



DIPARTIMENTO DI CHIMICA E BIOLOGIA

Corso di Dottorato in “Chimica” - XXXIII Ciclo

Abstract

**NUOVE APPLICAZIONI DI SURROGATI
DI ESTERI E AMMIDI IN SINTESI
ORGANICA**

Tutor:
Prof. Alessandra Lattanzi

Studente di Dottorato:
Chiara Volpe

Co-Tutor:
Prof. Amedeo Capobianco

Coordinatore:
Prof. Claudio Pellecchia

ABSTRACT

Gli esteri/ammidi mascherati sono molecole dotate di grande potenziale nel campo della sintesi organica. Questo progetto di dottorato, che si inserisce nel campo della catalisi organica non covalente, è stato ideato con l'obiettivo di sfruttare esteri/ammidi mascherati insaturi (**a**) e metilenici (**b**) (Figura A) come materiali di partenza per la sintesi di diverse classi di composti organici in reazioni one-pot.

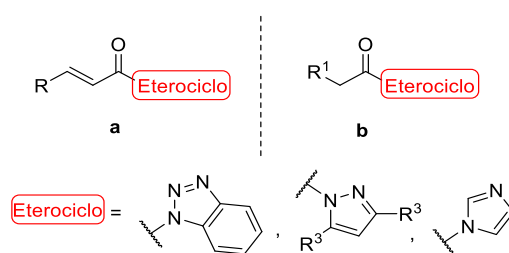


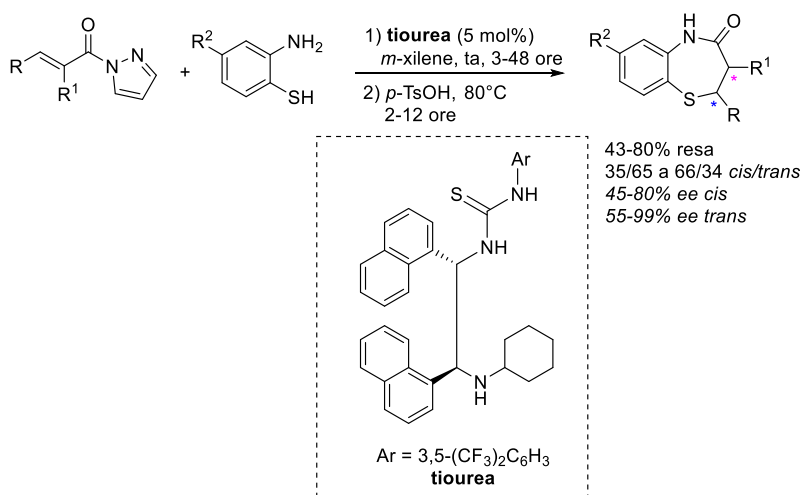
Figura A. Struttura generale di esteri/ammidi mascherati α,β -insaturi (a) e metilenici (b).

Gli esteri/ammidi mascherati (Figura A) presentano alcune caratteristiche che li rendono i substrati ideali per la realizzazione di sequenze organocatalitiche one-pot. In primo luogo, grazie alla presenza dell'eterociclo azotato, essi sono più reattivi rispetto ai corrispondenti esteri e ammidi: l'eterociclo infatti "sottrae" densità elettronica alla molecola, determinando dunque una maggiore elettrofilicità della posizione β nel reagente **a** o una maggiore acidità dei protoni in α nei substrati di tipo **b**. Inoltre l'eterociclo offre la possibilità di ulteriori interazioni di legame idrogeno con l'organocatalizzatore, dando luogo a stati di transizione più rigidi e organizzati che garantiscono generalmente una migliore stereoselettività dei processi. Un'altra importante proprietà di questi composti, dovuta all'abilità dell'eterociclo come gruppo uscente, è la possibilità di ripristinare facilmente la funzionalità esterea o ammidica attraverso reazioni di sostituzione nucleofila acilica (da cui il nome "esteri/amidi mascherati").

Sfruttando tali composti è stato possibile ottenere prodotti ciclici di diversa natura e dimensione (come benzotiazepine e pirazolidinoni biciclici) e composti aciclici, come immine, β -amminoalcoli e nitroni.

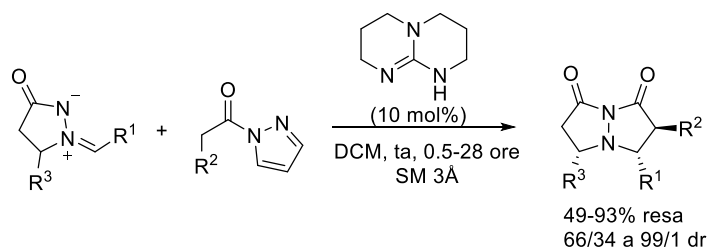
In questa tesi di dottorato è stata messa a punto la prima sequenza organocatalitica a cascata di sulfa-Michael/lattamizzazione per la sintesi di *cis*- e *trans*-1,5-benzotiazepine 2,3-diaril sostituite, a partire da *N*-acilpirazoli α,β -insaturi *trans*-2,3-disostituiti e *o*-amminotiofenoli. I due step sono catalizzati rispettivamente da una tiourea bifunzionale e acido *p*-toluensolfonico. La metodologia sviluppata ha fornito l'accesso a entrambi i diastereoisomeri del prodotto, non protetti all'azoto, con risultati soddisfacenti (Schema A).

Inoltre è stato dimostrato che i prodotti ottenuti possono essere immediatamente funzionalizzati per ottenere librerie di composti per test biologici.



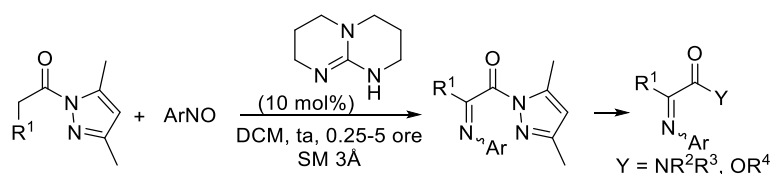
Schema A. Sintesi di *cis*- e *trans*-1,5-benzotiazepine 2,3-diaril sostituite sfruttando *N*-acilpirazoli α,β -insaturi.

Per quanto riguarda l'utilizzo dei composti metilenici di tipo **b**, la maggiore acidità dei protoni in alfa consente facilmente la formazione di un enolato, il quale può reagire con un opportuno elettrofilo creando un primo prodotto di addizione. La presenza di un ulteriore sito nucleofilo su questo prodotto può poi determinare una ciclizzazione intramolecolare con conseguente formazione di un composto eterociclico. In questo contesto è stata sviluppata una cicloadizione one-pot [3+2] di azometinimmine cicliche e *N*-acilpirazoli per la sintesi diastereoselettiva di pirazolidinoni biciclici (Schema B). A differenza dei precedenti di letteratura, la presente metodologia si basa sull'utilizzo, in condizioni blande, di reagenti facilmente accessibili e quantità catalitiche di una base commerciale a basso costo.



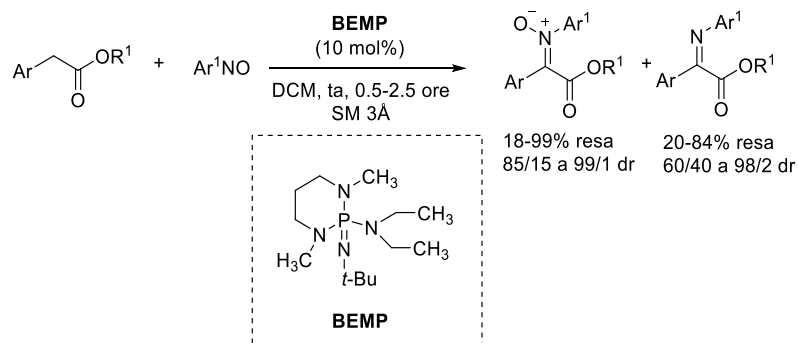
Schema B. Sintesi diastereoselettiva di pirazolidinoni biciclici.

Se il primo prodotto di prima addizione non può dare ulteriori reazioni, la presenza dell'eterociclo consente di effettuare successive semplici elaborazioni per la sintesi, ad esempio, di esteri e ammidi. A questo proposito è stata messa a punto la sintesi semplice e diretta di derivati di α -imminoesteri sfruttando la reazione di acilpirazolammidi con nitrosoareni: l'addizione dell'enolato al nitrosoarene elettrofilo, seguita da disidratazione, porta alla formazione di questo tipo di prodotti. Inoltre gli α -immino *N*-acilpirazoli, una nuova classe di composti mai riportati finora in letteratura, rappresentano degli utili intermedi sintetici per successive manipolazioni one-pot (Schema C).



Schema C. α -Imminazione di *N*-acilpirazoli con nitrosoareni e successive funzionalizzazioni one-pot.

Infine è stato scoperto che l'utilizzo di esteri arilacetici al posto degli acilpirazoli, in reazione con nitrosoareni, porta a risultati interessanti: a seconda dei sostituenti sull'anello aromatico dell'estere, e quindi dell'acidità dei protoni in alfa, il sistema catalitico fornisce nitroni o immine con buona selettività nella maggior parte dei casi (Schema D). La presente metodologia rappresenta una facile via di accesso a nitroni e immine in condizioni blande e con reagenti facilmente disponibili. I nitroni rappresentano degli utili materiali di partenza in reazioni di cicloaddizione per la sintesi di eterocicli azotati.



Schema D. Sintesi di nitroni e immine attraverso la reazione di esteri arilacetici e nitrosoareni.