

**Alma Mater Studiorum - Università di Bologna**

---

**SCUOLA DI SCIENZE**

**Dipartimento di Chimica Industriale "Toso Montanari"**

Corso di Laurea Magistrale in

**Chimica Industriale**

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

**Addizione coniugata di Michael**

**Atroposelettiva di composti 1,3-Dicarbonilici**

**su derivati Maleimmidici**

Tesi di laurea sperimentale

**CANDIDATO**

Agostino Erice

**RELATORE**

**Chiar.mo Prof. Paolo Righi**

**CORRELATORE**

**Dr. Giorgio Bencivenni**

**Sessione II**

---

**Anno Accademico 2012-2013**

---



## ABSTRACT

L'obiettivo di questa tesi sperimentale è quello di effettuare una reazione di addizione coniugata di Michael di sistemi 1,3-dicarbonilici atroposelettiva su substrati maleimmidici opportunamente sostituiti, catalizzata da derivati di alcaloidi naturali della Cinchona.

Tale processo risulta importante ed innovativo in quanto si vuole ottenere una reazione di desimmetrizzazione atroposelettiva, contemporaneamente dell'asse prochirale e dei due atomi di carbonio del doppio legame della maleimmide stessa.

Partendo dalla reazione di addizione del 2-acetilciclopetanone sulla (*N*-(2-*tert*-Butil)fenil)maleimmide, mediante reazioni di screening sono state determinate le condizioni ottimali. Si è poi proceduto a verificare l'estendibilità della reazione verso differenti substrati. Infine si è verificata la stabilità dell'asse di rotazione bloccato neosintetizzato.

La sintesi di tali composti è importante per la possibilità di poter successivamente derivatizzare i gruppi sostituenti, in modo da creare building blocks per lo sviluppo di molecole ben più complesse.

The main target of this experimental thesis is to realize an atroposelective reaction of conjugate addition of Michael of systems 1,3-dicarbonyl on maleimides substrates properly substituted, catalyzed by the use of a natural derived alkaloid of Cinchona.

This process is important and innovative as we want to obtain an atroposelective reaction of desymmetrization, at the same time of the prochiral axis and of the two carbon atoms of the double bound of the malimide itself.

Starting from the addition reaction's of the 2-acetylcyclopentanone on the (*N*-(2-*tert*-Butil)phenil)maleimide, by screening reactions we determined the optimal conditions. We then proceeded to verify the extendibility of the reaction to different substrates. In the end we verified the stability of the blocked rotational axis.

The syntesis of these compounds is important given the possibility of subsequent derivatization of the substituents groups, thus to create building blocks for the development of more complex compounds.



INDICE:	Pag. 1
1 Introduzione:	Pag. 2
1.1 Catalisi Asimmetrica:	Pag. 2
1.1.1 Catalisi Enzimatica & Metallo-Catalisi:	Pag. 2
1.1.2 Organocatalisi:	Pag. 4
1.1.2.1 Esempi di Organocatalisi:	Pag. 5
1.1.2.2 Base-Catalisi:	Pag. 10
1.2 Addizione di Michael asimmetrica:	Pag. 13
1.2.1 Addizione coniugata ed asimmetrica di chetoni a composti carbonilici $\alpha,\beta$ -insaturi:	Pag. 16
1.3 Atropisomeria:	Pag. 18
1.3.1 Sintesi mediante reazione asimmetrica di coupling:	Pag. 22
1.3.2 Atropisomeri non-biarilici:	Pag. 24
2 Risultati e discussione:	Pag. 28
2.1 Differenze con gli studi precedenti:	Pag. 28
2.2 Screening dei parametri principali:	Pag. 30
2.3 Studio dei substrati utilizzati:	Pag. 37
2.4 Stabilit� e configurazione del prodotto di addizione:	Pag. 41
3 Parte sperimentale:	Pag. 44
3.1 Procedura generale per la sintesi di derivati maleimmidici:	Pag. 44
3.2 Procedura generale per la sintesi di composti 1,3-dicarbonilici derivati dal ciclopentanone:	Pag. 47
3.4 Addizione di Michael atroposelettiva:	Pag. 49
4 Conclusioni:	Pag. 56
Bibliografia:	Pag. 58

## 1 INTRODUZIONE:

**1.1 CATALISI ASIMMETRICA:** Per catalisi asimmetrica si intende quella branca della catalisi che partendo da composti achirali porta alla formazione di composti chirali con prevalenza di un enantiomero rispetto all'altro. Gli enantiomeri si intendono molecole che non possono essere sovrapposte alla propria immagine speculare, e che quindi si differenziano solo per l'orientamento spaziale dei gruppi sostituenti legati al carbonio chirale.

Le molecole achirali di partenza devono contenere un centro prochirale, ovvero un atomo di carbonio in grado di generare due enantiomeri in seguito a reazione. Così in virtù di tale centro, queste possono essere suddivise idealmente da un piano, definito enantiotopico tale da poter distinguere i lati di attacco del reagente che porta ad un'enantiomero o all'altro.

La catalisi asimmetrica nel corso degli anni vide crescere la sua importanza. Questo avvenne grazie al fatto che in chimica organica il "valore" di un prodotto è direttamente legato al suo grado di purezza. Si spiega così come tale interesse venne guidato dalla ricerca, da parte della comunità scientifica, di un via economica per la sintesi di composti chirali enantiomericamente puri che potessero essere usati come materie prime per la successiva sintesi di molecole ben più complesse, come farmaci, agrochimici, profumi, ecc.<sup>1</sup>

Ovviamente, al fine di ottenere prodotti enantiopuri, e per quanto riguarda l' "economia atomica", le reazioni catalitiche asimmetriche risultano le più adatte, così da evitare, per esempio, il processo di introduzione/rimozione dovuto all'utilizzo di ausiliari chirali.<sup>2</sup>

Quindi, grazie alla catalisi asimmetrica si ha l'interazione di specifici substrati con catalizzatori chirali selettivi in grado di guidare la reazione, riuscendo così ad ottenere selettivamente uno solo dei possibili stereoisomeri ottenibili.

I primi studi riguardanti la catalisi asimmetrica si concentrarono essenzialmente su due efficienti classi catalitiche: la catalisi enzimatica e la metallo-catalisi.

Recentemente l'attenzione si è spostata anche verso un nuovo tipo di catalisi alternativa che si sta ritagliando un posto sempre più importante tra le classi già citate: l'organocatalisi.

**1.1.1 CATALISI ENZIMATICA & METALLO-CATALISI:** Per un lungo periodo, quando la comunità scientifica si avvicinò per la prima volta verso la catalisi asimmetrica, si era soliti usare quasi esclusivamente un solo tipo di tecnica che richiedeva l'uso degli

---

<sup>1</sup> Walsh, P. J.; Kozlowski, M. C.; *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*; University Science Books: Mill Valley, CA, **2009**.

<sup>2</sup> Jaeger KE, Eggert T.; *Curr Opin Biotechnol.*; **2004**; *15(4)*: 305-313.

enzimi come catalizzatori.

Questo tipo di tecnica venne sviluppata come tentativo di imitare alcuni meccanismi catalitici osservati in certi organismi viventi. Si notò, infatti, come la maggior parte delle molecole di origine biologica fossero chirali e venissero sintetizzate in maniera del tutto specifica e selettiva direttamente dagli enzimi presenti nelle cellule. Così i chimici cominciarono a sfruttare tali enzimi e cellule per sintetizzare composti di loro interesse con stereochimica definita.

In seguito ad un'accurata comprensione dei loro meccanismi di reazione, si cominciò anche ad usare tali enzimi su scala industriale. Questo processo presentava però lo svantaggio di richiedere reattori che necessitassero di condizioni ben definite, in quanto gli enzimi in questione possono "sopravvivere", e quindi svolgere la loro funzione catalitica, solo se certi specifici parametri (pH, concentrazione, ossigenazione, ecc.) sono mantenuti sotto costante controllo.<sup>3</sup>

Comunque, sebbene la catalisi enzimatica presenti ottimi valori di stereoselezione, presenta anche diversi svantaggi. Infatti, la maggior parte degli enzimi presenti in natura sono caratterizzati da un'elevata specificità sia nei confronti della reazione presa in considerazione che dei substrati coinvolti. Tale specificità è legata a diversi fattori che caratterizzano l'interazione substrato-enzima (struttura, cariche elettroniche, natura dei leganti, ecc.). Inoltre le reazioni enzimatiche solitamente avvengono in condizioni molto diluite e in matrici molto complesse (ed in genere in soluzioni acquose).

Tutto ciò contribuì a far sì che tale tipo di catalisi non potesse affatto essere di carattere universale, dato che anche effettuando piccoli cambiamenti della natura del substrato si potevano modificare anche di molto le caratteristiche necessarie all'interazione substrato-enzima, utili per rendere la reazione così eccellente e unica.<sup>4</sup>

Un'ulteriore metodolgia utilizzata in catalisi asimmetrica è la metallo-catalisi. Questa rappresenta la catalisi effettuata per mezzo di complessi metallo-organici, nei quali le caratteristiche asimmetriche della reazione voluta vengono dettate dai leganti chirali organici coordinati al metallo-centro.

Lo sviluppo di reazioni asimmetriche metallo-catalizzate ha svolto un ruolo importante nel garantire una via utile di accesso verso molecole enantioselettive soprattutto in ambito farmaceutico per ottenere building block di composti più complessi di importanza rilevante.

---

<sup>3</sup> M.T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann; *Organocatalysis*; Springer; 2007

<sup>4</sup> Albrecht Berkessel, Harald Groger; *Asymmetric Organocatalysis*; WILEY-VCH; 2005

Così, nel cercare una via alternativa alla catalisi enzimatica, nelle ultime due decadi l'attenzione si è spostata verso gli evidenti ed elevati livelli di enantioselettività raggiungibili mediante l'uso di complessi metallici come catalizzatori.

Sebbene i metalli di transizione usati portassero a risultati ottimali, soprattutto nell'ambito delle idrogenazioni asimmetriche, era evidente che i prodotti finali fossero inesorabilmente accompagnati dal rischio di possibili tracce tossiche di metalli pesanti.<sup>2</sup>

Tuttavia grazie ai molteplici vantaggi portati da tale metodica (elevata adattabilità nei confronti di diversi substrati, possibilità di essere arrangiati in molteplici strutture, ognuna affinata da una propria funzionalità, ecc.) le strutture metallo-organiche sono state usate sempre più spesso nell'ambito della catalisi asimmetrica.<sup>5</sup>

**1.1.2 ORGANOCATALISI:** L'organocatalisi rappresenta una valida alternativa alle due grandi classi di catalisi asimmetrica fin qui descritte. Questa si è sviluppata solo di recente ed è basata essenzialmente sull'uso di piccole molecole organiche chirali dal basso peso molecolare che siano in grado di favorire reazioni stereoselettive, quasi a voler tentare di capire e mimare l'attività catalitica degli enzimi.

L'organocatalisi presenta diversi vantaggi. Questa, infatti, si presenta molto flessibile, in quanto anche in seguito a piccole variazioni dei parametri operativi permette di ottenere ugualmente ottimi risultati (al contrario della catalisi enzimatica), relativamente poco costosa e gli organocatalizzatori usati sono solitamente facilmente reperibili. Un altro grande vantaggio dell'organocatalisi risiede nel fatto che le molecole usate sono spesso inerti nei confronti di acqua e ossigeno, ciò ne permette l'uso in condizioni operative in assenza di atmosfere inerti, o solventi anidri, ecc.

Di seguito (Schema 1) riporto una piccola selezione di tipiche molecole organocatalitiche. Tra queste si nota un classico esempio di chiral-pool: la Prolina (1), che può servire come base per la sintesi asimmetrica di molecole ben più complesse.

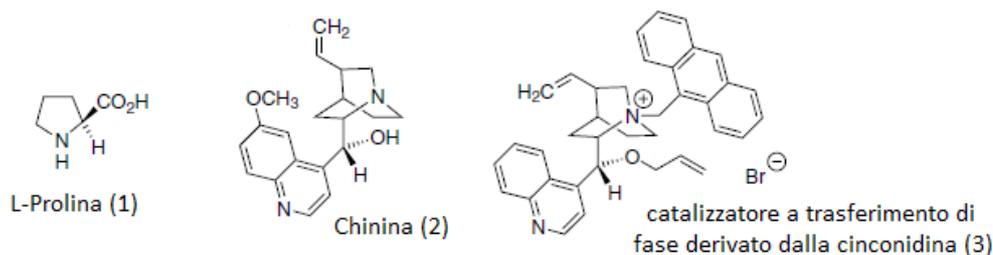
Anche gli alcaloidi naturali derivati dalla Cinchona come, ad esempio, la Chinina (2) col passare del tempo hanno ottenuto sempre più importanza, in quanto sono facilmente reperibili a basso costo, facili da funzionalizzare ed infine anche abbastanza stabili.<sup>3</sup>

---

<sup>2</sup> Jaeger KE, Eggert T.; *Curr Opin Biotechnol.*; **2004**; *15(4)*: 305-313.

<sup>5</sup> H. U. Blaser, E. Schmidt; *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*; Wiley-VCH, Weinheim; **2004**

<sup>3</sup> Albrecht Berkessel, Harald Groger; *Asymmetric Organocatalysis*; WILEY-VCH; **2005**



**Schema 1:** Una selezione di tipiche molecole organocatalitiche

L'organocatalisi asimmetrica ebbe difficoltà ad emergere ed essere universalmente accettata dalla comunità chimica, poiché questa all'inizio veniva considerata come una via sintetica inefficiente ed utile solo per un certo numero limitato di scopi, per cui, almeno inizialmente, non se ne investigarono le piene potenzialità.

Tuttavia, sebbene tutt'oggi la maggior parte delle reazioni in catalisi asimmetrica venga ancora svolta con l'uso di complessi metallorganici, lo scenario sta lentamente cambiando. L'organocatalisi sta diventando sempre più importante mostrando pian piano come sia spesso vantaggiosa rispetto sia alla catalisi metallorganica che a quella enzimatica.<sup>6</sup>

Infatti, reazioni che prima potevano essere svolte soltanto in catalisi enzimatica e ambiente anaerobico, in organocatalisi possono essere sviluppate più semplicemente in ambiente aerobico, così come reazioni che in catalisi metallorganica richiedevano solventi anidri possono essere condotte senza preoccuparsi della presenza di umidità atmosferica, senza tralasciare il fatto che spesso l'acqua si manifesta come un fattore molto importante per il controllo della velocità e della selettività della reazione stessa.<sup>3</sup>

**1.1.2.1 ESEMPI DI ORGANOCATALISI:** Il primo esempio di organocatalisi asimmetrica risale a circa un secolo fa, ma dati gli scarsi risultati inizialmente ottenuti si è dovuto aspettare fino all'inizio del XXI secolo affinché le potenzialità di tale tipo di catalisi potessero essere realmente apprezzate, quando si cominciarono a studiare le prime reazioni organocatalitiche basate su diversi modi di attivazione che sfruttavano le diverse peculiarità dei catalizzatori utilizzati.

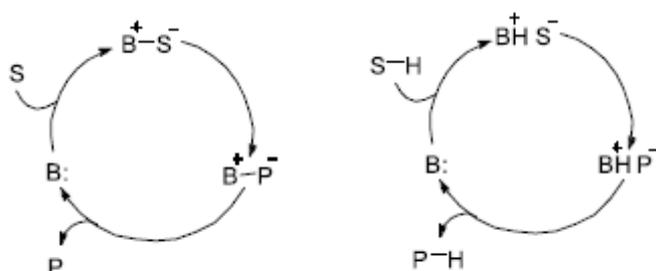
In seguito alla "corsa all'oro"<sup>7</sup> dell'organocatalisi che ne scaturì, questa fu in grado di affermarsi come una valida e robusta alternativa ai già noti approcci verso la catalisi asimmetrica.

Una volta accettata e riconosciuta per la sua validità dalla comunità internazionale,

<sup>6</sup> Peter I. Dalko; *Enantioselective Organocatalysis*; WILEY-VCH; 2007

l'organocatalisi riuscì a svilupparsi, così oggi si può essenzialmente, ma non esclusivamente, pensare di dividere tale branca della catalisi asimmetrica in tre differenti macroclassi catalitiche: *Ammino-Catalisi*, *Base-Catalisi*, *Catalisi a legame a idrogeno*.

Il tipo di catalisi del quale mi sono occupato nel corso di questa tesi sperimentale è la *Base-Catalisi*. Di questa, che verrà trattata in maniera più ampia nei paragrafi successivi, riporto un esempio schematico di un classico ciclo catalitico (Schema 2).



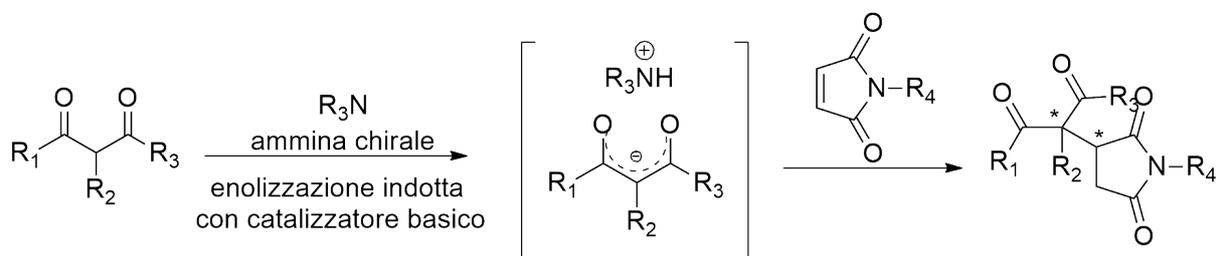
**Catalizzatore Basico di Lewis    Catalizzatore Basico di Brønsted**

**Schema 2:** Cicli catalitici basici di Brønsted e Lewis schematizzati

Tali cicli catalitici prevedono nel primo step la formazione di un intermedio attivato caratterizzato dalla coppia ionica che si viene a creare tra il catalizzatore basico (B) ed il substrato (S). Questa andrà in contro alla reazione desiderata, per poi espellere infine il prodotto (P) e la base, che potrà andare in contro ad un ulteriore ciclo catalitico. Con la differenza che il ciclo catalitico basico di Brønsted deve essere prima iniziato mediante una deprotonazione del substrato reagente effettuata ad opera del catalizzatore stesso.

Per quel che riguarda la *Base-Catalisi*, un esempio può essere fornito osservando il lavoro svolto da Melchiorre<sup>7</sup> Tale studio rappresenterà fra l'altro, come si vedrà nei paragrafi successivi, il punto di partenza per ciò che è stato svolto in questo lavoro di tesi.

Come si vede di seguito (Schema 3), grazie all'opera del catalizzatore amminico terziario chirale, la reazione procede mediante un'iniziale deprotonazione in posizione  $\alpha$  al carbonile del substrato 1,3-dichetonico, seguita dalla reazione di addizione sull'accettore carbonilico di Michael  $\alpha,\beta$ -insaturo.

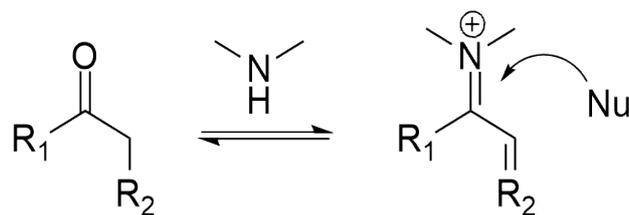


**Schema 3:** Esempio di Reazione mediante Base-Catalisi

Per quanto riguarda un'altra delle tre macroclassi prima citate, l'*Ammino-Catalysis*, un esempio

<sup>7</sup> G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, A. Cavalli, M. Locatelli, A. Mazzanti, P. Ricci, L. Sambri, P. Melchiorre; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2006**; 45: 4966-4970.

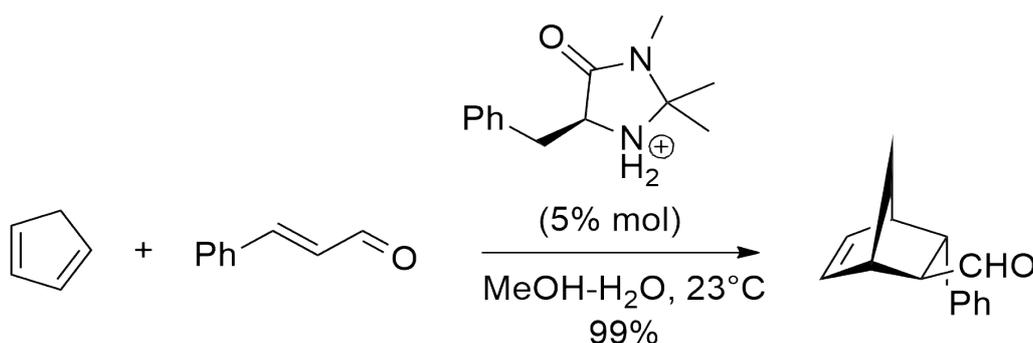
può essere fornito dalla *catalisi via ione imminio* dove la specie attiva è rappresentata dallo ione imminio che si viene a formare in seguito alla condensazione reversibile tra un'ammina (catalizzatore) ed il substrato carbonilico (Schema 4).<sup>8</sup>



**Illustrazione 4:** Formazione dello ione imminio

Un esempio pionieristico riguardo alla moderna *catalisi via ione imminio* ci viene fornito dalla reazione di Diels-Alder enantioselettiva effettuata da MacMillan nel 2002.

Grazie ad essa MacMillan sviluppò una via sintetica per ottenere prodotti di cicloaddizioni partendo da aldeidi  $\alpha,\beta$ -insaturi e dieni usando il catalizzatore chirale imidazolidinone (Schema 5).<sup>9</sup>



**Schema 5:** Reazione di MacMillan

La reazione procede con la condensazione dell'aldeide  $\alpha,\beta$ -insatura con il catalizzatore amminico enantiopuro per formare uno ione imminio attivato caratterizzato da un più basso livello energetico del LUMO, in questo può reagire più facilmente con il diene portando al definitivo di cicloaddizione.

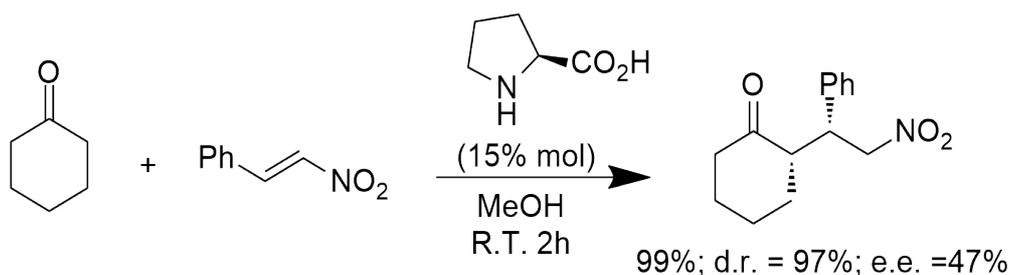
Da questo punto di partenza si svilupparono molteplici reazioni, anche riuscendo ad imporre una certa variabilità per quel che riguarda i substrati utilizzabili.

Tra queste reazioni, una che è stata ampiamente studiata è quella di addizione di Michael. Di questa, recentemente, si sono sviluppati anche esempi che coinvolgono la catalisi via ione imminio, di malonati e nitroalcheni usando come catalizzatore la (*S*)-Prolina, o sistemi catalitici simili.<sup>10</sup>

<sup>8</sup> Seayad J, List B.; *Org Biomol Chem*; **2005**; 3: 719–724

<sup>9</sup> A. B. Northrup and D. W. C. MacMillan; *J. Am. Chem. Soc.*; **2002**; 124: 2458–2460

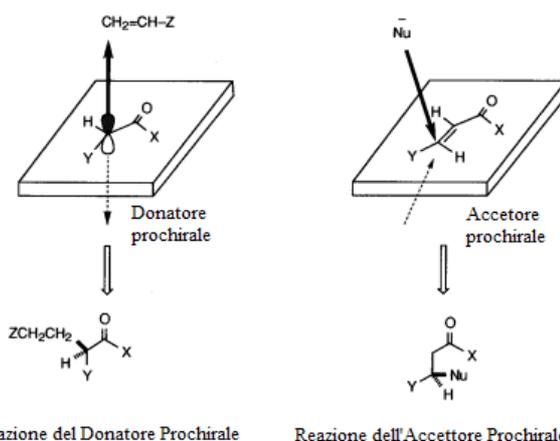
<sup>10</sup> M. Yamaguchi, T. Shiraishi and M. Hirama.; *J. Org. Chem.*; **1996**; 61: 3520–3530.



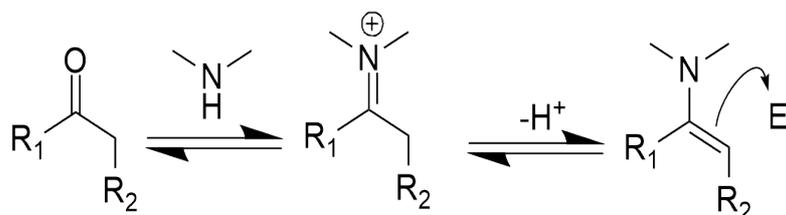
**Schema 6:** Addizione di Michael asimmetrica con catalizzatori Prolinici

Tale reazione di addizione di Michael (Schema 6) di un semplice nitroalchene con un chetone prochirale, catalizzata da derivati di (*S*)-Prolina, venne così studiata ed applicata su diversi substrati ottenendo eccessi enantiomerici molto elevati, così da dimostrare l'universalità della reazione in questione.<sup>11</sup>

Un'altro tipo di *Amino-Catalisi* molto conosciuta e sfruttata in ambito di catalisi asimmetrica è la *catalisi via enammina* che coinvolge la formazione di enammine come intermedi, formate per deprotonazione di uno ione imminio che successivamente può reagire con vari tipi di elettrofili.<sup>8</sup>



**Schema 7:** Reazione di addizione di Michael asimmetrica generalizzata



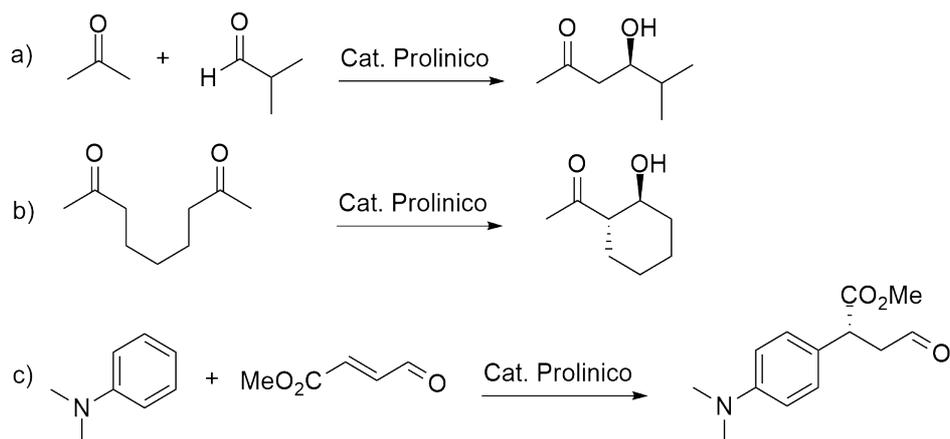
**Schema 8:** Schema di reazione mediante enammine-catalysis

La prima reazione in assoluto riguardante la *catalisi via enammina* risale persino agli anni '70, ma fu solo 30 anni dopo<sup>12</sup> che si cominciò ad esplorare questa via sintetica. Così si scoprì come usando dei derivati prolincici come catalizzatori si potevano ottenere reazioni aldoliche inter- (9a) ed intra-molecolari (9b), reazioni di alchilazione di Friedel-Crafts (9c), ecc., con un'elevata enantioselettività.

<sup>11</sup> D. Enders, A. Seki; *Synlett.*; **2002**, 26–28.

<sup>8</sup> Seayad J, List B.; *Org Biomol Chem*; **2005**; 3: 719–724.

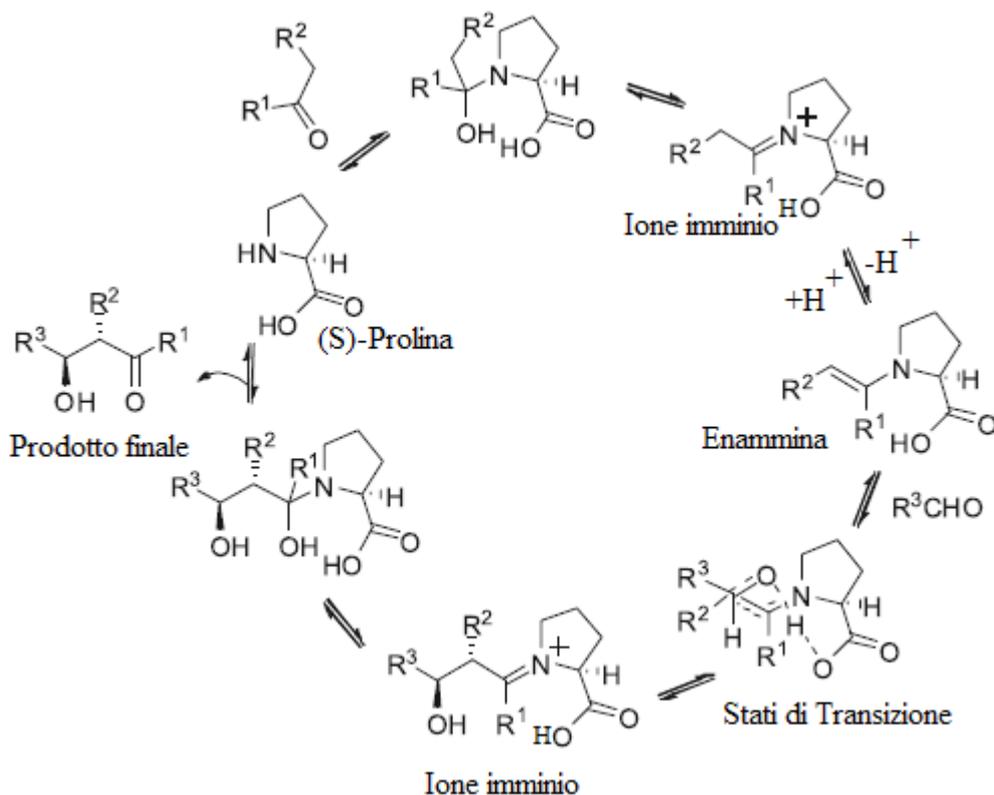
<sup>12</sup> B. List, R. A. Lerner and C. F. Barbas; *J. Am. Chem. Soc.*; **2000**; 122: 2395–2396



**Schema 9:** Esempi di reazioni in enamine-catalysis con catalizzatori prolinici

Successivamente il campo di azione di tale tipo di catalisi venne ancora ampliato a reazioni di  $\alpha$ -funzionalizzazione di aldeidi e chetoni (reazioni di aminazione, idrossilazione, alchilazione, ecc.).<sup>8</sup>

Sempre riguardo la *catalisi via enammina*, in seguito a tutte le evidenze sperimentali raccolte nell'arco degli anni, ed ai calcoli teorici svolti, la comunità scientifica è stata in grado di avanzare una teoria valida per il meccanismo di reazione che la riguarda (Schema 10).<sup>3</sup>



**Schema 10:** Meccanismo di reazione ipotizzato per una reazione catalizzata via enammina con l'uso di derivati Prolinici

<sup>8</sup> Seayad J, List B.; *Org Biomol Chem*; **2005**; 3: 719–724.

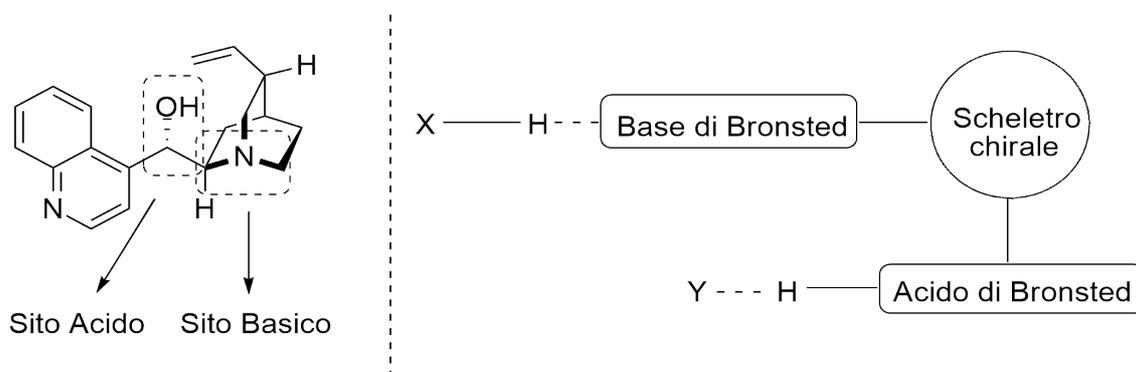
<sup>3</sup> M.T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann; *Organocatalysis*; Springer **2007**

Osservando tale ciclo nel dettaglio si vede come l'ammina prolinica chirale per reazione con il composto carbonilico generi un'enammina chirale, in grado di effettuare una reazione di addizione nucleofila ad un elettrofilo. Questo porta alla formazione dello ione imminio  $\alpha$ -modificato che per successiva idrolisi permette l'espulsione del prodotto carbonilico desiderato, anch'esso  $\alpha$ -modificato.

**1.1.2.2 BASE-CATALISI:** Ultimamente, diversi composti organici chirali con caratteristiche di basi di Brønsted sono emersi come ottimi catalizzatori capaci di promuovere trasformazioni enantioselettive molto efficienti. Tali composti vengono raccolti tutti sotto la macroclasse della *Base-Catalisi*.

Questa classe di nuovi catalizzatori include sia molecole già note di origine naturale che molecole appositamente disegnate e sintetizzate per ampliare il numero di reazioni effettuabili in catalisi asimmetrica.

Per massimizzare le interazioni substrato-catalizzatore, in seguito si svilupparono anche catalizzatori bifunzionali (Schema 11) che, durante il processo di attivazione dei legami interessati, in grado di favorire il giusto orientamento dei legami neoformati. Tutto ciò ha avuto riscontro nel numeroso aumento delle metodologie e delle possibilità sintetiche.<sup>13</sup>



**Schema 11:** Schema Base-catalisi di Brønsted di catalizzatori bi-funzionali

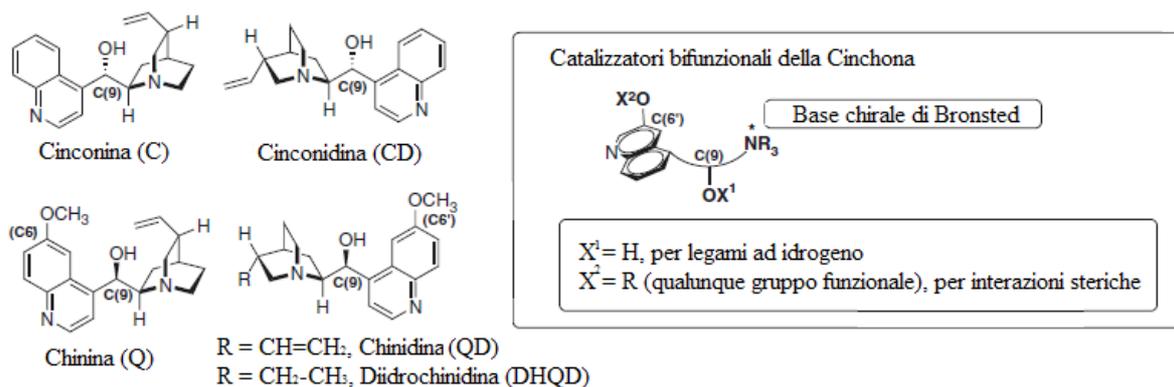
Come si vede nella figura di sopra, la presenza di uno scheletro di base rigido permise quindi l'inserimento nella struttura catalitica di donatori di legame ad idrogeno. Ciò portò alla sintesi di nuovi catalizzatori, che per il loro tipo di struttura vennero in gran parte basati sugli scheletri degli alcaloidi della Cinchona.

Così, grazie alla combinazione delle caratteristiche basiche dell'azoto terziario con quelle acide di Brønsted del gruppo ossidrilico, i derivati della Cinchona rappresentano un ottimo

<sup>13</sup> A. de Meijere, K.N. Houk, C. A. Hunter, H. Kessler, J.-M. Lehn, S. V. Ley, M. Olivucci, J. Thiem, B. M. Trost, M. Venturi, P. Vogel, H. Wong, H. Yamamoto; *Asymmetric Organocatalysis, Topics in current chemistry*; Ed. Benjamin List; **2010**; 157.

esempio di organocatalizzatori bifunzionali. Si favorì così lo sviluppo di derivati degli alcaloidi della Cinchona come molecole essenziali per la *base-catalisi*.

Gli alcaloidi della Cinchona (Schema 12) sono presenti come coppie di pseudoenantiomeri, cioè di composti che non sono rigorosamente enantiomeri, ma che si comportano come se lo fossero. Ciò è estremamente utile in quanto l'utilizzazione di un catalizzatore o della sua forma pseudoenantiomerica consente di ottenere rispettivamente un prodotto oppure il suo corrispettivo enantiomero.



**Schema 12:** Alcaloidi della Cinchona come catalizzatori bifunzionali

I catalizzatori bifunzionali, come gli alcaloidi sopra descritti hanno il vantaggio di aumentare il numero di interazioni possibili tra substrato e catalizzatore, in maniera tale da massimizzare la stereoselettività della reazione.<sup>13</sup>

In seguito alle diverse evidenze sperimentali raccolte nel corso degli anni, ottenute usando i derivati degli alcaloidi della Cinchona come catalizzatori, l'attenzione si spostò verso le reazioni di addizione a substrati carbonilici. Così, conseguentemente, si proseguì ad esplorare le reazioni di addizione di sistemi  $\beta$ -dicarbonilici  $\alpha$ -sostituiti su substrati carbonilici  $\alpha,\beta$ -insaturi.

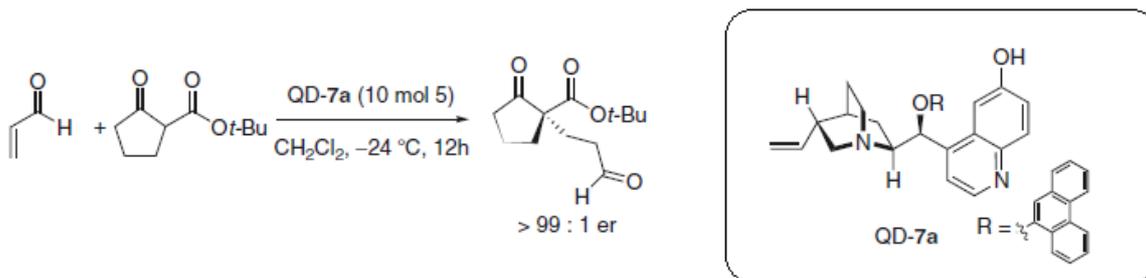
In queste reazioni l'ammina chirale terziaria del catalizzatore agisce direttamente come base di Brønsted attivando mediante una deprotonazione i substrati carbonilici. Tale substrato attivato reagisce quindi con i substrati carbonilici  $\alpha,\beta$ -insaturi per portare alla formazione di carboni chirali quaternari con elevata resa e stereoselettività (Schema 14).<sup>14</sup>

Il primo esempio di una reazione del genere risale al 2006 (Deng et al.).<sup>15</sup> La reazione in questione dimostrò che piccole variazioni nell'alcaloide usato potevano incrementare notevolmente i risultati di resa e stereoselettività ottenuti (Schema 13).

13 A. de Meijere, K.N. Houk, C. A. Hunter, H. Kessler, J.-M. Lehn, S. V. Ley, M. Olivucci, J. Thiem, B. M. Trost, M. Venturi, P. Vogel, H. Wong, H. Yamamoto; *Asymmetric Organocatalysis, Topics in current chemistry*; Ed. Benjamin List; **2010**; 157

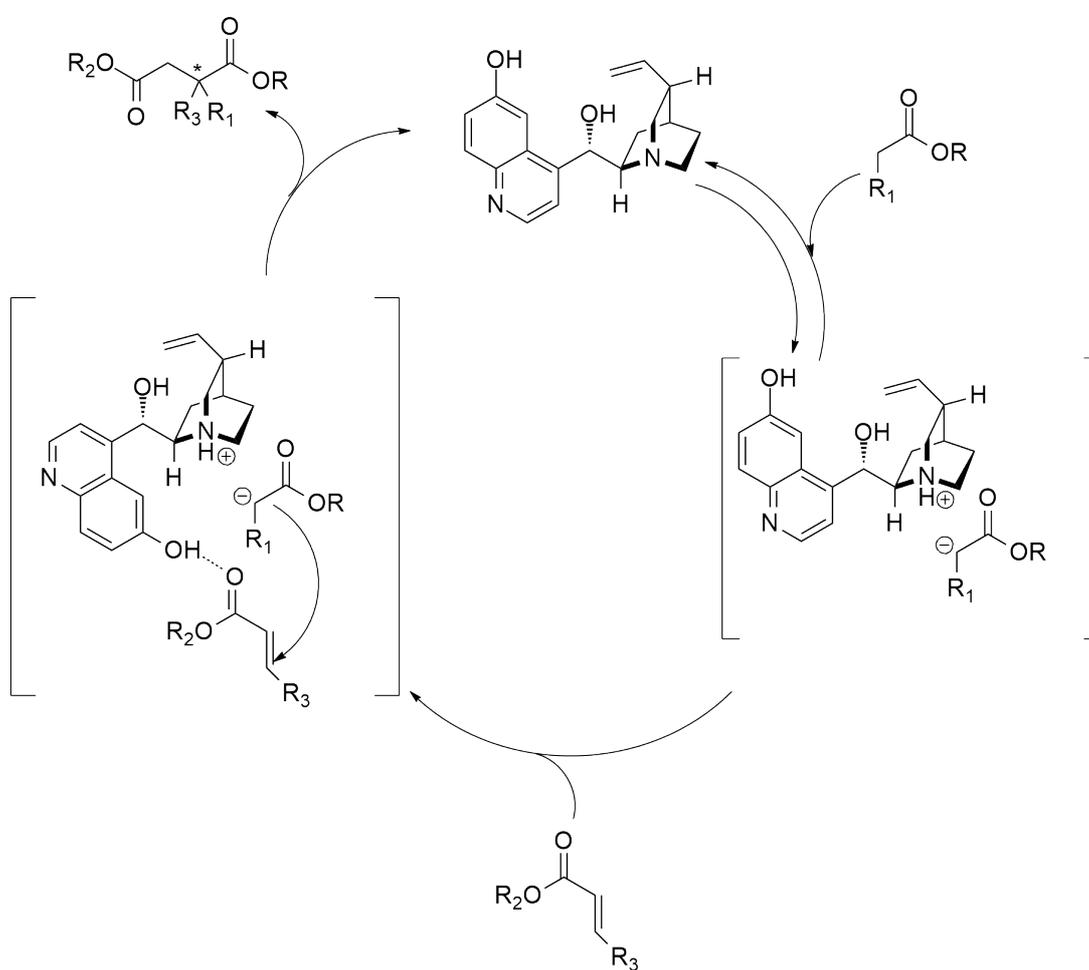
14 Wu F, Hong R, Khan J, Liu X, Deng L; *Angew Chem Int*; **2006**; 45: 4301

15 Wu F, Li A, Deng L.; *Angew Chem Int Ed*; **2006**; 45: 947



**Schema 13:** Addizione di Michael mediante Base-Catalisi

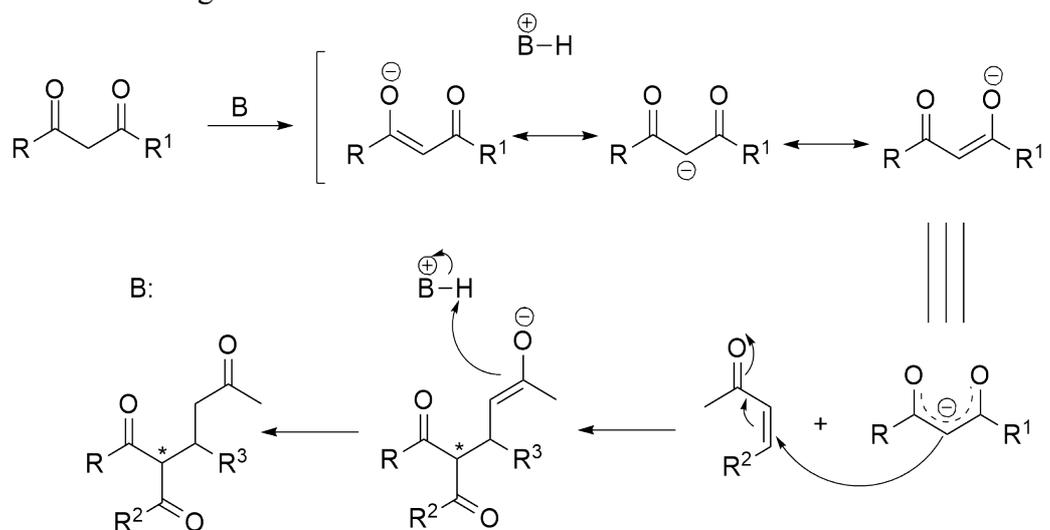
Così si cominciò a studiare le reazioni enantioselettive organocatalitiche di addizioni coniugate, come la reazione di Michael, in maniera più approfondita, puntando l'attenzione soprattutto alla varietà di possibili catalizzatori da utilizzare.



**Schema 14:** Ciclo catalitico di un alcaloide della Cinchona in Base-Catalisi di Brønsted

**1.2 ADDIZIONE DI MICHAEL ASIMMETRICA:** In una reazione di addizione di Michael si ha l'addizione nucleofila di un'anione enolato, o un suo derivato, in posizione  $\beta$  ad un composto carbonilico  $\alpha,\beta$ -insaturo definito accettore.<sup>16</sup> Solitamente, ma non sempre, il nucleofilo attivato ( $\text{Nu}^-$ ) viene generato mediante deprotonazione di un suo precursore ( $\text{NuH}$ ). In tale modo l'addizione della specie attivata all'accettore prochirale genera un centro chirale sul carbonio in posizione  $\beta$  dell'accettore.

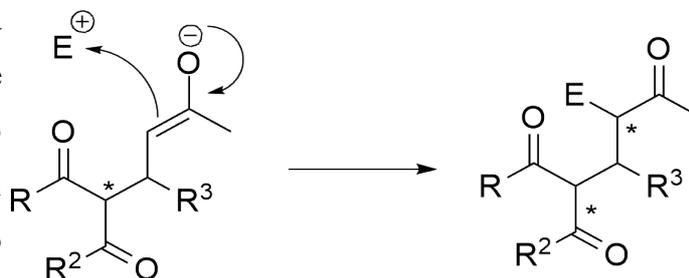
L'addizione di Michael risulta molto importante in quanto rappresenta un'utile via di accesso alla formazione di legami C-C diastereo- ed enantio-selettivi.



**Schema 15:** Addizione di Michael con attivazione del nucleofilo per deprotonazione

Nel caso in cui il nucleofilo attivato sia generato per deprotonazione da parte della base si ha che il carbanione formatosi, stabilizzato per motivi di risonanza, potrà facilmente subire l'attacco del nucleofilo, portando così alla fine alla formazione del prodotto finale (Schema 15).

Nel caso in cui la base protonata non cedesse subito il suo protone all'anione enolato intermedio, ci sarebbe anche la possibilità di una reazione tandem dove l'intermedio reagisce con un elettrofilo ( $\text{E}^+$ ) così da portare alla formazione di un secondo centro chirale sul carbonio  $\alpha$  dell'accettore (Schema 16).



**Schema 16:** Reazione tandem di un elettrofilo con l'anione enolato intermedio

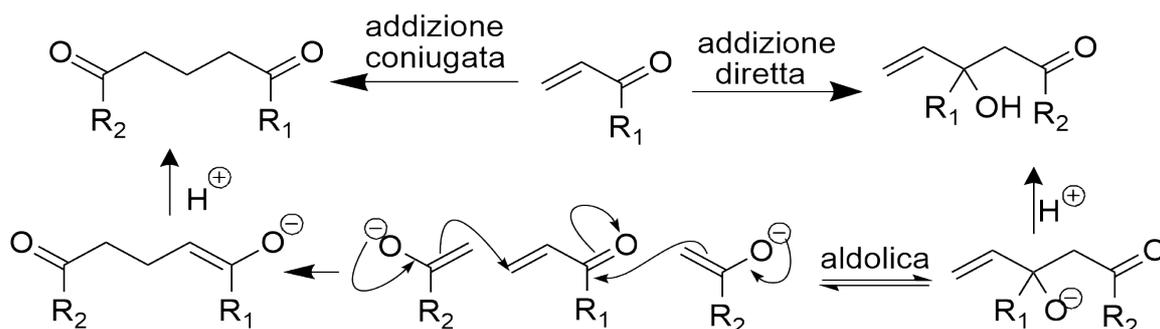
Analizzando l'addizione coniugata di

Michael da un punto di vista cinetico e termodinamico si può concentrare l'attenzione

<sup>16</sup> N. Krause, A. Hoffmann-Röder; *Synthesis*; **2001**, 171–196.

sull'intermedio enolato. Questo, infatti, ha anche la possibilità di attaccare il carbonile elettrofilo dell'altra molecola comportandosi così da semplice nucleofilo.<sup>17</sup>

Così, con il controllo termodinamico la reazione porterà al prodotto di addizione coniugata, mentre con il controllo cinetico si otterrà il semplice prodotto di addizione carbonilica. Per cui il successo della reazione di Michael sta nel fatto che la reazione di addizione diretta sia una reazione reversibile. Inoltre il prodotto dell'addizione coniugata è più stabile, riuscendo così facilmente a competere con l'altro prodotto.



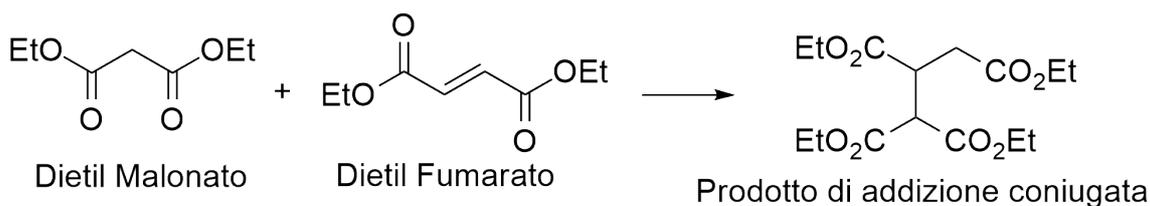
**Schema 17:** Competizione tra reazione di addizione coniugata (controllo termodinamico) e reazione di addizione diretta (controllo cinetico)

Come si può notare dallo *Schema 17*, il prodotto della reazione di condensazione aldolica diretta è più stericamente ingombrato. In tale maniera l'aumentare delle ramificazioni fa sì che il nucleofilo tenda ad accelerare il processo retro-aldolico in modo da garantire alla molecola di liberarsi della tensione sterica formatasi, favorendo così la formazione del prodotto termodinamico di addizione coniugata.

Ai fini del controllo della reazione risulta di notevole importanza anche la stabilità dell'anione enolato intermedio formatosi. Infatti, più questo è stabile più sarà facile che la reazione di equilibrio torni indietro e favorisca il prodotto di addizione. Per cui se vicino all'enolato neofornato vi saranno gruppi elettron-attrattori (per esempio gruppi esterei) questo sarà più stabile.

Un ruolo importante è affidato anche alla natura del gruppo carbonilico dell'elettrofilo  $\alpha,\beta$ -insaturo. Infatti, più questo è elettrofilo maggiori saranno le possibilità di addizione diretta. Così le aldeidi essendo poco ingombrate saranno molto reattive verso l'addizione diretta, ma se le si associa al giusto enolato si potrà favorire anche l'addizione coniugata. Di contro gli esteri e le ammidi sono molto meno elettrofili e quindi sono già degli ottimi substrati per l'addizione coniugata.

<sup>17</sup> Clayden, Greeves & Warren; *Organic Chemistry*; 2012; Ed. Oxford.



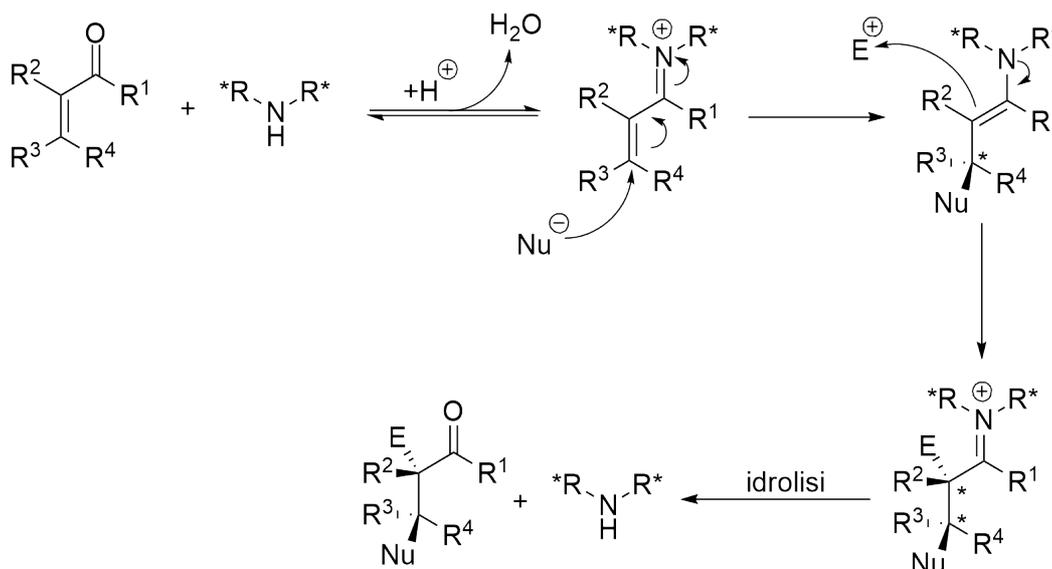
*Schema 18: Addizione coniugata su esteri (unico prodotto termodinamico)*

Comunque, con i meccanismi fino ad ora descritti, si è sempre schematizzata una base generica con la quale non si riuscirebbe ad imporre alcun tipo di stereoselezione.

Così, per cercare di portare a compimento una reazione di addizione di Michael di tipo asimmetrico, e quindi riuscire a differenziare la faccia di attacco nel momento di addizione del nucleofilo sul carbonio  $\beta$  dell'elettrofilo accettore, esistono differenti metodiche. Di queste le due più comunemente usate sono:

- Deprotonazione del nucleofilo mediante l'utilizzo di una base chirale che formi una coppia ionica chirale che quindi potrà attaccare l'elettrofilo in maniera asimmetrica;
- Catalisi a trasferimento di fase, nella quale la deprotonazione viene effettuata da una base chirale che poi trasferisce direttamente il nucleofilo attivato sul substrato elettrofilo in maniera asimmetrica.<sup>4</sup>

Esistono comunque anche altre metodologie meno classiche per effettuare una reazione di addizione di Michael asimmetrica, che possono essere affiancate a quelle fino ad ora descritte. Una di queste consiste nell'attivare l'accettore di Michael  $\alpha,\beta$ -insaturo mediante la formazione, reversibile, di uno ione imminio chirale (Schema 19). Questo potrà così successivamente

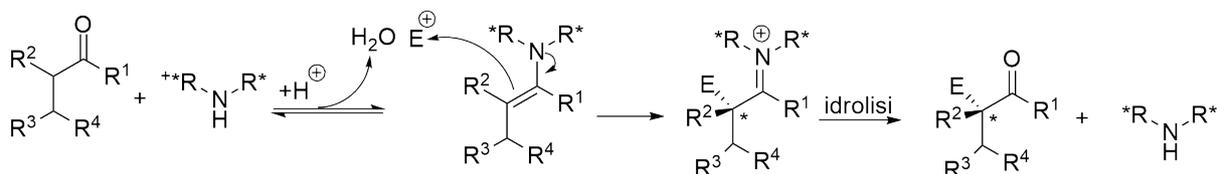


*Schema 19: Attivazione dell' accettore di Michael mediante intermedio imminico*

<sup>4</sup> Albrecht Berkessel, Harald Groger; *Asymmetric Organocatalysis*; WILEY-VCH; 2005

subire la reazione di addizione enantioselettiva da parte del nucleofilo. Tutto ciò porterà alla formazione di un'enammina che, eventualmente, con una reazione tandem potrà anche reagire con un gruppo elettrofilo. Il prodotto di tale reazione intermedia potrà poi essere direttamente idrolizzato nel prodotto finale con i due atomi di carbonio chirali in posizione  $\alpha$  e  $\beta$  al carbonile.

Un altro approccio alternativo, invece, potrebbe essere quello di far passare il nucleofilo per un intermedio enamminico. Infatti, nel caso in cui il nucleofilo attivato fosse un anione enolato, questo potrebbe reagire per dare direttamente un'enammina chirale. Quest'ultima formata, reversibilmente, per reazione del composto carbonilico di partenza con un'ammina secondaria chirale. Così l'enammina formata potrebbe reagire con l'elettrofilo accettore di Michael  $\alpha,\beta$ -insaturo per portare a compimento la reazione di addizione coniugata (Schema 20).



**Schema 20:** attivazione del donatore carbonilico mediante formazione di enammina

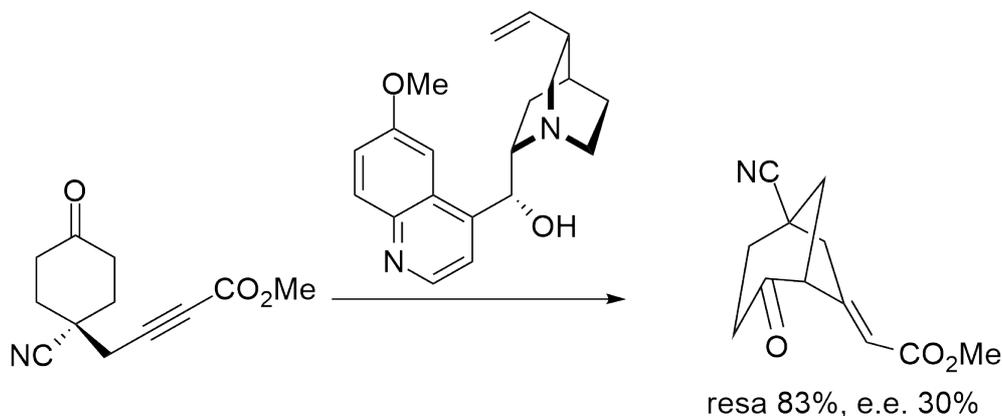
Comunque, uno dei motivi per cui tali reazioni di addizioni coniugate risultano molto importanti è che i due gruppi carbonilici presenti nella molecola neofornata saranno ben distanti l'uno dall'altro, mentre il nuovo legame C-C formato sarà perfettamente nel centro della molecola stessa. Questo facilita la costruzione di molecole ben più complesse, così che si possano sintetizzare prima lo scheletro della stessa per poi funzionalizzarlo mediante la formazione di nuovi legami C-C in appositi punti. Questo permette l'utilizzo di vie sintetiche convergenti piuttosto che lineari.

**1.2.1 ADDIZIONE CONIUGATA ED ASIMMETRICA DI CHETONI A COMPOSTI CARBONILICI  $\alpha,\beta$ -INSATURI:** La reazione di addizione di Michael asimmetrica di chetoni a composti carbonilici  $\alpha,\beta$ -insaturi è una reazione già conosciuta a partire dal 1969<sup>18</sup>. Questo tipo di addizione coniugata è stata successivamente studiata a fondo anche con diversi tipi di sistemi catalitici (catalisi omogenea e a trasferimento di fase) investigando una gran quantità di organocatalizzatori chirali (come i derivati degli alcaloidi della Cinchona, piccoli peptidi, derivati amminici chirali, sia primari che secondari, ecc.).<sup>19</sup>

<sup>18</sup> Yamada S, Hiroi K, Achiwa K; *Tetrahedron Lett.*; **1969**; 4233–4236

<sup>19</sup> Rainer Mahrwald; *Enantioselective Organocatalyzed Reactions II*; **2011**; Ed. Springer

Per quanto riguarda l'uso di catalizzatori derivati dagli alcaloidi della Cinchona il primo esempio di reazione di addizione di Michael asimmetrica risale al 1979.<sup>20</sup> Questa fu una reazione di sintesi del sesquiterpene acido irsutico, ottenuto con una stereoselettività del 30% usando come catalizzatore la chinina (Schema 21).

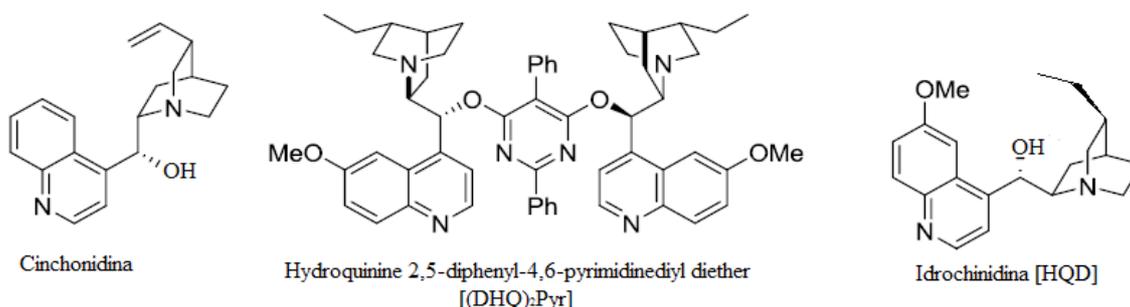


**Schema 21:** Prima Addizione di Michael di un sistema chetonico catalizzata da Chinina<sup>18</sup>

In seguito a diversi studi, nel corso degli anni, si è giunti alla conclusione che i chetoni siano i migliori nucleofili per tali tipi di reazioni, sebbene le addizioni intermolecolari funzionino abbastanza bene anche con esteri e ammidi. Si è visto infatti che i substrati chetonici presentano un'elevata tolleranza nei confronti dei possibili sostituenti presenti (alchili, arili e chetoni eteroarilici).

Per quel che riguarda gli accettori di Michael, invece, gli enoni sono i migliori elettrofili, seguiti dagli esteri  $\alpha,\beta$ -insaturi e dalle immidi  $\alpha,\beta$ -insature.

Qui di seguito (Schema 22) riporto una selezione di catalizzatori derivati da alcaloidi della Cinchona usati di frequente per reazioni di addizione di Michael asimmetriche tra substrati carbonilici ed accettori di Michael carbonilici  $\alpha,\beta$ -insaturi.

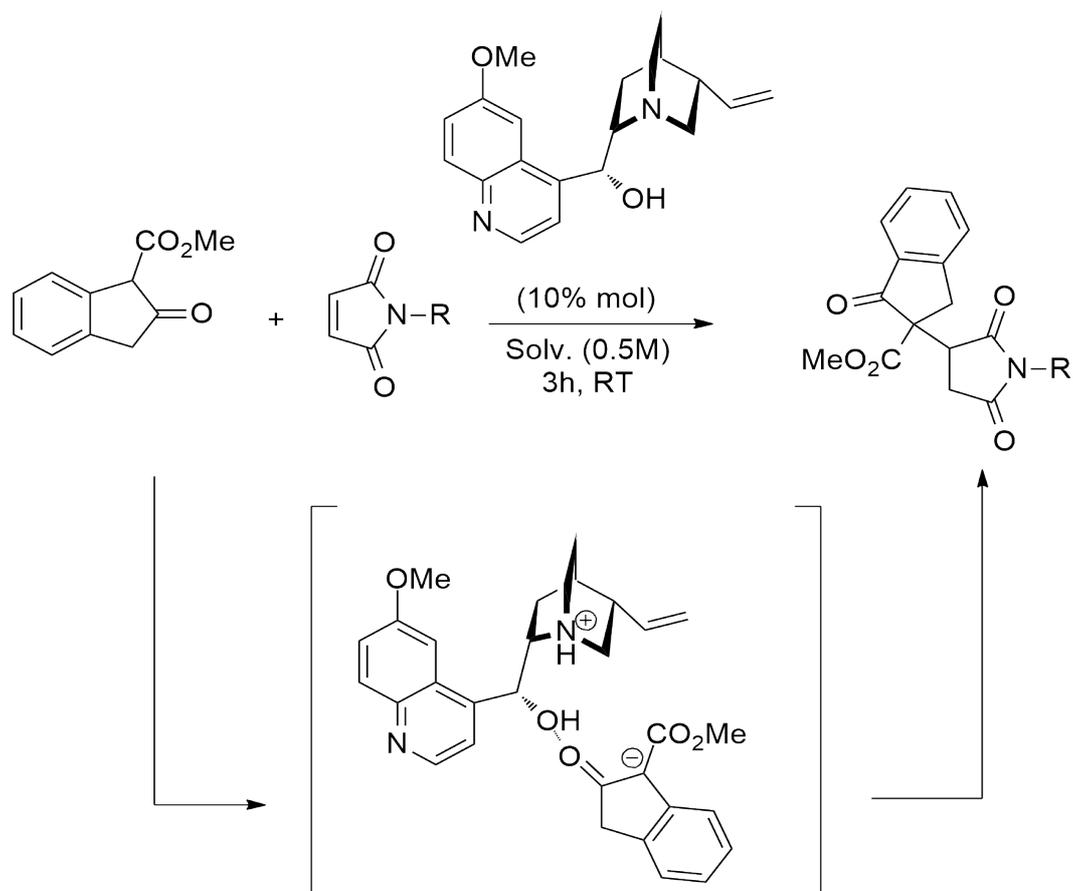


**Schema 22:** Esempi di catalizzatori derivati da alcaloidi della Cinchona

Infine, come esempio di reazione riporto qui di seguito la reazione di addizione di un substrato  $\beta$ -chetoestereo ad un accettore immidico  $\alpha,\beta$ -insaturo, sviluppato mediante l'uso di

20 Trost BM, Shuey CD, DiNinno F Jr, McElvain SS; *J. Am. Chem. Soc.*; **1979**; *101*: 1284–1285

un catalizzatore derivato di un alcaloide della Cinchona (Schema 23).<sup>7</sup>



**Schema 23:** Addizione di Michael intermolecolare mediante alcaloidi derivati dalla Cinchona

Come si vede dal meccanismo di reazione ipotizzato, nello stato di transizione la stereoselettività è dettata dalla conformazione che assume il sale di ammonio formatosi. Si ottiene quindi selettivamente l'anione enolato per deprotonazione del nucleofilo da parte della base amminica terziaria. Infine avviene l'addizione intramolecolare coniugata.

**1.3 ATROPISOMERIA:** Per atropisomeria si intende un tipo di stereoisomeria dovuta a rotazioni impedito attorno ad un legame, il tutto causato da sostituenti ingombranti che contribuiscono ad alzare la barriera sterica. Per cui, come definizione arbitraria, si definiscono gli atropisomeri come specie fisicamente separabili quando questi presentano un tempo di mezza vita di almeno 1000 secondi.<sup>21</sup>

La sintesi di composti stereoselettivi contenenti uno o più stereocentri si è dimostrata essere uno dei più importanti obiettivi da raggiungere in chimica. Nonostante ciò per un lungo

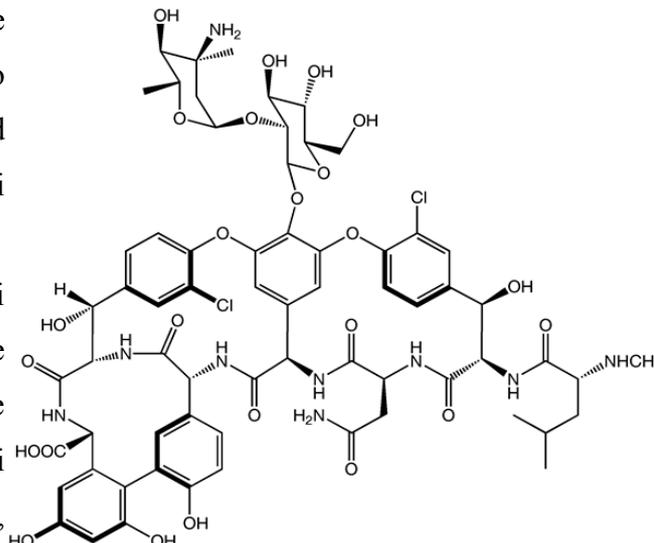
<sup>7</sup> G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, A. Cavalli, M. Locatelli, A. Mazzanti, P. Ricci, L. Sambri, P. Melchiorre; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2006**; *45*: 4966-4970.

<sup>21</sup> N.L. Allinger, E.E. Eliel, S.H. Willen; *Topics in Stereochemistry*; Ed. Wiley Interscience; **1983**; *14* :1-76.

periodo di tempo la chiralità assiale non ha mai suscitato grande interesse, almeno fino a quando non si è scoperto che la configurazione assiale di composti biarilici poteva essere fondamentale ai fini delle proprietà farmacologiche di alcuni prodotti bioattivi.<sup>22</sup>

L'attività ottica dovuta a chiralità assiale è conosciuta da quasi un secolo<sup>23</sup>, anche se il termine "atropisomerismo" (dal greco *a=non* e *tropos=gira*) venne introdotto solo successivamente da Kuhn nel 1933,<sup>24</sup> ed inizialmente si riferiva solo a composti biarilici.

In natura esistono diversi prodotti contenenti un asse di rotazionale stericamente ingombrato. La maggior parte di questi hanno mostrato caratteristiche di bioattività non indifferenti. Tra questi, quello che può probabilmente essere

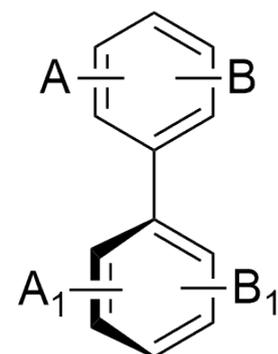


Schema 24: Vancomicina

considerato un esempio chiave e rappresentativo è l'antibiotico Vancomicina (Schema 24).<sup>25,26</sup>

Questa molecola contiene ben tre diversi tipi di stereoelementi (numerosi centri stereogenici, due piani chirali ed un asse chirale) che contribuiscono a fornirle la sua definita struttura rigida tridimensionale.

Oltre a risultare molto importanti dal punto di vista farmacologico, si è notato che composti biarilici con chiralità assiale dimostravano eccellenti proprietà catalitiche per trasferimento di fase.



Schema 25: Schema di un atropisomero biarilico

Così, una volta compresa l'importanza di tali composti biarilici si è cercato di sviluppare una grande varietà di metodiche utili per ottenere la costruzione e lo sviluppo di sistemi atropisomerici.

In linea generale si può dire che esistono almeno due condizioni fondamentali affinché un composto biarilico possa essere definito un atropisomero, ovvero la presenza di un asse rotazionale bloccato e la presenza di sostituenti su entrambi i lati, di almeno uno dei due anelli

22 G. Bringmann, C. Günter, M.Ochse, O. Schupp, S. Trasler; *Biaryls in nature*; Vienna; Ed. Springer; **2001**; 82: 1-249

23 C.H. Christie, J. Kenner; *J. Chem. Soc.*; **1922**; 121: 614-620

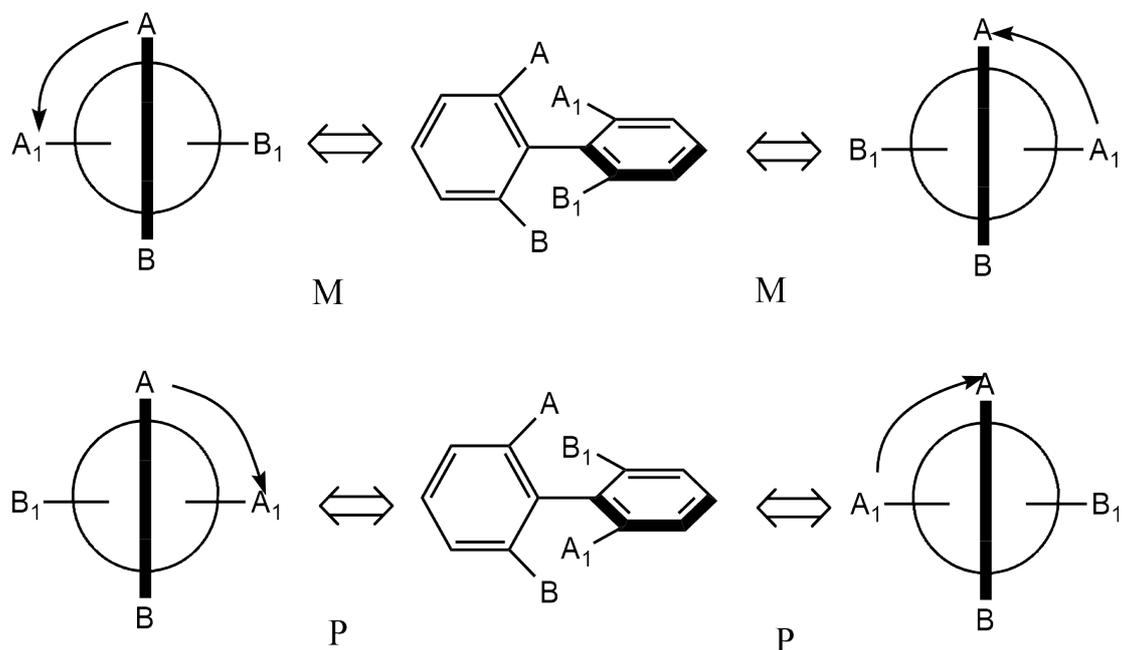
24 R. Kuhn, F.Deuticke, Leipzig; *Stereochemie: Molecular Asymmetrie*; Ed. Freudenberg; **1933**; 803-824

25 D.H. Williams, B. Bradsley; *Angew. Chem.*; **1999**; 111: 1264-1286 & *Angew. Chem. Int. Ed.*; **1999**; 38: 1172-1193

26 K.C. Nicolau, C.N.C. Boddy, S. Bräse, N. Wissinger; *Angew. Chem.*; **1999**; 111: 2230-2287 & *Angew. Chem. Int. Ed.*; **1999**; 38: 2096-2152

fenilici, che siano differenti tra loro (Schema 25).

Come prima cosa bisogna quindi essere in grado di riconoscere i vari atropisomeri e nominarli in maniera appropriata per evitare di creare ancora ulteriore confusione.



**Schema 26:** Assegnazione della configurazione assoluta mediante proiezione di Newman

Per cui, la configurazione assoluta di un composto atropisomerico può essere definita mediante un'analisi della proiezione di Newmann lungo l'asse biarilica. Infatti, dopo aver assegnato le priorità ai sostituenti in posizione orto (o eventualmente anche meta se sono abbastanza ingombranti da impedire la rotazione anche a tale distanza) la configurazione viene associata seguendo l'angolo di  $90^\circ$  più corto tra il sostituente a priorità maggiore di un anello arilico ed il sostituente a maggiore priorità sull'altro anello. Se tale angolo ruota in senso antiorario allora la configurazione assoluta verrà definita *M*, viceversa se l'angolo prosegue in maniera oraria la configurazione sarà definita *P* (Schema 26).<sup>27</sup>

Un altro fattore fondamentale per poter definire un composto come atropisomerico è la presenza di un asse di rotazione bloccato. Su tale fattore la temperatura gioca un ruolo fondamentale. Infatti, anche un composto biarilico con un basso grado di ingombro sterico se raffreddato alla giusta temperatura può presentare rotazione impedita.<sup>28</sup>

Da un altro punto di vista, però, dei composti biarilici con chiralità assiale a temperatura ambiente se sottoposti a riscaldamento possono andare in contro ad equilibrione

<sup>27</sup> G. Helmchen, R.W. Hoffman, J. Mulzer, E. Schauman; *Methods of Organic Chemistry*; Ed. Thieme; **1995**; 21A: 10-13

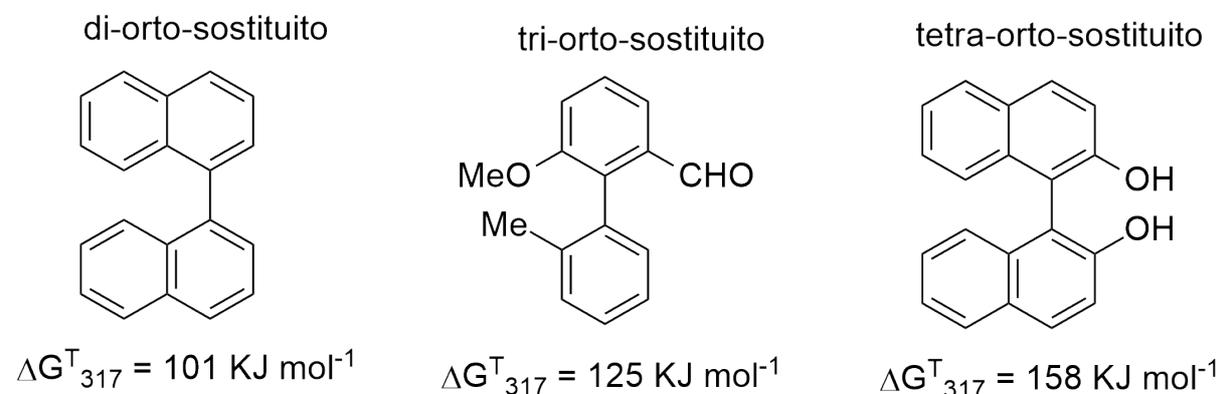
<sup>28</sup> E.L. Eliel, S.H. Wilen; *Stereochemistry of Organic Compounds*; Ed. Wiley; **1994**; 1147

atropisomerica.

Così, la stabilità configurazionale dell'asse di chiralità è dettata essenzialmente da tre fattori: la quantità di ingombro sterico fornito dai sostituenti in prossimità dell'asse, l'esistenza, ed eventualmente la lunghezza e la rigidità, di ponti che uniscano le due posizioni in orto dei due anelli arilici, ed infine la possibilità di un meccanismo di atropisomerizzazione differente dalla semplice rotazione attorno ad un asse (possibilità di reazioni intramolecolari o altri meccanismi che portino ad una interconversione dei due atropisomeri).

In seguito a diversi studi riguardanti tali composti atropisomerici si è scoperto che la rotazione fisica attorno all'asse chirale avviene passando attraverso uno stato di transizione. Così facendo i legami dei sostituenti situati in prossimità all'asse di rotazione vengono distorti per facilitare il passaggio di un sostituente attorno all'altro.<sup>29</sup>

Come regola generale si può affermare che maggiore sarà il numero di gruppi in posizione orto all'asse di rotazione maggiore sarà la barriera energetica frapposta tra un atropisomero e l'altro. Così nel caso di un composto di-orto-sostituito si avrà atropisomerizzazione solo se i suoi sostituenti saranno molto ingombranti, in maniera tale che interagendo anche solo con il piccolo atomo di idrogeno corrispondente forniscano una repulsione sterica sufficiente (Schema 27).<sup>28</sup>



**Schema 27:** Barriere energetiche di atropisomerizzazione di alcuni composti di-, tri- e tetra-orto-sostituiti

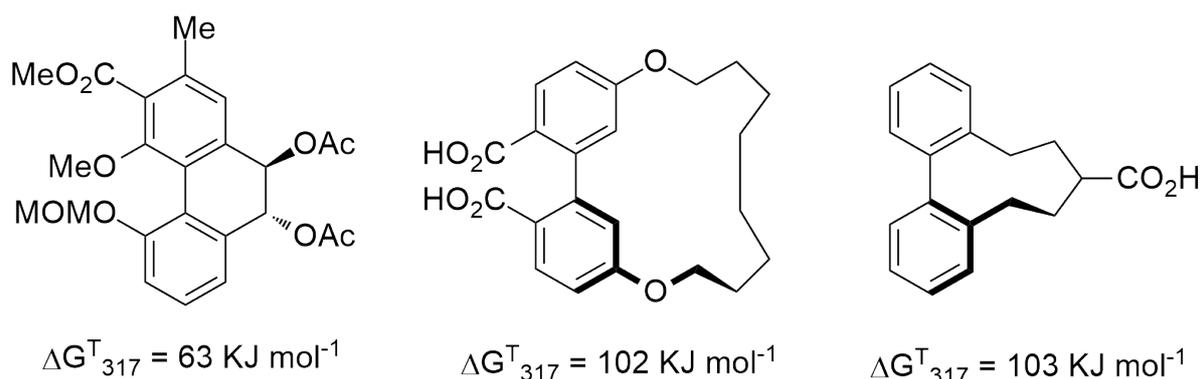
Comunque, anche la sola presenza di sostituenti voluminosi in posizione meta può contribuire ad aumentare la barriera di atropisomerizzazione, poiché questi "spingeranno" il sostituente in orto, così che la sua distorsione per passare attraverso lo stato di transizione sia resa più difficoltosa.

Per quanto riguarda l'effetto portato da sostituenti posti a ponte tra i due anelli arilici, in posizioni orto rispetto all'asse, in seguito a diversi studi si è giunti a conclusione che quando a

29 G. Bringmann, A.J. Price Mortimer, P.A. Keller, M.J. Gresser, J. Garner, M. Breuning; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2005**, *44*: 5384-5427

far da ponte tra i due anelli vi è un solo atomo, formando così un anello a 5, la rotazione a temperatura ambiente non è quasi mai ostacolata.<sup>30</sup> Lo stesso avviene spesso anche per gli anelli a ponte a 6 atomi. Di contro si è osservato che composti biarilici contenenti degli anelli a 7 atomi come ponti che uniscono le due posizioni in orto presentano una certa stabilità rotazionale (Schema 28).<sup>31</sup>

Per cui in seguito a diverse osservazioni sperimentali si è giunti alla conclusione che maggiore è il numero di atomi formanti l'anello a ponte tra i due anelli arilici maggiore sarà la barriera rotazionale di atropisomerizzazione.



**Schema 28:** Composti biarilici, e relative barriere rotazionali, con ponti ciclici in posizione orto

**1.3.1 SINTESI DI ATROPISOMERI BIARILICI MEDIANTE REAZIONE ASIMMETRICA DI COUPLING:** L'approccio più classico per la sintesi di composti biarilici con chiralità assiale è quello di effettuare una reazione diretta di coupling atroposelettiva tra due gruppi arilici, così che la costruzione dell'asse avvenga in maniera simultanea con la desimmetrizzazione portata principalmente dalle interazioni con il sistema catalitico. Comunque, esistono diverse metodologie per imporre le specifiche stereochimiche volute, che si possono essenzialmente dividere in due tipi di approcci: diastereo- ed enantio-selettivi (Schema 29).

Metodi Diastereoselettivi:

- a) Il metodo più semplice prevede l'incorporazione di un ponte chirale che riesca a creare un collegamento tra i due substrati arilici, favorendo così una reazione intramolecolare che porti al prodotto finale. Le prime applicazioni di tale genere risalgono ai primi anni '80.<sup>32</sup>
- b) Un'altra metodica molto utile prevede l'utilizzo di sistemi arilici modificati in

30 S. Gladiali, A. Dore, D. Fabbri, O. De Lucchi, G. Valle; *J. Org. Chem.*; **1994**; *59*: 6363-6371

31 M. Hatsuda, H. Hiramatsu, S. Yamada, T. Shimizu, M. Seki; *J. Org. Chem.*; **2001**; *66*: 4437-4439

32 S. Miyano, H. Fukushima, S. Handa, H. Ito, H. Hashimoto; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*; **1988**; *61*: 3249 – 3254.

posizione orto, rispetto al sito di formazione dell'asse, con sostituenti chirali ingombranti. Così facendo il sistema arilico in questione si comporta quasi come se fosse un ausiliare chirale, guidando selettivamente la reazione di coupling col substrato scelto.

- c) Un'ulteriore strategia prevede l'utilizzo di un elemento stereogenico rimovibile legato, in maniera non covalente, ad uno dei due sistemi arilici. Tale requisito spesso si ottiene formando dei complessi planari chirali tra il sistema arilico ed un metallo di transizione opportunamente coordinato.<sup>33</sup>

Metodi Enantioselettivi:

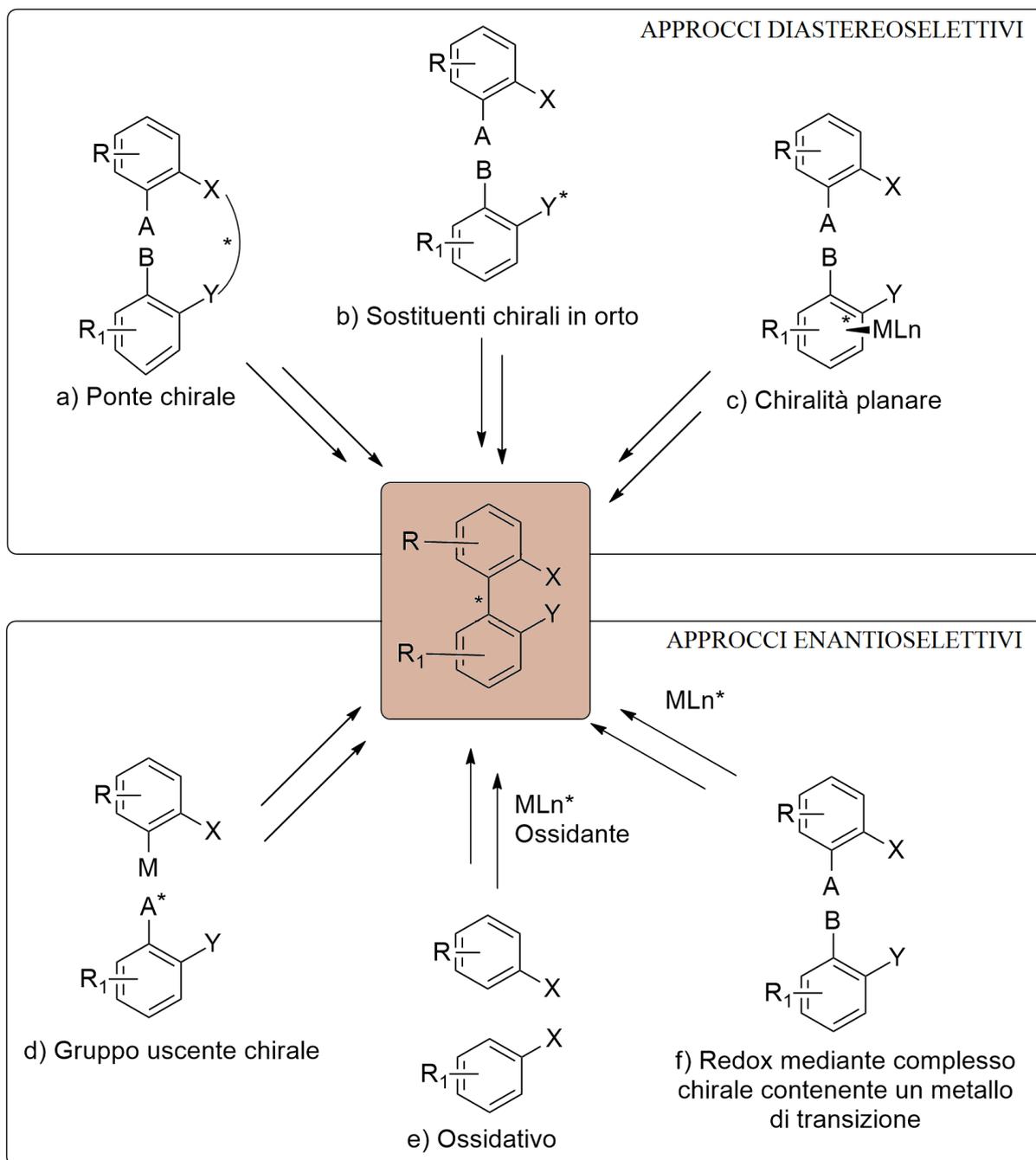
- d) La sintesi di sistemi biarili mediante sostituzione nucleofila aromatica offre la possibilità di usare dei gruppi uscenti chirali come fonte delle informazioni asimmetriche da imporre al prodotto finale. Così si introduce in maniera semplice il carattere di ausiliare chirale in uno dei sostituenti dei due substrati arilici di partenza senza, però, avere poi un passaggio obbligato di rimozione di questo. Inoltre essendo tale sostituente molto vicino al centro si ottengono spesso elevati valori di enantioselettività.
- e) La reazione di coupling ossidativa di fenoli è la metodica più utilizzata per la biosintesi di composti biarilici naturali. Inserendo dei sostituenti asimmetrici nei substrati di partenza si può riuscire a trasformare tale semplice metodica in una facile via di accesso verso composti atropisomerici. I catalizzatori più studiati ed usati sono dei sali di rame di ammine chirali.
- f) Infine, di recente, si sono sviluppate anche metodiche che prevedono l'utilizzo di catalizzatori chirali bidentati che portano alla reazione di coupling mediante reazioni redox. Tali strategie sintetiche inizialmente venivano usate solo per le sintesi non-stereoselettive, ma, in seguito ad osservazioni sui vari possibili benefici che se ne potevano ricavare (blande condizioni di reazione, vasta gamma di substrati tollerati, ecc.) si provò ad estenderla anche a reazioni enantioselettive.

La reazione risulta molto favorevole perchè prevede la formazione del prodotto finale avviene direttamente in situ, senza quindi la necessità di ulteriori passaggi, ed inoltre funziona per via catalitica, abbattendo così i costi. Si usano spesso dei catalizzatori organo-metallici chirali.<sup>29</sup>

---

33 K. Kamikawa, M. Uemura; *Synlett.*; **2000**; 938–949

29 G. Bringmann, A.J. Price Mortimer, P.A. Keller, M.J. Gresser, J. Garner, M. Breuning; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2005**; 44: 5384–5427



*Schema 29: Strategie di base per la diretta costruzione di assi chirali atroposelettive*

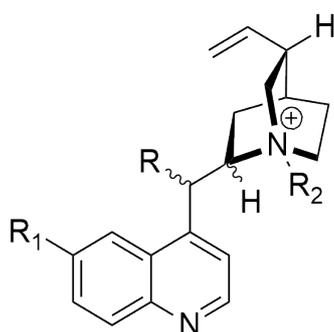
**1.3.2 ATROPISOMERI NON-BIARILICI:** Fin ora si è discusso solo di atropisomeria dovuta alla presenza di un asse chirale tra due strutture aromatiche. In realtà, questa rappresenta solo una sotto classe dei vari possibili atropisomeri. Così negli ultimi anni si è sviluppato sempre di più l'interesse verso la sintesi di composti atropisomerici che non coinvolgessero strutture biariliche, aprendo così il campo a nuove vie sintetiche

enantioselettive.

La sintesi di atropisomeri non-biarilici risulta, comunque, spesso più difficoltosa rispetto ai composti biarilici, infatti, di solito sono richiesti diversi passaggi tediosi: separazione mediante cromatografia su fase stazionaria, risoluzione cinetica e/o termodinamica, approccio mediante l'uso di chiral-pool o ausiliari chirali, ecc.<sup>34</sup>

Strutture atropisomeriche si possono formare anche per reazioni di addizioni, come possono essere quelle di Friedel-Crafts o di Michael, o anche condensazioni aldoliche.

Si è dimostrato che le ammine primarie catalizzano le reazioni aldoliche con ottimi risultati



R = OAlk, OAr, OSiR<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCSNHAik

R<sub>1</sub> = OAlk, OCOR, NHCSNHAik

R<sub>2</sub> = Bn, Anthr, F, Cl

**Schema 30:** Catalizzatore alcaloide derivato della Cinchona funzionalizzato

soprattutto con substrati stericamente ingombranti.<sup>35</sup> Mentre, reazioni di amminazione di Friedel-Crafts possono essere catalizzate in maniera ottimale usando derivati di alcaloidi della Cinchona, dove i gradi di selettività e di conversione raggiunti possono largamente variare in base al tipo di funzionalizzazione imposta all'ammina terziaria presente nella struttura del catalizzatore (Schema 30).<sup>29</sup>

Un tipo di atropisomeri di importanza sintetica, poiché possono essere utilizzati come precursori di antibiotici non steroidei, sono composti derivanti da aniline N-sostituite. In tali composti si riesce ad ottenere chiralità assiale grazie a due atomi in configurazione sp<sup>2</sup>, solitamente di azoto o di carbonio, che permettono una rotazione, abbastanza lenta da poter essere definita impedita, del legame singolo frapposto tra i due atomi.

Comunque, sebbene le caratteristiche rotazionali di queste molecole siano note già da tempo solo negli ultimi anni si è proceduto a studiare la reazione di formazione di questi assi in maniera stereocontrollata.<sup>36</sup>

Il primo esempio di reazione asimmetrica indotta per formazione di un asse chirale C-N risale al 1941.<sup>37</sup> Da quel momento gli studi si sono estesi anche a substrati amminici e immidici. Di quest'ultimi una classe che ha suscitato grande interesse è quella delle N-aril maleimmidi, anche perchè la simmetria del gruppo ammidico/immidico ne semplificava nettamente lo

34 S. Brandes, B Niess, M. Bella, A. Prieto, J. Overgaard, K.A. Jørgensen; *Chem. Eur. J.*; **2006**; *12*: 6039-6052.

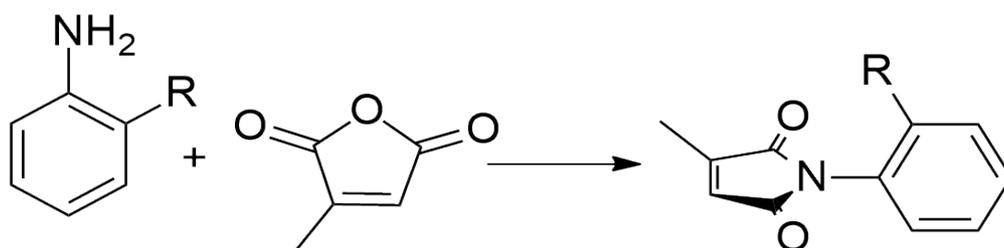
35 F.R. Clemente, K.N. Houk; *J. Am. Chem. Soc.*; **2005**; *127*: 11294-11302

36 Clayden; *J. Angew. Chem. Int. Ed.*; **1997**; *36*: 949.

37 D.P. Curran, H.Y. Qi, S.J. Geib, N.C. DeMello; *J. Am. Chem. Soc.*; **1994**; *116*: 3131.

studio.

Da letteratura si sa che sostituenti di media misura in posizione orto rispetto all'asse C-N presentano una barriera energetica per la rotazione dell'asse sufficientemente elevata, tale da consentire la formazione di atropisomeri.

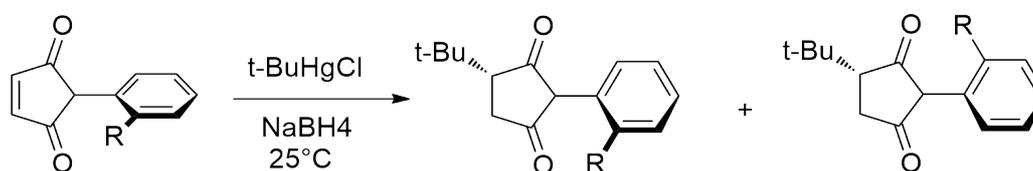


**Schema 31:** Esempio di un derivato Maleimidico come atropisomero

Tali tipi di molecole si presentano con un asse di chiralità dovuto a due atomi ibridizzati  $sp^2$  uniti da un singolo legame. Così le *N*-fenil-maleimmidi, come le *N*-fenil-ammidi, nel loro stato fondamentale sono molecole non planari, poiché costrette ad essere distorte in virtù delle sfavorevoli interazioni steriche che si instaurano tra gli atomi di ossigeno (o eventualmente altri sostituenti nel caso di *N*-Fenilammidi) e i sostituenti presenti sull'anello fenilico.

Più grande sarà il sostituito "R" maggiore sarà l'angolo di torsione rispetto all'asse, e maggiore sarà tale angolo maggiore sarà anche la barriera energetica atropisomerica a temperatura ambiente che si ottiene desimmettizzando la molecola mediante reazione con appropriati substrati (reazioni di addizioni di Diels-Alder, addizioni radicaliche, addizioni di Michael, ecc.).

A dimostrazione di tutto ciò si può prendere come esempio il lavoro svolto da Curran nel 1994, dove si nota come al variare delle dimensioni del sostituito "R", più o meno ingombrante, i rapporti tra i due diastereoisomeri ottenuti mediante desimmettrizzazione (reazione di addizione radicalica) variano (Schema 32).<sup>37</sup>



dopo 60 minuti di reazione

- |             |       |
|-------------|-------|
| a) R = Et   | 52:48 |
| b) R = i-Pr | 52:48 |
| c) R = t-Bu | 85:35 |

**Schema 32:** Rapporti di due stereoisomeri al variare del sostituito sull'anello aromatico

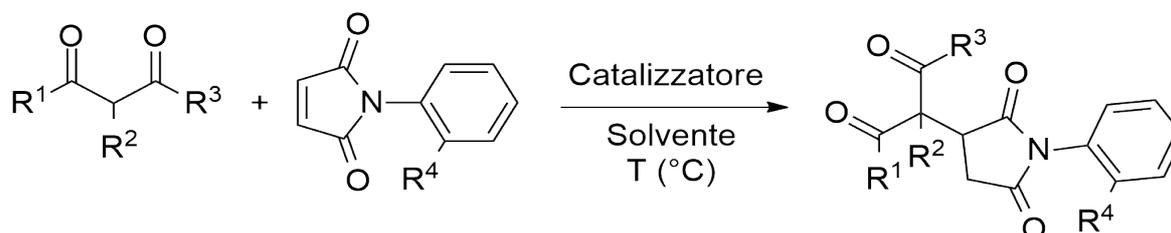
<sup>37</sup> D.P. Curran, H.Y. Qi, S.J. Geib, N.C. DeMello; *J. Am. Chem. Soc.*; **1994**; *116*: 3131

Si dimostra così come all'aumentare dell'ingombro portato dal sostituente in orto al sito di formazione dell'asse chirale si riesca a discriminare la formazione di uno stereoisomero rispetto all'altro.

## 2 RISULTATI E DISCUSSIONE:

L'obiettivo di questa tesi sperimentale è quello di effettuare una reazione di addizione coniugata di Michael di sistemi 1,3-dicarbonilici atroposelettiva su substrati maleimmidici opportunamente sostituiti, catalizzata da derivati di alcaloidi naturali della Cinchona.

Precisamente, attraverso questo studio si vuole cercare una via sintetica che possa portare alla formazione di due differenti elementi di chiralità, un asse e due centri chirali, con configurazione stereochimica definita mediante reazione di desimmetrizzazione di substrati maleimmidici.



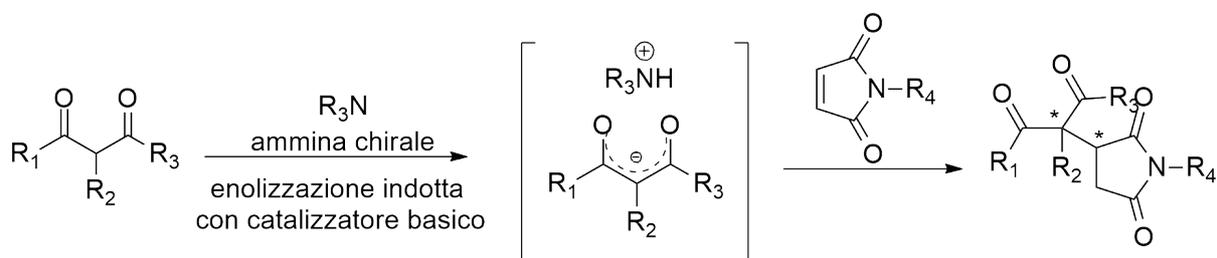
*Schema 33: Reazione di desimmetrizzazione di derivati maleimmidici*

Tale processo di sintesi risulta importante ed innovativo in quanto si vuole ottenere una reazione di desimmetrizzazione atroposelettiva, contemporaneamente dell'asse prochirale e dei due atomi di carbonio del doppio legame della maleimmide stessa. La sintesi di tali composti è importante per la possibilità di poter successivamente derivatizzare i gruppi sostituenti, in modo da creare building blocks per lo sviluppo di molecole ben più complesse. Ciò nonostante, questo tipo di reazione fino ad ora non è stato studiato a fondo poiché, di contro, presenta non poche difficoltà, legate essenzialmente a fattori sterici.

**2.1 DIFFERENZE CON GLI STUDI ANTECEDENTI:** Osservando i derivati fenilmaleimmidici presentanti sostituenti in orto molto ingombranti, tali da impedire la rotazione del legame C-N a temperatura ambiente, ci si è posti una domanda: sarebbe possibile realizzare una reazione organocatalitica di desimmetrizzazione, sia dell'asse prochirale che dei due atomi di carbonio presenti sull'anello a cinque termini della maleimmide, attraverso una qualunque reazione che porti alla formazione enantioselettiva contemporaneamente di stereocentri ed una asse chirale?

Partendo da questo quesito si è cercato di verificare la nostra ipotesi prendendo come punto di riferimento la reazione più semplice che attirasse la nostra attenzione, cioè quella sviluppata

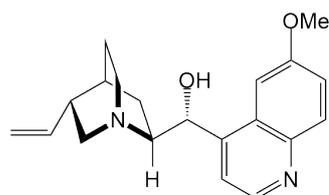
da Melchiorre.<sup>7</sup> Nel suo studio viene infatti descritto lo sviluppo di una reazione di addizione coniugata di substrati 1,3-dicarbonilici a substrati maleimmidici al fine, però, di formare due soli centri quaternari chirali (Schema 34). Da qui è nata l'intenzione di provare ad inserire nel prodotto finale un ulteriore elemento di chiralità: un asse chirale.



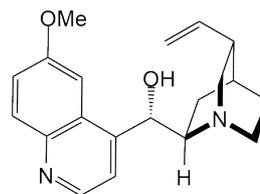
**Schema 34:** Reazione di addizione di substrati 1,3-dicarbonilici ad accettori di Michael maleimmidici

Per quanto concerne i catalizzatori, sfruttati nel lavoro sopra descritto, vengono usati derivati di alcaloidi naturali della Cinchona (Schema 35).

Alcaloidi naturali della Cinchona

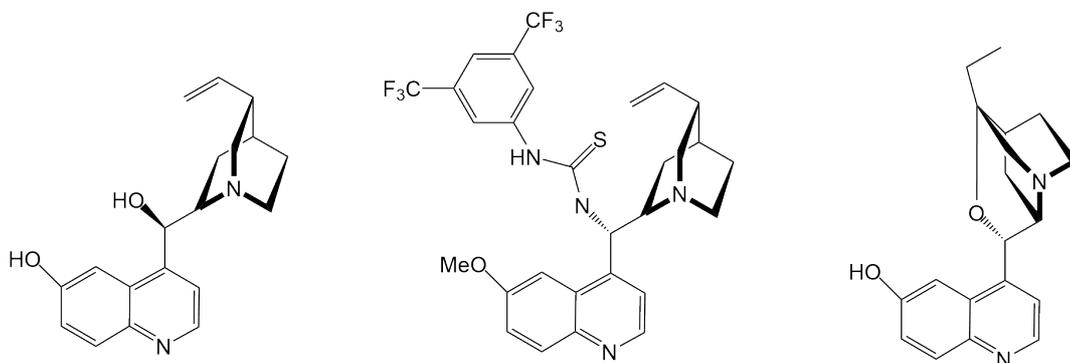


Chinina (Q)



Chimidina (QD)

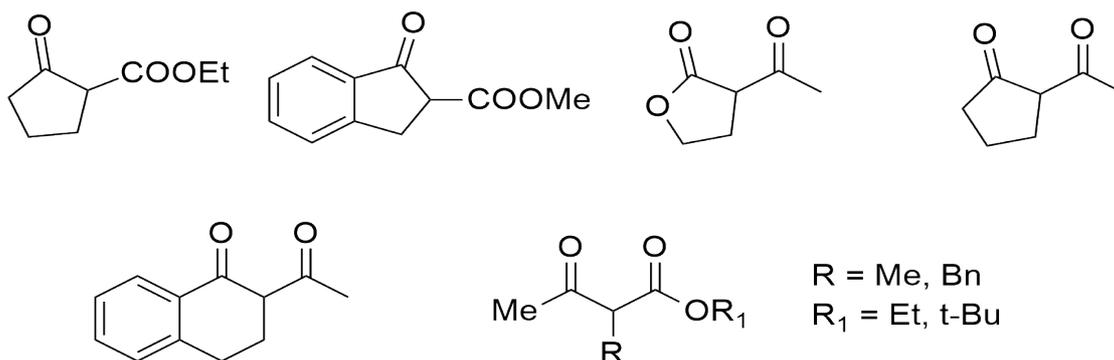
Alcaloidi derivati sinteticamente



**Schema 35:** Catalizzatori alcaloidi usati nello studio di Melchiorre<sup>7</sup>

Infine, dallo studio di Melchiorre<sup>7</sup> emerge che per la formazione di soli due centri chirali la reazione può avvenire con ottimi valori di resa, di enantio- e di diastereo-selezione usando diverse tipologie di substrati dicarbonilici:  $\beta$ -chetoesteri (sia ciclici che aciclici) e  $\beta$ -dichetoni con sostituenti di diversa natura e ingombro (Schema 36).

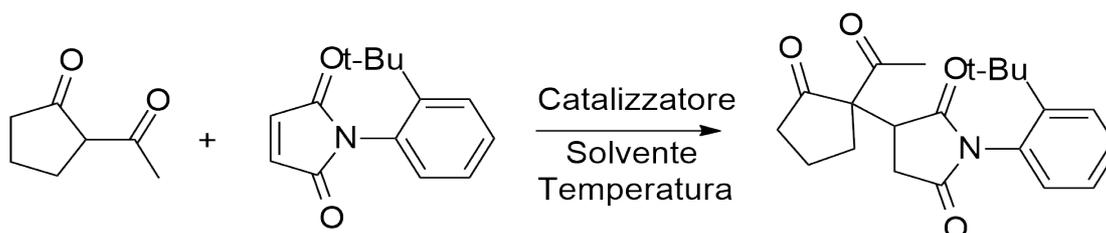
<sup>7</sup> G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, A. Cavalli, M. Locatelli, A. Mazzanti, P. Ricci, L. Sambri, P. Melchiorre; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2006**; *45*: 4966-4970.



**Schema 36:** *Substrati usati nello studio di Melciorre et al.*

**2.2 SCREENING DEI PARAMETRI PRINCIPALI:** Nell'affrontare tale tipo di studio come prima cosa bisogna effettuare delle reazioni di screening preliminari utili a determinare le migliori condizioni operative di partenza.

Come substrato 1,3-dicarbonilico è stato scelto il 2-acetilciclopentanone e come accettore di Michael carbonilico  $\alpha,\beta$ -insaturo si è optato per la (*N*-(2-*tert*-butil)fenil)maleimmide (Schema 37).

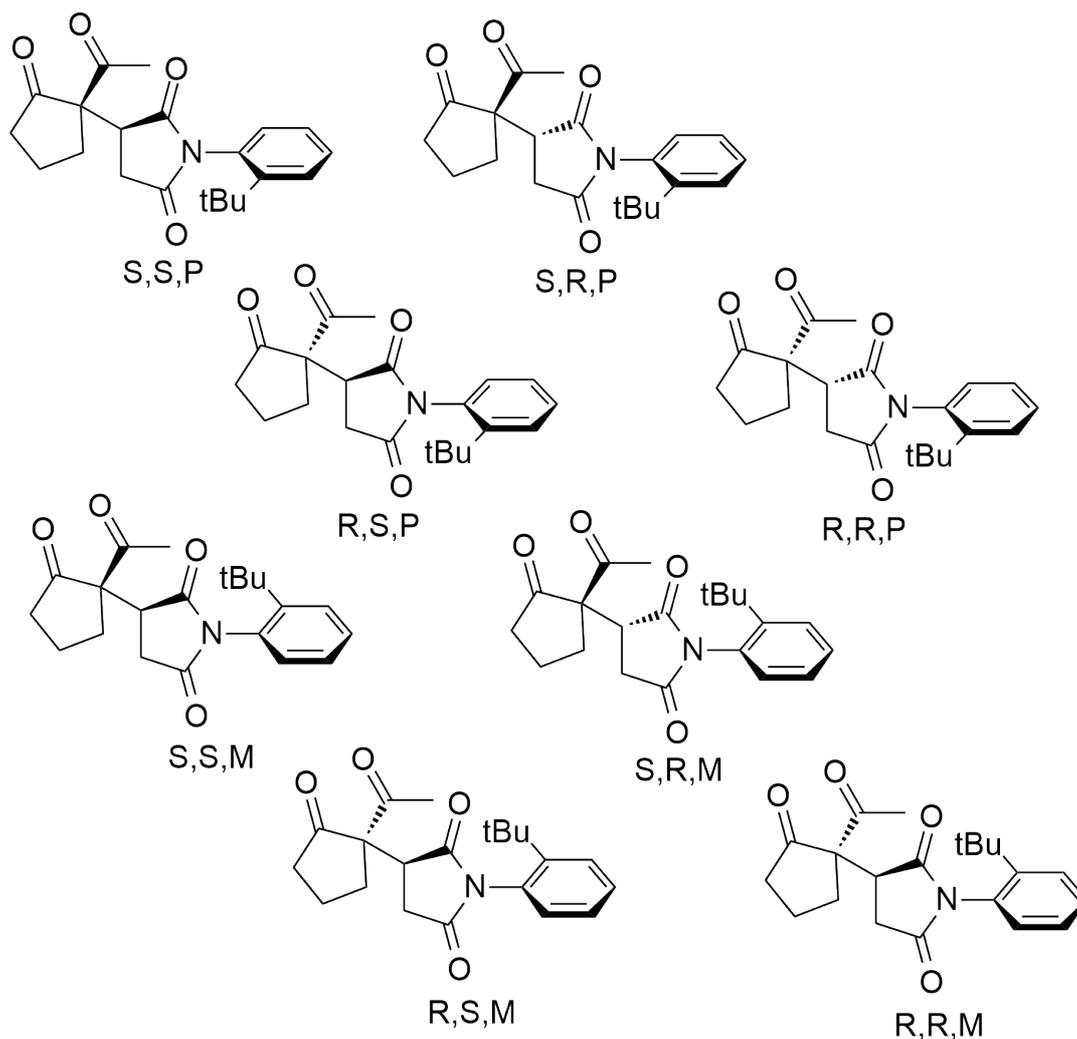


**Schema 37:** *Reazione studiata per le reazioni di Screening*

In questa reazione si vengono a formare tre differenti elementi di simmetria pertanto si potrebbero ottenere come prodotti otto differenti stereoisomeri (Schema 38).

Di questi però sperimentalmente si è visto che quattro vengono discriminati, si formano infatti solo due coppie di diastereoisomeri. La spiegazione di ciò si può trovare nell'azione del catalizzatore che è in grado di discriminare una sola faccia di attacco per la reazione di addizione coniugata.

Al fine di ottenere risultati comparabili le reazioni di screening sono state effettuate tutte utilizzando le stesse condizioni operative, ovvero: una quantità di catalizzatore (loading catalitico) pari al 10% molare rispetto ai reagenti, substrati aggiunti in quantità equimolare, un tempo di reazione di 72 ore e quantità di substrato usate pari a 0.1 mmol in 400 $\mu$ L di solvente. Le prime reazioni effettuate sono servite per investigare l'influenza dei diversi catalizzatori su resa, diastereo- (d.r.) ed enantio-selezione (e.e.) (Tabella 1).

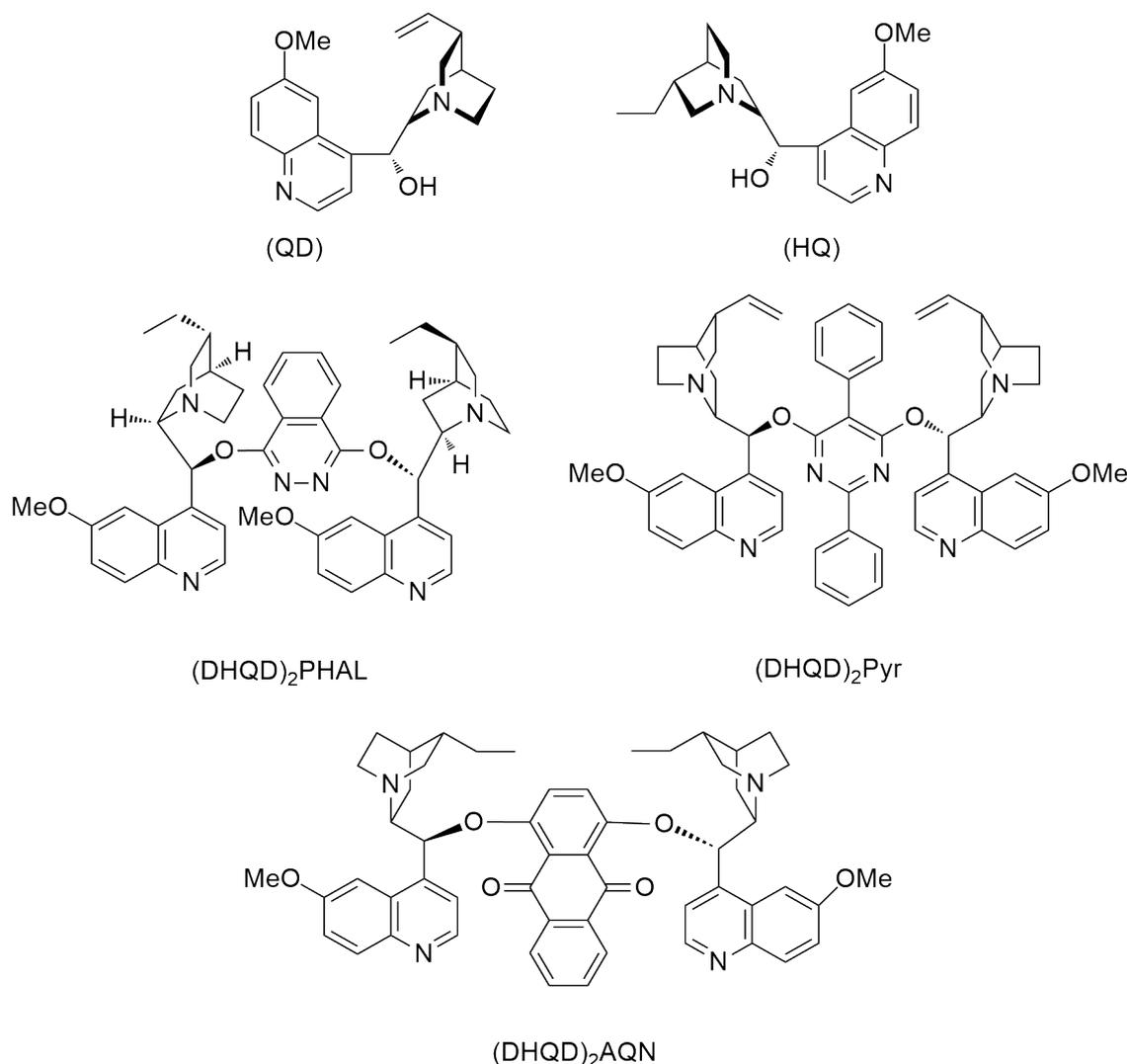


*Schema 38: Possibili stereoisomeri ottenibili*

Catalizzatore	Solvente (conc.)	Temp. (°C)	Conv. (%)	d.r.	e.e. (%)
QD	DCM (0.5M)	-30	100	7.3:1	57
HQ	DCM (0.5M)	-30	100	10:1	51
(DHQD) <sub>2</sub> PHAL	DCM (0.25M)	-30	100	9.7:1	78
(DHQD) <sub>2</sub> AQN	DCM (0.25M)	-30	100	6:1	38
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.25M)	-30	100	10:1	79

*Tabella 1: Screening dei Catalizzatori*

Come si può notare dai dati ricavati si può affermare che il catalizzatore migliore per tale tipo di reazione risulta essere la diidrochinidina-2,5-difenilpirimidin-4,6-diil dietera [(DHQD)<sub>2</sub>Pyr].



*Schema 39: Catalizzatori investigati nel processo di screening*

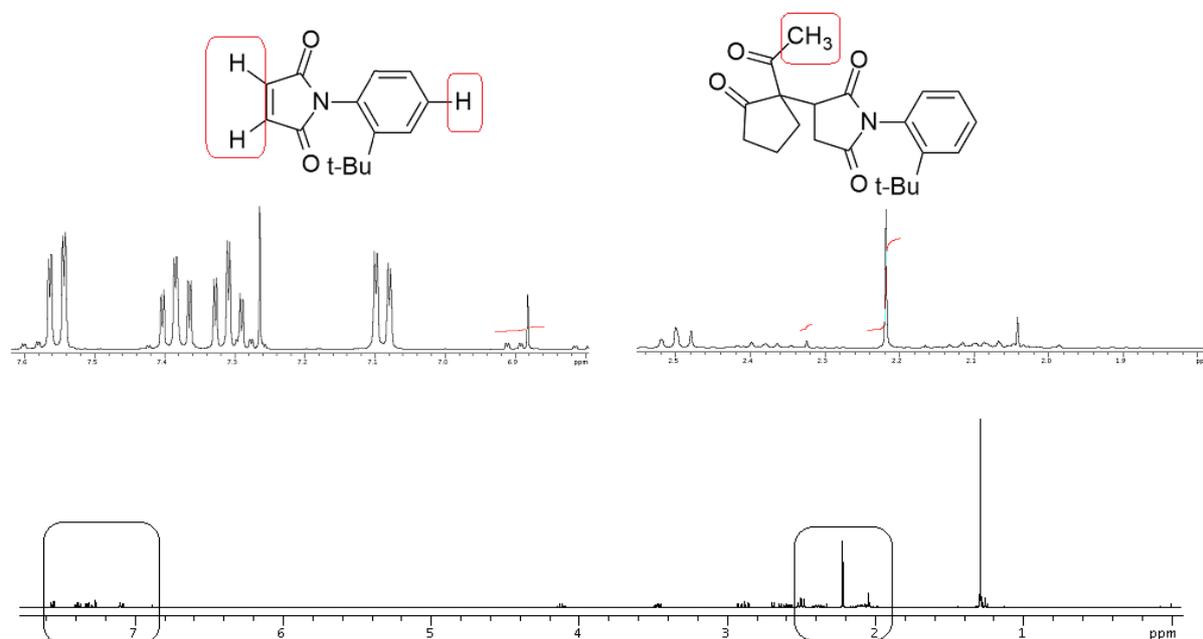
Probabilmente, il (DHQD)<sub>2</sub>Pyr si mostra come migliore catalizzatore in virtù dell'ingombro dei suoi gruppi sostituenti e delle interazioni steriche che questi provocano con i substrati.

I valori di conversione e rapporto diastereomerico sono stati determinati mediante analisi <sup>1</sup>H-NMR, mentre per determinare l'eccesso enantiomerico si è utilizzato l'HPLC su fase stazionaria enantioselettiva.

I valori di conversione vengono ricavati confrontando differenti segnali dello spettro <sup>1</sup>H-NMR del grezzo di reazione, quelli relativi a due prodotti diastereoisomerici finali e quello relativo al substrato di partenza residuo.

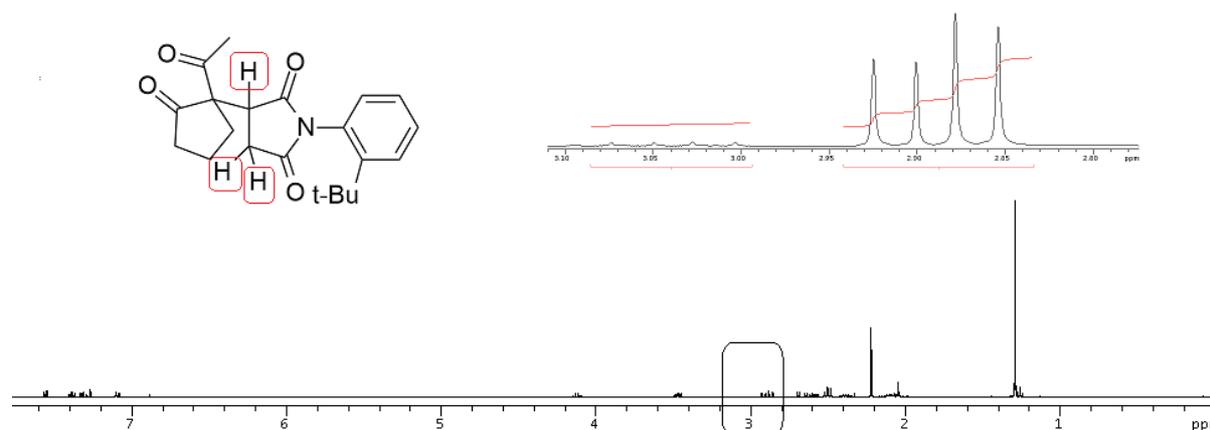
Si calcolano così gli integrali delle aree dei suddetti segnali e si stima il valore di conversione come somma delle aree relative ai due diastereoisomeri e rapportandolo all'integrale del reagente residuo.

Per la reazione investigata si mettono a confronto i picchi relativi a tre protoni maleimmidici nella zona aromatica a circa 6.9 ppm (un protone aromatico rappresentato dal doppio doppietto e due presenti sull'anello maleimmidico a 5 termini rappresentati dal singoletto), con i picchi relativi ai segnali metilici in posizione  $\alpha$  al carbonile dei due diastereoisomeri, rispettivamente a 2.2 e 3.2 ppm (Schema 40).



**Schema 40:** Calcolo della conversione mediante l'uso dell' $^1\text{H-NMR}$

Anche i rapporti diastereoisomerici riportati sono stati ricavati mediante analisi  $^1\text{H-NMR}$ . Per far ciò si sono messi a confronto due segnali, che siano ben distinti ed identificabili, relativi a due differenti protoni diastereoisomerici. Il rapporto tra gli integrali delle aree di questi segnali ci fornisce il rapporto diastereoisomerico.

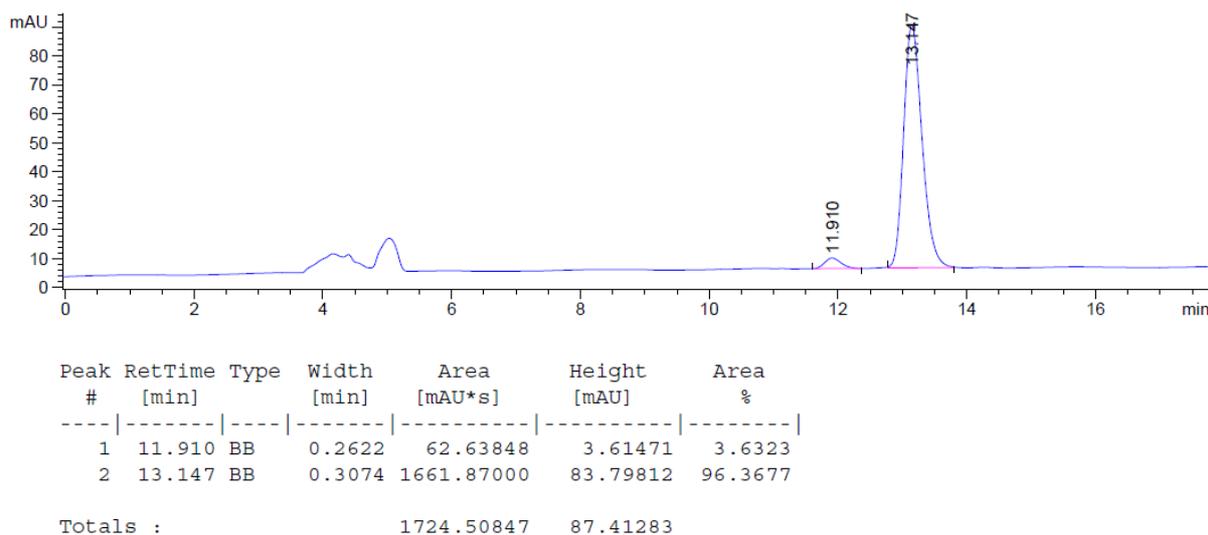


**Schema 41:** Calcolo del rapporto diastereoisomerico mediante analisi  $^1\text{H-NMR}$

La coppia diastereoisomerica di protoni presa in considerazione è relativa ad uno dei tre

protoni evidenziati in rosso (Schema 41). A quale dei tre protoni in questione corrisponda tale integrale dalla sola analisi all' <sup>1</sup>H-NMR risulta però impossibile da determinare.

Infine i valori relativi all'eccesso enantiomerico sono stati ricavati mediante analisi HPLC (Schema 42). I segnali da integrare si identificano per confronto con quelli ottenuti svolgendo la stessa reazione con un catalizzatore achirale. Così, la differenza tra gli integrali delle aree dei picchi ottenuti rappresenta proprio l'eccesso enantiomerico percentuale.



**Schema 42:** Calcolo dell'eccesso enantiomerico mediante HPLC

Continuando con il processo di screening, il secondo parametro sottoposto ad analisi è stato l'influenza del solvente. I risultati sperimentali ottenuti sono qui riportati (Tabella 2).

Catalizzatore	Solvente (conc.)	Temp. (°C)	Conversione (%)	d.r.	e.e. (%)
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.25M)	-50	94	16:1	87
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	Toluene (0.25M)	-50	87	11.5:1	89
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	THF (0.25M)	-50	75	5.6:1	85
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	Acetone (0.25M)	-50	94	8.3:1	88
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	Et <sub>2</sub> O (0.25M)	-50	84	9:1	88
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	MTBE (0.25M)	-50	45	3.3:1	76
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	EtOAc (0.25M)	-50	93	9:1	84
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	CHCl <sub>3</sub> (0.25M)	-50	94	32:1	80

**Tabella 2:** Screening dei Solventi

Come si vede dai risultati ottenuti, alcuni solventi riescono ad indurre valori di stereoselezione superiori rispetto ad altri. Riguardo questo comportamento possono essere fatte diverse ipotesi.

Per esempio si può partire dal presupposto che alcuni di questi solventi, come il

diclorometano, il cloroformio o l'acetone, semplicemente, favoriscano la solubilizzazione dei substrati interessati nelle condizioni volute. Oppure si può ipotizzare che alcuni solventi abbiano un carattere più acido di altri, come per esempio il THF nei confronti del diclorometano, e quindi vadano in contrasto col fatto che si sta lavorando in *base-catalisi*. Si potrebbe anche pensare che certi solventi riescano a creare delle interazioni favorevoli di tipo elettronico con i substrati.

Comunque queste restano solo ipotesi, a prescindere dalle quali si è visto sperimentalmente come il miglior solvente sia il diclorometano, che tra tutti sembra rappresentare il miglior compromesso tra conversione e stereoselezione.

Successivamente si sono investigati anche eventuali effetti portati dal variare dei rapporti stechiometrici e delle concentrazioni (Tabella 3).

<b>Catalizzatore</b>	<b>Solvente (conc.)</b>	<b>Stechiometria</b>	<b>Temp. (°C)</b>	<b>Conv. (%)</b>	<b>d.r.</b>	<b>e.e. (%)</b>
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.25M)	1:1	-50	94	16:1	87
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.125M)	1:1	-50	85	11.5:1	87
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.25M)	1.5:1	-50	93	13.6:1	86
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.25M)	1:1.5	-50	60	15:1	86

*Tabella 3: Screening Rapporti stechiometrici*

Come si vede le migliori condizioni trovate sono quelle fino ad ora imposte, ovvero una concentrazione di 0.25 M ed un rapporto stechiometrico tra i due substrati pari a 1:1.

Un altro parametro investigato è quello del loading catalitico e dei suoi eventuali effetti sulla reazione presa in questione (Tabella 4). Cercando di capire quale potesse essere la minima quantità di catalizzatore da utilizzare, senza che, però, si andassero ad inficiare i risultati ottenuti.

<b>Catalizzatore</b>	<b>Solvente (conc.)</b>	<b>Loading Catalitico</b>	<b>Temp. (°C)</b>	<b>Conv. (%)</b>	<b>d.r.</b>	<b>e.e. (%)</b>
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.25M)	10%	-50	94	16:1	87
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.25M)	5%	-50	94	24:1	87
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.25M)	2.5%	-50	76	8.7:1	87

*Tabella 4: Screening del Loading Catalitico*

Da tali evidenze sperimentali si ricava che il loading catalitico ottimale sarebbe quello del 5% rispetto alla concentrazione di substrato usata. Nonostante ciò per le reazioni successive si è scelto di usare un loading del 10% per evitare eventuali problemi di conversione che potrebbero insorgere con l'abbassarsi della temperatura.

Continuando con il processo di screening, si sono investigati anche eventuali effetti che potevano essere portati dalla presenza di co-catalizzatori di diversa natura.

Questo si è fatto poiché il catalizzatore presenta due siti attivi, gli azoti terziari. Per cui ci si è posti il dubbio riguardo l'effetto che potesse avere sui valori di diastereo- ed enantio-selezione e sulla conversione se si salificasse uno di questi due siti.

Così, arbitrariamente, si sono scelti alcuni additivi, sia achirali che chirali con gruppi sostituenti più o meno ingombranti (Tabella 5).

In tutti i casi si nota come il co-catalizzatore porti ad una diminuzione dei valori di conversione, senza apportare miglioramenti nei valori di diastereo- ed enantio-selezione.

<b>Catalizzatore</b>	<b>Solvente (conc.)</b>	<b>Co-Cat.</b>	<b>Temp. (°C)</b>	<b>Conv. (%)</b>	<b>d.r.</b>	<b>e.e. (%)</b>
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.25M)	Nessuno	-50	94	16:1	87
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.25M)	L-tert-Leucina	-50	88	6.7:1	87
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.25M)	Ac. 2-Idrossi-3-nitro-benzoico	-50	36	14.8:1	87
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.25M)	N-BOC-L-tert-Leucina	-50	81	11.7:1	89
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.25M)	N-BOC-D-Fenilglicina	-50	58	13:1	87
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.25M)	N-BOC-L-Fenilglicina	-50	44	13.5:1	88

*Tabella 5: Screening Co-Catalizzatori*

Tale effetto negativo ci porta alla conclusione che impegnare uno dei due siti amminici terziari attivi del catalizzatore non influenzi affatto le interazioni del sito attivo rimasto libero con i substrati.

Infine, l'ultimo parametro sottoposto ad analisi è stato quello della temperatura. Si è effettuata un'altra serie di reazioni dove mantenendo costanti tutti gli altri parametri si è osservato come cambiavano i valori stimati di resa, d.r. ed e.e. al variare della temperatura di reazione. I risultati ottenuti sono così riportati (Tabella 6).

<b>Catalizzatore</b>	<b>Solvente (conc.)</b>	<b>Temp. (°C)</b>	<b>Conv. (%)</b>	<b>d.r.</b>	<b>e.e. (%)</b>
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.25M)	-30	100	10:1	79
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.25M)	-50	94	16:1	87
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.25M)	-78	96	41:1	93

*Tabella 6: Screening della Temperatura*

Come si vede da risultati ottenuti all'abbassarsi della temperatura di reazione si ha un netto

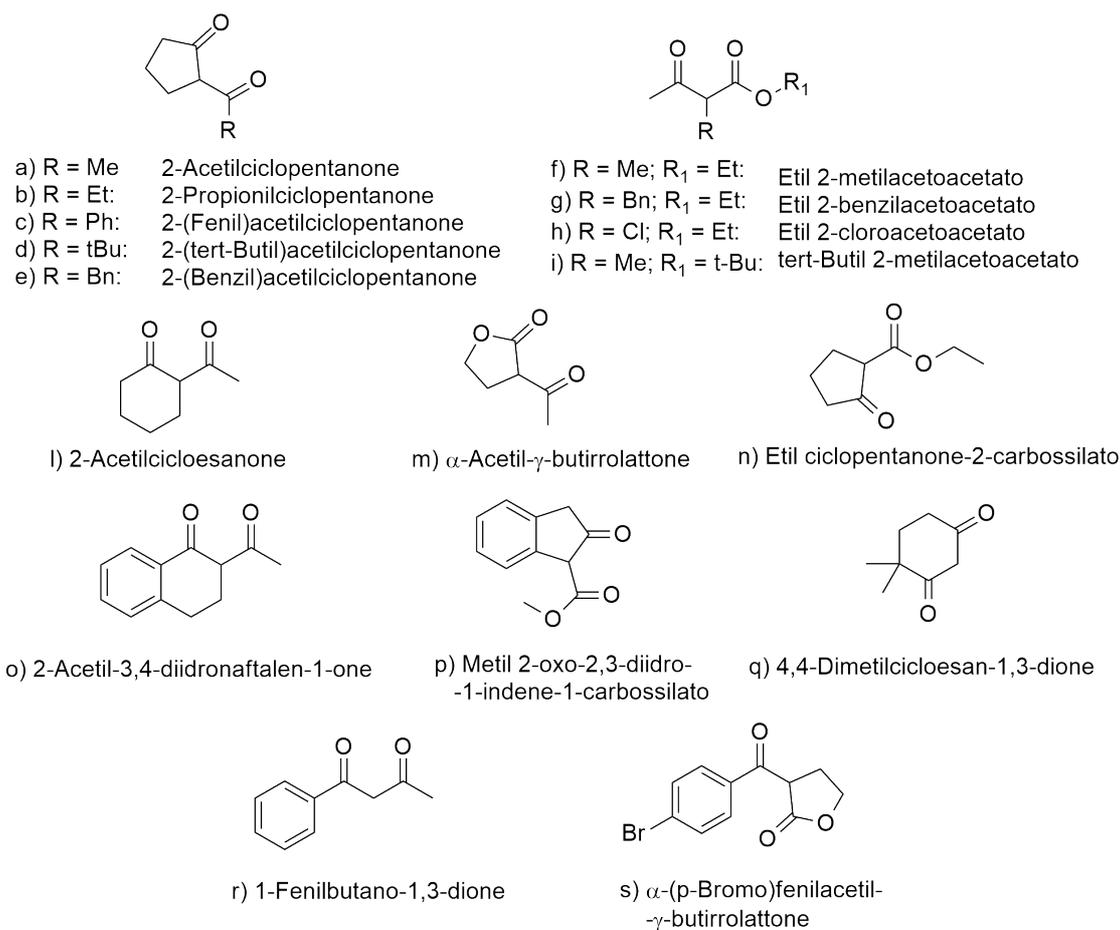
miglioramento dei valori di diastereo- ed enatio-selezione ottenuti. Per cui al termine di questa serie di reazioni si è deciso di scegliere come temperatura ottimale quella di  $-78^{\circ}\text{C}$ .

Al termine di queste operazioni di screening si sono quindi scelte le condizioni ottimali per lo svolgimento delle reazioni successive. Queste sono così riassunte (Tabella 7):

Catalizzatore	Loading Catalitico	Solvente	Co-Cat.	Stech.	Temp. ( $^{\circ}\text{C}$ )	Tempo (h)
$(\text{DHQD})_2\text{Pyr}$	10%	DCM (0.25M)	Nessuno	1:1	-78	72

*Tabella 7: Parametri ottimizzati al termine della prima fase di Screening*

**2.3 STUDIO DEI SUBSTRATI UTILIZZATI:** Trovate le migliori condizioni operative si è passato ad investigare i diversi substrati utilizzabili e come prima cosa si è scelta una specifica maleimmide come accettore di Michael, così da poter analizzare nelle stesse condizioni diversi substrati 1,3-dicarbonilici: chetoesterei sia ciclici che lineari, dichetoni e lattoni con sostituenti più o meno ingombranti (Schema 43).



*Schema 43: Substrati 1,3-Dicarbonilici investigati*

In realtà, comunque, le condizioni operative ottimali precedentemente trovate non si sono rivelate essere le stesse per tutte le reazioni, mentre per certi substrati si sono rivelate essere del tutto inefficaci.

Comunque, mentre per i substrati dichetonici e chetoesterei si ottenevano risultati in linea con il trend precedentemente visto nelle reazioni di screening, per quanto riguarda i substrati lattonici l'acetone si è dimostrato essere un solvente migliore del diclorometano sia per quanto riguarda i valori di resa che quelli di diastereo- ed enantio-selezione.

Questo si è evidenziato in seguito ad osservazioni sperimentali. Si era infatti notato che i risultati ottenuti per una reazione fatta in un vial del quale si aveva il sospetto che fosse chiuso male, e nel quale, quindi, era probabilmente entrato dell'acetone usato per il bagno criostatico, si ottenevano risultati superiori.

Come esempio, riguardo questo cambio di solvente per i substrati lattonici, riporto qui di seguito i dati sperimentali ricavati per la reazione riguardante il substrato 1,3-dicarbonilico "m" (Tabella 8).

<b>1,3-Dicarbonile</b>	<b>Catalizzatore (10%)</b>	<b>Solvente (conc.)</b>	<b>Temp. (°C)</b>	<b>Conv. (%)</b>	<b>d.r.</b>	<b>e.e. (%)</b>
m	(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM (0.25M)	-78	73	1:11	80
m	(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	Acetone (0.25M)	-78	95	1:20	99

*Tabella 8: Differenza nell'uso di solventi per i substrati chetoesterei*

Probabilmente i motivi principali per cui l'acetone riesce a favorire la reazione di addizione di Michael atroposelettiva presa in esame sono essenzialmente due. Il primo riguarda la solubilità dei substrati, il secondo è che il sistema 1,3-dicarbonilico attivato, per deprotonazione ad opera della base, in soluzione si presenti sotto forma di coppia ionica, e quindi venga stabilizzato meglio dall'acetone per via delle interazioni che si possono instaurare.

Investigando il resto dei substrati 1,3-dicarbonilici, dai dati sperimentali raccolti si evidenzia come la reazione non riesca ad andare a compimento nè con i composti lineari nè con quelli presentanti un ciclo a 6 termini. Si escludono inoltre anche i substrati dichetonici contenenti gruppi sostituenti troppo ingombranti, come anelli aromatici o gruppi terbutilici (Tabella 9).

Il motivo di tale selezione dei substrati si può ipotizzare come conseguenza delle differenti interazioni che si possono instaurare con il catalizzatore. Probabilmente questi substrati, per motivi sterici, interagiranno con il sito attivo del catalizzatore in maniera tale da non permettere il successivo esatto indirizzamento nei confronti della maleimmide, non riuscendo

così a favorire la reazione di addizione coniugata.

Per alcuni substrati invece, sfortunatamente, non si riesce ad apprezzare il valore di conversione, poiché i segnali utili all<sup>1</sup>H-NMR risultavano sovrapposti ad altri e quindi non ben identificabili.

<b>1,3-Dicarb.</b>	<b>Catalizzatore</b>	<b>Solv. (0.25M)</b>	<b>Temp. (°C)</b>	<b>Conv. (%)</b>	<b>d.r.</b>	<b>e.e. (%)</b>
a	(DHQD) <sub>2</sub> PyR (10%)	DCM	-78	96	41:1	93
b	(DHQD) <sub>2</sub> PyR (20%)	DCM	-78	65	1:8.7	94
c	(DHQD) <sub>2</sub> PyR (10%)	DCM	-50	n.c.	1:2.4	40
d	(DHQD) <sub>2</sub> PyR (10%)	DCM	-50	0	/	/
e	(DHQD) <sub>2</sub> PyR (10%)	DCM	-50	36	3.9:1	37
f	(DHQD) <sub>2</sub> PyR (10%)	DCM	R.T.	0	/	/
g	(DHQD) <sub>2</sub> PyR (10%)	DCM	R.T.	0	/	/
h	(DHQD) <sub>2</sub> PyR (10%)	DCM	R.T.	0	/	/
i	(DHQD) <sub>2</sub> PyR (10%)	DCM	R.T.	0	/	/
l	(DHQD) <sub>2</sub> PyR (10%)	DCM	R.T.	0	/	/
m	(DHQD) <sub>2</sub> PyR (10%)	Acetone	-78	95	1:20	99
n	(DHQD) <sub>2</sub> PyR (10%)	DCM	-78	n.c.	8.3:1	50
o	(DHQD) <sub>2</sub> PyR (10%)	DCM	R.T.	0	/	/
p	(DHQD) <sub>2</sub> PyR (10%)	DCM	R.T.	0	/	/
q	(DHQD) <sub>2</sub> PyR (10%)	DCM	R.T.	0	/	/
r	(DHQD) <sub>2</sub> PyR (10%)	DCM	R.T.	0	/	/
s	(DHQD) <sub>2</sub> PyR (10%)	Acetone	R.T.	n.c.	1:5.1	37

*Tabella 9: Risultati ottenuti*

Come si nota dai risultati sopra elencati (Tabella9), per il substrato "b" è stato utilizzato un differente loading catalitico. Questo è avvenuto in seguito ad alcune evidenze sperimentali dove si è notato che l'aumentare del loading catalitico del 10% riusciva ad avere degli effetti nettamente positivi, soprattutto sui valori di resa ottenuti.

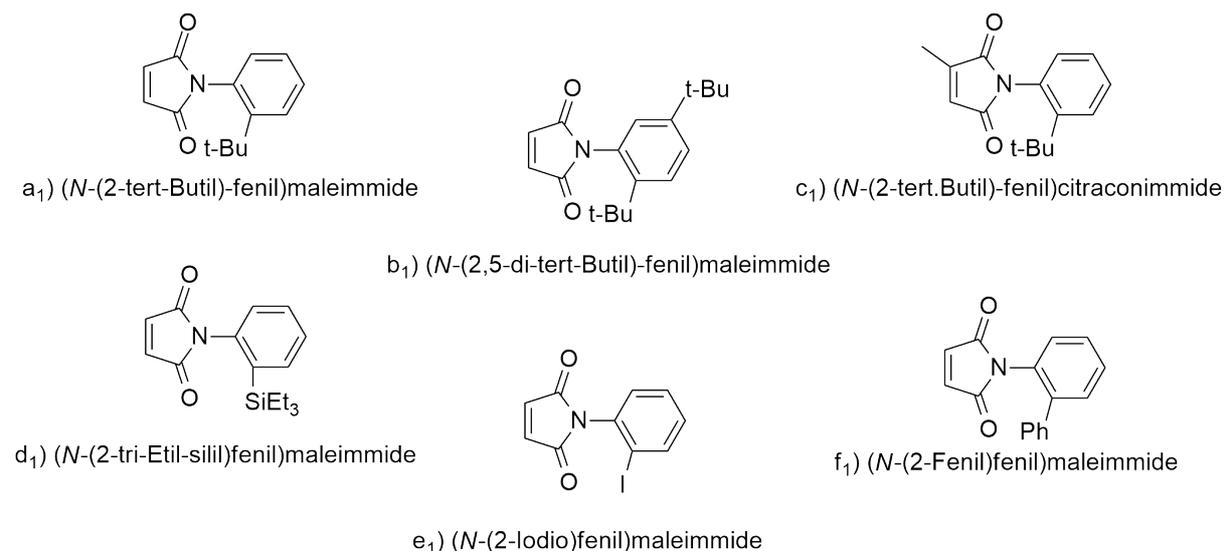
A dimostrazione di ciò, qui di seguito riporto i risultati ottenuti nel processo di screening (Tabella 10):

<b>Catalizzatore</b>	<b>Solvente (conc.)</b>	<b>Temp. (°C)</b>	<b>Conv. (%)</b>	<b>d.r.</b>	<b>e.e. (%)</b>
(DHQD) <sub>2</sub> PyR (10%)	DCM (0.25M)	-50	33	1:3.3	91
(DHQD) <sub>2</sub> PyR (10%)	DCM (0.25M)	-78	39	1:11	96
(DHQD) <sub>2</sub> PyR (20%)	DCM (0.25M)	-78	65	1:8.7	98

*Tabella 10: Risultati sperimentali per il substrato "b"*

Tale condizione si sarebbe dovuta estendere anche ai substrati "d" ed "e", ma sfortunatamente per mancanza di tempo le reazioni in questione non si sono potute effettuare.

A questo punto si è proceduto con l'investigare come possano variare i risultati di resa e stereoselezione al variare del derivato maleimmidico usato. Quindi, seguendo sempre le stesse condizioni di reazione fin qui imposte si sono testati i seguenti accettori carbonilici di Michael maleimmidici (Schema 44).



**Schema 44:** Derivati maleimmidici testati

Sperimentalmente, si è però visto che per i substrati "d<sub>1</sub>", "e<sub>1</sub>" ed "f<sub>1</sub>" l'asse di rotazione non è bloccato per cui i due atropisomeri formati tendono ad equilibrarsi. Questa evidenza è stata inoltre confermata dai calcoli teorici riguardanti la barriera energetica in questione.

Si è infatti visto come l'energia da fornire per permettere la rotazione dell'asse fosse inferiore a 25 kcal mol<sup>-1</sup>, valore limite, noto in letteratura,<sup>29</sup> per considerare una rotazione, attorno ad un legame C-C, bloccata.

Svolgendo le reazioni di screening dei derivati maleimmidici, si è inoltre visto sperimentalmente che per il substrato "c<sub>1</sub>" la reazione non va a compimento. Questo, probabilmente, avviene in virtù della presenza del gruppo metilico sull'anello a 5 termini, causa di alterazioni nelle interazione substrato-catalizzatore.

Così si è posta l'attenzione su alcune coppie di substrati (1,3-dicarbonili + accettori di Michael  $\alpha,\beta$ -insaturi) ottenendo i seguenti risultati (Tabella 11):

29 G. Bringmann, A.J. Price Mortimer, P.A. Keller, M.J. Gresser, J. Garner, M. Breuning; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2005**, 44: 5384-5427.

1,3-dicarb.	Maleimmide	Cat. (10%)	Solv. (0.25M)	Temp. (°C)	Conv. (%)	d.r.	e.e. (%)
a	a <sub>1</sub>	(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM	-78	96	41:1	93
a	b <sub>1</sub>	(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	DCM	-78	86	1:17.6	87
m	a <sub>1</sub>	(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	Acetone	-78	95	1:20	99
m	b <sub>1</sub>	(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	Acetone	-78	95	1:6.2	99
s	a <sub>1</sub>	(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	Acetone	R.T.	n.c.	1:5.1	37
s	b <sub>1</sub>	(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	Acetone	R.T.	n.c.	1:4.5	30

*Tabella 11: Risultati sperimentali al variare della maleimmide*

Quindi, sperimentalmente si vede come l'aumentare dell'ingombro portato dalla maleimmide risulti in un abbassamento delle specifiche finali, soprattutto di diastereoselezione, ottenute.

**2.4 STABILITÀ E CONFIGURAZIONE DEL PRODOTTO DI ADDIZIONE:** Al fine di verificare il grado di stabilità del singolo diastereoisomero isolato sono state effettuate delle prove di stabilità al variare del tempo e della temperatura.

Inizialmente, un campione contenente un solo diastereoisomero, precedentemente isolato, a distanza di due mesi è stato nuovamente sottoposto ad analisi <sup>1</sup>H-NMR per verificare se fosse avvenuto un processo di equilibrizzazione atropisomerica. Dallo spettro risultante non si nota alcun segnale riconducibile alla formazione di un altro diastereoisomero.

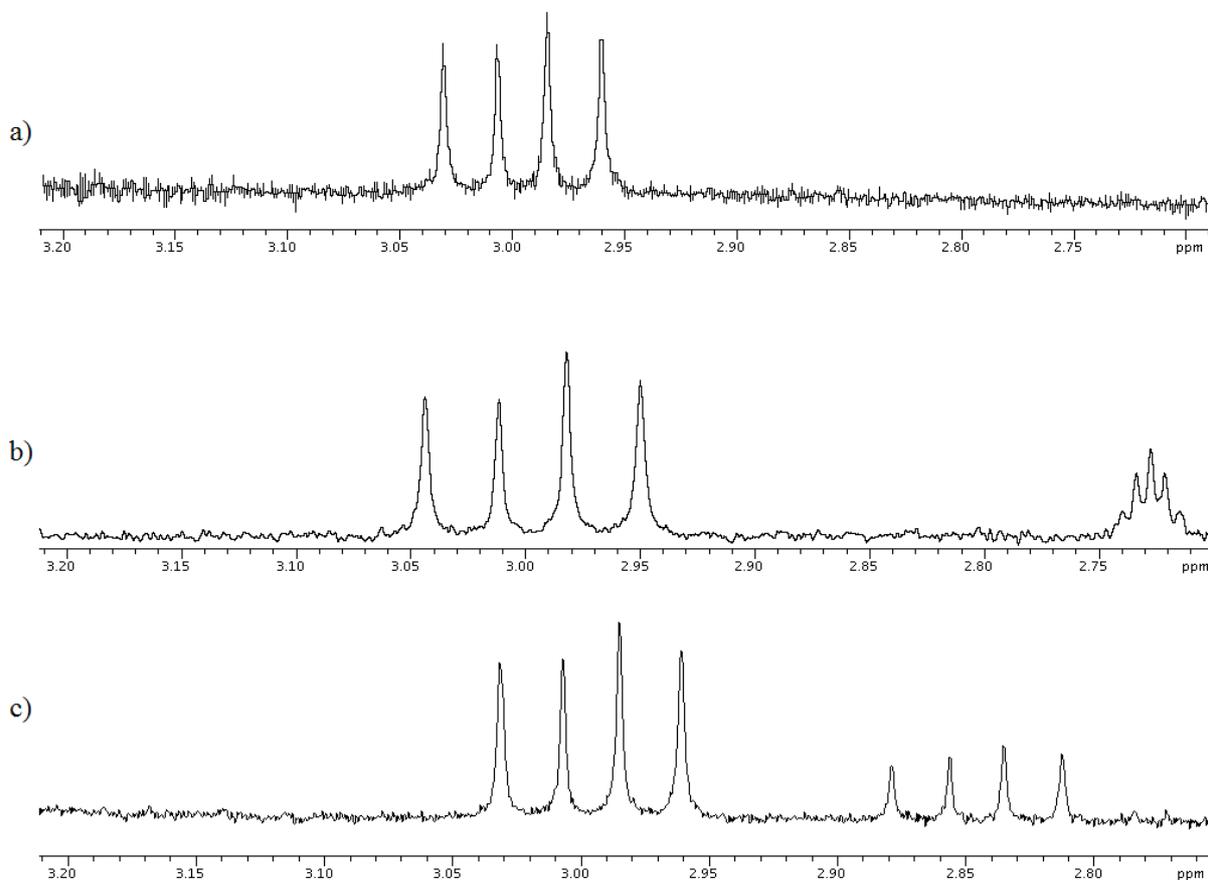
Quindi il campione è stato lasciato in bagno ad olio a 130°C, osservando al variare del tempo eventuali processi di equilibrizzazione.

Come si vede negli ingrandimenti degli spettri <sup>1</sup>H-NMR nelle prime sei ore non si ha alcuna interconversione in un altro diastereoisomero (Schema 45).

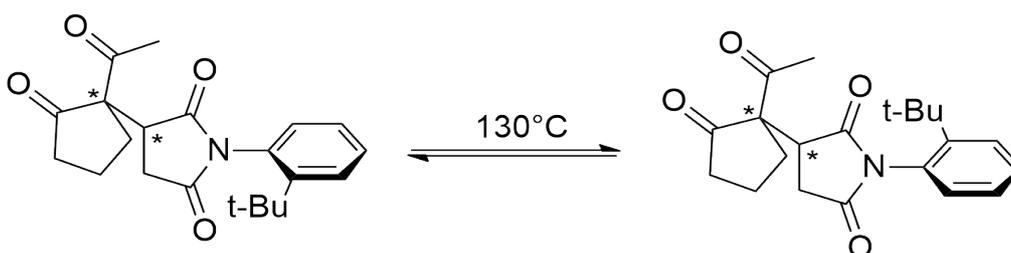
Di contro, invece, si nota come dopo aver lasciato il campione esposto alla temperatura di 130°C per 24 ore vi sia la presenza di segnali riconducibili alla formazione di un altro diastereoisomero. Tali segnali però risultano differenti da quelli dovuti al diastereoisomero minoritario formato durante la reazione di addizione analizzata.

Si è quindi giunti alla conclusione che, il singolo diastereoisomero isolato a temperatura ambiente presenta un'elevata stabilità, dato che anche a distanza di mesi non si ha equilibrizzazione con altre forme stereoisomeriche.

Sottoponendo però il prodotto a temperature elevate si nota la sua parziale interconversione in un altro diastereoisomero, dovuto alla rotazione del legame C-N (Schema 46).



**Schema 45:** *Equilibrio tra i due diastereoisomeri dopo (a) 2 mesi a r.t., (b) 6 ore a 130°C e (c) 24 ore a 130°C*  
 L'equilibrio atropisomerico si raggiunge dopo 24 ore di esposizione a 130°C. Infatti, dalle analisi successive non si ha alcuna evidenza di un'ulteriore incremento del segnale relativo al diastereoisomero neoformato. Infine, questo nuovo rapporto diastereoisomerico è stato calcolato essere di 4 a 1.



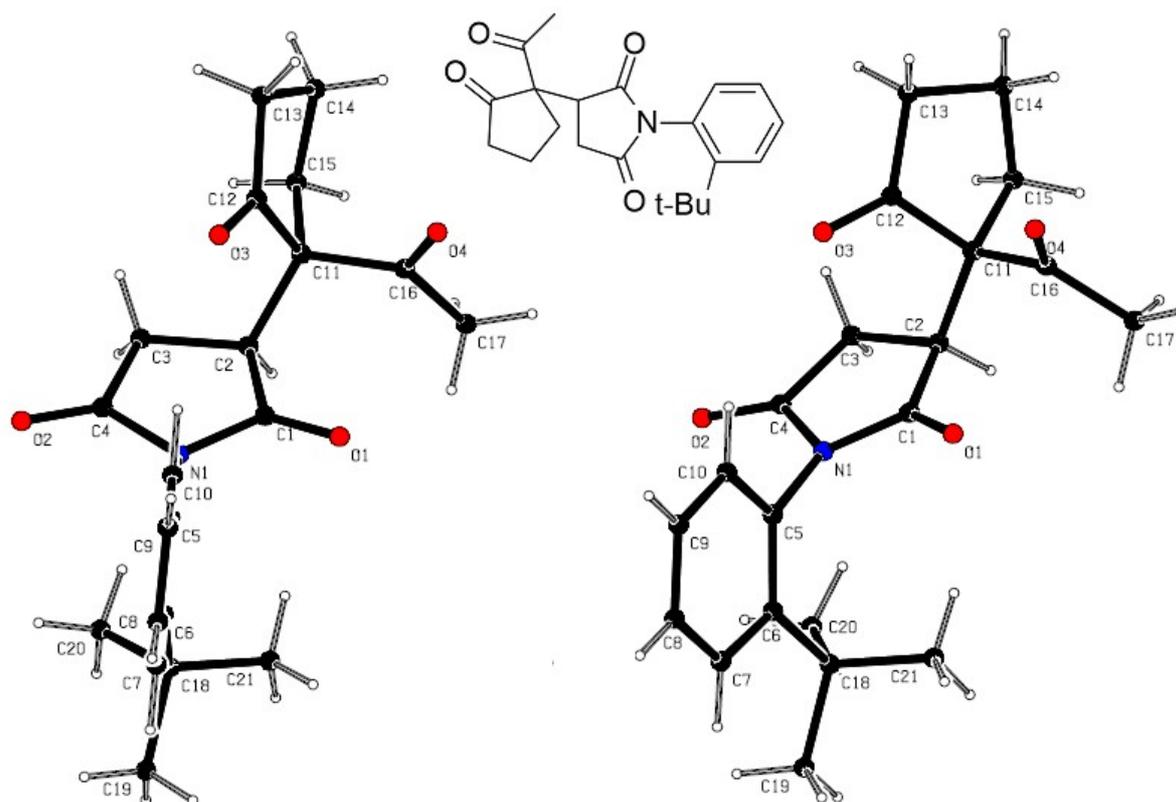
**Schema 46:** *Interconversione tra due diastereoisomeri a 130°C*

Ciò dimostra che la quantità di energia fornita (circa  $30 \text{ kcal mol}^{-1}$ )<sup>37</sup> in seguito al riscaldamento a 130°C è abbastanza per far sì che il legame N-C, passando attraverso uno stato di transizione, ruoti, portando all'equilibrio atropisomerico.

Inoltre, il nuovo stereoisomero formato, secondo la reazione di equilibrio prima descritta,

<sup>37</sup> D.P. Curran, H.Y. Qi, S.J. Geib, N.C. DeMello; *J. Am. Chem. Soc.*; **1994**; *116*: 3131.

risulta essere stabile poiché in seguito al suo raffreddamento a temperatura ambiente, utile per poter effettuare l'analisi  $^1\text{H-NMR}$ , non porta alla riformazione dello stereoisomero di partenza. Infine mediante analisi ECD (*Electron Captured Detector*) è stata ricavata la configurazione relativa del prodotto di addizione studiato nel processo di screening (Schema 46).



*Schema 47: Configurazione relativa*

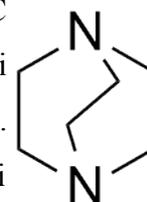
Per ricavare la configurazione assoluta si sarebbe dovuta effettuare un'analisi mediante Cristallografia ai Raggi X di un cristallo relativo ad un singolo diastereoisomero che contenesse anche un atomo appartenente al terzo periodo della tavola periodica ad elevato peso molecolare al quale fare riferimento. Per mancanza di tempo tale analisi non è stata effettuata, quindi si può fare riferimento solo alla configurazione relativa sopra descritta che risulta essere S,S,M.

### 3 PARTE SPERIMENTALE:

La caratterizzazione dei prodotti finali riportati in questo capitolo è stata effettuata mediante analisi  $^1\text{H-NMR}$  (300 o 400 MHz) e  $^{13}\text{C-NMR}$  (a 75 e 100 MHz), in soluzione di cloroformio deuterato contenente lo 0.03% di tetrametilsilano come standard interno. Le molteplicità al carbonio sono state determinate tramite esperimenti DEPT. Gli strumenti utilizzati sono Gemini 300 e Mercury 400. I chemical shift sono riportati in  $\delta$  (ppm) rispetto al TMS, mentre le costanti di accoppiamento ( $J$ ) sono indicate in Hz. Per indicare le molteplicità dei segnali NMR sono state usate le seguenti diciture: "s" per singoletto; "d" per doppietto; "t" per tripletto; "q" per quartetto; "dd" per doppio doppietto; "td" per triplo doppietto; "m" per multipletto.

L'andamento delle reazioni è stato monitorato tramite TLC, utilizzando piastre di gel silice supportato su plastica Kieselgel. Le purificazioni finali sono state effettuate per cromatografia flash su colonna con fase fissa silice Kieselgel (4.0  $\mu\text{m}$  – 6.3  $\mu\text{m}$ ; Fluka).

Gli eccessi enantiomerici, invece, sono stati determinati mediante HPLC utilizzando uno strumento *Hewlett Packard 1100*, con l'uso di colonne chirali *Chiralpack AD-H* (0.46cm  $\varnothing$  x 25cm) e *Chiralpack AS-H* (0.46cm  $\varnothing$  x 25cm). L'eluente utilizzato è composto da n-esano ed isopropanolo, con rapporti variabili in base al prodotto analizzato. Al fine di individuare i giusti picchi rappresentanti i due enantiomeri, gli spettri così ricavati sono stati confrontati con un campione racemo, preparato svolgendo la medesima reazione con un catalizzatore achirale come il Diazobiciclo-ottano (Schema 48).



**Schema 48:**  
Catalizzatore  
achirale  
DABCO

I dati relativi alle masse sono stati acquisiti mediante GC-MS *Agilent 689 Series GC System*.

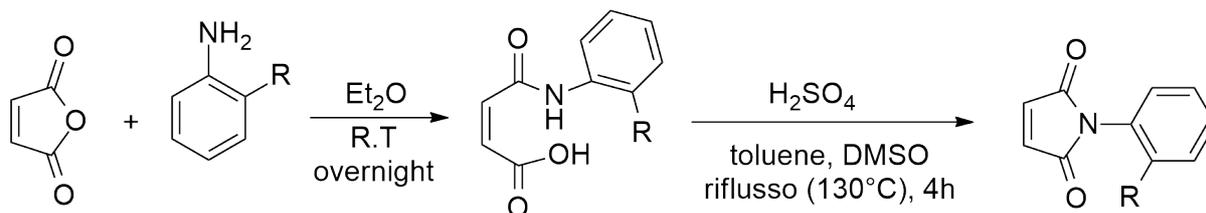
I reattivi ed i solventi sono prodotti commerciali e sono utilizzati come tali senza ulteriori purificazioni o caratterizzazione.

**3.1 PROCEDURA GENERALE PER LA SINTESI DI DERIVATI MALEIMMIDICI:** Quasi tutti i derivati maleimmidici usati sono stati sintetizzati e caratterizzati seguendo la metodica qui di seguito descritta.<sup>38</sup>

In un pallone, munito di agitatore magnetico, si mettono a reagire un equivalente di anidride con la medesima quantità dell'appropriata anilina *orto*-sostituita in una quantità di etere etilico

<sup>38</sup> Chris W. Miller, E. Sonny Jönsson, Charles E. Hoyle, Kalyanaraman Viswanathan and Edward J. Valente; *J. Phys. Chem.*; **2001**, *105*: 2707-2717.

tale da garantire una concentrazione di 0.5 M. Si lascia quindi la soluzione a temperatura ambiente sotto agitazione per 24 ore



**Schema 49:** Schema generale per la sintesi di derivati maleimmidici

Il giorno seguente, mediante filtro gooch, si filtra a vuoto la soluzione risultante. Il preipitato rimasto sul filtro viene lavato con etere etilico. Quindi, tale prodotto intermedio viene raccolto e asciugato su carta filtro.

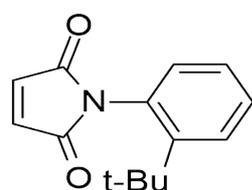
Il solido viene poi trasferito in un pallone a tre colli, munito di agitatore magnetico, e solubilizzato in una miscela costituita da Toluene/DMSO (8:2) così da ottenere una soluzione pari a 1.2 M.

Infine sul pallone viene montato un refrigerante a bolle a ricadere, si aggiunge dell' $H_2SO_4$  concentrato, pari al 25% molare rispetto ai reagenti, e si lascia il pallone in bagno ad olio a  $130^\circ C$ , lasciando andare la reazione a riflusso, per 4 ore.

Al termine si lascia raffreddare il pallone di reazione a temperatura ambiente, si elimina il toluene mediante l'uso del rotavapor.

Alla soluzione di DMSO rimanente si aggiunge acqua distillata così da causare la precipitazione del prodotto. La miscela viene lasciata sotto agitazione magnetica per una notte per favorire la precipitazione del prodotto che viene filtrato, o estratto con etil acetato ove la filtrazione risultasse difficoltosa, e controllato mediante TLC. Nel caso in cui oltre il prodotto vi fossero anche eventuali tracce di impurezza il derivato maleimmidico viene purificato mediante cromatografia flash

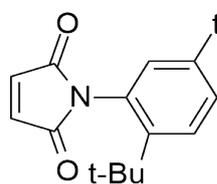
Infine la riuscita della reazione viene controllata mediante analisi GC-MS ed  $^1H$ -NMR.



**(N-(2-tert-Butil)-fenil)maleimide [Schema 43, entry a<sub>1</sub>]**

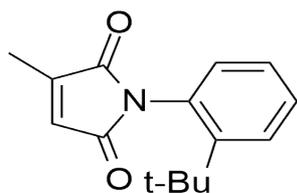
La reazione è stata effettuata mettendo a reagire l'anidride maleica (1.471 g, 15 mmol) con la 2-tert-Butil-anilina (2.339 mL, 15 mmol) in 30 mL di etere etilico. Seguendo la procedura generale il prodotto intermedio è stato fatto reagire con 0.2 mL di  $H_2SO_4$  in 12.5 mL di soluzione toluene/DMSO (8:2). Il prodotto finale è stato raccolto per semplice filtrazione e purificato lavando il solido con un

po' di esano freddo. Si è ottenuta una resa dell'83%. GC-MS: 229 ( $M^+$ ), 214, 196, 172.  $^1H$ -NMR: ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.59 (1 H, dd,  $J = 1.4, 8.0$  Hz), 7.41 (1 H, td,  $J = 1.6, 7.5, 7.5$  Hz), 7.28 (1 H, td,  $J = 1.4, 7.5, 7.5$  Hz), 6.92 – 6.89 (3H, m), 1.30 (9H, s).



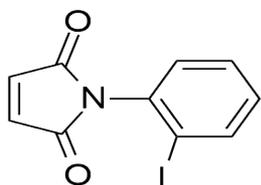
**(*N*-(2,5-di-tert-Butil)-fenil)maleimmide [Schema 43, entry b<sub>1</sub>]**

La reazione è stata effettuata mettendo a reagire, in un pallone da 100 mL, l'anidride maleica (1.471 g, 15 mmol) con la 2,5-di-tert-Butil-anilina (3.080 g, 15 mmol). Seguendo la procedura generale il prodotto intermedio è stato fatto reagire con 0.2 mL di  $H_2SO_4$  in 12.5 mL di soluzione toluene/DMSO (8:2). Il prodotto finale è stato raccolto per semplice filtrazione e purificato lavando il solido con un po' di esano freddo. Si è ottenuta una resa dell'80%. GC-MS: 285 ( $M^+$ ), 270, 228, 172.  $^1H$ -NMR: ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.52 (1 H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.41 (1 H, dd,  $J = 2.3, 8.5$  Hz), 6.89 (2 H, s), 6.84 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 1.28 (9H, s), 1.29 (9 H, s).



**(*N*-(2-tert-Butil)-fenil)citraconimmide [Schema 43, entry c<sub>1</sub>]**

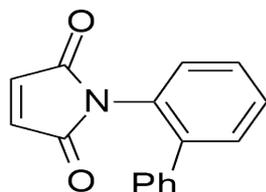
La reazione è stata effettuata mettendo a reagire, in un pallone da 100 mL, l'anidride citraconica (1.681 mL, 15 mmol) con la 2-tert-Butil-anilina (2.339 mL, 15 mmol). Seguendo la procedura generale il prodotto intermedio è stato fatto reagire con 0.2 mL di  $H_2SO_4$  in 12.5 mL di soluzione toluene/DMSO (8:2). Il prodotto finale è stato raccolto per semplice filtrazione e purificato lavando il solido con un po' di esano freddo. Si è ottenuta una resa del 72%. GC-MS: 243 ( $M^+$ ), 184, 147.  $^1H$ -NMR: ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.58 (1 H, dd,  $J = 1.4, 7.8$  Hz), 7.39 (1 H, td,  $J = 1.4, 7.4$  Hz), 7.26 (1 H, td,  $J = 1.5, 7.4$  Hz), 6.89 (1H, dd,  $J = 1.5, 7.8$  Hz), 6.51 (1H, q,  $J = 1.8$  Hz), 2.19 (3 H, d,  $J = 1.8$  Hz), 1.29 (9 H, s).



**(*N*-(2-Iodio)-fenil)maleimmide [Schema 43, entry e<sub>1</sub>]**

La reazione è stata effettuata mettendo a reagire, in un pallone da 100 mL, l'anidride maleica (1.471 g, 15 mmol) con la 2-Iodio-anilina (3.286 g, 15 mmol). Seguendo la procedura generale il prodotto intermedio è stato fatto reagire con 0.2 mL di  $H_2SO_4$  in 12.5 mL di soluzione toluene/DMSO (8:2). Il prodotto finale è stato raccolto per estrazione con etil acetato (3x 40 mL). Dopo aver anidrificato la soluzione con  $MgSO_4$  ed averla filtrata si è tolto il solvente al rotavapor e si è

controllato il prodotto mediante TLC. Questo è stato purificato mediante cromatografia flash con miscela eluente esano/etere etilico 1:1. Il prodotto asciutto ha fornito una resa del 62%. GC-MS: 299 ( $M^+$ ), 172  $^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.95 (1 H, dd,  $J = 1.4, 8.0$  Hz), 7.47 (1 H, dd,  $J = 1.4, 7.4$  Hz), 7.24 (1 H, td,  $J = 1.7, 8.0$  Hz), 7.18 (1H, dd,  $J = 1.7, 7.4$  Hz), 6.89 (2H, s).

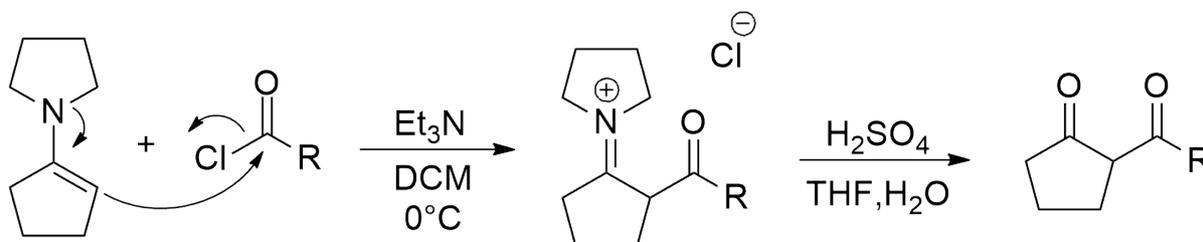


**(*N*-(2-Fenil)-fenil)maleimide [Schema 43, entry f<sub>1</sub>]**

La reazione è stata effettuata mettendo a reagire, in un pallone da 100 mL, l'anidride maleica (1.471 g, 15 mmol) con la 2-fenil-anilina (2.535 g, 15 mmol). Seguendo la procedura generale il prodotto intermedio è stato idrolizzato mettendolo a reagire con 0.2 mL di  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in 12.5 mL di soluzione toluene/DMSO (8:2). Il prodotto finale, fatto precipitare in acqua distillata, è stato raccolto per semplice filtrazione e purificato semplicemente lavando il solido con un po' di esano freddo. Si è ottenuta una resa del 48%.  $^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.54 – 7.45 (3 H, m), 7.35 – 7.29 (3 H, m), 7.27 – 7.20 (3 H, m), 6.65 (2 H, s).

**3.2 PROCEDURA GENERALE PER LA SINTESI DI COMPOSTI 1,3-DICARBONILICI DERIVATI DAL CICLOPENTANONE:** Quasi tutti i composti 1,3-dicarbonilici usati in questo lavoro di tesi sono prodotti commerciali, gli unici che si sono dovuti sintetizzare sono i substrati derivati dal ciclopentanone.<sup>39</sup>

In un pallone, posto in bagno di ghiaccio e munito di agitatore magnetico, vengono posti un equivalente di trietilammina e 1-pirrolidino-1-ciclopentene in soluzione di diclorometano 0.66 M. Alla soluzione si aggiunge lentamente, mediante imbuto gocciolatore, per un periodo di circa un'ora, il corrispondente cloruro, anch'esso in quantità equimolare, in soluzione di diclorometano 0,66 M. Quindi si lascia la soluzione nel pallone a reagire per un'altra ora.



**Schema 50:** Schema generale per la sintesi di 1,3-dichetoni

Al termine la soluzione viene filtrata e concentrata al rotavapor. Il liquido viscoso risultante

<sup>39</sup> Richard S. Monson; *Advanced Organic Synthesis*; Ed. Academic Pres; 1971; 80-86.

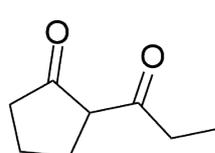
viene solubilizzato in etil acetato e viene lavato con acqua distillata.

La fase acquosa risultante viene lavata con etil acetato. Quindi si riuniscono tutte le fasi organiche e si riestraggono prima con acqua, poi due volte con una soluzione di  $\text{NaHCO}_3$  satura ed infine una volta con una soluzione satura di  $\text{NaCl}$ . La fase organica risultante viene anidrificata con  $\text{MgSO}_4$ , filtrata e portata a secco mediante rotavapor.

A questo punto si effettua l'idrolisi per liberare il prodotto finale. Si scioglie il prodotto viscoso in una soluzione a composizione 1:1 di THF e acqua distillata, alla quale si aggiunge dell' $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrato, così da ottenere una concentrazione di 0.1 M. La soluzione viene quindi lasciata sotto agitazione per una notte.

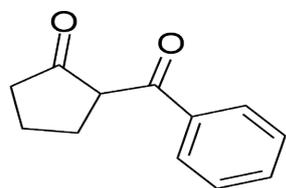
Infine si effettuano due estrazioni con etil acetato, si raccolgono le fasi organiche e si lavano con acqua, si anidrifica con  $\text{MgSO}_4$ , si filtra e si porta a secco.

Il prodotto viene purificato mediante colonna cromatografica flash con miscela eluente esano/etil acetato, con rapporti variabili a seconda del cloruro dell'acido carbossilico usato. Al termine si controllano i prodotti mediante analisi GC-MS ed  $^1\text{H-NMR}$ .



#### **2-Propionilciclopentanone [Schema 42, entry b]**

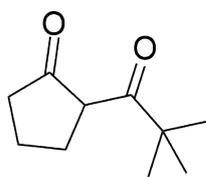
La reazione è stata effettuata mettendo a reagire, in un pallone da 100 mL, l'1-pirrolidina-1-ciclopentene (2.916 mL, 20 mmol) con il propionil cloruro (1.747 mL, 20 mmol) e la trietilammina (2.788 mL, 20 mmol) in 60 mL di diclorometano. Seguendo la procedura generale il prodotto è stato alla fine purificato mediante colonna cromatografica flash con miscela eluente esano/etil acetato 9:1. Si è ottenuta una resa del 48%. GC-MS: 140 ( $\text{M}^+$ ), 111, 84.  $^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.38 (1 H, t,  $J = 8.10$  Hz), 2.55 (2 H, t,  $J = 6.88$  Hz), 2.43 (2 H, t,  $J = 7.89$  Hz), 1.97 – 1.85 (4 H, m), 1.06 (3 H, t,  $J = 7.2$  Hz).



#### **2-(Fenil)Acetilciclopentanone [Schema 42, entry c]**

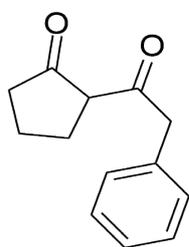
La reazione è stata effettuata mettendo a reagire, in un pallone da 100 mL, l'1-pirrolidina-1-ciclopentene (2.916 mL, 20 mmol) con il benzoil cloruro (2.318 mL, 20 mmol) e la trietilammina (2.788 mL, 20 mmol) in 60 mL di diclorometano. Seguendo la procedura generale il prodotto è stato alla fine purificato mediante colonna cromatografica flash con miscela eluente esano/etil acetato 7.5:2.5. Si è ottenuta una resa del 46%. GC-MS: 188 ( $\text{M}^+$ ), 105, 77.  $^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.77 (2 H, dd,  $J = 1.8, 7.2$  Hz), 7.51 – 7.41 (3 H, m), 2.89 (2 H, t,  $J = 7.06$  Hz), 2.50 (2

H, t,  $J = 8.0$  Hz), 2.02 – 1.94 (2 H, m).



#### 2-(Tert-Butil)Acetilciclopentanone [Schema 42, entry d]

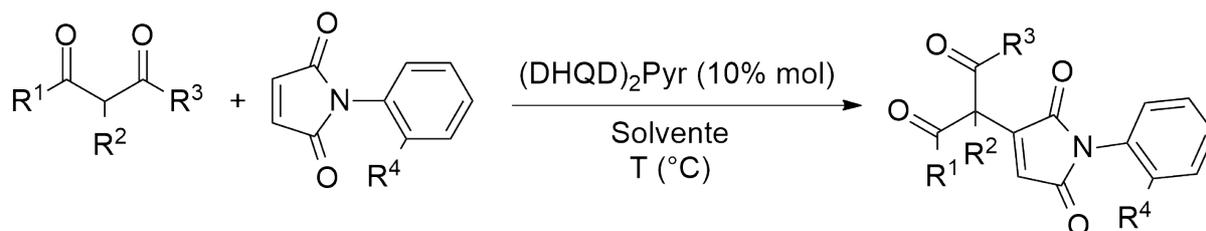
La reazione è stata effettuata mettendo a reagire, in un pallone da 50 mL, l'1-pirrolidina-1-ciclopentene (1.458 mL, 10 mmol) con il 3,3-dimetilbutiril cloruro (1.389 mL, 0.10 mmol) e la trietilammina (1.394 mL, 10 mmol) in 30 mL di diclorometano. Seguendo la procedura generale il prodotto è stato alla fine purificato mediante colonna cromatografica flash con miscela eluente esano/etil acetato 9:1. Si è ottenuta una resa del 40%. GC-MS: 169 ( $M^+$ ), 113.  $^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.49 – 3.41 (3 H, m), 1.98 – 1.80 (4 H, m), 1.06 (9 H, s).



#### 2-(Benzil)Acetilciclopentanone [Schema 42, entry e]

La reazione è stata effettuata mettendo a reagire, in un pallone da 50 mL, l'1-pirrolidina-1-ciclopentene (1.458 mL, 10 mmol) con il fenilacetil cloruro (1,322 mL, 0.1 mL) e la trietilammina (1.394 mL, 10 mmol) in 30 mL di diclorometano. Seguendo la procedura generale il prodotto è stato alla fine purificato mediante colonna cromatografica flash con miscela eluente esano/etil acetato 7.5:2.5. Si è ottenuta una resa del 53%. GC-MS: 202 ( $M^+$ ), 111.  $^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.34 – 7.21 (5 H, m), 3.56 (2 H, s), 2.58 (2 H, t,  $J = 8.5$  Hz), 2.41 (2 H, t,  $J = 6.5$  Hz), 1.95 – 1.88 (2 H, m).

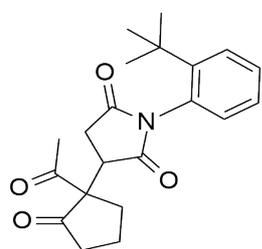
**3.4 ADDIZIONE DI MICHAEL ATROPOSELETTIVA:** Per le reazioni di addizione coniugata di substrati 1,3-dicarbonilici a derivati maleimmidici si è proceduto secondo la procedura che segue. In un vial munito di tappo a vite vengono posti un equivalente di derivato maleimmidico assieme al 10% molare di catalizzatore  $(\text{DHQD})_2\text{Pyr}$  con una quantità di solvente tale da garantire una concentrazione di substrato pari a 0.25 M. Infine dopo aver impostato il bagno criostatico alla temperatura voluta, si aggiunge 1 equivalente di composto 1,3-dicarbonilico e si immerge l'intero vial tappato nel bagno criostatico. La miscela così ottenuta è stata quindi lasciata a reagire per 72 ore. Al termine delle quali la miscela di reazione viene fatta passare rapidamente con una miscela 1:1 di diclorometano ed etil acetato su di una piccola quantità di silice in modo da rimuovere il catalizzatore.



**Schema 51:** Schema generale per la reazione di addizione di Michael atroposelettiva

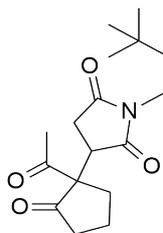
La soluzione filtrata viene portata a secco mediante rotavapor, quindi il distereoisomero viene isolato mediante colonna cromatografica flash con miscela eluente esano/etil acetato con rapporti variabili in base alla coppia di substrati usati.

Il prodotto isolato viene quindi analizzato mediante HPLC,  $^1\text{H-NMR}$  e  $^{13}\text{C-NMR}$ , controllando la molteplicità dei carboni con esperimenti DEPT.



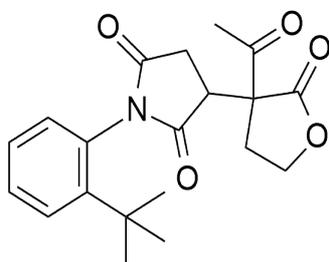
**3-(1-acetil-2-oxociclopentil)-1-(2-(tert-butil)fenil)pirrolidina-2,5-dione**

Seguendo la metodica prima descritta si sono messi a reagire 0.3 mmol di 2-acetilciclopentanone con 0.3 mmol di (*N*-(2-*tert*-Butil)-fenil)-maleimmide in 1.2 mL di diclorometano alla temperatura di  $-78^\circ\text{C}$ . Al termine della reazione per la colonna cromatografica è stata usata la miscela eluente esano/etil acetato 6:4, ottenendo una resa dell'85%, d.r. 41:1. L'analisi HPLC è stata effettuata con colonna chirale *Chiralpack AD-H* con flusso di 0.75 mL/min e rapporto esano/isopropanolo di 8:2:  $\lambda_1 = 214.8 \text{ nm}$ ,  $\lambda_2 = 254.1 \text{ nm}$ ;  $\tau_1 = 12.4 \text{ min}$  (minoritario),  $\tau_2 = 13.8 \text{ min}$  (maggioritario). Ottenendo un eccesso enantiomerico del 93%.  $^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.55 (1 H, dd,  $J = 2.0, 7.9 \text{ Hz}$ ), 7.38 (1 H, td,  $J = 1.7, 7.3, 7.3 \text{ Hz}$ ), 7.3 (1 H, td,  $J = 1.7, 7.3, 7.3 \text{ Hz}$ ), 7.09 (1 H, dd,  $J = 1.7, 7.7 \text{ Hz}$ ), 3.45 (1 H, q,  $J = 5.8, 9.7 \text{ Hz}$ ), 2.88 (1 H, q,  $J = 9.7, 18.6 \text{ Hz}$ ), 2.69 – 2.54 (3 H, m), 2.48 (2 H, t,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ ), 2.37 (2 H, m), 2.20 (3 H, s), 1.28 (9 H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 229.9 (C), 216.4 (C), 185.8 (C), 183.7 (C), 150.9 (C), 130.6 (CH), 129.8 (CH), 128.5 (CH), 127.6 (CH), 58.14 (C), 38.3 ( $\text{CH}_2$ ), 35.2 (C), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 (CH), 31.6 (CH), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 (CH), 19.6 ( $\text{CH}_2$ ).



### 3-(1-acetil-2-oxociclopentil)-1-(2,5-di-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-dione

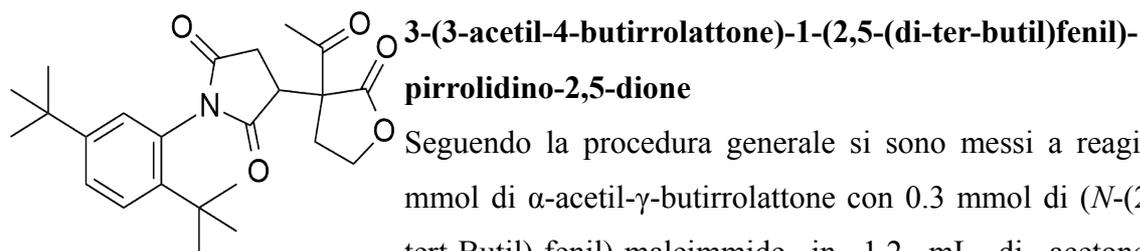
Seguendo la procedura generale si sono messi a reagire 0.3 mmol di 2-acetilciclopentanone con 0.3 mmol di (*N*-(2,5-di-tert-Butil)-fenil)-maleimmide in 1.2 mL di diclorometano alla temperatura di  $-78^{\circ}\text{C}$ . Al termine della reazione per la colonna cromatografica è stata usata la miscela eluente esano/etil acetato 6:4, ottenendo una resa dell'85%, d.r. 1:17.6. L'analisi HPLC è stata effettuata con colonna chirale *Chiralpack AS-H* con flusso di 0.75 mL/min e rapporto esano/isopropanolo di 9.5:0.5:  $\lambda_1 = 214.8 \text{ nm}$ ,  $\lambda_2 = 254.1 \text{ nm}$ ;  $\tau_1 = 29.9 \text{ min}$  (maggioritario),  $\tau_2 = 36.4 \text{ min}$  (minoritario). Ottenendo un eccesso enantiomerico dell'87%.  $^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.46 (1 H, d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ), 7.38 (1 H, dd,  $J = 2.2, 8.6 \text{ Hz}$ ), 7.02 (1 H, d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ ), 3.47 (1 H, q,  $J = 5.8, 9.7 \text{ Hz}$ ), 2.89 (1 H, q,  $J = 9.7, 18.5 \text{ Hz}$ ), 2.68 – 2.56 (3 H, m), 2.49 (2 H, t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ ), 2.39 – 2.29 (2 H, m), 2.22 (3 H, s), 1.30 (9 H, s), 1.26 (9 H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 214.1 (C), 177.5 (C), 175.9 (C), 150.4 (C), 144.5 (C), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 69.0 (C), 42.6 (CH) 38.3 ( $\text{CH}_2$ ), 35.1 (C), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 (CH), 31.1 (CH), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 (CH), 19.6 ( $\text{CH}_2$ ).



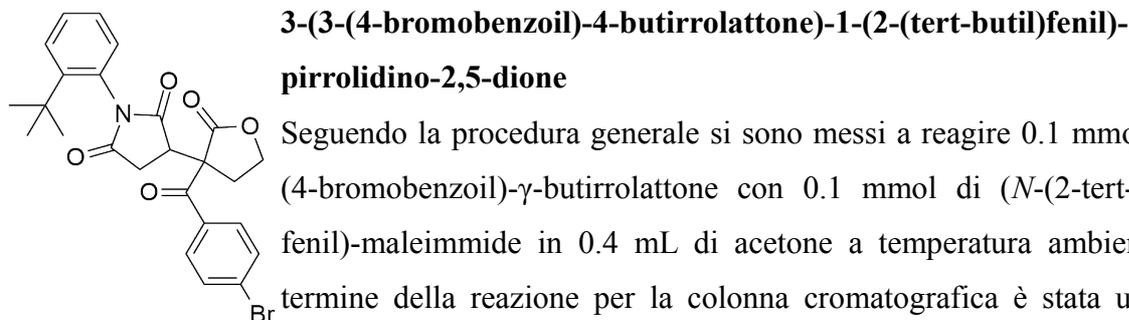
### 3-(3-acetil-4-butirrolattone)-1-(2-(tert-butil)fenil)pirrolidino-2,5-dione

Seguendo la procedura generale si sono messi a reagire 0.3 mmol di  $\alpha$ -acetil- $\gamma$ -butirrolattone con 0.3 mmol di (*N*-(2-tert-Butil)-fenil)-maleimmide in 1.2 mL di acetone alla temperatura di  $-78^{\circ}\text{C}$ . Al termine della reazione per la colonna cromatografica è stata usata la miscela eluente esano/etil acetato 1:1, ottenendo una resa dell'85%, d.r. 1:20. L'analisi HPLC è stata effettuata con colonna chirale *Chiralpack AD-H* con flusso di 0.75 mL/min e rapporto esano/isopropanolo di 8:2:  $\lambda_1 = 214.8 \text{ nm}$ ,  $\lambda_2 = 254.1 \text{ nm}$ ;  $\tau_1 = 13.7 \text{ min}$  (minoritario),  $\tau_2 = 15.0 \text{ min}$  (maggioritario). Ottenendo un eccesso enantiomerico del 99%.  $^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.56 (1 H, dd,  $J = 1.7, 8.0 \text{ Hz}$ ), 7.39 (1 H, td,  $J = 1.7, 7.2, 7.2 \text{ Hz}$ ), 7.32 (1 H, td,  $J = 1.7, 7.6, 7.6 \text{ Hz}$ ), 7.19 (1 H, dd,  $J = 1.6, 7.6 \text{ Hz}$ ), 4.73 (2 H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 3.32 (1 H, q,  $J = 5.9, 9.3 \text{ Hz}$ ), 3.04 – 2.88 (3 H, m), 2.84 – 2.73 (1 H, m), 2.33 (3 H, s), 1.29 (9 H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 201.7 (C), 177.1 (C), 175.5 (C), 174.0 (C), 147.8 (C), 130.6 (C), 130.5 (CH), 129.8 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 66.2 ( $\text{CH}_2$ ), 61.9 (C), 41.5 (CH), 35.5 (C), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ),

31.6 (CH), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH).

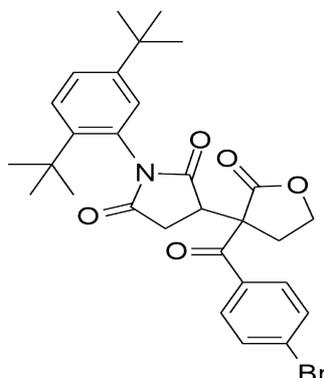


Seguendo la procedura generale si sono messi a reagire 0.3 mmol di  $\alpha$ -acetil- $\gamma$ -butirrolattone con 0.3 mmol di (*N*-(2,5-di-tert-Butil)-fenil)-maleimmide in 1.2 mL di acetone alla temperatura di -78°C. Al termine della reazione per la colonna cromatografica è stata usata la miscela eluente esano/etil acetato 1:1, ottenendo una resa del 71%, d.r. 1:6.2. L'analisi HPLC è stata effettuata con colonna chirale *Chiralpack AD-H* con flusso di 0.75 mL/min e rapporto esano/isopropanolo di 9.5:0.5:  $\lambda_1 = 214.8$  nm,  $\lambda_2 = 254.1$  nm;  $\tau_1 = 32.3$  min (maggioritario),  $\tau_2 = 34.3$  min (minoritario). Ottenendo un eccesso enantiomerico del 99%. <sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.47 (1 H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.39 (1 H, dd,  $J = 2.3, 8.6$  Hz), 7.15 (1 H, d,  $J = 2.3$  Hz), 4.46 (2 H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.32 (1 H, q,  $J = 6.0, 9.4$  Hz), 3.02 – 2.87 (3 H, m), 2.83 – 2.73 (1 H, m), 2.33 (3 H, s), 1.31 (9 H, s), 1.27 (9 H, s). <sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 201.5 (C), 177.1 (C), 175.7 (C), 174.1 (C), 150.5 (C), 144.5 (C), 130.1 (C), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 66.2 (CH<sub>2</sub>), 62.0 (C), 41.5 (CH), 35.0 (C), 34.2 (C), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH), 31.1 (CH), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH).



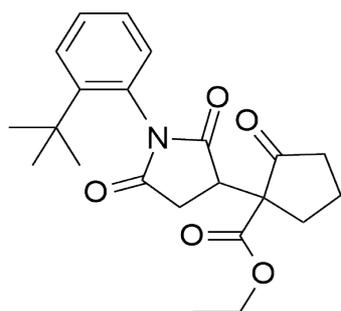
Seguendo la procedura generale si sono messi a reagire 0.1 mmol di  $\alpha$ -(4-bromobenzoil)- $\gamma$ -butirrolattone con 0.1 mmol di (*N*-(2-tert-Butil)-fenil)-maleimmide in 0.4 mL di acetone a temperatura ambiente. Al termine della reazione per la colonna cromatografica è stata usata la miscela eluente esano/etil acetato 1:1, ottenendo un d.r. di 1:5.1. L'analisi HPLC è stata effettuata con colonna chirale *Chiralpack AD-H* con flusso di 0.75 mL/min e rapporto esano/isopropanolo di 8:2:  $\lambda_1 = 214.8$  nm,  $\lambda_2 = 254.1$  nm;  $\tau_1 = 16.5$  min (minoritario),  $\tau_2 = 23.6$  min (maggioritario). Ottenendo un eccesso enantiomerico del 37%. <sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.73 – 7.57 (5 H, m), 7.44 – 7.37 (3 H, m), 4.72 – 4.56 (2 H, m), 3.56 – 3.50 (1 H, m), 3.26 (1 H, q,  $J = 5.1, 10.1$  Hz), 3.14 (1 H, dd,  $J = 5.3, 18.7$  Hz), 3.02 – 2.92 (2 H, m), 1.32 (9 H, s). <sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 209.9 (C), 193.9 (C), 177.4 (C), 175.8 (C), 174.5 (C), 148.3

(C), 147.8 (C), 132.4 (CH), 132.1 (CH), 130.4 (CH), 129.8 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 60.0 (C), 41.2 (CH), 35.5 (C), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH).



**3-(3-(4-bromobenzoyl)-4-butirrolattone)-1-(2,5-(di-tert-butil)fenil)-pirrolidino-2,5-dione**

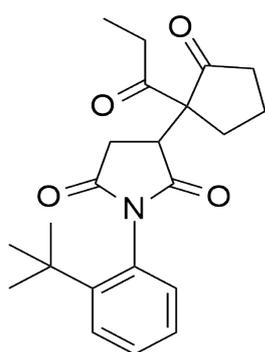
Seguendo la procedura generale si sono messi a reagire 0.1 mmol di  $\alpha$ -(4-bromobenzoyl)- $\gamma$ -butirrolattone con 0.1 mmol di (*N*-(2,5-di-tert-Butil)-fenil)-maleimmide in 0.4 mL di acetone a temperatura ambiente. Al termine della reazione per la colonna cromatografica è stata usata la miscela eluente esano/etil acetato 6:4, ottenendo un d.r. di 1:4.5. L'analisi HPLC è stata effettuata con colonna chirale *Chiralpack AD-H* con flusso di 0.75 mL/min e rapporto esano/isopropanolo di 8:2:  $\lambda_1 = 214.8$  nm ,  $\lambda_2 = 254.1$  nm;  $\tau_1 = 8.7$  min (maggioritario),  $\tau_2 = 10.3$  min (minoritario). Ottenendo un eccesso enantiomerico del 30%. <sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.70 – 7.62 (4 H, m), 7.48 (1 H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.41 (1 H, dd,  $J = 2.1, 8.5$  Hz), 7.36 (1 H, d,  $J = 2.1$  Hz), 4.63 – 4.56 (2 H, m), 3.56 – 3.50 (1 H, m), 3.27 (1 H, q,  $J = 5.8, 10.0$  Hz), 3.15 (1 H, dd,  $J = 5.2, 18.7$  Hz), 3.03 – 2.91 (2 H, m), 1.35 (9 H, s), 1.30 (9 H, s). <sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 191.7 (C), 177.4 (C), 176.0 (C), 174.5 (C), 150.5 (C), 144.5 (C), 132.4 (CH), 132.3 (C), 132.1 (CH), 131.0 (CH), 130.4 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 67.9 (CH<sub>2</sub>), 60.0 (C), 48.1 (CH), 41.2 (CH), 35.1 (C), 34.3 (C), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH), 32.1 (CH), 25.7 (CH<sub>2</sub>).



**etil 1-(1-(2-(tert-butyl)fenil)-2,5-dioxo-3-idropirrolidina)-2-oxociclopentanocarbossilato**

Seguendo la procedura generale si sono messi a reagire 0.1 mmol di etil ciclopentanone-2-carbossilato con 0.1 mmol di (*N*-(2-tert-Butil)-fenil)-maleimmide in 0.4 mL di diclorometano alla temperatura di -78°C. Al termine della reazione per la colonna cromatografica è stata usata la miscela eluente esano/etil acetato 7:3, ottenendo un d.r. di 8.3:1. L'analisi HPLC è stata effettuata con colonna chirale *Chiralpack AD-H* con flusso di 0.75 mL/min e rapporto esano/isopropanolo di 8:2:  $\lambda_1 = 214.8$  nm ,  $\lambda_2 = 254.1$  nm;  $\tau_1 = 9.3$  min (minoritario),  $\tau_2 = 12.7$  min (maggioritario). Ottenendo un eccesso enantiomerico del 50%. <sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.55 (1 H, dd,  $J = 1.6, 8.2$  Hz), 7.38 (1 H, td,  $J = 1.6, 7.5$

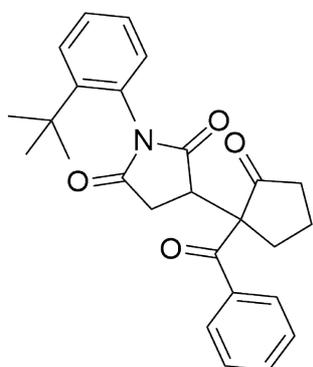
Hz), 7.30 (1 H, td,  $J = 1.6, 7.5$  Hz), 7.04 (1 H, dd,  $J = 1.6, 7.5$  Hz), 3.41 (1 H, q,  $J = 5.9, 9.6$  Hz), 3.05 (1 H, q,  $J = 9.7, 18.9$  Hz), 2.87 (1 H, dd,  $J = 5.7, 18.7$  Hz), 2.68 – 2.51 (2 H, m), 2.47 – 2.33 (2 H, m), 2.19 – 2.04 (2 H, m), 1.25 (9 H, s).  $^{13}\text{C}$ -NMR: ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 214.7 (C), 178.0 (C), 175.7 (C), 170.3 (C), 147.8 (C), 134 (CH), 131.4 (C), 130.8 (CH), 130.4 (C), 129.9 (C), 129.8 (CH), 128.7 (C), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (C), 62.2 (CH<sub>2</sub>), 61.3 (C), 42.1 (CH), 38.0 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (C), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH), 31.5 (C), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH).



**1-(2-(tert-butil)fenil)-3-(2-oxo-1-propionilciclopentil)pirrolidino-2,5-dione**

Seguendo la procedura generale si sono messi a reagire 0.1 mmol di 2-propionilciclopentanone con 0.1 mmol di (*N*-(2-tert-Butil)-fenil)-maleimmide in 0.4 mL di diclorometano alla temperatura di  $-78^\circ\text{C}$ . Al termine della reazione per la colonna cromatografica è stata usata la miscela eluente esano/etil acetato 6:4. Conversione stimata del 65%, d.r.

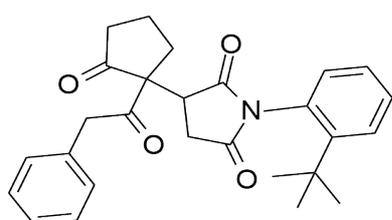
1:8.7. L'analisi HPLC è stata effettuata con colonna chirale *Chiralpack AD-H* con flusso di 0.75 mL/min e rapporto esano/isopropanolo di 8:2:  $\lambda_1 = 214.8$  nm,  $\lambda_2 = 254.1$  nm;  $\tau_1 = 8.8$  min (minoritario),  $\tau_2 = 10.4$  min (maggioritario). Ottenendo un eccesso enantiomerico del 94%.  $^1\text{H}$ -NMR: ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.55 (1 H, dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz), 7.39 (1 H, td,  $J = 1.6, 7.2$  Hz), 7.32 (1 H, td,  $J = 1.6, 7.6$  Hz), 7.13 (1 H, dd,  $J = 1.6, 7.6$  Hz), 3.46 (1 H, q,  $J = 5.8, 10.0$  Hz), 2.89 (1 H, q,  $J = 9.9, 18.7$  Hz), 2.70 – 2.33 (8 H, m), 1.29 (9 H, s), 1.08 (3 H, t,  $J = 9.9, 17.7$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR: ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 214.7 (C), 206.1 (C), 177.6 (C), 175.8 (C), 147.8 (C), 130.6 (CH), 129.8 (CH), 128.5 (CH), 127.6 (CH), 68.7 (C), 42.9 (CH), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (C), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 19.7 (CH<sub>2</sub>), 7.8 (CH).



**3-(1-benzoil-2-oxociclopentil)-1-(2-(tert-butil)fenil)pirrolidino-2,5-dione**

Seguendo la procedura generale si sono messi a reagire 0.1 mmol di 2-benzoilciclopentanone con 0.1 mmol di (*N*-(2-tert-Butil)-fenil)-maleimmide in 0.4 mL di diclorometano alla temperatura di  $-50^\circ\text{C}$ . Al termine della reazione per la colonna cromatografica è stata usata la miscela eluente esano/etil acetato 7:3. d.r. 1:2.4. L'analisi HPLC è

stata effettuata con colonna chirale *Chiralpack AD-H* con flusso di 0.75 mL/min e rapporto esano/isopropanolo di 8:2:  $\lambda_1 = 214.8$  nm ,  $\lambda_2 = 254.1$  nm;  $\tau_1 = 11.9$  min (minoritario),  $\tau_2 = 16.9$  min (maggioritario). Ottenendo un eccesso enantiomerico del 40%.  $^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.69 (2 H, dd,  $J = 2.1, 7.1$  Hz), 7.58 – 7.51 (3 H, m), 7.47 – 7.31 (4 H, m), 3.38 (1 H, q,  $J = 9.1, 18.6$  Hz), 3.00 – 2.62 (7 H, m), 1.30 (9 H, s).



**1-(2-(tert-butil)fenil)-3-(2-oxo-1-(2-fenilacetil)ciclopentil)pirrolidino-2,5-dione**

Seguendo la procedura generale si sono messi a reagire 0.1 mmol di 2-(fenilacetil)ciclopentanone con 0.1 mmol di (*N*-(2-tert-Butil)-fenil)-maleimmide in 0.4 mL di diclorometano alla temperatura di  $-50^\circ\text{C}$ . Al termine della reazione per la colonna cromatografica è stata usata la miscela eluente esano/etil acetato 7:3. Conversione stimata del 36%, d.r. 3.9:1. L'analisi HPLC è stata effettuata con colonna chirale *Chiralpack AD-H* con flusso di 0.75 mL/min e rapporto esano/isopropanolo di 8:2:  $\lambda_1 = 214.8$  nm ,  $\lambda_2 = 254.1$  nm;  $\tau_1 = 12.4$  min (minoritario),  $\tau_2 = 13.7$  min (maggioritario). Ottenendo un eccesso enantiomerico del 37%.  $^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.55 (1 H, dd,  $J = 1.5, 8.0$  Hz), 7.41 – 7.27 (5 H, m), 7.18 (2 H, dd,  $J = 1.3, 8.4$  Hz), 7.06 (1 H, dd,  $J = 1.6, 7.7$  Hz), 3.86 (2 H, s), 3.58 (1 H, q,  $J = 6.0, 9.6$  Hz), 2.77 (1 H, q,  $J = 9.7, 18.7$  Hz), 2.82 – 2.43 (5 H, m), 2.33 – 2.23 (2 H, m), 1.28 (9 H, s).

## 4 CONCLUSIONI

Dallo studio da me effettuato si vede come per la reazione di addizione coniugata atroposelettiva di substrati 1,3-dicarbonilici su derivati maleimmidici, come accettori di Michael carbonilici  $\alpha,\beta$ -insaturi, i migliori substrati utilizzabili siano quelli dichetonici presentanti un ciclo a cinque atomi. Con questi infatti si ottengono ottimi valori sia per quanto riguarda la diastereo- che l'enantio-selezione.

Anche i substrati lattonici, anch'essi con un ciclo a cinque atomi, hanno dimostrato di portare ad ottimi risultati con eccessi enantiomerici prossimi al 100%.

Infine anche i substrati chetoesterei, con il gruppo chetonico incorporato in un ciclo a cinque atomi, hanno dato risultati apprezzabili, sebbene i valori di eccesso enantiomerico ottenuti non fossero eccellenti.

Di contro, la reazione si è dimostrata inefficace quando sono stati usati substrati 1,3-dicarbonilici lineari o substrati con cicli a sei termini o quelli con gruppi sostituenti eccessivamente ingombranti.

Considerando ciò, ed il fatto che si ottengono solamente quattro degli otto possibili stereoisomeri si può ipotizzare che la faccia di attacco di un substrato all'altro, e di conseguenza anche il meccanismo di reazione, siano dettati da motivi sterici.

Si è inoltre visto che al variare del derivato maleimmidico usato si ottengono comunque valori apprezzabili e comparabili, per cui si può giungere all'ipotesi che il meccanismo di reazione sia per lo più dipendente dalle caratteristiche del composto dicarbonilico di partenza. Tale teoria viene inoltre supportata dalle evidenze sperimentali secondo le quali si è visto che effettuando la reazione con il composto dicarbonilico in difetto si ha un abbassamento della conversione ottenuta.

Dalle reazioni di screening effettuate si sono inoltre trovate le condizioni ottimali per lo svolgimento della reazione, così riassunte (Tabella 12):

<b>Catalizzatore</b>	<b>Loading Catalitico</b>	<b>Solvente</b>	<b>Co-Cat.</b>	<b>Stech.</b>	<b>Temp. (°C)</b>	<b>Tempo (h)</b>
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	10%	DCM (0.25M)	Nessuno	1:1	-78	72

*Tabella 12: Parametri ottimizzati al termine della prima fase di Screening*

Con l'unica eccezione che per i substrati lattonici si è visto funzionare meglio il solvente acetone.

Infine da prove di stabilità si è visto come i prodotti sintetizzati a temperatura ambiente siano

stabili e non presentino alcun segno di interconversione atropisomerica anche dopo diversi mesi. Di contro il prodotto va in contro ad un equilibrio atropisomerico se sottoposto a temperature elevate (130°C) per un periodo di 24 ore. Si forma così un secondo diastereoisomero imputabile alla rotazione dell'asse C-N che, evidentemente, ha una barriera energetica inferiore a 30 kcal mol<sup>-1</sup>.<sup>37</sup>

---

<sup>37</sup> D.P. Curran, H.Y. Qi, S.J. Geib, N.C. DeMello; *J. Am. Chem. Soc.*; **1994**; *116*: 3131.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Walsh, P. J.; Kozlowski, M. C.; *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*; University Science Books: Mill Valley, CA, **2009**.
2. Jaeger KE, Eggert T.; *Curr Opin Biotechnol.*; **2004**; *15(4)*: 305-313.
3. M.T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann; *Organocatalysis*; Springer; **2007**.
4. Albrecht Berkessel, Harald Groger; *Asymmetric Organocatalysis*; WILEY-VCH; **2005**.
5. H. U. Blaser, E. Schmidt; *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*; Wiley–VCH, Weinheim; **2004**.
6. Peter I. Dalko; *Enantioselective Organocatalysis*; WILEY-VCH; **2007**.
7. G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, A. Cavalli, M. Locatelli, A. Mazzanti, P. Ricci, L.Sambri, P. Melchiorre; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2006**; *45*: 4966-4970.
8. Seayad J, List B.; *Org Biomol Chem*; **2005**; *3*: 719– 724.
9. A. B. Northrup and D. W. C. MacMillan; *J. Am. Chem. Soc.*; **2002**; *124*: 2458–2460.
10. M. Yamaguchi, T. Shiraishi and M. Hirama.; *J. Org. Chem.*; **1996**; *61*: 3520–3530.
11. D. Enders, A. Seki; *Synlett.*; **2002**, 26– 28.
12. B. List, R. A. Lerner and C. F. Barbas; *J. Am. Chem. Soc.*; **2000**; *122*: 2395–2396.
13. A. de Meijere, K.N. Houk, C. A. Hunter, H. Kessler, J.-M. Lehn, S. V. Ley, M. Olivucci, J. Thiem, B. M. Trost, M. Venturi, P. Vogel, H. Wong, H. Yamamoto; *Asymmetric Organocatalysis, Topics in current chemistry*; Ed. Benjamin List; **2010**; 157.
14. Wu F, Hong R, Khan J, Liu X, Deng L; *Angew Chem Int* ; **2006**; *45*: 4301.
15. Wu F, Li A, Deng L.; *Angew Chem Int Ed*; **2006**; *45*: 947.
16. N. Krause, A. Hoffmann-Röder; *Synthesis*; **2001**, 171–196.
17. Clayden, Greeves & Warren; *Organic Chemistry*; **2012**; Ed. Oxford.
18. Yamada S, Hiroi K, Achiwa K; *Tetrahedron Lett.*; **1969**; 4233–4236.
19. Rainer Mahrwald; *Enantioselective Organocatalyzed Reactions II*; **2011**; Ed. Springer.
20. Trost BM, Shuey CD, DiNinno F Jr, McElvain SS; *J. Am. Chem. Soc.*; **1979**; *101*: 1284–1285.
21. N.L. Allinger, E.E. Eliel, S.H. Willen; *Topics in Stereochemistry*; Ed. Willey Interscience; **1983**; *14* :1-76.

22. G. Bringmann, C. Günter, M. Ochse, O. Schupp, S. Trasler; *Biaryls in nature*; Vienna; Ed. Springer; **2001**; 82: 1-249.
23. C.H. Christie, J. Kenner; *J. Chem. Soc.*; **1922**; 121: 614-620.
24. R. Kuhn, F. Deuticke, Leipzig; *Stereochemie: Molecular Asymmetrie*; Ed. Freudenberg; **1933**; 803-824.
25. D.H. Williams, B. Bradsley; *Angew. Chem.*; **1999**; 111: 1264-1286 & *Angew. Chem. Int. Ed.*; **1999**; 38: 1172-1193.
26. K.C. Nicolau, C.N.C. Boddy, S. Bräse, N. Wissinger; *Angew. Chem.*; **1999**; 111: 2230-2287 & *Angew. Chem. Int. Ed.*; **1999**; 38: 2096-2152.
27. G. Helmchen, R.W. Hoffman, J. Mulxer, E. Schauman; *Methods of Organic Chemistry*; Ed. Thieme; **1995**; 21A: 10-13.
28. E.L. Eliel, S.H. Wilen; *Stereochemistry of Organic Compounds*; Ed. Wiley; **1994**; 1147.
29. G. Bringmann, A.J. Price Mortimer, P.A. Keller, M.J. Gresser, J. Garner, M. Breuning; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2005**; 44: 5384-5427.
30. S. Gladiali, A. Dore, D. Fabbri, O. De Lucchi, G. Valle; *J. Org. Chem.*; **1994**; 59: 6363-6371.
31. M. Hatsuda, H. Hiramatsu, S. Yamada, T. Shimizu, M. Seki; *J. Org. Chem.*; **2001**; 66: 4437-4439.
32. S. Miyano, H. Fukushima, S. Handa, H. Ito, H. Hashimoto; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*; **1988**; 61: 3249 – 3254.
33. K. Kamikawa, M. Uemura; *Synlett.*; **2000**; 938 –949.
34. S. Brandes, B. Niess, M. Bella, A. Prieto, J. Overgaard, K.A. Jørgensen; *Chem. Eur. J.*; **2006**; 12: 6039-6052.
35. F.R. Clemente, K.N. Houlik; *J. Am. Chem. Soc.*; **2005**; 127: 11294-11302.
36. Clayden; *J. Angew. Chem. Int. Ed.*; **1997**; 36: 949.
37. D.P. Curran, H.Y. Qi, S.J. Geib, N.C. DeMello; *J. Am. Chem. Soc.*; **1994**; 116: 3131.
38. Chris W. Miller, E. Sonny Jönsson, Charles E. Hoyle, Kalyanaraman Viswanathan and Edward J. Valente; *J. Phys. Chem.*; **2001**, 105: 2707-2717.
39. Richard S. Monson; *Advanced Organic Synthesis*; Ed. Academic Pres; **1971**; 80-86.