a cura di Pierfausto Seneci *- Director of Chemistry, NAD AG, Monaco, Germania*

Oggi vi vorrei segnalare un interessante lavoro apparso recentemente (A.M. Hafez *et al., J. Am. Chem. Soc.,* 2001, **123,** 10853) e riguardante nuove metodologie sintetiche per la preparazione di composti chirali complessi usando catalizzatori asimmetrici. Gli autori si sono diretti verso una sintesi diastereo- ed enantioselettiva di nuclei β-lattamici; 1a è stato scelto come target seguendo lo schema di sintesi in Figura 1.

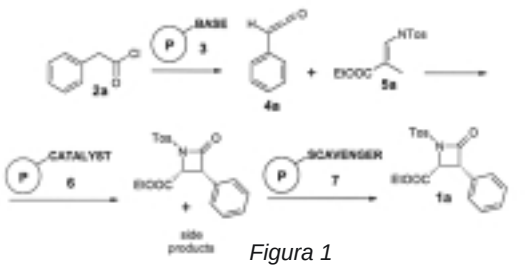

Figura 1

La deidroalogenazione del cloruro acido 2a non deve promuovere anche la cicloaddizione successiva in maniera non asimmetrica; questo elimina ammine terziarie supportate. La scelta della triamminofosforamide immina 3a (Figura 2) si è rivelata molto valida: il chetene 4a è formato con alte rese e rapidamente. La chinina supportata 6a (Figura 2) è stata scelta dopo uno studio approfondito del linker necessario allo scopo di massimizzare gli eccessi diastereomerico ed enantiomerico nel prodotto 1. Una resina amminica "high loading" come 7a (Figura 2) si è dimostrata in grado di sequestrare le impurezze residue, cioè sia il chetene 4a sia derivati originati dall'immina 5a.

La manipolazione del chetene 4a è estremamente difficile a causa della sua reattività, e in più la presenza della resina 3a come cloridrato nell'ambiente di reazione dopo la deidroalogenazione di 4a è controproducente (riduzione di stereoselettività e rese nei passaggi successivi). Nel cercare di risolvere questo problema tecnico, gli autori hanno ideato un sistema di reazione rappresentato in due varianti in Figura 3. Il sistema è basato su una serie di colonne impaccate con i 3 reagenti supportati 3a, 6a e 7a (Figura 3, *assemblaggio I)* dotate di camicia termostatante (solo A e B) e collegate da giunti in vetro che permettono totale isolamento del sistema di reazione, salvaguardando quindi l'integrità degli intermedi reattivi e permettendo l'eliminazione dei reattivi supportati non appena la loro funzione è ultimata. L'intero assemblaggio I è riempito con le resi-

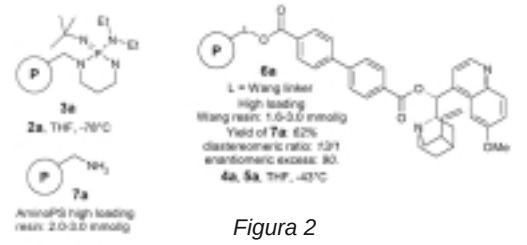

Figura 2

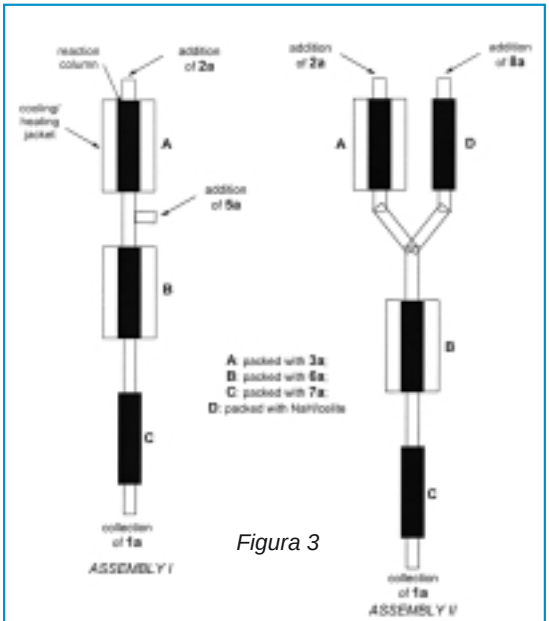

Figura 3

ne indicate in Figura 3, poi è condizionato percolando il sistema con THF anidro sotto azoto; successivamente, la colonna A è raffreddata a -78 °C e la colonna B è raffreddata a -43 °C. Il cloruro acido 2a disciolto in THF anidro è poi aggiunto in cima alla colonna A e percolato fino alla cima della colonna B dove giunge come chetene 4a; il flusso di solvente è bloccato e da una valvola l'immina 5a è pure aggiunta in cima alla colonna B. Il flusso viene ripreso, e la miscela 4a/5a è percolata fino ad uscire dalla colonna B come β-lattame 1a impuro di prodotti secondari eliminati percolando sulla colonna C. Il flusso del solvente è regolato in maniera tale da permettere un sufficiente tempo di contatto con ogni riempimento (circa 2 ore in totale). Dopo evaporazione 1a è ottenuto con resa totale del 62%, e.e. del 90% e rapporto diastereomerico di 13/1.

Una variazione del sistema (Figura 3, *assemblaggio II)* permette di preparare *in situ* anche l'immina 5a dalla cloroammina 8a (Figura 4). Il miglior reagente supportato per la deidroalogenazione efficiente di 8a si è dimostrato essere una miscela 6/1 w/w NaH/celite a temperatura ambiente (Figura 4), che quindi è stata usata per impaccare la colonna D (Figura 3). Nella nuova configurazione, il cloruro acido 2a e la cloroammina 8a sono aggiunti nello stesso momento rispettivamente in testa alle colonne A e D, poi percolati come miscela di 4a e 5a in cima alla colonna B. Da questo punto in avanti la sintesi prosegue come visto in precedenza. Al termine il prodotto 1a è stato ottenuto con rese ed eccedenze diastereo- ed enantiomeriche simili all'assemblaggio I.

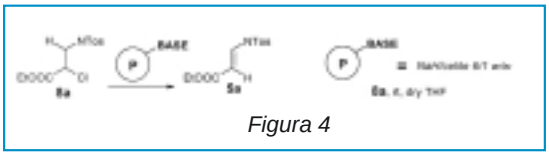

Figura 4