



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Scuola di
Scienze Matematiche
Fisiche e Naturali

Corso di Laurea in Chimica
Curriculum Tecnologie Chimiche

Sintesi di Composti Eterociclici Mediante Catalisi dell'Oro

Synthesis of Heterocyclic Compounds Through Gold Catalysis

Relatore

Prof. Ernesto Giovanni Occhiato

Correlatore

Dina Scarpi

Candidato

Cosimo Neri

Anno Accademico 2014/2015

I. INTRODUZIONE

1. Il Ruolo dei 2-ciclopentenoni
2. La Reazione Nazarov
3. Catalisi con Au(I)
4. Sintesi di Azaeterocicli Ciclopentafusi
5. Scopo dell'Elaborato

II. Risultati e Discussione

III. Conclusioni

IV. Parte Sperimentale

V. Riferimenti

I. INTRODUZIONE

1. Il ruolo dei 2-ciclopentenoni

La chimica organica ha avuto ed ha tutt'oggi un ruolo fondamentale nello sviluppo di nuovi farmaci. In particolar modo, l'identificazione e la sintesi di nuovi composti organici di origine naturale e analoghi di questi costituisce ancora un ramo di grande rilievo ed interesse per lo sviluppo di molecole farmacologicamente attive, come nuovi antitumorali, antibiotici, antimalarici, ecc. Nella fattispecie, la presenza della struttura 2-ciclopentenonica come parte costituente di molti composti organici naturali, tra i quali sistemi eterociclici ciclopentafusi o riconducibili ad essi (Figura 1), è stata di forte stimolo per individuare nuove vie sintetiche che permettessero di produrre tali molecole in modo efficace, con un'ampia gamma di sostituenti e controllandone la stereochimica.^[1]

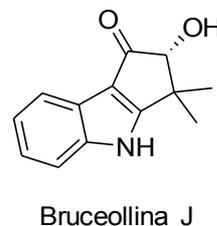
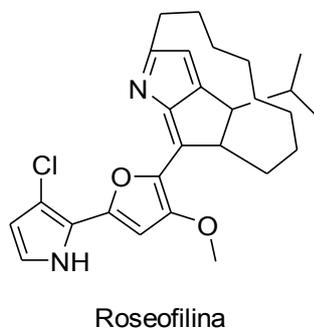
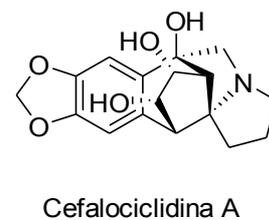
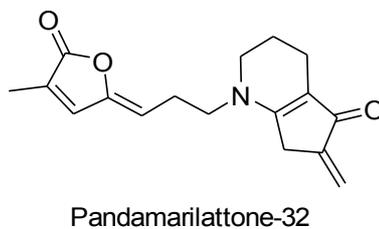
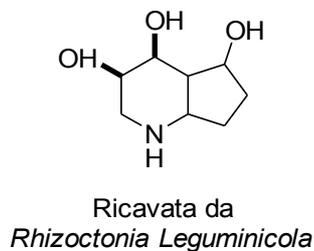
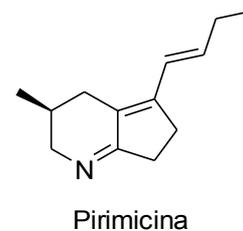
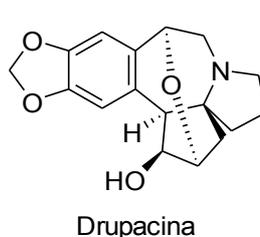
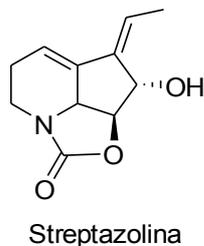
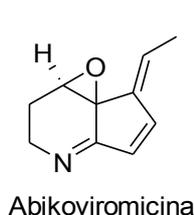


Figura 1: Azaeterocicli ciclopentafusi dotati di attività biologica che presentano strutture riconducibili al 2-ciclopentenone^[2]

Per questo motivo la possibilità di sintetizzare tali molecole in modo sempre più efficace è un obiettivo importante sia per ottenere molecole di interesse chimico-farmaceutico sia per avere *building block* utili nella sintesi di strutture più complesse che necessitano spesso di un numero elevato di passaggi con costi spesso non sostenibili per la produzione su larga scala. Rilevante è la presenza della struttura 2-ciclopentenonica nelle prostaglandine, molecole dotate di importanti azioni biologiche tra le quali la mediazione locale della risposta cellulare a differenti stimoli.^{[3][4]}

La struttura 2-ciclopentenonica, grazie alla presenza del gruppo carbonilico e dell'insaturazione, è soggetta ad un gran numero di reazioni. Il gruppo carbonilico rende la molecola suscettibile di riduzione e di attacchi da parte di nucleofili forti e deboli (quest'ultimi tramite catalisi da parte di acidi di Lewis e di Brønsted). La presenza del doppio legame porta alla possibilità di effettuare tutte quelle reazioni tipiche degli alcheni quali le addizioni, le ossidazioni, la formazione di epossidi, la rottura ossidativa e altre ancora. Inoltre la posizione allilica può subire sostituzione radicalica. Il gruppo carbonilico α,β -insaturo (sistema coniugato alchene-chetone, caratterizzante i composti detti enoni) permette inoltre di effettuare cicloaddizioni di Diels-Alder e reazioni di addizione coniugata (figura 2).

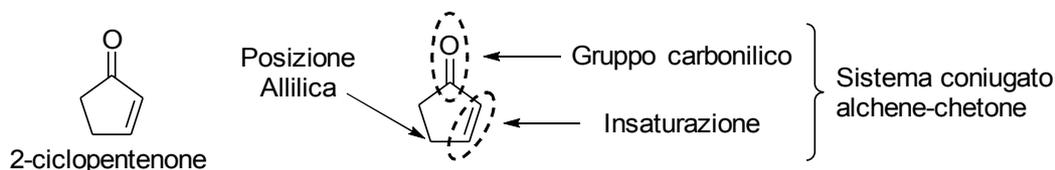
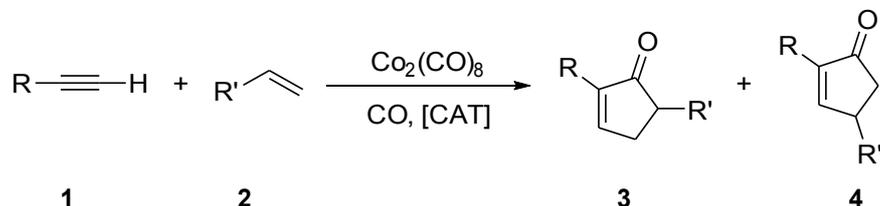


Figura 2

La sintesi della struttura 2-ciclopentenonica è stata largamente studiata, dato che la letteratura ci offre una gran quantità di vie sintetiche percorribili. Tra queste figurano le cicloaddizioni, reazioni pericicliche nelle quali due molecole contenenti insaturazioni si combinano con la formazione di un addotto ciclico. Una di queste è la reazione di Pauson-Khand, una reazione [2+2+1] tra un alchino **1**, un alchene **2** e il monossido di carbonio catalizzata da $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ e monossido di carbonio la quale porta alla formazione di strutture 2-ciclopentenoniche **3** e **4** (schema 1).^[5]

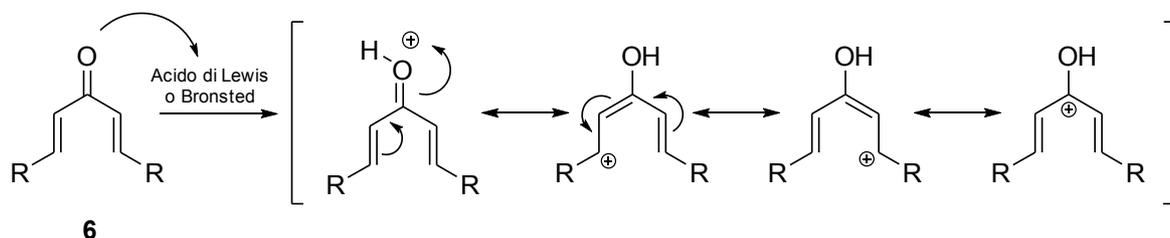


Schema 1

La struttura 2-ciclopentenonica può essere sintetizzata utilizzando un substrato ciclico già formato facendo affidamento a reazioni come l'ossidazione del 2-ciclopentanololo o a reazioni di eliminazioni di acqua o acidi alogenidrici da ciclopentanoni alfa o beta sostituiti. La letteratura ci offre inoltre reazioni di recente sviluppo, tra le quali la conversione del furfurale tramite idrogenazione in soluzione acquosa con un catalizzatore a base di Cu-Co ^[6] e la deidrogenazione ossidativa del ciclopentanololo ^[7]

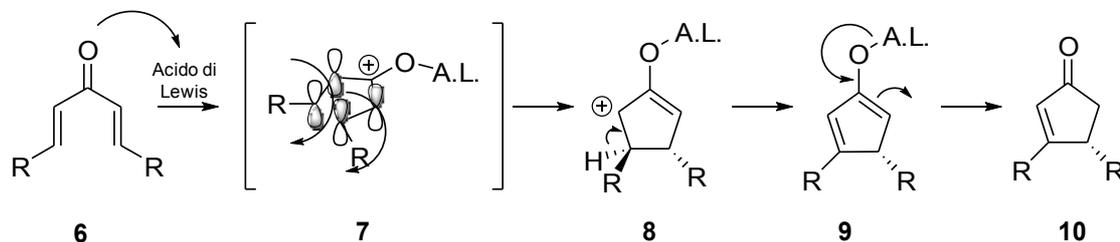
2. La reazione Nazarov

La reazione di ciclizzazione di Nazarov, uno dei metodi più importanti per la sintesi di sistemi ciclopentenici, è stata oggetto di studio di questa tesi. Essa fu scoperta dal chimico russo Ivan Nikolaevich Nazarov nel 1941. Nazarov scoprì che un chetone α,β -insaturo **6** ciclizza, in condizioni acide, formando un derivato del ciclopentenone attraverso un intermedio cationico 3-idrossipentadienilico (Schema 1).^{[8][9]}



Schema 1: Attivazione del chetone attraverso un acido generico, con formazione del catione pentadienilico

Dallo schema 1 si vede come l'ambiente acido attivi il sistema π coniugato necessario per la reazione, in cui uno dei cinque orbitali 2p è libero (rendendola, per definizione, una ciclizzazione 4π). Il meccanismo di reazione, nella variante classica, è illustrato nello schema 2.^[10]



Schema 2: Reazione di Ciclizzazione Nazarov Classica

Nello schema 2 si vede l'intermedio di reazione ciclizzare con modalità conrotatoria 7 ma la ciclizzazione con modalità disrotatoria è altrettanto possibile (variante non mostrata in figura). La stereospecificità dell'elettrociclizzazione è controllata dal modo in cui viene somministrata l'energia necessaria, ovvero tramite calore o quanti di luce. La reazione decorre rispettivamente con ciclizzazione conrotatoria o disrotatoria, secondo le regole di Woodward-Hoffman.^{[11][12]}

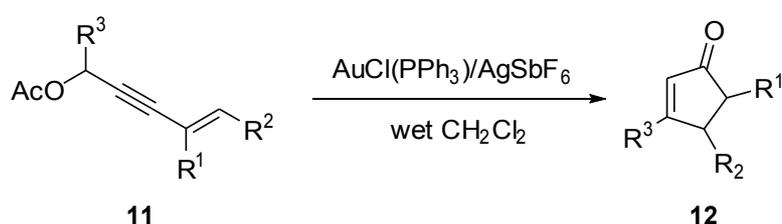
3. La catalisi con Au(I)

Fra i vari approcci possibili per ottenere i sistemi 2-ciclopentenonici, la reazione Nazarov si colloca fra le reazioni più importanti e versatili in quanto il catione pentadienilico 4π può essere generato non solo da classici dienoni ma anche da una grande varietà di processi e substrati non convenzionali tra cui figurano le trasformazioni catalizzate da oro. L'oro ($_{79}\text{Au}$) è un metallo di transizione appartenente al gruppo IB della tavola periodica, detto anche gruppo dei metalli nobili e, nonostante sia uno degli elementi meno reattivi della tavola periodica, le sue applicazioni nel mondo della chimica si stanno ampliando sempre più. Specialmente nella realtà della chimica organica, l'oro e i suoi complessi si annoverano fra i catalizzatori metallici più studiati nel XXI secolo.^[13] Rachel Broome scrive in un suo compendio che i complessi solubili di oro sono dei catalizzatori altamente efficienti per la funzionalizzazione di legami multipli e promuovono l'addizione nucleofila su sistemi π . Il meccanismo di reazione di questo tipo di ciclizzazioni non ha ancora sufficiente evidenza sperimentale diretta per poterlo descrivere con certezza, ma si sospetta che il meccanismo coinvolga l'attacco della sfera elettronica esterna di un nucleofilo sul substrato elettrofilo del complesso cationico di oro.^[14] I complessi di Au(I) sono leganti bidentati, diamagnetici e possiedono 14 elettroni nel guscio esterno. Essi esistono come addotti LAuX dove il ligando "L" previene la riduzione dell'Au(I) a oro metallico ed X è un alogenuro.

Le reazioni possono essere catalizzate da parte dell'oro in due modi differenti, ovvero attraverso una catalisi eterogenea o omogenea. La sostanziale differenza fra le due è che nella prima i reagenti e i catalizzatori si trovano in due fasi diverse mentre nella seconda il catalizzatore è solubilizzato nel solvente. I complessi LAuX devono essere attivati per poter generare il catione elettrofilo Au^+ . Per fare ciò bisogna effettuare una *nucleophilic abstraction* con reagenti appositi tra cui i triflati di rame e di argento, mentre per aumentare la selettività del catalizzatore omogeneo possono essere aggiunti dei leganti ad elevato ingombro sterico.^{[15][16]}

4. Sintesi di azaeterocicli ciclopentafusi

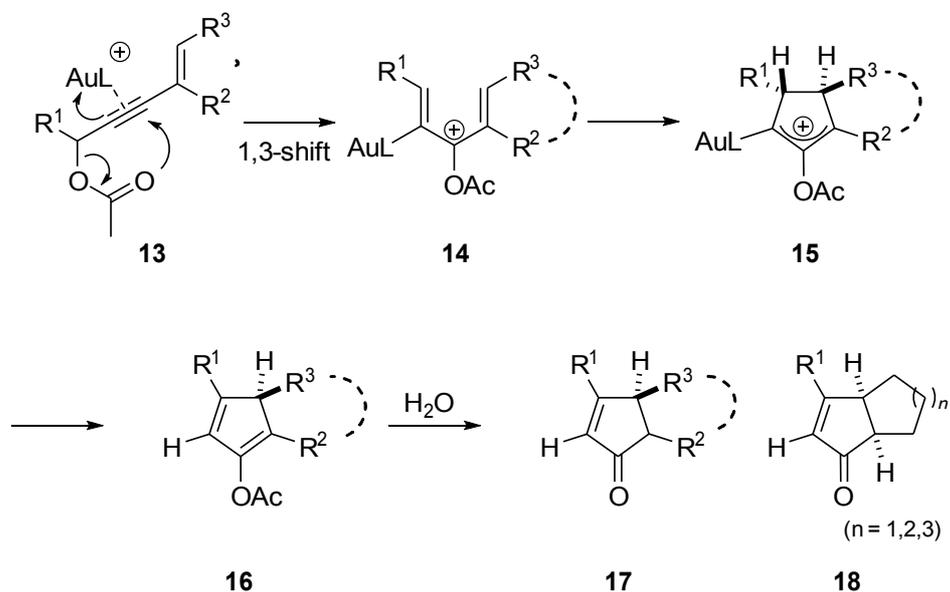
I sali di oro sono conosciuti per essere degli ottimi catalizzatori per promuovere l'attacco nucleofilo su alchini, alcheni e alleni e proprio per questo motivo sono stati scelti come catalizzatori nella sintesi di azaeterocicli ciclopentafusi. Zhang et al. hanno visto come i sali di oro quali $\text{Ph}_3\text{PAuSbF}_6$ riescano a promuovere la formazione di ciclopentenoni **12** utilizzando un eninil estere **11** come substrato (Schema 3).^[17]



Schema 3

Noi siamo partiti da questo risultato per indagare la fattibilità della reazione nel caso in cui al posto dei sostituenti R^1 e R^2 ci fosse un eterociclo insaturo. Nella versione originale, gli esteri propargilici opportunamente assemblati sono particolarmente utili come substrati nella reazione Nazarov, in quanto la migrazione del gruppo carbossilico catalizzata dal metallo di transizione in una delle due posizioni insature porta alla formazione di cationi pentadienilici. In particolar modo, i 5-acetilossi-1,3-enini **13** in condizioni estremamente blande incorrono in un riarrangiamento sigmatropico [3,3] catalizzato da Au(I) a cationi pentadienilici **14** i quali, dopo la reazione di Nazarov e la protodeaurazione danno come prodotto ciclopentadieni **16** sostituiti con un gruppo acetilossi. L'idrolisi di quest'ultimi porta all'ottenimento dei ciclopentenoni desiderati **17**.

Questa strategia fornisce carbacicli ciclopentafusi **18** in cui il doppio legame eninico è interno ad un anello a 5, 6 o 7 atomi (schema 4).^[18]



Schema 4

5.Scopo dell'elaborato

L'interesse nella sintesi di eterocicli ciclopentafusi tramite la reazione di Nazarov ci ha spinto ad indagare se la reazione mostrata nello schema 4 potesse essere utilizzata per ottenere tali composti utilizzando al posto dei sostituenti R^2 e R^3 un sistema eterociclico con un doppio legame interno che permetta di effettuare la ciclizzazione. Se la sequenza sintetica scelta dovesse avere esito positivo si avrebbe un nuovo approccio alla sintesi di strutture molecolari come piperidine, pirrolidine e azepani pentannulati, alcune delle quali già sintetizzate in passato attraverso varianti della reazione Nazarov. In particolare, ci interessava verificare come l'ingombro sterico da parte di gruppi funzionali potesse interferire con la reazione di ciclizzazione. In questo lavoro abbiamo studiato l'effetto di un metile in posizione 3 (R^1 , Figura 3), che porterebbe ad un atomo a testa di ponte quaternario, sulla reazione di Nazarov. Il primo obiettivo del nostro studio è stato quindi quello di sintetizzare il composto **19** sul quale effettuare la reazione Nazarov (figura 3).^{[19][20]}

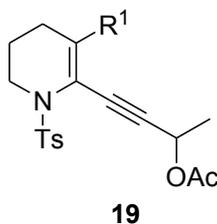
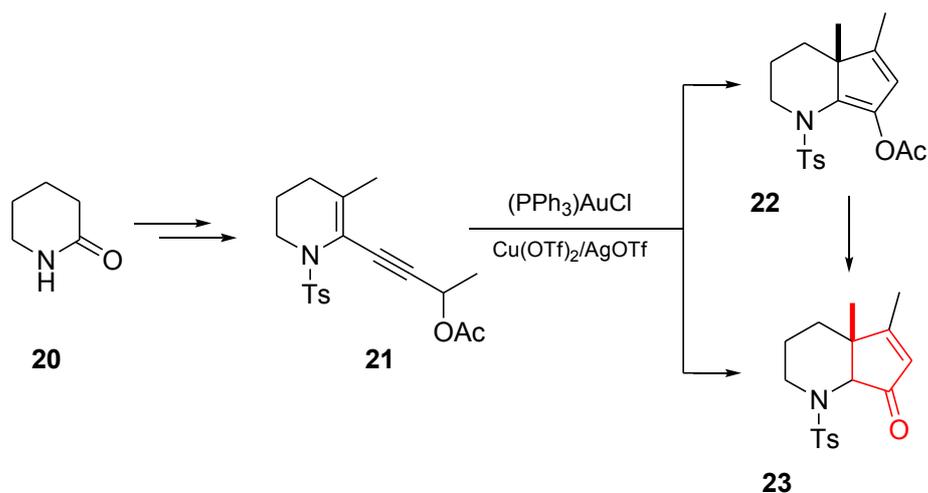


Figura 3

Tra i derivati piperidinici si è scelto di usare il δ -valerolattame **20** (nome che indica il piperidin-2-one) come substrato di partenza. Una volta ottenuto il composto **21** si effettua la reazione Nazarov catalizzata dal trifenilfosfina oro cloruro ed un sale d'argento che dovrebbe portare sia al composto desiderato **23** che all'acetato **22**. Quest'ultimo dovrebbe essere poi facilmente trasformato in **23** tramite un'idrolisi in ambiente acido (schema 5).



Schema 5

La possibilità di ampliare le nostre conoscenze riguardo l'influenza dell'ingombro sterico sui riarrangiamenti [3,3] catalizzati da oro è di notevole importanza e la prospettiva di funzionalizzare ulteriormente i prodotti qui mostrati, utilizzando un'ampia gamma di sostituenti in posizione 3, permetterebbe di ottenere molecole di notevole interesse biologico e farmacologico e verificare quali catalizzatori a base di Au(I) possano rendere praticabile la via sintetica da noi scelta.

Come abbiamo visto precedentemente la presenza di un sostituito in posizione 3 rispetto all'atomo di azoto porta alla formazione di un centro stereogenico quaternario. Dal momento che un gran numero di reazioni biochimiche che hanno luogo negli organismi viventi coinvolgono composti chirali (enzimi, recettori cellulari, ecc.), le molecole recanti uno o più centri stereogenici svolgono un ruolo di fondamentale importanza in molti processi biologici e in molte proprietà farmacologiche e biologiche dei composti organici. Di molti farmaci chirali esistenti, infatti, è stato scoperto che solo uno dei due enantiomeri possiede l'attività farmaceutica desiderata. L'altro enantiomero possiede un'attività notevolmente inferiore e in taluni casi si manifesta come un costituente inutile, spesso persino dannoso. Qui citiamo il caso tristemente famoso del farmaco talidomide **24** e **25** (figura 4), un sedativo-ipnotico il cui utilizzo, somministrato come racemo (ovvero una miscela 1:1 dei due enantiomeri R ed S), fu di uso comune negli anni Sessanta. Noti sono migliaia di casi di bambini affetti da neuropatologie causate dall'enantiomero teratogeno S **24**, nati da donne che durante la gravidanza assunsero il suddetto farmaco.^[21]

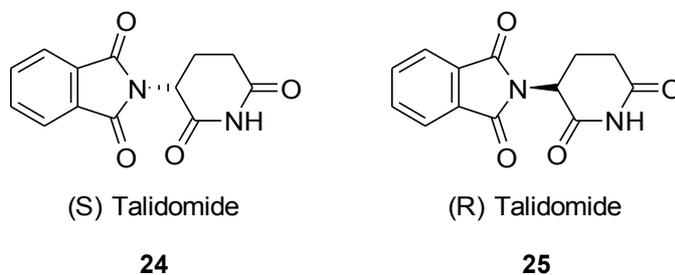


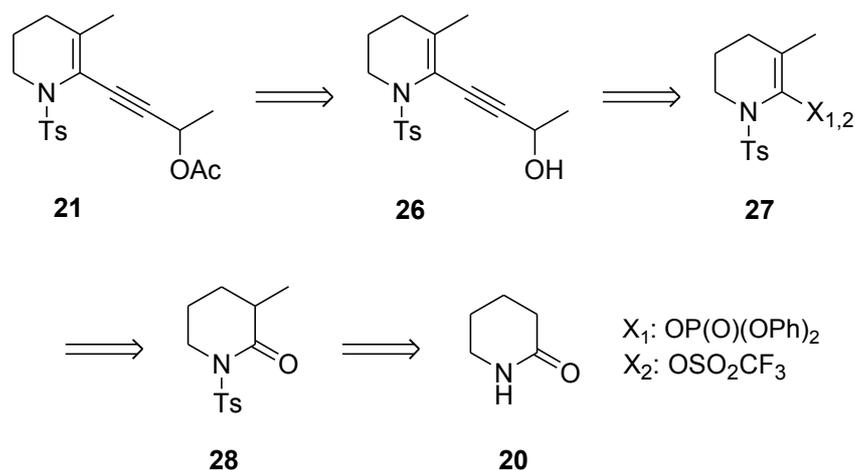
Figura 4

Da qui la conseguente necessità, in futuro, di riuscire ad ottenere un prodotto enantiopuro attraverso la catalisi dell'oro in presenza di leganti chirali, anche se ciò non sarà oggetto di questo tirocinio.

II. Risultati e Discussione

La prima parte del nostro lavoro si è concentrata sulla sintesi di derivati piperidinici sostituiti con una catena laterale propargilica. Da qui il substrato su cui abbiamo effettuato la ciclizzazione Nazarov catalizzata da Au(I).

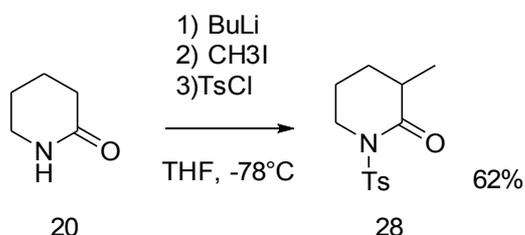
La retrosintesi nello schema 6 è stata proposta dal gruppo di ricerca presso il quale ho svolto il tirocinio. Essa consta di quattro passaggi che includono, partendo dal δ -valerolattame **20**, una metilazione e la protezione dell'eteroatomo in un solo passaggio ottenendo **28**. Successivamente, dopo la trasformazione in un elettrofilo (difenilclorofostato o trifluorometansolfonato **27**) abbiamo potuto effettuare il *cross-coupling* di Sonogashira col quale inserire una catena laterale propargilica (**26**). Tramite successiva acetilazione del composto **26** si ottiene il substrato necessario **21** per effettuare la reazione di ciclizzazione Nazarov (schema 6).



Schema 6

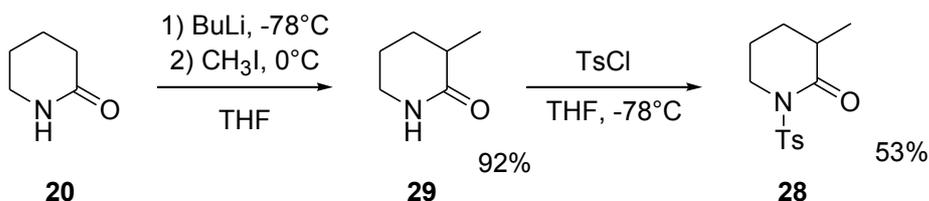
La prima reazione (schema 7) consiste in una deprotonazione del δ -valerolattame **20** con successiva metilazione in posizione 3 e protezione dell'eteroatomo *one pot*. Tramite due equivalenti di BuLi si deprotona, a -78°C in THF anidro precedentemente distillato, sia la posizione del carbonio α -carbonilico sia l'atomo d'azoto con formazione dell'enolato. Questa reazione in particolare necessita di essere svolta sotto atmosfera di N₂ e in condizioni anidre poiché il BuLi è un composto che reagisce con l'ossigeno e con l'acqua con formazione di LiOH. Il dianione così ottenuto è stato fatto reagire alla temperatura di 0°C con lo ioduro di metile con attacco selettivo sulla posizione 3 (il futuro metile a testa di ponte). Abbassando nuovamente la temperatura a -78°C si è protetto l'atomo di azoto aggiungendo 1 equivalente del cloruro di toside,

ottenendo così il prodotto **28** con una resa del 62%.



Schema 7

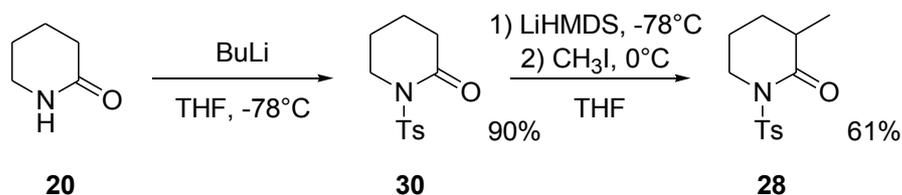
Il nostro gruppo di ricerca ha riscontrato dei problemi di riproducibilità in questo step nel momento in cui abbiamo variato la quantità di substrato **20** passando da 3 mmol a 6 mmol, pur mantenendo costanti gli altri parametri quali: temperatura, equivalenti dei reattivi, tempi e procedura eseguita. Le rese successive al cambio di quantitativo del substrato hanno oscillato fra il 25 e il 60%. Per cercare di ovviare a questo problema abbiamo scelto di effettuare la reazione mostrata nello schema 7 in due passaggi anziché effettuarla *one pot* (schema 8). Analogamente alla reazione mostrata in precedenza, abbiamo deprotonato il δ -valerolattame **20** utilizzando due equivalenti di butillitio, a -78°C in THF (tetraidrofurano) anidro e sotto atmosfera inerte. Successivamente si è scaldato, portando la temperatura a 0°C, ed abbiamo effettuato la metilazione ottenendo **29**. Subito dopo aver effettuato il *workup*, ed estratto con DCM (diclorometano), abbiamo protetto l'azoto col tosil cloruro ottenendo **28** con una resa del 53%.



Schema 8

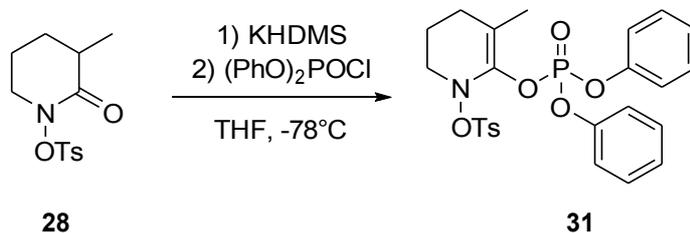
In seguito alla bassa resa ottenuta si è provato a cambiare il procedimento per ottenere **28** eseguendo prima la protezione e successivamente la metilazione in posizione 3. La prima reazione era già stata messa a punto dal nostro gruppo di ricerca, invece per la metilazione dovevamo cambiare la base poiché il BuLi avrebbe potuto effettuare l'attacco nucleofilo sul carbonile non più ammidico a causa del tosil, un gruppo protettore elettron attrattore. Per questo motivo si è utilizzato la LiHMDS (litio bis(trimetilsilil)ammide), una base forte non nucleofila, per ottenere l'enolo ed effettuare la metilazione. Come si evince dalle rese ottenute mostrate nello schema 9

questa procedura sintetica si è mostrata più efficace della precedente riuscendo ad avere una maggior conversione del δ -valerolattame **20** nel composto protetto e metilato **28**.



Schema 9

La reazione successiva consiste in una reazione fra il lattame protetto e metilato con il difenil fosforil cloruro $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ con la conseguente formazione del vinil fosfato **31**. Questa reazione si rende necessaria in quanto il *cross-coupling* di Sonogashira necessita la presenza di un gruppo elettrofilo per poter essere effettuata. La reazione è stata effettuata a -78°C sotto atmosfera di N_2 utilizzando KHMDS (potassio bis(trimetilsilil)ammide), una base ingombrata che forma l'enolato necessario per l'attacco elettrofilo (schema 10).



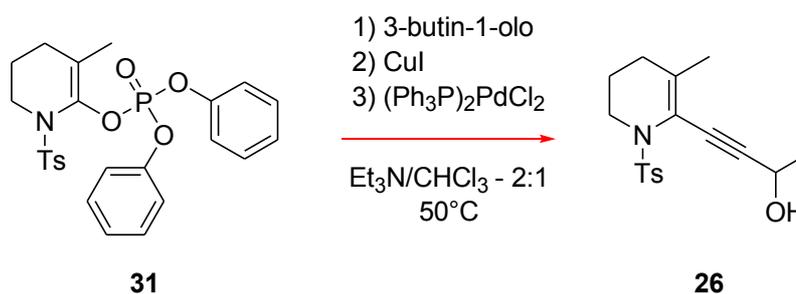
Schema 10

Il prodotto **31** così ottenuto si è mostrato sensibile agli ambienti acidi, che ne causano la degradazione, per questo motivo si sono rese necessarie delle procedure necessarie per avere la minor perdita di prodotto:

- 1) Il workup deve essere eseguito utilizzando solventi basici (nel nostro caso una soluzione di $\text{NaOH}_{(\text{acq.})}$ al 10%).
- 2) Le fasi organiche ottenute per estrazione devono essere anidificate con K_2CO_3 .
- 3) Se si effettua una purificazione su colonna cromatografica con gel di silice bisogna aggiungere l'1.5% di TEA (trietilenammina) all'eluente.
- 4) Il prodotto deve essere conservato nell'eluente, in atmosfera inerte e sotto refrigerazione.

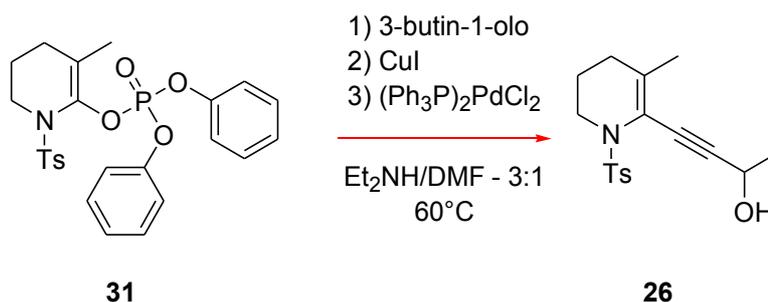
Sempre a causa della sua sensibilità il non è stato possibile caratterizzare il vinil fosfato

con spettri $^1\text{H-NMR}$ perché si decompone nel solvente da noi utilizzato (CDCl_3). Una volta ottenuto il composto **31** possiamo effettuare la reazione *cross coupling* di Sonogashira. La reazione fra il 3-butin-1-olo e il vinil fosfato ci permetterebbe di ottenere il substrato **26** su cui effettuare la reazione di ciclizzazione Nazarov catalizzata da oro(I). La reazione è stata condotta utilizzando una miscela 2:1 di trietilammina e cloroformio come solvente e i reagenti/catalizzatori sono stati aggiunti nell'ordine mostrato nello schema 11 dopodiché si è portato la temperatura a 50°C (schema 11).



Schema 11

Una volta purificato il grezzo di reazione su colonna cromatografica le analisi $^1\text{H-NMR}$ hanno mostrato come il *cross coupling* non fosse avvenuto. Gli spettri hanno evidenziato la presenza del ottan-3,5-dienin-2,7-diolo **32**, prodotto dalla dimerizzazione dell'alcol 3-butin-1-olo. In relazione al risultato ottenuto abbiamo variato il solvente e la temperatura, affidandoci ad una reazione simile effettuata in precedenza dal nostro gruppo di ricerca dove è stata usata una miscela 3:1 di $\text{Et}_2\text{NH}/\text{DMF}$ come eluente e alzando la temperatura a 60°C (schema 12).



Schema 12

Anche in questo caso la reazione non è andata a buon fine e un'ulteriore analisi $^1\text{H-NMR}$ ha evidenziato la presenza del dimero ottan-3,5-dienin-2,7-diolo **32**, il fosfato di partenza **31** e il lattame **28** derivante dall'idrolisi di **31**. (figura 5)

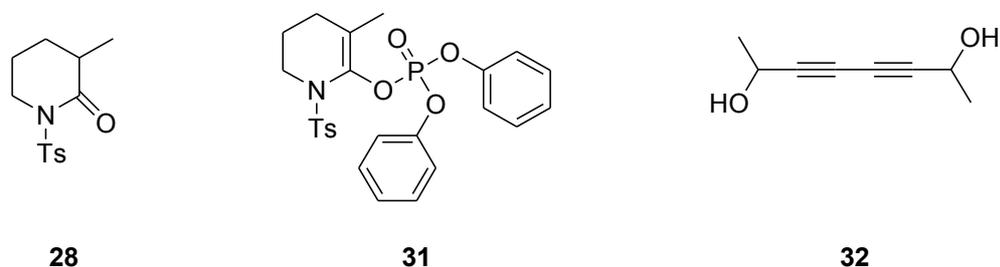
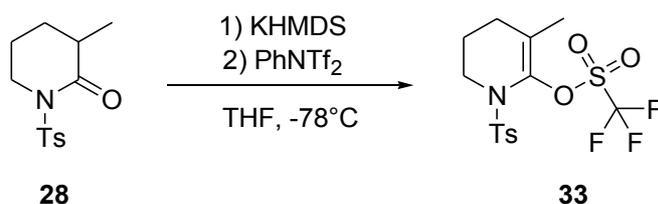


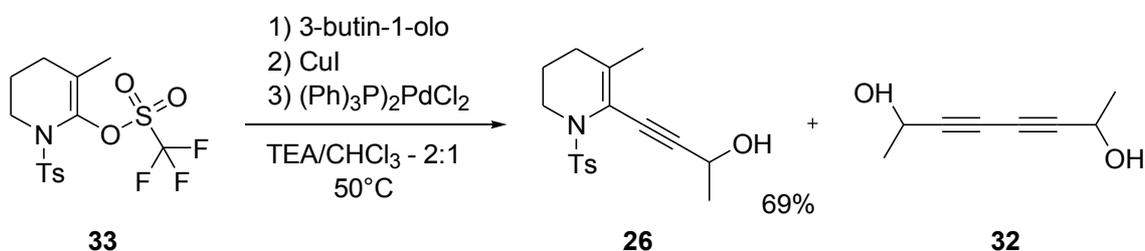
Figura 5

A causa dei risultati ottenuti si è scelto di utilizzare il gruppo trifluorometansolfonato (abbreviato “triflato”) come elettrofilo nella reazione di accoppiamento di Sonogashira, noto per essere più reattivo rispetto al difenilfosfato. Nella fattispecie abbiamo utilizzato la *N*-fenil-trifilimide (abbreviato PhNTf₂) e la KHMDS alla temperatura di -78°C in THF ottenendo **33** con una resa dell’86%. (schema 13)



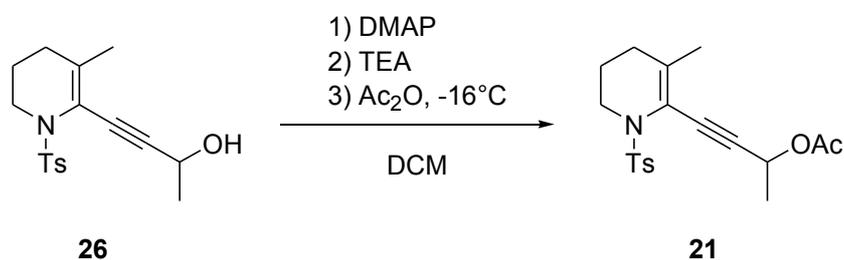
Schema 13

Una volta ottenuto il composto **33** con una buona resa (riferita al prodotto ottenuto dopo purificazione su colonna cromatografica) abbiamo eseguito il *cross coupling* utilizzando la stessa procedura per la reazione mostrata nello schema 11, a 50°C con Et₂N/CHCl₃. Questa reazione ha portato alla formazione dell’enino **26** con una resa del 69% , relativa al prodotto purificato. L’analisi degli spettri ¹H-NMR ha evidenziato la presenza del dimero **32** in tracce (schema 14).



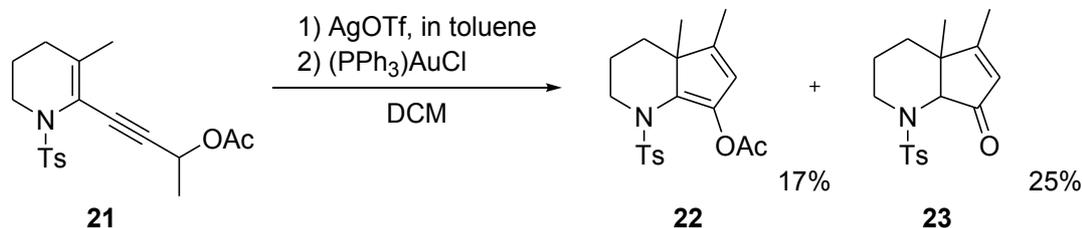
Schema 14

L'ultimo passaggio prima di avere il substrato necessario per effettuare la reazione di ciclizzazione Nazarov è l'acetilazione dell'enino **26**. La reazione è stata condotta con anidride acetica, dimetilamminopiridina e trietilenammina utilizzando diclorometano anidro come solvente. Prima di aggiungere l'anidride acetica si porta con un bagno la temperatura a $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ con la miscela frigorifera NaCl e ghiaccio. La reazione ha portato alla formazione del composto acetato **21** con una resa dell'85% (Schema 15).



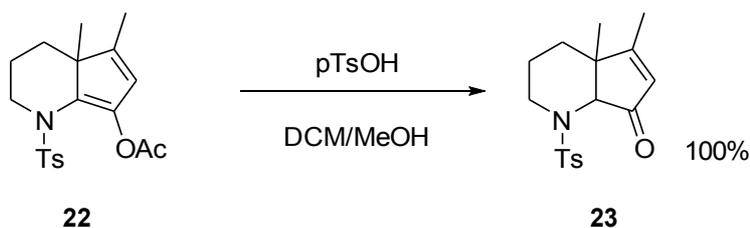
Schema 15

Il gruppo di ricerca presso il quale ho svolto il tirocinio ha precedentemente investigato quali sono i migliori catalizzatori a base di oro per la reazione Nazarov. In particolare è stata verificata l'efficacia del (PPh₃)AuCl attivato da AgOTf, AgBF₄, AgNTf₂·ACN, AgSbF₆ e Cu(OTf)₂. Da qui la nostra scelta dei catalizzatori utilizzati per effettuare la ciclizzazione sull'enino acetato **21**. Il primo tentativo è stato effettuato con l'utilizzo del (Ph₃P)AuCl (al 5% in mol) e AgOTf (al 5% in mol) in DCM come solvente. Tramite TLC abbiamo monitorato la reazione notando che già dopo 45' non si osservava più la conversione del substrato, ancora presente nell'ambiente di reazione, in prodotto. A seguito di queste osservazioni si è deciso di effettuare un'ulteriore aggiunta di catalizzatori (Ph₃P)AuCl (al 5% in mol) e AgOTf (al 5% in mol), alzando la temperatura a 55°C. Infine abbiamo effettuato il *workup* e purificato il grezzo di reazione tramite colonna cromatografica. L'analisi ¹H-NMR ha evidenziato la presenza dell'acetato intermedio **22** e il prodotto Nazarov **23** ottenuti rispettivamente con una resa del 17% e 25%. Oltre ai composti **22** e **11** abbiamo recuperato una gran quantità di substrato non reagito (pari al 28%) e una frazione di un composto non identificato attribuibile ad un prodotto di decomposizione del composto di partenza (schema 17).



Schema 17

Nonostante si sia ottenuta una bassa resa di reazione rispetto al composto **23** e al contempo si sia formato l'acetato **22** con una resa comparabile, questa reazione ci ha mostrato che la via sintetica da noi scelta è percorribile, seppur migliorabile. Ho poi effettuato un'idrolisi dell'acetato **22** per convertirlo nel prodotto **23** utilizzando una quantità catalitica di acido p-toluensolfonico, in una miscela di DCM (diclorometano) e MeOH in rapporto 1:1. Dopo 18 h ho ottenuto una conversione quantitativa. (schema 18).



Schema 18

Allo scopo di incrementare la resa del prodotto Nazarov **23** si è deciso di cambiare il solvente in modo da poter innalzare la temperatura a 80°C, sperando di privilegiare la formazione del prodotto **23** rispetto alla reazione competitiva che porta alla formazione dell'acetato **22** (tabella 1, entry 2). Analogamente al primo tentativo, abbiamo reputato necessaria una seconda aggiunta di catalizzatori a causa della presenza dell'enino di partenza sulle TLC di controllo. Inoltre, si è lasciato la reazione reagire tutta la notte a temperatura ambiente e sotto agitazione con ancorina magnetica per un totale di 18h. In questo caso si è vista la formazione selettiva del prodotto **23**, dato che la temperatura maggiore permette l'idrolisi del prodotto **22**. Tuttavia la resa globale di reazione è pressoché invariata: si ha una differenza di soli due punti percentuali a favore del primo tentativo. Proseguendo per questa strada si è deciso di aumentare ulteriormente la temperatura a 100°C utilizzando il toluene come solvente. Purtroppo questa strada si è dimostrata infruttuosa, inoltre il poco prodotto formatosi presenta all' ¹H-NMR i segnali tipici dei chetoni α,β-insaturi, reazione in competizione con la ciclizzazione Nazarov. La

struttura ipotetica del chetone insaturo **34** formatosi è mostrata in figura 6.

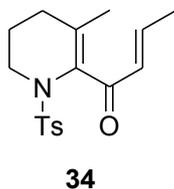


Figura 6

Nel corso delle varie prove effettuate si è osservata l'improvvisa transizione di colorazione dei reagenti al marrone opaco con formazione di un precipitato nero. Questo cambiamento è solitamente associato alla decomposizione del complesso catalitico. Proprio per questo motivo è stato necessario aggiungere aliquote successive di catalizzatore, in modo da avere in soluzione la specie catalitica sempre attiva. Nonostante questo, la bassa conversione del reagente **21** nel prodotto **23** è anche da attribuire all'ingombro sterico che subisce la catena propargilica da parte del metile in posizione 3 che impedisce al catione di assumere la conformazione richiesta per la reazione. In base alle osservazioni appena fatte un modo per aumentare la resa di reazione è quello di generare la una specie catalitica $[LAu]^+$ più stabile nel tempo. Utilizzando il triflato di argento si ha la formazione immediata e irreversibile della specie $[LAu]^+$ a causa della formazione del precipitato AgCl. Invece è stato osservato che i sali di rame riescono a generare la specie catalitica in modo progressivo nel tempo, e l'assenza di precipitato nell'ambiente di reazione è indice che la specie catalitica si forma in modo reversibile e di conseguenza è più stabile. Per queste ragioni abbiamo utilizzato il triflato di rame nelle due reazioni successive (tabella 1, entry 4 e 5). Nel primo tentativo si è aggiunto $Cu(OTf)_2$ (15% mol) e $(Ph_3P)AuCl$ (3%) scaldando l'ambiente di reazione a 50°C in DCM. A reazione ultimata abbiamo ottenuto una resa del 14% del composto **22** e una resa del 27% del composto **23**. Si sono inoltre trovate tracce del sistema carbonilico α,β -insaturo **34**. Visto che il composto indesiderato **34** non si era formato nelle condizioni della entry 1 se ne deduce che il rame triflato ne favorisce la formazione. Il risultato ottenuto nelle condizioni riportate nella entry 5 conferma quanto sopra, dato che utilizzando le medesime condizioni di solvente e temperatura si ottiene una resa del 23% del prodotto **22**. A queste temperature non solo si ha una minor conversione dei reagenti ma non è possibile recuperare il substrato di partenza perché si decompone. In entry 6 si è scelto di usare l'argento triflimmidato ($AgNTf_2$) per attivare il trifenilfosfinoro cloruro. Le condizioni di reazione sono le stesse della entry 1, in DCM a 50°C. Questo tentativo si è mostrato infruttuoso in quanto si è ottenuto solo l'acetato **22**, in tracce. Successivamente ho effettuato altri quattro tentativi per cercare di migliorare la reazione. Due tentativi (entry 7 e 8) sono

stati effettuati cambiando il legante dell'oro con il $(cHex_3P)AuCl$. In entrambi i casi sono state mantenute le condizioni di solvente e temperatura dell'*entry* 1. Nel primo tentativo si è utilizzato il triflato di argento e nel secondo il triflato di rame. Il nuovo legante ha portato alla formazione quasi selettiva dell'acetato **22** senza però apportare cambiamenti importanti sulla resa di reazione. Gli ultimi due tentativi (*entry* 9 e 10) sono state svolti con il catalizzatore *cHex*-JohnPhos catalizzato da AgOTf. In entrambi i casi si è ottenuto il prodotto Nazarov **23**, e nelle condizioni di *entry* 9 con una resa nettamente migliore (30%).

| entry | Solv. | Temp. °C | Catalisi | Aggiunta Au(I) | | Resa 23 mol % | Resa 22 |
|-------|---------|-------------|---------------------------|----------------|-----------------|------------------|---------|
| | | | | I° aggiunta | II° aggiunta | | |
| 1 | DCM | 50 | (Ph ₃ P)AuCl | 5% | 5% | 25% | 17% |
| | | | AgOTf | 5% | 5% | | |
| 2 | DCE | 80 | (Ph ₃ P)AuCl | 5% | 5% | — | 40% |
| | | | AgOTf | 5% | 5% | | |
| 3 | Toluene | 100 | (Ph ₃ P)AuCl | 5% | — | — | Tracce |
| | | | AgOTf | 5% | — | | |
| 4 | DCM | 50 | (Ph ₃ P)AuCl | 3% | 2% | 27% | 14% |
| | | | Cu(OTf) ₂ | 15% | — | | |
| 5 | Toluene | 100 | (Ph ₃ P)AuCl | 5% | — | — | 23% |
| | | | Cu(OTf) ₂ | 25% | — | | |
| 6 | DCM | 50 | (Ph ₃ P)AuCl | 5% | — | Tracce | — |
| | | | AgOTf | 5% | — | | |
| 7 | DCM | 50 | (cHex ₃ P)AuCl | 5% | — | 19% | Tracce |
| | | | AgOTf | 5% | — | | |
| 8 | DCM | 50 | (cHex ₃ P)AuCl | 3% | — | 26% | — |
| | | | Cu(OTf) ₂ | 15% | — | | |
| 9 | DCM | 50 | cHexJohnPhos | 5% | — | — | 30% |
| | | | AgOTf | 5% | — | | |
| 10 | DCE | 80 | cHexJohnPhos | 5% | — | — | 17% |
| | | | AgOTf | 5% | — | | |

Tabella 1

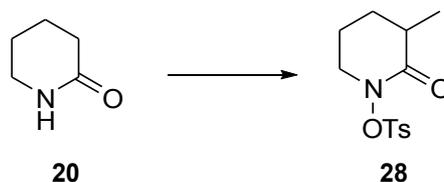
Le *entry* 1 e 4 sono quelle con la maggior resa, rispettivamente 42% e 41%. Queste prove hanno evidenziato che le migliori condizioni con le quali effettuare la reazione di ciclizzazione sono in DCM alla temperatura di 50°C con (PPh₃)AuOTf come catalizzatore.

III. Conclusioni

Durante questo tirocinio ho realizzato uno studio sulla reazione di ciclizzazione Nazarov effettuata su un sistema N-eterociclico con lo scopo di ottenere un sistema ciclopentafuso con un carbonio quaternario. In particolare si è cercato di ottimizzare la reazione utilizzando catalizzatori a base di Au(I) su enini. Questi subiscono riarrangiamento sigmatropico [3,3] generando cationi pentadienilici i quali, dopo protodeaurazione e ciclizzazione, danno i composti di nostro interesse. Utilizzando il δ -valerolattame come substrato di partenza abbiamo protetto l'atomo di azoto ed effettuato una metilazione in posizione 3. A causa della scarsa reattività del vinil fosfato abbiamo utilizzato il vinil triflato su cui successivamente effettuare la reazione *cross coupling* di Sonogashira. Il prodotto ottenuto è stato il substrato su cui abbiamo effettuato la reazione di Nazarov con il catalizzatore a base di oro. Nei vari tentativi svolti abbiamo cambiato la temperatura di reazione, il solvente, i sali che generano il catione [L-Au⁺] e il legante del catalizzatore. Le prove effettuate mostrano una maggior conversione del substrato in prodotto alla temperatura di 50°C in DCM con (Ph₃P)AuCl e AgOTf come catalizzatori. Il fatto che la resa massima sia stata del 42% implica che le migliori condizioni di reazione non sono ancora state trovate e uno dei problemi ancora da risolvere è quello di evitare la decomposizione del catalizzatore nell'ambiente di reazione. Uno sviluppo futuro della reazione Nazarov prevede l'utilizzo di leganti metallici chirali per ottenere un composto enantiopuro.

IV. Parte Sperimentale

Tutte le reazioni sono state condotte in atmosfera inerte di azoto e per le reazioni che necessitano di condizioni anidre abbiamo utilizzato solventi anidri precedentemente distillati. Il THF è stato distillato da Na/benzofenone, il DCM da CaH₂ mentre per la DMF anidra si è utilizzato un prodotto disponibile in commercio. I valori dei fattori di ritardo R_f si riferiscono a TLC su supporto di alluminio rivestito da uno strato di gel di silice dello spessore di 0.25mm (Merck F₂₅₄). Tutte le cromatografie sono state eseguite in una camera di eluizione in atmosfera satura dei vapori della miscela di solventi utilizzati come eluente. Le purificazioni cromatografiche sono state effettuate mediante colonna flash su gel di silice 60 (Merck, 70-230 mesh). I rilevatori utilizzati per le TLC sono: lampada UV ($\lambda = 254$ nm) e un reattivo a base di *p*-anisaldeide. Gli spettri ¹H-NMR e ¹³C-NMR sono stati acquisiti con gli spettrometri Varian Gemini, (200 MHz), Varian Mercury (400 MHz) e Varian INOVA (400 MHz). In tutte le misurazioni NMR si è usato CDCl₃, se non diversamente specificato, a 25°C. I *chemical shift* sono riportati in ppm e sono relativi al segnale del TMS ($\delta = 0.00$ ppm).



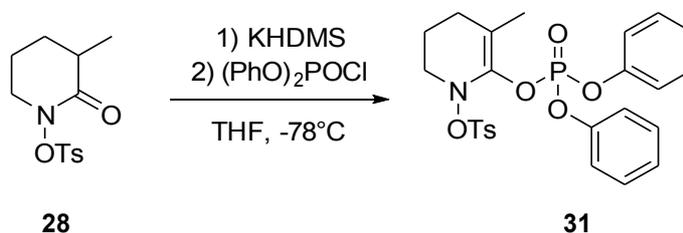
Sintesi del 3-metil-1-tosil-piperidin-2-one

Metodo 1

Si prepara una soluzione di δ -valerolattame in THF anidro (1.14 M, 2.7 ml) e si versa in un pallone a tre colli munito di termometro, ancorina magnetica e imbuto sgocciolatore isobaro. Una volta abbassata la temperatura a -78°C con un bagno di EtOH_(l)/N₂(g) si versa BuLi (1.6 M in esano, 3.8 ml) goccia a goccia. La reazione si lascia sotto agitazione per 1h mantenendo costante la temperatura. Con un bagno di ghiaccio si alza la temperatura a 0°C e si aggiunge lentamente lo iodometano (280 μ l) lasciando reagire per 1h. Si nota la formazione di una sospensione bianca di ioduro di litio. Si abbassa nuovamente la temperatura a -78°C e si aggiunge la soluzione di TsCl (0.5M in THF, 20 ml) lasciando l'ambiente di reazione sotto agitazione per 30'. La temperatura viene portata a 0°C con bagno di ghiaccio. Per il *workup* si aggiunge NaHCO₃ saturo (15 ml) dopodiché si estrae con Et₂O (3 x 15 ml) anidrificando la fase organica con Na₂SO₄. Dopo filtrazione su cotone e concentrazione per mezzo del rotavapor si ottiene il grezzo (710 mg). Si esegue una purificazione su cromatografia flash con gel di silice (eluente esano : AcOEt = 3 : 1, R_f=0.31). Il prodotto **28** appare come un solido cristallino (445 mg, 62%).

Metodo 2

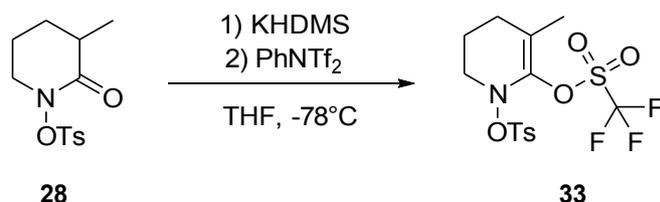
In un pallone a due colli dotato di ancorina, imbuto sgocciolatore isobaro e termometro si aggiunge una soluzione del substrato **20** (1 M in THF, 5 ml). Si porta la temperatura a -78°C con un bagno di $\text{EtOH}_{(l)}/\text{N}_2_{(l)}$ e si aggiunge BuLi (1,6 M in esano, 6.9 ml) per 20' goccia a goccia. Si lascia reagire per 1h sotto agitazione mantenendo costante la temperatura. Infine si porta la temperatura a 0°C con bagno di ghiaccio e si aggiunge lo ioduro di metile (510 μl) goccia a goccia lasciando reagire per 1h, sotto agitazione. Si procede con il *workup* effettuando un lavaggio con NaHCO_3 saturo (25 ml) ed estraendo con DCM (3 x 25 ml). La fase organica estratta si anidriflica con Na_2SO_4 . Dopo aver filtrato su cotone e concentrato la fase organica si solubilizza il grezzo ottenuto (330 mg, 2.92 mmol) in THF anidro (29 ml). Si porta la temperatura a -78°C con un bagno di $\text{EtOH}_{(l)}/\text{N}_2_{(l)}$ e si aggiunge BuLi (1.6 M in esano, 2ml) lasciando reagire per 20'. Dopodiché si aggiunge il cloruro di tosile (0.5 M in THF, 6.4 ml) e si lascia reagire per 30' sotto agitazione. Il *workup* viene svolto con un lavaggio di NaHCO_3 saturo (25 ml) e si estraggono le fasi con DCM (3 x 15 ml). La fase organica viene anidrificata con Na_2SO_4 . Si filtra su cotone e si ottiene il grezzo cristallino dopo evaporazione (848 mg). Si esegue una purificazione su cromatografia flash con gel di silice (eluente esano : AcOEt = 3 : 1) ottenendo il prodotto purificato (412 mg, 53%).



Sintesi del 3-metil-1-tosil-1,4,5,6-tetraidropiridin-2-il difenil fosfato

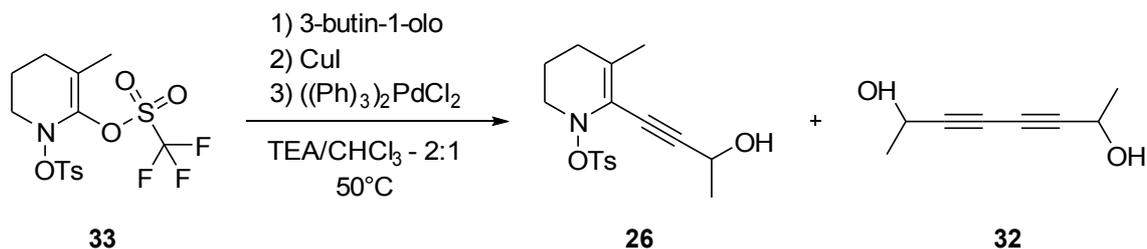
In un pallone a tre colli munito di imbuto sgocciolatore isobaro, termometro e ancorina magnetica si versa la KHDMS (0.2 M in THF anidro, 3 ml). Dopo aver portato la temperatura a -78°C con un bagno di $\text{EtOH}_{(l)}/\text{N}_2_{(l)}$ si aggiunge goccia a goccia il substrato **28** in THF anidro (0.42 M in THF anidro, 2.4 ml) lasciando reagire per 30'. Successivamente si aggiunge una soluzione di $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ (0.8 M in THF anidro, 311 μl) e si lascia reagire per 1h mantenendo la temperatura a -78°C . Si procede con il *workup* aggiungendo una soluzione di NaOH (10%, 20 ml) e si estrae con Et_2O (3 x 12 ml). La fase organica viene rilavata con NaOH (10%, 15ml) e anidrificata con K_2CO_3 *overnight*. Dopo filtrazione ed evaporazione del solvente si esegue una purificazione su cromatografia flash con gel di silice (eluente n-Esano : AcOEt = 2:1 + 1 % TEA; Rf= 0.37) ottenendo il prodotto **31** (260 mg, 47%) come olio trasparente. $^1\text{H-NMR}$ (400

MHz, CDCl₃): δ = 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ts), 7.79-7.28 (m, 2H, Ph + Ts), 3.56-3.54 (m, 2H, 6-H), 2.34 (s, 3H, CH₃ Ts), 1.97 – 1.92 (m, 2H, 4-H), 1.69 (d, J = 4 Hz, 3H, CH₃), 1.55 – 1.49 (m, 2H, 5-H) ppm. MS (ESI) m/z (%): 1021 ([2M+Na]⁺, 100), 522 ([M+Na]⁺, 14), 499 ([M]⁺, 6.8).



Sintesi del 3-metil-1-tosil-1,4,5,6-tetraidropiridin-2-il trifluorometanesolfonato

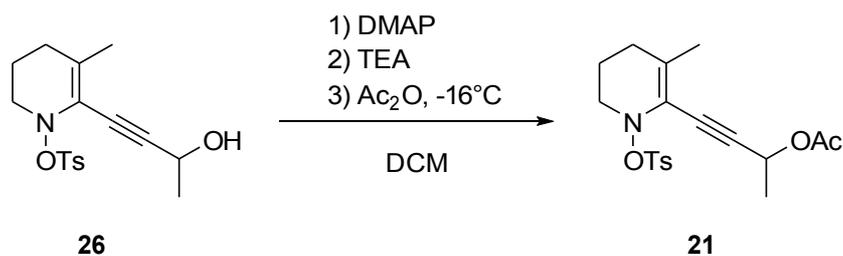
In un pallone a tre colli dotato di ancorina magnetica, imbuto sgocciolatore isobaro e termometro si versa la KHDMS (0.2 M in THF anidro, 3.58 ml). Si porta la temperatura a -78°C con un bagno di EtOH_(l)/N₂(_l) e si versa il substrato **28** goccia a goccia notando una transizione di colore da incolore a giallo trasparente. Si lascia reagire per 1h e 30' sotto agitazione, a temperatura costante. Si aggiunge goccia a goccia una soluzione di PhNTf₄ (0.7 M in THF anidro, 2.6 ml) lasciando la reazione a reagire per 1h. Infine si lascia tornare il sistema a temperatura ambiente. Si procede con il *workup* aggiungendo una soluzione di NaOH (10%, 50 ml) e si estrae con Et₂O (3 x 15 ml). Successivamente si rilavano le fasi organiche con NaOH (10%, 30 ml) e si anidrificano su K₂CO₃ anidro. Dopo filtrazione ed evaporazione del solvente si esegue una purificazione su cromatografia flash con gel di silice (eluente n-Esano : AcOEt = 3:1 + 1.5 % TEA; R_f = 0.44), ottenendo il prodotto **33** (890 mg, 86%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ts), 7.33 (d, J = 8 Hz, 2H, Ts), 3.57-3.54 (m, 2H, 6-H), 2.45 (s, 3H, CH₃ Ts), 2.00 – 1.96 (m, 2H, 4-H), 1.83 (s, 3H, CH₃), 1.55 – 1.39 (m, 2H, 5-H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.74, 135.30, 134.24, 129.85, 128.03, 122.43, 119.85, 77.31, 77.19, 76.99, 76.67, 48.09, 27.72, 21.65, 20.09, 17.17. MS (ESI) m/z (%): 821 ([2M+Na]⁺, 98.8), 422 ([M+Na]⁺, 72), 399 ([M]⁺, 63.98).



Sintesi del 4-(3-metil-1-tosil-1,4,5,6-tetraidropiridin-2-il)but-3-in-2-olo

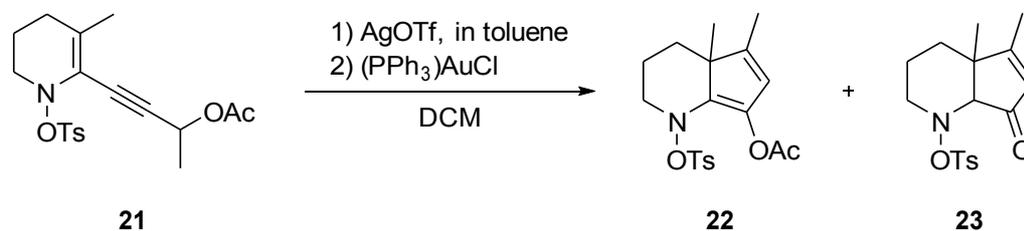
In un pallone a due colli munito di refrigerante e ancorina magnetica si immette il substrato **33** (345 mg) solubilizzato in Et₃N/CHCl₃ in rapporto 2:1 (9 ml). Si aggiungono nell'ordine: 3-butin-1-olo (68 μ l), CuI_(s) (16 mg) e (PPh₃)₂PdCl₂ (26 mg). Successivamente si porta la

temperatura a 50°C e si mantiene sotto continua agitazione, si nota una transizione di colore a nero opalescente. Dopo 4h i controlli su TLC mostrano che il prodotto di partenza è ancora presente. Si procede alla riaggiunta dei reagenti nell'ordine: alcol (34 µl), CuI (8 mg) e (PPh₃)₂PdCl₂ (15 mg). Dopo 2h si abbassa la temperatura a quella ambiente e si lascia reagire *overnight*. Si procede al *workup* aggiungendo H₂O (13 ml) nel pallone lasciandolo sotto agitazione per alcuni minuti. Si estrae con Et₂O (3 x 7 ml) e si anidrifica la fase organica con K₂CO₃ anidro. La frazione organica viene filtrata su cotone, concentrata e purificata su colonna cromatografica flash con gel di silice (eluente n-Esano : AcOEt = 3:2 + 1 % TEA; Rf= 0.40). Si ottiene il prodotto **26** sotto forma di olio giallo (190 mg, 69%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ts), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ts), 4.61 (q, J = 8.0 Hz, 1H, 1'-H), 3.63-3.60 (m, 2H, 6-H), 2.43 (s, 3H, CH₃ Ts), 2.27 – 2.03 (m, 2H, 4-H), 1.88 (s, 3H, CH₃), 1.69 – 1.63 (m, 2H, 5-H), 1.43 (d, J = 4.0 Hz, 3H, 1'-CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.27, 137.78, 133.34, 129.35, 127.37, 115.35, 95.76, 79.04, 77.31, 76.99, 76.67, 58.63, 45.79, 28.86, 23.84, 21.70, 21.49, 20.94. MS (ESI) m/z (%): 661.24 ([2M+Na]⁺, 100), 342 ([M+23]⁺, 9), 320.70 ([M+1]⁺, 5).



Sintesi del 4-(3-metil-1-tosil-1,4,5,6-tetraidropiridin-2-il)but-3-in-2-il acetato

In un pallone a un collo dotato di ancorina magnetica si aggiunge nell'ordine: il reagente **26** solubilizzato in DCM (0.25 M, 2.4 ml), TEA (249 µl) e DMAP (14 mg). Si abbassa la temperatura a -10°C con bagno di ghiaccio e *brine* e si aggiunge Ac₂O (112 µl) mantenendo la reazione sotto agitazione e a temperatura costante per 10'. Successivamente si rimuove il bagno e lasciamo reagire per 2h sotto agitazione. I procede con il *workup* effettuando un lavaggio con H₂O (11 ml) e DCM (9 ml). Si effettuano le estrazioni con DCM (3 x 9 ml) e si esegue un rilavaggio della fase organica con *brine* (11 ml). La fase organica viene anidrificata su K₂CO₃. La soluzione viene filtrata su cotone e concentrata. Il grezzo ottenuto si purifica per cromatografia flash con gel di silice (eluente n-Esano : AcOEt = 2:1 + 1 % TEA; Rf= 0.23). Si ottiene il prodotto **21** pulito come olio giallo (177 mg, resa 85%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ts), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ts), 5.53 (q, J = 8.0 Hz, 1H, 1'-H), 3.56-3.54 (m, 2H, 6-H), 2.40 (s, 3H, CH₃ Ts), 2.06 – 2.01 (m, 2H, 4-H), 2.05 (s, 3H, CH₃), 1.68 – 1.62 (m, 2H, 5-H), 1.45 (d, J = 8.0 Hz, 3H, 1'-CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.79, 143.14, 137.75, 134.34, 129.42, 129.30, 127.41, 127.34, 115.20, 91.97, 79.52, 76.68, 60.74, 45.67, 28.92, 21.77, 21.47, 21.03, 20.93, 20.90, 20.85. MS (ESI) m/z (%): 745.01 ([2M+Na]⁺, 65), 384 ([M+23]⁺, 100), 378 ([M+18]⁺, 14).



Sintesi del 4a,5-dimetil-1-tosil-1,2,3,4,4a,7a-esaidro-7H-ciclopenta[b]piridin-7-one

In un pallone a due colli munito di refrigerante e ancorina magnetica si mette il catalizzatore $(\text{PPh}_3)\text{AuCl}$ (0.004 M, 4 ml) e il solvente DCM (3.9 ml). Si aggiunge sotto agitazione una soluzione di AgTf in toluene (0.3M, 53 μl) notando la formazione di un precipitato bianco. Si aggiunge il substrato **21** disciolto in DCM (0.13 M, 2.34 ml) e si lascia reagire a temperatura ambiente per 2h sotto agitazione. Dai controlli effettuati con TLC si evince che il substrato **21** è ancora presente nell'ambiente di reazione. Si procede ad una riaggiunta di reagenti nell'ordine: AgTf in toluene (0.3 M, 53 μl) e $(\text{PPh}_3)\text{AuCl}$ (0.004 M, 4 ml). Si porta la reazione a riflusso scaldando a 50°C per 2h. Infine si lascia la reazione sotto agitazione a temperatura ambiente *overnight*. Si procede con il *workup* aggiungendo H_2O (11 ml) e si estrae la fase organica con DCM (3 x 11 ml). La fase organica viene anidrificata su K_2CO_3 . Dopo filtrazione ed evaporazione del solvente si ottiene il grezzo (150 mg) e si purifica tramite cromatografia flash con gel di silice (eluente n-Esano : AcOEt = 5:1 + 1.0 % TEA), ottenendo l'acetato **22** (28 mg, resa 17%) e il prodotto Nazarov **23** (17 mg, resa 17%).

22: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ts), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ts), 5.90 (s, 1H, 3-H), 3.99 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H, 7-H), 2.99 (td, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H, 7-H), 2.39 (s, 3H, CH_3 Ts), 2.10 (s, 3H, CH_3Ac), 1.87-1.74 (m, 2H, 6-H), 1.79 (d, J = 4.0 Hz 3H, CH_3 4-H), 1.60 – 1.54 (m, 1H, 5-H), 1.15 (td, J = 16.0, 4.0 Hz, 1H, 5H), 0.77 (s, 3H, 4a- CH_3) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 168.34, 151.50, 143.06, 140.04, 138.74, 129.38, 128.74, 127.17, 121.34, 77.31, 76.99, 76.67, 49.30, 47.64, 33.63, 22.75, 21.44, 20.69, 17.96, 12.41. MS (ESI) m/z (%): 745 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 100), 379 ($[\text{M}+18]^+$, 17), 362 ($[\text{M}+1]^+$, 32).

23 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ts), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ts), 5.91 (s, 1H, 3-H), 4.32 (s, 1H, 1a-H), 3.61 (dt, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H, 7-H), 2.82-2.76 (m, 1H, 7-H), 2.42 (s, 3H, CH_3 Ts), 2.02 (s, 3H, CH_3 4-H), 1.74-1.58 (m, 2H, 6-H), 1.46 – 1.40 (m, 1H, 5-H), 1.33 (s, 3H, 4a- CH_3), 1.29-1.25 (m, 1H, 5H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 202.20, 180.61, 143.10, 137.37, 129.31, 127.70, 127.67, 77.31, 76.99, 76.67, 66.81, 45.08, 42.13, 32.72, 21.73, 21.51, 18.36, 15.02. MS (ESI) m/z (%): 661.24 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 100), 337 ($[\text{M}+18]^+$, 28), ($[\text{M}+1]^+$, 24).

L'analisi degli spettri $^1\text{H-NMR}$ e dell'acetato **21** e del prodotto **23**, insieme al $^{13}\text{C-NMR}$ del **23**, ci permettono di capire che la reazione di ciclizzazione Nazarov è avvenuta formando il composto desiderato. Prima di tutto il quadrupletto a 5.53 ppm relativo all'idrogeno 1 dell'acetato non è presente nello spettro del prodotto Nazarov, inoltre si vede la comparsa di un singoletto a 5.91 ppm relativo all'idrogeno α -carbonilico. Lo spettro $^{13}\text{C-NMR}$ avvalorava la nostra ipotesi mostrando un picco sopra a 200 ppm tipico dei carboni carbonilici. (figura 7)

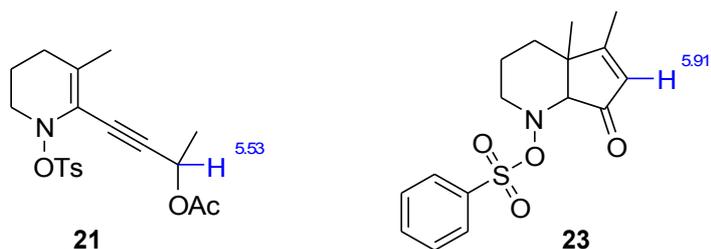


Figura 7

V. Riferimenti

1. A. K. Basak, N. Shimada, W. F. Bow, D. A. Vicic, M. A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 8266-8267.
2. Onda, Konda, Narimatsu, Tanaka, Awaya (1974), *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, *22*, 2916 – 2920.
3. [http://www.neoplasia.com/article/S1476-5586\(05\)80029-6/abstract](http://www.neoplasia.com/article/S1476-5586(05)80029-6/abstract) (data dell'ultima consultazione 24/09/2015)
4. <http://lookformedical.com/search.php?q=Receptors%2C+Prostaglandin+E%2C+EP3+Subtype&lang=5> (data dell'ultima consultazione 24/09/2015)
5. P. Magnus, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4851.
6. Xing-Long, Li, Jin Deng, Jing Shi, Tao Pan, Chu-Guo Yu, Hua-Jian Xu, Yao Fu, *Green Chemistry*, **2015**, *17*, 2, 1038-1046
7. Muhammet Uyanik, Matsujiro Akakura, Kazuaki Ishihara, *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, *131* (1), 251-262
8. David Lewis (2012) *Early Russian Organic Chemists and Their Legacy (SpringerBriefs in Molecular Science / SpringerBriefs in History of Chemistry)*, Springer

9. Frontier, Collison, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 7577.
10. Jonathan Clayden, Nick Greeves-Stuart Warren (**2012**) *Organic Chemistry*, Oxford
11. Shoppee, C. W.; Lack, R. E. , *Journal of the Chemical Society*, **1969**, 1346-1349
12. Shoppes, C. W.; Cooke, B. J. A. , *Journal of the Chemical Society*, **1972**, 1, 2271
13. Rafael Gramage-Doria, Joost N. H. Reek, *GDCh*, **2013** ,vol.52, 50, 13146–13148
14. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)
15. Xu, Ruren; Pang, Wenqin; Huo, Qisheng .*Modern Inorganic Synthetic Chemistry.*, **2011**, pp. 275-278
16. Hutchings, Brust, Schmidbaur, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 1759-1765
17. Liming Zhang, *Journal of the Chemical Society*, **2006**, 128, 1442–1443
18. Petrovic, Scarpi, Fiser, Gomez-Bengoa, Occhiato, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 3943-3956
19. A. Cavalli, A. Pacetti, M. Recanatini, C. Prandi, D. Scarpi, E. G. Occhiato, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9292–9304.
20. A. Oppedisano, C. Prandi, P. Venturello, A. Deagostino, G. Goti, D. Scarpi, E. G. Occhiato, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11007-11016
21. <http://www.vittimetalidomideitalia.it/chi-siamo/la-nostra-storia/>