



*Unità di Ricerca del Prof. Franco Ghelfi  
Dipartimento di Chimica  
Università di Modena e Reggio Emilia*



# **Argomenti di Tesi**

*Modena, 20 ottobre 2011*



## Settori di interesse del gruppo

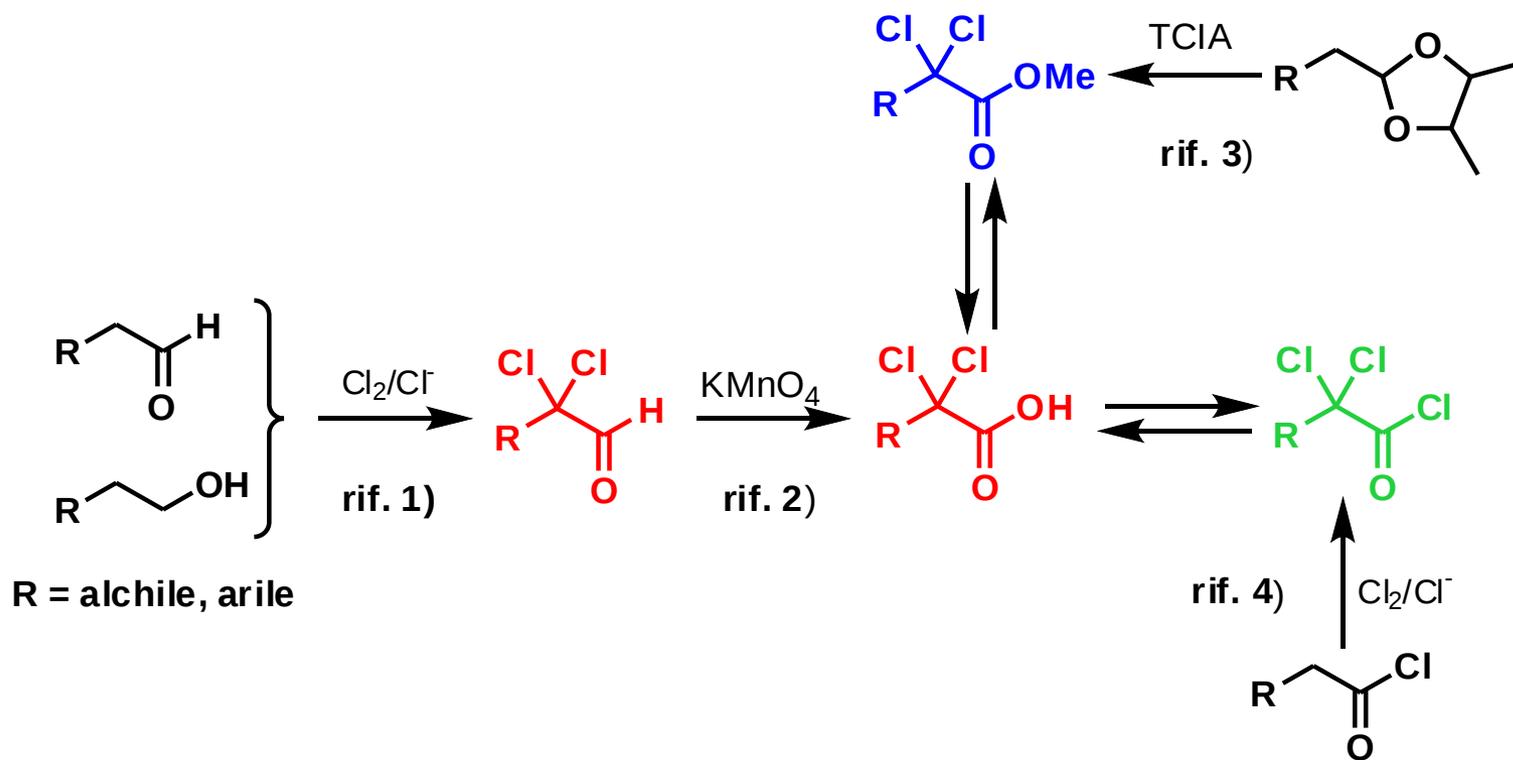
**Sintesi e reattività nell'ambito delle reazioni di ciclizzazione radicalica a trasferimento di atomo (ATRC), rame catalizzate**



**I metodi di sintesi propri, o adattati dalla letteratura, devono essere pratici e fare un uso ragionevole delle risorse**



## Settori di interesse del gruppo: I) sintesi di substrati carbonilici $\alpha$ -perclorurati



1) Bellesia, F.; De Buyck, L.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M.; Parsons, A. F.; Pinetti, A. *Synthesis* **2004**, 1680.

2) De Buyck, L.; Casaert, F.; De Lepeleire, C.; Schamp, N. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, 97, 525.

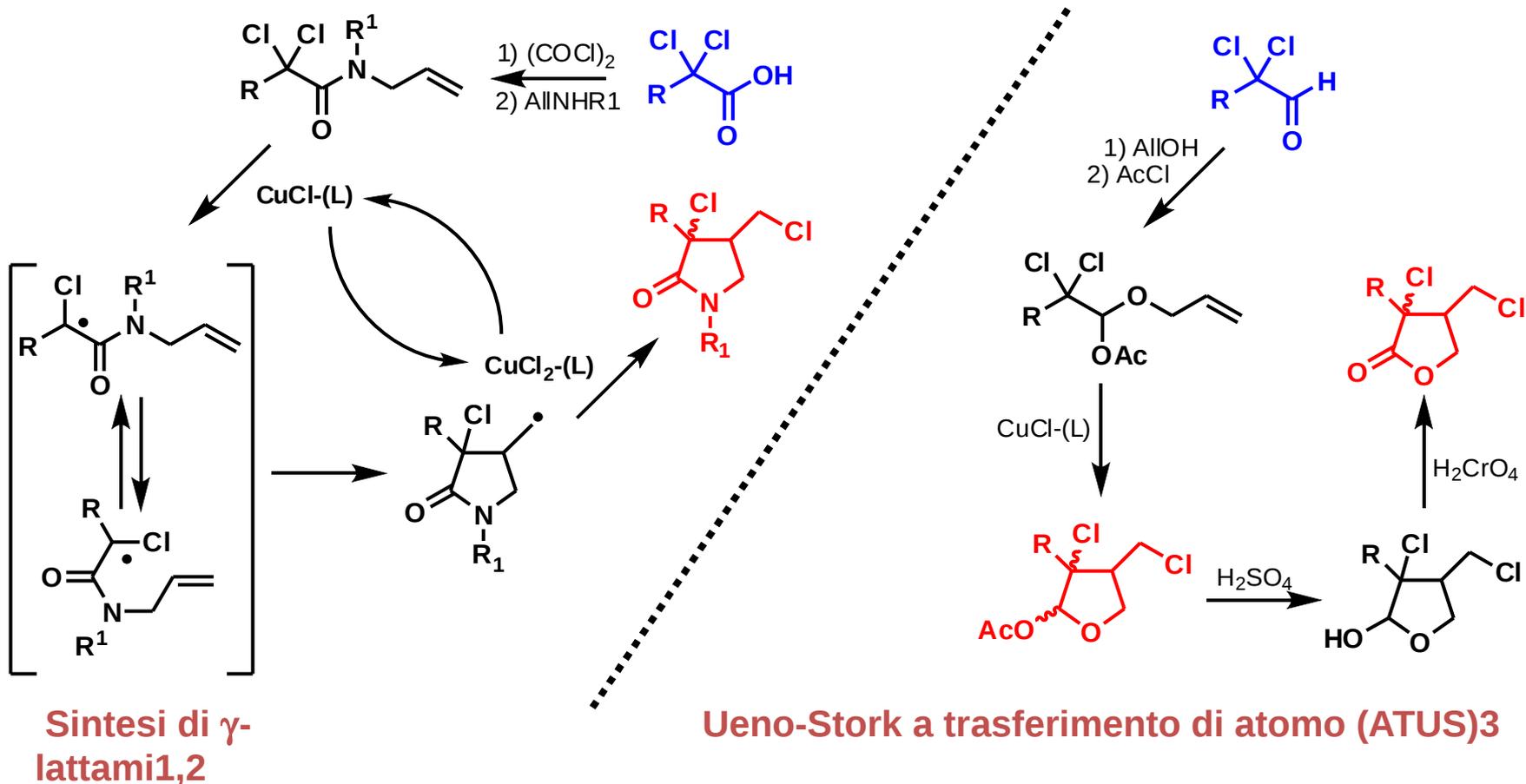
3) Bellesia, F.; Boni, M.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2961.

4) Bellesia, F.; D'Anna, F.; Felluga, F.; Frenna, V.; Ghelfi, F.; Parsons, A. F.; Reverberi, F.; Spinelli, D. inviato per la pubblicazione.



## Settori di interesse del gruppo:

### II) uso di substrati carbonilici $\alpha$ -perclorurati nelle ciclizzazioni a trasferimento di atomo (ATRC)



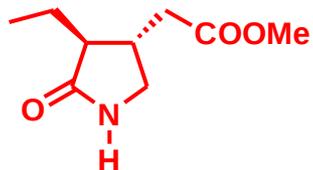
1) Ghelfi, F.; Parsons, A. F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6249.

2) Benedetti, M.; Forti, L.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M.; Ronzoni, R. *Tetrahedron* **1997**, 53, 14031.

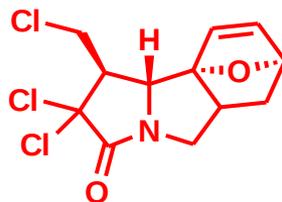
3) Ghelfi, F.; Roncaglia, F.; Pattarozzi, M.; Giangiordano, V.; Petrillo, G.; Sancassan, F.; Parsons, A. F. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10323.



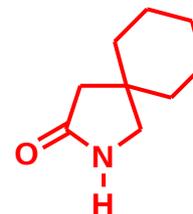
## Settori di interesse del gruppo: III) sintesi di peculiari $\gamma$ -lattami attraverso una ATRC



precursore del pilolattame<sup>1</sup>



pirrolizidina funzionalizzata<sup>2</sup>



gabapentina lattame<sup>3</sup>

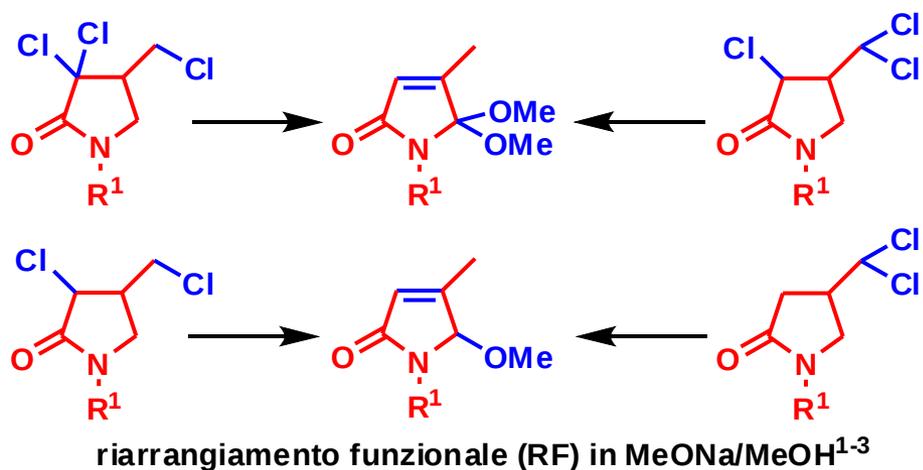
1) Ghelfi, F.; Bellesia, F.; Forti, L.; Ghirardini, L.; Grandi, R.; Libertini, E.; Montemaggi, M. C.; Pagnoni, U.M.; Pinetti, A.; De Buyck, L.; Parsons, A. F. *Tetrahedron* **1999**, 55, 5839.

2) Ghelfi, F.; Parsons, A. F.; Tommasini, D.; Mucci, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1845.

3) Cagnoli, R.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M.; Parsons, A. F.; Schenetti, L. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9951.



## Settori di interesse del gruppo: IV) rifunzionalizzazione dei 2-pirrolidinoni policlorurati provenienti da ATRC



1) Ghelfi, F.; Stevens, C. V.; Laureyn, I.; Van Meenem, E.; Rogge, T. M.; De Buyck, L.; Nikitin, K. V.; Grandi, R.; Libertini, E.; Pagnoni, U.M.; Schenetti, L. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1147.

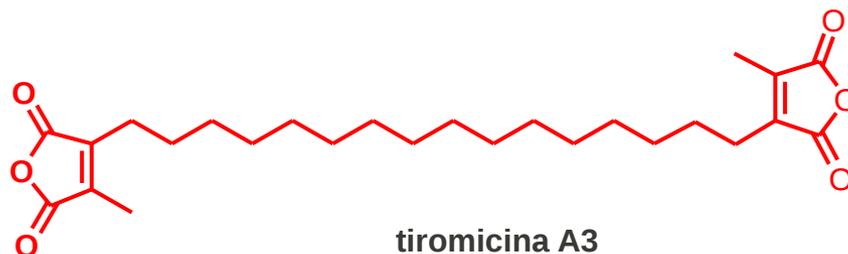
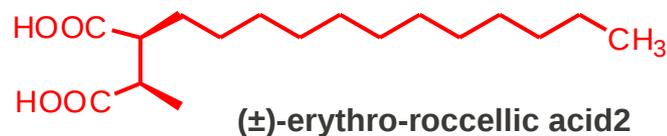
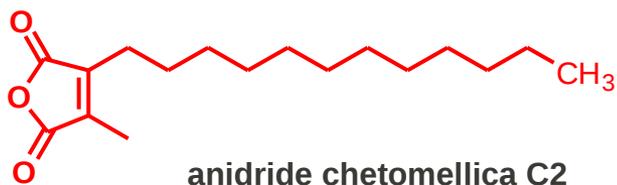
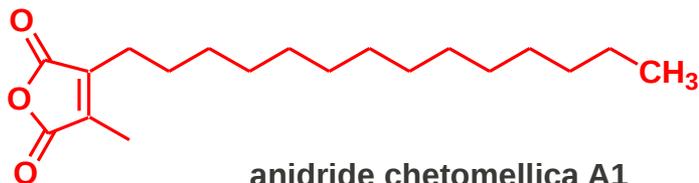
2) Ghelfi, F.; Pattarozzi, M.; Roncaglia, F.; Parsons, A. F.; Felluga, F.; Pagnoni, U. M.; Valentin, E.; Mucci, A.; Bellesia F. *Synthesis* **2008**, 3131.

3) Pattarozzi, M.; Roncaglia, F.; Accorsi, L.; Parsons, A. F.; Ghelfi, F. *Tetrahedron* **2010**, 66, 1357.



## Settori di interesse del gruppo:

### V) sintesi di prodotti naturali con la combinazione ATRC-RF



1) a) De Buyck, L.; Cagnoli, R.; Ghelfi, F.; Merighi, G.; Mucci, A.; Pagnoni, U. M.; Parsons, A. F. *Synthesis* **2004**, 1680; b) Bellesia, F.; Danieli, C.; De Buyck, L.; Galeazzi, R.; Ghelfi, F.; Mucci, A.; Orena, M.; Pagnoni, U. M.; Parsons, A. F.; Roncaglia, F. *Tetrahedron* **2006**, 62, 746; c) Ghelfi, F.; Pattarozzi, M.; Roncaglia, F.; Giangiordano, V.; Parsons, A. F. *Synth. Commun.* **2010**, 40, 1040.

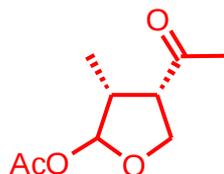
2) De Buyck, L.; Danieli, C.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M.; Parsons, A. F.; Pattarozzi, M.; Roncaglia, F. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2871.

3) Roncaglia, F.; Stevens, C. V.; Ghelfi, F.; Van der Steen, M.; Pattarozzi, M.; De Buyck, L. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1481.

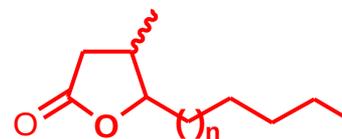


## Settori di interesse del gruppo:

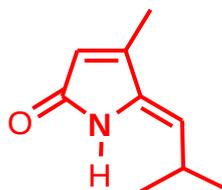
### VI) impiego dei 2-acetossi-tetraidrofurani e dei $\gamma$ -lattoni policlorurati provenienti da una ATRC



(±)-botiodiplodina acetato1



quercus lattoni2



pulchellalattame3

1) De Buyck, L.; Forzato, C.; Ghelfi, F.; Mucci, A.; Nitti, P.; Pagnoni, U. M.; Parsons, A. F.; Pitacco, G.; Roncaglia, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7759.

2) Felluga, F.; Forzato, C.; Ghelfi, F.; Nitti, P.; Pitacco, G.; Pagnoni, U. M.; Roncaglia, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 527.

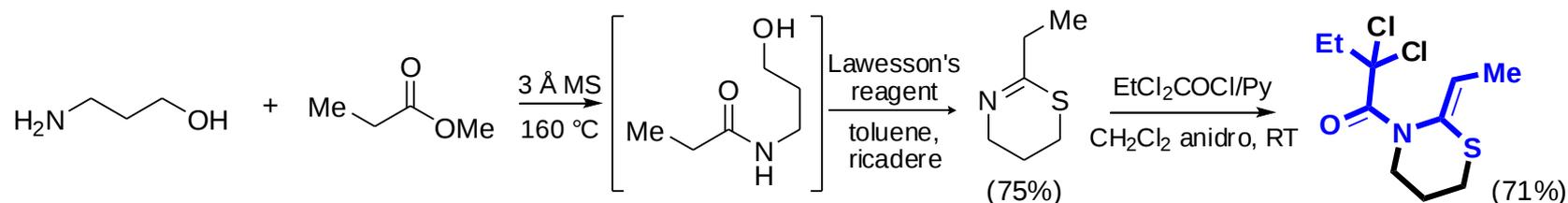
3) Felluga, F.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M.; Parsons, A. F.; Pattarozzi, M.; Roncaglia, F.; Valentin, E. *Synthesis* **2007**, 1882.



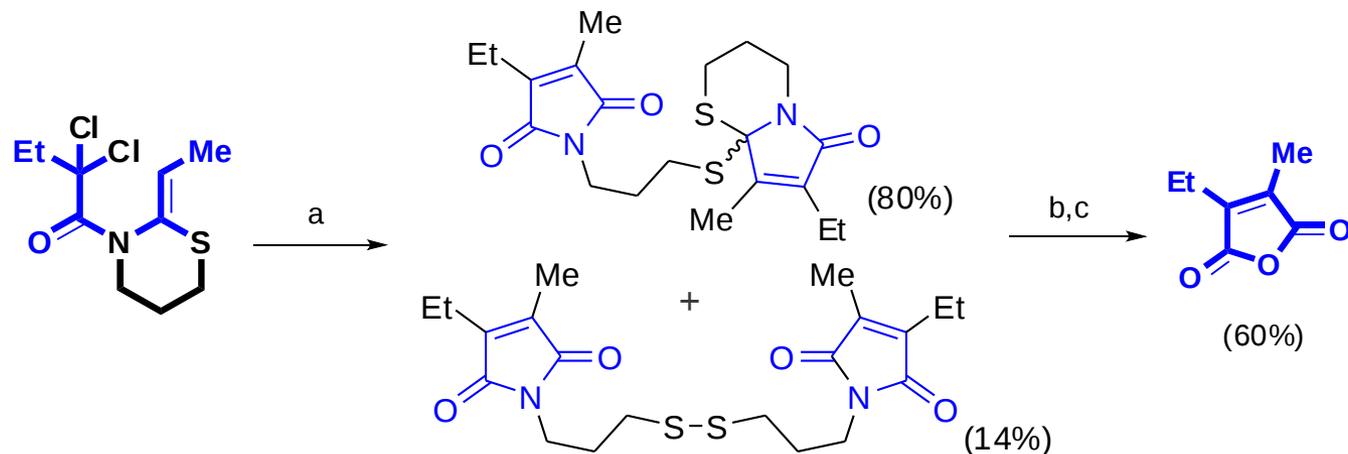
## Sviluppi recenti:

### I) ciclizzazione di *N*-2,2-diclorobutanoil-chetene-*N,S*-acetali<sup>1</sup>

#### a) preparazione del substrato:



#### b) ciclizzazione radicalica e trasformazione dei prodotti di chiusura in anidridi maleiche:



(a) CuCl (10 mol%), TMEDA, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dry CH<sub>3</sub>CN, 30°C, 16 h; (b) wet SiO<sub>2</sub> 60 %w/w, NaNO<sub>3</sub>, acido silica-solforico, dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 45°C, 40 h; (c) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/AcOH 1:1 140 °C, 65 h.

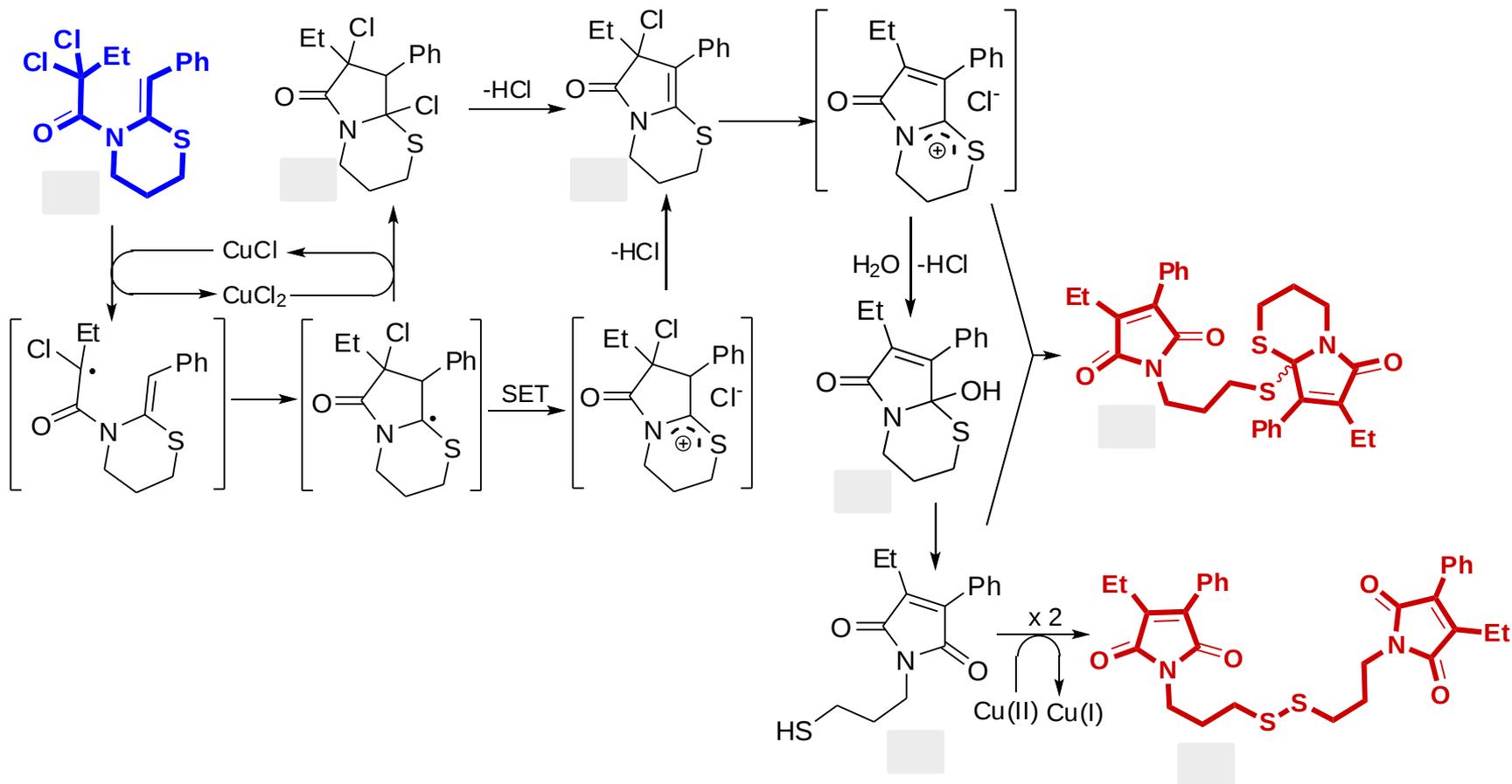
questa ciclizzazione radicalica è un chiaro esempio di **reazione d'incrocio radicale-polare**.<sup>2</sup>

1) Pattarozzi, M.; Ghelfi, F.; Roncaglia, F.; Pagnoni, U. M.; Parsons, A. F. *Synlett* **2009**, 2172.

2) Albert, M.; Fensterbank; Lacôte, E; Malacria, M. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 264, 1-62.



# Sviluppi recenti: meccanismo ipotizzato per la ciclizzazione radicalica di *N*-2,2-dicloroacil-chetene-*N,S*-acetali ciclici



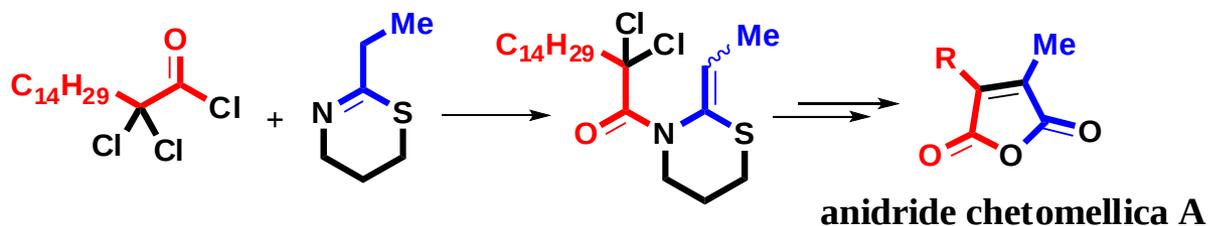


## Sviluppi recenti:

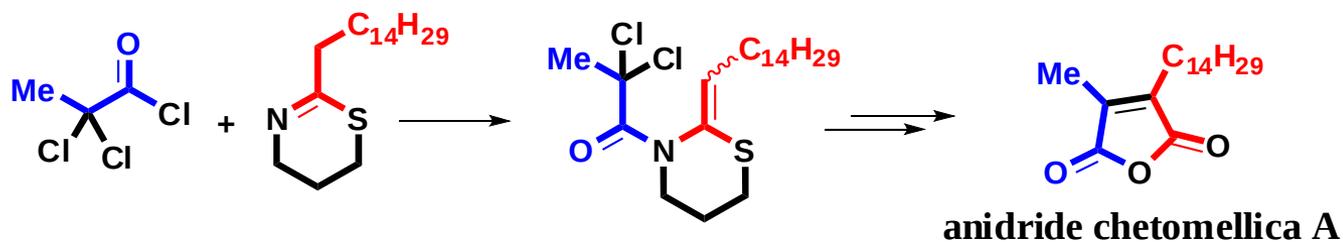
### II) preparazione di anidridi chetomelliche ed analoghi da *N*- $\alpha$ -percloroacil-2-alciliden-1,3-tiazinani

#### Sintesi dell'anidride chetomellica A

- approccio sintetico diretto



- approccio con inversione dei sintoni

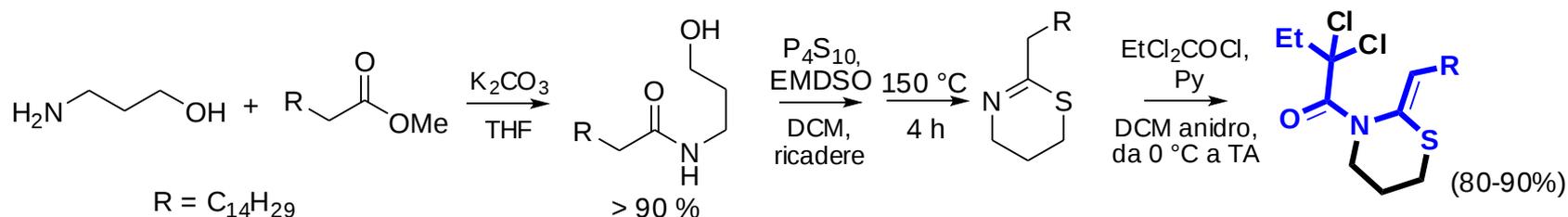




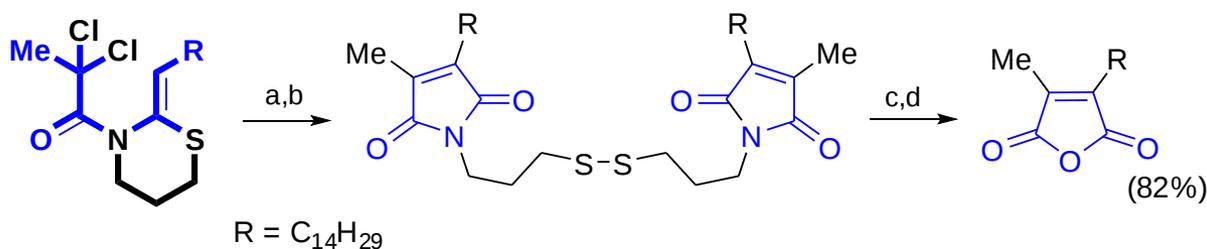
## Sviluppi recenti:

### II) preparazione di anidridi chetomelliche ed analoghi da *N*- $\alpha$ -percloroacil-2-alciliden-1,3-tiazinani

#### a) preparazione dell'*N*-acil-chetene-*N,S*-acetale:



#### b) ciclizzazione radicalica e trasformazione dei prodotti di chiusura in anidridi maleiche:



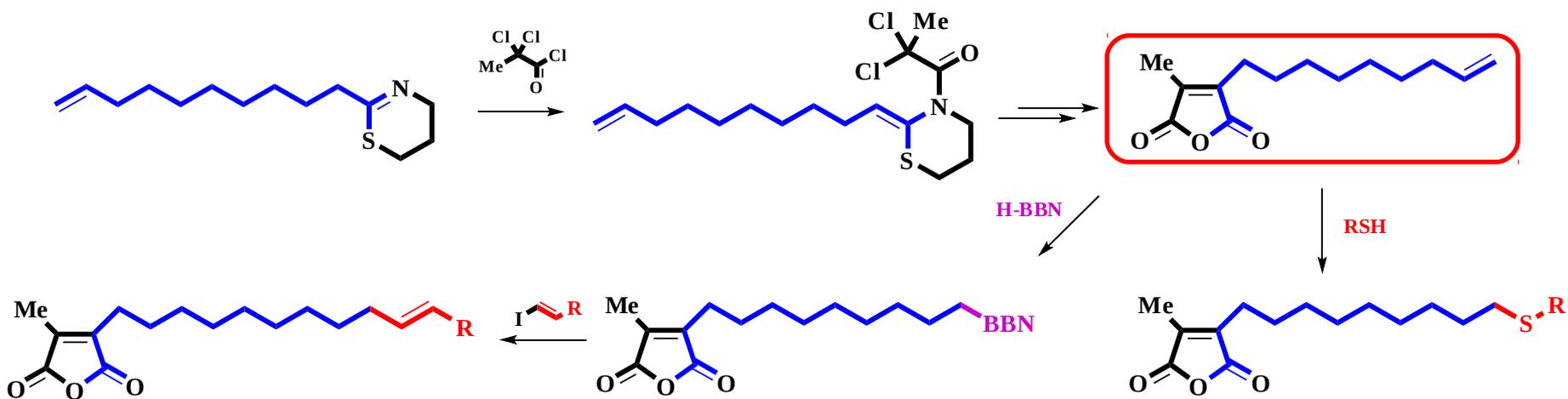
(a)  $\text{CuCl}$  (10 mol%), TMEDA,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , dry  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $30^\circ\text{C}$ , 16 h; (b)  $\text{KI}$ ; (c)  $\text{KOH}$ ,  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ , TA; (d)  $\text{HCl}$  35%.



## Sviluppi recenti:

### II) preparazione di anidridi chetomelliche ed analoghi da *N*- $\alpha$ -percloroacil-2-alciliden-1,3-tiazinani

- La via sintetica caratterizzata dalla inversione dei sintoni si presta alla preparazione di un'anidride maleica con un gruppo vinilico terminale sulla catena lipofila.

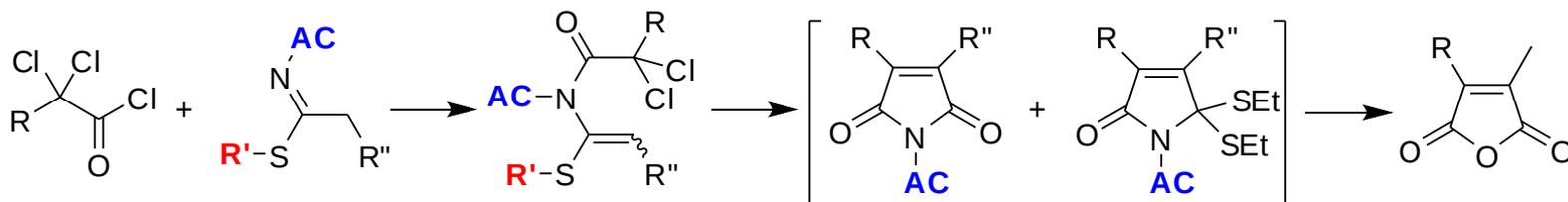


- Questa funzionalizzazione è molto versatile e diviene lo strumento per la generazioni di analoghi/omologhi dell'anidriche chetomellica (a esempio: tioeteri, per addizione radicalica di mercaptani, o derivati di idroborazione con 9-BBN, successivamente impiegabili in reazioni di accoppiamento incrociato con alogenuri vinilici).



# I) Argomento di tesi: ciclizzazione radicalica di cheteni-N,S-acetali aperti

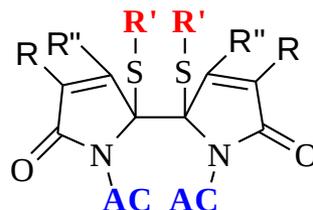
La ciclizzazione radicalica di *N*- $\alpha$ -percloroacil cheteni-N,S-acetali aperti è particolarmente interessante avendo il vantaggio intrinseco di poter essere controllata attraverso la manipolazione dell'ausiliario di ciclizzazione - il sostituito legato all'atomo di azoto - e/o del residuo legato al centro solforato.



## Vantaggi:

- i)** la formazione di prodotti dimeri per formazione di legami S-S o C-S non è più possibile;
- ii)** un **AC** dotato di una funzione amminica (terziaria o aromatica) garantirebbe la solubilizzazione dei prodotti di reazione in fase acquosa (acida!!), facilitandone l'idrolisi ad anidridi;
- iii)** un **AC** di tipo solfonilico (a esempio, mesilato) dovrebbe facilitare l'acilazione del tioimidato, la reazione di "ATRC" e la conversione da maleimmide ad anidride.; e
- iv)** con la scelta di **AC** e **R'** si può avere un puntuale controllo della stabilità del tioimidato intermedio.

*Va chiarito se con gli N-acil cheteni acetali aperti si formino, e in quale misura, i dimero di accoppiamento riduttivo.*



Fondamentale per il progetto è l'individuazione di un metodo versatile per ottenere agevolmente i tioimidati di partenza. A priori, le tecniche preferite sembrano essere l'imminoilazione di mercaptani, o l'alchilazione di tioammidi secondarie.

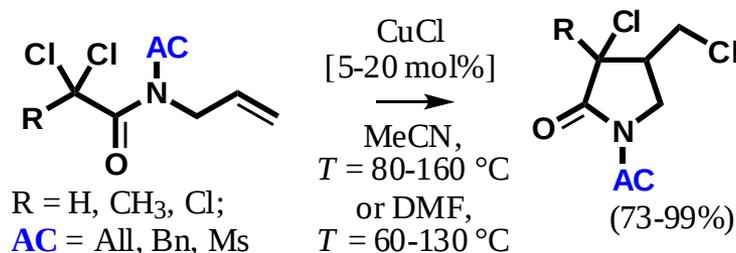


## Sviluppi recenti:

### III) Reazioni di ATRC rame catalizzate, apparentemente prive di legante<sup>1</sup>

La TMC-ATRC di *N*-allil policloroammidi *N*-sostituite, catalizzata da CuCl “nudo”, (**TMC-LFL-ATRC**) è un metodo assai pratico per la preparazione di  $\gamma$ -lattami policlorurati:

- si ottengono rese da buone a eccellenti, in condizioni non troppo severe;
- la carica di catalizzatore è contenuta tra le 5 e le 20 mol% (o più significativamente tra il 2 e il 10 peso/peso%); e
- la concentrazione del substrato è utilmente elevata (2 moli di substrato per 1 L di solvente).



Variabili critiche per la **TMC-LFL-ATRC** sono:

- i) la scelta del solvente (che controlla la reattività del sale rameoso), e
- ii) Il numero delle funzioni C( $\alpha$ )-Cl e le caratteristiche elettron-attrattive di AC (entrambe influenzano la reattività dell'ammide ciclizzanda).

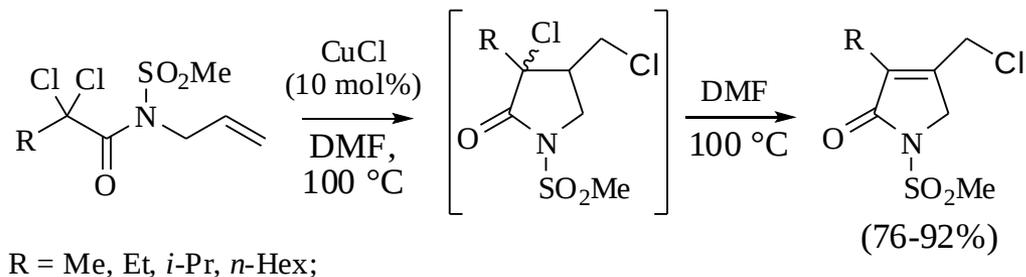
1) Pattarozzi, M.; Roncaglia, F.; Giangiordano, V.; Davoli, P.; Prati, F.; Ghelfi, F. *Synthesis* **2010**, 694.



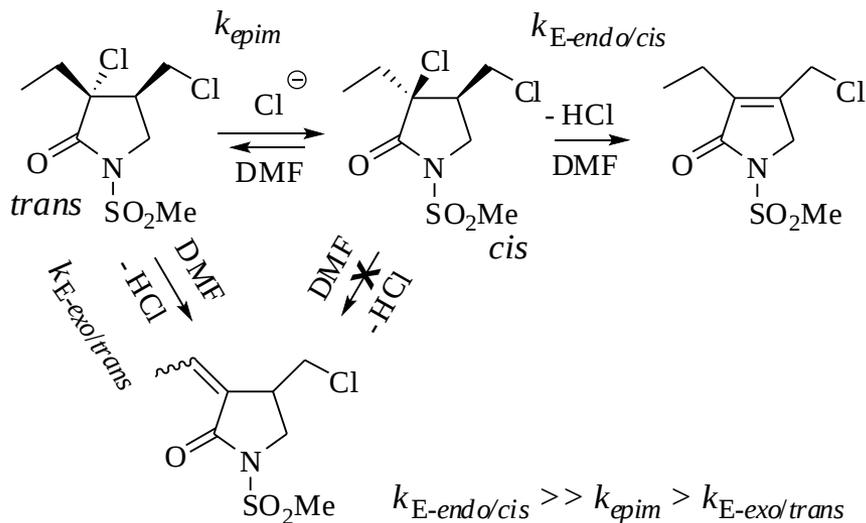
## Sviluppi recenti:

### IV) Reazioni sequenziali di ATRC/[1,2]-eliminazione per la preparazione di 4-(clorometil)-3-alcil-1-RSO<sub>2</sub>-1H-pirrol-2(5H)-oni<sup>1</sup>

La preparazione di 4-(clorometil)-3-alcil-1-RSO<sub>2</sub>-1H-pirrol-2(5H)-oni è stata realizzata per mezzo di una eliminazione-[1,2] in DMF, sui  $\gamma$ -lattami provenienti dalla ATRC, Cu(I)-catalizzata (LFL o normale), di 2,2-dicloro-N-allil-N-RSO<sub>2</sub>-ammidi. **Le due reazioni possono essere integrate in un processo sequenziale nello stesso vaso di reazione.**



schema completo della reazione sequenziale di ATRC/[1,2]-eliminazione



l'inversione di configurazione del C( $\alpha$ ) del lattame *trans* è sufficientemente veloce solo nel caso di un sostituito metilico, in tutti gli altri, l'effetto sterico fa sì che l'eliminazione esociclica entri in competizione con la reazione principale

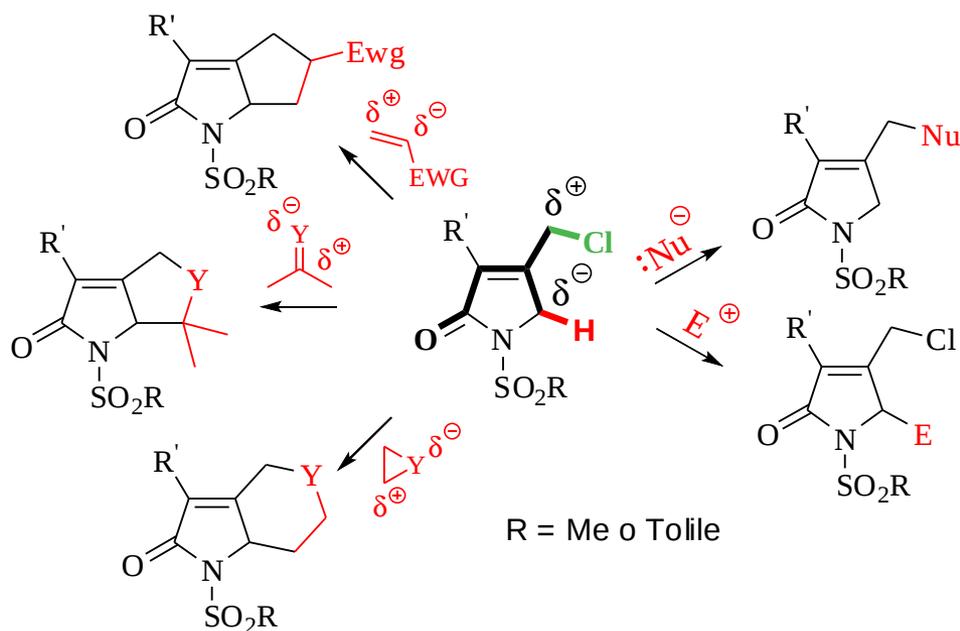


## Sviluppi recenti:

### IV) Reazioni sequenziali di ATRC/[1,2]-eliminazione per la preparazione di 4-(clorometil)-3-alcil-1-RSO<sub>2</sub>-1H-pirrol-2(5H)-oni<sup>1</sup>

Il potenziale sintetico dei 4-clorometil-1H-pirrol-2(5H)-oni è enorme, e non ancora sfruttato; queste molecole infatti possiedono:

- a) un centro vinilogo elettrofilico  $\alpha$ -eso (la funzione alogeno allilica),
  - b) un sito nucleofilo quiescente  $\gamma$ -endo (gli idrogeni C(5)-H sono relativamente acidi),
- queste due funzionalità sono entrambe coniugate al medesimo sistema  $\alpha, \beta$ -insaturo.



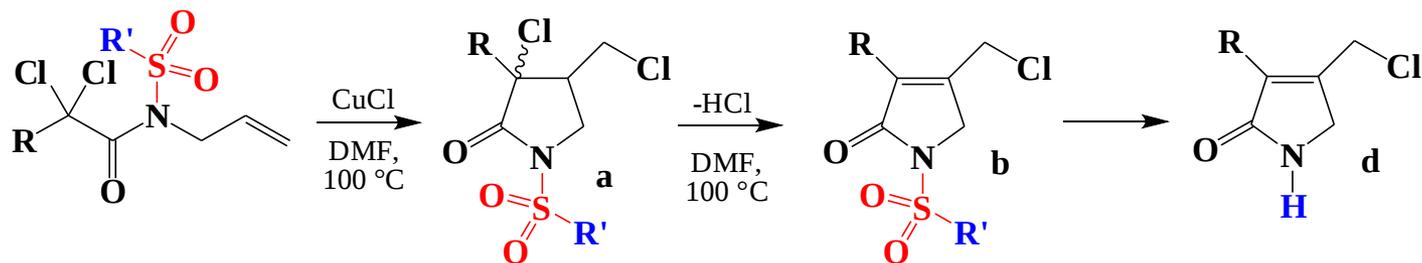
**Il gruppo solfonilico, usato come AC, non può essere rimosso, però, con facilità!!**



## II) Argomento di tesi: preparazione di 4-(clorometil)-3-alcil-1*H*-pirrol-2(5*H*)-oni

I 4-(clorometil)-3-alcil-1*H*-pirrol-2(5*H*)-oni sono strutture particolarmente versatili, poichè, oltre a mantenere le interessanti caratteristiche degli analoghi *N*-mesilati o tosilati, l'*N*(1) di questi addotti potrebbe poi essere facilmente decorato, secondo le esigenze, con altri gruppi.

Ci proponiamo, quindi, di mettere a punto un processo sequenziale in cui il gruppo solfonilico, dopo avere favorito la reazione di ATRC, l'epimerizzazione del *trans*- $\gamma$ -lattame e l'eliminazione a 3-pirrolin-2-one, possa, esaurita la sua azione, essere rimosso, così da fornire i  $\gamma$ -lattami deprotetti.



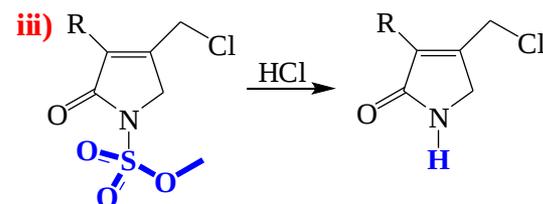
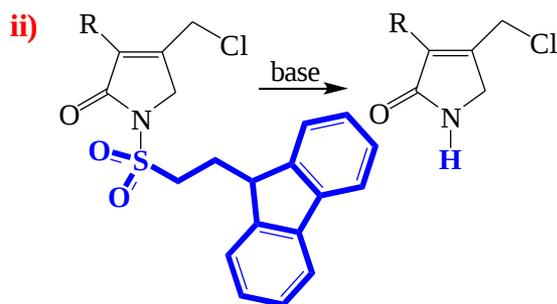
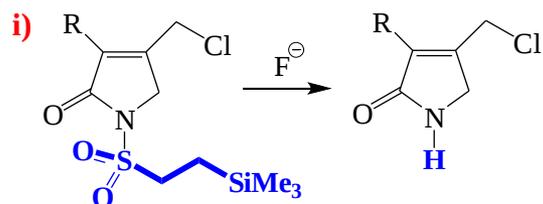
**Per rendere attraente l'operazione di deprotezione, questa dovrebbe essere realizzata nello stesso ambiente di reazione dell'eliminazione, vale a dire in DMF.**



## II) Argomento di tesi: preparazione di 4-(clorometil)-3-alcil-1*H*-pirrol-2(5*H*)-oni

Dopo un'accurata indagine relativa alle protezioni sulfoniliche, le soluzioni più attraenti si sono rivelate:

- i)** la 2-(trimetilsilil)etil-sulfonilica (rimuovibile con ioni fluoruro),
- ii)** la 2-(9*H*-fluoren-9-il)etil-sulfonilica (rimuovibile in ambiente basico), e
- iii)** la alcossisulfonilica (rimuovibile per idrolisi con HCl).

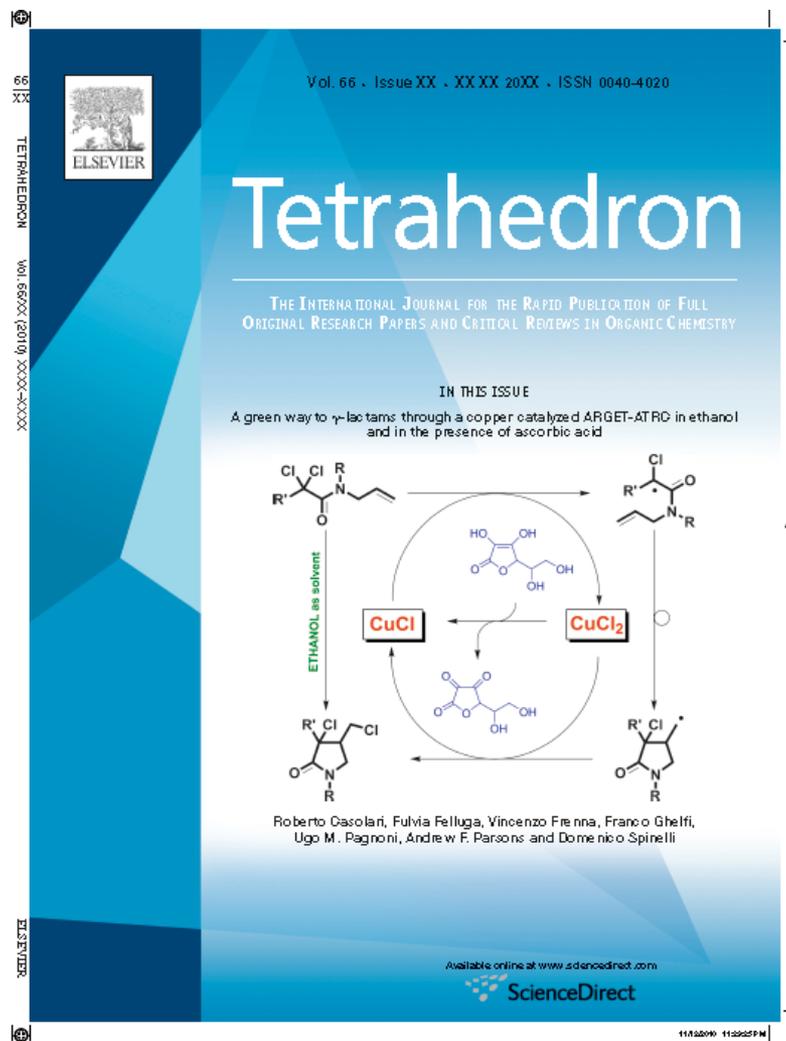


In considerazione delle ridotte dimensioni, la nostra preferenza va, inizialmente, alle protezioni **i)** e **ii)**. Ovviamente, la preparazione delle corrispondenti *N*-sulfonil allilammine, il materiale di partenza da cui ottenere le ciclizzande  $\alpha$ -percloroammidi, dovrà risultare facile. Inoltre, l'azione favorevole verso l'ATRC e la sequenziale eliminazione-[1,2] non dovrà essere intaccata e, infine, le condizioni di deprotezione dovranno essere tali da non comportare alcun interessamento della funzione alogeno allilica.



## Sviluppi recenti:

### V) ARGET-ATRC rame catalizzata, in etanolo e in presenza di acido ascorbico: una via verde per la preparazione di $\gamma$ -lattami





## Sviluppi recenti:

### V) ARGET-ATRC rame catalizzata, in etanolo e in presenza di acido ascorbico: una via verde per la preparazione di $\gamma$ -lattami

Una ARGET (activators regenerated by electron transfer)-ATRC è una reazione condotta in presenza di un riducente, la cui funzione è quella di rigenerare la forma ridotta del catalizzatore, che altrimenti verrebbe consumata a causa di fenomeni parassiti di terminazione/riduzione. *Un vantaggio di questa tecnica è la possibilità di contenere a valori minimi il carico del catalizzatore redox.*

Noi abbiamo sfruttato questa metodologia nella ciclo-isomerizzazione, catalizzata da  $\text{CuCl}[\text{PMDETA}]$ , di *N*-allil- $\alpha$ -policloroammidi a  $\gamma$ -lattami, in etanolo e in presenza di acido ascorbico (2.5-5 mol%), come riducente. I tratti salienti della reazione sono:

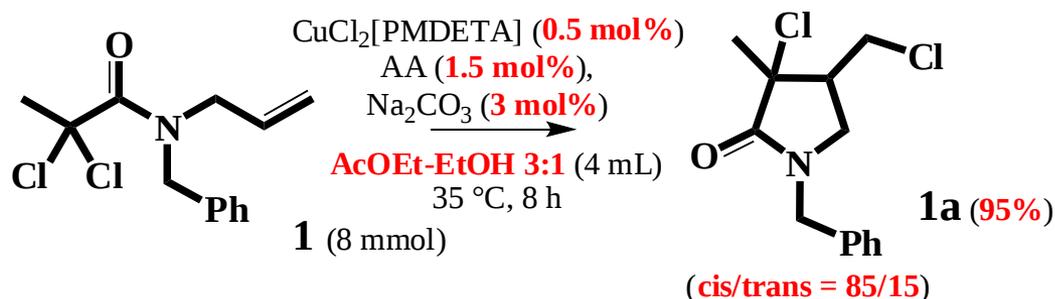
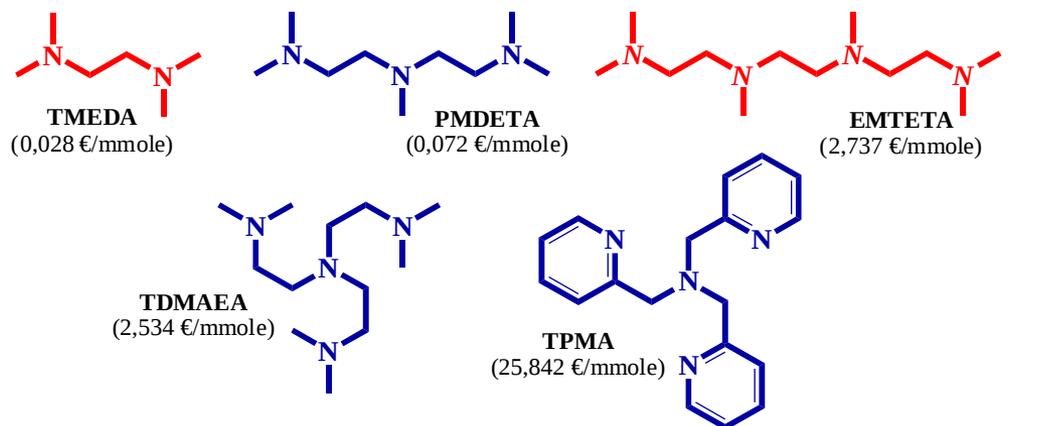
- **il processo è efficiente (rese tra 78-96%),**
- **l'etanolo è un bio-solvente,**
- **il carico di catalizzatore è contenuto (2-4mol%),**
- **i tempi di reazione sono, in genere, relativamente brevi (< 5 h), e**
- **si usano bassi volumi di solvente (2 mmol/mL di solvente).**

**L'aggiunta di  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  alla miscela di reazione è un fattore essenziale, altrimenti l'acidità cloridrica, rilasciata nella fase di rigenerazione del  $\text{CuCl}[\text{PMDETA}]$ , comprometterebbe l'attività del sistema catalitico!**



### III) Argomento di tesi: ARGET-ATRC in presenza di acido ascorbico: una via verde per la preparazione di $\gamma$ -lattami con minime quantità di rame

Partendo dal presupposto che l'etanolo non è esattamente un solvente universale per le ammidi insature, da noi usate come substrati per le reazioni di ATRC, abbiamo intrapreso lo studio di un sistema di reazione con migliori proprietà solventi, e che potesse sfruttare appieno la possibilità di minimizzare il contenuto in complesso redox, con la tecnica ARGET.





### III) Argomento di tesi:

## ARGET-ATRC in presenza di acido ascorbico: una via verde per la preparazione di $\gamma$ -lattami con minime quantità di rame

**Tabella 5N.** Processo ARGET-ATRP su **1** con il complesso CuCl<sub>2</sub>, effetto della percentuale di AA e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.<sup>1</sup>

n°	CuCl <sub>2</sub> (mol%)	sistema catalitico (w/w%) <sup>3</sup>	sistema catalitico		legante (mol%)	AA (mol%)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mol%)	Conv <sup>5</sup> (%)	25,6 (%)
			(mG) <sup>2</sup>	€ <sup>4</sup>					
1 (N23)	0.5	89.9	4.1	0,013 (22)	PMDETA (0.5)	2.5	5.0	100	99 [95]7 (84:16)
28 (N45)	0.5	89.9	4.1	0,013 (22)	PMDETA (0.5)	2.5	5.0	100	99 [93]7 (86:14)
3 (N46)	0.5	94.6	4.3	1,044 (99)	TPMA (0.5)	2.5	5.0	100	99 [93]7 (84:16)
4 (N48)	0.5	-	-	-	TPMA (0.5)	2.5	-	6	6 (67:33)
58 (N50)	0.5	-	-	-	TPMA (0.5)	2.5	-	2	2 (n.d.)
68 (N51)	0.5	63.6	2.9	1,040 (99)	TPMA (0.5)	1.5	3.0	100	99 [96]7 (85:15)
78 (N53)	0.5	58.9	2.7	0,009 (31)	PMDETA (0.5)	1.5	3.0	100	99 [95]7 (85:15)
88 (N54)	0.5	61.1	2.8	0,108 (94)	TDMAEA (0.5)	1.5	3.0	100	99 [94]7 (83:17)
98 (N55)	0.5	-	-	-	TMEDA (1.0%)	1.5	3.0	97	2 (n.d.)
108 (N56)	0.5	-	-	-	TMEDA (0.5%)	1.5	3.0	15	14 (65:35)
11 (N52)	3.09	-	-	-	PMDETA (3.0)	-	-	73	73 (59:41)
12 (N49)	5.09	108.9	5.0	0,032 (90)	PMDETA (5.0)	-	-	98	98 [94]7 (57:43)

**1)** Tutte le reazioni sono state realizzate su 8 mmol di substrato nello Schlenck grande, con ancoretta a oliva, agitazione a 700 giri, tempo di vuoto di 10', t = 8 h, T = 35 °C e usando, come solvente, 4 mL di AcOEt/EtOH (3/1); **2)** peso globale dei componenti del sistema catalitico; **3)** percentuale del peso del sistema catalitico rispetto alla quantità del substrato; **4)** costo dell'intero sistema catalitico e, in parentesi, l'incidenza percentuale dovuta al legante; **5)** valori GC; **6)** in parentesi il rapporto *cis:trans* (dato GC); **7)** resa in prodotto isolato; **8)** il sistema catalitico è preformato (il tempo di invecchiamento è di 1-2 giorni); **9)** si usa CuCl.



### III) Argomento di tesi:

## ARGET-ATRC in presenza di acido ascorbico: una via verde per la preparazione di $\gamma$ -lattami con minime quantità di rame

Caratteristiche e vantaggi del nuovo processo:

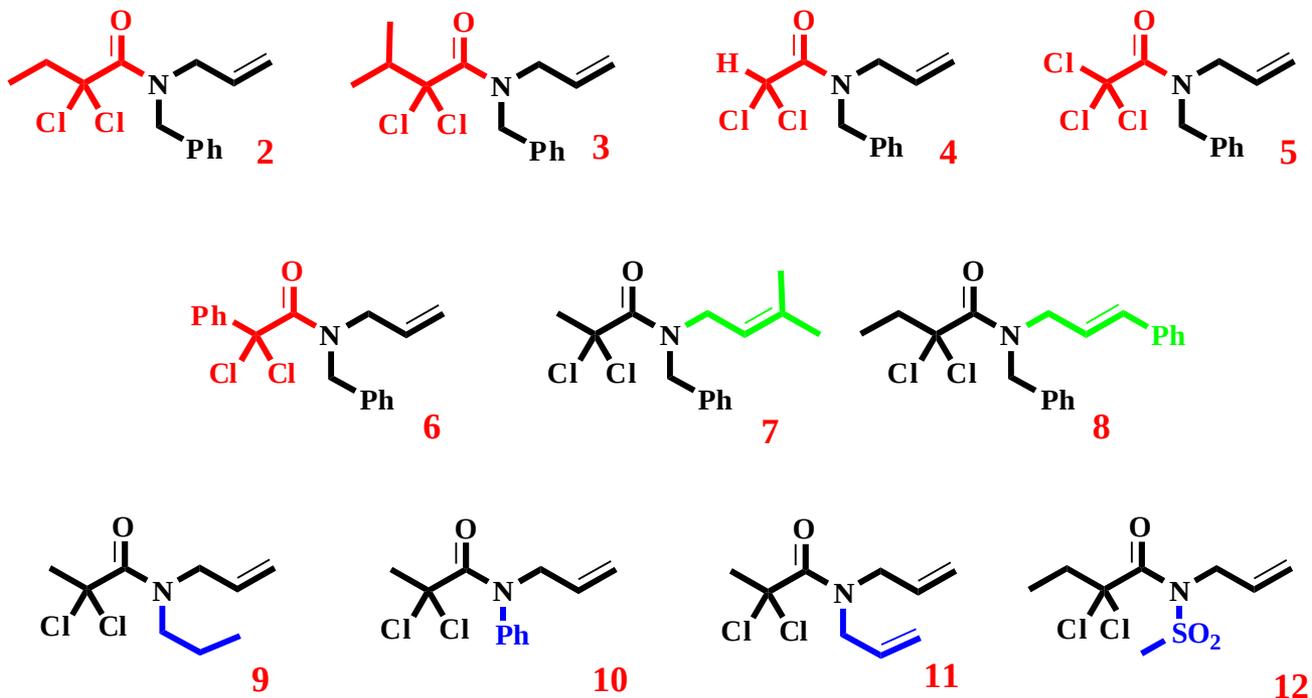
- uso di quantità realmente catalitiche di complesso redox ( $< 1\text{mol}\%$ ),
- possibilità di operare con complessi  $\text{CuCl}_2[\text{legante}]$  (RATRC),
- l'acetato di etile è un biosolvente immiscibile in acqua, che facilita la fase di sviluppo della miscela di reazione, e con migliori caratteristiche solventi dell'etanolo,
- la combinazione acetato di etile/etanolo (3:1) è fondamentale per ottenere le migliori prestazioni dal sistema redox,
- Il legante TPMA è certamente il migliore, tuttavia il risultato che fornisce con un carico di complesso dello 0.5%, in acetato di etile/etanolo (3:1), è equivalente a quello dell'assai meno costoso PMDETA,
- Il TPMA permette di operare al limite di 0.1 mol% di catalizzatore, ma con un drastico peggioramento del rapporto diastereoisomerico, e con tempi di reazione eccessivamente lunghi,
- un aumento di temperatura, anche modesto, con catalizzatore allo 0.1 mol%, evidenzia una degradazione precoce del sistema catalitico.



### III) Argomento di tesi:

## ARGET-ATRC in presenza di acido ascorbico: una via verde per la preparazione di $\gamma$ -lattami con minime quantità di rame

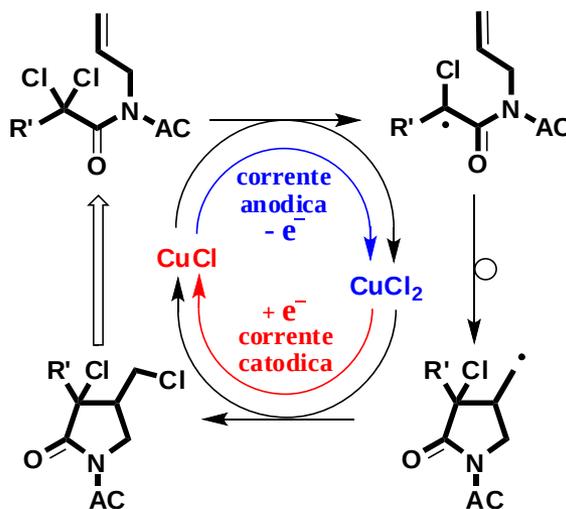
Dopo aver ottimizzato la procedura sull'allilammide **1**, deve essere valutata l'estensione del metodo, per chiarirne la compatibilità con una serie di **residui acilici**, **AC** e **gruppi allilici**.





## IV) Argomento di tesi: ATRC elettrocatalizzata

Una naturale evoluzione del processo ARGET-ATRC è l'ATRC elettrocatalizzata, dove l'azione riducente viene esercitata da una corrente catodica, e non più da un reagente riducente. L'idea di studiare e impiegare questa metodologia è modulata da un recente lavoro di Matyjaszewski sulla ATRP mediata elettrochimicamente.<sup>1</sup>



La reazione utilizza il complesso redox nella sua forma ossidata stabile (RATRC), e può essere condotta a potenziale costante o intermittente. La compartimentazione dei processi anodici evita l'ossidazione del complesso rameoso e l'immissione di contaminanti nell'ambiente di reazione. La novità del processo implica una sua messa a punto dalle fondamenta.