

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

Addizioni organocatalitiche asimmetriche di 1,3-dicarbonili a orto-chinoni metidi. Un nuovo metodo per la sintesi di 3,4-diidrocumarine e 4H-cromeni otticamente attivi

CANDIDATO

Vasco Corti

RELATORE

Prof. Luca Bernardi

CORRELATORE

Dott. Lorenzo Caruana

Dott.ssa Mariafrancesca Fochi

Sessione I

Anno Accademico 2014-2015

Abstract

This thesis deals with the development of a new approach to the utilization of highly reactive and unstable *ortho*-quinone methides (*o*-QMs) in organocatalytic asymmetric settings. Due to their instability, these synthetically appealing intermediates have begun to be exploited in asymmetric settings only recently. This approach relies on enantioselective reactions catalyzed by bifunctional organocatalysts in which the transient *o*-QM intermediates are generated *in situ* from 2-sulfonylalkyl phenols through base promoted elimination of sulfinic acid. The use of mild Brønsted basic conditions for the transient generation of *o*-QMs is unprecedented, and allows to overcome the intrinsic instability of these intermediates, hence permitting the productive engagement of different active methylene compounds such as Meldrum's acid, malononitrile, and 1,3-dicarbonyls in the reactions. The catalytic transformations give new and general entries to enantioenriched 3,4-dihydrocoumarines, 4*H*-chromenes and xanthenones. These frameworks are common to several natural products (some of which showing interesting biological activity) and active pharmaceutical ingredients used in commercial drugs. In order to show the importance and usefulness of the methodology the formal syntheses of three biologically relevant compounds: (*R*)-tolterodine (antimuscarinic drug), (*S*)-4-methoxydalbergione (allergen of *Dalbergia Nigra*) and SB-209670 / SB-217242 (potent endothelin antagonists) was proposed.

Questa tesi descrive lo sviluppo di una nuova metodologia che prevede l'utilizzo degli *orto*-chinoni metidi (*o*-QMs) in reazioni organocatalitiche asimmetriche. A causa della loro elevata instabilità e reattività, gli *o*-QMs sono stati impiegati in trasformazioni di sintesi asimmetrica solo di recente. Il metodo sviluppato prevede l'utilizzo di catalizzatori bifunzionali in grado di promuovere la generazione *in situ* degli intermedi reattivi a partire dai rispettivi 2-solfonilalchil fenoli, tramite eliminazione di acido solfinico. L'utilizzo di condizioni blandamente basiche sia per generare gli *o*-QMs che per l'attivazione dei partner nucleofili, risulta innovativo e permette non solo di ovviare all'intrinseca instabilità di questi intermedi, ma anche di impiegarli efficacemente in reazioni organocatalitiche con una varietà di nucleofili, come, ad esempio, l'acido di Meldrum, il malononitrile e vari composti 1,3 dicarbonilici. Le reazioni catalitiche portano alla formazione di 3,4-diidrocoumarine, 4*H*-cromeni e xantenoni enantioarricchiti. Alcuni di questi composti sono dei precursori sintetici di composti naturali o sintetici biologicamente attivi e per avvalorare questa metodologia sono state proposte le sintesi formali di tre composti di interesse biologico: la (*R*)-tolterodina (il principio attivo del farmaco antimuscarinico Detrol®), (*S*)-4-metossidalbergione (allergene della *Dalbergia Nigra*) and SB-209670 / SB-217242 (due potenti antagonisti dell'endotelina).

Indice

1. Introduzione	3
1.1. Organocatalisi non covalente: legami a idrogeno	3
1.1.1. Organocatalizzatori bifunzionali derivanti dagli alcaloidi della <i>Cinchona</i>	3
1.1.2. Meccanismo di attivazione fornito dai catalizzatori bifunzionali	5
1.1.3. Squarammidi come donatori di legami a idrogeno	7
1.2. <i>Orto</i> -Chinoni Metidi	10
1.2.1. Reazioni catalitiche asimmetriche con <i>o</i> -QMs generati <i>in situ</i>	11
2. Obiettivi della tesi	15
3. Discussione e risultati.....	19
3.1. Ottimizzazione dei parametri di reazione.....	19
3.2. Generalità della reazione.....	21
3.2.1. Generalità della reazione tra gli <i>o</i> -QMs e l'acido di Meldrum	21
3.2.2. Test preliminari sull'utilizzo di diversi Nucleofili.....	25
3.2.3. Generalità della reazione tra gli <i>o</i> -QMs e il malononitrile.....	27
3.2.4. Generalità della reazione tra gli <i>o</i> -QMs e i composti 1,3-dicarbonilici ...	29
3.2.5. Ciclo catalitico ed esperimenti di controllo.....	31
3.2.6. Determinazione della configurazione assoluta dei composti 4, 6 e 8.	32
4. Conclusioni.....	35
5. Parte sperimentale	37
5.1. Metodi Generali.....	37
5.2. Materiali	37
5.3. Procedura per le reazioni catalitiche tra l'acido di Meldrum o il dimedone e i solfoni 2 (metodo A)	38
5.4. Procedura per le reazioni catalitiche tra il malononitrile e i solfoni 2 (metodo B)	38
5.5. Procedura per le reazioni catalitiche tra l'acetilacetone o i β -chetoesteri e i solfoni 2 (metodo C)	38
6. Bibliografia.....	47

1. Introduzione

1.1. Organocatalisi non covalente: legami a idrogeno

L'organocatalisi è una branca della catalisi asimmetrica che fa uso di piccole molecole organiche per promuovere trasformazioni chimiche in maniera enantioselettiva. Essa ha preso piede verso la fine degli anni '90 e si è via via affermata sempre di più come una valida alternativa ai due già consolidati metodi per la catalisi asimmetrica: la catalisi enzimatica e la catalisi organometallica.¹

I sistemi organocatalitici possono essere classificati sulla base del metodo di attivazione catalizzatore-substrato e tra queste è compresa l'attivazione da legame a idrogeno: un'interazione debole non covalente. Il legame a idrogeno riveste un ruolo fondamentale nella catalisi enzimatica, poiché gli enzimi lo utilizzano per fornire l'attivazione necessaria a far avvenire un'ampia serie di trasformazioni chimiche. Solo recentemente, il legame a idrogeno è stato sfruttato anche in chimica organica, per reazioni catalitiche enantioselettive, in cui il principale metodo di attivazione consiste nel sottrarre densità elettronica agli elettrofili coordinati per renderli ancora più suscettibili ad attacchi nucleofili. Si è scoperto quindi che una vasta serie di piccole molecole donatrici di legami a idrogeno fossero in grado di catalizzare una moltitudine di reazioni con alta enantioselettività e ampia tolleranza di substrati. Per questo motivo, molecole in grado di donare simultaneamente due legami a idrogeno come, ad esempio, le uree, tiouree e squarammidi, stanno emergendo come catalizzatori privilegiati in una vasta gamma di reazioni, quali addizioni 1,2 e 1,4, cicloaddizioni e acilazioni.²

1.1.1. Organocatalizzatori bifunzionali derivanti dagli alcaloidi della *Cinchona*

Negli ultimi dieci anni i cosiddetti "organocatalizzatori bifunzionali" si sono sempre più imposti come una efficace alternativa per indurre stereoselezione rispetto alle altre classi di organocatalizzatori già sviluppate. La loro struttura consta di due porzioni con differenti caratteristiche acido-base: una base di Brønsted (tipicamente un'ammina terziaria), collegata attraverso uno scheletro chirale ad un gruppo donatore di uno o due legami a idrogeno (alcol, fenolo, urea, tiourea, squarammide, ammido, ecc.), che può essere considerato un acido di Brønsted neutro, in quanto non è in grado di protonare l'ammina basica.

I principali composti da cui è possibile ottenere questa classe di catalizzatori sono gli alcaloidi della *Cinchona* o la 1,2-*trans*-cicloesandiammina. Gli alcaloidi della *Cinchona* sono una classe di composti naturali isolabili dalla corteccia della pianta del genere *Cinchona*.³ In Figura 1 sono mostrate le strutture più comuni date da due coppie di pseudoenantiomeri: chinina (QN)-chinidina (QD) e cinconina (CN)-cinconidina (CD)

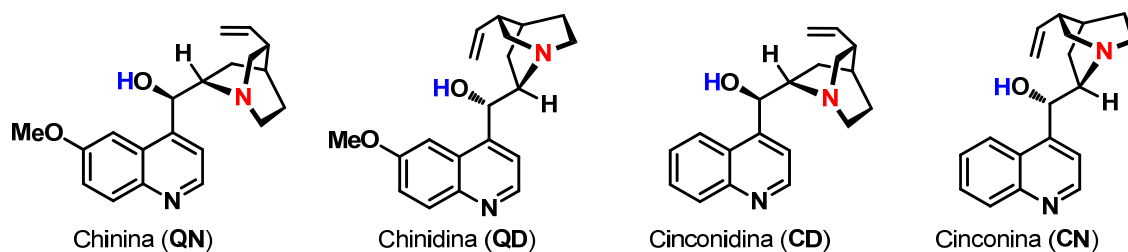


Figura 1

Si noti come, ad esempio, chinina e chinidina presentano inversione di configurazione a due dei centri chirali presenti nella molecola (C8, C9). Nonostante ciò, il comportamento di questi due diastereoisomeri è tipico invece di due enantiomeri, giustificando l'appellativo pseudoenantiomeri. Tali alcaloidi costituiscono già di per sé una classe di catalizzatori bifunzionali e in Figura 1 sono evidenziati in colori diversi i due siti attivi del catalizzatore: il gruppo amminico terziario, responsabile dell'attivazione basica/nucleofila, e la funzionalità alcolica, donatrice di legame a idrogeno e responsabile dell'attivazione degli elettrofili. Possono anche essere condotte trasformazioni sintetiche sulla funzione alcolica dell'alcaloide che, in alternativa, può essere sostituita (Figura 2), con inversione di configurazione grazie alla reazione di Mitsunobu, da una funzionalità amminica, la quale può poi essere convertita in gruppi funzionali efficaci nella donazione di legami a idrogeno (uree, tiouree, squarammidi, ecc.).

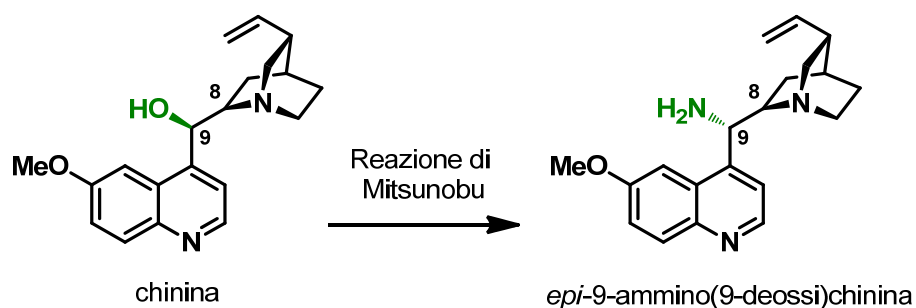


Figura 2

1.1.2. Meccanismo di attivazione fornito dai catalizzatori bifunzionali

Per capire meglio il meccanismo di attivazione dei catalizzatori bifunzionali nei confronti dei substrati, si consideri l'addizione di composti 1,3-dicarbonilici a nitroolefine sviluppata da Takemoto⁴ e riportata in Figura 3.

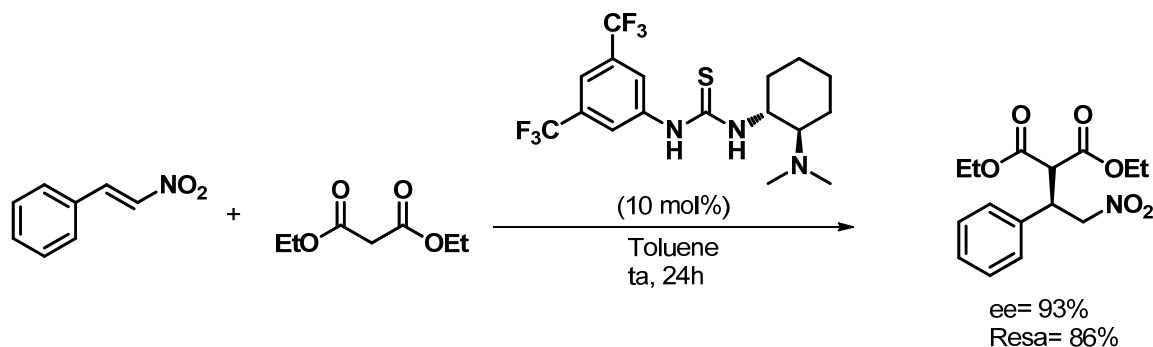


Figura 3

Il primo stadio della reazione consiste nella deprotonazione del nucleofilo da parte dell'ammina terziaria del catalizzatore (Figura 4). Il composto dicarbonilico è attivato grazie alla formazione di legami a idrogeno tra i gruppi -NH della tiourea e i gruppi carbonilici del substrato, facilitando così la deprotonazione del metilene; l'enolato risultante è stabilizzato dai legami multipli $\text{-NH}\cdots\text{O}$ con il catalizzatore. Il secondo step prevede l'attivazione e la coordinazione dell'elettrofilo (la nitroolefina) con la conseguente formazione di un complesso ternario. A questo punto, con entrambi i partner di reazione attivati, si ha l'attacco del nucleofilo sull'elettrofilo e quindi la formazione di un nuovo legame C-C. Il trasferimento del protone dal gruppo amminico al nitronato permette il distacco del prodotto e la rigenerazione del catalizzatore.

Sono stati proposti due differenti stati di transizione nella formazione del legame C-C, che è risultato essere lo stadio cineticamente e stereochimicamente determinante.

Secondo il meccanismo proposto da Takemoto⁵ la nitroolefina viene attivata dalla porzione tioureidica tramite la formazione di due legami a idrogeno tra gli ossigeni del gruppo nitro e i gruppi -NH del catalizzatore, mentre l'enolato viene coordinato dal gruppo ammonio derivante dalla protonazione dell'ammina terziaria (**percorso A** Figura 4). Il meccanismo proposto da Pápai *et al.*, invece, propone una differente coordinazione: l'enolato è coordinato dagli -NH della tiourea, mentre la nitroolefina dal gruppo ammonio (**percorso B** Figura 4). Pápai ha corroborato la sua ipotesi calcolando le energie dei due stati di transizione in esame mediante la teoria del funzionale della

densità (DFT), in riferimento alla reazione di addizione coniugata tra l'acetilacetone e il nitrostirene.⁶ Nella reazione presa in esame, il percorso B risulta avere una energia di barriera leggermente più bassa e quindi risulta leggermente più favorito rispetto al percorso A.

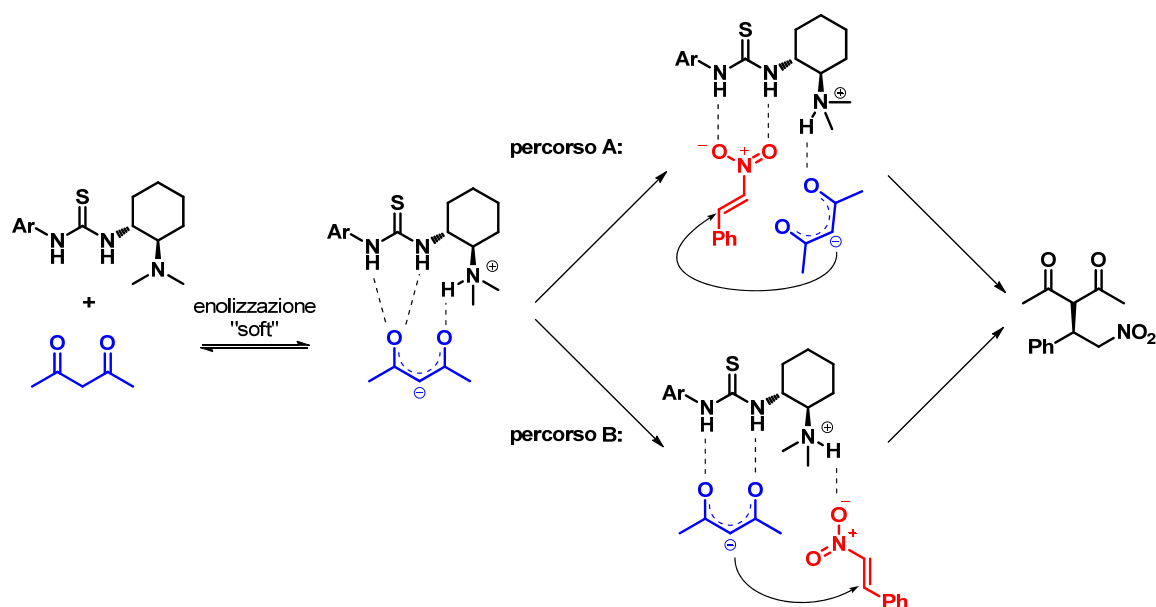


Figura 4

In conclusione, è stato affermato che la reazione segue un percorso piuttosto che un altro in base alle caratteristiche strutturali dei reagenti, poiché la differenza di energia tra gli stati di transizione non è in grado di discriminare uno o l'altro percorso di reazione. Si può dire che i tre legami -NH ricoprono un ruolo fondamentale sia nella stabilizzazione dello stato di transizione sia nell'orientazione relativa dei due substrati durante la formazione del nuovo legame C-C, inducendo così la stereoselezione desiderata.

Come si può vedere in Figura 3, spesso si sostituisce un azoto (tio)ureico con un gruppo 3,5-bis(trifluorometil)fenile per migliorare l'attività del catalizzatore.⁷ I gruppi fortemente elettron-attrattori presenti sull'anello servono a ridurre la pK_a dei legami -NH della (tio)urea, incrementandone la capacità di donare legami a idrogeno. La stessa funzione è esercitata dal legame a idrogeno intramolecolare che si viene a formare tra il protone relativamente acido in *orto* sull'anello e il gruppo carbonilico ureico o tioureico (Figura 5). Infine, l'altro idrogeno in *orto* può partecipare alla coordinazione grazie alla sua considerevole polarizzazione.

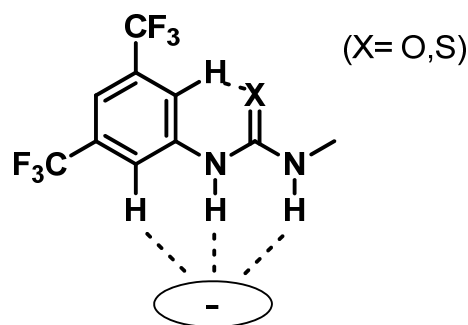


Figura 5

1.1.3. Squarammidi come donatori di legami a idrogeno

Inizialmente sviluppate per il riconoscimento molecolare, il primo esempio di utilizzo delle squaramidi come catalizzatori bifunzionali è stato riportato da Rawal e collaboratori, che hanno sviluppato una reazione di addizione nucleofila di composti dicarbonilici a nitroalcheni.⁸ La struttura di una squaramide consiste in un anello a quattro termini, il ciclobutendione, e di due legami N-H ad esso co-planari (Figura 6). Le squarammidi sono dei composti donatori di legami a idrogeno migliori sia delle uree che delle tiouree, poiché alla capacità di donare legami a idrogeno è affiancata un aumento dell'aromaticità e quindi un incremento nella stabilità dell'anello.⁹

Le squarammidi si differenziano dalle (tio)uree principalmente per quattro ragioni: 1) rigidità, 2) distanza fra i gruppi -NH, 3) angoli formati dai legami a idrogeno, 4) pK_a . La delocalizzazione dei doppietti elettronici non condivisi degli atomi di azoto sul/i carbonile/i riduce parzialmente la libertà di rotazione attorno ai legami C-N. Tuttavia nelle squarammidi è possibile prevedere un maggiore peso dato dalle formule di risonanza caratterizzate da una carica negativa sugli atomi di ossigeno, grazie alla stabilizzazione fornita dalla delocalizzazione elettronica nel sistema parzialmente aromatico del ciclobutendione. Questa caratteristica conferisce una minore libertà conformazionale alla struttura delle squarammidi in relazione a quella delle uree o tiouree (Figura 6).

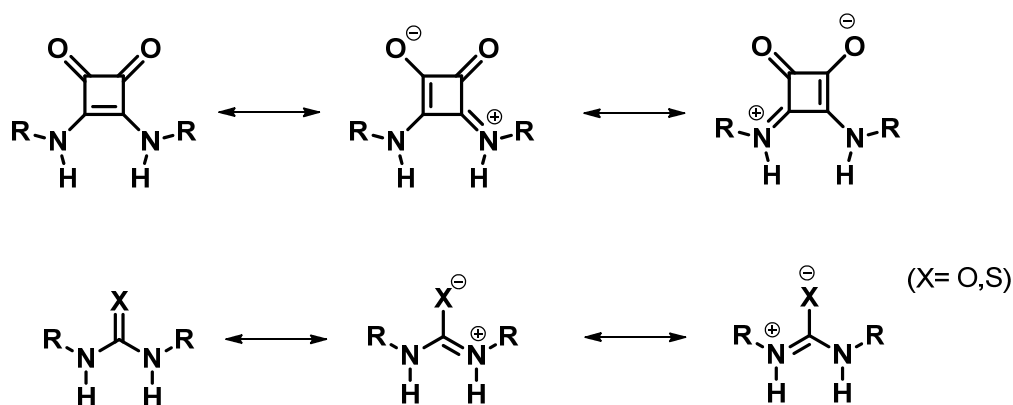


Figura 6

Passando a considerare i legami -NH , si possono riscontrare due differenze tra quelli della squarammide e quelli della tiourea: la distanza fra i due -NH e l'orientazione dei legami a idrogeno formati. Grazie a studi cristallografici e computazionali, è stato possibile mostrare che gli atomi di idrogeno della squarammide sono posizionati a ~ 2.7 Å di distanza l'uno dall'altro, contro i ~ 2.1 Å della tiourea (Figura 7a). Inoltre, la struttura geometrica delle squarammidi induce una convergenza dei gruppi -NH , inclinandoli di 6° . Questo effetto non si riscontra nelle (tio)uree (Figura 7b).

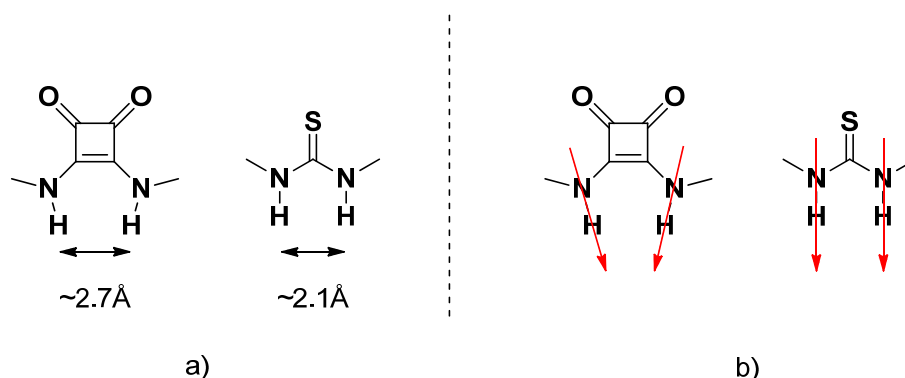


Figura 7

Infine, si può fare un confronto tra i valori di $\text{p}K_a$ delle squaramidi, che sono stati recentemente misurati in DMSO per alcuni loro derivati,¹⁰ e quelli degli stessi derivati (tio)ureici.¹¹ Le $\text{p}K_a$ dei composti squarammidici risultano essere più basse dei rispettivi composti ureici, ma anche di quelli tioureici, noti per la loro considerevole acidità, dovuta dalla capacità dell'atomo di zolfo di delocalizzare una carica negativa (Figura 8).

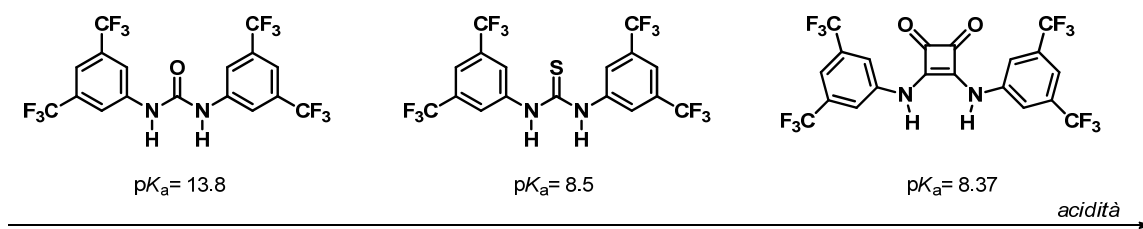


Figura 8

Introducendo nella struttura ammine chirali ed enantiopure, come la 1,2-*trans*-cicloesandiammina o le ammine primarie derivanti dagli alcaloidi della *Cinchona*, è possibile ottenere una moltitudine di organocatalizzatori bifunzionali capaci di indurre stereoselezione in svariate trasformazioni chimiche.

Le diverse proprietà delle squarammidi, rispetto alle tiouree, rendono queste due classi complementari tra loro in termini di reattività e stereoiduzione. I valori più bassi di pK_a implicano una maggiore attività del catalizzatore, mentre la rigidità strutturale e le proprietà dei legami –NH possono tramutarsi in un riconoscimento molecolare più specifico: la “tasca” chirale che si viene a formare può ospitare accettori di legami a idrogeno diversi da quelli che potrebbero coordinare le tiouree, differenziando così l’utilizzo di una piuttosto che l’altra.

Uno dei vari esempi, in cui un catalizzatore bifunzionale squarammidico ha trovato impiego, è quello presentato dal gruppo di ricerca di Jørgensen.¹² Si tratta di un’addizione coniugata di composti 1,3-dicarbonilici ciclici ad acilfosfonati α,β -insaturi. La reazione porta ad ottimi risultati in termini di enantio- e diastereoselettività (>9:1 dr; 91-95% ee), ed è illustrata in Figura 9.

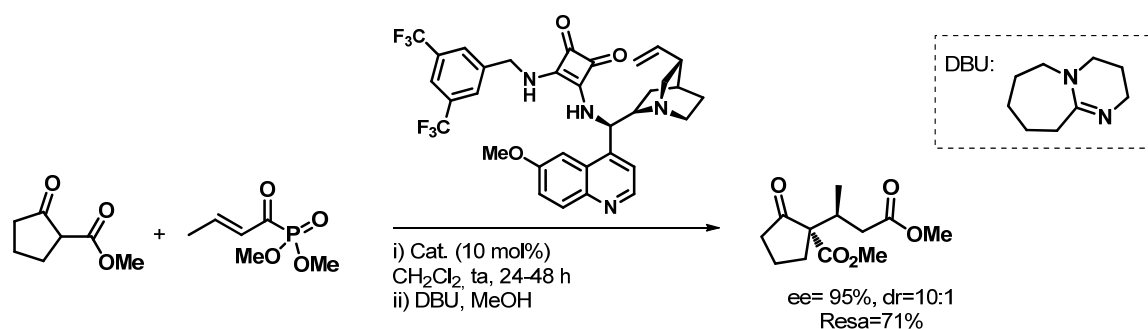


Figura 9

Il metodo di attivazione utilizzato dalle squarammidi è analogo a quello descritto nel paragrafo precedente per le tiouree.

1.2. Orto-Chinoni Metidi

Gli *orto*-chinoni metidi (*ortho*-Quinone Methides, *o*-QMs) sono degli intermedi di reazione altamente reattivi composti da un anello cicloesadienico sul quale sono presenti, in posizione *orto* tra loro, un'unità alchilidenica esociclica coniugata ad un gruppo carbonilico.¹³

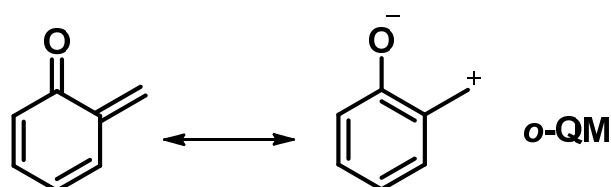


Figura 10

In Figura 10 sono mostrate le due principali formule di risonanza degli *o*-QM: quella di sinistra evidenzia il sistema coniugato, mentre quella di destra presenta la forma a separazione di carica.

I chinoni metidi possono essere considerati degli accettori di Michael anche se, comparati ai normali enoni, mostrano una ben più spiccata reattività. Infatti, mentre le addizioni coniugate sugli enoni comportano una piccola diminuzione di stabilità del sistema dovuta alla perdita di coniugazione e alla simultanea formazione dell'enolato, gli attacchi dei nucleofili agli *o*-QM provocano, invece, un elevato guadagno energetico in termini di stabilità, in quanto l'addizione iniziale porta alla riaromatizzazione dell'anello. Questo aspetto risulta essere un'eccellente driving force nella reattività degli *o*-QM¹⁴. Oltre alla ben nota addizione 1,4 (Figura 11, via **A**), ci sono altri due tipici percorsi di reazione in cui possono essere coinvolti gli *o*-QM: le cicloaddizioni [4+2] a domanda elettronica inversa con alcheni elettron-ricchi per dare cromani variamente sostituiti (via **B**), oppure le ossa-6 π -elettrociclizzazioni a dare benzopirani (via **C**).

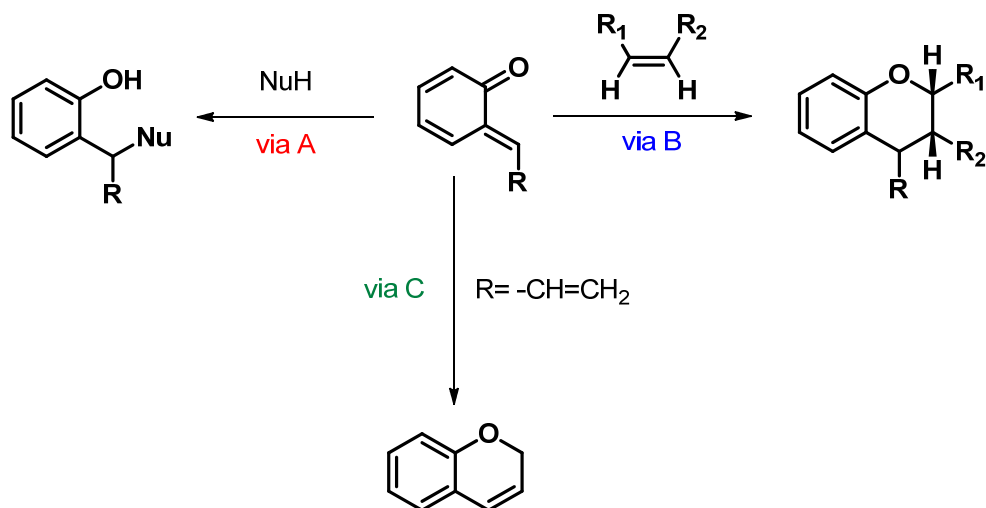


Figura 11

Nonostante la loro elevata reattività, la struttura del chinone metide è ricorrente in intermedi biosintetici; per questo motivo, viene spesso proposto come intermedio nella sintesi di vari target biologici. Inoltre, l'attività/tossicità biologica di molti composti naturali/sintetici è stata attribuita alla reattività dei QMs (generati per un breve lasso di tempo), che agiscono come dei potenti agenti alchilanti nei confronti dei target biologici. Tali osservazioni hanno fatto sì che la ricerca scientifica si interessasse del controllo dei processi biologici attraverso la generazione *in situ* dei QMs.^{15,16} Tuttavia, la loro spiccata reattività è stata considerata da sempre un deterrente per il loro impiego in sintesi organica, tanto da far guadagnare a questa classe di intermedi gli appellativi di “*synthetic enigma*” o “*ephemereal intermediates*”.¹⁷ Queste definizioni sono giustificate dalla loro tendenza alla decomposizione e dalla propensione a procedere secondo percorsi di reazione secondari (es. dimerizzazione). Per queste ragioni, gli esempi di reazioni catalitiche asimmetriche sono comparsi in letteratura non troppo tempo fa: i primi studi prevedevano solamente l'utilizzo di QMs recanti gruppi fortemente elettron-donatori, in modo tale da rendere possibile il loro isolamento, ma con delle evidenti limitazioni nella generalità dei substrati. Solo a partire dal 2012 sono stati sviluppati i primi metodi catalitici asimmetrici basati sulla generazione *in situ* dei QMs, rendendo quindi possibile un più ampio studio dell'utilità sintetica di questa classe di intermedi.

1.2.1. Reazioni catalitiche asimmetriche con o-QMs generati *in situ*

Lo sviluppo di una metodologia che permettesse sia la generazione *in situ* degli o-QMs, che il loro impiego in reazioni catalitiche asimmetriche sembrava una sfida davvero

ardua e infatti i primi esempi sono comparsi in letteratura solo di recente. Inoltre, la facilità di formazione, la stabilità e la reattività di questa classe di intermedi altamente reattivi dipende fortemente dalla natura elettronica dei sostituenti presenti sulla porzione trienica. I gruppi elettron-donatori facilitano la loro formazione stabilizzandoli e rendendo possibile l'isolamento, mentre i gruppi elettron-attrattori ne sfavoriscono la formazione destabilizzando l'intermedio.¹⁸ Sebbene ci siano vari metodi per la generazione degli *o*-QMs, l'eliminazione di molecole stabili dalla posizione benzilica dei fenoli opportunamente sostituiti in posizione 2 è quello che si è prestato meglio alle tipiche condizioni di reazioni organocatalitiche (Figura 12).

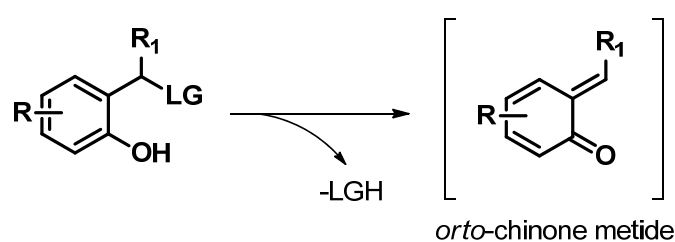


Figura 12

Per esempio, nel 2014, Schneider e collaboratori hanno riportato un esempio di addizione coniugata organocatalitica dell'acetilacetone, 1,3-dichetoni ciclici e un β -chetoestere ad *o*-QMs, catalizzata da un acido fosforico derivato dal 1,1'-bi-2-naftolo (BINOL).¹⁹ Dopo l'iniziale formazione dell'addotto di Michael e successiva ciclizzazione intramolecolare dell'-OH fenolico su uno dei due carbonili derivanti dal nucleofilo, si ha la formazione di un intermedio emiacetalico che, sottoposto a condizioni acide, disidrata portando alla formazione del 4*H*-cromene corrispondente, ottenendo buoni risultati indipendentemente dal nucleofilo o dal precursore usato (Figura 13).

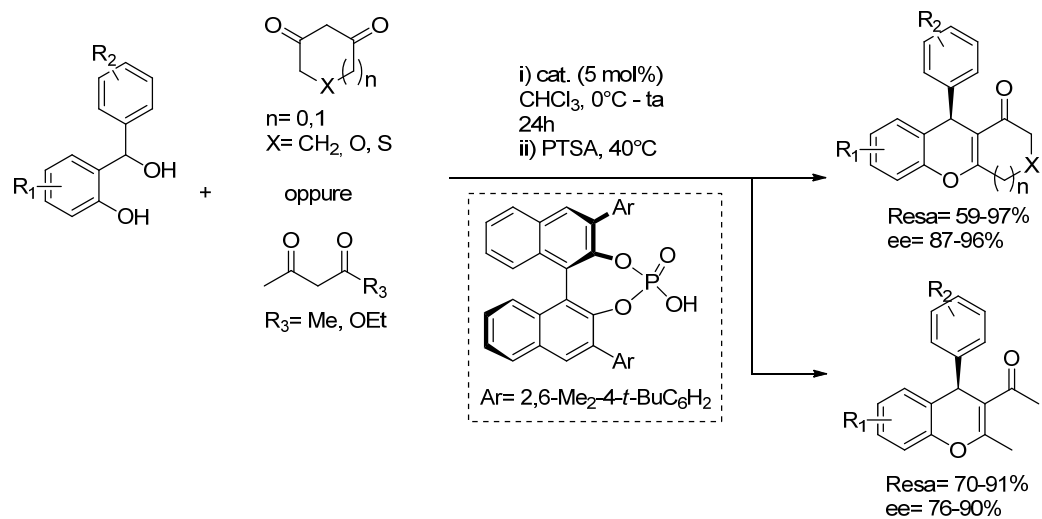


Figura 13

2. Obiettivi della tesi

La mia attività di tirocinio si è inserita in un progetto già avviato che prevedeva lo sviluppo di addizioni coniugate organocatalitiche asimmetriche di 1,3-dicarbonili ad *o*-QM, in presenza di un organocatalizzatore bifunzionale e di una base inorganica (Figura 14).

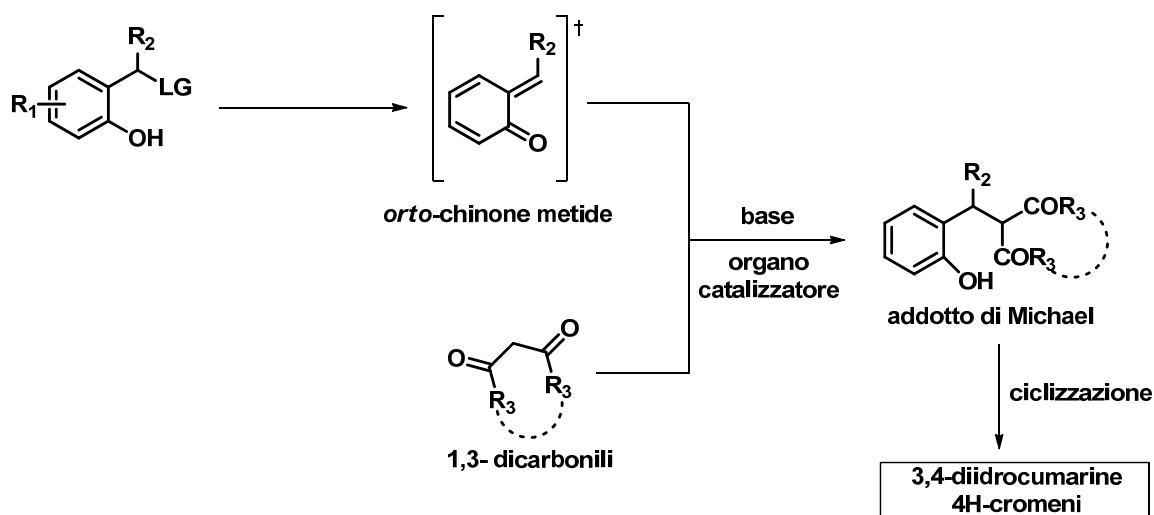


Figura 14

La scelta del gruppo uscente risulta cruciale nella stabilità del substrato da impiegare nelle reazioni catalitiche, poiché l'utilizzo di classici gruppi uscenti come gli alogeni non rendono possibile l'isolamento dei corrispondenti fenoli, in quanto decompongono molto facilmente.

Per ovviare a questa problematica, Zhou e collaboratori²⁰ hanno sfruttato il gruppo *para*-toluensolfonile come gruppo uscente, sviluppando una reazione diastereoselettiva di addizione di nucleofili ad *o*-QM in cui l'intermedio reattivo viene formato *in situ* in condizioni blandamente basiche (Figura 15). Più nello specifico, gli autori utilizzano 2-(1-tosilalchil) fenoli come precursori degli *o*-QMs, che in condizioni basiche subiscono l'eliminazione del gruppo uscente *p*-toluensolfonile, formando così la specie reattiva.

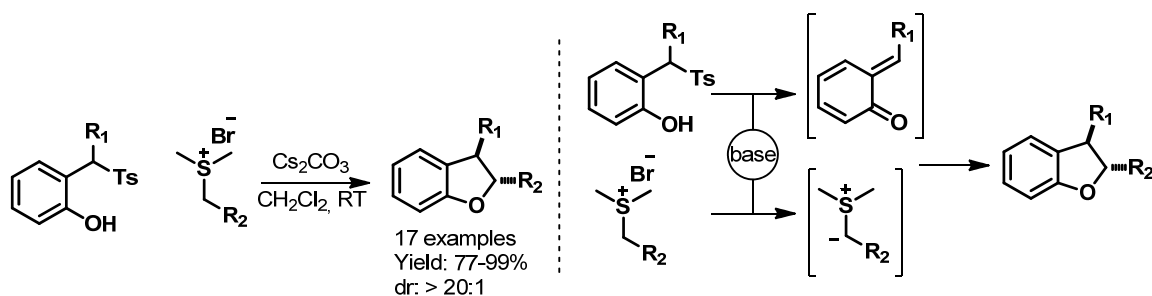


Figura 15

Con questa metodologia gli autori non solo sono stati in grado di generare *in situ* gli *o*-QMs in condizioni basiche, ma hanno anche dimostrato che la loro metodologia era applicabile a *o*-QMs non stabilizzati. Vista l'esperienza nella realizzazione di strategie di generazione *in situ* di intermedi instabili (immine e alchilideneindolenine), mediante l'eliminazione di un gruppo solfonile,²¹ il gruppo di ricerca presso il quale ho svolto il mio lavoro di tesi ha ipotizzato che la generazione di *o*-QMs in condizioni blandamente basiche, possibile con i substrati sviluppati da Zhou e collaboratori, potesse essere combinata con l'utilizzo di catalizzatori bifunzionali basici, come i derivati degli alcaloidi della *Cinchona* visti in precedenza. Un metodo del genere permetterebbe di utilizzare per la prima volta substrati suscettibili di attivazione da parte di una base (es. composti facilmente enolizzabili) in reazioni con *o*-QMs, risultando complementare a quelli già esistenti che prevedono, invece, condizioni di catalisi acida sia per la generazione dell'*o*-QM sia per l'attivazione dei loro partner razionali.¹⁹

Quando ho iniziato la mia attività di tirocinio si stava studiando l'addizione coniugata asimmetrica organocatalitica dell'acido di Meldrum, come composto 1,3-dicarbonilico, agli *o*-QMs e, più nello specifico, si stavano variando i parametri di reazione in modo tale da raggiungere i valori più alti possibili di resa ed eccesso enantiomerico.

Fino a quel momento i migliori risultati erano stati ottenuti utilizzando il catalizzatore bifunzionale squarammidico **3a**, derivante dalla 9-ammino(9-deossi)*epi* chinina, l'1,2-dicloroetano (1,2-DCE) come solvente, il sodio bicarbonato acquoso al 10% in peso come base inorganica e conducendo la reazione a 40 °C (Figura 16). La reazione, tramite una sequenza di addizione dell'acido di Meldrum all'*o*-QM e successiva ciclizzazione e decarbossilazione, portava all'ottenimento della 3,4-diidrocurarina corrispondente con un eccesso enantiomerico moderatamente buono. Il grezzo di reazione presentava la curarina in miscela con il corrispondente acido carbossilico derivante dalla sua idrolisi. Un trattamento con acido *para*-toluensolfonico (*p*-TSA) permetteva di ciclizzare l'acido carbossilico per ottenere esclusivamente la 3,4-diidrocurarina. Pur essendo promettenti, i risultati ottenuti lasciavano sicuramente spazio ad un'ottimizzazione ulteriore della reazione, rivolta all'incremento dell'enantioselezione ottenuta, accompagnata, se possibile, da una diminuzione del tempo di reazione. Inoltre, la reazione presentava un aspetto piuttosto critico riguardo alla generalità del substrato. Solo *o*-QM non sostituiti come quello mostrato nella figura seguente portavano a rese accettabili. *o*-QM con sostituenti nell'anello fenolico davano invece rese molto basse. Infine, la reazione era stata studiata utilizzando solo l'acido di Meldrum come nucleofilo.

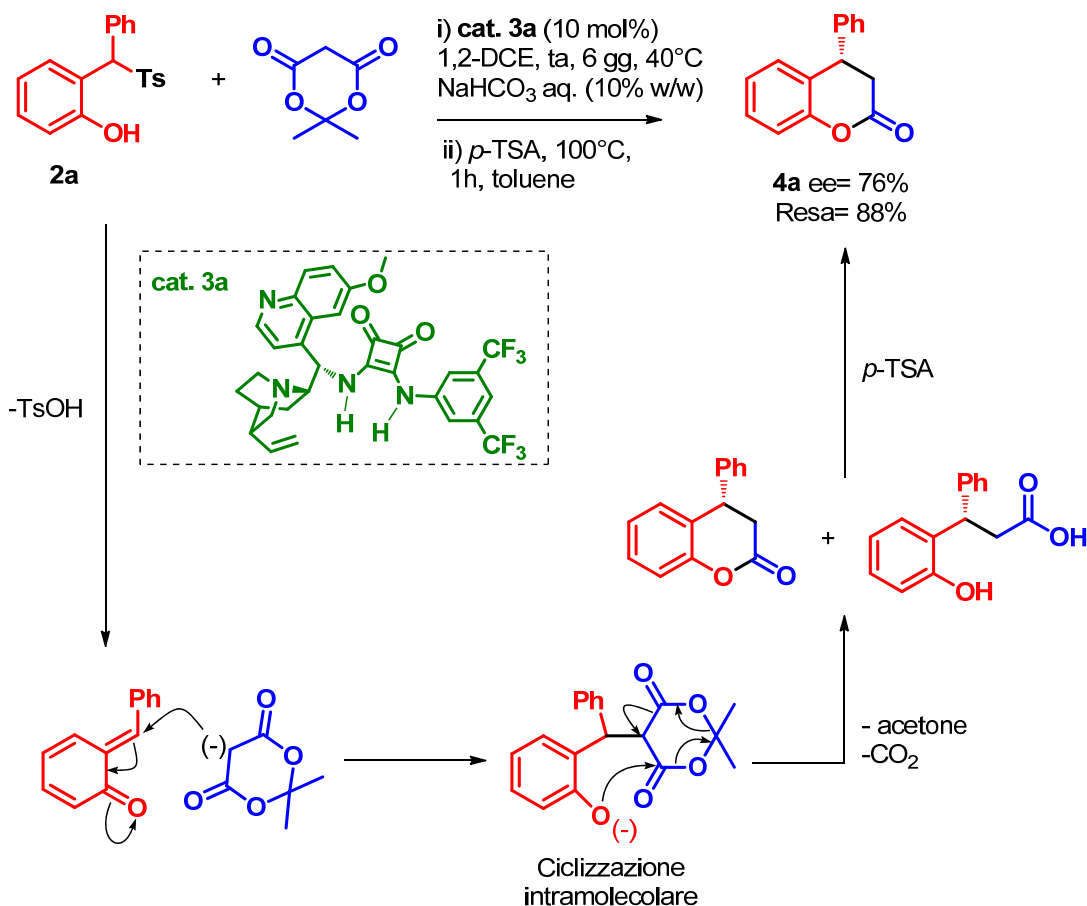


Figura 16

Sulla base di queste premesse, gli obiettivi di questa tesi sono stati quindi:

- Portare a termine l'ottimizzazione della reazione con l'acido di Meldrum come nucleofilo, con lo scopo di ottimizzare entrambi i valori di resa ed eccesso enantiomerico.
- Studiare la generalità della reazione variando sia la natura dei sostituenti sull'anello fenolico, che il sostituito benzilico, prestando particolare attenzione alla possibilità di poter utilizzare sia *o*-QMs stabilizzati che non.
- Testare altri nucleofili in grado di dare l'addizione coniugata agli *o*-QMs, ampliando in questo modo le tipologie di nucleofili utilizzabili.
- Condurre delle applicazioni sintetiche sui prodotti ottenuti.
- Svolgere degli esperimenti di controllo e proporre un meccanismo di reazione
- Determinare la configurazione assoluta del centro stereogenico formatosi in seguito alla reazione.

3. Discussione dei risultati

3.1. Ottimizzazione dei parametri di reazione

Visti i risultati promettenti ottenuti con alcuni 2-(fenil(tosil)metil)fenoli dal gruppo di ricerca dove ho svolto il mio tirocinio, per prima cosa si è conclusa l'ottimizzazione delle condizioni di reazione tra il 2-(fenil(tosil)metil)fenolo **1a** e l'acido di Meldrum. Dopo alcune prove preliminari, che hanno confermato i risultati già ottenuti, si è proceduto alla sintesi del substrato in modo da averne una quantità sufficiente a portare a termine questa fase del progetto. La sintesi di tale substrato prevede una sintesi in due stadi in cui una prima addizione del reattivo di Grignard sulla 2-idrossibenzaldeide fornisce il 2-(1-idrossiaril) fenolo (Figura 17). Successivamente, la sostituzione nucleofila del gruppo ossidrilico in posizione benzilica da parte del gruppo *p*-toluensolfonile mediante una reazione promossa in condizioni acide e in presenza del sale di sodio dell'acido *p*-toluensolfonico (*p*-TolSO₂Na),²¹ fornisce il composto desiderato **1a**.

A causa di un errore operativo non è stato aggiunto il *p*-TolSO₂Na, ma il sale sodico dell'acido benzensolfonico (PhSO₂Na), ottenendo così il prodotto **2a**.

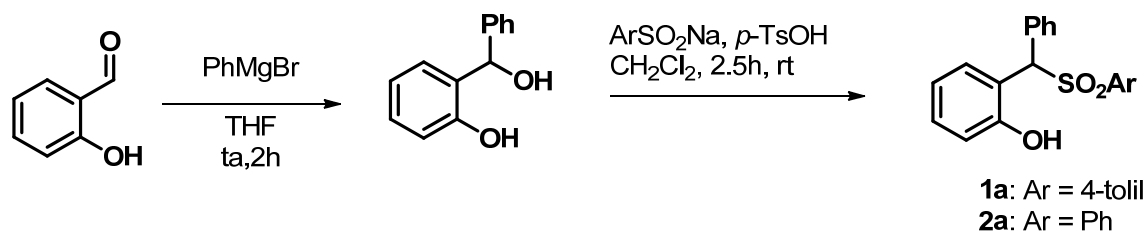


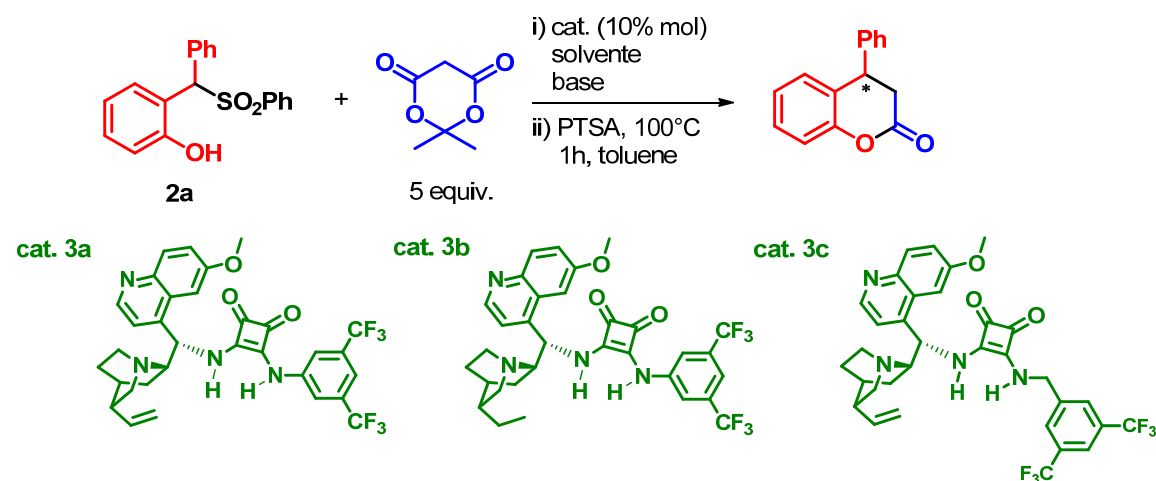
Figura 17

Nonostante questo non fosse il substrato che si era pensato di sintetizzare, è stato impiegato lo stesso nella reazione di addizione coniugata asimmetrica, poiché, in teoria, il gruppo fenil solfonile (PhSO₂-) è un gruppo uscente ancora migliore del gruppo tosilico (Ts-) in quanto l'assenza del gruppo metilico sull'anello aromatico migliora la stabilizzazione della carica negativa sul gruppo uscente. Si è quindi testato il nuovo substrato **2a** nelle condizioni di reazione che fino a quel momento portavano ai migliori eccessi enantiomerici (Figura 16), per verificare gli effetti del nuovo gruppo uscente sulla reazione (Tabella 1, entry 1). Sorprendentemente, il substrato **2a** ha mostrato una reattività maggiore dell'analogo substrato **1a** tosilato, riducendo così il tempo di reazione.

Si è deciso quindi di proseguire lo screening dei parametri di reazione con il substrato **2a**, in quanto la sua maggiore reattività avrebbe senz'altro permesso di lavorare a temperatura ambiente, auspicando anche ad un aumento dell'eccesso enantiomerico come conseguenza della riduzione della temperatura di reazione.

In Tabella 1 sono riportate tutte le prove effettuate al fine di trovare le condizioni di reazione ottimali.

Tabella 1: Reazioni per l'ottimizzazione delle condizioni di reazione tra **2a** e l'acido di Meldrum



Entry ^a	Tempo (gg)	Solvente	Base (10equiv)	Cat.	Temperatura (°C)	Conv. ^b (%)	ee ^c (%)
1	4	1,2-DCE	NaHCO ₃ 5%	3a	40	completa	76
2	4	1,2-DCE	NaHCO ₃ 5%	3b	40	completa	73
3	4	1,2-DCE	NaHCO ₃ 5%	3c	40	completa	60
4	3	1,2-DCE	NaHCO ₃ 5%	3a	ta	90	89
5	3	1,2-DCE	K ₃ PO ₄ /K ₂ HPO ₄	3a	ta	20	-
6	3	1,2-DCE	K ₂ HPO ₄ 10%	3a	ta	56	91
7	3	1,2-DCE	NaHCO ₃ 10%	3a	ta	92	84
8	3	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃ 5%	3a	ta	completa	93
9	3	CHCl ₃	NaHCO ₃ 5%	3a	ta	93	92
10	3	CH ₂ Br ₂	NaHCO ₃ 5%	3a	ta	89	93
11	3	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃ 10%	3a	0	bassa	-
12	3	CH ₂ Cl ₂	KHCO ₃ 10%	3a	0	bassa	-
13	3	CH ₂ Cl ₂	Na ₂ CO ₃ 10%	3a	0	25	-
14	3	CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃ 10%	3a	0	17	-

^aCondizioni: **2a** (0.05 mmol), acido di Meldrum (0.25 mmol), cat. **3** (0.005 mmol, 10 mol%), base wt% aq. (0.5 mmol), solvente (0.07 M).

^bDeterminata tramite analisi ¹H-NMR del grezzo di reazione, prima del trattamento con *p*-TSA.

^cDeterminato tramite HPLC su fase stazionaria chirale dopo il trattamento con *p*-TSA.

Un iniziale screening di catalizzatori **3a-c**, tra quelli che avevano fornito i migliori risultati in termini di enantioselezione con il substrato **1a**, ha identificato il **3a** come il catalizzatore in grado di fornire la migliore stereoselezione (entries 1-3). Con questo catalizzatore, grazie all'utilizzo del gruppo benzensolfonico come gruppo uscente, è stato possibile ridurre la temperatura di reazione, mantenendo una conversione pressoché completa ed un eccesso enantiomerico decisamente superiore (entry 4). Fra le varie basi utilizzate in queste nuove condizioni (entries 5-7), il sodio bicarbonato si è rivelata essere la migliore; evidentemente rappresenta il giusto compromesso tra un'efficace rigenerazione del catalizzatore e una bassa promozione della reazione di background (vedi discussione del meccanismo di reazione).

Successivamente, sono stati testati alcuni solventi alogenati (entries 8-10) perché si era già notata la loro tendenza a dare buoni valori di eccesso enantiomerico; fra quelli utilizzati, il diclorometano (CH_2Cl_2) è risultato essere il migliore.

Infine, si è provato a diminuire la temperatura di reazione, ma questo ha soltanto provocato un drastico calo della conversione (entries 11-14), anche quando si è provato ad aumentare la forza basica della base inorganica.

In definitiva, la preparazione fortuita del substrato **2a** ha permesso di ottimizzare la reazione in esame. Le condizioni riportate in tabella nella entry 8 (diclorometano come solvente, NaHCO_3 acquoso al 5% come base inorganica, catalizzatore **3a** e temperatura ambiente) sono state considerate come ottimali per procedere allo studio della generalità della reazione.

3.2. Generalità della reazione.

3.2.1. Generalità della reazione tra gli *o*-QMs e l'acido di Meldrum

Dopo aver ottimizzato la reazione di addizione dell'acido di Meldrum all'*o*-QM formato in situ dal solfene **2a**, si è passati allo studio della generalità della reazione, utilizzando un'ampia gamma di solfoni (**2a-o**) recanti sostituenti con diverse proprietà elettroniche e steriche.

Come già detto in precedenza, la natura elettronica dei sostituenti sull'anello fenolico ha un ruolo primario nella stabilizzazione e nella reattività degli *o*-QMs. Infatti i substrati che non presentano gruppi elettron-donatori stabilizzanti, formano solo in minima parte

gli *o*-QMs, i quali manifestano una così elevata reattività che li ha resi in passato difficilmente impiegabili in trasformazioni asimmetriche.

Come mostrato nella Figura 18, è da notare come questa metodologia invece permetta l'utilizzo sia di *o*-QMs elettron-neutri, sia di *o*-QMs elettron-poveri e poco stabilizzati, ampliando così la gamma di *o*-QMs utilizzabili.

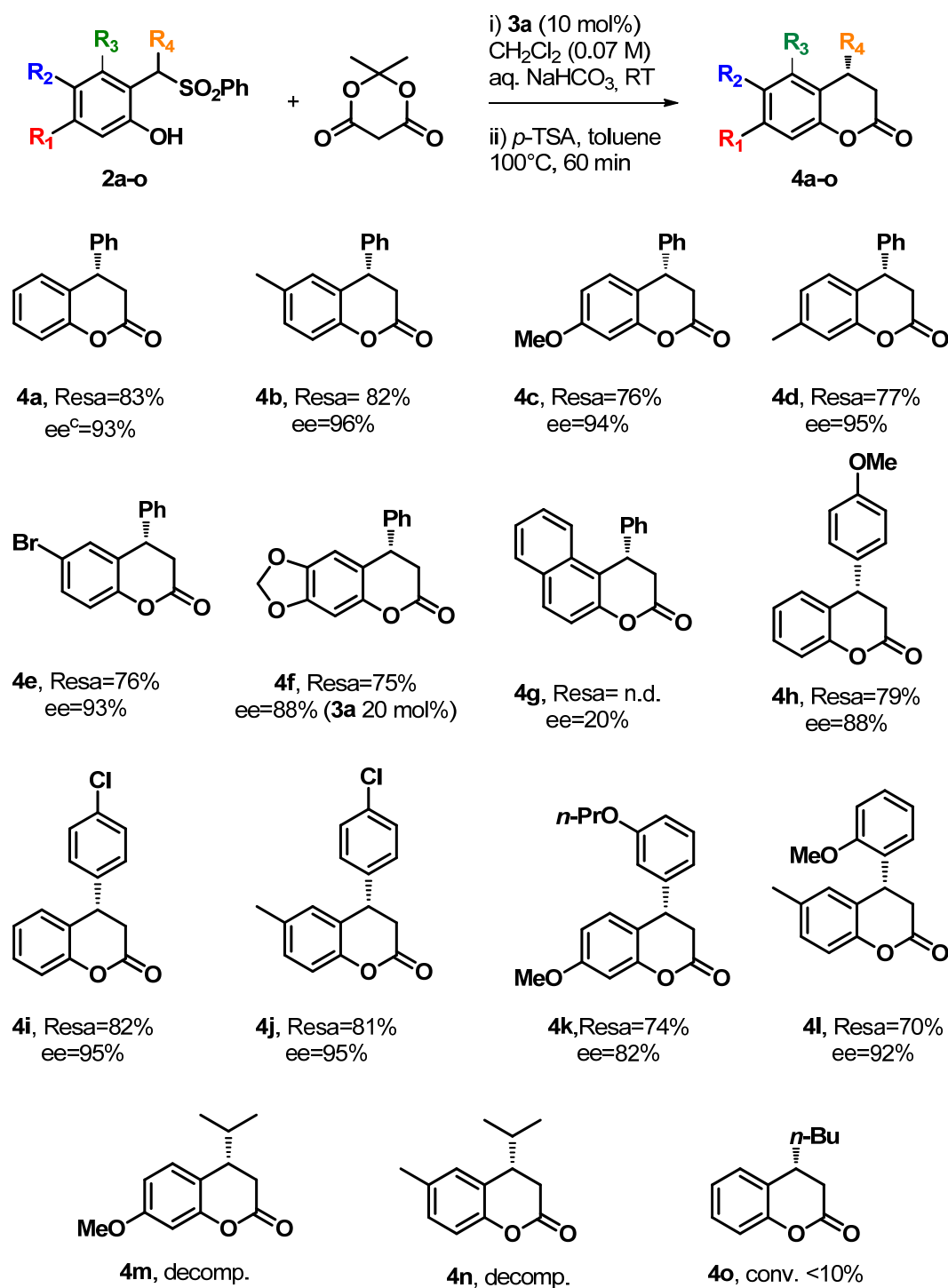


Figura 18: Generalità della reazione tra diversi precursori degli *o*-QMs e l'acido di Meldrum Condizioni: i) solfone **2** (0.1 mmol), acido di Meldrum (0.50 mmol), cat. **3a** (0.01 mmol, 10% mol), CH₂Cl₂ (1.42 mL), NaHCO₃ aq. (10 %, 1.0 mmol), temperatura ambiente, 18-72 h, poi HCl aq. 0.1M, filtrazione della fase organica su Celite[®], evaporazione; ii) toluene, cat. *p*-TSA, 100°C, 60 min. Resa del prodotto **4** purificato per cromatografia su gel di silice. Eccesso enantiomerico determinato tramite HPLC su fase stazionaria chirale.

Più in dettaglio, le 3,4-diidro-cumarine **4a-f** sono state ottenute con buone rese ed ottimi valori di eccesso enantiomerico, dai rispettivi solfoni **2a-f** che presentano sostituenti con diverse proprietà elettroniche. Si noti che il solfone **2f** particolarmente elettrone-ricco

richiede un carico catalitico del 20 mol% per poter ottenere un eccesso enantiomerico soddisfacente. Probabilmente, con questo solfone si forma una quantità di intermedio *o*-QM maggiore rispetto alle altre reazioni a causa della sua maggiore stabilità, portando, con carichi catalitici bassi, ad una consistente reazione di background. Il solfone **2g**, derivante dalla 2-idrossi-1-naftaldeide, ha riportato invece solo un 20% di eccesso enantiomerico, dovuto probabilmente ad effetti sterici creati dall'unità naftalenica.

Successivamente si sono fatte delle variazioni sul sostituente benzilico, ed anche in questo caso sono stati ottenuti dei buoni risultati in termini di resa ed enantioselezione nei prodotti **4h-l** sia nel caso di arili recanti gruppi elettrone-attrattori, sia elettrone donatori.

Inoltre, è stata anche variata la natura del sostituente benzilico, passando da un sostituente arilico ad uno alchilico. Come si può vedere dalla Figura 18 i solfoni **2m-o** non hanno portato alla formazione delle diidrocumarine corrispondenti: i solfoni recanti il sostituente *iso*-propilico sono andati incontro a reazioni di degradazione, mentre quello con il sostituente *n*-butilico ha reagito molto lentamente fornendo una conversione del 10% in 72h. Questo comportamento può essere ascritto alla migliore stabilizzazione dell'intermedio metidico in presenza del sostituente arilico, tale stabilizzazione viene a mancare quando la posizione benzilica è sostituita con un gruppo alchilico e sfavorisce la formazione dell'intermedio stesso.

Le 3,4-diidrocumarine, preparabili in forma enantioarricchita con la metodologia messa a punto, sono degli importanti intermedi nella sintesi di molecole ad attività biologica.²²

Ad esempio, riducendo la porzione lattonica del composto **4c** e metilando il gruppo -OH fenolico si ottiene il composto **5c** senza inficiarne l'eccesso enantiomerico. Tale composto può essere convertito in due passaggi nel (*S*)-metossidalbergione,^{22a,23} un chinone naturale isolato dalla *Dalbergia*, una pianta tropicale (Figura 19).

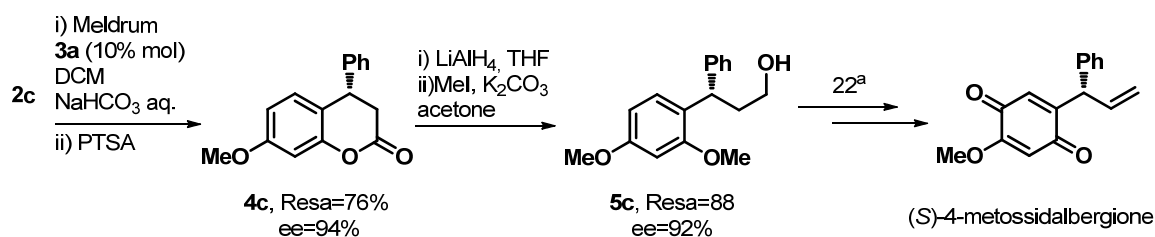


Figura 19

Utilizzando invece il catalizzatore **3'a** derivato dalla chinidina, l'alcaloide pseudo-enantiomerico della chinina, è possibile ottenere il composto **4'b**: un intermedio chiave nella sintesi della (*R*)-tolterodina^{22c,d,e} (Figura 20), il principio attivo del Detrol[®], un farmaco antimuscarinico.

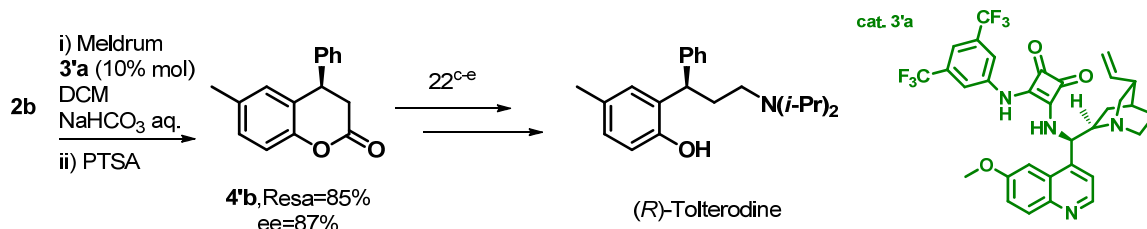


Figura 20

Infine, il composto **4k**, preparato a partire dal solfone **2k**, è il precursore sintetico dei due potenti agonisti dell'endotelina^{22b,f} SB-209670 e SB-217242 (Figura 21).

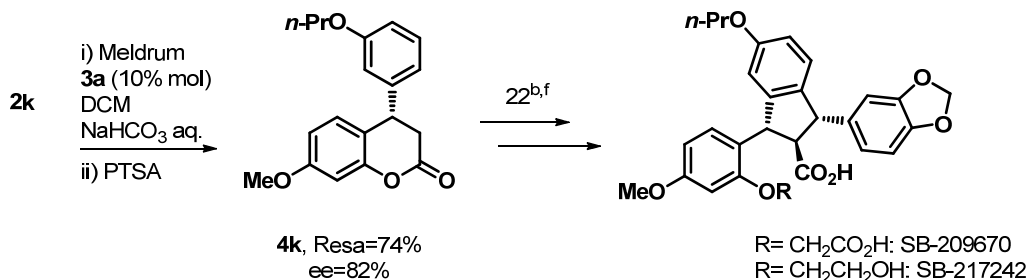
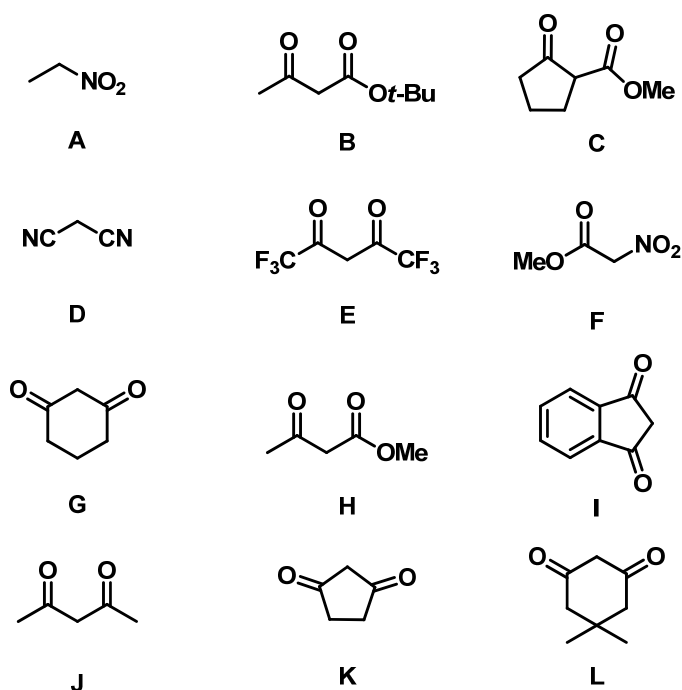


Figura 21

3.2.2. Test preliminari sull'utilizzo di diversi Nucleofili

Nel tentativo di espandere l'applicabilità di questa strategia sintetica anche a nucleofili non utilizzabili con le metodologie precedentemente riportate, ovvero nucleofili che necessitano di attivazione basica, sono state effettuate una serie di prove volte a trovare nuovi partner di reazione per gli *o*-QMs.

Tabella 2: Screening di nucleofili



Entry ^a	Cat.	Nucleofilo	Reattività ^b	ee(%)
1	3a	A	NO	-
2	3a	B	SI	78
3	3a	C	NO	-
4	3a	D	SI	90
5	3a	E	NO	-
6	3a	F	NO	-
7	3a	G	NO	-
8	3a	H	SI	76
9	3a	I	NO	-
10	3a	J	SI	70
11	3a	K	NO	-
12 ^c	3a	L	SI	92

^aCondizioni: **2b** (0.05 mmol), Nucleofilo (0.25 mmol), cat. **3a** (0.005 mmol, 10 mol%), NaHCO₃ 10% aq. (0.5 mmol), CH₂Cl₂ (0.07 M).

^bVerificata tramite analisi ¹H-NMR del grezzo di reazione.

^cNaHCO₃ 5% aq. (0.5 mmol).

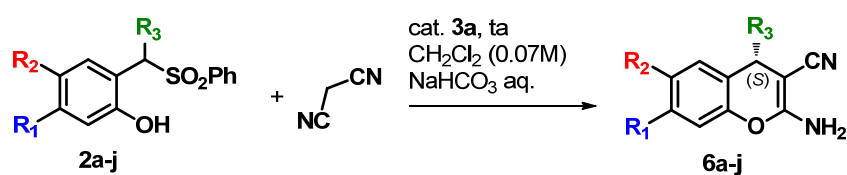
La tabella mostra che la maggior parte dei nucleofili testati non ha portato alla formazione del prodotto desiderato (entries 1,3,5-7,9,11), suggerendo che probabilmente necessiterebbero di un catalizzatore diverso capace di attivarli più efficacemente, o di diverse condizioni di reazione. Lo spettro ¹H NMR della maggior parte dei grezzi di reazione presentava i segnali dei materiali di partenza, mentre i rimanenti spettri mostravano una gran varietà di segnali, evidenziando così la presenza di prodotti di degradazione dei reagenti o di reazioni parassite.

Tuttavia, cinque fra i nucleofili testati hanno reagito con il solfone **2c**, dando la reazione di addizione coniugata con risultati davvero eccellenti nel caso del malononitrile e del dimedone (entries 4,12). Nel caso dell'acetilacetone, un 1,3 dicetone, e dei β -cheto esteri (metilacetoacetato e *tert*-butilacetoacetato) si sono ottenuti risultati peggiori ma comunque promettenti (entries 2,8,10): i bassi valori di conversione e di eccesso enantiomerico implicano che questi ultimi nucleofili necessitano di condizioni di reazione differenti da quelle impiegate fino ad ora con l'acido di Meldrum.

3.2.3. Generalità della reazione tra gli *o*-QMs e il malononitrile

Visti i buoni risultati ottenuti, già nella fase di screening, in termini di resa ed enantioselezione nella reazione fra il malononitrile e il solfone **2b**, si è tentato di ottimizzare ulteriormente questa reazione, variando la base inorganica, la temperatura di reazione e la struttura del catalizzatore. Tuttavia, non essendo riusciti a migliorare i risultati comunque già discreti, si è deciso di far reagire il malononitrile con un'ampia varietà di solfoni diversamente sostituiti per verificare la generalità di questa reazione (Tabella 3). La reazione tra i solfoni **2** e il malononitrile ha portato alla formazione dei 4*H*-cromeni **6** senza bisogno di ulteriori trattamenti, poiché la ciclizzazione è in questo caso irreversibile nelle condizioni di reazione.

Tabella 3: Generalità della reazione tra diversi precursori degli *o*-QMs e il malononitrile.



Entry	2	R ₁	R ₂	R ₃	6, Resa ^b (%)	ee ^c (%)
1	2a	H	H	Ph	6a, 64	92
2	2b	H	Me	Ph	6b, 69	94
3	2c	OMe	H	Ph	6c, 76	94
4	2d	Me	H	Ph	6d, >90 ^d	74
5	2e	H	Br	Ph	6e, 74 ^d	74
6	2f	H	H	4-(MeO)C ₆ H ₄	6f, 60	65
7	2g	H	H	4-ClC ₆ H ₄	6g, nd	83
8	2h	H	Me	4-ClC ₆ H ₄	6h, 64	92
9	2i	OMe	H	<i>i</i> -Pr	6i, nd	55
10	2j	H	H	<i>n</i> -Bu	decomp.	-

^a Condizioni: i) solfone **2** (0.1 mmol), malononitrile (0.50 mmol), cat. **3a** (0.01 mmol, 10% mol), CH₂Cl₂ (1.42 mL), NaHCO₃ aq. (10 %, 1.0 mmol), temperatura ambiente, 18-72 h, poi filtrazione della fase organica su Celite[®], evaporazione.

^b Resa del prodotto **4** purificato per cromatografia su gel di silice.

^c Determinato tramite HPLC su fase stazionaria chirale.

^d Conversione, determinata mediante analisi ¹H NMR del grezzo di reazione.

Come nel caso dell'acido di Meldrum, anche con il malononitrile sono stati utilizzati sia *o*-QMs stabilizzati che non stabilizzati, ottenendo risultati ottimi in alcuni casi e discreti in altri. In particolare, è stata dimostrata una buona tolleranza della reazione alle variazioni sull'anello fenolico (Tabella 3, Entries 1-5), anche se nel caso dei solfoni **2d** e **2e** il catalizzatore non è riuscito ad indurre un'elevata stereoselezione. Per quanto riguarda le variazioni fatte sui sostituenti dell'arile in posizione benzilica (R₃) si è ottenuto un buon risultato con un gruppo elettron-attrattore come il cloro (Entries 7,8), ma meno con un gruppo elettron donatore come il metossi (Entry 6). Passando ai sostituenti alifatici in posizione benzilica invece (Entries 9,10), si è ottenuto il prodotto **6i**, anche se derivante da una reazione piuttosto sporca, e con un modesto valore di eccesso enantiomerico, mentre il solfone **2j** è andato incontro a degradazione una volta esposto alle condizioni di reazione. La reazione risulta quindi limitata a solfoni **2** benzidrilici anche con questo nucleofilo.

Lo scheletro di questi particolari *4H*-cromeni risulta essere di particolare interesse, poiché molecole basate su questa struttura hanno mostrato differenti proprietà biologiche²⁴ (Figura 22).

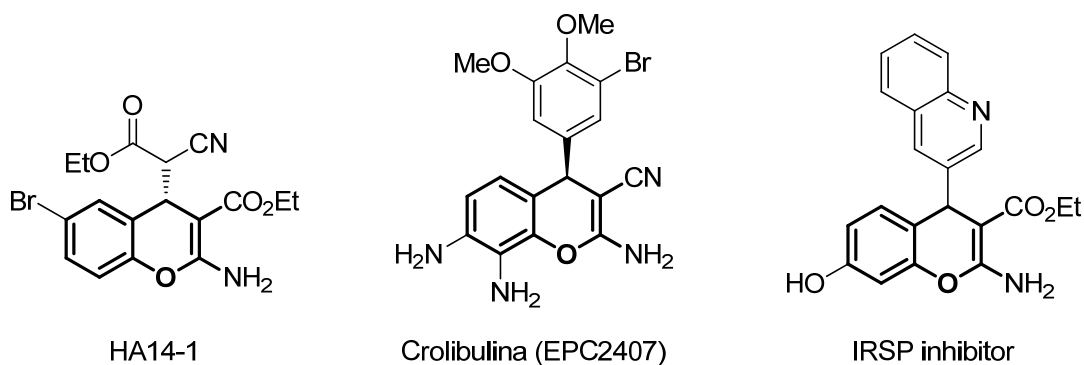


Figura 22

3.2.4. Generalità della reazione tra gli *o*-QMs e i composti 1,3-dicarbonilici.

La reazione è stata successivamente studiata utilizzando 1,3-dichetoni e β -chetoesteri. Il primo 1,3-dichetone studiato, il dimedone ha portato a risultati eccellenti con le condizioni precedentemente ottimizzate. L'analisi ^1H NMR identifica una miscela diastereomerica dell'intermedio emiacetalico, il quale viene facilmente disidratato, per trattamento acido con *p*-TSA, per dare lo xantenone corrispondente (**Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**). Si è verificato, anche con questo nucleofilo, che la metodologia messa a punto tollera molto bene *o*-QMs sia stabilizzati che non, ottenendo risultati eccellenti in termini di rese e di eccessi enantiomerici. Sono state fatte anche variazioni sul sostituente benzilico di natura arilica, testando sostituenti con differenti proprietà elettroniche.

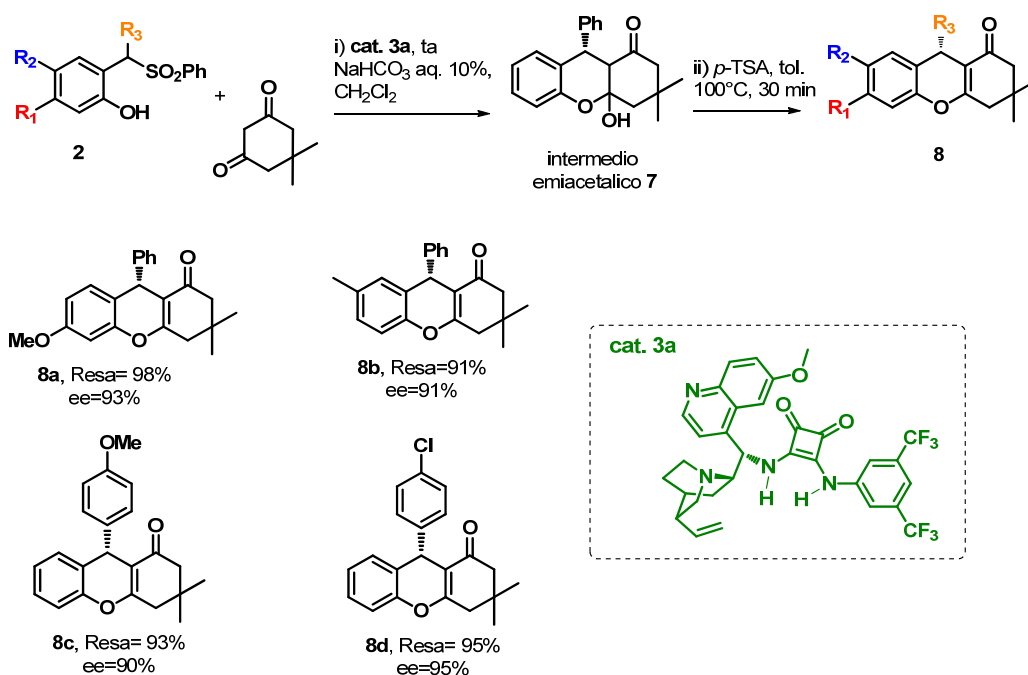


Figura 23: Generalità della reazione tra vari precursori degli *o*-QMs e il dimedone

L'impiego di nucleofili come l'acetilacetone e i β -chetoesteri ha richiesto invece un ulteriore screening delle condizioni di reazione, poiché con quelle ottimali impiegate fino ad ora per l'acido di Meldrum, il malononitrile e il dimedone, l'eccesso enantiomerico risultava modesto. Tale investigazione, che è stata svolta in parallelo nel laboratorio in cui ho svolto il mio lavoro di tesi, ha richiesto non pochi sforzi e tempo per trovare i migliori parametri di reazione: sono stati variati infatti il catalizzatore, la temperatura di reazione e il tipo di base inorganica. I risultati ottenuti dopo l'ottimizzazione, applicati all'acetilacetone e a due β -chetoesteri, sono presentati in Figura 24.

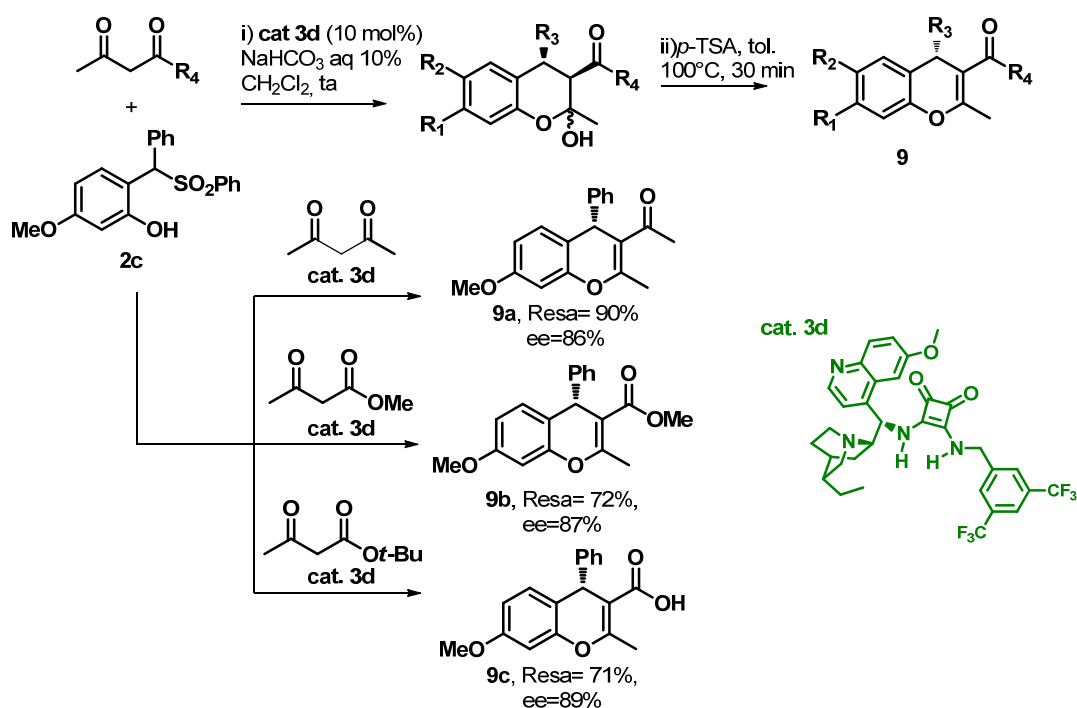


Figura 24: Generalità della reazione tra il solfone **2c** e diversi composti 1,3-dicarbonilici

La metodologia presentata risulta essere meno robusta per quanto riguarda i nucleofili di questo genere, infatti è stato possibile ottenere dei risultati soddisfacenti in termini di resa ed enantioselezione solo in particolari condizioni, ovvero utilizzando il solfone elettronrico **2c**. Inoltre, il cambio di catalizzatore dal **3a** a **3d**, sostituito con una benzilamina piuttosto che con un'anilina ha consentito di raggiungere risultati migliori. Come nel caso del dimedone, l'analisi ^1H NMR identifica una miscela diastereomerica dell'intermedio emiacetalico, il quale viene facilmente disidratato, per trattamento acido con *p*-TSA, per dare i rispettivi 4-*H*-cromeni sopra riportati. L'esposizione a queste condizioni di reazione provoca l'idrolisi della funzionalità esterea nel caso del prodotto **9c**, quello derivante dal β -cheto estere recante il sostituito *tert*-butilico.

3.3. Ciclo catalitico ed esperimenti di controllo

Inizialmente, sono stati condotti degli esperimenti di controllo al fine di raccogliere informazioni utili alla comprensione del ciclo catalitico della reazione tra il precursore dell'*o*-QM **2c** e l'acido di Meldrum.

Il primo esperimento di controllo è stato condotto fra il solfone **2c** (0.10 mmol) e l'acido di Meldrum (0.50 mmol) in CD₂Cl₂ (1.42 mL) e in presenza del catalizzatore **3a** (20% mol) ma in assenza della base inorganica (sono stati aggiunti 1.68 mL di H₂O deionizzata come fase acquosa). Dopo 24h di reazione, l'analisi ¹H NMR ha rivelato una conversione del 20% circa del solfone **2c**, suggerendo quindi che è l'azoto terziario del catalizzatore bifunzionale **3a** e non la base inorganica ad essere responsabile della generazione *in situ* dell'*o*-QM, mediante deprotonazione dell'-OH fenolico del substrato. Grazie a questo esperimento, è plausibile pensare, inoltre, che il ruolo della base inorganica non sia quindi quello di formare l'*o*-QM, bensì quello di rigenerare il catalizzatore protonato, in modo tale da permettere il suo turnover.

Sulla base di queste ipotesi è stato proposto il seguente ciclo catalitico, mostrato in Figura 25

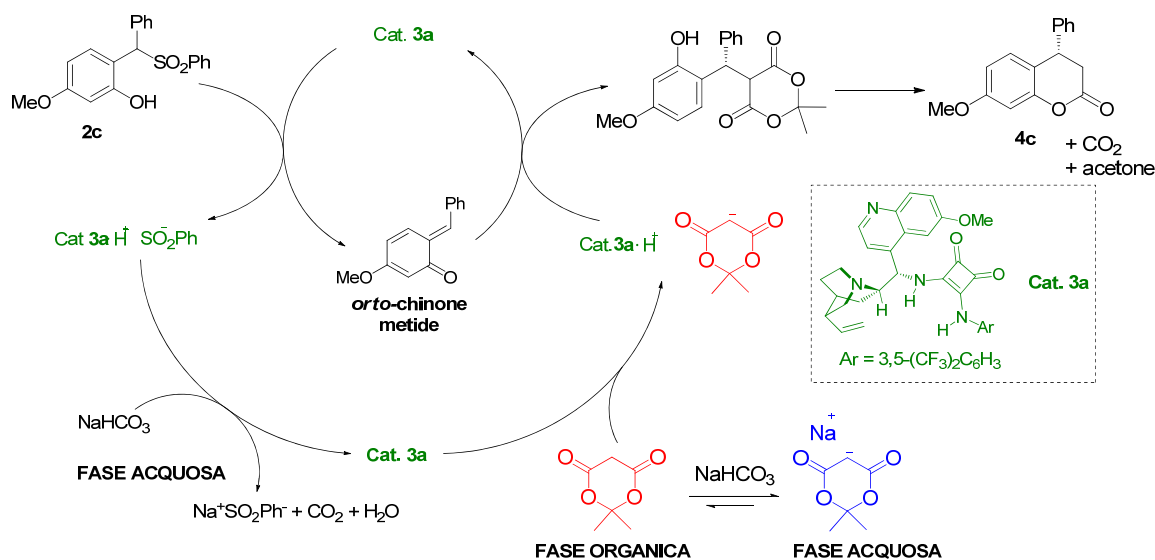


Figura 25

Si noti come il substrato di partenza si trasforma nell'intermedio reattivo in seguito all'eliminazione di acido benzensolfonico, promossa dalla deprotonazione del fenolo da parte della funzionalità basica del catalizzatore bifunzionale, il quale viene a sua volta rigenerato dal sodio bicarbonato, così che possa far procedere il ciclo catalitico. A questo punto, il catalizzatore **3a** attiva l'acido di Meldrum e fa avvenire l'addizione coniugata in

maniera enantioselettiva, portando alla formazione dell'addotto di Michael, che in seguito alla ciclizzazione intramolecolare, fornisce la diidrocumarina **4c** rilasciando acetone ed anidride carbonica come sottoprodotti.

Teoricamente, data la spiccata acidità dell'acido di Meldrum ($pK_a = \sim 4.83$ in H_2O^{25}), questo dovrebbe essere completamente deprotonato una volta sottoposto alle condizioni di reazione (largo eccesso di $NaHCO_3$ acquoso) e presente solamente nella fase acquosa sotto forma del suo corrispondente sale di sodio. Per verificare la validità di questa ipotesi, si è organizzato un esperimento di controllo volto a valutare la percentuale di acido di Meldrum presente nella fase organica.

Si è solubilizzato l'acido di Meldrum (0.25 mmol) in CD_2Cl_2 (0.75 mL), in presenza di bibenzile come standard interno (0.125 mmol) ed infine si sono aggiunti 0.81 mL di $NaHCO_3$ acquoso al 5% in peso (0.50 mmol), lasciando ad agitare la miscela per 30 minuti, al termine dei quali è stata rimossa la fase organica per analizzarla tramite 1H NMR, che ha mostrato che solo l'1.5% circa dell'acido di Meldrum è presente in fase organica, confermando l'ipotesi che esso si ripartisca principalmente nella fase acquosa sotto forma di sale di sodio. E' lecito pensare, pertanto, che l'acido di Meldrum sia presente solo marginalmente nella fase organica, ma in concentrazione costante regolata dall'equilibrio di dissociazione. Questa evidenza sperimentale giustifica i lunghi tempi di conduzione della reazione (tipicamente 72h) e l'elevato eccesso di nucleofilo (5 equivalenti).

Tale esperimento è stato ripetuto sia per il malononitrile ($pK_a = \sim 11$ in H_2O)²⁶ che per l'acetilacetone ($pK_a = \sim 9$ in H_2O)²⁶ ed è stata valutata la loro percentuale nell'ambiente organico: il 75% dell'acetilacetone rimane nella fase organica, mentre è stato trovato solo il 25% del malononitrile ripartito nel solvente organico. Mentre il valore della pK_a dell'acido di Meldrum è compatibile con la completa deprotonazione da parte del sodio bicarbonato, le percentuali residue nella fase organica degli altri due nucleofili possono essere spiegate facendo riferimento alla loro parziale ma intrinseca solubilità in ambiente acquoso dovuta alle loro caratteristiche chimico fisiche.

3.4. Determinazione della configurazione assoluta dei composti **4, **6** e **8**.**

La configurazione assoluta dei composti **4b**,²⁷ **4k**, **5**^{22a} (derivato dal composto **4c**) e del composto **8c**²⁸ è stata determinata semplicemente confrontando i valori sperimentali di

rotazione ottica specifica ($[\alpha]_D^{20}$) con quelli riportati in letteratura e si è verificato che concordassero fra loro (Figura 26).

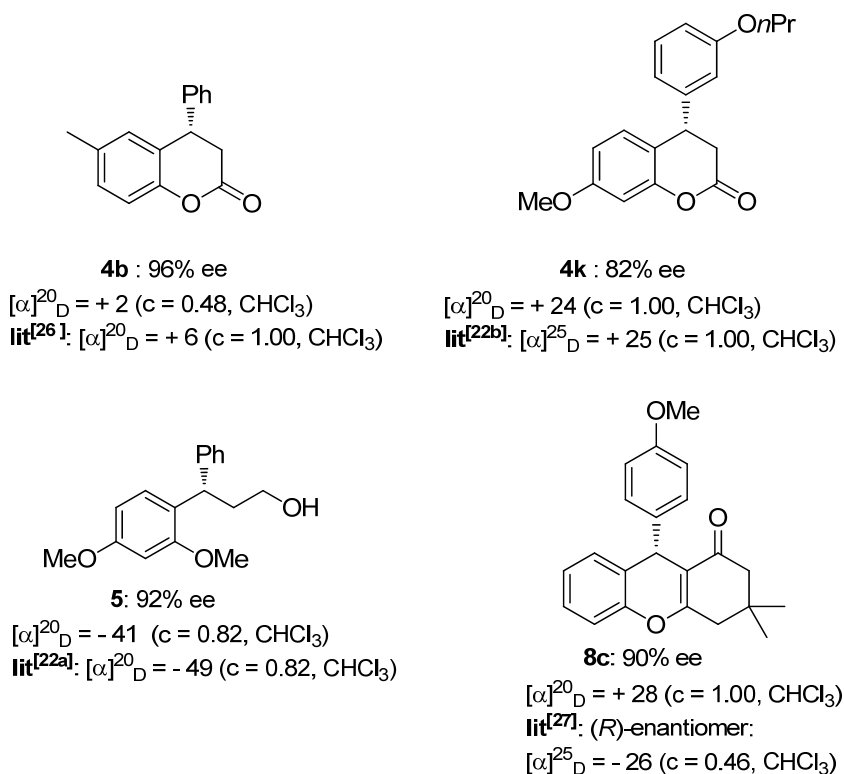


Figura 26

Si è inoltre deciso di determinare anche la configurazione assoluta dei composti **6**, vista la diversa natura strutturale del nucleofilo utilizzato e vista l'assenza di dati riportati in letteratura riguardanti la rotazione specifica che ne avrebbero permesso l'identificazione con il metodo sopra descritto.

Si è scelto il composto **6h** (Figura 27) come composto rappresentativo su cui condurre gli esperimenti, portati avanti dal Prof. Andrea Mazzanti del nostro Dipartimento.

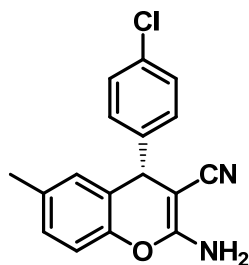


Figura 27

Si sono quindi comparati gli spettri simulati (TD-DFT) con gli spettri di assorbimento ECD²⁹ e tra le funzioni utilizzate per le simulazioni si è notato che la M06-2X è quella che fornisce la migliore corrispondenza tra gli spettri.

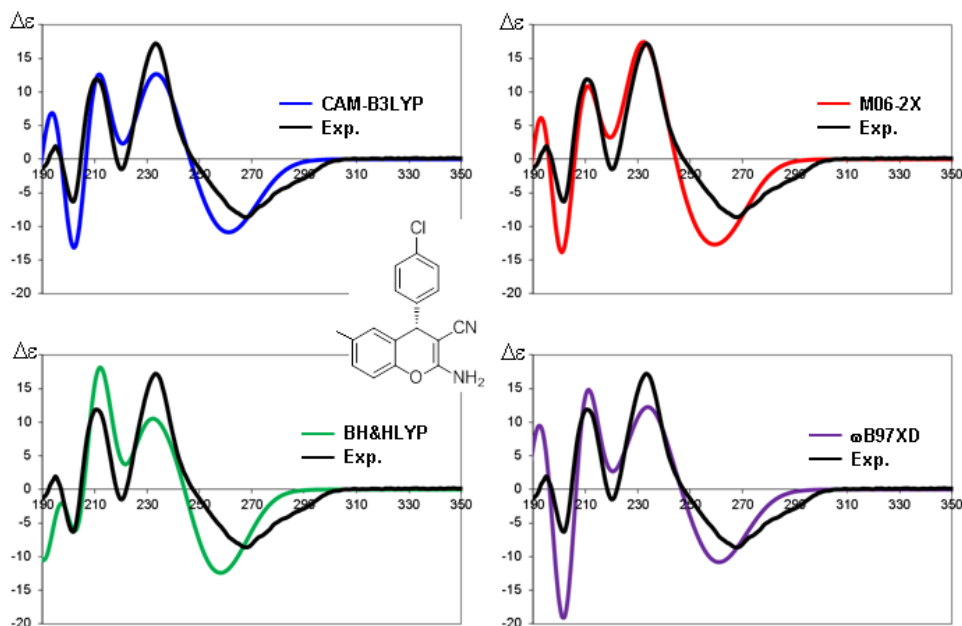


Figura 28

Come si può vedere dalla Figura 28, c'è una buona sovrapposizione tra spettro simulato e spettro sperimentale ECD nel caso in cui la simulazione venga fatta per la configurazione assoluta (*S*). E' stato quindi possibile assegnare la configurazione (*S*) al centro stereogenico del composto **6h**.

In conclusione, si è assegnata la configurazione assoluta (*S*) del centro chirale di tutti i prodotti **4b**, **4k**, **4c**, **6h** e **8c**, a prescindere dal precursore dell'*o*-QM utilizzato.

La configurazione assoluta di tutti i composti **4-8** è stata assegnata per analogia poiché in tutte le reazioni catalitiche è stato utilizzato sempre lo stesso catalizzatore **3a** (o il **3d** con struttura molto simile).

4. Conclusioni

Riassumendo, si è sviluppato il primo esempio di addizione di Michael asimmetrica organocatalitica generando gli *o*-QMs *in situ* dai rispettivi solfoni **2** per eliminazione di acido solfinico in condizioni blandamente basiche.

Gli intermedi reattivi sono stati fatti reagire con successo con l'acido di Meldrum in presenza del catalizzatore squarammidico derivante dalla 9-ammino(9-deossi)*epi* chinina **3a** e di NaHCO₃ aq. al 10% in peso come base inorganica stechiometrica, portando alla formazione delle rispettive 3,4 diidrocumarine **4** in ottime rese ed ottimi eccessi enantiomerici. E' da notare che tale metodologia ha permesso di utilizzare *o*-QMs elettron-neutri ed elettron-poveri, oltre a quelli elettron-ricchi già impiegati da altri ricercatori.²⁸ Si sono condotti una serie di esperimenti di controllo che hanno permesso di delineare un plausibile ciclo catalitico della reazione, in cui il catalizzatore bifunzionale è il responsabile della generazione degli *o*-QMs, mentre la base inorganica di Brønsted ha come funzione principale quella di rigenerare il catalizzatore e permettere così il suo turnover. Inoltre, l'utilità sintetica di questa metodologia è dimostrata dalle sintesi formali della (*R*)-tolterodina^{22c-e} (un farmaco antimuscarinico), dell' (*S*)-metossidalbergione^{22a} (un chinone naturale) e dai SB-209670/SB-217242 (due antagonisti dell'endotelina).^{22b,f}

Questo metodo è stato esteso ad altri partner di reazione per gli *o*-QMs ed infatti sono stati ottenuti buoni risultati anche con il malononitrile, utilizzando condizioni di reazioni quasi identiche a quelle utilizzate per l'acido di Meldrum. Da questa reazione sono stati ottenuti 2-ammino-4-*H*-cromeni **6** enantioarricchiti, strutture ad alto valore e farmacologico.²⁴

Infine sono stati addizionati 1,3-dichetoni (acetilacetone e dimedone) e β-chetoesteri (metil- e *tert*-butil-aceto acetato), ottenendo i rispettivi xantenoni **8**, con il dimedone, e 4-*H*-cromeni **7** con tutti gli altri. Sebbene la reazione funzioni bene, in condizioni analoghe all'acido di Meldrum e al malononitrile, con il dimedone, si sono riscontrati alcuni problemi nell'utilizzo degli altri nucleofili: si sono ottenuti risultati soddisfacenti solamente con il solfone **2c** e cambiando leggermente la struttura del catalizzatore (**3d**), evidenziando una minore robustezza della reazione con questi nucleofili.

In conclusione, la metodologia messa a punto dal gruppo di ricerca presso il quale ho svolto la mia attività di tirocinio, può essere considerata pienamente complementare a

quelle che fanno uso invece della catalisi acida, dando una nuova via di accesso a classi di composti quali 3,4-diidrocumarine, 4-*H*-cromeni e xantenoni.

Questa strategia sfrutta particolari mai utilizzati fino a questo momento:

- Condizioni blandamente basiche di Brønsted sia per la formazione che per le successive reazioni catalitiche enantioselettive degli intermedi *o*-QMs.
- Utilizzo di *o*-QMs elettron-neutri ed elettron-poveri.
- Nuovi partner di reazione per gli *o*-QMs, come l'acido di Meldrum, il malononitrile e il dimedone.

Una volta terminato lo studio della reazione organocatalitica, sono stati razionalizzati i dati ottenuti, riuscendo così a pubblicare un articolo scientifico.³⁰ Contemporaneamente alla nostra pubblicazione, sono comparsi in letteratura altri due articoli analoghi, nei quali gli autori descrivono delle reazioni asimmetriche utilizzando la stessa metodologia. Uno è l'articolo di Li e collaboratori,³¹ in cui la stessa strategia di generazione di *o*-QMs in condizioni basiche sviluppata in questa tesi viene applicata all'ottenimento di benzil tioli. L'altro invece, è stato pubblicato da Zhou²⁴ *et al.*, nel quale è stato approfondito lo studio della generalità della reazione asimmetrica tra *o*-QMs e il malononitrile, utilizzando esattamente la stessa reazione qua presentata.

5. Parte sperimentale

5.1. Metodi Generali

Gli spettri ^1H e ^{13}C NMR sono stati registrati tramite spettrometri Varian AS 300 o 400. Gli spettri ^{13}C NMR sono stati acquisiti utilizzando il disaccoppiamento a banda larga. I Chemical shifts (δ) sono stati riportati in ppm utilizzando come riferimenti i segnali residui dei solventi deuterati (per CDCl_3 , ^1H NMR: 7.26 ppm, ^{13}C NMR: 77.0 ppm; per CD_3OD , ^1H NMR: 3.35 e 4.78 ppm; per $\text{DMSO}-d_6$, ^1H 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 spettri di dicroismo circolare elettronico (ECD) sono stati registrati con uno spettropolarimetro Jasco J-810. Gli eccessi enantiomerici (ee) dei prodotti sono stati determinati tramite HPLC su fase stazionaria chirale, utilizzando un rivelatore UV operante a 234 o 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 KOH, filtrato su allumina basica, ed infine distillato da sodio metallico in presenza di benzofenone prima dell'uso. Le purificazioni per cromatografia sono state effettuate utilizzando silice di mesh 70-230. La 6-idrossibenzo[*d*][1,3]diossolo-5-carbaldeide, usata per la preparazione del solfone **4f**, è stata preparata dal sesamolo modificando una procedura riportata in letteratura.³² I solfoni **4a-o** sono stati preparati seguendo una procedura riportata in letteratura,²⁰ eccetto per i solfoni **2c** e **2f**, che hanno avuto bisogno di una ulteriore purificazione tramite colonna cromatografica. Tutti gli altri solfoni sono stati ottenuti sufficientemente puliti da essere utilizzati senza altri tipi di purificazione. Tutti i catalizzatori sono stati preparati seguendo delle procedure riportate letteratura.³³ I campioni racemi sono stati preparati usando un eccesso (5 equiv) di carbonato di potassio (K_2CO_3) in presenza di una quantità catalitica (0.1 equiv.) di tetrabutylammonio bromuro (TBABr).

5.3. Procedura per le reazioni catalitiche tra l'acido di Meldrum o il dimedone e i solfoni 2 (metodo A)

Ad un vial munito di ancoretta magnetica sono stati aggiunti il catalizzatore **3a** (0.010 mmol), il solfone **2a-o** (0.10 mmol), l'acido di Meldrum o il dimedone (0.50 mmol), il CH₂Cl₂ (1.42 mL) e il NaHCO₃ *aq* (1.00 mmol, 1.68 mL di una soluzione acquosa al 5% w/w). La miscela è lasciata agitare a temperatura ambiente fino a quando l'analisi TLC non mostra la completa scomparsa del solfone di partenza. A questo punto la reazione viene spenta con HCl 0.1 M e la fase acquosa viene estratta tre volte con CH₂Cl₂, il quale viene fatto passare su un plug di Celite® e magnesio solfato anidro (MgSO₄). Infine, si rimuove il solvente e il grezzo di reazione è fatto reagire con PTSA monoidrato (0.01 mmol circa) in toluene (1.0 mL). Si lascia agitare la miscela per 1h a 100°C e poi si purifica direttamente per cromatografia su gel di silice (miscela eluente: *n*-Esano/EtOAc) ottenendo così le 3,4-diidro-cumarine **4a-o** o i tetraidro-1*H*-xanten-1-oni **8a-d**.

5.4. Procedura per le reazioni catalitiche tra il malononitrile e i solfoni 2 (metodo B)

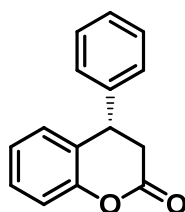
Ad un vial munito di ancoretta magnetica sono stati aggiunti il catalizzatore **3a** (0.010 mmol), il solfone **2a-j** (0.10 mmol), il malononitrile (0.50 mmol), il CH₂Cl₂ (1.42 mL) e il NaHCO₃ *aq* (1.00 mmol, 0.84 mL di una soluzione acquosa al 10% w/w). La miscela è lasciata agitare a temperatura ambiente fino a quando l'analisi TLC non mostra la completa scomparsa del solfone di partenza. A questo punto la reazione viene spenta con HCl 0.1 M e la fase acquosa viene estratta tre volte con CH₂Cl₂, il quale viene fatto passare su un plug di Celite® e magnesio solfato anidro (MgSO₄). Infine, si rimuove il solvente e si purifica il grezzo di reazione per cromatografia su gel di silice (miscela eluente: *n*-Esano/EtOAc o CH₂Cl₂) ottenendo così i 2-ammino-4*H*-4-arilcromeni-3-carbonitrili **6a-j**.

5.5. Procedura per le reazioni catalitiche tra l'acetilacetone o i β-chetoesteri e i solfoni 2 (metodo C)

Ad un vial munito di ancoretta magnetica sono stati aggiunti il catalizzatore **3a** (0.010 mmol), il solfone **2a-o** (0.10 mmol), l'acetilacetone o i β-chetoesteri (0.50 mmol), il CH₂Cl₂ (1.42 mL) e il NaHCO₃ *aq* (1.00 mmol, 1.68 mL di una soluzione acquosa al 10%

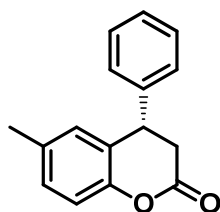
w/w). La miscela è lasciata agitare a temperatura ambiente fino a quando l'analisi TLC non mostra la completa scomparsa del solfene di partenza. A questo punto la reazione viene spenta con HCl 0.1 M e la fase acquosa viene estratta tre volte con CH₂Cl₂, il quale viene fatto passare su un plug di Celite® e magnesio solfato anidro (MgSO₄). Infine, si rimuove il solvente e il grezzo di reazione è fatto reagire con PTSA monoidrato (0.01 mmol circa) in toluene (1.0 mL). Si lascia agitare la miscela per 30 min a 100°C e poi si purifica direttamente per cromatografia su gel di silice (miscela eluente: *n*-Esano/EtOAc) ottenendo così i 4*H*-cromeni **7a-c**.

(*S*)-4-Fenilcroman-2-one (**4a**)



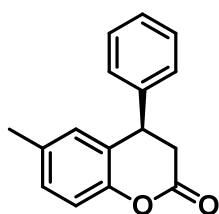
Seguendo la procedura sopra descritta (metodo A), il composto **4a** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 6:1) sotto forma di solido bianco con una resa dell' 83%. ¹H-NMR (CDCl₃ 400MHz) δ = 7.38-7.26 (m, 4H), 7.24-7.12 (m, 3H), 7.08 (dt, J_t = 7.5 Hz, J_d = 1.2 Hz, 1H), 6.98 (br 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); ¹³C-NMR (CDCl₃ 100MHz) δ = 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 [M⁺]: 224; [α]²⁰_D = +26 (c = 0.825 in CHCl₃). L' *ee* è stato determinate tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralcel OJ-H, *n*-Esano/*i*-PrOH 90:10, flusso = 0.75mL/min, λ = 234 nm, t_{maj} = 34.3 min, t_{min} = 32.7 min, *ee* = 93%).

(*S*)-6-Metil-4-fenilcroman-2-one (**4b**)



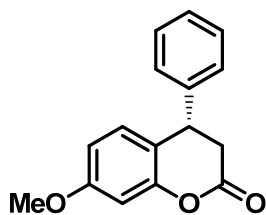
Seguendo la procedura sopra descritta (metodo A), il composto **4b** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 6:1) sotto forma di solido bianco con una resa dell' 82%. ¹H-NMR (CDCl₃ 400MHz) δ = 7.38-7.28 (m, 3H), 7.16 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.02 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 7.09 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 16.3, 6.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 15.5, 7.5 Hz, 1H) 2.25 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃ 100MHz) δ = 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 [M⁺]: 238; [α]²⁰_D = +2 (c = 0.475 in CHCl₃ L' *ee* è stato determinate tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralcel OJ-H, *n*-Esano/*i*-PrOH 90:10, flusso = 0.75mL/min, λ = 234 nm, t_{maj} = 23.9 min, t_{min} = 23.1 min, *ee* = 96%).

(R)-6-Methyl-4-phenylchroman-2-one (4'b)



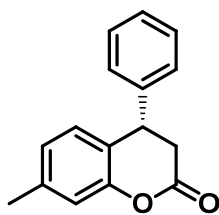
Seguendo la procedura sopra descritta (metodo A), utilizzando però il catalizzatore **3'a** derivato dalla chinidina, il composto **4'b** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 6:1) sotto forma di solido bianco con una resa dell' 85%. L' *ee* è stato determinate tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralcel OJ-H, *n*-Hexane/*i*-PrOH 90:10, flusso = 0.75mL/min, λ = 234 nm, t_{maj} = 22.8 min, t_{min} = 24.0 min, *ee* = 87%). $[\alpha]^{20}_D = -1.5$ ($c = 0.620$ in $CHCl_3$).

(S)-7-Methoxy-4-phenylchroman-2-one (4c)



Seguendo la procedura sopra descritta (metodo A), il composto **4c** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 6:1) sotto forma di solido bianco con una resa dell' 83%. ¹H-NMR ($CDCl_3$ 400MHz) $\delta = 7.37-7.27$ (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). ¹³C-NMR ($CDCl_3$ 100MHz) $\delta = 167.6, 160.0, 152.5, 140.7, 129.1, 128.9, 127.6, 127.5, 117.6, 110.7, 102.5, 55.5, 40.1, 37.3$; **EI-MS** [M^+]: 254; $[\alpha]^{20}_D = +36$ ($c = 0.75$ in $CHCl_3$). L' *ee* è stato determinate tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralpack AD-H, *n*-Esano/*i*-PrOH 90:10, flusso = 0.75mL/min, λ = 234 nm, t_{maj} = 17.8 min, t_{min} = 16.2 min, *ee* = 94%).

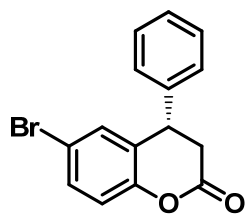
(S)-7-Metil-4-fenilcroman-2-one (4d)



Seguendo la procedura sopra descritta (metodo A), il composto **4d** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 4:1) sotto forma di solido bianco con una resa dell' 77%. ¹H-NMR ($CDCl_3$ 400MHz) $\delta = 7.38-7.27$ (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 4.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 15.8, 6.0$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 15.8, 7.8$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); ¹³C-NMR ($CDCl_3$ 100MHz) $\delta = 167.8, 151.6, 140.6, 139.1, 129.1, 128.0, 127.6, 127.5, 125.4, 122.6, 117.5, 40.4, 37.2, 21.1$; **ESI-MS** [M^+]: 261 $[\alpha]^{20}_D = +32$ ($c = 0.60$ in $CHCl_3$). L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralcel OJ-H, *n*-Esano/*i*-PrOH 90:10, flusso = 0.75mL/min, λ = 234 nm, t_{maj} = 31.2 min, t_{min} = 24.2 min, *ee* = 95%).

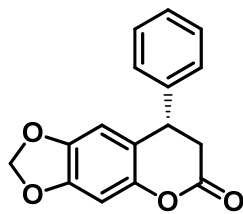
(S)-6-Bromo-4-fenilcroman-2-one (4e)

Seguendo la procedura sopra descritta (metodo A), il composto **4e** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 6:1) sotto forma di solido incolore con una resa del 76%. ¹H-NMR ($CDCl_3$ 400MHz) $\delta = 7.44-7.29$ (m, 4H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.10 (dd,



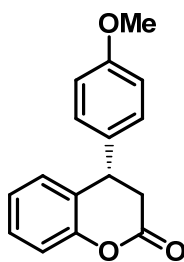
$J = 2.3, 0.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.02 (br d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.31 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.07 (dd, $J = 16.0, 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.00 (dd, $J = 16.0, 8.0 \text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 100MHz) $\delta = 166.8, 150.8, 139.4, 131.8, 131.1, 129.3, 128.0, 127.9, 127.5, 118.9, 117.3, 40.6, 36.6$; **EI-MS** [M^+]: 302, 304; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -42$ ($c = 0.625$ in CHCl_3). L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralcel OJ-H, *n*-Esano/*i*-PrOH 90:10, flusso = 0.75mL/min, $\lambda = 234 \text{ nm}$, $t_{\text{maj}} = 37.2 \text{ min}$, $t_{\text{min}} = 41.6 \text{ min}$, *ee* = 93%.

(S)-8-fenil-7,8-diidro-6H-[1,3]diossolo[4,5-g]cromen-6-one (4f)



Seguendo la procedura sopra descritta (metodo A), usando però il 20% di catalizzatore, il composto **4f** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 4:1) sotto forma di solido giallognolo con una resa del 75%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 400MHz) $\delta = 7.39\text{-}7.28$ (m, 3H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.95 (br d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 2H), 4.22 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.04 (dd, $J = 16.0, 6.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.96 (dd, $J = 15.9, 7.6 \text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 100MHz) $\delta = 167.6, 147.5, 146.2, 144.4, 140.4, 129.2, 127.7, 127.5, 117.9, 107.3, 101.7, 89.1, 40.6, 37.0$; **ESIMS** [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 291; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +6$ ($c = 0.80$ in CHCl_3). L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralpak AS, *n*-Esano/*i*-PrOH 80:20, flusso= 0.75mL/min, $\lambda = 234 \text{ nm}$, $t_{\text{maj}} = 26.9 \text{ min}$, $t_{\text{min}} = 40.3 \text{ min}$, *ee* = 88%).

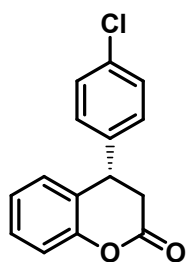
(S)-4-(4-Metossifenil)croman-2-one (4h)



Seguendo la procedura sopra descritta (metodo A), il composto **4h** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 4:1) sotto forma di solido bianco con una resa del 79%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 400MHz) $\delta = 7.29$ (dt, $J_t = 7.5 \text{ Hz}$, $J_d = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.15-7.05 (m, 4H), 6.98 (br d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.88 (br d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.31 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.06 (dd, $J = 15.8, 6.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.99 (dd, $J = 15.8, 8.0 \text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 100MHz) $\delta = 167.8, 160.0, 151.7, 132.2, 128.7, 128.6, 128.3, 126.2, 124.6, 117.1, 114.5, 55.3, 39.9, 37.2$; **ESI-MS** [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 277; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +35$ ($c = 0.52$, CHCl_3). L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralpak AS, *n*-Esano/*i*-PrOH 80:20, flusso = 0.75mL/min, $\lambda = 234 \text{ nm}$, $t_{\text{maj}} = 22.4 \text{ min}$, $t_{\text{min}} = 31.9 \text{ min}$, *ee* = 88%).

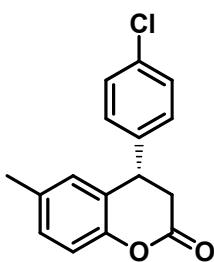
(S)-4-(4-Clorofenil)croman-2-one (4i)

Seguendo la procedura sopra descritta (metodo A), il composto **4i** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 5:1) sotto forma di solido bianco con una resa del 82%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 400MHz) $\delta = 7.36\text{-}7.29$ (m, 3H), 7.16-7.07 (m, 4H), 6.97 (br



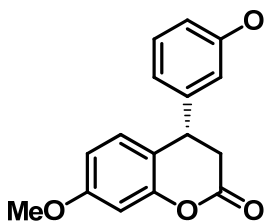
d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 16.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 15.9, 7.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 100MHz) $\delta = 167.2, 151.7, 138.8, 133.6, 129.3, 129.1, 128.9, 128.2, 125.2, 124.8, 117.3, 40.1, 37.0$; **ESI-MS** $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 281; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +35$ ($c = 0.67$ in CHCl_3). L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralcel OJ-H, *n*-Esano/*i*-PrOH 90:10, flusso = 0.75mL/min, $\lambda = 234$ nm, $t_{\text{maj}} = 28.8$ min, $t_{\text{min}} = 41.2$ min, *ee* = 95%).

(S)-4-(4-Clorofenil)-6-metilcroman-2-one (4j)



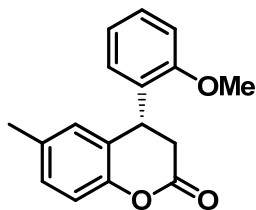
Seguendo la procedura sopra descritta (metodo A), il composto **4j** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 5:1) sotto forma di schiuma bianco con una resa del 81%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 400MHz) $\delta = 7.32$ (br d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.13-7.06 (m, 3H), 7.02 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.76 (br s, 1H), 4.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 15.8, 6.0$, 1H), 2.95 (dd, $J = 15.8, 7.6$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 100MHz) $\delta = 167.4, 149.6, 139.0, 134.5, 133.5, 129.6, 129.3, 128.9, 128.5, 124.8, 117.0, 40.2, 37.1, 20.7$; **ESI-MS** $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 296; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -3$ ($c = 0.70$ in CHCl_3). L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralcel OJ-H, *n*-Esano/*i*-PrOH 90:10, flusso = 0.75mL/min, $\lambda = 234$ nm, $t_{\text{maj}} = 20.8$ min, $t_{\text{min}} = 25.3$ min, *ee* = 95%).

(S)-7-Metossi-4-(3-propossifenil)croman-2-one (4k)



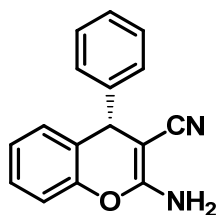
Seguendo la procedura sopra descritta (metodo A), ma usando il NaHCO_3 *aq* 10% w/w, il composto **4k** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 3:1) sotto forma di solido giallognolo con una resa del 74%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 400MHz) $\delta = 7.23$ (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.88 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.67 (br d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 6.63 (dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.87 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.04 (dd, $J = 15.8, 6.0$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 15.8, 7.8$ Hz, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 100MHz) $\delta = 167.6, 160.0, 159.6, 152.4, 142.3, 130.1, 128.9, 119.6, 117.5, 114.1, 113.1, 110.7, 102.4, 69.4, 55.5, 40.1, 37.2, 22.5, 10.5$; **ESI-MS** $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 335; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +24$ ($c = 1.00$ in CHCl_3). L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralpak ADH, *n*-Esano/*i*-PrOH 90:10, flusso = 0.75mL/min, $\lambda = 234$ nm, $t_{\text{maj}} = 16.2$ min, $t_{\text{min}} = 14.8$ min, *ee* = 82%).

(S)-4-(2-Metossifenil)-6-metilcroman-2-one (4l)



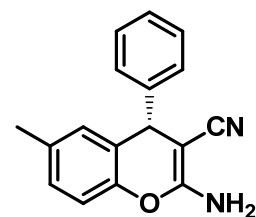
Seguendo la procedura sopra descritta (metodo A), il composto **4l** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 4:1) sotto forma di solido bianco con una resa del 70%. **¹H-NMR** (CDCl₃ 400MHz) δ = 7.29-7.21 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.02 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.93-6.82 (m, 4H), 4.64 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.07 (dd, *J* = 16.0, 5.3 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 16.0, 6.7 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H); **¹³C-NMR** (CDCl₃ 100MHz) δ = 168.3, 157.8, 150.1, 134.1, 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 128.3, 124.5, 120.8, 116.7, 110.7, 55.1, 35.4, 35.3, 20.7; **ESI-MS** [M + Na]⁺: 291; [α]_D²⁰ = +23 (*c* = 0.50 in CHCl₃). L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralpak AS, *n*-Hexane/*i*-PrOH 80:20, flow = 0.75mL/min, λ = 234 nm, *t*_{maj} = 26.7 min, *t*_{min} = 16.4 min, *ee* = 92%).

(S)-2-Ammino-4-fenil-4H-cromene-3-carbonitrile (6a)



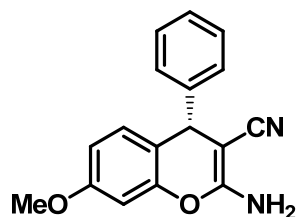
Seguendo la procedura sopra descritta (metodo B), il composto **6a** è stato isolato con colonna cromatografica (CH₂Cl₂) sotto forma di solido bianco con una resa del 64%. **¹H-NMR** (CDCl₃ 400MHz) δ = 7.34-7.14 (m, 6H), 7.05-6.92 (m, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.58 (br s, 2H); **¹³C-NMR** (CDCl₃ 100MHz) δ = 159.1, 148.5, 144.5, 129.7, 128.8, 128.2, 127.9, 127.2, 125.1, 122.8, 119.7, 116.3, 60.8, 40.9; **ESI-MS** [M + Na]⁺: 271; [α]_D²⁰ = +36 (*c* = 0.40 in acetone). L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralcel OD, *n*-Esano/*i*-PrOH 90:10, flusso = 0.75mL/min, λ = 234 nm, *t*_{maj} = 16.5 min, *t*_{min} = 24.6 min, *ee* = 92%).

(S)-2-Ammino-6-metil-4-fenil-4H-cromene-3-carbonitrile (6b)



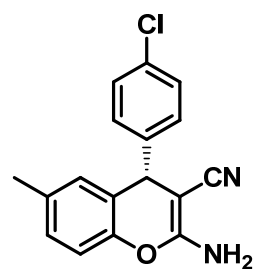
Seguendo la procedura sopra descritta (metodo B), il composto **6b** è stato isolato con colonna cromatografica (CH₂Cl₂) sotto forma di solido bianco con una resa del 69%. **¹H-NMR** (CDCl₃ 400MHz) δ = 7.35-7.29 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.99 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.56 (br s, 2H), 2.20 (s, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃ 100MHz) δ = 159.3, 146.6, 144.7, 134.7, 129.7, 128.9, 128.8, 127.9, 127.2, 122.3, 119.9, 116.0, 60.8, 41.0, 20.7; **ESIMS** [M + Na]⁺: 285; [α]_D²⁰ = -18 (*c* = 0.30 in acetone). L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralcel OD, *n*-Esano/*i*-PrOH 90:10, flusso = 0.75mL/min, λ = 234 nm, *t*_{maj} = 15.2 min, *t*_{min} = 19.2 min, *ee* = 94%).

(S)-2-Ammino-7-metossi-4-fenil-4H-cromene-3-carbonitrile (6c)



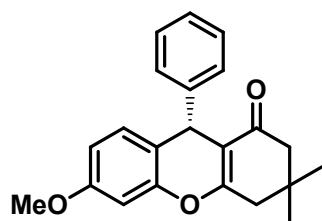
Seguendo la procedura sopra descritta (metodo B), il composto **6c** è stato isolato con colonna cromatografica (CH₂Cl₂) sotto forma di solido bianco con una resa del 71%. ¹H-NMR (CDCl₃ 400MHz) δ= 7.33-7.29 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.57 (br s, 2H), 3.78 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃ 100MHz) δ = 159.4, 159.0, 149.1, 144.7, 130.2, 128.8, 127.8, 127.2, 119.7, 114.8, 111.7, 101.3, 61.3, 55.5, 40.4; **ESI-MS** [M + Na]⁺: 301; [α]²⁰_D = +22 (c = 0.35 in acetone). L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralcel OD, *n*-Esano/*i*-PrOH 90:10, flusso= 0.75mL/min, λ = 234 nm, t_{maj} = 21.4 min, t_{min} = 26.9 min, *ee* = 85%).

(S)-2-Ammino-4-(4-clorofenil)-6-metil-4H-chromene-3-carbonitrile (6d)



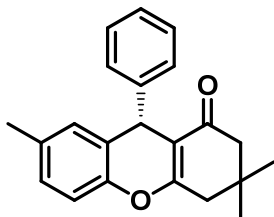
Seguendo la procedura sopra descritta (metodo B), il composto **6d** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 2:1) sotto forma di solido bianco con una resa del 64%. ¹H-NMR (CDCl₃ 400MHz) δ= 7.29 (br d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.13 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.62 (br s, 2H), 2.21 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃ 100MHz) δ= 159.3, 146.5, 143.2, 134.8, 133.0, 129.6, 129.3, 129.1, 129.0, 121.8, 119.7, 116.1, 60.3, 40.5, 20.7; **ESI-MS** [M-H]⁻: 295; [α]²⁰_D = -33 (c = 0.567 in acetone). L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralcel OD, *n*-Esano/*i*-PrOH 90:10, flusso= 0.75mL/min, λ = 234 nm, t_{maj} = 18.0 min, t_{min} = 22.0 min, *ee* = 93%).

(S)-6-Metossi-3,3-dimetil-9-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1H-xanten-1-one (8a)



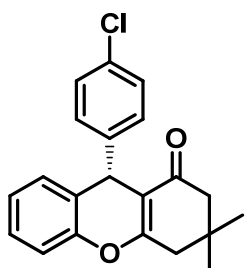
Seguendo la procedura sopra descritta (metodo A), ma usando NaHCO₃ il composto **8a** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 5:1) sotto forma di solido bianco con una resa del 98%. ¹H-NMR (CDCl₃ 400MHz) δ= 7.23-7.19 (m, 4H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.63-6.59 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.27 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.09 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃ 100MHz) δ= 196.8, 164.3, 159.0, 149.9, 146.3, 130.6, 128.3, 127.8, 126.2, 117.5, 113.7, 111.7, 101.5, 55.4, 50.8, 41.5, 37.3, 32.1, 29.2, 27.4; **ESI-MS** [M + Na]⁺: 357; [α]²⁰_D = +24 (c = 0.70 in CHCl₃). L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralpak AS, *n*-Esano/*i*-PrOH 90:10, flusso = 0.75mL/min, λ = 234 nm, t_{maj} = 24.0 min, t_{min} = 12.1 min, *ee* = 93%).

(S)-3,3,7-Trimetil-9-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1H-xanten-1-one (8b)



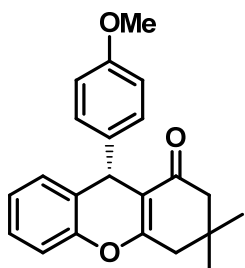
Seguendo la procedura sopra descritta (metodo A), il composto **8b** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 7:1) sotto forma di olio incolore con una resa del 91%. ¹H-NMR (CDCl₃ 400MHz) δ= 7.25-7.19 (m, 4H), 7.16-7.09 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.89 (br s, 1H), 4.98 (s, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.27 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃ 100MHz) δ= 196.7, 164.6, 147.4, 146.2, 134.5, 130.2, 128.3, 128.2, 127.8, 126.2, 124.9, 116.2, 113.3, 50.8, 41.5, 37.9, 32.1, 29.2, 27.3, 20.7; **ESI-MS** [M + Na]⁺: 341; [α]²⁰_D = -15 (c = 0.56 in CHCl₃ L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralpak AS, *n*-Esano/*i*-PrOH 90:10, flusso = 0.75mL/min, λ = 234 nm, t_{maj} = 10.1 min, t_{min} = 8.7 min, *ee* = 91%).

(S)-9-(4-Clorofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetraidro-1H-xanten-1-one (8c)



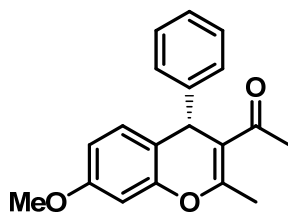
Seguendo la procedura sopra descritta (metodo A), il composto **8c** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 5:1) sotto forma di solido bianco con una resa del 95%. ¹H-NMR (CDCl₃ 400MHz) δ= 7.24-7.14 (m, 5H), 7.08 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.28 (d, J = 16.5, 1H), 2.22 (d, J = 16.4, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃ 100MHz) δ = 196.9, 164.7, 149.3, 144.6, 132.1, 130.0, 129.3, 128.6, 127.9, 125.2, 124.7, 116.6, 113.0, 50.7, 41.5, 47.3, 32.2, 29.3, 27.4; **ESI-MS** [M + Na]⁺: 361; [α]²⁰_D = +10 (c = 0.80 in CHCl₃). L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralpak AS, *n*-Esano/*i*-PrOH 90:10, flusso = 0.75mL/min, λ = 234 nm, t_{maj} = 17.7 min, t_{min} = 8.8 min, *ee* = 95%).

(S)-9-(4-Metossifenil)-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetraidro-1H-xanten-1-one (8d)



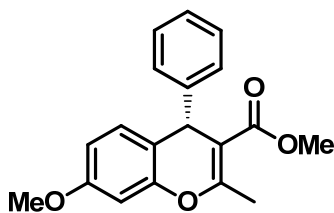
Seguendo la procedura sopra descritta (metodo A), il composto **8d** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 4:1) sotto forma di solido bianco con una resa del 93%. ¹H-NMR (CDCl₃ 400MHz) δ= 7.20-7.00 (m, 6H), 6.76 (br d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.28 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃ 100MHz) δ = 196.9, 164.3, 157.9, 149.3, 138.6, 103.1, 128.8, 127.5, 125.6, 125.1, 116.5, 113.8, 113.6, 55.1, 50.8, 41.5, 37.0, 32.2, 29.3, 27.4; **ESI-MS** [M + Na]⁺: 357; [α]²⁰_D = +28 (c = 1.00 in CHCl₃). L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralpak AS, *n*-Esano/*i*-PrOH 80:20, flusso = 0.75mL/min, λ = 234 nm, t_{maj} = 3.9 min, t_{min} = 8.4 min, *ee* = 90%).

(S)-1-(6-Metossi-3-metil-1-fenil-1,4-diidronaftalen-2-il)etanone (9a)



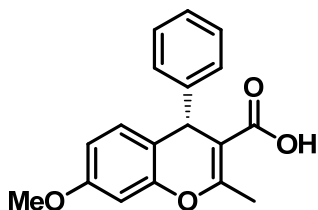
Seguendo la procedura sopra descritta (metodo C), ma conducendo la reazione a 10°C, il composto **7a** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 5:1) sotto forma di solido bianco con una resa del 90%. **¹H-NMR** (CDCl₃ 400MHz) δ = 7.29-7.21 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 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); **¹³C NMR** (CDCl₃ 100MHz) δ = 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**: [M⁺] 294; [α]²⁰_D = +20 (*c* = 0.75 in CHCl₃). L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralpak AD-H, *n*-Esano/*i*-PrOH 90:10, flusso = 0.75mL/min, λ = 234 nm, *t*_{maj} = 11.2 min, *t*_{min} = 9.5 min, *ee* = 86%).

(S)-Metil 7-metossi-4-fenil-4H-cromene-3-carbossilato (9b)



Seguendo la procedura sopra descritta (metodo C), il composto **7b** è stato isolato con colonna cromatografica (*n*-Esano/EtOAc 5:1) sotto forma di solido bianco con una resa del 72%. **¹H-NMR** (CDCl₃ 400MHz) δ = 7.25-7.19 (m, 4H), 7.15- 7.11 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.60-6.55 (m, 2H), 4.95 (br s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃ 100MHz) δ = 163.8, 156.0, 155.1, 146.0, 142.9, 125.8, 124.5, 123.7, 122.4, 113.0, 107.5, 102.4, 97.1, 51.1, 47.3, 37.0, 15.6; **ESI-MS** [M + Na]⁺: 333; [α]²⁰_D = +10.5 (*c* = 0.70 in CHCl₃). L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale (Chiralpak AD-H, *n*-Esano/*i*-PrOH 90:10, flusso = 0.75mL/min, λ = 234 nm, *t*_{maj} = 11.0 min, *t*_{min} = 8.1 min, *ee* = 87%).

Acido(S)-7-Metossi-2-metil-4-fenil-4H-cromene-3-carbossilico (9c)



Seguendo la procedura sopra descritta (metodo C), il composto **7c** è stato isolato con colonna cromatografica (CH₂Cl₂) sotto forma di solido bianco con una resa del 71%. **¹H-NMR** (CDCl₃ 400MHz) δ = 7.24-7.18 (m, 4H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.57 (br s, 1H), 4.93 (br s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃ 100MHz) δ = 172.5, 162.4, 159.0, 149.8, 146.6, 129.6, 128.4, 127.6, 126.4, 117.1, 111.6, 105.7, 101.1, 55.4, 40.6, 19.9; **ESI-MS** [M + Na]⁺: 319; [α]²⁰_D = +32 (*c* = 0.52 in CHCl₃). L' *ee* è stato determinato tramite analisi HPLC utilizzando una fase stazionaria chirale, dopo conversione nel rispettivo estere metilico **7b**³⁴. (Chiralpak AD-H, *n*-Esano/*i*-PrOH 90:10, flusso = 0.75mL/min, λ = 234 nm, *t*_{maj} = 11.3 min, *t*_{min} = 8.1 min, *ee* = 89%).

6. Bibliografia

-
- ¹ MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455, 304
- ² Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 45, 1520
- ³ (a) Kacprzak, K.; Gawroński, J. *Synthesis* **2001**, 961; (b) Marcelli, T.; Hiemstra, H. *Synthesis* **2010**, 1229
- ⁴ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672
- ⁵ Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119
- ⁶ Hamza, A.; Schubert, G.; Soès, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13151
- ⁷ Lippert, K. M.; Hof, K.; Gerbig, D.; Ley, D.; Hausmann, H.; Guenther, S.; Schreiner, P. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919
- ⁸ Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14416
- ⁹ Storer, R. I.; Aciro, C.; Jones L. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2330
- ¹⁰ Ni, X.; Li, X.; Wang, Z.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1786
- ¹¹ Jakab, G.; Tancon, C.; Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1724
- ¹² Jiang, H.; Paixão, M. W.; Monge D.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2775
- ¹³ Caruana, L.; Fochi, M.; Bernardi, L. *Molecules* **2015**, 20, 11733
- ¹⁴ Toteva, M. M.; Richard, J. P. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2011**, 45, 39
- ¹⁵ Rokita, S. E. *Quinone Methides*; Rokita; Wiley:New York, NY, USA, 2009
- ¹⁶ Di Antonio, M. Ed.: Numero tematico "Quinone methide generation: application in chemical biology" *Curr. Org. Chem.* **2014**, 18
- ¹⁷ Van Der Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5367
- ¹⁸ Weinert, E. E.; Dondi, R.; Colloredo-Melz, S.; Frankenfield, K. N.; Mitchell, C. H.; Freccero, M.; Rokita, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11940
- ¹⁹ El-Sepelgy, O.; Haseloff, S.; Alamsetti, S. K.; Schneider, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7923
- ²⁰ Chen, M.-W.; Cao, L.-L.; Ye, Z. S.; Jiang, G.-F.; Zhou, Y.-G. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 1660
- ²¹ Fochi, M.; Gramigna, L.; Mazzanti A.; Duce S.; Fantini S.; Palmieri A.; Petrini M.; Bernardi L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1373 e riferimenti ivi riportati
- ²² (a) Bissel, P.; Nazih, A.; Sablong, R.; Lepoittevin, J.-P. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1283; (b) McGuire, M. A.; Shilcrat, S. C.; Sorenson, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3293; (c) Chen, G.; Tokunaga, N.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2285; (d) Ulgheri, F.; Marchetti, M.; Piccolo, O. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6056 (e) Gallagher, B. D.; Taft, B. R.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5374; (f) Su, Q.; Wood, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4237
- ²³ Luan, Y.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 19965
- ²⁴ Wu, B.; Gao, X.; Yan, Z.; Huang, W. X.; Zhou, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4334 e riferimenti ivi riportati
- ²⁵ Arnett, E.M.; Harrelson Jr., J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 809
- ²⁶ http://ccc.chem.pitt.edu/wipf/MechOMs/evans_pKa_table.pdf
- ²⁷ Barancelli, D.-A.; Salles Jr.; A.-G.; Taylor, J.-G.; Correia, C.-R. D. *Org. Lett.* **2012**, 14, 6036
- ²⁸ Hsiano, C.-C.; Liao, H.-H.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 13258
- ²⁹ (a) Polavarapu, P. L. *Chem. Rec.* **2007**, 7, 125; (b) Special Issue: *Chirality* **2008**, 20, 605-759; (c) Mazzanti, A.; Casarini, D. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, 2, 613

-
- ³⁰ Caruana, L.; Mondatori, M.; Corti, V.; Morales, S.; Mazzanti, A.; Fochi, M.; Bernardi, L.; *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6037
- ³¹ Guo, W.; Wu, B.; Zhou, X.; Chen, P.; Wang, X.; Zhou, Y.-G.; Liu, Y.; Li, C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4522
- ³² Modifiche: tempo di reazione di 18h, prodotto isolato seguendo il work-up standard (Et₂O/H₂O) e successiva colonna cromatografica su gel di silice.
Maes, D.; Vervisch, S.; Debenedetti, S.; Davio, C.; Mangelinckx, S.; Giubellina, N.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2505
- ³³ (a) Cassani, C.; Martín – Rapún, R.; Arceo, E.; Bravo, F.; Melchiorre, P. *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 325; (b) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416; (c) Yang, W.; Du, D.-M.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5450
- ³⁴ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Kelso, M.; Gomez-Bengoia, E.; García, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9188