

# Introduzione

# Studi per un nuovo approccio alla sintesi della casuarina

Gli alcaloidi sono composti naturali contenuti nei vegetali; spesso questi composti possono essere rilasciati nel suolo e quindi accumularsi nelle piante, oppure essere prodotti da microrganismi strettamente associati con alcuni vegetali; vengono rilasciati nelle cellule e grazie al loro sapore amaro trovano applicazione nella protezione della pianta da coloro che altrimenti se ne ciberebbero.<sup>1, 2, 3</sup>

La parola “alcaloide” deriva da “alcali vegetali” e veniva usata per esprimere la basicità di questi composti. La maggior parte di essi sono eterociclici, ma altri come l’efedrina e la mescalina, sono aciclici e spesso sono chiamati “pseudo-alcaloidi”.

Gli alcaloidi hanno un importante valore terapeutico e sono contenuti in molti medicinali in quanto vantano effetti caratteristici sulle funzioni del corpo umano quali l’inibizione degli enzimi glicosidasi.<sup>4,5,6</sup> Le glicosidasi sono enzimi idrolitici che catalizzano la scissione del legame glicosidico nei carboidrati. La grande varietà dei processi nei quali le glicosidasi sono coinvolte li rende essenziali per la crescita e il metabolismo degli organismi viventi; le glicosidasi digestive ad esempio, scindono i polisaccaridi per ottenere zuccheri a catena corta che possono essere utilizzati più facilmente nel metabolismo. Una larga gamma di glicosidasi è impegnata nella biosintesi della struttura oligosaccaridica delle glicoproteine e dei glicolipidi che hanno un ruolo fondamentale nella struttura e nella funzione delle cellule dei mammiferi.<sup>7</sup>

L’inibizione di questi enzimi può avere effetti profondi sul controllo delle qualità, della maturazione, del trasporto delle glicoproteine e può alterare processi di riconoscimento cellula-cellula o cellula-virus. Questo principio è la base per l’uso di inibitori di glicosidasi nelle infezioni virali, nei disturbi genetici quali il diabete e nella cura del cancro.<sup>3</sup> I medicinali che contengono quantità discrete di alcaloidi hanno una relativa

<sup>1</sup> E. Maugini, *Botanica Farmaceutica*, **1994**, Piccin, Padova

<sup>2</sup> F. Senatore, *Biologia e botanica farmaceutica*, **1994**, Piccin, Padova

<sup>3</sup> L. Taiz, E. Zeiger, *Fisiologia vegetale*, **1996**, Piccin, Padova

<sup>4</sup> P.M. Dewick, *Chimica, biosintesi e bioattività delle sostanze naturali*, **1997**, Piccin, Padova

<sup>5</sup> M. Stefani, *Biochimica*, **1997**, Zanichelli, Bologna

<sup>6</sup> P. Compain, O.R. Martin, *Iminosugars: from synthesis to therapeutic applications*, Wiley- VHC, **2007**

<sup>7</sup> A.A. Watson, G.W. Fleet, N. Asano, R.J. Molyneux, R.J. Nash, *Phytochemistry*, **2001**, *56*, 256-259

tossicità e la loro assunzione in quantità eccessive porta a sintomi quali vomito e diarrea o a squilibri del sistema nervoso centrale.

Gli alcaloidi naturali hanno spesso effetti indesiderati, mentre i loro derivati non naturali sono concepiti affinché questi effetti non si presentino o siano ridotti al minimo.

L'inibizione di questi enzimi è molto utile anche in campo agroalimentare per la lotta agli agenti infestanti.<sup>8</sup>

### *Imminozuccheri*

Gli alcaloidi poliossidrilati possono essere considerati come analoghi degli zuccheri nei quali l'atomo di azoto sostituisce l'ossigeno endociclico. Per questa loro caratteristica vengono anche chiamati imminozuccheri. Il numero, la posizione e la configurazione dei gruppi ossidrilici di ogni imminozucchero determinano il tipo di glicosidasi che inibirà, mentre la sistemazione spaziale dei gruppi ossidrilici determina il riconoscimento della specifica glicosidasi. L'atomo di azoto endociclico è il responsabile delle proprietà elettrostatiche e conformazionali che permettono alla molecola di avere una funzione inibitrice.<sup>9</sup>

### *Classificazione degli alcaloidi poliossidrilati*

Gli alcaloidi vengono classificati in base alla loro struttura chimica. Tra la grande varietà di composti, quelli che rivestono un ruolo importante nella ricerca farmaceutica sono le *pirrolizidine (a)*, le *piperidine (b)*, le *indolizidine (c)* e le *pirrolidine (d)* poliossidrilate (**Figura 1**). Numerosi alcaloidi con scheletro indolizidinico, come la castanospermina, o pirrolizidinico, come la casuarina, o piperidinico, come la 1-deossinojirimicina, possiedono la capacità di bloccare la replicazione del virus dell'HIV.<sup>10,11</sup>

---

<sup>8</sup> N. Asano, *Glycobiology*, **2003**, 93R-104R

<sup>9</sup> G. Legler, *Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1990**, 48, 319-384

<sup>10</sup> A.A. Watson, G.W. Fleet, N. Asano, R.J. Molyneux, R.J. Nash, *Phytochemistry*, **2001**, 56, 265-295

<sup>11</sup> N. Asano, *Glycobiology*, **2003**, 13, 93R

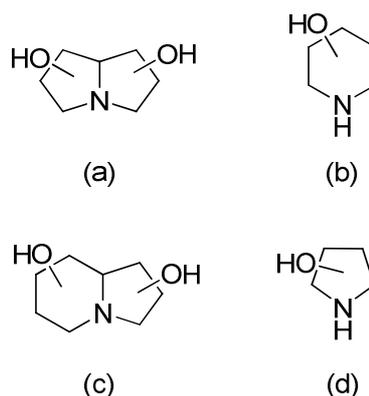


Figura 1

- **Alcaloidi pirrolizidinici**

L'alexina (**1**) è stato il primo alcaloide pirrolizidinico ad essere stato isolato. Proveniente dal legume *Alexa leiopetala*, è un buon inibitore delle  $\alpha$ -glucosidasi.<sup>12</sup>

La casuarina (**2**) è stata isolata per la prima volta nel 1994 dalle radici di *Casuarina equisetifolia* (Casuarinaceae)<sup>13</sup> (**Figura 2**) e nel 1996 da radici e foglie dell'*Eugenia jambolana* (Mirtaceae).<sup>14</sup> È un potente inibitore di  $\alpha$ -glucosidasi e di  $\beta$ -glucosidasi.

La casuarina è molto diffusa nelle piante sotto la forma di casuarina-6-*O*- $\alpha$ -glucopiranoside (**3**). Isolata nel 1996 e sintetizzata successivamente nel 2009, è un potente inibitore di trealasi.<sup>15,16</sup> Il trealosio è un disaccaride di riserva, essenziale nel metabolismo di funghi ed insetti e non partecipa al metabolismo dei vertebrati; sostanze capaci di bloccare la scissione del trealosio sono perciò sostanze con funzione fungicida ed insetticida e totalmente atossiche per i vertebrati.<sup>17</sup>

<sup>12</sup> R.J. Nash, L.E. Fellows, J.V. Dring, G.W.J. Fleet, A.E. Derome, T.A. Hamor, A.M. Scofield, D.J. Watkin, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2487-2490

<sup>13</sup> R.J. Nash, P. I. Thomas, R.D. Waigh, G.W.J. Fleet, M.R. Wormald, P.M.D. Lilley, D.J. Watkin, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7849-7852

<sup>14</sup> M.R. Wormald, R.J. Nash, A.A. Watson, B.B.K. Bhadoria, R. Langford, M. Sims and G.W.J. Fleet, *Carbohydr. Lett.*, **1996**, 2, 169-174

<sup>15</sup> A. Kato, E. Kano, I. Adachi, R.J. Molyneux, A.A. Watson, R.J. Nash, G.W.J. Fleet, M.R. Wormald, H. Kizu, K. Ikeda and N. Asano, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 325-331

<sup>16</sup> F. Cardona, C. Parmeggiani, E. Faggi, C. Bonaccini, P. Gratteri, L. Sim, T.M. Gloster, S. Roberts, G.J. Davies, D.R. Rose, A. Goti, *Chem. Eur. J., Wiley- VHC*, **2009**, 15, 1627-1636

<sup>17</sup> N.A. Tejera García, C. Iribarne, M. López, J.A. Herrera-Cervera, C. Lluch, *Plant Physiology and Biochemistry*, **2005**, 43, 355-361

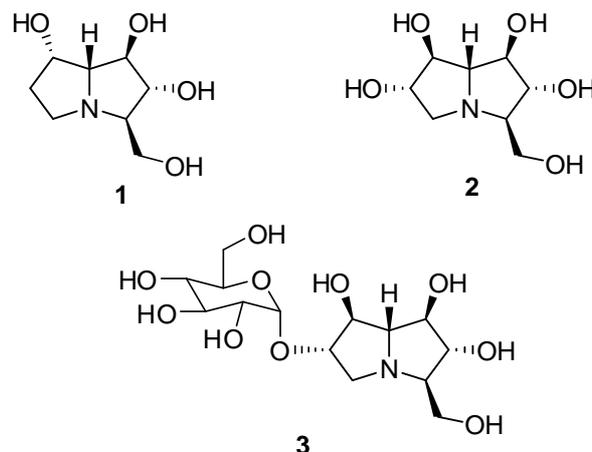


Figura 2

La hyacinthacina A<sub>1</sub> (**4**) è stata isolata nel 2000 dai bulbi della *Muscari armeniacum* (Hyacinthaceae) (**Figura 3**) e recentemente sintetizzata a partire da un derivato del D-arabinosio utilizzando una reazione di cicloaddizione;<sup>18</sup> è un potente inibitore di lattasi e amiloglucosidasi.<sup>19</sup>

La hyacinthacina A<sub>2</sub> (**5**) è stata isolata da un estratto di bulbi di *Aspergillus niger*. La sua sintesi in laboratorio parte dal D-arabinofuranosio fino ad arrivare ad un sistema biciclico insaturo che possiede un doppio legame in posizione C(6)-C(7) (**5a**) risultante da una reazione di Ring Closing Metathesis<sup>20</sup>; tale composto rappresenta un intermedio comune nella sintesi di molte pirrolizidine poliossidrilate come l'australina e la casuarina.<sup>21</sup>

<sup>18</sup> G. D'Adamio, A. Goti, C. Parmeggiani, E.M. Clavijo, I. Robina, F. Cardona, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 7155-7162

<sup>19</sup> N. Asano, H. Kuroi, K. Ikeda, H. Kizu, Y. Kameda, A. Kato, I. Adachi, A.A. Watson, R.J. Nash, G.W. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1-8

<sup>20</sup> I. Delso, T. Tejero, A. Goti, P. Merino, *Tetrahedron*, **2010**, 1220-1227

<sup>21</sup> L. Rambaud, P. Compain, O.R. Martin, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2001**, *12*, 1807-1809

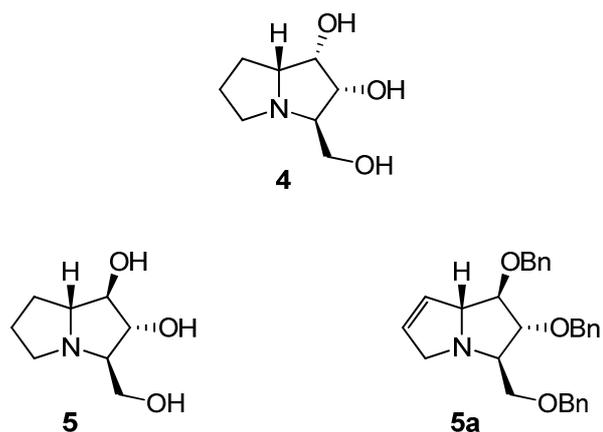


Figura 3

Esistono inoltre le hyacinthacine B<sub>1</sub> (6), B<sub>2</sub> (7) e C<sub>1</sub> (8) isolate nel 1999 dal frutto e dallo stelo della *Hyacinthoides* e dal bulbo della *Scilla campanulata* (Figura 4). Le prime due sono buoni inibitori di β-glucosidasi mentre la C<sub>1</sub> è un moderato inibitore dell'amiloglucosidasi.<sup>22</sup>

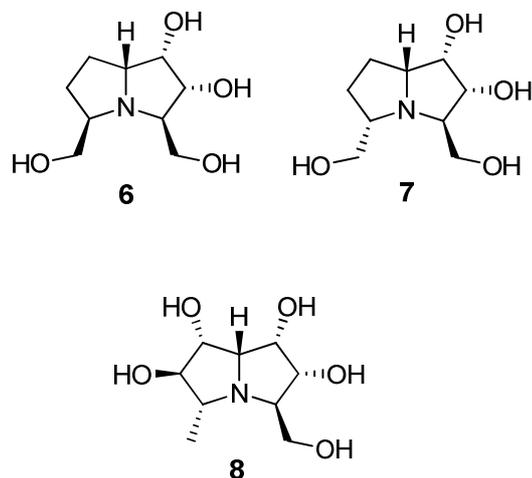
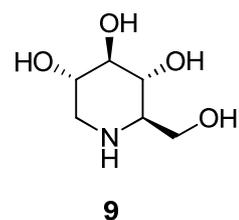


Figura 4

<sup>22</sup> N. Asano, H. Kuroi, K. Ikeda, H. Kizu, Y. Kameda, A. Kato, I. Adachi, A.A. Watson, R.J. Nash, G.W. Fleet, *Carbohydr. Research*, **1999**, 316, 95-103

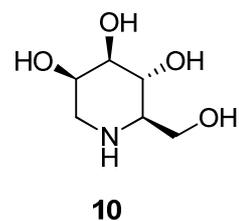
- **Alcaloidi piperidinici**

La 1-deossinojirimicina (DNJ) (**9**) isolata nel 1976 dalle radici di *Morus*<sup>23</sup> (**Figura 5**) è un potente inibitore di  $\alpha$ -glucosidasi.



**Figura 5**

La 1-deossimannojirimicina (DMJ) (**10**) isolata nel 1979 dai semi del *Lonchocarpus sericeus* (**Figura 6**) è un inibitore di  $\alpha$ -mannosidasi.<sup>24</sup>



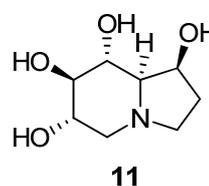
**Figura 6**

<sup>23</sup> M. Yagi; T. Kouno, Y. Aoyagi, H. Murai, *J. Agric. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *50*, 571-572

<sup>24</sup> B.O. Fraser-Reid Kuniaki, T.J. Thiem, *Glycoscience*, **2001**, *1*, 1387-1409

- **Alcaloidi indolizidinici**

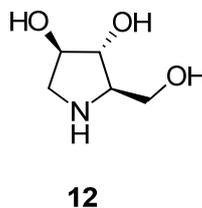
Questi alcaloidi si trovano in molte piante delle leguminose; La castanospermina (**11**) isolata dalla *Castanospermum australe* (**Figura 7**) è un'inibitrice di  $\beta$ -glucosidasi e  $\alpha$ -glucosidasi.



**Figura 7**

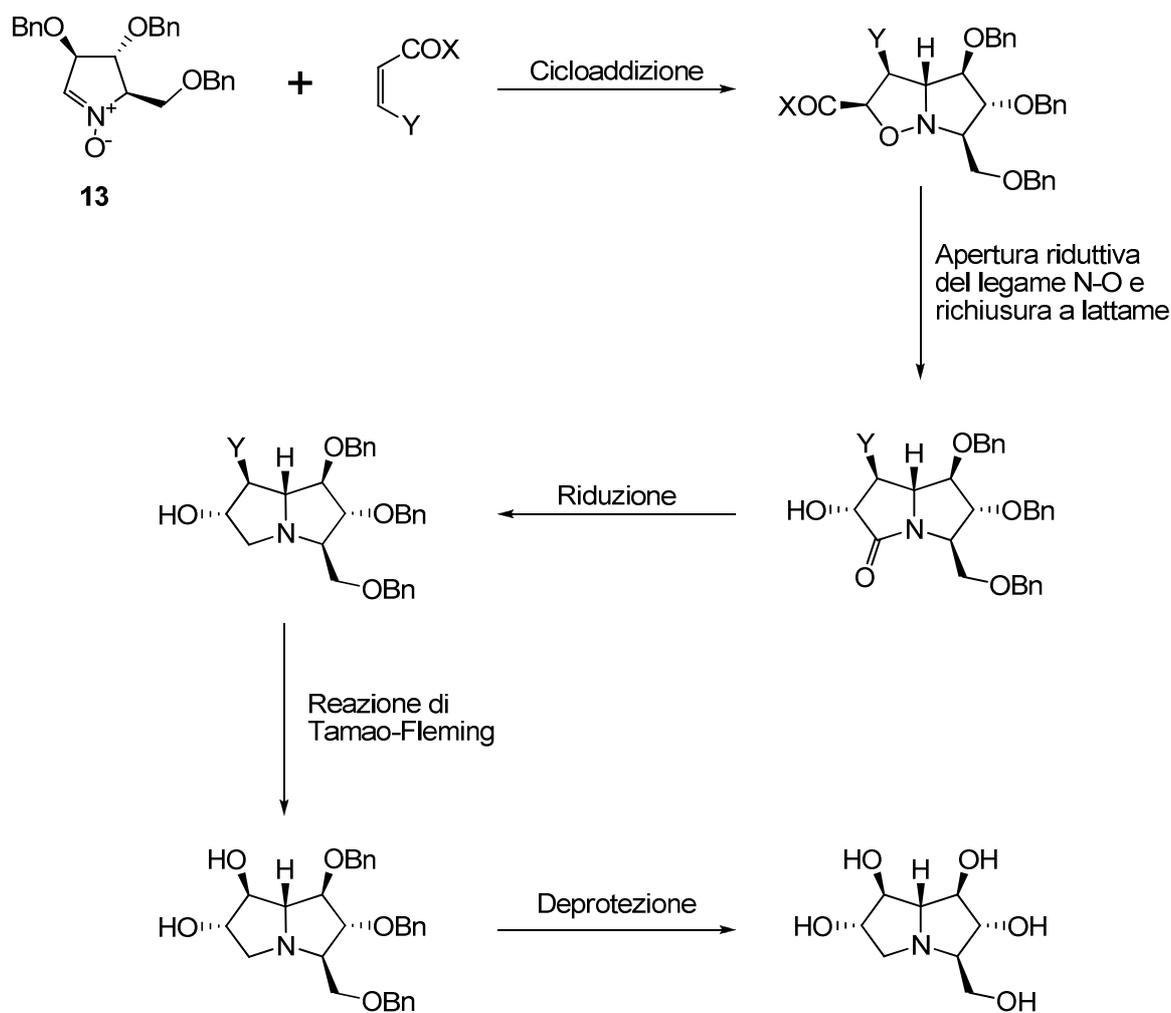
- **Alcaloidi pirrolidinici**

Il 1,4-deossi-1,4-immino-D-arabinitolo (DAB-1) (**12**) viene estratto dai semi, foglie e corteccia dell'*Angylocalyx boutiqueanus* (Leguminosae) ed è un potente inibitore dell' $\alpha$ -glucosidasi (includendo maltasi, trealasi).



La strategia usata nel nostro gruppo di ricerca per l'ottenimento delle pirrolizidine (es. casuarina) prevede la cicloaddizione del nitrone **13** ad alcheni variamente sostituiti, i

ciclo-addotti vengono poi sottoposti all'apertura riduttiva del legame N-O e la chiusura spontanea porta alla formazione dei lattami. Seguono la riduzione di quest'ultimo, la sostituzione di un derivato sililato (Y) con l'ossidrilico in posizione C-7 attraverso la reazione di Tamao-Fleming e la deprotezione finale dei gruppi ossidrilici (**Schema 1**).<sup>25</sup>



**Schema 1**

<sup>25</sup> F. Cardona, C. Parmeggiani, E. Faggi, C. Bonaccini, P. Gratteri, L. Sim, T. M. Gloster, S. Roberts, G. J. Davies, D. R. Rose, A. Goti, *Chem. Eur. J., Wiley- VHC*, **2009**, *15*, 1627-1636

*Reazioni d'interesse: Cross-Metathesis e Ring Closing Metathesis*

Negli ultimi anni, la Cross-Metathesis (CM) olefinica (**schema 2**) è divenuta una potente e conveniente tecnica di sintesi per la chimica organica, l'unico difetto risiede nella mancanza di selettività e stereoselettività dei prodotti e quindi risulta impossibile predire il risultato finale al termine del processo sintetico.



**Schema 2**

Per minimizzare il numero di prodotti indesiderati che scaturiscono da questa reazione si devono utilizzare olefine sostituite in maniera simmetrica. A causa della limitata disponibilità commerciale delle olefine interne simmetriche, è stata sviluppata una procedura a due step nella quale le olefine terminali vengono omodimerizzate prima di procedere alla reazione di Cross-Metathesis.<sup>26</sup>

In numerosi esperimenti è stato osservato che le olefine terminali con sostituenti allilici o metilici forniscono prodotti per CM con rese più basse rispetto ad altre con sostituenti differenti, ma con una trans-selettività maggiore. I risultati migliori nelle reazioni di Cross-Metathesis, sia per quanto riguarda le rese di reazione sia per la stereoselettività, sono stati raggiunti utilizzando olefine disostituite.

Le olefine possono essere classificate in base alla loro abilità di omodimerizzare nella Cross-Metathesis (definita Self-Metathesis) (**schema 3**) e in base alla tendenza che hanno i loro omodimeri di effettuare altre reazioni di metatesi.

<sup>26</sup> H.E. Blackwell, D.J. O'Leary, A.K. Chatterjee, R.A. Washenfelder, D.A. Bussmann, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 58-71

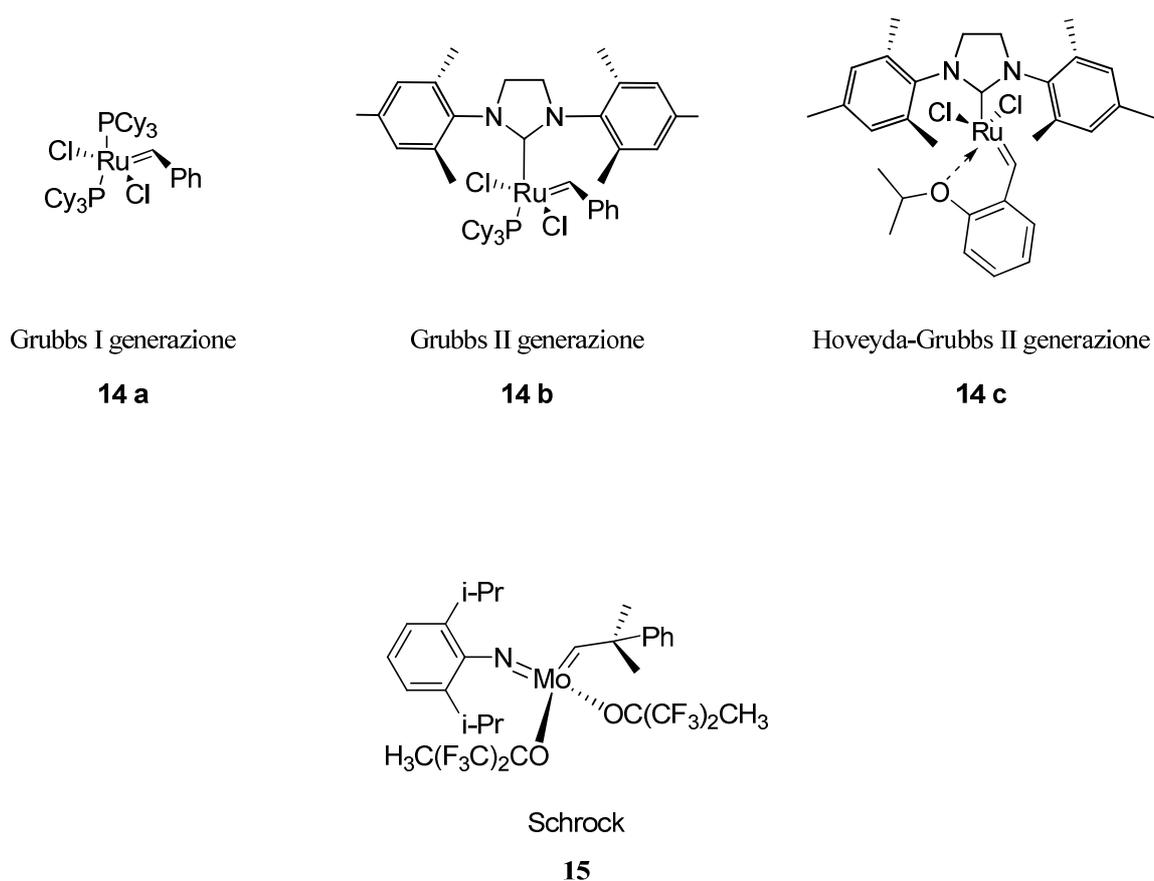


Schema 3

Con la messa a punto di catalizzatori adatti a queste reazioni, è possibile ottenere CM selettive utilizzando indifferentemente olefine elettrone-ricche, elettrone-deficienti o ingombrate stericamente.

Agli inizi degli anni '90 i catalizzatori utilizzati erano formati da sali di metalli di transizione ( $\text{WCl}_6$ ,  $\text{ReCl}_5$ ,  $\text{MoCl}_5$ ) e composti organometallici ( $\text{SnR}_4$ ,  $\text{AlCl}_2$ ). L'aggiunta di una piccola quantità di composti contenenti ossigeno ( $\text{ROH}$ ,  $\text{ROR}$ ) o direttamente ossigeno gassoso, portava ad un incremento di attività di questi catalizzatori che potevano svolgere la loro funzione anche a temperatura ambiente. I catalizzatori costituiti da Rutenio e da Molibdeno, benché avessero una minore attività, tolleravano i gruppi funzionali polari e protici dei composti come gli alcoli. Un ulteriore passo avanti è stato quello di incrementare la stabilità del catalizzatore legando al metallo gruppi stericamente ingombrati attraverso talvolta anche legami insaturi.

I catalizzatori più usati oggi sono quelli di Grubbs (**14 a, b, c**) (costituiti da Rutenio) e di Schrock (**15**) (costituiti da Molibdeno) (**Figura 8**); entrambi rendono possibile la sintesi di olefine altamente sostituite spesso in maniera stereoselettiva. Esistono però molte possibili reazioni secondarie in una reazione di cross-metathesis, ed è difficile predire come il complesso (catalizzatore) si possa comportare in presenza di ingombri sterici e/o interferenze elettroniche particolari.



**Figura 8: Tipi di catalizzatori usati nella reazioni di Metatesi**

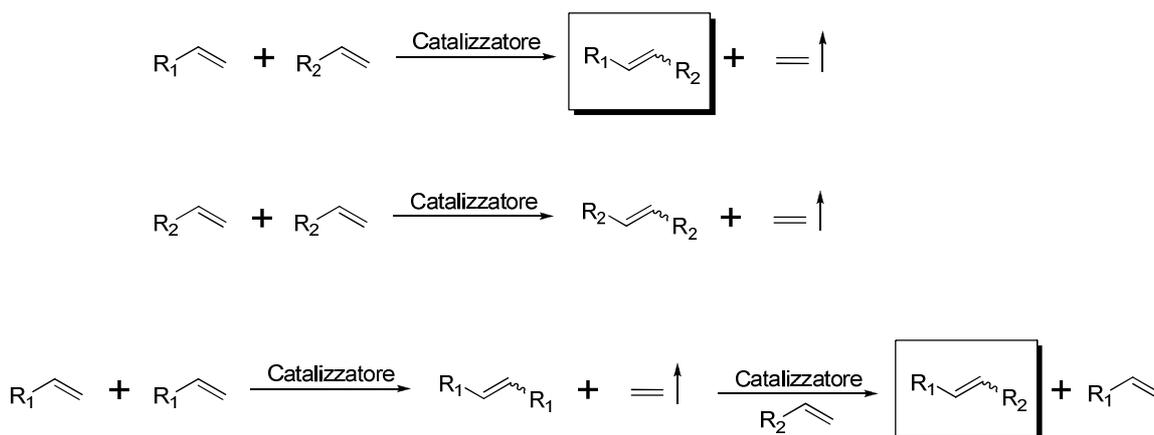
**Classificazione olefine:**

Come accennato precedentemente le olefine sono classificate in base alla loro reattività:

- *Tipo I:* Sono in grado di omodimerizzarsi velocemente e gli omodimeri formati possono allora volta essere interessati in metatesi secondarie; Es: *alcool allilici, ammine alliliche protette.*
- *Tipo II:* Si omodimerizzano più lentamente rispetto alle olefine di tipo I e gli omodimeri formati raramente sviluppano una tendenza a partecipare a reazione di metatesi; Es: *vinilchetoni, alcool allilici terziari non protetti, vinildiossolani.*
- *Tipo III:* Olefine non in grado di omodimerizzarsi, ma reattive con olefine di tipo I e II nella Cross-Metathesis; Es: *olefine 1,1-disostituite, olefine trisostituite non ingombrate stericamente, vinilsilossani, alcool allilici terziari protetti.*

- *Tipo IV*: Non sono reattive nella CM, ma non impediscono l'attività catalitica verso altre olefine; Es: *vinil nitro olefine, carbonili di sostituiti  $\alpha$ - $\beta$  insaturi*.
- Le olefine al di fuori di questa classificazione disattivano il catalizzatore.

L'efficienza delle reazioni secondarie di CM è buona quando tutti i componenti della reazione sono subito accessibili al metallo alchilico (catalizzatore), inclusi ovviamente gli omodimeri ma anche il prodotto di CM. Quando due olefine dello stesso tipo reagiscono nella CM, spesso il mix di prodotti ottenuti non è selettivo. Il primo passo verso la selettività nella Cross-Metathesis è dato dalla reazione di un'olefina di tipo I con un'altra meno reattiva del II o III tipo; in questa reazione, sebbene l'olefina di tipo I possa inizialmente omodimerizzare, la distribuzione dei prodotti è guidata verso il desiderato prodotto "cross" (**schema 4**).



**Schema 4**

Concludendo: la selettività del prodotto può essere ottenuta diminuendo la velocità di omodimerizzazione di un componente e controllando quella della metatesi secondaria sul desiderato prodotto "cross". Queste velocità possono essere controllate attraverso la scelta di olefine con attività decisamente differenti, le quali possono essere modificate alterando le loro proprietà steriche ed elettroniche con gruppi funzionali, sostituenti o gruppi protettivi. Quando ad esempio un'olefina ad alta reattività (Tipo I) reagisce con un'altra a bassa reattività (dovuta ad ingombro sterico, o deficienza elettronica) la cross-

metatesi selettiva può essere ottenuta utilizzando rapporti stechiometrici di reagenti pari a 1:1.

In aggiunta, un'appropriate scelta del catalizzatore è fondamentale per la regioselettività e chemoselettività del prodotto finale.

Per quanto riguarda la Self-Metathesis di amminoacidi, peptidi e carboidrati che posseggono un gruppo olefinico terminale, è dimostrato che i catalizzatori Grubbs sono ottimi per ottenere una reazione enantioselettiva.<sup>27, 28, 29</sup>

Oltre alle Cross-Metathesis, le tecniche comunemente sviluppate per le sintesi controllate stereoselettivamente degli anelli pirrolizidini includono le ciclizzazioni radicaliche, cationiche e anioniche, cicloaddizioni 1,3-dipolari e le cosiddette Ring Closing Metathesis (RCM). Per quest'ultimo tipo di reazione, l'approccio sintetico è basato sull'utilizzo degli stessi catalizzatori usati per la Cross Metathesis, il meccanismo di reazione è analogo ed è descritto nello **Schema 5**. Nella RCM la reazione avviene tra due legami insaturi di una stessa molecola e porta alla chiusura di un ciclo, mentre nella CM l'interazione è tra due legami insaturi di due molecole distinte.

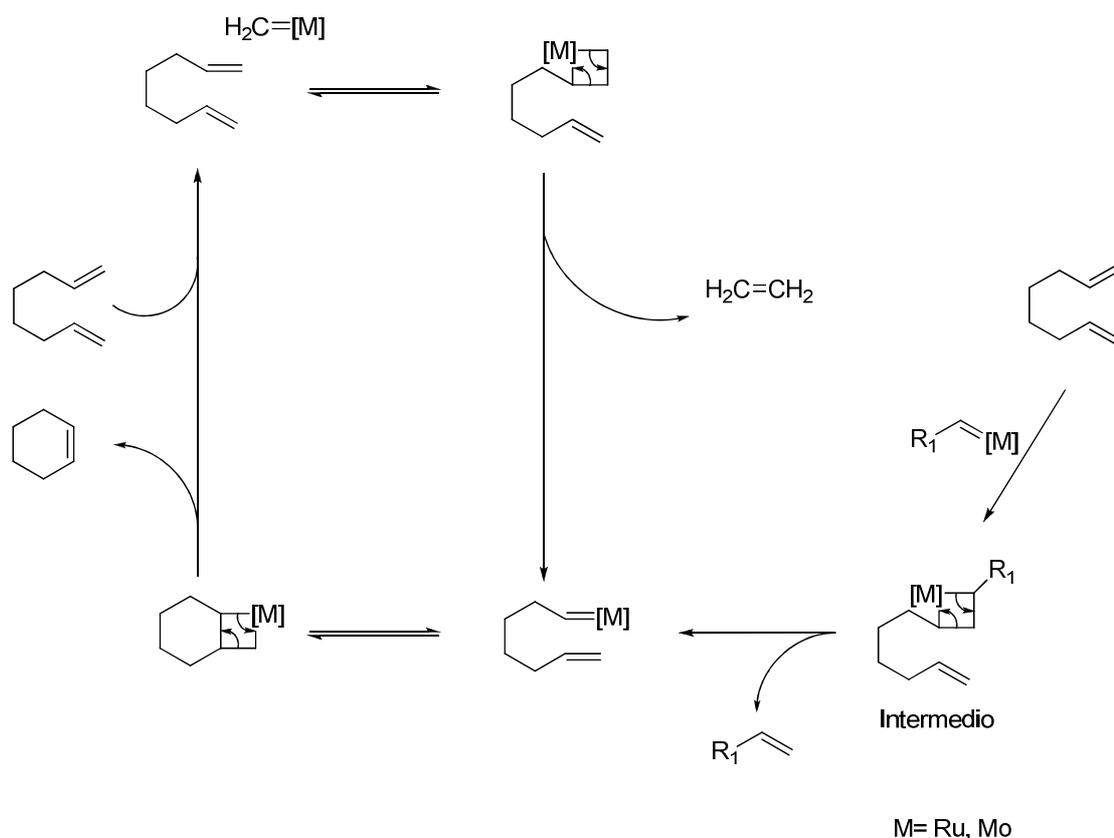
---

<sup>27</sup> A.K. Chatterjee, D.P. Sanders, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11360-11370

<sup>28</sup> H.E. Blackwell, D.J. O'Leary, A.K. Chatterjee, R.A. Washenfelder, D.A. Bussmann, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 58-71

<sup>29</sup> A.K. Chatterjee, D.P. Sanders, R.H. Grubbs, *Organic Lett.*, **2002**, *11*, 1932-1942

Ciclo catalitico



Schema 5

Dal 1990, le RCM sono ritenute un ottimo metodo per la creazione di anelli di medie dimensioni, inclusi gli alcaloidi e per la sintesi di alcheni azabicyclo. Volendo applicare questa reazione alla sintesi di uno scheletro pirrolizidinico si devono tener presenti alcuni fattori. Il primo riguarda l'inefficienza della metatesi con composti che contengono un gruppo amminico: il doppietto di non legame dell'azoto, infatti, può coordinare il centro metallico del catalizzatore usato, disattivandolo. Questo problema può essere risolto utilizzando un acido di Lewis (una buona scelta può essere il  $\text{Ti}(\text{O-Pr}^i)_4$ ) oppure formando un sale d'ammonio quaternario o un complesso metallico, o ancora mediante la conversione dell'azoto ammonio in ammide (usando acriloil-cloruro e trietilenammina  $\text{Et}_3\text{N}$ ), in carbammato o in sulfonammide.

Il fattore da considerare riguarda la tensione dell'anello di un sistema bicyclico fuso a 5 termini che potrebbe impedirne la formazione. Usando catalizzatori di Grubbs e Hoveyda-Grubbs di II generazione si riesce a minimizzare il problema; è noto infatti che entrambi i catalizzatori hanno una maggiore efficienza rispetto a quelli di I

generazione, conservano le caratteristiche di trattamento e hanno un'ampia tolleranza ai gruppi funzionali rispetto ai catalizzatori molibdici di Schrock<sup>30</sup> che invece si deteriorano anche a temperatura ambiente e lavorando in atmosfera inerte.<sup>31</sup>

La Cross-Metathesis è uno dei processi di metatesi più semplici ed è particolarmente utile quando è richiesta selettività cis/trans. E' inoltre efficace per la sintesi di olefine trisostituite. Per completezza sono da citare altre due classi di trasformazione che avvengono attraverso un processo di metatesi.<sup>32</sup>

La *Ring-Opening Metathesis Polymerization* (ROMP) è la più vecchia delle tre reazioni mostrate nello **Schema 6**. In genere i cicloalcheni con tensione d'anello alta possono essere polimerizzati facilmente utilizzando vari tipi di catalizzatori. Il contributo entropico sfavorirebbe le polimerizzazioni, ma il contributo entalpico permette la diminuzione della tensione dell'anello nel monomero permettendo la propagazione della reazione. Appare chiaro che substrati olefinici a bassa tensione d'anello sono più difficili da polimerizzare; la ROMP è molto utilizzata per sintetizzare polimeri elettroluminescenti e cristalli liquidi.<sup>32</sup>

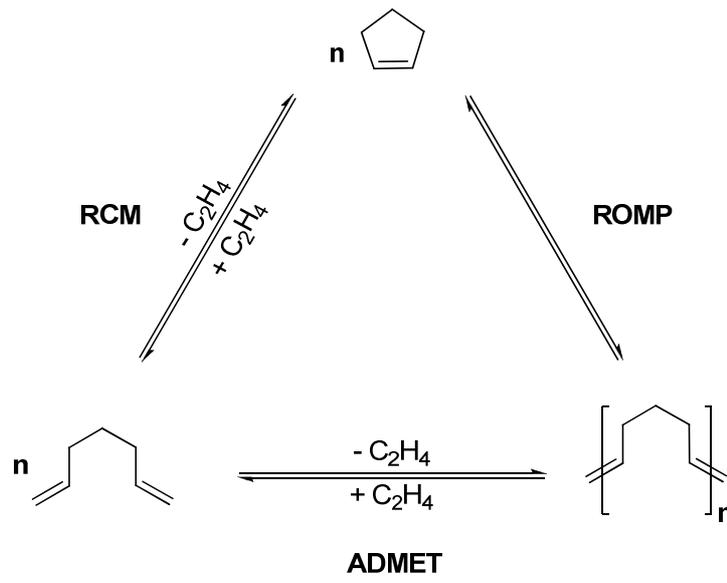
Paragonata alla ROMP, la Ring Closing Metathesis, che permette la formazione di alcheni ciclici, è una reazione nuova. Il profilo termodinamico della RCM è esattamente l'opposto alla ROMP; la formazione di cicloalcheni è entalpicamente sfavorita, ma la produzione di etilene, incrementando il contributo entropico, fornisce l'energia necessaria per lo svolgimento della reazione (vedi **Schema 5**). La RCM oltre ad essere utilizzata per formare anelli da cinque a otto termini è sfruttata per la produzione di composti a supporto solido e per la formazione di macrocicli. Dalla metà degli anni novanta è inoltre diventata una step importante per la sintesi di composti naturali e i loro analoghi.<sup>32</sup>

La *Acyclic Diene Metathesis Polymerization* (ADMET) è la meno conosciuta rispetto alle altre reazioni di metatesi; con essa vengono prodotti polimeri, ma anche molti prodotti non desiderati quali olefine cicliche e macrocicliche. A causa di questo effetto, la ROMP è decisamente la scelta migliore per la sintesi di polimeri.<sup>32</sup>

---

<sup>30</sup> D. Muroi, M. Mucedda, A. Saba, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 2373-2376

<sup>31</sup> Thesis by Blackwell, H. Elizabeth, "New Synthetic Applications for Ring-Closing Metathesis and Cross Metathesis Employing Well-Defined Ruthenium Alkylidenes", **1999**, California Institute of Technology



Schema 6: Reazioni di Metatesi

# Discussione risultati

Questo progetto è stato rivolto alla ricerca di nuove vie sintetiche per la produzione della casuarina partendo dal nitrone **13**. La nostra attenzione si è focalizzata sulle reazioni di metatesi.

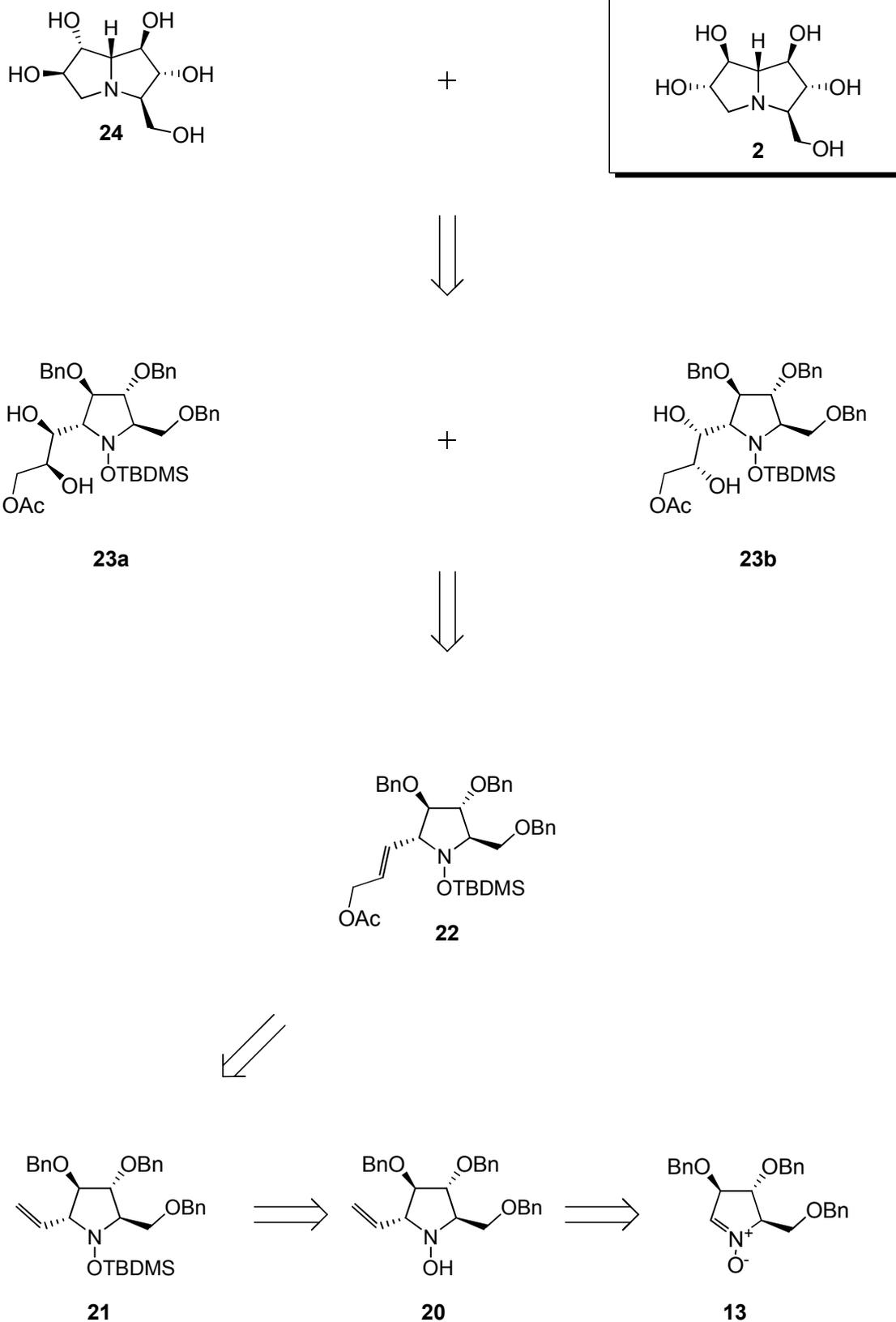
L'obiettivo di questo lavoro di tesi è stato quello di trovare altre vie sintetiche per ottenere la casuarina, oltre a quella già illustrata nello **schema 1**.

Le reazioni su cui ci siamo basati in questo progetto sono la Cross-Metathesis e la Ring Closing Metathesis.

La RCM viene utilizzata per formare alcaloidi pirrolizidinici poliossidrilati, usando però dei substrati meno ingombrati. Non interviene direttamente sul sostituente dell'azoto, bensì su quelli della catena carboniosa ad esso legato.

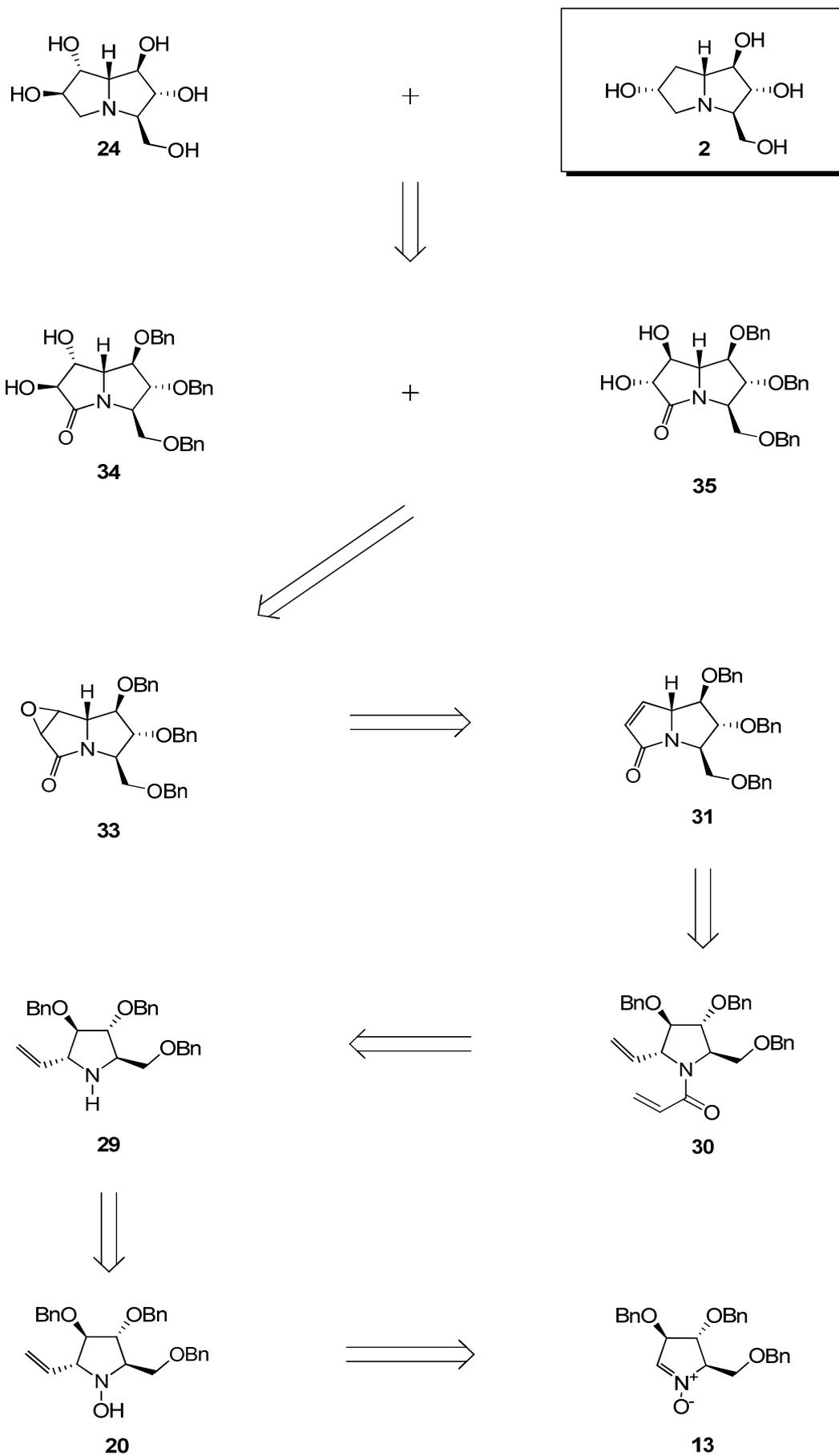
Le strategie sintetiche sotto elencate sono state ideate analizzando varie letterature scientifiche e cercando di adattare al nostro substrato.<sup>27, 28, 29, 30, 31</sup>

1. La prima idea è stata quella di sintetizzare il nitrone **13** e utilizzarlo come substrato per la reazione con reagenti organometallici (es: vinil-magnesiobromuro). Questa strategia prevede la protezione dell'ossidrilico dell'idrossipirrolidina vinilata e successivamente la reazione di quest'ultima con diacetossibutene usando la reazione di Cross-Metathesis. Si prosegue con una diidrossilazione per ossidare il doppio legame con formazione, almeno in linea di principio, di due stereoisomeri (**23a e 23b**). Infine la deprotezione e la riduzione del N-O ottenendo così due prodotti: la 6,7-diepi casuarina (**24**) e la casuarina (**2**) (**schema 7**).



Schema 7

2. Una seconda via prevede ancora la sintesi del nitrone **13** e l'addizione di reagenti organometallici (es: vinil-magnesiobromuro) a questo con ottenimento di un'idrossilammina di tipo **20** e successiva riduzione per dare l'ammina **29**. Questa viene fatto reagire con acriloil-cloruro ottenendo l'ammide **30**. Una successiva reazione di RCM permette la chiusura del secondo ciclo con ottenimento della molecola **31**. Si procede quindi con una reazione di epossidazione per dare **33** seguita dall'apertura a diolo (**composti 34 e 35**), riduzione del carbonile e deprotezione degli ossidrili per ottenere le molecole target **24 e 2** (**schema 8**).



Schema 8

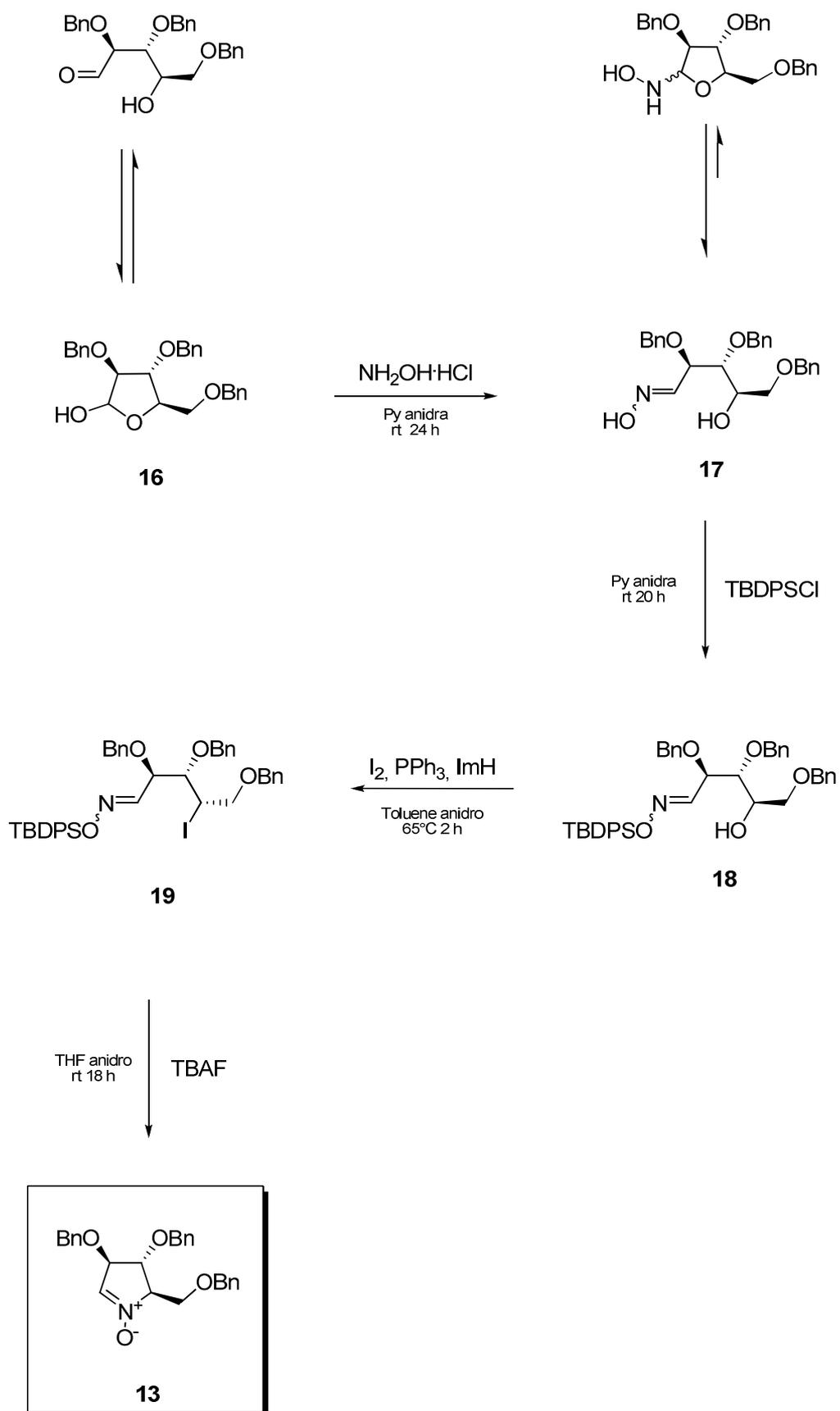
Il nitrone **13**, possedendo la corretta stereochimica di ben tre centri stereogenici, è un ottimo punto di partenza per la sintesi di vari alcaloidi naturali a scheletro pirrolizidinico e pirrolidinico. Il nitrone può essere sintetizzato con due diverse metodologie, basate entrambi su una  $S_N2$  intramolecolare nell'ultimo passaggio e portata avanti da un anione ossimato con inversione di configurazione all'atomo di carbonio. La prima procedura utilizza come materia prima L-xilosio mentre la seconda il D-arabinosio. La seconda procedura viene preferita all'altra in termini di costo e di materiali impiegati ed è quella che è stata seguita in questo lavoro di tesi.<sup>32</sup>

### Sintesi del nitrone 13

Il nitrone è stato sintetizzato a partire dal 2,3,5, tri-*O*-benzil-D-arabinofuranosio (**16**). Gli steps che permettono tale sintesi sono quattro e sono illustrati nello **schema 9**:

---

<sup>32</sup> F. Cardona, E. Faggi, F. Liguori, M. Cacciarini, A. Goti, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2315-2318



Schema 9

1. Condensazione del lattolo **16** con l'idrossilammina cloridrata
2. Protezione chemoselettiva dell'ossidrilico dell'ossima
3. Sostituzione dell'ossidrilico libero con iodio tramite  $S_N2$
4. Chiusura dell'anello tramite  $S_N2$  intramolecolare

Il primo passaggio consiste nella condensazione della funzione aldeidica dello zucchero **16** con idrossilammina cloridrata ( $NH_2OH \cdot HCl$ ); come si vede dallo spettro  $^1H-NMR$  è possibile riconoscere una miscela di due diastereoisomeri *E/Z* e la presenza, seppur minima, della forma chiusa idrossilamminica.

Il passaggio successivo consiste nella protezione chemoselettiva dell' $OH$  ossimico come sililetere.

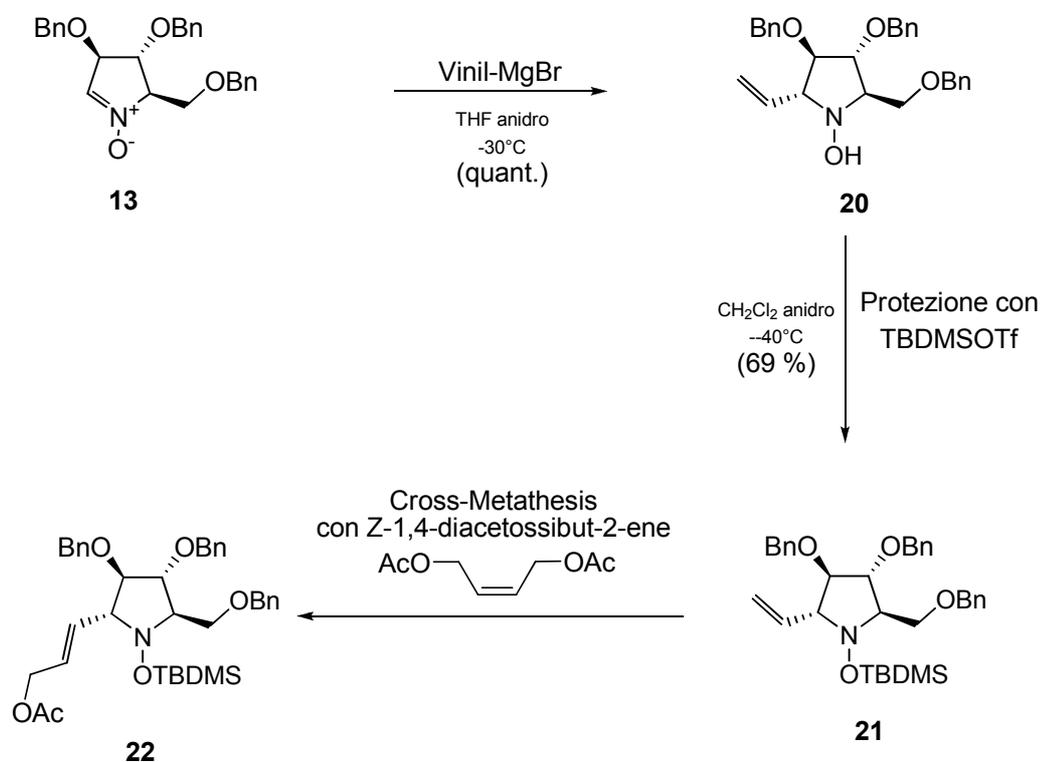
Nel terzo passaggio si ha la iodurazione dell'ossima sililata con inversione di configurazione al C-4 (dovuta alla  $S_N2$ ); l'imidazolo viene usato per rendere più polarizzabile lo iodio e quindi più reattivo lo ioduro per la sostituzione nucleofila del gruppo ossidrilico.

L'ultimo passaggio prevede la deprotezione del gruppo ossidrilico dell'ossima con TBAF (Tetrabutylammoniofluoruro) e successiva chiusura dell'anello da parte dell'anione ossimato al C-4 che lega lo iodio, buon gruppo uscente.

Si ottiene il nitrone **13** puro con una resa del 89% calcolata su quattro passaggi a partire dal lattolo **16**.

Come descritto in precedenza, il nitrone **13** è il composto chiave per la sintesi della casuarina. Questo può essere utilizzato in due vie sintetiche distinte che saranno descritte nel dettaglio qui di seguito.

1° Via sintetica (Schema 10)



Schema 10

Il primo passaggio è la reazione del nitrono con il vinil-magnesiobromuro.

La reazione procede senza imprevisti ottenendo un unico stereoisomero **20** con una resa quantitativa; l'aggiunzione del gruppo vinile procede con modalità *trans* rispetto al benzilossiprotetto vicinale.

La protezione del composto **20** avviene con l'aggiunzione di lutidina, che permette al gruppo ossidrilico di diventare un buon gruppo uscente, e tertbutildimetilsililtriflorometansulfonato (TBDMSOTf).

Sia la lutidina che il TBDMSOTf sono stati aggiunti in forte eccesso (3 equivalenti della prima e 2,4 equivalenti del secondo) a differenza dei valori che avevamo trovato in letteratura (rispettivamente 1,5 e 1,2 equivalenti) a causa dell'ingombro sterico del composto **20** che lo rende meno reattivo nei confronti della reazione di protezione.

Il prodotto è stato ottenuto puro con resa del 69%.

La reazione che interessa lo step successivo è la Cross-Metathesis: è impossibile sapere a priori quale stereoisomero possa essere sintetizzato, in quanto in numerose letterature i risultati si differenziano a seconda del substrato.<sup>25-29</sup>

Sono stati fatti numerosi tentativi per riuscire a sintetizzare il composto **22** (**Tabella 1**):

1. In un primo tentativo il solvente utilizzato per sciogliere il composto **21** è stato il diclorometano anidro, dopodiché è stato miscelato lo Z-1,4-diacetossibut-2-ene e, solo dopo, aggiunto lo 0.5% in moli di catalizzatore Grubbs di II generazione. La miscela così ottenuta è stata messa a riflusso per 4 ore (55°C), non notando alcuna formazione del prodotto è stato aggiunto del catalizzatore fino al raggiungimento del 5% in moli per un totale di 24 ore di riflusso. In queste condizioni non si è però osservata nessuna reattività.
2. La reazione è stata ripetuta con la stessa modalità di aggiunta, ma partendo subito con il 5% in moli di catalizzatore e raddoppiando la quantità di alchene da aggiungere. Anche in questo caso la conversione è stata nulla.
3. Anche utilizzando toluene che permette una temperatura di riflusso di 110°C il risultato non è cambiato.
4. L'ultimo tentativo effettuato ha previsto una modalità di aggiunta diversa: il catalizzatore è stato solubilizzato in diclorometano e la soluzione portata a riflusso. A questa è stata aggiunta goccia a goccia una miscela di nitrone ed alchene in diclorometano. Anche in questo caso però non si è osservata formazione del prodotto desiderato.

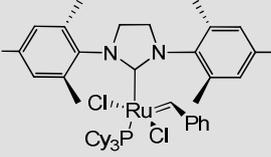
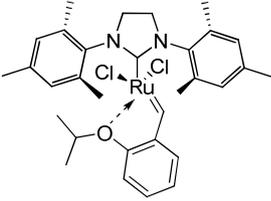
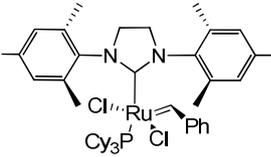
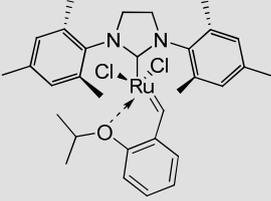
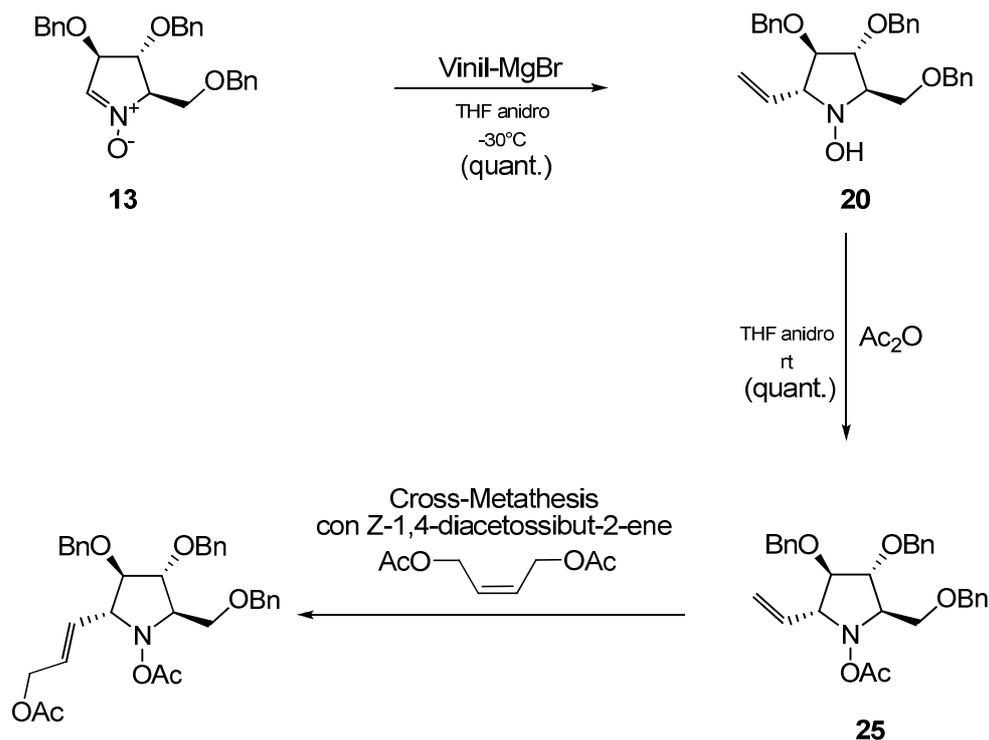
N° prove	Solvente	Temp.	Eq. alchene	Catalizzatore	moli catalizzatore	Tempo
1	Diclorometano	55°C	1.2	<p><i>Grubbs II generazione</i></p> 	0.5 %	4 h
2	Diclorometano	55°C	1.2	<p><i>Grubbs II generazione</i></p>	5 %	24 h
3	Diclorometano	55°C	3.5	<p><i>Grubbs II generazione</i></p>	5 %	12 h
4	Diclorometano	55°C	3.5	<p><i>Hoveyda-Grubbs II generazione</i></p> 	5 %	24 h
5	Diclorometano	55°C	7	<p><i>Hoveyda-Grubbs II generazione</i></p>	5 %	12 h
6	Toluene	110°C	3.5	<p><i>Grubbs II generazione</i></p> 	5 %	6 h
7	Toluene	110°C	3.5	<p><i>Hoveyda-Grubbs II generazione</i></p> 	5 %	6 h
8	Toluene	110°C	7	<p><i>Hoveyda-Grubbs II generazione</i></p>	5 %	6 h

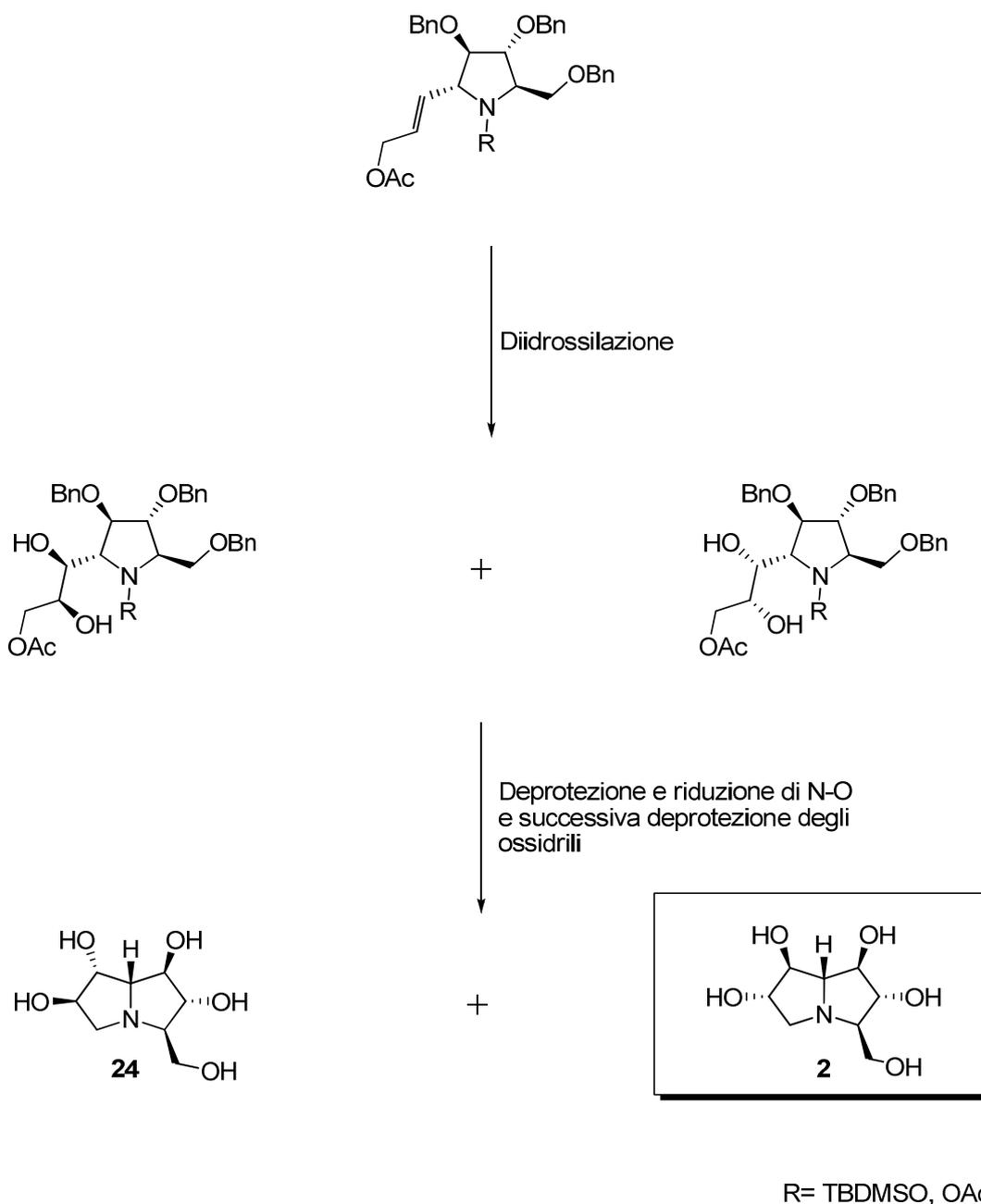
Tabella 1

Supponendo che il gruppo protettore (TBDMS) potesse essere troppo grande, rendendo così il substrato ingombrato stericamente, abbiamo provato a cambiare il gruppo protettore dell'idrossilammina facendo reagire quest'ultima con anidride acetica. Lo step successivo è stato quello di eseguire un ulteriore tentativo di Cross-Metathesis usando sempre lo Z-1,4-diacetossibut-2-ene (**Schema 11**);



**Schema 11**

le reazioni successive alla Cross-Metathesis descritte nello **schema 12** non necessitano di cambiamenti rispetto alla prima via sintetica descritta, a parte la deprotezione dell'N-O che invece di avvenire tramite idrogenazione, avviene con una idrolisi basica. La reazione di protezione del nitrono vinilato **20** con anidride acetica avviene senza problemi e il prodotto **25** è stato ottenuto puro con resa quantitativa.



**Schema 12**

Per la reazione di Cross-Metathesis abbiamo riprovato le stesse condizioni descritte in **Tabella 1**; abbiamo miscelato lo *Z*-1,4-diacetossibut-2-ene con il nostro nuovo substrato **25** e solo dopo abbiamo aggiunto il 5% in moli di catalizzatore.

Abbiamo provato con un solvente più alto bollente usando toluene portando così il riflusso a 110°C facendo leva sull'aspetto termodinamico, ma anche questa volta si recupera solo prodotto di partenza.

Da questi risultati abbiamo appreso che non è il gruppo protettore dell'azoto ad impedire la Cross-Metathesis, ma probabilmente sono i gruppi protettori benzilici sugli ossidrili. È necessario quindi far sì che il nostro substrato sia il meno ingombrato possibile. Abbiamo eseguito delle analisi preliminari sulla deprotezione del nitrone che potranno poi essere utilizzate dal nostro gruppo di ricerca per continuare la sintesi della casuarina.

Allo scopo di deproteggere il composto **20**, abbiamo utilizzato il  $\text{BCl}_3 \cdot \text{SMe}_2$  (tricloruro di boro complessato con dimetilsolfuro). Ma esaminando lo spettro  $^1\text{H-NMR}$  è stata verificata la deprotezione solo di uno dei tre benzili presenti nella molecola.

Abbiamo di nuovo eseguito la reazione utilizzando  $\text{BCl}_3$  ottenendo il solito risultato. Non capendo il motivo del fallimento, abbiamo analizzato la fase acquosa usata per spegnere la reazione ed abbiamo constatato che il nostro prodotto con tutti gli ossidrili deprotetti era in quella soluzione. Il motivo dell'insuccesso era perché il nostro prodotto era diventato polare trasferendosi così nella fase acquosa. Abbiamo quindi ricercato altri riferimenti bibliografici che descrivessero un metodo alternativo per la deprotezione del nostro substrato. Uno di questi riferimenti<sup>33</sup> prevede sempre l'aggiunta di  $\text{BCl}_3$ , ma a differenza di prima, nel work up non si usa una soluzione satura di bicarbonato di sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ) ma una resina Ambersep 900 OH (altamente basica) e metanolo.

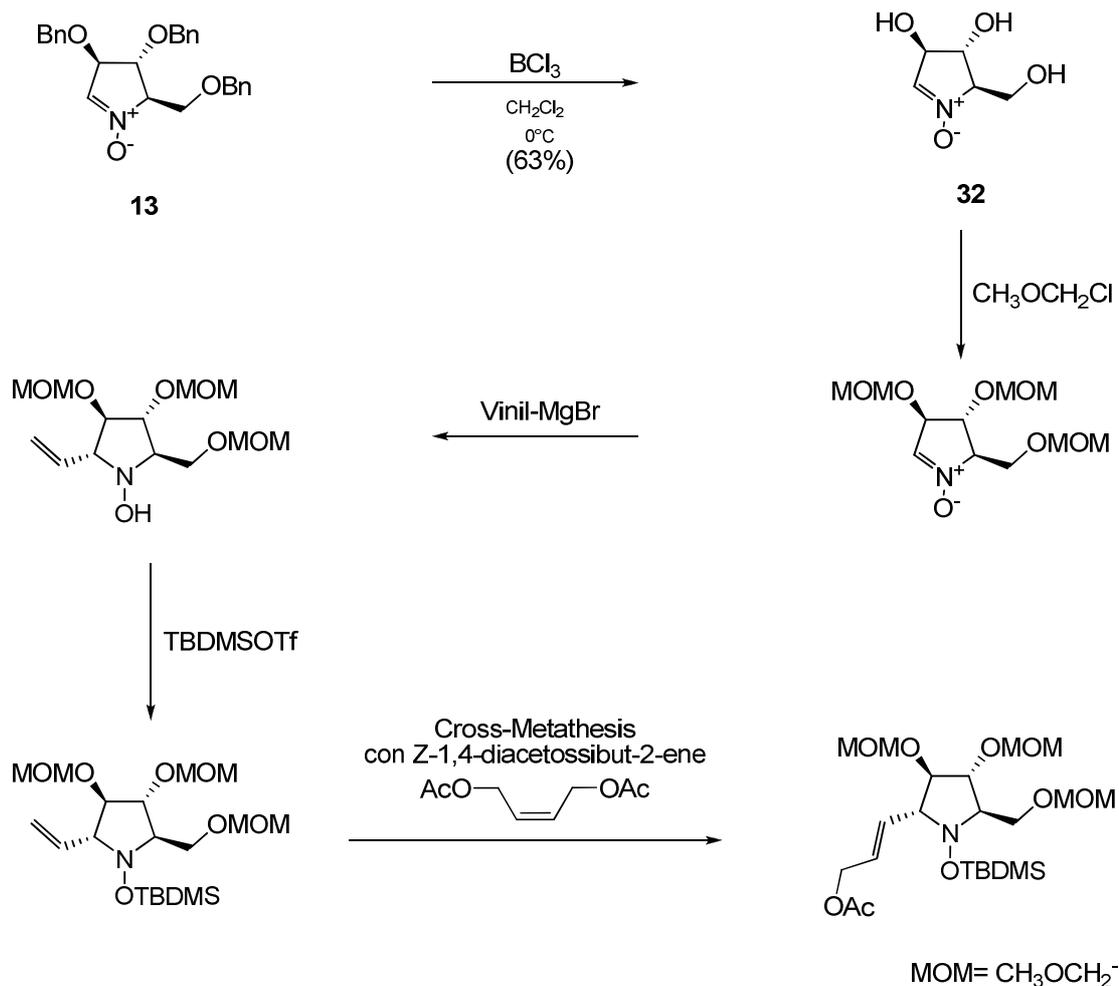
Abbiamo quindi provato con il nitrone **13** come substrato ottenendo il prodotto deprotetto **32** con una resa del 63%.

Lo step successivo sarebbe stato quello di proteggere gli ossidrili con un gruppo protettore avente il minimo ingombro sterico (es: metossimetil etero MOM), seguita poi dall'aggiunta di Grignard.

Si sarebbe proceduto poi ad un ulteriore tentativo di Cross-Metathesis usando sempre lo Z-1,4-diacetossibut-2-ene.

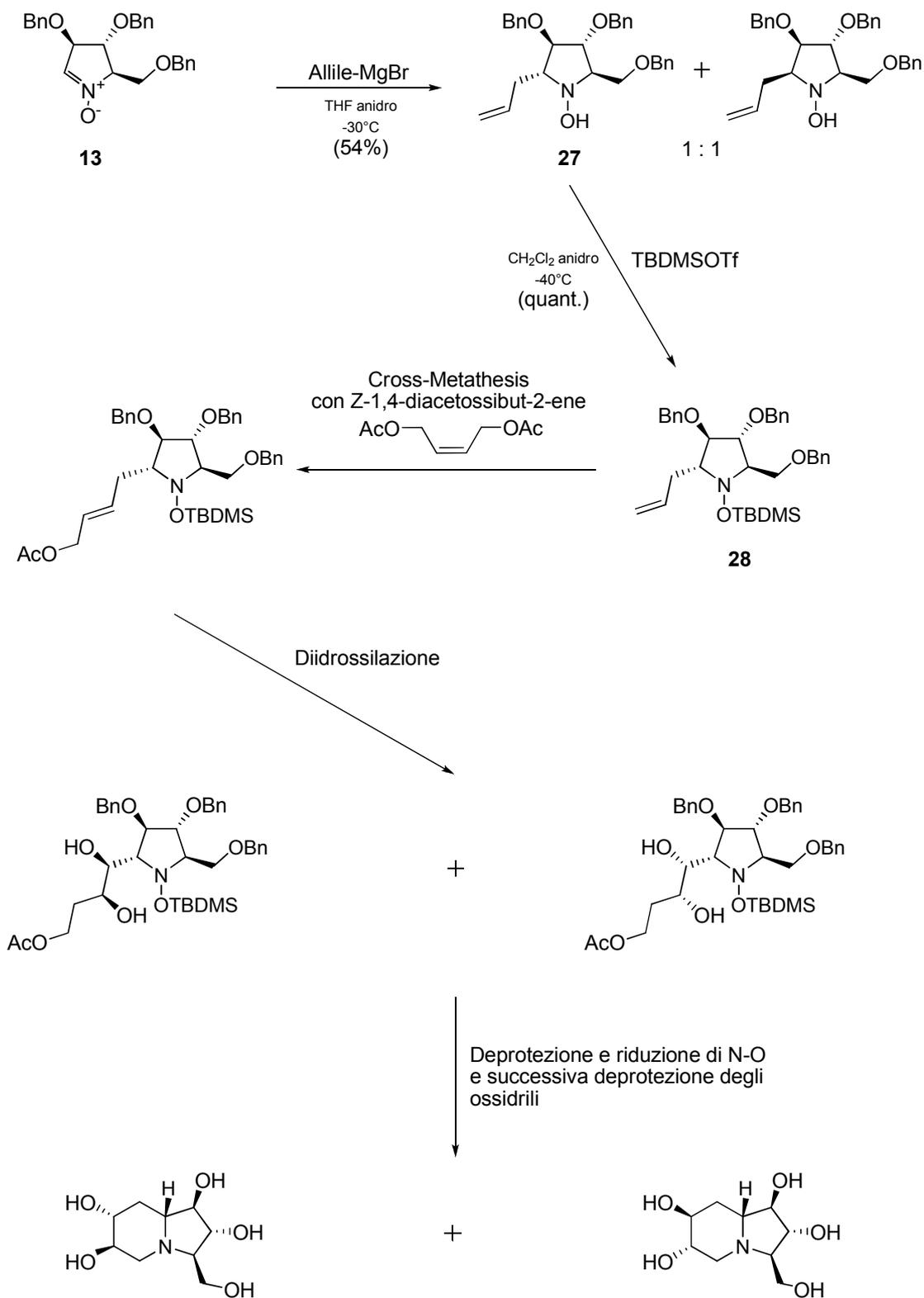
---

<sup>33</sup> S. Desvergnès, Y. Vallée, S. Py, "Novel Polyhydroxylated Cyclic Nitrones and N-Hydroxypyrrrolidines through  $\text{BCl}_3$ -Mediated Deprotection" *Organic Lett.*, **2008**



Schema 13

Una via sintetica alternativa a cui abbiamo pensato consiste nel far reagire il nostro nitronio **13** con un altro reattivo di Grignard: l'allil-magnesiobromuro. Una volta protetto l'azoto con il gruppo protettore TBDMSOTf è possibile eseguire una Cross Metathesis sempre utilizzando lo Z-1,4-diacetossibut-2-ene, per ottenere però un altro alcaloide naturale, non più pirrolizidinico, ma bensì indolizidinico (**schema 14**). Lo scopo di utilizzare un grignard a catena più lunga che risente meno della presenza dei benzili del nitronio, può dar luogo a maggior reattività nei confronti della Cross-metathesis, dimostrando definitivamente che è l'ingombro sterico il responsabile della mancata reattività.



**Schema 14**

L'allilazione del nitrone **13** è stata portata a termine con successo, con formazione di due diastereoisomeri in rapporto 1:1.

È stato quindi necessario una separazione cromatografica, che ha permesso di ottenere il prodotto desiderato **27** con una resa del 34%.

Il composto **27** è stato poi fatto reagire con una miscela di lutidina e TBDMSOTf per la protezione dell'ossidrile pirrolidinico.

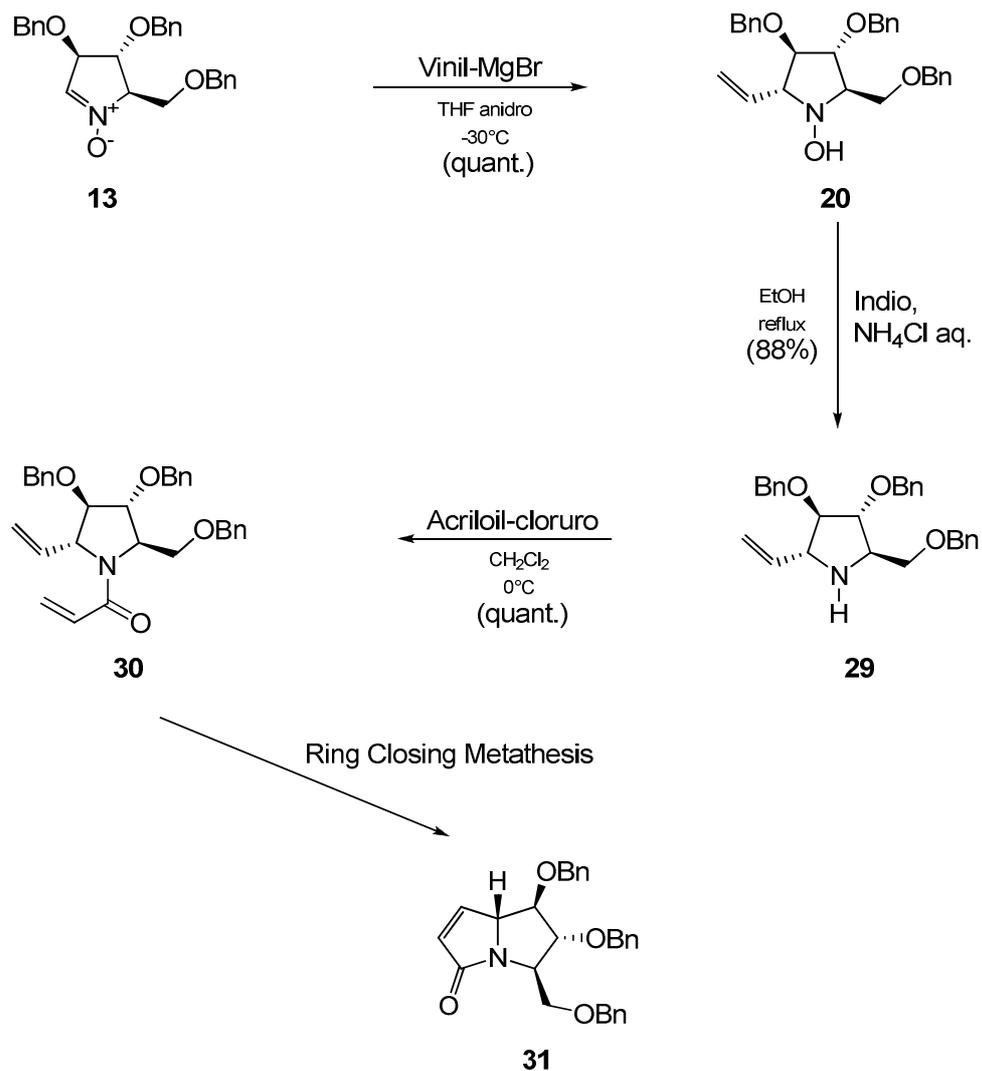
Attraverso il controllo  $^1\text{H-NMR}$  abbiamo verificato l'effettiva presenza del composto **28**, ma procedendo alla purificazione tramite colonna cromatografica, non è stato possibile ottenere il prodotto desiderato. Il composto **28** sembra degradarsi in colonna.

### *2° Via sintetica (Schema 15)*

La seconda alternativa per sintetizzare la Casuarina prevede l'impiego dell'idrossilammina **20** e sua successiva riduzione. Questa reazione è avvenuta senza complicazione alcuna con una resa dell'88%.

Al composto **29** è stato aggiunto acriloil-cloruro in eccesso. La reazione è avvenuta senza problemi, con una resa quantitativa.

Completato quest'ultimo step, avevamo a disposizione un substrato che soddisfaceva, almeno in teoria, i requisiti per una reazione di Ring Closing Metathesis.



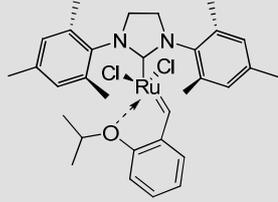
Schema 15

Similmente alla reazione di Cross-Metathesis, sono stati eseguiti vari tentativi per riuscire a sintetizzare il composto **31** (Tabella 2):

1. Al composto **30** abbiamo versato goccia a goccia una soluzione di catalizzatore Hoveyda-Grubbs di II generazione al 5% in moli. La miscela così ottenuta è stata messa a riflusso (55°C); tramite controllo <sup>1</sup>H-NMR si nota però la sola presenza del prodotto di partenza.
2. Questo fallimento è stato giustificato ipotizzando che l'aggiunta del catalizzatore fosse stata troppo repentina con la mancata catalizzazione della reazione. Per ovviare a questo problema, abbiamo utilizzato una syringe pump; avendo 5 millilitri di soluzione di catalizzatore abbiamo impostato un flusso di 0.3ml/h per un'aggiunta durata 17 ore

sempre a temperatura di riflusso. Anche questa volta è stato recuperato solo reagente di partenza.

3. L'ultimo tentativo effettuato è stato con un dispositivo a microonde; abbiamo trasferito la miscela di **30** insieme al catalizzatore (5% moli) in una provetta adibita all'uso delle microonde. Abbiamo ripetuto l'operazione per tre volte, ma anche in questo caso non si è notata una conversione significativa del prodotto di partenza.

<b>N° prove</b>	<b>Solvente</b>	<b>Temp.</b>	<b>Catalizzatore</b>	<b>moli catalizzatore</b>	<b>Tempo</b>
1	Diclorometano	55°C	<p><i>Hoveyda-Grubbs II generazione</i></p> 	5 %	12 h
2	Diclorometano	55°C	<p><i>Hoveyda-Grubbs II generazione</i></p>	5 % Syringe pump	24 h
3	Diclorometano	75°C Microonde	<p><i>Hoveyda-Grubbs II generazione</i></p>	5 %	10 min (per 3 volte)

**Tabella 2**

# Conclusioni e sviluppi futuri

In conclusione sono state fatte numerose prove per sviluppare una sintesi alternativa della casuarina utilizzando le reazioni di Cross-Metathesis e di Ring Closing Metathesis.

Sono stati sintetizzati diversi substrati su cui provare le reazioni di metatesi, a partire dal nitrone **13** derivato dal D-arabinosio.

Per superare i problemi da noi incontrati esistono varie possibilità:

- Aggiungere una quantità di catalizzatore più alta: invece di lavorare con il 5% in moli, sarebbe forse opportuno utilizzare il 10% o addirittura il 20% sia per CM che per la RCM. Questo tipo di soluzione era già stata presa in considerazione durante le prime sintesi, ma il motivo per cui non è stata utilizzata riguarda la possibile auto inibizione del catalizzatore, ovvero le molecole di catalizzatore avrebbero potuto ostacolarsi tra loro inibendo così la loro funzione.<sup>34</sup>
- Trattare il doppietto dell'azoto (che disattiva la catalisi) con un acido di Lewis; una buona scelta può essere il  $\text{Ti}(\text{O-Pr}^i)_4$  oppure col Carbobenzilossi di Zervas conosciuto come "Cbz".<sup>35</sup>
- Sostituire i Benzili (Bn) nel nitrone **13** che possono ingombrare molto la molecola con gruppi protettori diversi come per esempio il gruppo metossimetil etero, come descritto nello **Schema 13**.
- Utilizzare una concentrazione di substrato più bassa; in tutte le reazioni abbiamo lavorato con una concentrazione di 0.5 M. Sarebbe preferibile usare una concentrazione 0.05 M o addirittura 0.005 M.<sup>36,37</sup>
- Provare a sintetizzare *E*-1,4-diacetossibut-2-ene (non disponibile commercialmente) ed utilizzarlo al posto dello *Z*-1,4-diacetossibut-2-ene nei vari tentativi di Cross-Metathesis. Questo perché una diversa disposizione spaziale

---

<sup>34</sup> Thesis by Helen Elizabeth Blackwell, "New Synthetic Applications for Ring-Closing Metathesis Employing Well-Defined Ruthenium Alkylidenes", **1999**

<sup>35</sup> V.K. Aggarwal, A.M. Daly, "Extension of ring closing metathesis methodology to the synthesis of carbocyclic methyl and silyl enol ethers" *Chem. Commun.*, **2002**, 2490-2491

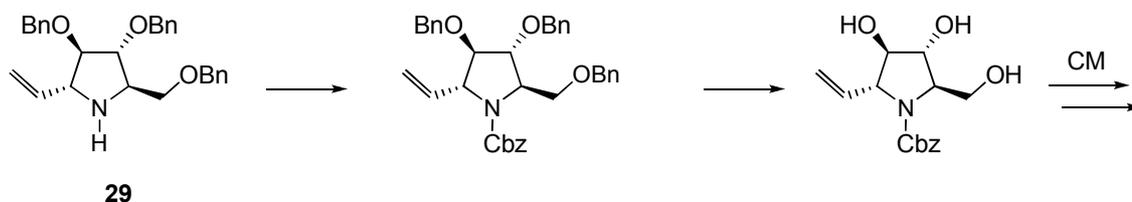
<sup>36</sup> The Dissertation Committee for J.B. Brenneman, "Applications of Ring-Closing Metathesis Reactions to the Total Syntheses of (+)-Anatoxin-a and 8-epi-Xanthatin and Progress Toward the Total Synthesis of (+)-Pinnamine"

<sup>37</sup> I. Delso, T. Tejero, A. Goti, P. Merino, *Tetrahedron*, **2010**, 1220-1227

dell'alchene potrebbe facilitare l'interazione fra i due doppi legami favorendo così la catalisi.

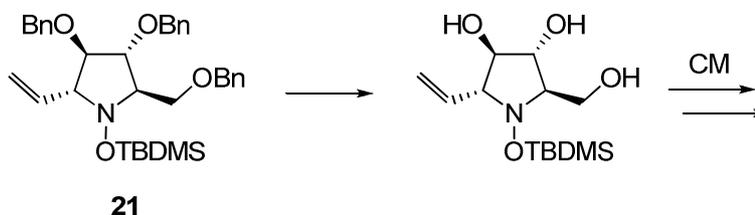
Utilizzando queste nuove informazioni possiamo redigere ulteriori ipotesi e meccanismi di reazione per la sintesi della Casuarina.

- Proteggere l'azoto della pirrolidina **29** come Cbz, procedere alla deprotezione del composto dai benzili e far partire la reazione di Cross-Metathesis utilizzando una concentrazione di substrato più bassa ed effettuare tentativi sulla quantità di catalizzatore da utilizzare partendo da una concentrazione più bassa ed aumentare se i primi tentativi falliscono (**Schema 16**).



**Schema 16**

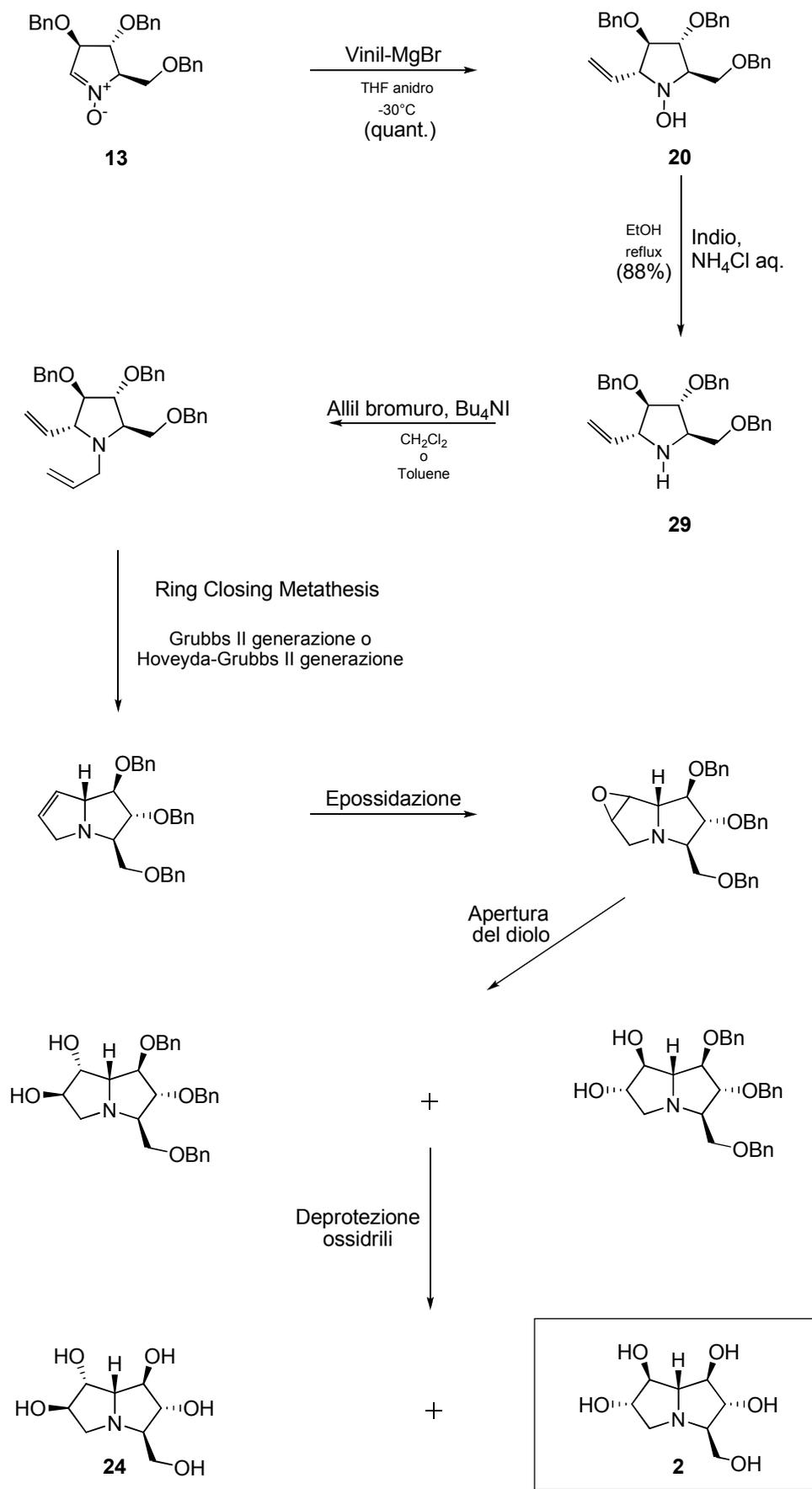
- Provare la Cross-Metathesis anche con l'idrossilammina protetta **21** precedentemente deprotetta dai suoi benzili; si dovranno utilizzare gli stessi accorgimenti usati per il prodotto **20** riguardo quantità di substrato e catalizzatore (**Schema 17**).



**Schema 17**

- Per quanto riguarda la Ring Closing Metathesis si potrebbe sviluppare un'altra via sintetica utilizzando l'ammina **29** attaccando al suo azoto l'allile attraverso l'uso dell'allil bromuro e Bu<sub>4</sub>NI (ioduro di tetrabuttilammonio). Dopodiché la RCM potrebbe essere eseguita in toluene a 80°C con catalizzatore di 2° generazione e quantità di substrato intorno a 0.05 M. Una reazione di epossidazione con successiva apertura del diolo e deprotezione degli ossidrili porterebbe in principio all'ottenimento della casuarina e del suo epimero al C6 e C7 (**Schema 18**).

## Conclusioni e sviluppi futuri



Schema 18

# Parte sperimentale

### *Parte sperimentale*

I reagenti utilizzati di cui non è stata riportata la sintesi sono commercialmente disponibili (Aldrich, Fluka) e sono stati impiegati senza ulteriore purificazione, se non è espressamente specificato.

I valori di  $R_f$  si riferiscono a quelli ottenuti da TLC impiegando fogli di gel di silice con uno spessore di 0.25 mm (Merck F254); la rivelazione delle macchie è stata fatta con lampada UV, con p-anisaldeide e con  $KMnO_4$ . Dove non viene specificato, l'eluente è il solito usato per la colonna cromatografia.

Le purificazioni dei prodotti sono state effettuate tramite colonna cromatografia su gel di silice 60.

Gli spettri NMR sono stati registrati con strumenti Varian Gemini 200 MHz e con Varian Mercury 400 MHz. I valori di chemical shift sono riportati in ppm e sono relativi al segnale del TMS (Tetra metilsilano che risuona a 0.0 ppm). Le notazioni s, d, t, q, m, br d, dd, Ar, Bn indicano rispettivamente: singoletto, doppietto, tripletto, quartetto, multipletto, doppietto slargato, doppietto di doppietto, aromatici, benzilici.

Quando non viene specificato gli spettri NMR sono eseguiti in  $CDCl_3$ .

Gli spettri IR sono stati registrati con uno spettrometro Perkin Elmer BX FT-IR.

Gli spetti di massa sono stati registrati per introduzione diretta con uno strumento QMD 1000 Carlo Erba.

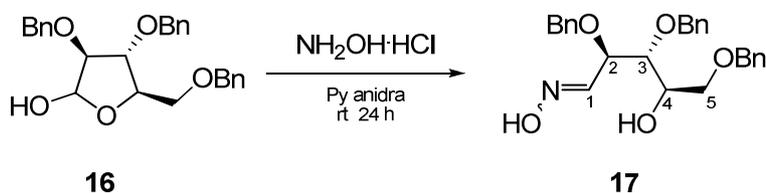
Le analisi elementari sono state effettuate con un analizzatore Perkin Elmer 2400.

Le misure di potere ottico rotatorio sono state effettuate con un polarimetro JASCO DIP 370.

Per produrre microonde è stato utilizzato lo strumento CEM Discover Focused Microwave Synthesis.

Acronimi utilizzati:

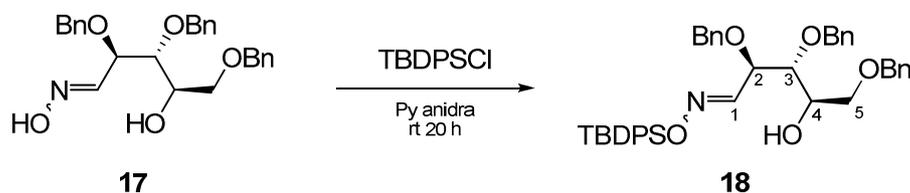
EtOH = alcol etilico; MeOH = alcol metilico;  $Et_2O$  = etere dietilico; AcOEt = acetato di etile; DCM = diclorometano; EP = etere di petrolio; Py = piridina, THF = tetraidrofurano; TBAF = tetrabutylammonio fluoruro; Bn = benzile; TBDPSCI = terz-butildifenilsililcloruro; TBDMSOTf = terz-butildimetiltifluorometansolfonile; TLC = thin layer chromatography.

Sintesi della (2R, 3R, 4R)-2,3,5-Tribenzilossi-4-Idrossi-PentanalOssima (17)

Ad una soluzione di 2,3,5-tri-*O*-benzil-D-arabinosio (**16**) (4.96 g, 11.8 mmol) e di idrossilammina cloridrata (3.28 g, 47.19 mmol) in 30 ml di piridina, si aggiungono in atmosfera di azoto, 15 g di setacci molecolari 3Å in pellets precedentemente attivati. La miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 20 ore. Un controllo <sup>1</sup>H-NMR evidenzia la scomparsa del prodotto di partenza. La miscela di reazione è stata filtrata su celite e lavata 3 volte con toluene. Il solvente viene evaporato a pressione ridotta. Il prodotto è stato ottenuto con una resa quantitativa (5.2 g) sotto forma di un olio giallo sufficientemente puro per essere impiegato nella reazione successiva. Dall'analisi spettroscopica si osserva la formazione di entrambi i diastereoisomeri *E* e *Z* dell'ossima.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.56-7.52 d (*J*=8.1 Hz, H<sub>1</sub> (*E*)), δ 7.37-7.26 m (15H Ar (*E*) + 15H (*Z*) + 15H (α) + 15H(β)), δ 7.23-7.19 d (*J*=7 Hz, H<sub>1</sub> (*Z*)), δ 5.09 dd (*J*=6.2 Hz, H<sub>1</sub> forma chiusa), δ 4.70-4.37 m (6H Bn(*E*) + 6H Bn(*Z*)), δ 4.33- 4.28 dd (*J*=7.7 Hz, 1H), δ 4.0 m (1H<sub>4</sub> (*E*) + 1H<sub>4</sub>(*Z*)), δ 3.72-3.67 m (3H (*E*) + 3H (*Z*))

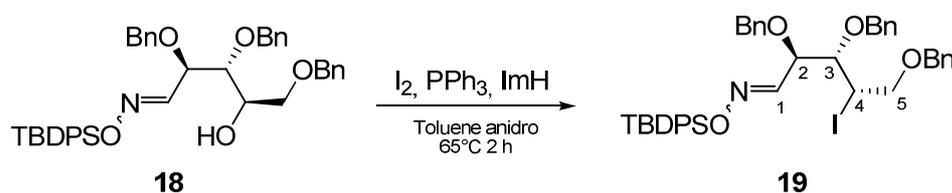
**Sintesi del (1E)-(1Z)-2,3,5-Tri-O-benzil-D-arabinosio-O-[tert-butil (difenil)silano]ossima (18)**



Ad una soluzione di **17** (5.2 g, 11.98 mmol) in 35 ml di piridina anidra si aggiunge goccia a goccia, sotto agitazione, a 0°C e in atmosfera di azoto, il TBDPSCI (3.1 ml, 11.98 mmol). La miscela viene mantenuta sotto agitazione per 20 ore a temperatura ambiente. Una TLC di controllo (Et<sub>2</sub>O:EP 1:1) conferma la scomparsa del reagente ( $R_f = 0.1$ ) e la formazione del prodotto ( $R_f = 0.6$ ). La miscela di reazione viene filtrata su celite e lavata 3 volte con toluene per eliminare i sali di piridinio. Il solvente viene evaporato a pressione ridotta. Il prodotto è stato ottenuto con una resa quantitativa (7.9 g) sottoforma di olio giallo chiaro sufficientemente puro per essere impiegato nella reazione successiva.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.90-7.67 m (1H<sub>1</sub> (E)), δ 7.51-7.19 m (15H Ar + 10H del TBDPSCI + 1H<sub>1</sub>(Z)), δ 5.44 dd ( $J=5.86$  Hz, H<sub>1</sub> forma chiusa), δ 4.79-4.64 m (6H Bn(E) + 6H Bn(Z)), δ 4.36- 4.30 m (1H), δ 4.21-4.09 m (1H), δ 3.73-3.67 m (3H), δ 1.30-1.19 m (9H t-Bu)

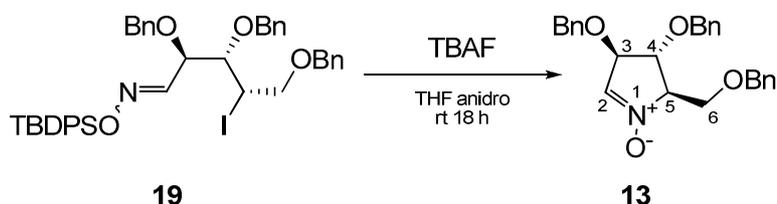
**Sintesi del (1E)-(1Z)-2,3,5-Tri-O-benzil-4-deossi-4-iodio-L-xilosio-O-[tert-butil (difenil) silano] ossima (19)**



Ad una soluzione di **18** (7.9 g, 11.8 mmol) in 100 ml di toluene anidro si aggiungono sotto agitazione e in atmosfera di azoto, I<sub>2</sub> (4.49 g, 17.7 mmol), Ph<sub>3</sub>P (4.01 g, 15.34 mmol) e imidazolo (2.49 g, 36.58 mmol). La miscela viene mantenuta sotto agitazione e a 60°C-65°C per 2 ore. Una TLC di controllo (Et<sub>2</sub>O:EP 1:1) evidenzia la scomparsa del prodotto di partenza e la presenza del prodotto a R<sub>f</sub> = 0.9. Si aggiunge una soluzione satura di NaHCO<sub>3</sub> e Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (80 ml) e si lascia per 15 minuti sotto agitazione e a temperatura ambiente. La miscela viene estratta con DCM (3 x 80 ml); la fase organica viene lavata con brine, anidrificata con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrata e il solvente viene evaporato a pressione ridotta. Si ottiene un olio giallo che viene purificato su colonna cromatografica (EP: AcOEt 10:1, R<sub>f</sub> = 0.68). Il prodotto è stato ottenuto con una resa quantitativa (9.53 g) sottoforma di olio giallo chiaro.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.63-7.59 d (J=8 Hz, 1H<sub>1</sub> (E)), δ 7.51-7.19 m (15H Ar + 10H del TBDPSCI), δ 7.09-7.06 d (J=6.6 Hz, 1H<sub>1</sub>(Z)), δ 5.44 m (H<sub>1</sub>), δ 4.95-4.09 m (9H tra cui 6H Bn(E) + 6H Bn(Z)), δ 3.79- 3.53 m (2H), δ 1.16-1.08 m (9H t-Bu)

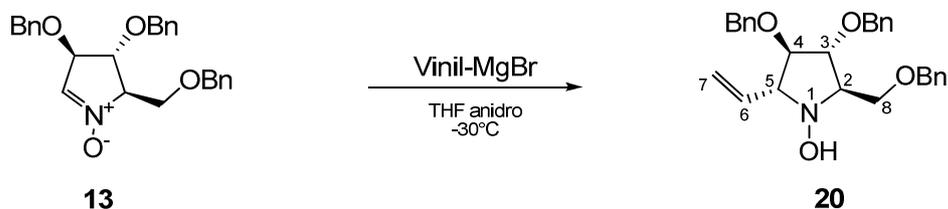
**Sintesi del (3R, 4R, 5R)-3,4-Dibenzilossi-5-benzilossimetil-1-pirrolina-N-ossido (Nitrono) (13)**



Ad una soluzione di **19** (9.53 g, 11.8 mmol) in 60 ml di THF anidro si aggiunge, sotto agitazione e in atmosfera di azoto, una soluzione 1M di TBAF in THF (17.7 ml, 17.7 mmol). La miscela di colore verde scuro, che tende al giallo non appena aggiungiamo l'eccesso di TBAF, è stata mantenuta in agitazione, a temperatura ambiente ed in atmosfera inerte per 18 ore. Una TLC di controllo (DCM:AcOEt 8:1) evidenzia la scomparsa del prodotto di partenza ( $R_f = 0.9$ ) e la presenza del nostro prodotto ( $R_f = 0.6$ ). Il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. L'olio giallo ottenuto è stato purificato con colonna cromatografica (AcOEt:EP 5:1). Il Nitrono puro è stato ottenuto con una resa del 90% (4.15 g, 10.66 mmol) calcolata su quattro passaggi a partire dal lattolo **16**.

**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.45-7.25 m (15H Ar),  $\delta$  6.89 s (1H  $\text{H}_2$ ),  $\delta$  4.68-4.48 m (1H+6H Bn),  $\delta$  4.38 m (1H  $\text{H}_4$ ),  $\delta$  4.03 m (2H  $\text{H}_{6a}$ ,  $\text{H}_5$ ),  $\delta$  3.79-3.75 m (1H  $\text{H}_{6b}$ )

**Sintesi della (2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-Dibenzilossi-2-benzilossimetil-5-vinil-1-idrossi-pirrolidina (20)**



Ad una soluzione di Nitrone **13** (791.5 mg, 1.896 mmol) in 4 ml di THF anidro (soluzione 0.5 M) si aggiunge goccia a goccia, sotto agitazione, in atmosfera di azoto e a  $-30^\circ\text{C}$ , una soluzione 1 M di vinil-magnesiobromuro in THF (2.84 ml, 2.84 mmol). La miscela viene lasciata sotto agitazione e in atmosfera di azoto per 30 minuti. Una TLC di controllo (DCM:AcOEt 8:1) evidenzia la scomparsa del prodotto di partenza ( $R_f=0.3$ ) e la presenza del nuovo prodotto ( $R_f=0.76$ ).

Si aggiungono 4 ml di soluzione satura di  $\text{NaHCO}_3$  e si estrae con AcOEt (3 x 10 ml). L'estratto organico viene evaporato a pressione ridotta. Il solido giallo ottenuto è stato purificato con colonna cromatografica (DCM:AcOEt 10:1). Il composto **20** è stato ottenuto puro con una resa quantitativa (847 mg, 1.90 mmol).

**Analisi Elementare:**  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_4$

**PM:** 445.45 g/mol

Calcolato: **N** 3.14 %, **C** 75.48 %, **H** 7.01 %

Trovato: **N** 3.05 %, **C** 75.33 %, **H** 6.83 %

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.35-7.26 m (15H Ar), 6.04 ddd (1H  $J=17.2, 10.2, 8.2$  Hz,  $\text{H}_6$ ), 5.90 br s (OH), 5.32 br d (1H  $J=17.2$  Hz,  $\text{H}_{7a}$ ), 5.28 br d (1H 10.5 Hz,  $\text{H}_{7b}$ ), 4.58-4.46 m (6H Bn), 3.98 dd (1H  $J=3.9, 3.5$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 3.92-3.90 m (1H  $\text{H}_4$ ), 3.77 dd (1H  $J=9.8, 5.1$  Hz,  $\text{H}_{8a}$ ), 3.65 dd ( $J=9.8, 6.6$  Hz,  $\text{H}_{8b}$ ), 3.55-3.52 m (1H  $\text{H}_2$ )

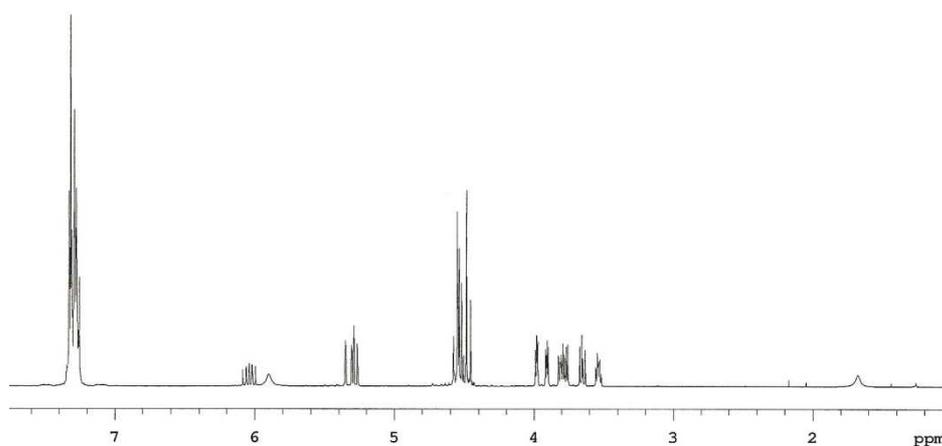
$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.1 s (1C Ar), 138.0 s (1C Ar), 137.9 s (1C Ar), 135.5 d (1C  $\text{C}_6$ ), 128.3-127.7 d (15C Ar), 119.2 t (1C  $\text{C}_7$ ), 86.1 d (1C  $\text{C}_4$ ), 83.4 d (1C  $\text{C}_3$ ), 73.4 t (1C  $\text{CH}_2$  Ph), 72.9 d (1C  $\text{C}_5$ ), 72.0 t (1C  $\text{CH}_2$  Ph), 71.7 t (1C  $\text{CH}_2$  Ph), 69.7 d (1C  $\text{C}_2$ ), 68.0 t (1C  $\text{C}_8$ )

**MS:** 427 ( $\text{M}^+$  -18; 0.52), 214 (4), 125 (3), 108 (4), 91 (100), 79 (4), 77 (5), 66 (13) m/z

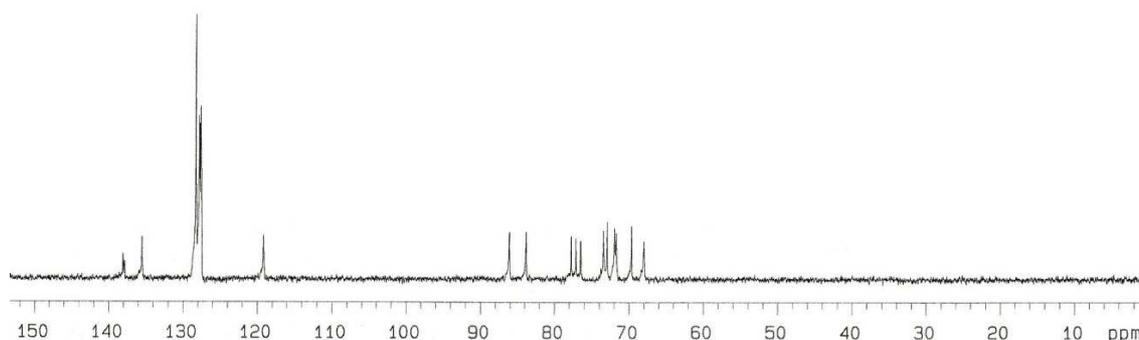
**IR (KBr):** 3326 (br), 3244 (br), 3063 (w), 3025 (w), 2864 (w), 1452 (m), 1101(s), 729 (s), 693 (s)  $\text{cm}^{-1}$

**$P_{\text{Fusione}}$ :** 77-79°C

$[\alpha]_D^{25} = -18.3$  (C=0.72;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

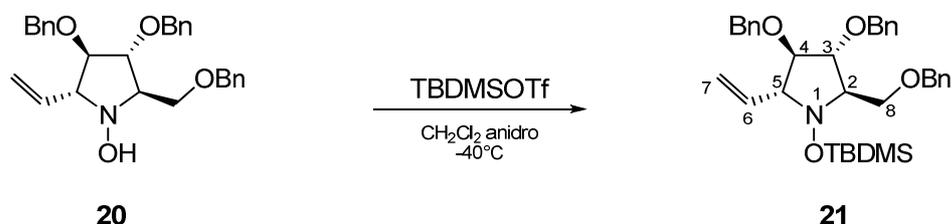


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

**Sintesi del (2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-Dibenzilossi-2-benzilossimetil-1-[[tert-butil (dimetil)silil] ossi]-5-vinil pirrolidina (21)**



Ad una soluzione di **20** (884.7 mg, 1.896 mmol) in 10 ml di DCM anidro viene aggiunta sotto agitazione, in atmosfera di azoto e a 0°C, lutidina (0.331 ml, 2.844 mmol) e a -40°C TBDMSOTf (0.522 ml, 2.275 mmol). La miscela viene lasciata sotto agitazione per 30 minuti. Una TLC di controllo (DCM:AcOEt 10:1) evidenzia ancora il prodotto di partenza ( $R_f = 0.6$ ) ma anche la presenza del nuovo prodotto ( $R_f = 0.8$ ). Si aggiungono altri 0.331 ml di lutidina a 0°C e 0.522 ml di TBDMSOTf a -40°C e si lascia la miscela sotto agitazione per altri 30 minuti. Una seconda TLC di controllo evidenzia la scomparsa del prodotto di partenza e la presenza del nuovo prodotto. Il solvente viene evaporato a pressione ridotta. L'olio giallo ottenuto è stato purificato con colonna cromatografica (EP:AcOEt 15:1  $R_f = 0.7$ ). Il composto **21** è stato ottenuto puro con una resa del 69% (734.9 mg, 1.313 mmol).

**Analisi Elementare:** C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>4</sub>Si

**PM:** 559.81 g/mol

Calcolato: N 2.50%, C 72.95%, H 8.10%

Trovato: N 2.40%, C 71.61%, H 8.90%

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C):** δ 7.43-7.30 m (15H Ar), 6.06-6.00 m (1H H<sub>6</sub>), 5.33 d (1H  $J=17.4$  Hz, H<sub>7a</sub>), 5.28 dd (1H  $J=10.3, 0.9$  Hz, H<sub>7b</sub>), 4.70-4.55 m (6H Bn), 4.19 t

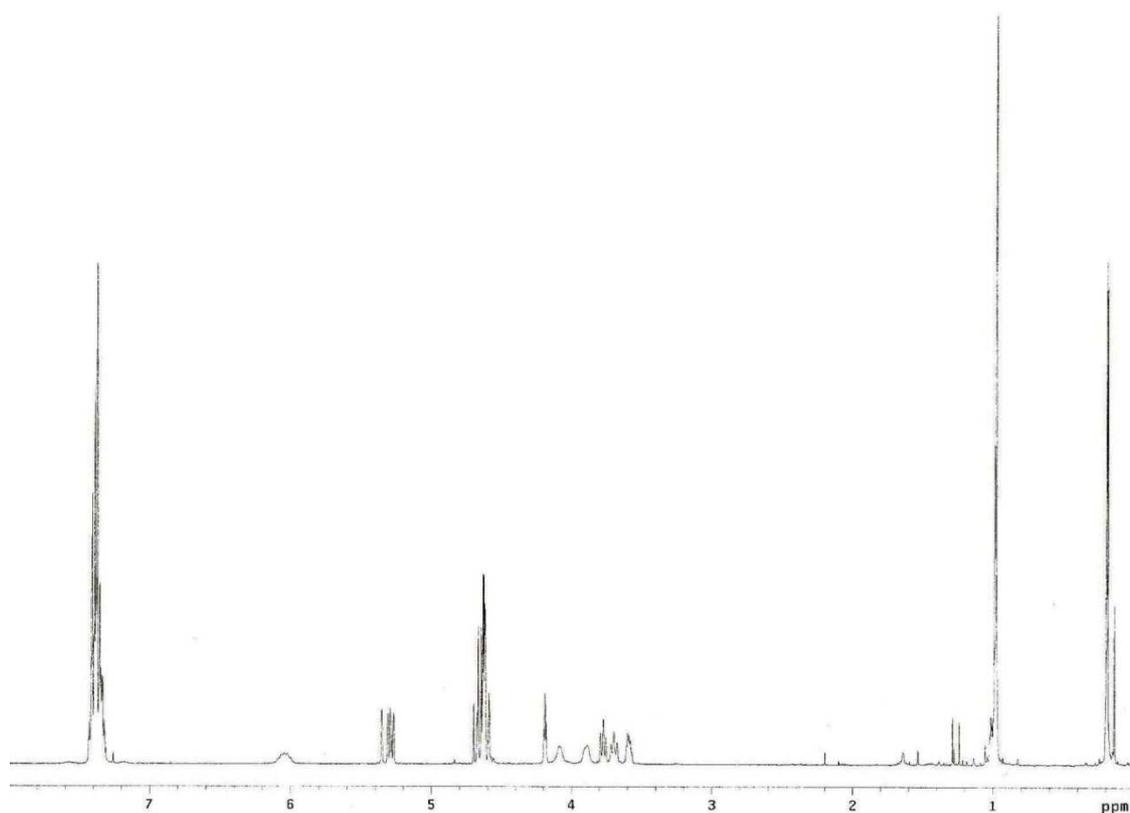
(1H  $J=3.6$  Hz, H<sub>3</sub>), [4.08 br, 3.89 br, 3.77 t ( $J=7.4$  Hz), 372-3.67 m (H<sub>4</sub>+H<sub>5</sub>+H<sub>8a</sub>+H<sub>8b</sub>)], 3.61-3.57 m (1H H<sub>2</sub>), 0.98 s (9H t-Bu), 0.20 s (3H Me), 0.19 s (3H Me)

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): δ 138.6 s (1C Ar), 138.5 s (1C Ar), 138.4 s (1C Ar), 137.2 br d (1C C<sub>6</sub>), 128.6-127.5 d (15C Ar), 118.4 t (1C C<sub>7</sub>), 86.7 br d (1C C<sub>4</sub>), 85.0 d (1C C<sub>3</sub>), 73.9 d (1C C<sub>5</sub>), 73.4 t (1C CH<sub>2</sub> Ph), 72.0 t (1C CH<sub>2</sub> Ph), 71.7 t (1C CH<sub>2</sub> Ph), 70.5 br d (1C C<sub>2</sub>), 67.9 br t (1C C<sub>8</sub>), 26.1 q (3C t-Bu), 17.8 s (1C t-Bu), -4.5 q (1C Me), -4.6 q (1C Me)

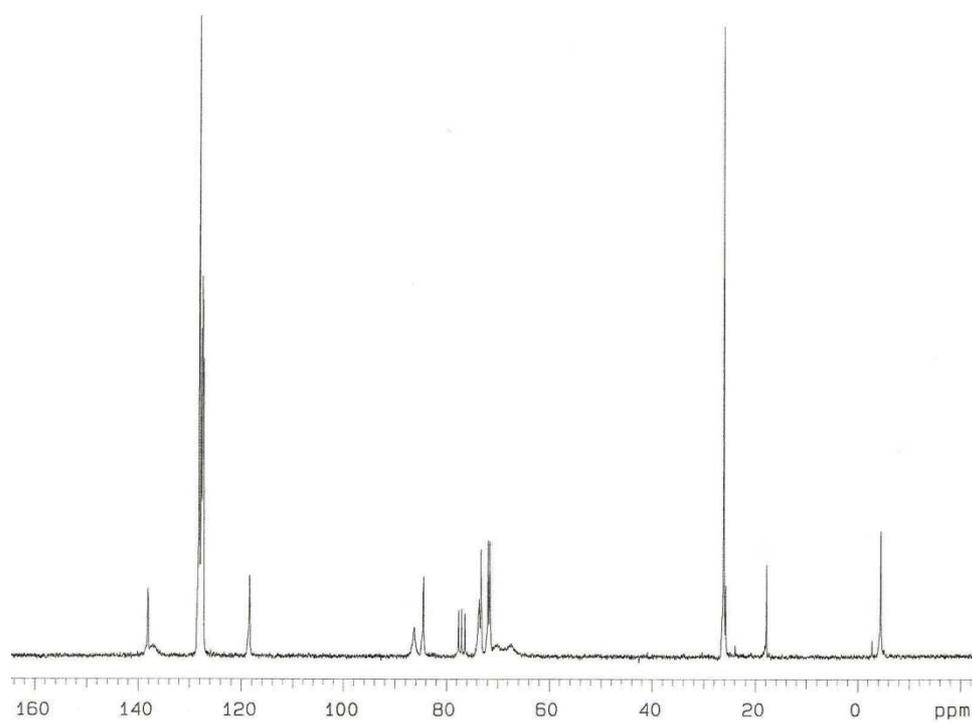
MS: 559.4 (M<sup>+</sup>; 0.54), 502 (5), 439 (20), 438 (52), 181 (3), 91 (100), 75 (15) m/z

IR (DCM): 3087 (w), 3029 (w), 2955 (s), 2929 (s), 2856 (s), 1361 (m), 1099 (s), 933 (m) cm<sup>-1</sup>

$[\alpha]_D^{25} = -33.7$  (C=0.7; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

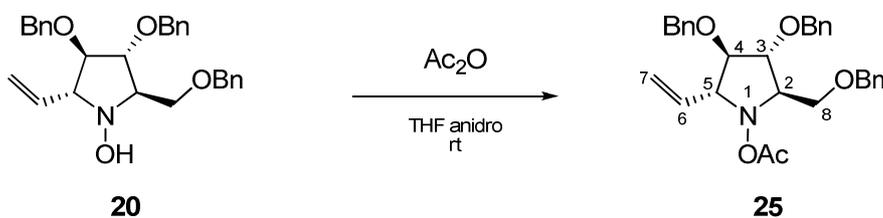


<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C)



$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 55°C)

**Sintesi del (2R, 3R, 4R, 5R)- 3,4-Dibenzilossi-2-benzilossimetil-  
1-Acetilossi-5-vinil pirrolidina (25)**



Ad una soluzione di **20** (94.5 mg, 0.21 mmol) in 4 ml di THF anidro si aggiungono in atmosfera di azoto alcuni setacci molecolari 3Å in pellets precedentemente attivati e anidride acetica (Ac<sub>2</sub>O) (59.73 μl, 0.63 mmol). La soluzione viene lasciata sotto agitazione, in ambiente anidro e temperatura ambiente per 2 ore. Una TLC di controllo (DCM:AcOEt 10:1) evidenzia la scomparsa del prodotto di partenza (R<sub>f</sub> =0.6) e la presenza del nuovo prodotto (R<sub>f</sub> =0.85). Si aggiungono 4 ml di soluzione satura di NaHCO<sub>3</sub> e si estrae con AcOEt (3 x 10 ml); la fase organica viene lavata con Brine, anidrificata con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrata e il solvente viene evaporato a pressione ridotta. L'olio marrone chiaro ottenuto è stato purificato con colonna cromatografica (EP:AcOEt 4:1 R<sub>f</sub> =0.6). Il composto **25** è stato ottenuto puro con una resa quantitativa (105 mg, 0.21 mmol).

**Analisi Elementare:** C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>

**PM:** 487.59 g/mol

Calcolato: **N** 2.87%, **C** 73.9%, **H** 6.82%

Trovato: **N** 2.57%, **C** 72.3%, **H** 7.40%

## Parte sperimentale

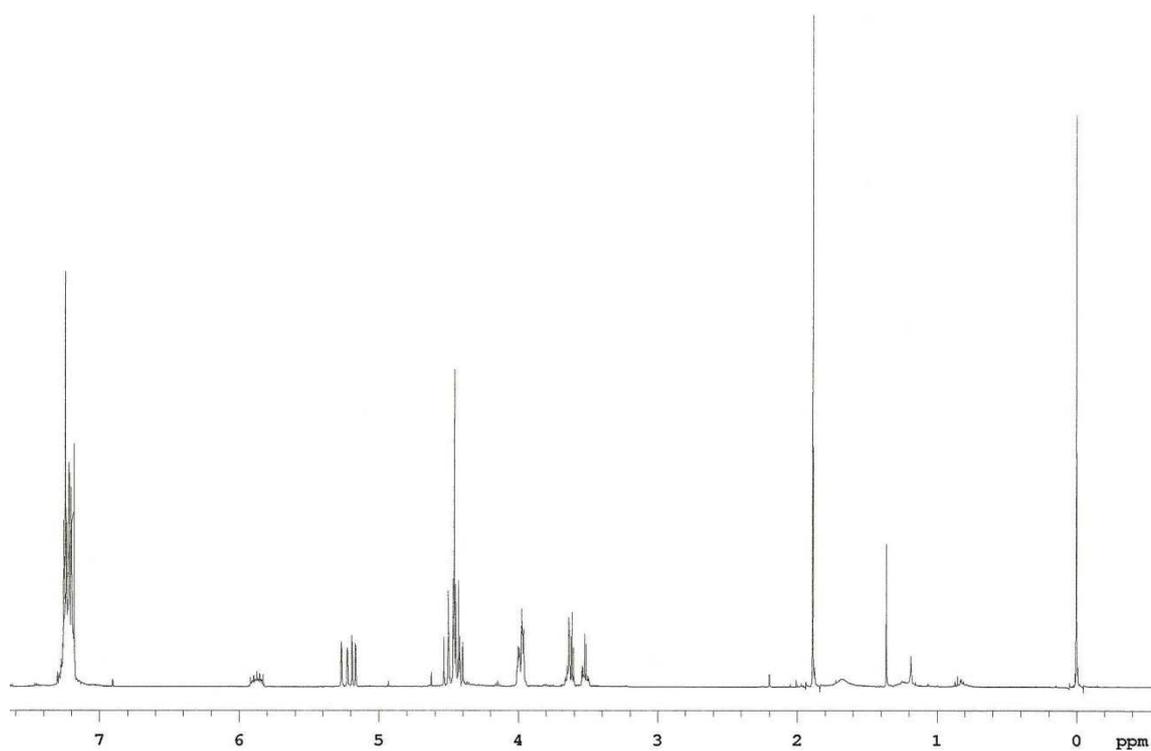
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.30-7.18 m (15H Ar), 5.92-5.83 m (1H H<sub>6</sub>), 5.24 dd (1H *J*=17.1, 1.0 Hz, H<sub>7a</sub>), 5.18 dd (1H *J*=10.3, 1.0 Hz, H<sub>7b</sub>), 4.54-4.40 m (6H Bn), 4.00-4.94 m (3H H<sub>3</sub>+H<sub>4</sub>+H<sub>5</sub>), 3.66-3.60 m (2H H<sub>8a</sub>+H<sub>2</sub>), 3.54-3.50 m (H<sub>8b</sub>), 1.89 s (3H CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 169.0 s (1C C=O), 137.5 br d (1C C<sub>6</sub>), 128.1 s (1C Ar), 127.6 s (1C Ar), 127.4 s (1C Ar), 119.4 t (1C C<sub>7</sub>), 85.5 br d (1C C<sub>4</sub>), 83.6 br d (1C C<sub>3</sub>), 77.3 t (1C CH<sub>2</sub> Ph), 76.7 t (1C CH<sub>2</sub> Ph), 76.1 t (1C CH<sub>2</sub> Ph), 71.8-71.4 m (3C Bn+ C<sub>5</sub>), 68.8 br d (1C C<sub>2</sub>), 68.3 d (1C C<sub>8</sub>), 19.6 s (1C Me)

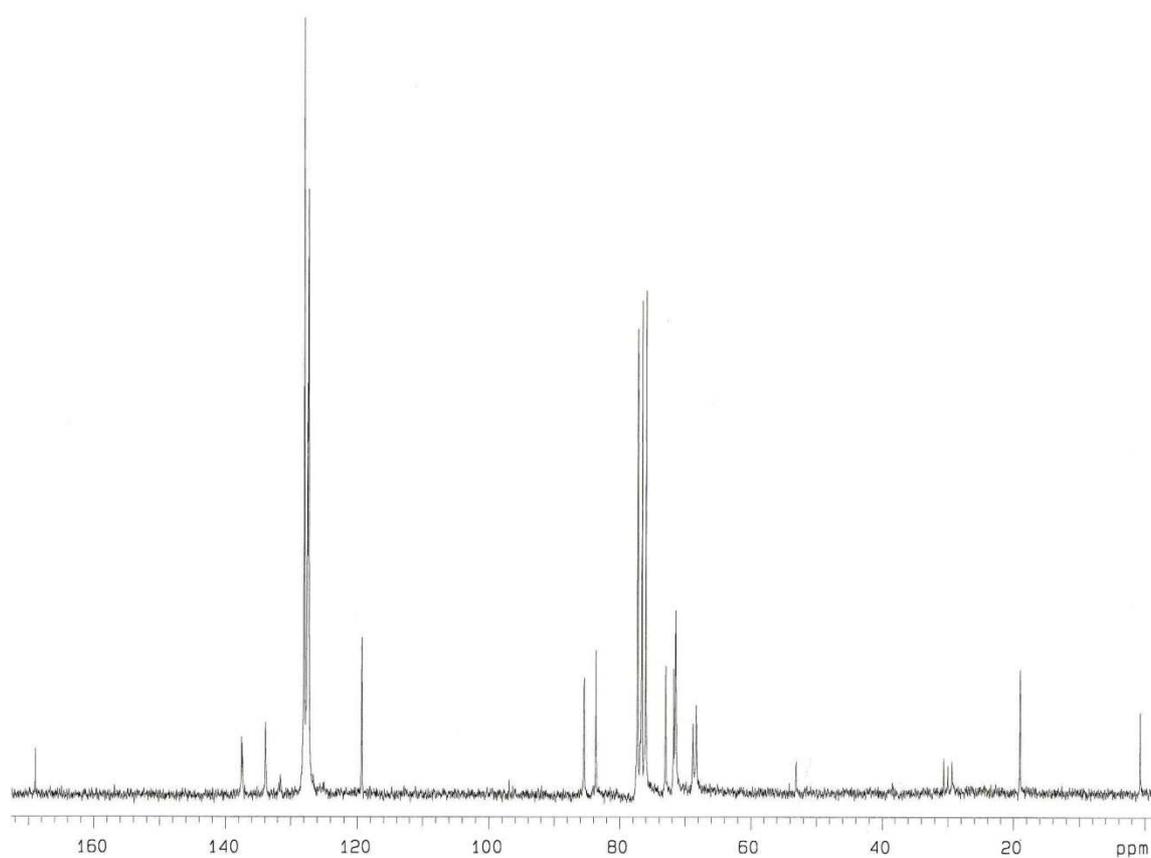
**MS:** 428 (M<sup>+</sup> -59; 0.62), 336 (3), 230 (4), 124 (3), 109 (10), 108 (20), 91 (100), 79 (25) m/z

**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 3018 (w), 2926 (m), 2855 (m), 1752 (m), 1216 (s), 1095 (s) cm<sup>-1</sup>

$[\alpha]_D^{25} = -3.7$  (C=0.5; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

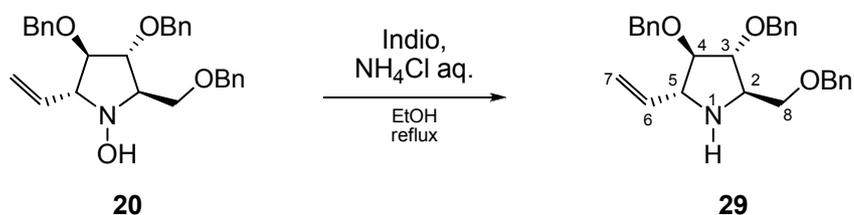


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**Sintesi del (2R, 3R, 4R, 5R)- 3,4-Dibenzilossi-2-benzilossimetil-5-vinil-pirrolidina (29)**



Ad una soluzione di **20** (361.1 mg, 0.81 mmol) in 14 ml di EtOH si aggiunge 9 ml di soluzione acquosa saturata di NH<sub>4</sub>Cl e indio in polvere (93.07 mg, 0.81 mmol). La miscela è scaldata a riflusso per 4 ore. Una TLC di controllo (Esano:AcOEt 3:1) evidenzia la scomparsa del prodotto di partenza ( $R_f = 0.3$ ) e la presenza del nuovo prodotto ( $R_f = 0.53$ ). Si aggiungono 15 ml di acqua e 15 ml di AcOEt, e si estrae con AcOEt (3 x 15 ml); la fase organica viene anidrificata con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrata e il solvente viene evaporato a pressione ridotta. L'olio giallo bruno ottenuto è stato purificato con colonna cromatografica (Esano:AcOEt 3:1). Il composto **29** è stato ottenuto puro con una resa dell'88% (306 mg, 0.71 mmol).

**Analisi Elementare:** C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>

**PM:** 429.55 g/mol

Calcolato: **N** 3.26%, **C** 78.29%, **H** 7.27%

Trovato: **N** 2.52%, **C** 76.88%, **H** 7.87%

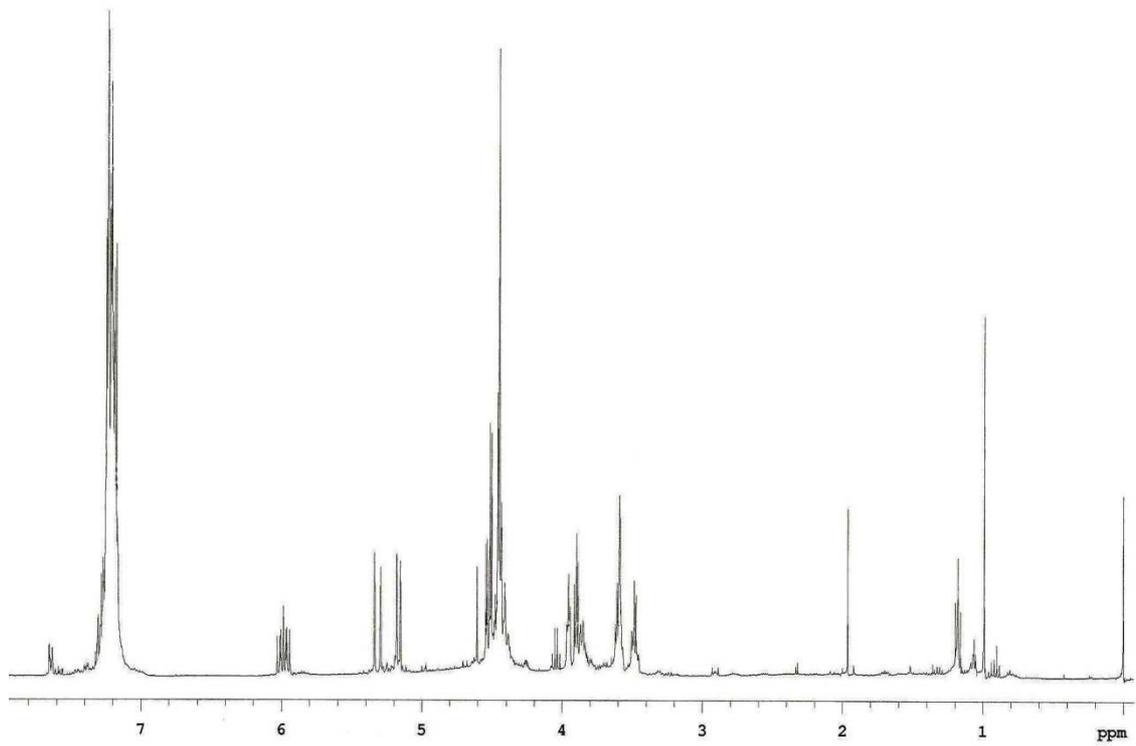
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.25-7.17 m (15H Ar), 5.98 ddd (1H *J*=17.6, 10.5, 7.8 Hz, H<sub>6</sub>), 5.32 d (1H *J*=17.1 Hz, H<sub>7a</sub>), 5.17 d (1H *J*=10.3 Hz, H<sub>7b</sub>), 4.54-4.40 m (6H Bn), 3.95 t (1H *J*=4.4 Hz, H<sub>3</sub>), 3.90 dd (1H *J*=6.3, 4.4 Hz, H<sub>4</sub>), 3.89-3.84 m (1H H<sub>5</sub>), 3.62-3.58 m (2H H<sub>2</sub>, H<sub>8a</sub>), 3.50-3.47 m (1H H<sub>8b</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 137.8 s (1C Ar), 137.7 s (1C Ar), 137.6 s (1C Ar), 134.8 d (1C C<sub>6</sub>), 128.5-127.7 d (15C Ar), 119.6 t (1C C<sub>7</sub>), 87.3 d (1C C<sub>4</sub>), 83.8 d (1C C<sub>3</sub>), 73.3 t (1C Bn), 72.4 t (1C Bn), 72.1 t (1C Bn), 68.3 t (1C C<sub>8</sub>), 64.2 d (1C C<sub>5</sub>), 60.9 d (1C C<sub>2</sub>)

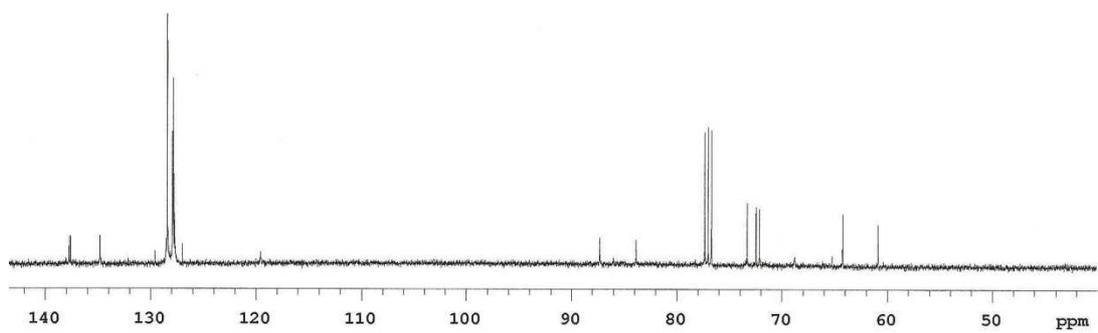
**MS:** 366 (M<sup>+</sup> -63; 1.91), 354 (4), 353 (13), 352 (2), 337 (6), 322 (11), 189 (3), 160 (7), 154 (8), 105 (5), 91 (100), 57 (9) m/z

**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 3050 (w), 2985 (m), 2926 (m), 2861 (m), 1602 (w), 1453 (s), 1290 (s), 1094 (s) cm<sup>-1</sup>

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +7.78 (C=0.37; CHCl<sub>3</sub>)**

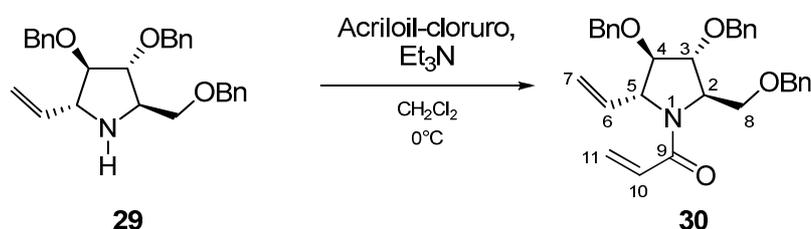


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**Sintesi del (2R, 3R, 4R, 5R)- 3,4-Dibenzilossi-2-benzilossimetil-5-vinil-1-acriloil-pirrolidina (30)**



Ad una soluzione di **29** (260 mg, 0.60 mmol) in 6 ml di DCM anidro si aggiungono sotto agitazione, in atmosfera di azoto e a 0°C Et<sub>3</sub>N (125.9 µl, 0.91 mmol) e acriloil cloruro (59 µl, 0.73mmol). la miscela è lasciata sotto agitazione per 24 ore. Una TLC di controllo (EP:AcOEt 1:1) evidenzia ancora il prodotto di partenza (R<sub>f</sub> =0.24) ma anche la presenza del nuovo prodotto (R<sub>f</sub>=0.72). Si aggiungono altri 59 µl di Et<sub>3</sub>N e 24.6 µl di Acriloil cloruro a 0°C e la miscela viene lasciata sotto agitazione per altre 10 ore. Una seconda TLC di controllo evidenzia la scomparsa del prodotto di partenza e la presenza del nuovo prodotto. Si aggiungono 10 ml di acqua e si estrae con DCM (3 x 5 ml). Il solvente viene evaporato a pressione ridotta. Si ottiene il prodotto con una resa quantitativa (301.7 mg, 0.62 mmol).

**Analisi Elementare:** C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>

**PM:** 483.59 g/mol

Calcolato: **N** 2.90%, **C** 76.99%, **H** 6.88%

Trovato: **N** 2.53%, **C** 74.46%, **H** 7.19%

## Parte sperimentale

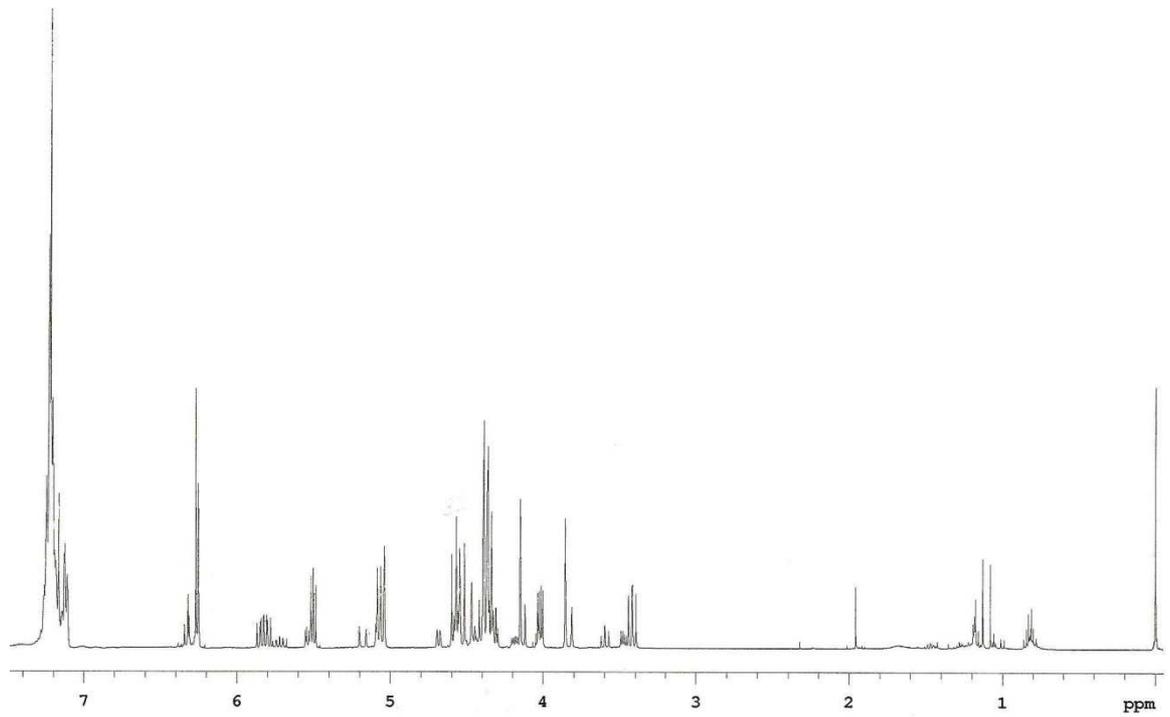
**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.35-7.15 m (15H Ar), 6.23 d (2H H<sub>11a</sub>, H<sub>11b</sub>), 5.85-5.48 m (1H H<sub>6</sub>), 5.55-5.50 dd (1H H<sub>10</sub>), 5.10-5.00 m (2H H<sub>7a</sub>, H<sub>7b</sub>), 4.60-4.53 m (2H H<sub>3</sub>+H<sub>5</sub>), 4.50-4.23 m (6H Bn), 4.17 s (1H H<sub>4</sub>), 4.00 m (1H H<sub>5</sub>), 3.82 s (1H H<sub>8a</sub>), 3.40 m (1H H<sub>8b</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 165.2 s (1C C<sub>9</sub>), 137.3 s (1C C<sub>6</sub>), 129.4 s (1C C<sub>10</sub>), 1228.4-127.1 m (1C C<sub>11</sub>), 116.5 s (1C C<sub>7</sub>), 87.7 s (1C C<sub>4</sub>), 80.4 s (1C C<sub>3</sub>), 73.0-70.9 m (3C Bn), 67,8 s (1C C<sub>5</sub>), 67.4 s (1C C<sub>8</sub>), 63.3 s (1C C<sub>2</sub>)

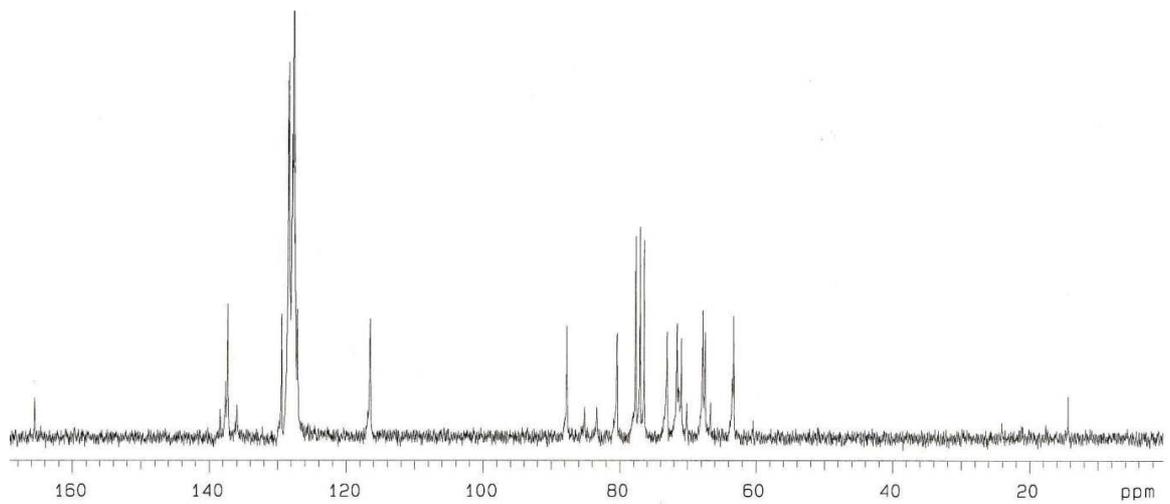
**MS:** 392 (M<sup>+</sup> -91; 8.57), 362 (3), 180 (5), 164 (4), 92 (9), 91 (100), 65 (5), 55 (19) m/z

**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 3010 (m), 2925 (w), 2866 (w), 1646 (s), 1609 (m), 1427 (s), 1094 (s) cm<sup>-1</sup>

$[\alpha]_D^{25} = +4.06$  (C=0.54; CHCl<sub>3</sub>)

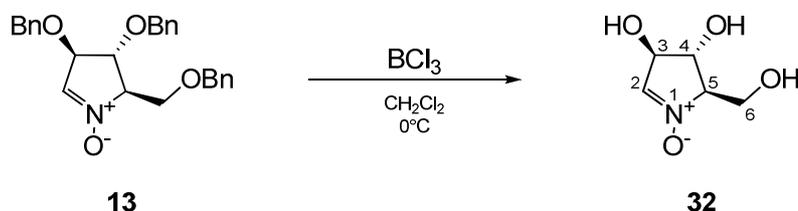


$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



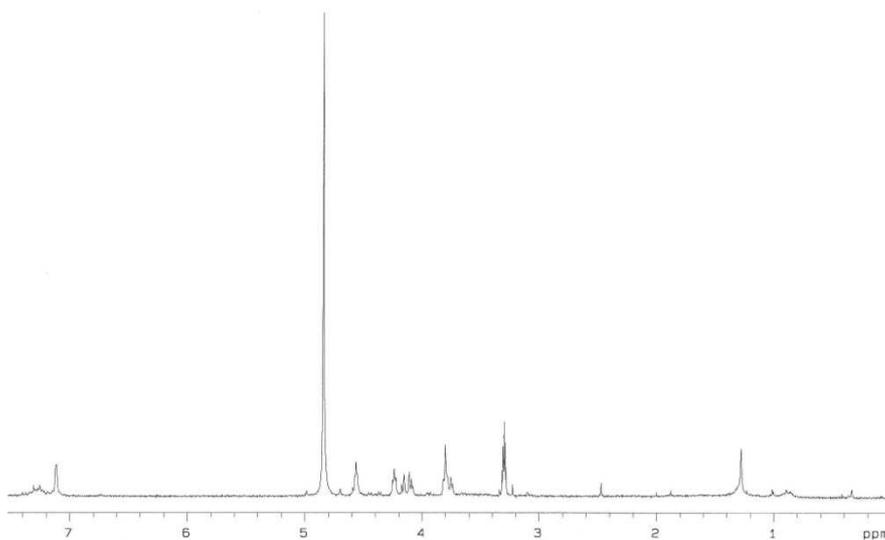
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**Sintesi del (3R, 4R, 5R)-3,4-idrossi-5-idrossimetil-1-pirrolina-N-ossido (32)**



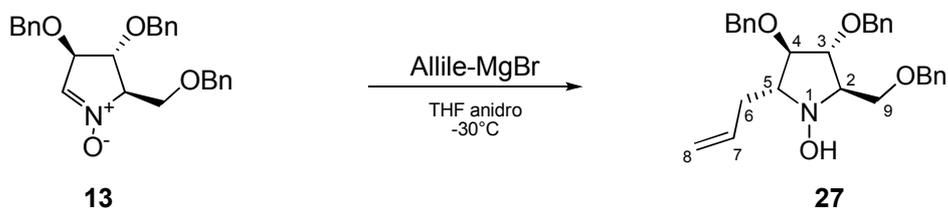
Ad una soluzione di **13** (52 mg, 0.12 mmol) in 10 ml di DCM anidro si aggiunge  $\text{BCl}_3$  1 M (1.08 ml, 1.08 mmol) alla temperatura di  $0^\circ\text{C}$ . La miscela viene lasciata sotto agitazione per 24 ore a temperatura ambiente. Una TLC di controllo (DCM:AcOEt 5:1) evidenzia la scomparsa del prodotto di partenza ( $R_f = 0.45$ ) e la presenza del nuovo prodotto ( $R_f = 0.1$ ). Si forma un precipitato marrone chiaro che viene sciolto in MeOH. Alla soluzione viene aggiunta la resina Ambersep 900 OH e viene lasciata sotto agitazione per 1 ora. Dopo filtrazione, il solvente viene evaporato a pressione ridotta. Si ottiene il prodotto con una resa del 63%.

**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  7.1 s (1H  $\text{H}_2$ ), 4.56 m (1H  $\text{H}_3$ ), 4.25 m (1H  $\text{H}_4$ ), 4.11 m (1H  $\text{H}_5$ ), 3.80 m (2H  $\text{H}_{6a}$ ,  $\text{H}_{6b}$ )



**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )**

**Sintesi del (2R, 3R, 4R, 5R)- 3,4-Dibenzilossi-2-benzilossimetil-5-allil-1-idrossi-pirrolidina (27)**



Ad una soluzione di Nitrone **13** (504.4 mg, 1.21 mmol) in 5 ml di THF anidro (soluzione 0.5 M) si aggiunge goccia a goccia, sotto agitazione, in atmosfera di azoto e a  $-30^{\circ}\text{C}$ , una soluzione 2 M di allil-magnesiobromuro in THF (0.906 ml, 1.81 mmol). La miscela viene lasciata sotto agitazione e in atmosfera di azoto per 1 ora. Una TLC di controllo (EP:AcOEt 3:1) evidenzia la scomparsa del prodotto di partenza ( $R_f=0.12$ ) e la presenza del nuovo prodotto ( $R_f=0.6$ ).

Si aggiungono 5 ml di soluzione satura di  $\text{NaHCO}_3$  e si estrae con AcOEt (3 x 10 ml). L'estratto organico viene evaporato a pressione ridotta. Il composto ottenuto è stato purificato con colonna cromatografica (EP:AcOEt 3:1) ottenendo una resa del 54%. Attraverso analisi  $^1\text{H-NMR}$  notiamo che oltre al prodotto desiderato esiste anche il suo stereoisomero; si procede ad una seconda purificazione con colonna cromatografica ottenendo 105.1 mg di **27** e 102.8 mg di miscela dei due stereoisomeri.

**Analisi Elementare:**  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_4$

**PM:** 459.57 g/mol

Calcolato: **N** 3.05%, **C** 75.79%, **H** 7.24%

Trovato: **N** 2.80%, **C** 74.80%, **H** 7.88%

## Parte sperimentale

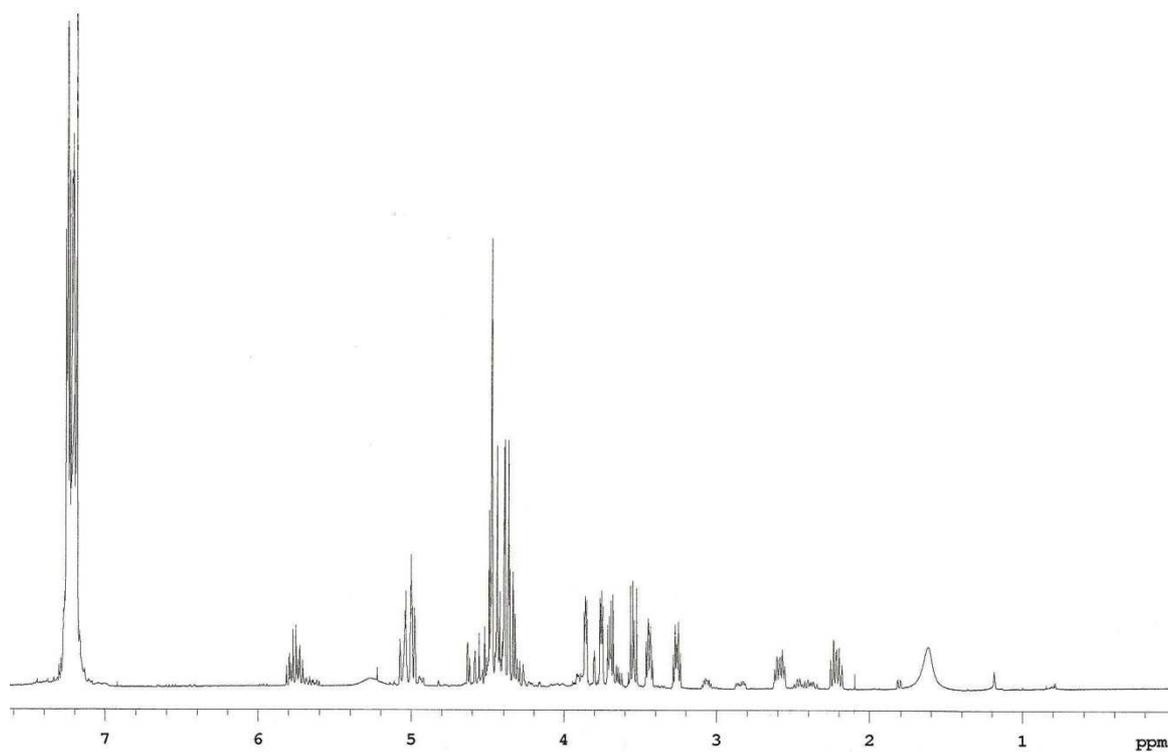
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.30-7.13 m (15H Ar), 5.81-5.71 m (1H H<sub>7</sub>), 5.10-4.94 m (2H H<sub>8a</sub>, H<sub>8b</sub>), 4.63-4.27 m (6H Bn), 3.86-3.85 dd (1H *J*=4.4 Hz, H<sub>3</sub>), 3.76-3.74 dd (1H *J*=5 Hz, H<sub>4</sub>), 3.71-3.67 dd (1H *J*= 6 Hz, H<sub>9a</sub>), 3.56-3.52 dd (1H *J*= 6 Hz, H<sub>9b</sub>), 3.46-3.42 d (1H *J*= 11 Hz, H<sub>2</sub>), 3.28-3.24 br d (1H *J*= 9 Hz, H<sub>5</sub>), 2.62-2.55 m (1H H<sub>6a</sub>), 2.25-2.18 m (1H H<sub>6b</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 135.3 s (1C C<sub>7</sub>), 128.1-127.4 d (18C Ar), 116.8 s (1C C<sub>8</sub>), 85.2 s (1C C<sub>4</sub>), 84.0 s (1C C<sub>3</sub>), 73.2 s (1C C<sub>2</sub>), 71.5 s (1C C<sub>5</sub>), 32.6 s (1C C<sub>6</sub>)

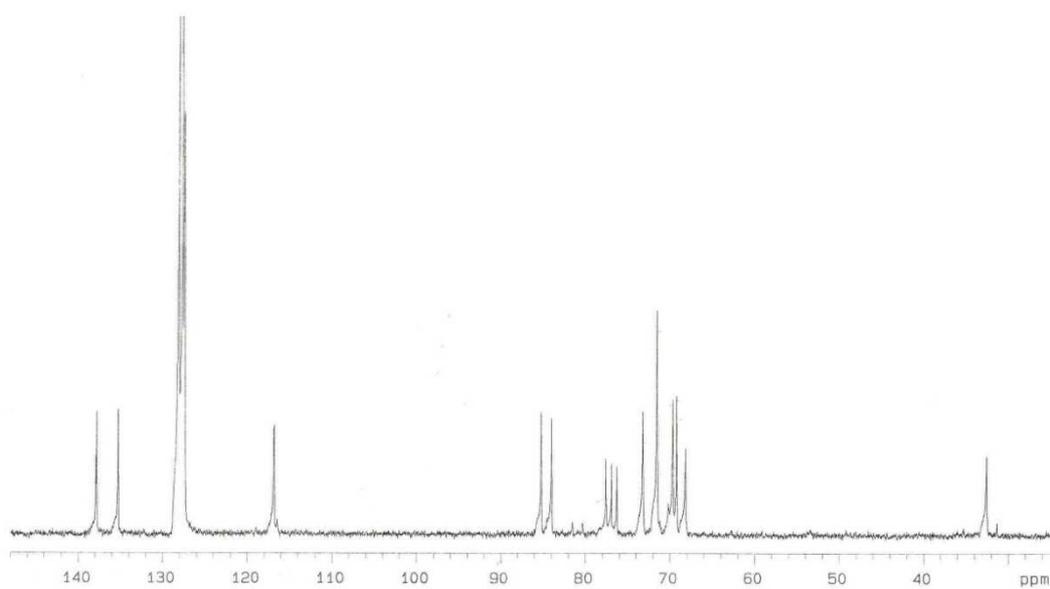
**MS:** 440 (M<sup>+</sup> -19;1.73), 418 (19), 338 (2), 91 (100) m/z

**IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** 3600 (w), 3075 (m), 3030 (m), 2924 (s), 2864 (s), 1094 (s) cm<sup>-1</sup>

$[\alpha]_D^{25} = -18.9$  (C=0.6; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

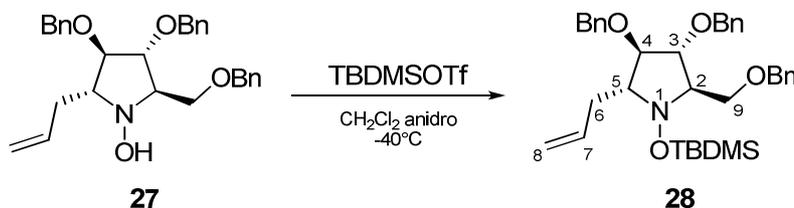


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**Sintesi del (2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-Dibenzilossi-2-benzilossimetil-1-{{tert-butil (dimetil)silil} ossi}-5-allil pirrolidina (28)**



Ad una soluzione di **27** (100 mg, 0.217 mmol) in 1.1 ml di DCM anidro si aggiungono sotto agitazione, in atmosfera di azoto e a 0°C, lutidina (76 µl, 2.844 mmol) e a -40°C TBDMSOTf (120 µl, 0.522 mmol). La miscela viene lasciata sotto agitazione per 24 ore. Una TLC di controllo (DCM:AcOEt 10:1) evidenzia la scomparsa del prodotto di partenza ( $R_f = 0.8$ ) e la presenza del nuovo prodotto ( $R_f = 0.65$ ). Il solvente viene evaporato a pressione ridotta. Si ottiene una resa quantitativa (128 mg, 0.223 mmol). Il composto **28** si degrada in colonna, non è quindi possibile una purificazione del prodotto.

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.31- 7.26 m (15H Ar), 5.71 m (1H H<sub>7</sub>), 4.84-4.39 m (7H Bn+H<sub>8a</sub>), 4.45 m (1H H<sub>8b</sub>), 4.10-3.87 m (2H H<sub>3</sub>+H<sub>4</sub>), 2.52 s (1H), 1.89 d (1H), 1.67 s (2H), 1.26 s (2H), 0.87 s (9H t-Bu), 0.07 m (6H 2Me)