

Riassunto

Introduzione

Lo scopo di questa tesi è stato quello di esplorare diverse aree della chimica organica in cui è necessario considerare lo stereocontrollo nella progettazione di processi chimici e/o di aggregati molecolari. Pertanto, è stata studiata la stereoselettività nella sintesi asimmetrica di composti organometallici, nella sintesi totale di prodotti naturali bioattivi e nella formazione di composti chirali, la cui chiralità è dovuta alla presenza di arrangiamenti di legami idrogeno intramolecolare.

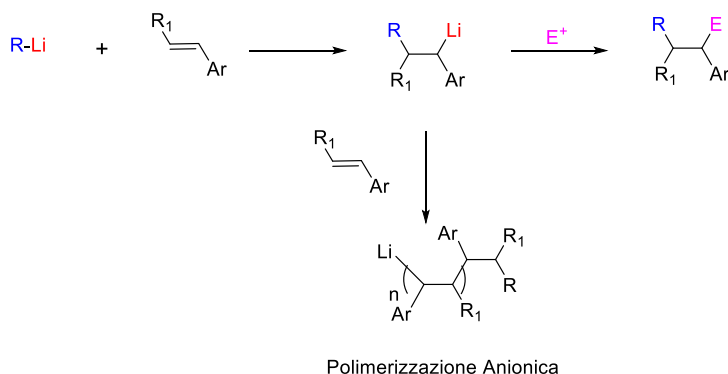
In particolare, in questa tesi sono stati affrontati tre diversi progetti. Lo studio metodologico della reazione di carbolitiazione di 1-aril-1-alchenil *N,N'*-dietilcarbammati, anche in maniera enantioselettiva, la sintesi asimmetrica di prodotti naturali con attività fitotossica e, infine, la sintesi e l'analisi NMR di triuree cicliche che mostrano ciclochiralità in virtù della sola presenza di un sistema ciclico di legami a idrogeno.

Carbolitiazioni Regio- e Stereoselettive di 1-Aril-1-Alchenil N,N'-Dietilcarbammati

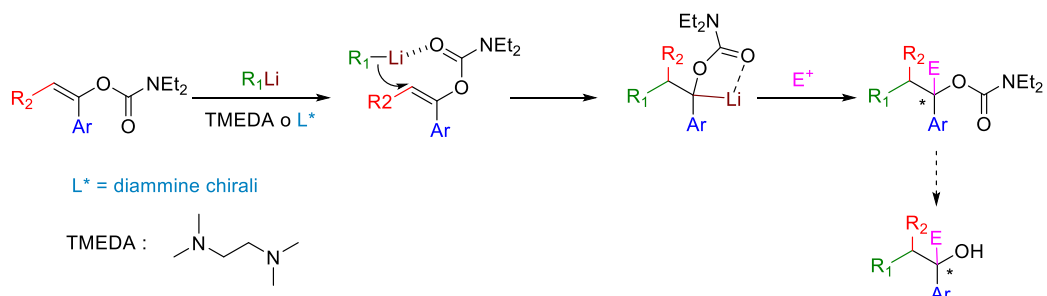
La carbolitiazione di olefine stireniche rappresenta un'interessante metodologia sintetica, poiché offre la possibilità di preparare composti aromatici altamente funzionalizzati. Questa trasformazione genera una specie benzillitio che, attraverso una reazione tandem di carbolitiazione e intrappolamento con elettrofili consente l'efficiente formazione regioselettiva di due nuovi legami e di uno o due nuovi stereocentri. Una potenziale limitazione all'applicazione della carbolitiazione come metodo sintetico deriva dalla difficoltà di controllare la reattività dell'intermedio organolitio verso il substrato insaturo. Infatti, l'intermedio litato può reagire con una seconda molecola del substrato olefinico, innescando un processo di polimerizzazione anionica indesiderato (Schema 1). Per reazioni di carbolitiazione sinteticamente utili, è necessaria una speciale stabilizzazione

dell'intermedio benzillitio. Tale stabilizzazione può essere ottenuta attraverso la coordinazione intra- o intermolecolare dell'organolitio, che avviene in presenza di gruppi chelanti prossimali all'alchene reagente, e/o per mezzo di leganti bidentati come le diammine.

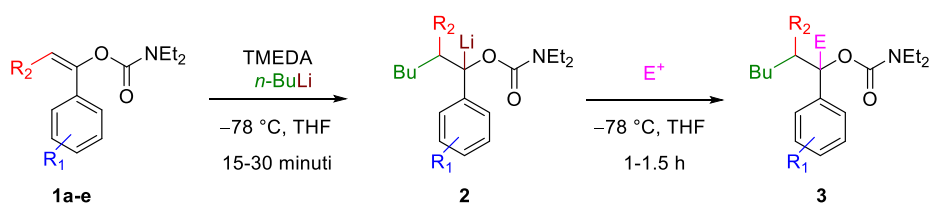
In questo progetto è stato condotto uno studio metodologico sul processo tandem di carbolitiazione-intrappolamento con elettrofili di 1-aryl-1-alchenil *N,N'*-diethylcarbammati, presi come substrati modello, studiando anche l'influenza dei sostituenti sull'anello aromatico dei materiali di partenza sottoposti a carbolitiazione. Questa trasformazione permette di sintetizzare carbammati benzilici trisostituiti, che sono precursori diretti degli alcoli benzilici terziari, subunità strutturali comuni nei composti bioattivi presenti in natura (Schema 2). La presenza del gruppo coordinante carbamoilico sul doppio legame degli 1-aryl-1-alchenil *N,N'*-diethylcarbammati è essenziale per impedire la polimerizzazione e promuovere la reazione di carbolitiazione, attraverso la pre-coordinazione del reagente litato con l'eteroatomo. La reazione tandem di carbolitiazione con elettrofili è stata eseguita aggiungendo *n*-BuLi (1,1 eq.) ad una soluzione di 1-aryl-1-alchenil *N,N'*-diethylcarbammati e TMEDA a -78 °C in atmosfera anidra ed inerte. Dopo l'aggiunta dell'alchillitio sul doppio legame, è stato aggiunto un eccesso di elettrofili (3,0 eq.) che ha permesso di ottenere i carbammati benzilici trisostituiti (Schema 3). I carbammati benzilici trisostituiti sintetizzati con diversi elettrofili sono riportati in Figura 1.



Schema 1. Reazione di carbolitiazione.



Schema 2. Processo di carbolitiazione-intrappolamento di 1-aril-1-alchenil N,N' -dietilcarbammati.



Schema 3. Reazione tandem di carbolitiazione-intrappolamento con elettrofilii.

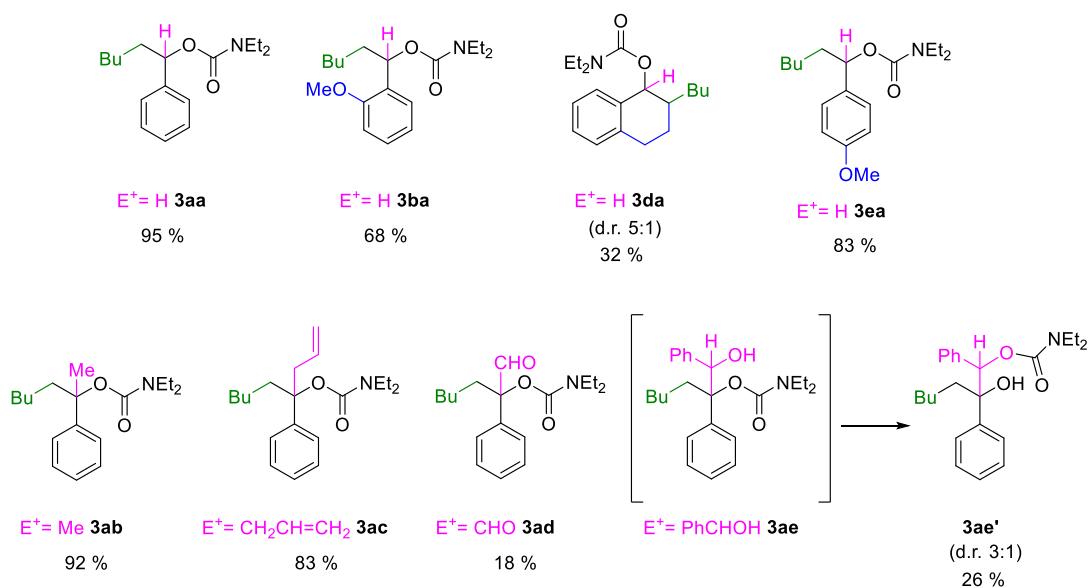
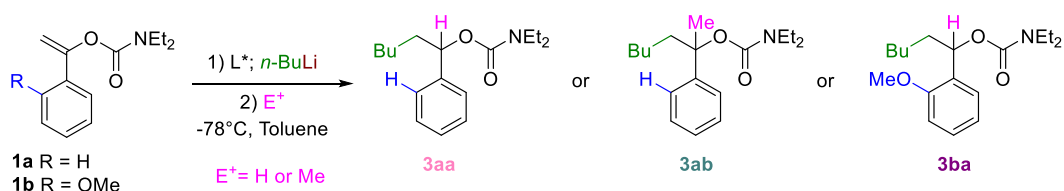


Figura 1. Carbammati benzilici trisostituiti sintetizzati.

Questa trasformazione è stata studiata anche in una versione enantioselettiva, utilizzando leganti chirali con l'obiettivo di fornire un'induzione asimmetrica, ottenendo così carbammati benzilici terziari enantioarricchiti (Schema 4). Le diammine chirali utilizzate sono state (+)-sparteina (**L1**), 2,2-Bis((4*S*)-(-)-4-isopropilossazolina)propano (**L2**), 2,2'-isopropilidenebis[(4*S*)-4-*tert*-butil-2-ossazolina] (**L3**) e (*S,S*)-2,2-bis(4-fenil-2-ossazolin-2-il)propano (**L4**) (Figura 2). In particolare, questa classe di leganti BOX non è mai stata utilizzata per questo tipo di reazioni prima d'ora. Nella versione enantioselettiva, la reazione è stata effettuata aggiungendo il substrato (**1a-b**) (1.0 eq.) ad una soluzione di *n*-BuLi (1.1 eq.) e il legante chirale (1.1 eq.) a -78 °C in atmosfera inerte. Dopo lo stadio di carbolitizzazione, il reagente elettrofilo (3.0 eq.) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione per ca. 1 ora, portando al prodotto desiderato. I migliori risultati sono stati ottenuti utilizzando **L2** in toluene anidro, fornendo il 22% di e.e. utilizzando sia MeOH che MeI come elettrofili e partendo dal substrato **64a**.



Schema 4. Processo enantioselettivo di carbolitizzazione-intrappolamento.

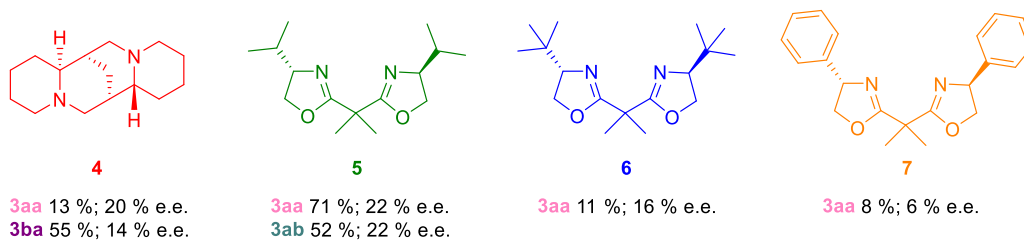
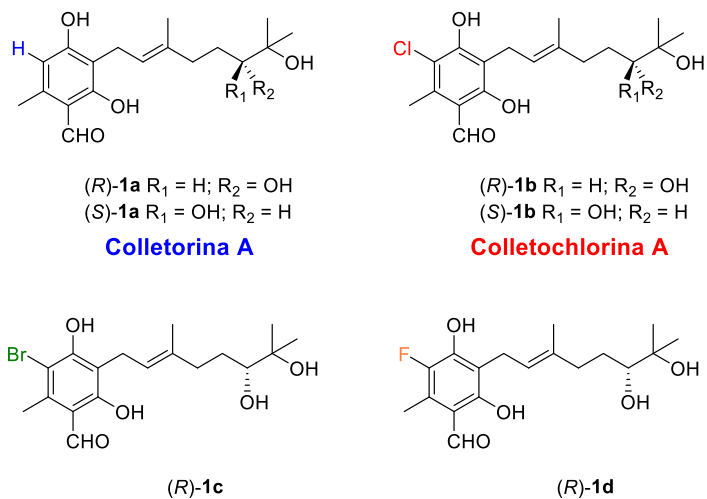


Figura 2. Diammine chirali usate come leganti nella carbolitizzazione enantioselettiva.

Sintesi Asimmetrica delle Fitotossine Fungine Colletoclorina A and Radicinina

I funghi costituiscono una fonte essenzialmente infinita di metaboliti bioattivi, che spesso mostrano un'attività fitotossica. Una delle applicazioni più interessanti delle fitotossine fungine risiede nello sviluppo di bioerbicidi, che mostrano una tossicità inferiore o nulla, e quindi un minore impatto ambientale ed ecologico, rispetto ai tradizionali pesticidi sintetici. In particolare, in questo lavoro di tesi abbiamo trattato il metabolita fungino colletoclorina A (**1b** in Figura 3), che ha mostrato attività fitotossica contro la pianta infestante *Ambrosia artemisiifolia*, e la fitotossina radicinina (**2a** in Figura 4) attiva contro la pianta infestante *Cenchrus ciliaris*. Grazie alla loro forte attività e selettività questi due composti sono candidati promettenti come erbicidi naturali per il controllo di queste piante infestanti. Al fine di saggiare le proprietà biologiche e in particolare, per sviluppare bioerbicidi target-specifici per piante invasive, è necessario avere quantità dei composti molto più grandi di quelle ottenibili da fonti naturali. Per questo motivo, lo sviluppo di un'efficiente sintesi totale di questi prodotti naturali è apparso obbligatorio. Pertanto, è stata progettata una nuova sintesi stereoselettiva di entrambi gli enantiomeri della colletoclorina A (**1a**) e della colletoclorina A (**1b**), nonché dei loro analoghi bromurato (**1c**) e fluorurato (**1d**), in forma otticamente attiva (Figura 2.4), con l'obiettivo di studiare l'effetto sia della stereochimica assoluta che della natura dell'alogeno sulle proprietà biologiche di questa classe di fitotossine. Inoltre, è stata ideata un'efficiente strategia sintetica per preparare la (\pm)-radicinina (**2a**) e il suo immediato precursore biosintetico, la (\pm)-3-deossiradicinina (**2b**), (Figura 2.5).

L'approccio retrosintetico per preparare la colletoclorina A (**1a**) e i suoi analoghi si basa sulla disconnessione della struttura di **1a-d** in un precursore aromatico e una catena laterale otticamente attiva, che possono essere riunite attraverso una reazione di cross-coupling (Schema 5).



Analoghi non naturali

Figura 3. Struttura di entrambi gli enantiomeri di collettorina A (**1a**) e colletochlorina A (**1b**) e degli analoghi alogenati non naturali (**1c** e **1d**), preparati in forma otticamente attiva.

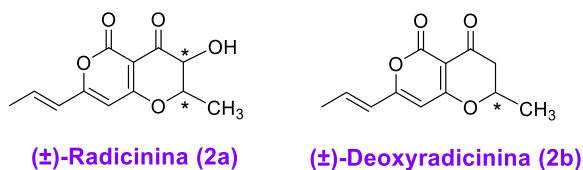
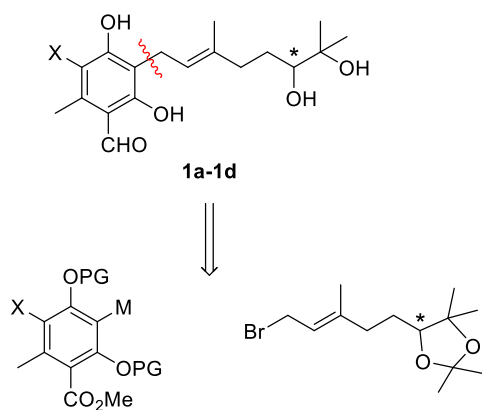
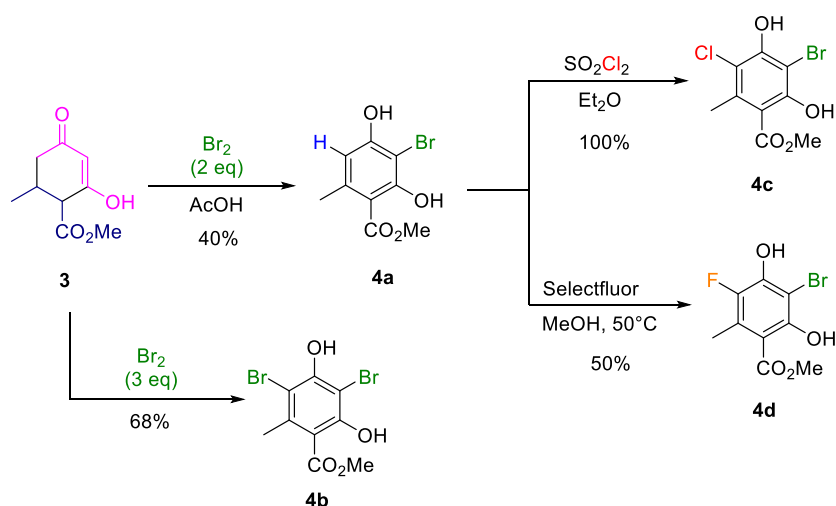


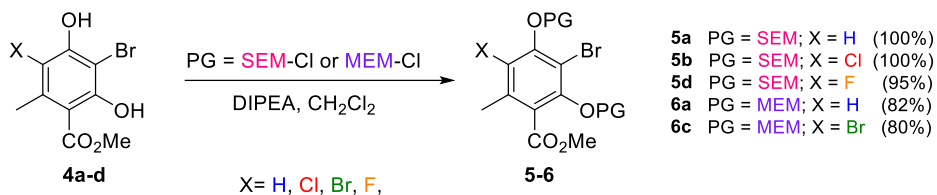
Figura 4. Strutture di (\pm) -radicinina (**2a**) e (\pm) -3-deossiradicinina (**2b**).



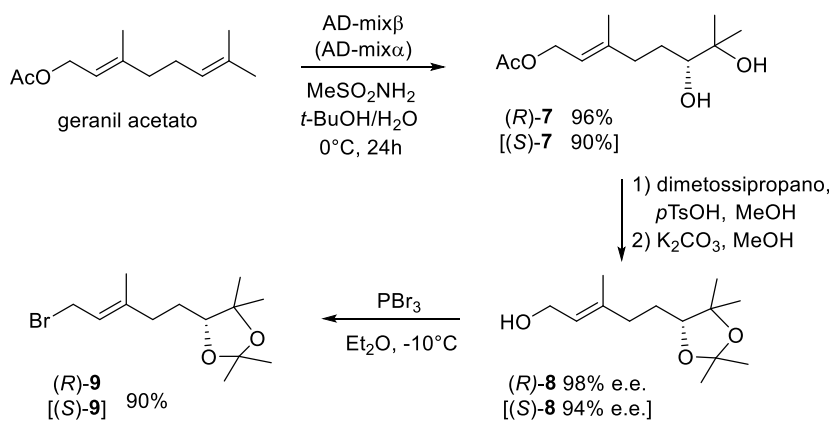
Inizialmente sono state preparate le porzioni aromatiche funzionalizzate, quindi **3** è stato bromurato e aromatizzato con 2 o 3 equivalenti di bromo per dare **4a** e **4b**. Il composto **4a** è stato clorurato per dare **4c** o fluorurato per dare **4d** (Schema 6). In seguito i gruppi fenolici sono stati protetti come SEM- o MEM-eteri (Schema 7). Entrambi gli enantiomeri della catena laterale sono stati sintetizzati in alta resa, alta stereoselettività e completa regioselettività mediante diidrossilazione asimmetrica di Sharpless a partire dall'acetato di geranile. I dioli **7** sono stati protetti come chetali e i gruppi esterei sono stati idrolizzati per dare gli alcoli **8**, che sono stati trasformati nei bromuri **9** (Schema 8). Nella reazione di accoppiamento, i benzoati **5-6** sono stati trasformati nei corrispondenti cuprati misti di Gilman che sono stati trattati con i bromuri **9** per fornire i prodotti di accoppiamento desiderati (Schema 9). La funzione esterea è stata poi trasformata in aldeide (Schema 10) e la deprotezione dei gruppi idrossilici è stata effettuata con TBAF e acido solforico quando il gruppo protettore era SEM e con HCl quando il gruppo protettore era MEM (Schema 11). In questo modo tutti i composti desiderati **1a-d** sono stati ottenuti in rese da moderate a buone. Infine, i composti sintetizzati sono stati sottoposti a saggi di bioattività. In particolare, sono state valutate le loro fitotossicità e attività insetticida. In entrambi i casi, l'enantiomero naturale della colletoclorina A, (*R*)-**1b**, ha mostrato l'attività più forte.



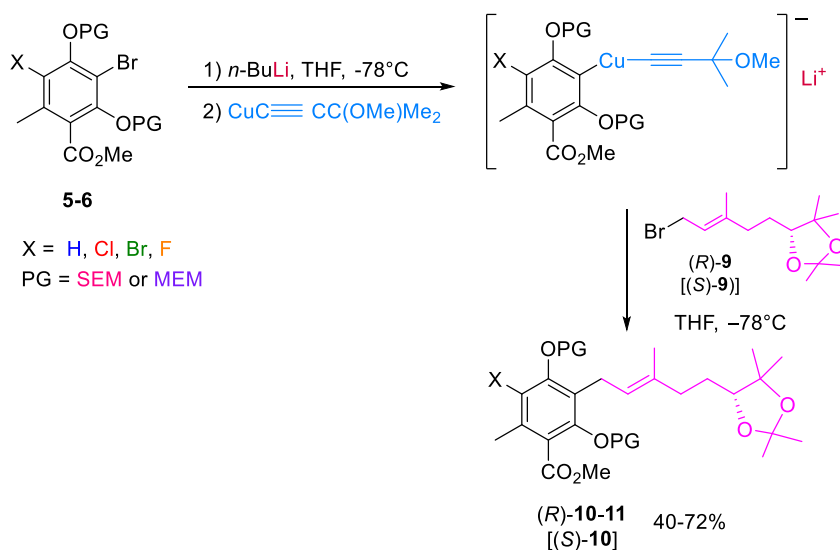
Schema 6. Preparazione delle porzioni aromatiche funzionalizzate **4a-d**.



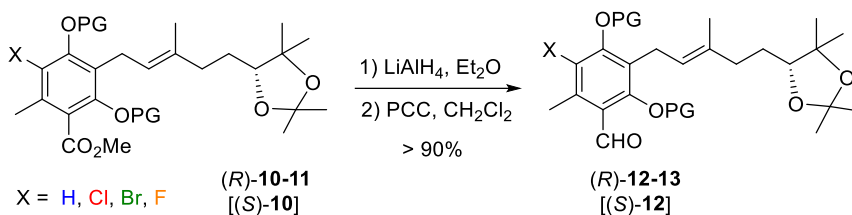
Schema 7. Reazioni di protezione delle porzioni fenoliche.



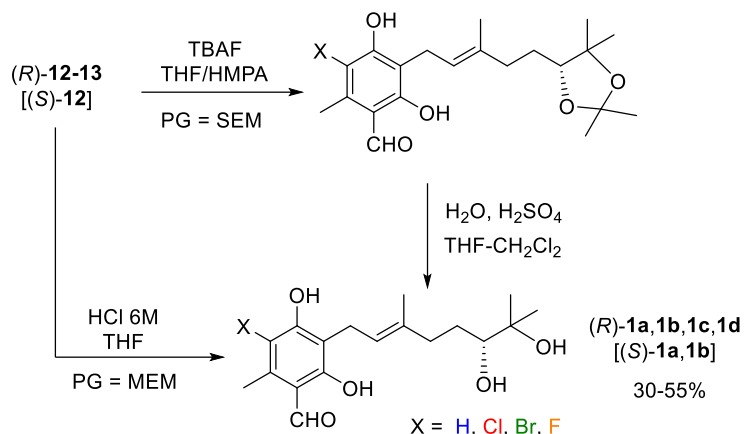
Schema 8. Sintesi asimmetrica della catena laterale.



Schema 9. Reazioni di cross-coupling.

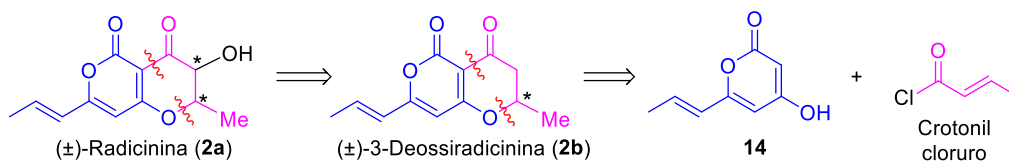


Schema 10. Conversione del gruppo estereo in aldeide.



Schema 11. Passaggi finali della sintesi totale.

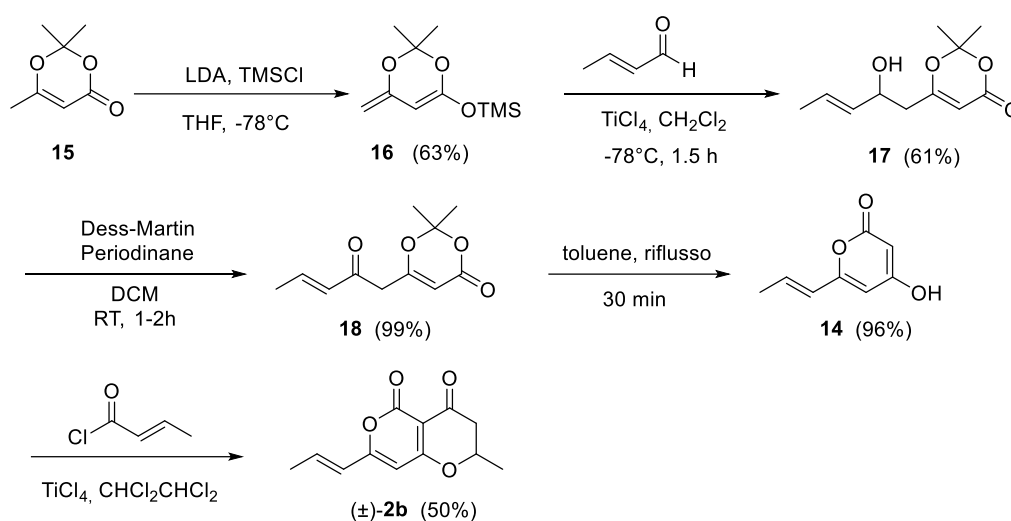
L'approccio sintetico proposto per preparare la (\pm)-radicinina (**2a**) e il suo precursore biosintetico, la (\pm)-deossiradicinina (**2b**), si è basato sulla disconnessione della loro struttura nel piranone **14** e nel cloruro di crotonile (Schema 12).



Schema 12. Analisi retrosintetica.

Di conseguenza, **15** è stato enolizzato con LDA a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in THF anidro e intrappolato con TMSCl, fornendo il silil dienoletere **16** con il 63 % di resa. Poi **16** è stato fatto reagire con crotonaldeide attraverso la reazione di condensazione aldolica di Mukaiyama in presenza di TiCl_4 in DCM a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, fornendo l'alcol **17** con il 61% di resa. L'ossidazione di **17** ha

dato origine al corrispondente chetone **18** in resa quantitativa. Quest'ultimo composto, per riscaldamento in toluene, ha eliminato spontaneamente acetone ed è stato ciclizzato, fornendo l'idrossipirone **14** con il 96 % di resa. Infine, l'acilazione di **14** con crotonil cloruro, seguita da addizione di Michael intramolecolare in situ da parte della funzione idrossilica, ha fornito la desossiradicinina desiderata ((±)-**2b**) con il 50 % di resa (resa totale 18 %) (Schema 13). I tentativi di preparare la (±)-radicinina (**2a**) sono stati purtroppo inconcludenti.



Schema 13. Sintesi di (±)-3-deossiradicinina (**2b**).

Infine, il composto (±)-**2b** è stato sottoposto a saggi per l'attività fitotossica sulla pianta nappola perenne (*C. ciliaris*) e la sua attività è stata valutata in confronto a quella dimostrata dal metabolita naturale radicinina (**2a**). Si è riscontrato che l'attività del composto (±)-**2b** è paragonabile a quella della radicinina naturale otticamente attiva (**2a**) (Figura 3), molto più difficile da ottenere sia da colture fungine che da sintesi totale, permettendo così di prevedere il suo utilizzo su larga scala come bioerbicida selettivo al posto della radicinina stessa.

Ciclochiralità Emergente da Network di Legami a Idrogeno in Oligouree Cicliche

Infine, è stato studiato l'emergere della ciclochiralità in aggregati molecolari. La ciclochiralità è stata definita classicamente come un'isomeria che si verifica quando arrangiamenti ciclici di stereocentri sono associati a sistemi ad anello. In questo caso, tale affascinante proprietà è stata valutata attraverso la costruzione di un nuovo motivo conformazionale ottenuto sintetizzando oligouree cicliche basate sulla struttura TACN (Figura 5). È degno di nota sottolineare che in questo tipo di molecole, la ciclochiralità emerge solo in virtù della presenza di un network ciclico di legami a idrogeno intramolecolare, il cui instaurarsi è stato rilevato per mezzo di esperimenti NMR. Questa nuova classe di composti potrebbe essere utilizzata in futuro come organocatalizzatori in sintesi asimmetrica o come molecole host enantiospecifiche, aprendo un nuovo campo della chimica organica.

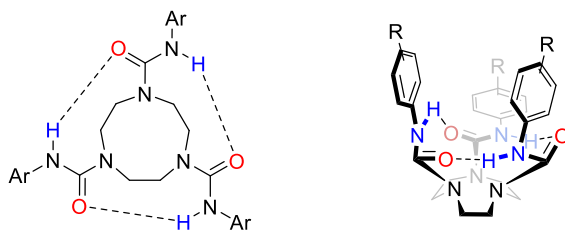


Figura 5. Triuree ciclochirali basate sulla struttura TACN.

Se le molecole sono ciclochirali i protoni metilenici sui ponti etilenici dello scheletro amminico (ciclo TACN) diventano diastereotopici, sperimentando ambienti chimici distinti, mostrando così un diverso spostamento chimico nello spettro $^1\text{H-NMR}$. Pertanto, il network ciclico di legami a idrogeno, così come la ciclochiralità, può essere rilevato e analizzato utilizzando la spettroscopia NMR. Inoltre, l'uso delle tecniche VT-NMR permette di condurre studi cinetici sul processo di enantiomerizzazione delle strutture ciclochirali. Infatti, i loro atomi sono in scambio dinamico in virtù dell'interconversione dei due enantiomeri quando la velocità di scambio è paragonabile al tempo dell'NMR. Quando subiscono uno scambio lento, gli spettri NMR delle triuree basate sulla struttura TACN (Figura 5) mostrano quattro segnali distinti per ciascuno dei protoni metilenici sull'anello

della triammina. Infatti, tali protoni si trovano in differenti ambienti a seconda dell'orientamento dell'arrangiamento dei legami a idrogeno, ossia se è in senso orario o antiorario, cioè se si tratta di un enantiomero o del suo antipodo. Si può supporre che il meccanismo di racemizzazione avvenga tramite l'inversione bowl-to-bowl dell'anello o tramite l'inversione della direzionalità del network di legami a idrogeno, risultante dalla rotazione di 180° delle catene laterali. Ognuno di questi meccanismi potrebbe portare alla formazione dell'enantiomero opposto. Quindi, in un enantiomero H₁ sarà vicino al protone ureico di una catena laterale, mentre H₂ sarà vicino al carbonile della catena laterale adiacente, viceversa si verificherà nell'altro enantiomero (Figura 6). Così, la ciclochiralità potrà essere rilevata dalla presenza di quattro picchi protonici distinti a bassa temperatura, che si allargano e si fondono in un singoletto ad alta temperatura.

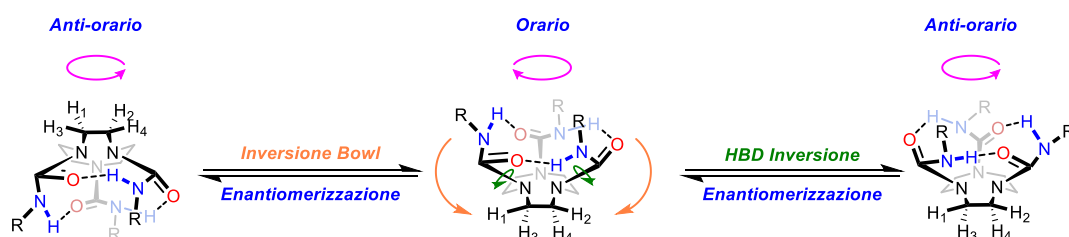
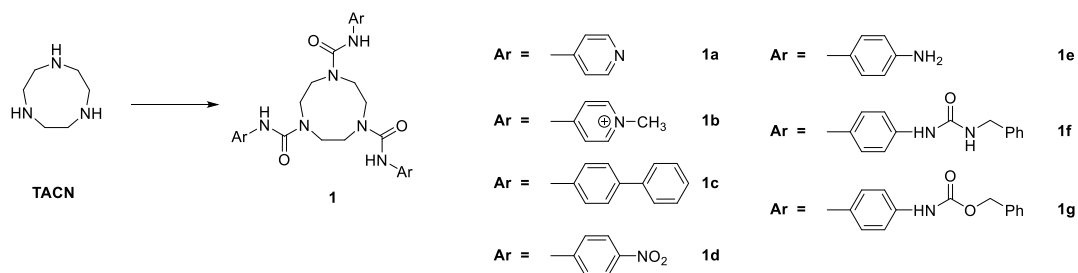


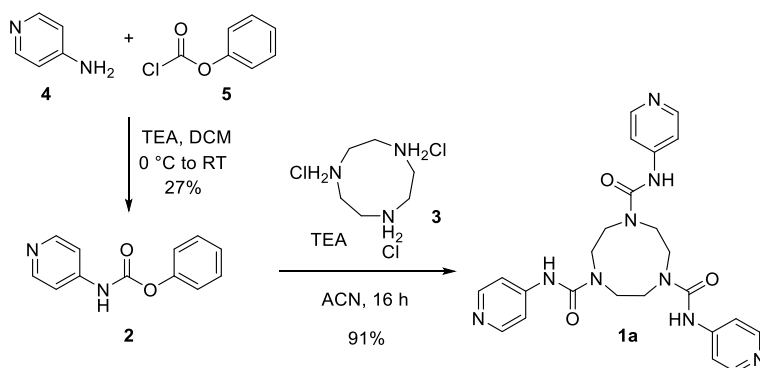
Figura 6. Meccanismi suggeriti per la racemizzazione delle oligoureie cicliche basate sulla struttura TACN.

Questo progetto è stato finalizzato alla preparazione di triuree ciclochirali, che possiedono un arrangiamento di legami a idrogeno sufficientemente forte da impedire la racemizzazione a temperatura ambiente, rendendo così i due enantiomeri separabili e utili per le funzioni sopra menzionate. A tal fine è stata valutata l'influenza elettronica del gruppo aromatico sulla forza dell'arrangiamento di legami a idrogeno, quindi sulla ciclochiralità, variando il sostituente sull'arene. Di conseguenza, si dovevano sintetizzare diverse triuree cicliche diversamente *para*-sostituite sull'anello fenilico (Schema 3.1). Poi si doveva analizzare i composti ottenuti attraverso la spettroscopia NMR, in particolare utilizzando VT-NMR per determinare la barriera energetica nel processo di interconversione tra gli enantiomeri.



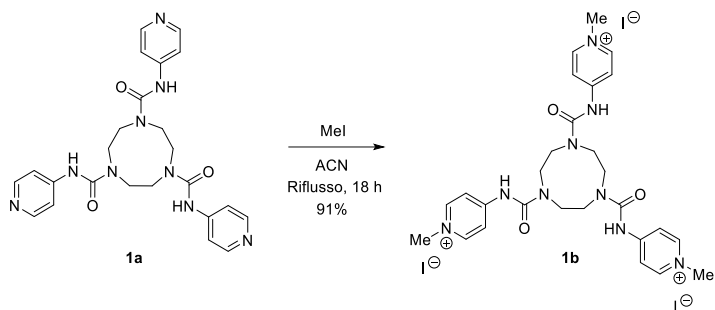
Scheme 14. Triuree cicliche diversamente *para*-sostituite sull'anello fenilico.

Purtroppo, solo le sintesi dei composti **1a**, **1b** e **1g** hanno avuto successo. In particolare, **1a** è stato preparato con il 91% di resa per reazione dell'1,4,7-triazacyclononano triidrocloreuro (TACN·3HCl) (**3**) con un eccesso (4.5 eq.) di carbammato **2** in ACN anidro e in presenza di TEA a RT. A sua volta, il composto **2** è stato ottenuto con il 27% di resa facendo reagire la 4-amminopiridina (**4**) con fenilcloroformiato (**5**) a RT in presenza di TEA, aggiunta a 0 °C, in DCM anidro (Schema 15).



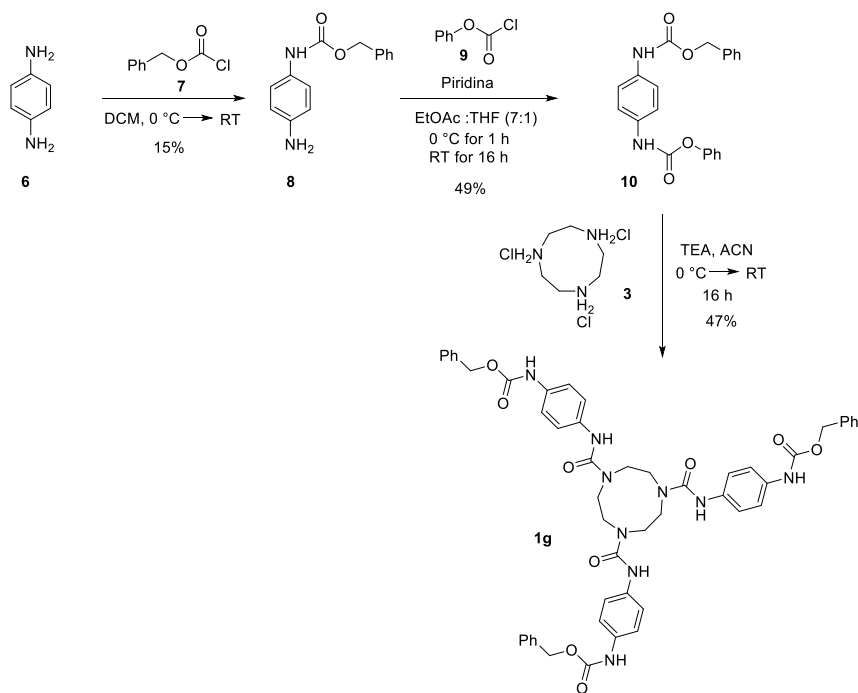
Scheme 15. Sintesi del composto **1a**.

Successivamente, il composto **1b** è stato ottenuto con il 91% di resa trattando **1a** con MeI in ACN anidro a riflusso per 18 ore (Schema 16).



Schema 16. Sintesi del composto **1b**.

Infine, è stato preparato il composto **1g** come indicato nello Schema 17. La reazione dell'1,4-diamino benzene (**6**) in DCM anidro con benzil cloroformiato (**7**), aggiunto a 0 °C, ha dato luogo all'ammina mono-Cbz protetta **8** con il 15% di resa. Quindi l'**8** è stato fatto reagire con un leggero eccesso di fenil cloroformiato (**9**) in presenza di piridina e in una miscela di THF e EtOAc (1:7). Questa reazione è stata eseguita a 0 °C per 1 ora e poi a RT per 16 ore e ha permesso di ottenere il prodotto desiderato (**10**) come solido bianco con il 49% di resa. Successivamente un eccesso di **10** è stato fatto reagire con l'1,4,7-triazaciclonano triidrocloreuro (**3**) in presenza di TEA in ACN anidro, portando alla preparazione della triurea **1g** ottenuta con il 47% di resa come determinato dall'NMR del grezzo. I composti **1a** e **1g** hanno mostrato ciclochiralità attraverso analisi ¹H-NMR a temperatura ambiente. Inoltre, l'analisi della forma di riga degli spettri VT-NMR e il successivo Eyring plot hanno permesso di determinare la barriera di racemizzazione per il composto **1a**, che è stata trovata essere 65.0 kJ·mol⁻¹. Purtroppo, questo valore di energia è ancora troppo basso per consentire la separazione tra gli enantiomeri, che si verifica se $\Delta G^\ddagger \geq 96\text{-}100 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.



Schema 17. Sintesi del composto **1g**.

Conclusioni

In questa tesi è stato esplorato lo stereocontrollo in diversi processi asimmetrici. Nel primo progetto, è stata studiata la reazione di carbolitiazione tandem di 1-aryl-1-alchenil *N,N'*-diethylcarbammati seguita da successivo intrappolamento con elettrofili. In particolare, è stato studiato l'uso di diversi elettrofili e sono state ottimizzate le condizioni di reazione. Questa procedura ha fornito un metodo per la costruzione di carbammati benzilici trisostituiti, precursori diretti di alcoli benzilici terziari, in un singolo processo, creando un carbonio quaternario chirale in α all'ossigeno. La reazione di carbolitiazione-intrappolamento è stata eseguita anche in maniera enantioselettiva utilizzando diammine chirali. Nel secondo progetto è stata riportata la prima sintesi asimmetrica e versatile dei prodotti naturali colletoclorina A e colletorina A e dei loro analoghi alogenati non naturali, con un metodo altamente enantioselettivo. Inoltre, è stata sviluppata una nuova e versatile

strategia sintetica per la preparazione della (\pm)-deossiradicinina, il precursore biosintetico della fitotossina radicinina. Nel terzo progetto sono state sintetizzate nuove triuree ciclochirali basate sulla struttura TACN. Questo insolito tipo di chiralità si rivela in queste strutture utilizzando la spettroscopia NMR, anche se la barriera di racemizzazione trovata è ancora troppo bassa per consentire la separazione enantiomerica delle oligouree ciclochirali preparate.