



Università
Ca' Foscari
Venezia

Corso di Laurea magistrale
in Chimica Industriale

Tesi di Laurea

**SINTESI INNOVATIVE ENANTIOSELETTIVE
E NON DI BIFOSFONATI QUALI
POTENZIALI FARMACI PER IL CONTRASTO
DELL'OSTEOPOROSI**

Relatore

Prof. Giorgio Strukul

Co-Relatore

Dott. Alessandro Scarso

Laureando

Mattia Battistin

Matricola N°

815557

Anno Accademico 2012/2013

1. INTRODUZIONE.....	5
1.1. Biologia dell'osso	5
1.2. Malattie del metabolismo osseo	7
1.2.1. Osteoporosi	8
1.2.1.1 Tipi di osteoporosi	8
1.2.1.2 Farmaci per il contrasto dell'osteoporosi.....	9
1.2.1.3 Bifosfonati	10
1.2.1.4 Meccanismo d'azione	11
1.2.1.5 Sviluppo dei bifosfonati	13
2. SCOPO DELLA TESI	16
3. RISULTATI E DISCUSSIONE	18
3.1 Sintesi di precursori a base bisfosfonato.....	18
3.1.1. Metilene-1,1-bifosfonato (MBP)	18
3.1.2. Tetraetil vinilidene-1,1-bifosfonato (VBP)	19
3.1.3. Precursori prochirali derivati aril-viniliden-bisfosfonati.....	19
3.2. Reazioni di Michael e di ciclopropanazione sul VBP	22
3.2.1. Ciclopropanazione del VBP con etildiazoacetato	23
3.2.2. Addizione di chetoni	26
3.2.3. Addizione di acidi boronici al VBP catalizzata da Cu(II)	28
3.2.4. Addizione di Michael di derivati aromatici elettron ricchi a VBP mediata da Cu(OTf) ₂	35
3.2.4. Reazioni di Friedel-Craft tra VBP ed indoli	37
3.2.5. Tentativo di deprotezione dei prodotti di addizione al VBP di acidi boronici ed indoli	45
3.2.6. Tentativo di ciclopropanazione del BP prochirale fenil sostituito e di addizione di speci elettron ricche	47
3.3. Sintesi catalitica di BP chirali per reazioni di addizione di Michael mediata da organocatalizzatori basici	49
4. PARTE SPERIMENTALE	56
4.1. Strumentazione	56
4.2. Materiali	57
4.3. Sintesi	58
4.3.1. Sintesi di tetraetil metilene-1,1-bisfosfonato (MBP).....	58
4.3.2. Sintesi di tetraetil vinilidene-1,1-bisfosfonato (VBP)	59
4.3.3. Sintesi dei precursori VBP prochirali con differenti aldeidi.....	59
4.3.4. Addizione di acidi boronici al VBP	63
4.3.5. Addizione di indoli al VBP	69

4.3.6. Addizione di metossiderivati al VBP	72
4.3.7. Ciclopropanazione del VBP con etildiazoacetato	73
4.3.8. Addizione di cicloesanone al VBP	73
4.3.9. Addizione di nitrometano a BP prochirali aromatici	74
4.3.10. Tentativo di deprotezione dei prodotti di addizione al VBP di acidi boronici ed indoli.....	75
4.3.11. Sintesi dell'organocatalizzatore Tiourea Chinidina-Derivato	75
5. CONCLUSIONI	77
6. BIBLIOGRAFIA	79

1. INTRODUZIONE

Il movimento è uno dei mezzi fondamentali per “vivere nell’ambiente”, mette l’individuo di fronte alla possibilità di non dover per forza dipendere da un ambiente limitato amplificando notevolmente le sue possibilità di sopravvivenza; per l’uomo in particolare le capacità biomeccaniche rappresentano il mezzo principale che gli hanno consentito di modificare ed adattare alle proprie esigenze l’ambiente circostante.

Se consideriamo anche i più piccoli gesti quotidiani è incredibile osservare la grande varietà di movimenti di cui è capace il nostro corpo.

Tale capacità è affidata allo scheletro ed ai muscoli volontari i quali, assieme, costituiscono l’apparato locomotore.

1.1. Biologia dell’osso

Le funzioni dello scheletro sono molteplici; le più palesi riguardano la mansione di sostegno e di protezione di organi vitali (funzione strutturale) ma ne esistono numerose altre, forse meno evidenti ma sicuramente altrettanto importanti, che riguardano la produzione di globuli rossi (ad opera del midollo rosso presente solo in alcune ossa come le ossa piatte), l’omeostasi dei componenti del minerale osseo e, soprattutto, la funzione di serbatoio di ioni calcio.

La struttura istologica dell’osso è variegata, essa si compone di:

- Cellule (circa 5%)
Responsabili del rimodellamento del tessuto osseo, esse sono di due tipi:
 - Osteoblasti: delegati alla sintesi della matrice organica del tessuto osseo stesso, costituita da fibre di collagene di tipo I, proteoglicani e glicoproteine. Gli osteoblasti sommersi dal tessuto osseo da loro stessi generato diventano cellule quiescenti e prendono il nome di osteociti.
 - Osteoclasti: responsabili del riassorbimento osseo.
- Sali minerali (circa 60%)
In particolare idrossiapatite, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$.
- Matrice proteica (circa 35%)
Nella quale sono dispersi i cristalli di idrossiapatite. La composizione di tale matrice proteica è principalmente:
 - Collagene tipo I, che viene assemblato in fibrille negli spazi extracellulari e funge da sostegno per la mineralizzazione,

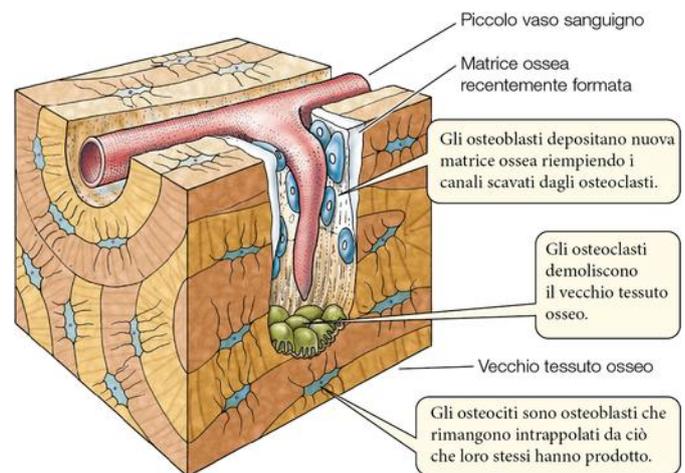


Figura 1 Rappresentazione dell’attività osteoblastica ed osteoclastica

- Osteocalcina e osteonectina, proteine che svolgono un'azione di supporto nel processo di deposizione della matrice calcificata ⁽¹⁾.

Tale struttura fa sì che l'osso, nonostante la sua caratteristica principale mineralizzante, sia ben lontano dall'essere un tessuto morto. Infatti l'intensa attività cellulare ad opera degli osteoclasti ed osteoblasti fa sì che ogni anno circa il 10% della massa ossea venga degradata e ricostruita; ciò significa che ogni 10 anni lo scheletro viene completamente rinnovato.

Il meccanismo di disgregazione e ricostruzione dell'osso viene schematizzato in **Figura 1**.

Le varie unità sopra descritte, assieme al midollo osseo, costituiscono la struttura ossea che, macroscopicamente parlando, può essere così rappresentata:

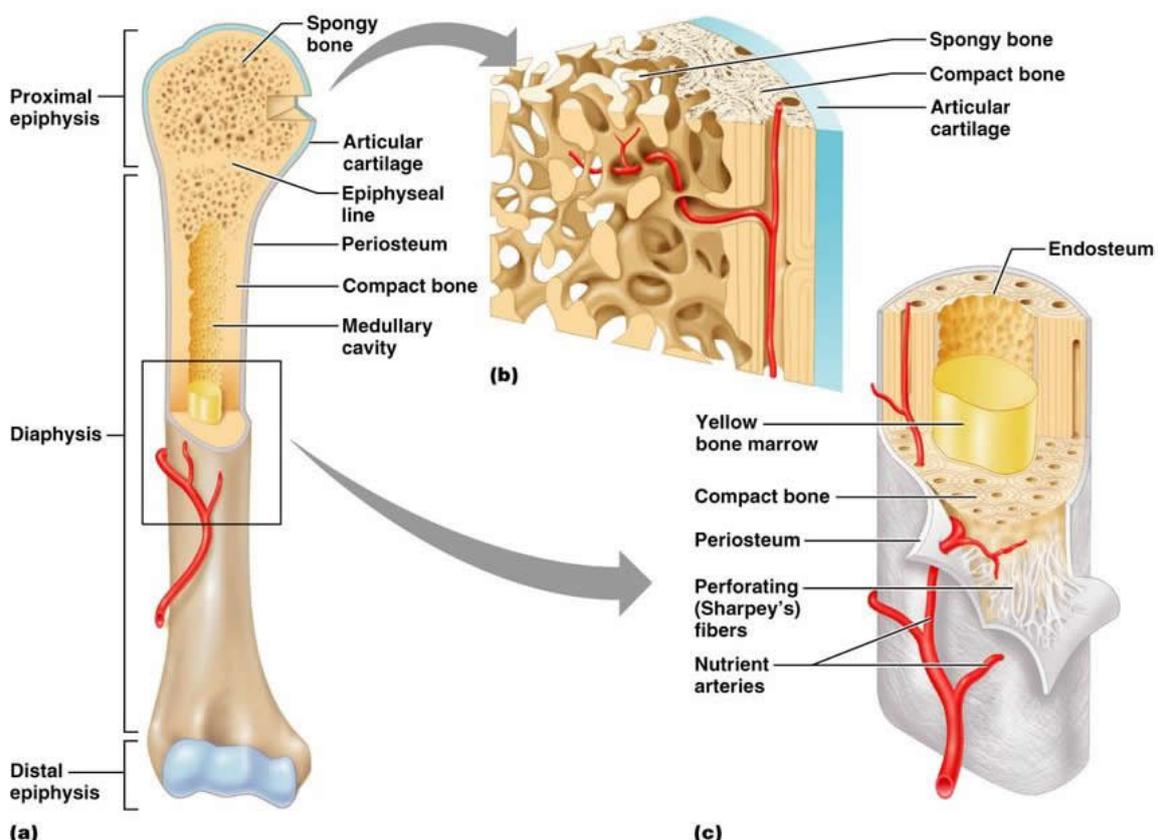


Figura 2 Descrizione della costituzione ossea: (a) osso completo, (b) sezione della diafisi, (c) sezione del tessuto osseo spugnoso

In **Figura 2** si possono notare le componenti fondamentali; esse sono:

- Epifesi (a): che rappresentano le parti terminali dell'osso le quali si articolano con altre ossa; tale superficie articolare è ricoperta di cartilagine, allo scopo di preservare l'articolazione stessa. Durante l'accrescimento dell'osso la cartilagine viene di volta in volta sostituita da tessuto osseo, tale fenomeno porta alla formazione della cartilagine di accrescimento.
- Diafisi (c): costituita dal tessuto osseo compatto il quale rende l'osso duro e resistente.
- Tessuto osseo spugnoso (b): costituito da dure lamine che formano piccole cavità assicurando all'osso massima resistenza con minimo peso.

- Midollo osseo (a, c): è il tessuto molle contenuto all'interno delle ossa. Questo si distingue in due tipologie: midollo rosso, produttore di globuli rossi e di parte dei globuli bianchi presenti nel sangue, si trova principalmente nelle ossa piatte come bacino, sterno, cranio, coste, vertebre, scapole e nel tessuto spugnoso delle epifisi delle ossa lunghe, come femore e omero; midollo giallo che invece è costituito in gran parte da tessuto adiposo e si trova nella diafisi delle ossa lunghe.
- Vasi sanguigni (c): forniscono all'osso ossigeno e nutrienti essenziali.
- Periostio (c): è il sottile rivestimento esterno dell'osso nel quale risiedono le cellule atte alla calcificazione dell'osso in caso di una sua lesione.

Come accennato le ossa svolgono un'importante funzione omeostatica della quale fa parte il metabolismo del calcio. Questo è contenuto nel corpo umano in due possibili compartimenti: nello scheletro è presente per circa il 99% del totale, mentre il restante 1% è coinvolto nei processi metabolici. Il forte sbilanciamento della distribuzione di tale elemento è dovuto al fatto che il 99% del calcio totale costituisce l'idrossiapatite dello scheletro mentre solo il restante 1% è destinato agli altri scopi quali:

- a. Favorire l'impulso nervoso stimolando la liberazione di acetilcolina da parte delle terminazioni nervose;
- b. Svolgere la funzione di ponte tra actina e miosina all'interno della fibrocellula muscolare;
- c. Interviene sul potenziale di membrana influenzando così sull'eccitabilità del muscolo;
- d. Interviene nella coagulazione del sangue.

Oltre al calcio l'altro elemento di grande importanza metabolica è il fosforo. Tale elemento è presente per il 75% sotto forma di idrossiapatite (funzione strutturale) mentre il restante 25% rappresenta il costituente per acidi nucleici, fosfolipidi, fosfoproteine, composti ad alta energia (ATP) e cofattori (NADP).

1.2. Malattie del metabolismo osseo

Le maggiori malattie legate ad un inefficiente funzionamento del metabolismo osseo sono essenzialmente tre:

- Osteomalacia
- Rachitismo
- Osteoporosi

L'osteomalacia consiste nell'aver un'attività osteoblastica/osteoclastica ed una struttura ossea perfettamente normali, ma una sostanziale insufficienza nella mineralizzazione dell'osso; questo a causa di una carenza di vitamina D e calcio. A lungo andare, se non curata, questa patologia può portare al rammollimento delle ossa lunghe. Tale malattia è fortemente legata al rachitismo, infatti quest'ultimo è il nome che viene dato all'osteomalacia quando questa si manifesta nei bambini provocando deformità strutturali alle ossa, siano esse lunghe o del cranio.

Una trattazione a parte, soprattutto per le cause, lo merita l'osteoporosi.

1.2.1. Osteoporosi

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata dalla progressiva riduzione della densità delle ossa (che diventano più porose, vedi **Figura 3**) e dall'assottigliamento delle ossa stesse al di sotto del limite necessario per lo svolgimento della funzione di sostegno da queste esercitata. Le cause che portano all'osteoporosi sono molteplici. Un'osteoporosi acuta può verificarsi in seguito ad una immobilizzazione prolungata in un gesso per una frattura (verso la terza settimana), per una osteotomia (intervento chirurgico per correggere deformità ossee), per una paralisi infantile; si può riscontrare anche in soggetti non immobilizzati, in malati colpiti da ustioni, da meningite, da polmonite e da malaria.

Alcune osteoporosi sono in dipendenza da disturbi ghiandolari, che provocano alterazioni nel metabolismo delle proteine: così le osteoporosi della menopausa, dell'acromegalia, delle paratiroidi, del morbo di Cushing, per disfunzione delle ovaie, dell'ipofisi, delle paratiroidi.



Figura 3 Differenza di massa ossea tra osso sano ed osso osteoporotico

1.2.1.1 Tipi di osteoporosi

L'osteoporosi può essere classificata in due grandi categorie: osteoporosi primaria, le cui cause sono prevalentemente senili, ed osteoporosi secondaria, la cui origine è da ricondursi ad altre cause, come malattie endocrine e metaboliche, alterazioni nutrizionali, farmaci, disordini del collagene, ecc.

L'osteoporosi primaria a sua volta può dividersi in più tipologie:

- Osteoporosi di tipo I, immediatamente riconducibile alla menopausa ed allo scompenso ormonale da essa causato;
- Osteoporosi di tipo II, causata da un eccesso di immobilità oppure dall'assenza di sostanze importanti quali calcio, magnesio, vitamina D, ecc. Questo tipo di osteoporosi è altrimenti detto senile per il collegamento che tali cause scatenanti possono avere con l'età avanzata;
- Osteoporosi ideopatica, rappresenta la forma più rara le cui cause sono ancora da decifrare.

Gioca dunque un ruolo fondamentale la situazione ormonale dell'individuo che varia col sesso. Ecco quindi che può essere eseguito un raffronto tra uomini e donne sull'andamento della massa ossea con l'età (**Figura 4**).

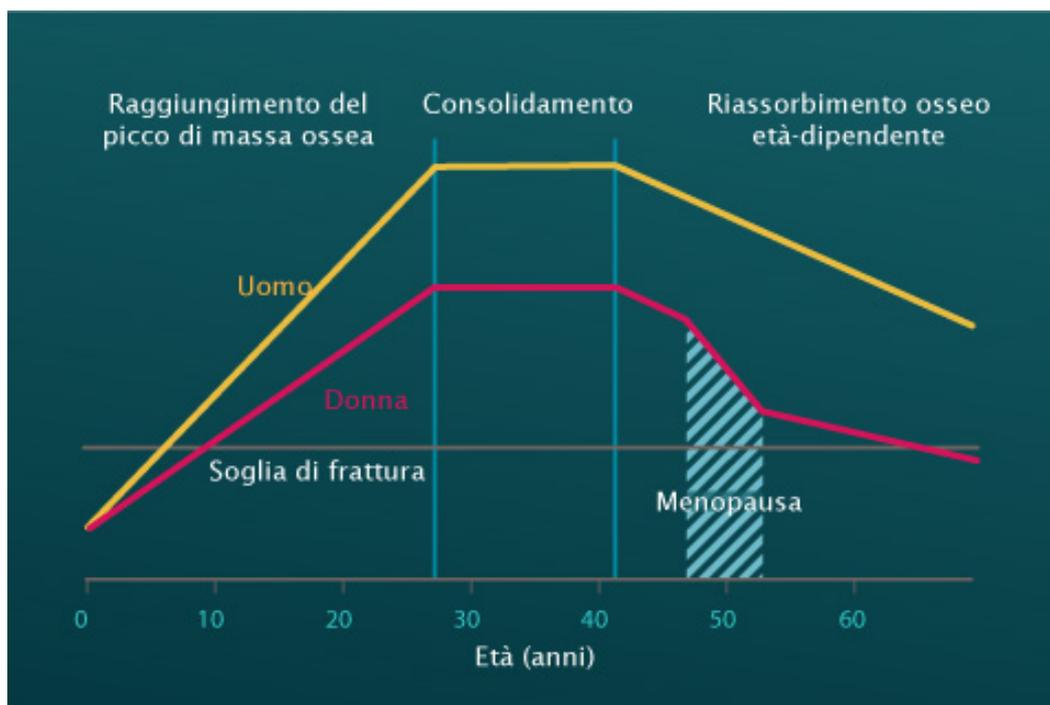


Figura 4 Andamento della massa ossea con l'età paragonata tra uomini e donne

Si nota che, sebbene la diminuzione di massa ossea sia fisiologica con l'età tanto per gli uomini quanto per le donne, per quest' ultime se ne può osservare una drastica flessione in prossimità della menopausa. ⁽²⁾

1.2.1.2 Farmaci per il contrasto dell'osteoporosi

Possiamo distinguere i farmaci utilizzati nella prevenzione dell'osteoporosi in due grandi tipologie a seconda del modo in cui questi agiscono nell'organismo. Per ognuna di queste tipologie si possono individuare differenti principi attivi che verranno indicati in **Tabella 1**:

FARMACI CHE BLOCCANO IL RIASSORBIMENTO OSSEO	FARMACI ANABOLIZZANTI
<i>Estrogeni</i>	<i>Fluoro</i>
<i>Bisfosfonati</i>	<i>Steroidi anabolizzanti</i>
<i>Calcitonina</i>	
<i>Calcio e Vitamina D</i>	
<i>Metaboliti e analoghi alla Vitamina D</i>	
<i>Analoghi PTH (h1-34PTH) somministrati ad intermittenza</i>	

Tabella 1 Classificazione in base al loro principio di funzionamento dei farmaci impiegati per il contrasto dell'osteoporosi

Come gli steroidi, il fluoro, presente in differenti tipologie di farmaci anabolizzanti, possiede la capacità di stimolare la produzione di nuovo osso da parte delle cellule osteoblastiche. L'osso così formato presenta una densità minerale maggiore ma rischia di essere più fragile nel momento in

cui il dosaggio di questi farmaci risulti sovrastimato in quanto può ridurre l'elasticità ossea necessaria alla prevenzione di fratture.

Decisamente più vasta è la classe di farmaci che bloccano il riassorbimento osseo; di questa fanno parte gli estrogeni i quali hanno un ruolo fondamentale nella prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale: si ritiene che il loro effetto a livello osseo sia dovuto all'aumento dell'espressione di una particolare proteina (TGF- β) con un ruolo importante nel controllo del bilancio tra osteoclasti ed osteoblasti. Gli effetti collaterali legati a questa classe farmacologica riguardano un possibile incremento del rischio di tumore al seno (anche se solo per tempi di utilizzo superiori ai cinque anni), tumore all'utero (anche se la contemporanea assunzione di un qualsiasi progestinico ne abbatte notevolmente il rischio) oltre a rischi legati a problemi cardiovascolari come ictus.

Sempre di questa famiglia fa parte la calcitonina il quale è un ormone polipeptidico secreto dalla tiroide; assieme al paratormone (altro ormone tiroideo) e alla vitamina D attivata è essenziale per l'omeostasi degli ioni calcio e fosforo. La calcitonina agisce a livello osseo e renale aumentando l'escrezione renale di fosforo e stimola il riassorbimento del calcio favorendone la deposizione ossea. Tali proprietà conferiscono alla calcitonina proprietà ipocalcemizzanti poiché essa si oppone al rialzo eccessivo della calcemia aumentando la mineralizzazione ossea. Nonostante le sue notevoli proprietà terapeutiche il suo uso eccessivo non è esente da perplessità poiché può portare ad uno scompenso ormonale a livello metabolico.

Un altro farmaco impiegato nel trattamento dell'osteoporosi è rappresentato dall'ormone paratiroideo (PTH) e dei suoi analoghi. Tale ormone agisce sul rinnovamento osseo aumentando numero e attività di osteoblasti e osteoclasti, una singola somministrazione giornaliera di PTH aumenta preferenzialmente l'attività degli osteoblasti, aumentando quindi la BDM (densità minerale delle ossa) e la resistenza dell'osso.

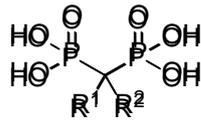
1.2.1.3 Bifosfonati

Tra tutti i farmaci sopra citati, la classe che sicuramente riscuote maggior successo è quella dei bifosfonati.

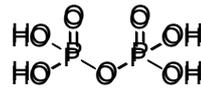
I bifosfonati sono una classe di farmaci a cui appartengono numerose molecole usate anche in campo oncologico per il controllo delle metastasi ossee da cancro della mammella e mieloma multiplo o, meno frequentemente, da neoplasie maligne prostatiche, renali e polmonari.

Tutte le molecole presentano una grande affinità per l'osso, tendono ad accumularsi nella matrice ossea ed hanno una lunga emivita (10 anni e più per lo Zometa –acido zoledronico-). La presenza di molecole azotate all'interno della struttura chimica dei vari tipi di bifosfonati aumenta la loro potenza e verosimilmente la loro tossicità. Pare infatti che solo quelle molecole contenenti azoto siano implicate nella osteonecrosi da bifosfonati.

L'efficacia dei BP è legata alla loro notevole somiglianza con il gruppo pirofosfato (**Schema 1**) presente nell'idrossiapatite (HAP), il che li rende molto affini al tessuto osseo. Il vantaggio di tale somiglianza consiste nel fatto che il principio attivo raggiunge selettivamente il sito bersaglio limitandone l'interazione con altri organi. L'elevata idrofilicità della molecola, però, limita la sua biodisponibilità ad una piccola frazione (1-2%) in quanto il resto viene eliminato attraverso i reni.



Acido bisfosfonico



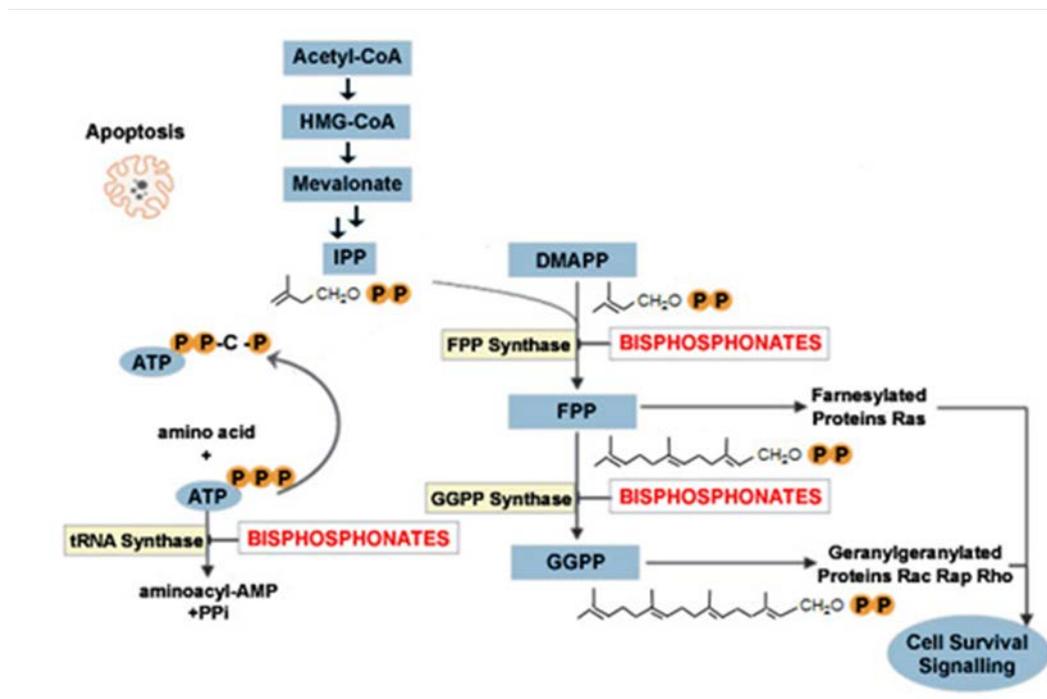
Acido pirofosfonico

Schema 1 Confronto tra la struttura dell'acido pirofosforico e l'acido bisfosfonico

1.2.1.4 Meccanismo d'azione

Questi farmaci limitano la formazione di nuovo osso e la loro azione ha il fine di preservare ed irrobustire l'osso esistente aumentandone il grado di mineralizzazione. Essi agiscono in modo tale da inibire il riassorbimento osseo e di conseguenza il turnover ed il rinnovamento osseo. Tali effetti vengono ottenuti mediante inibizione e/o morte cellulare irreversibile per apoptosi degli osteoclasti.

In seguito alla loro assunzione, le molecole di bifosfonati si legano prontamente ai cristalli minerali presenti sulla superficie ossea. Durante il normale rimodellamento osseo gli osteoclasti riassorbono l'osso e così facendo ingeriscono bifosfonati che fungono da analoghi dei lipidi isoprenoidi bifosfonati. Tali lipidi sono essenziali nel controllo degli enzimi farnesildifosfato sintasi (FPPS) e la geranilgeranildifosfato sintasi (GGPPS), due enzimi che intervengono nella via del mevalonato, processo metabolico atto a fornire alle cellule il colesterolo e gli isoprenoidi. L'inibizione di tali enzimi porta alla disattivazione dell'osteoclasta. Tale meccanismo è sintetizzato in **Schema 2**.⁽³⁾



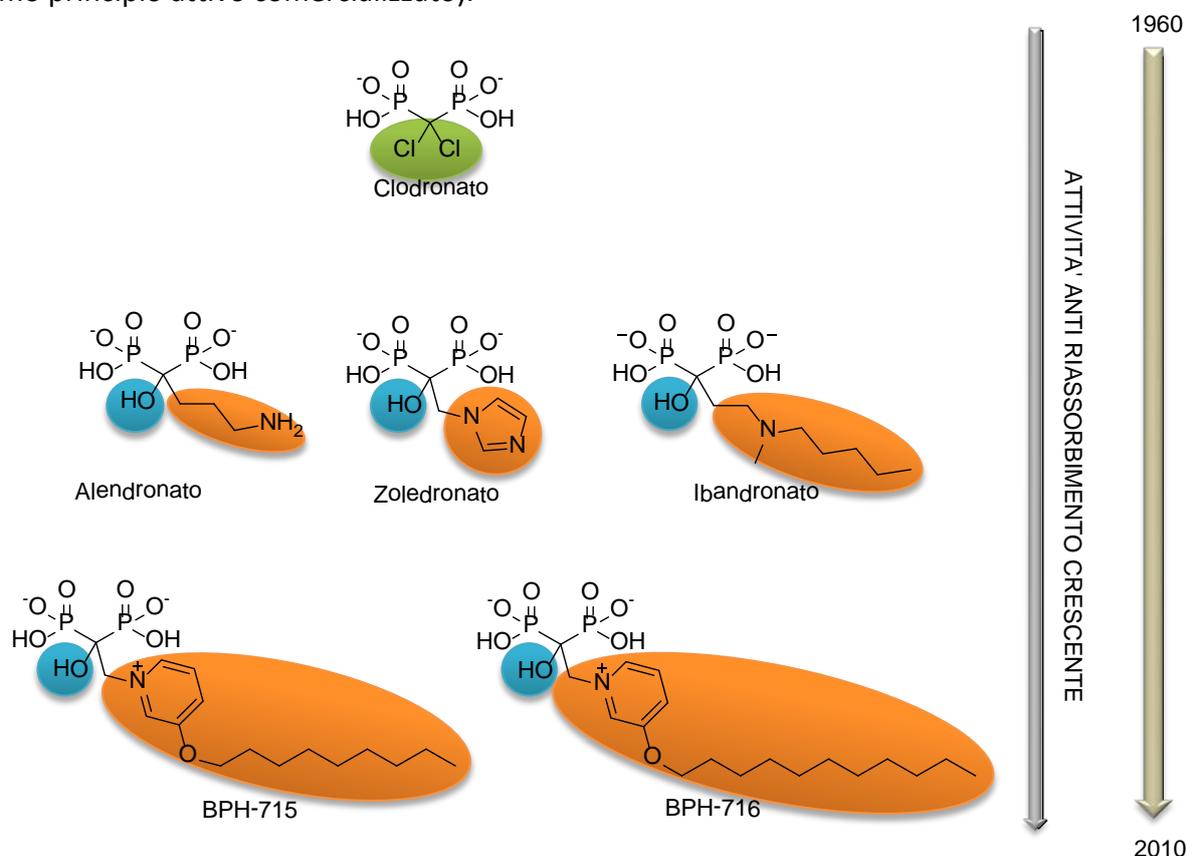
Schema 2 Meccanismo di azione a livello metabolico dei bisfosfonati

Al microscopio si nota una perdita del bordo frastagliato degli osteoclasti dal lato del riassorbimento, con la conseguenza che la cellula si ritrae dalla superficie ossea e muore. La

conseguenza è che l'osso maturo non viene rimosso e non si forma nuovo osso osteoide (tessuto osseo povero di sali di calcio costituito da fibrille di collagene). Questi farmaci non sono esenti da effetti collaterali: ripetute dosi di bifosfonati si accumulano nella matrice ossea e possono essere rimosse solo dal riassorbimento mediato dagli osteoclasti come parte del normale turnover osseo; siccome i bifosfonati sono tossici per gli osteoclasti e prevengono il turnover osseo ecco che l'accumulo di bifosfonati nell'osso non può essere rimosso in modo sicuro a causa del suo effetto tossico sugli osteoclasti stessi con la conseguenza che aumenta con ogni dose. L'effetto tossico dei bifosfonati, quindi, è sia dose che tempo dipendente. Il risultato finale si traduce in una necrosi ossea. Questo effetto si riscontra fortunatamente solo a livello del processo alveolare (cavità delle ossa mascellari che dà ricetto al dente), questo perché in queste ossa il tasso di rimodellamento è maggiore rispetto a qualsiasi altro osso nello scheletro adulto.

Si è accennato al fatto che questi farmaci possano essere impiegati con discreto successo anche nelle cure di pazienti affetti da metastasi ossee: la maggior parte dei tumori, infatti, non è in grado di riassorbire direttamente l'osso, ma reclutano osteoclasti affinché facciano il lavoro per loro. Così facendo, vengono creati condotti all'interno dell'osso che consentono alle cellule cancerogene di proliferare. Con i bifosfonati il riassorbimento osseo viene limitato e ciò comporta una limitazione anche nella crescita del cancro. Non è propriamente esatto definire questi farmaci come antitumorali, essi semplicemente allungano la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti affetti da metastasi ossee.

I primi farmaci contenenti BP come principio attivo risalgono agli anni '60; da allora l'evoluzione di queste molecole, al fine di aumentarne l'efficacia, ha visto l'introduzione di un ossidrilile nel carbonio in α ai fosfori. La presenza ulteriore di azoto nel carbonio in posizione β agli stessi fosfori ha consentito di aumentare l'efficacia del farmaco da 10 a 10000 volte rispetto al clodronato (primo principio attivo commercializzato).⁽⁴⁾



Schema 3 Evoluzione nella struttura e nell'efficacia della classe di farmaci bisfosfonati nel tempo

Dallo **Schema 3** è interessante notare come tale categoria di farmaci si è evoluta nel tempo: ovviamente la struttura bisfosfonata della molecola è rimasta pressochè invariata, sono invece cambiate le strutture legate al carbonio in α al gruppo bifosfonato. Anzitutto è stato aggiunto un gruppo ossidrilico il quale è stato mantenuto nello sviluppo dei successivi farmaci. Un altro elemento strutturale che ha sancito un grosso passo in avanti per quanto riguarda l'attività dei farmaci BP è legato all'inserimento di strutture azotate nelle molecole.

1.2.1.5 Sviluppo dei bifosfonati

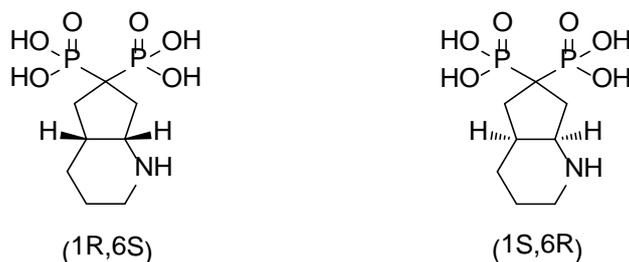
I BP possiedono due grandi limitazioni già accennate in precedenza. La prima risiede nella bassa biodisponibilità, tale caratteristica è dovuta all'elevata idrofilicità ed al grado di ionizzazione che limitano notevolmente l'assimilazione di questi farmaci nel tratto gastrointestinale facendo sì che solo una piccola parte di questi raggiunga la circolazione in modo inalterato.

Il secondo limite riguarda invece gli effetti collaterali che, oltre a portare a possibili necrosi ossee possono danneggiare anche le mucose dell'apparato digerente provocando gastriti, ulcere gastriche ed esofagiti corrosive.

Gli sforzi dunque sono concentrati nel riuscire a realizzare farmaci più selettivi ed efficienti. Per incrementare la biodisponibilità si sono tentati diverse metodologie, tra cui l'utilizzo di tensioattivi promotori di assorbimento, la formulazione di nanoparticelle polimeriche ⁽⁵⁾ e microemulsioni ⁽⁶⁾, ma anche l'adsorbimento del farmaco su particelle di TiO₂ nano cristallino e colloidale. ⁽⁷⁾

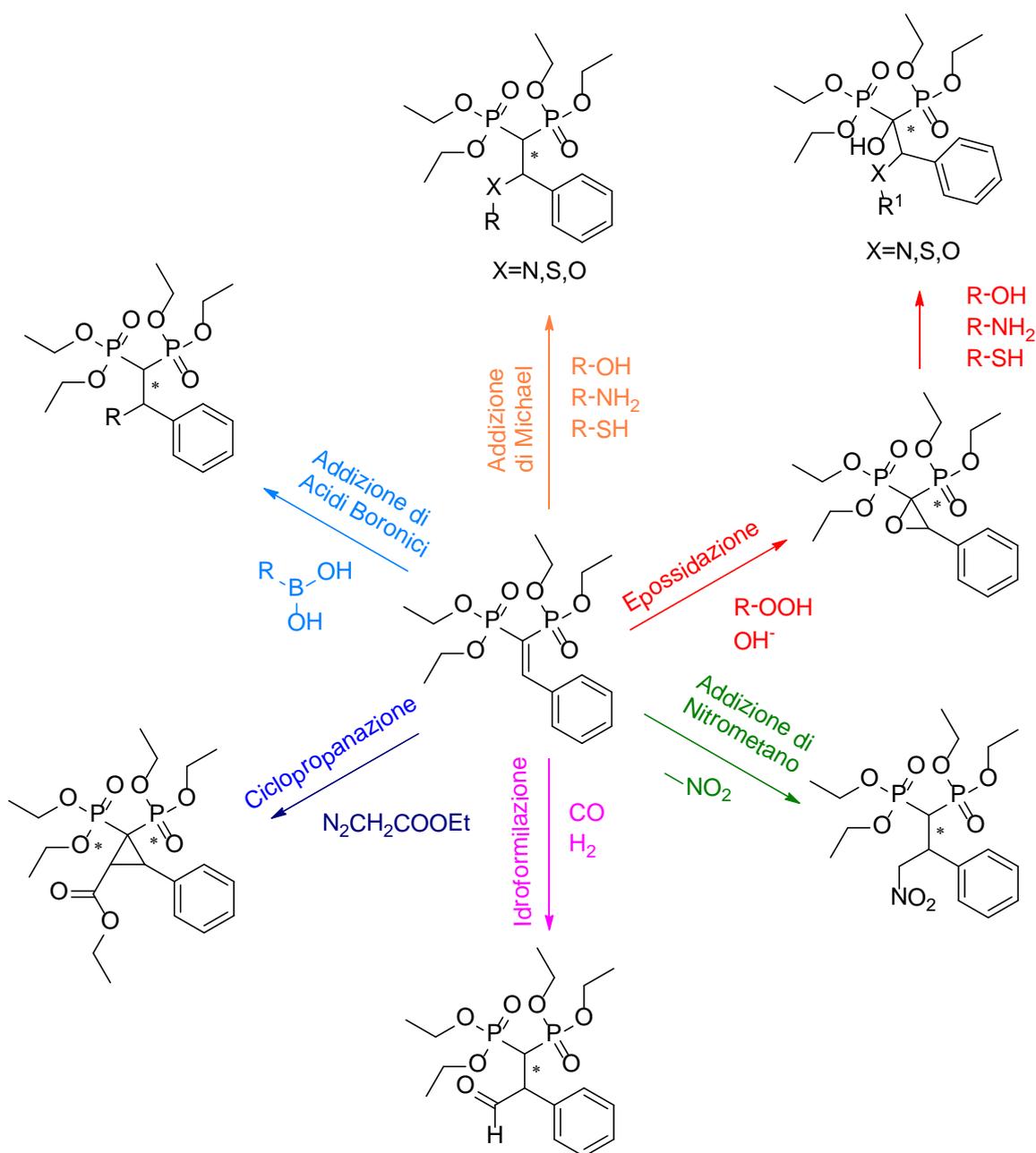
I tentativi sintetici per riuscire a migliorare la classe dei BP quindi si articolano in due strade:

- 1) Mettere a punto nuove metodologie sintetiche al fine di riuscire ad affinare la possibilità di formare legami covalenti tra un agente farmacologicamente attivo ed il residuo bisfosfonato ottimizzando in questo modo efficacia e selettività del farmaco;
- 2) Riuscire a sviluppare farmaci enantiopuri. L'importanza di questo fattore viene dimostrata dall'unico farmaco che è stato possibile sintetizzare in modo enantiopuro: i due enantiomeri mostrati in **Schema 4**, infatti, hanno dimostrato una differenza di attività biologica di circa 24 volte ⁽⁸⁾.



Schema 4 Differenti enantiomeri dell'unico bisfosfonato sintetizzato in modo enantiopuro

E' proprio su questi due aspetti che intende muoversi il lavoro di tesi compiuto. Tale lavoro passa attraverso l'impiego di due importanti precursori: il viniliden bisfosfonato (VBP) ed il metilen bisfosfonato (MBP) le cui sintesi sono ritrovabili in letteratura ^{(9), (10)}.



Schema 5 Differenti reazioni eseguite sui bisfosfonati prochirali

Di tutte le vie sintetiche mostrate in **Schema 5** alcune sono già state prese in considerazione in lavori di tesi precedenti. Si tratta dell'addizione di acidi boronici al prochirale bisfosfonato fenil sostituito catalizzata da Rh(I), ma anche dell'eossidazione asimmetrica mediante acqua ossigenata mediata da organo catalizzatori. Di tutti gli organocatalizzatori testati la (-)-sparteina si è dimostata la più efficace. Il successivo tentativo di apertura degli epossidi racemi non ha portato ai risultati sperati.

In un successivo lavoro di tesi è stata investigata anche l'addizione di Michael di tioli aromatici ai precursori VBP prochirali sempre attraverso l'utilizzo di catalizzatori prochirali. Il sistema si è rivelato molto attivo anche se solo con il 2-naftiltiolo sono stati ottenuti e.e. soddisfacenti (fino al 92%). L'idroformilazione sul precursore prochirale, infine, non ha condotto al prodotto desiderato.

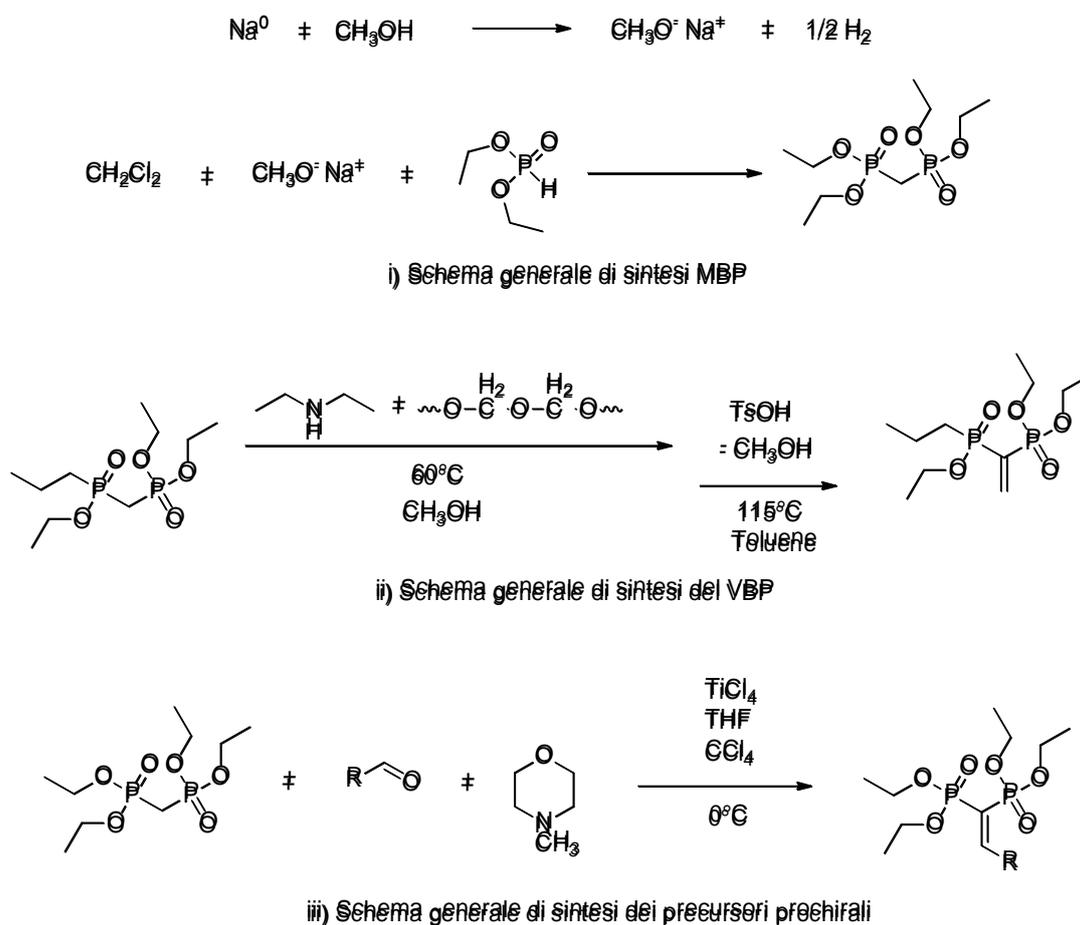
In questo lavoro di tesi le vie sintetiche principali che verranno studiate saranno quelle nitrometanazione del precursore prochirale attraverso l'impiego di organocatalizzatori, ma anche la ciclopropanazione attraverso etildiazoacetato ed infine verrà ripresa l'addizione di acidi boronici, la quale, però, sarà condotta impiegando come catalizzatore Cu(I) e Cu(II), decisamente più economici del rodio.

2. SCOPO DELLA TESI

Il lavoro svolto in questa tesi è parte del progetto PRIN il quale prevede, in collaborazione con il gruppo di ricerca dell'Università di Milano, di quello dell'Università della Calabria della Prof.ssa Bortolini e del gruppo di ricerca della Dr.ssa Granchi dell'Istituto Ortopedico Rizzoli, lo sviluppo di vie alternative di sintesi di bisfosfonati, ma anche l'individuazione di tecniche per la loro sintesi asimmetrica.

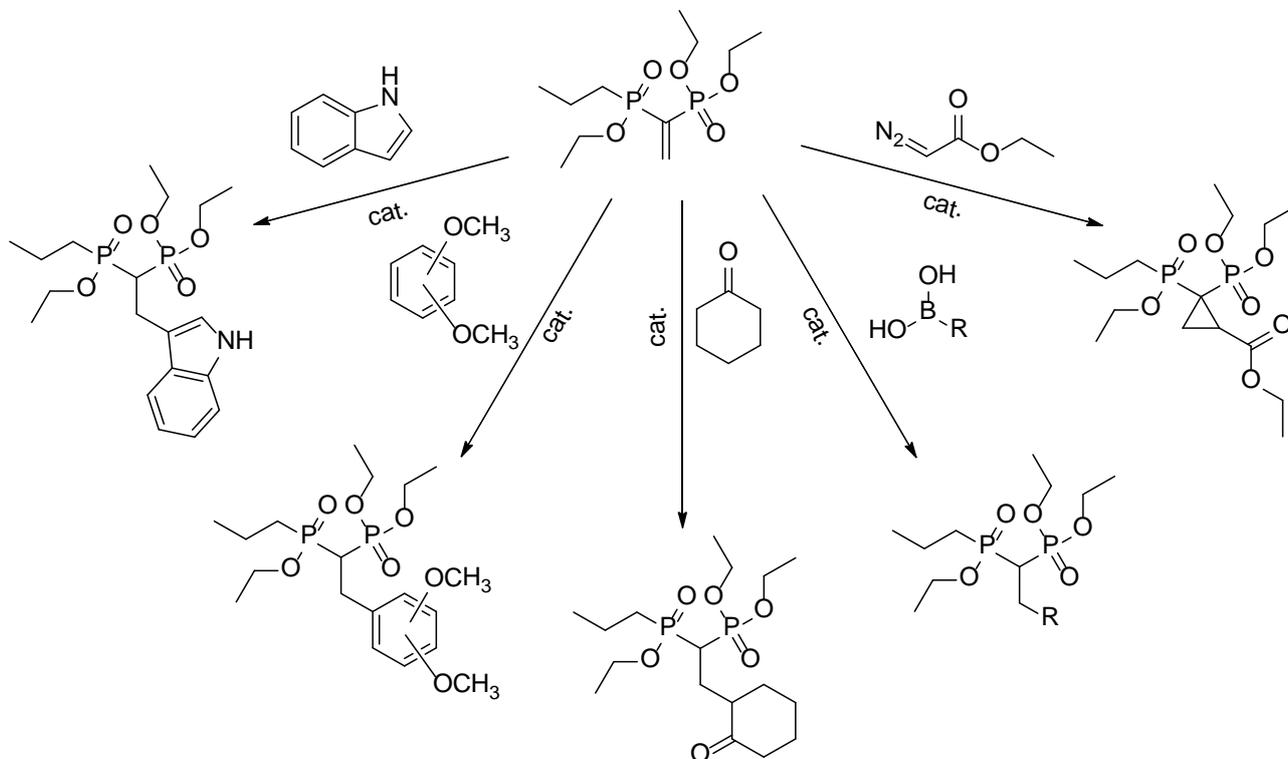
Questo lavoro si articola in tre parti principali:

1. Sintesi dei precursori (**Schema 6**). A tale scopo sono stati sintetizzati i) il metilen bisfosfonato per disostituzione nucleofila del diclorometano con dietilfosfito, ii) il viniliden bisfosfonato quale elettrofilo attivo a cui aggiungere vari nucleofili ed iii) i precursori prochirali bisfosfonato attraverso condensazione di aldeidi aromatiche con metilen bisfosfonato catalizzata da TiCl_4 .



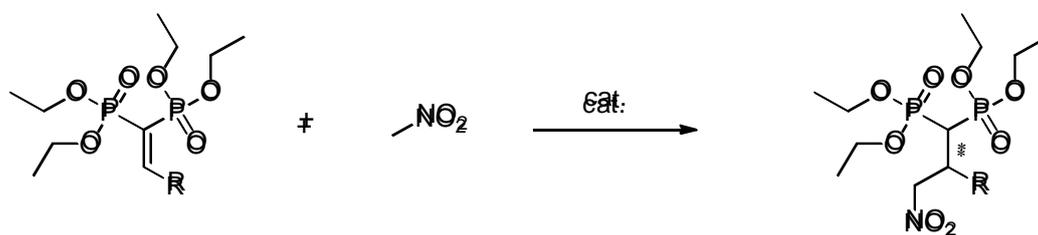
Schema 6 Shemi generali per la sintesi dei vari building block i) MBP, ii) VBP e iii) Prochirali

2. Al viniliden bifosfonato verrà eseguita un'addizione di Michael con nucleofili di varia natura (**Schema 7**), quali indoli, acidi boronici, metossiderivati, cicloesanone ed etildiazoacetato impiegando vari catalizzatori con differenti centri metallici quali rame, zinco e palladio con leganti chirali e non.



Schema 7 Differenti reazioni di sintesi dei BP esplorate

3. Funzionalizzazione dei precursori prochirali con nitrometano (**Schema 8**), in particolare verrà funzionalizzato il prochirale fenil sostituendo differenti basi chirali allo scopo di determinare l'eccesso enantiomerico del prodotto sostituito.



Schema 8 Reazione di attacco del nitrometano ad un generico prochirale bisfosfonato

I prodotti puri che risultino interessanti per la loro struttura saranno oggetto di studi legati al livello di tossicità intrinseca e di attività biologica nei confronti dell'inibizione dell'azione degli osteoclasti operate da part del gruppo di ricerca dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna.

3. RISULTATI E DISCUSSIONE

3.1 Sintesi di precursori a base bisfosfonato

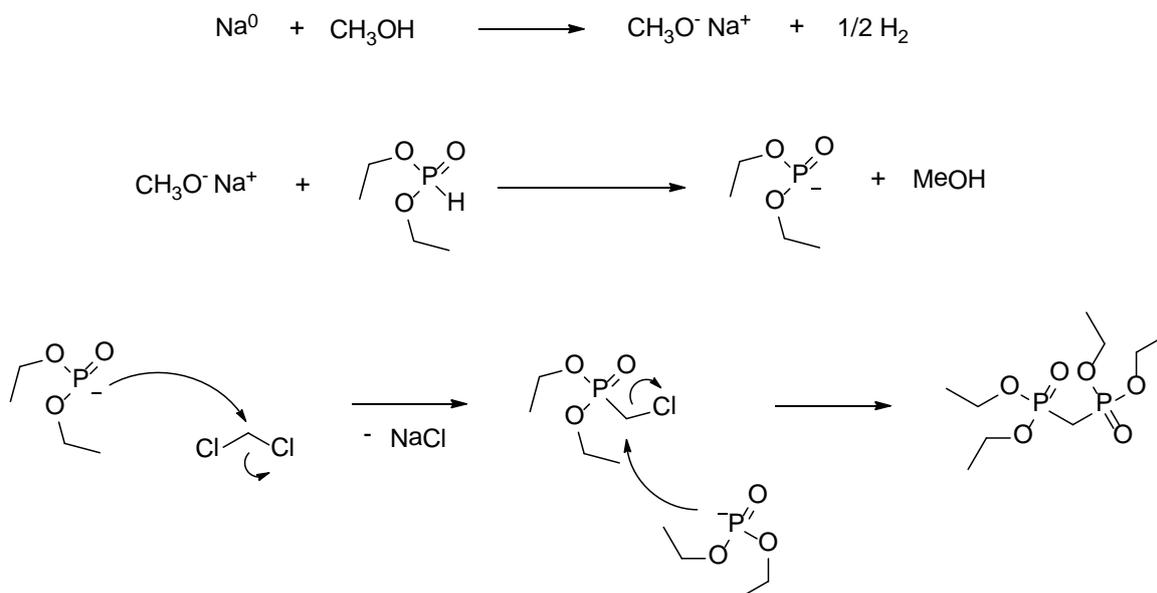
Al fine di riuscire ad ottenere una nuova classe di bisfosfonati si è reso necessario disporre di tre building-block fondamentali:

- Metilene bisfosfonato etil estere
- Viniliden bisfosfonato etil estere
- Viniliden bifosfonati prochirali con differenti gruppi arilici come sostituenti in posizione beta

3.1.1. Metilene-1,1-bifosfonato (MBP)

Il precursore capostipite che consente di produrre un'ampia gamma di strutture fondamentali sulle quali poter eseguire gli studi catalitici è il metilene-1,1-bisfosfonato.

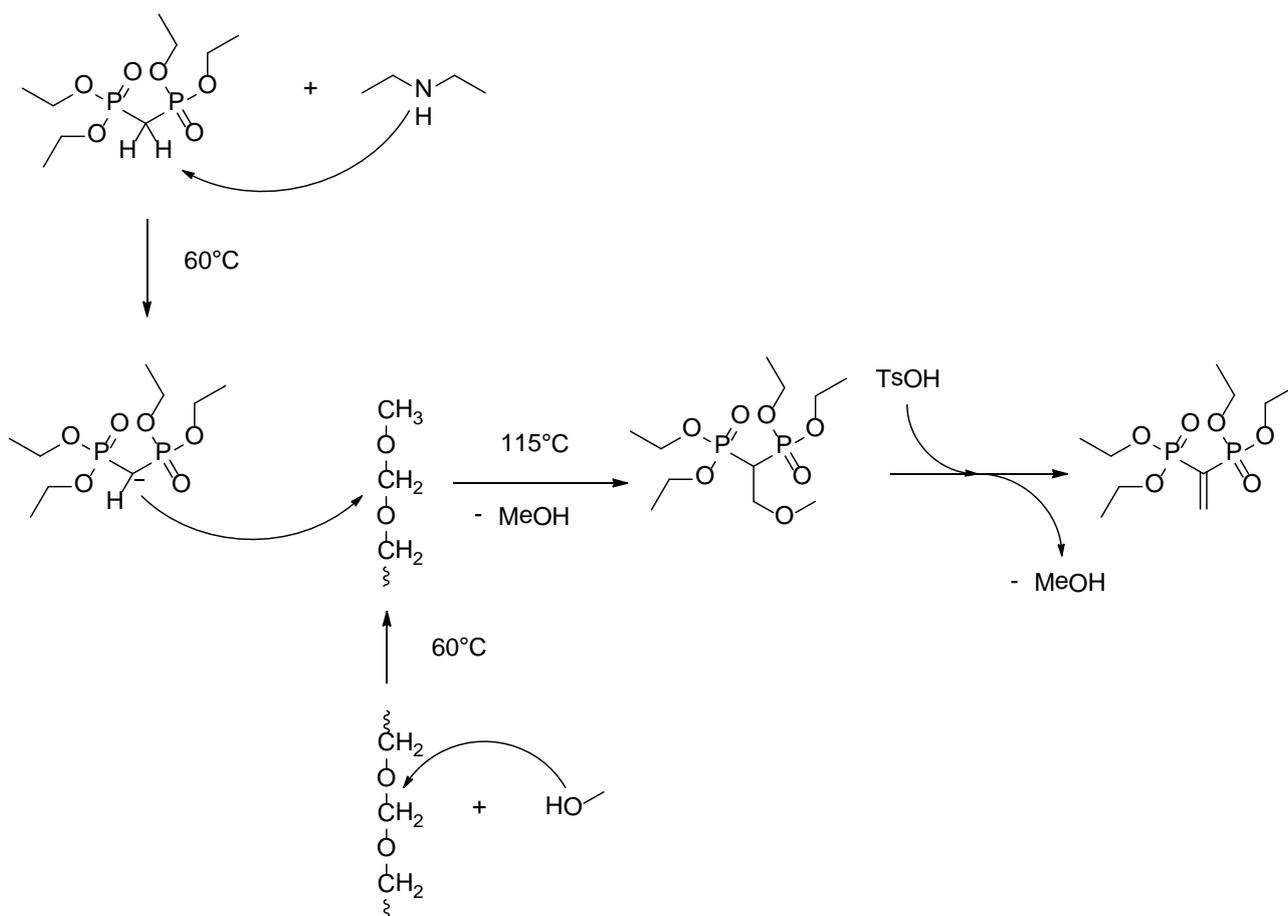
La sintesi di questo precursore consiste in due successivi attacchi nucleofili da parte dei fosfiti deprotonati alla molecola di diclorometano. Per ottenere ciò è necessaria la deprotonazione del fosfito la quale avviene attraverso l'utilizzo di una base di Brønsted molto forte direttamente creata *in situ*. La base in questione è l'etilato di sodio che viene ottenuto per aggiunta di sodio metallico all'etanolo che funge anche da solvente. Solo in seguito si aggiungerà il dietilfosfito che verrà deprotonato liberando idrogeno e sarà così in grado di portare l'attacco nucleofilo al diclorometano che sarà aggiunto in terza battuta. La reazione viene lasciata procedere per tre settimane. Questa metodologia descritta e mostrata in **Schema 9** ha consentito di ottenere il prodotto puro con una resa del 54%.



Schema 9 Meccanismo di reazione per la sintesi del MBP

3.1.2. Tetraetil vinilidene-1,1-bisfosfonato (VBP)

Il MBP è il precursore fondamentale sul quale si basa la sintesi di questa molecola. Tale sintesi si articola in due differenti fasi (**Schema 10**): una prima procede a 60°C nella quale si ha la degradazione della paraformaldeide parallelamente alla deprotonazione del C in posizione α ai fosfori dell' MBP ad opera della dietilammina. In un secondo step condotto a 115°C si ha l'attacco nucleofilo del MBP sul prodotto di degradazione il quale porta ad ottenere il 2-metossietan-1,1-bisfosfonato. Al termine della reazione si provvede all'eliminazione del metanolo attraverso l'acido p-toluensolfonico. Il prodotto è stato ottenuto con una resa superiore al 90%.

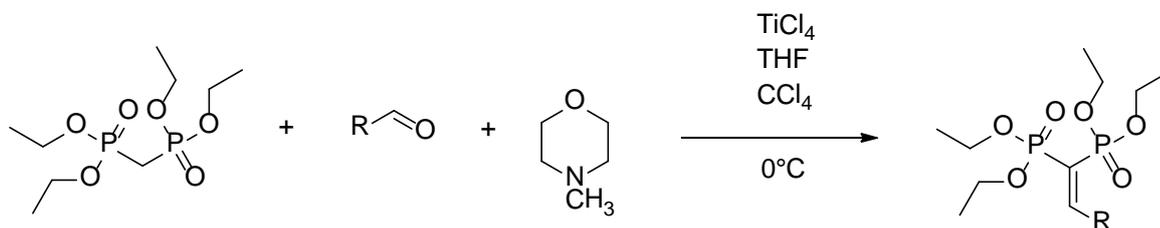


Schema 10 Meccanismo di reazione per la sintesi del VBP

3.1.3. Precursori prochirali derivati aril-viniliden-bisfosfonati

Il precursore MBP viene impiegato nella sintesi dei successivi bisfosfonati prochirali (**Schema 11**). Questi sono ottenuti attraverso condensazione dello stesso MBP con differenti aldeidi catalizzata da TiCl_4 . La funzione del catalizzatore metallico è quella di attivare il MBP attraverso la sua proprietà di forte acido di Lewis coordinando i gruppi fosfonici e rendendo più acidi i protoni del metile in α agli atomi di fosforo e quindi più facilmente attaccabile dalla base N-metil morfolina. Il carbanione formatosi porta l'attacco nucleofilo all'aldeide liberando, per ogni molecola di aldeide

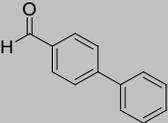
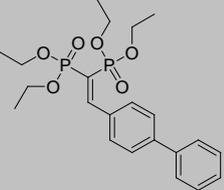
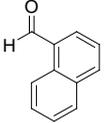
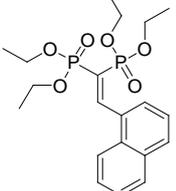
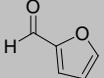
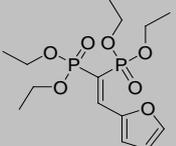
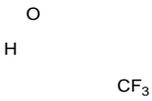
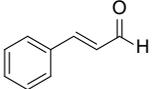
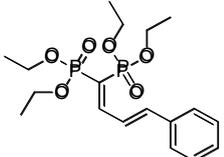
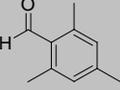
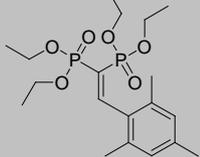
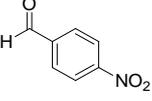
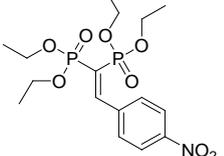
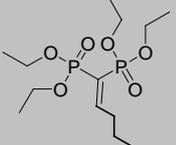
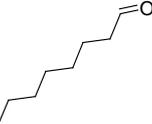
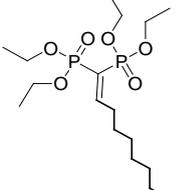
e MBP, una molecola di acqua; questa, reagendo con il TiCl_4 , formerà l'ossido TiO_2 e HCl che potrà quindi alla disattivazione dello stesso metallo. Si rende dunque necessaria l'aggiunta overstechiometrica di catalizzatore di Ti (IV).



Schema 11 Sintesi di un generico precursore bisfosfonato prochirale

L'applicazione di tale metodologia ha consentito di ottenere i precursori riportati in **Tabella 2**, in gran parte aromatici.

	Aldeide	Prodotto	Resa (%)
1			55
2			62
3			65
4			78
5			51
6			66

7			74
8			80
9			45
10			75
11			71
12			45 ^a
13			21
14			68
15			6
16			7

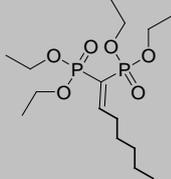
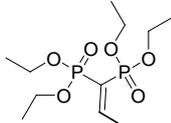
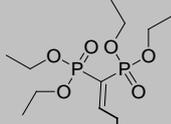
17			0
18			0
19			0

Tabella 2 Condizioni sperimentali: TiCl_4 = 14.6 mmol, CCl_4 = 3.9 ml, THF= 28.5 ml, aldeide= 7.3 mmol, MBP= 7.3 mmol, 4-metilmorfolina= 21.2 mmol. ^a: 10% prodotto cis, 90% prodotto trans (resa dei diastereoisomeri calcolata al ³¹P-NMR)

Dalla tabella sopra riportata si può evincere come le rese siano decisamente buone per quanto concerne le aldeidi aromatiche, siano esse elettroniche (caso della 3,4-dimetossibenzaldeide – riga 2- e naftaldeide –riga 8-) che elettrone povere (2-bromo benzaldeide –riga 5-, 4-fluorobenzaldeide –riga 6-, 4-trifluorometil benzaldeide –riga 10- e 4-nitrobenzaldeide –riga 14-). I problemi sussistono nel momento in cui sono state prese in considerazione le aldeidi alifatiche: queste, infatti, oltre a presentare delle rese molto modeste, mostrano anche una diminuzione della reattività nel momento in cui la catena alifatica aldeidica aumenta di lunghezza. Ciò nonostante aver adottato tutti gli accorgimenti suggeriti in letteratura: si è infatti lavorato in ambiente perfettamente anidro premunendosi altresì di lavare preventivamente le aldeidi con una soluzione acquosa di NHCO_3 allo scopo di allontanare gli acidi carbossilici che potenzialmente possono formarsi per ossidazione delle aldeidi stesse, e distillandole scongiurando in questo modo la presenza di altre impurezze in grado di generare reazioni parassite. Si è anche agito, nel caso della veratraldeide, variando i rapporti molarli tra i vari reagenti e tra reagenti e catalizzatore, oltre a variare la temperatura.

Nonostante tali attenzioni le rese ottenute non sono nemmeno lontanamente paragonabili a quelle riportate in letteratura che variano dal 40 al 60%. Sono invece perfettamente in linea con quelle da noi ottenute quando si tratta di aldeidi aromatiche.

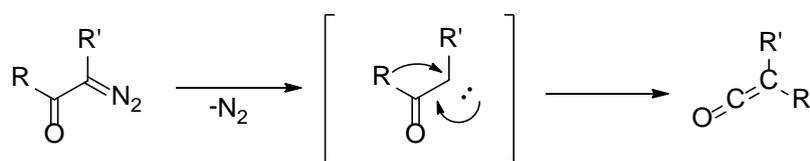
3.2. Reazioni di Michael e di ciclopropanazione sul VBP

E' cosa nota che la differente attività tra tutti i bifosfonati presenti in commercio dipende dal differente sostituto aromatico o alifatico del carbonio in posizione β ai gruppi fosfonati, con grossa rilevanza per tutti i derivati che contengono gruppi azotati come sostituenti. Di grande interesse è dunque riuscire ad eseguire uno screening di tutti i possibili prodotti sintetizzati per riuscire a giungere al più efficace. Ecco quindi che la seconda parte della tesi consiste proprio nel mettere a punto una tecnica sintetica che consenta di poter ottenere con la maggior semplicità e velocità possibili una serie di molecole sulle quali poter arrivare ad eseguire degli studi anche biologici.

La tecnica individuata per riuscire ad ottenere ciò passa attraverso le reazioni di Michael e di ciclopropanazione

3.2.1. Ciclopropanazione del VBP con etildiazoacetato

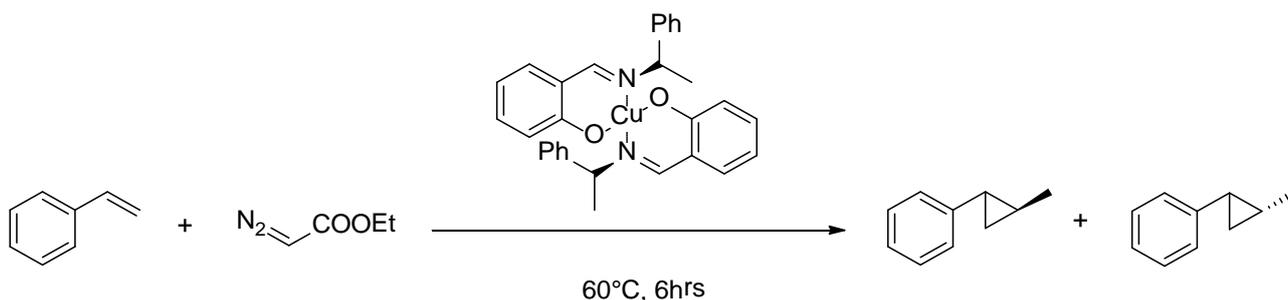
L'etildiazoacetato è una molecola estremamente interessante; infatti in condizioni termolitiche può portare alla perdita di N_2 per formare un carboalcoxicarbene, specie altamente reattiva. Il carbene formato può subire quindi una serie di reazioni, quali inserzione nei legami carbonio-idrogeno ed addizione ai legami multipli carbonio-carbonio per dare ciclopropani, quindi reazioni di ciclopropanazione ma anche riarrangiamenti come il riarrangiamento di Wolff ^{(11), (12)}. Quest'ultimo consiste nella conversione di un α -diazochetone in un chetone, come mostrato in **Schema 12**.



Schema 12 Riarrangiamento di Wolff per un generico α -diazochetone

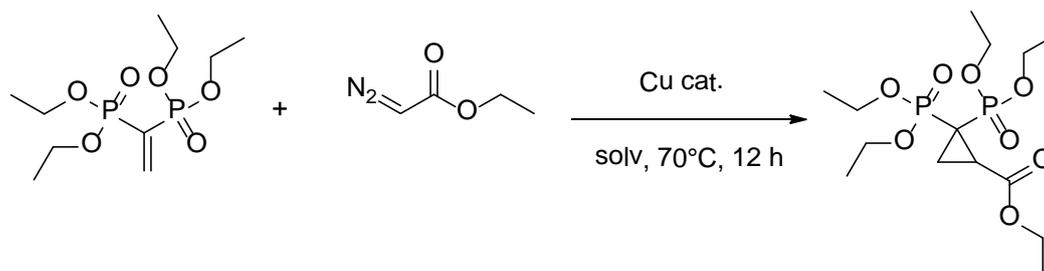
E' proprio quest'ultimo aspetto che è stato preso in considerazione per le successive prove nelle quali l'etildiazoacetato è stato impiegato per la ciclopropanazione del vinilidenbifosfonato; tale reazione è decisamente interessante in quanto porta ad avere nella molecola uno stereocentro il quale potrebbe essere oggetto di futuri studi catalitici enantioselettivi.

La possibilità di poter in futuro avviare degli studi di questo tipo ha portato a voler verificare se la reazione avviene con un sistema catalitico improntato all'enantioselettività. Un dei primi sistemi catalitici enantioselettivi di ciclopropanazione è stato quello di Cu(II) ($Cu_2(OAc)_4$) complessato con il legante di Noyori a formare una struttura tetraedrica, riportata nel 1966 da Nozaki ⁽¹³⁾ (**Schema 13**). Questo è stato impiegato per la prima volta nella ciclopropanazione dello stirene con etildiazoacetato che ha condotto ad un modesto eccesso enantiomerico (6%).



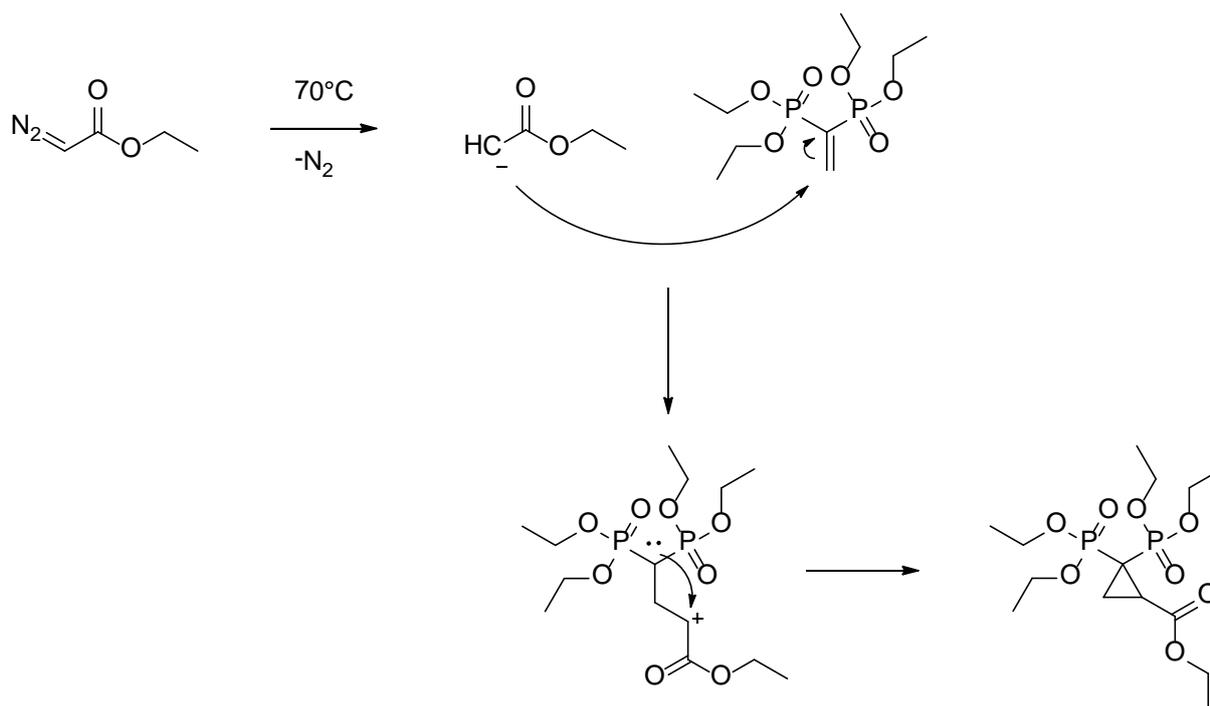
Schema 13 Uno dei primi sistemi catalitici enantioselettivi di ciclopropanazione impiegando il legante di Noyori

La reazione che si spera di ottenere invece impiegando il VBP come reagente è descritta in **Schema 14**:



Schema 14 Reazione generale di ciclopropanazione del VBP

Il cui meccanismo viene sotto proposto (Schema 15):



Schema 15 Meccanismo di reazione per la ciclopropanazione del VBP

Nel nostro caso sono stati impegnati differenti leganti rispetto a quello di Noyori ed il centro metallico di Cu non deriva dal rame tetracetato. Si è infatti impiegato come legante il 2,6-Bis[(4R)-4-fenil-2-oxazolinil]piridina, mentre come sorgente per il centro metallico Cu(OTf)₂ e CuI. Parallelamente sono state condotte anche delle prove senza legante e con il solo metallo; tutte queste vengono sotto riportate (Tabella 3):

#	Catalizzatore	Legante	Cat. (%mol)	Etildiazoacetato (eq)	Solvente	Temperatura (°C)	Resa
1	Cu(OTf) ₂	BOX	10	1.5	DCE	70	0
2	Cu(OTf) ₂	-	10	1.5	DCE	70	0
3	CuI	BOX	10	1.5	DCE	70	67
4	CuI	-	10	1.5	DCE	70	91

Tabella 3 Condizioni sperimentali: VBP= $6.67 \cdot 10^{-2}$ mmol, etildiazoacetato= $1.00 \cdot 10^{-2}$ mmol, solvente= 0.5ml, cat= $6.67 \cdot 10^{-3}$ mmol, T= 70°C

Dagli studi si è appurato che la resa maggiore è stata ottenuta impiegando come catalizzatore Cu(I), sia esso complessato (67%) o meno (91%) dalla bisoxazolina. L'utilizzo di Cu(II) non ha invece condotto a nessuna prodotto.

Sul prodotto non è stato eseguito uno studio enantiomerico, quest'ultimo potrebbe essere lo scopo di lavori successivi.

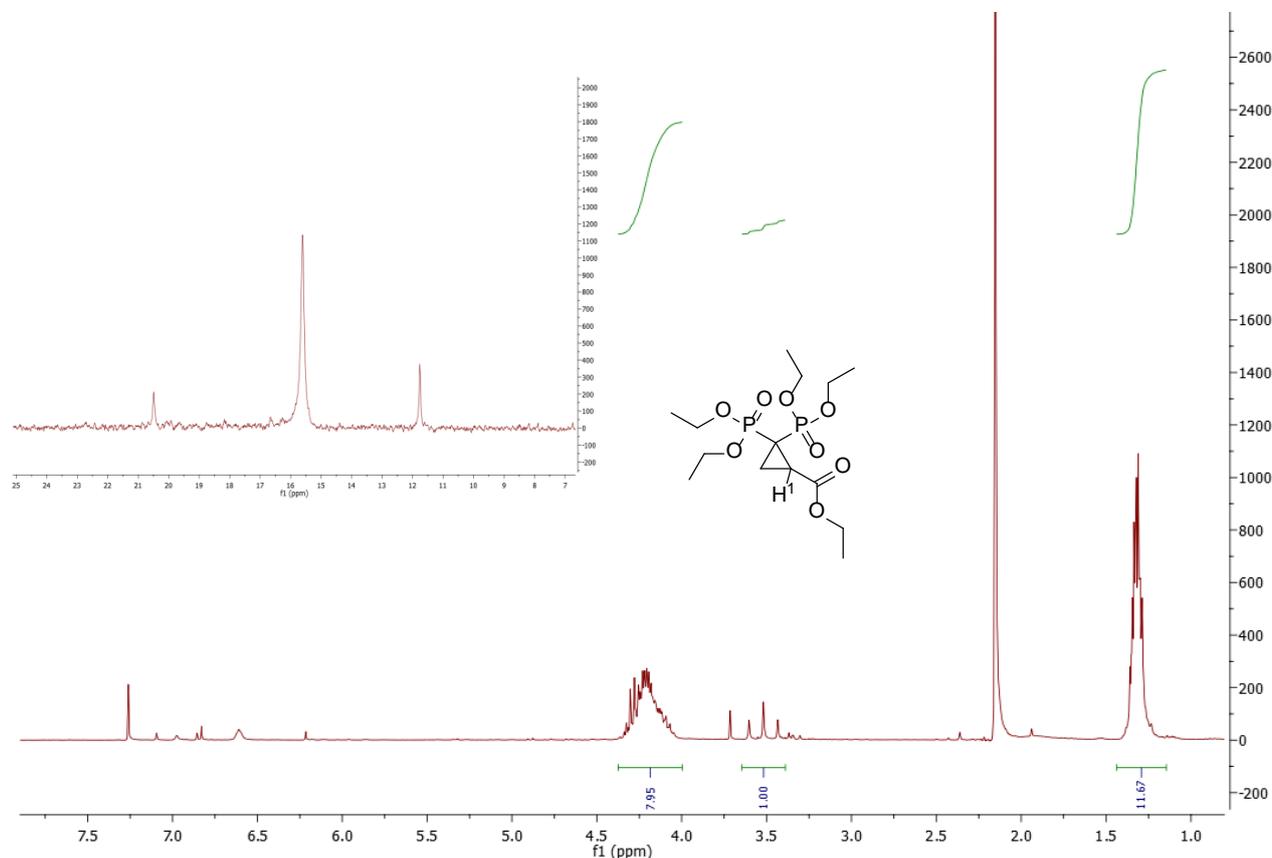


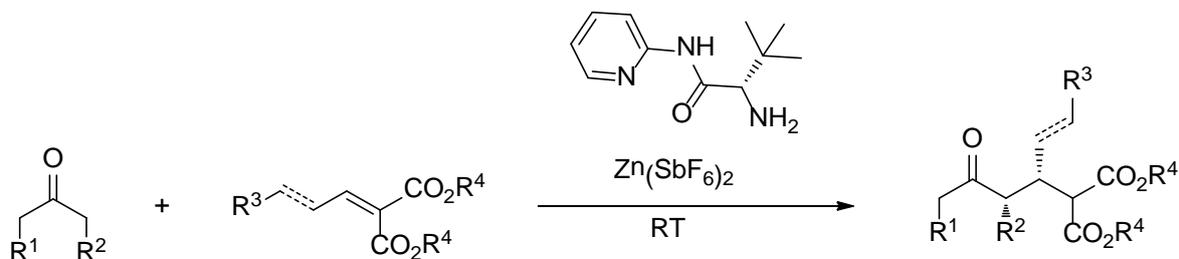
Figura 5 Spettro ¹H-NMR e ³¹P-NMR del prodotto di ciclopropanazione

In **Figura 5** sono riportati gli spettri ¹H e ³¹P del prodotto di ciclopropanazione, dal protone è possibile notare a 3.5 ppm il tripletto rappresentante il protone H1 dell'anello ciclopropano che accoppia con costante J₃ con i fosfori. A 4.3 ppm si può osservare il multipletto riferito ai CH₂ degli etossi, mentre a 1.3 ppm quello dei CH₃ sempre del gruppo etossi.

Lo spettro ³¹P, invece, mostra il singoletto a 15.6 ppm dei due fosfori. A 11.8 ppm è presente il segnale del VBP non reagito mentre quello a 20.5 ppm è un'impurezza.

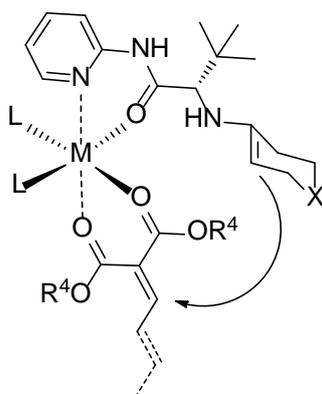
3.2.2. Addizione di chetoni

Un ulteriore studio eseguito sulla reattività del viniliden bifosfonato riguarda la possibilità di potervi eseguire un'addizione di chetoni. L'idea è venuta da un lavoro nel quale si esegue un'addizione asimmetrica di Michael di chetoni all'alchiliden malonato ⁽¹⁴⁾ attraverso l'utilizzo di un metallo acido di Lewis che attiva l'alchiliden malonato in seguito alla sua chelazione col metallo stesso (Schema 16).



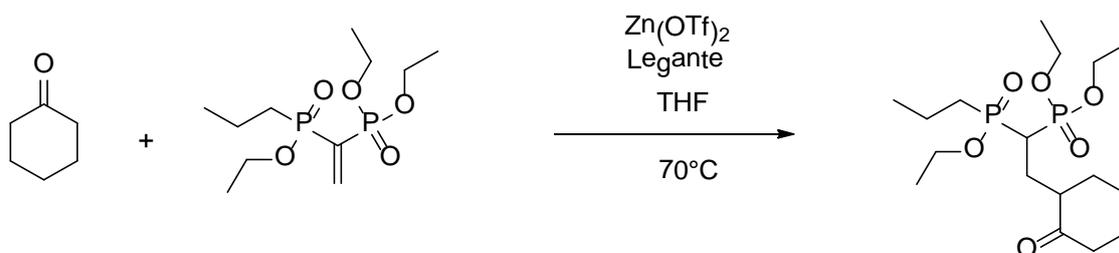
Schema 16 Reazione asimmetrica di Michael di addizione di un chetone all'alchiliden malonato catalizzato da un sistema enammina-metallo acido di Lewis. Resa >99%, e.e. > 99:1

Questo succede in seguito ad una reazione intramolecolare che porta ad ottenere il prodotto di addizione con elevata enantioselettività, ciò anche grazie al legante che indirizza l'attacco del chetone come proposto in Schema 17.



Schema 17 Stato di transizione proposto

Si è dunque pensato di sfruttare la somiglianza dell'alchiliden malonato con quella del VBP e del prochirale col fenile per cercare di eseguire su di essi l'addizione del cicloesanoone (Schema 18).

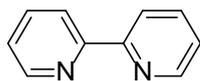


Schema 18 Reazione generale di attacco del cicloesanoone al VBP

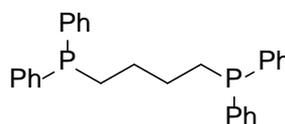
Nell'articolo che ha ispirato tale lavoro è stato eseguito uno screening di catalizzatori che ha portato a selezionare lo $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ come il migliore. Si è quindi deciso di partire da qui per eseguire delle prove catalitiche impegnando come chetone il cicloesanoone, come catalizzatore lo zinco triflato e differenti leganti. Sono inoltre state condotte ulteriori due prove: una senza legante e l'altra con una base al posto del legante per verificare se questa facilita l'eliminazione di un protone del carbonio in alfa al carbonile del chetone portando a rese maggiori. I risultati ottenuti sono esibiti in **Tabella 4**.

#	Cat.	Legante	Base	Cat. (%mol)	Legante (%mol)	Base (%mol)	Cicloesanoone	Solvente	T (°C)	Resa
1	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	-	-	10	-	-	1.5	THF	70	90
2	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	-	DIEA	10	-	20	1.5	THF	70	67
3	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	a	-	10	20	-	1.5	THF	70	90
4	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	b	-	10	20	-	1.5	THF	70	0

Tabella 4 Condizioni sperimentali: VBP= $6.67 \cdot 10^{-2}$ mmol, cicloesanoone= $1.00 \cdot 10^{-2}$ mmol, solvente= 0.5ml, cat= $6.67 \cdot 10^{-3}$ mmol, T= 70°C, legante= $1.33 \cdot 10^{-2}$ mmol ^a: 2,2'-bipiridile, ^b: bis(difenilfosfino)-butano, base= $1.33 \cdot 10^{-2}$ mmol



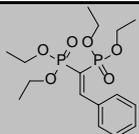
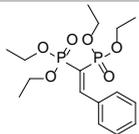
a



b

Dai risultati conseguiti si nota come effettivamente lo zinco triflato abbia una buona proprietà catalitica nei confronti della reazione di addizione portando ad ottenere una resa ragguardevole (90%). Si è inoltre osservato che la base aggiunta per cercare di migliorare l'attacco al VBP non ha riportato i risultati sperati, anzi, la resa è sensibilmente peggiorata (67%), probabilmente perchè l'ammina disattiva il centro metallico. Delle prove eseguite con i differenti leganti solo una (con il 2,2'-Bipiridile) si è conclusa positivamente portando ad ottenere una resa simile a quella ottenuta con lo $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (90%); dalla seconda prova (1,4-Bis(difenilfosfino)-butano), invece, non si è notata la formazione di prodotto. Le cause probabilmente sono da ricercarsi nei differenti ingombri sterici dei leganti, mentre la biperidil consente comunque al chetone di avvicinarsi al metallo prima di portare l'attacco al viniliden bifosfonato, è probabile che invece ciò non si verifichi se il legante è il *bis*-difenilfosfino butano.

Si sono eseguite delle prove con il prochirale col fenile, nel tentativo di riuscire, anche con questo, ad eseguire un'addizione del cicloesanoone. Le prove sono state condotte nelle medesime condizioni che hanno portato ad ottenere le rese maggiori con il viniliden bifosfonato e vengono sotto riportate (**Tabella 5**).

#	Cat.	Prochirale	Legante	Cat. (%mol)	Legante (%mol)	Cicloesanoone	Solvente	T (°C)	Resa
1	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$		-	10	-	1.5	THF	70	0
2	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$		a	10	20	1.5	THF	70	0

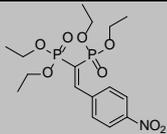
3	Zn(OTf) ₂		-	10	-	1.5	THF	70	0
---	----------------------	---	---	----	---	-----	-----	----	---

Tabella 5 Condizioni sperimentali: VBP= $6.67 \cdot 10^{-2}$ mmol, cicloesano= $1.00 \cdot 10^{-2}$ mmol, solvente= 0.5ml, cat= $6.67 \cdot 10^{-3}$ mmol, T= 70°C, legante= $1.33 \cdot 10^{-2}$ mmol

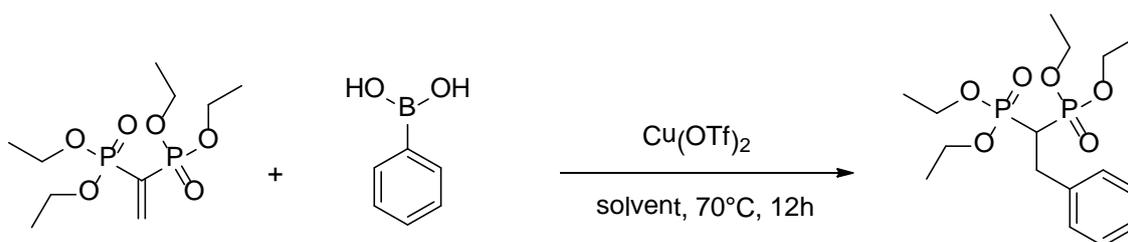
In nessuna delle prove eseguite si è riuscito a portare a termine l'addizione del chetone. Si è tentato anche con un prochirale nitro-sostituito nella speranza che venisse a ridursi la densità elettronica nel carbonio vinilico rendendolo più elettrofilo, ciò nonostante non si sono riscontrati risultati apprezzabili.

3.2.3. Addizione di acidi boronici al VBP catalizzata da Cu(II)

L'addizione di acidi boronici^{(15), (16), (17), (18), (19)} ad alcheni elettron poveri può essere efficacemente catalizzata da complessi di Pd(II)⁽²⁰⁾ e Rh(I)⁽²¹⁾. Quest'ultimo, in particolare, permette la sintesi di un ampio spettro di derivati carbonilici β -sostituiti ad esempio per addizione di acidi boronici ad acido acrilico⁽²²⁾, enensulfonammidi⁽²³⁾ e molti altri^{(24), (25), (26), (27), (28), (29)}. Questa classe di reazioni tollerano bene la presenza di acqua come descritto nell'addizione di acidi boronici ad acidi acrilici⁽²²⁾ e nella sostituzione di esteri acrilici⁽³⁰⁾, con esiti positivi anche nella versione asimmetrica come dimostrato nell'addizione ad enoni prochirali^{(31), (32)}.

Al contrario, nelle reazioni di addizione di reagenti boronici ad alchenilfosfonati⁽³³⁾ la presenza di una cospicua quantità di acqua come cosolvente si è rivelato dannoso portando a diminuzioni nella resa in prodotto desiderato.

Nel gruppo di ricerca presso il quale è stato svolto il presente lavoro di tesi è stata messa a punto l'addizione di un'ampia gamma di acidi boronici a VBP mediata da un precursore di Rh(I) impiegando come mezzo solvente una miscela 9:1 di acqua:1,4-diossano. In questo lavoro di tesi si è voluto estendere lo studio all'impiego di altri metalli meno pregiati rispetto al Rh(I) da impiegarsi per la medesima reazione. Le reazione modello tra acido fenil boronico e VBP è stata investigata con differenti precursori metallici in quantità del 10% in moli rispetto al vinilidenbisfosfonato; si è osservato come nel caso di PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(tetra), Zn(OTf)₂ e CuI la reazione condotta in differenti solventi quali toluene, dicloroetano e dimetil formammide alle temperature di 70°C per i primi due solventi e 110°C per la DMF, non ha portato ad alcuna formazione di prodotto (Tabella 6 righe 1,2,3,4,5). Al contrario, impiegando Cu(OTf)₂ si è potuta notare una discreta attività catalitica ottenendo il corrispondente prodotto di addizione con resa pari al 40% (Schema 19, Tabella 6 riga 6).



Schema 19 Reazione generale di addizione dell'acido fenil boronico al VBP catalizzata da Cu(OTf)₂

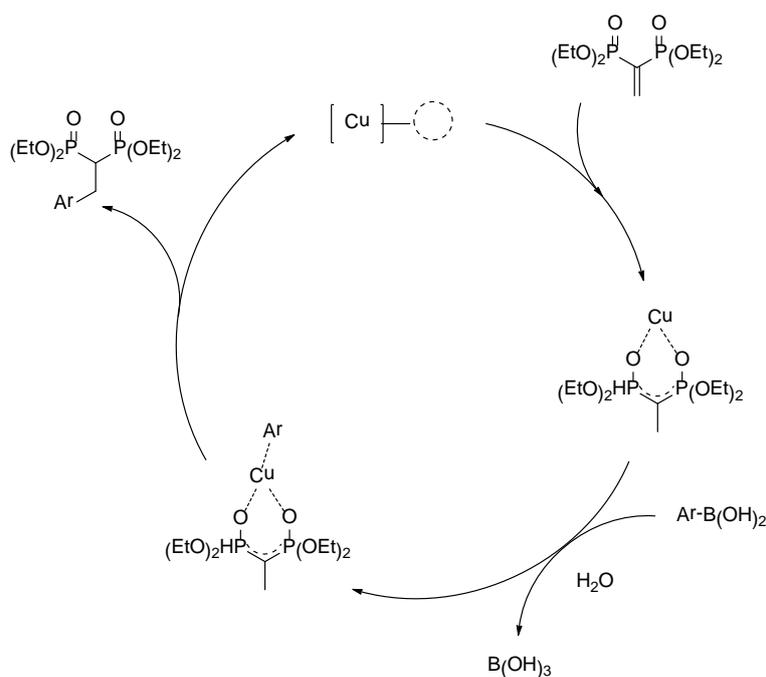
Lavorando in 1,2-dicloroetano (DCE) come solvente si è notato un aumento della conversione (dal 40 al 44%) passando da una temperatura di 70°C ad una di 85°C. Si è potuto notare inoltre un aumento di conversione passando da una quantità di acido boronico pari a 1.5 eq rispetto al VBP (40%) a 5 eq (75%), pur mantenendo invariata la quantità di catalizzatore. Alla luce di ciò si è provato a mantenere un elevato quantitativo di VBP diminuendo la quantità di catalizzatore notando immediatamente una repentina diminuzione della resa passata al 45% (**Tabella 6 riga 8**).

Il passo successivo è stato quello di eseguire un rapido screening dei solventi cercando di selezionare quello migliore. Da questa selezione si è notato che questa classe di reazioni non solo sopporta bene la presenza di acqua, ma addirittura che tali reazioni possono essere condotte in ambiente acquoso. In particolare, è stata impiegata una miscela di solventi H₂O:1,2-diossano in rapporto 9:1 che ha condotto ad una resa del 47%, leggermente migliore rispetto alla stessa reazione condotta nelle medesime condizioni in DCE. Un ulteriore miglioramento si è però osservato nel momento in cui è stato impiegato un solvente molto più apolare come il toluene, con il quale le rese in prodotto sono salite al 90% con il 10% in mol di catalizzatore e 1.5 eq. di acido boronico. Anche in questo caso l'aumento di acido boronico ha condotto ad un aumento parallelo della resa osservando con 2 eq fino al 93% di prodotto di addizione e con 5 eq sino al 94%.

#	Catalizzatore	Cat. (%mol)	Acido Fenil boronico (eq)	Solvente	Temperatura (°C)	Resa (%)
1	CuI	10	1.5	DCE	70	0
2	PdCl ₂	10	2	DMF	70	0
3	Pd(OAc) ₂	10	2	DMF	70	0
4	Pd(tetra)	10	2	DMF	70	0
5	Zn(OTf) ₂	10	2	Toluene	110	0
6	Cu(OTf) ₂	10	1.5	DCE	70	40
7	Cu(OTf) ₂	10	5	DCE	70	75
8	Cu(OTf) ₂	2	5	DCE	70	45
9	Cu(OTf) ₂	10	1.5	DCE	85	44
10	Cu(OTf) ₂	10	1.5	H ₂ O:1,4 diossano 9:1	70	47
11	Cu(OTf) ₂	10	1.5	Toluene	70	90
12	Cu(OTf) ₂	5	5	Toluene	70	94
13	Cu(OTf) ₂	2	5	Toluene	70	93

Tabella 6 Prove catalitiche per l'addizione di acido fenil boronico al VBP ($6.67 \cdot 10^{-2}$ mmol) impiegando differenti catalizzatori in differenti quantità con diversi solventi. Le temperature variano a seconda del solvente impiegato.

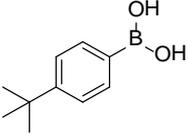
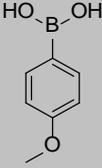
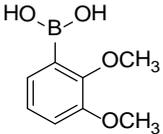
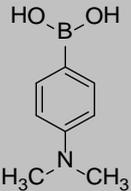
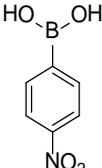
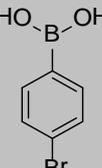
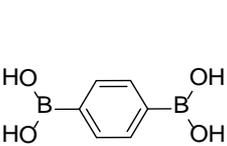
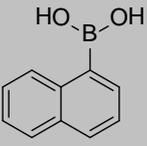
Il sistema catalitico migliore, quindi, risulta essere quello che prevede l'utilizzo di toluene come solvente, Cu(OTf)₂ al 10% in moli rispetto al VBP (20 mg), e 1.5 eq di acido boronico, per il quale può essere proposto il seguente ciclo (**Schema 20**):



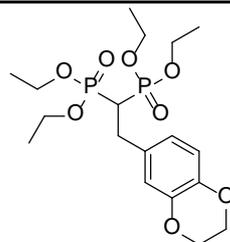
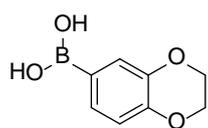
Schema 20 Ipotesi di ciclo catalitico per l'addizione di acidi boronici al VBP

Tali condizioni sono state applicate ad un ampio range di acidi boronici caratterizzati da differenti proprietà steriche ed elettroniche oltre che dalla presenza di differenti gruppi funzionali (Tabella 7). Si è osservato come anche per acidi boronici con modesta reattività (Tabella 7 righe 1 e 2, acido metil bornico e isopropil bornico) il prodotto bisfosfonato aspettatosi si sia formato, anche se con rese modeste. Le rese in prodotto BP di addizione migliorano sensibilmente nel momento in cui si passa ad acidi boronici con sostituenti aromatici notando come la presenza di gruppi elettron donatori, come dimetil ammino, metossi e *t*-butil porta a rese più elevate, nell'intervallo 74-84% (Tabella 7 righe 4,5,6,7), mentre substrati arilboronici con sostituenti come il nitrogruppo o alogeni che impoveriscono la densità elettronica dell'anello aromatico limitano la formazione dei prodotti (38-59%, Tabella 7 righe 8,9,18).

#	Acido Boronico	Prodotto	Resa (%)
1			56
2			26
3			46

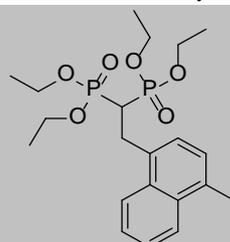
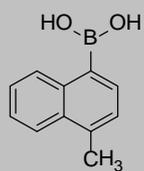
4		77
5		83
6		84
7		74
8		59
9		59
10		71
11		91

12



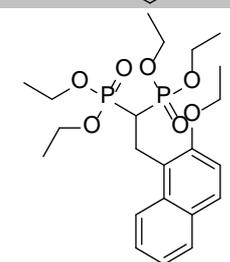
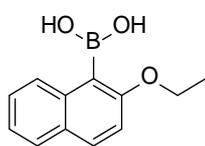
79

13



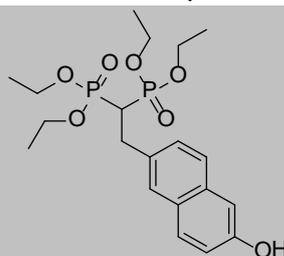
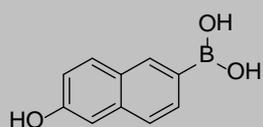
100

14



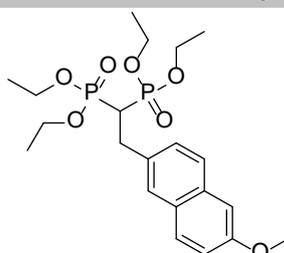
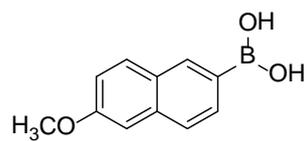
66

15



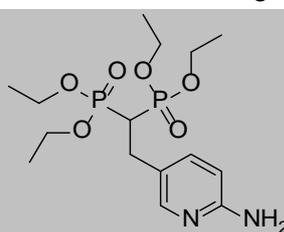
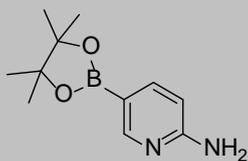
69

16



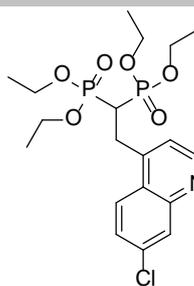
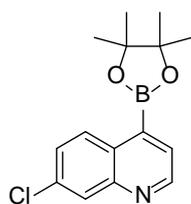
91

17



91

18



38

19			100
20			53
21			78
22			83

Tabella 7 Prodotti di addizione di differenti acidi boronici al VBP con le rispettive rese

Si può dunque eseguire un confronto tra un lavoro di tesi precedente in cui l'attacco al vinilidene bisfosfonato da parte degli acidi boronici è stato catalizzato da rodio con i risultati ottenuti impiegando rame come catalizzatore. I risultati vengono sotto riportati (Tabella 8):

#	Acido Boronico	Resa Rh cat. (%)	Resa Cu cat. (%)
1	Acido 4-bromo fenilboronico	100	59
2	Acido 4-nitrofenilboronico	100	59
3	Acido 4-metossifenilboronico	100	83
4	Acido 3-Tiofenilborobico	78	100
5	Acido 4-metil-1-naftalenboronico	95	100
6	Acido 6-metossi-2-naftalenboronico	100	91
7	Benzotiofene-3-acido boronico	100	53
8	Acido 1,4-benzodiossano 6-boronico	100	79
9	Acido 1,4-diboronico	76	71
10	Acido 2-etossi-1-naftalen boronico	100	66
11	Acido 4-(dimetilamino)-fenilboronico	80	74
12	Acido 6-idrossinaftalene-2-boronico	100	69

Tabella 8 Rese riguardanti l'attacco di acido boronico al VBP catalizzato da differenti metalli

Tali dati sono organizzati nel grafico di Figura 6:

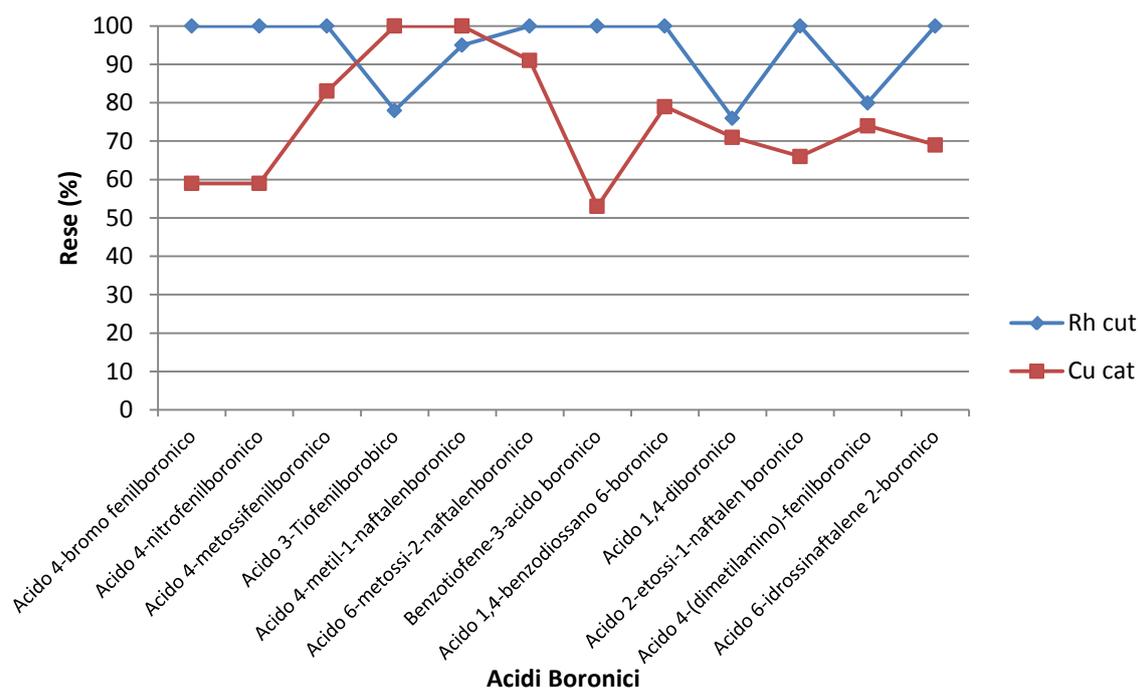
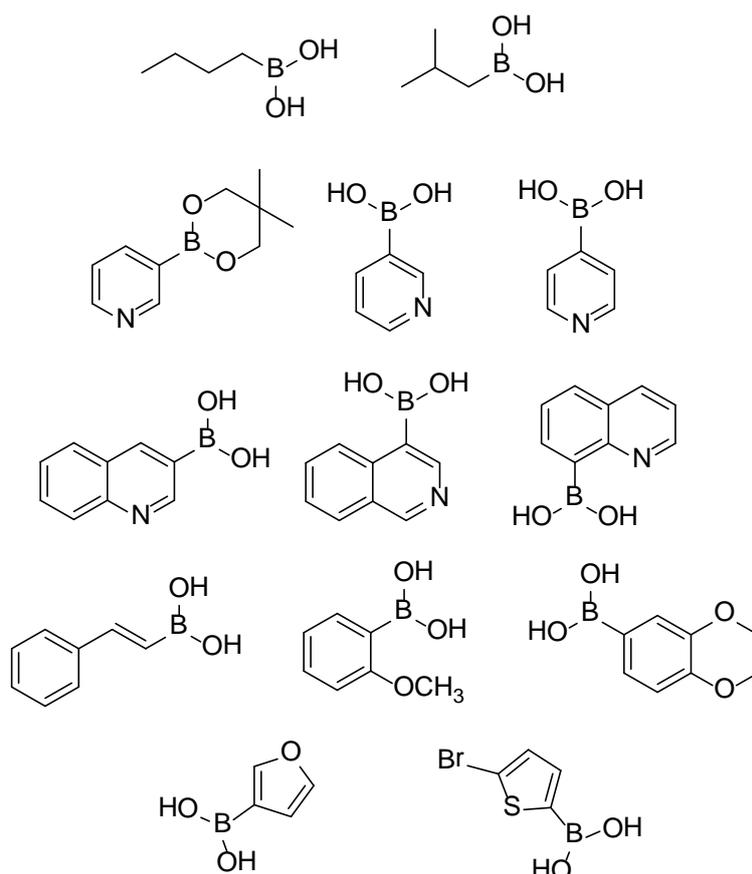


Figura 6 Grafico riportante il confronto tra le rese di addizione di acidi boronici al VBP Rh e Cu catalizzate

I risultati mostrano come le rese siano nel complesso paragonabili tra loro. Solo in alcuni casi quali l'acido 4-bromofenilboronico, l'acido 4-nitrofenilboronico ed il benzotiofene-3-acido boronico le rese risultano radicalmente differenti qualora si utilizzato come catalizzatore rodio oppure rame (**Tabella 8 righe 1,2,7**). Questo è plausibile in quanto gli acidi boronici in questione possiedono una densità elettronica decisamente ridotta rispetto agli altri acidi, ciò fa sì che il metallo impiegato come catalizzatore giochi un ruolo più determinante rispetto agli altri casi. Nonostante il rodio sia stato impiegato in quantità pari al 2% rispetto al VBP, mentre il rame in quantità 5 volte superiore (10%), quello ottenuto è comunque un risultato interessante essendo il rame decisamente più economico del rodio, anche se impiegato in dosi superiori.

Esiste però una classe di altri acidi boronici che non hanno condotto ai prodotti desiderati. Si tratta in genere di tutti quelli arilboronici in cui nell'anello aromatico è un eterociclo azotato, ma anche acidi boronici alifatici con catene C4 ramificate e non. Questo, probabilmente, a causa del basso carattere elettron donatore del carbonio connesso all'atomo di boro. Anche eterocicli come furano e tiofene bromosostituito non hanno condotto ai prodotti sperati (**Schema 21**).

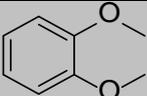


Schema 21 Elenco di acidi boronici che non hanno portato ai prodotti desiderati

Come per gli indoli, anche nel caso degli acidi boronici è stato scelto l'acido che ha fornito conversioni maggiori al fine di valutare se la reazione potesse essere condotta anche in grande scala. La scelta è caduta sull'acido 4-metil-1-naftalenboronico (Tabella 7 riga 13). Il risultato ottenuto sancisce che pur aumentando le quantità di 10 volte la resa è comunque stata quantitativa.

3.2.4. Addizione di Michael di derivati aromatici elettron ricchi a VBP mediata da $\text{Cu}(\text{OTf})_2$

Una seconda classe di reazioni di Friedel-Craft è stata condotta impiegando un'altra serie di reagenti elettron ricchi quali gli aromatici metossiderivati, etiltiofene, 3-iodio-9H-carbazolo, 1-metilimidazolo e piridina. Le prove condotte vengono sotto riportate (Tabella 9).

#	Catalizzatore	Cat. (%mol)	Reagente elettronrico	Solvente	Temperatura (°C)
1	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	10		DCE	70

2	CuI	10		DCE	70
3	Cu(OTf) ₂	10		DCE	70
4	Cu(OTf) ₂	10		DCE	70
5	Cu(OTf) ₂	10		DCE	70
6	Cu(OTf) ₂	10		DCE	70
7	Cu(OTf) ₂	10		DCE	70
8	Cu(OTf) ₂	10		Toluene	70
9	Cu(OTf) ₂	10		Toluene	70
10	Cu(OTf) ₂	10		DCE	70
11	Cu(OTf) ₂	10		DCE	70
12	Cu(OTf) ₂	10		DCE	70

13	Cu(OTf) ₂	10		DCE	70
14	Cu(OTf) ₂	10		DCE	70
15	Cu(OTf) ₂	10		DCE	70
16	Cu(OTf) ₂	10		DCE	70
17	Cu(OTf) ₂	10		DCE	70
18	Cu(OTf) ₂	10		DCE	70

Tabella 9 Tentativi di addizione di speci elettrn ricche al VBP

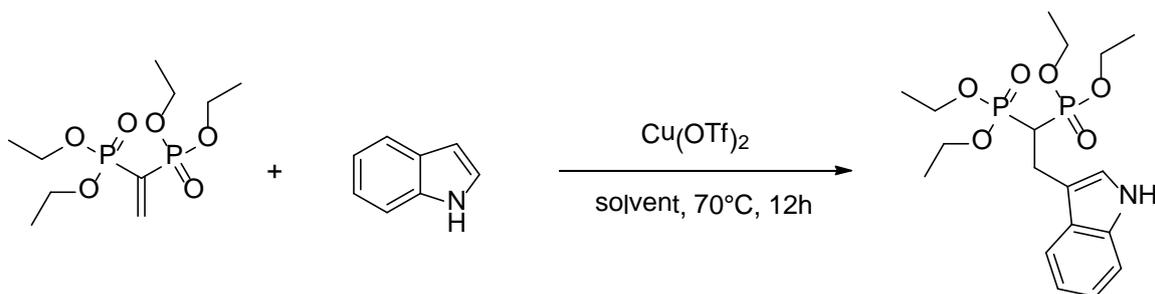
Dagli studi compiuti si può dedurre che l'addizione di VBP a specie elettrn ricche non ha condotto ai risultati sperati, siano tali specie eterocicliche, policicliche o sostituite da gruppi elettrn donatori. Probabilmente l'anello aromatico non è abbastanza elettrn ricco per essere efficacemente alchilato dal VBP.

Gli unici risultati sono stati ottenuti con i fenolo derivati metossi e dimetossi fenolo (**Tabella 9 righe 10 e 11**) nei quali, però, non si è verificata la Friedel-Craft ma una semplice reazione di addizione dell'ossidrile al vinile del bisfosfonato.

Diversamente dai derivati aromatici elettrn ricchi sopra discussi, gli indoli hanno permesso di ottenere risultati molto più soddisfacenti nella reazione con VBP come di seguito illustrato

3.2.4. Reazioni di Friedel-Craft tra VBP ed indoli

Il gruppo funzionale indolo è presente in moltissime strutture di farmaci impiegati a vari scopi terapeutici e la sua coniugazione al residuo bisfosfonato può portare all'ottenimento di nuovi derivati BP contenenti azoto in catena laterale che potenzialmente possono dimostrare buona attività anti-osteoclastica. A questo proposito, inizialmente si è cercato di mettere a punto la reazione modello tra VBP ed indolo per poi estenderla ad altri indoli ed a BP prochirali al fine di ottenere BP chirali. Il Cu(II) è conosciuto come un efficace promotore di reazioni di Friedel-Craft tra indoli ed alchiliden malonato o nitroalcheni, anche in versione enantioselettiva. Pertanto si è scelto di testare tale complesso metallico nella reazione modello riportata nello **Schema 22**.



Schema 22 Reazione generale di addizione di indoli al VBP

La reazione è stata investigata inizialmente impiegando $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ al 10% in moli rispetto al VBP (20 mg, $6.67 \cdot 10^{-2}$ mmol) in 1,2-dicloroetano (DCE) a 70°C osservando la formazione del prodotto di sostituzione elettrofila sull'anello eteroatomico in posizione 3 con resa pari al 71%, mentre diminuendo la quantità di catalizzatore si osserva una conseguente diminuzione di resa (Tabella 10 righe 2-4). Sono stati testati anche altri catalizzatori metallici quali CuI e PdCl_2 che però non hanno portato ad alcuna formazione di prodotto. Successivamente si è cercato di trovare il solvente migliore per le reazioni impiegando, oltre al DCE, anche toluene, il quale ha condotto ad una resa decisamente inferiore (56%). È interessante osservare come la reazione possa essere condotta efficacemente anche in acqua quale solvente (resa pari al 94%) nelle medesime condizioni di temperatura, in presenza di tensioattivo anionico sodio dodecil solfato (SDS) la cui funzione consiste nel facilitare la solubilizzazione dei substrati organici poco solubili e la loro interazione con il catione metallico catalizzatore della reazione.

Per concludere si è condotta una reazione alla temperatura di ebollizione del DCE (83°C) che ha portato ad un aumento della resa sino al 92%, comunque confrontabile con i risultati ottenuti in acqua a 70°C .

#	Catalizzatore	Cat. (% mol)	Solvente	Temperatura ($^\circ\text{C}$)	Resa (%)
1	CuI	10	DCE	70	0
2	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	2	DCE	70	39
3	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	5	DCE	70	47
4	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	10	DCE	70	71
5	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	10	Toluene	70	56
6	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	10	$\text{H}_2\text{O}/\text{SDS}$	70	94
7	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	10	DCE	83	92
8	PdCl_2	10	DCE	70	0

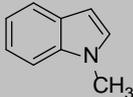
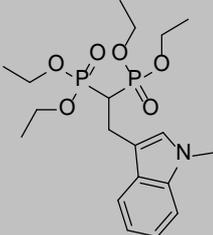
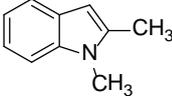
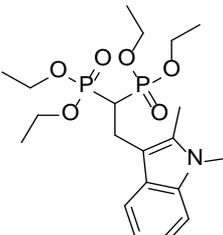
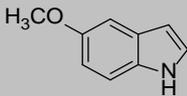
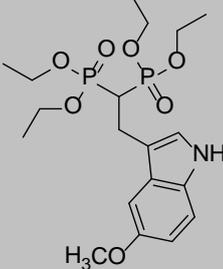
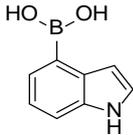
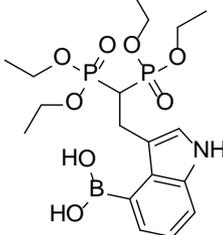
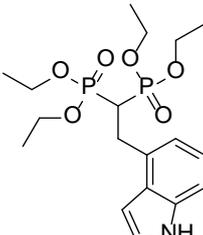
Tabella 10 Screening di differenti tipi e concentrazioni di catalizzatori a differenti temperature nella reazione tra VBP ($6.67 \cdot 10^{-2}$ mmol) e indolo ($1.00 \cdot 10^{-1}$ mmol)

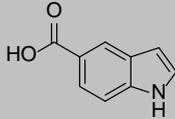
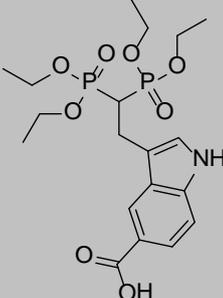
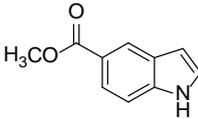
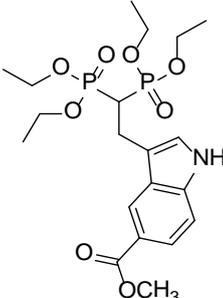
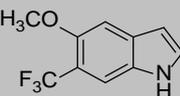
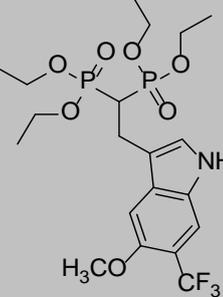
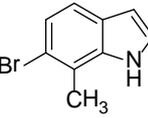
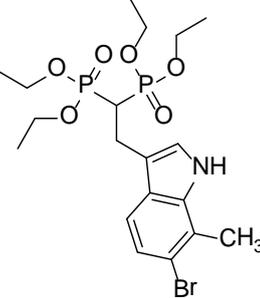
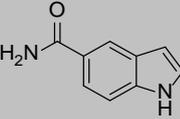
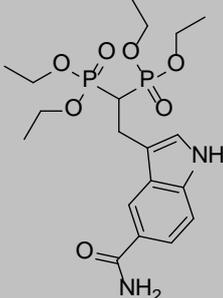
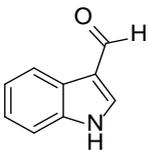
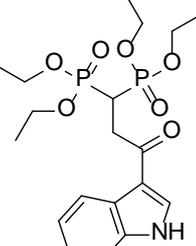
Una volta selezionato il miglior sistema catalitico, si è proceduto con lo screening di vari indoli svolgendo per ogni substrato aromatico due prove parallele, una condotta in DCE come solvente ed una in $\text{H}_2\text{O}/\text{SDS}$. I dati ottenuti sono riportati in Tabella 11.

Gli indoli esaminati sono di diversa natura caratterizzati da differenti proprietà steriche ed elettroniche. In solvente organico indoli con gruppi elettron donatori come sostituenti quali l'1-metilindolo e l'1,2-dimetilindolo hanno portato al prodotto di addizione con elevata resa (67 e

100%). Al contrario il 2-metanol indolo, pur avendo un carattere elettron ricco, non ha condotto al prodotto desiderato probabilmente a causa di interazioni steriche tra il sostituente in posizione 2 e la posizione 3 dell'indolo più elettronicamente ricca.

Questo genere di reazione è particolarmente sensibile alle proprietà elettroniche dell'indolo come dimostrato dal caso del 5-metossi indolo in cui il gruppo metossi è caratterizzato da uno spiccato carattere elettron donatore, ha consentito di ottenere il prodotto con una resa pari al 90%. La sola aggiunta di un residuo trifluorometile in posizione 6 a questo metile ha portato ad una drastica diminuzione della resa nel corrispondente BP prodotto che è scesa al 39%. Non è nota la ragione per cui gli indoli 5-carbossimetil indolo e il corrispondente acido 5-carbossi indolo danno una resa moderata molto simile (48 e 50%), mentre il 5-carbossammide indolo risulta completamente inattivo.

#	Indolo	Prodotto	Resa (%)
1			67 ^a 78 ^b
2			100 ^a 96 ^b
3			90 ^a 31 ^b
4			30 ^a 38 ^b
			50 ^a 29 ^b

5			50 ^a 51 ^b
6			48 ^a 41 ^b
7			39 ^a 61 ^b (39 ^{b1} , 22 ^{b2})
8			47 ^a 57 ^b (31 ^{b1} , 26 ^{b2})
9			0 ^a >98 ^b
10			77 ^a 38 ^b

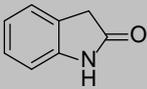
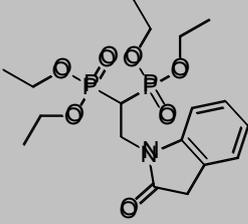
11			46 ^a 24 ^b
----	---	--	------------------------------------

Tabella 11 Indoli, prodotti e rese delle reazioni di Friedel-Craft tra VBP ed indoli. Le rese sono riferite sia alle reazioni condotte in ^a DCE, sia in ^b H₂O. ^{b1}=prodotto a 22 ppm, ^{b2}=prodotto a 20.5 ppm.

Si nota che il 2-oxindolo e l'indolo-3-carbossaldeide (**Tabella 11 righe 10, 11**) pur avendo la posizione 3 occupata da gruppi sostituenti risultano comunque reagire in presenza di Cu(OTf)₂ dando luogo a prodotti di sostituzione attraverso l'azoto indolico nel caso del 2-oxindolo e di addizione al carbonile dell'aldeide nel caso dell' indolo-3-carbossaldeide. La struttura di quest' ultimo è stata confermato sia dall'analisi ¹H-NMR sia da quella GC-MS.

Nel caso del prodotto derivante dall'attacco del 2-oxindolo al viniliden bisfosfonato la prova che tale attacco viene portato attraverso l'azoto indolico è confermata dal chemical shift del segnale riferito al protone H¹. Infatti, mentre per i prodotti derivanti dall'indolo aromatico il chemical shift del tripletto di tripletti cade a 2.5-2.6 ppm, in questo caso invece lo stesso segnale cade a 3.5 ppm, come dimostrato dalla **Figura 7**.

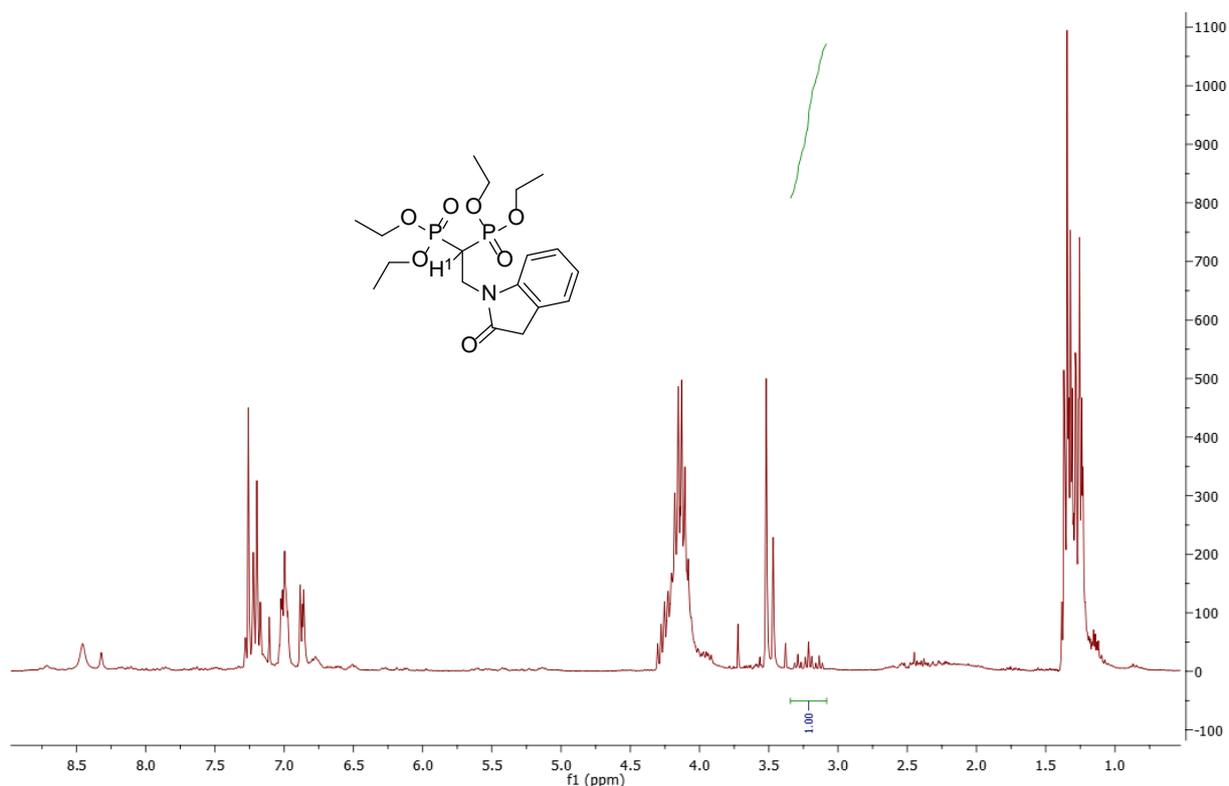


Figura 7 Spettro ¹H-NMR riferito al prodotto di attacco del 2-oxindolo al VBP (non puro)

Anche nel caso dell'addizione dell'indolo-3-carbossaldeide si nota che il tripletto del protone H¹ cade a 3.2 ppm. Ciò è indice del fatto che il C in α ai fosfori è legato a qualcosa di fortemente elettronegativo, il che suggerisce la struttura del prodotto come indicato in **Figura 8**.

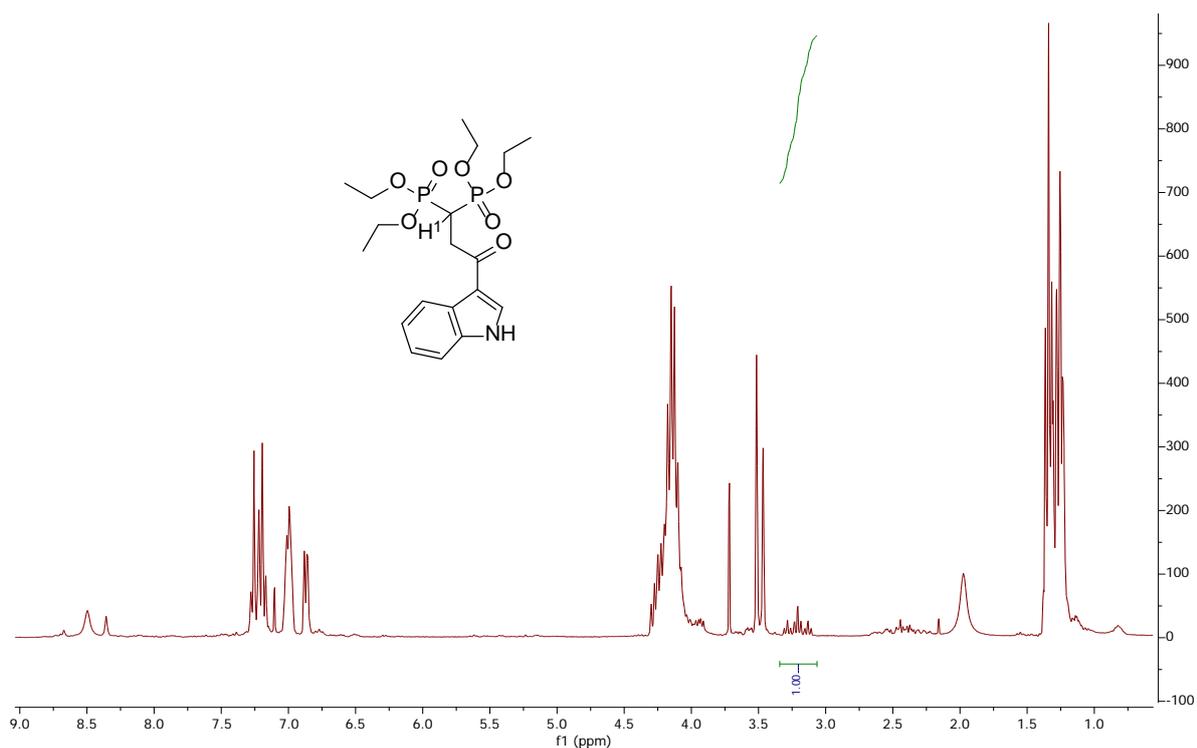


Figura 8 Spettro $^1\text{H-NMR}$ riferito al prodotto di attacco dell'indolo-3-carbossaldeide al VBP (non puro)

Dalla GC-MS deriva un'ulteriore conferma, infatti lo ione molecolare che viene a formarsi ha Mw 445 che corrisponde proprio al prodotto di addizione attraverso il gruppo carbonilico in posizione 3.

Un altro caso interessante è senza dubbio quello dell'indolo-4-acido boronico (**riga 4**): questi, infatti, presenta due siti attivi, uno deriva dalla presenza in posizione 5 del gruppo funzionale acido boronico che può costituire un residuo nucleofilo come evidenziato in questa stessa tesi nel paragrafo 3.2.3., l'altro deriva dal carattere indolico della molecola che fornisce alla molecola reattività in posizione 3. La reazione tra questo indolo bifunzionale ed il VBP catalizzata da $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ha portato alla formazione contestuale di due prodotti: uno sostituito in posizione 5 e l'altro sostituito in posizione 3 (**Tabella 11 riga 4**).

La conferma di ciò è fornita sia dall' $^1\text{H-NMR}$ che dal $^{31}\text{P-NMR}$ dai quali è possibile apprezzare due set di segnali riferiti ai due differenti prodotti.

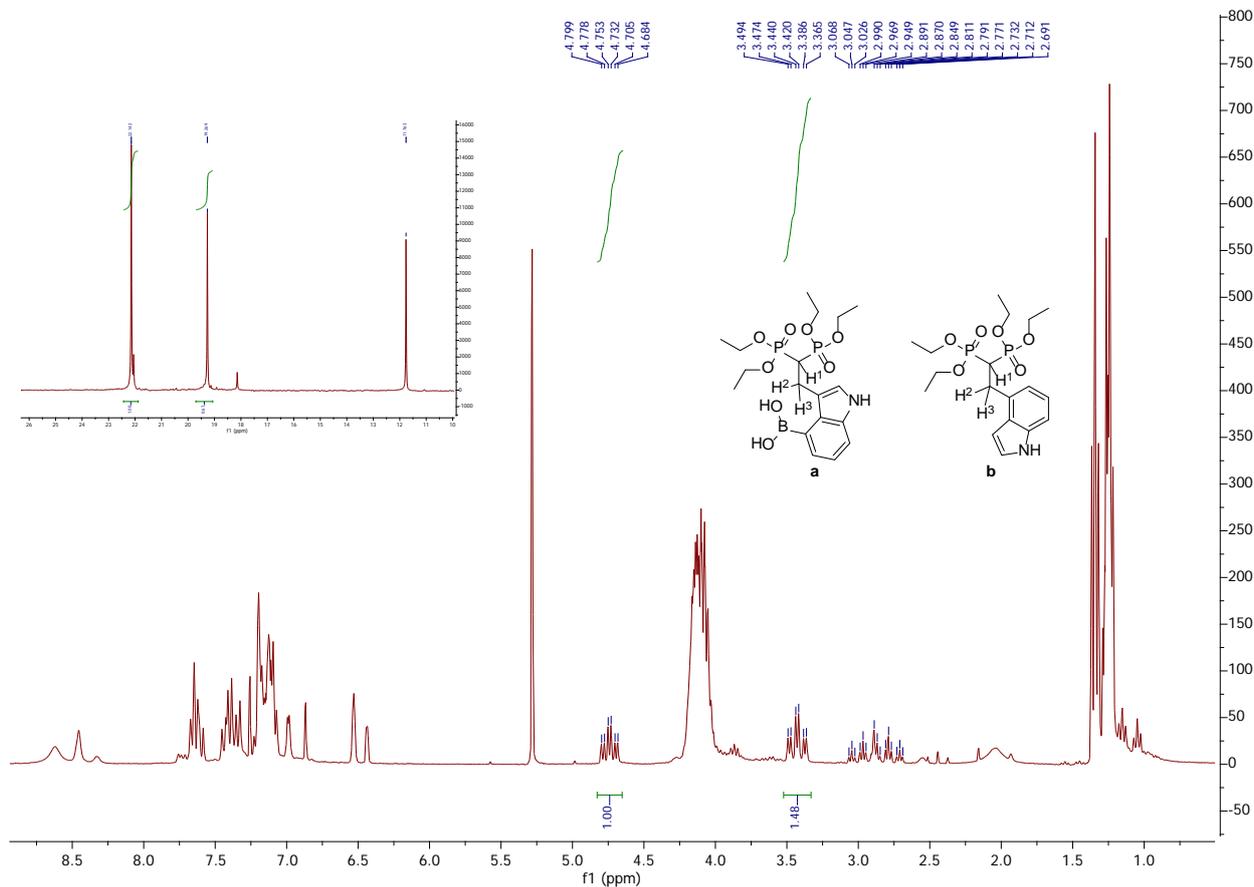


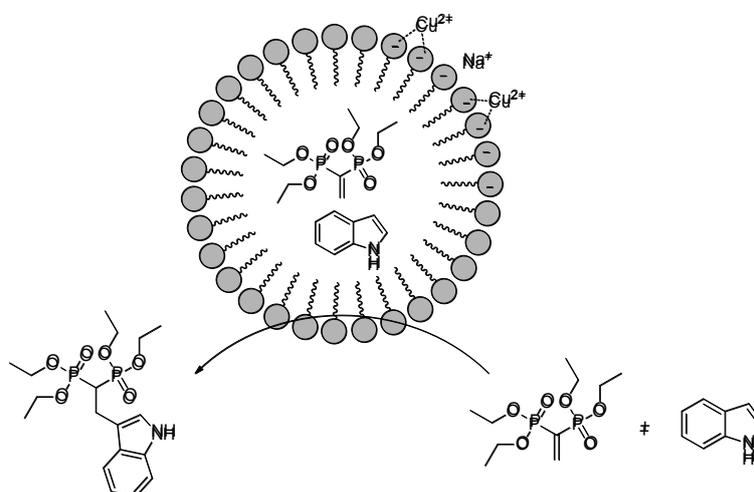
Figura 9 Spettro $^1\text{H-NMR}$ e $^{31}\text{P-NMR}$ dei prodotti di addizione dell'indolo-4-acido boronico

Dallo spettro $^{31}\text{P-NMR}$ di **Figura 9** si può subito notare la presenza di due speci, sancita dai segnali a 22 ppm e 19 ppm. La conferma arriva dallo spettro $^1\text{H-NMR}$ dal quale si può notare la presenza del set di segnali riferito al protone H^1 : da 2.7 ppm a 3.1 ppm si possono identificare infatti i due tripletti di tripletti, anche se sovrapposti. Decisamente più distinguibili sono i segnali dei protoni H^2 e H^3 ; si notano infatti due set di tripletti di doppietti a differenti chemical shift. Il segnale a 4.7 ppm è probabilmente riferita alla struttura **b** in cui l'indolo è legato al gruppo bisfosfonato attraverso l'anello aromatico (più elettronegativo), mentre i segnali a 3.4 ppm riguardano la struttura **a**, leggermante meno elettronegativa.

Le medesime reazioni sono state condotte anche in ambiente acquoso avvalendosi del sodio dodecil solfato come tensioattivo. I risultati ottenuti sono ragguardevoli in quanto tale mezzo di reazione risulta a tutti gli effetti alternativo al solvente clorurato, nonostante si possa pensare che possa interferire con la coordinazione del substrato al catalizzatore di Cu(II) . E' sicuramente interessante osservare come per alcuni indoli quali il 5-metossi-6-trifluorometil indolo (**riga 7**) ed il 6-bromo-7-metil indolo (**riga 8**) si siano ottenuto, oltre al prodotto desiderato, anche il prodotto di riduzione del reagente viniliden bisfosfonato. Questo è confermato sia dal $^{31}\text{P-NMR}$ (il picco a 20 ppm corrisponde proprio al VBP ridotto), sia dalla gas cromatografia dalla quale è ben visibile il picco di massa 302 corrispondente proprio al VBP ridotto.

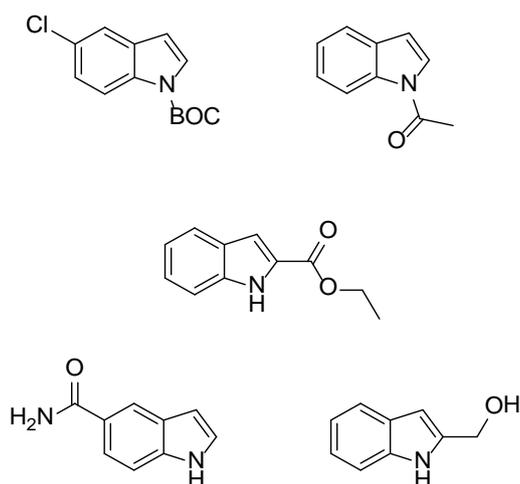
In genere si può notare che in alcuni casi le rese in ambiente acquoso risultino più modeste rispetto al solvente organico (caso del dimetilindolo -riga 2-, 5-metossindolo -riga 3-, indolo-4-acido boronico -riga 4, prodotto 2-, indolo-5-metilestere -riga 6-, indolo-3-carbossaldehyde -riga 10-, 2-oxoindolo -riga 11-), questo probabilmente è da ricercarsi in una scarsa idrofilicità degli indoli

unita ad una affinità altrettanto debole per la parte alifatica delle micelle. Nei casi in cui, invece, le reazioni in ambiente acquoso hanno portato ad un incremento delle rese, o per lo meno ad una loro riconferma (caso del metilindolo –riga 1-, indolo-4-acido boronico –riga 4, prodotto 1-, indolo-5-acido carbossilico –riga 5-, indolo-5-carbossammide –riga 9-, 5-metossi-6-trifluorometil indolo - riga7-), è lecito ipotizzare che il sistema micellare che viene a crearsi nella miscela di reazione in soluzione acquosa costringe i reagenti all'interno delle micelle portando ad una più intima vicinanza tra questi con effetti benefici sulla reazione. L'incremento di reattività passando da un ambiente organico ad un ambiente acquoso-micellare può essere ricercata anche nel fatto che il catione Cu^{2+} che si forma in acqua possa fungere da controione per la parte anionica del sodio dodecil solfato al posto dello ione Na^+ . Questo si traduce in una maggiore vicinanza tra reagenti presenti all'interno della micella e catalizzatore collocato nella testa idrofila del tensioattivo. Ciò potrebbe spiegare anche la maggior reattività dell'indolo 5-carbossammide, questi, infatti, avendo un maggior carattere idrofilico, nella micella sarà sicuramente collocata più in testa al tensioattivo e quindi più vicino al metallo che esplica la catalisi (**Schema 23**).



Schema 23 La micella costringe ad una maggiore vicinanza i reagenti

Esiste invece una classe di indoli (**Schema 24**) che non ha portato ad ottenere il prodotto desiderato, ne in fase organica, ne in fase acquosa, se non per l'indolo-5-carbossammide. Questi sono fondamentalmente indoli in cui il gruppo funzionale a loro legato impoverisce l'anello aromatico. Gruppi funzionali con questa caratteristica diminuiscono drasticamente la reattività del sistema.

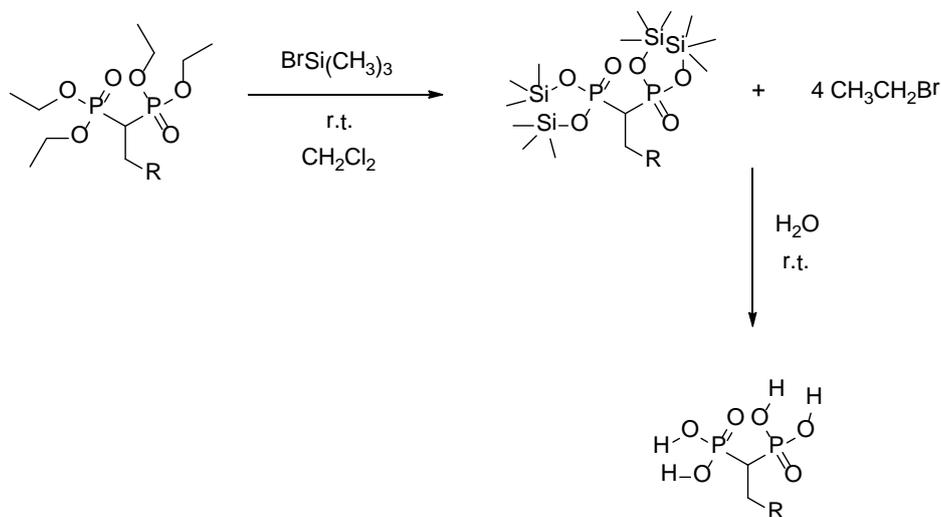


Schema 24 Indoli che non hanno portato ai prodotti desiderati

Al fine di capire se le reazioni possono essere efficacemente condotte anche in quantità maggiori si è deciso di eseguire l'aggiunta di dimetilindolo al vinilidene bisfosfonato aumentando le dosi di 10 volte rispetto alla reazione in vial. La scelta del dimetilindolo è motivata dal fatto che questo indolo ha dato conversione quantitativa nel test catalitico come osservabile dalla **Tabella 11 riga 2**. Sempre quantitativa è stata anche la resa sulla reazione condotta in grande scala.

3.2.5. Tentativo di deprotezione dei prodotti di addizione al VBP di acidi boronici ed indoli

I prodotti di addizione di acidi boronici e indoli al VBP sono stati sottoposti a deprotezione dei gruppi esterei per dare i corrispondenti acidi boronici liberi che sono le specie farmacologicamente su cui poi saranno effettuati i test di tossicità e di inibizione dell'attività degli osteoclasti. Tale reazione prevede l'impiego di trimetilsililbromuro che porta alla rimozione del gruppo etile come etil bromuro con conseguente formazione del bisfosfonato con il gruppo $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Quest'ultimo subisce successivamente idrolisi con acqua a dare il derivato acido bisfosfonico (**Schema 25**).



Schema 25 Reazione di deprotezione di un generico BP

Tale metodologia è stata applicata a tutti i prodotti di addizione sintetizzati che è stato possibile isolare in quantità opportuna (Tabella 12, Tabella 13):

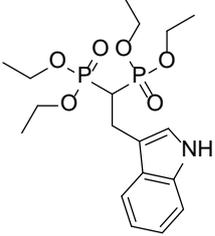
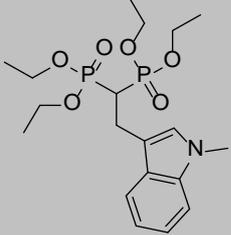
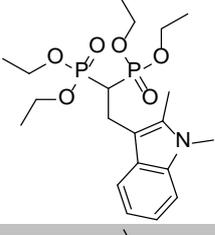
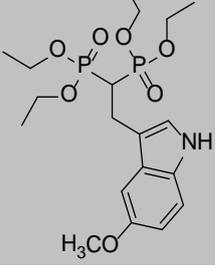
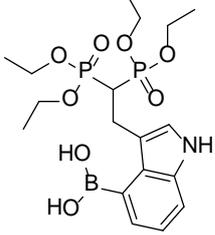
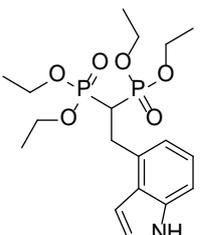
Indoli				
Indolo derivato	BrSi(CH ₃) ₃	H ₂ O	T (°C)	Tempo
	500 µl	0.5 ml	R.T.	15 h
	500 µl	0.5 ml	R.T.	15 h
	500 µl	0.5 ml	R.T.	15 h
	500 µl	0.5 ml	R.T.	15 h
	500 µl	0.5 ml	R.T.	15 h
				

Tabella 12 Tentativo di deprotezione di BP indolo derivati

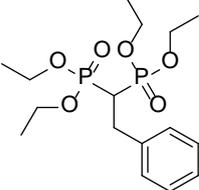
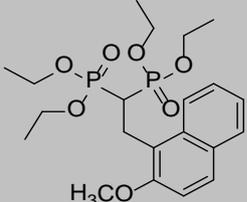
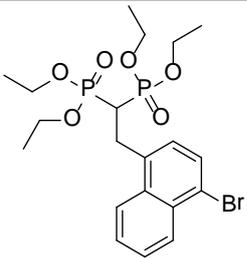
Acidi Boronici				
Derivato	BrSi(CH ₃) ₃	H ₂ O	T (°C)	Tempo
	500 µl	0.5 ml	R.T.	15 h
	500 µl	0.5 ml	R.T.	15 h
	500 µl	0.5 ml	R.T.	15 h

Tabella 13 Tentativo di deprotezione di BP acidi boronici derivati

Dai dati ottenuti in tabella si nota come in nessuno dei casi si è riuscito ad ottenere il prodotto voluto; questo probabilmente a causa della forte aggressività del sistema di reazione.

3.2.6. Tentativo di ciclopropanazione del BP prochirale fenil sostituito e di addizione di speci elettron ricche

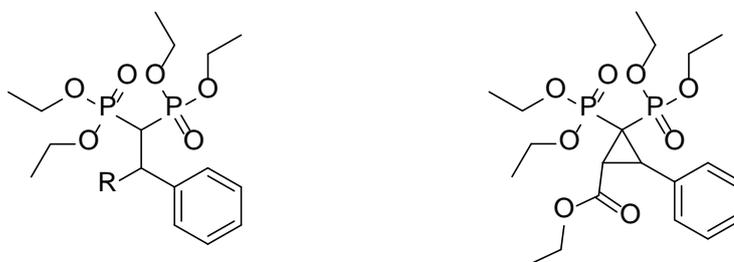
Al fine di riuscire ad ottenere delle speci con un centro chirale si è tentato di eseguire le reazioni di addizione di acidi boronici, indoli e ciclopropanazione al BP prochirale fenil sostituito. Questo tentativo è stato condotto impiegando differenti catalizzatori e differenti condizioni sperimentali che verranno sotto riportate (Tabella 14):

#	Catalizzatore	Cat. (%mol)	Nucleofilo	Nucleofilo (eq)	Solvente	T (°C)	Tempo
1	Cu(OTf) ₂	10	Indolo	1,5	CDCl ₃	65	12 h
2	Cu(OTf) ₂	10	Etildiazoacetato	1,5	C ₂ H ₄ Cl ₂	65	12 h
3	Cu(OTf) ₂	10	Acido Boronico	1,5	C ₂ H ₄ Cl ₂	65	12 h
4	iMesCuCl	10	4-metossifenil acido boronico	3	Diossano	100	12 h
5	CuI	10	Etildiazoacetato	1,5	CDCl ₃	65	12 h
6	Zn(OTf) ₂	10	Cicloesanone	1.5	THF	70	12 h
7	Zn(OTf) ₂ +1,4-Bis(diphenylphosphino)-butane	10	Cicloesanone	1.5	THF	70	12 h
8 ^a	Zn(OTf) ₂	10	Cicloesanone	1.5	THF	70	12 h

9	dppe	25	Dimetossibenzene (p)	1,5	C ₂ H ₄ Cl ₂	70	12 h
10	dppe	25	Veratrolo (o)	1,5	C ₂ H ₄ Cl ₂	70	12 h
11	dppe	25	Indolo	1,5	C ₂ H ₄ Cl ₂	70	12 h
12	dppe	25	Acido Boronico	1,5	C ₂ H ₄ Cl ₂	70	12 h
13	dppb	25	Dimetossibenzene (p)	1,5	C ₂ H ₄ Cl ₂	70	12 h
14	dppb	25	Veratrolo (o)	1,5	C ₂ H ₄ Cl ₂	70	12 h
15	dppb	25	Indolo	1,5	C ₂ H ₄ Cl ₂	70	12 h
16	dppb	25	Acido Boronico	1,5	C ₂ H ₄ Cl ₂	70	12 h
17	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂	25	Acido Boronico	1,5	C ₂ H ₄ Cl ₂	65	12 h
18	Pd Cherophos Cl ₂	25	Acido Boronico	1,5	C ₂ H ₄ Cl ₂	65	12 h
19	Pd BINAP Cl ₂	25	Acido Boronico	1,5	C ₂ H ₄ Cl ₂	65	12 h
20	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂ +Ag(OTf) ₂	25	Acido Boronico	1,5	C ₂ H ₄ Cl ₂	65	12 h
21	PdCherophosCl ₂ +Ag(OTf) ₂	25	Acido Boronico	1,5	C ₂ H ₄ Cl ₂	65	12 h
22	PdBINAPCl ₂ +Ag(OTf) ₂	25	Acido Boronico	1,5	C ₂ H ₄ Cl ₂	65	12 h

Tabella 14 Tentativi di reazioni nucleofile sul BP prochirale con fenile impiegando differenti tipologie di catalizzatori. ^a: prochirale nitrofenil sostituito

In questa classe di reazioni sono stati investigati differenti catalizzatori al fine di riuscire ad aggiungere speci elettron ricche al BP prochirale col fenile. Pur avendo eseguito uno screening rilevante di catalizzatori a differenti condizioni operative non si è riuscito comunque ad ottenere i prodotti desiderati riportati in **Schema 26**.



R= indolo, acido boronico, metossiderivato

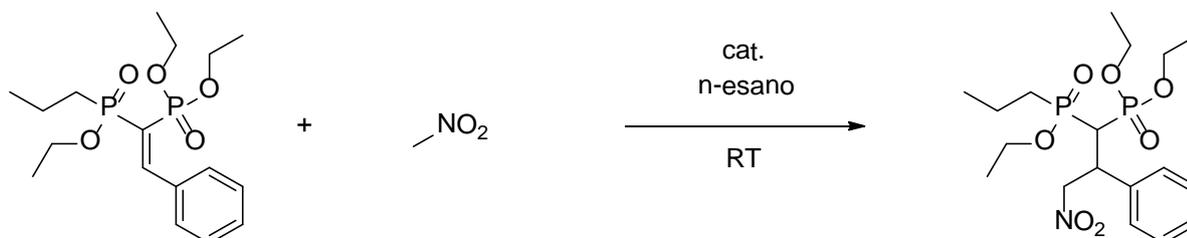
Schema 26 Prodotti di sostituzione aspettati ma non ottenuti

Le ragioni di questa inattività nei confronti di tale reagente sono state ricercate nel forte ingombro sterico sia del BP prochirale fenil sostituito, sia dei nucleofili. Oltre a questo si è preso in considerazione l'eventualità che il BP fosse troppo poco elettrofilo; per questa ragione è stata condotta una reazione (**Tabella 14 riga 8**) nella quale il prochirale possiede nitrofenile come sostituito. Ciò non ha portato comunque a nessun miglioramento.

Queste considerazioni hanno portato a cercare di eseguire gli attacchi nucleofili con un differente elettrofilo meno ingombrato (nitrometano) ed impiegando come catalizzatore una serie di basi che, deprotonando il metile del nitroderivato, consentissero di ottenere un attacco nucleofilo più efficace. Impiegando diisopropil etil ammina come base la reazione è avvenuta con discreto successo (63%); ciò ha consentito di aprire un nuovo capitolo del lavoro di tesi.

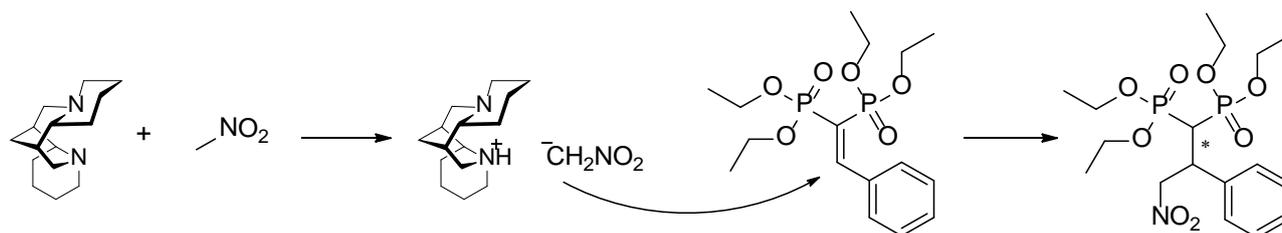
3.3. Sintesi catalitica di BP chirali per reazioni di addizione di Michael mediata da organocatalizzatori basici

Nella sezione seguente vengono riportati i risultati ottenuti nella reazione di funzionalizzare i substrati BP prochirali aromatici attraverso l'addizione di nitrometano al BP prochirale fenil sostituito (**Schema 27**).



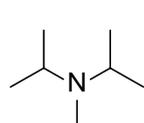
Schema 27 Reazione generale di nitrometanazione del prochirale BP

Si può ipotizzare un meccanismo di reazione che passi attraverso la deprotonazione da parte della base chirale del nitrometano. Vengono a formarsi quindi due speci ioniche: il catione formato dalla base chirale protonata e l'anione costituito dal nitrometano deprotonato. La vicinanza tra queste speci fa sì che la conformazione della base giochi un ruolo fondamentale su quella che sarà la faccia del BP prochirale ad essere attaccata dando luogo all'enantioselectività. Si può dunque ipotizzare un meccanismo di reazione di questo tipo (**Schema 28**):

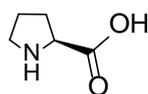


Schema 28 Ipotesi di meccanismo di reazione. La base chirale presa in considerazione è la sparteina

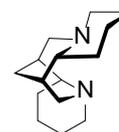
Per fare questo sono state impiegate differenti basi chirali enantiopure disponibili commercialmente al fine di riuscire ad ottenere un prodotto enantioarricchito. Le basi adottate vengono di seguito riportate (**Schema 29**).



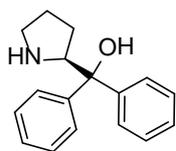
1 DIEA



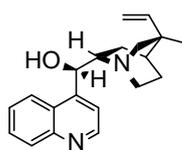
2 L-prolina



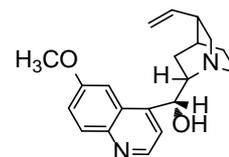
3 (-)-sparteina



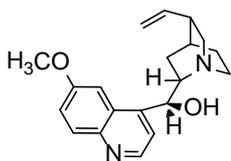
4 (S)-(-)-α,α-difenil-2-pirrolidinmetanolo



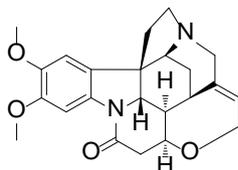
5 cinconidina



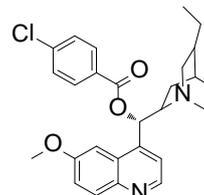
6 chinina



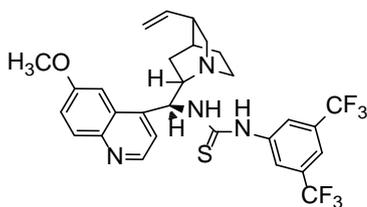
7 chinidina



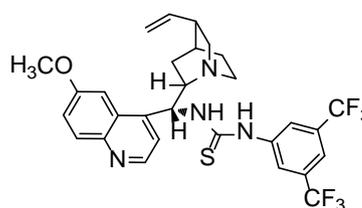
8 brucina diidrata



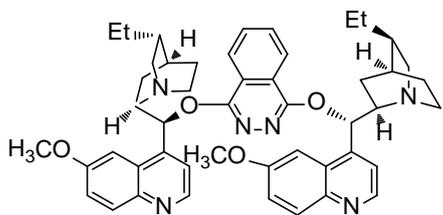
9 idrochinidina 4-clorobenzoato



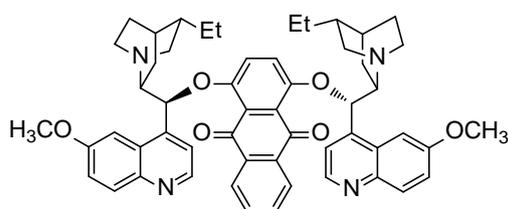
10 tiourea chinina-derivato



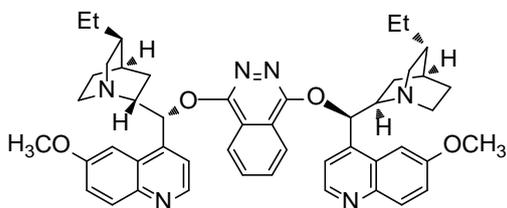
11 tiourea chinidina-derivato



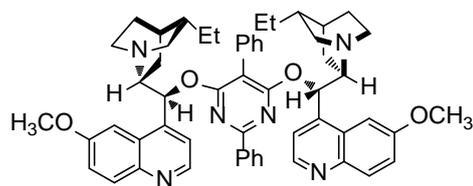
12 (DHQD)₂PHAL



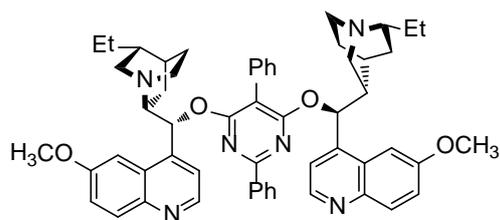
13 (DHQD)₂AQN



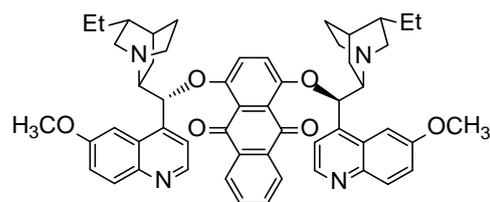
14 (DHQ)₂PHAL



15 (DHQD)₂PYR



16 (DHQD)₂PYR



17 (DHQD)₂AQN

Schema 29 Elenco delle basi chirali utilizzate nelle reazioni nucleofile

Molte delle basi organiche utilizzate sopra riportate appartengono alla classe degli alcaloidi; è il caso ad esempio della chinina, ricavabile mediante estrazione dalla corteccia delle piante della china. Questa molecola è costituita da un anello chinolinico ed uno chinuclidinico uniti da un atomo di carbonio asimmetrico che porta una funzione alcolica secondaria. La presenza di questa asimmetria fa sì che siano possibili due stereoisomeri, entrambi presenti nella corteccia di china: si tratta dell'isomero levogiro, corrispondente proprio alla chinina, e quello destrogiro che invece corrisponde alla chinidina. La chinina è stata per lungo tempo il principio attivo di riferimento per farmaci contro la malaria. La chinidina, invece, trova impiego nel trattamento delle aritmie cardiache.

Un altro alcaloide è la brucina, essa è contenuta nei semi della noce vomica. Tale molecola viene impiegata nel riconoscimento dello ione NO_3^- in chimica analitica in virtù della sua forte colorazione rossa a contatto con nitrati ed acido nitrico.

Sempre della famiglia degli alcaloidi è la sparteina, liquido oleoso contenuto nella ginestra dei carbonai. Viene impiegato in campo medico come cardiotonico in quanto capace di aumentare la forza contraente del cuore e di normalizzare il ritmo.

La prolina è invece un amminoacido che, assieme all'idrossiprolina, è l'unico amminoacido nel quale il gruppo amminico è secondario anziché primario. Questo fa sì che essi non partecipino a formare la struttura secondaria ad α -elica delle proteine, la quale si interrompe nel momento in cui tale proteina è presente.

Le prove sono state eseguite sul prochirale col fenile con le medesime quantità molari di catalizzatore, prochirale e nitrometano e vengono sotto riportate (Tabella 15).

#	Catalizzatore	Resa	e.e.
1	DIEA	63	-
2	L-Prolina	-	-
3	Sparteina	15	*
4	Difenile	16	-5
5	Cinconidina	5	*
6	Chinina	-	-
7	Chinidina	37	-11
8	Brucina	34	-9
9	Idrochinidina	8	*
10	Chinina con tiourea	12	-
11	Chinidina con tiourea	8	-24
12	(DHQD) ₂ PHAL	-	-
13	(DHQD) ₂ AQN	17	5

14	(DHQ) ₂ PHAL	2	*
15	(DHQD) ₂ Pyr	4	*
16	(DHQ) ₂ Pyr	-	-
17	(DHQ) ₂ AQN	15	*

Tabella 15 Elenco delle rese e degli eccessi enantiomerici ottenuti nelle reazioni di attacco del nitrometano al BP prochirale fenil sostituito. Condizioni sperimentali: Prochirale= $6.67 \cdot 10^{-2}$ mmol, catalizzatore= $1.33 \cdot 10^{-2}$ mmol, nitrometano= $3.34 \cdot 10^{-1}$ mmol, solvente (n-esano)= 0.5ml . * rese troppo basse per poter essere purificati e quindi per la determinazione dell'eccesso enantiomerico

Nelle prime prove all' HPLC si sono riusciti a separare gli enantiomeri solamente nel racemo, nelle restanti prove con basi chirali la presenza del reagente prochirale ha impedito la determinazione degli eccessi enantiomerici in quanto il picco a lui riferito cade allo stesso tempo del picco del primo enantiomero. Al fine di avere una separazione tra reagente e prodotti si è eseguito uno screening delle varie colonne chirali a disposizione, con il risultato che la migliore risulta comunque la colonna OD-H. Si è quindi provato a purificare tramite TLC preparativa i vari prodotti ma il tentativo è fallito (evidentemente la silice degrada parte del prodotto e quindi per averne in quantità apprezzabile servirebbero rese maggiori di quelle avute nelle varie prove). Un'altro tentativo al fine di separare all'HPLC il prodotto racemo dal reagente è stato quello di tentare l'eossidazione del reagente: per la reazione di eossidazione si è utilizzato non acido meta-cloroperossibenzoici ma H₂O₂ con NaOH; questo perchè il doppio legame del VBP è elettron povero e lo ione HO₂⁻ permette un attacco diretto ed efficace su di esso. La speranza è che i tempi di ritenzione possano essere differenti per l'eossido ed il prodotto da analizzare, ma così non è stato. Infatti, ancora una volta, il picco riferito all'eossido cade nello stesso intervallo in cui viene eluito il prodotto nitrosostituito.

Un ulteriore tentativo riportato al fine di riuscire a distinguere i prodotti di nitromertanazione ha previsto l'utilizzo dei chiral shift reagent, in particolare Europio, PSe(Ph)(tBu)(OH) e PS(Ph)(tBu)(OH); il problema è che il bifosfonato si lega troppo tenacemente al complesso di europio il che porta ad avere, oltre ad uno shift dei segnali, anche un loro allargamento che li rende inadatti ai fini dell'analisi. Con il P-S si nota uno splitting dei segnali al P che però non è abbastanza accentuata, nemmeno ad elevate quantità di agente chirale.

Infine si sono ricondotte le reazioni con la quantità di reagenti e catalizzatore raddoppiate per riuscire a facilitare l'estrazione di prodotto attraverso TLC preparativa; si è riusciti ad isolare il prodotto, ma solo nei casi in cui questo è stato ottenuto in quantità maggiore. Si è riprovata l'analisi con la colonna OD-H con differente precolonna ma con lo stesso metodo e ciò ha consentito di riuscire a separare gli enantiomeri. Resta il problema di tutte quelle reazioni la cui, nonostante il raddoppio dei reagenti, la resa resta ancora troppo bassa perchè il prodotto possa essere purificato. Al fine di riuscire a risolvere il problema si è cercato di aumentare la quantità di catalizzatore (fino a 0.5 eq) ma ciò non ha portato comunque ad ottenere rese sufficienti. Solo aumentando la temperatura si è riusciti ad ottenere una resa opportuna per estrarre dalla TLC preparativa sufficiente prodotto per l'analisi, il problema è che, come prevedibile, l'aumento della temperatura ha annullato l'enantioselettività del catalizzatore portando ad ottenere una miscela racema.

I dati ottenuti sono stati riassunti nel grafico di **Figura 10**:

Eccessi Enantiomerici Nitrometano

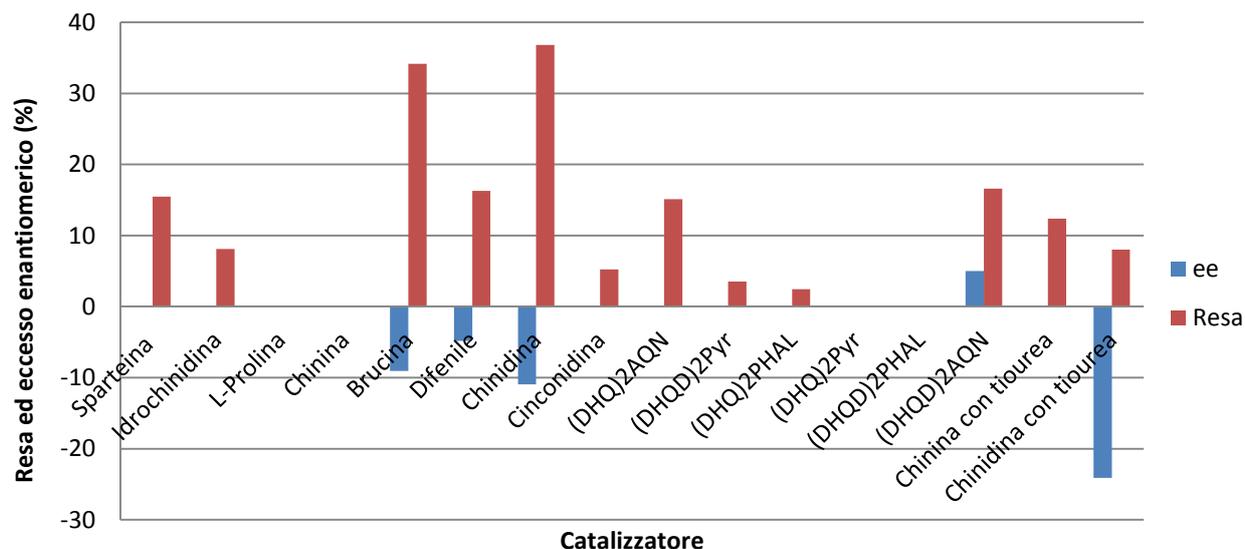
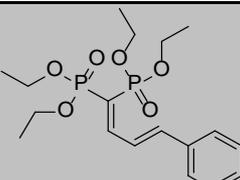
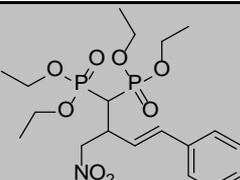
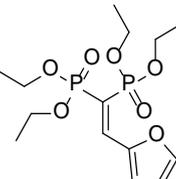
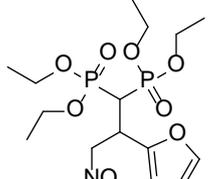
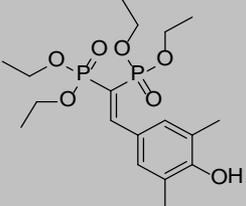
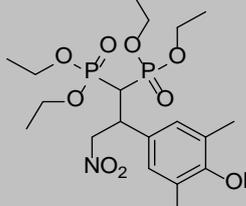
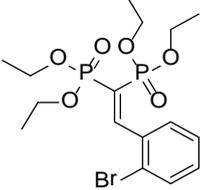
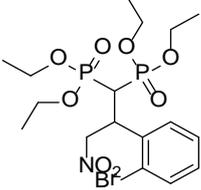
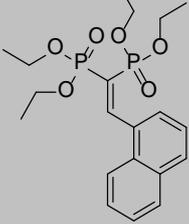
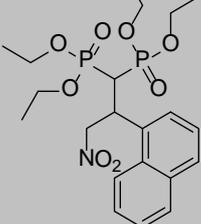
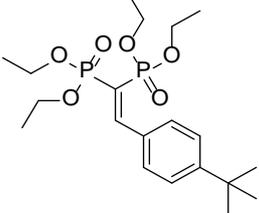
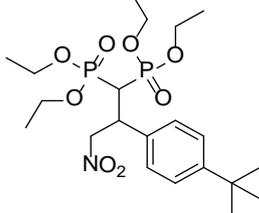
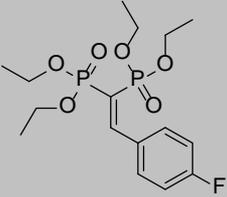
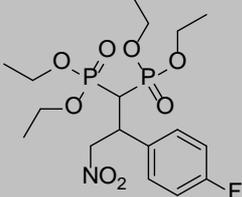
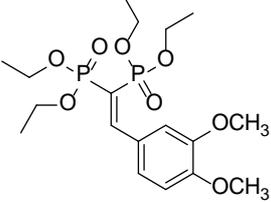
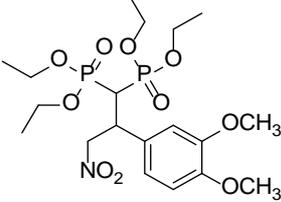
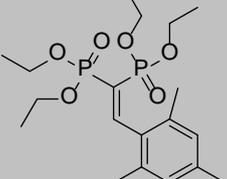
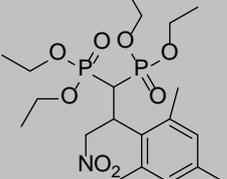
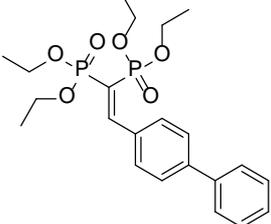
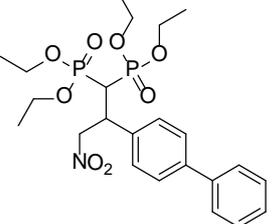


Figura 10 Grafico rappresentante le rese e gli eccessi enantiomerici per ogni catalizzatore impiegato

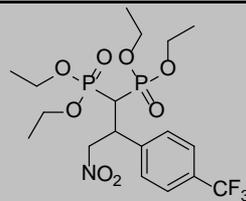
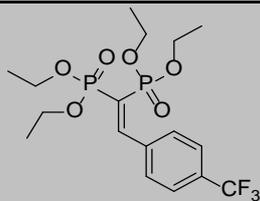
Si nota immediatamente come le rese siano particolarmente modeste, non sono molto marcati nemmeno gli eccessi enantiomerici dove solo in un caso (quello della chinidina con tiourea) questo supera il 20%.

Non si è tentato solamente la funzionalizzazione del prochirale col fenile, ma anche di tutti gli altri prochirali sintetizzati nella prima parte della tesi. Le prove sono state eseguite utilizzando solamente DIEA come catalizzatore allo scopo di verificare se l'attacco potesse essere condotto anche su altri prochirali. I risultati ottenuti sono di seguito riportati:

#	Prochirale	Prodotto	Resa
1			0
2			0

3			0
4			100
5			55
6			32
7			89
8			26
9			0
10			100

11



100

Tabella 16 Tentativi di attacco di nitrometano a BP prochirali di differente natura. Condizioni sperimentali: Prochirale= $6.67 \cdot 10^{-2}$ mmol, catalizzatore (DIEA)= $1.33 \cdot 10^{-2}$ mmol, nitrometano= $3.34 \cdot 10^{-1}$ mmol, solvente (n-esano)= 0.5ml.

Dai dati riportati in **Tabella 16** risulta subito evidente come maggiore sia il carattere elettron atrattore dei sostituenti del fenile, maggiore risulta essere la resa. Come dimostrato dai casi 4, 7, 10, 11, infatti, i sostituenti, che sono rispettivamente -Br, -F, -Ph e -CF₃, rendono più elettrofilo il carbonio vinilico agevolando l'attacco del nitrometano.

4. PARTE SPERIMENTALE

4.1. Strumentazione

Gli spettri ^1H NMR e ^{31}P {1H} NMR sono stati eseguiti a 298 K utilizzando uno spettrometro Bruker Avance operante rispettivamente a 300 e 121.5 MHz. I segnali ^1H NMR e ^{31}P NMR si riferiscono agli standard TMS (^1H) e H_3PO_4 (85%) (^{31}P).

Gli eccessi enantiomerici sono stati determinati mediante analisi di cromatografia liquida ad alta prestazione con uno strumento HPLC HP serie 1100 utilizzando come fase mobile miscele in % variabili di n-esano/isopropanolo, sistema di iniezione con loop da 20 μL e colonna CHIRACEL OD-H con fase stazionaria chirale. L'eluente impiegato è stata una miscela di n-esano ed isopropanolo secondo il metodo sotto riportato (**Tabella 17**):

	Tempo (min)	Flusso (ml/min)	iPrOH (%)	n-esano (%)
	0	1	3	97
	60	1	3	97
	65	1	10	90
	75	1	10	90
	80	1	3	97
Stop Time	90			

Tabella 17 Condizioni di utilizzo dell' HPLC per la separazione degli enantiomeri

Le analisi HPLC sono state condotte impiegando, oltre alla CHIRACEL OD-H, anche altre colonne chirali che verranno di seguito elencate (**Tabella 18**):

#	Colonna
1	Lux 5u Cellulose 2
2	Lux 5u Cellulose 3
3	Lux 5u Cellulose 4

Tabella 18 Elenco delle colonne chirali impiegate

Le analisi di spettrometria di massa sono state eseguite utilizzando un gascromatografo Trace GC 2000 accoppiato ad uno spettrometro di massa a quadrupolo Trace MS della Thermo Finnigan in modalità Full Scan. Le condizioni operative sono riportate in **Tabella 19**.

Condizioni operative gascromatografo/spettrometro di massa

Colonna capillare	HP5-MS 30 m, 0.25 mm x 0.25 μm
Temperatura forno iniziale ($^{\circ}\text{C}$)	80 x 5 minuti
Rampa ($^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$)	30

Temperatura finale (°C)	280 x 30 minuti
Temperatura iniettore (°C)	280
Flusso (mL/minuto)	0.8
Volume iniettato di estratto (µL)	0.8-1
Ritardo solvente (minuti)	4
Range di massa (uma)	35-500
Voltaggio detector (V)	350
Temperatura interfaccia (°C)	280
Temperatura sorgente (°C)	200

Tabella 19 Condizioni di utilizzo GC/GCMS

4.2. Materiali

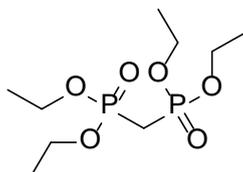
- ✓ Solventi: esano, toluene, metanolo, etanolo, CCl₄ e cloroformio deuterato sono stati utilizzati senza nessun trattamento preliminare. Tetraidrofurano, diclorometano e dimetilformammide sono stati anidrificati un caldaia rispettivamente con Na⁰/benzofenone, CaH₂ e setacci molecolari 3 Å.
- ✓ Reagenti: Benzaldeide, veratraldeide, carbossibenzaldeide, naftaldeide, salicilaldeide, trans, cinnamaldeide, bifenil 4-carbossaldeide, 4-trifluorometil benzaldeide queste aldeidi sono commercialmente disponibili e vengono impiegate dopo lavaggio con una soluzione satura di NaHCO₃ per rimuovere le tracce di acido. N-metil morfolina, TiCl₄, N(Et)₃, indolo, butossicarbonilcloroindolo, metilindolo, dimetilindolo, acetilindolo, 2-oxindolo, indolo 3-carbossaldeide, 5-metossindolo, indolo 4-acido boronico, etil indolo 2-carbossilato, indolo 5-acido carbossilico, 5-metossi-6-(trifluorometil) indolo, metilindolo 5-carbossilato, 1H-indolo-2-metanolo, p-dimetossibenzene, veratrolo, 3-metossifenolo, 3,5-dimetossifenolo, guaiacolo, 3,4,5-trimetossi-N-fenilbenzammide, veratraldeide, acido metossifenilboronico, benzotiolo m-metossi, 4-metossifenolo, 1-metossi4-metilto benzene, 3,5-dimetossibenzoato metilestere, 4-metossibenzonitrile, acido fenilboronico, acido Boronico 3-piridina, etil indolo 2 carbossilato, acido 2-naftilboronico, acido 4-bromofenilboronico, acido 4-bromo piridinil boronico, acido 4-metossifenilboronico, Acido trans 2-fenilboronico, acido 2-metossifenilboronico, acido 4-terbutilfenilboronico, acido 2,3-dimetossifenilboronico, acido 8-chinolin boronico, 5,5-dimetil-2-(3piridil)-1,3,2-dioxaborinano, acido butilboronico, acido 3-trifenilborobico, 2-aminopiridin-5-acido boronico pinacol estere, acido 4-metil-1-naftalenboronico, acido 6-metossi-2-naftalenboronico, acido benzotiofene-3-boronico, acido 3-furanboronico, acido 1,4-benzodiossano 6-boronico, acido 1,4-diboronico, acido fenetilboronico, acido 2-etossi-1-naftalen boronico, isochinolina-4-acido boronico, acido 4-(dimetilamino)-fenilboronico, acido 6-idrossinaftalene 2-boronico, acido 5-bromotiofene-2-boronico, acido chinolin-3-boronico, 7-clorochinolin-4-acido boronico pinacol estere, acido isopropilboronico, acido metilboronico, acido (2-metilpropil) boronico, acido1,4-benzodiossano-6-boronico, acido 2-

metssi-1-naftalenboronico, acido 4-bromo-1-naftalenboronico, etildiazoacetato, rame triflato, ioduro di rame (I), bisoxazolina, sodio dodecil solfato, palladio tetrakis, palladio acetato, etiltiofene, cicloesanone, nitrometano, (S)-(-)-1-benzil-3-pirrolidinmetanolo, L-prolina, (-)-sparteina, (S)-(-)- α,α -difenil-2-pirrolidinmetanolo, cinconidina, chinina, chinidina, brucina diidrata, idrochinidina 4-clorobenzoato, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR sono tutti prodotti commercialmente disponibili e sono stati impiegati senza ulteriori purificazioni. Il catalizzatore tiourea chinidina-derivato è stato preparato seguendo la procedura riportata da Vakulya et Al ⁽³⁴⁾. Il catalizzatore tiourea chinina-derivato è stato preparato da un altro operatore con la medesima procedura.

- ✓ Cromatografie: per le separazioni cromatografiche in colonna è stata utilizzata silice con granulometria 230-400 mesh; quelle su strato sottile sono state eseguite su fogli 20 cm x 20 cm ALUGRAM[®] Xtra SIL G/UV₂₅₄ MACHEREY-NAGEL.
- ✓ Spettroscopia NMR: per le analisi NMR sono stati utilizzati CDCl₃ e D₂O della SACLAY euriso top[®].

4.3. Sintesi

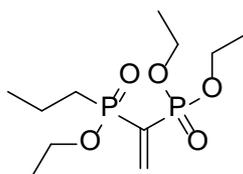
4.3.1. Sintesi di tetraetil metilene-1,1-bisfosfonato (MBP)



In un pallone munito di ancorotta magnetica si introducono 65 mL di etanolo e 2.5 g di sodio metallico (109 mmol), la soluzione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente fino a completa solubilizzazione del sodio. Una volta disciolto, si aggiungono 14 mL di dietilfosfito (109 mmol) lasciando il sistema in agitazione per un'ora al termine della quale la miscela risultante viene concentrata a pressione ridotta. Vengono quindi aggiunti 3.5 mL di CH₂Cl₂ anidro (54.5 mmol) lasciando il tutto sotto agitazione a temperatura ambiente per tre settimane. Al termine della reazione la miscela viene lavata con brine (soluzione satura di NaCl) per almeno tre volte e successivamente la fase anidrificata con Na₂SO₄ è distillata tramite Kugelrohr a pressione ridotta (0.1mm Hg). Tale metodologia ha permesso di ottenere il prodotto puro con una resa pari al 54%.

¹H-NMR (300.15 MHz, CDCl₃), δ 4.13 (m, 8H), 2.39 (t, J = 21.3 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 6.9 Hz, 12H) ppm.
³¹P-NMR (300.15 MHz, CDCl₃), δ 18.09 (s, 2P) ppm.

4.3.2. Sintesi di tetraetil vinilidene-1,1-bisfosfonato (VBP)



La sintesi di seguito riportata si ispira ad una procedura di letteratura[ref] a cui sono state apportate delle modifiche sotto descritte al fine di migliorare la resa della reazione

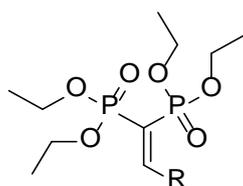
In un pallone munito di ancoretta magnetica e refrigerante a bolle si caricano 60 mL di metanolo, 3.18 g di paraformaldeide (106 mmol) e 2.17 mL di dietilammina (21 mmol). La miscela viene lasciata sotto agitazione a 60°C fino al raggiungimento della limpidezza, quindi si aggiungono goccia a goccia 5 mL (20 mmol) di tetraetil metilene-1,1-bisfosfonato lasciando il tutto a riflusso per una notte. L'eventuale presenza di MBP non reagito viene verificato tramite spettroscopia NMR, nel caso in cui effettivamente ci fosse del reagente non reagito si provvede ad aggiungere nel pallone di reazione un'aliquota di dietilammina (0.5 ml) lasciando la miscela reagire per almeno altre 6 ore. Al termine della reazione la soluzione viene concentrata a pressione ridotta, ripresa con 30 mL di metanolo, concentrata nuovamente ed infine ripresa con 30 mL di toluene e concentrata ancora una volta. L'intermedio di reazione così ottenuto è solubilizzato in 30 mL di toluene, a questa soluzione si aggiungono 15.2 mg (0.09 mmol) di acido p-toluensolfonico e, in presenza di una trappola di Dean-Stark munita di setacci 3 Å, viene lasciata a riflusso per una notte. Una seconda analisi al ³¹P-NMR consente di determinare la presenza di intermedio non reagito, se necessario, quindi, alla soluzione si aggiunge un'ulteriore aliquota di acido p-toluensolfonico lasciando il tutto agitare per una notte. Il work-up procede concentrando la soluzione a pressione ridotta, questa viene quindi ripresa con diclorometano, lavata con acqua due volte ed anidrificata con Na₂SO₄ ottenendo vinilidene-1,1-bisfosfonato con una resa superiore al 90%. Ulteriori purificazioni non sono necessarie per il successivo utilizzo del prodotto come reagente.

¹H-NMR (300.15 MHz, CDCl₃), δ 7.1 (d, J=39.0 Hz, 1H), 6.7 (d, J = 39.1 Hz, 1H), 4.1 (m, 8H), 1.3 (t, J=6.0 Hz, 12H) ppm.

³¹P-NMR (300.15 MHz, CDCl₃), δ 11.45 (s, 2P) ppm.

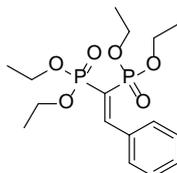
MS, m/z: 300 [M⁺], 163 [M⁺-PO(OCH₂CH₃)₂], 137 [PO(OCH₂CH₃)⁺], 81 [PO₃H₂⁺]

4.3.3. Sintesi dei precursori VBP prochirali con differenti aldeidi



Un pallone perfettamente anidro, sotto atmosfera inerte e munito di ancoretta magnetica viene caricato con 1.6 mL di TiCl₄ (14.6 mmol) e 3.9 mL di CCl₄ a 0°C. Si aggiungono quindi, goccia a

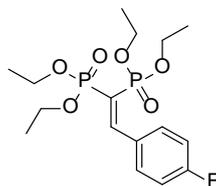
goccia, 28.5 mL di THF anidro in seguito della quale può essere notata colorazione della miscela di un giallo intenso, si provvederà dunque ad aggiungere, sempre goccia a goccia, nell'ordine: l'aldeide (7.3 mmol), il tetrametilmetilene-1,1-bisfosfonato (7.3 mmol) e una soluzione di 2.3 mL di 4-metilmorfolina (21.2 mmol) in 4.5 mL di THF anidro. La miscela di reazione viene termostata a 0°C per almeno un'ora, conclusa la quale si lascia in agitazione per una notte a temperatura ambiente. Conclusa la reazione si ferma la reazione per aggiunta di acqua distillata e si estrae con acetato di etile. La fase organica così ottenuta è lavata con brina, anidrificata con Na₂SO₄ e concentrata a pressione ridotta. La purificazione avviene attraverso cromatografia flash. Per la sintesi ci si è avvalsi della procedura riportata da Yuan et Al [nota].



¹H-NMR (300.15 MHz, CDCl₃), δ 1.08 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 3.96 (m, 4H), 4.14 (m, 4H), 7.33 (m, 3H), 7.69 (m, 2H), 8.25 (dd, J = 47.6, 29.1 Hz, 1H), ppm.

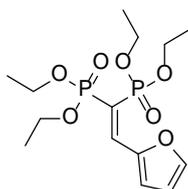
³¹P-NMR (300.15 MHz, CDCl₃), δ 15.98 (d, J = 123.9 Hz, 1P), 10.73 (d, J = 123.6 Hz, 1P) ppm.

MS, m/z: 376 [M⁺], 239 [M⁺-PO(OCH₂CH₃)₂], 211 [239-(CH₂CH₂)], 183 [211-(CH₂CH₂)]



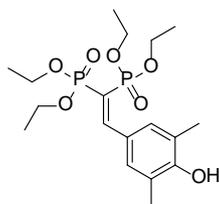
¹H-NMR (300.15 MHz, CDCl₃), δ 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 4.15 (m, 4H), 4.01 (m, 4H), 7.03 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 8.21 (dd, J = 47.4, 28.8 Hz, 1H) ppm.

³¹P-NMR (300.15 MHz, CDCl₃), δ 10.73 (d, J = 118.2 Hz, 1P), 15.96 (d, J = 118.2 Hz, 1P) ppm.



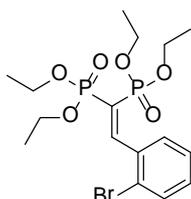
¹H-NMR (300.15 MHz, CDCl₃), δ 1.31 (m, 12H), 4.14 (m, 8H), 6.54 (m, 1H), 7.51 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 45.6, 29.7 Hz, 1H) ppm.

³¹P-NMR (300.15 MHz, CDCl₃), 11.19 (d, J = 112.8 Hz, 1P), δ 16.86 (d, J = 112.8 Hz, 1P) ppm.



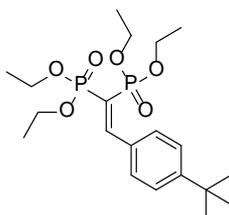
$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3), δ 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 2.17 (s, 6H), 4.11 (m, 8H), 7.34 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 8.12 (dd, $J = 48.6, 29.7$ Hz, 1H), ppm.

$^{31}\text{P-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3), δ 12.45 (d, $J = 126.3$ Hz, 1P), 17.93 (d, $J = 129.3$ Hz, 1P) ppm.



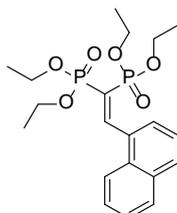
$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3), δ 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 3.95 (m, 4H), 4.22 (m, 4H), 7.22 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.32 (td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 46.8, 27.6$ Hz, 1H) ppm.

$^{31}\text{P-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3), δ 9.53 (d, $J = 123.6$ Hz, 1P), 14.16 (d, $J = 123.6$ Hz, 1P) ppm



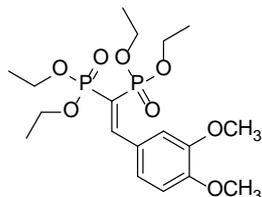
$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3), δ 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.31 (s, 9H), 1.37 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H), 4.05 (m, 4H), 4.20 (m, 4H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.28 (dd, $J = 47.7, 29.4$ Hz, 1H), ppm.

$^{31}\text{P-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3), δ 11.19 (d, $J = 123.9$ Hz, 1P), 16.58 (d, $J = 126.6$ Hz, 1P) ppm

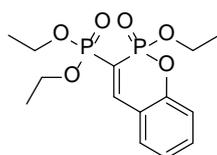


$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3), δ 1.13 (t, $J=7.5$, 6H), 1.41 (t, $J=7.5$, 6H), 4.04 (m, 4H), 4.24 (m, 4H), 7.52 (m, 3H), 7.82 (m, 4H), 8.46 (dd, $J=48.0, 27.0$, 1H) ppm

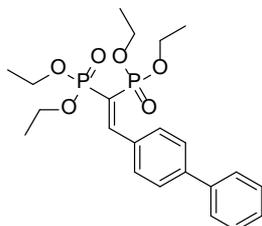
$^{31}\text{P-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3), δ 11.01 (d, $J=123.1$, 1P), 16.2 (d, $J=126.1$, 1P) ppm



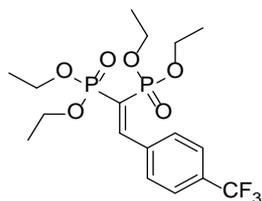
$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3), δ 1.21 (t, $J=6.0$, 6H), 1.37 (t, $J=6.0$, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.07 (m, 4H), 4.18 (m, 4H), 6.87(d, $J=7.5$, 1H), 7.33 (d, 7.5, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.23 (dd, $J=47.7$, 29.7, 1H) ppm
 $^{31}\text{P-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3), δ 12.10 (d, $J=123.1$, 1P), 17.40 (d, $J=120.1$, 1P) ppm



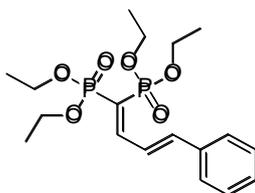
$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3), δ 1.37 (m, 9H), 4.26 (m, 6H), 7.21 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 8.10 (dd, $J=39.0$, 24.0, 1H) ppm
 $^{31}\text{P-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3), δ 3.18 (d, $J=105.1$, 1P), 11.8 (d, $J=105.1$, 1P) ppm



$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3), δ 1.19 (t, $J=6.0$, 6H), 1.40 (t, $J=6.0$, 6H), 4.07 (m, 4H), 4.22 (m, 4H), 7.37-7.89 (m, 9H), 8.34 (dd, $J=45.0$, 27.0, 1H) ppm
 $^{31}\text{P-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3), δ 10.76 (d, $J=126.1$, 1P), 16.00 (d, $J=123.1$, 1P) ppm



$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3), δ 1.16 (t, $J=7.5$, 6H), 1.39 (t, $J=7.5$, 6H), 4.03 (m, 4H), 4.22 (m, 4H), 7.65 (d, $J=7.5$, 2H), 7.8 (d, $J=7.5$, 2H), 8.31 (dd, $J=45.0$, 30.0, 1H) ppm
 $^{31}\text{P-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3), δ 12.28 (d, $J=120.1$, 1P), 17.26 (d, $J=120.1$, 1P) ppm

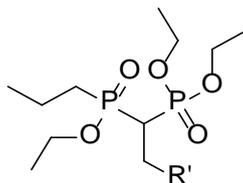


$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3), δ 1.20-1.43 (m, 12H), 4.02-4.26 (m, 8H), 7.04 (d, $J=14.1$, 1H), 7.23-7.59 (m, 5H), 7.75-8.09 (m, 2H)

$^{31}\text{P-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3), δ 11.73 (d, $J=126.1$, 1P), 12.17 (d, $J=116.5$, 1P), 15.48 (d, $J=126.1$), 16.10 (d, $J=116.2$, 1P)

MS, m/z : 402 [M^+], 265 [$\text{M}^+ - \text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 237 [$265 - \text{CH}_2\text{CH}_2$], 209 [$237 - \text{CH}_2\text{CH}_2$], 128 [$209 - \text{HPO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$]

4.3.4. Addizione di acidi boronici al VBP



Reazione in piccola scala

In una vial munita di ancoretta magnetica vengono posti 20 mg (17 μl , $6.67 \cdot 10^{-2}$ mmol) di VBP, 2.4 mg di $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ corrispondenti al 10% in mol rispetto al VBP, 1.5 equivalenti rispetto al VBP di acido boronico e 0.5 mL di toluene anidro. La reazione viene condotta a 70°C per 12h al termine delle quali il work up procede nel seguente modo: al fine di eliminare il rame si prepara una soluzione acquosa satura di EDTA la quale verrà aggiunta alla miscela di reazione estraendo in seguito ad agitazione la fase organica; si potrà notare che la fase acquosa assumerà una colorazione bluastra. Si procede con più lavaggi successivi fino a quando la fase acquosa non sarà completamente incolore. Al termine dei lavaggi si eseguirà una filtrazione su cotone per allontanare le tracce di EDTA presenti nella fase organica.

La purificazione del prodotto è stata eseguita attraverso TLC preparativa impiegando come fase eluente una miscela 6/4 di n-esano e acetone. Al termine della cromatografia la macchia corrispondente al prodotto è stata grattata ed estratta con metanolo sotto agitazione e leggero riscaldamento. La soluzione filtrata dalla silice viene concentrata a pressione ridotta.

Reazione in grande scala

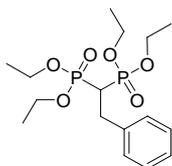
In un pallone da 50 mL munito di ancoretta magnetica vengono posti 200 mg (170 μl , $6.67 \cdot 10^{-1}$ mmol) di VBP, 24 mg di $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ corrispondenti al 10% in mol rispetto al VBP, 1.5 equivalenti rispetto al VBP di acido boronico e 5 mL di toluene anidro. La reazione viene condotta per 12h a 70°C al termine della quale la soluzione viene lavata più volte con una soluzione satura di EDTA; in questi lavaggi si potrà notare la fase acquosa assumere una colorazione bluastra. La fase organica viene estratta e lavata con la soluzione di EDTA fin quando la fase acquosa non assumerà più

alcuna colorazione. L'estratto verrà successivamente filtrato su gooch con celite al fine di eliminare eventuali tracce di EDTA rimanenti e concentrata a pressione ridotta.

Reazione in acqua

In una vial munita di ancoretta magnetica vengono posti 20 mg (17 μ l, $6.67 \cdot 10^{-2}$ mmol) di VBP, 2.4 mg di $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ corrispondenti al 10% in mol rispetto al VBP, 1,5 equivalenti rispetto al VBP di acido boronico, 0.5 mL di acqua bidistillata e 20 mg di SDS. La reazione è termostata a 70°C per 12 h. Il work up procede estraendo con acetato di etile e lavando l'estratto con una soluzione acquosa satura di EDTA. Tale lavaggio continuerà fino a quando la fase acquosa non assumerà più la colorazione bluastra. La soluzione così ottenuta viene filtrata per eliminare eventuali tracce di EDTA e purificato attraverso TLC preparativa con una soluzione 6/4 n-esano/acetone come eluente. Il prodotto purificato è quindi estratto dalla silice con metanolo a caldo e concentrato a pressione ridotta.

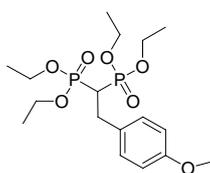
Di seguito vengono riportate le caratterizzazioni NMR complete delle molecole che si sono riuscite a purificare efficacemente. Queste molecole, inoltre, sono risultare molto spesso termosensibili, per cui solo in alcuni casi si è riusciti ad ottenerne i rispettivi spettri di massa.



^1H -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.21-1.31 (m, 12H), 2.65 (tt, $J = 24.0, 6.3$ Hz, 1H), 3.24 (td, $J = 16.5, 6.3$ Hz, 2H), 3.97-4.21 (m, 8H), 7.15-7.28 (m, 5H).

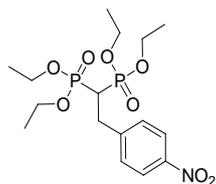
^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 24.20 (s)

MS, m/z : 378 [M^+], 241 [$\text{M}^+ - \text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 185 [$241 - 2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$]

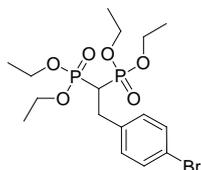


^1H -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (td, $J = 7.2, 3.0$ Hz, 12H), 2.59 (tt, $J = 23.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.19 (td, $J = 16.5, 6.0$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.02 - 4.19 (m, 8H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

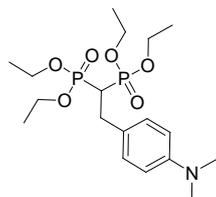
^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 24.33 (s).



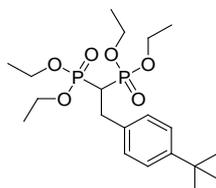
$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (td, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 12H), 2.62 (tt, $J = 23.7, 6.3$ Hz, 1H), 3.33 (td, $J = 16.5, 6.3$ Hz, 2H), 4.00 – 4.20 (m, 8H), 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).
 ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 23.38 (s).



$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (td, $J = 6.9, 3.0$ Hz, 12H), 2.57 (tt, $J = 23.7, 6.3$ Hz, 1H), 3.19 (td, $J = 16.5, 6.3$ Hz, 2H), 4.00 – 4.21 (m, 8H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).
 ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 23.89 (s).

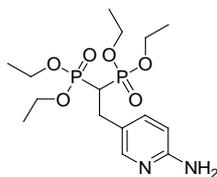


$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (td, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 12H), 2.59 (tt, $J = 23.7, 6.0$ Hz, 1H), 2.90 (s, 6H), 3.16 (td, $J = 16.7, 6.0$ Hz, 2H), 4.00 – 4.30 (m, 8H), 6.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).
 ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 24.59 (s).



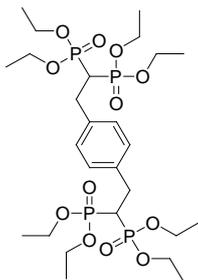
$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.18-1.27 (m, 12H), 2.64 (tt, $J = 23.41, 6.3$ Hz, 1H), 3.21 (td, $J = 16.5, 6.0$ Hz, 2H), 3.96 – 4.18 (m, 8H), 7.19 (d, $J = 7.50$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H).
 ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 21.70 (s).

MS, m/z : 434 [M^+], 297 [434- $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 269 [297- CH_2CH_2], 241 [269- CH_2CH_2], 185 [241- C_4H_9]



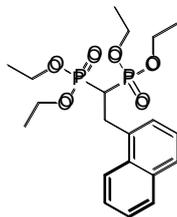
$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.18-1.30 (m, 12H), 2.81 (tt, $J = 23.11$, 6.3 Hz, 1H), 3.86-4.06 (m, 2H), 4.06 – 4.28 (m, 8H), 6.42 (d, $J = 6.40$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H).

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 20.47 (s).



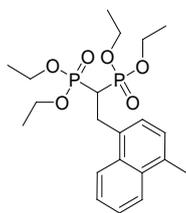
$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (td, $J = 6.9$, 3.0 Hz, 12H), 2.59 (tt, $J = 23.4$, 6.6 Hz, 1H), 3.20 (td, $J = 15.0$, 6.0 Hz, 2H), 4.00 - 4.22 (m, 8H), 7.26 – 7.30 (bs, 5H).

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 24.20 (s).



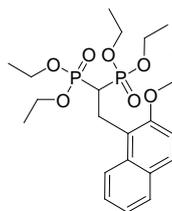
$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (td, $J = 6.9$, 3.3 Hz, 12H), 2.75 (tt, $J = 24.0$, 6.3 Hz, 1H), 3.41 (td, $J = 16.5$, 6.3 Hz, 2H), 4.00-4.22 (m, 8H), 7.36 – 7.48 (m, 3H), 7.69-7.82 (m, 4H).

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 24.21 (s).



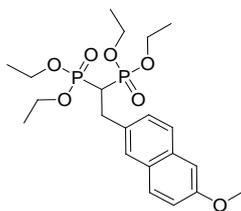
$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.16-1.28 (m, 12H), 2.66 (s, 3H), 2.87 (tt, $J = 23.4$, 6.6 Hz, 1H), 3.70 (td, $J = 15.9$, 6.6 Hz, 2H), 3.94 – 4.24 (m, 8H), 7.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.50 – 7.55 (m, 2H), 7.97 – 8.05 (m, 1H), 8.10 – 8.17 (m, 1H).

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 24.21 (s).



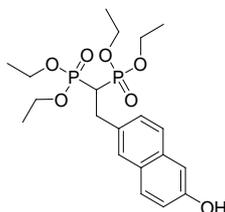
$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.14 (dt, $J = 20.4, 7.2$ Hz, 12H), 1.49 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.18 (tt, $J = 23.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.64-3.80 (m, 2H), 3.87-4.10 (m, 8H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 24.70 (s).



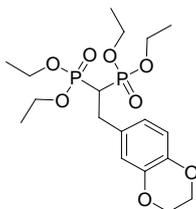
$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (td, $J = 7.2, 3.3$ Hz, 12H), 2.72 (tt, $J = 23.7, 6.3$ Hz, 1H), 3.37 (td, $J = 16.5, 6.3$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.02 – 4.18 (m, 8H), 7.07– 7.15 (m, 2H), 7.33 – 7.38 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 3H).

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 24.29 (s).



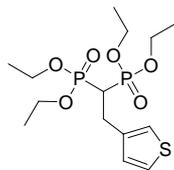
$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (td, $J = 6.9, 3.3$ Hz, 12H), 2.77 (tt, $J = 24.0, 6.3$ Hz, 1H), 3.38 (td, $J = 16.5, 6.3$ Hz, 2H), 4.00 – 4.24 (m, 8H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H).

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 24.66 (s).



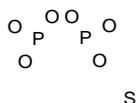
$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.24-1.33 (m, 12H), 2.57 (tt, $J = 23.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.13 (td, $J = 16.5, 6.0$ Hz, 2H), 4.02 – 4.19 (m, 8H), 4.22 (s, 4H), 6.77 – 6.70 (m, 3H).

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 24.26 (s).



¹H-NMR (300.15 MHz, CDCl₃): δ 1.28 (td, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 12H), 2.61 (tt, *J* = 23.7, 6.0 Hz, 1H), 3.27 (td, *J* = 16.5, 6.0 Hz, 2H), 4.04-4.20 (m, 8H), 7.01 (dd, *J* = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (bs, 1H), 7.23 (dd, *J* = 4.9, 3.0 Hz, 1H).

³¹P {¹H}-NMR (300.15 MHz, CDCl₃): δ 24.10 (s).



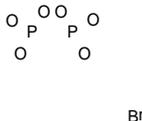
¹H-NMR (300.15 MHz, CDCl₃): δ 1.20-1.31 (m, 12H), 2.80 (tt, *J* = 23.7, 6.3 Hz, 1H), 3.51 (td, *J* = 16.1, 6.4 Hz, 2H), 4.00-4.22 (m, 8H), 7.31 (s, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.81-7.90 (m, 2H).

³¹P {¹H}-NMR (300.15 MHz, CDCl₃): δ 23.99 (s).



¹H-NMR (300.15 MHz, CDCl₃): δ 1.08-1.23 (m, 12H), 3.12 (tt, *J* = 23.70, 6.9 Hz, 1H), 3.73 (td, *J* = 15.31, 6.60 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00-4.24 (m, 8H), 7.21 (d, *J* = 27.90 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.76 (m, 3H) ppm

³¹P {¹H}-NMR (300.15 MHz, CDCl₃): δ 22.04 (s).

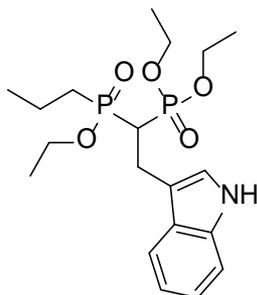


¹H-NMR (300.15 MHz, CDCl₃): δ 1.15-1.40 (m, 12H), 2.85 (tt, *J* = 23.10, 6.60 Hz, 1H), 3.70 (td, *J* = 15.60, 6.90 Hz, 2H), 3.98-4.26 (m, 8H), 7.10-8.30 (m, 6H) ppm

³¹P {¹H}-NMR (300.15 MHz, CDCl₃): δ 21.29 (s).

MS, *m/z*: 506 [M⁺], 369 [M⁺-PO(OCH₂CH₃)₂], 341 [369-(CH₂CH₂)], 313 [341-(CH₂CH₂)], 233 [313-Br], 152 [233-PO₃H₂]

4.3.5. Addizione di indoli al VBP



Reazione in piccola scala

In una vial munita di ancoretta magnetica vengono posti 20 mg (17 μL , $6.67 \cdot 10^{-2}$ mmol) di VBP, 2.4 mg di $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ corrispondenti al 10% in mol rispetto al VBP, 1.5 equivalenti rispetto al VBP di indolo e 0.5 mL di $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ anidro. La reazione viene condotta a 70°C per 12h al termine delle quali il work up procede nel seguente modo: al fine di eliminare il rame si lava la fase organica con una soluzione acquosa satura di EDTA osservando la colorazione blu assunta dalla fase acquosa. Si procede con piú lavaggi successivi fino a quando la fase acquosa non sarà completamente incolore. Al termine dei lavaggi si esegue una filtrazione su cotone della fase organica per allontanare le tracce di EDTA presenti.

La purificazione del prodotto viene ottenuta con diverse tecniche: attraverso TLC preparativa impiegando come fase eluente una miscela 6/4 di n-esano e acetone osservando però in molti casi come il supporto siliceo porti a consistente degradazione del prodotto desiderato. Qualora il prodotto risulti stabile alla cromatografia su lastra questo viene recuperato grattando la macchia corrispondente al prodotto ed estraendolo con metanolo sotto agitazione e leggero riscaldamento. La soluzione filtrata dalla silice viene concentrata a pressione ridotta.

Reazione in grande scala

In un pallone da 50 mL munito di ancoretta magnetica vengono posti 200 mg (170 μL , $6.67 \cdot 10^{-1}$ mmol) di VBP, 24 mg di $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ corrispondenti al 10% in mol rispetto al VBP, 1,5 equivalenti rispetto al VBP di indolo e 5 mL di $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ anidro. La reazione viene condotta per 12h a 70°C al termine della quale la soluzione viene lavata piú volte con una soluzione satura di EDTA; in questi lavaggi si potrà notare la fase acquosa assumere una colorazione bluastra. La fase organica viene estratta e lavata con la soluzione di EDTA fin quando la fase acquosa non assumerà piú alcuna colorazione. L'estratto verrà successivamente filtrato su gooch con tappo di celite al fine di purificarla dalle tracce di EDTA rimanenti e concentrata a pressione ridotta.

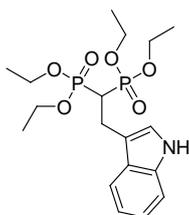
Reazione in acqua

In una vial munita di ancoretta magnetica vengono posti 20 mg (17 μL , $6.67 \cdot 10^{-2}$ mmol) di VBP, 2.4 mg di $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ corrispondenti al 10% in mol rispetto al VBP, 1,5 equivalenti rispetto al VBP di indolo e 0.5 mL di H_2O bidistillata con 20 mg di SDS come tensioattivo. La reazione viene condotta a 70°C per 12h al termine delle quali il work up procede aggiungendo una punta di spatola di EDTA al fine di eliminare il rame. Si esegue quindi un'estrazione del prodotto con acetato di etile, l'estratto verrà filtrato su cotone al fine di allontanare eventuali tracce di EDTA presenti nella fase organica.

La purificazione del prodotto è stata eseguita attraverso TLC preparativa impiegando come fase eluente una miscela 6/4 di n-esano e acetone, la quale però, il piú delle volte ha portato alla degradazione del prodotto. Qualora il prodotto non si fosse degradato al termine della

cromatografia la macchia corrispondente al prodotto è stata grattata ed estratta con metanolo sotto agitazione e leggero riscaldamento. La soluzione filtrata dalla silice viene concentrata a pressione ridotta.

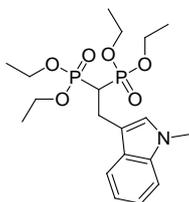
Di seguito sono riportate le caratterizzazioni NMR complete delle molecole che si sono riuscite a purificare efficacemente. Queste molecole, inoltre, sono risultare molto spesso termosensibili, per cui solo in alcuni casi si è riuscita ad ottenere lo spettro di massa.



$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.19-1.31 (m, 12H), 2.78 (tt, $J = 24.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.43 (td, $J = 16.5, 6.3$ Hz, 2H), 3.99-4.28 (m, 8H), 7.07-7.22 (m, 3H), 7.35 (d, $J=8.10$, 1H), 7.67 (d, $J=7.8$, 1H).

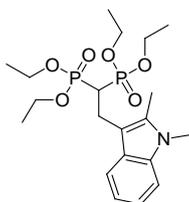
^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 22.14 (s).

MS, m/z : 417 [M^+] 280 [$\text{M}^+ - \text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 252 [280- CH_2CH_2], 224 [252- CH_2CH_2], 143 [$(\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N})^+$], 130 [143-CH]



$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.22-1.31 (m, 12H), 2.74 (tt, $J = 24.0, 5.7$ Hz, 1H), 3.41 (td, $J = 16.5, 6.0$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.00-4.75 (m, 8H), 7.10 (t, $J=7.8$, 1H), 7.21 (t, $J=8.10$, 1H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.66 (d, $J=7.8$, 1H)

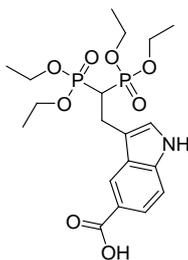
^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 22.22 (s).



$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.14-1.30 (m, 12H), 2.40 (s, 3H), 2.79 (tt, $J = 23.7, 6.3$ Hz, 1H), 3.40 (td, $J = 15.6, 6.6$ Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.93-4.19 (m, 8H), 7.05 (t, $J=6.9$, 1H), 7.14 (t, $J=6.9$, 1H), 7.23 (d, $J=8.1$, 1H), 7.57 (d, $J=7.8$, 1H).

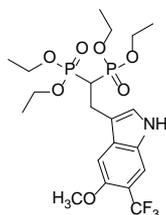
^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 22.20 (s).

MS, m/z: 445 [M⁺], 308 [M⁺-PO(OCH₂CH₃)₂], 158 [308-CHPO(OCH₂CH₃)]



¹H-NMR (300.15 MHz, CDCl₃): δ 1.20-1.28 (m, 12H), 2.79 (tt, *J* = 24.61, 6.0 Hz, 1H), 3.45 (td, *J* = 16.2, 6.3 Hz, 2H), 4.02-4.26 (m, 8H), 7.34 (d, *J*=7.8, 1H), 7.91 (d, *J*=7.8, 1H), 8.51 (s, 1H).

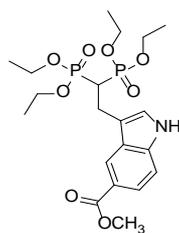
³¹P {¹H}-NMR (300.15 MHz, CDCl₃): δ 21.87 (s).



¹H-NMR (300.15 MHz, CDCl₃): δ 1.23-1.40 (m, 12H), 2.73 (tt, *J* = 23.00, 6.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.42 (td, *J* = 16.2, 6.0 Hz, 2H), 4.05-4.30 (m, 8H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.31 (s, 1H) ppm

³¹P {¹H}-NMR (300.15 MHz, CDCl₃): δ 22.10 (s).

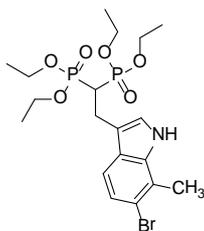
MS, m/z: 515 [M⁺-H₂], 378 [515-PO(OCH₂CH₃)₂], 350 [378-(CH₂CH₂)], 322 [350-(CH₂CH₂)], 241 [322-PO₃H₃]



¹H-NMR (300.15 MHz, CDCl₃): δ 1.21-1.40 (m, 12H), 2.80 (tt, *J* = 24.00, 6.30 Hz, 1H), 3.43 (td, *J* = 16.2, 6.30 Hz, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.04-4.27 (m, 8H), 7.35 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.42 (s, 1H) ppm

³¹P {¹H}-NMR (300.15 MHz, CDCl₃): δ 21.86 (s).

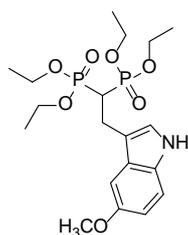
MS, m/z: 475 [M⁺-H₂], 338 [475-PO(OCH₂CH₃)₂], 306 [338-CH₃OH], 278 [306-CO], 250 [278-CH₂CH₂]



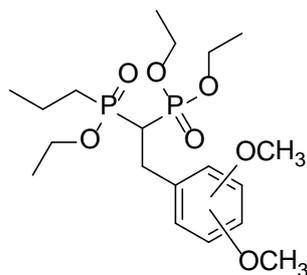
$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.15-1.30 (m, 12H), 2.27 (m, 1H), 3.38 (td, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.00-4.25 (m, 8H), **segnali indolo ppm**

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 21.94 (s).

MS, m/z: 511 [M^+], 372 [511-PHOH(OCH_2CH_3) $_2$], 237 [372-PO(OCH_2CH_3) $_2$], 224 [237- CH_3]



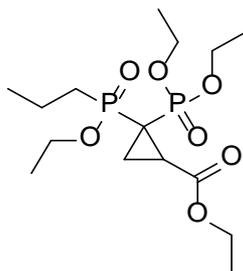
4.3.6. Addizione di metossiderivati al VBP



L'unica reazione che ha avuto successo (alchilazione dell'anello aromatico) è stata quella con p-dimetossibenzene.

In una vial munita di ancoretta magnetica vengono posti 20 mg (17 μl , $6.67 \cdot 10^{-2}$ mmol) di VBP, 2.4 mg di $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ corrispondenti al 10% in mol rispetto al VBP, 1,5 equivalenti rispetto al VBP di metossiderivato e 0.5 mL di $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ anidro. La reazione viene condotta a 70°C per 12h al termine delle quali il work up procede nel seguente modo: al fine di eliminare il rame si prepara una soluzione acquosa satura di EDTA la quale verrà aggiunta alla miscela di reazione estraendo in seguito ad agitazione la fase organica; si potrà notare che la fase acquosa assumerà una colorazione bluastra. Si procede con più lavaggi successivi fino a quando la fase acquosa non sarà completamente incolore. Al termine dei lavaggi si eseguirà una filtrazione su cotone per allontanare le tracce di EDTA presenti nella fase organica.

4.3.7. Ciclopropanazione del VBP con etildiazoacetato



In una vial munita di ancoretta magnetica vengono posti 20 mg (17 μ l, $6.67 \cdot 10^{-2}$ mmol) di VBP, 1.3 mg di CuI corrispondenti al 10% in mol rispetto al VBP, 1,5 equivalenti rispetto al VBP di etildiazoacetato e 0.5 ml di $C_2H_4Cl_2$ anidro. La reazione viene condotta a 70°C per 12h al termine delle quali il work up procede nel seguente modo: al fine di eliminare il rame si procede con più lavaggi successivi (almeno 3) di una soluzione acquosa satura di EDTA. La purificazione è stata condotta attraverso TLC preparativa impiegando come eluente una soluzione 6/4 di n-esano/acetone; la macchia contenente il prodotto è stata quindi estratta con metanolo a caldo e concentrata a pressione ridotta.

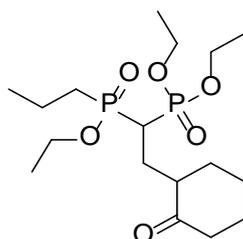
Si è eseguita un'altra reazione utilizzando BOX in rapporto molare 1/1 rispetto al CuI.

1H -NMR (300.15 MHz, $CDCl_3$): δ 1.12-1.43 (m, 15H), 3.52 (t, $J=24.0$, 1H), 3.99-4.40 (m, 10H), 6.18-7.34 (m, 2H) ppm

^{31}P $\{^1H\}$ -NMR (300.15 MHz, $CDCl_3$): δ 15.6 (s).

MS, m/z: 386 [M^+], 313 [$M^+ - CO_2HCH_2CH_3$], 249 [$M^+ - PO(OCH_2CH_3)_2$], 229 [313-3(CH_2CH_2)], 176 [229- $PO(OCH_2CH_3)_2$]

4.3.8. Addizione di cicloesanone al VBP



La medesima reazione è stata condotta con differenti catalizzatori:

- o $Zn(OTf)_2$
- o $Zn(OTf)_2$ +DIEA (due equivalenti rispetto al catalizzatore per compensare la coordinazione di una certa quantità di DIEA al metallo)
- o $Zn(OTf)_2$ +2,2'-Bipyridyl
- o $Zn(OTf)_2$ +1,4-Bis(diphenylphosphino)-butane

In una vial munita di ancoretta magnetica vengono posti 20 mg (17 μ l, $6.67 \cdot 10^{-2}$ mmol) di VBP, 2.4 mg di $Zn(OTf)_2$ corrispondenti al 10% in mol rispetto al VBP, legante, qualora previsto, al 20% in mol rispetto al catalizzatore, 1,5 equivalenti rispetto al VBP di cicloesanone e 0.5 ml di THF anidro.

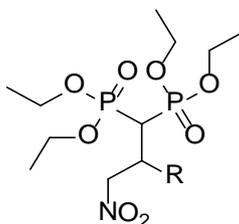
La reazione viene condotta a 70°C per 12h al termine delle quali il work up procede nel seguente modo: al fine di eliminare lo zinco si procede con più lavaggi successivi (almeno 3) di una soluzione acquosa satura di EDTA; si esegue una filtrazione ed infine una purificazione attraverso TLC preparativa della fase organica ottenuta. La macchia corrispondente al prodotto è estratta a caldo con metanolo e la soluzione concentrata a pressione ridotta.

$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.25-1.40 (m, 12H), 1.8-2.1 (m, 9H), 2.64 (tt, $J = 25.20, 6.30$ Hz, 1H), 3.35-3.50 (m, 2H), 4.04-4.26 (m, 8H), 7.10-8.30 (m, 6H) ppm

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 22.59 (s).

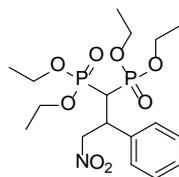
MS, m/z: 398 [M^+], 288 [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$], 261 [$\text{M}^+ - \text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 152 [$\text{PO}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_2\text{CH}_3)^+$]

4.3.9. Addizione di nitrometano a BP prochirali aromatici



In una vial munita di ancoretta magnetica vengono posti 20 mg (17 μl , $6.67 \cdot 10^{-2}$ mmol) di VBP, rispetto al VBP 0.2 equivalenti di base chirale e 5 equivalenti di nitrometano, infine 0.5 ml di n-esano. La reazione viene condotta a RT per 12h al termine delle quali la miscela viene concentrata a pressione ridotta.

La purificazione è condotta attraverso TLC preparativa dove la macchia corrispondente al prodotto viene estratta con metanolo a caldo.

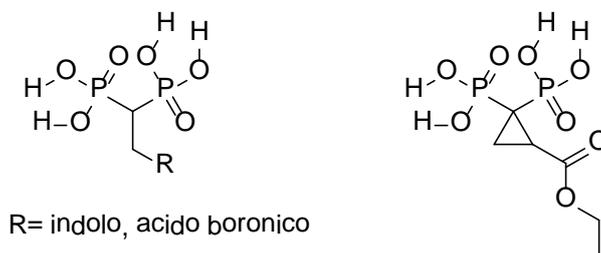


$^1\text{H-NMR}$ (300.15 MHz, CDCl_3): δ 1.15-1.44 (m, 12H), 2.84 (td, $J = 25.81, 3.00$ Hz, 1H), 5.16-5.38 (m, 2H), 7.10-7.48 (m, 2H) ppm

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (300.15 MHz, CDCl_3): δ 18.75 (s), 19.46 (s).

MS, m/z: 391 [$\text{M}^+ - \text{NO}_2$], 255 [$391 - \text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 199 [$255 - (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$], 117 [$255 - \text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$]

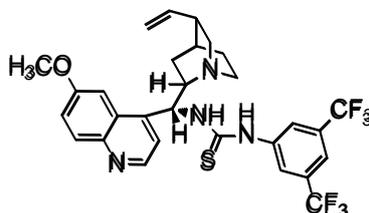
4.3.10. Tentativo di deprotezione dei prodotti di addizione al VBP di acidi boronici ed indoli



In una vial munita di ancoretta magnetica viene posto quantitativamente il prodotto purificato di addizione dei vari elettroni ricchi al VBP. Si aggiungono quindi 500 μ l di trimetil bromo silano $\text{SiBr}(\text{CH}_3)_3$ e la miscela viene fatta reagire per 3h al termine delle quali avviene l'aggiunta di 0.5 ml di acqua. La nuova miscela viene quindi fatta reagire per 12h a R.T.

Il work-up procede tirando a secco a pressione ridotta il contenuto della vial e viene successivamente eseguito un'analisi NMR in D_2O al fine di determinare la resa.

4.3.11. Sintesi dell'organocatalizzatore Tiourea Chinidina-Derivato



In un pallone a due colli munito di ancoretta magnetica vengono caricati 3.24 g di chinidina (10 mmol) e 3.15 g di trifenilfosfina (12 mmol) in 50 mL di THF anidro e la soluzione viene raffreddata a 0°C con bagno a ghiaccio. Vengono aggiunti 2.37 mL di diisopropil azodicarbossilato (12 mmol), quindi goccia a goccia una soluzione di difenil fosforil azide (2.58 mL, 12 mmol) in 20 mL di THF anidro, mantenendo la temperatura a 0°C . Una volta terminata l'aggiunta la miscela viene mantenuta sotto agitazione per 12 ore, lasciando che si scaldi lentamente a temperatura ambiente. All'apparato si monta un refrigerante a bolle e si scalda per 2 ore a 50°C con bagno ad olio. Vengono successivamente aggiunti 3.41 g di trifenilfosfina (13 mmol) mantenendo il sistema sotto agitazione a 50°C ; si può osservare lo sviluppo di gas. Dopo 2 ore viene interrotto il riscaldamento e nel momento in cui la miscela raggiunge la temperatura ambiente si aggiunge 1 mL di H_2O lasciando sotto agitazione per 3 ore. Al termine della reazione la miscela viene concentrata a pressione ridotta, diluita con 50 mL di CH_2Cl_2 e si estrae il prodotto intermedio dalla fase organica con 50 mL di una soluzione acquosa di HCl al 10% (il prodotto passa in fase acquosa in forma di sale). La fase acquosa viene lavata con CH_2Cl_2 in quattro step in ognuno delle quali si impiegano 50 mL di diclorometano, quindi si basifica con un eccesso di $\text{NH}_3(\text{aq})$ e si estrae il prodotto intermedio con quattro aliquote di CH_2Cl_2 da 50 mL. Le fasi organiche vengono riunite, si anidrifca con Na_2SO_4 e si concentra a pressione ridotta. La purificazione viene eseguita mediante

cromatografia flash su SiO₂, utilizzando come eluente una miscela di EtOAc/CH₃OH/NH_{3(aq)} 50/50/1. L'intermedio (1.01 g, 3.1 mmol) viene sciolto in 20 mL di THF anidro e lentamente si aggiunge goccia a goccia una soluzione di 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (0.54 mL, 3.1 mmol) in 10 mL di THF anidro. Il sistema viene mantenuto sotto agitazione per una notte a temperatura ambiente, al termine della reazione il solvente viene rimosso a pressione ridotta. Il prodotto viene ottenuto puro mediante cromatografia flash su SiO₂, utilizzando come eluente una miscela di EtOAc/CH₃OH/NH_{3(aq)} 300/5/1. La resa finale è del 25% (0.47 g, 0.8 mmol).

¹H-NMR (300.15 MHz, CDCl₃): δ 1.03 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.90-3.50 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.12 (dd, J=14.4, 7.0 Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.88 (ddd, J=17.7, 10.2, 6.0 Hz, 1H), 6.27 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.42 (dd, J=5.4, 2.7 Hz, 1H), 7.57 (br d, J=2.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.76 (d, J=4.5 Hz, 1H)

5. CONCLUSIONI

Il lavoro di tesi compiuto, volto alla sintesi di una nuova classe di bifosfonati, si è articolato in tre vie principali: nella prima parte si sono sintetizzati i vari building block fondamentali per gli studi catalitici successivi, nella seconda, invece, si è studiata la reattività del viniliden bifosfonato nei confronti di una serie di molecole elettron ricche quali indoli, acidi boronici, arilici metossiderivati, ma anche chetoni (cicloesanone) ed etildiazoacetato impiegando catalizzatori di Cu(I), Cu(II) e Zn(II). Nella terza ed ultima parte al prochirale fenil sostituito sono stati eseguiti degli attacchi con nitrometano catalizzati da differenti basi chirali; dei prodotti ottenuti si è poi determinato l'eccesso enantiomerico.

Le strutture fondamentali sintetizzate nella prima parte sono state il viniliden bifosfonato ed il metilen-1,1-bifosfonato ottenuto grazie anche al miglioramento della preparativa di riferimento [articolo] che ha consentito di ottenere il prodotto desiderato alle medesime rese ma con tempistiche decisamente migliorate (da tre mesi a tre settimane).

L'importante classe di precursori prochirali è stata sintetizzata attraverso condensazione di aldeidi con MBP impiegando un catalizzatore di $TiCl_4$ coadiugato ad una base organica (metilmorfolina). Con tale metodologia si sono riusciti ad ottenere una vasta gamma di precursori dai quali si sono avviati successivi studi catalitici; purtroppo, però, la metodologia adottata non ha concesso di produrre precursori alifatici. Infatti solo con aldeidi aromatiche è stato possibile ottenere i prodotti desiderati.

La seconda parte nella quale si è eseguita una serie di attacchi nucleofili al viniliden bifosfonato ha dimostrato come sia gli acidi boronici che gli indoli diano rese soddisfacenti. Che i primi portassero efficacemente al prodotto voluto era cosa già nota da un lavoro di tesi precedente; la differenza consta nel fatto che mentre in precedenza si era impiegato Rh(II) come catalizzatore in quantità pari al 2% in moli, ora, invece, si è utilizzato $Cu(OTf)_2$, decisamente più economico anche se impiegato in quantità cinque volte superiori (10% in moli). Questo catalizzatore si è dimostrato efficace anche nel caso degli indoli con il quale si sono riuscite ad ottenere delle rese ragguardevoli pur essendo notevolmente influenzate dalla densità elettronica dell'indolo.

Scarso successo hanno avuto invece le reazioni di addizione dei metossiderivati arilici i quali non hanno dimostrato alcuna reattività per alchilazioni all'anello aromatico; l'unica reazione che ha portato ad un prodotto è avvenuta attraverso il gruppo ossidrilico presente in alcune molecole. La reazione di ciclopropanazione con etildiazoacetato è stata un'altra reazione investigata sul VBP: questa ha portato ad ottenere il prodotto desiderato con rese importanti (90%) utilizzando come catalizzatore Cu(I). Il prodotto ottenuto possiede uno stereocentro e l'enantioselettività di questa reazione può essere oggetto di studi successivi.

Infine con $Zn(OTf)_2$ come catalizzatore si è riusciti nell'addizione di cicloesanone al VBP anche in questo caso con rese ragguardevoli (fino al 90%).

Per tutti questi prodotti il problema principale si è riscontrato nella purificazione, infatti non sempre la TLC preparativa ha consentito di ottenere il prodotto poiché molte volte questo si è degradato senza poter essere isolato.

Nella terza ed ultima parte l'obiettivo è stato quello di ottenere delle molecole chirali in seguito all'attacco di nitrometano al precursore prochirale fenil sostituito impiegando come catalizzatore differenti basi chirali e determinando la più efficiente ed efficace. I risultati non sono stati brillanti in questo caso: si è notato infatti che molte volte le basi sono risultate completamente inutili al fine della catalisi e solo in alcuni casi sono riuscite a fornire rese discrete, mai comunque superiori

al 37% ottenuto con la chinidina. Se l'efficacia non è stata entusiasmante non lo è stato nemmeno l'eccesso enantiomerico che ha trovato il suo maggior valore con la base chinidina tiourea sostituita (20%). Quest'ultima classe di prodotti si è rilevata anche particolarmente labile, non è infatti sempre stato possibile ottenere sufficiente prodotto purificato per eseguire l'analisi HPLC per la determinazione dell'eccesso enantiomerico.

6. BIBLIOGRAFIA

1. **D. A. Williams, T. L. Lemke.** *Foye's Principi di Chimica Farmaceutica*. Padova : Piccin, 2005.
2. **L. Kaplan, M. Berkwits, R. S. Porter, T. V. Jones.** *Manuale Merck di Diagnosi e Terapia*. s.l. : Springer, 2007.
3. **Y. Zhang, R. Cao, F. Yin, M.P. Hudock, R. T. Guo, K. Krysiak, et. Al.** 2009, *J. Am. Chem. Soc.*, p. 129, 5153.
4. **M. T. Drake, B. L. Clarke, S. Khosla.** 2008, *Mayo Clin Proc*, p. 83, 1032-45.
5. **E. Cohen-Sela, M. Chorny, N. Koroukhov, H. D. Danenberg, G. Golomb.** 2009, *J. Control Release*, p. 133, 90.
6. **M. Jian, H. Liamdong.** 2011, *J. Pharm. Pharmacology*, p. 63, 400.
7. **V. Dissette, P. Bozzi, C.A. Bignozzi, A. Dalpiaz, L. Ferraro, S. Beggiato, E. Leo, E. Vighi, L. Pasti.** 2010, *Eur J. Pharm. Sci.*, p. 41, 328.
8. **F. H. Ebetino, J. E. Dunford, M. W. Lundy, M. Pozzi, Z. Xia, R. Dobson, et Al.** 2008, *Bone*, p. 42, 36.
9. **D. Lecerclé, M. Sawicki, F. Taran.** 2006, *Org. Lett.*, p. 8, 4283-4285.
10. *Phosphorus Sulfur Silicon*. **C. Yuan, J. Yao, S. Li.** 1990, p. 53, 21.
11. *The Wolff Rearrangement of α -Diazo Carbonyl Compounds*. **H. Meier, K. Zeller.** 1975, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* , p. 14(1): 32–43.
12. *100 Years of the Wolff Rearrangement*. **Kirmse, W.** 2002, *Eur. J. Org. Chem.* , p. 14, 2193–2256.
13. **H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Notori.** 1966, *Tetrahedron Lett.*, p. 7, 5239.
14. *Asymmetric Michael Addition of Ketones to Alkylidene Malonates and Allylidene Malonates via Enamine-Metal Lewis Acid Bifunctional Catalysis*. **Lu Liu, Ryan Sarkisian, Zhenghu Xu, Hong Wang.** 2012, *The Journal of Organic Chemistry*.
15. **H. J. Edwards, J. D. Hargrave, S.D. Penrose, C.G. Frost.** 2010, *Chem. Soc. Rev.*, p. 39, 2093-2105.
16. **J. F. Teichert, B. L. Feringa.** 2010, *Angew. Chem. Int. Ed.* , p. 49, 2486-2528.
17. **T. Hayashi, K. Yamasaki.** 2003, *Chem. Rev.*, p. 103, 2829-2844.
18. **K. Fagnou, M. Laurens.** 2003, *Chem. Rev.*, p. 103, 169-196.
19. **Hayashi, T.** 2001, *Synlett*, p. 879-887.
20. **K. Kikushima, J. C. Holder, M. Gatti, B. M. Stoltz.** 2011, *J. Am. Chem. Soc.* , p. 133, 6902-6905.
21. **G. Berthon, T. Hayashi.** *Rhodium and Palladium Catalyzed Asymmetric Conjugate Additions, in Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions*. Weinheim, Germany : ed. A. Córdova, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010.

22. **N. R. Vautravers, B. Breit.** 2011, *Synlett*, p. 52, 5934-5939.
23. **H. Zilaout, A. van den Hogenband, J. de Vries, J.H.M. Lange, J. Willem Terpstra.** 2011, *Tetrahedron Lett.*, p. 52, 5934-5939.
24. **M.T. Reetz, D. Moulin, A. Gosberg.** 2001, *Org. Lett.*, p. 3, 4083-4085.
25. **C.J. Chapman, C.G. Frost.** 2003, *Adv. Synth. Catal.*, p. 345, 353-355.
26. **G.C. Tsui, M. Lautens.** 2010, *Angew. Chem. Int. Ed.*, p. 49, 8938-8941.
27. **G.C. Tsui, F. Menard, M. Lautens.** 2010, *Org. Lett.*, p. 12, 2456-2459.
28. **G. Pattison, G. Piraux, H.W. Lam.** 2010, *J. Am. Chem. Soc.*, p. 132, 14373-14375.
29. **M. Lautens, M. Yoshida,** 2003, *J. Org. Chem.*, p. 68, 762-769.
30. **K.J. Wadsworth, F.K. Wood, C. J. Chapman, C.G. Frost.** 2004, *Synlett*, p. 11, 2022-2024.
31. **C.-G. Feng, Z.-Q. Wang, C. Shao, M.-H. Xu, G.-Q. Lin.** 2008, *Org. Lett.*, p. 10, 4101-4104.
32. **Y. Otomaru, T. Senda, T. Hayashi.** 2004, *Org. Lett.*, p. 6, 3357-3359.
33. **T. Hayashi, T. Senda, Y. Takaya, M. Ogasawara.** 1999, *J. Am. Chem. Soc.*, p. 121, 11591-11592.
34. **Benedek Vakulya, Szilárd Varga, Antal Csàmpai, Tibor Soòs.** 2005, *Org. Lett.*, p. 10, 1968-1969.