



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

Dipartimento di Chimica

Direttore Ch.mo Prof. Mauro Freccero

Corso di Laurea Magistrale in Chimica

**Policiclizzazioni asimmetriche
catalizzate da Iridio per la sintesi di
spiolattami**

Relatore:

Ch.mo Prof. Giuseppe Zanoni

Correlatrice:

Dottor. Tommaso Massimini

Tesi di Laurea Magistrale di:

Lorenzo Da Re

Anno Accademico 2025 / 2026

Sommario

1	<i>Abstract</i>	4
2	<i>Introduzione</i>	14
2.1	Reazioni di Policiclicizzazione	14
2.2	Reazioni di spirociclicizzazione	14
2.3	Aziridinazione catalizzata da metalli	19
2.4	Policiclicizzazioni con intermedio aziridinico catalizzate da complessi di Iridio.....	23
3	<i>Scopo della tesi</i>	28
3.1	Retrosintesi	31
4	<i>Ciclicizzazione</i>	33
4.1	Studi di ottimizzazione	33
4.2	Substrate scope	35
5	<i>Meccanismi di reazione</i>	38
5.1	Meccanismo vinil-ioduro	39
5.2	Meccanismo olefinazione di Wittig	39
5.3	Suzuki Cross-Coupling	40
5.4	Sintesi del diossazalone	41
6	<i>Conclusione e prospettive future</i>	42
7	<i>Procedure operative</i>	44
7.1	Metodi generali	44
7.2	Legenda	45
8	<i>Bibliografia</i>	85

1 Abstract

Polycyclisation is a process that enables the construction of multiple cyclic structures within a molecule through intra-intermolecular reactions. The formation of new bonds can occur simultaneously or sequentially through various mechanisms including: radical, cationic or transition metal catalysed processes. This type of reactions are very usefull on the side of economy and time waste and in recent years so many chemists have been studying them to reduce the amount of waste and the use of hazardous compounds.

Spyrocyclic compounds are gaining a lot of interest in recent years as valid scaffolds in drug discovery and in organic chemistry; thanks to their special structure and the spyro center which is usually chiral, the stereochemistry can be controlled and they are gaining interest in many organic synthesis. The classic methodologies to synthesize this type of compounds usually relay on the use of transition-metal in order to catalyze the reaction and have the possibilities to make an asymmetric catalytic version ^[2].

Within the landscape of transition-metal-catalyzed cascade cyclizations, a novel iridium-mediated methodology was recently pioneered by the collaborative efforts of Zanoni and Sukbok Chang. This synthetic strategy offers an elegant pathway for polycyclization, efficiently embedding a characteristic δ -lactam framework into the final molecular architecture ^[13].

The reaction mechanism and the cascade sequence follow three main steps; the first thing is the intermediate generation because the catalytic cycle is driven by the formation of a highly reactive acyl-nitrenoid species. Then, because of the highly reactive acyl-nitrenoid, this intermediate undergoes a rapid intramolecular reaction with a nearby olefin bond, that generates an aziridin compound which is reactive and electrophile. Then there is the nucleophilic ring-opening in which an internal nucleophile attacks the transient aziridine, triggering its ring-opening to yield the final functionalized product.

The first theoretical foundations and precedents of the framework for accessing this acyl-nitrenoid intermediate was originally established by Sukbok Chang in

an earlier literature report. This pioneer study demonstrated that reacting an electron-deficient iridium complex with a dioxazolone motif induces the elimination of carbon dioxide ^[14].

This decarboxylation event prompts a fundamental inversion of nitrogen reactivity (umpolung behavior). As corroborated by Density Functional Theory (DFT) calculations, this electronic shift enables an aziridination pathway that operates in a thermodynamic balance with its corresponding carbocationic resonance state^[15].

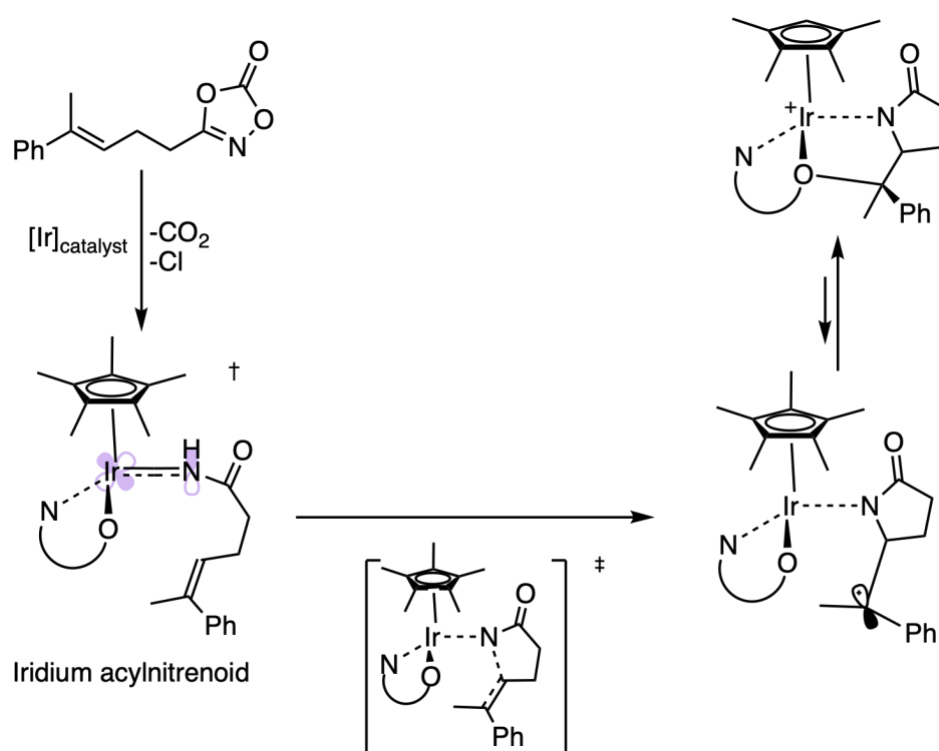


Figure a: formation of the acylnitrenoid species.

Knowing this, Zanoni and Sukbok Chang exploited the ability of the acylnitrenoid to form aziridines, which were then opened by an additional internal nucleophile to trigger a polycyclization reaction ^[13].

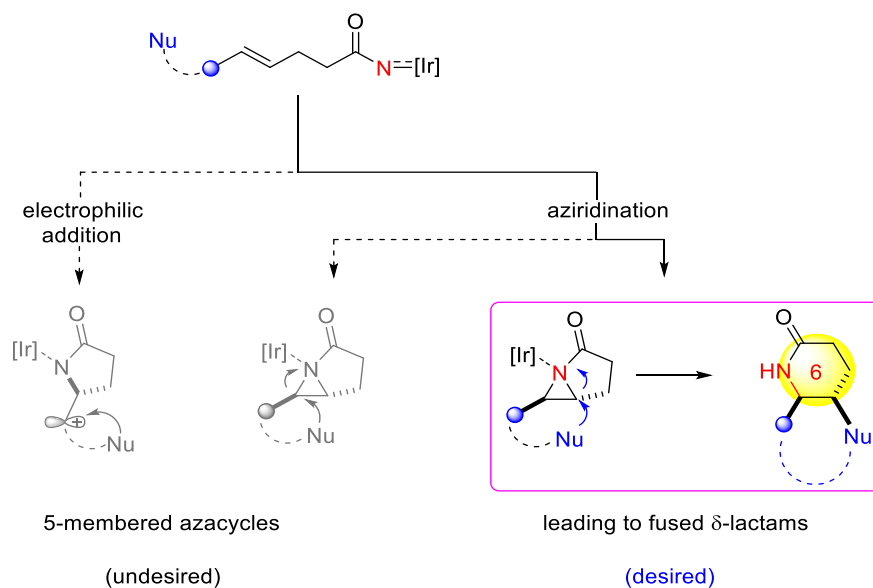


Figure b: cascade reaction through aziridine intermediate.

Figure b shows the reaction mechanism. The dioxazolone can act as a nitrile precursor through the electrophilic addition of a catalytic Iridium complex, which reverts the reactivity of the nitrogen atom (umpolung). This enables the nitrogen to react with the double bond, forming an aziridine structure that is fused with a lactamic one. The aziridine is subjected to nucleophilic attack by the internal nucleophile (which is almost always an aromatic ring), resulting in the formation of a polycyclic structure with δ -lactam functionality.

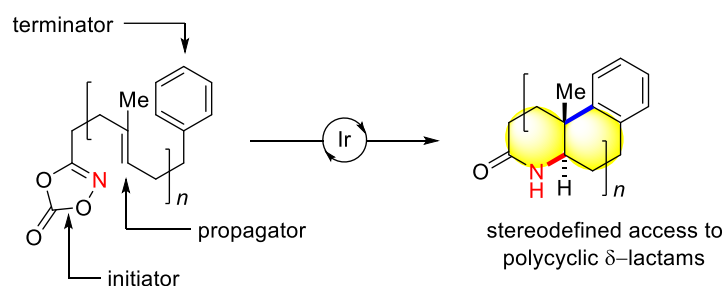


Figure c: cyclization cascade reaction.

All the component of the reaction works smoothly to obtain the polycyclic compound. Based on this studies and on the mechanism of the reaction, for this thesis it was developed a strategy to employ the reaction mechanism using the aziridin intermediate and using an Iridium catalyst to synthesize spirocyclic compounds. In the Figure d is reported the generic Iridium-catalysed cyclization via acyl-nitrenoid intermediate.

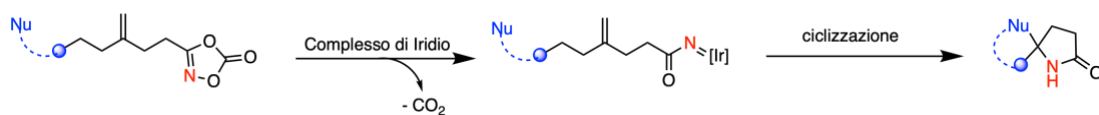


Figure d: generic spirocyclization.

In the *figure e* is shown the proposed mechanism for both the spirocyclization which is similar to the one shown in the Iridium paper ^[13].

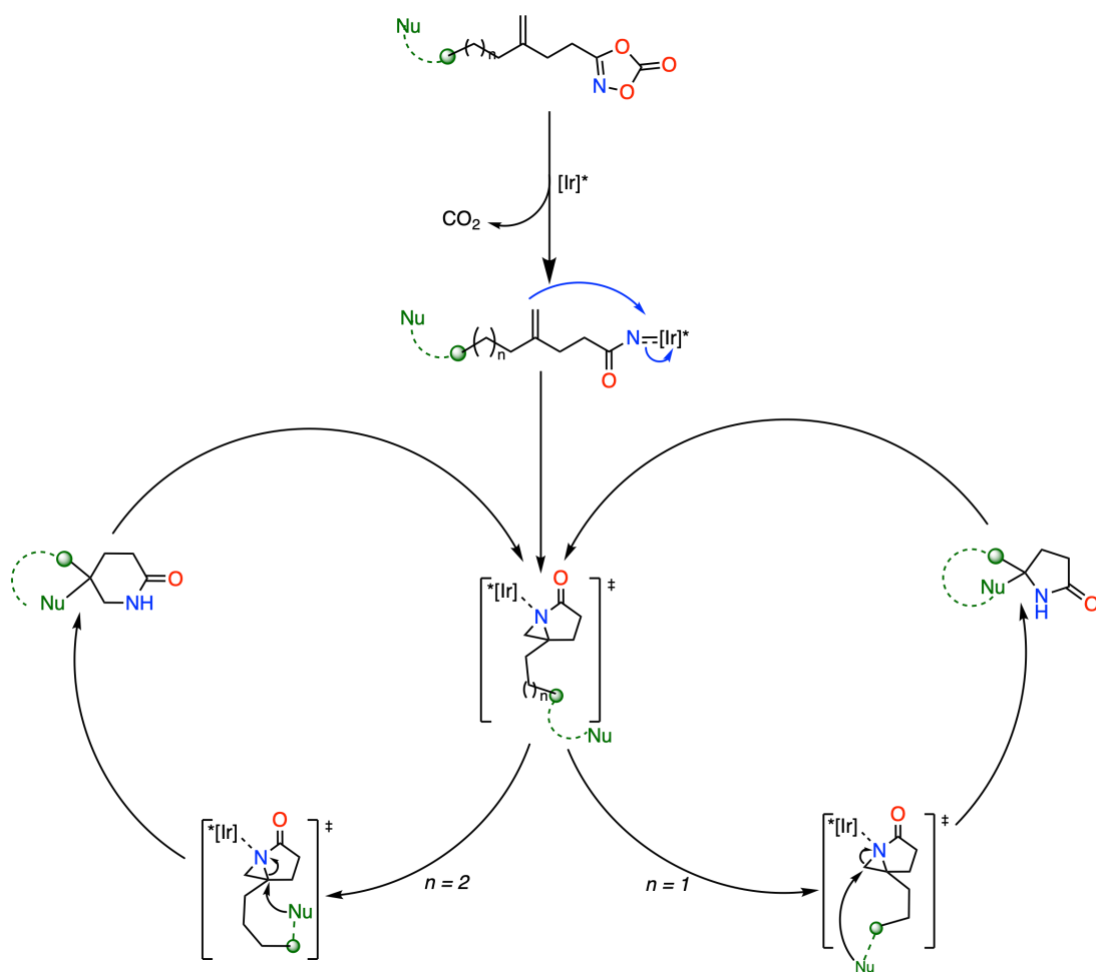


Figure e: mechanism for the spirocyclization.

The dioxazolone as shown in *Figure e* reacts with the Iridium catalyst to release CO_2 and form the acyl-nitrenoid species. This species exhibits electrophilic characteristics and reacts with the double bond inside the molecule to form a three-member heterocycle which is the aziridine. The three-membered ring is an unstable and reactive species, which is prone to be attacked by an internal nucleophile, which then opens the cycle re-establishing the Iridium complex that will continue its catalytic function. In the present work, aromatic or

heteroaromatic rings were employed as nucleophiles. Once we understood the reaction mechanism, the focus moved to find a way to synthesize the spirocyclic compound. In *Figure f* and *Figure g* is the proposed a retrosynthetic method for the synthesis of both spirocyclic compound.

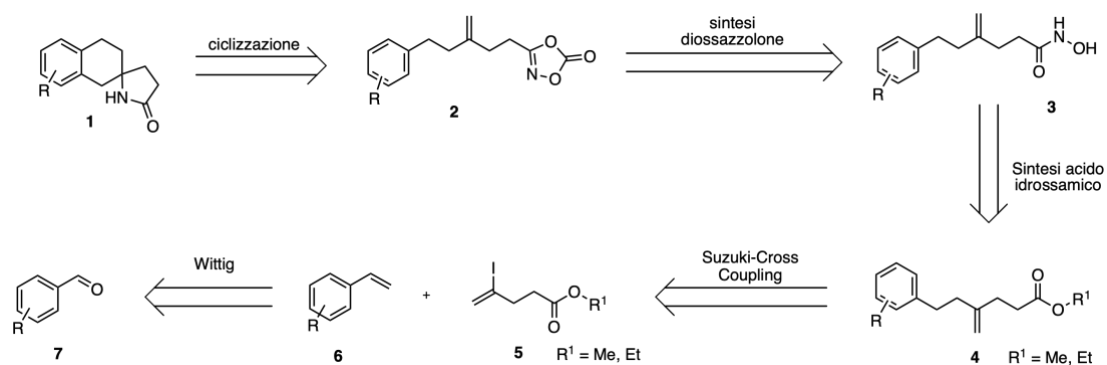


Figure f: retrosynthesis for the 6-5 spirocycle.

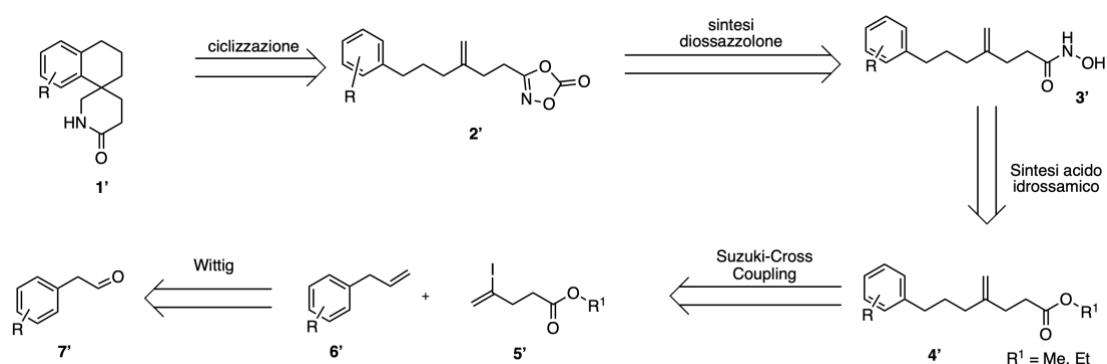


Figure g: retrosynthesis for the 6-6 spirocycle.

Product **1** is obtained by disconnection of the C-C and C-N bonds formed by the previously described polycyclization from the corresponding dioxazolone **2**, synthesized by reaction of hydroxamic acid **3** using CDI (carbonyl-diimidazole). In turn, **3** is obtained by functional group interconversion from the ester **4**. To obtain **4**, the double bond is disconnected by Suzuki retro-cross-coupling between vinyl iodide **5** and its aromatic counterpart **6**. The aromatic olefin is synthesized starting from the commercially available aldehyde through a Wittig olefination.

The only other substrate that was needed for the synthesis is compound **7** and the retrosynthetic strategy is shown in *Figure h*.

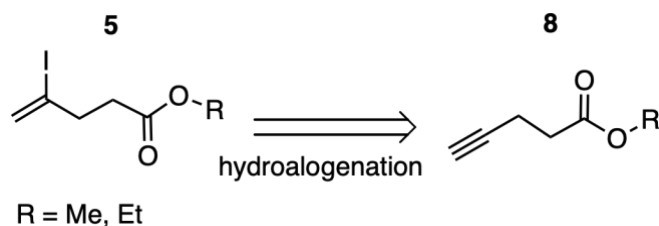


Figure h: retrosynthesis of the vinyl-iodide.

Once the substrates were synthesized, it was necessary to find the best conditions and catalyst to perform the reaction. All optimizations were carried out on the substrate **2a**, which cyclizes to **1a** and the results are shown in the *Table j*.

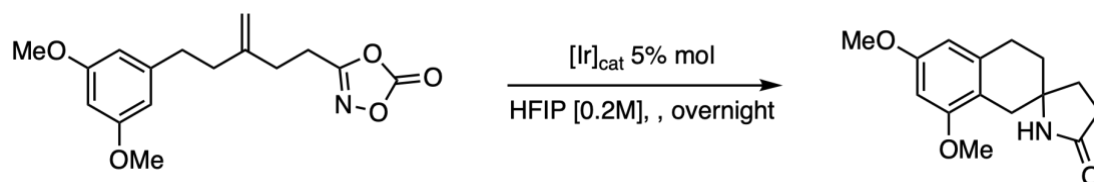


Figure i: optimization studies of the cyclization.

entry	solvente	catalizzatore	resa	e.r.
LD-34	HFIP	Ir ₁	73%	98:2
LD-42	HFIP	Ir ₂	32%	94:6
LD-44	HFIP	Ir ₃	76%	97:3
LD-48	HFIP	Ir ₄	67%	93:7
LD-51	HFIP	Ir ₅	53%	98:2
LD-55	HFIP	Ir ₆	70%	94:6
LD-88	NFTB	Ir ₁	49%	96:4

Figure j: optimization reaction conditions.

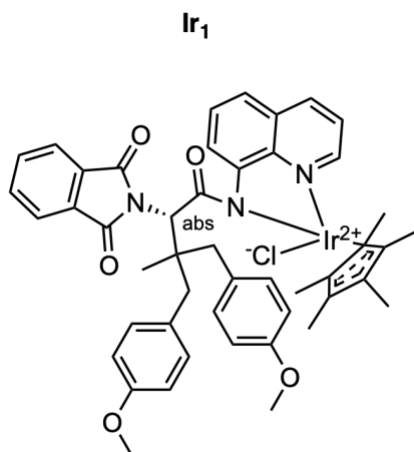


Figure k: Iridium catalyst.

The best reaction conditions for all the spirocyclization were to use **Ir₁** as the catalyst, HFIP as solvent, a concentration of 0.2 M of the dioxazolone leaving the reaction under mechanical stirring for 14 h at room temperature.

Once the reaction conditions were optimized, several dioxazolones were subjected to the cyclization protocol in order to study the versatility of the reaction and behavior upon varying the substrate. The cyclizations carried out on the different substrates are reported below.

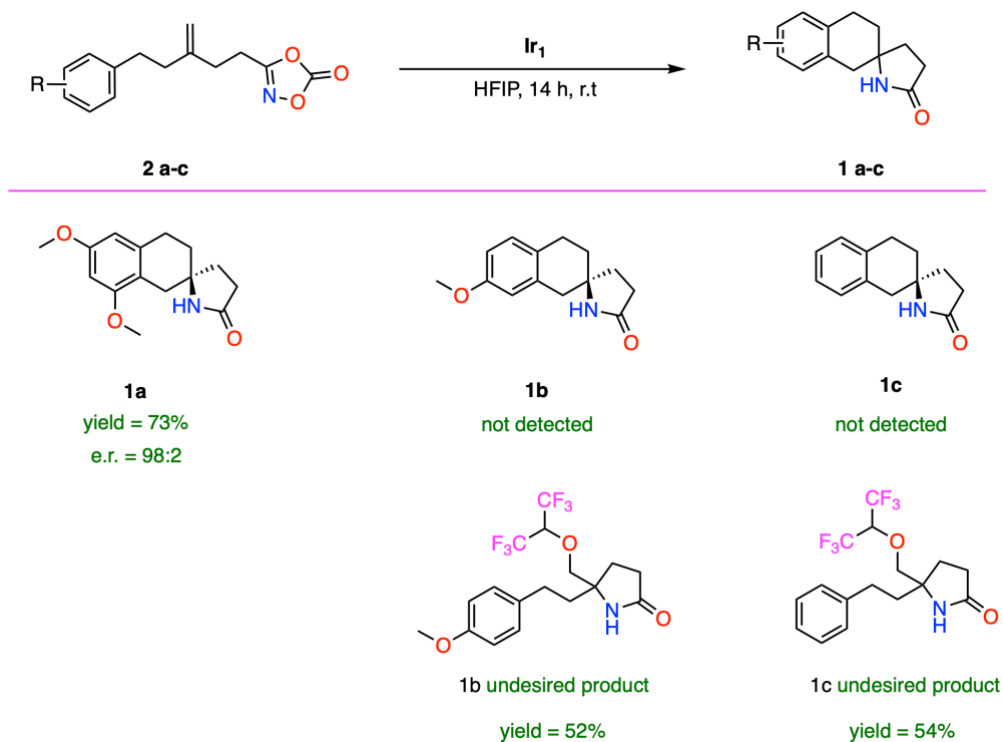


Figure l: spirocyclization with different internal aromatic nucleophiles.

Despite the promising results obtained with substrate **1a**, which was used for the optimization study, the reactions with the other substrates proved to be unsuccessful. The first problem we encountered for both substrate **1b** and **1c** was that the aromatic ring was not nucleophilic enough to react with the aziridine; furthermore, we noticed that HFIP reacted faster, acting as an external nucleophile for the opening of the aziridine ring. We tried to increase the reaction temperature to 40 °C, but even in this case, no product was detected. Finally, attempting to prevent the nucleophilic addition of HFIP, we replaced the solvent with NFTB, which, being a more sterically hindered and less nucleophilic solvent, should not undergo undesired side reactions. However, even in this case, no product formation was observed for either **1b** or **1c**. In the two cases we isolated two undesired products. As for substrate **1a**, the product was obtained in excellent yields and with a remarkable enantiomeric ratio of 98:2 by HPLC.

Subsequently, spirocyclizations on heteroaromatic rings were investigated; the indole ring, benzothiophene, and furan were tested, as shown in the following scheme.

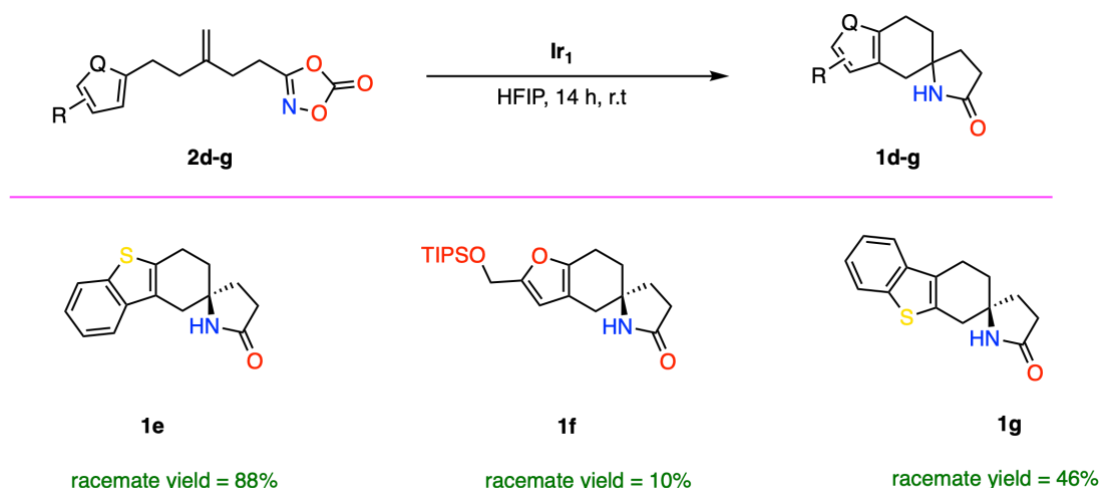


Figure m: spirocyclization using heteroaromatic rings as nucleophiles

In this case, the cyclizations gave promising results, except for **1d**, where no product formation was observed. Regarding **1e** and **1g**, the spirocyclization product was obtained in good yields. For the product purification we used the preparative TLC technique to separate the spots and isolate the product more

effectively. The yields of the products from **1e** and **1g** were 88% and 46%, respectively. The difference in yield is probably due to the starting dioxazolone, as **2e** was substituted on the thiophene ring at the 3-position, whereas **2g** was substituted 2-position. Compound **2e** is more nucleophilic because, by resonance, the 3-position is more susceptible to attack an electrophile. Product **1f** showed peculiar behavior. By using a protecting group which is sterically hindered one, it was possible to obtain the spiro compound, unfortunately in low yield.

Finally, an attempt was made to add a carbon atom to the structure before the double bond to verify whether it was possible to synthesize spirocyclic compounds with both rings being 6-membered, using the optimized reaction conditions. The spirocyclization trials are reported in the following scheme.

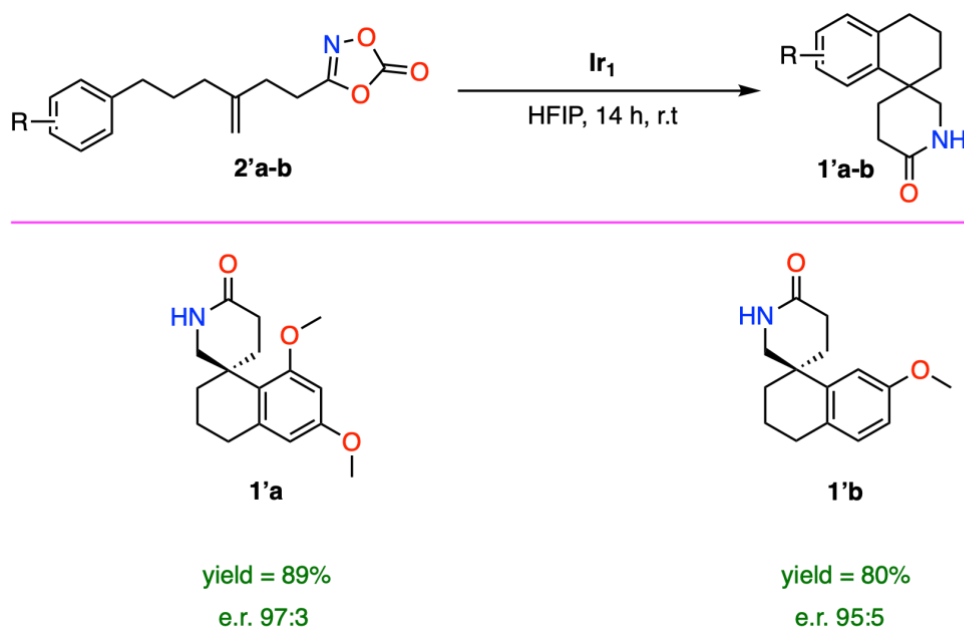


Figure n: spirocyclization on substrates with one more carbon on the left side of the olefin

Both cyclization products were obtained in excellent yield and excellent enantiomeric excess. Furthermore, as can be seen from the substituents, the formation of spiro compound **1'b** afforded the product with a high enantiomeric excess and an excellent yield, whereas for compound **1b**, involving the formation of a 5-membered spiro ring, no product formation was

observed. This phenomenon could be caused by the strain in the transition state, and the formation of **1'b** solves this strain issue.

In conclusion we screened some substrates and we saw that the formation of spirocyclic compounds with both rings 6 atoms rings seams preferred so we plan to screen more internal nucleophiles.

2 Introduzione

2.1 Reazioni di Policiclizzazione

Nell'ambito della chimica organica sintetica, i processi di policiclizzazione rappresentano una classe di metodologie di fondamentale importanza, sviluppate per convertire precursori lineari o semplici in architetture molecolari complesse. L'obiettivo primario di tali strategie risiede nella massimizzazione dell'efficienza sintetica attraverso la drastica riduzione del numero di passaggi sequenziali, consentendo un significativo risparmio in termini di tempo sperimentale, solventi e reagenti chimici. Negli ultimi decenni, la ricerca si è focalizzata intensamente sulla messa a punto di reazioni a cascata capaci di generare molteplici legami e sistemi ciclici in un singolo evento sintetico. Queste trasformazioni costituiscono uno strumento straordinariamente versatile per accedere a scheletri policiclici elaborati, sfruttando processi inter- e intramolecolari che evolvono attraverso intermedi di natura differente: specie radicaliche, intermedi carbocationici, stadi puramente concertati, percorsi organocatalizzati o coordinati da complessi stabili con metalli di transizione.

2.2 Reazioni di Spirociclizzazione

In chimica organica, i sistemi spirociclici sono definiti come strutture composte da due o più anelli la cui interconnessione avviene esclusivamente mediante un unico atomo condiviso, denominato centro o carbonio spiro, il quale presenta un'ibridazione sp^3 . Negli ultimi anni, i composti spirociclici hanno suscitato un crescente interesse scientifico, affermandosi come *scaffold* privilegiati nel moderno panorama del *drug discovery*, in virtù del vasto spettro di attività biologiche e farmacologiche che manifestano. Il principale punto di forza di questa classe di composti risiede nella natura stereogenica del carbonio spiro. Attraverso approcci di sintesi asimmetrica, è possibile avere un controllo rigoroso sulla configurazione assoluta di tale centro, permettendo così di modulare finemente la risposta biologica della molecola. Grazie allo stereocentro ben definito e un'architettura geometrica rigida, i derivati spiro si sono imposti non solo in ambito farmaceutico, ma anche in chimica come

scheletri strutturali per lo studio di leganti chirali e catalizzatori impiegati nella sintesi asimmetrica e nella catalisi enantioselettiva^[1].

Questa classe di composti ha una struttura ricorrente in molti farmaci di sintesi quali buspirone, irbesartan e trilaciclib (*Figura 1*).

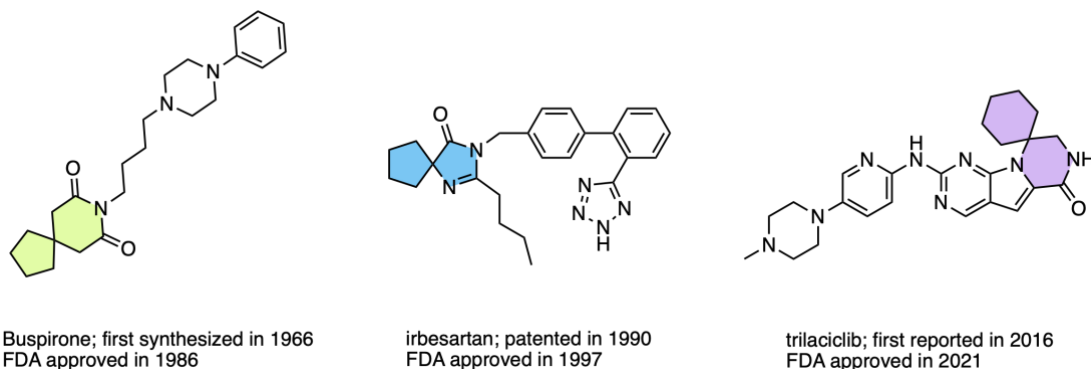


Figura 1: farmaci con struttura spirociclica.

Sotto il profilo sintetico, l'ottenimento di strutture spirocicliche si avvale di un consolidato e d'avanguardia nucleo di metodologie chimiche, schematizzate in *Figura 2*. Tra i principali approcci documentati in letteratura si distinguono i processi di alchilazione, le reazioni mediate da metalli di transizione, le reazioni di riarrangiamento, le ciclizzazioni radicaliche, la scissione di sistemi a ponte e le cicloaddizioni. Ultimamente sono state studiate diverse reazioni multicomponente stereoselettive che seguono i principi della *green chemistry*, processi di attivazione di legami C–H, protocolli organocatalitici e l'impiego di specie di iodio ipervalente. Molti di questi metodi sono stati ulteriormente ottimizzati mediante l'applicazione dei principi della *green chemistry*, prediligendo l'irraggiamento con microonde, l'uso dell'acqua come mezzo di reazione e protocolli operativi a ridotto impatto ambientale.^[2]

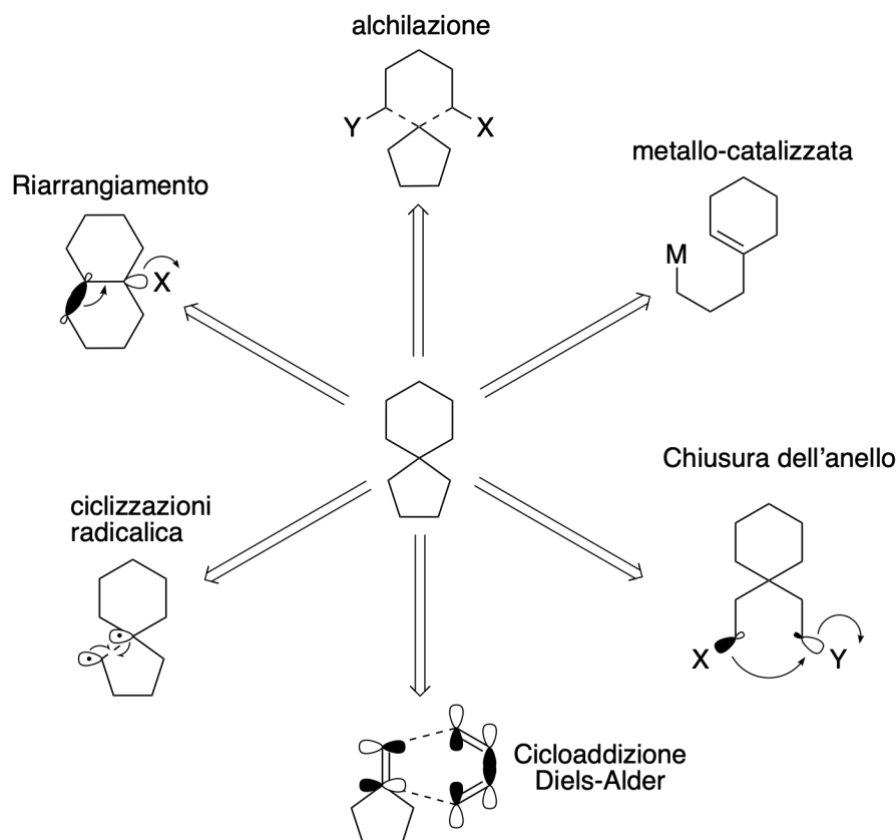


Figura 2: metodologie per la sintesi di spirocomposti.

Per quanto concerne l'approccio organometallico, nel corso degli anni sono state fatte diverse ricerche per la messa a punto di metodologie enantioselettive volte all'ottenimento di spirocomposti; tra i metalli di transizione di maggior impiego si annoverano lo zinco (Zn), il rame (Cu), l'iridio (Ir) e il palladio (Pd). Inoltre, lo sviluppo di leganti chirali di nuova concezione ha amplificato le potenzialità sintetiche di questi complessi, assicurando la formazione di derivati spirociclici caratterizzati da eccellenti livelli di purezza ottica ed elevata enantioselettività.

Un'applicazione pratica di questa metodologia è rappresentata dalla sintesi di diisospirropirrolidine mediante una cicloaddizione 1,3-dipolare asimmetrica catalizzata da complessi di rame, condotta tra un'azometinilide (impiegata come dipolo) e un partner olefinico dipolarofilo elettron-povero^[3]. Tale strategia consente di edificare lo scheletro spirropirrolidinico controllando accuratamente la stereochimica del carbonio spiro, garantendo al contempo rese chimiche elevate e ottimi eccessi enantiomerici.

Un primo esempio di cicloaddizione 1,3-dipolare asimmetrica catalica di azometinilidi con α -alchilideni succinimmidici avviene usando come catalizzatore il rame con un legante chirale per indurre asimmetria. Questo processo fornisce derivati di diisopirrolidinici con rese da buone a eccellenti, e con ottimi livelli di diastereoselettività $> 20:1$ ed enantioselettività fino al 97% come si può vedere in *Figura 3*. Questo studio dimostra l'efficacia dell'utilizzo di metalli di transizione per la sintesi di spiro composti^[3].

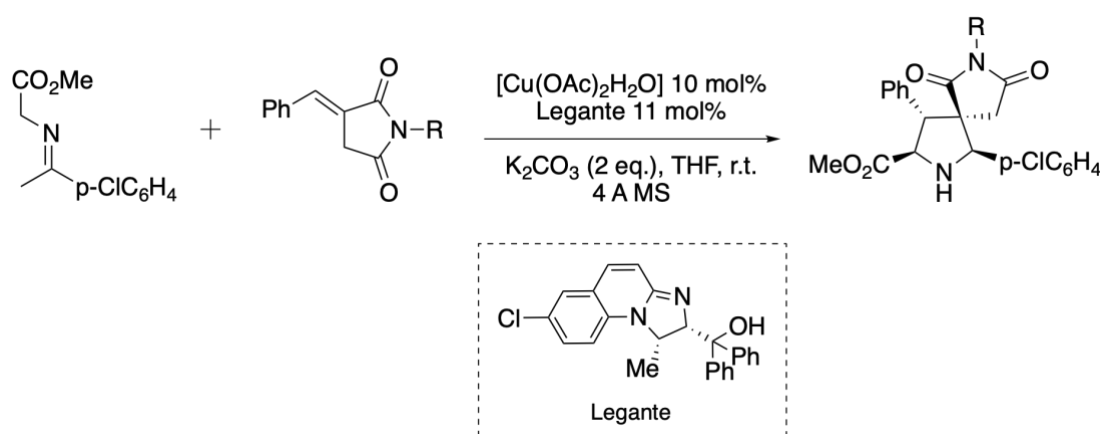


Figura 3: sintesi di uno spirocomposto catalizzato da Rame.

Parallelamente, You e collaboratori hanno sviluppato una reazione di dearomatizzazione asimmetrica catalitica (CADA) applicata a sistemi pirrolici, basata su un processo di sostituzione alilica mediato da complessi d'iridio in presenza di un legante chirale^[2]. La trasformazione ha coinvolto substrati pirrolici o indolici legati a un'unità di carbonio alilico, operando in presenza del dimero $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ e di una fosforamidite impiegata come legante stereoisinduttore. I corrispondenti spirocomposti sono stati isolati con buone rese, rapporti diastereomerici (*dr*) fino a $> 99:1$ e valori di eccesso enantiomerico (*ee*) fino al 96% come mostrato in *Figura 4*.

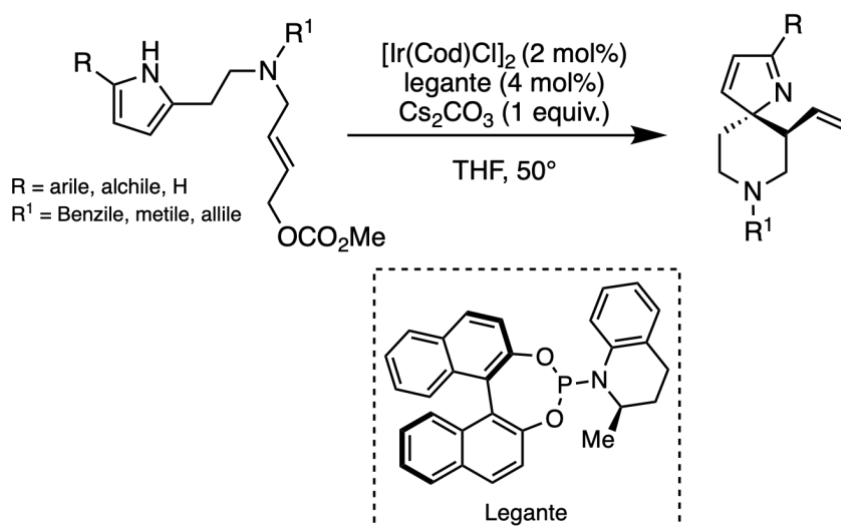


Figura 4: sintesi spirocomposto catalizzata da Iridio.

Un ulteriore e efficace approccio per la sintesi di strutture spirocicliche sfrutta le potenzialità dell'organocatalisi, una metodologia divenuta un pilastro fondamentale della sintesi asimmetrica per l'assemblaggio di molecole chirali. La facilità nella predizione del decorso stereochimico, l'elevata tolleranza verso molteplici gruppi funzionali e il profilo ecocompatibile, derivante dal totale non impiego di specie metalliche, rendono i protocolli organocatalitici una strategia d'eccellenza in questo campo^[4].

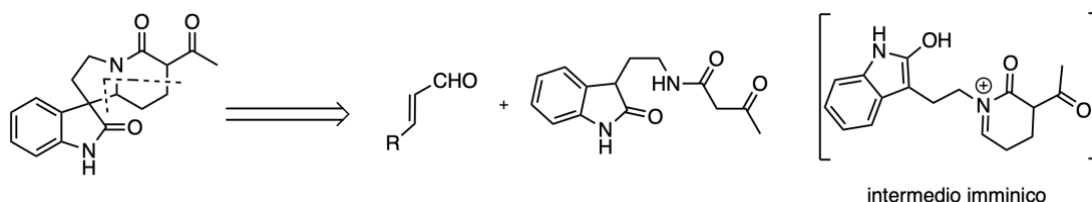


Figura 5: retrosintesi spirocomposto.

Ad esempio, il nucleo spiro[2-ossindolo-3,3'-indolizidina] presente in *Figura 5* costituisce il frammento strutturale cardine di oltre 120 alcaloidi indolici terpenoidi. Sotto il profilo organocatalitico, una promettente strategia retrosintetica per l'ottenimento di tale spirocomposto prevede la seguente disconnessione mostrata in *Figura 5*.

Il processo si articola mediante un'addizione coniugata del gruppo metilene attivo dell'ossindolo all'aldeide α,β -insatura, promossa da un'ammina secondaria chirale, seguita da una ciclizzazione intramolecolare di Mannich

acido-catalizzata che evolve attraverso un intermedio imminio, conducendo alla formazione del sistema spirociclico. Al fine di ottimizzare tale reazione a cascata, sono stati sintetizzati e testati i relativi precursori e i loro analoghi strutturali. La reazione a cascata tra l'aldeide α, β -insatura e i substrati in cui la posizione α dell'indolo risulta bloccata da un sostituito bromo o metilico indirizza selettivamente l'annulazione verso la posizione β del nucleo indolico; l'evoluzione attraverso lo ione imminio consente così di isolare i prodotti spirociclici desiderati con rese elevate (circa il 91%) e un eccesso enantiomerico (*ee*) fino al 99% come mostrato in *Figura 6*.

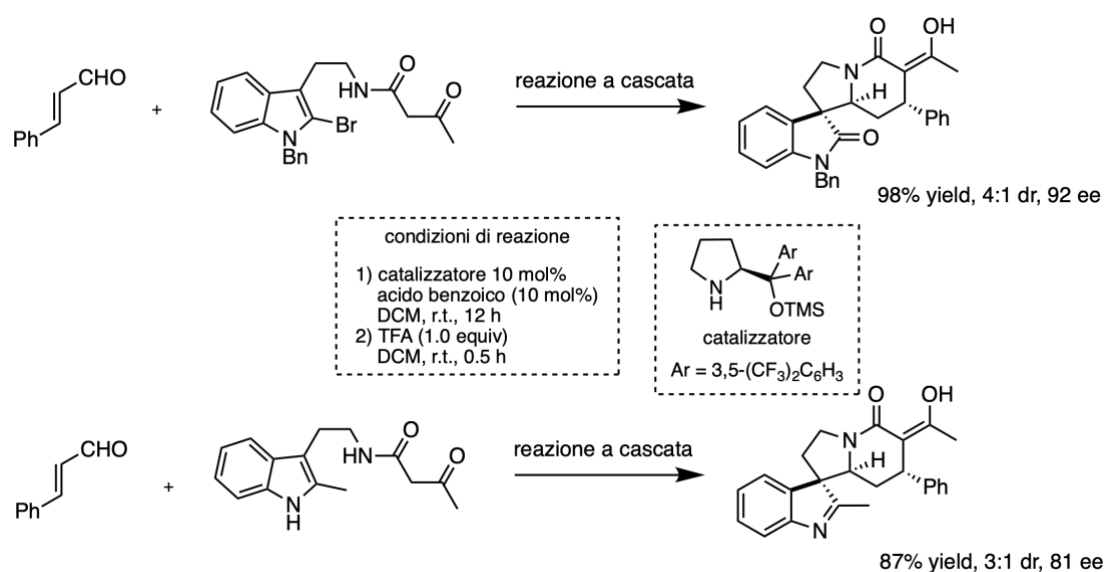


Figura 6: sintesi spirocomposto organocatalizzata.

2.3 Aziridinazione catalizzata da metalli

Tra le metodologie sintetiche emergenti e meno esplorate per la sintesi di sistemi spirociclici si distingue l'impiego di intermedi aziridinici generati mediante catalisi metallica. Questa strategia sfrutta la capacità dei metalli di transizione di convertire opportuni precursori in specie nitreniche altamente reattive le quali, in presenza di un doppio legame olefinico, subiscono un processo di addizione portando alla formazione di anelli aziridinici.

Le aziridine sono dei composti eterociclici a tre membri caratterizzati dalla presenza di un atomo di azoto. In virtù dell'elevata tensione d'anello (stimata intorno a 111 kJ/mol), queste strutture manifestano una spiccata reattività

chimica^[9]. La combinazione tra la tensione geometrica intrinseca e la polarizzabilità del legame carbonio-eteroatomo rende le aziridine degli intermedi di straordinario valore nella sintesi organica contemporanea. Esse, infatti, subiscono agevolmente reazioni di apertura d'anello regio- e stereoselettive per attacco di un'ampia gamma di nucleofili, consentendo un accesso preferenziale a molecole complesse quali β -amminoacidi, diammine vicinali e alcaloidi di rilevante interesse biologico e farmaceutico^[5].

I processi di aziridinazione catalitica di olefine rappresentano la via più diretta e ad elevata economia atomica per la costruzione di questi eterocicli. Dal punto di vista meccanicistico, la trasformazione si basa generalmente sull'interazione tra una sorgente nitrenica (precursore dell'azoto) e un catalizzatore basato su un metallo di transizione (quali Rh, Ru, Cu, Fe o Ir), la cui combinazione genera la specie attiva nitrenica^[6].

Il ciclo catalitico generale prevede una fase iniziale di attivazione in cui il precursore azotato si coordina al centro metallico, portando alla formazione di un intermedio transitorio formalmente noto come metallo-nitrene come mostrato in *Figura 7*^[7].

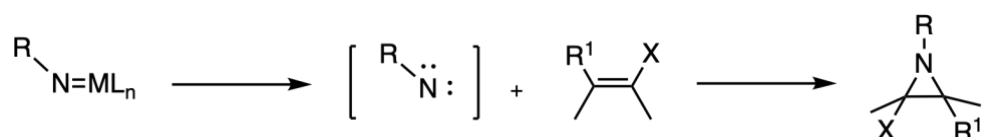


Figura 7: formazione nitrene e aziridinazione.

La natura elettronica e lo stato di spin di questo intermedio risultano cruciali nel determinare la stereospecificità del processo:

- **Nitreni singoletto** : caratterizzati da una natura spiccatamente elettrofila sul legame metallo-azoto, coordinano l'olefina favorendo un trasferimento concertato del frammento nitrenico. Questo percorso meccanicistico garantisce una rigorosa stereospecificità, dove la geometria del doppio legame di partenza (*E* o *Z*) si riflette

simmetricamente nella configurazione relativa del ciclo aziridinico risultante^[8].

- **Nitreni tripletto** : presentano un carattere biradicalico. L'attacco all'olefina procede tramite un meccanismo non concertato, con la formazione preliminare di un radicale al carbonio intermedio. Poiché il tempo di vita di questo radicale può essere sufficientemente lungo da permettere la rotazione attorno al legame singolo C-C, la reazione perde parzialmente o totalmente la stereospecificità, conducendo a miscele di isomeri *cis/trans*^[9]. (Figura 8)

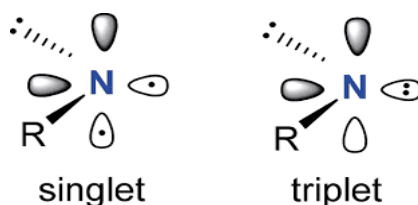


Figura 8: nitrene singoletto e nitrene tripletto.

Il primo esempio di reazione di aziridinazione di olefine mediata da metalli fu descritta originariamente nel 1967 da Kwart e Khan, i quali impiegarono il rame per catalizzare il trasferimento di un'unità nitrenica a partire da un'azide organica (Figura 9)^[10].

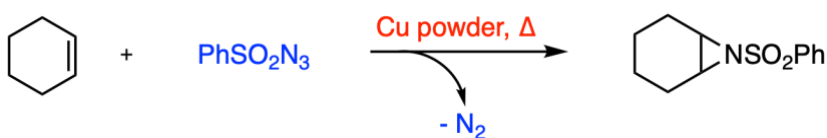


Figura 9: prima reazione di aziridinazione.

Sebbene negli ultimi vent'anni sia stata sviluppata un'ampia libreria di catalizzatori chirali – comprendente complessi di rame, rodio, rutenio e altri elementi, il settore della catalisi metallica applicata all'aziridinazione asimmetrica è rimasto a lungo confinato a uno stadio di sviluppo preliminare. I sistemi catalitici chirali di maggior utilizzo descritti fino ad oggi per i processi di aziridinazione enantioselettiva tramite trasferimento nitrenico ad alcheni si basano prevalentemente su complessi di rame, sebbene siano stati ampiamente

investigati anche altri metalli di transizione. I passaggi principali del meccanismo di queste trasformazioni risiedono nella reattività dell'intermedio metallo-nitrene, nello stato di ossidazione formale del centro metallico e nella natura intrinseca del trasferimento del nitrene stesso (*Figura 10*).

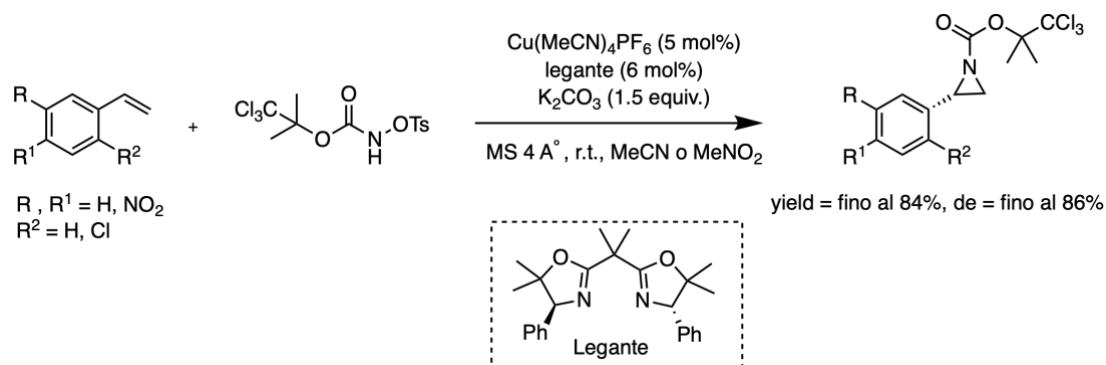


Figura 10: aziridinazione catalizzata da Rame.

Un esempio emblematico di aziridinazione rame-catalizzata basata sull'uso dei leganti di Evans prevede la reazione tra il 2,2,2-tricloroetil tosilossi carbammato (impiegato come precursore nitrenico) e derivati del 3- o 4-nitrostirene, operando in presenza del complesso di rame. Questo protocollo consente di isolare il corrispondente prodotto aziridinico con buone rese chimiche e discreta enantioselettività^[6].

Un ulteriore e rilevante studio nel campo dell'aziridinazione è stato condotto da Katsuki e collaboratori, i quali hanno dimostrato come anche complessi di rutenio coordinati da leganti chirali siano in grado di indurre eccellenti livelli di asimmetria nella generazione di anelli aziridinici, utilizzando azidi organiche come precursori della specie nitrenica. Notevoli valori di enantioselettività (fino al 99% *ee*) sono stati riportati per l'aziridinazione rutenio-catalizzata di olefine aromatiche sia cicliche che acicliche mediante l'impiego di 2-(trimetilsilil)etansolfonil azide (SES-azide), operando con carichi di catalizzatore estremamente ridotti (compresi tra lo 0.5 e l'1 mol%). Il processo ha sfruttato il ligando di Jacobsen come induttore chirale, fornendo le corrispondenti aziridine con rese generalmente elevate (fino al 99%) ed

enantioselettività comprese tra l'89% e il 99% *ee*, come illustrato nella *Figura 11*^[11].

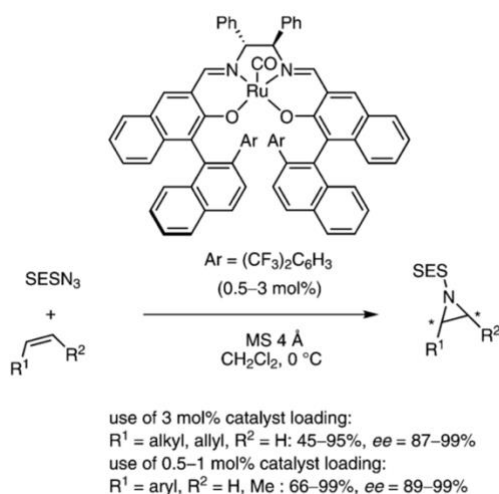


Figura 11: aziridinazione catalizzata da Rutenio.

Per la generazione delle aziridine sono stati recentemente introdotti nell'ambito dell'attivazione del legame C-H e della funzionalizzazione delle olefine, gli 1,4,2-diossazol-5-oni si sono rivelati eccellenti precursori di acil-nitreni con la conseguente attivazione e formazione dell'anillo aziridinico.^[17]

2.4 Policiclizzazioni con intermedio aziridinico catalizzate da complessi di Iridio

Tra le strategie più efficienti per promuovere processi di policiclizzazione catalizzate da metalli di transizione che procedono con un intermedio aziridinico si annovera l'impiego dell'Iridio, in quanto, nonostante l'elevato costo e la scarsa abbondanza naturale, tale metallo ha recentemente trovato un'ampia diffusione nell'ambito della chimica grazie alle sue eccellenti proprietà catalitiche, all'elevata chemo- e regio-selettività e all'efficacia nelle sintesi asimmetriche^[12].

In questo contesto, i gruppi di Zanoni e Sukbok Chang hanno recentemente sviluppato un sistema catalitico a base di iridio capace di indurre una policiclizzazione mirata all'introduzione della funzionalità δ -lattamica nello

scheletro della molecola^[13]. L'ottenimento di architetture policicliche azotate in un singolo stadio sintetico riveste un'importanza cruciale nei settori medicinale, farmaceutico e della sintesi di prodotti naturali. L'approccio strategico concepito dagli autori prevede la generazione *in situ* di una specie transitoria iridio-acilnitrenoide, derivante dalla reazione tra un precursore diossazolonico e il complesso metallico. Come ampiamente documentato in letteratura^[14], il diossazolone funge da sorgente nitrenica mediante un'addizione elettrofila coordinata dal complesso d'iridio, il quale opera come acido di Lewis. Tale coordinazione induce un'inversione di polarità (umpolung) sull'atomo di azoto, abilitando il successivo attacco da parte di specie nucleofile^[15].

Questo filone di ricerca trae origine da precedenti studi in cui la formazione dell'acil-nitrenoide non era finalizzata a processi di polimerizzazione, bensì alla costruzione di un singolo anello γ -lattamico. Originariamente, l'intermedio nitrenico veniva generato su substrati provvisti di un'olefina interna; la successiva reazione intramolecolare portava alla formazione di un intermedio biciclico in cui l'anello lattamico risultava fuso a un sistema aziridinico. L'introduzione nel mezzo di reazione di un nucleofilo esterno consentiva l'apertura dell'aziridina, conducendo alla formazione selettiva di γ -lattami in configurazione *threo* o *erythro*, in funzione della geometria *E/Z* del legame olefinico di partenza^[16] (Figura 12).

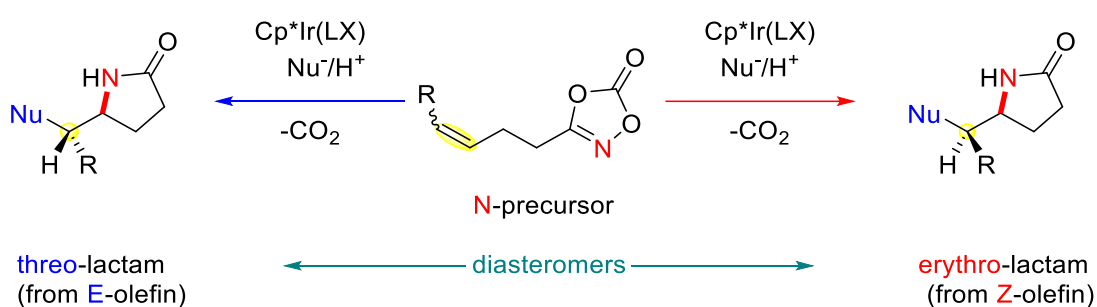


Figura 12: Sintesi di γ -lattami con nucleofilo esterno.

Successivi sviluppi hanno previsto la conduzione del medesimo processo in assenza di nucleofili esterni. In tali condizioni, l'intermedio biciclico evolve mediante un meccanismo di β -idrogeno eliminazione, la cui selettività verso la

formazione di un'enammina o di un'allil amide è strettamente modulata dalla natura dei leganti coordinati all'Iridio^[16] (*Figura 13*).

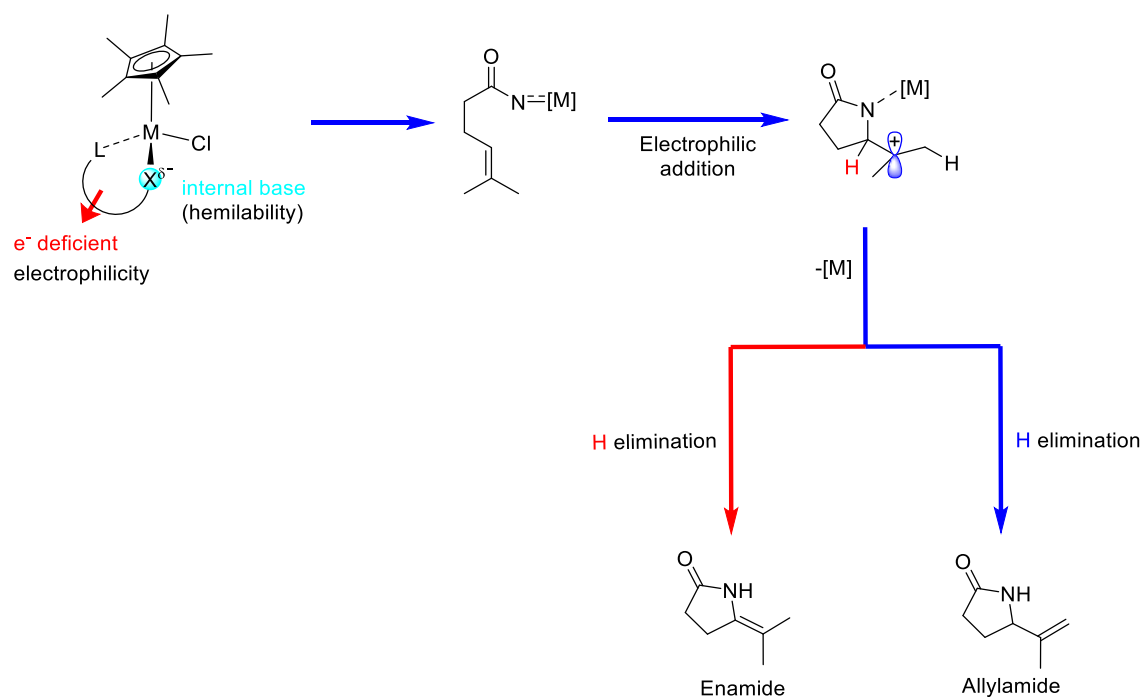


Figura 13: Formazione della specie acil-nitrenoide e ciclizzazione con doppio legame interno.

Solo recentemente è stata validata l'ipotesi di intercettare l'intermedio aziridinico tramite un nucleofilo intramolecolare, consentendo così l'accesso diretto a sistemi policiclici funzionalizzati con strutture lattamiche^[13] (*Figura 14*).

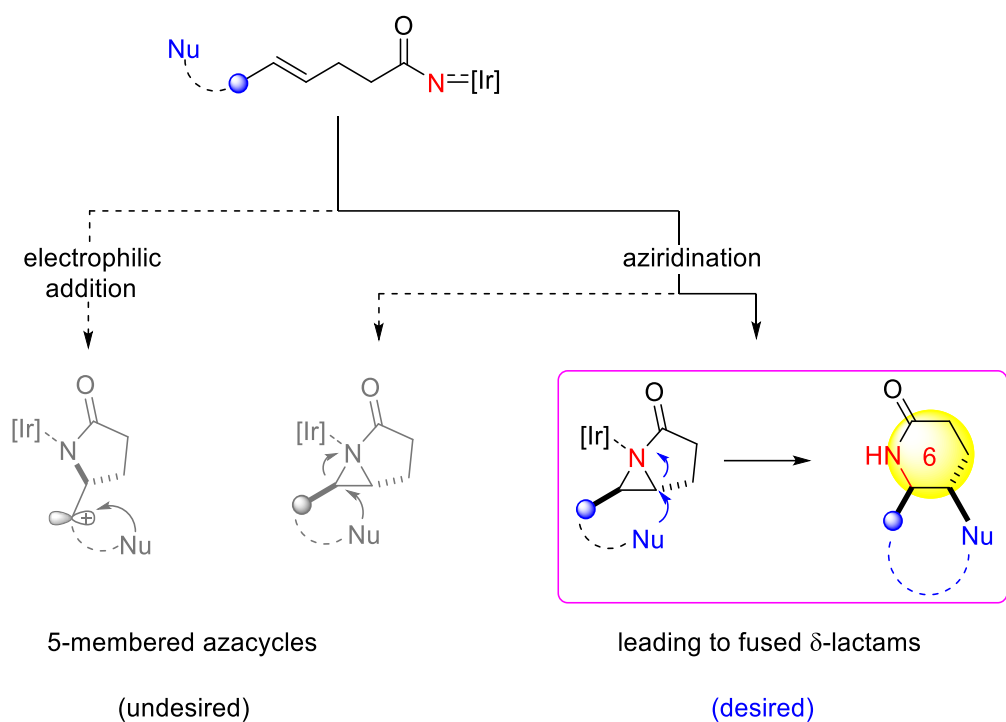


Figura 14: Meccanismo di policiclizzazione attraverso un sistema iridio-acilnitrenoide.

Il decorso stereochimico della reazione è intimamente correlato alla geometria del precursore olefinico: i substrati *Z* convergono selettivamente verso sistemi ciclici *cis*, laddove gli isomeri *E* originano i corrispondenti derivati *trans*. Nel caso in cui si utilizzino dei leganti chirali si induce asimmetria alla molecola generando un solo enantiomero (Figura 15).

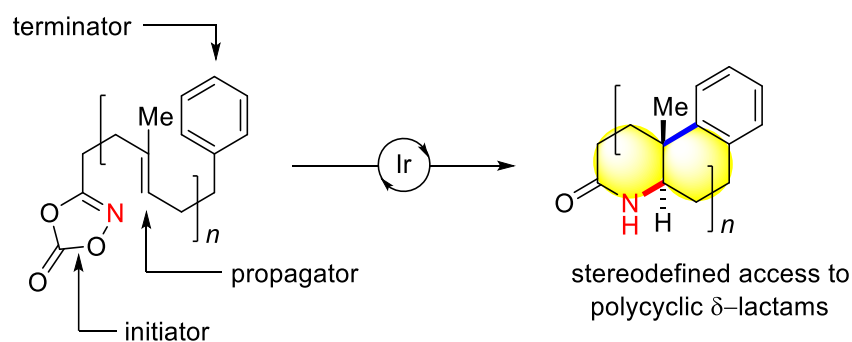


Figura 15: generici starters e prodotti della ciclizzazione.

Al fine di delucidare il profilo energetico e strutturale del meccanismo d'azione, sono stati condotti studi computazionali basati sulla teoria del funzionale della densità (DFT)^[13] (Figura 16).

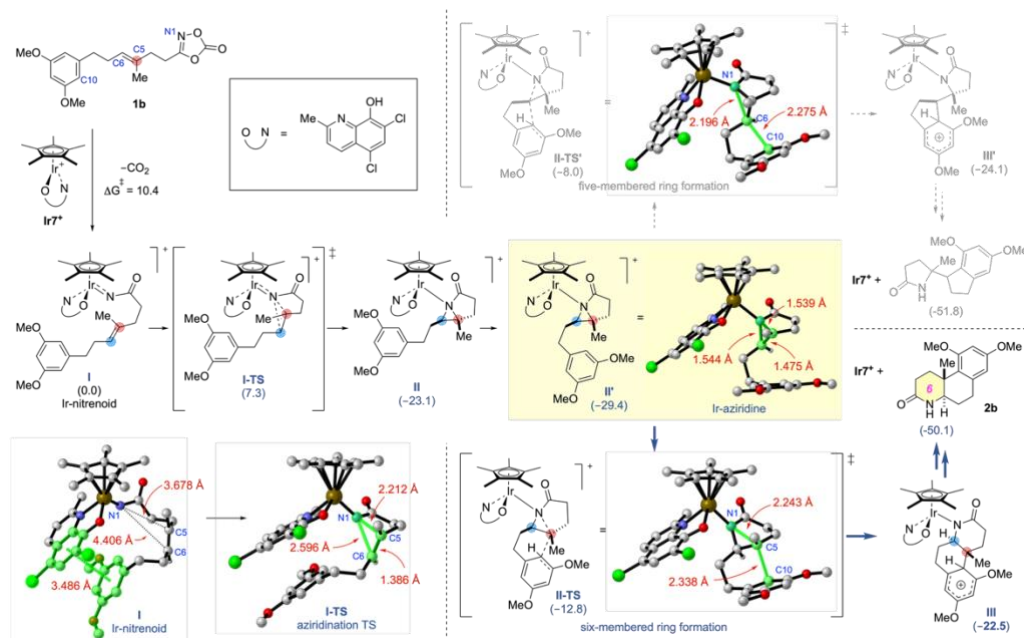
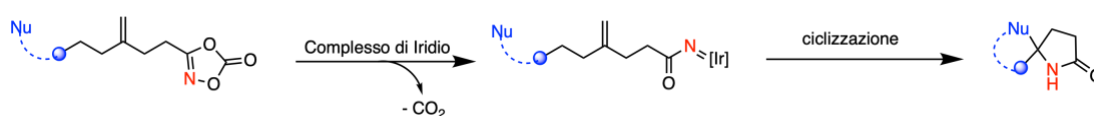


Figura 16: studio DFT meccanismi policiclizzazione.

Le evidenze teoriche confermano che il diossazolone, in seguito ad addizione elettrofila sull'iridio, genera l'iridio-acilnitrenioide con contestuale eliminazione di CO₂. L'azoto nitrenico, spiccatamente elettrofilo, subisce l'attacco dell'olefina portando a un intermedio aza-biciclico stereodefinito, la cui asimmetria è indotta dalla chiralità del complesso metallico. Sebbene l'apertura dell'anello aziridinico da parte dell'anello aromatico possa teoricamente procedere attraverso due differenti percorsi di attacco, i calcoli DFT dimostrano come l'esclusiva formazione dell'anello a sei membri risulti termodinamicamente e cineticamente favorita^[16]. Questa metodologia di policiclizzazione ha fornito eccellenti rese sintetiche e straordinari livelli di rapporto enantiomerico, dimostrando una notevole tolleranza strutturale anche su substrati diossazolonic contenenti sistemi eteroaromatici e benzofusi.

3 Scopo della tesi

L'obiettivo della tesi è sintetizzare composto spirociclici con funzionalità lattamica sfruttando una via sintetica enantioselettiva grazie ad un complesso chirale a base di Iridio. Inizialmente il nostro studio si è focalizzato sull'ottimizzazione del substrato principe per trovare le migliori condizioni di reazione e, infine, si è cercato di ampliare lo *scope* sintetizzando vari substrati. Nello specifico per la sintesi degli spirocomposti, si sfrutta la reazione di policiclizzazione per promuovere la formazione dei legami C-C e C-N utilizzando la reattività del legame Iridio-acilnitrenoide (*Schema 1*).



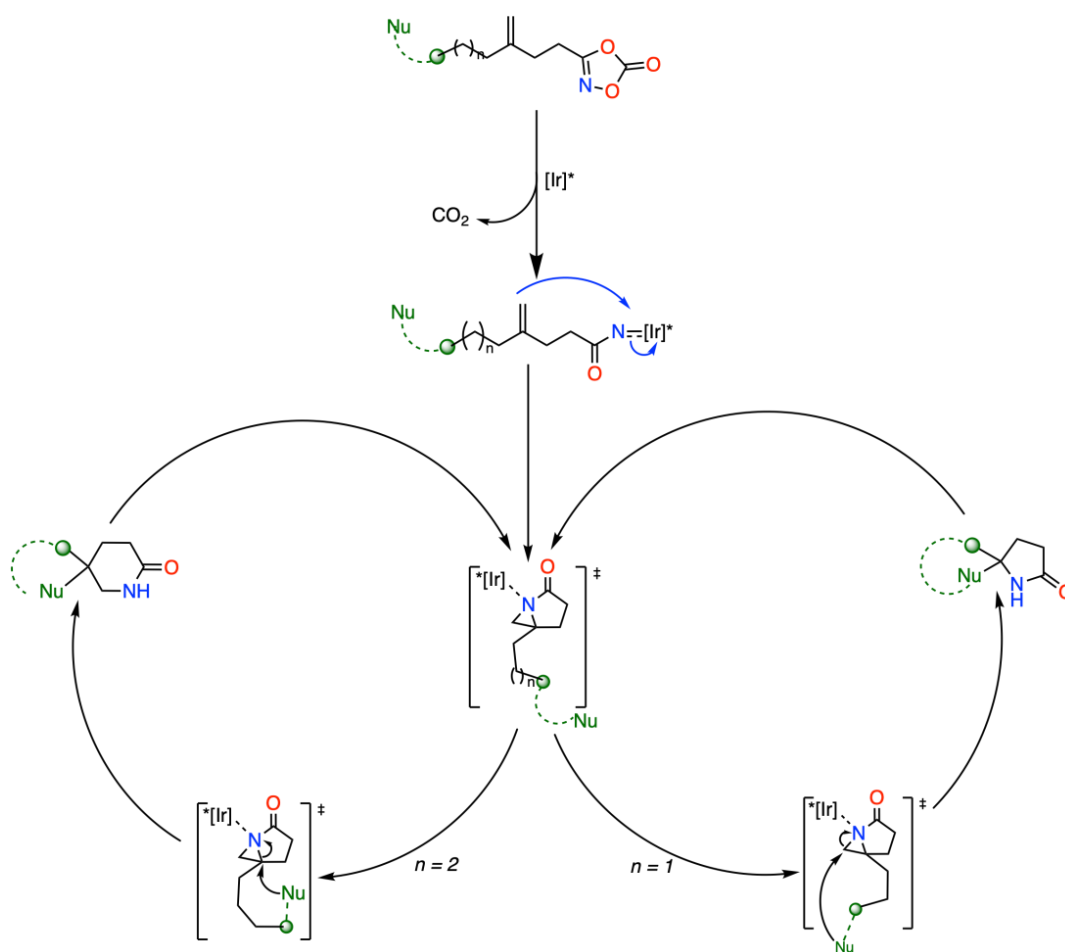
Schema 1: schema generico ciclizzazione.

Nello *Schema 1* si vede il funzionamento alla base della formazione del composto spirociclico; nello *Schema 2* è illustrato il meccanismo proposto per la formazione dello spirociclo con un anello lattamico a 5 atomi e l'altro anello a 6 atomi sfruttando la formazione dell'acilnitrenoide.

Il diossazolone reagisce con il catalizzatore metallico generando la specie acilnitrenoidica. Quest'ultima è una specie molto reattiva e ha un carattere elettrofilo e in presenza di doppi legami all'interno della molecola andrà a reagire con essi formando un eterociclo a 3 atomi: l'aziridina. Questo composto è altamente reattivo e in presenza di un nucleofilo interno viene facilmente attaccata, aprendo il ciclo tensionato e ristabilendo il complesso di Iridio. Come nucleofili interni per reagire con l'aziridina, in questo lavoro, sono stati utilizzati anelli aromatici ed eteroaromatici con diversi sostituenti. Grazie a questa semplice metodologia è possibile ottenere degli spirocicli con l'anello lattamico

a 5 membri e l'anello legato dal carbonio spiro a 6 membri in un passaggio solo formando una struttura policiclica complessa.

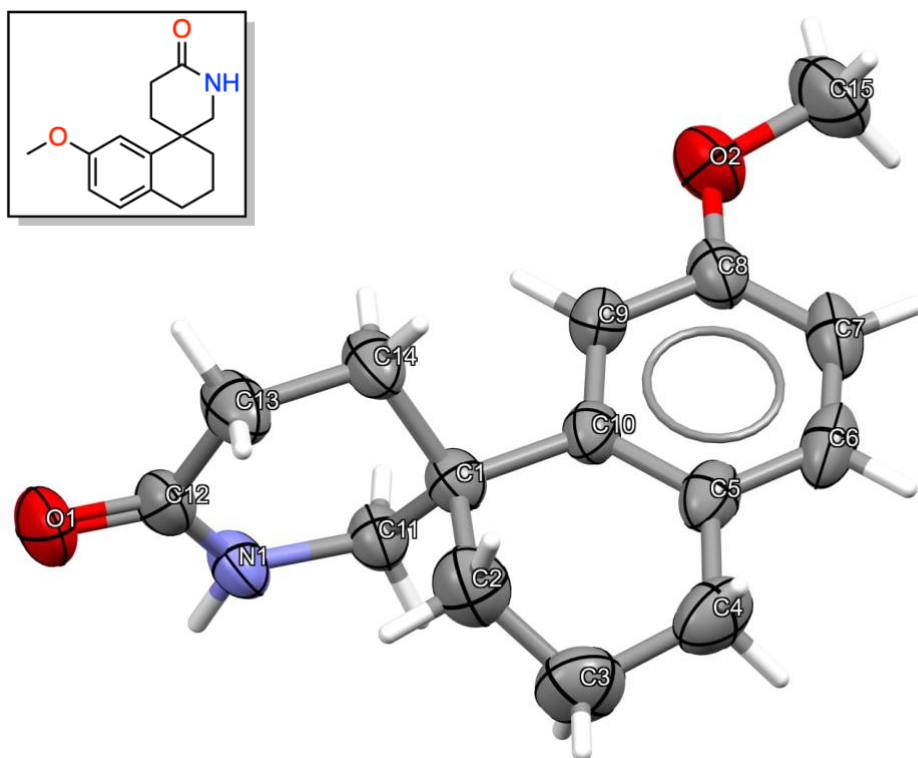
Inoltre, è stata indagata la formazione di composti spirociclici con gli anelli legati dal carbonio spiro entrambi formati da sei atomi sfruttando lo stesso ciclo catalitico. Abbiamo notato che il ciclo catalitico è simile ma il nucleofilo interno attacca l'aziridina sul carbonio più sostituito. Come riportato nello schema seguente si può notare quali siano i passaggi in comune per la formazione del composto spirociclico. La formazione dell'acilnitrenoide è la stessa ma l'apertura dell'anello aziridinico varia a seconda se prima del doppio legame ci sono due carboni formando un anello lattamico a cinque membri, o tre atomi di carbonio formando un anello lattamico a sei membri. Di seguito sono riportati entrambi i meccanismi nello *Schema 2*.

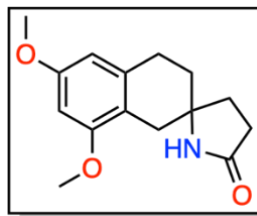


Schema 2: meccanismi formazione spirociclo.

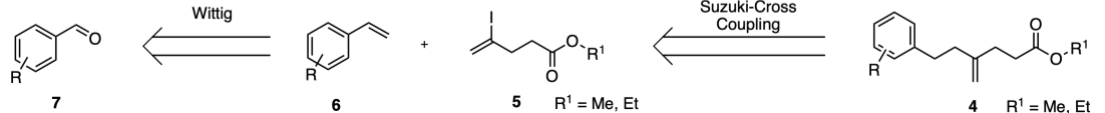
Per verificare quale fosse l'effettiva struttura dei due composti di entrambe le strutture sono state effettuate i raggi X per confermare che quello fosse il meccanismo e quale fosse il prodotto di spirociclizzazione.

Sono stati effettuati i raggi X dei seguenti composti:



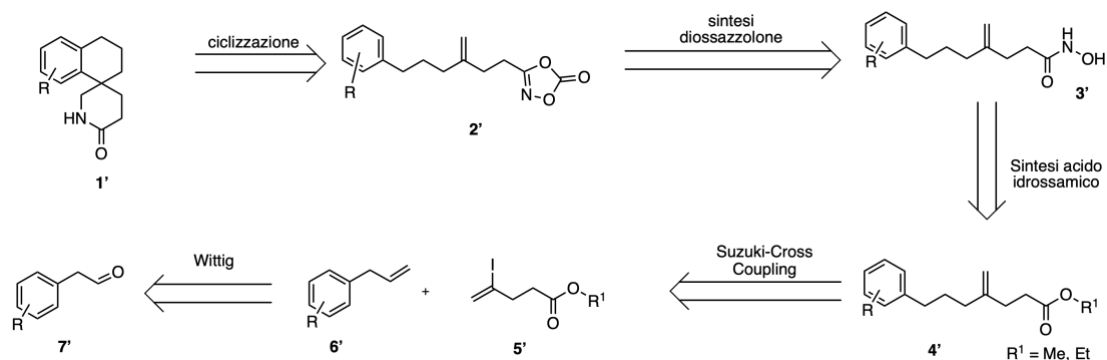


Di seguito è riportato l'approccio retrosintetico utilizzato per l'ottenimento del diossazolone, il quale è lo *starting material* sul quale vengono effettuate le ciclizzazioni nello *Schema 3*.



Schema 3: retrosintesi spirocicli sei-cinque.

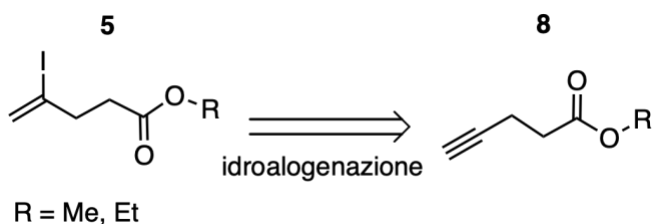
Nello *Schema 4* riportato di seguito è illustrata la retrosintesi per gli spirocicli con gli anelli partecipanti nella struttura spiro a sei atomi.



Schema 4: retrosintesi spirocicli sei-sei.

Il prodotto **1** viene ottenuto mediante disconnessione dei legami C-C e C-N che si sono generati tramite la policiclizzazione, dal corrispettivo diossazolone **2**, sintetizzato per reazione dell'acido idrossammico **3** utilizzando CDI (carbonil-di-imidazolo). A sua volta **3** è ottenuto mediante una *functional group interconversion* a partire dell'estere **4**. Per ottenere il composto **4** si disconnette sul doppio legame mediante un retro-cross-coupling di Suzuki che avviene tra il vinil-ioduro con funzionalità esterea **5** e lo stirene corrispettivo **6**. Quest'ultimo viene ottenuto mediante olefinazione di Wittig dal composto **7** commercialmente disponibile.

La sintesi del vinil ioduro inizia dal corrispettivo estere con l'alchino terminale. (Schema 5).



Schema 5: retrosintesi del vinil ioduro.

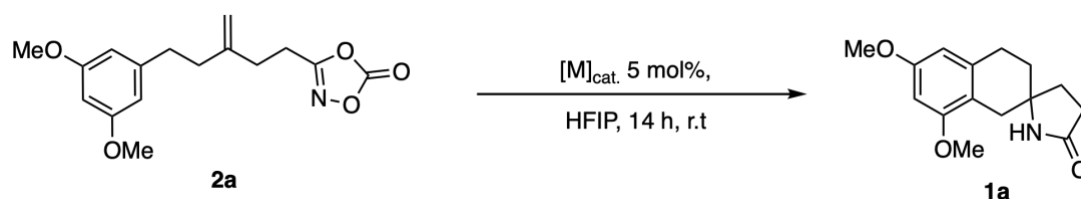
La sintesi del composto **5** avviene a partire dal composto **8** utilizzando una reazione di alogenazione in modo tale da sintetizzare il composto desiderato con lo iodio in quella posizione. In particolare, per la sintesi del composto si utilizza sodio ioduro e trimetilsililcloruro per generare in situ iodotrimetilsililcloruro, poi si aggiunge acqua alla reazione per generare acido iodidrico e infine, aggiungendo il 4-metilpentinoato, si ottiene il composto **5**.

4 Ciclizzazione

In questa sezione verranno descritti gli studi effettuati sulle ciclizzazioni. Si approfondiranno le prove eseguite per trovare le condizioni e il catalizzatore ideale, per poi mostrare i risultati ottenuti in funzione dei differenti substrati.

4.1 Studi di ottimizzazione

Prima di procedere e sintetizzare i diversi diossazoloni con nucleofili interni diversi, sono state cercate le migliori condizioni di reazione, compreso solvente e miglior catalizzatore. Tutte le reazioni di ottimizzazione sono state effettuate sul substrato **2a** per formare lo spirociclo **1a**. Per ricercare le condizioni ideali per la reazione si è preso spunto dalle condizioni ottimali ottenute all'interno del gruppo di ricerca^[13]; le quali prevedono l'uso dell'HFIP come solvente, concentrazione pari a 0.2 M di diossazolone **2a** e 5 mol% di catalizzatore (Schema 6).



Schema 6: ottimizzazione delle condizioni di ciclizzazione.

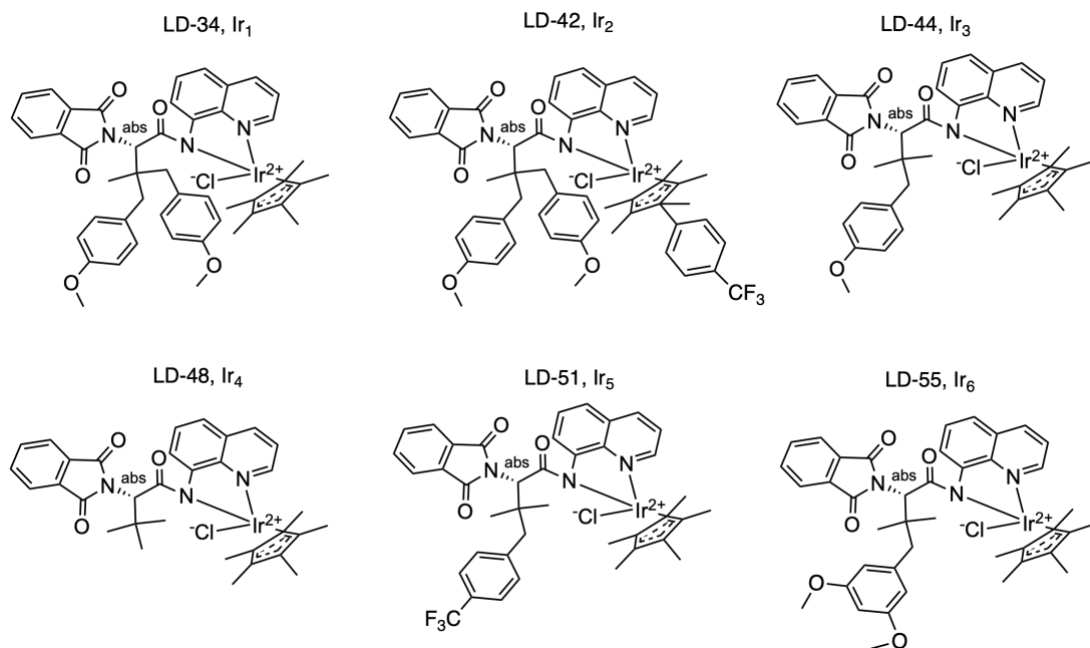
Nella tabella riportata di seguito sono riportate tutte le ciclizzazioni effettuate sul substrato **2a**.

entry	solvente	catalizzatore	Resa asimm.	e.r.
LD-34	HFIP	Ir ₁	73%	98:2
LD-42	HFIP	Ir ₂	32%	94:6
LD-44	HFIP	Ir ₃	76%	97:3
LD-48	HFIP	Ir ₄	67%	93:7
LD-51	HFIP	Ir ₅	53%	98:2
LD-55	HFIP	Ir ₆	70%	94:6
LD-88	NFTB	Ir ₁	49%	96:4

Schema 7: tabella di ottimizzazione.

La resa della versione racema è di 68%

I catalizzatori che sono stati provati per verificare quale fosse il migliore sono riportati nello *Schema 8* seguente.



Schema 8: catalizzatori utilizzati per l'ottimizzazione.

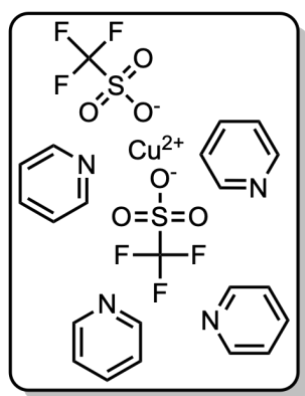
Inizialmente si è provato il catalizzatore di Iridio **Ir₁** con il quale si è ottenuto un ottimo risultato per quanto riguarda il rapporto enantiomerico con un risultato di 98:2. Una volta ottenuto quel risultato sono stati provati altri catalizzatori per verificare se a parità di rapporto enantiomerico si potesse ottenere una resa migliore. Nel caso **Ir₆** si può notare che il rapporto enantiomerico è lo stesso ottenuto con **Ir₁**, tuttavia, la resa ottenuta è nettamente minore. Infine, è stato provato come solvente l'NFTB utilizzando come catalizzatore **Ir₁** e il rapporto enantiomerico è rimasto invariato mentre la resa di reazione è scesa.

In conclusione, le condizioni migliori per tutte le reazioni di spirociclicizzazione sono risultate **Ir₁** come catalizzatore, HFIP come solvente, una concentrazione pari a 0.2 M di diossazolone lasciando la reazione a temperatura ambiente per 14 ore.

Per quanto riguarda la versione racema della ciclizzazione come catalizzatore è stato utilizzato il bis(trifluorometansolfonato) di tetrakis(piridina)rame(II).

Per ogni ciclizzazione, prima di effettuare la versione asimmetrica, è stata sempre condotta la versione racema in modo tale da avere uno standard da confrontare per valutare l'eccesso enantiomerico del prodotto asimmetrico.

Il catalizzatore per le versioni raceme è il rame tetrakis piridina triflato, riportato sotto:

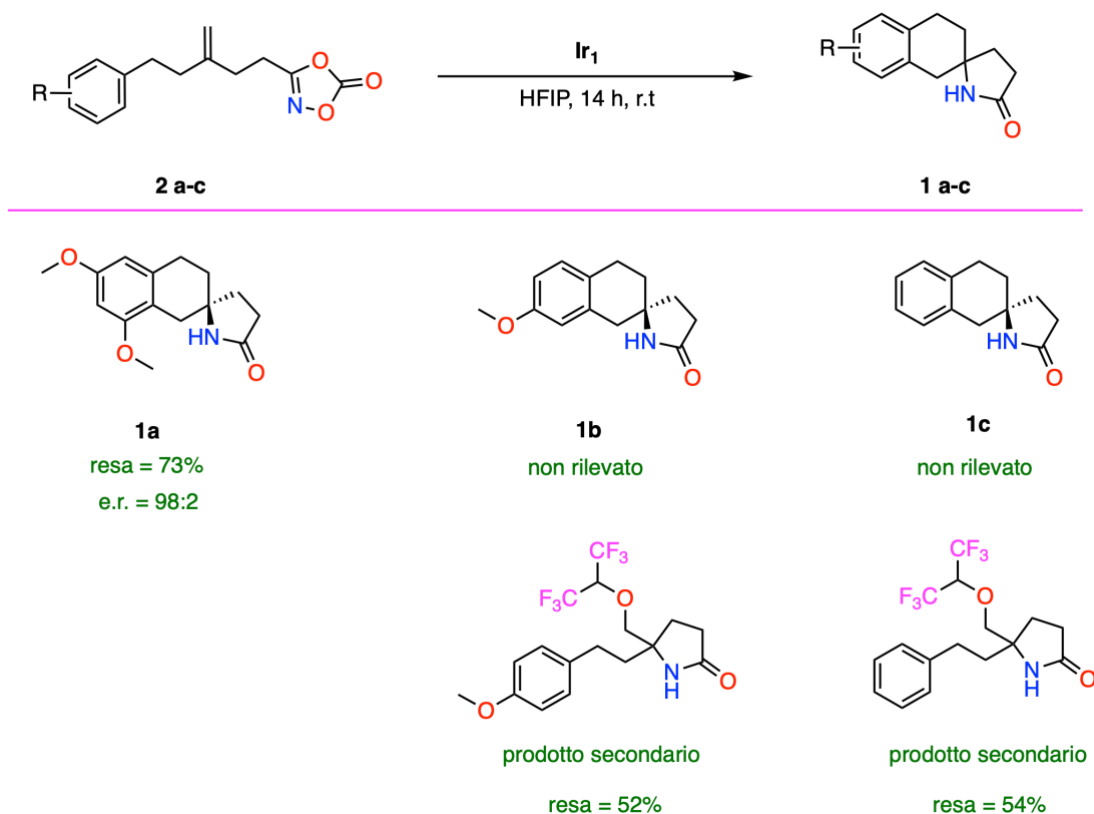


Per quanto riguarda la stereochimica dei composti spirociclici sintetizzati non si sa ancora quale sia la configurazione assoluta dei composti in quanto per poterla determinare bisogna utilizzare i raggi X e aggiungere alla molecola un atomo pesante. In futuro si analizzeranno ai raggi X i composti aggiungendo un atomo pesante.

4.2 Substrate scope

Una volta ottimizzate le condizioni di reazione, diversi diossazoloni sono stati sottoposti al protocollo di ciclizzazione, per studiare la versatilità della reazione e il comportamento al variare del substrato.

Di seguito sono riportate le ciclizzazioni svolte sui diversi substrati nello *Schema 9*.

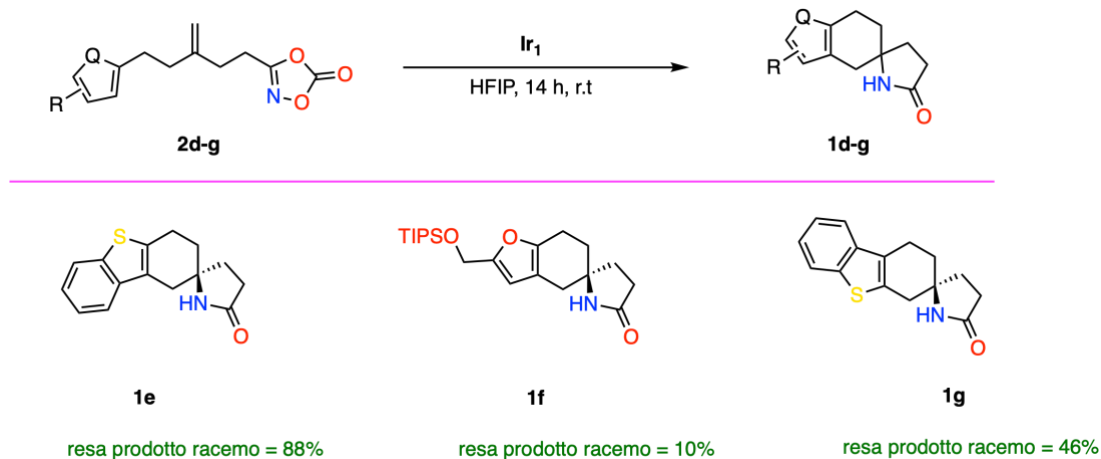


Schema 9: spirociclizzazioni con diversi sostituenti sull'anello aromatico.

Nonostante i risultati promettenti con il substrato **1a** con il quale è stata studiata l'ottimizzazione, le reazioni con gli altri substrati si sono rivelate fallimentari. Il primo problema che abbiamo riscontrato sia per il substrato **1b** che per **1c** è stato il fatto che l'anello aromatico non era abbastanza nucleofilo per reagire con l'aziridina e abbiamo notato che l'HFIP era più veloce a reagire e fungeva da nucleofilo esterno per l'apertura dell'anello aziridinico. Abbiamo provato ad aumentare la temperatura di reazione a 40° C ma anche in questo caso non abbiamo ottenuto nessun risultato. Infine, per provare a impedire l'addizione nucleofila dell'HFIP, lo abbiamo sostituito con l'NFTB che, in quanto più ingombrato e meno nucleofilo, non dovrebbe dare reazioni indesiderate. Tuttavia, anche in questo caso, non è stata notata la formazione di alcun prodotto né per **2b** né per **2c**.

Per quanto riguarda il caso **1a** il prodotto è stato ottenuto con rese eccellenti e con un rapporto enantiomerico notevole di 98:2.

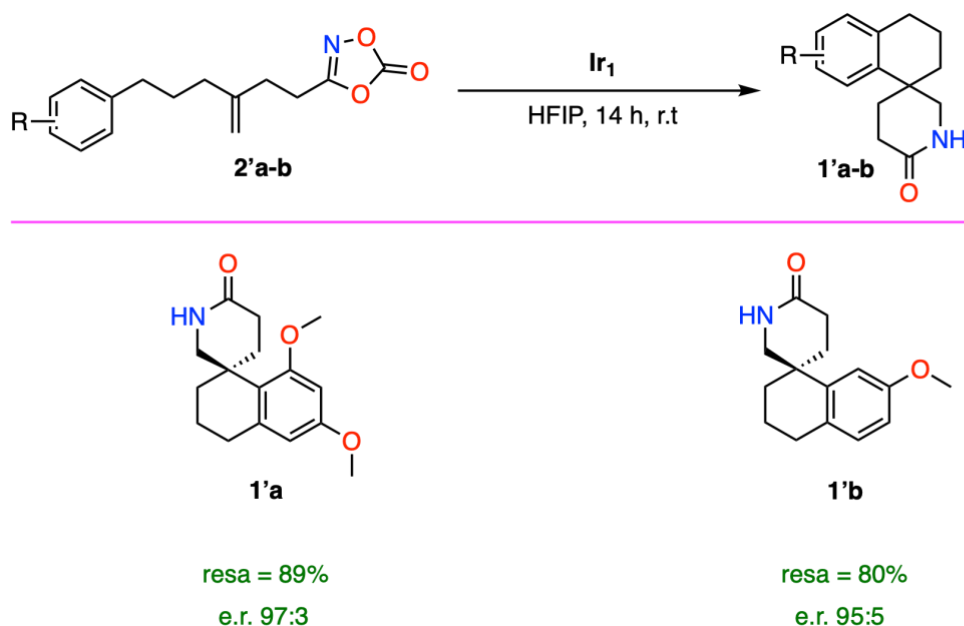
Sono state indagate in seguito spirociclizzazioni su anelli eteroaromatici: sono stati provati il benzotiofene sostituito in due e in tre e il furano come mostrato nello *Schema 10* seguente.



Schema 10: spirociclizzazioni utilizzando eterocicli come nucleofili interni.

In questo caso le ciclizzazioni hanno dato dei risultati promettenti. Per quanto riguarda **1e** e **1g** il prodotto di spirociclizzazione è stato ottenuto con ottime rese solo in versione racema. Per quanto riguarda la purificazione del prodotto si è adottata la tecnica della TLC preparativa per separare e isolare il prodotto. Le rese dei prodotti di **1e** e **1g** sono rispettivamente 88% e 46%. La differenza di resa è dovuta probabilmente al diossazolone di partenza in quanto **2e** era sostituito sul tiofene in posizione 3 mentre **2g** in posizione 2. Il composto **2e** è più nucleofilo in quanto la posizione 3 per risonanza è la posizione più suscettibile ad attaccare un elettrofilo. Per il prodotto **1f** ci sono state alcune problematiche. Utilizzando come gruppo protettivo un silano molto ingombrato, quello mostrato nello *Schema 10*, è stato possibile ottenere lo spiro composto con una resa bassa e solo in versione racema in quanto la versione asimmetrica non ha portato alla formazione del prodotto.

Infine, si è cercato di aggiungere un carbonio nella struttura prima del doppio legame per verificare se fosse possibile sintetizzare degli anelli spirociclici con entrambi gli anelli a sei atomi utilizzando le condizioni di reazione ottimizzate. Nello *Schema 11* sono riportate le prove di spirociclizzazione.



Schema 11: sintesi degli spirocomposti con entrambi gli anelli a sei atomi.

Entrambi i prodotti di ciclizzazione sono stati ottenuti con un'ottima resa e un ottimo rapporto enantiomerico. La versione racema delle due ciclizzazioni ha riportato una resa per **1'a** pari al 78% e per **1'b** pari al 71%.

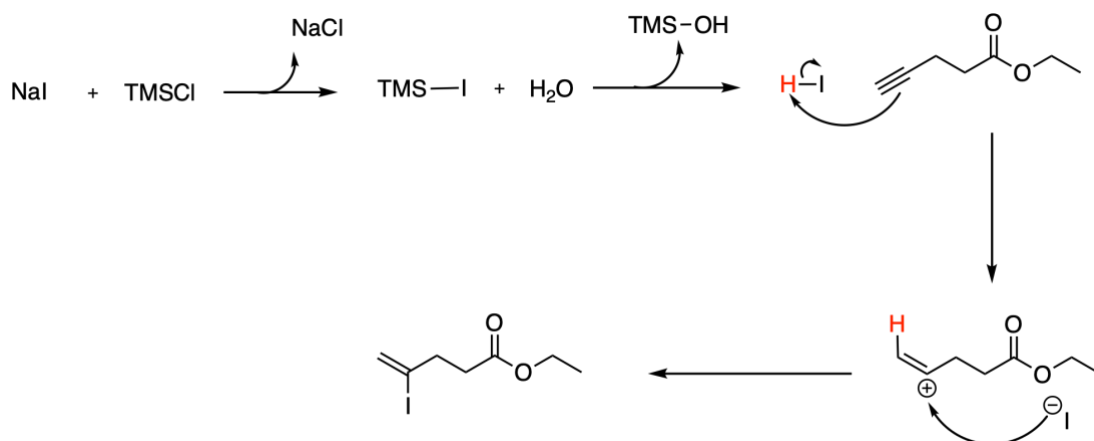
Inoltre, confrontando i composti recanti lo stesso sostituito ma differenti per un solo atomo di carbonio, si nota che lo spirocomposto **1'b** viene ottenuto con resa ottima ed elevato rapporto enantiomerico. Al contrario, nel caso del composto **1b**, caratterizzato dalla formazione di un anello spiro a cinque atomi con il medesimo sostituito, il prodotto non si forma affatto. Questo fenomeno potrebbe essere causato dal tensionamento dello stato di transizione che, nel caso **1'b** appare meno evidente.

5 Meccanismi di reazione

In questa sezione vengono riportati alcuni meccanismi delle reazioni utilizzate per l'ottenimento del substrato **2**, le cui procedure operative sono descritte nel paragrafo 7.

5.1 Meccanismo vinil-ioduro

La reazione per la sintesi del vinil ioduro è una reazione di alogenazione che segue la regola di Markovnikov. Nello *Schema 12* è mostrato il meccanismo di reazione.



Schema 12: meccanismo sintesi vinil-ioduro.

La reazione procede nel seguente ordine: si fanno reagire sodio ioduro e trimetilsililcloruro, in questo modo avviene lo scambio tra il cloro e lo iodio e si forma trimetilsililioduro. Una volta formata questa specie la si fa reagire con acqua per generare acido iodidrico *in situ*, il quale sarà la specie reattiva utilizzata per la formazione del composto finale. Seguendo la regola di Markovnikov l'alchino attacca il protone dell'acido iodidrico formando il carbocatione più stabile che andrà poi a formare il legame con lo Iodio carico negativamente generando il vinil ioduro^[22].

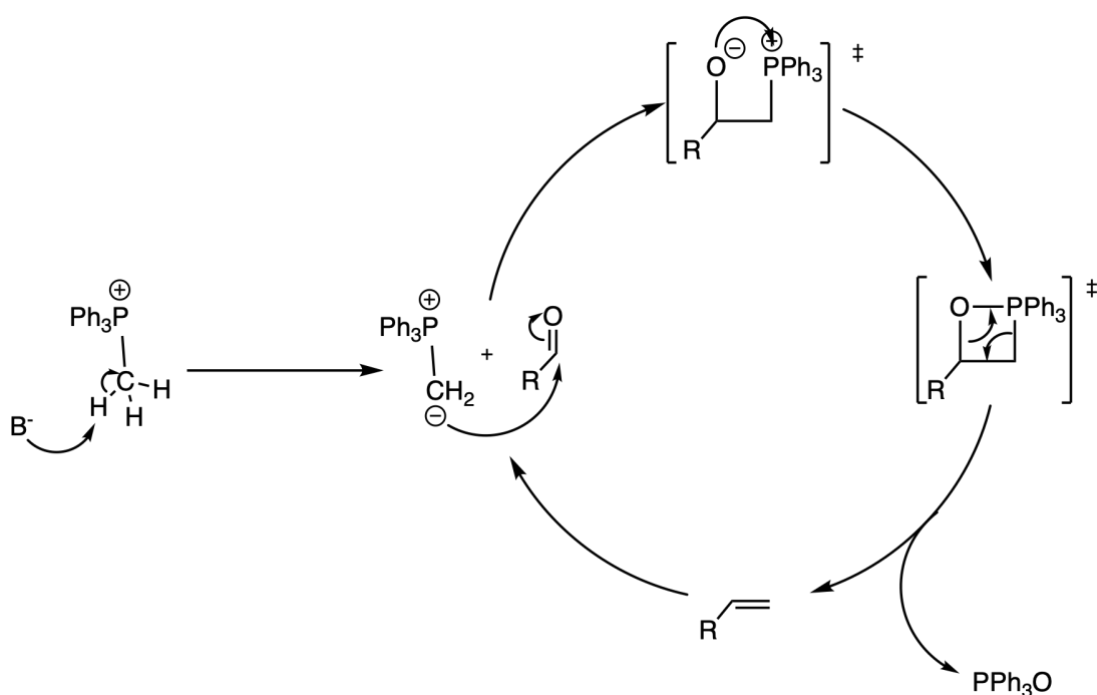
5.2 Meccanismo olefinazione di Wittig

La reazione di Wittig è la prima reazione di olefinazione di aldeidi e chetoni. Questa reazione è stata scoperta e pubblicata nel 1974 e permise al chimico che la scoprì di vincere il premio nobel nel 1979^[18].

Questa reazione avviene tra un ilide di fosfonio e un chetone o un'aldeide e permette di trasformare questi gruppi funzionali in olefine grazie alla formazione del legame fosforo ossigeno che è molto forte ed è la *driving force* della reazione. Nello *Schema 14* è mostrato il meccanismo di reazione. La reazione inizia con la deprotonazione di uno degli idrogeni del gruppo metilico

legato al gruppo fosforico generando un ilide di fosfonio. Quest'ultima ha il carbonio con carica negativa nucleofilo che andrà ad attaccare il carbonio elettrofilo dell'aldeide o del chetone generando un intermedio carico negativamente sull'ossigeno e positivo sul fosforo. La forte affinità tra fosforo e ossigeno fa sì che quest'ultimo attacchi il fosforo formando un intermedio di reazione a quattro atomi. Essendo questo stato di transizione molto tensionato andrà ad aprirsi generando trifenilfosfinossido e l'alchene con i vari sostituenti.

Di seguito è riportato nello *Schema 13* il meccanismo di reazione.

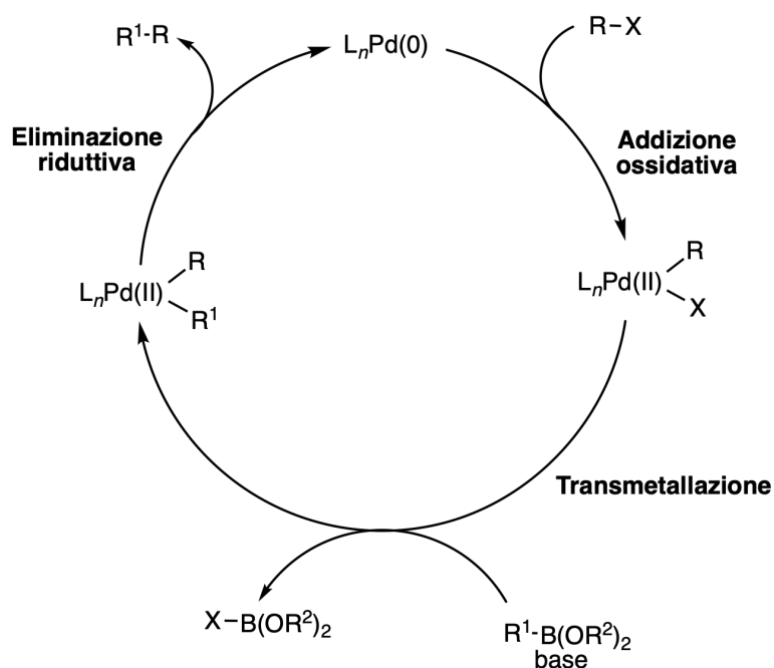


Schema 13: meccanismo reazione di Wittig.

5.3 Suzuki Cross-Coupling

La reazione di Suzuki è una delle reazioni organometalliche fondamentali per la semplice formazione di legami Carbonio-Carbonio. È stata scoperta da Miyaura e Suzuki nel 1979 e permise loro di vincere il premio nobel nel 2010^[19]. In questa reazione reagiscono un alogenuro organico e un borano con una catena alchilica, grazie alla catalisi di un complesso di Palladio (0) che permette la

formazione del legame tra le due catene alchiliche dei partner di reazione come mostrato nello *Schema 14*.



Schema 14: meccanismo coupling di Suzuki.

Il ciclo catalitico mostrato nello schema precedente procede con l'addizione ossidativa sull'alogenuro alchilico ossidando il palladio da Pd(0) a Pd(II). Nel mentre si aggiunge una base per caricare negativamente l'atomo di Boro così rendendolo una specie reattiva e permettendo la reazione di transmetallazione con il Palladio che rimane Pd(II). Grazie a questo passaggio le due catene alchiliche si troveranno entrambe legate al palladio. Infine, per eliminazione riduttiva, si forma il nuovo legame carbonio-carbonio tra R-R¹, rigenerando il Pd(0) per iniziare un nuovo ciclo catalitico^[20]. La specie di Pd(0) viene prodotta a partire da un sale non reattivo ridotto *in situ* da un reagente sacrificale.

5.4 Sintesi del diossazolone

Il diossazolone è un composto eterociclico a cinque atomi, uno di azoto, tre di ossigeno e un carbonio a cui è legata una funzionalità carbonilica. La sintesi di questo composto è riportata nello *Schema 15*.

Il secondo fattore è legato al tensionamento dell'anello. Infatti, si è notato che il numero di atomi prima del doppio legame influenzano molto la formazione del prodotto. Mettendo a confronto composti con lo stesso sostituito sull'anello aromatico, ma con differente numero di carboni, si è notato che la reazione di ciclizzazione con i composti con un carbonio in più fornisce il prodotto desiderato, mentre quelli con un carbonio in meno prima del doppio legame non generano affatto. Questo potrebbe essere causato dal tensionamento durante lo stato di transizione: la formazione degli anelli sei-sei si riduce il tensionamento e permette la formazione del composto spirociclico.

Quanto mostrato fino ad ora offre diversi spunti sul proseguimento del progetto. La struttura spirociclica ha diverse potenzialità dal punto di vista chimico e farmaceutico. Quello che si cercherà di fare in futuro sarà quello di studiare la asimmetrizzazione per aumentare il substrate scope e aggiungere un atomo pesante al composto spirociclico per stabilire con i raggi X la configurazione assoluta.

7 Procedure operative

7.1 Metodi generali

Le procedure di isolamento e analisi riportate di seguito sono state eseguite grazie all'utilizzo dei seguenti strumenti. Caratterizzazione dei composti:

- Brucker NMR AV 400 MHz spettrometro.
- Brucker NMR AV 200 MHz spettrometro.
- Brucker ALPHA II FTIR spettrofotometro equipaggiato con QuickSnapTM modulo di campionamento universale.
- “Thermo scientific” LTQ-XL with HESI

Tecniche cromatografiche:

- Gel di silice Sigma-Aldrich ad elevato grado di purezza (9385), dimensioni dei pori 60Å, mesh 230-400.
- Gel di silice su TLC in piastre di vetro della Sigma Aldrich.
- Lampada a fluorescenza 254-366 nm.
- Vanillina (soluzione in H₂SO₄-EtOH), KMnO₄ (soluzione in acetone) e Acido Fosfomolibdico (Soluzione in EtOH) come stain per la rilevazione TLC.

Tutte le preparazioni che comprendono l'utilizzo di atmosfera inerte sono state preparate ponendo la vetreria una notte a 120°C, in seguito raffreddata all'interno di un essiccatore. Una volta raggiunta la temperatura ambiente si chiude la vetreria con un setto e, con l'utilizzo di una linea Schlenk, si instaura un'atmosfera di azoto sfruttando 3 cicli di alto vuoto/azoto. Gli spettri IR sono stati riportati espressi in numero d'onda in cm⁻¹. Gli spettri NMR sono tabulati usando il chemical shift (δ) in ppm e le costanti di accoppiamento (J) in Hz. La molteplicità dei picchi NMR è abbreviata seguendo: s (singoletto), d (doppietto), dd (doppio doppietto), dt (doppio tripletto), t (tripletto), q (quartetto), m (multipletto). Per la caratterizzazione delle molecole sono state utilizzate le tecniche ¹H, ¹³C, DEPT, HSQC, HMBC, COSY, NOESY, IR.

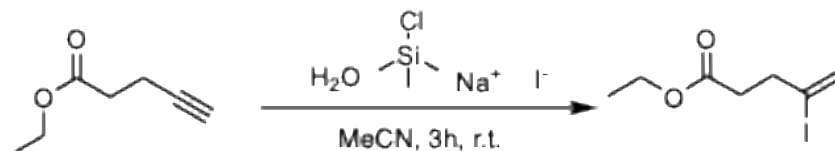
7.2 Legenda

Abbreviazioni utilizzate per la stesura delle procedure operative.

DCM	diclorometano
Brine	soluzione satura di NaCl
Work-up	Procedura di lavorazione e spegnimento della reazione
Rotavapor	Strumento utilizzato per l'eliminazione del solvente
hex.	n-esano
EtOAc	etil acetato
THF	tetraidrofurano
Et ₂ O	dietil etere
CDCl ₃	cloroformio deuterato
DMF	dimetil formammide
NH ₂ OH-HCl	idrossil ammina cloroidrata
t.a.	temperatura ambiente
CDI	carbonil diimidazolo
HCl	acido cloridrico
MeOH	metanolo
HFIP	esafluoro isopropanolo
NH ₄ Cl	cloruro di ammonio

SiO_2	silice
NaHCO_3	sodio bicarbonato
NFTB	nonafluorotert-butanolo
Na_2SO_4	sodio solfato
K_2CO_3	carbonato di potassio
MgSO_4	magnesio solfato
KOtBu	potassio terbutossido
Buffer	soluzione tampone
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	sodio tiosolfato
H_2O	acqua
NaOH	idrossido di sodio
NaOMe	sodio metossi
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$	1,1'-palladio bisdifenilfosfino dicloruro
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano

Sintesi substrato 5



In un pallone a due colli fiammato viene aggiunto il sodio ioduro (2.5 equivalenti) e viene posto sottovuoto e in atmosfera inerte. Successivamente, per eliminare ogni traccia di umidità dai reattivi appena aggiunti, si effettuano tre cicli vuoto/argon scaldando con la heatgun il sodio ioduro. Si aggiunge acetonitrile (0.1 M) anidro a temperatura ambiente e si aggiunge trimetilsilil cloruro (1 equivalente) distillato fresco. Si lascia agitare per 15 minuti per la formazione di trimetilsilil ioduro e poi si aggiunge acqua (0.5 equivalenti) goccia a goccia. La risultante reazione viene lasciata sotto agitazione per 10 minuti per permettere la formazione di acido iodidrico dry e si aggiunge metil-4-pentinoato (1 equivalente). La reazione assume un colore giallo chiaro e viene lasciata sotto agitazione per circa 3h a temperatura ambiente. Dopo aver atteso il tempo necessario per lo svolgimento della reazione, si esegue il work-up. Viene aggiunta acqua e si diluisce con Et₂O e le fasi vengono separate nell'imbuto separatore. Si isolano le fasi organiche e si lavano con una soluzione satura di Na₂S₂O₃ per ridurre lo iodio in eccesso; si nota l'avvenuta riduzione dal cambio di colore della fase organica da giallo-arancione a incolore. La fase acquosa così formata viene estratta per tre volte con Et₂O e la fase organica viene lavata con la minima quantità di brine per eliminare le particelle d'acqua disciolte, essiccata con MgSO₄, filtrata su filtro a pieghe e il solvente rimosso mediante evaporatore rotante.

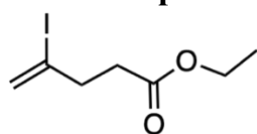
Il crudo di reazione così ottenuto viene purificato mediante colonna cromatografica in SiO₂ utilizzando una miscela eluente hex/AcOEt 12:1. È stato utilizzato un caricamento a liquido, facendo adsorbire il crudo sulla minima

quantità di celite. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso con un rotavapor ed infine posto in alto vuoto e conservato in una vial ambrata in quanto è un composto fotosensibile.

Caratterizzazione substrati **5**:

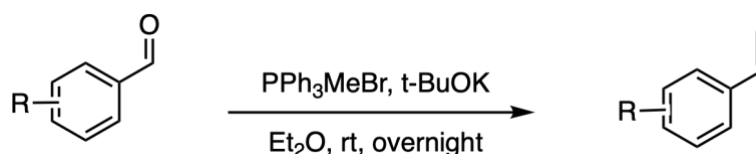
I dati NMR raccolti sono in accordo con quelli riportati in letteratura:

Etil-4-iodopentenoato



Liquido giallo (resa 43%); ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.09 (dd, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.79 – 2.69 (t, 2H), 2.57 – 2.49 (t, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Sintesi dei substrati **7**



In un pallone fiammato viene instaurata un'atmosfera di azoto e vengono aggiunti metiltrifenilfosfonio bromuro (1.7 equivalenti) e terbutossido di potassio (1.5 equivalenti). Successivamente, per eliminare ogni traccia di umidità dai reattivi appena aggiunti, si effettuano tre cicli vuoto/argon, si aggiunge Et₂O anidro (0.7M), si lascia agitare per 15 minuti a 0°C in un bagno acqua/ghiaccio e si attende che la soluzione diventi di colore giallo acceso. Questo significa che la formazione dell'ilide di fosfonio è avvenuta con successo. In seguito, è aggiunta goccia a goccia una soluzione in Et₂O (0.7M) contenente l'aldeide, terminate le aggiunte, la reazione assume un colore giallo-marrone e viene lasciata in agitazione per 12h a temperatura ambiente.

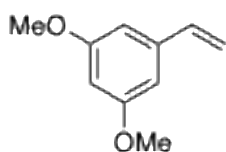
Dopo aver atteso il tempo necessario per lo svolgimento della reazione, si esegue il work-up. La reazione è portata a 0°C ed è aggiunta una soluzione satura di NH₄Cl, necessaria per protonare l'eventuale ilide non reagita. La fase

acquosa così formata si viene estratta per tre volte con Et₂O e la fase organica viene lavata con la minima quantità di brine per eliminare le particelle d'acqua disciolte, essiccata con MgSO₄, filtrata su filtro a pieghe e il solvente rimosso mediante evaporatore rotante.

Il crudo di reazione così ottenuto viene purificato mediante colonna cromatografica in SiO₂ utilizzando una miscela eluente hex/AcOEt 50:1. È stato utilizzato un caricamento a secco, facendo adsorbire il crudo sulla minima quantità di celite. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso con un rotavapor ed infine posto in alto vuoto.

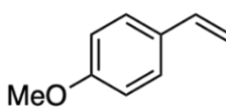
Caratterizzazione substrati 7:

3,5-dimetossi stirene



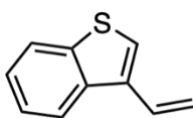
Liquido incolore (resa 90 %); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.67 (dd, *J* = 17.7, 10.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.75 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 1.7 Hz, 6H).

4-metossi stirene



Liquido incolore (resa 95%); ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.47 – 5.37 (m, 2H), 4.96 – 4.88 (m, 2H), 4.73 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 17.6, 1.0 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 10.9, 1.0 Hz, 1H), 1.88 (s, 3H).

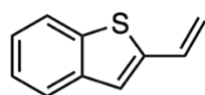
3-vinilbenzo[b]tiofene



Liquido giallo-arancione (resa 82%); ¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.91 (dddd, *J* = 23.0, 7.8, 1.5, 0.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.01 (ddd, *J* = 17.6,

11.1, 0.8 Hz, 1H), 5.84 (dd, $J = 17.6, 1.4$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 11.1, 1.3$ Hz, 1H).

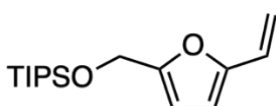
2-vinilbenzo[b]tiofene



Liquido giallo-arancione (resa 58%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.82 – 7.66 (m, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 17.3, 10.8, 0.7$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 17.3, 0.6$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 11.0, 0.8$ Hz, 1H).

In quanto di questo composto non è presente lo spettro in letteratura è riportato di seguito lo spettro del ^{13}C .

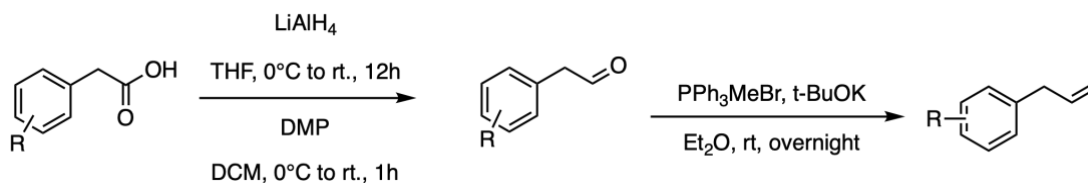
5-(triisopropil-metil etere)-2-vinilfurano



Liquido giallo (resa 78%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 6.24 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.61 (dd, $J = 17.5, 1.4$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 11.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 1.35 – 1.04 (m, 21H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform- d) δ 154.24, 152.55, 125.10, 111.67, 108.75, 108.44, 58.67, 53.41, 17.94, 12.08.

Sintesi substrato 7'



Step 1) In un pallone fiammato si aggiunge LiAlH_4 (1.5 equivalenti) in THF (0.24 M) e poi si porta a 0°C . A questa soluzione si aggiunge goccia a goccia una soluzione di acido 3,5-dimetossifenilacetico in THF (2M) sempre a 0°C . Si

lascia la soluzione a 0°C sotto agitazione per 1h poi si lascia a temperatura ambiente per 12h.

Una volta completata la reazione si riporta a 0°C e si diluisce con Et₂O freddo, poi si aggiunge una piccola quantità di acqua molto lentamente e cautamente in quanto si sviluppa H₂, in seguito si aggiunge sodio idrossido acquoso al 15%, ancora dell'acqua e poi si lascia sotto agitazione 15 minuti a temperatura ambiente. Infine, si aggiunge MgSO₄ per assorbire tutta l'acqua presente in soluzione e si filtra su un pad di celite con DCM per rimuovere eventuali sali. Il solvente presente nel crudo di reazione viene rimosso con l'evaporatore rotante. Il prodotto ottenuto non viene ulteriormente purificato e si utilizza per la reazione successiva.

Step 2) In un pallone si aggiunge il prodotto ottenuto dalla reazione (1 equivalente) prima sciolto in una soluzione di DCM (0.25M) e si attiva l'agitazione. Si porta la soluzione con un bagno di acqua/ghiaccio a 0°C e si aggiunge il DMP (1.45 equivalenti) e si toglie dal bagno e si lascia agitare per 1h a temperatura ambiente.

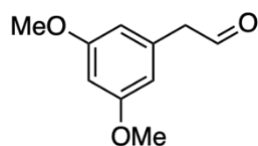
Una volta completata la reazione si aggiunge sodio tiosolfato acquoso al 10% circa la metà del volume di reazione per ridurre gli ossidanti in eccesso presenti in soluzione, e poi si aggiunge sodio bicarbonato acquoso per ridurre gli eventuali acidi che si sono formati in soluzione e si lascia la soluzione sotto agitazione per 1h a temperatura ambiente. Il grezzo così ottenuto viene filtrato attraverso un pad di celite e viene lavato diverse volte con DCM per non perdere il prodotto nella celite. La fase organica viene lavata con sodio bicarbonato acquoso e brine, seccata con MgSO₄ e filtrata con filtro di carta e concentrata con il metodo dell'evaporatore rotante.

Il crudo di reazione così ottenuto viene purificato mediante colonna cromatografica in SiO₂ utilizzando una miscela eluente hex/AcOEt 85:15. È

stato utilizzato un caricamento a secco, facendo adsorbire il crudo sulla minima quantità di celite. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso con un rotavapor ed infine posto in alto vuoto.

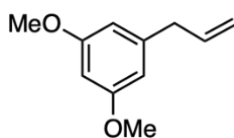
Caratterizzazione substrati **7'**:

2-(3,5-dimetossifenil) acetaldeide



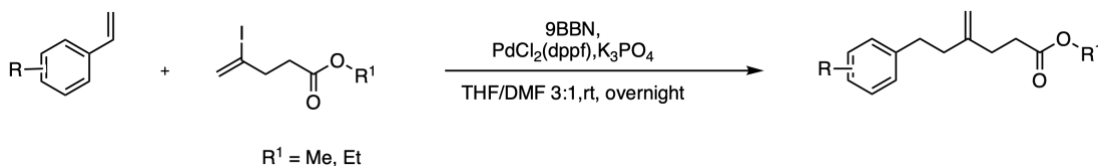
Liquido giallo (resa 63%); **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.72 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 15.4, 2.3$ Hz, 3H), 5.30 (s, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.60 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H).

1-allyl-3,5-dimetossibenzene



Liquido incolore (resa 83%); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 3H), 6.00 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.20 – 5.05 (m, 2H), 3.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H).

Sintesi substrati **4**



Step 1) In un pallone a due colli fiammato si aggiunge l'alchene (2 equivalenti) e si porta a 0°C con un bagno acqua/ghiaccio. Si aggiunge una soluzione di di 9-BBN (0.5 molare in THF) sempre a 0°C poi si rimuove il bagno ad acqua/ghiaccio e si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per 4 h.

Step 2) Si verifica tramite TLC il completamento dell'idrobrazione; una volta

verificato il completamento si aggiunge una base cioè la K_3PO_4 per attivare il l'atomo di boro generando un boronato che è più reattivo verso la reazione di cross-coupling e si diluisce con DMF. Infine, si aggiunge sequenzialmente il metil-4-iodiopent-4-enoato (1 equivalente) e $PdCl_2(dppf)$ (0.1 equivalenti) che funge da catalizzatore.

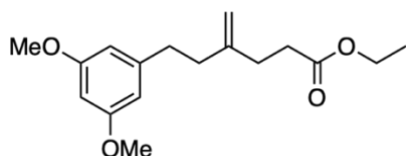
Una volta completata la reazione si diluisce con hex. Si spegne la reazione aggiungendo una soluzione di NH_4Cl satura che viene utilizzata per tamponare delicatamente l'ambiente basico portando ad un pH leggermente acido e idrolizza gli eventuali sottoprodotti del boro. Una volta effettuato il quench con la soluzione satura si estrae la fase acquosa tre volte con esano, si lava con la minima quantità di Brine. Infine, la soluzione viene essiccata con $MgSO_4$, filtrata su filtro a pieghe e il solvente rimosso mediante evaporatore rotante.

Il crudo di reazione così ottenuto viene ulteriormente purificato tramite colonna cromatografica in SiO_2 , utilizzando una miscela eluente hex/AcOEt 9:1. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono riunite in un pallone, il solvente è rimosso con un rotavapor ed infine posto in alto vuoto.

Caratterizzazione Substrati 4:

I dati NMR raccolti non sono riportati in letteratura, quindi oltre all' 1H -NMR e riportata anche la stringa ^{13}C -NMR.

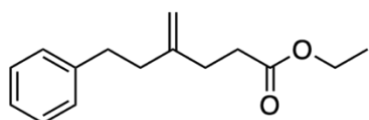
6-etil-(3,5-dimetossifenil)-4-metilenesanoato



Liquido incolore (resa 62%); 1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 6.39– 6.33 (m, 2H), 6.28 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.85 – 4.73 (m, 2H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.78 – 2.65 (m, 2H), 2.51 – 2.42 (m, 2H), 2.42 – 2.27 (m, 4H), 1.23 (td, J = 7.1, 2.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 160.81, 109.34, 106.30, 97.66, 60.20, 55.16, 53.95, 53.68, 53.41, 53.13, 52.87, 37.79, 34.57, 32.66, 30.97, 14.02.

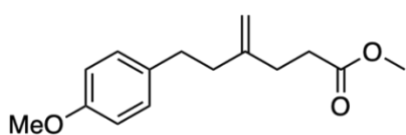
6-etil-(fenil)-4-metilenesanoato



Liquido incolore (85%); **^1H NMR** (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 3H), 4.79 (t, J = 1.1 Hz, 2H), 4.75 – 4.68 (m, 2H), 2.81 – 2.72 (m, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 2.24 – 2.13 (m, 4H), 1.74 (t, J = 1.1 Hz, 3H).

In quanto non è riportato in letteratura è riportata la stringa del protone e del Carbonio.

6-etil-(4-metossifenil)-4-metilenesanoato

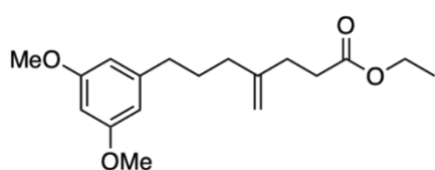


Liquido incolore (resa 58%) : **^1H NMR** (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.18 – 7.05 (m, 2H), 6.86 – 6.77 (m, 2H), 4.77 (dtd, J = 14.8, 1.4, 0.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.52 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.23 (m, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 129.15, 113.61, 109.35, 55.13, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 51.34, 38.26, 33.31, 32.41, 30.93.

In quanto non è riportato in letteratura è riportata la stringa del protone e del Carbonio.

7-etil-(3,5-dimetossifenil)-4-metileneptanoato



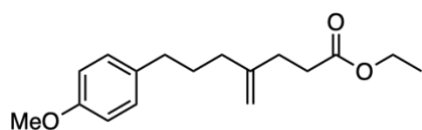
Liquido incolore (resa 76%); **^1H NMR** (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 6.34 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.28 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.82 –

4.71 (m, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.59 – 2.51 (m, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 2.33 (dd, $J = 8.7, 5.9$ Hz, 2H), 2.07 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 173.58, 161.40, 148.71, 145.54, 109.72, 106.98, 98.16, 60.77, 55.74, 36.34, 33.27, 31.42, 29.90, 14.61

In quanto non è riportato in letteratura è riportata la stringa del protone e del Carbonio.

7-etil-(4-metossifenil)-4-metileneptanoato



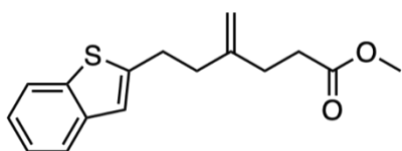
Liquido incolore (resa 52 %) ^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.12 – 7.07 (m, 2H), 6.85 – 6.78 (m, 2H), 4.81 – 4.70 (m,

2H), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.58 – 2.50 (m, 2H), 2.46 – 2.39 (m, 2H), 2.36 – 2.28 (m, 2H), 2.06 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.78 – 1.69 (m, 2H), 1.27 – 1.19 (m, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 172.55 (d, $J = 88.3$ Hz), 157.80, 148.19, 134.54, 129.23, 113.59, 109.04, 60.17, 55.13, 53.95, 53.68, 53.41, 53.13, 52.86, 35.70, 34.50, 32.68, 30.84, 29.77, 14.02.

In quanto non è riportato in letteratura è riportata la stringa del protone e del Carbonio.

6-metil-(benzo[b]-2-tiofenil)-4-metilenesanoato



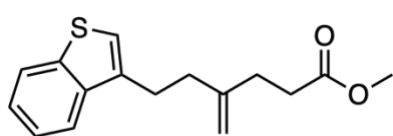
Liquido incolore (resa 69%) ^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.76 (ddt, $J = 7.8, 1.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 1H), 7.36

– 7.19 (m, 2H), 7.04 (q, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.83 (dq, $J = 21.8, 1.2$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.12 – 3.03 (m, 2H), 2.49 (ddd, $J = 8.9, 6.7, 1.6$ Hz, 4H), 2.45 – 2.37 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 124.06, 123.43, 122.69, 122.02, 120.63, 109.99, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 51.38, 37.44, 32.37, 30.83, 29.11.

In quanto non è riportato in letteratura è riportata la stringa del protone e del Carbonio.

6-metil-(benzo[b]-3-tiofenil)-4-metilenesanoato



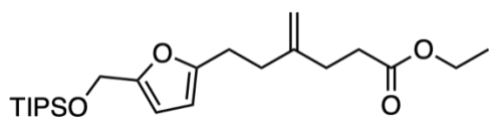
Liquido giallo-arancione (resa 78%) ^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.89 (ddd, $J = 7.7, 1.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.85 – 7.76 (m, 1H),

7.49 – 7.32 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.94 – 4.81 (m, 2H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.10 – 2.97 (t, 2H), 2.58 – 2.42 (m, 6H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 172.93, 147.75, 140.43, 139.03, 136.43, 124.18, 123.86, 122.82, 121.61, 121.20, 109.64, 60.27, 53.99, 53.71, 53.44, 53.17, 52.90, 35.61, 32.72, 31.03, 26.97, 14.10.

In quanto non è riportato in letteratura è riportata la stringa del protone e del Carbonio.

6-etil-(5-(triisopropilmetiletere)-2-furanil)-4-metilenesanoato

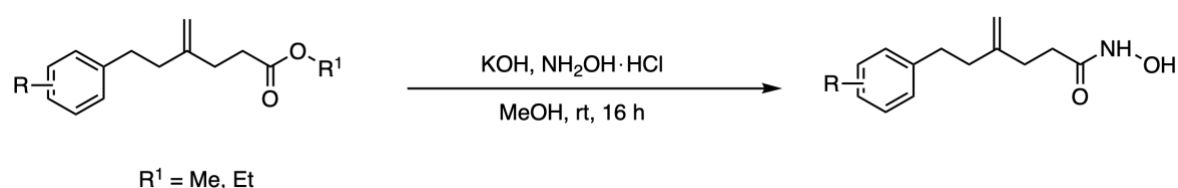


Liquido incolore (resa 89%) ^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 6.13 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 3.1$ Hz,

1H), 4.79 (dd, $J = 11.9, 1.8$ Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.77 (dd, $J = 9.3, 6.5$ Hz, 2H), 2.50 – 2.42 (m, 2H), 2.42 – 2.32 (m, 4H), 1.24 – 1.02 (m, 21H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 172.86, 155.20, 152.85, 147.23, 109.59, 107.63, 105.56, 105.42, 60.33, 60.19, 58.33, 53.91, 53.64, 53.36, 53.09, 52.82, 34.38, 33.31, 32.64, 30.89, 30.61, 26.59, 26.35, 17.72, 17.49, 14.03, 14.00, 12.35, 12.08, 11.98.

Sintesi Substrati **3**:



All'interno di un pallone si scioglie il substrato **4** in MeOH (0.15 M) e successivamente si aggiungono $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (6 eq.) e KOH (8 eq.), questo porta la soluzione a riscaldarsi; quindi, se necessario, si raffredda il tutto con un bagno a ghiaccio. La reazione è poi lasciata in agitazione a temperatura ambiente per 12h.

Una volta che la reazione ha raggiunto il completamento, si procede al work-up con una soluzione acquosa di cloruro di ammonio saturo, aggiunto goccia a goccia per evitare che l'acido idrossammico **3** possa idrolizzarsi ad ammidi e acido carbossilico. La fase acquosa viene estratta cinque volte con AcOEt, la fase organica così ottenuta viene lavata con la minima quantità di brine, seccata su MgSO_4 , filtrata su filtro a pieghe e il solvente è rimosso al rotavapor.

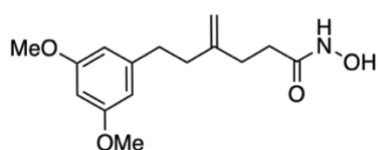
Il crudo di reazione risultante viene purificato mediante colonna cromatografica automatica in SiO_2 , come miscela eluente si utilizza hex/AcOEt da 1:1 fino a 1:2, questo incremento di polarità della miscela è necessario per evitare di perdere prodotto. Infatti, a causa della presenza del gruppo idrossammico questo tende a legarsi in maniera energica con la silice, un aumento di polarità permette un'eluizione più rapida dell'acido idrossammico, impedendone anche un

legame irreversibile. Dalle frazioni raccolte è poi rimosso il solvente al rotavapor e il prodotto seccato in pompa ad alto vuoto.

Caratterizzazione substrati **3**:

In quanto il composto non è riportato in letteratura sono riportate qui sotto le stringhe del protone e del carbonio

6-(3,5-dimetossifenil)-N-idrossi-4-metilenesanoammide

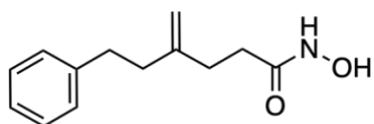


Solido bianco (resa 68%); **¹H NMR** (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 9.14 (s, 2H), 6.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.38 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J* = 20.3, 1.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 6H), 2.88 – 2.66 (t, 2H), 2.63 – 2.18 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, Acetonitrile-*d*₃) δ 174.58, 161.84, 149.13, 145.67, 118.26, 110.11, 107.37, 98.51, 55.82, 38.43, 35.17, 32.66, 31.47, 1.90, 1.69, 1.26.

In quanto il composto non è riportato in letteratura sono riportate qui sotto le stringhe del protone e del carbonio

6-fenil-N-idrossi-4-metilenesanoammide

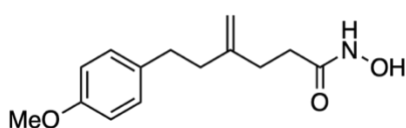


Solido bianco (resa 70%) **¹H NMR** (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.08 (s, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 4.90 – 4.72 (m, 2H), 2.85 – 2.66 (t, 2H), 2.42 – 2.24 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 147.49, 141.99, 128.30 (d, *J* = 4.5 Hz), 125.81, 110.04, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 37.79, 34.16, 31.18.

In quanto il composto non è riportato in letteratura sono riportate qui sotto le stringhe del protone e del carbonio.

6-(4-metossifenil)-N-idrossi-4-metilenesanoammide

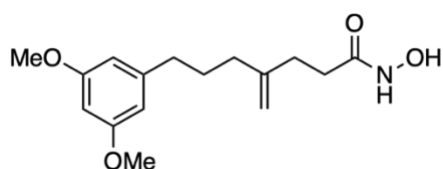


Solido bianco (resa 58%) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 8.32 (s, 2H), 7.19 – 7.05 (m, 2H), 6.88 – 6.76 (m, 2H), 4.86 – 4.72 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.76 – 2.64 (t, 2H), 2.42 – 2.19 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 129.18, 113.65, 110.00, 55.15, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 38.02, 33.25, 31.26, 31.20.

In quanto il composto non è riportato in letteratura sono riportate qui sotto le stringhe del protone e del carbonio

7-(3,5-dimetossifenil)-N-idrossi-4-metileneptanamamide

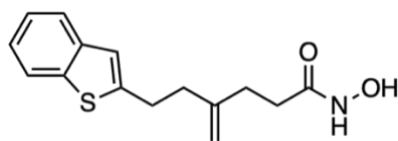


Solido bianco (resa 52%) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 8.13 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.28 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.78 (dd, $J = 19.1, 1.6$ Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.63 – 2.48 (t, 2H), 2.42 – 2.15 (t, 4H), 2.09 – 1.97 (t, 2H), 1.82 – 1.67 (t, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 160.80, 147.84, 144.83, 124.85, 109.74, 106.45, 97.53, 55.17, 35.57 (d, $J = 17.2$ Hz), 31.07 (d, $J = 21.1$ Hz), 29.19.

In quanto il composto non è riportato in letteratura sono riportate qui sotto le stringhe del protone e del carbonio

6-(benzo[b]-2-tiofenil)-N-idrossi-4-metilenesanoammide

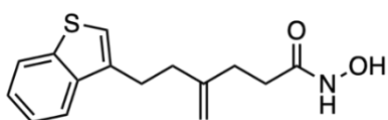


Solido bianco (resa 73%) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.64 (dd, $J = 7.1, 6.4$ Hz, 2H), 2.52 – 2.46 (m, 2H), 2.43 – 2.36 (m, 2H), 2.35 – 2.28 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 140.38, 138.94, 136.26, 124.19, 123.87, 122.81, 121.57, 121.25, 110.19, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 35.44, 31.10, 26.90.

In quanto il composto non è riportato in letteratura sono riportate qui sotto le stringhe del protone e del carbonio.

6-(benzo[b]-3-tiofenil)-N-idrossi-4-metileneesananamide



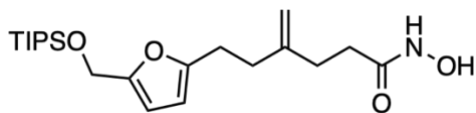
Solido bianco (resa 57%) **^1H NMR** (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 8.16 (s, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.77 (ddd, $J = 8.1, 2.7, 1.8$ Hz, 1H),

7.48 – 7.29 (m, 2H), 4.94 – 4.77 (m, 2H), 3.06 – 2.94 (m, 2H), 2.59 – 2.38 (m, 4H), 2.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 140.38, 138.94, 136.26, 124.19, 123.87, 122.81, 121.57, 121.25, 110.19, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 35.44, 31.10, 26.90.

In quanto il composto non è riportato in letteratura sono riportate qui sotto le stringhe del protone e del carbonio

6-(5-(triisopropilsilossimetil)-2-furanil)-N-idrossi-4-metilenesanoammide



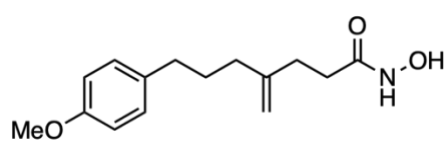
Solido bianco (resa 46%) **^1H NMR** (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 8.35 (s,

1H), 7.63 (s, 1H), 6.14 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.94 (dq, $J = 3.1, 2.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 15.5, 1.4$ Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.79 – 2.73 (m, 2H), 2.40 – 2.32 (m, 4H), 2.31 – 2.21 (m, 2H), 1.16 – 1.01 (m, 21H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 170.20, 154.93, 152.55, 146.54, 111.06, 107.98, 105.93, 58.48, 50.89, 33.91, 31.39, 31.21, 26.71, 17.96, 17.94, 17.70, 12.08, 12.06.

In quanto il composto non è riportato in letteratura sono riportate qui sotto le stringhe del protone e del carbonio

7-(4-metossifenil)-N-idrossi-4-metileneptanammide

 Solido bianco (resa 71%) ¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 9.05 (s, 2H), 7.20 – 7.03 (m, 2H), 6.93 – 6.77 (m, 2H), 4.77 (dd, *J* = 14.2, 1.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.63 – 2.45 (m, 2H), 2.40 – 2.18 (m, 4H), 2.11 – 1.99 (m, 2H), 1.72 (p, *J* = 7.7, 7.3 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 173.41, 157.88, 147.86, 134.08, 129.15, 113.61, 109.36, 55.11, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 51.33, 41.82, 38.26, 33.32, 32.41, 30.94, 27.19, 25.63, 24.78.

Sintesi substrato **2**:



Ad una soluzione dell'acido idrossammico **3** (1 equivalente) in DCM anidro (0.15M) viene aggiunto l'1,1'-carbonildiimidazolo (1.5 equivalenti). La reazione è lasciata in agitazione a temperatura ambiente per 4-5h, ma non per più tempo, in quanto, essendo il diossazzolone un substrato sensibile, potrebbe dare delle reazioni indesiderate. Per la medesima ragione una volta che la reazione viene spenta il crudo deve essere immediatamente purificato e non può essere conservato come impuro.

Il work up si effettua aggiungendo goccia a goccia una soluzione acquosa di HCl (1M), con lo scopo di disattivare tutto il CDI ancora presente. La fase acquosa viene estratta per due volte con DCM. La fase organica così ottenuta è

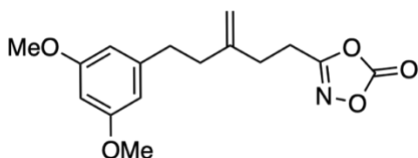
poi lavata con la minima quantità di brine, seccata su MgSO_4 , filtrata su filtro a pieghe e il solvente è rimosso al rotavapor.

Il crudo viene poi immediatamente purificato mediante filtrazione su pad o colonna di SiO_2 , utilizzando come eluente il DCM. Il filtrato viene poi concentrato all'evaporatore rotante e seccato in pompa ad alto vuoto.

Caratterizzazione substrati **2**:

In quanto il composto non è riportato in letteratura per l'analisi è presente sia la stringa NMR del protone che del carbonio.

3-(5-(3,5-metossifenile)-3-metilenpentil)-1,4,2-diossazol-5-one

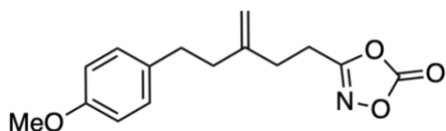


Liquido incolore (78%) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 6.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.29 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.89 (dtd, $J = 28.9, 1.5, 0.7$ Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.83 – 2.76 (t, 2H), 2.75 – 2.67 (t, 2H), 2.50 – 2.42 (t, 2H), 2.40 – 2.31 (t, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 160.88, 111.13, 106.31, 97.72, 55.18, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 37.22, 34.41, 30.54, 23.34.

In quanto il composto non è riportato in letteratura per l'analisi è presente sia la stringa NMR del protone che del carbonio.

3-(5-(4-metossifenile)-3-metilenpentil)-1,4,2-diossazol-5-one

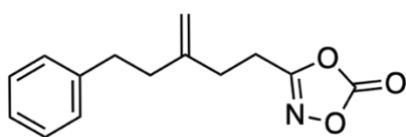


Liquido incolore (78%) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.15 – 7.07 (m, 2H), 6.85 – 6.79 (m, 2H), 4.87 (dtd, $J = 24.5, 1.8, 0.8$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.84 – 2.76 (m, 2H), 2.74 – 2.68 (m, 2H), 2.50 – 2.41 (m, 2H), 2.37 – 2.28 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 166.51, 157.98, 154.20, 145.73, 133.62, 129.14, 113.69, 111.12, 55.14, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 37.69, 33.19, 30.53, 23.32.

In quanto il composto non è riportato in letteratura per l'analisi è presente sia la stringa NMR del protone che del carbonio.

3-(5-(fenil)-3-metilenpentil)-1,4,2-diossazol-5-one

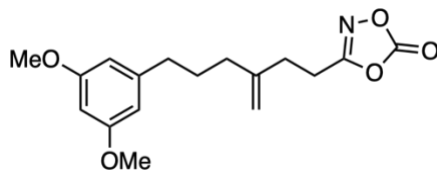


Liquido incolore (78%) **^1H NMR** (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.14 (m, 3H), 4.96 – 4.81 (m, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 4H), 2.46 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 2H), 2.42 – 2.32 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 166.50, 154.20, 145.65, 141.68, 128.32, 128.27, 125.91, 111.15, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 37.46, 34.09, 30.53, 23.32.

In quanto il composto non è riportato in letteratura per l'analisi è presente sia la stringa NMR del protone che del carbonio.

3-(6-(3,5-dimetossifenil)-3-metilenesil)-1,4,2-diossazol-5-one

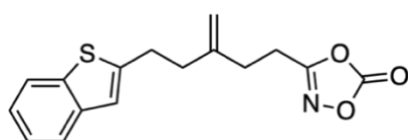


Liquido incolore (resa 73%) **^1H NMR** (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 6.34 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.28 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.93 – 4.80 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.82 – 2.74 (t, 2H), 2.61 – 2.51 (t, 2H), 2.43 (t, J = 8.5, 6.9 Hz, 2H), 2.09 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.83 – 1.70 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 166.54, 160.85, 145.93, 144.63, 110.88, 106.40, 97.59, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 35.65, 35.20, 30.35, 29.13, 23.34

In quanto il composto non è riportato in letteratura per l'analisi è presente sia la stringa NMR del protone che del carbonio.

3-(5-(benzo[b]tiofen-2-ile)-3-metilenpentil)-1,4,2-diossazol-5-one

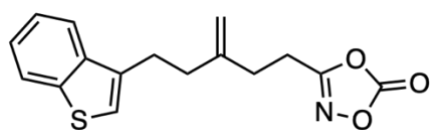


Liquido incolore (resa 72%) ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.91 – 7.85 (m, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 6.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.64 (dd, J = 7.1, 6.4 Hz, 2H), 2.55 (td, J = 7.1, 0.7 Hz, 2H), 2.52 – 2.46 (m, 2H), 2.44 – 2.38 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 166.42, 154.17, 145.36, 144.78, 140.12, 139.24, 124.14, 123.56, 122.75, 122.04, 120.82, 111.71, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 36.92, 30.40, 29.68, 28.98, 23.30.

In quanto il composto non è riportato in letteratura per l'analisi è presente sia la stringa NMR del protone che del carbonio.

3-(5-(benzo[b]tiofen-3-ile)-3-metilenpentil)-1,4,2-diossazol-5-one

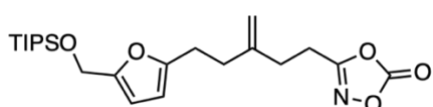


Liquido incolore (resa 75%) ^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.94 – 7.84 (m, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 1H), 7.50 – 7.29 (m, 2H), 7.22 – 7.09 (m, 1H), 4.96 (dq, J = 34.1, 1.2 Hz, 2H), 3.07 – 2.97 (m, 2H), 2.92 – 2.71 (m, 2H), 2.52 (q, J = 6.8 Hz, 4H).

^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ 155.21, 150.32, 149.22, 142.15, 139.76, 139.34, 123.43, 123.40, 122.86, 122.25, 121.11, 111.57, 37.78, 32.20, 28.60, 23.83.

In quanto il composto non è riportato in letteratura per l'analisi è presente sia la stringa NMR del protone che del carbonio.

3-(3-metilene-5-(5-(((triisopropilsilil)ossi)metil)furan-2-il)pentil)-1,4,2-diossazol-5-one

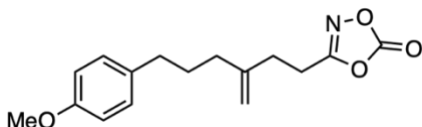


Liquido incolore (resa 78%) ^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 6.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.95 (dt, J = 3.1, 1.0 Hz, 1H), 4.94 – 4.82 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.83 – 2.74 (m, 4H), 2.48 – 2.36 (m, 4H), 1.16 – 1.05 (m, 21H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 166.45, 154.72, 153.03, 145.09, 111.38, 107.66, 105.65, 58.29, 53.95, 53.68, 53.41, 53.13, 52.86, 33.91, 30.40, 26.47, 23.29, 17.70, 12.05.

In quanto il composto non è riportato in letteratura per l'analisi è presente sia la stringa NMR del protone che del carbonio.

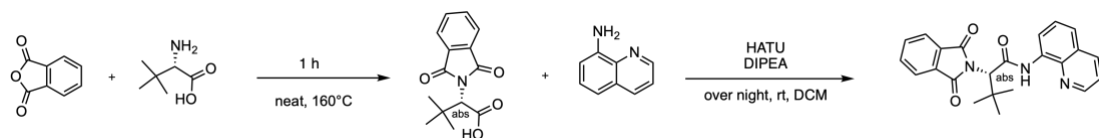
3-(6-(3,5-dimetossifenil)-3-metilenesil)-1,4,2-diossazol-5-one



Liquido incolore (76%) ^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.13 – 7.07 (m, 2H), 6.84 – 6.79 (m, 2H), 4.91 – 4.79 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.82 – 2.75 (m, 2H), 2.59 – 2.52 (m, 2H), 2.46 – 2.39 (m, 2H), 2.08 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 166.55, 157.87, 154.21, 146.02, 134.23, 129.22, 113.64, 110.81, 55.14, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 35.15, 34.41, 30.37, 29.60, 23.35.

Sintesi leganti:



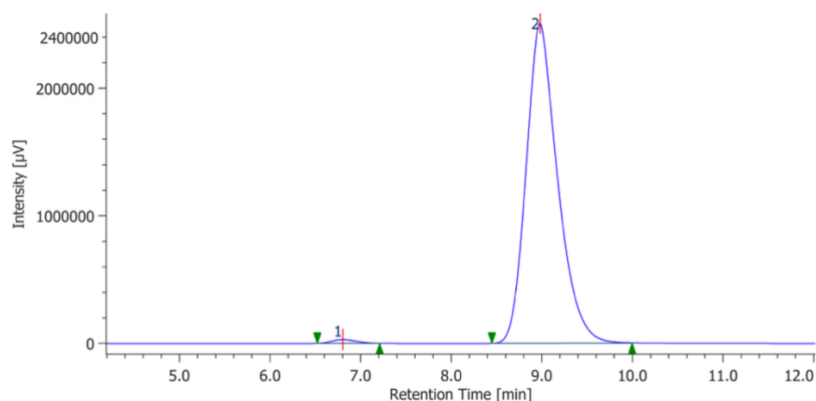
Si prende una vial sigillata da 40 ml con un tappo silicone per sigillare e mantenere la temperatura e la pressione adeguata. Si aggiungono 1 eq. di L-Tert Leucina e anidride ftalica. Con un bagno ad olio si porta la soluzione a 160°C per un'ora.

Passata un'ora si lascia la soluzione raffreddare a temperatura ambiente e si prende il crudo di reazione e lo si usa per il passaggio successivo.

In un pallone fiammato si aggiunge il composto ottenuto dalla reazione precedente e si fanno lavaggi con argon per anidrificare l'ambiente di reazione. Si aggiunge DCM (0.2M) anidro, 3 eq. di DIPEA e 1 eq. di 8-ammino-chinolina e si lascia la soluzione sotto agitazione tutta la notte.

Il work-up si effettua aggiungendo acqua ed estraendo con DCM. Una volta unite le fasi organiche si lava con la minima quantità di Brine e si essicca con MgSO_4 e si rimuove il solvente con il rotavapor.

Il prodotto viene purificato tramite colonna cromatografica con una miscela hex:AcOEt 7:3. Una volta isolato il prodotto si raccolgono le frazioni pure e si elimina il solvente con il rotavapor. Il prodotto è stato ottenuto con un eccesso enantiomerico di circa 73%, per poter andare avanti si è dovuto migliorare questo dato. Il prodotto ottenuto dopo la colonna cromatografica è stato cristallizzato con DCM:hex 1:1 quattro volte fornendo così il prodotto con un livello di eccesso enantiomerico di 99.1 %.

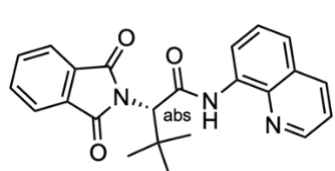


#	peak name	tR [min]	CH	Area [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	Height [μV]	Area %
1	Unknown	6.803	9	550347	29987	0.901
2	Unknown	8.980	9	60501624	2507513	99.099

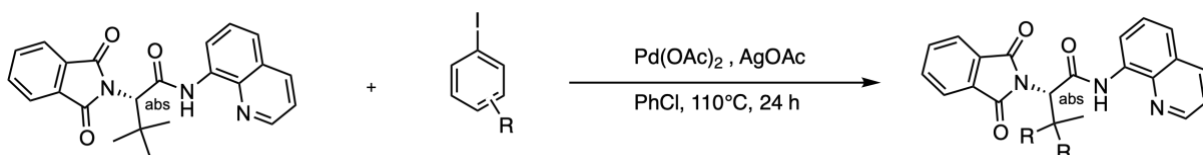
Caratterizzazione leganti:

Di seguito è riportata la stringa ^1H NMR del prodotto in quanto è noto in letteratura.

(S)-2-(1,3-diossoisindolin-2-il)-3,3-dimetil-N-(chinolin-8-il)butanammide



^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 10.29 (s, 1H), 8.67 (dd, $J = 5.7, 3.3$ Hz, 1H), 8.59 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H), 7.79 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 0H).



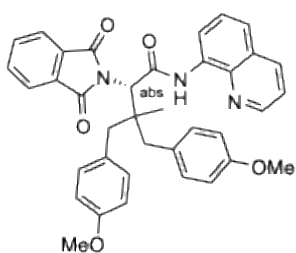
Si prende il prodotto ottenuto dalla reazione precedente e lo si pone ad una vial sigillata fiammata e condizionata con Argon. Si aggiungono 4 eq. del composto iodo aromatico, 0.1 eq. di palladio(II) acetato e 1.5 eq. di argento acetato. Si

aggiungono 18.6 ml di cloro benzene distillato su calcio idruro. Si pone sotto agitazione magnetica e si lascia la soluzione a 110°C per 24 ore.

Dopo le 24 ore si lascia raffreddare a temperatura ambiente e si filtra il crudo di reazione su un pad di celite e poi si rimuove il solvente al rotavapor. Per purificare il prodotto si utilizza la cromatografia flash su colonna con una miscela eluente di hec:AcOEt 5:1 per ottenere il prodotto puro. Una volta ottenute le frazioni pure del prodotto sono state raccolte ed è stato eliminato il solvente al rotavapor e poi il prodotto è stato posto in alto vuoto.

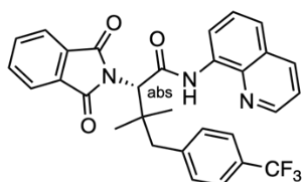
Caratterizzazione leganti:

(S)-2-(1,3-diossoisoindolin-2-il)-3-(4-metossibenzil)-4-(4-metossifenil)-3-metil-N-(chinolin-8-il)butanammide



Solido bianco (resa 48%) ^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 10.11 (s, 1H), 8.76 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.78 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 4H), 6.84 – 6.75 (m, 4H), 5.03 (s, 1H), 3.76 (d, J = 11.0 Hz, 6H), 3.68 – 3.57 (m, 3H), 3.11 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.31 – 1.24 (m, 5H), 0.91 – 0.83 (m, 3H).

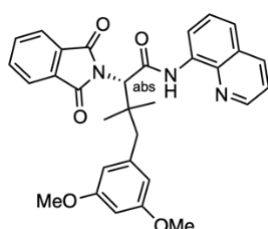
(S)-2-(1,3-diossoisoindolin-2-il)-3,3-dimetil-N-(chinolin-8-il)-4-(4(trifluorometil)fenil)butanammide



Solido bianco (resa 37%) ^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 8.70 – 8.43 (m, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.69 (td, J = 5.4, 3.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 2.3 Hz, 5H), 6.20 (t, J = 2.3 Hz, 3H), 3.67 (s, 16H), 3.54 (t, J = 6.4 Hz, 5H), 3.12 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 8.7, 6.8 Hz, 5H), 1.82 – 1.70

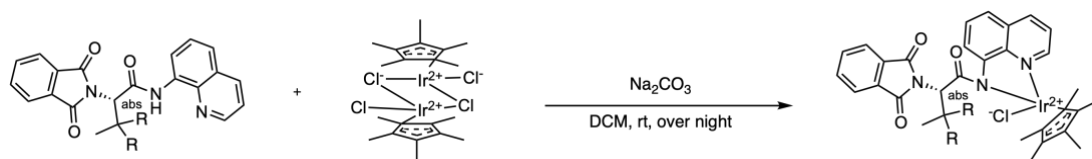
(m, 5H), 1.47 (s, 4H), 1.24 (d, $J = 13.8$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 9.3$ Hz, 7H), 0.85 – 0.73 (m, 3H).

(S)-4-(3,5-dimetossifenil)-2-(1,3-diossoisoindolin-2-il)-3,3-dimetil-N-(chinolin-8-il)butanammide



Solido bianco (resa 31%) ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.43 (s, 1H), 8.43 (dd, $J = 4.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 7.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 5.6, 3.3$ Hz, 2H), 7.75 (dd, $J = 5.7, 3.3$ Hz, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.45 (dd, $J = 8.3, 4.1$ Hz, 1H), 6.42 – 6.32 (m, 3H), 5.21 (s, 1H), 3.79 (s, 5H), 2.74 (dt, $J = 12.1, 1.0$ Hz, 1H), 2.62 (dt, $J = 12.0, 1.0$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

Sintesi catalizzatori:

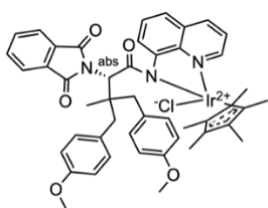


In un pallone fiammato si aggiunge 1eq. di dimero di Iridio. A questi si aggiungono 1,6 eq. di legante sintetizzato in precedenza e infine si aggiunge DCM anidro. Infine, si aggiungono 6 eq. di Na_2CO_3 e si lascia la soluzione sotto agitazione magnetica a temperatura ambiente per una notte.

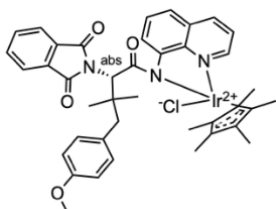
Una volta trascorso il tempo si prende il crudo di reazione e si rimuove il solvente al rotavapor. Si procede con la purificazione utilizzando la cromatografia flash su colonna con una miscela eluente da 5:1 a 1:1 di hex:acetone per ottenere il catalizzatore che è un solido di colore giallo-rosso.

Caratterizzazione catalizzatori:

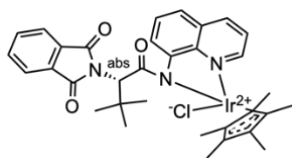
In quanto questi composti sono presenti in letteratura è riportata solo la stringa NMR del protone.



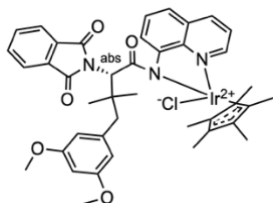
Solido arancione (74%) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62–8.42 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.65–7.79 (m, 4H), 7.29–7.07 (m, 4H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 6.71–6.61 (m, 4H), 5.63 (s, 1H), 3.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 6H), 3.68–2.71 (m, 4H), 1.59 (s, 15H), 0.71 (s, 3H).



Solido arancione (71%) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.54–7.41 (m, 3H), 7.23–7.09 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34–2.93 (m, 2H), 1.55 (s, 15H), 1.12 (d, $J = 12.7$ Hz, 6H).

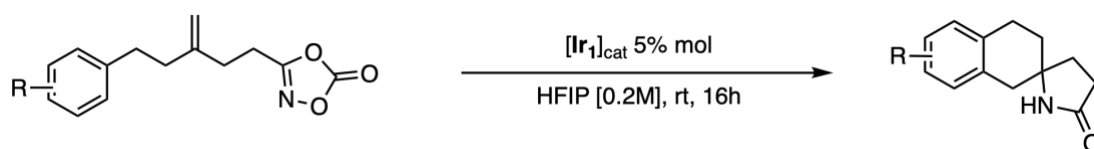


Solido arancione (85%) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77–7.56 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.33–7.27 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.52 (s, 15H), 1.29 (s, 9H).



Solido arancione (82%) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.23 (dd, $J = 5.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 5.6, 3.3$ Hz, 2H), 7.83 – 7.75 (m, 1H), 7.75 (dd, $J = 5.7, 3.3$ Hz, 2H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.48 (ddd, $J = 8.2, 7.6, 0.6$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.46 – 6.39 (m, 1H), 6.39 (dt, $J = 2.2, 1.0$ Hz, 2H), 6.35 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.79 (s, 5H), 2.74 (dt, $J = 12.1, 1.0$ Hz, 1H), 2.62 (dt, $J = 12.1, 1.0$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 6H), 0.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 11H).

Sintesi spirociclizzati **1**:



Il diossazolone è aggiunto in una vial, al quale è successivamente addizionato il catalizzatore al rame ed infine l'HFIP (0.2M) per ottenere la versione racema del prodotto. Per effettuare la versione asimmetrica della reazione sono stati utilizzati diversi catalizzatori di Iridio facendo uno studio di ottimizzazione per trovare il miglior catalizzatore per la versione asimmetrica della spirociclizzazione. Il tutto si lascia in agitazione per 14 h a temperatura ambiente. La soluzione tende a colorarsi in maniera differente in relazione ai substrati di partenza utilizzati.

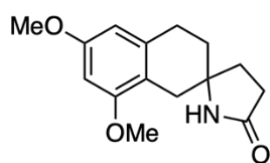
Dopo aver atteso il tempo necessario per la reazione, il solvente viene rimosso al rotavapor e si procede alla purificazione con colonna cromatografica in SiO₂, utilizzando una miscela eluente toluene/acetone 1:1.

Il caricamento del crudo si può effettuare sia a secco, facendo adsorbire il prodotto sulla minima quantità di celite, che a liquido sciogliendolo nella minima quantità di miscela eluente. La scelta dipende molto dalla scala sulla quale è stata effettuata la reazione. Utilizzando pochi milligrammi è preferibile un caricamento a liquido, mentre con masse più cospicue è preferibile effettuare quello a secco. Una volta riunite le frazioni contenenti il prodotto, si rimuove il solvente all'evaporatore rotante e successivamente alla pompa ad alto vuoto

Caratterizzazione ciclizzati **1**:

In quanto il composto non è riportato in letteratura per l'analisi è presente sia la stringa NMR del protone che del carbonio.

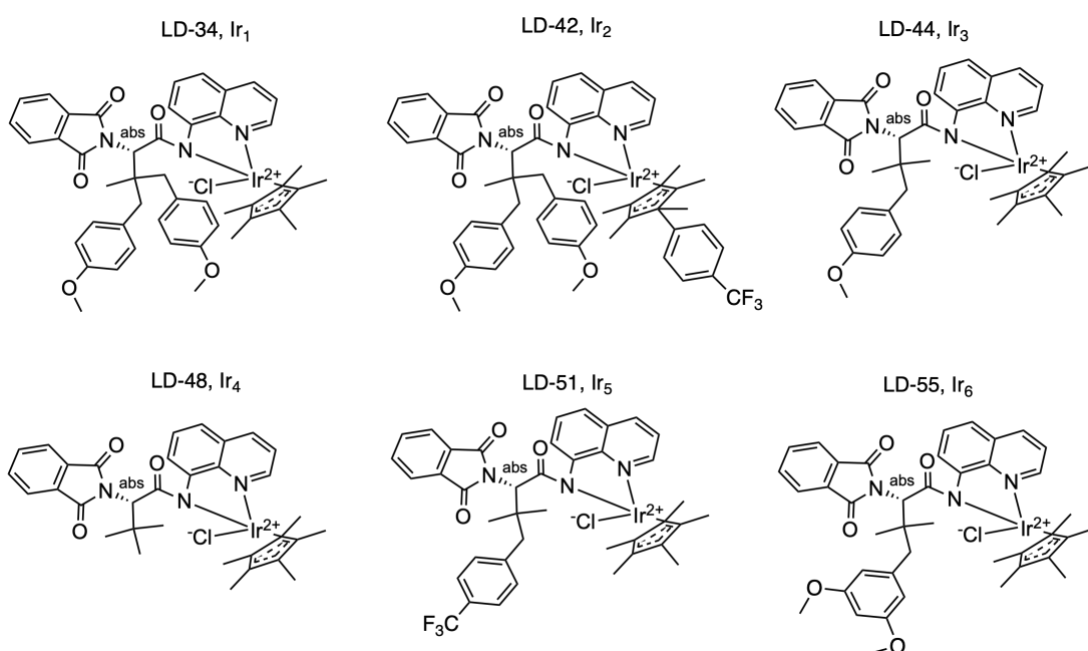
6,8-dimetossi-3,4-diidro-1*H*-spiro[naftalene-2,2'-pirrolidin]-5'-one



Solido bianco (resa 73%) ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.27 (dd, *J* = 15.3, 2.3 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.87 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.70 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 2.52 – 2.39 (m, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.85 (ddt, *J* = 48.5, 13.2, 6.5 Hz, 2H).

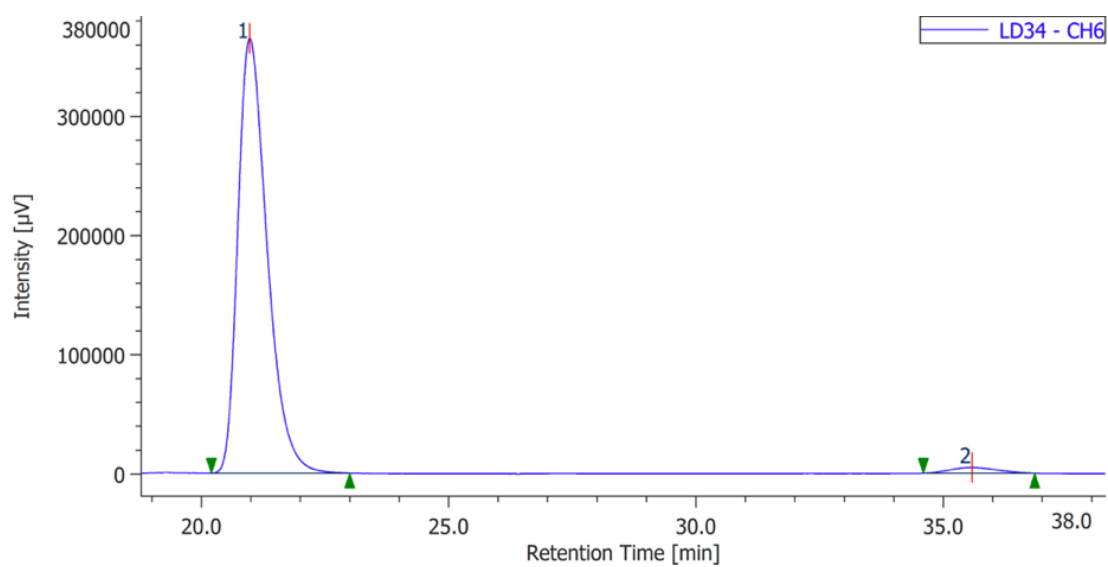
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 207.06, 177.11, 159.07, 158.69, 136.39, 115.37, 103.98, 96.39, 77.48, 77.16, 76.84, 70.76, 57.81, 55.46, 55.41, 35.64, 34.11, 33.16, 31.05, 29.94, 26.94, 26.65.

entry	solvente	catalizzatore	resa	e.r.
LD-34	HFIP	Ir₁	73%	98:2
LD-42	HFIP	Ir ₂	32%	94:6
LD-44	HFIP	Ir ₃	76%	97:3
LD-48	HFIP	Ir ₄	67%	93:7
LD-51	HFIP	Ir ₅	53%	98:2
LD-55	HFIP	Ir ₆	70%	94:6
LD-88	NFTB	Ir ₁	49%	96:4



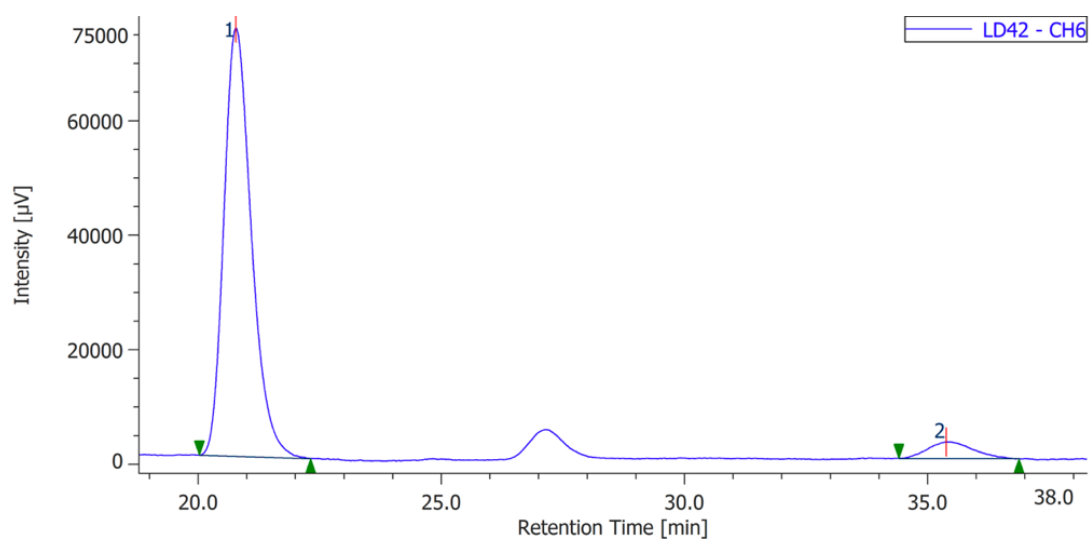
Il catalizzatore Ir₁ è quello che è stato utilizzato per i vari substrati per indurre asimmetria. Di seguito sono presenti i grafici delle HPLC della reazione di spirociclizzazione racema e con tutti i catalizzatori sopra indicati.

LD-34 ASIMMETRICO



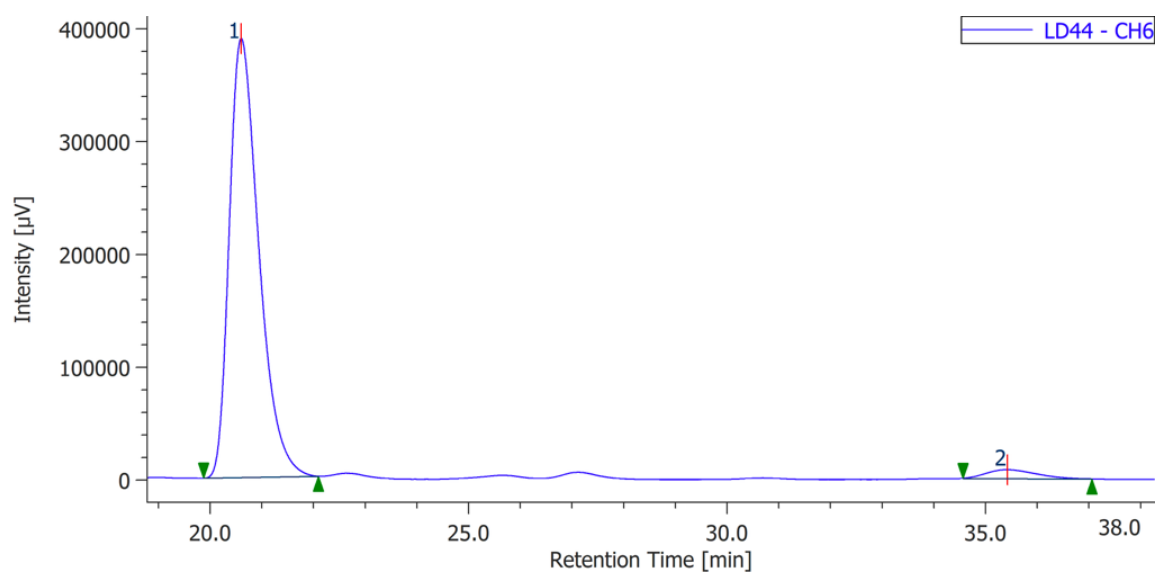
#	peak name	tR [min]	CH	Area [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	Height [μV]	Area %
1	Unknown	20.977	6	14986714	364703	97.954
2	Unknown	35.577	6	313043	4854	2.046

LD-42 ASIMMETRICO



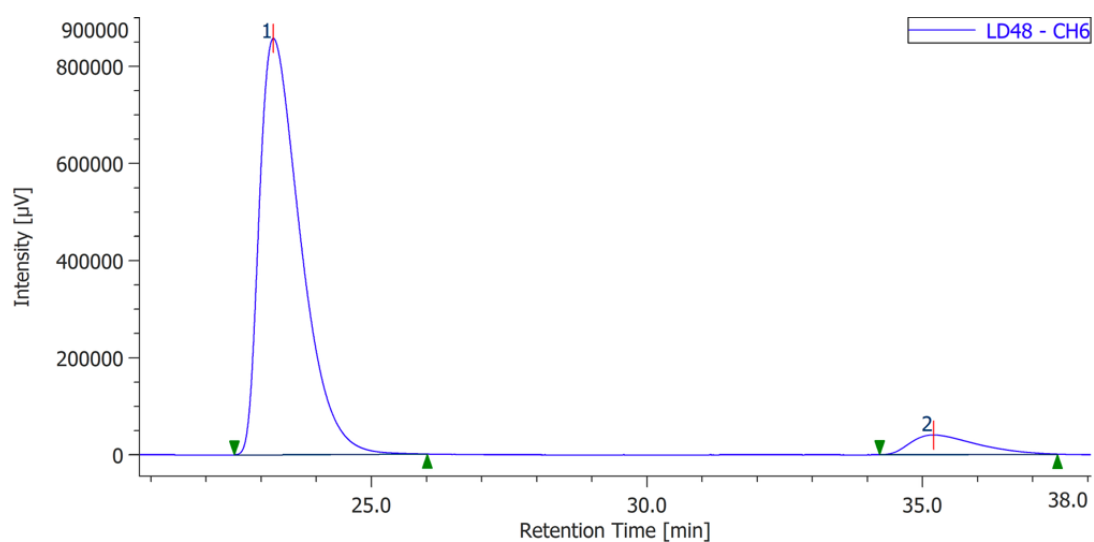
#	peak name	tR [min]	CH	Area [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	Height [μV]	Area %
1	Unknown	20.773	6	2938149	74730	94.257
2	Unknown	35.377	6	186362	2906	5.965

LD-44 ASIMMETRICO



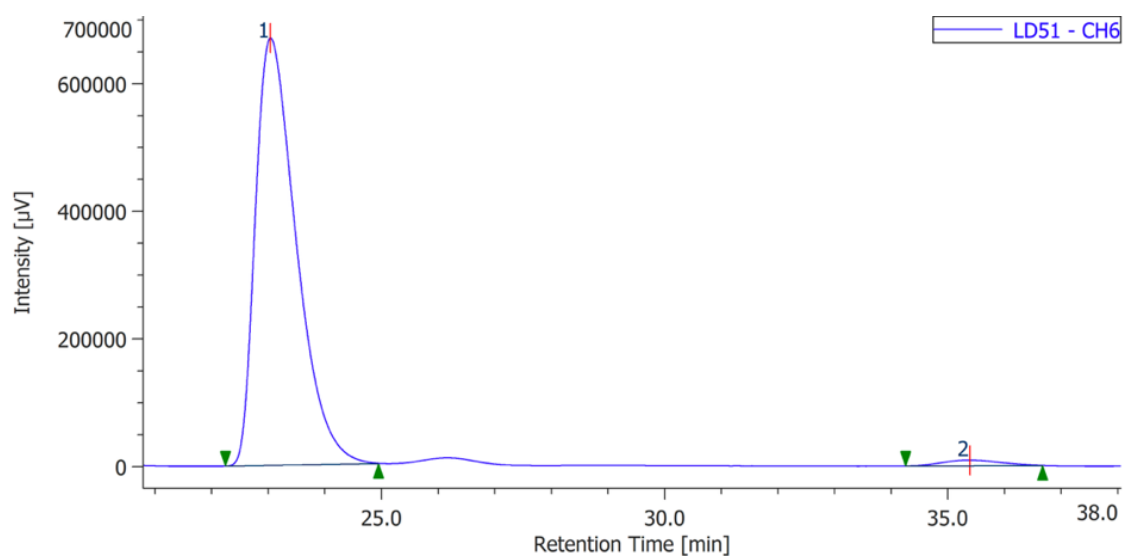
#	peak name	tR [min]	CH	Area [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	Height [μV]	Area %
1	Unknown	20.6	6	15476116	389020	96.754
2	Unknown	35.42	6	519165	7929	3.246

LD-48 ASIMMETRICO



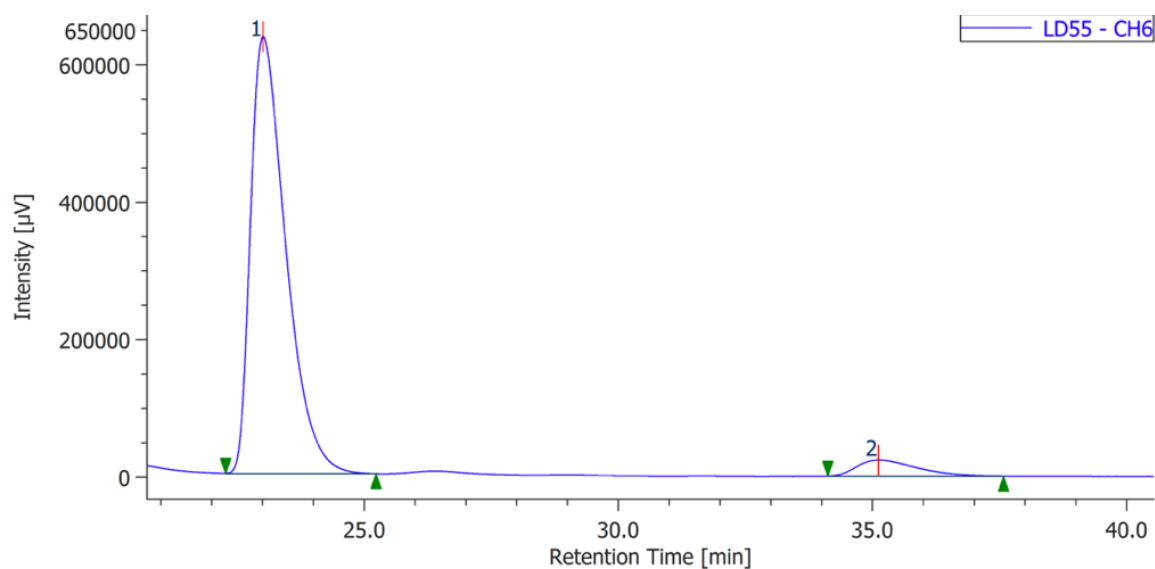
#	peak name	tR [min]	CH	Area [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	Height [μV]	Area %
1	Unknown	23.22	6	44504403	857426	92.967
2	Unknown	35.197	6	3366868	40556	7.033

LD-51 ASIMMETRICO



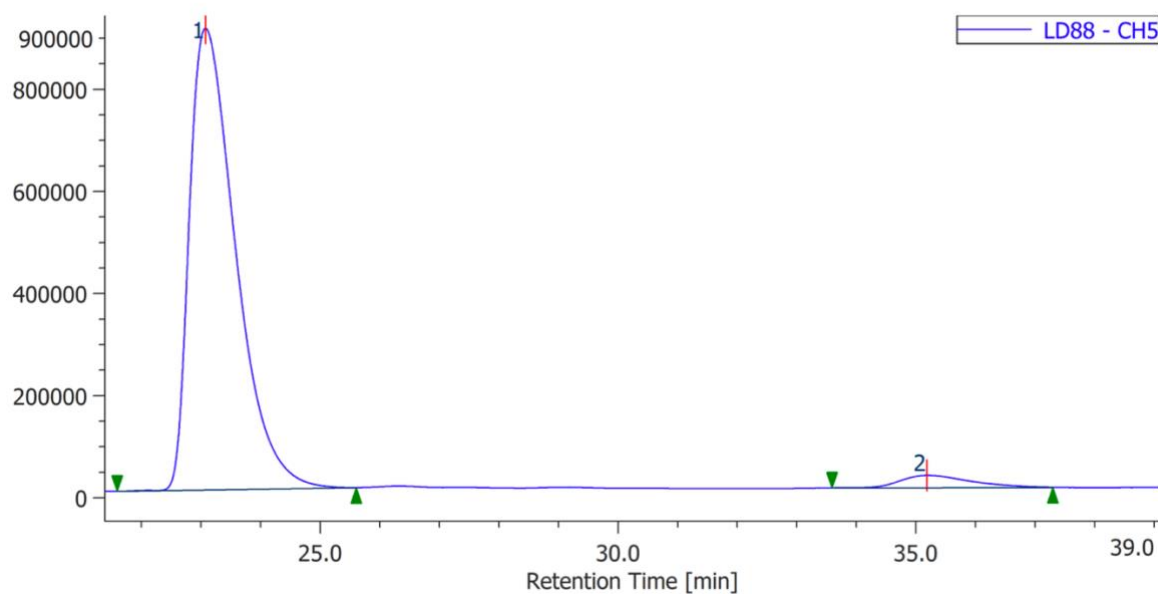
#	peak name	tR [min]	CH	Area [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	Height [μV]	Area %
1	Unknown	23.037	6	33518694	669474	98.206
2	Unknown	35.383	6	612145	8682	1.794

LD-55 ASIMMETRICO

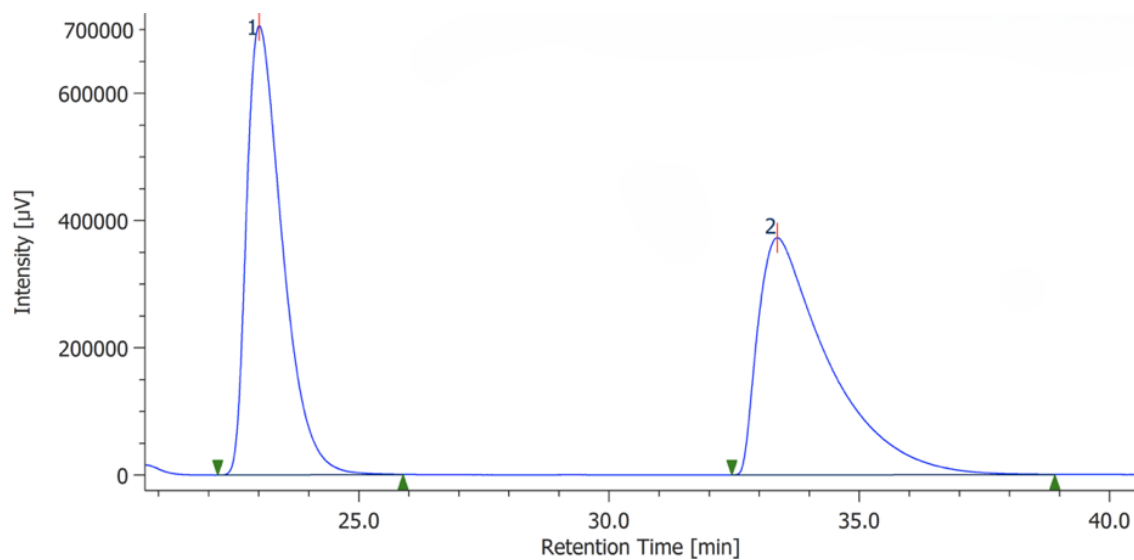


#	peak name	tR [min]	CH	Area [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	Height [μV]	Area %
1	Unknown	23.01	6	30640673	635503	94.183
2	Unknown	35.11	6	1892540	23475	5.817

LD-88 ASIMMETRICO

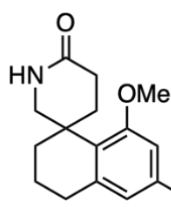


PROFILO HPLC RACEMO



In quanto il composto non è riportato in letteratura per l'analisi è presente sia la stringa NMR del protone che del carbonio.

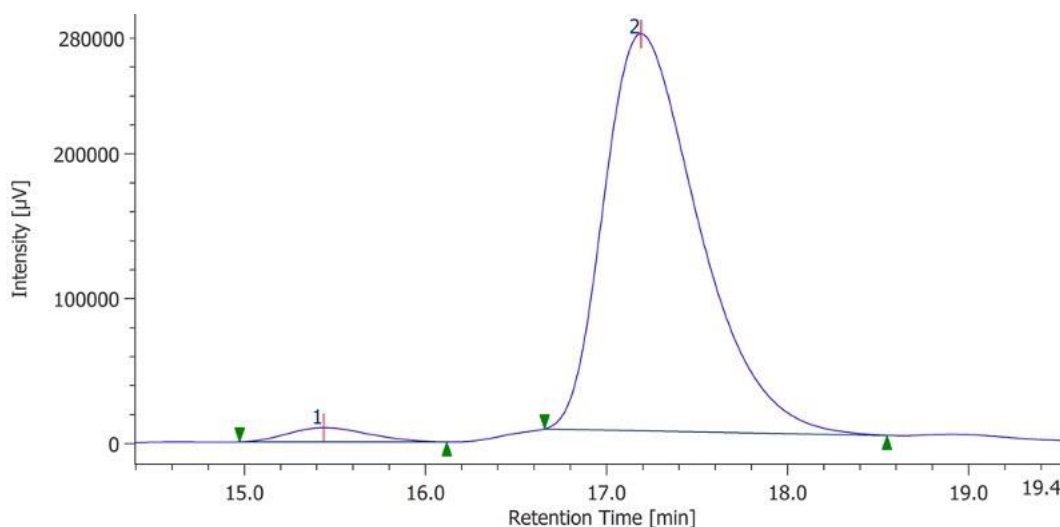
6,8-dimetossi-3,4-diidro-1*H*-spiro[naftalene-1,3'-piperidin]-6'-one



Solido bianco (resa 88%) ^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 6.33 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.28 – 6.24 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.00 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.98 – 2.81 (m, 2H), 2.79 – 2.68 (m, 2H), 2.51 – 2.29 (m, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 1.80 – 1.54 (m, 4H), 1.46 (dddd, $J = 13.5, 6.7, 5.3, 1.4$ Hz, 1H).

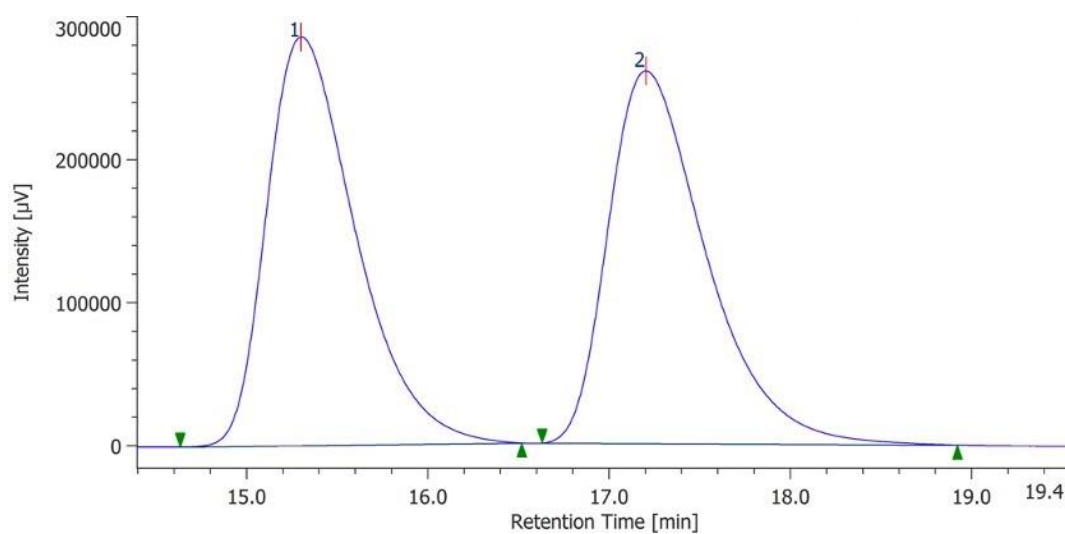
^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 173.02, 159.72, 158.66, 141.09, 121.42, 105.47, 97.51, 55.10, 54.97, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 47.64, 35.99, 34.94, 32.25, 31.54, 29.67, 29.33, 19.29.

Profili HPLC: ASIMMETRICO



#	peak name	tR [min]	CH	Area [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	Height [μV]	Area %
1	Unknown	15.437	6	306082	9893	2.974
2	Unknown	17.19	6	9984132	273999	97.026

RACEMO



#	peak name	tR [min]	CH	Area [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	Height [μV]	Area %
1	Unknown	15.3	6	9745406	285599	49.893
2	Unknown	17.203	6	9787324	260472	50.107

Per quanto concerne la ciclizzazione con l'aromatico senza sostituenti come nucleofilo interno come detto in precedenza abbiamo notato che il solvente, cioè l'HFIP, era un nucleofilo migliore rispetto all'anello aromatico. Di seguito è riportato lo spettro del protone del composto indesiderato che abbiamo isolato.

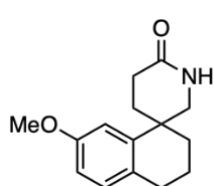


La stringa del protone del prodotto indesiderato è la seguente:

¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.35 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.13 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 4.73 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.80 – 2.60 (m, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 2H), 2.28 – 2.16 (m, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 2H).

7-metossi-3,4-diidro-1*H*-spiro[naftalene-1,3'-piperidin]-6'-one

In quanto questo composto non è riportato in letteratura sono riportati di seguito lo spettro del protone e del carbonio.

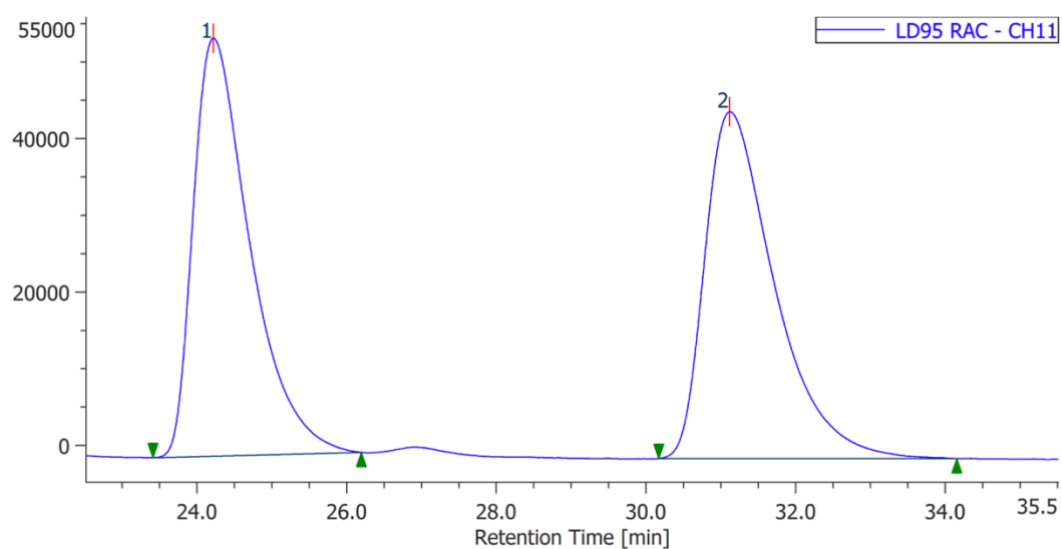


Solido bianco (resa 81%) **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 12.4, 4.1, 2.3 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 7.4, 5.3 Hz, 2H), 2.55 – 2.46 (m, 2H), 2.33 (ddd, *J* = 13.6, 10.7, 7.4 Hz, 1H), 2.08 (ddd, *J* = 13.2, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.81 – 1.75 (m, 1H), 1.66 (q, *J* = 4.0, 2.9 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.97, 157.91, 141.82, 130.30, 129.87, 112.22, 111.99, 77.23, 55.33, 52.61, 35.80, 33.89, 30.62, 29.71, 29.58, 28.61, 19.26, 14.12.

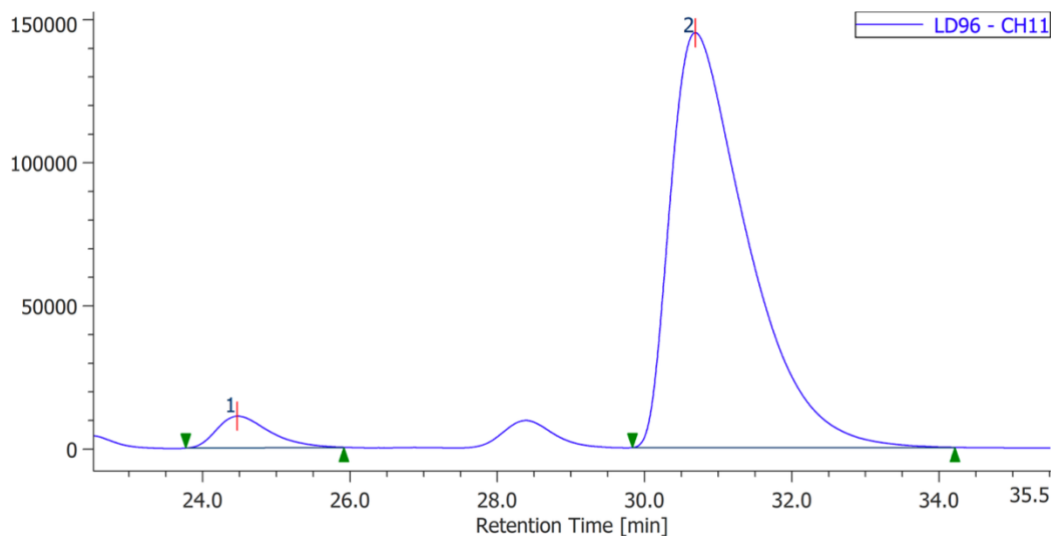
La resa della reazione per la sintesi del composto racemo è di 81%, mentre quella asimmetrica è di 67%.

Di seguito sono riportati i profili HPLC



#	peak name	tR [min]	CH	Area [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	Height [μV]	Area %
1	Unknown	24.217	11	2864691	54481	49.447
2	Unknown	31.117	11	2928737	45190	50.553

ASIMMETRICA

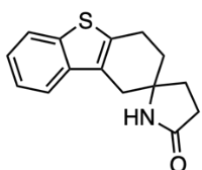


#	peak name	tR [min]	CH	Area [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	Height [μV]	Area %
1	Unknown	24.467	11	550134	11079	4.97
2	Unknown	30.687	11	10519158	144843	95.03

Il rapporto enantiomerico ottenuto per questa reazione è pari a 95:5.

In quanto il composto non è riportato in letteratura sono di seguito riportate le stringe del protone e del carbonio

3,4-diidro-1*H*-spiro[dibenzo[*b,d*]tiofene-2,2'-pyrrolidin]-5'-one

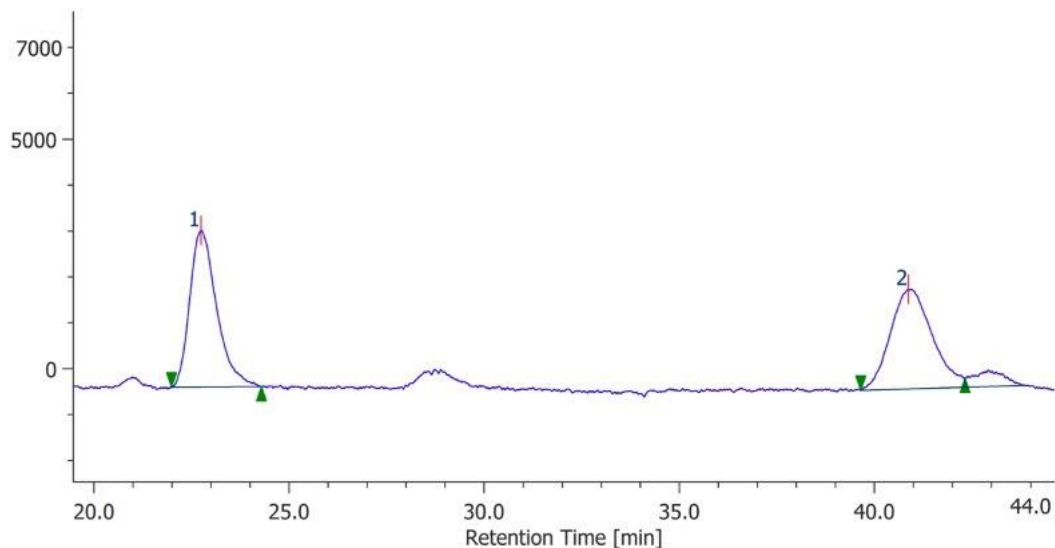


Solido bianco (resa 57%) ^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 3.02 (dtt, $J=7.7, 5.9, 1.7$ Hz, 2H), 2.98 – 2.83 (m, 2H), 2.44 (dd, $J=8.8, 7.2$ Hz, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 2H), 2.07 – 1.94 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 0.92 – 0.79 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ 178.55, 140.55, 138.03, 135.93, 126.16, 124.88, 124.03, 122.27, 120.40, 57.37, 36.87, 34.39, 32.79, 29.59, 22.96.

PROFILO HPLC

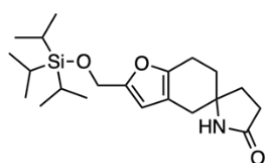
Per questo substrato non c'è stato il tempo per fare la versione asimmetrica, quindi, è stata sintetizzata solo la versione racema; di seguito viene riportato il profilo HPLC del racemo.



#	peak name	tR [min]	CH	Area [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	Height [μV]	Area %
1	Unknown	22.743	7	163030	3415	50.276
2	Unknown	40.867	7	161239	2174	49.724

In quanto il composto non è riportato in letteratura è riportato di seguito la stringa NMR del carbonio e del protone

2-(((triisopropilsilil)ossi)metil)-6,7-diidro-4*H*-spiro[benzofuran-5,2'-pirrolidin]-5'-one

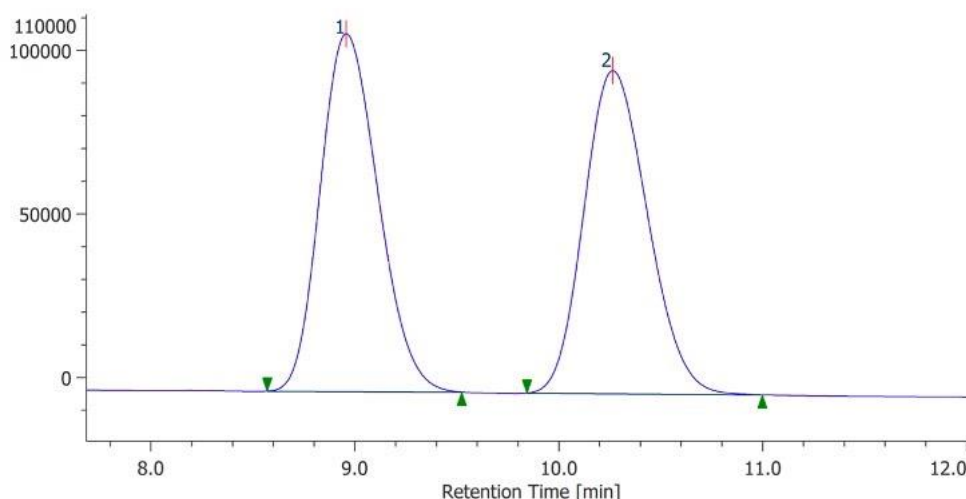


Solido bianco (resa 8%) **^1H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.02 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.80 – 2.67 (m, 2H), 2.62 (dt, J = 15.7, 2.0 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 4H), 1.21 – 0.99 (m, 21H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 153.85, 147.99, 115.51, 107.76, 58.57, 58.37, 35.67, 34.08, 32.59, 29.70, 20.36, 17.96, 17.87, 12.06, 11.89.

Di questo composto la resa di reazione per la versione racema risulta essere molto bassa circa del 15%; è stata provata la versione asimmetrica ma per mancanza di tempo e quantità di *starting material* non si è formato il prodotto di spirociclicizzazione.

PROFILO HPLC

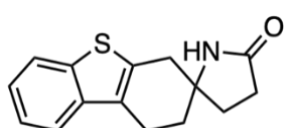


#	peak name	tR [min]	CH	Area [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	Height [μV]	Area %
1	Unknown	8.957	13	2157377	109350	50.150
2	Unknown	10.263	13	2144445	98747	49.850

A causa di un'impurezza nella stessa regione di uno dei due picchi si può notare che la percentuale delle aree non è perfettamente 50/50 ma risulta essere 43-57.

1,4-diidro-1*H*-spiro[dibenzo[*b,d*]tiofene-2,2'-pyrrolidin]-5'-one

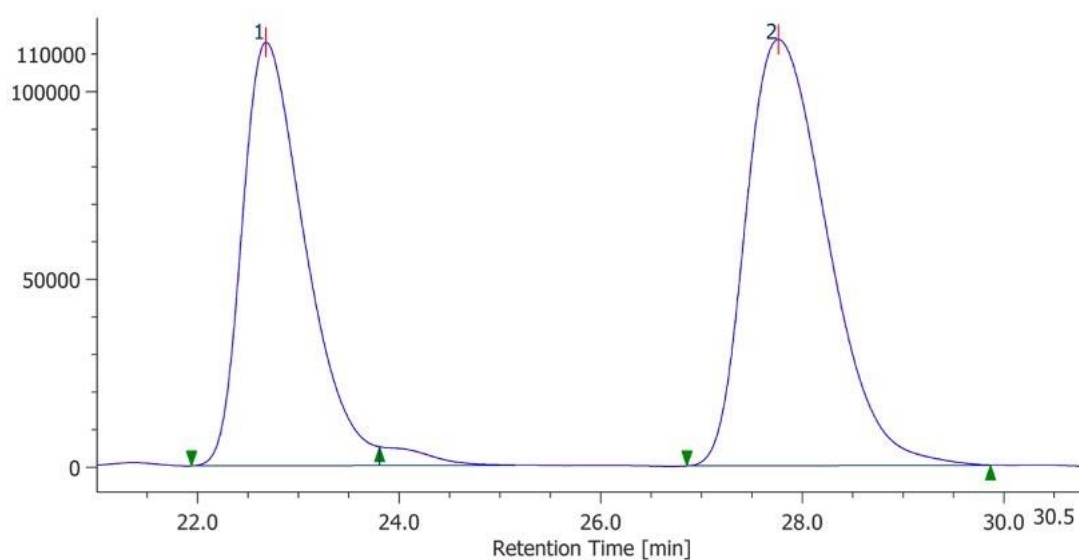
In quanto il composto non è riportato in letteratura di seguito sono presenti la stringa NMR del protone e del carbonio



Solido bianco (resa 81%) ^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.85 – 7.76 (m, 1H), 7.64 (ddd, $J = 20.1, 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 3.10 – 3.03 (m, 1H), 3.00 – 2.94 (m, 1H), 2.94 – 2.85 (m, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 2H), 2.13 – 2.09 (m, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 178.55, 138.90, 138.83, 134.16, 128.34, 124.73, 124.06 (d, $J = 7.2$ Hz), 122.27, 120.73, 58.59, 38.41, 33.45, 32.56, 29.67, 21.02.

Per problemi di tempo di questa reazione è stata effettuata solo la versione racema e di seguito è riportato il profilo HPLC.



#	peak name	tR [min]	CH	Area [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	Height [μV]	Area %
1	Unknown	22.677	13	4880932	112716	43.381
2	Unknown	27.76	13	6370267	113458	56.619

8 Bibliografia

1. M.T. Varela et al., European Journal of Medicinal Chemistry 287, **2025** 117368
2. Compounds, Aishun Ding, Marta Meazza, Hao Guo, Jung Woon Yang and Ramon Rios, *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 5946--5996 | 5947
3. The copper-catalyzed asymmetric construction of a dispiropyrrolidine skeleton via 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides to α -alkylidene succinimides, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 9212-9215
4. X. Wu, Q. Liu, H. Fang, J. Chen, W. Cao and G. Zhao, *Chem. –Eur. J.*, 2012, 18, 12196–12201.
5. G. S. Singh, M. D’hooghe, N. De Kimpe, *Chemical Reviews* **2007**, 107, 2080-2135.
6. H. Pellissier, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2014**, 356, 1899-1935.
7. M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Chemical Review* **2008**, 108, 3379-3394
8. D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116, 2742-2753.
9. J. L. Jat, M. P. Paudyal, Q. Gao, Q.-L. Xu, B. Armstrong, J. C. Smith, Z. Zakharov, B. I. Fedorov, J. Falck, L. Kürti, *Science* **2014**, 343, 61-65.
10. H. Kwart and A. A. Khan, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 1950 (**1967**).
11. Jingrao Tao, Li-Mei Jin and X. Peter Zhang, **2012**, 48, 7188-7190, *chem.comm.*
12. Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. Wiley, **2009**, pp. 293-298.
13. Eleonora Tufano, Euijae Lee,^{b,c} Matteo Barilli, Emanuele Casali, 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.

14. Seung Youn Hong et al. ,Selective formation of γ -lactams via C–H amidation enabled by tailored iridium catalysts. *Science* 359, 1016–1021(**2018**).
15. Hong, S.Y., Kim, D. & Chang, S. Catalytic access to carbocation intermediates via nitrenoid transfer leading to allylic lactams. *Nat Catal* 4, 79–88 (**2021**).
16. Seung Youn Hong and Sukbok Chang. Stereodefined Access to Lactams via Olefin Difunctionalization: Iridium Nitrenoids as a Motif of LUMO-Controlled Dipoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141,26, 10399–10408
17. J. Park, Y. Park, S. Chang, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, 19, 1024–1029
18. G.Wittig. *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 1, 6–14
19. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides *tetrahedron letters* no. 36, pp 3437 - 3440. **1979**, N.Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki
20. Jadwiga Sołoducho, Kamila Olech, Agnieszka Świst, DorotaZajac, Joanna Cabaj. Recent Advances of Modern Protocol for C-C Bonds—The Suzuki Cross-Coupling. *Advances in ChemicalEngineering and Science*, Vol.3 No.3A1, July 15, **2013**
21. Steve P. Rannard, Nicola J. Davis. Controlled Synthesis ofAsymmetric Dialkyl and Cyclic Carbonates Using the HighlySelective Reactions of Imidazole Carboxylic Esters. *Org. Lett.***1999**, 1, 6, 933–936.
22. R. Karl Dieter* and Rhett Watson *Tetrahedron Letters* 43 (**2002**) 7725–7728
23. Hao Wang, Yoonsu Park, Ziqian Bai, Sukbok Chang, Gang He, and Gong Chen Iridium-Catalyzed Enantioselective C(sp³)–H Amidation Controlled by Attractive Noncovalent *Interactions J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 7194–7201

