



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

Dipartimento di Biologia e Biotecnologie “L. Spallanzani”

Laurea Magistrale in Biotecnologie Avanzate

Dipartimento di Chimica Organica

Sintesi e caratterizzazione di scaffold spirolattamici
enantioarricchiti tramite ciclizzazione a cascata
mediata da complessi di iridio

Relatore:

Professore Alessio Porta

Correlatore:

Tommaso Massimini

Tesi Sperimentale di

Michele Songini

Anno Accademico 2025/2026

Legenda

<u>1) Introduzione</u>	1
2.1 <i>Ciclizzazioni policicliche enzimatiche</i>	1
2.2 <i>Ciclizzazioni policicliche mediate da metalli</i>	14
2.3 <i>Spirolattami: sintesi ed usi</i>	21
2.4 <i>Iridio: reazioni asimmetriche</i>	28
2) Scopo della tesi	35
2.1 <i>Scopo della tesi</i>	35
2.2 <i>Retrosintesi</i>	38
2.3 <i>Meccanismi di reazione</i>	39
2.3.1 <i>Sintesi del vinil ioduro</i>	39
2.3.2 <i>Reazione di Wittig</i>	40
2.3.3 <i>Coupling di Suzuki</i>	41
2.3.4 <i>Sintesi dell'acido idrossammico</i>	42
2.3.5 <i>Sintesi del diossazolone</i>	43
3) Procedure operative	44
3.1 <i>Metodi generali</i>	44

<i>3.2 Legenda</i>	45
<i>3.3 Sintesi e caratterizzazione dei substrati</i>	46
4) Risultati e discussione	74
<i>4.1 Ciclizzazioni: studi di ottimizzazione</i>	74
<i>4.2 Ciclizzazione: substrate scope</i>	77
5) Conclusioni	80
6) Bibliografia	83

1) Introduzione

1.1 Policiclizzazioni enzimatiche

Le strutture policicliche costituiscono una delle classi architetturali più diffuse e rilevanti tra i prodotti naturali. Sono formate da due o più anelli condensati, fusi o connessi tra loro, che possono essere costituiti esclusivamente da atomi di carbonio (carbocicli) oppure contenere uno o più eteroatomi, come azoto, ossigeno o zolfo (eterocicli). La loro elevata diversità strutturale si riflette anche nelle dimensioni degli anelli che le compongono: si passa dai cicli a tre membri dello scheletro dei tigliani ai cicli a quattro termini caratteristici degli antibiotici β -lattamici, fino ai macrocicli a 30 atomi della rapamicina (*figura 1*).

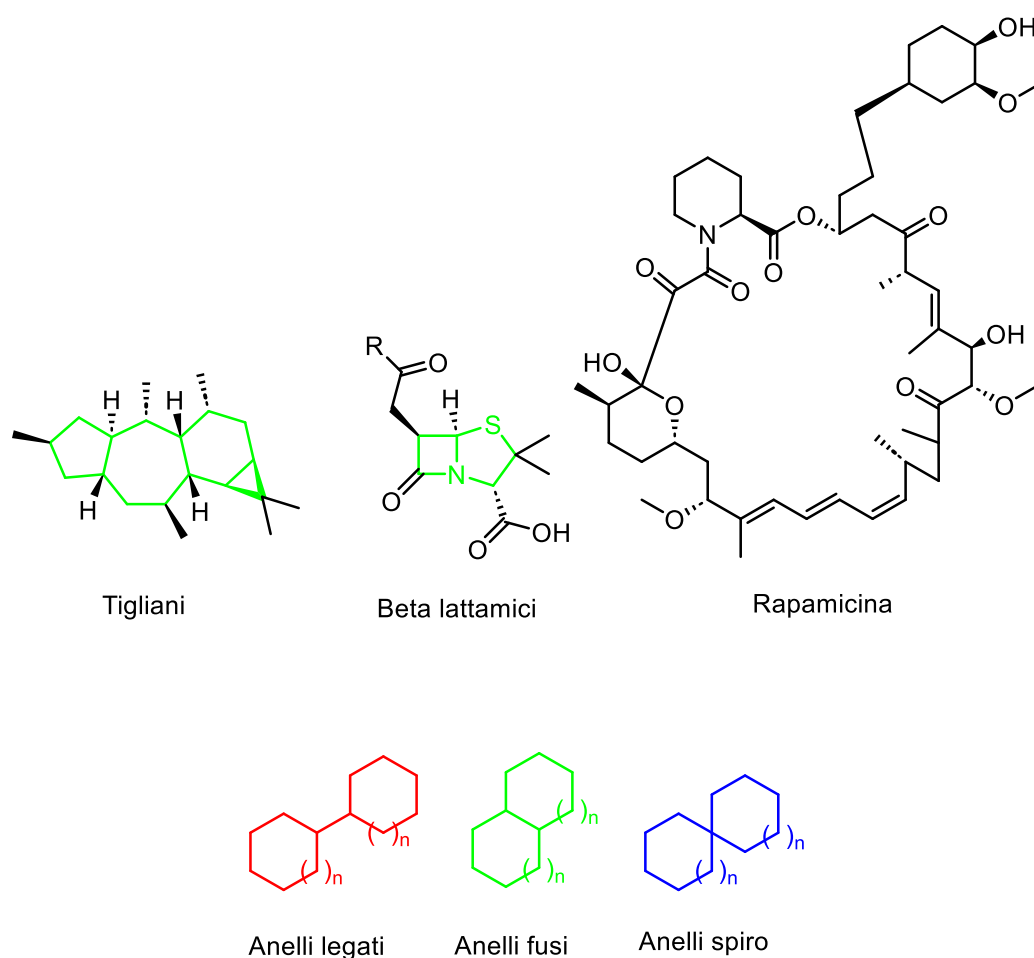


Figura 1

Le molecole policicliche, di conseguenza, sono caratterizzate da una enorme variabilità, sia di funzione, che di meccanismo di sintesi; nella totalità del mondo dei viventi, sono prodotte da tutte le vie biosintetiche principali, quindi dell'acetato, dello shikimmato e del malonato.

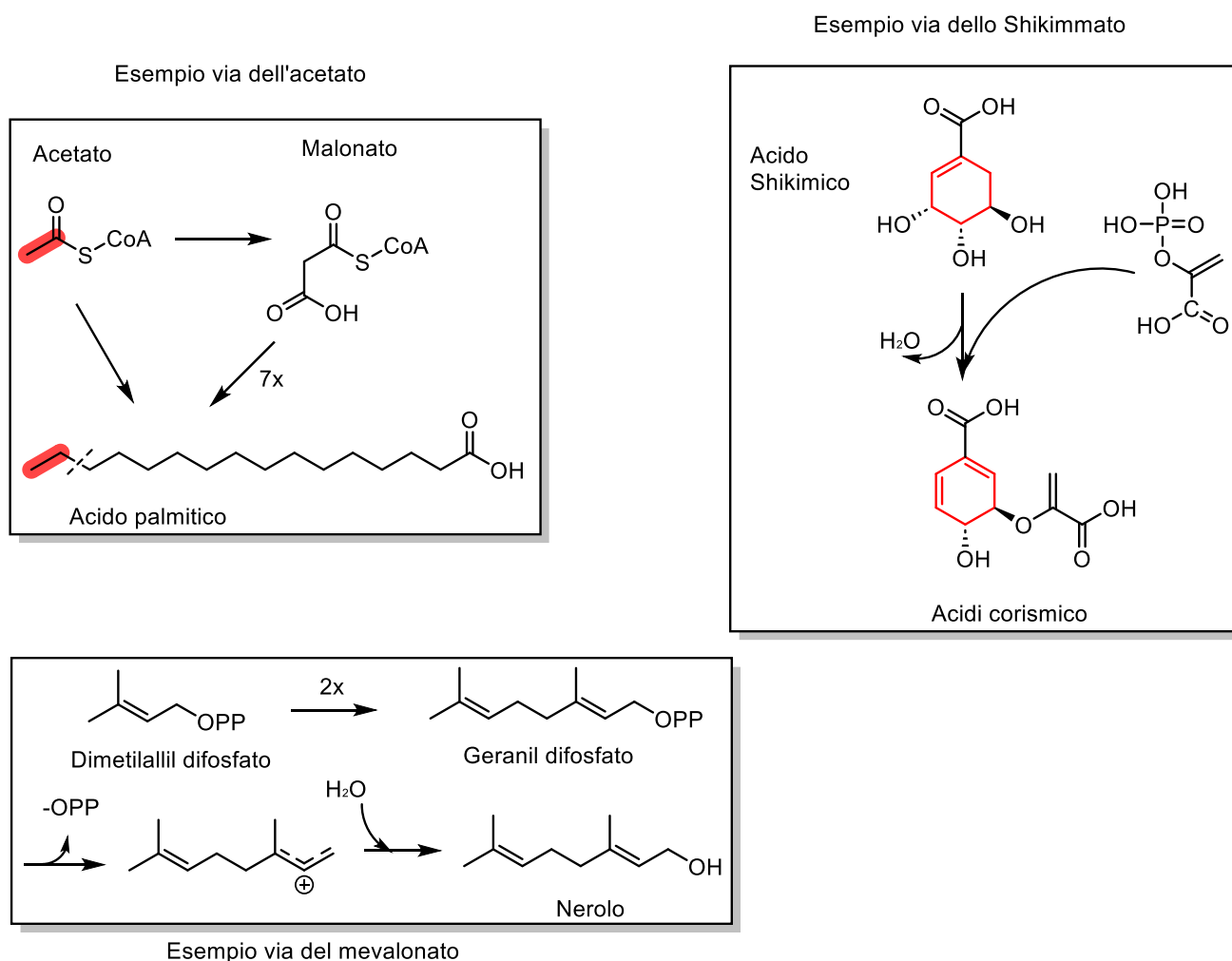


Figura 2

Le principali vie biosintetiche dei metaboliti secondari, di cui la *figura 2* riporta alcuni esempi rappresentativi, possono essere interpretate come differenti strategie di reattività chimica, ciascuna caratterizzata da specifiche razioni enzimatiche. Tra queste, la via dello shikimato è responsabile della biosintesi di un'ampia classe di metaboliti, tra cui amminoacidi aromatici, polifenoli, lignine e numerosi alcaloidi di rilevante interesse farmacologico, ampiamente diffusi in piante, funghi e batteri. La sua reattività si basa prevalentemente su reazioni di ossidoriduzione, amminazioni piridossal-fosfato-dipendenti e accoppiamenti ossidativi a partire da intermedi derivati dall'acido corismico. Tuttavia, questa via non coinvolge processi di policiclizzazione a cascata; le vie dell'acetato e del

mevalonato, rappresentate nella parte sinistra della *figura 2*, sono invece accomunate dalla capacità di generare prodotti attraverso questo tipo di reattività.

I metaboliti derivati dalla via dell'acetato sono generalmente costituiti da lunghe catene carboniose, lineari o ramificate, contenenti un numero variabile di insaturazioni generate durante le riduzioni parziali che accompagnano l'elongazione polichetidica. La successiva funzionalizzazione di tali insaturazioni rende possibile l'innescare di reazioni di policiclicizzazione a cascata. Un esempio significativo è rappresentato dalla biosintesi degli antibiotici polieterei, la cui struttura poliossigenata deriva dall'apertura sequenziale di una serie di epossidi. Nel caso della biosintesi della Monensina A, il polichetide è assemblato a partire da un'unità iniziale di malonato, sei ulteriori unità di malonato, cinque unità di metilmalonato e una di etilmalonato. La catena carboniosa così ottenuta subisce dapprima una serie di ossidazioni che introducono tre insaturazioni, e una funzione carbonilica. Successivamente, l'azione di un'epossidasi converte tali insaturazioni in una serie di epossidi, predisponendo il substrato alla reazione di policiclicizzazione a cascata illustrata nella *figura 3*. Infine ulteriori reazioni di ossidazione e metilazione conducono alla formazione dell'antibiotico Monensina A.

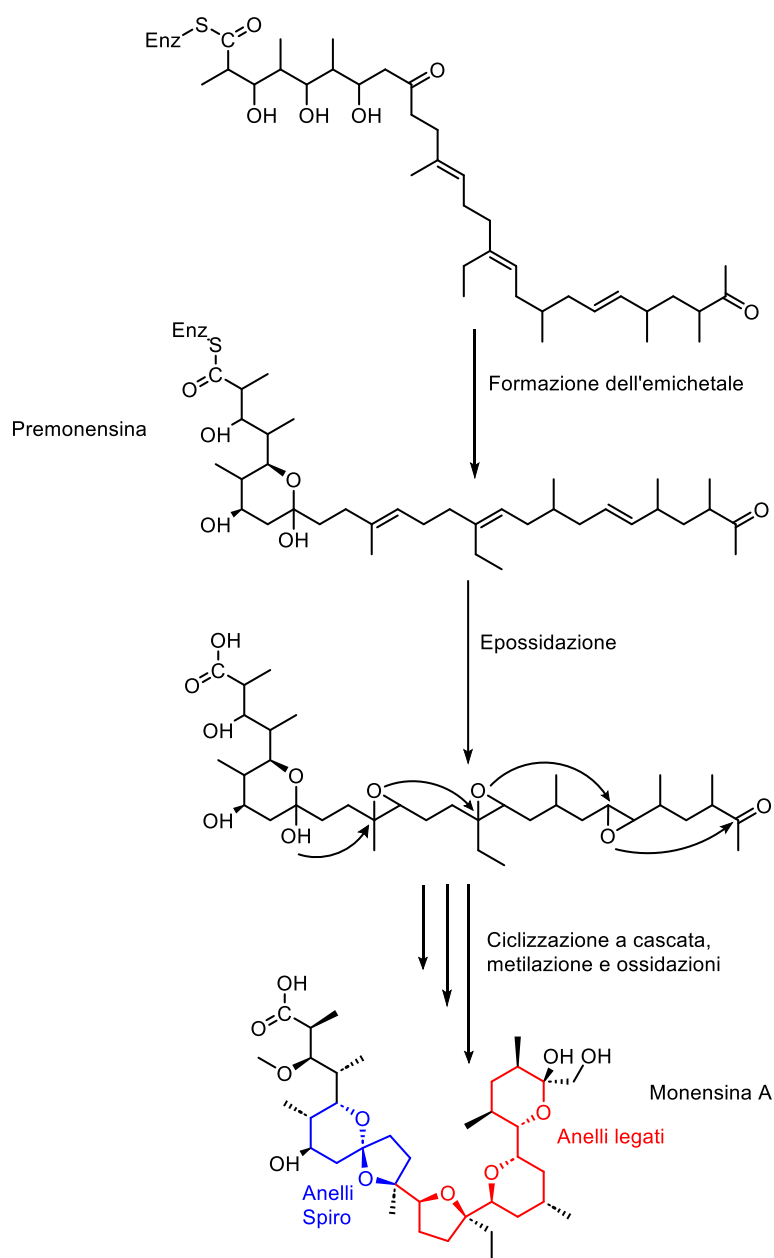


Figura 3

Al termine della reazione di ciclizzazione a cascata si ottiene la caratteristica architettura policiclica della Monensina A, costituita dal motivo spiro 6-5 e da quattro anelli concatenati secondo la sequenza 5-5-6-6. Questa disposizione tridimensionale è essenziale per l'attività ionofora della molecola: gli atomi di ossigeno presenti nella struttura coordinano cationi, formando una cavità che ne consente il trasporto attraverso le membrane biologiche. La bassa polarità del complesso favorisce l'attraversamento del doppio strato lipidico, alterando l'omeostasi ionica cellulare. Ne conseguono un aumento del consumo di ATP da parte delle pompe ioniche, impegnate nel ripristino dell'equilibrio osmotico, e un accumulo intracellulare di cationi, in particolare Ca^{2+} , che determina l'attivazione

incontrollata di numerosi processi calcio-dipendenti. Per la loro elevata tossicità, queste molecole, prodotte da diversi ceppi di *Streptomyces*, trovano impiego esclusivamente in ambito veterinario, dove sono utilizzate come anticoccidici nel pollame e come additivi alimentari nei bovini per migliorare la flora ruminale, ridurre il rischio di acidosi e aumentare l'efficienza di conversione del mangime.

Un meccanismo di ciclizzazione analogo caratterizza anche la via del mevalonato, nella quale la chiusura di strutture cicliche dei precursori terpenici avviene mediante cascate cationiche anziché epossidiche; la formazione degli scheletri policiclici procede infatti attraverso una cascata cationica che dà origine alla biosintesi dei triterpeni, una vasta classe di metaboliti naturali di rilevante interesse farmacologico. Il meccanismo si basa sulla formazione di un carbocatione, stabilizzato e guidato dalla conformazione della tasca enzimatica attraverso una serie concatenata di ciclizzazioni e riarrangiamenti intramolecolari. Questo meccanismo, comune alle vie biosintetiche del regno animale e vegetale, consente la sintesi di un'ampia varietà di triterpeni a partire da un numero ristretto di precursori comuni.

Il punto di partenza della via biosintetica è il dimetilallil pirofosfato (DMAPP), un'unità isoprenica a cinque atomi di carbonio (C5) e precursore universale della biosintesi dei terpeni. Attraverso condensazioni testa-coda catalizzate enzimaticamente, come mostrato nella polimerizzazione più breve evidente nella *figura 4*, il DMAPP si allunga in catene isoprenoidi di lunghezza crescente (C10, C15, C20, fino a C40 e oltre), generando le principali sottofamiglie dei terpeni.

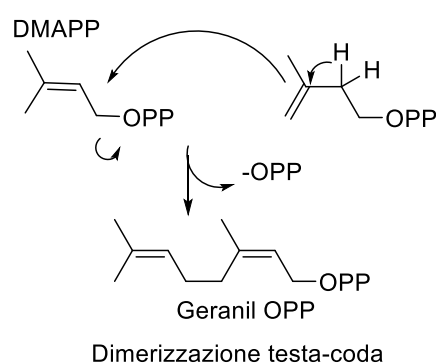


Figura 4

Nella biosintesi dei terpeni l'allungamento della catena carboniosa avviene mediante successive condensazioni testa-coda. In questo processo, il doppio legame di una molecola di dimetilallil pirofosfato (DMAPP) attacca il carbonio di una seconda unità isoprenoide legato al gruppo pirofosfato (OPP), che funge da gruppo uscente, in una reazione di sostituzione nucleofila catalizzata

enzimaticamente. La ripetizione di questo meccanismo porta alla formazione di intermedi isoprenoidi di lunghezza crescente, tra cui il geranil pirofosfato, come mostrato in *figura 4*, e in seguito all'addizione di un'un'ulteriore unità isoprenica al farnesil pirofosfato (FPP), precursore di numerose classi di terpeni.

A partire dal FPP, la biosintesi dei triterpeni segue invece un percorso distinto. Due molecole di FPP vengono infatti condensate testa-testa dalla squalene sintasi, dando origine allo squalene, molecola lineare che rappresenta il precursore comune dell'intera famiglia dei triterpeni e un intermedio biosintetico conservato nei diversi regni della vita.



7

A partire dallo squalene, l'epossidazione C2-C3 forma una specie attivata che innesca la cascata di ciclizzazione responsabile della formazione degli scaffold policiclici dei triterpeni. La protonazione dell'eossido genera una specie cationica stabilizzata che, attraverso ciclizzazione a cascata, dà origine all'intermedio policiclico dammarenile.

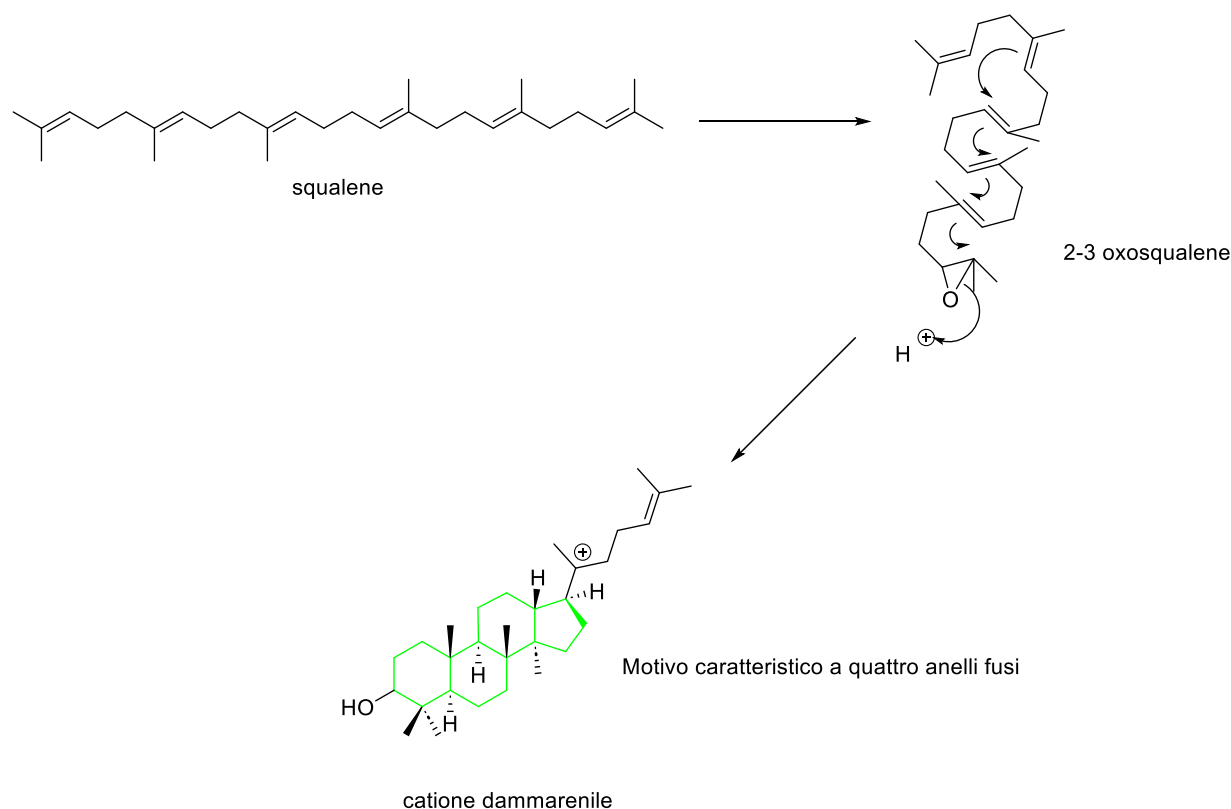


Figura 6

La conformazione della specifica tasca enzimatica stabilizza questa struttura cationica altrimenti instabile e ne indirizza i riarrangiamenti in modo isomericamente specifico, una reattività inusuale in chimica organica, data la natura poco prevedibile dei carbocationi. Il catione dammarenile, intermedio comune alle vie biosintetiche animali e vegetali, può infatti andare incontro a diversi riarrangiamenti di Wagner-Meerwein, ciascuno guidato dalla specifica tasca enzimatica coinvolta, generando molteplici scaffold triterpenici a partire da un unico precursore cationico condiviso, come mostrato dalla *figura 7*.

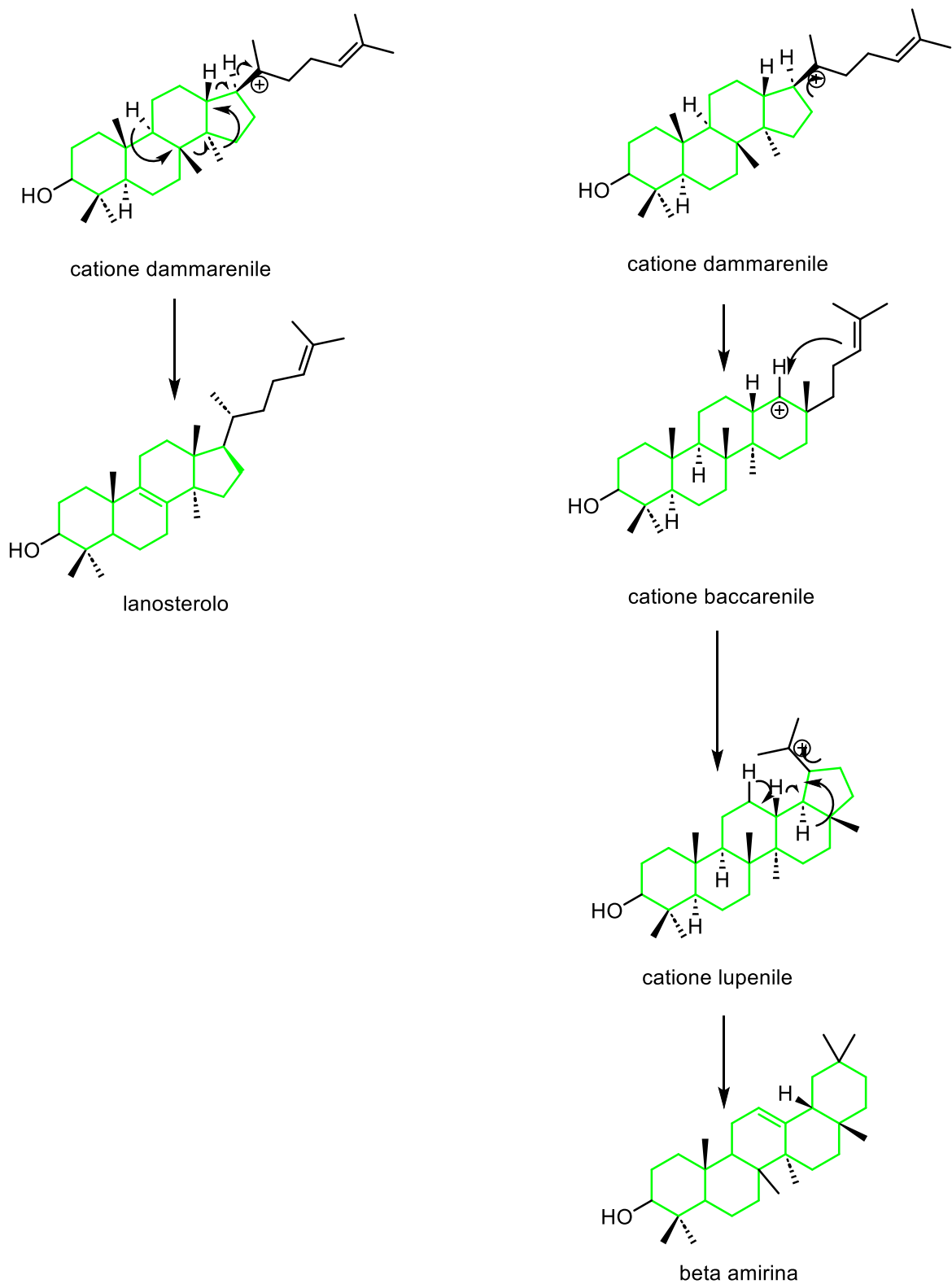
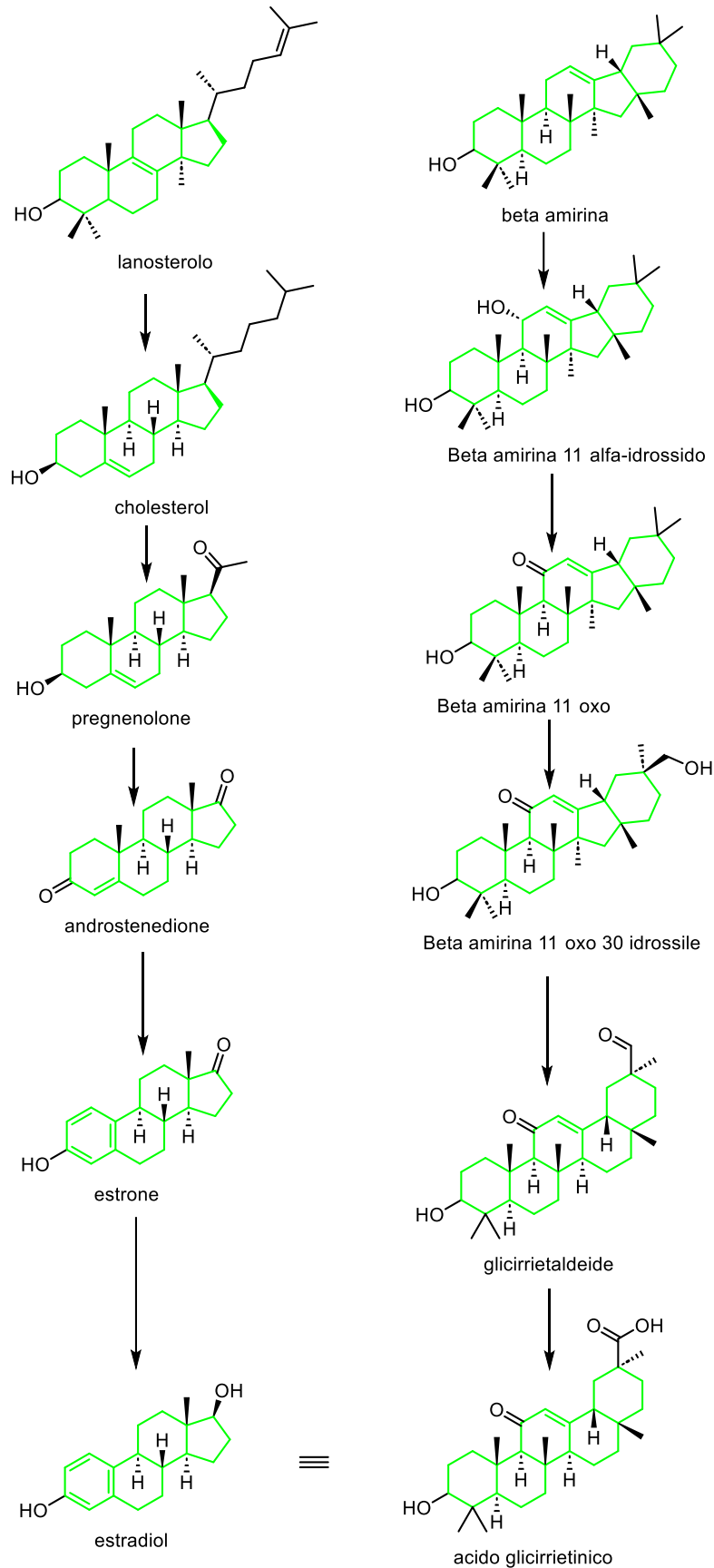


Figura 7

Da questa varietà di ciclizzazioni e riarrangiamenti derivano i triterpeni ciclizzati, una vasta classe di metaboliti bioattivi presente sia nel regno animale sia in quello vegetale, caratterizzata da sistemi di

anelli fusi (da due a cinque) e da un'elevata diversità di gruppi funzionali, introdotti nel corso delle successive reazioni enzimatiche.



Un esempio di rilievo farmacologico nel regno vegetale è l'acido glicirrietinico, triterpene estratto dalle radici della liquirizia. La sua similitudine strutturale con l'estradiolo ne giustifica l'impiego nella farmacopea tradizionale europea per il contenimento di sintomi menopausali, come le vampate di calore, e per gli effetti favorevoli su marcatori cardiovascolari quali il profilo lipidico e la funzione endoteliale; tali effetti vanno tuttavia valutati insieme a quelli tensioattivi associati al consumo della radice di liquirizia intera.

Nel regno animale, gli stessi meccanismi di ciclizzazione portano invece alla sintesi del lanosterolo a partire dallo squalene; l'intermedio viene successivamente ridotto e demetilato per dare origine al colesterolo. Il colesterolo è il capostipite dei composti steroidei e lo sterolo più abbondante nel regno animale: regola la fluidità delle membrane fosfolipidiche e, attraverso modifiche della catena laterale, come ossidazioni e introduzione di gruppi funzionali, dà origine a diverse famiglie di composti bioattivi: steroli, saponine steroidee, glicosidi cardioattivi, acidi biliari, corticosteroidi e ormoni sessuali.

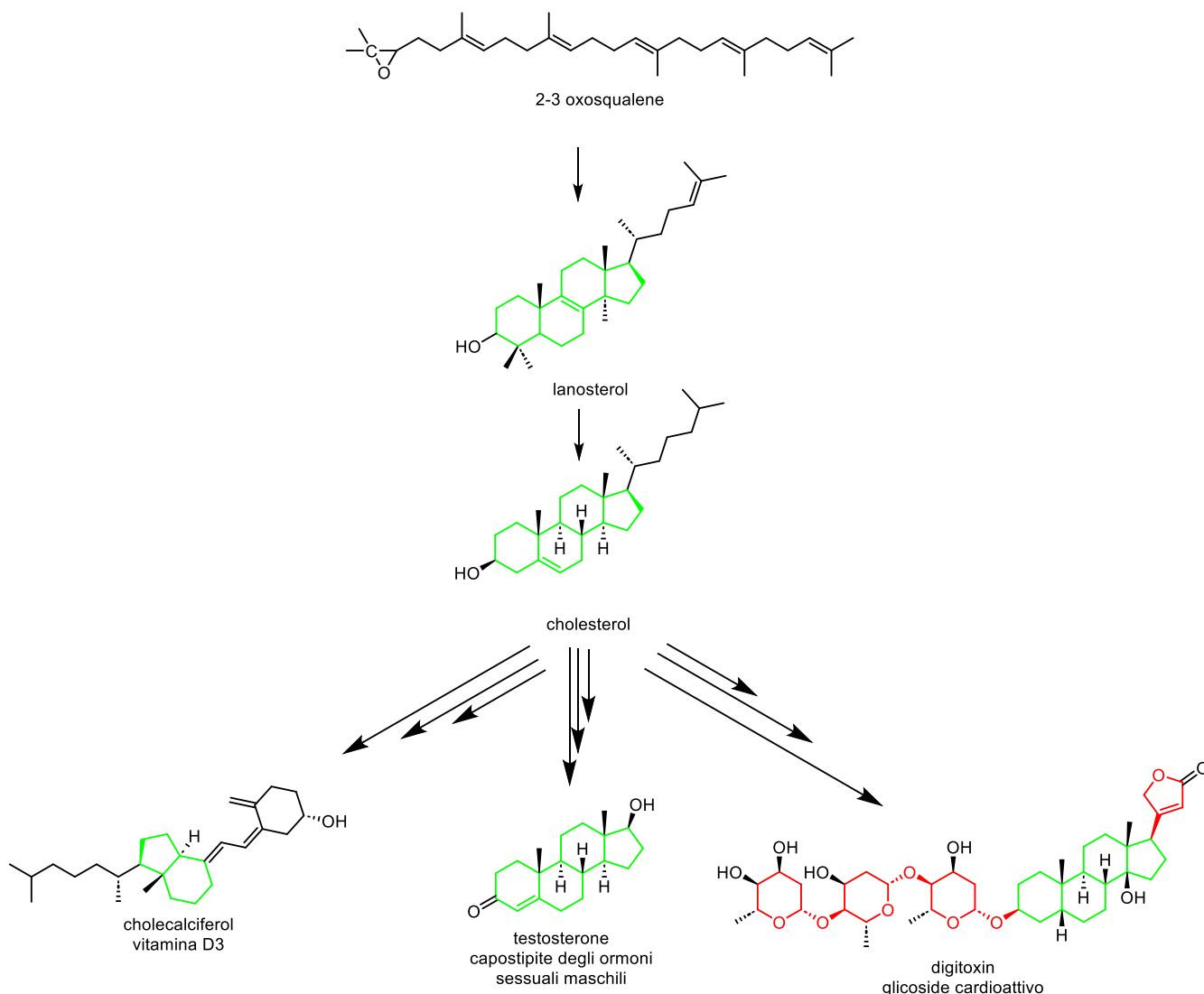


Figura 9

Tra i derivati del colesterolo di maggiore rilevanza per la salute umana vi sono anzitutto alcune strutture vitaminiche: l'apertura degli anelli A e D del colesterolo, catalizzata dall'esposizione alla luce solare, genera la vitamina D3. Altri derivati danno origine alla famiglia degli ormoni steroidei, di cui il testosterone, capostipite degli androgeni, rappresenta un esempio rilevante per il mantenimento dell'omeostasi ormonale e la regolazione di numerosi processi fisiologici. Di rilievo sono anche i glicosidi cardioattivi, ottenuti per glicosilazione del colesterolo, che modulano il bilancio ionico delle cellule cardiache influenzando la frequenza e la forza di contrazione.

Accanto a questi derivati fisiologicamente rilevanti, particolare interesse ha suscitato negli ultimi anni la diosgenina³, una saponina steroidea presente nel fieno greco (*Trigonella foenum-graecum*) e in alcune specie di tuberi del genere *Dioscorea*. Il suo aglicone, ossia la porzione steroidea priva dei residui zuccherini, è ampiamente studiato sia per le attività biologiche osservate in modelli murini,

sia per il suo ruolo come intermedio nella sintesi di composti steroidei. La diosgenina costituisce infatti il precursore di circa il 60% dei farmaci steroidei attualmente disponibili, con una domanda annuale stimata di circa 10.000 tonnellate di tuberi del genere *Dioscorea*. Tra le proprietà farmacologiche più documentate figurano l'attività ipocolesterolemizzante e la modulazione del metabolismo degli acidi grassi, con potenziali effetti benefici sulla funzionalità epatica. Dal punto di vista biosintetico, la diosgenina deriva dal colesterolo attraverso una sequenza di ossidazioni enantioselettive seguite da una doppia ciclizzazione acido catalizzata, responsabile della formazione del caratteristico centro spiro.

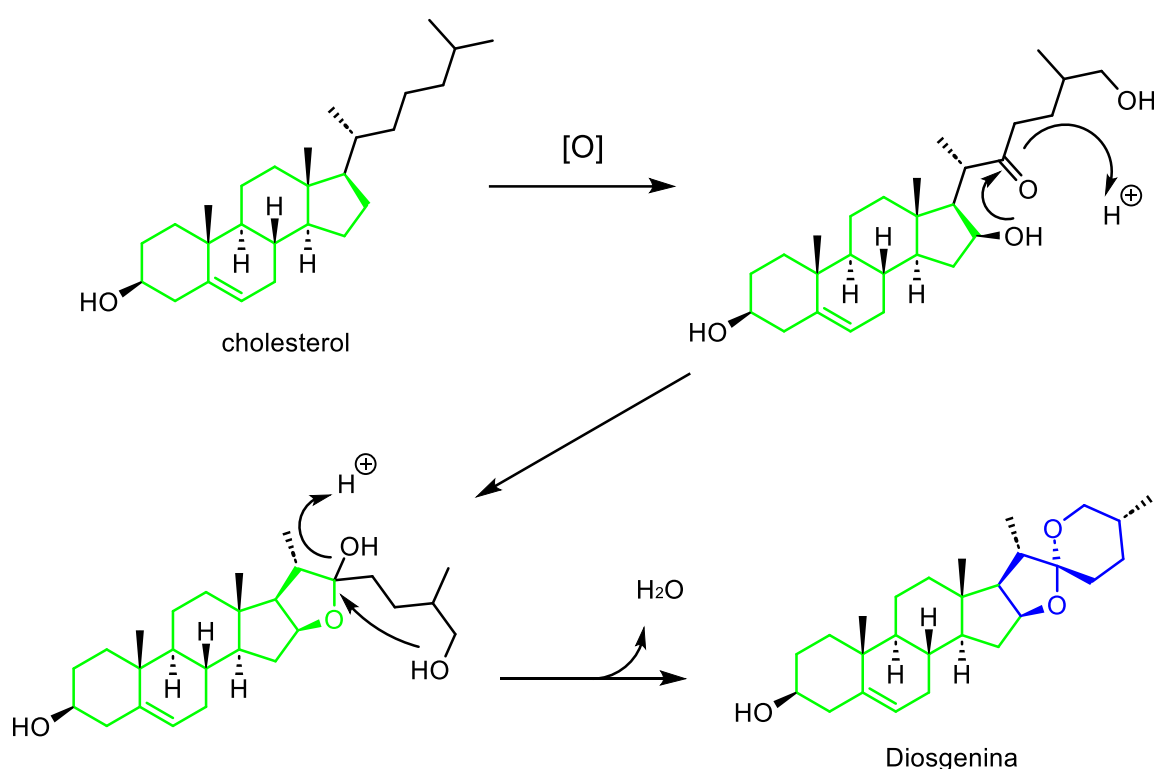


Figura 10

Le policiclizzazioni enzimatiche qui descritte rappresentano uno dei meccanismi più sofisticati e pervasivi della biosintesi naturale: convertono molecole lineari in architetture policicliche di notevole complessità con un controllo stereochimico inaccessibile alla sintesi organica classica. La rilevanza farmacologica dei prodotti generati, tra cui ionofori antibatterici, ormoni steroidei, mediatori della fluidità di membrana, agenti cardioattivi, mostra come un numero ristretto di scaffold biosintetici sia stato reclutato dall'evoluzione per generare famiglie ampie e strutturalmente diverse di biomolecole.

1.2 Policiclizzazioni mediate da metalli

Lo sviluppo di nuovi farmaci si basa frequentemente sull'analisi di scaffold molecolari presenti in natura e sulla loro riproduzione mediante sintesi organica, con l'obiettivo di ottenere analoghi strutturali dotati di proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche ottimizzate. In questo contesto, la costruzione di architetture cicliche complesse, come negli esempi presentati nella sezione precedente, rappresenta una delle principali sfide della chimica di sintesi. La formazione stereoselettiva di molteplici legami C–C richiede infatti sistemi catalitici in grado di emulare la funzione delle tasche enzimatiche, microambienti altamente organizzati che stabilizzano intermedi reattivi, controllano l'orientazione dei substrati e dirigono il decorso stereochimico della reazione. Riprodurre tale livello di controllo mediante catalizzatori sintetici costituisce una sfida fondamentale per lo sviluppo di nuove metodologie di sintesi di molecole bioattive.

Una delle prime tecniche per effettuare queste sintesi fu sviluppata in una ricerca pubblicata nel 2001 dal gruppo di Yamamoto, che sfruttava degli acidi di Bronsted chirali assistiti da acidi di Lewis (LBA) per catalizzare ciclizzazioni enantioselettive di alcol poliprenilici⁴, come descritta in *figura 11*.

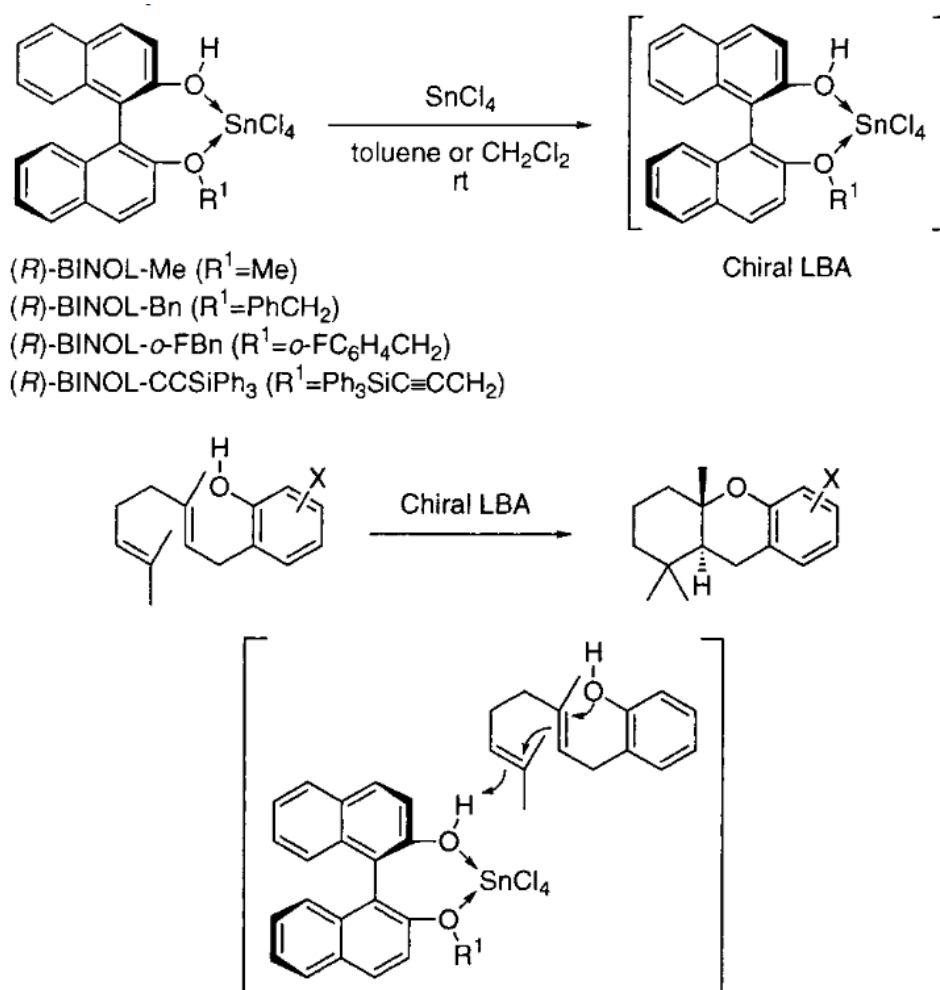


Figura 11; 4

La coordinazione dello stagno tetracloruro con l'ossigeno del BINOL permette di formare un complesso LBA, aumentando l'acidità del protone legato allo specifico gruppo ossidrilico. Il protone acido del BINOL svolge quindi il ruolo di iniziatore della ciclizzazione, come mostrato in *figura 11*; il residuo ossidrilico all'interno della molecola da ciclizzare svolge invece il ruolo di terminatore di reazione. Il substrato su cui questa reazione è stata studiata fu un derivato C16 del farnesolo, mostrato in *figura 12*, allo scopo di ottenere l'ambrox (**1A**), molecola ampiamente ricercata per la produzione di profumi.

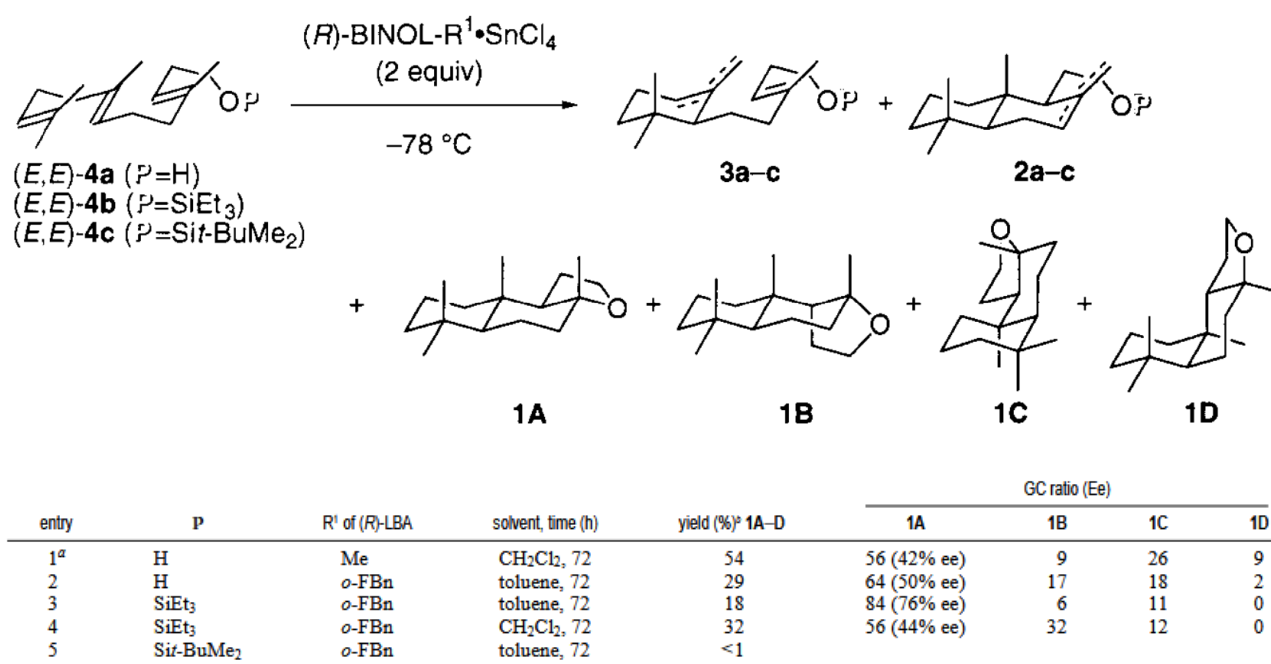


Figura 12; 4

Lo sviluppo della metodologia si è quindi concentrato sul superamento della limitata nucleofilicità del terminatore interno della ciclizzazione, conseguente alla protezione del gruppo ossidrilico. A tal fine, è stato condotto uno studio sistematico dei substrati, valutando l'influenza dei diversi gruppi protettori sia sull'ossigeno del substrato sia sull'ossigeno del BINOL, in relazione alla resa di reazione e all'eccesso enantiomerico.

Sebbene l'eccesso enantiomerico massimo, ottenuto nell'entry 3, (76%) risulti modesto rispetto agli standard richiesti dalla moderna sintesi asimmetrica, dove sono generalmente ricercati valori superiori al 95%, questo lavoro rappresentò una dimostrazione fondamentale della fattibilità delle policiclizzazioni biomimetiche enantioselettive. Malgrado questi studi fossero limitati a un numero ristretto di substrati, essi dimostrarono la possibilità di riprodurre trasformazioni biosintetiche complesse mediante catalizzatori metallici opportunamente progettati, ponendo le basi per lo sviluppo delle moderne ciclizzazioni biomimetiche.

Un ulteriore esempio di ciclizzazione biomimetica è la sintesi dello scalaremedial sviluppata da E. J. Corey⁵ (Figura 13). La strategia prevede l'attivazione di un epossido stereodefinito mediante un acido di Lewis, che innesci una cascata di ciclizzazioni culminante nella formazione dello scheletro tetraciclico fuso 6-6-6-6 caratteristico del prodotto. Come evidenziato nello schema di reazione, un singolo evento di attivazione è sufficiente a promuovere la formazione sequenziale di più legami C–C, consentendo la costruzione stereocontrollata dell'intero nucleo carbonioso. Questo approccio

richiama da vicino la biosintesi dei triterpeni descritta nella Sezione 2.1, con la quale condivide il principio dell'attivazione iniziale dell'eossido e la successiva propagazione della cascata di ciclizzazione.

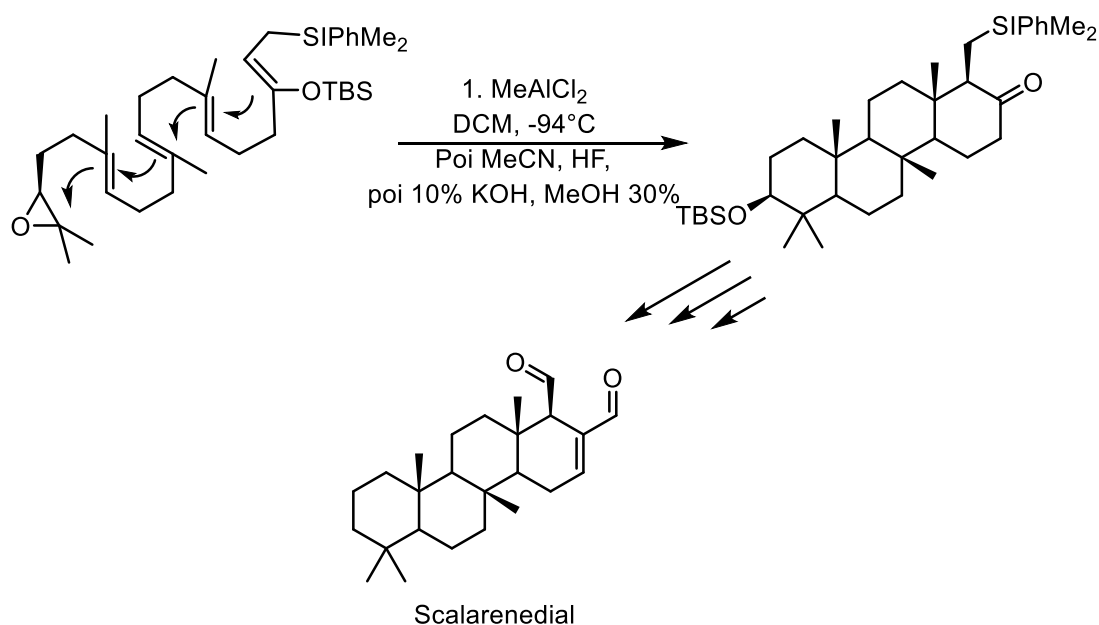


Figura 13; 5

Il meccanismo proposto, mostrato in *figura 14*, prevede che la reazione sia innescata dalla coordinazione dell'eossido con AlCl_3 , che agendo da acido di Lewis facilita l'apertura dell'anello epossidico. La carica positiva si propaga quindi attraverso le ciclizzazioni successive, fino al completamento dello scheletro policiclico desiderato. Il trattamento acido con HF deprotegge l'ossigeno dal TBS, infine il trattamento finale con una soluzione acquosa di KOH neutralizza l' HF in eccesso e idrolizza le specie di alluminio residue, arrestando la reazione.

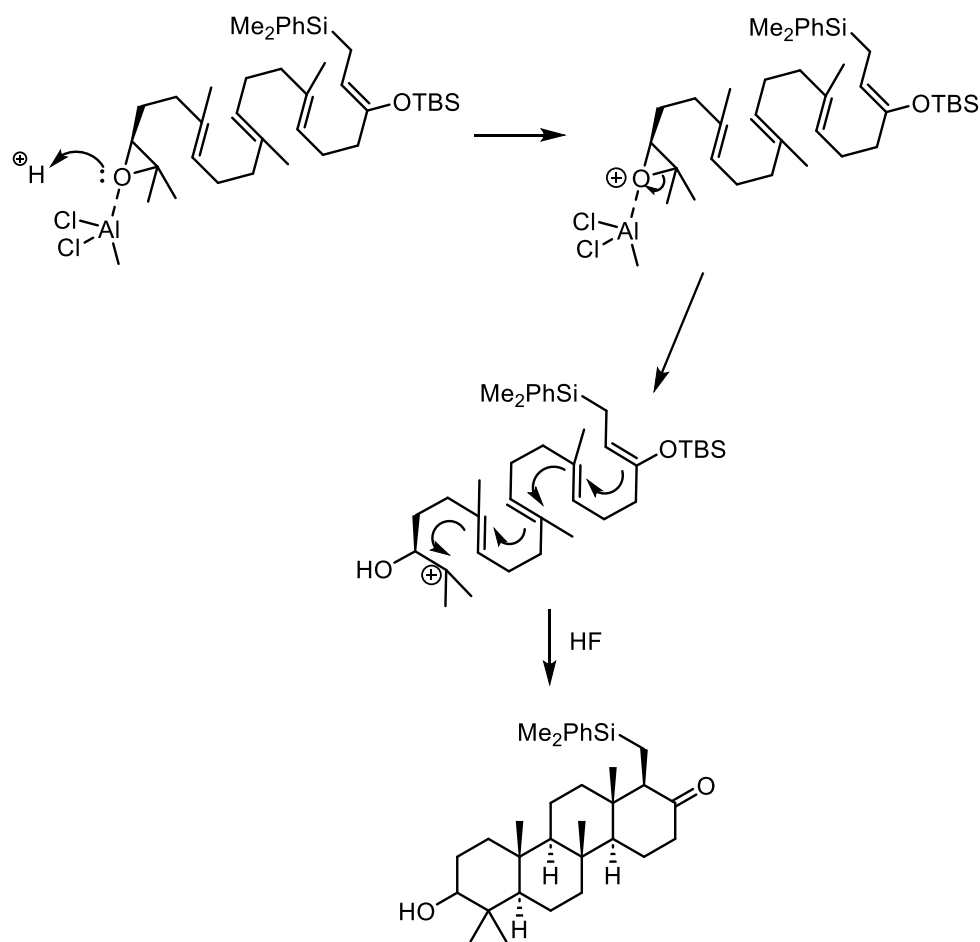


Figura 14

Nell'esempio di Corey⁵, l'acido di Lewis viene impiegato in quantità stechiometrica, coerentemente con la natura non catalitica del processo. Un'evoluzione in questa direzione si deve, negli anni più recenti, all'impiego dei metalli di transizione.

Negli ultimi due decenni la catalisi con metalli di transizione ha assunto un ruolo centrale nella sintesi organica. Metalli quali zinco, stagno, rame, ferro, palladio, iridio e rutenio sono oggi impiegati in numerose trasformazioni, tra cui reazioni di cross-coupling, riduzioni asimmetriche, cicloaddizioni e riarrangiamenti molecolari. L'espansione di queste metodologie ha avuto un impatto determinante anche sullo sviluppo delle ciclizzazioni biomimetiche, consentendo l'accesso a nuove strategie sintetiche per la costruzione di architetture policicliche ad elevata complessità.

Tra i contributi più significativi si annoverano i lavori dei gruppi di Zanoni e di Sukbok Chang⁸, che hanno sviluppato metodologie basate su catalizzatori di iridio per la sintesi di sistemi γ-lattamici.

La strategia si basa sulla possibilità di sfruttare la documentata⁶ reattività dell'iridio coi diossazoloni, allo scopo di generare specie acil-nitreniche, mostrata in *figura 15* invertendo, di fatto, la reattività dell'azoto, da nucleofilo a elettrofilo.

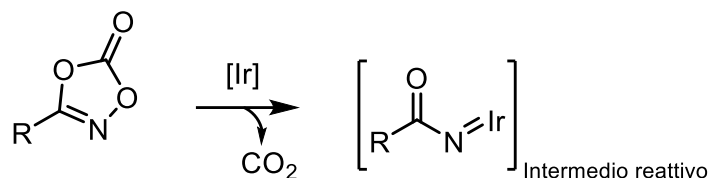


Figura 15; 5

Studi precedenti hanno visto una lunga evoluzione di questa metodologia di sintesi: nei primi di questi la formazione dell'acil-nitrenoide non veniva impiegata per promuovere reazioni di policiclizzazione, ma esclusivamente per la sintesi di un singolo anello γ -lattamico. In questi sistemi, l'acil-nitrenoide era generato a partire da substrati contenenti un'olefina interna, con la quale reagiva formando un intermedio costituito da un γ -lattame fuso a un anello aziridinico. La miscela di reazione conteneva inoltre un nucleofilo esterno, necessario per l'apertura dell'anello aziridinico e la formazione dei corrispondenti γ -lattami con configurazione threo o erythro, determinata dalla geometria E/Z del doppio legame.



Figura 16

Sviluppi più recenti⁸ hanno studiato le possibilità di utilizzare nucleofili interni alla molecola, come olefine e anelli aromatici, allo scopo di effettuare catalisi di ciclizzazione a cascata allo scopo di ottenere strutture policicliche, come mostrato in *figura 17*.

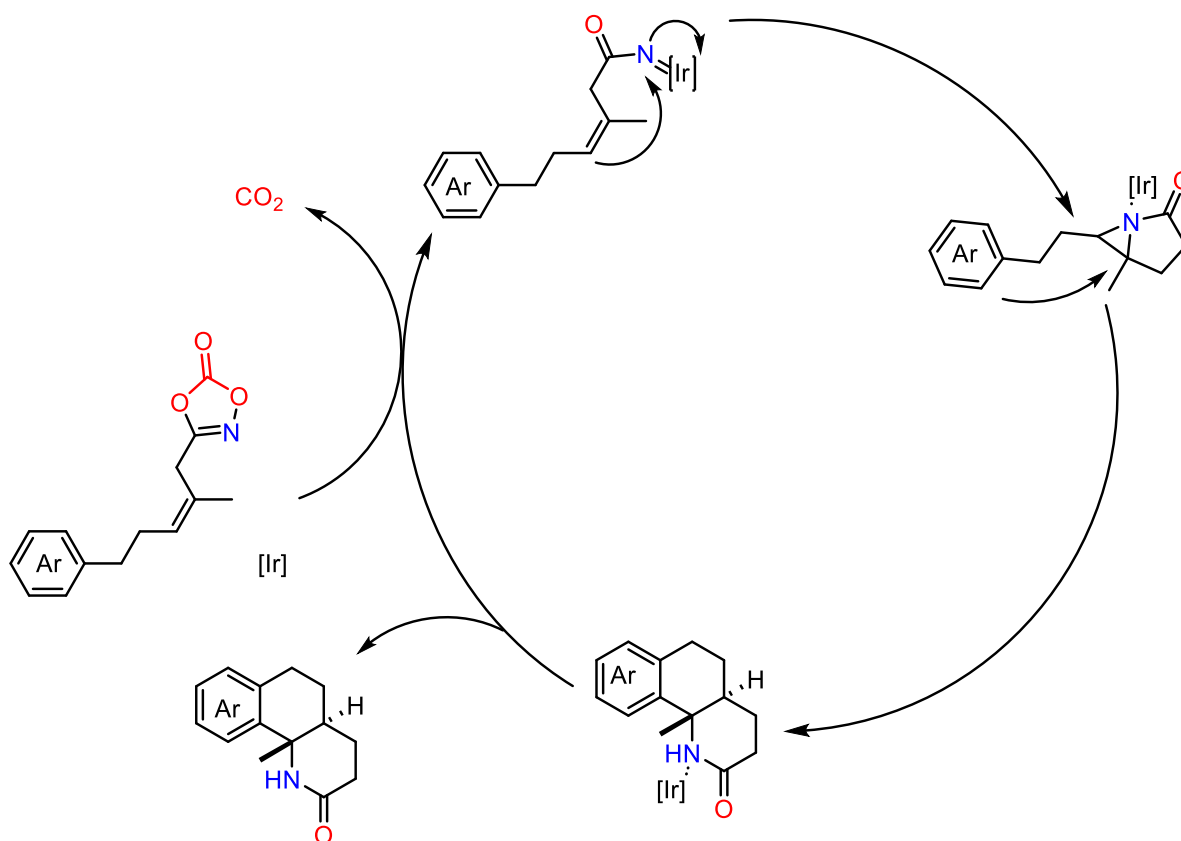


Figura 17; 8

Il primo stadio della trasformazione consiste nella formazione dell'acil-nitrenoide di iridio, generato dalla reazione del complesso metallico con la funzionalità diossazolonica del substrato, seguita dall'espulsione di CO₂, secondo il meccanismo descritto da Sukbok Chang⁸. La formazione della specie nitrenoidica determina l'inversione della reattività dell'azoto ammidico, che assume carattere elettrofilo e può quindi interagire sequenzialmente con i due nucleofili presenti nella struttura del substrato: l'olefina interna e l'anello aromatico.

La cascata ha inizio con l'attacco dell'olefina al centro nitrenoidico. La reazione determina la formazione di due legami N–C e porta alla chiusura di un anello a tre termini, generando un sistema biciclico 3-5 costituito da un'aziridina fusa a un anello lattamico a cinque termini. In questa fase, l'HFIP svolge un ruolo, oltre che da solvente, anche nella stabilizzazione dell'intermedio. La presenza dei due gruppi trifluorometilici conferisce al solvente una marcata capacità di donazione di legami a idrogeno, associata a una bassa nucleofilità. L'ossidrilico dell'HFIP interagisce mediante legame a idrogeno con il complesso aziridina-iridio, stabilizzando la distribuzione elettronica associata alla rottura eterolitica del legame C–N e favorendo l'impaccamento della molecola. La bassa nucleofilità del solvente limita inoltre l'intercettazione intermolecolare del sistema biciclico, consentendo la prosecuzione della ciclizzazione intramolecolare. L'addizione segue una

regioselettività di tipo Markovnikov, con formazione della specie biciclica sul carbonio più sostituito dell'olefina, recante il gruppo metilico.

Il ciclo catalitico si completa mediante l'intercettazione intramolecolare dell'intermedio 3-5 da parte dell'anello aromatico. La seconda ciclizzazione procede attraverso una sostituzione elettrofila aromatica intramolecolare. Le analisi DFT indicano che, tra i possibili siti di attacco dell'intermedio aziridinico, la formazione dell'anello a sei termini è quella energeticamente accessibile, determinando la regioselettività della trasformazione. La successiva deprotonazione ripristina l'aromaticità e conduce al prodotto policiclico ad anelli fusi contenente la funzionalità δ -lattamica, con concomitante rigenerazione della specie cataliticamente attiva di iridio.

La stereochimica relativa del prodotto di ciclizzazione è determinata anche dalla configurazione dell'olefina di partenza: i substrati *Z* conducono prevalentemente a sistemi policiclici caratterizzati da una relazione *cis*, mentre gli analoghi *E* portano ai corrispondenti prodotti con configurazione *trans*. Tale correlazione evidenzia la conservazione dell'informazione stereochimica dell'olefina nel corso della cascata di ciclizzazione.

Sviluppi successivi⁹ svolti dallo stesso gruppo di ricerca hanno dimostrato che la stessa trasformazione può essere promossa anche da complessi di rame. La sostituzione dell'iridio con il rame rappresenta un progresso rilevante sia dal punto di vista economico sia della sostenibilità della metodologia, poiché il rame è un metallo molto più abbondante e significativamente meno costoso rispetto all'iridio.

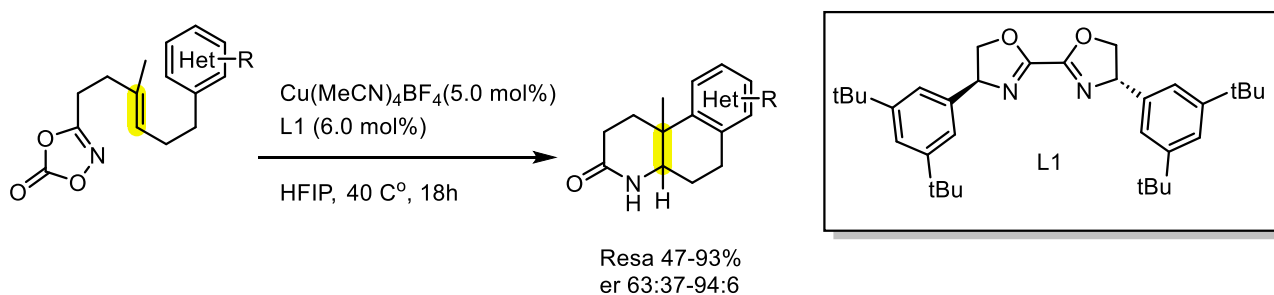


Figura 18

Inoltre l'utilizzo di leganti chirali del rame promuove reazioni di ciclizzazione con controllo enantiomerico dei centri chirali sull'anello fuso, permettendo di sfruttare questo metallo per la catalisi di ciclizzazioni asimmetriche a cascata, con meccanismo analogo rispetto alle catalisi con iridio.

1.3 Spirolattami: sintesi ed usi

Dopo aver analizzato diverse strategie di policiclicizzazione catalizzata da metalli, è opportuno introdurre una classe di strutture di particolare interesse in ambito farmaceutico: gli spirolattami. Gli spirolattami costituiscono una classe di composti eterociclici caratterizzati dalla presenza di un centro spiro su un atomo di carbonio di un'ammide ciclica. Questa particolare architettura combina la funzionalità lattamica con una struttura conformazionalmente rigida, nella quale i due anelli condividono un unico atomo di carbonio. La restrizione conformazionale associata al centro spiro consente di definire in modo più preciso la disposizione tridimensionale dei gruppi funzionali e rappresenta una caratteristica di interesse¹⁰ nella progettazione di molecole biologicamente attive.

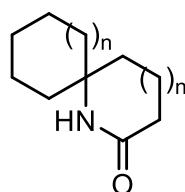


Figura 19

L'interesse verso gli scaffold spirociclici è testimoniato dalla loro presenza in numerose molecole di interesse farmaceutico¹¹. Tra le small molecules approvate dalla *Food and Drug Administration* (FDA) contenenti uno scaffold spirociclico se ne contano circa trenta, un numero ancora limitato ma in progressivo aumento: circa la metà di questi composti ha infatti ottenuto l'approvazione clinica negli ultimi vent'anni. Tra gli esempi più significativi si annoverano il buspirone, ansiolitico della classe delle azapironi e agonista parziale del recettore serotoninergico 5-HT1A¹³, il fluspirilene, antipsicotico appartenente alla classe delle difenilbutilpiperidine, e il rolapitant, antagonista del recettore della neurochinina-1 (NK1) impiegato nella prevenzione della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia; è interessante confrontare tali strutture con gli scaffold spirolattamici presenti in natura, caratterizzati da un rilevante interesse chimico, mostrati in *figura 20*.

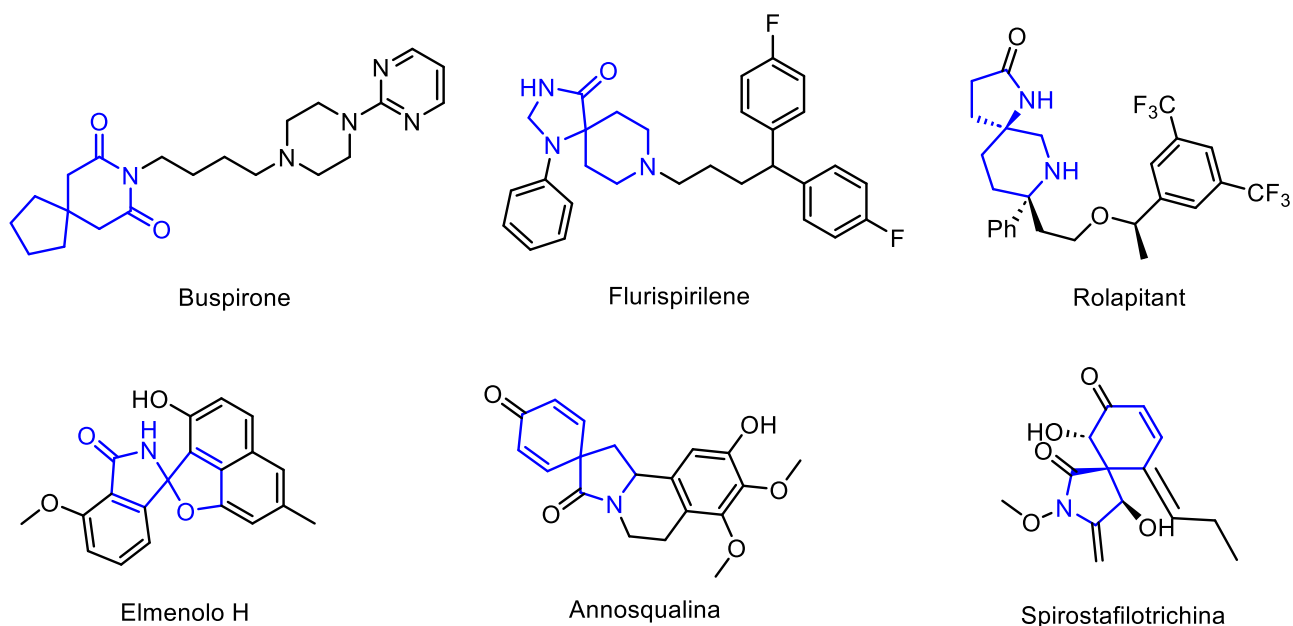


Figura 20

Oltre al loro interesse intrinseco, gli spirolattami rappresentano preziosi intermedi sintetici: la loro riduzione conduce infatti alle corrispondenti piperidine spiro, una classe ampiamente impiegata nella moderna chimica farmaceutica. La piperidina, in particolare, è tra gli scaffold eterociclici più ricorrenti nei farmaci di piccola molecola: analisi delle small molecules approvate hanno evidenziato un incremento costante della sua presenza, insieme ad altri eterocicli azotati quali piridina e piperazina, che complessivamente ricorrono in circa l'82% dei farmaci di più recente approvazione.¹¹ Una tecnica sfruttata per questa sintesi è stata sviluppata dal gruppo di Peshkov¹², come mostrato in *figura 21*.

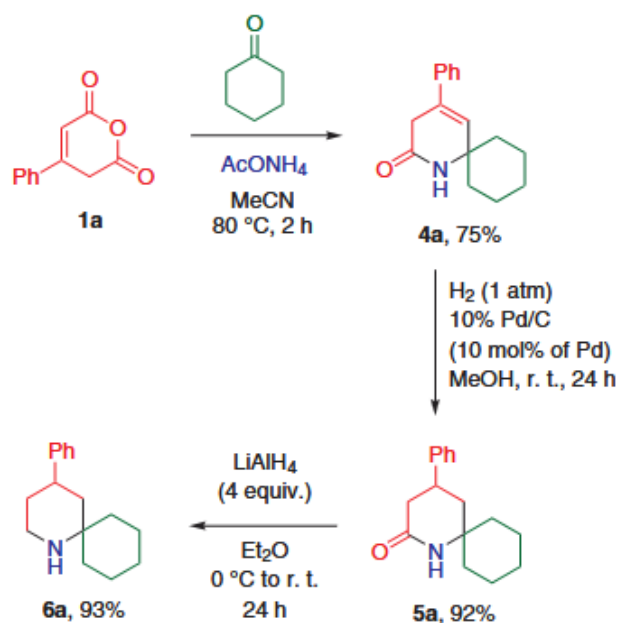


Figura 21; 12

Lo scaffold spirolattamico insaturo **4a** viene ottenuto in seguito ad una reazione di Castagnoli-Cushman decarbossilativa tra l'anidride **1a** e il cicloesanoone, come mostrato in *figura 22*.

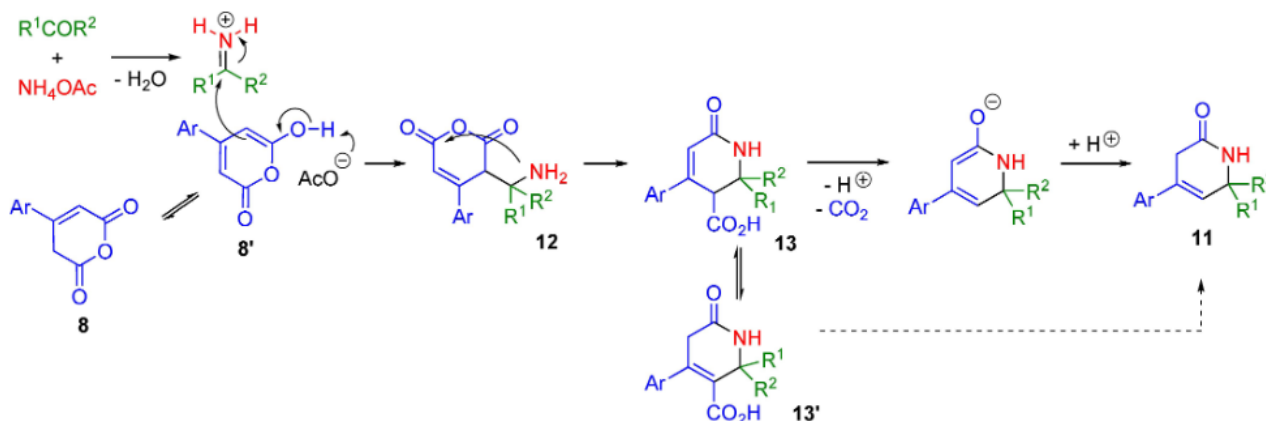


Figura 22; 12

La reazione tra cicloesanoone e il sale di ammonio porta alla formazione di una base di Schiff, che viene intercettata da un doppietto elettronico dell'anidride portando alla formazione dell'intermedio **12**. Un successivo attacco nucleofilo intramolecolare porta ad un riarrangiamento con chiusura di anello lattamico **13**; la successiva decarbossilazione causata dall'elevata temperatura porta alla sintesi del prodotto **11**. In seguito una idrogenazione su Pd/C permette di ottenere la conversione in spirolattame **5a**. Infine una riduzione con litio alluminio idruro permette di eliminare il residuo carbonilico, ottenendo la spiropiperidina **6a** con resa soddisfacente.

Nonostante l'interesse farmaceutico che grava su queste molecole, la preparazione degli scaffold spirociclici e più nello specifico degli spirolattami rimane sinteticamente impegnativa. La costruzione del centro spiro richiede spesso la formazione stereocontrollata di un carbonio quaternario, trasformazione che rappresenta una delle principali difficoltà della sintesi organica. Le strategie sfruttate per la sintesi di queste strutture sono numerose, e ne saranno discusse solo alcune tra le più attinenti.

Il primo protocollo fu sviluppato dal gruppo di Linker¹⁴, che sviluppò una procedura a due step per sintetizzare una struttura spirolattamica a partire da acidi benzoico.

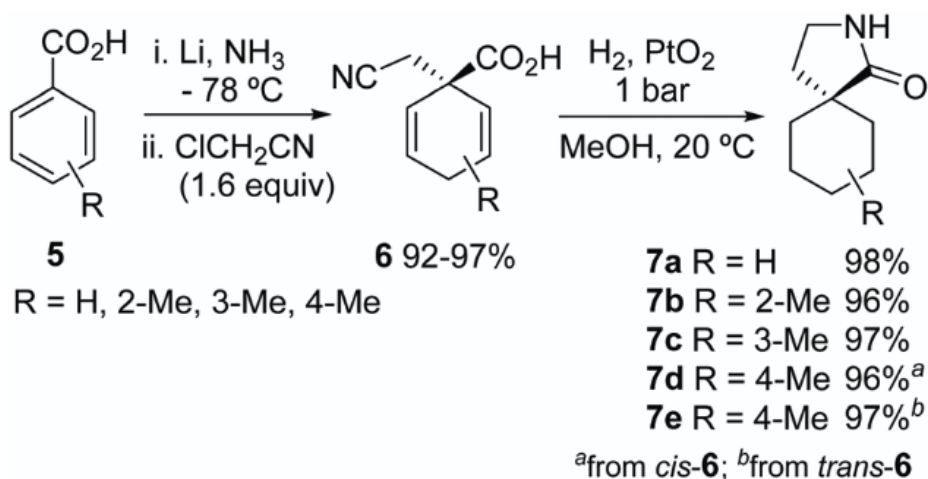


Figura 23;14

La strategia sintetica sviluppata per la costruzione di questo scaffold si basa su una riduzione di Birch dell'anello benzenico, reazione che contemporaneamente dearomatizza l'anello a cicloesadiene e forma una carica negativa sul C1, che reagisce con il cloroacetonitrile aggiunto in seguito, formando così la molecola **6**.

Successivamente una riduzione catalizzata da platino consente la conversione simultanea del cicloesadiene in cicloesano e del gruppo nitrile in ammina. L'ammina così generata reagisce con l'acido carbossilico e, attraverso una reazione di condensazione intramolecolare, porta alla formazione del corrispondente lattame **7**. Tuttavia il substrate scope di questa reazione è limitato ad anello benzenico tal quale o metilato in diverse posizioni, quindi non si può osservare particolare compatibilità con diversi sostituenti sull'anello.

Questa metodologia presenta il vantaggio di fornire il prodotto desiderato con elevate rese, tuttavia l'assenza di controllo enantiomerico e l'utilizzo di condizioni di reazione drastiche la rendono poco flessibile su molecole presentanti insaturazioni sensibili alle idrogenazioni con platino.

Un altro metodo per la sintesi di spiropiperidine- α,β -insature- γ -lattami fu sviluppata dal gruppo di Martinez-Alsina¹⁴, descritto mediante una reazione di metatesi di chiusura d'anello (*ring-closing metathesis*, RCM) come mostrato in figura 24.

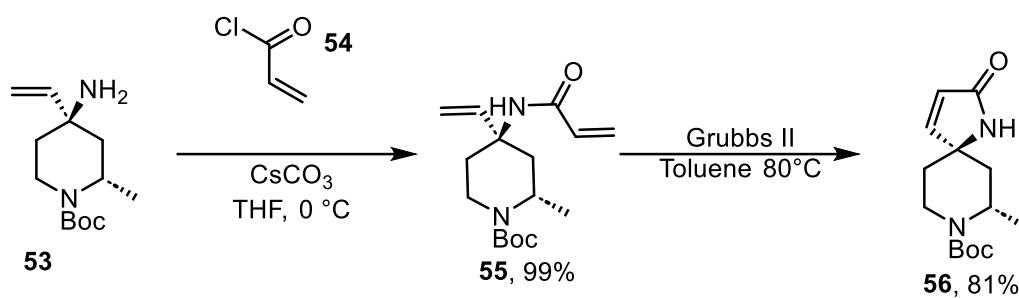


Figura 24;14

Il protocollo sintetico prevedeva innanzitutto l'acilazione dell'ammina allilica **53** con cloruro di acrilile **54**, ottenendo il derivato 4-acrilammido-4-vinilpiperidina **55**. Quest'ultimo è stato sottoposto a una reazione di *ring-closing metathesis* catalizzata dal catalizzatore di Grubbs di seconda generazione, che ha portato alla formazione dello spiro- γ -lattame **56** con una resa dell'81%.

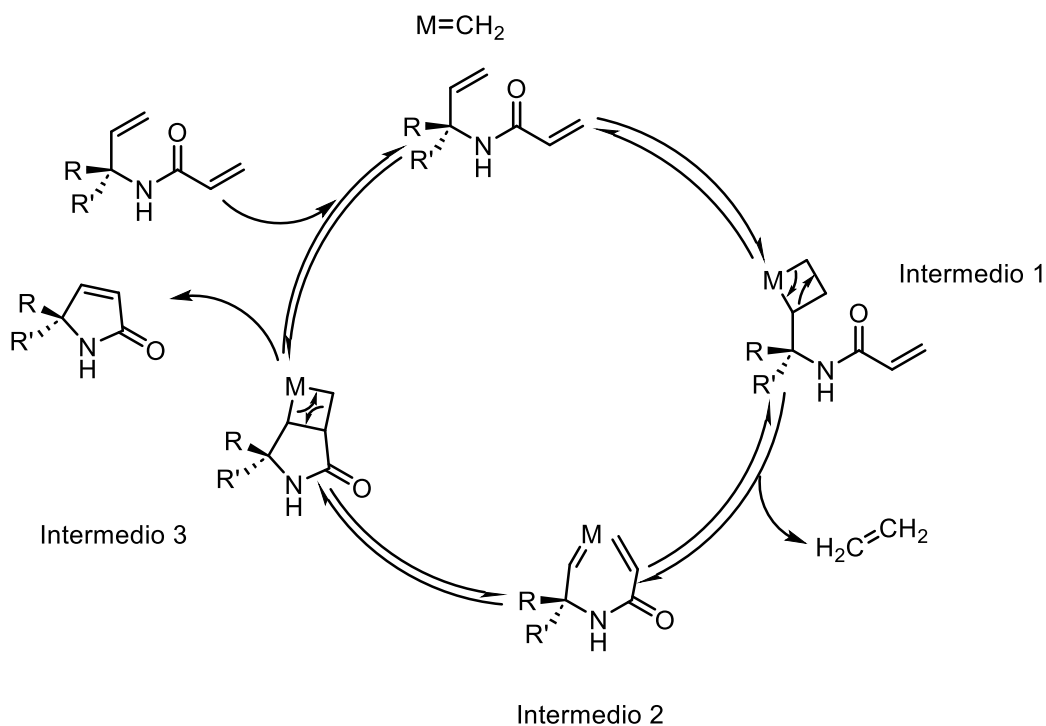


Figura 25

Come illustrato in *Figura 25*, il ciclo catalitico inizia dalla specie metallocarbenica $\text{M}=\text{CH}_2$, nella quale M rappresenta il metallo del catalizzatore. L'addizione del metallocarbene a uno dei due doppi legami terminali del substrato avviene mediante una cicloadizione formale [2+2], con formazione dell'intermedio **1**, caratterizzato da un anello metallaciclobutanico. La successiva cicloreversione [2+2] determina l'apertura dell'anello e l'eliminazione di etilene, generando l'intermedio **2**.

A questo punto l'olefina restante reagisce con il metallo carbene, seguendo lo stesso meccanismo precedente; al termine di questo processo si è in grado di ottenere γ -lattami spirociclici.

La sequenza complessiva consente quindi la conversione del substrato nel corrispondente γ -lattame spirociclico insaturo **56**, attraverso due successive ciclizzazioni metallo-catalizzate, ognuna seguita dall'eliminazione di una molecola di etilene.

Sono state sviluppate anche strategie multicomponente, utilizzate da Oh e collaboratori¹⁴ per la sintesi di spiro- γ -lattami, entrambe basate sull'impiego di isociano-lattami e ammine come materiali di partenza.

Una metodologia, descritta in *figura 26*, consiste in una cicloadizione formale [3+2] catalizzata da argento^I nitrato tra isociano-lattami **340**, ammine **177** e alcheni accettori di Michael **341**, che consente la sintesi di spiro-bis-lattami **342**.

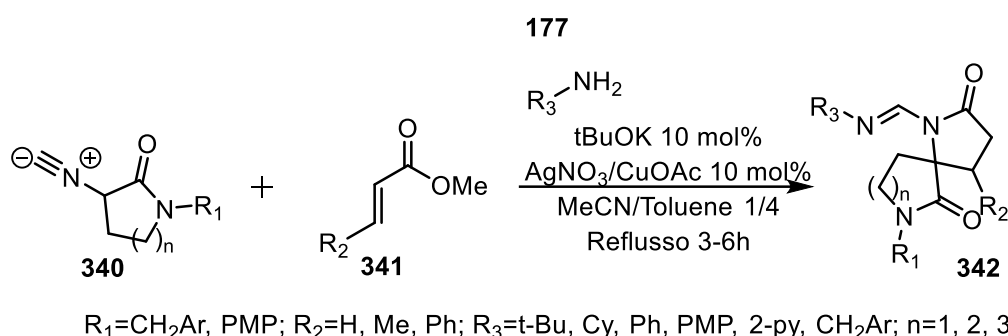


Figura 26;14

Il meccanismo, mostrato in *figura 27*, procede attraverso una sequenza di reazioni: inizialmente, un'addizione coniugata dell'isociano-lattame **340** all'alchene **341**, catalizzata da una base di Brønsted, è seguita dall'inserzione dell'ammina nella funzione isocianuro, promossa da un catalizzatore a base di argento, con formazione dell'intermedio **II**. La successiva isomerizzazione dell'intermedio **II** a **III**, seguita da una lattamizzazione intramolecolare, porta alla formazione dei bis-lattami **342** con rese comprese tra il 31 e il 90% e un'elevata tolleranza nei confronti di diversi gruppi funzionali.

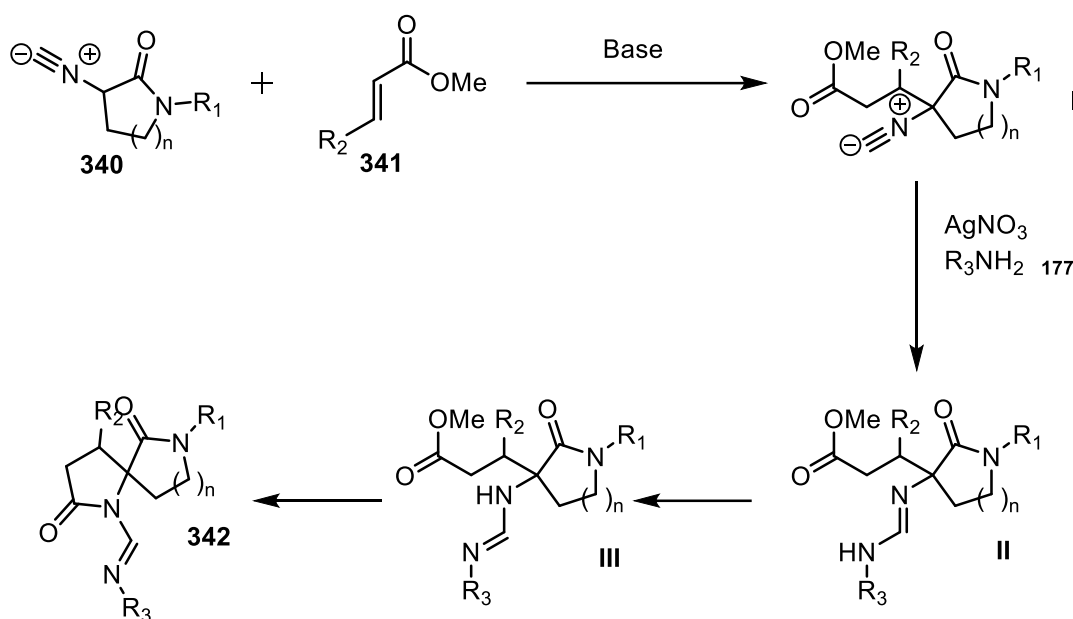


Figura 27;14

La problematica di questa, come molte altre reazioni di sintesi di spiro-γ-lattami, resta la necessità di utilizzare condizioni di reazione drastiche per molti gruppi funzionali sensibili.

1.4 Iridio: reazioni asimmetriche

L'impiego dell'iridio nella sintesi organica è aumentato significativamente solo negli ultimi decenni. In precedenza, trasformazioni analoghe erano principalmente affidate a metalli di transizione quali palladio, platino e rutenio; lo sviluppo di complessi organometallici di iridio ha tuttavia modificato profondamente questo scenario, grazie alla loro elevata attività catalitica e versatilità reattiva¹³.

I catalizzatori a base di iridio trovano oggi applicazione in numerose trasformazioni, tra cui riduzioni asimmetriche, funzionalizzazioni stereoselettive di legami C–H, cicloaddizioni e processi di formazione di legami carbonio-carbonio. Rispetto ad altri metalli di transizione, i complessi di iridio mostrano frequentemente vantaggi in termini di velocità di conversione, controllo stereochimico ed efficienza catalitica, rendendoli strumenti di particolare interesse nello sviluppo di metodologie sintetiche avanzate.

Tra le applicazioni più rilevanti si colloca la riduzione asimmetrica sviluppata dal gruppo di Zhou¹⁵. In questa trasformazione, un complesso di iridio coordinato a un ligando chirale monodentato (struttura riportata in *figura 28*) catalizza la riduzione stereoselettiva di un'enammina, conducendo al prodotto desiderato con conversione pressoché quantitativa e un elevato eccesso enantiomerico.

A:

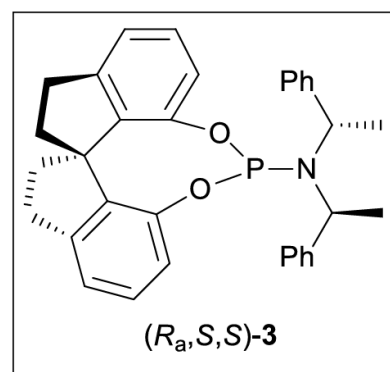
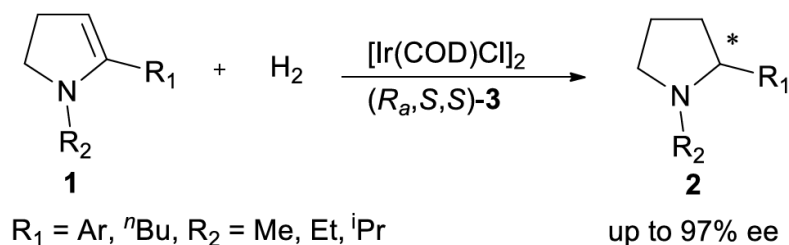


Figura 28; 15

L'ampio *substrate scope* riportato in letteratura¹⁶ evidenzia la versatilità dell'iridio nella catalisi asimmetrica, anche in presenza di funzionalità potenzialmente sensibili alle condizioni di idrogenazione, come esteri o ammidi. In particolare, complessi di iridio coordinati a leganti fosforici chirali hanno consentito di ottenere elevate conversioni ed enantioselettività nella riduzione di substrati non protetti, superando in parte il limite rappresentato dalla scarsa capacità di coordinazione di queste specie al centro metallico.

I risultati mostrati in *Figura 28, 29 e 30* evidenziano come le prestazioni dell'iridio dipendano in modo marcato dalla struttura del legante e dall'ambiente di coordinazione del metallo. L'utilizzo di diversi complessi bidentati mostra reattività variabili su rateo di conversione, specificità di reazione e eccesso enantiomerico della reazione di riduzione.

Questa capacità di modulazione rappresenta uno degli aspetti più rilevanti della chimica dell'iridio: attraverso la progettazione del legante è possibile intervenire sull'attività, sulla selettività e sulla tolleranza funzionale del sistema, rendendo il metallo adatto allo sviluppo di trasformazioni asimmetriche ad elevata efficienza.

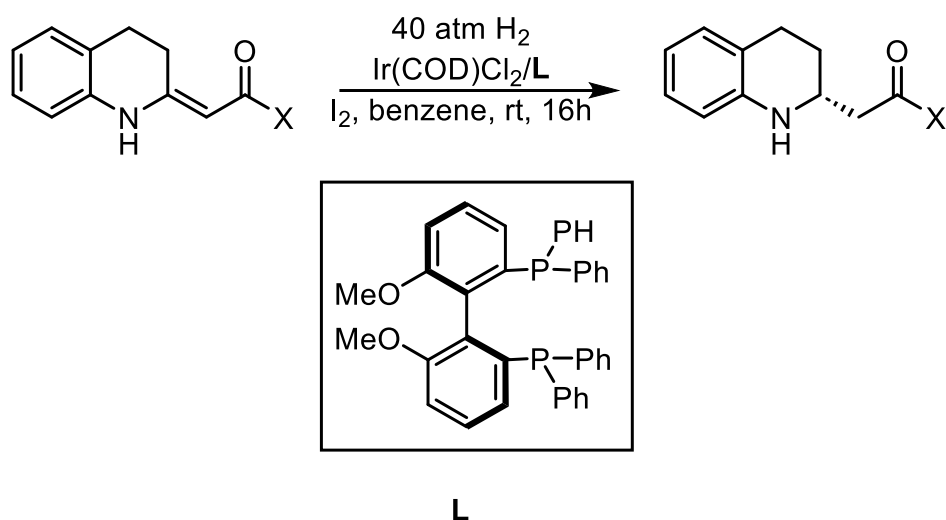


Figura 29; 16

Schema generale di riduzione enantioselettiva mediata da iridio di enammine con funzione esterea o ammidica.

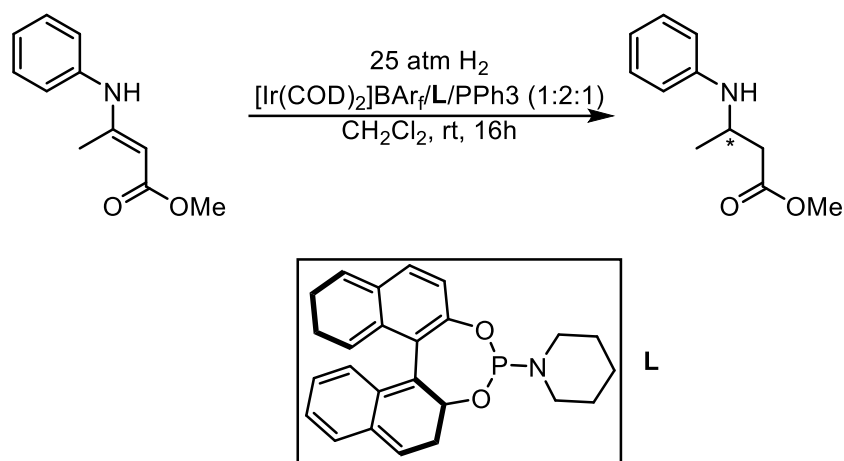


Figura 30; 16

Schema generale di riduzione enantioselettiva mediata da iridio di enammine con funzione esterea.

La versatilità di questo metallo si estende anche ad altre classi di trasformazioni. Tra queste rientrano le funzionalizzazioni C–H, un'ampia famiglia di reazioni che consente la formazione diretta di legami C–C, C–Si e C–B, riducendo il numero di passaggi sintetici necessari per l'accesso a molecole organiche complesse. I metalli di transizione rivestono un ruolo centrale in questi processi e l'iridio rappresenta uno dei catalizzatori più efficaci. Un esempio significativo è la borilazione sito-selettiva sviluppata dal gruppo di Jia^{15, 17} nel 2015 mostrata in *figura 31*.

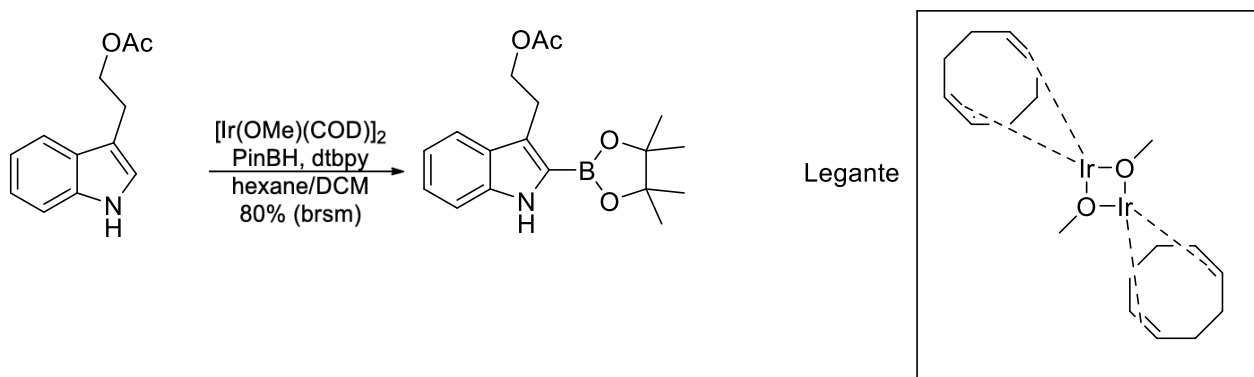


Figura 31; 15, 17

L'introduzione di un gruppo boronico è una trasformazione estremamente importante, ampiamente sfruttata in letteratura¹⁷ nell'ambito delle sintesi totali: infatti consente reazioni di allungamento di catena per sviluppare strutture molecolari più ampie a partire dalla molecola di partenza, come posto da esempio nelle *Figure 32 e 33*.

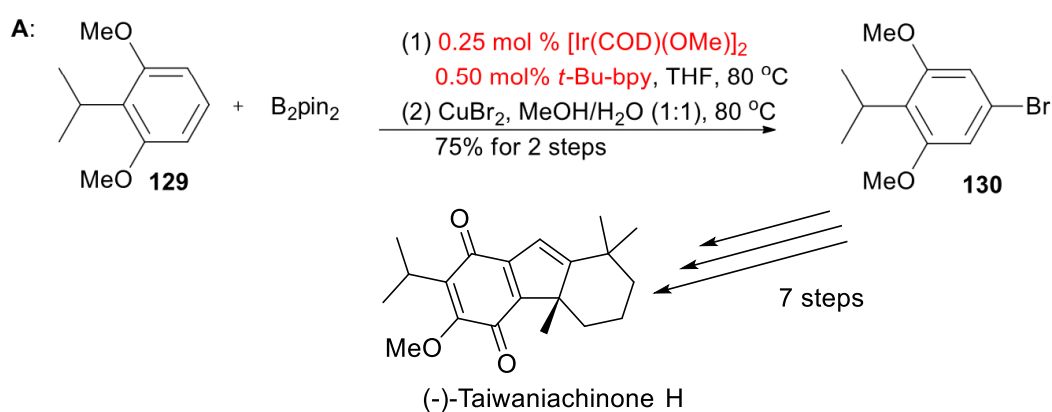


Figura 32, Sintesi di Hartwig del Taiwaniachinone¹⁷

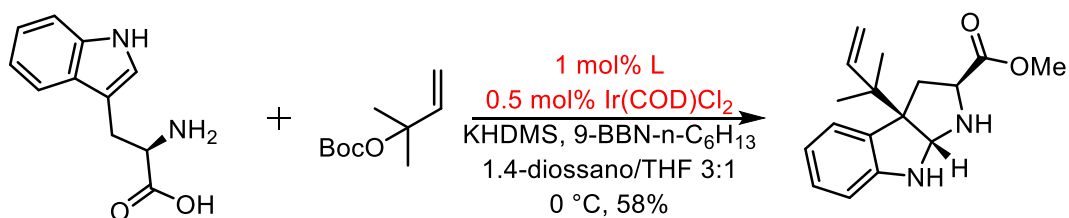


Figura 33, Sintesi di Carreira della Brevicompanina B¹⁷

Il meccanismo di reazione, suggerito da uno studio sviluppato dal gruppo di Holler¹⁸, viene mostrato in *figura 34*.

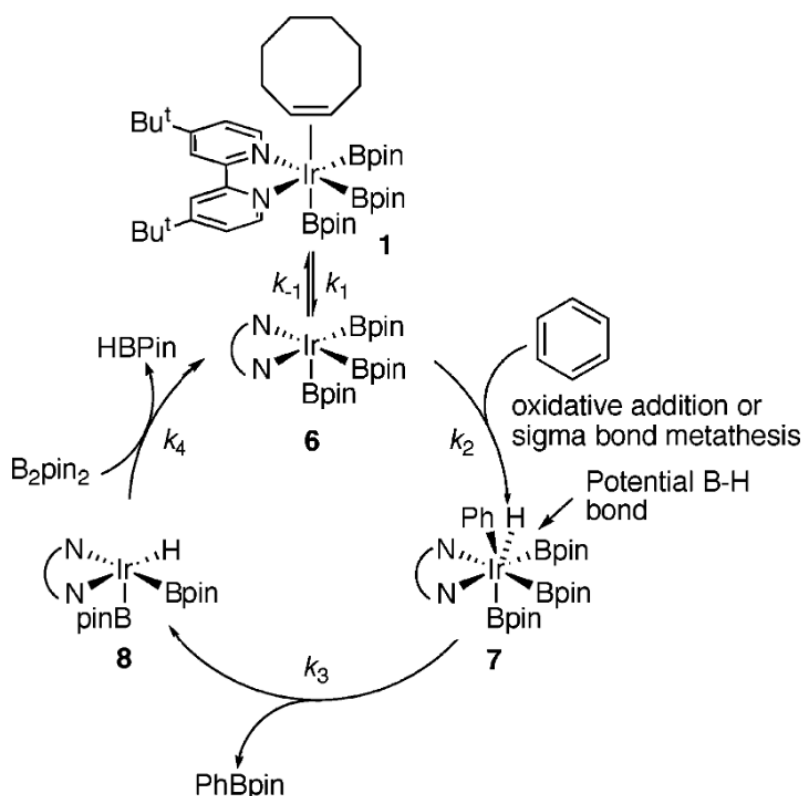


Figura 34; 18

Il meccanismo proposto viene avviato dall'intermedio **1**, ipotizzando che la dissociazione del COE dall'ambiente di coordinazione dell'iridio consenta la formazione dell'intermedio **6**, una specie Ir(III) coordinativamente insatura e quindi altamente reattiva. L'interazione con l'arene determina l'attivazione del legame C–H mediante un processo di addizione ossidativa al centro metallico, con conseguente passaggio dell'iridio da Ir(III) a Ir(V) e formazione simultanea dei legami Ir–Ar e Ir–H, portando alla formazione dell'intermedio **7**. La successiva eliminazione riduttiva tra il gruppo arilico e uno dei gruppi Bpin determina la formazione del prodotto arilboronato, contenente il nuovo legame C–B, e conduce all'intermedio **8**, un complesso Ir(III) idruro bis-borilato. Quest'ultimo reagisce con B₂pin₂, permettendo la sostituzione del ligando idruro con un ulteriore gruppo Bpin e la formazione di HBPin, con conseguente rigenerazione dell'intermedio **6** e chiusura del ciclo catalitico.

I catalizzatori a base di iridio trovano inoltre ampia applicazione nella costruzione di scheletri carboniosi mediante reazioni di formazione di legami C–C. Tra gli esempi più significativi figura la sintesi dell'acido *cis*-clavicipitico riportata dal gruppo di Shibata¹⁵⁻¹⁹, nella quale l'iridio promuove una ciclizzazione intramolecolare attraverso l'attivazione selettiva del substrato, mostrata in *Figura 35*.

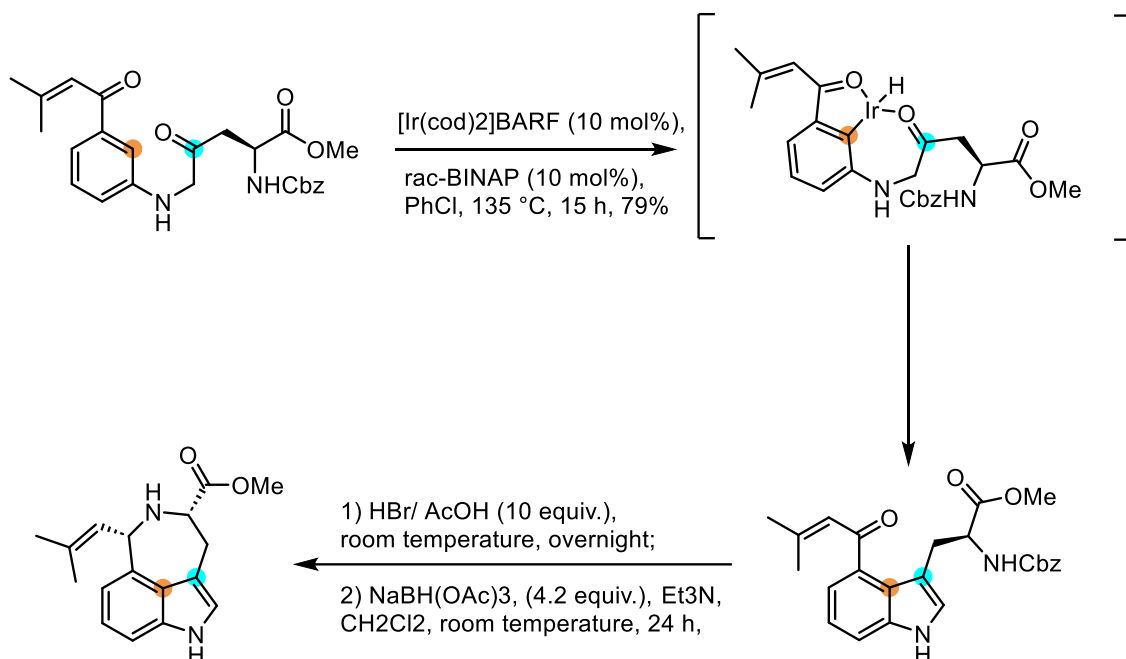


Figura 35

Utilizzando i gruppi carbonilici legati all'anello aromatico come gruppi direttori, è stata realizzata la ciclodeidratazione della β -chetoanilina attraverso l'attivazione del legame C–H. Il processo prevede l'inserzione ossidativa del legame C–H sul centro Ir(I), con conseguente formazione di un intermedio Ir(III), in presenza di un catalizzatore di iridio generato *in situ* a partire da $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BARF}$ e rac-BINAP .

Un ulteriore esempio evidenzia la capacità dei complessi di iridio di attivare specie alliliche e controllarne la reattività in trasformazioni stereoselettive, come nella reazione di dearomatizzazione asimmetrica sviluppata dal gruppo di You^{15;20}.

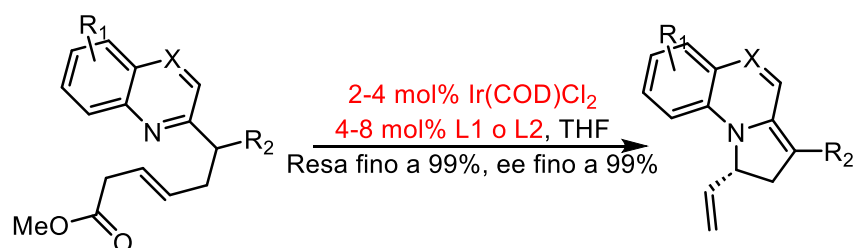


Figura 36; 15

Nel meccanismo di reazione proposto l'iridio coordina l'intermedio allilico generato in seguito all'eliminazione di una specie metossilica e di CO_2 , stabilizzando la specie reattiva e favorendo il decorso termodinamico della trasformazione.

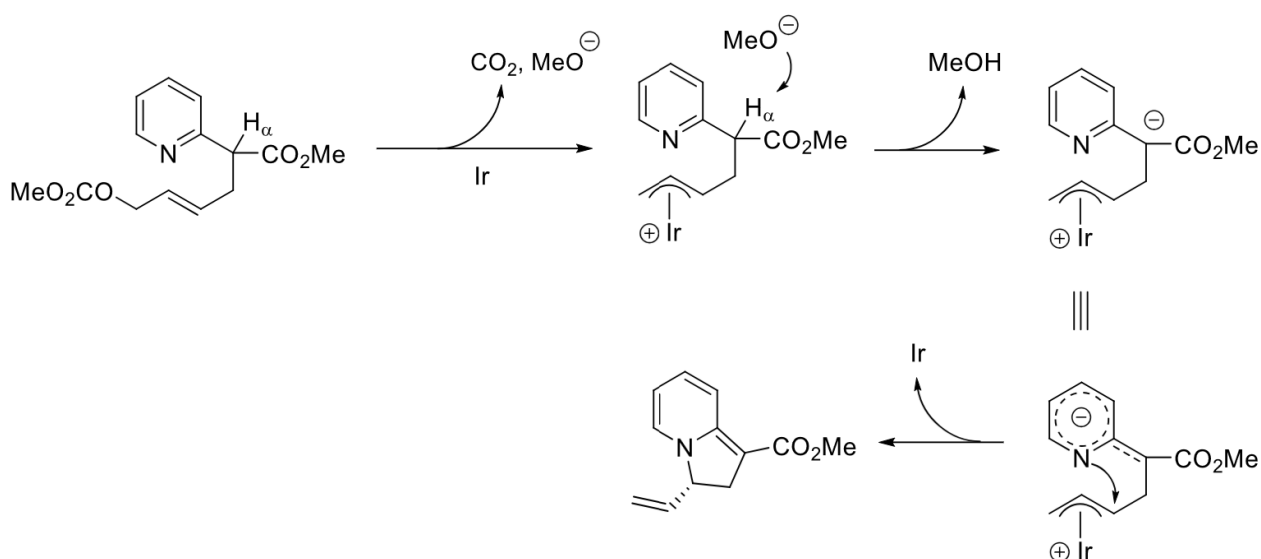


Figura 37; 20

La reazione procede attraverso l'attacco nucleofilo dell'azoto basico al sistema olefinico attivato. Tale processo porta alla formazione di un complesso allil-iridio mediante migrazione del doppio legame, seguito da eliminazione riduttiva con rigenerazione del catalizzatore e formazione del prodotto vinilico terminale. Un aspetto di particolare interesse della metodologia è rappresentato dal controllo stereochimico esercitato dal complesso chirale di iridio: l'ambiente coordinativo generato dal legante dirige infatti selettivamente l'approccio del nucleofilo azotato all'olefina, consentendo la formazione preferenziale dell'enantiomero desiderato.

La raccolta di trasformazioni catalizzate da complessi di iridio precedentemente illustrata non ha l'obiettivo di fornire una panoramica esaustiva delle applicazioni di questo metallo nella sintesi organica, bensì di evidenziare alcuni aspetti ricorrenti che ne hanno determinato il crescente impiego come piattaforma catalitica privilegiata, grazie alla capacità di attivare funzionalizzazioni C-H a diverse condizioni di reazione.

L'elevata versatilità nei confronti di un'ampia gamma di substrati, unita alla capacità di promuovere trasformazioni sito-selettive ed enantioselettive e alla stabilità operativa in differenti condizioni di reazione, ha reso i complessi di iridio particolarmente adatti allo sviluppo della strategia proposta dal gruppo di ricerca di Zanoni e Sukbok Chang⁸.

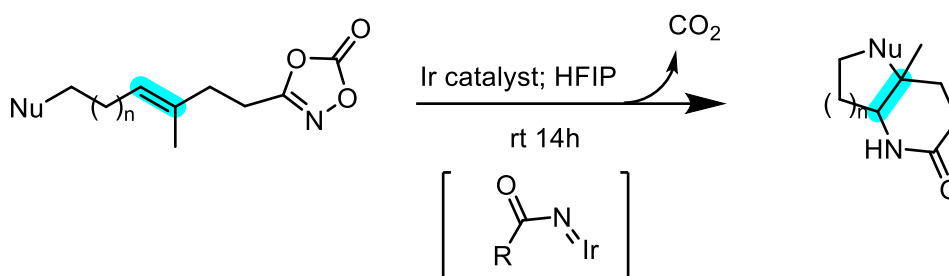


Figura 38

In questo contesto, come precedentemente illustrato, la peculiare reattività dei complessi di iridio consente la formazione di un intermedio nitrenoide altamente instabile attraverso la decarbossilazione di un diossazolone. La generazione controllata di questa specie reattiva permette di sfruttarne l'elevata elettrofilia per promuovere trasformazioni di amminazione e processi di policiclizzazione, attraverso la formazione selettiva di nuovi legami carbonio–azoto.

2) Scopo della tesi

2.1 Scopo della tesi

Lo sviluppo di metodologie sintetiche efficienti e stereodefinitive per la costruzione di architetture spirocicliche complesse rappresenta un obiettivo di crescente interesse in chimica organica di sintesi.

In questo contesto si inserisce il seguente lavoro di tesi, che si propone di adattare la reattività di ciclizzazione a cascata mediata dall'iridio alla sintesi di spiro- γ -lattami e spiro- δ -lattami enantiodefiniti.

Il progetto costituisce una naturale prosecuzione del filone di ricerca portato avanti dal Laboratorio B2 di Chimica Organica dell'Università di Pavia, introducendo tuttavia un aspetto di sostanziale novità. Le ciclizzazioni mediate da rame o iridio precedentemente sviluppate nello stesso gruppo di ricerca hanno infatti condotto alla sintesi di scaffold caratterizzati da sistemi ad anelli fusi, come mostrato in *figura 38*.

Reazione di policiclicizzazione catalizzata da Rame o Iridio

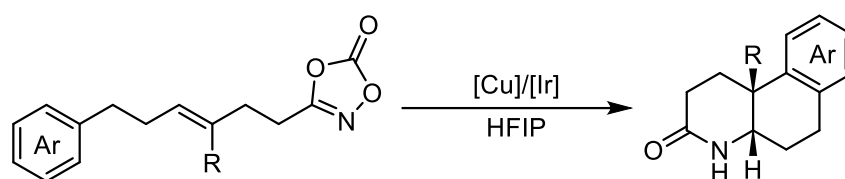
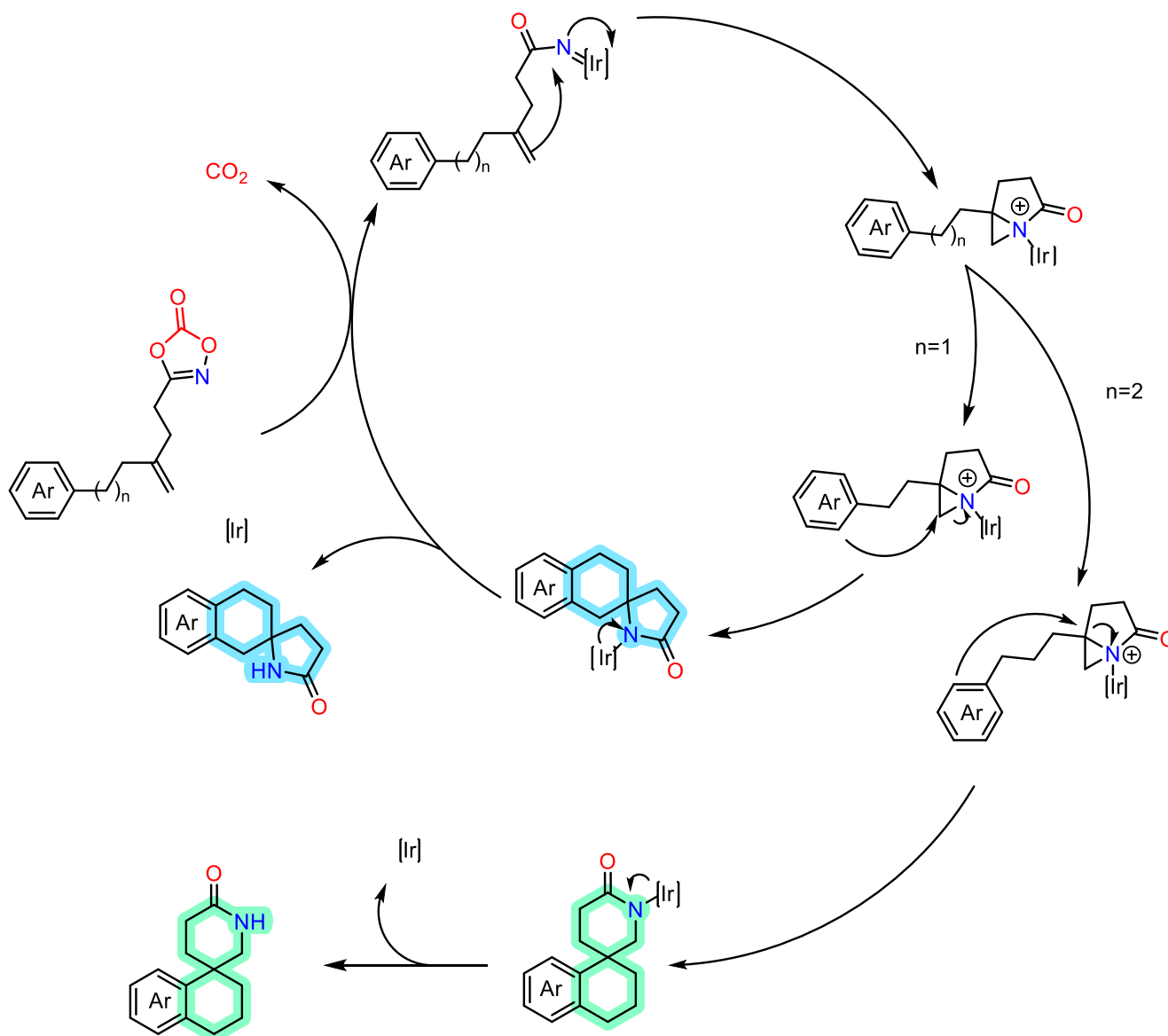


Figura 39

Le ciclizzazioni mediate da rame o iridio precedentemente sviluppate nello stesso gruppo di ricerca hanno infatti condotto alla sintesi di scaffold caratterizzati da sistemi ad anelli fusi. Sulla base delle conoscenze acquisite in tali studi, l'obiettivo del presente elaborato è estendere l'applicazione di questa metodologia innovativa alla sintesi enantioselettiva di γ o δ -lattami spiro, utilizzando catalizzatori chirali a base di iridio, come mostrato in *Figura 40*.



Un ulteriore elemento di continuità tra le metodologie precedentemente descritte e il presente lavoro risiede nella natura del terminatore di ciclizzazione. Analogamente agli studi precedenti, già descritti nella *Sezione 1.2*, la chiusura dell'anello fuso è affidata a un nucleofilo aromatico, costituito da un sistema benzenico opportunamente attivato mediante gruppi donatori oppure da un eterociclo aromatico. L'elevata elettrofilicità dell'intermedio acilnitrenoide generato in situ consente infatti l'iniziale aziridinazione dell'olefina, seguita dall'intercettazione dell'intermedio aziridinico da parte del nucleofilo aromatico. Questa sequenza permette la formazione consecutiva di due nuovi legami C–C e la costruzione della struttura policiclica. Un ruolo determinante è inoltre svolto dall'HFIP, la cui elevata capacità di donazione di legami a idrogeno contribuisce alla stabilizzazione degli intermedi cationici e dello stato di transizione coinvolto nella ciclizzazione. In particolare, l'interazione con il mezzo fortemente polarizzante favorisce l'organizzazione conformazionale dell'intermedio biciclico, predisponendolo all'attacco intramolecolare del terminatore aromatico e facilitando così la successiva chiusura dell'anello.

Ne consegue che i prodotti di ciclizzazione ottenuti presenteranno un'architettura policiclica costituita da almeno tre anelli: due fusi tra loro e due connessi mediante un centro spiro enantiodefinito.

2.2 Retrosintesi

Negli schemi a seguire saranno descritti i processi retrosintetici mirati ad ottenere il composto ciclizzato a partire dall'aldeide di partenza.

Per la sintesi degli spiolattami con funzione spiro 6-5 è stato seguito il seguente schema:



1

2

3

4

5

6

7

Ciclizzazione

Sintesi diosazolone

Sintesi acido idrossammico

Olefinazione di Wittig

Cross-coupling di Suzuki

R= Me o Et

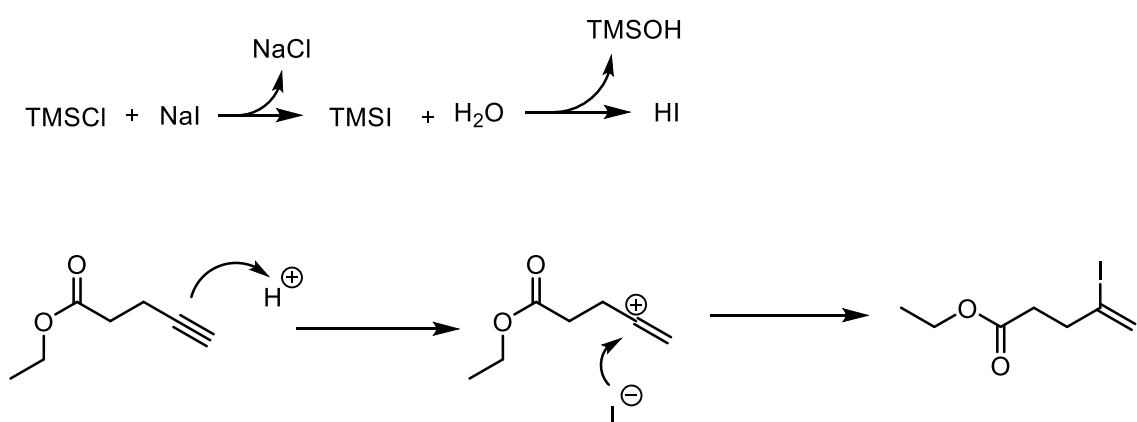
Figura 42

La molecola **4** è ottenuta dalla reazione di Suzuki, a partire da un vinil ioduro **7** e un'olefina **5**, ottenuta per olefinazione di Wittig a partire da un aldeide **6**.

2.3 Meccanismi di reazione

In questa sezione verranno descritti i meccanismi delle diverse reazioni che porteranno a sintetizzare i diversi intermedi necessari per la sintesi dei cicizzati spiro, nel seguente ordine:

2.3.1 Sintesi del vinil ioduro (7)

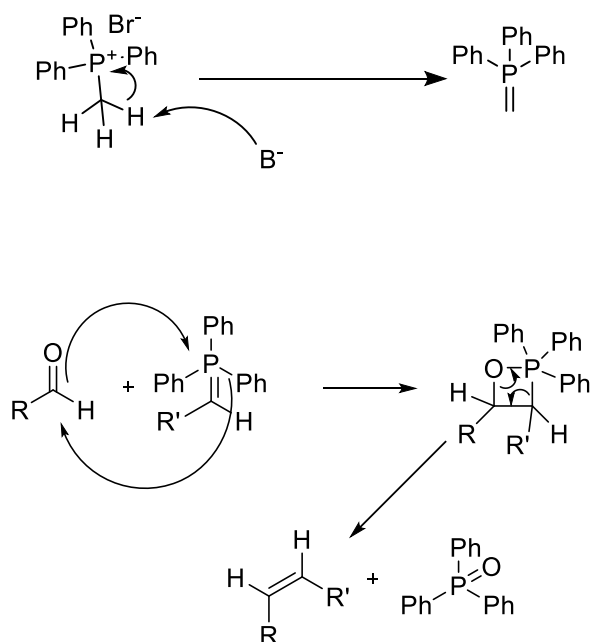


Il vinil ioduro è sintetizzato a partire dall'addizione di HI dry, formato in situ a partire da TMSCl, NaI e acqua, sul triplo legame dell'estere qui descritto, portando alla formazione del carbocatione vinilico, più stabile; in seguito l'alogeno nucleofilo attacca il carbocatione, portando alla formazione del vinil ioduro.

2.3.2 Reazione di wittig (6 → 5)

La reazione di wittig è una reazione di conversione di gruppo funzionale, da un carbonile ad un olefina, utilizzando un illide di fosfonio, come mostrato.

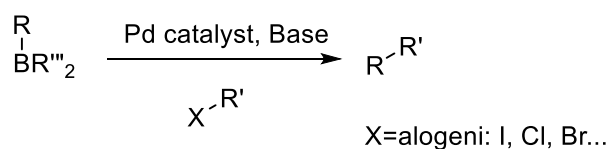
L'illide di fosfonio è preparata in situ in un ambiente dry nella reazione tra una base forte, come il *tert*-butoossido di potassio, e un sale di fosfonio.



La reazione di Wittig prende avvio dall'attacco nucleofilo del carbonio dell'illide di fosfonio al carbonio elettrofilo del gruppo carbonilico dell'aldeide, con conseguente formazione di un intermedio ciclico instabile. La sua successiva frammentazione conduce alla formazione dell'alchene desiderato e del trifenilfosfinossido.

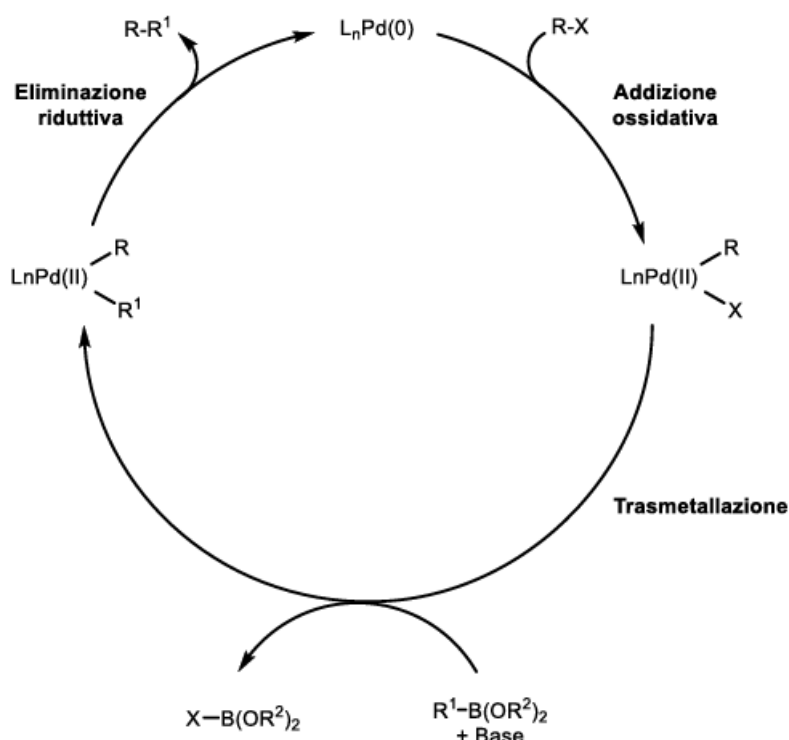
2.3.3 Coupling di Suzuki (5→4)

Il coupling di Suzuki è una reazione catalizzata dal palladio II (dicloruro ferrocene) allo scopo di formare un legame C-C a partire da una specie borilata e un alogenuro, come descritto in figura.



Il ciclo catalitico avviene come descritto nella figura a seguire: il palladio II viene ridotto in sito a Pd^0 , la forma cataliticamente attiva; questa specie compie un'addizione ossidativa sull'alogenuro, ossidandosi nuovamente a Pd II. Intanto la base presente attacca l'alchil borano, caricando negativamente l'atomo di boro, aumentandone la reattività. La differenza di elettronegatività fra palladio e boro, incrementata ulteriormente dall'effetto della base, consente il processo di trasmetallazione. Il gruppo alchilico legato al boro viene quindi trasferito al palladio, che compie

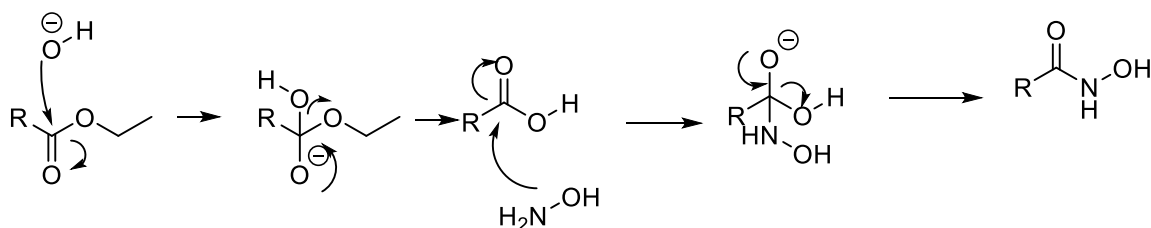
un'eliminazione riduttiva, espellendo lo iodio e formando un intermedio $R-Pd^{II}-R'$. Questo intermedio effettua nuovamente un'eliminazione riduttiva, andando a rigenerare il catalizzatore Pd^0 e formando il legame $R-R'$.



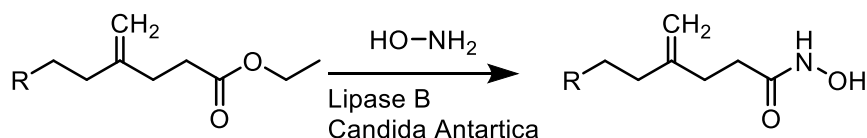
2.3.4 Sintesi dell'acido idrossammico (4→3)

La sintesi dell'acido idrossammico è stata svolta con due metodologie operative, una enzimatica e una puramente chimica.

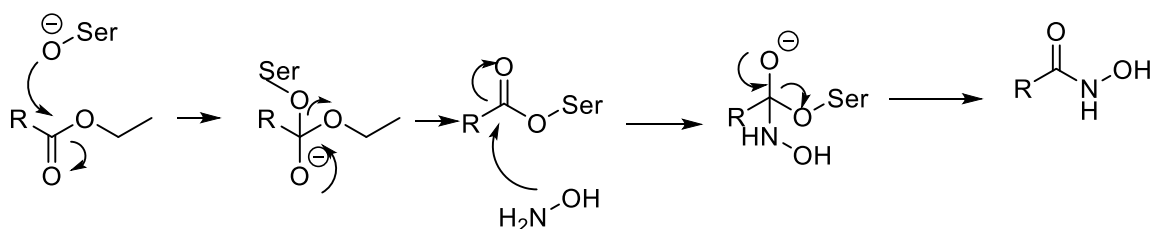
La reazione tradizionalmente svolta vede il trattamento delle estere in condizioni basiche, in questo caso con idrossido di potassio, allo scopo di convertire l'estere in acido carbossilico; in seguito l'attacco dell'idrossilammina porta alla conversione in acido idrossammico.



Questa reazione tuttavia non ottiene sempre una resa di reazione sufficientemente alta(>40%); per questo talvolta si è reso necessario effettuare una catalisi enzimatica. L'enzima utilizzato è la lipasi B di *Candida antarctica*, utilizzato allo scopo di convertire l'estere ottenuto dalla reazione di Suzuki nell'equivalente acido carbossilico; l'attacco nucleofilo dell'ammina sul carbonio carbonilico permette di ottenere l'acido idrossammico.



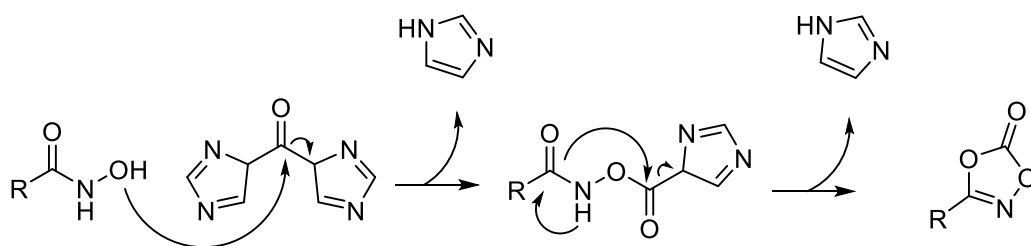
Il meccanismo concertato dell'azione della lipasi prevede l'attacco di un residuo deprotonato di serina sul carbonile, con formazione di intermedio tetraedrico e ripristino del carbonile con uscita di etanolo dalla tasca enzimatica; in seguito l'ingresso dell'idrossilammina nel sito di reazione porta ad un attacco dell'azoto nucleofilo sul carbonile, la formazione di un altro intermedio tetraedrico e distacco dall'enzima conseguente al ripristino del carbonile.



2.3.5 Sintesi del diossazolone (3→2)

Il diossazolone è un eterociclo pentatomico composto da un atomo di azoto, tre di ossigeno e uno di carbonio che detiene una funzionalità carbonilica.

La reazione avviene in seguito all'aggiunta di CDI, precedentemente purificato per eliminare possibili impurezze che potrebbero inficiare la purezza del prodotto, specie altamente reattiva.



L'elevata elettrofilicità del CDI permette l'attacco dell'azoto nucleofilo dell'acido idrossammico, portando all'uscita di una molecola di imidazolo e alla formazione di un intermedio stabile; la presenza dell'imidazolo stabilizza inoltre la conformazione dell'acido idrossammico con la carica negativa sull'ossigeno in α all'azoto, che permette un altro attacco sul carbonile con eliminazione di un altro residuo di imidazolo e conseguente formazione dell'anello a cinque membri.

3) Procedure operative

3.1 Metodi generali

Le procedure analitiche sfruttate per questo lavoro di tesi sono state eseguite grazie all'utilizzo dei seguenti strumenti:

- Caratterizzazione dei composti:

-Brucker NMR AV 400 MHz spettrometro.

-Brucker NMR AV 200 MHz spettrometro.

-Brucker ALPHA II FTIR spettrofotometro equipaggiato con QuickSnapTM modulo di campionamento universale.

- "Thermo scientific" LTQ-XL with HESI

- Tecniche cromatografiche:

- Gel di silice Sigma-Aldrich ad elevato grado di purezza (9385), dimensioni dei pori 60Å, mesh 230-400.

- Gel di silice su TLC in piastre di vetro della Sigma Aldrich.

- Lampada a fluorescenza 254-366 nm.

- Vanillina (soluzione in H₂SO₄-EtOH), KMnO₄ (soluzione in acetone) e Acido Fosfomolibdico (Soluzione in EtOH) come stain per la rilevazione TLC.

Tutte le preparazioni che comprendono l'utilizzo di atmosfera inerte sono state preparate ponendo la vetreria una notte a 120°C, in seguito raffreddata all'interno di un essiccatore. Una volta raggiunta la

temperatura ambiente si chiude la vetreria con un setto e, con l'utilizzo di una linea Schlenk, si instaura un'atmosfera di azoto sfruttando 3 cicli di alto vuoto/argon.

Gli spettri IR sono stati riportati espressi in numero d'onda in cm^{-1} . Gli spettri NMR sono tabulati usando il chemical shift (δ) in ppm e le costanti di accoppiamento (J) in Hz. La molteplicità dei picchi NMR è abbreviata seguendo: s (singoletto), d (doppietto), dd (doppio doppietto), dt (doppio tripletto), t (tripletto), q (quartetto), m (multipletto). Per la caratterizzazione delle molecole sono state utilizzate le tecniche ^1H , ^{13}C , DEPT, HSQC, HMBC, COSY, NOESY, IR.

3.2 *Legenda*

Abbreviazioni utilizzate per la stesura delle procedure operative.

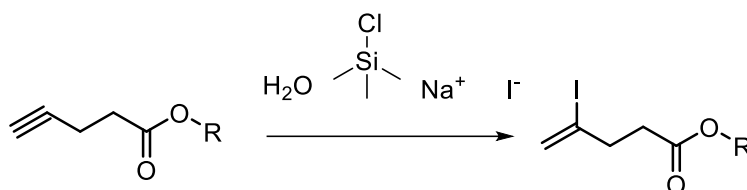
DCM	diclorometano
Brine	soluzione satura di NaCl
Work-up	Procedura di spegnimento della reazione
Rotavapor	Strumento utilizzato per l'eliminazione del solvente
Hex	n-esano
EtOAc	etil acetato
THF	tetraidrofurano
Et_2O	dietil etere
CDCl_3	cloroformio deuterato
DMF	dimetil formammide
$\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$	idrossil ammina cloroidrata
t.a.	temperatura ambiente
CDI	carbonil dimidazolo
HCl	acido cloridrico
MeOH	metanolo

HFIP	esafluoro isopropanolo
NH ₄ Cl	Cloruro di ammonio
SiO ₂	silice
NaHCO ₃	sodio bicarbonato
NFTB	nonafluoroterz-butanolo
Na ₂ SO ₄	sodio solfato
K ₂ CO ₃	Carbonato di potassio
MgSO ₄	Magnesio solfato
KOtBu	potassio terbutossido
Buffer	soluzione tampone
Na ₂ S ₂ O ₃	sodio tiosolfato
H ₂ O	acqua
NaOH	idrossido di sodio
NaOMe	sodio metossido
PdCl ₂ (dppf)	1,1'-palladio bisdifenilfosfino dicloruro
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
TLC	cromatografia su strato sottile
Prep TLC	tlc preparativa

3.3 Sintesi e caratterizzazione dei substrati

In questa sezione saranno descritte le procedure sintetiche utilizzate per la produzione dei diversi substrati, e i risultati delle analisi effettuate sugli stessi.

Sintesi del vinil ioduro (7)



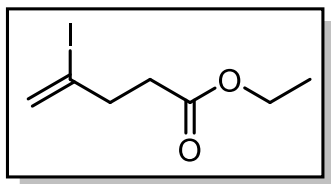
In un pallone a due colli anidro, lo ioduro di sodio (2,5 eq) è stato essiccato sotto vuoto e riscaldato con heatgun per 3 volte. Successivamente è stata aggiunto acetonitrile (fino a portare la soluzione a 0.1 M) a temperatura ambiente e, di seguito, il clorotrimetilsilano opportunamente distillato (1 eq). La miscela è stata lasciata sotto agitazione per 15 minuti (formazione di TMS-I), quindi è stata aggiunta goccia a goccia l'acqua (0,5 eq).

La miscela di reazione risultante è stata lasciata sotto agitazione per 10 minuti (formazione di HI anidro) prima di aggiungere il pent-4-inoato di etile o metile (1 eq). La miscela di reazione è stata mantenuta sotto agitazione per 4-5 ore, controllando l'andamento tramite TLC e spettrometria di massa.

La miscela di reazione è stata quindi trattata con H_2O , aggiunto lentamente a causa del rilascio di H_2 , diluita con etere etilico e le fasi sono state separate. La fase organica è stata lavata con una soluzione satura di $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, dopodiché le fasi acquose combinate sono state estratte con Et_2O , tre lavaggi. Le fasi organiche riunite sono state lavate con brine, anidificate su MgSO_4 , filtrate e il solvente è stato rimosso accuratamente sotto vuoto, prestando attenzione in quanto il prodotto è volatile.

Il crudo di reazione è stato poi adsorbito su una quantità minima di celite, e separato mediante colonna cromatografica in SiO_2 , utilizzando una miscela eluente hex/AcOEt 12:1.

Il prodotto raccolto è stato essiccato accuratamente in rotavap, considerando la volatilità del vinil ioduro, e conservato al buio in una vial ambrata, in quanto fotosensibile. La caratterizzazione effettuata con spettrometria NMR è in accordo con lo spettro presente in letteratura.

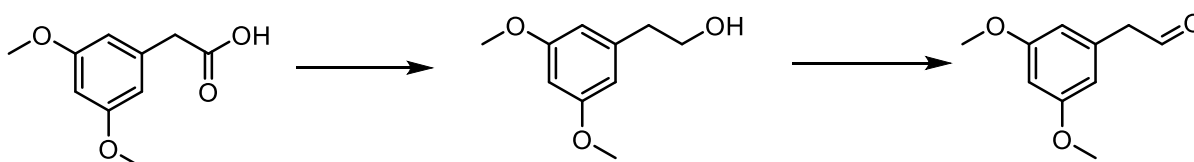


Etil-4-iodopentenoato

Liquido giallo (resa 43%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.09 (dd, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.79 – 2.69 (t, 2H), 2.57 – 2.49 (t, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Preparazione Substrati 6

L'aldeide è stata sintetizzata a partire dall'acido carbossilico equivalente, ridotta ad alcol con LiAlH_4 e ossidata ad aldeide con DMP.



Riduzione dell'acido all'alcool corrispondente (Step 1)

In un pallone precedentemente anidrificato tramite fiammatura con torcia sotto vuoto, è stata preparata una soluzione di LiAlH_4 (1.5 eq.) in THF anidro (soluzione 0.24 M) agitata da ancorotta magnetica. La miscela è stata raffreddata a $0\text{ }^\circ\text{C}$ mediante bagno a ghiaccio prima di procedere con l'aggiunta goccia a goccia di una soluzione 2 M di acido carbossilico (1 eq) in THF dry. Il sistema è stato mantenuto sotto agitazione a $0\text{ }^\circ\text{C}$ per un'ora, per poi essere lasciato riscaldare spontaneamente a temperatura ambiente, prolungando la reazione per ulteriori 14 ore.

Al termine del periodo stabilito, la miscela è stata nuovamente portata a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e diluita con Et_2O freddo. Si è quindi proceduto al lento quenching della reazione: l'idruro in eccesso è stato eliminato con l'oculata aggiunta di acqua (rilascio H_2) seguita da una soluzione acquosa di NaOH al 15% e da un'ulteriore aliquota di acqua. La sospensione risultante è stata lasciata in agitazione a temperatura ambiente per 15 minuti. I sali inorganici sono stati precipitati aggiungendo MgSO_4 anidro; la miscela è stata infine filtrata su un pad di Celite, lavando accuratamente il solido con DCM. Il filtrato è stato concentrato al rotavapor, ottenendo il grezzo che è stato impiegato nello step successivo senza necessità di ulteriore purificazione (reazione quantitativa).

Ossidazione di Dess-Martin ad aldeide equivalente (Step 2)

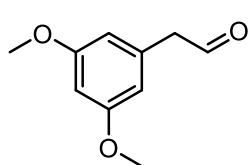
Il derivato alcolico grezzo (1 eq.) è stato solubilizzato in DCM (0.25 M) all'interno di un pallone da reazione posto sotto agitazione magnetica. Dopo aver raffreddato la soluzione a 0 °C con un bagno di acqua e ghiaccio, è stato addizionato il periodinano di Dess-Martin (DMP, 1.45 eq.). Rimosso il bagno refrigerante, la miscela è stata lasciata reagire a temperatura ambiente per un'ora.

Per quenchare la reazione ed eliminare i residui di DMP alla miscela è stata aggiunta una soluzione acquosa di Na₂S₂O₃ al 10% (pari a circa metà del volume totale di reazione), seguita da una soluzione satura di NaHCO₃ utile a neutralizzare i sottoprodotti acidi. La miscela bifasica è stata mantenuta in forte agitazione per un'ora a temperatura ambiente e successivamente filtrata su celite, lavando ripetutamente il pad con DCM per massimizzare il recupero del materiale organico.

La fase organica, separata, è stata sottoposta a lavaggi sequenziali con una soluzione acquosa di NaHCO₃ e brine, quindi anidrificata su MgSO₄. Dopo filtrazione su carta, il solvente è stato rimosso mediante rotavapor. Il crudo così isolato è stato adsorbito sulla minima quantità di Celite per effettuare un caricamento a secco, e infine purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiO₂), eluendo con una miscela hex/AcOEt di etile 85:15. Le frazioni pure, monitorate su TLC, sono state riunite e concentrate al rotavapor, per poi essere sottoposte ad alto vuoto.

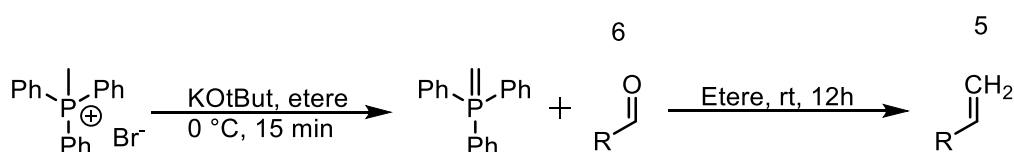
La caratterizzazione effettuata con spettrometria NMR è in accordo con lo spettro presente in letteratura.

Prodotto 6H, liquido incolore (resa 82%)



¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.72 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 15.4, 2.3 Hz, 3H), 5.30 (s, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H).

Sintesi substrati 5, olefinazione di Wittig

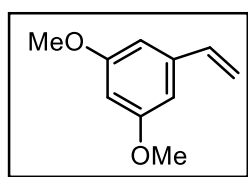


A una sospensione sotto agitazione di bromuro di metiltrifenilfosfonio bromuro (1,7 eq) in etere etilico anidro (0,7 M) a 0 °C, è stato aggiunto potassio ter-butossido (1,5 eq.). La miscela è stata lasciata sotto agitazione per 15 minuti, assumendo una colorazione giallo brillante. Successivamente, è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione di substrato **7** (1 eq) in etere etilico anidro (0.3M). La miscela di reazione è stata allontanata dal bagno di ghiaccio e mantenuta sotto agitazione durante la notte. Al controllo tramite TLC (esano/EtOAc 50:1), la reazione è stata dichiarata completata; la miscela è stata quindi raffreddata a 0 °C e quenched con una soluzione acquosa satura di cloruro di ammonio. La fase acquosa è stata diluita con acqua ed estratta 3 volte con etere etilico. La fase organica e gli estratti eterei sono stati riuniti, lavati con acqua e brine, anidrificati su magnesio solfato, filtrati e concentrati in rotavapor. Il crudo così isolato è stato adsorbito sulla minima quantità di Celite per effettuare un caricamento a secco, e infine purificato mediante cromatografia su gel di silice (SiO₂), eluendo con una miscela hex/AcOEt 95/5. Le frazioni pure, monitorate su TLC, sono state riunite e concentrate al rotavapor, per poi essere sottoposte ad alto vuoto.

La caratterizzazione effettuata con spettrometria NMR è riportata in seguito:

1,3-dimethoxy-5-vinylbenzene Substrato A5

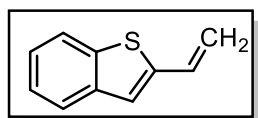
Liquido incolore (resa 90%)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.67 (dd, *J* = 17.7, 10.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.75 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 1.7 Hz, 6H).

2-vinylbenzo[b]thiophene Substrato B5

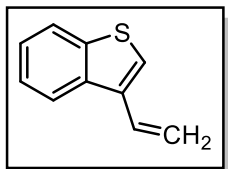
Solido-liquido arancione (punto di fusione a t.a.) (58%)



¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.82 – 7.66 (m, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.95 (dd, *J* = 17.3, 10.8, 0.7 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 17.3, 0.6 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 11.0, 0.8 Hz, 1H).

3-vinylbenzo[b]thiophene Substrato C5

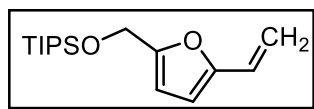
Solido-liquido arancione (punto di fusione a t.a.) (82%)



¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.91 (dddd, *J* = 23.0, 7.8, 1.5, 0.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.01 (ddd, *J* = 17.6, 11.1, 0.8 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 17.6, 1.4 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 11.1, 1.3 Hz, 1H).

Triisopropyl((5-vinylfuran-2-yl)methoxy)silane Substrato D5

Olio incolore (78%)

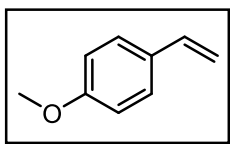


¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 6.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 17.5, 1.4 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 11.3, 1.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 1.35 – 1.04 (m, 27H).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 154.24, 152.55, 125.10, 111.67, 108.75, 108.44, 58.67, 53.41, 17.94, 12.08.

4-metossi stirene Substrato E5

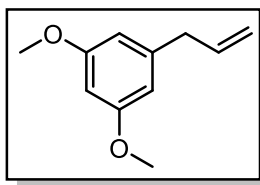
Liquido incolore (resa 95%)



¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.47 – 5.37 (m, 2H), 4.96 – 4.88 (m, 2H), 4.73 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 17.6, 1.0 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 10.9, 1.0 Hz, 1H), 1.88 (s, 3H).

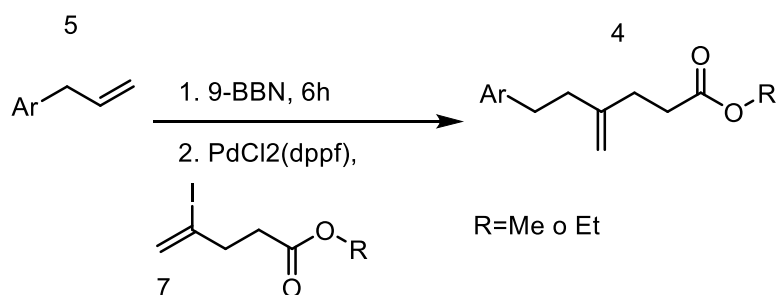
1-allyl-3,5-dimethoxybenzene Substrato H5

Liquido incolore (90%)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 3H), 6.00 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.20 – 5.05 (m, 2H), 3.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H).

Preparazione substrato 4, reazione di Suzuki



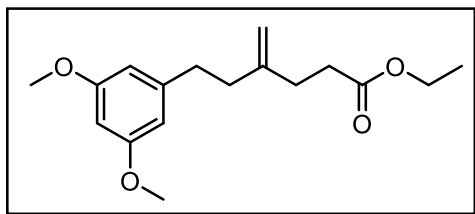
Il reagente **5** è stato sciolto nella minima quantità di THF anidro (prelevato da sistema SPS), tenendo da conto che in seguito verrà aggiunto il reattivo 9-BBN in soluzione THF 0.5M, e che la concentrazione ideale della soluzione per lo step di idroborazione è di 0.4 M. La soluzione è stata raffreddata a 0 °C e si è proceduto all'addizione di (1S,5S)-9-borabicyclo[3.3.1]nonane (2.5 eq.). La miscela è stata lasciata sotto agitazione per 6 ore a temperatura ambiente (fino a completamento della reazione). Controllo tramite TLC (esano/EtOAc 8:2). Successivamente, è stato addizionato il K_3PO_4 , base necessaria per attivare il l'atomo di boro (2.5 eq.), precedentemente degassato, e la miscela è stata diluita con DMF in un rapporto 1:3 rispetto al THF. Alla miscela sono stati quindi aggiunti in sequenza il 4-iodopent-4-enoato di etile (1 eq.) **7** e il $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.1 eq.). La reazione è stata lasciata sotto agitazione overnight. Il controllo tramite TLC (esano/EtOAc 8:2). La miscela di reazione è stata diluita con esano e quenched con una soluzione satura di NH_4Cl . La fase acquosa è stata estratta 3 volte con esano. Le fasi organiche riunite sono state lavate con brine, anidificate su MgSO_4 e

concentrate all'evaporatore rotante. Il grezzo è stato infine purificato mediante colonna cromatografica su gel di silice (SiO₂), eluendo in gradiente (da esano puro a esano/MTBE 124:1).

In seguito saranno elencate le molecole sintetizzate, e le stringhe degli spettri ottenuti.

6-etil-(3,5-dimetossifenil)-4-metilenesanoato Substrato A4

Liquido incolore (resa 62%)



¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 6.39– 6.33 (m, 2H), 6.28 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.85 – 4.73 (m, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.78 – 2.65 (m, 2H), 2.51 – 2.42 (m, 2H), 2.42 – 2.27 (m, 4H), 1.23 (td, *J* = 7.1, 2.8 Hz, 3H).

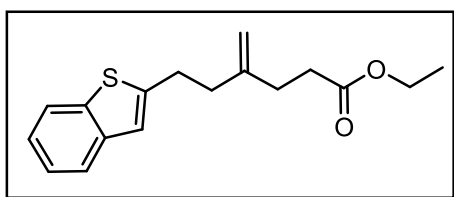
¹³C NMR (101 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 160.81, 109.34, 106.30, 97.66,

60.20, 55.16, 53.95, 53.68, 53.41, 53.13, 52.87, 37.79, 34.57, 32.66, 30.97,

14.02.

Metil 7-(benzo[b]tiofen-2-il)-4-metileneptanoato Substrato B4

Olio arancione (69%)



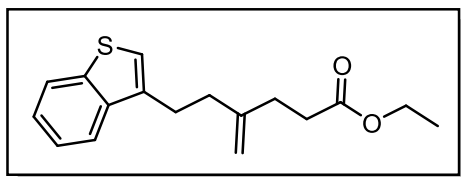
¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.76 (ddt, *J* = 7.8, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 1H), 7.36 – 7.19 (m, 2H), 7.04 (q, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.83 (dq, *J* = 21.8, 1.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.12 – 3.03 (m, 2H), 2.49 (ddd, *J* = 8.9, 6.7, 1.6

Hz, 4H), 2.45 – 2.37 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 124.06, 123.43, 122.69, 122.02, 120.63, 109.99, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 51.38, 37.44, 32.37, 30.83, 29.11.

Metil 7-(benzo[b]tiofen-3-il)-4-metileneptanoato Substrato C4

Olio arancione (78%)



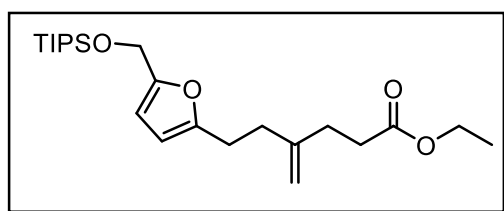
¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.89 (ddd, J = 7.7, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.85 – 7.76 (m, 1H), 7.49 – 7.32 (m, 2H), 7.16 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.94 – 4.81 (m, 2H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.10 – 2.97 (t, 2H), 2.58 – 2.42 (m, 6H), 1.27

(t, J = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 172.93, 147.75, 140.43, 139.03, 136.43, 124.18, 123.86, 122.82, 121.61, 121.20, 109.64, 60.27, 53.99, 53.71, 53.44, 53.17, 52.90, 35.61, 32.72, 31.03, 26.97, 14.10.

Etil 7-(5-(((triisopropilsilil)ossi)metil)furan-2-il)-4-metilenepentanoato Substrato D4

Olio trasparente (89%)



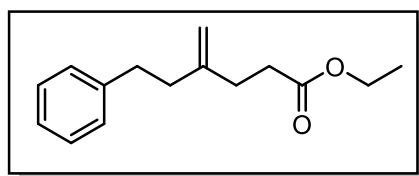
¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 6.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 11.9, 1.8 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.77 (dd, J = 9.3, 6.5 Hz, 2H), 2.50 – 2.42 (m, 2H), 2.42 – 2.32

(m, 4H), 1.24 – 1.02 (m, 27H).

¹³C NMR (101 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 172.86, 155.20, 152.85, 147.23, 109.59, 107.63, 105.56, 105.42, 60.33, 60.19, 58.33, 53.91, 53.64, 53.36, 53.09, 52.82, 34.38, 33.31, 32.64, 30.89, 30.61, 26.59, 26.35, 17.72, 17.49, 14.03, 14.00, 12.35, 12.08, 11.98.

6-etil-(fenil)-4-metilenesanoato Substrato E4

Liquido incolore (85%)

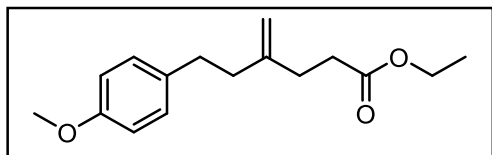


¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 3H), 4.79 (t, J = 1.1 Hz, 2H), 4.75 – 4.68 (m, 2H), 2.81 – 2.72 (m, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 2.24 – 2.13 (m, 4H), 1.74 (t,

J = 1.1 Hz, 3H).

6-etil-(4-metossifenil)-4-metilenesanoato Substrato F4

Liquido incolore (resa 58%)



¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.18 – 7.05 (m, 2H), 6.86 – 6.77 (m, 2H), 4.77 (dtd, *J* = 14.8, 1.4, 0.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.52 –

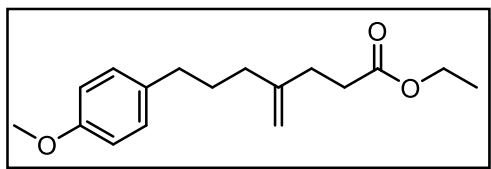
2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.23 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 129.15, 113.61, 109.35, 55.13,

53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 51.34, 38.26, 33.31, 32.41, 30.93.

Etil 7-(4-metossifenil)-4-metileneptanoato Substrato G4

Olio incolore (52%)



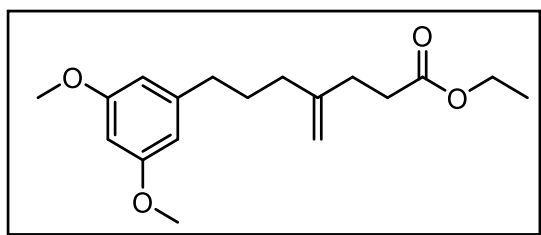
¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.12 – 7.07 (m, 2H), 6.85 – 6.78 (m, 2H), 4.81 – 4.70 (m, 2H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.58 – 2.50 (m, 2H), 2.46 – 2.39 (m, 2H), 2.36 – 2.28 (m, 2H), 2.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H),

1.78 – 1.69 (m, 2H), 1.27 – 1.19 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 172.55 (d, *J* = 88.3 Hz), 157.80, 148.19, 134.54, 129.23, 113.59, 109.04, 60.17, 55.13, 53.95, 53.68, 53.41, 53.13, 52.86, 35.70, 34.50, 32.68, 30.84, 29.77, 14.02.

Etil 7-(3,5-dimetossifenil)-4-metileneptanoato Substrato H4

Liquido incolore (75%)

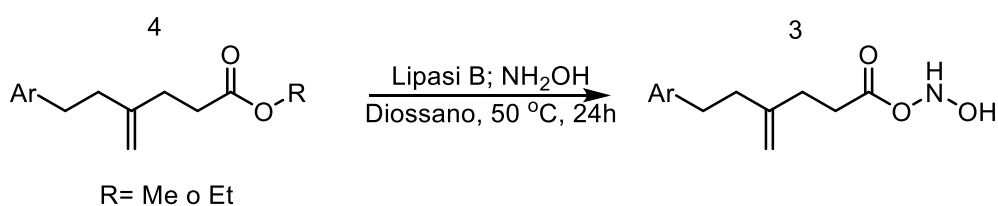


¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 6.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.28 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.82 – 4.71 (m, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.59 – 2.51 (m, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 2.33 (dd, *J* = 8.7, 5.9 Hz, 2H), 2.07 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.23 (t, *J*

= 7.1 Hz, 3H).

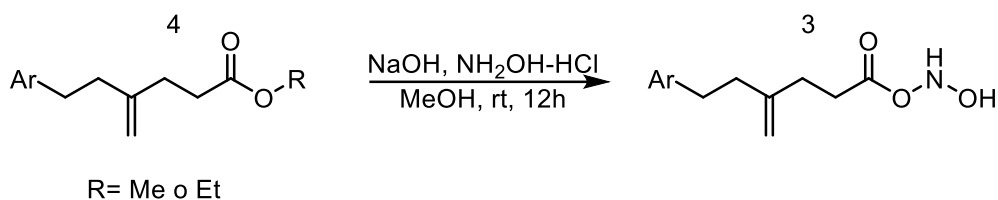
¹³C NMR (101 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 173.58, 161.40, 148.71, 145.54, 109.72, 106.98, 98.16, 60.77, 55.74, 36.34, 33.27, 31.42, 29.90, 14.61

Preparazione substrato 3, acido idrossammico



Metodo enzimatico

In un pallone si prepara una soluzione 0.14 M di (4) (1 eq) in 1,4-diossano. Si aggiungono idrossilammina acquosa (3 eq,) e *Candida antarctica* lipasi B, in quantità pari a circa un terzo in massa rispetto all'estere 4 di partenza. La miscela si incuba a 50 °C: la conversione risulta completa dopo 24h. Terminata la reazione, si filtra la miscela su un plug di silice (eluendo con AcOEt) e si rimuove il solvente al rotavapor. Il grezzo si purifica per colonna cromatografica su SiO₂, eluendo con hex/AcOEt da 1:1 a 1:2. Il gradiente serve a non perdere prodotto: il gruppo idrossammico si lega fortemente alla silice, e solo aumentando la polarità si ottiene un'eluizione abbastanza rapida da evitare un legame irreversibile. Le frazioni raccolte si concentrano al rotavapor e il prodotto si secca in pompa ad alto vuoto.



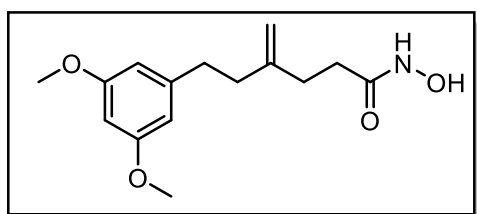
Metodo chimico

Il substrato **4** è sciolto in MeOH (0.15 M) in pallone. Si aggiungono $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (6 eq.) e KOH (8 eq.): la dissoluzione è esotermica, quindi si raffredda con bagno a ghiaccio; dopo 15 min dalla dissoluzione il bagno è rimosso, e il mix è lasciato in agitazione a t.a. per 12h. A reazione completata si esegue il work-up con NH_4Cl acquoso saturo, aggiunto goccia a goccia ; l'acido idrossammico (**3**) idrolizza facilmente ad ammidi e acido carbossilico, quindi niente aggiunte rapide. Si estrae cinque volte con AcOEt, si lava la fase organica con brine (quantità minima), si secca su MgSO_4 , si filtra su filtro a pieghe e si concentra al rotavapor. Il grezzo si purifica per colonna cromatografica su SiO_2 , eluendo con hex/AcOEt da 1:1 a 1:2. Il gradiente serve a non perdere prodotto: il gruppo idrossammico si lega fortemente alla silice, e solo aumentando la polarità si ottiene un'eluizione abbastanza rapida da evitare un legame irreversibile. Le frazioni raccolte si concentrano al rotavapor e il prodotto si secca in pompa ad alto vuoto.

In seguito saranno elencate gli acidi idrossammici sintetizzati, e le stringhe degli spettri ottenuti.

6-(3,5-dimetossifenil)-N-idrossi-4-metileneesanimide Substrato A3

Solido bianco (37%)

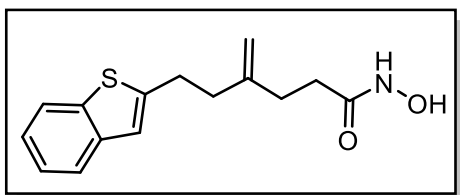


^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 9.14 (s, 2H), 6.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 6.38 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.87 (dd, $J = 20.3, 1.7$ Hz, 2H), 3.84 (s, 6H), 2.88 – 2.66 (t, 2H), 2.63 – 2.18 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, Acetonitrile- d_3) δ 174.58, 161.84, 149.13, 145.67, 118.26, 110.11, 107.37, 98.51, 55.82, 38.43, 35.17, 32.66, 31.47, 1.90, 1.69, 1.26.

6-(benzo[b]tiofen-2-il)-N-idrossi-4-metileneesanamamide Substrato B3

Solido bianco; Metodo enzimatico (73%) Metodo chimico (43%)

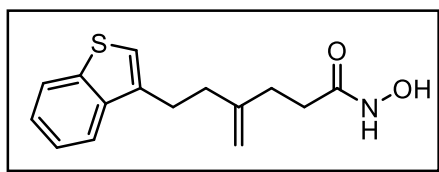


^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ 9.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 6.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.64 (dd, J = 7.1, 6.4 Hz, 2H), 2.52 – 2.46 (m, 2H), 2.43 – 2.36 (m, 2H), 2.35 – 2.28 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 140.38, 138.94, 136.26, 124.19, 123.87, 122.81, 121.57, 121.25, 110.19, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 35.44, 31.10, 26.90.

6-(benzo[b]tiofen-3-il)-N-idrossi-4-metileneesanamamide Substrato C3

Solido bianco (57%)



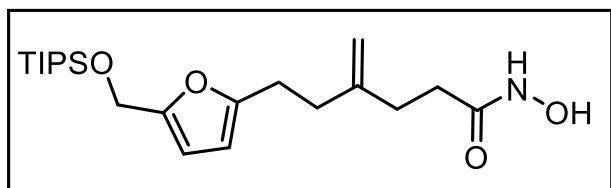
^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 8.16 (s, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.1, 2.7, 1.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.29 (m, 2H), 4.94 – 4.77 (m, 2H), 3.06 – 2.94 (m, 2H), 2.59 – 2.38 (m, 4H), 2.31 (t, J = 7.7 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 140.38, 138.94, 136.26, 124.19, 123.87, 122.81, 121.57, 121.25, 110.19, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 35.44,

31.10, 26.90.

N-idrossi-4-metilene-6-(5-(((triisopropilsilil)ossi)metil)furan-2-il)esanamamide

Substrato D3 Solido bianco (46%)



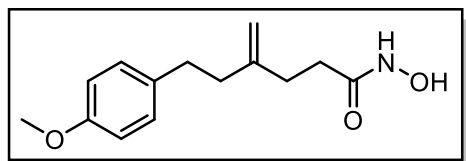
^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 8.35 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.14 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.94 (dq, $J = 3.1, 2.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 15.5, 1.4$ Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.79 –

2.73 (m, 2H), 2.40 – 2.32 (m, 4H), 2.31 – 2.21 (m, 2H), 1.16 – 1.01 (m, 27H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.20, 154.93, 152.55, 146.54, 111.06, 107.98, 105.93, 77.33, 77.01, 76.69, 58.51, 58.48, 50.89, 33.91, 31.39, 31.21, 26.98, 26.71, 17.96, 17.94, 17.70, 12.29, 12.08, 12.06.

N-ido-6-(4-metossifenil)-4-metileneesanamamide Substrato E3

Solido bianco (58%)

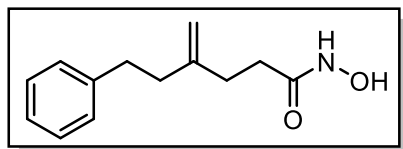


^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 8.32 (s, 2H), 7.19 – 7.05 (m, 2H), 6.88 – 6.76 (m, 2H), 4.86 – 4.72 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.76 – 2.64 (t, 2H), 2.42 – 2.19 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 129.18, 113.65, 110.00, 55.15, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 38.02, 33.25, 31.26, 31.20

N-ido-4-metilene-6-fenilesanamamide Substrato F3

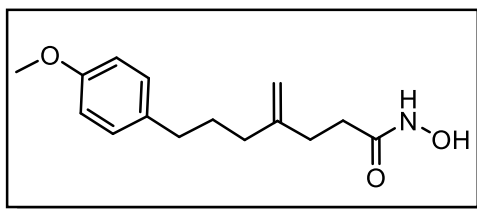
Solido bianco (70%)



^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 8.08 (s, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 4.90 – 4.72 (m, 2H), 2.85 – 2.66 (t, 2H), 2.42 – 2.24 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 147.49, 141.99, 128.30 (d, $J = 4.5$ Hz), 125.81, 110.04, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 37.79, 34.16, 31.18.

N-idrossi-7-(4-metossifenil)-4-metileneeptanammide Substrato G3



Solido bianco (71%)

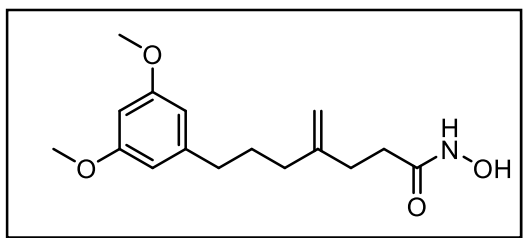
¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 9.05 (s, 2H), 7.20 – 7.03 (m, 2H), 6.93 – 6.77 (m, 2H), 4.77 (dd, *J* = 14.2, 1.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.63 – 2.45 (m, 2H), 2.40 – 2.18

(m, 4H), 2.11 – 1.99 (m, 2H), 1.72 (p, *J* = 7.7, 7.3 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 173.41, 157.88, 147.86, 134.08, 129.15, 113.61, 109.36, 55.11, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 51.33, 41.82, 38.26, 33.32, 32.41, 30.94, 27.19, 25.63, 24.78.

7-(3,5-dimetossifenil)-N-idrossi-4-metileneeptanammide Substrato H3

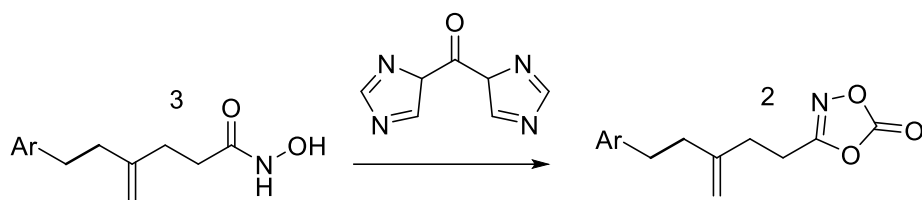
Solido bianco; Metodo enzimatico (82%) Metodo chimico (36%)



¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.13 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.28 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 19.1, 1.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.63 – 2.48 (t, 2H), 2.42 – 2.15 (t, 4H), 2.09 – 1.97 (t, 2H), 1.82 – 1.67 (t, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 160.80, 147.84, 144.83, 124.85, 109.74, 106.45, 97.53, 55.17, 35.57 (d, *J* = 17.2 Hz), 31.07 (d, *J* = 21.1 Hz), 29.19.

Preparazione substrato 2, Diossazolone

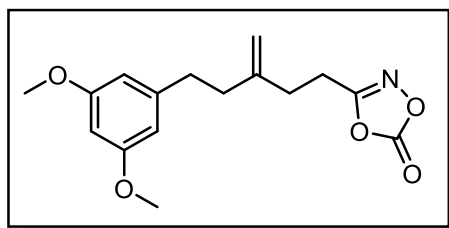


L'acido idrossammico **3** (1 eq.) si scioglie in DCM anidro (0.15 M) e si aggiunge CDI (1.5 eq.). Il mix di reazione è lasciato in agitazione a t.a. per 4-5h — non oltre: il diossazolone che si forma è instabile e tempi più lunghi favoriscono reazioni degradative; per lo stesso motivo il grezzo va purificato subito dopo il quenching, senza conservarlo tal quale. Il work-up si esegue aggiungendo goccia a goccia HCl acquoso 1M, per disattivare il CDI residuo. Si estrae due volte con DCM, si lava la fase organica con brine, si secca su MgSO₄, si filtra su filtro a pieghe e si concentra al rotavapor. Il grezzo si purifica subito per filtrazione su pad o colonna di SiO₂, eluendo con DCM; si consiglia l'uso di una colonna corta, e l'eluizione avviene in poche provette. Il filtrato si concentra al rotavapor e si secca in pompa ad alto vuoto.

In seguito saranno elencate le stringhe dei diversi diossazoloni ottenuti.

3-(5-(3,5-dimetossifenil)-3-metilenepentil)-1,4,2-diossazol-5-one Substrato A2

Olio incolore (75%)



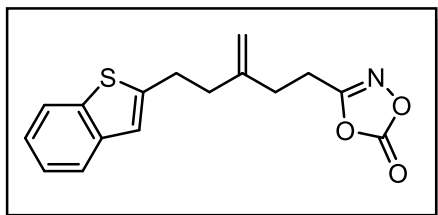
¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 6.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.29 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.95 – 4.83 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.84 – 2.77 (m, 2H), 2.74 – 2.68 (m, 2H), 2.49 – 2.42 (m,

2H), 2.39 – 2.32 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 167.09, 161.48, 154.79, 146.26, 144.64, 125.44, 111.72, 107.11, 106.90, 98.31, 55.77, 37.81, 35.00, 31.14, 23.93.

3-(5-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-metilenepentil)-1,4,2-diossazol-5-one Substrato B2

Olio incolore (72%)

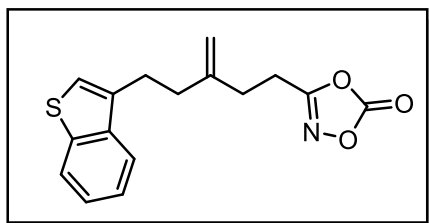


¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.77 (dq, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 2H), 7.05 (q, J = 1.0 Hz, 1H), 4.93 (dq, J = 31.8, 0.8 Hz, 2H), 3.13 – 3.04 (m, 2H), 2.83 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 2H), 2.57 – 2.45 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 167.01, 145.95, 145.36, 140.71, 139.83, 124.73, 124.15, 123.34, 122.63, 121.41, 112.30, 37.51, 30.99, 30.27, 29.57, 23.89.

3-(5-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-metilenepentil)-1,4,2-diossazol-5-one Substrato C2

Olio incolore (75%)

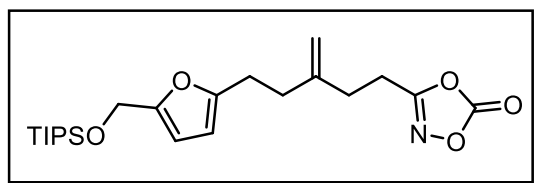


¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.89 (dt, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 33.9, 1.1 Hz, 2H), 3.07 – 2.99 (m, 2H), 2.82 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 2H), 2.52 (q, J = 6.8 Hz, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 167.04, 146.14, 140.98, 139.44, 136.55, 124.81, 124.49, 123.41, 122.07, 121.91, 111.86, 35.64, 31.07, 27.36, 23.88.

3-(3-metilene-5-(5-(((triisopropilsilil)ossi)metil)furan-2-il)pentil)-1,4,2-diossazol-5-one Substrato D2

Olio incolore (78%)

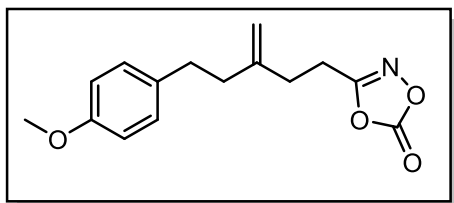


¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 6.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 3.1, 1.0 Hz, 1H), 4.92 – 4.84 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 4H), 2.48 – 2.34 (m, 4H), 1.14 – 1.04 (m, 21H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 199.28, 167.04, 155.31, 153.63, 145.69, 111.97, 108.26, 106.25, 58.89, 34.50, 30.99, 27.07, 23.89, 18.29, 12.64.

3-(5-(4-metossifenil)-3-metilenepentil)-1,4,2-dirossazol-5-one Substrato E2

Olio incolore (78%)

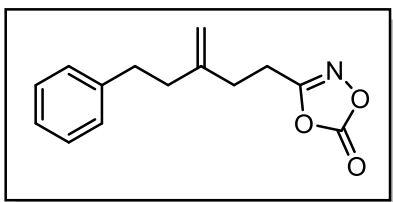


^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.92 – 4.81 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.82 – 2.76 (m, 2H), 2.74 – 2.68 (m, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 2H), 2.37 – 2.29 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 167.10, 158.57, 154.79, 146.32, 134.21, 129.73, 114.28, 111.71, 55.73, 38.28, 33.78, 31.12, 23.91.

3-(3-metilene-5-fenilpentil)-1,4,2-dirossazol-5-one Substrato F2

Olio incolore (78%)

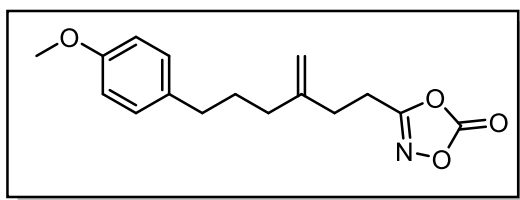


^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.32 – 7.15 (m, 5H), 4.93 – 4.83 (m, 2H), 2.84 – 2.79 (m, 2H), 2.79 – 2.74 (m, 2H), 2.46 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 2H), 2.40 – 2.32 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 167.08, 154.79, 146.24, 142.27, 129.09, 128.91, 128.86, 126.50, 111.74, 38.05, 34.67, 31.12, 23.91.

3-(6-(4-metossifenil)-3-metileneesil)-1,4,2-dirossazol-5-one Substrato G2

Olio incolore (76%)



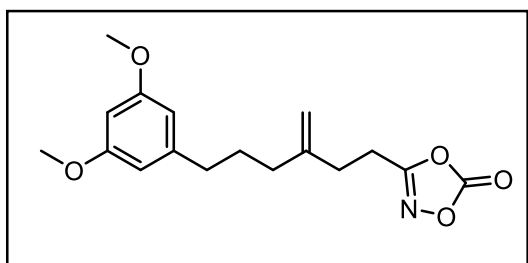
^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.20 – 7.02 (m, 2H), 6.93 – 6.74 (m, 2H), 4.93 – 4.77 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.82 – 2.75 (m, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 2.08 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 2H), 1.79

– 1.68 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 166.55, 157.87, 154.21, 146.02, 134.23, 129.22, 113.64, 110.81, 55.14, 53.95, 53.68, 53.41, 53.14, 52.87, 35.15, 34.41, 30.37, 29.60, 23.35.

3-(6-(3,5-dimethoxyphenyl)-3-methylenehept-1-yn-1-yl)-1,2,4-dioxolane-5-one Substrato H2

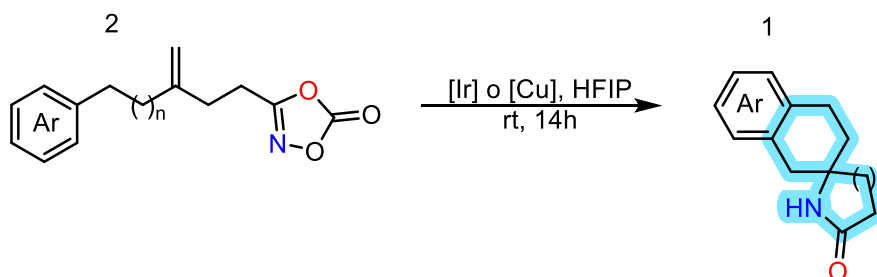
Olio incolore (73%)



^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 6.34 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.28 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.94 – 4.79 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.83 – 2.75 (m, 2H), 2.59 – 2.52 (m, 2H), 2.47 – 2.39 (m, 2H), 2.09 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 161.44, 146.53, 111.47, 106.99, 98.18, 55.75, 36.24, 35.80, 30.94, 29.72, 23.93.

Preparazione ciclizzato 1 Spirociclizzazione



Ciclizzazioni

n=1 ciclizzazioni 6-5

Il diossazolone **2** è stato pesato in vial e disciolto in HFIP fino a una concentrazione di 0,2 M; successivamente è stato aggiunto il catalizzatore di rame per le reazioni racemiche oppure il complesso di iridio selezionato nello studio di ottimizzazione per le trasformazioni asimmetriche. La miscela è stata mantenuta sotto agitazione per 14 h a temperatura ambiente. Al termine della reazione, il solvente è stato rimosso al rotavapor e il residuo purificato mediante cromatografia su SiO₂, utilizzando toluene/acetone 1:1 come fase mobile. Il campione è stato caricato a secco, previa adsorbimento su una quantità minima di celite, oppure in soluzione, utilizzando il volume minimo di eluente; la scelta della modalità di caricamento è dipesa dalla scala della reazione. Le frazioni contenenti il prodotto sono state riunite, concentrate al rotavapor e infine sottoposte ad alto vuoto.

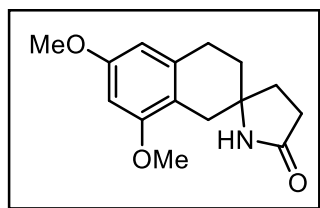
Qualora la cromatografia su colonna non consentisse una separazione efficace, è stata impiegata la TLC preparativa. Il crudo, precedentemente portato a secco, è stato disciolto nella minima quantità di DCM e applicato su una lastra di SiO₂. L'eluizione è stata effettuata con una miscela toluene/acetone 85:15; dopo lo sviluppo, le bande sono state individuate mediante UV, recuperate per raschiatura e poste in sospensione in EtOAc. Dopo agitazione, la fase contenente il prodotto è stata separata per filtrazione e concentrata al rotavapor, completando l'essiccamento sotto alto vuoto.

Al fine di determinare l'effettiva struttura dei due prodotti ottenuti, sono state condotte analisi mediante diffrazione a raggi X, con l'obiettivo di confermare l'assegnazione strutturale e verificare la formazione dell'architettura spirociclica prevista dal meccanismo proposto.

Per quanto riguarda la stereochimica dei prodotti A1 e G1, la configurazione assoluta non è stata ancora determinata. La sua assegnazione richiede infatti un'analisi cristallografica, resa possibile mediante l'introduzione di un atomo pesante nella struttura molecolare, così da ottenere un adeguato contrasto nella diffrazione dei raggi X. In prospettiva, verranno pertanto preparati derivati opportunamente funzionalizzati per consentire la determinazione cristallografica della configurazione assoluta dei prodotti spirociclici.

6,8-dimetossi-3,4-diidro-1H-spiro[naftalene-2,2'-pirrolidin]-5'-one A1

Solido bianco (73%) e.r. 98/2



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 6.27 (dd, $J = 15.3, 2.3$ Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.87 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.70 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 2.52–2.39 (m, 2H), 2.07–1.96 (m, 2H), 1.85 (ddt, $J = 48.5, 13.2, 6.5$ Hz, 2H).

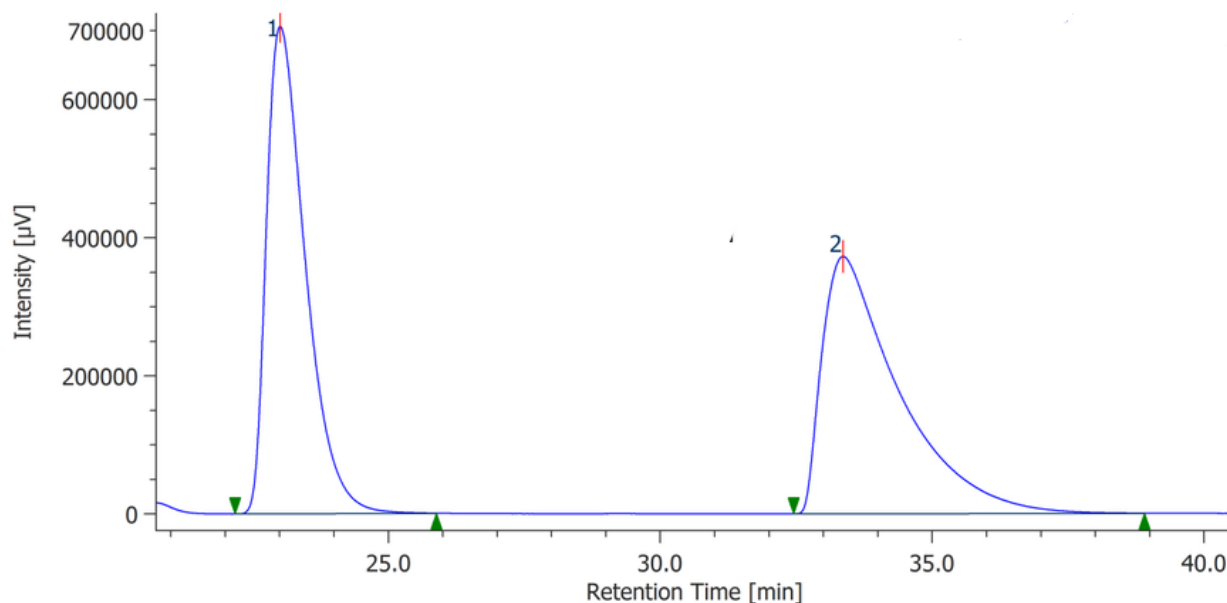
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ 207.06, 177.11, 159.07, 158.69, 136.39, 115.37, 103.98, 96.39, 77.48, 77.16, 76.84, 70.76, 57.81, 55.46, 55.41, 35.64, 34.11, 33.16, 31.05, 29.94, 26.94, 26.65.

I tracciati HPLC chirale sono mostrati in seguito.

Per la sintesi racema mediata da rame è stato ottenuto il seguente tracciato:

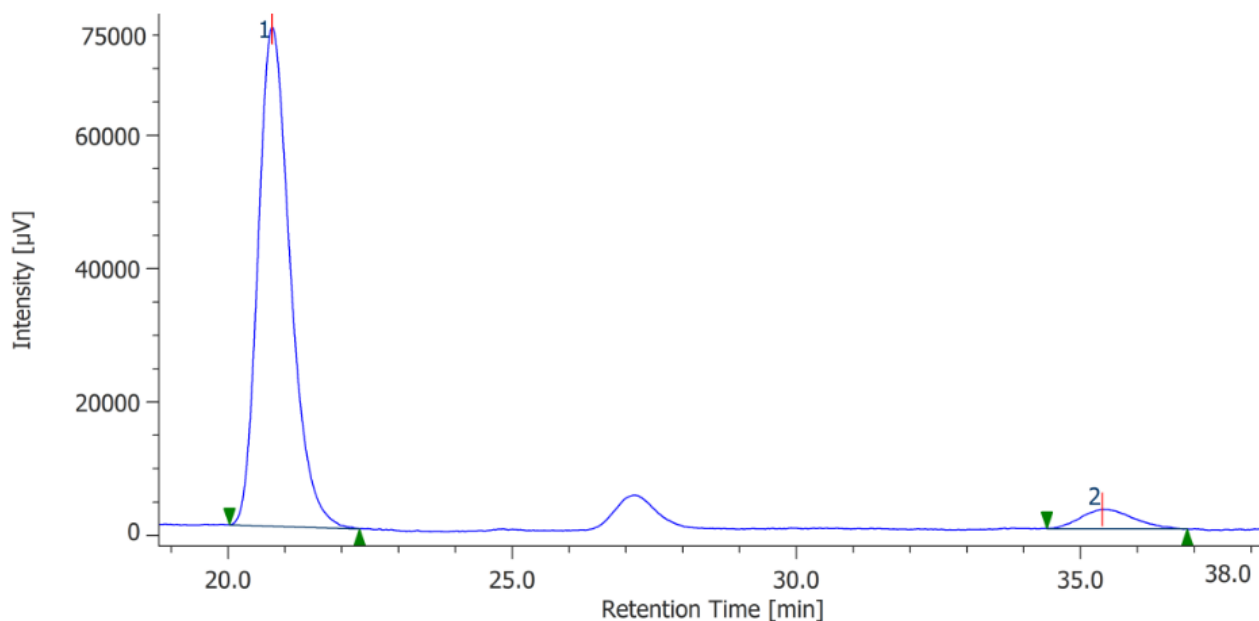
Chromatogram



#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [μV·sec]	Height [μV]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	6	23.010	35141236	705981	49.034	65.455	N/A	5089	5.585	1.721	
2	Unknown	6	33.357	36525683	372588	50.966	34.545	N/A	3027	N/A	2.679	

Per la sintesi asimmetrica mediata da iridio è stato ottenuto il seguente tracciato:

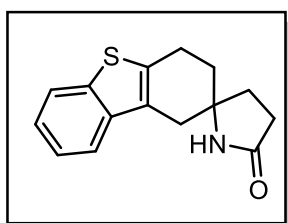
Chromatogram



#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [μV·sec]	Height [μV]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	6	20.773	2938149	74730	94.035	96.257	N/A	6676	10.682	1.292	
2	Unknown	6	35.377	186362	2906	5.965	3.743	N/A	6734	N/A	1.278	

3,4-diidro-1H-spiro[dibenzo[b,d]tiofene-2,2'-pirrolidin]-5'-one B1

Solido bianco (88%)



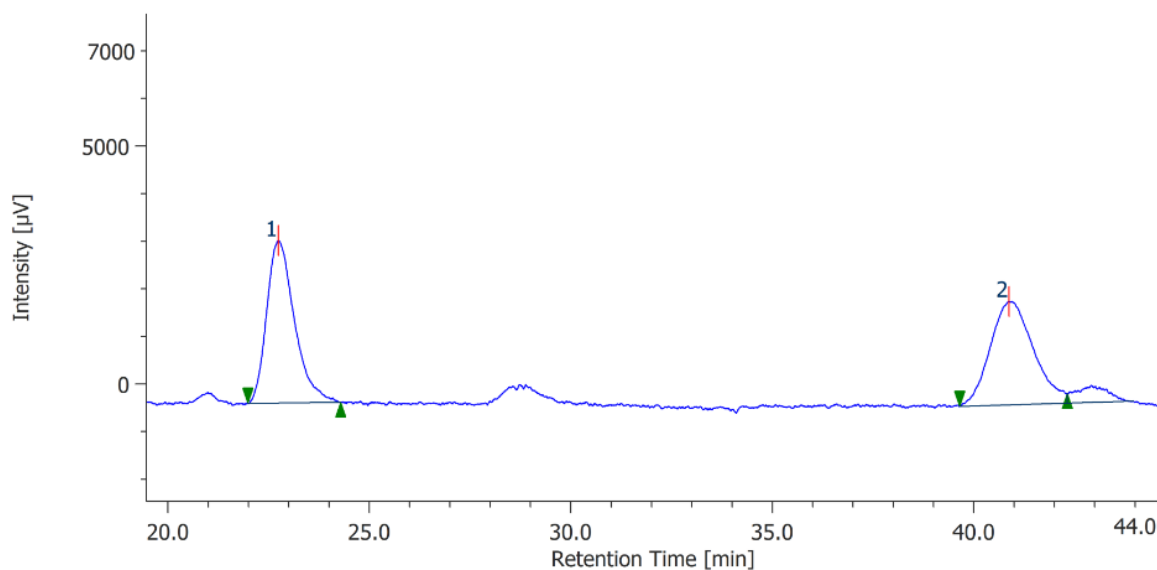
¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.78 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.40 – 7.23 (m, 2H), 5.94 – 5.82 (m, 1H), 3.02 (dtt, J = 9.5, 3.6, 1.8 Hz, 2H), 2.98 – 2.83 (m, 2H), 2.44 (dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 2H), 2.11 – 1.94 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 176.97, 139.90 (d, J = 1.6 Hz), 136.32, 128.26, 124.61, 122.86, 120.99, 58.01, 37.45, 35.09, 33.35, 30.21, 23.55.

I tracciati HPLC chirale sono mostrati in seguito.

Per la sintesi racema mediata da rame è stato ottenuto il seguente tracciato:

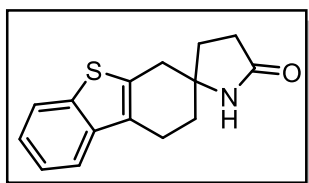
Chromatogram



#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [μV·sec]	Height [μV]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	7	22.743	163030	3415	50.276	61.101	N/A	5494	11.448	1.401	
2	Unknown	7	40.867	161239	2174	49.724	38.899	N/A	7047	N/A	N/A	

1,4-diidro-2H-spiro[dibenzo[b,d]tiofene-3,2'-pirrolidin]-5'-one C1

Solido bianco (46%)



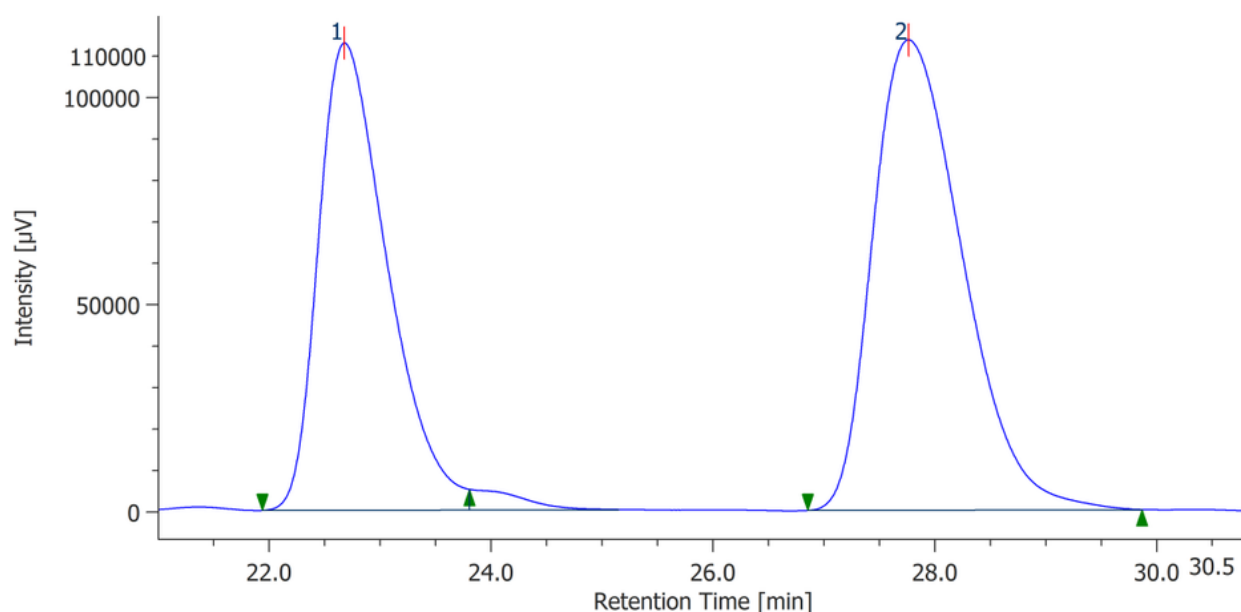
¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.80 (dd, *J* = 19.4, 7.6 Hz, 1H), 7.69 – 7.52 (m, 1H), 7.47 – 7.08 (m, 2H), 6.37 (d, *J* = 41.9 Hz, 1H), 3.13 – 2.79 (m, 3H), 2.38 (dt, *J* = 25.9, 7.4 Hz, 2H), 2.15 – 1.82 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 139.49, 134.75, 128.93, 124.69, 124.61, 122.87, 122.20, 121.32, 59.18, 39.01, 34.04, 33.16, 30.27, 22.60, 21.61.

I tracciati HPLC chirale sono mostrati in seguito.

Per la sintesi racema mediata da rame è stato ottenuto il seguente tracciato:

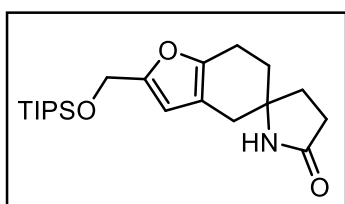
Chromatogram



#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [μV·sec]	Height [μV]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	13	22.677	4880932	112716	43.381	49.836	N/A	6436	3.887	1.580	
2	Unknown	13	27.760	6370267	113458	56.619	50.164	N/A	5539	N/A	1.411	

2-(((triisopropilsilil)ossi)metil)-6,7-diidro-4H-spiro[benzofurano-5,2'-pirrolidin]-5'-one

D1 Solido bianco (10%)

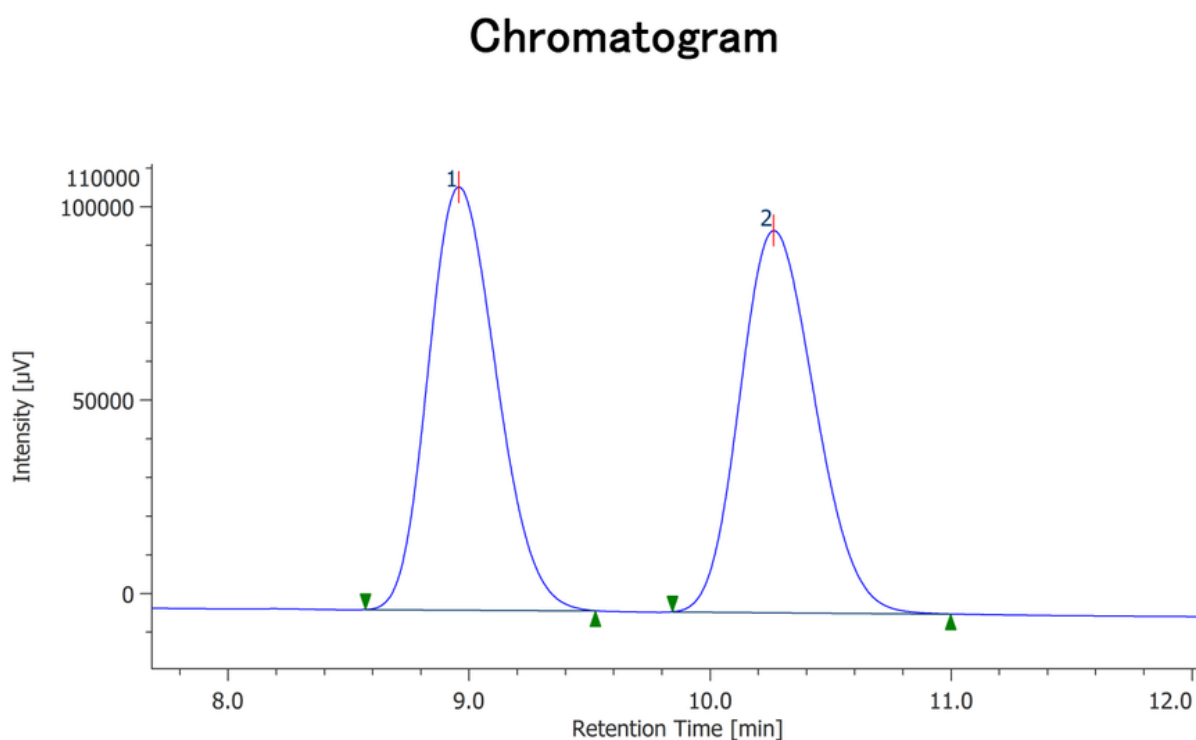


¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.02 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.46 (td, *J* = 7.7, 7.2, 2.4 Hz, 2H), 2.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.99 – 1.93 (m, 1H), 1.85 (dt, *J* = 13.4, 7.1 Hz, 1H), 1.13 – 1.00 (m, 22H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 154.00, 148.14, 115.66, 107.91, 58.72, 58.52, 35.82, 34.23, 32.74, 29.85, 20.51, 18.11, 12.21.

I tracciati HPLC chirale sono mostrati in seguito.

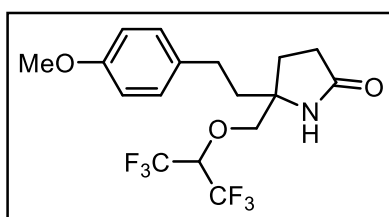
Per la sintesi racema mediata da rame è stato ottenuto il seguente tracciato:



#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [μV·sec]	Height [μV]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	13	8.957	2157377	109350	50.150	52.548	N/A	4615	2.366	1.192	
2	Unknown	13	10.263	2144445	98747	49.850	47.452	N/A	5012	N/A	1.166	

5-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)oxy)methyl)-5-(4-methoxyphenethyl)pyrrolidin-2-one

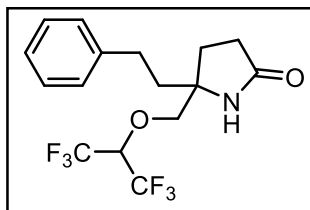
E1 Solido bianco (52%)



^1H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.49 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.91 (p, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.07 – 3.52 (m, 6H), 2.83 – 2.49 (m, 3H), 2.44 – 2.17 (m, 3H), 2.06 – 1.81 (m, 6H).

5-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)oxy)methyl)-5-phenethylpyrrolidin-2-one F1

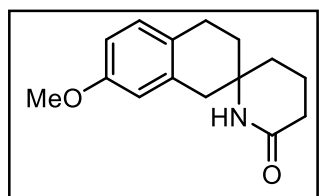
Solido bianco (54%)



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.34 – 7.26 (m, 1H), 7.20 (td, J = 6.9, 1.7 Hz, 2H), 6.76 (s, 0H), 4.73 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.30 (p, J = 6.0 Hz, 0H), 2.82 – 2.55 (m, 1H), 2.47 – 2.31 (m, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 1H), 2.06 (dq, J = 7.1, 3.9 Hz, 1H), 1.87 – 1.65 (m, 2H).

7-metossi-3,4-diidro-1H-spiro[naftalene-2,2'-piperidin]-6'-one G1

Solido bianco (80%) e.r. 93/7



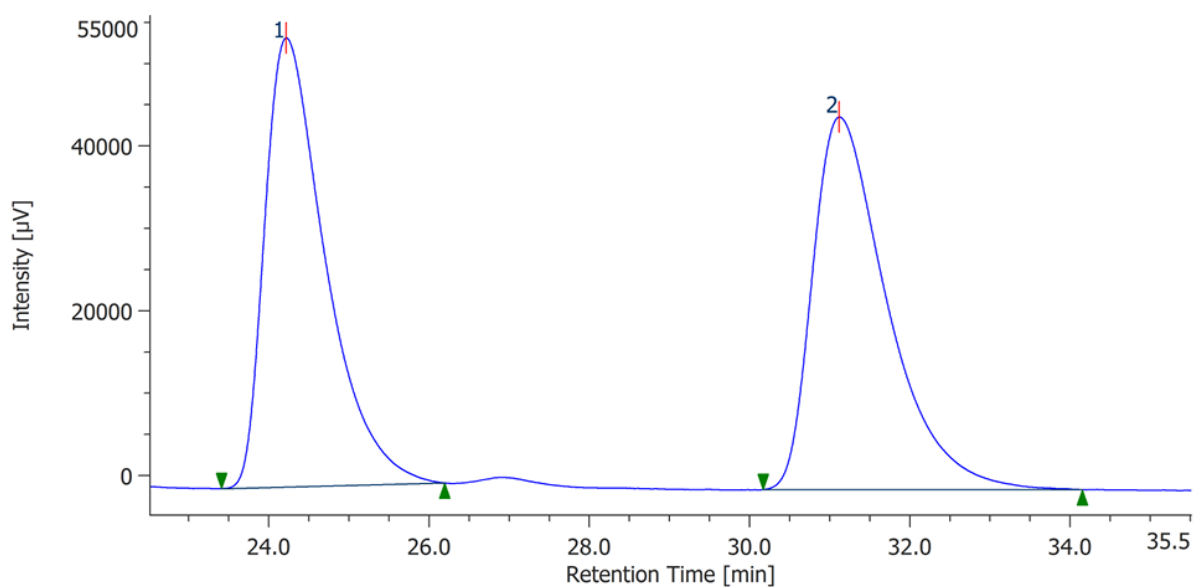
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.25 (ddd, J = 12.4, 4.1, 2.3 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 7.4, 5.3 Hz, 2H), 2.53 – 2.45 (m, 2H), 2.33 (ddd, J = 13.6, 10.7, 7.4 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 13.2, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform- d) δ 171.97, 157.91, 141.82, 130.30, 129.87, 112.22, 111.99, 55.33, 52.61, 35.80, 33.89, 30.62, 29.71, 29.58, 28.61, 19.26.

I tracciati HPLC chirale sono mostrati in seguito.

Per la sintesi racema mediata da rame è stato ottenuto il seguente tracciato:

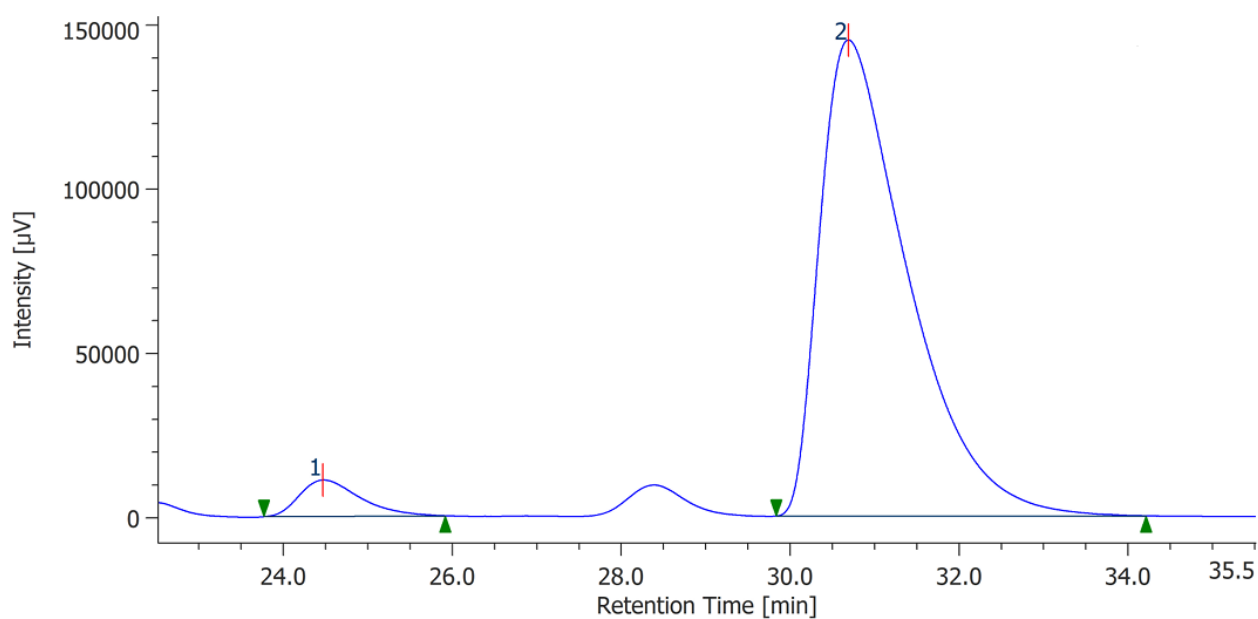
Chromatogram



#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [μV·sec]	Height [μV]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	11	24.217	2864691	54481	49.447	54.661	N/A	5176	4.616	1.747	
2	Unknown	11	31.117	2928737	45190	50.553	45.339	N/A	5684	N/A	1.700	

Per la sintesi asimmetrica mediata da iridio è stato ottenuto il seguente tracciato:

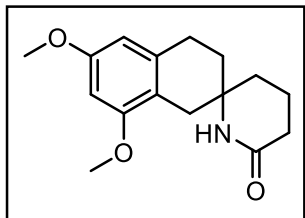
Chromatogram



#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [μV·sec]	Height [μV]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	11	24.467	550134	11079	4.970	7.106	N/A	5724	3.941	1.488	
2	Unknown	11	30.687	10519158	144843	95.030	92.894	N/A	4303	N/A	1.955	

6,8-dimetossi-3,4-diidro-1H-spiro[naftalene-2,2'-piperidin]-6'-one H1

Solido bianco (89%) e.r. 97/3

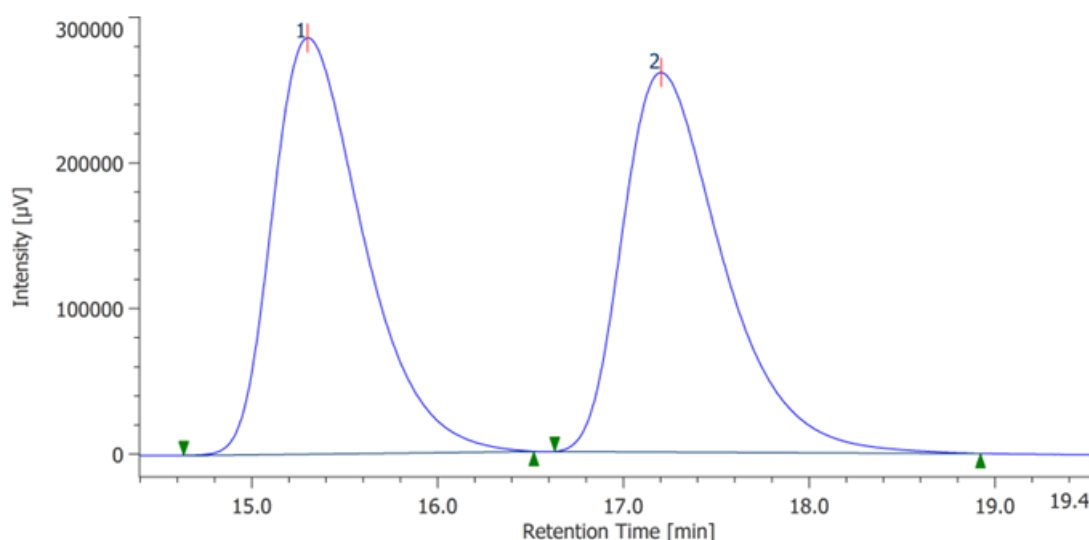


¹H NMR (400 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 6.48 – 6.10 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.00 (d, *J* = 12.2 Hz, 0H), 3.79 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.98 – 2.81 (m, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.53 – 2.27 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 1H), 1.81 – 1.57 (m, 2H), 1.46 (dddd, *J* = 13.5, 6.7, 5.3, 1.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 173.60, 160.31, 159.25, 141.68, 122.01, 106.05, 98.10, 55.68, 55.56, 48.23, 36.57, 35.53, 32.83, 32.12, 29.91, 19.87.

I tracciati HPLC chirale sono mostrati in seguito.

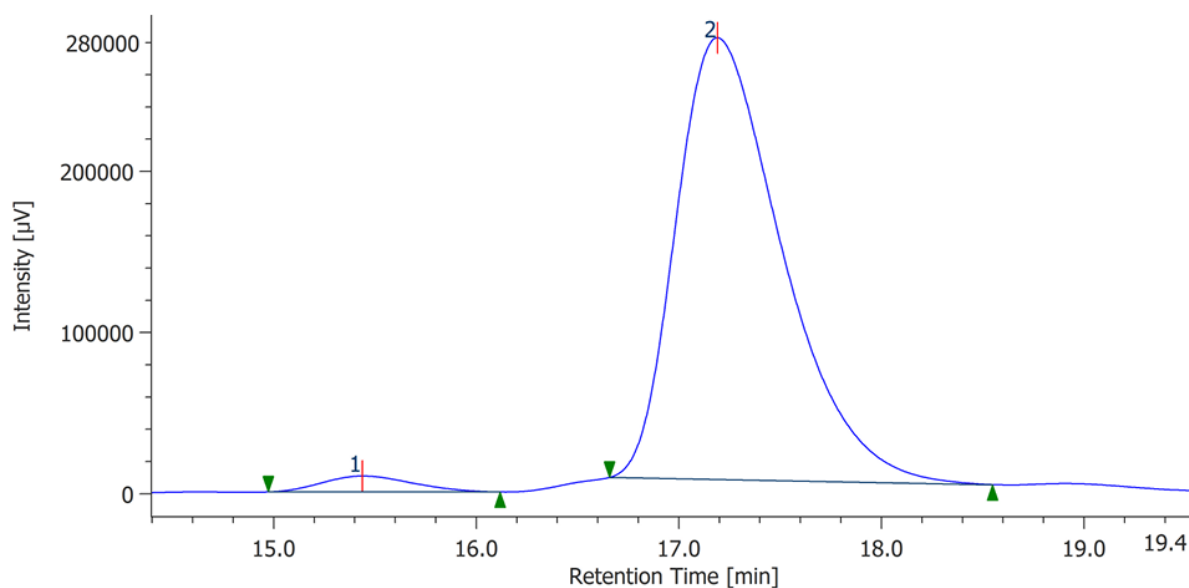
Per la sintesi racema mediata da rame è stato ottenuto il seguente tracciato:



#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [μV·sec]	Height [μV]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	6	15.300	9745406	285599	49.893	52.301	N/A	4756	2.059	1.498	
2	Unknown	6	17.203	9787324	260472	50.107	47.699	N/A	5074	N/A	1.531	

Per la sintesi asimmetrica mediata da iridio è stato ottenuto il seguente tracciato:

Chromatogram



#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [μV·sec]	Height [μV]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	6	15.437	306082	9893	2.974	3.485	N/A	5351	1.958	1.201	
2	Unknown	6	17.190	9984132	273999	97.026	96.515	N/A	5218	N/A	1.481	

4) Risultati e discussione

In questa sezione del lavoro di tesi sono state inizialmente ottimizzate le condizioni di reazione e identificato il complesso chirale di iridio più idoneo per la spirociclizzazione del diossazolone. Le condizioni di reazione così individuate sono state successivamente applicate a un *substrate scope*, con l'obiettivo di valutare l'ampiezza e la generalità della trasformazione nei confronti di differenti substrati aromatici ed eteroaromatici.

4.1 Studi di ottimizzazione

Gli studi sulla ciclizzazione mediata da iridio sono stati inizialmente orientati all'ottimizzazione delle condizioni di reazione, valutando l'influenza dei principali parametri riportati in tabella, ossia la

natura del solvente (HFIP o NFTB) e del complesso chirale di iridio. Tali studi sono stati condotti sulla reazione riportata in *Figura 43*.

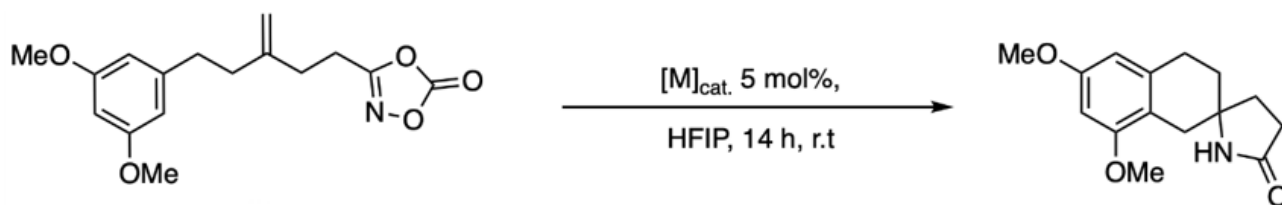


Figura 43

Nella tabella riportata di seguito sono riportate rese e rapporto enantiomerico della reazione di ciclizzazione, in presenza dei diversi catalizzatori mostrati in *Figura 44*.

entry	solvente	catalizzatore	resa	e.r.
1	HFIP	Ir ₁	73%	98:2
2	HFIP	Ir ₂	32%	94:6
3	HFIP	Ir ₃	76%	97:3
4	HFIP	Ir ₄	67%	93:7
5	HFIP	Ir ₅	53%	98:2
6	HFIP	Ir ₆	70%	94:6
7	NFTB	Ir ₁	49%	96:4

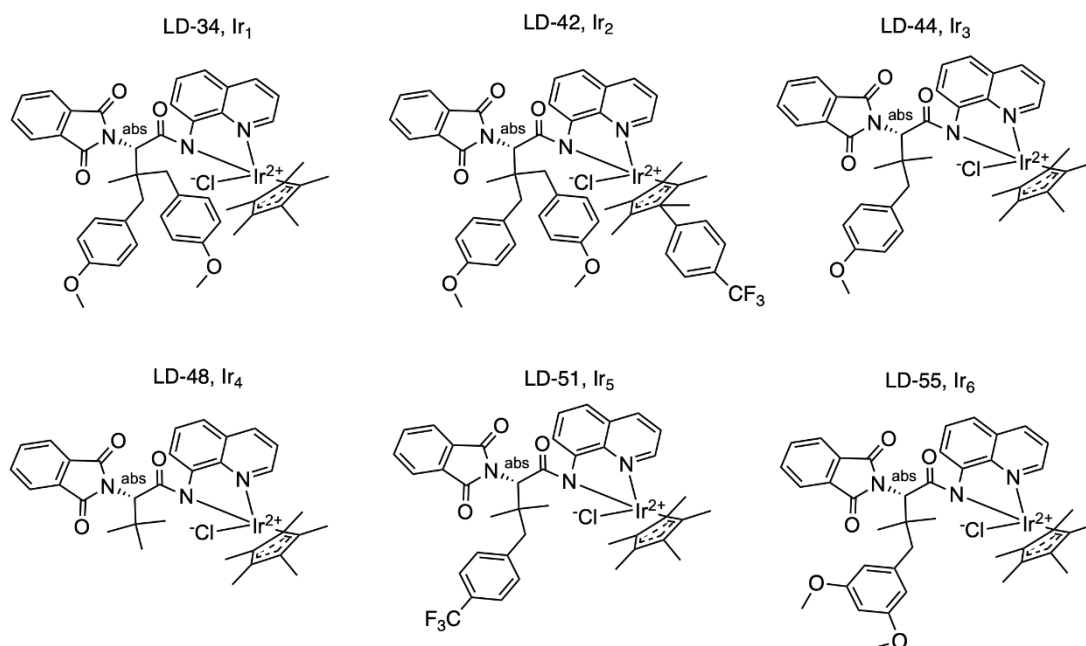


Figura 44

Inizialmente si è provato il catalizzatore di Iridio **Ir₁** con il quale si è ottenuto un ottimo risultato per quanto riguarda il rapporto enantiomerico con un risultato di 98:2. Una volta ottenuto quel risultato sono stati provati altri catalizzatore per verificare se, mantenendo l'elevato rapporto enantiomerico si potesse ottenere una resa migliore. L'entry **Ir₆** denota una capacità di indurre asimmetria pari a **Ir₁**, tuttavia il rateo di conversione è minore. L'ottimizzazione del solvente è stata condotta per valutare l'applicabilità della reazione a substrati caratterizzati da anelli aromatici scarsamente attivati. In tali sistemi, infatti, sono state osservate reazioni collaterali riconducibili all'attacco nucleofilo dell'HFIP sull'intermedio biciclico, in competizione con la ciclizzazione intramolecolare, come mostrato in *Figura 45*.

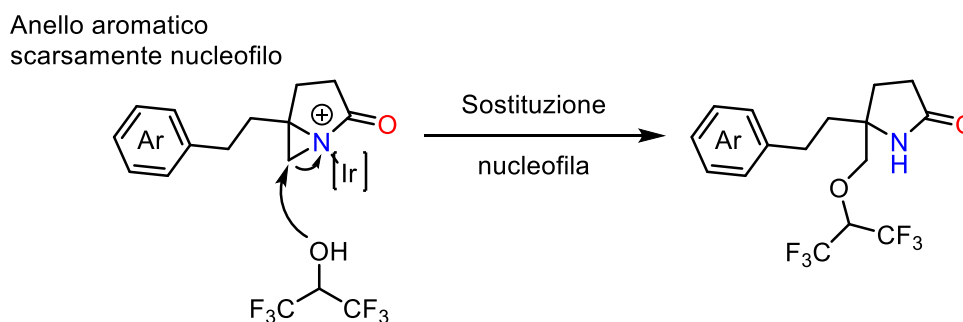


Figura 45

Per supplire a questa problematica è stato sfruttato il nonafluoroterz-butanolo (NFTB), un solvente con analoga capacità di donazione di legami a idrogeno, ma maggiore ingombro sterico, in modo di prevenire attacchi nucleofili. Come evidenziato in *Figura 44*, questo solvente ha mantenuto un elevato eccesso enantiomerico, analogo alle reazioni svolte in HFIP, ed una ridotta resa.

Al termine di questi studi di ottimizzazione, il gruppo di ricerca ha deliberato a favore dell'uso di **Ir1** come catalizzatore, HFIP come solvente, una concentrazione pari a 0.2 M di diossazzolone, e l'incubazione della reazione a temperatura ambiente per 14 ore.

4.2 *Substrate scope*

Una volta ottimizzate le condizioni di reazione, la reazione di ciclizzazione è stata valutata mediante uno studio su diversi substrati aromatici ed eteroaromatici, con l'obiettivo di analizzare l'influenza dei sostituenti dell'anello aromatico sulla reattività del sistema.

La trasformazione è stata inizialmente investigata impiegando $\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{py})_4$, un catalizzatore già utilizzato in studi precedenti per promuovere analoghe reazioni di ciclizzazione racemiche. Dopo aver verificato la compatibilità del sistema con questa tipologia di trasformazione, la reazione è stata successivamente condotta in presenza del complesso chirale di iridio **Ir1**, al fine di valutarne l'efficacia nell'induzione dell'enantioselettività.

Di seguito sono riportate le ciclizzazioni svolte sui diversi substrati.

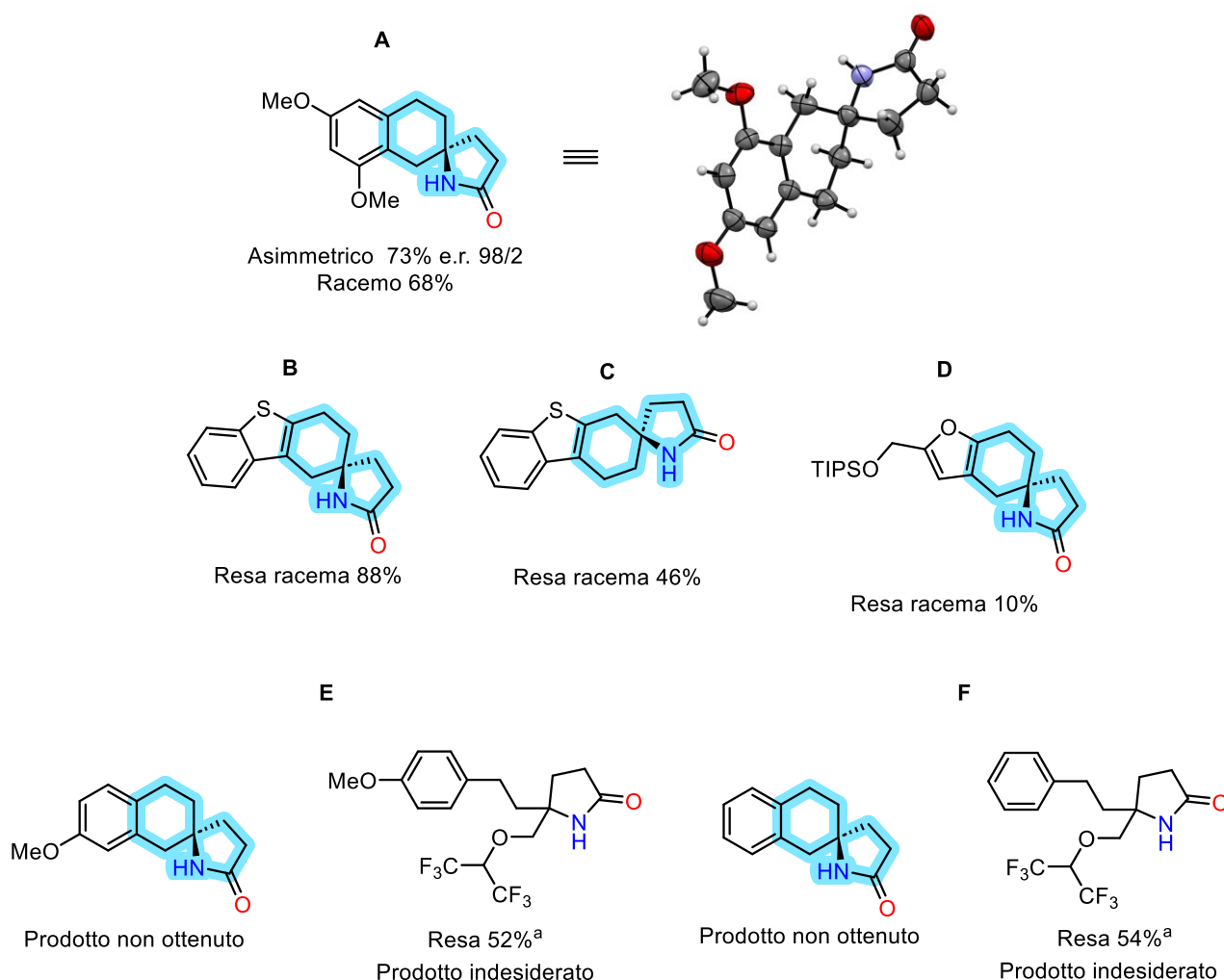
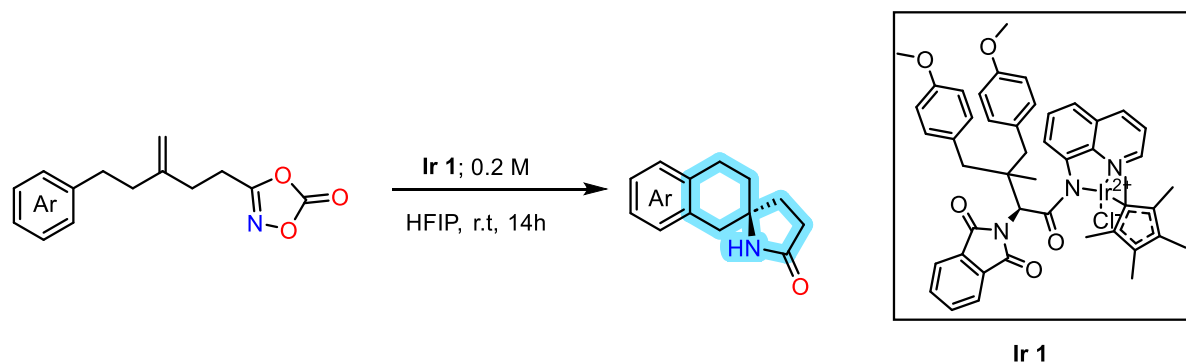


Figura 46

Nonostante l'eccellente conversione ottenuta per **C2–C1**, impiegato nello studio di ottimizzazione e caratterizzato da una resa elevata e da un rapporto enantiomerico pari a 98:2, l'estensione delle condizioni agli analoghi **A2** e **B2** non ha portato alla formazione dei corrispondenti prodotti di ciclizzazione. In entrambi i casi, la ridotta nucleofilicità dell'anello aromatico non consente una competizione efficace con l'HFIP nell'apertura dell'intermedio aziridinico, favorendo una reazione

di sostituzione nucleofila da parte del solvente. L'aumento della temperatura a 40 °C non ha modificato significativamente l'esito della reazione. Per limitare tale processo collaterale, le reazioni sono state successivamente condotte in NFTB, solvente maggiormente ingombrato e caratterizzato da una minore nucleofilicità rispetto all'HFIP. Anche in queste condizioni non è stata osservata formazione dei prodotti desiderati **A1** e **B1**.

Successivamente, la metodologia è stata estesa a sistemi eteroaromatici, prendendo in esame substrati contenenti unità furfuriliche e benztiofeniche. La spirociclizzazione del substrato **D2-D1** ha fornito il prodotto desiderato, sebbene con resa limitata; per ragioni di disponibilità del materiale di partenza e di tempo sperimentale, la trasformazione è stata studiata esclusivamente in condizioni racemiche,

Particolarmente informativi sono risultati i substrati benztiofenici, poiché il confronto tra **E2** e **F2** fornisce un'indicazione sulla possibile correlazione tra nucleofilicità del terminatore aromatico ed efficienza della ciclizzazione. Il diossazolone **E2**, caratterizzato dalla sostituzione del benztiofene in posizione 2, ha mostrato una resa di spirociclizzazione significativamente superiore rispetto a **F2**, sostituito in posizione 3. La diversa reattività osservata può essere ricondotta, in via ipotetica, alla differente nucleofilicità del terminatore aromatico nelle due configurazioni. Sebbene il confronto non consenta di stabilire un rapporto causale univoco, il risultato suggerisce che la reattività del sito aromatico coinvolto nell'attacco sull'intermedio aziridinico possa rappresentare un fattore determinante per l'efficienza della spirociclizzazione. Infine, è stata investigata la possibilità di estendere la metodologia alla formazione di sistemi spirociclici caratterizzati da due anelli a sei termini, introducendo un'unità carboniosa aggiuntiva prima del doppio legame del substrato. Le prove di spirociclizzazione condotte su tali substrati sono riportate in *Figura 47*, e sono state finalizzate a valutare l'applicabilità delle condizioni di reazione precedentemente ottimizzate a questa diversa topologia strutturale.

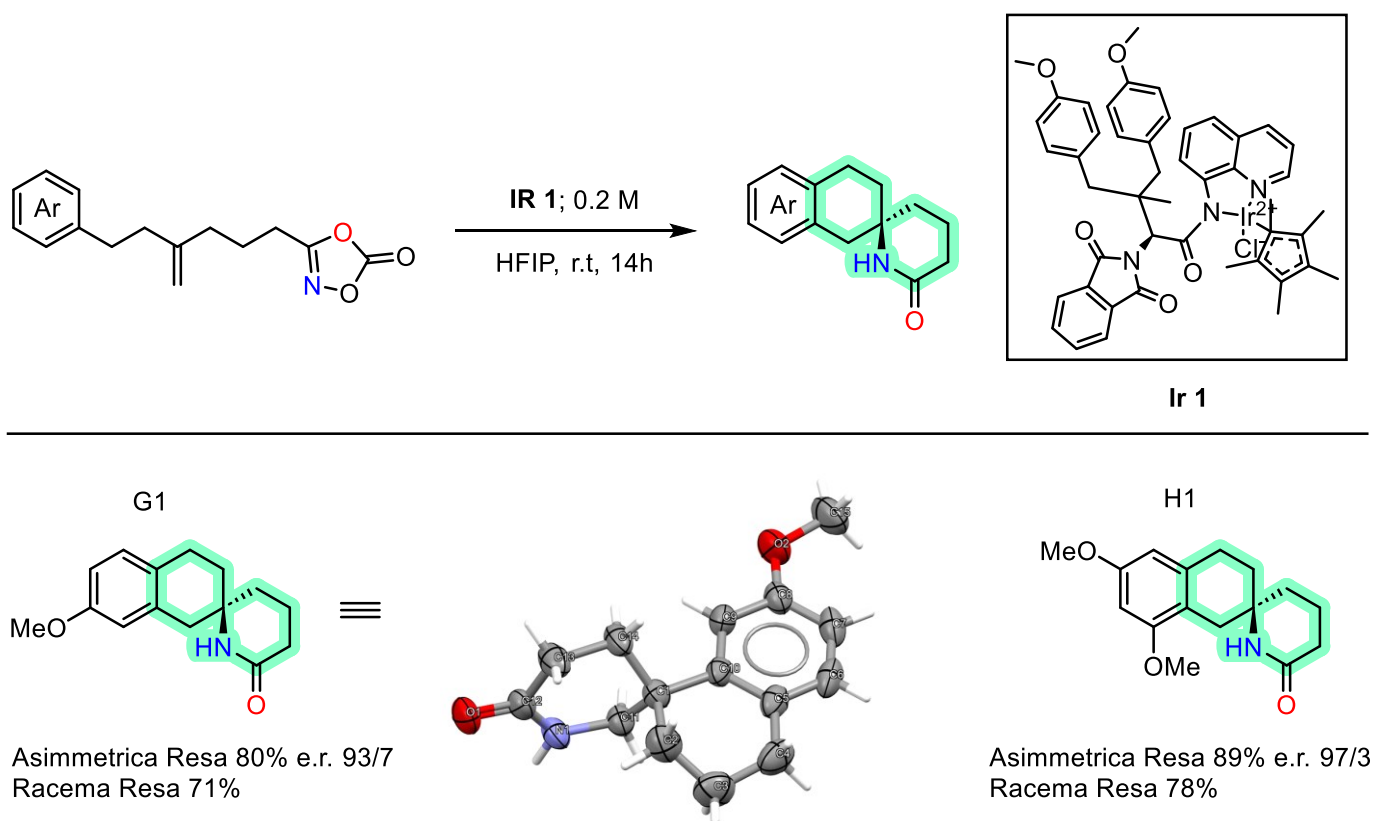


Figura 47

Entrambi i prodotti di ciclizzazione sono stati ottenuti con rese elevate e ottimi rapporti enantiomerici. Il risultato riveste particolare interesse poiché suggerisce una maggiore propensione del sistema alla formazione di anelli spirociclici 6-6 rispetto agli analoghi 6-5. Come illustrato in *Figura 40*, tale differenza potrebbe essere ricondotta a fattori di natura conformazionale e meccanicistica. Sebbene l'attacco nucleofilo sul carbonio quaternario dell'intermedio biciclico risulti stericamente più impegnato, la conseguente formazione di un sistema biciclico 6-6 potrebbe essere favorita da una minore tensione d'anello rispetto alla corrispondente architettura contenente un anello a cinque termini. Questa interpretazione rimane tuttavia un'ipotesi e richiede ulteriori approfondimenti meccanicistici per chiarire l'origine della diversa reattività osservata.

5) Conclusioni

Il presente lavoro ha permesso di ampliare l'applicazione delle piattaforme di ciclizzazione mediate da rame e iridio alla sintesi di scaffold γ e δ spirolattamici, dimostrando la possibilità di accedere a sistemi spirociclici mediante ciclizzazione su terminatori aromatici sia benzenici sia eteroaromatici.

La catalisi con iridio ha confermato l'elevata efficacia dei complessi chirali nelle trasformazioni asimmetriche, consentendo di ottenere i prodotti desiderati con elevato rapporto enantiomerico.

Lo studio di ottimizzazione ha inoltre identificato il complesso Ir1 come il catalizzatore più efficace, quantomeno tra quelli esaminati per le ciclizzazioni investigate. Le condizioni ottimali sono risultate l'impiego di HFIP come solvente, una concentrazione del diossazolone pari a 0,2 M e un tempo di reazione di 14 h a temperatura ambiente. Nei substrati caratterizzati da una bassa nucleofilicità dell'anello aromatico, la reazione risulta tuttavia condizionata dalla competizione tra il nucleofilo aromatico e l'HFIP, che può intercettare l'intermedio aziridinico e favorire la formazione di sottoprodotti a scapito della ciclizzazione desiderata. La sostituzione dell'HFIP con NFTB, valutata per ridurre tale reattività collaterale, non ha prodotto miglioramenti significativi nelle condizioni investigate. Il ruolo del solvente e l'equilibrio competitivo tra i due nucleofili richiedono pertanto ulteriori approfondimenti.

L'analisi della reattività ha evidenziato, inoltre, il ruolo determinante della nucleofilicità del terminatore aromatico: sistemi più elettronricchi hanno mostrato una maggiore propensione alla ciclizzazione, traducendosi in rese superiori rispetto agli analoghi meno nucleofili. In particolare, la presenza di gruppi metossi sull'anello benzenico favorisce la delocalizzazione elettronica e aumenta la nucleofilicità del sito coinvolto nell'attacco all'intermedio biciclico.

I risultati ottenuti indicano inoltre che l'esito della ciclizzazione non dipende esclusivamente dalla reattività del nucleofilo aromatico, ma anche dalla topologia dell'intermedio e dalla tensione associata al sistema biciclico in formazione. In questo contesto, la maggiore propensione osservata verso la formazione di sistemi 6-6 rispetto agli analoghi 6-5 suggerisce l'intervento di fattori conformazionali e meccanicistici che meritano un'ulteriore verifica sperimentale.

Nel complesso, questo studio dimostra una nuova applicazione delle ciclizzazioni mediate da iridio alla costruzione di scaffold γ e δ spirolattamici e contribuisce a definire alcuni dei principali fattori che ne governano la reattività. Nonostante il carattere innovativo e il potenziale della metodologia, la sua piena valorizzazione richiede tuttavia ulteriori sviluppi. In particolare, sarà necessario ampliare significativamente lo scope della reazione, includendo un numero maggiore di substrati benzenici con differenti pattern di sostituzione e una più ampia varietà di sistemi eteroaromatici, così da verificare la generalità della trasformazione. Sarà inoltre fondamentale approfondire il confronto tra ciclizzazioni 6-5 e 6-6, attraverso un'estensione sistematica della libreria di substrati e uno studio più dettagliato dei relativi percorsi meccanicistici. Solo un'applicazione più ampia della metodologia potrà definire con maggiore precisione i limiti, la generalità e le effettive potenzialità sintetiche di

questa strategia, che rappresenta già un approccio innovativo alla costruzione di architetture spirocicliche complesse.

6) Bibliografia

1 Derwick Medicinal natural products 2009 John Wiley & Sons

2 Wang G, Wang J, Liu W, Nisar MF, El-Esawi MA, Wan C. Biological Activities and Chemistry of Triterpene Saponins from *Medicago* Species: An Update Review. Evid Based Complement Alternat Med. 2021 May 26;2021:6617916. doi: 10.1155/2021/6617916. PMID: 34122600; PMCID: PMC8172297

3 Nie K, Gao Y, Chen S, Wang Z, Wang H, Tang Y, Su H, Lu F, Dong H, Fang K. Diosgenin attenuates non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes through regulating SIRT6-related fatty acid uptake. Phytomedicine. 2023 Mar;111:154661. doi: 10.1016/j.phymed.2023.154661. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36682299.

4 Enantio- and Diastereoselective Stepwise Cyclization of Polyprenoids Induced by Chiral and Achiral LBAs. A New Entry to (-)-Ambrox, (+)-Podocarpa-8,11,13-triene Diterpenoids, and (-)-Tetracyclic Polyprenoid of Sedimentary Origin Ishihara, Kazuaki, Ishibashi, Hideaki, Yamamoto, Hisashi 2002/04/01; 2002; 2002/04/01 doi: 10.1021/ja0124865 J. Am. Chem. Soc. 3647 3655 124 14 American Chemical Society 0002-7863

5 E. J. Corey, Guanglin Luo, Linus Shouzhong Lin; A Simple Enantioselective Synthesis of the Biologically Active Tetracyclic Marine Sesterterpene Scalarenedial. *Journal American Chemical Society* 15 October 1997; 119 (41): 9927–9928. <https://doi.org/10.1021/ja972690l>

- 6 Seung Youn Hong et al. ,Selective formation of γ -lactams via C H amidation enabled by tailored iridium catalysts. *Science* 359, 1016-1021(2018).
- 7 S. Youn Hong, and S. Chang, Stereodefined Access to Lactams via Olefin Difunctionalization: Iridium Nitrenoids as a Motif of 75 LUMO-Controlled Dipoles, *Journal of the American Chemical Society* 2019 141 (26), 10399-10408.
- 8 Tufano, E.; Lee, E.; Barilli, M.; Casali, E.; Oštrek, A.; Jung, H.; Morana, M.; Kang, J.; Kim, D.; Chang, S.; Zanoni, G. Iridium Acylnitrenoid-Initiated Biomimetic Cascade Cyclizations: Stereodefined Access to Polycyclic δ -Lactams. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145* (45), 24724–24735. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c08331>
- 9 Dr. Suhyeon Kim, Eleonora Tufano, Matteo Barilli, et al. Copper-Catalyzed Asymmetric Nitrenoid Transfer to Access Fused δ -Lactams via HFIP-Assisted Aziridination and Cascade Cyclization. *ChemRxiv*. 22 August 2025. DOI: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2025-gfjb9>
- 10 Lovering F, Bikker J, Humblet C. Escape from flatland: increasing saturation as an approach to improving clinical success. *J Med Chem.* 2009 Nov 12;52(21):6752-6. doi: 10.1021/jm901241e. PMID: 19827778.
- 11 Marshall CM, Federice JG, Bell CN, Cox PB, Njardarson JT. An Update on the Nitrogen Heterocycle Compositions and Properties of U.S. FDA-Approved Pharmaceuticals (2013-2023). *J Med Chem.* 2024 Jul 25;67(14):11622-11655. doi: 10.1021/acs.jmedchem.4c01122. Epub 2024 Jul 12. PMID: 38995264.
- 12 Peshkov, A. A.; Makhmet, A.; Bakulina, O.; Kanov, E.; Gainetdinov, R.; Peshkov, V. A.; Dar'in, D.; Krasavin, "A General Approach to Spirocyclic Piperidines via Castagnoli–Cushman Chemistry" *Synthesis* 2022, 54, 2604–2615. DOI: 10.1055/s-0040-1719878.
- 13 Metwally KA, Dukat M, Egan CT, Smith C, DuPre A, Gauthier CB, Herrick-Davis K, Teitler M, Glennon RA. Spiperone: influence of spiro ring substituents on 5-HT_{2A} serotonin receptor binding. *J Med Chem.* 1998 Dec 3;41(25):5084-93. doi: 10.1021/jm980452a. PMID: 9836624.
- 14 Américo J. S. Alves, Nuno G. Alves, Maria I. L. Soares, Teresa M. V. D. Pinho e Melo; Strategies and methodologies for the construction of spiro- γ -lactams: an update. *Org. Chem. Front.* 2021; 8 (13): 3543–3593. <https://doi.org/10.1039/d0qo01564d>

- 15 Yuan, C.; Liu, B. Total Synthesis of Natural Products via Iridium Catalysis. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5 (1), 106–131. <https://doi.org/10.1039/c7qo00664k>
- 16 Xie JH, Zhu SF, Zhou QL. Recent advances in transition metal-catalyzed enantioselective hydrogenation of unprotected enamines. *Chem Soc Rev.* 2012 Jun 7;41(11):4126-39. doi: 10.1039/c2cs35007f. Epub 2012 Apr 16. PMID: 22509499.
- 17 Changchun Yuan, Bo Liu; Total synthesis of natural products *via* iridium catalysis. *Org. Chem. Front.* 2018; 5 (1): 106–131. <https://doi.org/10.1039/c7qo00664k>
- 18 Timothy M. Boller, Jaclyn M. Murphy, Marko Hapke, Tatsuo Ishiyama, Norio Miyaoura, John F. Hartwig; Mechanism of the Mild Functionalization of Arenes by Diboron Reagents Catalyzed by Iridium Complexes. Intermediacy and Chemistry of Bipyridine-Ligated Iridium Trisboryl Complexes. *Journal American Chemical Society* 19 October 2005; 127 (41): 14263–14278. <https://doi.org/10.1021/ja053433g>
- 19 McCabe SR, Wipf P. Total synthesis, biosynthesis and biological profiles of clavine alkaloids. *Org Biomol Chem.* 2016 Jul 7;14(25):5894-913. doi: 10.1039/c6ob00878j. Epub 2016 May 24. PMID: 27215547; PMCID: PMC4917493.
- 20 Ze-Peng Yang, Qing-Feng Wu, Wen Shao, Shu-Li You Iridium-Catalyzed Intramolecular Asymmetric Allylic Dearomatization Reaction of Pyridines, Pyrazines, Quinolines, and Isoquinolines *Journal of the American Chemical Society* 2015, 137, 15899–15906. DOI: 10.1021/jacs.5b10440.