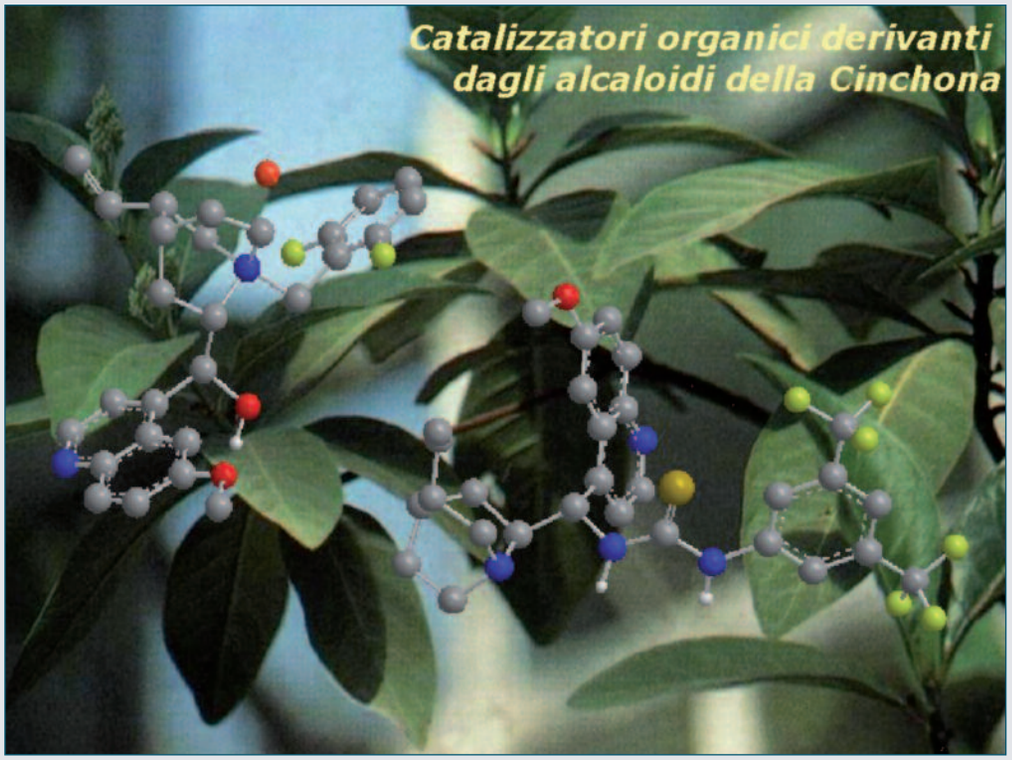


Luca Bernardi
Dipartimento di Chimica Organica
"A. Mangini"
Università di Bologna
lucabernardi2@unibo.it

ORGANOCATALISI ASIMMETRICA CON INTERAZIONI DEBOLI

Reazioni asimmetriche che utilizzano molecole organiche come catalizzatori (organocatalisi), in grado di instaurare interazioni deboli con i substrati in analogia con la catalisi enzimatica, risultano di grande utilità per la preparazione di molecole enantioarricchite.

Organocatalisi asimmetrica

La limitazione delle risorse e delle materie prime ha portato, a partire dalla fine degli anni Ottanta del secolo scorso, a definire una serie di parametri in grado di valutare la fattibilità di un dato processo chimico, basati sul concetto di "sviluppo sostenibile". Metodologie catalitiche, ovvero che prevedono l'utilizzo di una specie in quantità substechiometrica (catalizzatore) in grado di mediare/promuovere una trasformazione fra due reagenti, garantiscono una riduzione degli scarti derivanti da un determinato processo, migliorandone quindi la cosiddetta economia atomica, uno dei parametri fondamentali che determinano la sostenibilità del processo stesso.

D'altra parte, l'importanza di molecole in forma enantiopura in svariati campi della scienza ha portato allo sviluppo di un enorme numero di trasformazioni catalitiche in grado di produrre materiale in forma enantioarricchita partendo da reagenti di partenza non-chirali (sintesi asimmetrica), ovvero garantendo il trasferimento (o "moltiplicazione") dell'informazione chirale dal catalizzatore al prodotto. È interessante notare come la Natura stessa sfrutti la stessa strategia impiegando principalmente macromolecole (enzimi) come catalizzatori, in grado di effettuare trasformazioni chimiche (asimmetriche) in condizioni estremamente blande con efficienza stupefacente. L'importanza e il grande impatto pratico che ha avuto lo sviluppo di

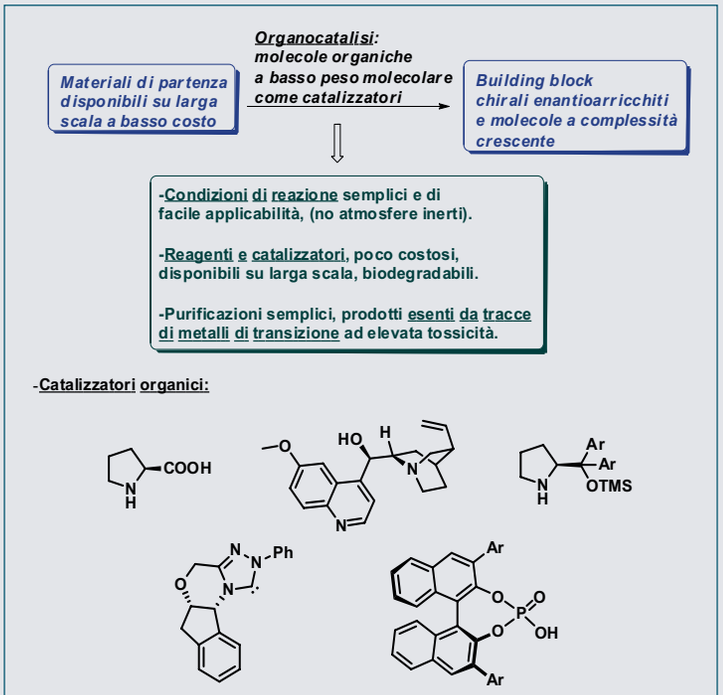
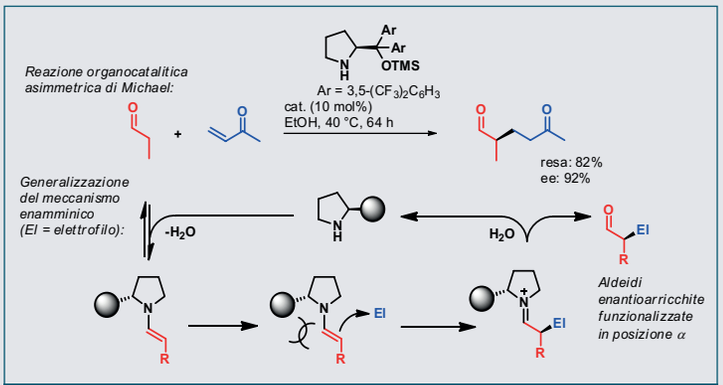


Fig. 1 - Organocatalisi e alcune molecole organiche tipicamente utilizzate come catalizzatori. Ar = arile, TMS = trimetilsilile



Schema 1 - Generalizzazione dell'addizione di Michael a funzionalizzazione di aldeidi in α, operante tramite meccanismo enamminico

catalizzatori in grado di trasferire chiralità è testimoniato dall'assegnazione del premio Nobel per la Chimica nel 2001 a tre dei pionieri della catalisi asimmetrica (William S. Knowles, Ryoji Noyori, K. Barry Sharpless). Fino a pochi anni fa i catalizzatori utilizzati erano principalmente basati su complessi di metalli di transizione in combinazione con leganti chirali (catalisi organometallica) o macromolecole o microrganismi di origine naturale o modificati con tecniche evolutive (biocatalisi). Recentemente, una terza possibile strategia è risultata estremamente efficace: l'organocatalisi, ovvero l'utilizzo di piccole molecole organiche (MW<1.000) come catalizzatori chirali (Fig. 1). L'utilizzo di piccole molecole organiche come catalizzatori non è comunque un approccio nuovo, in quanto quello che viene generalmente considerato il primo esempio di reazione organocatalitica risale agli albori della chimica organica di sintesi ed è costituito dall'idrolisi della cianammide catalizzata da acetaldeide, in cui, fra l'altro, veniva già presa in considerazione l'analogia fra un piccolo catalizzatore organico e un enzima [1]. Nel secolo scorso, con il progredire della catalisi asimmetrica, sono apparsi una serie di esempi estremamente significativi riguardanti l'utilizzo di molecole organiche chirali per trasformazioni catalitiche asimmetriche. Tuttavia, è necessario attendere fino al 2000 per arrivare ad una generalizzazione del concetto di organocatalisi asimmetrica seguito da un'enorme crescita di questo campo. Le ragioni che vengono generalmente considerate responsabili di questo subitaneo interesse sono tre [2]:

1) *la concettualizzazione dell'organocatalisi*. Se già nella seconda metà del XX secolo era apparso un gran numero di reazioni organocatalitiche asimmetriche, queste venivano considerate come esempi a sé stanti, non facenti parte di un vero e proprio campo di ricerca. Solo nel 2000 David W.C. MacMillan definisce il termine "organocatalisi" e individua nell'utilizzo di molecole organiche come catalizzatori un nuovo e promettente approccio alla sintesi catalitica asimmetrica, caratterizzato dai due punti successivi [3];
2) *i vantaggi dell'organocatalisi*. Una delle caratteristiche fondamentali che hanno contribuito al successo di questo campo di ricerca è sicuramente costituito dalla sua semplicità pratica. Infatti, al contrario di molte reazioni basate su complessi di metalli di transizione, le trasformazioni organocatalitiche avvengono generalmente in condizioni estremamente "user-friendly", ovvero non richiedono atmosfere inerti, condizioni estreme di temperatura o pressione, o apparecchiature particolari. Inoltre, reazioni organocatalitiche consentono di funzionalizzare semplici substrati disponibili su larga scala (bulk chemicals), e molti dei catalizzatori utilizzati, derivanti da fonti naturali a basso costo, sono generalmente ottenibili con pochi e semplici passaggi sintetici (quando necessari). Infine, reazioni organocatalitiche non presentano quella specificità strutturale che spesso limita le reazioni biocatalitiche;
3) *l'avvento di nuovi generici modi di attivazione*. Questo è forse l'aspetto che ha contribuito maggiormente al successo di questo campo. Infatti, a partire dal 2000 è stata scoperta una serie di modi di attivazione di substrati non ristretti a singole trasformazioni chimiche, ma generalizzabili a più processi sintetici. Ovvero, è possibile utilizzare la stessa classe di catalizzatori in combinazione con una classe di substrati per portare a compimento una serie di trasformazioni correlate con grande successo. Ad esempio, l'utilizzo dell'ammina secondaria derivante dalla L-prolina in combinazione con un'aldeide non è limitato alla addizione di Michael mostrata nello Schema 1 [4], ma è generalizzabile a tutta una serie di elettrofili. Queste trasformazioni procedono con un meccanismo ben definito e razionalizzabile (via intermedio enamminico nel caso specifico), il che permette il miglioramento dell'efficienza della specie catalitica variandone la struttura, così come l'applicazione del modo di attivazione ad una serie di substrati correlati. Aspetto non trascurabile è la maggiore difficoltà di portare a compimento con successo lo stesso tipo di trasformazione utilizzando una differente strategia catalitica (per esempio catalisi organometallica o biocatalisi), rendendo quindi l'organocatalisi un approccio per molti versi complementare alle altre metodologie catalitiche disponibili.

Al momento attuale, esiste una serie di modi di attivazione che hanno portato allo sviluppo di un grande numero di trasformazioni asimmetriche di

grande utilità sintetica [5]. Alcuni di questi modi di attivazione sono riportati in Fig. 2. Negli ultimi cinque anni ci siamo occupati dell'utilizzo di alcuni di questi modi di attivazione per lo sviluppo di nuove trasformazioni catalitiche asimmetriche. In particolare, abbiamo sempre fatto riferimento a modi di attivazione che coinvolgessero legami deboli non covalenti, come legami idrogeno o di tipo elettrostatico (<5 kcal/mol circa) fra substrato e catalizzatore (catalisi acida generica o specifica, catalisi a trasferimento di fase). Interazioni deboli di questo tipo sono certamente molto più flessibili rispetto a legami di tipo covalente, in cui la geometria del complesso catalizzatore-substrato può venire abbastanza facilmente predetta sulla base di considerazioni di tipo sterico (vedi ad esempio lo Schema 1). In questo articolo, più che descrivere nel dettaglio le trasformazioni che abbiamo sviluppato, cercherò di utilizzare alcuni esempi per spiegare come effettivamente sia stato possibile riuscire ad ottenere livelli di organizzazione geometrica considerevoli che hanno portato a buone stereoselezioni anche utilizzando interazioni deboli, poco direzionali e flessibili come interazioni elettrostatiche e legami idrogeno.

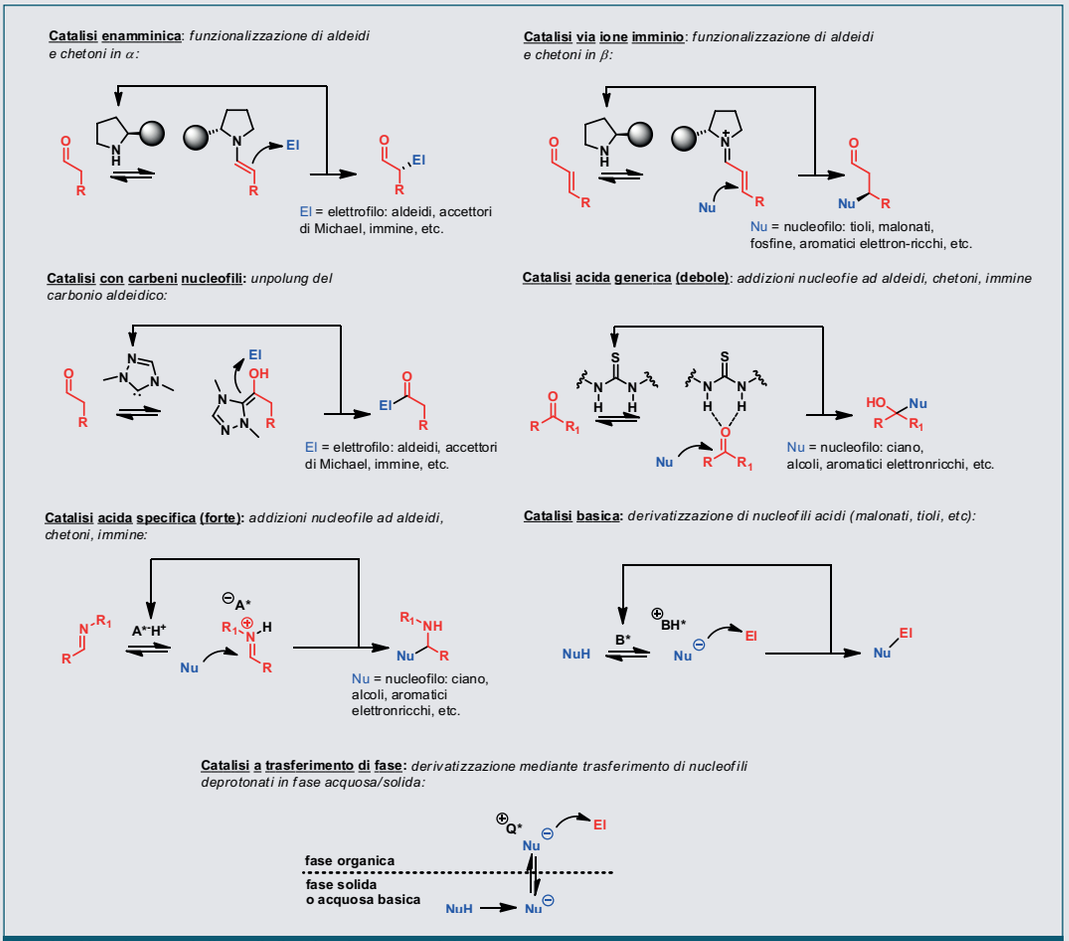
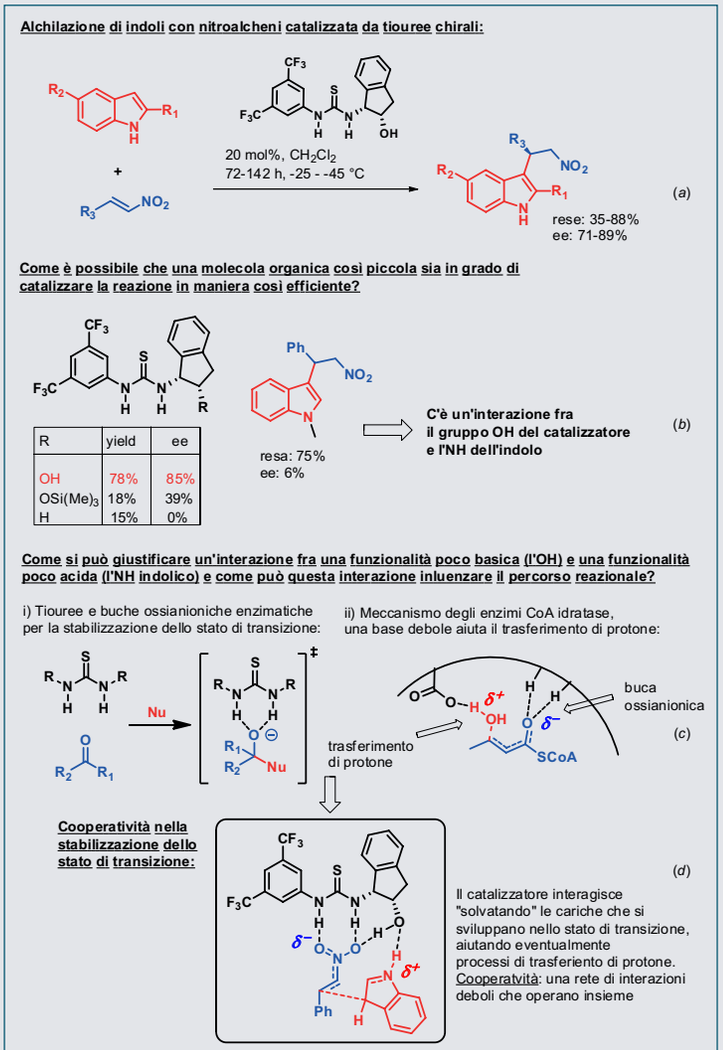


Fig. 2 - Alcuni esempi di modi di attivazione generici

Catalisi acida generica e specifica

Una delle prime trasformazioni che abbiamo sviluppato è stata l'alchilazione di indoli con nitroalcheni [6], reazione di grande importanza, visto che rappresenta una buona via di accesso a composti chiave in chimica farmaceutica come triptamine e carboline. Abbiamo focalizzato l'attenzione su catalizzatori in grado di donare legami idrogeno portando ad un'attivazione dell'elettrofilo (nitroalchene), ovvero derivati ureidici e tioureidici, che ci hanno condotto all'individuazione del sistema catalitico mostrato quale catalizzatore ottimale (Schema 2a).

Successivamente, è stato estremamente interessante cercare di comprendere come fosse possibile che una molecola organica a così basso peso molecolare come una tiourea chirale (Schema 2a) riuscisse a portare a stereoselezioni buone, nonostante considerazioni di tipo geometrico non giustifichino un efficace schermaggio di tipo sterico di una delle due facce del nitroalchene. Infatti, supponendo una coordinazione del nitroalchene al donatore di legame idrogeno (la tiourea), il carbonio reattivo elettrofilo si trova lontano dal catalizzatore stesso. Alcuni esperimenti di controllo, derivatizzando o rimuovendo il gruppo ossidrilico del catalizzatore o utilizzando N-metilindolo, ci hanno permesso di stabilire l'esistenza di un'interazione di qualche tipo fra il protone indolico ed il gruppo ossidrilico del catalizzatore (Schema 2b). Esperimenti NMR invece non hanno invece portato a nessuna conclusione. Ci siamo chiesti come fosse possibile giustificare un'interazione fra una funzionalità poco basica come l'ossidrile del catalizzatore, e un gruppo poco acido, come il protone N-indolico, e in quale modo questa interazione potesse effettivamente risultare produttiva per la reazione stessa. Abbiamo dato una possibile interpretazione prendendo in considerazione le analogie fra il modo di azione di queste piccole molecole organiche basate su sistemi ureidici e tioureidici, e il modo di azione di sistemi enzimatici. Infatti, recentemente l'attività catalitica di questi organocatalizzatori è stata attribuita alle loro proprietà di stabilizzare lo stato di transizione delle reazioni che vengono catalizzate, più che all'attivazione dei substrati di partenza. Ovvero, queste specie catalitiche si comportano in modo analogo alle buche ossoanioniche di enzimi, in cui le cariche negative che si formano durante le addizioni nucleofile ai carbonili vengono fortemente stabilizzate da una rete di legami idrogeno (Schema 2c) [7]. Inoltre, è noto che in reazioni enzimatiche che prevedono lo spostamento di protoni, non sia necessario avere a disposizione un gruppo fortemente basico, ma sia sufficiente avere nella posizione giusta un qualsiasi doppietto elettronico in grado di accettare il protone che deve essere spostato (Schema 2c) [8]. Ci siamo quindi resi conto di quanto fosse sbagliato considerare la reazione (Schema 2a) come una semplice addizione



Schema 2 - Alchilazione di indoli a nitroalcheni catalizzata da tiouree chirali

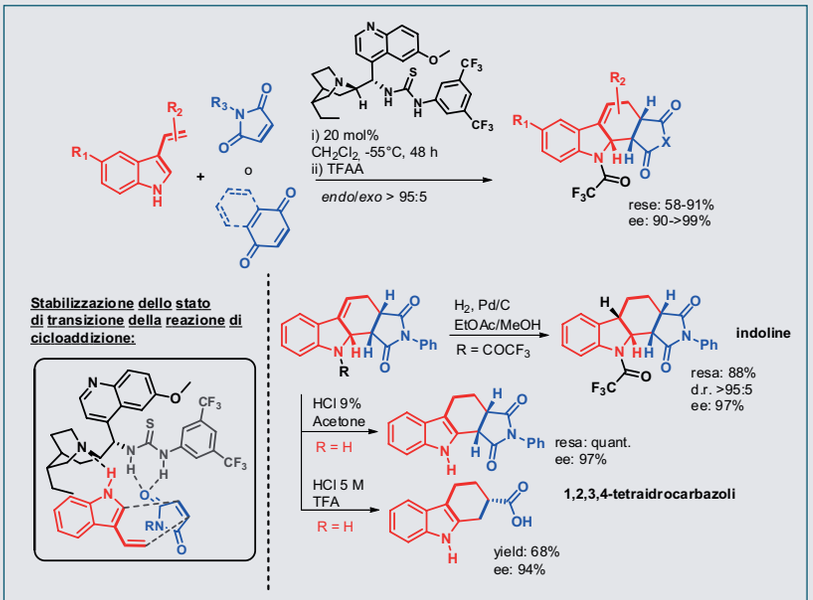
di un nucleofilo neutro (l'indolo), ad un elettrofilo attivato mediante legame idrogeno (il nitroalchene dalla tiourea).

Il fattore essenziale che bisogna considerare è invece l'interazione del catalizzatore con lo stato di transizione della reazione (principio di Curtin-Hammett), quindi non osservabile mediante tecnica NMR. Semplicisticamente, bisogna quindi considerare le tre molecole (indolo, nitroalchene e catalizzatore), "fluttuanti" nel solvente di reazione fino a che non riescono ad incontrarsi tutte e tre con la geometria giusta per dare uno stato di transizione ad energia accessibile che porta alla formazione del prodotto. Considerando che nello stato di transizione si formano cariche negative e positive parziali, è possibile comprendere come una funzionalità poco acida come la tiourea sia in grado di coordinare una funzionalità poco basica come un gruppo nitro, e come un gruppo ossidrilico poco basico sia in grado di coordinare un protone poco acido come quello indolico, aiutando eventualmente in un trasferimento del protone.

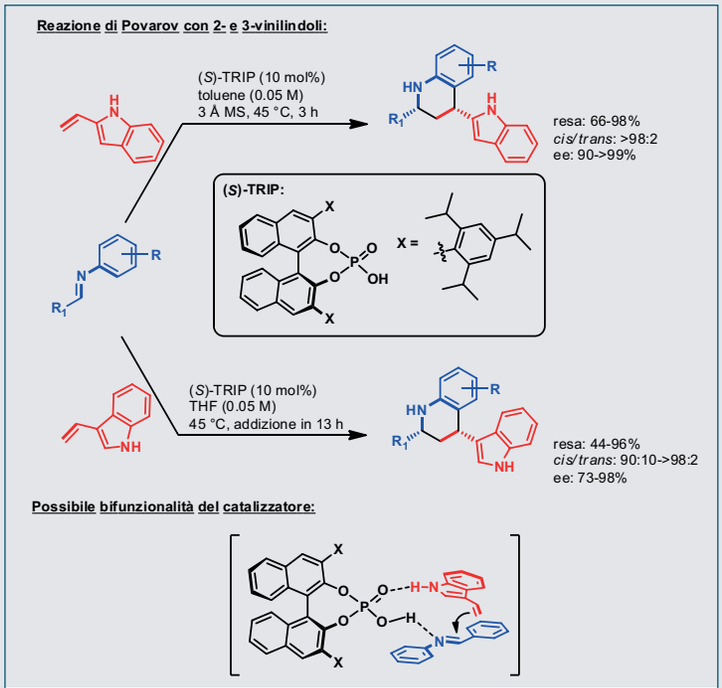
In definitiva, è stato possibile interpretare i risultati ottenuti visualizzando lo stato di transizione rappresentato nello Schema 2d, in cui la funzione del catalizzatore è quella di fornire una rete organizzata di donatori e accettori di legami idrogeno complementare alle cariche che si sviluppano nello stato di transizione. La presenza di numerose interazioni (cooperatività) rende la stabilizzazione maggiormente efficace, oltre a differenziare maggiormente le interazioni con i due stati di transizione che portano ai due enantiomeri del prodotto, in quanto solo uno dei due risulterà geometricamente complementare al catalizzatore stesso.

Seguendo gli stessi principi, abbiamo sviluppato una reazione di cicloaddizione [4+2] di tipo Diels-Alder fra sistemi 3-vinilindolici e dienofili, quali maleimmidi e chinoni (Schema 3) [9]. Anche in questo caso, un'interazione multipla fra i substrati e il catalizzatore bifunzionale, un derivato degli alcaloidi della *Cinchona*, è stata considerata responsabile delle ottime enantioselezioni raggiunte in questa trasformazione. Come mostrato nello Schema 3, i prodotti ottenuti possono venire facilmente trasformati in una serie di strutture biologicamente interessanti, quali indoline e 1,2,3,4-tetraidrocarbazoli, in forma altamente enantioarricchita. È interessante notare come recentemente sia stato costruito *de-novo* un enzima Diels-Alderase in grado di promuovere una reazione di cicloaddizione fra substrati aventi la stessa connettività atomica della reazione descritta nello Schema 3 [10], utilizzando gli stessi principi meccanicistici.

Gli stessi sistemi 3-vinilindolici (e anche i corrispondenti derivati 2-vinilici) reagiscono con N-arilimine seguendo un diverso percorso reazionale, ovvero fungendo da dienofili elettron ricchi, portando ad una cicloaddizione [4+2] a domanda elettronica inversa con il sistema N-arilimminico (reazione di Povarov). In questo caso, catalizzatori decisamente più acidi, quali gli acidi fosforici chirali mostrati nello Schema 4 [11], sono risultati maggiormente efficaci nel promuovere la reazione, rispetto ai derivati tioureidici mostrati in precedenza. Catalizzatori di questo tipo agiscono mediante una vera e propria protonazione della funzionalità imminica, aumentandone quindi la reattività (destabilizzazione dello stato fondamentale). Tuttavia,



Schema 3 - Diels-Alder catalitica enantioselettiva con 3-vinilindoli



Schema 4 - Reazione di Povarov fra 2- e 3-vinilindoli e N-arilimmine

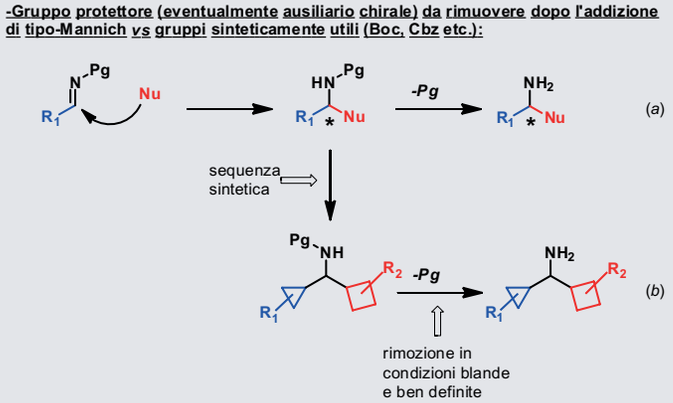
basandosi su precedenti di letteratura [12] si può supporre anche in questo caso un meccanismo di tipo bifunzionale, in cui il P=O del catalizzatore sia in grado di coordinare l'NH indolico stabilizzando la carica positiva formatasi nello stadio di transizione della reazione. L'instabilità del sistema 3-vinilindolico in ambiente acido è stata superata utilizzando un solvente coordinante come il THF, ed aggiungendo lentamente il 3-vinilindolo stesso alla reazione. Infine, operando in condizioni modificate, è stato anche possibile intrappolare l'intermedio di ciclizzazione con diversi nucleofili, dimostrando quindi il percorso a due stadi della reazione stessa, oltre a fornire un ulteriore strumento sintetico per la preparazione di molecole enantioarrichite contenenti il nucleo indolico.

Catalisi a trasferimento di fase

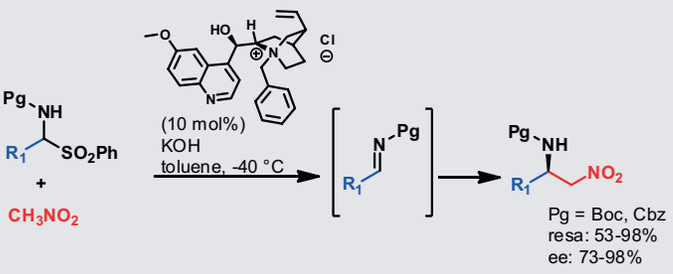
Un altro argomento di cui ci siamo occupati approfonditamente riguarda la catalisi a trasferimento di fase. La prima trasformazione studiata in questo ambito è stata una reazione di aza-Henry catalitica asimmetrica, ovvero un'addizione di nitroalcani ad immine, volta all'ottenimento di β-nitroammine precursori di diammine vicinali [13]. Nelle reazioni di addizione di nucleofili ad immine (reazioni tipo-Mannich), è necessario utilizzare un gruppo protettore sull'azoto imminico, che garantisca sufficiente stabilità e reattività all'immina stessa, da rimuovere dal prodotto amminico una volta avvenuta l'addizione. Una semplice soluzione risulta quindi l'utilizzo di un ausiliario chirale come gruppo protettore, specialmente su scala di laboratorio, in cui il costo dell'ausiliario chirale risulta pienamente sostenibile. Il nostro approccio a questo tipo di reazioni è consistito invece nel considerare il gruppo protettore imminico non come un semplice fardello di cui è necessario sbarazzarsi una volta effettuata l'addizione (Schema 5a), ma piuttosto come un'unità sinteticamente utile, inseribile in una sequenza sintetica che coinvolge il prodotto catalitico, e rimovibile alla fine della sequenza in condizioni ben definite (Schema 5b). Gruppi protettori che presentano queste caratteristiche sono sicuramente gruppi protettori carbamoilici (Boc, Cbz, etc.), universalmente utilizzati in sintesi organica ed in particolare in sintesi peptidica.

Con queste premesse, ci eravamo proposti di studiare la reazione di aza-Henry catalitica asimmetrica fra N-Boc immine e nitrometano. Tuttavia, i problemi legati a questa reazione sono dovuti al fatto che le N-Boc (e in generale le N-carbamoil) immine sono composti relativamente instabili, difficilmente stoccabili, specialmente quando derivate da aldeidi alifatiche enolizzabili. Queste immine vengono preferenzialmente preparate mediante un'eliminazione promossa da una base a partire dai corrispondenti α-ammidosolfoni [14], che sono in contrasto solidi facilmente ottenibili anche su larga scala, indefinitamente stabili anche a temperatura ambiente e all'aria.

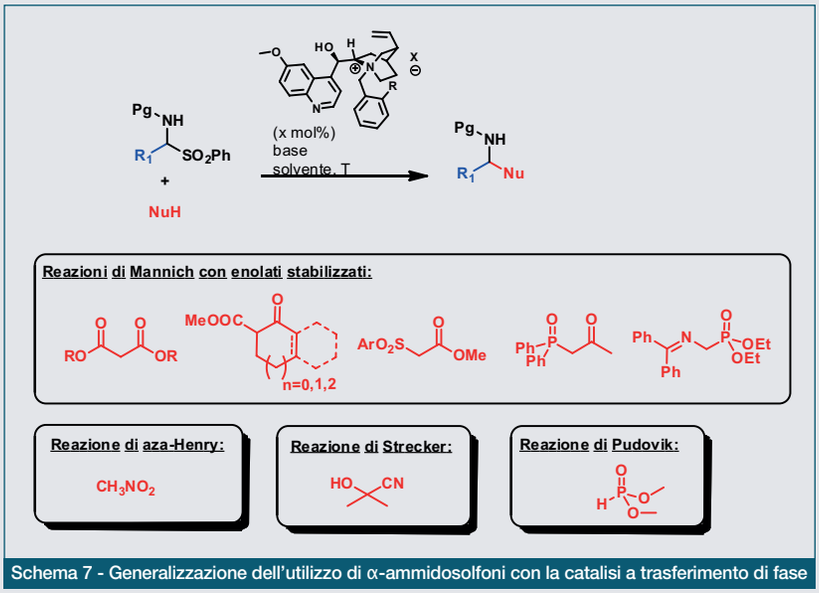
La catalisi a trasferimento di fase ci ha effettivamente permesso di combinare entrambi i processi (la formazione dell'immina promossa da base, seguita dall'addizione catalitica enantioselettiva di nitrometano), all'interno della stessa reazione, utilizzando condizioni particolarmente semplici e un catalizzatore commerciale a basso costo derivante dalla chinina, un alcaloide della Cinchona (Schema 6) [15, 16]. In questo modo, è stato possibile ottenere un'ampia gamma di β-nitroammine altamente enantioarricchite, utilizzando materiali di partenza e catalizzatori ampiamente disponibili e condizioni di reazioni estremamente convenienti. L'aspetto maggiormente qualificante è comunque la possibilità di ottenere prodotti derivanti da immine alifatiche enolizzabili, grazie alla loro generazione *in situ*, che ne ha prevenuto la decomposizione.



Schema 5 - Gruppo protettore come unità sinteticamente utile



Schema 6 - Reazione di aza-Henry catalitica asimmetrica

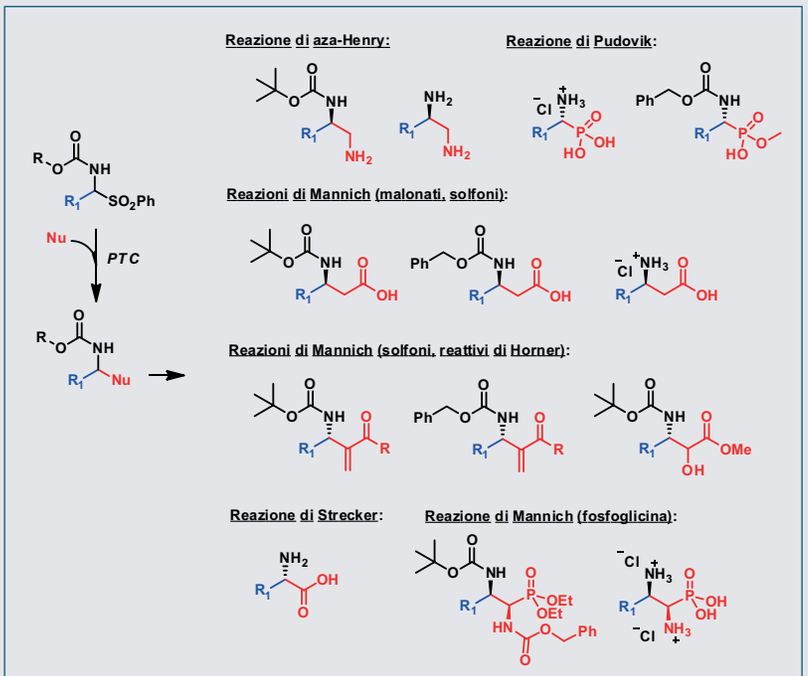


Schema 7 - Generalizzazione dell'utilizzo di α-ammidosolfoni con la catalisi a trasferimento di fase

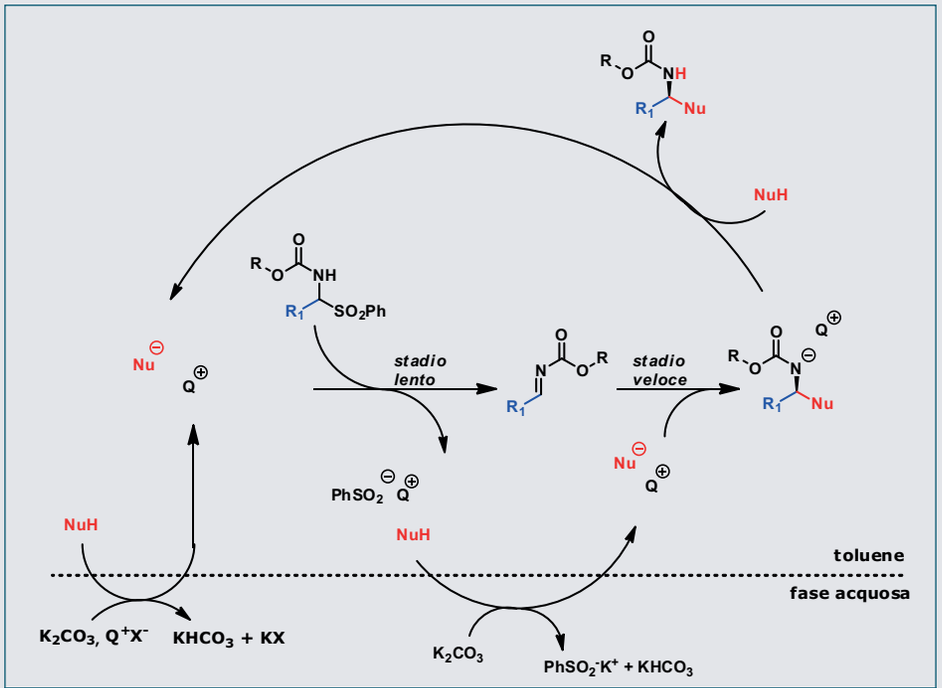
La trasformazione è stata successivamente generalizzata ad una serie di reazioni chiave in sintesi organica, utilizzando diverse specie nucleofile, quali malonati [17], β-chetoesteri [18], solfonilacetati [19], reattivi di Wittig-Horner [20], immine del benzofenone derivanti dalla fosfoglicina [21], il già descritto nitrometano [15, 16], acetone cianoidrina (un surrogato economico e più sicuro dello ione cianuro) [22], ed infine fosfiti [23] (Schema 7). È importante sottolineare come ognuna di queste differenti specie nucleofile abbia richiesto lo sviluppo di condizioni specifiche per quanto riguarda la base inorganica, la struttura del catalizzatore, la temperatura di reazione e il solvente, frutto di un lavoro di ottimizzazione estremamente impegnativo distinto per ognuno dei nucleofili utilizzati.

L'aspetto più importante è però la possibilità di ottenere una serie di building block altamente enantioarricchiti mediante semplicissime trasformazioni (idrolisi, idrogenolisi, Wittig-Horner, Julia modificata, etc.) dei prodotti catalitici (Schema 8). In molti casi, prodotti di questo tipo sono difficilmente ottenibili, con la medesima varietà strutturale, mediante altre metodologie catalitiche asimmetriche, rendendo quindi il nostro metodo un valido strumento per la preparazione di questi composti su scala di laboratorio, utilizzando una versione innovativa di reazioni che si possono definire classiche della chimica organica (Pudovik, Mannich, Strecker, etc.). Come già accennato, una delle caratteristiche di questa metodologia è data dalla possibilità di ottenere building block amminici che presentano gruppi protettori sinteticamente utili, portando a prodotti che possono essere inseriti, ad esempio, in una sequenza di sintesi peptidica. Per quanto riguarda il meccanismo della reazione [18], la trasformazione procede a due stadi, con una prima formazione dell'immina seguita dall'addizione nucleofila enantioselettiva data dalla coppia ionica catalizzatore-nucleofilo deprotonato (Schema 9). Lo stadio lento della reazione risulta essere la formazione dell'immina. Esperimenti di controllo hanno dimostrato come sia effettivamente il nucleofilo che agisce come base per promuovere la formazione dell'immina e non la base inorganica. Questo significa che la specie nucleofila utilizzata deve possedere determinate caratteristiche di basicità e nuleofilicità. Infatti, nel caso in cui il nucleofilo sia poco basico, per ottenere l'immina sarà necessario utilizzare un grande eccesso di base inorganica, possibilmente forte, che porta ad una reazione di background notevole e quindi a basse enantioselezioni. D'altra parte, nel caso di accentuata basicità del nucleofilo, lo stadio lento della reazione risulterà essere l'addizione all'immina stessa, che tende ad accumularsi nell'ambiente di reazione, quindi a decomporsi a causa della già accennata instabilità portando a basse rese. Questo spiega l'insuccesso nell'utilizzo di tanti altri nucleofili, qui non riportati, provati in questo tipo di reazioni. Per quanto riguarda l'enantioselezione, in tutti i casi catalizzatori migliori presentano la funzionalità ossidrilica libera, accompagnata spesso da un sostituente in *orto* (-OMe, -F, -CN, etc.) nel gruppo benzilico chinuclidinico. Basandoci su queste osservazioni e su dati computazionali eseguiti su un sistema strettamente correlato [24], è possibile supporre una doppia interazione del nucleofilo deprotonato con il catalizzatore, sia di natura elettrostatica sia mediante un legame idrogeno con la funzionalità ossidrilica del catalizzatore, come mostrato in Fig. 3. Per quanto riguarda la funzionalità in *orto*, sulla base di dati cristallografici relativi a questa classe di catalizzatori a trasferimento di fase [25], si può immaginare la coordinazione di una molecola d'acqua a ponte fra la funzionalità ossidrilica e un doppietto elettronico presente nel gruppo in *orto*. Queste interazioni multiple irrigidiscono e definiscono maggiormente la struttura della coppia ionica catalizzatore-substrato, richiamando il concetto di cooperatività descritto in precedenza, e rendendo più efficiente il trasferimento dell'informazione chirale dal catalizzatore ai substrati.

Queste trasformazioni ci hanno permesso di concludere che mediante la



Schema 8 - Prodotti ottenibili dalle reazioni di tipo-Mannich cataltiche asimmetriche



Schema 9 - Meccanismo di reazione

catalisi a trasferimento di fase è possibile generare delle specie notevolmente instabili *in situ,* anche in condizioni basiche piuttosto drastiche, necessarie per l'attivazione di nucleofili caratterizzati da un'acidità ridotta. Un successivo oggetto di studio è stato proprio l'utilizzo di specie ancora più instabili, quali gli N-Boc nitroni [26]. Questi sistemi dipolari N-Boc protetti non sono mai stati isolati a causa della loro instabilità. Reazioni catalitiche asimmetriche che coinvolgono nitroni hanno infatti sempre utilizzato nitroni N-benzile o N-arile per cicloaddizioni [3+2], con formazione di isossazolidine, analoghi nucleosidici, difficilmente deproteggibili all'azoto lasciando inalterato il legame N-O del ciclo. Per utilizzare la catalisi a trasferimento di fase, però, è stato necessario sviluppare un nuovo sistema dipolarofilo anionico, quale il glutaconato mostrato nello Schema 10, in grado di dare una prima reazione di addizione al nitrone seguita da chiusura intramolecolare ad isossazolidina N-Boc (o Cbz) protetta. La reazione ha portato ad ottimi risultati in termini di rese ed eccessi enantiomerici, ed ha permesso per la prima volta la preparazione di isossazolidine libere mediante una reazione di cicloaddizione dipolare catalitica asimmetrica [27]. I prodotti catalitici, infatti, possono venire molto facilmente deprotetti dal gruppo Boc in condizioni standard in ottime rese.

Un'altra trasformazione classica presa in considerazione è stata l'addizione coniugata di nitroalcani ad accettori di Michael. Esteri o acidi cinnammici semplici non sono mai stati utilizzati in catalisi asimmetrica con nitroalcani, a causa sia della loro scarsa reattività con nucleofili soft, sia per le difficoltà nel controllo delle interazioni fra una funzionalità esterea o acida e i catalizzatori chirali normalmente disponibili. In collaborazione con il prof. Mauro Adamo del Royal College of Surgeons (Dublin), abbiamo sviluppato un nuovo metodo che utilizza la catalisi a trasferimento di fase in combinazione con i 4-nitrostirilisossazoli, quali surrogati di acidi cinnamici a maggiore reattività (Schema 11) [28]. La reazione procede in condizioni estremamente blande e porta alla formazione dei corrispondenti addotti con ottimi risultati in termini di enantioselezione. I prodotti ottenuti possono poi venire convertiti mediante idrolisi basica nei corrispondenti γ-amminoacidi ed esteri, composti chiave in chimica farmaceutica.

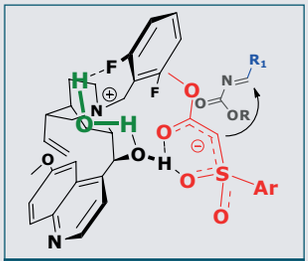
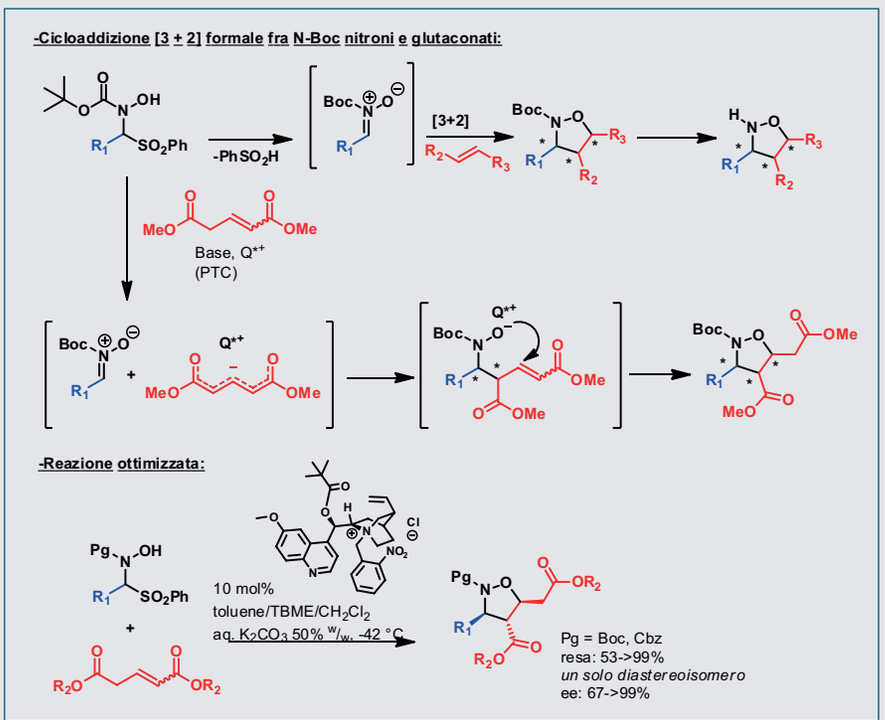


Fig. 3 - Possibile intermedio di reazione che giustifica l'enantioselezione osservata

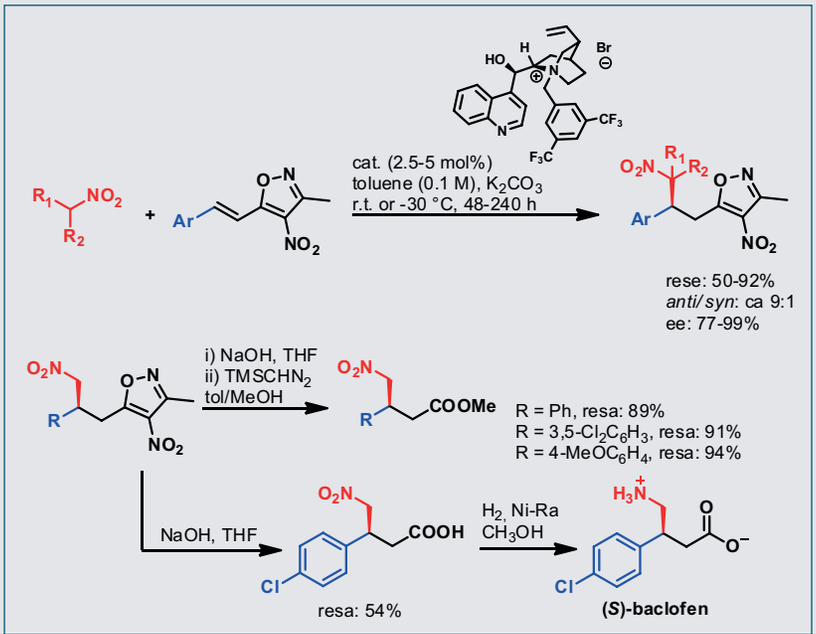
Conclusioni

In definitiva, è possibile affermare come l'organocatalisi asimmetrica rappresenti un utilissimo strumento sintetico per dare una nuova versione di reazioni classiche della chimica organica, portando all'ottenimento di importanti building block in forma enantioarricchita partendo da molecole semplici e di facile reperibilità, utilizzando catalizzatori a basso costo derivati molto spesso da fonti naturali.

Più in particolare, nonostante la loro flessibilità intrinseca, è possibile otte-



Schema 10 - Cicloaddizione [3+2] con N-Boc nitroni generati *in situ*



Schema 11 - Addizione coniugata di nitroalcani a 4-nitro-5-stirilisossazoli, e trasformazione dei prodotti ottenuti

nere ottimi risultati in termini di controllo stereochimico anche utilizzando solamente interazioni deboli fra catalizzatore e substrati. Catalizzatori di questo tipo ricordano molto da vicino il comportamento di alcuni sistemi enzimatici, che operano attraverso una rete di legami idrogeno in grado di stabilizzare lo stato di transizione delle reazioni. Il concetto di cooperatività di più interazioni deboli attive contemporaneamente si riscontra anche quando vengono utilizzati sali di ammonio quaternari come catalizzatori a trasferimento di fase. Quest'ultima tecnica permette sorprendentemente la generazione di specie decisamente instabili *in situ* in condizioni basiche piuttosto drastiche, evitandone quindi l'isolamento e permettendo trasformazioni fino a poco tempo fa impensabili.

Ringraziamenti: Sono riconoscente al prof. Alfredo Ricci, senza il cui continuo supporto, incoraggiamento e guida scientifica nessuna parte del lavoro qui presentato sarebbe stata possibile. Desidero anche ringraziare particolarmente il dr. Francesco Fini, con cui abbiamo sviluppato la parte relativa alla catalisi a trasferimento di fase, e la dr.ssa Raquel P. Herrera e Valentina Sgarzani, con le quali abbiamo mosso i primi passi nella catalisi acida generica. Questo lavoro è stato possibile anche grazie alla dr.ssa Mariafrancesca Fochi e al dr. Andrea Mazzanti, e ad una serie di studenti di tesi triennale e specialistica estremamente motivati e determinati, i cui nomi possono venire letti nei riferimenti bibliografici, e ai quali sono personalmente estremamente riconoscente. Ringrazio la prof. Bianca F. Bonini per l'aiuto e i suggerimenti durante la preparazione di questo manoscritto e non solo. Il supporto economico è stato fornito da: progetto PRIN "Stereoselezione in chimica organica, metodologie e applicazioni", Merck-ADP grant, RTN-DACCORD, consorzio CINMPIS.

Bibliografia

[1] J. von Liebig, *Annalen der Chemie und Pharmazie,* 1860, **113**, 246.
[2] D.W.C. MacMillan, *Nature*, 2008, **455**, 304.
[3] K.A. Ahrendt *et al., J. Am. Chem. Soc.,* 2000, **122**, 4243.
[4] J. Franzén *et al., J. Am. Chem. Soc.,* 2006, **127**, 18926.
[5] *Chem. Rev.,* 2007, **107**, 5413 (special issue on organocatalysis, B. List, Ed.).
[6] R.P. Herrera *et al., Angew. Chem. Int. Ed.,* 2005, **44**, 6576.
[7] M.S. Taylor, E.N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.,* 2006, **45**, 1520.
[8] L. Simón *et al., Eur. J. Org. Chem.,* 2008, 2397.
[9] C. Gioia *et al., Angew. Chem. Int. Ed.,* 2008, **47**, 9236.
[10] J.B. Siegel *et al., Science,* 2010, **329**, 309.
[11] G. Bergonzini *et al., Chem. Commun.,* 2010, **46**, 327.
[12] M. Terada, *Synthesis,* 2010, 1929.
[13] L. Bernardi *et al., J. Org. Chem.,* 2004, **69**, 8168.
[14] M. Petrini, *Chem. Rev.,* 2005, **105**, 3949.
[15] F. Fini *et al., Angew. Chem. Int. Ed.,* 2005, **44**, 7975.
[16] C. Palomo *et al., J. Am. Chem. Soc.,* 2005, **127**, 1622.
[17] F. Fini *et al., Adv. Synth. Catal.,* 2006, **348**, 2043.
[18] O. Marianacci *et al., Chem. Eur. J.,* 2007, **13,** 8338.
[19] C. Cassani *et al., Angew. Chem. Int. Ed.,* 2009, **48**, 5694.
[20] S. Mazzotta *et al., Org. Process Res. & Dev.,* 2010, **14**, 687.
[21] R.D. Momo *et al., Adv. Synth. Catal.,* 2009, **351**, 2283.
[22] R.P. Herrera *et al., J. Org. Chem.,* 2006, **71**, 9869.
[23] F. Fini *et al., Chem. Commun.,* 2008, 4345.
[24] E. Gomez-Bengoa *et al., J. Am. Chem. Soc.,* 2008, **130**, 7955.
[25] S.-s. Jew *et al., Org. Lett.,* 2002, **4**, 4245.
[26] X. Guinchard *et al., Org. Lett.,* 2005, **7**, 5147.
[27] C. Gioia *et al., J. Am. Chem. Soc.,* 2009, **131**, 9614.
[28] A. Baschieri *et al., Angew. Chem. Int. Ed.,* 2009, **48**, 9342.

ABSTRACT

Asymmetric Organocatalysis with Weak Interactions

Asymmetric reactions with organic molecules as catalysts (organocatalysis), are of great utility for the production of enantioenriched molecules. The mode of action of many of these small organic molecules reminds the mode of action of natural enzymes, exploiting weak (non-covalent) interactions between catalyst and substrates.