

Tesi di dottorato: “**Chiral organocatalysts mediated asymmetric oxyfunctionalization and tandem reactions**”

Sara Meninno

Dipartimento di Chimica e Biologia, Università degli Studi di Salerno, Via Giovanni Paolo II, 132, 84084, Fisciano (SA)

smeninno@unisa.it

Abstract

L'organocatalisi asimmetrica è una nuova area, in continua crescita, il cui enorme potenziale sta diventando sempre più evidente.¹ In particolare, questo progetto di dottorato è stato sviluppato nel contesto dell'organocatalisi non covalente.

Obiettivo di questa tesi di dottorato è stata la progettazione e la messa a punto di nuove metodologie organocatalitiche per la sintesi di molecole organiche otticamente attive, aventi nella loro struttura gruppi funzionali che possono essere ulteriormente trasformati chimicamente. Le molecole che abbiamo scelto di sintetizzare attraverso queste nuove metodologie organocatalitiche sono potenzialmente utili come intermedi sintetici o possiedono una struttura molecolare comune a molte sostanze, naturali e non, dotate di attività biologica e farmacologica.

I catalizzatori utilizzati sono piccole molecole organiche chirali. In particolare la nostra attenzione è stata focalizzata su organocatalizzatori bifunzionali. In generale, questi catalizzatori non sono tossici, sono stabili all'aria e all'umidità e lavorano in condizioni di reazione blande. Queste caratteristiche li rendono “utili strumenti” in chimica organica. La loro peculiarità è la capacità di attivare sinergicamente i siti elettrofili e nucleofili dei substrati, instaurando legami ad idrogeno ed interazioni di carica tra i loro gruppi acidi e basici ed i siti reattivi dei reagenti.² Gli organocatalizzatori più performanti, usati nelle metodologie sviluppate in questa tesi, sono stati selezionati testando inizialmente l'attività di catalizzatori noti come uree, tiouree, squarammidi e amminoalcoli. In seguito, sono state apportate modifiche alla loro struttura chirale, nel tentativo di migliorare le loro caratteristiche steriche ed elettroniche e quindi, il loro rendimento catalitico.

La creazione di un centro stereogenico quaternario è uno degli obiettivi più difficili da raggiungere in sintesi asimmetrica a causa della congestione sterica imposta dai quattro sostituenti legati al carbonio quaternario.³ In questo progetto di dottorato è stata realizzata la sintesi di molecole aventi nella loro struttura centri stereogenici quaternari.

Le metodologie messe a punto sono state mirate alla costruzione stereocontrollata di legami carbonio-carbonio e carbonio-eteroatomo per ottenere nuovi ed importanti composti ciclici, di differente natura e grandezza (come epossidi, tetraidrotiofeni, γ -butirrolattoni) e composti non ciclici, come le α -idrossi β -chetoammidi (Figura 1).

Per ottenere i composti ciclici sono state ideate e messe a punto metodologie one-pot e tandem, coinvolgenti ad esempio due reazioni di Michael, oppure una reazione aldolica seguita da lattonizzazione, che ci hanno consentito di ottenere molecole molto funzionalizzate con un numero minimo di operazioni sintetiche. Il crescente interesse per questo tipo di processi è dovuto alla loro efficienza, al loro basso impatto ambientale, al notevole risparmio in termini di tempo, costi e numero di operazioni manuali.⁴

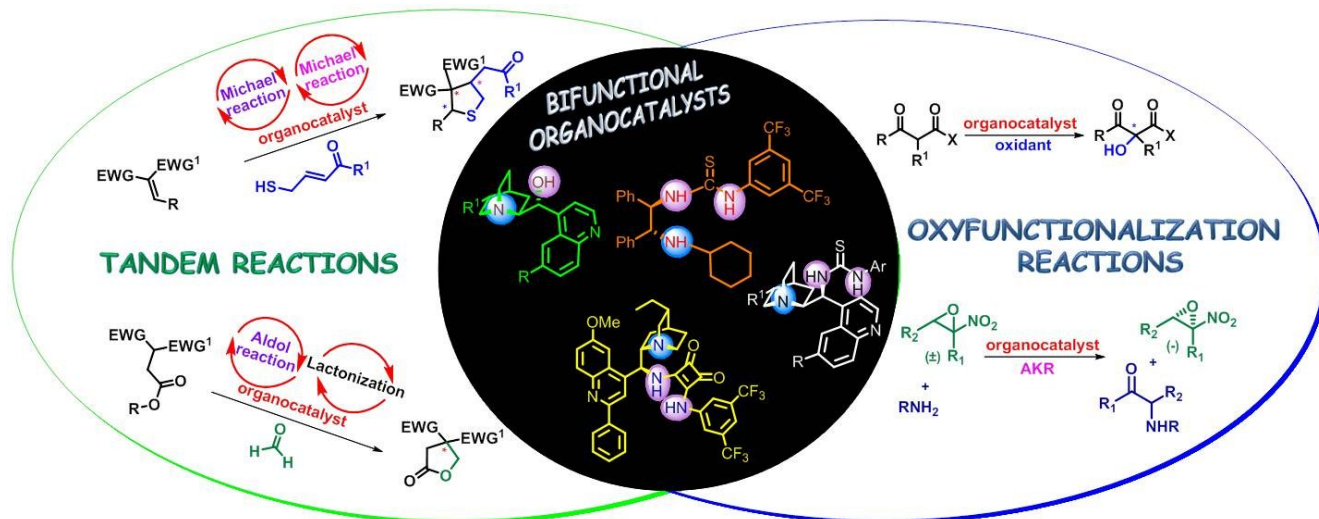


Figura 1. Obiettivo del progetto di dottorato: sviluppo di nuove reazioni tandem e reazioni di ossifunzionalizzazione asimmetriche promosse da organocatalizzatori bifunzionali.

In questa tesi di dottorato è stata messa a punto la prima reazione a cascata stereoselettiva sulfa-Michael/Michael per la sintesi di tetraidrotiofeni a partire da *trans*- α -carbonil acrilonitrili sostituiti in β , utilizzando una tiurea di facile sintesi avente una funzione amminica secondaria. Attraverso questa trasformazione a cascata, altamente stereoselettiva, sono stati ottenuti tetraidrotiofeni molto funzionalizzati, aventi tre centri stereogenici contigui, uno dei quali quaternari. Questo rappresenta il primo caso di sintesi asimmetrica di tetraidrotiofeni controllata esclusivamente da un processo di risoluzione cinetica dinamica.⁵

E' stata realizzata la prima sintesi di γ -butirrolattoni β,β -disostituiti enantioarricchiti attraverso un processo a cascata costituito da una reazione aldolica seguita da lattonizzazione.⁶ Partendo da semplici reagenti e sfruttando condizioni di reazione blande, sono stati ottenuti γ -butirrolattoni di difficile sintesi, aventi un centro stereogenico quaternario in posizione β , di cui è difficile controllare la stereochimica. E' importante sottolineare che questo lavoro rappresenta il primo esempio di reazione di idrossimetilazione enantioselettiva di composti 1,3-dicarbonilici sostituiti in α , catalizzata da un organocatalizzatore. Inoltre, abbiamo dimostrato che i prodotti ottenuti possono essere trasformati in un'altra classe molto importante di lattoni, gli idrossi γ -butirrolattoni, aventi nella loro struttura un

centro stereogenico quaternario ed uno terziario contigui. Fino ad oggi, tali molecole non sono state ottenute con metodi alternativi; sono stati ottenuti idrossi γ -butirrolattoni aventi esclusivamente centri stereogenici terziari.

Un altro importante obiettivo di questa tesi ha riguardato lo sviluppo della prima sintesi di α -nitroepossidi aromatici enantiomericamente arricchiti. A tale scopo, è stata ideata una risoluzione cinetica di α -nitroepossidi aromatici con anilina.⁷ Abbiamo inoltre dimostrato per la prima volta l'utilità sintetica degli epossidi chirali così ottenuti: questi sono stati trasformati in *anti*-1,2-amino alcoli, utilissimi composti, attraverso una reazione one-pot stereoselettiva di apertura di anello seguita da riduzione.

Infine, è stata realizzata la prima reazione di α -idrossilazione enantioselettiva di β -chetoammidi sostituite in posizione α , sfruttando un organocatalizzatore, l'idrochinina, ed un ossidante, il *tert*-butil idroperossido, entrambi disponibili in commercio. Questa metodologia permette di ottenere facilmente alcoli terziari aventi un centro stereogenico tetrasostituito, recante un gruppo chetonico ed un gruppo ammidico, trasformabili chemoselettivamente.⁸

¹ (a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; (b) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2007**.

² (a) L. Lu, X. L. An, J. R. Chen, W. J. Xiao, *Synlett* **2012**, 23, 490; (b) E. Marqués-López, R. P. Herrera, *Current Organic Chemistry* **2011**, 15, 13, 2311; (c) A. Lattanzi, *Chem. Commun.* **2009**, 1452; (d) S. Meninno, A. Lattanzi, *Chem. Comm.* **2013**, **49**, 3821; (e) J.L. Zhu, Y. Zhang, C. Liu, A. Zheng, W. Wang, *J. Org. Chem.* **2012**, 21, 77, 9813; (f) C. S. Cucinotta, M. Kosa, P. Melchiorre, A. Cavalli, F. L. Gervasio, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 7913.

³ For reviews see: (a) M. Bella, T. Gasperi, *Synthesis* **2009**, 10, 1583; (b) C. Hawner, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7295; (c) J. P. Das, I. Marek, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4593.

⁴ (a) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115; (b) N. Shindoh, Y. Takemoto, K. Takasu, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12168; (c) S. F. Mayer, W. Kroutil, K. Faber, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 332; (d) D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2365.

⁵ S. Meninno, G. Croce, A. Lattanzi, *Org. Lett.* **2013**, 15, 3436.

⁶ S. Meninno, T. Fuoco, C. Tedesco, A. Lattanzi, *Org. Lett.* **2014**, 16, 4746.

⁷ S. Meninno, L. Napolitano, A. Lattanzi, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 5, 124.

⁸ C. De Fusco, S. Meninno, C. Tedesco, A. Lattanzi, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 896.