

**ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI
BOLOGNA**

FACOLTÀ DI CHIMICA INDUSTRIALE
Dipartimento di Chimica Industriale e dei Materiali

Corso di Laurea Magistrale in Chimica Industriale
Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

***Sintesi di polimeri funzionali per la catalisi
asimmetrica***

ELABORATO FINALE

Presentato da:
Nicolas Amaltea

Relatore:
Dott.ssa **Tiziana Benelli**

Co-relatore:
Dott. **Giorgio Bencivenni**

Seconda Sessione

Anno Accademico 2011-2012

INTRODUZIONE.....	5
Catalisi asimmetrica	5
L'uso dei metalli nella catalisi asimmetrica	6
L'organocatalisi asimmetrica	7
Catalisi via ione imminio.....	8
Catalisi via enammina.....	14
β -isocupreidina	17
SCOPO	20
RISULTATI E DISCUSSIONI	23
Sintesi e caratterizzazione dei derivati dell'idrochinina	23
Sintesi metil-metacrilato-(9-N-Boc-9-epi-6-olo-esanossi-idrochinina)	27
Funzionalizzazione del PEG-5000	28
Prove catalitiche con PEG-5000-(9-epi-idrochinina)	30
Sintesi e caratterizzazione PEG-5000-(β -ICD)	33
Prove catalitiche con il PEG-5000-(β -ICD)	34
CONCLUSIONI.....	38
PARTE SPERIMENTALE	40
Solventi e materiali	40
Caratterizzazione dei prodotti	41
Sintesi del catalizzatore idrochininico	42
Studio e ottimizzazione della sintesi di 6'-idrossi-9-NH ₂ -9-epi-idrochinina	47
Sintesi del monomero metacrilico.....	52
Sintesi di β -isocupreidina (β -ICD)	54
Sintesi dei catalizzatori macromolecolari	55

Prove catalitiche con il catalizzatore chininico.....	59
Prove catalitiche con PEG-5000-(β -ICD).....	64
BIBLIOGRAFIA.....	67

ABSTRACT

In recent years, the asymmetric organocatalysis has been recognized as an independent area of synthetic chemistry, where the goal is the preparation of any chiral molecule in an efficient, rapid, and stereoselective manner. In this context we have synthesized macromolecular catalysts soluble in the reaction conditions and that can finally recovered by simple precipitation and subsequent filtration. In particular different active compounds (*9-epi*-NH₂ hydroquinine and β -isocupreidine) have been linked to the terminal group of the main chain polyethylene glycol monomethyl ether (PEG-5000). The macromolecular catalysts have been tested in different reactions and the results have been compared with those of the correspondent low molecular compounds.

INTRODUZIONE

Catalisi asimmetrica

Al giorno d'oggi la sintesi di sostanze enantiomericamente pure rappresenta uno dei temi più diffusi e studiati in campo scientifico grazie alla sempre crescente richiesta in vari ambiti applicativi. E' infatti noto che numerosi prodotti utilizzati in ambito farmaceutico e agroalimentare, impiegano molecole chirali e possono presentare attività e interazioni differenti a seconda dell'enantiomero preso in considerazione. Da qui nasce l'interesse verso lo studio e la messa a punto di nuove metodologie atte all'ottenimento di molecole enantiopure e/o enantiomericamente arricchite [1].

Due diversi approcci vengono generalmente presi in considerazione: la separazione di miscele raceme mediante colonne chirali o percorsi sintetici che portino direttamente ad un prodotto enantiomericamente arricchito. Questi ultimi possono prevedere l'utilizzo di composti chirali già presenti in natura, il cui centro stereogenico non deve però essere alterato durante le varie reazioni. Oppure ci si può avvalere di strategie sintetiche che portino alla formazione di un centro chirale con configurazione prevalente, come per esempio la catalisi asimmetrica [2]. Attualmente, quest'ultima è riconosciuta come una delle strategie più efficaci e affidabili e prevede l'utilizzo di catalizzatori chirali metallorganici o di natura completamente organica (*organo catalisi*).

Con questa tecnica, composti chirali enantiomericamente puri, utilizzati in quantità catalitica, permettono di ottenere prodotti enantiomericamente arricchiti a partire da molecole achirali o prochirali. L' eccesso enantiomerico (*ee*), ovvero, la differenza assoluta tra le frazioni molari di ciascun enantiomero indica indirettamente, quanto un catalizzatore sia efficace o meno per un dato processo, nell'indurre asimmetria nella molecola desiderata. La catalisi asimmetrica gioca soprattutto sulla formazione di due possibili percorsi di reazione diastereomerici tra loro, e come tali diversi in energia. Questo comporta che, se la differenza di energia è "molto alta" allora uno dei due

enantiomeri si forma prima dell'altro. Da qui si ha la formazione prevalente di un enantiometro.

L'uso dei metalli nella catalisi asimmetrica

Attualmente i catalizzatori organometallici assumono un ruolo predominante nelle trasformazioni asimmetriche applicate ai processi industriali. Nella maggior parte dei casi si tratta di complessi di metalli di transizione con leganti chirali di natura organica.

In tali complessi, la coordinazione tra metallo e legante [3] avviene grazie alla presenza di eteroatomi, come ad esempio zolfo, azoto o ossigeno, o tramite sistemi π -coniugati. Il centro metallico del catalizzatore, attiva il substrato prochirale, di solito attraverso una coordinazione non covalente portando alla formazione di un intermedio otticamente attivo avente una geometria ben definita (Figura 1).

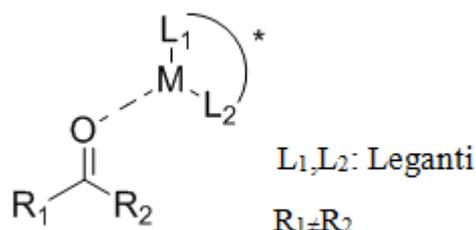


Fig. 1 Substrato prochirale

Tale complesso attivato, interagendo con il substrato di reazione genera due stati di transizione diastereomerici aventi differente energia. La reazione quindi procederà seguendo il profilo energetico a più bassa energia che porta alla formazione di uno solo dei due enantiomeri. Il ruolo fondamentale del catalizzatore risiede quindi nel formare un complesso attivato avente una geometria ben definita e sufficientemente stabile da reagire in maniera selettiva con il substrato.

I principali vantaggi che hanno permesso ai complessi organometallici di prendere il sopravvento nelle trasformazioni asimmetriche a livello industriale, sono essenzialmente due. In primo luogo questi complessi possono essere

utilizzati con buoni risultati in solventi organici e in condizioni operative molto variabili, al contrario di altre tecniche catalitiche, come ad esempio quelle enzimatiche, che invece necessitano spesso di condizioni specifiche e controllate. I catalizzatori organometallici, inoltre, possono essere utilizzati nei confronti di numerosi substrati trovando applicazioni in una vasta gamma di reazioni e questo ha fatto sì che trovassero largo impiego negli ultimi anni [4]. L'uso di metalli pesanti in catalisi omogenea, purtroppo presenta il grande problema associato alla difficoltà di separazione del catalizzatore dal prodotto finale che può risultare spesso inquinato da parte dei metalli. Ciò rappresenta un grosso ostacolo soprattutto nella produzione di intermedi farmaceutici, che richiedono purezze molto elevate, senza contare la perdita economica dovuta all'impossibilità di riciclare completamente il catalizzatore nelle reazioni successive.

Bisogna inoltre tenere presente che le vie sintetiche adottate, oltre ad essere poco economiche, sono solitamente piuttosto complesse e laboriose e che questi catalizzatori, non essendo universali, devono essere adattati di volta in volta ai diversi substrati e spesso l'ottimizzazione delle condizioni operative risulta complessa. Infine, i metalli costituiscono materiali di difficile smaltimento e ciò risulta un grosso problema a causa delle normative sempre più stringenti in ambito ambientale.

Tutti questi svantaggi hanno spinto la ricerca verso lo sviluppo di nuove tecniche più competitive, che permettessero di superare questi limiti [5]. L'organocatalisi rappresenta un'alternativa senz'altro interessante anche se non ha ancora completamente raggiunto gli standard richiesti per essere applicata a livello industriale.

L'organocatalisi asimmetrica

Attualmente, l'organocatalisi asimmetrica viene considerata una valida strategia complementare alla metallo catalisi e alla catalisi enzimatica per la preparazione di composti enantiomericamente arricchiti [6]. L'utilizzo di piccole molecole organiche come catalizzatori chirali, integra i tradizionali

approcci organometallici e enzimatici alla catalisi asimmetrica. L'organocatalisi asimmetrica offre molti vantaggi interessanti in quanto i catalizzatori organici privi di metalli sono generalmente non tossici, facilmente disponibili, non necessitano di smaltimenti costosi, anzi possono essere recuperati facilmente, e risultano molto stabili. Questo permette di eseguire le reazioni in atmosfera aerobica e in solventi non anidri rendendole semplici dal punto di vista operativo e aumentandone la riproducibilità.

Tra i vari catalizzatori organo catalitici, una classe molto importante riguarda le ammine primarie [7] e secondarie, che in questo ultimo periodo sono state studiate in modo approfondito grazie alla loro capacità di reagire con composti carbonilici per dare intermedi molto reattivi quali ione imminio ed enammine.

Catalisi via ione imminio

La possibilità di utilizzare ammine primarie e secondarie chirali nella catalisi asimmetrica si è affermata intorno al 2000 grazie agli studi pubblicati dal Professor MacMillan [8]. E' noto che queste ammine reagiscono con composti carbonilici insaturi (chetoni o aldeidi α,β -insaturi) portando alla formazione di uno ione imminio intermedio, in cui il potenziale energetico dell'orbitale LUMO del sistema π risulta essere notevolmente inferiore rispetto al sistema α,β -insaturo di partenza, e di conseguenza favorisce l'attacco di una specie nucleofila. [9]. L'efficacia nell'indurre elevata enantioselettività risiede nella capacità dell'ammina di determinare uno ione imminio intermedio la cui geometria sia ben definita. Affinchè la formazione dello ione imminio sia efficiente, questa strategia prevede generalmente anche l'utilizzo di un *co*-catalizzatore (Figura 2). Un vantaggio fondamentale per la diffusione di questa tecnologia organocatalitica riguarda, senza dubbio, la facilità di preparazione ed applicazione di questi catalizzatori.

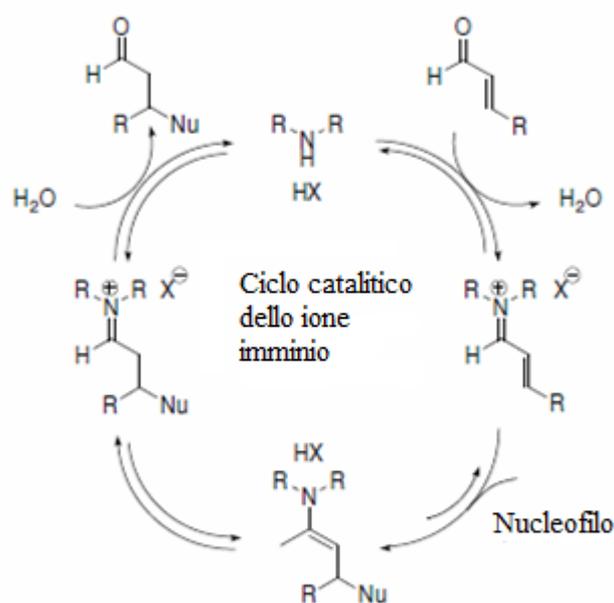


Fig. 2. Formazione dello ione imminio

Una delle prime reazioni che sfrutta questo meccanismo è stata descritta agli inizi del 2000 dal gruppo di ricerca del Professor MacMillan [8]: si tratta di una reazione di Diels-Alder tra aldeidi α - β insature e vari dieni, catalizzata da imidazolidinoni (Figura 3). Questa reazione ha rappresentato una pietra miliare per l'amminocatalisi asimmetrica, introducendo il concetto della catalisi via ione imminio, che successivamente è diventata la piattaforma per lo sviluppo di una serie di trasformazioni asimmetriche che coinvolgono svariati composti carbonilici insaturi.

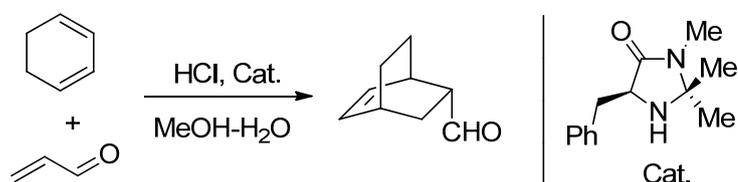


Fig. 3. Reazione di Dies-Alder attraverso l'attivazione dello ione imminio.

Accanto si può notare un catalizzatore di prima generazione.

L'importanza di questa classe di catalizzatori è stata confermata mediante reazioni di addizione asimmetrica impiegando sistemi pirrolici elettron-ricchi con aldeidi insature [10]. Successivamente si è cercato di estendere questa nuova strategia organocatalitica alla reazione di Friedel-Crafts [11], utilizzando sistemi eteroaromatici, come indoli o furani, i quali risultano essere dei nucleofili π meno attivi, ma non sono stati ottenuti risultati soddisfacenti in termini di reattività ed enantioselettività. E' nata, così, la necessità di sviluppare una nuova classe di catalizzatori amminici (di seconda generazione), che fossero più versatili, più reattivi e che permettessero di favorire anche le addizioni coniugate con nucleofili meno attivi (Figura 4).

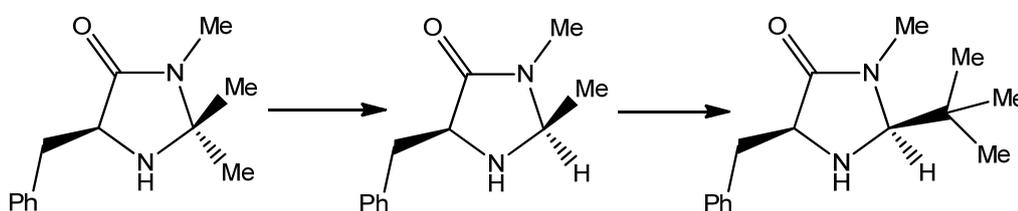


Fig.4. Sviluppo dei catalizzatori di seconda generazione

Studi cinetici [6] con catalizzatori di seconda generazione, hanno suggerito che sia la formazione dello ione imminio che del legame C-C influenzano la velocità globale della reazione. Su questa base, è stato teorizzato che la sostituzione del *trans*-metil gruppo con un atomo di idrogeno ridurrebbe l'ingombro sterico nei confronti del doppietto solitario di elettroni dell'atomo di azoto, aumentando la sua tendenza nucleofila a formare più rapidamente lo ione imminio [12]. Allo stesso tempo, la sostituzione del gruppo *cis*-metile con un sostituito più ingombrante, come ad esempio il gruppo *tert*-butilico, consente un maggiore controllo sulla geometria dello ione imminio, favorendo, inoltre, un'efficace schermatura a una delle facce dello ione lasciando solo la faccia-*Re* esposta all'attacco nucleofilo (Figura 5). Dalla sua introduzione, questa classe di catalizzatori è stata applicata con successo per la catalisi di una vasta gamma di reazioni asimmetriche di aldeidi insature, tra cui cicloaddizioni [13], addizioni coniugate [6], epossidazioni [14] e idrogenazioni [15].

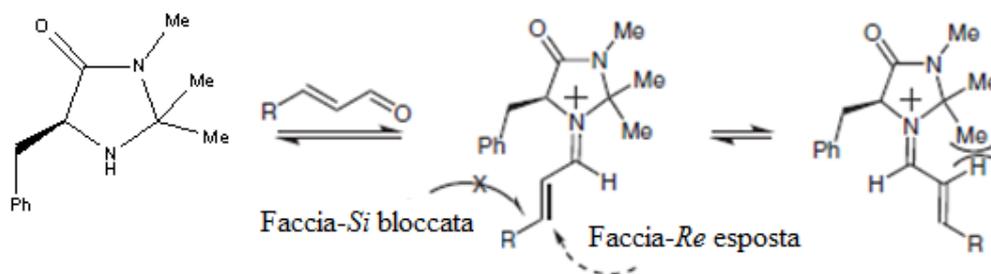


Fig.5. Controllo sulla geometria dello ione imminio

Insieme con lo sviluppo delle caratteristiche strutturali del catalizzatore, sempre maggiore attenzione è stata rivolta alla natura del *co*-catalizzatore acido [16]. Il suo effetto è stato studiato su numerose reazioni catalitiche via ione imminio. Tuttavia, nella maggior parte dei casi questo è stato fatto solo per breve periodo e solo pochi studi sistematici sono riportati in letteratura. Come si può notare dallo schema seguente (Figura 6), il *co*-catalizzatore acido, prima partecipa alla formazione dello ione imminio, attivando l'enale verso l'attacco nucleofilo del catalizzatore amminico. In seguito, dopo aver donato il protone acido, l'anione del *co*-catalizzatore stabilizza gli intermedi fino a quando non avviene la disidratazione che porta alla formazione dello ione imminio.

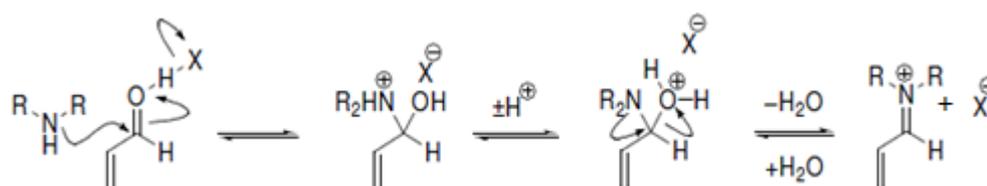


Fig. 6. Formazione dello ione imminio favorita dal *co*-catalizzatore acido.

Successivamente, il ciclo catalitico (Figura 2) continua con l'attacco di un nucleofilo al doppio legame C-C dello ione imminio: la velocità della reazione dipende dalla natura del nucleofilo [17]. L'aggiunta del nucleofilo porta alla formazione di un intermedio che può reagire ulteriormente con un elettrofilo o essere protonato per generare un complesso che in seguito viene idrolizzato per portare alla liberazione del catalizzatore e del prodotto (Figura 7). Una attenta analisi del meccanismo mostra che il *co*-catalizzatore acido e l'ammina devono

essere presenti in quantità stechiometrica per favorire il turnover del catalizzatore.

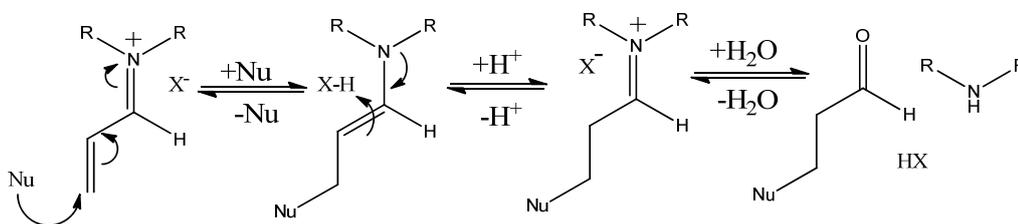


Fig. 7. Addizione coniugata di una specie nucleofila allo ione imminio.

Attivazione di chetoni insaturi via ioni imminio

I notevoli progressi raggiunti nei processi catalitici con ammine chirali secondarie hanno trasformato questa metodologia in uno strumento sintetico potente e consolidato per la funzionalizzazione chemio- ed enantioselettiva delle aldeidi [18]. Al contrario, la β -funzionalizzazione asimmetrica di chetoni insaturi attraverso l'attivazione dello ione imminio mostra velocità di reazioni piuttosto lente con ammine chirali secondarie. Per questo motivo è auspicabile avere una nuova classe di catalizzatori con la capacità di avvicinarsi agli eccellenti livelli di efficienza già raggiunti nella funzionalizzazione aminocatalitica delle aldeidi.

Data l'efficienza dimostrata da aminoacidi diversi dalla prolina, nel promuovere reazioni di Friedel-Crafts o di Michael, gli studi si sono estesi, sulle stesse reazioni anche ad altre ammine primarie. Tali composti, si sono rivelati particolarmente efficaci, rispetto alle ammine secondarie, nell'attivazione via ione imminio di chetoni α,β -insaturi. Infatti l'attivazione di chetoni risulta particolarmente complicata da parte di ammine secondarie a causa del loro ingombro sterico (Figura 8) [19]. Tra le ammine primarie, hanno trovato largo utilizzo i derivati dalla cincona, in cui il *co*-catalizzatore acido usato come controione risulta svolgere un ruolo fondamentale e deve trovarsi in eccesso per poter stabilizzare in maniera adeguata lo ione imminio. Studi recenti [19] hanno mostrato che i sali di acido trifluoroacetico (TFA) di alcune

ammine primarie permettono al sistema di ottenere una buona efficienza catalitica a discapito, però, dell'enantioselettività che diminuisce. L'utilizzo di questi sali con *9-epi-NH₂-HQ* (9-ammino-9-deossi-*epi*-idrochinina), catalizzatore facilmente sintetizzabile [20], ha permesso di raggiungere risultati promettenti per quanto riguarda la stereoiduzione.

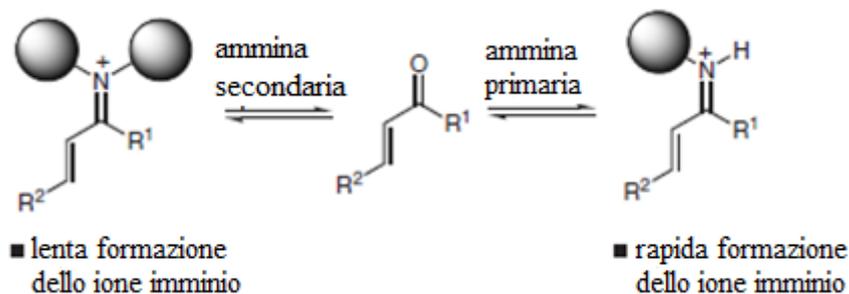


Fig. 8. Fattori sterici che influenzano l'attivazione via ione imminio

I risultati ottenuti portano a pensare che la natura del contro-anione rappresenti uno dei fattori più importanti per l'ottimizzazione dell'efficienza catalitica.

In seguito sono stati provati numerosi sali di questa ammina primaria chirale [19]. Sono state inoltre effettuate delle prove per valutare l'efficacia di alcuni sali di L-amminoacidi protetti combinati con il *9-epi-NH₂-HQ* [21]. La mancanza di un gruppo protettore nell'amminoacido ha avuto un effetto negativo sull'attività catalitica, mentre la variazione dell'architettura chirale ha avuto un impatto sostanziale sulla reattività ma minimo sulla stereoselettività. Sorprendentemente, utilizzando la miscela racema, o direttamente l'enantiomero del controione, si ottiene lo stesso prodotto con una selettività molto simile, anche se con reattività leggermente diverse.

Sulla base di questi studi, la D-N-Boc fenilglicina è stata scelta per ulteriori indagini in quanto ha dimostrato di essere un buon *co*-catalizzatore sia in termini di enantioselettività sia come efficienza catalitica [19].

Catalisi via enammina

La tautomerizzazione di aldeidi e chetoni al corrispondente enolo, ne permette l'utilizzo come specie nucleofile. Analogamente, la deprotonazione di uno ione imminio, per formare una enammina, rafforza il suo carattere nucleofilo. Tutto questo porta a energie dell'orbitale HOMO più elevate, che rendono queste specie inclini a dare addizioni elettrofile, rispetto alla forma enolica del composto carbonilico iniziale.

L'utilizzo di enammine come intermedi attivati per la catalisi asimmetrica è quindi stato studiato approfonditamente e ha portato a buoni risultati (Figura 9) [22].

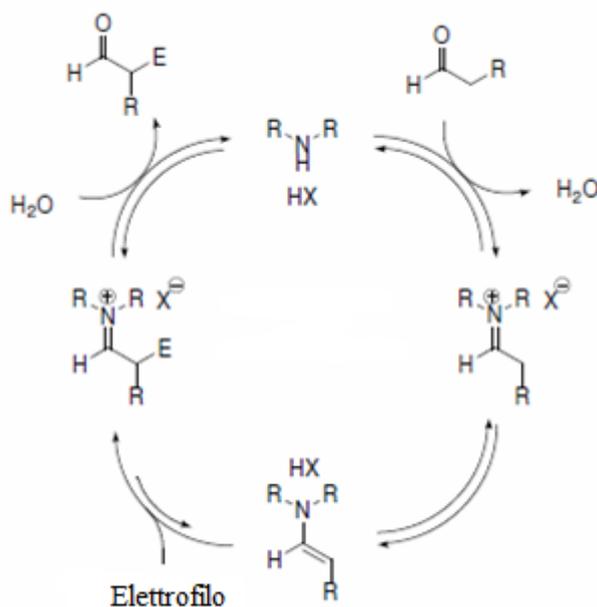


Fig. 9. Ciclo catalitico via enammina

La prolina, l'unica ammina secondaria tra gli amminoacidi naturali, ha permesso di concentrare l'attenzione su una vasta gamma di reazioni catalizzate da specie enamminiche. I primi studi sono stati pubblicati su una reazione aldolica da Hajos e Parrish nel 1970 [23]. Negli anni successivi questo processo è stato studiato approfonditamente, tanto che le reazioni aldoliche catalizzate dalla prolina sono state utilizzate anche per la sintesi di prodotti naturali. In seguito sono stati introdotti nuovi catalizzatori per migliorare

l'efficienza del meccanismo; in particolare sono stati studiati gli effetti della dimensione dell'anello dell'ammina e della posizione della frazione acida [24] cercando di ampliare il campo di applicazione di questa classe di molecole.

Uno dei risultati più importanti che si è ottenuto riguarda l'allontanamento della frazione acida dalla funzione amminica, il quale ha consentito di realizzare efficientemente reazioni di α sostituzioni sulle acroleine (Figura 10) [25].

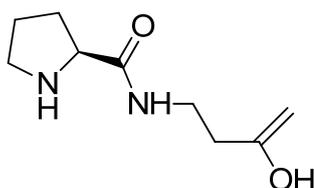


Fig.10. Catalizzatore derivante dalla prolina

Tutti gli studi fino ad ora svolti hanno preso in considerazione soprattutto la struttura chimica del catalizzatore, senza dare troppa importanza al ruolo della pKa della funzione acida dell'ammina. Questo è dovuto al fatto che è difficile modificare la funzione acida intramolecolare, inoltre questi cambiamenti andrebbero a influenzare anche il pKa dell'ammina.

Tuttavia, il ruolo del *co*-catalizzatore acido nella catalisi via enammina assume un ruolo fondamentale, proprio come accade per la catalisi via imminio. Queste reazioni, infatti, procedono attraverso la formazione iniziale di una specie imminio, la quale si viene a formare mediante reazione tra una ammina e un composto carbonilico. Successivamente, grazie alla presenza della base coniugata, si ha estrazione del protone, e si forma così l'enammina che può reagire con un qualsiasi elettrofilo presente per rigenerare l'intermedio imminio. Infine l'idrolisi dell'ammina libera il prodotto, completando il ciclo catalitico (Figura 11).

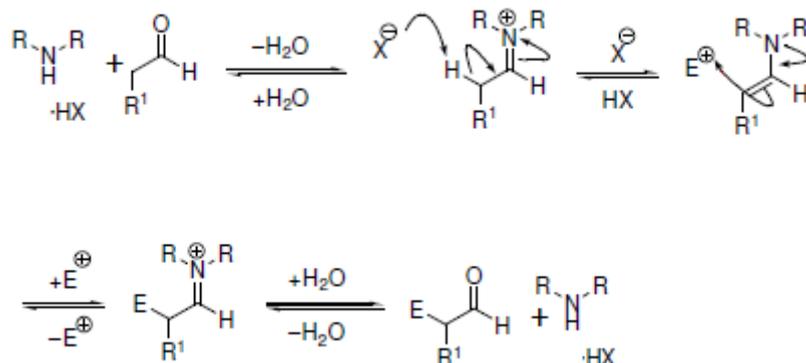


Fig.11. Meccanismo della catalisi mediata da enammine.

Il *co*-catalizzatore acido può svolgere un ruolo importante anche nell'attivazione dell'elettrofilo, in quanto esso risulta libero in seguito alla formazione dell'enammina. La frazione acida vicino all'enammina può permettere di dirigere l'elettrofilo tramite legami idrogeno o con interazioni elettrostatiche [17]. Per questo motivo, la maggior parte di questi catalizzatori incorpora, nella stessa struttura, sia l'ammina che la funzione acida. Nonostante ciò, studi recenti riportano anche reazioni caratterizzate dalla presenza di un *co*-catalizzatore esterno [26]. Gryko e il suo gruppo di ricerca hanno portato avanti numerose ricerche in questo ambito [27]; in particolare hanno studiato l'influenza di diversi additivi acidi in alcune reazioni aldoliche osservando che l'aggiunta di un equivalente di acido per molecola di catalizzatore migliora la velocità di reazione in modo significativo. Inoltre, esami più attenti hanno dimostrato che la natura dell'additivo acido ha una forte influenza sull'efficienza della reazione [28].

Per concludere, nella catalisi via enammina il *co*-catalizzatore acido svolge un ruolo cruciale: la formazione dell'enammina richiede sia l'acido che la funzione basica del *co*-catalizzatore e il suo relativo inserimento intramolecolare contribuisce fortemente alla diastereoselettività di queste reazioni.

β -isocupreidina

In questi ultimi anni, tra i catalizzatori derivanti dalla cincona, oltre a quelli appena descritti per i processi via ione imminio ed enammina, sono stati sviluppati anche altre molecole che hanno permesso di raggiungere importanti risultati sintetici nell'ambito della catalisi asimmetrica. Tali catalizzatori agiscono come basi organiche attivando una specie nucleofila attraverso la rimozione di un protone acido e formando quindi un anione enolato stabilizzato dal contro ione chirale. Uno dei catalizzatori più efficaci, sviluppato da Hatekeyama è rappresentato dalle β -isocupreidina (β -ICD) [29] (Figura12).

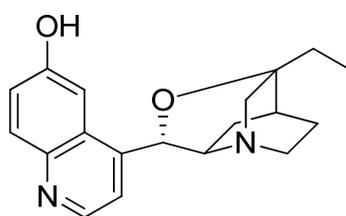


Fig. 12. β -isocupreidina (β -ICD)

Le β -ICD sono state utilizzate con successo in reazioni di Morita-Baylis-Hillman (MBH), le quali rappresentano una delle reazioni più importanti nella sintesi asimmetrica, in quanto consentono di ottenere prodotti altamente funzionalizzati, di raggiungere una economia atomica molto elevata [30], permettendo di portare alla formazione di un centro stereogenico nel prodotto finale con elevata purezza ottica [31]. In particolare, la reazione di MBH tra l'isatina e l'acroleina rappresenta uno dei casi in cui questo catalizzatore ha mostrato ottimi risultati, sia in termini di rese che di selettività. Questa reazione rappresenta anche uno dei primi casi in cui il chetone è utilizzato come elettrofilo e l'acroleina come nucleofilo (Figura 13). Questa reazione inizialmente fu studiata impiegando ammine chirali [32] o fosfine [33] come catalizzatori, ottenendo però scarsi risultati sia in termini di resa che di enantioselettività. L'utilizzo delle β -ICD come catalizzatore, invece, ha portato a rese ed eccessi enantiomerici anche superiori al 90% [34].

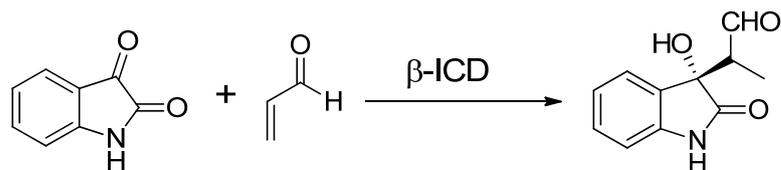


Fig. 13. Reazione di Morita-Baylis-Hillman (MBH)

Nonostante un intenso studio nel corso degli anni, il meccanismo della reazione MBH non è ancora del tutto chiaro. Attualmente si ipotizza che il gruppo OH sul carbonio C6 della β-ICD assuma un ruolo cruciale nell'indurre alte enantioselettività. Il meccanismo più accreditato per le β-ICD nella reazione MBH è raffigurato in figura 14.

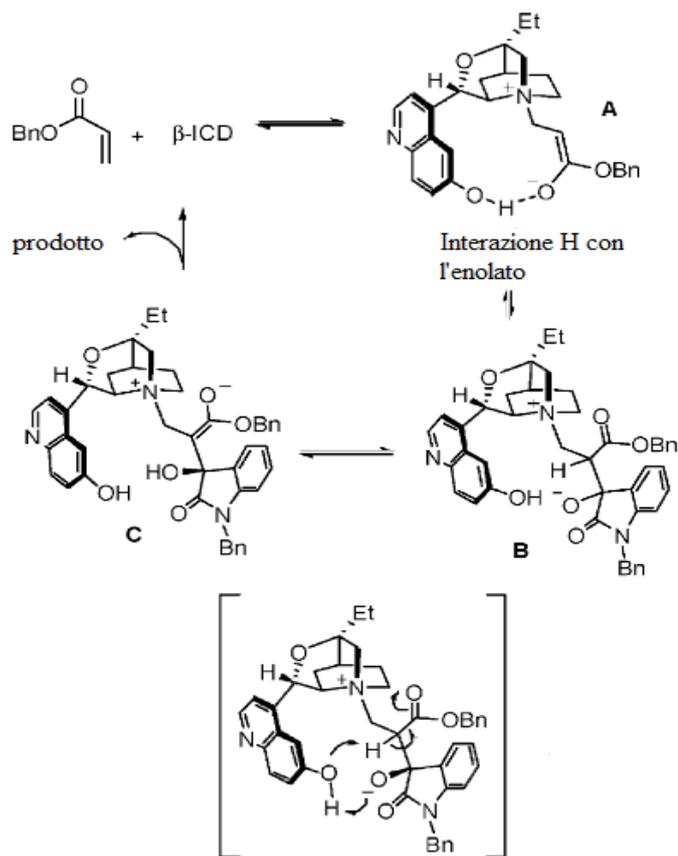


Fig. 14. Probabile meccanismo del β-ICD

L'enolato A viene generato in seguito all'addizione nucleofila del β-ICD all'acrilato, che è stabilizzato dal gruppo C6'-OH tramite un legame idrogeno intramolecolare. La reazione aldolica successiva porta alla formazione

dell'intermedio B. Successivamente si verifica il passaggio chiave di questo meccanismo: il trasferimento del protone sull'ossigeno carico negativamente. Come già detto, si pensa che l'acidità del protone del gruppo C6'-OH del β -ICD faciliti questo trasferimento intramolecolare. Probabilmente proprio questo passaggio differenzia i quattro diastereoisomeri dell'intermedio B, portando alla formazione dell'isomero desiderato C. Infine, l'intermedio C subisce una β -eliminazione che permette la formazione del prodotto finale e la rigenerazione del catalizzatore.

Sono state eseguite anche delle prove che prevedono l'utilizzo di additivi che vanno ad agire come donatori esterni di idrogeno, insieme al β -ICD [34].

SCOPO

Negli ultimi anni, la richiesta sempre maggiore di sostanze enantiomericamente pure in ambito farmaceutico e agroalimentare, ha suscitato interesse sempre crescente da parte della comunità scientifica verso la catalisi asimmetrica [1]. In particolare, l'organocatalisi viene attualmente considerata come una delle strategie più efficienti e affidabili per la sintesi stereoselettiva di preziosi composti chirali. Questa tecnica sfrutta l'azione di molecole organiche chirali come catalizzatori, in grado di garantire la selettività verso uno solo degli enantiomeri del prodotto di reazione [6].

In questo ambito, particolare attenzione è stata rivolta verso l'amminocatalisi, in cui catalizzatori amminici vengono utilizzati per la funzionalizzazione di composti carbonilici mediante la formazione di ioni imminio o di enammine come intermedi. All'interno di questa classe di catalizzatori, le ammine primarie derivanti dalla chinina, hanno mostrato grande reattività e selettività nei confronti di numerose reazioni di addizioni coniugate enantioselettive a chetoni α - β insaturi [21,35]. Nonostante i buoni risultati ottenuti con questi catalizzatori, sia in termini di resa che di enantioselettività, la loro applicazione in ambito industriale risulta tutt'oggi ancora difficile. Gli studi sviluppati fino ad ora, infatti, riguardano processi catalitici in cui questi composti sono solubili nel solvente di reazione, comportando quindi tutti gli svantaggi tipici della catalisi omogenea, primo tra tutti il difficile recupero del catalizzatore.

Per risolvere questo problema, il gruppo di ricerca presso il quale è stato svolto questo lavoro di tesi, ha ritenuto opportuno legare covalentemente i catalizzatori amminici ad una matrice polimerica, in modo tale da favorirne il recupero mediante precipitazione.

Recentemente sono stati sintetizzati copolimeri metacrilici contenenti in catena laterale il residuo della 9-*epi*-9-ammino-idrochinina (9-*epi*-NH₂-idrochinina). Questi materiali sono stati testati come catalizzatori nell'aziridinazione del cicloesen-2-one con benzil tosilcarbammato in presenza di D-N-Boc-fenilglicina, ottenendo risultati incoraggianti [36]. Il composto amminico, infatti, anche se legato ad una catena macromolecolare, risulta mantenere una certa attività catalitica ed è facilmente recuperabile alla fine del ciclo mediante

precipitazione e successiva filtrazione. La composizione dei copolimeri ottenuti, però, ha messo in evidenza la bassa reattività della 9-*epi*-NH₂-chinina nelle condizioni di polimerizzazione.

In questo contesto, è stato ritenuto interessante sintetizzare un monomero metacrilico contenente un residuo catalitico simile, ma attaccato alla catena principale mediante un lungo spaziatore alifatico (Figura 15). In questo modo il doppio legame metacrilico dovrebbe risultare più reattivo ed il sito catalitico più libero e quindi in grado di esplicare la propria funzione in modo migliore.

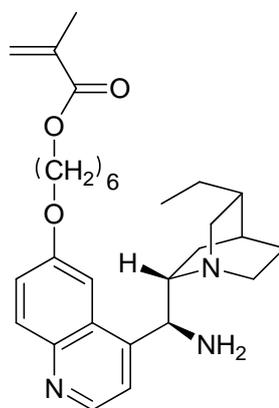


Fig. 15. Struttura del monomero metacrilico

Contemporaneamente è stata presa in considerazione l'idea di legare il catalizzatore amminico al gruppo terminale di una catena macromolecolare già formata. Come supporto polimerico è stato scelto il polietilen glicole monometil etere (PEG-5000), un prodotto commerciale a basso costo che può essere funzionalizzato solo su una delle due estremità della catena. In questo modo si ottengono macromolecole con un unico sito attivo ed i risultati dei test catalitici saranno quindi facilmente confrontabili con i dati riportati in letteratura.

Il PEG-5000 è quindi stato funzionalizzato con il residuo della 9-*epi*-NH₂-idrochinina ottenendo un catalizzatore macromolecolare (Figura 16) solubile nei più comuni solventi organici (cloroformio, diclorometano, acqua, ecc.).

In seguito il PEG-5000 è stato funzionalizzato anche con il residuo della β -isocupridina (β -ICD) [29] (Figura 16), che risulta essere un ottimo catalizzatore nei processi che sfruttano la reazione di Morita-Baylis-Hillman (MBH) [31].

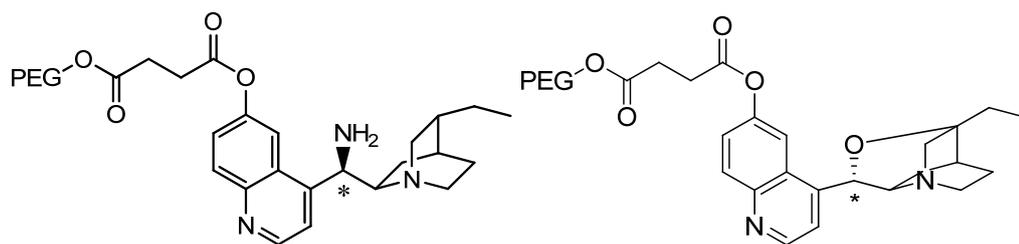


Fig. 17. PEG-5000-(9-*epi*-idrochinina) e PEG-5000-(β -ICD)

I materiali ottenuti sono stati caratterizzati mediante le più comuni tecniche spettroscopiche e la loro efficienza catalitica è stata testata in diverse reazioni.

RISULTATI E DISCUSSIONI

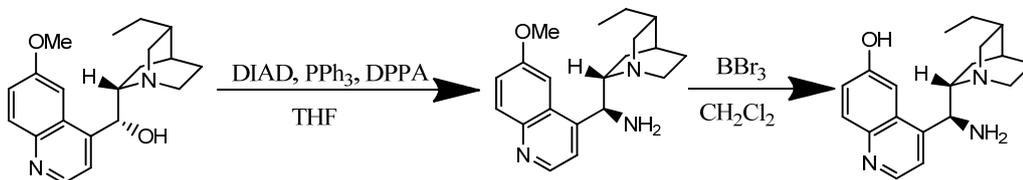
Sintesi e caratterizzazione dei derivati dell'idrochinina

Recentemente il gruppo di ricerca presso il quale è stato svolto questo lavoro di tesi, ha sintetizzato copolimeri metacrilici contenenti in catena laterale il residuo della 9-*epi*-NH₂-idrochinina e ha testato questi materiali come catalizzatori nell'aziridinazione del cicloesen-2-one con benzil tosilcarbammato in presenza di D-N-Boc-fenilglicina, ottenendo risultati incoraggianti [38]. Il composto amminico, infatti, anche se legato ad una catena macromolecolare, risulta mantenere una certa attività catalitica ed è facilmente recuperabile alla fine del ciclo mediante precipitazione e filtrazione. La composizione dei copolimeri ottenuti, però, ha messo in evidenza la bassa reattività della la 9-*epi*-NH₂-chinina nelle condizioni di polimerizzazione.

In questo contesto, è stato ritenuto interessante sintetizzare un monomero metacrilico contenente un residuo catalitico simile, ma attaccato alla catena principale mediante un lungo spaziatore alifatico. In questo modo il monomero dovrebbe risultare più reattivo ed il sito catalitico più libero e quindi più attivo.

Sintesi del residuo 9-*epi*-NH₂-idrochinina

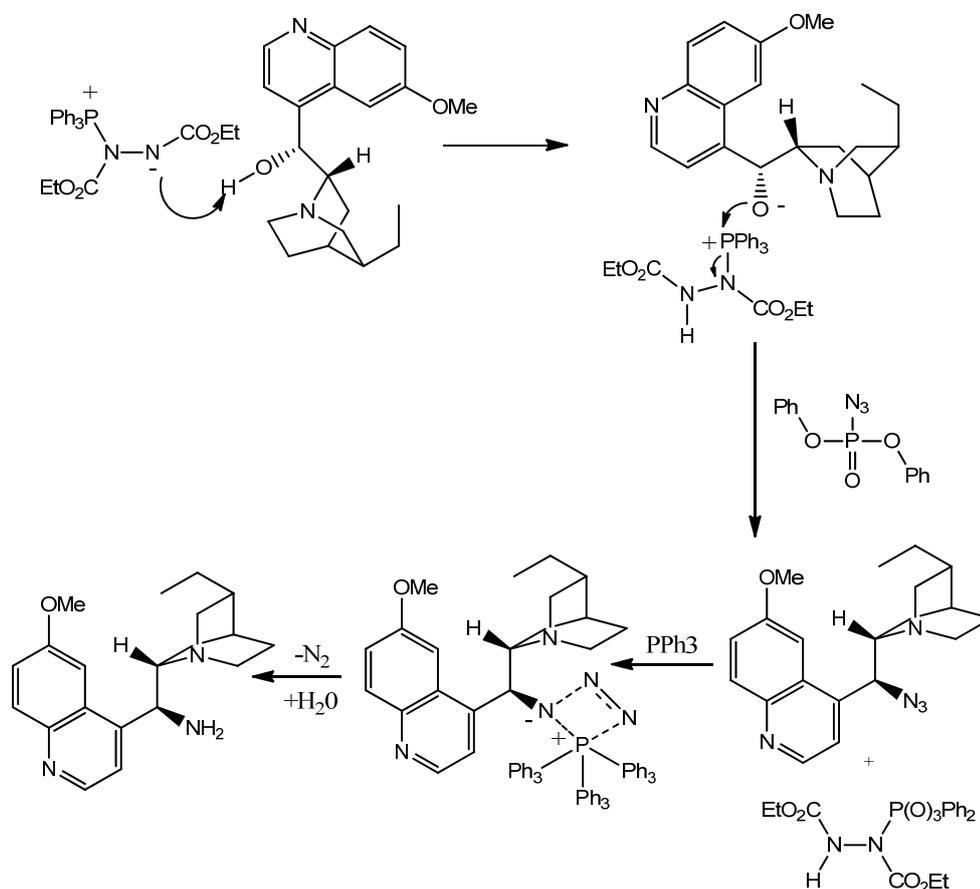
Allo scopo di sintetizzare il residuo amminico desiderato, siamo partiti dalla chinina e/o dall'idrochinina e, mediante reazione di Mitsunobu, il gruppo ossidrilico è stato convertito in gruppo amminico (Schema 1).



Schema 1

In questa reazione viene utilizzato un nucleofilo acido, poiché uno dei reagenti, il dietilazodicarbossilato (DIAD), deve essere protonato durante il corso della

reazione per impedire reazioni secondarie. La trifetil fosfina tende a legarsi con il DIAD portando alla formazione di un intermedio, che poi si lega con l'ossigeno alcolico, attivandolo come gruppo uscente. A questo punto avviene la sostituzione nucleofila con il gruppo N_3 della difenilfosforil azide (DPPA). La trifetilfosfina, quindi, reagisce con l'azide generando una fosfoazide, la quale perde N_2 per formare l'intermedio imminofosforano, che viene idrolizzato ad ammina dall'acqua (Schema 2). Con la reazione di Mitsunobu, si verifica anche l'inversione del centro stereogenico, ottenendo quindi una inversione di chiralità.



Schema 2

La struttura della molecola ottenuta è stata verificata mediante 1H -NMR e confrontata con gli spettri già presenti in letteratura [19,37]. Successivamente il composto è stato demetilato in presenza di BBr_3 (Schema 1) al fine di ottenere

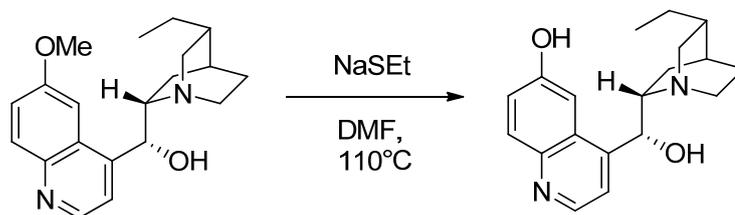
un gruppo ossidrilico libero che possa permettere il successivo attacco del catalizzatore ad un supporto polimerico.

Il composto così ottenuto è stato caratterizzato mediante $^1\text{H-NMR}$ e si è evidenziata la scomparsa del segnale a 4,00 ppm corrispondente al gruppo metossi.

Partendo dalla chinina, a questo punto è stato necessario idrogenare il doppio legame al fine di ottenere il composto desiderato.

La via sintetica fino a qui seguita è risultata avere rese piuttosto basse, si è quindi cercato di ottimizzare il processo.

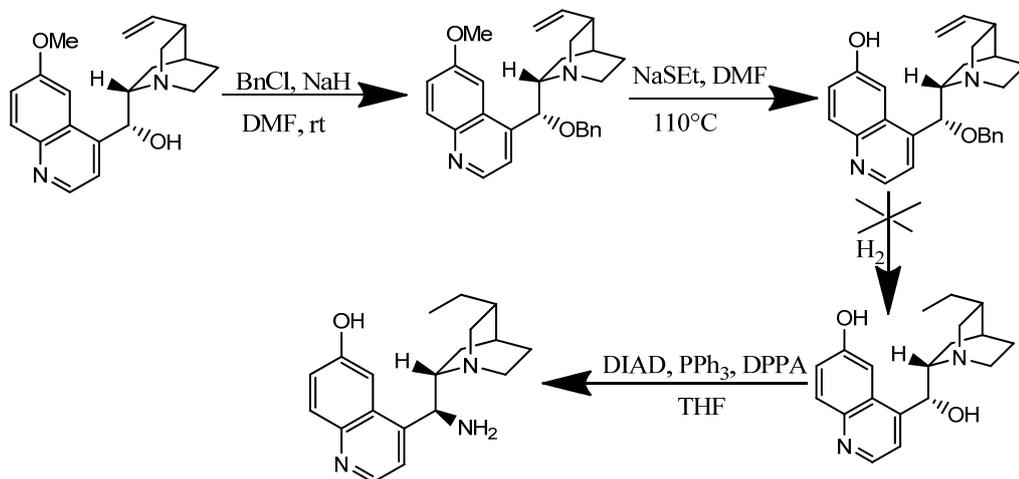
La reazione che presenta la resa più bassa è la demetilazione (15% circa). Ciò potrebbe essere dovuto all'utilizzo di BBr_3 che, durante la reazione potrebbe complessarsi con l'azoto o soprattutto l'ossigeno tramite l'atomo di Be formare borati. Per evitare ciò, abbiamo provato ad eseguire la stessa reazione in etanolo, a riflusso. In questo modo l'etanolo dovrebbe legarsi all'atomo di B, per formare il trietil borato, facilmente rimuovibile al rotavapor, lasciando così libera la chinina di reagire. Sfortunatamente anche in queste condizioni la resa è risultata intorno al 15%. Per tentare di ottimizzare il processo, abbiamo provato a cambiare strategia sintetica eseguendo la demetilazione con sodio etantolato (NaSEt) direttamente sulla chinina, prima di effettuare la reazione di Mitsunobu (Schema 3).



Schema 3

In letteratura è riportato che questa reazione, eseguita sulla chinina con gruppo ossidrilico precedentemente protetto con benzil cloruro, ha una resa del 77% [38]. Purtroppo noi abbiamo ottenuto rese piuttosto basse (26%) ed abbiamo riscontrato grossi problemi di purificazione della risultante idrocupreina.

Abbiamo quindi deciso di provare a ripetere la stessa reazione sulla chinina protetta, per poi deproteggere il composto ottenuto (Schema 4) e quindi passare alla reazione di Mitsunobu.

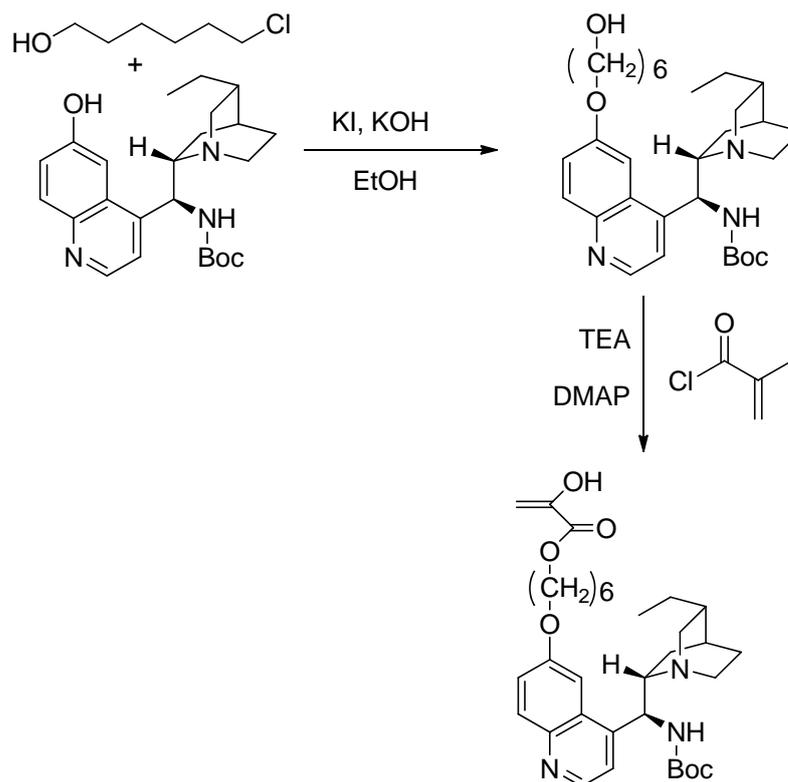


Schema 4.

In effetti, la protezione con il benzile e la successiva demetilazione hanno mostrato rese molto elevate (99 e 79%, rispettivamente), come riportato in letteratura [38]. Purtroppo, però, la successiva deprotezione è stata eseguita con diverse tecniche, ma sempre senza risultato.

L'idrogenazione in presenza di palladio supportato su carbone (Pd/C), infatti, non ha portato alla deprotezione del gruppo ossidrilico, forse a causa della presenza di solfuri derivanti dalle reazioni precedenti. Lo stesso procedimento è stato quindi ripetuto dopo aver purificato il prodotto mediante colonna cromatografica, ma anche questa volta la deprotezione non è avvenuta. Ciò potrebbe essere dovuto all'ingombro sterico del gruppo benzilico, il quale impedisce al Pd di raggiungere il sito reattivo, e quindi di catalizzare la reazione.

In seguito l'idrogenazione è stata eseguita in presenza di trietilsilano (TES) e formato d'ammonio come fonti di idrogeno. In entrambi i casi la reazione non è andata a buon fine, infatti, dagli spettri $^1\text{H-NMR}$, si nota la scomparsa dei segnali a 5,90 e 5,00 ppm corrispondenti al doppio legame, ma rimane invariato il picco a 7,20 ppm, corrispondente al gruppo benzilico.



Schema 6

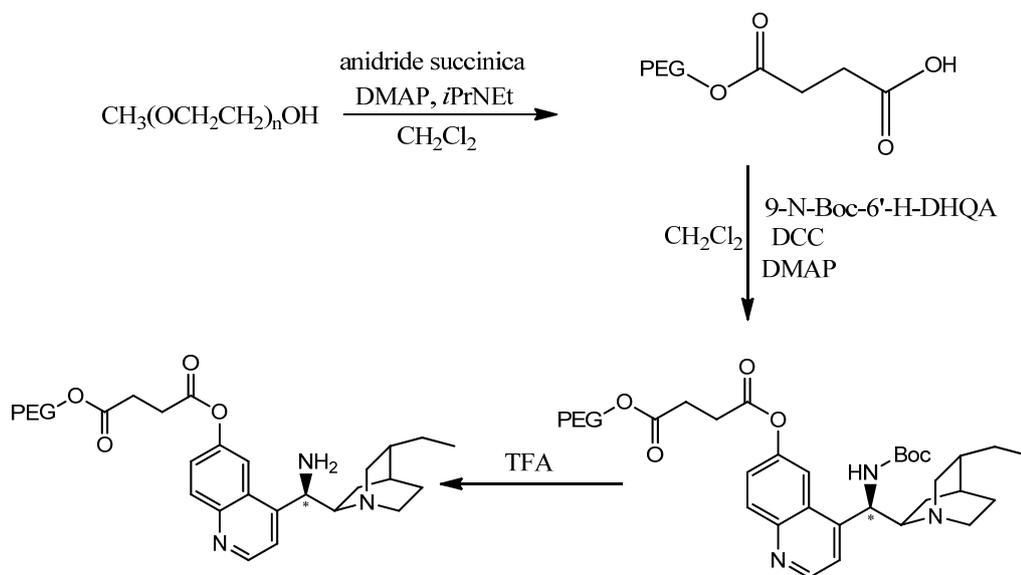
Funzionalizzazione del PEG-5000

Viste le difficoltà riscontrate nella sintesi del monomero metacrilico contenente in catena laterale il residuo della 9-*epi*-NH₂-idrochinina, è stata presa in considerazione l'idea di legare covalentemente il catalizzatore amminico ad una catena macromolecolare già formata.

Come supporto polimerico è stato scelto il polietilen glicole monometil etere (PEG-5000), un prodotto commerciale a basso costo che può essere funzionalizzato solo su una delle due estremità della catena. In questo modo si ottengono macromolecole con un unico sito attivo ed i risultati dei test catalitici saranno quindi facilmente confrontabili con i dati riportati in letteratura.

Molto importante è anche il peso molecolare medio numerale del materiale scelto: il PEG con catene più corte a temperatura ambiente si trova allo stato liquido e quindi non permetterebbe un facile recupero del catalizzatore alla fine del ciclo catalitico; se le catene fossero più lunghe, il polimero risulterebbe

insolubile nei comuni solventi e quindi inutilizzabile per la catalisi omogenea. Allo scopo di legare covalentemente la 9-N-Boc-*epi*-idrochinina al PEG-5000, quest'ultimo è stato fatto reagire con anidride succinica in presenza di DMAP (Schema 7) [39].



Schema 7

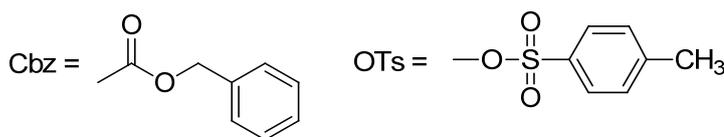
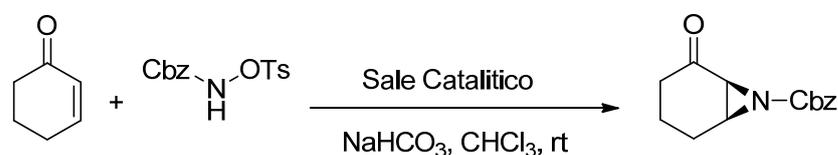
Il prodotto così ottenuto è stato purificato mediante successive precipitazioni in Et_2O e infine deprotetto in presenza di acido trifluoroacetico (TFA). Il polimero ottenuto è stato caratterizzato mediante analisi $^1\text{H-NMR}$: nello spettro sono ben evidenti i segnali della catena principale a 3,80-3,35 ppm, mentre solo mediante ingrandimento si possono individuare dei lievi segnali relativi ai protoni aromatici della 9-N-Boc-9*epi*-idrossiidrochinina. L'avvenuta addizione è stata confermata anche del segnale del Boc a 1,70 ppm, il quale scompare in seguito alla deprotezione con TFA.

Prove catalitiche con PEG-5000-(9-*epi*-idrochinina)

L'efficienza catalitica del PEG-5000-(9-*epi*-idrochinina) è stata testata in varie reazioni:

- Aziridinazione di un enone ciclico

Il catalizzatore PEG-5000-(9-*epi*-idrochinina) è stato utilizzato nella reazione del cicloesen-2-one con il benzil tosilcarbammato (Schema 8), in presenza di D-N-Boc fenilglicina come *cocatalizzatore* acido (il rapporto catalizzatore-*cocatalizzatore* è di 1:1,5).

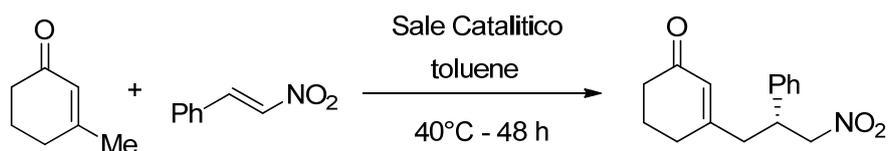


Schema 8

Questa prova è stata effettuata utilizzando una quantità di catalizzatore pari al 10% rispetto gli altri reagenti.

- Addizione di Michael del metilcicloesen-2-one

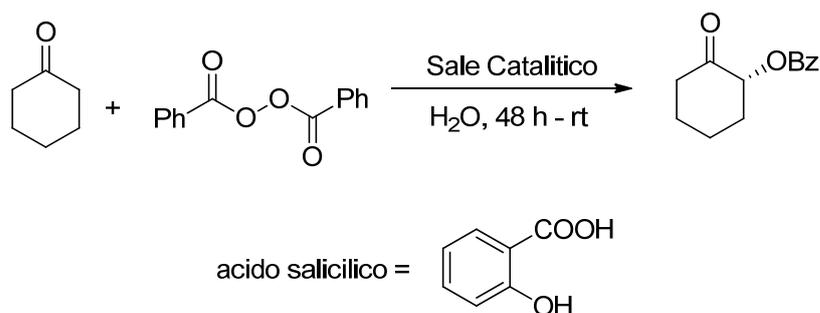
Il catalizzatore PEG-5000-(9-*N-epi*-idrochinina) è stato utilizzato anche nella reazione del metilcicloesen-2-one con il *trans*- β -nitrostirene, (Schema 9), in presenza di 2-fluoro-acido benzoico come *cocatalizzatore* acido (il rapporto catalizzatore-*cocatalizzatore* è di 1:2).



Schema 9

- α -benzoilossidazione del cicloesanoone

Il catalizzatore PEG-5000-(9-N-*epi*-idrochinina) è stato, infine, utilizzato nella reazione del cicloesanoone con il dibenzoilperossido, (Schema 10), con acido salicilico come *cocatalizzatore* acido (il rapporto catalizzatore-*cocatalizzatore* è di 1:2) e in presenza o meno di KBr.

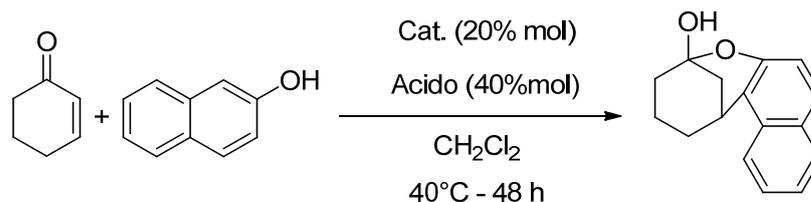


Schema 10

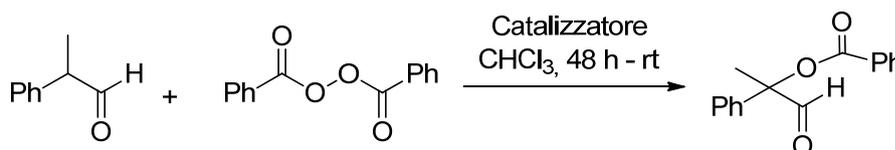
Al fine di controllare il buon esito delle reazioni, dopo aver catalizzatore mediante precipitazione in Et₂O, i prodotti sono stati caratterizzati tramite ¹H-NMR e gli spettri confrontati con quelli riportati in letteratura [40,41,42].

In tutte le prove catalitiche effettuate non è stata riscontrata reattività da parte del catalizzatore. Ciò potrebbe essere dovuto alla presenza della catena polimerica, la quale può avvolgersi su se stessa, rendendo il sito attivo non disponibile per la reazione.

Per verificare questa ipotesi, sono state eseguite altre prove catalitiche in cui è stato utilizzato il catalizzatore a basso peso molecolare 9-N-*epi*-idrochinina in presenza di una uguale quantità di PEG-5000. In particolare il catalizzatore è stato utilizzato nella reazione del β -naftolo con il cicloesen-2-one (Schema 11) e nell' α -benzoilossidazione del 2-fenil-propanale (Schema 12), in presenza di acido 5-nitro-salicilico e NaOAc rispettivamente, come *cocatalizzatori* acidi (il rapporto catalizzatore-*cocatalizzatore* è di 1:2).



Schema 11



Schema 12

I prodotti di reazione sono stati purificati tramite plug (diclorometano/etere etilico=1/1) per allontanare il catalizzatore, mentre il PEG è stato precipitato in Et₂O e recuperato tramite filtrazione. Le avvenute reazioni sono state confermate mediante analisi ¹H-NMR, confrontando gli spettri con quelli riportati in letteratura [43,44].

Tutte le prove effettuate con il catalizzatore a basso peso molecolare hanno dimostrato di avere buona reattività, nonostante la presenza del PEG-5000 che quindi, in queste condizioni, non interferisce con il sito catalitico. Questi studi preliminari, suggeriscono quindi che sia la presenza di una catena polieterea covalentemente legata al catalizzatore amminico ad interferire sull'attività di quest'ultimo. E' infatti risaputo che il PEG può dare effetto chelante analogo a quello degli eteri corona nei confronti di cationi inorganici. Benché non sia ipotizzabile la stessa efficienza, l'interazione che si viene a creare tra la catene di PEG-5000 ed il sale catalitico ad essa legata, sembra ostacolare quest'ultimo nello svolgimento della sua attività catalitica.

Sono state effettuate anche delle prove in presenza di un sale (KBr) in grado di interagire in maniera preferenziale con il PEG-5000 in modo da lasciare libero il sito catalitico di svolgere la sua funzione, ma anche queste non hanno dato i risultati sperati. Sulla base di questi risultati preliminari, il gruppo presso il quale è stato svolto questo lavoro di tesi, si propone di proseguire nello studio di nuovi catalizzatori in cui il sito attivo sia covalentemente legato a supporti

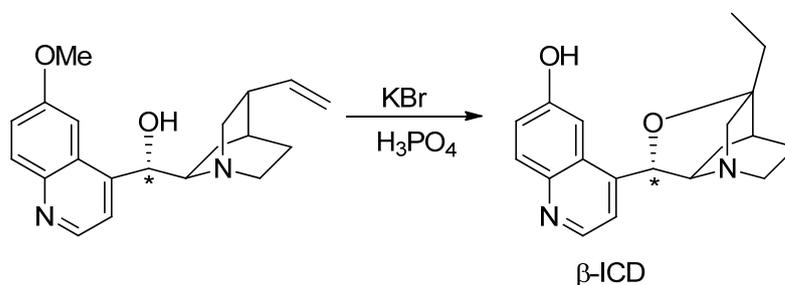
polimerici, modificando però la natura di questi ultimi in modo da massimizzarne la prestazione catalitica.

Sintesi e caratterizzazione PEG-5000-(β -ICD)

Visto che gli studi effettuati sul catalizzatore 9-N-*epi*-chinina legato covalentemente al PEG non hanno fornito i risultati sperati, il gruppo di ricerca ha ritenuto interessante spostare l'attenzione verso un altro catalizzatore, derivante sempre dalla cincona la β -isocupreidina (β -ICD). Questo catalizzatore, già riportato in letteratura [29], è stato utilizzato in reazioni di Morita-Baylis-Hillman (MBH) con buoni risultati sia in termini di resa che di eccesso enantiomerico. Inoltre, presentando un gruppo ossidrilico libero, può essere facilmente attaccato ad una matrice polimerica come il PEG-5000. Il meccanismo di reazione della β -ICD non è ancora noto, tuttavia si ritiene che proprio il gruppo ossidrilico abbia un ruolo cruciale per garantire elevate enantioselettività.

Scopo di questo lavoro di tesi, quindi, è verificare che questi catalizzatori mantengano reattività anche in presenza di un supporto polimerico, anche se non sono attesi risultati importanti per quanto riguarda gli eccessi enantiomerici.

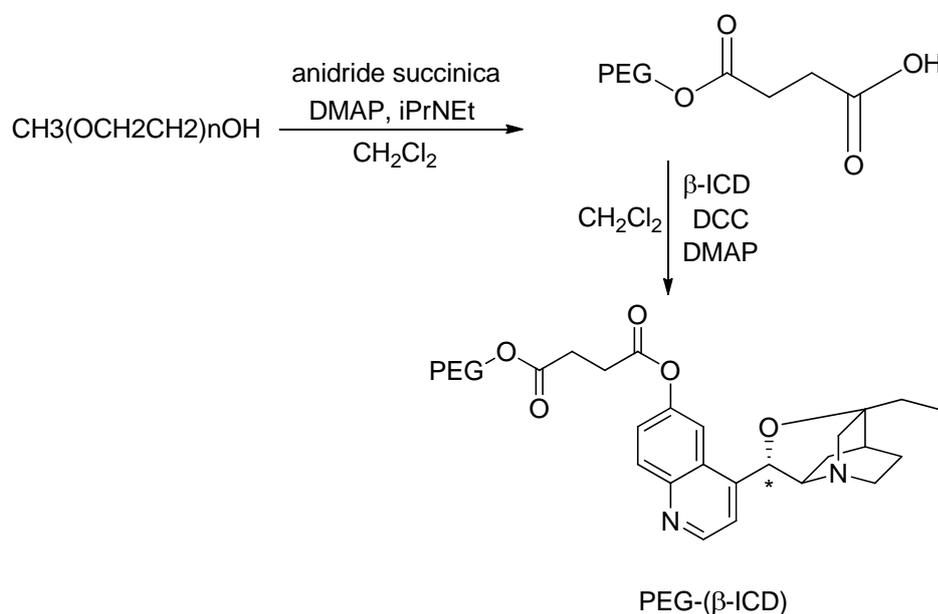
Per fare ciò si è partiti dalla sintesi della β -ICD, utilizzando l'idrochinina come reagente di partenza, la quale è stata fatta reagire con H_3PO_4 e KBr per sette giorni a $100^\circ C$ (Schema 13).



Schema 13

L'avvenuta reazione è stata confermata tramite gli spettri $^1\text{H-NMR}$ i quali sono stati confrontati con quelli presenti in letteratura [29].

Il PEG-5000 è stato fatto reagire con anidride succinica e poi funzionalizzato con β -ICD in modo del tutto analogo a quanto riportato per la 9-*epi*- NH_2 -chinina (Schema 14). Il polimero così ottenuto è stato purificato mediante successive precipitazioni in Et_2O ed è stato caratterizzato mediante $^1\text{H-NMR}$. Negli spettri ottenuti sono ben evidenti i segnali della catena principale 3,70-3,10 ppm, mentre solo mediante ingrandimento è stato possibile individuare lievi segnali relativi ai protoni aromatici della β -ICD.



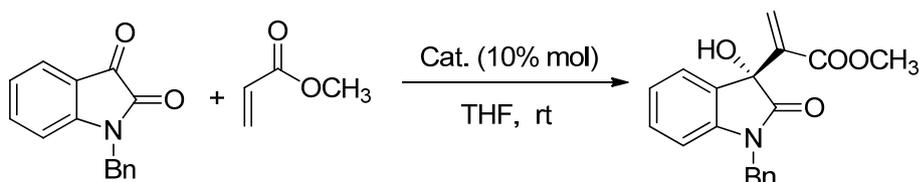
Schema 14

Prove catalitiche con il PEG-5000-(β -ICD)

L'efficienza catalitica del PEG-5000-(β -ICD) è stata testata nella reazione di Morita-Baylis-Hillman (MBH) tra un chetone e una acroleina, reazione in cui la β -ICD a basso peso molecolare mostra eccellenti risultati, sia in termini di resa che di eccesso enantiomerico [34].

- MBH tra 1-benzilindolin-2,3-dione e metil-acroleina

Il PEG-5000-(β -ICD) è stato utilizzato nella reazione tra 1-benzilindolin-2,3-dione e metil-acrilato in THF (Schema 15). La stessa reazione è stata eseguita anche in presenza di β -ICD a basso peso molecolare, in modo da poterne confrontare i risultati.

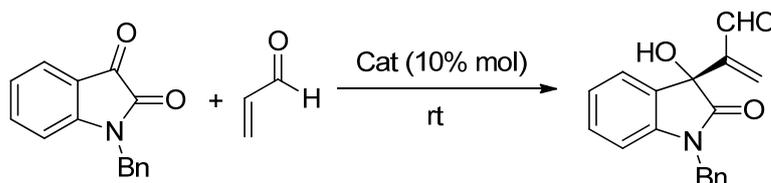


Schema 15

Come aspettato, il catalizzatore supportato è stato facilmente recuperato mediante precipitazione in Et₂O e successiva filtrazione (catalizzatore recuperato: 80%). L'analisi ¹H-NMR del prodotto di reazione, però, ha messo in evidenza la sua mancata attività catalitica. Negli spettri ottenuti, infatti, si nota la mancanza dei segnali dei protoni diastereotopici in α al benzile a 5,00 ppm, i quali invece sono presenti negli spettri della prova effettuata in presenza del catalizzatore a basso peso molecolare. In questo caso si è ottenuta una resa del 92%.

- MBH tra 1-benzilindolin-2,3-dione e acroleina

Il PEG-5000-(β -ICD) è stato utilizzato anche nella reazione di MBH tra 1-benzilindolin-2,3-dione e acroleina (Schema 16). Anche in questo caso sono state eseguite prove sia in presenza del catalizzatore tal quale, β -ICD, che con il catalizzatore supportato, PEG-5000-(β -ICD).



Schema 16

Il polimero è stato recuperato facilmente mediante precipitazione in Et₂O e successiva filtrazione (catalizzatore recuperato: 74%) e gli spettri ¹H-NMR hanno messo in evidenza che in questo caso anche il catalizzatore supportato mostra una certa reattività (Tabella 1). La reazione è stata eseguita in diversi solventi e a temperatura ambiente, ad eccezione di quella con il toluene che è stata lasciata a 40°C. Le rese e gli eccessi enantiomerici sono riportati in tabella 1

Tabella 1. Dati relativi alla reazione di MBH tra 1-benzilindolin-2,3-dione e acroleina in presenza di PEG-5000-(β-ICD)

Solvente	Temperatura	Resa (%)	ee (%)
CH ₂ Cl ₂	rt	2	11
THF	rt	5	38
DMSO	rt	20	12
CH ₃ CN	rt	18	3
Toluene	40°C	24	29

Tabella 1.

Come si può vedere dai dati riportati in tabella, nonostante si siano ottenuti valori (sia in termini di resa che di eccesso enantiomerico) ancora molto lontani da quelli mostrati dalla β-ICD a basso peso molecolare (resa: 97%, ee: 98%), questo studio preliminare conferma la presenza di una certa attività catalitica da parte della β-ICD legata ad una matrice polimerica. In particolare, i migliori risultati sono stati ottenuti eseguendo la prova in toluene a 40°C; ciò porta a pensare che la reazione sia favorita ad alte temperature.

Purtroppo i valori di eccesso enantiomerico risultano particolarmente bassi. Ciò era prevedibile, in quanto il gruppo ossidrilico che è stato utilizzato per attaccare la β-ICD alla catena polimerica, si ritiene che rivesta un ruolo cruciale per garantire elevate enantioselettività nei processi catalitici di questa classe di molecole.

Studi futuri si propongono quindi di sintetizzare polimeri funzionalizzati con derivati delle β -isocupreidina mantenendo però libero il gruppo ossidrilico. Questi ultimi verranno poi testati al fine di ottimizzare i parametri critici per la definizione di una buona efficienza catalitica e per l'ottenimento di buoni valori di enantioselettività.

CONCLUSIONI

In questo lavoro di tesi è stata studiata la possibilità di ottenere catalizzatori di natura macromolecolare, facilmente recuperabili al termine del ciclo catalitico mediante precipitazione e successiva filtrazione.

In questo contesto è stato sintetizzato un monomero metacrilico in cui il residuo attivo della 9-*epi*-NH₂-idrochinina è attaccato alla catena principale tramite un lungo spaziatore alifatico, per rendere il sito amminico più libero e reattivo. Purtroppo la purificazione del prodotto non è risultata semplice e non è riuscita completamente, quindi non è stato possibile procedere alla copolimerizzazione con MMA.

Lo stesso catalizzatore amminico è stato attaccato al gruppo terminale di un polimero commerciale, il PEG-5000. Il catalizzatore macromolecolare ottenuto è stato testato in diverse prove catalitiche riguardanti reazioni di addizione coniugate a chetoni α - β insaturi ma non è stata riscontrata alcuna attività catalitica. Ciò potrebbe essere dovuto alla presenza della catena polieterea covalentemente legata al catalizzatore amminico che va ad interferire sull'attività di quest'ultimo. E' infatti risaputo che il PEG può dare effetto chelante analogo a quello degli eteri corona nei confronti di cationi inorganici. Benché non sia ipotizzabile la stessa efficienza, l'interazione che si viene a creare tra la catene di PEG-5000 ed il sale catalitico ad essa legata, sembra ostacolare quest'ultimo nello svolgimento della sua attività catalitica.

Infine, il PEG-5000 è stato funzionalizzato con il residuo della β -isocupreidina (β -ICD). In questo caso i test catalitici hanno evidenziato una certa reattività del sito catalitico ed il catalizzatore polimerico è stato facilmente recuperato mediante precipitazione e filtrazione.

Sulla base di questi studi preliminari, il gruppo presso il quale è stato svolto questo lavoro di tesi, si propone di proseguire nello studio di nuovi catalizzatori in cui il residuo attivo sia covalentemente legato a supporti polimerici, modificando però la natura di questi ultimi in modo da massimizzarne la prestazione catalitica. Per quanto riguarda le β -isocupreidina, si cercherà inoltre di mantenere libero il gruppo ossidrilico, il quale si ritiene

che rivesta un ruolo cruciale per garantire elevate enantioselettività nei processi catalitici di questa classe di molecole.

PARTE SPERIMENTALE

Solventi e materiali

La dimetilformammide (DMF) è stata distillata a pressione ridotta (39 mmHg) a 76°C sotto flusso di azoto anidro prima dell'uso [45].

Il cloruro di metacrilolo è stato distillato a pressione ridotta (500 mmHg) a 84°C sotto flusso di azoto, con l'aggiunta del ter-butyl-*p*-cresolo come inibitore della polimerizzazione, prima dell'uso. [45]

Il diclorometano (CH₂Cl₂) è stato lasciato riflussare per 6 ore su P₂O₅ in atmosfera di azoto anidro e successivamente distillato [45].

Gli altri reagenti e solventi commerciali (Aldrich) sono stati utilizzati tal quali senza ulteriori purificazioni.

Caratterizzazione dei prodotti

Gli spettri NMR sono stati ottenuti a temperatura ambiente con uno spettrometro Varian Gemini 300, utilizzando soluzioni al 5-10% in CDCl₃, o d₆-DMSO. Tutti i chimica shifts sono espressi in ppm dal tetrametilsilano (TMS) come riferimento interno. Gli spettri ¹H-NMR sono stati registrati a 300 MHz usando le seguenti condizioni sperimentali: 24,000 data points, 20 kHz spectral width, 0.6 s di tempo di acquisizione, 64,000 acquisizioni.

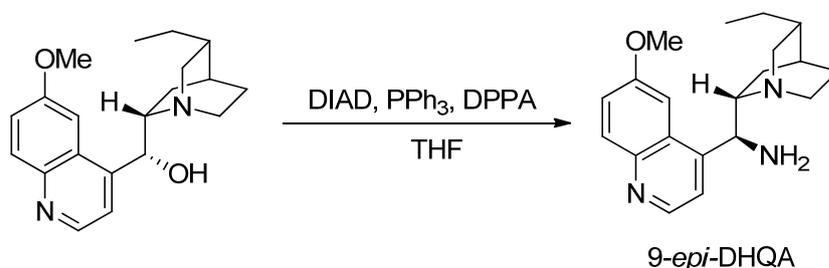
Gli eccessi enantiomerici sono determinati mediante HPLC, utilizzando uno strumento G1379A-DEGASSER, con colonna chirale Chiralcel® OJ-H (0.46cm Ø x 25cm), ed eluente isopropanolo/esano: 15/85

Sintesi del catalizzatore idrochininico

Per sintetizzare il catalizzatore idrochininico, siamo partiti da due substrati differenti, la chinina e l'idrochinina, seguendo la stessa via sintetica. Nel caso della chinina, però, è stato necessario effettuare una idrogenazione del doppio legame C-C.

Sintesi di 9-*epi*-9-ammino-9-deidrossichinina (9-*epi*-DHQA) e 9-*epi*-9-ammino-9-deossichinina (9-*epi*-DQA)

La 9-*epi*-DHQA e la 9-*epi*-DQA sono state ottenute mediante reazione di Mitsunobu a partire dall'idrochinina e dalla chinina rispettivamente [19,37]



Ad una soluzione di idrochinina (7,66 g, 23 mmol) e THF (78 ml) a 0°C sono stati aggiunti, nel seguente ordine, diisopropil azodicarbossilato (DIAD) (1,2 equiv.), trifetilfosfina (1,2 equiv.) e infine difenilfosforilazide (DPPA) (1,2 equiv.). La miscela di reazione è stata lasciata sotto agitazione per 4 ore a temperatura ambiente, sotto flusso di argon, quindi è lasciata a 45°C per 2 ore e vi si aggiunge altra trifetilfosfina (1,2 equiv.). Dopo aver lasciato la soluzione sotto agitazione per altre 2 ore a 40°C, si aggiungono pochi ml di acqua per spegnere la reazione e la miscela è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per tutta la notte. La soluzione ottenuta è stata concentrata sotto vuoto, dissolta in diclorometano (65 ml) e estratta con HCl 3 N (45 ml). La soluzione acquosa è stata lavata con diclorometano e concentrata a rotavapor. Il solido ottenuto è stato fatto ricristallizzare in etil acetato e metanolo, e i cristalli così formati, sono stati sciolti in diclorometano ed estratti con una soluzione di idrossido d'ammonio. Le fasi acquose sono state estratte con diclorometano, raccogliendo, nel frattempo, le fasi organiche, le quali vengono anidificate con MgSO₄ e portate a secco.

9-*epi*-DHQA Resa: 54,44%.

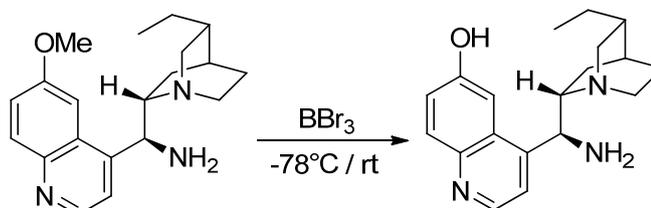
¹H-NMR (CDCl₃): 8,69 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,69 (br s, 1H) 7,61 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 3,32 (dddd, 1H), 3,28 (dd, 1H), 3,16 (pseudo q, 1H), 2,79 (ddd, 1H), 2,56 (ddd, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,56 (br m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,47 (br m, 1H), 1,35 (m, 2H) 0,85 (t, 3H) ppm.

9-*epi*-DQA Resa 52%

¹H-NMR (CDCl₃): 8,69 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,70-7,45 (m, 3H), 5,90 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 3,40-3.05 (m, 3H), 2,90-2,70 (m, 2H), 1,70-1,25 (m, 8H) ppm.

Sintesi di 6'-idrossi-9-ammino-9-*epi*-idrochinina (6'-H-9-*epi*-DHQA) e 6'-idrossi-9-ammino-9-*epi*-chinina (6'-H-9-*epi*-DQA)

I prodotti precedenti sono stati demetilati in presenza di tribromuro di boro in modo da ottenere un gruppo ossidrilico libero [46].



Ad una soluzione di 9-NH₂-9-*epi*-DHQA (4,2 mmol) in diclorometano anidro (56 ml) è stato aggiunto BBr₃ (10 equiv) a -78 °C, sotto flusso di argon. Dopo aver lasciato la soluzione sotto agitazione per 24 ore a temperatura ambiente, il solido ottenuto è stato filtrato, lavato con etere etilico e dissolto in una miscela di diclorometano e acqua (1:1). La fase acquosa è stata estratta con diclorometano, neutralizzata con una soluzione acquosa di idrossido d'ammonio ed estratta nuovamente con diclorometano. Le fasi organiche sono state riunite, anidrificate con MgSO₄ e concentrate al rotavapor. Il solido ottenuto viene purificato per cromatografia su silice flash (miscela eluente: MeOH:EtOAc:NH₄OH=5:5:0,5).

6'-H-9-*epi*-DHQA Resa 15%

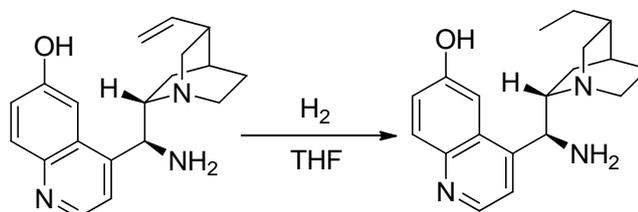
¹H-NMR (CDCl₃): 8,70 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,50-7,20 (m, 3H), 4,60 (s 1H), 3,60 (d, 1H), 3,3-3,09 (m 1H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,50-2,30 (m, 2H), 1,50-1,10 (m, 8H), 0,90 (m, 3H) ppm.

6'-H-9-*epi*-DQA Resa 42%

¹H-NMR (CDCl₃): 8,74 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,50-7,20 (m, 3H), 5,93 (m, 1H), 5,11 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,3-3,09 (m 1H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,50-2,30 (m, 2H), 1,50-1,10 (m, 8H), 0,90 (m, 3H) ppm.

Idrogenazione di 6'-H-9-EPI-DQA

Il composto chininico è stato deidrogenato al fine di ottenere il derivato idrochininico desiderato.



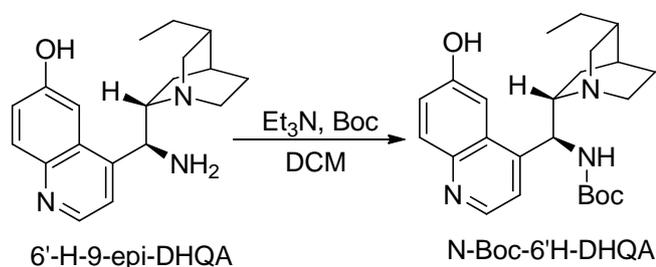
Una soluzione di 6'-idrossi-9-NH₂-*epi*-chinina (1,17 g, 2,95 mmol) in THF (55 ml) è stata versata nel reattore di idrogenazione. Dopo aver saturato tutto il sistema con argon per almeno 10 minuti, sono state aggiunte 2 spatole di palladio supportato su carbone. Infine è stato chiuso il reattore, facendo confluire al suo interno l'idrogeno. Dopo alcune ore si allontana l'idrogeno dal reattore e si lavano le pareti con diclorometano. Successivamente la miscela di reazione è stata filtrata su celite e lavata con diclorometano. Dopo aver portato a secco la soluzione è stato ottenuto un precipitato verdino.

6'-H-9-*epi*-DQA Resa 95%

¹H-NMR (CDCl₃): 8,72 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,50-7,20 (m, 3H), 4,60 (s, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,3-3,09 (m 1H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,50-2,30 (m, 2H), 1,50-1,10 (m, 8H), 0,90 (m, 3H) ppm.

Sintesi di N-Boc-6'-H-DHQA

La protezione del gruppo amminico viene effettuata seguendo la procedura riportata in letteratura [47].

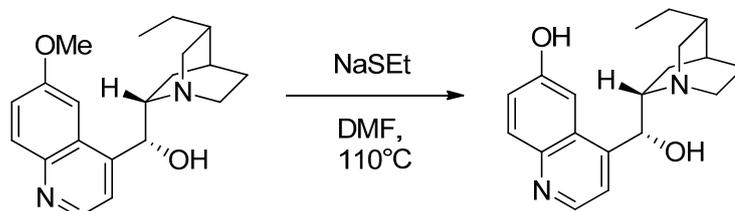


Ad una soluzione di *tert*-butil dicarbonato (0,262 g, 1,7 mmol) in diclorometano anidro (4ml) sono stati aggiunti a 0°C e sotto argon la 9-*epi*-HHQ (0,358g, 1,2 mmol) e la trietilammina (1,2 mmol). Dopo 24 ore la miscela di reazione è stata portata a secco e il solido così ottenuto viene dissolto in una miscela di diclorometano (20 ml) e acqua (15 ml). La fase acquosa è stata estratta con diclorometano, mentre le fase organiche sono state ricombinate, lavate con acqua (25 ml), e anidificate con MgSO₄. Il prodotto è stato purificato mediante cromatografia su silice flash (miscela eluente: AcOEt:MeOH:NH₄OH=98:1:1).

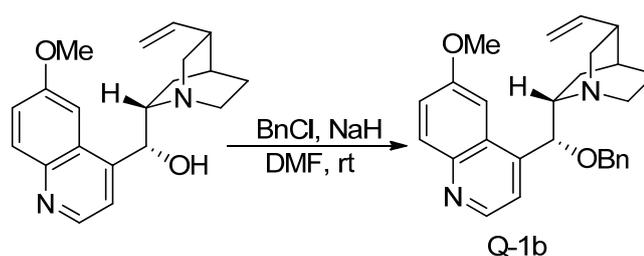
N-Boc-6'-H-DHQA Resa 40%.

¹H-NMR (CDCl₃): 8,90 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50-7,30 (m, 3H), 4,95 (s, 1H), 3,30-2,50 (m, 3H), 1,70-0,85 (m, 17 H,) ppm.

Studio e ottimizzazione della sintesi di 6'-idrossi-9-NH₂-9-epi-idrochinina

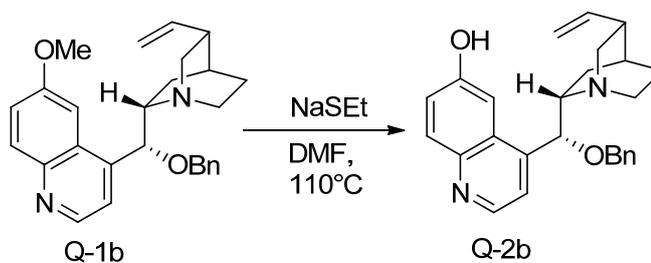


Una sospensione di idrochinina (1,63 g, 5,00 mmol) e NaSEt (1,68 g, 200 mmol) in DMF anidra (30 ml), è stata lasciata sotto agitazione a 110°C, in atmosfera di azoto, per 9 ore. La reazione è stata controllata, mediante TLC (miscela eluente: EtOAc:MeOH=9:1). Dopo aver raffreddato la miscela di reazione fino a temperatura ambiente, si neutralizza con una soluzione satura di NH₄Cl (80 ml) e H₂O (60 ml), e si estrae con etil acetato. Le fasi organiche, dopo essere state riunite, sono state lavate con una soluzione di brine, anidificate con Na₂SO₄, e concentrate sotto vuoto. Infine si è cercato di purificare il grezzo di reazione tramite colonna cromatografica, tuttavia non è stato possibile allontanare tutte le impurezze come dimostrano anche gli spettri ¹H-NMR



Una soluzione di chinina (4,0 g, 12,4 mmol) in DMF anidra (40 ml) e NaH (1,36 g, 32,3 mmol) è stata lasciata sotto agitazione in un pallone a tre colli sotto flusso di azoto, a temperatura ambiente per due ore, quindi è stato aggiunto molto lentamente BnCl (1,56 ml, 13,6 mmol). La miscela è stata poi lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per la notte. Il giorno

seguinte, è stata aggiunta una soluzione di brine (40 ml), e la miscela è stata estratta con etil acetato (200 ml). La fase organica è stata lavata con H₂O (100 ml), e brine (100 ml) e infine anidrificata con Na₂SO₄. Dopo aver rimosso il solvente, sotto vuoto, si ottiene un solido giallo scuro (5,1 g, 99% di resa) che poi verrà utilizzato nella reazione successiva.

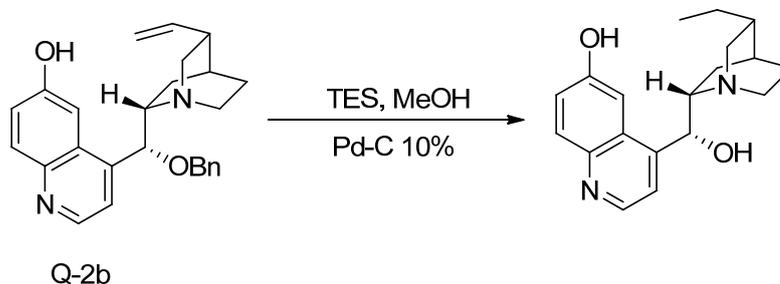


Una sospensione di Q-1b (5,1 g, 12,3 mmol) e NaSEt (4,2g, 50 mmol) in DMF anidra (75 ml), è stata lasciata sotto agitazione a 110°C, in atmosfera di azoto, per 9 ore. La reazione è stata controllata mediante TLC (miscela eluente: EtOAc:MeOH=9:1). Dopo aver raffreddato la miscela di reazione fino a temperatura ambiente, sono stati aggiunti una soluzione satura di NH₄Cl (80 ml) e H₂O (60 ml) e il pH è stato portato fino a 2 con l'aggiunta di HCl concentrato. La soluzione è stata quindi lavata con etil acetato, basificata fino a pH=8 con idrossido d'ammonio concentrato, ed estratta con etil acetato. Le fasi organiche sono state riunite, anidificate con Na₂SO₄ e portate a secco al rotavapor. Il residuo ottenuto è stato lavato con diclorometano, dissolto in HCl (2N, 150 ml), lavato con etil acetato (50 ml) e la soluzione è stata neutralizzata con idrossido d'ammonio concentrato. Le fasi acquose sono estratte con etil acetato, e le fasi organiche sono state riunite assieme, anidificate con Na₂SO₄ e concentrate. Il prodotto presenta l'aspetto di una polvere giallina (79% di resa).

¹H-NMR (d₆-DMSO): 10,08 (br, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,75-7,19 (m, 8H), 5,99-5,80 (m 1H), 5,17-4,98 (m 3H), 4,45 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,40-3,14 (m, 2H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,52-2,10 (m, 3H), 1,95-1,34 (m, 5H).

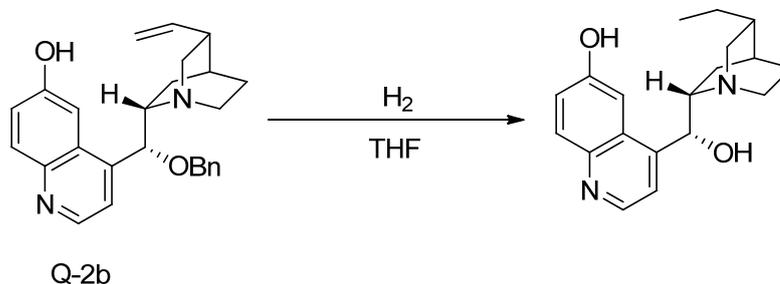
Deprotezione del benzile mediante idrogenazione

- Idrogenazione con trietilsilano (TES)



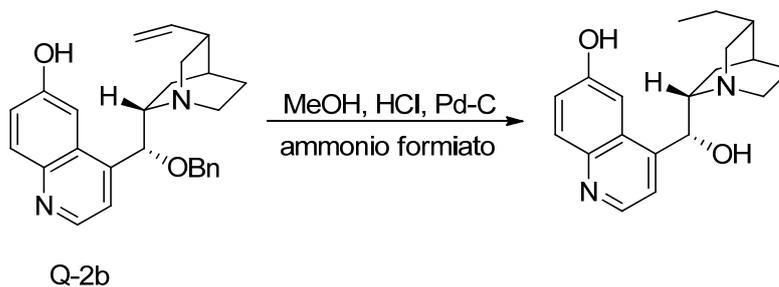
In un pallone a tre colli sotto flusso di argon, ad una soluzione di Q-2b (2,5 mmol) in MeOH (3 ml), è stata aggiunta una spatola di Pd-C 10%. Successivamente è stato sgocciolato lentamente, sotto argon, il TES (0,4 ml, 2,5 mmol). La miscela è stata lasciata per alcuni minuti sotto agitazione e controllata mediante TLC (miscela eluente: EtOAc:MeOH=9:1). Successivamente la miscela di reazione è stata filtrata su celite. Dopo aver eseguito una serie di lavaggi con diclorometano, la soluzione filtrata è stata portata a secco. Purtroppo mediante $^1\text{H-NMR}$ si è visto che la deprotezione non è avvenuta.

- Idrogenazione



Una soluzione di Q-2b (1,17 g, 2,95 mmol) in THF (55 ml) è stata versata nel reattore di idrogenazione. Dopo aver saturato tutto il sistema con argon per almeno 10 minuti, si aggiungono 2 spatole di palladio supportato su carbone. Infine si chiude il reattore, facendo confluire al suo interno l'idrogeno. Dopo alcune ore si allontana l'idrogeno dal reattore e si lavano le pareti con diclorometano. Successivamente la miscela di reazione è stata filtrata su celite e lavata con diclorometano. Dopo aver portato a secco la soluzione si ottiene un precipitato verdino. Anche in questo caso gli spettri $^1\text{H-NMR}$ mostrano che la de protezione non è avvenuta.

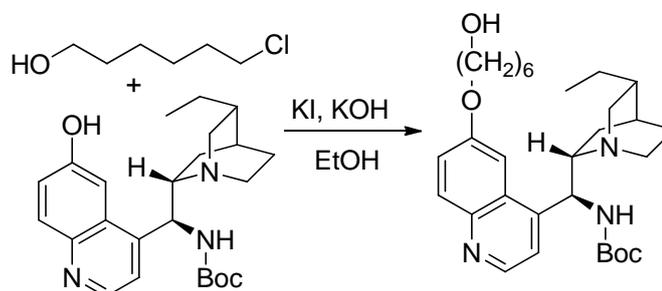
- Idrogenazione con ammonio formiato



In un pallone a tre colli sotto flusso di argon sono stati messi MeOH (50 ml), HCl (4 equiv.) e Q-2b (1,04 g, 2,6 mmol). Successivamente si spegne l'argon e si aggiungono Pd-C (400 mg) e ammonio formiato (4 equiv.). La miscela di reazione è stata lasciata a riflusso per alcune ore e controllata mediante TLC (miscela eluente: EtOAc:MeOH=9:1). Infine, è stata filtrata la miscela di reazione su celite e lavata con diclorometano. Dopo aver portato a secco la soluzione si ottiene un precipitato verdino. Anche in questo caso gli spettri $^1\text{H-NMR}$ mostrano che la de protezione non è avvenuta.

Sintesi del monomero metacrilico

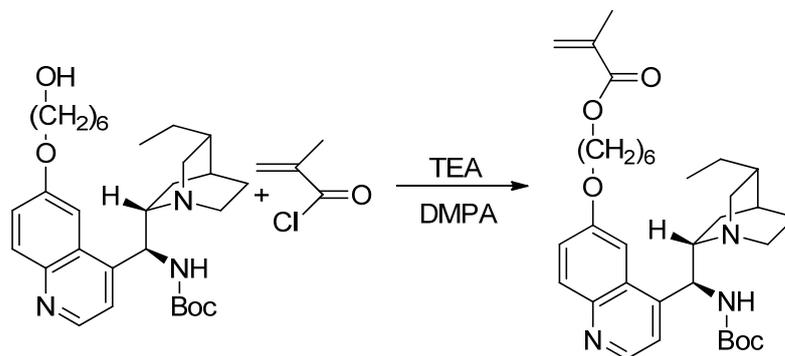
- Sintesi 9-N-Boc-9-*epi*-6esanolo-idrochinina



In un pallone a tre colli munito di agitatore magnetico e refrigerante sono stati introdotti N-Boc-6'-H-DHQA (730 mg, 1,77 mmol), KOH (0,11 g, 2 mmol), KI (0,33 g, 2 mmol), etanolo assoluto (10 ml). Alla soluzione a riflusso è stato aggiunto, goccia a goccia, 6-cloroesanolo (0,47 ml, 3,5 mmol). La soluzione è stata quindi lasciata a riflusso, sotto azoto e al buio per una notte. La miscela di reazione, portata a temperatura ambiente e filtrata dal KCl formatosi, è stata poi ridotta di volume e aggiunta in una soluzione acquosa di NaOH 1%. Dopo 1 h, la soluzione è stata estratta con CH₂Cl₂, anidrificata con Na₂SO₄ e purificata mediante colonna cromatografica su silice flash. In questo caso non è stato possibile purificare il grezzo di reazione, quindi nel conteggio della resa sono presenti anche impurezze. (resa: 90 %)

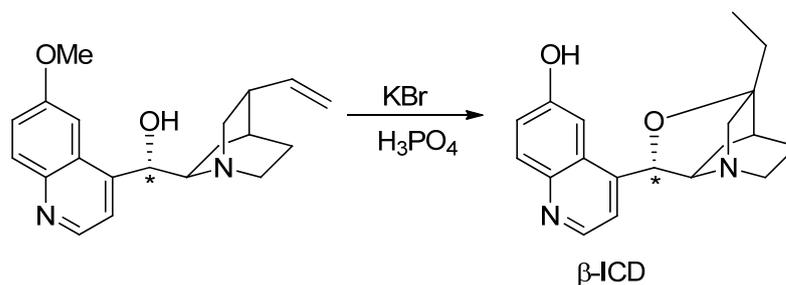
¹H-NMR (CD₃OD): 8,85, 7,96, 7,70-7,35 (segnali della catena aromatica del 9-N-*epi*-chinina), 1,40 (segnale del Boc) ppm

- Sintesi metil-metacrilato-(9-N-Boc-9-*epi*-6-olo-esanossi-idrochinina)



Il prodotto precedentemente ottenuto (830 mg, 1,6 mmol), è stato sciolto in diclorometano anidro (70 ml) in un pallone a tre colli e tenuto sotto agitazione e sotto flusso di azoto. A questa soluzione sono stati aggiunti il DMAP (100 mg, 0,86 mmol) e il ter-butil-*p*-cresolo come inibitore di polimerizzazione. Nella soluzione mantenuta in bagno di ghiaccio, sono stati sgocciolati contemporaneamente TEA (0,350 ml, 2,5 mmol) e cloruro di metacrilato (0,242 ml, 2,5 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata 2 ore in bagno di ghiaccio e 24 ore a temperatura ambiente sotto agitazione. La soluzione è stata filtrata e lavata con HCl 0,1 M, Na₂CO₃ 5% e H₂O. Infine la soluzione è stata anidrificata con Na₂SO₄ e portata a secco. Anche in questo caso non è stato possibile purificare il grezzo di reazione. (resa 41 %)

Sintesi di β -isocupreidina (β -ICD)



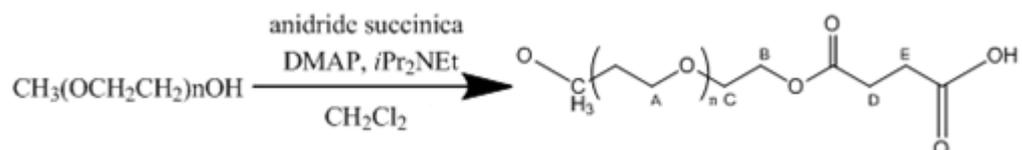
A una soluzione di KBr (150 mmol, 18g) in H₃PO₄ concentrato (85%, 75 ml) è stata aggiunta l'idrochinina (15 mmol, 5 g), ed è stata lasciata sotto agitazione a 100°C per 7 giorni. Trascorso tale tempo, la soluzione è stata raffreddata a temperatura ambiente, ed è stato aggiunta una soluzione fredda di KOH (25%, 500 ml). In seguito la miscela di reazione è stata basificata fino a pH=8 con una soluzione di ammoniaca ed estratta con cloroformio. Le fasi organiche sono state lavate con brine e anidificate con K₃CO₃. A questo punto il prodotto è stato purificato mediante cromatografia su silice flash (eluente: MeOH/CHCl₃=9/1) [29].

Resa ottenuta 61%

¹H-NMR (CDCl₃): 8,75 (d, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,19 (dd, 1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,20-2,18 (m, 1H), 1,84 (ddd, 1H), 1,79-1,60 (m, 4H), 1,24 (dd, 1H), 1,00 (t, 3H) ppm.

Sintesi dei catalizzatori macromolecolari

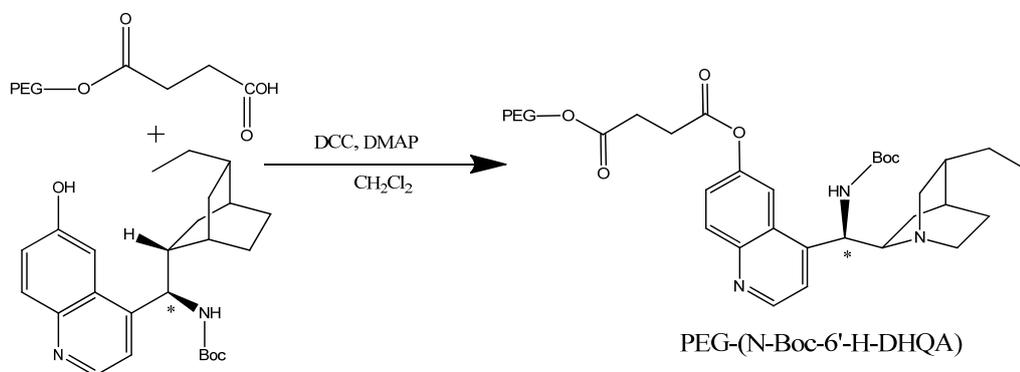
- Funzionalizzazione del polietilen-glicole monometil etere 5000 (PEG-5000)



Una soluzione di PEG 5000 (5 g, 1 mmol) e di anidride succinica (150 mg, 1,5 mmol) in diclorometano anidro (40 ml), in un pallone a tre colli e sotto flusso di azoto, è stata trattata con diisopropil-etilammina ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$) (0,400 ml, 2,25 mmol) e dimetilamminopiridina (DMAP) (30,5 mg, 0,25 mmol), e tenuta a riflusso per 4 ore. Dopo aver raffreddato la miscela di reazione a temperatura ambiente, questa è stata lavata con HCl (150 ml, 0,5 N) e, dopo aver raccolto la fase organica, quella acquosa viene estratta 3 volte con diclorometano (150 ml). Successivamente, le fasi organiche riunite sono state lavate con una soluzione di brine e anidrificate con Na_2SO_4 . La soluzione è stata quindi concentrata e sgocciolata sotto agitazione in Et_2O (500 ml) freddo. Infine, dopo aver raffreddato la soluzione in un bagno di ghiaccio per 30 minuti, il precipitato bianco formatosi è stato filtrato, lavato con Et_2O freddo ed essiccato sotto alto vuoto (resa 89,6%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4,25 (t 2H, B), 3,80 (t, 2H, C), 3,70-3,60 (m, CH_2 della catena principale), 3,55 (t, 2H, D), 3,50 (t, 2H, E), 3,40 (s, 3H, OCH_3) ppm.

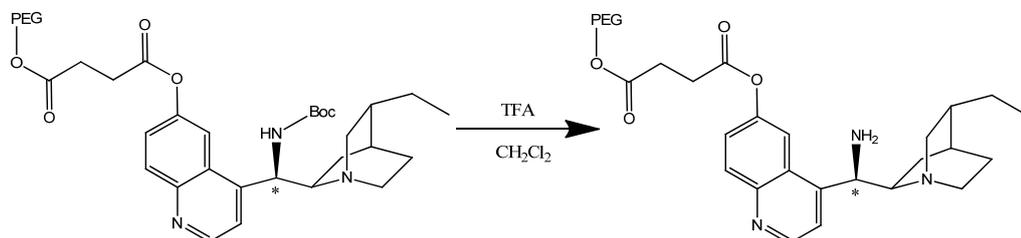
- Sintesi di PEG-(9-N-Boc-6'-idrossi-idrochinina)



Ad una soluzione di N-Boc-6'-H-DHQA (100 mg, 0,24 mmol) e di PEG funzionalizzato (600 mg, 0,12 mmol) in diclorometano anidro (5 ml), sono stati aggiunti dicicloesilcarbodimide (DCC) (100 mg, 0,48 mmol) e dimetilamminopiridina (DMAP) (2,8 mg, 0,024 mmol). Dopo aver lasciato a riflusso per 12 ore la miscela di reazione, questa è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con Et₂O (5 ml). La soluzione è stata, in seguito, raffreddata a 0°C, filtrata, e concentrata fino a pochi ml. Quest'ultima, dopo essere stata raffreddata in un bagno di ghiaccio, è stata sgocciolata in Et₂O freddo, sotto agitazione. Il precipitato bianco viene quindi filtrato e lavato con Et₂O freddo. (resa 86,6%).

¹H-NMR (CDCl₃): 8,93, 8,19, 7,55 (segnali deboli dell'anello aromatico del catalizzatore), 4,24 (t 2H), 3,82 (t, 2H), 3,70-3,60 (m, CH₂ della catena principale), 3,55 (t, 2H), 3,47 (t,2H), 3,38 (s, 3H, OCH₃), 1,70 (t segnale del Boc) ppm.

- Sintesi di PEG-(9-N- *epi*-idrochinina)

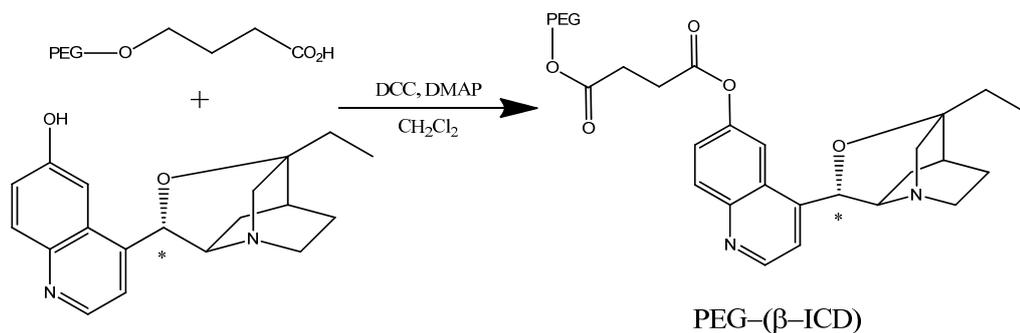


Il prodotto precedentemente ottenuto (0,500 g, 0,10 mmol) è stato sciolto in diclorometano anidro (50 ml) in un pallone a tre colli, sotto agitazione e sotto flusso di azoto, ed a esso è stato aggiunto lentamente acido trifluoroacetico (25 ml). La soluzione ottenuta è stata lasciata a temperatura ambiente per 24 ore, quindi neutralizzata mediante l'aggiunta di una soluzione di idrossido di sodio (20% w/w) ed estratto con diclorometano. Le fasi organiche riunite sono state concentrate e precipitate in Et₂O freddo per ottenere un precipitato bianco

Resa prodotto: 85%

¹H-NMR (CDCl₃): 8,93, 8,19, 7,55 (segnali deboli dell'anello aromatico del catalizzatore), 4,24 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,70-3,60 (m, CH₂ della catena principale), 3,55 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,38 (s, 3H, OCH₃) ppm

- Sintesi di PEG-5000-(β -ICD)

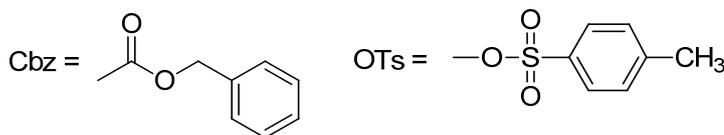
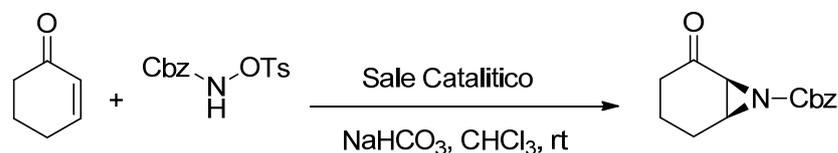


Ad una soluzione di β -ICD (80 mg, 0,24 mmol) e di PEG funzionalizzato (600 mg, 0,12 mmol) in diclorometano anidro (5 ml), sono stati aggiunti dicicloesilcarbodimmide (DCC) (100 mg, 0,48 mmol) e dimetilamminopiridina (DMAP) (2,8 mg, 0,024 mmol). Dopo aver lasciato a riflusso per 12 ore la miscela di reazione, questa è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con Et₂O (5 ml). La soluzione è stata, in seguito, raffreddata a 0°C, filtrata, e concentrata fino a pochi ml. Quest'ultima, dopo essere stata raffreddata in un bagno di ghiaccio, è stata sgocciolata in Et₂O freddo, sotto agitazione. Il precipitato bianco viene quindi filtrato e lavato con Et₂O freddo. (resa 52,4%).

¹H-NMR (CDCl₃): 8,93, 8,12, 7,75, 7,46 (segnali deboli dell'anello aromatico del catalizzatore), 4,24 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,70-3,60 (m, CH₂ della catena principale), 3,55 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,38 (s, 3H, OCH₃) ppm.

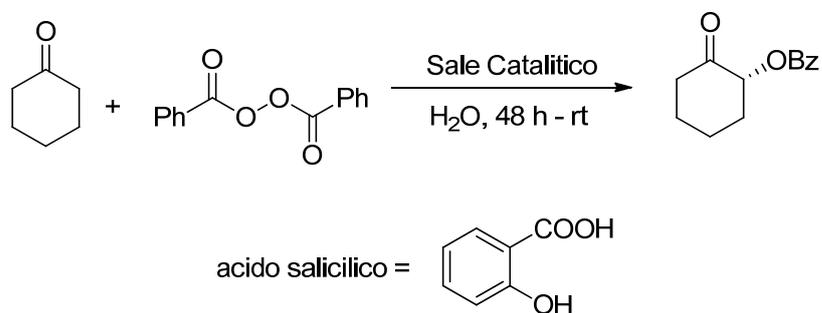
Prove catalitiche con il catalizzatore chininico

- Aziridinazione di cicloesen-2-one



Il PEG-5000-(9-N-*epi*-idrochinina) (10% mol, 0,01 mmol) è stato sciolto in cloroformio (1 ml). Alla soluzione così ottenuta è stata aggiunta la di D-N-Boc-fenilglicina (0,015 mmol) che funge da cocatalizzatore e la miscela è stata tenuta sotto agitazione per 10 minuti. In seguito sono stati aggiunti il cicloesen-2-one (1,2 equiv., 0,12 mmol) e, dopo altri 10 minuti, il benzil tosilcarbammato (0,1 mmol) e NaHCO₃ (1,2 equiv.). La miscela di reazione è stata quindi lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 48 ore e in seguito trattata con una soluzione di bicarbonato di sodio per neutralizzare il *cocatalizzatore* acido. La reazione è stata controllata mediante TLC (miscela eluente: esano/etil acetato=9/1). Il catalizzatore supportato su polimero è stato separato mediante precipitazione in Et₂O e recuperato tramite filtrazione (polimero recuperato: 80%). L'avvenuta reazione è stata verificata mediante analisi ¹H-NMR e lo spettro del grezzo di reazione è stato confrontato con quello del benzil tosilcarbammato.

- α -benzoilossidazione del cicloesanoone:

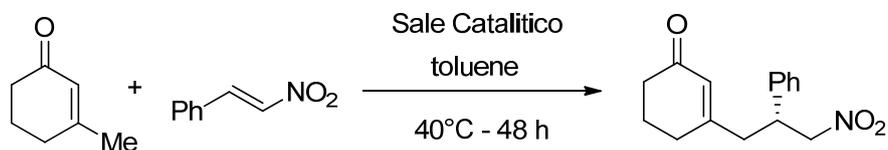


Il PEG-5000-(9-N-*epi*-idrochinina) (10% mol, 0,01 mmol) e l'acido salicilico (0,02 mmol) sono stati sciolti in acqua (0,5 ml) e tenuti sotto agitazione per 10 minuti. Alla soluzione così ottenuta, sono stati aggiunti il cicloesanoone (1,2 equiv. 0,12 mmol), e dopo altri 10 minuti il dibenzoilperossido (0,1 mmol) e NaHCO_3 (1,2 equiv.). La miscela di reazione è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 48 ore, e in seguito trattata con una soluzione di bicarbonato di sodio per neutralizzare il *cocatalizzatore* acido. La reazione è stata controllata mediante TLC (miscela eluente: esano/etere etilico=8/2). Il polimero è stato separato mediante precipitazione in Et_2O e recuperato tramite filtrazione (polimero recuperato: 80%).

L'avvenuta reazione è stata verificata mediante analisi $^1\text{H-NMR}$ e lo spettro del grezzo di reazione viene confrontato con gli spettri presenti in letteratura [41].

Questa prova è stata ripetuta anche in presenza di KBr in quantità equimolare rispetto al catalizzatore, per tentare di aumentare l'attività del catalizzatore. In entrambi i casi la reazione non è andata a buon fine.

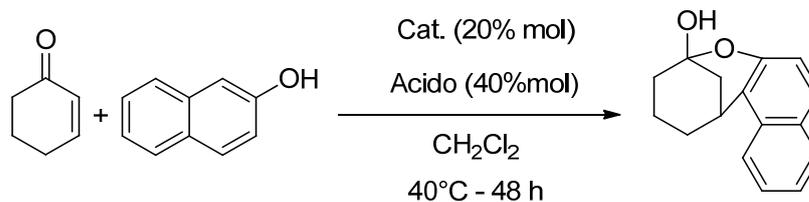
-Addizione di Michael sul metilcicloesen-2-one



Il PEG-5000-(9-*N-epi*-idrochinina) (10% mol, 0,01 mmol) e il 2-fluoro-acido benzoico (0,02 mmol) sono stati sciolti in toluene (1 ml) e lasciati sotto agitazione e a temperatura ambiente per 10 minuti. Successivamente sono stati aggiunti il metilcicloesen-2-one (2 equiv., 0,2 mmol) ed il *trans*- β -nitrostirene (0,1 mmol). La miscela di reazione è stata quindi tenuta a 40°C sotto agitazione per 48 ore e in seguito controllata mediante TLC (miscela eluente: esano/etil acetato=7/3). Il polimero è stato separato mediante precipitazione in Et₂O e recuperato tramite filtrazione filtrazione (polimero recuperato: 78%).

L'avvenuta reazione è stata verificata mediante analisi ¹H-NMR e lo spettro del grezzo di reazione viene confrontato con gli spettri presenti in letteratura [42].

- Alchilazione Friedel-Crafts del β -naftolo

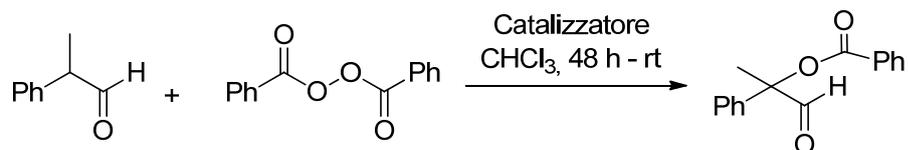


Il 9-N-*epi*-idrochinina (20% mol., 0,02 mmol), PEG-5000 (0,02 mmol) e acido 5-nitro-salicilico (0,04 mmol) sono stati sciolti in 0,5 ml di diclorometano e la miscela ottenuta è stata lasciata 10 minuti sotto agitazione. A questa soluzione sono stati aggiunti il β -naftolo (2 equiv., 0,11 mmol) e il cicloesen-2-one (0,1 mmol). La miscela di reazione è stata quindi tenuta a 40°C sotto agitazione per 48 ore e controllata mediante TLC (miscela eluente: esano/etil acetato=7/3). In seguito al grezzo di reazione è stato aggiunto del diclorometano ed è stata purificata tramite plug (diclorometano/etere etilico=1/1) per allontanare il catalizzatore, mentre il polimero è stato separato mediante precipitazione in Et_2O e recuperato tramite filtrazione.

L'avvenuta reazione è stata verificata mediante analisi $^1\text{H-NMR}$ e lo spettro del grezzo di reazione viene confrontato con gli spettri presente in letteratura. [43]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,87 (d, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 2,57 (bs, 1H), 2,25-2,00 (m, 3H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,35 (m, 1H)

- α -benzoilossilazione del 2-fenil-propanale



Al 9-N-*epi*-idrochinina (20% mol., 0,02 mmol), PEG-5000 (0,02 mmol) in cloroformio (1 ml) sono stati aggiunti il 2-fenil-propanale (0,2 mmol), il dibenzoilperossido (0,2 mmol) e il NaOAc (0,04 mmol). La miscela di reazione è stata quindi lasciata sotto agitazione per 48 ore a temperatura ambiente e controllata mediante TLC (miscela eluente: toluene/etere di petrolio=7/3). Il grezzo di reazione, dopo essere stato diluito con diclorometano, è stato purificato tramite plug (diclorometano/etere etilico=1/1) per allontanare il catalizzatore, mentre, il polimero è stato fatto precipitare in Et₂O e recuperato tramite filtrazione.

L'avvenuta reazione viene verificata mediante analisi ¹H-NMR e lo spettro del grezzo di reazione viene confrontato con quelli presenti in letteratura [44].

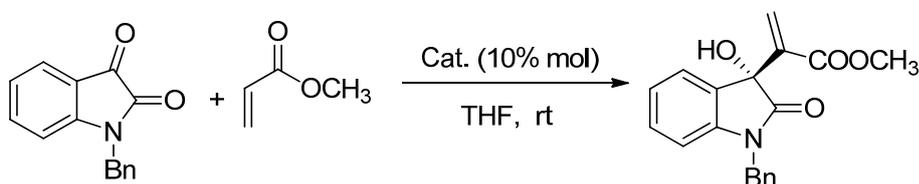
¹H-NMR (CD₃OD): δ 9.59 (s, 1H), 8.09 (dd, 2H), 7.75 (tt, 1H), 7.60-7.35 (m, 7H), 1.99 (s, 3H);

Prove catalitiche con PEG-5000-(β -ICD)

I catalizzatori sintetizzati, sia β -ICD che PEG-5000-(β -ICD), sono stati testati nella reazione di Morita-Baylis-Hillman (MBH) tra un chetone e un'acroleina.

- MBH tra l'1-benzilindolin-2,3-dione e metil-acrilato

Come prima prova è stata scelta la reazione tra l'1-benzilindolin-2,3-dione e il metil-acrilato. Sono state eseguite 2 prove diverse, in cui è stato variato il catalizzatore: nella prima è stato utilizzato la β -ICD, mentre nella seconda il PEG5000-(β -ICD).



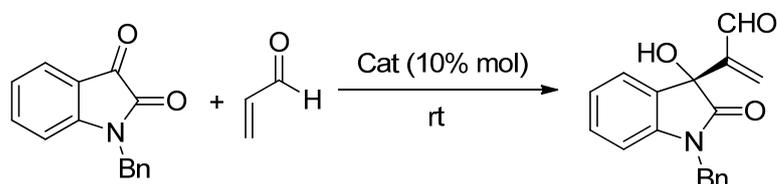
Ad una soluzione di β -ICD (0,02 mmol, 6,2 mg) in THF (1 ml) sono stati aggiunti l'1-benzilindolin-2,3-dione (0,2 mmol, 47,4 mg) e metil-acrilato (0,4 mmol, 36,2 μ l). La miscela di reazione è stata lasciata sotto agitazione e a temperatura ambiente per tre giorni ed il grezzo di reazione è stato purificato mediante colonna cromatografica su silice flash (esano/etil-acetato=8/1). L'avvenuta reazione è stata verificata tramite ¹H-NMR (CDCl₃).

La stessa reazione è stata eseguita in presenza di PEG5000-(β -ICD) (0,02 mmol, 100 mg). In questo caso, alla fine della reazione, il catalizzatore è stato precipitato in Et₂O freddo e recuperato mediante filtrazione. Il grezzo di reazione è poi stato purificato mediante colonna cromatografica su silice flash (esano/etil-acetato=8/1).

¹H-NMR (CDCl₃): 7.48-7,17 (m, 7H), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,05-4,83 (ABd, 2H), 3,51 (s, 3H) ppm.

- MBH tra l'1-benzilindolin-2,3-dione e acroleina

I catalizzatori sintetizzati sono stati testati anche nella reazione tra l'isatina benzilata e l'acroleina.



Ad una soluzione di β -ICD catalizzatore (0,02 mmol, 6,2 mg per la β -ICD) in diclorometano (4 ml). Sono stati aggiunti l'1-benzilindolin-2,3-dione (0,2 mmol, 47,4 mg) e l'acroleina (0,4 mmol, 13,4 μ l). La miscela di reazione ed il grezzo di reazione è stato purificato mediante colonna cromatografica su silice flash (esano/etil-acetato=8/1). L'avvenuta reazione è stata verificata tramite ¹H-NMR (CDCl₃). La stessa reazione è stata eseguita in presenza di PEG5000-(β -ICD) (0,02 mmol, 100 mg). In questo caso, alla fine della reazione, il catalizzatore è stato precipitato in Et₂O freddo e recuperato mediante filtrazione. Il grezzo di reazione è poi stato purificato mediante colonna cromatografica su silice flash (esano/etil-acetato=8/1). Questa reazione è stata eseguita in diversi solventi (THF, DMSO, CH₃CN e toluene) mantenendo invariate le condizioni. Con toluene la reazione è stata tenuta a 40°C e non a temperatura ambiente. Gli spettri ¹H-NMR [48] hanno confermato che tutte le prove mostrano reattività e gli eccessi enantiomerici sono stati analizzati tramite HPLC (Tabella 2).

Solvente	Temperatura	Resa (%)	ee (%)
CH ₂ Cl ₂	rt	2	11
THF	rt	5	38
DMSO	rt	20	12
CH ₃ CN	rt	18	3
Toluene	40°C	24	29

Tabella 2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 9,59 (s, 1H), 7,45-7,10 (m, 7H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,05 (Abd, 1H), 4,83 (ABd, 1H) ppm.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Ying-Chun Chen, *Synlett* **2008**, No. 13, 1919.
- [2] a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395; b) N.A. Paras, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 4370 ; c) Li-Yuan Wu, G. Bencivenni, M. Mancinelli, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2009**, 48, 7196
- [3] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science*, **2003**, 299, 1691
- [4] a) T. Imamoto, *Pure & Appl. Chem.*, **2001**, 73, 373; b) S. Jeulin, S. D. De Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, N. Champion, P. Dellis, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2004**, 101, 5799; c) U. Leutenegger, G. Umbricht, C. Fahrni, P. von Matt, A. Pfaltz, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 2143; e) I. Atodiresei, I. Schiffers, C. Bolm, *Tetrahedron: Asymmetry*. **2006**, 17, 620.
- [5] M. J. Gaunt, C. Johansson, A. McNally, *Drug Discovery Today* **2007**, 12, 8;
- [6] J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1172;
- [7] R. Campbell, Bingfeng Sun, P. Singh, Li Deng, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3123.
- [8] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
- [9] P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 6147.
- [10] R. Gordillo, J. Carter, K. N. Houk, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1175.
- [11] a) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4370; b) S. Lee, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15438.
- [12] P. Melchiorre, M. Marigo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138.
- [13] A.B. Northrup, D.W.C MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 2458.
- [14] G. Lelais, D.W.C. MacMillan, *Aldrichimica Acta*, **2006**, 39, 79.
- [15] S.G. Ouellet, J.B. Tuttle, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 32.
- [16] Y. K. Chen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9328.

- [17] A. Erkillä, Tesi di dottorato in Scienze delle tecnologie. Titolo: *Advance in amine catalysis: Bronsted acids in iminium and enamine activation*, Relatore: Prof. Albrecht Berkessel, Prof. Ari Koskinen. Dr. Petri Pihko, AA 2006-2007.
- [18] S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. DinYr, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12973.
- [19] G. Bartoli, P. Melchiorre, *Synlett* **2008**, No. 12, 1759.
- [20] S.H. McCooey, S.J. Connon, *Organic Letters*, **2007**, 9, 599.
- [21] G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, F. Pesciaioli, L. Sambri, P. Melchiorre, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1403.
- [22] P. W. Hickmott, *Tetrahedron* **1982**, 38, 1975.
- [23] D. R Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.
- [24] a) W. Zhuang, S. Saaby, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4476; b) O. Andrey, A. Alexakis, G. Bernardinelli, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2559; c) E. Reyes, J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, *Org. Lett.* **2006**, 8, 6135.
- [25] N. Vignola, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 450.
- [26] N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1080.
- [27] D. Gryko, R. Lipinski, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1948.
- [28] M. Lemay, W. W. Ogilvie, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4663.
- [29] a) Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10219. b) A. Nakano, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5357.
- [30] a) P. Langer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3049. b) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Re V.* **2003**, 103, 811.
- [31] a) V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, *Chem. ReV.* **2006**, 106, 2734. b) P. G. Cozzi, R. Hilgraf, N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5969.
- [32] M. Shi, Y. Xu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 41, 4507
- [33] a) M. Shi, L. Chen, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3790; b) Y. Liu, L. Chen, M. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 973-977
- [34] Fangrui Zhong, Guo-Ying Chen, and Yixin Lu, *Org. Lett.*, Vol. 13, No. 1, **2011**, 83.

- [35] P. Ricci, A. Carlone, G. Bartoli, M. Bosco, L. Sambri, P. Melchiorre, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 49.
- [36] G. Costa, Tesi di Laurea Triennale in Chimica Industriale, Università degli Studi di Bologna. Titolo: *Sintesi di polimeri funzionali contenenti ammine primarie chirali per la catalisi asimmetrica*, AA 2010-2011.
- [37] B. Vakulya, S. Varga, A. Csampai, T. Soos, *Organic Letters* **2005**, Vol. 7, 1967
- [38] Hongming Li, Yi Wang, Liang Tang, Fanghui Wu, Xiaofeng Liu, Chengyun Guo, Bruce M. Foxman and Li Deng. *Angew. Chemie* **2005**, 44, 105
- [39] Q. Yao, *Angew. Chem.* **2000**, 39, 3896
- [40] F. De Vincentiis, G. Bencivenni, F. Pesciaioli, A. Mazzanti *Chem. Asian J* **2010**, 5, 1652.
- [41] M. Jadhav, P. Righi, E. Marcantoni, G. Bencivenni, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2667
- [42] G. Bencivenni, P. Galzerano, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Melchiorre *PNAS*, **2010**, 107, 20642
- [43] E. Paradisi, P. Righi, A. Mazzanti, S. Ranieri, G. Bencivenni, *Chem. Common.*, **2012**, DOI:10.1039/c2cc35582c
- [44] N. Demoulin, O. Lifchits, B. List, *Tetrahedron* 2012, 68, 7568
- [45] D.D. Perrin, W.L.F. Amarego, D.R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, 1966.
- [46] Wei Chen, Wei DU, Yong Wu, *Angew. Chem.* **2007**, 46, 7667
- [47] L. Keller, S. Baumont, P. Dauban *Journal of medicinal chemistry*, **2008**, Vol. 51, 34
- [48] Yun-Lin Liu, Bo-Lun Wang *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 15176

RINGRAZIAMENTI

Con questa tesi si concludono ufficialmente questi miei 5 anni universitari....

Chi l'avrebbe mai detto che un giorno sarei arrivato fin qui!

A questo punto mi sembra doveroso ringraziare tutti coloro che durante questi anni, e soprattutto durante questi ultimi mesi, mi sono stati vicini.

Prima di tutti vorrei ringraziare Tiziana Benelli e Giorgio Bencivenni che mi hanno seguito in questi ultimi mesi, per l'infinita pazienza ad ascoltarmi, consigliarmi e correggere i miei errori.

Grazie ai miei colleghi di laboratorio, Riccardo, Simo, Elisa, e ovviamente alla mia collega di "disavventure" Camy!

Grazie a tutti i miei compagni di corso, in particolare ai mitici Tommy e Beps per tutte le feste di facoltà e le serate trascorse insieme.

Grazie ai miei genitori, per il loro costante sostegno, per aver gioito con me dei miei successi e avermi consolato dopo ogni piccola delusione.