.

Building upon earlier investigations by Prof. Zanoni's research group on acyl-nitrenoid-promoted biomimetic cyclizations (originally achieved using dioxazolones in the presence of an Ir(III) catalyst, **Scheme II**), this thesis shows a more sustainable catalytic strategy.

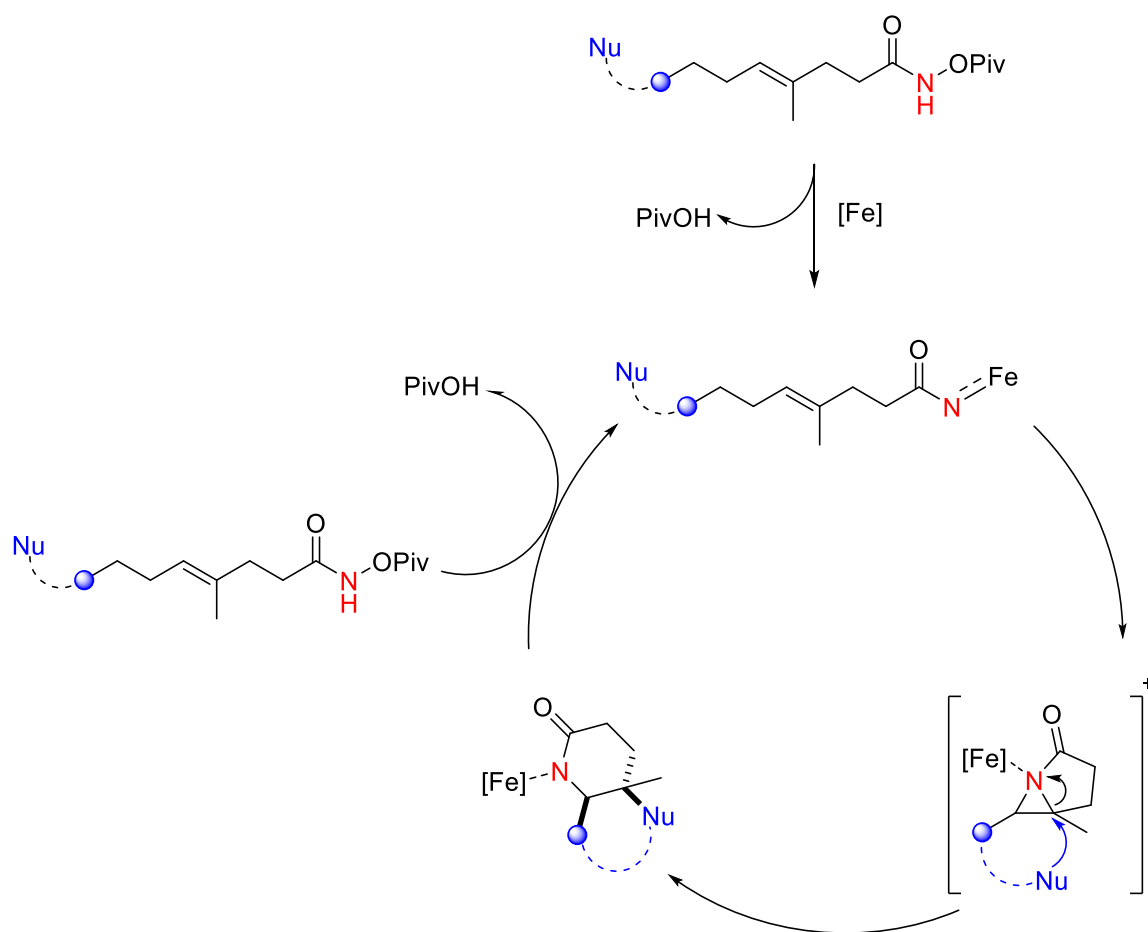


Scheme II: Ir(III)-catalyzed biomimetic cyclization.

Although precious metals such as Ru, Pd, and Rh are proficient in generating acyl-nitrenoid intermediates; their high cost, scarcity, and toxicity pose significant drawbacks. In contrast, iron stands out as the second most abundant metal in the Earth's crust, offering an accessible, cost-effective, and considerably more benign alternative for human health and the environment.

In this work, iron catalysis was employed to access the reactivity of acyl-nitrenoid species generated from *N*-pivaloylhydroxamate precursors. Upon coordination to the Fe catalyst, the hydroxamate precursor releases pivalic acid (PivOH) to yield a transient, highly electrophilic Fe-acylnitrenoid intermediate. This species undergoes an intramolecular addition to the tethered olefin, affording a reactive three-membered aziridine intermediate. Subsequent nucleophilic attack triggers the opening of the aziridine ring, forging a newly constructed six-membered δ -lactam cycle.

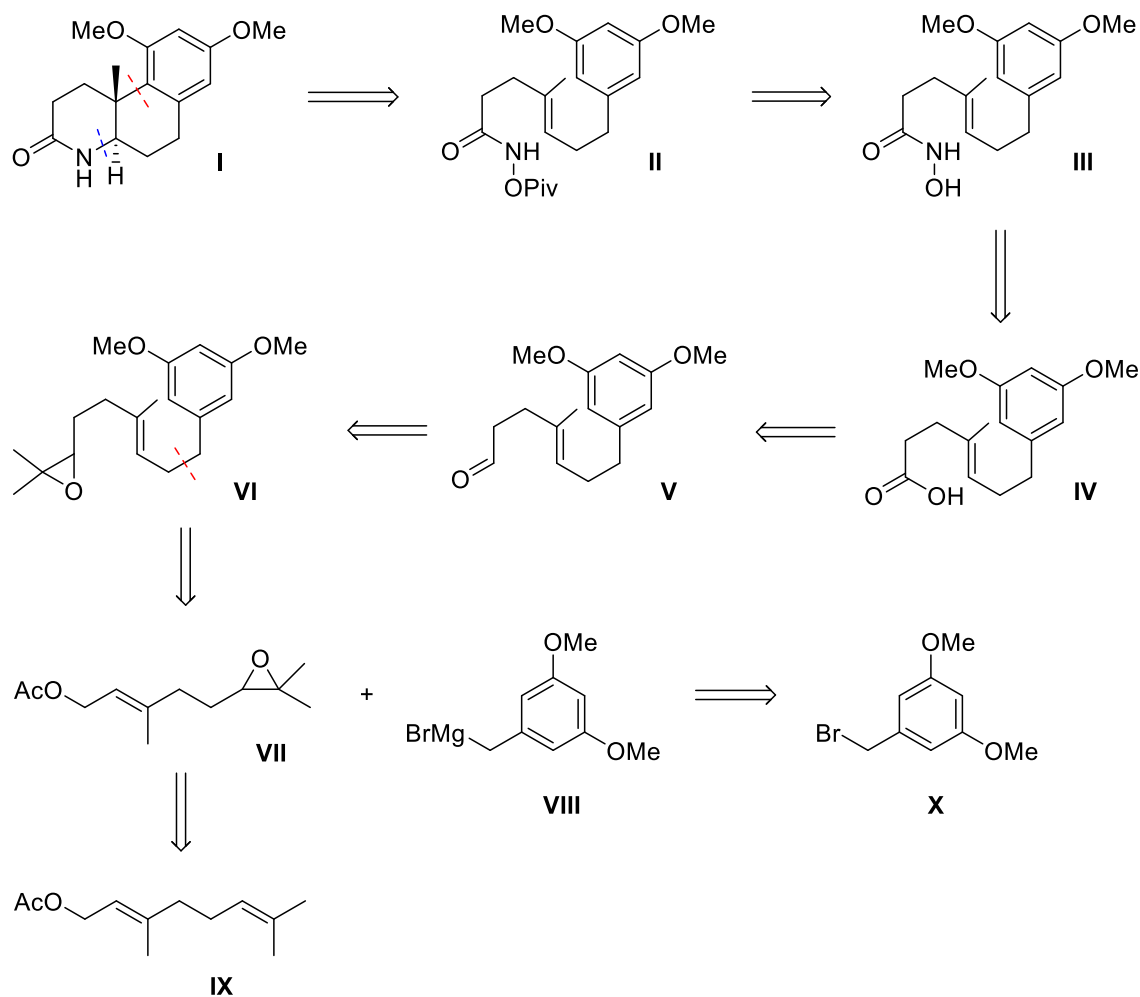
The proposed catalytic cycle for this transformation is represented in **Scheme III**.



Scheme III: Proposed catalytic cycle for the cyclization reaction.

In this design, an olefin bearing an (*E*)-stereochemistry serves as the primary nucleophile, while aromatic and heteroaromatic cores act as the terminating nucleophiles.

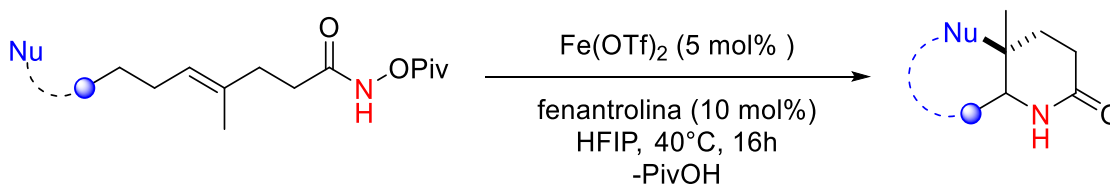
To access the required precursors, a general retrosynthetic pathway was established for the majority of the target scaffolds (**Scheme IV**).



Scheme IV: Retrosynthetic analysis.

As outlined in **Scheme IV**, the polycyclic core **I** is disconnected via simultaneous C – C and C – N disconnections to reveal intermediate **II**. Functional group interconversions (FGIs) relate compound **II** to the parent hydroxamic acid **III** and, successively, to the corresponding carboxylic acid **IV**. Subsequently, two further consecutive FGIs are performed: first, a retro-Pinnick oxidation from carboxylic acid **IV** to aldehyde **V**, followed by a retro-Malaprade reaction to afford epoxide **VI**. At this stage, a C – C disconnection can be carried out via a retro-coupling between compounds **VII** and **VIII**. Compound **VII** was obtained by epoxidation of geranyl acetate **IX**, while Grignard reagent **VIII** was synthesized from bromide **X**. Compounds **IX** and **X** are commercially available.

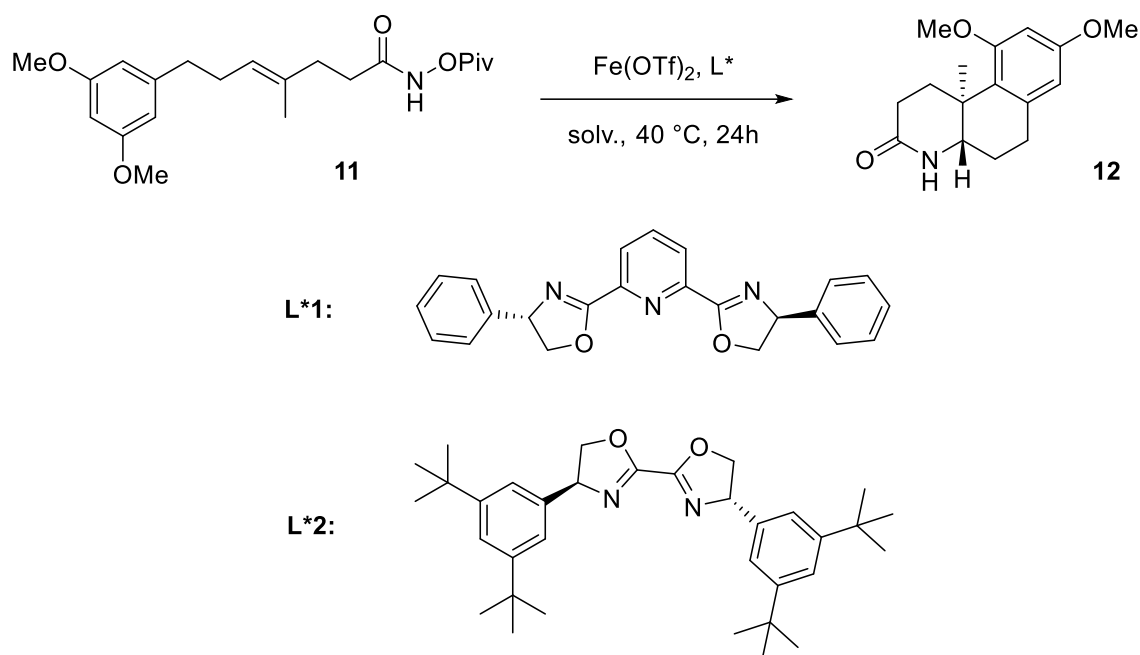
The primary objective of this thesis is to investigate and develop strategies to achieve enantioselective biomimetic cascade cyclizations using an inexpensive and sustainable iron catalyst, replacing expensive noble metals (such as iridium). Indeed, the optimized conditions of the final cyclization reaction in HFIP (**Scheme V**) exclusively delivers the polycyclic scaffold as a racemic single diastereoisomer.



Scheme V: Optimized reaction for the model substrate.

To overcome this limitation and access single enantiomers, the study explores different main approaches:

Chiral Ligand and Solvent Screening: investigating chiral ligands coordinated to the Fe(II) complex in combination with alternative solvents to avoid the potentially interfering role of HFIP during the enantioselection step (**Scheme VI, Table I**).

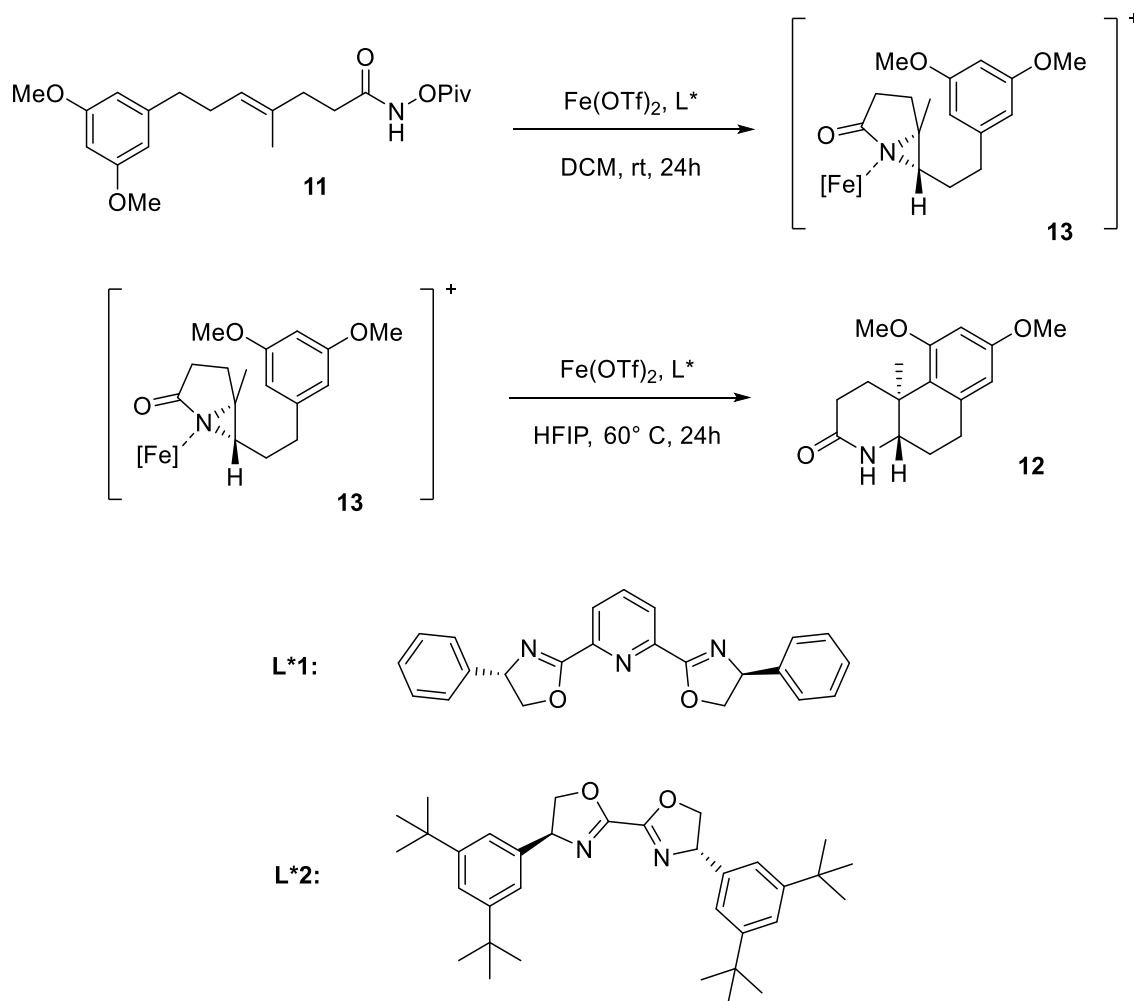


Scheme VI: First attempt for an enantioselective reaction via the addition of a chiral ligand to the complex in various solvents.

Entry	Solvent	Result
1	Acetone	n.d. ^a
2	MeCN	raceme
3	DCE	n.d.
4	PhCF ₃	n.d.

Table I: Tested solvents and relative results. ^an.d.: not detected.

Two-Step Reaction Protocol: dividing the transformation into two distinct stages, first forming the chiral aziridine intermediate without HFIP, followed by solvent and condition modulation to promote intramolecular nucleophilic ring-opening and cyclization (**Scheme VII**).



Scheme VII: Cyclization reaction divided into two distinct steps.

Substrate-Induced Enantioselection: synthesizing modified starting precursors functionalized with steric control elements (evaluating different substituents, such as methyl, halo, or methoxy groups, at various positions along the chain) to direct the stereochemical outcome of the cascade cyclization (**Figure I**).

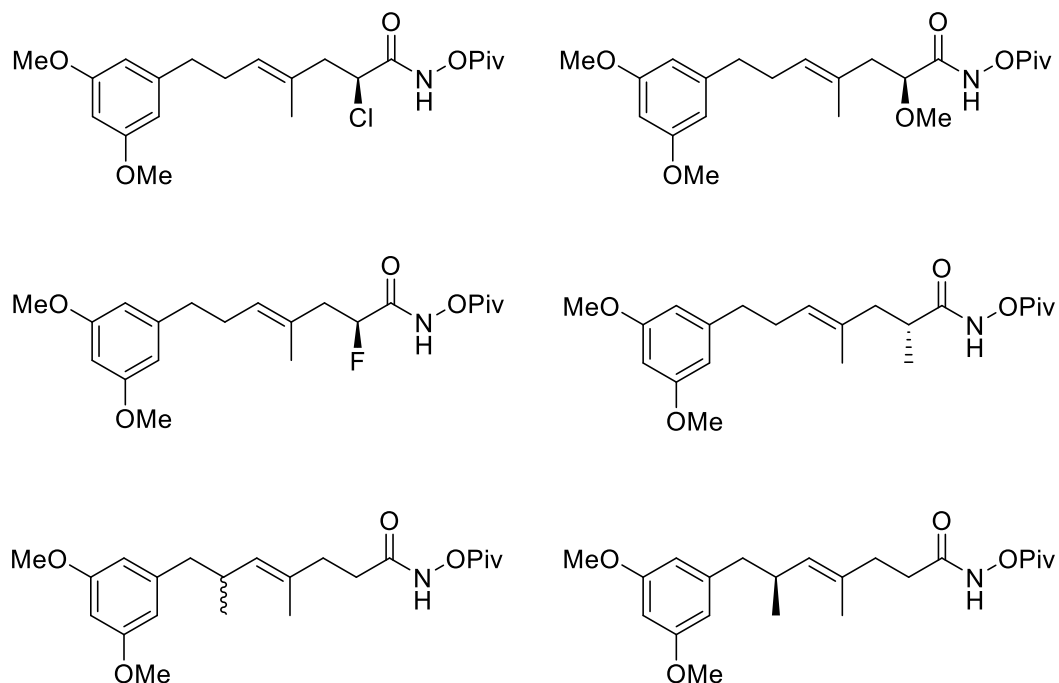


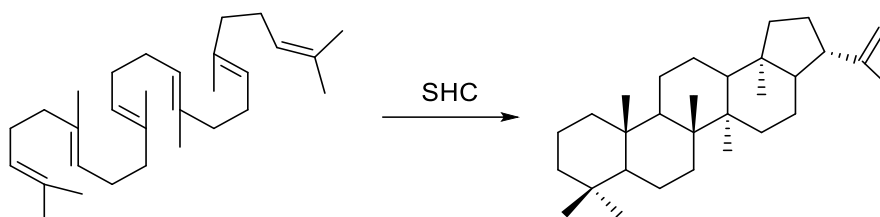
Figure I: Precursors with different substituents.

Future prospects for this thesis work are a wider screening of new chiral ligands and also evaluating the influence of the methyl as a substituent in different positions, like bonded to the other carbon next to the olefin or to the carbon next to the benzene ring.

1 INTRODUZIONE

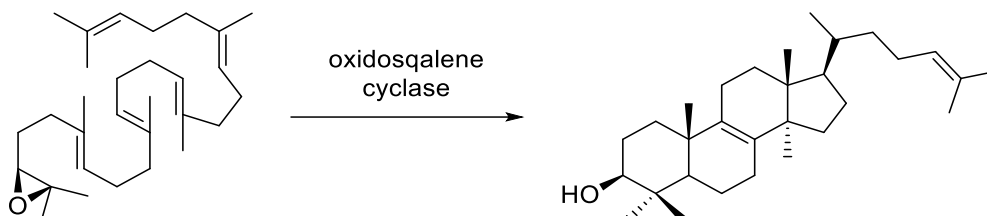
1.1 Ciclizzazioni in natura

I meccanismi e i risvolti evolutivi legati alle reazioni di ciclizzazione dello squalene e dell'ossidosqualene catturano l'attenzione di chimici e biochimici da ormai quasi 60 anni. Nella biosintesi di triterpenoidi e steroidi, i passaggi di maggior rilevanza sono le reazioni di ciclizzazioni enzimatiche proprio dello squalene (*Schema 1*) e dell'ossidosqualene.¹



*Schema 1: Ciclizzazione squalene.*²

Il primo modello sul meccanismo di ciclizzazione dello squalene (passando attraverso l'ossidosqualene e il successivo riarrangiamento a lanosterolo, precursore di numerosi steroidi tra cui il colesterolo) fu proposto nel 1953 da Woodward e Bloch (*Schema 2*).³

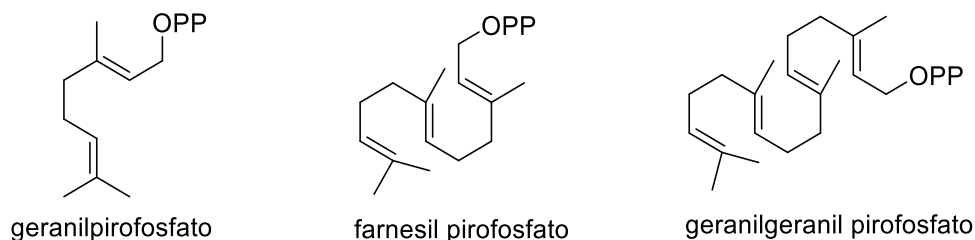


*Schema 2: Ciclizzazione ossidosqualene a lanosterolo.*²

Successivamente, nel 1955, i risvolti stereochimici di questo processo vennero approfonditi in modo indipendente da Stork e Burg-Stahler⁴ e dal gruppo di ricerca formato da Eschenmoser, Ruzicka, Jeger e Arigoni.⁵

Nel corso degli anni sono state svolte ricerche importanti per cercare di imitare la biosintesi degli isoprenoidi. Semplici strutture polieniche lineari, quali il geranil pirofosfato (GPP), il farnesilpirofosfato (FPP) o il geranilgeranil pirofosfato (GGPP), fungono da precursori per la generazione di diversi isoprenoidi policiclici

(Figura 1).^{6,7}

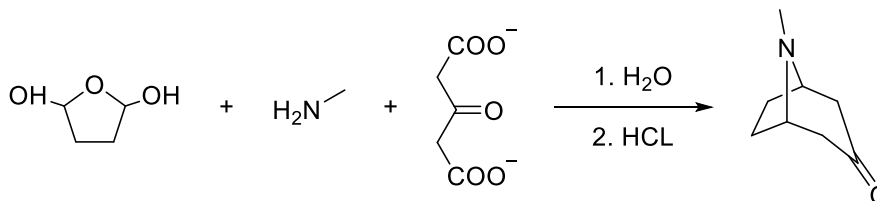


*Figura 1: strutture polieniche lineari di origine naturale.*⁸

Substrati naturali, come quelli indicati in *Figura 1*, possono essere convertiti in isoprenoidi policiclici, composti caratterizzati da una molteplicità di stereocentri. Tale reazione asimmetrica può essere promossa da enzimi detti “ciclasì”.¹ In funzione della natura dell’enzima impiegato nel processo, è possibile ottenere varie tipologie di strutture isoprenoidi a partire dal medesimo substrato di partenza. Si ipotizza che questo genere di ciclizzazioni avvenga in quattro stadi:⁹

1. Formazione di un carbocatione
2. Controllo della conformazione spaziale del substrato
3. Stabilizzazione degli intermedi carbocationici
4. *Quenching* finale

L'origine del termine "sintesi biomimetica" si deve a Robinson, il quale nel 1917 descrisse la sintesi diretta del tropinone (*Schema 3*) combinando glutaraldeide, metilammina e acetondicarbossilato.¹⁰



*Schema 3: Sintesi biomimetica del tropinone.*¹⁰

Questa filosofia sintetica venne in seguito ripresa e formalizzata da Van Tamelen nella sua pubblicazione del 1961, nella quale cercò di riprodurre reazioni il più simili possibile a quelle naturali, a discapito dei percorsi sintetici tradizionali.¹¹ Ciò non è un dettaglio da trascurare; poiché questo tipo di approccio ha avuto un

impatto importante nella chimica organica, in quanto ha contribuito ad una miglior comprensione dei meccanismi biosintetici e allo sviluppo di nuovi metodi sintetici che risultino più efficienti e selettivi.

1.2 Ciclizzazioni biomimetiche in laboratorio

Il desiderio di riprodurre in laboratorio i processi di ciclizzazione osservati in natura ha spinto la chimica organica moderna verso lo sviluppo di protocolli artificiali capaci di imitare la biosintesi di complessi scaffold policiclici. Fin da quando Stork ed Eschenmoser formularono l'ipotesi della ciclizzazione cationica- π per chiarire la formazione degli stessi scaffold policiclici in natura ^{4,5,12}, la comunità scientifica si è dedicata alla progettazione di metodologie sperimentali efficaci, focalizzandosi in particolar modo sulle varianti enantioselettive. ^{13,14,15} Queste ultime rappresentano una via alternativa interessante rispetto alle classiche sintesi multifase basate su *chiral pools* di origine naturale. ¹⁶

Affinché una ciclasi artificiale sia efficace, risulta fondamentale la sua abilità di indurre asimmetria durante lo step di protonazione del gruppo isoprenilico terminale presente nei poliprenoidi. ¹⁷ Un contributo importante in tal senso si deve a Yamamoto e ai suoi collaboratori, i quali hanno ideato una ciclasi artificiale basata sulla combinazione di un acido di Brønsted chirale e un acido di Lewis, sistema denominato “LBA” (*Figura 2*). ¹⁸

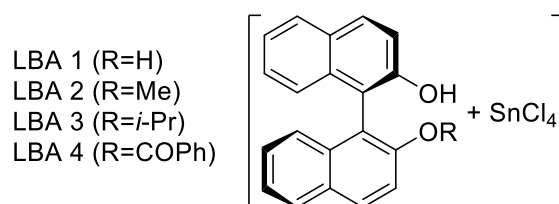
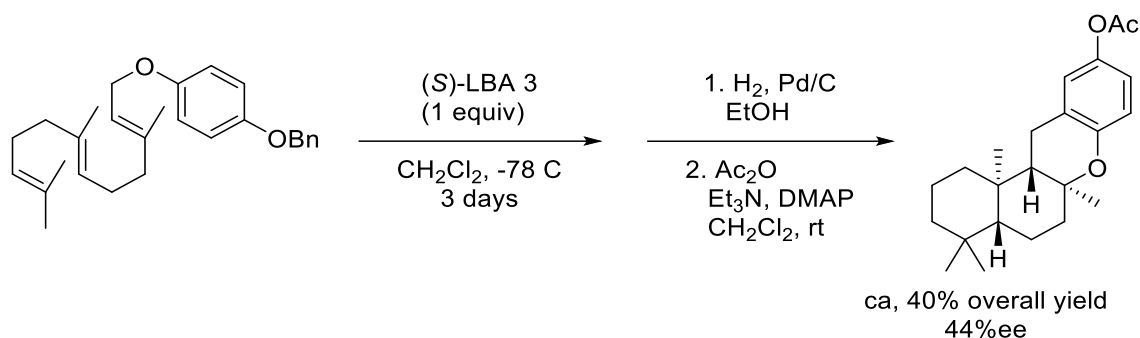


Figura 2: Ciclasi artificiale sintetizzata da Yamamoto e collaboratori. ¹⁸

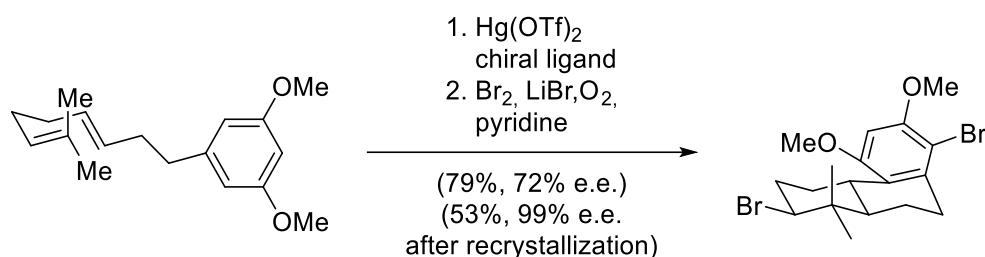
Grazie a queste ciclasi artificiali, sono state realizzate le prime reazioni biomimetiche enantioselettive su poliprenoidi. Tra le applicazioni più rilevanti spicca la *total synthesis* del (–)-cromazonarolo acetato (*Schema 4*), un composto

isolato dall'alga bruna *Dictyopteris undulata*, ottenuta mediante la ciclizzazione del 4-benzilossifenil farnesil etere; la quale ha prodotto il composto tetraciclico desiderato come miscela di diastereoisomeri. Il prodotto principale è raffigurato nello *Schema 4*, ottenuto con una resa del 40% e un eccesso enantiomerico (ee) del 44%.



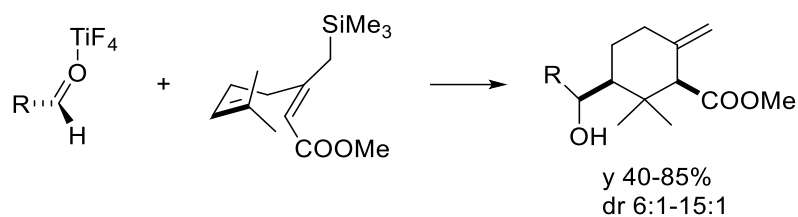
*Schema 4: total synthesis del (-)-cromazonarolo acetato.*¹⁶

In letteratura sono presenti altri esempi di ciclizzazione polienica diretta e asimmetrica; tra questi, gli studi condotti da Andreas Schall e collaboratori hanno evidenziato l'impiego di processi indotti da bromonio (*Schema 5*) e cloronio.¹⁹



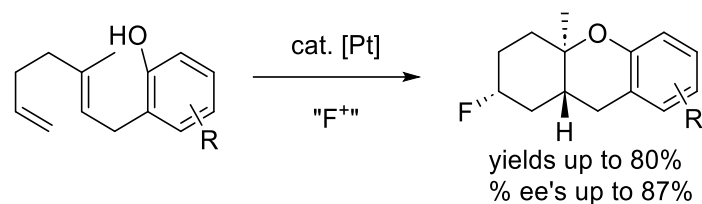
*Schema 5: ciclizzazione indotta da bromonio.*¹⁹

In altri studi è stato dimostrato che il tetrafluoruro di titanio (TiF_4) sia l'acido di Lewis migliore per promuovere reazioni di ciclizzazione-alcilazione che coinvolgono aldeidi e 2-trimetilsililmetil-1,5-dieni. Tale metodologia si è rivelata altamente efficiente e stereoselettiva (*Schema 6*), sfruttando l'attivazione dell'aldeide tramite coordinazione con l'acido di Lewis citato prima per generare la specie carbenica elettrofila idonea a innescare il processo.



*Schema 6: ciclizzazione-alchilazione indotta da TiF_4 .*²⁰

Anche i metalli di transizione nobili trovano applicazione in questo ambito: i complessi elettrofili di Pt(II) agiscono come ottimi iniziatori di cascate catione-olefina che portano alla formazione di nuovi legami C–C.^{21,22} Un caso esplicativo è la reazione del complesso (Xylyl-phanephos)Pt²⁺ con XeF₂ (*Schema 7*), dove l'iniziatore metallico indirizza la ciclizzazione/fluorurazione diastereoselettiva catione-olefina di substrati polienici.²³



*Schema 7: ciclizzazione indotta da (Xylyl-phanephos)Pt²⁺.*²³

Il gruppo di Jacobsen ha descritto una policiclizzazione cationica enantioselettiva organocatalizzata applicata a idrossilattami (*Schema 8*)²⁵, sfruttando catalizzatori di tiourea.²⁴

racemi, è possibile ottenere sistemi carbo- ed eteropoliciclici caratterizzati da buone rese ed ee $\geq 99\%$.

1.3 Carbeni e Nitreni

Carbeni e nitreni sono intermedi studiati in chimica organica fin dalla metà del Novecento.

I nitreni sono specie neutre monovalenti che presentano sei elettroni nel loro guscio di valenza (*Figura 3*).



*Figura 3: struttura di Lewis dei nitreni.*²⁸

Tali intermedi rappresentano uno dei composti più utilizzati per l'introduzione selettiva di atomi di azoto all'interno delle molecole.²⁷ La loro esistenza fu proposta da Tiemann nel 1891, il quale li identificò come intermedi chiave nel meccanismo del riarrangiamento di Lossen

Dal punto di vista dello stato elettronico, i nitreni possono configurarsi come singoletto o tripletto (*Figura 4*):

- I nitreni nello stato di tripletto possiedono due elettroni spaiati disposti in orbitali ortogonali, associati a un numero quantico di spin totale pari a $S = 1$ o $S = 3$.³⁰
- I nitreni nello stato di singoletto, al contrario, presentano una configurazione a guscio chiuso caratterizzata da elettroni accoppiati, con un valore di spin pari a $S = 0$.

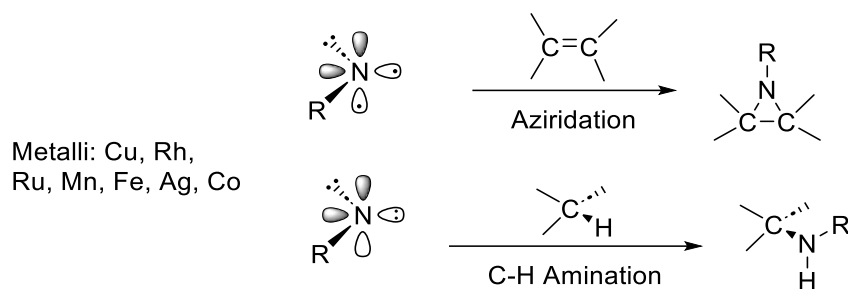


Figura 4: struttura orbitalica dei nitreni singoletto e tripletto.²⁹

L'interconversione tra queste due condizioni elettroniche è governata da fattori esterni (ad esempio fattori termici o fotochimici), dagli effetti di solvatazione e dalla natura dei sostituenti legati all'azoto. In particolare, la stabilità relativa dello stato di tripletto viene incrementata dalla presenza di gruppi elettron-attrattori, mentre i sostituenti elettron-donatori esercitano un effetto stabilizzante sulla configurazione di singoletto.

Verso la fine degli anni '60, Kwart e Kahn documentarono per la prima volta l'applicazione di sistemi metallici per catalizzare i processi di trasferimento di nitreni;³¹ da quel momento sono state avviate nuove ricerche nei decenni successivi, arrivando ad ottenere risultati significativi grazie a ricercatori come Breslow,³² Mansuy,³³ Evans³⁵ e Müller.³⁵

L'implementazione di protocolli sempre più accessibili ha semplificato la generazione di complessi metallo-nitrenoidi in laboratorio. Una volta stabilite le condizioni ottimali di reazione, queste specie intermedie sono state ampiamente sfruttate sia per promuovere l'aziridinazione di sistemi olefinici, sia per innescare processi di C-H attivazione per la sintesi di ammine, diventando strumenti insostituibili per preparare molecole azotate (*Schema 10*).³⁶



Schema 10: Nitreni singoletto e tripletto e loro reattività.³⁶

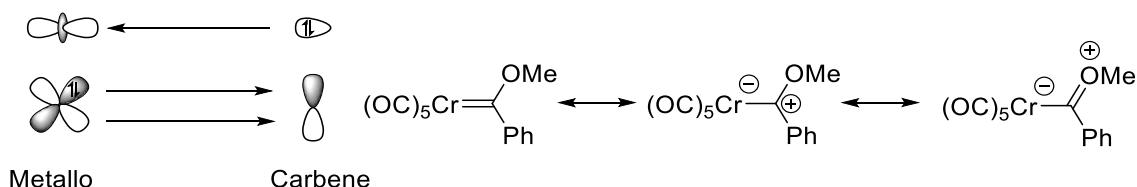
I carbeni, invece, si definiscono come specie neutre caratterizzate da un atomo di carbonio divalente che possiede, in analogia con i nitreni, sei elettroni di valenza (Figura 5). La storia e lo studio di questi intermedi vantano ormai oltre un secolo e mezzo di letteratura scientifica.³⁷



Figura 5: Struttura di Lewis di un carbene.³⁷

Anche per i carbeni si adotta la classificazione tra singoletto e tripletto, rispettivamente detti carbeni di Fischer (Schema 11) e di Schrock (Schema 12):

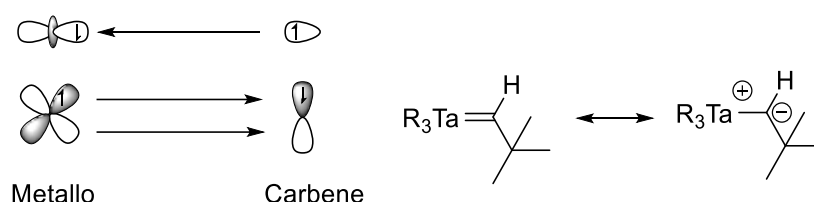
- Carbeni di Fischer (singoletto): presentano eteroatomi direttamente legati al centro divalente che lo stabilizzano.³⁸ Questi complessi hanno un marcato carattere elettrofilo, che li rende suscettibili all'attacco da parte di specie nucleofile, e vedono generalmente il coinvolgimento di metalli di transizione a basso stato di ossidazione.^{39,40,41,42}



Schema 11: Carbeni di Fischer.³⁷

- Carbeni di Schrock (tripletto): si generano di norma a partire dai primi

metalli del periodo del blocco dei metalli di transizione nei loro stati di ossidazione più elevati (configurazione d^0).³⁸ Essi contengono sostituenti poco stabilizzanti e presentano un preciso divario energetico tra lo stato fondamentale di singoletto e quello di tripletto.^{40,43} La densità elettronica dei legami π è distribuita in modo quasi simmetrico tra il carbonio e il centro metallico, conferendo al legame metallo-carbonio i tratti tipici di un doppio legame. Per questo motivo, i carbeni di Schrock manifestano una spiccata natura nucleofila e quindi, ovviamente, un'elevata affinità verso i partner di reazione elettrofili.



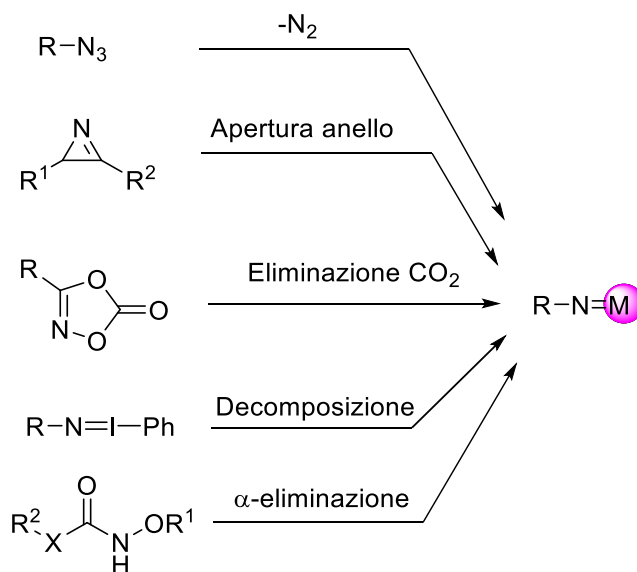
*Schema 12: Carbeni di Schrock.*³⁷

1.4 Preparazione dei nitrenoidi

Grazie alla loro spiccata reattività, i metallo-nitrenoidi si collocano tra i più importanti intermedi di reazione per la sintesi di composti azotati.^{27,36,47,48} All'interno della vasta gamma di processi sintetici basati su tali intermedi, si distinguono per diffusione e rilevanza le metodologie di amminazione che prevedono l'inserzione diretta della specie nitrenica nei legami C–H.

Queste specie intermedie coordinate ai metalli possono dare luogo a diverse reazioni, quali la difunzionalizzazione di sistemi olefinici, i processi di aziridinazione e le reazioni di solfimidazione. Lo sviluppo di questi approcci ha aperto la strada a percorsi sintetici innovativi per la costruzione di legami carbonio-azoto (N–C) ed eteroatomo-azoto (N–X, dove X = N, S) in condizioni relativamente blande.^{49,50,51} Come schematizzato nello *Schema 13*, la generazione

di nitrenoidi metallici può essere indotta a partire da svariate classi di precursori.⁵²



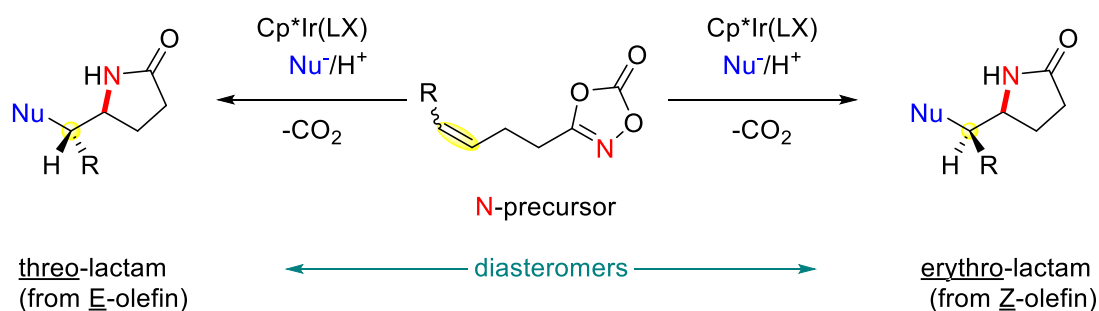
*Schema 13: Precursori dei metallo nitrenoidi.*⁵²

Nelle strategie volte a promuovere le policiclizzazioni, una metodologia efficace consiste nell'impiegare catalizzatori basati su metalli di transizione come l'iridio. Pur trattandosi di un elemento nobile, caratterizzato da costi significativi e scarsa abbondanza, l'iridio ha trovato negli ultimi anni una larghissima applicazione nei laboratori di ricerca per via della sua straordinaria attività catalitica, ma anche alle sue eccellenti doti di chemoselettività e alla sua versatilità nel campo della sintesi asimmetrica.⁵³

In questo specifico ambito di ricerca, rivestono un ruolo centrale i lavori condotti dai gruppi di Zanoni e Sukbok Chang. Gli autori hanno messo a punto un protocollo catalitico basato sull'impiego di complessi di Iridio (III), in grado di promuovere una reazione di policiclizzazione biomimetica che consente l'introduzione diretta di una funzionalità δ -lattamica nel prodotto finale, permettendo l'accesso a strutture policicliche azotate di elevato interesse in ambito farmacologico e medico.⁵⁴ Inoltre, dal punto di vista della sintesi di target naturali, una simile trasformazione risulta di estrema utilità, poiché consente di assemblare scheletri molecolari complessi in un unico passaggio sintetico.

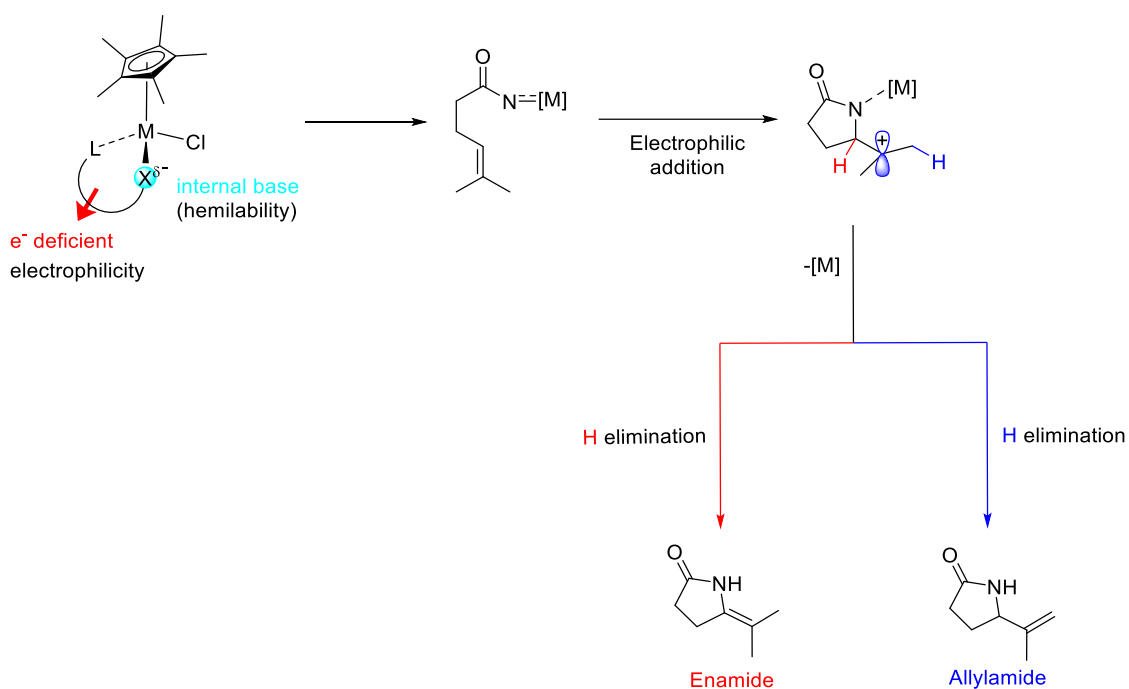
Il cuore di questa strategia risiede nell'impiego di un intermedio acil-nitrenoide di iridio, generato *in situ* tramite l'interazione tra un precursore diossazolonico e il catalizzatore di Ir(III). È ampiamente documentato in letteratura che i diossazoloni fungono da ottimi precursori di nitrenoidi;⁵⁵ in seguito a un'addizione elettrofila con un centro metallico di Ir(III). L'atomo di azoto subisce un'alterazione della propria reattività, divenendo suscettibile all'attacco da parte di specie nucleofile.⁵⁶

Questo filone di ricerca è il risultato di un percorso graduale. Originariamente, infatti, la generazione dell'acil-nitrenoide non era finalizzata alla costruzione di sistemi policiclici, bensì alla più semplice preparazione di un singolo anello γ -lattamico. Il disegno sperimentale originario prevedeva l'uso di substrati con un'olefina interna: la reazione con l'acil-nitrenoide portava a un intermedio biciclico in cui l'anello lattamico risultava fuso a un sistema aziridinico. L'aggiunta di un nucleofilo esterno nella miscela di reazione permetteva l'apertura dell'aziridina, fornendo i corrispondenti γ -lattami con ottima selettività (configurazioni *threo* o *erythro* a seconda della geometria *E/Z* dell'alchene di partenza), come illustrato nello *Schema 14*.⁵⁷



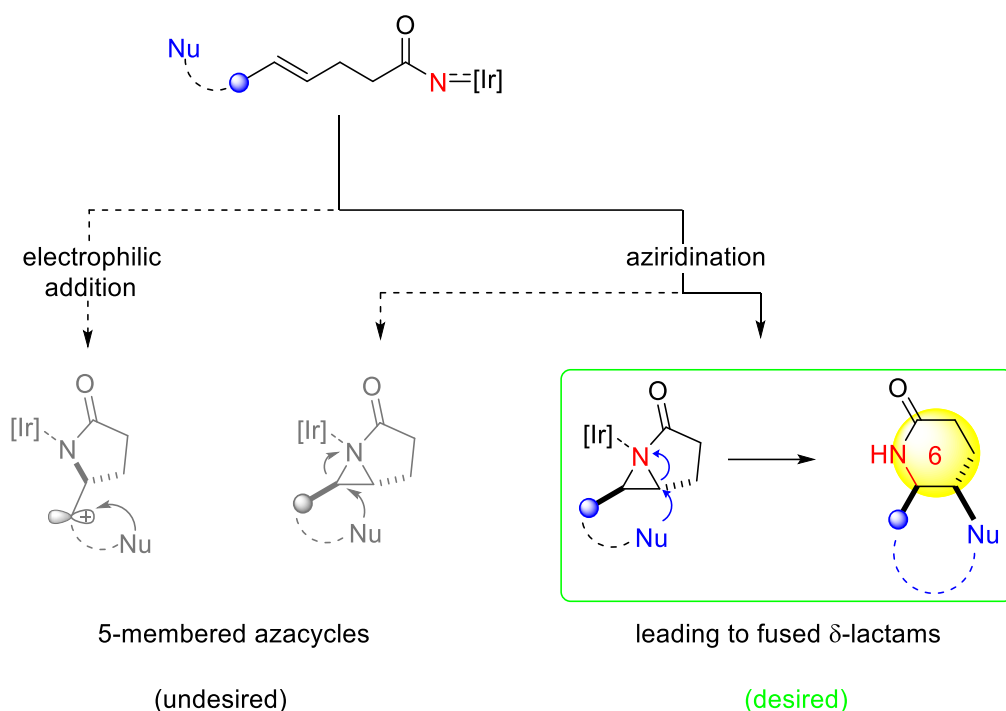
*Schema 14: Sintesi di γ -lattami con nucleofilo esterno.*⁵⁷

In un secondo momento, gli autori scelsero di condurre la medesima reazione escludendo il nucleofilo esterno. Si osservò che l'intermedio biciclico aziridinico andava incontro a un processo di eliminazione protonica ($-\text{H}^+$), portando selettivamente, a seconda dei leganti coordinati all'iridio, alla formazione di allilammidi o di enammine (*Schema 15*).



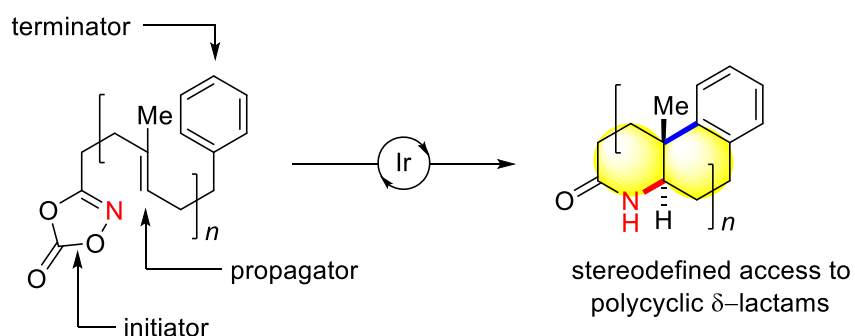
*Schema 15: Formazione della specie acil-nitroso e ciclizzazione con doppio legame interno.*⁵⁶

Solo in tempi più recenti è stato proposto lo sviluppo di un processo in cui l'apertura dell'anello aziridinico venisse promossa non da un reagente esterno, bensì da un nucleofilo interno (come un'olefina). Questo approccio consente di innescare una reazione che porta direttamente a scaffold policiclici caratterizzati dalla presenza di un gruppo lattamico (*Schema 16*).



Schema 16: Meccanismo di policiclizzazione attraverso un sistema iridio-acilnitrenoide.⁵⁶

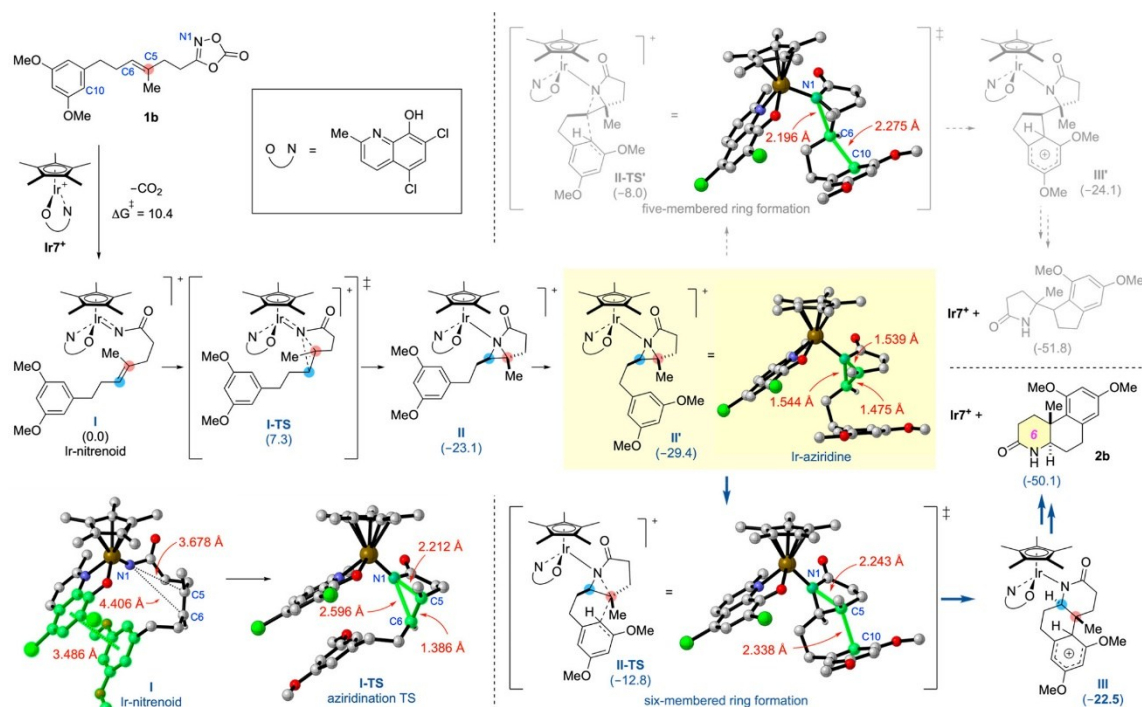
L'esito stereochimico del processo di ciclizzazione è dipendente dalla configurazione geometrica dell'olefina di partenza: i substrati con geometria *Z* conducono a sistemi fusi con giunzioni *cis*, mentre gli isomeri *E* conducono all'ottenimento di giunzioni *trans*. Inoltre, l'utilizzo di complessi metallici coordinati a leganti chirali asimmetrici consente di indurre selettività spaziale, riuscendo ad ottenere uno solo dei due enantiomeri (*Schema 17*).



Schema 17: Generici starters e prodotti della ciclizzazione.⁵⁴

Al fine di fare luce sul meccanismo che governa questa policiclizzazione biomimetica, sono stati condotti studi teorici approfonditi mediante l'applicazione

della teoria del funzionale della densità (DFT), riassunti nello *Schema 18*.



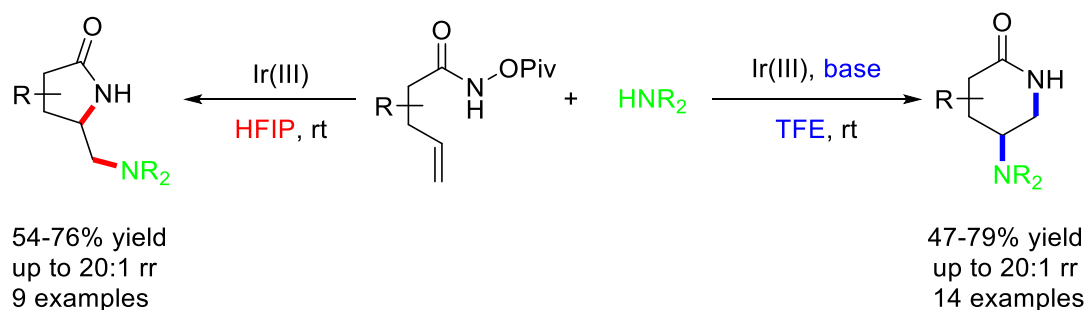
*Schema 18: Studi meccanicistici della policicclizzazione.*⁵⁴

Lo step iniziale prevede l'addizione elettrofila del diossazolone al complesso di iridio(III) ed eliminazione di una molecola di CO₂, generando la specie attiva acil-nitrenoide. Successivamente, l'atomo di azoto elettrofilo subisce un attacco nucleofilo intramolecolare da parte dell'olefina, portando alla formazione stereoselettiva (guidata dalla chiralità del catalizzatore) di un intermedio aza-biciclico. L'anello aziridinico presenta due atomi di carbonio, entrambi possibili siti di attacco da parte del nucleofilo interno (un anello aromatico in questo caso). Tuttavia, le indagini computazionali hanno chiarito che l'attacco orientato alla chiusura del ciclo a sei membri risulta energeticamente favorito rispetto a quello a cinque membri.⁵⁴ Di conseguenza, il nucleofilo attacca selettivamente il carbonio elettrofilo in modo da rispettare il meccanismo appena descritto.

Questa efficiente metodologia di policicclizzazione, capace di coniugare ottima resa ed eccellente dr, è stata applicata con successo anche a substrati diossazolonic contenenti anelli eteroaromatici o benzofusi.

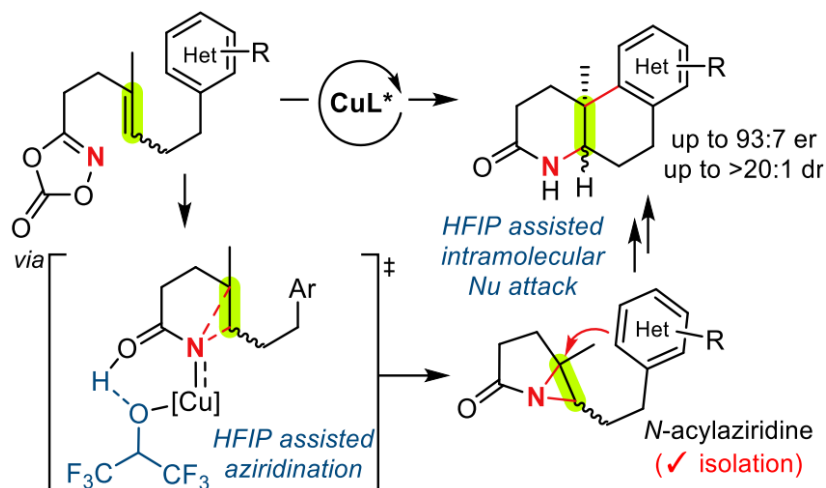
Oltre i sistemi diossazolinici, è stato osservato che gli alchenil *N*-pivaloilidrossammati possono subire reazioni di di-amminazione catalizzate da complessi di Ir(III) in presenza di ammine secondarie esogene, operando in condizioni sperimentali particolarmente blande (*Schema 19*).

La regioselettività di questo processo di di-amminazione può essere modulata agendo sulla natura del solvente e sulle proprietà elettroniche del ligando ciclopentadienilico (Cp^x) coordinato al centro di Ir(III). Sulla base di evidenze meccanicistiche, è stato ipotizzato che il decorso della reazione preveda il passaggio chiave attraverso un intermedio acil-nitrenoide di Ir(V).⁵⁸



*Schema 19: Reazione di di-amminazione catalizzata da Ir.*⁵⁸

Gli stessi gruppi di ricerca di Zanoni e Sukbok Chang hanno successivamente condotto un altro studio riguardante sempre la medesima policiclizzazione biomimetica, ma utilizzando un catalizzatore di Cu (II) al posto di Ir (III) ed effettuando ulteriori studi meccanicistici per approfondire ulteriormente il meccanismo della reazione (*Schema 20*). Inoltre, sono stati effettuati tentativi con lo scopo di indurre enantioselezione alla reazione, testando diversi leganti chirali.⁵⁹



Schema 20: Sintesi efficiente ed asimmetrica di aza-policicli catalizzata da Cu.⁵⁹

Rispetto ai precedenti sistemi basati su metalli nobili, e in particolare all'iridio(III)⁵⁴, l'impiego del rame ha mostrato un incremento drastico dell'efficienza sintetica.

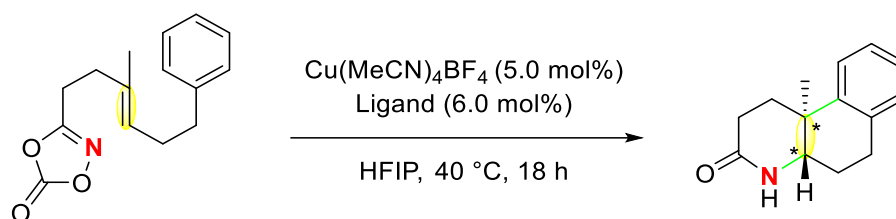
Mentre, ad esempio, con olefine Z il complesso di iridio necessitava di temperature elevate (60 °C) e tempi di reazione prolungati, fornendo spesso rese modeste; il sistema catalitico basato su Cu (II) opera sempre efficacemente a temperature più moderate (40 °C), garantendo diastereoselettività eccellenti (> 20: 1 dr) e rese sensibilmente superiori.

L'efficienza della nucleofilia della funzione aromatica terminale nella fase di apertura dell'aziridina è fortemente influenzata dalla densità elettronica dell'anello benzenico. Nell'analisi dello *scope* di reazione per i substrati (*E*)-alchenilici, si osserva che la presenza di sostituenti elettron-donatori incrementa drasticamente le rese del prodotto δ -lattamico.

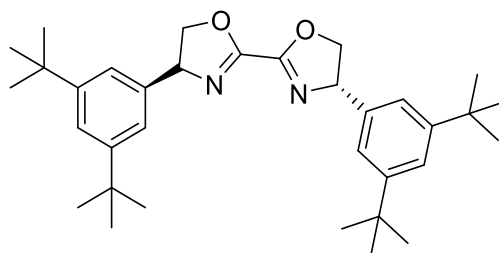
In particolare, il substrato caratterizzato dal gruppo meta-dimetossilico sull'anello benzenico ha fornito uno dei risultati migliori dell'intero studio, portando all'isolamento del prodotto trans-fuso con una resa eccellente del 97%. Al contrario, la presenza di sostituenti elettron-attrattori (come atomi di alogeno in para) disattiva l'anello aromatico.

L'induzione asimmetrica della reazione è stata indagata valutando diverse classi di

leganti bidentati azotati chirali ^{60,61,62} in combinazione con $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$, utilizzando come reazione modello quella rappresentata nello *Schema 21*. Lo studio sterico ed elettronico ha dimostrato che l'inserimento di gruppi altamente ingombranti sulle porzioni aromatiche del legante è il fattore dominante per l'enantiodiscriminazione. Il legante ottimale (*Figura 6*), che porta sostituenti 3,5-*di-tert-butylphenyl*, ha massimizzato le prestazioni per quanto riguarda resa, diastereoselettività (> 20: 1 dr) e controllo enantiomerico (88:12 di er).

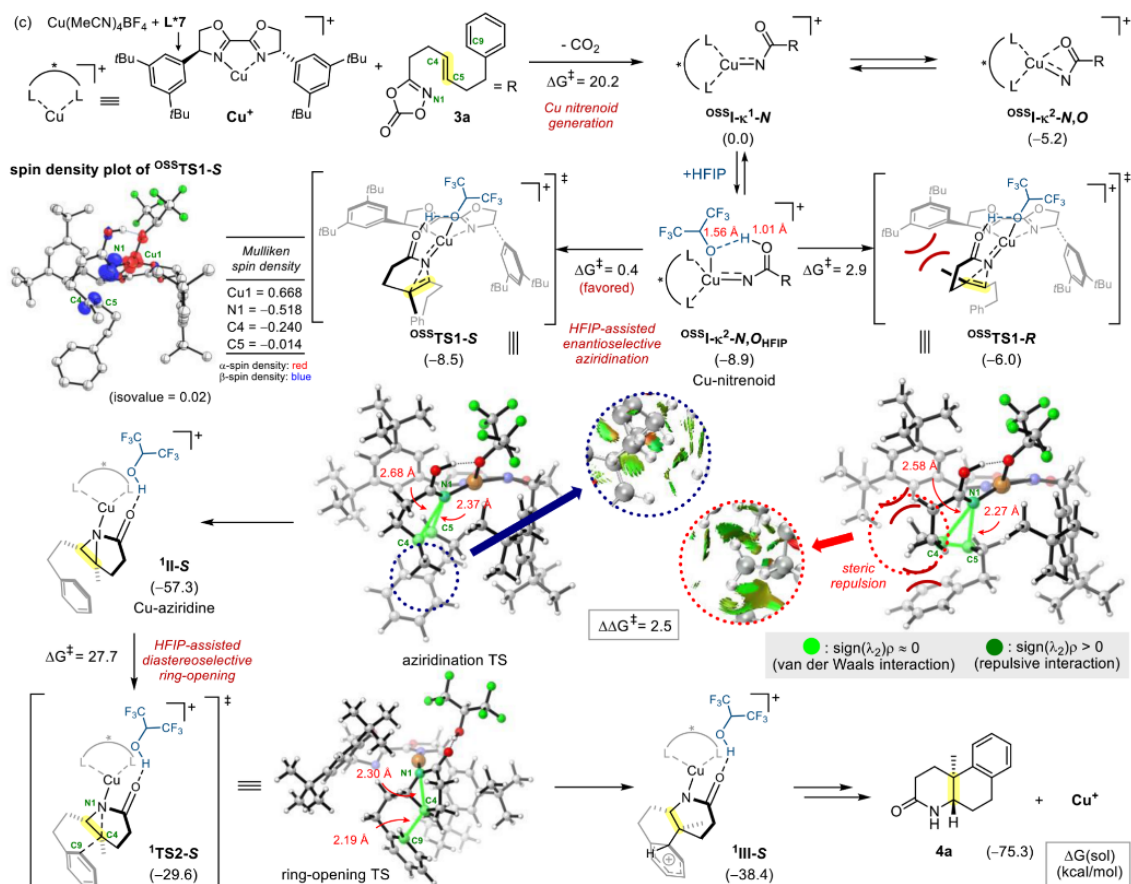


*Schema 21: Reazione modello per lo scope di leganti chirali.*⁵⁹



*Figura 6: Legante chirale con risultati migliori.*⁵⁹

Sperimentalmente, la presenza del gruppo metilico sul doppio legame dell'alchene (*E*) si rivela cruciale per ottenere un elevato livello di enantiodiscriminazione. Quando si impiega il substrato con i due gruppi dimetossi sull'anello benzenico e recante il metile sull'alchene, il prodotto viene ottenuto con una resa del 93% e con un er di 84: 16. Al contrario, utilizzando il substrato privo del gruppo metilico sul doppio legame, pur mantenendo un'ottima resa (81%), l'enantioselettività crolla drasticamente a un modesto 63: 37 er. Le indagini computazionali DFT (*Schema 22*) chiariscono l'origine di questa differenza.



Schema 22: Studi computazionali DFT della ciclizzazione a cascata mediata da Cu-nitrenoide.⁵⁹

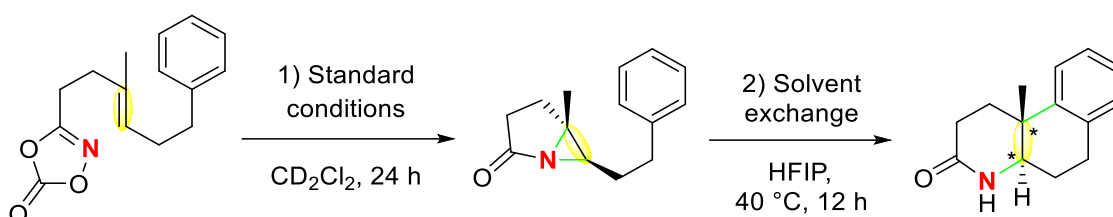
Innanzitutto, lo studio suggerisce il passaggio attraverso un intermedio in cui avviene un'interazione *inner-sphere* tra HFIP e il centro metallico⁶³ e conseguente formazione di legame a idrogeno tra il protone dell'HFIP e l'ossigeno carbonilico dell'acil-nitrenoide. Lo step che determina l'enantioselezione risulta essere l'aziridinazione dell'olefina da parte dell'intermedio appena citato, portando alla formazione di due legami C-N in maniera concertata ma asincrona.

Analisi strutturali dei possibili stati di transizione indicano che l'enantioselettività è originata dalla differente repulsione sterica tra substrato e legante; in particolare, gioca un ruolo fondamentale la presenza o meno del metile come sostituito dell'olefina. Infatti, il suddetto metile risente di interazioni steriche con i gruppi fenilici del legante in uno dei due possibili TS (relativi alla formazione dei due possibili enantiomeri), mentre nell'altro TS (favorito) il legante si orienta diversamente in maniera tale da diminuire l'ingombro da esso generato. La

manca del metile elimina questa differenza di ingombro nei due stati di transizione: ciò comporta una barriera energetica pressoché identica in entrambi i casi e quindi nessuno dei due stati di transizione risulta favorito rispetto all'altro, portando alla perdita dell'enantioselettività osservata sperimentalmente.

Per validare ulteriormente l'importanza dell'HFIP, è stato effettuato uno *screening* dei solventi che ha dimostrato proprio che l'uso dell'HFIP è un requisito obbligatorio per il decorso della reazione. Altri solventi protici con acidità comparabili (es. fenolo, $pK_a \approx 9.95$, o trifluoroetanolo) o non polari (es. DCM, clorobenzene) non hanno portato alla sintesi del prodotto δ -lattamico o hanno fornito rese trascurabili. L'HFIP non agisce semplicemente come un acido di Brønsted, ma coordina direttamente la sfera interna del rame.^{64,65,66} La forte interazione di legame a idrogeno nella sfera di coordinazione, discussa precedentemente, stabilizza elettronicamente l'intermedio nitrenoide altamente reattivo,^{67,68} abbassando la barriera di aziridinazione a un ΔG tendente allo zero. Successivamente, l'HFIP insieme al catalizzatore agiscono da attivatore elettrofilo (acido di Lewis) facilitando l'apertura nucleofila dell'aziridina stessa.

Al fine di confermare l'ipotesi che prevede il passaggio attraverso l'intermedio aziridinico, sono stati condotti studi mirati alla sua generazione e al suo isolamento. Come si osserva nello *Schema 23*, è stata condotta la reazione asimmetrica dello *Schema 21* in condizioni standard ma sostituendo l'HFIP con un solvente non coordinante e non protico (CD_2Cl_2); in questo modo la cascata si arresta. È stato possibile convertire il substrato nell'intermedio *N*-acilaziridina, riuscendo ad osservarlo sperimentalmente, con una resa del 38%, senza riscontrare alcuna traccia del lattame ciclico. Dopo la rimozione del CD_2Cl_2 e l'aggiunta dell'HFIP alla stessa miscela di reazione, l'aziridina racemica ottenuta è stata convertita nel prodotto ciclico con una resa del 14% ma con er 48:52, nonostante la presenza del legante chirale. Questo risultato suggerisce chiaramente che l'HFIP ha un ruolo fondamentale nell'indurre enantioselezione nel momento della formazione dell'aziridina e facilitare poi l'apertura nucleofila dell'anello.



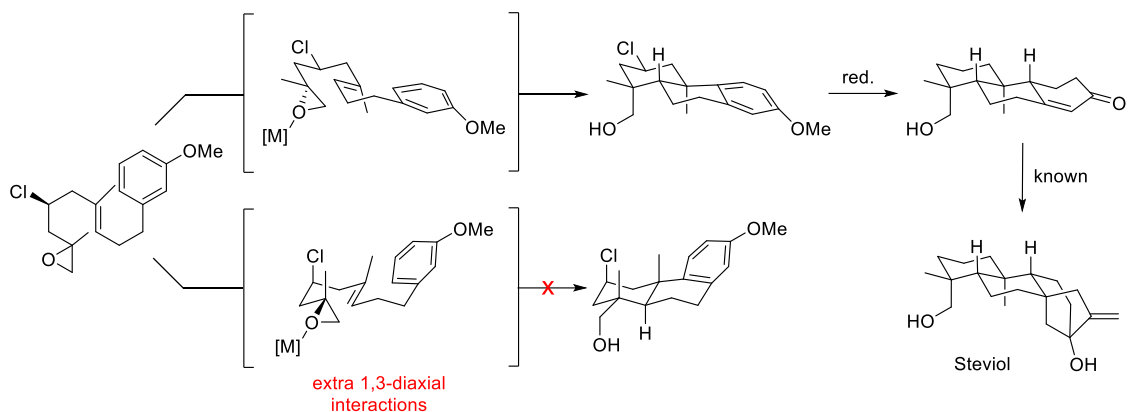
Schema 23: Osservazione dell'intermedio N-acilaziridina.⁵⁹

In quest'ultima ricerca descritta si è approfondita la possibilità di indurre enantioselezione nella reazione di policiclizzazione biomimetica agendo sul catalizzatore; in particolare su leganti chirali che siano in grado, sfruttando interazioni steriche, di favorire la formazione di uno stereoisomero piuttosto che l'altro.

1.5 Enantioselezione indotta dal substrato

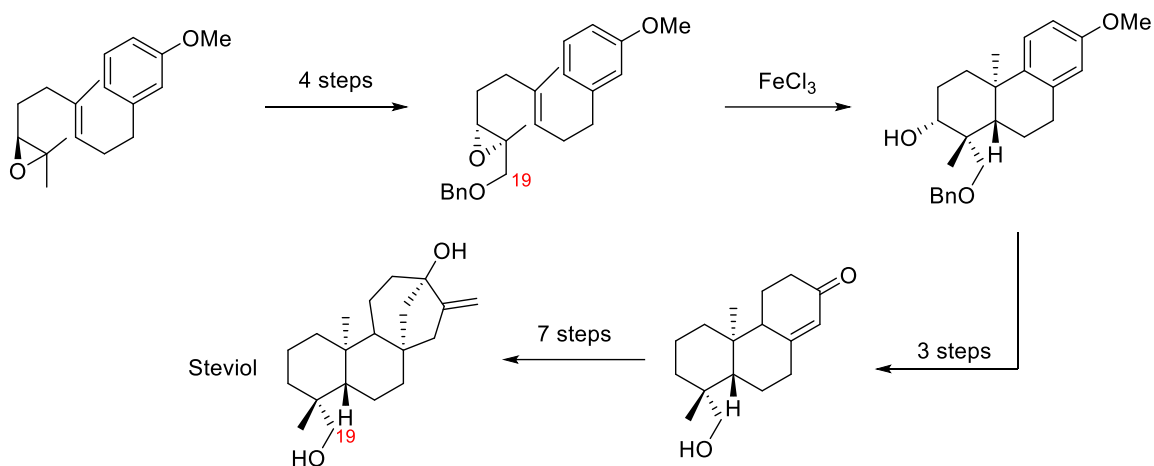
Fino a questo punto, per indurre enantioselezione alla ciclizzazione sono stati discussi solo metodi che prevedono l'utilizzo di leganti chirali del complesso metallico che funge da catalizzatore della reazione.

Un'altra possibile via da percorrere per ottenere lo stesso risultato è quello di agire invece sul substrato, modificandolo leggermente in modo tale da riuscire ad indurre il sistema a ciclizzare in maniera enantiospecifica. A tal proposito, è degna di nota la ricerca di Michalak e Vanderwal riguardante l'utilizzo di un centro asimmetrico contenente cloro come elemento di stereocontrollo in una reazione di policiclizzazione, in particolare nella sintesi dello Steviolo (Schema 24).⁶⁹



Schema 24: Centro asimmetrico con cloro come elemento di stereocontrollo in una reazione di policiclizzazione.⁶⁹

Baran^{70,71} ha già mostrato una via di sintesi di questo composto, in cui però sono presenti vari step di introduzione e successiva rimozione di gruppi funzionali volti a rimuovere la funzione idrossilica, derivata dall'apertura dell'epossido, e ad aggiungere un'altra funzione idrossilica sul carbonio 19 (Schema 25).



Schema 25: Sintesi dello Steviol di Baran.^{70,71}

Una soluzione alternativa potrebbe essere quella di passare attraverso un composto con l'epossido terminale (Figura 7), in modo che la funzione idrossilica che deriva dall'apertura dell'epossido sia direttamente già legata al carbonio 19, così da riuscire ad evitare gli step in più necessari nella sintesi di Baran.

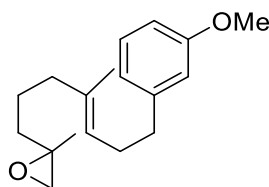
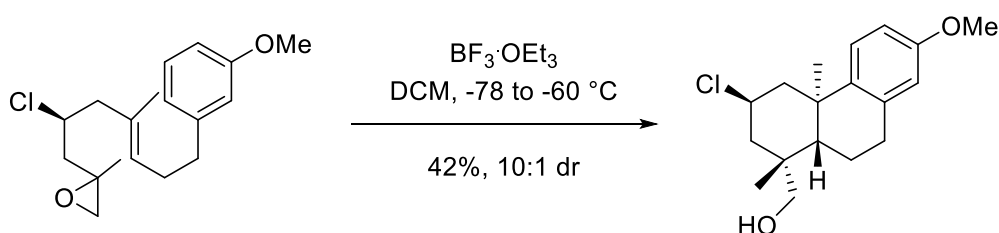


Figura 7: Struttura di partenza con epossido terminale.⁶⁹

L'idea degli autori è stata quella di partire dal composto qui sopra in combinazione con un atomo di cloro, successivamente removibile, come elemento di stereocontrollo, pur non essendo mai stato utilizzato con questo scopo. Senza l'atomo di cloro, il sistema tende a ciclizzare (con una resa del 24%) in modo tale da ottenere il prodotto con il gruppo CH_2OH (che si forma in seguito all'apertura dell'eossido) in posizione equatoriale invece di assiale (condizione necessaria per proseguire la sintesi); ottenendo di conseguenza il singolo diastereoisomero con il metile della giunzione rivolto verso l'alto e il protone verso il basso.

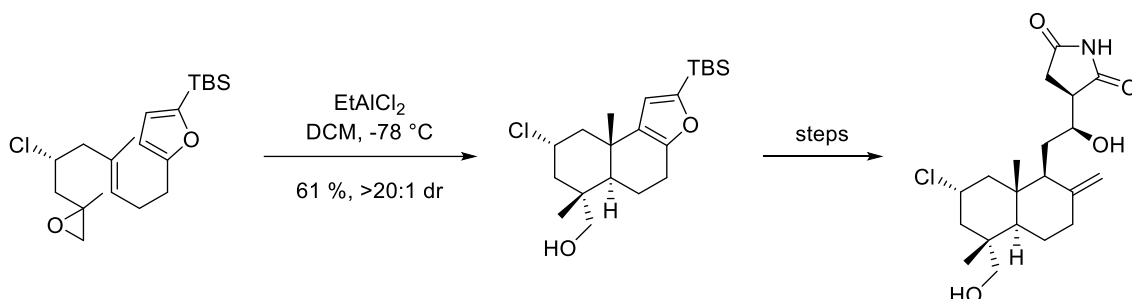
Invece, come si osserva nello *Schema 26*, la stessa struttura, contenente però un atomo di cloro enantiopuro legato, riesce a ciclizzare in modo da portare il gruppo CH_2OH in posizione assiale e quindi la configurazione corretta nella giunzione. Ciò avviene grazie all'interazione sfavorevole 1,3-diassiale tra il cloro e il metile legato all'eossido, che impedisce la chiusura dell'anello con quella configurazione.



Schema 26: Reazione diastereoselettiva di policiclizzazione.

Il prodotto è stato ottenuto con una resa abbastanza moderata del 42%, ma alti livelli di diastereoselettività (10:1 dr). Successivamente viene effettuata una riduzione di Birch dell'anisolo che contemporaneamente è in grado di rimuovere il cloro, la cui presenza non è più necessaria. Il vantaggio di questo processo infatti è proprio l'utilità e l'efficacia dell'aggiunta dell'atomo di cloro, ma al contempo

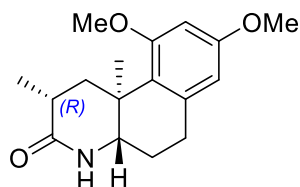
anche la facilità con cui può essere poi rimosso. I ricercatori, basandosi sui risultati appena descritti, hanno utilizzato la medesima strategia sintetica per ottenere un'altra molecola, ovvero la Haterumaimide J (*Schema 27*).⁷²



*Schema 27: Reazione di policiclizzazione nella sintesi di Haterumaimide J.*⁷²

La stessa reazione senza l'atomo di cloro porta alla formazione del prodotto in miscela 5:1 CH₂OH equatoriale/assiale. Con l'atomo di cloro, invece, si ottiene il prodotto con CH₂OH equatoriale con una resa del 61% e un dr > 20:1.

Nella ricerca già discussa precedentemente riguardo la ciclizzazione biomimetica con catalizzatore di iridio⁵⁴, i ricercatori hanno provato a rendere la ciclizzazione asimmetrica. A tale scopo, è stato sintetizzato un precursore chirale, uguale al precursore standard ma con un metile come sostituito in α rispetto al diossazolone. A partire da tale substrato, svolgendo le reazioni nelle condizioni standard, è stato possibile ottenere il prodotto ciclizzato con una resa del 74% ed eccellente diastereoselettività (>99:1 dr) ed enantioselettività (>99:1 er) (*Figura 8*).



*Figura 8: Ciclizzato enantiopuro.*⁵⁴

1.6 La catalisi del Fe in sintesi organica

Sia a livello accademico che industriale, la catalisi rappresenta una risorsa imprescindibile per la produzione di farmaci, molecole naturali e intermedi industriali di varia natura. L'utilizzo di metodologie catalitiche consente di ottimizzare l'*atom economy* dei processi chimici, abbattendo al contempo le spese di produzione e la richiesta energetica.⁷³

Gran parte dei sistemi catalitici impiegati in questo settore sfrutta le proprietà dei complessi dei metalli di transizione. Questa preferenza è legata principalmente alla flessibilità di tali elementi nell'assumere molteplici stati di ossidazione e alle varie geometrie possibili che caratterizzano i loro composti di coordinazione.^{74,75} Fin dagli anni '60, metalli preziosi come rodio (Rh)⁷⁶, palladio (Pd)⁷⁷, rutenio (Ru)⁷⁸ e iridio (Ir)⁷⁹ sono tra i più studiati e utilizzati. Storicamente, spicca indubbiamente la catalisi basata sul palladio, pilastro fondamentale nelle reazioni di *cross-coupling* mirate alla costruzione di legami carbonio-carbonio e carbonio-eteroatomo.⁸⁰ Allo stesso modo, i processi di attivazione di legami C–H risultano fortemente legati all'impiego dei metalli di transizione.⁸¹

Nonostante la loro efficacia, l'uso di catalizzatori basati su metalli di transizione comporta criticità rilevanti: in primis l'elevato costo economico, seguito da una significativa tossicità sia per l'ecosistema che per la salute umana.⁸² Per tali motivi, la ricerca odierna è fortemente orientata verso lo studio di strategie catalitiche alternative e più sostenibili. Una linea di ricerca particolarmente promettente esamina l'impiego dei metalli del primo periodo del blocco d, i quali sono molto abbondanti sulla Terra e hanno un impatto ambientale decisamente ridotto rispetto ai metalli dei periodi successivi.⁸³ In questo scenario, lo sviluppo di processi basati su catalizzatori a base di ferro, economici e di facile reperibilità, promette di rinnovare il campo della catalisi.

Tra i metalli delle serie 3d, 4d e 5d, il ferro vanta la maggiore abbondanza sulla

superficie della Terra (*Figura 9*).^{84,85}

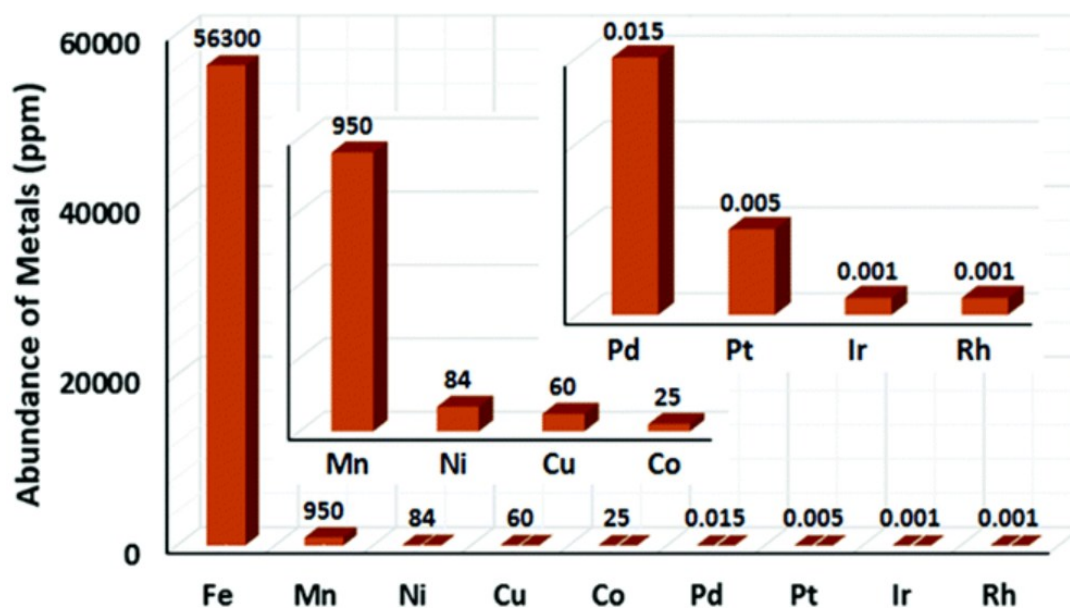
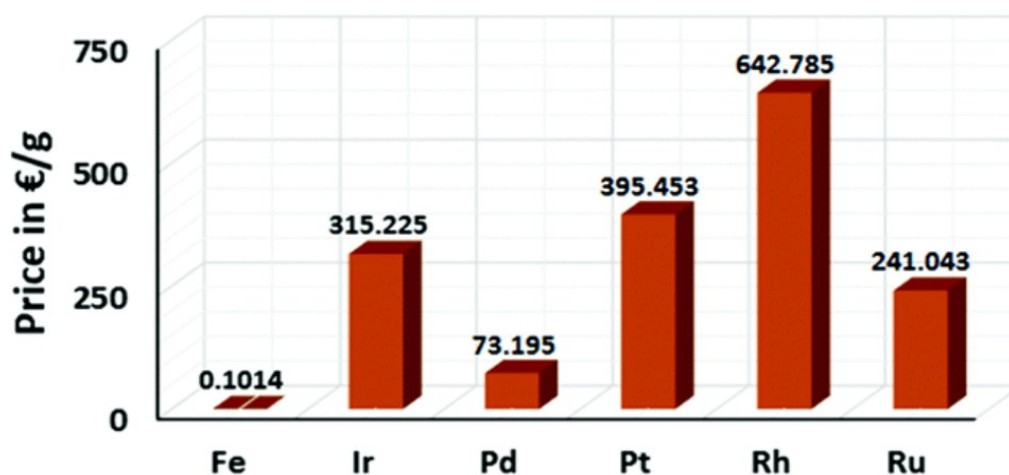


Figura 9: Abbondanza relativa di diversi metalli di transizione nella superficie terrestre.^{84,85}

Il vantaggio ecologico si traduce anche in un vantaggio economico: un confronto diretto tra i prezzi di mercato evidenzia come il ferro metallico sia drasticamente meno costoso rispetto ai tradizionali metalli di transizione (*Figura 10*). Di conseguenza, l'implementazione del ferro in sostituzione di rutenio, palladio o rodio si configura come una scelta decisamente più sostenibile.⁸⁶



*Figura 10: Confronto dei prezzi del ferro e di altri metalli di transizione utilizzati nella catalisi.*⁸⁷

Il ferro appartiene al gruppo 8 e al periodo 4 e la sua configurazione elettronica è $[\text{Ar}] 3d^6 4s^2$. Poiché tende a ossidarsi rapidamente sotto l'azione dell'umidità e dell'ossigeno atmosferico, si trova raramente allo stato elementare, prediligendo la formazione di sali stabili negli stati di ossidazione $2+$ e $3+$; tra questi, i più diffusi in laboratorio sono i rispettivi cloruri, FeCl_2 e FeCl_3 .⁸⁸

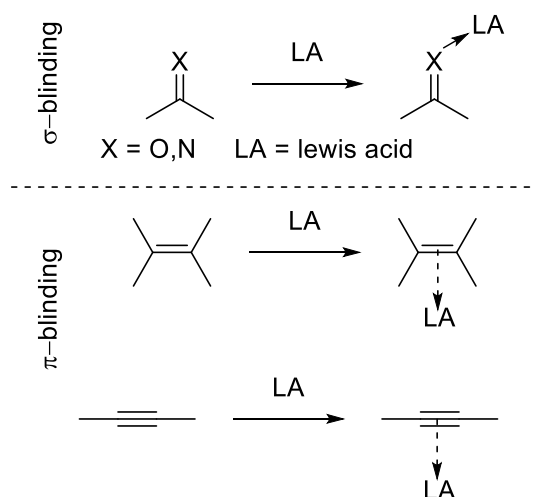
Secondo la teoria HSAB (acidi e basi *hard* e *soft*) introdotta da Pearson nel 1963, lo ione Fe^{3+} viene catalogato come acido *hard* (duro), mentre lo ione Fe^{2+} rientra tra le specie *borderline*.⁸⁹ Nonostante tale classificazione sia originariamente qualitativa, approcci computazionali quantomeccanici basati sulla teoria del funzionale della densità (DFT) hanno permesso di classificare la durezza su una scala quantitativa.⁹⁰ Parr e Pearson hanno definito il parametro di "durezza assoluta" (η), i cui valori per le diverse forme del ferro aumentano progressivamente con lo stato di ossidazione: Fe^0 ($\eta = 3.9$), Fe^{2+} ($\eta = 7.2$) e Fe^{3+} ($\eta = 13.1$).⁹¹

Bisogna tuttavia considerare che la durezza di un centro metallico viene rimodellata dalla natura dei leganti a esso coordinati. Ad esempio, il legame di ioni cloruro al centro Fe^{3+} ne mitiga il carattere *hard*, influenzandone in modo diretto la reattività. Questo fenomeno è evidente nelle alchilazioni di Friedel-Crafts, dove il cloruro ferrico (FeCl_3) mostra una moderata attività, mentre il cloruro ferroso (FeCl_2) risulta scarsamente attivo.⁹² Nel 2000, un'ulteriore categorizzazione proposta da Kobayashi e collaboratori ha valutato la forza degli acidi di Lewis in base all'efficienza nel promuovere l'addizione di un enol-silil etere a composti carbonilici (aldeidi) e aldimmine: in questo caso, la superiore attività catalitica di FeCl_3 rispetto a FeCl_2 ne conferma la maggiore durezza (*hardness*).⁹³

Oltre ai fattori legati alla durezza, la reattività del ferro è legata a due ulteriori caratteristiche:

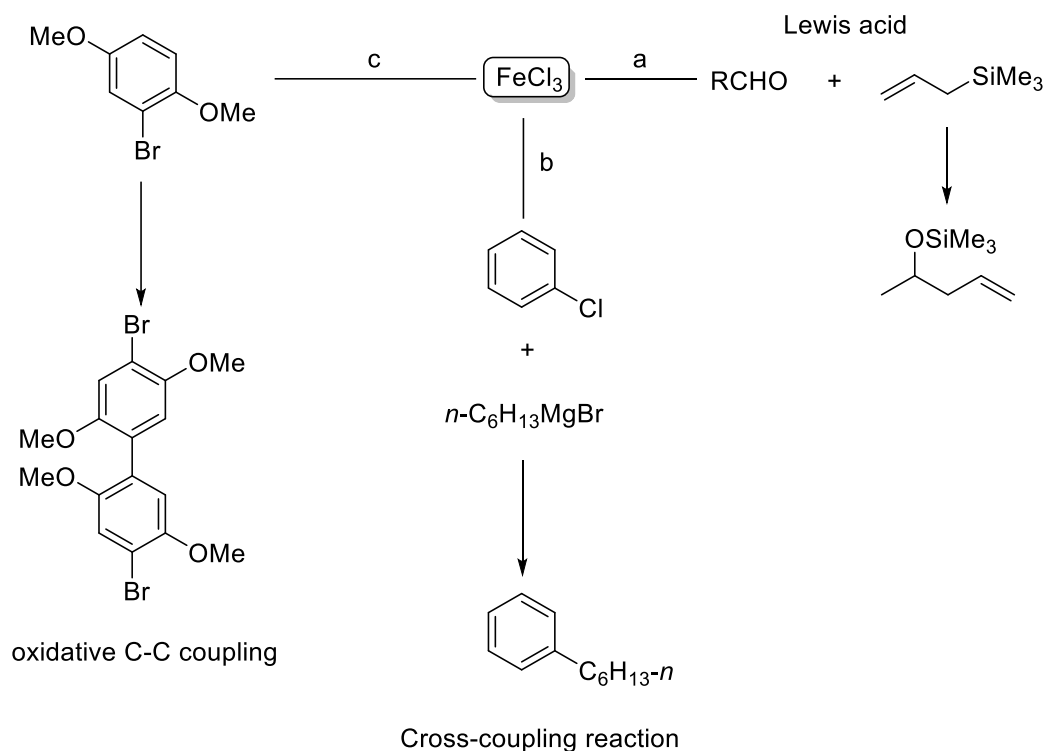
- I sali di ferro, analogamente alla maggior parte dei sali dei metalli di transizione, mostrano una natura bifunzionale come acidi di Lewis. Essi

possono infatti attivare legami multipli carbonio-carbonio mediante interazioni di tipo π , oppure eteroatomi tramite la formazione di complessi σ . In linea generale, una riduzione dello stato di ossidazione del metallo ne aumenta la morbidezza (*softness*), accrescendone l'affinità di coordinazione verso i sistemi π insaturi (*Schema 28*).⁹⁴



*Schema 28: interazioni σ e π degli acidi di Lewis.*⁸⁸

- Il decorso delle reazioni è fortemente influenzato dalla scelta dei partner di reazione. Ad esempio, nei processi mediati da FeCl_3 si osservano accoppiamenti C-C ossidativi e non, con formazione di legame tramite attivazione da acido di Lewis (*Schema 29*).^{95,96,97}



Schema 29: Fe(III) utilizzato come acido di Lewis, catalizzatore in un coupling C-C e catalizzatore di ossidazione.⁸⁸

1.7 Preparazione di nitrenoidi promossa dal Fe

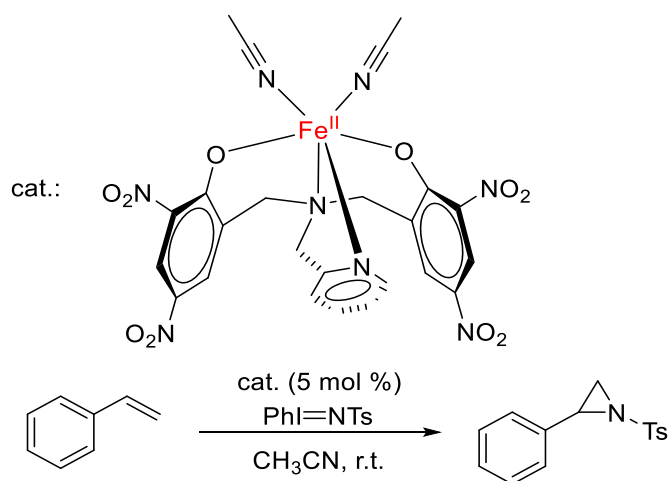
La costruzione di legami carbonio-azoto ricopre un ruolo di primaria importanza nella sintesi di una vasta gamma di molecole biologicamente attive, ampiamente ricercate nei settori agroalimentare e farmaceutico.⁹⁸ Sotto questo aspetto, i processi basati sul trasferimento di nitreni si presentano come un'efficace alternativa alle classiche metodologie di accoppiamento eteroatomico; queste ultime, infatti, richiedono una preventiva funzionalizzazione del substrato⁹⁹, mentre l'approccio nitrenico consente l'introduzione diretta dell'atomo di azoto.

Ciononostante, lo sviluppo di tali trasformazioni ha tradizionalmente richiesto l'impiego di sistemi catalitici basati su metalli nobili, costosi e caratterizzati da un significativo impatto tossicologico, quali rodio¹⁰⁰, rutenio¹⁰¹ e palladio.¹⁰² Di conseguenza, la comunità scientifica sta concentrando notevoli sforzi nella ricerca

di alternative basate su metalli più accessibili ed ecocompatibili. Nell'ultimo decennio, l'attenzione si è focalizzata sui metalli di transizione del primo periodo, in particolare cobalto¹⁰³, rame¹⁰⁴ e, soprattutto, ferro.^{105,106} Nonostante ciò, i dettagli meccanicistici che governano il trasferimento di nitreni mediato dal ferro non sono ancora stati del tutto chiariti, sebbene sia ampiamente ipotizzato il coinvolgimento di un intermedio di tipo ferro-immidico, in analogia con gli enzimi ossigenasi.

Negli ultimi trent'anni, le applicazioni sintetiche del ferro volte all'attivazione di specie nitreniche hanno registrato una crescita esponenziale.¹⁰⁷ L'evoluzione di questo campo è ampiamente documentata da una vasta produzione di articoli scientifici e contributi di review.¹⁰⁸ In questo contesto, tappe fondamentali per la sintesi organica sostenibile sono rappresentate dalle recenti scoperte riguardanti la capacità dei complessi di ferro di promuovere la reattività di precursori quali i tetrazoli¹⁰⁹ e i diossazoloni.¹¹⁰

Una delle strategie classiche per l'aziridinazione di olefine mediata da ferro è illustrata nello *Schema 30*.¹¹¹

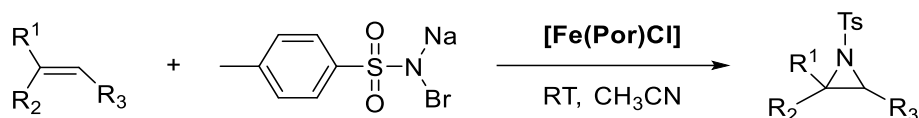


Schema 30: reazione di aziridinazione con catalizzatore di Fe.¹¹¹

Gli autori di questo studio evidenziano come l'efficienza catalitica del processo sia

legata all'affinità elettronica del complesso attivato *L-Fe(III)-NTs*, dimostrando una correlazione diretta con il potenziale redox della coppia.

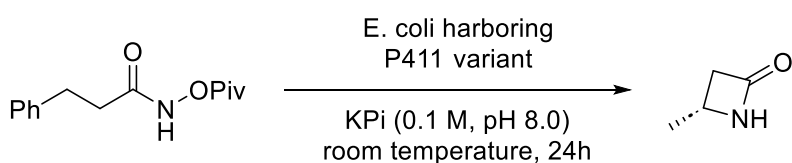
Un approccio alternativo prevede l'impiego della bromammina-T (*Schema 31*), la quale si è rivelata un eccellente precursore di nitreni.¹¹²



*Schema 31: Reazione di aziridinazione con catalizzatore di Fe e bromammina-T.*¹¹²

La bromammina-T permette di effettuare l'aziridinazione di alcheni sfruttando l'azione catalitica di complessi porfirinici stabili di diversi metalli di transizione (Mn, Fe, Ru e Co). Nel caso specifico del sistema basato su *Fe(TPP)Cl* e bromammina-T, il protocollo prevede condizioni blande, permettendo di utilizzare l'alchene come reagente limitante. Pur mostrando una stereospecificità contenuta, il metodo si adatta con successo a un vasto panorama di olefine, fornendo le aziridine corrispondenti con buone rese.

In tempi recenti, sono stati sviluppati sistemi biocatalitici basati su enzimi citocromo P450 ingegnerizzati, capaci di promuovere reazioni di amidazione C-H enantioselettive (*Schema 32*).¹¹³ Questo approccio consente di regolare accuratamente la selettività per la costruzione di anelli lattamici a 5, 6 o 7 membri (β -, γ - e δ -lattami), superando i vincoli di reattività intrinseca dei legami C-H.

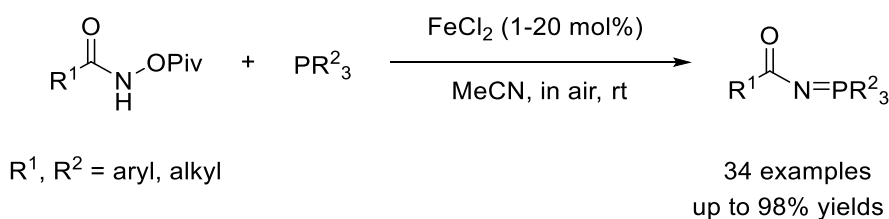


*Schema 32: Sintesi lattami utilizzando un enzima contenente Fe.*¹¹³

Per formare nuovi legami C-N, il sistema enzimatico, espresso in cellule di *E. coli*,

sfrutta intermedi carbonilnitrenoidi coordinati al ferro, generati a partire da precursori idrossammati protetti con gruppi acilici ispirati alla natura. Il processo si distingue per una straordinaria efficienza preparativa, raggiungendo fino a 1.020.000 turnover totali, livelli eccellenti di diastereoselettività (fino a 25:1 dr) ed enantioselettività (fino al 97% ee).

Sul fronte della catalisi omogenea tradizionale, l'impiego del cloruro ferroso ($FeCl_2$), sale economico e facilmente reperibile, ha permesso di sviluppare l'amidizzazione di fosfine sfruttando le *N*-acilossiammidi come partner di reazione.¹¹⁴ Tale protocollo porta all'ottenimento di *N*-aciliminofosforani, intermedi chiave successivamente impiegabili in nuovi processi di amidazione C-H (*Schema 33*). Si può operare a temperatura ambiente e in presenza di aria, mantenendo un *loading* di catalizzatore ridotto (pari all'1 mol%) anche in grande scala.¹¹⁵

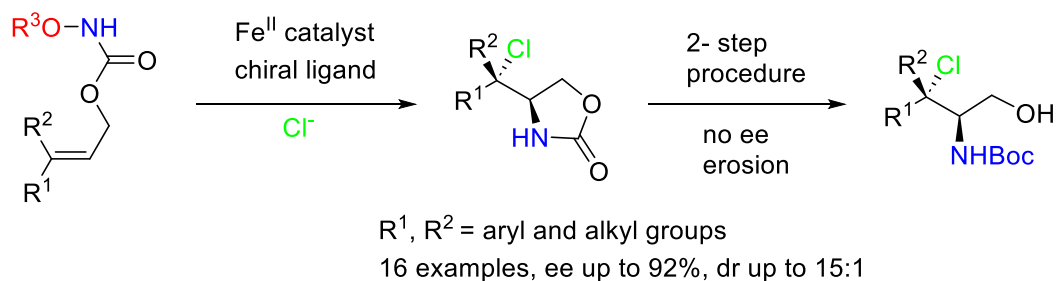


*Schema 33: Sintesi N-aciliminofosforani catalizzata da $FeCl_2$.*¹¹⁵

Studi preliminari condotti su reazioni analoghe promosse da metalli di transizione suggeriscono che le specie metallo-nitrenoidi giochino un ruolo cruciale come intermedi reattivi stabili.¹¹⁶

Un contributo decisivo all'avanzamento della chimica dei nitrenoidi promossi da ferro è giunto dal gruppo di Xu. I ricercatori hanno messo a punto una reazione intramolecolare di aminoclorurazione di olefine, caratterizzata da alti livelli di enantio- e diastereoselettività (ee fino al 92%, dr fino a 15:1), guidata da un sistema catalitico a base di ferro (*Schema 34*). Questa reazione prevede l'impiego di

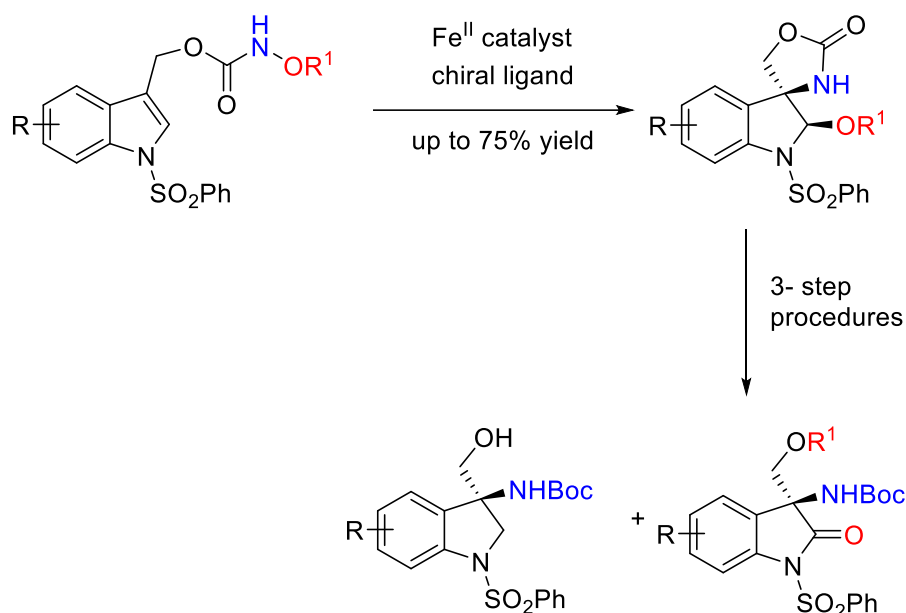
un'idrossilammina funzionalizzata e di uno ione cloruro, rispettivamente come sorgente di azoto e di cloro.¹¹⁷



*Schema 34: Reazione di aminoclorurazione catalizzata da $FeCl_2$.*¹¹⁷

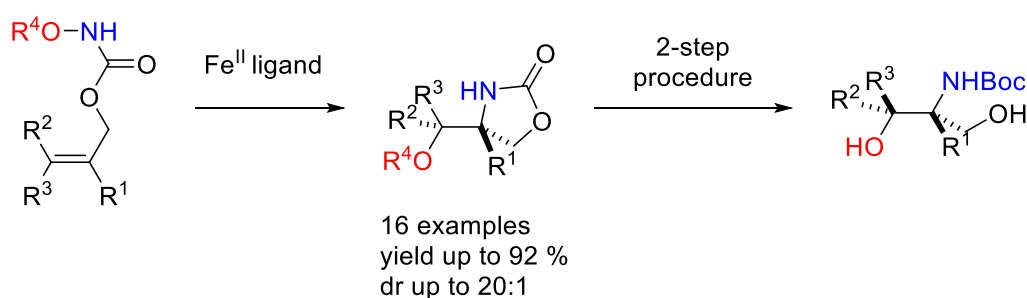
Indagini sul meccanismo suggeriscono che l'intermedio reattivo sia una specie nitrenica derivata da $FeCl_2$, e che lo step di scissione del legame Fe-Cl sia determinante per il trasferimento stereoselettivo del cloro.

Lo stesso gruppo ha successivamente esteso questa strategia sviluppando un'amminoidrossilazione intramolecolare enantioselettiva sull'indolo, mediata da complessi chirali ferro(II)-bisossazolina (BOX).¹¹⁸ Il metodo consente l'accesso a 3-ammino ossindoli e 3-ammino indolani dotati di attività biologica, con valori di ee fino al 99% e dr superiori a 20:1 (*Schema 35*).



Schema 35: Sintesi enantioselettiva sull'indolo mediante catalizzatore di Fe.¹¹⁸

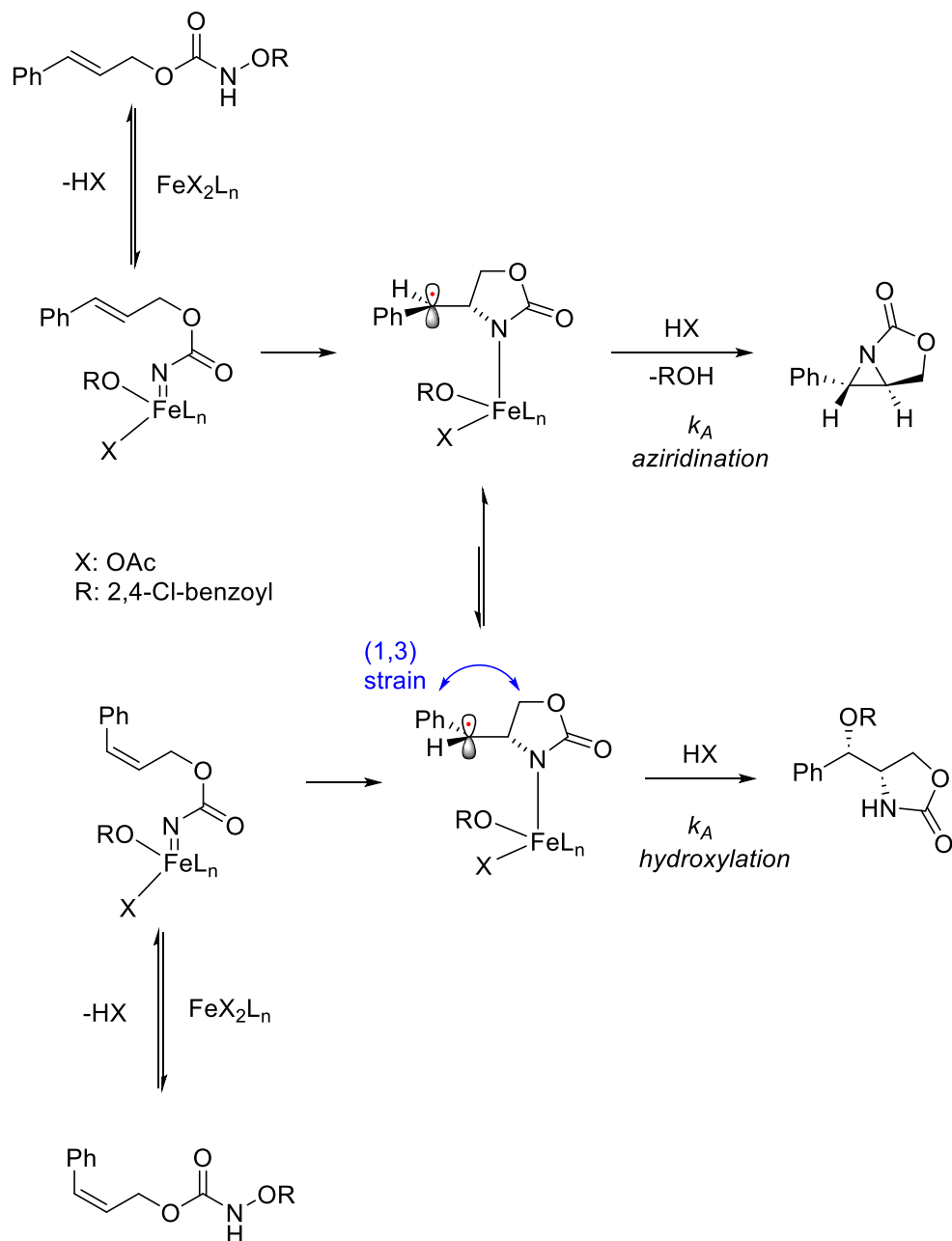
Degno di nota è l'ulteriore studio condotto da Xu e collaboratori riguardante l'amminoidrossilazione di olefine assistita da complessi di Fe (II) innovativi (Schema 36).¹¹⁹ Questo processo intramolecolare permette di ottenere amminoalcoli di elevato interesse sintetico con eccellente controllo diastereoselettivo (dr fino a 20:1).



Schema 36: Amminoidrossilazione mediata da catalizzatore di Fe.¹¹⁹

Le evidenze meccanicistiche raccolte indicano che il nitrenoide di ferro rappresenta l'intermedio chiave comune, capace di deviare il cammino di reazione verso l'amminoidrossilazione o verso l'aziridinazione (Schema 37). Gli autori

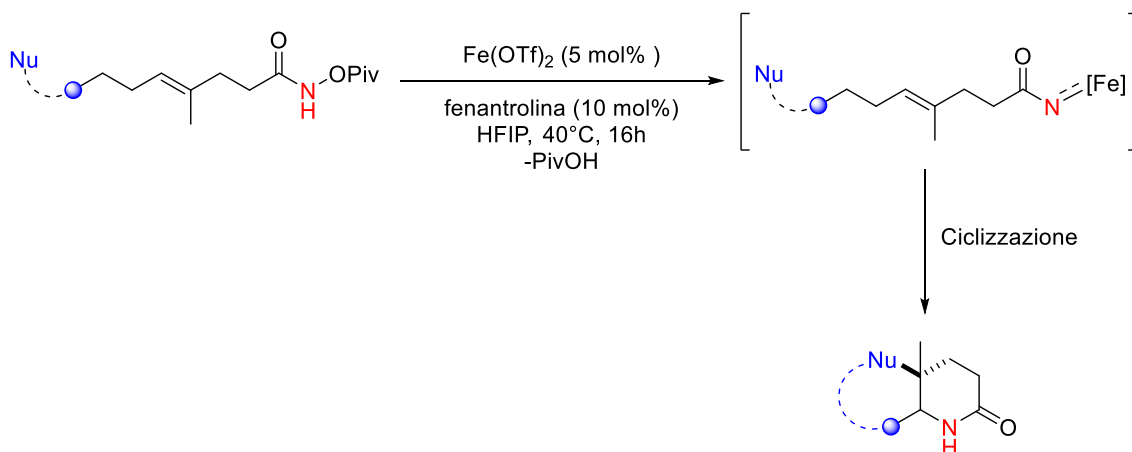
hanno dimostrato che la selettività del processo può essere finemente modulata attraverso un'accurata combinazione tra la natura del legante e la scelta del controanione, aprendo la strada a una strategia generale per l'amminazione stereoselettiva dei sistemi olefinici.



Schema 37: Studio meccanicistico e possibili intermedi dell'aziridinazione e dell'idrossialchilazione.¹¹⁹

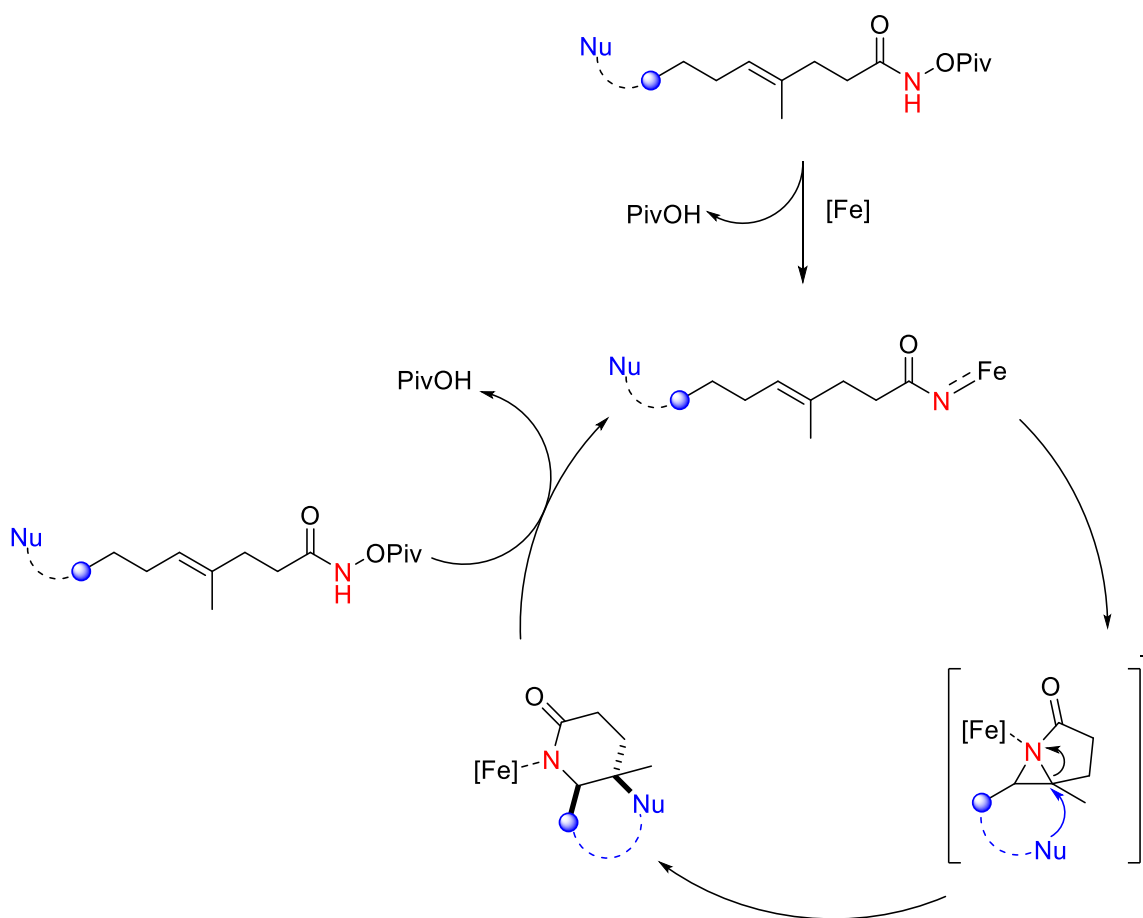
2 SCOPO DELLA TESI

Questo elaborato è l'evoluzione di precedenti studi riguardanti la reazione di ciclizzazione biomimetica, per accedere a strutture policicliche con una funzionalità δ -lattamica, utilizzando però un catalizzatore di ferro al posto dell'iridio.⁵⁴ È stato già effettuato da altri ricercatori uno *scope* di vari substrati su cui è stata provata la reazione di ciclizzazione biomimetica per promuovere la formazione di legami C-C e C-N, sfruttando la reattività di complessi ferro-acilnitrenoidi. Le condizioni di reazione sono state quindi precedentemente ottimizzate (*Schema 38*).



Schema 38: Schema generico della ciclizzazione biomimetica.

Il meccanismo proposto per la ciclizzazione è il seguente (*Schema 39*).



Schema 39: Ciclo catalitico proposto con l’N-pivaloilidrossammato come precursore.

L’N-pivaloilidrossammato reagisce con il catalizzatore al ferro liberando PivOH e formando la specie acilnitrenica con caratteristiche elettrofile, che reagisce con l’olefina per via intramolecolare formando l’aziridina. L’aziridina è una specie poco stabile e molto reattiva, quindi facilmente sensibile ad un attacco nucleofilo. L’attacco riapre l’anello aziridinico ripristinando il complesso di ferro. Nel presente lavoro di tesi è stato utilizzato come nucleofilo terminale un anello aromatico con due gruppi metossi in posizione meta (3 e 5). Il ruolo della prima specie nucleofila viene assunto invece da un’olefina con stereochimica di tipo E. Grazie a questa metodologia è possibile sintetizzare in un solo passaggio, e con un catalizzatore poco costoso, strutture policicliche che presentano una funzionalità δ -lattamica.

Appurato quanto descritto fino ad ora, lo scopo della seguente tesi di laurea è

quello di approfondire questo studio, in particolare con lo scopo di validare metodi diversi per indurre enantioselezione alla ciclizzazione, in quanto il prodotto che si ottiene dalla reazione di ciclizzazione già ottimizzata (*Schema 38*) in HFIP è il diastereoisomero racemo rappresentato nella *Figura 11*.

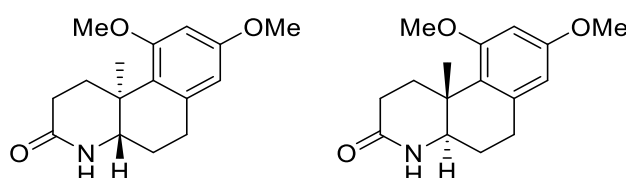
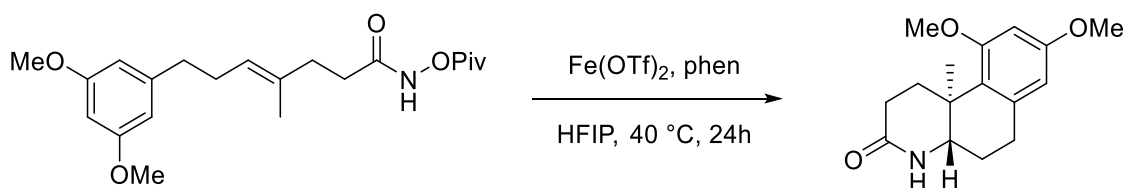


Figura 11: Prodotto ottenuto come singolo diastereoisomero racemo.

Per riuscire ad indurre enantioselezione alla reazione, sono stati fatti diversi tentativi cercando di agire su caratteristiche differenti della reazione di ciclizzazione modello rappresentata nello *Schema 40*.



Schema 40: Reazione di ciclizzazione modello.

In particolare, inizialmente l'attenzione è stata posta sull'utilizzo di un catalizzatore metallico con un legante chirale, esaminando l'influenza che diversi solventi, in sostituzione all'HFIP, potessero avere sull'enantioselezione della reazione di ciclizzazione.

In seguito, in analogia con la ricerca sulla reazione di ciclizzazione biomimetica con un catalizzatore di rame⁵⁹ discussa nell'introduzione, si è provato a svolgere la reazione in determinate condizioni fermandosi alla formazione dell'intermedio aziridinico, per poi variare le condizioni di reazione e tentare di ottenere il prodotto ciclizzato.

Successivamente, l'approccio è cambiato ed è quindi stata approfondita la

possibilità di ottenere enantioselezione indotta dal substrato. A tale scopo, sono stati sintetizzati precursori che differiscono da quello modello dello *Schema 40* per via della presenza di un sostituto. Sono stati valutati diversi sostituenti di natura e con caratteristiche differenti, oltre a differenziare anche la posizione dei sostituenti stessi all'interno del substrato (*Figura 12*).

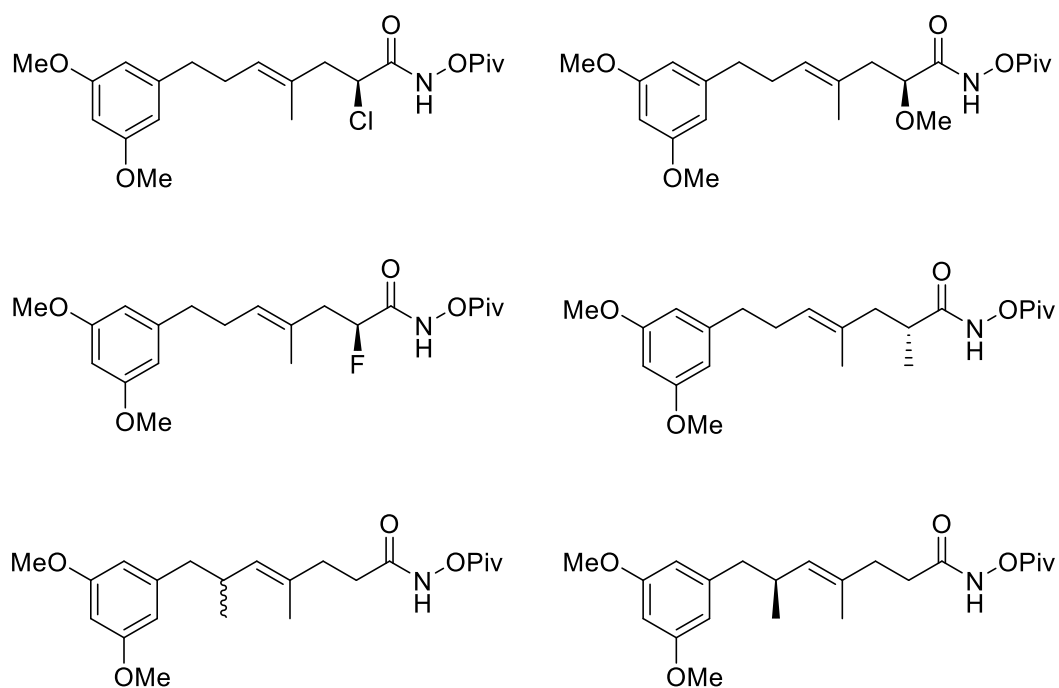
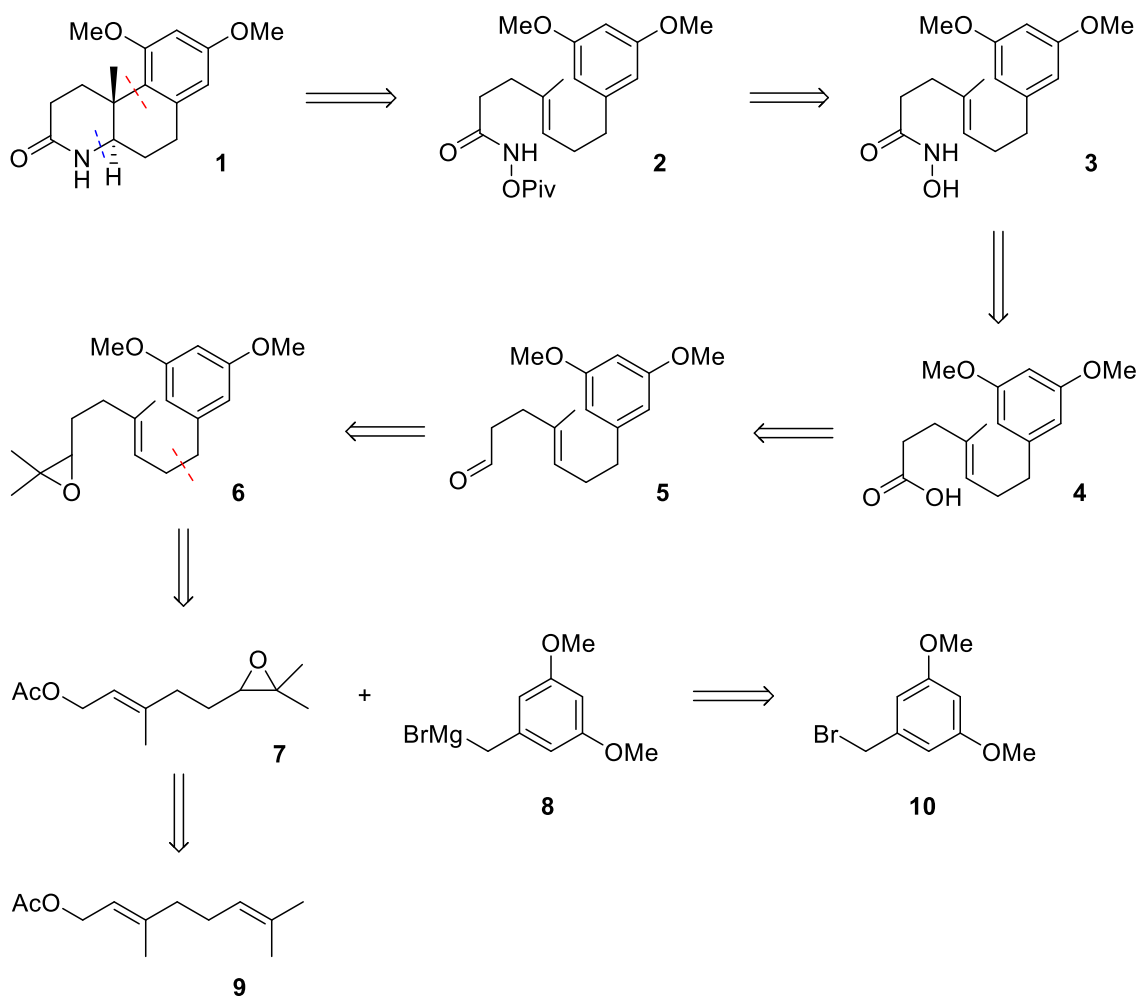


Figura 12: Precursori con sostituenti differenti.

3 RISULTATI E DISCUSSIONI

3.1 Retrosintesi

Per la sintesi del composto ciclizzato è stata seguita una via di sintesi già nota, della quale viene riportata l'analisi retrosintetica nello *Schema 41*. Tale retrosintesi è però quella generale, che porta all'ottenimento del prodotto ciclizzato (singolo diastereoisomero racemo, *Figura 11*) senza sostituenti in α rispetto alla funzione ammidica.



Schema 41: Analisi retrosintetica generale per la sintesi del composto 1.

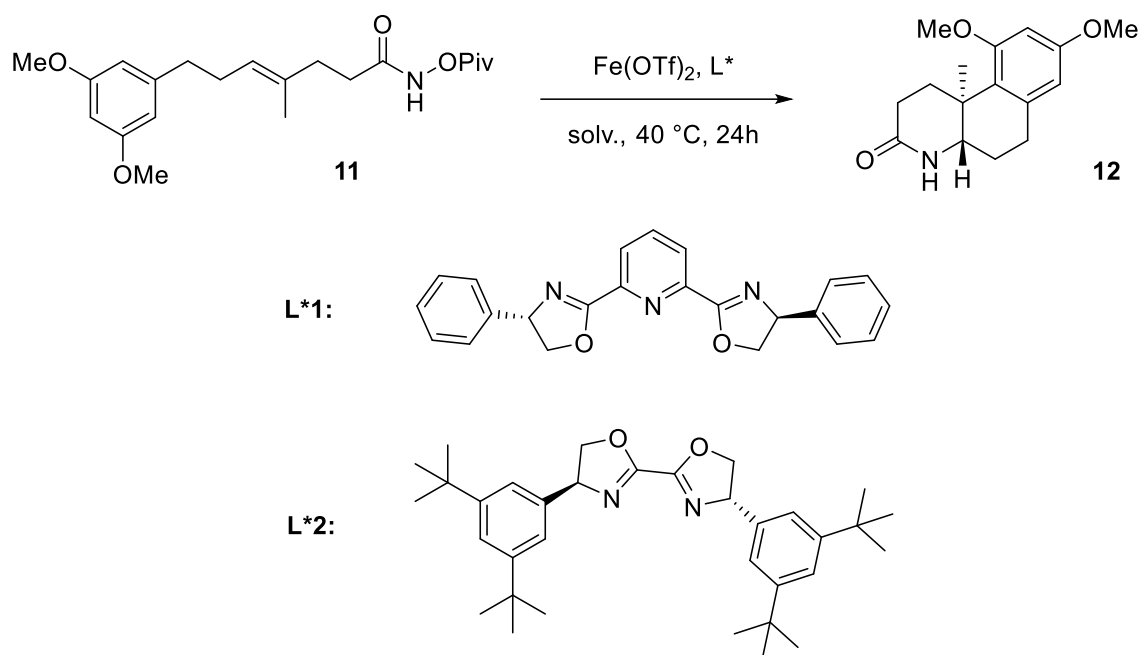
Il prodotto di policiclizzazione **1** viene ottenuto mediante due disconnessioni, una C-C ed una C-N. Per la preparazione del composto **2**, viene effettuata una FGI, ossia una protezione dell'acido idrossamico **3**. Per la preparazione del composto **3** viene svolta una seconda FGI da acido idrossamico ad acido carbossilico (**4**).

Successivamente sono presenti altre due FGI consecutive: prima una retro ossidazione di Pinnick dall'acido carbossilico **4** all'aldeide **5**, poi una retro Malaprade per ottenere l'eossido **6**. A questo punto, è possibile operare una disconnessione C-C tramite un retro-coupling tra i composti **7** e **8**. Il composto **7** è stato ottenuto tramite epossidazione del geranilacetato **9**, mentre il reattivo di Grignard **8** è stato sintetizzato a partire dal bromuro **10**. I composti **9** e **10** sono commercialmente disponibili.

3.2 Enantioselezione indotta dalla chiralità di un legante

Come detto precedentemente, le condizioni già ottimizzate della reazione di ciclizzazione biomimetica, descritte nello *Schema 38*, portano alla sintesi di un singolo diastereoisomero, ma sotto forma di miscela racemica dei due possibili enantiomeri (*Figura 11*). Lo scopo di questo lavoro di tesi è quello di provare ad indurre enantioselezione alla suddetta reazione, in modo tale da sintetizzare un singolo enantiomero del prodotto ciclizzato.

Il primo tentativo è stato quello di indurre enantioselezione aggiungendo un legante chirale al catalizzatore di Fe (II) utilizzato nella reazione di ciclizzazione. È stato effettuato recentemente, da parte di un'altra ricercatrice, uno *screening* di diversi leganti chirali aggiunti al catalizzatore metallico nella reazione di ciclizzazione dello *Schema 40*, ovviamente con i vari leganti chirali al posto della fenantrolina, sempre in HFIP come solvente. Il legante chirale che ha dato risultati migliori, seppur decisamente modesti (dr 86:14, er 54:46) è **L*1** rappresentato nello *Schema 42* proposto qui di seguito.



Schema 42: Primo tentativo di reazione enantioselettiva tramite aggiunta di legante chirale al complesso, in vari solventi.

Il legante chirale **L*2** è stato scelto invece in quanto risultato essere il migliore tra quelli testati nella ricerca discussa nell'introduzione, riguardante la stessa tipologia di reazione ma con un catalizzatore a base di rame.⁵⁹

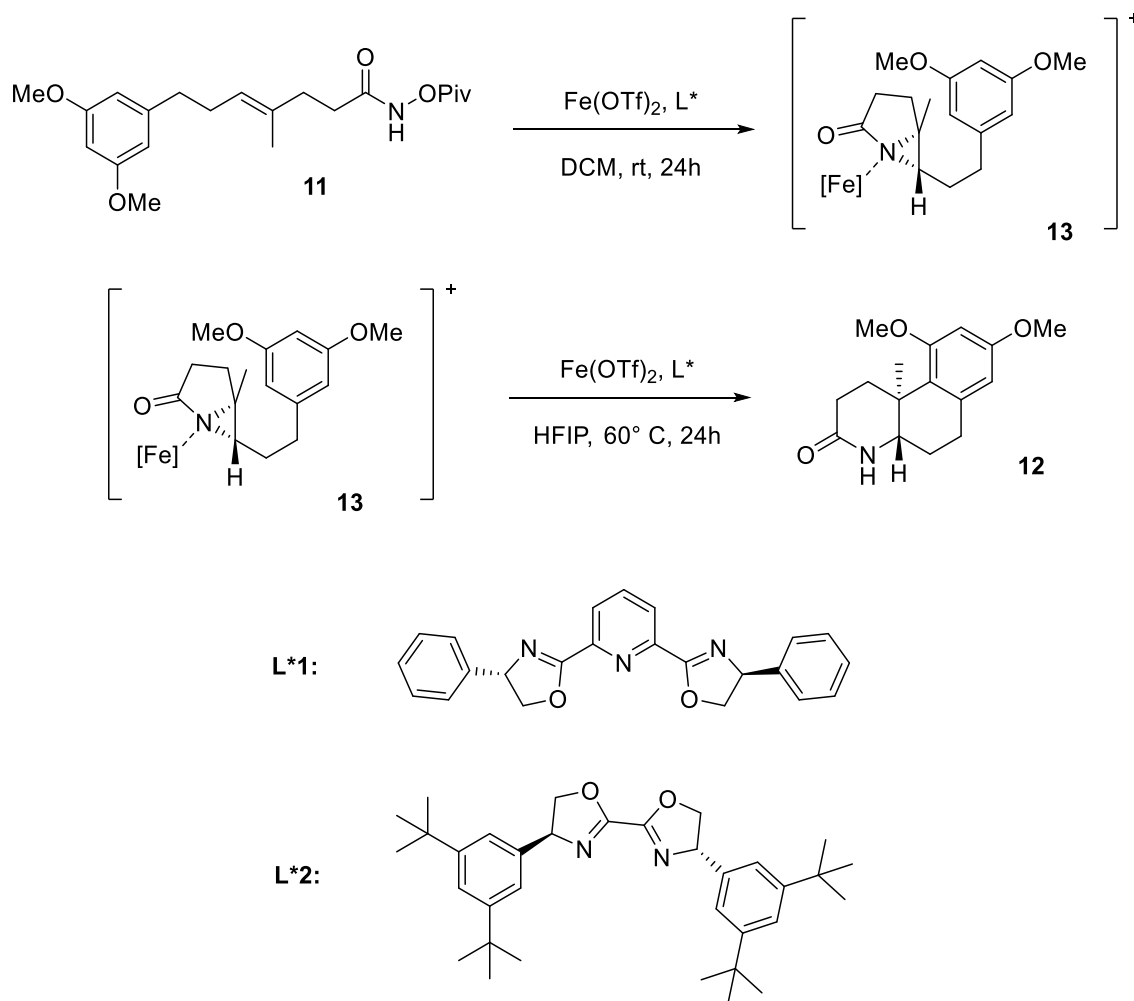
Come si evince dallo schema qui di sopra, in questo lavoro si è scelto inoltre di testare diversi solventi al posto dell'HFIP. Dato il ruolo attivo che ricopre l'HFIP nella formazione dell'intermedio aziridinico, come suggeriscono i calcoli DFT riportati nella ricerca riguardante la ciclizzazione con catalizzatore di rame⁵⁹ (Schema 22), si è pensato di valutare l'utilizzo di solventi differenti per verificare la possibilità che il sistema possa eventualmente ciclizzare in maniera enantioselettiva senza l'interferenza dell'HFIP; dato che la reazione di ciclizzazione con il catalizzatore di ferro e un legante chirale non avviene in maniera asimmetrica in presenza di questo solvente. I solventi testati sono elencati nella *Tabella 1*.

Entry	Solvente	Risultato
1	Acetone	n.d. ^a
2	MeCN	racemo
3	DCE	n.d.
4	PhCF ₃	n.d.

Tabella 1: Solventi testati e risultati ottenuti. ^an.d.: not detected.

Come risulta chiaro dalla *Tabella 1*; le reazioni effettuate in acetone, DCE (dicloroetano) e PhCF₃ (trifluorotoluene) non hanno dato alcun risultato: sperimentalmente, osservando la TLC, si è notata che lo *starting material* non ha reagito ed è stato dunque recuperato. Nella reazione di ciclizzazione in MeCN (acetonitrile) invece si è osservata conversione dello *starting material* nel prodotto ciclizzato desiderato, con entrambi i leganti chirali. Purtroppo però, anche in questo caso si è ottenuta la miscela racemica, nonostante la presenza del legante chirale e un solvente diverso dall'HFIP.

Per i motivi spiegati precedentemente, si ha ragione di pensare che lo step fondamentale in cui è possibile indurre enantioselezione è proprio lo step di formazione dell'intermedio aziridinico. In analogia con quanto è stato fatto nella ricerca riguardante la ciclizzazione con catalizzatore di rame⁵⁹, anche in questo lavoro è stata effettuata una reazione di ciclizzazione (*Schema 43*) in maniera tale da dividerla nei due step: prima la formazione dell'aziridina e, solo successivamente, l'attacco nucleofilo da parte dell'anello benzenico.



Schema 43: Reazione di ciclizzazione svolta in due step separati.

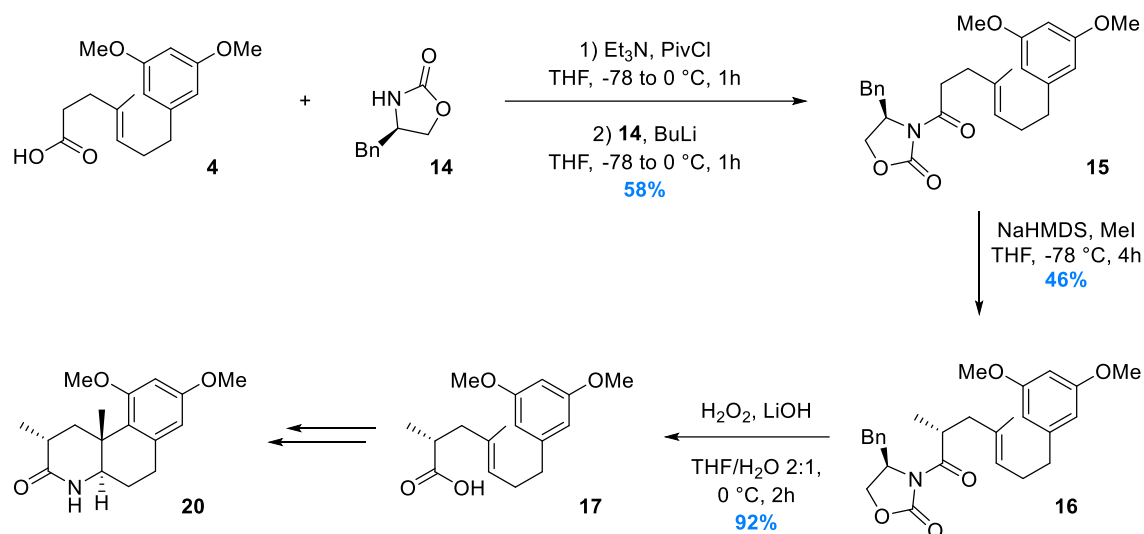
L'idea alla base di questa prova è fondamentalmente la stessa di quella precedente: provare a formare l'aziridina senza la presenza di HFIP, il quale viene aggiunto solamente in seguito all'eventuale formazione dell'intermedio aziridinico in modo da favorire la ciclizzazione. I leganti chirali utilizzati sono i medesimi visti in precedenza.

La reazione è stata quindi prima condotta in DCM a temperatura ambiente proprio per non degradare l'eventuale aziridina che si sarebbe dovuta formare. Dopo 24 h, con entrambi i leganti chirali sulla TLC era possibile notare che il substrato avesse in qualche modo reagito. In particolare, si notava la presenza di una macchia differente rispetto alle macchie presenti solitamente per questa reazione, dovute a

prodotti secondari o a parziale degradazione del substrato di partenza. Ipotizzando che potesse trattarsi dell'intermedio aziridinico, si è passati al secondo step aggiungendo HFIP e scaldando a 60 °C, in questo modo è stato anche possibile eliminare per evaporazione il DCM dalla miscela di reazione. Purtroppo, la TLC di controllo ha mostrato la degradazione anche della macchia che si presupponeva potesse essere l'aziridina, senza mostrare macchie riconducibili ad un possibile prodotto ciclizzato, indicando che non si era formato alcun intermedio aziridinico in seguito al primo step di reazione.

3.3 Enantioselezione indotta dal substrato

L'altra possibile via da seguire è stata quella di provare ad indurre enantioselezione alla reazione di ciclizzazione modificando il substrato di partenza. Basandosi su ricerche presenti in letteratura^{54,69}, si è pensato che avere un sostituito in α rispetto all'N-pivaloilidrossammato potesse costringere il sistema a ciclizzare in maniera asimmetrica. Analogamente a quanto osservato nella ricerca sulla reazione di ciclizzazione utilizzando un catalizzatore a base di iridio⁵⁴, come primo sostituito da testare è stato scelto il metile. Di seguito viene riportata l'analisi sintetica, a partire dall'acido carbossilico **4** (*Schema 44*).



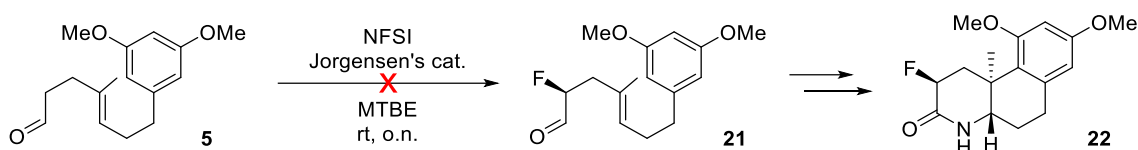
Schema 44: Analisi sintetica del prodotto con il metile in α .

L'acido **4** viene fatto reagire con l'ossazolidinone di Evans **14** a dare il composto **15**, sul quale si può effettuare una metilazione enantioselettiva per ottenere il composto **16**. Successivamente, tramite idrolisi si ottiene l'acido carbossilico **17** e, tramite le stesse reazioni descritte nello *Schema 41*, si ottiene il prodotto ciclizzato **20** con il metile in α .

Una volta terminata la reazione di ciclizzazione, lo spettro ^1H NMR del prodotto finale (purificato tramite colonna cromatografica) mostrava il *pattern* di segnali tipici del prodotto ciclizzato, ma mostrava anche la presenza di sottoprodotti indesiderati. Nonostante ciò, è stato comunque analizzato un campione del prodotto tramite HPLC e il cromatogramma ottenuto ha confermato la presenza di molteplici prodotti secondari.

Dopo il tentativo effettuato con il metile, si è pensato di continuare con la medesima strategia ma cambiare tipo di sostituento. In particolare, si è voluto optare per sostituenti che, in seguito alla reazione di ciclizzazione biomimetica, potessero essere rimossi in modo tale da ottenere alla fine il prodotto ciclizzato standard, senza sostituenti e, idealmente, enantiopuro. I sostituenti che sono stati scelti per questa prova sono un atomo di fluoro, di cloro e un metossile. Di seguito

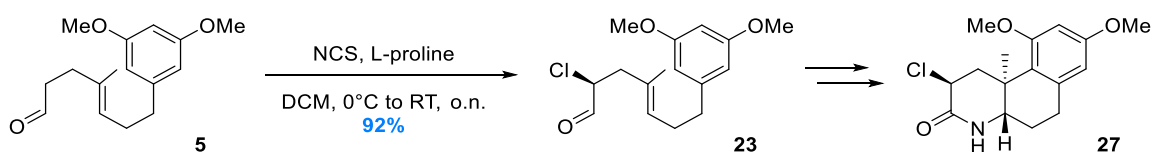
viene riportata l'analisi sintetica per la preparazione del substrato con un atomo di fluoro come sostituito in α (Schema 45).



Schema 45: Analisi sintetica del prodotto con il fluoro in α .

Partendo dall'aldeide **5**, si effettua una fluorurazione per inserire in α un atomo di fluoro in maniera selettiva, ottenendo l'aldeide **21**. In seguito, le medesime reazioni viste nello Schema 41 portano alla sintesi del prodotto ciclizzato **22** con il fluoro in α . Purtroppo, la reazione di fluorurazione non ha funzionato.

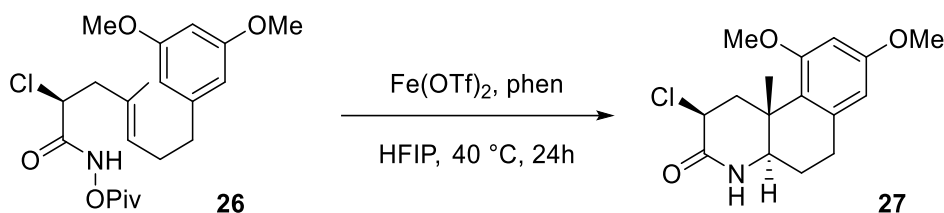
Si è proceduto quindi con una via sintetica differente per preparare il substrato con un atomo di cloro come sostituito in α (Schema 46).



Schema 46: Analisi sintetica del prodotto con il cloro in α .

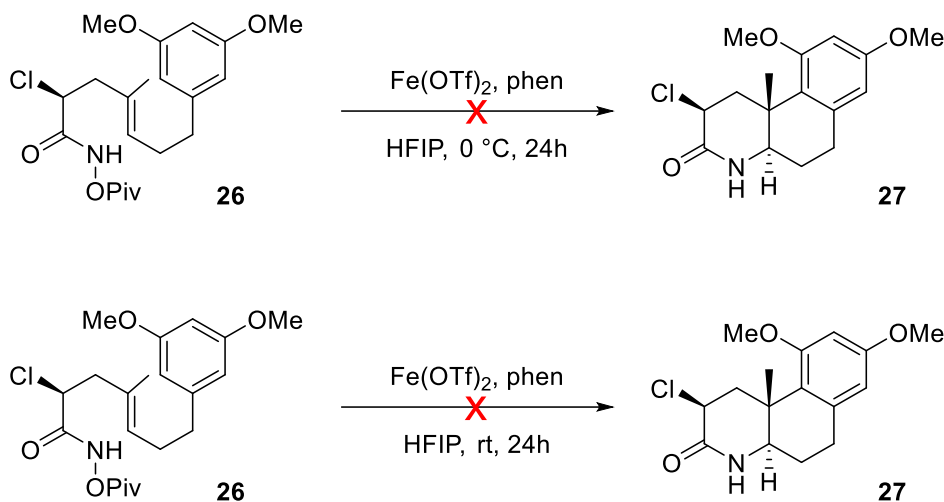
Partendo dall'aldeide **5**, si effettua una clorurazione in modo tale da inserire in α un atomo di cloro in maniera selettiva, ottenendo l'aldeide **23**. Successivamente, le stesse reazioni viste nello Schema 41 portano alla sintesi del prodotto ciclizzato **27** con il cloro in α .

Seguendo questa via sintetica, è stato ottenuto in composto **26**, che posto nelle condizioni di ciclizzazione standard, porta alla sintesi del prodotto ciclizzato **27** (Schema 47).



Schema 47: Ciclizzazione con cloro in α a 40 °C.

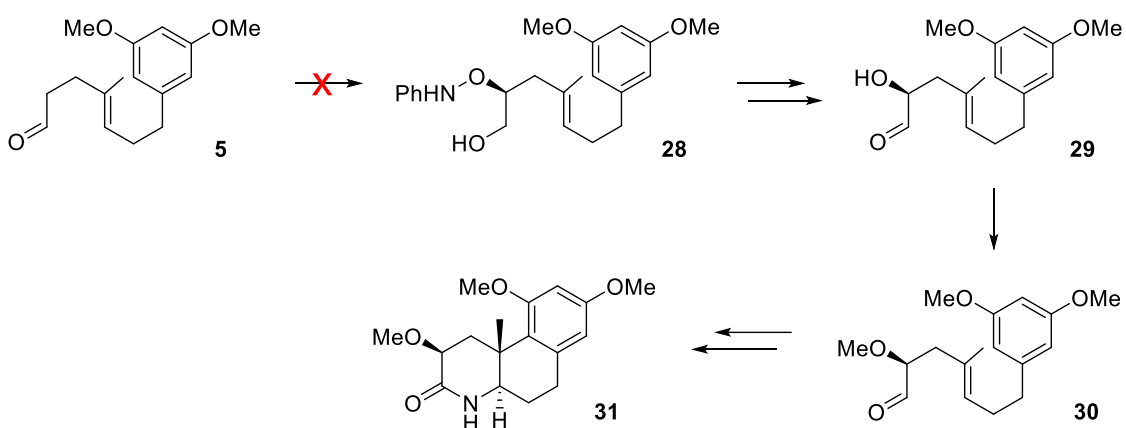
Un controllo in TLC ha evidenziato la possibile presenza del prodotto ciclizzato desiderato. In seguito a purificazione tramite colonna cromatografica, è stata effettuata un'analisi ^1H NMR del campione, la quale ha prodotto uno spettro di difficile comprensione, proprio come nel caso del prodotto ciclizzato con in α un metile. Dopo un'attenta analisi, all'interno dello spettro è stato individuato un *pattern* riconducibile a quello del prodotto ciclizzato, ma purtroppo lo spettro indicava chiaramente la presenza di numerose impurezze. Dato questo risultato, la stessa reazione è stata riprovata con le medesime condizioni ad eccezione della temperatura: una prova a temperatura ambiente e l'altra a 0 °C (*Schema 48*).



Schema 48: Ciclizzazione con cloro in α a 0 °C ed a temperatura ambiente.

In questi due casi, anche attendendo più delle 24 h standard, tramite controllo con TLC non è stata rilevata nessuna macchia che potesse essere riconducibile al ciclizzato. Al contrario, il substrato di partenza sembrava non aver reagito in alcun modo.

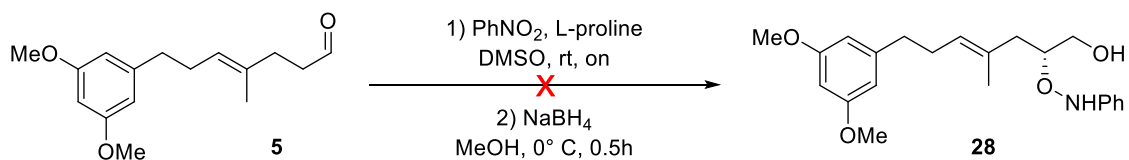
L'ultimo sostituito che poteva essere utile testare per i motivi spiegati precedentemente è il metossile. Per introdurre un gruppo metossi in α sono state tentate tre vie di sintesi differenti. La prima è rappresentata nel seguente schema (Schema 49)



Schema 49: Sintesi ideata per ottenere il ciclizzato con metossile in α .

La sintesi prevede una prima reazione dal composto **5** al composto **28** (Schema 50), sul quale si effettuano vari step di protezione, deprotezione e ossidazione per ottenere l'aldeide **29** con un gruppo ossidrilico in α , il quale viene metilato per ottenere l'aldeide **30**. Dall'aldeide **30** le medesime reazioni discusse nello Schema 41 portano alla sintesi del prodotto ciclizzato **31** con un gruppo metossi in α .

La via sintetica mostrata precedentemente è risultata inefficace in quanto purtroppo la reazione dall'aldeide **5** al composto **28** non è andata a buon fine (Schema 50).

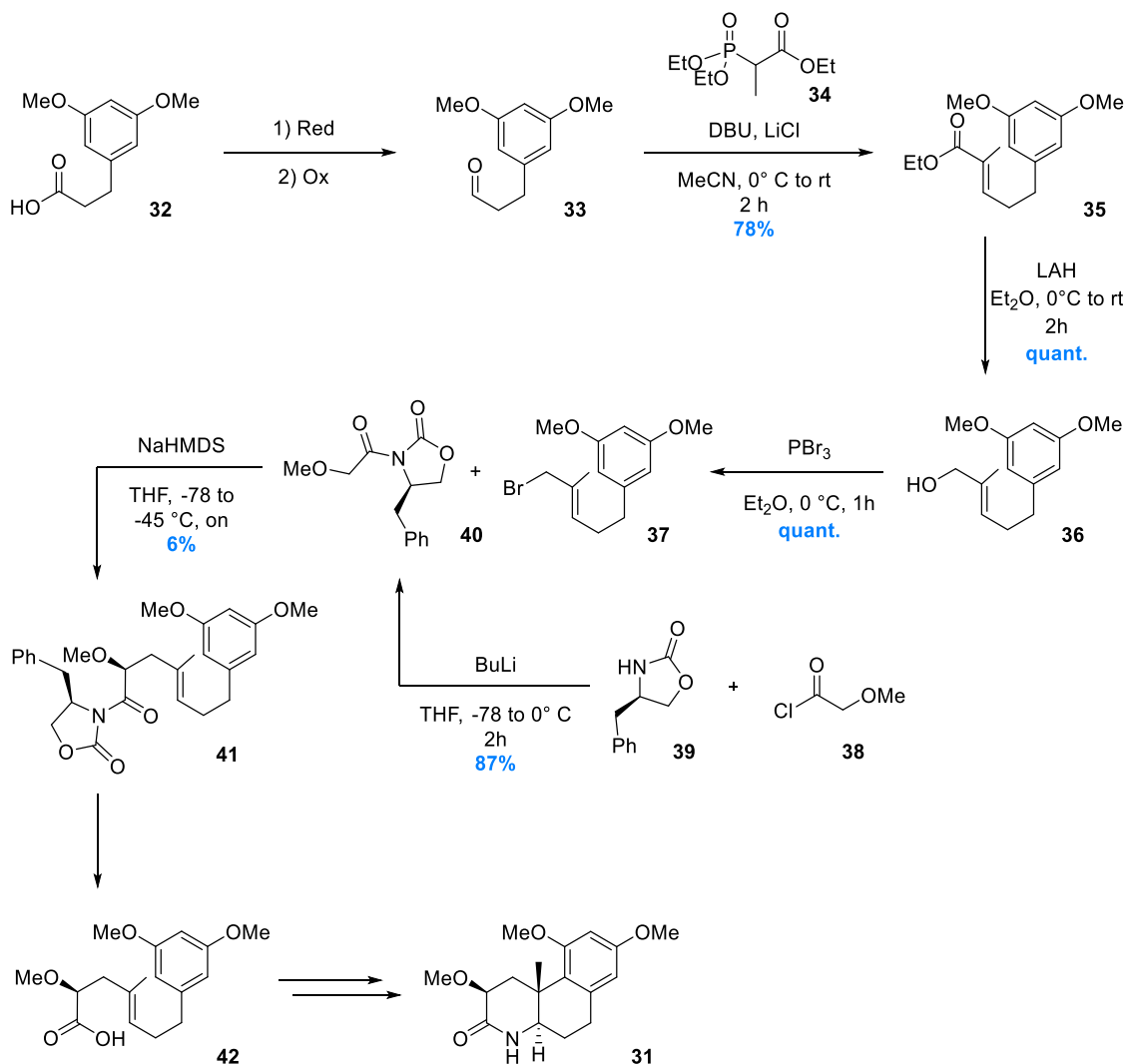


Schema 50: Prima reazione testata per inserire il metossile in α .

Tramite TLC si è osservata completa degradazione dello *starting*; i prodotti della reazione sono stati isolati e analizzati tramite ^1H NMR e nessuno di loro è risultato

essere il prodotto desiderato **28**.

Data l'impossibilità di proseguire con questa strategia sintetica, si è deciso di variare la sintesi che porta alla formazione del substato con un metossile in α . Di seguito viene rappresentata la nuova via sintetica (*Schema 51*).



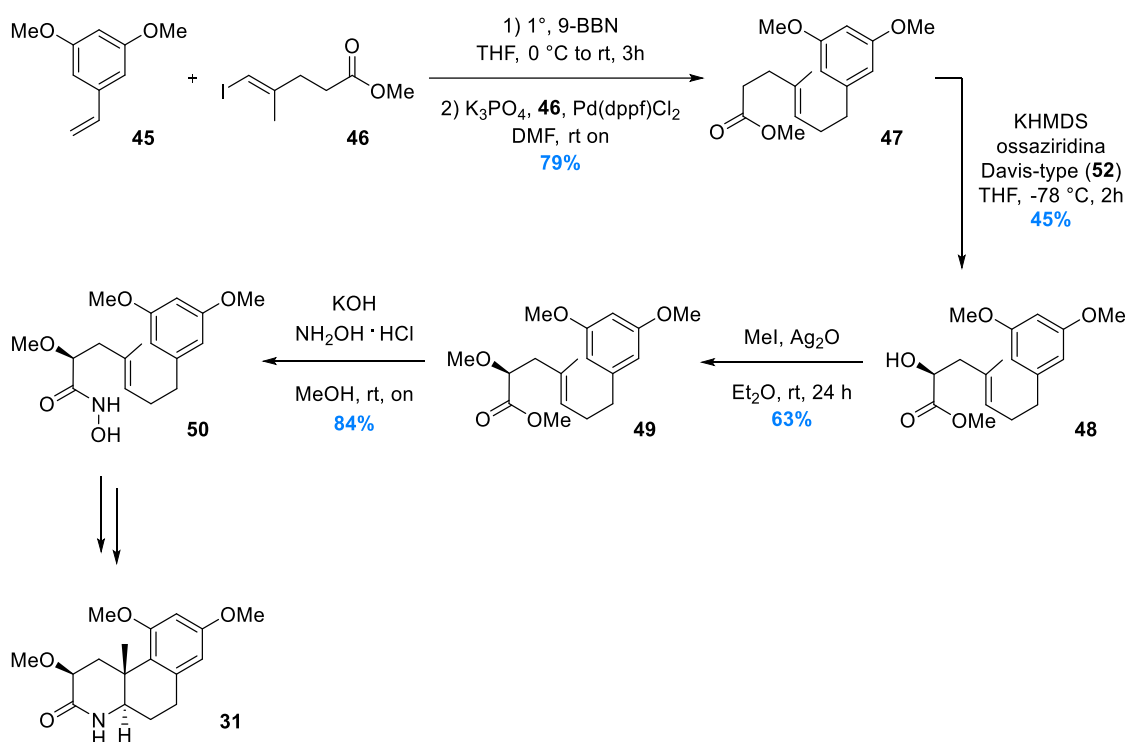
Schema 51: Seconda sintesi ideata per inserire il metossile in α .

In questa via di sintesi lo *starting* è differente: l'acido carbossilico **32**, il quale viene prima ridotto ad alcol e poi ossidato a dare l'aldeide **33**, sul quale si effettua una HWE per ottenere il composto **35**. Dal composto **35** viene effettuata una riduzione a dare l'alcol **36** e poi una Appel per ottenere il bromuro **37**. L'attacco nucleofilo da parte dell'ossazolidinone di Evans **39** sul cloruro acilico **38** porta alla

formazione del composto **40**, che reagisce con il bromuro **37** a dare il composto **41** con il gruppo metossi legato in modo enantiospecifico. Un'idrolisi permette di ottenere l'acido carbossilico **42** e, tramite le medesime reazioni descritte nello *Schema 41*, si arriva ad ottenere il prodotto ciclizzato **31** con un gruppo metossi in α .

Purtroppo, la reazione di sostituzione nucleofila tra i composti **37** e **40** ha dato il prodotto **41** con una resa del 6%, resa decisamente troppo bassa per permettere di perseguire questa strategia sintetica.

L'ultima sintesi ideata per inserire un gruppo metossi in α è quella descritta nello schema che segue (*Schema 52*).



Schema 52: Terza via sintetica per inserire il metossile in α .

La prima reazione effettuata è un coupling di Suzuki tra il vinil ioduro **46** e il dimetossi-stirene **45** (entrambi precedentemente sintetizzati da altri ricercatori), a dare il composto **47**. Una reazione di idrossilazione permette poi di ottenere il composto **48** con un gruppo ossidrilico in α , che viene metilato nella reazione

successiva per ottenere il composto **49**. Successivamente si ottiene l'acido idrossamico **50** (questa volta partendo dall'estere invece che dall'acido come nelle sintesi precedenti), che viene protetto con il Piv come nella sintesi generale per poi ottenere alla fine il prodotto ciclizzato **31** con un gruppo metossi in α .

Nella reazione di idrossilazione dal composto **47** al **48**, il reagente utilizzato è il derivato dell'ossaziridina di Davis **52** rappresentato nella seguente figura (Figura 13).

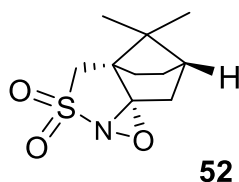


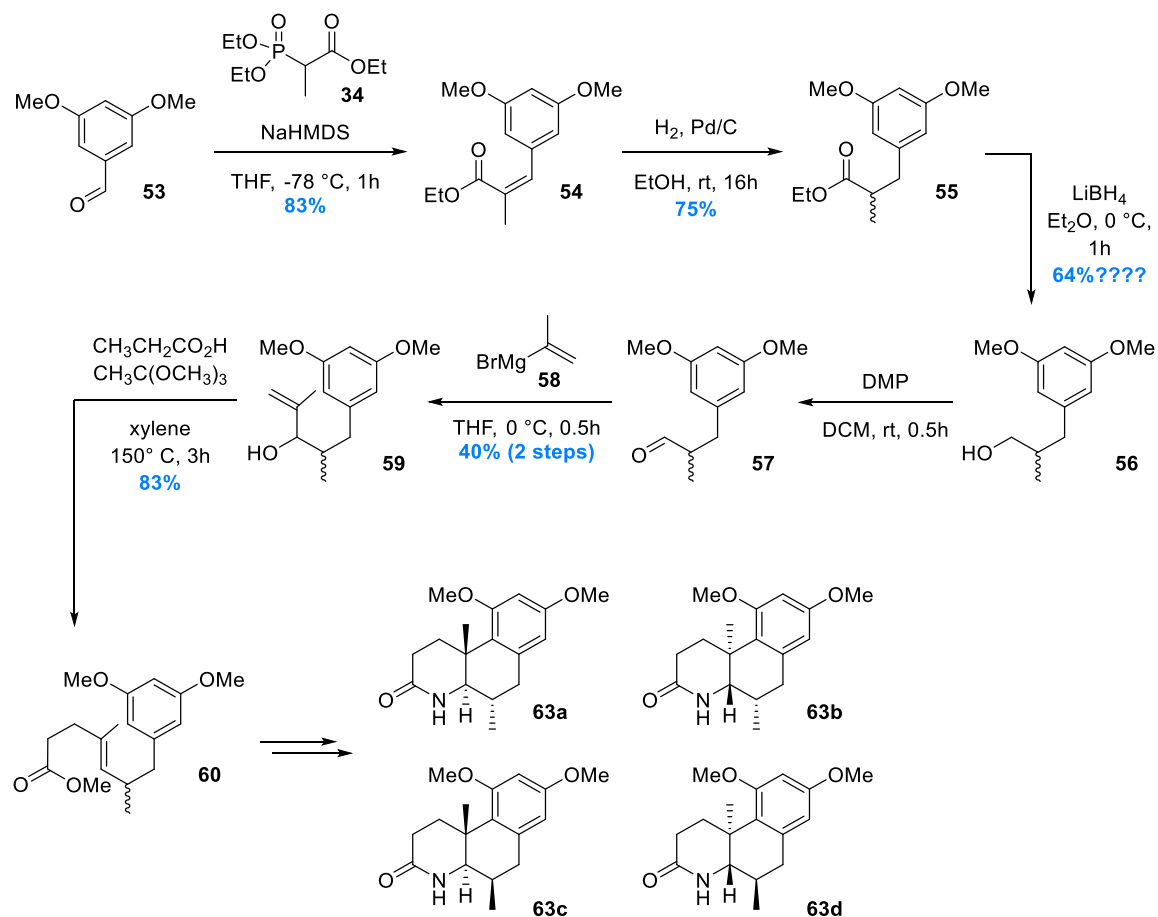
Figura 13: Derivato dell'ossaziridina di Davis.

Con questa terza strategia sintetica, al contrario delle altre due, è stato possibile arrivare fino alla reazione di ciclizzazione. Purtroppo, tale reazione non ha dato i risultati sperati: un controllo in TLC ha mostrato che lo *starting material* non ha reagito in alcun modo.

Dopo aver provato la ciclizzazione con tre sostituenti diversi in α rispetto all'N-pivaloilidrossammato e non essere riusciti ad ottenere il prodotto ciclizzato puro, si è pensato di continuare con la strategia di indurre enantioselezione modificando il substrato, ma cambiando la posizione del sostituente. Il sostituente scelto è stato ancora una volta il metile, questa volta però legato al carbonio in α al $-\text{CH}=\text{}$ dell'olefina. È stata scelta questa posizione proprio perché adiacente all'olefina, quindi anche all'intermedio aziridinico che si forma durante la reazione di ciclizzazione; dunque, si ipotizza che l'ingombro generato dalla presenza del metile possa indurre selettività alla formazione dell'aziridina e di conseguenza alla reazione di ciclizzazione.

Al fine di verificare tale ipotesi, sono state ideate due vie di sintesi volte a sintetizzare lo stesso precursore, ma in una via viene sintetizzato il composto

racemo e in un'altra via il composto enantiopuro. Di seguito viene riportata la sintesi del precursore racemo (*Schema 53*).

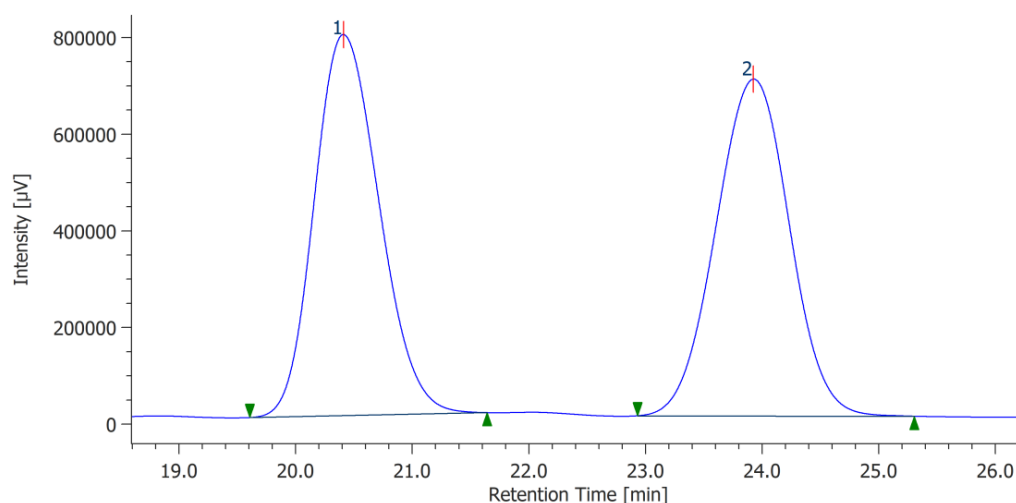


Schema 53: Sintesi del composto con il metile non definito.

Partendo dal composto **53**, si effettua una HWE per ottenere il composto **54**, che a seguito di riduzione del doppio legame viene convertito all'estere **55**. L'estere **55** viene ridotto ad alcol **56** ed ossidato all'aldeide **57**, che subisce l'attacco da parte del Grignard vinilico **58** a dare l'alcol allilico **59**. Tramite il riarrangiamento di Johnson-Claisen, si ottiene il composto **60** e, in seguito alla formazione dell'acido idrossamico come nello *Schema 52* ed alla protezione con il Piv vista nello *Schema 41*, si ottiene infine il prodotto ciclizzato **63**.

Nello schema appena descritto, vengono riportati tutti i possibili stereoisomeri che sono ottenibili, considerando l'alchene di partenza con configurazione E. Senza il

sostituente in α ma bensì in questa nuova posizione, la reazione di ciclizzazione ha permesso di ottenere il prodotto ciclizzato con una resa del 57%. L'analisi con HPLC chirale ha prodotto un cromatogramma che mostra due soli picchi, riconducibili a due soli stereoisomeri con un rapporto 50:50 (*Figura 14*).

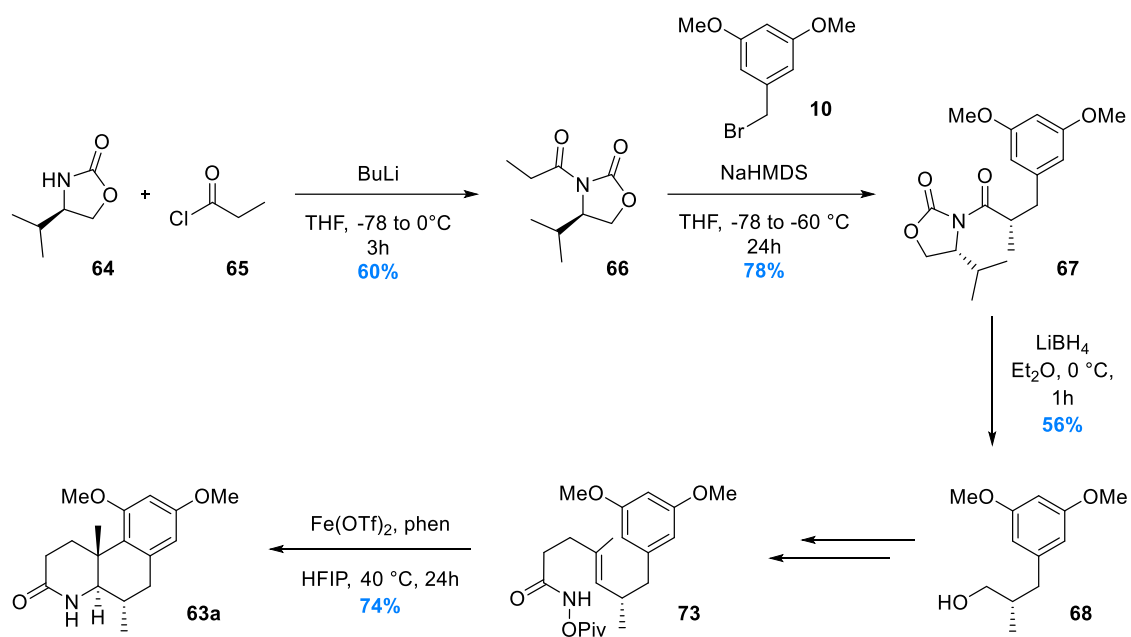


#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [μV·sec]	Height [μV]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	6	20.410	30462464	788082	49.848	53.081	N/A	6261	3.193	1.175	
2	Unknown	6	23.923	30648113	696604	50.152	46.919	N/A	6636	N/A	1.005	

Figura 14: Cromatogramma dell'HPLC chirale della miscela racemica del prodotto 63.

Dato che il metile legato al carbonio adiacente all'olefina non era definito, si devono obbligatoriamente ottenere due stereoisomeri con la configurazione del carbonio a cui è legato il metile che sia opposta tra loro. La conclusione ipotizzata è che si siano formati i due enantiomeri **63a** e **63d** in forma racemica dato quanto detto prima, unito al fatto che in entrambi i suddetti enantiomeri l'intermedio aziridinico si è formato dal lato opposto del metile aggiunto come sostituente.

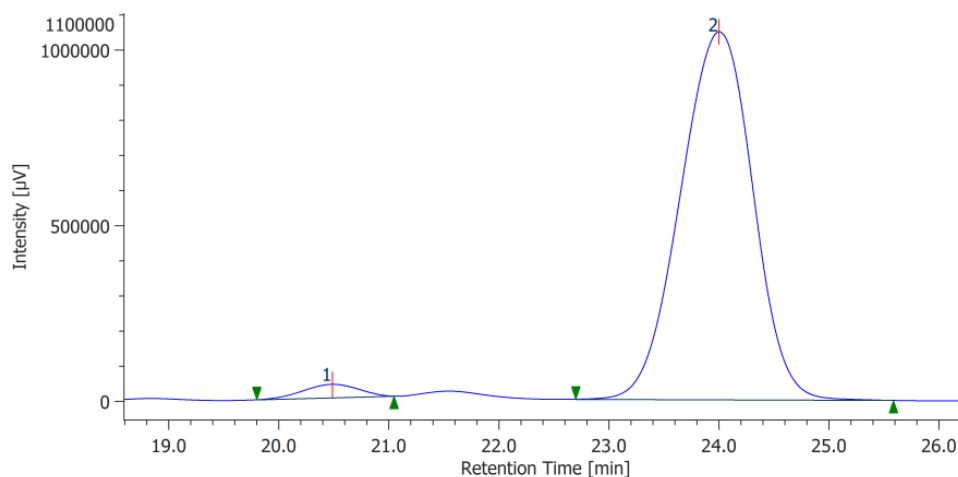
In seguito a quest'ultimo risultato, è stato sintetizzato il substrato con il metile stereodefinito (*Schema 54*).



Schema 54: Sintesi del composto con il metile stereodefinito.

La sostituzione nucleofila tra l'ossazolidinone di Evans **64** e l'acil cloruro **65** dà il composto **66**, il quale viene fatto reagire con il bromuro **10** in un'altra reazione di sostituzione nucleofila per ottenere il composto **67**. Tramite una riduzione si ottiene l'alcol **68**, su cui si eseguono le medesime reazioni dello *Schema 53*, per ottenere infine il prodotto ciclizzato **63a**.

Il prodotto ciclizzato è stato ottenuto con una buona resa (74%). Il cromatogramma dell'analisi HPLC chirale mostra un picco principale ben visibile (*Figura 15*).



#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [μV·sec]	Height [μV]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	6	20.487	1349288	38287	2.739	3.527	N/A	7119	3.202	0.926	
2	Unknown	6	24.000	47912003	1047319	97.261	96.473	N/A	6102	N/A	0.954	

Figura 15: Cromatogramma dell'HPLC chirale del singolo stereoisomero **63a**.

Nel cromatogramma è visibile anche un picco minoritario oltre a quello principale, con un rapporto di 97:3.

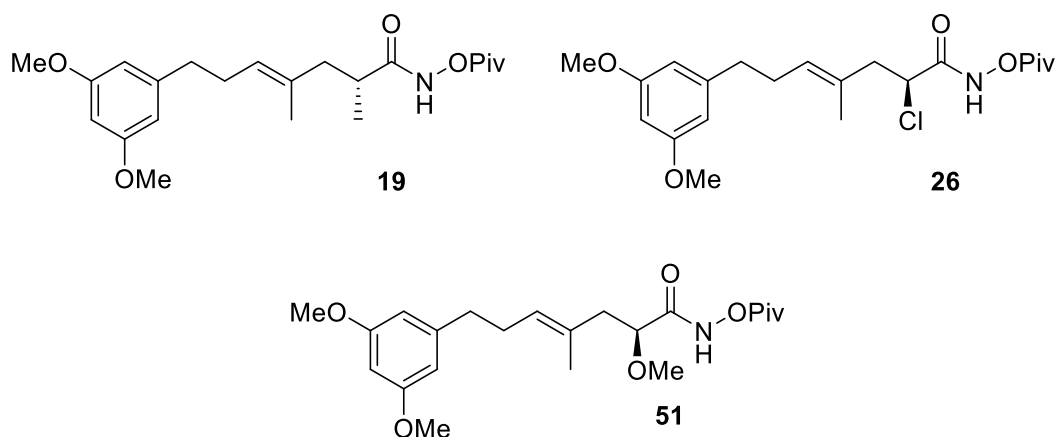
Tra i due enantiomeri che erano i prodotti della ciclizzazione del substrato racemo (**63a** e **63d**), il singolo enantiomero che si ottiene nell'ultima ciclizzazione è ovviamente **63a**, essendo l'enantiomero che presenta il metile con la stessa configurazione che caratterizza il metile del substrato **73**. L'altro stereoisomero presente in piccolissima parte è il diastereoisomero **63b**, che è il prodotto nettamente meno favorito in quanto prevede la formazione dell'anello aziridinico dalla stessa parte in cui si trova il metile, il quale causa ingombro sterico. Si conclude quindi che è stato ottenuto il prodotto **63a** in maniera enantioselettiva e con un dr di 97:3.

4 CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

In conclusione, nella presente tesi di laurea è stata ricercata una metodologia sintetica in grado di indurre enantioselezione nella reazione di policiclizzazione biomimetica promossa da Fe, che consente la sintesi di substrati δ -lattamici, nella quale si ottiene il diastereoisomero racemo.

Inizialmente, si è provato ad indurre enantioselezione alla reazione di ciclizzazione provando ad aggiungere due diversi leganti chirali al catalizzatore, senza successo. In seguito, la reazione di ciclizzazione è stata svolta nuovamente con la presenza di un legante chirale, ma in due step separati, in modo da provare ad ottenere l'intermedio aziridinico in maniera enantioselettiva. Purtroppo, anche questa via non ha dato i risultati sperati.

Successivamente, si è deciso di cambiare approccio, provando ad ottenere enantioselezione indotta dal substrato, modificando il substrato modello. In particolare, sono stati sintetizzati prima vari substrati con un sostituito in α all'*N*-pivaloilidrossammato (*Figura 16*).



*Figura 16: Precursori con sostituenti differenti in α all'*N*-pivaloilidrossammato.*

In seguito, sono stati sintetizzati altri due substrati, con un metile come sostituito ma in una posizione diversa rispetto ai substrati appena mostrati (*Figura 17*).

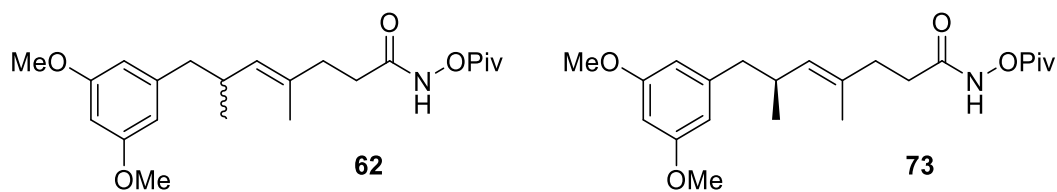


Figura 17: Precursori con il metile come sostituito in una posizione differente.

Dal substrato **73** si è ottenuto un singolo stereoisomero del prodotto ciclizzato (Figura 18). Alla luce del risultato ottenuto, si deduce che il metile, adiacente all'olefina e quindi adiacente all'intermedio aziridinico della ciclizzazione, è in grado di indurre enantioselezione nella formazione dell'aziridina (per via dell'ingombro sterico che causa) e, di conseguenza, permette di ottenere un singolo stereoisomero del prodotto ciclizzato finale.

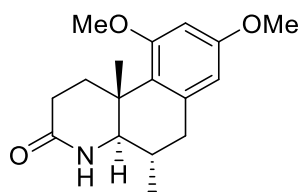


Figura 18: Singolo stereoisomero del prodotto ciclizzato.

La prospettiva futura per questo lavoro di tesi riguarda uno *screening* più ampio di nuovi leganti chirali da utilizzare nella strategia discussa nel capitolo 3.2. Inoltre, un'altra prospettiva futura è sicuramente quella di valutare l'influenza del metile come sostituito nelle altre posizioni possibili, ovvero in β all'N-Pivaloilidrossammato (anche in questo caso, adiacente all'olefina) oppure legato al carbonio adiacente all'anello benzenico.

5 PARTE SPERIMENTALE

Al fine dello svolgimento della parte sperimentale del presente lavoro di tesi ci si è avvalsi del materiale e della strumentazione di seguito riportata.

Per la caratterizzazione dei composti è stato utilizzato:

- Spettrometro NMR Bruker 400 MHz

Per le tecniche cromatografiche sono stati impiegati:

- Gel di silice GF-254 Merck (0,25 mm) per TLC.
- Kiesegel 60 Merck (230-440 mesh) per separazioni su colonna da banco.
- Lampada a fluorescenza a 254 e 366 nm, soluzione di KMnO_4 in acqua, soluzione di vanillina 0,5% $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{EtOH}$ per la rivelazione dei composti.
- MPLC Isolera One Biotage Flash Chromatography per purificazioni cromatografiche.

preparative automatizzate

- Gascromatografo Hewlett-Packard mod. 5890 II con colonna capillare HP-5 (crosslinked 5% Ph-Me silicone) 25 m, 0,25 mm i.d., 0,33 μm f.t.
- Spettrometro di massa ESI-MS thermo LTQ-XL.
- HPLC analitica fase diretta: pompe JASCO PU-2080 Plus, detector diode array

MD-2010 Plus, autocampionatore AS-2055 Plus, colonna IB3 5 micron.

Per quanto concerne tutte le reazioni richiedenti condizioni anidre, ambiente inerte o impiego di reagenti sensibili all'ossigeno ed all'umidità atmosferica, queste sono state condotte mediante l'utilizzo di atmosfera statica di Argon, in reattori previo essiccamento in stufa a 120°C per una notte.

La quasi totalità dei solventi impiegati sono stati anidrificanti mediante opportuni agenti essiccanti e sotto atmosfera inerte di Argon.

Eventuali altri solventi sono stati impiegati così come disponibili in commercio.

Le sostanze instabili all'ossigeno e/o all'umidità atmosferica sono state pesate in una glovebox sotto atmosfera di Argon.

I reagenti solidi per i quali è richiesta l'anidrifcazione sono stati lasciati almeno una notte nella pistola di Abderhalden sottovuoto a 80°C.

La tabulazione degli spettri NMR è stata effettuata riportando il valore del chemical shift(δ) in ppm e le costanti di accoppiamento (J) in Hz. Le molteplicità di spin dei segnali sono state chiarite usando la dicitura di seguito riportata: s (singoletto), d (doppietto), t (tripletto), q (quartetto), m (multipletto).

Al fine di chiarimenti, sono di seguito riportate le abbreviazioni utilizzate:

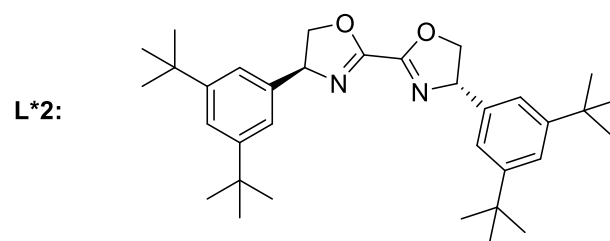
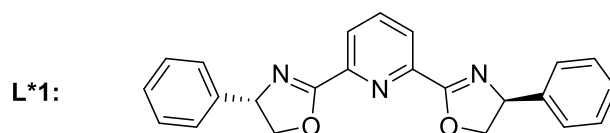
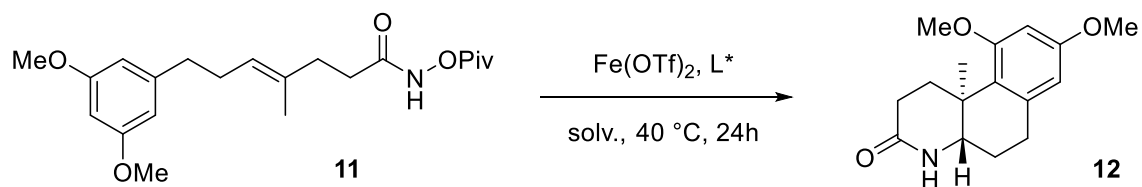
DCM	Diclorometano
Brine	Soluzione satura di NaCl
Work-up	Procedura di spegnimento della reazione
Rotavapor	Strumento utilizzato per l'evaporazione del solvente
hex	n-esano
EtOAc	Etil acetato
THF	Tetraidrofurano
Et ₂ O	Dietil etere
CDCl ₃	Cloroformio deuterato
PivCl	Pivaloil cloruro
Et ₃ N	Trietilammina
H ₅ IO ₆	Acido ortoperiodico

Na_2CO_3	Carbonato di sodio
DMF	N, N-dimetil formammide
$\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$	Idrossil ammina cloridrata
KOH	Idrossido di potassio
rt	<i>Room temperature</i>
HCl	Acido cloridrico
9BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
NaIO_4	Periodato di sodio
GC-MS	Gas cromatografia accoppiata ad uno spettrometro di massa
<i>n</i> -BuLi	Normal butyllitio
NaClO_2	Clorito di sodio
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio(II) di-cloruro
NH_4Cl	Cloruro d'ammonio
TLC	<i>Thin layer chromatography</i>
MeOH	Metanolo
HFIP	Esafluoro isopropanolo
SiO_2	Silice
NaHCO_3	Sodio bicarbonato
K_2CO_3	Carbonato di potassio

MgSO ₄	Magnesio solfato
Li ₂ CuCl ₄	Tetraclorocuprato (II) di dilutio
mCPBA	Acido meta-cloroperossibenzoico
H ₂ O	Acqua
NaOH	Idrossido di sodio
NaHMDS	Sodio esametildisilazide
MeCN	Acetonitrile

5.1 Procedure Sperimentali

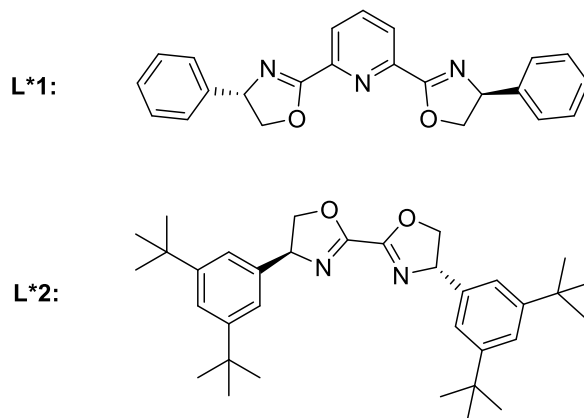
Preparazione composto **12**



Entry	Solvente	Risultato
1	Acetone	n.d.
2	MeCN	racemo
3	DCE	n.d.
4	PhCF ₃	n.d.

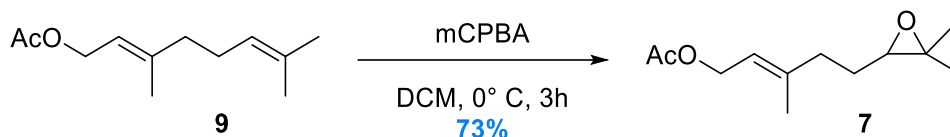
In una vial, vengono solubilizzati Fe(OTf)₂ (2.15 mg, 0.00607 mmol, 0.05 eq) e il legante chirale. Ogni reazione viene effettuata due volte in ciascun solvente (elencati nella tabella), con due leganti chirali differenti: **L*1** (4.9 mg, 0.013 mmol, 0.1 eq) e **L*2** (6.8 mg, 0.013 mmol, 0.1 eq) nel solvente (0.33 ml). In un'altra vial, viene solubilizzato il reagente **11** (50 mg, 0.121 mmol, 1 eq) nel solvente (0.33 ml). Trascorsi 10 minuti si uniscono i contenuti delle vial. Nella soluzione finale, il composto **11** deve essere 0.2 M nel solvente. La soluzione viene lasciata reagire per 24h a 40 °C. Successivamente il solvente viene rimosso dal grezzo tramite rotavapor. Il grezzo viene purificato mediante colonna cromatografica con una miscela eluente toluene/acetone 1:1. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **12** è stato ottenuto con entrambi i leganti chirali ma solamente in MeCN, però non è stato isolato.

È stata effettuata un'ulteriore procedura per provare ad ottenere il composto **12**



In una vial, vengono solubilizzati $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ (2.15 mg, 0.00607 mmol, 0.05 eq) e il legante chirale. La reazione viene effettuata due volte, con due leganti chirali differenti: **L*1** (4.9 mg, 0.013 mmol, 0.1 eq) e **L*2** (6.8 mg, 0.013 mmol, 0.1 eq) in DCM (0.33 ml). In un'altra vial, viene solubilizzato il reagente **11** (50 mg, 0.121 mmol, 1 eq) in DCM (0.33 ml). Trascorsi 10 minuti si uniscono i contenuti delle vial. La soluzione viene lasciata reagire per 24h a temperatura ambiente. In seguito, viene aggiunto HFIP (0.66 ml, nella soluzione finale il composto **11** deve essere 0.2 M) e si scalda a 60 °C. La miscela di reazione viene lasciata agitare per 24 h. Successivamente il solvente viene rimosso dal grezzo tramite rotavapor. Il grezzo viene purificato mediante colonna cromatografica con una miscela eluente toluene/acetone 1:1. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **12** non è stato ottenuto.

Preparazione composto 7

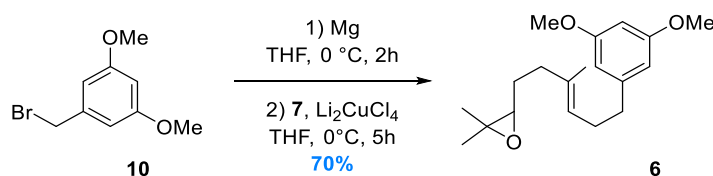


In un pallone viene inserita una soluzione del geranilacetato **9** (6.00 g, 30.6 mmol, 1 eq) in DCM (306 ml, 0.1 M), in seguito viene aggiunto mCPBA al 70% (8.29 g, 33.6 ml, 1.1 eq) a 0 °C. La miscela di reazione viene lasciata agitare a 0 °C per 3 ore, successivamente viene filtrata su pad di celite. Il filtrato viene lavato con una soluzione acquosa satura di NaHCO₃, seguita da una soluzione acquosa al 10% di K₂CO₃. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 3 volte con DCM. Le fasi organiche vengo seccate su MgSO₄. Osservando la TLC di controllo, si nota la formazione di un prodotto secondario, ovvero il composto che ha subito una doppia epossidazione. Il grezzo di reazione ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/AcOEt 9:1-8:2. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto.

Il prodotto **7** è stato ottenuto con una resa del 73% (4.05 g).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.27 – 2.09 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.82 – 1.54 (m, 5H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

Preparazione composto **6**



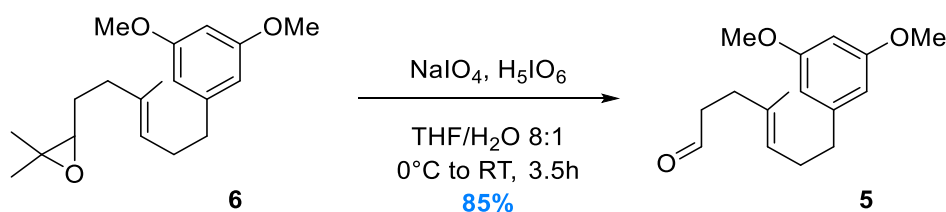
Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il reagente **10** (9.20 g, 39.8 mmol, 2 eq) in THF dry (50 ml) e lasciato in atmosfera

di argon. In un altro pallone fiammato e in atmosfera di argon, vengono inseriti i trucioli di magnesio precedentemente pestati (4.84 g, 199 mmol, 10 eq) in THF dry (83 ml, una quantità tale per cui, sommata alla quantità di THF nel pallone con il reagente **10**, la molarità totale sia 0.3 M). Quest'ultimo pallone viene portato ad una temperatura di -20 °C inserendolo in un bagno di ghiaccio e sale, successivamente la soluzione del composto **10** viene canolata goccia a goccia nel pallone di reazione contenente il magnesio. Dopo pochi minuti, nel pallone di reazione vengono aggiunte due gocce di 1,2-dibromoetano, il quale agisce da agente attivante e promotore per rimuovere lo strato di ossido di magnesio (MgO) sulla superficie del magnesio metallico. In seguita a tale aggiunta, si continua a canulare goccia a goccia tutto il resto della soluzione del composto **10**. Una volta terminata l'aggiunta, la miscela viene lasciata agitare a -20 °C per un'ora e mezza. In un ulteriore pallone fiammato e lasciato in atmosfera di argon viene inserito il composto **7** (4 g, 18.8 mmol, 1 eq) in THF dry (36.2 ml, una quantità tale per cui, sommata alla quantità di THF nel pallone con il reattivo di Grignard **8** e la soluzione di Li₂CuCl₄, la molarità totale sia 0.1 M). Il pallone viene raffreddato a 0 °C in bagno a ghiaccio, successivamente viene aggiunta goccia a goccia una soluzione di Li₂CuCl₄ al 10% in THF (413 mg, 18.8 ml, 1.88 mmol, 0.1 eq) e la miscela viene lasciata agitare sempre a 0 °C. Dopo 15 minuti, la miscela contenente il reattivo di Grignard **8** viene canolata goccia a goccia nel pallone con il composto **7**. La miscela così ottenuta viene lasciata agitare per 4 ore a -0 °C. Una volta terminata la reazione, viene *quenched* aggiungendo una soluzione satura di NH₄Cl, in tal modo la fase acquosa diventa di colore blu (per via della presenza di Cu (II) nel complesso [Cu(NH₃)₄]²⁺). Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 3 volte con Et₂O. Le fasi organiche vengo seccate su MgSO₄. Il grezzo di reazione ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/AcOEt 20:1-9:1. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto.

Il prodotto **6** è stato ottenuto con una resa del 70% (4.02 g).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.30 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.69 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.63 – 2.56 (m, 2H), 2.31 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.20 – 2.04 (m, 2H), 1.71 – 1.52 (m, 5H), 1.30 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

Preparazione composto **5**

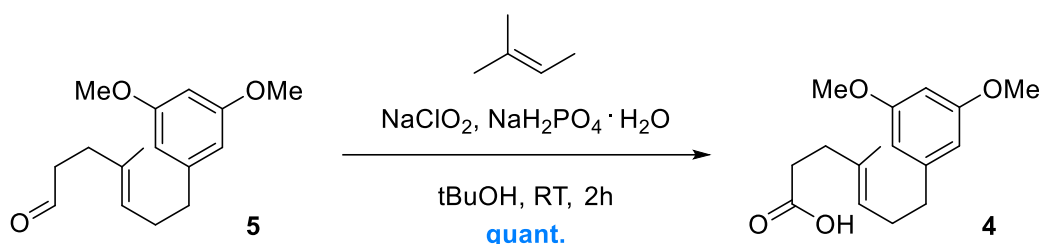


In un pallone viene solubilizzato il composto **6** (4 g, 13.1 mmol, 1 eq) in una miscela di THF/ H_2O 8:1 (131 ml, 0.1 M), raffreddando successivamente la miscela a 0°C . Vengono aggiunti NaIO_4 (1.41 g, 6.57 mmol, 0.5 eq) e H_5IO_6 (3.29 g, 14.5 mmol, 1.1 eq) e la miscela di reazione viene lasciata agitare raggiungendo lentamente la temperatura ambiente, per 4 ore. In seguito, la reazione viene *quenched* aggiungendo una soluzione satura di NaHCO_3 . Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 3 volte con EtOAc. Le fasi organiche vengono seccate su MgSO_4 . Il grezzo di reazione ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando una miscela eluente hex/AcOEt 9:1. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto.

Il prodotto **5** è stato ottenuto con una resa dell'85% (2.93 g).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.72 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.30 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.24 – 5.15 (m, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.61 – 2.54 (m, 2H), 2.53 – 2.47 (m, 2H), 2.35 – 2.25 (m, 4H), 1.53 (s, 3H).

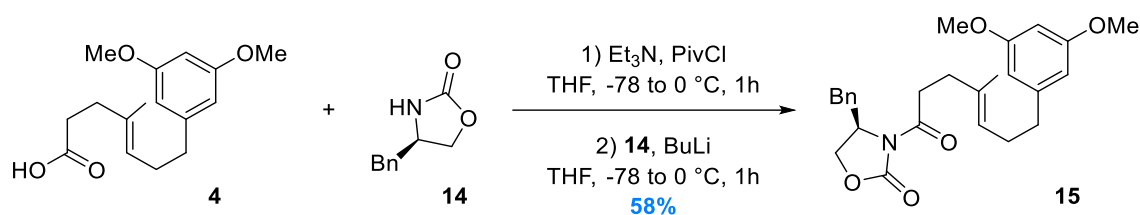
Preparazione del composto 4



In un pallone viene solubilizzato il composto **5** (568 mg, 1.91 mmol, 1 eq) in t-BuOH (3.83 ml, 0.5 M). A tale soluzione viene aggiunto il 2-metil-2-butene (552 mg, 7.08 mmol, 3.7 eq), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (73.9 mg, 0.536 mmol, 0.28 eq) e una soluzione di NaClO_2 all'80% (303 mg, 2.68 mmol, 1.4 eq) in H_2O (1.53 ml, 1.75 M). La miscela di reazione viene lasciata agitare per 90 minuti a temperatura ambiente, dopodiché l'eccesso di ossidante viene *quenched* con l'aggiunta di Na_2SO_3 (191 mg, 1.53 mmol, 0.8 eq), seguita poi da acidificazione con HCl fino a pH 1. Successivamente si effettua un'estrazione acido base. Le fasi organiche vengono quindi estratte con NaOH per quattro volte, la soluzione acquosa basica viene lavata una volta con esano per eliminare le impurità organiche; viene acidificata la fase acquosa con HCl fino a pH 1 e infine si estrae con AcOEt per quattro volte. Le fasi organiche vengono lavate con acqua e brine e poi seccate su MgSO_4 . Il grezzo di reazione ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/AcOEt 4:1-2:1. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **5** è stato ottenuto quantitativamente (2.93 g).

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.31 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.26 – 5.20 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.62 – 2.54 (m, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 2H), 2.35 – 2.25 (m, 4H), 1.59 (s, 3H).

Preparazione composto 15



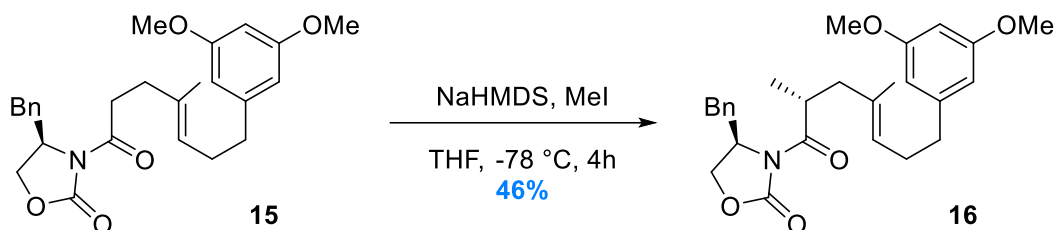
Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il reagente **4** (600 mg, 2.16 mmol, 1 eq) solubilizzato in THF dry (12.7 ml, 0.17 M). Viene aggiunta Et₃N (262 mg, 0.361 ml, 2.59 mmol, 1.2 eq) e in seguito la soluzione viene raffreddata a -78 °C. Viene poi aggiunto PivCl (273 mg, 0.279 ml, 2.26 mmol, 1.05 eq) e la soluzione viene lasciata agitare per 30 minuti sempre a 0 °C. Nel frattempo, dopo aver fiammato e riempito di argon un altro pallone a 2 colli, viene inserito il reagente **14** (363 mg, 2.05 mmol, 0.95 eq) e solubilizzato in THF dry (12.8 ml, 0.16 M). Tale soluzione viene raffreddata a -78 °C e viene aggiunto n-BuLi (131 mg, 0.819 ml, 0.95 eq, 2.5 M in hex) goccia a goccia, la soluzione viene poi lasciata agitare per 10 minuti, dopodiché quest'ultima soluzione viene aggiunta alla soluzione dell'anidride preparata precedentemente e la miscela di reazione viene lasciata agitare per 30 minuti a 0 °C. Infine, la reazione viene *quenched* aggiungendo una soluzione satura di NH₄Cl. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 3 volte con Et₂O. Le fasi organiche vengono seccate su MgSO₄. Il grezzo di reazione ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/AcOEt 9:1-6:1. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto.

Il prodotto **15** è stato ottenuto con una resa del 58% (529 mg).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 6.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.29 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.32 – 5.22 (m, 1H), 4.66 (ddd, *J* = 7.1, 6.2, 3.5 Hz, 1H), 4.23 – 4.09 (m, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.29 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1H), 3.14 – 2.94 (m, 2H), 2.75 (dd, *J* = 13.4, 9.6 Hz,

1H), 2.58 (dd, $J = 8.8, 6.8$ Hz, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 2H), 2.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.64 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H).

Preparazione composto **16**

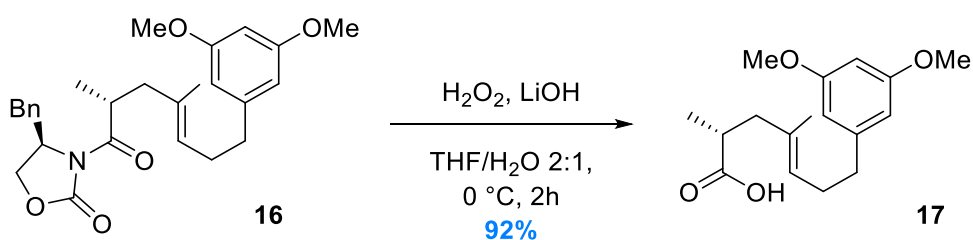


Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il reagente **15** (520 mg, 1.19 mmol, 1 eq) solubilizzato in THF dry (30 ml, 0.04 M). Successivamente la soluzione viene raffreddata a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, viene aggiunto NaHMDS (1 M in THF, 240 mg, 1.31 ml, 1.31 mmol, 1.1 eq) e la miscela di reazione viene lasciata agitare per 30 minuti a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Poi viene aggiunto MeI (843 mg, 0.372 ml, 5.94 mmol, 5 eq) e la miscela di reazione viene lasciata agitare per 3 ore a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Una volta completata la reazione, viene *quenched* aggiungendo una soluzione satura di NH_4Cl . Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 3 volte con Et_2O . Le fasi organiche vengono seccate su MgSO_4 . Il grezzo di reazione ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/AcOEt 7:1-5:1. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **16** è stato ottenuto con una resa del 46% (228 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 6.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.28 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.22 (tq, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 4.67 – 4.56 (m, 1H), 4.17 – 4.11 (m, 2H), 3.93 (dt, $J = 7.8, 6.8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.26 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 13.4, 9.6$ Hz, 1H), 2.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.44 (ddd, $J = 13.5, 6.7, 1.2$ Hz, 1H), 2.30 (p, $J = 7.4$

Hz, 2H), 2.04 (ddd, $J = 13.6, 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 1.62 – 1.58 (m, 3H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

Preparazione composto **17**

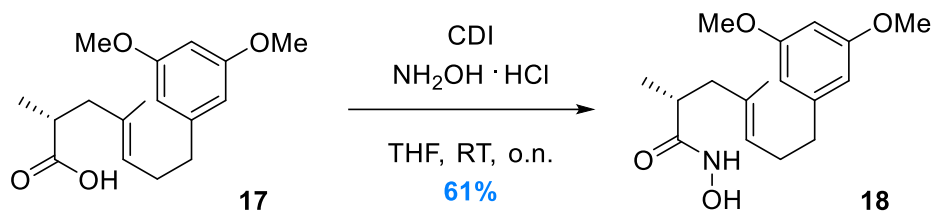


In un pallone viene solubilizzato il composto **16** (228 mg, 0.505 mmol, 1 eq) in una miscela di THF/H₂O 2:1 (4.59 ml, 0.11 M) a 0 °C, viene aggiunto H₂O₂ (0.258 ml, 2.52 mmol, 5 eq), seguito dall'aggiunta di LiOH (18.1 mg, 0.757 mmol, 1.5 eq). La reazione viene lasciata agitare per due ore a 0 °C, in seguito viene *quenched* aggiungendo Na₂S₂O₃ · 5H₂O e la soluzione viene basificata aggiungendo NaOH fino a pH 10-11 per poi venire estratta 3 volte con Et₂O. Le fasi acquose vengono acidificate aggiungendo NaHSO₄ fino a pH di circa 3 e poi vengono estratte con EtOAc per 3 volte. Le fasi organiche vengono seccate su MgSO₄. Il grezzo di reazione ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/AcOEt 8:2-6:4. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto.

Il prodotto **17** è stato ottenuto con una resa del 92% (135 mg).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.30 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.22 (tq, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.66 – 2.60 (m, 1H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 2.30 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.05 (ddd, $J = 13.5, 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 1.58 – 1.55 (m, 3H), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

Preparazione composto **18**

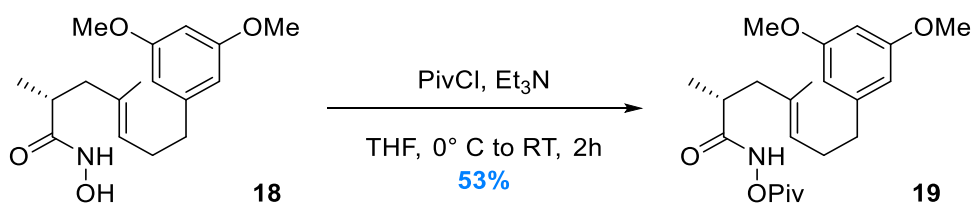


Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il reagente **17** (135 mg, 0.462 mmol, 1 eq) solubilizzato in THF dry (1.54 ml, 0.3 M) e successivamente viene aggiunto CDI (112 mg, 0.693 mmol, 1.5 eq). La miscela di reazione viene lasciata agitare per un'ora, dopodiché viene aggiunto $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (64.2 mg, 0.923 mmol, 2 eq) e la miscela viene lasciata agitare *overnight*. In seguito, la miscela viene diluita con una soluzione satura di NH_4Cl . Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 3 volte con EtOAc. Le fasi organiche vengono seccate su MgSO_4 . Il grezzo di reazione ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/AcOEt 2:1-1:3. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto.

Il prodotto **18** è stato ottenuto con una resa del 61% (85.6 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Acetonitrile- d_3) δ 8.96 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.30 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.19 (ddt, $J = 8.5, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.59 – 2.50 (m, 2H), 2.32 – 2.18 (m, 4H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 1.56 – 1.53 (m, 3H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Preparazione composto **19**

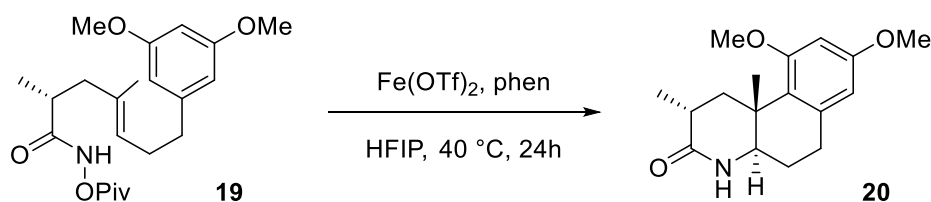


In un pallone, viene solubilizzato il reagente **18** (85.6 mg, 0.278 mmol, 1 eq) in THF 0.15 M (1.86 ml). Il pallone contenente il reagente viene posto a 0°C. Successivamente si aggiungono Et₃N in THF 1M (33.8 mg, 0.046 ml, 0.334 mmol, 1.2 eq.) e PivCl in THF 1M (30.2 g, 0.031 ml, 0.251 mmol, 0.9 eq.) entrambi goccia a goccia. Dopo le aggiunte, la soluzione viene lasciata a temperatura ambiente e mediante TLC si osserva la completa conversione del reagente. Trascorsa un'ora la reazione viene diluita aggiungendo EtOAc e H₂O. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 3 volte con EtOAc. Le fasi organiche vengono lavate con brine e seccate su MgSO₄. Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/AcOEt 9:1-7:3. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **19** è stato ottenuto con resa del 53% (57.3 mg).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.70 (s, 1H), 6.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.30 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.27 (ddt, *J* = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.58 (tt, *J* = 9.0, 4.8 Hz, 2H), 2.49 – 2.32 (m, 2H), 2.34 – 2.27 (m, 2H), 2.08 (dd, *J* = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 176.77, 160.70, 144.57, 132.62, 127.09, 106.60, 97.71, 55.26, 43.59, 38.37, 36.09, 29.68, 27.01, 17.07, 15.92.

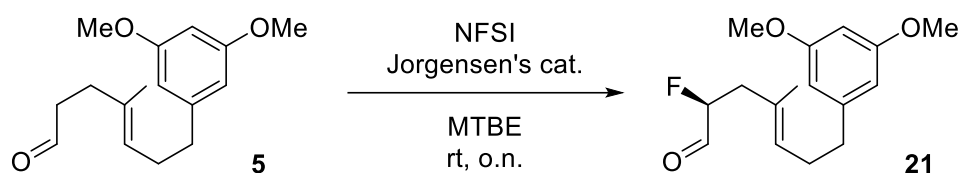
Preparazione composto **20**



In una vial, vengono solubilizzati Fe(OTf)₂ (2.59 mg, 0.00732 mmol, 0.05 eq) e la

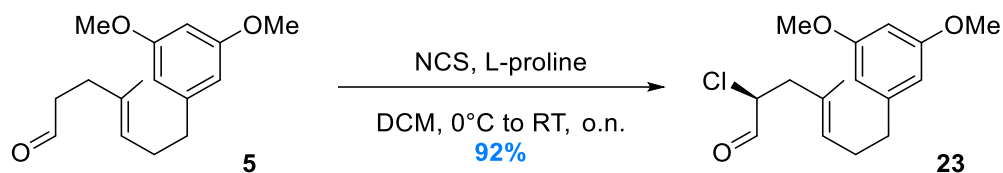
1,10-fenantrolina (2.64 mg, 0.0146 mmol, 0.1 eq) in HFIP (0.37ml). In un'altra vial, viene solubilizzato il reagente **19** (57.3 mg, 0.146 mmol, 1 eq) in HFIP (0.36 ml). Trascorsi 10 minuti si uniscono i contenuti delle vial. Nella soluzione finale, il composto **19** deve essere 0.3 M in HFIP. La soluzione viene lasciata reagire per 24h a 40 °C. Successivamente il solvente viene rimosso dal grezzo tramite rotavapor. Il grezzo viene purificato mediante colonna cromatografica con una miscela eluente toluene/acetone 1:1. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **20** non è stato ottenuto.

Preparazione composto **21**



In un pallone, viene solubilizzato il reagente **5** (50 mg, 0.19 mmol, 1.5 eq) in MTBE (0.25 ml, 0.75 M), si aggiunge il catalizzatore di Jorgensen (0.76 mg, 0.0013 mmol, 0.01 eq) e si lascia agitare a temperatura ambiente per dieci minuti, dopodiché viene aggiunto NFSI (40 mg, 0.13 mmol, 1 eq) e la miscela di reazione viene lasciata agitare a temperatura ambiente *overnight*. Purtroppo, dalla TLC di controllo si è osservato che l'aldeide **5** non ha reagito, di conseguenza si è recuperato lo *starting material*.

Preparazione composto **23**



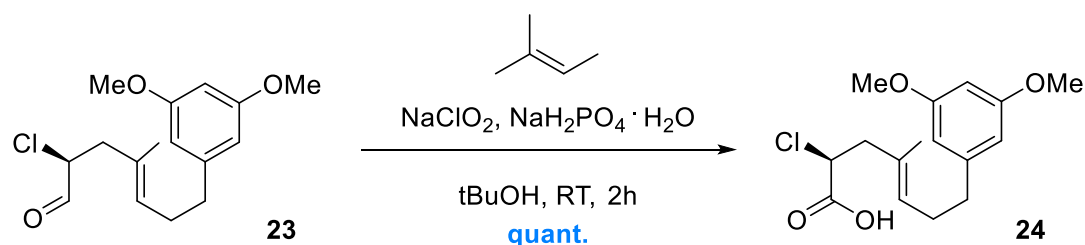
Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il

reagente **5** (250 mg, 0.95 mmol, 1 eq) solubilizzato in DCM dry (1.2 ml, 0.8 M). Successivamente, si raffredda a 0 °C e viene aggiunta la L-prolina (11 mg, 0.095 mmol, 0.1 eq) e la N-clorosuccinimide (127 mg, 0.95 mmol, 1 eq); la miscela di reazione così ottenuta viene lasciata agitare *overnight* lasciandola riscaldare fino a temperatura ambiente. In seguito, la miscela di reazione viene diluita aggiungendo DCM. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 3 volte con DCM. Le fasi organiche vengono lavate con brine e seccate su MgSO₄. Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/AcOEt 95:5-9:1. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **23** è stato ottenuto con resa del 92% (260 mg).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 9.37 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.24 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.22 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.16 (td, *J* = 7.1, 6.3, 1.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.63 (dd, *J* = 14.3, 6.7 Hz, 1H), 2.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.38 (ddd, *J* = 14.5, 8.5, 0.9 Hz, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 2H), 1.54 (s, 3H)

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.51, 170.04, 144.11, 133.59, 125.28, 106.74, 96.48, 63.11, 55.39, 42.45, 35.02, 28.99, 16.98.

Preparazione composto **24**



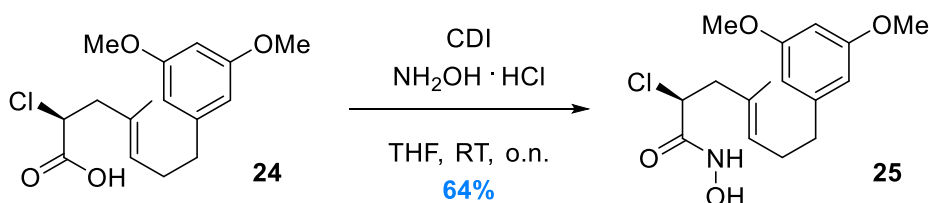
In un pallone viene solubilizzato il composto **23** (260 mg, 0.876 mmol, 1 eq) in t-BuOH (1.75 ml, 0.5 M). A tale soluzione viene aggiunto il 2-metil-2-butene (227 mg, 3.24 mmol, 3.7 eq), NaH₂PO₄ · H₂O (33.8 mg, 0.245 mmol, 0.28 eq) e una

soluzione di NaClO₂ all'80% (139 mg, 1.23 mmol, 1.4 eq) in H₂O (0.7 ml, 1.75 M). La miscela di reazione viene lasciata agitare per 90 minuti a temperatura ambiente, dopodiché l'eccesso di ossidante viene *quenched* con l'aggiunta di Na₂SO₃ (88 mg, 1.53 mmol, 0.8 eq), seguita poi da acidificazione con HCl fino a pH 1. Successivamente si segue la medesima procedura descritta per ottenere il prodotto **4**. Il prodotto **24** è stato ottenuto quantitativamente (274 mg).

¹H-NMR (400 MHz, Acetonitrile-*d*₃) δ 6.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.33 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.47 (td, *J* = 7.1, 6.2, 1.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 2.73 (dd, *J* = 14.1, 6.6 Hz, 1H), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.51 (ddd, *J* = 14.1, 8.3, 0.9 Hz, 1H), 2.33 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.63 (s, 3H)

¹³C-NMR (101 MHz, CD₃CN) δ 174.64, 170.01, 143.71, 133.78, 125.32, 106.76, 97.91, 55.57, 54.20, 43.10, 34.91, 29.17, 16.81.

Preparazione composto **25**



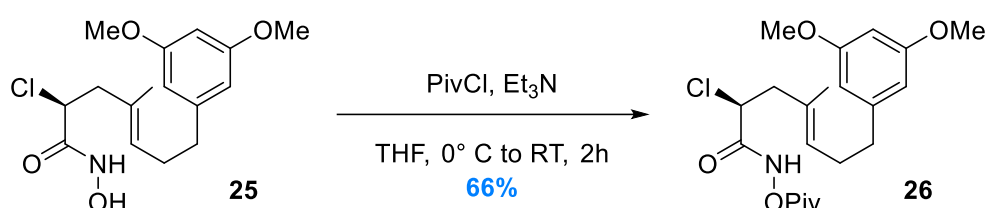
Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il reagente **24** (270 mg, 0.863 mmol, 1 eq) solubilizzato in THF dry (2.95 ml, 0.3 M) e successivamente viene aggiunto CDI (210 mg, 1.29 mmol, 1.5 eq). La miscela di reazione viene lasciata agitare per un'ora, dopodiché viene aggiunto NH₂OH · HCl (120 mg, 1.73 mmol, 2 eq) e la miscela viene lasciata agitare *overnight*. Successivamente si segue la medesima procedura descritta per ottenere il prodotto **18**. Il prodotto **25** è stato ottenuto con una resa del 64% (181 mg).

¹H-NMR (400 MHz, Acetonitrile-*d*₃) δ 9.27 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.4

Hz, 2H), 6.32 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.36 – 5.30 (m, 1H), 4.27 (td, $J = 7.4, 6.7, 1.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 2.71 (dd, $J = 12.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.53 – 2.44 (m, 1H), 2.36 – 2.27 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD_3CN) δ 166.7, 161.6, 145.5, 131.1, 129.4, 107.3, 98.3, 55.7, 55.5, 45.1, 36.3, 30.3, 15.6.

Preparazione composto **26**

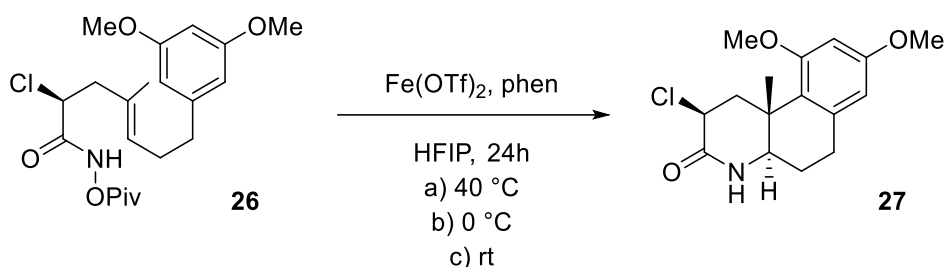


In un pallone, viene solubilizzato il reagente **25** (85.6 mg, 0.278 mmol, 1 eq) in THF 0.15 M (1.86 ml). Il pallone contenente il reagente viene posto a 0°C. Successivamente si aggiungono Et_3N in THF 1M (33.8 mg, 0.046 ml, 0.334 mmol, 1.2 eq.) e PivCl in THF 1M (30.2 mg, 0.031 ml, 0.251 mmol, 0.9 eq.) entrambi goccia a goccia. Dopo le aggiunte, la soluzione viene lasciata a temperatura ambiente e mediante TLC si osserva la completa conversione del reagente. Trascorse due ore la reazione viene diluita aggiungendo EtOAc e H_2O , successivamente si segue la medesima procedura descritta per ottenere il prodotto **19**. Il prodotto **26** è stato ottenuto con resa del 66% (152 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.41 (s, 1H), 6.38 (m, 2H), 6.32 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.32 (ddq, $J = 6.1, 5.1, 1.0$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 2.74 – 2.54 (m, 4H), 2.35 – 2.18 (m, 2H), 1.70 (q, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.15 (s, 9H).

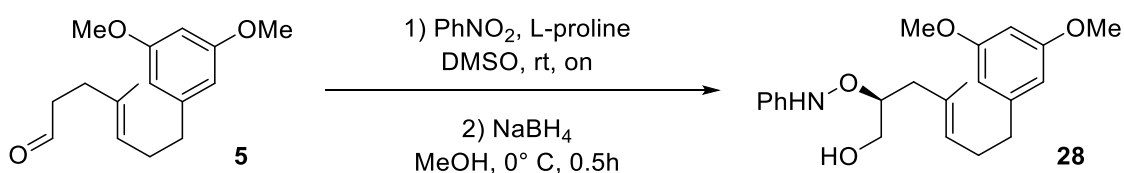
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.89, 167.30, 160.91, 142.59, 133.42, 125.71, 106.82, 98.28, 55.35, 51.06, 44.12, 41.43, 35.00, 28.97, 27.11, 16.92.

Preparazione composto **27**



In una vial, vengono solubilizzati $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ (2.15 mg, 0.00607 mmol, 0.05 eq) e la 1,10-fenantrolina (2.19 mg, 0.0121 mmol, 0.1 eq) in HFIP (0.3 ml). In un'altra vial, viene solubilizzato il reagente **26** (50 mg, 0.121 mmol, 1 eq) in HFIP (0.3 ml). Trascorsi 10 minuti si uniscono i contenuti delle vial. Nella soluzione finale, il composto **26** deve essere 0.2 M in HFIP. La soluzione viene lasciata reagire per 24h a 40 °C. Successivamente si segue la medesima procedura descritta per ottenere il prodotto **20**. La reazione è stata eseguita tre volte con le stesse quantità e condizioni, ma cambiando la temperatura. A 40 °C, è stato ottenuto un prodotto ma, a seguito di purificazione, non è stato possibile chiarire se si trattasse davvero del prodotto desiderato **27** per via della presenza di troppi sottoprodotti. Invece, a 0 °C e a temperatura ambiente il composto **26** non ha reagito.

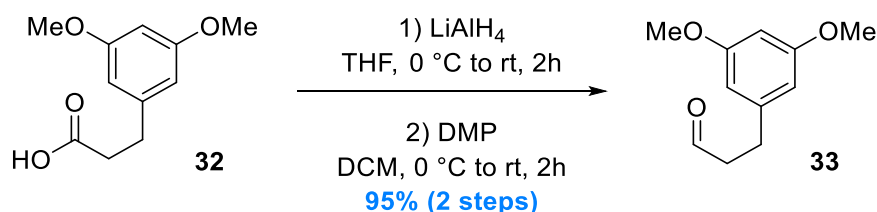
Preparazione composto **28**



Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il nitrosobenzene (170 mg, 1.59 mmol, 1 eq), solubilizzato in DMSO (8 ml, 0.2 M), e viene poi inserito il reagente **5** (500 mg, 1.90 mmol, 1.2 eq) e la L-prolina (18.3 mg, 0.159 mmol, 0.1 eq). La miscela viene lasciata agitare a temperatura ambiente *overnight*. Successivamente, si raffredda a 0 °C, si aggiunge MeOH (3.2 ml) e

NaBH₄ a piccole porzioni (240 mg, 6.35 mmol, 4 eq). Dopo 30 minuti la reazione viene *quenchata* aggiungendo HCl 1 M, insieme a Et₂O. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 3 volte con EtOAc. Le fasi organiche vengono seccate su MgSO₄. Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/AcOEt 8:2-1:1. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **28** non è stato ottenuto.

Preparazione composto **33**

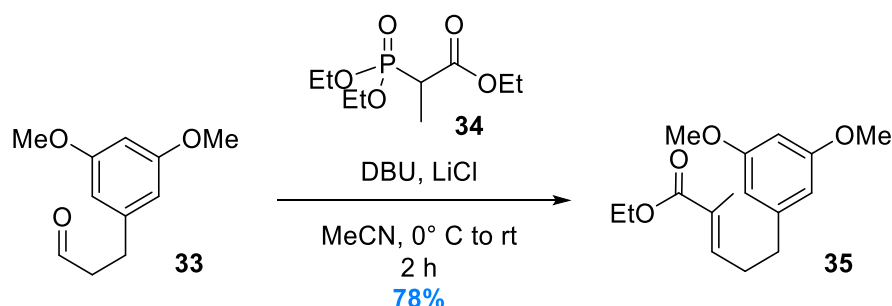


Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il LiAlH₄ (2.89 g, 76.1 mmol, 2 eq) in THF dry (95.1 ml, 0.8 M). Si raffredda a 0 °C e viene aggiunta goccia a goccia una soluzione del reagente **32** (8 g, 38.1 mmol, 1 eq) solubilizzato in THF dry (19 ml, 2 M) alla sospensione di LiAlH₄. Una volta completata l'aggiunta, la miscela di reazione viene lasciata agitare per due ore a temperatura ambiente. In seguito, la reazione viene *quenchata* con la seguente procedura. Si raffredda a 0 °C e, assunto x = mmol di LiAlH₄, si aggiunge: Et₂O freddo, 0.04x ml di H₂O (lentamente, per via dello sviluppo di H₂), 0.04x ml di una soluzione al 15% di NaOH e 0.1x ml di H₂O, si lascia agitare a temperatura ambiente per qualche minuto, si aggiunge MgSO₄ per anidrificare la soluzione lasciando agitare per qualche minuto ed infine si filtra la miscela su un pad di celite per rimuovere i sali di alluminio. Il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto della reazione viene utilizzato immediatamente nella reazione successiva senza purificazioni.

Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito l'alcol appena ottenuto (7.47 g, 38.1 mmol, 1 eq) solubilizzato in DCM (127 ml, 0.3 M). La soluzione viene raffreddata a 0 °C, viene aggiunto DMP (21 g, 49.5 mmol, 1.3 eq) e la miscela di reazione così ottenuta viene lasciata agitare a temperatura ambiente per un'ora. Successivamente, si aggiunge una soluzione di Na₂S₂O₃ al 10 % (54 ml) ed una soluzione satura di NaHCO₃ (54 ml), lasciando agitare la soluzione per un'altra ora. La miscela viene poi filtrata su pad di celite. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 3 volte con DCM. Le fasi organiche vengono seccate su MgSO₄. Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/AcOEt 9:1-8:2. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **33** ottenuto con una resa nei due step del 95% (7.02 g).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.84 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.34 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.85 – 2.75 (m, 2H).

Preparazione composto **35**

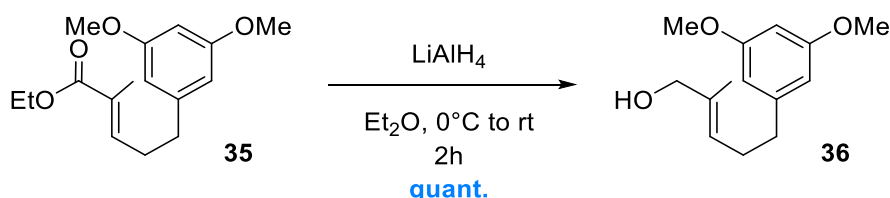


Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il prodotto **33** (2 g, 10.3 mmol, 1 eq) solubilizzato in MeCN (51.5 ml, 0.2 M). La soluzione viene raffreddata a 0 °C; successivamente viene aggiunto il composto

34 (7.36 g, 6.64 ml, 30.9 mmol, 3 eq), LiCl (1.31 g, 30.9 mmol, 3 eq), DBU goccia a goccia (4.70 g, 4.66 ml, 30.9 mmol, 3 eq) e la miscela di reazione così ottenuta viene lasciata agitare a 0 °C per 10 minuti, poi a temperatura ambiente per due ore. In seguito, viene rimossa buona parte del solvente (MeCN) tramite rotavapor e viene aggiunto NH₄Cl. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 3 volte con EtOAc. Le fasi organiche vengono seccate su MgSO₄. Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/AcOEt 95:5-9:1. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **33** ottenuto con una resa nei due step del 78% (2.24 g).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.64 – 6.55 (m, 1H), 6.39 (m, 2H), 6.33 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 2.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.67 – 2.58 (m, 2H), 1.90 – 1.86 (m, 3H), 1.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

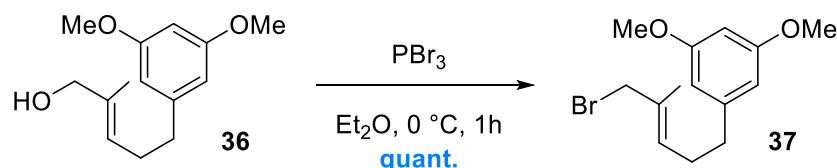
Preparazione composto **36**



Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il LiAlH₄ (654 mg, 17.2 mmol, 2 eq) in THF dry (21.5 ml, 0.8 M). Si raffredda a 0 °C e viene aggiunta goccia a goccia una soluzione del reagente **35** (1.60 g, 5.75 mmol, 1 eq) solubilizzato in THF dry (11.5 ml, 2 M) alla sospensione di LiAlH₄. Una volta completata l'aggiunta, la miscela di reazione viene lasciata agitare per due ore a temperatura ambiente. Successivamente si segue la medesima procedura descritta per ottenere il precursore del prodotto **33**. Il prodotto **36** è stato ottenuto quantitativamente (1.30 g).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.38 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.48 – 5.39 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.64 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.42 – 2.33 (m, 2H), 1.67 – 1.64 (m, 3H).

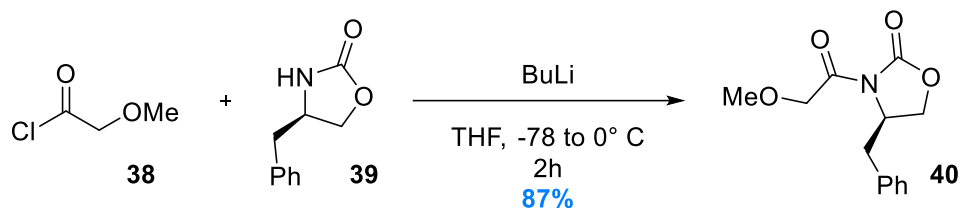
Preparazione composto **37**



Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il prodotto **36** (1.30 g, 5.50 mmol, 1 eq) solubilizzato in Et₂O (55 ml, 0.1 M). In seguito si raffredda a 0 °C, viene aggiunto PBr₃ (745 mg, 0.259 ml, 2.75 mmol, 0.5 eq) e si lascia agitare a 0 °C per un'ora. Successivamente, la reazione viene *quenched* aggiungendo brine. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 3 volte con Et₂O. Le fasi organiche vengono seccate su MgSO₄. Il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **37** è stato ottenuto quantitativamente (1.65 g).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.38 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.31 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.43 – 5.35 (m, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.71 (q, J = 0.9 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.36 – 2.28 (m, 2H), 1.79 – 1.70 (m, 3H).

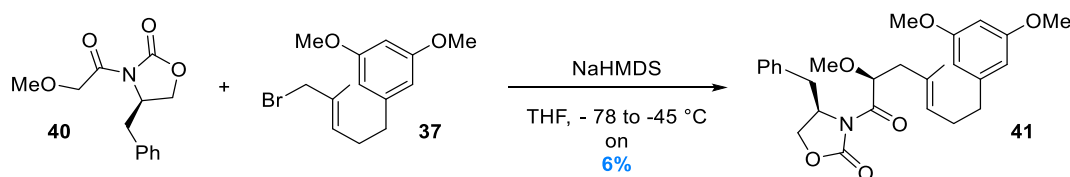
Preparazione del composto **40**



Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il reagente **39** (1.20 g, 6.77 mmol, 1 eq) solubilizzato in THF (13.5 ml, 0.5 M). Si raffredda a -78°C e viene aggiunto n-BuLi in hex 2.5 M (456 mg, 2.84 ml, 7.11 mmol, 1.05 eq) in 15 minuti. Dopo 30 minuti dall'ultima aggiunta, viene aggiunto il reagente **38** (919 mg, 8.46 mmol, 1.25 eq) e la soluzione viene lasciata agitare sempre a -78°C per 30 minuti e a 0°C per altri trenta minuti. Successivamente, la reazione viene *quenched* aggiungendo una soluzione satura di NH_4Cl e H_2O . Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 3 volte con EtOAc. Le fasi organiche vengono seccate su MgSO_4 . Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/AcOEt 7:3-1:1. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **40** è stato ottenuto con una resa dell'87% (1.47 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.30 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 4.78 – 4.68 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 4.31 (dd, $J = 7.8, 0.7$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.36 (dd, $J = 13.5, 3.3$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 13.5, 9.4$ Hz, 1H).

Preparazione composto **41**

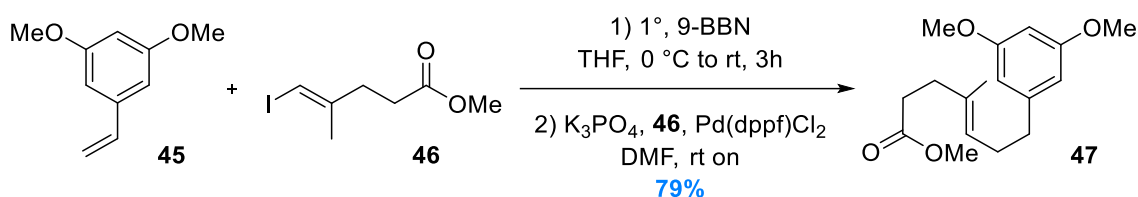


Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il reagente **40** (0.89 g, 3.57 mmol, 1 eq), solubilizzato in THF (1.59 ml, 2.25 M), si raffredda a -78 °C e viene aggiunto lentamente NaHMDS (786 mg, 4.28 ml, 4.28 mmol, 1.2 eq). La soluzione viene lasciata agitare a -78 °C per un'ora. Successivamente, una soluzione del reagente **37** (1.60 g, 5.36 mmol, 1.5 eq) in THF (0.9 ml, 6 M) viene aggiunta goccia a goccia e la miscela di reazione viene lasciata agitare *overnight* a -45 °C. la reazione viene *quenched* aggiungendo una soluzione satura di NH₄Cl e la si lascia riscaldare a temperatura ambiente. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 3 volte con EtOAc. Le fasi organiche vengono seccate su MgSO₄. Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/AcOEt 9:1-7:3. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **41** è stato ottenuto con una resa del 6% (10 mg).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 6.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.31 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.36 (tt, *J* = 5.9, 3.3 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 4.83 – 4.73 (m, 1H), 4.36 – 4.20 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.38 (s, 3H), 3.30 (dd, *J* = 13.4, 3.4 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 13.4, 9.7 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 9.1, 6.5 Hz, 2H), 2.57 – 2.49 (m, 1H), 2.45 – 2.27 (m, 3H), 1.74 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 160.7, 153.1, 144.6, 135.0, 131.4, 129.4, 129.0, 128.2, 127.5, 106.5, 97.8, 78.6, 66.9, 58.1, 55.2, 55.0, 42.5, 38.0, 36.2, 29.8, 16.1

Preparazione composto **47**

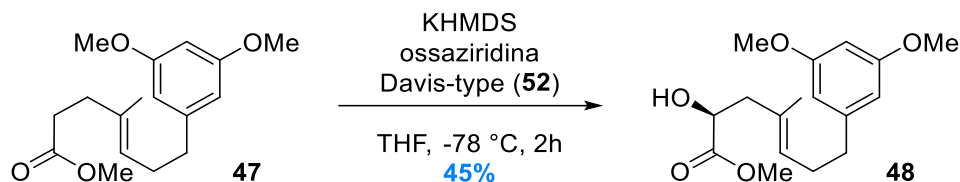


Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il reagente **45** (1.29 g, 7.87 mmol, 2 eq). Vengono effettuati dei cicli vuoto argon. Si raffredda a 0°C . Successivamente si aggiunge 9-BBN 0.5 M in THF (960 mg, 15.74 ml, 7.87 mmol, 2.5 eq). Dopo le aggiunte la soluzione viene lasciata agitare a temperatura ambiente per 3 ore. Alla soluzione vengono aggiunti DMF anidra (20.8 ml, 0.1 M) e una soluzione acquosa di K_3PO_4 3 M (2.09 g, 3.28 mL, 2.5 Eq, 9.84 mmol). Dopodiché, alla soluzione vengono aggiunti il vinilioduro **46** (1 g, 3.94 mmol, 1 eq) e il $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (288 mg, 0.394 mmol, 0.1 eq). La reazione viene lasciata reagire *overnight* a temperatura ambiente, in seguito viene diluita con esano e successivamente viene aggiunto NH_4Cl . Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 3 volte con esano. Le fasi organiche vengo lavate con brine e seccate su MgSO_4 . Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/EtOAc 100:0-9:1. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo, allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **47** è stato ottenuto con resa del 79% (0.91 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.30 (t, $J = 2.1$ Hz,

1H), 5.55 - 5.43 (m, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.38 - 2.23 (m, 6H), 1.56 (s, 3H).

Preparazione composto **48**

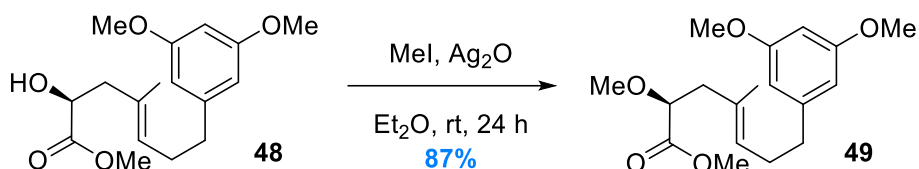


Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il reagente **47** (500 mg, 1.71 mmol, 1 eq) solubilizzato in THF dry (21.4 ml, 0.08 M) e si raffredda a -78 °C. Successivamente si aggiunge una soluzione di KHMDS 0.5 M (512 mg, 5.13 ml, 2.57 mmol, 1.5 eq) e la soluzione viene lasciata agitare a -78 °C per un'ora. Nel frattempo, dopo aver fiammato e riempito di argon un ulteriore pallone a 2 colli, viene inserito il reagente **52** (588 mg, 2.57 mmol, 1.5 eq) solubilizzato in una piccola quantità di THF dry. Si raffredda a -78 °C e quest'ultima soluzione viene canolata nel primo pallone, lasciando agitare la miscela di reazione risultante alla medesima temperatura per 30 minuti. Infine, la reazione viene *quenched* aggiungendo NH₄Cl. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 3 volte con esano. Le fasi organiche vengono lavate con brine e seccate su MgSO₄. Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/EtOAc 9:1-75:25. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo, allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **48** è stato ottenuto con resa del 45% (237 mg).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.43 – 6.37 (m, 2H), 6.31 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.36 (ddp, *J* = 7.1, 6.2, 1.0 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 2.74 (ddq, *J* = 12.2, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.35 – 2.22 (m, 2H), 1.70 (q, *J* = 0.9 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 173.81, 160.97, 143.78, 134.38, 125.88, 106.59, 97.83, 70.78, 55.34, 52.52, 42.24, 34.89, 29.00, 16.71.

Preparazione composto **49**

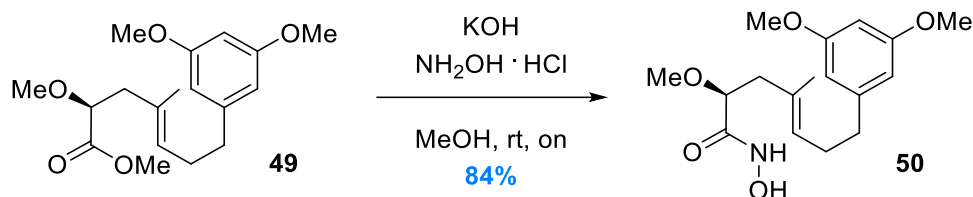


Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il MeI (506 mg, 0.223 ml, 3.57 mmol, 10 eq) ed il reagente **48** (110 mg, 0.357 mmol, 1 eq) in Et_2O dry (1.41 ml, 0.3 M). Successivamente, viene aggiunto Ag_2O (165 mg, 0.713 mmol, 2 eq) e la miscela di reazione viene lasciata agitare a temperatura ambiente per 24 ore. La sospensione viene filtrata su pad di celite. Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/EtOAc 95:5-8:2. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo, allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **49** è stato ottenuto con resa del 87% (100 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.42 – 6.37 (m, 2H), 6.32 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.31 (ddq, $J = 6.2, 5.1, 0.9$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.76 (ddq, $J = 12.5, 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.32 – 2.20 (m, 2H), 1.70 (q, $J = 1.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.82, 161.05, 143.48, 132.79, 125.96, 106.99, 97.78, 77.60, 58.12, 55.24, 52.09, 39.23, 35.01, 28.98, 16.74.

Preparazione composto **50**

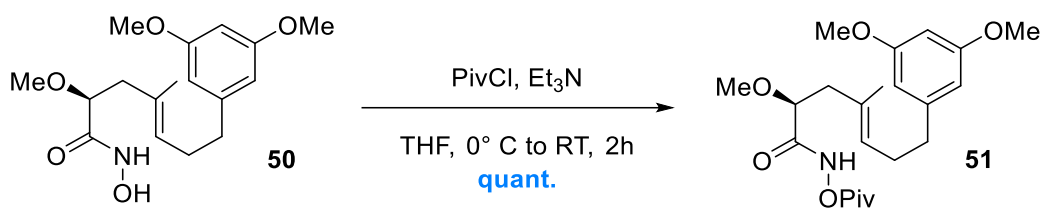


In un pallone, viene solubilizzato il reagente **49** (100 mg, 0.31 mmol, 1 eq) in MeOH (1.55 ml, 0.2 M). Successivamente vengono aggiunti KOH (139 mg, 2.48 mmol, 8 eq.) e $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (129 mg, 1.86 mmol, 6 eq.). Dopo le aggiunte la soluzione viene lasciata agitare a temperatura ambiente. Mediante TLC si osserva la completa conversione del reagente. Trascorse 3 ore, viene aggiunto alla reazione goccia a goccia HCl 1M, portando il pH ad un valore di 6-7. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 5 volte con AcOEt. Le fasi organiche vengono lavate con brine e seccate su MgSO_4 . Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità AcOEt/ hex 5:5-7:3. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **50** è stato ottenuto con resa del'84% (84 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 9.31 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 6.42 – 6.38 (m, 2H), 6.32 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.24 (ddp, $J = 6.2, 5.1, 1.0$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.40 (s, 3H), 2.71 – 2.55 (m, 4H), 2.33 – 2.20 (m, 2H), 1.70 (q, $J = 0.9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 169.75, 161.03, 143.71, 133.39, 124.72, 106.81, 98.53, 75.67, 57.60, 55.34, 39.75, 35.09, 28.66, 16.83.

Preparazione composto **51**

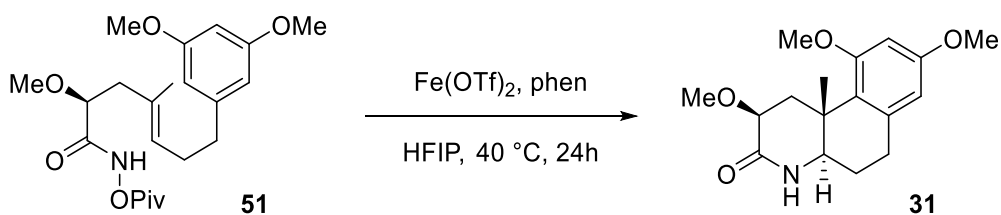


In un pallone, viene solubilizzato il reagente **50** (84 mg, 0.26 mmol, 1 eq) in THF (1.7 ml, 0.15 M). Il pallone contenente il reagente viene posto a 0 °C. Successivamente si aggiungono Et₃N in THF 1M (32 mg, 0.043 ml, 0.31 mmol, 1.2 eq.) e PivCl in THF 1M (31.4 mg, 0.031 ml, 0.257 mmol, 1 eq.) entrambi goccia a goccia. Dopo le aggiunte, la soluzione viene lasciata a temperatura ambiente e mediante TLC si osserva la completa conversione del reagente. Trascorse due ore la reazione viene diluita aggiungendo EtOAc e H₂O, successivamente si segue la medesima procedura descritta per ottenere il prodotto **19**. Il prodotto **51** è stato ottenuto quantitativamente (110 mg).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.36 (s, 1H), 6.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.22 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.23 (tdd, *J* = 6.1, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.36 (s, 3H), 2.52 (dd, *J* = 8.8, 6.7 Hz, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.26 (s, 9H).

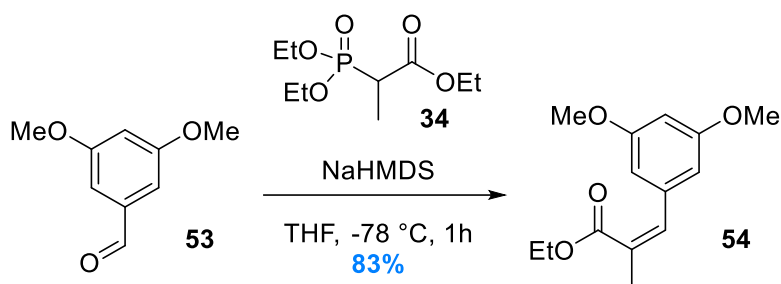
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 176.4, 169.9, 160.7, 144.6, 131.0, 127.7, 106.6, 97.7, 81.6, 59.1, 55.2, 42.9, 38.4, 36.1, 29.7, 27.0, 16.3.

Preparazione composto **31**



In una vial, vengono solubilizzati $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ (2.0 mg, 0.00505 mmol, 0.05 eq) e la 1,10-fenantrolina (2.0 mg, 0.011 mmol, 0.1 eq) in HFIP (0.225 ml). In un'altra vial, viene solubilizzato il reagente **51** (45 mg, 0.11 mmol, 1 eq) in HFIP (0.225 ml). Trascorsi 10 minuti si uniscono i contenuti delle vial. Nella soluzione finale, il composto **51** deve essere 0.2 M in HFIP. La soluzione viene lasciata reagire per 24h a 40 °C. Successivamente si segue la medesima procedura descritta per ottenere il prodotto **20**. Purtroppo, il prodotto **31** non è stato ottenuto.

Preparazione composto **54**

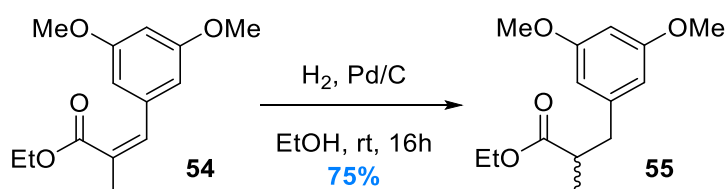


Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il composto **34** (1.43 g, 1.29 ml, 6.02 mmol, 1 eq) solubilizzato in THF (88 ml, 0.07 M). La soluzione viene raffreddata a -78 °C e viene aggiunto goccia a goccia NaHMDS 2 M (1.21 g, 3.33 ml, 6.62 mmol, 1.1 eq), in seguito la soluzione viene lasciata agitare per 15 minuti, in seguito viene aggiunto il composto **53** (1 g, 6.02 mmol, 1 eq). La miscela di reazione viene lasciata agitare a -78 °C per un'ora e in seguito viene *quenched* aggiungendo una soluzione satura di NH_4Cl e si lascia riscaldare a temperatura ambiente. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per tre volte con Et_2O . Le fasi organiche vengono seccate su MgSO_4 . Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/EtOAc 95:5-9:1. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **54** è stato ottenuto con resa dell'83% (1.25 g).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.54 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.37 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.04 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 160.6, 138.6, 137.8, 129.2, 107.6, 100.4, 60.9, 55.4, 14.3, 14.2.

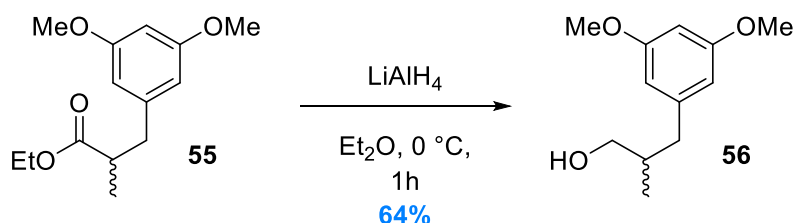
Preparazione composto **55**



Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il composto **54** (1.25 g, 4.99 mmol, 1 eq) e Pd/C 10% wt (266 mg, 0.250 mmol, 0.05 eq) in EtOH (16.65 ml, 0.3 M). La miscela viene lasciata agitare sotto atmosfera di H₂ per 16 ore. In seguito, viene filtrato il Pd/C. Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità AcOEt/ hex 9:1-8:2. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **55** è stato ottenuto con una resa del 75% (952 mg).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.25 (m, 3H), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.91 (dd, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.71 – 2.57 (m, 1H), 2.51 (dd, *J* = 13.3, 7.9 Hz, 1H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

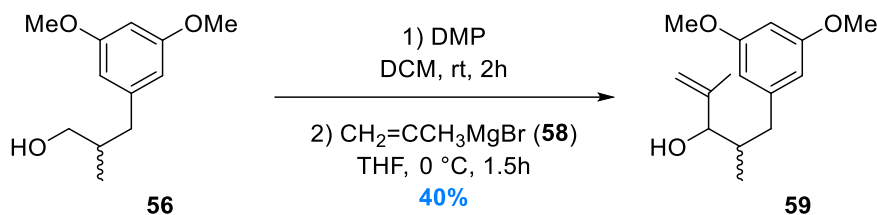
Preparazione composto **56**



Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito LiAlH_4 (215 mg, 5.66 mmol, 1.5 eq) in Et_2O (3.77 ml, 1.5 M). la soluzione viene raffreddata a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e viene aggiunta lentamente una soluzione del composto **55** (952 mg, 3.77 mmol, 1 eq) solubilizzato in Et_2O dry (5.63 ml, 0.67 M). Dopo un'ora, la reazione viene *quenched* con H_2O e neutralizzata con l'aggiunta di acido diluito, in seguito la soluzione viene filtrata. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per tre volte con Et_2O . Le fasi organiche vengono lavate con una soluzione al 5% di bicarbonato di sodio e brine e poi seccate su MgSO_4 , il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **56** è stato ottenuto con resa dell'64% (507 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.41 – 6.31 (m, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.60 – 3.43 (m, 2H), 2.71 (dd, $J = 13.4, 6.2$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J = 13.4, 8.0$ Hz, 1H), 1.96 (dt, $J = 7.7, 6.4$ Hz, 1H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

Preparazione composto **59**



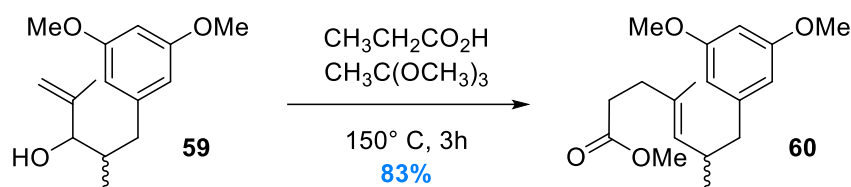
Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il composto **56** (500 mg, 2.38 mmol, 1 eq) solubilizzato in DCM dry (13.2 ml, 0.18 M). La soluzione viene raffreddata a 0 °C, viene aggiunto DMP (1.47 g, 3.47 mmol, 1.5 eq) e la miscela di reazione così ottenuta viene lasciata agitare a temperatura ambiente per un'ora. Successivamente, si aggiunge una soluzione di Na₂S₂O₃ al 10 % (5.6 ml) ed una soluzione satura di NaHCO₃ (5.6 ml), lasciando agitare la soluzione per un'altra ora. La miscela viene poi filtrata su pad di celite. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 3 volte con DCM. Il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto.

Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il composto **58** 0.5 M (1.04 g, 14.3 ml, 7.13 mmol, 3 eq) e la soluzione viene raffreddata a 0 °C. Viene aggiunta una soluzione del composto **57** (l'aldeide, prodotto della prima reazione) in una piccola quantità di THF e la miscela di reazione viene lasciata agitare a 0 °C per 90 minuti. In seguito, viene aggiunta H₂O. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per tre volte con EtOAc. Le fasi organiche vengono lavate con acqua e seccate su MgSO₄. Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/EtOAc 85:15-7:3. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **59** è stato ottenuto con resa totale dei due step del 40% (232 mg).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.31 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.28 (dt, J = 3.6, 2.1 Hz, 1H), 4.92 (ddt, J = 14.6, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 4.84 (ddd, J = 4.7, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 21.0, 6.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.93 (dd, J = 13.2, 3.4 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 13.4, 8.5 Hz, 1H), 1.60 (ddd, J = 19.5, 1.4, 0.7 Hz, 3H), 0.71 (dd, J = 31.6, 6.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.57, 145.96, 143.46, 112.78, 107.49, 97.62, 80.71, 55.36, 37.88, 37.44, 17.41, 16.01.

Preparazione composto **60**

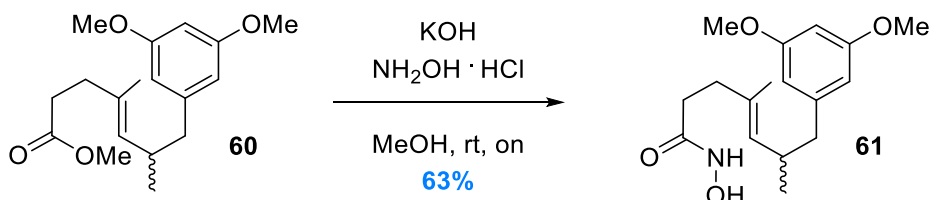


Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il composto **59** (232 mg, 0.927 mmol, 1 eq) in trimetil ortoacetato (15.4 ml, largo eccesso). Viene aggiunto l'acido propionico (103 mg, 0.104 ml, 1.39 mmol, 1.5 eq) e la soluzione viene riscaldata a riflusso a 150°C per tre ore. In seguito, il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/EtOAc 95:15-85:15. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **60** è stato ottenuto con resa dell'83% (236 mg).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.22 (s, 3H), 4.91 (dq, J = 9.2, 1.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.59 (s, 3H), 2.58 (dq, J = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 2.45 – 2.31 (m, 2H), 2.36 – 2.23 (m, 2H), 2.17 (ddt, J = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 173.89, 160.48, 143.54, 132.43, 131.29, 107.45, 97.69, 55.57, 51.49, 44.02, 34.75, 34.11, 33.09, 20.86, 15.98.

Preparazione composto **61**

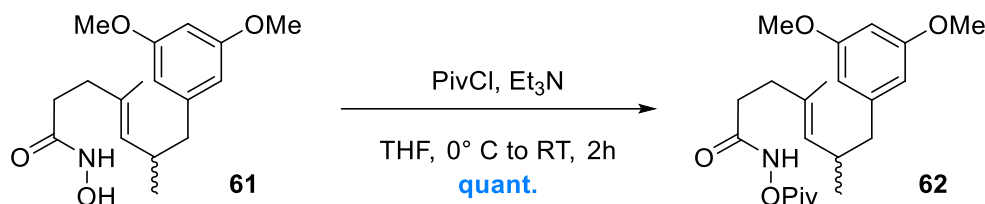


In un pallone, viene solubilizzato il reagente **60** (236 mg, 0.770 mmol, 1 eq) in MeOH (3.85 ml, 0.2 M). Successivamente vengono aggiunti KOH (346 mg, 6.16 mmol, 8 eq.) e $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (321 mg, 4.62 mmol, 6 eq.). Dopo le aggiunte la soluzione viene lasciata agitare a temperatura ambiente. Mediante TLC si osserva la completa conversione del reagente. Trascorse 3 ore, viene aggiunto alla reazione goccia a goccia HCl 1M, portando il pH ad un valore di 6-7. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 5 volte con AcOEt. Le fasi organiche vengono lavate con brine e seccate su MgSO_4 . Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità AcOEt/ hex 5:5-7:3. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **61** è stato ottenuto con resa del 63% (150 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 8.14 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.21-6.10 (m, 3H), 4.93 (dq, $J = 9.4, 1.3$ Hz, 1H), 3.68 (s, 6H), 2.60 – 2.49 (m, 1H), 2.43 (dd, $J = 13.1, 6.2$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J = 13.1, 8.2$ Hz, 1H), 2.19 – 2.13 (m, 2H), 2.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.34 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 170.87, 160.47, 143.52, 132.70, 131.77, 107.47, 97.40, 55.23, 43.94, 34.74, 34.32, 31.95, 20.65, 15.69.

Preparazione composto **62**

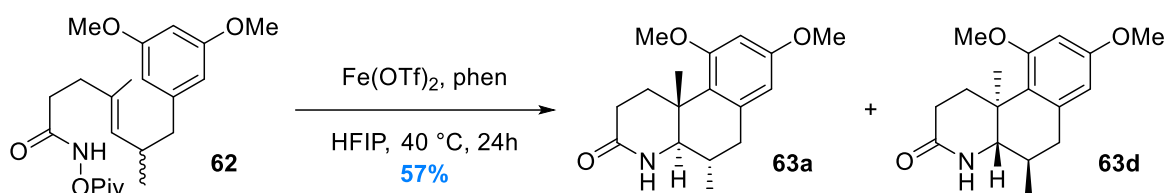


In un pallone, viene solubilizzato il reagente **61** (150 mg, 0.488 mmol, 1 eq) in THF (3.25 ml, 0.15 M). Il pallone contenente il reagente viene raffreddato a 0 °C. Successivamente si aggiungono Et_3N in THF 1M (59 mg, 0.081 ml, 0.59 mmol, 1.2 eq.) e PivCl in THF 1M (58.6 mg, 0.006 ml, 0.48 mmol, 1 eq.) entrambi goccia a goccia. Dopo le aggiunte, la soluzione viene lasciata a temperatura ambiente e mediante TLC si osserva la completa conversione del reagente. Trascorse due ore la reazione viene diluita aggiungendo EtOAc e H_2O , successivamente si segue la medesima procedura descritta per ottenere il prodotto **19**. Il prodotto **62** è stato ottenuto quantitativamente (191 mg).

^1H -NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 8.62 (s, 1H), 6.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.31 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.09 – 5.01 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.57 (ddt, $J = 9.3, 7.6, 6.4$ Hz, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.31 (s, 4H), 1.50 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.33 (s, 9H), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 176.46, 170.89, 160.71, 143.78, 131.87, 131.21, 107.32, 97.65, 55.87, 53.78, 43.81, 38.24, 33.94, 33.18, 31.99, 26.63, 20.41, 15.72.

Preparazione composto **63**

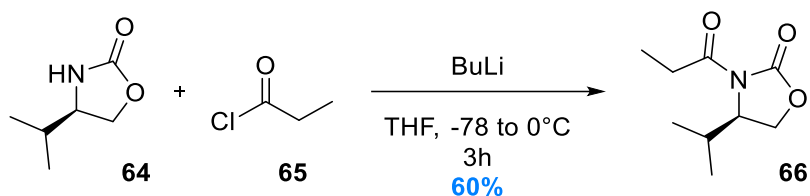


In una vial, vengono solubilizzati $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ (2.3 mg, 0.0064 mmol, 0.05 eq) e la 1,10-fenantrolina (2.3 mg, 0.013 mmol, 0.1 eq) in HFIP (0.320 ml). In un'altra vial, viene solubilizzato il reagente **62** (50 mg, 0.13 mmol, 1 eq) in HFIP (0.320 ml). Trascorsi 10 minuti si uniscono i contenuti delle vial. Nella soluzione finale, il composto **62** deve essere 0.2 M in HFIP. La soluzione viene lasciata reagire per 24h a 40°C . Successivamente si segue la medesima procedura descritta per ottenere il prodotto **20**. Si sono ottenuti i prodotti **63a** e **63d** (miscela racemica) con una resa del 57% (15.4 mg).

^1H -NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.82 (s, 1H), 6.34 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.20 – 6.11 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.26 (d, $J = 11.1, 7.0$ Hz, 1H), 3.13 (ddd, $J = 12.4, 7.0, 3.1$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 17.3, 5.3$ Hz, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.67 – 1.51 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 173.45, 160.24, 157.78, 138.69, 125.63, 107.97, 96.73, 61.96, 56.08, 55.49, 38.76, 36.01, 34.68, 33.99, 30.68, 18.71, 17.12.

Preparazione composto **66**

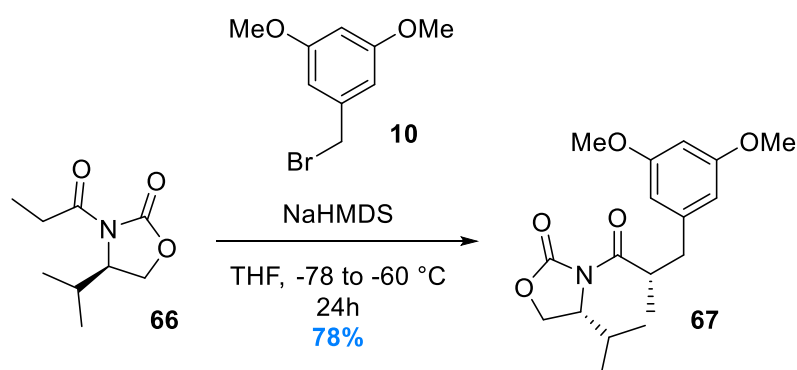


Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il composto **64** (1.28 g, 9.91 mmol, 1 eq) solubilizzato in THF dry (15 ml, 0.67 M).

La soluzione viene raffreddata a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e viene aggiunto goccia a goccia BuLi 1.6 M (698.3 mg, 6.81 ml, 10.9 mmol, 1.1 eq); si lascia agitare per dieci minuti e successivamente viene aggiunto il composto **65** (1.1 g, 1.04 ml, 11.9 mmol, 1.2 eq) e la miscela di reazione viene lasciata agitare per tre ore lasciandola riscaldare a temperatura ambiente. In seguito, viene aggiunta una soluzione satura di NH_4Cl . Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 5 volte con DCM. Le fasi organiche vengono lavate con brine e seccate su MgSO_4 . Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/EtOAc 8:2-7:3. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **66** è stato ottenuto con una resa del 60 % (1.1 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 4.48 – 4.41 (m, 1H), 4.33 – 4.18 (m, 2H), 3.05 – 2.83 (m, 2H), 2.38 (pd, $J = 6.9, 3.9\text{ Hz}$, 1H), 1.17 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H), 0.90 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H).

Preparazione composto **67**



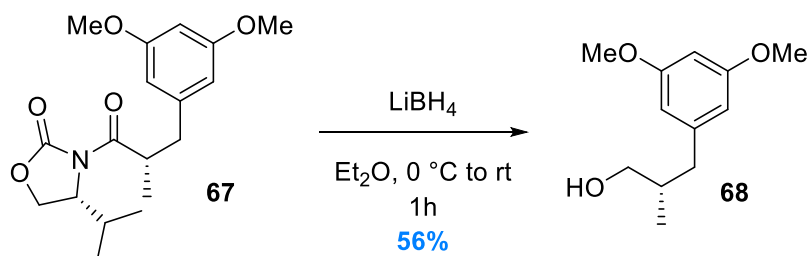
Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il composto **66** (500 mg, 2.7 mmol, 2 eq) solubilizzato in THF dry (2.7 ml, 1 M). La soluzione viene raffreddata a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e viene aggiunta una soluzione 1 M di NaHMDS (495 mg, 2.7 ml, 2.7 mmol, 2 eq). La soluzione viene lasciata agitare a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ per un'ora. In seguito, viene aggiunta goccia a goccia una soluzione del

composto **10** (312 mg, 1.35 mmol, 1 eq) in THF dry (0.844 ml, 1.6 M) e la miscela di reazione viene lasciata agitare a -60 °C per 24 ore. Successivamente, viene aggiunta una soluzione satura di NH₄Cl. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per tre volte con EtOAc. Le fasi organiche vengono lavate con brine e seccate su MgSO₄. Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/EtOAc 9:1-75:25. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **67** è stato ottenuto con resa del 78% (353 mg).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.23 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.20 – 4.14 (m, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.00 (dd, *J* = 13.1, 7.4 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 13.2, 7.7 Hz, 1H), 2.13 (pd, *J* = 7.0, 4.0 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 176.49, 160.70, 153.70, 141.50, 107.08, 98.68, 63.06, 58.45, 55.26, 40.56, 39.18, 28.36, 17.90, 16.56, 14.30.

Preparazione composto **68**



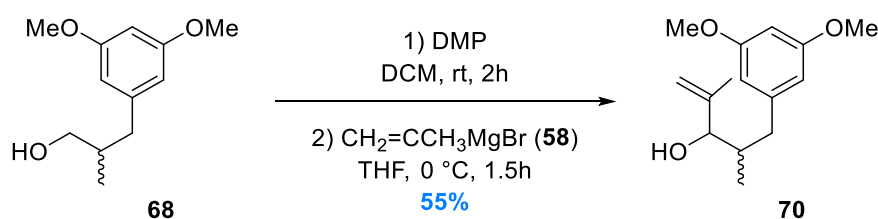
Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il composto **67** (340 mg, 1.01 mmol, 1 eq) solubilizzato in THF dry (7.8 ml, 0.13 M). La soluzione viene raffreddata a 0 °C e viene aggiunto LiBH₄ (66.2 mg, 3.04

mmol, 3 eq), in seguito la miscela di reazione viene lasciata agitare a temperatura ambiente per un'ora. Successivamente la reazione viene *quenched* aggiungendo HCl 1M. Il THF viene rimosso tramite rotavapor. Il grezzo rimanente viene diluito con Et₂O, H₂O e KOH 1 M. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per tre volte con Et₂O. Le fasi organiche vengono lavate con brine e seccate su MgSO₄. Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/EtOAc 85:15-7:3. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **68** è stato ottenuto con resa del 56% (119 mg).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.42 – 6.29 (m, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.61 – 3.45 (m, 2H), 2.72 (dd, J = 13.4, 6.4 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.4, 8.1 Hz, 1H), 1.98 (dt, J = 7.7, 6.4 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.72, 143.09, 107.21, 97.84, 67.75, 55.26, 40.12, 37.63, 16.57.

Preparazione composto **70**



Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il composto **68** (112 mg, 0.523 mmol, 1 eq) solubilizzato in DCM dry (2.91 ml, 0.18 M). La soluzione viene raffreddata a 0 °C, viene aggiunto DMP (324 mg, 0.764 mmol, 1.5 eq) e la miscela di reazione così ottenuta viene lasciata agitare a temperatura ambiente per un'ora. Successivamente, si aggiunge una soluzione di

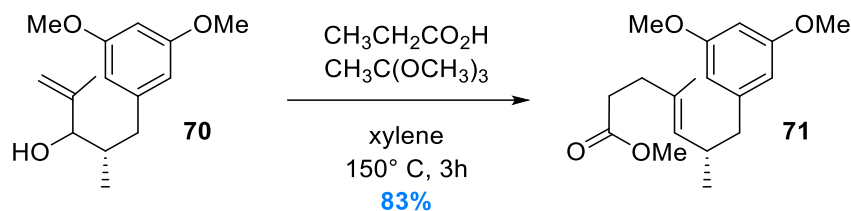
tiosolfato di sodio al 10 % (1.24 ml) ed una soluzione satura di bicarbonato di sodio (1.24 ml), lasciando agitare la soluzione per un'altra ora. La miscela viene poi filtrata su pad di celite. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per 3 volte con DCM. Il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto.

Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il composto **58** 0.5 M (228 mg, 3.14 ml, 1.57 mmol, 3 eq) e la soluzione viene raffreddata a 0 °C. Viene aggiunta una soluzione del composto **69** (l'aldeide, ovvero il prodotto della prima reazione) in una piccola quantità di THF e la miscela di reazione viene lasciata agitare a 0 °C per 90 minuti. In seguito, viene aggiunta H₂O. Dopo aver separato le fasi organiche da quelle acquose, quest'ultime vengono estratte per tre volte con EtOAc. Le fasi organiche vengono lavate con acqua e seccate su MgSO₄. Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato tramite cromatografia liquida, utilizzando un gradiente di polarità hex/EtOAc 85:15-7:3. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso tramite rotavapor ed infine il solvente residuo allontanato tramite pompa da vuoto. Il prodotto **70** è stato ottenuto con resa totale dei due step del 55% (72 mg).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.28 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.24 (dt, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.90 (ddt, *J* = 14.7, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 4.85 (ddd, *J* = 4.7, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 21.0, 6.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.96 (dd, *J* = 13.2, 3.5 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 13.4, 6.3 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 13.4, 8.7 Hz, 1H), 1.66 (ddd, *J* = 19.9, 1.5, 0.8 Hz, 3H), 0.74 (dd, *J* = 32.6, 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.63, 146.74, 143.49, 112.78, 107.49, 97.72, 80.72, 55.26, 37.88, 37.40, 17.46, 16.04.

Preparazione composto **71**

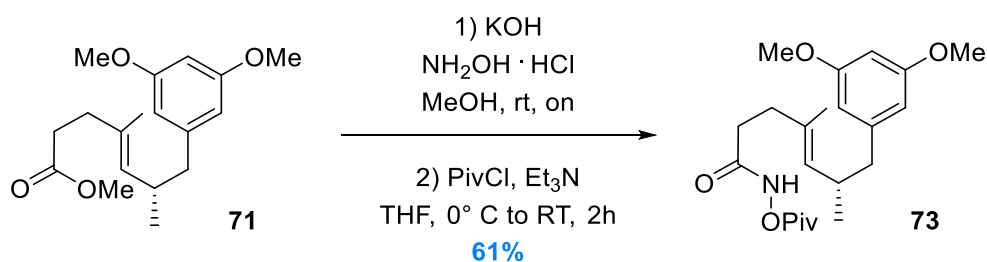


Dopo aver fiammato e riempito di argon un pallone a 2 colli, viene inserito il composto **70** (64 mg, 0.26 mmol, 1 eq) in trimetil ortoacetato (4.3 ml, largo eccesso). Viene aggiunto l'acido propionico (28 mg, 0.029 ml, 0.38 mmol, 1.5 eq) e la soluzione viene riscaldata a riflusso a 150°C per tre ore. In seguito, si segue la medesima procedura di quella descritta per ottenere il prodotto **60**. Il prodotto **71** è stato ottenuto con resa dell'83% (65 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.22 (s, 3H), 4.93 (dq, $J = 9.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.58 (s, 3H), 2.54 (dq, $J = 9.2, 6.8$ Hz, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 2H), 2.34 – 2.26 (m, 2H), 2.19 (ddt, $J = 8.3, 7.1, 1.2$ Hz, 2H), 1.42 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 173.89, 160.48, 143.40, 132.37, 131.27, 107.35, 97.67, 55.24, 51.46, 44.11, 34.70, 34.22, 33.09, 20.67, 15.99.

Preparazione composto **73**



In un pallone, viene solubilizzato il reagente **71** (65 mg, 0.21 mmol, 1 eq) in MeOH (1,1 ml, 0.2 M). Successivamente vengono aggiunti KOH (95 mg, 1.7 mmol, 8 eq.) e $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (88 mg, 1.3 mmol, 6 eq.). In seguito, si segue la medesima procedura di quella descritta per ottenere il prodotto **61**. Il prodotto **72** è stato

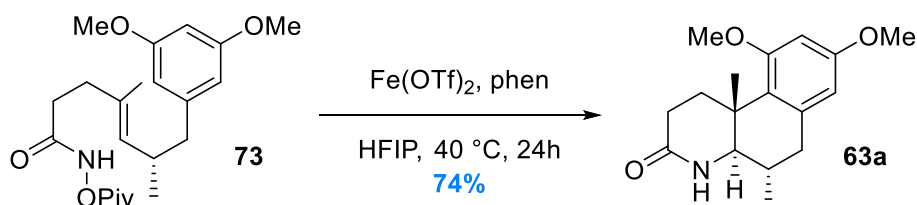
utilizzato nella reazione successiva senza essere purificato.

In un pallone, viene solubilizzato il reagente **72** (65 mg, 0.21 mmol, 1 eq) in THF (1.1 ml, 0.15 M). Il pallone contenente il reagente viene raffreddato a 0 °C. Successivamente si aggiungono Et₃N in THF 1M (26 mg, 0.035 ml, 0.25 mmol, 1.2 eq.) e PivCl in THF 1M (25.7 mg, 0.026 ml, 0.214 mmol, 1 eq.) entrambi goccia a goccia. Dopo le aggiunte, la soluzione viene lasciata a temperatura ambiente e mediante TLC si osserva la completa conversione del reagente. Trascorse due ore la reazione viene diluita aggiungendo EtOAc e H₂O, successivamente si segue la medesima procedura descritta per ottenere il prodotto **19**. Il prodotto **73** è stato ottenuto con una resa totale dei due step del 61% (50 mg).

¹H-NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.65 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.31 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 2.67 (ddt, *J* = 9.3, 7.7, 6.5 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 4H), 1.52 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.33 (s, 9H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 176.55, 170.80, 160.52, 143.49, 132.57, 131.63, 107.31, 97.50, 55.17, 53.68, 43.93, 38.19, 34.44, 34.28, 31.99, 26.73, 20.43, 15.72.

Preparazione composto **63a**



In una vial, vengono solubilizzati Fe(OTf)₂ (1.7 mg, 0.0047 mmol, 0.05 eq) e la 1,10-fenantrolina (1.7 mg, 0.009 mmol, 0.1 eq) in HFIP (0.235 ml). In un'altra vial, viene solubilizzato il reagente **62** (50 mg, 0.13 mmol, 1 eq) in HFIP (0.235

ml). Trascorsi 10 minuti si uniscono i contenuti delle vial. Nella soluzione finale, il composto **73** deve essere 0.2 M in HFIP. La soluzione viene lasciata reagire per 24h a 40 °C. Successivamente si segue la medesima procedura descritta per ottenere il prodotto **20**. Si è ottenuto il prodotto **63a** con una resa del 74% (20 mg).

¹H-NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.81 (s, 1H), 6.24 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.16 – 6.09 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.16 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.09 (ddd, *J* = 13.8, 7.3, 3.4 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 17.2, 5.3 Hz, 1H), 2.58 – 2.50 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.64 – 1.51 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 175.95, 159.66, 158.93, 136.75, 123.25, 104.56, 97.53, 64.74, 55.14, 53.42, 39.41, 37.69, 30.79, 27.63, 27.14, 17.31, 17.22.

6 BIBLIOGRAFIA

- ¹ Abe, I.; Rohmer, M.; Prestwich, G. D. *ChemInform Abstract: Enzymatic cyclization of squalene and oxidosqualene to sterols and triterpenes. ChemInform* **1993**, 96 (6), 2189–2206.
- ² Poralla, K. Profound Insights into Squalene Cyclization. *Chemistry & Biology* **2004**, 11 (1), 12–14.
- ³ Woodward, R. B.; Bloch, K. THE CYCLIZATION OF SQUALENE IN CHOLESTEROL SYNTHESIS. *Journal of the American Chemical Society* **1953**, 75 (8), 2023–2024.
- ⁴ Stork, G.; Burgstahler, A. W. The stereochemistry of polyene cyclization. *Journal of the American Chemical Society* **1955**, 77 (19), 5068–5077.
- ⁵ Eschenmoser, A., Ruzicka, L., Jeger, O., & Arigoni, D. Zur kenntnis der triterpene. 190. mitteilung. eine stereochemische interpretation der biogenetischen isoprenregel bei den Triterpenen. *Helvetica Chimica Acta*, **1955**, 38 (7), 1890–1904.
- ⁶ Manitto, P.; Sammes, P. G. *Biosynthesis of natural products*; **1981**, 215–313.
- ⁷ Rohmer, M. The discovery of a mevalonate-independent pathway for isoprenoid biosynthesis in bacteria, algae and higher plants. *Natural product reports*, **1999**, 16 (5), 565–574.
- ⁸ De La Torre, M. C.; Sierra, M. A. Comments on recent achievements in biomimetic organic synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, 43 (2), 160–181.
- ⁹ Tarshis, L. C.; Yan, M.; Poulter, C. D.; Sacchettini, J. C. Crystal structure of recombinant farnesyl diphosphate synthase at 2.6-Å resolution. *Biochemistry* **1994**, 33 (36), 10871–10877.

¹⁰ Robinson, R. LXIII. - A synthesis of tropinone. *Journal of the Chemical Society Transactions* **1917**, 111 (0), 762–768.

¹¹ Van Tamelen, E. E. Biogenetic-type syntheses of natural products. In *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe/Progress in the Chemistry of Organic Natural Products/Progrès dans la Chimie des Substances Organiques Naturelles*. **1961**, 242-290.

¹² Eschenmoser, A.; Arigoni, D. Revisited after 50 Years: The ‘Stereochemical Interpretation of the Biogenetic Isoprene Rule for the Triterpenes.’ *Helvetica Chimica Acta* **2005**, 88 (12), 3011–3050.

¹³ Sutherland J.K.; Trost B.M. (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis*, **1991**, Vol. 5, 341-377.

¹⁴ Yoder, R. A.; Johnston, J. N. A case study in biomimetic total synthesis: polyolefin carbocyclizations to terpenes and steroids. *Chemical Reviews* **2005**, 105 (12), 4730–4756.

¹⁵ Zhao, Y.-J.; Loh, T.-P. Bioinspired polyene cyclization promoted by intermolecular chiral Acetal-SNCL4 or Chiral N-Acetal-TiCl₄: Investigation of the mechanism and identification of the key intermediates. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130 (30), 10024–10029.

¹⁶ Ishihara, K.; Nakamura, S.; Yamamoto, H. The first enantioselective biomimetic cyclization of polyprenoids. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, 121 (20), 4906–4907.

¹⁷ Snowden, R. L.; Eichenberger, J. C.; Linder, S. M.; Sonnay, P.; Vial, C.; Schulte-Elte, K. H. Internal nucleophilic termination in biomimetic acid mediated polyene cyclizations: stereochemical and mechanistic implications. Synthesis of (+-)-Ambrox and its diastereoisomers. *The Journal of Organic Chemistry* **1992**, 57 (3), 955–960.

¹⁸ Ishihara, K.; Kaneeda, M.; Yamamoto, H. Lewis Acid Assisted Chiral Bronsted Acid for Enantioselective Protonation of Silyl Enol Ethers and Ketene Bis(trialkylsilyl) Acetals. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116 (24), 11179–11180.

- ¹⁹ Snyder, S. A.; Treitler, D. S.; Schall, A. A two-step mimic for direct, asymmetric bromonium- and chloronium-induced polyene cyclizations. *Tetrahedron* **2010**, *66* (26), 4796–4804.
- ²⁰ Anastasia, L.; Giannini, E.; Zanoni, G.; Vidari, G. TiF₄-mediated biomimetic alkylation–cyclization cascade reaction of 2-trimethylsilylmethyl-1,5-dienes with aldehydes. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46* (35), 5803–5806.
- ²¹ Chianese, A. R.; Lee, S. J.; Gagné, M. R. Electrophilic activation of alkenes by Platinum(II): so much more than a slow version of Palladium(II). *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46* (22), 4042–4059.
- ²² Mullen, C. A.; Campbell, A. N.; Gagné, M. R. Asymmetric Oxidative Cation/Olefin cyclization of polyenes: Evidence for Reversible cascade cyclization. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47* (32), 6011–6014.
- ²³ Cochrane, N. A.; Nguyen, H.; Gagne, M. R. Catalytic enantioselective cyclization and C3-Fluorination of polyenes. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (2), 628–631.
- ²⁴ Zhang, Z.; Schreiner, P. R. ChemInform Abstract: (Thio)urea Organocatalysis — What Can Be Learnt from Anion Recognition? *Chemical Society Reviews* **2009**, *38* (4), 1187.
- ²⁵ Knowles, R. R.; Lin, S.; Jacobsen, E. N. Enantioselective Thiourea-Catalyzed cationic polycyclizations. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132* (14), 5030–5032.
- ²⁶ Schafroth, M. A.; Sarlah, D.; Krautwald, S.; Carreira, E. M. Iridium-Catalyzed enantioselective polyene cyclization. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134* (50), 20276–20278.
- ²⁷ Dequierez, G.; Pons, V.; Dauban, P. Nitrene chemistry in organic Synthesis: still in its infancy? *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51* (30), 7384–7395.
- ²⁸ Abramovitch, R. A. Nitrenes. In *Organic chemistry*; **1973**, 127–192.
- ²⁹ Wang, D.; Chen, W.; Chen, H.; Chen, Y.; Ye, S.; Tan, G. Isolation and characterization of a triplet nitrene. *Nature Chemistry* **2024**.
- ³⁰ Wasserman, E. Electron spin resonance of nitrenes. *Progress in Physical*

Organic Chemistry **1971**, 319–336.

³¹ Kwart, Harold.; Khan, A. A. Copper-Catalyzed decomposition of benzenesulfonyl azide in cyclohexene solution. *Journal of the American Chemical Society* **1967**, 89 (8), 1951–1953.

³² Breslow, R.; Gellman, S. H. Intramolecular nitrene carbon-hydrogen insertions mediated by transition-metal complexes as nitrogen analogs of cytochrome P-450 reactions. *Journal of the American Chemical Society* **1983**, 105 (22), 6728–6729.

³³ Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. Iron- and manganese-porphyrin catalysed aziridination of alkenes by tosyl- and acyl-iminoiodobenzene. *Journal of the Chemical Society Chemical Communications* **1984**, No. 17, 1161.

³⁴ Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Faul, M. M. Development of the Copper-Catalyzed Olefin aziridination Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116 (7), 2742–2753.

³⁵ Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. A method for rhodium(II)-catalyzed aziridination of olefins. *Tetrahedron* **1996**, 52 (5), 1543–1548.

³⁶ Davies, H. M. L.; Manning, J. R. Catalytic C–H functionalization by metal carbenoid and nitrenoid insertion. *Nature* **2008**, 451 (7177), 417–424.

³⁷ De Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry. *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, 253 (7–8), 862–892.

³⁸ Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. Stable carbenes. *Chemical Reviews* **1999**, 100 (1), 39–92.

³⁹ Melaimi, M.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. ChemInform Abstract: Stable cyclic carbenes and related species beyond diaminocarbenes. *ChemInform* **2011**, 42 (8).

⁴⁰ Taylor, T. E.; Hall, M. B. Theoretical comparison between nucleophilic and electrophilic transition metal carbenes using generalized molecular orbital and configuration interaction methods. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, 106 (6), 1576–1584.

⁴¹ Lappert, M. F. The coordination chemistry of electron-rich alkenes (enetetramines). *Journal of Organometallic Chemistry* **1988**, 358 (1–3), 185–213.

- ⁴² Frenking, G.; Solà, M.; Vyboishchikov, S. F. Chemical bonding in transition metal carbene complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **2005**, 690 (24–25), 6178–6204.
- ⁴³ Vyboishchikov, S. F.; Frenking, G. Structure and bonding of Low-Valent (Fischer-Type) and High-Valent (Schrock-Type) transition metal carbene complexes. *Chemistry - a European Journal* **1998**, 4 (8), 1428–1438.
- ⁴⁴ Chinoporos, E. Carbenes. reactive intermediates containing divalent carbon. *Chemical Reviews* **1963**, 63 (3), 235–255.
- ⁴⁵ Doyle, M. P.; Forbes, D. C. Recent advances in asymmetric catalytic metal carbene transformations. *Chemical Reviews* **1998**, 98 (2), 911–936.
- ⁴⁶ Moss, R. A.; Platz, M. S.; Jones, M., Jr. *Reactive intermediate chemistry*; John Wiley & Sons, **2004**, 561–592.
- ⁴⁷ Roizen, J. L.; Harvey, M. E.; Du Bois, J. Metal-Catalyzed Nitrogen-Atom transfer methods for the oxidation of aliphatic C–H bonds. *Accounts of Chemical Research* **2012**, 45 (6), 911–922.
- ⁴⁸ Park, Y.; Kim, Y.; Chang, S. Transition Metal-Catalyzed C–H amination: scope, mechanism, and applications. *Chemical Reviews* **2017**, 117 (13), 9247–9301.
- ⁴⁹ Nasab, F. A. H.; Fekri, L. Z.; Monfared, A.; Hosseinian, A.; Vessally, E. Recent advances in sulfur–nitrogen bond formation via cross-dehydrogenative coupling reactions. *RSC Advances* **2018**, 8 (33), 18456–18469.
- ⁵⁰ Zhang, H.; Wang, H.; Jiang, Y.; Cao, F.; Gao, W.; Zhu, L.; Yang, Y.; Wang, X.; Wang, Y.; Chen, J.; Feng, Y.; Deng, X.; Lu, Y.; Hu, X.; Li, X.; Zhang, J.; Shi, T.; Wang, Z. Recent advances in Iodine-Promoted C–S/N–S bonds formation. *Chemistry - a European Journal* **2020**, 26 (72), 17289–17317.
- ⁵¹ Peng, K.; Dong, Z. Recent advances in Sulfur-Centered S–X (X = N, P, O) bond formation catalyzed by transition metals. *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, 2020 (34), 5488–5495.
- ⁵² Luo, Y.; Zhang, X.; Xia, Y. Recent advances in transition-metal catalyzed nitrene transfer reactions with carbamates. *Chinese Chemical Letters* **2023**, 35 (3), 108778.
- ⁵³ Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. Wiley, **2009**, 293–298.

- ⁵⁴ Eleonora Tufano, Euijae Lee,^{b,c} Matteo Barilli, Emanuele Casali,^a Andraž Oštrec, Hoimin Jung, Marta Morana,^d Jihye Kang, Dongwook Kim, Sukbok Chang and Giuseppe Zanoni, Iridium Acylnitrenoid-Initiated Biomimetic Cascade Cyclizations: Stereodefined Access to Polycyclic δ -Lactams. *Journal of the American Chemical Society* **2023**, 145, 45, 24724–24735
- ⁵⁵ Hong, S. Y.; Park, Y.; Hwang, Y.; Kim, Y. B.; Baik, M.-H.; Chang, S. Selective formation of γ -lactams via C–H amidation enabled by tailored iridium catalysts. *Science* **2018**, 359 (6379), 1016–1021.
- ⁵⁶ Hong, S. Y.; Kim, D.; Chang, S. Catalytic access to carbocation intermediates via nitrenoid transfer leading to allylic lactams. *Nature Catalysis* **2020**, 4 (1), 79–88.
- ⁵⁷ Hong, S. Y.; Chang, S. Stereodefined access to lactams via olefin difunctionalization: iridium nitrenoids as a motif of LUMO-Controlled dipoles. *Journal of the American Chemical Society* **2019**, 141 (26), 10399–10408.
- ⁵⁸ Conway, J. H.; Rovis, T. Regiodivergent Iridium(III)-Catalyzed Diamination of Alkenyl Amides with Secondary Amines: Complementary Access to γ - or δ -Lactams. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, 140 (1), 135–138.
- ⁵⁹ Kim, S.; Tufano, E.; Barilli, M.; Casali, E.; Kim, Y.; Kim, D.; Massimini, T.; Zanoni, G.; Chang, S. Copper-Catalyzed Asymmetric Nitrenoid Transfer to Access Fused δ -Lactams via HFIP-Assisted Aziridination and Cascade Cyclization. *Journal of the American Chemical Society* **2025**, 147 (42), 38772–38784.
- ⁶⁰ Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. Bis(Oxazoline)-Copper Complexes as Chiral Catalysts for the Enantioselective Aziridination of Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115 (12), 5328–5329.
- ⁶¹ Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. Asymmetric Alkene Aziridination with Readily Available Chiral Diimine-Based Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115 (12), 5326–5327.
- ⁶² Li, Z.; Quan, R. W.; Jacobsen, E. N. Mechanism of the (Diimine)Copper-Catalyzed Asymmetric Aziridination of Alkenes. Nitrene Transfer via Ligand-Accelerated Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117 (21), 5889–5890.
- ⁶³ Maji, A.; Bhaskararao, B.; Singha, S.; Sunoj, R. B.; Maiti, D. Directing Group Assisted Meta-Hydroxylation by C–H Activation. *Chem. Sci.* **2016**, 7 (5), 3147–3153.
- ⁶⁴ Motiwala, H. F.; Armaly, A. M.; Cacioppo, J. G.; Coombs, T. C.; Koehn, K.

R. K.; Norwood, V. M., IV; Aubé, J. HFIP in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2022**, *122* (15), 12544–12747.

⁶⁵ Colomer, I.; Chamberlain, A. E. R.; Haughey, M. B.; Donohoe, T. J. Hexafluoroisopropanol as a Highly Versatile Solvent. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1* (11), 0088.

⁶⁶ Cai, S.; Tang, H.; Li, B.; Shao, Y.; Zhang, D.; Zheng, H.; Qiao, T.; Chu, X.; He, G.; Xue, X.-S.; Chen, G. Formaldehyde-Mediated Hydride Liberation of Alkylamines for Intermolecular Reactions in Hexafluoroisopropanol. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146* (9), 5952–5963.

⁶⁷ Huang, Y.; Zhu, S.-Y.; He, G.; Chen, G.; Wang, H. Synthesis of N-H Aziridines from Unactivated Olefins Using Hydroxylamine-O-Sulfonic Acids as Aminating Agent. *J. Org. Chem.* **2024**, *89* (9), 6263–6273.

⁶⁸ Wei, S.-Q.; Li, Z.-H.; Wang, S.-H.; Chen, H.; Wang, X.-Y.; Gu, Y.-Z.; Zhang, Y.; Wang, H.; Ding, T.-M.; Zhang, S.-Y.; Tu, Y.-Q. Asymmetric Intramolecular Amination Catalyzed with Cp*Ir-SPDO via Nitrene Transfer for Synthesis of Spiro-Quaternary Indolinone. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146* (28), 18841–18847.

⁶⁹ Michalak, S. E.; Vanderwal, C. D. A Chlorine-Bearing Asymmetric Center as a Stereocontrol Element in a Short Formal Synthesis of Steviol. *Synthesis*. **2025**, *58* (1), 67–71.

⁷⁰ Ceunen, S., & Geuns, J. M. C. Steviol Glycosides: Chemical Diversity, Metabolism, and Function. *Journal of Natural Products*. **2013**, *76* (6), 1201–1228.

⁷¹ Cherney, E. C., Green, J. C., & Baran, P. S. Synthesis of ent-Kaurane and Beyerane Diterpenoids by Controlled Fragmentations of Overbred Intermediates. *Angewandte Chemie International Edition*. **2013**, *52* (34), 9019–9022.

⁷² Michalak, S. E., Nam, S., Kwon, D. M., Horne, D. A., & Vanderwal, C. D. A Chlorine-Atom-Controlled Terminal-Epoxy-Initiated Bicyclization Cascade Enables a Synthesis of the Potent Cytotoxins Haterumaimides J and K. *Journal of the American Chemical Society*. **2019**, *141* (23), 9202–9206.

⁷³ Hayler, J. D.; Leahy, D. K.; Simmons, E. M. A Pharmaceutical Industry Perspective on Sustainable metal catalysis. *Organometallics* **2018**, *38* (1), 36–46.

⁷⁴ Miyaura, N. *Cross-Coupling reactions*; **2002**, 131–209.

⁷⁵ Gandeepan, P.; Müller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. 3D transition metals for C–H activation. *Chemical Reviews* **2018**, *119* (4), 2192–2452.

- ⁷⁶ Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. Ruthenium(II)-Catalyzed C–H bond activation and functionalization. *Chemical Reviews* **2012**, *112* (11), 5879–5918.
- ⁷⁷ Ye, J.; Lautens, M. Palladium-catalysed norbornene-mediated C–H functionalization of arenes. *Nature Chemistry* **2015**, *7* (11), 863–870.
- ⁷⁸ Lyons, T. W.; Sanford, M. S. Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C–H functionalization reactions. *Chemical Reviews* **2010**, *110* (2), 1147–1169.
- ⁷⁹ Pan, S.; Shibata, T. Recent advances in Iridium-Catalyzed alkylation of C–H and N–H bonds. *ACS Catalysis* **2013**, *3* (4), 704–712.
- ⁸⁰ Suzuki, A. Cross-Coupling Reactions of Organoboranes: An Easy Way to Construct C–C bonds (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50* (30), 6722–6737.
- ⁸¹ Suess, A. M.; Ertem, M. Z.; Cramer, C. J.; Stahl, S. S. Divergence between Organometallic and Single-Electron-Transfer Mechanisms in Copper(II)-Mediated Aerobic C–H Oxidation. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (26), 9797–9804.
- ⁸² Egorova, K. S.; Ananikov, V. P. Toxicity of metal compounds: knowledge and myths. *Organometallics* **2017**, *36* (21), 4071–4090.
- ⁸³ Nakamura, E.; Sato, K. Managing the scarcity of chemical elements. *Nature Materials* **2011**, *10* (3), 158–161.
- ⁸⁴ Burbidge, E. M.; Burbidge, G. R.; Fowler, W. A.; Hoyle, F. Synthesis of the elements in stars. *Reviews of Modern Physics* **1957**, *29* (4), 547–650.
- ⁸⁵ Plietker, B. *Iron catalysis in organic chemistry: Reactions and Applications*; John Wiley & Sons, **2008**, 29–72.
- ⁸⁶ Enthaler, S.; Junge, K.; Beller, M. Sustainable Metal Catalysis with Iron: From Rust to a Rising Star? *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47* (18), 3317–3321.
- ⁸⁷ Rana, S.; Biswas, J. P.; Paul, S.; Paik, A.; Maiti, D. Organic synthesis with the most abundant transition metal–iron: from rust to multitasking catalysts. *Chemical Society Reviews* **2021**, *50* (1), 243–472.
- ⁸⁸ Plietker, B. *Iron catalysis: Fundamentals and Applications*; Springer Science & Business Media **2011**, 2–5.

- ⁸⁹ Pearson, R. G. Hard and soft acids and bases. *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85* (22), 3533–3539.
- ⁹⁰ Pearson, R. G. Chemical hardness and density functional theory. *Journal of Chemical Sciences* **2005**, *117* (5), 369–377.
- ⁹¹ Parr, R. G.; Pearson, R. G. Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *Journal of the American Chemical Society* **1983**, *105* (26), 7512–7516.
- ⁹² Olah, G. A.; Kobayashi, S.; Tashiro, M. Aromatic substitution. XXX. Friedel-Crafts benzylolation of benzene and toluene with benzyl and substituted benzyl halides. *Journal of the American Chemical Society* **1972**, *94* (21), 7448–7461.
- ⁹³ Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. A novel classification of Lewis acids on the basis of activity and selectivity. *Chemistry - a European Journal* **2000**, *6* (19), 3491–3494.
- ⁹⁴ Bolm, C.; Legros, J.; Paih, J. L.; Zani, L. Iron-Catalyzed reactions in organic synthesis. *Chemical Reviews* **2004**, *104* (12), 6217–6254.
- ⁹⁵ Sarhan, A. a. O.; Bolm, C. Iron(III) chloride in oxidative C–C coupling reactions. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38* (9), 2730.
- ⁹⁶ Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; Krause, H. Iron-Catalyzed Cross-Coupling reactions. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124* (46), 13856–13863.
- ⁹⁷ Watahiki, T.; Oriyama, T. Iron(III) chloride-catalyzed effective allylation reactions of aldehydes with allyltrimethylsilane. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43* (49), 8959–8962.
- ⁹⁸ Coin, G.; Patra, R.; Rana, S.; Biswas, J. P.; Dubourdeaux, P.; Clémancey, M.; De Visser, S. P.; Maiti, D.; Maldivi, P.; Latour, J.-M. Fe-Catalyzed aziridination is governed by the electron affinity of the active Imido-Iron species. *ACS Catalysis* **2020**, *10* (17), 10010–10020.
- ⁹⁹ Davies, H. M. L.; Manning, J. R. Catalytic C–H functionalization by metal carbenoid and nitrenoid insertion. *Nature* **2008**, *451* (7177), 417–424.
- ¹⁰⁰ Roizen, J. L.; Harvey, M. E.; Du Bois, J. Metal-Catalyzed Nitrogen-Atom transfer methods for the oxidation of aliphatic C–H bonds. *Accounts of Chemical Research* **2012**, *45* (6), 911–922.

- ¹⁰¹ Che, C.-M.; Lo, V. K.-Y.; Zhou, C.-Y.; Huang, J.-S. Selective functionalisation of saturated C–H bonds with metalloporphyrin catalysts. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40* (4), 1950–1975
- ¹⁰² Collet, F.; Lescot, C.; Dauban, P. Catalytic C–H amination: the stereoselectivity issue. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40* (4), 1926–1936
- ¹⁰³ Bagchi, V.; Paraskevopoulou, P.; Das, P.; Chi, L.; Wang, Q.; Choudhury, A.; Mathieson, J. S.; Cronin, L.; Pardue, D. B.; Cundari, T. R.; Mitrikas, G.; Sanakis, Y.; Stavropoulos, P. A versatile tripodal CU(I) reagent for C–N bond construction via Nitrene-Transfer Chemistry: Catalytic Perspectives and Mechanistic Insights on C–H Aminations/Amidinations and Olefin Aziridinations. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136* (32), 11362–11381.
- ¹⁰⁴ Kuijpers, P. F.; Van Der Vlugt, J. I.; Schneider, S.; De Bruin, B. Nitrene radical intermediates in catalytic synthesis. *Chemistry - a European Journal* **2017**, *23* (56), 13819–13829.
- ¹⁰⁵ Correa, A.; Mancheño, O. G.; Bolm, C. Iron-catalysed carbon–heteroatom and heteroatom–heteroatom bond forming processes. *Chemical Society Reviews* **2008**, *37* (6), 1108–1117.
- ¹⁰⁶ Fürstner, A. Iron Catalysis in Organic Synthesis: A Critical assessment of what it takes to make this base metal a multitasking champion. *ACS Central Science* **2016**, *2* (11), 778–789.
- ¹⁰⁷ Khatua, H.; Das, S.; Patra, S.; Nandi, S.; Chattopadhyay, B. Iron-catalysed nitrene transfer reaction to form C N bonds. *Tetrahedron Letters* **2024**, *144*, 155136.
- ¹⁰⁸ Liu, Y.; Shing, K.-P.; Lo, V. K.-Y.; Che, C.-M. Iron- and Ruthenium-Catalyzed C–N bond formation reactions. Reactive metal Imido/Nitrene intermediates. *ACS Catalysis* **2023**, *13* (2), 1103–1124.
- ¹⁰⁹ Roy, S.; Das, S. K.; Khatua, H.; Das, S.; Chattopadhyay, B. Road map for the construction of High-Valued N-Heterocycles via denitrogenative annulation. *Accounts of Chemical Research* **2021**, *54* (23), 4395–4409

- ¹¹⁰ Van Vliet, K. M.; De Bruin, B. Dioxazolones: stable substrates for the catalytic transfer of acyl nitrenes. *ACS Catalysis* **2020**, *10* (8), 4751–4769.
- ¹¹¹ Coin, G.; Patra, R.; Clémancey, M.; Dubourdeaux, P.; Pécaut, J.; Lebrun, C.; Castro, L.; Maldivi, P.; Chardon-Noblat, S.; Latour, J. Fe-Based complexes as styrene aziridination catalysts: ligand substitution tunes catalyst activity. *ChemCatChem* **2019**, *11* (21), 5296–5299.
- ¹¹² Vyas, R.; Gao, G.-Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. Iron(III) Porphyrin Catalyzed Aziridination of Alkenes with Bromamine-T as Nitrene Source. *Organic Letters* **2004**, *6* (12), 1907–1910.
- ¹¹³ Cho, I.; Jia, Z.-J.; Arnold, F. H. Site-selective enzymatic C–H amidation for synthesis of diverse lactams. *Science* **2019**, *364* (6440), 575–578.
- ¹¹⁴ Lin, S.; Lin, B.; Zhang, Z.; Chen, J.; Luo, Y.; Xia, Y. Construction of N-Acyliminophosphoranes via Iron(II)-Catalyzed Imidization of Phosphines with N-Acyloxyamides. *Organic Letters* **2022**, *24* (17), 3302–3306.
- ¹¹⁵ Lin, S.; Lin, B.; Zhang, Z.; Chen, J.; Luo, Y.; Xia, Y. Construction of N-Acyliminophosphoranes via Iron(II)-Catalyzed Imidization of Phosphines with N-Acyloxyamides. *Organic Letters* **2022**, *24* (17), 3302–3306.
- ¹¹⁶ Xu, L.; Zhu, Q.; Huang, G.; Cheng, B.; Xia, Y. Computational elucidation of the Internal Oxidant-Controlled Reaction pathways in Rh(III)-Catalyzed aromatic C–H functionalization. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *77* (7), 3017–3024.
- ¹¹⁷ Zhu, C.-L.; Tian, J.-S.; Gu, Z.-Y.; Xing, G.-W.; Xu, H. Iron(ii)-catalyzed asymmetric intramolecular olefin aminochlorination using chloride ion. *Chemical Science* **2015**, *6* (5), 3044–3050.
- ¹¹⁸ Zhang, Y.-Q.; Yuan, Y.-A.; Liu, G.-S.; Xu, H. Iron(II)-Catalyzed asymmetric intramolecular aminohydroxylation of indoles. *Organic Letters* **2013**, *15* (15), 3910–3913.
- ¹¹⁹ Liu, G.-S.; Zhang, Y.-Q.; Yuan, Y.-A.; Xu, H. Iron(II)-Catalyzed Intramolecular Aminohydroxylation of Olefins with Functionalized Hydroxylamines. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (9), 3343–3346.