METODI DI OTTENIMENTO DI EPC (Enantiomerically Pure Compounds)

RISOLUZIONE

CLASSICA
CINETICA
CINETICA DINAMICA

CHIRAL POOL

SINTESI ASIMMETRICA

Ausiliari chirali
Reagenti chirali
Catalizzatori Chirali

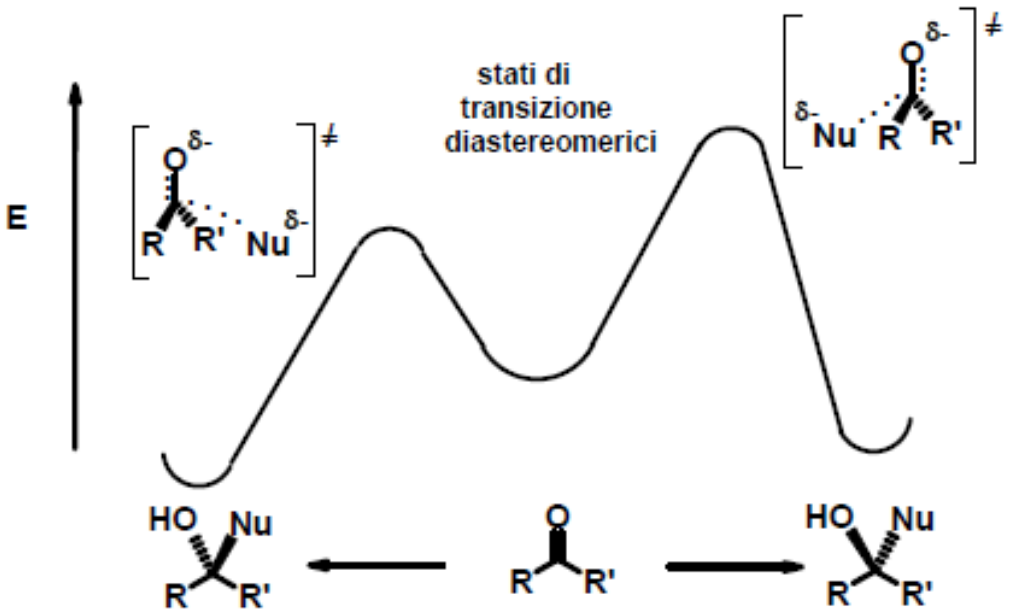
Una sintesi asimmetrica coinvolge una ASIMMETRIZZAZIONE di un substrato achirale. Ci deve essere un passaggio ENANTIOSELETTIVO

ENANTIOSELETTIVITA’

Formazione di molecole chirali non raceme

da un substrato achirale (PROCHIRALE) + reagente o catalizzatore chirale, o mediante ausiliario chirale.

attacco nucleofilo su un chetone in un ambiente chirale



composti enantiomerici prodotti in quantità diverse

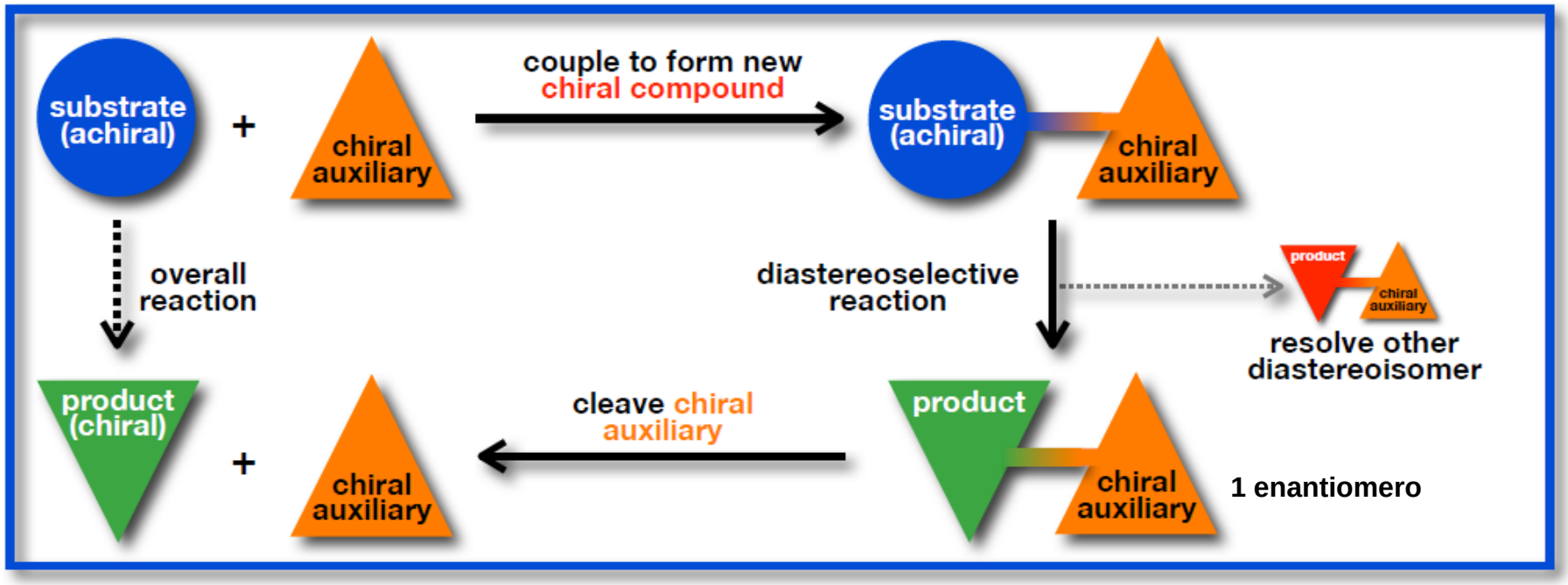
L’ ambiente chirale è fornito da una molecola che può essere:

- -un reagente
- -un catalizzatore
- -legata al substrato in modo covalente

SINTESI ASIMMETRICA

1. TRASFERIMENTO DI CHIRALITA' DAL SUBSTRATO A UNA MOLECOLA ACHIRALE

STRATEGIA dell'AUSILIARIO CHIRALE



Il substrato è prochirale

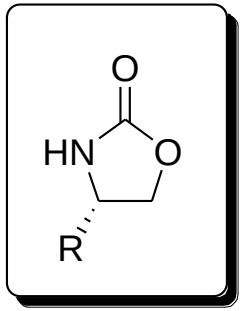
STRATEGIA dell'AUSILIARIO CHIRALE

- L'ausiliario chirale è una molecola enantiomericamente pura che viene covalentemente legata al substrato achirale e rimossa alla fine del processo.
- Il substrato da trasformare è achirale ma ha facce enantiotopiche (o gruppi enantiotopici) che diventano diastereotopiche dopo la funzionalizzazione con l'ausiliario chirale.
- Si procede con una reazione diastereoselettiva (con formazione di un centro stereogenico sul substrato) che conduce diastereoselettivamente a un prodotto come singolo enantiomero.
- L'ausiliario chirale viene rimosso lasciando il prodotto della reazione con un unico centro stereogenico come singolo enantiomero.
- L'ausiliario chirale viene recuperato e riciclato.

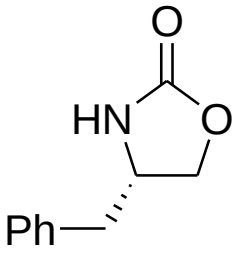
CARATTERISTICHE dell'AUSILIARIO CHIRALE

- L'ausiliario chirale è una molecola enantiomericamente pura, commercialmente disponibile a basso costo.
- Spesso deriva dal «pool chirale»
- Deve essere facile da legare al substrato.
- Deve indurre la formazione diastereoselettiva del nuovo legame.
- Deve essere staccato facilmente alla fine della reazione in condizioni blande, in modo da non racemizzare il prodotto.

OSSAZOLIDINONI DI EVANS

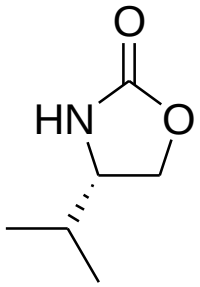


OSSAZOLIDINONI DI EVANS



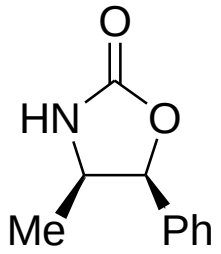
(S)-(-)-4-benzil ossazolidinone

deriva dalla (S)-fenilalanina



(S)-(-)-4-isopropil ossazolidinone

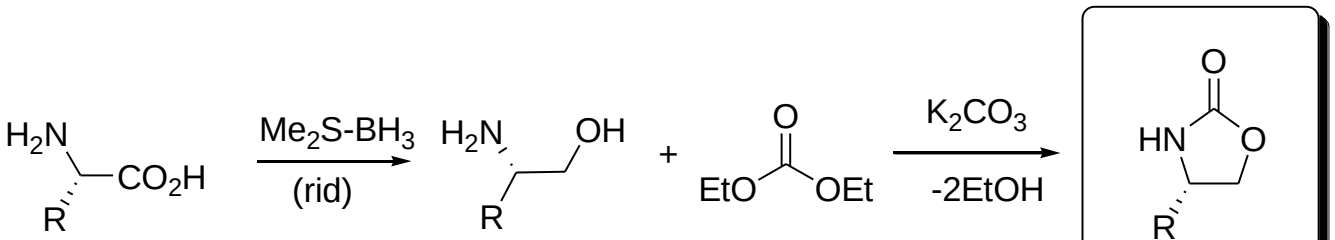
deriva dalla (S)-valina



(4R,5S)-(-)-4metil-5-fenil ossazolidinone

deriva dalla nor-efedrina

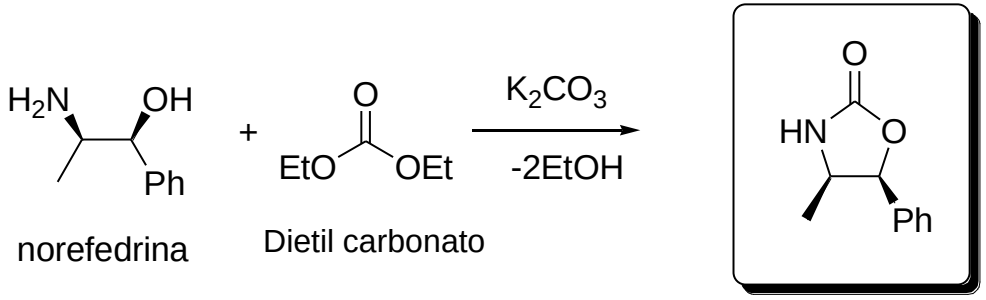
SINTESI DI OSSAZOLIDINONI DI EVANS



R = i-Pro: S-valina
R = $PhCH_2$: S-fenilalanina

Dietil carbonato

Ossazolidinoni di Evans

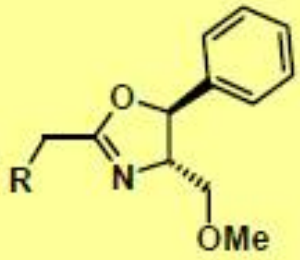


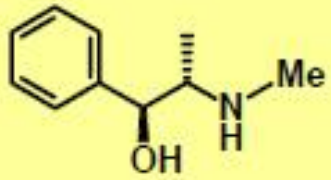
norefedrina

Dietil carbonato

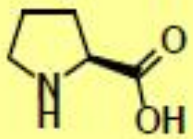
ALTRI AUSILIARI CHIRALI

Ausiliari chirali usati con più successo nella sintesi asimmetrica

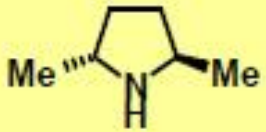




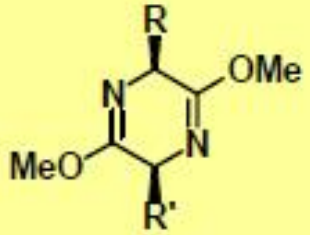
Meyers



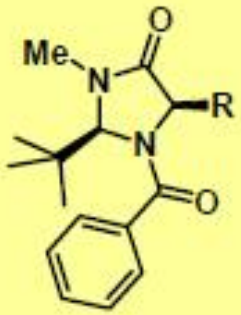
Yamada



Whitesell

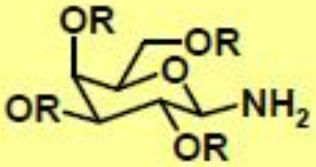


Schöllkopf



Seebach

Oppolzer

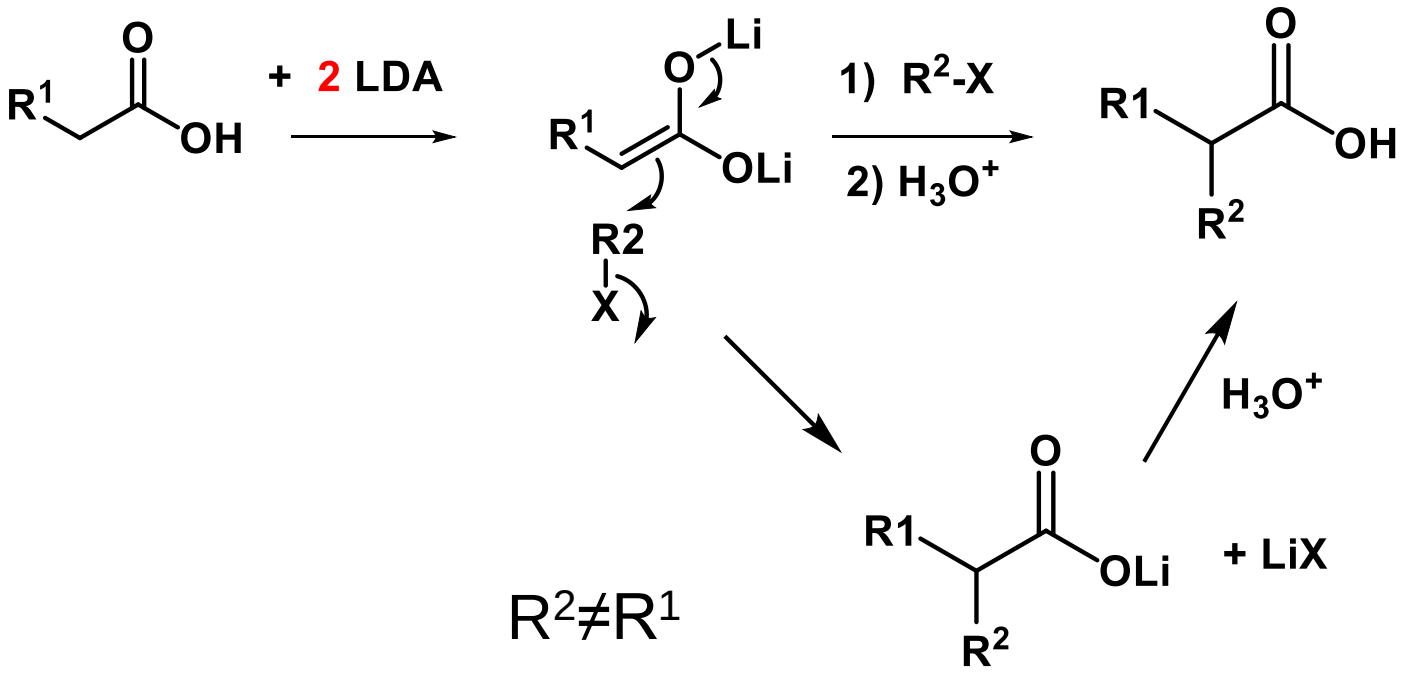


Kunz

ESEMPI DI UTILIZZO DI AUSILIARI CHIRALI

1. α- ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI

X = Cl, Br, I



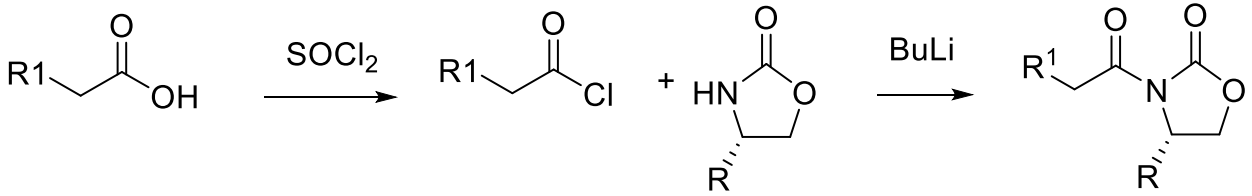
$R^2 \neq R^1$

Racemo

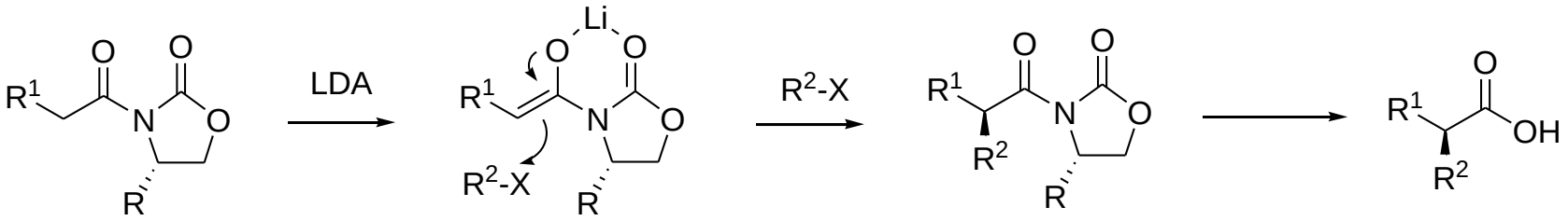
OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE α-ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI

1. L'acido carbossilico viene legato all'ausiliario chirale.

BuLi deprotona l'NH dell'ossazolidinone



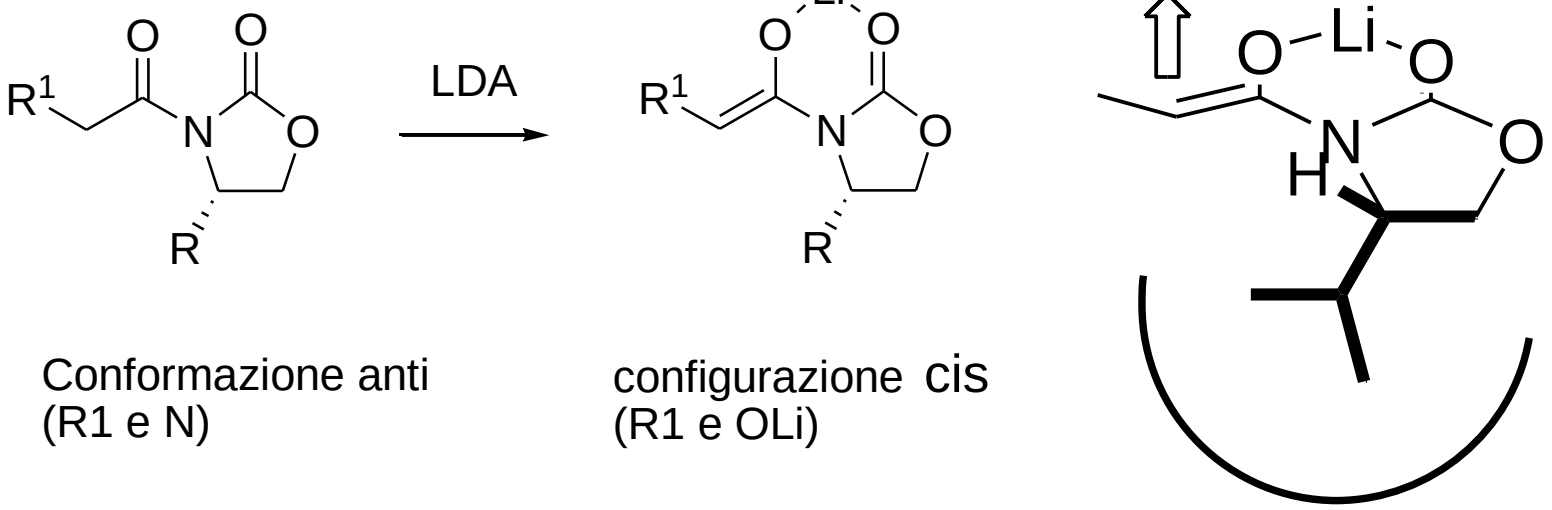
2. Di seguito si conducono: 1) enolizzazione con LDA 2) l'alchilazione diastereoselettiva 3) si rimuove l'ausiliario



R = i-propile, Benzile

facce diastereotopiche → 1 diastereoisomero (prevalente) enantiomericamente puro → 1 enantiomero prevalente

OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE α-ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI



Conformazione anti
(R1 e N)

configurazione cis
(R1 e OLi)

OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE α-ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI

RUOLO DELL'AUSILIARIO CHIRALE:

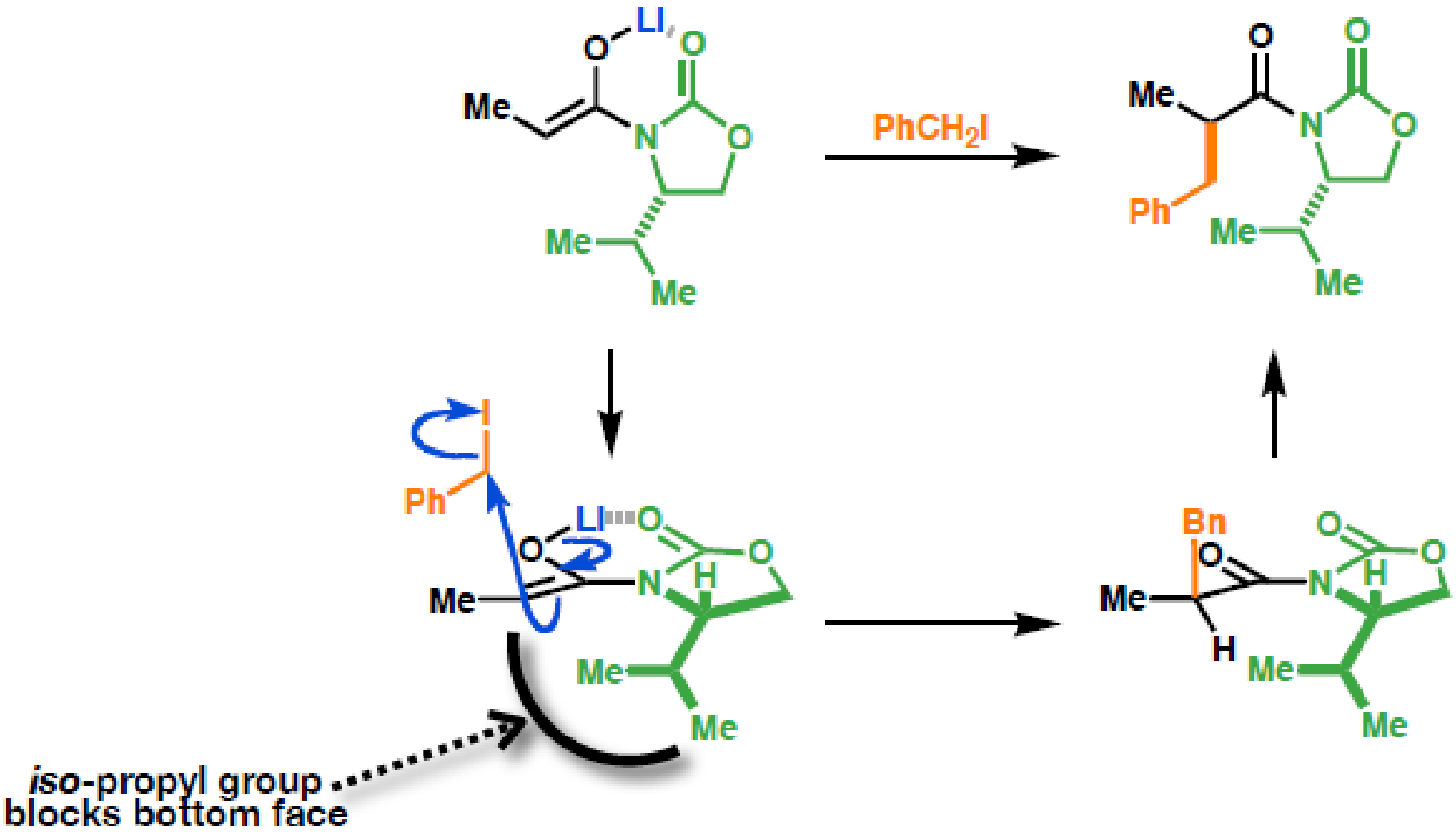
1. FORZA LA CONFORMAZIONE DEL DERIVATO ACILICO CON R^1 IN ANTI ALL'AZOTO.

2. COSTRINGE IL LITIO ENOLATO NELLA CONFIGURAZIONE CIS

1. LA CHELAZIONE FORMA UNA STRUTTURA RIGIDA INGOMBRATA

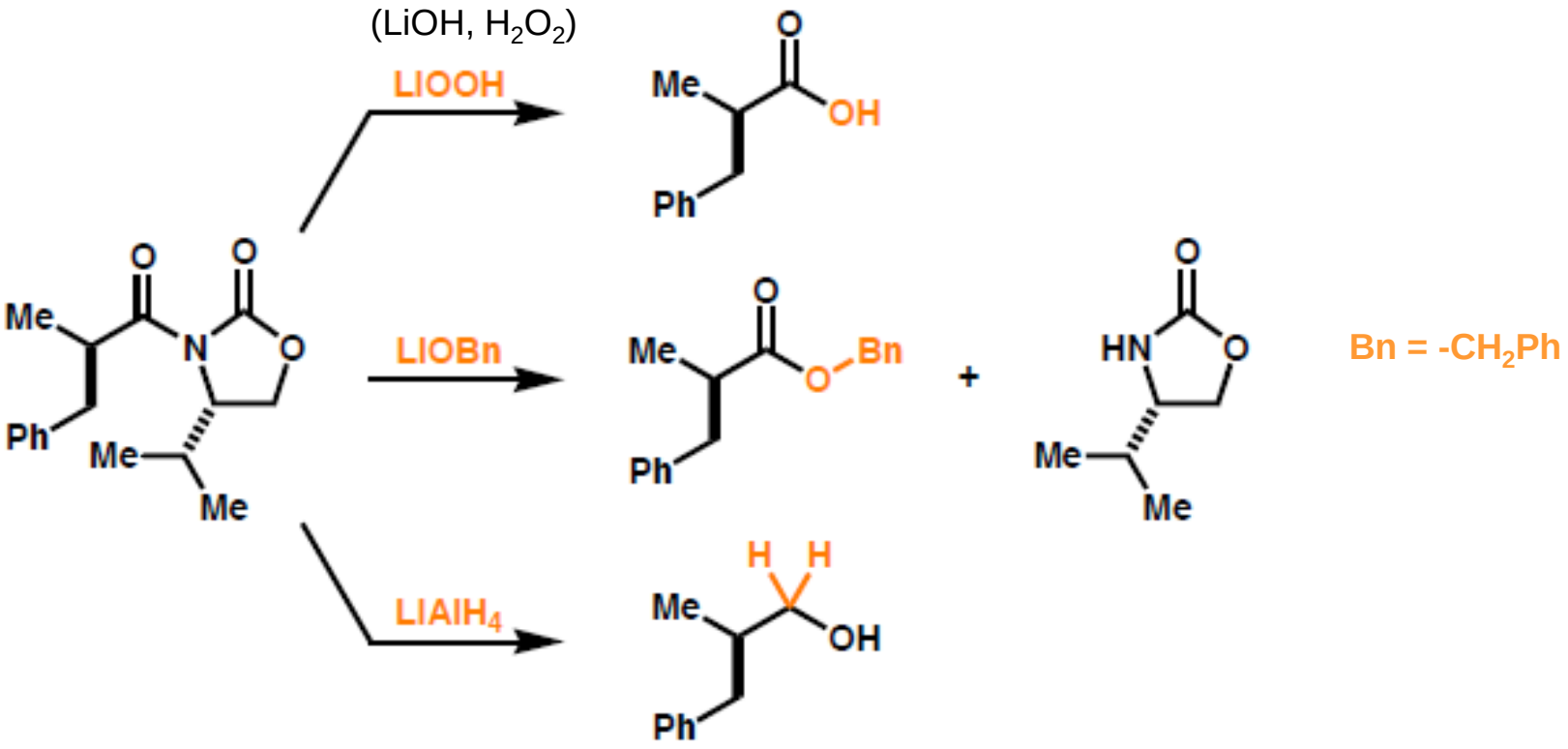
2. "SCHERMA" UNA FACCIA DELL'ENOLATO, DIRIGENDO L'ELETTROFILO SULLA FACCIA SUPERIORE

OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE α-ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI



OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE α-ALCHILAZIONI DI ACIDI CARBOSSILICI

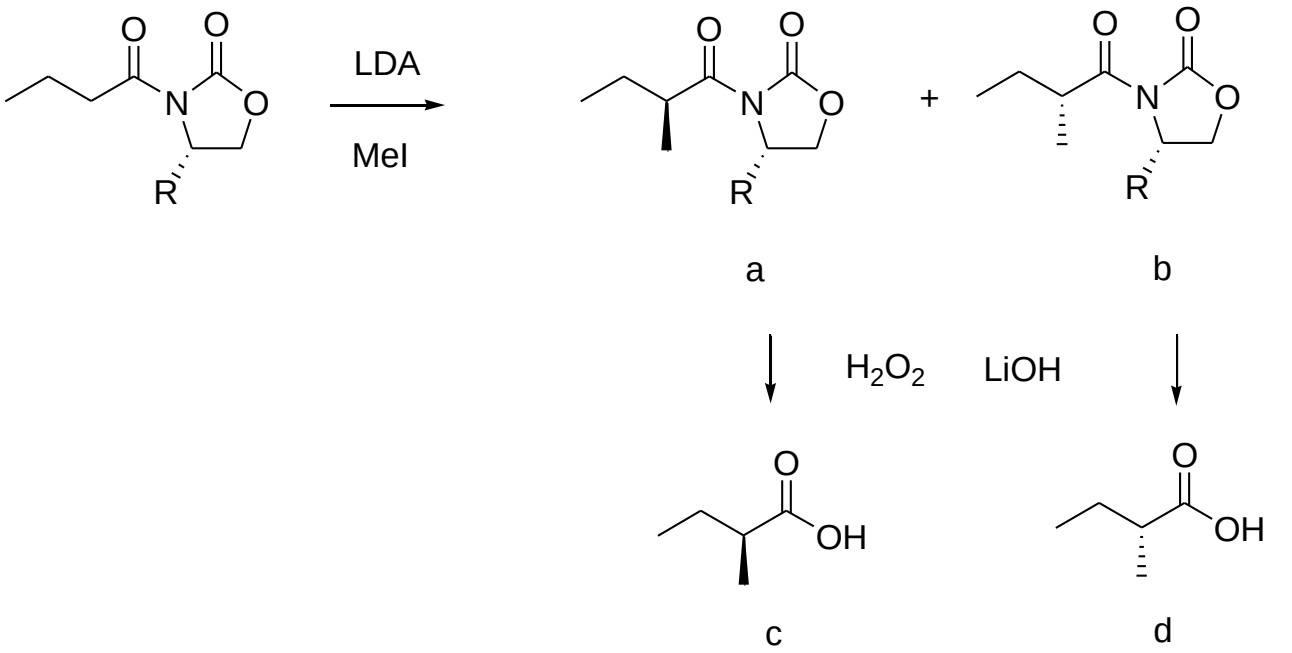
RIMOZIONE DELL'AUSILIARIO



Ossazolidinoni si possono convertire in acidi carbossilici, esteri o alcoli

SELETTIVITA' DELLE ALCHILAZIONI

1. Al variare di R

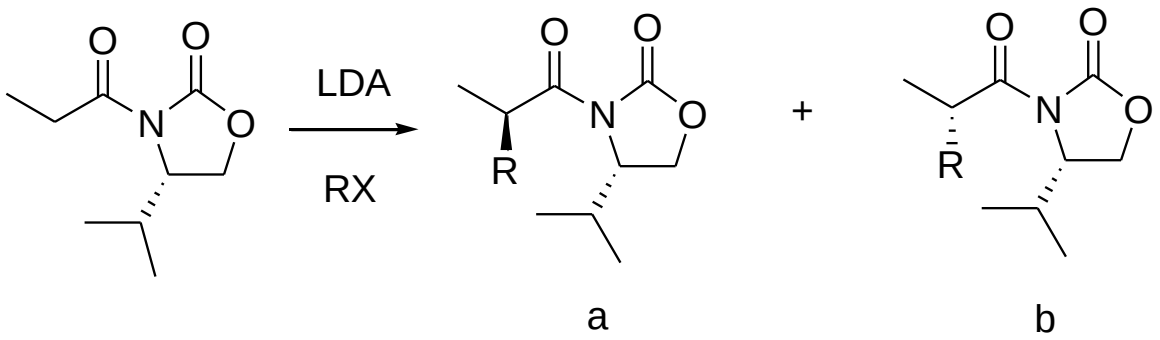


R	a:b
Ph	2:1
i-Pro	6:1
benzile	20:1
t-Bu	>100:1

a:b rapporto diastereoisomerico = c:d rapporto enantiomerico
L'enantioselettività si può migliorare purificando (ricristallizzazione, cromatografia) gli intermedi diastereoisomerici

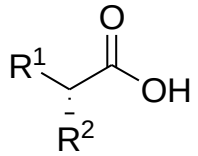
SELETTIVITA' DELLE ALCHILAZIONI

2. Al variare di RX



RX	a:b
$PhCH_2I$	>99:1
Allilbromuro	98:2
EtI	94:6

PROBLEMA

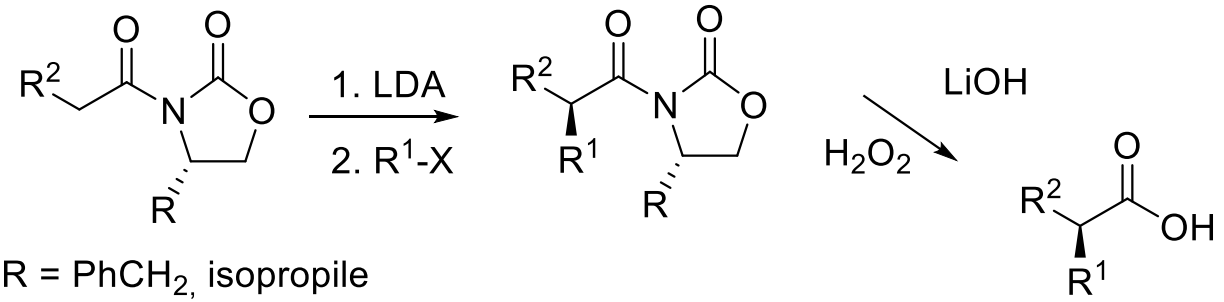


Come ottenere l'enantiomero opposto?

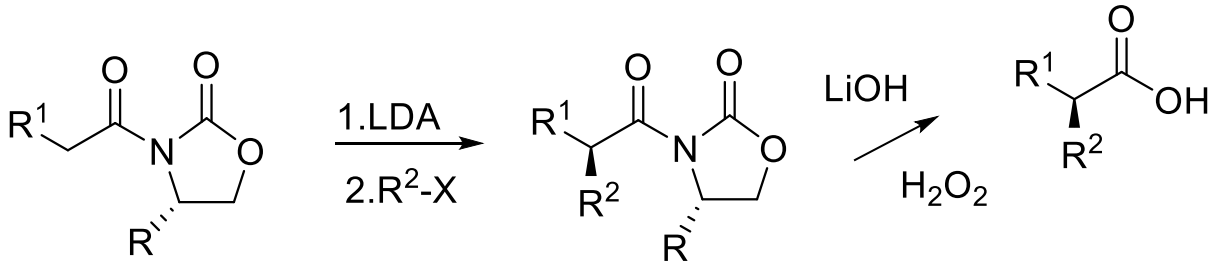
1. Utilizzo degli ossazolidinoni derivati dalla (R)-fenilalanina o dalla (R)-Valina
   (poco conveniente economicamente)

2. Utilizzo dell'ossazolidinone derivato dalla norefedrina

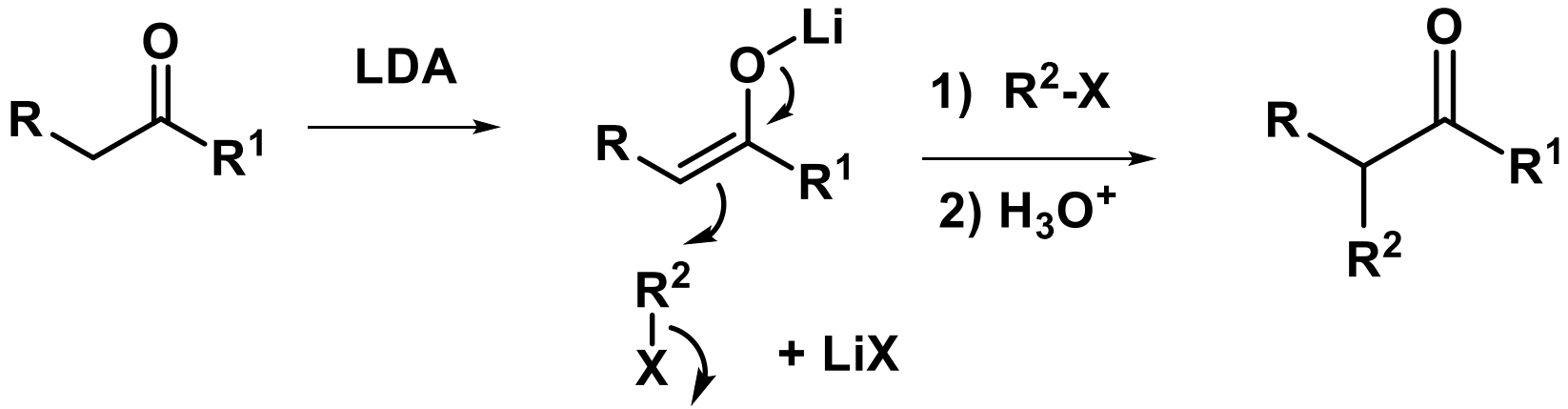
3. Inversione dell'ordine di introduzione di R^1 e $R^{2:}$



R = $PhCH_2$, isopropile

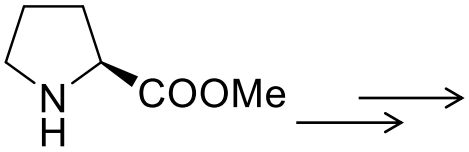


2. α- ALCHILAZIONI DI ALDEIDI E CHETONI

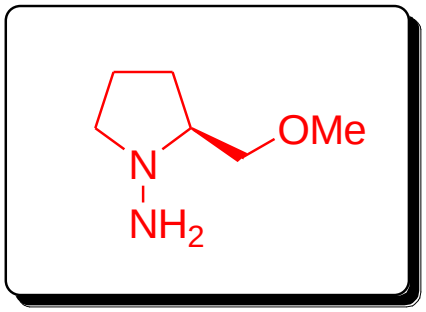


Si utilizza la presenza del C=O per formare una base di Schiff chirale

SAMP e RAMP: AUSILIARI CHIRALI DI ENDERS nelle alchilazioni enantioselettive di aldeidi e chetoni

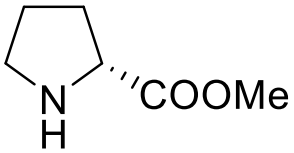


L-prolina

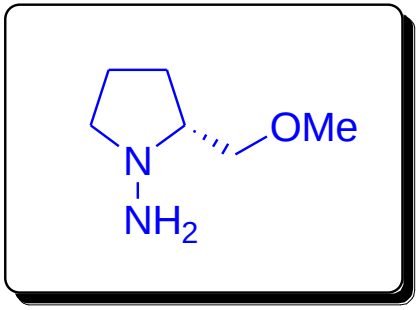


(S)-(-)-1-Amino-2-methoxymethylpyrroldine

SAMP



D-prolina

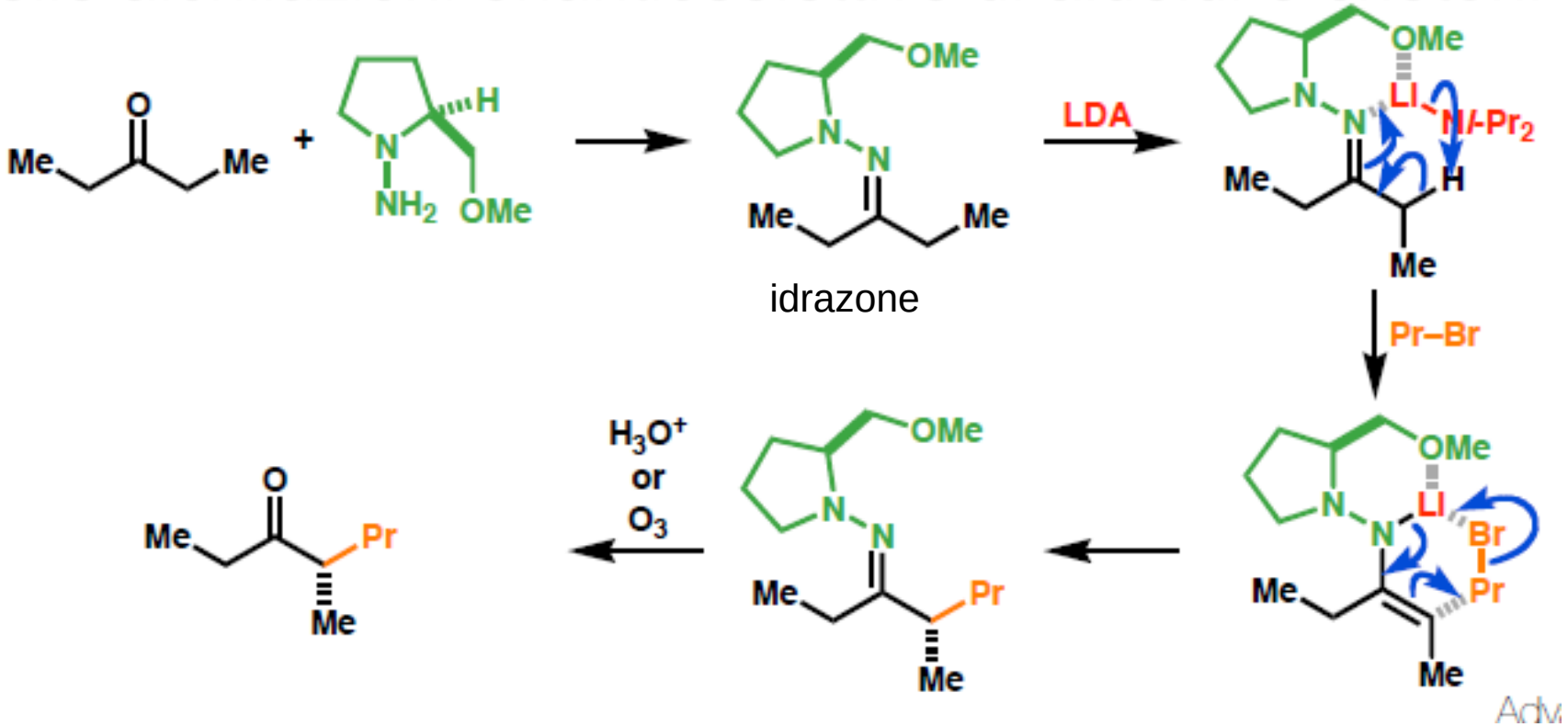


(R)-(+)-1-Amino-2-methoxymethylpyrroldine

RAMP

(non naturale)

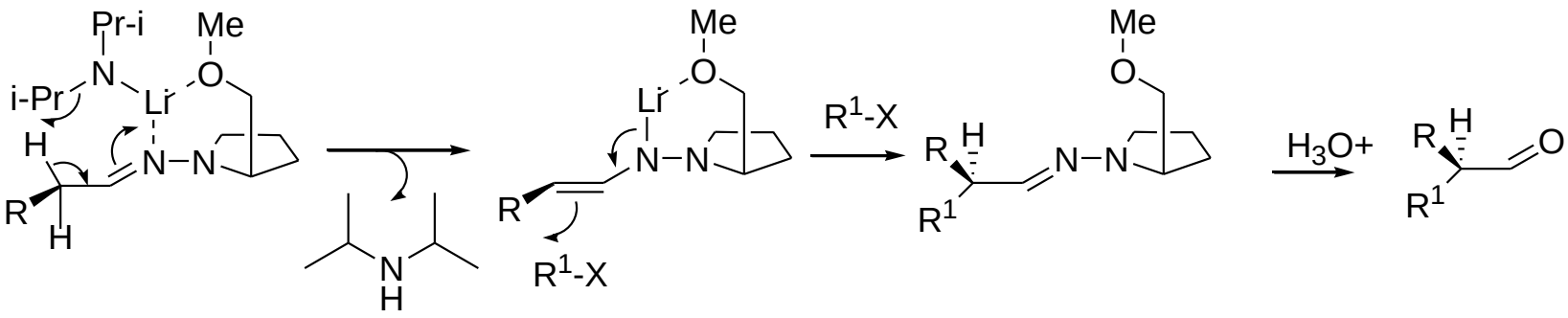
SAMP e RAMP: AUSILIARI CHIRALI DI ENDERS
nelle alchilazioni enantioselettive di aldeidi e chetoni



Il gruppo OMe:

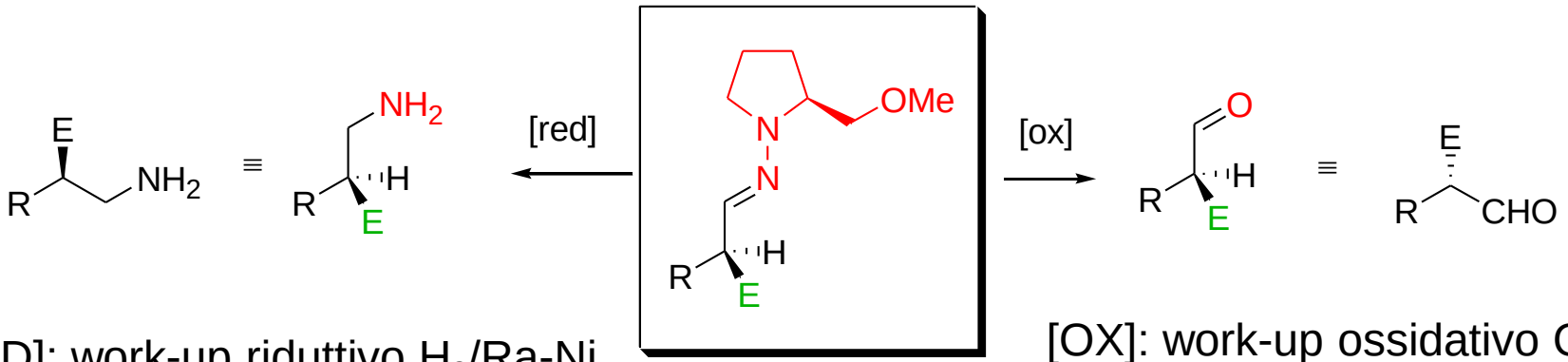
-complessa il Li favorendo la rimozione stereoselettiva di un idrogeno
-impone all'azaenolato una conformazione rigida
-induce l'attacco elettrofilo in anti al Li

SAMP e RAMP: AUSILIARI CHIRALI DI ENDERS
nelle alchilazioni enantioselettive di aldeidi e chetoni



SAMP e RAMP: AUSILIARI CHIRALI DI ENDERS nelle alchilazioni enantioselettive di aldeidi e chetoni

RIMOZIONE DELL'AUSILIARIO CHIRALE

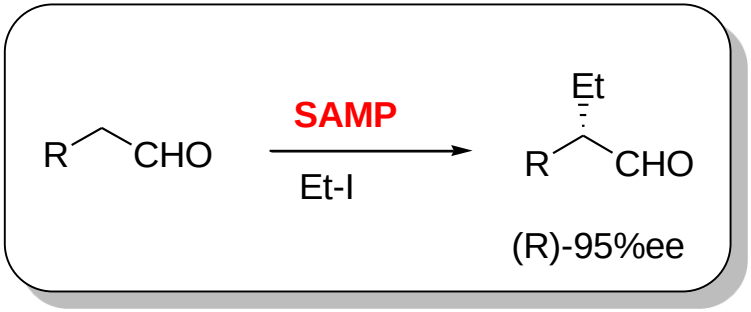


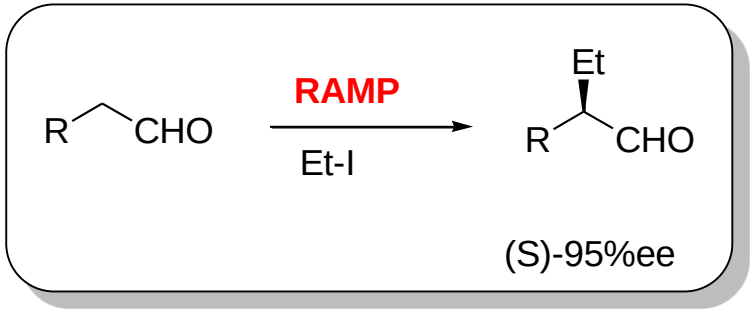
[RED]: work-up riduttivo H_2/Ra-Ni

[OX]: work-up ossidativo O_3

SAMP e RAMP: AUSILIARI CHIRALI DI ENDERS nelle alchilazioni enantioselettive di aldeidi e chetoni

Esempi:

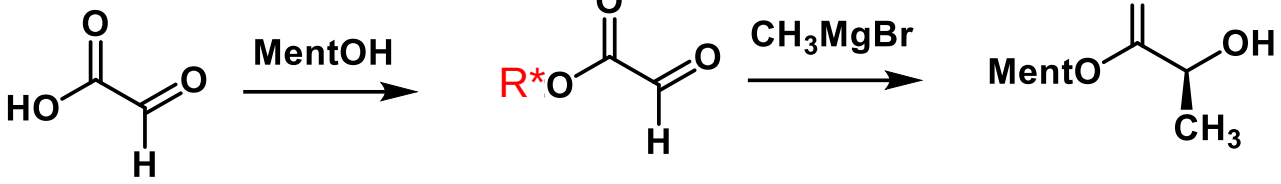




3. ADDIZIONI NUCLEOFILE AL CARBONILE

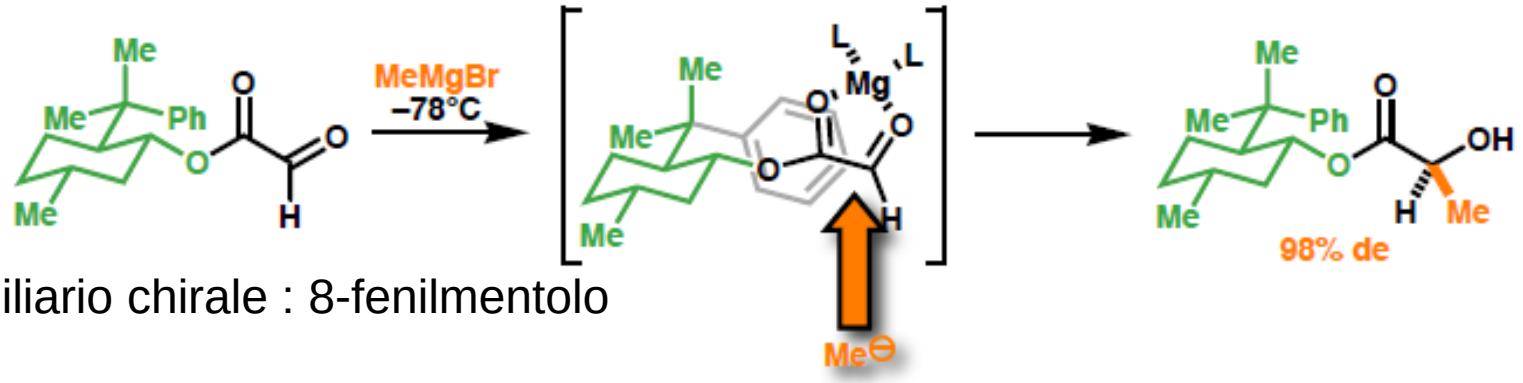
3. ADDIZIONI NUCLEOFILE A COMPOSTI CARBONILICI CON AUSILIARI CHIRALI

Obiettivo:

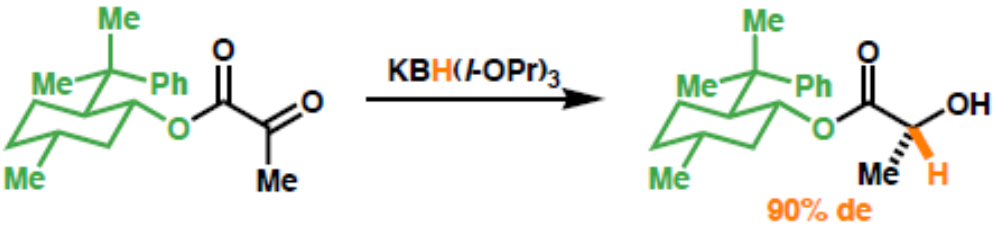


Acido gliossilico

Estere dell'acido con un ausiliario chirale R*



Ausiliario chirale : 8-fenilmentolo

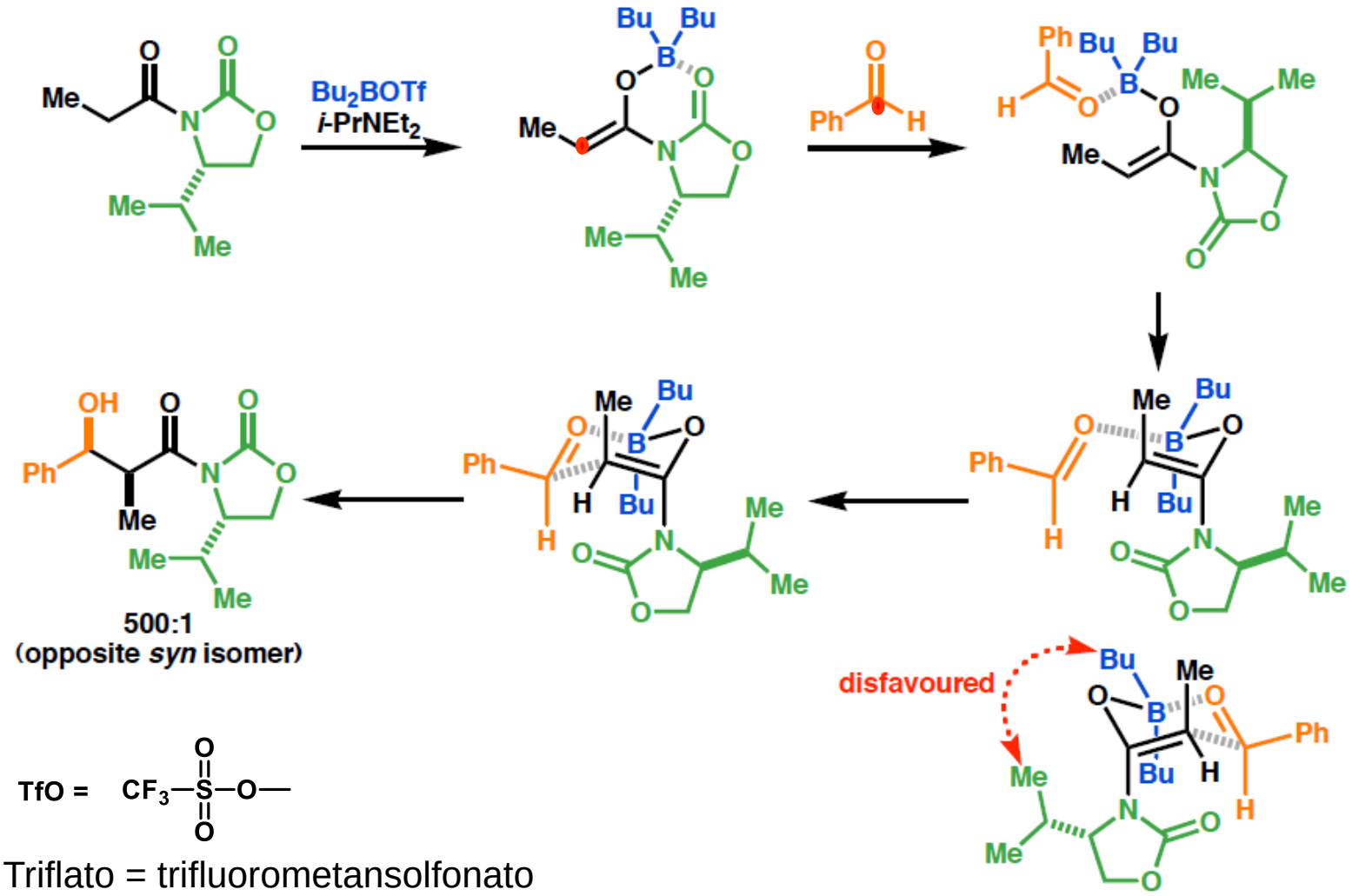


Riduzione con idruro

La diastereoselettività è minore nel secondo caso perché H- è più piccolo

4. REAZIONI ALDOLICHE

4. OSSAZOLIDINONI DI EVANS NELLE REAZIONI ALDOLICHE



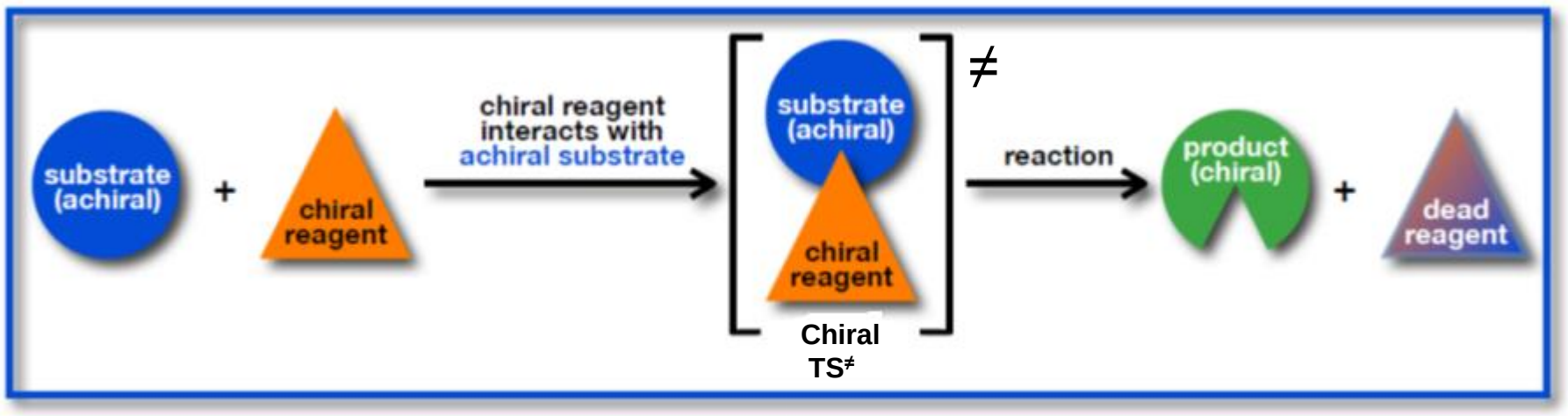
TfO = $CF_3—S(=O)(=O)—O—$

Triflato = trifluorometansolfonato

SINTESI ASIMMETRICA-2

TRASFERIMENTO DI CHIRALITA' DAL REAGENTE O DAL CATALIZZATORE A UNA MOLECOLA ACHIRALE

REAGENTI CHIRALI

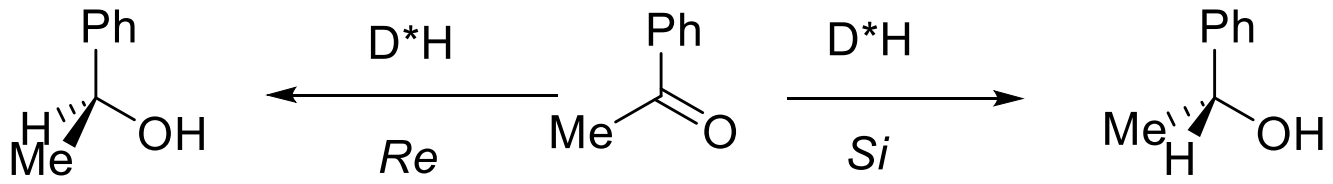


Vantaggi: non sono richiesti gli stadi di legame e rimozione con il substrato
Spesso operano in condizioni più blande e danno stereoselettività migliori

Svantaggi: più costosi, talvolta work-up complicati, si devono usare in quantità stechiometrica

Centro chirale generato da un substrato achirale + REAGENTE CHIRALE.

RIDUZIONE ASIMMETRICA DI CHETONI PROCHIRALI
1-Con idruri chirali



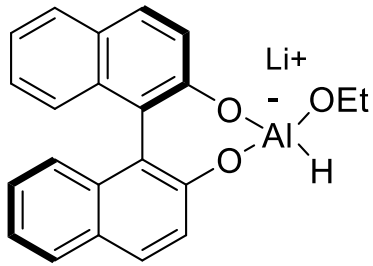
(S)

2.5

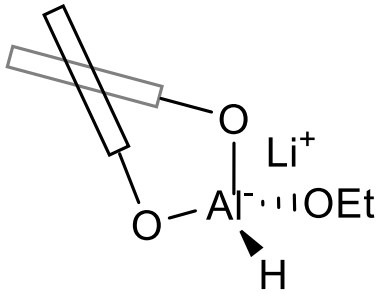
(R), 95% ee

97.5

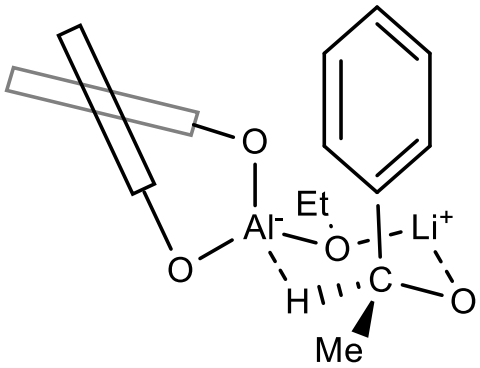
D*H =



(R)-BINAL-H

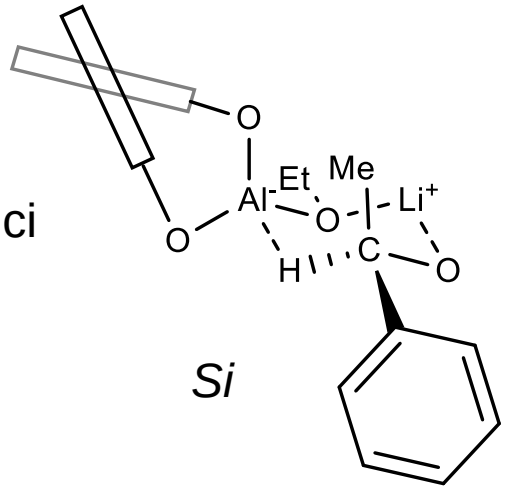


SELETTIVITA' ENANTIOFACCIALE



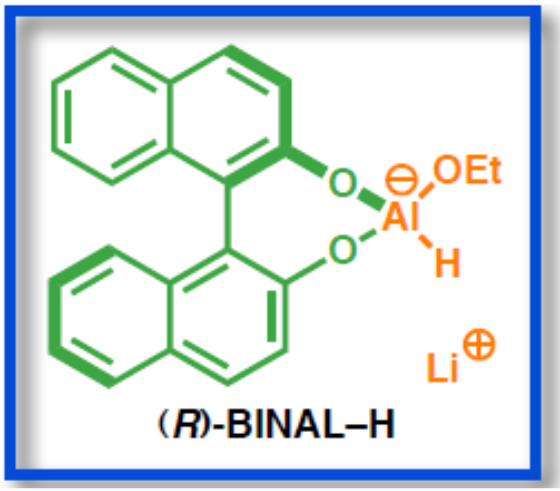
Re

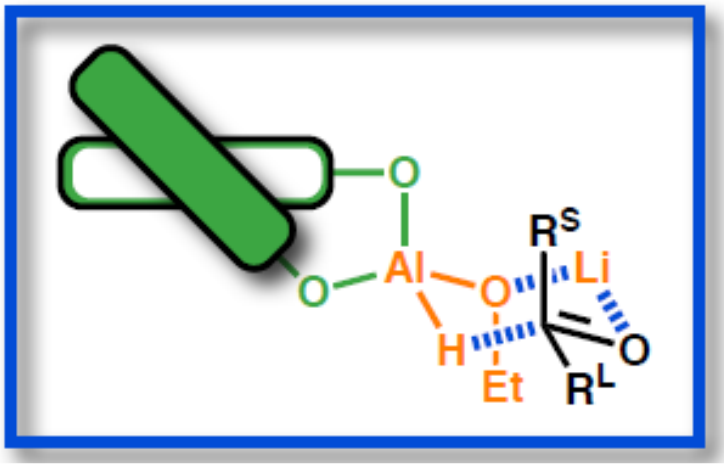
Stati di transizione diastereoisomerici



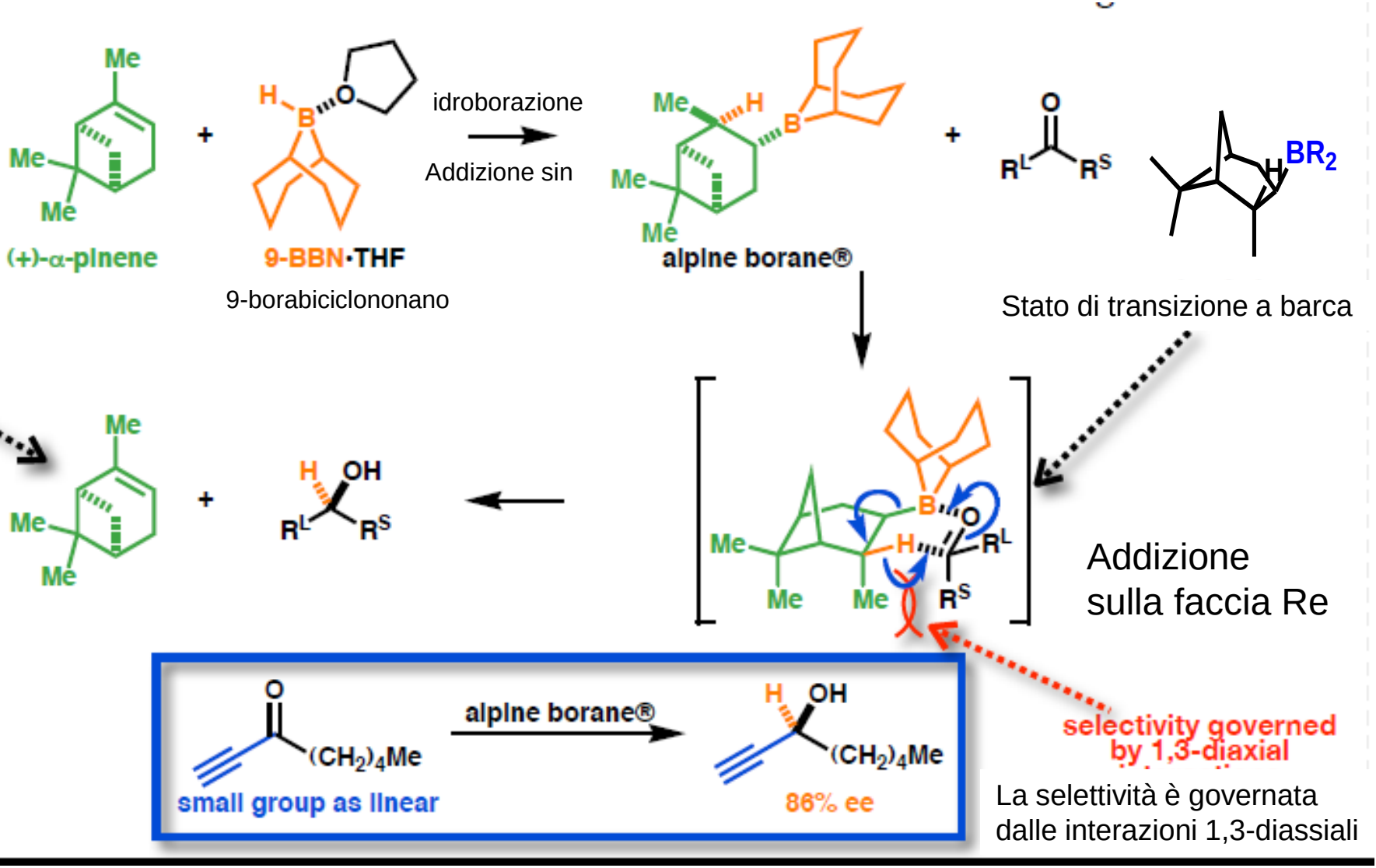
Si

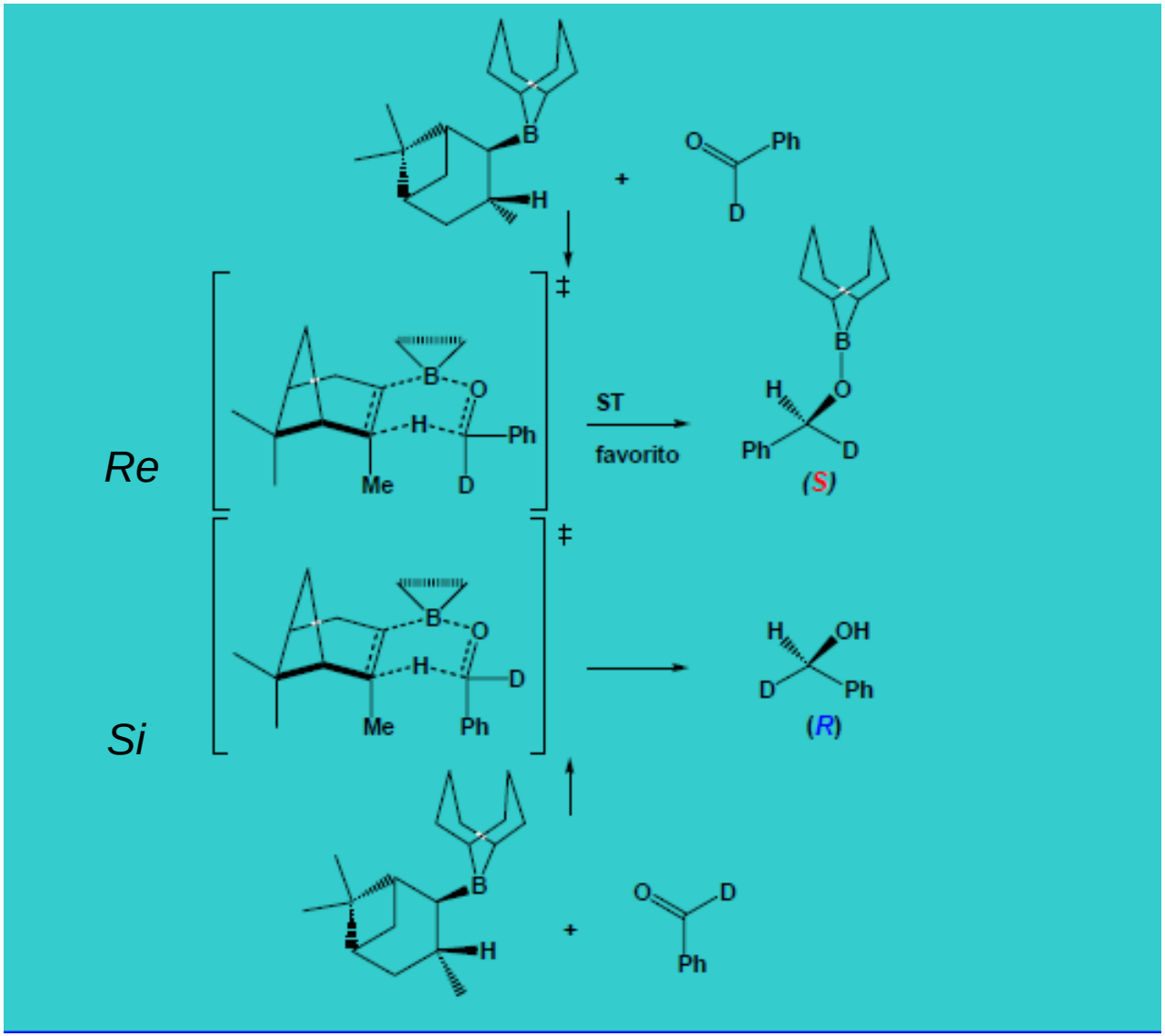
IL BINAL-H è un agente riducente basato sul binaftolo e sul LiAlH4; la selettività deriva da uno stato di transizione a 6 termini; Il sostituente LARGE (R^L) si trova in posizione pseudo equatoriale e quello SMALL (R^S) adotta la posizione pseudo assiale per minimizzare le Interazioni 1,3-diassiali



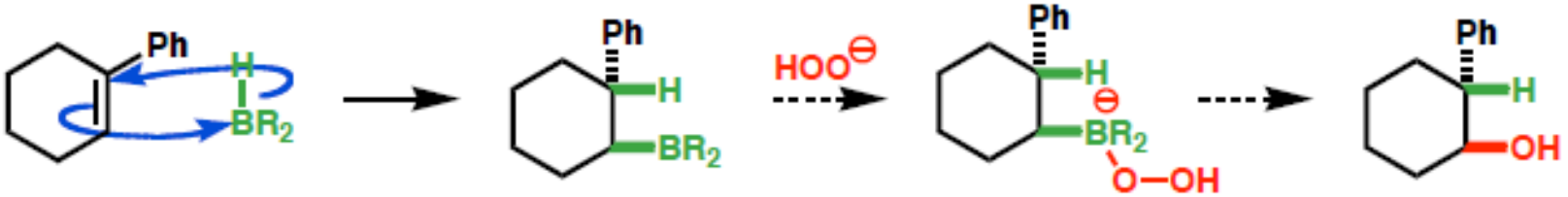


RIDUZIONE ASIMMETRICA DI CHETONI PROCHIRALI
2-Con borani chirali




Re
Si
ST
favorito
(S)
(R)
Me
Ph
D
H
OH
O
B

IDROBORAZIONE-OSSIDAZIONE DI ALCHENI



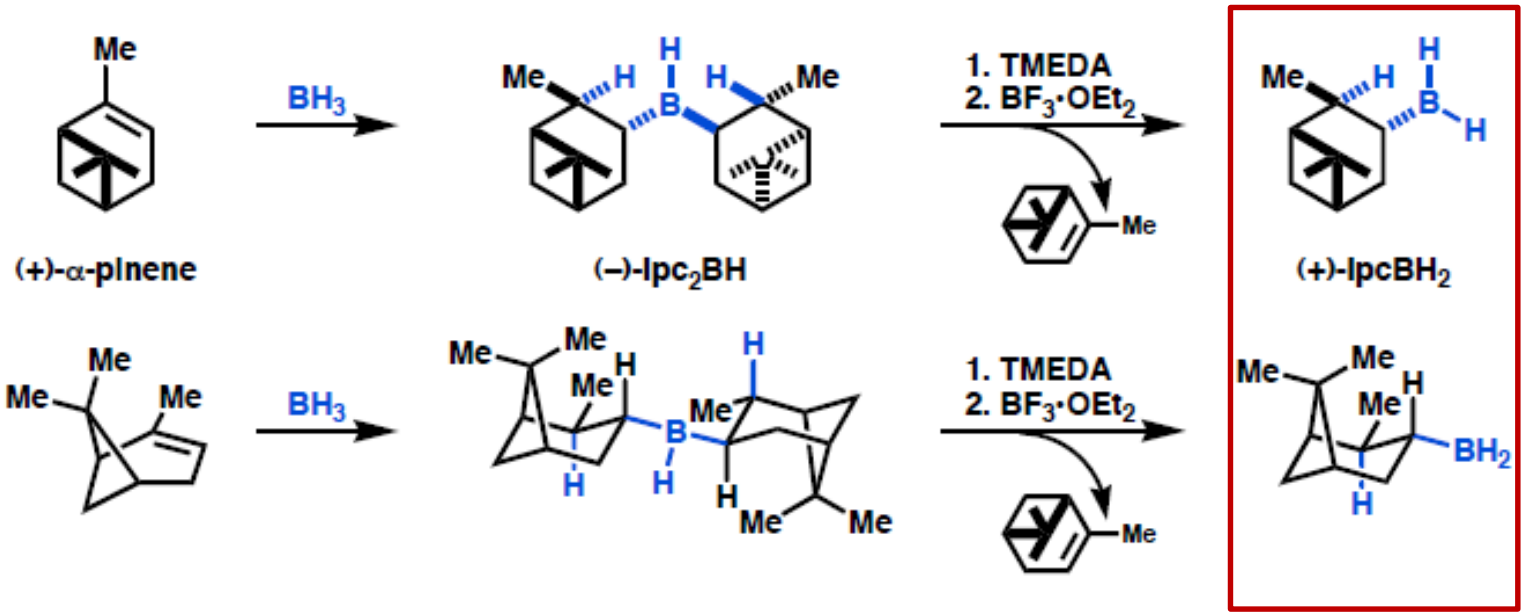
Addizione sin

Ritenzione di configurazione

STEREOCHIMICA RELATIVA: SIN ADDIZIONE

IDROBORAZIONE-OSSIDAZIONE

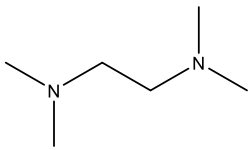
Reagenti chirali: borani enantiomericamente puri



MONOISOCANFENILBORANO (+)-$IpcBH_2$

E DIISOCANFENILBORANO (-)-Ipc_2BH (DI-PINANILBORANO)

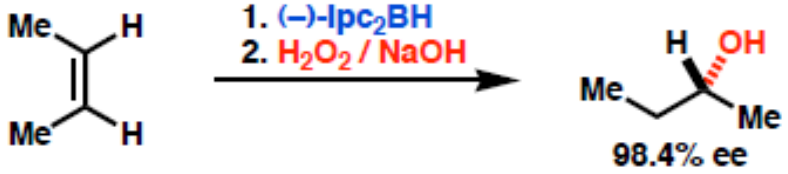
TMEDA = tetrametiletilendiammina

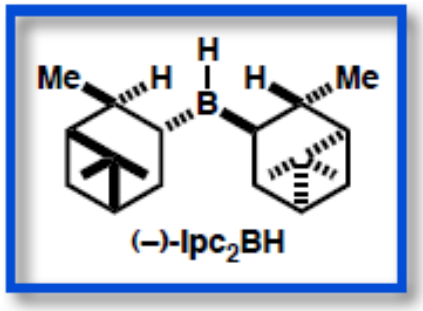


IDROBORAZIONE-OSSIDAZIONE

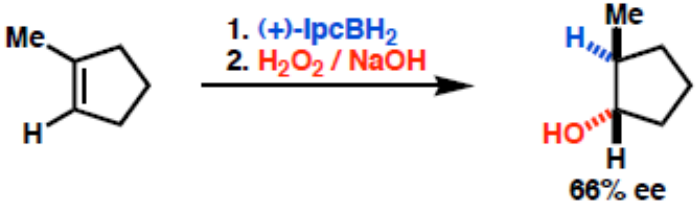
STEREOCHIMICA ASSOLUTA
CONTROLLO DEL REAGENTE ASIMMETRICO

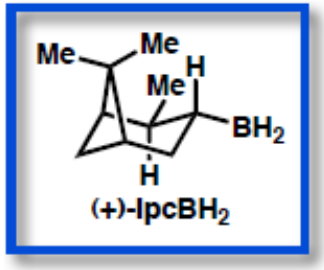
Con alcheni cis



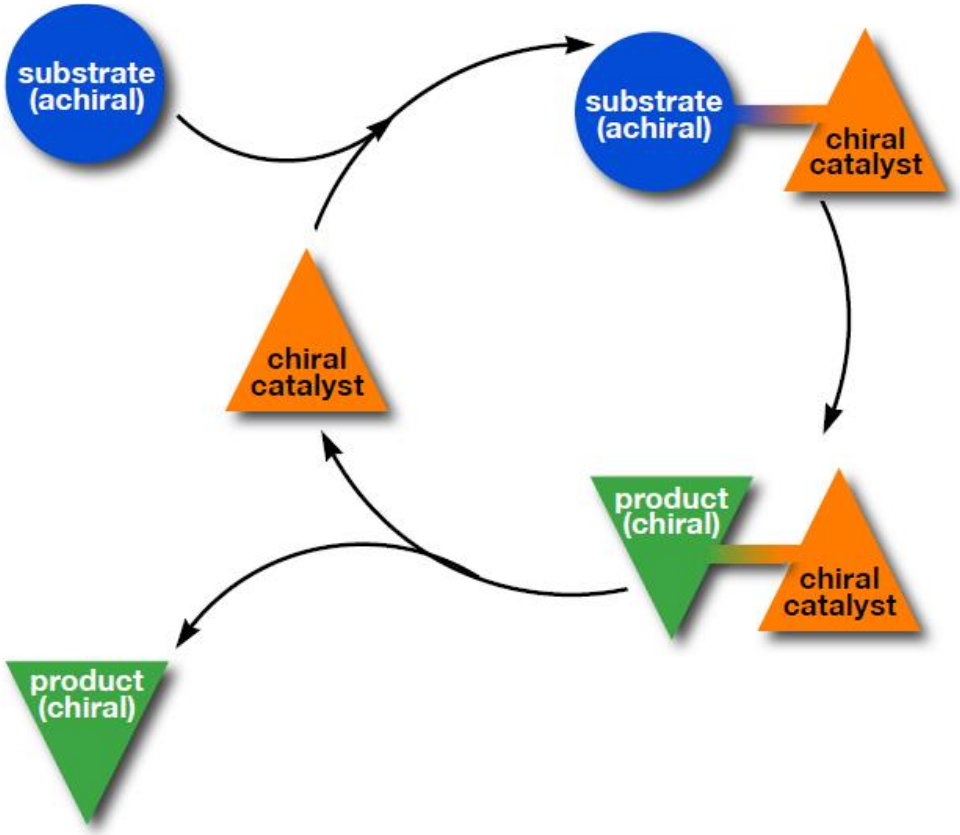


Con alcheni trans e/o con alcheni trisostituiti





CATALIZZATORI CHIRALI



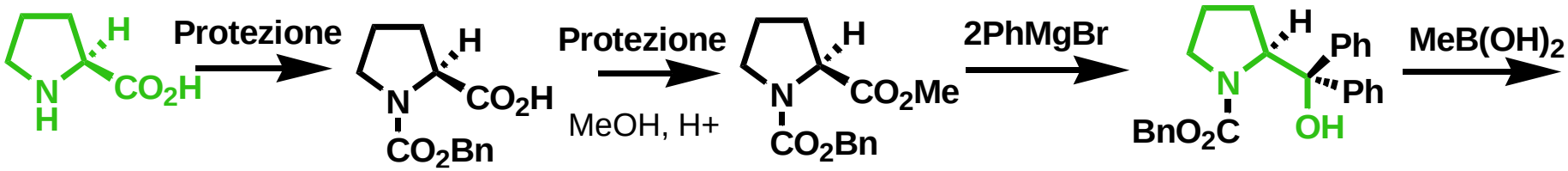
Catalisi asimmetrica: un reagente enantiomericamente puro accelera una reazione (senza essere trasformato) generando milioni di molecole chirali

- Catalizzatori metallici
- Enzimi
- Organocatalizzatori

RIDUZIONE ASIMMETRICA CATALITICA DI CHETONI PROCHIRALI

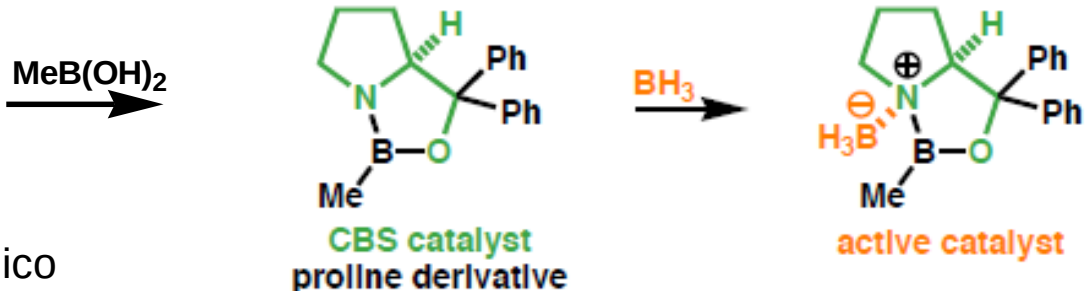
1. RIDUZIONE CON BORANO CBS: Corey, Bakshi, Shibita

Complessi CBS: borano-ossoazaborolidine



L-prolina

Bn = Benzile = $-CH_2Ph$



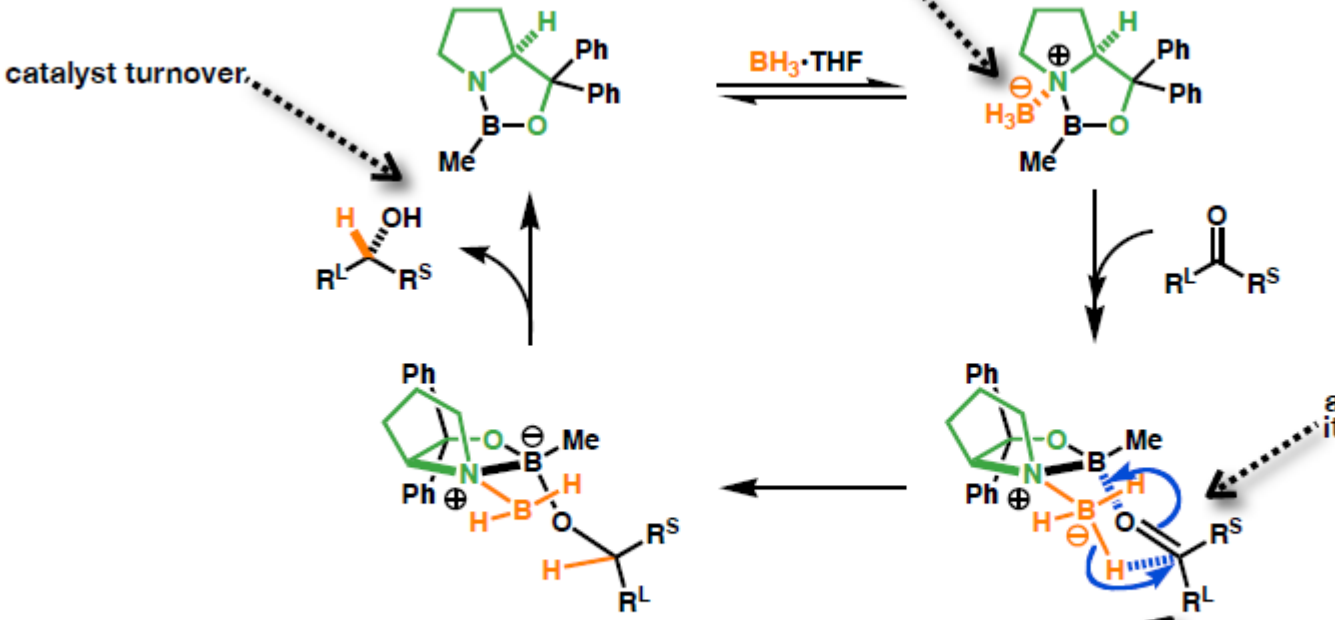
$MeB(OH)_2$
Acido metilboronico

RIDUZIONE ASIMMETRICA CATALITICA DI CHETONI PROCHIRALI

1. RIDUZIONE CON BORANO

Complessi CBS: borano-ossoazaborolidine

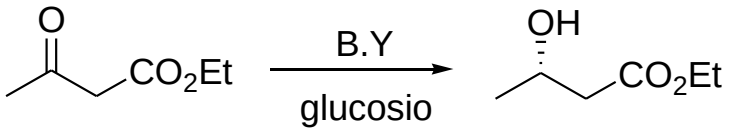
L'interazione con l'ammina attiva il BH3 e lo posiziona
Aumenta l'acidità di Lewis del B endociclico



Addizione sulla faccia Si del chetone prochirale

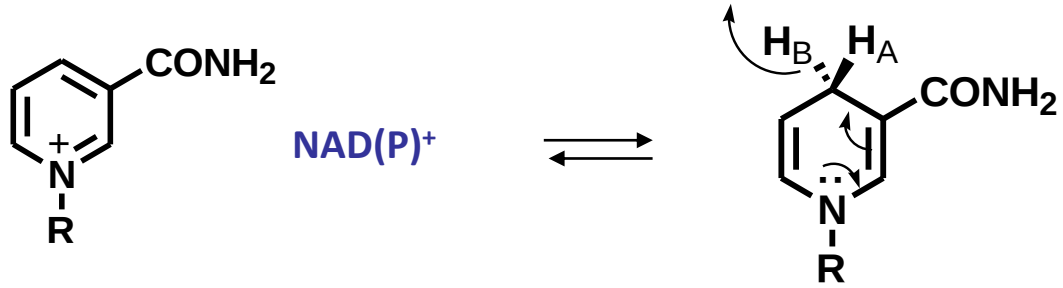
RIDUZIONE ASIMMETRICA DI CHETONI PROCHIRALI

2. RIDUZIONE CON LIEVITO DA PANETTIERE (*Saccharomyces Cerevisiae)*



pH 7; temperatura ambiente

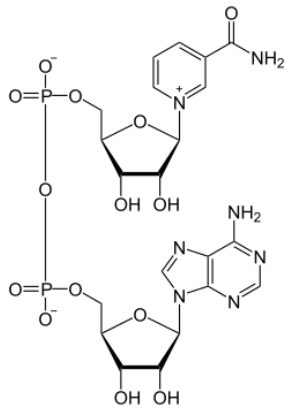
Ossidoriduttasi **(NADH o NADPH dipendenti)**

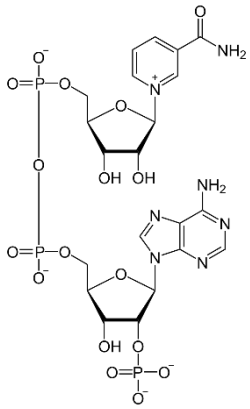


NAD(P)+ ⇌ NAD(P)H

Nicotinammide Adenina Dinucleotide (fosfato): trasportatori di elettroni

NAD

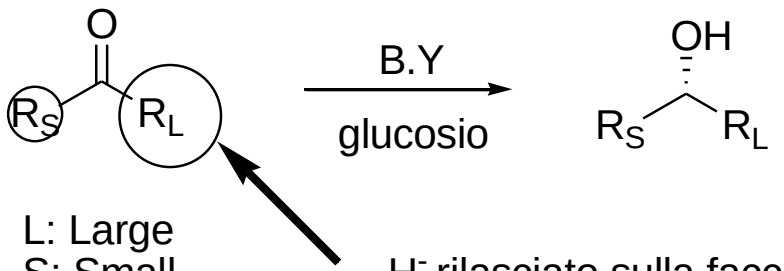




NADP

RIDUZIONE ASIMMETRICA DI CHETONI PROCHIRALI

2. RIDUZIONE CON LIEVITO DA PANETTIERE (*Saccharomyces Cerevisiae)*



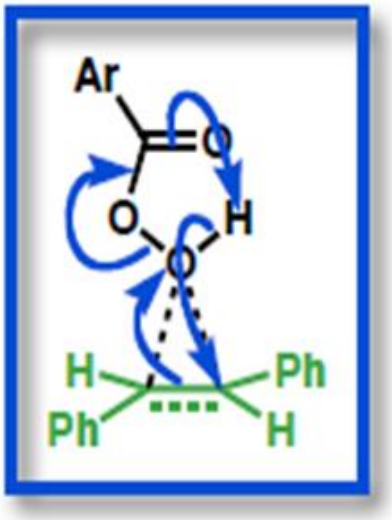
L: Large
S: Small

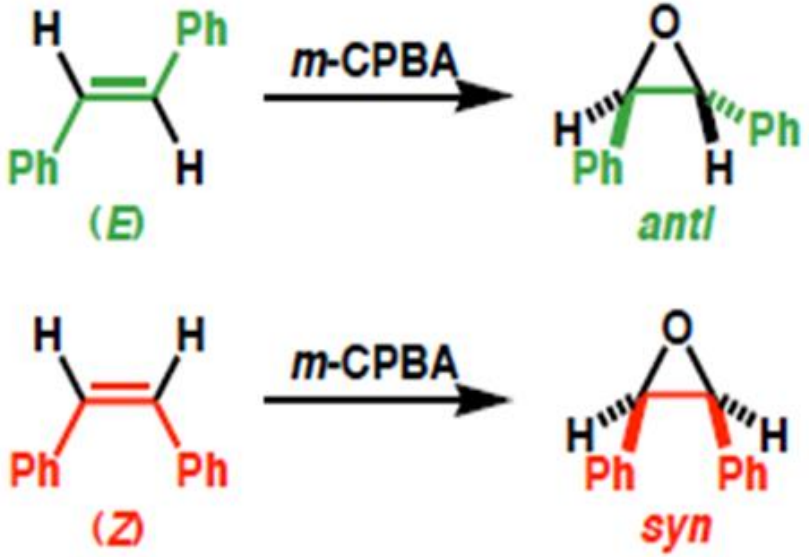
H^- rilasciato sulla faccia Re del carbonile

Regola di Prelog

R_S	R_L	configuration	ee
Me	Et	S	67
Me	n-Bu	S	83
Me	Ph	S	89
Me	CF3	S	>80
CF3	CH2Br	S	>80
Me	C(CH3)2NO2	S	>96
Me	CH2OH	S	91
Me	(CH2)2CH=C(CH3)2	S	94
Me	Cyclo-C6H11	S	>95

EPOSSIDAZIONE

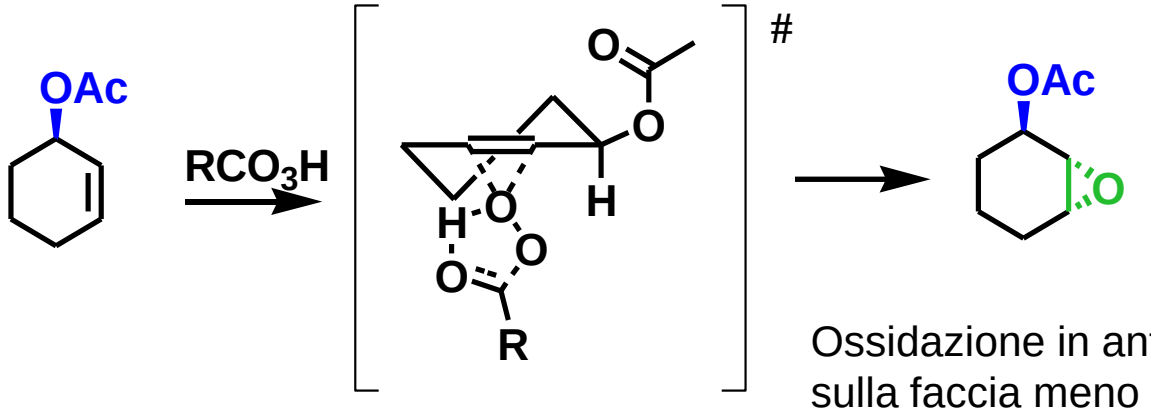




Reazione diastereospecifica

EPOSSIDAZIONI DIASTEREOSELETTIVE

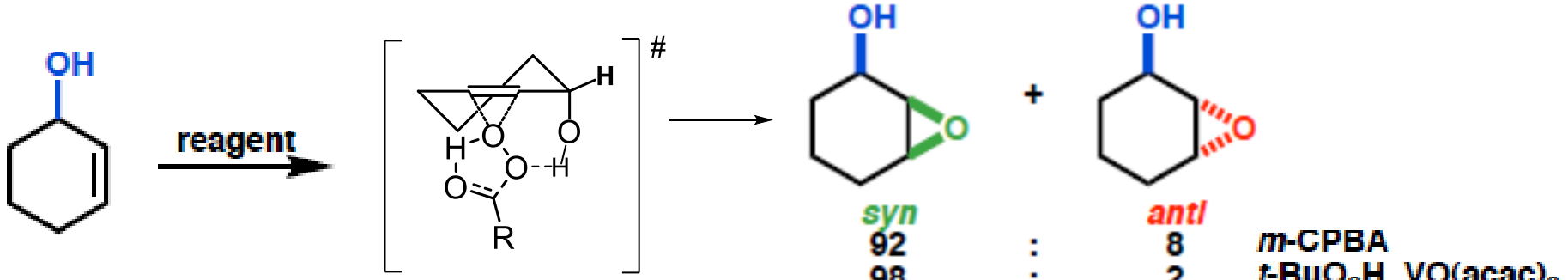
CONFRONTO:



Ossidazione in anti al sostituente
sulla faccia meno ingombrata

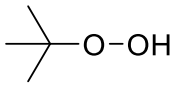
Con **ALCOLI ALLILICI** :

Ossidazione in sin al sostituente
sulla faccia più ingombrata



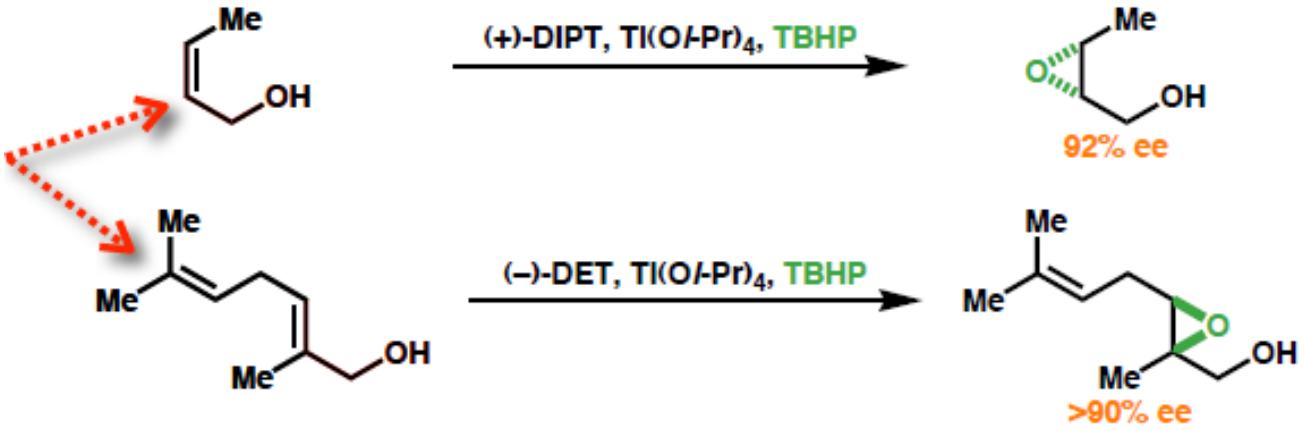
Legame ad idrogeno
Stabilizza lo SdT

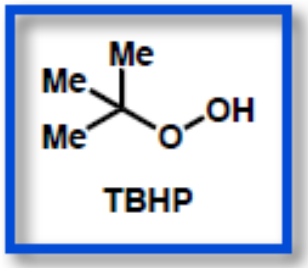
t-BuO_2H: terbutil idroperossido

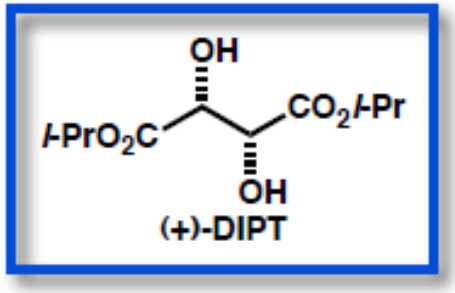


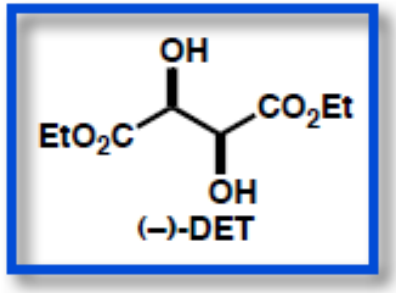
EPOSSIDAZIONE ASIMMETRICA DI SHARPLESS Di ALCOLI ALLILICI

Deve essere un alcol allilico









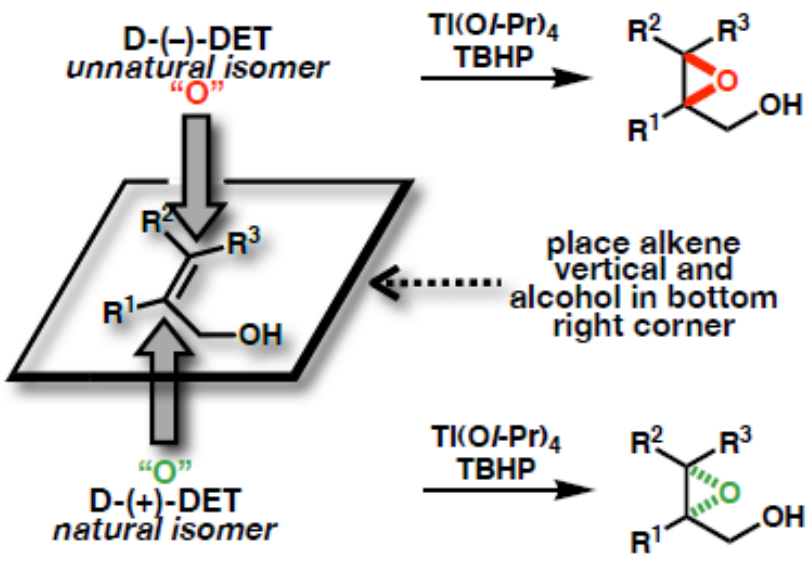
t-BuO_2H: terbutil idroperossido

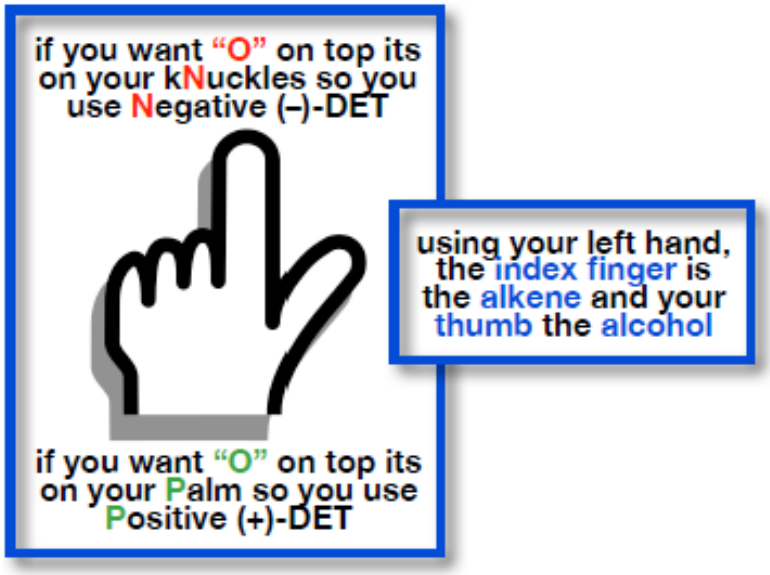
Diisopropiltartrato

Dietiltartrato

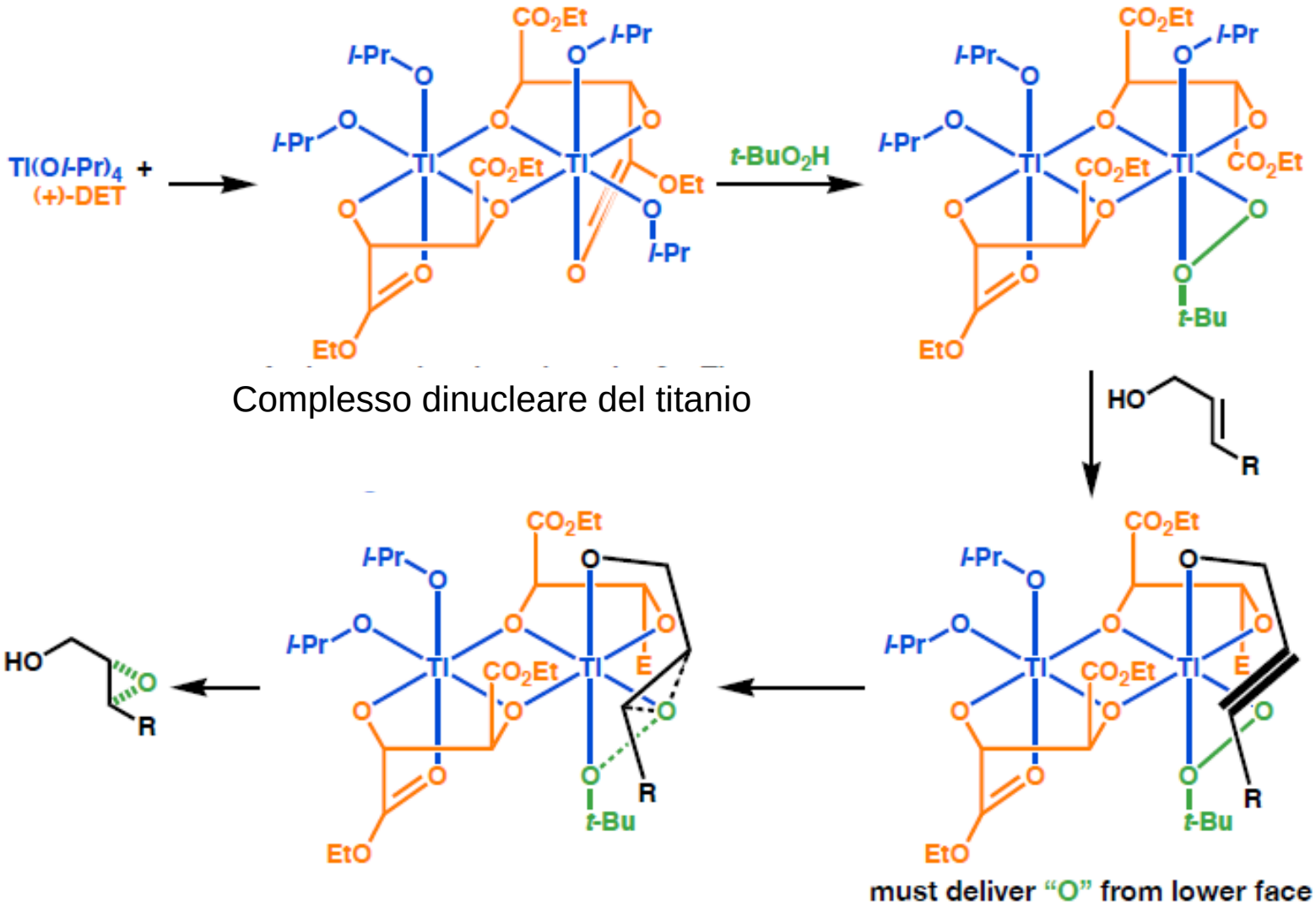
EPOSSIDAZIONE ASIMMETRICA DI SHARPLESS

DECORSO STEREOCHIMICO ALTAMENTE PREVEDIBILE





EPOSSIDAZIONE ASIMMETRICA DI SHARPLESS



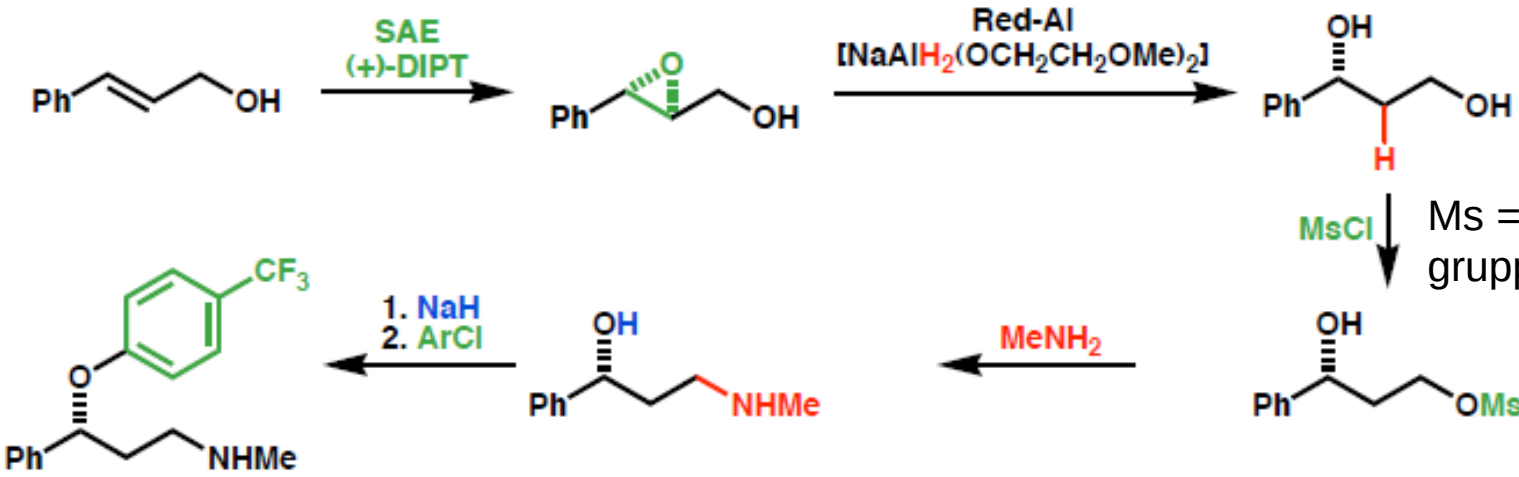
EPOSSIDAZIONE ASIMMETRICA DI SHARPLESS

Attivazione
del perossido

Rilascio dell'ossigeno
Su una sola faccia del C=C

APPLICAZIONE DELL'EPOSSIDAZIONE DI SHARPLESS

SAE = Sharpless Asymmetric Epoxidation

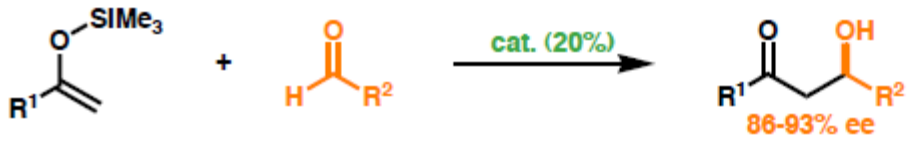


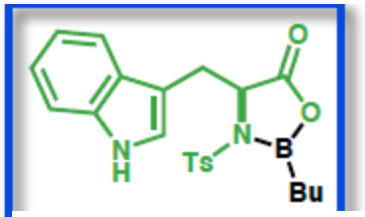
Fluoxetina
antidepressivo

REAZIONI ALDOLICHE CON CATALIZZATORI CHIRALI

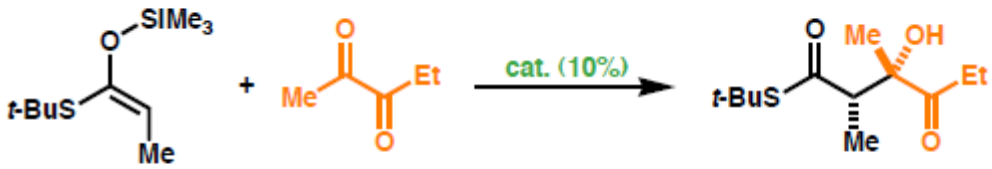
REAZIONE ALDOLICA DI MUKAIYAMA

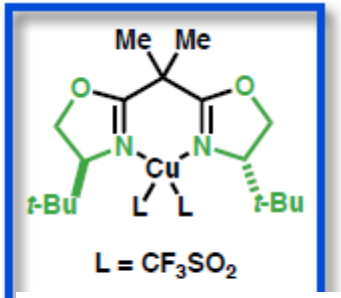
E’ la reazione di un sililenoletere con un aldeide
Richiede un acido di Lewis come catalizzatore





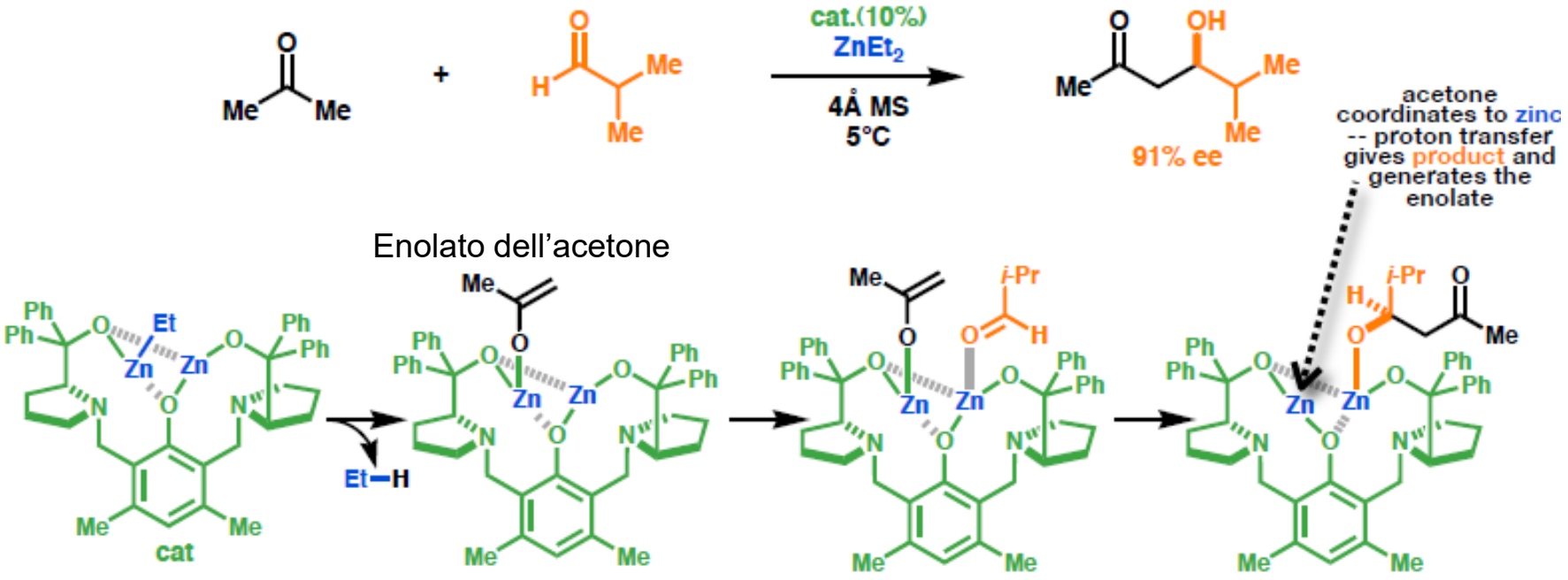
Acido di Lewis
derivato dal triptofano





Bis-ossazolina

REAZIONI ALDOLICHE DIRETTE



Tutti gli esempi visti finora: preparazione dell'enolato prima della reazione
REAZIONE ALDOLICA DIRETTA più conveniente
Catalizzatore binucleare bifunzionale

ORGANOCATALISI

Organocatalizzatori: molecole organiche a basso PM usate come catalizzzatori

Alternativa a catalisi metallica e catalisi enzimatica

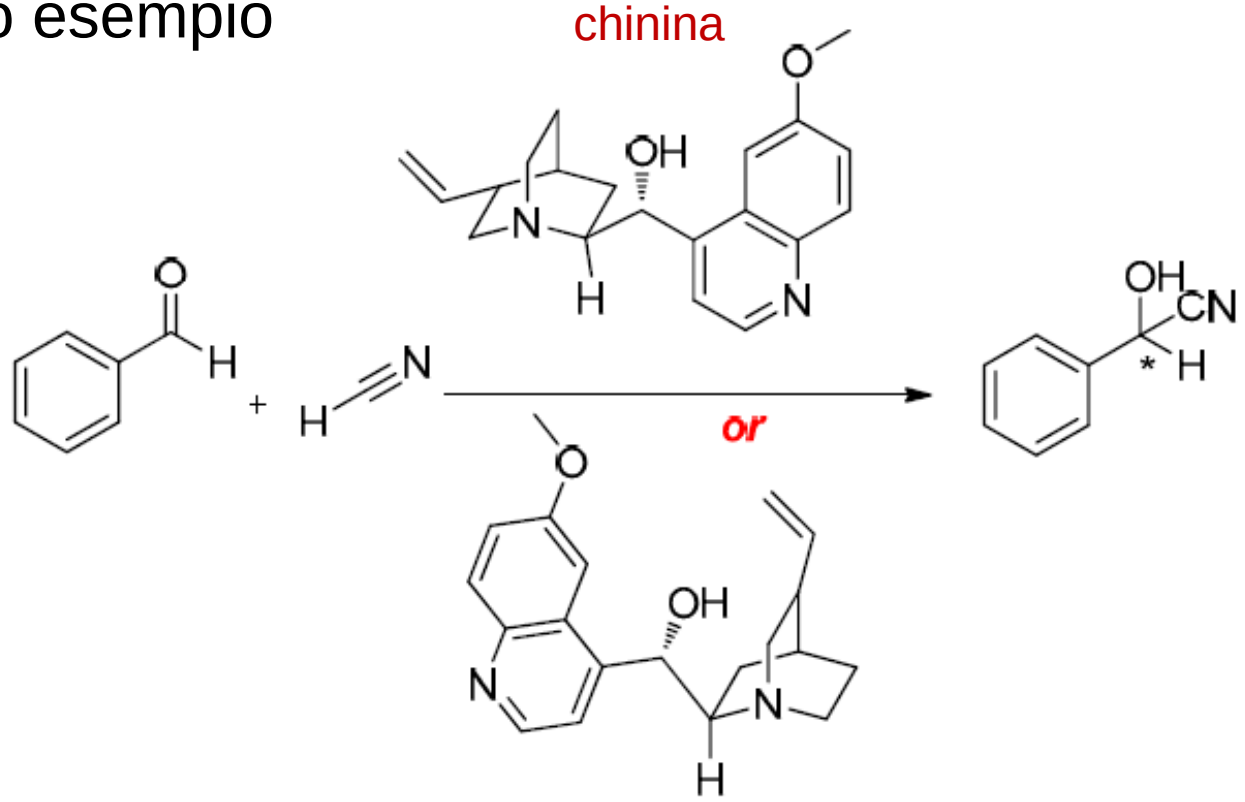
- Condizioni di reazione semplici e facilmente applicabili (no ambiente inerte)
- Organocatalizzatori poco costosi disponibili su larga scala
- Purificazioni semplici
- Prodotti esenti da metalli di transizione ad elevata tossicità

ORGANOCATALISI ASIMMETRICA

Il 6 ottobre 2021 l'Accademia delle Scienze Svedese ha insignito del premio Nobel per la Chimica Benjamin List e David W.C. MacMillan, per lo sviluppo dell'organocatalisi asimmetrica.

ORGANOCATALISI ASIMMETRICA

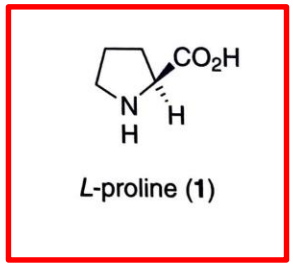
Primo esempio



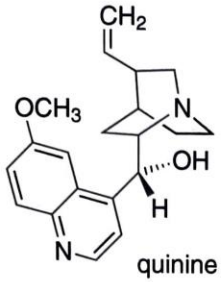
ee 10%

Breding e Fiske, 1912

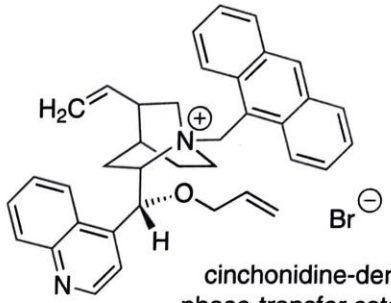
ORGANOCATALIZZATORI CHIRALI



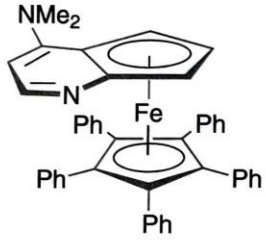
L-proline (**1**)



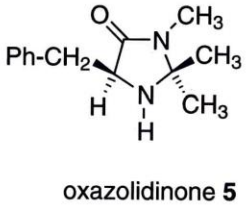
quinine (**2**)



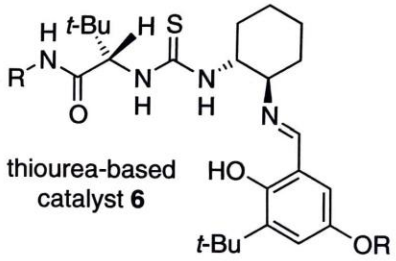
cinchonidine-derived phase-transfer catalyst **3**



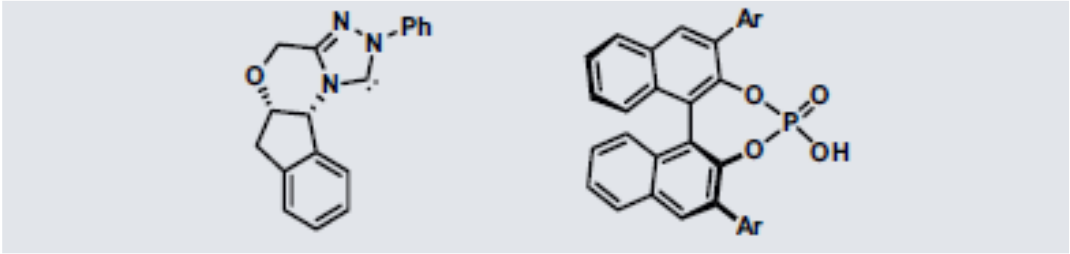
chiral DMAP-derivative **4**



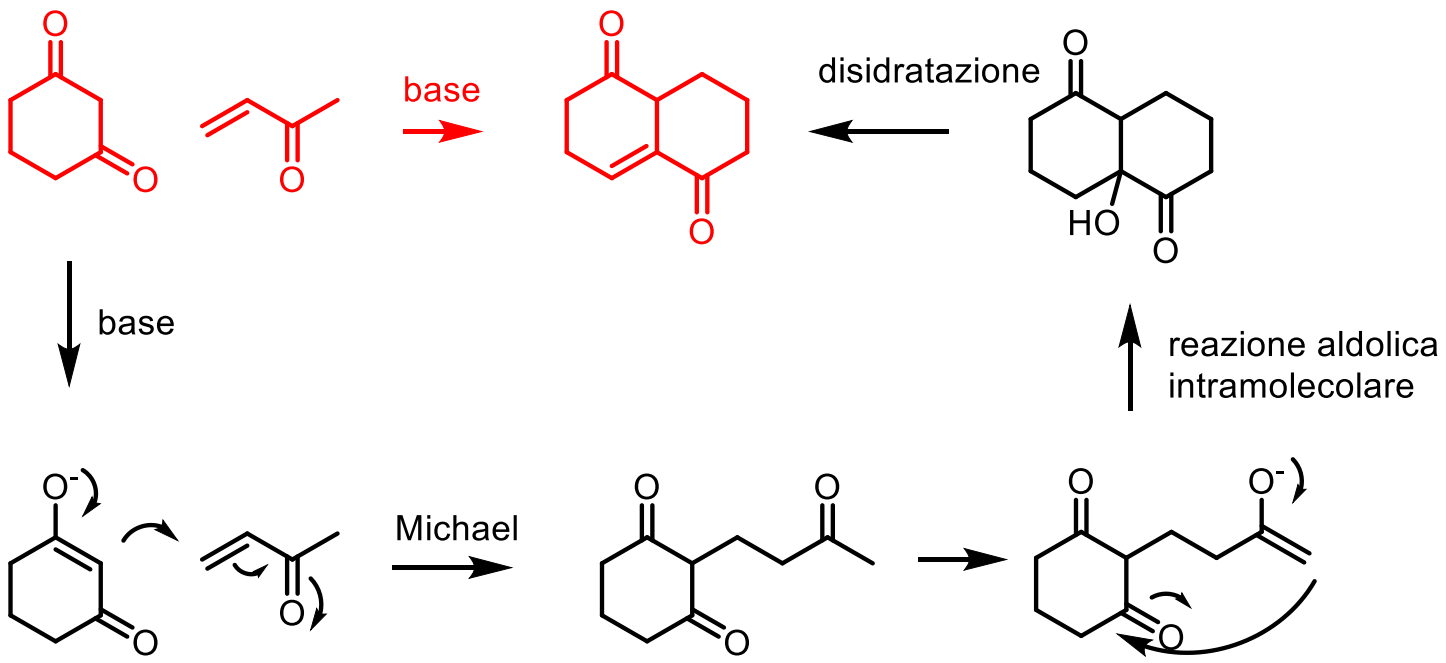
oxazolidinone **5**



thiourea-based catalyst **6**



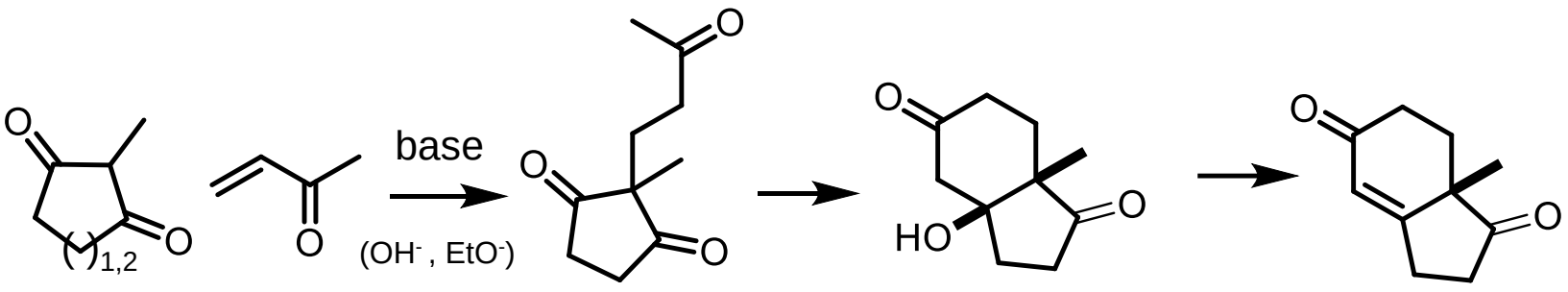
Anellazione di Robinson



La base (OH-, EtO-) genera gli enolati intermedi

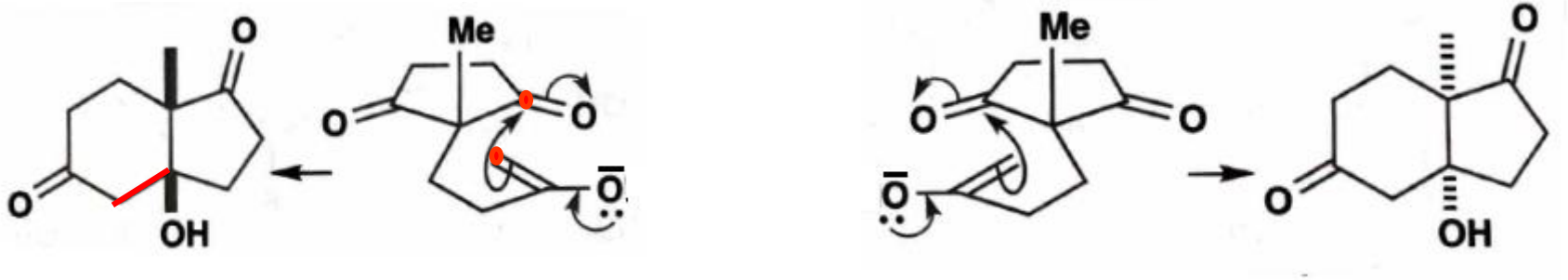
Anellazione di Robinson: E' un'addizione di Michael (addizione coniugata di un enolato a un composto carbonilico α,β-insaturo), seguita da una reazione aldolica intramolecolare con successiva disidratazione

Anellazione di Robinson



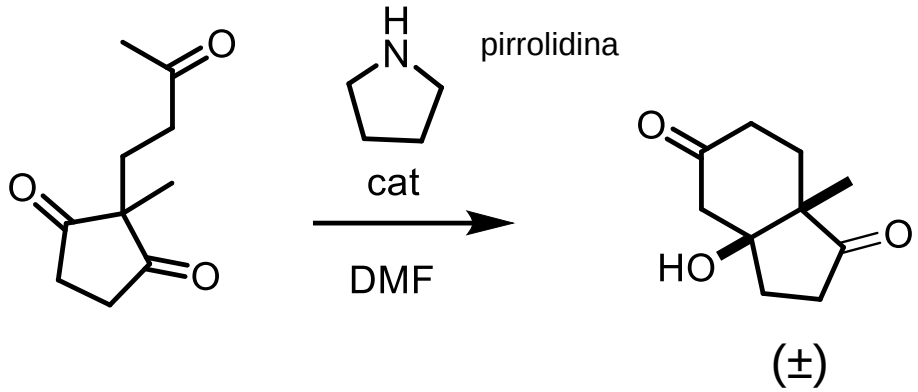
(±)

1 diastereoisomero
giunzione cis

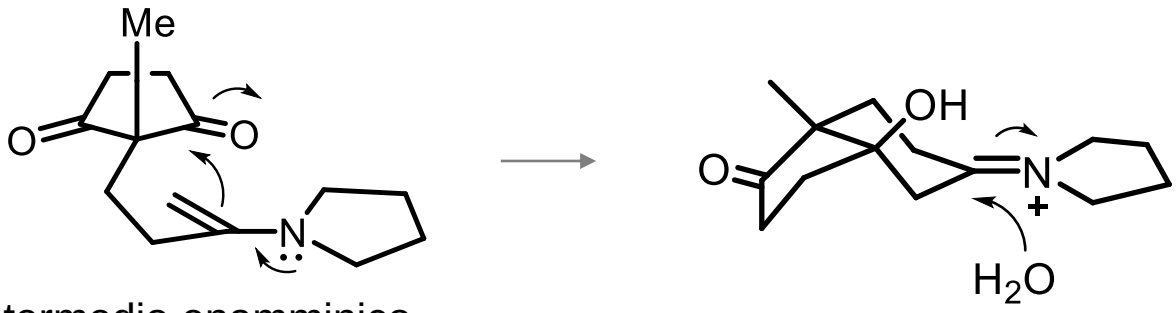


Formazione dei due enantiomeri

Reazione aldolica organocatalizzata non stereoselettiva

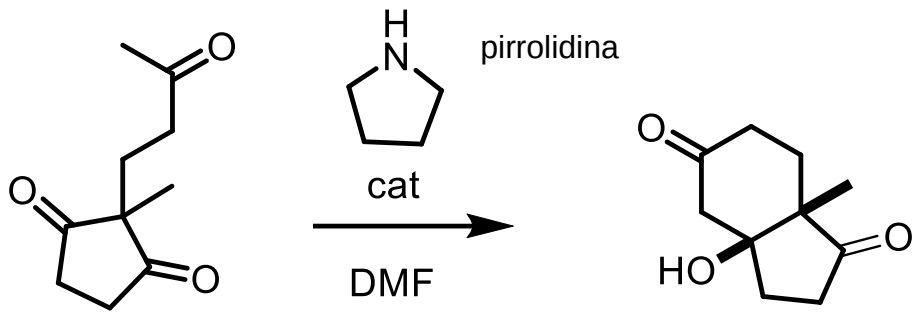


(±)



Intermedio enamminico

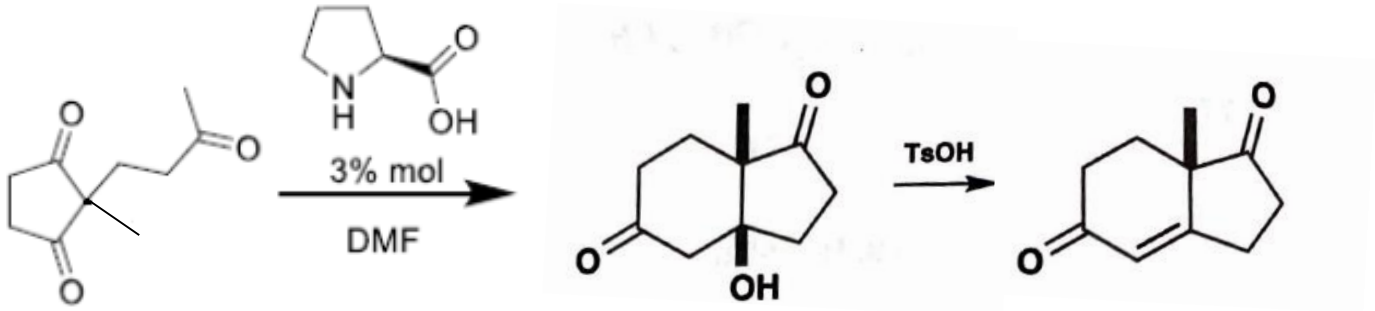
Reazione aldolica organocatalizzata non stereoselettiva



(±)

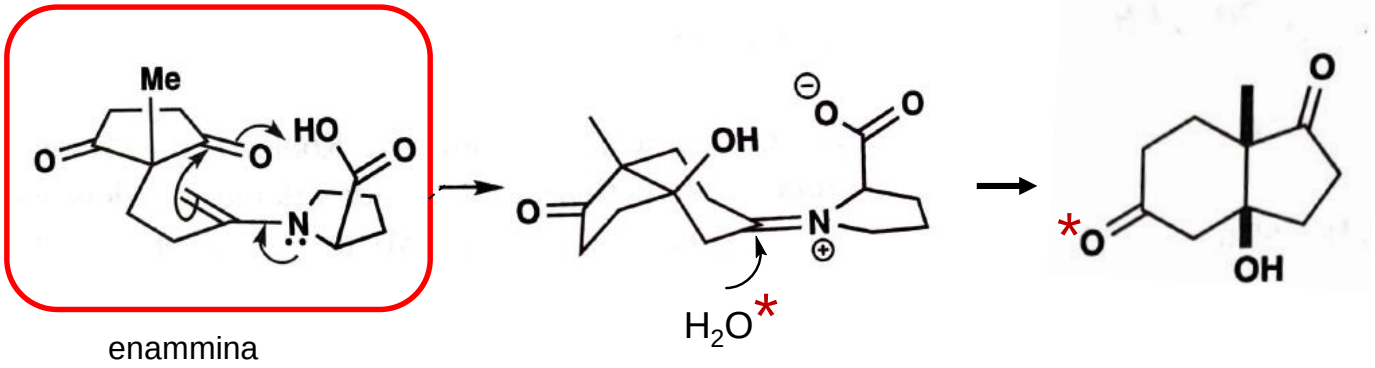
Reazione aldolica asimmetrica catalizzata da L-Prolina

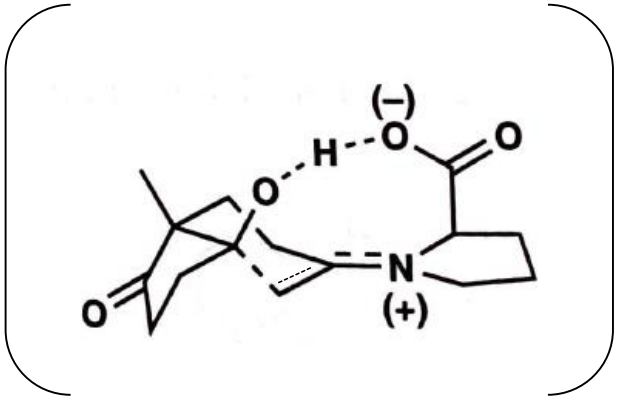
Intramolecolare



(+)-aldolo
Resa 100%, 98% ee

Reazione aldolica intramolecolare catalizzata da L-Prolina

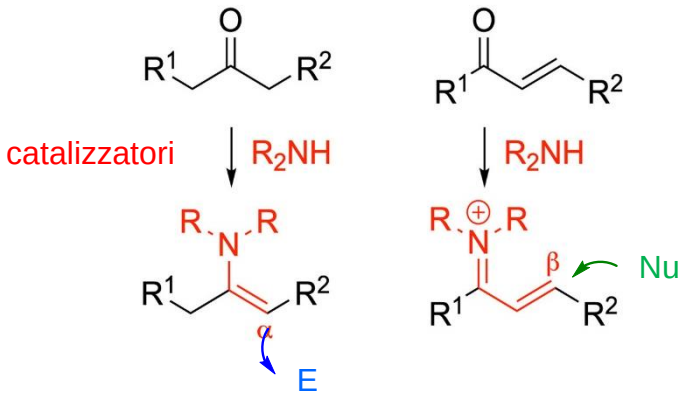




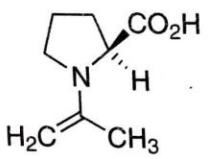
Stereochimica controllata dalla formazione di legame H

Organocatalisi

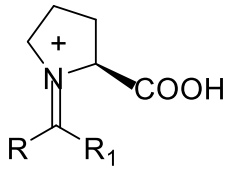
Catalisi covalente

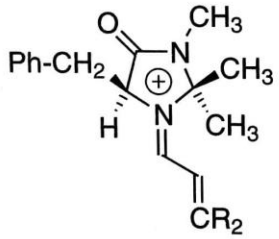


Catalisi con ammine via enammina (α funzionalizzazione) e via ione imminio (β funzionalizzazione, cicloaddizioni DA)



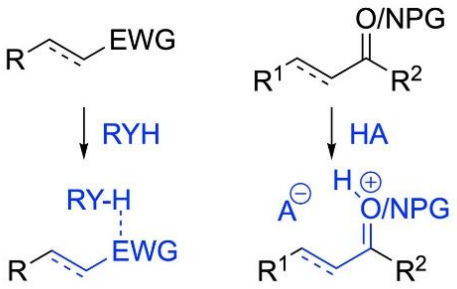
L-prolina e derivati





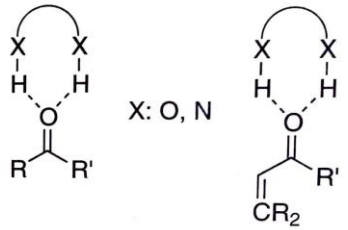
ossazolidinoni

Catalisi non-covalente

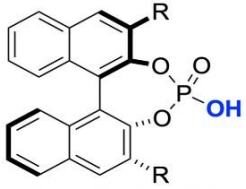


EWG: Electron Withdrawing Group
N-PG: N Protecting Group

Attivazione via legami idrogeno e via protonazione in 1,2 e 1,4 addizioni

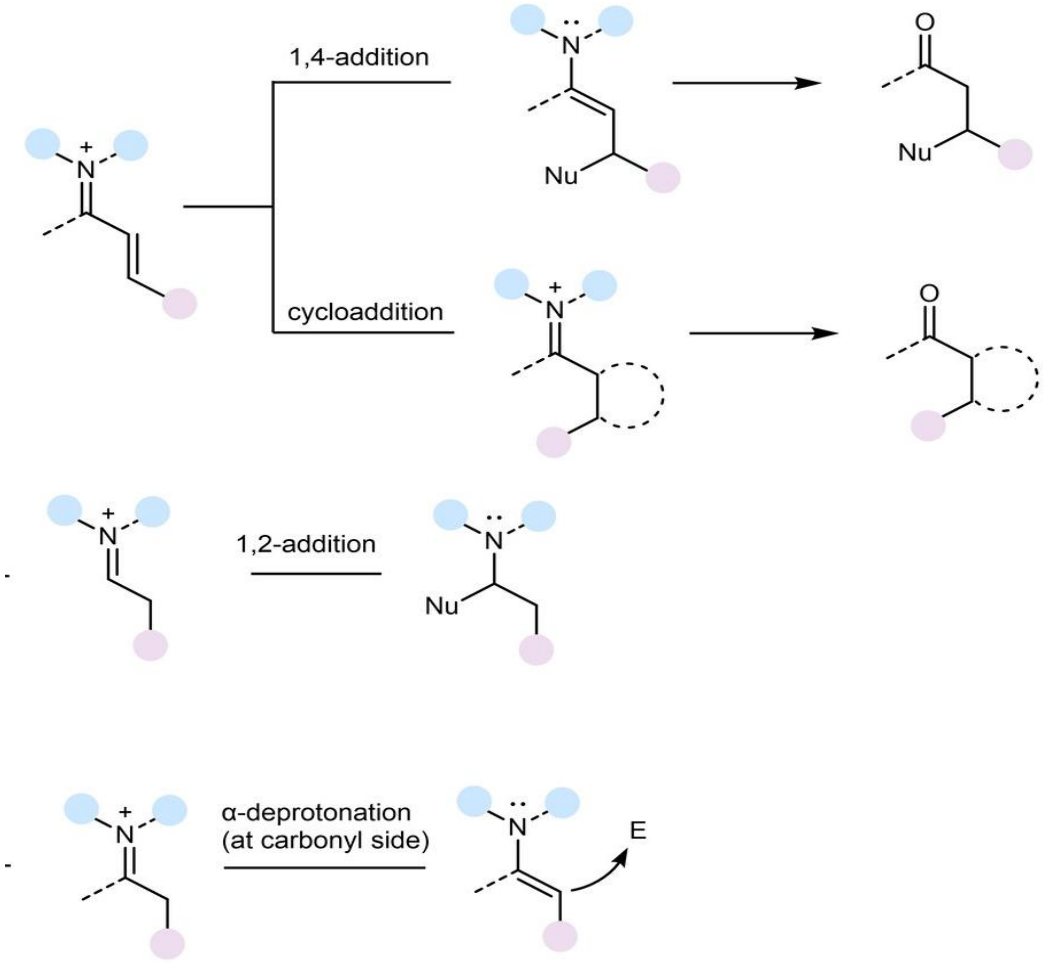


Uree, tiouree, dioli chirali.



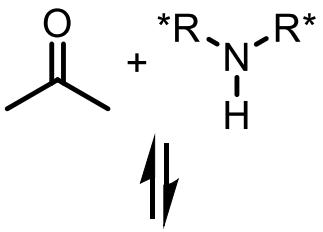
Acidi fosforici chirali

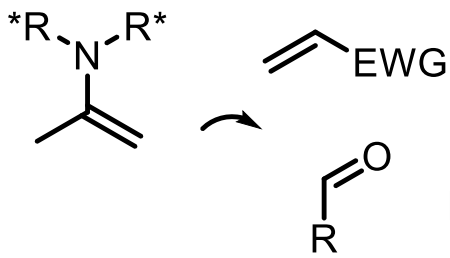
Catalisi covalente con ammine chirali enantiopure



Catalisi covalente con ammine chirali enantiopure

Catalisi via formazione di enammine



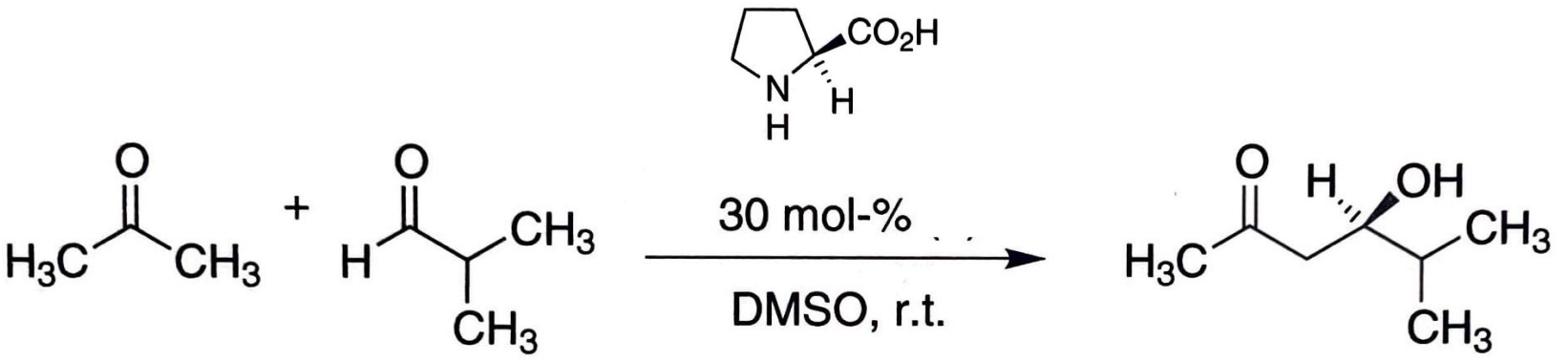


Addizioni di Michael

Reazioni aldoliche intermolecolari

EWG = CO, NO_2

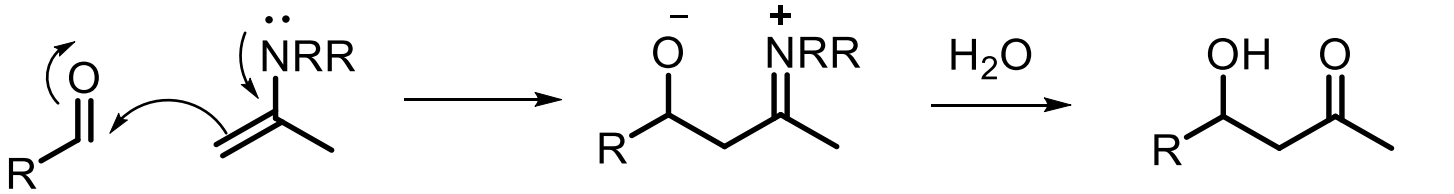
Reazione aldolica intermolecolare catalizzata da L-Prolina



Reazione diretta

13, 97 %, 96 % ee

Meccanismo

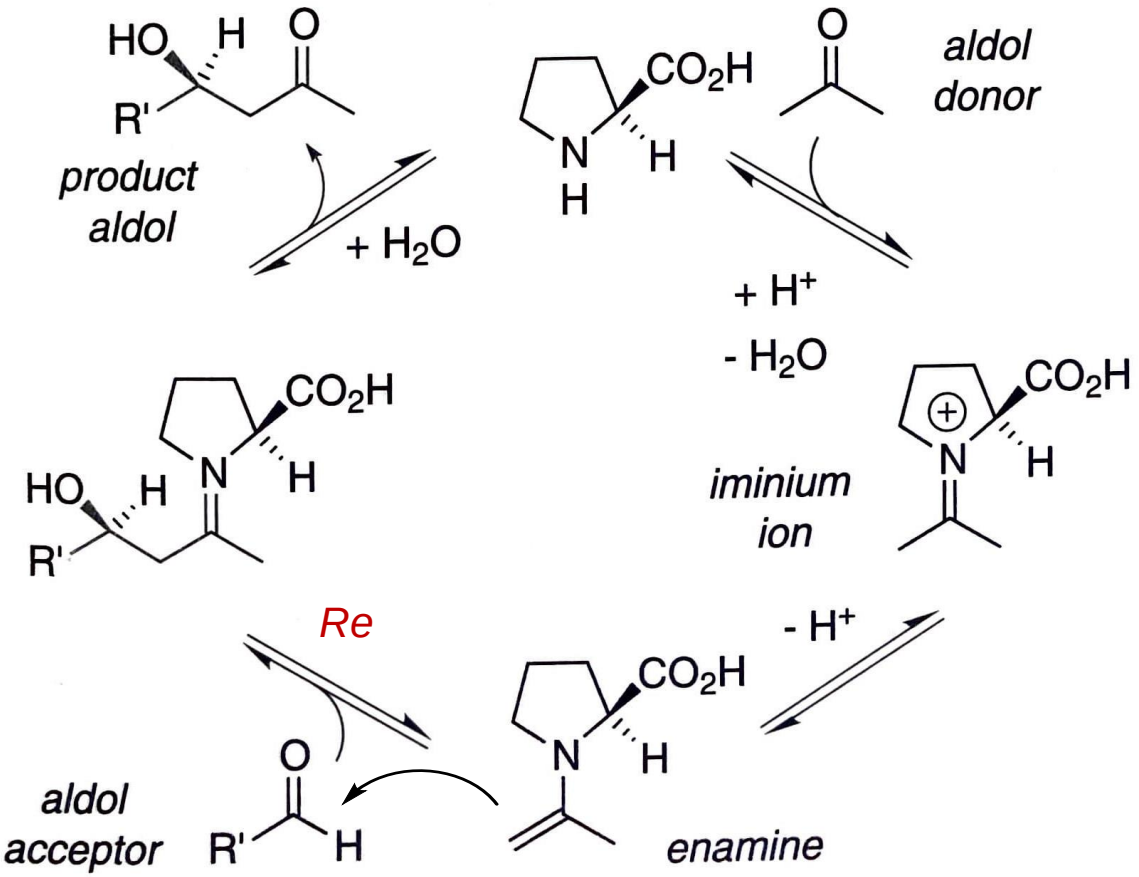


Enammina dell'acetone

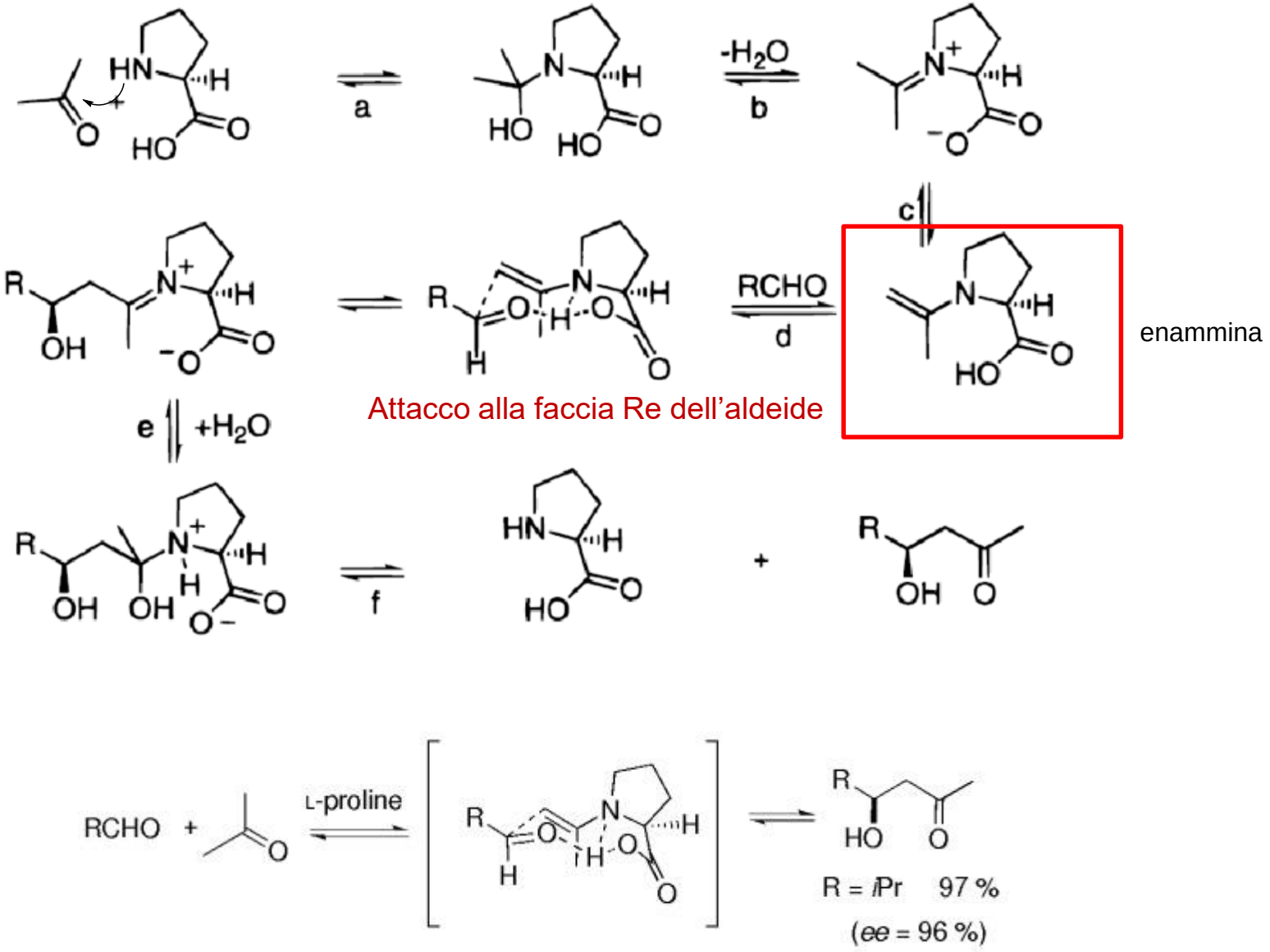
1 centro stereogenico

Reazione aldolica asimmetrica catalizzata da L-Prolina

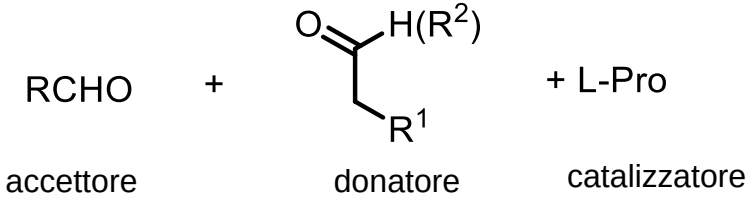
Intermolecolare

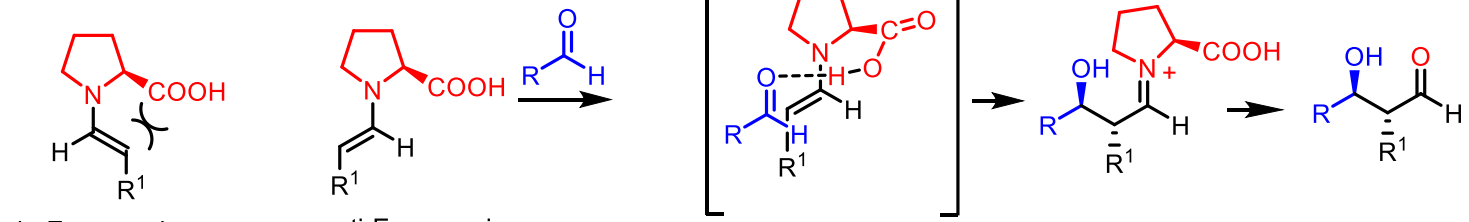


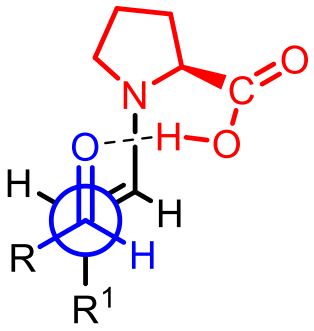
Reazione aldolica intermolecolare catalizzata da L-Prolina



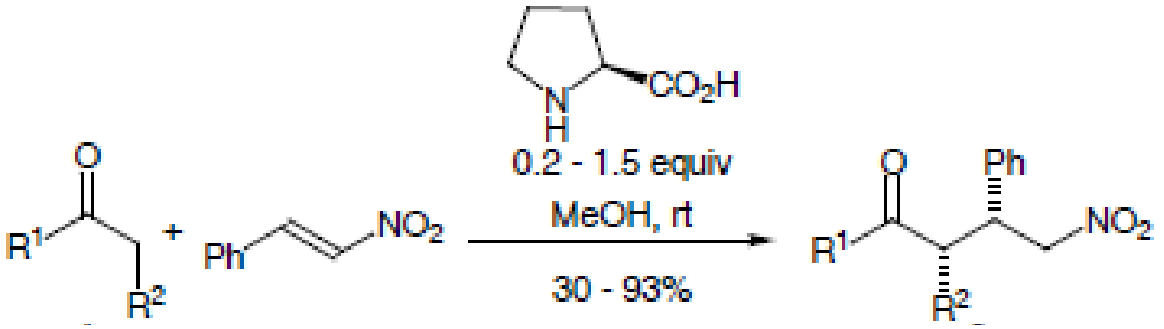
Reazione aldolica intermolecolare catalizzata da L-Prolina
Caso generale







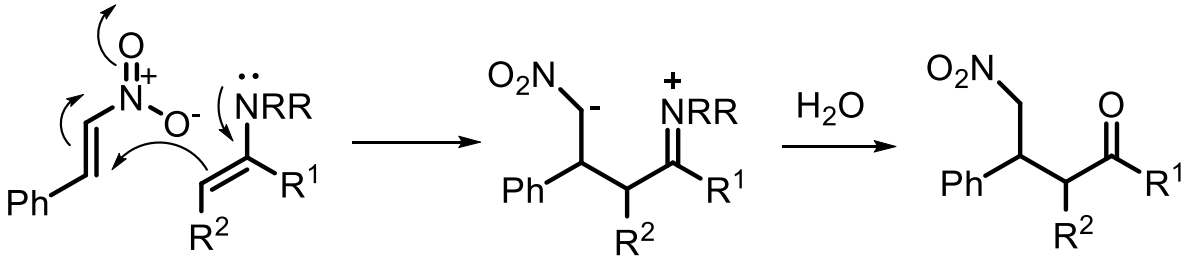
Addizioni di Michael a nitroalcheni coniugati



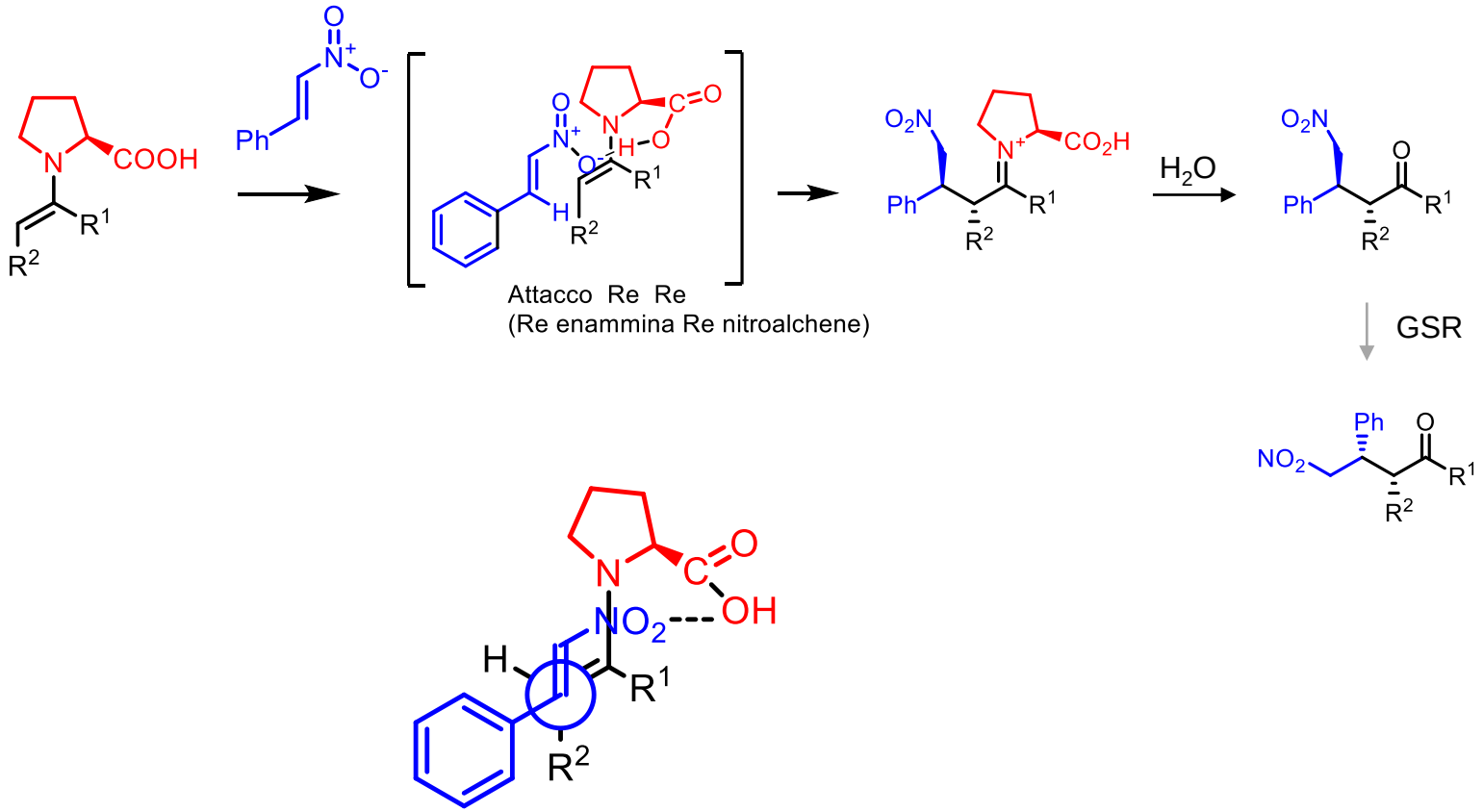
R^1	R^2
Et	Me
Me	H
Me	Ac
Ph	H
$Ph(CH_2)_2$	Me
$-(CH_2)_4-$	

de = 80 - 97%
ee = 7 - 76%

Meccanismo



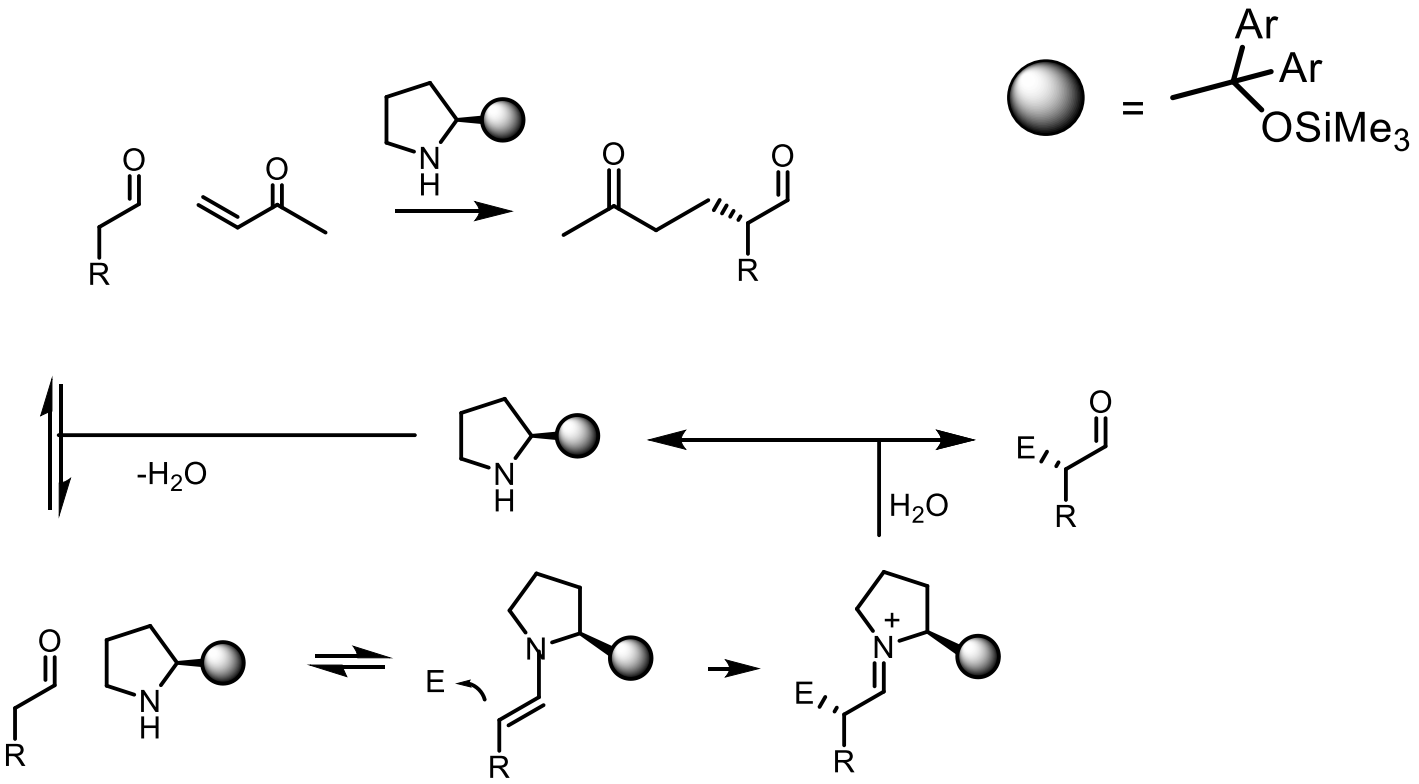
Addizioni di Michael a nitroalcheni coniugati



Generalizzazione

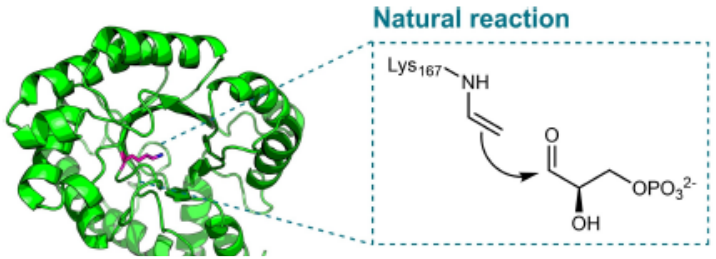
Funzionalizzazione di aldeidi e chetoni in α

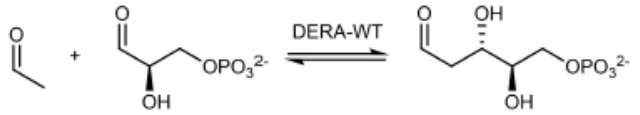
E: aldeidi, immine, accettori di Michael



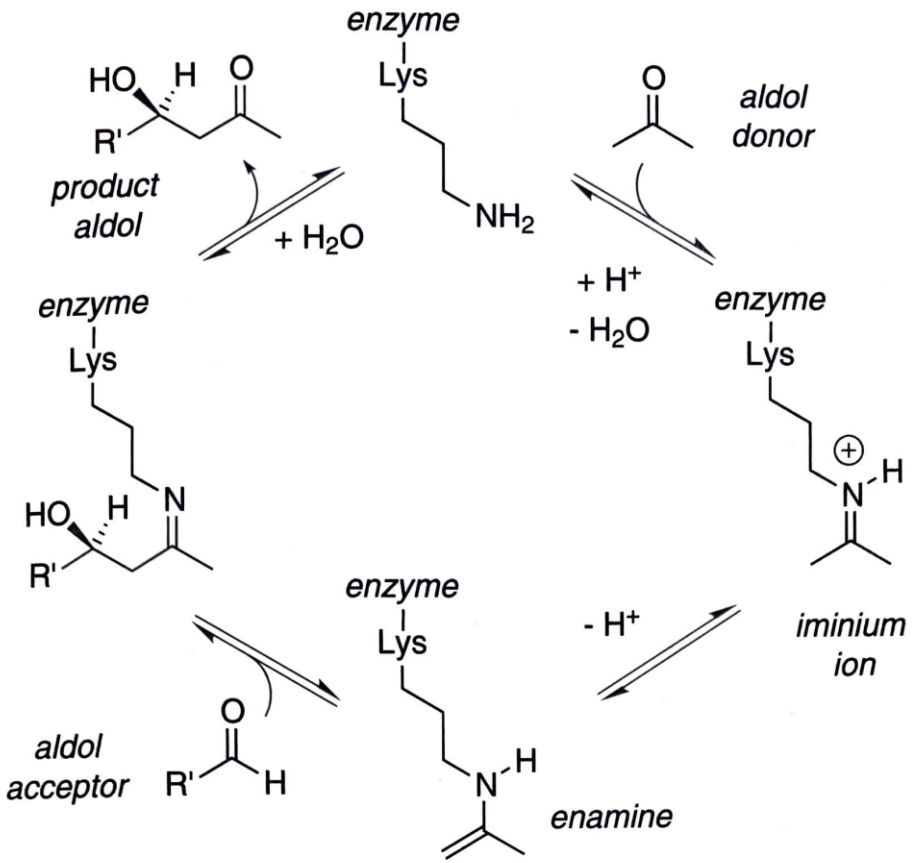
Controllo sterico

Reazioni aldoliche enzimatiche





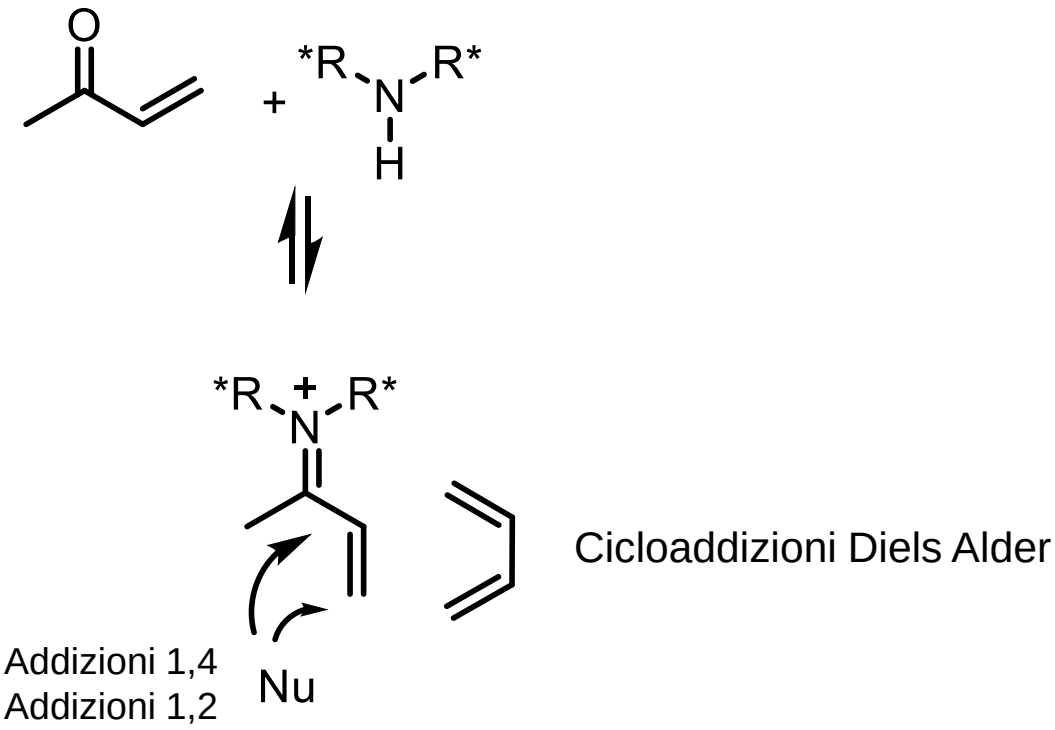
G3P Deoxyribosio-5-P



Aldolasi classe 1

Catalisi covalente con ammine chirali enantiopure

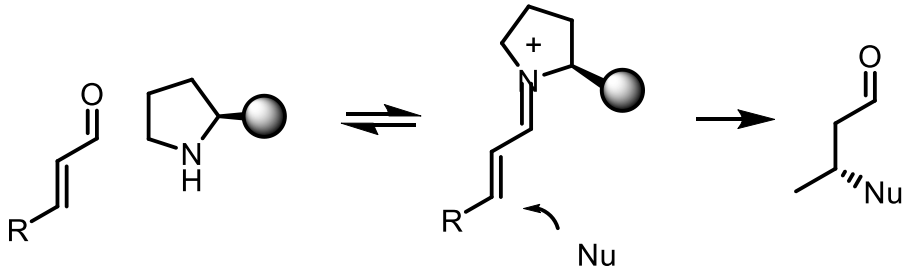
Catalisi via ione imminio



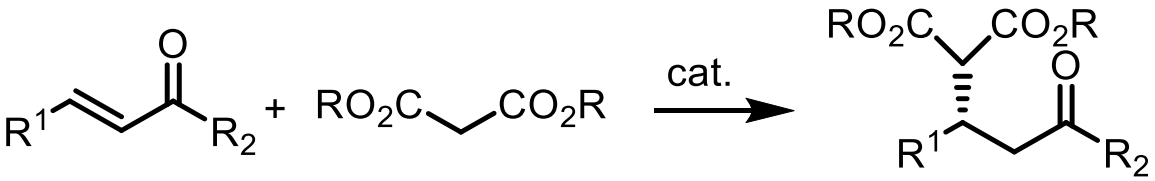
Cicloaddizioni Diels Alder

Addizioni 1,4
Addizioni 1,2

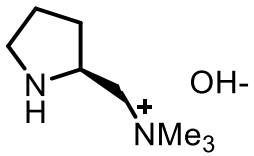
Addizioni 1,4 enantioselettive

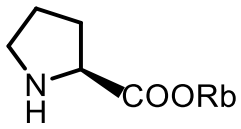


Addizione coniugata asimmetrica di malonati a enoni



Cat.:

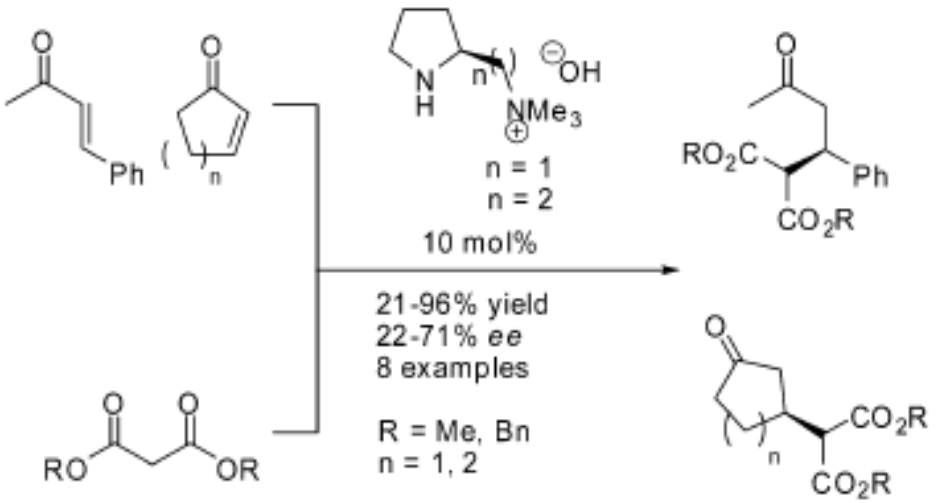


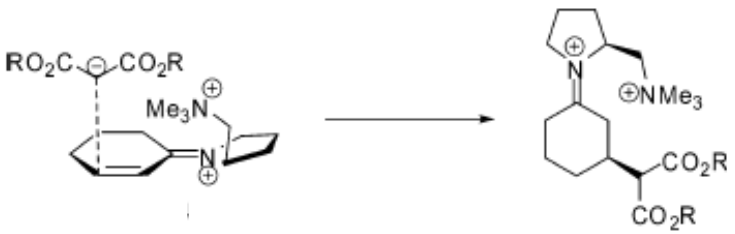


e.e.. molto più elevati
enantioselettività opposta

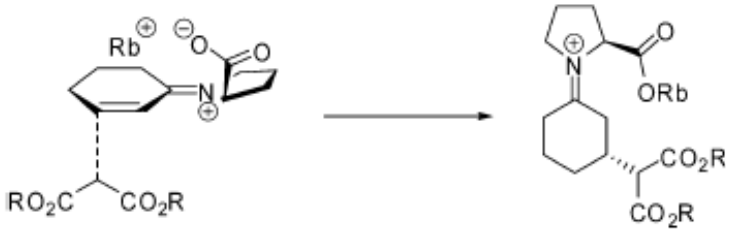
Addizioni 1,4

Addizione coniugata asimmetrica di malonati a enoni



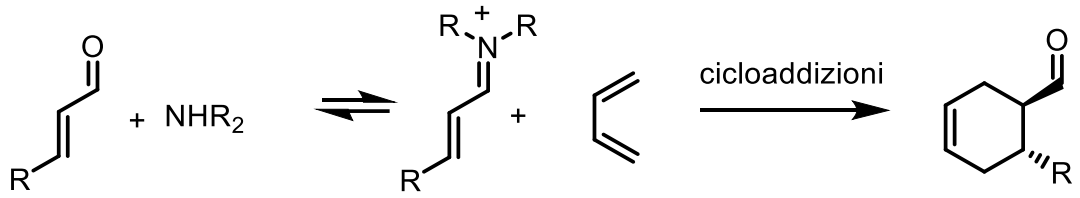


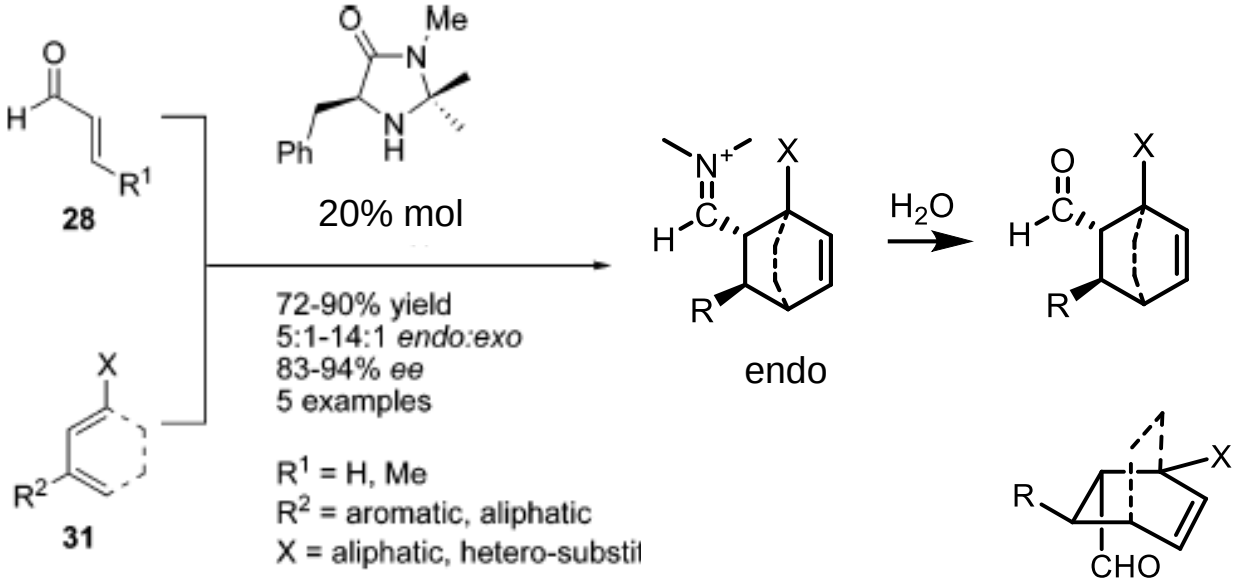
Controllo elettronico



Controllo sterico

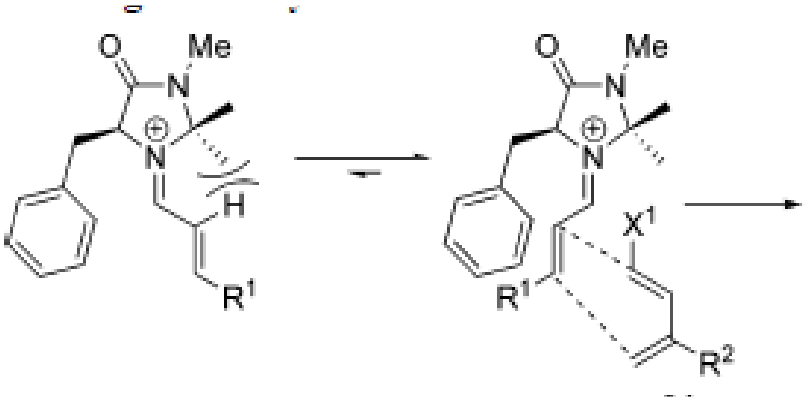
Cicloaddizioni di Diels Alder enantioselettive



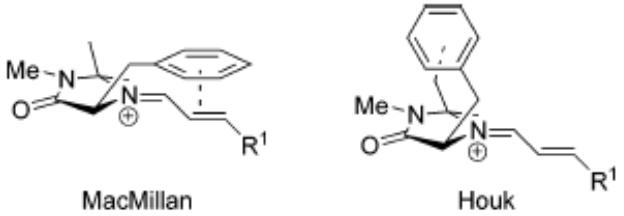


Cicloaddizioni di Diels Alder enantioselettive

Spiegazione meccanicistica dell'enantioselettività osservata



Faccia Si dienofilo

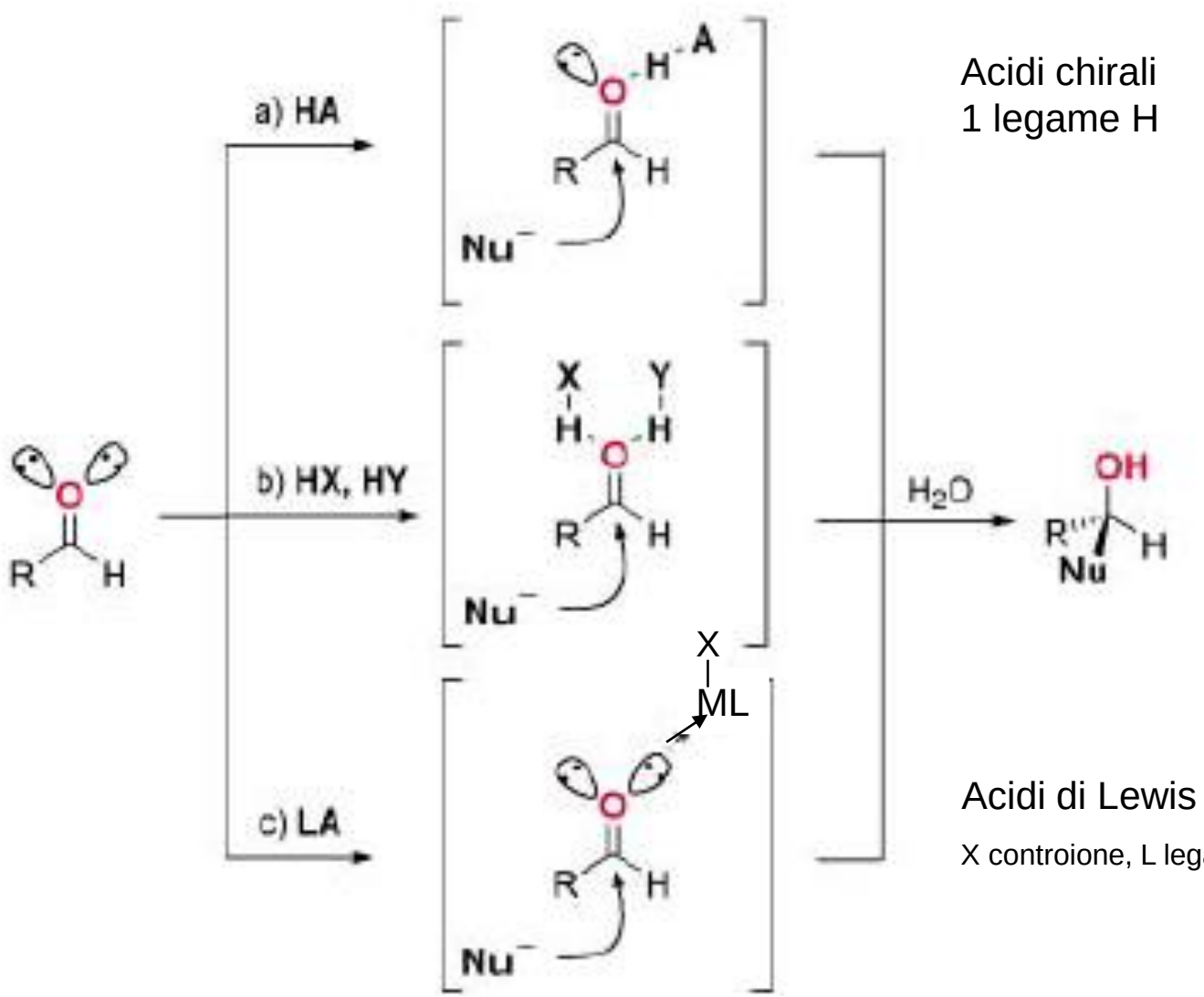


MacMillan Houk

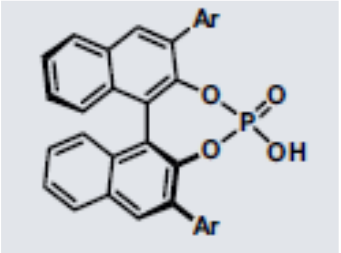
Conformazioni favorite dello ione imminio

Catalisi non covalente

Attivazione del gruppo C=O (e di altri elettrofili)



Acidi chirali
1 legame H

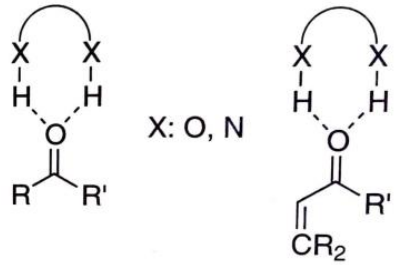


2 legami H

Acidi di Lewis

X controione, L legante, M metallo

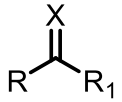
Catalisi non covalente con doppi legami idrogeno

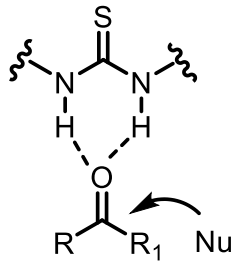


Uree, tiouree, dioli, amminoalcoli chirali.

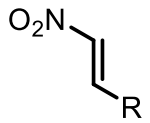
Esempi:

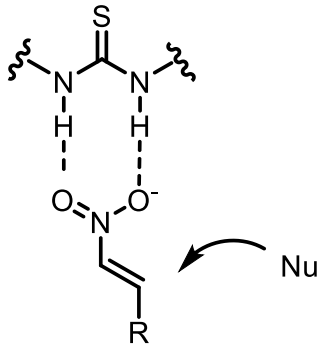
X = O, NR





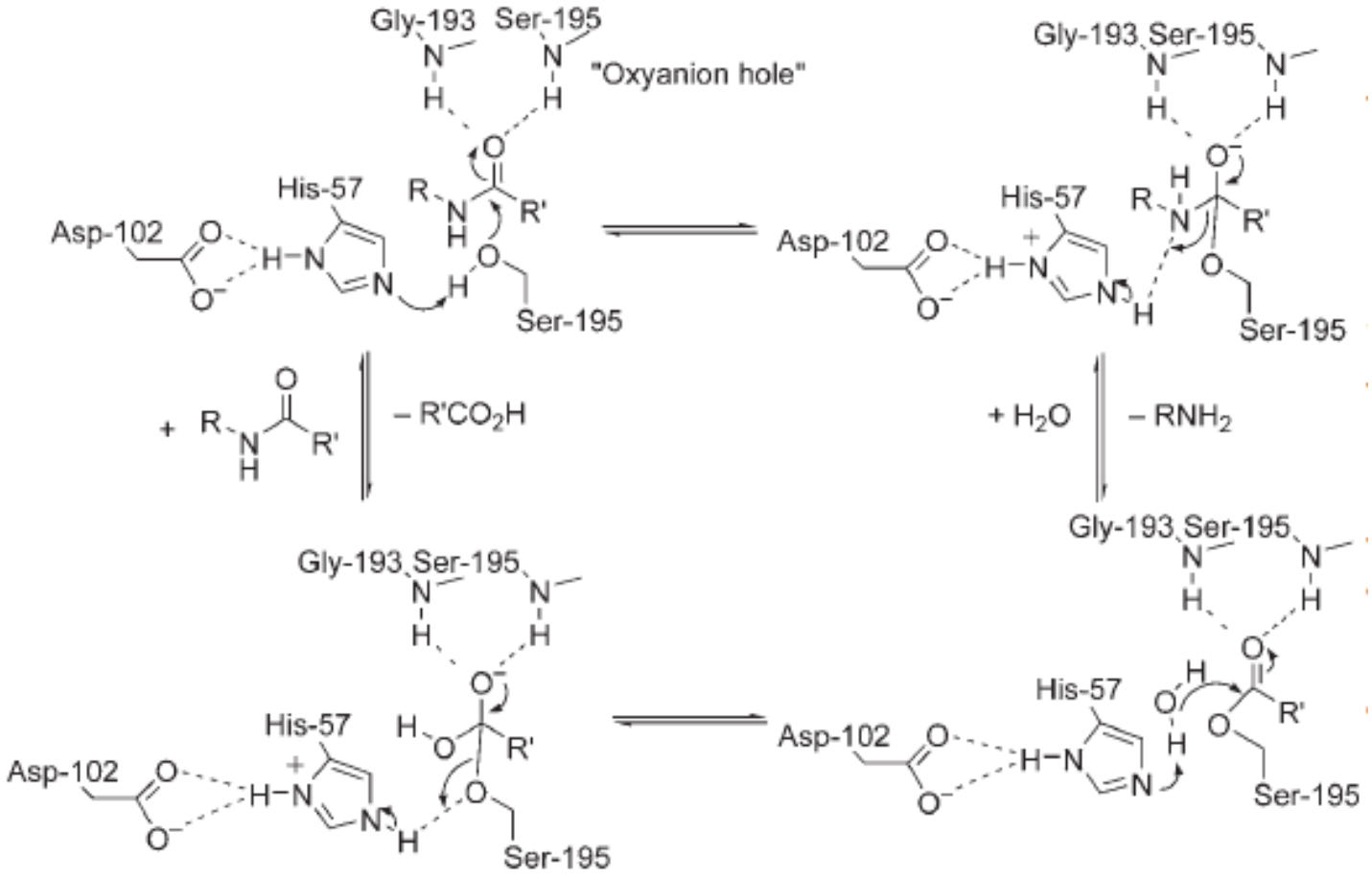
Addizioni nucleofile





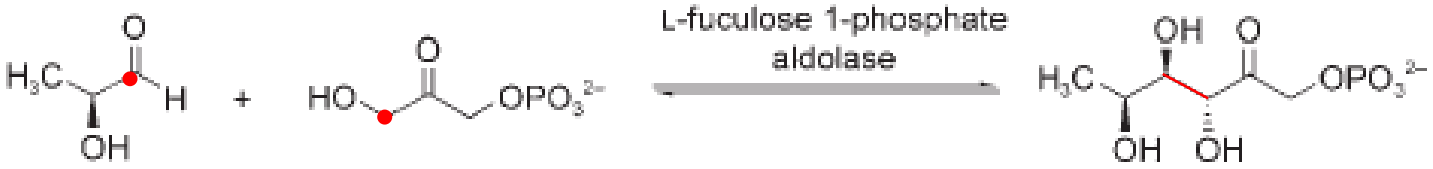
Addizioni di Michael

Meccanismi enzimatici

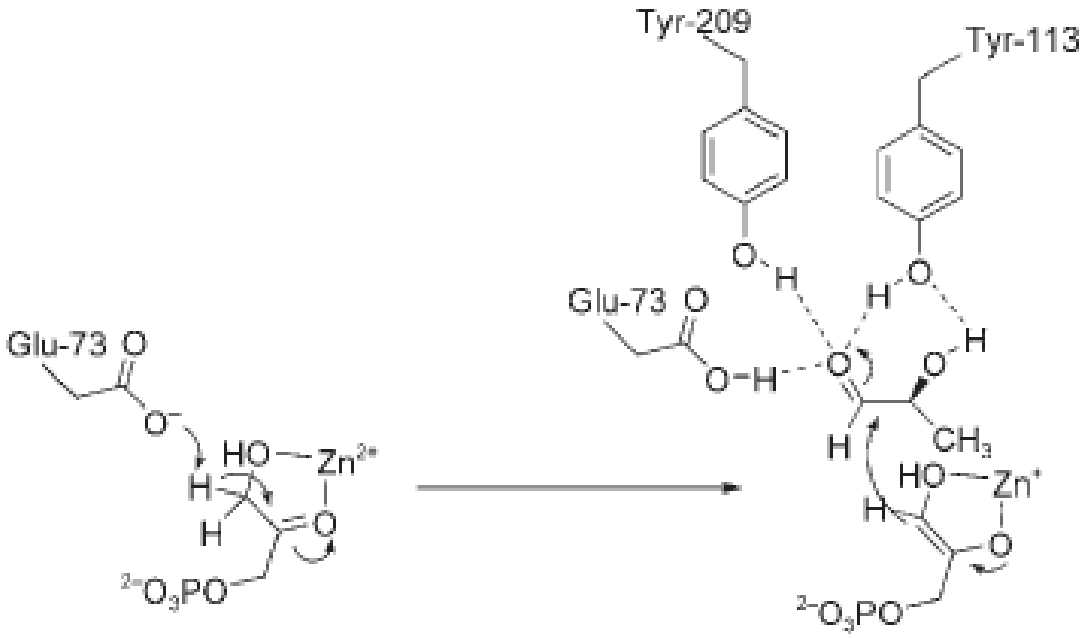


Proteasi seriniche: l'idrolisi di un'ammide è accellerata dalla formazione di 2 legami H e da diverse interazioni non covalenti enzima-substrato

Meccanismi enzimatici

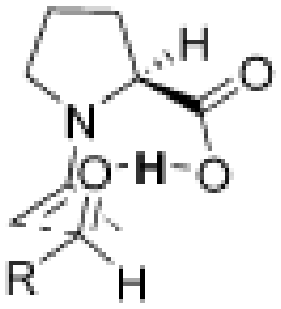


lattaldeide Idrossiacetone P Fuculosio 1P

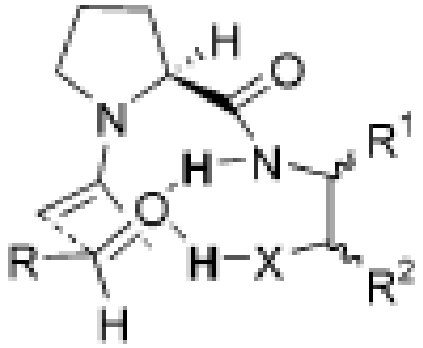


Aldolasi II : reazione aldolica stereoselettiva

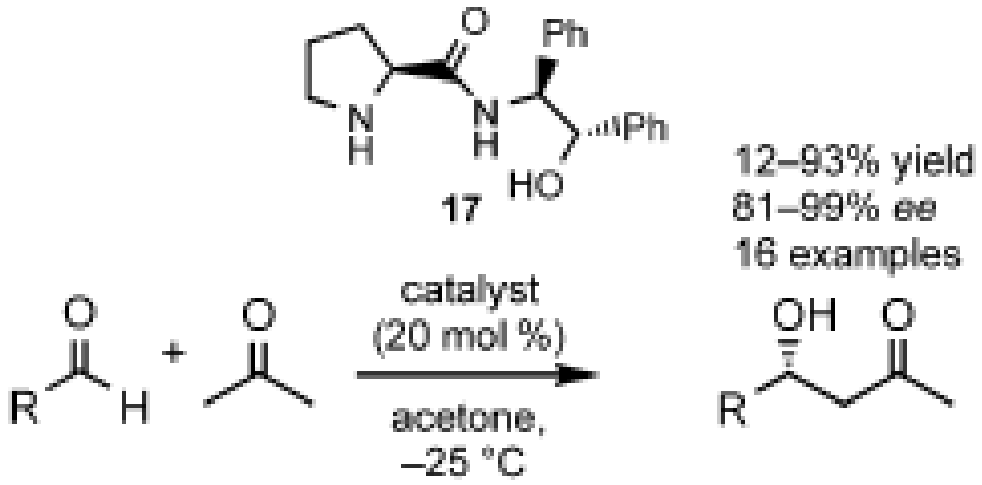
Reazione aldolica



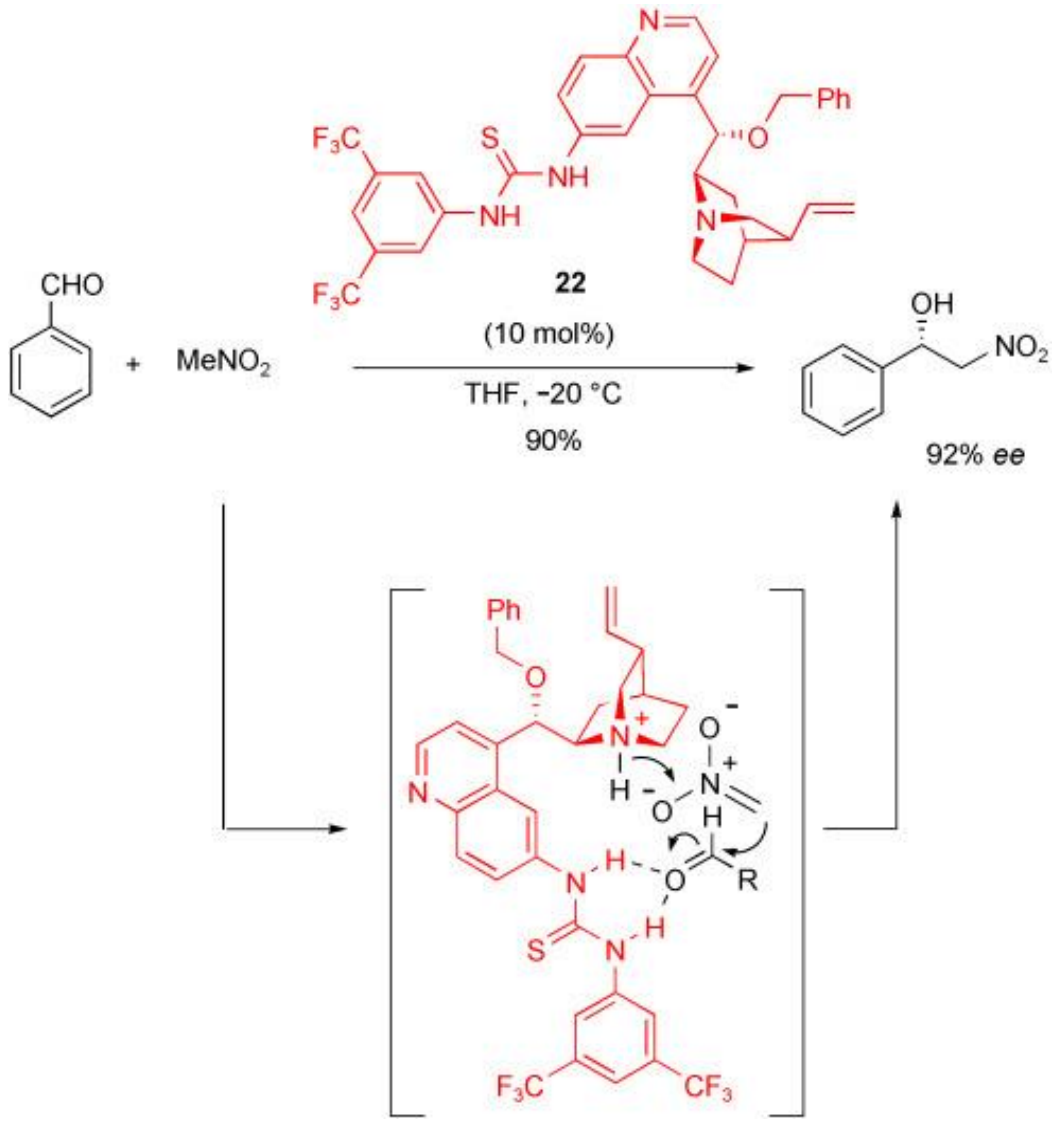
Addizione aldolica catalizzata dalla prolina



Catalizzatori più attivi via doppio legame idrogeno



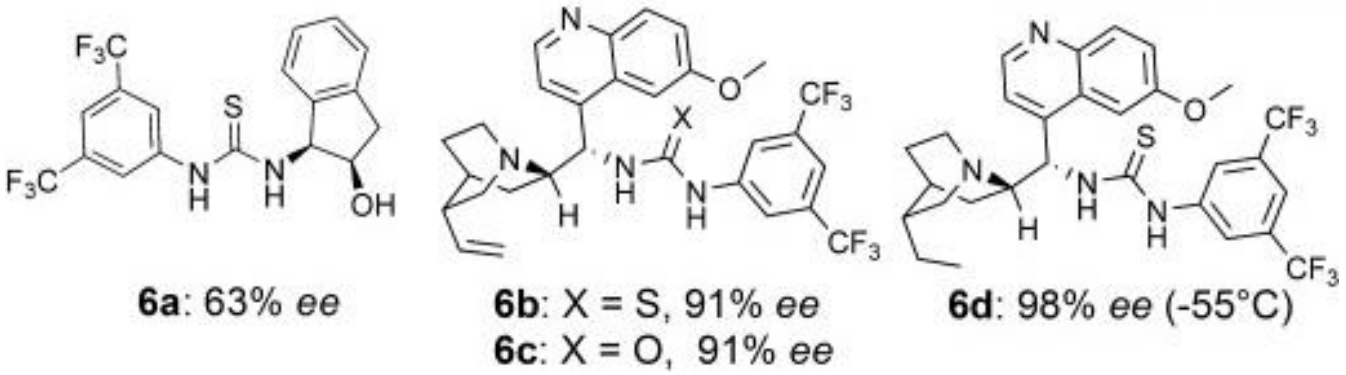
Reazione di Henry



Addizione nucleofila al C=O

Cicloaddizioni di Diels Alder enantioselettive con tiourea chirale

Catalizzatori

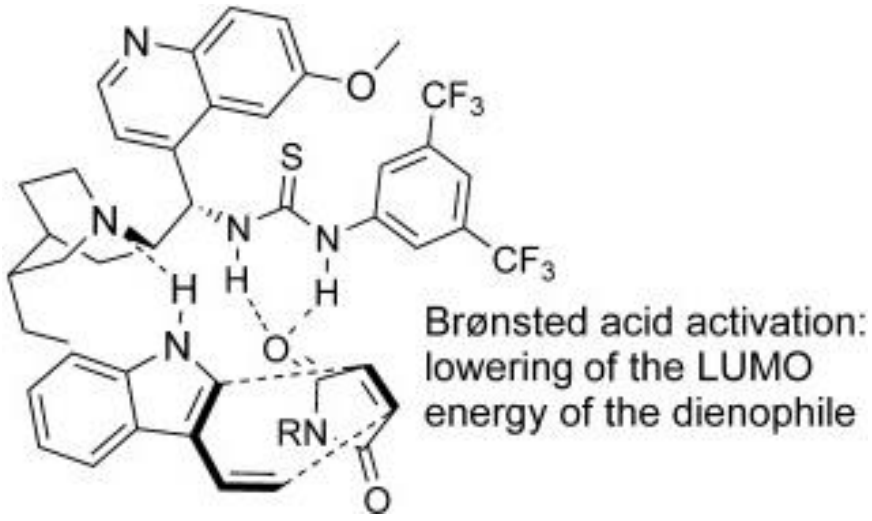


6a: 63% *ee*

6b: X = S, 91% *ee*
6c: X = O, 91% *ee*

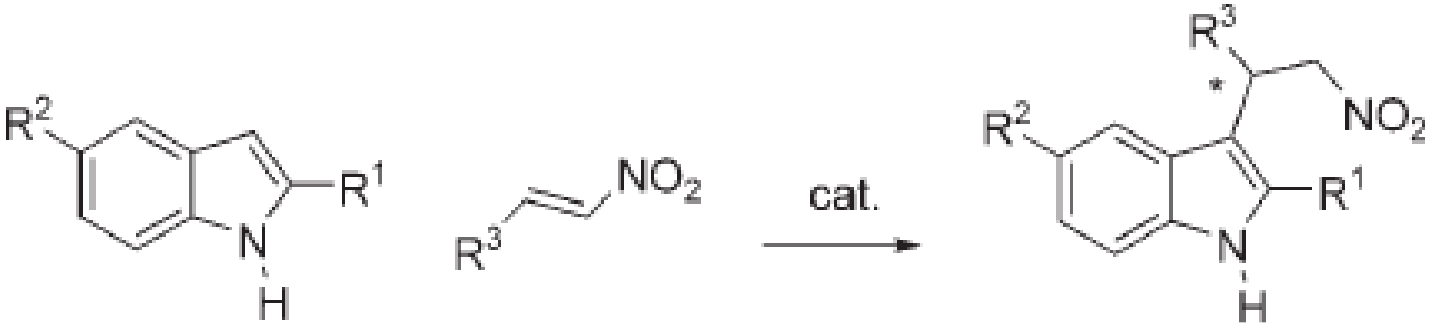
6d: 98% *ee* (-55°C)

Cicloaddizioni di Diels Alder enantioselettive con tiourea chirale

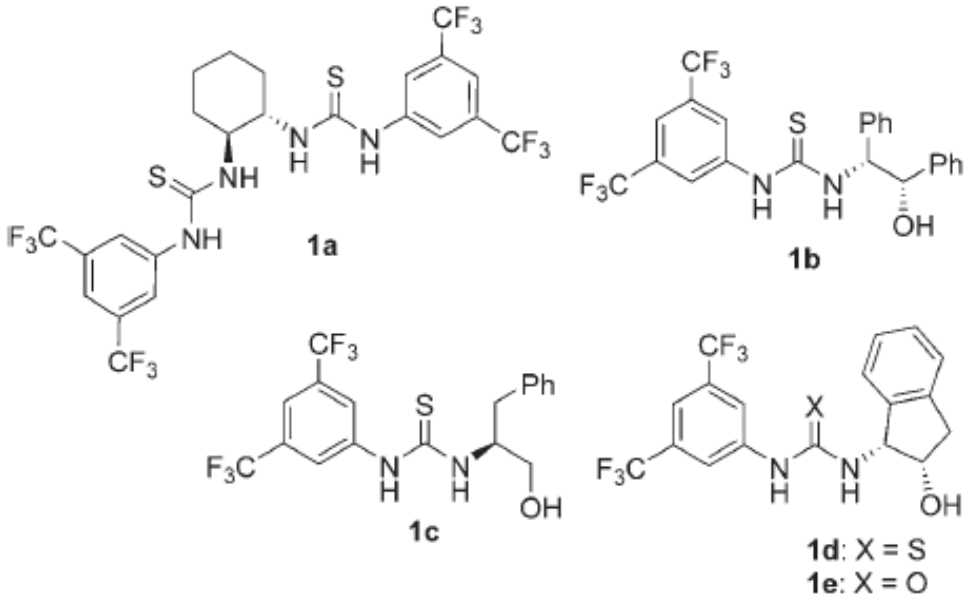


Stabilizzazione dello SdT della cicloaddizione

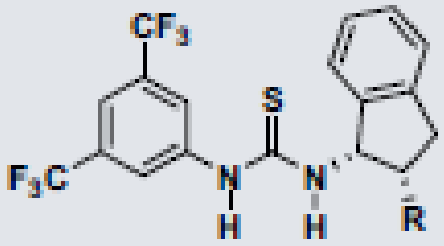
Alchilazioni di indoli con nitroalcheni coniugati



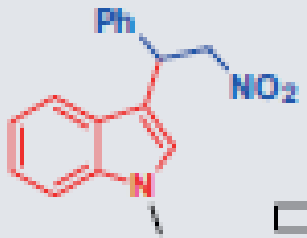
catalizzatori



Alchilazioni di indoli con nitroalcheni coniugati



R	yield	ee
OH	78%	85%
OSi(Me)$_3$	18%	39%
H	15%	0%

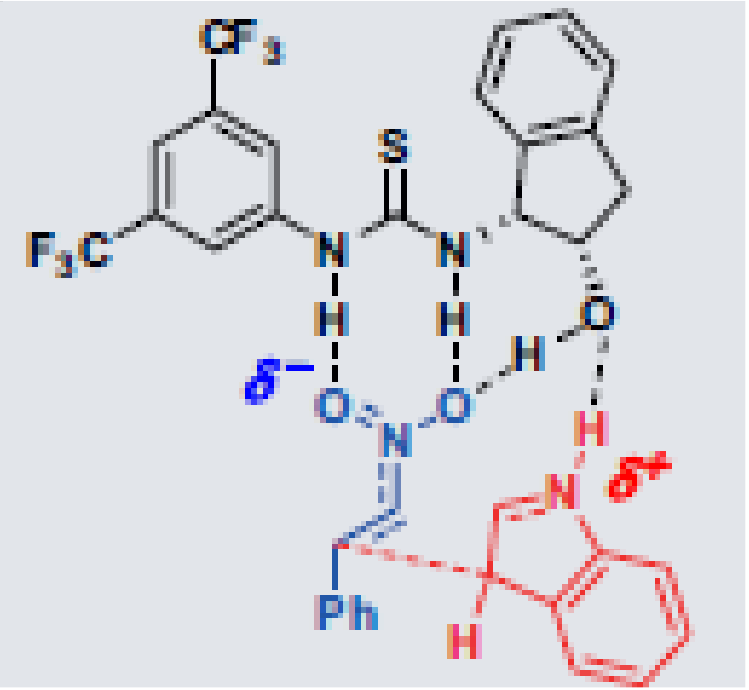


resa: 75%
ee: 6%

C'è un'interazione fra il gruppo OH del catalizzatore e l'NH dell'indolo

Alchilazioni di indoli con nitroalcheni coniugati

Attacco sulla faccia Si del nitroalchene
Determinato dall'interazione
OH – NH



Cooperatività nella stabilizzazione
dello SdT della reazione