



Università degli Studi di Ferrara

DOTTORATO DI RICERCA IN
"SCIENZE CHIMICHE"

CICLO XXI

COORDINATORE Prof. G. Gilli

SINTESI DI SISTEMI BICICLICI [3.1.0]

Settore Scientifico Disciplinare CHIM/06

Dottorando

Dott. Ambrosini Martino

Tutore

Prof. Benetti Simonetta

Anni 2006/2008

Abstract

Sono stati sintetizzati bicicli [3.1.0] attraverso diverse strategie.

A partire da un composto naturale otticamente attivo e otticamente puro si è ottenuto un bicyclo [3.1.0] altamente funzionalizzato tramite una sintesi stereoselettiva ed un passaggio finale di ciclopropanazione.

Partendo da sistemi 1,5 e 1,6-ene-ino sono stati costruiti diversi bicicli [3.1.0] attraverso una reazione di cicloisomerizzazione Au e Pt catalizzata e sono state studiate nuove applicazioni della cicloisomerizzazione su substrati modello.

Attraverso una reazione domino Michael-Michael-SN₂ è stato preparato un bicyclo [3.1.0] strutturalmente simile ad amminoacidi attivi sul sistema nervoso centrale a partire da un α -bromo γ -ammino estere α,β -insaturo e da una olefina sostituita.



Università degli Studi di Ferrara

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIMICHE
XXI CICLO

COORDINATORE Prof. Gilli Gastone

“SINTESI DI SISTEMI BICICLICI [3.1.0]”

Settore Scientifico Disciplinare CHIM/06

Dottorando:

Dott. Ambrosini Martino

Tutor:

Prof. Benetti Simonetta

Anni 2006 - 2008

*fatti non foste a viver come bruti
ma per seguir Virtute e Canoscienza*

INDICE

<i>Introduzione</i>	<i>pag. 3</i>
<i>Scopo della tesi</i>	<i>pag. 19</i>
<i>Progetto 1</i>	<i>pag. 21</i>
<i>Progetto 2</i>	<i>pag. 27</i>
<i>Progetto 3</i>	<i>pag. 47</i>
<i>Conclusioni</i>	<i>pag. 53</i>
<i>Parte sperimentale</i>	<i>pag. 55</i>
<i>Glossario</i>	<i>pag. 145</i>
<i>Bibliografia</i>	<i>pag. 147</i>
<i>Ringraziamenti</i>	<i>pag. 149</i>

Introduzione

La ricerca scientifica è alla base di ogni innovazione e miglioramento tecnologico ed è grazie ad essa che noi tutti, senza neppure averne piena consapevolezza, possiamo mantenere il nostro stile di vita e sperare di migliorarlo costantemente.

Quanto spesso si sente dire che stiamo aspettando l'uscita della nuova vettura prima di effettuare un acquisto? O del nuovo modello di televisore, prima di cambiare quello vecchio? Non cerchiamo forse tutti il nuovo medicinale, "più efficace di quello dell'anno scorso"? E non ci sembra normale ormai sapere che ogni anno la lunghezza media della vita aumenta?

Tutto questo è possibile grazie all'impegno costante degli scienziati; persone che decidono di dedicare la loro vita all'inseguimento di una Conoscenza che è ormai così vasta da obbligarci ad apprenderla per settori.

La Chimica è uno di questi vastissimi campi e, con le sue diverse specializzazioni, ha un ruolo centrale nella maggior parte dei miglioramenti tecnologici dell'epoca attuale.

Il settore dei materiali per esempio è in continua espansione e ci permetterà tra le altre cose di vivere in armonia con la natura grazie ad energia sostenibile come quella a base di celle solari, allo stesso modo il settore dei polimeri è ormai fondamentale per la costruzione degli oggetti più svariati e dalle diverse proprietà, così come la ricerca sui sensori e sugli strumenti di analisi biomedica e di microscopia computerizzata.

In questo scenario la Chimica Organica si trova alla base di tutte quelle ricerche che necessitano la sintesi di nuove entità molecolari: in particolare la ricerca farmaceutica si basa sulle abilità del biologo, del medico e soprattutto del chimico sintetico di generare e sviluppare nuovi farmaci utili per curare o per individuare le più svariate patologie.

Se all'inizio la domanda di nuovi farmaci è cresciuta enormemente grazie all'aumentare della perizia con cui si è riusciti a rispondere alle richieste, oggi la lunghezza e la qualità della vita sono cresciute a tal punto che servono cure specifiche non solo per quelle che normalmente chiamiamo "malattie" ma anche per i disturbi dovuti alla vecchiaia e per le patologie "sociali" e "psicologiche" dovute alla frenesia dei ritmi delle attività quotidiane.

A fianco di ansia, depressione, insonnia e anoressia, che ostacolano nel vivere appieno la quotidianità, ci sono problemi importanti come l'Alzheimer e il morbo di Parkinson che debilitano le normali capacità e impediscono di vivere bene e con pienezza una parte importante della vita.

Le ricerche sulle patologie psichiatriche e neurologiche hanno portato ad uno studio sempre più accurato sul sistema nervoso centrale e ad una identificazione oltre che, ove possibile, ad una classificazione dei principali neurotrasmettitori. Nel tentativo di andare più a fondo nella comprensione del meccanismo di azione di queste patologie sono stati avviati studi paralleli che hanno permesso di scoprire nuovi neurotrasmettitori e alcune intricate sinergie di agonismo e antagonismo sconosciute fino a pochi anni fa.

Il quadro attuale che ne deriva, seppur molto semplificato, prevede la suddivisione della maggior parte dei neurotrasmettitori in due categorie: neurotrasmettitori a basso peso molecolare, che comprendono amminoacidi e ammine, e peptidi neuro attivi costituiti da piccoli polimeri di amminoacidi.

Principali Neurotrasmettitori		
Amminoacidi	Ammine	Peptidi
Acido γ -ammino butirrico (GABA)	Acetilcolina (ACh)	Colecistochinina (CKK)
Glutammato (Glu)	Dopamina (DA)	Dinorfina
Glicina (Gly)	Norepinefrina	Encefaline (ENK)
	Enkefalina (Enk)	N-acetil-aspartil-glutammato (NAAG)
	Epinefrina	Neuropeptide Y
	Serotonina (5-Nt)	Somatostatina
	Istamina	Ormone per rilascio della Tireotropina
		Polipeptide Vasoattivo Intestinale

Tabella 1

Sulla scia delle strutture naturali dei neurotrasmettitori, sono state sintetizzate miriadi di altre molecole che prendono esempio dalla Natura ma al tempo stesso sono state modificate in modo da poter essere usate a scopo medicinale. Negli ultimi anni, tra tutte le classi di maggior interesse, hanno assunto grande rilevanza le molecole a basso peso molecolare e a conformazione rigida: tali

composti mettono assieme due grandi qualità perché riescono ad entrare negli angusti siti attivi dei recettori e allo stesso tempo avendo una limitata libertà conformazionale si adattano facilmente ad un solo sito attivo. Il risultato di tali prerequisiti ha generato insiemi di molecole formate da cicli di piccole dimensioni come i ciclopropani, da bicicli fusi di vario ordine o da sistemi spirociclici.

E' proprio all'interno di tale contesto che si pone questo lavoro di tesi, nella speranza che possa dare un piccolo contributo alla ricerca e alla innovazione e che unito agli altri possa portare ad una migliore aspettativa di vita per tutti.

In particolare ci si è rivolti allo studio dei bicicli [3.1.0], come classe chimica in sé e come precursori di molecole neuroattive.

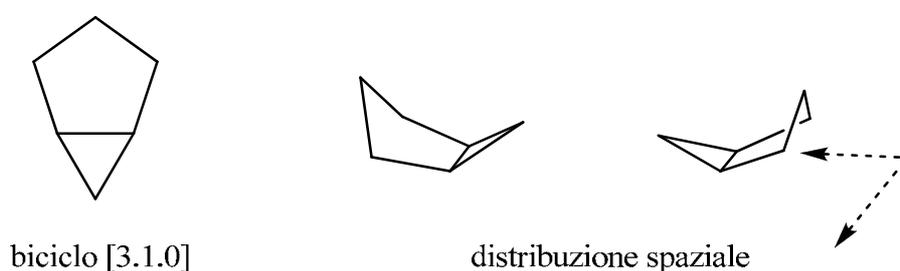


Figura 1

I bicicli [3.1.0] sono composti organici con o senza eteroatomi che presentano un anello a cinque termini che ha in compartecipazione due suoi carboni con un anello a tre termini.

La ragione di ottenere tali strutture è evidente, ma possono sorgere dei dubbi: si tratta di molecole plausibili e funzionali? La Natura come si rapporta a tali composti?

I ciclopropani sicuramente entrano a far parte di moltissimi sistemi naturali dalle attività più svariate: un esempio sono l'acido crisantemico e l'acido piretrico (fig. 2) che fanno parte della famiglia dei *terpeni a scheletro irregolare*.

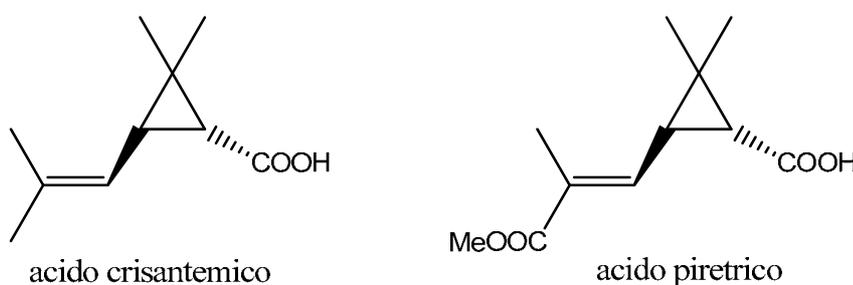


Figura 2

Questi composti in natura sono costruiti a partire da due unità isopreniche, si ritrovano nella loro forma esterificata quasi esclusivamente nelle piante della famiglia delle *Compositae* (piretro,

Chrysanthemum cinerariaefolium) e manifestano una forte attività insetticida unita ad una bassissima tossicità per i mammiferi e ad una elevata biodegradabilità (fig. 3).

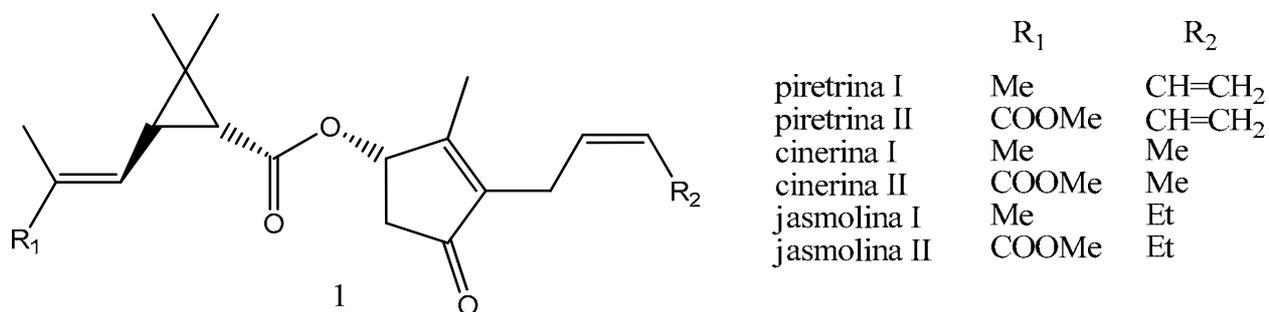


Figura 3

La veloce decomposizione alla luce e all'aria di queste molecole impedisce agli insetti di ottenere una resistenza all'effetto neurotossico, ma per lo stesso motivo la loro attività insetticida è limitata ad un arco di tempo di poche ore. Grazie a questo prezioso esempio che ci ha fornito la Natura è stato possibile preparare molecole simili con attività biologica anche mille volte maggiore di quelle usate come modello, pur mantenendo una buona biodegradabilità e una bassissima tossicità per i mammiferi. La tetrametrina (fig. 4) è uno dei principi attivi più comunemente utilizzati negli spray per uso casalingo mentre analoghi clorurati o contenenti gruppi ciano come la cipermetrina sono utilizzati nelle realtà agricole per proteggere le colture dai parassiti.^[1]

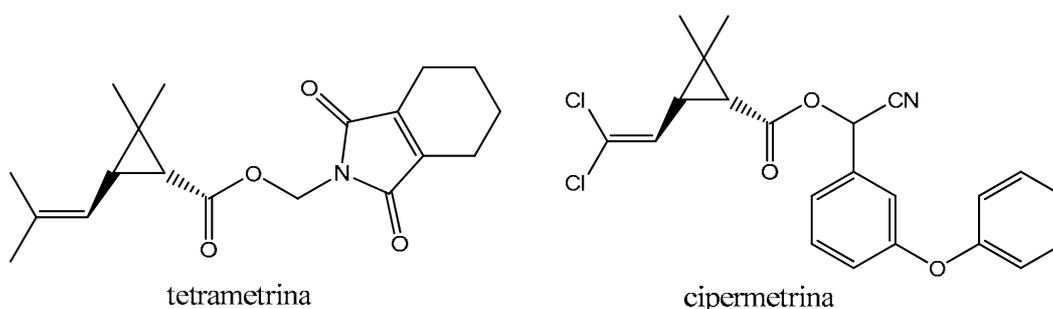


Figura 4

Un altro esempio che vale la pena ricordare è una famiglia di composti chiamati Callipeltosidi. Di questi composti ne esistono svariate tipologie e per il momento è stata identificata con un buon livello di certezza la struttura di 3 molecole di questa famiglia: il callipeltoside A, B e C (fig. 5). Questi composti naturali sono stati rinvenuti in una spugna marina ed in seguito sono stati sintetizzati in laboratorio^[2] per verificare le proprietà citotossiche che manifestano per le cellule di cancro polmonare umano.

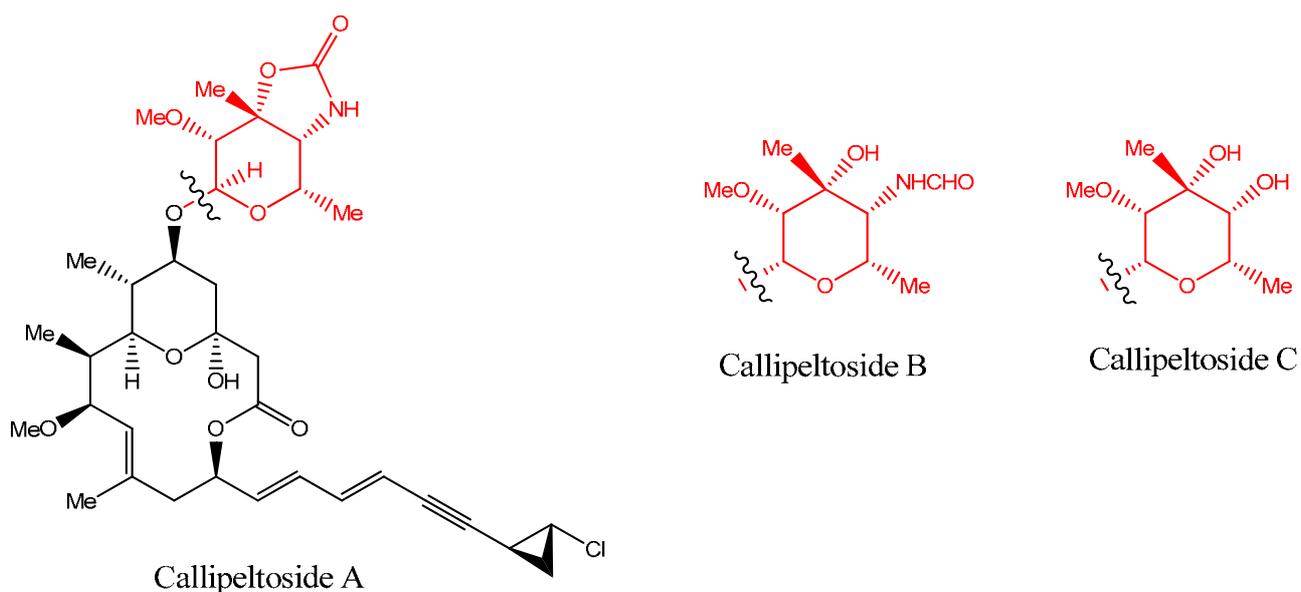


Figura 5

Studi effettuati in vitro hanno dimostrato l'inibizione nella proliferazione delle cellule cancerose, ma i test effettuati sono ancora agli inizi proprio per la difficoltà di reperire la sostanza. Ecco perché lo sviluppo di sempre nuove metodologie di sintesi ci potrà essere di aiuto in questo come in moltissimi altri ambiti.

Esistono anche esempi di anelli ciclopropanici all'interno di amminoacidi naturali: la coronatina e la carnosadina si ritrovano rispettivamente in batteri e alghe (fig. 6).

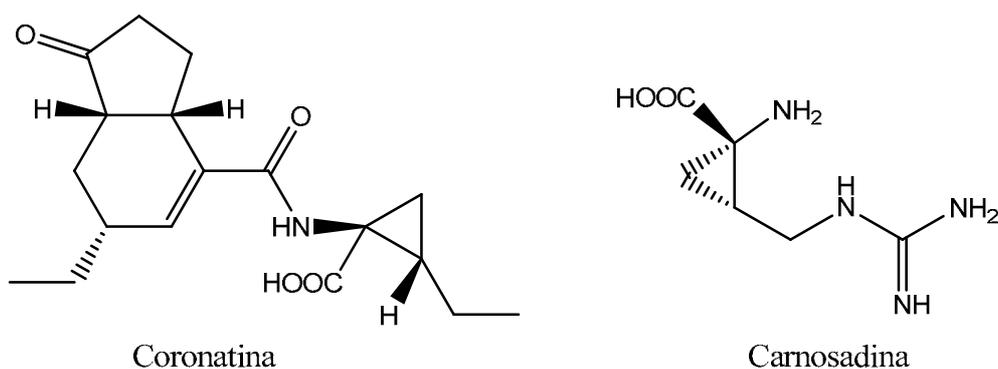


Figura 6

Tanta è la richiesta a livello sintetico di questi composti che le aziende chimiche hanno già inserito nei loro cataloghi alcuni di questi amminoacidi, come templati da usare nell'esplorazione sul target biologico o per la sintesi di molecole più complesse. In figura 7 è riportato un esempio tratto dal catalogo di una delle più note aziende di reattivi.

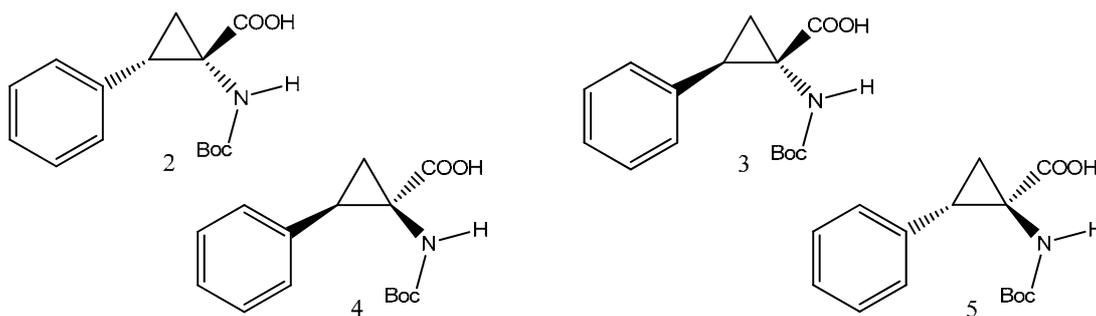
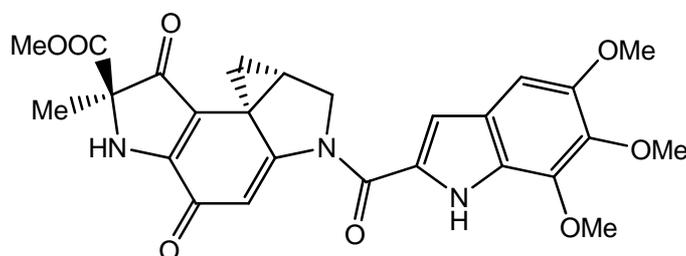


Figura 7

Anche gli esempi di bicycli [3.1.0] non sono eventi sporadici: la Duocarmicina A (fig. 8) e i suoi analoghi hanno attività citotossica e quindi antitumorale oltre che antimicrobica grazie ad un meccanismo di legame al DNA che avviene proprio grazie all'anello ciclopropanico^[3].



Duocarmicina A

Figura 8

Gli studi sulle terapie genetiche e sull'intercalazione dei farmaci hanno come punto di partenza la sintesi di oligonucleotidi che per essere efficaci devono essere in grado di arrivare nel nucleo senza venire biodegradati precocemente e devono potersi legare al DNA-RNA. Supportati e incoraggiati da questo e da molti altri esempi i chimici sintetici hanno rivolto il loro interesse anche ai sistemi biciclici fusi ed ecco a tal proposito alcuni esempi di zuccheri modificati con bicycli [3.1.0] più o meno simili agli zuccheri naturali (fig. 9).

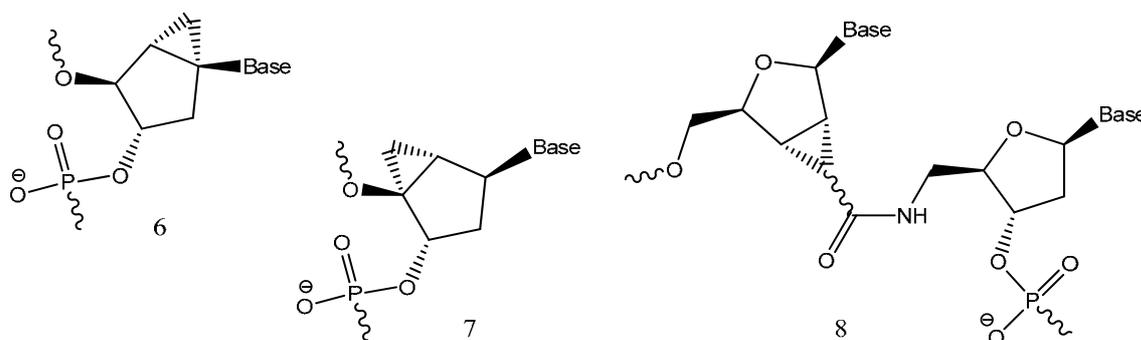
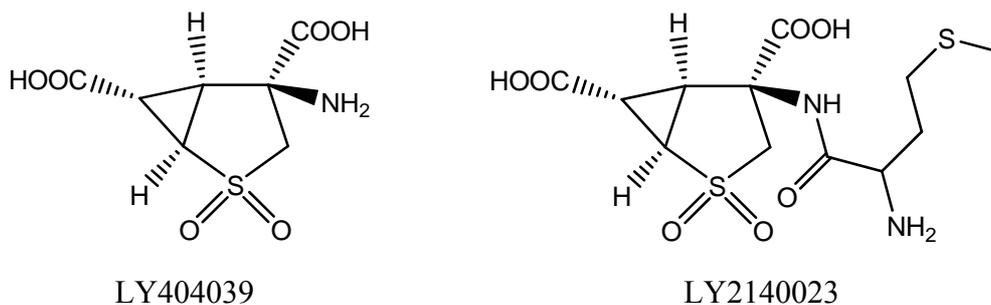


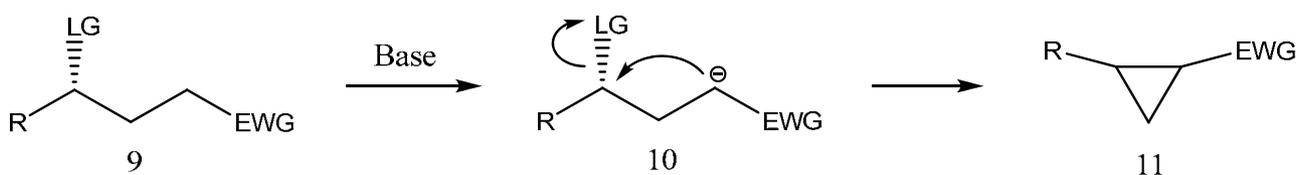
Figura 9

**Figura 12**

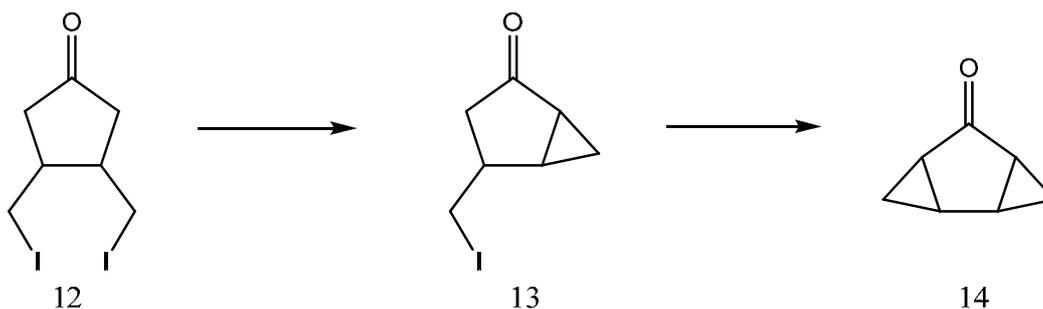
Il composto LY404039 agisce come agonista selettivo dei recettori metabotropici del glutammato mGlu2/3; si è dimostrato efficace nella sperimentazione animale ed è stato impiegato nella forma di pro-farmaco orale LY2140023 in uno studio a doppio cieco come antipsicotico per il trattamento della schizofrenia, con olanzapina come controllo attivo.

Ma come disegnare una strategia di sintesi per i nostri bicicli [3.1.0]?

In natura gli anelli ciclopropanici vengono costruiti con l'ausilio di sistemi enzimatici molto complessi che sono presenti negli esseri viventi. In laboratorio invece le sintesi catalizzate da enzimi o da microorganismi sono molto complesse, spesso costose e difficili da ottimizzare; non si possono quindi utilizzare come metodologia di uso comune ma solo in casi particolari. Sono state sviluppate comunque molte possibilità per generare anelli carboniosi a tre termini: la sintesi più immediata prevede una reazione di sostituzione nucleofila intramolecolare, in presenza di un buon gruppo uscente (LG), operata da un carbanione generato in posizione opportuna (fig. 13)

**Figura 13**

Un esempio particolare è stato effettuato trasformando un pentanone sostituito prima nel biciclo [3.1.0] 13 e successivamente nel triciclo [4.1.0.0^{2,4}] eptano 14 (fig. 14)^[9]:

**Figura 14**

Le alternative più comuni partono generalmente da un sistema insaturo. Nella ciclopropanazione di Simmons-Smith l'olefina reagisce con una molecola di diiodometano (o altri dialocarbeni) in presenza di un catalizzatore a base di zinco (fig. 15)^[10].

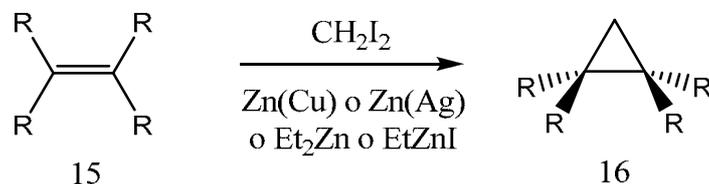


Figura 15

Sempre in presenza di sistemi insaturi si può anche effettuare una ciclopropanazione con diazometano e catalizzatore a base di palladio, rame, o rodio (fig. 16).

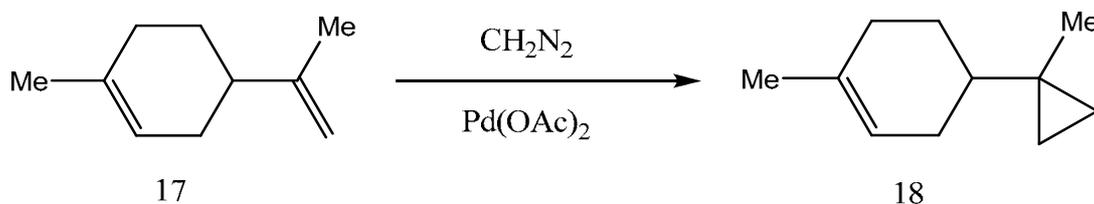


Figura 16

Il diazometano e tutti i diazoalcani (fig. 17) in presenza di luce o calore e per effetto del catalizzatore eliminano una molecola di azoto formando carbeni altamente reattivi che in presenza di doppi legami si addizionano generando il ciclopropano, spesso in modo stereospecifico^[11].

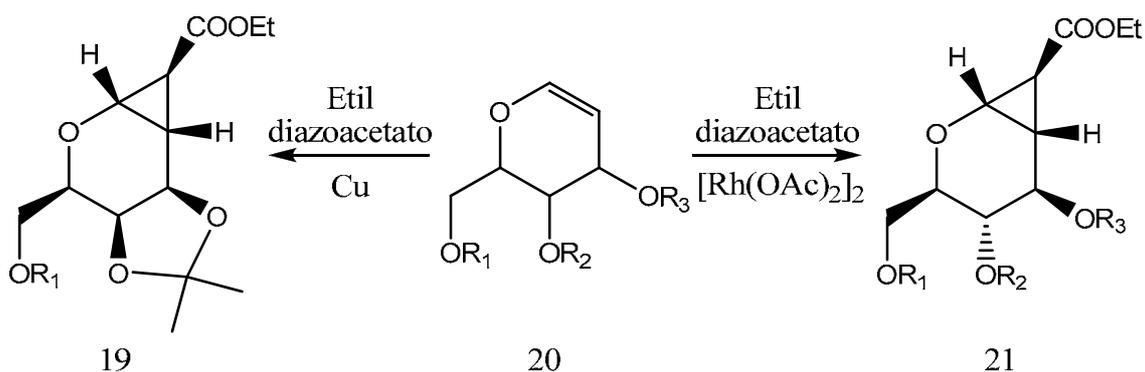


Figura 17

Una ulteriore metodologia per ottenere anelli a tre termini si avvale dell'uso di ilidi di zolfo su accettori di Michael: con l'ausilio di una base opportuna l'ilide di zolfo 25 viene generata a partire

dal sale di solfosonio (o di solfonio con un gruppo in grado di stabilizzare la carica negativa) e in seguito attacca il sistema α - β insaturo **24** per generare prima **26** e poi il ciclopropano **27** (fig. 18).

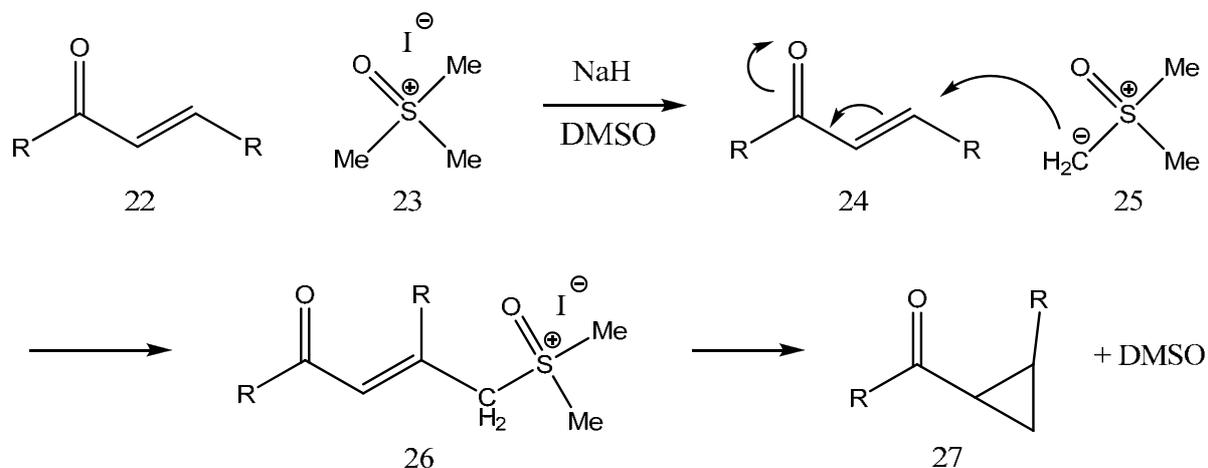


Figura 18

Queste procedure sintetiche sono una buona base da cui partire per preparare le molecole che ci siamo prefissati, i bicicli [3.1.0].

Inoltre negli ultimi anni ha avuto un notevole sviluppo e sta ricevendo sempre maggiori attenzioni un metodo nuovo e interessante: la cicloisomerizzazione metallo catalizzata.

I principali substrati di questa nuova via di sintesi sono molecole con un doppio legame e un triplo legame che in presenza di un catalizzatore metallico riarrangiano la loro struttura per dare bicicli fusi di vario tipo (fig 19 e 20)^[12].

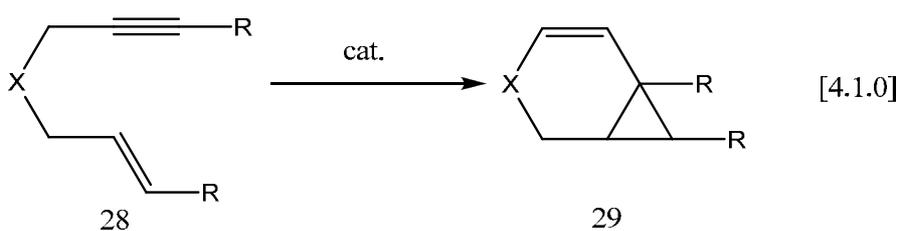


Figura 19

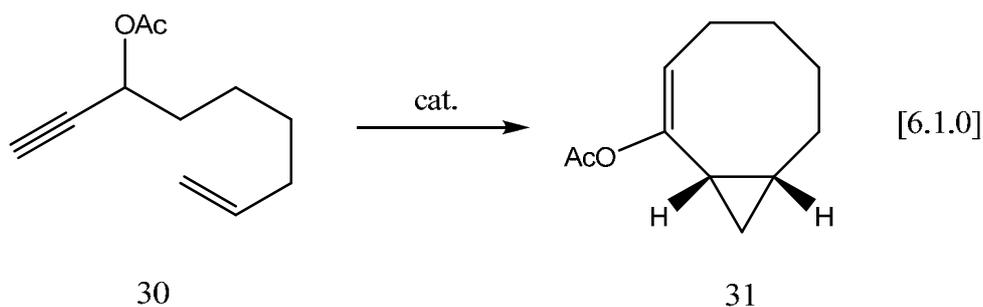


Figura 20

Per gli obiettivi proposti le situazioni più interessanti sono quelle che prevedono la cicloisomerizzazione di sistemi 1,5-ene-ino perché il loro riarrangiamento può generare bicicli [3.1.0] (fig. 21)^[13].

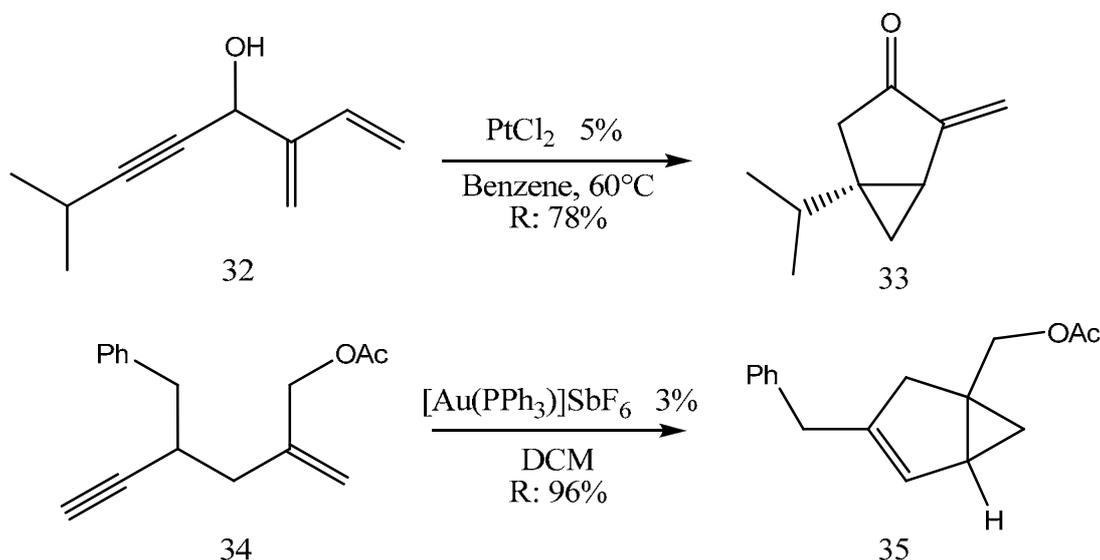


Figura 21

Queste reazioni sono però spesso imprevedibili a causa dei complessi spostamenti elettronici che avvengono durante il riarrangiamento; tali meccanismi possono essere notevolmente modificati dalla presenza o assenza di alcuni sostituenti e questo può portare facilmente a prodotti finali inaspettati ogniqualvolta si vuole tentare la reazione su un substrato nuovo.

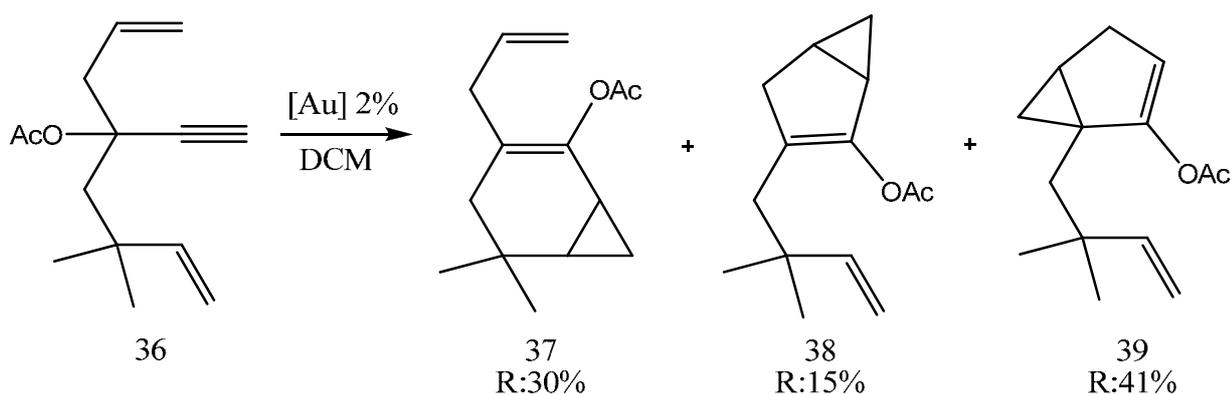


Figura 22

In questo caso ad esempio (fig. 22)^[14] il risultato della reazione è una miscela di composti non del tutto desiderati, seppur interessanti, che abbassano notevolmente la resa del prodotto voluto.

La variabilità dei prodotti di reazione dipende molto anche dal tipo di catalizzatore e cioè dal particolare metallo utilizzato e in certi casi anche dai suoi leganti. I metalli che sono in grado di attivare la cicloisomerizzazione di sistemi ene-ino sono generalmente metalli nobili e soft, come oro, platino, argento e rame ma con il tempo il loro numero si è notevolmente accresciuto e attualmente i catalizzatori noti per cercare di avere una cicloisomerizzazione sono, oltre ai suddetti, anche palladio, rutenio, iridio, titanio, cromo e altri ancora.

Il risultato di tante variabili è che oltre ai cicli fusi si ottengono anche, o prevalentemente, composti diversi che sono sempre isomerizzazioni del prodotto di partenza ma con meno complessità strutturale e che non mancano comunque di interesse^[15].

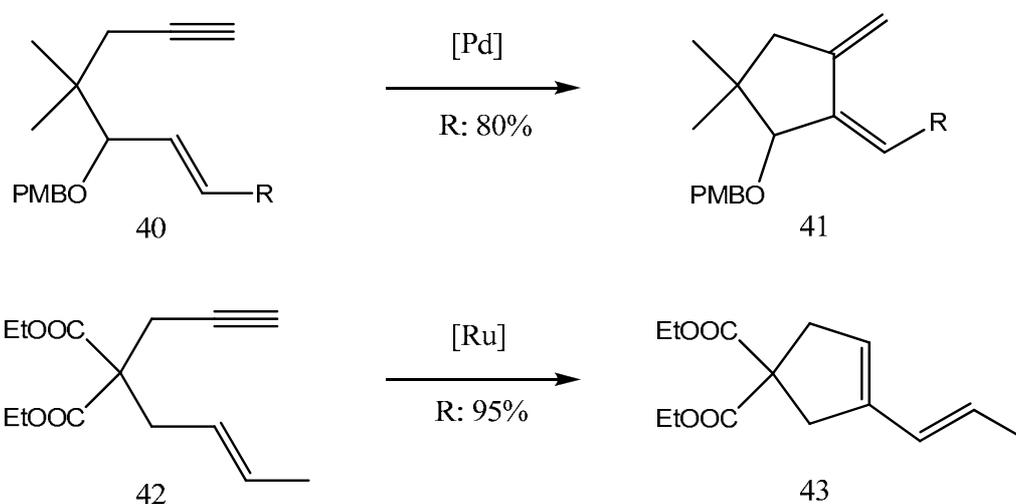


Figura 23

Questi ultimi esempi mostrano come due substrati apparentemente simili generino due prodotti diversi in seguito all'esposizione a due diversi catalizzatori metallici.

Allo stesso modo anche la reazione indicata in figura 22 può avere un decorso differente se viene utilizzato un diverso catalizzatore (fig. 24).

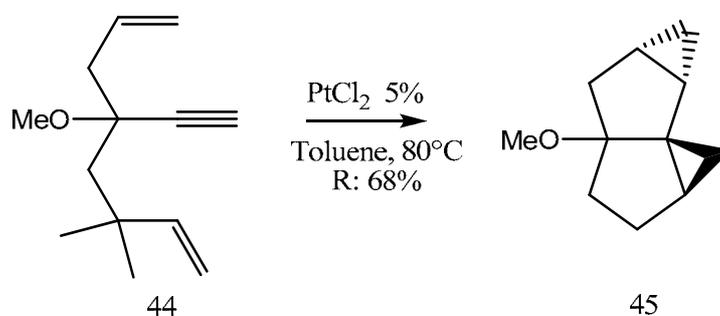


Figura 24

Nonostante le difficoltà lo sviluppo delle reazioni di cicloisomerizzazione sta avendo progressi praticamente quotidiani; lo sforzo è quello di riuscire ad arrivare ad un razionale ben definito che permetta di sfruttare questa potente reazione per creare molecole sempre più complesse.

Il pregio della cicloisomerizzazione, di partire da molecole lineari e polifunzionalizzate, per dare molecole cicliche fuse e costrette ha una rilevanza tale da giustificare l'impegno necessario a migliorarla.

Si stanno sviluppando ad esempio sistemi sempre più complessi con un maggior numero di insaturazioni in modo da ottenere isomerizzazioni a cascata e bicycli fusi ancora più complessi^[12].

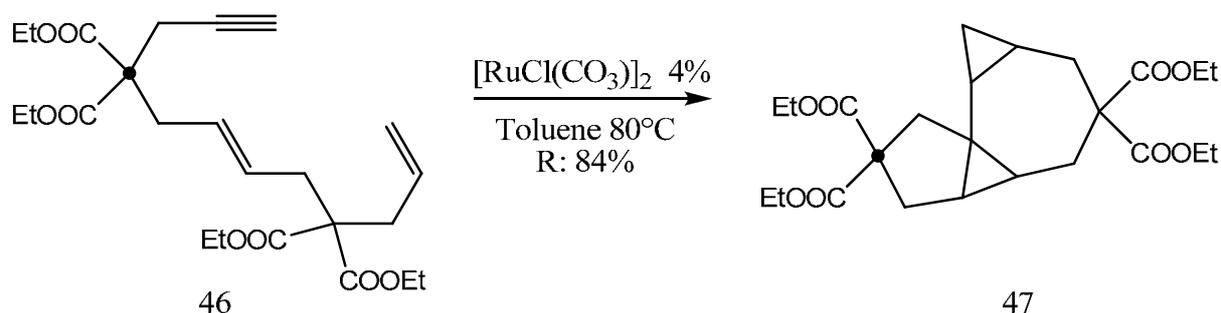


Figura 25

L'argomento come si vede è molto vasto.

Questo lavoro di tesi si focalizza principalmente sulla parte delle reazioni di cicloisomerizzazione metallo catalizzate che possono portare a bicycli [3.1.0], in particolare si studiano le reazioni catalizzate da oro e platino. Da questo punto di partenza si cercherà dapprima di familiarizzare con questo tipo di processi e successivamente di provare a fare luce su un angolo della Scienza che sia ancora rimasto oscuro.

Nell'ultima parte della tesi sarà descritto un ulteriore procedimento per preparare bicycli [3.1.0] che sfrutta un processo reattivo innovativo e veloce: *la reazione domino*.

Le reazioni domino sono per definizione quei processi che coinvolgono la formazione di due o più legami in un solo passaggio senza che sia necessaria l'aggiunta di ulteriori reagenti o catalizzatori e in cui le reazioni che si susseguono sono la conseguenza delle funzionalità formatesi in precedenza.

In tal modo si evitano laboriosi trattamenti e purificazioni e si consumano anche meno solventi e reattivi, oltre al vantaggio del tempo risparmiato.

L'utilità di una reazione domino dipende da quanti legami si vengono a formare nella sequenza, dalla crescita in complessità strutturale e dalla possibilità di applicare la reazione a molecole simili.

In natura le reazioni domino sono molto diffuse: un esempio è la biosintesi degli steroidi a partire dall' epossido di squalene che viene trasformato nel Lanosterolo con formazione selettiva di 6 centri chirali (fig. 26)^[16].

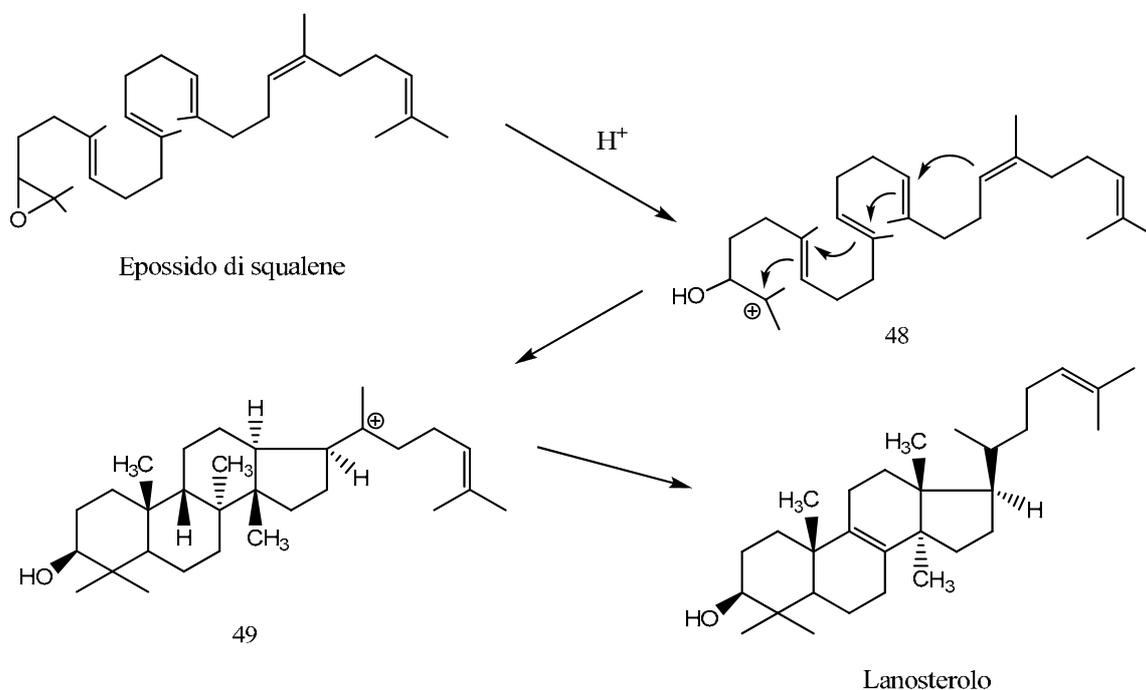


Figura 26

La prima reazione “domino” si può attribuire a Schopof e Robinson^[17] che sintetizzarono il bicyclo tropinone, componente naturale di molti alcaloidi, attraverso la condensazione tra la succinaldeide 50, la metilammina 51 e l'acido 3-chetoglutarico 52.

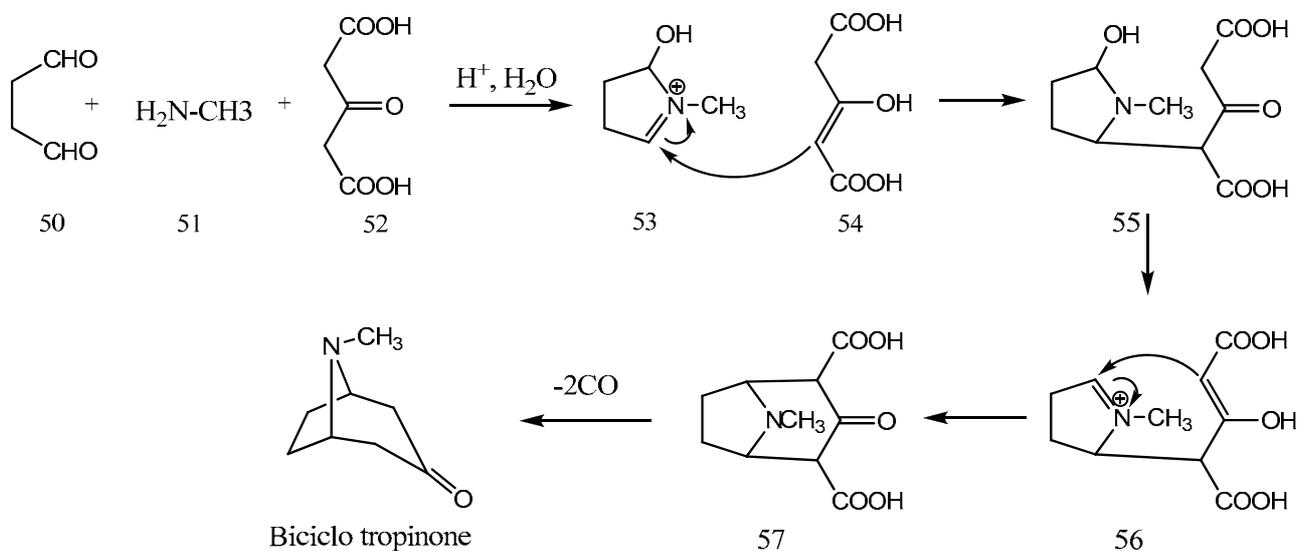


Figura 27

Il meccanismo prevede una doppia reazione di Mannich: la prima è dovuta all' attacco nucleofilo dell'enolo 54 sul catione imminio 53 e la seconda si svolge con una identica azione dall'altra parte della molecola dopo l'eliminazione di acqua. Al prodotto si arriva per decarbossilazione spontanea (fig. 27).

Esiste una classificazione delle reazioni domino: quando i processi successivi avvengono con lo stesso meccanismo sono dette "omo-domino", quando invece avvengono con meccanismi diversi sono dette "etero-domino". Inoltre sono ulteriormente classificabili in domino "anioniche", "cationiche", "radicaliche", "pericicliche", "fotochimiche" e "catalizzate"^[18], a seconda del tipo di meccanismo e, per le reazioni etero-domino si può specificare l'ordine e il tipo delle reazioni che si verificano.

Nel nostro caso particolare la reazione domino è una "etero-domino anionica" che sfrutta due reazioni di Michael successive seguite da una sostituzione nucleofila. Il meccanismo verrà spiegato più dettagliatamente nello scopo della tesi ma grazie a questa reazione si possono ottenere bicicli [3.1.0] a partire da un α -bromo- γ -ammino estere α,β -insaturo e da nitro etilene.

Scopo della tesi

Con questo lavoro di tesi si è cercato di sintetizzare sistemi biciclici [3.1.0] variamente funzionalizzati, con l'obiettivo generale non solo di *ottenere composti ad attività biologica* ma anche di *stabilire metodologie di sintesi* applicabili alle esigenze più diverse per la preparazione di molecole ad attività biologica.

A tal fine il lavoro si può suddividere in tre progetti:

➤ sintesi tramite una ciclopropanazione classica di **(1R,4R,5R)-1-metil-4-(1-metiletenil) bicyclo [3.1.0] esan-2-one**: si costruisce questo nuovo bicyclo [3.1.0] polifunionalizzato e con possibile attività biologica che si prepara con una sintesi stereoselettiva a partire da un composto naturale.

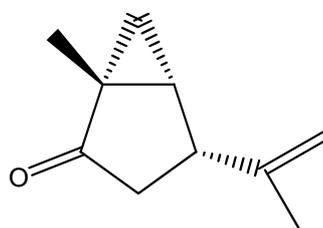
➤ studio della **reazione di cicloisomerizzazione Au- e Pt- catalizzata** e successivi tentativi di implementazione **al fine di ottenere bicycli [3.1.0]** e possibili nuove applicazioni: a partire da substrati di tipo 1,5-ene-ino sintetizzati ad hoc viene effettuata la reazione di ciclo isomerizzazione e vengono preparati bicycli [3.1.0] con possibile attività biologica.

➤ sintesi tramite una reazione domino anionica dell' **acido (2S,5R,6R)-5-nitro-3-azabicyclo[3.1.0]esano-2,6-dicarbossilico**: un nuovo bicyclo [3.1.0] ideato a partire da una molecola con nota attività farmacologica al fine di confrontarla e migliorarla. Questa parte comprende anche la sintesi della molecola di riferimento LY404039.

Progetti e Strategie di sintesi

Progetto 1:

Sintesi tramite una ciclopropanazione classica di (1R,4R,5R)-1-metil-4-(1-metiletenil) biciclo [3.1.0] esan-2-one.



(1R,4R,5R)-1-metil-4-(1-metiletenil) biciclo [3.1.0] esan-2-one.

La retrosintesi di un composto biciclico totalmente carbonioso non è mai immediata, soprattutto per la necessità di avere inizialmente un certo numero di sostituenti in posizione opportuna in grado di favorire o innescare un attacco reattivo. Nel nostro caso una retrosintesi disconnettiva tradizionale offre alcune possibilità, ma anche parecchi problemi in questo senso.

Il nostro obiettivo primario era quello di ottenere non una molecola in particolare ma un biciclo [3.1.0] funzionalizzato in modo tale da poter essere utilizzato o modificato successivamente per adattarlo e migliorarlo in diverse situazioni. Uno dei nostri obiettivi inoltre era di ottenere un biciclo [3.1.0] ad un costo relativamente basso in modo da renderlo competitivo rispetto a processi più costosi: tale scelta significa limitare l'uso di reattivi costosi, di materie prime costose e di processi non stereoselettivi che obbligano spesso a separazioni chirali in cui metà del materiale risulta spesso inutilizzabile. Inoltre un requisito importante sia per l'attività biologica sia per una eventuale competitività commerciale è una stereochimica ben definita, perché ormai tutti i nuovi farmaci in commercio sono preferenzialmente utilizzati sotto forma di composto otticamente attivo e otticamente puro.

Una soluzione rivelatasi ottimale per tutti i requisiti che ci eravamo prefissati è stata l'uso di un composto naturale come reattivo di partenza. Il *Carvone* infatti in natura è presente in abbondanza, e non è necessario andare a disturbare fragili ecosistemi marini, in quanto lo si trova in *comuni*

piante domestiche. I due isomeri ottici infatti si ritrovano rispettivamente nelle piante della menta, per quanto riguarda il R-(-)-Carvone, e nelle piante di cumino per quanto riguarda il S-(+)-Carvone (fig. 28).

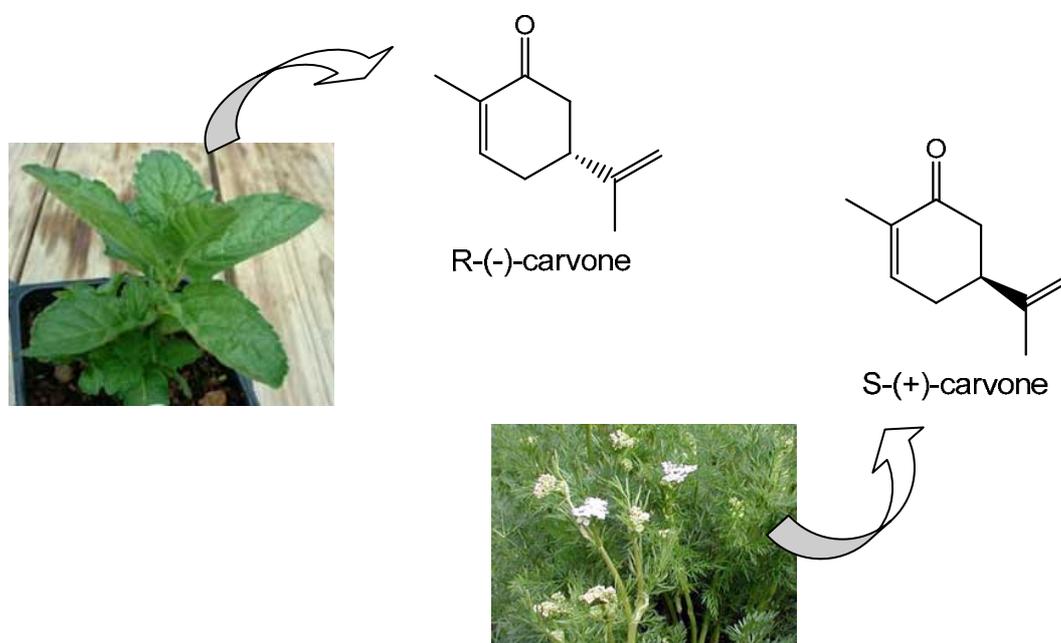


Figura 28

La nostra sintesi è una **sintesi stereoselettiva** ed è stata portata avanti con l' R-(-)-carvone per ottenere l' *(1R,4R,5R)-1-metil-4-(1-metiletenil) biciclo [3.1.0] esan-2-one* sotto forma otticamente attiva e otticamente pura; analoghi risultati, a stereochimica invertita, si possono ottenere partendo dal S-(+)-carvone.

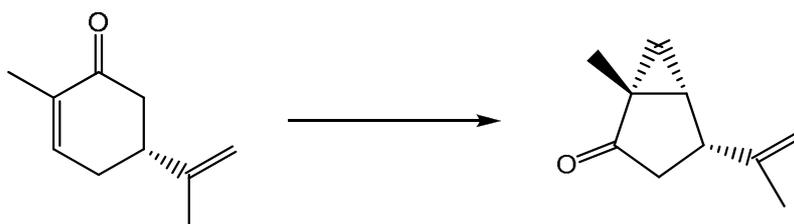
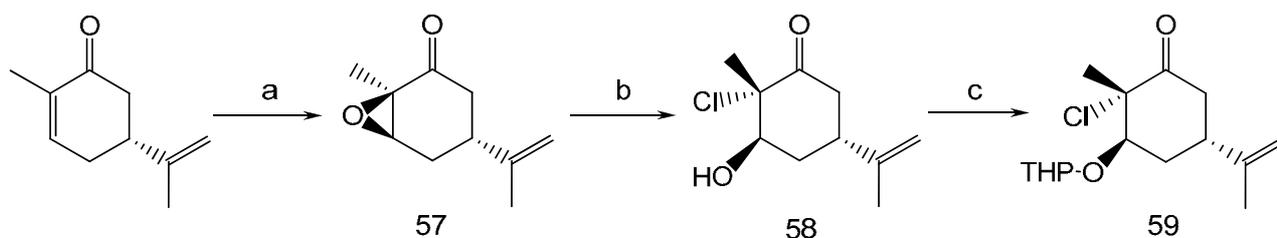


Figura 29

La sintesi che siamo andati a sviluppare è un processo che per molti aspetti è relativamente semplice e si basa su poche trasformazioni seguite da protezioni e deprotezioni dei gruppi funzionali ma che ha un evidente tono di notevole interesse nel momento in cui si nota che avviene una riduzione dell'anello carbonioso da sei termini a cinque termini. Questa effettiva contrazione d'anello avviene grazie alla reazione di Favorskii.

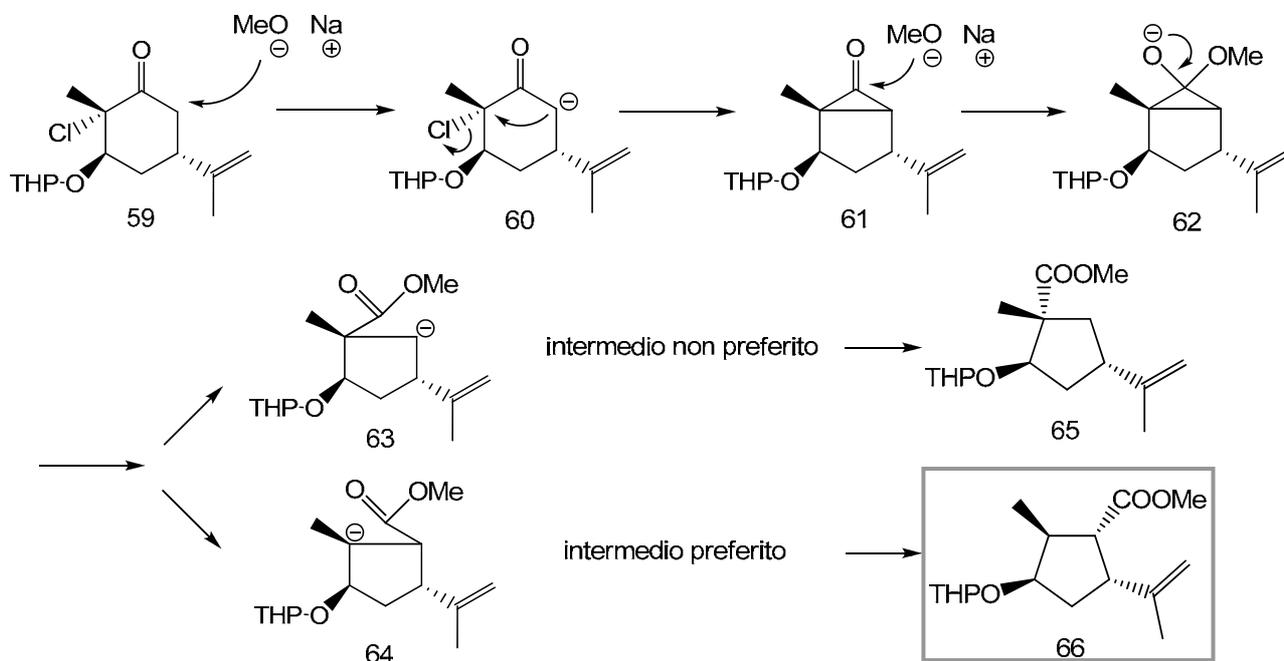
Il primo passaggio è una epossidazione del doppio legame con acqua ossigenata e grazie alla presenza del gruppo isopropenile l'epossido si forma preferenzialmente in anti rispetto a questo gruppo (fig. 30). L'apertura dell'epossido con LiCl avviene con meccanismo di inversione di configurazione tipico delle $S_N2^{[19]}$ e si ottiene il composto 58. La successiva protezione del gruppo alcolico con diidropirano (DHP) ci consente di avere il composto 59 adatto alla successiva reazione di Favorskii.



Condizioni: a) H_2O_2 , NaOH, MeOH, R:87%; b) LiCl, CF_3COOH , THF, R:quant.; c) DHP, pTSA, DCM, R:94%.

Figura 30

La reazione di Favorskii avviene per azione di una base nucleofila e grazie alla presenza di un gruppo uscente in posizione opportuna che nel nostro caso è il cloro.



Condizioni Favorskii: MeONa, Et_2O , R:75%

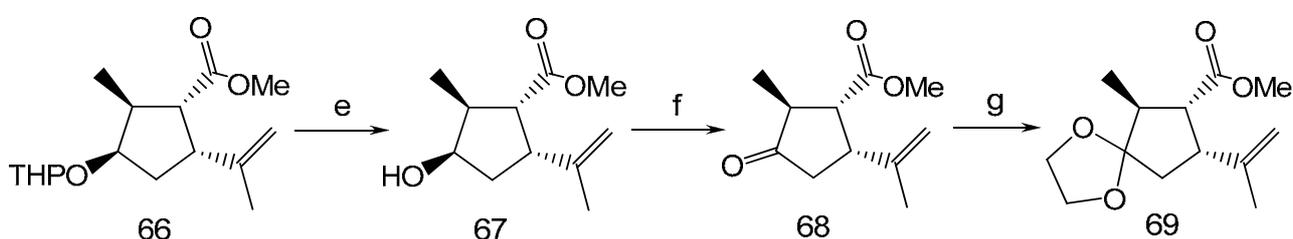
Figura 31

La base inizialmente strappa il protone in α al carbonile e la carica negativa che viene generata attacca il carbonio elettrofilo con la conseguente eliminazione del gruppo uscente. La base si

comporta poi da nucleofilo attaccando l'intermedio 61 e causando l'apertura dell'anello ciclopropanico (fig. 31).

Tra i due possibili prodotti di reazione quello che si osserva è quasi esclusivamente il composto 66, che pur essendo sfavorito in quanto la carica negativa nell'intermedio 64 si posiziona temporaneamente sull'atomo meno stabile, è favorito per motivi sterici rispetto al composto 65. L'effetto ingombrante del sostituente THP e forse anche la presenza del gruppo metile sembrano giocare un ruolo chiave: il COOMe del composto 65 infatti si troverebbe contemporaneamente sia su un carbonio quaternario, sia con un gruppo molto ingombrato in posizione adiacente^[20].

Una volta ottenuto il ciclopentano 66 i passaggi successivi sono volti alla formazione di una catena utile per ottenere la formazione del bicyclo [3.1.0] (fig. 32).



Condizioni: e) PPTS, MeOH, R:85%; f) PCC, DCM, R:81%; g) etilenglicole, pTSA, Benzene, R:89%

Figura 32

Prima si deprotegge l'alcol in condizioni leggermente acide per avere il prodotto 67, poi lo si ossida a chetone con PCC (od altri reattivi più maneggevoli come il Dess-Martin Periodinane), in seguito il carbonile si protegge come acetale ciclico con etilenglicole.

Il prodotto 68 è un composto solido ed è stato possibile eseguire una analisi ai raggi X (fig. 33).

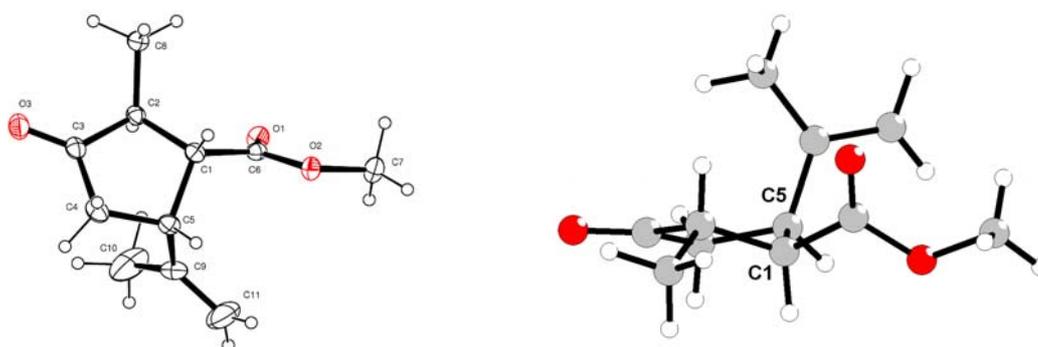
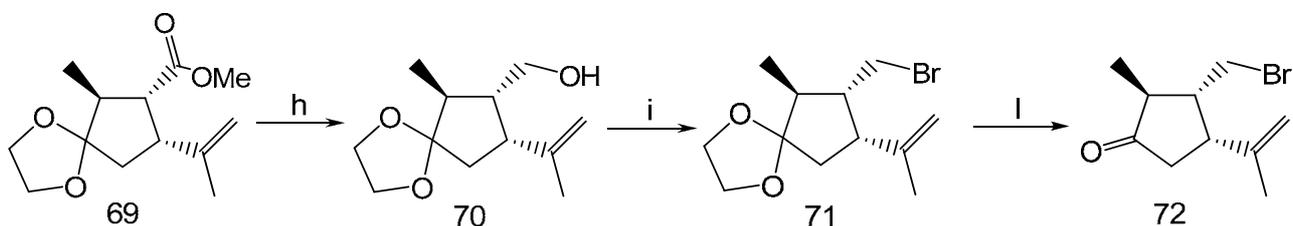


Figura 33

La disposizione assoluta degli stereocentri è stata verificata grazie alla presenza della catena isopropilidenica, a stereochimica nota, che viene direttamente dal R-(-)-carvone naturale e non ha subito modificazioni.

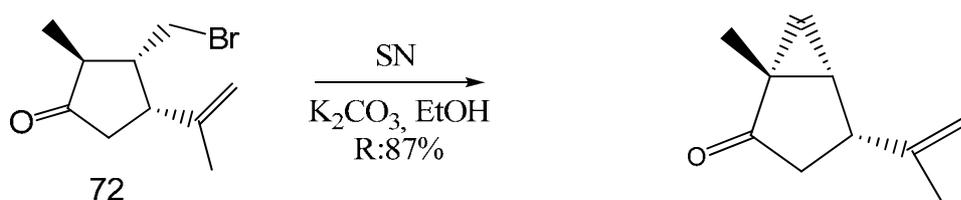
Successivamente si riduce l'estere ad alcol con LiAlH_4 , poi l'idrossile viene trasformato in un buon gruppo uscente grazie alla trifenilfosfina e in seguito è sostituito dal bromo. La deprotezione del diossolano **71** ripristina il carbonile e abbiamo il composto **72** (fig. 34).



Condizioni: h) LiAlH_4 , Et_2O , R: 96%; i) PPh_3 , CBr_4 , DMF, R: 50%; l) amberlite-H, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, R: 96%.

Figura 34

La reazione finale di ciclopropanazione è una sostituzione nucleofila, attivata dal carbonato di potassio (fig. 35).



(1R,4R,5R)-1-metil-4-(1-metiletenil) biciclo [3.1.0] esan-2-one.

Figura 35

La sintesi globale consiste di 11 passaggi e la resa totale è del 15%, questo valore potrebbe essere molto migliorato se si riuscisse ad ottimizzare il passaggio “i” della sostituzione con il bromo che al momento procede solo al 50%.

Il prodotto ottenuto, l' (1R,4R,5R)-1-metil-4-(1-metiletenil) biciclo [3.1.0] esan-2-one è otticamente attivo e otticamente puro ed è ottenuto partendo dal R(-)-carvone; il suo isomero (1S,4S,5S)-1-metil-4-(1-metiletenil)biciclo[3.1.0]esan-2-one si ottiene con gli stessi passaggi semplicemente partendo dall'altro isomero S(+)-carvone.

Questa sintesi quindi è applicabile per ottenere i due isomeri del composto indicato, ma può anche essere usata come base per costruire molecole leggermente diverse o molto più complesse, grazie alle funzionalità che esso possiede.

Infatti il carbonile è un buon punto di attacco per reazioni di amminazione riduttiva per rendere così più complessa la molecola, o per attaccare catene laterali con reagenti organometallici.

Può essere ridotto ad alcol per ottenere successivamente un doppio legame su cui effettuare una ciclopropanazione o una metatesi, per avere molecole sempre più complesse (fig. 36).

Allo stesso modo anche la catena isopropilidenica può essere trasformata in vari modi: di nuovo si può agire per ciclopropanazione o per metatesi; si può ozonizzare per avere un chetone e poi effettuare una reazione di Wittig così da allungare ulteriormente la catena e aggiungere funzionalità. Ma questi sono solo alcuni degli esempi che possono incrementare la complessità strutturale o la rigidità molecolare e moltissimi altri possono scaturire dalla creatività del chimico organico.

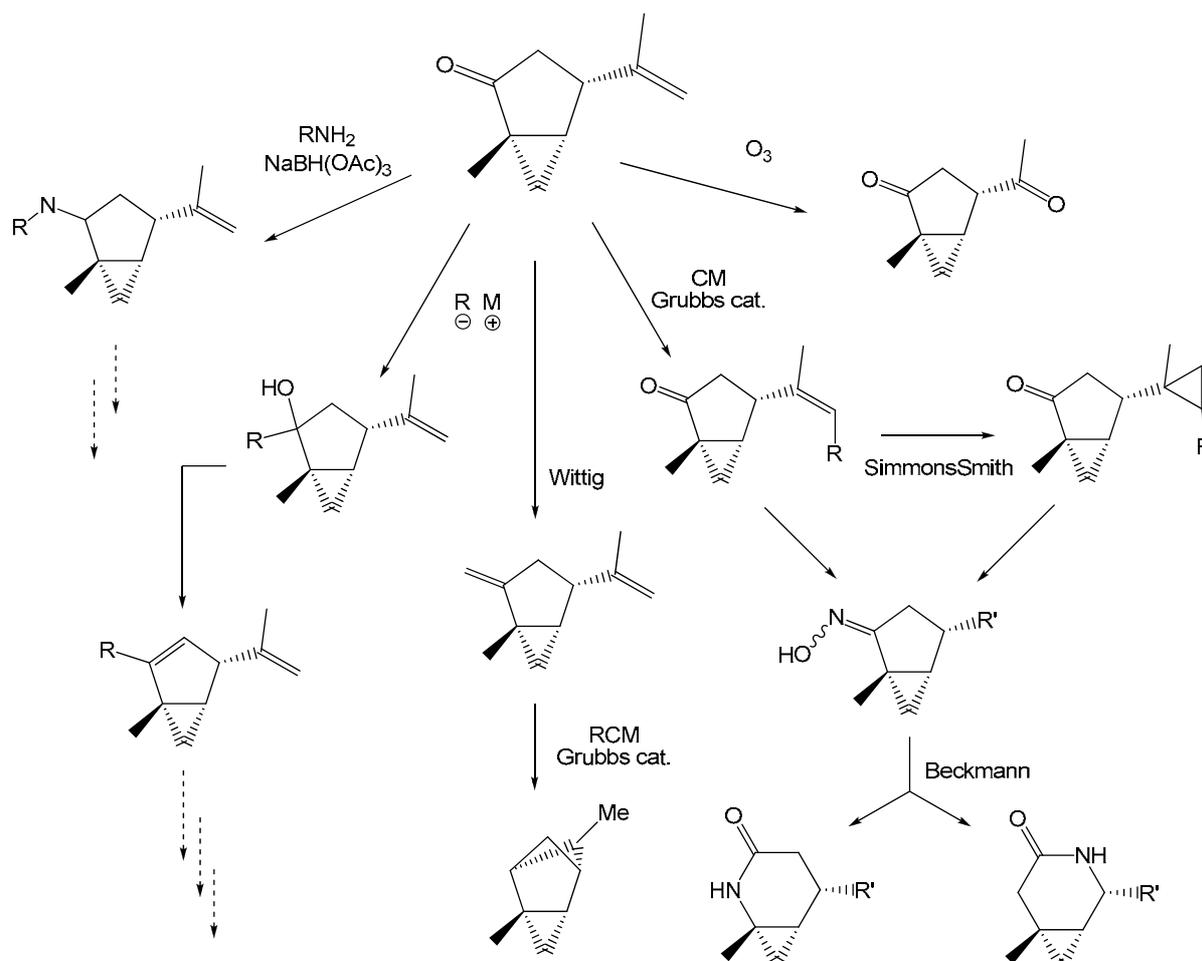
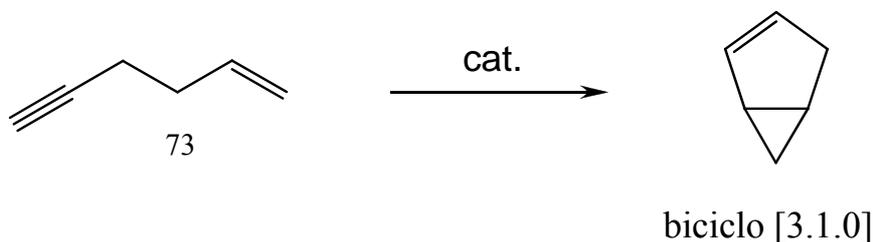


Figura 36

Tutto questo per concludere che (1R,4R,5R)-1-metil-4-(1-metiletenil) biciclo [3.1.0] esan-2-one è molto interessante anche come intermedio di sintesi per ottenere molecole più complesse a scopo medicinale. La sintesi in laboratorio è stata effettuata su scala grammo ma potrebbe essere migliorata con alcuni accorgimenti per essere utilizzata anche su scala maggiore.

Progetto 2:

Reazioni di cicloisomerizzazione Pt- e Au-catalizzata su sistemi 1,5-ene-ino e studi di nuove applicazioni per ottenere bicicli [3.1.0].



Come già evidenziato nell'introduzione l'argomento delle isomerizzazioni metallo catalizzate è un campo talmente vasto dal punto di vista sia dei substrati sia delle condizioni di reazione che non è possibile parlarne in modo esauriente in un lavoro di tesi sperimentale. Nelle nostre ricerche abbiamo quindi dovuto restringere il campo dei substrati di partenza ad alcuni sistemi 1,5-ene-ino 73 e i catalizzatori ai soli Pt e Au, che nelle condizioni operative testate danno i migliori risultati per il nostro scopo di preparare bicicli [3.1.0]. In particolare i catalizzatori messi a confronto sono PtCl_2 e $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$; il complesso di oro si usa in relazione con AgSbF_6 in modo da indurre la precipitazione di AgCl e di avere gli atomi di Au formalmente sotto forma di $[\text{Au}]^+$.

Il meccanismo più accreditato che riesce a spiegare una buona parte delle casistiche di cicloisomerizzazione è quello dello spostamento 1,2 di idruro. In questo tipo di meccanismo al momento della coordinazione del metallo nobile (Au o Pt) al triplo legame si genera una parziale carica positiva su uno dei due atomi di carbonio; questa carica parziale è la forza trainante che fa scattare l'isomerizzazione (fig 37).

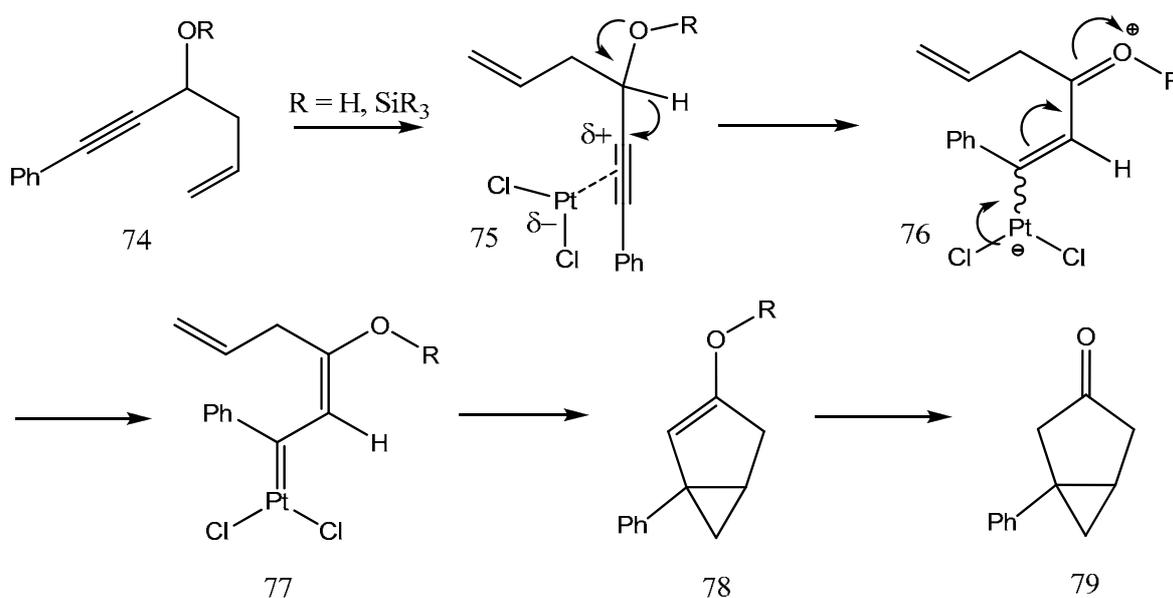


Figura 37

Il primo atto reale che avviene per colmare la parziale carica positiva formata si è lo spostamento di un idruro dall'atomo di carbonio adiacente al triplo legame (75), evento che può avvenire anche grazie all'assistenza di un doppietto libero dell'ossigeno. In seguito al ritorno della nuvola elettronica sull'ossigeno (76) inizia il processo di ciclizzazione che genera il bicyclo [3.1.0]. Un ruolo importante lo svolge anche una forma intermedia del complesso catalizzatore-substrato cioè il metallo carbene 77. L'eliminazione finale del catalizzatore porta al bicyclo [3.1.0] desiderato^[21]. Il meccanismo di spostamento di idruro è stato dimostrato studiando i prodotti di reazione su substrati opportunamente deuterati e per questo motivo è ormai diffusamente accettato.

Lo spostamento 1,2 di idruro però non spiega tutte le casistiche e tutti i prodotti che si ottengono sperimentalmente. In alcuni casi semplicemente perché non c'è un idruro a disposizione per effettuare uno spostamento e in altri casi invece, pur essendoci un idruro, la reazione avviene con un meccanismo diverso. Uno di questi è lo spostamento 1,2 di acile come si verifica nel caso di composti ene-ino con l'idrossile acetilato (fig. 38)^[13].

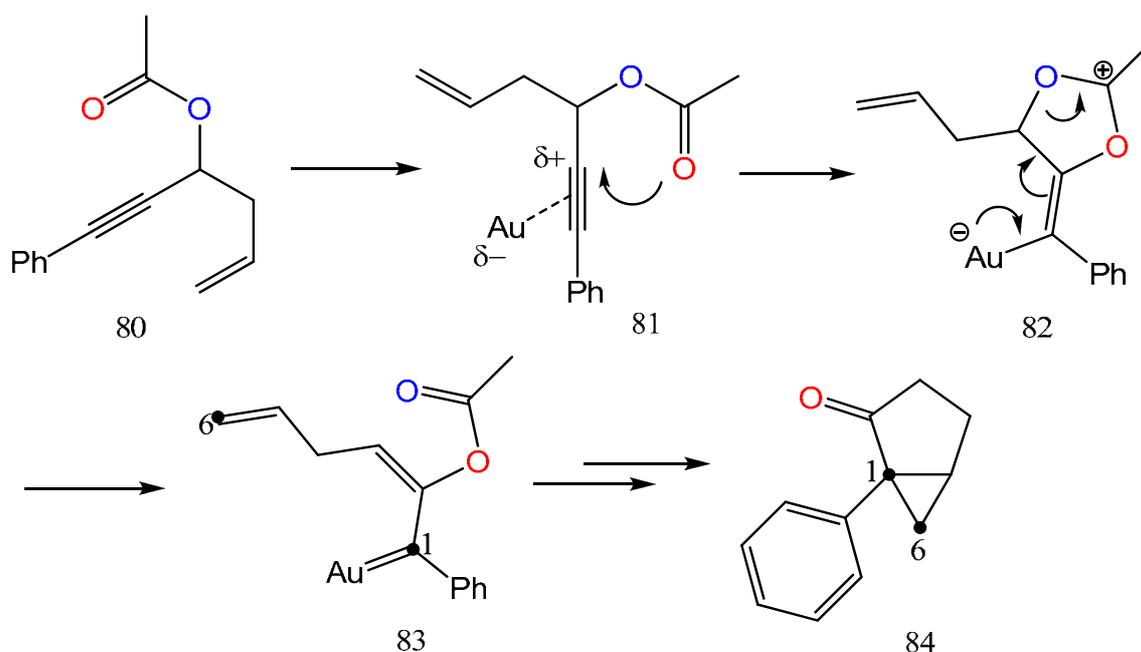


Figura 38

In questo caso è il doppietto dell'ossigeno "esterno" a colmare la parziale carica positiva che si genera sul triplo legame, e ciò porta dapprima alla formazione di un ciclo in cui l'acetile fa da ponte e in seguito una prima redistribuzione di carica porta alla forma metallo carbenica. L'uscita del metallo fa partire la ciclizzazione e si ottiene il bicyclo [3.1.0].

Il fenomeno della cicloisomerizzazione si è osservato anche nel caso di assenza di idrossile e quindi è stato ipotizzato anche uno spostamento 1,2 di alchile, come propongono alcuni autori e

meccanismi di altri tipi, che ricordano le cicloaddizioni o ancora riarrangiamenti tipo metatesi. In alcuni casi sembra che il metallo si coordini solo a una delle due insaturazioni, in altri casi sembra invece che si coordini ad entrambe riuscendo così ad avvicinare due parti lontane della molecola in modo da permettere la formazione dei nuovi legami.

Le attività:

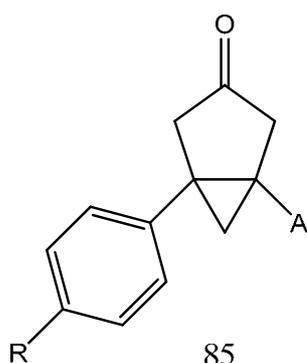
L'attività svolta sulla reazione di cicloisomerizzazione metallo catalizzata si può dividere in alcuni punti:

- ❖ Familiarizzazione con la cicloisomerizzazione: sintesi di bicicli [3.1.0] esan-3-oni.
- ❖ Spostamento 1,2 di acile e nuove applicazioni: nucleofili alternativi all'ossigeno.
- ❖ Spostamento 1,2 di acile e nuove applicazioni: tentativi di sintesi di un modello, il "biciclo [3.1.0] esan-4-one".
- ❖ Spostamento 1,2 di acile e nuove applicazioni: azione del gruppo OH esterno al sistema 1,5-ene-ino.

Familiarizzazione con la cicloisomerizzazione: sintesi di bicicli [3.1.0] esan-3-oni.

Come prima attività ci siamo impegnati nella preparazione su scala grammo di composti biciclici del tipo del biciclo [3.1.0] esan-2-one indicato tramite la reazione di cicloisomerizzazione.

Per ottenere i bicicli [3.1.0] esemplificati dal templatato 85 (fig. 39) si possono seguire due strade, una cicloisomerizzazione a partire dall'1,5-ene-ino o una reazione *one-pot* in cui una aldeide propargilica opportuna reagisce con un allilsilano per generare l'1,5-ene-ino *in situ* (fig. 43 e 44).



R = H, CH₃, F, Cl, Br

A = H, CH₃

Figura 39

A tale scopo è necessario in entrambi i casi avere a disposizione le aldeidi propargiliche 87 (fig. 40) con i sostituenti nelle posizioni appropriate e, dato che le aldeidi propargiliche commercialmente disponibili sono poche e sono costose, è stato necessario studiare una sintesi per ottenerle a partire da composti più semplici.

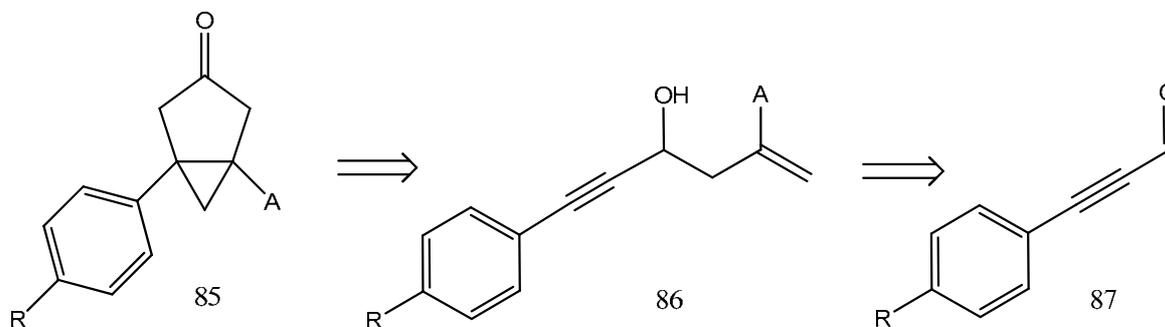


Figura 40

A tal scopo abbiamo individuato due strategie sintetiche: la via più breve prevede di partire, quando possibile, da alchini terminali commercialmente disponibili (fig. 41).

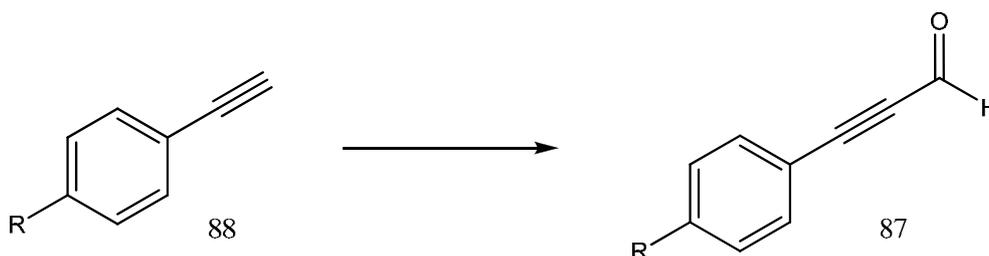


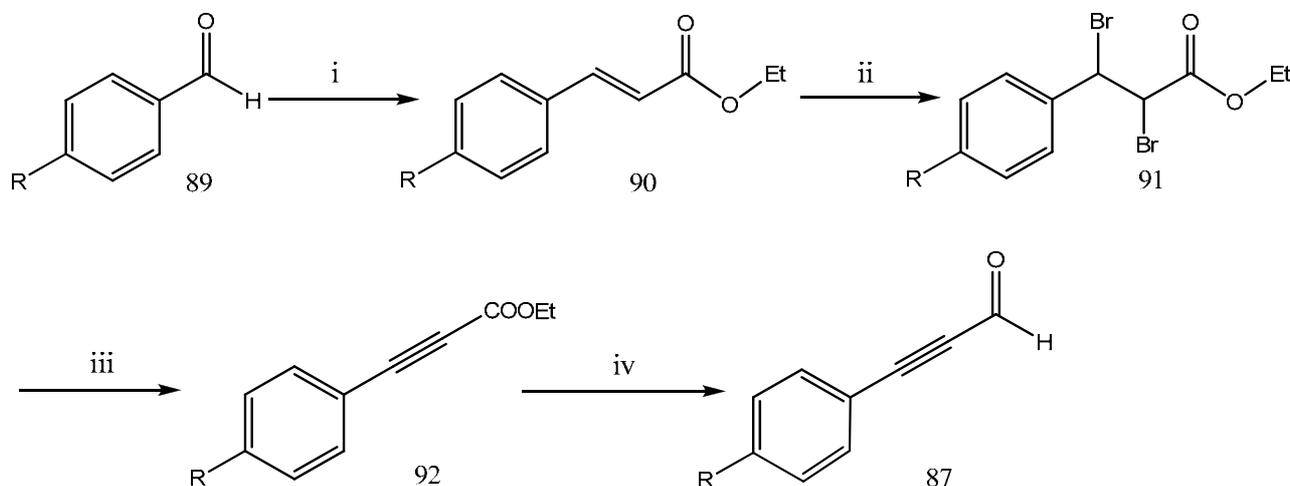
Figura 41

Dei tre metodi che abbiamo provato (tabella 2) solo quello con EtMgBr ci ha dato dei buoni risultati. Questa procedura ci permette però di ottenere solo alcune aldeidi propargiliche perché anche gli alchini terminali in commercio non sono molti e sufficientemente sostituiti da essere utilizzati quotidianamente come intermedi di sintesi.

	Metodo	Solvente	Temperatura	Resa
1	DMF-DMA	DMF	80°C, 20 ore	29%
2	BuLi	Et ₂ O	-10°C, poi 0°C	32%
3	EtMgBr	THF	t.ambiente, poi 35°C	80%

Tabella 2

Abbiamo quindi individuato una via di sintesi generale: partendo da una opportuna aldeide commerciale è potenzialmente possibile ottenere qualunque aldeide propargilica e di conseguenza qualunque catena laterale (fig. 42) nel composto finale 85. Nel nostro caso, volendo inserire come catena laterale un fenile variamente sostituito siamo partiti da aldeidi benziliche sostituite.



Condizioni: i) $\text{PPh}_3\text{CH}_2\text{COOEt}$; toluene, 80°C , 5h, R: quant; ii) Br_2 , CCl_4 , r.t. R:95%; iii) tBuOK , THF, 4h, concentrare, poi EtOH, H_2SO_4 , R:75%; iv) DiBAH, Et_2O , -78°C , R:65%.

Figura 42

Sono state investigate due vie sintetiche per preparare il sistema 1,5 ene-ino sul quale effettuare la reazione di cicloisomerizzazione:

- Formazione dell'1,5-ene-ino in situ grazie a reattivi organosilani e cicloisomerizzazione one-pot successiva.** Tutti i reagenti vengono disciolti nel solvente di reazione, generalmente toluene o acetonitrile, si aggiunge il catalizzatore e si porta a riflusso per 24 ore. Il trattamento della miscela di reazione con TBAF permette di idrolizzare il sililenoletere per ottenere il bicyclo [3.1.0]. E' sempre conveniente purificare il crudo per cromatografia. Questa reazione è catalizzata preferenzialmente da PtCl_2 .

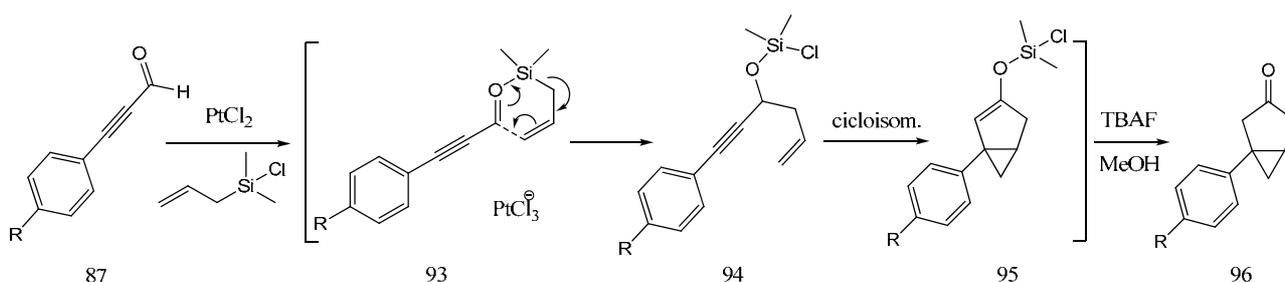


Figura 43

- **Formazione iniziale dell'1,5-ene-ino con una chimica di Grignard e successiva cicloisomerizzazione.** In questo caso si prepara prima il composto insaturo e successivamente si procede alla cicloisomerizzazione che in questo caso si può effettuare anche con $\text{AuClPPh}_3/\text{AgSbF}_6$ in diclorometano. Il catalizzatore a base di oro è molto veloce nella sua azione e generalmente le cicloisomerizzazioni vanno a completezza in pochi minuti. Il work-up della reazione è molto semplice e lo si effettua semplicemente filtrando via il catalizzatore e concentrando il solvente. Se si procede ad una purificazione su silice la filtrazione preventiva non è necessaria.

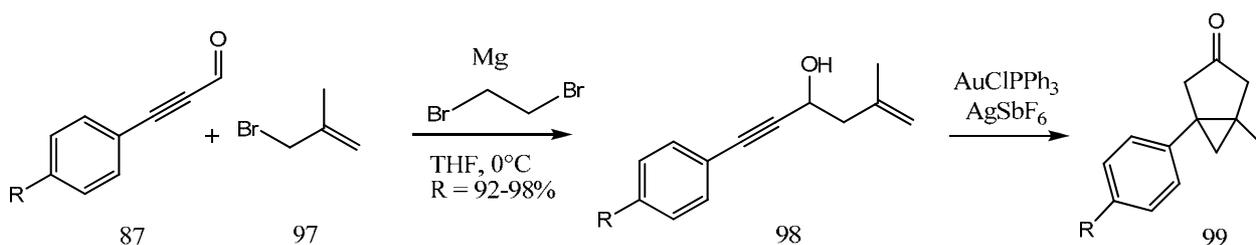


Figura 44

Con questi due metodi sono stati preparati tutti i composti indicati dal template 85 (fig. 39). Le rese di reazione sono variabili, dipendendo sia dal substrato sia dal catalizzatore. Una resa media tipica è del 45% ma in certi casi si arriva anche a rese dell'80%; può sembrare che siano effettivamente delle rese abbastanza basse, ma se si confronta questi risultati con la complessità strutturale ottenuta e il numero di reazioni alternative per ottenere risultati simili si giunge alla conclusione inevitabile che la cicloisomerizzazione è un mezzo molto potente per il chimico organico che riesca a padroneggiarla.

Spostamento 1,2 di acile e nuove applicazioni: nucleofili alternativi all'ossigeno.

In figura 37 e 38 sono stati messi in luce due dei principali meccanismi di azione del catalizzatore che promuove la cicloisomerizzazione. In particolare nello spostamento 1,2 di acile si verifica l'interazione dell'ossigeno dell'acile con la parziale carica positiva che si genera al momento della coordinazione dell'atomo metallico al triplo legame. Alla fine l'ossigeno dell'acile si lega alla catena carboniosa "principale". Si può dire che l'ossigeno agisca da nucleofilo nei confronti di un carbonio del triplo legame.

Questa evidenza ha portato ad immaginare di sostituire l'ossigeno con un altro nucleofilo, in particolare con l'azoto, per aumentare la diversità del sistema e si potrebbe pensare anche alla

sostituzione dell'ossigeno con lo zolfo, ma questo non porterebbe ad una modificazione utile ai fini della chimica medicinale verso cui siamo rivolti. Abbiamo pensato anche ad un carbonio con un elevato carattere nucleofilo, al fine di formare un legame carbonio-carbonio.

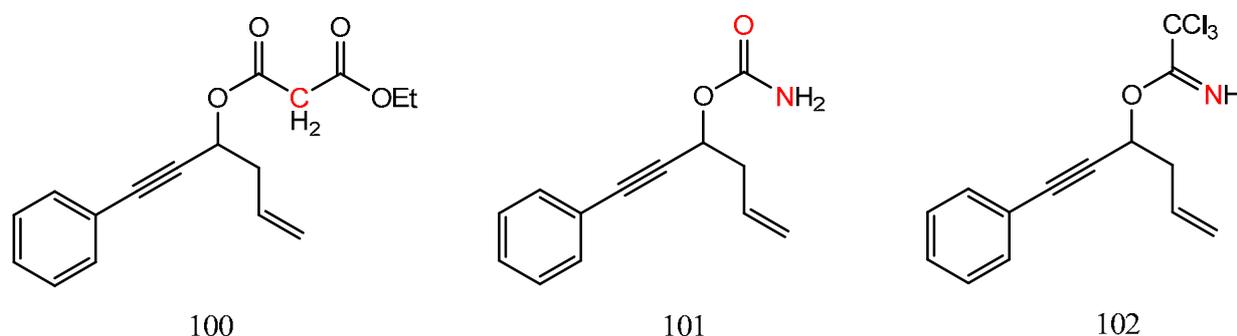


Figura 45

In figura 45 sono evidenziati i composti che sono stati sintetizzati ed in seguito sottoposti alla cicloisomerizzazione: la struttura *100* ha un carbonio con carattere nucleofilo, la struttura *101* mostra una verosimile competizione tra ossigeno e un azoto nucleofili, la struttura *102* presenta l'azoto nucleofilo da solo.

Sono stati preparati anche i composti *103* e *104* (fig. 46) dove l'ossigeno è alchilato ed è presente un gruppo che potrebbe mimare l'effetto dell'acile: è un modo per verificare se il loro comportamento nella cicloisomerizzazione segue il consueto riarrangiamento con spostamento 1,2 di acile o se ha piuttosto un comportamento alchilico come il composto *105*.

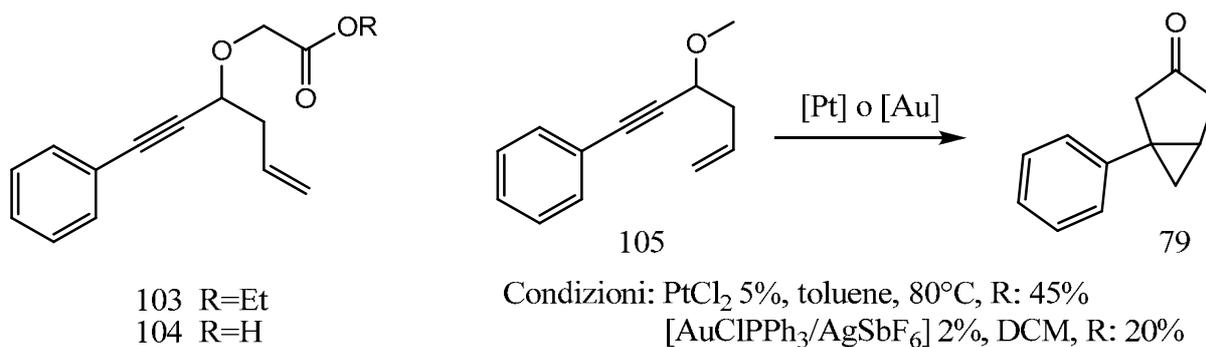
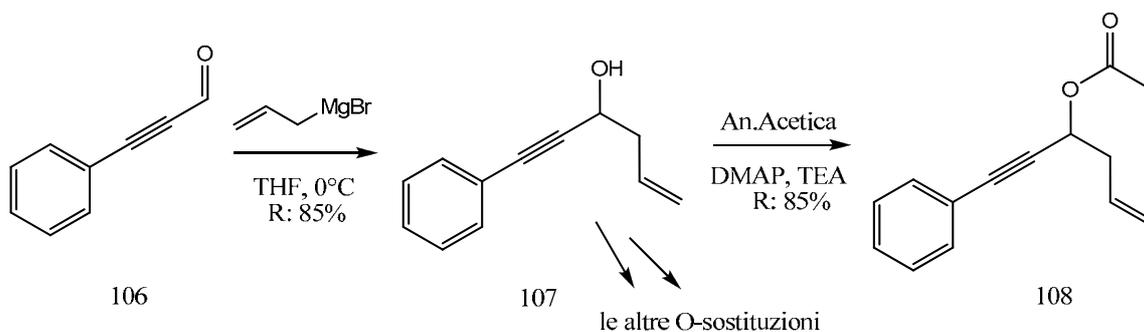
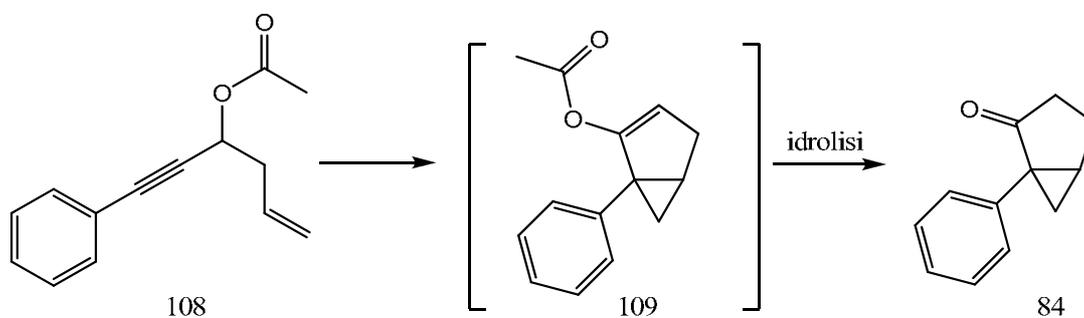


Figura 46

La sintesi dei composti modello è stata effettuata con la chimica di Grignard mostrata in precedenza e sul composto *107* sono state fatte tutte le necessarie sostituzioni.

**Figura 47**

Come prima indagine abbiamo verificato sul composto *108* la scelta del miglior catalizzatore: la reazione di spostamento di acile è stata notevolmente più soddisfacente usando il catalizzatore a base di oro che non usando PtCl_2 (fig. 48).



Condizioni: PtCl_2 5%, CH_3CN , 80°C , 24h, R < 25%
 $[\text{AuClPPh}_3/\text{AgSbF}_6]$ 2%, DCM, 15 min., R: 57%

Figura 48

Alla luce di questi risultati tutte le reazioni di cicloisomerizzazione dei composti con nucleofili alternativi sono state condotte con AuClPPh_3 e AgSbF_6 come co-catalizzatore. In figura 49 sono indicati i risultati ottenuti con le molecole modello di figura 45 e 46.

Come si può vedere la presenza del carbonio parzialmente nucleofilo del composto *100* non ha modificato minimamente la reazione di spostamento 1,2 di acile che ha portato al consueto prodotto di reazione *84* con una resa del 48% che rientra nell'intervallo di normale reattività. Nel caso del composto *101* invece la competizione tra ossigeno e azoto porta ad una variazione di reattività in quanto il composto *84* viene ottenuto con una resa del 21% che è al di sotto degli usuali valori: questo indica probabilmente che la presenza dell'azoto disturba o impedisce la reazione di cicloisomerizzazione o che genera una percentuale di prodotti non stabili nell'ambiente di reazione. Questo dato è confermato dal composto *102* poiché durante la reazione si verifica completa decomposizione del substrato e nessun prodotto viene isolato.

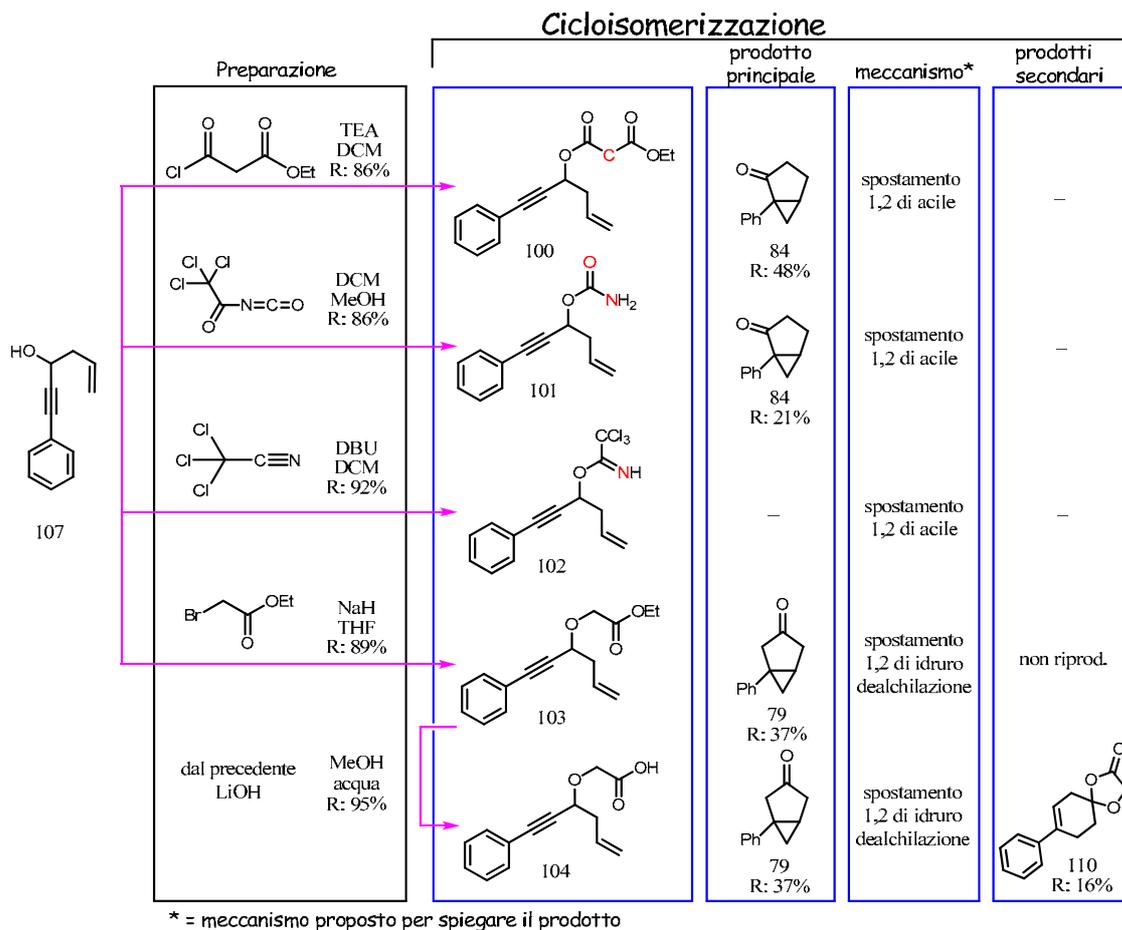


Figura 49

I composti *103* e *104* invece mostrano il comportamento tipico di un ossidrilc alchilato in quanto l'ottenimento del composto xx ci ha fatto pensare ad una prima azione di spostamento 1,2 di idruro e una successiva dealchilazione. In entrambi i casi però si è formato un altro prodotto che almeno nel caso del composto *104* è stato riproducibile con resa costante.

Il composto *110* in effetti non è stato così semplice da identificare. Inizialmente è stata effettuata una resintesi per ottenere più materiale, ed in seguito ad analisi NMR approfondite sono state suggerite due strutture che potevano dar credito del valore di massa e della molteplicità dei segnali NMR (fig. 50).

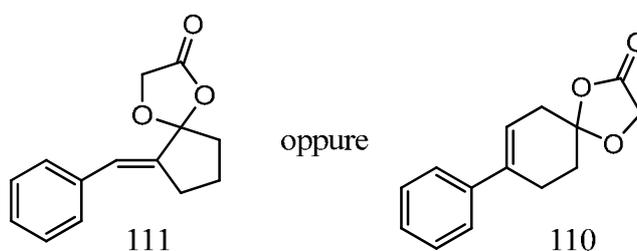


Figura 50

In seguito ad un'idrolisi in metanolo è stata confermata la presenza dell'acetale, e successivamente è stata effettuata l'idrogenazione del doppio legame per avere una visione più completa della sequenza carboniosa dal punto di vista NMR. Alla fine, il confronto dei prodotti sperimentali con composti noti ci ha permesso di individuare con certezza la struttura (fig. 51).

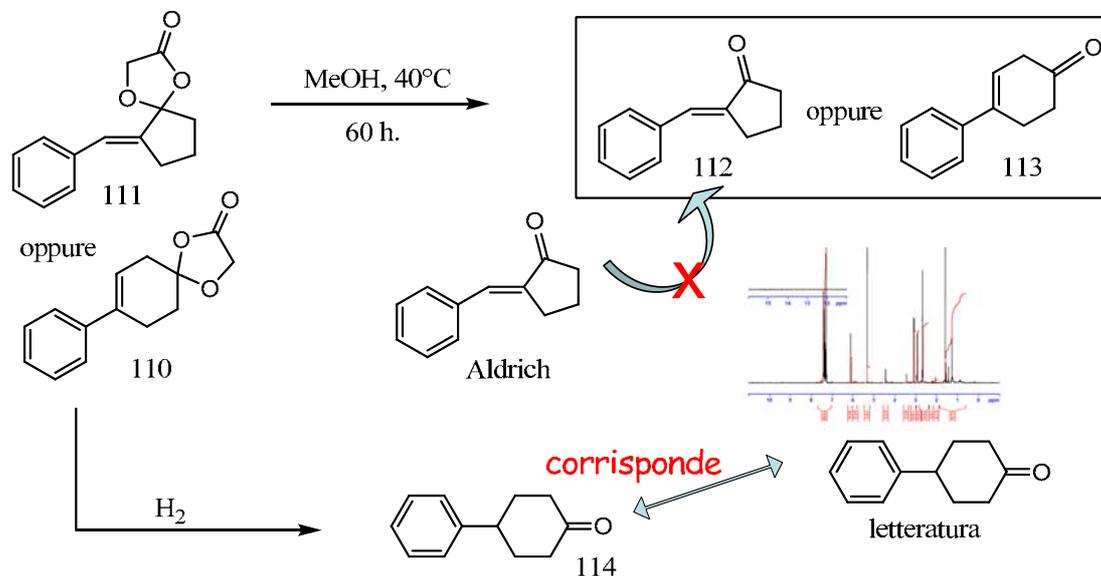


Figura 51

Avere individuato la struttura è un buon risultato, ma molto più importante è stabilire un meccanismo plausibile per quel tipo di riarrangiamento al fine di teorizzarlo ed eventualmente utilizzarlo in sintesi successive. Quello che si può dire a prima vista sul meccanismo di reazione è che dopo l'atto di coordinazione del metallo sul triplo legame come prima azione avviene lo spostamento di idruro.

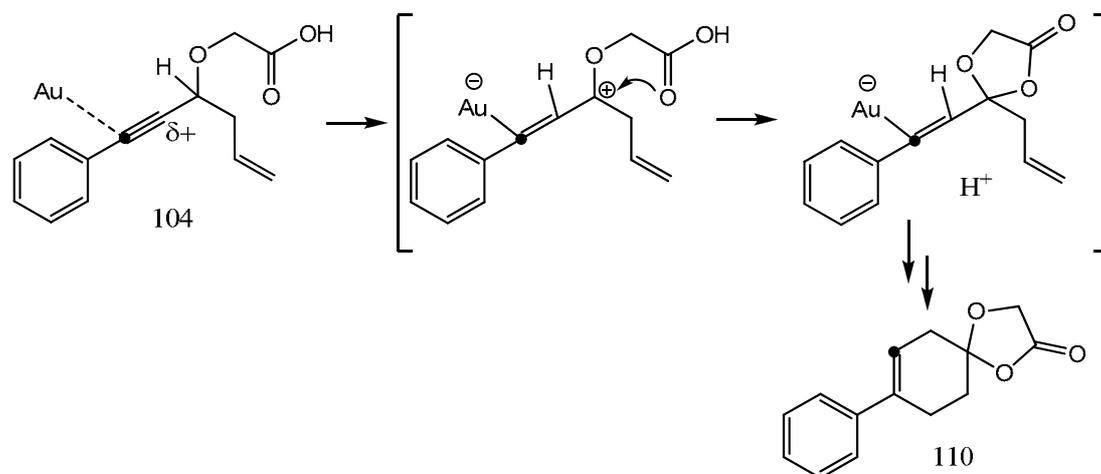


Figura 52

La parziale carica positiva che si è così generata sul carbonio che porta l'ossigeno viene colmata dall'intervento dell'altro atomo di ossigeno e questo atto spiega la formazione dell'acetale. Ma

questo meccanismo pur essendo apparentemente corretto non spiega come nel composto finale si trovi il fenile spostato di un atomo di carbonio rispetto a quello del composto iniziale. Qualche altro tipo di riarrangiamento deve essere avvenuto per portare al composto 110.

Come si è già detto nell'introduzione i meccanismi di reazione delle cicloisomerizzazioni sono spesso imprevedibili e di non facile interpretazione. Per avere una risposta sicura sul meccanismo di questo riarrangiamento sono necessari studi ulteriori, eventualmente anche con composti marcati isotopicamente; uno studio di questo tipo esula dagli obiettivi previsti e l'attività viene rimandata.

Spostamento 1,2 di acile e nuove applicazioni: tentativi di sintesi di un modello, il "biciclo [3.1.0] esan-4-one".

Come si è visto in letteratura^[13, 21] il meccanismo di spostamento 1,2 di idruro genera la serie di biciclo [3.1.0]-esan-3-oni e lo spostamento 1,2 di acile genera la serie di bicicli [3.1.0]-esan-2-oni. E' forse possibile sfruttare la cicloisomerizzazione per riuscire a completare la serie ed ottenere anche il biciclo [3.1.0]-esan-4-one (fig. 53)?

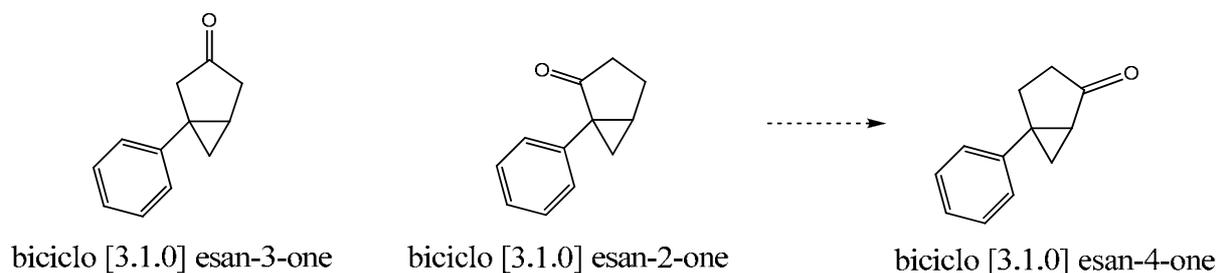


Figura 53

Sfruttando il meccanismo noto di spostamento 1,2 di acile su un substrato appropriato (115) si può pensare di arrivare al composto desiderato (fig. 54).

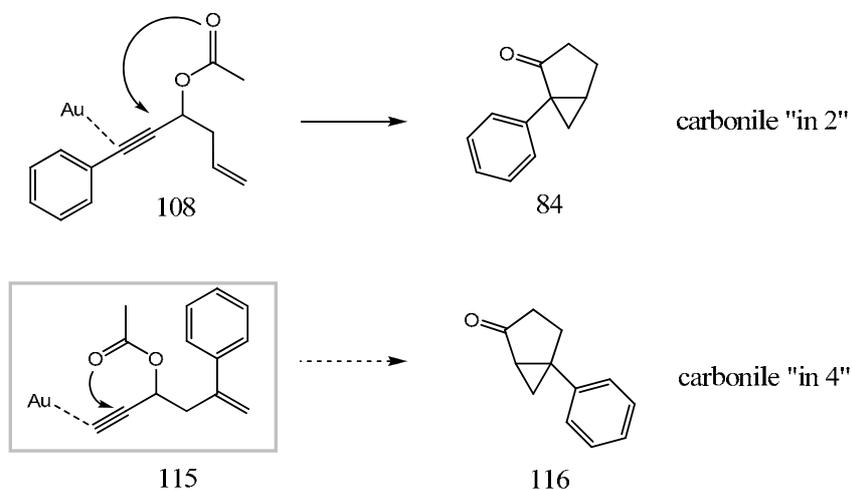


Figura 54

Dalla retrosintesi del composto *117* si possono individuare almeno due disconnessioni tipiche: in un caso la molecola si divide con una disconnessione 2+4, cioè si prepara la molecola di 6 atomi di carbonio a partire da una molecola con 2 atomi di carbonio e da una con 4, l'altro caso è il 3+3, quando i due composti hanno entrambi 3 atomi di carbonio che porteranno nel prodotto desiderato (fig. 55).

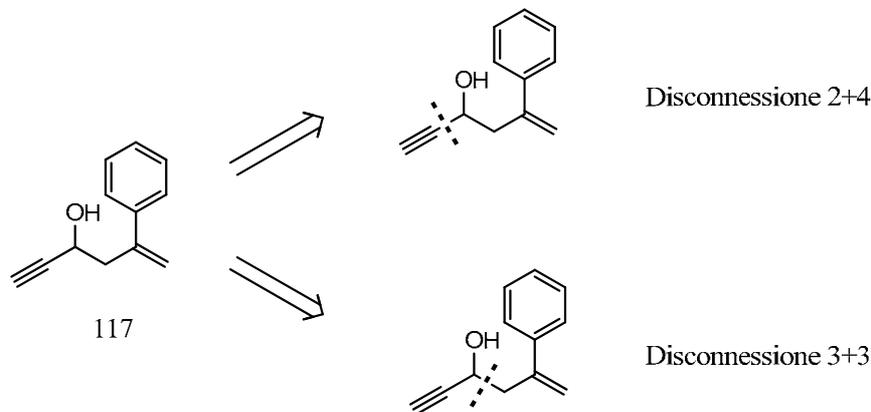


Figura 55

Inizialmente è stata sperimentata la disconnessione 2+4. Due degli atomi di carbonio possono provenire dall'alchino protetto come silano *118* e gli altri dal derivato stirenico *119* che fungerà da elettrofilo nella reazione successiva (fig. 56).

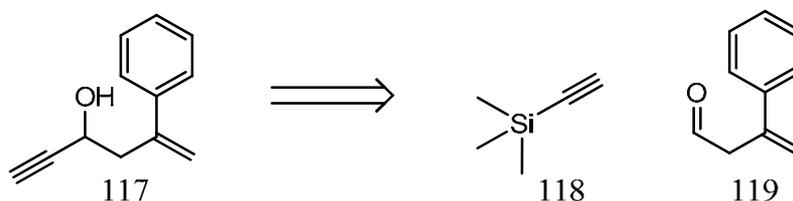


Figura 56

Il composto *119* però non è commerciale e necessita di essere preparato a partire da una molecola più semplice. Il bromo alcol *120* viene sottoposto prima ad una reazione di Suzuki per ottenere la funzionalità stirenica *121*, poi si procede all'ossidazione con DessMartin per ottenere *122* (fig. 57). Durante l'ossidazione oltre al composto desiderato *122* si forma anche l'isomero indesiderato *123*, essendo il doppio legame coniugato favorito termodinamicamente. E' stata tentata la separazione per via cromatografica, ma questo non è stato possibile, né allo stadio di aldeide e neppure nei passaggi successivi, perché i due composti su silice sono quasi totalmente sovrapposti ed eluiscono assieme.

Una volta ottenuto il composto *117*, sempre in miscela con l'isomero con il doppio legame coniugato, è stato fatto reagire nelle condizioni della cicloisomerizzazione (fig. 58).

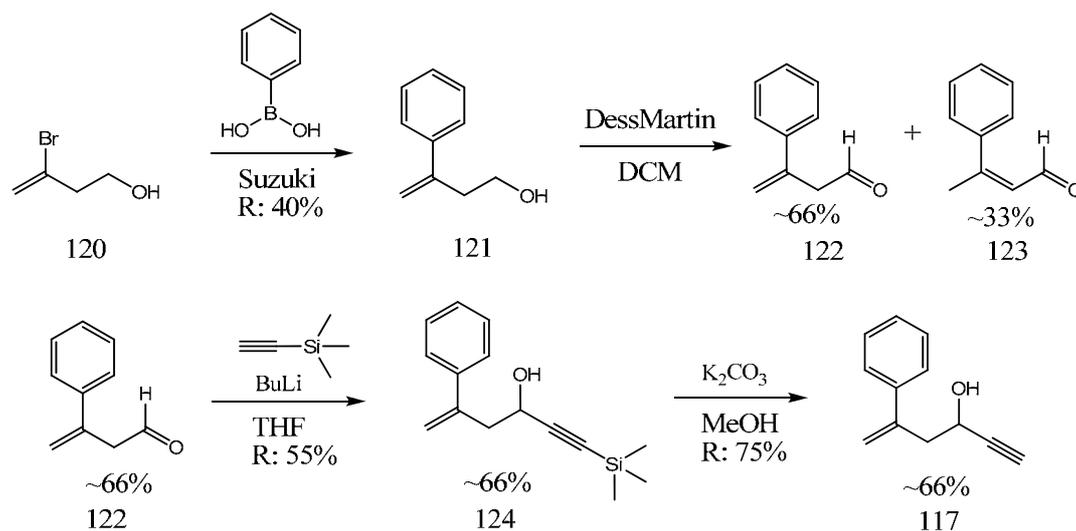


Figura 57

L'isomero indesiderato, non essendo un substrato adatto alla cicloisomerizzazione non deve aver influenzato in maniera rilevante la reazione. Il risultato della cicloisomerizzazione è stato l'ottenimento del composto desiderato **79** con una resa del 16%: una resa di questo tipo è effettivamente bassa ma certamente conferma l'attività di un substrato stirenico verso la reazione di cicloisomerizzazione. Allo stesso tempo la bassa resa può essere interpretata come risultato dell'interferenza del riarrangiamento Oxy-Cope^[22] che può aver sottratto materiale alla cicloisomerizzazione generando un prodotto alternativo.

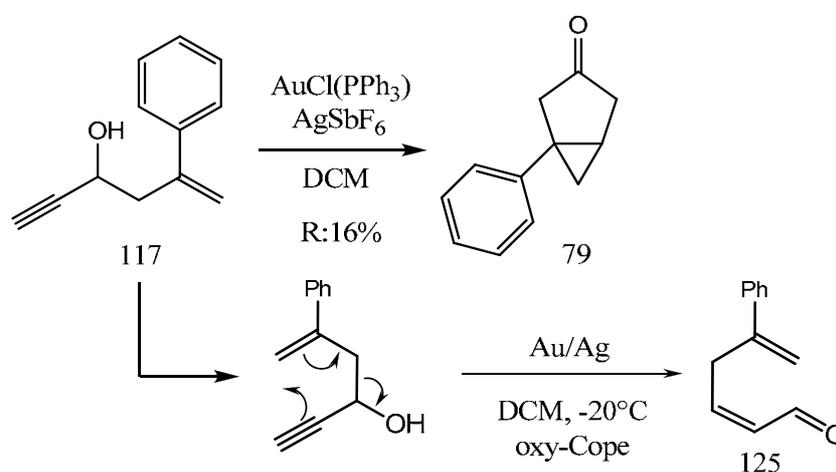


Figura 58

Con questa prova si è verificato che la reazione di cicloisomerizzazione con questi substrati può avvenire, ma con difficoltà e in competizione con altri processi. Per verificare la possibilità di preparare il bicyclo [3.1.0] esan-4-one, il composto **117** è stato successivamente acetilato per ottenere il composto **115**, sempre in miscela con l'isomero di doppio legame (fig. 59).

La reazione di cicloisomerizzazione su *115* ha dato un risultato parziale: pochi mg del composto finale ci hanno fornito un dato di massa corretto, ma uno spettro NMR dall'interpretazione non univoca. Quindi, benché si possa trattare del nostro prodotto desiderato, non si può averne la certezza scientifica.

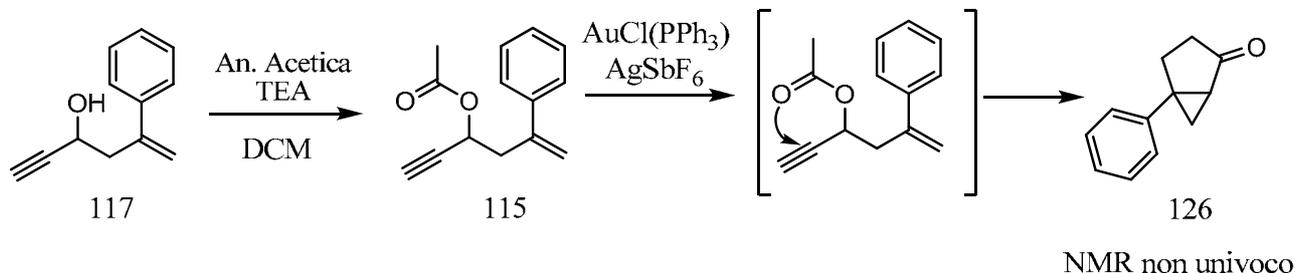


Figura 59

Si è deciso di ripetere la preparazione del composto *115* su scala maggiore, per poter identificare più esaustivamente i prodotti di reazione. In tal senso sono state individuate vie di sintesi alternative per preparare *115* e *117* in modo da ottenerli puri ed evitare la formazione dell'isomero con il doppio legame coniugato escludendo ogni sua eventuale interferenza. Ecco elencate alcune vie di sintesi che sono state sperimentate e che rientrano nella disconnessione di tipo 3+3 (fig. 60).

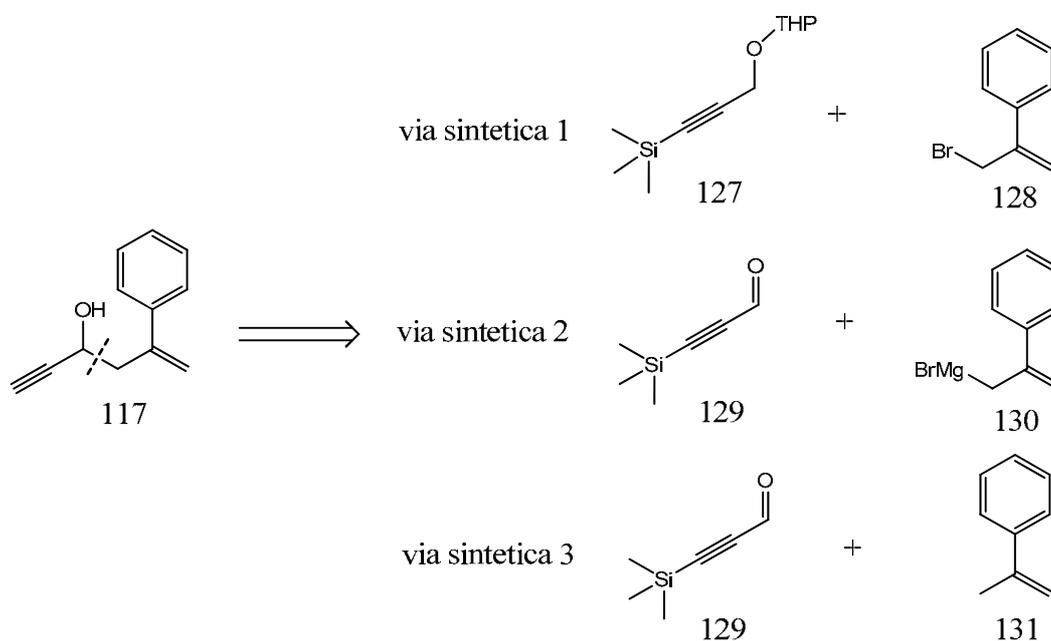


Figura 60

La via sintetica 1 prevede la preparazione dei composti *127* e *128*, che non sono commercialmente disponibili (fig. 61).

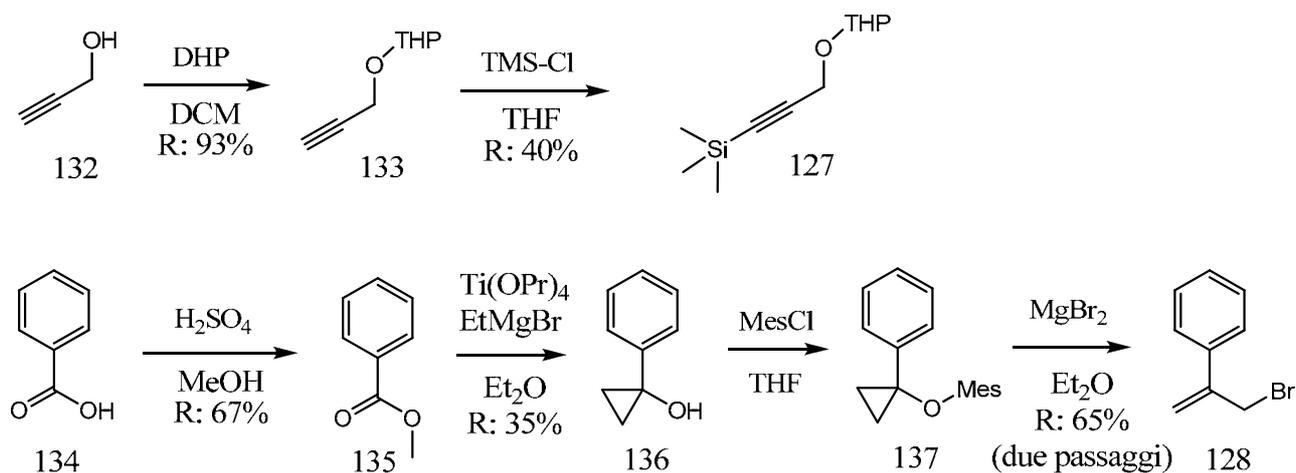


Figura 61

La reazione chiave di questa promettente via di sintesi non ha dato il prodotto desiderato, probabilmente per l'interferenza del riarrangiamento di Wittig (fig. 62).

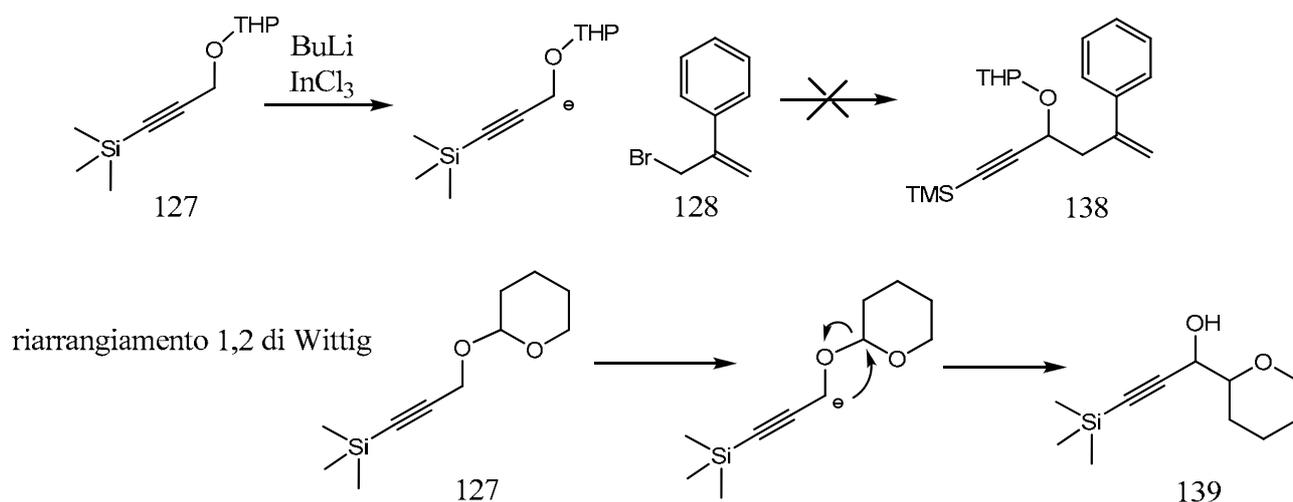


Figura 62

Questa via di sintesi è comunque molto interessante nelle sue potenzialità e sarebbe utile verificarne l'andamento con un differente gruppo protettivo sull'ossigeno.

La via di sintesi 2 è mostrata in figura 63:

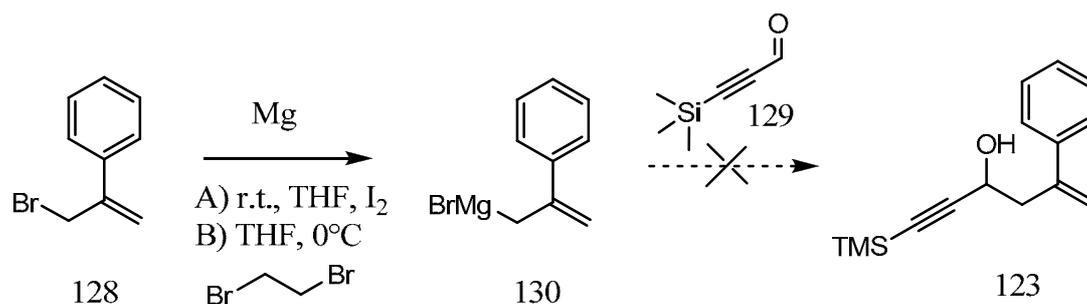


Figura 63

Il reattivo di Grignard *130* è stato preparato in situ con due metodi la cui efficacia è già stata sperimentata in altre occasioni e successivamente è stata aggiunta alla reazione l'aldeide *129*. Non c'è stata evidenza della formazione del composto *123* e questa mancanza di reattività probabilmente è dovuta all'aldeide propargilica protetta come trimetilsilano. Prove effettuate con reattivi organometallici meno ingombranti hanno infatti suggerito con buon livello di certezza che il problema di reattività non deriva dal composto *130*.

Abbiamo anche effettuato questa reazione partendo dall'aldeide propargilica protetta come complesso dicobalto esacarbonile ma non si sono ottenuti risultati migliori.

Nella via sintetica 3 abbiamo generato l'anione del composto *131* con una superbases ma come in precedenza, l'aggiunta dell'aldeide *129* non ha portato al prodotto desiderato (fig. 64).

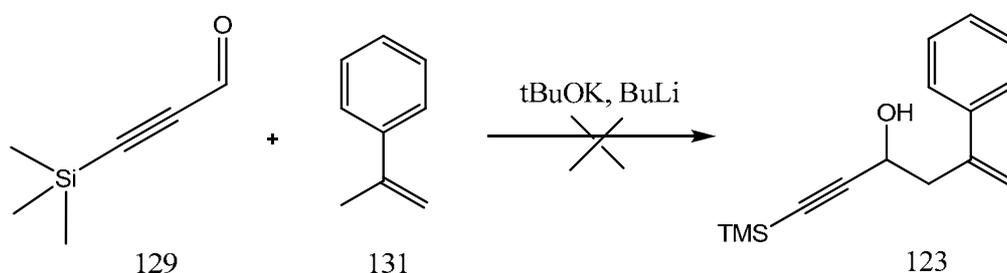


Figura 64

Gli studi per questa parte del progetto stanno continuando, nel contempo si è deciso di concentrare maggiormente gli sforzi sintetici sulle altre parti del progetto.

Spostamento 1,2 di acile e nuove applicazioni: azione del gruppo OH esterno al sistema 1,5-ene-ino.

Alcuni substrati già mostrati in letteratura^[13] mostrano il gruppo idrossile all'esterno alla catena che collega il doppio e il triplo legame del sistema ene-ino, però nessuno degli autori cita o mette in evidenza se questi composti sono attivi allo spostamento 1,2 di acile (fig. 65).

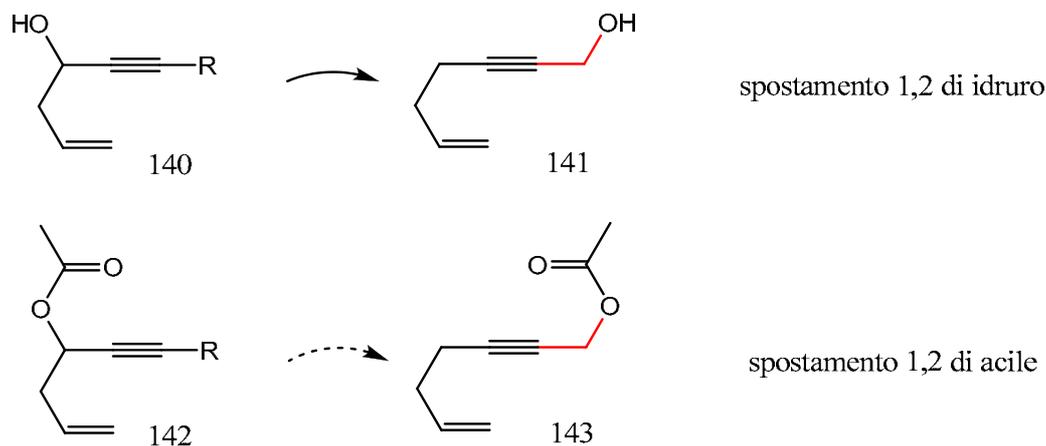


Figura 65

Il nostro scopo è stato quello di verificare se con lo spostamento 1,2 di acile su questo tipo di substrati si riesce ad arrivare a composti nuovi: in particolare, applicando tale meccanismo ai composti 144 e 148 si otterrebbero i prodotti 147 e 150 (fig. 66).

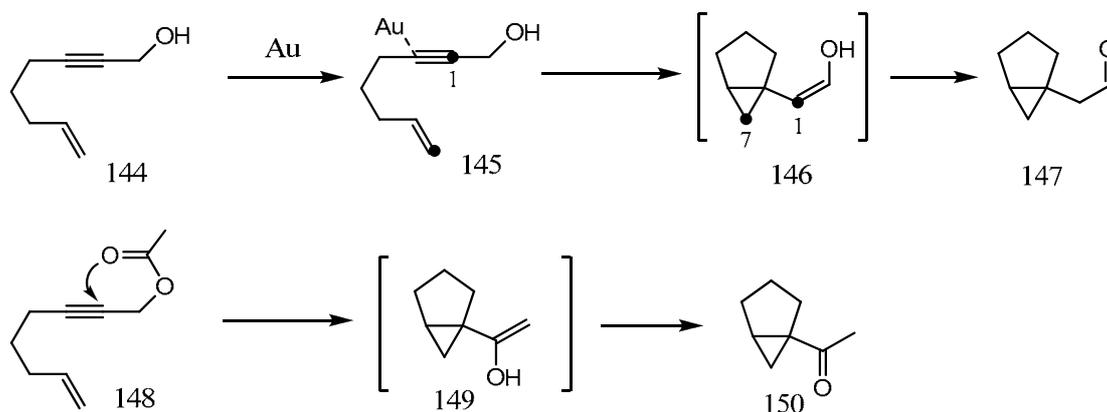


Figura 66

Ai composti 144 e 147 sono stati preferiti i composti simili 151 e 152 (fig. 67): la reattività attesa è la medesima ma la presenza di un gruppo fenile rende tali composti molto più simili a quelli trattati finora ed inoltre, essendo il fenile UV visibile, rende più semplice tutte le operazioni di laboratorio come la comprensione del decorso di reazione e la purificazione successiva.

La sintesi è stata ideata in modo da rendere tali substrati il più possibile suscettibili di modificazioni con minimi cambiamenti dal punto di vista sintetico.

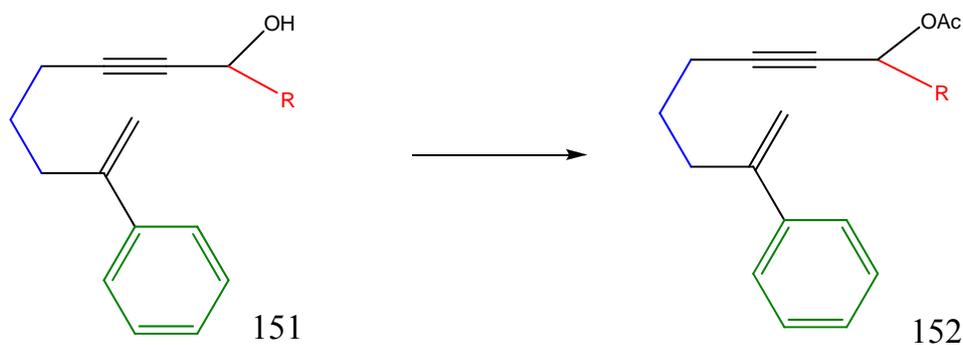


Figura 67

In particolare è possibile variare la lunghezza della catena carboniosa (blu) utilizzando un differente composto di partenza, oppure cambiare il sostituente aromatico (verde) variando l'organometallo utilizzato, oppure aggiungere il gruppo R (rosso) modificando i reattivi negli ultimi passaggi della sintesi.

Nel nostro caso siamo partiti dal composto 153 che ha un anello carbonioso a 6 termini, ma era possibile anche utilizzare allo stesso modo un composto con un anello più grande o più piccolo per avere un diverso numero di atomi di carbonio nel composto finale (fig. 68).

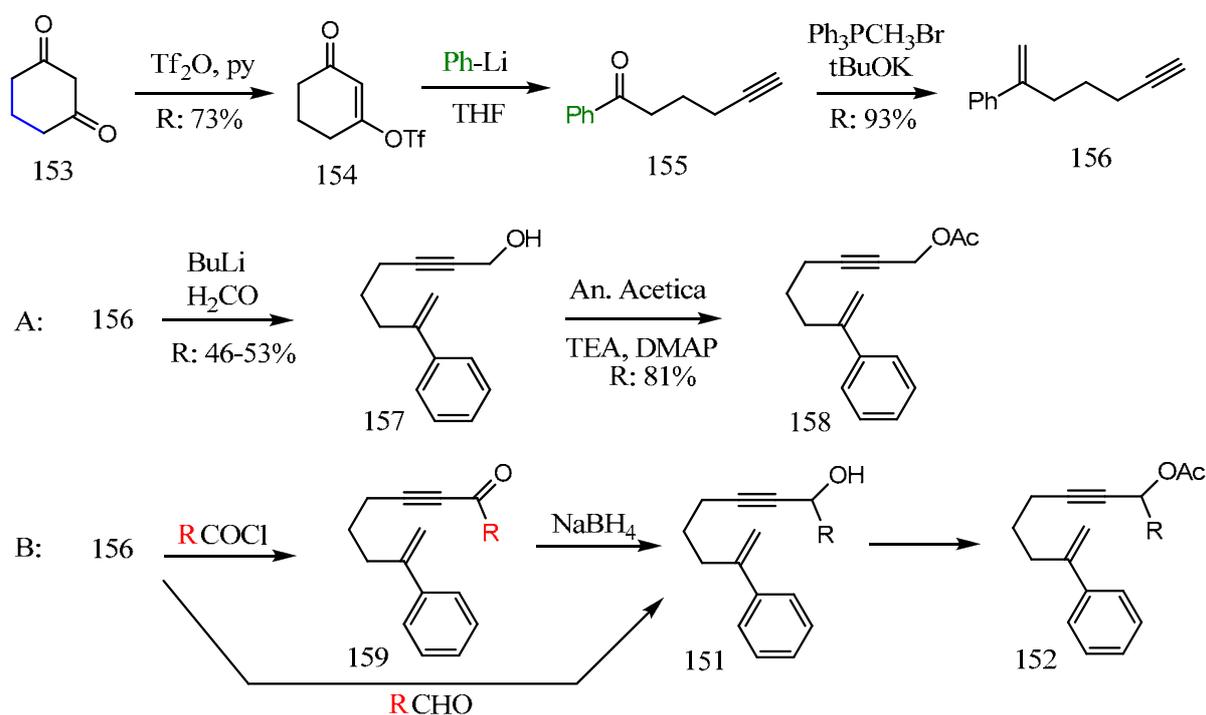


Figura 68

Una reazione con anidride trifluoroacetica porta al composto 154 e in seguito si effettua l'apertura d'anello con un opportuno organometallo. Una reazione di Wittig permette di ottenere il composto

156 e in seguito per reazione dell'anione dell'ene-ino 156 con formaldeide si ottiene il composto desiderato 157. Per reazione con anidride acetica si ottiene il composto 158.

Alternativamente la via sintetica B, che non è stata da noi effettuata, mostra come è possibile aggiungere un sostituito R vicino all'ossidrilico per opportuna reazione con cloruri acilici o aldeidi.

La reazione di cicloisomerizzazione sul composto 157 (fig. 69) ha dato il prodotto previsto, sia utilizzando il PtCl_2 sia usando il catalizzatore a base di oro. Il catalizzatore al platino si è mostrato più efficace ottenendo una resa del 51 % rispetto a quella del 35% ottenuta dal catalizzatore a base di oro come spesso avviene in presenza dell'OH libero.

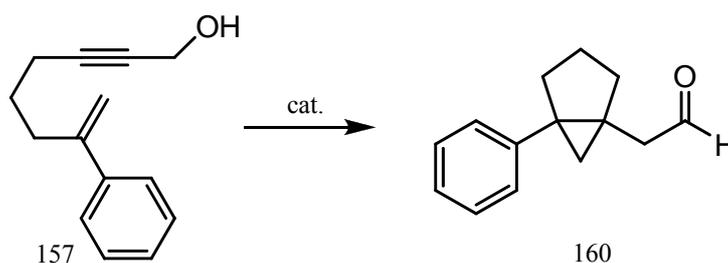


Figura 69

La reazione di cicloisomerizzazione del composto acetilato 158 invece non ha dato il risultato sperato in quanto non si è ottenuta la formazione di un bicyclo [3.1.0]. Il catalizzatore a base di oro ha dato un unico prodotto con una resa del 47%, mentre il catalizzatore al platino ha dato 3 diversi prodotti, uno dei quali, ottenuto con resa del 16%, è risultato essere lo stesso prodotto ottenuto con l'altro catalizzatore. Anche in questo caso non è stato facile identificare il composto ottenuto, ma con analisi NMR approfondite e con trasformazioni mirate del composto ottenuto si è riusciti a dedurre la struttura (fig. 70, composto 162).

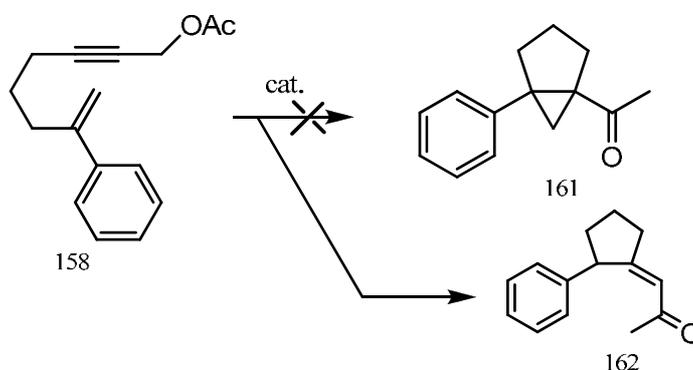


Figura 70

In questo caso è stato possibile anche identificare un meccanismo plausibile che conduce alla formazione del composto ottenuto. Questo meccanismo è stato sviluppato a partire da un

meccanismo iniziale già ipotizzato da altri autori (fig. 71) che è stato modificato per potersi adattare al nostro composto.

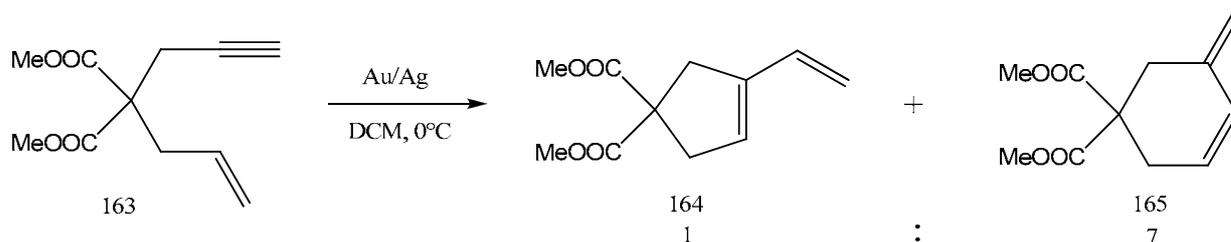


Figura 71

Nel nostro caso si è supposto che un comportamento almeno inizialmente simile a quello che ha generato il composto 164 porti al composto 166 ed in seguito ad altri riarrangiamenti si è suggerito il tipo di meccanismo indicato in figura 72.

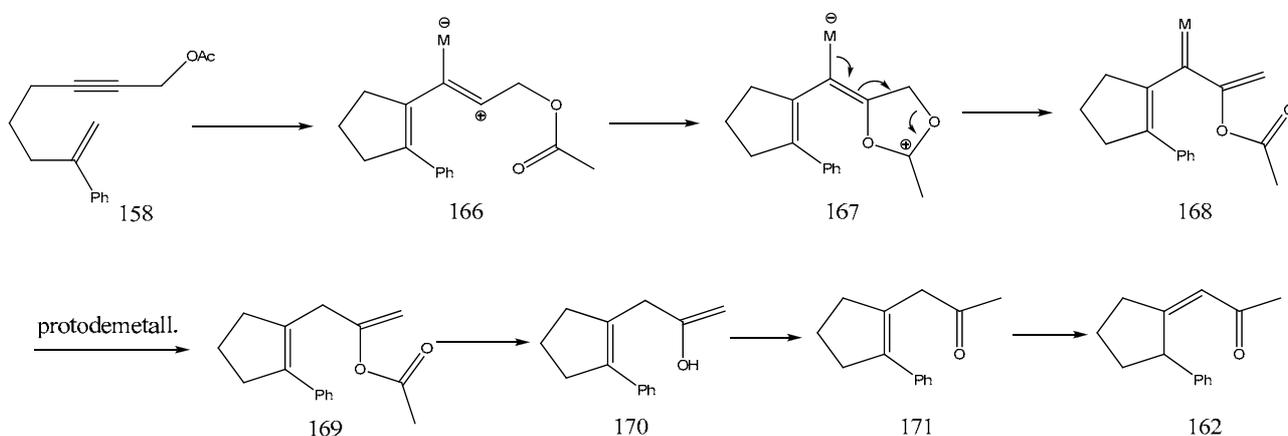


Figura 72

Il composto 168 mostra la ben nota struttura metallo-carbenica, ed in seguito ad una protodemetallazione si può arrivare al composto 169. Comuni riarrangiamenti portano al composto 171 e una isomerizzazione del doppio legame verso la più stabile coniugazione con il carbonile porta al composto finale 162.

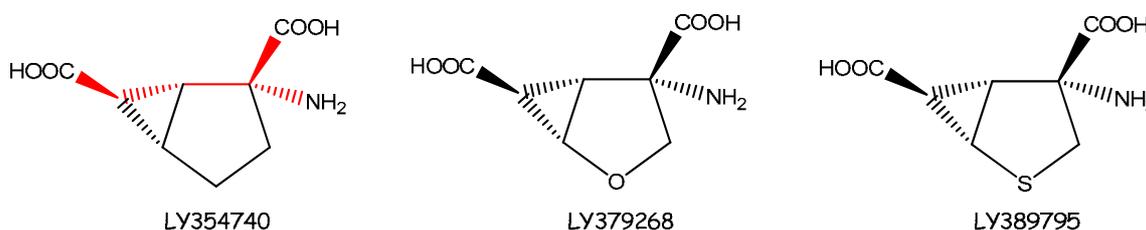
Progetto 3:

Sintesi tramite una reazione domino di (2S,5R,6R)-5-nitro-3-azabicyclo [3.1.0]esano-2,6-dicarbossilico e resintesi di LY404039 come confronto biologico.

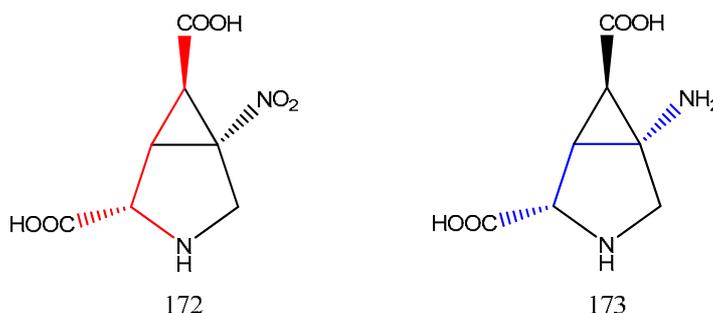
Due dei più importanti neurotrasmettitori^[7, 8] sono l'acido glutammico, che è anche uno degli amminoacidi naturali, e l'acido γ -ammino butirrico (GABA) (fig. 73), che deriva da una decarbossilazione dell'acido glutammico stesso.

**Figura 73**

Una delle più note case farmaceutiche ha già sviluppato con successo una serie di composti di tipo [3.1.0] che mostrano nel loro scheletro la struttura costretta dell'acido glutammico (fig. 74).

**Figura 74**

Questi composti hanno mostrato attività sull'uomo nella cura di patologie come la schizofrenia ed i disordini depressivi di tipo bipolare. Per cercare di conseguire lo stesso tipo di attività abbiamo ideato i composti 172 e 173 come prodotti con potenziale attività biologica sul sistema nervoso centrale (fig. 75).

**Figura 75**

In particolare il composto *172* ha una struttura biciclica [3.1.0] che mima l'acido glutammico (in rosso), mentre il composto *173*, che può essere costruito a partire dal *172*, ha una struttura che contiene sia l'acido glutammico sia il GABA (in blu). Si è deciso di sintetizzare come prima cosa un composto di riferimento, con il quale confrontare l'attività delle nostre molecole a livello biologico. Il riferimento che abbiamo scelto è LY404039, una delle molecole brevettate dalla casa farmaceutica Ely-Lilly.

La sintesi di questo solfene è indicata nella figura 77. Il percorso sintetico, benché appaia a prima vista quasi banale, si è mostrato in realtà non così semplice a causa delle basse rese di alcuni passaggi: in particolare la prima reazione che avviene con una resa massima del 30% e la perdita del 62% del materiale al momento della separazione degli antipodi ottici. Infatti fin dal primo passaggio è inevitabile la formazione dei due composti speculari (fig. 76) che non sono separabili con normali cromatografie su silice ed è necessario effettuare una separazione con l'intervento di un ausiliario chirale in forma otticamente pura, il fenilglicino.

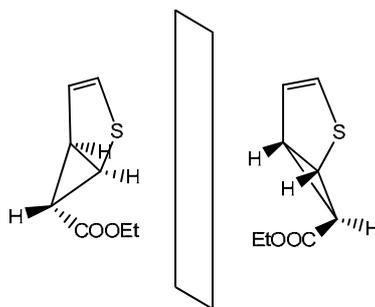


Figura 76

Nella figura 77 è riportata la sintesi che propone la casa farmaceutica e che abbiamo seguito per la preparazione del composto di riferimento LY404039 [7, 8]. L'anello ciclopropanico è costruito sul tiofene con diazoacetato in presenza di rodio acetato come catalizzatore ed il bicyclo *175* è trasformato in alcol per idroborazione. LY404039.

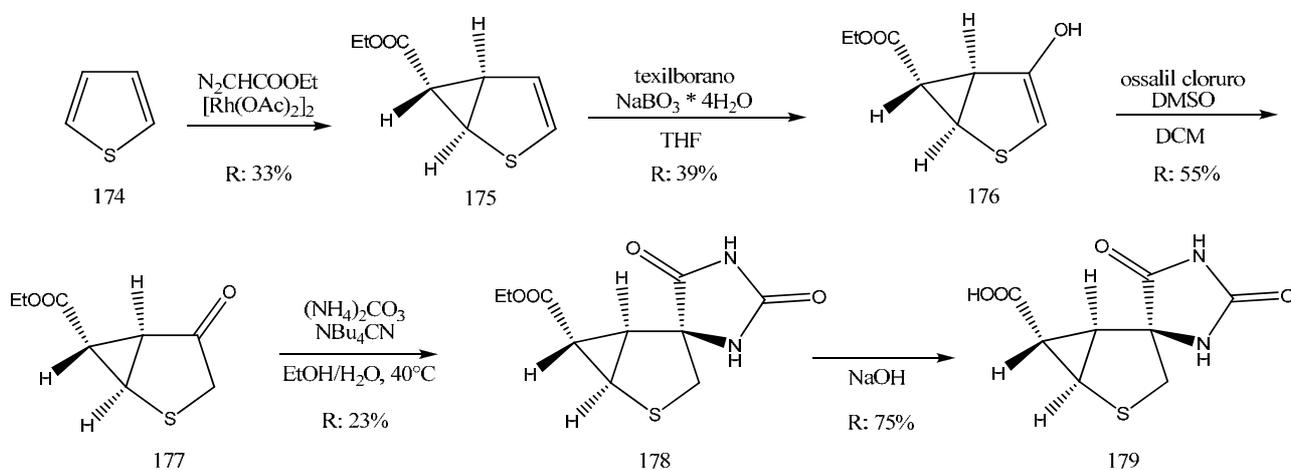


Figura 77

Con un'ossidazione di Swern l'alcol *176* produce il chetone *177* sulla cui funzione carbonilica è costruito il sistema imidazolidonico *178* che altro non è che l' α -amminoacido protetto. A questo punto per idrolisi basica si ottiene l'acido *179* su cui si opera la separazione degli antipodi ottici facendone precipitare il sale col R-fenil-glicinolo e ritrasformandolo nell'acido *180* per trattamento con HCl. Il prodotto *180* viene idrolizzato con NaOH e dopo successiva acidificazione porta al cloridrato dell'amminoacido *181* su cui viene effettuata una riesterificazione dei carbossili (*182*) e successivamente la protezione dell'amminogruppo come BOC derivato. In seguito è stata eseguita l'ossidazione con acido m-cloroperbenzoico del solfuro *183* a solfone. Dal composto *184* per idrolisi alcalina e trattamento acido si ottiene l'amminoacido cloridrato con una resa totale inferiore all'1%.

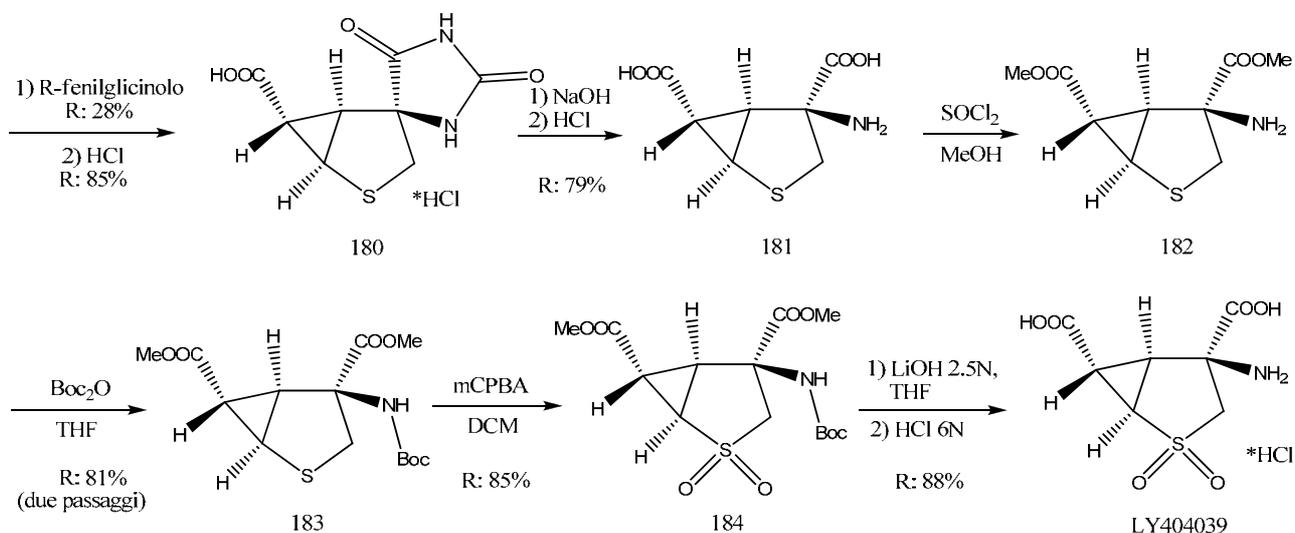


Figura 78

La sintesi progettata per il composto *172* prevede come passaggio chiave una reazione domino Michael-Michael-SN₂ tra un γ -ammino estere α,β -insaturo *186* e il nitro etilene *187* generato in situ da nitro etanolo acetilato (fig. 79).

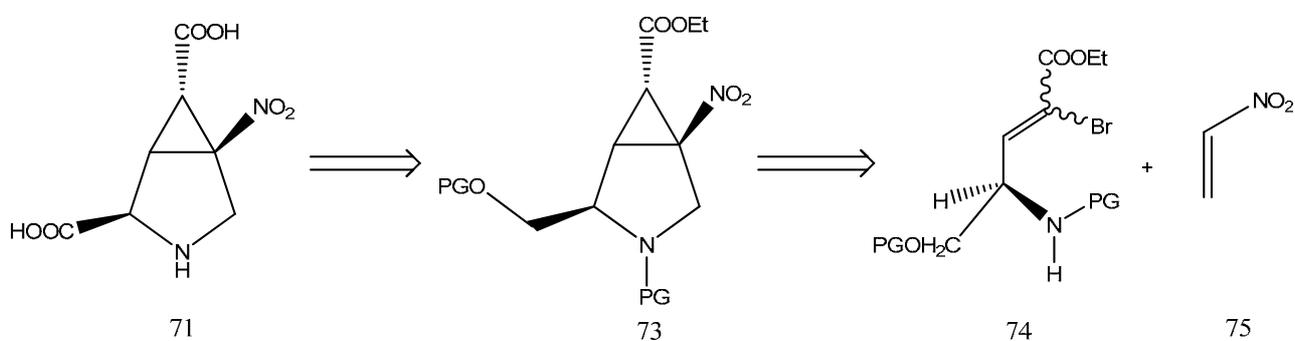


Figura 79

Si parte da un aminoacido commerciale, la L-serina e si procede innanzitutto proteggendo il gruppo acido con una esterificazione. L'amminoestere cloridrato *188* è trasformato nel N-benzil derivato *189* con una amminazione riduttiva. A questo punto l'ammina secondaria è protetta come uretano (*190*) con di-terbutildicarbonato ed il gruppo alcolico come silyl etere (*191*). Dal metil estere *191* riducendo con DIBAH si ottiene l'aldeide *192* che permette l'allungamento della catena carboniosa grazie ad una reazione di Wittig. La bromurazione dell'estere insaturo *193* seguita da eliminazione di HBr si genera il γ -ammino- α -bromo estere α,β -insaturo *194* come miscela diastereoisomerica (fig. 80).

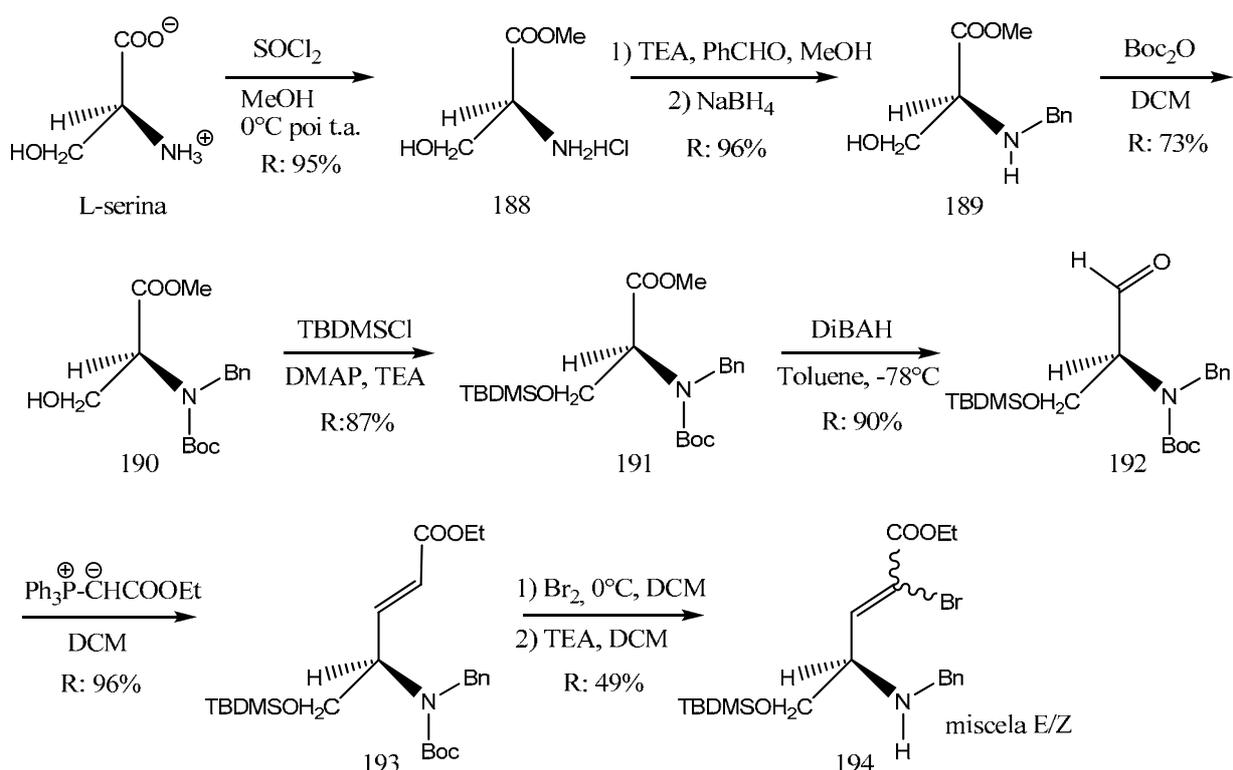


Figura 80

Con a disposizione il prodotto *194* si può procedere alla reazione domino descritta nella figura 81. Il nitro etilene *187* si genera in situ dal composto *195* con l'ausilio di una base, la piridina, che inizia la reazione di Michael-Michael per arrivare al composto *196*, ma non è abbastanza forte da catalizzare la sostituzione nucleofila successiva che genera il ciclopropano. Per arrivare in tempi ragionevoli al bicyclo *197* è necessario porre il composto *196* a contatto con tBuOK per ottenere la formazione del ciclopropano. In alternativa, utilizzando una base organica forte come la tetrametilguanidina, il processo può avvenire in un solo passaggio e si ottiene direttamente il bicyclo [3.1.0] *197*.

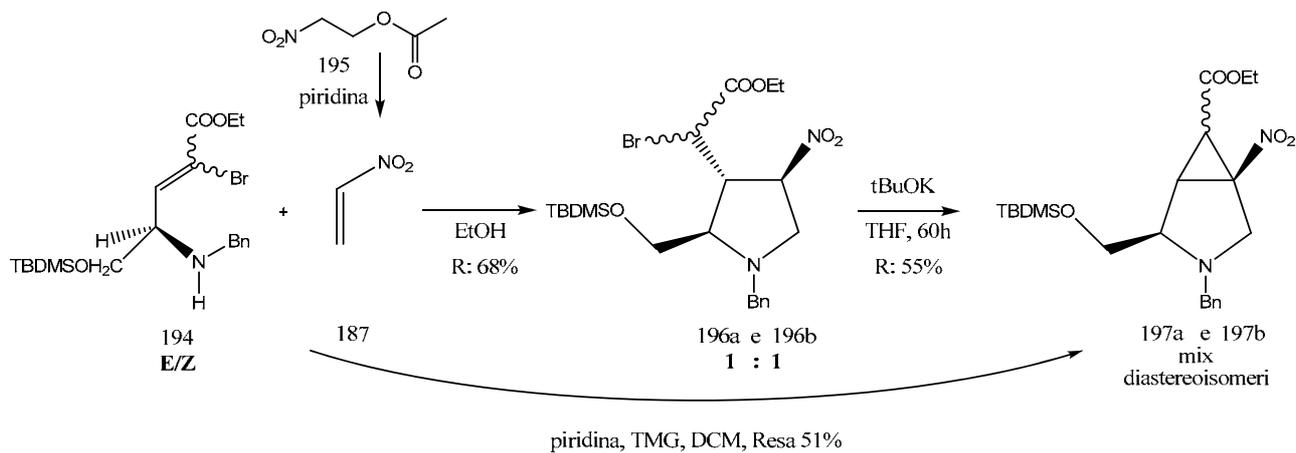


Figura 81

Inoltre se il γ -ammino estere α,β -insaturo *194* possiede uno stereocentro definito, come quando si parte da un amminoacido otticamente puro, esso riesce ad indurre asimmetria nella formazione dei nuovi stereocentri dei composti *196* e *197*.

Il meccanismo di questa reazione domino si può suddividere in tre parti e prende il nome di Michael-Michael-SN₂ dal tipo di reazioni che si susseguono. In particolare, come si vede in figura xx, la presenza di un gruppo elettronattrattore nel composto *187* facilita la prima azione a carico dell' azoto nucleofilo e si forma il primo legame (fig. 82). Quando la nuvola elettronica stabilizzata dalla presenza del nitro gruppo ritorna indietro la carica negativa genera un attacco sull'altro doppio legame (xx); infine la presenza della base genera un nuovo anione e la conseguente sostituzione nucleofila che porta al bicyclo [3.1.0] *197*.

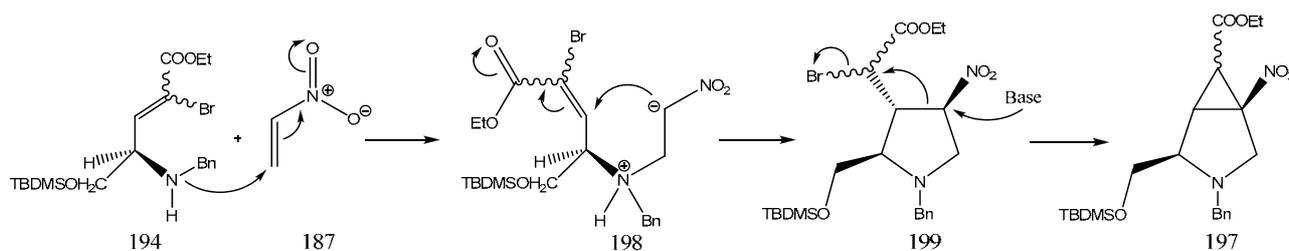


Figura 82

In un solo passaggio vengono a formarsi 3 nuovi legami e viene costruita una molecola complessa. In seguito, lasciando i due diastereoisomeri *197a* e *197b* in ambiente basico si ottiene l'equilibratura verso la forma termodinamicamente stabile *197a* e per successiva deprotezione con un sale di fluoro si ottiene il composto *200* (fig. 83). I passaggi seguenti non sono ancora stati effettuati, ma trattandosi di reazioni che abitualmente sono condotte con successo è auspicabile che si possa effettivamente giungere ad entrambi i composti desiderati.

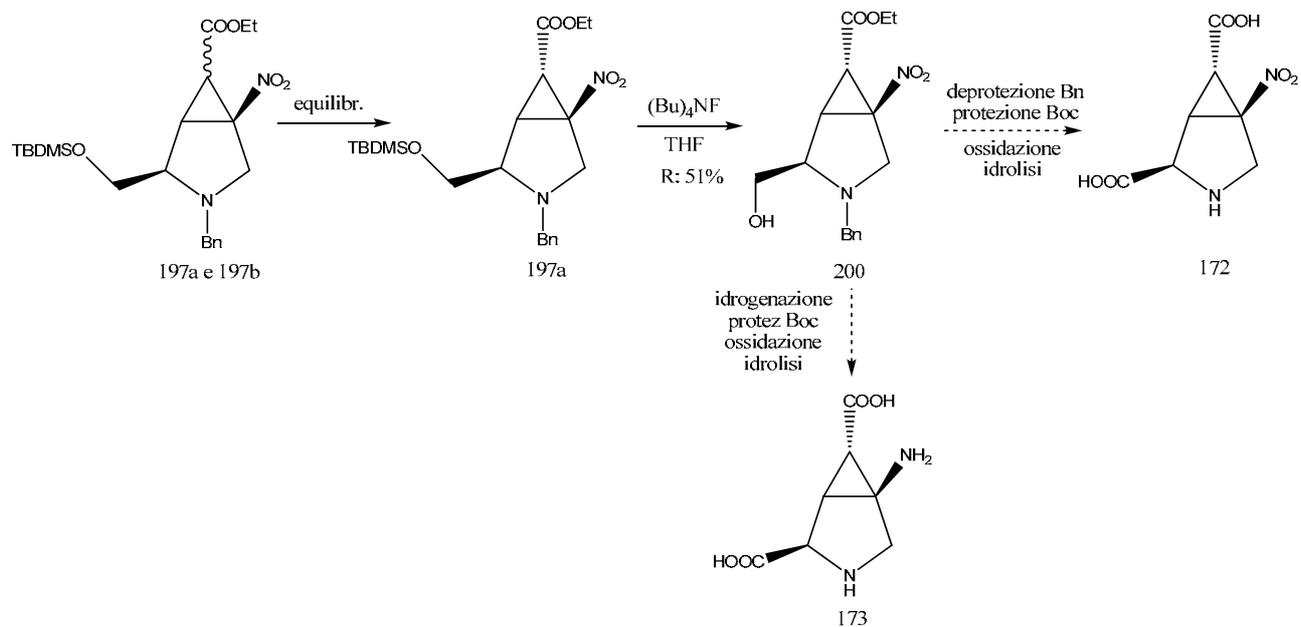


Figura 83

Successivamente l'attività di questi composti sarà confrontata con quella del composto attivo LY404039 in opportuni test biologici. Se i risultati saranno incoraggianti si cercherà di produrre composti analoghi al fine di ottimizzarne le proprietà biologiche da un punto di vista farmacocinetico e farmacodinamico.

Conclusioni

Durante questo periodo di dottorato sono state sviluppate diverse metodologie per costruire anelli ciclopropanici e sistemi biciclici [3.1.0]: dalla più nota sostituzione nucleofila alla più moderna cicloisomerizzazione metallo catalizzata fino alle reazioni domino.

Si è partiti da terpeni o da amminoacidi naturali e anche da composti preparati ad hoc in laboratorio e si sono ottenute molecole con strutture complesse e interessanti. Partendo da sistemi naturali si è coniugato il basso costo con la possibilità di ottenere una sintesi stereoselettiva. Partendo da sistemi altamente insaturi si sono ottenuti molecole complesse in pochi passaggi.

L'anello ciclopropanico conferisce una elevata reattività e rigidità alle molecole di cui fa parte, e anche per queste caratteristiche in Natura è usato in prodotti di difesa o di richiamo.

Allo stesso modo le molecole che sono state sintetizzate hanno potenzialmente attività biologica.

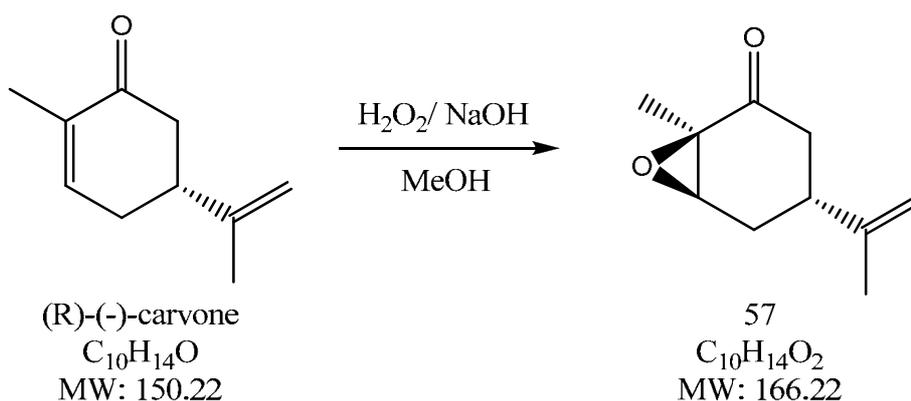
Lo studio di reazioni innovative e particolari, ad esempio la cicloisomerizzazione, ha mostrato come la catalisi metallica possa generare complessità strutturali che sarebbero molto più difficili da ottenere attraverso vie tradizionali. Allo stesso tempo però si è visto come tali processi siano ancora ad un livello di razionalizzazione che non sempre ci permette di maneggiarle come vorremmo per i nostri obiettivi.

Gli studi effettuati sono un passo ulteriore nella via della ricerca e ne deriva un importante insegnamento: per la sintesi come per molte altre discipline le maggiori possibilità di riuscita derivano sempre dall'integrazione tra l'ingegno umano e la conoscenza dei fenomeni Naturali.

PARTE SPERIMENTALE

Le TLC sono state eseguite su lastre Macherey-Nagel poligram SIL/UV 254 di spessore di 0.25 mm. Per la visualizzazione delle macchie è stata usata una lampada UV a 254 nm, una soluzione acquosa di KMnO_4 all'1% oppure ninidrina in soluzione di etanolo all'1%. Le purificazioni cromatografiche "flash" sono state condotte con gel di silice Macherey-Nagel 230-400 mesh. Le purificazioni effettuate su cartucce preimpaccate sono state condotte su cartucce di varie dimensioni della Isolute[®], Biotage[®] o Strata[®] con strumenti automatizzati o semiautomatizzati come il Flashmaster Personal[®] o il Flash Master Professional[®]. I punti di fusione sono stati eseguiti con apparecchio Bibby Sterilin SMP3. Gli spettri I.R. sono stati registrati con spettrometro Perkin-Elmer modello 1310 e sono state riportate solo le bande di interesse specifico. Gli spettri NMR sono stati registrati a temperatura ambiente (in CDCl_3 o in DMSO-d^6) oppure a 120° C (in DMSO-d^6) con spettrometro Varian-Gemini GE-300 (300 MHz, 400 MHz) oppure con spettrometro Bruker AC200 (200 MHz, 400Mhz). Gli spostamenti chimici sono riportati come δ ed espressi in ppm rispetto al tetrametilsilano. I valori sono riportati come segue: spostamento chimico (valore dell'integrale, molteplicità, costante di accoppiamento, atomo di riferimento). Per le molteplicità valgono le seguenti abbreviazioni: s = singoletto, d = doppietto, t = tripletto, q = quartetto, m, = multipletto, br = segnale allargato; per le costanti di accoppiamento va specificato che non sempre il valore si è potuto calcolare con la dovuta precisione. I poteri ottici sono stati misurati in cella da 10.0 cm con polarimetro Perkin-Elmer modello 241.

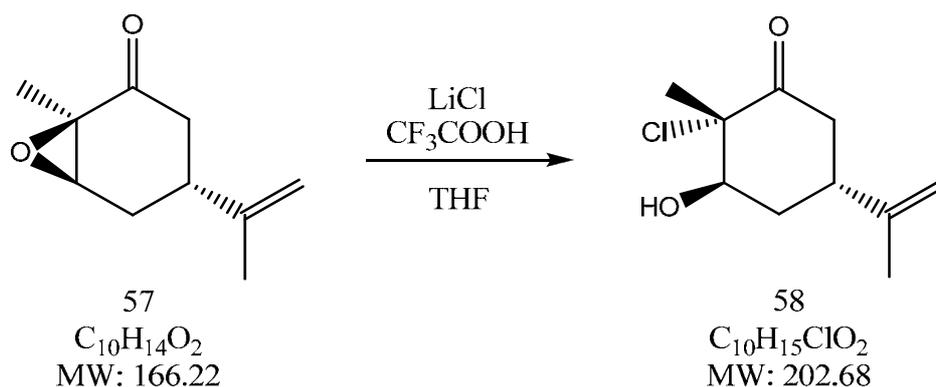
(1R,4R,6R)-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)-7-oxabicyclo[4.1.0]eptan-2-one



Ad una soluzione di (R)-(-)-carvone (5 g, 33 mmoli) in metanolo (33 ml) raffreddata a -15°C si aggiunge H_2O_2 (30%, 3 eq., 11 ml) e successivamente si gocciola in circa 5 minuti una soluzione acquosa di NaOH 6.6M (2.5 ml). Durante l'aggiunta la temperatura viene accuratamente tenuta al di sotto degli 0°C . La miscela di reazione viene agitata a 0°C per 2 ore e poi la soluzione si lascia tornare a temperatura ambiente in circa 1 ora. La miscela si versa in acqua (200 ml) e la soluzione acquosa si estrae con etere etilico (4 x 50 ml). Le fasi organiche riunite si lavano con brine, si anidrificano con Na_2SO_4 e si evaporano a pressione ridotta. Si ottengono 5.34 g di composto 57 (97%, crudo) che viene usato senza ulteriori purificazioni nella reazione successiva.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.39 (3H, s, CH_3); 1.70 (3H, s, CH_3); 1.90 (1H, dd, $J = 14 \text{ Hz}$, $J = 7 \text{ Hz}$); 2.05 (1H, dd, $J = 14 \text{ Hz}$, $J = 8 \text{ Hz}$); 2.38 (1H, br d, $J = 14.6 \text{ Hz}$); 2.58 (1H, br d, $J = 13 \text{ Hz}$); 2.7 (1H, m); 3.41 (1H, s); 4.70 (2H, br d, $=\text{CH}_2$).

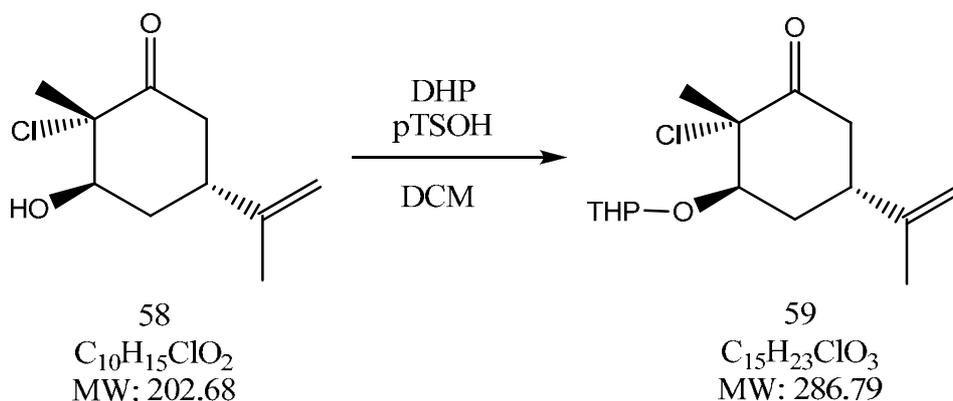
(2S,3R,5R)-2-cloro-3-idrossi-2-metil-5-(prop-1-en-2-il) cicloesano



Ad una soluzione raffreddata a 0°C del composto 57 (5.34 g, 32.28 mmoli, crudo) in THF anidro vengono aggiunti LiCl (1.65 eq.) e CF₃COOH (1.65 eq.). La miscela si agita per 20 minuti a 0°C e poi 2 ore a temperatura ambiente. Si aggiunge acqua e la miscela si estrae con etere etilico (3 x 100 ml). Le fasi organiche riunite si lavano con una soluzione satura di NaHCO₃ (100 ml), acqua (100 ml) e brine (100 ml), successivamente si anidrificano e si concentrano a pressione ridotta. Il crudo del composto 58 così ottenuto può essere usato senza ulteriori purificazioni nella reazione successiva (7.4 g, quantitativa).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.63 (3H, s, CH₃); 1.78 (3H, s, CH₃); 1.87 (1H, ddt, J₁= 2.1 Hz, J₂= 3.6 Hz, J₃=14.2 Hz); 2.38-2.51 (2H, m); 2.79-2.91 (1H, m); 3.0-3.1 (1H, m); 4.2 (1H, m); 4.8 (1H, br s, =CH₂); 4.83 (1H, br s, =CH₂).

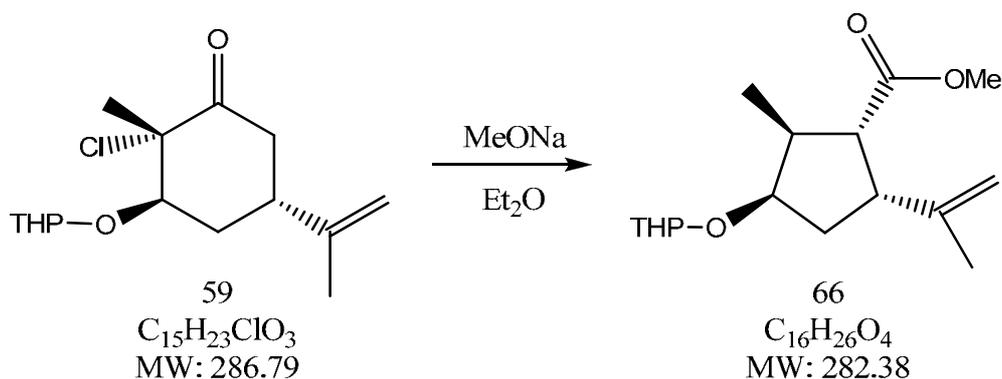
(2S,3R,5R)-2-cloro-2-metil-5-(prop-1-en-2-il)-3-(tetraidro-2H-piran-2-il-oxi) cicloesano



Una soluzione del composto 58 (7.4 g, 32.28 mmoli max dalla reazione precedente) in DCM anidro (142 ml) viene portata a 0°C e si aggiunge il DHP (2.5 eq) seguito da una quantità catalitica di acido p-toluensolfonico (70 mg). La miscela si agita per 2 ore durante le quali si lascia tornare a temperatura ambiente. Si evapora il DCM a pressione ridotta, si discioglie il crudo in etere di petrolio e si purifica su uno strato di silice di 5 cm. Si concentra la fase di etere e si ottengono 9.7 g di prodotto 59 (crudo, quantitativa) sotto forma di miscela di diastereoisomeri che viene usata senza ulteriori purificazioni nella reazione successiva.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.40-1.78 (9H, m); 1.8 (1H, m); 2.0 (1H, m); 2.4 (2H, m); 2.6 (1H, m); 2.84 (1H, m); 3.0 (1H, dt); 3.5 (2H, m); 3.8 (2H, m); 4.10-4.23 (1H, d); 4.65-4.8 (3H, m).

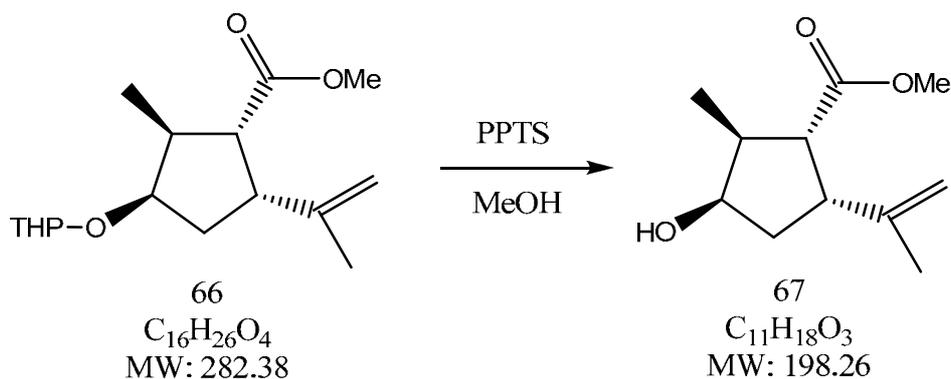
(1R,2S,3R,5R)-metil 2-metil-5-(prop-1-en-2-il)-3-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi) ciclopentancarbossilato



Una soluzione del composto 59 (7.24 g, 26.4 mmol) in 12 ml di etere etilico anidro viene aggiunta a goccia a goccia ad una sospensione di NaOMe (1.07 eq. preparato sciogliendo 0.86 g di Na in 45 di metanolo e rimuovendo poi il metanolo in eccesso per evaporazione) in etere etilico anidro (50 ml) posta a 0°C. Dopo 15 minuti si rimuove il bagno di ghiaccio e si lascia agitare a temperatura ambiente per 12 ore. La soluzione eterea si filtra su celite, si lava con acqua (30 ml), si anidrifca con Na₂SO₄ e si evapora a pressione ridotta. Si ottengono 6.6 g di prodotto 66 come miscela di diastereoisomeri (88%).

¹H-NMR (CDCl₃): 0.98-1.10 (3H, dd); 1.4-1.6 (6H, m); 1.65-1.85 (2H, m); 1.7 (3H, s); 2.13 (1H, m); 2.5 (1H, m); 2.81 (1H, quint); 3.0-3.2 (1H, dq); 3.48 (1H, m); 3.57 (3H, s, OCH₃); 3.83 (1H, m); 4.58-4.80 (3H, m).

(1R,2S,3R,5R)-methyl-3-idrossi-2-metil-5-(prop-1-en-2-il) ciclopentan carbossilato



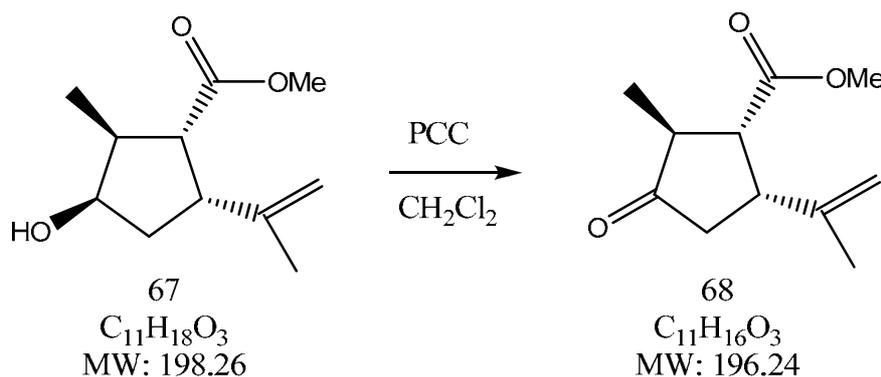
Il crudo **66** proveniente dalla reazione precedente (6.6 g, 23.37 mmoli) viene disciolto in 35 ml di metanolo e si aggiunge una quantità catalitica di piridinio p-toluen sulfonato (0.1 eq.). La miscela si agita a temperatura ambiente per 6 ore. Si evapora il metanolo a pressione ridotta, il residuo si purifica per cromatografia flash, eluente C₆H₁₂/AcOEt 4:1 e poi 1:1 da cui si ottengono 3.5 g di composto **67** puro (75%).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.01 (3H, d, J = 6,7 Hz, CH₃); 1.5 (3H, s, CH₃); 1.85 (1H, ddd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 8 Hz, J₃ = 14 Hz); 2.05 (1H, ddd, J₁ = 4 Hz, J₂ = 6 Hz, J₃ = 14 Hz); 2.4-2.6 (1H, m); 2.85 (1H, dd, J = 7 Hz, J = 7.5 Hz); 3.2-3.3 (1H, m); 3.6 (3H, s, OCH₃); 4.25 (1H, m); 4.7 (1H, s, CH₂); 4.8 (1H, s; =CH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃): 13.6 (CH₃); 22.5 (CH₃); 39.3 (CH₂); 42.4 (CH); 46.6 (CH); 51.26 (CH); 53.11 (CH); 75 (COOCH₃); 111.4 (=CH₂); 145.1 (C=); 174.9 (C=O).

$[\alpha]_D^{20} = -6.3$ (c = 1.61 in CHCl₃)

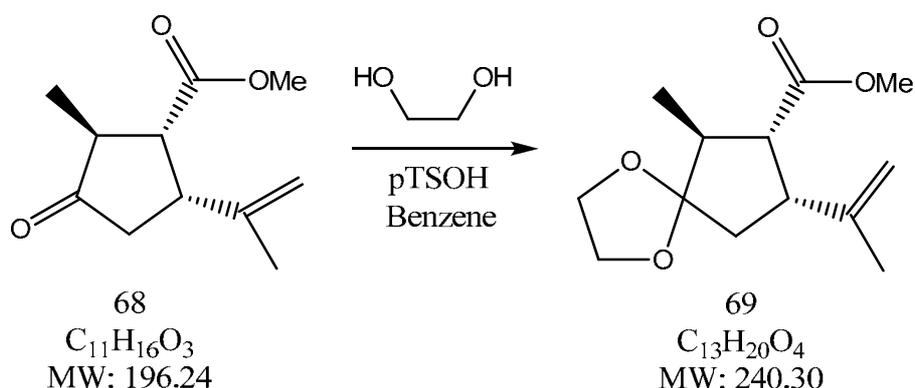
(1R,2S,5R)-metil 2-metil-3-oxo-5-(prop-1-en-2-il)ciclopentan carbossilato



Ad una soluzione del composto 67 (1g, 5 mmoli) in diclorometano anidro (40 ml) è stato aggiunto 1 g di setacci molecolari da 4Å e in seguito il piridinio cloro cromato (1.5 eq.) in tre porzioni in circa 3 ore. La miscela di reazione si agita per 2 ore, si filtra su uno strato di silice di 5 cm e si evapora a pressione ridotta. Il crudo del composto 68 è abbastanza puro per essere usato tal quale nella reazione successiva. Una porzione è stata purificata con cromatografia flash per ottenere un NMR pulito, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ 2.8:1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.18 (3H, d, $J = 7.5$ Hz, CH_3); 1.78 (3H, s, CH_3); 2.36 (1H, dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 18.5$ Hz); 2.63 (1H, ddd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 7$ Hz, $J_3 = 18.5$ Hz); 2.74 (1H, d quintet, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 7$ Hz); 3.0 (1H, t, $J = 6.5$ Hz); 3.18 (1H, q, $J = 7.5$ Hz); 3.62 (3H, s, COOCH_3); 4.74 (1H, s, $=\text{CH}_2$); 4.85 (1H, s, $=\text{CH}_2$).

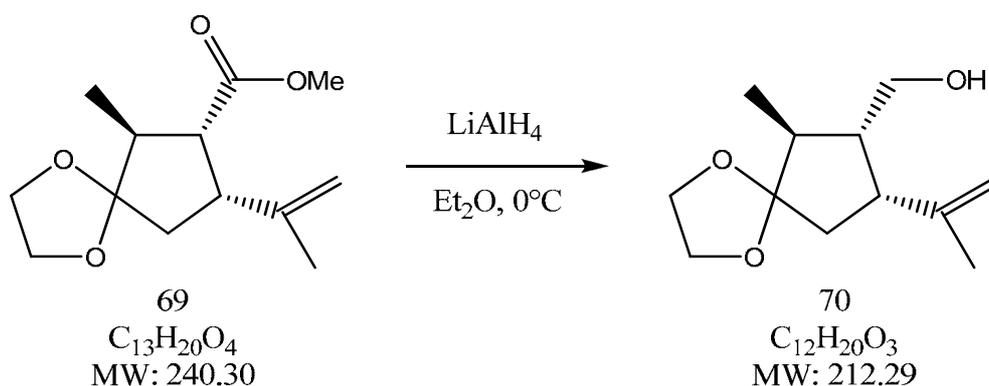
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 15.19 (CH_3); 21.81 (CH_3); 41.19 (CH_2); 43.2 (CH); 45.22 (CH); 51.65 (CH); 52.67 (COOCH_3); 112.38 (CH_2); 143.5 ($\text{C}=\text{C}$); 173.09 ($\text{C}=\text{O}$); 218.44 ($\text{C}=\text{O}$).

(6*S*,7*R*,8*R*)-metil 6-metil-8-(prop-1-en-2-il)-1,4-dioxaspiro [4.4] nonano-7-carbossilato

Una miscela del composto **68** (3.09 g, 15.74 mmoli), etilene glicol (7 ml) e acido p-toluen solfonico (cat., 50 mg) in benzene (175 ml) vengono posti a riflusso in un apparato di Dean-Stark per 20 ore. Dopo aver riportato la miscela in benzene a temperatura ambiente si lava con una soluzione satura di NaHCO_3 , successivamente con brine e in seguito si anidrifca e si rimuove il solvente a pressione ridotta. Il crudo del composto **69** ottenuto (3.44 g, 91%) viene usato tal quale nella reazione successiva.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.98 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CH_3); 1.75 (3H, s, CH_3); 1.85 (1H, dd, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 14$ Hz); 2.05 (1H, dd, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 14$ Hz); 2.6-2.75 (1H, m); 2.80 (1H, t, $J = 6.5$ Hz); 2.9-3.02 (1H, m); 3.6 (3H, s, COOCH_3); 3.9-4.01 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.7 (1H, s, $=\text{CH}_2$); 4.8 (1H, s, $=\text{CH}_2$).

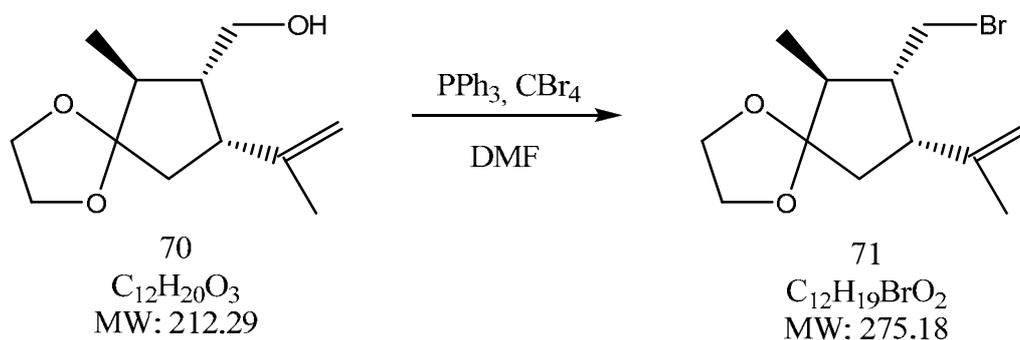
((6*S*,7*R*,8*R*)-6-metil-8-(prop-1-en-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)
metanolo



Ad una miscela di LiAlH_4 (1.05 eq.) in etere etilico anidro (30 ml) raffreddata a 0°C si aggiunge goccia a goccia una soluzione del composto **69** (3 g, 12.5 mmoli) in etere etilico anidro (10 ml) in un periodo di circa 10 minuti. La miscela di reazione si agita 2 ore a temperatura ambiente e in seguito, di nuovo a 0°C si aggiunge con cautela 1 ml di acetato di etile seguito da 4 ml di acqua. Dopo aver agitato 30 minuti la miscela di reazione si filtra per rimuovere il precipitato inorganico (che viene lavato con 20 ml di etere etilico) e poi le fasi organiche riunite si anidrificano con MgSO_4 e si concentrano a pressione ridotta. Il crudo del composto **70** così ottenuto (2.7 g, quantitativa) viene usato tal quale nella reazione successiva.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.98 (3H, d, CH_3); 1.80 (3H, s, CH_3); 1.85 (2H, m); 2.05 (1H, m); 2.6-2.75 (1H, m); 2.80 (1H, m); 3.53 (2H, br s, CH_2OH); 3.9-4.01 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.78 (1H, s, $=\text{CH}_2$); 4.89 (1H, s, $=\text{CH}_2$).

(6*S*,7*R*,8*R*)-7-(bromometil)-6-metil-8-(prop-1-en-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano

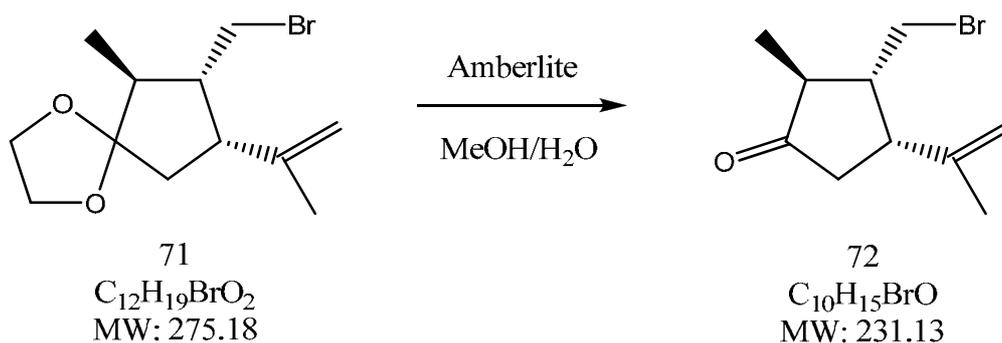


Ad una soluzione del composto *70* (0.79 g, 3.8 moli) e di CBr_4 (1 eq.) in DMF anidra (2 ml) viene aggiunta la trifenilfosina (1 eq.) e la soluzione si agita a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione si diluisce con acqua (30 ml) e si estrae con etere etilico (3 x 50 ml). Le fasi organiche si lavano con brine, si anidrificano su Na_2SO_4 anidro e si concentrano a pressione ridotta. L'olio risultante si purifica su uno strato di silice di 5 cm, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ 4:1.

Il composto *71* è un olio giallino (0.88 g, 85%) abbastanza puro per essere usato nella reazione successiva.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.09 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3); 1.82 (3H, s, CH_3); 1.85 (1H, dd, $J=13.9$ Hz, $J = 7$ Hz); 1.95 (1H, t, $J = 13.8$ Hz); 2.16-2.31 (2H, m); 2.82 (1H, m); 3.22 (1H, t, $J = 8.4$ Hz); 3.3 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 3.5$ Hz); 3.9-4.0 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.72 (1H, br s, $=\text{CH}_2$); 4.85 (1H, br s, $=\text{CH}_2$).

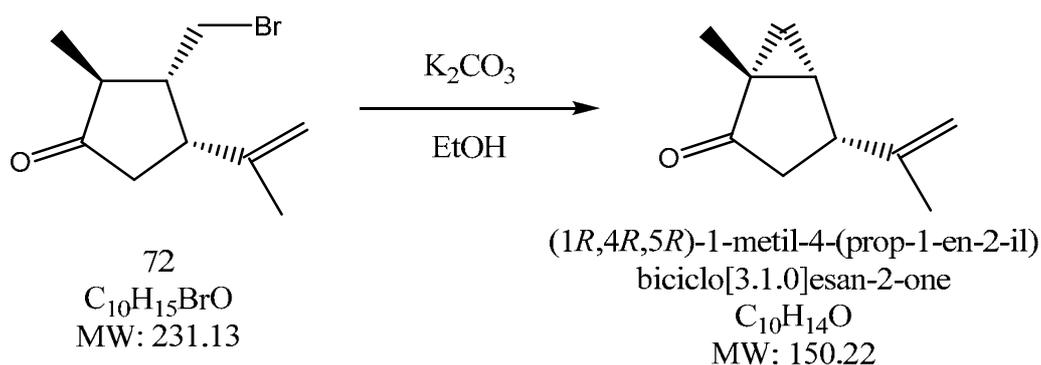
(2S,3R,4R)-3-(bromometil)-2-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclopentanone



Una soluzione del composto 71 (0.88 g, 3.26 mmoli) in metanolo (25 ml) e acqua (1.5 ml) contenente 0.5 gr di Amberlite H-15 viene fatta agitare a 40°C per 6 ore.

La miscela viene filtrata, si concentra a pressione ridotta fino a piccolo volume, si diluisce con acqua (10 ml) e si estrae con etere etilico (3 x 20 ml). Le fasi organiche riunite si lavano con brine, si anidrificano su Na_2SO_4 anidro e si concentrano a pressione ridotta. L'olio risultante si purifica per cromatografia flash su gel di silice, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ 4:1 e si ottengono 0.67 g (90%) di composto 72 puro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.22 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3); 1.82 (3H, s, CH_3); 2.38-2.50 (4H, m); 3.15 (1H, m); 3.30 (1H, m, $J = 8$ Hz, $J = 6$ Hz); 3.40 (1H, m, $J = 8$ Hz, $J = 6$ Hz); 4.8 (1H, br s, $=\text{CH}_2$); 5.01 (1H, br s, $=\text{CH}_2$).

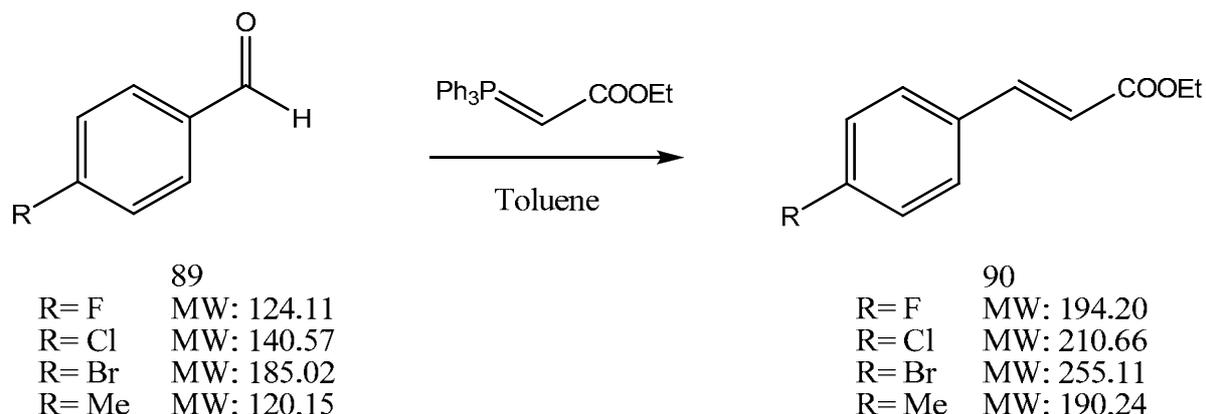
(1*R*,4*R*,5*R*)-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)biciclo[3.1.0]esan-2-one

Il composto 72 (1g, 4.32 mmoli) viene disciolto in etanolo (40 ml), si aggiunge K_2CO_3 (5 eq.) e si porta a riflusso per 4 ore. A reazione terminata (in TLC si nota solo la variazione della forma dello spot da circolare ad allungato) si filtra la soluzione, si evapora la fase organica e il crudo si diluisce con DCM (15 ml) e si lava con brine. Evaporato il solvente si purifica con cromatografia flash. Si ottengono 0.57 gr del composto desiderato (87%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.92-1.08 (2H, m, $\text{CH}_2 \Delta$); 1.18 (3H, s, CH_3); 1.73 (3H, s, CH_3); 1.9-2.1 (3H, m); 2.95 (1H, m, CH); 4.78 (2H, br s, $=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 13.6 (CH_3); 18.3 (CH_2); 21.5 (CH_3); 31.3 (CH); 33.1 (C); 36.1 (CH_2); 39.7 (CH); 109.9 (CH_2); 145.1 (C); 213.7 (C=O).

etil 3-(4-fluorofenil)acrilato, etil 3-(4-clorofenil)acrilato,
etil 3-(4-bromofenil)acrilato, etil 3-p-tolilacrilato



Si pone in un pallone il fosforano (1.1 eq), si discioglie in toluene (1.5 ml/mmole), si aggiunge l'aldeide 89 (4 ml, 1 eq.) e sotto agitazione si scalda a 90°C. Dopo 3-5 ore si lascia tornare la miscela a temperatura ambiente, si aggiunge etere di petrolio (1.2 ml/mmole) e si filtra via il solido bianco che si forma. Si concentra la fase organica, si purifica con cromatografia flash, eluente C₆H₁₂/AcOEt e si recupera il composto 90 puro (Resa media 93%).

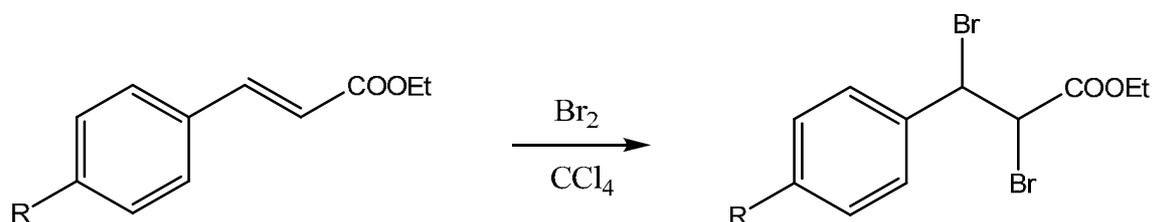
etil 3-(4-fluorofenil)acrilato: ¹H-NMR (CDCl₃): 1.33 (3H, t, CH₃); 4.30 (2H, q, CH₂); 6.38 (1H, d, =CH); 7.1 (2H, m, Ph); 7.55 (2H, m, Ph); 7.70 (1H, d, =CH).

etil 3-(4-clorofenil)acrilato: ¹H-NMR (CDCl₃): 1.35 (3H, t, CH₃); 4.28 (2H, q, CH₂); 6.41 (1H, d, =CH); 7.33-7.5 (4H, dd, Ph); 7.63 (1H, d, =CH).

etil 3-(4-bromofenil)acrilato: ¹H-NMR (CDCl₃): 1.34 (3H, t, CH₃); 4.28 (2H, q, CH₂); 6.40 (1H, d, =CH); 7.35-7.48 (4H, m, Ph); 7.60 (1H, d, =CH).

etil 3-p-tolilacrilato: ¹H-NMR (CDCl₃): 1.31 (3H, t, CH₃); 2.39 (3H, s, CH₃); 4.28 (2H, q, CH₂); 6.41 (1H, d, =CH); 7.2 (2H, d, Ph); 7.42 (2H, d, Ph); 7.70 (1H, d, =CH).

etil 2,3-dibromo-3-(4-fluorofenil)propanoato, etil 2,3-dibromo-3-(4-clorofenil)propanoato, etil 2,3-dibromo-3-(4-bromofenil)propanoato, etil 2,3-dibromo-3-p-tolilpropanoato



90
 R= F MW: 194.20
 R= Cl MW: 210.66
 R= Br MW: 255.11
 R= Me MW: 190.24

91
 R= F MW: 354.01
 R= Cl MW: 370.46
 R= Br MW: 414.92
 R= Me MW: 350.05

Si discioglie il composto 90 (30 mmoli) in CCl₄ (3 ml/mmole) e si gocciola lentamente il Br₂ finché la soluzione gialla mantiene la colorazione rossastra che indica un leggero eccesso di Br₂. Si verifica via TLC la completezza della reazione. Si concentra a pressione ridotta sia il solvente sia il leggero eccesso di Br₂. Il composto 91 così ottenuto è abbastanza puro per essere usato tal quale nella reazione successiva (Resa media sul crudo: 95%).

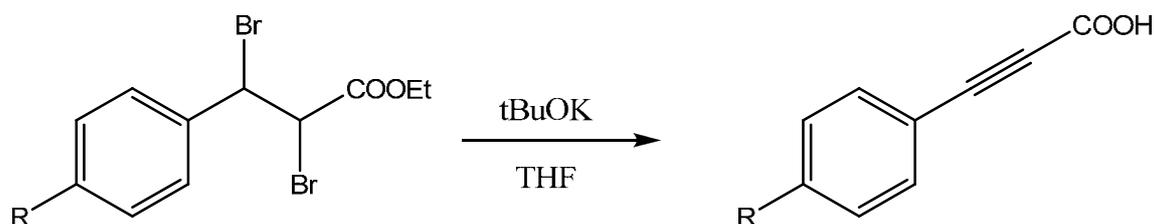
etil 2,3-dibromo-3-(4-fluorofenil)propanoato: ¹H-NMR (CDCl₃): 1.4 (3H, t, CH₃); 4.38 (2H, q, CH₂); 4.80 (1H, d, CHBr); 5.37 (1H, d, CHBr); 7.1 (2H, m, Ph); 7.42 (2H, m, Ph).

etil 2,3-dibromo-3-(4-clorofenil)propanoato: ¹H-NMR (CDCl₃): 1.4 (3H, t, CH₃); 4.38 (2H, q, CH₂); 4.79 (1H, d, CHBr); 5.36 (1H, d, CHBr); 7.1 (2H, m, Ph); 7.38 (4H, m, Ph).

etil 2,3-dibromo-3-(4-bromofenil)propanoato: ¹H-NMR (CDCl₃): 1.37 (3H, t, CH₃); 4.35 (2H, q, CH₂); 4.75 (1H, d, CHBr); 5.30 (1H, d, CHBr); 7.27 (2H, d, Ph); 7.52 (2H, d, Ph).

etil 2,3-dibromo-3-p-tolilpropanoato: ¹H-NMR (CDCl₃): 1.4 (3H, t, CH₃); 2.39 (3H, s, CH₃); 4.39 (2H, q, CH₂); 4.85 (1H, d, CHBr); 5.39 (1H, d, CHBr); 7.23 (2H, d, Ph); 7.32 (2H, d, Ph).

acido 3-(4-fluorofenil)propiolico, acido 3-(4-clorofenil)propiolico, acido 3-(4-bromofenil)propiolico, acido 3-p-tolilpropiolico



91
 R= F MW: 354.01
 R= Cl MW: 370.46
 R= Br MW: 414.92
 R= Me MW: 350.05

201
 R= F MW: 164.13
 R= Cl MW: 180.59
 R= Br MW: 225.04
 R= Me MW: 160.17

Si pone il composto 91 (31 mmoli) in THF anidro (4.5 ml/mmole) in un pallone sovradimensionato e si aggiunge tBuOK (4.2 eq.) in 3 porzioni in circa 30 minuti. Si fa agitare a temperatura ambiente per 2-4 ore fino a scomparsa del composto 1 (oltre al composto 2 potrebbe formarsi estere etilico del composto 2). Si concentra il THF, si aggiunge acqua e HCl 5% fino a pH leggermente acido, si estrae con DCM (3 x 100 ml). Si concentrano le fasi organiche riunite e si ottiene il prodotto 201 abbastanza puro da essere usato nella reazione successiva.

acido 3-(4-fluorofenil)propiolico: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.12 (2H, m, Ph); 7.63 (2H, m, Ph); 9.15-9.45 (1H, br s, OH).

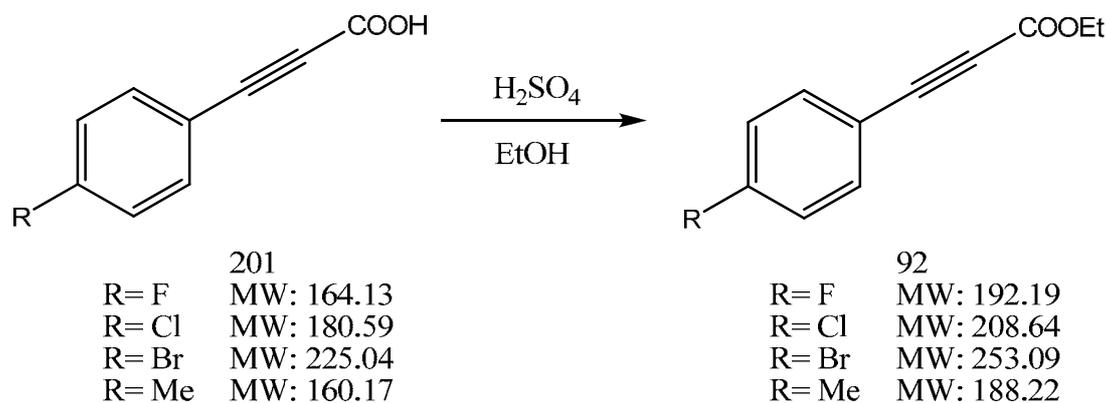
acido 3-(4-clorofenil)propiolico: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.55 (2H, d, Ph); 7.68 (2H, d, Ph); 9.2-9.4 (1H, br s, OH).

acido 3-(4-bromofenil)propiolico: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 7.57 (2H, d, Ph); 7.69 (2H, d, Ph).

acido 3-p-tolilpropiolico: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.40 (3H, t, CH_3); 7.25 (2H, d, Ph); 7.55 (2H, d, Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 22 (CH_3); 89 ($\text{C}\equiv$); 116 ($\text{C}\equiv$); 129 (CH); 133 (CH); 142 (C); 143 (C); 158 ($\text{C}=\text{O}$).

etil 3-(4-fluorofenil)propiolato, etil 3-(4-clorofenil)propiolate, etil 3-(4-bromofenil)propiolato, etil 3-p-tolilpropiolato



Il composto 201 (43 mmoli) si discioglie in etanolo (3.8 ml/mmole) e si aggiunge una quantità catalitica di H_2SO_4 (1 ml). Al termine della reazione si aggiunge una soluzione satura di NaHCO_3 (3 ml/mmole) e si neutralizza l' H_2SO_4 con K_2CO_3 solido. Si estrae con etere etilico (3 x 100 ml) e le fasi organiche riunite si anidrificano con Na_2SO_4 e si concentrano. Si purifica con cromatografia flash su gel di silice, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$. Si recupera il composto 92 puro con una resa media su due passaggi (formazione triplo legame ed esterificazione) dell' 80%.

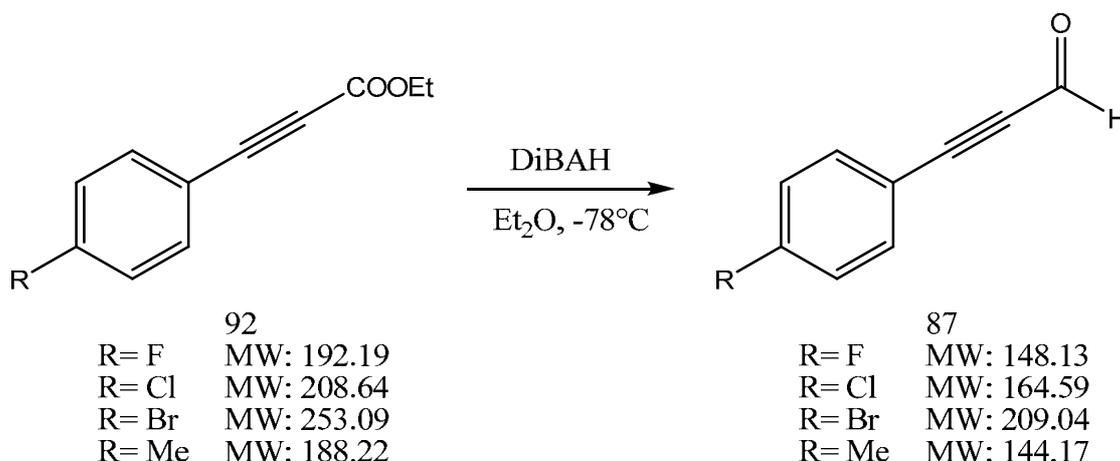
etil 3-(4-fluorofenil)propiolato: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.39 (3H, t, CH_3); 4.32 (2H, q, CH_2); 7.08 (2H, m, Ph); 7.60 (2H, m, Ph).

etil 3-(4-clorofenil)propiolate: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.37 (3H, t, CH_3); 4.30 (2H, q, CH_2); 7.38 (2H, d, Ph); 7.52 (2H, d, Ph).

etil 3-(4-bromofenil)propiolato: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.37 (3H, t, CH_3); 4.27 (2H, q, CH_2); 7.41 (2H, d, Ph); 7.50 (2H, d, Ph).

etil 3-p-tolilpropiolato: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.39 (3H, t, CH_3); 2.40 (3H, s, CH_3); 4.30 (2H, q, CH_2); 7.20 (2H, d, Ph); 7.50 (2H, m, Ph).

3-(4-fluorofenil)propiolaldeide, 3-(4-clorofenil)propiolaldeide, 3-(4-bromofenil)propiolaldeide, 3-p-tolilpropiolaldeide



Il composto 92 (17 mmoli) si discioglie in etere etilico anidro (2.2 ml/mmole), si porta la soluzione a -78°C e si gocciola lentamente il DiBAH (3 eq.) restando sempre entro i -70°C . Quando il composto 1 è completamente consumato si spegne l'eccesso di DiBAH con MeOH sempre restando sotto i -70°C , si porta a temperatura ambiente, si aggiunge HCl_{aq} 1:1 e dopo aver agitato circa 20 minuti si estrae con etere etilico (3 x 50 ml). Le fasi organiche riunite si anidrificano con NaHCO_3 e si concentrano a pressione ridotta. Il crudo si purifica per cromatografia flash su gel di silice, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$, e si ottiene il composto 87 puro (resa media: 75%).

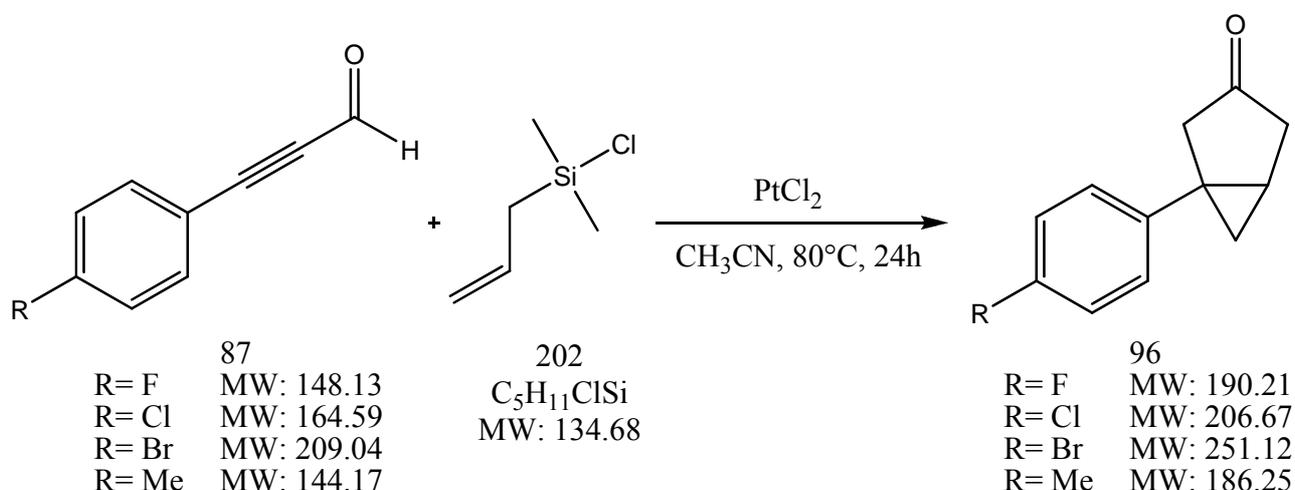
3-(4-fluorofenil)propiolaldeide: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.09 (2H, d, Ph); 7.59 (2H, d, Ph); 9.39 (1H, s, CHO).

3-(4-clorofenil)propiolaldeide: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.42 (2H, d, Ph); 7.56 (2H, d, Ph); 9.42 (1H, s, CHO).

3-(4-bromofenil)propiolaldeide: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.45 (2H, d, Ph); 7.55 (2H, d, Ph); 9.41 (1H, s, CHO).

3-p-tolilpropiolaldeide: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.40 (3H, s, CH_3); 7.20 (2H, d, Ph); 7.50 (2H, d, Ph); 9.40 (1H, s, CHO).

1-(4-fluorofenil)biciclo[3.1.0] esan-3-one, 1-(4-clorofenil)biciclo[3.1.0] esan-3-one, 1-(4-bromofenil)biciclo[3.1.0] esan-3-one, 1-p-tolilbiciclo[3.1.0] esan-3-one



L'aldeide 87 (15 mmoli) viene sciolta in acetonitrile (7 ml/mmole), si aggiunge il $PtCl_2$ (0.1- 0.15 eq.) e successivamente l'allildimetilcloro silano 202 (1.2 eq.). Si porta ad $80^\circ C$ e si lascia agitare per 24 ore. A reazione terminata si porta a temperatura ambiente, si aggiunge il TBAF (1.2 eq.) e si lascia agitare per 30 minuti. In seguito si aggiunge una soluzione satura di $NaHCO_3$ (4 ml/mmole) e la miscela risultante si estrae 3 volte con metil-tButil-etero. Le fasi organiche riunite si anidrificano e si concentrano a pressione ridotta. Il crudo si purifica per cromatografia flash su gel di silice, eluente $C_6H_{12}/AcOEt$, e si ottiene il composto 96 pulito con una resa dal 37 al 48%.

1-(4-fluorofenil)biciclo[3.1.0] esan-3-one: 1H -NMR ($CDCl_3$): 0.61 (1H, m, $CH_2 \Delta$); 1.23 (1H, m, $CH_2 \Delta$); 1.95 (1H, m, CH Δ); 2.38 (1H, d, CH_2); 2.61 (1H, d, CH_2); 2.83 (2H, m, CH_2); 7.0 (2H, m, Ph); 7.18 (2H, m, Ph). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 21.5 (CH Δ); 22.6 ($CH_2 \Delta$); 27.1 (C Δ); 42.0 (CH_2); 45.8 (CH_2); 115.2 (CH, Ph); 127.4 (CH, Ph); 138.7 (C, Ph); 159.5 e 162.7 (doppio, C-F); 215.9 (C=O)

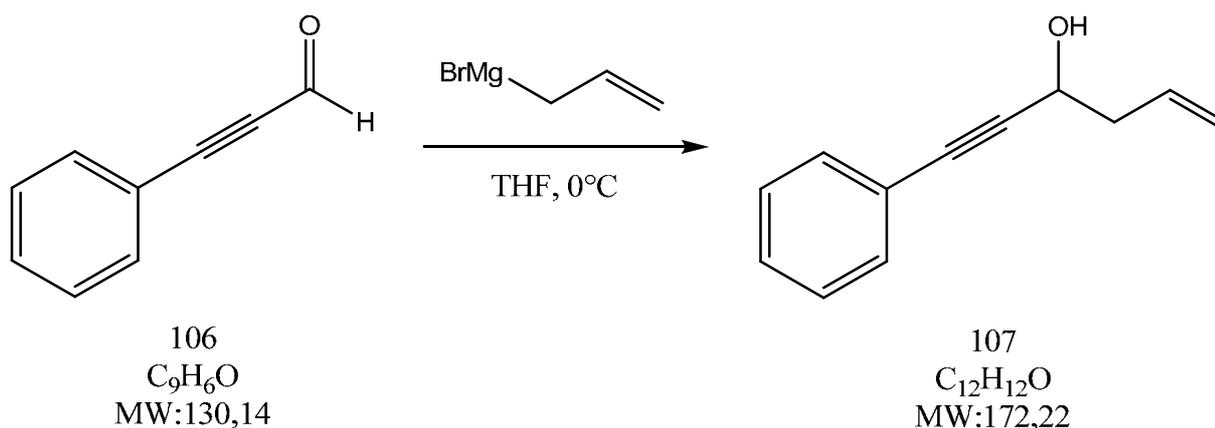
1-(4-clorofenil)biciclo[3.1.0] esan-3-one: 1H -NMR ($CDCl_3$): 0.62 (1H, m, $CH_2 \Delta$); 1.29 (1H, m, $CH_2 \Delta$); 1.98 (1H, m, CH Δ); 2.4 (1H, d, CH_2); 2.63 (1H, d, CH_2); 2.85 (2H, m, CH_2); 7.13 (2H, m, Ph); 7.30 (2H, m, Ph). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 21.9 (CH Δ); 23.0 ($CH_2 \Delta$); 27.2 (C Δ); 42.0 (CH_2); 45.4 (CH_2); 127.2 (CH, Ph); 128.4 (CH, Ph); 131.6 (C, Ph); 141.5 (C, Ph); 215.7 (C=O).

1-(4-bromofenil)biciclo[3.1.0] esan-3-one: 1H -NMR ($CDCl_3$): 0.64 (1H, m, $CH_2 \Delta$); 1.26 (1H, m, $CH_2 \Delta$); 1.95 (1H, m, CH Δ); 2.35 (1H, d, CH_2); 2.60 (1H, d, CH_2); 2.83 (2H, m, CH_2); 7.03 (2H,

m, Ph); 7.40 (2H, m, Ph). ^{13}C -NMR (CDCl_3): 22.0 (CH Δ); 23.2 (CH_2 Δ); 27.3 (C Δ); 42.1 (CH_2); 45.4 (CH_2); 119.7 (C, Ph); 127.6 (CH, Ph); 131.5 (CH, Ph); 142.1 (C, Ph); 215.8 (C=O).

1-p-tolilbicyclo[3.1.0] esan-3-one: ^1H -NMR (CDCl_3): 0.61 (1H, m, CH_2 Δ); 1.3 (1H, m, CH_2 Δ); 1.98 (1H, m, CH Δ); 2.38 (3H, s, CH_3); 2.40 (1H, d, CH_2); 2.62 (1H, d, CH_2); 2.8-3.0 (2H, m, CH_2); 7.15 (4H, m, Ph). ^{13}C -NMR (CDCl_3): 20.7 (CH_3); 21.5 (CH Δ); 22.6 (CH_2 Δ); 26.6 (C Δ); 42.0 (CH_2); 45.5 (CH_2); 125.5 (CH, Ph); 128.9 (CH, Ph); 135.3 (C, Ph); 139.8 (C, Ph); 216.1 (C=O).

1-feniles-5-en-1-in-3-olo

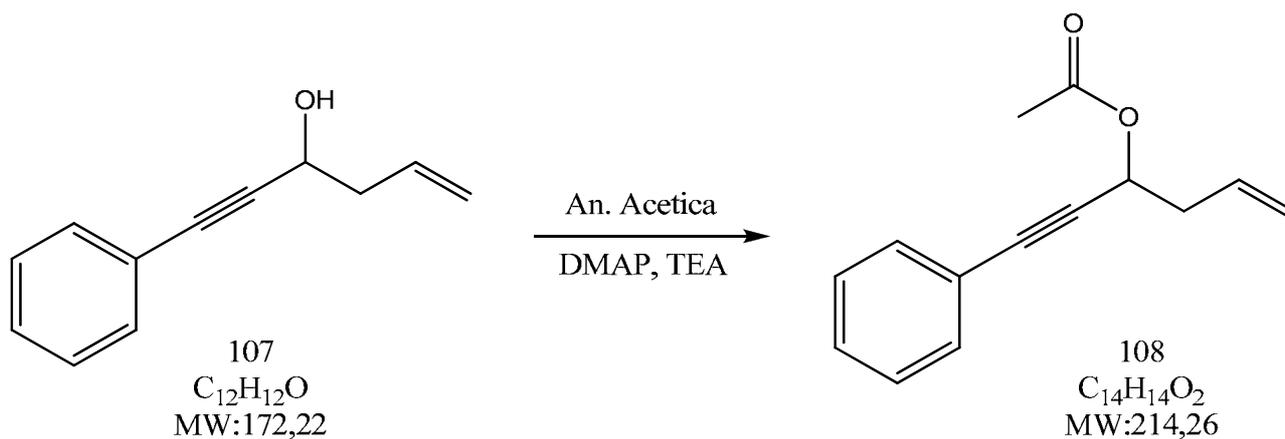


Si pone l'allilmagnesio bromuro (1.5 eq) in THF (30 ml) e si porta a 0°C. Si gocciola lentamente il composto 106 (5g, 38.4 mmoli) diluito in THF (5 ml) e in seguito si lascia sotto agitazione per circa 1 ora.

La reazione si tratta aggiungendo acqua a 0°C e la fase acquosa viene estratta 3 volte con etere etilico. Le fasi organiche riunite si anidrificano con Na_2SO_4 e si concentrano a pressione ridotta. Il crudo di reazione si purifica con Flash Master Personal su cartuccia preimpaccata di silice, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 95:5 a 85:15 e si ottiene il composto 107 puro (5.25g, 80%)

NMR (DMSO- d_6): 2.42 (2H, m, CH_2); 4.48 (1H, m, CHOH); 5.11 (2H, dd, $=\text{CH}_2$); 5.55 (1H, d, OH); 5.89 (1H, m, $=\text{CH}$); 7.37 (5H, m, Ph).

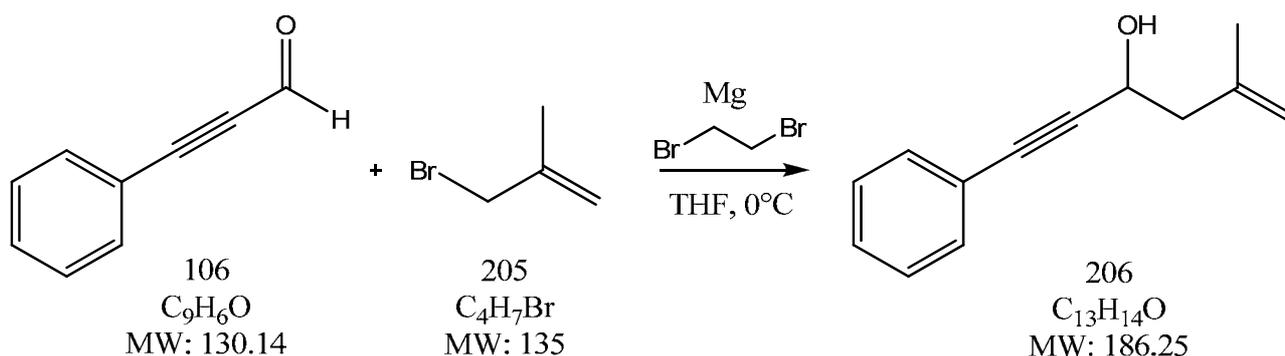
1-feniles-5-en-1-in-3-il acetato



Si pone il composto *107* (0.5g, 2.9 mmoli) in trietilammina (11 eq.), si aggiunge anidride acetica e DMAP. Dopo circa 1 ora la reazione è completa e si tratta versando in acqua fredda. La fase acquosa si estrae con etere etilico (2 x 50 ml) e le fasi organiche riunite si anidrificano e si concentrano a pressione ridotta. Il crudo di reazione si purifica con Flash Master Personal su cartuccia preimpaccata di silice, eluente $C_6H_{12}/AcOEt$ da 98:2 a 95:5 e si ottiene il composto *108* puro (572 mg, 92%).

NMR (DMSO- d_6): 2.12 (3H, s, CH_3); 2.62 (2H, m, CH_2); 5.2 (2H, dd, $=CH_2$); 5.65 (1H, m, CH); 5.90 (1H, m, $=CH$); 7.30 (3H, m, Ph); 7.45 (2H, m, Ph).

5-metil-1-fenil-5-esen-1-in-3-olo

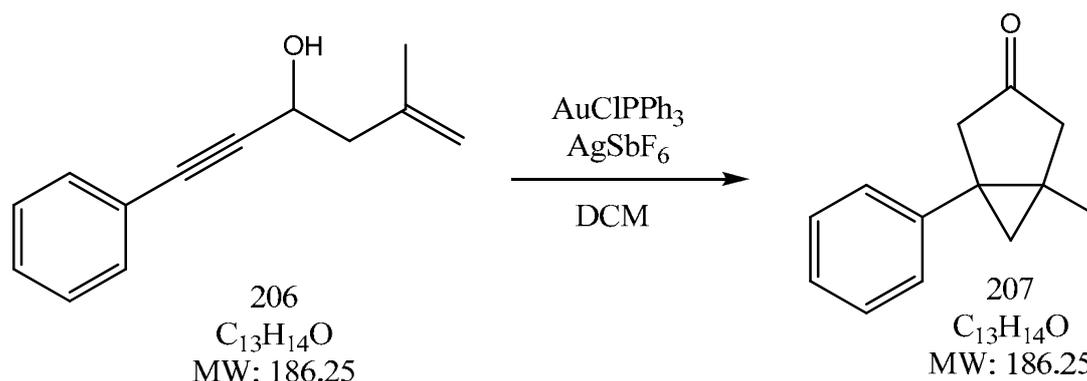


In un pallone si pongono a 0°C e sotto vigorosa agitazione i trucioli di magnesio (45 eq.) in THF (50 ml) e successivamente si aggiunge l'1,2-dibromoetano (4.5 eq.). Si lascia agitare per 1 ora, trascorsa la quale la miscela appare come una sospensione grigia con magnesio solido sul fondo. Si gocciola il composto 205 (1.5 eq.) disciolto in 10 ml di THF in circa 5 minuti e la miscela risultante si lascia agitare a 0°C per 2 ore, a 10°C per 15 minuti e poi a temperatura ambiente per altri 15 minuti. Successivamente si aggiunge a 0°C il composto 106 (0.301 ml, 2.467 mmoli) e dopo 5 minuti si rimuove il bagno di ghiaccio. Dopo 1 ora una TLC mostra conversione quasi completa del prodotto di partenza.

La reazione si spegne con 3 ml di acqua, poi con 3 ml di NH₄Cl e 1 ml di HCl 6N. La miscela si estrae con acetato di etile che viene poi anidrificato e concentrato a pressione ridotta. Il crudo si purifica per cromatografia con Flash Master Personal su cartuccia preimpaccata di silice da 10 gr, eluente C₆H₁₂/AcOEt da 99:1 a 97:3. Si ottengono 423 mg di prodotto 2 pulito (92%).

¹H-NMR (DMSO-d⁶): 1.73 (3H, s, CH₃); 2.35 (2H, m, CH₂); 4.58 (1H, m, CHOH); 4.8 (2H, m, =CH₂); 5.5 (1H, t, OH); 7.35 (5H, m, Ph).

1-metil-5-fenilbiciclo[3.1.0]esan-3-one



Il composto 206 (2.24 g, 12.03 mmoli) disciolto in 10 ml di DCM viene aggiunto ad una sospensione di AuClPPh_3 (0.03 eq.) e AgSbF_6 (0.03 eq.) in DCM (50 ml). Dopo 1 ora una TLC mostra un nuovo prodotto e il composto 1 quasi completamente consumato. Dopo 1 ora ulteriore una nuova TLC non mostra cambiamenti. La reazione viene filtrata e concentrata a pressione ridotta. Il crudo si purifica per cromatografia con Flash Master Professional su cartuccia di silice da 70 gr, eluente cicloesano/acetato di etile da 99:1 a 90:10. Si ottengono 1.95 g (87%) di composto 207 puro.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.57 (1H, d, $\text{CH}_2 \Delta$); 0.94 (3H, s, CH_3); 1.26 (1H, m, $\text{CH}_2 \Delta$); 2.33 (1H, d, CH_2); 2.45 (1H, d, CH_2); 2.73 (1H, m, CH_2); 2.99 (1H, m, CH_2); 7.22 (1H, m, Ph); 7.33 (2H, m, Ph); 7.40 (2H, m, Ph).

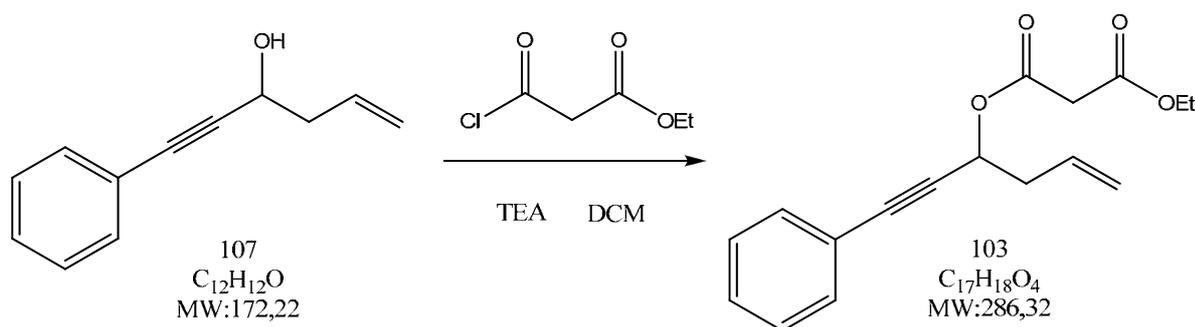
$^1\text{H-NMR-COSY}$ (DMSO-d_6): conferma correlazione forte del segnale a 0.57 con 1.26

conferma correlazione debole del segnale a 1.26 con 2.73 e 2.99

conferma correlazione forte del segnale a 2.73 con 2.33

conferma correlazione forte del segnale a 2.99 con 2.45

etil 1-feniles-5-en-1-in-3-il malonato

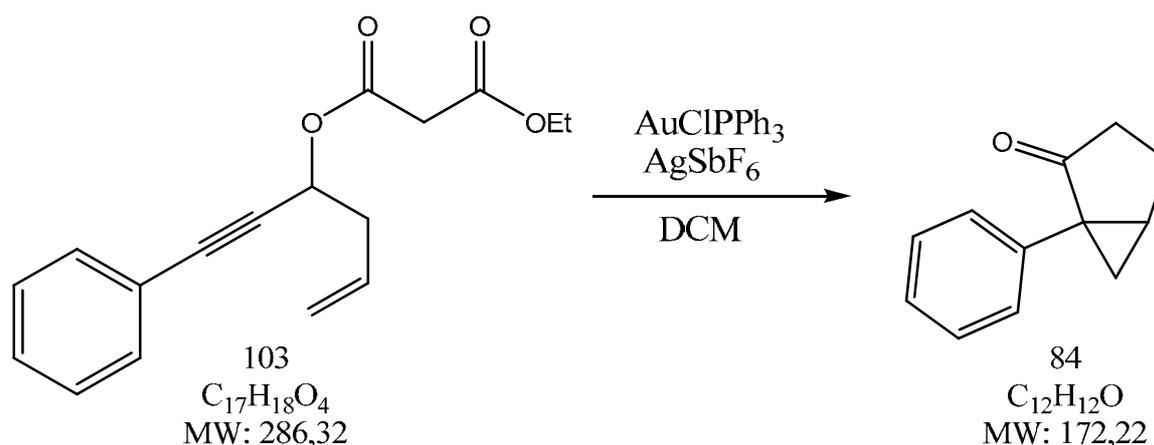


Il cloruro dell'acido viene disciolto in DCM (1.8 eq.), si gocciola a 0°C il composto *107* (500 mg, 2.9 mmoli) e successivamente sempre a 0°C la trietilammina (2.5 eq.). Si lascia tornare a temperatura ambiente e si lascia sotto agitazione per 1 ora.

Si tratta la reazione con 3 ml di acqua, 1 ml di soluzione satura di NaHCO₃ e poi ancora 10 ml di acqua. Si estrae con etere etilico e la fase organica viene poi anidrificata con Na₂SO₄ anidro e concentrata a pressione ridotta. Il crudo si purifica con Flash Master Personal su cartuccia di silice, eluente cicloesano: acetato di etile da 100:0 a 95:5. Si ottengono 727 mg di composto *103* puro (86%).

NMR (DMSO-d⁶): 1.15 (3H, t, OCH₂CH₃); 2.58 (2H, m, CH₂); 3.55 (2H, s, O=CCH₂C=O); 4.1 (2H, q, OCH₂CH₃); 5.2 (2H, dd, =CH₂); 5.65 (1H, t, CH); 5.85 (1H, m, =CH); 7.4 (5H, m, Ph).

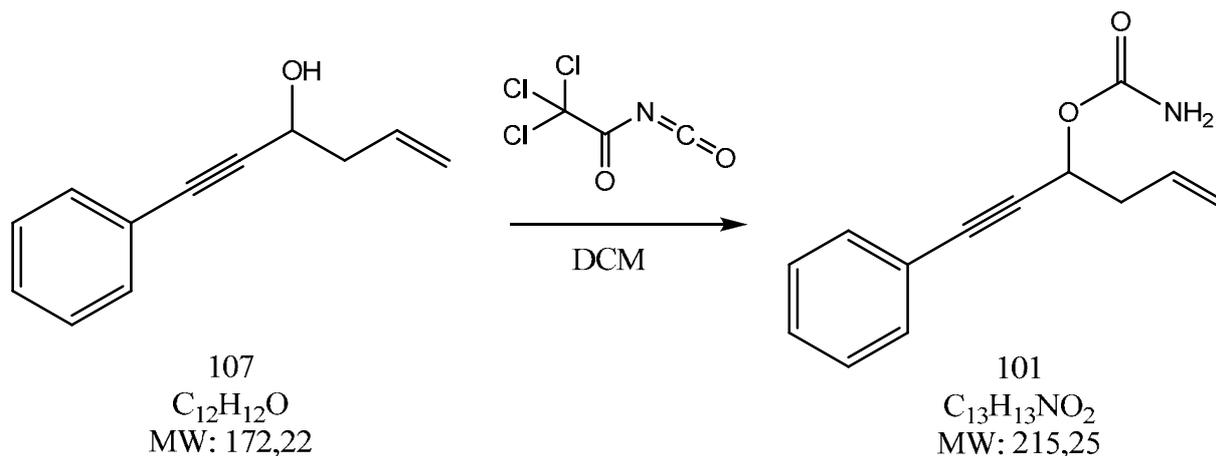
1-fenilbiciclo[3.1.0] esan-2-one



In un pallone si pone AuClPPh_3 (0.173 g, 0.349 mmoli) e AgSbF_6 (0.12 g, 0.349 mmoli) in diclorometano (10 ml) per dare una sospensione gialla. Il composto *103* (0.1g, 0.349 mmoli) viene aggiunto a temperatura ambiente. In pochi minuti la reazione diventa marrone e infine nera dopo circa un'ora. TLC mostra che il composto di partenza è stato completamente consumato. Si evapora il DCM e il crudo si scioglie in metanolo (6 ml) e si aggiunge K_2CO_3 (25 mg). Dopo due ore la reazione viene spenta con acqua ed estratta con etere etilico. La fase organica viene anidrificata con Na_2SO_4 e concentrata a pressione ridotta. Il crudo di reazione di purifica su cartuccia di silice, eluente cicloesano: acetato di etile, per dare il composto *84* (29 mg, 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.42 (1H, m, CH_2); 1.57 (2H, m, CH_2); 2.1 (1H, m, CH); 2.3 (2H, m, CH_2); 2.4 (1H, m, CH_2); 7.3 (5H, m, Ph).

1-feniles-5-en-1-in-3-il carbammato

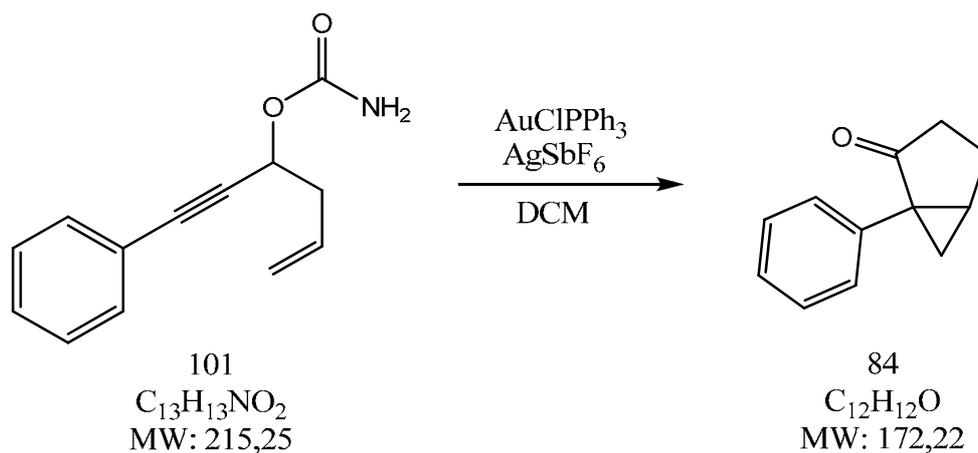


In un pallone si discioglie il composto *107* (516 mg, 3.00 mmoli) in diclorometano (8 ml) e in seguito a 0°C si aggiunge il tricloroacetilisocianato (1.15 eq.) e dopo 30 minuti si toglie il bagno di ghiaccio e si lascia agitare a temperatura ambiente. Dopo altri 30 minuti la reazione è completa (controllo via TLC cicloesano:acetato di etile 8:1), si evapora il solvente e il solido giallo si discioglie in 9 ml di metanolo e 6 ml di acqua. Si aggiungono 3 eq. di K₂CO₃ e la miscela si lascia agitare fino a completa trasformazione dell'intermedio di reazione. In seguito si tratta aggiungendo DCM ed estraendo la fase acquosa altre due volte con DCM. Le fasi organiche riunite si anidrificano con Na₂SO₄ anidro e si concentrano sotto vuoto. Il crudo di reazione si purifica per cromatografia flash con Flash Master Personal, eluente cicloesano: acetato di etile da 100:0 a 90:10 a 75:25.

Si ottengono 585 mg di composto *101* (86%).

¹H-NMR (DMSO-d⁶): 2.57 (2H, m, CH₂); 5.17 (2H, dd, =CH₂); 5.52 (1H, t, CH); 5.85 (1H, m, =CH); 6.6-6.9 (2H, br d, NH₂); 7.38 (5H, m, Ph).

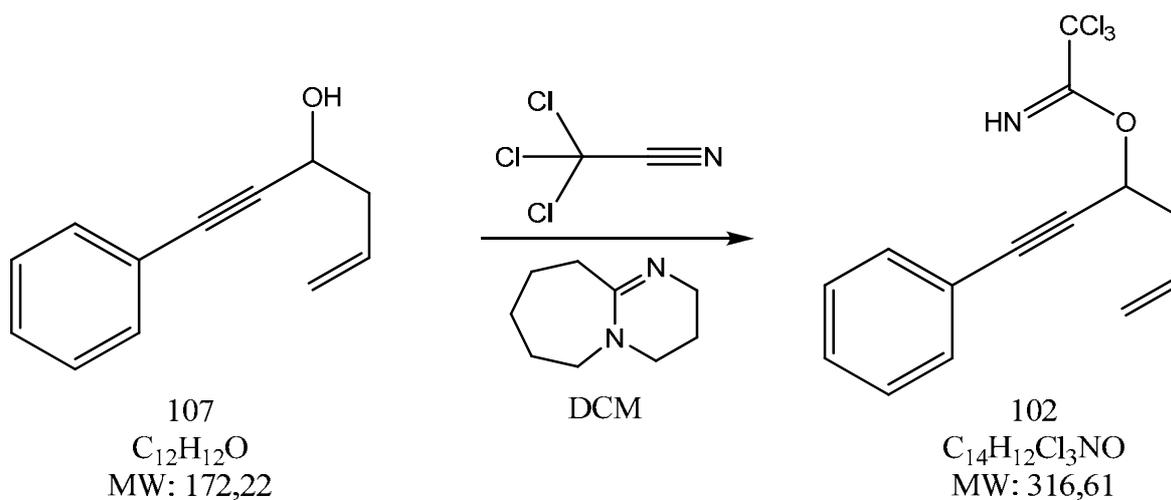
1-fenilbiciclo[3.1.0] esan-2-one



In un pallone si pone AuClPPh_3 (0.173 g, 0.349 mmoli) e AgSbF_6 (0.12 g, 0.349 mmoli) in diclorometano (10 ml) per dare una sospensione gialla. Il composto *101* (0.1g, 0.349 mmoli) viene aggiunto a temperatura ambiente. La reazione è lenta, dopo circa 30 minuti in TLC (C_6H_{12} : AcOEt 8:2) si vedono alcuni spot e si nota ancora la presenza di prodotto di partenza. Dopo 60 ore a temperatura ambiente, si scalda a 35°C per 5 ore. La reazione si scurisce ma da TLC non si notano cambiamenti. Si aggiunge 1,2-dicloroetano (8 ml) e si scalda a 65°C per 10 ore. Non si notano variazioni di rilievo, appare ancora prodotto di partenza. La reazione è stata irradiata al microonde con 5 cicli da 10 minuti a 100°C . Il solvente è stato evaporato e circa 50 mg di crudo sono stati purificati su cartuccia di silice (non si recupera niente di utile), il resto viene disciolto in metanolo, si aggiunge K_2CO_3 e si agita per la notte. Si evapora il solvente e il crudo si purifica su cartuccia di silice (eluente C_6H_{12} : AcOEt da 98:2 a 85:15) per ottenere 17 mg di composto *84* (21%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.42 (1H, m, CH_2); 1.57 (2H, m, CH_2); 2.1 (1H, m, CH); 2.3 (2H, m, CH_2); 2.4 (1H, m, CH_2); 7.3 (5H, m, Ph).

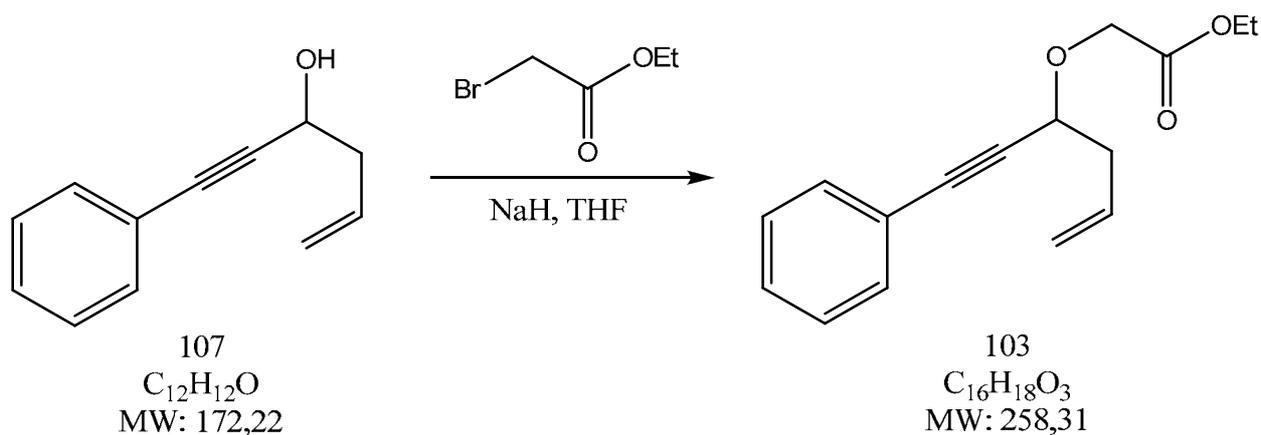
1-(feniletinil)-3-buten-1-il-2,2,2-tricloroetanimidoato



In un pallone si pone il composto *107* (0.315 g, 1.829 mmoli) in diclorometano (2 ml), si porta a 0°C, si aggiunge il tricloroacetoneitrile (1.5 eq.) e poi il DBU (0.02 eq.). La reazione cambia colore e diventa prima verde smeraldo e poi in pochi minuti diventa marrone. Si toglie il bagno di ghiaccio e si lascia agitare a temperatura ambiente. Si aggiunge acqua, si separa la fase organica e si lava con brine. La fase organica si anidrifca, si concentra e il crudo del composto *102* (535 mg, 92%) si usa tal quale nella reazione successiva.

1H -NMR (DMSO- d_6): 2.76 (2H, t, CH_2); 5.2 (2H, dd, $=CH_2$); 5.75 (1H, t, $CHOR$); 5.9 (1H, m, $=CH$); 7.4 (5H, m, Ph); 9.65 (1H, s, NH).

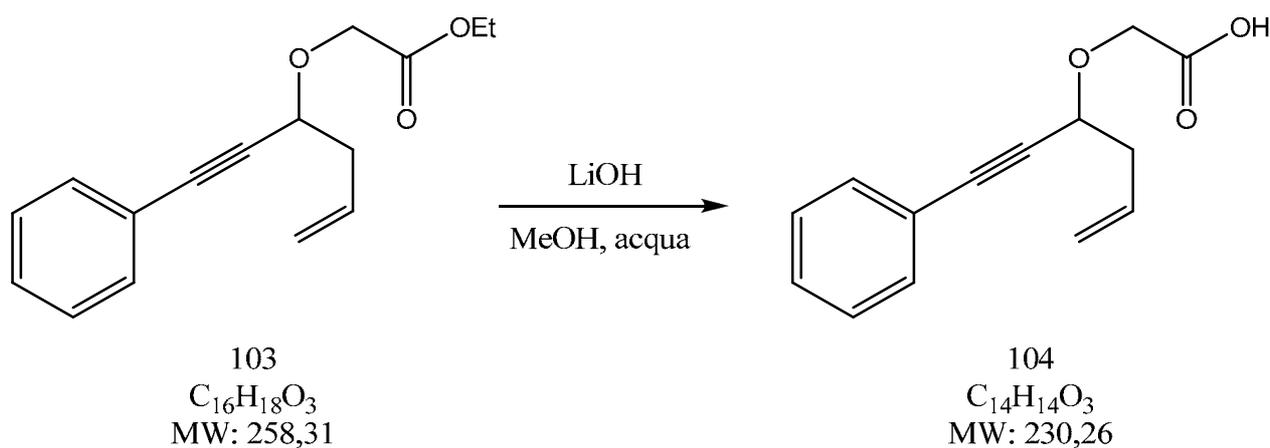
etil {[1-(feniletinil)-3-buten-1-il]ossi}acetato



In un pallone si pone il composto *107* (220 mg, 1.277 mmoli) in tetraidrofurano e successivamente si aggiunge a 0°C il sodio idruro (1.1 eq.). Dopo circa 30 minuti si aggiunge etil bromo acetato (1.3 eq.) e la miscela viene lasciata agitare a temperatura ambiente per tutta la notte. R_f (*103*) = 0.52, $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ 4:1. Si aggiunge 1 ml di etanolo, poi 40 ml di acqua e poi DCM (40 ml). La fase acquosa si retro estrae con DCM (2 x 40 ml) e le fasi organiche si anidrificano con sodio solfato anidro e si concentra sotto vuoto. Il crudo si purifica su cartuccia preimpaccata di silice, eluente cicloesano/etile acetato da 100:0 a 95:5 per dare 217 mg di composto *103* (65%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.15 (3H, t, OCH_2CH_3); 2.6 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.1 (2H, q, OCH_2CH_3); 4.25 (2H, dd, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4.55 (1H, t, CHOCH_2); 5.1 (2H, dd, $=\text{CH}_2$); 5.9 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.4 (5H, m, *Ph*).

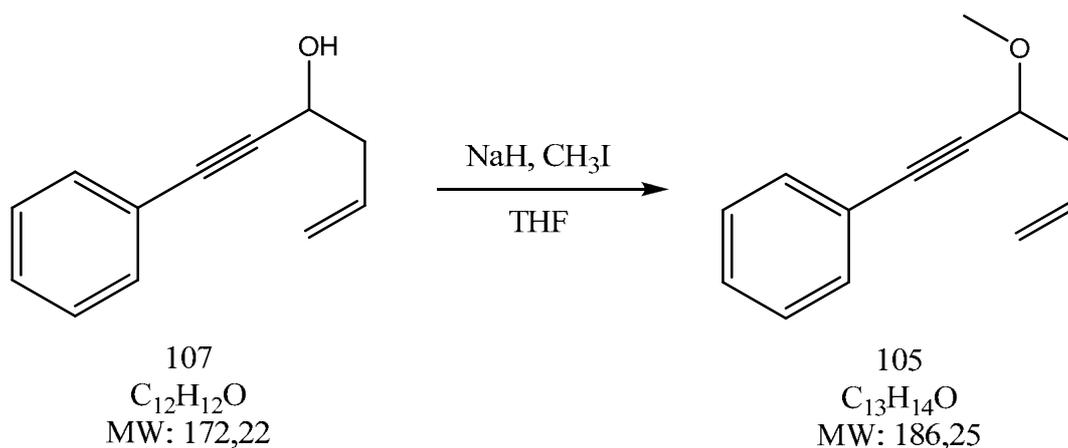
acido [1-(feniletinil)-3-buten-1-il]ossi acetico



In un pallone si pone il composto *103* (120 mg, 0.465 mmoli) in metanolo (4 ml) e acqua (1 ml) e sotto vigorosa agitazione e a 0°C si aggiunge idrossido di litio (3 eq.). Dopo 10 minuti si toglie il bagno di ghiaccio e dopo circa 2 ore la reazione è completa. Si aggiunge HCl 6N per abbassare il pH fino a pH~2, poi si aggiunge acqua e la fase acquosa si estrae con acetato di etile (4 x 25 ml). Le fasi organiche riunite si lavano con brine e il brine si retro estrae con acetato di etile una volta (30 ml). Le fasi organiche riunite si anidrificano e si concentrano e si ottiene il composto *104* (104 mg, 97%) che viene utilizzato tal quale per la reazione successiva.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.5 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.1 (2H, dd, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4.55 (1H, t, CHOCH_2); 5.1 (2H, dd, $=\text{CH}_2$); 5.9 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.4 (5H, m, *Ph*), 12.6 (1H, br, *OH*).

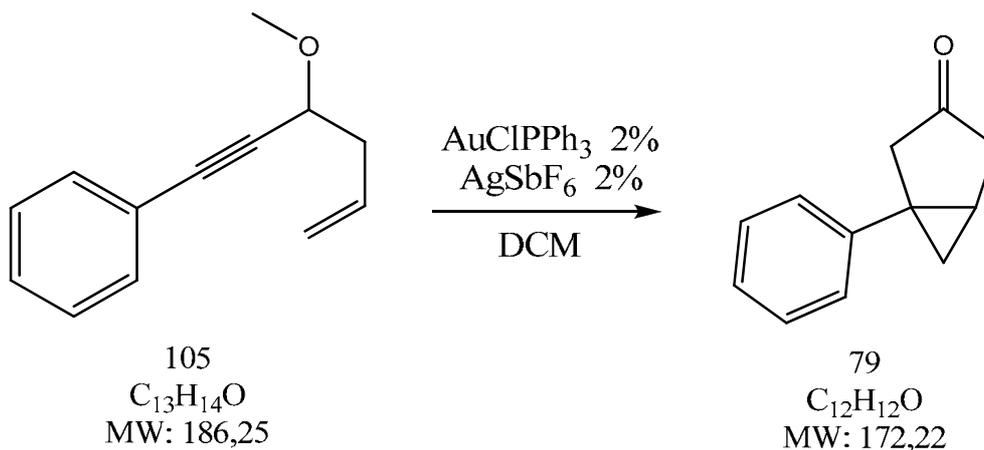
[3-(metilossi)-5-esen-1-in-1-il]benzene



In un pallone si pone il composto 107 (200 mg, 1.16 mmoli) in THF (3 ml) e a 0°C si aggiunge NaH (1.1 eq.). Dopo pochi minuti si toglie il bagno di ghiaccio e dopo circa 30 minuti sempre portando a 0°C si aggiunge il metil ioduro (2 eq.). Si lascia agitare la miscela a temperatura ambiente. A reazione terminata si aggiunge 1 ml di etanolo e poi 20 ml di acqua, si aggiunge DCM (40 ml) e si separano le fasi. La fase acquosa si retroestrae con DCM (2 x 20 ml). La fase organica si anidrifca con sodio solfato anidro e si concentra. Il crudo viene purificato su cartuccia di silice preimpaccata con Flash Master Personal e l'eluente usato è C₆H₁₂/AcOEt da 98:2 a 95:5. Si ottengono 170 mg (79%) di composto 105.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.5 (2H, m, CH₂CH=CH₂), 3.35 (3H, s, CH₃); 4.25 (1H, t, CHOCH₃); 5.1 (2H, dd, =CH₂); 5.9 (1H, m, CH=CH₂); 7.4 (5H, m, Ph).

1-fenilbiciclo[3.1.0] esan-3-one



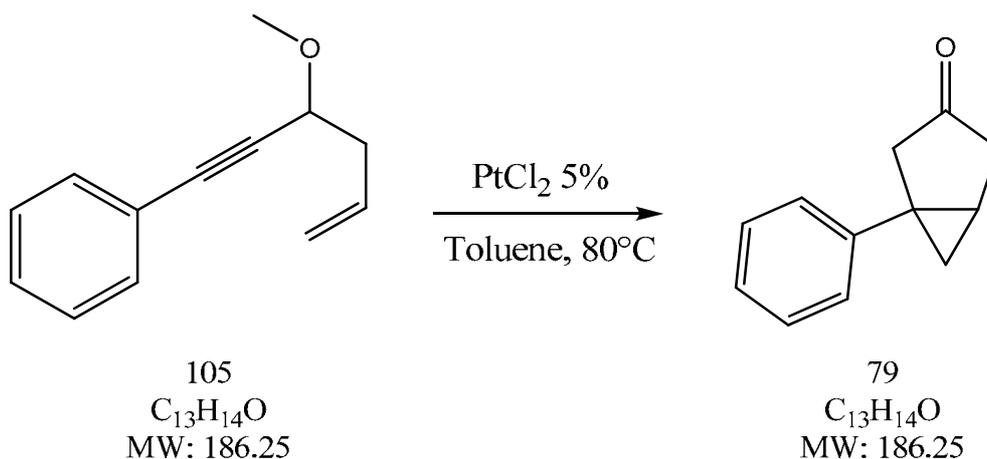
Il composto 105 (223 mg, 1.197 mmoli) viene aggiunto ad una sospensione bianca composto da AuClPPh_3 (0.02 eq.) e AgSbF_6 (0.02 eq.) in DCM (4.5 ml). Dopo circa 60 ore TLC mostra ancora tutto prodotto di partenza. Si aggiungono altri 0.02 eq. di entrambi i catalizzatori si aggiungono 0.02 eq. e in circa un'ora la reazione va a completezza.

Si concentra e si purifica il crudo su cartuccia preimpaccata di silice con Flash Master Personal, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 100:0 a 98:2, e si ottengono 41.3 mg (20%) di composto 79.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.63 (1H, m, $\text{CH}_2 \Delta$); 1.3 (1H, m, $\text{CH}_2 \Delta$); 2 (1H, m, CH Δ); 2.4 (1H, dd, CH_2); 2.65 (1H, dd, CH_2); 2.9 (2H, ddd, CH_2); 7.25 (5H, m, Ph).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6): 0.58 (1H, m, $\text{CH}_2 \Delta$); 1.2 (1H, m, $\text{CH}_2 \Delta$); 2 (1H, m, CH Δ); 2.2 (1H, dd, CH_2); 2.5 (1H, dd, CH_2); 2.9 (2H, ddd, CH_2).

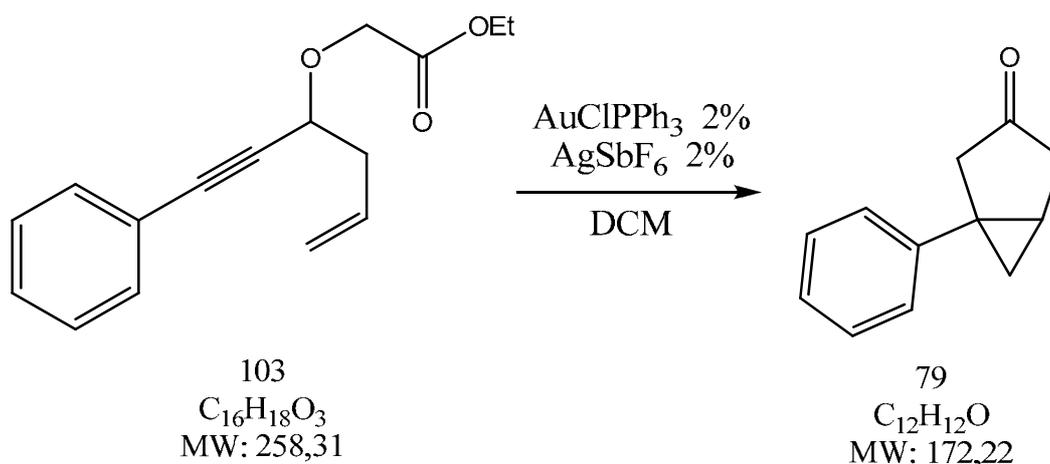
1-fenilbiciclo[3.1.0] esan-3-one



In un pallone si pone il Platino dicloruro (0.05 eq.) in toluene (4 ml) e successivamente si aggiunge il composto 105 (105 mg, 0.564 mmoli). La reazione si scalda a 80°C per 9 ore. TLC mostra la scomparsa del prodotto di partenza e una macchia principale. Si evapora il solvente e il crudo si purifica con Flash Master Personal su cartuccia preimpaccata di silice, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 100:0 a 98:2) ottenendo 44 mg (45%) di composto 79 puro.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.58 (1H, m, $\text{CH}_2 \Delta$); 1.2 (1H, m, $\text{CH}_2 \Delta$); 2 (1H, m, $\text{CH} \Delta$); 2.2 (1H, dd, CH_2); 2.5 (1H, dd, CH_2); 2.9 (2H, ddd, CH_2).

1-fenilbiciclo[3.1.0] esan-3-one

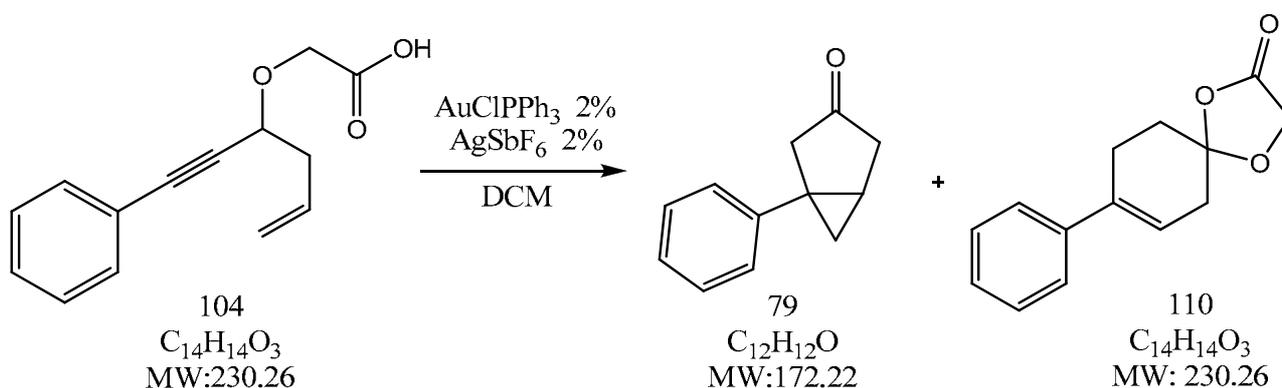


Il composto 103 (97 mg, 0.376 mmoli) viene aggiunto ad una sospensione incolore composta da AuClPPh_3 (0.02 eq.) e AgSbF_6 (0.02 eq.) in DCM (3 ml). La reazione passa da giallo a nero in pochi minuti. Dopo la notte una TLC mostra reazione completa.

Si concentra e si purifica il crudo su cartuccia preimpaccata di silice con Flash Master Personal, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 100:0 a 90:10, e si ottengono 31 mg (48%) di composto 79.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.58 (1H, m, $\text{CH}_2 \Delta$); 1.2 (1H, m, $\text{CH}_2 \Delta$); 2 (1H, m, CH Δ); 2.2 (1H, dd, CH_2); 2.5 (1H, dd, CH_2); 2.9 (2H, ddd, CH_2).

1-fenilbiciclo[3.1.0] esan-3-one
8-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-2-one



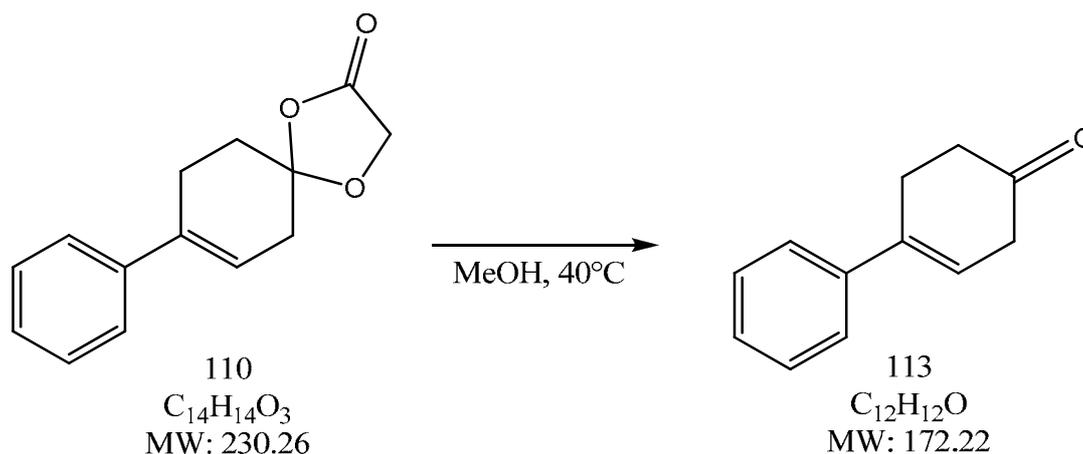
Il composto *104* (2.48 g, 10.77 mmoli) in 5 ml di DCM viene aggiunto ad una sospensione giallina composta da AuClPPh₃ (0.02 eq.) e AgSbF₆ (0.02 eq.) in DCM (65 ml). Dopo 6 ore una TLC mostra reazione completa.

Si concentra la miscela di reazione e si purifica il crudo su cartuccia preimpaccata di silice da 50g con Flash Master Personal, eluente C₆H₁₂/AcOEt da 100:0 a 90:10, e si ottengono 1.80 g (41%) di composto *79* e 401 mg (16%) di composto *110*.

1-fenilbiciclo[3.1.0] esan-3-one: ¹H-NMR (CDCl₃): 0.63 (1H, m, CH₂ Δ); 1.3 (1H, m, CH₂ Δ); 2 (1H, m, CH Δ); 2.4 (1H, dd, CH₂); 2.65 (1H, dd, CH₂); 2.9 (2H, ddd, CH₂); 7.25 (5H, m, Ph).

8-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-2-one: ¹H-NMR (CDCl₃): 1.55 (2H, m, =CHCH₂C-O); 2.1 (2H, dm, CH₂CH₂C-O); 2.7 (2H, dm, CH₂CH₂C-O); 4.45 (2H, s, OCH₂C=O); 5.9 (1H, m, =CH); 7.3 (5H, m, Ph).

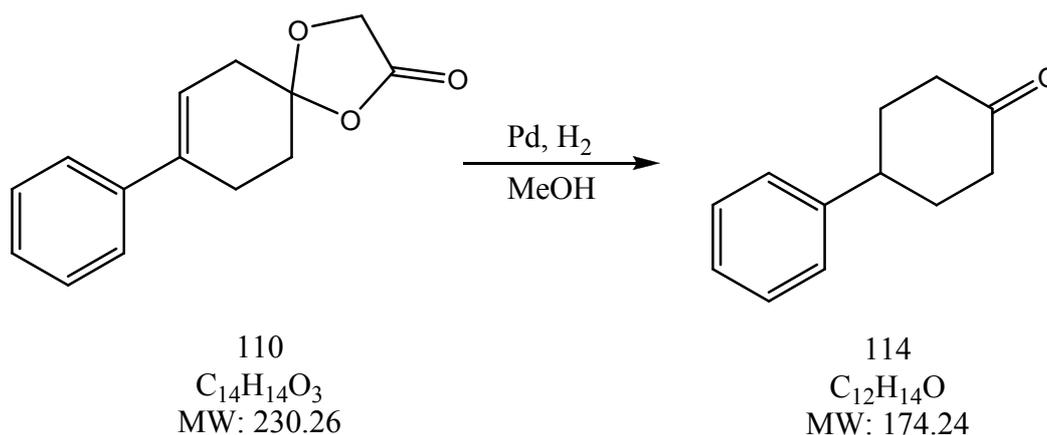
4-fenil-3-cicloesen-1-one



Il composto *110* (37.3 mg, 0.162) si scioglie in metanolo (28 ml) e si lascia agitare a 40°C per 55 ore. Una analisi HPLC mostra la trasformazione completa del composto *110* ($R_t = 5.1$ min, miscela “walkup”) in un composto differente a $R_t = 4.5$ min. Si concentra il solvente e il crudo si purifica per cromatografia con Flash Master Personal su cartuccia preimpaccata di silice da 2 gr, eluente cicloesano/acetato di etile da 100:0 a 98:2. Il composto *113* viene recuperato con un 44% di resa (12.5 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.6 (2H, m, CH_2); 2.9 (2H, m, CH_2); 3.1 (2H, s, CH_2); 6.12 (1H, t, =CH); 7.35 (5H, m, Ph).

4-fenilcicloesanonone

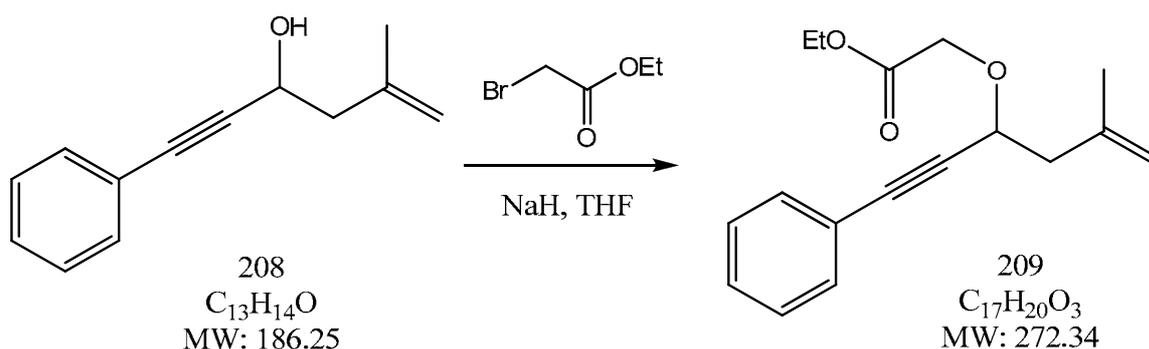


Il composto *110* (50 mg, 0.217 mmoli) viene sciolto in metanolo (5 ml) e viene aggiunto il catalizzatore di Pd/C (0.07 eq.). Si collega al flusso di H_2 e si fa agitare a temperatura ambiente. Dopo 2 ore TLC mostra un nuovo prodotto (che brucia giallo al permanganato) ad R_f simile a quello del composto 1 che invece sembra consumato.

Si filtra due volte la miscela su celite e si ottengono 43 (97%) mg di composto *114*.

NMR (CDCl_3): 1.93 (2H, m, CH_2); 2.2 (2H, m, CH_2); 2.5 (4H, m, CH_2CO); 3.0 (1H, m, CH); 7.1-7.3 (5H, m, Ph).

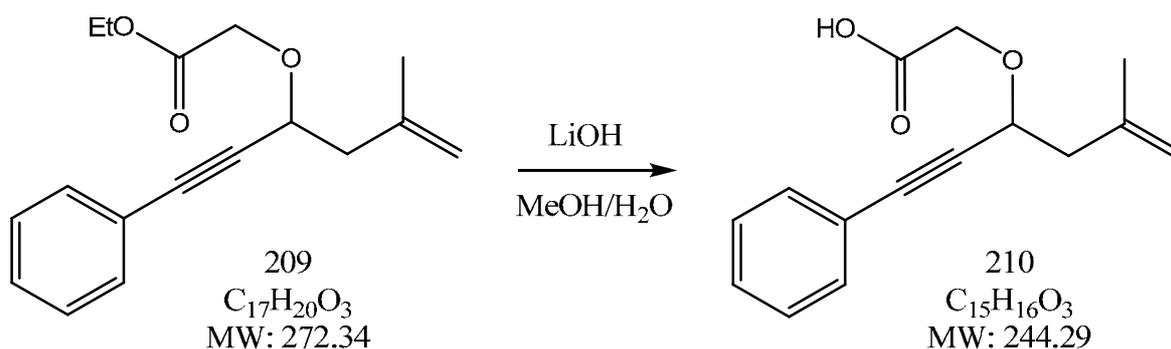
etil {[3-metil-1-(feniletinil)-3-buten-1-il]ossi}acetato



Il composto 208 (2.91 g, 15.62 mmoli) viene disciolto in THF (70 ml) e la soluzione viene portata a 0°C. Si aggiunge il sodio idruro (1.1 eq.), si lascia tornare a temperatura ambiente per 30 minuti, poi si riporta a 0°C e si aggiunge il bromo acetato di etile (1.3 eq.). Si lascia sotto agitazione per 17 ore, si spegne con acqua e successivamente si estrae 3 volte con acetato di etile. Le fasi organiche riunite si concentrano a pressione ridotta e il crudo si purifica per cromatografia con Flash Master Personal su cartuccia di silice da 70 g., eluente C₆H₁₂/AcOEt. Si ottengono 3.6 g di prodotto desiderato 209 (85%) e 207 mg di prodotto 208 non reagito.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.2 (3H, t, OCH₂CH₃); 1.75 (3H, s, CH₃); 2.5 (2H, m, CH₂CH=CH₂), 4.1 (2H, q, OCH₂CH₃); 4.25 (2H, d, CH₂C=O); 4.65 (1H, t, CHOCH₂CH₃); 4.85 (2H, dd, =CH₂); 7.4 (5H, m, Ph).

acido {[3-metil-1-(feniletinil)-3-buten-1-il]ossi}acetico

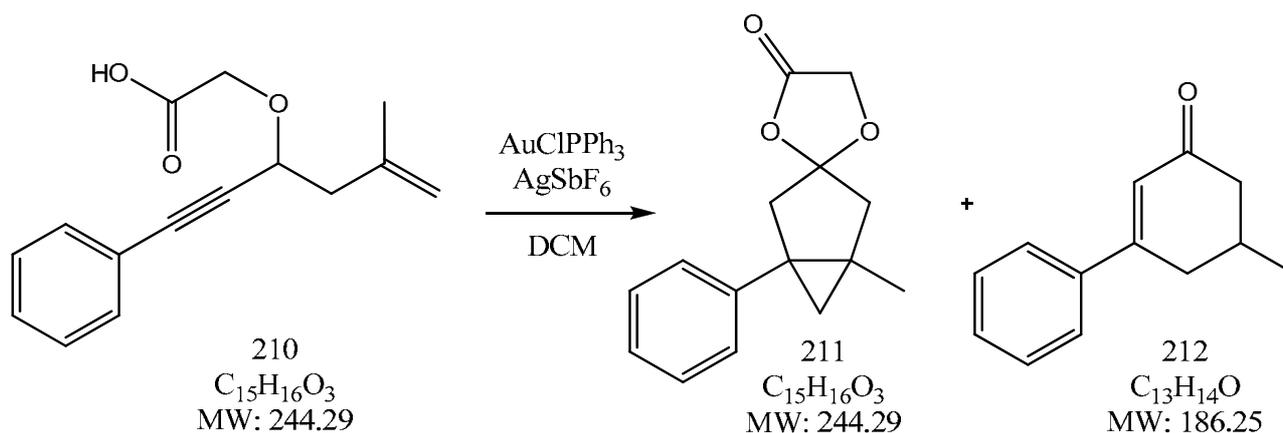


Il composto 209 (3.55 g, 13.04 mmoli) viene disciolto in metanolo (50 ml) e acqua (12.5 ml), in seguito si aggiunge il LiOH (3 eq.) e la miscela si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per 17 ore. Si tratta con HCl 6N fino a raggiungere pH~3, poi si aggiunge acqua (40 ml) e la miscela si estrae con acetato di etile (3 x 100 ml). Le fasi organiche riunite si anidrificano con Na_2SO_4 e si concentrano a pressione ridotta; il crudo si purifica per cromatografia con Flash Master Personal su cartuccia di silice da 50 gr, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 95:5 a 90:10 e poi velocemente a 50:50 fino a 20:80. Si ottengono 2.96 g del composto 210 puro (93%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.75 (3H, s, CH_3); 2.5 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.2 (2H, d, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4.65 (1H, m, CHOCH_2); 4.85 (2H, m, $=\text{CH}_2$); 7.4 (5H, m, *Ph*), 12.73 (1H, br, *OH*).

$^1\text{H-NMR-COSY}$ (DMSO- d_6): confermata correlazione debole del segnale a 1.75 con 4.85
 confermata correlazione forte del segnale a 2.5 con 4.65

5-metil-3-fenil-2-cicloesen-1-one



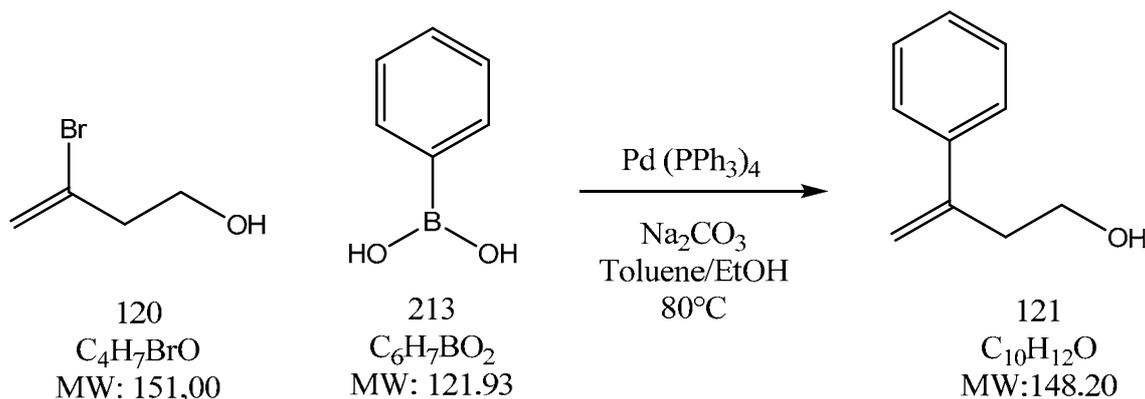
Ad una sospensione di AuClPPh_3 (0.02 eq.) e AgSbF_6 (0.02 eq.) in DCM (70 ml) viene aggiunta una soluzione del composto 210 (2.9 g, 11.87 mmoli) e la miscela risultante si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente. Dopo 2 ore la miscela si concentra e il crudo si purifica per cromatografia con Flash Master Personal su cartuccia di silice da 70 gr, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 99:1 a 92:8.

Si isolano 4 composti tra cui si riesce ad identificare 1-methyl-5-phenyl-4'H-spiro[bicyclo[3.1.0]esano-3,2'-[1,3]diossolan]-4'-one 211 (miscela di regio isomeri, 363 mg, 13%) e 5-metil-3-fenil-2-cicloesen-1-one 212 (310 mg, 14%). Un altro isomero del prodotto di partenza (MS=244) compare con una resa del 31%, ma non è stato possibile identificarlo con certezza.

1-methyl-5-phenyl-4'H-spiro[bicyclo[3.1.0]esano-3,2'-[1,3]diossolan]-4'-one (due regioisomeri): $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.88 (6H, s, CH_3); 0.99 (4H, m, $\text{CH}_2 \Delta$); 2.18-2.75 (8H, m, CH_2); 4.34 (4H, m, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 7.27 (10H, m, Ph).

5-metil-3-fenil-2-cicloesen-1-one: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.10 (3H, d, CH_3); 2.16 (1H, m, $\text{CH}_2\text{C=}$); 2.28 (1H, m, CHCH_3); 2.40 (1H, dd, $\text{CH}_2\text{C=}$); 2.52 (1H, m, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 2.88 (1H, m, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 6.35 (1H, m, =CH); 7.45 (3H, m, Ph); 7.67 (2H, m, Ph).

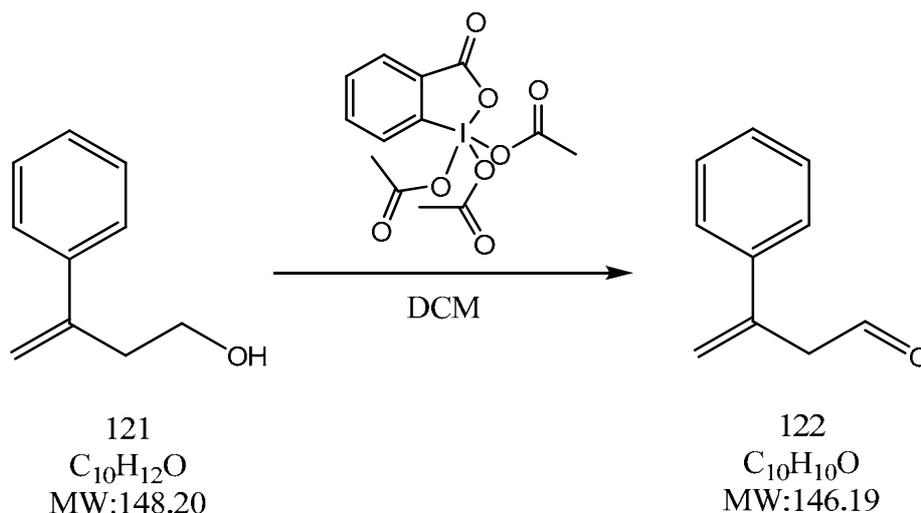
3-fenil-3-buten-1-olo



In un pallone da 250 si scioglie il composto *120* (2.5 g, 16.56 mmol) in toluene (32 ml) ed etanolo (16 ml) e si ottiene una soluzione arancione. Si aggiunge l'acido fenilboronico *213* (1.3 eq.) e il Palladio tetrakis (0.05 eq.), si attendono 10 minuti e poi si aggiunge il sodio carbonato (2 eq.). La reazione si scalda a 80°C per 5 ore e controlla via UPLC. Quando il prodotto di partenza è completamente consumato la reazione si raffredda fino a temperatura ambiente, si aggiunge acetato di etile (15 ml) e poi una soluzione satura di NaHCO_3 (10 ml) e acqua (10 ml). La fase acquosa si retro estrae con acetato di etile (2 x 15 ml). La fasi organiche riunite si anidrificano e si concentrano, in seguito il crudo si purifica con Flash Master Personal su cartuccia di silice preimpaccata (eluenete $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 98:2 a 85:15) e si ottengono 996 mg di prodotto *121* pulito (40%).

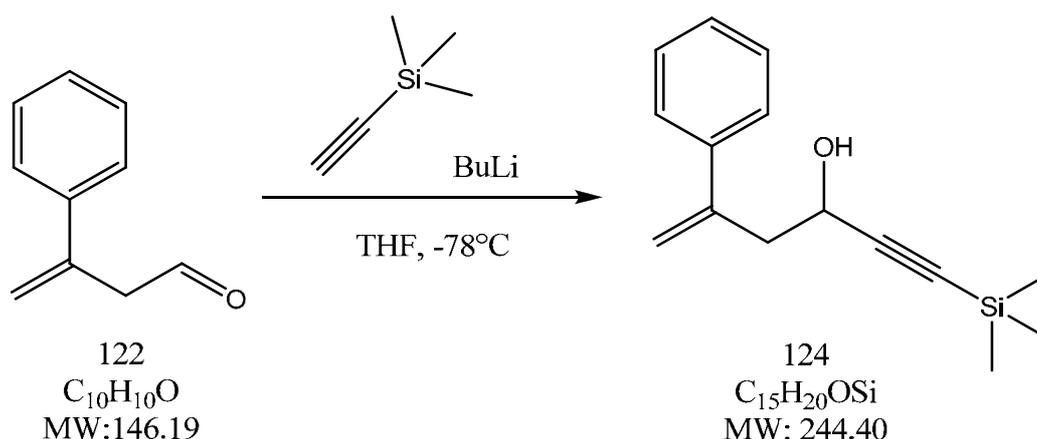
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2.65 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.5 (2H, m, CH_2OH); 4.5 (1H, t, OH); 5.1 (1H, s, $=\text{CH}_2$); 5.3 (1H, s, $=\text{CH}_2$); 7.1-7.5 (5H, m, Ph)

3-fenil-3-butenale



Il composto *121* (60 mg, 0.405 mmol) viene sciolto in DCM (5ml) e a 0°C si aggiunge il Dess-Martin Periodinano (1.2 eq.). La miscela sembra reagire in pochi minuti e mostra una sospensione marrone chiara. Dopo un'ora una TLC mostra la completa scomparsa del prodotto di partenza e due macchie più alte che bruciano giallo se sviluppate con dinitrofenilidrazina (DNP). Si aggiunge acqua (3 ml) e 0.5 ml di una soluzione satura di $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La miscela si lascia agitare per 20 minuti finché la sospensione diventa una soluzione marrone. Le due fasi si separano e la fase acquosa si retro estrae con DCM. Le fasi organiche si anidrificano con Na_2SO_4 e si concentrano a pressione ridotta senza scaldare il bagno del rotavapor (25°C). Il prodotto ottenuto (85 mg di crudo) si usa tal quale nella reazione successiva. In TLC si notano due macchie, una appartiene al composto *122* e l'altra al suo isomero con il doppio legame coniugato al carbonile (come è stato verificato successivamente).

5-fenil-1-(trimetilsilil)-5- esen-1-in-3-olo



In un pallone a tre colli equipaggiato con termometro, ingresso e uscita di azoto si pone l'etiniltrimetilsilano (2.1 eq.) in THF (40 ml). Si raffredda a -78°C e si gocciola il Butillitio (2 eq.), si attende 5 minuti e poi si aggiunge il composto 122 (922 mg teorici come 1 eq., 1.1 g reali di crudo) diluito in 5 ml di THF. La reazione si lascia agitare da -78°C a -30°C per 30 minuti, poi una TLC mostra la completa scomparsa del composto 1 e una nuova macchia marrone (DNP) che corre intermedia ai due spot appartenenti al composto 1 e al suo isomero di doppio legame.

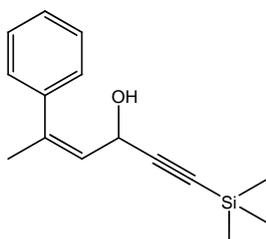
Si aggiungono alla miscela 5 ml di NH_4Cl e poi 10 ml di acqua. Dopo aver riportato a temperatura ambiente si estrae la miscela con etere etilico (3 x 70 ml). Le fasi organiche si anidrificano e si concentrano a pressione ridotta e il crudo si purifica con Flash Master Personal su cartuccia per impaccata di silice, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 98:2 a 90:10.

Il composto 124 (860 mg, 55%) si ottiene in miscela con il suo isomero di doppio legame come evidenziato dall'NMR.

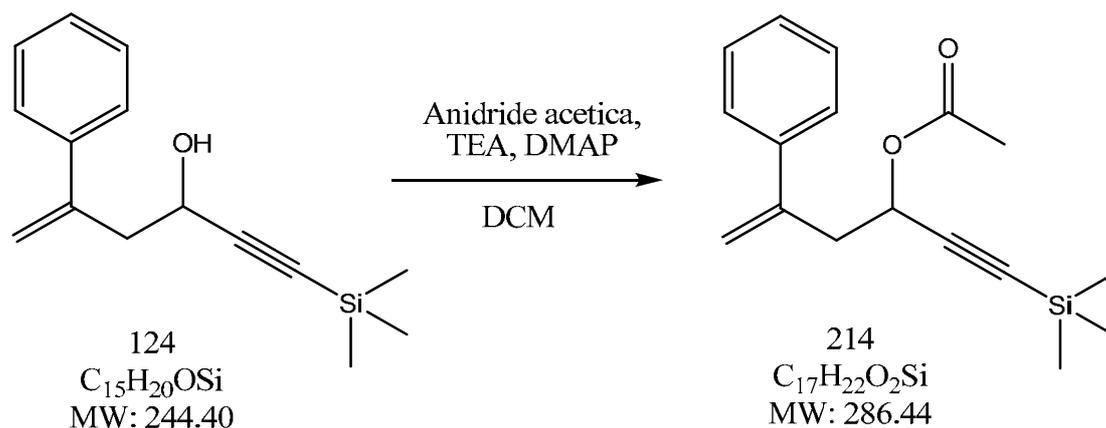
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6): 0.1 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 2.7-2.9 (2H, dm, CH_2CHOH); 4.2 (1H, m, CHOH); 5.15 (1H, s, $=\text{CH}_2$); 5.35 (1H, s, $=\text{CH}_2$); 5.48 (1H, d, OH); 7.3 (5H, m, Ph).

Isomero indesiderato (estrapolato dai segnali dell'NMR della miscela):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6): 0.2 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 2.0 (3H, s, CH_3); 5.1 (1H, m, $=\text{CH}$); 5.65 (1H, m, OH); 5.8 (1H, m, CHOH); 7.3 (5H, m, Ph).



3-fenil-1-[(trimetilsilil)etnil]-3-buten-1-il acetato



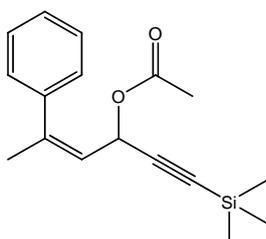
Un pallone viene caricato con il composto *124* (0.860 g, 3.52 mmoli) e la TEA (11 eq.) in diclorometano (5 ml). Si aggiungono poi l'anidride acetica (5 eq.) e la DMAP (0.06 eq.). Dopo 1.5 ore la reazione è completa, si aggiunge acqua fredda e la fase organica si estrae con etere etilico (2 x 40 ml). Le fasi organiche si anidrificano con Na_2SO_4 e si concentrano a pressione ridotta per dare 0.97 g di composto *214* come crudo (97%) che si può usare tal quale nella reazione successiva.

NMR mostra il composto *214* in miscela con l'isomero di doppio legame che ci si porta dal passaggio precedente; il rapporto relativo stimato è circa 67:33 a favore del composto *214*. In TLC si vedono esattamente sovrapposti e di difficile separazione con le tecniche cromatografiche usuali.

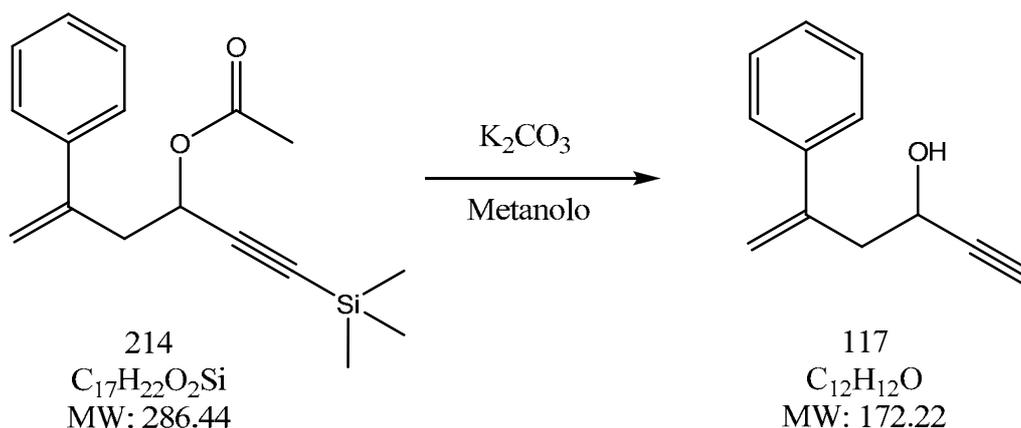
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.1 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 1.95 (3H, s, CH_3); 2.9-3.0 (2H, dm, CH_2CHOH); 5.2 (1H, d, $=\text{CH}_2$); 5.28 (1H, m, CHOH); 5.4 (1H, d, $=\text{CH}_2$); 7.4 (5H, m, Ph).

Isomero indesiderato (estrapolato dai segnali dell'NMR della miscela):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.2 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 2.05 (3H, s, CH_3); 2.1 (3H, s, CH_3CO); 5.2 (1H, m, $=\text{CH}$); 5.8 (1H, m, CHOAc); 7.4 (5H, m, Ph).



5-fenil-5-esen-1-in-3-olo

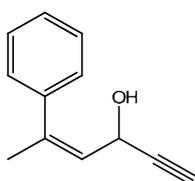


Una soluzione del composto 214 (0.97 g, 3.39 mmoli) in metanolo (10 ml) viene agitata con K_2CO_3 (1.1 eq.) a temperatura ambiente per 2 ore e successivamente una TLC mostra completa scomparsa del prodotto di partenza. La reazione si tratta aggiungendo NH_4Cl saturo (30 ml), poi acqua (10 ml) ed estraendo con acetato di etile (2 x 70 ml). Le fasi organiche si anidrificano e si concentrano. Il crudo si purifica con Flash Master Personal su cartuccia di silice preimpaccata, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 98:2 a 90:10. Il composto desiderato 117 (435 mg, 74%) si ottiene in miscela con l'isomero al doppio legame che viene dai passaggi precedenti ed è in percentuale approssimativa del 66%.

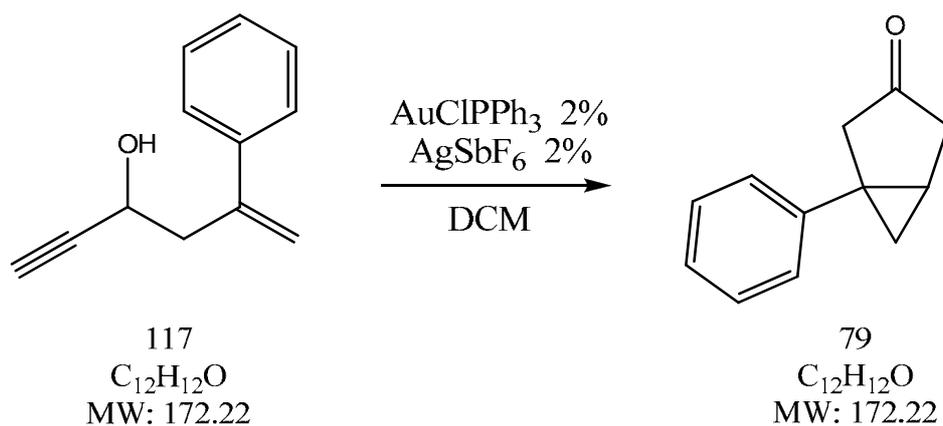
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6): 2.7-2.8 (2H, dm, CH_2CHOH); 3.2 (1H, s, $\equiv\text{CH}$); 4.2 (1H, m, CHOH); 5.18 (1H, d, $=\text{CH}_2$); 5.38 (1H, d, $=\text{CH}_2$); 5.45 (1H, m, CHOH); 7.35 (5H, m, Ph).

Isomero indesiderato (estrapolato dai segnali dell' ^1NMR della miscela):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6): 2.05 (3H, s, CH_3); 3.35 (1H, s, $\equiv\text{CH}$); 5.1 (1H, m, $=\text{CH}$); 5.6 (1H, m, OH); 5.8 (1H, m, CHOH); 7.5 (5H, m, Ph).



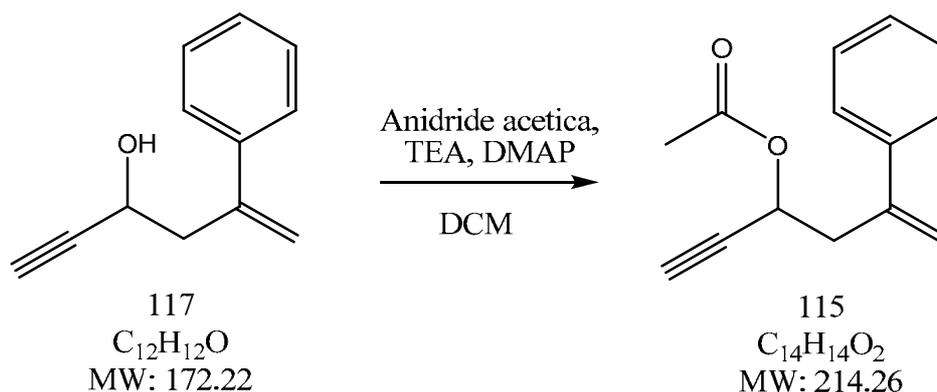
1-fenilbiciclo[3.1.0] esan-3-one



In un pallone si pone AuClPPh_3 e AgSbF_6 (0.02 eq.) in diclorometano (5 ml) e in seguito si aggiunge il composto 117 (60 mg, 0.348 mmoli) in diclorometano (1 ml). La reazione che prima era gialla diventa immediatamente nera. Una TLC dopo un paio di minuti mostra che il prodotto di partenza è stato completamente consumato. Si concentra e si purifica con Flash Master Personal su cartuccia preimpaccata, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 98: 2 a 90:10. Si ottengono 6.5 mg (16%) di composto 79.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.58 (1H, m, $\text{CH}_2 \Delta$); 1.2 (1H, m, $\text{CH}_2 \Delta$); 2 (1H, m, CH Δ); 2.2 (1H, dd, CH_2); 2.5 (1H, dd, CH_2); 2.9 (2H, ddd, CH_2).

1-etinil-3-fenil-3-buten-1-il acetato



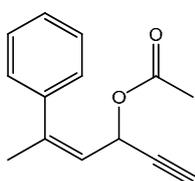
Il composto *117* (0.373 g, 2.166 mmoli) viene disciolto in DCM (3 ml) e si aggiunge la TEA (11 eq.) seguita dall'anidride acetica (5 eq.) e dalla DMAP (0.06 eq.). Dopo 1 ora e mezza una TLC mostra reazione completa. La miscela di reazione si versa in acqua fredda e si estrae con etere etilico (2 x 70 ml). Le fasi organiche riunite si anidrificano con Na_2SO_4 anidro e si concentrano a pressione ridotta. Il crudo si purifica con Flash Master Personal su cartuccia preimpaccata di silice da 20 g, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 100:0 a 98:2.

Il composto *115* viene recuperato con una resa dell'87% (403 mg) assieme all'isomero al doppio legame in rapporto circa 70:30 da analisi NMR.

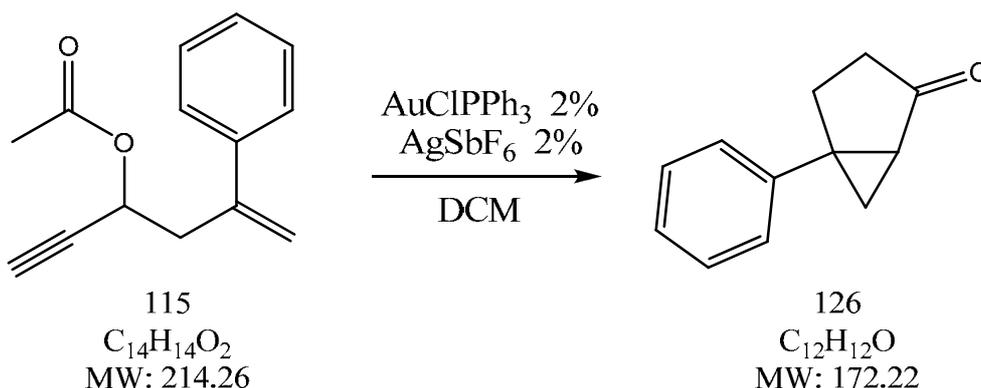
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.9 (3H, s, CH_3CO); 2.95 (2H, m, CH_2CHOH); 3.52 (1H, s, $\equiv\text{CH}$); 5.2 (1H, d, $=\text{CH}_2$); 5.23 (1H, m, CHOAc); 5.4 (1H, d, $=\text{CH}_2$); 7.3-7.4 (5H, m, Ph).

Isomero indesiderato (estrapolato dai segnali dell'NMR del composto 2):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2.05 (3H, s, CH_3); 2.1 (3H, s, CH_3CO); 3.65 (1H, s, $\equiv\text{CH}$); 5.85 (1H, m, $=\text{CH}$); 6.2 (1H, m, CHOAc); 7.5 (5H, m, Ph).



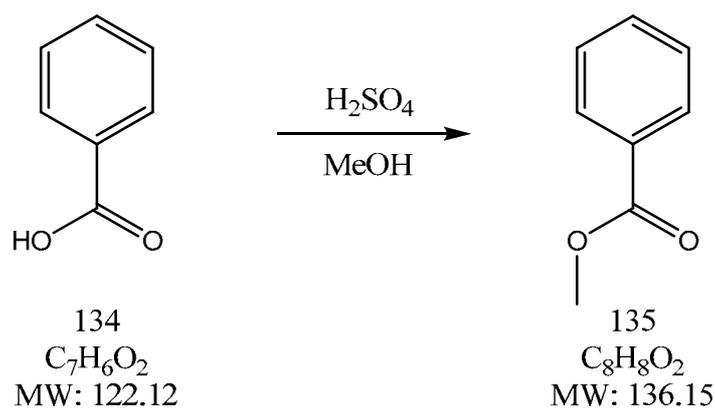
5-fenilbiciclo[3.1.0]esan-2-one



In un pallone si pone AuClPPh_3 e AgSbF_6 (0.02 eq.) in diclorometano (3 ml) e in seguito si aggiunge il composto *115* (200 mg, 0.933 mmoli) in diclorometano (2 ml). Dopo le prime gocce la soluzione diventa immediatamente nera così il resto del prodotto di partenza viene aggiunto a 0°C. Una TLC mostra oltre al composto *1* una nuova macchia. Alla fine dell'aggiunta si toglie il bagno di ghiaccio e una nuova TLC mostra ancora prodotto di partenza. Si aggiungono 0.02 eq. di entrambi i catalizzatori ma dopo un'ora non ci sono miglioramenti e persiste una traccia di composto di partenza. La miscela viene concentrata, si aggiunge metanolo (10 ml) e 3 eq. di K_2CO_3 . Si lascia agitare un'ora e poi si aggiunge acqua ed etere etilico. Si separano le fasi e si retro estrae due volte con etere etilico (2 x 25 ml). Le fasi organiche riunite si anidrificano e si concentrano. Il crudo si purifica con Flash Master Personal su cartuccia di silice preimpaccata, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 100:0 a 90:10. Si recuperano due composti molto vicini in TLC (rispettivamente 16.8 e 11.1 mg) che non danno spettri NMR molto chiari. Si decide di ripurificarli entrambi con TLC preparativa e da una si ottengono 2 mg di un composto il cui NMR è consistente con il composto desiderato *126* (resa 1%) ma necessita ulteriori analisi di conferma.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.2 (2H, br, $\text{CH}_2 \Delta$); 1.3 (1H, br, $\text{CH} \Delta$); 2.0 (2H, m, CH_2); 2.5 (2H, m, CH_2); 7.4 (5H, m, Ph).

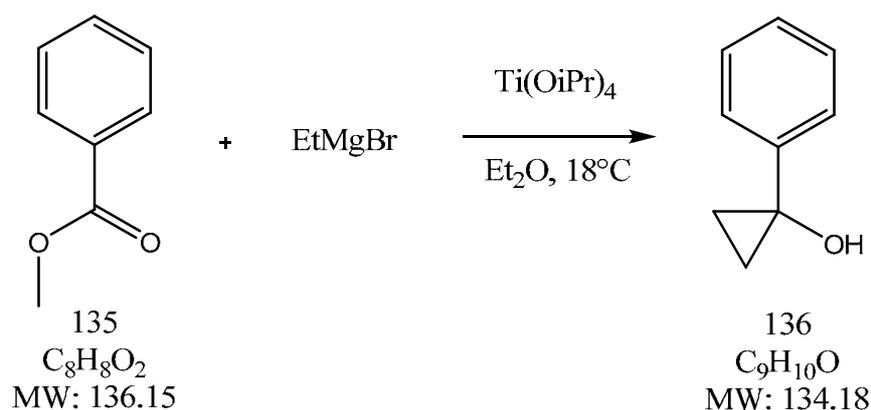
metil benzoato



Il composto *134* (3 g, 24.57 mmoli) viene disciolto in metanolo (50 ml) e viene aggiunto H_2SO_4 . La reazione viene agitata a 80°C per 7 ore. La reazione si riporta a temperatura ambiente, si aggiunge acqua e a 5 ml di acetato di etile. Si aggiunge K_2CO_3 solido fino a $\text{pH} \sim 6$, poi si aggiunge ancora acetato di etile (50 ml) e si separano le fasi. La fase acquosa si retro estrae con etile acetato. Le fasi organiche si anidrificano con Na_2SO_4 anidro e si concentrano a pressione ridotta per ottenere 2.24 g (66%) di composto *135* abbastanza puro per effettuare la reazione successiva.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 3.8 (3H, s, CH_3); 7.5 (2H, m, Ph); 7.63 (1H, m, Ph); 7.95 (2H, m, Ph).

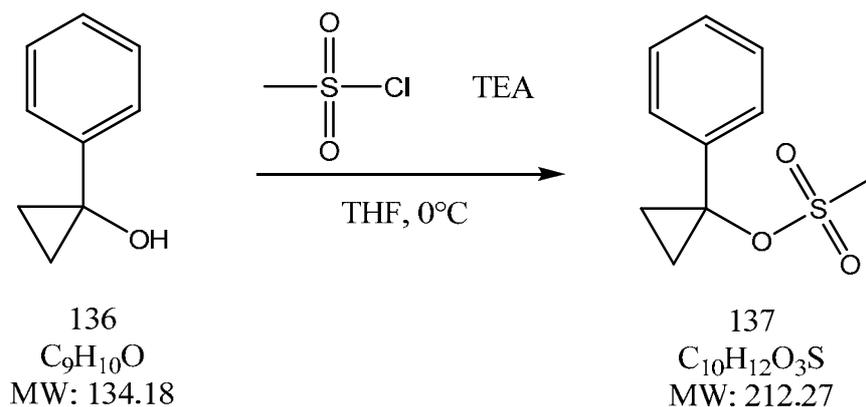
1-fenilciclopropanolo



Il composto 135 (2.24 g, 16.45 mmoli) viene disciolto in etere etilico (52 ml) e alla miscela si aggiunge il titanio isopropossido (0.1 eq.). La miscela viene raffreddata a 18°C e l'etilmagnesiobromuro (2.12 eq.) in 23 ml di etere etilico viene gocciolato lentamente in circa 45 minuti. La reazione viene lasciata sotto agitazione per 10 minuti ma la reazione non è completa. Si aggiungono 0.025 eq. di Ti(OiPr)_4 e 1 eq. di EtMgBr in 10 ml di etere etilico. La reazione è completa. La miscela di reazione si versa in 160 ml di H_2SO_4 al 10% raffreddato a 0°C. Si aggiungono 30 ml di etere etilico e si separano le fasi. La fase acquosa si retro estrae con etere etilico (2 x 50 ml). Le fasi eterree riunite si lavano con acqua (80 ml) e in seguito si anidrificano con Na_2SO_4 anidro e concentrate a pressione ridotta. Il crudo si purifica con Flash Master Personal su cartuccia preimpaccata di silice da 50g, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 95:5 a 85:15. Si ottengono 758 mg di composto 136 puro (34%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.9 (2H, m, CH_2); 1.1 (2H, m, CH_2); 5.9 (1H, s, OH); 7.2 (5H, m, Ph)

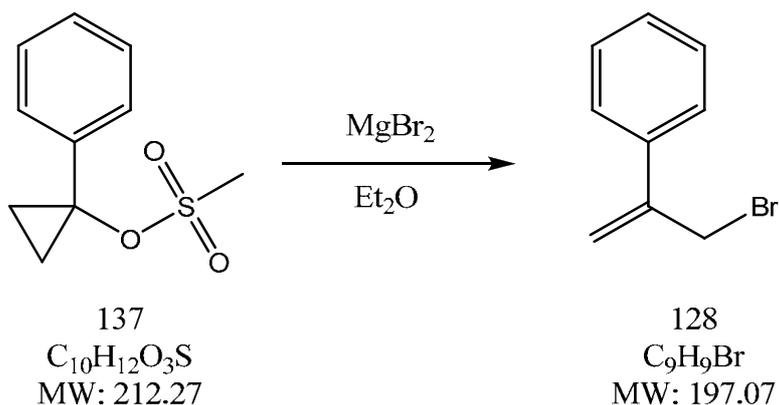
1-fenilciclopropil metansolfonato



Il composto *136* (1.81 g, 13.49 mmoli) e la TEA (2 eq.) vengono disciolti in THF (30 ml), si porta a 0°C e successivamente si aggiunge a goccia a goccia il metansolfonile cloruro (1.4 eq.) Dopo circa 2 ore la reazione è completa. Si concentra il solvente senza scaldare (bagno a 27°C), si aggiunge DCM (25 ml) e 7 ml di acqua. Si separano le fasi e la fase organica si lava 2 volte con 5 ml di HCl 0.5M, poi con 5 ml di una soluzione satura di NaHCO₃ e poi con 5 ml di brine. La fase organica si anidrifca e si concentra a pressione ridotta e il crudo del composto *137* (2.76 g) si usa tal quale nella reazione successiva.

¹H- NMR (DMSO-d⁶) crudo: 1.2 (2H, m, CH₂); 1.6 (2H, m, CH₂); 2.95 (3H, s, CH₃); 7.4 (5H, m, Ph).

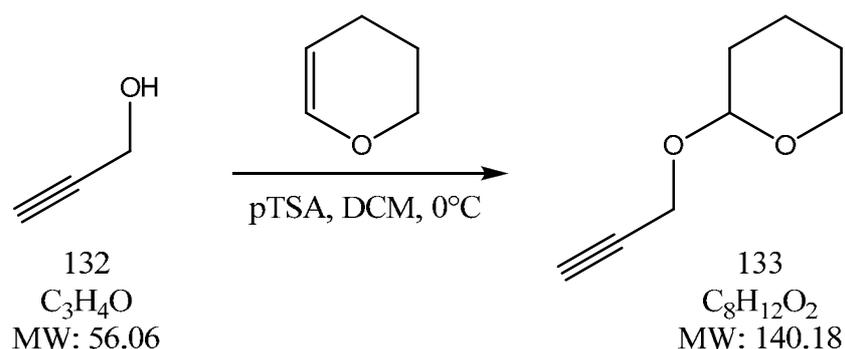
[1-(bromometil)etenil]benzene



Il magnesiobromuro (3 eq) viene sospeso in 6 ml di etere etilico e successivamente si aggiunge il composto 137 (2.76 g, 13 mmoli) in 4 ml di Et_2O . Dopo 2 una TLC mostra che la reazione è ancora incompleta e quindi si lascia agitare per la notte. La reazione si spegne con acqua, si separa e si retro estrae la fase acquosa con etere etilico. Le fasi organiche riunite si lavano con una soluzione di NaCl al 5% e poi si anidrificano e si concentrano a pressione ridotta. Il crudo si purifica con cromatografia con Flash Master Personal su cartuccia di silice preimpaccata da 20 g, l'eluente usato è $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 100:0 a 98:2. Il composto 128 viene recuperato con una resa del 65% (1.68 g).

$^1\text{H-NMR}$: 4.65 (2H, s, CH_2Br); 5.6 (2H, d, $=\text{CH}_2$); 7.2-7.6 (5H, m, Ph).

2-(2-propin-1-ilossi)tetraidro-2H-pirano

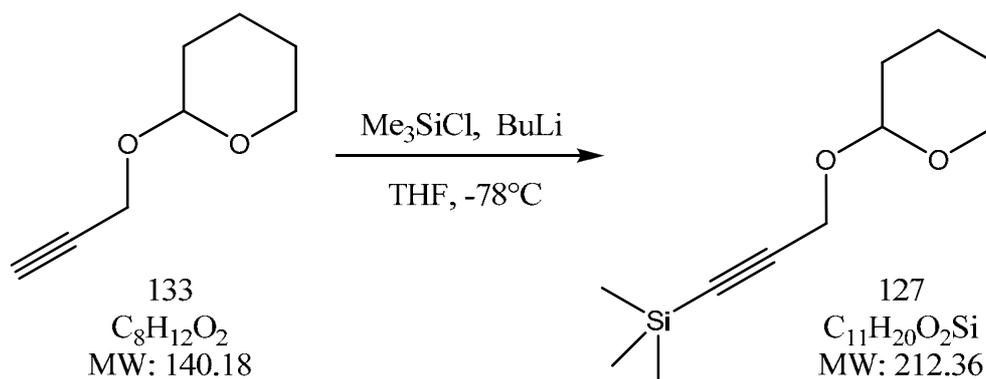


In un pallone si pongono il composto *132* (4 g, 71.3 mmoli) e il DHP (1.05 eq.) in diclorometano (100 ml). Si porta a 0°C e si aggiunge l'acido paratoluensolfonico monoidrato (0.01 eq.). Si toglie il bagno di ghiaccio e si lascia agitare per un'ora e mezza. Una TLC mostra completa scomparsa del composto di partenza se bruciato con soluzione di permanganato di potassio (non è UV visibile).

Si aggiunge una soluzione satura di NaHCO₃ e si separano le fasi. La fase acquosa si retro estrae con DCM. Le fasi organiche riunite si anidrificano e si concentrano a pressione ridotta per ottenere 9.33 g (93%) di composto *133* abbastanza puro per essere usato nella reazione successiva.

¹H-NMR (DMSO-d⁶): 1.4 (4H, m, CH₂); 1.65 (2H, m, CH₂); 3.37 (1H, s, HC≡C); 3.4 (1H, m, CH₂-O); 3.7 (1H, m, CH₂-O); 4.18 (2H, dd, ≡C-CH₂); 4.7 (1H, m, O-CH-O).

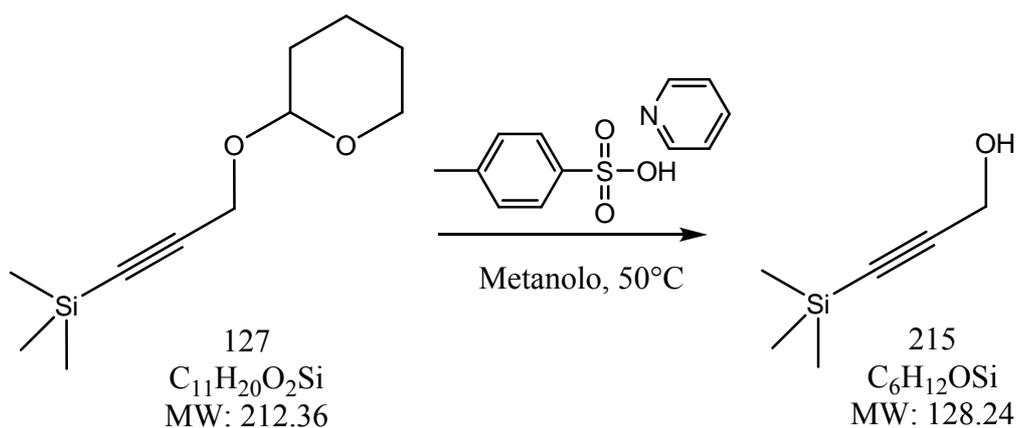
trimetil[3-(tetraidro-2H-piran-2-ilossi)-1-propin-1-il] silano



Il composto *133* (3g, 21.40 mmoli) viene posto in un pallone, disciolto con THF (25 ml) e portato a -78°C . Il butillitio (1.05 eq.) viene aggiunto lentamente e la reazione viene lasciata agitare per 20 minuti. Si aggiunge il clorotrimetilsilano (1.05 eq.) e si lascia agitare a -78°C per 30 minuti e poi per 2 ore si lascia tornare a temperatura ambiente. La reazione viene versata in acqua fredda (30 ml) e la miscela si estrae con cicloesano (2 x 70 ml). Le fasi organiche riunite si anidrificano e si concentrano a pressione ridotta per ottenere 6.56 g di crudo. Si purifica con cromatografia su cartuccia di silice preimpaccata con Flash Master Personal, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 100:0 a 99:1. Si recuperano 1.81 gr di composto *127* (39%) puro.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.05 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 1.45 (4H, m, CH_2); 1.7 (2H, m, CH_2); 3.4 (1H, m, $\text{CH}_2\text{-O}$); 3.68 (1H, m, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4.2 (2H, dd, $\equiv\text{C-CH}_2$); 4.7 (1H, m O-CH-O).

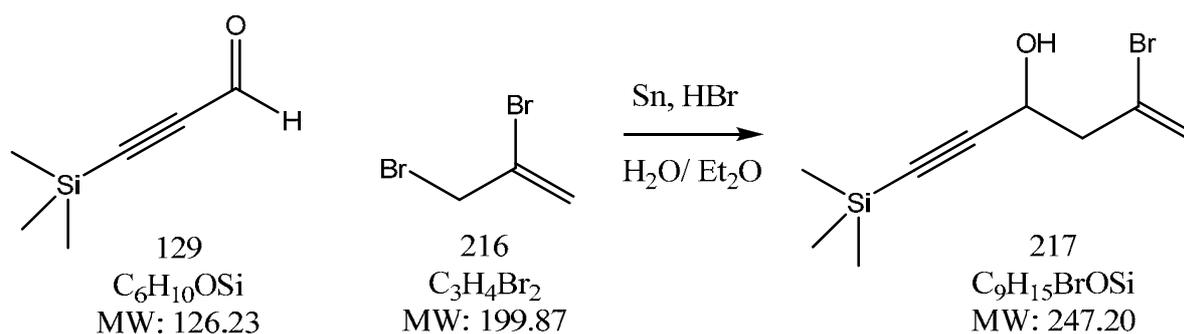
3-(trimetilsilil)-2-propin-1-olo



Il composto *127* (0.63 g, 2.97 mmoli) viene sciolto in metanolo (25 ml), si aggiunge il piridinio p-toluen sulfonato e si lascia agitare a 50°C. La reazione viene riscaldata a 80°C per 3 ore e poi fatta agitare a temperatura ambiente per tutto il weekend. Si concentra il solvente e si purifica il crudo con cromatografia su cartuccia preimpaccata di silice con Flash Master Personal, eluente da 98:2 a 95:5 e si ottengono 140 mg (36%) di composto desiderato *215*.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.12 (9H, s, Si(CH₃)₃); 4.03 (2H, m, CH₂); 5.2 (1H, t, OH).

5-bromo-1-(trimetilsilil)-5-esen-1-in-3-olo

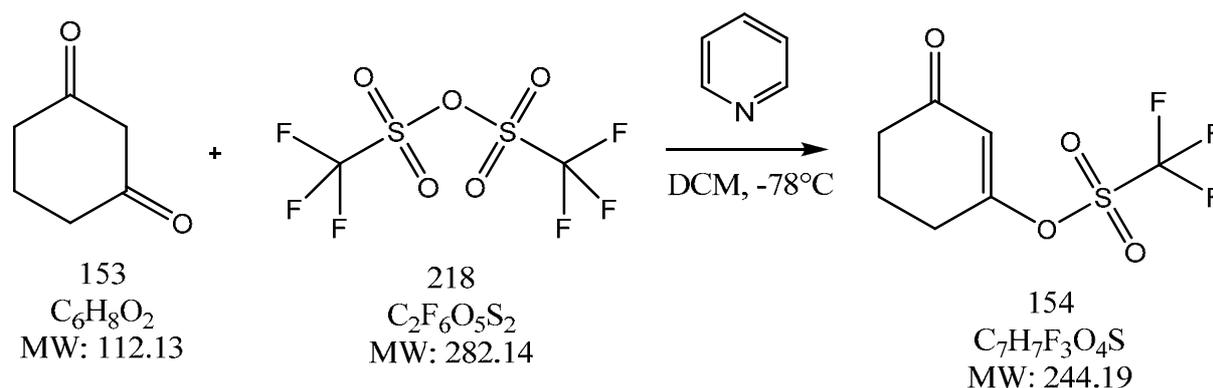


In un pallone si sospende la polvere di stagno (1.5 eq.) in etere etilico (4.7 ml) e acqua (4.7 ml), si aggiunge il 2, 3-dibromo propene 216 (3 eq.) e l' HBr acquoso (0.03 eq.) e la miscela risultante si lascia agitare a temperatura ambiente per 15 minuti. Successivamente si aggiunge il composto 129 (0.3 gr, 2.377 mmoli) e la miscela si lascia a temperatura ambiente per 4 ore. Si aggiunge acqua ed etere etilico e la fase organica viene separata. La fase acquosa si retro estrae con etere etilico. Le fasi organiche riunite vengono anidrificate e concentrate a pressione ridotta. Il crudo si purifica per cromatografia con Flash Master Personal su cartuccia preimpaccata di silice, eluente C₆H₁₂/AcOEt da 100:0 a 97:3.

Il composto 217 si recupera puro con un 92% di resa (540 mg).

¹H-NMR (DMSO-d⁶): 0.17 (9H, m, Si(CH₃)₃); 2.72 (2H, m, CH₂); 4.44 (1H, t, CH); 5.53 (1H, s, =CH₂); 5.55-5.80 (1H, br, OH); 5.81 (1H, s, =CH₂).

3-oxo-1-cicloesen-1-il trifluorometansolfonato



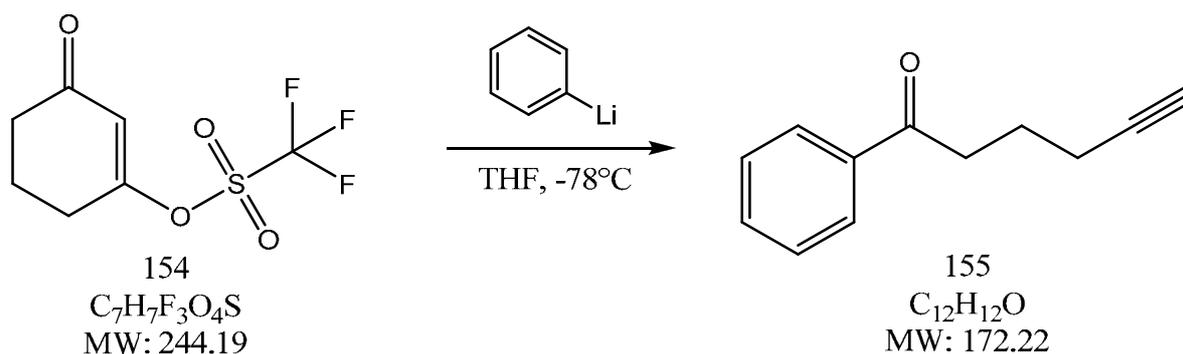
Il composto 153 (1.65 g, 4.76 mmoli) viene sciolto in diclorometano (85 ml) e si aggiunge la piridina (2 eq.). Si raffredda a $-78^\circ C$ e si aggiunge lentamente il composto 218 (1.2 eq) in 3 ml di DCM.

Dopo 20 minuti si lascia tornare la reazione a $0^\circ C$, una TLC sviluppata ai pancaldi mostra la presenza di un prodotto coerente con il composto 2 a $R_f = 0.3$ ($C_6H_{12}/AcOEt$ 4:1), UPLC mostra ancora presenza di composto 1. Si riporta a $-78^\circ C$ e poi si lascia agitare per tutta la notte mentre la miscela torna a temperatura ambiente.

La reazione si spegne con HCl 1N e acqua, la miscela si separa e la fase acquosa si retro estrae con etere etilico. Le fasi organiche riunite si lavano con una soluzione 1M di K_2CO_3 e poi con brine, si anidrificano e si concentrano per ottenere 2.78 g di crudo. Si purifica con cromatografia con Flash Master Personal su cartuccia preimpaccata di silice, eluente $C_6H_{12}/AcOEt$ da 95:5 a 85:15. Si recupera il composto 154 con un 73% di resa (2.66 g).

1H -NMR ($CDCl_3$): 2.15 (2H, m, CH_2); 2.45 (2H, m, CH_2); 2.7 (2H, m, $CH_2C=O$); 6.1 (1H, s, =CH).

1-fenil-5-esin-1-one



Il composto *154* (2.36 g, 9.66 mmoli) si discioglie in THF (20 ml) e si porta a $-78^\circ C$, in seguito si aggiunge il fenillitio (1.0 eq.) a goccia a goccia. Dopo 20 minuti a $-78^\circ C$, la reazione di lascia tornare a $10^\circ C$ circa per 1.5 ore. La reazione si agita a $50^\circ C$ per 30 minuti. Si spegne con una soluzione satura di NH_4Cl (5 ml) e si estrae con etere etilico. La fase organica si lava con acqua, si separa, si anidrifca con Na_2SO_4 e si concentra a pressione ridotta. Il crudo si purifica per cromatografia con Flash Master Personal su cartuccia preimpaccata di silice, eluente $C_6H_{12}/AcOEt$ da 100:0 a 98:2 e poi 95:5.

Si recuperano 1.22 g di composto desiderato *155* (73%).

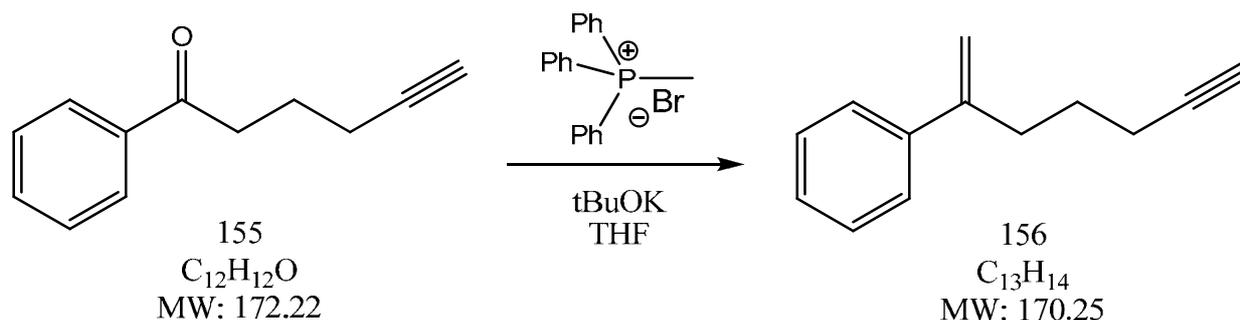
1H -NMR ($CDCl_3$): 2.0 (3H, m, CH_2 e $\equiv CH$); 2.3 (2H, m, CH_2); 3.13 (2H, m, $CH_2C=O$); 7.48 (2H, m, Ph); 7.55 (1H, m, Ph); 8.0 (2H, m, Ph).

1H -NMR ($DMSO-d^6$): 1.78 (2H, m, CH_2); 2.21 (2H, m, CH_2); 2.8 (1H, t, $\equiv CH$); 3.1 (2H, m, $CH_2C=O$); 7.5 (2H, m, Ph); 7.6 (1H, m, Ph); 7.9 (2H, m, Ph).

1H -NMR (COSY): correlazione tra il segnale a 1.78 con 2.21 e 3.1.

correlazioni tra il segnale a 7.5 con 7.6 e 7.9.

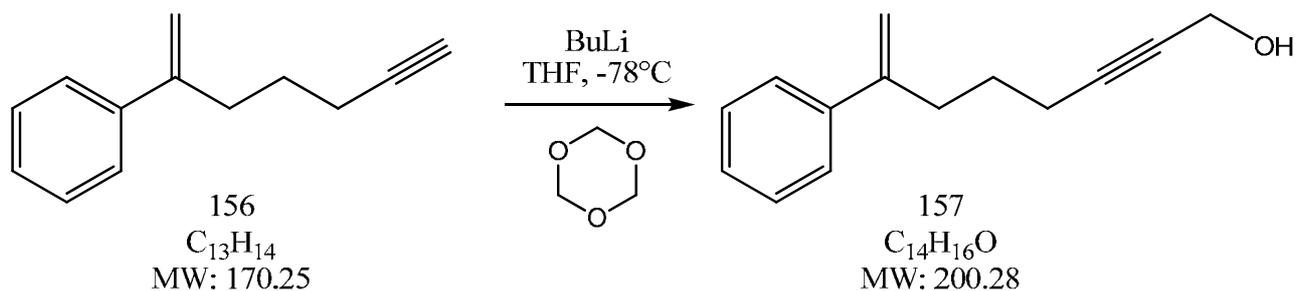
(1-metilidene-5-esin-1-il)benzene



In un pallone si pone il metiltrifenil fosfonio bromuro (2 eq.) in THF (110 ml), si porta a 0°C la sospensione ottenuta e successivamente si aggiunge il tert-butossido di potassio (2.13 eq.). Dopo circa 45 minuti si aggiunge sempre a 0°C il composto 155 (2.46 g, 7.10 mmoli) in 10 ml di THF. La reazione si lascia sotto agitazione vigorosa a 0°C per 1 ora e a temperatura ambiente per due ore. Si spegne la reazione con acqua (30 ml), poi con una soluzione satura di NH_4Cl (30 ml) e poi con 4 ml di HCL 1N e la miscela si estrae con DCM (130 ml e poi 2 x 100 ml). Si concentrano le fasi organiche riunite e il crudo si purifica per cromatografia con Flash Master Personale su cartuccia di silice preimpaccata, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 98:2 a 85:15. Si ottiene il composto 156 con una resa del 95% (2.32 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.5 (2H, m, CH_2); 2.15 (2H, m, CH_2); 2.6 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$); 2.75 (1H, t, $\equiv\text{CH}$); 5.08 (1H, d, $=\text{CH}_2$); 5.3 (1H, d, $=\text{CH}_2$); 7.2-7.45 (5H, m, Ph).

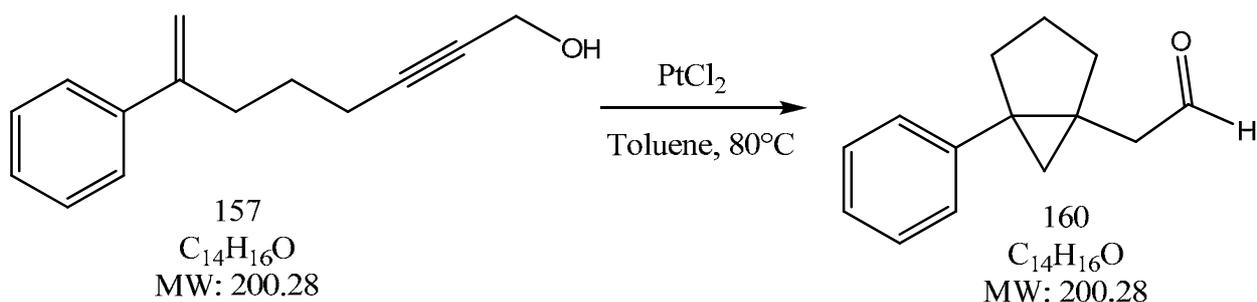
7-fenil-7-otten-2-in-1-olo



Il composto *156* (1.12 g, 6.58 mmoli) si discioglie in THF (15 ml) e si porta a -78°C . Si aggiunge il butillitio (1.2 eq.), si lascia tornare la miscela a 0°C per 30 minuti e poi si aggiunge la paraformaldeide (0.46 eq.) a -78°C . Dopo 10 minuti si lascia tornare a temperatura ambiente e dopo circa 2 ore una TLC mostra la completa scomparsa del composto di partenza. Si tratta con una soluzione satura di NH_4Cl , si aggiunge acqua e la fase acquosa si estrae con etere etilico (3 x 30 ml). Le fasi organiche riunite si anidrificano e si concentrano, il crudo risultante si purifica per cromatografia con Flash Master Personal su cartuccia di silice preimpaccata, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 95:5 a 80:20. Il composto *157* viene ottenuto puro con una resa del 52% (694 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.52 (2H, m, CH_2); 2.18 (2H, m, CH_2); 2.55 (2H, m, CH_2); 4.0 (2H, m, CH_2OH); 5.0 (1H, t, OH); 5.08 (1H, d, $=\text{CH}_2$); 5.32 (1H, d, $=\text{CH}_2$); 7.2-7.45 (5H, m, Ph).

(5-fenilbiciclo[3.1.0]es-1-il)acetaldeide

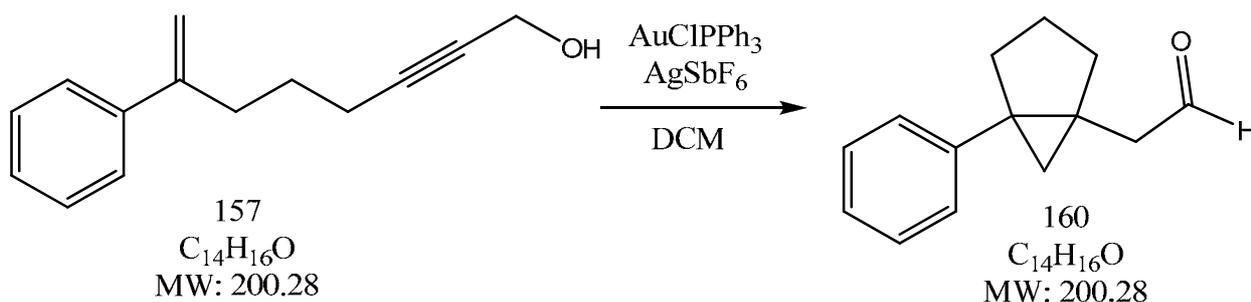


Il platino dicloruro (0.05 eq.) si sospende in toluene (3 ml) e in seguito si aggiunge il composto *157* (106 mg, 0.529 mmoli). La reazione si lascia sotto agitazione ad 80°C per 17 ore. Una TLC rivela la completa scomparsa del composto di partenza e due nuove macchie. La miscela di reazione si concentra e il crudo si purifica per cromatografica con Flash Master Personal su cartuccia preimpaccata di silice, eluente C₆H₁₂/AcOEt da 100:0 a 95:5.

Si ottengono 54.2 mg di composto *160* pulito (51%).

¹H-NMR (DMSO-d⁶): 0.93 (1H, d, CH₂ Δ); 1.0 (1H, d, CH₂ Δ); 1.31 (1H, m, CH₂); 1.66 (1H, m, CH₂); 1.86 (4H, m, CH₂, CH₂ e CH₂C=O); 2.09 (1H, m, CH₂); 2.32 (1H, dd, CH₂C=O); 7.20 (1H, tt, Ph); 7.30 (4H, m, Ph); 9.60 (1H, t, CHO).

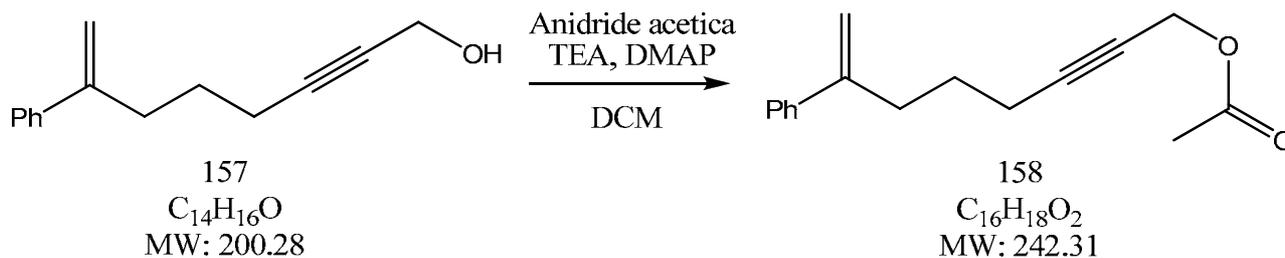
(5-fenilbiciclo[3.1.0]es-1-il) acetaldeide



Il composto *157* (100 mg, 0.499 mmoli) disciolto in 2 ml di DCM viene aggiunto ad una sospensione bianca di AuClPPh₃ e AgSbF₆ in DCM (5 ml). Immediatamente la miscela diventa viola e poi blu-verde. Dopo 10 minuti una TLC mostra la completa scomparsa di composto di partenza e due nuove macchie. Dopo un'ora non appare alcun cambiamento, la reazione si concentra e il crudo si purifica (due volte) per cromatografia su cartuccia preimpaccata di silice da 2 gr, eluente C₆H₁₂/AcOEt 98:2 e si recuperano 37 mg di composto *160* pulito (37%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.93 (1H, d, CH₂ Δ); 1.0 (1H, d, CH₂ Δ); 1.31 (1H, m, CH₂); 1.66 (1H, m, CH₂); 1.86 (4H, m, CH₂, CH₂ e CH₂C=O); 2.09 (1H, m, CH₂); 2.32 (1H, dd, CH₂C=O); 7.20 (1H, tt, Ph); 7.30 (4H, m, Ph); 9.60 (1H, t, CHO).

7-fenil-7-otten-2-in-1-il acetato

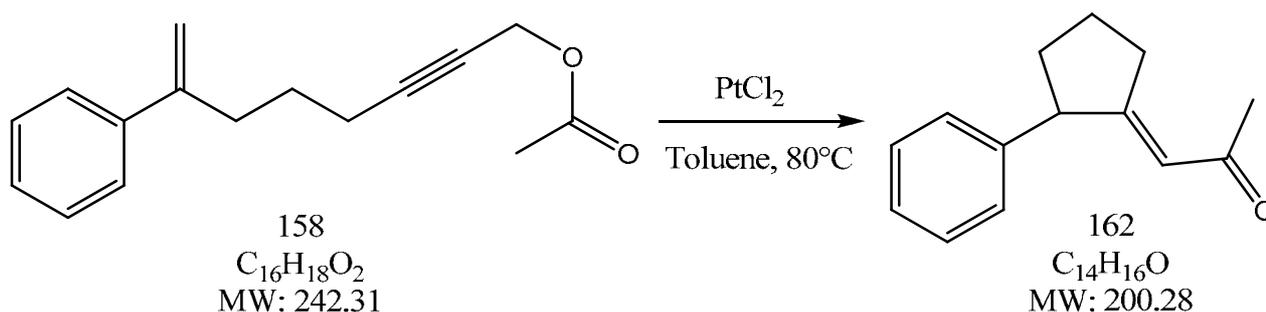


Il composto 157 (491 mg, 2.45 mmoli) viene disciolto in DCM (7 ml), viene aggiunge la TEA (11 eq.) e di seguito a 0°C l'anidride acetica (5 eq.) e la DMAP (0.25 eq.). Una TLC fatta immediatamente dopo l'aggiunta mostra una conversione approssimativa del 50%. Dopo 1 ora si toglie il bagno di ghiaccio e dopo un'ora ulteriore la reazione è completa. La miscela di reazione si versa in acqua fredda e si estrae con etere etilico (3 x 70 ml). Le fasi organiche riunite si anidrificano con Na_2SO_4 anidro e si concentrano a pressione ridotta. Il crudo si purifica per cromatografia con Flash Master Personal su cartuccia preimpaccata di silice da 10 g, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 99:1 a 97:3.

Il composto 158 viene recuperato con una resa dell'82% (485 mg) assieme all'isomero al doppio legame in rapporto circa 70:30 da analisi NMR.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.5 (2H, m, CH_2); 2.0 (3H, s, CH_3); 2.2 (2H, m, CH_2); 2.6 (2H, m, CH_2); 4.63 (2H, d, CH_2OAc); 5.08 (1H, s, $=\text{CH}_2$); 5.32 (1H, s, $=\text{CH}_2$); 7.25-7.35 (3H, m, Ph); 7.42 (2H, m, Ph).

1-(2-fenilciclopentilidene)-2-propanone

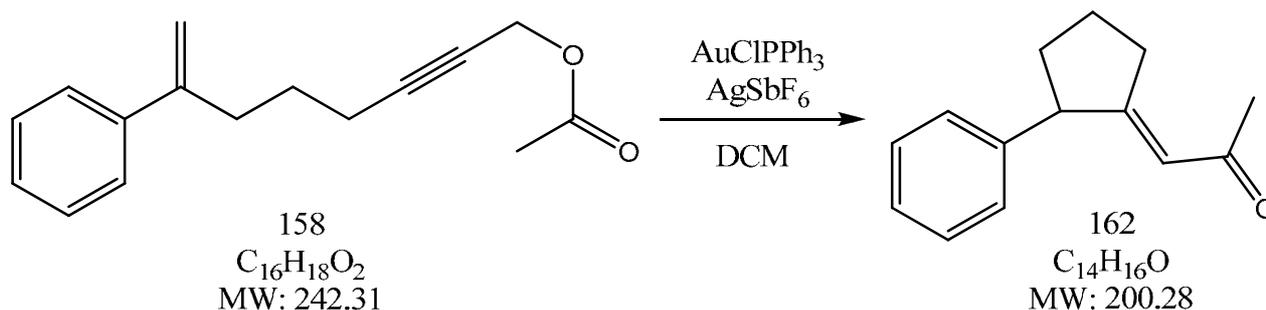


Una soluzione del composto 158 (215 mg, 0.887 mmoli) viene aggiunta ad una sospensione marrone di PtCl₂ (0.05 eq.) in Toluene (5 ml). La miscela viene fatta agitare a 80°C per 17 ore. Una TLC mostra completa scomparsa di prodotto 1 e alcune nuove macchie. La miscela di reazione si concentra e si purifica per cromatografia su cartuccia preimpaccata di silice da 2 g., eluente C₆H₁₂/AcOEt da 100:0 a 95:5.

Si recuperano più prodotti. Il composto 162 si ottiene con una resa del 13% (24 mg). Gli altri prodotti hanno massa superiore (MS = 242) e non sono stati caratterizzati.

¹H-NMR (DMSO-d⁶): 1.47 (1H, m, CH₂); 1.54 (1H, m, CH₂); 1.74 (1H, m, CH₂); 1.97 (1H, m, CH₂); 2.12 (1H, m, CH₂); 2.27 (1H, m, CH₂); 2.27 (3H, s, CH₃); 3.66 (1H, m, CH); 6.92 (1H, m, =CH); 7.23 (3H, m, Ph); 7.33 (2H, m, Ph).

1-(2-fenilciclopentilidene)-2-propanone



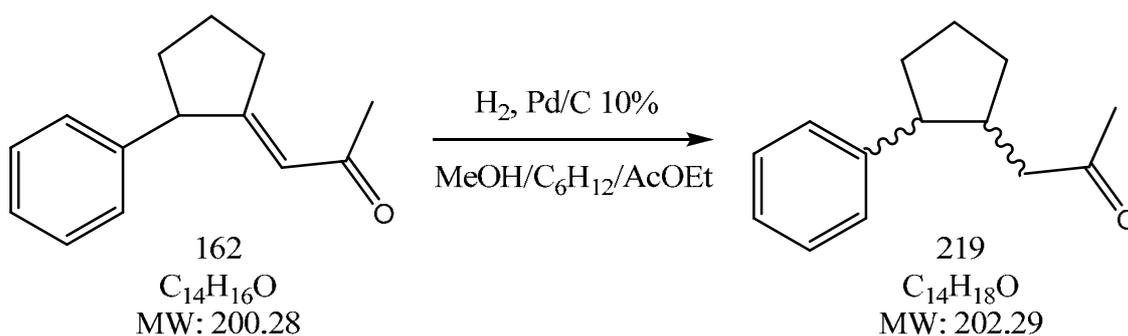
Il composto *158* (252 mg, 1.04 mmoli) in 3 ml di DCM viene aggiunto ad una sospensione di AuClPPh₃ (0.02 eq.) e AgSbF₆ (0.02 eq.) in DCM (7 ml). La miscela cambia immediatamente colore passando dal giallo al verde al blu. Dopo 2 ore la miscela viene filtrata e concentrata. Il crudo di reazione si purifica per cromatografia con Flash Master Personal su cartuccia per impaccata di silice, eluente C₆H₁₂/AcOEt 98:2.

Si ottiene il composto *162* con una resa del 47% (98 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.47 (1H, m, CH₂); 1.54 (1H, m, CH₂); 1.74 (1H, m, CH₂); 1.97 (1H, m, CH₂); 2.12 (1H, m, CH₂); 2.27 (1H, m, CH₂); 2.27 (3H, s, CH₃); 3.66 (1H, m, CH); 6.92 (1H, m, =CH); 7.23 (3H, m, Ph); 7.33 (2H, m, Ph).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.5-1.65 (2H, m, CH₂); 1.85 (1H, m, CH₂); 2.05 (1H, m, CH₂); 2.25 (1H, m, CH₂); 2.3 (3H, s, CH₃); 2.38-2.42 (1H, m, CH₂); 3.6 (1H, m, CH); 6.9 (1H, m, =CH); 7.2-7.4 (5H, m, Ph).

1-(2-fenilciclopentil)-2-propanone



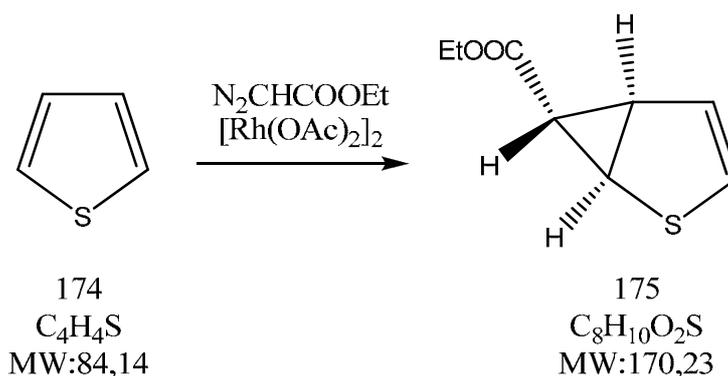
Il composto 162 (46.6 mg, 0.26 mmoli) è stato disciolto in 1 ml di MeOH, 1 ml di acetato di etile e in 5 ml di cicloesano. La soluzione risultante è stata iniettata all' *H-CUBE*[®] e lo strumento è stato attivato con i parametri indicati: cartuccia di Pd/C al 10%; flusso: 1 ml/min; temperatura: ambiente; pressione: atmosferica; regolazione H₂: controllata.

Due corse complete del solvente hanno portato a conversione completa del composto 1. La soluzione viene concentrata e si ottengono 31.5 mg di crudo di reazione come miscela di isomeri. Si purifica per cromatografia su una cartuccia di silice preimpaccata da 2g, eluente C₆H₁₂/AcOEt da 98:2 a 95:5.

Si recuperano due isomeri del composto 219 di cui si ottengono rispettivamente 5.1 mg (isomero 1) e 3.5 mg (isomero 2).

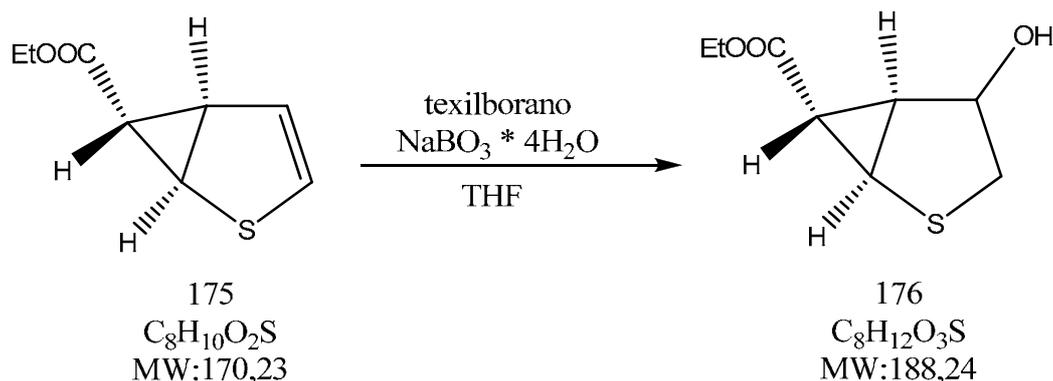
Isomero 1: ¹H-NMR (DMSO-d⁶ e tracce CDCl₃): 1.2-1.75 (6H, m, CH₂); 1.9-2.1 (2H, m, CH₂); 2.15 (3H, s, CH₃); 7.15 (3H, m, Ph); 7.25 (2H, m, Ph).

Isomero 2: ¹H-NMR (CDCl₃): 1.31-1.57 (4H, m, CH₂); 1.90-2.1 (4H, m, CH₂); 2.17 (3H, s, CH₃); 7.2 (3H, m, Ph); 7.31 (2H, m, Ph).

(±)-2-tiabicciclo[3.1.0]es-3-ene-6-carbossilato di etile

Ad una soluzione di tiofene (80 ml) e $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ (50 mg) ad 80°C viene aggiunto a goccia a goccia in circa 2-3 ore una soluzione di etildiazoacetato (30 ml) in tiofene (80 ml). Durante questo periodo l'attività del catalizzatore è stata mantenuta aggiungendo 50 mg di $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ per altre 3 volte ad intervalli regolari. La miscela si lascia agitare ad 80°C per 1 ora e poi si lascia tornare a temperatura ambiente. La miscela si distilla a 40°C a pressione ridotta (0.2 mmHg) per evaporare il tiofene non reagito e il crudo risultante si purifica per flash cromatografia $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 100:0 a 96:4. Il composto 175 si recupera con un 33% di resa (23.5 g.) e con bassa purezza (~50%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.09 (1H, dd, Δ); 1.26 (3H, t, OCH_2CH_3); 3.04 (1H, ddd, Δ); 3.49 (1H, ddd, Δ); 4.15 (2H, q, OCH_2CH_3); 5.88 (1H, dd, =CH); 6.15 (1H, dd, =CH);

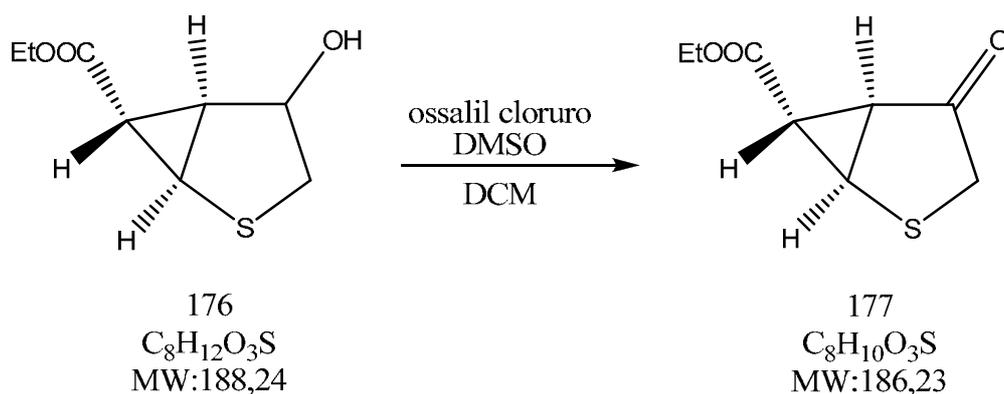
(±)-4-idrossi-2-tiabiciclo[3.1.0]es-3-en-6-carbossilato di etile

Una soluzione di texilborano è stata preparata aggiungendo diborano in dimetilsolfuro (1 eq.) ad una soluzione di 2,3-dimetil-2-butene (1 eq.) in THF (30 ml.) a 0°C e lasciando sotto agitazione sempre a 0°C per 2 ore. Questa soluzione viene aggiunta ad una soluzione del composto 175 (23.5g, 138 mmoli) in THF (100 ml.) a 0°C. Si toglie il bagno di ghiaccio e si lascia agitare a temperatura ambiente per 3 ore. Si riporta a 0°C e si aggiunge goccia a goccia una soluzione tampone a pH 7 (200 ml, KH_2PO_4 1M e K_2HPO_4 1M) e subito dopo 1.2 eq. di $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. La miscela risultante si lascia agitare a temperatura ambiente per 1 ora, si ripartisce tra acqua ed acetato di etile, si separano le fasi e la fase acquosa si retroestrae due volte con acetato di etile. Le fasi organiche riunite si anidrificano su Na_2SO_4 anidro e si concentrano.

Il crudo si purifica per cromatografia flash, e si ottengono 10.1 gr (39%) di prodotto 176.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.19 (3H, t, OCH_2CH_3); 1.59 (1H, dd, Δ); 2.30 (1H, m, Δ); 2.64 (1H, dd, Δ); 2.85 (3H, m, CH e CH_2), 4.06 (2H, q, OCH_2CH_3); 4.54 (1H, d, OH).

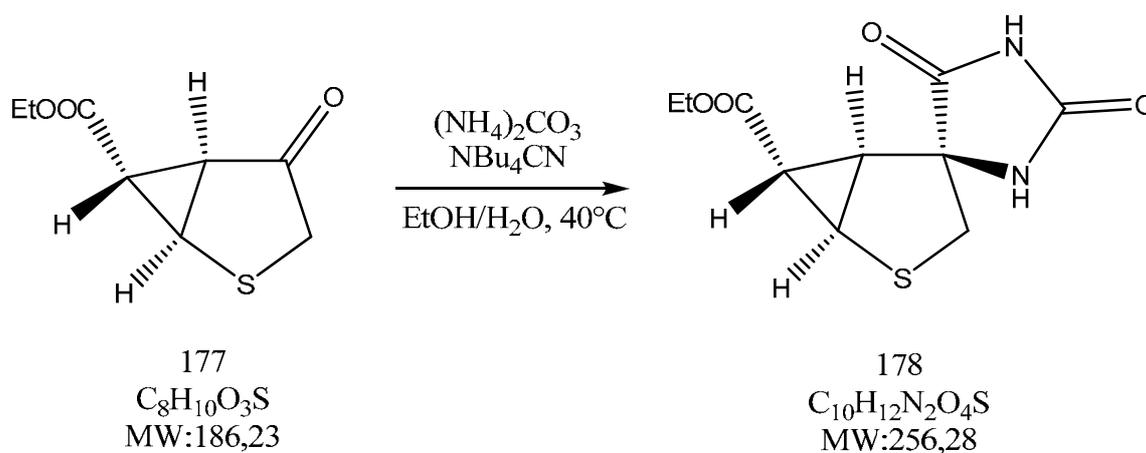
(±)-4-oxo-2-tiabicciclo[3.1.0]esan-6-carbossilato di etile



Ad una soluzione del composto 176 (10g., 53.5 mmoli) in DCM (60 ml.) viene aggiunto a -78°C a goccia a goccia una soluzione di ossalil cloruro (1.5 eq.) e di DMSO (2 eq.) in DCM (400 ml.) cercando di non salire mai al di sopra di -65°C . A fine dell'aggiunta si lascia salire la temperatura fino a -40°C , poi si raffredda a -78°C e si aggiunge TEA (5 eq.). Dopo 10 minuti si lascia tornare a temperatura ambiente e si ripartisce la miscela tra HCl 1N ed etere etilico. La fase acquosa si retro estrae 2 volte con etere etilico. Le fasi eterree riunite si lavano con brine, si anidrificano con Na_2SO_4 e si concentrano a pressione ridotta. Il crudo si purifica per cromatografia flash, eluente esano/AcOEt e si ottengono 5.53g (55%) di composto 177.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.27 (3H, t, OCH_2CH_3); 2.34 (1H, dd, Δ); 2.59 (1H, m, Δ); 3.20 (1H, m, Δ); 3.31 (2H, d, CH_2); 4.16 (2H, q, OCH_2CH_3);

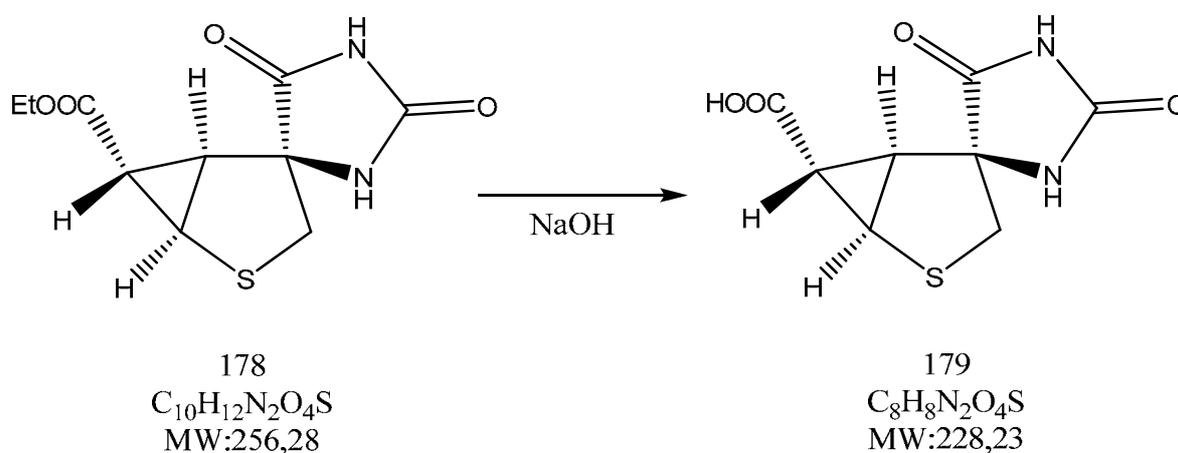
(±)-2',5'-dioxo-2-tiaspiro[biciclo[3.1.0]esan-4,4'-imidazolidino]-6-carbossilato di etile



Ad una soluzione del composto 177 (4 g.) e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (2.5 eq.) in Etanolo (30 ml) e acqua (12 ml.), si aggiunge NBu_4CN (1.25 eq) e la miscela si lascia agitare a 40°C per 16 ore. Un controllo via TLC mostra reazione completa. Si lascia raffreddare la miscela e si aggiunge HCl 6N fino al raggiungimento di pH acido. Si aggiunge brine e si estrae la soluzione 4 volte con acetato di etile (100 ml., poi 3 x 50 ml.). Le fasi organiche riunite si anidrificano e si concentrano. Il crudo si purifica per flash cromatografia ($\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 7:3 a 1:9). Il prodotto pulito si ricristallizza in 2-propanol per ottenere il composto 178 come singolo dia stereoisomero con un 25% di resa (1.38 g.) ad elevata purezza.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6): 1.20 (3H, t, OCH_2CH_3); 2.16 (1H, dd, Δ); 2.39 (1H, dd, Δ); 2.72 (1H, d, CH_2); 2.96 (1H, dd, Δ); 3.17 (1H, dd, CH_2); 4.08 (2H, q, OCH_2CH_3); 8.07 (1H, d, NH); 10.79 (1H, s, NH).

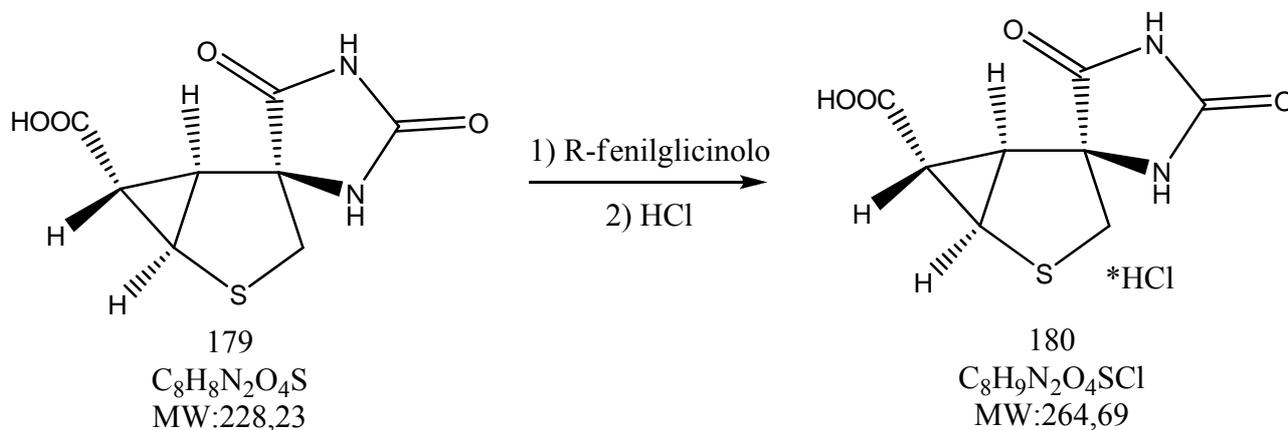
acido (\pm)-2',5'-dioxo-2-tiaspiro[biciclo[3.1.0]esan-4,4'-imidazolidino]-6-carbossilico



Si discioglie il composto 178 (5.65 g, 22.04 mmoli) in $\text{NaOH}_{\text{aq. 2N}}$ (22.3 ml.) e la soluzione si agita a temperature ambiente per 30-40 min. Un controllo via TLC mostra reazione completa. Si spegne la reazione con HCl 12N (3.7 ml.), la miscela risultante si raffredda a 0°C e si agita per 3 ore. Si forma un precipitato bianco che si filtra e si secca a pressione ridotta. Il composto 179 si recupera con una resa del 75% (3.77 g) ed elevata purezza.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2.02 (1H, t, Δ); 2.30 (1H, m, Δ); 2.69 (1H, d, CH_2); 2.89 (1H, m, Δ); 3.15 (1H, d, CH_2).

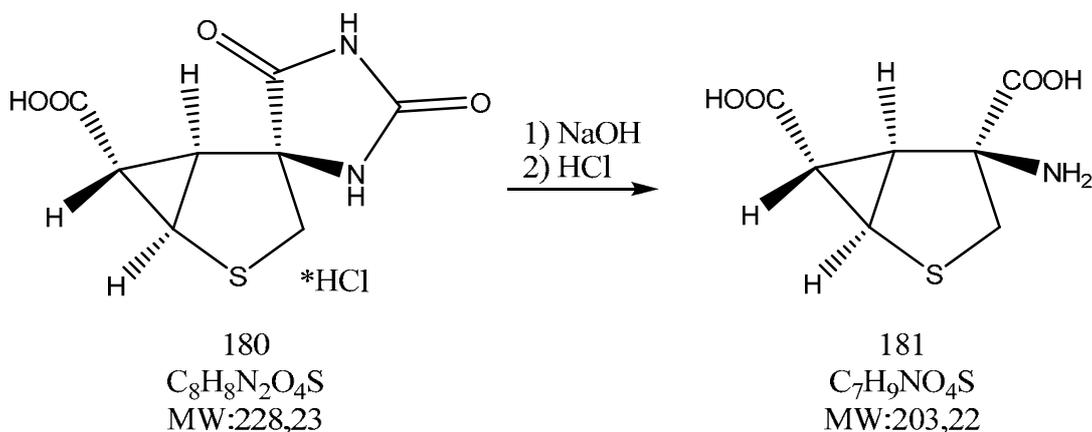
acido (-)(1R,4S,5S,6S)-2',5'-dioxo-2-tiaspiro[biciclo[3.1.0]esan-4,4'-imidazolidino]-6-carbossilico cloridrato



In un pallone si pone il composto *179* (4.7 g, 20.59 mmoli) e (R)-2-fenilglicinolo (2.82 g) in etanolo (214 ml.) e acqua (43 ml). La miscela eterogenea risultante si scalda a riflusso e tutto il solido si scioglie producendo una soluzione omogenea color ambra scuro. Dopo 15 minuti di riflusso la reazione si lascia tornare a temperatura ambiente e si lascia agitare per circa 16 ore. La miscela viene filtrata sotto vuoto e il solido si lava con porzioni di etanolo/acqua 5:1 raffreddate in ghiaccio. Il sale di fenilglicinolo, seccato a pressione ridotta si recupera con una resa del 28%. Successivamente viene disciolto in 14.3 ml. acqua, vengono aggiunti 0.58 ml di HCl 12N e immediatamente si nota la formazione di un precipitato. Si raffredda in bagno di ghiaccio e si agita a 0°C per circa un'ora, poi si filtra e si lava con acqua fredda. Il solido bianco risultante viene seccato a pressione ridotta per tutta la notte e si ottengono 1.29 g. (85%) di composto *180* puro.

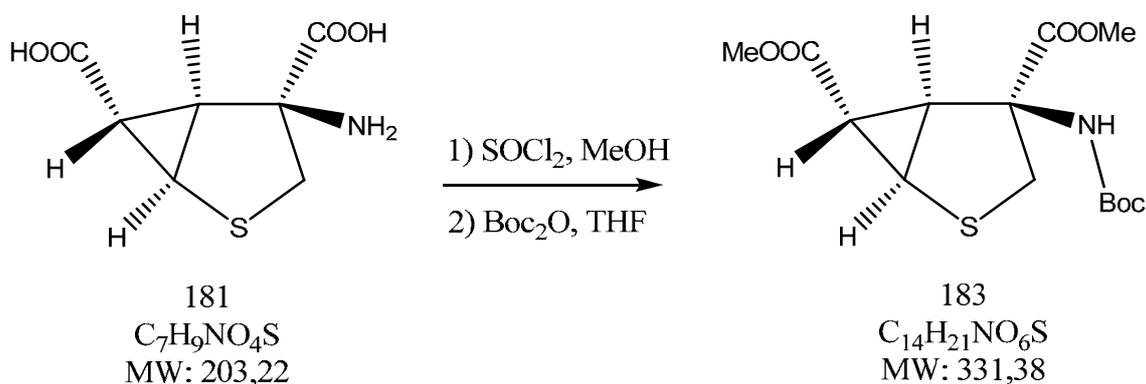
¹H-NMR (DMSO-d⁶): 2.01 (1H, t, Δ); 2.29 (1H, m, Δ); 2.69 (1H, d, CH₂); 2.89 (1H, dd, Δ); 3.15 (1H, d, CH₂); 8.10 (1H, br s, NH); 10.75 (1H, br s, NH); 12.52 (1H, br s, OH).

acido (-)(1R,4S,5S,6S)-4-ammino-2-tiabicciclo[3.1.0]esan-4,6-dicarbossilico



In un pallone si sospende il composto *180* (1.05 g.) in NaOH 2N (16 ml.) e la miscela si agita a 100°C per 36 ore. Si forma un precipitato che viene filtrato attraverso la celite e la soluzione si evapora a metà del suo volume originale. La soluzione si raffredda in un bagno di ghiaccio e si aggiunge HCl 12N per aggiustare il pH a circa 3. Il precipitato bianco che si forma viene filtrato e seccato per ottenere il composto *181* (teorico 800 mg.) in miscela con NaCl residuo. Il crudo si usa tal quale nella reazione successiva.

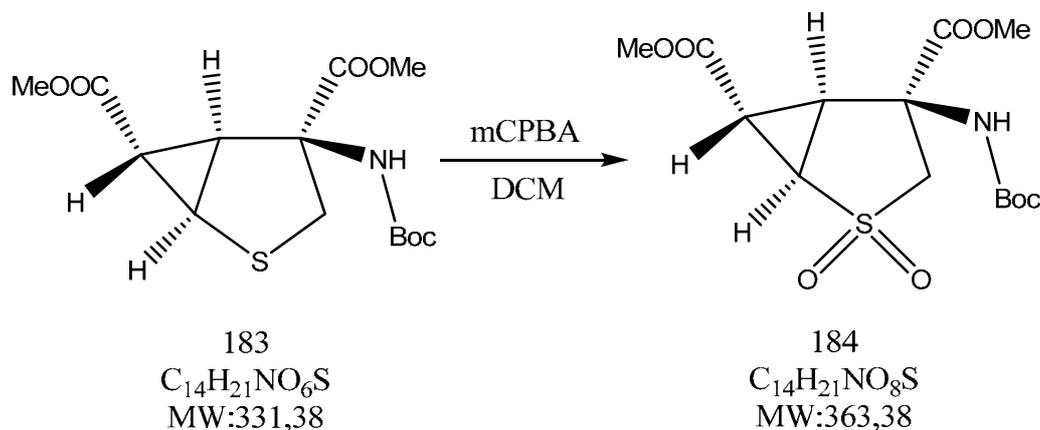
(-)(1R,4S,5S,6S)-4-(tert-butossicarbonilammino)-2-tiabicciclo[3.1.0]esan-4,6-dicarbossilato di metile



Il composto *181* (teorico: 800 mg) viene agitato in metanolo (64 ml) a 0°C e viene aggiunto a goccia a goccia il tionil cloruro (3.7 ml). La reazione si riporta poi a temperature ambiente e si scalda a riflusso per 40 ore. Si concentra e il crudo si ripartisce tra acetato di etile e acqua. La fase acquosa si basifica con NaHCO_3 solido e si estrae 3 volte con acetato di etile. Le fasi organiche riunite si anidrificano su K_2CO_3 anidro e si concentrano per ottenere il diestere metilico *182* come crudo (~1g max). Senza ulteriori purificazioni si discioglie in THF (40 ml.) e si aggiunge di-tert-butyl dicarbonato (3.1 g) e la reazione si agita sotto azoto per 24 ore. Si concentra a pressione ridotta e il crudo si purifica per cromatografia flash, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$, e si ottengono 856 mg del composto *183* puro (resa 56% su tre steps, dal composto *180* al composto *183*, resa circa 81% su questi due passaggi).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.43 (9H, s, tBu); 2.07 (1H, m, Δ); 2.59 (1H, d, CH_2); 2.78 (1H, dd, Δ); 2.88 (1H, dd, Δ); 3.68 (1H, d, CH_2); 3.70 (3H, s, CH_3); 3.83 (3H, s, CH_3); 5.48 (1H, s, NH).

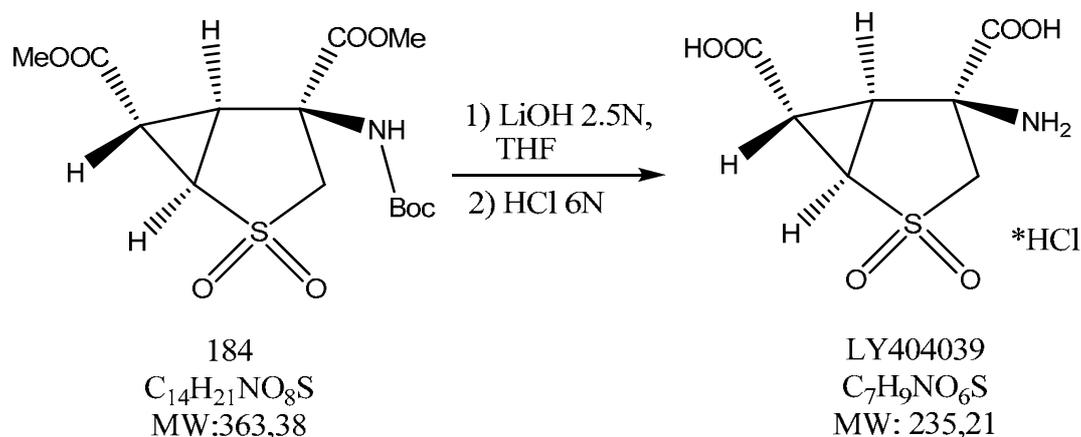
(-)(1R,4S,5S,6S)-4-(tert-butossicarbonilammino)-2-tiabicciclo[3.1.0]esan-4,6-dicarbossilato di metile solfone



Il composto *183* (0.924 g, 2.78 mmoli) si discioglie in DCM anidro (29 ml.), si porta a 0°C e si aggiunge l'acido m-cloroperbenzoico (3 eq.) e la miscela si lascia sotto agitazione a 0°C per 20 minuti. Un controllo via TLC mostra la scomparsa del prodotto di partenza. Dopo un'ora si toglie il bagno di ghiaccio e la miscela si lascia agitare a temperatura ambiente per 18 ore. Si aggiunge $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e la miscela si ripartisce tra acqua ed etil acetato. La fase organica si lava con una soluzione satura di NaHCO_3 e con brine, si anidifica su sodio solfato anidro e si concentra. Il crudo si purifica per cromatografia flash, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ da 9:1 a 7:3 e si recupera il composto *184* con una resa dell' 85% (861 mg.).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.43 (9H, s, tBu); 2.50 (1H, dd, Δ); 2.92 (1H, dd, Δ); 3.01 (1H, d, CH_2); 3.41 (1H, dd, Δ); 3.77 (3H, s, CH_3); 3.88 (3H, s, CH_3); 4.19 (1H, d, CH_2); 5.47 (1H, br s, NH).

acido (-)(1R,4S,5S,6S)-4-ammino-2-tiabicciclo[3.1.0]esan-4,6-dicarbossilico solfone cloridrato

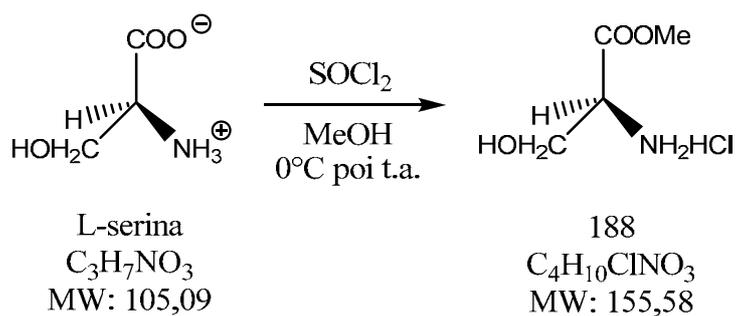


Il composto *184* (928 mg, 2.54 mmoli) viene disciolto in THF (11.5 ml.) e si aggiunge LiOH_{aq} 2.5N (11.5 ml.) e si lascia agitare a temperatura ambiente per 2 ore. A reazione finita si diluisce con acqua, si aggiunge AcOEt e si separa. La fase acquosa viene portata a pH 2 con HCl 1N ed estratta 3 volte con acetato di etile. Le fasi organiche si concentrano e il crudo (resa quantitativa) si discioglie in 25 ml di HCl 6N e si lascia agitare a temperatura ambiente per 3 ore. La reazione si controlla via MS. A reazione terminata si concentra la fase acquosa, si riprende con metanolo, si secca a pressione ridotta e si ottiene il composto desiderato con una resa dell'88% (535 mg.).

¹H-NMR (MeOD): 2.76 (1H, dd, Δ); 3.01 (1H, dd, Δ); 3.31 (1H, d, CH₂); 3.80 (1H, dd, Δ); 3.94 (1H, d, CH₂).

MS +1 (ES⁺): 236.2

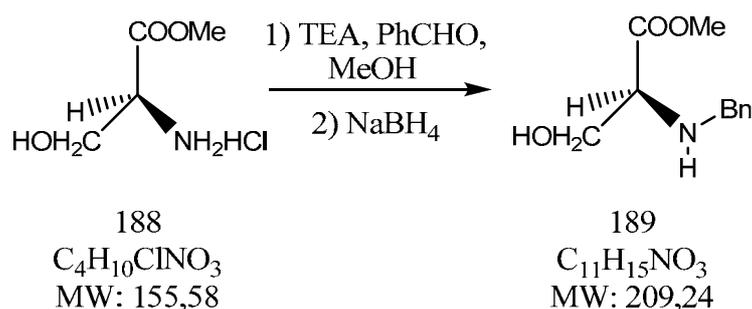
L-serina metil estere



A 150 ml di MeOH vengono aggiunti, goccia a goccia a 0°C, 15.2 ml (2 eq.) di SOCl₂ e di seguito, 10g (0.95 eq.) di L-serina. La miscela di reazione viene agitata a t.a. per 2 h e a riflusso per un'ora. Trascorso questo tempo si evapora il solvente sotto pressione ridotta e si ottiene il prodotto *188* (14.04g, 95%) come un solido bianco.

¹H-NMR (MeOD): 3.8 (3H, s, CH₃), 3.9-4.0 (2H, q, CH₂OH), 4.1-4.2 (1H, t, CH).

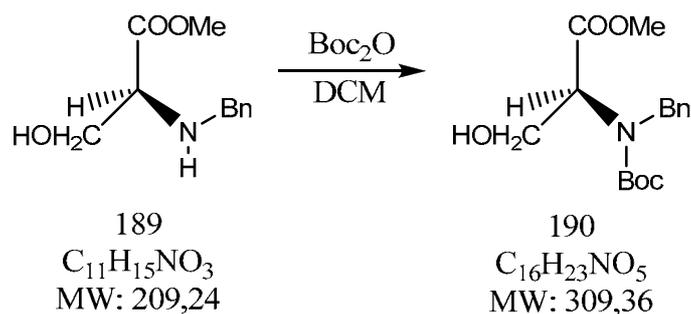
S-metil-benzilammino-3-idrossi-propanoato



Si sciolgono 5 g (32 mmoli) di serina metil estere *188* in 50 ml di MeOH e si raffredda a 0°C; si aggiungono goccia a goccia 5 ml (1.1 eq.) di TEA. Finita l'aggiunta di TEA si anidrififica con MgSO₄ anidro e di seguito si aggiungono 3.6 ml (1 eq.) di benzaldeide. La miscela di reazione viene riportata a temp. ambiente e si lascia agitare per 3 ore. La soluzione viene di nuovo raffreddata a 0°C e ad essa vengono aggiunti, a piccole porzioni, 1.3 g (1.1 eq.) di NaBH₄. La reazione viene lasciata ad agitare a 0°C per 1 ora, quindi si aggiunge acido acetico glaciale fino a pH = 7 e si evapora il solvente sotto pressione. La miscela viene, quindi, ripresa con AcOEt e lavata con NaHCO₃, la fase organica viene separata, anidrificata con Na₂SO₄, filtrata ed evaporata sotto vuoto, per dare 6.45 g di prodotto *189* (96%).

¹H-NMR (CDCl₃): 3.4 (1H, t, CH), 3.6-3.7 (2H, q, CH₂OH), 3.7-3.8 (1H, d, CH₂Ph), 3.8 (3H, s, CH₃), 3.8-3.9 (1H, d, CH₂Ph), 7.3-7.4 (5H, m, CH₂Ph).

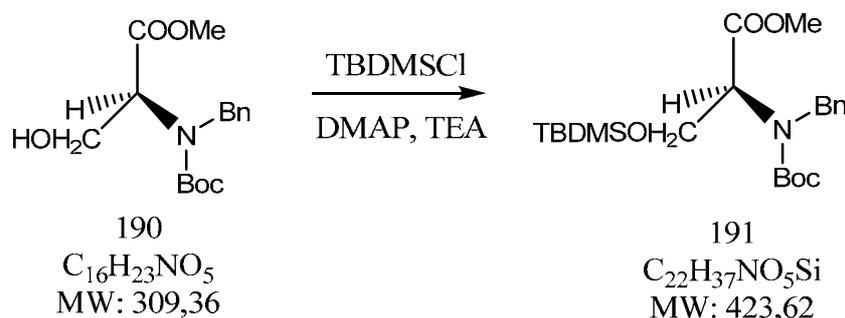
S-metil-2-(benzil(tert-butossicarbonil)amino)-3-idrossipropanoato



6 g (29 mmoli) di alcol *189* vengono sciolti in DCM anidro (50 ml) e ad essi vengono aggiunti 9.4 g (1.5 eq.) di Boc_2O ; la miscela di reazione viene lasciata ad agitare a t.a. per 24 ore. La TLC (AcOEt: C_6H_{12} 1:1) mostra la scomparsa del prodotto di partenza. Il solvente viene evaporato sotto pressione e il grezzo di reazione viene purificato mediante Flash Cromatografia (AcOEt: C_6H_{12} 1:19, poi 1:4), dando 6.6 g (73%) del prodotto *190*.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.4 (9H, s, Boc), 3.6 (3H, s, CH_3), 3.8-4 (2H, dq, CH_2OH), 4.3-4.4 (1H, t, CH), 4.4-4.7 (2H, dd, CH_2Ph), 7.3-7.4 (5H, m, CH_2Ph).

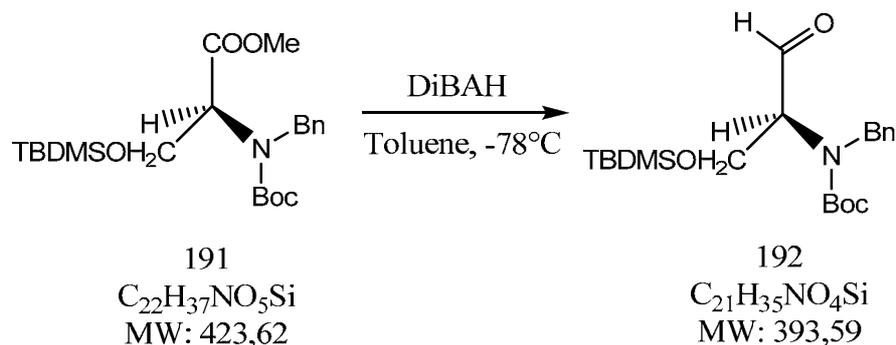
S-metil-2-(benzil(tert-butossicarbonil)ammino)-3-(tert-butil-dimetil sililossi) propanoato



6g (19 mmoli) di alcol *190* vengono sciolti in 50 ml di DCM; ad essi vengono aggiunti 4.39 g (1.5 eq.) di TBDMSCl, 4.06 ml (1.5 eq.) di TEA e 23 mg (0.01 eq.) di DMAP. La miscela di reazione viene tenuta sotto agitazione a t.a. per per 24 ore, trascorse le quali la TLC (AcOEt: C₆H₁₂ 1:2) mostra la completa scomparsa del prodotto di partenza. Una volta evaporato il solvente sotto vuoto, il residuo viene ripreso con AcOEt e lavato con acqua, la fase organica viene separata, anidrificata con Na₂SO₄, filtrata e concentrata sotto pressione. Il grezzo di reazione viene purificato mediante Flash Cromatografia AcOEt: C₆H₁₂ 1:20, poi 1:10, dando 7.1g (87%) di prodotto *191*.

¹H-NMR (DMSO-d⁶): 0.1 (6H, s, Me₂Si), 0.9 (9H, s, tBuSi), 1.4 (9H, s, Boc), 3.6 (3H, s, CH₃), 4-4.1 (2H, dq, CH₂OTBDMS), 4.4 (1H, t, CH), 4.4-4.5 (1H, d, CH₂Ph), 4.6-4.7 (1H, d, CH₂Ph), 7.3-7.4 (5H, m, CH₂Ph).

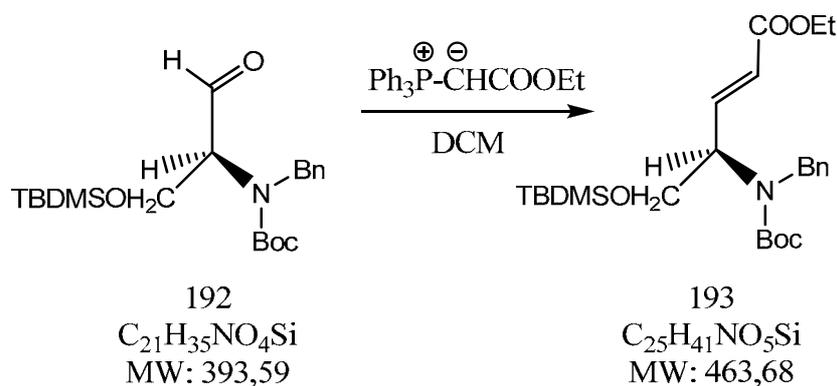
S-tert-butil-benzil (1-tert-butil dimetil sililossi -3-oxopropan-2-il)
carbammato



In un pallone a tre colli, 2 g (4.7 mmoli) di estere *191* vengono sciolti in 15 ml di toluene anidro e raffreddati a -78°C , in corrente di azoto. Alla soluzione vengono aggiunti 9.5 ml (3 eq.) di soluzione di DiBAH 1.5M in toluene, lentamente, facendo attenzione che la temperatura non superi i -65°C . Terminata l'aggiunta, la miscela viene lasciata a freddo per 3 ore, trascorse le quali la TLC (AcOEt: C_6H_{12} 1:4) mostra la scomparsa del prodotto di partenza. Mantenendo la miscela di reazione a -78°C , vengono aggiunti lentamente 5 ml di MeOH, poi si lascia salire la temperatura fino a temperatura ambiente. Si aggiungono acqua e AcOEt e si agita per 15 minuti, quindi si filtra su celite per separare dai Sali di alluminio. Dopo aver estratto più volte con AcOEt, la fase organica viene anidrificata con Na_2SO_4 , filtrata e concentrata a pressione ridotta. Si ottengono 1.65 g (90%) di prodotto *192*, utilizzato come tale nella reazione successiva.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.1 (6H, s, Me_2Si), 0.9 (9H, s, tBuSi), 1.4 (9H, s, Boc), 3.6-3.7 (1H, q, CH_2OTBDMS), 3.9-4 (1H, q, CH_2OTBDMS), 4.2 (1H, d, CH), 4.2-4.3 (1H, d, CH_2Ph), 4.9-5 (1H, d, CH_2Ph), 7.3-7.4 (5H, m, CH_2Ph), 9.4 (1H, s, CHO).

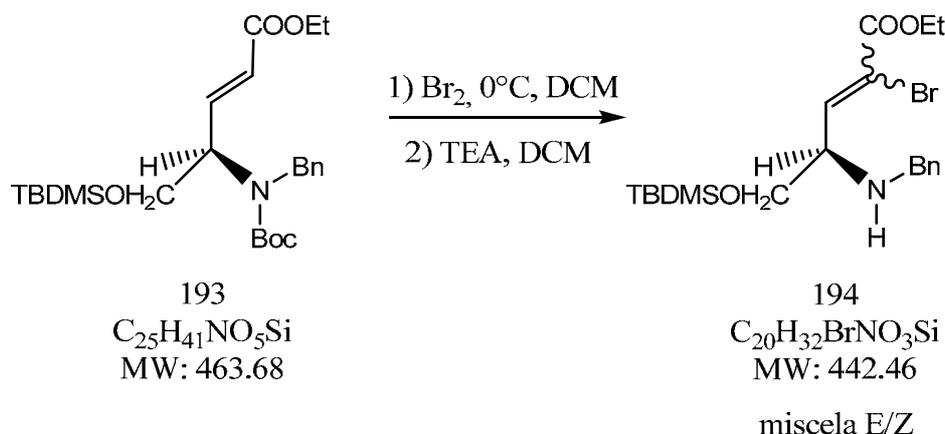
4-benzilammino-2-vinil-5-(tert-butil-dimetil-sililossi)-2-pentenoato di etile



1 g (2.5 mmoli) di aldeide *192* viene sciolto in DCM (4ml) e ad esso vengono addizionati 1 g di trifenilfosfonacetato (1.2 eq.). La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 16 ore. Si concentra il solvente al rotavapor e il grezzo di reazione viene purificato per cromatografia flash, eluente $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ 10:1, e si ottengono 1.1 g (96%) di prodotto *193*.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.1 (6H, s, Me_2Si); 0.9 (9H, s, tBuSi); 1.4 (9H, s, Boc); 3.6 (3H, s, OCH_2CH_3); 3.8 (2H, dd, CH_2OTBDMS); 4.2 (2H, m, OCH_2CH_3); 4.2 (1H, t, $\text{CH}=\text{CHCOOEt}$); 4.3 (1H, t, CH); 4.3-4.5 (2H, q, CH_2Ph); 5.8-5.9 (1H, d, $=\text{CHCOOEt}$); 7.3-7.4 (5H, m, Ph).

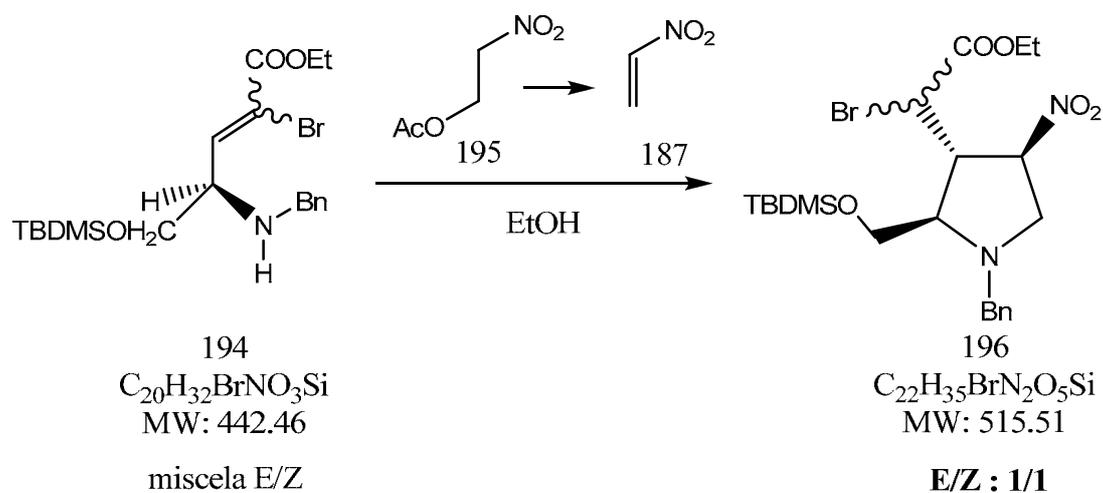
4-benzilammino-2-bromo-5-(tert-butil-dimetil-sililossi)-2- pentenoato di etile



900 mg (2 mmoli) di prodotto *193* vengono sciolti in 3 ml di DCM e raffreddati a 0°C; viene addizionato Br₂ goccia a goccia fino a quando la miscela presenta una persistente colorazione rossa. La reazione viene lasciata sotto agitazione a 0°C per 5 minuti, quindi viene addizionato lentamente e a freddo, Na₂S₂O₃ saturo. La fase organica viene estratta con Et₂O, anidrificata con Na₂SO₄, filtrata ed evaporata sotto vuoto. Il residuo viene ripreso con 3 ml di DCM e ad esso vengono aggiunti 1.4 ml (5 eq.) di TEA; la miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a t.a. per 18 ore, trascorse le quali la TLC (AcOEt: C₆H₁₂ 1:2) mostra la formazione di un nuovo prodotto. Il solvente viene evaporato a pressione ridotta e il residuo viene purificato mediante cromatografia flash (AcOEt: C₆H₁₂ 1:10, poi 1:4), dando 420 mg (49%) di prodotto *194*.

¹H-NMR (CDCl₃): 0.1 (6H, s, Me₂Si), 0.9 (9H, s, tBuSi), 1.3-1.4 (3H, t, OCH₂CH₃), 2.1-2.2 (1H, br s, NH), 3.6 (1H, d, CH₂OTBDMS), 3.7 (1H, d, CH₂OTBDMS), 3.7-3.9 (2H, q, CH₂Ph), 3.8 (3H, s, CH₃), 3.9 (1H, t, CH), 4.3 (2H, q, OCH₂CH₃), 7.2 (1H, d, CHCBrCOOCH₂CH₃), 7.3-7.4 (5H, m, CH₂Ph).

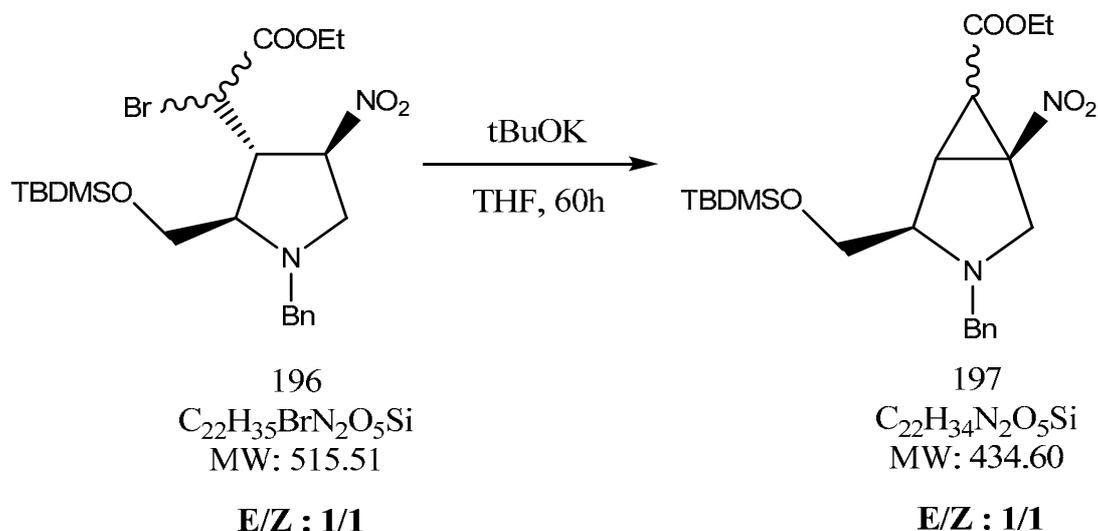
etil [1'-benzil-2'-(tert-butil-dimetil-sililossimetil)-4'nitro-pirrolidin-3'-il]-
2-bromo acetato



400 mg (0.93 mmoli) di prodotto *194* vengono sciolti in 3 ml di EtOH ass. e ad essi vengono aggiunti 125 mg (1 eq.) di nitro acetato di etile e 0.08 ml (1 eq.) di piridina. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a t.a. per 16 ore, trascorse le quali la TLC (AcOEt: C_6H_{12} 1:10), dando 320 mg (68%) di prodotto *196* come miscela di isomeri.

1H -NMR ($CDCl_3$): 0.1 (6H, s, Me_2Si), 0.9 (9H, s, $tBuSi$), 1.3 (3H, t, OCH_2CH_3), 2.7-2.8 (2H, m, NCH_2CNO_2), 3.4 (1H, d, CH_2Ph), 3.4-3.5 (1H, dd, $CH_2OTBDMS$), 3.6 (1H, m, $NCHCH_2O$), 3.6-3.7 (1H, dd, $CH_2OTBDMS$), 3.9 (1H, dd, $CHCHBr$), 4 (1H, d, CH_2Ph), 4.2-4.3 (2H, q, OCH_2CH_3), 4.8 (1H, d, $CHCHBr$), 5.1 (1H, m, $CHNO_2$), 7.3-7.4 (5H, m, CH_2Ph).

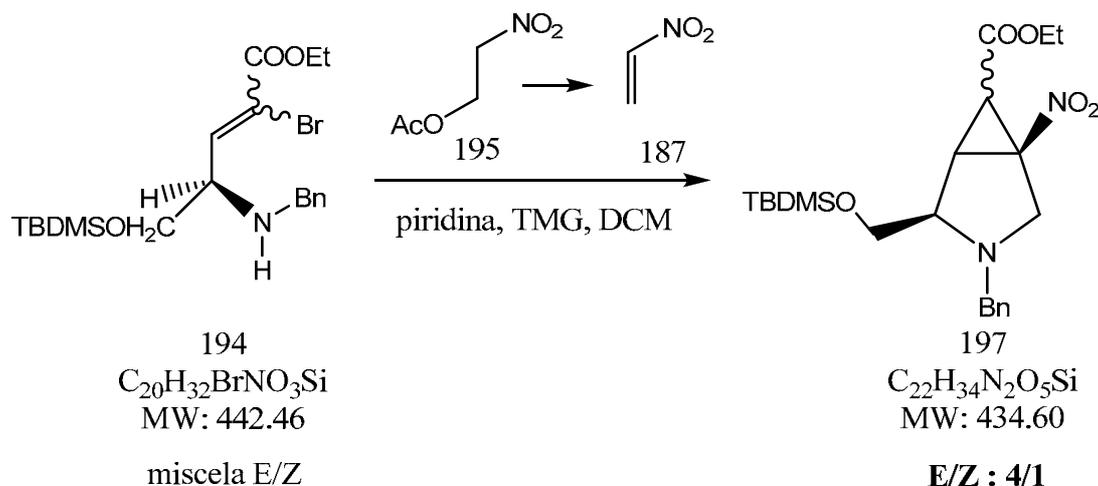
3-benzil-4-(tert-butil-dimetil-sililossimetil)-1-nitro-3-aza-biciclo [3.1.0]
esano-6-carbossilato di etile



300 mg (0.6 mmoli) di prodotto *196* vengono sciolti in 2 ml di THF anidro e ad essi vengono aggiunti 81 mg (1.2 eq.) di terbutilato di potassio. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a t.a. per 16 ore, trascorse le quali la TLC (AcOEt: C₆H₁₂ 1:10) mostra la scomparsa del prodotto di partenza e la formazione di un nuovo prodotto. Il solvente viene evaporato sotto pressione e il residuo viene purificato mediante flash cromatografia (AcOEt: C₆H₁₂ 1:10) dando 165 mg di prodotto *197* come miscela di isomeri.

¹H-NMR (CDCl₃): 0.1 (12H, s, Me₂Si), 0.9 (18H, s, tBuSi), 1.2-1.25 (8H, m, OCH₂CH₃, CH Δ); 1.6 (2H, br, CH Δ); 2.6 (1H, d, CH₂-N); 2.85 (1H, d, CH₂-N); 2.95 (1H, d, CH₂-N); 3.18 (1H, t, CH-N); 3.28 (1H, t, CH-N); 3.38 (1H, d, CH₂Ph); 3.41 (1H, d, CH₂Ph); 3.65 (1H, m, CH₂OSi); 3.83 (2H, m, CH₂Ph); 3.94 (2H, m, CH₂OSi); 4.15 (4H, m, OCH₂CH₃); 7.25 (10H, m, Ph).

3-benzil-4-(tert-butil-dimetil-sililossimetil)-1-nitro-3-aza-biciclo [3.1.0]
esano-6-carbossilato di etile

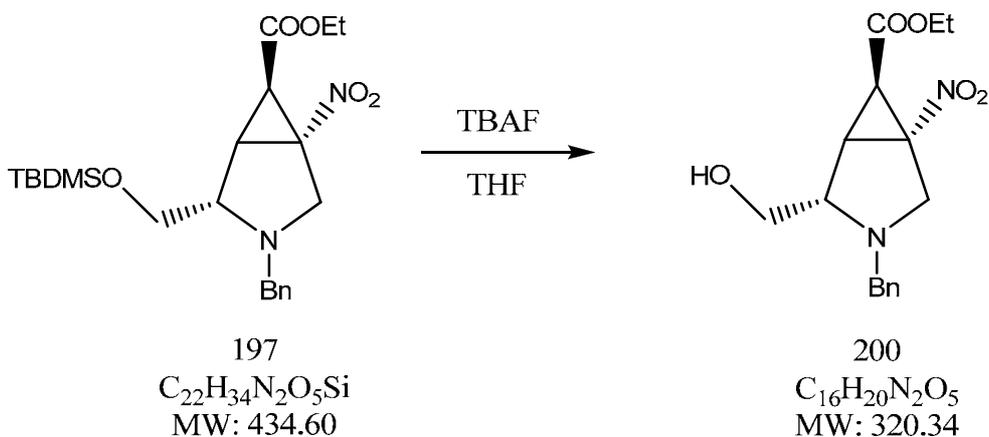


315 mg (0.712 mmoli) di prodotto *194* vengono sciolti in 5 ml di DCM ass. e ad essi vengono aggiunti 1 eq. di nitro acetato di etile e 1 eq. di piridina. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a t.a. per 3 ore, poi si aggiungono 1 eq. di TMG e si lascia agitare a temperatura ambiente. Dopo 5 ore in TLC si nota formazione di due nuovi prodotti in rapporto E/Z 1:1. Si lascia sotto agitazione per 5 giorni. TLC mostra spostamento dell'equilibrio verso un prodotto maggioritario. Si evapora il solvente e si purifica con cromatografia su silice flash, eluente $C_6H_{12}/AcOEt$. Si recuperano 158 mg (51%) di composto *197* in miscela E/Z 4:1. Un campione viene separato per TLC preparativa per registrare gli NMR dei prodotti puliti.

Isomero 1 (maggiore): 1H -NMR ($CDCl_3$): 0.1 (6H, s, MeSi), 0.9 (9H, s, tBuSi), 1.2 (3H, t, OCH_2CH_3); 1.25 (1H, m, CH Δ); 1.6 (1H, br, CH Δ); 2.6 (1H, d, CH_2-N); 3.22 (1H, d, CH_2-N); 3.28 (1H, t, CH-N); 3.41 (1H, d, CH_2Ph); 3.83 (1H, dd, CH_2OSi); 3.83 (1H, d, CH_2Ph); 3.98 (1H, dd, CH_2OSi); 4.15 (2H, q, OCH_2CH_3), 7.25 (5H, m, Ph).

Isomero 2 (minore): 1H -NMR ($CDCl_3$): 0.1 (6H, s, MeSi), 0.9 (9H, s, tBuSi), 1.25 (3H, t, OCH_2CH_3); 1.25 (1H, m, Δ); 1.6 (1H, br, CH Δ); 2.85 (1H, d, CH_2-N); 2.95 (1H, d, CH_2-N); 3.18 (1H, t, CH-N); 3.38 (1H, d, CH_2Ph); 3.65 (1H, m, CH_2OSi); 3.83 (1H, d, CH_2Ph); 3.92 (1H, m, CH_2OSi); 4.16 (2H, q, OCH_2CH_3), 7.25 (5H, m, Ph).

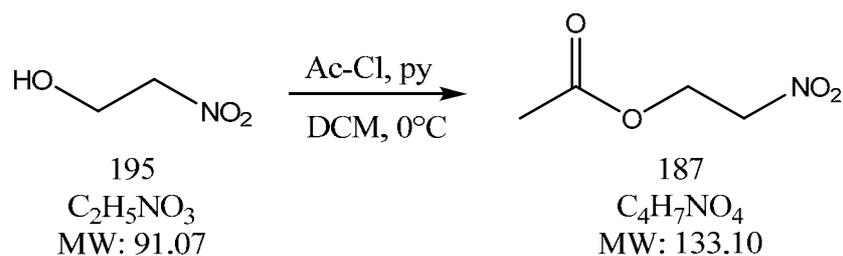
3-benzil-4-(idrossimetil)-1-nitro-3-aza-biciclo [3.1.0] esano-6-carbossilato di etile



A 1.015 g (1,974 mmoli) di prodotto *197*, sciolti in 6.7 ml di THF, sono stati aggiunti 0.274 gr (1.25 eq.) di TBAF. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a t.a. per 60 ore trascorse le quali la TLC (1:2) mostra la scomparsa del prodotto di partenza e la formazione di un nuovo prodotto. Il solvente viene evaporato sotto pressione e il residuo viene purificato mediante cromatografia flash (1:10), dando 320 mg (51%) di prodotto *200*.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.23 (3H, t, OCH_2CH_3); 1.6 (1H, m, $\text{CH } \Delta$), 1.8 (1H, m, $\text{CH } \Delta$), 2.8 (1H, d, $J=10.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3.3 (1H, d, $J=10.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.4 (1H, t, CH-N), 3.4 (1H, d, CH_2Ph); 3.7 (1H, m, CH_2OH), 3.8 (1H, d, CH_2Ph); 3.9 (1H, d, CH_2OH); 3.93 (s, 1H), 4.2 (2H, q, OCH_2CH_3), 7.3-7.4 (5H, m, CH_2Ph).

2-nitro-etil-acetato



Una soluzione di 2.7 ml (29.7 mmoli) di 2-nitroetanolo 195 in 20 ml di DCM anidro viene raffreddata a 0°C e ad essa vengono aggiunti 2.8 ml (1 eq.) di piridina e, goccia a goccia, 2.5 ml (1 eq.) di acetil cloruro. La reazione viene lasciata sotto agitazione per 15 minuti, quindi si effettua un lavaggio con acqua, poi con NaHCO₃ saturo; la fase organica viene separata, anidrificata con Na₂SO₄, filtrata e concentrata al rotavapor, per dare 4.1 g (73%) di prodotto 187.

¹H-NMR (CDCl₃): 2.01 (3H, s, CH₃), 4.5-4.6 (4H, m, CH₂).

GLOSSARIO

Bn: benzile;
Boc: tert-butossicarbonile;
BuLi: Butil litio;
DBU: diazabicycloundecene;
DCM: diclorometano;
DessMartin: DessMartin Periodinano;
DIBAH: diisobutilalluminioidruro;
DHP: diidropirano;
DMSO: dimetilsolfossido;
DMAP: 4-dimetilammino piridina;
DNA: acido desossiribonucleico;
DNP: dinitrofenilidrazina;
Et: etile;
EWG: gruppo elettron attrattore;
GABA: acido γ -ammino butirrico;
LG: gruppo uscente;
mCPBA: acido m-cloroperbenzoico;
Me: metile;
PCC: piridinio cloro cromato;
Ph: fenile;
PPTS: piridinio p-toluen sulfonato;
pTSA: acido p-toluensolfonico;
TBAF: tetrabutylammoniofluoruro;
TBDMSCl: terbutil-dimetil-sililcloruro;
TEA: trietilamina;
TFA: acido trifluoro acetico;
THF: tetraidrofurano;

THP: tetraidropirano;

TLC: cromatografia su strato sottile (Thin Layer Chromatography);

TMG: tetrametilguanidina;

TMS: trimetilsilano;

TMSCl: trimetilsililcloruro;

UV: ultravioletto.

BIBLIOGRAFIA

- [1] P. M. Dewick, *Chimica, Biosintesi e Bioattività delle Sostanze Naturali*, ed. unica italiana, Piccin Editore, a cura di E. Fattorusso, p.153-179.
- [2] D.A. Evans, Jason D. Burch, E Hu, G. Jaeschke, *Tetrahedron* **2008**, 64, 4671-4699.
- [3] A. Asai, S. Nagamura, H. Saito, I. Takahashi, H. Nakano; *Nucleic Acid Research*, 1994, 22, 1, 88-93.
- [4] M. T. Davies-Coleman, M. J. Garson ; *Natural Products Report*, 1998, 477-492.
- [5] A. K. Miller; D. H. Byun, C. M. Beaudry, D. Trauner; *PNAS* **2004**, 101, 33, 12019-12023.
- [6] S. Yamamura, S. Nishiyama; *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1997**, 70, 2025-2037.
- [7] J. A. Monn, M. J. Valli et al.; *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1027-1040.
- [8] J. A. Monn, S. M. Massey et al.; *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 233-240.
- [9] P.G. Baraldi, G. P. Pollini, D. Simoni, A. Barco, S. Benetti; *Tetrahedron* **1984**, 40, 4, 761-764.
- [10] H. E. Simmons, T. L. Cairns, S. A. Vladuchick, C. M. Hoiness ; *Org. React.* **1973**, 20, 1-131.
- [11] G. S. Cousins, J. O. Hoberg; *Chemical Society Reviews* DOI: 10.1039/a906932a.
- [12] C. Bruneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2328-2334.
- [13] V.Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Furstner; *Journal of American Chemical Society* **2004**, 126, 8654-8655.
- [14] N. Marion et al; *Chem. Commun*, **2006**, 2048-2050.
- [15] V. Michelet, P. Y. Toullec, J. P. Genet; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4268-4315.
- [16] Sarshar, S. *J.Am.Chem.Soc.* **1992**, 114, 1524.
- [17] Robinson, R. *J.Chem.Soc.* **1911**, 111, 762; Schopof, C. *J.Chem.Soc.* **1917**, 111, 876.
- [18] Tietze, L.F. *Chem.Rew.* **1996**, 96, 115;
- [19] A. Solladié-Cavallo, L. Boureat *Tetrahedron* **2000**, 11, 935-941
- [20] E. Lee, C. Hwan Yoon; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 479-481
- [21] Y. Harrak, C. Blaszykowski, M. Bernard, K. Cariou, E. Mainetti, V. Mouriès, A-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria; *J. of the American Chemical Society* **2004**, 126, 8656-8657.
- [22] F.Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, 7, 19, 4132

Altri articoli sulla cicloisomerizzazione ed argomenti correlati:

- E. Mainetti, V. Mouriès, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Marco-Contelles; *Angew Chem Int Ed*, **2002**, 41, n 12, 2132-2135
- V. Rautenstrauch; *Journal of Organic Chemistry* **1984**, vol 49, n 5, 950-952
- C. Bruneau; *Angew Chem Int Ed*, **2005**; 44, 2328-2334
- A. S. K. Hashmi; *Chem rev*, **2007**; 107, 3180-3211

Altri articoli sulle ciclopronazioni ed argomenti correlati:

- H. Lebel, et al; *Chem rev*, **2003**, 103, 4, 977-1050
- M. Fedoryński; *Chem rev*, **2003**, 103, 4, 1099-1132
- B. Halton; *Chem rev*, **2003**, 103, 4, 1327-1370

Ringraziamenti

Un grande ringraziamento per la Prof. Simonetta Benetti, che fin dal primo momento mi ha supportato in questo importante impegno, che ha condiviso con me la sua conoscenza non solo di chimica ma anche di mille altre cose della vita e che ogni giorno mi sprona a darmi da fare, qualunque sia l'attività che mi si pone di fronte o l'impegno richiesto per ottemperarla.

Il contributo di GlaxoSmithKline:

Si ringrazia l'azienda farmaceutica GlaxoSmithKline per aver sponsorizzato questo dottorato e per la possibilità offertami di effettuare un anno di attività formativa di laboratorio all'interno del *Synthetic Chemistry Laboratory* del *Neuroscience CEDD (Center of Excellence for Drug Discovery)* presso il centro R&D GSK di Verona.

Un ringraziamento particolare va al Dr. Andreotti per avermi spronato a dimostrare il mio valore facendo sempre di più e sempre meglio.

