



Università degli Studi di Cagliari

DOTTORATO DI RICERCA

Scienze e Tecnologie Chimiche

XXVI Ciclo

***SINTESI DI MOLECOLE ORGANICHE ENANTIOMERICAMENTE ARRICCHITE CON L'USO DELLA
CATALISI ORGANICA***

Settore scientifico disciplinare di afferenza

Chim/06-Chimica Organica

Presentata da: Dott.ssa Patrizia Pitzanti

Coordinatore Dottorato Prof. Mariano Casu

Tutor/Relatore Prof. Enzo Cadoni

Esame finale anno accademico 2012 – 2013



Università degli Studi di Cagliari

DOTTORATO DI RICERCA

Scienze e Tecnologie Chimiche

XXVI Ciclo

Sintesi di molecole organiche enantiomericamente arricchite con l'uso della catalisi organica

Settore scientifico disciplinare di afferenza

Chim/06-Chimica Organica

Presentata da: Dott.ssa Patrizia Pitzanti

La presente tesi è stata prodotta durante la frequenza del corso di dottorato in Scienze e Tecnologie Chimiche dell'Università degli Studi di Cagliari, a.a. 2012/2013 - XXVI ciclo, con il supporto di una borsa di studio finanziata con le risorse del P.O.R. SARDEGNA F.S.E. 2007-2013 - Obiettivo competitività regionale e occupazione, Asse IV Capitale umano, Linea di Attività I.3.1 - "Finanziamento di corsi di dottorato finalizzati alla formazione di capitale umano altamente specializzato, in particolare per i settori dell'ICT, delle nanotecnologie e delle biotecnologie, dell'energia e dello sviluppo sostenibile, dell'agroalimentare e dei materiali tradizionali"-

Esame finale anno accademico 2012 – 2013

A me stessa

INDICE

PREFAZIONE

CAPITOLO 1

Modi di attivazione in organocatalisi

1.1 Introduzione generale	1
1.2 Modi di attivazione in amminocatalisi	5
1.3 Catalisi di Brønsted	10
1.4 Acidi di Brønsted	10
1.5 Basi di Brønsted	13
1.6 Catalisi bifunzionale	16
Note e citazioni	19

CAPITOLO 2

Sintesi di derivati di α -amminioesteri otticamente attivi attraverso l'organocatalisi asimmetrica

2.1 Introduzione generale	23
2.2 Risultati e discussione	26
2.3 Conclusioni	40
2.4 Procedura sperimentale	41
Note e citazioni	69

CAPITOLO 3

Reazioni aldoliche con le piridine carbaldeidi

3.1 Introduzione generale	74
--	----

3.2 Risultati e discussione	80
3.3 Conclusioni	84
3.4 Procedura sperimentale	85
Note e citazioni	88

CAPITOLO 4

Reazioni di Michael intramolecolari

4.1 Introduzione generale	91
4.2 Risultati e discussione	99
4.3 Conclusioni	107
4.4 Procedura sperimentale	108
Note e citazioni	122

CAPITOLO 5

Interazioni supramolecolari - legame alogeno

5.1 Introduzione generale	126
5.2 Risultati e discussione	139
5.3 Conclusioni	149
5.4 Procedura sperimentale	150
Note e citazioni	153

RINGRAZIAMENTI	158
-----------------------------	-----

Prefazione

In questa tesi di Dottorato illustrerò i risultati più significativi ottenuti in questi tre anni di lavoro, in particolare descriverò la sintesi di derivati di α -amminotioesteri otticamente attivi, ottenuti utilizzando una nuova strategia sintetica, cioè una condensazione tandem seguita da una trasposizione intramolecolare e successiva protonazione enantioselettiva in situ; esporrò la funzionalizzazione di piridine carbaldeidi con l'uso di catalizzatori organici, riporterò la sintesi di ciclopentanoni e spirociclopentanoni enantiomericamente arricchiti mediante un'espansione d'anello che avviene seguendo una nuova procedura sintetica ed infine descriverò le interazioni supramolecolari esistenti tra derivati benzotiofenici ottenuti sempre con la catalisi organica.

Per motivi di tempo non illustrerò gli altri lavori iniziati e mai compiuti perchè diventati dei vicoli ciechi, ma il chimico organico sa che bisogna sapere affrontare anche i risultati negativi perchè anche questi fanno parte della chimica organica di sintesi e della ricerca. I risultati negativi, fanno parte della crescita professionale individuale e aiutano a migliorarsi per evitare di incorrere nuovamente in errori e per esperienza personale non c'è ricerca scientifica senza affrontare qualche punto negativo.

Cittadella Universitaria di Monserrato

Gennaio 2014

Patrizia Pitzanti

CAPITOLO 1

Modi di attivazione in organocatalisi

1.1 Introduzione generale

La catalisi è una disciplina sorta nella prima parte del secolo scorso . In principio si definì il catalizzatore come quella sostanza che, aggiunta in quantità non stechiometriche alla miscela, era in grado di *catalizzare*, ovvero accelerare, la reazione chimica senza essere consumato nella stessa. Dopo questa razionalizzazione sono stati fatti numerosi sforzi e progressi in tutti gli ambiti della chimica, dalla catalisi metallica, a quella enzimatica, organometallica e infine all'organocatalisi.

L'organocatalisi¹ usa come catalizzatori piccole molecole organiche principalmente composte da carbonio, idrogeno e eteroatomi come ossigeno, azoto, zolfo e fosforo, in grado di aumentare la velocità ma anche la selettività delle reazioni. Queste piccole molecole sono in grado di provocare una accelerazione della reazione; infatti, il loro utilizzo così ampio è dato dal fatto che sono capaci di favorire determinate conformazioni geometriche rispetto ad altre *bio-mimando* così il comportamento in natura.

Perchè l'organocatalisi è così "*challenging*"? Anzitutto questi composti sono scarsamente sensibili all'umidità e all'ossigeno presenti nell'aria, qualità che li rende molto appetibili e facilmente utilizzabili rispetto ai catalizzatori metallici e organometallici; essi sono inoltre facilmente disponibili e a basso costo. L'altra peculiarità, forse la più importante, è dovuta alla loro bassa tossicità; per questo motivo i catalizzatori sono grandemente utilizzati nella produzione di molecole e intermedi ad uso farmaceutico, dove anche le minime contaminazioni metalliche non sono assolutamente tollerate

Sin dall'inizio della sintesi organica, i chimici hanno ambito a preparare delle molecole complesse con l'eleganza e l'efficienza riscontrata in natura. Infatti esaminando i building blocks, l'attivazione dei substrati e i meccanismi biosintetici naturali, i chimici hanno avuto delle utili idee per sviluppare processi sintetici analoghi a quelli naturali, progettando e producendo tanti composti per mezzo di processi catalitici biomimetici.

Storicamente, la catalisi indotta da molecole organiche, sorge nella prima metà del XX secolo allo scopo di capire e riprodurre i processi catalitici enzimatici e la selettività degli enzimi. Nella seconda parte del XX secolo invece, crebbe enormemente la catalisi indotta da metalli che culminò con la vincita del Premio Nobel nel 2001 a K. Barry Sharpless per il lavoro su ossidazioni chirali e a Ryoji Noyori e R. William Knowles per il loro lavoro su reazioni di idrogenazione chirale.

Nel 1928 il chimico tedesco Wolfgang Langenbeck pubblicò *"Analogies in the catalytic action of enzymes and definite organic substances"*²; fu lo stesso autore a coniare per primo il termine *"Organic Catalysts"*³ e successivamente, nel 1949, pubblicò la seconda edizione del libro dal titolo: *"Organic Catalysts and their Relation to the Enzymes"*⁴. È interessante sapere che il primo esempio di utilizzo di amminoacidi come catalizzatori⁵, anzi, organocatalizzatori, risale al 1931. Il primo esempio di una reazione asimmetrica condotta con l'uso della catalisi organica, risale invece al 1912, anno in cui i due chimici tedeschi Bredig e Fiske⁶, riportarono l'addizione di acido cianidrico alla benzaldeide utilizzando alcaloidi della cincona come catalizzatori. Così, la chinina e la chinidina permisero di produrre le corrispondenti cianidrine otticamente attive e con chiralità opposte. Nonostante gli eccessi enantiomerici ottenuti fossero modesti, il risultato fu, comunque, molto importante.

Nel 1960, Pracejus e collaboratori⁷ utilizzarono, ancora una volta, gli alcaloidi della cincona e ottennero l'apprezzabile eccesso enantiomerico del 74%.

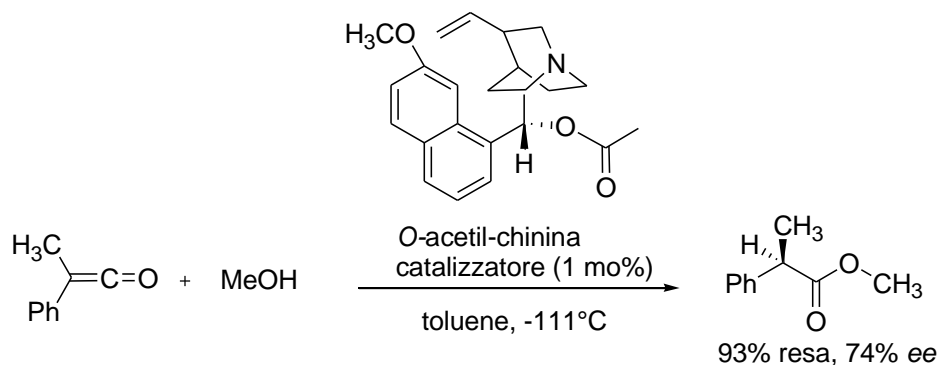


Fig. 1: addizione di metanolo ad un chetene prochirale catalizzata da alcaloidi, svolta da Pracejus et al.

La svolta si ebbe nel 1971, quando Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert⁸, catalizzarono con la L-prolina una reazione aldolica intramolecolare asimmetrica di un trichetone achirale per dare il chetone di Wieland-Miescher, un importante intermedio nella sintesi degli steroidi (Baccatina III e Tassolo⁹).

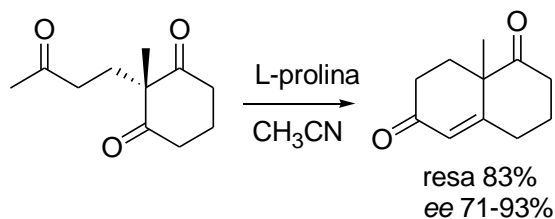


Fig. 2: reazione aldolica intramolecolare asimmetrica del trichetone achirale per dare il chetone di Wieland-Miescher, noto con l'acronimo VMK.

In seguito, negli anni 80, Inoue e colleghi¹⁰, dimostrarono come un dipeptide ciclico, facilmente preparabile a partire da L-fenilalanina e L-istidina, fosse in grado di catalizzare l'addizione di acido cianidrico sulla benzaldeide con la creazione di cianidrine chirali.

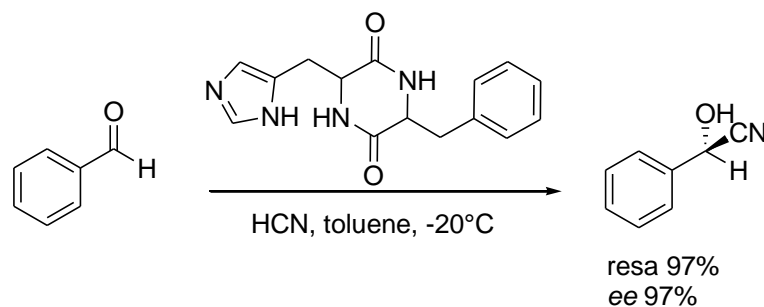


Fig. 3: idrocianazione di aldeidi organocatalizzata.

Tuttavia, l'organocatalisi fu abbandonata fino al 2000, anno in cui il gruppo di ricerca di List e Barbas catalizzò una reazione aldolica asimmetrica tra due composti carbonilici aciclici e prochirali¹¹.

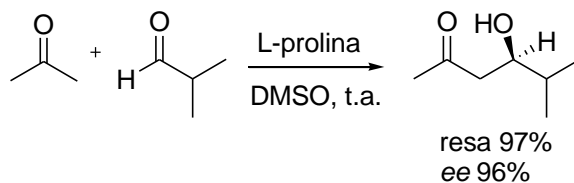


Fig. 4: reazione aldolica asimmetrica proposta da List e Barbas¹¹.

MacMillan et al. utilizzarono ammine secondarie diverse dalla L-prolina, generando una nuova classe di catalizzatori noti come “*MacMillan’s oxazolidinones*”. In particolare, essi catalizzarono la reazione di Diels-Alder di un’aldeide α,β -insatura, con un’ammina secondaria derivata dalla L-fenilalanina¹².

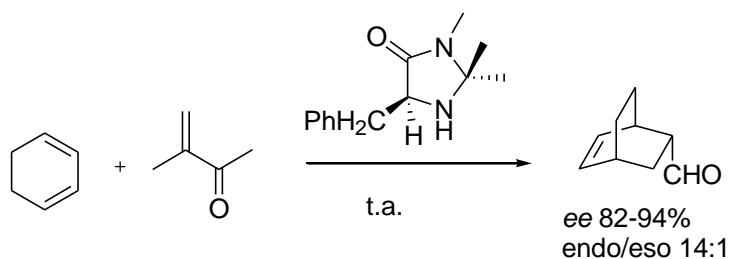


Fig. 5: reazione di Diels-Alder proposta da MacMillan¹².

Nella fase iniziale, la catalisi organica asimmetrica portò a poche applicazioni sintetiche, a causa dei modesti eccessi enantiomerici. Solo dal 2000 in poi si è verificato un enorme passo avanti, come dimostrato dal gran numero di lavori scientifici pubblicati. Gli ultimi 10 anni hanno visto una crescita esponenziale dell’organocatalisi: imminio-enammino catalisi, addizioni di Michael, reazioni aldoliche, sostituzioni nucleofile e tante altre trasformazioni con una eccellente enantioselezione. L’organocatalisi si dice essere nel “*gold rush*”¹³; questo periodo iniziato con pochi gruppi di ricerca, vede ora la partecipazione di centinaia di ricercatori provenienti dagli ambienti accademici, da centri di ricerca e sviluppo delle industrie chimiche di tutto il mondo.

Qui di seguito è mostrata una selezione dei catalizzatori più rappresentativi utilizzati.

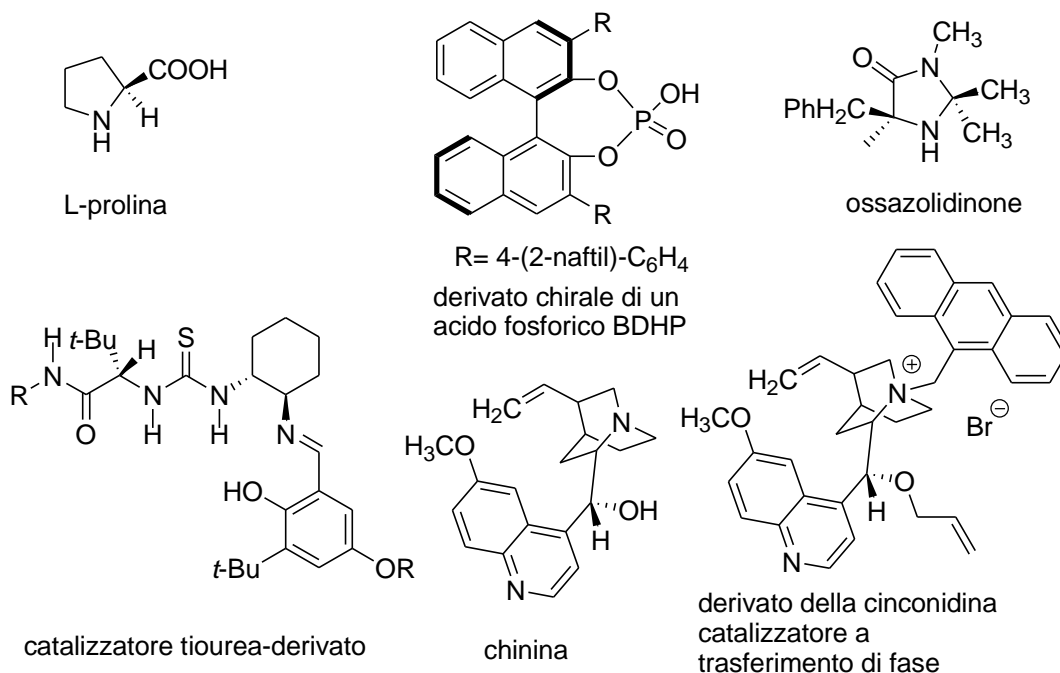


Fig. 6: selezione di catalizzatori.

1.2 Modi di attivazione in aminocatalisi

List, Lerner e Barbas¹¹ descrissero la semplicità d'uso di ammine secondarie chirali cicliche nel catalizzare efficacemente la reazione di funzionalizzazione di composti carbonilici. Essi riportarono che una quantità catalitica di L-prolina era in grado di promuovere la reazione aldolica diretta in maniera enantioselettiva tra un chetone, come ad esempio l'acetone, e una varietà di aldeidi.

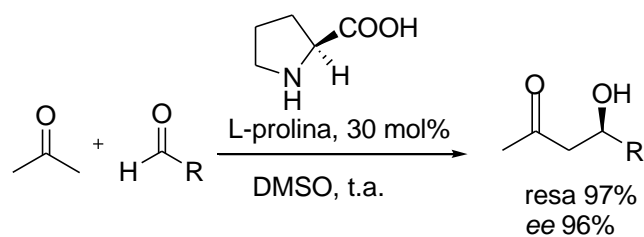


Fig. 7: esempio di reazione aldolica asimmetrica con ammino-catalisi.

Mac-Millan¹² e collaboratori descrissero la prima reazione di Diels-Alder asimmetrica catalizzata da ammine secondarie chirali, dimostrando così che il catalizzatore ossazolidinonico è in grado di attivare un'aldeide α,β -insatura.

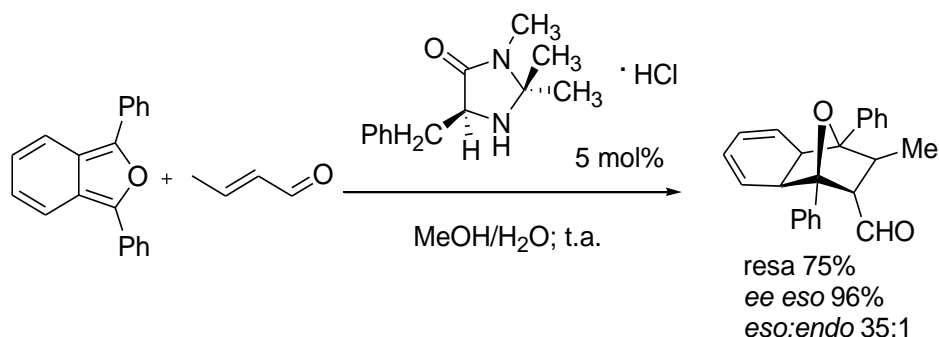


Fig. 8: reazione di Diels-Alder asimmetrica ammino-catalizzata.

Questi sono dei metodi alternativi per la formazione di nuovi legami C-C in maniera asimmetrica e questi studi costituiscono la base per due nuovi modi catalitici di attivazione dei composti carbonilici: enammina¹⁴-imminio¹⁵ catalisi. Entrambi questi metodi di attivazione sono basati su intermedi generati dalla condensazione di ammine chirali cicliche sul gruppo carbonilico. La condensazione reversibile dell'ammina sul carbonile genera uno ione imminio carico positivamente, con il conseguente abbassamento dell'energia del LUMO, cioè l'orbitale non occupato a più bassa energia.

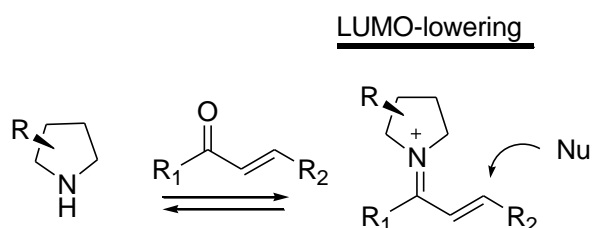


Fig. 9: modo di attivazione via ione imminio.

Per sistemi π -coniugati, la redistribuzione elettronica indotta dagli intermedi imminici, facilita le addizioni nucleofile, (LUMO-activation). Nel caso di sistemi π -isolati, l'abbassamento dell'energia del LUMO aumenta l'acidità del protone in α , la quale induce una veloce deprotonazione portando alla generazione di

un'enammina, (HOMO-activation). In questo modo si ha un aumento dell'energia dell'orbitale a più alta energia occupato (HOMO).

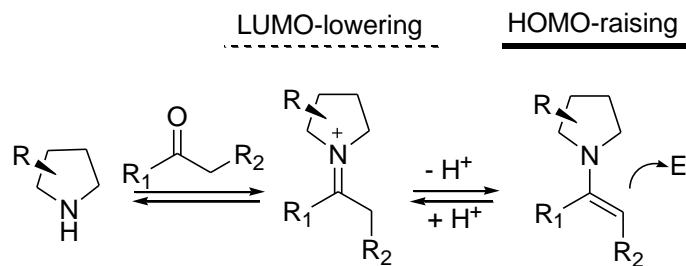


Fig. 10: modo di attivazione via enammina.

La formazione dello ione imminio provoca una diminuzione dell'energia del LUMO del sistema favorendo sia l'addizione nucleofila sia la deprotonazione in α . L'amminocatalisi asimmetrica permette la sintesi enantioselettiva di un ampio range di composti carbonilici funzionalizzati.

Tramite l'attivazione HOMO-raising (enammina-catalisi) è possibile la funzionalizzazione in α di aldeidi e chetoni con diversi elettrofili; mentre, la catalisi via ione imminio (LUMO-lowering approach) permette l'attacco asimmetrico in β con nucleofili¹³ ad aldeidi e chetoni insaturi. Qui di seguito sono mostrati degli esempi di cicli catalitici di enammino e imminio catalisi.

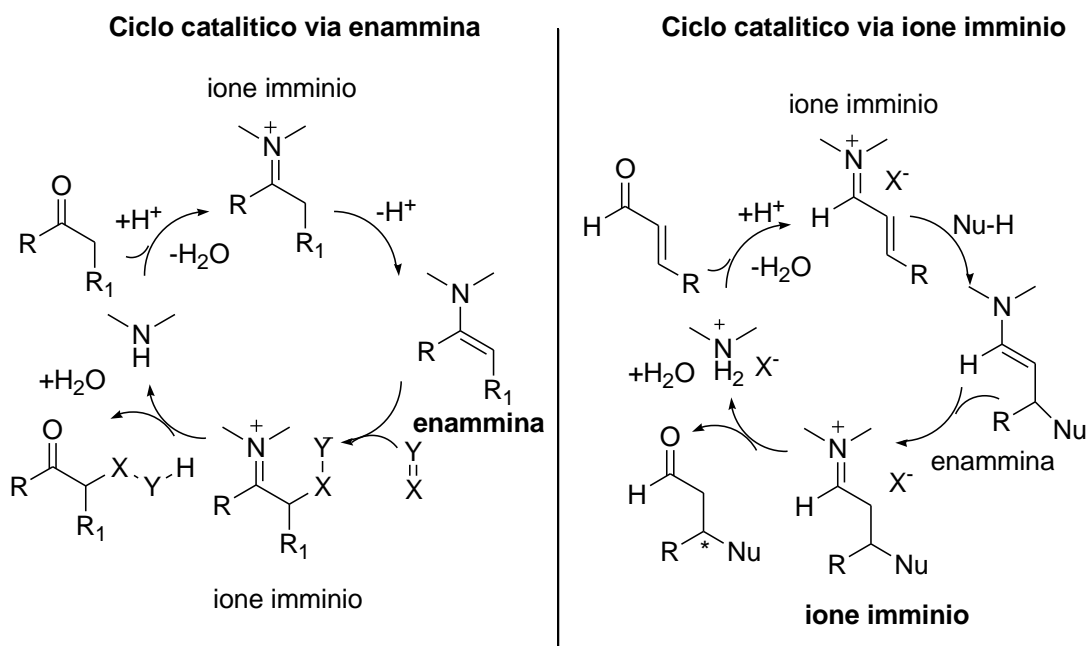


Fig. 11: cicli catalitici via ione enammina (sinistra) e via ione imminio (destra).

L'enammina, generata da un composto carbonilico via ione imminio, subisce un attacco elettrofilo da parte di XY per dare un α -ione imminio modificato, che dopo idrolisi libera il prodotto carbonilico α -funzionalizzato e HY.

Il ciclo catalitico via ione imminio inizia sempre con la formazione di uno ione imminio dalla reazione del composto carbonilico α,β -insaturo con il catalizzatore amminico, l'addizione coniugata del nucleofilo fornisce l'enammina che per idrolisi libera il prodotto¹⁶.

In organocatalisi, l'enammina e l'imminio catalisi rappresentano due modi di reazione divergenti, nonostante essi abbiano la stessa origine. Inoltre lo ione imminio e l'enammina sono interdipendenti; si consumano e si supportano vicendevolmente¹⁶.

La combinazione dei due cicli catalitici in una sequenza tandem è ovviamente molto attraente perchè permette di svolgere complesse reazioni "one pot"; una volta che lo ione imminio reagisce con un nucleofilo, si forma l'enammina che è libera di reagire con un elettrofilo con la creazione di due stereocentri.

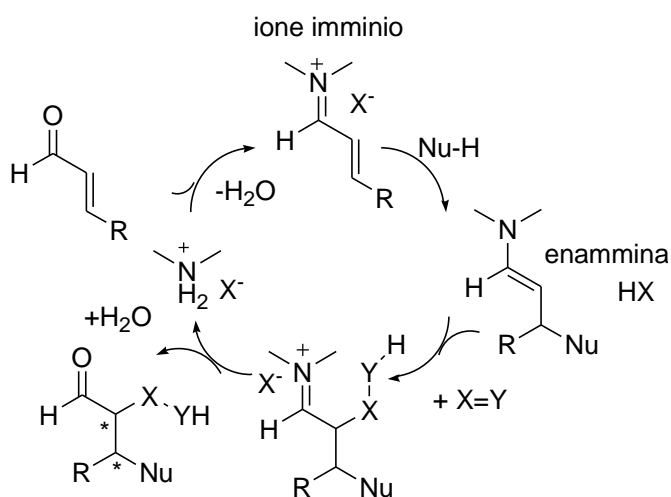


Fig. 12: combinazione dei due cicli catalitici imminio-enammina catalisi.

Il primo approccio di tipo tandem imminio-enamina catalisi è stato pubblicato nel 2005 da List, Yang e Fonseca¹⁷. Essi descrissero una ciclizzazione di Michael riduttiva altamente enantioselettiva, dove, la riduzione promossa dallo ione imminio è seguita dalla ciclizzazione di Michael via enammina.

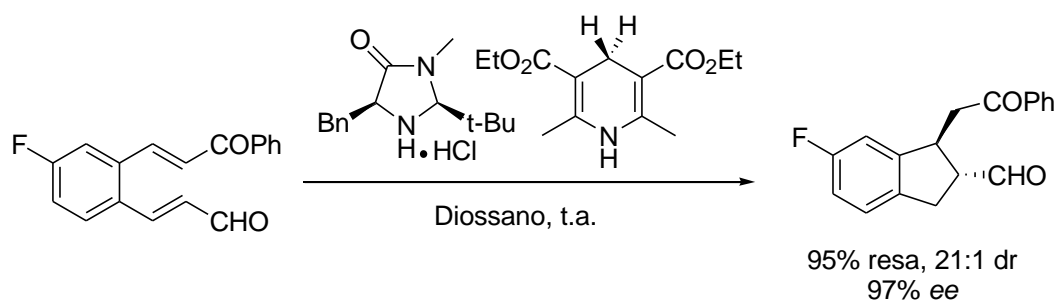


Fig. 13: reazione tandem imminio-enamina catalisi proposto da List, Yang e Fonseca¹⁷.

Contemporaneamente il gruppo di Mac Millan¹⁸ scoprì una sequenza analoga di reazioni, dove il ciclo catalitico è iniziato, sempre, da uno ione imminio che subisce un'addizione coniugata e termina con un'alogenazione catalitica enamminica.

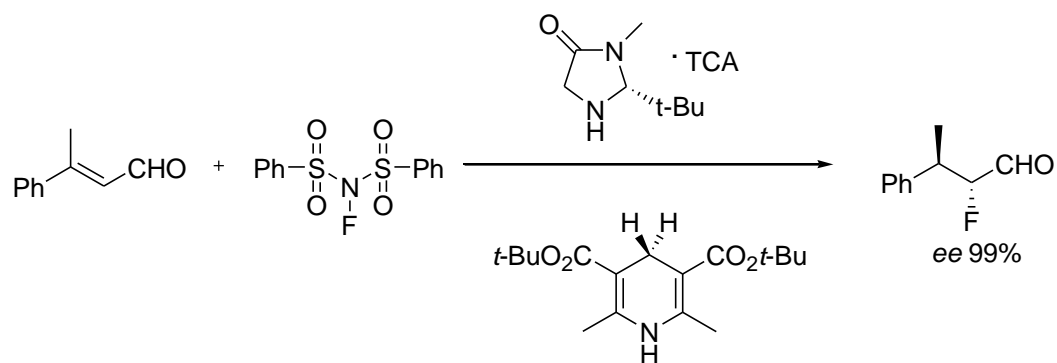


Fig. 14: reazione condotta dal gruppo di ricerca di MacMillan¹⁸.

L'enammina e imminio catalisi¹⁹ sono delle nuove strategie di sintesi organica che permettono di produrre strutture molecolari in maniera enantioselettiva, utilizzando, semplicemente, dei catalizzatori poco costosi, stabili all'aria, spesso ottenuti da amminoacidi naturali con poche trasformazioni.

1.3 Catalisi di Brønsted

La reazione tra un nucleofilo e un elettrofilo è uno dei meccanismi fondamentali che permette un'ampia varietà di reazioni in chimica organica. Conseguentemente lo sviluppo di reazioni tra nucleofili ed elettrofili in maniera enantioselettiva è un obiettivo della catalisi organica asimmetrica. Dato che un nucleofilo può essere attivato da un acido o da una base, in linea di principio, anche un acido o una base chirale possono promuovere enantioselettivamente una reazione tra un nucleofilo e un elettrofilo²⁰.

1.4 Acidi di Brønsted

La catalisi di Brønsted asimmetrica ha attratto, negli anni, l'interesse da parte dei chimici a causa dell'elevata selettività e attività²¹. L'attivazione del substrato avviene tramite la parziale protonazione o con la formazione di un legame a idrogeno con il catalizzatore²². Il carbonile o l'immina possono essere attivati mediante la formazione di un singolo o un doppio legame a idrogeno o

attraverso la catalisi acida di Brønsted. Non c'è, tuttora, una chiara distinzione tra idrogeno-bond catalisi e catalisi acida di Brønsted.

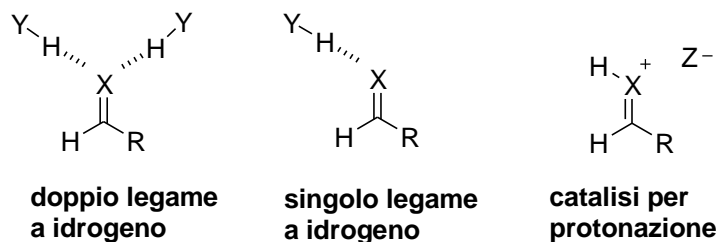


Fig. 15: modi di attivazione di un sistema insaturo, dove X= O; NR e YH= Derivato della tiourea o del BINOL; ZH= acido di Brønsted.

Gli acidi fosforici, carbossilici e solfonici protonano l'ossigeno o l'azoto del substrato aumentando, così, l'elettrofilia del carbonio che può reagire più facilmente con un nucleofilo.

L'interazione tra il catalizzatore e il substrato non è covalente e la specie catalitica è la coppia ionica chirale. In particolare, i derivati basati sulla tiourea²³ e gli acidi fosforici chirali sono organocatalizzatori di Brønsted molto efficaci.

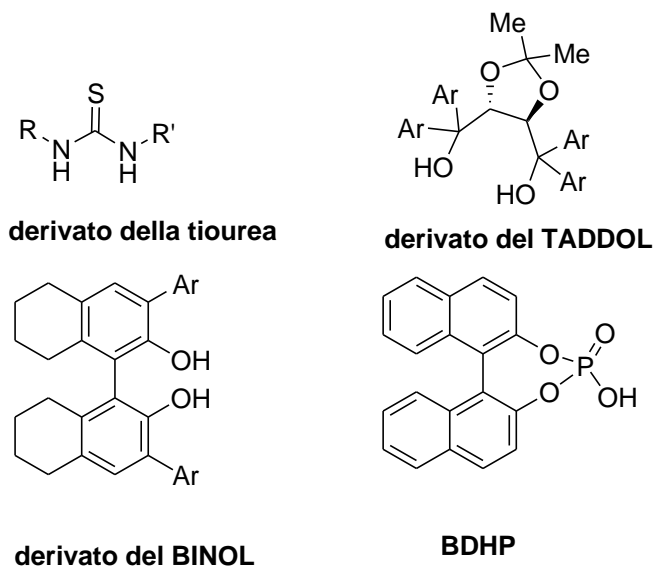


Fig. 16: esempi di catalizzatori che funzionano come acidi di Brønsted.

L'attivazione di un substrato con un acido di Brønsted è, indubbiamente, il metodo più semplice e classico utilizzato per accelerare una reazione, ma l'ottenimento di un catalizzatore acido di Brønsted molto efficace ed

enantioselettivo presenta, ancora molti problemi. Un acido fosforico chirale ad esempio è in grado di riconoscere le due facce enantiotopiche di uno ione imminio e quindi far avvenire una reazione asimmetrica.

La catalisi acida di Brønsted, chiamata anche (H-bonding)²⁴, è in grado di aumentare la velocità della reazione, mantenendo buone rese e un'alta enantioselezione. Nella maggior parte dei casi il catalizzatore possiede solo un'unità di tiourea, ma non mancano esempi nei quali l'unità tiourea è accompagnata da una funzione basica²⁵. La contemporanea presenza di funzioni acide e basiche di Brønsted nella stessa molecola genera catalizzatori asimmetrici bifunzionali²⁶, in grado di attivare simultaneamente un nucleofilo e un elettrofilo.

Gli acidi fosforici chirali sono anch'essi in continua crescita e sviluppo e sono in grado di promuovere numerose reazioni in maniera enantioselettiva. I nuovi catalizzatori fosforici sono preparati in modo che abbiano una maggiore acidità rispetto a quella degli acidi fosforici organici, così da poter attivare, anche, substrati moderatamente basici. Gli acidi fosforici chirali sono degli efficienti catalizzatori acidi di Brønsted perché possiedono la peculiare proprietà di avere il fosforo legato in maniera tetradentata²⁷; questa struttura ad anello impedisce la rotazione attorno al fosforo incrementando l'induzione asimmetrica. Inoltre, l'ossigeno del fosforo può agire da base di Lewis, rendendo queste strutture dei catalizzatori bifunzionali. Altri catalizzatori acidi di Brønsted come, gli acidi carbossilici e solfonici, non presentano questa caratteristica.

Nel 2004 Terada e collaboratori²⁷ descrissero una reazione di Mannich enantioselettiva catalizzata da derivati chirali di acidi fosforici.

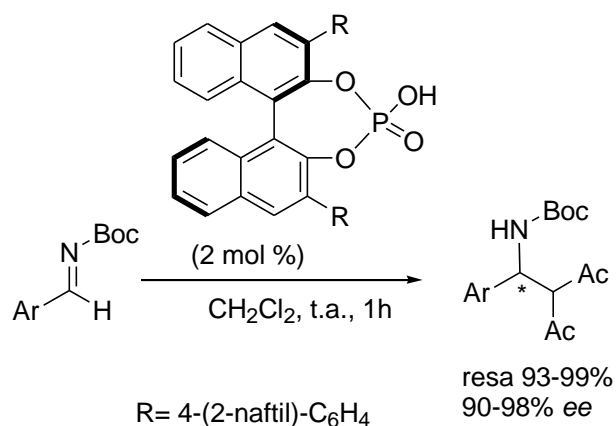


Fig. 17: reazione di Mannich enantioselettiva catalizzata da un acido fosforico chirale.

Quasi contemporaneamente, Akiyama²⁸ pubblicò un lavoro su una reazione di Mannich catalizzata da derivati di acidi fosforici chirali.

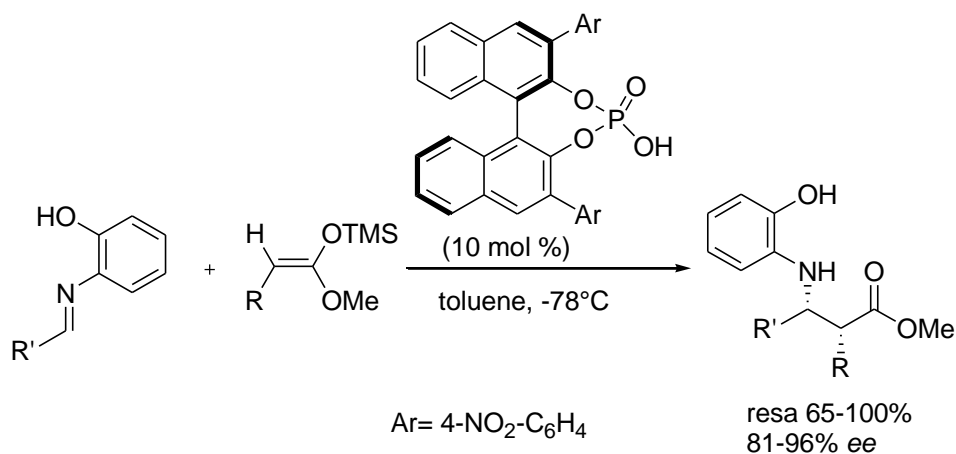


Fig. 18: reazione di Mannich proposta da Akiyama²⁸.

Questi acidi fosforici si dimostrarono molto efficienti nel catalizzare le due reazioni di Mannich, pertanto in seguito furono utilizzati come nuovi organocatalizzatori di Brønsted.

1.5 Basi di Brønsted

I catalizzatori organici basi di Brønsted, sia naturali sia quelli di sintesi sono molto efficienti per le trasformazioni enantioselettive, e il loro utilizzo è cresciuto enormemente negli ultimi anni. Le capacità catalitiche ed enantioselettive di

questi organocatalizzatori sono state, ulteriormente, incrementate inserendo all'interno della struttura diversi gruppi funzionali.

Le basi chirali di Brønsted più note e più utilizzate sono senza dubbio gli alcaloidi della cincona²⁹, il loro utilizzo fu descritto, per la prima volta, nel 1912 per l'idrocianazione enantioselettiva di aldeidi. In quell'anno, Bredig e Fiske⁶, dimostrarono come l'addizione di acido cianidrico alla benzaldeide poteva essere catalizzata dalla chinina con la formazione di cianidrine otticamente attive.

Nonostante i bassi eccessi enantiomerici ottenuti, il risultato fu, comunque, molto importante. Uno dei primi lavori riportato da Pracejus e collaboratori⁷ nel 1960 descriveva l'addizione di metanolo al fenilmetilchetene, utilizzando solamente l'1 mol% di *o*-acetilchinina come catalizzatore.

La struttura degli alcaloidi della cincona è formata da un anello chinolinico legato, mediante un gruppo (-CHOH), a un nucleo chinuclidinico. Gli alcaloidi agiscono come basi di Brønsted perché l'azoto chinuclidinico può essere facilmente deprotonato da un nucleofilo, dando luogo a una specie chirale che può dirigere l'attacco asimmetrico verso un elettrofilo. Inoltre, essi possiedono i gruppi funzionali OH o NH₂ nel carbonio 6 chinolinico, e gruppi R nella parte alifatica, che possono interagire con il substrato.

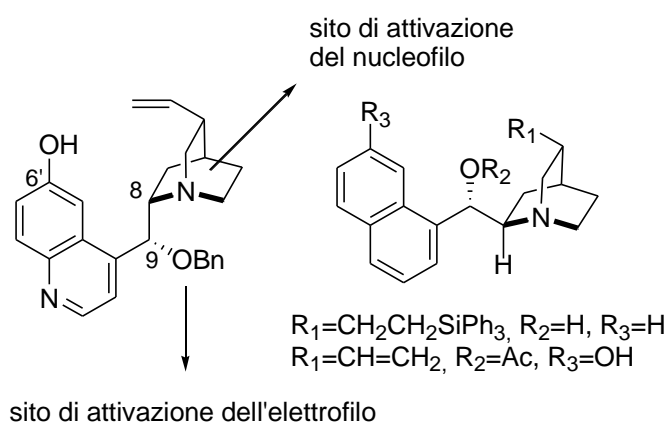


Fig. 19: siti di attivazione di una base di Brønsted.

Dopo gli esempi riportati da Friske e Bredig⁶ nel 1912 e da Pracejus⁷ nel 1960, passarono quasi vent'anni prima che fossero riutilizzati catalizzatori alcaloidi

della cincona. Nel 1979, Wynberg e Hermann^{29d} pubblicarono un importante lavoro nel quale descrissero la reazione enantioselettiva organocatalizzata da chinina metaidrossido tra un estere ciclico e un chetone α,β -insaturo. Il prodotto finale fu ottenuto con una resa del 96% ed un eccesso enantiomerico del 21%.

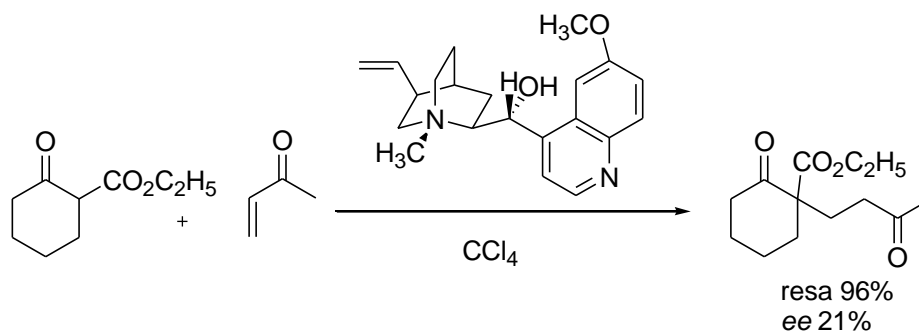


Fig. 20: reazione proposta da Wynberg e Hermann^{29d} organocatalizzata da chinina metaidrossido.

Come catalizzatori basici di Brønsted, non esistono solo gli alcaloidi della cincona, ma anche derivati della piperazina. Lipton et al³⁰ riportarono la reazione di addizione di acido cianidrico a varie N-benzilidril immine. Utilizzando un ciclopeptide come catalizzatore, ottennero α -amminonitrili con eccessi enantiomerici >99%.

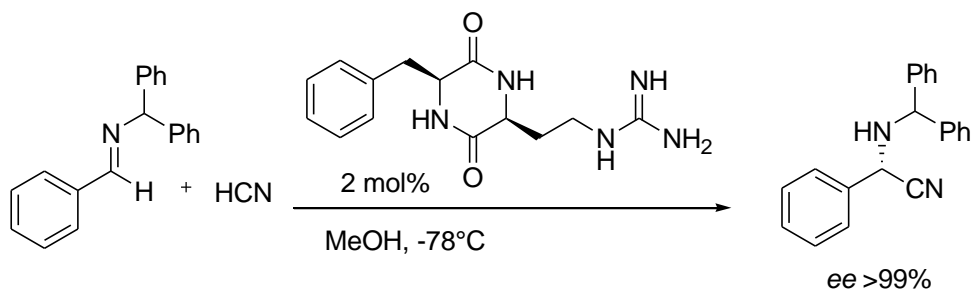


Fig. 21: reazione di Strecker proposta da Lipton³⁰ e collaboratori.

1.6 Catalisi bifunzionale

Ispirato all'efficienza, eleganza e selettività della catalisi enzimatica, il design delle molecole in grado di formare enantioselectivamente nuovi legami carbonio-carbonio è oggetto di considerevole attenzione. Infatti, una delle capacità, che viene sempre più richiesta ai catalizzatori, per essere sempre più simili agli enzimi, è quella della *bifunzionalità*.

Un catalizzatore per essere bifunzionale deve possedere entrambe le funzioni basiche e acide, e queste devono lavorare sinergicamente per attivare contemporaneamente³¹ un nucleofilo e un elettrofilo.

Wynberg³² predisse che i derivati alcaloidici della cincona potessero aumentare la forza del legame idrogeno. Egli dimostrò che la chinina e chinidina, che possiedono una funzione ossidrilica come sostituente al carbonio 9, potevano funzionare come catalizzatori organici bifunzionali in grado di attivare un nucleofilo ed un elettrofilo.

In un lavoro pubblicato nel 2004, Deng e collaboratori³³ osservarono che la chinina e la chinidina, demetilate in posizione C6', erano molto più attive per l'addizione di derivati 1,3-dicarbonilici a nitrostirene rispetto alle corrispondenti molecole metilate naturali.

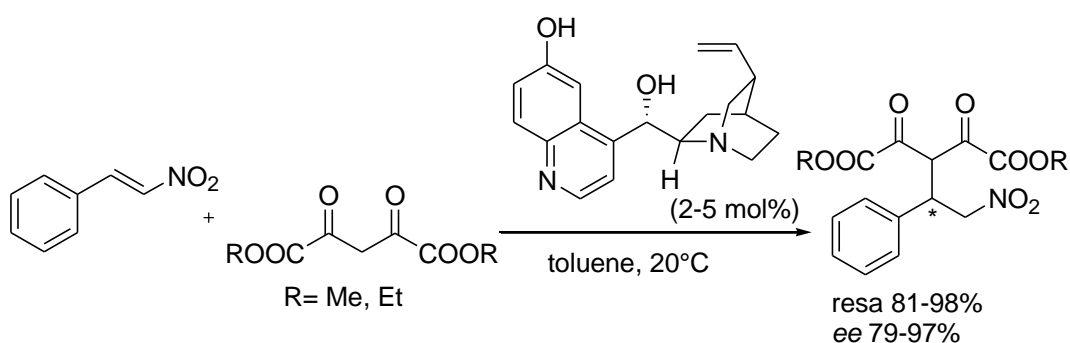


Fig. 22: reazione di addizione del nitrostirene a composti dicarbonilici proposta da Deng³³

È noto che i derivati chirali dell'urea e tiourea sono dei potenti organocatalizzatori idrogeno-bond donatori. Il gruppo di ricerca di McCooey³¹ sviluppò un catalizzatore derivato della diidrochinidina, mediante sostituzione al carbonio 9 del gruppo ossidrilico con 3,5-bistrifluorometilfenilurea, che possedeva un'elevata capacità di "Hydrogen-bonding donors". L'efficienza di questo catalizzatore fu testata sulla reazione sviluppata da Deng.

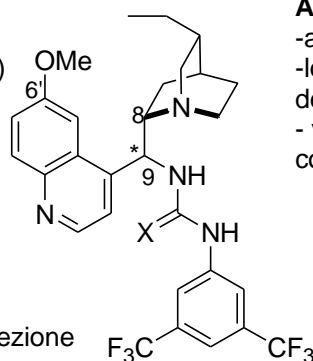
Cincona (tio)urea-sostituita: *design razionale*

Stereocentro C9

disponibili entrambi gli epimeri (diastereoisomeri o antipodi ottici)

(tio)urea gruppo N-aril

-sufficientemente ingombrato per permettere una più facile selezione del substrato
- sostituenti variabili e quindi diverse pK_a



Anello chinuclidinico

-attiva il nucleofilo nella reazione
-localizzato in prossimità del gruppo (tio)urea
- variazione della configurazione assoluta al C8

Porzione (tio)ureica

-attiva l'elettrofilo nella reazione
-presenta due protoni coplanari e disponibili per H-bond
- è rigida
- l'acidità di Lewis può essere variata cambiando X= O o S

Fig. 23: design di un catalizzatore funzionalizzato per essere un efficace acido/base di Brønsted.

I catalizzatori (tio)ureici della cincona testati da Connon sulla stessa reazione si sono rivelati più efficienti degli alcaloidi della cincona utilizzati da Deng, e fornirono i prodotti desiderati con rese chimiche maggiori del 98% ed eccessi enantiomerici del 99%.

Nel 2006 Takemoto e collaboratori³⁴ riportarono una Michael-Michael catalizzata da un derivato della tiourea. Il β -chetoestere- γ,δ -insaturo è addizionato, tramite un reazione di Michael al nitrostirene, poi segue una seconda addizione di Michael intramolecolare che porta al prodotto 4-nitrocicloesenone recante tre stereocentri.

La reazione procede con alte rese (62-87%), la diastereoselezione è molto buona (d.r. = 82:18 - >99:1) e l'enantioselezione è compresa tra 84 e 92%.

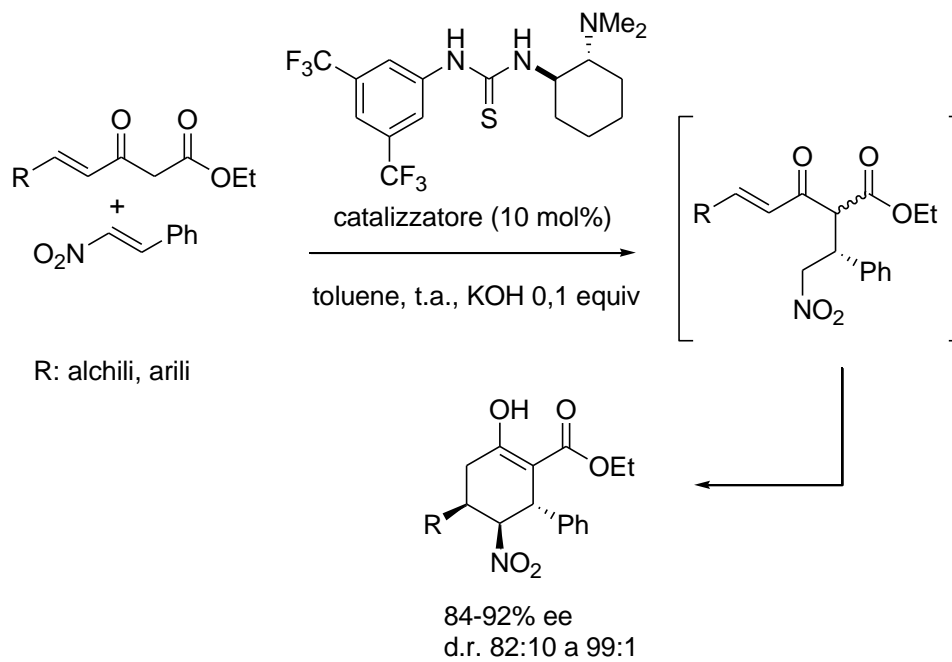


Fig. 24: reazione Michael-Michael catalizzata dalla tiourea sul β -chetoestere- γ,δ -insaturo.

Note e citazioni

1. Per lavori generali sull'organocatalisi asimmetrica, vedere: a) M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. C. Vo, *Drug Discovery Today*, **2007**, *12*, 8; b) B. List, J. W. Yang, *Science*, **2006**, *313*, 1584; c) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 719; d) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.*, **2004**, *116*, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5138; e) B. List, C. Bolm, *Adv. Synt. Catal.*, **2004**, *346*, 1007; f) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis-From biomimetic to applications in asymmetric synthesis*, **2005**, Edizioni WILEY-VHC.
2. W. Langenbeck, *Angew. Chem.*, **1928**, *41*, 740.
3. W. Langenbeck, *Angew. Chem.*, **1932**, *45*, 97.
4. W. Langenbeck, *Die organischen katalysatoren und ihre beziehungen zu den fermenten*, 2nd ed., Springer, Berlin, 1949.
5. F. G. Fischer, A. Marschall, *Ber.*, **1931**, *64*, 2825.
6. G. Bredig, W. S. Fiske, *Biochem. Z.*, **1912**, *7*.
7. H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, *634*, 9.
8. a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.*, **1971**, *83*, 492; b) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1971**, *10*, 496; c) Z. G. Hajos, D.R. Parrosh, *J. Org Chem.*, **1974**, *39*, 1615.
9. Lavoro sul Tassolo: S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaac, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2843.
10. a) J. Oku, S. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 229; b) J. Oku, N. Ito, S. Inoue, *Macromol. Chem.*, **1982**, *183*, 579.
11. a) B. List, R. A. Lerner, C.F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2395; b) B. List, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5573.

12. K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4243.
13. P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6138.
14. Per reviews su enammino catalisi asimmetrica, vedere: a) B. List, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 548; b) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5471.
15. Per lavori su imminio catalisi asimmetrica, vedere: a) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta*, **2006**, *39*, 79; b) A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5416; per un lavoro su addizioni coniugate asimmetriche organocatalizzate, vedere: c) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 1701; d) D. Alamas, D. A. Alonso, C. Nàjera, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 299; e) J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, *Synthesis*, **2007**, 2065.
16. B. List, *Chem. Commun.*, **2006**, 819.
17. J. W. Yang, M. T. H. Fonseca, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15036.
18. Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15051.
19. A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4638.
20. S.-K. Thian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. Mcdaid, L. Deng, *Accounts of chemical research*, **2004**, *37 n° 8*.
21. P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.*, **2003**, *32*, 289; b) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 719; c) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 999; d) M. Rueping, E. Sugiono, F. R. Schoepke, *Synlett.*, **2010**, 852; e) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.*, **2010**, *291*, 395; f) M. Terada, *Synthesis*, **2010**, 1929.
22. T. Akyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 999.

- 23.** Per reviews su *Hydrogen-bonding thiourea* catalisi, vedere: a) D. P. Curran, L. H. Kuo, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3259; b) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4901; P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 217.
- 24.** Per lavori su *hydrogen-bond* catalisi, vedere: a) P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Chem Soc. Rev.*, **2003**, *32*, 289; b) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 4299; c) T. Akyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 999; d) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1520; e) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 1701; f) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5712; g) X. Yu, W. Wang, *Chem. Asian.*, **2008**, *3*, 516.
- 25.** Il primo esempio di ammino-tiourea organocatalizzatore, vedere: T. Okino, Y. Hoasji, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12672.
- 26.** Per reviews su catalizzatori bifunzionali, vedere: a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.*, **2003**, *32*, 289; b) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 4299; c) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1520; S. J. Connon, *Chem. Commun.*, **2008**, 2499; d) A. Lattanzi, *Chem. Commun.*, **2009**, 1452.
- 27.** D. Uruguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5356.
- 28.** T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1566.
- 29.** Per lavori su alcaloidi della cincona e derivati, vedere: a) S.-K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 621; b) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2985; c) H. M. R. Hoffmann, J. Frakenpohl, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4293. Per un lavoro di catalisi asimmetrica con alcaloidi della cincona, vedere: K. Kacprzak, J. Gawronski, *Synthesis*, **2001**, 961. d) K. Hermann, H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2238; e) H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 166; f) H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1977; g) J. Hiratake, Y. Yamamoto, J. Oda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1717; h) J. Hiratake, M. Inagaki, Y. Yamamoto, J. Oda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 1053.

- 30.** M. S. Iyer, K.M. Gigstad, N. D. Namdev, M. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4910.
- 31.** S. H. McCoeey, S. J. Connon, *Angew. Chem.*, **2005**, *117*, 6525.
- 32.** H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 417.
- 33.** a) H. Li, Y. Wang, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9906; b) H. Li, Y. Wang, L. Tang, F. Wu, X. Liu, C. Cuo, B. M. Foxmann, L. Deng, *Angew. Chem.*, **2005**, *117*, 107; c) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 105.
- 34.** Y. Hoashi, T. Yabuta, Y. Takemoto, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9185. (b) Y. Hoashi, T. Yabuta, P. Yuan, Y. Takemoto, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 365.

CAPITOLO 2

Sintesi di derivati di α -amminotioesteri otticamente attivi attraverso l'organocatalisi asimmetrica

1.1 Introduzione generale

La sintesi di questi derivati di α -amminotioesteri otticamente attivi, utilizza una nuova strategia sintetica, cioè una condensazione tandem seguita da una trasposizione intramolecolare e successiva protonazione enantioselettiva in situ. Questa sintesi è permessa dall'utilizzo di catalizzatori chirali acido-base di Brønsted e porta a numerosi *building blocks* con buone rese chimiche ed eccessi enantiomerici che vanno da moderati a buoni.

La protonazione enantioselettiva di enolati prochirali è una delle metodologie più efficienti per la costruzione di composti carbonilici otticamente attivi sostituiti in posizione α^1 . Questa procedura è stata studiata intensamente ed è inequivocabilmente il metodo più semplice per accedere a un'ampia classe di composti carbonilici *alfa*-sostituiti, otticamente attivi. La maggior parte di queste reazioni sono condotte con enolati e una quantità stechiometrica di una fonte chirale che cede un protone². Le ultime recenti ricerche testimoniano che l'organocatalisi³ è utilizzata nelle reazioni di protonazione enantioselettiva⁴, e che queste reazioni sono efficientemente utilizzate nei processi tandem o in quelli a cascata, permettendo così, la sintesi di complesse strutture molecolari⁵. Questi metodi sono basati sull'uso di enoli o enolati preparati in situ da un precursore adatto, in assenza di metalli.

In particolare, sono presenti pochi esempi di processi organocatalitici tandem con una trasposizione intramolecolare seguita da una protonazione enantioselettiva.

In uno dei lavori pionieristici, Bolm e collaboratori⁶ svilupparono la protonazione enantioselettiva di un enediolo mediante una trasposizione base catalizzata da alcaloidi della cincona. Essi ottennero l' α -idrossiestere con eccessi enantiomerici fino all'83%⁶ in blande condizioni di reazione.

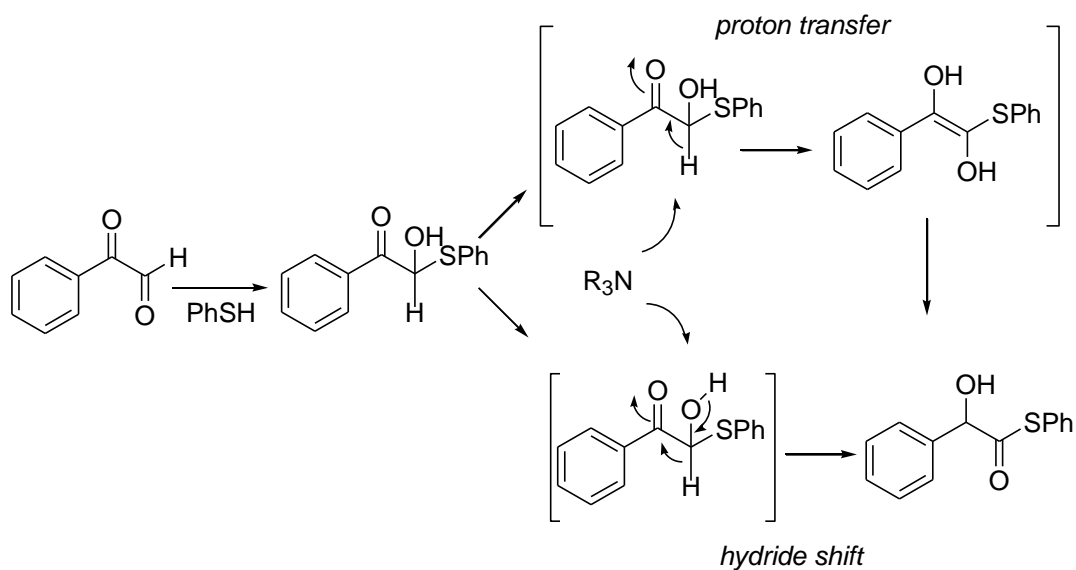


Fig. 1: meccanismo di reazione proposto per la trasposizione dell'emitioacetale a tioestere.

Questa reazione di Cannizzaro è nota fin dalla fine del XIX secolo e permette di ottenere il corrispondente acido α -idrossiarilacetico, il quale è ampiamente usato come versatile *building block* per la preparazione di composti naturali e biologicamente attivi. Tuttavia la versione stereoselettiva di questa reazione è rara poichè il gliossale, per reagire, ha bisogno di drastiche condizioni di reazione, come basi forti in quantità stechiometriche e alte temperature che limitano l'enantioselettività del processo. Bolm et al hanno sviluppato un nuovo protocollo sintetico per la conversione di arilgliossali ai corrispondenti esteri metilici degli acidi α -idrossiarilacetici.

Il processo è organocatalizzato da alcaloidi della cincona in combinazione con tioli achirali e permette di ottenere i prodotti finali enantiomericamente arricchiti. Questo processo è reso possibile dalla trasposizione dell'emitioacetale all'estere, attraverso il trasferimento del protone all'enediolo, provocato dall'intervento della base.

Nel 2011 Nakamura e Hayashi svilupparono una protonazione altamente enantioselettiva di enolati preparati attraverso una trasposizione denominata *phospha-Brook*⁷.

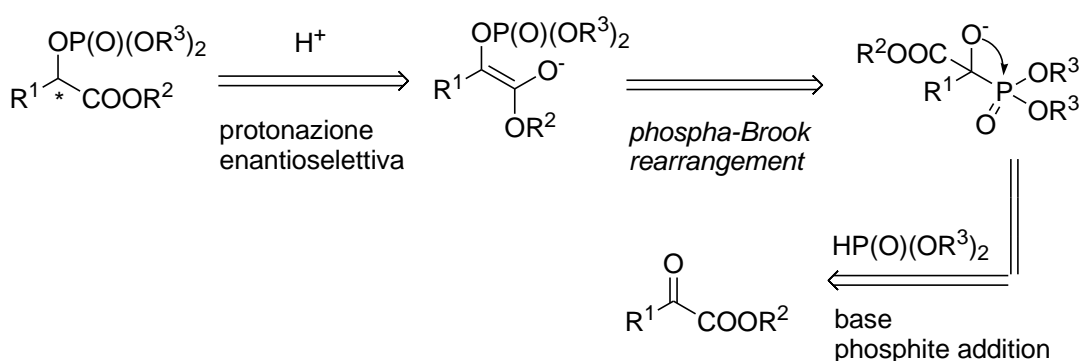


Fig. 2: protonazione enantioselettiva di un enolato α -fosfonilossi preparato attraverso una trasposizione *phospha-Brook*.

Lo sviluppo di sintesi enantioselettive per la preparazione di monoesteri fosforici otticamente attivi, è molto importante perché questi composti presentano un'elevata attività biologica in sistemi complessi, sono presenti nel DNA, nella citostatina, enigmazolo. Tuttavia sono presenti ancora pochi lavori a riguardo.

La reazione è condotta in presenza di alcaloidi della cincona e una quantità stechiometrica di Na_2CO_3 a temperatura ambiente, facendo reagire l'estere con il fosfito. Si ottiene il prodotto finale tramite una addizione nucleofila al substrato e successiva trasposizione *phospha-Brook*.

Recentemente Frongia e collaboratori hanno riportato una trasposizione enantioselettiva organocatalizzata di α -acilossi- β -chetosolfuri a α -acilossioesteri⁸. Questa reazione inizia dalla generazione di un enolato transiente seguito dall'estrazione del protone del carbonio terminale ad opera di

una base chirale (alcaloidi della cincona⁹) e successiva protonazione enantioselettiva in situ.

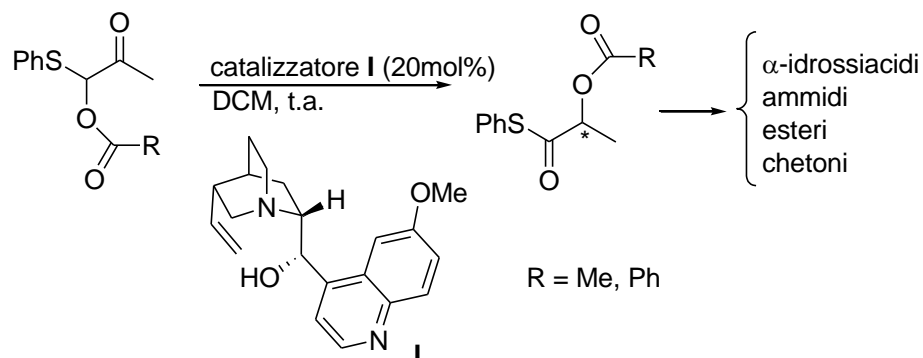


Fig. 3: trasposizione enantioselettiva organocatalizzata dalla chinidina, di α -acilossi- β -chetosolfuri a α -acilossioesteri.

Questo è il primo esempio di trasposizione enantioselettiva organocatalizzata che da α -acilossi- β -chetosolfuri racemi, permette di ottenere i corrispondenti α -acilossioesteri con buone rese ed eccellenti eccessi enantiomerici (*ee* 92%). La reazione di Pummerer seguita da migrazione acilica è una strategia ben nota e permette di ottenere facilmente α -acilossioesteri che possono poi essere trasformati in composti liberi da zolfo come, α -idrossi acidi, ammidi, esteri e chetoni senza racemizzazione. Sebbene questa reazione, seguita dalla trasposizione acilica base catalizzata, sia frequentemente utilizzata per la sintesi di α -idrossi acidi e i loro derivati, non esisteva ancora una versione asimmetrica organocatalizzata.

1.2 Risultati e discussione

Durante il mio primo anno di dottorato, come logica estensione di questo precedente lavoro⁸ che ho svolto in internato di tesi lavorando con il Dott. A. Frongia, ho deciso di partecipare allo studio teso a sviluppare ed estendere l'approccio utilizzato per la preparazione degli α -acilossi- β -chetosolfuri a α -acilossioesteri. Si è ipotizzato che la sintesi asimmetrica di α -amminioesteri da un derivato imminico, allo scopo di ottenere direttamente amminoacidi

otticamente attivi da immine raceme, potesse avvenire applicando l'analogia trasposizione vista sopra. Pertanto, è verosimile che la sintesi di α -amminotioesteri potesse essere ottenuta attraverso una protonazione enantioselettiva, seguita dalla trasposizione¹⁰ intramolecolare dell'immina ottenuta in situ dalla reazione del α -acilossi- β -chetosolfuro **1** con un'ammina primaria **2**.

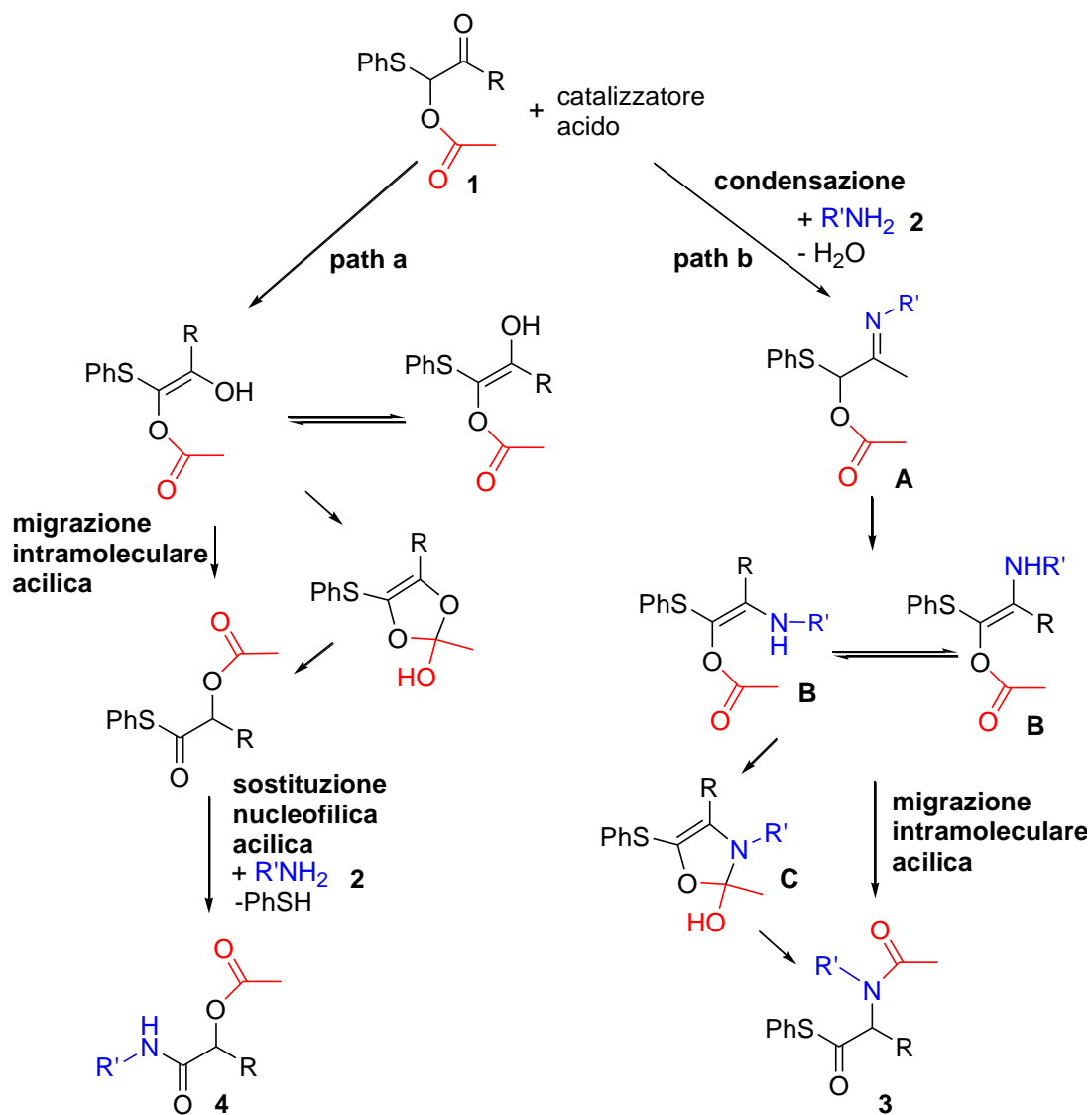


Fig. 4: possibili cammini di reazione che portano al prodotto α -ammino tioestere **3** o all'addotto α -acilossi amide **4**.

Nel progettare la sintesi dell'immina **A** (cammino "b"), ci si è resi conto che la reazione acido catalizzata di un α -acilossi- β -chetosolfuro **1** con un'ammina primaria **2** poteva decorrere secondo due diversi cammini di reazione. Il cammino di reazione "a" porterebbe all' α -acilossi tioestere, che attraverso una reazione di sostituzione nucleofila acilica, potrebbe fornire la corrispondente α -acilossi amide **4**. Il cammino "b" invece, porterebbe al prodotto **3** che attraverso una tautomerizzazione dell'immina **A** porta alla corrispondente enammina **B**, la quale subisce la trasposizione intramolecolare della funzione acilica.

Per verificare quale fosse il decorso reale della reazione, si è scelto come modello la reazione tra il composto **1** e la *p*-metossi anilina **2**, in DCM 40°C per 16 ore, usando l'acido *p*-toluensolfonico come catalizzatore.

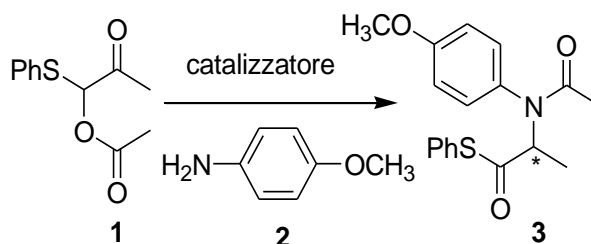


Fig. 5: schema di reazione tra il β -chetosolfuro **1** e la *p*-metossianilina **2**.

Questo si è mostrato efficiente nel catalizzare la reazione e il solo prodotto isolato è stato l' α -ammino tioestere **3** con una resa chimica del 45% e nessuna traccia del prodotto **4** α -acilossiamide. Anche la reazione effettuata con l'acido canforsolfonico, un acido organico chirale, sempre con DCM per 16 ore a 40°C, porta esclusivamente all'ammino tioestere racemo con una resa più elevata (64%). In conformità a questi risultati si decise di sviluppare la versione asimmetrica di questa nuova reazione, prendendo spunto dalle ben note capacità degli alcaloidi della cincona di comportarsi come efficienti catalizzatori acido-base di Brønsted. Si è immaginato che la combinazione di una base chirale di Brønsted, assieme ad un acido chirale di Brønsted, potesse essere in grado di generare un sistema catalitico bifunzionale^{11,12} in grado di catalizzare la reazione. Infatti, si è ipotizzato che la protonazione della chinidina per merito di TsOH

(acido *p*-toluenosolfonico) potesse generare come specie catalitica una coppia ionica chirale QH⁺/TsO⁻. L'anione, così generato, avrebbe deprotonato il gruppo ossidrilico dell'intermedio transiente **C**, facilitando il trasferimento asimmetrico del protone da parte della chinidina protonata sulla specie **C**. I due processi concertati di protonazione e deprotonazione avrebbero portato al composto **3**.

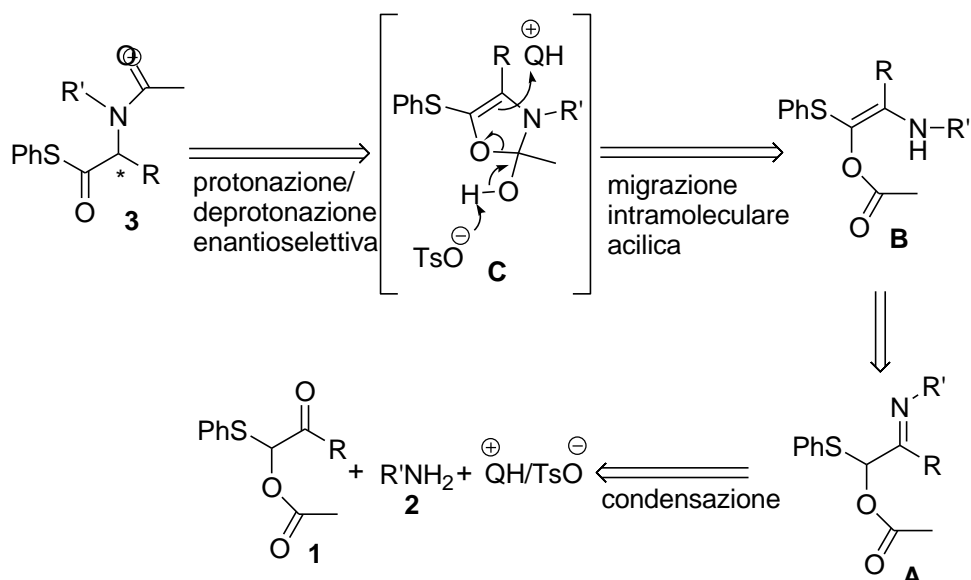


Fig. 6: analisi retrosintetica della reazione.

Per verificare la capacità catalitica della coppia ionica chirale, chinidina (I)-acido *p*-toluenosolfonico (TsOH), è stata condotta la reazione tra il substrato **1** e la *p*-metossianilina **2**, in toluene a 60°C. La reazione ha fornito, effettivamente, il prodotto desiderato **3** con una resa chimica ed enantiomerica del 66% (entry 1, tabella 1). La reazione è stata condotta anche in altri solventi quali; diclorometano, dimetilformammide, tetraidrofurano, metanolo, (entries 2-5), ma i risultati migliori in termini di rese chimiche ed enantiomeriche sono stati ottenuti con toluene. Inoltre, uno screening di temperature, nell'intervallo tra 30-90°C (entry 6,7), ha rivelato che i valori più elevati di enantioselezione e rese chimiche si ottengono a 60°C.

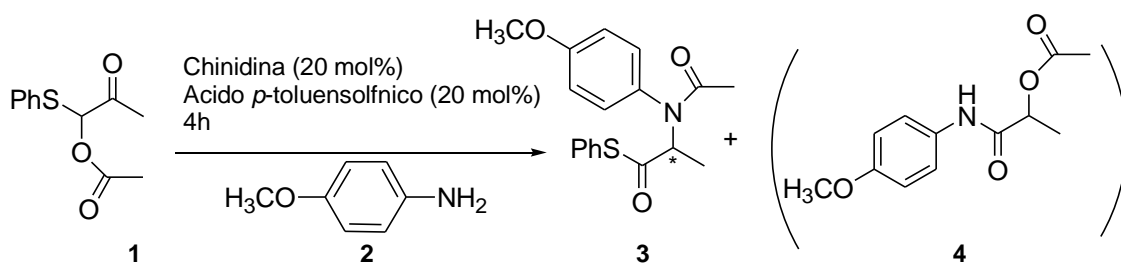


Tabella 1

Entry ^a	Ammina terziaria	Additivo acido	Solvente	T °C	Rapporto 3:4 ^b	Resa 3 (%) ^c	ee 3 (%) ^d
1	I	TsOH	Toluene	60	>20:1.0	66	66
2	I	TsOH	DCM	40	-	N.R.	-
3	I	TsOH	THF	66	>20:1.0	25	33
4	I	TsOH	MeOH	65	1.0:>20	0	-
5	I	TsOH	DMF	60	1.0:>20	0	-
6	I	TsOH	Toluene	30	>20:1.0	10	50
7	I	TsOH	Toluene	90	>20:1.0	65	60

^a Condizioni: 0.22 moli di **1a**, 0.27 moli di **2a**, 0.044 mmol di ammina terziaria e 0.044 mmol di additivo acido, 0.5 mL di solvente. ^b Determinato mediante analisi con spettroscopia ¹H-NMR del grezzo di reazione. ^c Resa isolata dopo cromatografia. ^d Determinato mediante analisi con HPLC usando una colonna stazionaria chirale. N.R.= nessuna reazione.

Incoraggiati da questo risultato, si è voluto esaminare l'importanza rivestita dal controione nell'induzione asimmetrica; sono stati, quindi, testati diversi additivi acidi (tabella 2, entries 2-9).

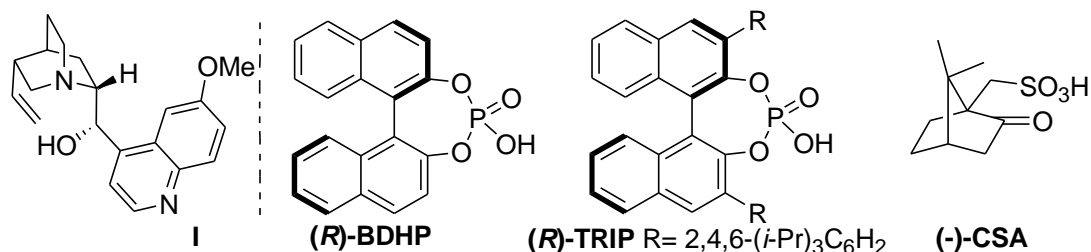
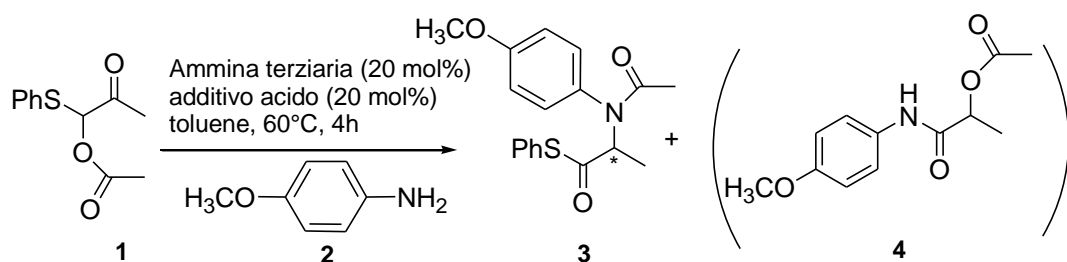


Tabella 2

Entry ^a	Ammina terziaria	Additivo acido	Rapporto 3:4 ^b	Resa 3 (%) ^c	<i>ee</i> 3 (%) ^d
1	I	TsOH	>20:1.0	66	66
2^e	I	(<i>R</i>)-BDHP	2.3:1.0	40	74
3	I	(<i>R</i>)-TRIP	>20:1.0	47	68
4	I	(-)-CSA	>20:1.0	48	50
5	I	HCl	>20:1.0	79	16
6^f	I	HBr	>20:1.0	20	10
7^g	I	BzOH	1.0:2.8	7	56
8^h	I	AcOH	1.0:8.2	6	50
9ⁱ	I	<i>p</i> -NO ₂ PhOH	1.0:3.3	5	n.d.

^a Condizioni: 0.22 moli di **1a**, 0.27 moli di **2a**, 0.044 mmol di ammina terziaria e 0.044 mmol di additivo acido, 0.5 mL. toluene. ^b Determinato mediante analisi con spettroscopia ¹H-NMR del grezzo di reazione. ^c Resa isolata dopo cromatografia. ^d Determinato mediante analisi con HPLC usando una colonna stazionaria chirale. ^e Ottenuta una resa del 16% di **4aa**. ^f Reazione condotta a temperatura ambiente per 16 ore. ^g Ottenuta una resa del 19% di **4aa**. ^h Ottenuta una resa del 64% di **4aa**. ⁱ Ottenuta una resa del 75% di **4aa**. BDHP: 1,1'-binaftil-2,2'-diilidrogenofosfato; TRIP: 3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diilidrogenofosfato. n.d. = non determinato.

Usando la chinidina **I** in combinazione con un acido fosforico chirale (*R*)-BDHP, l'amminotioestere **3aa** si è formato con una buona enantioselezione, 74%, anche se il risultato è accompagnato da una bassa resa chimica, 40% e associato a una significativa percentuale del prodotto **4aa** (16%). L'uso di additivi, come acidi organici chirali (*R*)-TRIP, acido canforsolfonico, (entries 3 e 4), acidi inorganici HCl e HBr, (entries 5 e 6), non ha portato ad alcun sostanziale miglioramento. Analogamente, l'addizione della chinidina **I** con gli acidi organici achirali, acido benzoico, *p*-nitrofenolo e acido acetico (entries 7-9) ha portato a una diminuzione considerevole della resa sia chimica sia enantiomerica.

Osservando la tabella 2 è interessante notare come la selettività della reazione sembra dipendere dalla pK_a dell'additivo acido del catalizzatore. E' ben noto che il catalizzatore si trova sotto forma di coppia ionica in equilibrio dinamico con l'ammina libera e l'acido libero^{11a,c}. In funzione della natura dell'ammina e dell'acido, dai quali deriva la coppia catalitica, dalla loro concentrazione e dal solvente impiegato, gli ioni possono trovarsi associati in una coppia ionica più o meno intima.

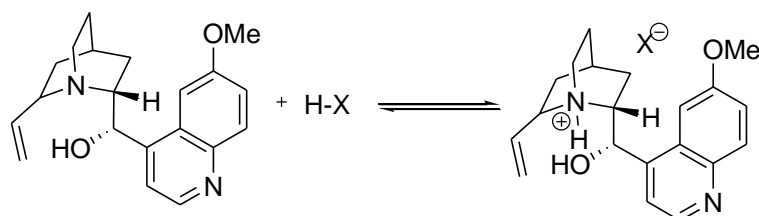


Fig. 7: coppia ionica chirale che funge come catalizzatore.

La diversa selettività dell'amminotioestere o dell' α -acilossiammide potrebbe derivare anche dalla capacità del catalizzatore di dissociarsi nell'ammina libera e nell'acido libero. Effettivamente, il catalizzatore formato dall'ammina con un forte acido di Brønsted, induce una maggiore selettività del prodotto **3** α -ammino tioestere, mentre se il catalizzatore è formato con un acido di Brønsted più debole, si ha una migliore selettività del prodotto **4**.

In questo caso, ciò accade perché l'acido libero dona il protone all' α -acilossi- β -chetosolfuro, mentre, l'ammina libera estrae quello in alfa. Pertanto, la reazione non è catalizzata dalla coppia ionica chirale ma dalla base e l'acido liberi.

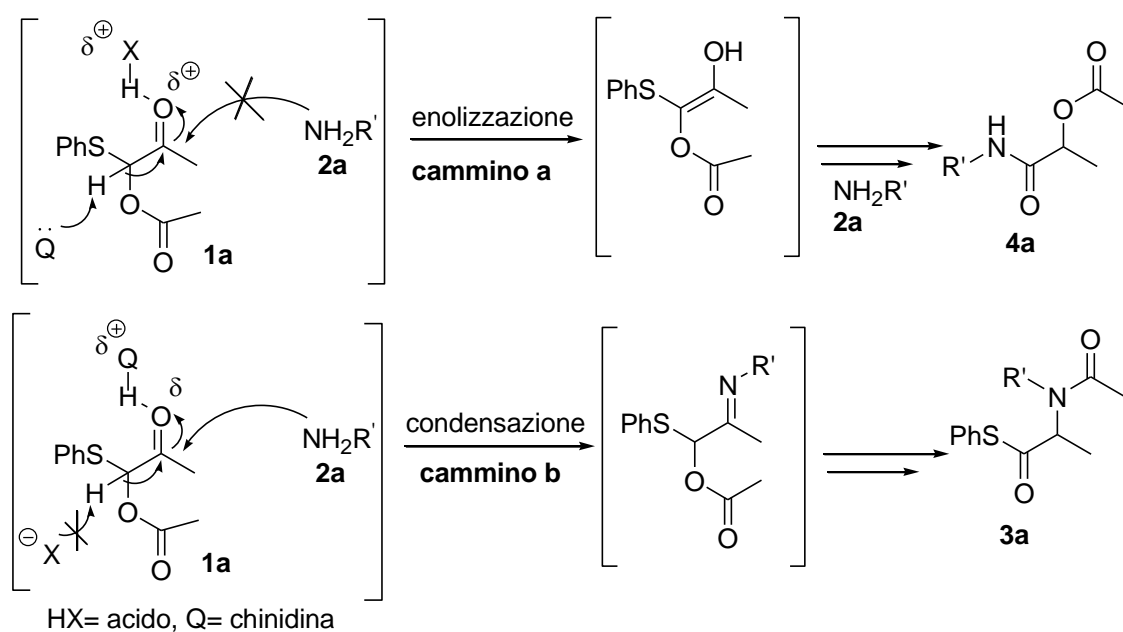


Fig. 8: cammini di reazione

Successivamente, per migliorare il protocollo sono state testate diverse ammine terziarie lasciando fisso come additivo acido *R*-(BDHP). Tabella 3.

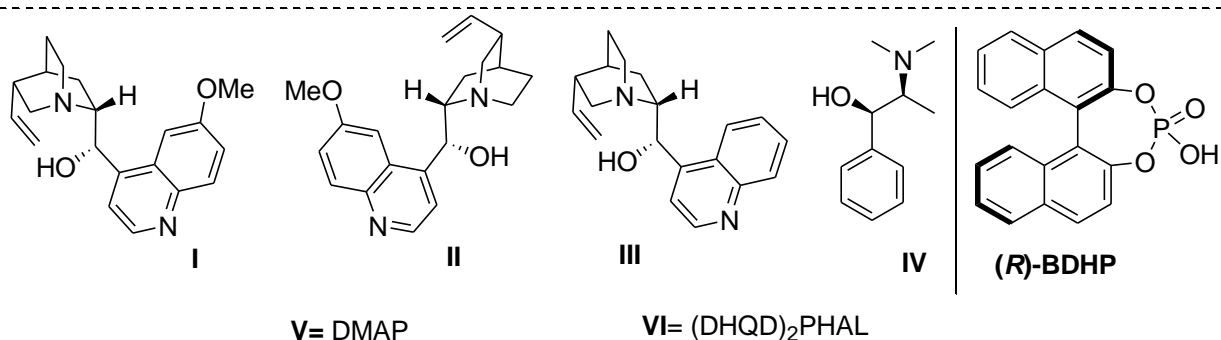
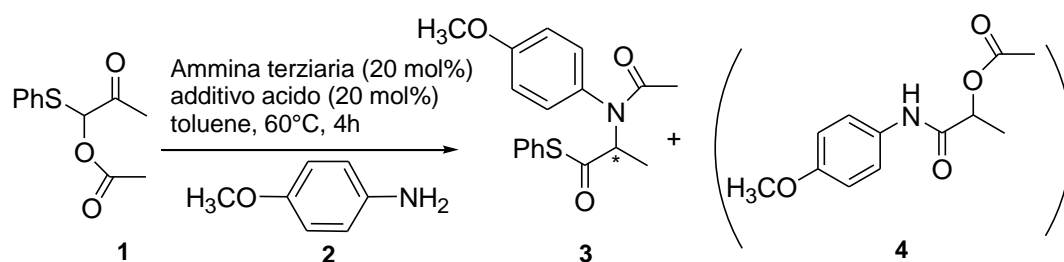


Tabella 3

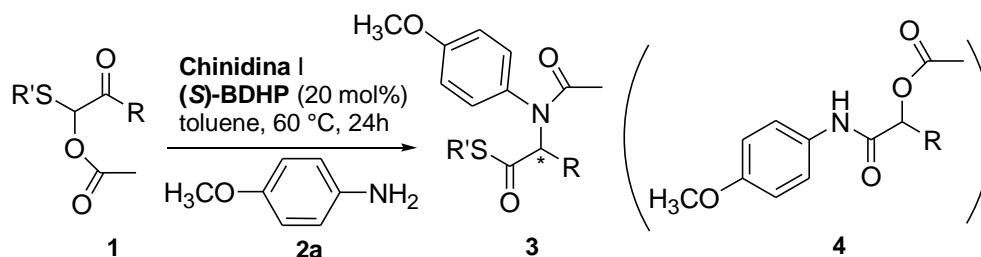
Entry ^a	Ammine terziaria	Additivo acido	Rapporto 3:4 ^b	Resa 3 (%) ^c	ee 3 (%) ^d
1	II	(<i>R</i>)-BDHP	>20:1.0	34	-70
2	III	(<i>R</i>)-BDHP	>20:1.0	33	74
3	IV	(<i>R</i>)-BDHP	>20:1.0	72	-60
4^e	V	(<i>R</i>)-BDHP	10:1.0	30	Rac
5^{f,g}	VI	(<i>R</i>)-BDHP	7.3:1.0	62	-82
6^{h,i}	I	(<i>S</i>)-BDHP	>20:1.0	66	76
7	-	(<i>R</i>)-BDHP	>20:1.0	49	Rac
8^l	I	-	1.0:>20	-	-

^a Condizioni: 0.22 moli di **1a**, 0.27 moli di **2a**, 0.044 mmol di ammina terziaria e 0.044 mmol di additivo acido, 0.5 mL. toluene. ^b Determinato mediante analisi con spettroscopia ¹H-NMR del grezzo di reazione. ^c Resa isolata dopo cromatografia. ^d Determinato mediante analisi con HPLC usando una colonna stazionaria chirale. ^e Reazione condotta per 8 ore. ^f Ottenuta una resa del 8% di **4aa**. ^g Reazione condotta per 24 ore. ^h 76% di resa dopo 24 ore. ⁱ Diminuendo la quantità di catalizzatore al 10%, si osserva un decremento della velocità della reazione (27% resa) e l'eccesso enantiomerico del prodotto **3aa** rimane al 72%. ^l Ottenuta una resa del 50% di **4aa** con una ee del 78%. BDHP: 1,1'-binaftil-2,2-diilidrogenofosfato. Rac= racemo.

La chinina **II**, cioè lo pseudoenantiomero della chinidina **I**, forma il prodotto desiderato con la configurazione opposta (*ent*-**3aa**, tabella 3, entry 1), con un eccesso enantiomerico del -70% e resa chimica del 34%. La cinconina **III** dà un soddisfacente eccesso enantiomerico (74%), anche se accompagnato da una bassa conversione (resa 33%, entry 2). La N-metilefedrina **IV** (entry 3) risulta essere la più attiva, dando il prodotto atteso una resa chimica del 72%, ma solo moderata e opposta enantioselezione¹³ (-60%). La dimetilamminopiridina **V** fornisce il prodotto racemo con solo il 30% di resa (entry 4). Nelle medesime condizioni di reazione, un catalizzatore bis-cincona alcaloide, derivato della ftalazina (DHQD)₂PHAL **VI**, è più efficiente della chinina **II**, infatti, è particolarmente attivo sia in termini di rese chimiche (62%), sia enantiomeriche (-82%), tuttavia il prodotto desiderato è accompagnato da una buona percentuale del composto **4aa** (entry 5).

È importante notare che la stereoselezione sembra essere dipendente essenzialmente dall'ammina terziaria, infatti, utilizzando il sale d'ammonio ottenuto dalla combinazione della chinidina **I** con l'acido (*R*)-BDHP o (*S*)-BDHP, l'eccesso enantiomerico ottenuto è comparabile, 74% (entry 2 tabella 2) per la configurazione *R* e 76% (entry 6 tabella 3) per la configurazione *S*. Tuttavia con l'utilizzo dell'acido (*S*)-BDHP, si ottiene **3aa** come unico prodotto (entry 6, resa 66%), mostrando una più elevata selettività nel rapporto **3:4**. L'utilizzo del solo acido fosforico chirale (*R*)-BDHP (entry 7) è meno attivo e porta al prodotto **3aa** racemo e con una resa inferiore rispetto alla combinazione con l'ammina terziaria (resa 49%). Mentre l'utilizzo della sola chinidina **I**, come base (entry 8), porta esclusivamente all' α -acilossiammide **4aa** con una moderata conversione (resa 50%, *ee* 78%).

Sulla base di questi risultati è stata esaminata la reazione catalizzata dalla coppia chinidina I/(S)-BDHP usando, sempre, la *p*-metossianilina e variando il sostituito nelle posizioni 1 e 2 dell' α -acilossi- β -chetosolfuro. I risultati sono mostrati nella tabella 4.



1a: R= CH₃, R'= C₆H₅;

1b: R= CH₂CH₃, R'= C₆H₅;

1c: R= CH₂CH₂C₆H₅, R'= C₆H₅;

1d: R= C₆H₅, R'= C₆H₅;

1e: CH₃, R'= 4-BrC₆H₄;

1f: R= CH₃, R'= 4-CH₃C₆H₄

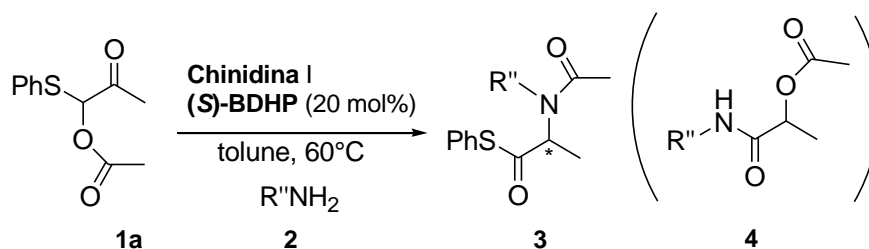
Tabella 4

Entry ^a	Substrato	Prodotti	Rapporto 3:4 ^b	Resa 3:4 (%) ^c	ee 3 (%) ^d
1	1a;2a	3aa	>20:1.0	76: -	76 (S) ^e
2 ^f	1b;2a	3ba	>20:1.0	75: -	22
3 ^g	1c;2a	3ca	>20:1.0	62: -	16
4	1d;2a	3da:4da	1.0:5.3	10:67	Rac
5	1e;2a	3ea:4aa	2.7:1.0	47:17	54
6	1f;2a	3fa:4aa	11.4:1.0	62:5	62

^a Condizioni: 0.22 moli di **1a**, 0.27 moli di **2a**, 0.044 mmol di ammina terziaria e 0.044 mmol di additivo acido, 0.5 mL toluene, 24 ore, 60 °C ^b Determinato mediante analisi con spettroscopia ¹H-NMR del grezzo di reazione. ^c Resa isolata dopo cromatografia. ^d Determinato mediante analisi con HPLC usando una colonna stazionaria chirale. ^e Configurazione assoluta, vedere ESI. ^f Ottenuta una resa del 36% di **3ba** (rapporto **3:4** = 3.1:1.0) con un ee del-64% usando **VI/(R)-BDHP** come catalizzatore. ^g Ottenuta una resa del 18% di **3ca**. Rac= racemo

La reazione condotta utilizzando il substrato **1** sostituito in posizione 2 da un metile (tabella 4 entry 2), ha permesso di ottenere il substrato **3ba** con una resa del 62% e una concomitante diminuzione dell'enantioselezione (22%). Quando la reazione è stata condotta con il substrato **1** sostituito in posizione 2 da un etilfenile, il prodotto **3ca** è stato ottenuto con una resa del 75% ma un più basso eccesso enantiomerico *ee* (16% entry 3). È interessante notare che la reazione di **1d**, con un fenile in posizione 2, (entry 4), avviene essenzialmente *via* sostituzione nucleofila acilica che termina con la migrazione intramolecolare dell'acile, portando al prodotto **4da** α -acilossiammide, come maggioritario, (resa 67%, *ee* 26%). In questo caso, l'impressionante capovolgimento della selezione tra i prodotti **3da** e **4da**, è dovuto all'incremento dell'acidità del protone metinico in α in **1d** causata dalla sostituzione in posizione 2 di un idrogeno con un anello aromatico. La conseguente più facile deprotonazione da parte del poco basico anione fosfato ha favorito la formazione dell'enolato, che attraverso il cammino a (figura 8), ha portato alla corrispondente α -acilossiammide **4da**. Il protocollo è stato efficiente anche in presenza di sostituenti nel tiofenile, la reazione condotta con il substrato **1e** (4-bromo tiofenile), ha portato al prodotto **3ea** con una discreta resa (47%, entry 5), e una buona purezza ottica. Mentre, inserendo in posizione 4 al gruppo tiofenile, un sostituito a rilascio come il metile, la reazione ha fornito il prodotto **3fa** con resa pari al 62% ed *ee* del 62% (entry 6).

Per generalizzare la validità del protocollo sperimentale si è deciso di fare delle prove cambiando l'ammina **2**. I risultati sono riportati in tabella 5.



2b: R'' = C₆H₅

2c: R'' = 4-CH₃C₆H₅

2d: R'' = 4-CH₃CH₂C₆H₅

2e: R'' = C₄H₉C₆H₅

2f: R'' = 4-F C₆H₄

2g: R'' = 4-Cl C₆H₄

Tabella 5

Entry ^a	Substrato	Prodotti	Rapporto 3:4 ^b	Resa 3:4 (%) ^c	ee 3 (%) ^d
1 ^e	1a;2b	3ab	>20:1.0	60: -	70
2 ^f	1a;2c	3ac:4ac	3.3:1.0	60: 18	64
3 ^f	1a;2d	3ad:4ad	10:1.0	70: 7	56
4 ^f	1a;2e	3ae:4ae	1.6:1.0	53:34	58
5 ^f	1a;2f	3af:4af	13.0:1.0	77:6	62
6 ^f	1a;2g	3ag:4ag	5.5:1.0	52:9	54

^a Condizioni: 0.22 moli di **1a**, 0.27 moli di **2a**, 0.044 mmol di ammina terziaria e 0.044 mmol di additivo acido, 0.5 mL. toluene, 24 ore, 60°C. ^b Determinato mediante analisi con spettroscopia ¹H-NMR del grezzo di reazione. ^c Resa isolata dopo cromatografia. ^d Determinato mediante analisi con HPLC usando una colonna stazionaria chirale. ^e Reazione mandata avanti per 4 ore. ^f Reazione mandata avanti per 48 ore.

Le rese chimiche e gli eccessi enantiomerici ottenuti quando sono state utilizzate sia ammine aromatiche, sia alifatiche sono comparabili con quelli ottenuti nelle precedenti reazioni. Pertanto, si può affermare che il metodo è poco influenzato dalla struttura e dagli effetti elettronici dell'ammina primaria **2**, consentendo, in

tal modo, di ottenere un'ampia varietà di derivati α -amminioesteri diversamente funzionalizzati.

Per quanto riguarda la determinazione della configurazione assoluta, il composto **3aa** di configurazione (*S*) è stato preparato a partire dalla (*S*)-alanina enantiopura, seguendo un procedimento di letteratura¹⁴. Il suo cromatogramma in HPLC chirale mostra un picco che corrisponde con l'enantiomero più abbondante del composto **3aa** ottenuto con la reazione tandem enantioselettiva.

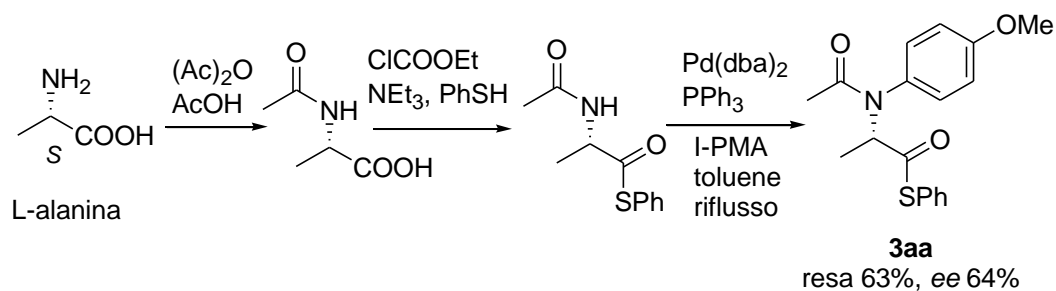


Fig. 9: determinazione della configurazione assoluta tramite preparazione del composto **3aa** dalla (*S*)-alanina.

La reazione può essere razionalizzata assumendo il meccanismo di reazione mostrato in figura 10. Questo prevede che il sale d'ammonio chirale, composto dalla chinidina **I** e da (*S*)-DBHP, catalizzi la formazione dell'enammina **B** per reazione di **1** con **2**. In seguito si ha la migrazione del gruppo acilico che porta alla formazione della specie transiente (**C**) 2,3-diidroossazolo-2-olo che subisce una protonazione enantioselettiva in situ. Il trasferimento del protone dalla chinidina protonata ($Q-H^+$) all'enolato transiente **D** fornisce il prodotto **3** e rilascia il catalizzatore libero per effettuare un nuovo ciclo catalitico. La protonazione avviene grazie alla coppia catalitica chirale.

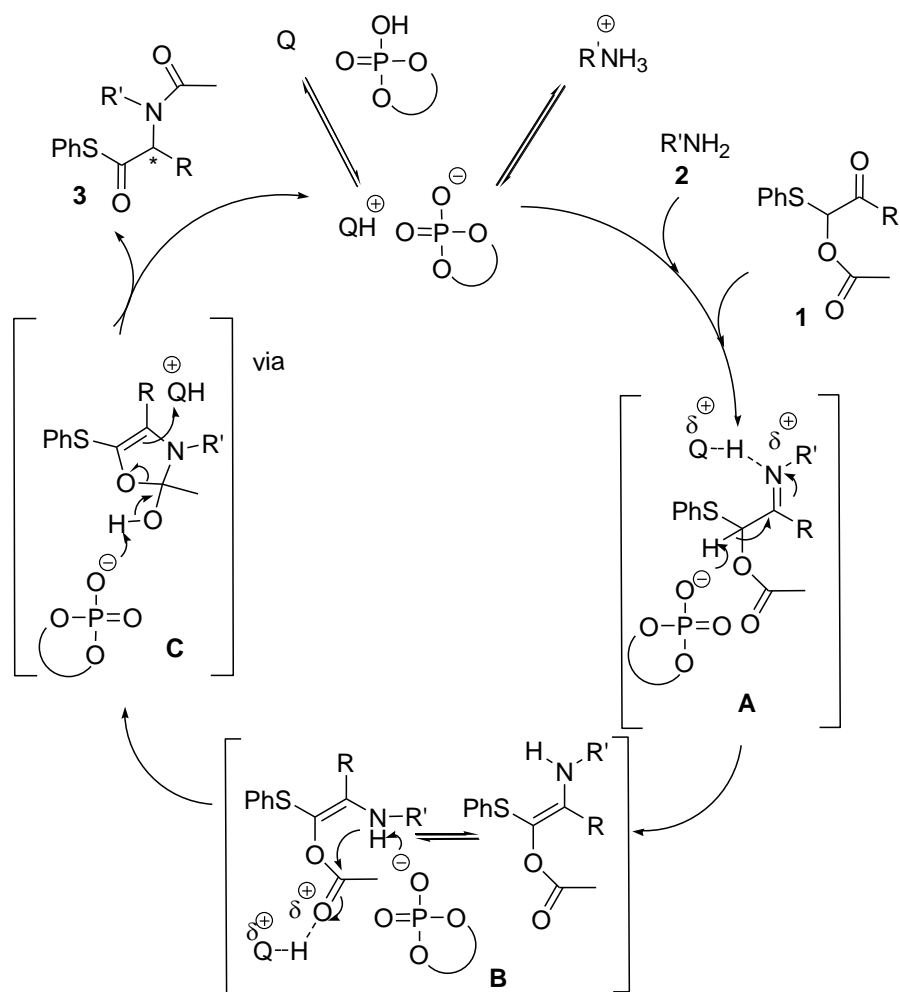


Fig. 10: meccanismo di reazione proposto

1.3 Conclusioni

In conclusione è stato sviluppato un metodo catalitico concettualmente nuovo che sfrutta una coppia chirale acido/base di Brønsted per la sintesi enantioselettiva di α -amminioesteri attraverso una trasposizione tandem intramolecolare seguita dalla protonazione *in situ*. Nonostante l'enantioselezione sia ancora moderata, questi risultati preliminari potranno permettere degli studi più approfonditi e successivi sviluppi.

Questa nuova metodologia sintetica consente un rapido accesso ai derivati α -amminioesteri che possono poi essere facilmente trasformati in derivati di α -amminoacidi.

1.4 *Procedura sperimentale*

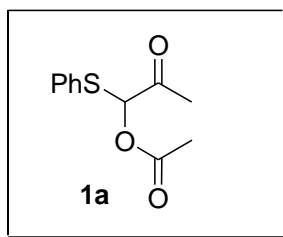
Metodi generali e materiali

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$ sono registrati mediante spettrometri VARIAN[®] a 300, 400, 500 MHz, a temperatura ambiente usando CDCl_3 come solvente e TMS come standard interno. Gli spettri $^{13}\text{C-NMR}$ sono registrati con spettrometri VARIAN[®] a 75, 100, 125 MHz, a temperatura ambiente usando CDCl_3 come solvente e TMS come standard interno. Gli spostamenti chimici (δ) sono riportati in ppm e le costanti di accoppiamento (J) in Hz. I dati sono riportati seguendo l'ordine: spostamento chimico, molteplicità, integrali e costanti di accoppiamento. Gli spettri infrarosso sono registrati con uno spettrofotometro Nicolet Nexus 670 FT-IR e i dati riportati in numeri d'onda. Gli spettri di massa sono acquisiti utilizzando un GC-MS Agilent 5973N (Cpasil 32m), in impatto elettronico (E.I. 70 eV); le relative intensità sono date tra parentesi. Gli eccessi enantiomerici dei prodotti sono determinati mediante un sistema HPLC Hitachi L7100 con detector UV Hitachi L-7400, usando colonne chirali Chiralcel[®] OJ, OD-H e Chiralpack[®] AD-H, AS-H e miscele eluizione *i*-PrOH/esano. L'efficienza della separazione chirale degli enantiomeri è verificata iniettando nelle stesse condizioni di eluizione le miscele racemiche preparate usando come catalizzatore DMAP/(*R*)-BDHP (20 mol%) o PTSA (TsOH) (20 mol%). La rotazione ottica è misurata a 21-32 °C con un polarimetro Perkin-Elmer 241 o PolAAR 32. Per la cromatografia su strato sottile sono impiegati fogli 60-F di gel di silice preformati da 0.25 mm. Per la cromatografia flash è usato gel di silice a 40-60 μ . Tutte le rese si riferiscono ai composti spettroscopicamente puri dopo purificazione su colonna cromatografica.

Procedura generale per la sintesi di α -acilossi- β -chetosolfuri⁸ **1a-f.**

Ad una soluzione di β -chetosolfossido (0.252 mmol) sciolto in diclorometano (2 mL), piridina (0.2 mL) e anidride acetica (0.2 mL); sono aggiunti 3 mg di 4-dimetilammino piridina. La miscela risultante è agitata per 24h a temperatura ambiente. Sono stati poi aggiunti HCl (1 M, 10 mL) e la miscela è estratta con etil acetato (10 mL). Lo strato organico è separato e lavato con acqua (6 mL), saturato con una soluzione acquosa di NaHCO₃ (7 mL), poi saturato con una soluzione acquosa di NaCl (7 mL), seccato su Na₂SO₄ anidro e concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo è purificato con una cromatografia flash su colonna riempita con gel di silice utilizzando una miscela di esano/etere come eluente. I corrispondenti α -acilossi- β -chetosolfuri **1a-f** sono ottenuti con rese 85-90%; sono composti noti in letteratura⁸.

1-(feniltio)-2-ossopropil acetato (1a)



Aspetto: olio incolore.

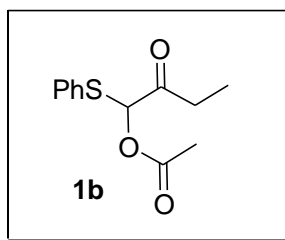
IR (neat): 1753, 1726 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.18 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 6.19 (s, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.34-7.49 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 20.7, 26.2, 81.7, 129.1, 129.2, 129.7, 133.5, 169.7, 197.0.

MS m/z: 224 (M^+ 30), 181 (100), 153 (17), 139 (67), 110 (74), 77 (18).

1-(feniltio)-2-ossobutil acetato (1b)



Aspetto: olio arancione.

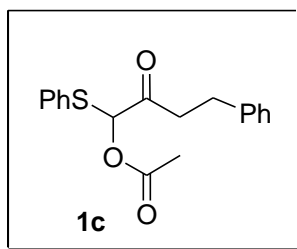
IR (neat): 1750, 1732 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.97 (t, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.37-2.5 (m, 1H), 2.62-2.73 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.25-7.33 (m, 3H), 7.41-7.46 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 7.3, 20.6, 31.9, 81.3, 128.9, 129.0, 129.9, 133.4, 169.7, 200.1.

MS m/z: 238 (M^+ 24), 181 (97), 139 (100), 110 (79), 77 (21).

4-fenil-1-(feniltio)-2-ossobutil acetato (1c)



Aspetto: olio incolore.

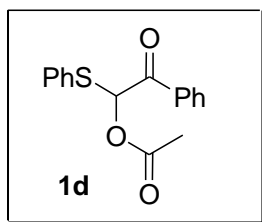
IR (neat): 1750, 1732 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.19 (s, 3H), 2.71-2.86 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.93-3.04 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 7.12-7.45 (m, 10H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 20.7, 29.3, 40.5, 81.4, 126.2, 128.3, 128.4, 129.1, 129.2, 129.7, 133.7, 140.4, 169.7, 198.7.

MS m/z: 314 (M^+ 13), 212 (18), 181 (61), 139 (96), 105 (94), 91(100), 77 (35).

2-fenil-1-(feniltio)-2-ossoetil acetato (1d)



Aspetto: solido bianco; mp = 62-63°C.

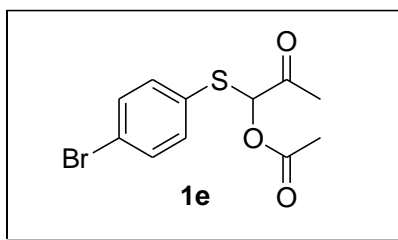
IR (nujol): 1738, 1690 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.20 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.20-7.90 (m, 10H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 20.8, 79.0, 128.6, 128.7, 129.1, 129.3, 129.6, 133.6, 134.0, 134.2, 170.0, 188.8.

MS m/z: 286 (M^+ 8), 181 (32), 152 (10), 139 (30), 105 (100), 77 (53).

1-(4-bromofeniltio)-2-ossopropil acetato (1e)



Aspetto: Olio incolore.

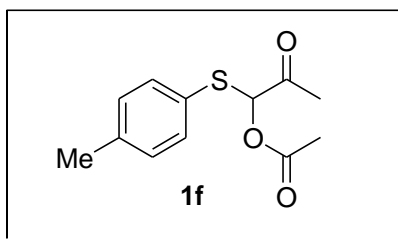
IR (neat): 1753, 1732 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.16, (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 6.14 (s, 1H), 7.31 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 20.6, 26.11, 81.0, 123.7, 128.6, 132.2, 134.9, 169.5, 196.5.

MS m/z : 304 (M^+ 44), 261 (93), 217 (27), 190(100), 164(22), 108 (86).

1-(*p*-toliltio)-2-ossopropil acetato (1f):



Aspetto: olio incolore.

IR (neat): 1754, 1731 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.18 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.14 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz).

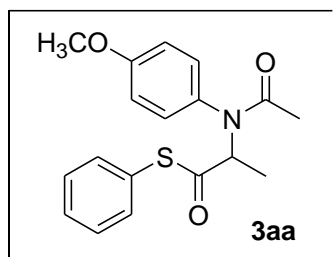
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 20.8, 21.2, 26.3, 81.9, 125.9, 130.0, 134.0, 139.6, 169.8, 197.1.

MS m/z : 238 (M^+ 24), 195 (50), 153 (77), 124 (100), 91 (47), 77 (12).

Procedura generale di sintesi dei prodotti α -amminioesteri **3.**

Una soluzione in toluene (0.5 mL) di chinidina (0.044 mmol) e (S)-BDHP (0.044 mmol) è agitata a temperatura ambiente per 15 minuti. Dopo è aggiunta l'ammina primaria **2** (0.27 mmol) e di seguito l' α -acilossi- β -chetosolfuro **1** (0.22 mmol). La miscela è lasciata sotto agitazione per 4-48 ore a 60°C. Il grezzo della reazione, senza nessun work-up è purificato mediante flash cromatografia su gel di silice usando come eluente una miscela di esano/etere. La separazione ha fornito prodotti puri.

S-fenil-2-[N-(4-metossifenil)-acetamido]propan tioato (3aa)



Aspetto: olio arancione. Resa 66%.

IR (neat): 1719, 1668 cm⁻¹.

[α]_D³² = -29.8 (c 2.01, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.28 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.21 (q, 1H, *J* = 7.5 Hz), 6.88 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 5H).

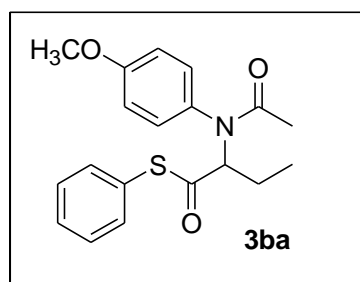
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 15.7, 23.0, 55.4, 61.4, 114.5, 127.3, 129.1, 129.3, 130.6, 132.7, 134.7, 159.4, 171.4, 197.9.

MS m/z: 220 [M⁺ -109] (57), 192 (23), 150 (100), 134 (11), 109 (11), 43 (23).

Eccesso enantiomerico: 76% *ee* determinato mediante HPLC, colonna Chiralcel® OD-H, solventi esano/*i*-PrOH = 95:5, flusso 1.0 mL/min, λ = 254 nm; tR(major) = 26.82 minuti, tR(minor) = 41.53 minuti; o colonna Chiralpak® AD-H, solventi esano/*i*-PrOH = 90:10, flow rate 1.0 mL/min, λ = 254 nm); tR(major) = 15.50 minuti, tR(minor) = 16.94 minuti.

Analisi elementare calcolata per C₁₈H₁₉NO₃S: C, 65.63; H, 5.81; N, 4.25; S, 9.73.
Trovato: C, 65.57; H, 5.83; N, 4.20; S, 9.65.

S-fenil-2-[N-(4-metossifenil)-acetamido]butan tioato (3ba)



Aspetto: olio arancione. Resa 75%.

$[\alpha]_D^{23} = +5.7$ (c 0.69, CHCl₃).

IR (neat): 1708, 1662 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.98 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 1.59-1.69 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.18 (dd, 1H, *J* = 6.3 Hz, *J* = 8.25 Hz), 6.89 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.35-7.46 (m, 5H).

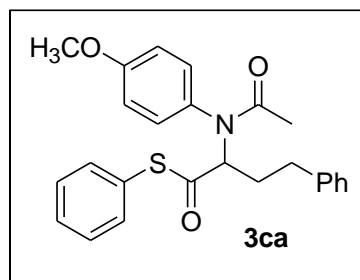
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 11.1, 22.5, 23.0, 55.3, 67.0, 114.4, 127.4, 129.1, 129.2, 130.3, 132.6, 134.5, 159.3, 171.6, 196.9.

MS m/z: 234 [M⁺ -109] (62), 206 (30), 164 (100), 134 (12), 109 (12).

Eccesso enantiomerico: 22% *ee* determinato mediante HPLC colonna Chiralpak® AD-H, solvente: esano/*i*-PrOH = 90:10, flusso 1.0 mL/min, λ = 254 nm; t_R(major) = 16.84 minuti, t_R(minor) = 18.37 minuti.

Analisi elementare calcolata per C₁₉H₂₁NO₃S: C, 66.45; H, 6.16; N, 4.08; S, 9.34.
Trovato: C, 66.40; H, 6.21; N, 4.01; S, 9.29.

S-fenil-2-[N-(4-metossifenil)-acetamido]-4-fenilbutan tioato (3ca)



Aspetto: olio arancione. Resa: 62%.

$[\alpha]_D^{22} = +11.5$ (c 2.59, CHCl₃).

IR (neat): 1704, 1663 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.90 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.65-2.72 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.31 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.06 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz), 7.10-7.29 (m, 5H), 7.39-7.49 (m, 5H).

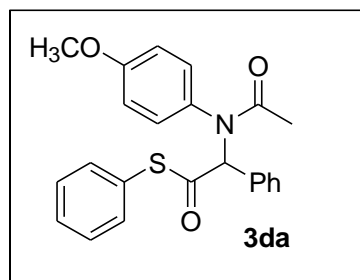
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 23.1, 31.3, 32.7, 55.4, 65.2, 114.6, 126.1, 127.3, 128.3, 128.4, 129.1, 129.4, 130.3, 132.6, 134.6, 140.7, 159.4, 171.6, 196.9.

MS m/z: 310 [M⁺ -109] (54), 282 (25), 240 (100), 166 (17), 149 (35), 109 (25), 91 (51), 43 (54).

Eccesso enantiomerico: 16% *ee* determinato mediante HPLC colonna Chiralcel® OJ, solventi esano/*i*-PrOH = 85:15, flusso 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm; tR(major) = 47.09 minuti, tR(minor) = 53.17 minuti.

Analisi elementare calcolata per C₂₅H₂₅NO₃S: C, 71.57; H, 6.01; N, 3.34; S, 7.64.
Trovato: C, 71.62; H, 6.13; N, 3.30; S, 7.69.

S-fenil-2-[N-(4-metossifenil)-acetamido]-2-feniletan tioato (3da)



Aspetto: solido giallo chiaro; punto di fusione = 145-150°C. Resa 10%.

IR (KBr): 1711, 1657 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 7.00 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.13-7.36 (m, 14H).

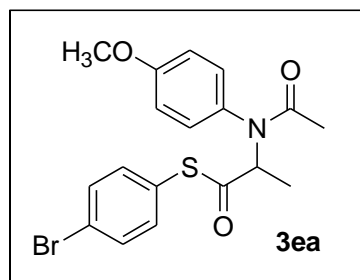
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 23.0, 55.3, 69.9, 113.9, 125.4, 128.4, 128.7, 129.1, 129.4, 130.9, 131.5, 132.5, 133.0, 134.8, 159.0, 171.5, 196.4.

MS m/z : 282 [$\text{M}^+ - 109$] (50), 254 (25), 212 (100), 196 (13), 109 (10).

Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: C, 70.56; H, 5.41; N, 3.58; S, 8.19.

Trovato: C, 70.41; H, 5.48; N, 3.49; S, 8.30.

S-4-bromofenil 2-[N-(4-metossifenil)-acetamido]propan tioato (3ea)



Aspetto: olio arancione. Resa 47%.

$[\alpha]_D^{21} = -21$ (c 1.7, CHCl₃).

IR (neat): 1715, 1660 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.28 (d, 3H, $J = 4.5$ Hz), 1.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.14 (q, 1H, $J = 4.2$ Hz), 6.89 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz), 7.23-7.24 (m, 2H), 7.52 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz).

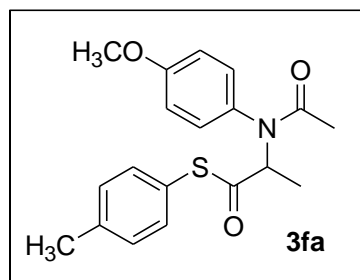
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 15.7, 23.0, 55.4, 61.7, 114.6, 124.0, 126.5, 130.5, 132.3, 136.2, 159.4, 171.4, 197.3.

MS m/z: 220 [M⁺-187] (35), 192 (26), 150 (100), 108 (21), 43 (48).

Eccesso enantiomerico: 54% ee determinato mediante HPLC colonna Chiralpak® AD-H, solventi esano/*i*-PrOH = 90:10, flusso 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm; tR(major) = 22.91 minuti, tR(minor) = 27.37 minuti.

Analisi elementare calcolata per C₁₈H₁₈BrNO₃S: C, 52.95; H, 4.44; N, 3.43; S, 7.85.
Trovato: C, 51.40; H, 4.47; N, 3.31; S, 7.80.

S-*p*-tolil 2-[N-(4-metossifenil)-acetamido]propan tioato (3fa)



Aspetto: olio arancione. Resa 62%.

$[\alpha]_D^{25}$ = -29.2 (c 1.99, CHCl₃).

IR (neat): 1711, 1669 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.25 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.82 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.20 (q, 1H, *J* = 7.2 Hz), 6.86 (d, 2H, *J* = 9.2 Hz), 7.17-7.30 (m, 6H).

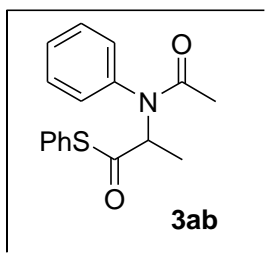
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 15.8, 21.3, 23.0, 55.4, 61.3, 114.5, 123.7, 130.0, 130.6, 132.7, 134.7, 139.6, 159.4, 171.4, 198.3.

MS m/z: 220 [M⁺ -123] (45), 192 (21), 150 (100), 134 (13), 43 (26).

Eccesso enantiomerico: 62% *ee* determinato mediante HPLC colonna Chiralpak® AS-H, solventi esano/*i*-PrOH = 90:10, flusso 1.0 mL/min, λ = 254 nm; tR(major) = 36.06 minuti, tR(minor) = 42.57 minuti.

Analisi elementare calcolata per C₁₉H₂₁NO₃S: C, 66.45; H, 6.16; N, 4.08; S, 9.34.
Trovato: C, 66.49; H, 6.10; N, 3.92; S, 9.28.

S-fenil-2-(N-fenilacetamide)propan tioato (3ab)



Aspetto: olio arancione. Resa 60%.

IR (neat): 1715, 1668 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{30}$ = -22.5 (c 0.62, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.86 (s, 3H), 5.21 (q, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.37-7.46 (m, 10H).

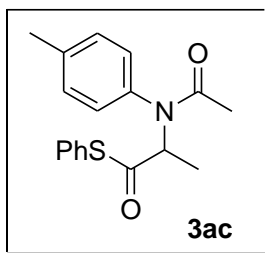
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 15.7, 23.1, 61.7, 127.2, 128.6, 129.3, 129.5, 132.8, 134.7, 140.2, 170.9, 197.8.

MS m/z: 190 [$\text{M}^+ - 109$] (26), 162 (24), 120 (100), 104 (6).

Eccesso enantiomerico: 70% *ee* determinato mediante HPLC, colonna Chiralcel® OD-H, solventi esano/*i*-PrOH = 95:5, flusso 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm; $t_R(\text{major}) = 16.33$ minuti, $t_R(\text{minor}) = 19.32$ minuti.

Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$: C, 68.20; H, 5.72; N, 4.68; S, 10.70.
Trovato: C, 68.24; H, 5.80; N, 4.60; S, 10.60.

S-fenil-2-(N-*p*-tolilacetamido)propan tioato (3ac)



Aspetto: olio arancione. Resa 60%.

IR (neat): 1715, 1668 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{32}$ = -19.2 (c 2.39, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.85 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 5.19 (q, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.17-7.24 (m, 4H), 7.37-7.46 (m, 5H).

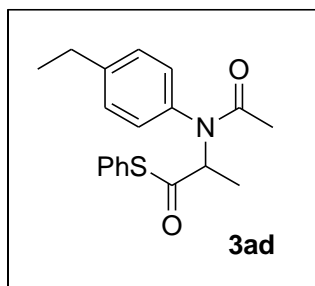
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 15.9, 21.3, 23.2, 61.8, 127.6, 129.40, 129.47, 129.59, 130.4, 135.0, 137.7, 138.8, 171.5, 198.1.

MS m/z: 204 [$\text{M}^+ - 109$] (50), 176 (18), 134 (100), 91 (13).

Eccesso enantiomerico: 64% ee determinato mediante HPLC, colonna Chiralcel® OD-H, solventi esano/*i*-PrOH = 95:5, flusso 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm; $t_R(\text{major}) = 14.56$ minuti, $t_R(\text{minor}) = 19.78$ minuti.

Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$: C, 68.98; H, 6.11; N, 4.47; S, 10.23.
Trovato: C, 68.90; H, 6.14; N, 4.50; S, 10.51.

S-fenil-2-[N-(4-etilfenil)-acetamido]propan tioato (3ad)



Aspetto: olio arancione. Resa 70%.

IR (neat): 1719, 1668 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{27}$ = -18.2 (c 3.19, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 1.31 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.86 (s, 3H), 2.66 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 5.18 (q, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.2-7.26 (m, 4H), 7.38-7.46 (m, 5H).

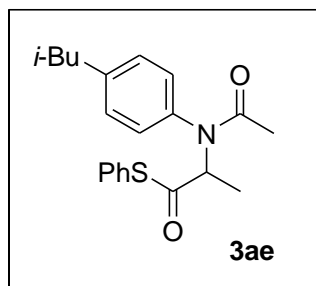
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 15.2, 15.6, 23.0, 28.3, 61.6, 127.3, 128.8, 129.1, 129.23, 129.28, 134.7, 137.6, 144.7, 171.1, 197.7.

MS m/z: 218 [$\text{M}^+ - 109$] (46), 190 (20), 148 (100), 132 (8).

Eccesso enantiomerico: 56% ee determinato mediante HPLC, colonna Chiralcel® OD-H, solventi esano/*i*-PrOH = 95:5, flusso 0.8 mL/min, $\lambda = 254$ nm; $t_{\text{R}}(\text{major}) = 19.97$ minuti, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 28.69$ minuti.

Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$: C, 69.69; H, 6.46; N, 4.28; S, 9.79.
Trovato: C, 69.61; H, 6.39; N, 4.30; S, 9.71.

S-fenil-2-[N-(4-butilfenil)-acetamide]propan tioato (3ae)



Aspetto: olio giallo. Resa 53%.

$[\alpha]_D^{27} = -14.4$ (c 2.6, CHCl_3).

IR (neat): 1713, 1666 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.21-1.42 (m, 2H), 1.31 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 2.62 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 5.18 (q, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.18-7.25 (m, 4H), 7.38-7.45 (m, 5H).

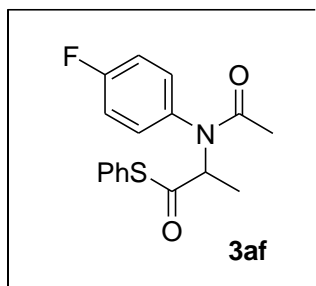
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 13.9, 15.6, 22.3, 23.0, 33.3, 35.1, 61.7, 127.4, 129.15, 129.19, 129.3, 132.8, 134.7, 137.7, 143.5, 171.2, 197.8.

MS m/z: 246 [$\text{M}^+ - 109$] (52), 218 (22), 176 (100), 132 (22), 109 (12), 43 (22).

Eccesso enantiomerico: 58% ee determinato mediante HPLC, colonna Chiralcel® OD-H, solventi esano/*i*-PrOH = 95:5, flusso 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm; $t_R(\text{major}) = 14.42$ minuti, $t_R(\text{minor}) = 20.63$ minuti.

Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$: C, 70.95; H, 7.09; N, 3.94; S, 9.02.
Found: C, 70.89; H, 7.11; N, 3.99; S, 9.08.

S-fenil-2-[N-(4-fluorofenil)-acetamide]propan tioato (3af)



Aspetto: olio giallo. Resa 77%.

$[\alpha]_D^{26} = -22.5$ (c 3.93, CHCl₃).

IR (neat): 1712, 1667 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.29 (d, 3H, *J* = 7.5 Hz), 1.84 (s, 3H), 5.22 (q, 1H, *J* = 7.0 Hz), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 7H).

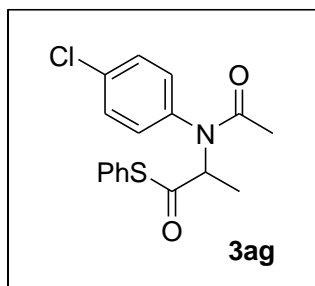
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 15.8, 23.0, 61.3, 116.5, 127.0, 129.1, 131.4, 134.7, 135.9, 161.2, 163.2, 170.9, 197.7.

MS m/z: 208 [M⁺ -109] (49), 180 (26), 138 (100), 109 (14).

Eccesso enantiomerico: 62% *ee* determinato mediante HPLC, colonna Chiralpak[®] AD-H, solventi esano/*i*-PrOH = 95:5, flusso 1.0 mL/min, λ = 254 nm; t_R(major) = 26.99 minuti, t_R(minor) = 29.86 minuti.

Analisi elementare calcolata per C₁₇H₁₆FNO₂S: C, 64.33; H, 5.08; N, 4.41; S, 10.10.
Trovato: C, 64.30; H, 5.13; N, 4.50; S, 9.98.

S-fenil-2-[N-(4-clorofenil)-acetamido]propan tioato (3ag)



Aspetto: olio arancione. Resa 52%.

IR (neat): 1711, 1672 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{27}$ = - 38.3 (*c* 1.99, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.85 (s, 3H), 5.22 (q, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.29-7.43 (m, 9H).

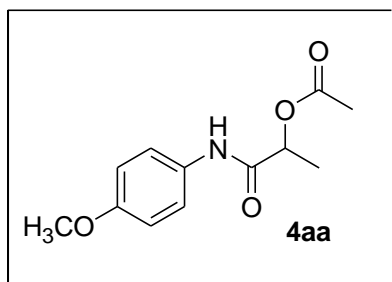
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 15.8, 23.0, 61.3, 127.0, 129.2, 129.4, 129.7, 131.0, 134.6, 134.7, 138.6, 170.6, 197.8.

MS m/z : 224 [$\text{M}^+ - 109$] (46), 196 (16), 154 (100), 111 (11).

Eccesso enantiomerico: 54% *ee* determinato mediante HPLC, colonna Chiralcel® OD-H, solventi esano/*i*-PrOH = 96:4, flusso 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm; $t_R(\text{major}) = 21.43$ minuti, $t_R(\text{minor}) = 25.38$ minuti.

Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}$: C, 61.16; H, 4.83; N, 4.20; S, 9.61.
Trovato: C, 61.20; H, 4.78; N, 4.85; S, 9.57.

1-(4-metossifenilcarbamoil)etil acetato (4aa)



La reazione è condotta in toluene a 60°C in presenza di chinidina come base.
(Tabella 1, entry 17)

Aspetto: solido bianco; p.f. = 120-124°C. Resa 50%.

IR (KBr): 1742, 1668 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.54 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 2.18 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.31 (q, 1H, 6.9 Hz), 9.35 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 7.42 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 7.73 (brs, 1H).

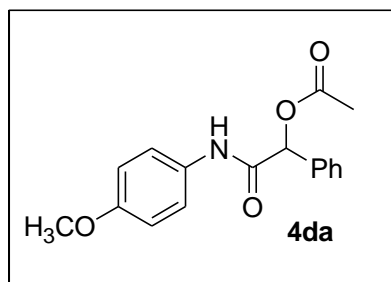
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 17.8, 21.1, 55.4, 70.8, 114.1, 121.9, 129.9, 156.7, 168.1, 169.4.

MS m/z: 237 M⁺(61), 149 (20), 123 (100), 108 (40), 87 (11).

Eccesso enantiomerico: 78% *ee* determinato mediante HPLC, colonna Chiralpak® AD-H, solventi esano/*i*-PrOH = 90:10, flusso 1.0 mL/min, λ = 254 nm; tR(major) = 19.64 minuti, tR(minor) = 27.63 minuti.

Analisi elementare calcolata per C₁₂H₁₅NO₄: C, 60.75; H, 6.37; N, 5.90. Trovato: C, 60.69; H, 6.33; N, 5.82.

1-(4-metossifenilcarbamoil)-metilfenil acetato (4da):



Aspetto: solido grigio; p.f. = 151-157 °C. Resa 67%.

IR (KBr): 1743, 1682 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.23 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.18 (s, 1H), 6.83 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.36-7.50 (m, 7H), 7.69 (brs, 1H).

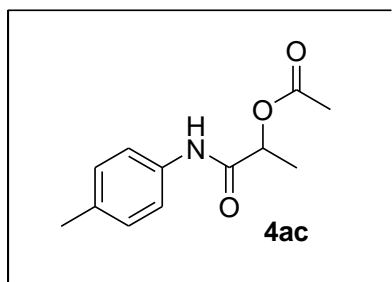
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 21.0, 55.4, 114.3, 121.6, 127.2, 127.5, 129.0, 129.8, 135.2, 156.7, 166.0, 169.0.

MS m/z: 299 (M^+ 57), 211 (100), 196 (22), 149 (22), 123 (47), 108 (100), 90 (13).

Eccesso enantiomerico: 26% *ee* determinato mediante HPLC, colonna Chiralpak® AD-H, solventi esano/*i*-PrOH = 90:10, flusso 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm; $t_R(\text{major}) = 33.20$ minuti, $t_R(\text{minor}) = 62.48$ minuti.

Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 68.21; H, 5.72; N, 4.68. Trovato: C, 68.15; H, 5.80; N, 4.55.

1-(4-tolilcarbamoil)-etil acetato (4ac):



Aspetto: olio giallo. Resa 18%.

IR (neat): 3249, 1741, 1666 cm^{-1} .

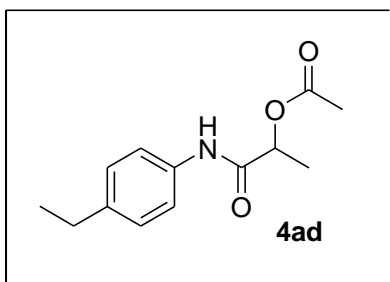
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.54 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 2.19 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 5.31 (q, 1H, $J = 6.5$ Hz), 7.12 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.4 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.76 (brs, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 17.8, 20.8, 70.9, 120.1, 129.5, 134.3, 134.5, 168.1, 169.4.

MS m/z: 221 (M^+ 31), 134 (11), 107 (100), 87 (14).

Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C, 65.14; H, 6.83; N, 6.33. Trovato: C, 64.99; H, 7.00; N, 6.29.

1-(4-etilfenilcarbamoil)-etil acetato (4ad):



Aspetto: olio arancione. Resa 7%.

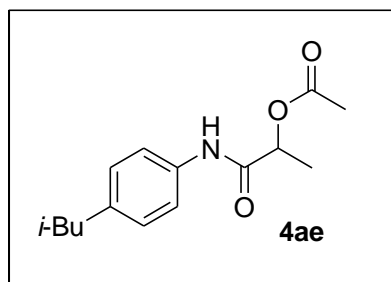
IR (neat): 1704, 1657 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 1.54 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 2.19 (s, 3H), 2.60 (q, 2H, $J = 8$ Hz), 5.32 (q, 1H, $J = 7$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.76 (brs, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 15.7, 17.8, 21.1, 28.4, 70.9, 120.2, 128.3, 134.5, 140.9, 169.4, 168.0.

MS m/z : 235 (M^+ 46), 148 (13), 121 (100), 106 (68) 87 (21).

1-(4-*i*-butilfenilcarbamoil)-etil acetato (4ae)



Aspetto: olio giallo. Resa 34%.

IR (neat): 3315, 1680, 1540 cm^{-1} .

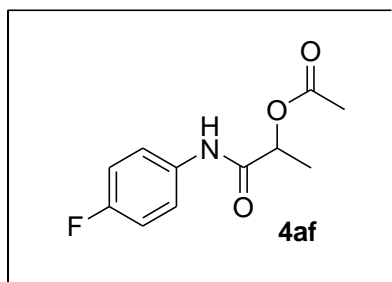
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (t, 3H), 1.27-1.31 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 2.53 (t, 2H), 5.27 (q, 1H, $J = 6.5$ Hz), 7.1 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.38 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.78 (brs, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 13.8, 17.7, 21.1, 22.2, 33.5, 35.0, 70.9, 120.1, 128.8, 134.5, 139.5, 168.1, 169.4.

MS m/z : 263 (M^+ 48), 220 (8), 149 (77), 132 (19), 106 (100), 87 (22).

Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 68.42; H, 8.04; N, 5.32. Trovato: C, 69.59; H, 7.20; N, 5.43.

1-(4-fluorofenilcarbamoil)-etil acetato (4af):



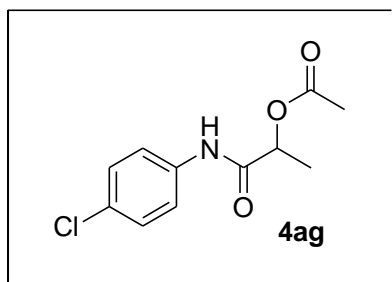
Aspetto: solido bianco; p.f. = 95°C. Resa 6%.

IR (neat): 3257, 1741, 1667 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.53 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 2.18 (s, 3H), 5.29 (q, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.00 (t, 2H), 7.39-7.49 (m, 2H), 7.88 (brs, 1H).

MS m/z: 225 (M^+ 41), 138 (13), 111 (100), 87 (29).

1-(4-clorofenilcarbamoil)-etil acetato (4ag):



Aspetto: solido giallo. Resa 9%.

IR (neat): 1742, 1667 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.54 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 2.19 (s, 3H), 5.31 (q, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.84 (brs, 1H).

MS m/z: 241 (M^+ 29), 153 (9), 127 (100), 87 (46), 63 (6).

Note e citazioni

1. Per reviews su protonazioni enantioselettive, vedere: a) L. Duhamel, P. Duhamel, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, *15*, 3653; b) C. Fehr, *Angew. Chem.*, **1996**, *108*, 2726; c) J. Eames, N. Weerasooriya, *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*, 1; d) A. Yanagisawa, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Synlett*, **1997**, 411; e) J. Eames, N. Weerasooriya, *J. Chem. Res. Synop.*, **2001**, 2; f) J. T. Moohr, A. Y. Hong, B. M. Stolts, *Nat. Chem.*, **2009**, *1*, 359.
2. Per esempi sull'utilizzo di quantità stechiometriche di fonti di protoni chirali vedere: a) F. Cavelier, S. Gomez, R. Jaquier, J. Verducci, *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, *4*, 2501; b) F. Cavelier, S. Gomez, R. Jaquier, J. Verducci, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2891; c) K. Ishihara, M. Kaneeda, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11179; d) B. M. Kim, H. Kim, K. Y. Im, J. K. Park, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5104; e) G. S. Coumbarides, J. Eames, S. Ghilagaber, M. Suggate, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9469.
3. Per recenti reviews sull'organocatalisi vedere: a) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, **2007**; b) A. Berkessel, H. Groger, *Asymmetric Organocatalysis*, **2005**; c) G. Guillena, C. Najera, D. J. Ramon, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2007**, *18*, 2249; d) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6138; e) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4638; f) I. Erkkila, A. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5416; g) S. Mukherjee, J.W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5471; h) L.-W. Xu, L. Li, Z.H. Shi, *Adv. Synth., Catal.*, **2010**, *252*, 243; i) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem.*, **2010**, *2*, 167.
4. Per protonazioni enantioselettive organocatalitiche di enolati vedere: a) E. Vedejs, A. W. Kruger, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2792; b) K. Mitsuhashi, R. Ito, T. Arai, A. Yanagisawa, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1721; c) T. Poisson, V. Dalla, F. Marsais, G. Dupas, S. Oudeyer, V. Levacher, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 7090; d) C. H. Cheon, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 9246; e) D. Uruguchi, N.

Kinoshita, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 12240; f) T. Poisson, V. Gembus, V. Dalla, S. Oudeyer, V. Levacher, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7704; g) T. Poisson, S. Oudeyer, V. Dalla, F. Marsais, V. Levacher, *Synlett*, **2008**, *16*, 2447. Per un esempio di una protonazione enantioselettiva di enol-esteri usando la catalisi a trasferimento di fase, vedere: h) E. Yamamoto, A. Nagai, A. Hamasaki, M. Tokunaga, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 7178. Per un esempio di protonazione enantioselettiva di enoli-trifluoroacetati vedere: i) A. Claraz, J. Leroy, S. Oudeyer, V. Levacher, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 6457.

5. Per la formazione di enolati transienti attraverso l'addizione di cheteni, vedere: a) H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, *634*, 9; b) C. Fehr, I. Stempf, J. Galindo, *Angew. Chem.*, **1993**, *105*, 1093; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, *32*, 1044; c) S. L. Wiskur, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 6176; d) B. L. Hodous, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10006; e) C. Concellòn, N. Duguet, A. D. Smith, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 3001. Per la formazione di enolati transienti mediante addizione coniugata, vedere: f) H. Pracejus, F.-W. Wilcke, K. Hanemann, *J. Prakt. Chem.*, **1977**, *319*, 219; g) P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Montero, J. Sacramento, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 3167; h) P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Montero, J. Sacramento, J. Sebastiao, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3317; i) Y. N. Belokon, S. Harutyunyan, E. V. Vorontsov, A. S. Peregudov, V. N. Chrustalev, K. A. Kochetkov, D. Pripadchev, A. S. Sagyan, A. K. Beck, D. Seebach, *ARKIVOC*, **2004**, 132; j) B.-J. Li, L. Jiang, M. Liu, Y.-C. Chen, L.-S. Ding, Y. Wu, *Synlett*, **2005**, 603; k) D. Leow, S. Lin, S. K. Chittimalla, X. Fu, C.-H. Tan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 5641; l) Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3928; m) B. Wang, F. Wu, Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 768. La decarbossilazione/riprotonazione enantioselettiva di derivati malonici fu riportata precedentemente da alcaloidi della cincona, e rappresenta un ulteriore esempio di protonazione enantioselettiva *metal-free*, per esempi, vedere: n) H. Brunner, P. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2119; o) L. M. A. Roger, J. Rouden, L. Lecomte, M. C. Lasne, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3047; p) T. Seitz, J. Baudoux, H. Bekolo, D. Cahard, J. C. Plaquevent, M.-C. Lasne, J. Rouden, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 6155; q) M. Amere, M.-C. Lasne, J. Rouden,

Org. Lett., **2007**, *9*, 2621; r) J. Blanchet, J. Baudoux, M. Amere, M.-C. Lasne, J. Rouden, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 5493. Per la formazione di enolati transienti attraverso la frammentazione di Norrish di tipo II Hènin/Muzart, vedere: s) F. Hènin, J. Muzart, J.-P. Pete, A. M'boungou-M'passi, H. Rau, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 416. Per una reazione di protonazione-elettrociclizzazione catalitica asimmetrica, vedere: t) M. Rueping, W. leawsuwan, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 78. Per una protonazione enantioselectiva enamminica durante una riduzione chinolinica, vedere: u) M. Rueping, T. Theissmann, S. Raja, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 1001. Per una trasposizione tandem catalitica enantioselectiva di alcoli 2-osso-allilici, attraverso una protonazione semipinacolica, vedere: v) Q.-W. Zhang, C.-A. Fan, H.-J. Zhang, Y.-Q. Tu, Y.-M. Zhao, P. Gu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 8572. Per una tautomerizzazione catalitica di chetimmine alla corrispondente aldimina durante una transaminazione biomimetica, vedere: w) X. Xiao, Y. Xie, C. Su, M. Liu, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 12914.

6. E. Schmitt, I. Schiffers, C. Bolm, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 3185.
7. M. Hayashi, S. Nakamura, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 2249.
8. F. Capitta, A. Frongia, P. P. Piras, P. Pitzanti, F. Secci, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 2955.
9. Per reviews sui catalizzatori *alcaloidi della cincona*, vedere: a) C. E. Song, *Cinchona Alkaloids in Synthesis & Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; b) S. J. Connon, *Chem. Commun.*, **2008**, 2499; c) T. Marcelli, J. H. Van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7496; d) S.-K. Tian, Y. G. Chen, J. F. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 621; e) Y. G. Chen, P. McDaid, L. Deng, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2965; f) T. Marcelli, H. Hiemstra, *Synthesis*, **2010**, *8*, 1229; g) E. M. O. Yeboah, S. O. Yeboah, G. S. Singh, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 1725.
10. Per reviews su trasposizioni asimmetriche, vedere: a) D. Enders, M. Knopp, R. Schiffers, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 1847; b) A. M. Martin Castro, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2939; c) A. Moyano, N. El-Hamdouni, A. Atlamsani, *Chem.–Eur. J.*, **2010**, *16*, 5260. Per sintesi asimmetrica di amminoacidi *via* trasposizione di

Claisen, vedere: d) U. Kazmaier, *Synlett*, **1995**, *11*, 1138; e) S. Maier, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 1241; f) U. Kazmaier, A. Krebs, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 2012.

11. Per reviews su catalizzatori combinati acido–base, vedere: a) K. Ishihara, A. Sakakura, M. Hatano, *Synlett*, **2007**, *5*, 686; b) K. Ishihara, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, **2009**, *85*, 290; c) M. Hatano and K. Ishihara, *Synthesis*, 2010, **22**, 3785; d) T. Akiyama, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5744; e) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta*, **2006**, *39*, 79. Selezione di reports su catalisi asimmetrica usando catalizzatori organici acido–base combinati, vedere: f) M. Hatano, T. Maki, K. Moriyama, M. Arinobe, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16858; g) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4193 h) N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13368; i) X. Wang, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1119; j) O. Lifchits, C. M. Reisinger, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 10227; k) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2458; l) J. Huang, E. J. Corey, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 5027; m) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4901; n) G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, F. Pesciaoli, L. Sambri, P. Melchiorre, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1403; o) W. Chen, W. Du, Y.-Z. Duan, Y. Wu, S.-Y. Yang, Y.-C. Chen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 7667; p) J.-W. Xie, X. Huang, L.-P. Fan, D.-C. Xu, X.-S. Li, H. Su, Y.-H. Wen, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 3077; q) P. Ricci, A. Carlone, G. Bartoli, M. Bosco, L. Sambri, P. Melchiorre, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 49; r) C. Liu, Y. Lu, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2278; s) S.-P. Luo, Z.-B. Li, L.-P. Wang, Y. Guo, A.-B. Xia, D.-Q. Xu, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 4539; t) K. Ishihara, K. Nakano, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 8930; u) J. Li, N. Fu, X. Li, S. Luo, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4501; v) W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. F. Zhong, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 199; w) M. W. Paixão, N. Holub, C. Vila, M. Nielsen, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 7338; x) Y. Xiong, Y. Wen, F. Wang, B. Gao, X. Liu, X. Huang, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 2156.

12. Per reviews su catalisi bifunzionale o multifunzionale catalisi, vedere: a) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1986; b) T. Ikariya, K. Murata,

R. Noyori, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 393; c) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5713.

13. Da notare che la chinina **II** e la (-)-*N*-metilefedrina **IV** hanno la stessa configurazione (1*R*,2*S*) nell'ammino alcol.

14. J. W. Sims, E. W. Schimdt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 11149.

CAPITOLO 3

Reazioni aldoliche con le piridine carbaldeidi

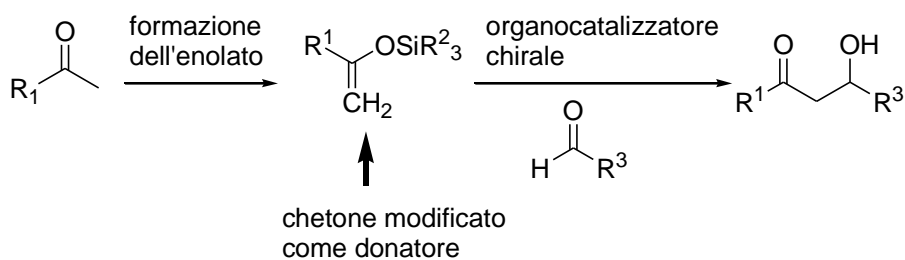
3.1 *Introduzione generale*

La reazione aldolica asimmetrica è una delle più efficienti strategie per la formazione di nuovi legami C-C permettendo la sintesi di molecole 1,3-diossigenate chirali (composti β -idrossi carbonilici). Questa reazione è anche una delle più investigate da quando è stata scoperta. La strategia di questa reazione consiste nell'unire due molecole relativamente semplici creandone una più complessa con uno o due centri stereogenici nel carbonio in α e/o nella posizione β dell'addotto aldolico. Questi prodotti aldolici hanno un immenso valore per la sintesi di prodotti naturali ad attività biologica. Proprio per questo lo sviluppo di strategie sintetiche efficienti per la catalisi organica asimmetrica ha permesso lo sviluppo di piccole molecole organiche chirali nell'area delle reazioni aldoliche e non solo¹. Per i chimici organici sintetici uno dei problemi più grandi è il design di processi catalitici asimmetrici che siano anche sostenibili dal punto di vista ambientale, economici e pratici. La reazione aldolica asimmetrica organocatalizzata è economica dal punto di vista atomico, inoltre a differenza della catalisi metallica, gli organocatalizzatori non sono sensibili all'aria, all'umidità, sono economici, non tossici e immediatamente disponibili, permettono un più ampio utilizzo rispetto agli enzimi che sono molto sensibili ai piccoli cambiamenti dei substrati reagenti, e assieme alla biocatalisi e alla catalisi metallica, l'organocatalisi è la terza metodologia più utilizzata dal chimico sintetico².

La reazione aldolica^{3,4} è stata scoperta per primo da Wurtz^{3b} nel 1872 nonostante Kane^{3a} descrisse precedentemente la reazione aldolica di condensazione. Successivamente fu descritta una reazione aldolica intramolecolare nel 1970 indipendentemente da due distinti gruppi di ricerca dell'industria: la *Hoffmann-La Roche* e la *Schering*. I gruppi capitanati rispettivamente da Hajos e da Wiechert scoprirono la prima reazione aldolica asimmetrica enantioselettiva catalizzata da L-prolina, questa anellazione di Robinson è anche conosciuta come ciclizzazione di Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert^{5,6}. In seguito dopo circa trenta anni, List e collaboratori nel 2000 pubblicarono la prima reazione aldolica asimmetrica intermolecolare ammino-catalizzata⁷, utilizzarono l'acetone con una varietà di aldeidi e come catalizzatore la L-prolina. Da quella data in poi iniziò una nuova era della catalisi organica asimmetrica, infatti, uscirono numerosi lavori; sempre nel 2000 List e Notz⁸ dimostrarono che la L-prolina dava eccellenti diastereoselezioni anche con l'utilizzo di idrossiacetone con una ampia varietà di aldeidi; Barbas e collaboratori⁹ nel 2001 lavorarono sempre sulle reazioni aldoliche come pure MacMillan¹⁰ e Ward e Jheengut¹¹ negli anni successivi.

Le reazioni aldoliche asimmetriche organocatalizzate si classificano in "reazioni aldoliche indirette" e "reazioni aldoliche dirette". Per le reazioni aldoliche indirette si ha la necessità di utilizzare un chetone modificato come materiale di partenza, questo è precedentemente preparato a partire dal chetone che si vuole usare per la sintesi. Mentre per la reazione aldolica diretta si utilizza un chetone non modificato come donatore.

Reazione aldolica indiretta con un chetone modificato



Reazione aldolica diretta con un chetone non-modificato

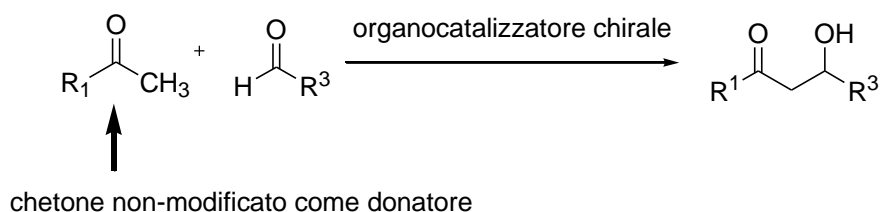


Fig. 1: schemi di reazione aldolica con chetoni modificati e non modificati.

Dal primo utilizzo degli enolsilani di Mukaiyama¹², nel 1990, per la reazione aldolica asimmetrica, sono stati fatti numerosi sforzi; Denmark¹³ pubblicò il primo esempio di una reazione aldolica intramolecolare catalizzata da una base organica derivata dalla fosforammide. Egli dimostrò che per la riuscita della reazione aldolica non era necessaria la presenza di quantità catalitiche di un metallo. Originariamente questo metodo fu sviluppato per la creazione di due centri stereogenici e successivamente fu esteso anche per lo sviluppo di prodotti con un solo centro di asimmetria.

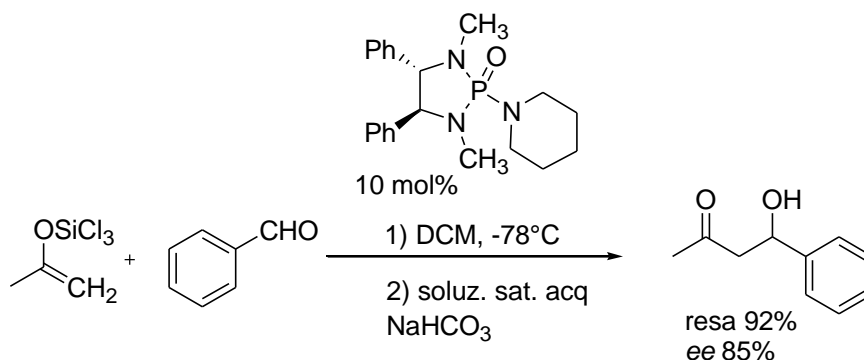


Fig. 2: reazione aldolica proposta da Denmark¹³.

I triclorosililenolati, derivati dachetoni, sono nucleofili molto reattivi e reagiscono spontaneamente con numerose aldeidi a temperatura ambiente, mentre alla temperatura di -78°C la reazione non catalizzata è completamente soppressa. Così alla temperatura di -78°C e in presenza del catalizzatore derivato della fosforammide chirale, il derivato acetone-enolato reagisce prontamente con la benzaldeide in diversi solventi, formando l'aldolo corrispondente con alti eccessi enantiomerici e buone rese chimiche^{13a}. La reazione può essere condotta efficientemente con diversi chetoni-enolati come donatori, ed aldeidi. L'enantioselezione dipende dalla struttura dell'enolato, in generale enolati portanti gruppi alchilici grandi ed ingombranti o gruppi fenilici, danno luogo ad una minore enantioselezione.

Secondo List e Barbas, la reazione aldolica può essere condotta utilizzando le semplici molecole provenienti dal *chiral pool*, che agiscono come gli enzimi nelle reazioni aldoliche intermolecolari¹⁴. La L-prolina fu scelta come catalizzatore dal *chiral pool*, infatti, l'acetone in presenza dell'amminoacido reagisce con una aldeide a temperatura ambiente formando un aldolo con buone rese ed eccessi. La reazione aldolica sembra essere la via preferenzialmente seguita dalla natura stessa per la formazione di nuovi legami C-C, ne sono esempi le aldolasi che nell'organismo vanno a catalizzare proprio reazioni aldoliche dirette tra due composti carbonilici nei processi biosintetici. Infatti, in maniera simile ai processi enzimatici con le aldolasi, la L-prolina catalizza la reazione aldolica diretta. Queste piccole molecole organiche mostrano attività catalitica in entrambi i mezzi sia acquosi sia organici, mimando proprio l'attività catalitica delle aldolasi. I chetoni sono utilizzati tali e quali senza subire modifiche e agiscono come donatori^{14a,b}.

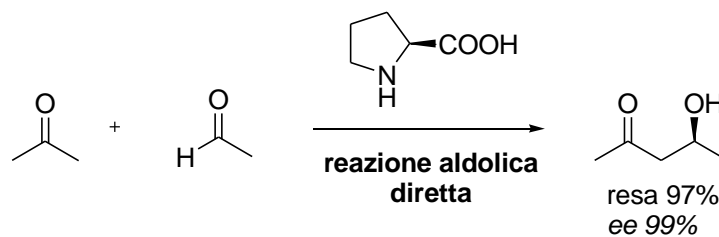


Fig. 3: reazione aldolica catalizzata da L-prolina.

La reazione è stata condotta con sia con aldeidi alifatiche sia aromatiche, queste ultime sono quelle che danno l'enantioselezione maggiore, l'acetone è un ottimo nucleofilo, mentre altri donatori come l'acetofenone, 3-pentanone, acetilcicloesano e isopropil metil chetone, non hanno portato al prodotto aldolico con buone rese. Uno svantaggio della reazione aldolica è rappresentato dal grande eccesso del chetone che è necessario utilizzare, in genere 20 equivalenti rispetto all'aldeide. Inoltre, spesso, è necessario usare una quantità di catalizzatore dell'ordine del 20-30 mol%. Altri problemi possono derivare dalla limitata solubilità dei catalizzatori aminoacidi, comunemente usati, nei diversi solventi organici e dalla scarsa reattività del substrato.

In principio la L-prolina^{14a} agisce come un enzima di tipo aldolasi I *metal-free*¹⁵, l'amminoacido naturale catalizza la reazione aldolica in accordo con un meccanismo via enammina. La somiglianza tra i due meccanismi è mostrata nella comparazione grafica tra entrambi i cicli delle reazioni¹⁶ (figura 4). In entrambi i meccanismi si ha la formazione delle enammine **A** e **B** nello step iniziale, che è anche il *rate-determining step* della reazione¹⁷ di formazione del legame C-C. L'enammina, così formata, reagisce con l'aldeide e, successivamente rilascia il catalizzatore e il prodotto finale della reazione. Tuttavia, nonostante le somiglianze, vi sono delle differenze tra i due meccanismi: nel ciclo catalitico dell'aldolasi, la funzione amminica primaria dell'aldolasi I è usata direttamente per la formazione di una immina neutra, mentre nel ciclo catalitico della prolina, l'enammina si forma dallo ione imminio intermedio, generato dalla reazione tra prolina e chetone.

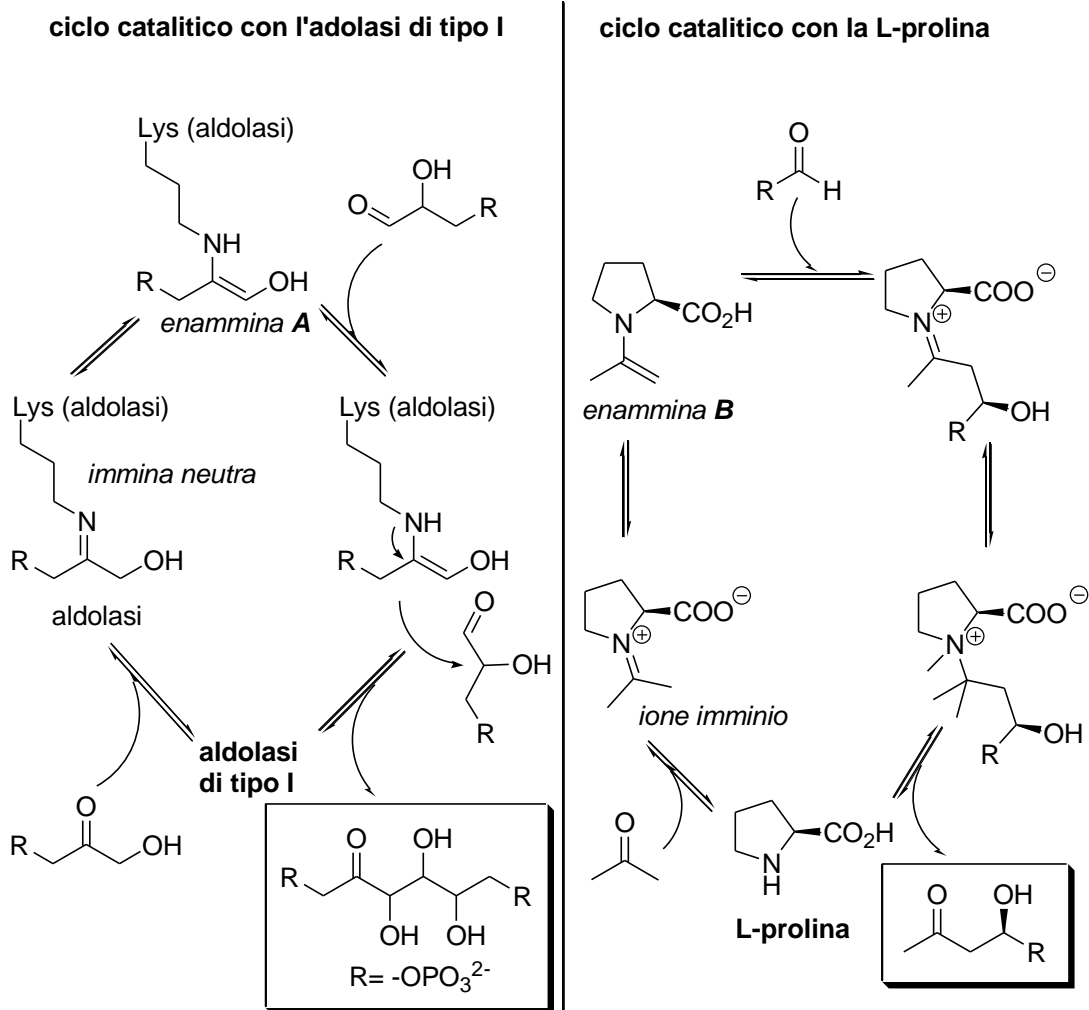


Fig. 4: similitudini tra il ciclo catalitico svolto dalla L-prolina (destra) e da un'aldolasi (sinistra).

Studi condotti da List e collaboratori, hanno mostrato che la funzione pirrolidinica e il gruppo carbossilico, sono essenziali per l'attività catalitica degli amminoacidi secondari^{14a}.

Senza alcun dubbio la reazione aldolica per la sintesi di composti carbonilici a uno o due centri stereogenici è uno dei più avanzati metodi sintetici disponibili per il chimico organico nell'ambito dell'organocatalisi.

Il prodotto desiderato può essere ottenuto con buone rese ed elevati eccessi enantiomerici, in funzione delle condizioni di reazione usate. Sono stati fatti notevoli studi e sforzi per migliorare la procedura, infatti, sono stati testati nel corso degli anni numerosi catalizzatori, a partire dalle semplici ammine primarie, secondarie, proline funzionalizzate, fino ad arrivare a catalizzatori più complessi come i sali di ammonio quaternari. La reazione può, inoltre, essere condotta con uno svariato numero di donatori chetonici e accettori in maniera intra o intermolecolare.

3.2 Risultati e discussione

L'importanza di trovare nuovi metodi sintetici per i nuclei piridinici deriva dal fatto che essi sono spesso utilizzati come *building blocks* per la sintesi di importanti intermedi per prodotti farmaceutici. Questi devono poi essere, spesso enantiomericamente puri ed esenti da tracce di metalli o solventi tossici. L'alcaloide più importante, che è la base di molte droghe e farmaci è senza dubbio la nicotina. Il nucleo piridinico è usato per la sintesi di molecole come il piridossale, la piridossina e farmaci antimalarici come 4-[2-(4-fluorofenil)-5-(1-metilpiperidina-4-il)-1H-pirrolo-3-il]-piridina¹⁸, che inibiscono l'attività del parassita *Plasmodium Falciparum*. La *malaria*, ancora oggi è causa di morte nei paesi del terzo e quarto mondo e colpisce 1.5-2.7 milioni di persone, di questi la maggior parte sono bambini.

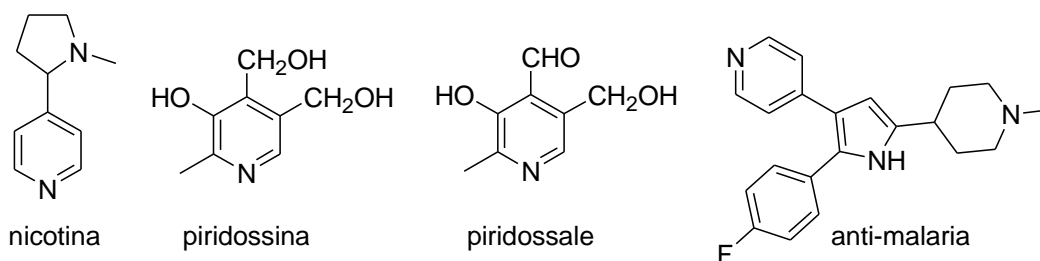


Fig. 5: molecole biologicamente attive aventi nuclei piridinici.

Nel corso degli anni sono stati fatti diversi lavori sulle reazioni aldoliche con aldeidi elettron-deficienti e con piridincarbaldeidi funzionalizzate nelle posizioni due, tre e quattro, utilizzando catalizzatori inorganici come MgO e CuO nanocristallini¹⁹ e acetone. Mentre, molti altri lavori di letteratura sono stati fatti utilizzando il cicloesanone come unico donatore e variando l'accettore aldeide e il catalizzatore organico chirale²⁰.

Shirai¹⁷ e collaboratori nel 2008, pubblicarono un lavoro di una reazione aldolica diretta tra acetone e una serie di aldeidi elettron-deficienti come ad esempio *p*-nitrobenzaldeide e 2-piridincarbaldeide, utilizzando come solvente una miscela di esametilfosforammide e acqua e come catalizzatore la L-prolina-2,4,6-trinitroanilide. Ottennero dei buoni eccessi enantiomerici (78-89%) con buone rese chimiche (88-92%).

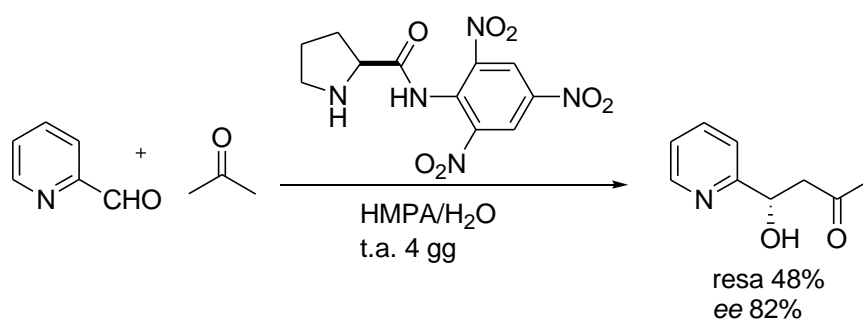


Fig. 6: reazione aldolica diretta tra acetone e 2-piridincarbaldeide.

Nel 2005, Chimni e Mahajan²¹ verificarono la reattività della 2-piridincarbaldeide con acetone catalizzata dalla pirrolidina ottenendo delle ottime rese chimiche, anche se il lavoro manca di eccessi enantiomerici per il fatto che la reazione era condotta in ambiente achirale. Un altro lavoro pubblicato da Maruoka²², propone l'utilizzo di un catalizzatore bifenilico chirale a simmetria assiale strutturalmente differente dalla prolina.

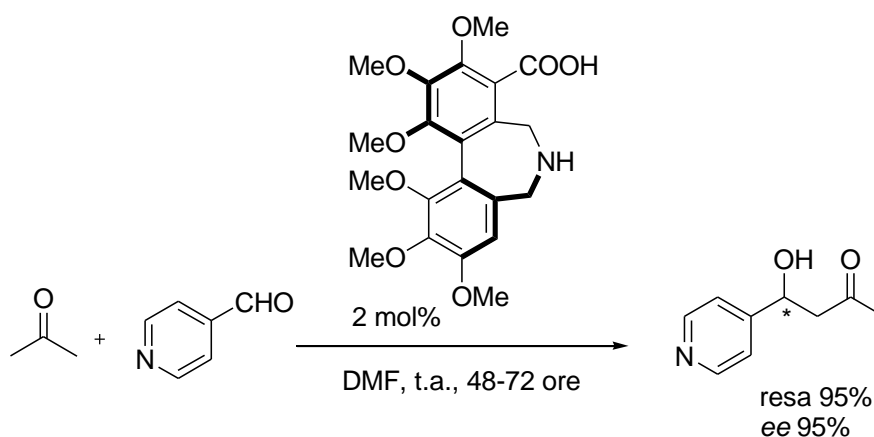


Fig. 7: reazione aldolica tra l'acetone e la 4-piridinacetaldeide.

I lavori presenti in letteratura sono tanti, ma la maggior parte di essi utilizzano come unico donatore il cicloesanonone e, come accettori, le piridine carbaldeidi funzionalizzate nelle posizioni 3 e 4. Quindi, si è pensato a un lavoro diverso in cui sperimentare la reattività della piridina-2-carbaldeide nei confronti dell'acetone utilizzando come catalizzatore la L-prolina. La reazione proposta pur non presentando un'elevata originalità è, comunque, un processo di alto interesse per la chimica organica considerata l'elevata richiesta da parte dell'industria farmaceutica dei composti contenenti azoto. I risultati ottenuti sono mostrati nelle tabelle 1 e 2.

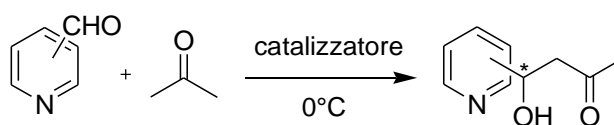


Tabella 1

Entry ^a	Substrato	Solvente	Catalizzatore	Resa (%) ^b	ee (%) ^c	Ore
1	3-Py-CHO	Acetone	L-prolina	17	72	24
2	4-Py-CHO	Acetone	L-prolina	48	72	24
3	3-Py-CHO	Acetone	(S)-(-)-5-(2-Pirrolidinil)- 1H-tetrazolo	-	-	24

^a Condizioni: 0.93 mmol di 2-piridinacetaldeide, 0.19 mmol di catalizzatore, 6,8 mL di solvente. ^b Resa isolata dopo cromatografia. ^c Determinato mediante analisi con HPLC usando una colonna stazionaria chirale.

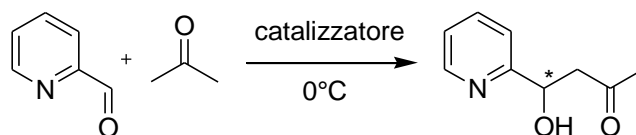


Tabella 2

Entry ^a	Solvente	Catalizzatore	Resa (%) ^b	ee (%) ^c	Ore
1	Acetone	L-prolina	22	56	24
2	Acetone	L-treonina	-	-	24
3	Acetone	(S)-(-)-5-(2-Pirrolidinil)-1H-tetrazolo	20	60	24
4^d	Acetone + DMSO	2-(Difenil-trimetil-1-trimetilsilanilossi-metil)-pirrolidina + TFA	-	-	24
5^e	Acetone + H ₂ O	L-Prolina	13	15	24
6^f	Acetone + tampone pH 5	L-Prolina	12	5	24
7	Acetone	4-Metil-N-(pirrolidina-2-carbonil)-benzensolfonammide	-	64	72
8	Acetone	- 4-Metil-N-(pirrolidina-2-carbonil)-benzensolfonammide	13	58	72
9^g	Acetone	4-Metil-N-(pirrolidina-2-carbonil)-benzensolfonammide + TFA	26	66	72
10	Acetone	4-Metil-N-(pirrolidina-2-carbonil)-benzensolfonammide	-	56	72
11	Acetone	S)-(-)-5-(2-Pirrolidinil)-1H-tetrazolo	21	64	72
12	Acetone	L-prolina	21	56	72

^a Condizioni: 0.93 mmol di 2-piridinacetaldeide, 0.19 mmol di catalizzatore, 6,8 mL. di solvente. ^b Resa isolata dopo cromatografia. ^c Determinato mediante analisi con HPLC usando una colonna stazionaria chirale. ^d Aggiunti 2.5 mL. di DMSO e come additivo 0.93 mmol di TFA. ^e aggiunti 1 mL. di H₂O. ^f addizionati 8 mL. di tampone a pH 5. ^g aggiunti 0.93 mmol di TFA.

Le rese ottenute nelle condizioni di reazione usate non sono buone, si attestano quasi sempre intorno al 20-25%, presumibilmente, a causa di addotti che la 2-piridinacarbaleide potrebbe formare con il catalizzatore, che quindi verrebbe sottratto alla reazione. Gli eccessi enantiomerici ottenuti non sono esaltanti, infatti, anche questi non vanno oltre al 60% per la 2-piridina carbaleide, invece sono leggermente più alti per quanto riguarda la 3 e la 4-piridina carbaleide. Per avere degli eccessi più elevati bisognerebbe condurre la reazione a temperature più basse, il che farebbe diminuire ancora la resa della reazione, oppure bisognerebbe cambiare le condizioni di reazione e, soprattutto il catalizzatore impiegato.

3.3 Conclusioni

Nonostante che in letteratura fossero già presenti dei lavori a riguardo, questa ricerca è stata intrapresa, ugualmente, per via della grande importanza rivestita dai nuclei piridinici soprattutto in molecole biologicamente attive e, per il fatto, che le sintesi precedentemente riportate, utilizzano solventi come l'esametilfosforammide, composti metallici e catalizzatori non proprio *green*. Ma a causa dell'impossibilità di trovare dei buoni eccessi enantiomerici e buone rese con questi semplici catalizzatori (amminoacidi) il lavoro è stato abbandonato.

3.4 Procedura sperimentale

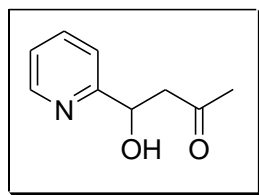
Metodi generali e materiali

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$ sono registrati mediante spettrometro VARIAN[®] a 300 e 500 MHz, a temperatura ambiente usando CDCl_3 come solvente e TMS come standard interno. Gli spostamenti chimici (δ) sono riportati in ppm e le costanti di accoppiamento (J) in Hz. I dati sono riportati seguendo l'ordine: spostamento chimico, molteplicità, integrali e costanti di accoppiamento. Gli eccessi enantiomerici dei prodotti sono determinati mediante un sistema HPLC Hitachi L7100 con detector UV Hitachi L-7400, usando una colonna chirale Chiralpack[®] AD-H e miscele eluizione *i*-PrOH/esano. Per la cromatografia su strato sottile sono impiegati fogli 60-F di gel di silice preformati da 0.25 mm. Per la cromatografia flash è usato gel di silice a 40-60 μ . Tutte le rese si riferiscono ai composti spettroscopicamente puri dopo purificazione su colonna cromatografica.

Procedura generale di sintesi dei prodotti aldolici delle piridine carbaldeidi.

In un pallone equipaggiato con ancoretta magnetica sono aggiunti 0.1 g. (0.93 mmol) di 2-piridinacetaldeide, 1.36 mL. (0.0186 mol) di acetone e 0.019 g. (0.19 mmol) di catalizzatore L-prolina. La miscela è lasciata sotto agitazione a 0°C per 24-72 ore, poi addizionata di una soluzione acquosa satura di NH_4Cl ed estratta con etilacetato, anidrificata con Na_2SO_4 , filtrata e concentrata sotto vuoto. La purificazione è effettuata con cromatografia flash usando una miscela di esano/etilacetato.

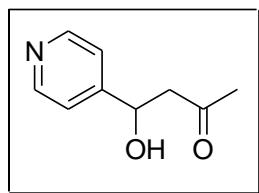
4-idrossi-4-(2-piridil)butan-2-one



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.20 (s, 3H), 2.874-3.056 (m, 2H), 5.171-5.195 (dd, 1H, J= 8.5, 3.5 Hz), 7.174-7.198 (m, 1H), 7.435-7.451 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.673-7.707 (m, 1H), 8.506-8.514 (d, 1H, J= 4 Hz).

Eccesso enantiomerico: 66% *ee* determinato mediante HPLC, colonna Chiralcel® AD-H, solventi esano/*i*-PrOH = 90:10, flusso 1 mL/min, λ = 254 nm; tR(major) = 11.96 minuti, tR(minor) = 13.02 minuti.

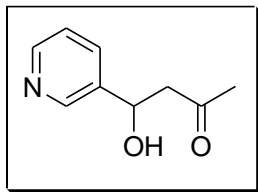
4-idrossi-4-(4-piridil)butan-2-one



Eccesso enantiomerico: 72% *ee* determinato mediante HPLC, colonna Chiralcel® AD-H, solventi esano/*i*-PrOH = 90:10, flusso 1 mL/min, λ = 254 nm; tR(major) = 23.29 minuti, tR(minor) = 21.43 minuti.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.216 (s, 3H), 2.830-2.851 (m, 2H), 5.14-5.17 (dd, 1H, J= 8.5, 4 Hz), 7.286-7.297 (d, 2H, J= 5.5 Hz), 8.576-8.587 (d, 2H, J= 5.5 Hz).

4-idrossi-4-(3-piridil)butan-2-one



Eccesso enantiomerico: 72% *ee* determinato mediante HPLC, colonna Chiralcel® AD-H, solventi esano/*i*-PrOH = 90:10, flusso 1 mL/min, λ = 254 nm; t_R (major) = 25.73 minuti, t_R (minor) = 27.11 minuti.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.20 (s, 3H), 2.81–2.87 (m, 2H), 5.18 (dd, 1H, J = 8.4, 4.0 Hz), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.71–7.75 (m, 1H), 8.45–8.50 (m, 1H).

Note e citazioni

1. Per un libro sull'organocatalisi asimmetrica vedere: A. Berkessel, H. Groger; *Asymmetric Organocatalysis- From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH GmbH KgaA: Weinheim, Germany; **2005**.
2. a) C. F. Barbas III, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 42; b) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Huttl, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1234; c) M. Marigo, K. A. Jorgensen, *Chem. Commun.*, **2006**, 2001; d) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, *40*, 3726; e) J. Emsley, *Chem. Soc. Rev.*, **1980**, *9*, 91; f) C. M. Kleiner, P. R. Schreiner, *Chem. Commun.*, **2006**, 4315; g) A. Erkkila, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5416; per libri vedere: h) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2007**; i) A. Berkessel, H. Groger, *Metal-Free Organic Catalysis in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**.
3. a) R. Kane, *Ann. Phys. Chem., Ser. 2*, **1838**, *44*, 475; b) A. Wurtz, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1872**, *17*, 436; c) A. T. Nielsen, W. J. Houlihan, *J. Org. React.* **1968**, *16*, 1.
4. R. Mahrwald, *Modern Aldol Reactions*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**, Vols. 1-2; per reviews su reazioni aldoliche enantoselettive, vedere: a) E. M. Carreira, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.: Springer: Berlino, Germania, **1999**, Vol. 3, Capitolo 29.1; b) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, S. Matsunaga, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto; Eds.: Springer: Berlino, Germania, **2003**, Supp. 1, Capitolo 29.4.
5. a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, German Patent DE 2102623, **1971**; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
6. U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, German Patent DE 2014757, **1971**; U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1971**, *10*, 496.

7. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2395.
8. W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7386.
9. K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5260.
10. A. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6798.
11. D. E. Ward, V. Jheengut, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8347.
12. S. Kobayashi, Y. Fujishita, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1990**, 1455.
13. a) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8837; b) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, K.-T. Wong, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 918; c) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9524; d) S. E. Denmark, S. B. Winter, X. Su, K.-T. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7404; e) S. E. Denmark, Y. Fan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4233; f) S. E. Denmark, S. B. Winter, *Synlett.*, **1997**, 1087.
14. a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2395. Per una review sulle reazioni aldoliche organocatalizzate da L-prolina, vedere: b) B. List, *Synlett.*, **2001**, 1675; c) B. List, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5573; d) B. List, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 548; e) M. Movassaghi, E. N. Jacobsen, *Science*, **2002**, *298*, 1904; f) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5260.
15. a) T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem.*, **2000**, *112*, 1406; b) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1352; c) C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*; Pergamon: Oxford, **1994**; d) W. D. Fessner, C. Walter, *Top. Curr. Chem.*, **1996**, *184*, 98; e) T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1352.
16. a) H. Groger, J. Wilken, *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, 545; b) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 529.
17. K. Sato, M. Kuriyama, R. Shimazawa, T. Morimoto, K. Kakiuchi, R. Shirai, *Tetrahedron Letters*, **2008**, *49*, 2402.

- 18.** C. A. Diaz, J. Allocco, M. A. Powles, L. Yeung, R. G. K. Donald, J. W. Anderson, P. A. Liberator, *Molecular & Biochemical Parasitology*, **2006**, *146*, 78.
- 19.** a) B. M. Choudary, L. Chakrapani, T. Ramani, K. V. Kumar, M. L. Kantam, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 9571; b) M. L. Kantam, T. ramani, L. Chakrapani, K. V. Kumar, *Tetrahedron Letters*, **2008**, *49*, 1498.
- 20.** a) Y. Liu, J. Wang, Q. Sun, R. Li, *Tetrahedron Letters*, **2011**, *52*, 3584; b) H. Yang, S. Mahapatra, P. H.-Y. Cheong, R. Carter, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7279; c) M. Lombardo, S. Easwar, F. Pasi, C. Trombini, D. D. Dhavale, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 9203; d) C. Chuanling, W. Wenliang, *Chin. J. Chem.*, **2011**, *29*, 196; e) H. Yang, R. G. Carter, *Org. Lett.*, Vol 10, **2008**, *20*, 4649; f) Z.-B. Xie, N. Wang, G.-F. Jiang, X.-Q. Yu, *Tetrahedron Letters*, **2013**, *54*, 945; g) T. He, K. Li, M.-Y. Wu, M.-B. Wu, N. Wang, L. Pu, X.-Q. Yu, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 5136; h) J. N. Moorthy, S. Saha, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 739.
- 21.** a) S. S. Chimni, D. Mahajan, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5019; b) M. Banerjee, S. Das, M. Yoon, H.- J. Choi, M.- H. Hyun, S.-M. Park, G. Seo, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 7524; c)
- 22.** T. Kano, O. Tokuda, K. Maruoka, *Tetrahedron Letters*, **2006**, *47*, 7423.

CAPITOLO 4

Reazioni di Michael

4.1 Introduzione generale

La reazione di Michael fu scoperta nel 1887 da Arthur Michael che gli attribuì il nome, egli dimostrò che un'addizione intermolecolare coniugata, di un carbanione stabilizzato, a un'olefina elettrone-deficiente, poteva essere un nuovo ed efficiente metodo per la formazione di un nuovo legame C-C¹.

Nell'addizione di Michael un nucleofilo è aggiunto a un accettore α,β -insaturo nella posizione β .

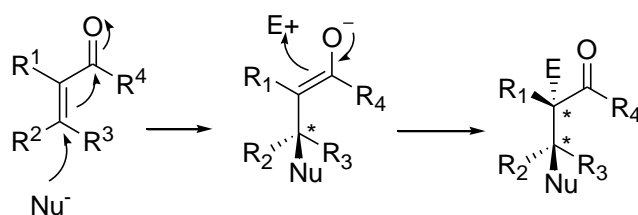


Fig. 1: schema generale di una addizione di Michael.

Il nucleofilo Nu^- è generato mediante deprotonazione di un suo precursore NuH , l'addizione di Nu^- a un accettore prochirale genera uno stereocentro al carbonio in β dell'accettore. Ulteriormente l'anione enolato intermedio può reagire con un elettrofilo E^+ generando un secondo centro chirale nel carbonio in α dell'accettore.

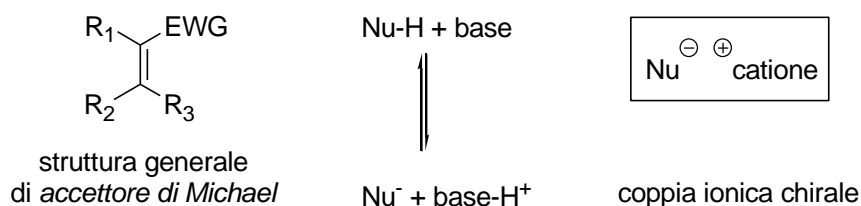


Fig. 2: strutture generiche di un accettore di Michael, di un nucleofilo e di una coppia ionica chirale come catalizzatore. (EWG gruppo elettron attrattore come chetone, estere, nitrile, solfone, nitro-gruppo, ecc...).

Questo meccanismo implica la differenziazione delle due facce enantiotopiche e l'addizione al carbonio β dell'accettore di Michael può avvenire in due modi: a) deprotonazione di NuH con una base chirale che porta a una coppia ionica chirale, questa dovrebbe addizionarsi all'accettore in maniera asimmetrica, generando un centro stereogenico; b) catalisi a trasferimento di fase in cui NuH può essere deprotonato da una base achirale in una fase e l'anione Nu⁻ è trasportato nella fase organica da un catalizzatore a trasferimento di fase. Anche in questo caso risulta una coppia ionica chirale che si può addizionare in maniera asimmetrica all'accettore. Questo metodo fornisce un intorno chimico chirale in cui far avvenire la reazione e, può essere considerato come l'approccio classico per la reazione di Michael asimmetrica organocatalizzata, tuttavia negli ultimi tempi sono emerse delle alternative altamente efficienti a questo metodo. Uno di questi consiste nell'attivare gli accettori, -spesso sono delle aldeidi α,β -insature (R⁴=H) e chetoni (R⁴=alchile), mediante conversione reversibile in uno ione imminio chirale. Studi effettuati da Yamaguchi², MacMillan³, Jorgensen⁴ e List⁵ dimostrano che le ammine secondarie chirali catalizzano la reazione di addizione di Michael attraverso l'attivazione di un elettrofilo insaturo via ione imminio.

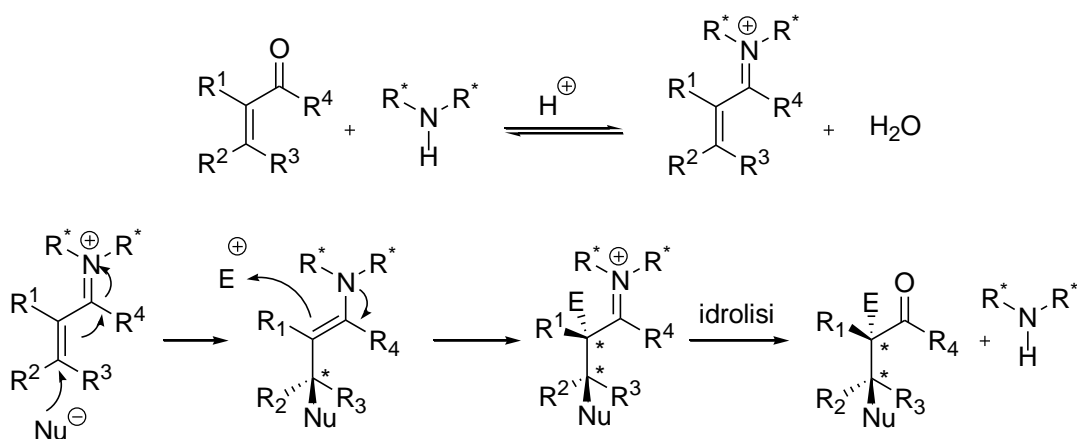


Fig. 3: attivazione di un accettore di Michael mediante la formazione di uno ione imminio.

Come si vede dall'immagine, la condensazione reversibile di un'aldeide α,β -insatura con un'ammina secondaria chirale porta alla formazione di uno ione imminio α,β -insaturo chirale. La reazione con un nucleofilo dà origine ad un'enammina che può reagire con un elettrofilo, è poi idrolizzata per dare un composto carbonilico con un secondo centro stereogenico nella posizione α .

Il secondo approccio invece dà origine a un'enammina; se il nucleofilo è un anione enolato, esso può essere rimpiazzato da un'enammina chirale, formata reversibilmente dalla reazione dal composto carbonilico iniziale e un'ammina secondaria chirale.

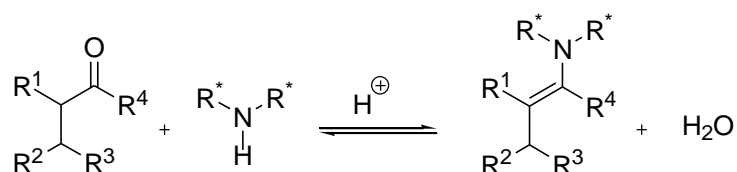


Fig. 4: attivazione di un donatore carbonilico mediante formazione di un'enammina.

Il primo esempio di addizione di Michael asimmetrica di nucleofili a enoni, risale alla metà degli anni 70. Nel 1975, Wynberg e Helder⁶ dimostrarono che la chinina catalizza l'addizione di diversi donatori di Michael al metilvinil chetone in

maniera asimmetrica. Hermann e Wynberg⁷ più tardi riportarono in maniera più dettagliata la reazione tra il 2-carbometossi-indanone e il metilvinil chetone catalizzata da chinina e chinidina ottenendo il prodotto di addizione con eccellenti rese e buoni eccessi enantiomerici.

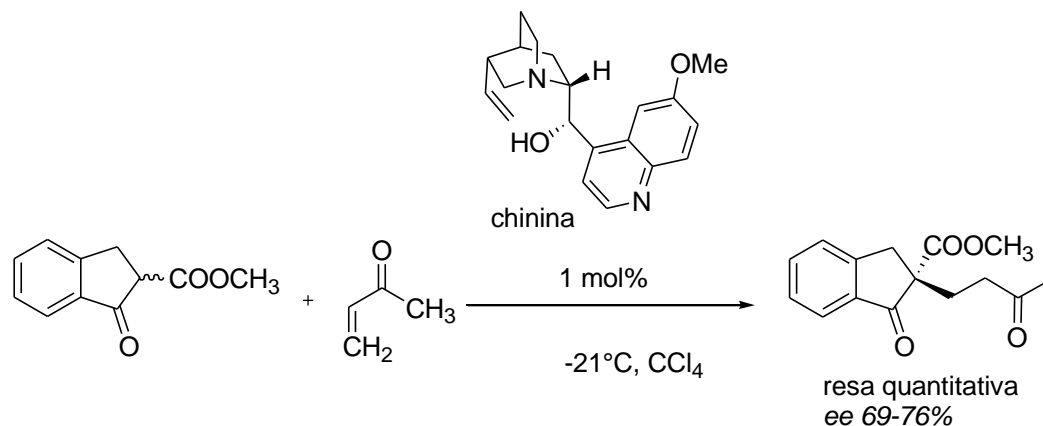


Fig. 5: reazione tra il 2-carbometossi-indanone e il metilvinil chetone catalizzata da chinina di Hermann e Wynberg⁷.

La stessa reazione condotta, invece con idrossidi d'ammonio quaternari nelle stesse condizioni, porta al prodotto con eccessi enantiomerici molto bassi, 9-22%.

L'addizione di Michael di nucleofili come l'indanone è stata oggetto di numerosi altri studi, d'Angelo e Cavè⁸ ad esempio, fecero reagire l'indanone e il metilvinil chetone con un derivato della chinina supportata da una fase solida, ottenendo un'alta resa, 85% ed ee 87%. Mentre copolimeri di alcaloidi della cincona con acrilonitrile, furono utilizzati da Kobayashi e Iwai⁹ ottenendo un'ottima resa, ma uno scarso eccesso enantiomerico (42%). Oda e collaboratori¹⁰ ottennero una resa chimica praticamente quantitativa, ma accompagnato, stavolta, da una più alta resa enantiomerica (65%). Una delle reazioni di addizione di Michael con catalizzatori a trasferimento di fase sviluppata da Conn e collaboratori¹¹ è riportata in figura 6.

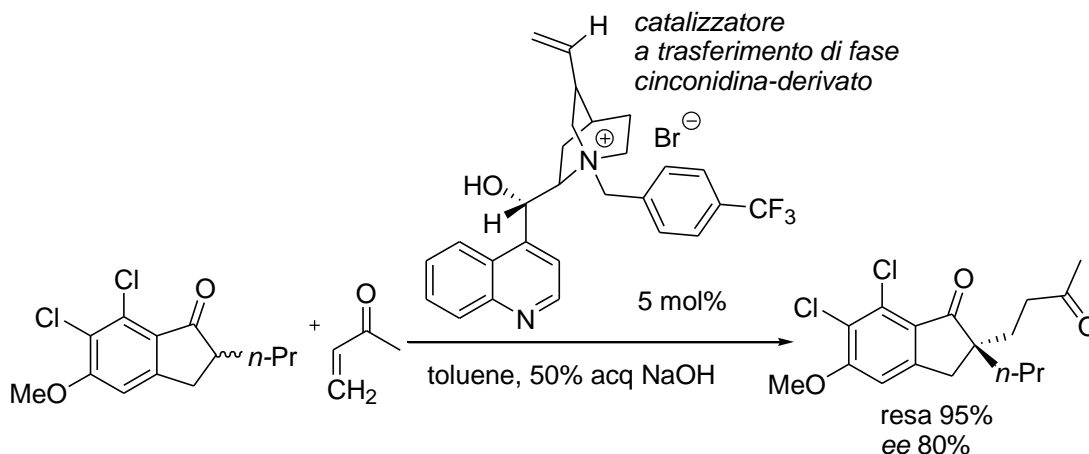


Fig. 6: reazione di Michael tra il 6,7-dicloro-5-metossi-2-propil-indanone e il metilvinil chetone e catalizzato dal derivato della cinchonidina.

Il 6,7-dicloro-5-metossi-2-propil-indanone fatto reagire con il metilvinil chetone, in condizioni di trasferimento di fase, e catalizzato dal derivato della cinchonidina portava al prodotto di addizione di Michael.

Per generare gli ioni imminio accettori o le enammine donatori di Michael possono essere utilizzati amminoacidi naturali. La L-prolina è stata usata numerose volte per la generazione di ioni imminio reversibili a partire da composti carbonilici α,β -insaturi.

Nel 1993, Yamaguchi et al.¹² riportarono uno dei primi esempi di reazione di Michael catalizzata da un sale di rubidio e L-prolina, tuttavia bisognerà aspettare il 2000 con il lavoro pubblicato da Hanessian e Pham¹³ per avere una reazione di Michael catalizzata dalla sola prolina. La reazione tra nitroalcani e enoni ciclici, fornì ottimi eccessi enantiomerici quando fu usato come additivo basico la *trans*-2,5-dimetilpiperazina, in quantità equimolare rispetto all'enone.

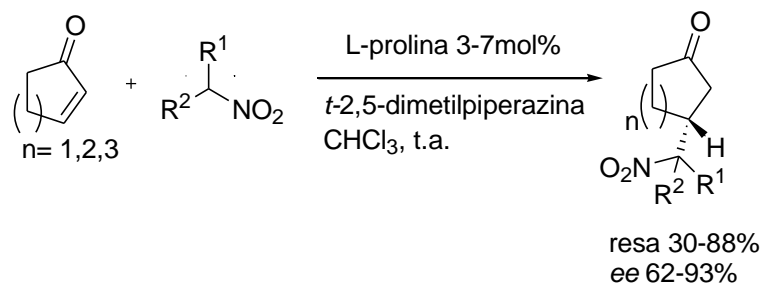


Fig. 7: reazione di Hanessian e Pham¹³ tra enoni ciclici e nitroalcani.

List¹⁴ a sua volta pubblicò un lavoro in cui sintetizzava degli addotti di Michael a partire da diversi enoni e nitrolefine. Tuttavia nelle condizioni di reazione da lui usate, cioè in DMSO a temperatura ambiente con L-prolina al 15 mol%, le rese chimiche ottenute e i rapporti diastereoselettivi furono elevati, mentre ottennero eccessi enantiomerici molto bassi; 23% come valore massimo.

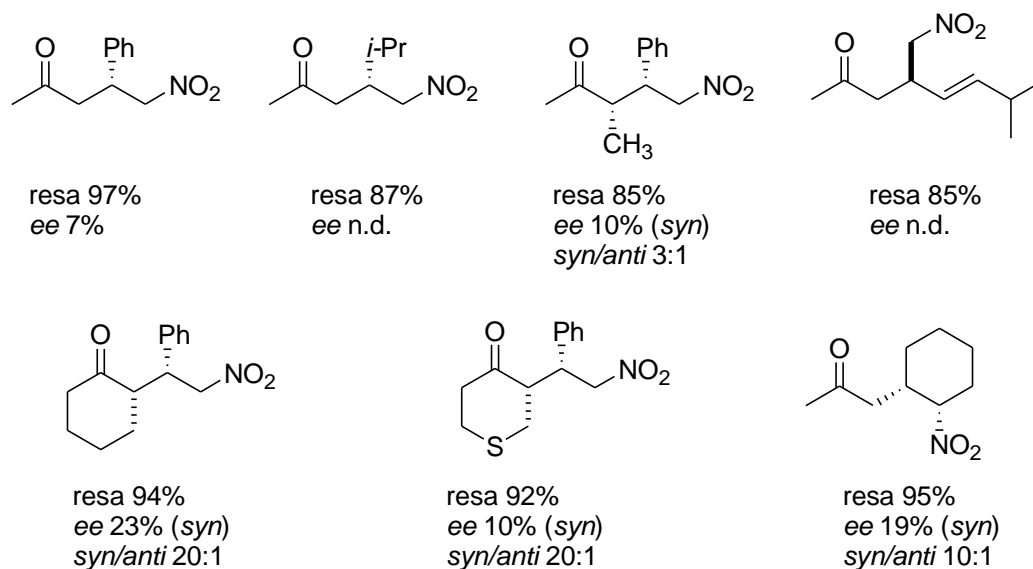


Fig. 8: addotti di Michael sintetizzati da List¹⁴.

Enders e Seki¹⁵ invece, trovarono come solvente migliore il metanolo, ottenendo un'enantioselezione notevolmente più elevata rispetto al lavoro di List, con eccessi enantiomerici dell'ordine del 70%. Fecero reagire il *trans*- β -nitrostirene con chetoni in metanolo, a temperatura ambiente, utilizzando sempre la L-prolina (20 mol%) come catalizzatore.

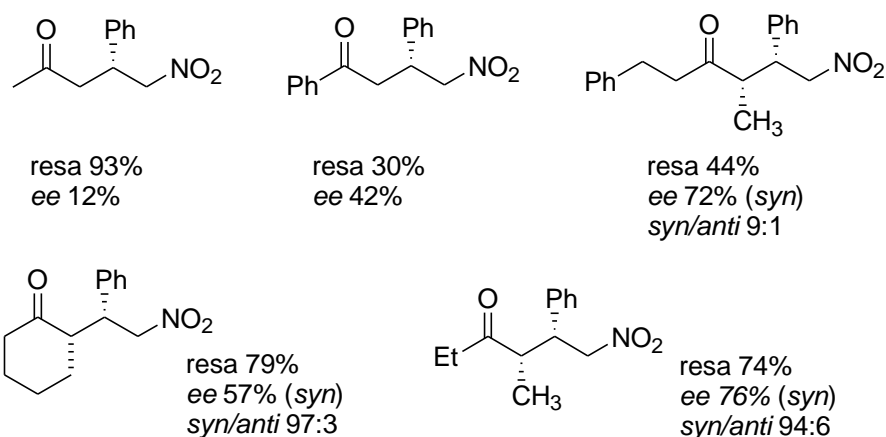


Fig. 9: addotti di Michael sintetizzati da Enders e Seki¹⁵.

Oltre alla L-prolina sono stati testati altri catalizzatori, un esempio è il catalizzatore utilizzato da Jørgensen¹⁶, che preparò un derivato della fenilalanina a partire dalla L-fenilalanina, metilammina e acido gliossilico, con alte rese.

In presenza del catalizzatore, il dialchilmalonato, può essere addizionato asimmetricamente ad una varietà di enoni.

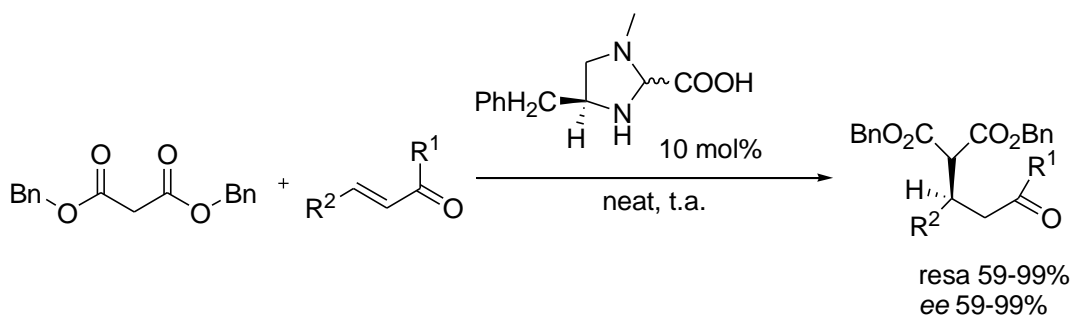
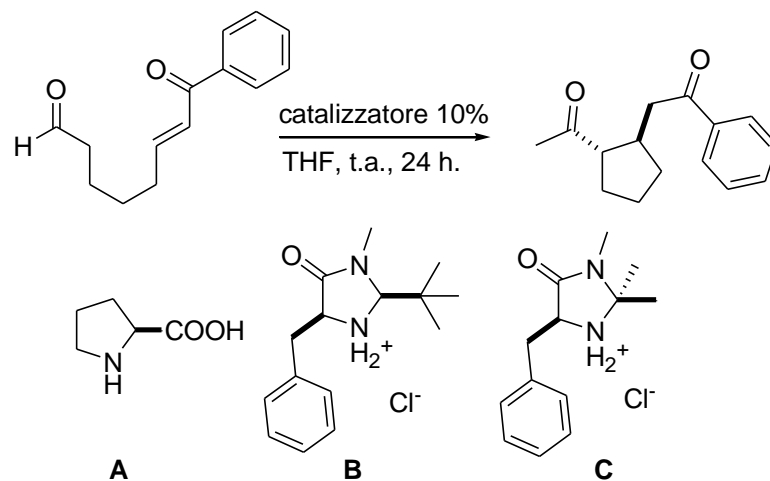


Fig. 10: esempio di reazione di Michael eseguita da Jørgensen¹⁶.

La grandezza e l'ingombro dei gruppi alchilici presenti nel malonato è di cruciale importanza per l'enantioselezione; nel delicato equilibrio tra enantioselezione e il mantenimento di una certa reattività, il bis-benzil malonato si è rivelato il migliore.

Da quando la reazione di Michael è stata scoperta, sono stati fatti notevoli passi avanti e sono usciti numerosi lavori sulle reazioni intermolecolari.

Gli esempi presenti in letteratura di reazioni di Michael intramolecolari¹⁷ sono rari, ancora più difficili da trovare sono esempi di reazioni di Michael intramolecolari asimmetriche di aldeidi. Il primo esempio di reazione di Michael intramolecolare asimmetrica di aldeidi è stato proposto da List^{17e} che realizza un'efficiente ciclizzazione di un formil enone.



Ctz	Resa%	d.r.(anti/syn)	ee % (anti)
A	85	2:1	15
B	99	19:1	39
C	99	24:1	97

Fig. 11: primo esempio di reazione di Michael intramolecolare asimmetrica di aldeidi proposto da List^{17e}.

Come reazione modello presero il formil enone e studiarono la ciclizzazione di Michael intramolecolare ammino-catalizzata per dare la chetoaldeide. La reazione, catalizzata da (S)-prolina a temperatura ambiente in DMF, ha fornito buone rese chimiche, ma non ha dato buoni risultati in termini di rese enantiomeriche e diastereoselezione. Mentre, gli ossazolidinoni di MacMillan si sono rivelati molto efficienti nel catalizzare la reazione di ciclizzazione fornendo risultati notevolmente migliori.

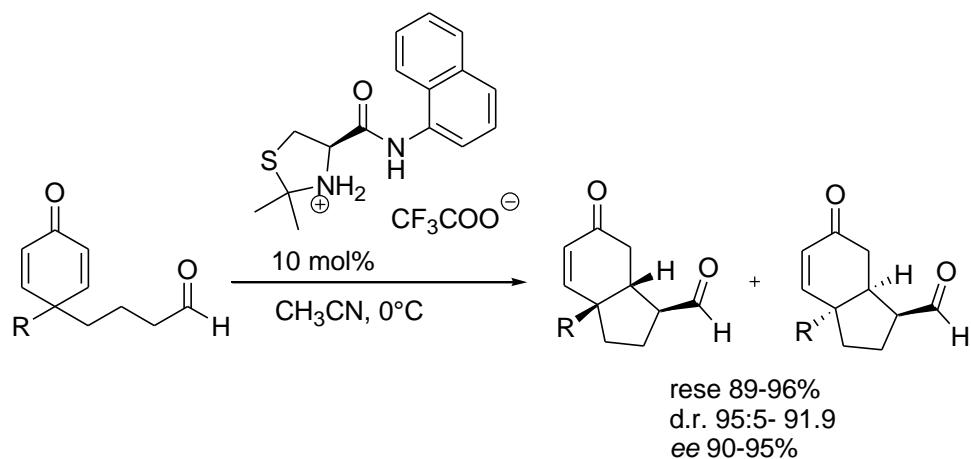


Fig. 12: esempio di reazione di Michael con ciclizzazione studiato da Hayashi e collaboratori¹⁸.

Hayashi e collaboratori¹⁸ hanno formato una molecola con due anelli condensati e tre centri stereogenici in un singolo step, usando un catalizzatore derivato della cisteina salificato con acido trifluoroacetico. Il prodotto è ottenuto con un'elevata diastereoselezione ed enantioselezione. Il catalizzatore si è rivelato molto efficiente, infatti, la reazione è completata in tre ore.

Quando il substrato 4-(3-formilpropil)-cicloesa-2,5-dienone è trattato con una quantità catalitica di L-prolina, la reazione procede lentamente e con scarsi risultati, formando il prodotto di reazione con basse rese chimiche e scadenti eccessi enantiomerici (11%). Anche il catalizzatore di MacMillan ha fornito bassi eccessi e lunghi tempi di reazione.

4.2 Risultati e discussione

Il gruppo di ricerca di Tu¹⁹ ha esteso una già nota migrazione 1,2-sigmatropica con trasposizione semipinacolica²⁰ ad un sistema vinilico γ -idrossi chetone, il quale può risultare analogo ad una specie elettrofila elettron-deficiente vicina ad un carbonio terziario recante un gruppo ossidrilico, portando alla creazione di stereocentri quaternari²¹.

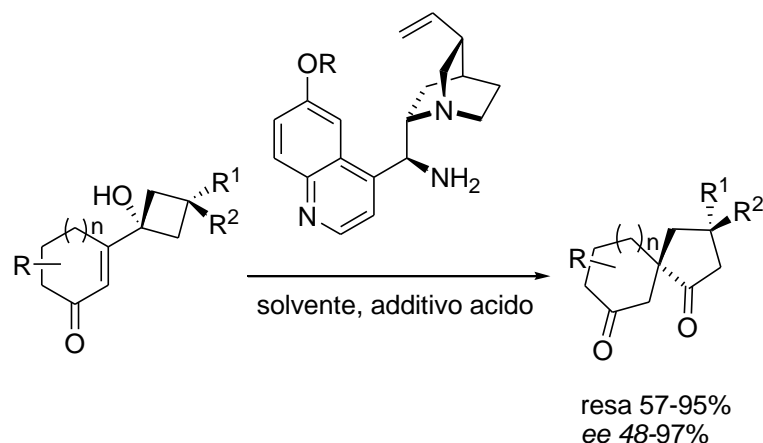


Fig. 13: reazione di Tu¹⁹, propone una migrazione 1,2-sigmatropica con trasposizione semipinacolica²⁰ ad un sistema vinilico α -idrossi chetone.

Essi svilupparono una trasposizione vinilica asimmetrica α -chetolica, via migrazione del carbonio, con trasposizione 1,2-semipinacolica con la costruzione di centri stereogenici quaternari²¹. Essi ottennero un composto spirociclico dichetonico, che è un importante *building block* per la sintesi di numerosi composti farmaceutici e prodotti naturali.

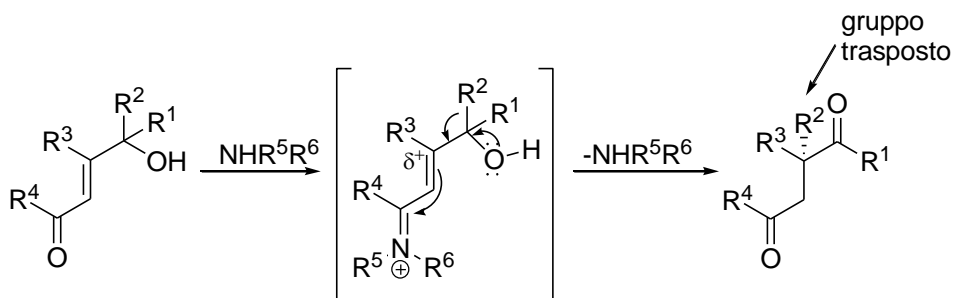


Fig. 14: migrazione semipinacolica tipo 1,2 e imminio catalisi nella trasposizione vinilica α -chetolica.

L'idea di base di questo lavoro è di eseguire una reazione di Michael intramolecolare che permetta l'espansione dell'anello butanico. Affinchè una reazione di Michael possa avvenire, è necessario che un doppio legame si trovi in posizione α,β rispetto al carbonile, o in generale a un gruppo elettrone-attrattore, se questo sistema non esiste occorre inserirlo.

Questa procedura è tutt'altro che semplice perchè comporta la generazione di un legame C-C dove uno degli atomi di carbonio è ibridato sp^2 e l'altro è un gruppo carbonilico. Una possibile strategia comporterebbe la riduzione del gruppo carbonilico a OH, l'inserzione di un alogeno nella posizione β al carbonile, lo scambio metallo alogeno, la reazione con il composto carbonilico e l'ossidazione finale del gruppo OH a gruppo carbonilico. Questa sequenza è ancora praticabile quando il sistema α - β -insaturo fa parte di un ciclo, ma diventa quasi impossibile su un carbonile α - β -insaturo non ciclico. La strategia proposta in questo studio è quella di legare al substrato una molecola di diossene, il quale maschera la funzione carbonilica α , β -insatura. Questa funzione può essere facilmente liberata attraverso una semplice reazione di retro Diels-Alder.

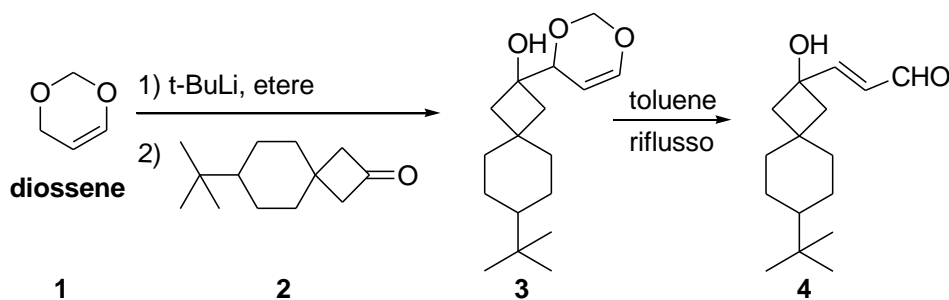


Fig. 15: schema di sintesi della preparazione dell'accettore-donatore di Michael.

Nella figura 15 è riportata la strategia proposta; il diossene^{22a,b} è deprotonato nella posizione allilica con $t\text{-BuLi}$ e successivamente fatto reagire con il substrato spiranico **2**, così da ottenere il prodotto **3**. La funzione carbonilica α - β -insatura è successivamente, liberata con una reazione di retro-cicloaddizione trattando il composto **3** in toluene a refluxo. Il composto **4** possiede il donatore e l'accettore di Michael.

Il diossene non è un prodotto commerciale e la sintesi, apparentemente semplice, comporta notevoli difficoltà.

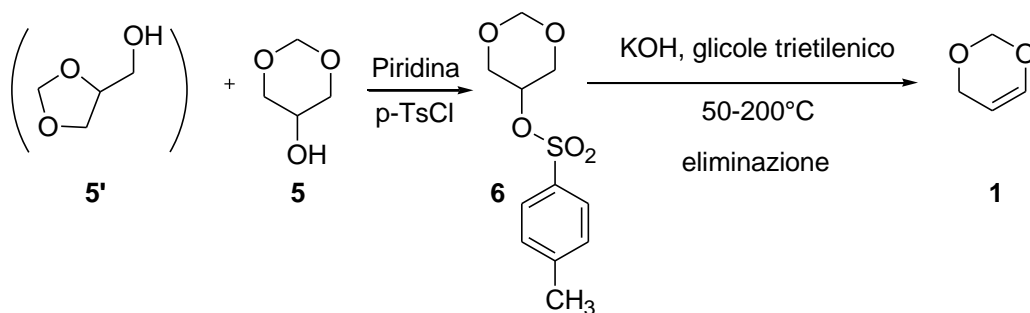


Fig. 16: schema di preparazione del diossene **1**.

Il glicerolo formale (**5**) non è puro ma è venduto dalla Sigma-Aldrich come una miscela di due prodotti in equilibrio tra loro: il ciclo a cinque (**5'**) e sei (**5**) termini. Il composto **5** che porta al diossene è presente nella miscela solamente al 63%; ma una separazione dal derivato diossanico non è possibile nè per distillazione, in quanto i due composti sono in l'equilibrio e un aumento della temperatura non farebbe altro che aumentare la velocità di interconversione tra i due cicli, nè con altri sistemi separativi.

L'unico modo per separarli consiste nel trasformare i due cicli nei corrispondenti tosilati, il ciclo a sei termini precipita perchè è un solido cristallino (**6**), mentre quello a cinque termini rimane liquido, permettendo in questo modo la separazione per filtrazione e la successiva purificazione per cristallizzazione. Questa operazione comporta, in ogni caso, la perdita di circa il 40% del prodotto di partenza. La trasformazione dell'alcol in tosilato non è solo funzionale alla separazione, ma è un'operazione necessaria per trasformare l'alcol in alchene, (l'-OH è un pessimo gruppo uscente). Nonostante il gliceroformale sia una miscela di due prodotti, la formazione del tosilato e la successiva separazione sono operazioni facili e possono essere condotte su scala dell'ordine di 50-100 g. e il prodotto è ottenuto con buone rese.

La reazione di eliminazione è condotta tra 50 e 200°C, il prodotto è distillato durante la reazione sia per evitare che si decomponga, sia perchè, considerata la sua temperatura di ebollizione (75-76°C^{22a,b lit}), necessiterebbe di un reattore chiuso. In questo stadio la resa della reazione crolla al 10%. L'estrazione con decano e la successiva distillazione portano ad un prodotto privo d'impurezze ma

in miscela con il decano. Per capire se il drammatico abbassamento di resa nell'ultimo stadio è dovuto alla bassa resa della reazione o a una perdita di prodotto durante la distillazione, quest'ultima operazione è stata condotta utilizzando refrigeranti raffreddati a -80°C con ghiaccio secco. Nessun miglioramento è stato osservato.

Un altro problema è rappresentato dal fatto che questo composto non è completamente insolubile in acqua, di conseguenza è difficile anche l'estrazione con le comuni tecniche usate in un laboratorio di chimica organica, considerate anche le piccole quantità con le quali viene ottenuta.

E' pertanto verosimile che il processo di eliminazione sia quello che abbassa la resa a causa del fatto che il gruppo uscente e il protone non sono disposti in posizione *anti*-periplanare, condizione indispensabile per far avvenire la reazione di eliminazione. Il gruppo tosile che è parecchio ingombrante, si dispone prevalentemente nella conformazione equatoriale e solo in piccola percentuale in quella assiale, che è quella che permette l'eliminazione generando poi il prodotto finale.

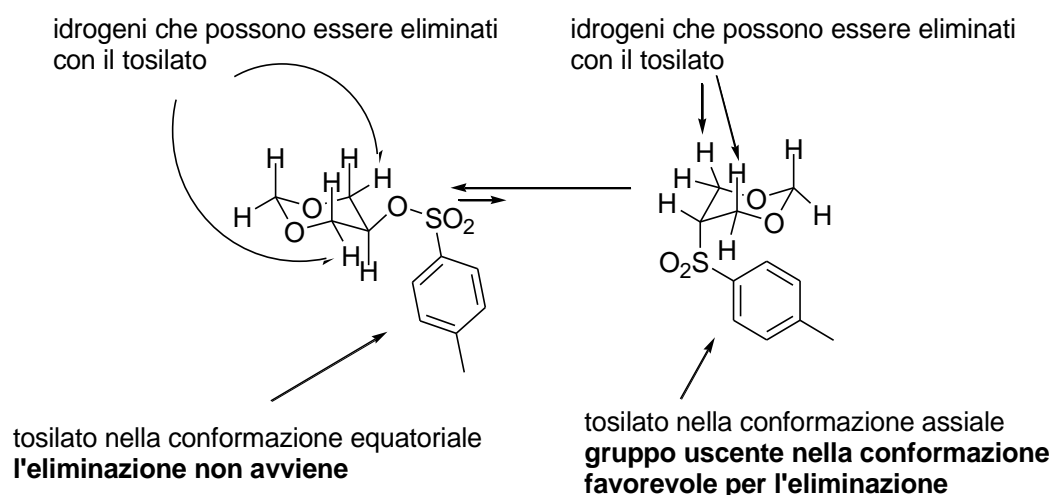


Fig. 17: conformazioni del 5-*p*-toluensolfonato-1,3-diossano.

Nonostante tutte le difficoltà è stata, comunque, sintetizzata una piccola quantità di prodotto da utilizzare per le reazioni successive. Anche tutti i derivati ciclobutanonici non sono commerciali e sono sintetizzati secondo le metodologie

presenti in letteratura²³. Una volta che è ottenuto il prodotto **4**, con la metodologia sopra descritta, esso è utilizzato per la reazione di Michael intramolecolare con espansione d'anello ciclobutanico, generata dalla migrazione di un carbanione.

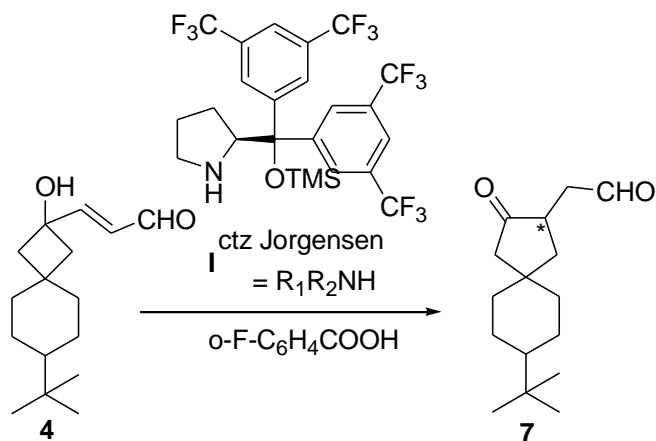


Fig. 18: reazione di Michael con espansione d'anello catalizzata dal catalizzatore di Jørgensen.

Il meccanismo proposto prevede la formazione di uno ione imminio generato in situ dalla funzione amminica del catalizzatore con il carbonile del substrato. Lo ione imminio è in risonanza con la sua forma enamminica la quale possiede una carica positiva sul carbonio in β , questa, successivamente induce la migrazione del carbanione con espansione d'anello. La carica positiva viene trasferita sul carbonio carbinolico il quale perde il protone generando il chetone. Contemporaneamente si ha l'idrolisi dell'enammina che riforma il gruppo aldeidico.

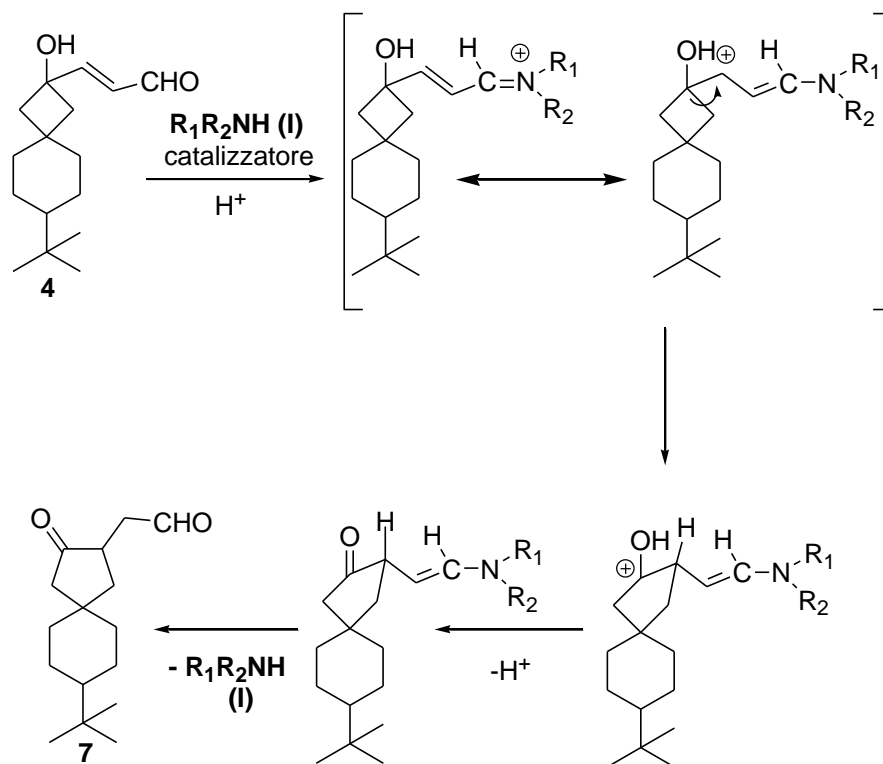


Fig. 19: meccanismo di reazione proposto.

I risultati ottenuti finora sono solo preliminari, tuttavia ci permette di dire che la reazione avviene con buone rese sia chimiche sia enantiomeriche, anche se ovviamente deve ancora essere ottimizzata.

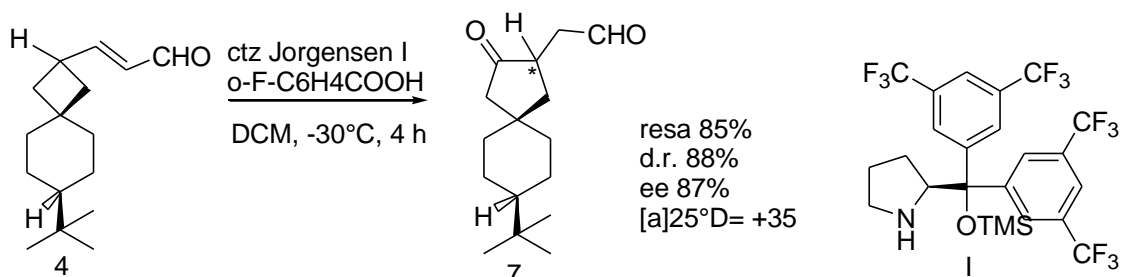


Fig. 20: risultati preliminari ottenuti.

La reazione è stata testata su composti spiranici e anche su ciclobutanoli sostituiti in posizione 3 fornendo dei risultati analoghi, tuttavia per ottimizzare le rese chimiche e stereochimiche dovranno essere testati altri catalizzatori come i derivati della cincona che assieme al catalizzatore di Jorgensen sono i più utilizzati per le reazioni di Michael.

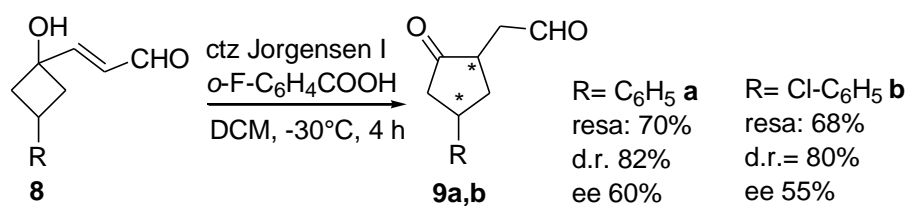


Fig. 21: risultati ottenuti con il ciclobutanoli.

È di fondamentale importanza, fare alcune considerazioni stereochimiche sulla natura dei reagenti e dei prodotti riportati in queste reazioni. Il substrato **4** (figura 20) è un composto chirale in forma racemica, non presenta centri di asimmetria ma chiralità assiale. Il prodotto risultante **7** presenta isomeria geometrica in virtù del fatto che i sostituenti sull'anello ciclopentanico (ossigeno e formilmetil) non si trovano più sull'asse del sistema spiranico. Presenta, inoltre, chiralità centrale sul carbonio ciclopentanico recante il gruppo formilmetil, il quale genera anche chiralità assiale. L'inversione della configurazione sullo stereocentro genera inversione della chiralità assiale producendo l'altro enantiomero. Un'inversione delle posizioni relative del gruppo *t*-butilico e chetonico genera uno stereoisomero geometrico che inverte la chiralità assiale, ma non quella centrale. Come risultato finale si possono generare due coppie di enantiomeri tra loro diastereoisomeri, (figura 22).

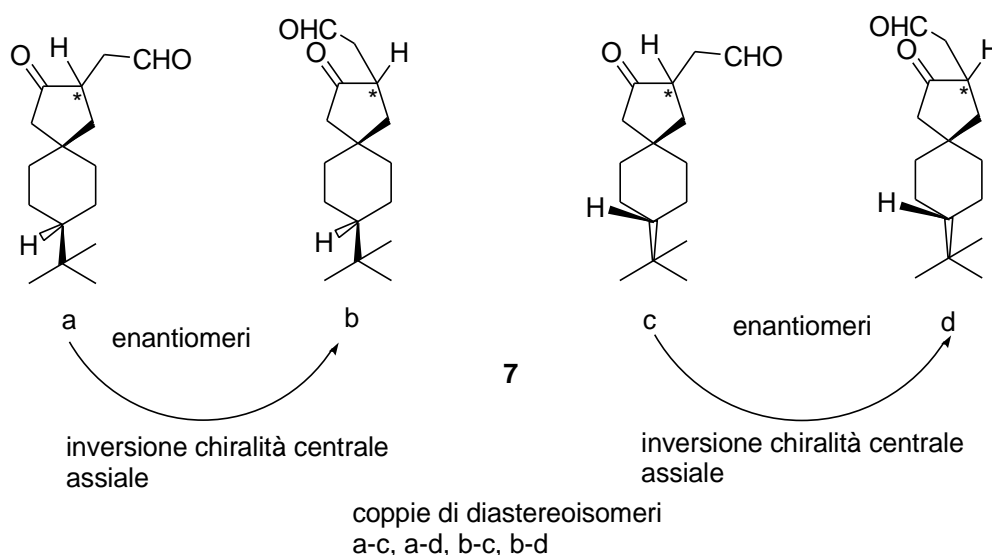


Fig. 22: coppie di enantiomeri e diastereoisomeri possibili.

Facendo un'analoga analisi sulla stereochimica della reazione che da **8** porta a **9** (figura 21), si può osservare che il composto **8** è achirale, presenta isomeria geometrica, ma è stato ottenuto nella forma Z, la trasformazione in **9** porta alla formazione di due stereocentri, uno dei quali deriva dall'atomo di carbonio prochirale 3 del ciclobutanone, l'altro è il carbonio in β al gruppo aldeidico, (figura 23).

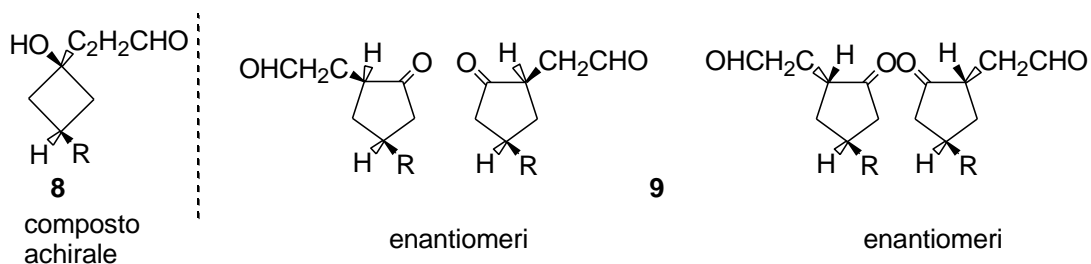


Fig. 23: coppie di enantiomeri possibili.

4.3 Conclusioni

La reazione è di notevole valore ed è un nuovo approccio per l'ottenimento di ciclopentanoni e spirociclopentanoni enantiomericamente arricchiti con l'uso della catalisi organica da ciclobutanoli e spirociclobutanoli sostituiti. E' inoltre, da rimarcare che sotto il punto di vista stereochimico i risultati che si ottengono dalle due reazioni sono molto diversi, infatti, nel caso dei ciclopentanoni semplici si ha un processo di desimmmetrizzazione, mentre l'altra reazione porta ad una risoluzione racemica.

Attualmente la difficoltà più grande consiste nell'ottenere il diossene con buone rese, ciò rappresenta un ostacolo all'intera strategia. Secondo i dati di letteratura il diossene è stato sintetizzato e ottenuto con buone rese, ma questi dati si sono rivelati completamente falsi. Sono stati provati diversi approcci presenti in letteratura su eteri ciclici²², ma la particolarità del substrato -non è un semplice etere ciclico ma piuttosto un acetale-, rende il diossene sensibile ai reagenti acidi, i quali portano facilmente all'apertura dell'anello.

4.4 Procedura sperimentale

Metodi generali e materiali

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$ sono registrati usando spettrometri VARIAN[®] a 300, 400, 500 MHz, a temperatura ambiente e usando CDCl_3 come solvente e TMS come standard interno. Gli spostamenti chimici (δ) sono riportati in ppm e le costanti di accoppiamento (J) in Hz. I dati sono riportati seguendo l'ordine: spostamento chimico, molteplicità, integrali e costanti di accoppiamento. Gli eccessi enantiomerici dei prodotti sono determinati mediante l'utilizzo di HPLC Waters 600 con detector UV Waters 996 Photodiode Array Detector, usando come colonne chirali analitiche Chiralcel[®] OD-H e Chiralpack[®] AS-H; come solventi di eluizione miscele di *i*-PrOH/esano. La rotazione ottica è misurata a 21-32 °C con un polarimetro PolAAR 32. Per la cromatografia su strato sottile sono impiegati fogli 60-F di gel di silice preformati da 0.25 mm. Per la cromatografia flash è usato gel di silice a 40-60 μ . Tutte le rese si riferiscono ai composti spettroscopicamente puri dopo purificazione su colonna cromatografica.

Schema delle reazioni

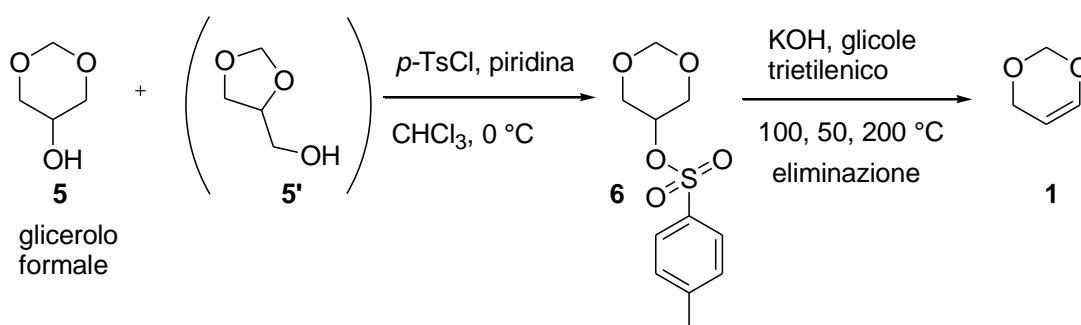
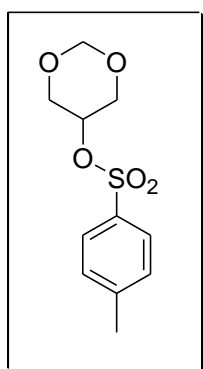


Fig. 24: sequenza di reazioni per la sintesi di 1,3-diossene^{22 a,b} 3.

Procedura generale per la sintesi di 5-*p*-toluensolfonato-1,3-diossano (6)^{22 a,b}

A una miscela di glicerolo formale (Sigma-Aldrich) 10g. (0.097 mol), sono aggiunti 19.08 g. (0.1 mol) di cloruro di *p*-toluensolfonato, 20 mL. di cloroformio anidro distillato di fresco e conservato sotto setacci molecolari, segue l'aggiunta di 9.68 mL. (0.12 mol) di piridina anidra distillata di fresco e conservata sotto setacci molecolari, nell'arco di un'ora e alla temperatura di 0°C. La miscela è lasciata sotto agitazione per tutta la notte. La mattina dopo è frazionata con 12 mL. di acqua e 12 mL. di cloroformio, le fasi separate con un imbuto separatore e la fase acquosa estratta con cloroformio. La fase organica è anidrificata con Na₂SO₄, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il residuo è lasciato cristallizzare e poi separato dal liquido soprannatante mediante una filtrazione sotto vuoto con un imbuto a vetro con setto sinterizzato. Il solido residuo è purificato mediante cristallizzazione a caldo con etanolo. Resa 86%.



Aspetto: solido cristallino bianco. Punto fusione 89 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.44 (s, 3H), 3.77 (dd, 2H, J= 12.0, 3.8 Hz), 3.96 (dd, 2H, J= 12.0, 3.5 Hz), 4.41-4.47 (m, 1H), 4.73 (d, 1H, J= 6.3 Hz), 7.34 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.80 (d, 2H, J= 8.4 Hz).

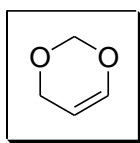
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 21.6, 68.6, 70.6, 93.4, 127.8, 130.0, 145.2.

Analisi calcolata per C₁₁H₁₄O₅S (258.3): C, 51.15; H, 5.46. Trovato: C, 51.03; H, 5.44.

I dati corrispondono a quelli forniti in letteratura.^{22 a,b}

Procedura generale per la sintesi di 1,3-diossene (1)^{22 a,b}

In un pallone a tre colli da 1L. munito di: termometro, ancoretta magnetica, condensatore di Liebig, equipaggiato di un termometro per misurare la temperatura del distillato, palloni di raccolta e un refrigerante raffreddato a ghiaccio secco, sono aggiunti 34.8 g. (0.62 mol) di KOH, in 213 mL. di glicole trietilenico. La sospensione è scaldata a 100 °C fino a completa dissoluzione. Una volta diventata omogenea si interrompe il riscaldamento e si raffredda a 50 °C, a questo punto si aggiunge il 5-*p*-toluensolfonato di 1,3-diossano in un'unica soluzione. La miscela è riscaldata lentamente nell'arco di quattro ore fino alla temperatura di 200 °C, durante il riscaldamento l'1,3-diossene comincia a distillare, la reazione continua fino al termine della distillazione. Il prodotto raccolto nel pallone è poi distillato per purificarlo dall'acqua eventualmente presente. Resa 10%.



Aspetto: liquido incolore. Punto di ebollizione 78 °C.

¹H NMR (200 MHz, CCl₄) δ: 4.13 (dd, 2H, *J*= 2.5, 1.9 Hz), 4.79 (dt, 1H, *J*= 6.4, 2.6 Hz), 4.94 (*s*, 2H), 6.45 (dt, 1H, *J*= 6.4, 1.9 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 64.6, 90.5, 102.7, 143.6.

I dati spettrali corrispondono a quelli forniti in letteratura.^{22c}

Schema delle reazioni

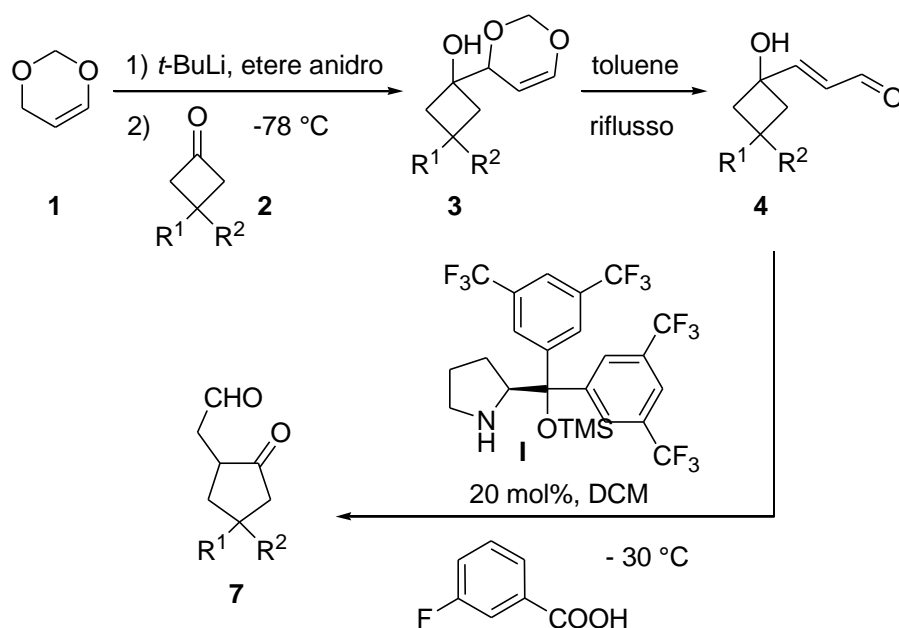
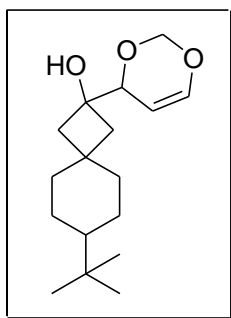


Fig. 25: sequenza di reazione per la sintesi di ciclopentanoni e spirociclopentanoni **7**.

Procedura generale per la sintesi di 1-(1,3-dioss-4-ene)-spirociclobutanoli sostituiti in posizione 4 e 1-(1,3-dioss-4-ene)-ciclobutanoli sostituiti in posizione 3 (**3**)

In un pallone a tre colli da 50 mL. precedentemente anidrificato con la pistola termica sotto un flusso di argon per eliminare il fondo di umidità, equipaggiato con un termometro, ancoretta magnetica, un imbuto da carico e un setto di gomma, sono aggiunti a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 0.5 g. (5.8 mmol) di 1,3-diossene con una siringa e 5 mL. di etere etilico anidro distillato di fresco con sodio, si aggiungono nell'imbuto da carico 4 mL. (6 mmol) di *t*-BuLi con 5 mL. di etere etilico anidro e si lascia agitare per 15 minuti. Trascorso questo tempo sono aggiunti 1.16 g. (6 mmol) di spirociclobutanone con 5 mL. di etere etilico. Si lascia per 20 minuti a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, si spegne il criostato e si lascia andare a temperatura ambiente. La miscela è poi addizionata di acqua, estratta con etere etilico, anidrificata con Na_2SO_4 , filtrata e concentrata sotto vuoto. Il grezzo è cromatografato con flash cromatografia utilizzando come solvente una miscela di esano/etere etilico. Resa 45-55%.

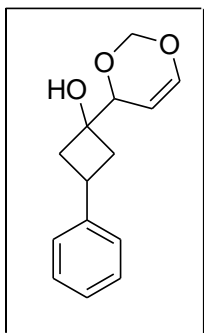
7-tert-butil-(2-4H-[1,3]-diossin-4-il)-spiro[3.5]nonan-2-olo



Aspetto: solido bianco, punto di fusione 105 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.823 (s, 9H), 1.012-1.036 (m, 2H), 1.229-1.351 (m, 2H), 1.589-1.614 (m, 4H), 1.696-1.805 (m, 2H), 1.894-2.032 (m, 3H), 4.274 (s, 1H), 4.868-4.893 (m, 1H), 5.032-5.043 (d, 1H, J= 5.5 Hz), 5.174-5.185 (d, 1H, J= 5.5 Hz), 6.861-6.697 (dd, 1H, J= 6.5 Hz)

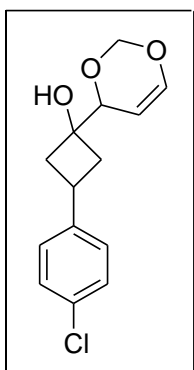
1-(4H-[1,3]diossin-4-il)-3-fenil-ciclobutanolo



Aspetto: solido bianco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.238-2.312 (m, 2H), 2.633-2.695 (m, 1H), 2.793-2.854 (m, 1H), 3.052-3.140 (m, 1H), 4.537 (s, 1H), 5.031-5.047 (d, 1H, J= 6.4 Hz), 5.123-5.136 (d, 1H, J= 5.2 Hz), 5.266-5.279 (d, 1H, J= 5.2 Hz), 6.775-6.790 (d, 1H, J= 6 Hz), 7.027-7.405 (m, 5H).

3-(4-clorofenil)-1-(4H-[1,3]diossin-4-il)-ciclobutanolo



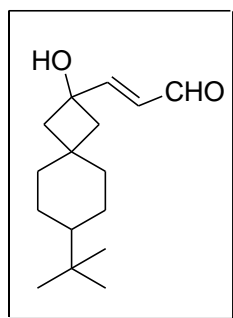
Aspetto: solido bianco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.152-2.231 (m, 2H), 2.598-2.661 (m, 1H), 2.748-2.811 (m, 1H), 2.977-3.011 (m, 1H), 4.517 (s, 1H), 4.983-4.999 (d, 1H, J= 6.4 Hz), 5.098-5.112 (d, 1H, J= 5.6 Hz) 5.231-5.244 (d, 1H, J= 5.2 Hz), 6.754-6.770 (d, 1H, J= 6.4 Hz), 7.169-7.276 (m, 4 H).

Procedura generale per la sintesi di 1-propenalciclobutanoli e 1-propenal spirociclobutanoli (4)^{22d}

In un pallone equipaggiato con un refrigerante a bolle e ancoretta magnetica, sono aggiunti 0.5g. (1.8 mmol) di 1-(1,3-dioss-4-ene)-spirociclobutanolo, sono poi addizionati 11 mL. di toluene anidro distillato di fresco e conservato sotto setacci molecolari, la miscela è mandata sotto riflusso tutta la notte. Il grezzo è concentrato sotto vuoto e cromatografato con flash cromatografia con una miscela esano/etere etilico. Resa 80-90%.

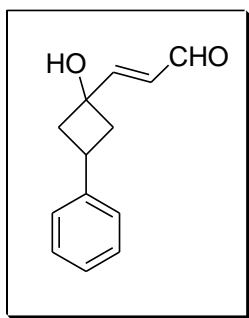
3-(7-*tert*-butil-2-idrossi-spiro[3.5]non-2-il)-propenale



Aspetto: liquido molto viscoso

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.829 (s, 9H), 0.851-1.048 (m, 3H), 1.303-1.426 (m, 2H), 1.614-1.701 (m, 3H), 1.942-2.191 (m, 5H), 6.223-6.269 (dd, 1H, J= 16 Hz), 6.914-6.945 (d, 1H, J= 15.5 Hz), 9.579-9.595 (d, 1H, J= 8 Hz). Configurazione trans.

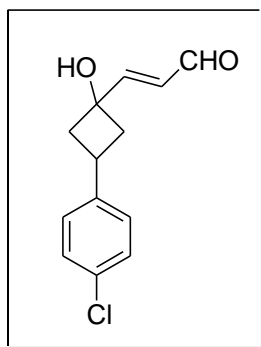
3-(1-idrossi-3-fenil-ciclobutil)-propenale



Aspetto: liquido viscoso.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.476-2.481 (m, 2H), 2.800-2.803 (m, 2H), 3.218-3.291 (m, 1H), 6.407-6.454 (dd, 1H, $J = 11$ Hz), 7.153-7.184 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 7.232-7.387 (m, 5H), 9.677-9.692 (d, 1H, 7.5 Hz).

3-[3-(4-cloro-fenil)-1-idrossi-ciclobutil]-propenale



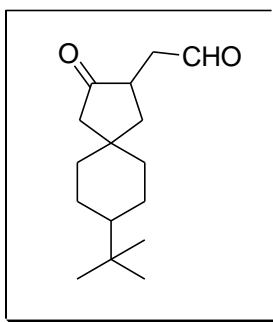
Aspetto: liquido viscoso giallo paglierino.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.358-2.462 (m, 2H), 2.595-2.811 (m broad, 2H), 3.173-3.264 (m, 1H), 6.390-6.448 (dd, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.074-7.132 (m broad, 1H), 7.171-7.316 (m, 4H), 9.659-9.678 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz).

Procedura generale per la sintesi di ciclopentanoni e spirociclopentanoni (7)

In un pallone sono aggiunti 0.1 g. (0.4 mmol) di 1-propenal spirociclobutanolo, 0.041 g. (0.08 mmol), -pari al 20 mol% equivalenti rispetto al substrato- di catalizzatore, 0.012 g. (0.08 mmol) di acido 3-fluorobenzoico e 2 mL. di diclorometano. La reazione condotta alla temperatura di -30 °C è lasciata per 6 ore. Il residuo è purificato mediante cromatografia flash utilizzando una miscela di esano/etere etilico. Resa 35-67%.

(8-*tert*-Butil-3-osso-spiro[4.5]dec-2-il)-acetaldeide



Aspetto: solido bianco.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.844 (s, 9H), 0.976-1.025 (m, 2H), 1.189-1.305 (m, 4H), 1.423-1.484 (m, 1H), 1.667-1.709 (m, 3H), 1.949-1.996 (m, 1H), 2.135-2.156 (m, 1H), 2.436-2.554 (m, 2H), 2.687-2.826 (m, 1H), 2.883-2.938 (dd, 1H, $J = 22.5$ Hz), 9.774 (s, 1H).

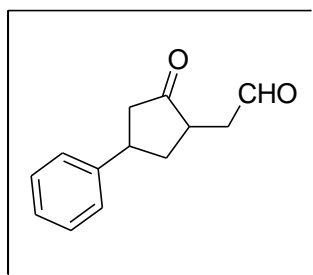
Resa: 85%

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +35$

Eccesso enantiomerico: 87% *ee* determinato mediante HPLC, colonna Chiralcel® OD-H, solventi esano/*i*-PrOH = 95:5, flusso 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm; $t_{\text{R}}(\text{major}) = 4.539$ minuti, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 4.223$ minuti.

Rapporto diastereomerico: 88%

(2-osso-4-fenil-ciclopentil)-acetaldeide



Aspetto: solido bianco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.678-1.768 (m, 1H), 2.381-2.458 (m, 1H), 9.591-2.811 (m, 4H), 2.972-3.024 (dd, 1H, J= 12.5 Hz), 3.334-3.429 (m, 1H), 7.195-7.344 (m, 5H), 9.786 (s, 1H).

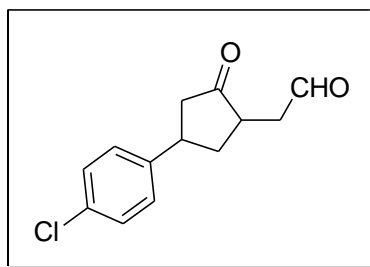
Resa: 70%

[α]_D²⁵ = +33

Eccesso enantiomerico: 60% *ee* determinato mediante HPLC, colonna Chiralpack® AS-H, solventi esano/*i*-PrOH = 95:5, flusso 1.0 mL/min, λ = 254 nm; tR(major) = 7.493 minuti, tR(minor) = 8.039 minuti.

Rapporto diastereomerico: 82%

[4-(4-cloro-fenil)-2-osso-ciclopentil]-acetaldeide



Aspetto: solido bianco.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.659-1.747 (m, 1H), 2.368-2.429 (m, 1H), 2.596-2.808 (m, 4H), 3.004-3.034 (d, 1H, J= 15 Hz), 3.307-3.408 (m, 1H), 7.151-7.340 (m, 4H), 9.801 (s, 1H).

Resa: 68%

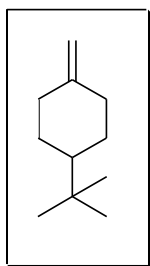
[α]_D²⁵ = +15

Eccesso enantiomerico: 55% *ee* determinato mediante HPLC, colonna Chiralpack® AS-H, solventi esano/*i*-PrOH = 97:3, flusso 1.0 mL/min, λ = 254 nm; tR(major) = 17.61 minuti, tR(minor) = 15.54 minuti.

Rapporto diastereomerico: 80%

Procedura generale per la sintesi di 1-*t*-butil-4-metilenecicloesano²⁴

In un pallone equipaggiato di ancoretta magnetica, imbuto da carico e refrigerante, sono aggiunti nell'ordine: 4 g. (0.036 mol) di *t*-butossido di potassio, 10.72 g. (0.04 mol) di trifenilfosfina metil bromuro, infine 3.08 g. (0.02 mol) di 4-*tert*-butil cicloesanone. Il pallone è lavato con un flusso di argon ed è addizionato etere etilico nella quantità tale da risultare una soluzione omogenea; la soluzione è lasciata a riflusso per tre ore. La miscela risultante è addizionata di acqua, le fasi separate con un imbuto separatore, la fase acquosa è poi estratta con etere etilico, successivamente l'estratto organico è anidrificato con Na₂SO₄, filtrato e concentrato sotto vuoto. Cromatografia flash con esano si rende necessaria per eliminare l'ossido di trifenilfosfina. Resa 80%.

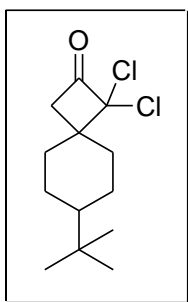


Aspetto: liquido incolore.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ= 0.850 (s, 9H), 1.025-1.165 (m, 3H), 1.846-1.874 (dd, 2H J= 12 Hz), 1.959-2.011 (m, 2H), 2.316-2.343 (d, 2H, J= 13.5 Hz), 4.576 (s, 2H).

Procedura generale per la sintesi di 7-*t*-butil-1,1-dicloro-spiro[3.5]nonan-2-one²³

In un pallone a tre colli equipaggiato con un imbuto da carico, refrigerante e ancoretta magnetica, sono aggiunti nell'ordine: 3.54 g. (0.023 mol) di 1-*t*-butil-4-metilencicloesano, 4.51 g. (0.069 mol) di Zn/Cu couple e 56 mL. di etere etilico anidro distillato di fresco da sodio, separatamente in un altro pallone sono aggiunti 2.27 mL. (0.025 mol) di ossicloruro di fosforo, 5.19 mL. (0.046 mol) di tricloroacetil cloruro e 28 mL. di etere etilico anidro, la miscela è trasferita nell'imbuto da carico e aggiunta lentamente alla miscela presente nel pallone a tre colli. La miscela risultante è lasciata a riflusso per due ore, successivamente è portata a temperatura ambiente e filtrata sotto vuoto con un imbuto a setto sinterizzato con uno strato di celite. Al filtrato è aggiunto esano per far precipitare ZnCl₂, poi è lavato con acqua, salamoia e una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio. La frazione organica è anidrificata con Na₂SO₄, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il grezzo è poi cromatografato con flash cromatografia utilizzando una soluzione di esano/etere etilico. Resa 60%.

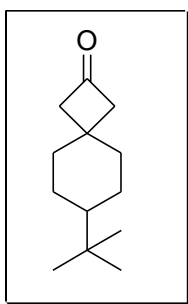


Aspetto: solido bianco, punto di fusione 56°C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.883 (s, 9H), 1.054-1.116 (m, 1H), 1.376-1.459 (m, 2H), 1.548-1.619 (m, 4H), 1.752-1.778 (d, 2H, J= 13 Hz), 2.345-2.373 (d, 1 H, J= 12.5 Hz), 2.945 (s, 1H).

Procedura generale per la sintesi di 7-*t*-butil-spiro[3.5]nonan-2-one²³

In un pallone sono aggiunti 1g. (3.82 mmol) di 7-*t*-butil-1,1-dicloro-spiro[3.5]nonan-2-one, 1 g. (0.015 mol) di polvere di Zn e 10 mL di acido acetico. La miscela è agitata per due ore, filtrata sotto vuoto con un imbuto a setto sinterizzato con uno strato di celite, è diluita con acqua e etere etilico e successivamente con una soluzione acquosa satura di bicarbonato NaHCO₃, acqua e salamoia. La fase organica è anidrificata con Na₂SO₄, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il grezzo è poi purificato con flash cromatografia utilizzando una soluzione di esano/etere etilico. Resa 50%.



Aspetto: solido cristallino incolore. Punto di fusione 51°C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.856 (s, 9H), 0.987-1.032 (m, 1H), 1.555-1.636 (m, 4H), 1.730-1.774 (m, 4H), 2.690-2.719 (d, 4H, J= 14.5 Hz).

I composti 3-fenil-ciclobutanone e 3-(4-cloro-fenil)-ciclobutanone, sono preparati seguendo la procedura di letteratura²³ e i dati spettrali sono in accordo con essi.

Note e citazioni

1. a) J. A. Michael, *Prakt. Chem.*, **1887**, 3, 349; b) *Am. J. Chem.*, **1887**, 9, 112; c) P. Perlmutter, *Conjugate Additions in Organic Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry Series; Pergamon, Press: Oxford, **1992**, Vol. 9.
2. a) M. Yamaguchi, T. Shiraishi, M. Hirama, *Angew. Chem.*, **1993**, 105, 1243; b) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 1176; c) *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3520.
3. S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 1192.
4. a) P. Melchiorre, K. A. Jorgensen, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4151; b) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem.*, **2003**, 115, 685; c) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 661; d) *Angew. Chem.*, **2004**, 116, 1292; e) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 1272.
5. a) B. List, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5573; b) M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem.*, **2004**, 116, 4048; c) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 3958.
6. a) H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 46, 4057; b) per una reviews sull'uso di alcaloidi in organocatalisi asimmetrica, vedere: H. Wynberg, *Topics Stereochem.*, **1986**, 16, 87.
7. K. Hermann, H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 2238.
8. R. Alvarez, M.-A. Hordin, C. Cavè, J. D'Angelo, P. Chaminade, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 7091.
9. N. Nobayashi, K. Iwai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 7071.
10. M. Inagaki, J. Hiratake, Y. Yamamoto, J. Oda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 4121.

11. R. S. E. Conn, A. V. Lovell, S. Karady, L. M. Weinstock, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4710.
12. a) M. Yamaguchi, T. Shiraishi, Y. Igarashi, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8233; b) M. Yamaguchi, Y. Igarashi, R. S. Reddy, T. Shiraishi, M. Hirama, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 11223.
13. S. Hanessian, V. Pham, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2975.
14. B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2423.
15. D. Enders, A. Seki, *Synlett*, **2002**, 26.
16. a) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem.*, **2003**, *115*, 685; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 661; b) N. Halland, T. Hansen, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem.*, **2003**, *115*, 5105; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4955; c) N. Halland, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8331.
17. Per reviews, vedere: a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5138; b) A. Berkessel, H. Groger, *Asymmetric Organocatalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**. Per lavori su reazioni di Michael organocatalizzate, vedere: c) T. J. Peelen, Y. Chi, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 11598; d) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4212; e) M. T. H. Fonseca, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3958. Per reazioni di Michael intramolecolari catalizzate da quantità stechiometriche di un promotore chirale o ausiliare, vedere: f) Y. Hirai, T. Terada, T. Yamazaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 958; g) D. Enders, H. J. Scherer, G. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 1664; h) Y. Hirai, T. Terada, T. Yamazaki, T. Momose, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1992**, 509. Per reazioni di aza-Michael intramolecolari organocatalizzate, vedere: i) K. Takasu, S. Maiti, M. Ihara, *Heterocycles*, **2003**, *59*, 51.
18. Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Tamura, H. Yamaguchi, R. Masui, M. Shoji, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 16028.

19. E. Zhang, C.-A. Fan, Y.-Q. Tu, F.-M. Zhang, Y.-L. Song, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 14626.
20. Per migrazioni 1,2-semipinacoliche asimmetriche metallo-catalizzate per generare carboni quaternari, vedere: a) B. M. Trost, J. Xie, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 6231; b) F. Kleinbeck, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 9178. Per una review sul riarrangiamento α -chetolico, vedere: c) L. A. Paquette, J. E. Hofferberth, *Org. React.*, **2003**, *62*, 477; d) H. Brunner, F. Stöhr, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2777; d) H. Brunner, H. B. Kagan, G. Kreuzer, *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*, 497; e) *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, *14*, 2177; f) T. Ooi, K. Ohmatsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 2410.
21. a) C. J. Douglas, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2004**, *101*, 5363; b) B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis*, **2006**, 369; c) P. G. Cozzi, R. Hilfrag, N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 5969; d) M. Bella, T. Gasperi, *Synthesis*, **2009**, 1583; e) E. Zhang, Y.-Q. Tu, C.-A. Fan, X. Zhao, Y. J. Jiang, S.-Y. Zhang, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4943; f) F. Wang, Y.-Q. Tu, C.-A. Fan, S.-H. Wang, F.-M. Zhang, *Tetrahedron Asymmetry*, **2002**, *13*, 395; g) M. Wang, B. M. Wang, L. Shi, Y.-Q. Tu, C.-A. Fan, S.-H. Wang, X.-D. Hu, S.-Y. Zhang, *Chem. Commun.*, **2005**, 5580.
22. a) U. Groth, U. Schöllkopf, T. Tiller, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 2835; b) R. W. Hoffmann, F. Schäfer, E. Haerberlin, T. Rohde, K. Körber, *Synthesis*, **2000**, *14*, 2060; c) R. Camerlynck, M. Anteunis, *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 1837; d) R. L. Funk, G. L. Bolton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1290; e) J.-L. Gras, A. Poncet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1991**, *128*, 566; f) J.-L. Gras, R. Nougier, M. Mchich, *Tetrahedron Letters*, **1987**, *28*, 6601; g) J.-L. Gras, H. Dulphy, C. Marot, P. Rollin, *Tetrahedron Letters*, **1993**, *34*, 4335; h) G. A. Olah, B. G. Balaram Gupta, R. Malhotra, S. C. Narang, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1638; i) K. M. Khan, S. Perveen, S. T. A. Shah, M. S. Shekhani, W. Voelter, *New. J. Chem.*, **2001**, *25*, 896.
23. A. V. Malkov, F. Friscourt, M. Bell, M. E. Swarbrick, P. Kočovský, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 3996.

24. a) G. Wittig, U. Schoellkopf, *Organic Synthesis*, **1960**, 40, 751; b) L. Fitjer, U. Quabeck, *Synthetic Comm.*, **1985**, 15(10), 855.

CAPITOLO 5

Interazioni supramolecolari – legame alogeno

5.1 *Introduzione generale*

Le interazioni di tipo non covalente interessano molti aggregati molecolari non solo allo stato solido, ma anche in quello liquido e gassoso. Queste interazioni sono di varia natura e sono genericamente chiamate forze di London o di Van der Waals¹. Le forze non covalenti sono diventate oggetto della ricerca chimica più avanzata e ai giorni d'oggi sono considerate la pietra miliare in chimica supramolecolare, in scienze dei materiali e anche in biochimica². L'attrazione non covalente tra anelli aromatici è presente in molte molecole studiate in svariate aree della chimica. Gli aggregati porfirinici³, la conformazione di arilnaftaleni⁴, i macrocicli fenilacetilenici⁵ e addirittura la robustezza del Kevlar^{®6} possono essere attribuiti almeno in parte alle interazioni aromatiche⁷. La maggioranza delle molecole ad attività biologica utilizzate come farmaci contengono delle parti aromatiche e il riconoscimento della proteina è prevalentemente dominato dalle interazioni tra le parti aromatiche^{7c}.

Quando dei gruppi organici insaturi sono coinvolti in interazioni di tipo non covalente, il termine che si usa per descriverle è π - π *stacking* o più genericamente interazioni π - π ⁸. Nonostante sia un tipo di interazione nota e studiata in svariati composti, è tuttavia un fenomeno non compreso appieno⁸. Da studi effettuati sul dimero del benzene⁹ e altri complessi coinvolgenti anelli fenilici o aromatici⁷, si evince come gli orbitali π non si sovrappongono come in un classico legame covalente ma danno luogo a un'attrazione che tiene uniti gli anelli benzenici. I tipi di conformazione che possono assumere sono di tre tipi, a *sandwich*, *t-shaped*, *parallel-displaced*.

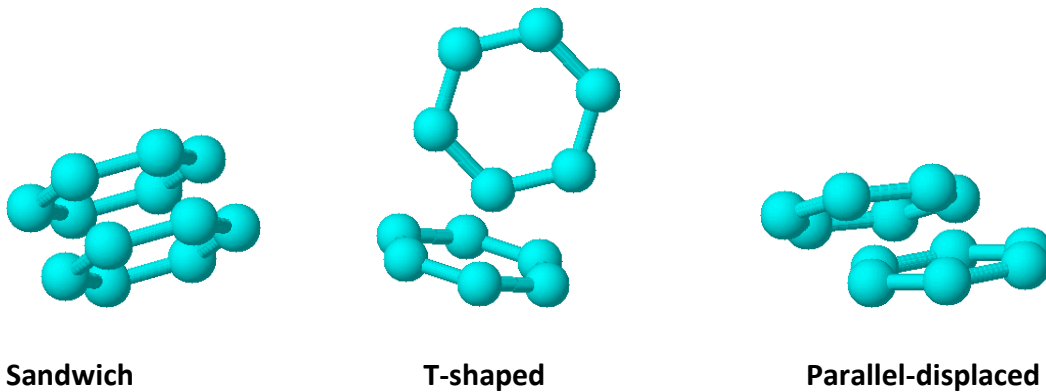


Fig.1: diverse disposizioni che possono assumere le molecole del benzene.

Ognuna di queste conformazioni possiede diverse energie di interazione, la prima, quella a *sandwich* è la più instabile perchè anche se massimizza la sovrapposizione degli orbitali π , presenta energia maggiore, le conformazioni più stabili e a minima energia sono quelle *t-shaped* e *parallel-dispaced*, queste sono essenzialmente isoenergetiche. Il dimero del benzene è considerato un tipico complesso di Van der Waals in cui le forze di dispersione a lungo raggio, danno il contributo maggiore¹⁰.

Si definisce *stacking* una disposizione impilata di molecole aromatiche che si riscontra in diversi polimeri naturali. Molecole contenenti anelli aromatici, infatti, tendono a disporsi spontaneamente in maniera impilata come colonne di monete. Questo comportamento contraddistingue numerosi polimeri come le aramidi, il polistirene, il DNA, l'RNA, le proteine ed i peptidi. L'esempio più importante presente in natura è sicuramente rappresentato dalla molecola del DNA, in essa, infatti, si instaurano interazioni di **π -stacking** tra nucleotidi adiacenti, fornendo all'intera struttura molecolare una maggiore stabilità. Le basi azotate sono, infatti, molecole con anelli etero-aromatici che, all'interno della doppia elica, vengono a disporsi parallelamente tra loro, facilitando la sovrapposizione degli orbitali π e la conseguente interazione di *stacking*. Sebbene ognuna di queste interazioni sia debole, la somma complessiva rende la doppia elica di DNA molto più stabile; tuttavia l'esatta natura di questo tipo di interazioni è tuttora materia di dibattito.

Il legame alogeno

Oltre alle interazioni di π -stacking, ne esistono altre, ad esempio tra alogeni e anelli aromatici e in generale con gruppi in grado di indurre una polarizzazione nell'atomo di alogeno, come ad esempio l'ossigeno o l'azoto con i loro lone pairs.

Il termine legame alogeno^{11,16b,c,d} descrive la tendenza dell'atomo di alogeno ad interagire con il lone pair dell'atomo che lo possiede¹². Il legame alogeno è molto interessante nel design molecolare; cloro, bromo e iodio, in composti organici e inorganici polarizzano il legame in modo da generare una corona elettropositiva all'estremità dell'alogeno lungo l'asse con l'altro elemento, l'alogeno agisce da acido di Lewis e il donatore di lone pairs funge da base Lewis (es. ossigeno e azoto). Questa coppia elettrostatica, prima chiamata complesso a trasferimento di carica, è ora chiamato legame alogeno, in analogia al legame ad idrogeno¹³. Cloro, bromo e più frequentemente iodio ma talvolta anche fluoro, possono comportarsi da accettori di elettroni e formare dei brevi contatti con altre specie chimiche, neutre o cariche negativamente^{12b}. Queste interazioni possono essere sufficientemente forti da controllare gli aggregati molecolari allo stato solido¹⁴, liquido¹⁵ o gassoso¹⁶. Un legame alogeno è definito come un'interazione a corto raggio tra un alogeno e un ossigeno o azoto del tipo: C-X...O-Y, dove C-X è il legame covalente tra carbonio e alogeno (bromo, iodio, cloro, più raramente fluoro), mentre O-Y può essere un carbonile, ossidrilico, carbossilato, gruppo fosfato. L'interazione esiste quando la distanza X...O è inferiore o uguale alla somma dei raggi di Van der Waals, quindi 3.27 Å per Cl...O, 3.37 Å per Br...O, 3.50 Å per I...O. L'angolo dell'interazione tra C-X...O è generalmente di 165° corrispondente a una polarizzazione forte e direzionale dell'alogeno e l'angolo X...O-Y è di 120°. Ovviamente sono possibili altre geometrie di interazione dipendenti da diversi fattori come: la complessità dell'ambiente circostante in cui si trovano le molecole, dalla molecola stessa e dal tipo di sistema donatore, se è ad esempio un lone pair o un sistema π coniugato.¹⁷

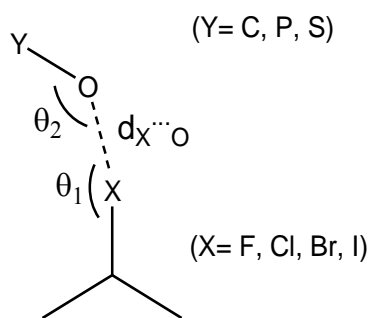


Fig.2: interazione schematica tra un alogeno (X) e un ossigeno contenuto in diversi gruppi funzionali (O-Y può essere un carbonile, ossidrilico, carbossilato quando Y è un carbonio, un gruppo fosfato quando Y è un fosforo, o un gruppo solfato quando Y è uno zolfo). La geometria dell'interazione è definita dalla distanza $R_{X...O}$, dall'angolo θ_1 relativo all'interazione $O...X-C$ e dall'angolo θ_2 dell'interazione X e legame O-Y.

Interazioni a breve distanze tra ossigeno e alogeni sono note sin dal 1950^{18a}, tuttavia fanno ancora poco parte del lessico del biologo nonostante interessino diversi sistemi biologici e farmaci. Interazioni di questo tipo non sono nuove, il chimico Odd Hassel^{18b} descrisse nel 1972 in *Nobel Lectures, Chemistry 1963-1970*, delle interazioni $Br...O$ a breve distanza: 2.7 Å, circa il 20% più corta delle somme dei raggi di Van der Waals.

Un importante passo avanti per la comprensione di queste interazioni non covalenti tra alogeni e atomi di altre molecole, deriva dall'analisi delle innumerevoli strutture cristalline depositate al *Cambridge Structural Database* (CSD); distanze intermolecolari anomale rivelano infatti la presenza di interazioni forti, la cui somma è inferiore ai raggi di Van der Waals¹⁹. Quando l'alogeno legato a un carbonio interagisce con un elettrofilo, l'angolo ottimale dell'interazione è di 90°-120°, mentre quando l'interazione interviene con un ossigeno o un azoto, l'angolo ottimale è compreso tra i 160° e i 180°.¹⁹

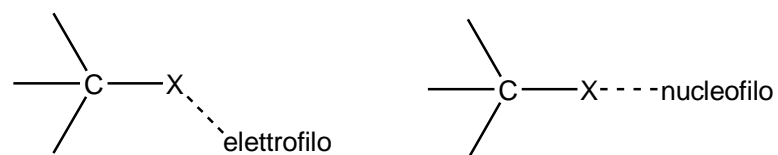


Fig. 3: interazione tra un elettrofilo e la molecola portante l'alogeno e interazione con un nucleofilo.

Contatti alogeno-ossigeno raramente sono descritti nei sistemi biologici, presumibilmente a causa della scarsità dei dati disponibili e delle poche strutture cristalline di molecole biologiche alogenate. Per questo la loro struttura e funzionalità è stata largamente ignorata in biologia nonostante gli alogeni abbiano un ruolo molto importante nei sistemi naturali. È sufficiente citare gli ormoni tiroidei come classe di molecole naturalmente iodurate in cui lo iodio mostra evidenti contatti I...O tra la tetraiodotirosina e la sua molecola trasportatrice, la proteina transtiretina²⁰. Non solo, molti degli antibiotici più conosciuti e utilizzati contengono atomi di alogeno come il cloramfenicolo, la vancomicina, la 7-clorotetraciclina²¹. L'alogenzione diretta di proteine e acidi nucleici può avvenire tramite l'azione di perossidasi coinvolte in processi infiammatori, ad esempio elevati livelli di clorotirosina sono correlati a scompensi respiratori cronici nei bambini²², mentre la bromotirosina è associata con degli allergeni che inducono l'asma²³. Negli acidi nucleici invece, le basi del DNA vengono bromurate ossidativamente dalla eosinofil perossidasi²⁴ e le citosine bromurate si pensa inducano una particolare conformazione suscettibile di mutazioni spontanee²⁵.

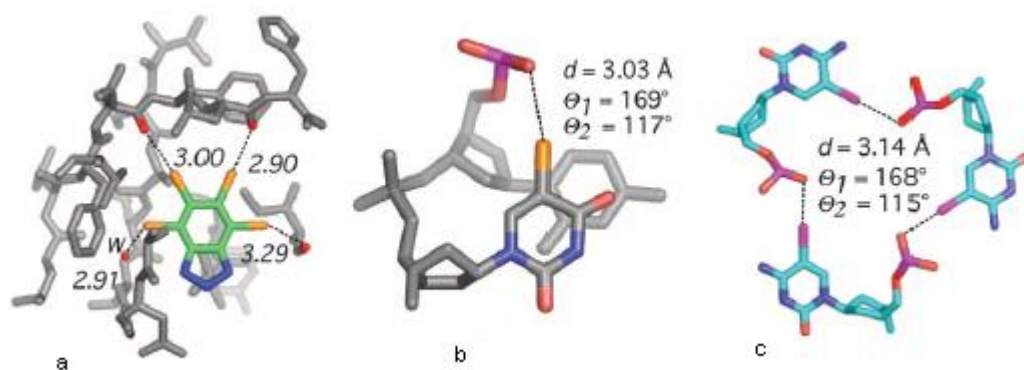


Fig. 4: esempi di brevi interazioni X...O in complessi legante-proteine e acidi nucleici. A) fosfo-CDK2/ciclina con l'inibitore 4,5,6,7-tetrabromobenzotriazolo, l'inibitore si coordina con gli ossigeni carbonilici peptidici della proteina. B) legame alogeno in un frammento di DNA che coinvolge un uracile bromurato. C) porzione di DNA coinvolta nella formazione di una particolare corona a 6 termini con delle citosine iodurate.

In alcuni casi è noto che il legame alogeno è addirittura più forte dell'analogo legame a idrogeno nello stesso ambiente chimico. In un lavoro prodotto da Resnati, Metrangolo et al.^{13a}, l'1,4-diiodotetrafluorobenzene è cristallizzato con una quantità equimolare di 1,2-bis-(4-piridil)-etano per dare infinite catene di molecole legate tra loro da legami alogeno. L'interazione in questo caso è più forte dell'analogo legame a idrogeno di circa 3,5 kcal/mol.

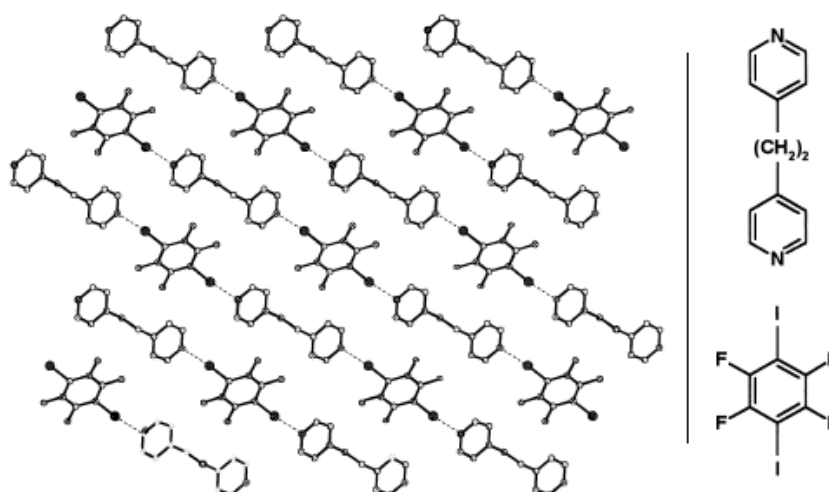


Fig. 5: impaccamento cristallino tra 1,4-diiodotetrafluorobenzene e 1,2-bis-(4-piridil)-etano.

In un altro lavoro svolto da Hays²⁶ et al., si dimostra come un uracile bromurato sia in grado di formare un legame alogeno con l'ossigeno di un fosfato adiacente di una forza di circa 2,5 kcal/mol più forte di un legame a idrogeno nello stesso ambiente. I legami alogeno e idrogeno in un contesto chimico molto complesso non sono facili da determinare, in questo caso si sono confrontati frammenti di DNA durante l'isomerizzazione della giunzione di Holliday²⁷, prendendo in esame il legame alogeno contro il classico legame idrogeno e comparando le due diverse energie di interazione.

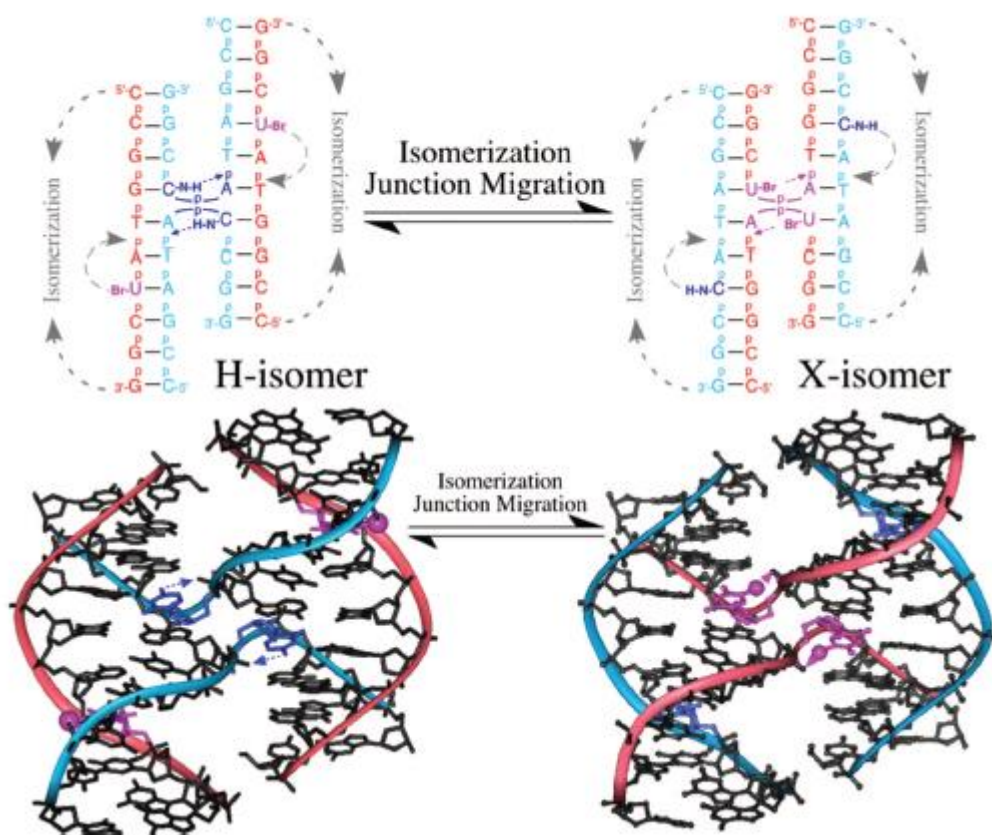


Fig. 6: confronto delle giunzioni di Holliday con legami a idrogeno e legami alogeno.

Il legame alogeno può essere spiegato qualitativamente come un trasferimento di carica tra l'orbitale molecolare occupato a più alta energia, l'HOMO e l'orbitale a più bassa energia non occupato, il LUMO dell'alogeno²⁸.

Un altro approccio per spiegare il legame alogeno è quello che fa ricorso alla presenza del σ -hole²⁹, cioè la regione di potenziale elettrostatico positivo presente fuori nella superficie dell'alogeno e centrata sull'asse di legame R-X. Normalmente, l'atomo di alogeno legato a un altro atomo più elettropositivo è considerato avere una parziale carica negativa, quindi, è ovvio chiedersi perché esso possa interagire, in modo non covalente, con una parte di un'altra molecola anch'essa carica negativamente. Questo può essere spiegato in termini di potenziale elettrostatico della superficie dell'alogeno.

Il *potenziale elettrostatico molecolare* MEP²⁹, conosciuto anche con il termine di mappe di potenziale elettrostatico, è una mappa tridimensionale di energia potenziale o superficie di potenziale elettrico molecolare che mostra le distribuzioni di carica delle molecole in tre dimensioni, permettendo di visualizzare le differenti regioni di una molecola differenzialmente caricate. La conoscenza della distribuzione delle cariche permette di comprendere come una molecola interagisce con un'altra. L'energia di potenziale elettrostatico è calcolata come la forza di attrazione o repulsione sperimentata attorno alla molecola da una carica positiva unitaria usata come probe, ed è quindi la misura di energia dell'interazione con un protone. Se la carica è respinta l'energia è positiva in quanto le due cariche sono entrambe positive. Se invece la carica è attratta, l'energia sarà negativa e si avrà l'attrazione tra carica e molecola. Il MEP è quindi la proprietà di una molecola, espressa quantitativamente in ogni punto dello spazio, che permette di valutare l'interazione elettrostatica, attrattiva o repulsiva, con un'altra molecola. Tale proprietà dipende dalla natura e dalla geometria di una molecola.

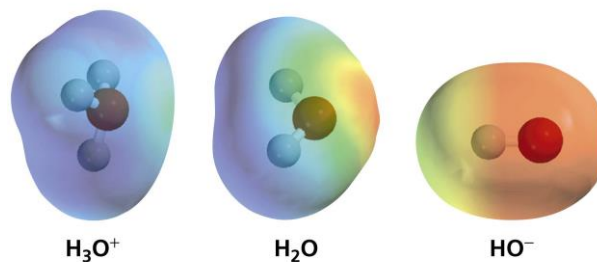


Fig. 7: mappe di potenziale elettrostatico per le specie H_3O^+ , H_2O , OH^- .

Il risultato per gli esempi sopra riportati, sarà una superficie colorata dal rosso verso il blu. Il rosso indica zone ricche di elettroni, quindi a potenziale elettrostatico negativo, mentre il blu zone povere di elettroni e a potenziale elettrostatico positivo; (a seconda dei lavori i colori sono invertiti).

Lo scopo per cui si calcolano queste mappe è di trovare il sito reattivo di una molecola. Una zona con bassa energia elettrostatica tenderà a interagire bene con parti di altre molecole che invece hanno un'alta energia elettrostatica, permettendo quindi, almeno in termini non approfonditi, di predire un comportamento chimico o fisico delle molecole.

Il potenziale elettrostatico per una data geometria può quindi essere calcolato in maniera rigorosa²⁹ come la somma di un contributo dovuto alle cariche dei nuclei (N nuclei fissi posti in A)

$$V_{nuclei}(\mathbf{r}) = \sum_A^{nuclei} \frac{Z_A}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|}$$

più un contributo dovuto agli elettroni. Poichè gli elettroni sono distribuiti in maniera continua nello spazio occorre sostituire l'integrale alla sommatoria e introdurre la densità elettronica.

$$V_{elettroni}(\mathbf{r}) = -\int \frac{\rho(\mathbf{r}') d\mathbf{r}'}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|}$$

Quindi il potenziale elettrostatico è espresso quantitativamente da questa formula:

$$V_{nuclei}(\mathbf{r}) = \sum_A^{nuclei} \frac{Z_A}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}') d\mathbf{r}'}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|}$$

Dove $V(r)$ è il potenziale elettrostatico della superficie, Z_A è la carica del nucleo A localizzata in \mathbf{R}_A , e $\rho(r)$ la densità elettronica della molecola.

Il potenziale elettrostatico di un singolo atomo allo stato fondamentale è simmetrico e positivo ovunque sulla superficie, l'effetto del nucleo domina su tutti gli elettroni, mentre quando gli atomi si combinano a formare una molecola si ha una redistribuzione della carica elettronica che produce una o più zone di potenziale negativo, queste sono spesso associate all'elettronegatività degli atomi e con la regione π di idrocarburi insaturi. La figura mostrata sotto mostra la superficie di potenziale della molecola CF_4 , gli emisferi blu hanno potenziale negativo.

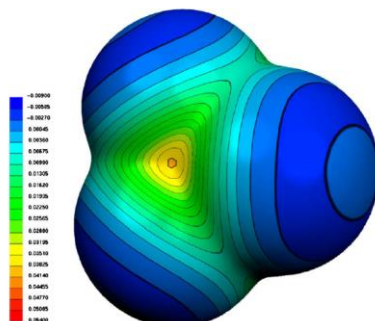


Fig. 8: potenziale elettrostatico molecolare per la molecola CF_4 .

Se uno degli atomi di fluoro è invece sostituito da un atomo di cloro si può notare come cambia il potenziale elettrostatico, il potenziale positivo, dal colore giallo, si sviluppa nella parte esterna del cloro in corrispondenza del legame C-Cl, questa regione a potenziale positivo la definiamo σ -hole e si trova nella cintura a potenziale negativo blu-verde che avvolge il cloro.

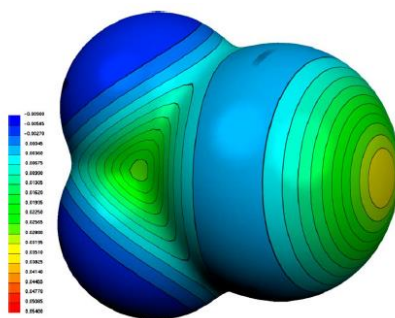


Fig.9: potenziale elettrostatico molecolare per la molecola CF_3Cl .

Risultati analoghi si sono visti con il CF_3Br e con il CF_3I , ma i σ -holes sono progressivamente più positivi e più grandi (le zone rosse).

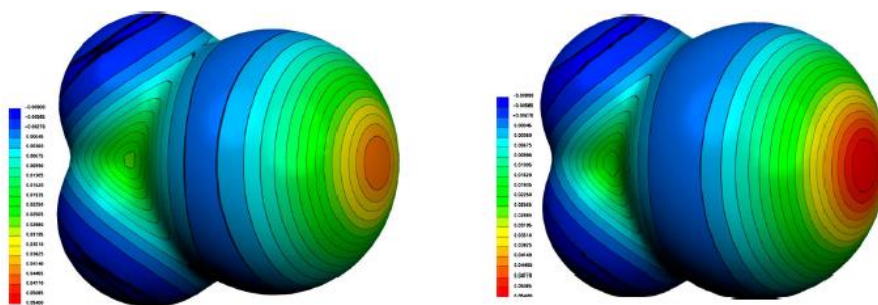


Fig. 10: potenziale elettrostatico molecolare per la molecola CF_3Br a sinistra e CF_3I a destra.

L'esistenza del σ -hole dipende in larga misura dall'intorno chimico in cui si trova l'atomo di alogeno all'interno della molecola, il legame alogeno è infatti potenziato dalla presenza del fluoro e del suo potere elettrone-attrattore, in sua assenza infatti non esiste il σ -hole per il CH_3Cl ed è molto basso nelle molecole di CH_3Br e CH_3I .

Nella molecola di CF_3X , l'atomo X è coinvolto in un legame C-X di tipo σ e possiede tre coppie di elettroni spaiati, due di queste si trovano in orbitali p perpendicolari all'asse di legame C-X, la terza coppia di elettroni è in un orbitale di tipo s ma con un grado di ibridazione p lungo l'asse C-X.

Le tre coppie di elettroni non condivise sull'alogeno formano una cintura di potenziale elettrostatico negativo attorno alla sua regione centrale, nell'asse di legame C-X. L'elettrone singolo dell'orbitale p_z sta interagendo con il carbonio lasciando una deficienza elettronica nella parte esterna del lobo dell'orbitale p , questo determina il σ -hole a potenziale positivo nella regione esterna. La regione a potenziale positivo cresce all'aumentare dell'elettronegatività degli atomi a cui è legato l'alogeno, all'aumentare della polarizzabilità dell'alogeno ($F < Cl < Br < I$) e al diminuire della sua elettronegatività. Questa parte della molecola positiva può interagire con sistemi molecolari aventi siti negativi, dando luogo appunto al legame alogeno.

Interazioni non covalenti tra alogeni e sistemi π

Oltre alle interazioni che ho descritto in precedenza, esistono anche delle interazioni non covalenti tra molecole di alogeno e donatori aromatici. Queste sono definite interazioni alogeno/ π -aromatico in analogia alle ben documentate interazioni idrogeno/ π -aromatico. Precedenti calcoli svolti su molecole contenenti alogeni, hanno dimostrato che il loro potenziale elettrostatico è per la maggior parte negativo con una piccola parte positiva³⁰; ci sono due posizioni che possono essere attaccate, i nucleofili si avvicinano nella testa della porzione δ^+ mentre gli elettrofili tendono ad attaccare dietro la zona a potenziale elettrostatico negativo, in questo modo gli alogeni possono formare il legame alogeno con atomi possedenti dei lone-pairs.

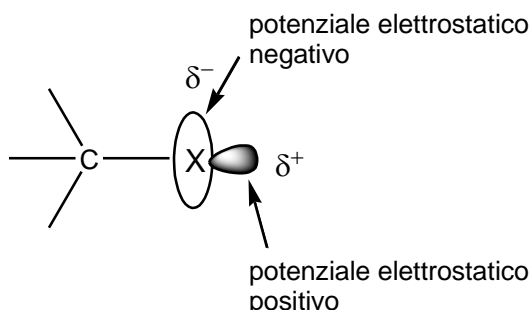


Fig. 11: distribuzione anisotropica delle cariche attorno ad una alogeno.

In uno studio svolto da Lu, Zou, Wang e Yu³¹, descrivono accuratamente con calcoli teorici *ab-initio*, le interazioni non covalenti esistenti tra alogeni e il sistema π del benzene. La geometria del sistema F-Cl con il benzene dà luogo a un dimero *a*, in cui F-Cl giace sopra il piano dell'anello aromatico nell'asse del carbonio di simmetria C_6 del benzene e i sei elettroni del legame C-C sono equamente coinvolti nell'interazione π con il cloro con un'energia di 0.92 kcal/mol più elevata rispetto alla struttura a minima energia *c*; esiste anche la struttura asimmetrica *b*, in cui l'alogeno interagisce con due atomi di carbonio ma con un'energia di soli 0.04 kcal/mol più bassa rispetto alla struttura *c*.

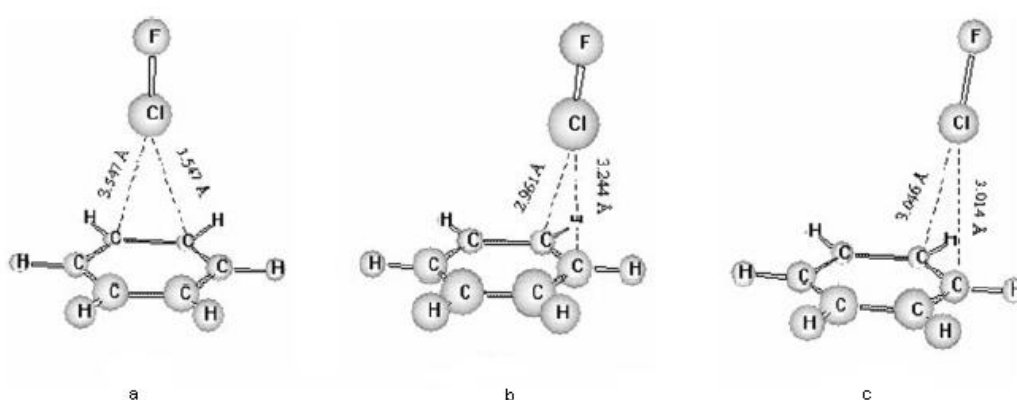


Fig. 12: diverse disposizioni che può assumere una molecola di alogeno su un anello benzenico.

L'energia delle interazioni alogeno- π aromatico spaziano in un intervallo abbastanza ristretto, vanno da $\Delta E_{\text{int}} -5.72$ kcal/mol a $\Delta E_{\text{int}} -8.29$ kcal/mol. La presenza di sostituenti elettrone-attrattori sul benzene diminuisce l'energia di interazione che diventa più positiva mentre sostituenti elettrone-donatori tendono a dare l'effetto opposto. Ad esempio il fluoro come sostituito riduce l'interazione di circa 0.4 kcal/mol rispetto al sistema non sostituito, mentre l'ammina la incrementa di 1.14 kcal/mol, effetti simili ci sono per il $-\text{CH}_3$ e per l'ossidrilico. Questo può essere razionalizzato dal fatto che questi sostituenti tendono ad aumentare la densità elettronica nel benzene, in conformità a ciò si può concludere che i sostituenti influiscono grandemente la natura e la forza dell'interazione.

Per quanto riguarda l'interazione alogeno- π , in letteratura sono presenti un numero minore di lavori, infatti un esame delle molecole biologiche mostra che il numero di interazioni alogeno-eteroatomo è molto maggiore rispetto a quelle tra alogeno- π ³², ciò è dovuto alla tendenza degli alogeni a formare interazioni con l'anello aromatico dove il legame carbonio-alogeno è quasi perpendicolare all'anello. Alcuni autori³³ analizzano le interazioni esistenti tra atomi di alogeno e aromatici presenti nel *Cambridge Structural Database (CSD)* e/o nel *Protein Data Bank (PDB)*, calcolandone la distribuzione delle distanze intermolecolari alogeno-sistema π e la distribuzione dei valori dell'angolo alogeno-piano dell'anello. Dall'esame di questi dati si può osservare che il numero di composti che possono presentare questo tipo di interazione è basso, infatti, i composti che presentano distanze interatomiche inferiori ai raggi di Van der Waals e angoli tra il piano dell'anello aromatico-atomo di alogeno-sostituente prossimi a 90° sono in numero limitato, dall'altra parte un angolo basso non esporrebbe la parte elettrofila ma quella nucleofila verso il doppio legame. In uno di questi lavori^{33b} vengono calcolate le energie per sistemi benzene-alogeno-benzene o fenolo-alogeno-benzene alla distanza di 6.68 Å ottenendo valori compresi tra 1.84 e 23.53 kJ/mol. Diversi autori³⁴ sostengono che in sistemi alogeno- π aromatico le interazioni dispersive sono la fonte maggiore di attrazione tra alogeno e aromatico; tuttavia, anche le interazioni a trasferimento di carica contribuiscono all'energia di stabilizzazione del sistema. Lo stesso è confermato da Wallnoefer e collaboratori³⁵. Le energie messe in gioco in questo tipo di interazione sono comunque minori rispetto all'interazione alogeno-eteroatomo.

5.2 Risultati e discussione

In questo lavoro sono messe a confronto le interazioni supramolecolari esistenti tra derivati diolici benzotofenici con atomi di alogeno come sostituenti (**1-4**). I composti **1**, **2** e **4**, sono stati sintetizzati tramite reazioni organo-catalizzate, secondo quanto descritto in letteratura³⁶, mentre il composto **3** è preparato in

maniera analoga dalla corrispondente aldeide. I composti sono poi cristallizzati da esano-acetato di etile.

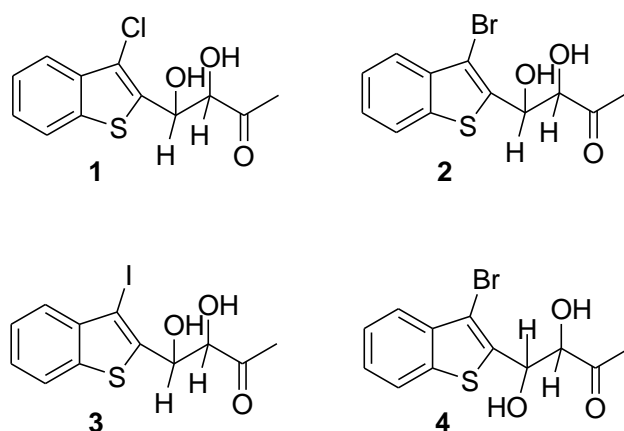


Fig.13: molecole sintetizzate di cui si sono determinate le interazioni esitenti.

Le energie di interazione sono calcolate mediante calcoli DFT (*Density Functional Theory*), mentre le distanze calcolate sono in accordo con i valori ottenuti dall'analisi X-Ray.

Questi sono gli schemi di reazione.

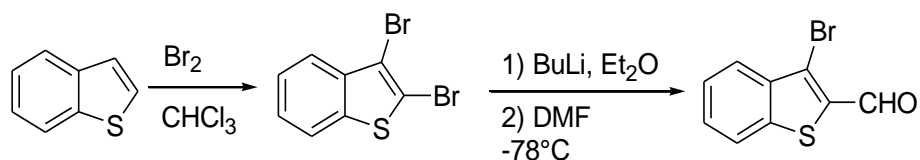


Fig. 14: schema di preparazione della bromo-benzotiofene carbaldeide.

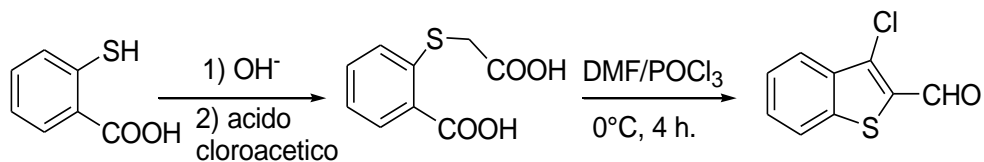


Fig. 15: schema di preparazione della cloro-benzotiofene carbaldeide.

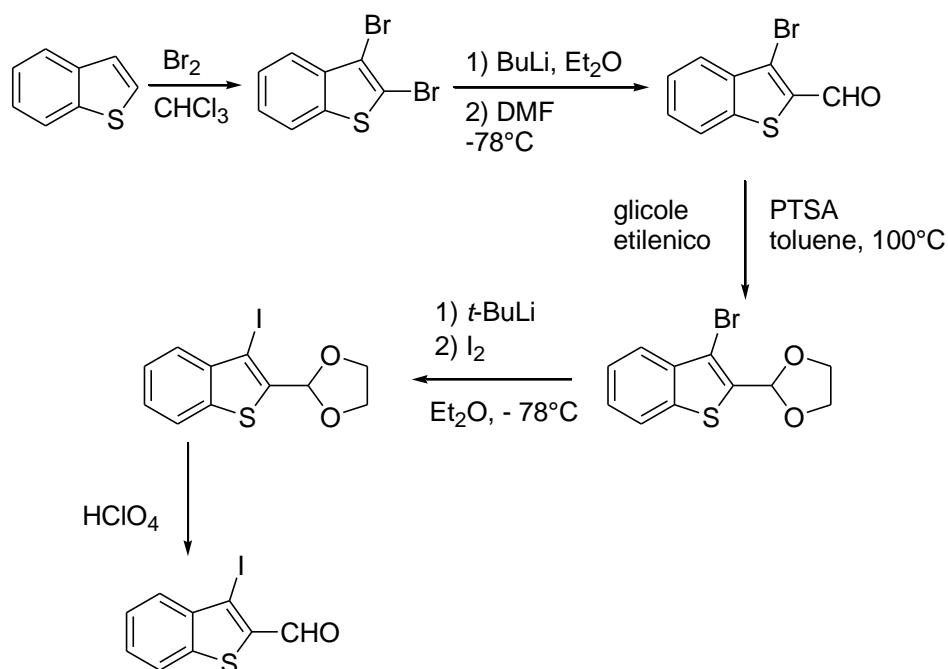


Fig. 16: schema di preparazione della iodo-benzotiofenecarbaldeide.

Le benzotiofen-carbaldeidi alogenate sono poi sottoposte alle reazioni organocatalizzate con l'ottenimento dei dioli.

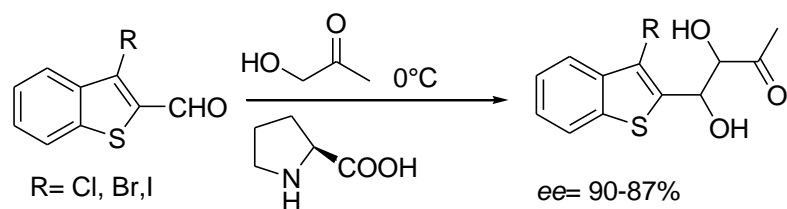


Fig. 17: schema di preparazione dei dioli.

I composti **1-3**, presentano la stessa configurazione relativa *syn* degli atomi di carbonio stereogenici e differiscono esclusivamente per l'atomo di alogeno; mentre il composto **4** è nella configurazione *anti*.

Dati del 2,3-diidrossi-3-(3-cloro-benzotiofene)-propionaldeide 1

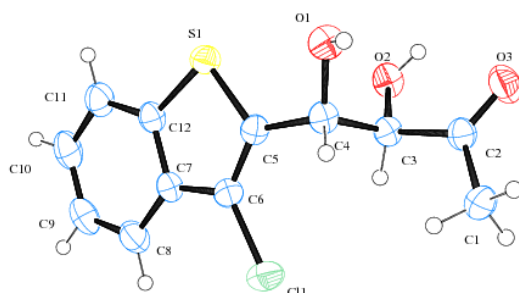


Fig. 18: x-ray del cristallo del derivato *syn* del cloro.

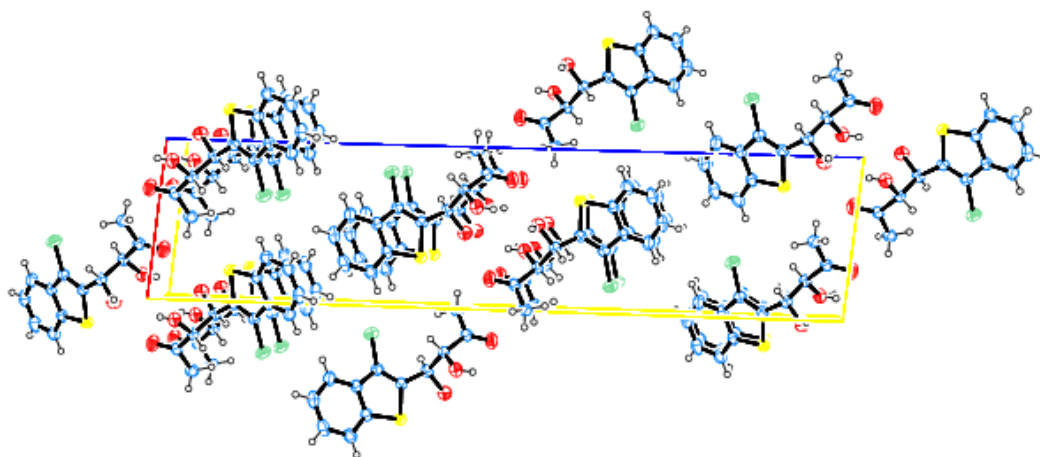


Fig. 19: impaccamento del cristallo assunto dalle molecole del derivato **1**.

Per quanto riguarda il derivato **1** con l'atomo di cloro, le analisi ai raggi X rivelano la presenza delle seguenti interazioni:

- Interazione H \cdots Cl a 3.16 e 3.19 Å
- Interazione H \cdots S a 2.98 Å
- Interazione π -stacking
- Legame a idrogeno tra gli ossidrili a formare un quadrato

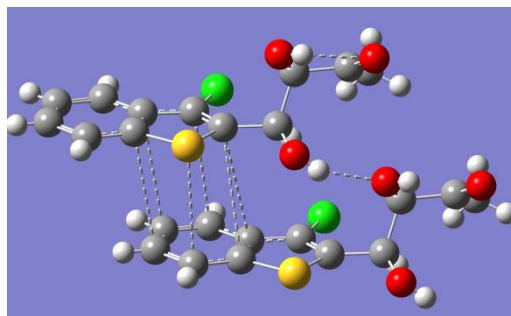


Fig. 20: particolare degli ossidrili che con i legami a idrogeno formano un quadrato.

I dati sopra riportati indicano l'assenza di qualsiasi forma di legame alogeno nel caso del composto clorurato **1**, infatti il cloro presenta una tendenza minore rispetto al bromo ed allo iodio a formare legami alogeno^{29b,37}, a ciò va aggiunto il fatto che esso è legato ad un ciclo elettron-ricco, quindi a scarsa attrazione elettronica. Sono invece presenti interazioni di π -stacking tra l'anello tiofenico e uno benzenico a 3.67 Å e legami a idrogeno intramolecolari. La pila delle molecole risultante è orientata a 90° in modo coda-coda con un'altra equivalente e sono legate fra loro attraverso interazioni H- π . Infine, sono presenti interazioni intermolecolari H \cdots Cl a 3.16 e 3.19 Å, interazioni S \cdots H a 2.98 Å e HB (legame a idrogeno) tra OH e S \cdots O=C a 3.47 Å. La struttura del derivato *syn* del cloro mostra delle interazioni coda-coda e testa-testa, le molecole sono tutte impilate l'una con l'altra manifestando interazioni di stacking π -aromatico e di Van der Waals. Questo è dovuto probabilmente alla più bassa polarizzabilità dell'atomo di cloro e alla sua più elevata elettronegatività.

Dati del 2,3-diidrossi-3-(3-bromo-benzotiofene)-propionaldeide 2

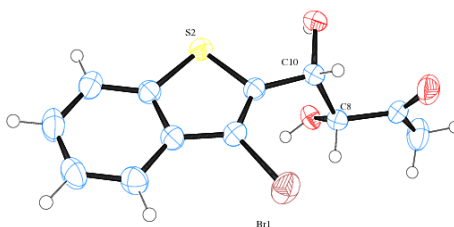


Fig. 21: x-ray del cristallo del derivato *syn* del bromo.

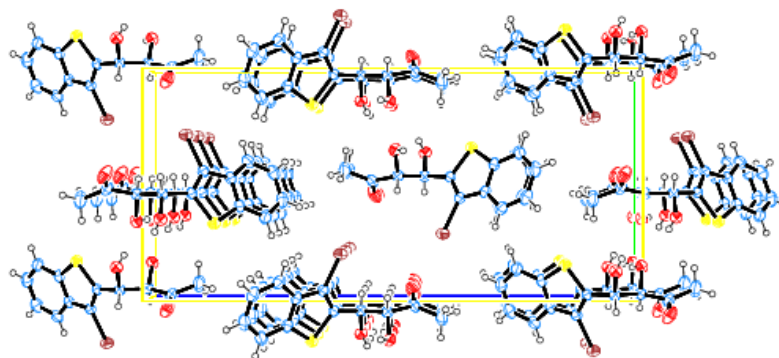


Fig. 22: impaccamento del cristallo assunto dalle molecole del derivato **2**.

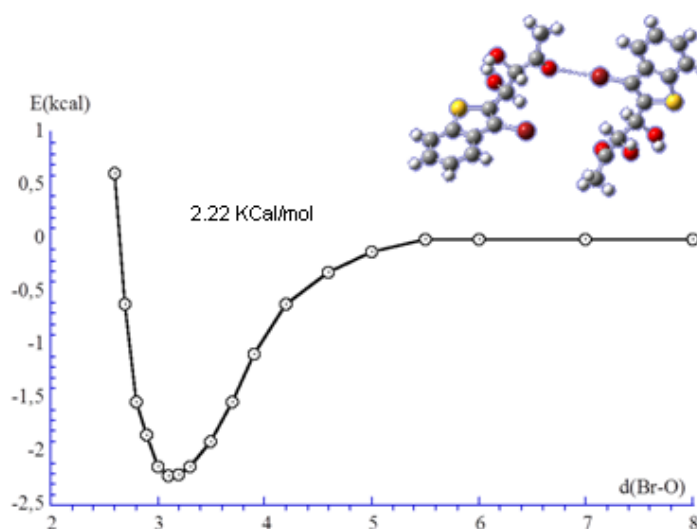


Fig. 23: diagramma dell'energia di interazione tra il carbonile e l'alogeno nel composto **2**.

Nel composto **2** la struttura della cella elementare è molto semplice, presenta interazioni bromo-ossigeno carbonilico, interazioni di stacking aromatico-aromatico tra gli anelli benzotiofenici a 3.58 Å, sono presenti, inoltre, forti interazioni O...O e interazioni più deboli S...O a 3.690 Å; non sono invece presenti interazioni alogeno-aromatico. La disposizione è di tipo testa-coda e questo impaccamento è simile alle disposizioni assunte dai derivati *syn* del cloro e dello iodio.

La distanza tra bromo e ossigeno carbonilico è di 3.1 Å, corrispondente a una distanza inferiore a quella della somma dei raggi di Van der Waals degli atomi dell'ossigeno e bromo (3.37 Å). Calcoli DFT hanno fornito un'energia d'interazione per Br...C=O di 2.2 kcal/mol. I valori delle distanze ottenute dai calcoli corrispondono con i valori ottenuti allo stato solido. Il valore di energia ottenuto non è elevatissimo nonostante gli angoli tra C=O...Br e C-Br...O siano ottimali per massimizzare il contatto tra il lone-pair dell'ossigeno e il σ -hole del bromo. Questo dato è comunque in accordo con la natura del gruppo R a cui è legato il bromo, infatti, se è vero che l'energia del legame alogeno cresce all'aumentare del carattere s dell'orbitale del carbonio a cui è legato l'alogeno³⁸, è anche vero che solo gruppi R a forte attrazione elettronica possono dare interazioni molto forti^{39e,40} e il benzotiofene non è uno di questi.

Dati del 2,3-diidrossi-3-(3-iodo-benzotiofene)-propionaldeide 3

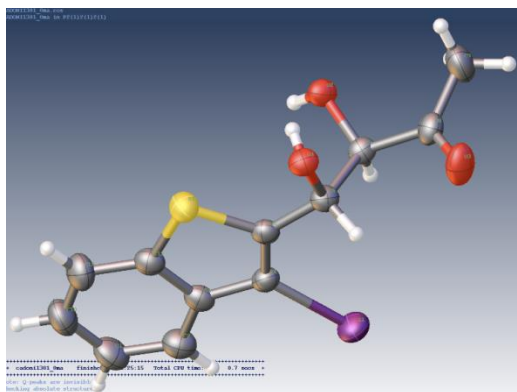


Fig. 24: x-ray del cristallo del derivato *syn* dello iodio.

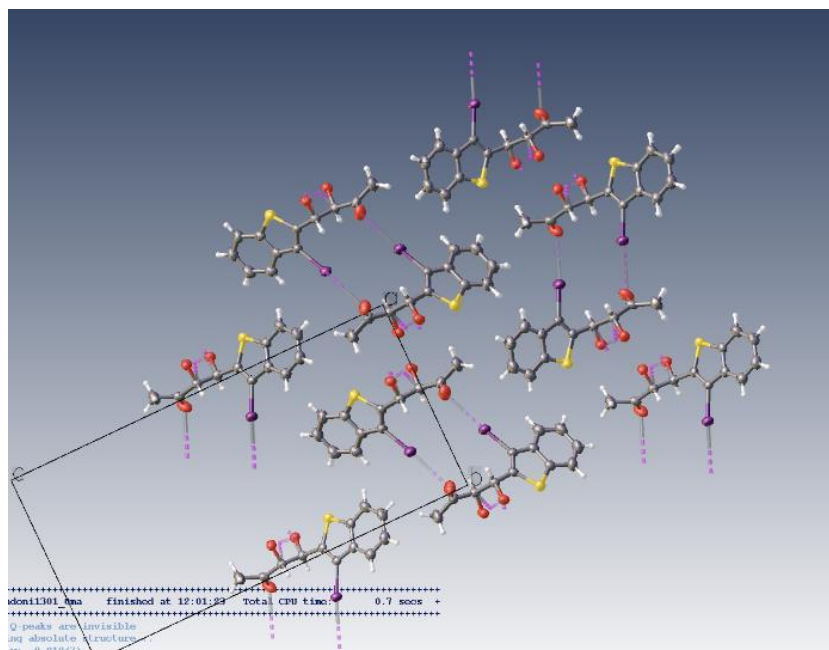


Fig. 25: impaccamento del cristallo assunto dalle molecole del derivato **3**.

L'analisi dei dati raggi X del composto **3** rivela un'interazione iodio-ossigeno carbonilico a 3.115 Å, valore molto inferiore alla somma dei raggi di Van der Waals dell'atomo di ossigeno e dello iodio (3.50 Å). Questa interazione è minore del 12%. Calcoli DFT su questo contatto forniscono un valore di energia d'interazione di 8.5 kcal/mol.

Questo valore risulta in linea se confrontato con i valori ottenuti per il bromo, come evidenziato dai numerosi dati di letteratura^{29b,41,32,42}. L'energia del legame alogeno cresce all'aumentare delle dimensioni dell'alogeno, in virtù del maggiore σ -hole per lo iodio. Inoltre, l'angolo di 174.08° tra C-I...O e quello tra C=O...I di 113.54° predetti dal calcolo e confermati dagli X-ray, giustificano pienamente la riduzione del 12% della distanza I-O rispetto alla somma dei raggi di Van der Waals e il corrispondente valore di energia d'interazione. Infatti, questi angoli sono ottimali per massimizzare la penetrazione degli atomi nel sistema iodio-ossigeno in quanto il σ -hole è direttamente rivolto verso uno dei lone pair dell'ossigeno. La struttura della cella elementare del derivato dello iodio *syn* è molto semplice, la disposizione è di tipo testa-coda e nel cristallo sono presenti π -stacking tra gli anelli benzotiofenici, diversi HB e H...S bonding.

Dati del 2,3-diidrossi-3-(3-bromo-benzotiofene)-propionaldeide **4**

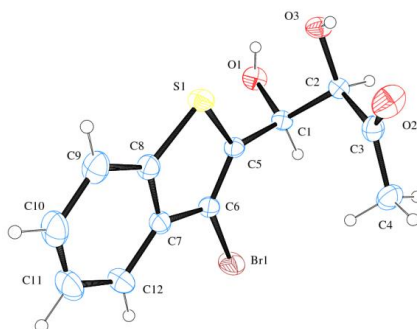


Fig. 26: x-ray del cristallo del derivato *anti* del bromo.

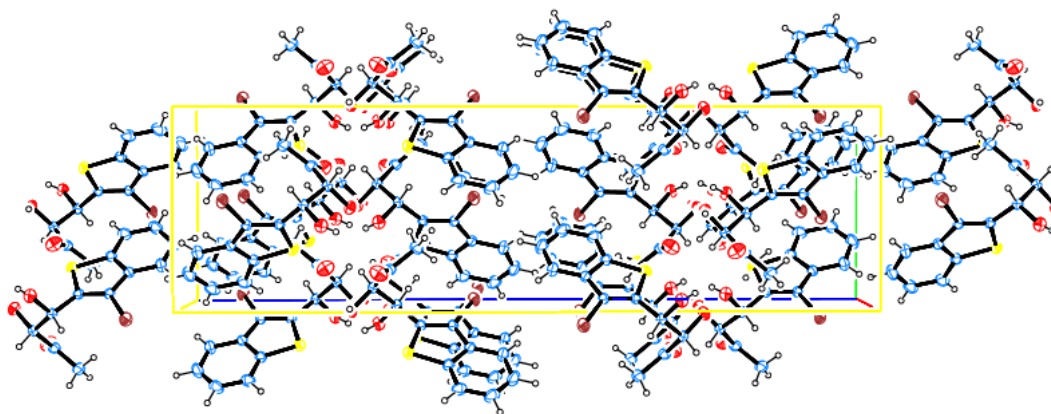


Fig. 27: impaccamento del cristallo assunto dalle molecole del derivato **4**.

Infine, particolarmente interessante è il caso del composto bromurato *anti* **4**, in questo caso, a causa della diversa configurazione relativa degli atomi di carbonio stereogenico, esso adotta una conformazione *gauche* con impaccamento che rende più favorevole l'interazione bromo- π . La distanza di 3.48 Å trovata nel cristallo dopo l'analisi X-ray, risulta minore di 0.16 Å rispetto alla somma dei raggi di Van der Waals del bromo e dell'anello aromatico⁴³. La distanza ottenuta all'equilibrio concorda con il valore ottenuto dall'analisi X-ray. Calcoli DFT forniscono per questa interazione un valore di energia di 7.5 kcal/mol. Come si può osservare dalla localizzazione dell'HOMO e del LUMO delle due molecole

interagenti, l'interazione non è di tipo centroide ma il bromo punta verso il legame tra gli atomi di carbonio C⁴-C⁵.

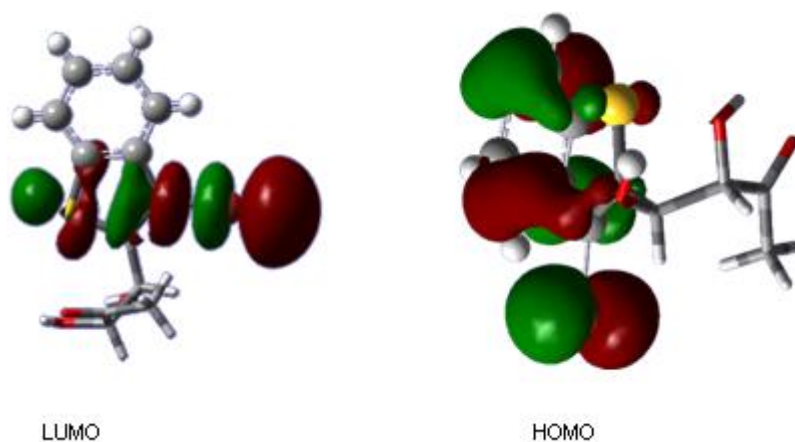


Fig. 28: orbitali molecolari HOMO e LUMO del composto 4.

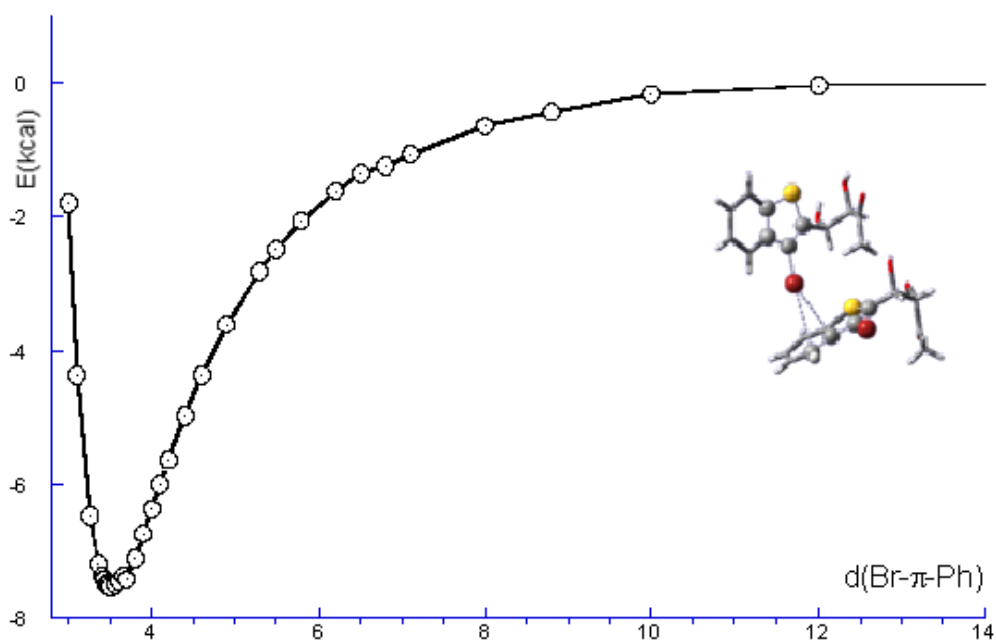


Fig. 29: diagramma dell'energia di interazione tra il carbonile e l'anello benzotiofenico nel composto 4.

Il valore ottenuto per questa interazione è particolarmente alto, infatti, al meglio delle nostre conoscenze, solo Lu et. al.⁴⁴ ottengono valori di energia

d'interazione superiori, circa 8 kcal/mol, per il sistema benzene attivato...Cl-F utilizzando MP2/aug-cc-PVDZ (metodo di calcolo teorico-*Møller-Plesset*-). Però, nel caso in esame occorre tener conto anche del fatto che il bromo è legato a un anello eterociclico elettron-ricco come il benzotiofene⁴⁵ che non ne dovrebbe incrementare la sua elettrofilia, contrariamente a quanto trovato per sistemi nei quali l'alogeno è legato a gruppi fortemente elettron-attrattori⁴⁰. In questo composto sono anche presenti delle interazioni ossigeno-zolfo a una distanza di 3.162 ed 3.014 Å nettamente inferiori alla somma dei raggi di Van der Waals (3.32 Å).

L'alogeno in questo caso si dispone con una conformazione *t-shaped*, sopra la nuvola elettronica del sistema aromatico coinvolto, questa interazione è importante perchè contribuisce alla formazione della struttura cristallina. Le singole molecole mostrate della cella elementare mostrano interazioni di stacking aromatico-aromatico, ma soprattutto l'interazione bromo-aromatico. La sua struttura è completamente diversa dai derivati degli isomeri *syn* dello stesso bromo, del cloro e dello iodio.

5.3 Conclusioni

Il valore ottenuto per l'interazione alogeno-aromatico del composto **4** è particolarmente alto, per quanto riguarda i valori ottenuti in letteratura per le interazioni R-Br...O o R-Br... π , questi valori sono sotto le 10 kcal/mol e sono abbastanza simili quando gli R sono uguali; per esempio, Tauterman e collaboratori³⁵, ottengono per il sistema C₆H₅Br... π p-CH₃C₆H₄OH, utilizzando il metodo MP2/cc-pDVZ, un valore di energia d'interazione di 2.31 kcal/mol, mentre Politzer at. Al^{39e}, ottengono per il sistema C₆H₅Br...OC(CH₃)₂, utilizzando il metodo MP2/aug-cc-pDVZ, un valore di energia d'interazione di 2.23 kcal/mol. Risultati analoghi sono stati ottenuti per alo-etene o alo-etino con benzene v/s alo-etene o alo-etino con NH₃^{38,42}. Dall'esame dei derivati *syn* e *anti* del bromo si osserva, invece, un valore dell'interazione bromo aromatico che risulta circa tre

volte di quella tra bromo e ossigeno carbonilico, nonostante gli angoli tra C=O...Br e C-Br...O siano ottimali.

5.3 Procedura sperimentale

Metodi generali e materiali

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$ sono registrati usando spettrometro VARIAN® a 400 MHz, a temperatura ambiente e usando CDCl_3 come solvente e TMS come standard interno. Gli spettri $^{13}\text{C-NMR}$ sono registrati usando uno spettrometro VARIAN® a 125 MHz, a temperatura ambiente e usando CDCl_3 come solvente. Gli spostamenti chimici (δ) sono riportati in ppm e le costanti di accoppiamento (J) in Hz. I dati sono riportati seguendo l'ordine: spostamento chimico, molteplicità, integrali e costanti di accoppiamento. Per la cromatografia su strato sottile sono impiegati fogli 60-F di gel di silice preformati da 0.25 mm. Per la cromatografia flash è usato gel di silice a 40-60 μ . Tutte le rese si riferiscono ai composti spettroscopicamente puri dopo purificazione su colonna cromatografica.

I prodotti 3-bromo-benzotiofene-2-carbaldeide e 3-cloro-benzotiofene-2-carbaldeide, sono preparati secondo la procedura riportata in letteratura³⁶. Il prodotto 3-bromo-1-benzotiofene-2-(2-diossolano) è preparato come descritto in letteratura e i dati sperimentali sono in accordo con esso⁴⁶.

3-Iodo-1-Benzotiofene-2-carbaldeide è preparata da 3-bromo-1-Benzotiofene-2-(2-diossolano) in accordo con la letteratura⁴⁷.

Procedura generale per la sintesi di 2-(3-iodo-benzotiofene-2-il)-[1,3]-diossolano

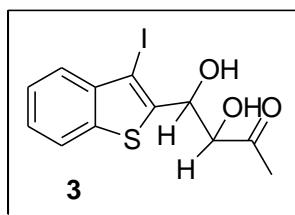
In un pallone a tre colli munito di ancoretta magnetica, un imbuto da carico e termometro, sono aggiunti 1.31 g. (4.58 mmol) di 2-(3-bromo-benzotiofene-2-il)-[1,3]-diossolano, 25 mL di etere etilico anidro distillato di fresco da sodio; la miscela è lasciata a -78°C ; l'imbuto da carico è addizionato con *t*-BuLi ed è gocciolato lentamente all'interno del pallone a tre colli, dopo circa un'ora, alla stessa temperatura è aggiunta una soluzione composta da 2.33 g. (9.16 mmol.) di iodio disciolto in 10 mL di etere etilico anidro, la soluzione è aggiunta lentamente nel pallone a tre colli e lasciata reagire fino al raggiungimento della temperatura ambiente. La soluzione è porzionata con una soluzione acquosa satura di NH_4Cl ed è aggiunto $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, la fase acquosa è estratta con etere, la fase organica è poi anidrificata con Na_2SO_4 , filtrata e concentrata sotto vuoto. Il prodotto è poi cromatografato con esano/acetato di etile 9:1.

Procedura generale per la sintesi di 3-iodo-benzotiofene-2-carbaldeide

Una soluzione acquosa di HClO_4 (70%, 0.47 mL) in H_2O (1.5 mL) è aggiunta ad una soluzione di 3-iodo-1-benzotiofene-2-(2-diossolano) (1 g., 3.47 mmol.) in acetone (50 mL) a temperatura ambiente. La miscela risultante è lasciata reagire a temperatura ambiente per 24h, poi è estratta con etere etilico (3x20 mL), lavata con acqua e la fase organica anidrificata con Na_2SO_4 . Il grezzo è poi purificato mediante flash-chromatografia con etere etilico/esano 1:10, per dare il prodotto finale sotto forma di cristalli rossi, 80% resa. I dati sperimentali sono in accordo con quelli riportati in letteratura⁴⁸.

Procedura generale per la sintesi di (3R,4R *syn*)-4-(3-Iodo-1-benzotiofene-2-il)-3,4-diidrossibutan-2-one.

In un pallone equipaggiato di ancoretta magnetica, sono aggiunti 0.5 g (3.00 mmol) di 1-benzotiofene-2-carbaldeide e 4.4 mL (60 mmol, 20 equiv) di idrossiacetone, a 0°C, poi sono aggiunti, in un'unica soluzione, 18 mg (0.070 mmol, 0.1 equiv) di L-prolina. La miscela è lasciata sotto agitazione per 78 h a 0°C, la miscela risultante è trattata con una soluzione acquosa di NH₄Cl (15 mL) ed estratta con etil acetato (20 mL). la fase organica è anidrificata con Na₂SO₄ e concentrata a pressione ridotta dopo filtrazione. Il grezzo di reazione è cromatografato con esano/DCM/etil acetato (35:35:20) per dare il corrispondente prodotto aldolico *syn* sotto forma di un solido aghiforme bianco (0.4 g, resa 33%).



Aspetto: solido bianco aghiforme, punto di fusione 121.5-122.5 °C.

IR (neat) 3443, 1730 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.20 Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.2 Hz, 1H), 5.60 (dd, J=2.4 Hz, 7.6 Hz, 1H), 4.55 (dd, J=2.4 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.89 (d, J=4.8 Hz, 1H D₂O, exc), 2.99 (d, J=4.8 Hz, 1H D₂O, exc), 2.99 (d, J=7.6 Hz, 1H D₂O exc), 2.42 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 206.2, 143.1, 140.3, 138.2, 125.8, 125.4, 125.2, 122.6, 79.4, 79.2, 72.8, 25.7.

Note e citazioni

1. a) J. N. Israelachvili, *Intermolecular and Surface Forces*, II ed., Academic Press, San Diego, **1991**; b) P. C. Huyskens, W. A. Luck, T. Zeegers-Huyskens, *Intermolecular Forces*, Springer, Berlin, **1991**; c) M. Rigby, E. B. Smith, W. A. Wakeham, G. C. Maitland, *The Forces between Molecules*, Clarendon, Oxford, **1986**.
2. a) J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**; b) S. Grimme, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3430; c) E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem.*, **2003**, *115*, 1244; d) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1210; e) N. Kannan, S. Vishveshwara, *Protein Eng.*, **2000**, *13*, 753; f) P. Hobza, J. Šponer, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 3247; g) K. Müller-Dethlefs, P. Hobza, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 143; h) K. S. Kim, P. Tarakeshwar, J. Y. Lee, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 4145; i) J. Cerny, P. Hobza, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2007**, *9*, 5291.
3. R. J. Abraham, F. Eivazi, H. Pearson, K. M. Smith, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1976**, 699.
4. F. Cozzi, M. Cinquini, R. Annunziata, J. S. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5330.
5. A. S. Shetty, J. Zhang, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 1619.
6. D. Tanner, J. A. Fitzgerald, B. R. Phillips, *Prog. Rubber Plast. Technol.*, **1989**, *5*, 229.
7. a) M. O. Sinnokrot, C. D. Sherril, *J. Phys. Chem. A*, **2006**, *110*, 10656; b) S. Tsuzuki, "Interactions with aromatic rings" –*Struct. Bonding*-, Berlin, **2005**, *115*, 149; c) A. G. Gilman, T. W. Rall, A. S. Mies, P. Taylor, *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, 8^a-ed., McGraw Hill, Inc. New York, **1993**.

8. a) S. Grimme, C. Mück-Liechtenfeld, J. Antony, *J. Phys. Chem. C*, **2007**, *111*, 11199; b) M. Rapacioli, F. Calvo, F. Spiegelman, C. Joblin, D. J. Wales, *J. Phys. Chem. A*, **2005**, *109*, 2487.
9. a) J. Grant Hill, J. A. Platts, H.-J. Werner, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2006**, *8*, 4072; b) Y. C. Park, J. S. Lee, *J. Phys. Chem. A*, **2006**, *110*, 5091; c) R. Podeszwa, R. Bukoski, K. Szalewicz, *J. Phys. Chem. A*, **2006**, *110*, 10345; d) P. Hobza, H. L. Selzle, E. W. Schlag, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 3500; e) S. Tsuzuki, T. Uchimaru, M. Mikami, K. Tanabe, *Chem. Phys. Lett.*, **1996**, *252*, 206; f) R. L. Jaffe, G. D. Smith, *J. Chem. Phys.*, **1996**, *105*, 2780; g) C. Chipot, R. Jaffe, B. Maignret, D. A. Pearlman, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 11217; h) P. Hobza, H. L. Selzle, E. W. Schlag, *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 18790.
10. A. J. Stone, *The Theory of Intermolecular Forces*, Oxford University Press, Oxford, **1997**.
11. a) J. M. Dumas, L. Gomel, M. Guerin, *The Chemistry of Functional Groups, Supplement D*, Ed S. Patai, Z. Rappoport, Wiley, New York, **1983**, pag. 985-1020; b) H. A. Bent, *Chem. Rev.*, **1968**, *68*, 587; c) A. C. Legon, *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, 2850; d) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2687; e) G. R. Desiraju, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6757; per un libro sul legame alogeno, vedere: f) G. A. Jeffrey, *An Introduction to Halogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford, **1997**; g) O. Ermer, A. Eling, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1994**, 925; h) C. B. Aacheröy, K.R. Seddon, *Chem. Soc. Rev.*, **1993**, *22*, 397.
12. a) O. Hassel, *Science*, **1970**, *170*, 497; b) P. Metrangolo, G. Resnati, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 2511.
13. a) E. Corradi, S.V. Meille, M. T. Messina, P. Metrangolo, G. Resnati, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1782; b) P. Metrangolo, G. Resnati, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 2511.
14. a) A. Farina, S. V. Meille, M. T. Messina, P. Metrangolo, G. Resnati, G. Vecchio, *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, 2585; b) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2433.

15. M. T. Messina, P. Metrangolo, W. Panzeri, E. Ragg, G. Resnati, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9069.
16. a) N. F. Cheetham, A.D.E. Pullin, *Chem. Commun.*, **1967**, 233; b) A. C. Legon, *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, 2850; c) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2687; d) *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 1890.
17. P. Auffinger, F. A. Hays, E. Westhoff, P. Shing, Ho, *PNAS*, **2004**, *101*, 16789.
18. a) H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 2703; b) O. Hassel, *Nobel Lectures 1963-1970*, Elsevier, Amsterdam, **1972**.
19. P. Politzer, P. Lane, M. C. Concha, Y. Ma, J. S. Murray, *J. Mol. Model.*, **2007**, *13*, 305.
20. A. Wojtczak, V. Cody, J. R. Luft, W. Pangborn, *Acta Crystallogr. D*, **2001**, *57*, 1061.
21. K. A. H. Van Pee, S. Unversucht, *Chemosphere*, **2003**, *52*, 299.
22. I. H. Buss, R. Senthilmohan, B. A. Darlow, N. Mogridge, A. J. Kettle, C. C. Winterbourn, *Pediatr. Res.*, **2003**, *53*, 455.
23. W. Wu, M. K. Samoszuk, S. A. Comhair, M. J. Thomassen, C. F. Farver, R. A. Dweik, M. S. Kuvaru, S. C. Erzurum, S. L. Hazen, *J. Clin. Invest.*, **2000**, *105*, 1455.
24. Z. Shen, S. N. Mitra, W. Wu, Y. Chen, Y. Yang, J. Qin, S. L. Hazen, *Biochemistry*, **2001**, *40*, 2041.
25. J. M. Vargason, B. F. Eichman, P. S. Ho, *Nat. Struct. Biol.*, **2000**, *7*, 758.
26. A. R. Voth, F. A. Hays, P. S. Ho, *PNAS*, **2007**, *105*, 6188.
27. La giunzione di Holliday è una struttura mobile a croce composta da quattro filamenti di DNA, che prende il nome da Robin Holliday, che ne propose l'esistenza nel 1964 per spiegare un particolare scambio di materiale genetico noto come ricombinazione omologa.
28. N. Ramasubbu, R. Parthasarathy, P. Murray-Rust, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 4308.

29. a) T. Clark, M. Hennemann, J. S. Murray, P. Politzer, *J. Mol. Model.*, **2007**, *13*, 291;
b) P. Politzer, P. Lane, M. Concha, Y. Ma, J. S. Murray, *J. Mol. Model.*, **2007**, *13*,
305; c) J. Murray, P. Lane, T. Clark, P. Politzer, *J. Mol. Model.*, **2007**, *13*, 1033.
30. a) T. Brink, J. S. Murray, P. Politzer, *Int. J. Quantum Chem. Quantum Biol. Symp.*,
1992, *19*, 57; b) E. Bosch, C.L. Barnes, *Crystallogr. Growth. Des.*, **2002**, *2*, 299; c)
A. Chana, M.A. Concejero, M. de Frutos, M.J. Gonzalez, B. Herradon, *Chem. Res.*
Toxicol., **2002**, *15*, 1514.
31. Y.-X. Lu, J.-W. Zou, Y.-H. Wang, Q.-S. Yu, *Int. J. Quantum. Chem.*, **2007**, *107*, 1479.
32. Y. X. Lu, Y. Wang., W. Zhu, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, *12*, 4543.
33. a) D. Swierczynski, R. Luboradzki, G. Dolgonos, J. Lipkowski, H. J. Schneider, *Eur. J.*
Org. Chem., **2005**, 1172; b) H. Matter, M. Nazarè, S. Güssregen, D. W. Will, H.
Schreuder, A. Bauer, M. Urmann, K. Ritter, M. Wagner, V. Wehner, *Angew.*
Chem., Int. Ed., **2009**, *48*, 2911.
34. a) Y. N. Imai, Y. Inoue, I. Nakanishi, K. Kitaura, *Protein Science*, **2008**, *17*, 1129; b)
Y. X. Lu, J. W. Zou, Y. H. Wang, Q. S. Yu, *Journal of Quantum Chemistry*, **2007**,
107, 1479.
35. H. G. Wallnoefer, T. Fox, K. R. Liedl, C. S. Tautermann, *Phys. Chem. Chem. Phys.*,
2010, *12*, 14941.
36. F. Secci, E. Cadoni, C. Fattuoni, A. Frongia, G. Bruno, F. Nicoló, *Tetrahedron*, **2012**,
68, 4773.
37. F. F. Awwadi, R. D. Willett, K. A. Peterson, B. Twamley, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*,
8952.
38. Y. X. Lu, J. W. Zou, Y.-H. Wang, Q.-S. Yu, *Chemical Physics*, **2007**, *334*, 1.
39. a) F. A. Bulat, A. Toro-Labbe', T. Brinck, J. S. Murray, P. Politzer, *J. Mol. Model.*,
2010, *16*, 1679; d) P. Politzer, J. S. Murray, T. Clark, *Phys. Chem. Chem. Phys.*,

- 2010**, *12*, 7748; e) K. E. Riley, J. S. Murray, J. Fanfrlík, J.Řezáč, R. J. Solá, M. C. Concha, F. M. Ramos, P. Politzer, *J Mol Model*, **2011**, *17*, 3309.
- 40.** a) T. A. Logothetis, F. Meyer, P. Metrangolo, T. Pilati, G. Resnati, *New J. Chem.*, **2004**, *28*, 760; b) K. E. Riley, J. S. Murray, P. Politzer, M. C. Concha, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput.*, **2009**, *5*, 155.
- 41.** K. E. Riley, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput.*, **2008**, *4*, 232.
- 42.** J. W. Zou, Y. J. Jiang, M. Guo, G.-X. Hu, B. Zhang, H.-C. Liu, Q.-S. Yu, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 740.
- 43.** a) O. Hassel, C. Romming, *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1962**, *161*, 18; b) N. Nagels, D. Hauchecorne, W. A. Herrebout, *Molecules*, **2013**, *18*, 6829.
- 44.** Y.-X. Lu, J.-W. Zou, Y.-H. Wang, Q.-S. Yu, *Int. J. Quant. Chem.*, **2007**, *107*, 1479.
- 45.** Jie Jack Li, *Heterocyclic chemistry in drug discovery*, **2013**, Wiley, pag. 125.
- 46.** N.-W. Tseng, M. Lautens; *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1809.
- 47.** T. P. Sura, D. W. H. MacDowel; *J. org. Chem.*, **1993**, *58*, 4360.
- 48.** L. Cuesta, I. Maluenda, T. Soler, R. Navarro, E. P. Urriolabeitia, *Inorganic Chemistry*, **2011**, *50*, 37.

Ringraziamenti

Ringrazio tutte le persone che mi hanno aiutato a portare avanti tutto il lavoro di Dottorato svolto in questi tre anni, persone che mi hanno dato supporto morale, psicologico e professionale.

Ringrazio in particolare: Prof. Enzo Cadoni, Dott. Angelo Frongia, Dott.ssa Francesca Capitta, Dott.ssa Stefania Demontis, Dott.ssa Romina Lai, Dott. Giulio Ferino, Dott.ssa Claudia Fattuoni, Dott. Costantino Floris.

Ringrazio la Regione Sardegna per i finanziamenti P.O.R. Sardegna-F.S.E. 2007-2013, elargiti in questi tre anni.