

**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 di Michael organocatalitica  
asimmetrica di composti 1,3-dicarbonilici  
ad *orto*-chinoni metidi: un nuovo e semplice  
approccio alla preparazione di 4*H*-cromeni  
e croman-2-oni otticamente attivi**

Tesi di laurea sperimentale

**CANDIDATO**

Martina Mondatori

**RELATORE**

Dott. Luca Bernardi

**CORRELATORI**

Dott.ssa Mariafrancesca Fochi

Sara Morales

Sessione I

---

Anno Accademico 2013-2014

---



## Abstract

Il lavoro discusso in questa tesi riguarda lo sviluppo della reazione di addizione coniugata organocatalitica asimmetrica di composti 1,3-dicarbonilici ad *orto*-chinoni metidi. Questi intermedi sono stati solo marginalmente utilizzati in catalisi asimmetrica a causa della loro instabilità, nonostante siano potenzialmente molto utili dal punto di vista sintetico. In questo lavoro, l'instabilità degli *orto*-chinoni metidi è stata superata tramite la loro generazione *in situ* in condizioni blandamente basiche a partire dai corrispondenti solfonil derivati. I catalizzatori utilizzati, di natura bifunzionale, sono in grado di attivare entrambi i substrati per la reazione, mediante un'azione sinergica dei due siti catalitici, e nello stesso tempo di indurre enantioselezione nello stadio di addizione. La reazione sviluppata porta alla generazione di un'unità 2-alcilfenolica contenente un centro chirale in posizione benzilica. In particolare, l'utilizzo dell'acetilacetone e dell'acido di Meldrum come nucleofili ha permesso l'ottenimento, rispettivamente, di 4*H*-cromeni e croman-2-oni, con buoni valori di resa e a volte eccellenti eccessi enantiomerici. Questi composti costituiscono dei potenziali precursori per la sintesi di numerosi prodotti naturali ed alcuni principi attivi utilizzati nella formulazione di farmaci.

The work described in this thesis deals with the development of the asymmetric organocatalytic conjugate addition reaction of 1,3-dicarbonyl compounds to *ortho*-quinone methides. Due to their instability, these synthetically appealing intermediates have not been fully exploited in catalytic asymmetric settings. In this work, the instability of *ortho*-quinone methides is overcome by their generation *in situ* under mild basic conditions, starting from the corresponding sulfonyl derivatives. The bifunctional catalysts used are able to activate both substrates for the reaction, by means of a synergic action of the two catalytic sites, inducing at the same time high enantioselection in the addition step. The reaction leads to the generation of a 2-alkylphenolic framework, featuring a chiral centre at the benzylic position. In particular, the employment of acetylacetone and Meldrum acid as nucleophiles has allowed the obtainment of 4*H*-chromenes and chroman-2-ones in good yields and generally excellent enantioselectivities. These compounds are synthetic precursors of several natural products, some of which showing interesting biological activity, and of some active pharmaceutical ingredients used in commercial drugs.



# Sommario

<b>1</b>	<b>Introduzione .....</b>	<b>1</b>
1.1	Organocatalisi non covalente: legami a idrogeno.....	1
1.1.1	Organocatalizzatori bifunzionali derivati dagli alcaloidi della <i>Cinchona</i> .....	2
1.1.2	Meccanismo di attivazione fornito dai catalizzatori bifunzionali.....	3
1.1.3	Squaramidi nell'organocatalisi basata su legami a idrogeno.....	7
1.2	<i>orto</i> -Chinoni metidi .....	11
1.2.1	<i>orto</i> -Chinoni metidi in reazioni catalitiche enantioselettive.....	14
<b>2</b>	<b>Obiettivi.....</b>	<b>16</b>
<b>3</b>	<b>Risultati e discussione.....</b>	<b>20</b>
3.1	Preparazione dei materiali di partenza.....	20
3.1.1	Sintesi dei 2-(aril(tosil)metil)fenoli .....	20
3.1.2	Sintesi dei catalizzatori .....	21
3.2	Studi preliminari sulla reazione di addizione coniugata di composti 1,3-dicarbonilici ad <i>orto</i> -chinoni metidi .....	23
3.3	Ottimizzazione della reazione tra l'acetilacetone ed il 5-metossi-2-(fenil(tosil)metil)fenolo <b>1a</b> .....	28
3.4	Ottimizzazione della reazione tra l'acido di Meldrum ed il 5-metossi-2-(fenil(tosil)metil)fenolo <b>1a</b> .....	38
3.5	Generalità della reazione tra l'acido di Meldrum ed <i>o</i> -QMs non stabilizzati...	44
<b>4</b>	<b>Conclusioni e prospettive future.....</b>	<b>50</b>
<b>5</b>	<b>Parte sperimentale.....</b>	<b>53</b>
5.1	Metodi generali .....	53
5.2	Materiali.....	53
5.3	Sintesi dei 2-(aril(tosil)metil)fenoli .....	54
5.4	Sintesi dei catalizzatori .....	55
5.5	Procedura per la reazione di addizione organocatalitica asimmetrica dell'acetilacetone <b>2b</b> all' <i>o</i> -QM generato <i>in situ</i> a partire dal 5-metossi-2-(fenil(tosil)metil)fenolo <b>1a</b> .....	60
5.6	Procedura generale per la reazione di addizione organocatalitica asimmetrica dell'acido di Meldrum <b>2c</b> agli <i>o</i> -QMs generati <i>in situ</i> a partire dai corrispondenti solfonil derivati <b>1a-d</b> .....	61



# 1 Introduzione

## 1.1 *Organocatalisi non covalente: legami a idrogeno*

Per “organocatalisi asimmetrica” si intende una branca della catalisi, di sviluppo relativamente recente, che fa uso di piccole molecole organiche per accelerare e promuovere trasformazioni chimiche in maniera enantioselettiva. A partire dalla fine degli anni '90, l'organocatalisi ha iniziato a porsi in misura via via crescente come alternativa alle due già affermate metodologie per la sintesi asimmetrica: la catalisi organometallica e la catalisi enzimatica.<sup>1</sup>

I sistemi organocatalitici possono essere classificati sulla base della tipologia di interazione substrato-catalizzatore. Tra le modalità di induzione della chiralità che si basano sull'instaurazione di deboli interazioni non covalenti tra organocatalizzatore e substrato, si colloca l'attivazione mediante legami a idrogeno.

Il legame a idrogeno riveste un ruolo preminente in biocatalisi, in quanto viene utilizzato frequentemente dagli enzimi nell'accelerazione di una grande varietà di processi chimici. Una delle sue funzioni consiste nell'attivazione degli elettrofili nei confronti degli attacchi nucleofili, siccome agisce riducendo la densità elettronica della specie verso cui è rivolto.

È stato solo relativamente di recente che i chimici organici si sono accorti dell'enorme potenziale offerto dal legame a idrogeno come strumento per l'attivazione elettrofila in catalisi asimmetrica. In particolare, è risultato che piccole molecole chirali donatrici di legami a idrogeno fossero in grado di catalizzare una vasta gamma di reazioni con alta enantioselettività e generalità di substrati. Specie capaci di donare simultaneamente due legami a idrogeno, come uree, tiouree, squaramidi, ma anche ioni guanidinio e amidinio, stanno emergendo come catalizzatori privilegiati per una molteplicità di reazioni, quali addizioni 1,2 e 1,4, cicloaddizioni e acilazioni.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, 455, 304.

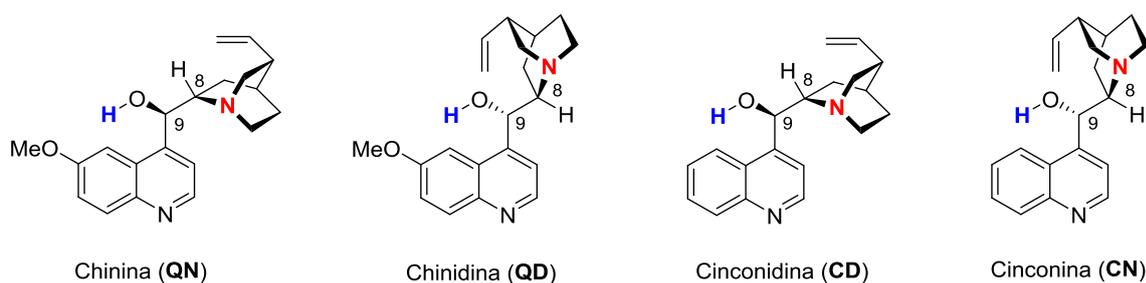
<sup>2</sup> M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520.

## 1.1.1 Organocatalizzatori bifunzionali derivati dagli alcaloidi della *Cinchona*

Negli ultimi dieci anni, hanno trovato applicazione in una vasta gamma di reazioni i cosiddetti “organocatalizzatori bifunzionali”, il cui nome si deve al fatto che essi agiscono coinvolgendo contemporaneamente due siti catalitici. All’interno della loro struttura è contenuta una base di Brønsted (solitamente un’ammina terziaria), collegata attraverso uno scheletro chirale ad una porzione acida, donatrice di uno, due o più legami a idrogeno (alcol, fenolo, ammidi, sulfonammide, tiourea, urea, squaramide, ecc.).

La funzionalità acida può essere considerata un acido di Brønsted “neutro”, siccome non porta alla protonazione dell’ammina basica. La maggior parte di questi catalizzatori è derivata dagli alcaloidi naturali della *Cinchona*, oppure dalla 1,2-*trans*-cicloesandiammina.

Gli alcaloidi della *Cinchona* sono composti naturali estratti dalla corteccia delle piante del genere *Cinchona*. In *Figura 1* sono mostrate le strutture più comuni, date da due coppie di pseudoenantiomeri, chinina (QN) – chinidina (QD) e cinconidina (CD) – cinconina (CN). Chinina e chinidina presentano configurazioni assolute opposte a solo due dei cinque centri chirali della molecola (C8 e C9), ciononostante si comportano spesso come fossero enantiomeri; lo stesso vale per cinconidina e cinconina. È per questo motivo che ci si riferisce alle due coppie di diastereoisomeri con l’espressione “pseudoenantiomeri”.<sup>3</sup>



**Figura 1**

Gli alcaloidi della *Cinchona* costituiscono già di per sé una classe di catalizzatori bifunzionali. In *Figura 1* sono evidenziati in colori diversi i due centri attivi della molecola: il gruppo amminico terziario, responsabile dell’attivazione basica/nucleofila, e

<sup>3</sup> (a) K. Kacprzak, J. Gawroński, *Synthesis* **2001**, 961; (b) T. Marcelli, H. Hiemstra, *Synthesis* **2010**, 1229.

la funzionalità alcolica, in grado di dare attivazione acida attraverso un legame a idrogeno. Il gruppo –OH può essere facilmente derivatizzato e trasformato in funzionalità quali eteri o esteri. D'altra parte, lo stesso gruppo alcolico può venire sostituito con una funzionalità amminica, attraverso una reazione di Mitsunobu, cui si accompagna l'inversione della configurazione assoluta allo stereocentro C9 (Figura 2). Quello che si ottiene è l'*epi*-9-ammino derivato dell'alcaloide, facilmente convertibile in altre funzionalità efficaci come donatrici di legami a idrogeno, quali uree, tiouree, ecc. Fortunatamente, l'efficienza catalitica fornita dai derivati dell'*epi*-9-ammino chinina (e altre *Cinchone*) è decisamente migliore rispetto a quella fornita dai corrispettivi composti ottenuti dalla 9-amminochinina (sinteticamente molto meno accessibili in quanto richiedono due inversioni allo stereocentro C9).



Figura 2

### 1.1.2 Meccanismo di attivazione fornito dai catalizzatori bifunzionali

La capacità di uree e tiouree chirali di catalizzare reazioni con un alto livello di enantioselezione è stata dimostrata per la prima volta nel 1998 da Sigman e Jacobsen, che impiegarono questa classe di catalizzatori in una variante asimmetrica della reazione di Strecker.<sup>4</sup> Essi riportarono un'elevata enantioselezione in reazioni di idrocianazione di immine derivate da aldeidi aromatiche ed alifatiche (Figura 3).

<sup>4</sup> M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.

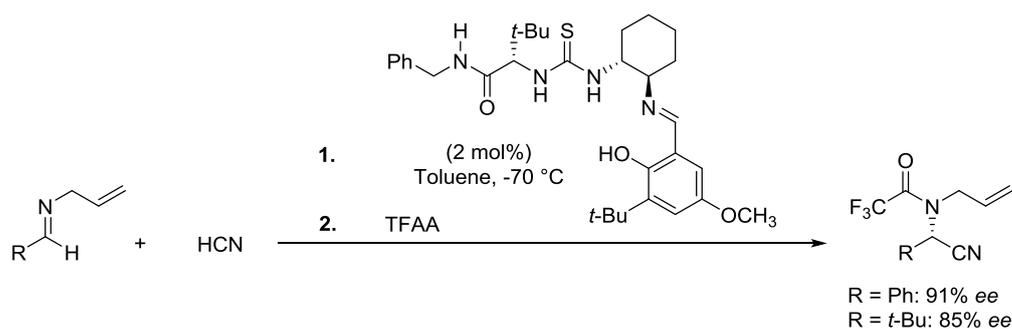


Figura 3

Le uree e le tiouree sono facilmente sintetizzabili, e la modifica dei sostituenti sugli atomi di azoto permette un'adeguata modulazione dell'ingombro sterico e delle proprietà elettroniche di queste funzionalità catalitiche. La loro struttura si presta prontamente alla preparazione di catalizzatori bifunzionali, ad esempio con l'inserimento di una funzionalità basica (ammina terziaria) a fianco dei gruppi N–H donatori di legami a idrogeno.

Per comprendere il meccanismo attraverso il quale tali catalizzatori sono in grado di attivare i substrati e promuovere reazioni enantioselettive, si consideri l'addizione di Michael di composti 1,3-dicarbonilici su nitroolefine sviluppata da Takemoto,<sup>5</sup> della quale è riportato un esempio in *Figura 4*.

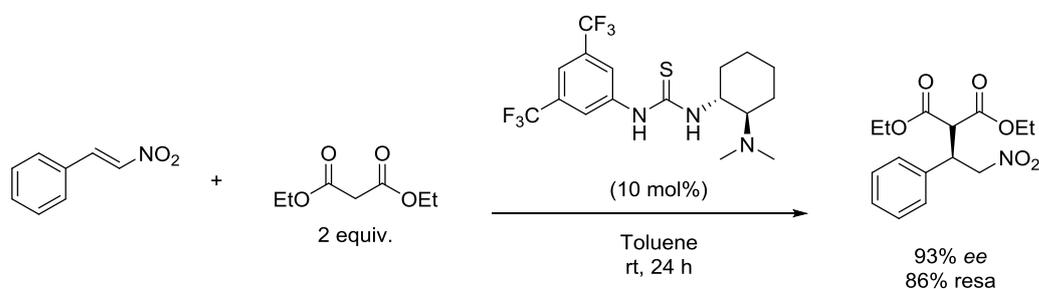


Figura 4

Il primo stadio del meccanismo catalitico consiste nella deprotonazione del nucleofilo da parte del gruppo amminico terziario del catalizzatore (*Figura 5*). Si tratta di una enolizzazione di tipo “soft”, in quanto il malonato è prima di tutto attivato nei confronti della deprotonazione mediante la formazione di legami a idrogeno tra i due carbonili ed i gruppi N–H della tiourea. In questo modo può facilmente avvenire il trasferimento di protone dal nucleofilo all'ammina terziaria del catalizzatore. L'enolato che si viene a formare è stabilizzato grazie a legami N–H⋯O multipli che coinvolgono il centro

<sup>5</sup> T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.

amminico protonato ed i gruppi N–H della tiourea. Successivamente all'attivazione del nucleofilo si realizza l'attivazione dell'elettrofilo (il nitroalchene), il quale si va a coordinare ad uno o a due protoni acidi del catalizzatore, con formazione di un complesso ternario. I due partner di reazione, ora simultaneamente attivati, reagiscono tra di loro, con formazione di un legame C–C e generazione di un nitronato. Il trasferimento di protone dal gruppo amminico al nitronato permette il distacco del prodotto dal complesso con il catalizzatore, e la rigenerazione di quest'ultimo.

Sono stati proposti due possibili stati di transizione per lo stadio di formazione del legame C–C, che risulta essere lo stadio cineticamente e stereochimicamente determinante. Secondo il meccanismo proposto da Takemoto e collaboratori,<sup>6</sup> la nitroolefina viene attivata dalla porzione tioureica del catalizzatore, mediante la formazione di un doppio legame a idrogeno, mentre la forma enolica del composto 1,3-dicarbonilico interagisce con l'ammina protonata (**percorso A** in *Figura 5*). Pápai *et al.* hanno ipotizzato uno stato di transizione alternativo, il quale prevede che la tiourea legghi il nucleofilo deprotonato, mentre l'idrogeno dell'ammonio posizioni e attivi l'elettrofilo (**percorso B** in *Figura 5*). Pápai ha corroborato la sua ipotesi calcolando le energie relative dei due stati di transizione in esame mediante la teoria del funzionale della densità (DFT), relativamente alla reazione di addizione di Michael dell'acetilacetone al nitrostirene.<sup>7</sup> Nel caso della reazione considerata, il percorso B è risultato essere energeticamente leggermente favorito in termini di barriera di attivazione rispetto al percorso A.

---

<sup>6</sup> T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.

<sup>7</sup> A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151.

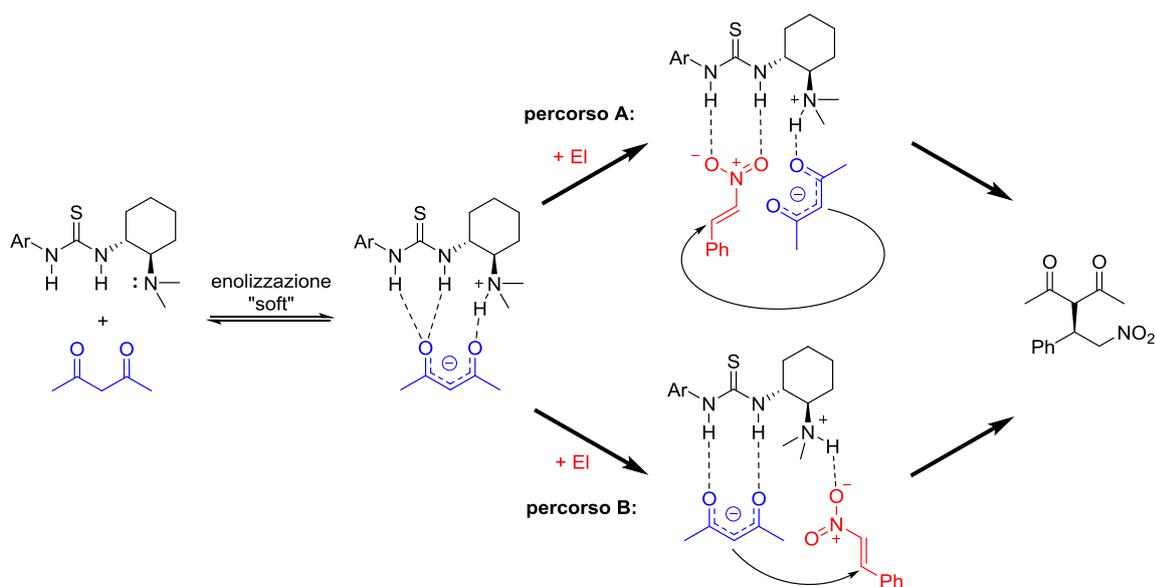


Figura 5

La conclusione che è stata tratta afferma che sono le caratteristiche strutturali ed elettroniche dei substrati reagenti a determinare quale dei due percorsi di attivazione bifunzionale viene seguito, poiché la differenza in energia tra i due risulta piuttosto piccola. La migliore sistemazione dei partner di reazione all'interno della rete di legami a idrogeno generata dai tre gruppi N–H acidi del catalizzatore protonato stabilisce non solo attraverso quale stato di transizione si realizza la formazione del legame C–C, ma anche quale enantiometro del prodotto viene generato. Per riassumere, si può dire che le funzionalità acide della tiourea, insieme al gruppo N–H dell'ammina protonata, giocano un ruolo fondamentale nella stabilizzazione degli stati di transizione della reazione: l'ambiente chirale e ben strutturato che si viene a formare grazie ai legami a idrogeno determina l'orientazione relativa preferenziale dei due substrati reagenti, inducendo in tal modo enantioselettività.

Come mostrato in *Figura 4*, si è osservato che, per un'attività ottimale del catalizzatore, spesso è necessario installare un gruppo 3,5-bis(trifluorometil)fenile su uno degli azoti (tio)ureici.<sup>8</sup> La presenza di gruppi fortemente elettrone-attrattori sul gruppo arilico serve a ridurre la  $pK_a$  dei protoni N–H, incrementando la capacità di donazione dei legami a idrogeno. Ha questo effetto anche il legame a idrogeno intramolecolare che si viene a

<sup>8</sup> K. M. Lippert, K. Hof, D. Gerbig, D. Ley, H. Hausmann, S. Guenther, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919.

formare tra il protone relativamente acido in *orto* sul sistema aromatico ed il gruppo carbonilico ureico o tioureico (Figura 6).

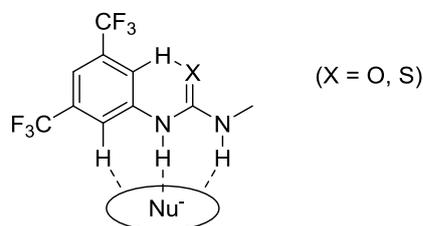


Figura 6

### 1.1.3 Squaramidi nell'organocatalisi basata su legami a idrogeno

Sviluppate come recettori artificiali di anioni in studi di riconoscimento molecolare, le squaramidi hanno trovato solo recentemente applicazione anche nel campo dell'organocatalisi asimmetrica. È stato infatti nel 2008 che Rawal e collaboratori hanno riportato il primo esempio di utilizzo delle squaramidi come catalizzatori bifunzionali nell'addizione di composti dicarbonilici a nitroalcheni.<sup>9</sup>

I due legami N–H della struttura squaramidica risultano essere coplanari con il rigido anello a quattro termini del ciclobutendione (Figura 7). Analogamente alle uree e alle tiouree, le squaramidi si presentano come ottime donatrici di legami a idrogeno. La loro tendenza ad essere coinvolte in questo tipo di interazione risulta addirittura superiore rispetto a uree e tiouree, in quanto ad essa si accompagna un aumento dell'aromaticità e quindi stabilità dell'anello.<sup>10</sup>

La funzionalità squaramidica si differenzia da uree e tiouree principalmente per quattro aspetti:<sup>11</sup> 1) rigidità; 2) distanza tra i gruppi N–H; 3) angolo formato dai legami a idrogeno; 4)  $pK_a$ .

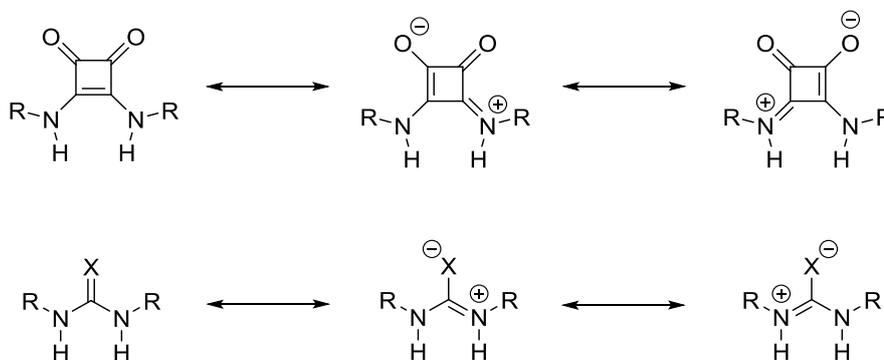
La possibilità di delocalizzare i doppietti elettronici sui due atomi di azoto attraverso il/i carbonile/i caratterizza sia le uree sia le squaramidi, causando in entrambe una riduzione della rotazione intorno ai legami C–N. Tuttavia nelle squaramidi è possibile prevedere un maggiore peso dato dalle formule di risonanza caratterizzate da una carica negativa sugli

<sup>9</sup> J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416.

<sup>10</sup> R. I. Storer, C. Aciro, L. H. Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2330.

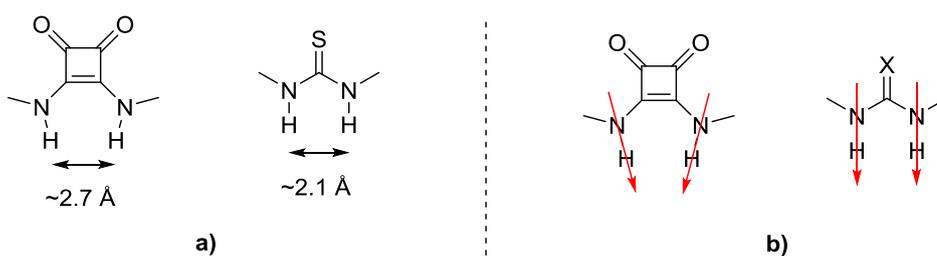
<sup>11</sup> J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890.

atomi di ossigeno, grazie alla stabilizzazione fornita dalla delocalizzazione elettronica nel sistema parzialmente aromatico del ciclobutendione. Questo aspetto conferisce una maggiore restrizione conformazionale e rigidità alla struttura delle squaramidi rispetto a quella di uree e tiouree (*Figura 7*).



**Figura 7**

Altre due importanti differenze che si riscontrano tra i due tipi di funzionalità prese in esame sono la distanza tra i due gruppi N–H e l'angolo da essi formato. Studi cristallografici e computazionali hanno mostrato che i due atomi di idrogeno della squaramide sono posizionati a  $\sim 2.7$  Å di distanza l'uno dall'altro, contro i  $\sim 2.1$  Å della tiourea (*Figura 8-a*). Inoltre, la geometria quadrata dell'anello squaramidico induce una orientazione convergente dei due legami N–H, ciascuno dei quali risulta inclinato di circa  $6^\circ$ . Tale effetto convergente non si osserva in uree e tiouree (*Figura 8-b*).



**Figura 8**

Infine, i valori di  $pK_a$  dei protoni N–H acidi di diversi derivati squaramidici sono stati di recente misurati in DMSO<sup>12</sup> e confrontati con quelli degli analoghi derivati (tio)ureici:<sup>13</sup> i primi sono risultati inferiori non solo a quelli determinati sui corrispondenti composti ureici, ma anche a quelli tioureici (*Figura 9*), noti per la loro considerevole acidità data

<sup>12</sup> X. Ni, X. Li, Z. Wang, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1786.

<sup>13</sup> G. Jakab, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert, P. R. Schreiner, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724.

dalla capacità dell'atomo di zolfo di delocalizzare una carica negativa. La maggiore acidità delle squaramidi rispetto alle tiouree porta alla formazione di legami a idrogeno più forti.

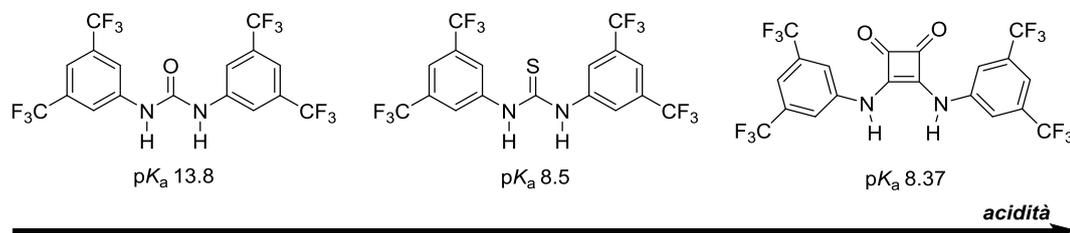


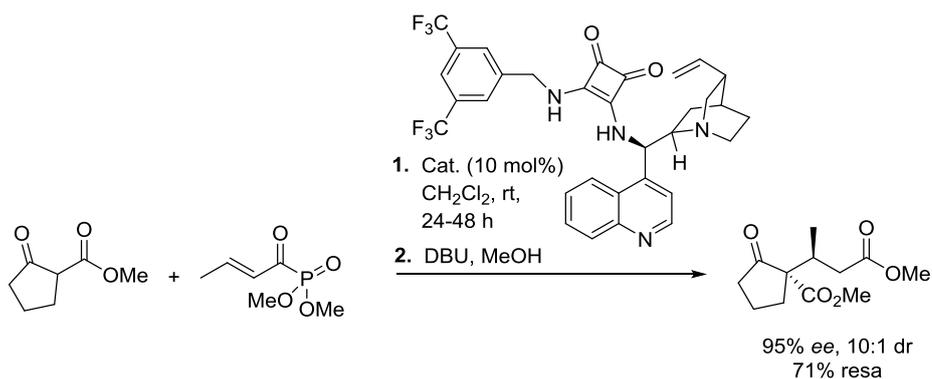
Figura 9

L'introduzione di strutture chirali ed enantiopure derivate dagli alcaloidi della *Cinchona* o dalla 1,2-*trans*-cicloesandiammina sugli atomi di azoto delle squaramidi ha permesso la costruzione di svariati organocatalizzatori bifunzionali, che hanno mostrato eccellente stereoinduzione in una vasta gamma di trasformazioni asimmetriche.

I quattro aspetti esaminati per i quali le squaramidi si differenziano dalle tiouree generano complementarità delle prime rispetto alle seconde in termini di reattività e stereoinduzione. La maggiore rigidità delle squaramidi può tramutarsi in un migliore riconoscimento molecolare dei substrati, e le pKa inferiori possono determinarne una migliore capacità di attivazione: entrambi i fattori hanno come risultato un incremento della velocità delle trasformazioni catalitiche. La differenza nella distanza e orientazione dei gruppi N-H permette invece a squaramidi e (tio)uree di accogliere, all'interno della "tasca" da esse creata, accettori di legami a idrogeno di differenti dimensioni, offrendo in tal modo la possibilità di scegliere tra le une o le altre a seconda dei substrati.

Uno degli innumerevoli esempi di reazioni in cui è stato utilizzato con successo un sistema catalitico basato su una squaramide è stato presentato dal gruppo di ricerca di Jørgensen.<sup>14</sup> Si tratta di un'addizione 1,4 asimmetrica di composti 1,3-dicarbonilici ciclici su acilfosfonati  $\alpha,\beta$ -insaturi. Tutti i differenti 1,3-dichetoni e 1,3-chetoesteri utilizzati hanno fornito il prodotto con eccellenti diastereo- ed enantioselettività (>9:1 dr; 91–95% ee). La reazione è illustrata in *Figura 10*.

<sup>14</sup> H. Jiang, M. W. Paixão, D. Monge, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2775.



**Figura 10**

L'attivazione dei substrati promossa dagli organocatalizzatori bifunzionali basati sulle squaramidi è analoga a quella fornita dai catalizzatori contenenti (tio)uree, il cui meccanismo è stato descritto nel paragrafo precedente, come dimostrato in un recente lavoro computazionale di Pápai e collaboratori.<sup>15</sup>

I migliori risultati nelle reazioni studiate in questo lavoro di tesi sono stati ottenuti con catalizzatori squaramidici.

<sup>15</sup> B. Kótai, G. Kardos, A. Hamza, V. Farkas, I. Pápai, T. Soós, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5631.

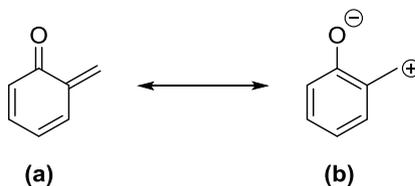
## 1.2 orto-Chinoni metidi

Gli *orto*-chinoni metidi (*ortho*-Quinone Methides, *o*-QMs) rappresentano un'importante classe di intermedi, di grande utilità nel campo della sintesi organica, della chimica dei materiali e in ambito biologico. Gli *o*-QMs sono entrati solo recentemente nella famiglia delle specie reattive cui si può ricorrere nella progettazione di una sintesi.

Nonostante il primo ad alludere a questi intermedi effimeri fu Fries nel 1907,<sup>16</sup> fu solo molti decenni più tardi che fu possibile l'osservazione di un *o*-QM mediante spettroscopia IR a bassa temperatura, per opera di McIntosh e Chapman.<sup>17</sup> La prima prova diretta della loro esistenza fu fornita nel 1998 da Amouri e collaboratori, che attraverso diffrazione a raggi X riuscirono a risolvere la struttura cristallina di *o*-QMs sotto forma di complessi  $\eta^4$  di tipo  $\pi$  con frammenti  $\text{Cp}^*\text{Ir}$  ( $\text{Cp}^*$  = pentametilciclopentadienile).<sup>18</sup>

Tuttavia, nonostante la loro natura transiente, sono numerosissimi gli esempi che mostrano come gli *o*-QMs siano coinvolti in una grande varietà di processi biologici. Non è quindi sorprendente che gli *o*-QMs stiano assumendo un ruolo sempre più rilevante come intermedi reattivi in reazioni di sintesi di complessi prodotti naturali.

La struttura degli *o*-QMs consiste in un anello cicloesadienico in coniugazione con un gruppo carbonilico ed un'unità alchilidenica. Questi due differenti gruppi funzionali rendono la molecola altamente polarizzata e, perciò, molto reattiva. Questa reattività può essere razionalizzata considerando le due principali forme di risonanza della molecola, mostrate in *Figura 11*: la forma (b) è aromatica e mostra separazione di carica, mentre la forma (a) non è aromatica. Questo spiega come gli *o*-QMs tendano a reagire in corrispondenza del carbonio esociclico con i nucleofili, e all'atomo di ossigeno con gli elettrofili.<sup>19</sup>



**Figura 11**

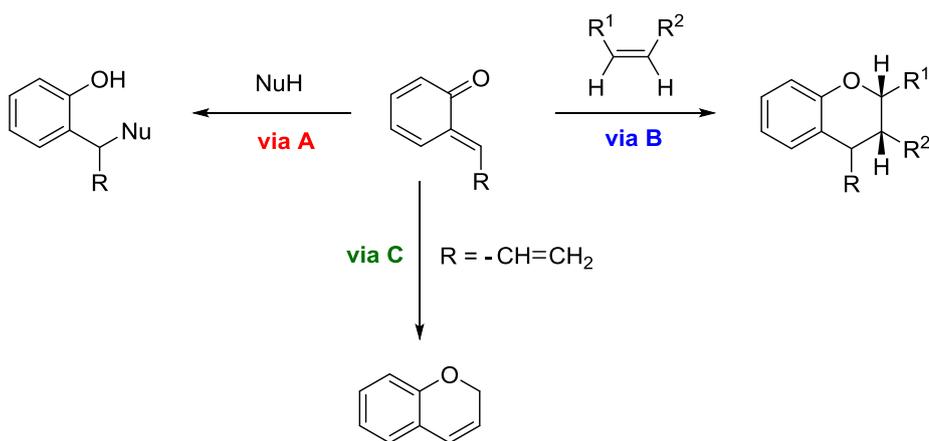
<sup>16</sup> K. Fries, *Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 339, 350.

<sup>17</sup> C. L. McIntosh, O. L. Chapman, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 383.

<sup>18</sup> (a) H. Amouri, Y. Besace, J. Le Bras, J. Vaissermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6171; (b) H. Amouri, J. Le Bras, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 501.

<sup>19</sup> T. P. Pathak, M. S. Sigman, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9210.

La natura transiente e l'elevata reattività degli *o*-QMs è dovuta alla loro propensione ad andare incontro a rapida riaromatizzazione, principalmente attraverso tre vie reazionali:<sup>20</sup> addizione coniugata 1,4 di nucleofili (*Figura 12*, via **A**), cicloaddizione [4 + 2] a domanda elettronica inversa con alcheni elettron-ricchi a dare cromani variamente sostituiti (via **B**), oppure elettrociclizzazione intramolecolare osso-6 $\pi$  a dare benzopirani (via **C**).



**Figura 12**

La struttura degli *o*-QMs si ritrova in molte molecole aventi attività biologica, ad esempio in sostanze utilizzate da piante, animali e funghi come strumento di difesa. Gli *o*-QMs sono coinvolti in un vasto numero di reazioni chimiche e processi biologici, quali inibizioni enzimatiche, reazioni con fosfodiesteri, alchilazione e cross-linking del DNA. Gli effetti terapeutici delle vitamine E e K, così come le proprietà antitumorali di sostanze naturali come la mitomicina C e gli antibiotici della famiglia delle antracicline, risultano dalla capacità di questi composti di formare un *o*-QM *in vivo*.<sup>20</sup> La citotossicità di numerosi farmaci antitumorali è dovuta al fatto che l'*o*-QM che essi generano, presentando un'elevata elettrofilità, va ad alchilare le catene di DNA, portando alla formazione di legami crociati tra filamenti complementari ed inibendo così la replicazione cellulare.

Per un lungo periodo l'elevata reattività di questa classe di composti ha fatto da deterrente al loro impiego in sintesi organica, vista la loro accentuata tendenza a di- e trimerizzare. Per poter evitare ciò, si è soliti lavorare con un eccesso del partner di reazione, e la concentrazione dell'*o*-QM è spesso tenuta bassa.

<sup>20</sup> R. W. Van De Water, T. R. R. Pettus, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5367.

Nel corso degli ultimi anni sono state sviluppate diverse metodologie di generazione *in situ* degli *o*-QMs. Il metodo forse più impiegato per la loro formazione consiste nell'eliminazione di una molecola stabile dalla posizione benzilica, a formare il carbonile e l' $\alpha$ -metilene, con conseguente perdita di aromaticità. Questo processo può essere indotto per via termica, o mediante l'impiego di un nucleofilo, una base o un acido. Altre possibili modalità di generazione degli *o*-QMs includono la tautomerizzazione, che può essere indotta termicamente, fotoliticamente o per mezzo di un idruro di Pd<sup>II</sup>; l'ossidazione benzilica; l'olefinazione di Wittig di un *orto*-chinone; la condensazione aldolica seguita da disidratazione (Figura 13).<sup>21</sup>

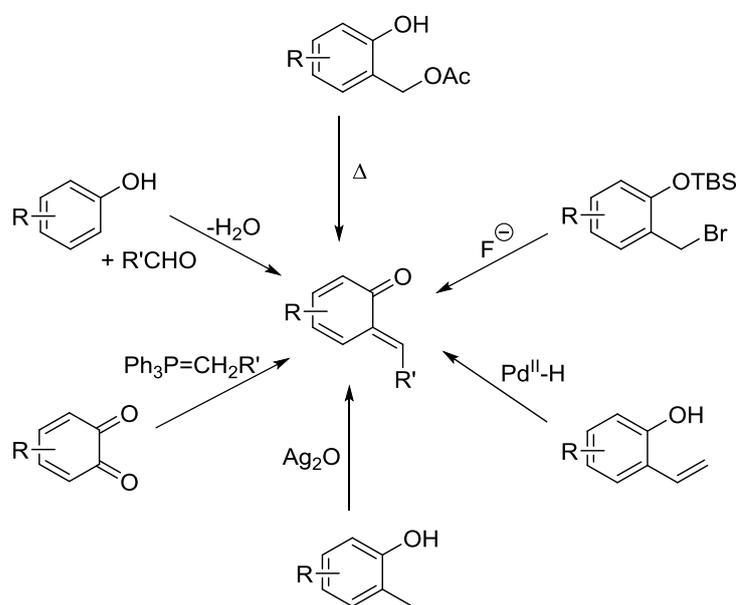


Figura 13

Durante i loro studi sull'alchilazione del DNA, Rokita e collaboratori hanno dimostrato come la formazione e la conseguente reattività degli *o*-QMs sia strettamente influenzata dalla presenza di gruppi elettron-donatori ed elettron-attrattori sull'anello a 6.<sup>22</sup> Considerata la natura elettron-deficiente di questa classe di intermedi, i sostituenti elettron-donatori risultano essere stabilizzanti, facilitando notevolmente l'iniziale formazione dell'*o*-QM; al contrario i sostituenti elettron-attrattori sono destabilizzanti. Anche la posizione del sostituto sull'*o*-QM ha dimostrato di giocare un ruolo importante nella sua stabilità. Gli *o*-QMs analizzati nel lavoro di Rokita erano più

<sup>21</sup> N. J. Willis, C. D. Bray, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9160.

<sup>22</sup> E. E. Weinert, R. Dondi, S. Colloredo-Melz, K. N. Frankenfield, C. H. Mitchell, M. Freccero, S. E. Rokita, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11940.

fortemente influenzati da una sostituzione in posizione *para* rispetto all'unità metilenica, piuttosto che in *meta*. Infatti, nonostante i sostituenti esercitino effetti induttivi e di risonanza sulla stabilità dell'*o*-QM da entrambe le posizioni, è solo la prima a trovarsi direttamente in risonanza con il nascente metilene esociclico.

### 1.2.1 *orto*-Chinoni metidi in reazioni catalitiche enantioselettive

Nonostante la natura transiente degli *o*-QMs abbia precluso il loro pieno utilizzo in catalisi asimmetrica, alcuni esempi sono stati riportati, anche se spesso limitati ad alcuni particolari *o*-QMs isolabili in quanto caratterizzati da un'elevata stabilità grazie alla presenza di sostituenti elettron-donatori (come accennato nella sezione precedente). Solo più recentemente è stata sfruttata la generazione *in situ* di questi intermedi per reazioni catalitiche asimmetriche, aumentando quindi notevolmente la generalità delle reazioni. Vengono di seguito riportati due esempi significativi di reazioni asimmetriche che coinvolgono gli *o*-QMs, sviluppate negli ultimi anni.

Nel 2009, Lectka e collaboratori hanno descritto una reazione di cicloaddizione [4 + 2] enantioselettiva di un *o*-QM con un chetene enolato.<sup>23</sup> Un tetraalchilammonio fluoruro chirale derivato da un alcaloide della *Cinchona* è stato utilizzato come "precatalizzatore" per generare l'enolato *in situ*, attraverso desililazione del silil chetene acetale mostrato in *Figura 14*. L'enolato alchila regioselettivamente l'*o*-QM, e l'intermedio formato va incontro a lattonizzazione per fornire il cicloaddotto desiderato, con una resa eccellente ed un'ottima enantioselettività, liberando il naftolato del sale di ammonio in grado esso stesso di promuovere la formazione dell'enolato mediante desililazione, e rendendo quindi possibile l'utilizzo del sale di ammonio in quantità substechiometrica. In questo esempio, la reazione coinvolge un *o*-QM preformato, che essendo molto elettron-ricco risulta isolabile.

---

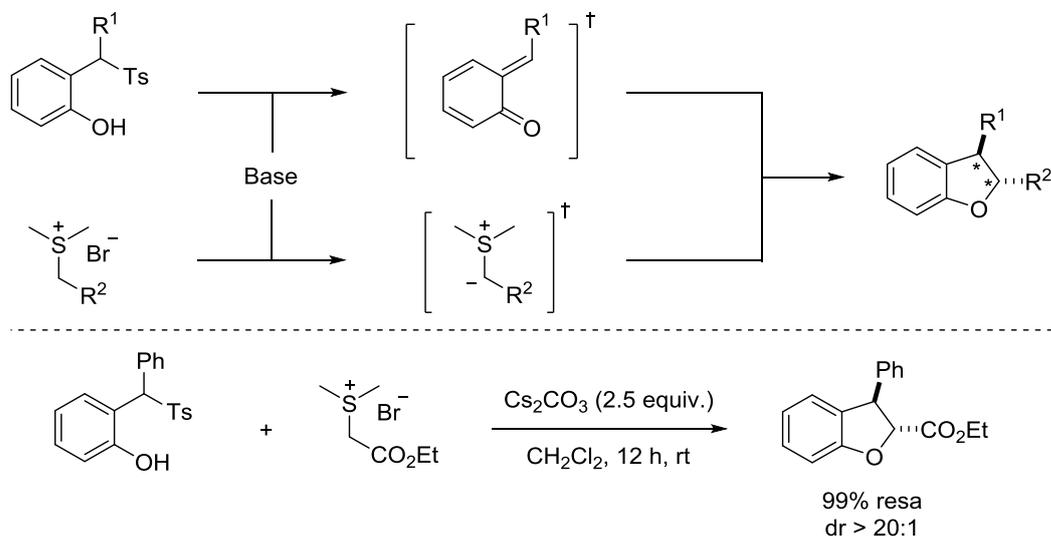
<sup>23</sup> E. Alden-Danforth, M. T. Scerba, T. Lectka, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4951.



## 2 Obiettivi

Nel capitolo precedente si è parlato del ruolo emergente degli *o*-QMs come intermedi in reazioni di sintesi.

Visto il loro enorme potenziale, negli ultimi anni sono stati sviluppati numerosi metodi per la generazione di queste specie reattive *in situ*, anche se questi metodi non sono stati pienamente sfruttati nell'ambito della sintesi catalitica asimmetrica. La nostra attenzione è ricaduta, in particolare, su un lavoro di ricerca apparso di recente in letteratura,<sup>25</sup> che descrive la possibilità di generare un *o*-QM in condizioni blandamente basiche e di impiegarlo con successo in una reazione diastereoselettiva di addizione nucleofila. Come precursore dell'*o*-QM, Zhou e collaboratori utilizzano un 2-(1-tosilalchil)fenolo, che in presenza di una base subisce eliminazione del buon gruppo uscente *p*-toluensolfonile, formando appunto l'*o*-QM. La base ha come seconda funzione quella di generare il nucleofilo della reazione, un'ilide dello zolfo. La strategia di reazione e le condizioni che si sono rivelate ottimali sono mostrate in *Figura 16*.



**Figura 16**

L'efficacia di questa metodologia di generazione degli *o*-QMs e la realizzabilità della reazione di addizione nucleofila successiva sono state investigate nel caso di vari 2-(1-tosilalchil)fenoli: tutti hanno portato al prodotto desiderato con rese e diastereoselettività

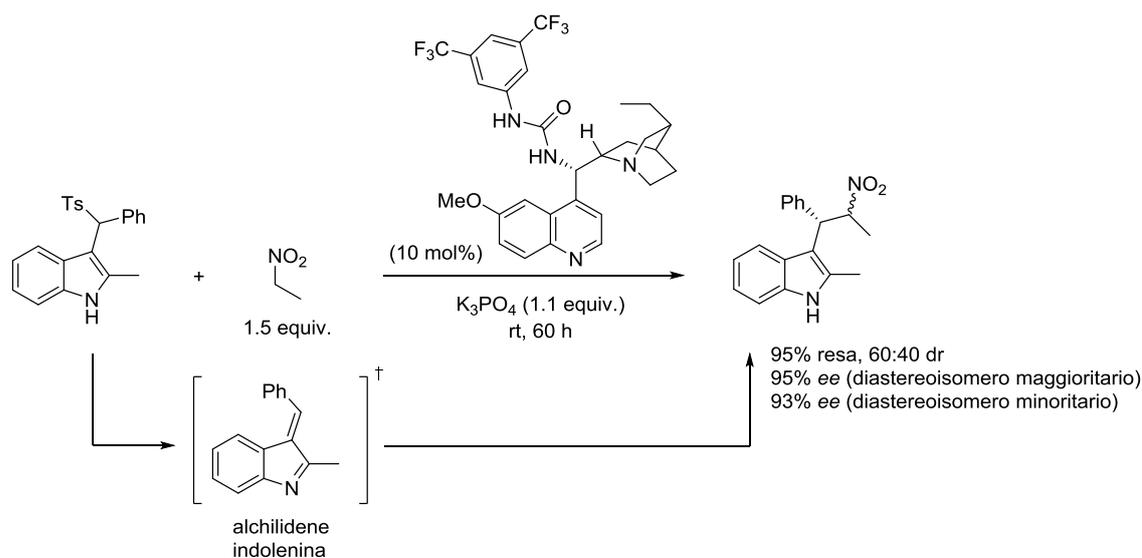
<sup>25</sup> M.-W. Chen, L.-L. Cao, Z.-S. Ye, G.-F. Jiang, Y.-G. Zhou, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 1660.

molto alte. Una maggiore reattività, che ha portato a rese più elevate, è stata osservata in presenza di sostituenti arilici, piuttosto che alchilici, sulla posizione benzilica del fenolo 2-sostituito. Nessuno dei sostituenti elettron-donatori o elettron-attrattori inseriti sull'anello fenolico ha causato inibizione della reazione, rendendo quindi la metodologia proposta molto promettente quale metodo di generazione di *o*-QMs in condizioni blande a partire da precursori stabili e facilmente ottenibili, e con potenziale applicabilità ad una grande varietà strutturale.

Reazioni enantioselettive che impiegano *o*-QMs generati *in situ* attraverso la metodologia descritta da Zhou e collaboratori nel loro articolo non sono ad oggi note.

Vista l'esperienza del gruppo di ricerca presso cui ho svolto il mio lavoro di tesi nella realizzazione di reazioni catalitiche asimmetriche che procedono attraverso intermedi instabili formati *in situ* mediante eliminazione di un gruppo solfonile,<sup>26</sup> si è pensato di impiegare il metodo di generazione degli *o*-QMs in condizioni blandamente basiche descritto nell'articolo di Zhou nello sviluppo di una reazione di addizione nucleofila enantioselettiva.

In particolare, il gruppo di ricerca con il quale ho lavorato ha condotto pochi anni fa uno studio riguardante una reazione catalitica asimmetrica di addizione di nitroalcani ad intermedi alchilidene indoleninici, ottenuti per eliminazione di acido solfinico a partire dai corrispondenti solfonil derivati. Alte enantioselettività erano state ottenute utilizzando organocatalizzatori bifunzionali donatori di legami a idrogeno (*Figura 17*).



**Figura 17**

<sup>26</sup> M. Fochi, L. Gramigna, A. Mazzanti, S. Duce, S. Fantini, A. Palmieri, M. Petrini, L. Bernardi, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1373, e riferimenti ivi riportati.

Sulla base delle conoscenze derivanti da questo e da altri studi effettuati all'interno del gruppo di ricerca, e prendendo spunto dal recente articolo di Zhou, si è deciso quindi di esplorare la possibilità di condurre, in maniera enantioselettiva mediante l'utilizzo di catalizzatori bifunzionali, l'addizione nucleofila coniugata di composti 1,3-dicarbonilici ad *o*-QMs generati *in situ* in condizioni basiche dai corrispondenti solfonil derivati (Figura 18). Un percorso sintetico di questo tipo, realizzato in maniera organocatalitica, prevede l'utilizzo di condizioni blande, oltre che l'impiego di materiali di partenza economici.

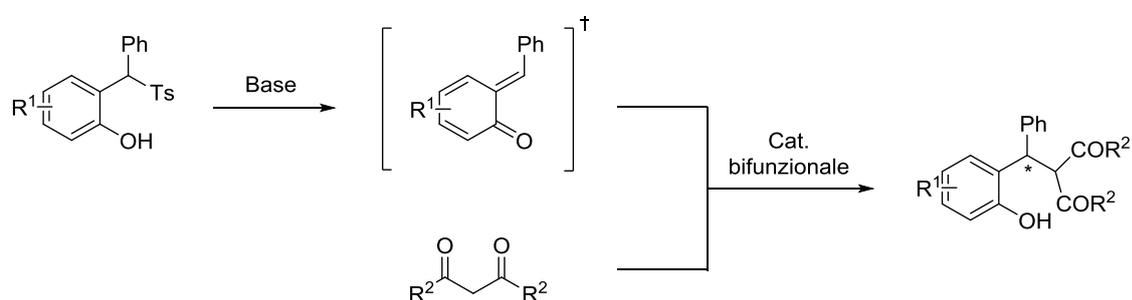
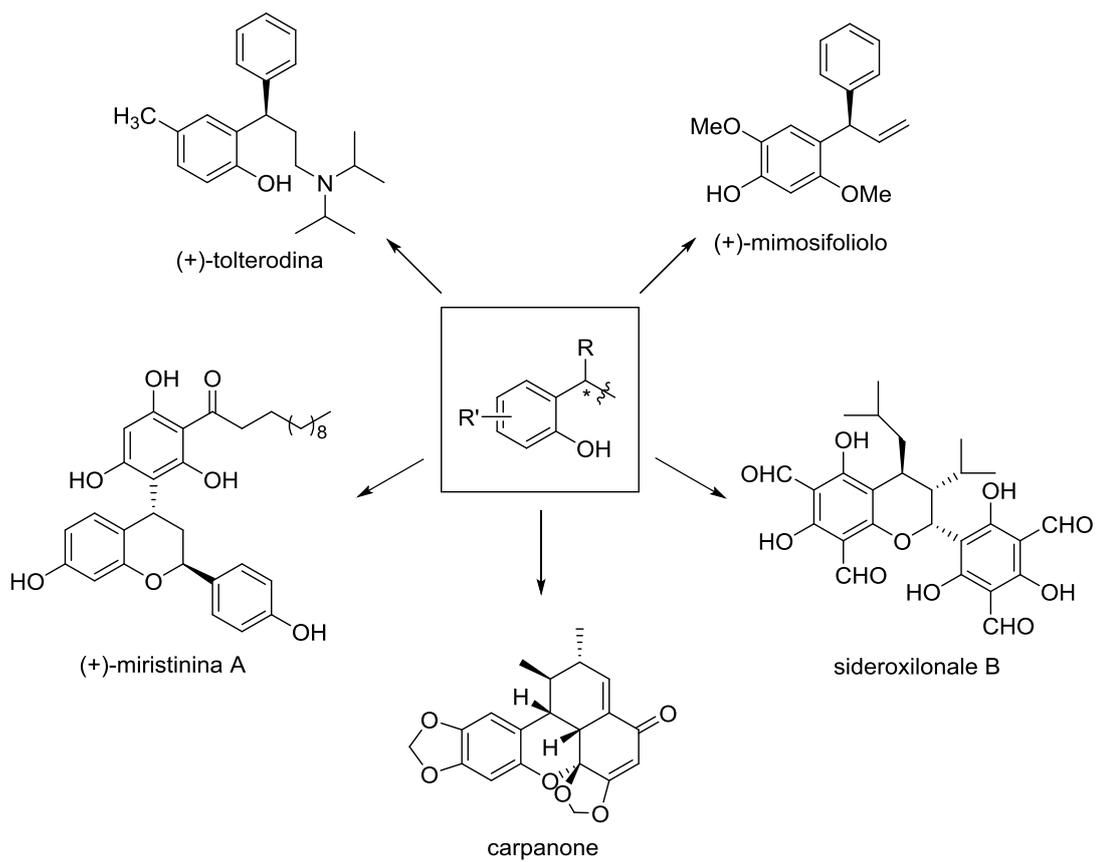


Figura 18

La reazione studiata porta alla generazione dell'unità 2-alcilfenolica mostrata nel riquadro centrale in Figura 19, contenente un centro chirale in posizione benzilica. Questo motivo strutturale si ritrova in numerosi prodotti naturali, alcuni dei quali presentano interessante attività biologica, e in alcuni principi attivi utilizzati nella formulazione di farmaci. Come mostrato successivamente in questa tesi, alcune di queste molecole possono essere ottenute convertendo il carbonile derivante dall'addizione del composto 1,3-dicarbonilico all'*o*-QM in un'altra funzionalità, e lasciando intatto oppure derivatizzando l'-OH fenolico. Esempi sono la tolterodina, principio attivo utilizzato per il trattamento sintomatico dell'incontinenza urinaria, ed il mimosifoliolo, flavonoide isolato dalle radici della *Aeschynomene mimosifolia* Vatke (Leguminosae). Altri composti potenzialmente ottenibili a partire dall'unità 2-alcilfenolica fornita dalla reazione oggetto di studio sono quelli contenenti una struttura cromonica o cromenica, risultanti dalla ciclizzazione dell'-OH fenolico e successiva elaborazione della molecola prodotta. Alcuni esempi sono dati dai composti di origine naturale miristinina A, carpanone e sideroxilone B, mostrati in Figura 19.



**Figura 19**

### 3 Risultati e discussione

#### 3.1 Preparazione dei materiali di partenza

##### 3.1.1 Sintesi dei 2-(aril(tosil)metil)fenoli

I 2-(aril(tosil)metil)fenoli utilizzati in questo lavoro sono stati il 5-metossi-2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1a**, il 4-bromo-2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1b**, il 2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1c** ed il 4-metil-2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1d**.

Essi sono stati ottenuti in due passaggi a partire dalle 2-idrossibenzaldeidi corrispondenti, commercialmente disponibili. Una prima reazione della 2-idrossibenzaldeide con un reattivo di Grignard fornisce il 2-(1-idrossiaril)fenolo, che viene isolato e purificato mediante cromatografia su colonna. Il secondo passaggio prevede una sostituzione nucleofila del gruppo ossidrilico in posizione benzilica con il gruppo *p*-toluensolfonile a dare il prodotto desiderato **1**, mediante reazione acido-promossa con il sale di sodio dell'acido *p*-toluensulfonico (Figura 20).<sup>25</sup>

Il 5-metossi-2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1a** ha necessitato di purificazione su colonna cromatografica, mentre il 4-bromo-2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1b**, il 2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1c** ed il 4-metil-2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1d** sono stati ottenuti in forma sufficientemente pura già nel grezzo di reazione, rendendo superflua la purificazione.

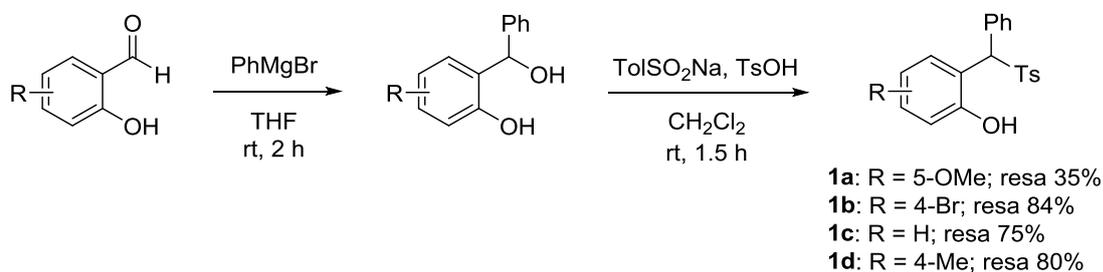


Figura 20

### 3.1.2 Sintesi dei catalizzatori

I catalizzatori utilizzati sono organocatalizzatori bifunzionali derivati dagli alcaloidi della *Cinchona* o dalla 1,2-*trans*-cicloesandiammina. Alcuni di essi sono disponibili come prodotti commerciali, oppure erano già presenti in laboratorio e non sono stati sintetizzati. Sono stati invece preparati i quattro catalizzatori **3h**, **3j**, **3k** e **3l** contenenti un'unità squaramidica.

La sintesi di squaramidi derivate da alcaloidi della *Cinchona* prevede innanzitutto la conversione dell'alcaloide in questione nell'*epi*-9-ammino derivato, mediante sostituzione del gruppo ossidrilico con una funzionalità amminica e concomitante inversione di configurazione allo stereocentro interessato. Questa trasformazione si realizza attraverso due passaggi reazionali: la reazione di Mitsunobu sull'alcaloide con trifetilfosfina, diisopropilazodicarbossilato (DIAD) e difenilfosforilazide (DPPA) fornisce l'azide, che viene successivamente convertita nel gruppo amminico mediante riduzione di Staudinger con trifetilfosfina a 45 °C (Figura 21).<sup>27</sup>

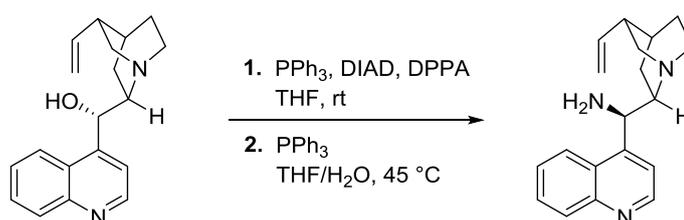


Figura 21

Questo primo passaggio sintetico è stato effettuato solo nel caso del catalizzatore **3h**, derivato dalla cinchonina (CN). Per la sintesi dei catalizzatori **3j-l**, infatti, l'*epi*-9-ammino derivato dell'alcaloide desiderato, la diidrochinina (DHQN), era già disponibile in laboratorio, poiché precedentemente preparato.

La seconda ed ultima fase della sintesi di questi catalizzatori ha riguardato l'assemblaggio della funzionalità squaramidica, mediante sostituzione nucleofila dei due gruppi metossi del dimetilsquarato con due funzionalità amminiche. In particolare, la reazione del dimetilsquarato con una benzilammina (per la sintesi dei catalizzatori **3h**, **3j** e **3l**) o, alternativamente, la 3,5-bis(trifluorometil)anilina (per la preparazione del catalizzatore **3k**) porta alla sostituzione nucleofila del primo metossi; il precipitato che si

<sup>27</sup> C. Cassani, R. Martín-Rapún, E. Arceo, F. Bravo, P. Melchiorre, *Nat. Protoc.* **2013**, 8, 325.

genera, isolato per filtrazione, viene fatto reagire con l'*epi*-9-ammino derivato della *Cinchona*, che reagisce in corrispondenza del gruppo amminico andando a sostituire il secondo metossi sul ciclobutendione. Il catalizzatore viene ottenuto per filtrazione (Figura 22).<sup>28</sup>

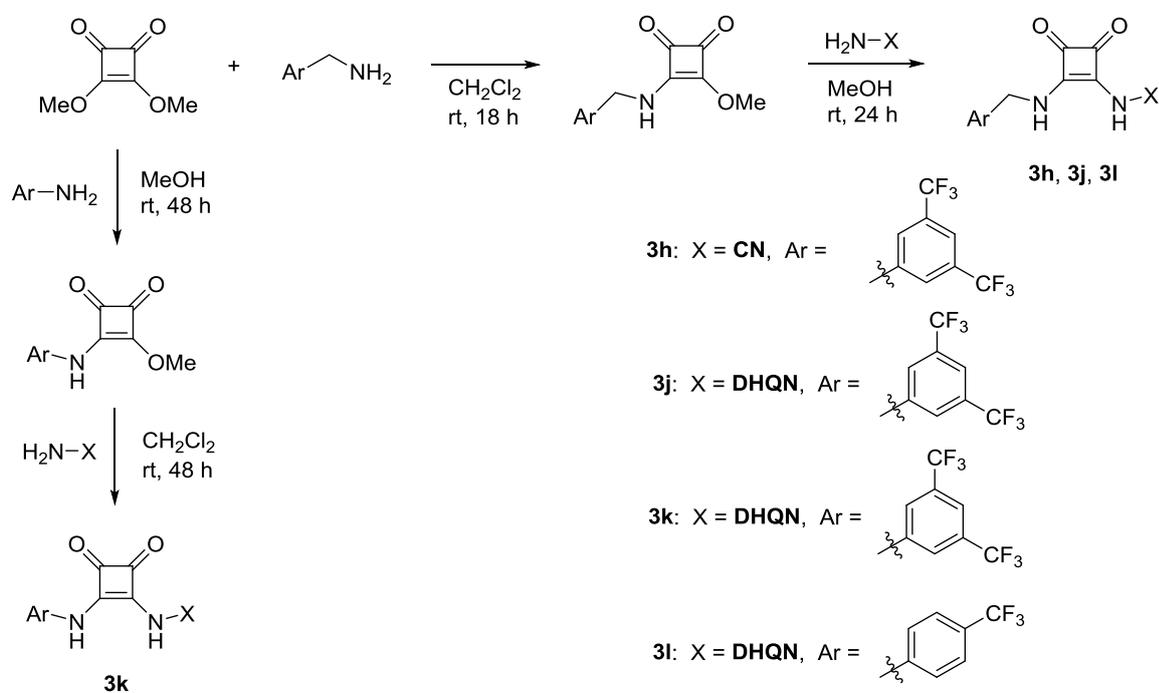


Figura 22

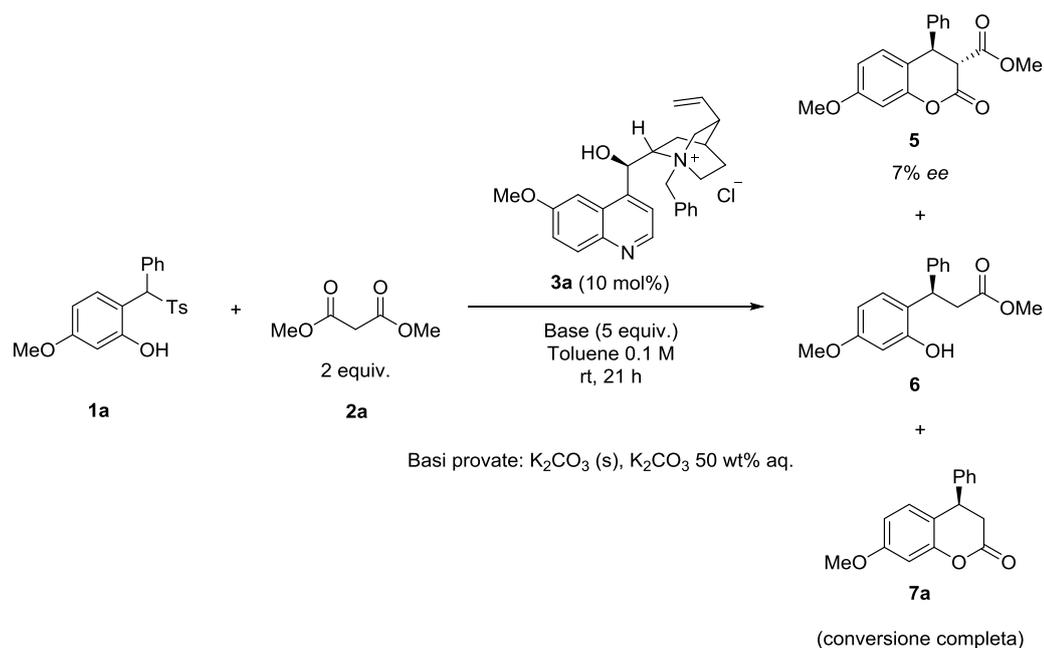
<sup>28</sup> (a) J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416; (b) W. Yang, D.-M. Du, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5450.

### 3.2 Studi preliminari sulla reazione di addizione coniugata di composti 1,3-dicarbonilici ad orto-chinoni metidi

Per gli esperimenti preliminari volti a testare la realizzabilità della reazione studiata si è deciso di utilizzare il 5-metossi-2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1a** come precursore dell'*o*-QM, poiché la presenza di un gruppo elettron-donatore quale è il metossi sull'anello aromatico facilita la generazione dell'*o*-QM *in situ*, e lo stabilizza una volta formato.

Il composto 1,3-dicarbonilico impiegato per questi primi esperimenti è stato il dimetilmalonato **2a**.

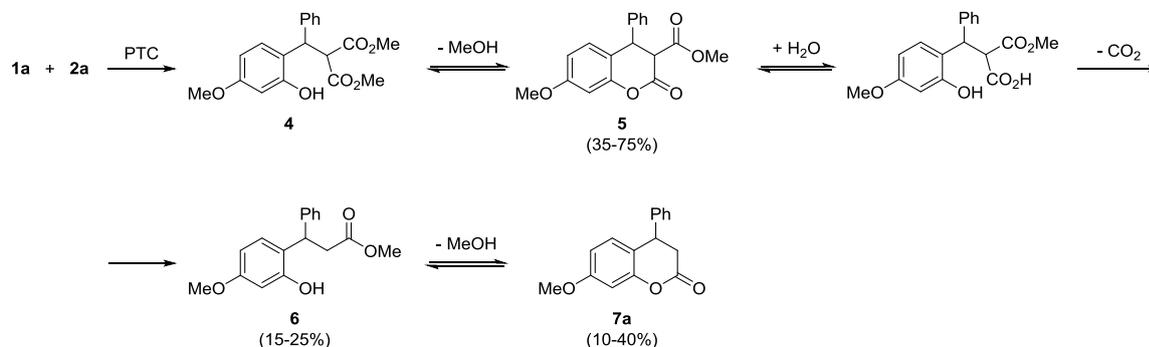
La prima metodologia adottata per la conduzione della reazione in maniera asimmetrica è stata la catalisi a trasferimento di fase (Phase-Transfer Catalysis, o PTC). Come catalizzatore chirale PTC è stato impiegato il cloruro di *N*-benzilchininio **3a**, commercialmente disponibile (*Figura 23*).



**Figura 23**

Come mostrato in *Figura 23*, la reazione ha portato a tre differenti prodotti, corrispondenti alle forme non decarbossilata ciclica (**5**), decarbossilata aperta (**6**) e decarbossilata ciclica (**7a**) dell'addotto formato in seguito all'addizione 1,4 del dimetilmalonato **2a** all'*o*-QM generato *in situ*. È possibile ipotizzare una sequenza di reazioni per giustificare la formazione dei prodotti **5-7a** osservati a partire dal semplice prodotto **4** di addizione del dimetilmalonato all'*o*-QM (*Figura 24*). Sotto le strutture dei

diversi prodotti sono indicati gli intervalli di percentuali in cui essi sono stati ottenuti, utilizzando il carbonato di potassio solido o in soluzione acquosa come basi inorganiche per la reazione in condizioni PTC.



**Figura 24**

L'eccesso enantiomerico, determinato tramite HPLC su fase stazionaria chirale, è stato misurato sul prodotto **5**, formatosi in misura prevalente, ed in forma diastereomericamente pura. Purtroppo, l'enantioselezione misurata non sembrava promettente (7% *ee* con entrambe le basi provate). Si è deciso pertanto di abbandonare l'approccio basato sulla catalisi a trasferimento di fase.

Sono state quindi successivamente effettuate alcune prove di reazione impiegando catalizzatori chirali bifunzionali donatori di legami a idrogeno. Il migliore risultato in termini di enantioselezione raggiunta è stato ottenuto nelle condizioni riportate in *Figura 25*: l'eccesso enantiomerico, misurato sempre sul prodotto maggioritario **5**, si aggirava intorno al 40%.

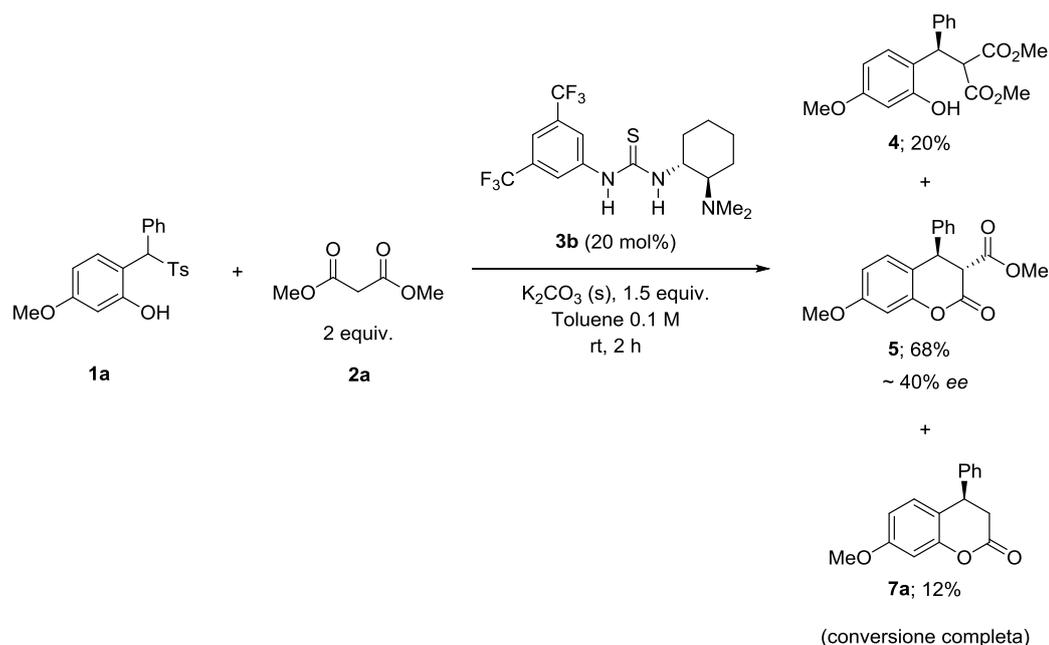


Figura 25

In questo caso sono state ottenute le forme aperta (**4**) e ciclica (**5**) non decarbossilate e ciclica decarbossilata (**7a**) del prodotto. Il problema della molteplicità dei composti generati persisteva, e si è cercato di risolverlo sottoponendo la miscela dei prodotti a riscaldamento, una volta che la reazione si era conclusa. L'idea era quella di promuovere la conversione dei diversi composti ottenuti in quello termodinamicamente favorito (presumibilmente il **7a**), in modo da avere tra le mani un solo prodotto. Si è provato a scaldare a 60 °C per 7 ore, e in un secondo caso a 100 °C per un'ora: entrambe le prove hanno restituito il composto decarbossilato ciclico **7a** come unico prodotto, come atteso, tuttavia il riscaldamento ha causato racemizzazione.

L'utilizzo del dimetilmalonato come nucleofilo per la reazione di addizione di Michael all'*o*-QM ha mostrato di porre dei problemi dal punto di vista della varietà dei prodotti ottenuti e dell'impossibilità di convertirli l'uno nell'altro senza perdita di attività ottica allo stereocentro generato con la reazione. Di conseguenza, è stato deciso di cambiare il partner nucleofilo.

Come secondo nucleofilo per la reazione di addizione studiata è stato testato l'acetilacetone **2b**, strutturalmente simile al dimetilmalonato **2a**, ma più acido e quindi più reattivo. Un primo esperimento è stato condotto nelle condizioni riportate in *Figura 26*.

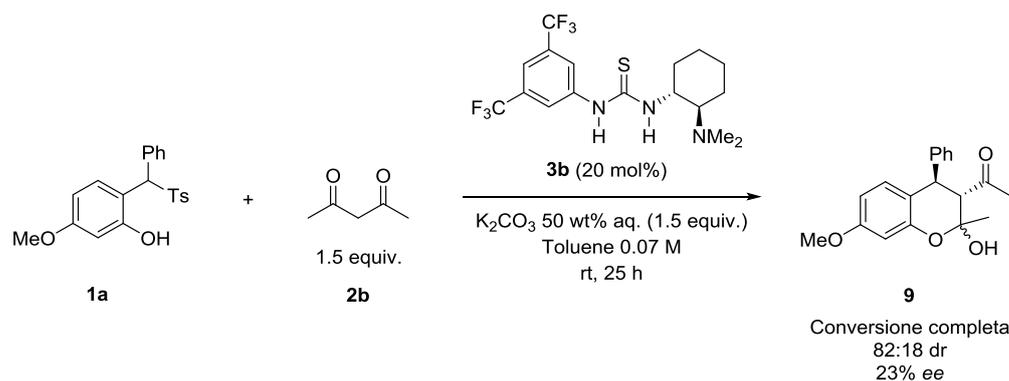


Figura 26

La reazione è andata a completezza, ha portato alla formazione di un solo prodotto **9**, e ha fornito risultati promettenti in termini di enantioselezione. Lo studio è proseguito quindi utilizzando questo nucleofilo. Il prodotto ottenuto **9** contiene tre centri stereogenici. Il catalizzatore induce enantioselettività nella formazione di uno solo di questi centri, quello che si genera nello stadio di addizione dell'acetilacetone all'*o*-QM formatosi *in situ* a partire da **1a** (il centro in  $\alpha$  al fenile). Gli altri due stereocentri (quello in  $\alpha$  al chetone e quello emiacetalico) si generano invece in seguito alla ciclizzazione cui l'addotto formato va spontaneamente incontro (*Figura 27*).

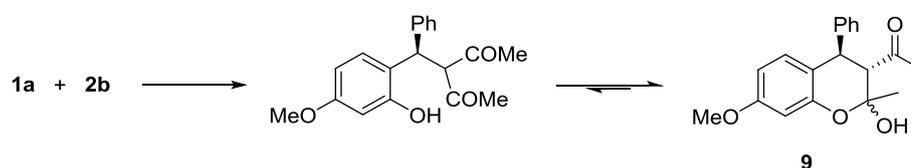
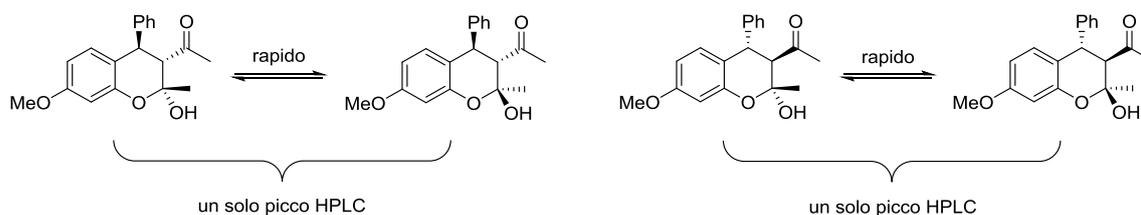


Figura 27

Nonostante i possibili diastereoisomeri di **9** siano tre, l'analisi  $^1\text{H}$  NMR mostra due set di segnali, indicando che il prodotto presenta soltanto due diastereoisomeri. Poiché la costante di accoppiamento dei due protoni sulle posizioni in  $\alpha$  al fenile e al chetone risulta essere la medesima nei due diastereoisomeri osservati ( $J_{\text{H-H}} = 12.0$  Hz), si è concluso che i due stereocentri in questione presentano la stessa configurazione relativa nei due diastereoisomeri. Per ragioni di stabilità della molecola, è ragionevole pensare che il fenile ed il chetone sui due stereocentri si trovino in *trans* tra loro. I due stereoisomeri ottenuti sono quindi diastereoisomerici al centro chirale emiacetalico. Tuttavia, analisi HPLC su diverse fasi stazionarie chirali dei due diastereoisomeri del composto **9** in forma racema hanno mostrato soltanto due picchi, con un rapporto 50:50 fra le aree, anziché i quattro attesi. Abbiamo quindi ipotizzato che durante il passaggio

attraverso la colonna HPLC, che richiede una trentina di minuti, i due diastereoisomeri interconvertano rapidamente tra loro, per apertura e chiusura dell'anello a sei termini (*Figura 27*). Ne risulta l'osservazione dei due soli picchi nel cromatogramma HPLC, ciascuno contenente le due forme diastereomeriche al centro emiacetalico dei due enantiomeri (agli altri due centri chirali) del prodotto **9**. Quando due composti sono in rapido equilibrio tra loro, infatti, è possibile che i loro picchi si fondano a formarne uno solo. Gli equilibri che si instaurano tra gli stereoisomeri del prodotto sono mostrati in *Figura 28*.



**Figura 28**

Nonostante non fosse possibile, quindi, determinare e confrontare tra loro le aree di quattro picchi distinti all'HPLC, la misurazione dell'eccesso enantiomerico al centro chirale in  $\alpha$  al fenile è stata effettuata correttamente andando a misurare le aree dei due picchi osservati, caratterizzati dal presentare configurazione assoluta opposta agli stereocentri interessati. In *Figura 29* è mostrato un esempio di cromatogramma HPLC del prodotto **9** ottenuto con il catalizzatore chirale **3b**. Sono ben visibili i due picchi di cui si è parlato, l'uno alto e stretto, e l'altro basso e largo, dalla cui differenza delle aree si è andati a ricavare l'eccesso enantiomerico.

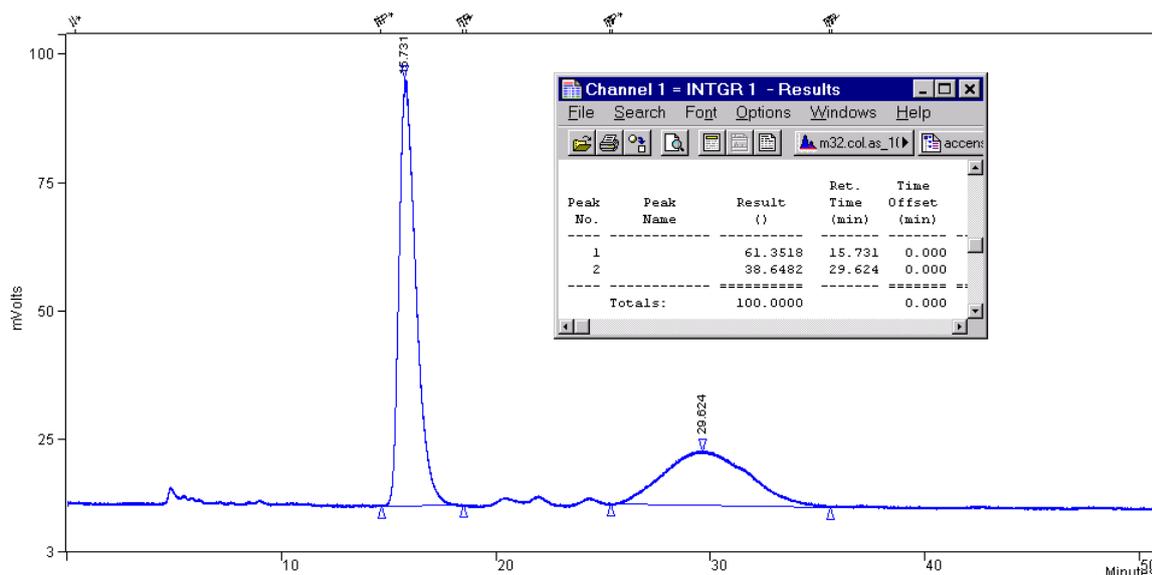


Figura 29

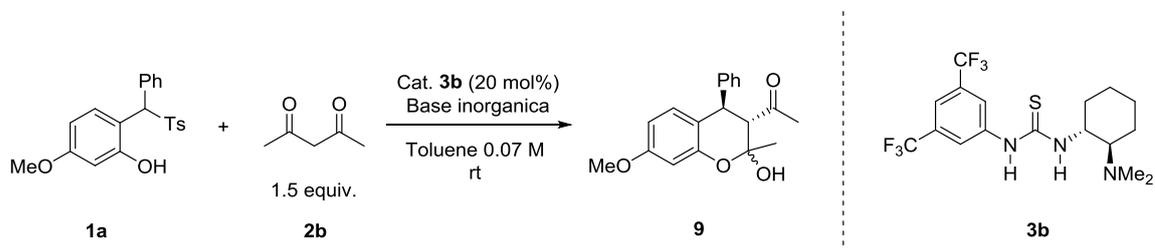
Viste le minori difficoltà che sembravano presentarsi con l'utilizzo dell'acetilacetone, piuttosto che il dimetilmalonato, come nucleofilo nella reazione di addizione presa in esame, si è pensato di impiegare il primo nella successiva fase di ottimizzazione della reazione.

### 3.3 Ottimizzazione della reazione tra l'acetilacetone ed il 5-metossi-2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1a**

La determinazione delle condizioni ottimali per la reazione organocatalitica enantioselettiva studiata è iniziata con la scelta della base inorganica che, secondo la metodologia descritta da Zhou,<sup>25</sup> avrebbe avuto la funzione di promuovere la generazione dell'*o*-QM *in situ*. La scelta è stata effettuata confrontando principalmente i valori di *ee* del prodotto ottenuto e di conversione riferita al substrato di partenza **1a**. I valori di conversione riportati sono stati calcolati dall'analisi <sup>1</sup>H NMR del grezzo di reazione, considerando come unici prodotti della reazione i diastereoisomeri di **9**; si tratta quindi di dati indicativi utilizzati esclusivamente come termine di paragone al fine di individuare le condizioni di reazione migliori. Tutte le reazioni sono state monitorate tramite TLC, filtrate su plug di gel di silice, analizzate tramite <sup>1</sup>H NMR e successivamente mediante HPLC su fase stazionaria chirale. Come catalizzatore per questo iniziale *screening* di basi è stata utilizzata la tiourea chirale **3b**, che aveva dato risultati promettenti

nell'esperimento preliminare effettuato (riportato in *Figura 26*). I risultati ottenuti sono mostrati in *Tabella 1*.

**Tabella 1:** Screening di basi.



Reazione <sup>a</sup>	Base (equiv.)	tempo (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 50 wt% aq. (1.5 equiv.)	24	>98	23
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 5 wt% aq. (1.5 equiv.)	24	>98	21
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 equiv.)	1.5	>98	6
4 <sup>d</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 equiv.)	2.5	>98	-
5	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 10 wt% aq. (2 equiv.)	24	>98	33
6	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 equiv.)	48	>98	36
7	NaHCO <sub>3</sub> 10 wt% aq. (3.5 equiv.)	20	68	56
<b>8</b>	<b>NaHCO<sub>3</sub> 10 wt% aq. (10 equiv.)</b>	<b>20</b>	<b>66</b>	<b>62</b>
9	NaHCO <sub>3</sub> (5 equiv.)	43	28	36
10	KF (4 equiv.)	20	94	21
11	-	43	30	38

<sup>a</sup> Condizioni: **1a** (0.024 mmol), **2b** (0.036 mmol), cat. **3b** (0.0048 mmol, 20 mol%), base inorganica, toluene (350  $\mu$ L), rt.

<sup>b</sup> Determinata tramite analisi <sup>1</sup>H NMR del grezzo di reazione.

<sup>c</sup> Determinato tramite HPLC su fase stazionaria chirale.

<sup>d</sup> Reazione condotta in assenza di catalizzatore.

Alcune basi sono state testate sia in forma solida, sia sotto forma di soluzione acquosa: con eccezion fatta per il carbonato di sodio (reazioni 5 e 6), queste basi hanno dimostrato di funzionare meglio in forma acquosa, sia in termini di conversione che di eccesso enantiomerico fornito (reazioni 1, 2 vs 3, e 7, 8 vs 9). Visto il valore di *ee* esageratamente basso che era stato ottenuto utilizzando il carbonato di potassio solido (reazione 3), si è ripetuta la reazione in presenza della stessa base ma in assenza di catalizzatore (reazione 4): il fatto che la reazione sia andata a completezza pur senza catalizzatore ha provato che una base sufficientemente attiva come K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sia in grado di promuovere essa stessa non solo la formazione dell'*o*-QM, ma anche la successiva addizione dell'acetilacetone. Questo spiega il basso *ee* che è stato raggiunto con le basi più attive. Si noti che,

nonostante il carbonato di potassio ed il carbonato di sodio presentino lo stesso valore di basicità, il primo risulta essere decisamente più attivo del secondo. Questo si deve al fatto che i cationi  $K^+$ , più grandi rispetto agli  $Na^+$ , rendono l'enolato metallico dell'acetilacetone più disponibile in fase organica, e quindi in grado di reagire dando reazione di "background". La base che ha dimostrato di favorire il maggior grado di enantioselezione è stata il bicarbonato di sodio in soluzione acquosa (reazione 8).

La reazione è stata sperimentata anche in assenza di base (reazione 11): sorprendentemente la conversione non è stata nulla, al contrario di quanto ci si sarebbe aspettato sulla base del meccanismo di reazione che la lettura dell'articolo di Zhou sembrava suggerire.<sup>25</sup> In presenza di un catalizzatore bifunzionale come quello utilizzato, evidentemente, la deprotonazione del substrato **1a** a dare l'*o*-QM non avviene per opera della base inorganica, bensì è l'ammina terziaria del catalizzatore stesso a rimuovere il protone dell'-OH fenolico e a generare l'*o*-QM. Se così non fosse, infatti, in assenza della base inorganica non sarebbe possibile osservare il prodotto neppure in tracce, e non si spiegherebbe la conversione del 30% che è stata ottenuta nel caso della reazione 11. La base inorganica, nonostante questo, risulta indispensabile al procedere della reazione, in quanto permette di rigenerare la molecola di catalizzatore al termine di ogni ciclo catalitico (Figura 30).

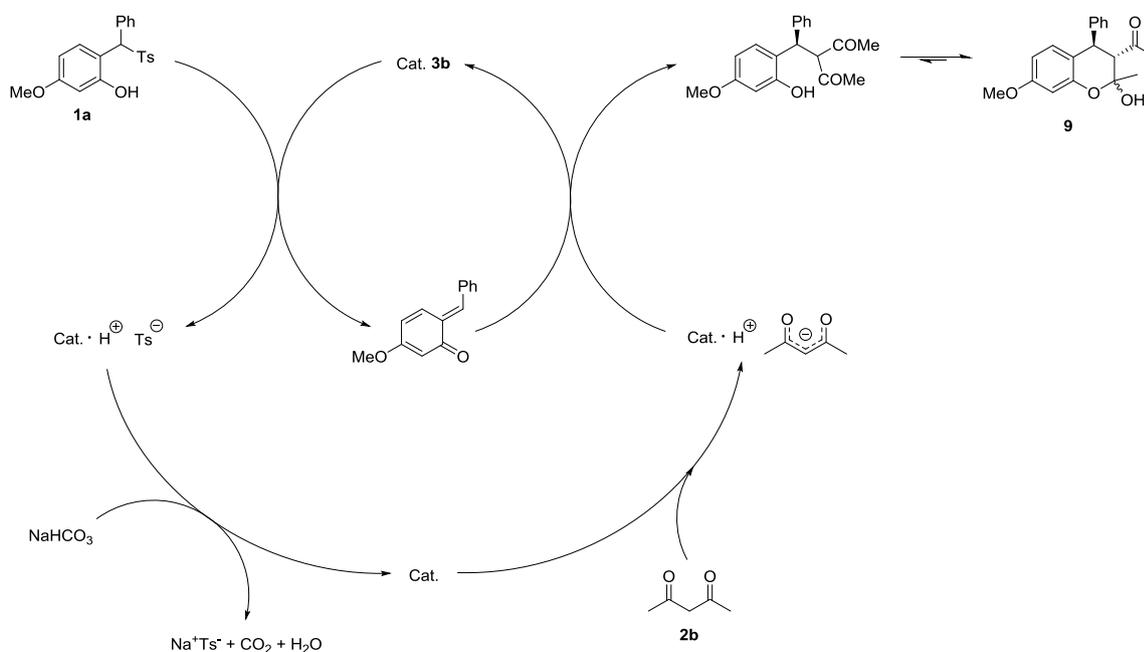
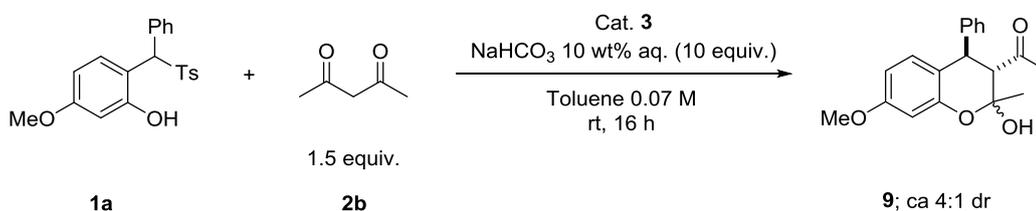


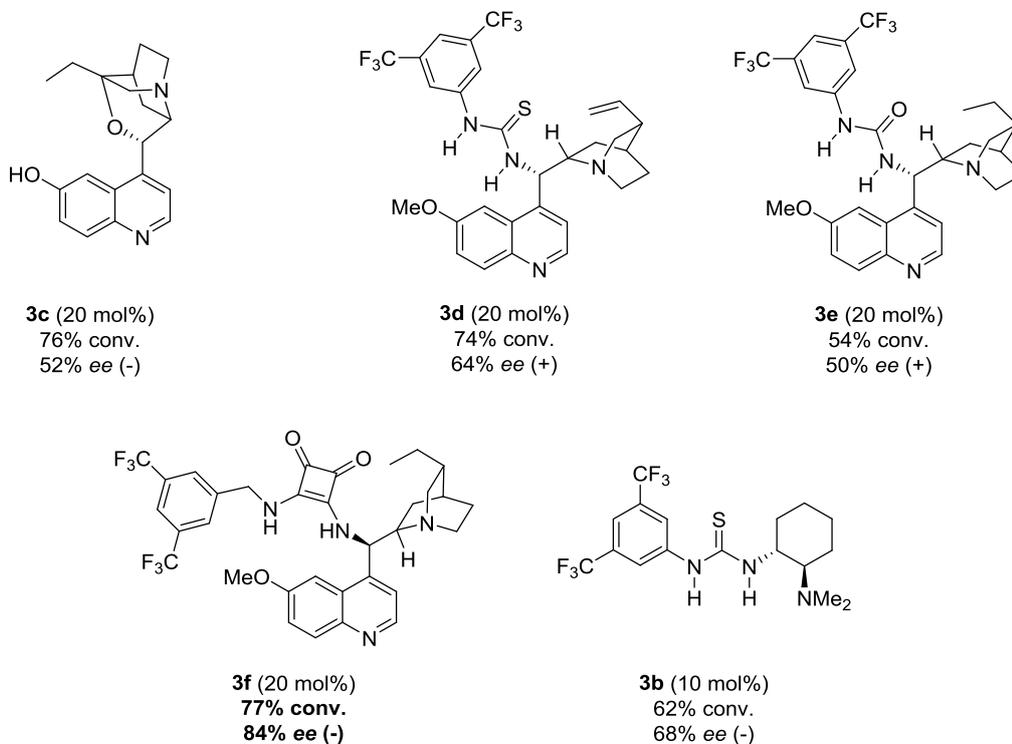
Figura 30

In conclusione, questa prima serie di esperimenti ci ha permesso di delucidare sufficientemente bene il meccanismo di reazione e ci ha portato all'individuazione del bicarbonato di sodio acquoso come la base inorganica in grado di ripristinare il catalizzatore interferendo il meno possibile nell'azione del catalizzatore stesso durante l'addizione stereodeterminante.

Un secondo *screening* ha riguardato la scelta del catalizzatore. Sono stati testati alcuni esponenti delle diverse classi di catalizzatori bifunzionali caratterizzate dal possedere differenti donatori di legami a idrogeno. Sono stati eseguite 20 prove, da cui è stato possibile selezionare i risultati più rappresentativi riportati in *Figura 31*. I valori di conversione ed eccesso enantiomerico ottenuti sono riportati sotto la struttura dei rispettivi catalizzatori utilizzati.



**Catalizzatori:**



**Figura 31:** Screening di catalizzatori.

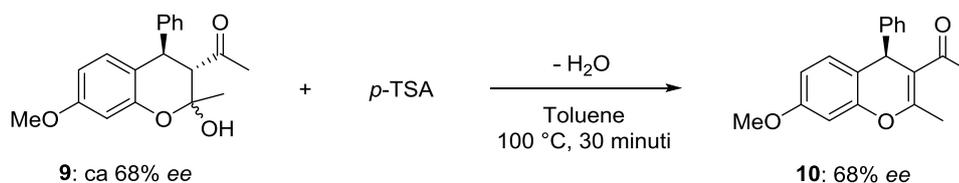
Da queste prove è emersa la superiorità delle squaramidi nell'indurre enantioselettività alla reazione in esame. In particolare, è stato il catalizzatore **3f**, derivato dalla diidrochinidina, a fornire i risultati migliori in termini di *ee* e conversione. È stata effettuata una prova riducendo il carico catalitico dal 20 al 10% molare, utilizzando come catalizzatore la tiourea che era stata impiegata nel corso dello *screening* di basi (**3b**). L'eccesso enantiomerico è stato innalzato in tal modo dal 62 al 68%, facendo di questo tentativo una mossa vincente. Questo risultato può essere razionalizzato considerando la natura dei catalizzatori impiegati: all'interno della loro struttura tali molecole contengono siti donatori e siti accettori di legami a idrogeno, che le rendono soggette ad aggregarsi tra loro, interagendo le une con le altre mediante formazione di legami a idrogeno intermolecolari. Una riduzione del carico catalitico nell'ambiente di reazione sfavorisce la formazione di queste interazioni, rendendo le molecole di catalizzatore più disponibili ad interagire con i substrati e ad indurre enantioselezione. Visto il buon risultato ottenuto, in tutte le prove successivamente effettuate il carico catalitico è stato mantenuto costante al 10% molare.

Un altro esperimento che è stato fatto è stato verificare che lunghi tempi di reazione non portassero alla racemizzazione del prodotto. A questo proposito si è provato a condurre la reazione per tempi più o meno lunghi e, a parità di condizioni scelte, si è visto che l'eccesso enantiomerico si manteneva pressoché costante indipendentemente dalla durata della reazione. Questa è stata sicuramente una constatazione incoraggiante.

Nonostante le prove fin qui descritte avevano permesso di trarre importanti e promettenti conclusioni relativamente alla base, alla classe di catalizzatori e al carico catalitico ottimali, oltre che riguardo al meccanismo della reazione, non sempre eravamo stati certi dell'esatto valore di eccesso enantiomerico misurato tramite HPLC. L'*ee* veniva infatti determinato andando a misurare e confrontare tra loro le aree di due picchi, ciascuno dei quali conteneva al suo interno i segnali di due diastereoisomeri, e questo aveva alle volte generato delle difficoltà, anche considerando il basso coefficiente di estinzione molare dei prodotti e la bassa risoluzione del picco relativo al secondo enantiomero eluito (*Figura 29*). Ci si è allora rivolti verso la letteratura, alla ricerca di un metodo che consentisse la disidratazione di un prodotto come il nostro, e che allo stesso tempo non portasse alla perdita di arricchimento enantiomerico allo stereocentro in  $\alpha$  al fenile. La disidratazione di **9** in posizione  $\alpha,\beta$  rispetto allo stereocentro in posizione benzilica, infatti, avrebbe ridotto da tre a uno i centri stereogenici: in questo modo la molecola

avrebbe presentato due soli stereoisomeri, enantiomeri tra loro, che avrebbero generato due picchi ben distinti all'HPLC. Inoltre, il derivato cromenico **10** ottenuto avrebbe presumibilmente aumentato notevolmente il suo assorbimento UV a 254 nm, lunghezza d'onda ottimale a cui si operava con la strumentazione HPLC a disposizione, grazie alla coniugazione del doppio legame con il chetone. In definitiva, sarebbe stato possibile effettuare una misurazione dell'*ee* decisamente più accurata.

È stato trovato un articolo che riportava una procedura di disidratazione di un composto simile a **9** mediante trattamento con acido *p*-toluensolfonico (*p*-TSA) in toluene a refluxo.<sup>29</sup> Analogamente a quanto sostenuto dagli autori dell'articolo, è stato dimostrato che tale metodo, oltre a funzionare anche nel caso specifico del nostro prodotto, non causava racemizzazione. La trasformazione che veniva promossa è illustrata in *Figura 32*.



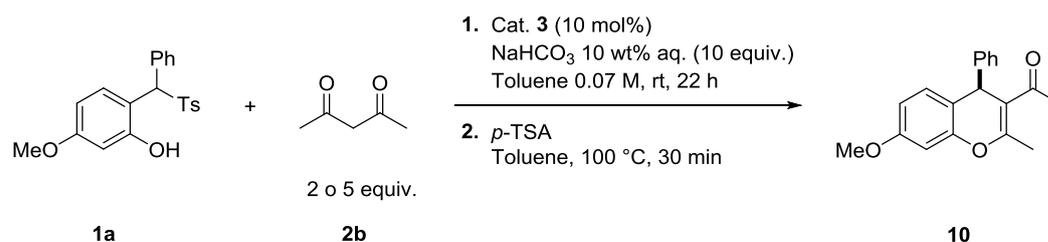
**Figura 32**

Questo metodo è stato applicato per tutte le prove che si sono effettuate in seguito: il grezzo veniva trattato con *p*-TSA in toluene a 100 °C, per una durata di circa 30 minuti. Il work-up veniva effettuato mediante aggiunta di una soluzione acquosa di NaHCO<sub>3</sub> satura, estrazione con etere etilico e filtrazione della fase organica attraverso un plug di silice. A questo punto, dopo un'analisi NMR che confermava la riuscita della reazione di disidratazione, si procedeva con la misurazione dell'eccesso enantiomerico tramite HPLC.

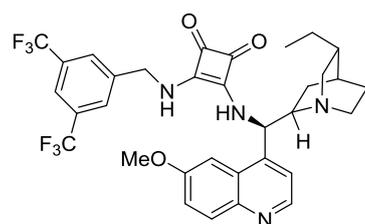
Nonostante i valori di *ee* ottenuti con il primo *screening* dei catalizzatori non potessero essere considerati del tutto accurati, essi avevano comunque permesso di individuare la classe di organocatalizzatori bifunzionali donatori di legami a idrogeno capace di funzionare al meglio nella reazione in esame, fornendo i maggiori gradi di conversione e soprattutto enantioselezione: le squaramidi. Per questo motivo, avendo ora tra le mani un preciso ed affidabile metodo per la misurazione dell'*ee*, si è deciso di ritestare la squaramide **3f** precedentemente impiegata, derivata dalla chinidina, e di provare i

<sup>29</sup> T. Nishikata, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1759.

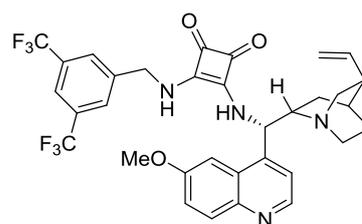
catalizzatori squaramidici **3g-i**, derivanti dai restanti tre alcaloidi della *Cinchona* (chinina, cinconina e cinconidina), al fine di determinare quale dei quattro alcaloidi fosse in grado di produrre i risultati migliori nella reazione tra l'acetilacetone **2b** ed il metossi-derivato **1a**. Con ciascuno dei quattro catalizzatori sono state svolte due prove, utilizzando rispettivamente due e cinque equivalenti di acetilacetone. I risultati ottenuti sono riportati sotto la struttura delle diverse squaramidi in *Figura 33*.



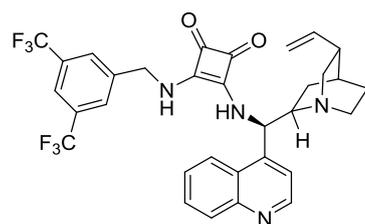
**Catalizzatori:**



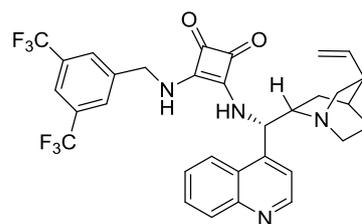
Con 2 equiv. **2b**: 83% conv., 72% ee (-)  
 Con 5 equiv. **2b**: 94% conv., 76% ee (-)



Con 2 equiv. **2b**: 70% conv., 76% ee (+)  
 Con 5 equiv. **2b**: **89% conv., 82% ee (+)**



Con 2 equiv. **2b**: 41% conv., 18% ee (-)  
 Con 5 equiv. **2b**: 43% conv., 36% ee (-)



Con 2 equiv. **2b**: 47% conv., 30% ee (+)  
 Con 5 equiv. **2b**: 45% conv., 48% ee (+)

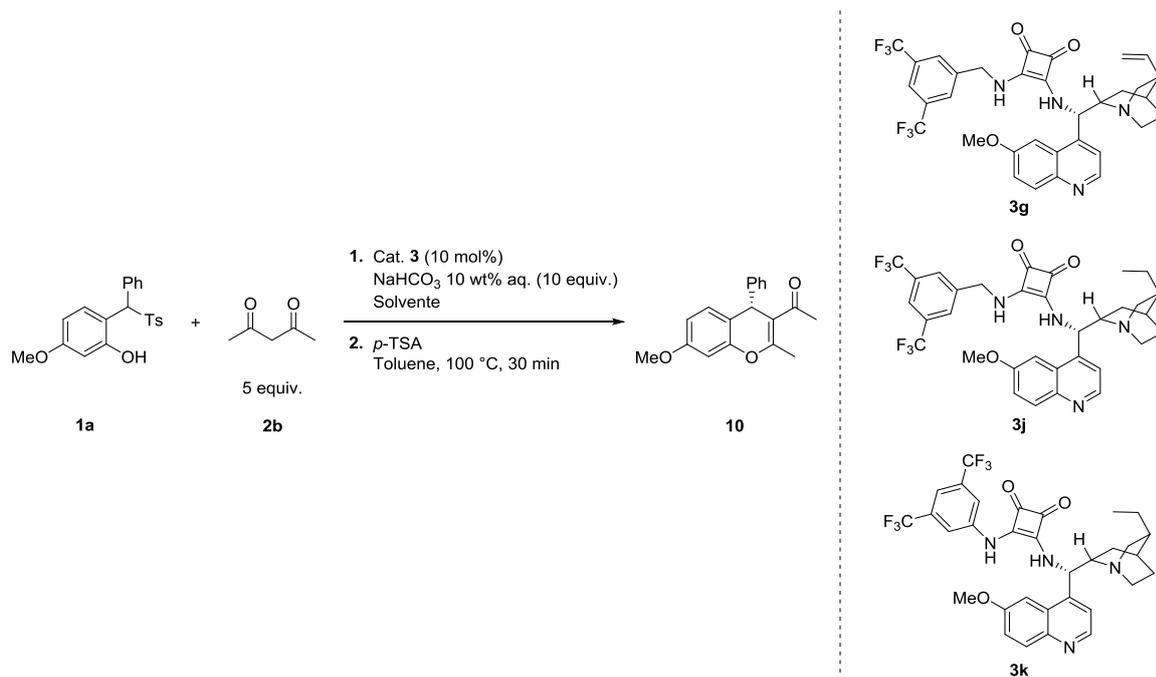
**Figura 33:** Determinazione del catalizzatore e della quantità di nucleofilo ottimali.

Il catalizzatore ottimale è risultato essere la squaramide **3g**, derivata dalla chinina, che ha generato il prodotto con un *ee* dell'82% in presenza di 5 equivalenti di acetilacetone. L'utilizzo di cinque equivalenti di **2b**, piuttosto che due, ha portato a valori di

enantioselezione e di conversione leggermente superiori, e per questo lo si è adottato per tutte le prove successive.

Si noti che il verso dell'induzione asimmetrica cambia a seconda dell'alcaloide della *Cinchona* da cui è derivato il catalizzatore squaramidico: alcaloidi che sono pseudoenantiomeri tra loro forniscono i due differenti enantiomeri del prodotto.

Avendo individuato a questo punto la base inorganica, il catalizzatore, il carico catalitico e la quantità di nucleofilo ottimali, sono state eseguite le prove riportate in *Tabella 2*, variando la quantità e la natura del solvente organico, la temperatura e la porzione squaramidica del catalizzatore.

**Tabella 2:** Screening di concentrazioni, temperature e solventi.

Reazione <sup>a</sup>	Cat.	Solvente	Conc. (M)	T (°C)	tempo (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>3g</b>	Toluene	0.07	rt	22	89	82
2	<b>3g</b>	Toluene	0.15	rt	22	>98	80
3	<b>3g</b>	Toluene	0.07	0	48	57	68
4	<b>3g</b>	Toluene	0.07	40	22	>98	78
5	<b>3g</b>	Toluene	0.07	60	4	>98	58
<b>6</b>	<b>3g</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>0.07</b>	<b>rt</b>	<b>24</b>	<b>84</b>	<b>86</b>
7	<b>3g</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.15	rt	24	>98	78
8	<b>3g</b>	MTBE	0.15	rt	24	66	60
9	<b>3g</b>	Diisopropiletere	0.15	rt	24	39	40
10	<b>3j</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.07	rt	24	80	86
11	<b>3k</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.07	rt	24	75	86

<sup>a</sup> Condizioni: **1a** (0.024 mmol), **2b** (0.12 mmol), cat. **3** (0.0024 mmol, 10 mol%), NaHCO<sub>3</sub> 10 wt% aq. (0.24 mmol), solvente.

<sup>b</sup> Determinata tramite analisi <sup>1</sup>H NMR del grezzo di reazione, prima del trattamento con *p*-TSA.

<sup>c</sup> Determinato tramite HPLC su fase stazionaria chirale dopo il trattamento con *p*-TSA.

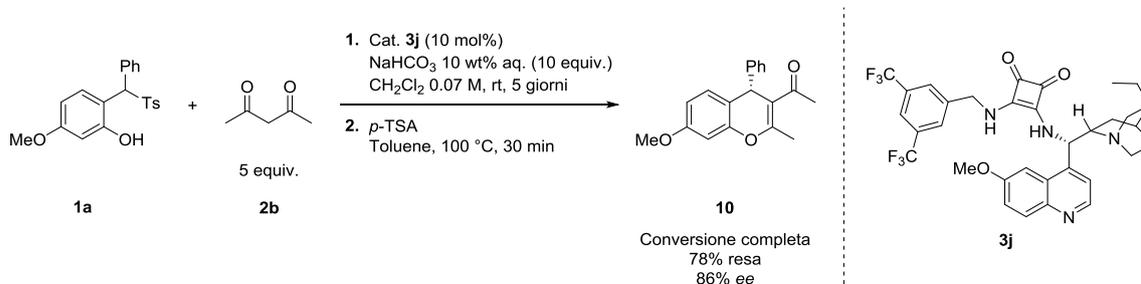
Dall'analisi dei dati riportati in tabella è possibile giungere alle seguenti conclusioni:

- Un aumento della concentrazione del substrato **1a** da 0.07 a 0.15 M provoca un aumento della conversione, ma una diminuzione dell'eccesso enantiomerico.

Questo effetto è stato osservato sia lavorando in toluene (reazione 2 vs 1), che in diclorometano (reazione 7 vs 6);

- Condurre la reazione a temperatura ambiente si è rivelata la scelta ottimale, in quanto sia ridurre (a 0 °C) che aumentare (a 40 o 60 °C) la temperatura di reazione ha avuto effetti negativi sul grado di enantioselezione raggiunto (reazioni 1, 3-5);
- Il diclorometano si è dimostrato migliore del toluene nel favorire enantioselettività in condizioni di concentrazione 0.07 M del substrato **1a** (reazione 6 vs 1). Sono stati anche testati i solventi eteri metil-*tert*-butil etere (MTBE) e diisopropil etero, i quali hanno fornito scarsi risultati di conversione ed eccesso enantiomerico (reazioni 8 e 9);
- I catalizzatori **3j** e **3k**, derivanti dalla diidrochinina e contenenti rispettivamente un gruppo benzilico ed uno fenilico nella porzione squaramidica, hanno portato al medesimo grado di enantioselezione fornito dal catalizzatore **3g** (86% *ee*), rivelandosi quindi altrettanto efficienti nel promuovere la reazione in maniera asimmetrica (reazioni 6, 10 e 11).

Avendo trovato le condizioni ottimali nelle quali condurre la reazione, è stato eseguito un esperimento utilizzando una quantità maggiore di substrato (0.1 mmol anziché 0.024), con lo scopo di isolare il prodotto puro mediante cromatografia su gel di silice, determinare la resa della reazione e caratterizzare il prodotto. È stato deciso di prolungare il tempo di reazione, in modo da consentire alla reazione di andare a completezza. Le condizioni impiegate, così come i valori di resa ed eccesso enantiomerico ottenuti, sono riportati in *Figura 34*.



**Figura 34**

### 3.4 Ottimizzazione della reazione tra l'acido di Meldrum ed il 5-metossi-2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1a**

Dopo aver effettuato un accurato e ragionato *screening* di condizioni per la reazione tra l'acetilacetone **2b** ed il metossi-derivato **1a**, avendo individuato le condizioni in grado di fornire i migliori risultati in termini di conversione ed enantioselezione, si è deciso di provare ad espandere l'applicabilità della reazione sperimentando l'utilizzo di un secondo nucleofilo. La reazione con il dimetilmalonato **2a** aveva presentato delle difficoltà, come spiegato precedentemente, per cui si è optato per un composto 1,3-dicarbonilico che possedesse un'acidità comparabile a quella dell'acetilacetone **2b**, pur presentando le stesse potenzialità sintetiche del dimetilmalonato **2a** (presenza di gruppi esterei). La scelta è ricaduta sull'acido di Meldrum, il cui nome IUPAC è 2,2-dimetil-1,3-diossano-4,6-dione. La reazione tra l'acido di Meldrum **2c** ed il solfone **1a** ha mostrato di fornire in misura maggioritaria lo stesso composto decarbossilato ciclico **7a** che costituiva il prodotto termodinamicamente favorito della reazione tra **1a** ed il dimetilmalonato **2a**. Questo prodotto deriva dalla ciclizzazione e successiva decarbossilazione dell'addotto direttamente risultante dall'addizione dell'acido di Meldrum **2c** all'*o*-QM generato *in situ* a partire dal solfone **1a** (Figura 35). Accanto a **7a** è stato osservato anche un secondo prodotto, l'acido carbossilico **8a** derivante da idrolisi dell'anello di **7a**.

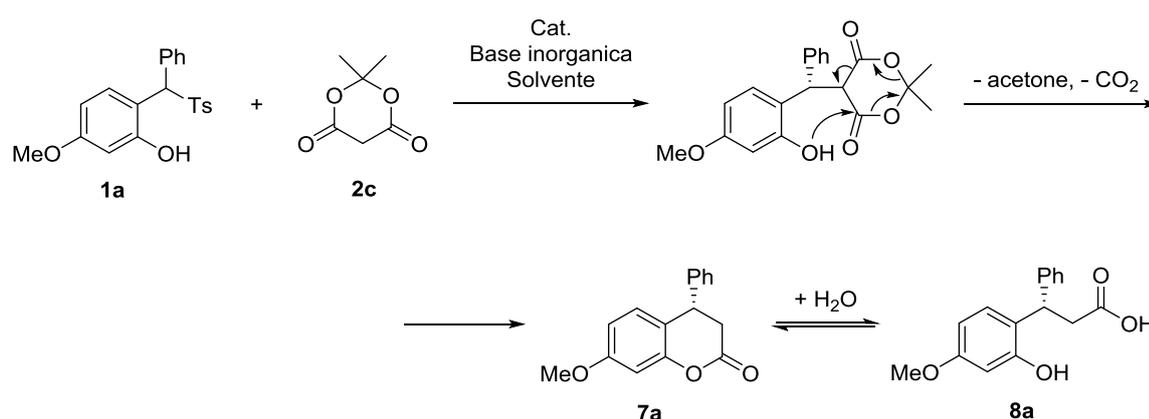
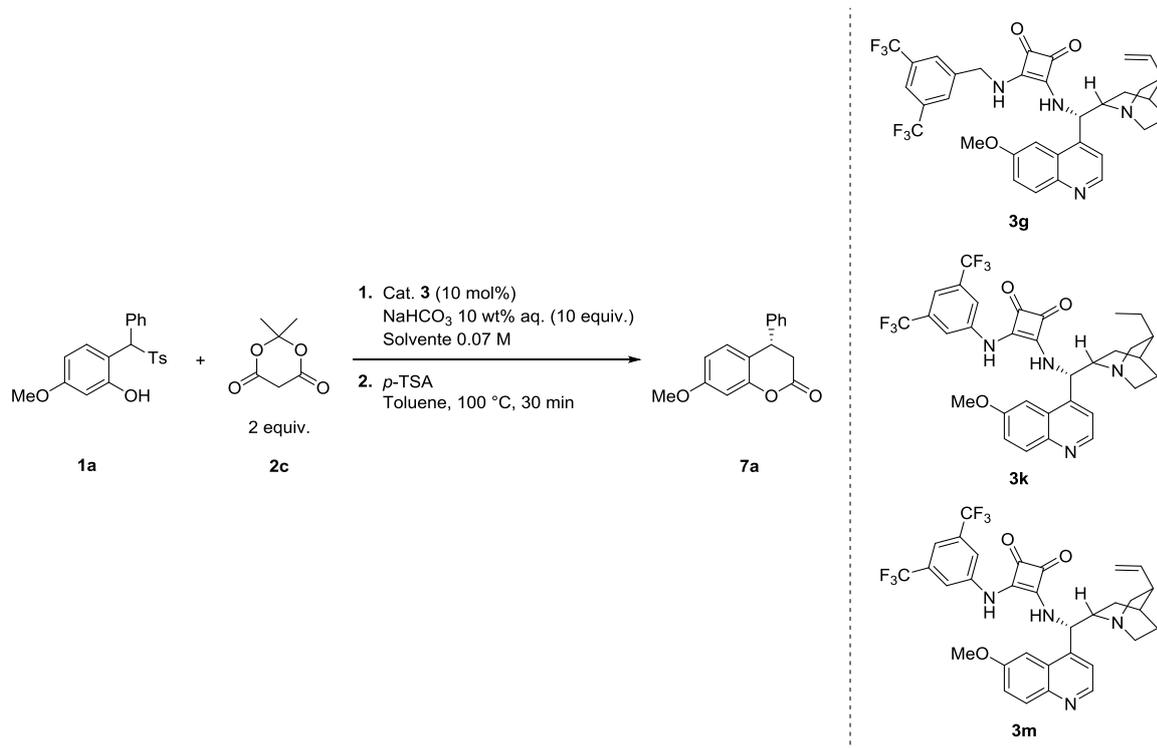


Figura 35

Il metodo che era stato precedentemente utilizzato per la disidratazione del composto **9** a dare **10**, consistente nel trattamento con acido *p*-toluensolfonico in toluene a refluxo, si è

dimostrato efficace anche nel promuovere la conversione di **8a** in **7a**, ancora una volta permettendo di mantenere costante l'eccesso enantiomerico raggiunto al centro chirale in  $\alpha$  al fenile. Per evitare di perdere il prodotto **8a**, acido carbossilico, nella fase acquosa basica, al termine della reazione veniva aggiunto alla provetta di reazione HCl 0.1 M per un'opportuna acidificazione, in seguito si estraeva con diclorometano e si faceva passare la fase organica attraverso un plug di celite, poiché un plug di silice avrebbe potuto portare alla ritenzione di **8a**. Solo dopo il trattamento con *p*-TSA, che assicurava una completa conversione di **8a** nel croman-2-one **7a**, era possibile filtrare il grezzo di reazione attraverso un plug di silice, per separare il catalizzatore. A questo punto si procedeva con la misurazione dell'*ee* tramite HPLC su fase stazionaria chirale.

I test più significativi che sono stati eseguiti al fine di determinare le condizioni ottimali per la reazione organocatalitica enantioselettiva tra **1a** e **2c** sono riportati in *Tabella 3*.

**Tabella 3:** Screening di temperature, solventi e catalizzatori.

Reazione <sup>a</sup>	Cat.	Solvente	<i>T</i> (°C)	tempo (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>
1	<b>3g</b>	Toluene	rt	24	41	72
2	<b>3g</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	24	44	78
3	<b>3g</b>	Toluene	40	22	>98	80
4	<b>3g</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	22	>98	90
5	<b>3g</b>	1,2-DCE	40	22	>98	88
6	<b>3g</b>	CHCl <sub>3</sub>	40	22	>98	89
7	<b>3g</b>	Clorobenzene	40	22	95	83
8	<b>3g</b>	Fluorobenzene	40	22	>98	82
9	<b>3g</b>	Xileni	40	22	89	64
10	<b>3g</b>	<i>p</i> -Xilene	40	22	90	61
<b>11</b>	<b>3k</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>40</b>	<b>16</b>	<b>&gt;98</b>	<b>95</b>
<b>12</b>	<b>3m</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>40</b>	<b>16</b>	<b>&gt;98</b>	<b>95</b>

<sup>a</sup> Condizioni: **1a** (0.024 mmol), **2c** (0.048 mmol), cat. **3** (0.0024 mmol, 10 mol%), NaHCO<sub>3</sub> 10 wt% aq. (0.24 mmol), solvente (350 μL).

<sup>b</sup> Determinata tramite analisi <sup>1</sup>H NMR del grezzo di reazione, prima del trattamento con *p*-TSA.

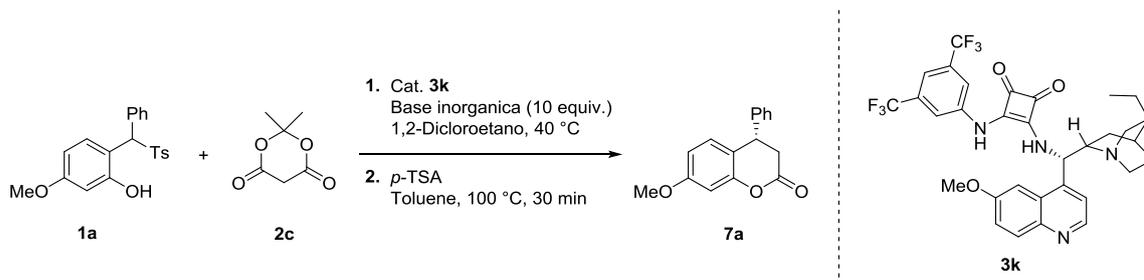
<sup>c</sup> Determinato tramite HPLC su fase stazionaria chirale dopo il trattamento con *p*-TSA.

In un primo momento è stata impiegata come catalizzatore la squaramide chirale **3g**, che si era rivelata in grado di fornire un'alta enantioselezione nel caso della reazione con l'acetilacetone **2b**. Si è posta inizialmente l'attenzione sul solvente e sulla temperatura di reazione. Il diclorometano è risultato essere migliore del toluene relativamente sia alla conversione sia all'eccesso enantiomerico ottenuti (reazione 2 vs 1). Dopo 24 ore di reazione a temperatura ambiente, tuttavia, il grado di conversione raggiunto in entrambe le reazioni era ancora piuttosto basso. Nel tentativo di innalzare la conversione, le due reazioni in toluene e diclorometano sono state ripetute a 40 °C. A differenza di quanto riscontrato utilizzando l'acetilacetone **2b** come nucleofilo, nel caso dell'acido di Meldrum **2c** tale espediente ha fornito ottimi risultati in termini sia di conversione che di eccesso enantiomerico: le reazioni sono andate a completezza, e l'*ee* è stato innalzato (reazioni 3 e 4 vs 1 e 2). Anche a 40 °C è stata confermata la superiorità del diclorometano rispetto al toluene nel favorire enantioselettività nella reazione studiata. L'unico svantaggio che si incontra nell'utilizzo del diclorometano a 40 °C si deve al fatto che esso tende ad allontanarsi dal recipiente di reazione, siccome la sua temperatura di ebollizione è proprio 40 °C. Per questo motivo è stato intrapreso uno *screening* di solventi più approfondito, nella speranza di individuare un solvente che favorisse un'enantioselezione analoga a quella del diclorometano, ma il cui punto di ebollizione superasse i 40 °C (reazioni 5-10). Tra i solventi alogenati che sono stati testati, soprattutto l'1,2-dicloroetano ed il cloroformio si sono dimostrati efficaci nel promuovere un buon grado di enantioselettività (reazioni 5 e 6), solo leggermente inferiore a quello ottenuto in diclorometano; gli xileni, invece, hanno portato a valori di conversione ed *ee* inferiori (reazioni 9 e 10).

Dopo aver individuato nel diclorometano il solvente ideale nel favorire enantioselezione, al di là del suo punto di ebollizione, le ultime prove effettuate hanno riguardato la scelta del catalizzatore. Un ampio *screening* di catalizzatori qui non riportato ha dimostrato che, come atteso, anche nel caso della reazione con l'acido di Meldrum **2c** sono le squaramidi a costituire la classe di catalizzatori bifunzionali donatori di legami a idrogeno capace di conferire il maggior grado di enantioselettività. I catalizzatori squaramidici **3k** e **3m**, sostituiti con un gruppo fenilico, hanno fornito migliori risultati rispetto a **3g**, contenente un gruppo benzilico (reazioni 11 e 12 vs 4), a differenza di quanto era stato osservato utilizzando l'acetilacetone **2b** come nucleofilo, nel cui caso i due catalizzatori **3k** e **3g** si erano mostrati paragonabili in termini di enantioselezione fornita. **3k** e **3m** presentano lo stesso gruppo fenilico nella porzione squaramidica, ma sono l'uno derivato dalla

diidrochinina (**3k**) e l'altro dalla chinina (**3m**); i valori di *ee* da essi forniti sono risultati essere i medesimi a parità di condizioni di reazione, perciò è risultato indifferente utilizzare l'uno o l'altro. Il valore di eccesso enantiomerico raggiunto con questi due catalizzatori è stato del 95% (reazioni 11 e 12).

Avendo individuato le condizioni ottimali all'ottenimento di un elevato grado di enantioselezione, la reazione è stata condotta su scala maggiore (0.1 mmol di substrato **1a**), al fine di isolare il prodotto puro mediante cromatografia su gel di silice, determinare la resa della reazione e caratterizzare il prodotto. È stato utilizzato l'1,2-dicloetano come solvente di reazione, per evitare l'evaporazione lavorando a 40 °C. La resa ottenuta è risultata piuttosto bassa (47%), come mostrato in *Tabella 4* (reazione 1). Evidentemente, la reazione di addizione dell'acido di Meldrum risulta più lenta rispetto a quella dell'acetilacetone, e questo porta ad una decomposizione parziale dell'*o*-QM intermedio, il che spiegherebbe la notevole discrepanza tra il valore di conversione osservato (>98%) e la resa (47%). Purtroppo, non è stato possibile individuare nessun prodotto maggioritario di decomposizione dell'intermedio nel grezzo di reazione. Si suppone quindi che i processi di decomposizione portino ad una miscela complessa di sottoprodotti. Per questo motivo sono stati effettuati diversi esperimenti, tutti riportati in *Tabella 4*, nel tentativo di aumentare la velocità della reazione di addizione dell'acido di Meldrum **2c** all'*o*-QM, al fine di migliorare il valore della resa.

**Tabella 4:** Screening di condizioni per il miglioramento della resa.

<i>Reazione</i> <sup>a</sup>	<i>mol%</i> <i>cat. 3k</i>	<i>Conc.</i> <i>1a (M)</i>	<i>Equiv.</i> <i>2c</i>	<i>Base inorganica</i>	<i>tempo</i> <i>(h)</i>	<i>Resa</i> <i>(%)</i> <sup>b</sup>	<i>ee</i> <i>(%)</i> <sup>c</sup>
1	10	0.07	2	NaHCO <sub>3</sub> 10 wt% aq.	23	47	88
2	10	0.07	5	NaHCO <sub>3</sub> 10 wt% aq.	23	65	90
3	10	0.1	5	NaHCO <sub>3</sub> 5 wt% aq.	23	64	82
4	10	0.1	5	NaHCO <sub>3</sub> 5 wt% aq.	90	68	nd
5	10	0.1	5	NaOH 2-3 wt% aq.	23	0	-
6	10	0.1	5	KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> basica	23	69	72
7	<b>10</b>	<b>0.07</b>	<b>5</b>	<b>K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O</b> <b>10 wt% aq.</b>	<b>42</b>	<b>75</b>	<b>84</b>
8	<b>15</b>	<b>0.07</b>	<b>5</b>	<b>NaHCO<sub>3</sub> 5 wt% aq.</b>	<b>23</b>	<b>70</b>	<b>86</b>

<sup>a</sup> Condizioni: **1a** (0.1 mmol), **2c**, cat. **3k**, base inorganica (1 mmol), 1,2-dicloroetano, 40 °C.

<sup>b</sup> Determinata dopo colonna cromatografica su gel di silice dopo il trattamento con *p*-TSA.

<sup>c</sup> Determinato tramite HPLC su fase stazionaria chirale dopo il trattamento con *p*-TSA.

Un primo esperimento è stato condotto innalzando il numero di equivalenti dell'acido di Meldrum **2c** da 2 a 5 (reazione 2 vs 1): accanto ad un piccolo miglioramento dell'eccesso enantiomerico è stato riportato un significativo aumento della resa, che è passata dal 47 al 65%. Mantenendo costante a 5 il numero di equivalenti di **2c**, si è provato ad aumentare leggermente la concentrazione del substrato **1a** e a calare la concentrazione della soluzione della base inorganica (reazione 3): ciò non ha portato a nessun miglioramento della resa, mentre l'*ee* è addirittura calato. Anche l'aumento del tempo di reazione, che avrebbe portato a buoni risultati nel caso in cui si fossero formati degli intermedi non visibili nel grezzo di reazione perché volatili, non è stato di aiuto in termini di resa ottenuta (reazione 4). Si è allora provato a cambiare la base inorganica impiegata: l'NaOH acquoso non ha generato il prodotto atteso (reazione 5), mentre il fluoruro di potassio adsorbito su allumina ha fornito un discreto risultato di resa (69%), ma un basso valore di eccesso enantiomerico (reazione 6). Come base, è stato testato anche l'idrogenofosfato di potassio in soluzione acquosa al 10 wt%, calando nuovamente

la concentrazione di **1a** a 0.07 M (reazione 7), poiché si era visto che aumentare la concentrazione dell'organico aveva un effetto negativo sull'eccesso enantiomerico: la resa è aumentata al 75%, ed anche il valore di *ee* ottenuto è risultato sufficientemente buono (84%). Discreti risultati di resa ed eccesso enantiomerico sono stati raggiunti anche tornando ad utilizzare il bicarbonato di sodio acquoso come base, ma innalzando leggermente il carico catalitico, dal 10 al 15% molare (reazione 8): la resa è stata del 70% e l'*ee* dell'86%.

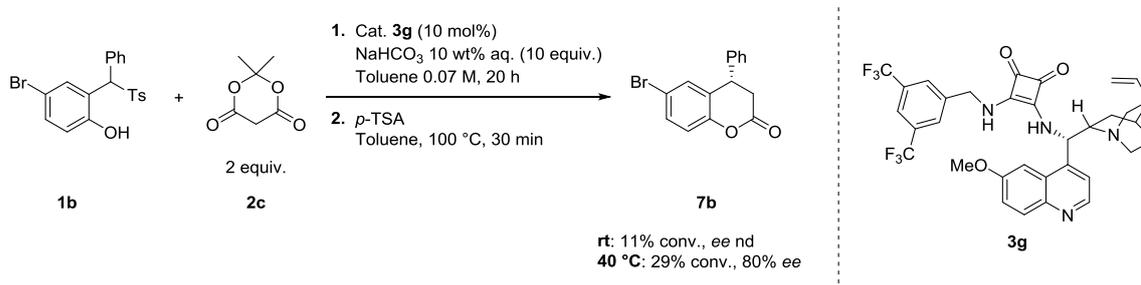
In conclusione, non è stato possibile ottenere con una buona resa il 95% di *ee* che era stato raggiunto nell'iniziale *screening* di condizioni di reazione. Probabilmente, cambiare la natura della base inorganica per cercare di migliorare la resa porta inevitabilmente ad una reazione di background non catalizzata, che provoca un calo dell'eccesso enantiomerico osservato nel prodotto **7a**. Un buon compromesso tra i valori di resa ed eccesso enantiomerico è stato però raggiunto utilizzando l'idrogenofosfato di potassio in soluzione acquosa come base o, alternativamente, impiegando un carico catalitico del 15% molare e NaHCO<sub>3</sub> acquoso come base (rispettivamente, reazioni 7 e 8).

### 3.5 Generalità della reazione tra l'acido di Meldrum ed *o*-QMs non stabilizzati

La reazione di addizione coniugata dell'acido di Meldrum **2c** all'*o*-QM generatosi a partire dal solfone **1a** aveva mostrato di poter essere condotta con un elevato grado di enantioselettività in condizioni organocatalitiche. Per questo motivo si è deciso di verificare l'applicabilità della reazione ottimizzata a 2-(fenil(tosil)metil)fenoli di diversa natura. In particolare, sono stati testati alcuni substrati che, a differenza di **1a**, non presentavano sull'anello aromatico fenolico un gruppo elettrone-donatore come il metossi, capace di stabilizzare per effetto induttivo l'*o*-QM che si forma per eliminazione di acido solfinico. Il primo substrato sul quale è stata provata la reazione con l'acido di Meldrum **2c** è stato il 4-bromo-2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1b**. Questo solfone presenta un sostituente elettrone-attrattore (l'atomo di bromo) sull'anello aromatico, e per questo era possibile prevedere che l'*o*-QM corrispondente si sarebbe formato *in situ* più lentamente rispetto a quello derivante dal solfone **1a**; inoltre, una volta generatosi, il primo sarebbe risultato più instabile, ma anche più reattivo, rispetto al secondo. È importante sottolineare come la maggior parte delle applicazioni di *o*-QMs in catalisi asimmetrica

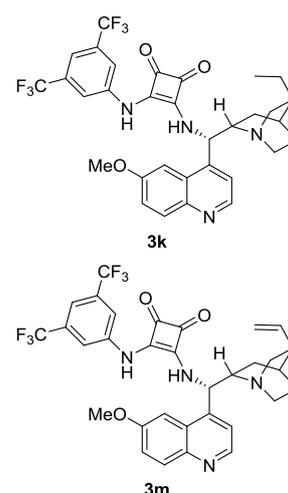
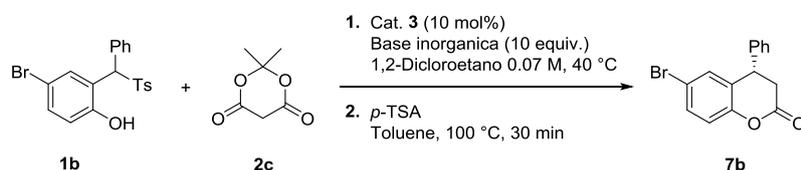
risultino limitate all'utilizzo di *o*-QMs stabilizzati, anche quando coinvolgono la loro generazione *in situ*.

I primi due esperimenti effettuati con il nuovo substrato **1b**, mostrati in *Figura 36*, hanno confermato quanto era stato previsto. Tali esperimenti sono stati eseguiti in parallelo con l'ottimizzazione relativa al substrato **1a**, prima che fossero quindi note le condizioni ottimali (catalizzatore, base inorganica e solvente) per questo substrato. Entrambe le reazioni con **1b** sono state condotte in toluene, impiegando il catalizzatore squaramidico **3g** e NaHCO<sub>3</sub> acquoso come base inorganica: le conversioni raggiunte sono state molto basse, provando la difficoltà dell'*o*-QM derivante da **1b** a formarsi, a causa dell'assenza sull'anello fenolico di sostituenti in grado di stabilizzarlo. Tuttavia, l'elevata reattività di questo *o*-QM nei confronti dell'addizione nucleofila ha portato a reazioni estremamente pulite, come osservato mediante analisi <sup>1</sup>H NMR del grezzo di reazione. Condurre la reazione a 40 °C piuttosto che a temperatura ambiente ha permesso di innalzare il valore della conversione dall'11 al 29%, e nello stesso tempo ha rivelato la possibilità di raggiungere un buon grado di enantioselezione con il substrato in esame (80% *ee*).



**Figura 36**

Pur non avendo fornito risultati soddisfacenti, queste due prime reazioni eseguite con il substrato **1b** hanno comunque dimostrato inequivocabilmente che il sistema utilizzato è applicabile anche ad *o*-QMs non stabilizzati, risultato per niente scontato. Sulla base dei risultati ottenuti durante l'ottimizzazione relativa al substrato **1a**, nel frattempo completata, sono stati eseguiti una serie di esperimenti, riportati in *Tabella 5*, allo scopo di innalzare ulteriormente i valori di conversione e possibilmente anche di eccesso enantiomerico.

**Tabella 5:** Prove di reazione effettuate con il solfone **1b**.

Reazione <sup>a</sup>	Cat.	Equiv. 2c	Base inorganica	tempo (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>3k</b>	5	NaHCO <sub>3</sub> 5 wt% aq.	51	89	90
2	<b>3m</b>	5	NaHCO <sub>3</sub> 10 wt% aq.	66	79	88
3	<b>3m</b>	2	KHCO <sub>3</sub> 25 wt% aq.	46	87	71
4	<b>3k</b>	5	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 5 wt% aq.	46	91	79
5	<b>3m</b>	2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 5 wt% aq.	46	77	77
6	<b>3m</b>	2	KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> basica	46	85	75
7	<b>3m</b>	5	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·3H <sub>2</sub> O 10 wt% aq.	39	43	92
8	<b>3m</b>	5	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·3H <sub>2</sub> O 20 wt% aq.	66	29	92
9	<b>3k</b>	5	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·3H <sub>2</sub> O 25 wt% aq.	66	26	92

<sup>a</sup> Condizioni: **1b** (0.024 mmol), **2c**, cat. **3** (0.0024 mmol, 10 mol%), base inorganica (0.24 mmol), 1,2-dicloroetano (350 μL), 40 °C.

<sup>b</sup> Determinata tramite analisi <sup>1</sup>H NMR del grezzo di reazione, prima del trattamento con *p*-TSA.

<sup>c</sup> Determinato tramite HPLC su fase stazionaria chirale dopo il trattamento con *p*-TSA.

Come si può osservare dai dati presentati, l'utilizzo dell'1,2-dicloroetano come solvente di reazione al posto del toluene, un aumento del tempo di reazione e l'impiego di uno dei due catalizzatori **3k** o **3m**, contenenti un gruppo fenilico piuttosto che benzilico nella porzione squaramidica, hanno portato a risultati decisamente superiori in termini di conversione ed eccesso enantiomerico (reazioni 1 e 2 vs *Figura 36*), al pari di quanto era stato constatato nel caso della reazione dell'acido di Meldrum **2c** con il solfone **1a**. È stato curioso osservare come l'utilizzo di una soluzione acquosa più concentrata di

bicarbonato di sodio non portasse ad un maggior grado di conversione: al contrario, passando da una soluzione al 5% ad una al 10% in peso di  $\text{NaHCO}_3$ , la conversione calava dall'89 al 79% (reazione 1 vs 2).

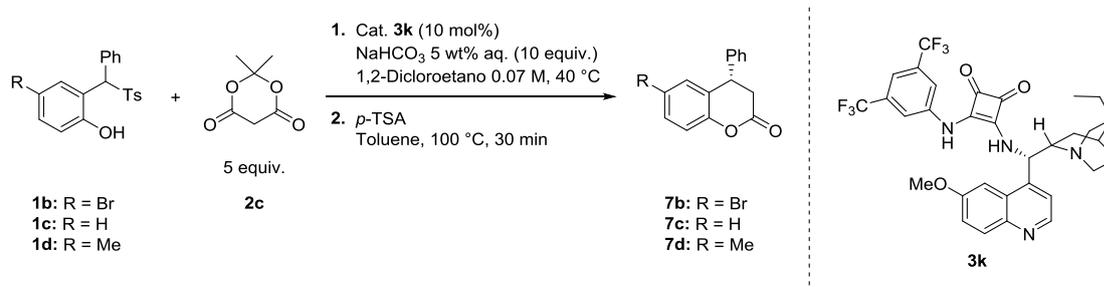
Nel tentativo di migliorare ulteriormente la conversione raggiunta, sono state testate altre basi inorganiche. Le prove effettuate variando il controione del bicarbonato (reazione 3) ed utilizzando i carbonati, aventi una forza basica superiore rispetto ai bicarbonati (reazioni 4 e 5), non hanno portato ad alcun miglioramento nella conversione ottenuta, e hanno condotto invece a valori di *ee* inferiori rispetto al 90% che era stato precedentemente raggiunto con l' $\text{NaHCO}_3$  acquoso al 5% in peso; anche l'utilizzo del fluoruro di potassio adsorbito su allumina basica ha generato risultati analoghi (reazione 6). Abbiamo supposto che queste basi di forza superiore siano in grado di promuovere una reazione di background, causando una diminuzione dell'eccesso enantiomerico registrato. Un ottimo grado di enantioselezione (92% *ee*) è stato invece ottenuto impiegando come base inorganica l'idrogenofosfato di potassio in soluzione acquosa (reazioni 7-9). Sfortunatamente, però, i valori di conversione riportati sono risultati piuttosto bassi (26-44%), indicando l'incapacità dell'idrogenofosfato di rigenerare efficacemente la molecola di catalizzatore al termine di ciascun ciclo catalitico. Un esperimento di controllo, infatti, ha mostrato che anche con l'*o*-QM non stabilizzato generato da **1b** il ciclo catalitico più plausibile prevede la formazione dell'*o*-QM ad opera del catalizzatore, con finale rigenerazione del catalizzatore stesso mediante deprotonazione da parte della base inorganica (*Figura 30*). È stato interessante notare come, analogamente a quanto si era verificato con il bicarbonato di sodio, anche nel caso dell'idrogenofosfato la conversione della reazione diminuisce all'aumentare della concentrazione della soluzione acquosa basica; l'*ee* rimane invece invariato.

L'accurato *screening* di basi che è stato condotto, del quale sono state riportate solo le prove più significative, ha permesso di individuare nel bicarbonato di sodio acquoso la base inorganica capace ancora una volta di fornire i migliori risultati di conversione ed eccesso enantiomerico. In particolare, la concentrazione ottimale della soluzione acquosa di  $\text{NaHCO}_3$  è risultata corrispondere al 5% in peso.

Nelle condizioni ottimizzate è stato eseguito un esperimento utilizzando una quantità maggiore di substrato (0.1 mmol), allo scopo di determinare la resa della reazione isolando il prodotto **7b** tramite purificazione cromatografica. Le stesse condizioni sono state applicate anche ai substrati **1c** e **1d**, rispettivamente il 2-(fenil(tosil)metil)fenolo ed il 4-metil-2-(fenil(tosil)metil)fenolo. Anche questi solfoni non presentano sull'anello

aromatico un gruppo elettron-donatore capace di stabilizzare l'*o*-QM generato *in situ*, quale il metossi. Si è supposto quindi che presentassero una reattività analoga a quella mostrata dal solfene **1b**. Le condizioni di reazione utilizzate ed i valori di resa ed eccesso enantiomerico ottenuti con i tre substrati in questione sono riportati in *Tabella 6*.

**Tabella 6:** Rese ed eccessi enantiomerici ottenuti con i solfoni **1b-d**.



Reazione <sup>a</sup>	Solfone	Prodotto	tempo (giorni)	Resa (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>1b</b>	<b>7b</b>	6	60	92
2	<b>1c</b>	<b>7c</b>	6	88	79
3	<b>1d</b>	<b>7d</b>	5	82	96

<sup>a</sup> Condizioni: **1a** (0.1 mmol), **2c** (0.5 mmol), cat. **3k** (0.01 mmol, 10 mol%), NaHCO<sub>3</sub> 5 wt% aq. (1 mmol), 1,2-dicloroetano (1.43 mL), 40 °C.

<sup>b</sup> Determinata dopo colonna cromatografica su gel di silice dopo il trattamento con *p*-TSA.

<sup>c</sup> Determinato tramite HPLC su fase stazionaria chirale dopo il trattamento con *p*-TSA.

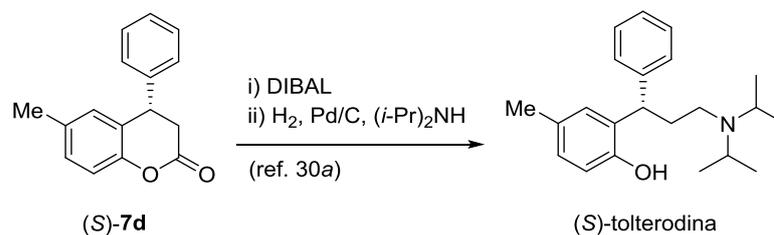
Si osservi che, nonostante i lunghi tempi di reazione richiesti per il raggiungimento di alte conversioni, nelle condizioni ottimizzate relativamente al substrato **1b** (reazione 1) è stato possibile ottenere ottimi valori di resa anche nel caso dei substrati **1c** e **1d** (reazioni 2 e 3). Anche gli eccessi enantiomerici raggiunti sono risultati soddisfacenti; particolarmente elevato è stato il grado di enantioselezione ottenuto con il solfene **1d**, contenente un gruppo metilico sull'anello aromatico (96% *ee*).

Per confronto delle loro rotazioni ottiche con i valori riportati in letteratura, è stato possibile determinare la configurazione assoluta dei prodotti **7c** e **7d**.<sup>30</sup> In entrambi i casi, la configurazione del centro chirale è risultata essere (*S*). Poiché per le sintesi dei prodotti **10**, **7a**, **7b**, **7c** e **7d** perseguite in questo lavoro di tesi sono stati utilizzati organocatalizzatori strutturalmente molto simili e derivanti dallo stesso alcaloide della *Cinchona*, la chinina, si può supporre che, pur cambiando da un caso all'altro i substrati,

<sup>30</sup> (a) F. Ulgheri, M. Marchetti, O. Piccolo, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6056; (b) C. Defieber, J.-F. Paquin, S. Serna, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3873.

il catalizzatore schermi preferibilmente sempre la medesima faccia prochirale dell'*o*-QM generato *in situ*, portando il nucleofilo ad attaccare sulla faccia *Si*. In questo modo viene generata la stessa configurazione assoluta (*S*) negli enantiomeri maggioritari di tutti i prodotti ottenuti.

Nel 2007, il gruppo di ricerca di Ulgheri ha descritto un metodo di generazione enantioselettivo dell'(*S*)-6-metil-4-fenilcroman-2-one **7d** consistente nell'idrogenazione asimmetrica, catalizzata da un complesso di rodio chirale, di un intermedio cumarinico ottenuto mediante una reazione di Heck.<sup>30a</sup> Il croman-2-one **7d** era poi stato impiegato efficacemente per la sintesi asimmetrica della (*S*)-tolterodina, principio attivo presentante un'attività spasmolitica ed un debole effetto sedativo, secondo una procedura che era stata sviluppata precedentemente per la forma racemica di **7d**.<sup>31</sup> Essendo riusciti in questo lavoro di tesi ad ottenere il prodotto **7d** in forma altamente enantioarricchita (96% *ee*) e con configurazione assoluta (*S*) nell'enantiomero maggioritario, è possibile affermare che è stata realizzata la sintesi formale della (*S*)-tolterodina (Figura 37).



**Figura 37**

Inoltre, si può supporre che se venisse impiegato, per la reazione tra **1d** e **2c**, un catalizzatore avente la medesima struttura della squaramide **3k**, ma derivato dall'alcaloide della *Cinchona* pseudoenantiomero della chinina, la chinidina QD (Figura 1), verrebbe generato il prodotto **7d** con configurazione assoluta (*R*) nell'enantiomero maggioritario con risultati analogamente buoni. Esso potrebbe venire efficacemente impiegato, successivamente, nella sintesi della (*R*)-tolterodina, principio attivo del farmaco commerciale Detrol utilizzato per il trattamento sintomatico dell'incontinenza urinaria. D'altra parte, è stato riportato in letteratura<sup>32</sup> che (*R*)-**7d** può venire convertito nella (*R*)-tolterodina mediante la medesima procedura descritta in Figura 37.

<sup>31</sup> J. R. Gage, J. E. Cabaj, US Patent 5,922,914, **1999**.

<sup>32</sup> G. Chen, N. Tokunaga, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2285.

## 4 Conclusioni e prospettive future

Il lavoro svolto ha riguardato lo sviluppo della reazione di addizione coniugata organocatalitica asimmetrica di composti 1,3-dicarbonilici ad *orto*-chinoni metidi, generati *in situ* a partire dai corrispondenti solfonil derivati (*Figura 38*). I risultati ottenuti possono essere riassunti come segue:

- Sono state ottimizzate le condizioni di reazione relativamente all'addizione nucleofila dell'acetilacetone **2b** all'*o*-QM derivato dal 5-metossi-2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1a**, contenente un gruppo elettron-donatore sull'anello aromatico in grado di favorire la formazione dell'intermedio elettrofilo e stabilizzarlo una volta formato. La reazione ha portato, con buoni valori di resa ed eccesso enantiomerico, alla formazione del 4*H*-cromene **10**.
- La reazione con il substrato **1a** è stata estesa con successo, a seguito di alcune modifiche nelle condizioni impiegate, all'utilizzo di un secondo composto 1,3-dicarbonilico come nucleofilo: l'acido di Meldrum **2c**. La reazione ottimizzata ha fornito come prodotto, con un 95% di eccesso enantiomerico, il croman-2-one **7a**. Sono state inoltre individuate le condizioni di reazione nelle quali è possibile raggiungere un buon compromesso tra i valori di resa (che nelle condizioni ottimali non risulta sufficientemente alta) ed enantioselezione.
- È stata verificata l'applicabilità della reazione di addizione dell'acido di Meldrum **2c** a substrati di tipo **1** privi di sostituenti elettron-donatori sull'anello aromatico, e quindi incapaci di stabilizzare l'*o*-QM nascente. Le stesse condizioni che si erano rivelate ottimali nel caso della reazione tra **2c** ed il substrato **1a** sono state applicate con successo ai substrati **1b-d**. Un buon grado di enantioselezione è stato raggiunto con tutti e tre i substrati, ed in particolare con il 4-metil-2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1d** (96% *ee*), il più valevole dal punto di vista di un'eventuale elaborazione successiva della molecola: esso può essere infatti impiegato come materiale di partenza per la sintesi della tolterodina, il principio attivo del farmaco commerciale Detrol.
- È stato delineato il ciclo catalitico della reazione studiata (*Figura 30*), che si è rivelato essere il medesimo nel caso di tutti i substrati reagenti utilizzati. Il ruolo della base inorganica è risultato consistere nella rigenerazione del catalizzatore chirale, piuttosto che nella formazione dell'intermedio elettrofilo.

- È stata determinata la configurazione assoluta degli addotti ottenuti, mediante confronto della rotazione ottica misurata con i valori riportati in letteratura.

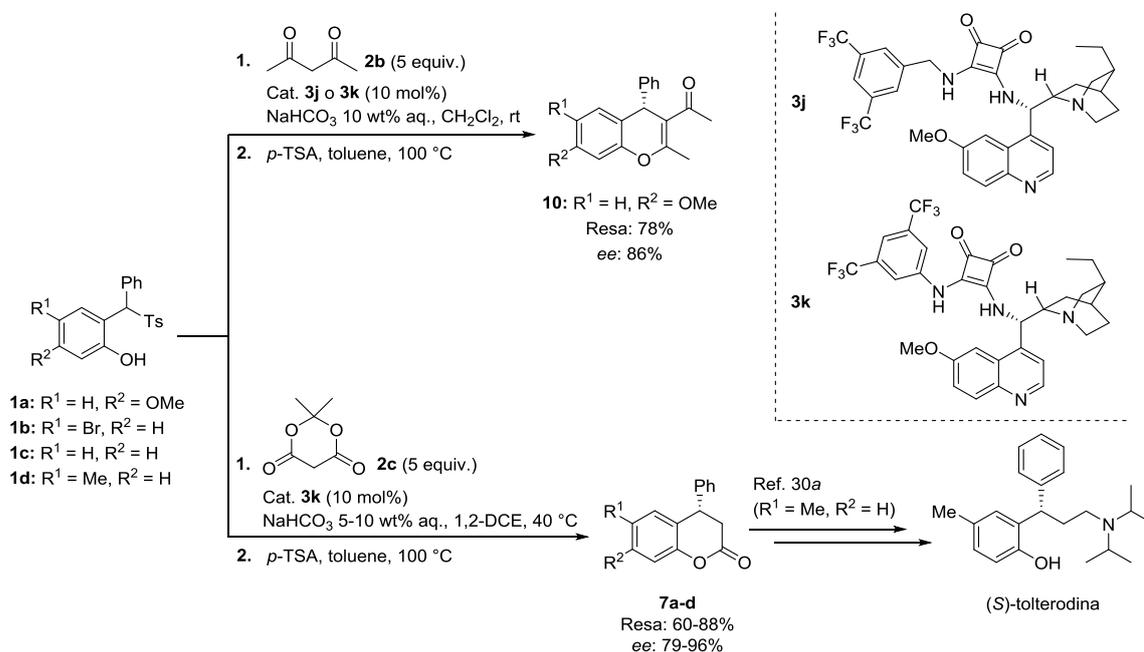


Figura 38

Quando il mio periodo di tesi stava ormai volgendo al termine, nella sezione “Early View” del sito della rivista scientifica *Angewandte Chemie International Edition*, è apparsa una pubblicazione che descriveva un lavoro di ricerca riguardante lo sviluppo di una reazione di addizione coniugata asimmetrica di composti  $\beta$ -dicarbonilici ad *o*-QMs generati *in situ*.<sup>33</sup> Fortunatamente, tuttavia, l’approccio per la generazione degli *o*-QMs che è stato utilizzato dagli autori dell’articolo è diverso da quello che noi abbiamo adottato: questi intermedi sono stati da loro generati direttamente per disidratazione di 2-(idrossi(aril)metil)fenoli, in presenza di un acido fosforico chirale derivante dall’(*R*)-BINOL. Inoltre il loro lavoro è limitato all’utilizzo di  $\beta$ -dichetoni come nucleofili, mentre in questo lavoro di tesi è stata dimostrata la possibilità di effettuare con successo la reazione anche con l’acido di Meldrum, che presenta potenzialità sintetiche decisamente differenti e simili a quelle di un malonato.

In futuro si prospetta di:

- Estendere la generalità di questa reazione ad altri substrati di tipo **1**, che si differenzino da quelli già testati sia per i sostituenti sull’anello aromatico

<sup>33</sup> O. El-Sepelgy, S. Haseloff, S. K. Alamsetti, C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, early view: DOI: 10.1002/anie.201403573.

fenolico, sia per la natura del sostituente in posizione benzilica. L'applicabilità della reazione a questi substrati verrà verificata utilizzando l'acido di Meldrum **2c** come nucleofilo, e continuando ad adottare l'approccio di generazione degli *o*-QMs dai corrispondenti solfoni, utilizzando le condizioni ottimali individuate in questo lavoro di tesi.

- Provare la reazione impiegando diversi composti 1,3-dicarbonilici, focalizzandosi in particolare sull'utilizzo di malonati, malononitrile, cianomalonati ecc., in modo da dimostrare ulteriormente la complementarietà sintetica del nostro approccio rispetto a quello di Schneider e collaboratori.
- Dimostrare la possibilità di ottenere con buoni risultati anche gli enantiomeri (*R*) dei prodotti, utilizzando catalizzatori pseudoenantiomeri di quelli utilizzati nella procedura ottimizzata in questo lavoro, ovvero derivanti dalla chinidina anziché dalla chinina.

## 5 Parte sperimentale

### 5.1 *Metodi generali*

Gli spettri  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR sono stati registrati tramite uno spettrometro Varian AS 300, 400. In particolare gli spettri  $^{13}\text{C}$  NMR sono stati acquisiti utilizzando il disaccoppiamento a banda larga. I Chemical shifts ( $\delta$ ) sono stati riportati in ppm utilizzando come riferimenti i segnali residui dei solventi deuterati (per  $\text{CDCl}_3$ ,  $^1\text{H}$  NMR: 7.26 ppm,  $^{13}\text{C}$  NMR: 77.0 ppm; per  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $^1\text{H}$  NMR: 3.35 e 4.78 ppm; per  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $^1\text{H}$  NMR: 2.50 ppm).

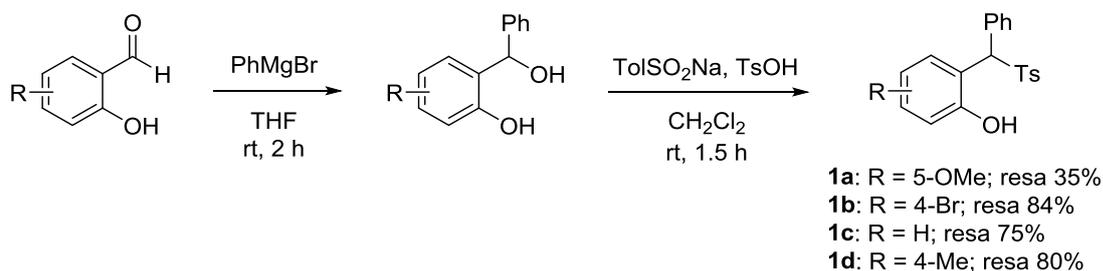
Gli spettri di massa sono stati registrati tramite ionizzazione a impatto elettronico (EI). Le rotazioni ottiche sono state misurate con un polarimetro Perkin-Elmer 241. Gli eccessi enantiomerici (*ee*) dei prodotti sono stati determinati tramite HPLC su fase stazionaria chirale (colonne Daicel Chiralpak AD-H o Daicel Chiralcel OJ-H), utilizzando un rivelatore UV operante a 254 nm.

### 5.2 *Materiali*

Se non diversamente specificato, solventi e reagenti disponibili commercialmente sono stati utilizzati senza ulteriori purificazioni. Il THF è stato trattato con pellets di KOH, filtrato attraverso allumina basica, ed infine distillato da Na in presenza di benzofenone prima dell'uso. Le purificazioni cromatografiche sono state effettuate utilizzando silice di mesh 70-230. I catalizzatori **3a** e **3b** erano disponibili come prodotti commerciali, mentre i catalizzatori **3c-g**, **3i** e **3m** erano già presenti in laboratorio. Il metodo utilizzato per la sintesi dei catalizzatori **3h**, **3j**, **3k** e **3l** è descritto nel paragrafo 5.4.

I prodotti racemi sono stati preparati in toluene a temperatura ambiente, con l'utilizzo del tetra-*n*-butilammonio bromuro (TBAB) come catalizzatore e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  solido come base inorganica.

### 5.3 Sintesi dei 2-(aril(tosil)metil)fenoli<sup>25</sup>



1) Ad un pallone a tre colli, munito di refrigerante, imbuto sgocciolatore, ancoretta magnetica e tappo in vetro, anidrificato in stufa e posto sotto atmosfera inerte, è stato aggiunto il magnesio in trucioli (2.53 g, 104 mmol), THF anidro (10 mL), ed una punta di spatola di iodio. L'imbuto sgocciolatore è stato caricato con bromobenzene (8.4 mL, 80 mmol) disciolto in THF anidro (21 mL). Un'aliquota di questa soluzione è stata aggiunta rapidamente al pallone, in modo da innescare la reazione, aiutandosi eventualmente con un asciugacapelli. Una volta innescata, il resto della soluzione di bromobenzene è stato aggiunto goccia a goccia, ad un ritmo tale da mantenere un blando riflusso. Una volta terminata l'aggiunta, la miscela è stata lasciata ad agitare per circa un'ora, aiutandosi eventualmente con l'asciugacapelli per mantenere un blando riflusso. La soluzione grigio-marrone-verde così ottenuta è stata usata direttamente dopo raffreddamento a temperatura ambiente. In alcuni casi, è stata osservata la precipitazione del reattivo organometallico, che è stato poi ridisciolti per riscaldamento.

2) In un pallone a tre colli precedentemente anidrificato in stufa e posto sotto atmosfera inerte, equipaggiato con ancoretta magnetica, setto perforabile e tappo in vetro, sono state poste 20 mmol di aldeide salicilica e aggiunti 20 mL di THF anidro attraverso il setto. Alla miscela così ottenuta, sono stati aggiunti 30 mL della soluzione 2 M del reattivo di Grignard (3.0 equiv., 60 mmol) in THF precedentemente preparata; l'aggiunta è stata effettuata alla temperatura di circa -78 °C, raggiunta mediante bagno di acetone raffreddato per mezzo di azoto liquido. Terminata l'aggiunta, la reazione è stata fatta andare a temperatura ambiente per circa 2 ore, mantenuta in atmosfera inerte e sotto agitazione. Dopo aver verificato la completa scomparsa dell'aldeide di partenza mediante TLC (etere di petrolio/etilacetato 2:1), la reazione è stata spenta tramite cauta aggiunta di circa 40 mL di NH<sub>4</sub>Cl saturo. La fase acquosa è stata estratta più volte con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e le fasi organiche riunite sono poi state lavate con una soluzione satura di NaCl, anidificate con MgSO<sub>4</sub>, filtrate e concentrate sotto vuoto. Il 2-(idrossi(fenil)metil)fenolo è stato

isolato tramite cromatografia su gel di silice (etere di petrolio/etilacetato 2:1) del grezzo di reazione.

3) In un pallone da 50 mL munito di ancoretta magnetica sono stati posti il *p*-toluensulfonato di sodio (0.4094 g, 2.3 mmol), l'acido *p*-toluensolfonico monoidrato (0.6720 g, 3.5 mmol) e 8 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 5 minuti, in modo da ottenere una soluzione omogenea. Una soluzione del 2-(idrossi(fenil)metil)fenolo precedentemente sintetizzato (2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) è poi stata aggiunta al pallone di reazione, e la miscela così ottenuta è stata agitata a temperatura ambiente per 1.5 ore. Dopo che la scomparsa del materiale di partenza è stata verificata tramite TLC (etere di petrolio/etilacetato 2:1), al pallone sono stati aggiunti circa 15 mL di acqua distillata, e la fase acquosa è stata portata a pH = 8 mediante lenta aggiunta di una soluzione satura di NaHCO<sub>3</sub>. Dopo estrazione con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, le fasi organiche riunite sono state lavate con HCl 1 M e successivamente con una soluzione satura di NaCl, anidificate con MgSO<sub>4</sub>, filtrate e concentrate sotto vuoto. Il 5-metossi-2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1a** ha necessitato di purificazione su colonna cromatografica (etere di petrolio/etilacetato 2:1), mentre il 4-bromo-2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1b**, il 2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1c** ed il 4-metil-2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1d** sono stati ottenuti in forma sufficientemente pura già nel grezzo di reazione, rendendo superflua la purificazione. I composti sono stati ottenuti come solidi. Gli spettri <sup>1</sup>H NMR dei prodotti **1a** e **1c** sono risultati conformi ai dati riportati in letteratura.<sup>25</sup> I dati relativi agli spettri dei prodotti **1b** e **1d** sono invece di seguito riportati.

**1b** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.38 (s, 3H).

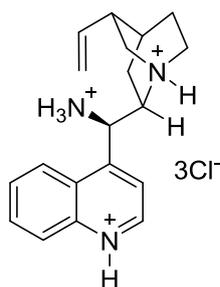
**1d** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.58-7.50 (m, 4H), 7.37-7.27 (m, 4H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

#### 5.4 Sintesi dei catalizzatori<sup>27,28</sup>

La sintesi degli organocatalizzatori utilizzati si compone di due passaggi: la conversione dell'alcaloide della *Cinchona* nell'*epi*-9-ammino derivato, mediante reazione di

Mitsunobu e successiva riduzione di Staudinger, e l'assemblaggio della funzionalità squaramidica. La prima trasformazione è stata effettuata solo nel caso del catalizzatore **3h**, derivato dalla cinconina. Per la sintesi dei catalizzatori **3j-l**, infatti, l'*epi*-9-ammino derivato dell'alcaloide desiderato, la diidrochinina, era già disponibile in laboratorio, perché precedentemente preparato. I passaggi sintetici cui si è accennato sono descritti dettagliatamente in seguito.

### Sale di triidrocloreuro dell'*epi*-9-ammino derivato della cinconina



Ad un pallone a quattro colli da 250 mL, munito di refrigerante, setto perforabile, tappi in vetro ed ancoretta magnetica, anidrificato in stufa e posto sotto atmosfera inerte, sono stati aggiunti la cinconina (2.944 g, 10 mmol), la trifenilfosfina (3.148 g, 12 mmol) ed il THF anidro (60 mL), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 5 minuti. Successivamente la soluzione è stata raffreddata a 0 °C mediante un bagno di acqua e ghiaccio; dopo agitazione a questa temperatura per 5 minuti, al pallone di reazione è stato aggiunto lentamente, nell'arco di 5-6 minuti, il diisopropilazodicarbosilato, DIAD (2.4 mL, 12 mmol). La soluzione ha assunto una colorazione arancione pallido/gialla. Dopo 5 minuti dal termine dell'addizione del DIAD, al pallone di reazione è stata aggiunta goccia a goccia, nell'arco di 15 minuti, la difenilfosforilazide DPPA (2.6 mL, 12 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata ad agitare per 15 minuti a 0 °C, dopodiché il bagno di acqua e ghiaccio è stato rimosso, e l'agitazione è proseguita a temperatura ambiente fino al giorno successivo.

Nonostante fosse stata osservata una iniziale resistenza della cinconina a disciogliersi nel THF, il mattino successivo la miscela di reazione si presentava come una sospensione giallo chiara, indice che l'alcaloide si era alla fine solubilizzato e aveva reagito a fornire l'azide. Il pallone è stato quindi posto in un bagno ad olio scaldato alla temperatura di 45 °C. La miscela è stata scaldata a questa temperatura per 2 ore, fornendo nuovamente una soluzione omogenea. Al termine di questo periodo è stata verificata la completa scomparsa della cinconina di partenza mediante TLC, utilizzando come eluenti le miscele etilacetato/metanolo 10:1 e diclorometano/metanolo 95:5. Al pallone di reazione è stata aggiunta un'altra porzione di trifenilfosfina (3.148 g, 12 mmol), che ha portato ad una prolungata ma moderata evoluzione di gas. La miscela è stata mantenuta sotto agitazione a 45 °C per 2-3 ore, il tempo necessario affinché l'evoluzione di gas terminasse. A quel

punto sono stati addizionati 2.3 mL di acqua distillata, e l'agitazione a 45 °C è proseguita per tutta la notte (circa 16 ore).

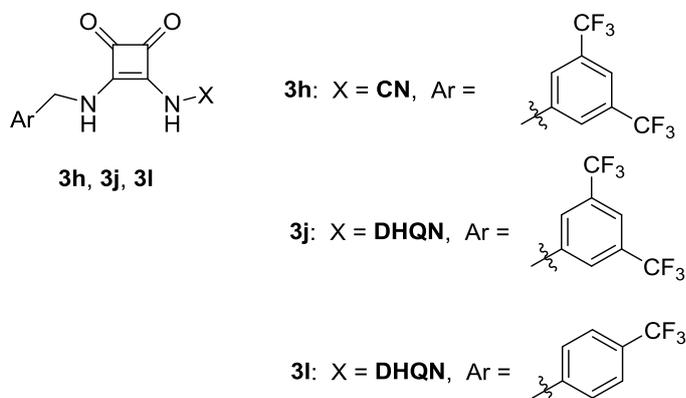
Una volta terminata la reazione è seguito il work-up. La miscela di reazione è stata raffreddata fino a temperatura ambiente e poi trasferita in un pallone da 500 mL, utilizzando circa 10 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> per lavare il pallone di reazione. I solventi sono stati rimossi sotto vuoto, e all'olio così ottenuto sono stati aggiunti 55 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ed un'ancoretta magnetica. Dopo ottenimento di una soluzione omogenea mediante agitazione, lentamente sono stati addizionati al pallone 55 mL di una soluzione acquosa di HCl 2 M. Sono seguiti 10 minuti di agitazione vigorosa, al termine dei quali la soluzione bifasica è stata trasferita in un imbuto separatore da 250 mL, usando due porzioni da 5 mL di HCl acquoso 2 M ed una porzione da 5 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> per lavare il pallone e completare il trasferimento. La fase organica è stata rimossa, e la fase acquosa è stata lavata con 30 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x) e successivamente trasferita in un pallone da 250 mL, completando il trasferimento con 10 mL di metanolo. I solventi sono stati rimossi prima al rotavapor, ed in seguito alla pompa ad alto vuoto: è stato ottenuto un solido di colore giallo brillante, che è stato lasciato ad asciugare sotto vuoto per diverse ore, in modo che ogni minima traccia di acqua venisse rimossa.

Il sale di triidrocloreuro dell'*epi*-9-ammino derivato della cinchonina ottenuto è infine stato purificato mediante procedura di reslurry. Il pallone contenente il solido giallo è stato munito di refrigerante e sistemato su un mantello riscaldante. Circa 150 mL di metanolo sono stati addizionati al pallone, poi si è scaldato fino a 120 °C a riflusso per cercare di disciogliere il solido il più possibile, muovendo manualmente il pallone in maniera circolare. Quello che si è ottenuto è stato un solido bianco sospeso all'interno di una soluzione gialla. Sono poi stati aggiunti 20 mL di etilacetato, si è lasciato raffreddare il pallone fino a temperatura ambiente, ed infine lo si è posto in frigo, per una durata di 3-4 ore. Dopo tale tempo, la sospensione è stata filtrata su Büchner, ed il precipitato lavato con 10 mL di etilacetato freddo e 15 mL di esano. Poiché una certa quantità di solido era passata attraverso la carta da filtro, la procedura di reslurry descritta è stata ripetuta sul filtrato, dopo aver rimosso i solventi al rotavapor. Il solido bianco ottenuto è stato asciugato alla pompa ad alto vuoto (resa = 69%) e analizzato tramite <sup>1</sup>H NMR in metanolo deuterato.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ = 9.38 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 8.27 (dt, J<sub>t</sub> = 7.1 Hz, J<sub>d</sub> = 1.2 Hz, 1H), 8.14 (dt, J<sub>t</sub> = 8.0 Hz, J<sub>d</sub> = 1.3 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.83 (ddd, J = 17.2,

10.7, 6.1 Hz, 1H), 5.34 (dq,  $J_d = 17.2$  Hz,  $J_q = 0.8$  Hz, 1H), 5.25 (dq,  $J_d = 10.6$  Hz,  $J_q = 0.8$  Hz, 1H), 4.70 (q,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.91-3.49 (m, 5H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 1H).

### Catalizzatori squaramidici **3h**, **3j**, **3l**



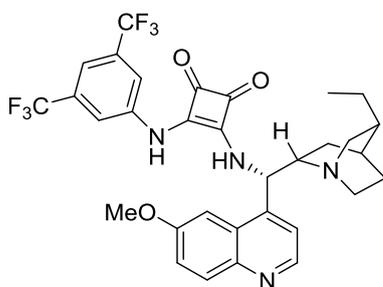
In un vial da 10 mL è stata preparata una soluzione di dimetilsquarato (142 mg, 1.0 mmol) in 4 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , e ad essa è stata aggiunta una soluzione di benzilammina (1.1 mmol) in 1 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La miscela di reazione è stata lasciata ad agitare a temperatura ambiente per 18 ore, al termine delle quali è stata filtrata su Büchner. Il precipitato è stato raccolto, e ad esso è stato aggiunto il solido ottenuto in seguito a lavaggio del filtrato con HCl acquoso 1 M (1 x 10 mL), anidificazione della fase organica con  $\text{MgSO}_4$ , filtrazione e rimozione del solvente sotto vuoto.

Successivamente si è proceduto con la liberazione dell'*epi*-9-ammino derivato dell'alcaloide desiderato dal sale di triidrocloreuro corrispondente. La liberazione dell'ammina è stata effettuata ponendo all'interno di una provetta grande 0.7 mmol del sale, qualche mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e ca 1 mL di soluzione di ammoniaca acquosa concentrata. L'ammina è stata estratta 3-4 volte con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , e la fase organica risultante è stata fatta passare attraverso un plug di celite. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto, e l'ammina così ottenuta è stata trasferita per mezzo di 2 mL di metanolo in un vial dove era stata precedentemente preparata una soluzione del derivato squaramidico prima sintetizzato (0.246 g, 0.7 mmol) in metanolo (7.8 mL). Dopo 24 ore di agitazione a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata filtrata su Büchner, e il precipitato lavato con metanolo freddo (2 x 0.5 mL). I tre catalizzatori **3h**, **3j** e **3l** sono stati ottenuti come solidi bianchi con rese intorno al 70%. Lo spettro  $^1\text{H}$  NMR di **3h** è risultato conforme a quello descritto in letteratura,<sup>28</sup> mentre i dati degli spettri  $^1\text{H}$  NMR di **3j** e **3l** sono di seguito riportati.

**3j**  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  = 8.76 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 3H), 7.96 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J$  = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 5.96 (br s, 1H), 4.85 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.29-3.08 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 1.59-1.46 (m, 2H), 1.46-1.26 (m, 5H), 0.81 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 0.57 (br s, 1H).

**3l**  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  = 8.77 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76-7.64 (m, 3H), 7.59 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (dd,  $J$  = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 5.96 (br s, 1H), 4.76 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.28-3.08 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.46-1.26 (m, 5H), 0.81 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.56 (br s, 1H).

### Catalizzatore squaramidico **3k**



In un vial da 10 mL è stata preparata una soluzione di dimetilsquarato (142 mg, 1.0 mmol) in 1.5 mL di metanolo, alla quale è stata aggiunta la 3,5-bis(trifluorometil)anilina (171  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata ad agitare a temperatura ambiente per 48 ore, al termine delle quali è

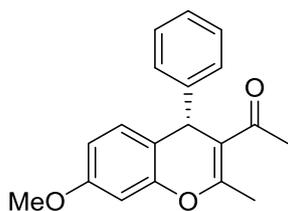
stata filtrata su Büchner. Il derivato squaramidico è stato ottenuto come precipitato bianco con una resa del 61%. I dati relativi al suo spettro  $^1\text{H}$  NMR sono risultati conformi a quelli riportati in letteratura.<sup>28</sup>

500 mg (1.15 mmol) del sale di triidrocloreuro dell'*epi*-9-ammino derivato della diidrochinina, già disponibile in laboratorio, sono stati "sbloccati" secondo la procedura descritta nel caso dei catalizzatori **3h**, **3j** e **3l**, e l'ammina liberata è stata trasferita mediante 5.8 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  all'interno di un vial. Sono poi stati aggiunti 0.389 g (1.15 mmol) del derivato squaramidico precedentemente sintetizzato, e la reazione è stata fatta andare a temperatura ambiente per 48 ore. Al termine di questo periodo, poiché non era stata osservata la formazione di alcun precipitato, è stato rimosso il solvente sotto flusso di azoto, il solido ottenuto è stato disciolto nella minima quantità di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , e la soluzione risultante è stata sgocciolata in un pallone da 50 mL munito di ancorotta magnetica, contenente una piccola quantità di esano (4-5 mL). Il prodotto è precipitato, e dopo filtrazione su Büchner si è ottenuto il catalizzatore squaramidico **3k** come solido bianco, con una resa dell'80%. I dati relativi al suo spettro  $^1\text{H}$  NMR sono di seguito riportati.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  = 10.18 (br s, 1H), 8.81 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.02-7.92 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (dd,  $J$  = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.02 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.23-3.08 (m, 2H), 2.74-2.57 (m, 1H), 2.43 (br s, 1H), 1.59 (s, 2H), 1.50-1.28 (m, 5H), 0.83 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.62 (br s, 1H).

### ***5.5 Procedura per la reazione di addizione organocatalitica asimmetrica dell'acetilacetone 2b all'o-QM generato in situ a partire dal 5-metossi-2-(fenil(tosil)metil)fenolo 1a***

In una provetta fornita di ancoretta magnetica sono stati sequenzialmente aggiunti il 5-metossi-2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1a** (37 mg, 0.1 mmol), il catalizzatore **3j** (6.5 mg, 0.01 mmol), una soluzione acquosa al 10% in peso di  $\text{NaHCO}_3$  (756  $\mu\text{L}$ , 1 mmol) ed il diclorometano (1.0 mL). Per finire, è stata addizionata alla miscela una soluzione 1.2 M di acetilacetone **2b** in diclorometano (417  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol di acetilacetone). La miscela di reazione è stata lasciata ad agitare a temperatura ambiente per 5 giorni. Il work-up è stato effettuato mediante aggiunta di ca 1 mL di una soluzione acquosa di HCl 0.1 M, successive estrazioni con un volume equivalente di diclorometano (4x), e passaggio delle fasi organiche risultanti attraverso un plug di celite. Dopo aver eliminato il solvente, il residuo è stato analizzato tramite  $^1\text{H}$  NMR per la determinazione della conversione. Al grezzo di reazione, trasferito in un vial munito di ancoretta magnetica, sono stati successivamente aggiunti 700  $\mu\text{L}$  di toluene ed una punta di spatola di acido *p*-toluensolfonico monoidrato. La miscela è stata lasciata sotto agitazione alla temperatura di 100 °C per circa 30 minuti, al termine dei quali è stata verificata tramite TLC (etere di petrolio/etilacetato 2:1) la completa disidratazione del prodotto **9** a dare il 4*H*-cromene **10**. In seguito a raffreddamento a temperatura ambiente, la soluzione in toluene del composto **10** ottenuto è stata purificata direttamente mediante cromatografia su gel di silice (etere di petrolio/etilacetato 4:1), per fornire il prodotto desiderato.

**(S)-1-(7-Metossi-2-metil-4-fenil-4*H*-cromen-3-il)etan-1-one (10)**

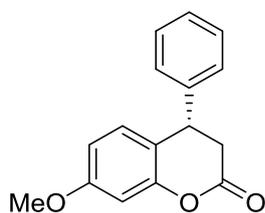
Seguendo la procedura sopra descritta, il composto **10** è stato ottenuto come un solido bianco con una resa del 78%. L'eccesso enantiomerico del prodotto è stato determinato tramite analisi HPLC su fase stazionaria chirale (Chiralpak AD-H, *n*-esano/*i*-PrOH 90:10, velocità del flusso = 0.75 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm;  $t_{\text{maj}}$  = 10.9 min,  $t_{\text{min}}$  = 9.4 min, 86% *ee*).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.29-7.21 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J$  = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.54 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.15 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 199.2, 159.1, 158.7, 149.6, 146.0, 129.5, 128.9, 127.5, 126.8, 116.9, 114.4, 111.4, 101.1, 55.4, 41.7, 30.1, 20.0; EI-MS: 294 [ $\text{M}^+$ ];  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +19$  ( $c$  = 0.75 in  $\text{CHCl}_3$ , 78% *ee*).

**5.6 Procedura generale per la reazione di addizione organocatalitica asimmetrica dell'acido di Meldrum **2c** agli *o*-QMs generati in situ a partire dai corrispondenti solfonil derivati **1a-d****

In una provetta fornita di ancoretta magnetica sono stati sequenzialmente aggiunti il 2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1** (0.1 mmol), l'acido di Meldrum **2c** (72 mg, 0.5 mmol), il catalizzatore **3k** (6.3 mg, 0.01 mmol), una base inorganica in soluzione acquosa (1 mmol), e l'1,2-dicloroetano (1.43 mL). La miscela di reazione è stata fatta agitare alla temperatura di 40 °C per il tempo indicato, determinato monitorando la reazione tramite TLC (etere di petrolio/etilacetato 2:1). Al termine della reazione è stato aggiunto alla provetta ca 1 mL di una soluzione acquosa di HCl 0.1 M, si è estratto con diclorometano (4 x 1 mL), e le fasi organiche risultanti sono state filtrate attraverso un plug di celite. In seguito a rimozione del solvente sotto vuoto, il residuo è stato analizzato tramite  $^1\text{H}$  NMR per la determinazione della conversione raggiunta. Al grezzo di reazione, trasferito in un vial munito di ancoretta magnetica, sono stati successivamente aggiunti 700  $\mu\text{L}$  di toluene ed una punta di spatola di acido *p*-toluensolfonico monoidrato. La miscela è stata lasciata sotto agitazione alla temperatura di 100 °C per circa 30 minuti. In seguito a raffreddamento a temperatura ambiente, la soluzione in toluene del 4-fenilcroman-2-one

prodotto è stata purificata direttamente mediante cromatografia su gel di silice (etere di petrolio/etilacetato 4:1), fornendo i prodotti **7a-d** desiderati.

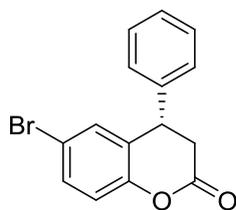
**(S)-7-Metossi-4-fenilcroman-2-one (7a)**



Seguendo la procedura generale, conducendo la reazione per 23 h ed utilizzando  $\text{NaHCO}_3$  acquoso al 10% in peso come base inorganica, il prodotto **7a** è stato ottenuto come solido bianco con una resa del 65%. L'eccesso enantiomerico del prodotto è stato determinato tramite analisi HPLC su fase stazionaria chirale (Chiralpak AD-H, *n*-esano/*i*-PrOH 90:10, velocità del flusso = 0.75 mL/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{maj}} = 16.9$  min,  $t_{\text{min}} = 15.3$  min, 90% *ee*).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7.37\text{-}7.27$  (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.64 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1H), 4.29 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (dd,  $J = 15.7, 6.0$  Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J = 15.8, 7.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 167.6, 160.0, 152.5, 140.7, 129.1, 128.9, 127.6, 127.5, 117.6, 110.7, 102.5, 55.5, 40.1, 37.3$ ; EI-MS: 254 [ $\text{M}^+$ ];  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +31$  ( $c = 0.75$  in  $\text{CHCl}_3$ , 86% *ee*).

Come mostrato in *Tabella 4*, sono state effettuate diverse prove di reazione allo scopo di migliorare la resa ottenuta. I migliori compromessi tra i valori di resa ed eccesso enantiomerico sono stati raggiunti utilizzando un carico catalitico del 10% molare ed una soluzione acquosa di  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  al 10% in peso come base inorganica (75% resa e 84% *ee*, dopo 42 ore di reazione) o, alternativamente, un carico catalitico del 15% molare ed una soluzione acquosa di  $\text{NaHCO}_3$  al 5% in peso come base (70% resa e 86% *ee*, dopo 23 ore di reazione).

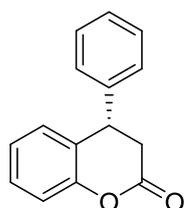
**(S)-6-Bromo-4-fenilcroman-2-one (7b)**



Seguendo la procedura generale, conducendo la reazione per 6 giorni ed utilizzando  $\text{NaHCO}_3$  acquoso al 5% in peso come base inorganica, il prodotto **7b** è stato ottenuto come solido bianco con una resa del 60%. L'eccesso enantiomerico del prodotto è stato determinato tramite analisi HPLC su fase stazionaria chirale (Chiralcel OJ-H, *n*-esano/*i*-PrOH 90:10, velocità del flusso = 0.75 mL/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{maj}} = 36.2$  min,  $t_{\text{min}} = 39.6$  min, 92% *ee*).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7.44\text{-}7.29$  (m, 4H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.10 (dd,  $J = 2.3, 0.9$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.31 (t,  $J$

= 6.9 Hz, 1H), 3.07 (dd,  $J = 16.0, 6.2$  Hz, 1H), 3.00 (dd,  $J = 16.0, 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 166.8, 150.8, 139.4, 131.8, 131.1, 129.3, 128.0, 127.9, 127.5, 118.9, 117.3, 40.6, 36.6$ ; EI-MS: 302, 304 [ $\text{M}^+$ ];  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -38$  ( $c = 0.625$  in  $\text{CHCl}_3$ , 84% *ee*).

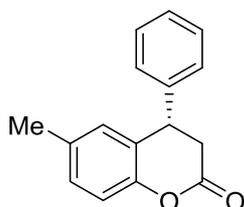
#### (S)-4-Fenilcroman-2-one (7c)



Seguendo la procedura generale, conducendo la reazione per 6 giorni ed utilizzando  $\text{NaHCO}_3$  acquoso al 5% in peso come base inorganica, il prodotto **7c** è stato ottenuto come solido bianco con una resa dell'88%.

L'eccesso enantiomerico del prodotto è stato determinato tramite analisi HPLC su fase stazionaria chirale (Chiralcel OJ-H, *n*-esano/*i*-PrOH 90:10, velocità del flusso = 0.75 mL/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{maj}} = 32.1$  min,  $t_{\text{min}} = 30.5$  min, 79% *ee*).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7.38\text{-}7.26$  (m, 4H), 7.24-7.12 (m, 3H), 7.08 (dt,  $J_{\text{t}} = 7.5$  Hz,  $J_{\text{d}} = 1.2$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.35 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 15.9, 6.1$  Hz, 1H), 3.02 (dd,  $J = 15.8, 7.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 167.6, 151.7, 140.3, 136.5, 129.1, 128.8, 128.3, 127.7, 127.6, 124.7, 117.1, 40.7, 37.0$ ; EI-MS: 224 [ $\text{M}^+$ ];  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +23$  ( $c = 0.825$  in  $\text{CHCl}_3$ , 79% *ee*).

#### (S)-6-Metil-4-fenilcroman-2-one (7d)



Seguendo la procedura generale, conducendo la reazione per 5 giorni ed utilizzando  $\text{NaHCO}_3$  acquoso al 5% in peso come base inorganica, il prodotto **7d** è stato ottenuto come solido bianco con una resa dell'82%. L'eccesso enantiomerico del prodotto è stato determinato tramite analisi HPLC su fase stazionaria chirale

(Chiralcel OJ-H, *n*-esano/*i*-PrOH 90:10, velocità del flusso = 0.75 mL/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{maj}} = 22.1$  min,  $t_{\text{min}} = 21.4$  min, 96% *ee*).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7.38\text{-}7.26$  (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.09 (dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.29 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.06 (dd,  $J = 15.8, 6.1$  Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J = 15.9, 7.5$  Hz, 1H), 2.25 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 167.8, 149.6, 140.5, 134.3, 129.3, 129.1, 128.6, 127.6, 127.5, 125.3, 116.8, 40.7, 37.1, 20.7$ ; EI-MS: 238 [ $\text{M}^+$ ];  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +2$  ( $c = 0.475$  in  $\text{CHCl}_3$ , 96% *ee*).



## Ringraziamenti

Arrivata a questo punto, vorrei dedicare qualche riga alle persone che mi sono state più vicine e che mi hanno accompagnata nel lungo percorso che ora si sta per concludere.

Un primo ringraziamento va ai miei colleghi di tirocinio, ai componenti del mitico laboratorio BCF. In loro compagnia ho passato tanti piacevoli momenti che hanno contribuito a rendere questa esperienza di tirocinio unica e meravigliosa. Un grazie particolare va a Sara, senza la quale mi sarei sentita davvero smarrita e disorientata durante i primi tempi di lavoro in laboratorio; con le sue attenzioni, i suoi suggerimenti, tutto il tempo che mi ha dedicato e l'amicizia che mi ha dimostrato ha fatto in modo che questo non accadesse. I due mesi passati con lei costituiscono un ricordo prezioso, che sono certa non cancellerò mai.

La persona che più mi preme di ringraziare è Luca. Le parole non bastano per esprimere la mia gratitudine e l'affetto che ho provato e provo nei suoi confronti. È stato più di un semplice relatore, e ha fatto per me ben oltre quello che era previsto dal suo ruolo. Non dimenticherò mai le sue parole confortanti, i suoi racconti interessanti, i suoi insegnamenti e consigli, la sua dolcezza...per questo e tanto altro sono sicura che mi mancherà moltissimo.

Un grazie grande anche a Francesca, che si è sempre mostrata tanto disponibile e gentile nei miei confronti, piena di parole rassicuranti e sempre presente nei momenti di bisogno. Tra le persone che hanno trascorso al mio fianco questi anni di università vorrei ringraziare in particolar modo i miei compagni Elena, Silvia, Federica, Carlo, Matteo e Mattia. Le esperienze condivise e tutto quello che abbiamo passato insieme non potranno mai essere dimenticati.

Un grazie enorme va anche a Laura, Nancy e Federico, troppo importanti per me per non finire in questo elenco di persone. Grazie per esserci sempre stati, nonostante la mia a volte anche molto lunga assenza e lontananza.

E per finire mi rivolgo alla mia famiglia...grazie per avermi sempre sostenuta, incoraggiata ed aiutata nel corso di tutti questi anni. Mi avete dato la possibilità di vivere tante importanti esperienze, sogni che senza di voi non si sarebbero mai potuti realizzare, facendomi sentire nello stesso tempo sempre tanto protetta e amata. Dirvi grazie mi pare riduttivo, per questo mi auguro di riuscire a dimostrarvi, giorno per giorno, quanto io sia grata per tutto quello che fate per me.