

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITA' DI BOLOGNA

---

**FACOLTÀ DI CHIMICA INDUSTRIALE**

**Corso di Laurea Magistrale in Chimica Industriale**

Classe LM-71- Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

**TRASFORMAZIONI ASIMMETRICHE INDOTTE  
DA CRISTALLIZZAZIONE DI MISCELE  
DI ASTEREOISOMERICHE DI ALDEIDI  $\alpha$ -  
EPIMERIZZABILI**

**TESI DI LAUREA SPERIMENTALE**

*Presentata da:*

**Andrea Carella**

*Relatore:*

**Dott. Claudio Paolucci**

*Co-Relatori:*

**Prof. Paolo Righi**

II sessione

---

Anno Accademico 2011/12

---



## ABSTRACT

In the last few years organic chemistry has focused attention on enantiomeric resolution. Among the several techniques, *crystallization-induced diastereoisomeric transformation* (CIDT) aroused the interest because of high yields, as well as to meet the criteria of *green chemistry*. The process is applied in the specific way for a racemic mixtures of  $\alpha$ -epimerizable aldehydes, in order to obtain enantiomerically enrichment mixtures. This technique involves the transformation of a racemic mixture of enantiomers into a diastereoisomeric one by a reaction with a enantiopure auxiliary (Betti's base). Then, to mixture of diastereoisomers is applied the acid-catalyzed enrichment process: in solution, the epimerization of more soluble diastereoisomer occurs, accompanied by precipitation and hence the removal of the less soluble one from the equilibrium. Finally, through the hydrolysis reaction, it was possible to recover the enantiomerically enriched aldehydes.



## Sommario

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Progetto di ricerca</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Sviluppo progetto</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>Proseguimento del progetto nella presente tesi</b>	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>19</b>
<b>6</b>	<b>Parte sperimentale</b>	<b>21</b>
6.0	Strumenti e reagenti impiegati	21
6.1	Sintesi dell' etil 4-idrossibutanoato	23
6.2	Sintesi del 4-metossibenzil 2,2,2-tricloroacetamidato	23
6.3	Sintesi dell' etil 4-((4-metossibenzil)ossi)butanoato ( <b>9</b> )	24
6.4	Sintesi dell' etil 2-benzil-4-((4-metossibenzil)ossi)butanoato, ( <b>17</b> )	24
6.5	Sintesi del 2-(clorometil)furano	25
6.6	Sintesi dell' etil 2-(furan-2-ilmetil)-4-((4-metossibenzil)ossi)butanoato, ( <b>19</b> )	26
6.7	Sintesi dell' etil 4-((4-metossibenzil)ossi)-2-(piridin-3-ilmetil)butanoato, ( <b>18</b> )	27
6.8	Sintesi dell' ( <i>E</i> )-etil 2-(2-((4-metossibenzil)ossi)etil)-5-fenilpent-4-enoato, ( <b>20</b> )	28
6.9	Sintesi dell' 2-(furan-2-ilmetil)-4-((4-metossibenzil)ossi)butan-1-olo, ( <b>30</b> )	29
6.10	Sintesi dell' ( <i>E</i> )-2-(2-((4-metossibenzil)ossi)etil)-5-fenilpent-4-en-1-olo, ( <b>32</b> )	29
6.11	Sintesi del 2-benzil-4-((4-metossibenzil)ossi)butanale, ( <b>21</b> )	30
6.12	Sintesi del 4-((4-metossibenzil)ossi)-2-(piridin-3-ilmetil)butanale, ( <b>22</b> )	31
6.13	Sintesi del 2-(furan-2-ilmetil)-4-((4-metossibenzil)ossi)butanale, ( <b>23</b> )	32
6.14	Sintesi della ( <i>E</i> )-2-(2-((4-metossibenzil)ossi)etil)-5-fenilpent-4-enale, ( <b>24</b> )	33
6.15	Sintesi delle 1,3-naftoxazine <b>25</b> , <b>26</b> , <b>27</b> e <b>28</b>	34
6.16	Arricchimento delle (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>S</i> <i>R</i> )-3-(4-((4-metossibenzil)ossi)-1-fenilbutan-2-yl)-1-fenil-2,3-diidro-1 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>e</i> ][1,3]oxazina (-)- <b>25</b> a (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-(+)- <b>25</b>	36

6.17	Arricchimento delle 1,3-naftoxazine (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>SR</i> )-3-(( <i>E</i> )-1-((4-metossibenzil)ossi)-6-feniles-5-en-3-il)-1-fenil-2,3-diidro-1 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>e</i> ][1,3]oxazina (-)-26 a (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-(+)-26	36
6.18	Arricchimento della 1,3 naftoxazina (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>SR</i> )-3-(4-((4-metossibenzil)ossi)-1-(piridin-3-il)butan-2-yl)-1-fenil-2,3-diidro-1 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>e</i> ][1,3]oxazina (-)-27	37
6.19	Schema generale per le idrolisi acido catalizzate per le 1,3-naftoxazine arricchite	25, 26, 12, 13
6.20	Procedura generale riduzione delle aldeidi (+)-11, (+)-10, (-)-21 e (+)-29 ad alcoli (-)-14, (-)-16, (+)-29 e (+)-32.	39
6.21	Preparazione del ( <i>R</i> )-(+)-2-Benzilbutan-1,4-diolo, (+)-31	42
6.22	Sintesi e cristallizzazione del ( <i>E</i> )-(+)-2-(2-((4-metossibenzil)ossi)etil)-5-fenilpent-4-en-1-il-4-metilbenzenosolfonato, (+)-33	43
<b>7</b>	<b>Bibliografia</b>	<b>45</b>

### *Sigle ed abbreviazioni*

CIDT: crystallization-induced-diastereoisomeric transformation

DCM: diclorometano

EtOAc: etile acetato

EE: etere etilico

EP: etere di petrolio

THF: tetraidrofurano

LDA: litio di-isopropil-ammina

HMPA: esametenfosforoammide

PCC: piridinoclorocromato

PIPO (polyamine immobilised piperidiny l oxy l)

pe: temperatura di distillazione alla pressione indicata.

ee: eccesso enantiomerico

dr: rapporto diastereoisomerico

er: rapporto enantiomerico

t<sub>r</sub>: tempo di ritenzione





Le condizioni necessarie sono che entrambi i diastereoisomeri abbiano una bassa e diversa solubilità nel solvente utilizzato. L'interconversione dei due diastereoisomeri avviene in soluzione con la contemporanea prevalente precipitazione dell'isomero meno solubile, che si sottrae così dall'equilibrio, (Figura 1.2).<sup>5</sup>

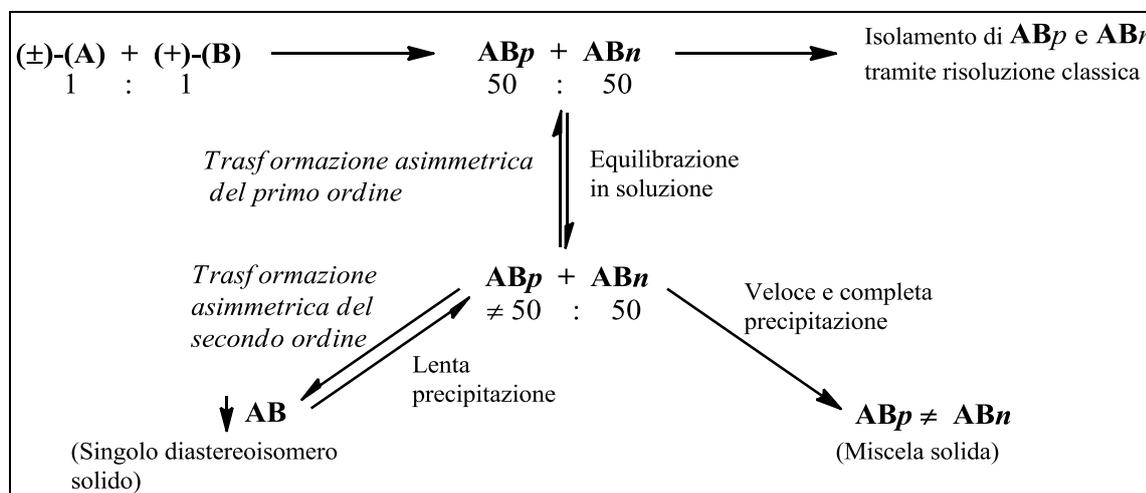


Figura 1.2: Schema processo CIRT

I processi CIRT risultano particolarmente attraenti per l'industria fine perché di solito sono reazioni semplici e con alte rese, inoltre dato che i problemi legati alla produzione di scarti o all'utilizzo di riciclo sono minimizzati, e grazie alla possibilità di recuperare l'ausiliario chirale, tale processo risponde in maniera consona ai requisiti invocati dalla *green-chemistry*.<sup>6</sup> Seppur in letteratura siano stati riportati numerosi esempi di applicazione del processo CIRT su diversi substrati, scarsa attenzione è stata prestata all'utilizzo di tale tecnica su aldeidi  $\alpha$ -epimerizzabili. Vi è infatti un solo esempio operato da Kosmrij e Weigel<sup>7</sup> che dimostrano come sia possibile arricchire un'aldeide, l'( $\pm$ )-2-etilesanale nell' (*R*)-2-etilesanale con una resa del 94% ed un rapporto enantiomerico pari a 99:1, utilizzando come ausiliario chirale *trans*-(1*R*,2*R*)-6-nitro-1-amminoindan-2-olo. (fig. 1.3)

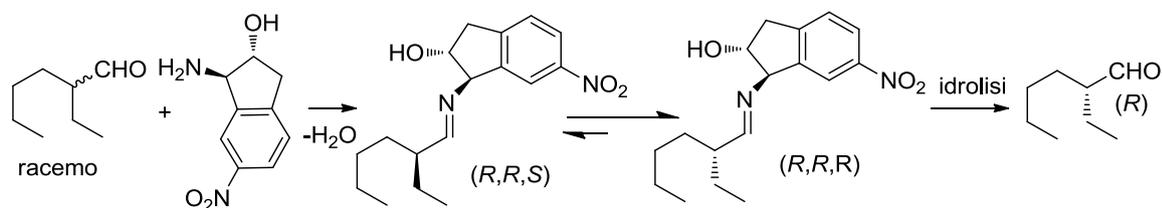
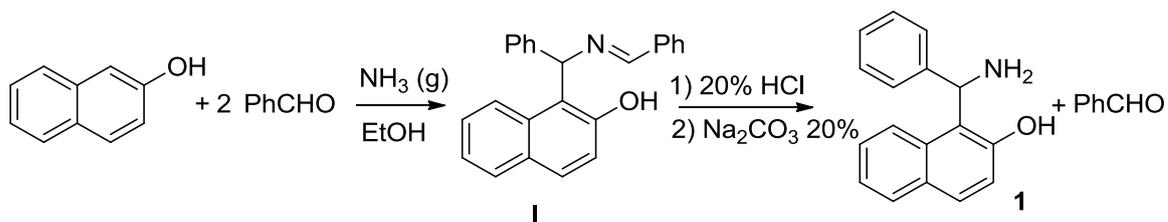


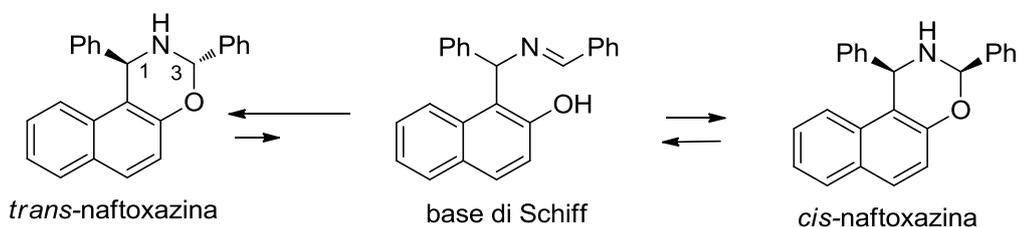
Fig.1.3- Il processo CIRT realizzato da Kosmrij e Weigel sull'( $\pm$ )-2-etilesanale racemica ottenendo l'enantiomero (*R*).

## 2. PROGETTO DI RICERCA

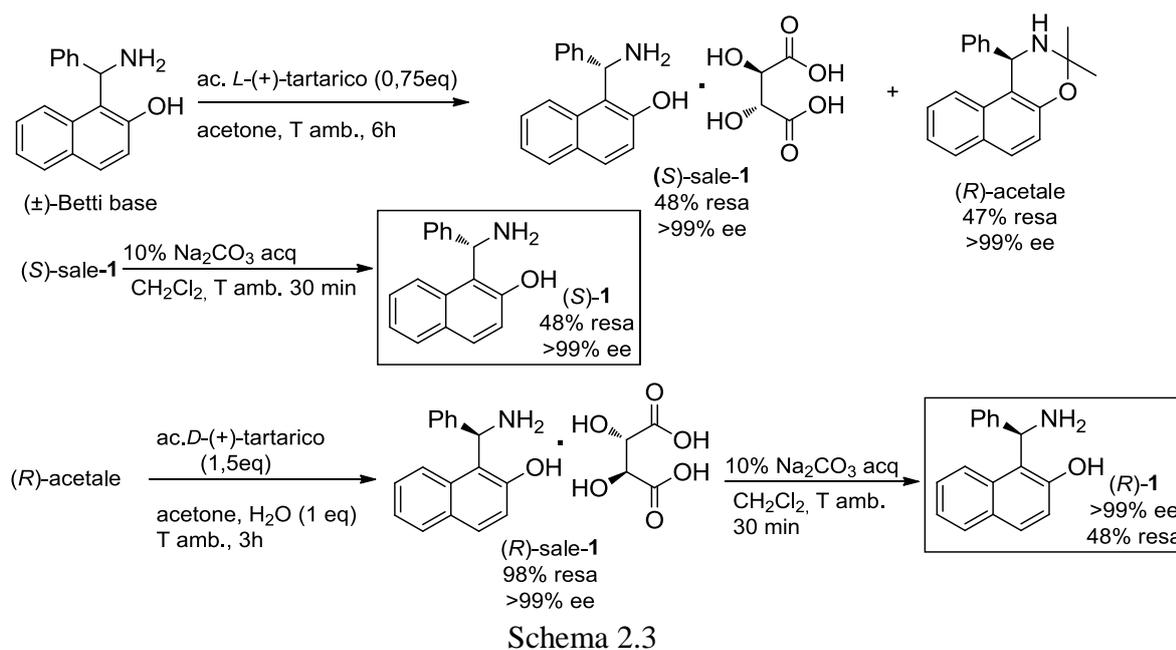
Il gruppo di ricerca, presso il quale ho svolto il mio lavoro di tesi, negli ultimi tempi ha rivolto la sua attenzione all'applicazione del processo di trasformazione asimmetrica indotta da cristallizzazione (CIDT) su miscele racemiche di aldeidi  $\alpha$ -chirali utilizzando gli enantiomeri dell'1-( $\alpha$ -amminobenzil)-2-naftolo **1** (Schema 2.1), comunemente conosciuta come base di Betti<sup>8</sup>, come ausiliario chirale.



Betti indicò la base di Schiff **I** come prodotto di condensazione del  $\beta$ -naftolo con ammoniaca e due equivalenti di benzaldeide ma solo nel 1970 Smith e Cooper<sup>9</sup> hanno dimostrato, attraverso misure spettroscopiche, che in realtà dal primo stadio di condensazione si forma una miscela di 3 prodotti tra loro in equilibrio, Schema 2.2.



Più recentemente, Fülöp<sup>10</sup> e collaboratori, da studi basati su spettri NOESY eseguiti in  $\text{CDCl}_3$  a 300 K di 2,6-diaril-peridro-1,3-oxazine, hanno mostrato inequivocabilmente che la forma ciclica (1,3-naftoxazina) con gli arili disposti in *trans* è quella che nettamente prevale (Schema 2.2). Per quanto riguarda la risoluzione enantiomerica della base di Betti **1** il gruppo di Hu,<sup>11</sup> nel 2005, ha pubblicato una interessante procedura basata sull'utilizzo dell'acido tartarico enantiopuro come agente risolvente in acetone, Schema 2.3.



Partendo da questi presupposti il gruppo di ricerca presso il quale ho operato ha dimostrato l'efficienza dell'utilizzo della base di Betti come ausiliare chirale nell'applicazione del processo CIDT per la risoluzione di aldeidi  $\alpha$ -epimerizzabili. I primi lavori hanno visto come substrati dei "real-target" provenienti prevalentemente dall'industria cosmetica quali: 3-(benzo[*d*][1,3]dioxo-5-il)-2-metilpropanale [Helional<sup>®</sup>, *d,l*-2], 3-(4-*tert*-butilfenil)-2-metilpropanale [Lilial<sup>®</sup>, *d,l*-3], la 3-(4-isopropilfenil)-2-metilpropanale [Cyclamal, *d,l*-4] e la 3-(4-metossifenil)-2-metilpropanale [Cantoxal<sup>®</sup>, *d,l*-5], figura 2.1,<sup>12</sup> noti come ingredienti di profumeria e che, avendo come struttura base quella dell'aldeide 2-metildidrocinnamica, vengono facilmente preparate industrialmente e commercializzate in forma racemica. Inoltre anche un substrato di interesse farmacologico quale il (*d,l*)-2-(4-metossi-3-(3-metossipropossi)benzil)-3-metilbutanale **6**, precursore del corrispondente alcol quale frammento A dell'Aliskirene, è stato preso in considerazione. Infine l'aldeide **7** è stata utilizzata per verificare a cosa era attribuibile l'ottimo risultato ottenuto nella risoluzione dell'aldeide **6** in confronto a quello più scarso riscontrato per l'aldeide **5**, figura 2.1.

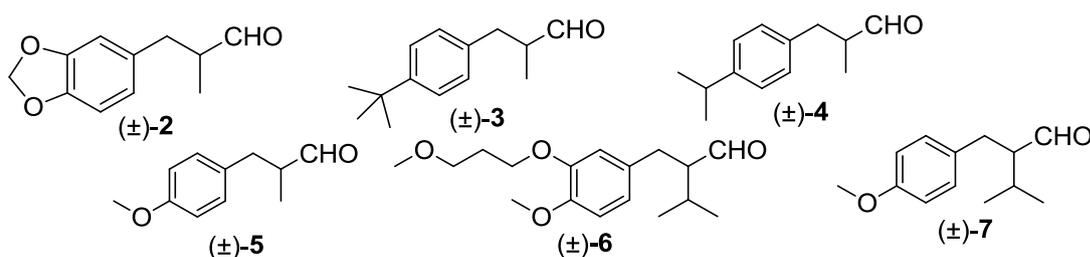
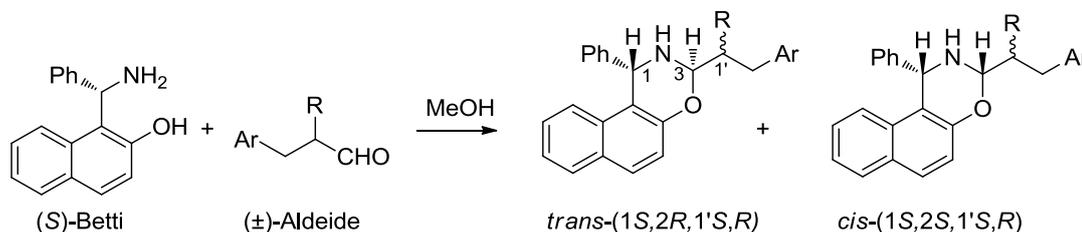


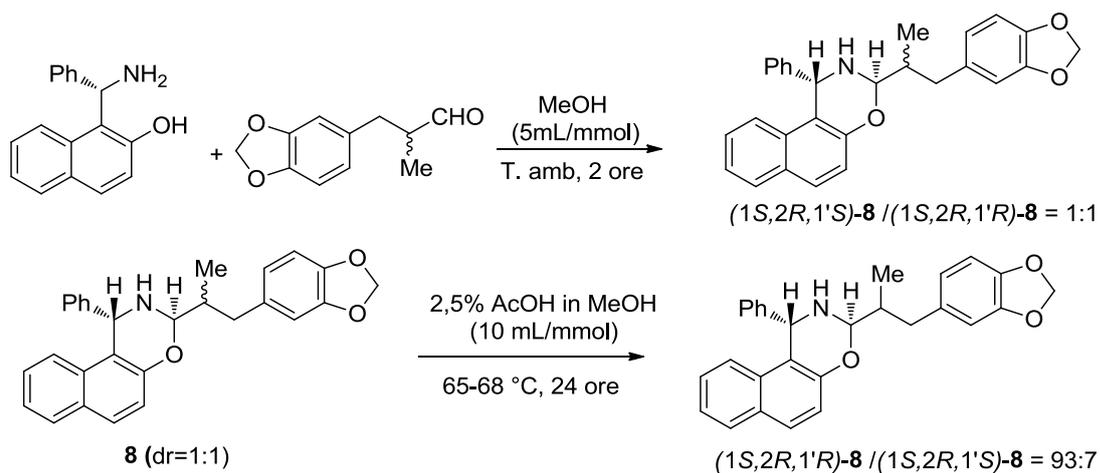
Figura 2.1

Il primo stadio della risoluzione prevede la formazione di 1,3-naftoxazine per condensazione dalla base (*S*)-Betti, **1**, con l'aldeide in esame in quantità equimolecolari. Queste condensazioni sono state effettuate in metanolo (0,5 M, temperatura ambiente 2 ore), in cui i prodotti ottenuti sono solidi e molto poco solubili, quindi isolabili per semplice filtrazione, Schema 2.4.<sup>12</sup> Tutte le 1,3-naftoxazine ottenute contengono tre centri stereogenici, si formano dunque 4 stereoisomeri, dato che la configurazione di uno dei centri stereogenici (C-1, Schema 2.4) è assegnata dalla scelta della base di Betti. Di questi 4 solo 2 risultano predominanti data la preferenza per la forma *trans* dei sostituenti sull'anello naftoxazinico, come hanno dimostrato Fülöp e collaboratori.<sup>10</sup> Da analisi <sup>1</sup>H NMR (600 MHz) gli isomeri *cis*, delle 1,3-naftoxazine ottenute per condensazione della (*S*)-Betti con le aldeidi racemiche **2-7**, variavano dal 4 all'8% in CDCl<sub>3</sub>. Nel proseguo della tesi si farà riferimento solo agli isomeri *trans*, in quanto si è constatato che la quantità di isomeri *cis* è sempre bassa e costante ed inoltre perché questo stereocentro è presente solo nelle 1,3-naftoxazine e non nelle aldeidi, (Schema 2.4).



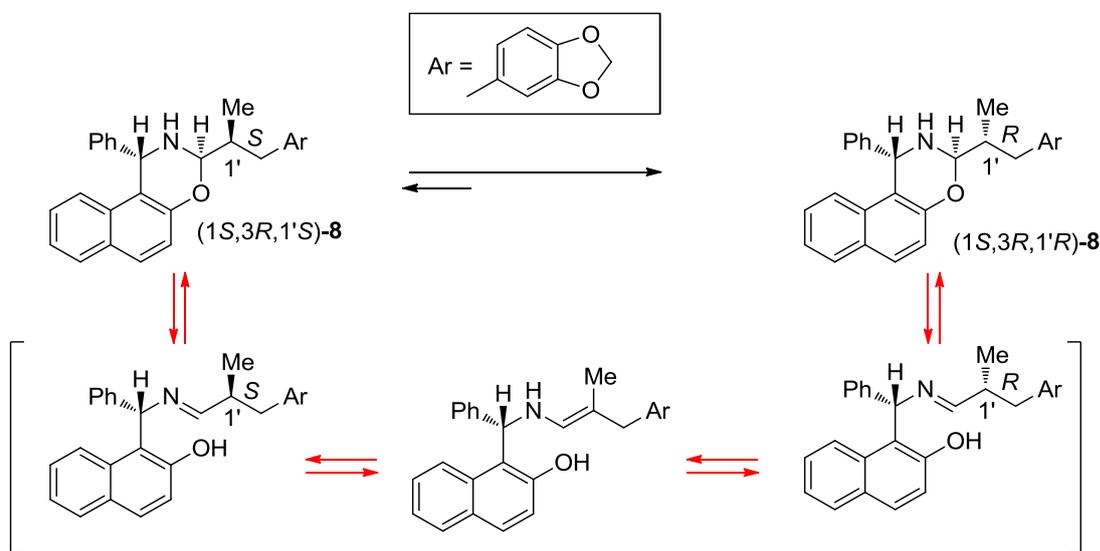
Schema 2.4

Lo stadio successivo del processo prevede l'arricchimento vero e proprio, che per poter essere compiuto ha bisogno che siano rispettati i requisiti illustrati nell'introduzione, cioè trovare un solvente o miscela solvente in cui le 1,3-naftoxazine epimere siano entrambe poco solubili ed inoltre abbiano tra loro una diversa solubilità. La metodologia seguita prevede l'uso del metanolo come solvente in presenza di acido acetico. Come esempio lo Schema 2.5 mostra le condizioni di *crystallization-induced diastereoisomeric transformation* (CIDT) relative all'aldeide **2**.<sup>12</sup>



Schema 2.5

Quando le due condizioni in merito alla solubilità<sup>i</sup> precedentemente descritte si verificano, la presenza dell'acido permette un equilibrio [1'(S)-naftoxazina/1'(S)-immina/enammina/1'(R)-immina/1'(R)-naftoxazina] tra i due epimeri [1S,3R,1'S e 1S,3R,1'R] in soluzione e concomitante prevalente separazione, per precipitazione, dell'isomero meno solubile (1S,3R,1'R). Quest'ultimo si arricchirà, nel tempo, nella fase solida, Schema 2.6.

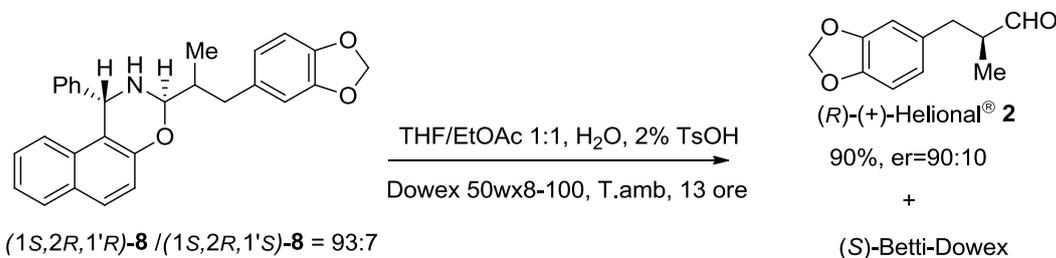


Schema 2.6

<sup>i</sup> Sono state preparate le naftoxazine da entrambi gli enantiomeri dell' Helional<sup>®</sup> per reazione con la S-Betti e le loro solubilità sono risultate essere di 76 mg/100 mL di MeOH per l'isomero 1S,3R,1'R e di 227mg per l'epimero 1S,3R,1'S

Le miscele arricchite delle 1,3-naftoxazine, ottenute dalle aldeidi **2-7**. Figura 2.1, sono sostanzialmente insolubili e quindi recuperate per semplice filtrazione ed il rapporto tra i due epimeri determinati per HPLC e/o  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz).<sup>12</sup>

Infine il terzo ed ultimo stadio prevede l'idrolisi dell'1,3-naftoxazine diastereomericamente arricchite per ottenere le aldeidi, con elevata purezza enantiomerica e recuperare la base (*S*)-Betti enantiomericamente pura. Questo risultato è stato ottenuto con soddisfazione aggiungendo la resina Dowex 50Wx8-100 (2.0 g/mmol di substrato) all'1,3-naftoxazina, diastereomericamente arricchita, sospesa in THF/EtOAc 1:1 contenente acqua ed acido *p*-toluensolfonico (rispettivamente 10-12 eq. e 2 mol%, entrambi riferiti ad 1 eq. di substrato). Lo Schema 2.7 descrive l'idrolisi relativa al recupero dell' Helional<sup>®</sup>, **2**, come esempio.

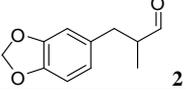
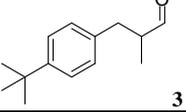
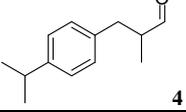
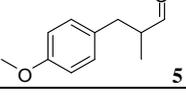
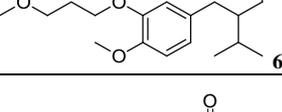
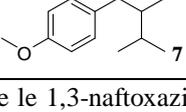


Schema 2.7

Anche in quest'ultimo stadio si separa la base di Betti supportata su resina per filtrazione e dal filtrato, dopo aver neutralizzato l'acidità, le aldeidi **2-7** sono state isolate per distillazione sotto alto vuoto. La (*S*)-Betti enantiopura è stata recuperata, come base libera, per trattamento della resina, a cui era ancorata, con soluzione acquosa concentrata di idrossido d'ammonio-metanolo-THF nel rapporto 2:1:8; prolungando l'agitazione magnetica della miscela a temperatura ambiente per 1 ora. Dall'evaporazione dei solventi la base è stata recuperata in forma enantiopura con rese superiori al 95% e riutilizzata.

La tabella 2.1 riassume rese, condizioni di reazione, eccessi diastereomerici ed enantiomerici per tutte le aldeidi descritte in Figura 2.1.

Tabella 2.1: Risultati degli arricchimenti (CIDT) diastereoisomerici e del recupero dell'aldeidi 2-7<sup>12</sup>

Aldeide	1,3-naftoxazina <sup>a</sup> Solvente, resa, <sup>b</sup> dr <sup>c</sup>	CIDT T, tempo, resa, <sup>b</sup> dr <sup>c</sup>	Idrolisi <sup>d</sup> rese, <sup>b</sup> ee <sup>e</sup>
	MeOH 5mL/mmol 95% dr=1:1	2,5% AcOH, MeOH, 10mL/mmol 65-68 °C, 24 <sup>h</sup> , 84%; SR/SS=14:1 2,5% AcOH, MeOH, 10mL/mmol, 65-68 °C, 90 <sup>h</sup> , 83%; SR/SS=25:1	92% ee=80% <sup>e</sup> (R)-(+)- <b>2</b> 90% ee=85% <sup>e</sup>
	MeOH 5mL/mmol 97% dr=1:1	10% AcOH, MeOH, 0.3M 60 °C, 60 <sup>h</sup> , 96%; SR/SS=9:1	99% (S)-(-)- <b>3</b> ee=70% <sup>f</sup>
	MeOH 5mL/mmol 96% dr=1:1	10% AcOH, MeOH, 0.11M 60 °C, 60 <sup>h</sup> , 96%; SR/SS=3:1	93% (R)-(-)- <b>4</b> ee=50% <sup>f</sup>
	MeOH 5mL/mmol 96% dr=1:1	5% AcOH, MeOH, 10mL/mmol 60 °C, 48 <sup>h</sup> , 86%; dr=2,65:1	87,8% (R)-(+)- <b>5</b> ee=43% <sup>e</sup>
	MeOH 5mL/mmol 95% dr=1:1	5% AcOH, MeOH, 10mL/mmol 25 °C, 24 <sup>h</sup> , 86%; dr=26,7:1	93% (R)-(+)- <b>6</b> ee=97,6% <sup>g</sup>
	MeOH 5mL/mmol 91% dr=1:1	2,5% AcOH, MeOH, 10mL/mmol 60-62 °C, 45 <sup>h</sup> , 84,7%; dr=33:1	95% (R)-(+)- <b>7</b> ee=92% <sup>e</sup>

a) Tutte le 1,3-naftoxazine derivate dalla (*S*)-1-( $\alpha$ -amminobenzil)-2-naftolo [(*S*)-**1**]. b) Rese isolate. c) Il rapporto diastereoisomerico è stato determinato via analisi HPLC (CHIRALPAK AD-H, 0,46 cm I. D. x 25 cm, 20 °C, *n*-esano/isopropanolo 9:1, 1 mL/min, 230 nm) e/o <sup>1</sup>H NMR. d) Dowex 50WX8-100 (2g/mmmole), THF/EtOAc (1:1)[4 mL/mmmole], 2% TsOH in H<sub>2</sub>O (2 mol %), t.a. 13 h. e) Il rapporto enantiomerico è stato determinato via analisi HPLC (CHIRALPAK OD-H, 0,46 cm I. D. x 25 cm, 25 °C, *n*-esano/isopropanolo 95:5, 1 mL/min, 254 nm) sul corrispondente alcol ottenuto per riduzione dell'aldeide con NaBH<sub>4</sub> in MeOH. f) Il rapporto enantiomerico è stato determinato via analisi HPLC (CHIRALPAK AD-H, 0,46 cm I. D. x 25 cm, 20 °C, *n*-esano/isopropanolo 95:5, 1 mL/min, 230 nm) sul *p*-metossibenzoato dell'alcol ottenuto per riduzione dell'aldeide con NaBH<sub>4</sub> in MeOH. g) La configurazione assoluta è stata determinata ossidando l'alcool ad acido carbossilico e confrontando il suo potere rotatorio specifico con quello riportato in letteratura.<sup>13</sup>

### 3. SVILUPPO PROGETTO

Nel seguito del lavoro si è voluto cercare quale che fosse la generalità ed i limiti di tale processo di risoluzione, ci si è quindi mossi nella direzione di provare altre aldeidi con diversi e funzionalizzabili  $\alpha$ -sostituenti. Partendo dal presupposto che tra le aldeidi finora studiate quelle che avevano gruppi metossilici sull'anello aromatico hanno dato eccessi enantiomerici più alti, si è pensato di conseguenza di applicare la tecnica di risoluzione in esame alle 4-idrossi-2-sostituite-butirraldeidi con la funzionalità alcolica protetta come *p*-metossibenzil etere del tipo riportato in Figura 3.1, dove il sostituito R può essere ulteriormente funzionalizzabile.

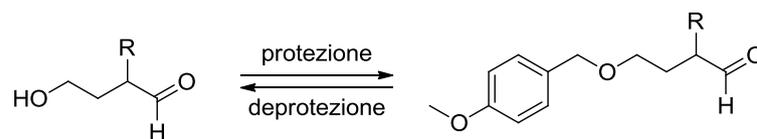
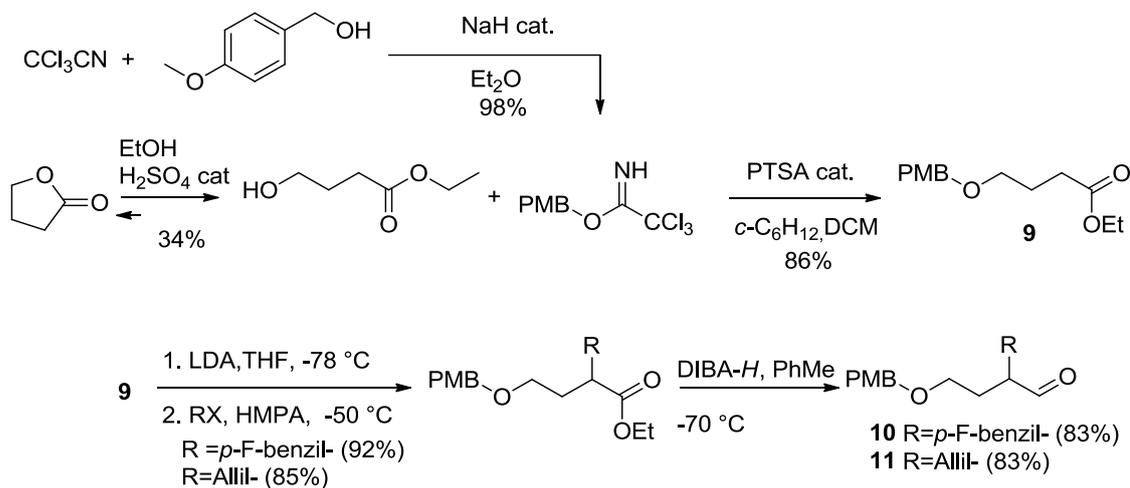


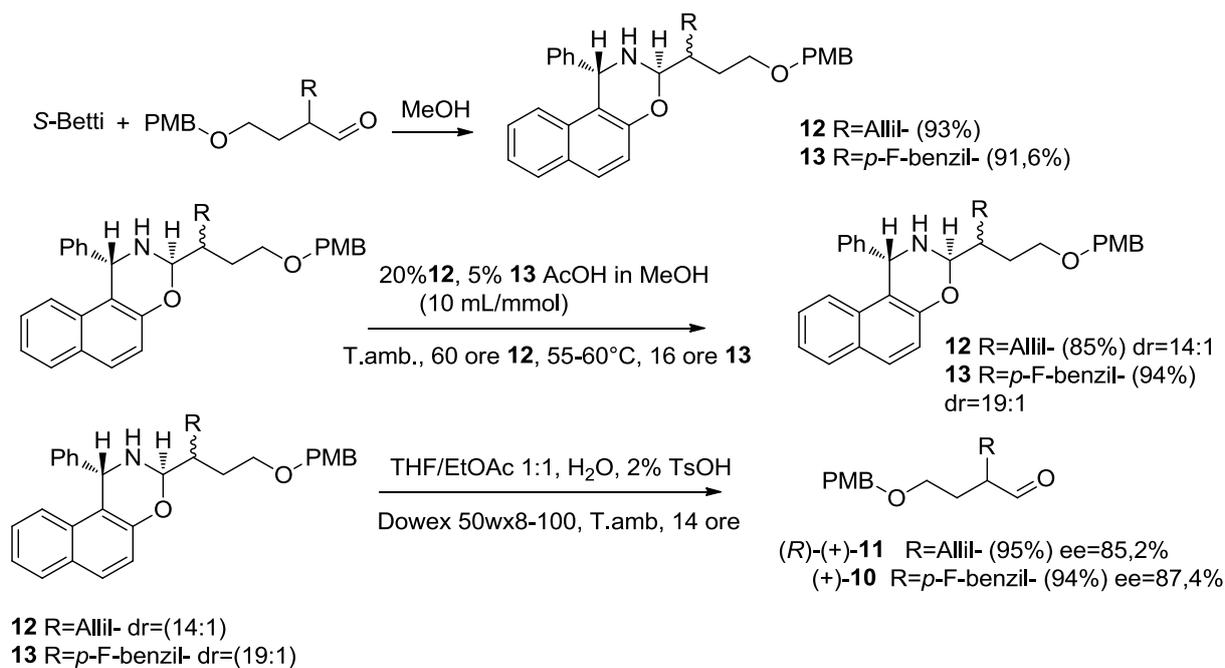
Figura 3.1

Tale scelta è stata operata per diversi motivi: primo tra tutti la possibilità di variare il gruppo R nelle varie prove, in secondo luogo perchè il gruppo *p*-metossibenzile rende i substrati, che verranno presi in esame, simili ai precedenti che hanno fornito i migliori risultati ed essendo gruppo protettore di alcoli può essere facilmente rimosso ed infine, perchè è una molecola facilmente ottenibile in pochi stadi e partendo da reagenti economici. Il processo sintetico per ottenere tali molecole è sintetizzato nello schema seguente, Schema 3.1.



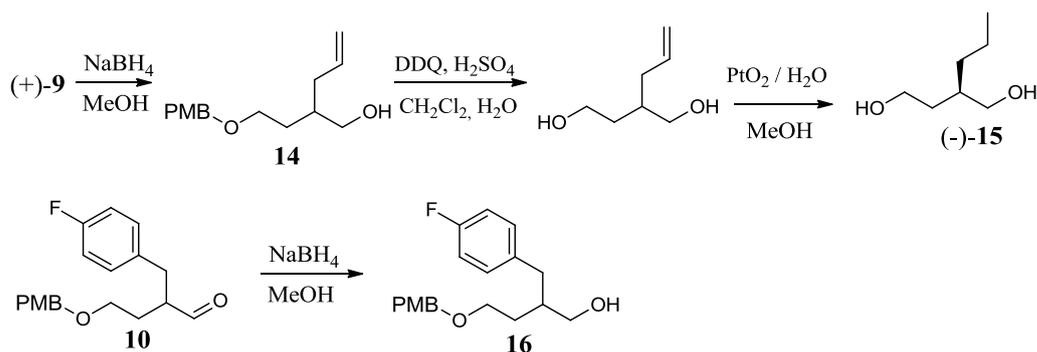
Schema 3.1

Nello specifico i primi lavori, condotti in un precedente tirocinio,<sup>14</sup> sui substrati aldeidici **10** e **11** hanno portato all'ottenimento delle 1,3-naftoxazine **12** e **13**, Schema 3.2, per condensazione con la (*S*)-Betti enantiopura. Su entrambe le miscele diastereoisomeriche è stato condotto il processo di arricchimento CIDT, ottenendo dei buoni risultati in termini di rapporto diastereoisomerico Schema 3.2. L'avanzamento del processo di arricchimento è stato seguito tramite <sup>1</sup>H NMR (600 MHz).



Schema 3.2

Una volta ottenute le miscele diastereoisomericamente arricchite **12** e **13** dalla loro idrolisi sono state liberate le aldeidi **10** e **11** con buoni eccessi enantiomerici. Quest'ultimi sono stati determinati, come precedentemente, per HPLC con colonna chirale sugli alcoli, **14** e **16**, ottenuti per riduzione delle rispettive aldeidi enantioarricchite con NaBH<sub>4</sub>, Schema 3.3. La configurazione assoluta dell'aldeide **11** è stata determinata trasformando l'aldeide nel diolo saturo **15**, operando come riportato nello Schema 3.3, e confrontando il potere rotatorio specifico con quello riportato in letteratura.<sup>15</sup>



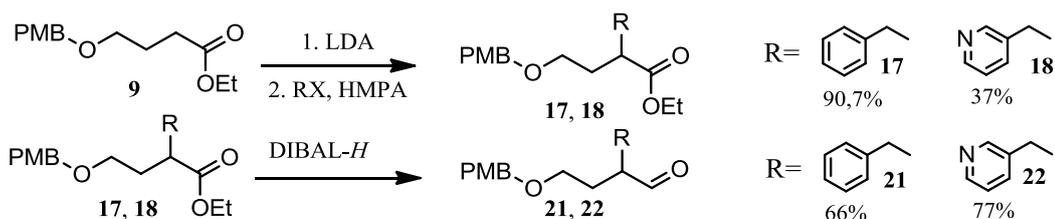
Schema 3.3

#### 4. PROSEGUIMENTO DEL PROGETTO NELLA PRESENTE TESI.

Il mio lavoro di tesi si inseriva a questo stato di avanzamento della ricerca ed aveva principalmente due obiettivi: prima ampliare il numero di substrati aldeidici su cui

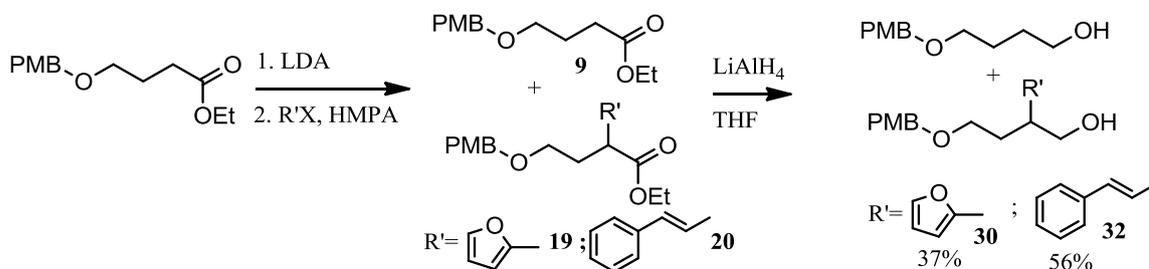
provare la validità ed i limiti del processo di risoluzione enantiomerico attraverso la CIDT. Il secondo era di cercare di risolvere un problema riguardante le impurezze contenute nella resina acida utilizzata per il recupero dell'aldeide enantioarricchita. Questa resina, Dowex 50Wx8-100 commercializzata dall'Aldrich, deve essere usata senza essere lavata, mentre la casa produttrice raccomanda di lavarla prima dell'uso. Le impurezze o l'impurezza acida presente è determinante per la riuscita dell'idrolisi delle 1,3-naftoxazine ed il problema è che la sua quantità può variare da un lotto ad un altro e questo rende più difficoltoso il dosaggio della resina nelle reazioni in esame.

La base del 4-idrossi-butirrato di etile, con la funzionalità alcolica protetta come *p*-metossibenzil etere, è stata sintetizzata seguendo la stessa via usata per la preparazione dei substrati precedenti **10** e **11**, Schema 3.1. Si è quindi proceduto all'ottenimento delle aldeidi **21** e **22** per alchilazione dell'estere con l'appropriato alogenuro e successiva riduzione ad aldeide con DIBAL-*H*, Schema 4.1.



Schema 4.1

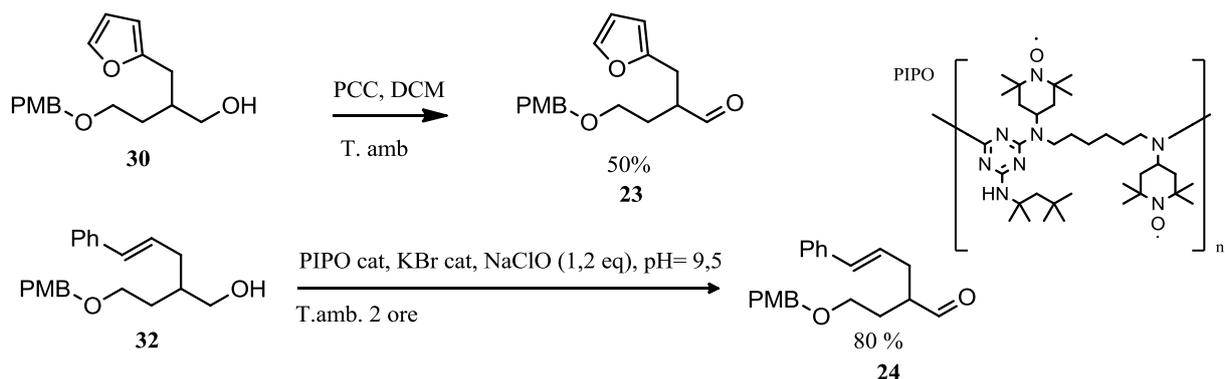
Per quanto riguarda l'aldeide **23**, Schema 4.3, non è stato possibile seguire lo schema sintetico sopra riportato poichè la reazione di alchilazione non è completa e non era possibile separare il prodotto alchilato dal prodotto di partenza. Si è quindi proceduto alla riduzione della miscela di esteri con  $\text{LiAlH}_4$  poichè i rispettivi alcoli erano separabili per cromatografia, Schema 4.2



Schema 4.2

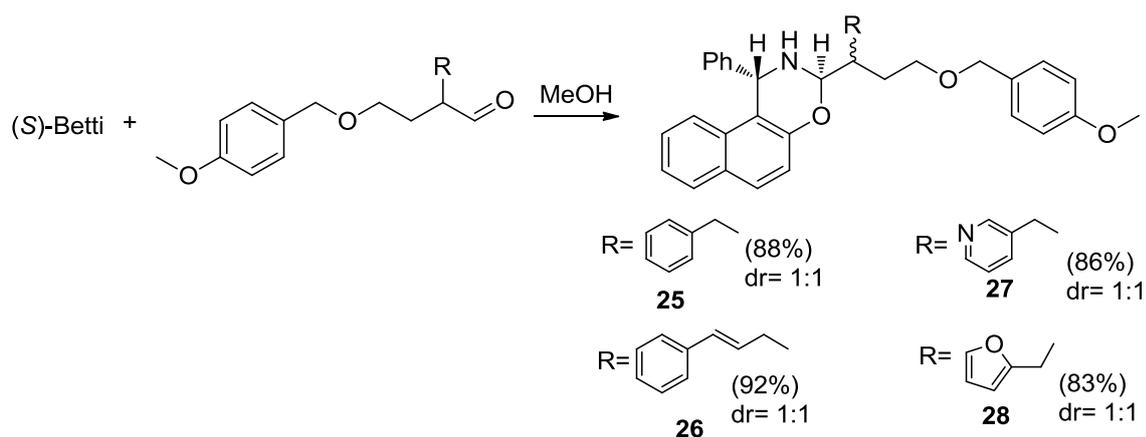
Successivamente si è ottenuta l'aldeide **23**, Schema 4.3, per ossidazione dell'alcool **30** con piridinoclorocromato (PCC). Si è riscontrato però che durante la reazione il PCC ha

anche deprotetto la funzione ossidrilica del 4-idrossi-butirato di etile, liberando *p*-metossi-benzaldeide. Anche nel caso dell'aldeide **24**, Schema 4.3, si è preferito la riduzione dell'estere **20** ad alcool e con successiva ossidazione ad aldeide, perchè la riduzione diretta ad aldeide con DIBAL-*H* aveva basse rese. Per l'ossidazione dell'alcool **32** si è preferito usare come ossidante il PIPO, in quantità catalitiche ed ipoclorito di sodio come ossidante stechiometrico, Schema 4.3, che ha permesso di condurre la reazione senza l'inconveniente riscontrato del caso precedente.



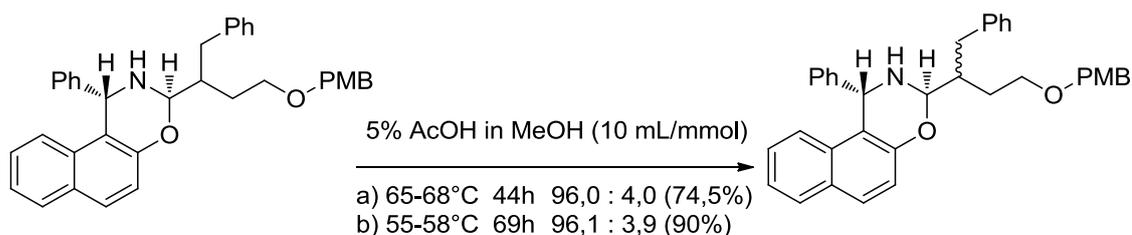
Schema 4.3

Le 1,3-naftoxazine **25**, **26** e **27**, ottenute rispettivamente dalla condensazione delle aldeidi **21**, **24** e **22**, con l'ausiliare chirale (*S*)-Betti in metanolo, Schema 4.4, sono state facilmente recuperate dall'ambiente di reazione per semplice filtrazione, in quanto solide e poco solubili. La furanil 1,3-naftoxazina **28** si presentava invece come pece perciò per poterla isolare dal metanolo si è ricorso alla decantazione.



Schema 4.4

Il processo di trasformazione asimmetrica indotta da cristallizzazione (CIDT) sul benzil-derivato **25**, Schema 4.5, è stato effettuato a due diverse temperature e tempi per migliorare rese ed eccessi diastereoisomerici.



Schema 4.5

Il processo è stato seguito mediante  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz) sfruttando i differenti chemical shift dei CH benilici dei due diastereoisomeri (5,48 e 5,52 ppm).

Figura 4.1

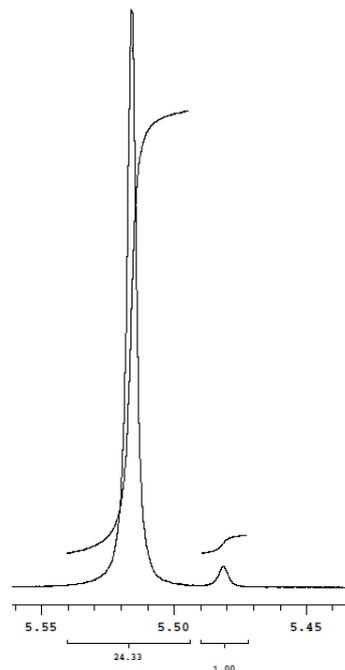
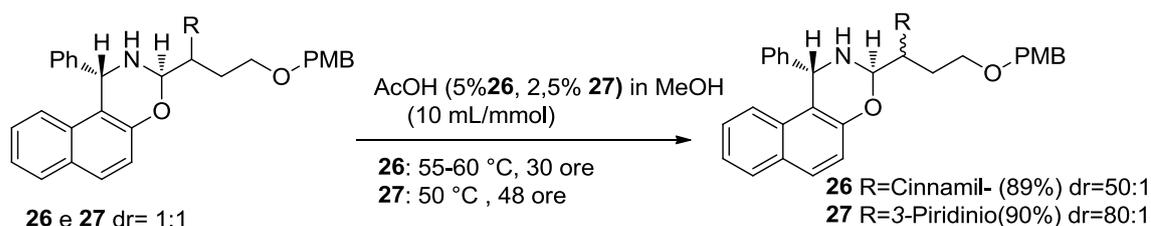


Figura 4.1

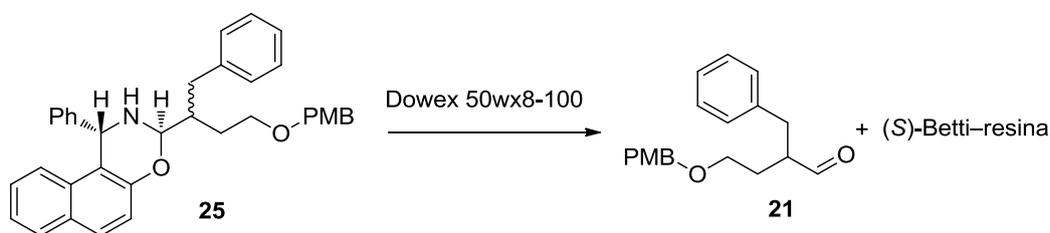
Per quanto riguarda le 1,3-naftoxazine **26** e **27** le condizioni di arricchimento diastereoisomerico (CIDT) sono descritte nello Schema 4.6, e anche in questo caso gli arricchimenti determinati via  $^1\text{H}$ -NMR come sopra descritto.



Schema 4.6

Infine, l'arricchimento del furanil-derivato **28** non ha portato a nessun risultato degno di nota, poiché non si è riusciti a trovare le condizioni necessarie all'applicazione del processo CIDT. Sono stati fatti diversi tentativi utilizzando come solvente metanolo e una miscela di metanolo e acqua, in diverse proporzioni, con percentuali variabili di acido acetico, dal 5 al 50%, senza ottenere alcun arricchimento diastereoisomerico.

Lo stadio successivo del lavoro, dopo aver ottenuto le miscele diastereomericamente arricchite delle 1,3-naftoxazine, è stato quello di recuperare le aldeidi enantioarricchite e per tale scopo, come già esposto all'inizio di questo paragrafo, si utilizza la resina Dowex 50Wx8-100. Per cercare di capire come ovviare al problema esposto in merito alle impurezze acide nella resina ne sono stati pesati 2 grammi e lavati con una soluzione di MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1 e quest'ultima titolata con NaOH 0,01 M. Poichè la resina viene funzionalizzata per reazione con acido solforico concentrato si è pensato di valutare l'acidità titolata in equivalenti di acido solforico; quindi l'acidità della soluzione idroalcolica ottenuta dal lavaggio di due 2 g di resina corrispondevano a 0,0275 mmol di acido solforico. Dopo aver acquisito quest'ultimo dato sono iniziate le prove di sblocco sulla benzil-1,3-oxazina diastereomericamente arricchita **25**, Schema 4.7.



Schema 4.7

I risultati sono riportati in Tabella 4.1; la prova a) sono le condizioni di idrolisi precedentemente descritte, quelle con resina non lavata. Le prove b) e c) sono state condotte con la resina lavata aggiungendo acido solforico.

Tabella 4.1

PROVE	CONDIZIONI OPERATIVE	RESINA	RESA ALDEIDE	er
	1,3-naftoxazina, <b>25</b> , 1mmol dr 96:4			
<i>a)</i>	2 mL THF – 2 mL EtOAc – 0,2 mL TsOH 2% - 16 ore	Dowex 50w x 8 non lavata 2,0 g	75 %	88.7 : 11.3
<i>b)</i>	3 mL THF - 0,5 mL AcOH - 0,5 mL H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (0,058M) - 3ore-	Dowex 50w x 8 lavata 1,2 g	88 %	85,5 : 14,5
<i>c)</i>	3 mL THF - 0,25 mL AcOH - 0,5 mL H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (0,058M) – 3 ore	Dowex 50w x 8 lavata 1,2 g	92%	96,0 : 4,0

Si è osservato, utilizzando questa nuova procedura (resina lavata, soluzione di acido solforico ed acido acetico in THF), una minor differenza tra i valori dei rapporti enantiomerici delle aldeidi e quelli delle relative 1,3-naftoxazine diastereoisomeriche da cui derivano, rispetto a quanto ottenuto nei lavori precedenti, in cui si era sempre registrata una non trascurabile perdita di arricchimento enantiomerico. Ciò può essere dovuto al fatto che i tempi di reazione, con la nuova metodologia, sono stati ridotti rispetto. L'etile acetato usato precedentemente come co-solvente, con lo scopo di aumentare la solubilità dei substrati, si era invece rivelato essere fonte di acido acetico, per idrolisi nelle condizioni acide di reazione, risultando fondamentale al completamento della reazione di sblocco dell'aldeide. Di conseguenza si è pensato di utilizzare direttamente acido acetico nell'ambiente di reazione. Gli eccessi enantiomerici, Tabella 4.1, sono stati determinati per HPLC (vedi Figura 4.2) sull'alcol **29** ottenuto per

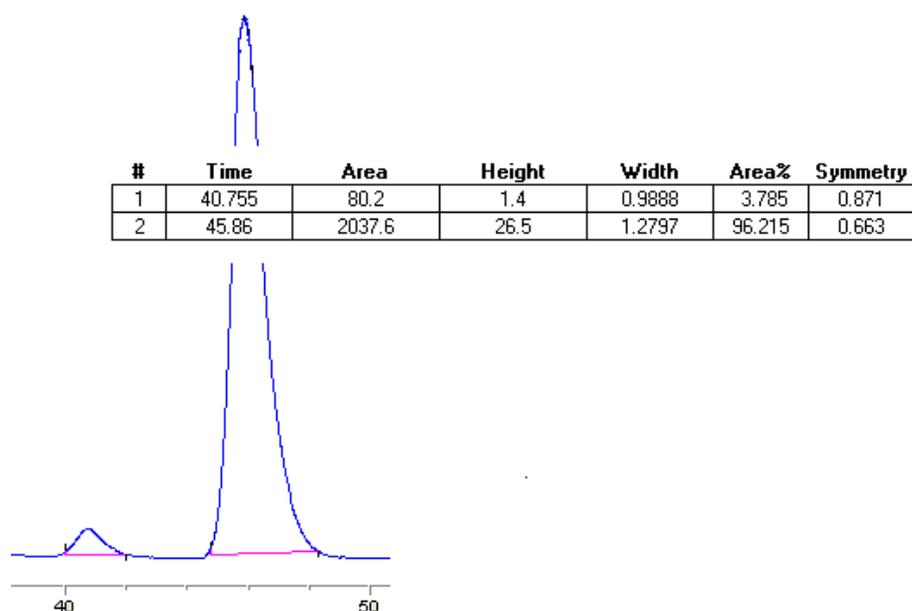
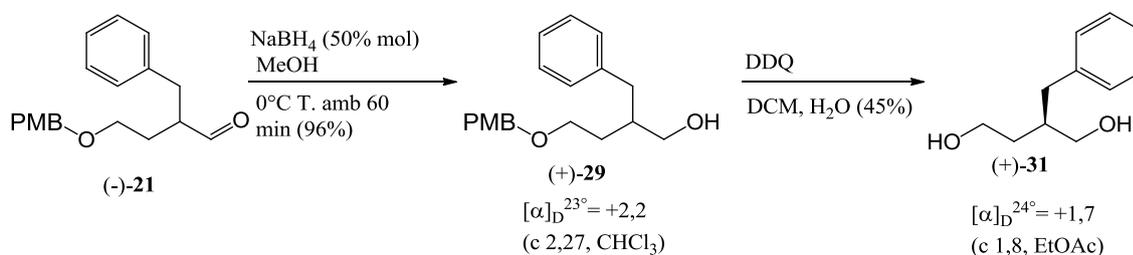


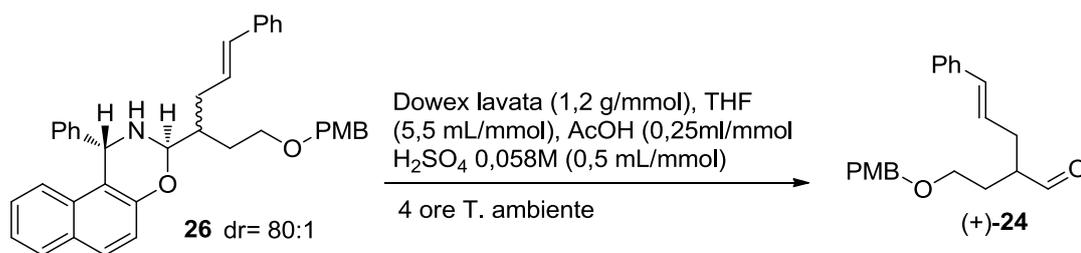
Figura 4.2

La configurazione assoluta dell'aldeide **21** è stata assegnata confrontando i valori del potere rotatorio specifico del diolo **31**, ottenuto per deprotezione di **29** Schema 4.8, e confrontandolo con il valore riportato in letteratura<sup>16</sup> [(*R*)-isomero:  $[\alpha]_D = +6,6$  (c 1,5, EtOAc)].



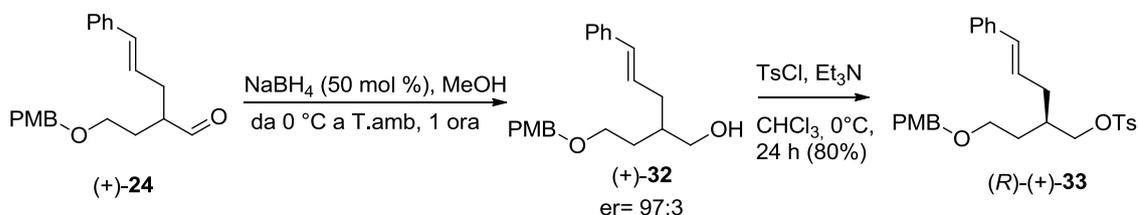
Schema 4.8

Dopo aver messo a punto il processo di idrolisi sul benzil-derivato si è proceduto ad applicarlo al substrato **26**, Schema 4.9. Poichè la miscela dei diastereoisomeri **26** è risultata essere meno solubile in THF, rispetto al precedente benzil-derivato **25**, è stata aumentata la quantità di solvente. Nonostante ciò la reazione di sblocco impiega un tempo maggiore rispetto alla precedente e di conseguenza si è avuto una maggiore perdita di eccesso enantiomerico.



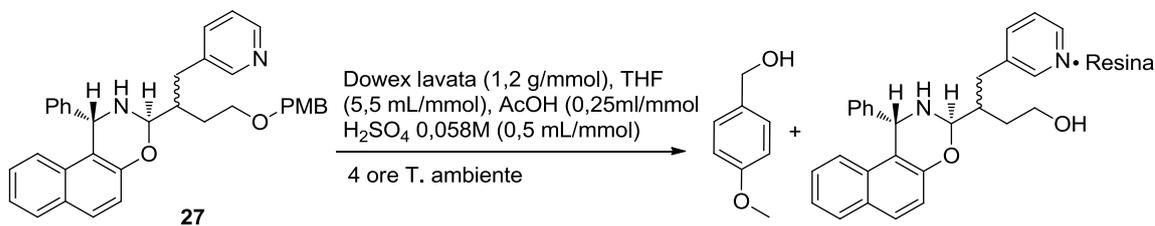
Schema 4.9

Come nei precedenti esempi l'eccesso enantiomerico, dell'aldeide **24**, è stato valutato via HPLC sul rispettivo alcool **32**, Schema 4.10. La determinazione della configurazione assoluta, non essendoci riferimenti bibliografici in merito alla configurazione assoluta dell'aldeide **24** e/o all'alcool **32** come pure di prodotti ad essi relazionabili, è stata ottenuta per spettroscopia a raggi X sul tosil-derivato **33**.<sup>ii</sup>



Schema 4.10

Sulla miscela delle piridin-derivate 1,3-naftoxazine **27** (Schema 4.4) si è provato ad eseguire lo sblocco dell'aldeide nelle medesime condizioni impiegate per i precedenti substrati **25** e **26**, ma non è stata isolata la corrispondente aldeide **22**. Da filtrazione è stata isolata la naftoxazina deprotetta supportata alla resina e dalla soluzione, dopo cromatografia flash, è stato isolato il *p*-metossibenzil alcool (resa 90%), Schema 4.11.



Schema 4.11

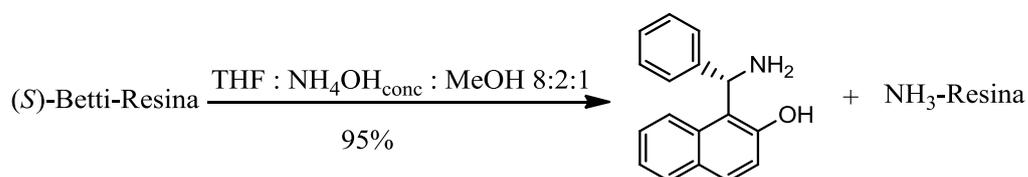
<sup>ii</sup> Il tosil derivato enantioarricchito **33** è stato cristallizzato da toluene e la purezza enantiomerica, del cristallo utilizzato per l'analisi, è stata confermata per analisi HPLC su colonna chirale.

Dopo aver constatato i miglioramenti con la nuova procedura di sblocco (resina lavata, acido solforico, acido acetico, THF) si è provato ad applicarla sui substrati **12** e **13** (Schema 3.2) del precedente elaborato di tesi. I risultati sono riportati in Tabella 4.2, dove si può osservare un miglioramento sia in termini di eccesso enantiomerico, soprattutto per il *p*-fluorobenzil derivato, che di tempi di reazione.

SUBSTRATI	1,3-naftoxazine dr	RESINA NON LAVATA (resa) [er] tempo	RESINA LAVATA (resa) [er] tempo
<b>12</b> (allile)	14 : 1	(95%) [12.5 : 1] 14 ore	(85%) [13.7: 1] 5 ore
<b>13</b> ( <i>p</i> -fluoro)	19 : 1	(86%) [13,3 : 1] 15 ore	(93%) [49 : 1] 4 ore

Tabella 4.2

L'ultima operazione prevede il recupero dell'ausiliare chirale, 1-( $\alpha$ -amminobenzil)-2-naftolo, enantiopuro legato alla resina DOWEX 50Wx8-100, per reazione con una soluzione di ammoniaca, Schema 4.12.



Schema 4.12

Dopo di che è stato possibile rigenerare la resina e riutilizzata per altre reazioni di idrolisi.

## 5. CONCLUSIONI

Tra gli obiettivi del mio lavoro di tesi c'era primo tra tutto quello di ampliare il range di substrati aldeidici  $\alpha$ -sostituiti, con sostituenti funzionalizzabili, al fine di studiare meglio i campi di applicabilità del processo di trasformazione asimmetrica indotta da cristallizzazione CIDT e di rilevare quali che fossero i limiti di tale processo nelle sue parti. A tal fine si è proceduto alla sintesi dei substrati che apparivano interessanti per l'applicazione del progetto, usando come struttura base come base la 4-idrossi-butanale con funzionalità idrossilica protetta come *p*-metossibenziletere. Si è cercato di allestire quindi un campionario che ci potesse fornire informazioni utili sul comportamento delle diverse funzionalità usate come  $\alpha$ -sostituenti. Si è preso innanzitutto il benzile, il più classico dei sostituenti arilici, facile da funzionalizzare per sostituzione elettrofila sull'anello. Poi si è passati al cinnamile che fornisce l'opportunità di provare su un sistema coniugato e funzionalizzabile in più punti della molecola, vista la presenza di un insaturazione oltre all'anello aromatico. Infine si è voluto testare la forza di tale processo utilizzando anche degli  $\alpha$ -sostituenti eterociclici. A tal scopo sono stati preparati un furanil- ed un piridin-derivato. Le prove condotte sui substrati benzil- e cinnamil-derivato sono state molto soddisfacenti, si sono ottenuti buoni risultati sia negli arricchimenti diastereoisomerici delle 1,3-naftoxazine, che negli eccessi enantiomerici delle aldeidi recuperate. Inoltre è stato confermato che tutti e tre gli stadi del processo di risoluzione enantiomerica quali: la condensazione delle aldeidi in esame con la base di Betti enantiopura a 1,3-naftoxazine, gli arricchimenti diastereomerici (CIDT) e lo sblocco delle aldeidi, i prodotti sono sempre stati recuperati per semplice filtrazione, cosa che rende il processo più interessante. Mentre per quanto riguarda i substrati eterociclici il discorso è completamente diverso dato che in nessun caso si è riusciti ad ottenere aldeidi enantioarricchite. Nel caso del furanil-derivato la 1,3-naftoxazina era preciosa e non si è riusciti, seppur facendo diverse prove, a trovare le condizioni per applicare il processo CIDT. Nel caso del piridin-derivato sono stati ottenuti ottimi risultati in termini di arricchimento diastereoisomerico, per le relative 1,3-naftaxazine, ma non è stato possibile recuperare l'aldeide; ogni prova di sblocco ha portato a decomposizione del prodotto.

Il secondo obiettivo del mio lavoro di tesi era quello di mettere a punto l'operazione di sblocco delle aldeidi dalle relative 1,3-naftoxazine; operazione che viene eseguita mediante l'utilizzo della resina Dowex 50Wx8-100. Nei lavori precedenti questa resina

doveva essere usata senza essere lavata, a differenza di quanto raccomandò il fornitore, perchè le impurezze acide presenti risultavano determinanti per riuscita dell'operazione di sblocco. Ciò comportava che si era costretti a dover trovare le condizioni ottimali di sblocco per ogni lotto di resina acquistata (le quantità di impurezze non sono sempre le stesse). La messa a punto dell'ultimo stadio di applicazione del progetto prevedeva la necessità di trovare le condizioni in cui operare lo sblocco delle aldeidi utilizzando la resina Dowex 50Wx8-100 lavata. Tale lavoro si è rivelato interessante sia per esser riusciti a rendere l'operazione indipendente dal lotto di produzione della resina che dalla possibilità di riutilizzare più volte la stessa resina, dopo averla rigenerata. Un altro importante risultato è la notevole riduzione dei tempi di reazione di idrolisi con conseguente minore perdita di eccesso enantiomerico.

## 6 PARTE SPERIMENTALE

### 6.0 Strumenti e reagenti impiegati

Ove non diversamente specificato, i reattivi ed i solventi sono prodotti commerciali e sono utilizzati senza ulteriore purificazione. L'andamento delle reazioni è stato seguito tramite *tlc*, utilizzando piastre di gel di silice 60F254 (Fluka), GC utilizzando uno strumento AGILENT 6850 con colonna HP-1 (riempimento: *Metil-silossano*, capillarità: 30.0 m x 320  $\mu\text{m}$  x 0.25  $\mu\text{m}$ ). HPLC-DAD, utilizzando uno strumento *Hewlett Packard 1100* con colonna a fase diretta chirale *Chiralcel*<sup>®</sup> *OD-H*, *Chiralcel*<sup>®</sup> *OJ-H* o *Lux-cellulose 2*<sup>®</sup> dimensioni di 250 mm x 4.6 mm ID. Le purificazioni dei prodotti sono effettuate mediante cromatografia flash su colonna con fase fissa SiO<sub>2</sub> Kieselgel Merck (230-400 Mesh, 60 Å; Sigma-Aldrich). Gli spettri <sup>1</sup>H-NMR sono registrati a 600.00 MHz e 400.00 MHz, gli spettri <sup>13</sup>C-NMR a 150 MHz e 100 MHz, in CDCl<sub>3</sub> dove non diversamente specificato, utilizzando tetrametilsilano come riferimento interno. Le molteplicità al carbonio sono stabilite attraverso esperimenti DEPT. La numerazione utilizzata per l'assegnazione dei segnali NMR non sempre corrisponde alla numerazione IUPAC. THF anidro distillato da benzofenone/Na. DCM, HMPA e (*i*-Pr)<sub>2</sub>NH anidri distillati da CaH<sub>2</sub>. I punti di fusione sono determinati con un apparecchio *Bibby Stuart Scientific SMP3* e sono non corretti. I poteri rotatori specifici sono misurati con polarimetro *Perkin Elmer 341*. Gli spettri IR sono stati registrati con un'apparecchiatura *Perkin Elmer Spectrum RX I FT-IR system*. Le distillazioni bolla a bolla sono state effettuate con un'apparecchiatura Büchi GKR-50.

### ***Sigle ed abbreviazioni***

DCM: diclorometano

EtOAc: etile acetato

EE: etere etilico

EP: etere di petrolio

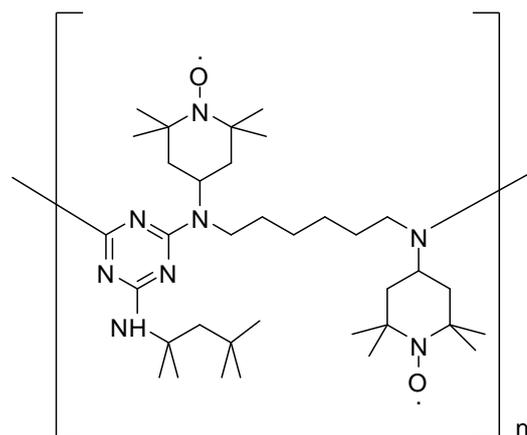
THF: tetraidrofurano

LDA: litio di-isopropil-ammina

HMPA: esametenilfosforoammide

PCC: piridinoclorocromato

PIPO (polyamine immobilised piperidinyl oxyl)



pe: temperatura di distillazione alla pressione indicata.

ee: eccesso enantiomerico

dr: rapporto diastereoisomerico

er: rapporto enantiomerico

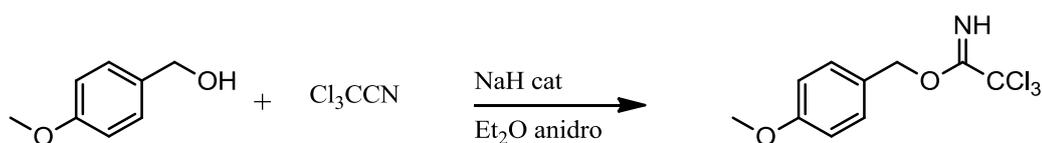
t<sub>r</sub>: tempo di ritenzione

## 6.1 Sintesi dell' **etil 4-idrossibutanoato**<sup>17</sup>



La reazione è stata condotta in un pallone anidro da 100 mL. A 8.6 g di lattone (0.10 mol) in soluzione di EtOH assoluto è stato addizionato l'acido solforico (0.2 g, 2,03 mmol) e la risultante soluzione mantenuta sotto agitazione a temperatura ambiente ed in atmosfera di azoto. Dopo 33 ore, sono stati addizionati 2,0 g di  $\text{CaCO}_3$  e la risultante miscela è rimasta sotto agitazione per ulteriori 2 ore. Il carbonato è stato poi allontanato per filtrazione, utilizzando un buchner con setto poroso di 4 cm di diametro, attraverso un letto di 1,5 cm circa di  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (la miscela risultante deve essere neutra poiché anche tracce di acidità catalizzano la reazione inversa di formazione del lattone). Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta ad una temperatura intorno ai  $18^\circ\text{C}$ . La purificazione è stata fatta distillando l'estere ad una pressione di 1 mm utilizzando una colonna vigreux. Dopo le teste di butirrolattone è stata isolata una frazione di (pe =  $73\text{-}78^\circ\text{C}$ ) dove lattone ed estere etilico sono in rapporto di 1:1 circa. La miscela risultante è stata ridistillata a 0,4 mm ed è stato isolato il prodotto (pe =  $57\text{-}58^\circ\text{C}$ ). In totale sono stati isolati 11.96 g (34%, lett<sup>17</sup> 49%) di prodotto.  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR conformi a quanto riportato in letteratura.<sup>17</sup>

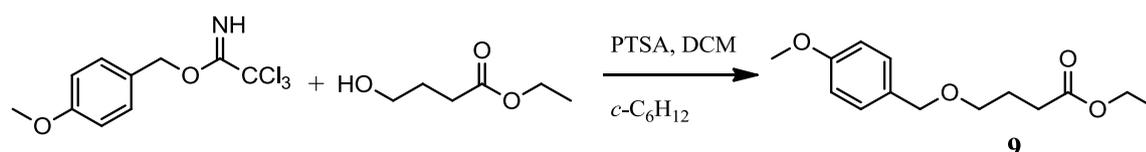
## 6.2 Sintesi del **4-metossibenzil 2,2,2-tricloroacetamidato**<sup>18</sup>



In un pallone anidro a tre colli da 150 mL e sotto azoto, alla sospensione di NaH (0.384 g, 16 mmol), in 50 mL di etere anidro, è stato addizionato il benzil alcol (22.12 g, 160 mmol) sciolto in 20 mL di etere anidro, in 20 min. e con buona agitazione. La reazione è stata mantenuta sotto agitazione e a temperatura ambiente per 30 min, poi raffreddata a  $0^\circ\text{C}$  ed il tricloroacetone nitrile (25.5 g, 177 mmol), sciolto in 20 mL di etere anidro, addizionato a goccia a goccia. Terminata l'addizione è stata lasciata salire la temperatura fino a T. ambiente. Dopo 3 ore la miscela di reazione è stata trasferita in un pallone e evaporato il solvente a pressione ridotta e temperatura ambiente. Il residuo oleoso rosso ottenuto è stato ripreso con 170 mL di soluzione pentano/MeOH 275:1 e mantenuto

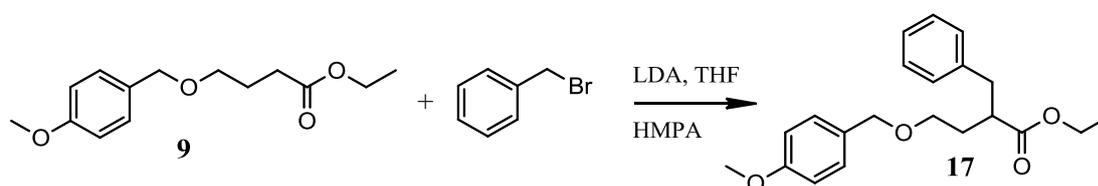
sotto agitazione per 1 ora prima di filtrare, il solido separatosi, attraverso un tappo di celite. I solventi sono stati rotavaporati ottenendo un residuo oleoso di colore giallo. Dopo distillazione, 112-114 °C/0.2 mm Hg, sono stati ottenuti 44.3 g (98%) di liquido arancione.  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR conformi a quanto riportato in letteratura.<sup>18</sup>

### 6.3 Sintesi dell' etil 4-((4-metossibenzil)ossi)butanoato (9).



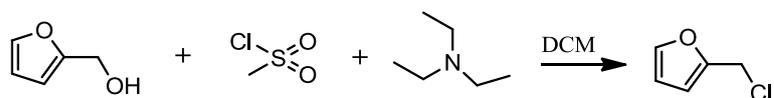
La reazione è stata condotta in un pallone anidro a 3 colli da 250 mL e sotto atmosfera di azoto. Alla soluzione di estere etilico **9** (12.00 g, 80 mmol), in 72 mL di cicloesano e 16 mL di DCM raffreddata a 0 °C, sono stati addizionati una soluzione di acetamidato (27.12 g, 96 mmol) in 12 mL di DCM goccia a goccia in 5 min circa e infine il PTSA (5 mol %). La reazione è stata mantenuta a 0 °C per 45 min quindi a T ambiente. Dopo 20 ore la reazione è stata filtrata attraverso un tappo di gel di silice (d=4 cm e h=2 cm), eluendo con frazioni di 50 mL di EtOAc/EP 1:5 e controllando per *tlc*. Le frazioni organiche riunite sono state lavate con 300 mL di una soluzione acquosa satura di  $\text{NaHCO}_3$  e con 150 mL di salamoia, poi anidificate su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Dalla evaporazione dei solventi a pressione ridotta è stato ottenuto un grezzo e dalla sua distillazione, a 121-123 °C/0,2 mm, sono stati ottenuti 17,34 g (86%) di estere protetto **9**.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.24 (m, 2H); 6.87 (m, 2H); 4.42 (s, 2H); 4.10 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.47 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H); 2.40 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H); 1.92 (m, 2H); 1.23 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 173.37; 159.05; 130.43; 129.09; 113.63; 72.40; 68.76; 60.12; 55.12; 31.00; 24.99; 14.11; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2936; 2859.35; 1713.45; 1614.33; 1514.33; 1248.40; 1175.12; 1100.78; 1034; 820.72.

### 6.4 Sintesi dell' etil 2-benzil-4-((4-metossibenzil)ossi)butanoato, (17).



La reazione è stata condotta con vetreria e siringhe anidre e sotto atmosfera di azoto. La LDA è stata preparata in un pallone a 3 colli, caricato con la *i*-Pr<sub>2</sub>NH (2.4 g, 23.76 mmol) e 13 mL di THF poi raffreddato a -15/-20 °C con ghiaccio e sale prima di aggiungere goccia a goccia il BuLi (2,5 M in esano, 21.80 mmol). Dopo 20 min la miscela di reazione è stata raffreddata a -75/-80 °C e quindi aggiunta la soluzione dell'estere **9** (5,0 g, 19,8 mmol) in 5 mL di THF goccia goccia. La reazione è stata mantenuta a -75 °C per 40 min prima di aggiungere la soluzione di bromobenzile (5,08 g, 29,7 mmol) sciolto in HMPA (2,6 mL) e mantenendo sempre una temperatura inferiore ai -70 °C. Durante l'aggiunta la reazione da rosso-arancione vira ad un colore arancione più intenso. Terminata l'aggiunta dell'alchilante la reazione è stata mantenuta a -75 °C per 1 ora poi la temperatura è stata lasciata salire a -40 °C spontaneamente e mantenuta a questa temperatura per 2 ore (da *tlc* è stato osservato che l'estere di partenza ha reagito tutto). La reazione è stata spenta aggiungendo 3 mL di una soluzione acquosa saturata di NH<sub>4</sub>Cl. Il solvente organico è stato allontanato a pressione ridotta. Il residuo trasferito in un imbuto separatore con 70 mL di etere etilico e 10 mL di acqua e lavato con 10 mL di HCl 2M freddo. La soluzione organica è stata separata e le fasi acquose riunite sono state estratte con 3 mL di etere etilico. Le fasi etere riunite sono state lavate con 5 mL di salamoia ed anidificate su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Dopo evaporazione del solvente a pressione ridotta il residuo è stato distillato bolla bolla a 180°C e 0,2 mmHg. Sono stati ottenuti 6,148 g (90,7%) di estere **17** come olio incolore. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ: 7,28-7,13 (m, 7 H), 6,86 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,50-3,39 (m, 2H), 2,39 (dd, J= 12,4 e 7,6 Hz, 1H), 2,87-2,73 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,78 (m, 1H) e 1,09 (t, J=7,1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ: 175.3, 159.1, 139.1, 130.4, 12.2, 128.9, 128.2, 126.3, 113.6, 72.5, 67.7, 60.1, 55.2, 44.5, 38.5, 31.8, 14.0. IR (film) cm<sup>-1</sup>: 2935.56, 2660.15, 1730.82, 1613.71, 1514.26, 1248.74, 1174.03, 1098.50, 1034.12, 820.28, 745.33, 700.95.

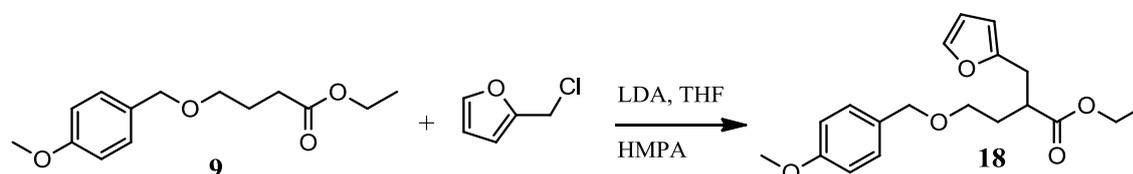
#### 6.5 Sintesi del **2-(clorometil)furano**.<sup>19</sup>



La reazione è stata condotta in un pallone anidro da 100 mL a 3 colli. Il furfuril alcool 5,9 g ( 60,14 mmol) è stato sciolto in 100 mL di dicloro metano, alla soluzione sono stati

aggiunti 16,7 mL di Et<sub>3</sub>N (d= 0,727 120,0mmol). La soluzione è stata portata a 0°C in bagno di ghiaccio-acqua ed addizionata, goccia a goccia, una soluzione il metansolfonil-cloruro 6,97 mL (d= 1,48; 90,0 mmol) mantenendo la temperatura a 0°C ca. La reazione è stata mantenuta sotto buona agitazione a 0°C per 5 ore, successivamente diluita con 150 mL di diclorometano e lavata con 30,0 mL di H<sub>2</sub>O e 30,0 mL di una soluzione satura di NaHCO<sub>3</sub>. Le fasi organiche raccolte sono state anidificate su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ed il solvente evaporato a pressione ridotta mantenendo il pallone in un bagno di 16/18°C. Il residuo è stato quindi distillato a temperatura ambiente e 0,2 mmHg, con il pallone di raccolta immerso in un bagno EtOH/N<sub>2</sub> liq a -80°C. Sono stati ottenuti 3,7 g (50%).

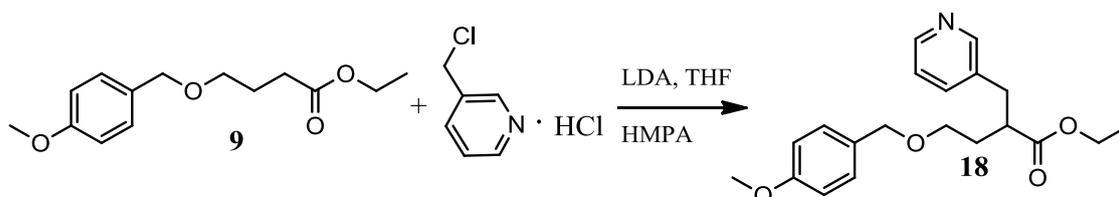
#### 6.6 Sintesi dell'etil 2-(furan-2-ilmetil)-4-((4-metossibenzil)ossi)butanoato, (**19**).



La reazione è stata condotta con vetreria e siringhe anidre e sotto atmosfera di azoto. La LDA (18.67 mmol) è stata preparata in un pallone a 3 colli come descritto precedentemente per la preparazione dell'estere **17**. Dopo 20 min la soluzione di base è stata raffreddata a -75/-80 °C e quindi aggiunta la soluzione dell'estere **9** (3,93 g, 15,56 mmol) in 4 mL di THF goccia goccia. La reazione è stata mantenuta a -75 °C per 40 min prima di aggiungere la soluzione del 2-clorometilfuran (3,7 g, 32 mmol) sciolto in HMPA (2,78 mL), mantenendo una temperatura sempre inferiore ai -70 °C. Durante l'aggiunta la miscela da rosso-arancione vira ad un colore arancione più intenso. Terminata l'aggiunta dell'alchilante, la reazione è stata mantenuta a -75 °C per 1 ora poi la temperatura è stata lasciata salire a -20 °C spontaneamente e mantenuta a questa temperatura per 14 ore (da GC è stato osservato che l'estere di partenza era presente insieme al prodotto desiderato in rapporto rispettivamente 30:70). La reazione è stata spenta aggiungendo 0.5 mL di una soluzione acquosa satura di NH<sub>4</sub>Cl. Il solvente organico è stato allontanato a pressione ridotta ed il residuo trasferito in un imbuto separatore con 170 mL di etere etilico e l'acidità neutralizzata aggiungendo 10 mL di HCl 2M fredda. La soluzione organica è stata separata e quella acquosa estratta con 2x14 mL di Et<sub>2</sub>O. Le fasi organiche riunite sono state lavate con 2x15 mL di acqua, 15 mL di salamoia ed anidrificata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Il grezzo, dopo evaporazione del solvente a pressione ridotta, è stato pulito per cromatografia flash (h= 15cm, d=5 cm) con miscela

eluente al 15% di Et<sub>2</sub>O/EP. Sono stati ottenuti 2,97 g di una miscela di esteri **19** e **9** (in rapporto rispettivamente 2:1 da <sup>1</sup>H NMR). Questa miscela è stata utilizzata tal quale nella successiva riduzione ad alcoli.

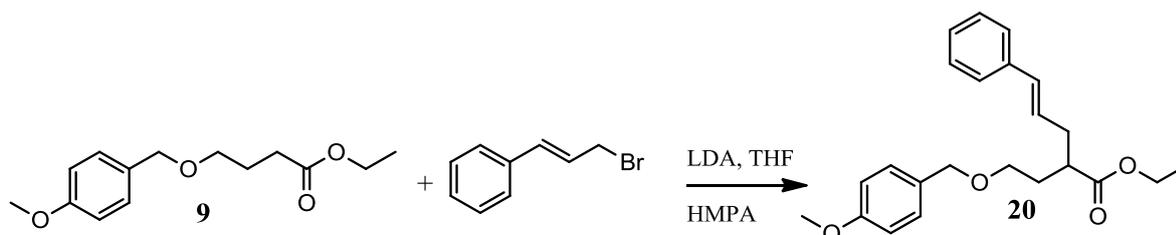
#### 6.7 Sintesi dell' etil 4-((4-metossibenzil)ossi)-2-(piridin-3-ilmetil)butanoato, (**18**).



La reazione è stata condotta con vetreria e siringhe anidre e sotto atmosfera di azoto. La LDA (30,0 mmol) è stata preparata in un pallone a 3 colli come descritto precedentemente per la preparazione dell'estere **17**. Dopo 20 min la miscela di reazione è stata raffreddata a -75/-80 °C e quindi aggiunta la soluzione dell'estere **9** (3,78 g, 15,0 mmol) in 4 mL di THF goccia goccia. La reazione è stata mantenuta a -75 °C per 40 min poi ulteriormente raffreddata a -100°C prima di aggiungere una sospensione di 3-clorometil-piridina cloroidrata (2.46 g, 15 mmol) in HMPA (7,5 mL) e 1,5 mL di *i*Pr<sub>2</sub>NH mantenendo la temperatura inferiore ai -70 °C. Durante l'aggiunta la reazione da rosso-arancione vira ad un colore arancione più intenso. Terminata l'aggiunta dell'alchilante la reazione è stata mantenuta a -50 °C per 27 ore poi la temperatura è stata lasciata salire a -20 °C spontaneamente e mantenuta a questa temperatura per 3 ore (da *tlc* è stato osservato che l'estere di partenza era presente). La reazione è stata spenta aggiungendo 1 mL di acqua. Il solvente organico è stato allontanato a pressione ridotta ed il residuo trasferito in un imbuto separatore con 200 mL di etere. La soluzione organica è stata separata e quella acquosa estratta con 25 mL di etere etilico.. Le fasi organiche riunite sono state lavate con 10 mL di acqua, 10 mL di salamoia ed anidrificata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Il solvente è stato distillato a pressione ridotta ed il residuo purificato per cromatografia flash (d= 5,5cm; h= 12cm) con miscela eluente Et<sub>2</sub>O/ EP a gradiente sono stati recuperati: 1,03 g (26,5%) di estere di partenza **9**, 1,07 g (23,3%) di prodotto derivante da condensazione di Claisen ed infine 1,282 g (37%) di estere alchilato **18**. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ: 8,45 (dd, J=4,7 e 1,6 Hz 1H), 8,43 (d, J=2,0 Hz 1H), 7,48 (m, 1H), 7,27-7,17 (m, 3H), 6,87 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,01 (dq, J= 7,2 e 1,7 Hz 2H), 3,79 (s, 3H), 3,52-3,41 (m, 2H), 2,94-2,76 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,10 (t, J=7,2 Hz 3H). <sup>13</sup>C

NMR (100 MHz)  $\delta$ : 174.8, 159.2, 150.3, 147.8, 136.4, 134.6, 130.3, 129.3, 123.2, 113.7, 72.7, 67.4, 60.4, 55.2, 44.3, 35.5, 32.1, 14.1. IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2936.15, 2862.04, 1729.08, 1613.40, 1514.15, 1248.61, 1181.25, 1100.89, 1032.25, 821.89, 715.77.

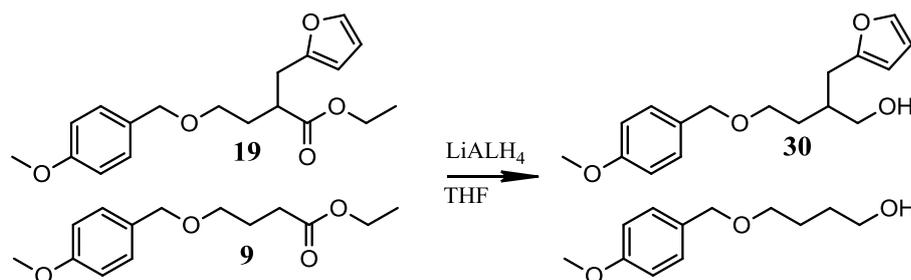
### 6.8 Sintesi dell'(*E*)-etil 2-(2-((4-metossibenzil)ossi)etil)-5-fenilpent-4-enoato, (**20**).



La reazione è stata condotta con vetreria e siringhe anidre e sotto atmosfera di azoto. La LDA (22,0 mmol) è stata preparata in un pallone a 3 colli come descritto precedentemente per la preparazione dell'estere **17**. Dopo 20 min la miscela di reazione è stata raffreddata a  $-75/-80$  °C e quindi aggiunta la soluzione dell'estere **9** (5,05g 20,0 mmol) in 5 mL di THF goccia goccia. La reazione è stata mantenuta a  $-75$  °C per 40 min prima di aggiungere la soluzione di Cinnamil bromuro (4,93 g, 25,01 mmol) sciolto in HMPA (2.18 mL) e mantenendo sempre una temperatura inferiore ai  $-70$  °C. Durante l'aggiunta la reazione da rosso-arancione vira ad un colore arancione più intenso. Terminata l'aggiunta dell'alchilante la reazione è stata mantenuta a  $-75$  °C per 1 ora poi la temperatura è stata lasciata salire a  $-40$  °C spontaneamente e mantenuta a questa temperatura per 2 ore (da *tlc* è stato osservato che l'estere di partenza ha reagito tutto). La reazione è stata spenta aggiungendo 3 mL di una soluzione acquosa satura di  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Il solvente organico è stato allontanato a pressione ridotta ed il residuo trasferito in un imbuto separatore con 150 mL di etere etilico enneutralizzato con HCl 2N a  $0$  °C ca. Separata la fase acquosa ed estratta con 20 mL di etere etilico, le fasi organiche riunite sono state lavate con 2x10 mL di acqua, 10 mL di salamoia ed anidrificato su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Dopo evaporazione del solvente a pressione ridotta, il grezzo è stato purificato per cromatografia flash (h= 8 cm; d=5 cm) 10% EtOAc/EP ed ottenuti 5,63 g (76,5%) di estere alchilato **20**.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$ : 7,33-7,22 (m, 6H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,39 (d, J=15,8 Hz 1H), 6,13 (dt, J=15,8 e 7,2 Hz 1H), 4,41 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,53-3,42 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,55-2,47 (m, 1H), 2,4-2,36 (m, 1H),

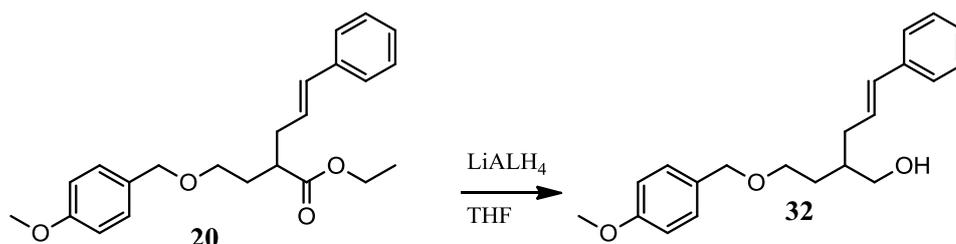
2,05-1,94 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H) e 1,20 (t, J= 7,2 Hz 3 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$ : 175.3, 159.1, 137.3, 132.1, 130.5, 129.2, 128.4, 127.1, 127.0, 126.1, 113.7, 72.6, 67.7, 60.2, 55.2, 42.6, 35.8, 31.7 e 14.3. IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2935.55, 2858.75, 1730.34, 1613.25, 1513.68, 1248.41, 1174.28, 1098.39, 1035.01, 967.69, 820.86, 744.08, 694.29.

#### 6.9 Sintesi dell'2-(furan-2-ilmetil)-4-((4-metossibenzil)ossi)butan-1-olo, (30).



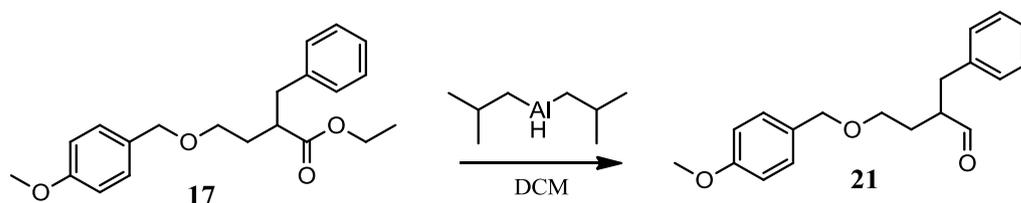
La reazione è stata condotta con vetreria anidra e sotto atmosfera di  $\text{N}_2$ . In un pallone da 50 mL è stato sospeso il  $\text{LiAlH}_4$  0,228g (6,0 mmol) in 2 mL di THF e sotto agitazione è stata aggiunta la miscela dei due esteri 9 e 19 (2,97 g ) ottenuta precedentemente in 10 mL di THF e mantenendo la temperatura intorno ai 10 °C. Il decorso della reazione è stato seguito per *tlc*, monitorando la progressiva scomparsa delle macche della miscela di esteri. La reazione è stata spenta per addizione di 15 mL di  $\text{Et}_2\text{O}$  saturo d'acqua a -10 °C e successivamente 8 mL di sale di Rochelle 10% w/v. Il grezzo di reazione è stato quindi filtrato su filtro Buchner ed il solvente evaporato a pressione ridotta. Il prodotto è stato purificato per cromatografia flash ( h= 9cm, d= 4; 30% EtOAc/EP) e distillato bolla a bolla, ottenuti (1.69 g 37% rispetto all'estere 9 di partenza) di alcol 30.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$ : 7,29 (bs, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,27 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,62-3,53 (m, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 2,94 (bs, 1H), 2,69 (dd, J= 15,1 e 7,1 Hz 1H) 2,63 (dd 15,1 e 7,0 Hz 1H), 2,04 (m, 1H) e 1,67 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$ : 159.2, 154.3, 141.0, 129.8, 129.4, 113.8, 110.1, 106.2, 72.7, 68.1, 65.2, 55.2, 38.7, 31.6 e 30.1. IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 3417.14, 2933.88, 2860.06, 1613.00, 1513.34, 1664.82, 1248.79, 1174.19, 1091.07, 1535.40, 1009.88, 928.39, 819.86 e 738.12

#### 6.10 Sintesi dell' (E)-2-(2-((4-metossibenzil)ossi)etil)-5-fenilpent-4en-1-olo, (32).



La reazione è stata condotta con vetreria anidra e sotto atmosfera di  $N_2$ . In un pallone da 150 mL è stato sospeso il  $LiAlH_4$  (0,608g 16,0 mmol) in 20 mL di THF. Alla sospensione sotto agitazione è stata aggiunta una miscela dell'estere **20** (5,21 g 14,0 mmol) in 80 mL di THF, mantenendo la reazione intorno ai 20 °C, finita l'aggiunta la reazione è stata lasciata per 1 ora a temperatura ambiente e 1 ora a 50°C. Il decorso della reazione è stato seguito per *tlc* monitorando la progressiva scomparsa dell'estere di partenza. Addizionati 40 mL di  $Et_2O$  saturo d'acqua a -10 °C e successivamente 8 mL di sale di Rochelle 10% w/v. Il grezzo di reazione è stato quindi filtrato su filtro Buchner ed evaporato il solvente a pressione ridotta. Il prodotto è stato isolato per cromatografia flash (  $h= 10\text{cm}$ ,  $d= 6\text{ cm}$ ; 40%  $EtOAc/EP$ ) e distillato bolla a bolla ottenuti 3,98 g ( 86%) di alcool **32**.  $^1H$  NMR (400 MHz)  $\delta$ : 7,34-7,22 (m, 6H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,90-6,85 (m, 2H), 6,38 (d,  $J=15,7\text{ Hz}$  1H), 6,17 (dt,  $J= 15,7$  e  $7,3\text{ Hz}$  1H), 4,45 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,54-3,46 (m, 2H), 2,90 (bs, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,22-2,13 (m,1H) e 1,87-1,61 (m,3H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz)  $\delta$ : 159.3, 137.5, 131.6, 129.9, 129.4, 128.6, 128.5, 127.0, 125.9, 113.8, 72.8, 68.4, 65.7, 55.2, 39.6, 35.4 e 31.9. IR (film)  $cm^{-1}$ : 3418.59, 3025.35, 2931.14, 28458.15, 1612.78, 1513.51, 1248.43, 1088.96, 1035.27, 967.73, 820.71, 742.75, 693.95.

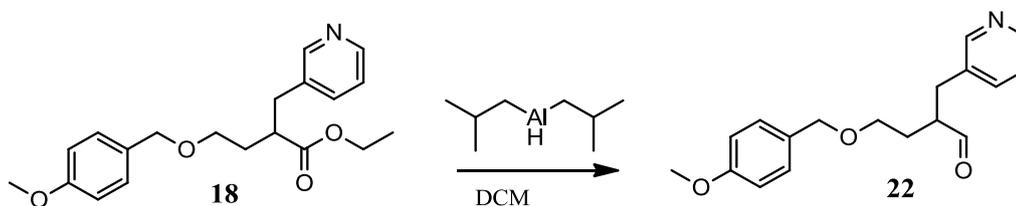
#### 6.11 Sintesi del 2-benzil-4-((4-metossibenzil)ossi)butanale, (**21**).



La reazione è stata condotta in atmosfera di azoto e con vetreria e siringhe anidre. Un pallone a tre colli da 100 mL è stato caricato con l'estere benzilico **17** (5.75 g 16.8 mmol) ed il DCM 50 mL e raffreddato a -78 °C. La soluzione di DIBAL-*H* (20,0 mL 1M in

eptano) è stata aggiunta molto lentamente in circa 110 min, mantenendo la reazione ad una temperatura compresa tra -78 e -70 °C. La reazione è stata mantenuta alla stessa temperatura per ulteriori 30 min, sino a scomparsa del substrato, quindi spenta con 8 mL di MeOH a -75 °C e versata in 120 mL di HCl 1 M raffreddato a 0 °C. La miscela di reazione è stata mantenuta sotto agitazione per 15 min quindi trasferita in un imbuto separatore, isolata la fase acquosa e successivamente estratta con 50 x 2 mL di etere etilico e quest'ultimo aggiunto alla precedente fase organica, poi il tutto lavato con 20 mL di acqua, 10 mL di salamoia ed infine anidrificato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Dopo evaporazione del solvente ed il residuo è stato purificato cromatografica flash (h = 13 cm, d = 6 cm) eluendo con EtOAc/EP 10%.% e recuperati 2.90 g (58%) di aldeide **21**. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ: 9,68 (d, J=2,2 Hz 1H), 7,30-7,12 (m, 7H), 6,87 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,00 (dd, J= 13,4 e 6,5 Hz 1H), 2,77 (m, 1H), 2,70 (dd, J= 13,4 e 7,5 Hz 1H), 1,95 (m, 1H) e 1,82-1,73 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ: 204.1, 159.2, 138.7, 130.2, 129.3, 129.0, 128.5, 126.4, 113.8, 72.6, 67.2, 55.2, 50.8, 34.9 e 29.0. IR (film) cm<sup>-1</sup>: 2934.28, 2858.84, 2710.14, 1722.90, 1613.65, 1514.42, 1248.16, 1174.30, 1099.13, 1033.78, 820.32, 745.53 e 700.99.

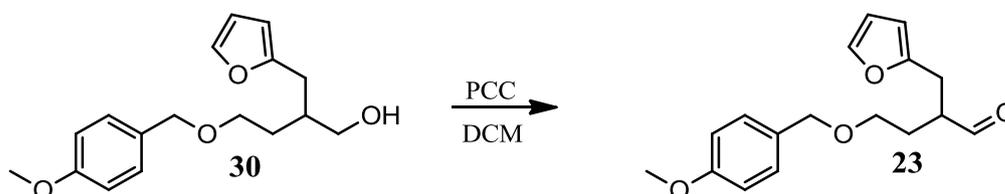
#### 6.12 Sintesi del 4-((4-metossibenzil)ossi)-2-(piridin-3-ilmetil)butanale, (**22**).



La reazione è stata condotta in atmosfera di azoto e con vetreria e siringhe anidre. Un pallone a tre colli da 100 mL è stato caricato con l'estere **18** 1,188 g 3,45 mmol), DCM (7,4 mL) e raffreddato a -78 °C. La soluzione di DIBAL-*H* (5,5 mL 1M in DCM) è stata aggiunta molto lentamente in circa 90 min mantenendo la reazione ad una temperatura compresa tra -78 e -70 °C. La reazione è stata tenuta alla stessa temperatura per ulteriori 30 min, sino a scomparsa del substrato, quindi spenta con 8 mL di MeOH a -75 °C. La miscela è stata poi versata in 120 mL di HCl 1 M raffreddato a 0 °C e mantenuta sotto agitazione per 15 min quindi trasferita in un imbuto separatore. Isolata la fase acquosa e successivamente estratta con 50 x 2 mL di etere etilico e quest'ultimo aggiunto alla precedente fase organica poi il tutto lavato con 20 mL di acqua, 10 mL di salamoia ed

infine anidrificato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Dopo evaporazione del solvente ed il residuo purificato per cromatografia flash (h = 13 cm, d = 6 cm) eluendo con EtOAc/EP 10% ottenendo 0,801 g (77,5%) di aldeide **22**. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz) δ: 9,69 (d, J=2,0 Hz 1H), 8,45 (dd, J= 4,7 e 1,4 1H), 8,42 (d, J=2 Hz 1H), 7,47 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 3H), 6,88 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,01 (dd, J= 14,3 e 7,2 Hz 1H), 2,78 (m, 1H), 2,68 (dd, J= 14,3 e 7,1 Hz 1H), 1,95 (m, 1H) e 1,80 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz) δ: 203.1, 159.2, 150.2, 147.8, 136.4, 134.3, 129.9, 129.2, 123.3, 113.7, 72.6, 66.7, 55.2, 50.4, 31.5 e 28.9. IR (film) cm<sup>-1</sup>: 2922.50, 2859.53, 1722.42, 1612.69, 1513.74, 1247.90, 1098.22, 1030.59, 820.24, 715.12.

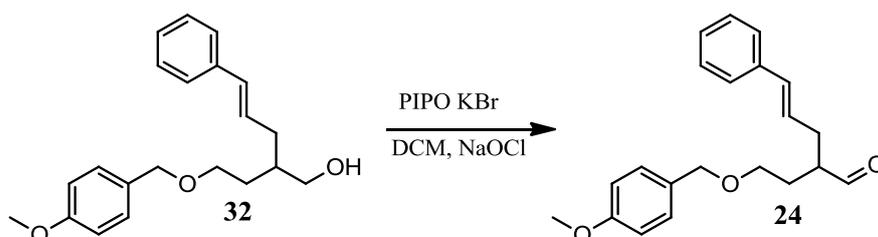
### 6.13 Sintesi del 2-(furan-2-ilmetil)-4-((4-metossibenzil)ossi)butanale, (**23**).



La reazione è stata condotta in atmosfera di azoto e in un pallone da 25 mL, essiccato in stufa, in cui è stato sospeso il piridinoclorocromato (1,9 g 8,8 mmol) in 10 mL di DCM anidro e sotto buona agitazione. A tale sospensione è stata addizionata la miscela dell'alcool **30** (1,69 g 5,82 mmol) in 4 mL di DCM anidro goccia a goccia tramite imbuto sgocciolatore precedentemente essiccato in stufa. La scomparsa del prodotto di partenza **30** è stata seguita per *tlc*. Dopo 4 ore sono stati aggiunti 10 mL di etere etilico anidro, mantenendo una vigorosa agitazione per 60 min. scuro è stato lasciato decantare e la soluzione soprastante recuperata. Il solido è stato sospeso in ulteriori 10 mL di etere etilico anidro e mantenuto per 60 min sotto agitazione ed in atmosfera di azoto. Il solvente è stato poi recuperato per decantazione ed unito al precedente per poi essere filtrato su Florisil. Il grezzo ottenuto, una volta evaporato il solvente a pressione ridotta, è stato purificato per cromatografia flash (h= 9,5 cm, d= 5 cm) con miscela eluente Et<sub>2</sub>O/EP a gradiente 18-40% seguito da distillazione bolla a bolla. Ottenuti 0,915 g (50 %) di aldeide **23**. <sup>1</sup>H NMR (400MHz) δ: 7,90 (d, 1,6 Hz 1H), 7,29 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,26 (dd, J=3,2 e 1,9 Hz 1H), 6,01 (d, J= 3,1 Hz 1H), 4,38 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,86-2,77 (m, 2H), 2,03- 192 (m, 1H) e 1,84-1,75 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ: 203.5, 159.2, 152.5, 141.4, 130.2, 129.3, 113.8, 110.2,

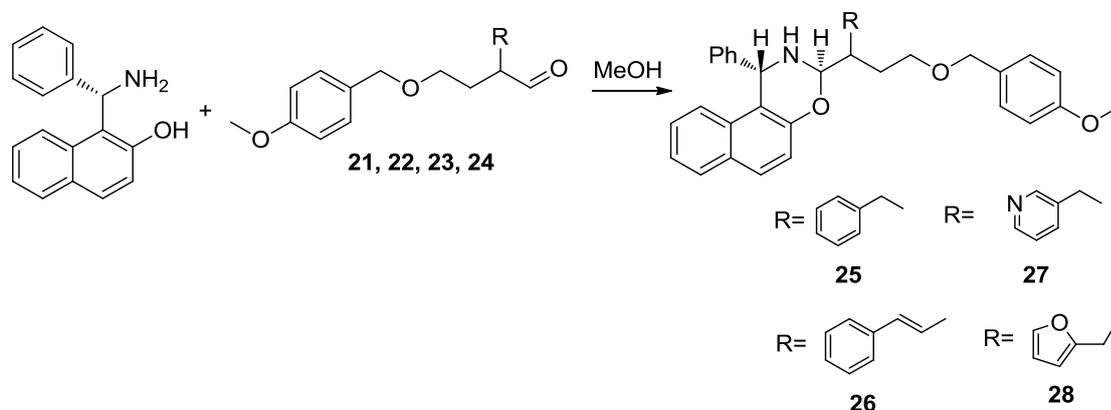
106.8, 72.6, 66.9, 55.2, 48.8, 28.8 e 27.0. IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2935.40, 2859.71, 2836.87, 2716.31, 1724.18, 1611.23, 1512.42, 1248.51, 1099.33, 1034.22, 925.65, 819.47 e 738.28.

#### 6.14 Sintesi della (*E*)-2-(2-((4-metossibenzil)ossi)etil)-5-fenilpent-4-enale, (**24**).



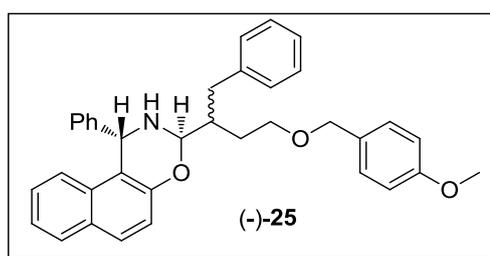
In un pallone da 50 mL sono stati sospesi in 2,8 mL di DCM il PIPO (0,059 g 1,5 mol % 0,094 mmol), l'alcool **32** (2,046 g 6,2 mmol) sotto buona agitazione a 0°C ed anche il KBr 0,074 g (0,62 mmol) sciolto in 1,5 mL di acqua. A questa miscela è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione di NaOCl (7,26 mmol) a pH 9,5 (preparata per addizione di saturo  $\text{NaHCO}_3$  a una soluzione commerciale di NaOCl). Il decorso della reazione è stato seguito per *tlc* osservando la progressiva scomparsa dell'alcool di partenza, mentre la presenza nell'ambiente di reazione di sufficiente ossidante è stata monitorata con un foglio di carta imbevuto di KI. Dopo due ore l'ossidante in eccesso è stato consumato con l'aggiunta di 5 mL di soluzione di acido ascorbico al 10% w/w in acqua. Sono stati aggiunti 3 mL di acqua ed il solido filtrato su celite (h=1cm;  $\phi$ =4cm). La miscela di reazione è stata trasferita in un imbuto separatore e la fase acquosa lavata con 3 aliquote di etere etilico da 15 mL. Le fasi organiche riunite sono state anidificate, fatto evaporare il solvente a pressione ridotta ed il grezzo purificato per cromatografia flash con miscela eluente 30%  $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$ . Sono stati ottenuti 1,620 g (80%) di aldeide **24**.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz)  $\delta$ : 9,69 (d, J= 1,8 Hz 1H), 7,33-7,18 (m, 7H), 6,89- 6,85 (m, 2H), 6,41 (d, J=15,9 Hz 1H), 6,12 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,54-3,47 (m, 2H), 2,66- 2,53 (m, 2H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,07- 1,97 (m, 1H) e 1,88-1,79 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$ : 204.1, 159.2, 137.1, 122.5, 130.2, 129.3, 128.5, 127.3, 126.5, 126.1, 113.8, 72.7, 67.1, 55.2, 49.1, 32.2 e 28.8. IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 3025.83, 2929.88, 2858.61, 1721.94, 1612.16, 1512.63, 1248.27, 1094.25, 1034.53, 968.36, 819.78, 743.49 e 694.00.

6.15 Sintesi delle 1,3-naftoxazine **25**, **26**, **27** e **28**.



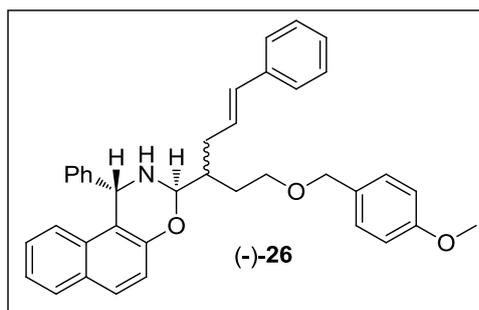
Procedura generale: alla sospensione di (*S*)-base in MeOH (5 mL/ mmol) è stata addizionata in quantità equimolare di aldeide sotto vigorosa agitazione. Dopo 4 ore a temperatura ambiente i prodotti **25**, **26**, **27** sono stati isolati per filtrazione e lavati con 2 x 5 mL di MeOH freddo e 10 mL di etere di petrolio ed asciugato sotto vuoto a peso costante. La furanil naftoxazina **28** è stata ottenuta come solido pecioso quindi recuperata per decantazione e lavata con MeOH freddo ed etere di petrolio, recuperandola sempre per decantazione.

**(1*S*,3*R*,4*RS*)-3-(4-((4-metossibenzil)ossi)-1-fenilbutan-2-il)-1-fenil-2,3-diidro-1*H*-nafto[1,2-*e*][1,3]oxazina, (-)-25.**



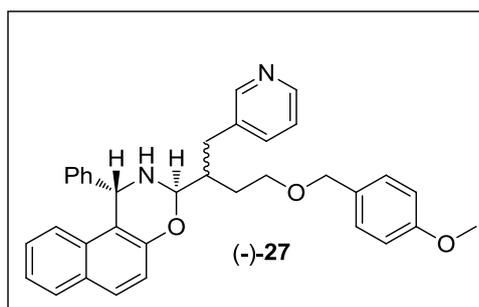
Solido bianco amorfo (88%, dr=1:1),  $[\alpha]_D^{20} = -28.5$  (c 0,88, CH<sub>2</sub>Cl-CH<sub>2</sub>Cl). Picchi significativi: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta$ : 5.51 (s, 1H), 4.64 (d, J=4.60 Hz 1H), 4,17 (s, 2H) isomero **A**; 5,47 (s 1H), 4,56 (d, J=3.30 Hz 1H), 4,37(d, J=11.2 1H) 4,29 (d, J=11.2 1H) isomer **B**.

**(1*S*,3*R*,4*SR*)-3-((*E*)-1-((4-metossibenzil)ossi)-6-feniles-5-en-3-il)-1-fenil-2,3-diidro-1*H*-nafto[1,2-*e*][1,3]oxazina, (-)-26.**



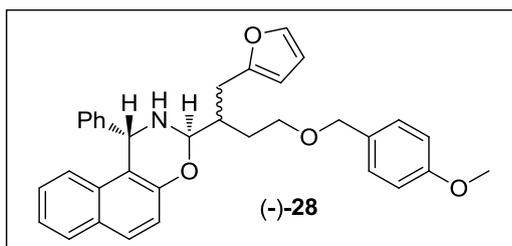
Solido amorfo bianco (92%, dr=1:1)  $[\alpha]_D^{19} = -30.0$  (c 0,93, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Picchi significativi <sup>1</sup>H NMR (600 MHz)  $\delta$ : 5.50 (s, 1H), 4.68 (d, J=3.80 Hz 1H), 4,29 (s, 2H) isomero *A*; 5,47 (s 1H), 4,61 (d, J=5.20 Hz 1H), 4,38(d, J=11.2 1H) 4,31 (d, J=11.2 1H) isomero *B*

**(1S,3R,4SR)-3-(4-((4-metossibenzil)ossi)-1-(piridin-3-il)butan-2-yl)-1-fenil-2,3-diidro-1H-nafto[1,2-e][1,3]oxazina, (-)-27.**



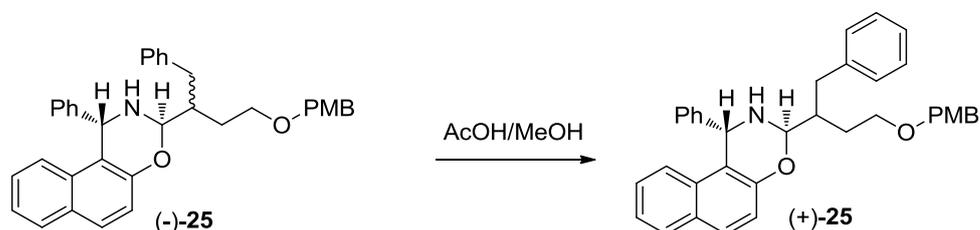
Solido bianco amorfo (86%, dr= 1:1)  $[\alpha]_D^{23} = -29.0$  (c 1.21, CH<sub>2</sub>Cl-CH<sub>2</sub>Cl), Picchi significativi <sup>1</sup>H NMR (600 MHz)  $\delta$ : 5,49 (s, 1H), ), 4,49 (d, J=3.0 Hz 1H), 4,18 (s, 2H) isomero *A*; 5,45 (s 1H), 4,60 (d, J=4.60 Hz 1H), 4,37(d, J=11.3 1H) 4,29 (d, J=11.3 1H) isomero *B*

**(1S,3R,4SR)-3-(1-(furan-2-il)-4-((4-metossibenzil)ossi)butan-2-il)-1-fenil-2,3-diidro-1H-nafto[1,2-e][1,3]oxazina, (-)-28**



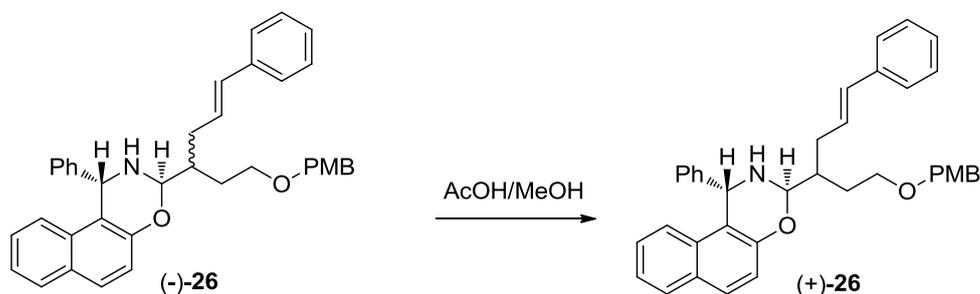
Solido pecioso grigio (83%, dr=1:1)  $[\alpha]_D^{18} = -8.3$  (c 1,00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),

6.16 Arricchimento delle (1*S*,3*R*,*S**R*)-3-(4-((4-metossibenzil)ossi)-1-fenilbutan-2-yl)-1-fenil-2,3-diidro-1*H*-nafto[1,2-*e*][1,3]oxazina (-)-**25** a (1*S*,3*R*,4*R*)-(+)-**25**.



La sospensione delle 1,3-naftoxazine **25** ( $dr = 1 : 1$ ), in 5% AcOH-MeOH (10 ml per millimole) è stata mantenuta sotto agitazione a 55-60°C per 69. Il prodotto è stato isolato per filtrazione, lavato con 2 x 5 mL di MeOH freddo e 10 mL di etere di petrolio ed infine asciugato sotto vuoto a peso costante. Sono state isolate le naftoxazine (+)-**25** (90%) con rapporto diastereoisomerico di 1:24. Solido bianco amorfo,  $[\alpha]_D^{22} = +25.1$  (c 0,97, CH<sub>2</sub>Cl-CH<sub>2</sub>Cl), <sup>1</sup>H NMR (600 MHz)  $\delta$ : 7.80-7.71 (m, 2H), 7.38-7.06 (m, 16H), 7.76 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 4.65 (d, J=4.3 Hz 1H), 4,17 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.06 (dd, J=13,4 e 4,6 Hz 1H), 2.70 (bs 1H), 2.56 (dd, J=13,4 e 9.1 Hz 1H), 2,22 (m, 1H), 1,79 (m, 1H) e 1,65 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz)  $\delta$ : 159.0, 152.9, 142.9, 140.2, 131.7, 130.5, 129.36, 129.35, 129.2, 129.0, 128.63, 128.4, 128.2, 128.1, 127.1, 126.5, 125.8, 123.0, 122.8, 119.3, 114.5, 113.6, 83.4, 72.4, 67.9, 55.2, 53.9, 41.3, 35.5, e 28.8.

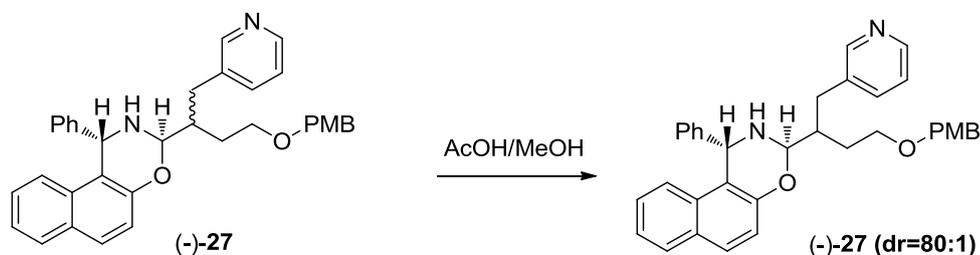
6.17 Arricchimento delle 1,3-naftoxazine (1*S*,3*R*,4*S**R*)-3-((*E*)-1-((4-metossibenzil)ossi)-6-fenil-5-en-3-il)-1-fenil-2,3-diidro-1*H*-nafto[1,2-*e*][1,3]oxazina (-)-**26** a (1*S*,3*R*,4*R*)-(+)-**26**.



La sospensione delle 1,3-naftoxazine (-)-**26** ( $dr = 1 : 1$ ), in 5% AcOH-MeOH (10 ml per millimole) è stata mantenuta sotto agitazione a 55-60°C per 30 ore . Il prodotto è stato isolato per filtrazione, lavato con 2 x 5 mL di MeOH freddo e 10 mL di etere di petrolio ed infine asciugato sotto vuoto a peso costante. Sono state isolate le naftoxazine (-)-**26**

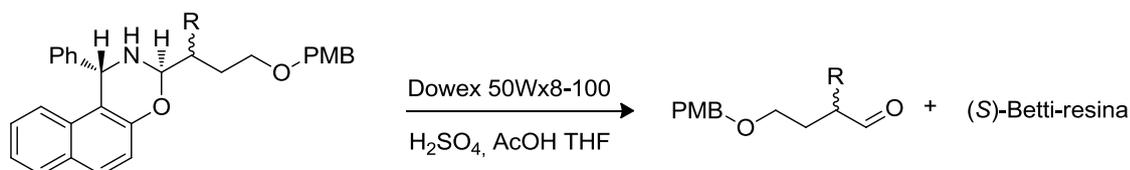
(89%) con rapporto diastereoisomerico di 1:50. Solido bianco amorfo,  $[\alpha]_D^{20} = +2.4$  (c 1.15, CH<sub>2</sub>Cl-CH<sub>2</sub>Cl). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz)  $\delta$ : 7.78-7.74 (m, 1H), 7.72 (d, J=8.9 Hz 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.30-7.14 (m, 16H), 7.11 (d, J= 8.9 Hz 1H), 6.29 (d, J=15,8 Hz 1H), 6.05 (dt, J=15.8 e7.2 Hz 1H), 5.53 (s, 1H), 4,62 (d, J=5,2 Hz 1H), 4.29 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 2.61 (bs, 1H) 2,49 (m, 1H) 2.32 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.90 (m, 1H) e 1.72 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz)  $\delta$ : 159.0, 152.8, 142.9, 137.5, 131.8, 131.7, 130.6, 129.4, 129.2, 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.1, 126.8, 126.4, 126.0, 123.0, 122.8, 119.3, 114.5, 113.7, 83.9, 72.3, 67.9, 55.2, 53.8, 39.5, 32.9, 29.1.

6.18. Arricchimento della 1,3 naftoxazina (**1S,3R,4SR**)-3-(4-((4-metossibenzil)ossi)-1-(piridin-3-il)butan-2-yl)-1-fenil-2,3-diidro-1*H*-nafto[1,2-*e*][1,3]oxazina (-)-**27**.



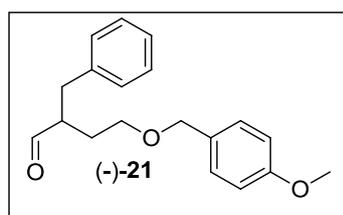
La 1,3-naftoxazina (-)-**27** ( dr 1:1) è stata sospesa in una soluzione al 2,5% AcOH-MeOH (5 mL per mmol). Dopo 48 ore a 50°C dalla miscela è stato isolato per filtrazione un solido bianco amorfo, lavato con 2 x 5 mL di MeOH freddo, 10 mL di etere di petrolio ed infine asciugato sotto vuoto a peso costante ottenendo le naftoxazine (-)-**27** (90%) con un rapporto diastereoisomerico di 1:80. Solido bianco amorfo,  $[\alpha]_D^{20} = -79.3$  (c 1.10, CH<sub>2</sub>Cl-CH<sub>2</sub>Cl), <sup>1</sup>H NMR (600 MHz)  $\delta$ : 8.28 (m, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.70 (d, J=9,0 Hz 1H), 7.33-7.20 (m, 8H), 7.09 (m, 2H), 7.05 (d, J=9 Hz 1H), 6.85 (m, 2H), 6.73 (m, 2H), 5.48 (bs, 1H), 4.50 (d, J=3,5 Hz 1H), 4.37 (d, J= 11.3 Hz 1H), 4.30 (d, J=11.3 Hz 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 2.76 (bs, 1H), 2.65 (dd, J= 13,7 e 5,6 Hz 1H), 2.60 (dd, J=13.7 e 9.0 Hz 1H), 2.23 (m, 1H), 1.96 (m, 1H) e 1.63 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz)  $\delta$ : 159.0, 152.8, 150.3, 147.1, 142.9, 136.6, 135.5, 131.7, 130.2, 129.4, 129.2, 129.0, 128.6, 128.4, 128.1, 127.2, 126.4, 123.1, 123.0, 122.8, 119.1, 114.4, 113.6, 82.6, 72.5, 68.1, 55.1, 53.8, 41.7, 33.9 e 28.7.

6.19 Schema generale per le idrolisi acido catalizzate per le 1,3-naftoxazine arricchite **25**, **26**, **12**, **13**



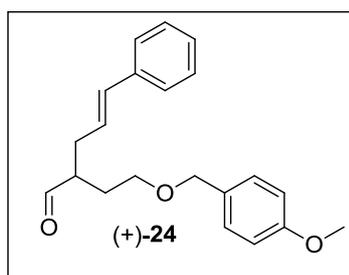
Alla sospensione delle 1,3-naftoxazine enantioarricchite **25**, **26**, **12**, **13** in THF<sup>iii</sup> (4 mL mmol<sup>-1</sup>), sono stati aggiunti: la resina Dowex lavata (1,2 g mmol<sup>-1</sup>), l'acido acetico (0,25 mL mmol<sup>-1</sup>) e una soluzione acquosa di H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,058 M (0,5 mL/ mmol<sup>-1</sup>). La miscela risultante è stata mantenuta sotto agitazione per 3-5 ore a temperatura ambiente, durante questo tempo il solido si dissolve progressivamente. La base di Betti supportata alla resina è stata isolata per filtrazione e lavata con etere etilico 3 x 5 mL. Il filtrato è stato poi trasferito in un imbuto separatore e neutralizzato con 6 mL di una soluzione satura di Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, lavato con 2 mL di acqua, 2 mL di salamoia ed anidrificato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. I solventi sono stati fatti evaporare a pressione ridotta e temperatura ambiente ed il residuo distillato bolla a bolla:

**(-)-2-benzil-4-((4-metossibenzil)ossi)butanale, (-)-21.**



Tempo reazione 3 ore. L'aldeide (-)-**21** isolata come olio incolore (97,9%).  $[\alpha]_D^{21} = -11,5$  (c 1,12, CHCl<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C NMR identici a quelli sopra riportati.

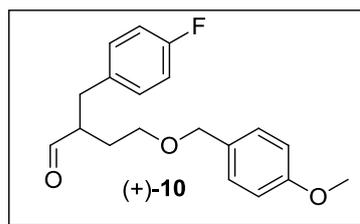
**(+)-(E)-2-(2((4-metossibenzil)ossi)etil-5-fenilpent-4-enale), (+)-24.**



Tempo reazione 4 ore. L'aldeide (+)-**24** isolata come olio incolore (95,0%).  $[\alpha]_D^{22} = +3,2$  (c 1,79, CHCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C NMR identici a quelli sopra riportati.

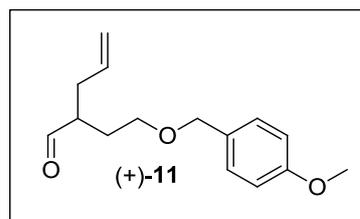
**(+)-2-(4-fluorobenzil)-4-((4-metossibenzil)ossi)butanale, (+)-10**

<sup>iii</sup> Per la miscela diastereoisomerica **26** sono stati usati, a causa della sua minor solubilità 5,5 mL di THF mmol<sup>-1</sup>



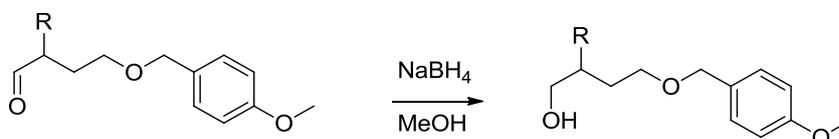
Tempo di reazione 4 ore. L'aldeide (+)-**10** è stata isolata come olio incolore (93,0%).  $[\alpha]_D^{23} = +13.4^\circ$  (c. 1.21,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz)  $\delta$ : 9.67 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 2.97 (dd,  $J=13.8$  e 7.1 Hz, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.67 (dd,  $J=13.8$  e 7.1, 1H), 1.94 (m, 1H) e 1.76 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz)  $\delta$ : 203.81; 162.33; 160.71; 159.21; 134.34; 134.32; 130.42; 130.37; 130.11; 129.30; 115.36; 115.23; 113.77; 72.68; 67.06; 55.24; 50.94; 34.00; 28.98; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2935.42, 2860.41, 2723.95, 1723.58, 1612.32, 1511.85, 1248.55, 1221.89, 1099.79, 1034.90, 822.49 e 758.24.

**(+)-2-(2-((4-metossibenzi)ossi)etil)pent-4-enale, (+)-11**



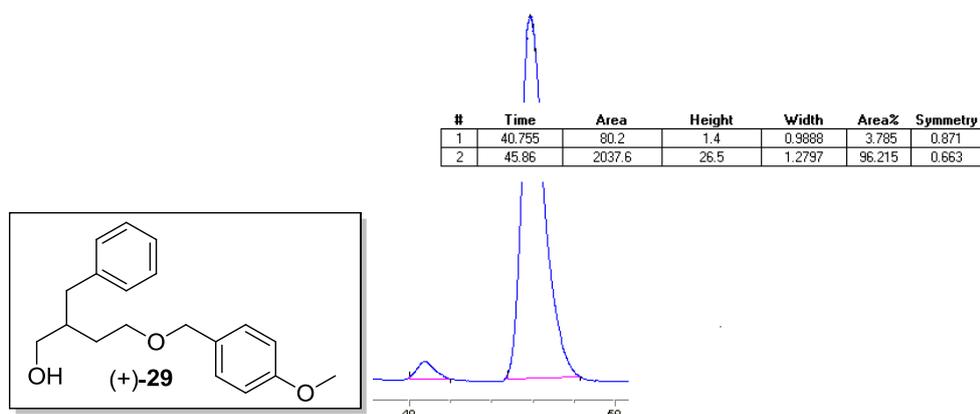
Tempo di reazione 5 ore. L'aldeide (+)-**11** è stata isolata come olio incolore (85,5%).  $[\alpha]_D^{21} = +5.2^\circ$  (c. 2.70,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz)  $\delta$ : 9.64 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 5.09-5.03 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.78 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 204.15, 159.16, 134.80, 130.22, 129.23, 117.32, 113.74, 72.62, 67.12, 55.21, 48.60, 32.89 e 28.71; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2962.99, 2913.59, 2850.59, 1723.05, 1612.87, 1513.42, 1259.64, 1094.00 1033.14 e 800.13.

6.20 Procedura generale riduzione delle aldeidi (+)-**11**, (+)-**10**, (-)-**21** e (+)-**29** ad alcoli (-)-**14**, (-)-**16**, (+)-**29** e (+)-**32**.



Alla soluzione dell'aldeide in metanolo (2 mL, mmol<sup>-1</sup>) è stato addizionato il NaBH<sub>4</sub> (0,8 mmol, mmol<sup>-1</sup>) a 0 °C e sotto buona agitazione. Dopo 30 min il bagno è stato allontanato e la reazione è stata mantenuta sotto agitazione ed a temperatura ambiente per 1 ora, sino a scomparsa del substrato visualizzato per *tlc*. Il solvente fatto evaporare a pressione ridotta ed al residuo sospeso in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL/mmol<sup>-1</sup>) e raffreddato a 0 °C con un bagno di ghiaccio-acqua sono stati addizionati HCl 0.5 N (2,5 mL mmol<sup>-1</sup>).<sup>iv</sup> Mantenendo sotto agitazione a 0 °C per 5 min quindi trasferito in un imbuto separatore con 10 mL di DCM. Separata la fase organica e lavata con acqua, 1 x 5 mL, sino a neutralità, infine con 5 mL di salamoia ed anidrificato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Il prodotto di reazione è stato poi isolato per cromatografia flash, eluendo a gradiente dal 10% al 50% di EtOAc/EP.

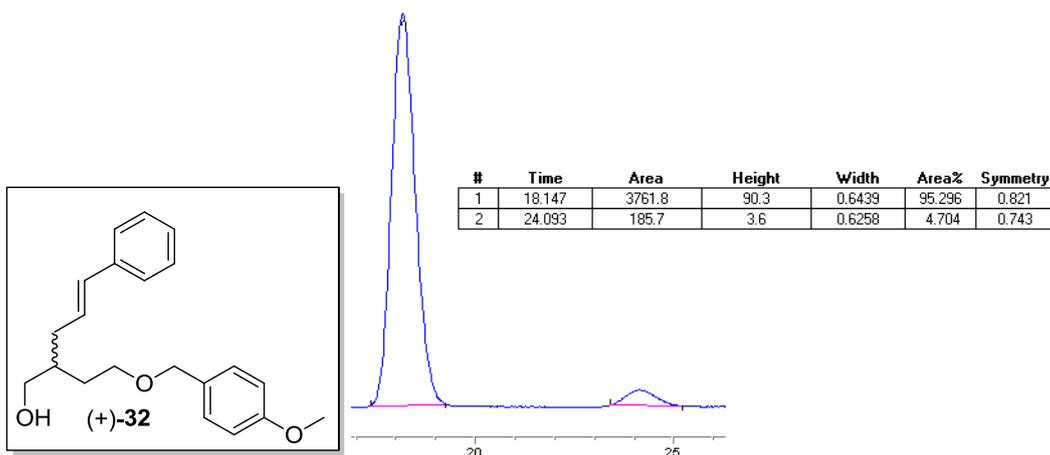
**(+)-2-benzil-4-((4-metossibenzil)ossi)butan-1-olo, (+)-29**



Olio incolore (96%).  $[\alpha]_D^{23} = +2.2$  (c. 2.27, CHCl<sub>3</sub>); er= 96 : 4. HPLC: *Chiralcel*<sup>®</sup> *OJ-H*, esano/*i*-PrOH= 95/5, 1mL min<sup>-1</sup>, 230nm, 20°C.  $t_r = 40.7$  min (minoritario).  $t_r = 45.9$  min (maggioritario). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta$ : 730-722 (m, 4H), 721-713 (m, 3H), 6,87 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,61-3,53 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 2,94 (bs, 1H), 2,67 (dd, J=13.7 e 7.3 Hz 1H), 2,52 (dd, J=13.7 e 7.5 Hz 1H), 1,95 (m, 1H) e 1,75-1,59 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 159.3, 140.5, 129.8, 129.5, 129.1, 128.3, 125.9, 113.8, 72.8, 68.4, 65.2, 55.2, 41.4, 38.1 e 31.8; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 3417.95, 2932.21, 2863.46, 1612.60, 1513.33, 1247.25, 1173.86, 1087.35, 1033.04, 818.86, 738.85 e 700.24.

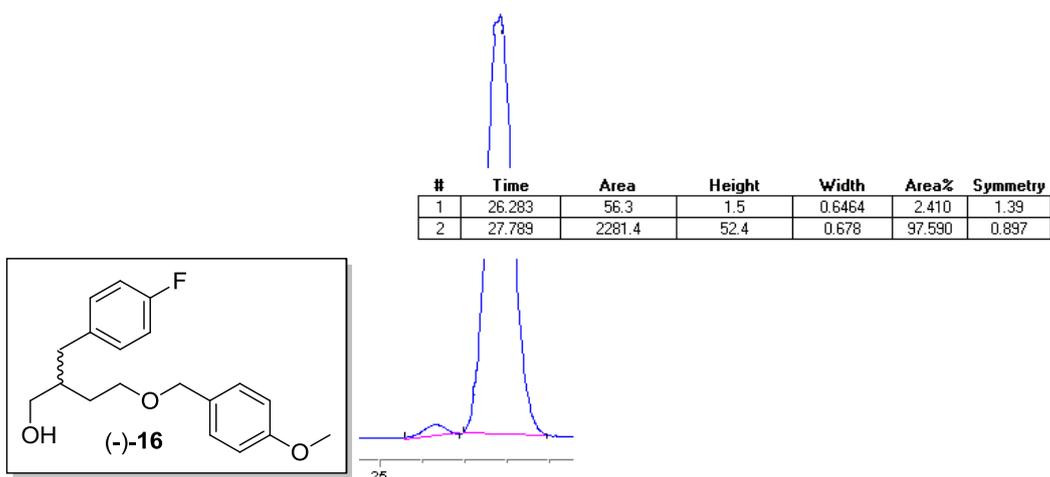
**(+)-(E)-2-(2-((4-metossibenzil)ossi)etil)-5-fenilpent-4-en-1-olo, (+)-32**

<sup>iv</sup> La miscela va neutralizzata o comunque portata a un pH non inferiore a 6 per evitare la deprotezione dell'alcol.



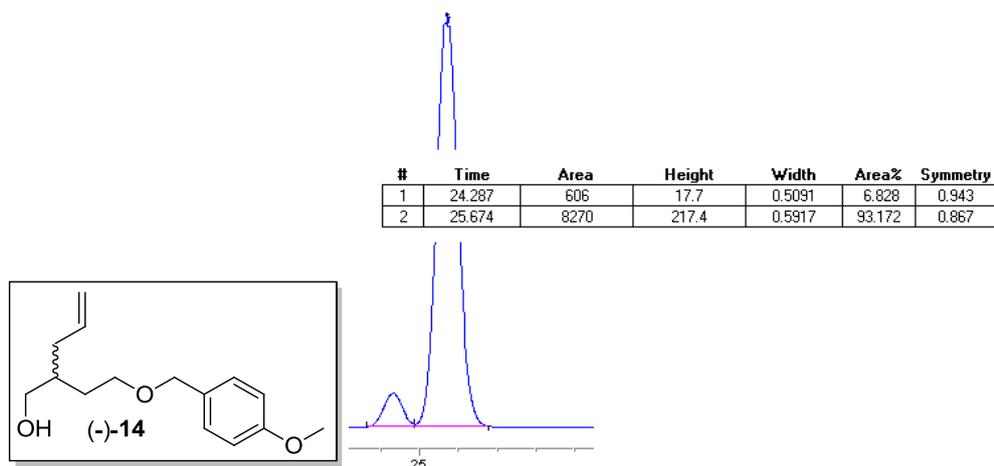
Olio incolore (92%).  $[\alpha]_D^{21}$ : +6.9 (c. 1.08,  $\text{CHCl}_3$ ); er= 97,0 : 3,0; HPLC: *Lux-cellulose* 2<sup>®</sup>, esano/*i*-PrOH= 90/10, 1mL min<sup>-1</sup>, 230nm, 20°C.  $t_r$ = 18,1min (maggioritario),  $t_r$ = 24.1 min (minoritario). <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C NMR identici a quelli sopra riportati.

**(-)-2-(4-fluorobenzil)-4-((4-metossibenzil)ossi)butan-1-olo, (-)-16**



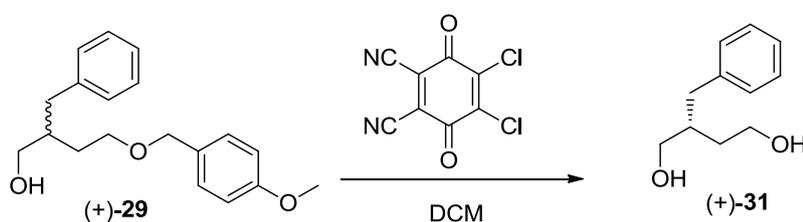
Olio incolore (81%).  $[\alpha]_D^{23}$  = - 2.7 (c. 1.58,  $\text{CHCl}_3$ ); er = 98,0 : 2,0. HPLC: *Lux-cellulose* 2<sup>®</sup>, esano/*i*-PrOH= 94/6, 0.5 mL min<sup>-1</sup>, 230nm, 20°C.  $t_r$ = 26,3 min (minoritario),  $t_r$ = 27,8 min (maggioritario). <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz)  $\delta$ : 7.23 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.00 (bs, 1H), 2.64 (dd,  $J$ =13.8 e 7.6 Hz, 1H), 2.49 (dd,  $J$ =13.8 e 7.3 Hz, 1H), 1.89 (m, 1H) e 1.65 (m, 2H), <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz)  $\delta$ : 162.43, 160.01, 159.25, 136.05, 136.04, 130.43, 130.35, 129.73, 129.40, 115.04, 114.83, 113.79, 72.77, 68.20, 64.76, 55.15, 41.22, 36.07, 31.57, IR (film) cm<sup>-1</sup>: 3418.13, 2931.93, 2856.20, 1612.62, 1509.26, 1248.64, 1220.40, 1088.40, 1034.34 e 818.27.

**(-)-2-(2-((4-metossibenzil)ossi)etil)pent-4-en-1-olo, (-)-14**



Olio incolore (86%)  $[\alpha]_D^{24}$ : - 7,5 (c. 1.26, CHCl<sub>3</sub>); er= 93,2 : 6,8. HPLC: *Lux-cellulose 2*<sup>®</sup>, esano/*i*-PrOH= 95/5 0.7 mL min<sup>-1</sup>, 230nm, 20°C.  $t_r$ = 24.3 min (minoritario).  $t_r$ = 25.7 min (maggioritario). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz)  $\delta$ : 7.24 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 5.06-4.98 (m, 2H), 4.44 (s, 2H);, 3.79 (s, 3H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 2H), 2.81 (bs, 1H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.77-1.57 (m, 3H), <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz)  $\delta$ : 159.22; 136.75; 129.84; 129.36; 116.27; 113.79; 72.76; 68.33; 65.59; 55.18; 39.03; 36.22; 31.74

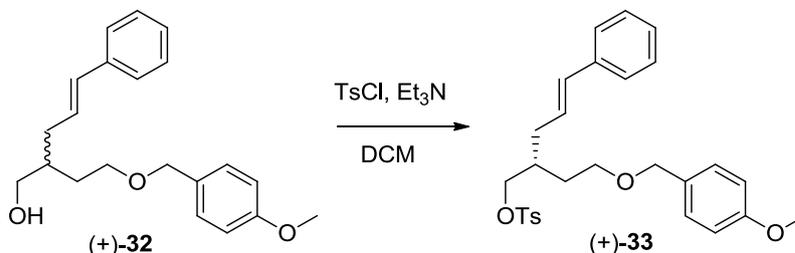
#### 6.21 Preparazione del (*R*)-(+)-2-Benzilbutan-1,4-diolo, (+)-31.



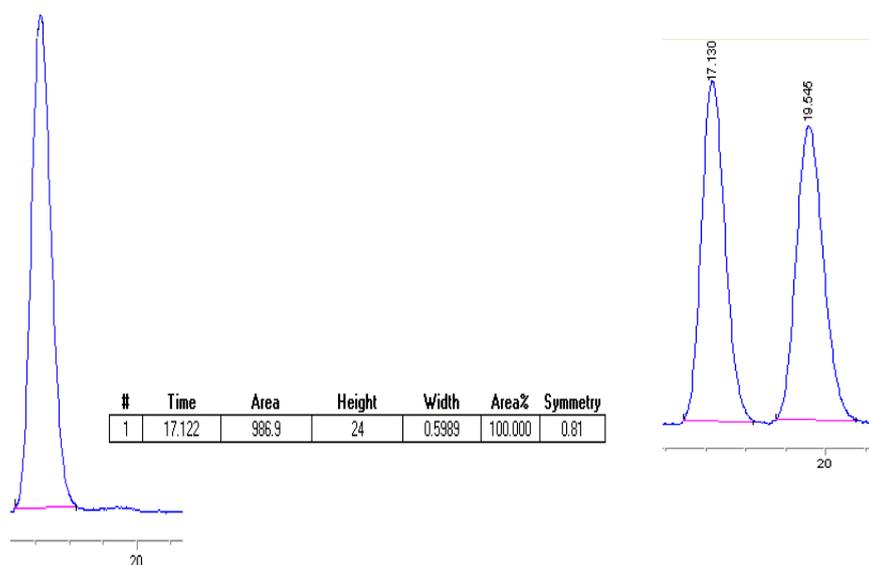
Al substrato (+)-**29** (1,764 g, 5,87 mmol) sciolto in DCM-H<sub>2</sub>O 18:1 (4 mL), raffreddato con ghiaccio-sale, sotto atmosfera di azoto è stata addizionata la miscela di DDQ (1,9 g, 8,8 mmol in 10 mL di DCM) goccia a goccia. Terminata l'addizione ed allontanando il bagno refrigerante, la reazione è stata mantenuta in vigorosa agitazione ed a temperatura ambiente sino a scomparsa del substrato, 160 min. Sono stati addizionati quindi 15 mL di Et<sub>2</sub>O dry sotto agitazione e la miscela risultante filtrata attraverso un piccolo tappo di Florisil lavando con 3 x 5 mL di Et<sub>2</sub>O. La soluzione organica è stata poi trasferita in un imbuto separatore e lavata con 1 mL di saturo NaHCO<sub>3</sub> ed anidrificata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Dopo aver evaporato il solvente a pressione ridotta, il prodotto è stato pulito per cromatografia flash eluendo a gradiente da 40% a 70% Et<sub>2</sub>O. Sono stati isolati 1.275 g (73%) di diolo

(+)-**31** come olio incolore.  $[\alpha]_D^{24}$ : + 2,7 (c. 1,8, EtOAc), lett.<sup>16</sup>  $[\alpha]_D^{24}$  = +6,6 (c. 1,5, EtOAc)  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR conformi a quanto riportato in letteratura.

#### 6.22 Sintesi e cristallizzazione del (*E*)-(+)-2-(2-((4-metossibenzil)ossi)etil)-5-fenilpent-4-en-1-il-4-metilbensolfonato, (+)-**33**



In un pallone da 25 mL è stato stati sciolti 0,430 g di alcool **32** (1,31 mmol) in 1,5 mL di  $\text{CHCl}_3$  sotto agitazione a  $0^\circ\text{C}$  sono stati addizionati 0,275 mL  $\text{Et}_3\text{N}$  ( $d = 0,726$ , 1,97 mmol). Alla miscela di reazione sotto buona agitazione e a  $0^\circ\text{C}$  è stata aggiunta goccia a goccia la miscela del tosil cloruro preparata sciogliendo 0,311 g in 0,5 mL di  $\text{CHCl}_3$  (1,63 mmol). Dopo 23 ore la reazione seguita per *tlc* sembrava finita e sono stati aggiunti quindi 20 mL di  $\text{Et}_2\text{O}$ , posto il pallone in un bagno di ghiaccio e sale ed aggiunti 0,5 mL di una soluzione di  $\text{HCl}$  0,5 M. Il grezzo è stato quindi trasferito in un imbuto separatore e lavato con 2 x 5 mL di acqua, 5 mL di salamoia e infine anidrificato su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Il prodotto è stato purificato per cromatografia flash ( $h=6\text{cm}$   $d=1,5$ ) con miscela eluente EtOAc/EP 30/70. Sono stati recuperati 0,501 g (resa 80%) di tosil-derivato (+)-**33**. Cristallizzato da toluene, solido incolore cristallino,  $\text{pf} = 95-97^\circ\text{C}$ ,  $\text{er} > 99:1$ , HPLC: *Chiralcel*<sup>®</sup> *OD-H* esano/*i*-PrOH 9/1,  $1\text{ mL min}^{-1}$ , 230 nm,  $25^\circ\text{C}$ ,  $t_r = 17,1$  min.  $[\alpha]_D^{23}$ : + 3,5 (c. 1,15,  $\text{CHCl}_3$ );



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$ : 7,76 (m, 2H), 7,29-7,18 (m, 9H), 6,87 (m, 2H), 6,26 (d, J= 16,0 Hz 1H), 5,96 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,01 (dd, J= 9,6 e 4,4 Hz 1H), 3,95 (dd, J=9,6 e 5,6 Hz 1H), 3,80 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,02 (m, 1H) e 1,64 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$ : 159.2, 144.8, 137.3, 132.9, 132.5, 130.4, 129.8, 129.2, 128.5, 127.9, 127.1, 126.8, 126.0, 113.8, 72.6, 72.0, 67.2, 55.3, 35.3, 34.1, 30.5 e 26.9. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2934.83, 2860.76, 1736.48, 1612.74, 1598.78, 1513.56, 1361.08, 1247.99, 1176.70, 1097.45, 1035.24, 965.82, 816.04 e 667.48.

## Bibliografia

---

<sup>1</sup> Per monografie di riferimento, vedi: (a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Edts.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Springer, Heidelberg, 1996. (b) I. Ojima, *Asymmetric Synthesis*, VCH, Weinheim, 2<sup>nd</sup> ed., 2000. (c) M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Kessler, R. Sturmer, T. Zelinsky *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, **43**, 788-824. (d) V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song *Chem. Rev.* 2006, **106**, 2734-2793. (e) S. Jaroch, H. Weinmann, K. Zeitler *ChemMedChem* 2007, **2**, 1261-1264. (f) A. Dondoni, A. Massi *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, **47**, 2-25.

<sup>2</sup> (a) H. U. Blaser, *Chem. Commun.* 2003, 293 e letteratura qui citata. (b) H.-J. Federsel, *Nat. Rev. Drug Discovery* 2005, **4**, 685. (c) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Eds: H. U. Blaser, E. Schmidt, Wiley-VCH, Weinheim, 2004. (d) J. M. Hawkins, T. J. N. Watson *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, **43**, 3224-3228.

<sup>3</sup> (a) J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Wiley & Sons, New York, 1981. (b) Per una rassegna esauriente su questo tipo di metodologia per ottenere composti enantiopuri, vedere: *CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereoisomeric Salt Formation*, Edt. David Kozma, CRC Press, London, 2001. (c) E. Fogassy, M. Nógrádi, D. Kozma, G. Egri, E. Pálovics and V. Kiss, *Org. Biomol. Chem.*, 2006, **4**, 3011- . (d) F. Faigl, E. Fogassy, M. Nógrádi, E. Pálovics, J. Schindler, *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, **19**, 519-536.

<sup>4</sup> (a) K. M. Brands, A. J. Davies, *Chem. Rev.* 2006, **106**, 2711-2733. (b) N. G. Anderson, *Org. Process Res. Dev.* 2005, **9**, 800-813.

<sup>5</sup> E. L. Eliel, S. H. Wilen *Stereochemistry of Organic Component*, New York Wiley & sons, Inc. 1994, pag.364

<sup>6</sup> (a) P. T. Anastas, J. Warner, *Green Chemistry Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 1998. (b) M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, and P. T. Anastas, *Science*, 2002, **297**, 807. (c) National Research Council- Committee on Challenges for the Chemical Sciences in 21<sup>st</sup> Century, *Beyond the Molecular Frontier- Challenges for Chemistry and Engineering Chemistry*, The National Academy Press, Washington, D.C., 2003, pp150-153, www.nap.edu.

<sup>7</sup> J. Košmrlj, L. O. Weigel, D. A. Evans, C. W. Downey, J. Wu *J. Am. Chem. Soc.* 2003, **125**, 3208-3209.

<sup>8</sup> Per una trattazione storica inerente la base di Betti, vedi: (a) H. Wynberg, *J. Macromol. Sci.- Chem.* 1989, **A26**, 1033; (b) G. Rosini, *La Chim. e l'Ind.* (Milan), 1999, **81**, 231-238; (c) G. Rosini, *Atti Acc. Scienze*

---

*detta dei XV*, 121°, 2003, **27-I**, 7-22. For a review, see: I. Szatmári, F. Fülöp, *Curr. Org. Synth.*, 2004, **1**, 155-165. Nell'ultimo decennio si è accentuate l'interesse per la base di Betti. Questa specie di "nuova vita" per i derivati denominati "base di Betti" è principalmente riconducibile al grande interesse suscitato per il loro impiego come leganti chirali non racemi nella catalisi asimmetrica (Per letture scelte, vedere: (a) C. Cardellicchio, G. Ciccarella, F. Naso, E. Schingaro, F. Scordari *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, **9**, 3667-3675. (b) C. Cardellicchio, G. Ciccarella, F. Naso, F. Perna, P. Tortorella, *Tetrahedron* 1999, **55**, 14685-14692. (c) G. Palmieri, *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, **11**, 3361-3373. (d) D. Liu, L. Zhang, Q. Wang, C. Da, Z. Xin, R. Wang, M. C. K. Choi, A. S. C. Chan, *Org. Lett.* 2001, **3**, 2733-2735. (e) C. Boga, E. Di Martino, L. Forlani *J. Chem. Res. (S)* 2001, 43-45. (f) C. Boga, E. Di Martino, L. Forlani, F. Torri *J. Chem. Res. (M)* 2001, 0225-0228. (g) C. Cimarelli, A. Mazzanti, G. Palmieri, E. Volpini, *J. Org. Chem.* 2001, **66**, 4759-4765. (h) Y. Wang, X. Li, K. Ding, *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, **13**, 1291-1297. (i) J. Ji, L. Qiu, C. W. Yip, A. S. C. Chan, *J. Org. Chem.* 2003, **68**, 1589-1590. (j) J. Lu, X. Xu, C. Wang, J. He, Y. Hu, H. Hu, *Tetrahedron Lett.* 2002, **43**, 8367-8369. (k) J. Lu, X. Xu, S. Wang, C. Wang, Y. Hu, H. Hu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2002, 2900-2903. (l) X. Xu, J. Lu, Y. Dong, Y. Hu *Synlett.* 2004, 122-124. (m) X. Xu, J. Lu, Y. Dong, R. Li, Z. Ge, Y. Hu *Tetrahedron: Asymmetry* 2004, **15**, 475-479. (n) Y. Dong, J. Sun, X. Wang, X. Xu, L. Cao, Y. Hu *Tetrahedron: Asymmetry* 2004, **15**, 1667-1672. (o) X. Wang, Y. Dong, J. Sun, X. Xu, R. Li, Y. Hu *J. Org. Chem.* 2005, **70**, 1897-1900.

<sup>9</sup> H. E. Smith, N. E. Cooper *J. Org. Chem.* 1970, **35**, 2212-2215.

<sup>10</sup> I. Szatmari, T. A. Martinek, L. Lazar, F. Fülöp, *Tetrahedron* 2003, **59**, 2877.

<sup>11</sup> Y. Dong, R. Li, J. Lu, X. Xu, X. Wang, Y. Hu, *J. Org. Chem.* 2005, **70**, 8617.

<sup>12</sup> Rosini, G.; Paolucci, C.; Boschi, F.; Marotta, E.; Righi, P.; Tozzi, F.; *Green Chem.*, **2010**, *12*, 1747 - 1757.

<sup>13</sup> R. Göschke, S. Stutz, W. Heinzelmann, J. Maibaum, *H. Chim. Acta* 2003, **86**, 2848-2870

<sup>14</sup> F. Santarelli, Elaborato finale laurea in Chimica Industriale AA. 2010-11. Alma Mater Studiorum Università di Bologna.

<sup>15</sup> Lee, N.; Kim, Y.W.; Chang, Y.; Kim, H.K.; Jew, S.S.; Kim, D.K.; *Tet. Letters*, **1996**, *37*, 2429 - 2432.

<sup>16</sup> G.P. Reid, K. W. Brear, D. J. Robins, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 793-801.

<sup>17</sup> Cox, E.D.; Hamaker, L.K.; Peng Yu, J.L.; Czerminski, K.M.; Deng, Li; Bennett, D.W.; Cook, J.M.; Watson, W.H. and Krawiec, M.; *J. Org. Chem.*; **1997**, *62*, 44 - 61.

---

<sup>18</sup> Joly, G.D.; Jacobsen, E.N.; *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1795.

<sup>19</sup> Hoechst Marion Roussel, Inc. Patent: US5922737 A1, 1999

## **Ringraziamenti**

Ringrazio i miei genitori per tutti i passi compiuti insieme fino ad oggi. Li ringrazio per l'educazione che mi hanno trasmesso, per avermi sempre spronato a dare il meglio, per aver creduto in me e per essersi arrabbiati quando sbagliavo. Li ringrazio per aver indirizzato ogni loro azione al raggiungimento di questo risultato. Per avermi dato ciò a che a loro non è stato permesso, noncuranti degli enormi sacrifici che ha comportato. Li ringrazio e forse non lo farò abbastanza finchè non saprò cosa significa mettere da parte se stessi per donare tutto ad un'altra persona; per poter permettere a questa persona di dire un giorno: "ho fatto ciò che maggiormente desideravo". Darmi la possibilità di studiare è stato il regalo più grosso che abbia mai potuto ricevere.

Ringrazio mio fratello per la stima e l'amicizia che ci lega, ma soprattutto per la consapevolezza che ci saremo sempre l'uno per l'altro.

Ringrazio la nonna per la semplicità con cui guarda il mondo e per l'affetto infinito che mi ha sempre dimostrato soprattutto in questi anni in cui sono stato lontano da casa. Ringrazio anche il nonno che sotto la scorza da duro e impassibile a tutto mi ha dimostrato avere un grande cuore.

Ringrazio lo zio Lino per essere sempre stato presente, sin da quando ero bambino, per avermi sempre incoraggiato e guardato con occhi pieni di ammirazione in questi anni.

Ringrazio lo zio Roberto e la zia Liliana, per avermi fatto sempre sentire a casa tra le loro mura.

Ringrazio Piera e Annibale, i miei genitori di Bologna, la loro amicizia e il rapporto che abbiamo costruito in questi anni è qualcosa che ha veramente cambiato la mia vita. Per questi anni sono stati i miei punti di riferimento. Sono orgoglioso di poter vantare l'affetto di due persone così generose, ed anche dei loro bambini. Li ringrazio per avermi fatto sentire a casa.

Ringrazio anche i nonni e gli zii paterni per essersi dimostrati orgogliosi di me in questi anni.

Ringrazio Pino e Grazia per l'amicizia e l'affetto dimostratomi.

Ringrazio Andrea e Pierpaolo per l'amicizia costruita sin dall'asilo che in questi anni nonostante la lontananza non è cambiata affatto.

Ci tengo a ringraziare Alessia che in questi anni è sempre stata in grado di capirmi ed aiutarmi quando ne avevo bisogno.

Ringrazio Paolo per l'amicizia che abbiamo costruito e il supporto soprattutto in questo ultimo anno molto duro e faticoso per me.

Ringrazio il professore Paolucci per la professionalità e la passione con cui mi ha seguito in questo anno, per tutti gli insegnamenti accademici e non che mi ha trasmesso con pazienza ed insistenza, dimostrandomi, che ci sono persone all'interno dell'università, che ci tengono davvero al ruolo di formazione per i giovani a cui sono chiamati. Lo ringrazio anche per l'amicizia e per i lunedì in cui commentavamo insieme le gare di motociclismo e F1.