

---

# Metodologie sintetiche ed analitiche in chimica farmaceutica

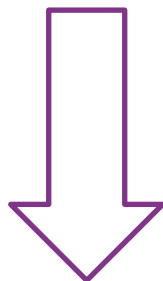
METODI OTTENIMENTO EPC  
(Enantiomerically Pure Compounds)

## **CATALISI ASIMMETRICA**

# OTTENIMENTO EPC

## RISOLUZIONE DI UN RACEMO

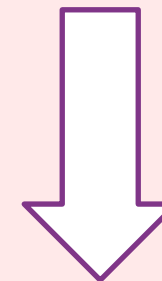
(processo di separazione degli enantiomeri)



- identiche proprietà fisiche
- non possono essere separate con tecniche convenzionali (distillazione, cristallizzazione, etc)

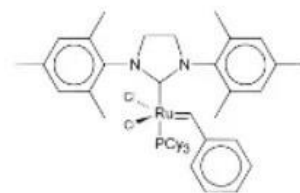
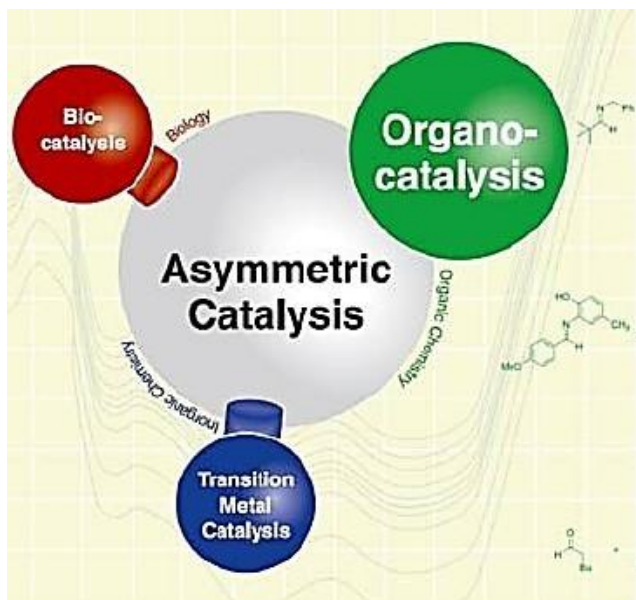
- ✓ RISOLUZIONE CLASSICA
- ✓ RISOLUZIONE CINETICA
- ✓ RISOLUZIONE CINETICA DINAMICA

## SINTESI ASIMMETRICA

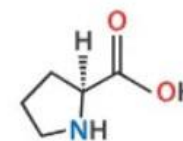


- ✓ AUSILIARI CHIRALI
- ✓ REAGENTI CHIRALI
- ✓ **CATALIZZATORI CHIRALI**

# CATALISI ASIMMETRICA



Complessi metallici



Organocatalizzatori



Enzimi



# CATALISI ASIMMETRICA

## ENZIMI

Catalizzano un gran numero di reazioni biologiche e che presentano un alto grado di specificità ed efficienza.

Elevati eccessi enantiomerici (ee) ottenuti, condizioni blande di reazione e basso impatto ambientale poiché gli enzimi sono biodegradabili e spesso sono ottenuti per semplice fermentazione

## COMPLESSI METALLI TRANSIZIONE

Molti dei processi fondamentali dell'industria chimica sfruttano catalizzatori metallici: è il caso del processo Ziegler-Natta per la produzione di polimeri plastici.

In generale, i catalizzatori metallici sono utilizzati in idrogenazioni, addizioni e ossidazioni per ottenere prodotti come polimeri, pesticidi e principi attivi

## MOLECOLE ORGANICHE

Derivati chirali della prolina, carbeni N-eterociclici, tiouree chirali e acidi di Brønsted. Negli ultimi anni queste molecole hanno guadagnato notevole interesse dimostrando una eccellente selettività in sintesi asimmetrica

# CATALISI ASIMMETRICA

## ENZIMI

Scelta di substrati limitata e per questo vi è una continua ricerca allo scopo di progettare e sintetizzare nuovi enzimi, in modo da sostituire i catalizzatori metallici in molte reazioni asimmetriche.

Tuttavia non è affatto semplice progettare e sintetizzare nuovi enzimi

## COMPLESSI METALLI TRANSIZIONE

Difficile maneggiabilità e smaltimento.

Sensibilità all'ossigeno e all'umidità, motivo per cui richiedono condizioni di assenza di queste due variabili e questo non è sempre di facile attuazione su scala industriale.

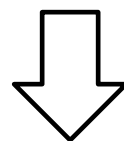
## MOLECOLE ORGANICHE

In continua ottimizzazione per raggiungere prestazioni di sintesi (tempi di reazione, selettività) simili o superiori a quelle di diversi catalizzatori metallici in diversi tipi di reazioni asimmetriche

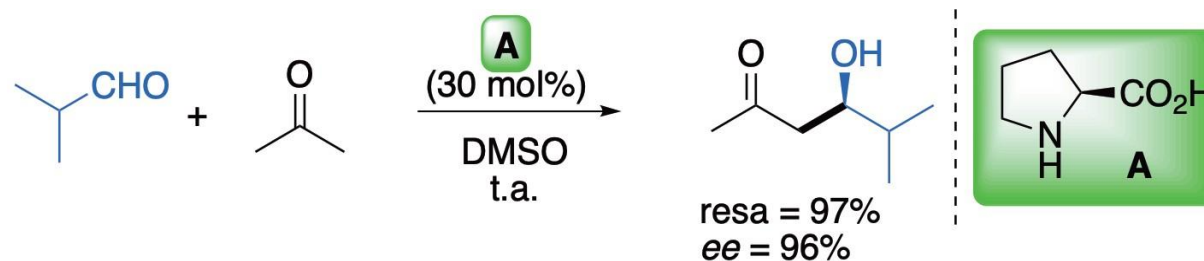
# ORGANOCATALISI

- **MOLECOLE ORGANICHE = ORGANOCATALIZZATORI**

Gli organocatalizzatori hanno diversi vantaggi (soprattutto rispetto anche ai catalizzatori metallici) poiché sono poco costosi, ottenibili su larga scala dal pool naturale, resistenti ad aria e umidità ed esenti da metalli potenzialmente tossici

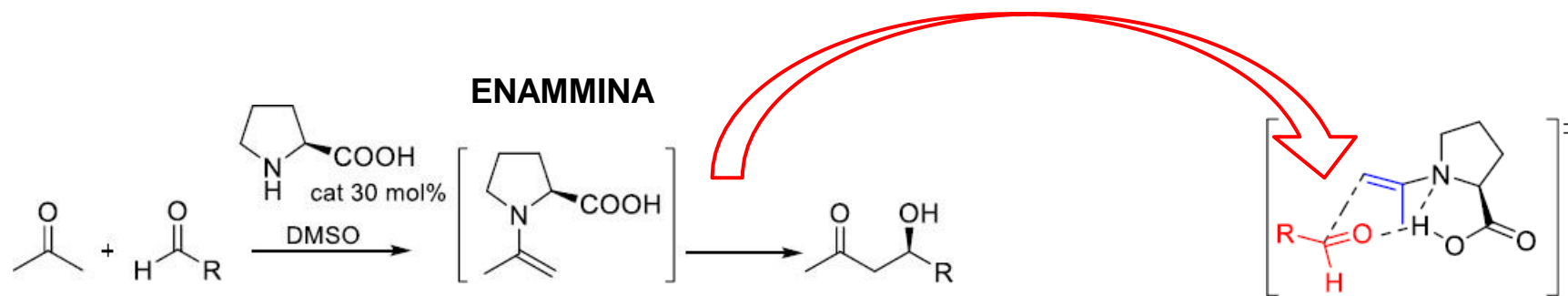


L'organocatalisi è rimasta molto inesplorata fino al 2000 quando List, Lerner e Barbas misero a punto una **condensazione aldolica catalizzata dalla prolina**



# ORGANOCATALISI

## CONDENSAZIONE ALDOLICA CATALIZZATA DALLA PROLINA



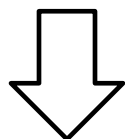
Si instaura un legame idrogeno tra l'ammina secondaria della prolina, il gruppo carbossilico e il gruppo carbonilico dell'aldeide, riuscendo così a direzionare l'attacco nucleofilo in una delle due facce prochirali del carbonile, rendendo la reazione enantioselettiva.

Il meccanismo prevede il passaggio **attraverso uno stato di transizione ciclico a sei termini** in accordo con il modello di Zimmerman - Traxler,

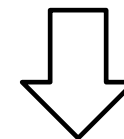
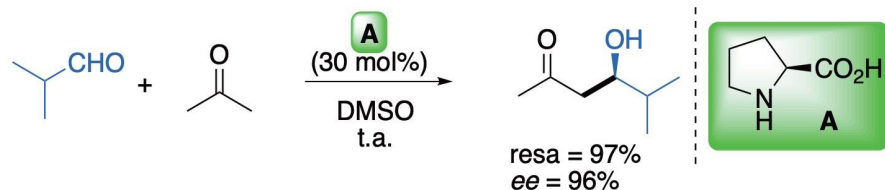
# ORGANOCATALISI

- **MOLECOLE ORGANICHE = ORGANOCATALIZZATORI**

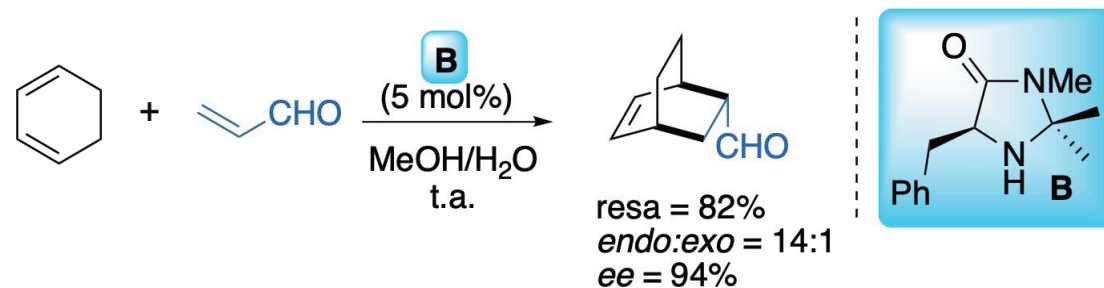
Gli organocatalizzatori hanno diversi vantaggi (soprattutto rispetto anche ai catalizzatori metallici) poiché sono poco costosi, ottenibili su larga scala dal pool naturale, resistenti ad aria e umidità ed esenti da metalli potenzialmente tossici



L'organocatalisi è rimasta molto inesplorata fino al 2000 quando List, Lerner e Barbas misero a punto una **condensazione aldolica catalizzata dalla prolina**

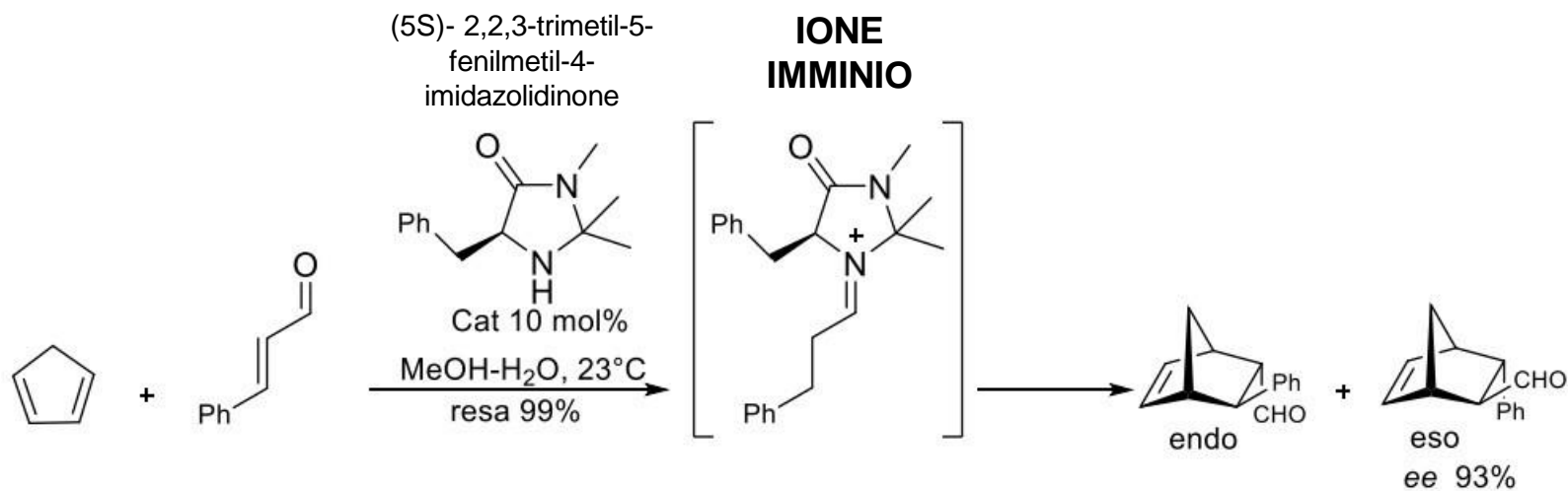


MacMillan, nello stesso periodo, focalizzò i suoi studi su catalizzatori derivati degli amminoacidi, **gli imidazolidinoni**, su **reazione di Diels-Alder**



# ORGANOCATALISI

## DIELS ALDER CATALIZZATA DA IMIDAZOLIDINONI



Il meccanismo di reazione prevede la formazione di uno ione imminio come intermedio

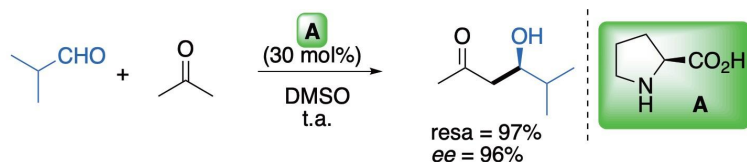
L'imidazolidinone direziona l'attacco mediante ingombro sterico e non attraverso la formazione di legami a idrogeno

# ORGANOCATALISI

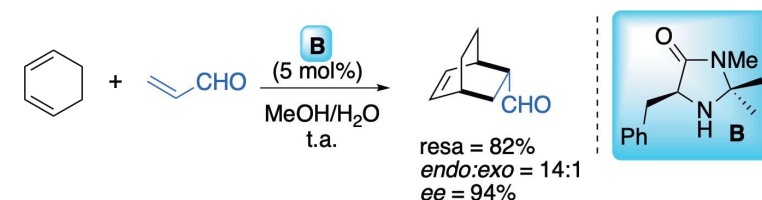
- **MOLECOLE ORGANICHE = ORGANOCATALIZZATORI**

Gli organocatalizzatori hanno diversi vantaggi (soprattutto rispetto anche ai catalizzatori metallici) poiché sono poco costosi, ottenibili su larga scala dal pool naturale, resistenti ad aria e umidità ed esenti da metalli potenzialmente tossici

L'organocatalisi è rimasta molto inesplorata fino al 2000 quando **List**, Lerner e Barbas misero a punto una condensazione aldolica catalizzata dalla prolina



**MacMillan**, nello stesso periodo, focalizzò i suoi studi su catalizzatori derivati degli amminoiacidi, gli imidazolidinoni, su reazione di Diels-Alder



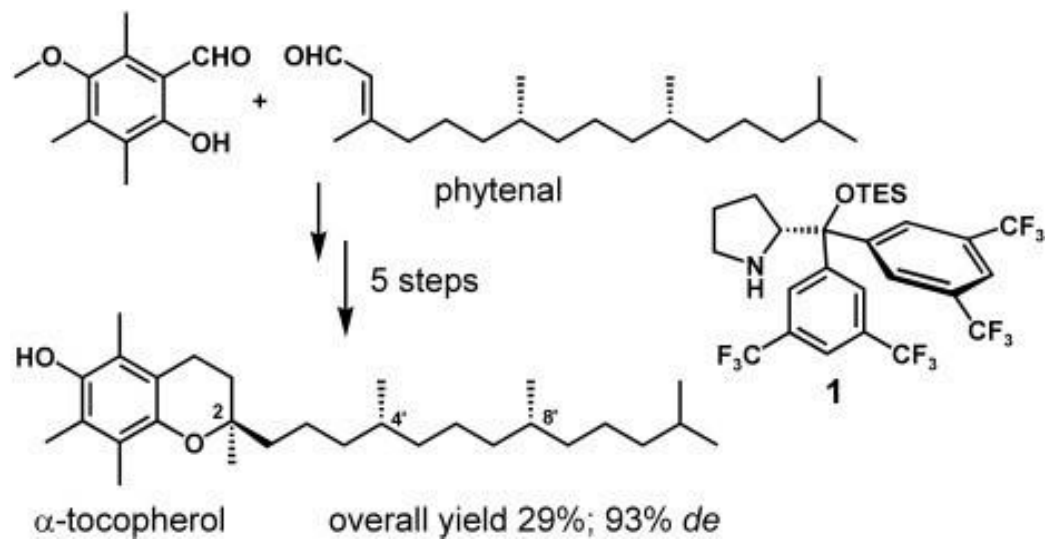
**Nel 2021 è stato assegnato il premio Nobel per la chimica ai due chimici Benjamin List e David MacMillan “per lo sviluppo dell’organocatalisi asimmetrica”**

Secondo il comitato che ha valutato l’assegnazione, questo particolare tipo di catalisi è stato importante perché “ha avuto un grande impatto sulla ricerca farmaceutica e ha reso la chimica più verde”

# ORGANOCATALISI

- **IMIDAZOLIDINONI**

Sintesi della **vitamina E** con uno dei catalizzatori studiati da MacMillan

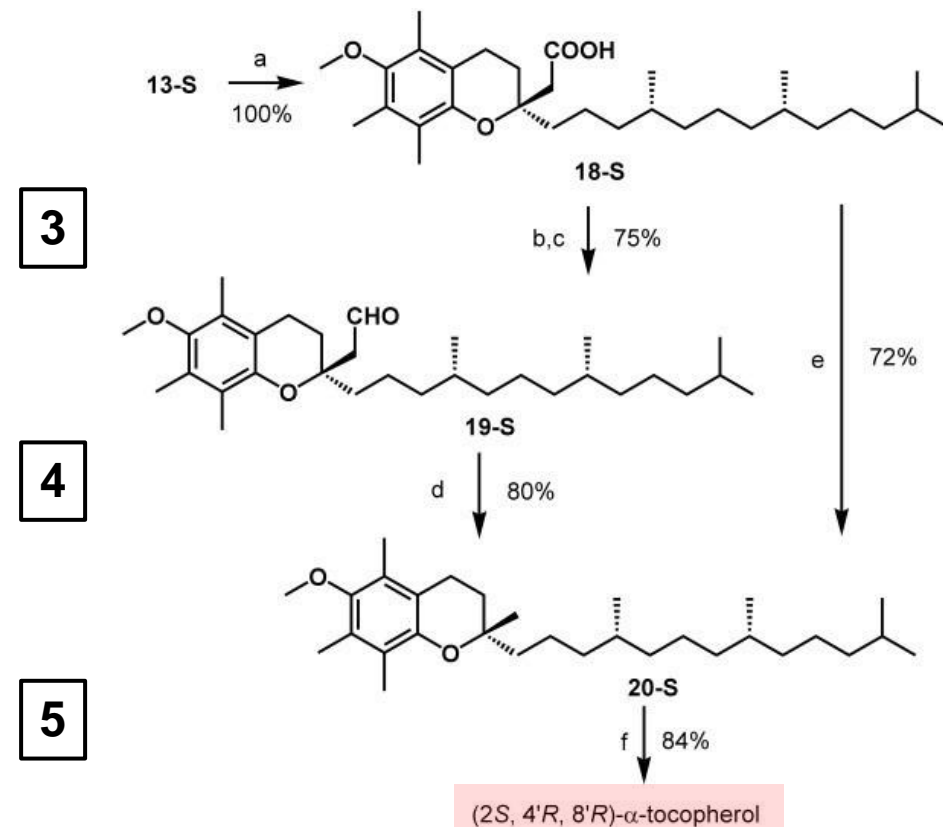
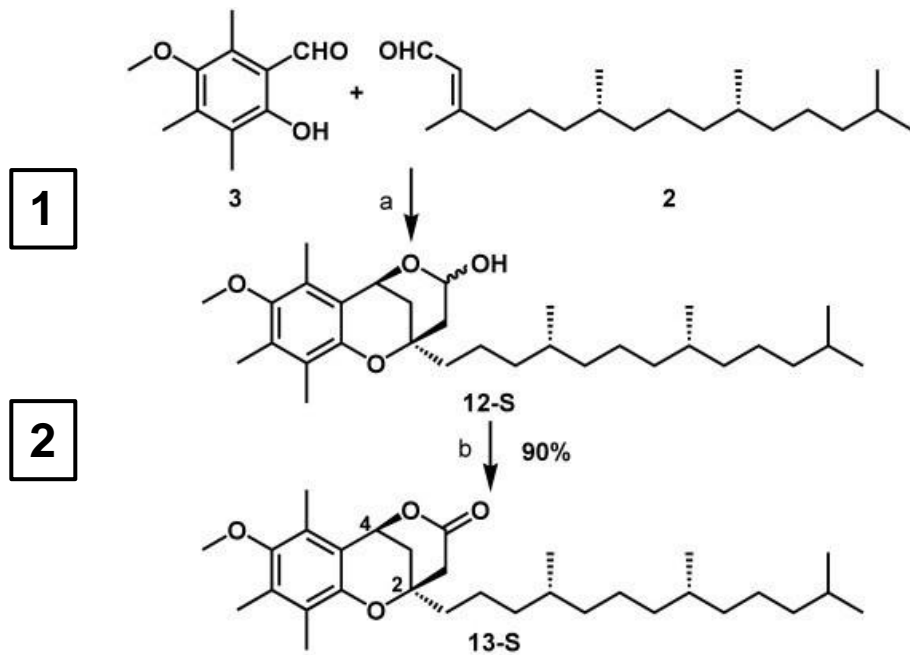




# ORGANOCATALISI

## • IMIDAZOLIDINONI

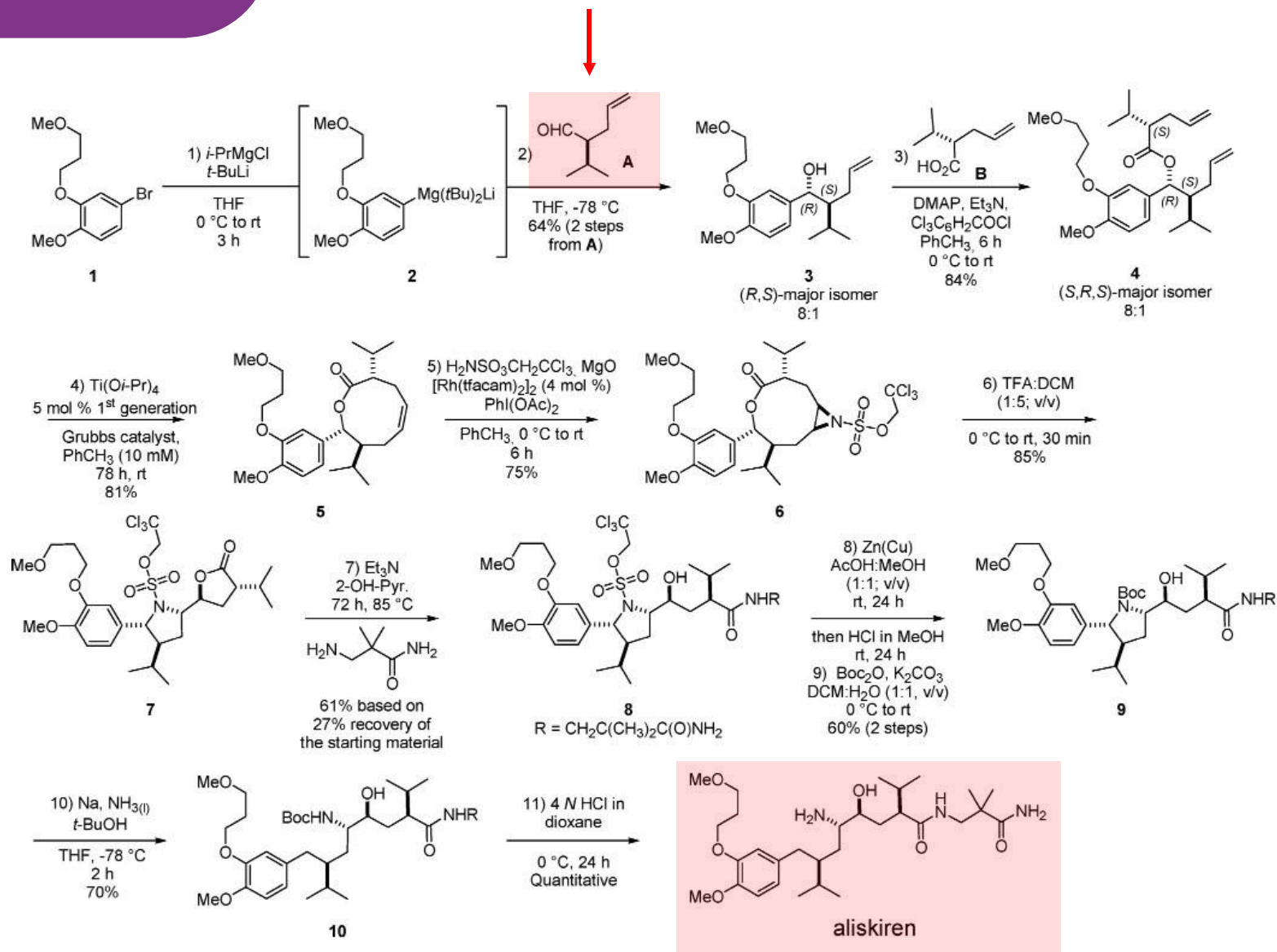
Sintesi della **vitamina E** con uno dei catalizzatori studiati da MacMillan



# ORGANOCATALISI

## • IMIDAZOLIDINONI

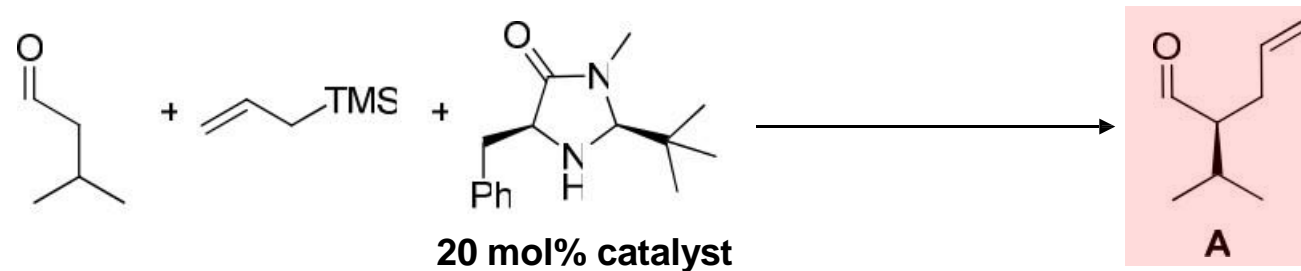
Sintesi del **Aliskirene** un **farmaco ipertensivo molto diffuso** e commercializzato nel 2007 da Novartis come **Rasilez**



# ORGANOCATALISI

- IMIDAZOLIDINONI**

Sintesi del **Aliskirene** un **farmaco ipertensivo molto diffuso** e commercializzato nel 2007 da Novartis come **Rasilez**

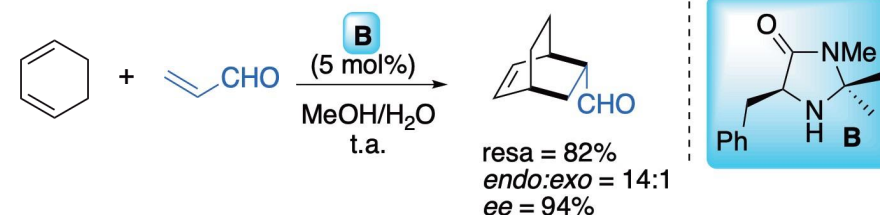
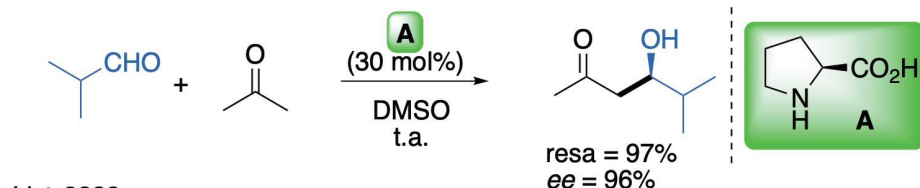


# ORGANOCATALISI

I lavori di List e MacMillan costituiscono la base per due nuovi modi catalitici di **attivazione** dei **composti carbonilici**



Entrambi questi metodi di attivazione sono basati su intermedi generati dalla **condensazione di ammine chirali cicliche sul gruppo carbonilico**



# ORGANOCATALISI

I lavori di List e MacMillan costituiscono la base per due nuovi modi catalitici di attivazione dei **composti carbonilici**



**I metodi di attivazione sono il cuore di tutti i processi catalitici**

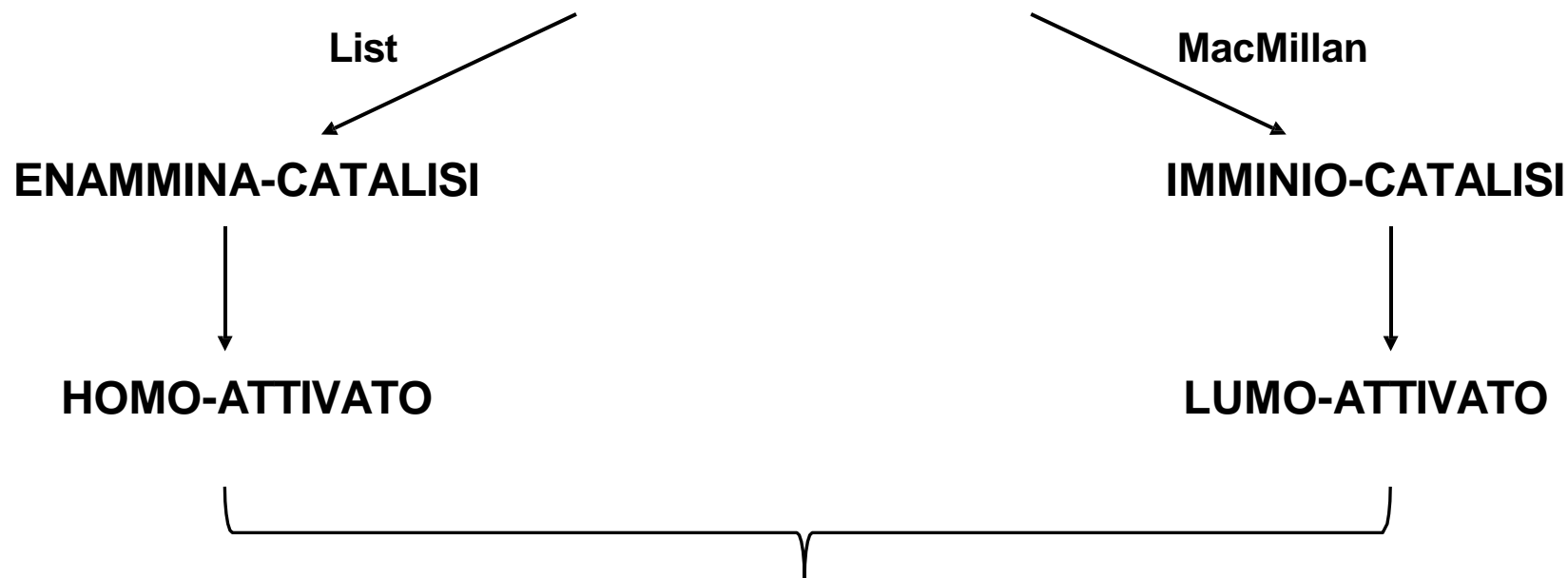
In entrambe le tipologie di organocatalisi intervengono **interazioni di tipo covalente fra substrato e catalizzatore**, mimando quelle che sono le trasformazioni mediate dagli acidi di Lewis, in cui **l'intermedio reattivo** a seconda dei casi può essere

**HOMO-attivato** (Highest Occupied Molecular Orbital)

oppure **LUMO-attivato** (Lowest Occupied Molecular Orbital)

# ORGANOCATALISI

I lavori di List e MacMillan costituiscono la base per due nuovi modi catalitici di attivazione dei **composti carbonilici**



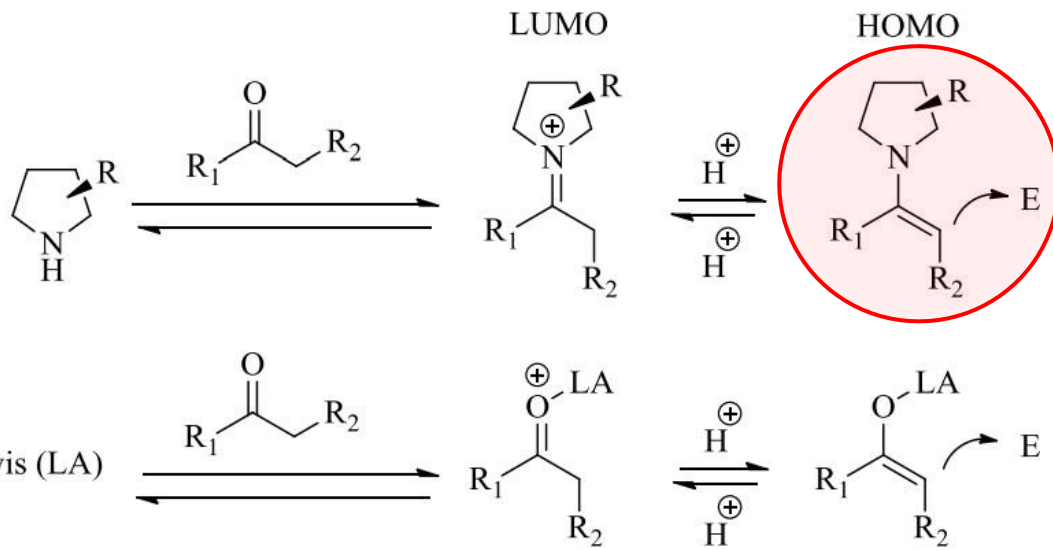
L'amminocatalisi asimmetrica permette la sintesi enantioselettiva di un ampio range di composti carbonilici funzionalizzati

# ORGANOCATALISI

## ENAMMINA-CATALISI



## HOMO-ATTIVATO



## IMMINIO-CATALISI

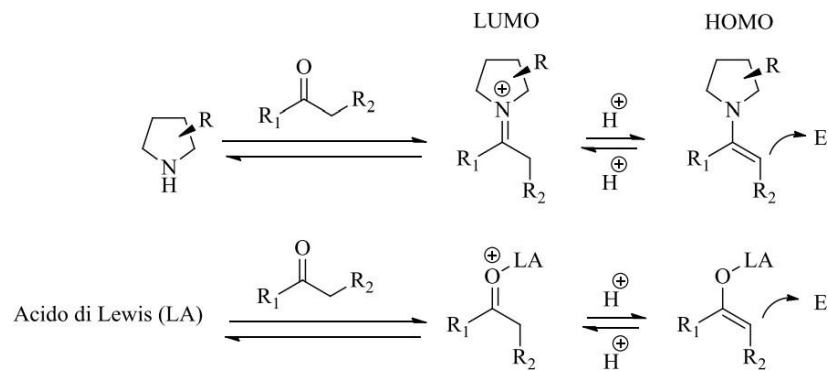


## LUMO-ATTIVATO

# ORGANOCATALISI

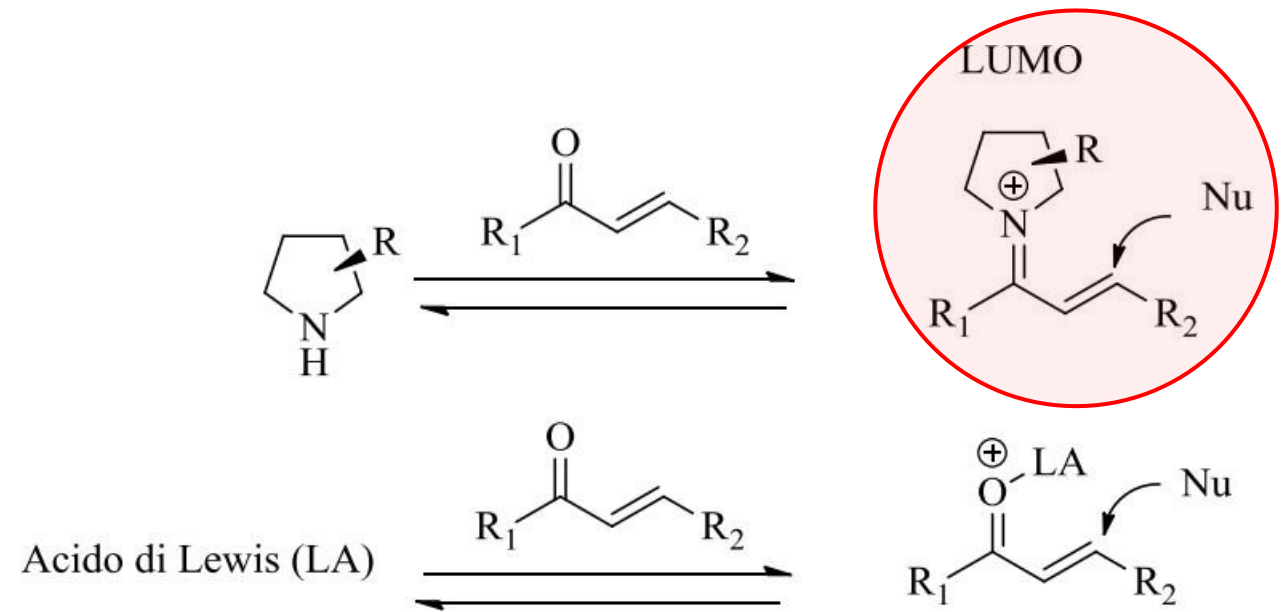
## ENAMMINA-CATALISI

### HOMO-ATTIVATO



## IMMINIO-CATALISI

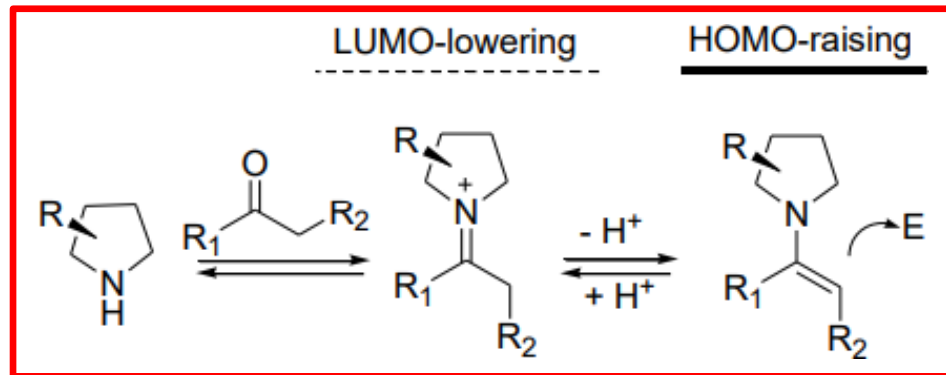
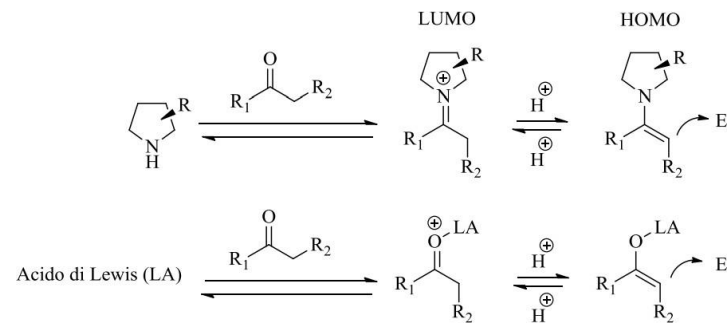
### LUMO-ATTIVATO



# ORGANOCATALISI

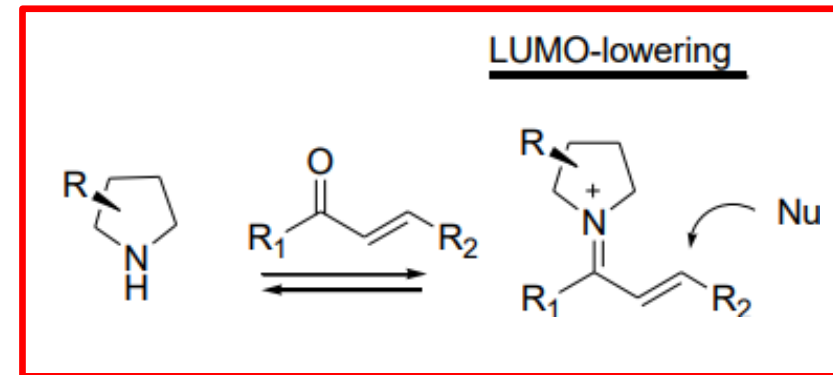
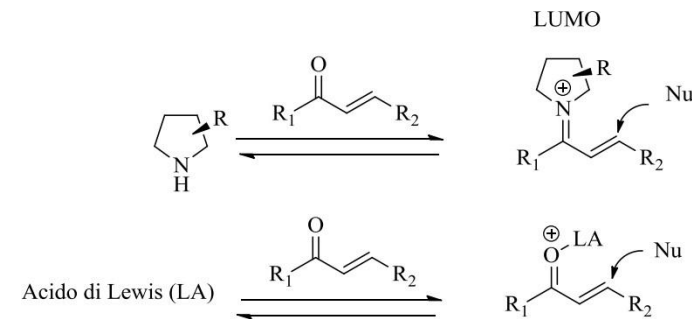
## ENAMMINA-CATALISI

### HOMO-ATTIVATO



## IMMINIO-CATALISI

### LUMO-ATTIVATO



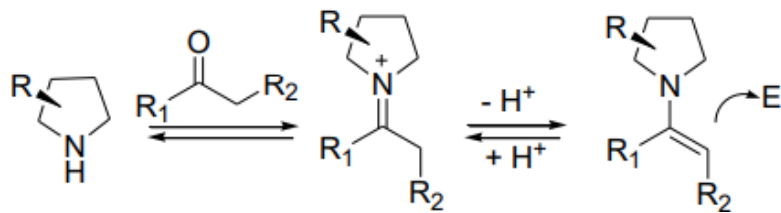
# ORGANOCATALISI

## ENAMMINA-CATALISI

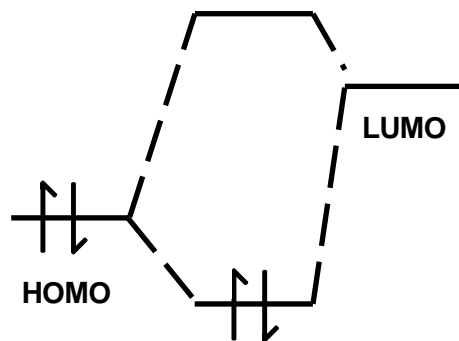
### HOMO-ATTIVATO

LUMO-lowering

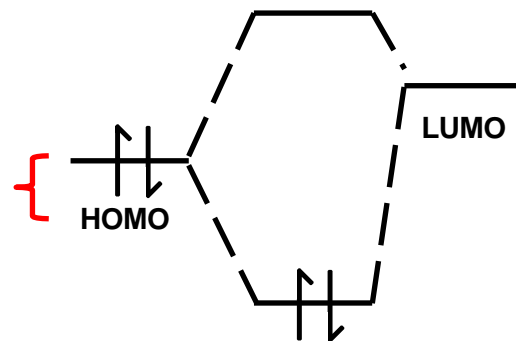
HOMO-raising



NO HOMO-RAISING CATALISI



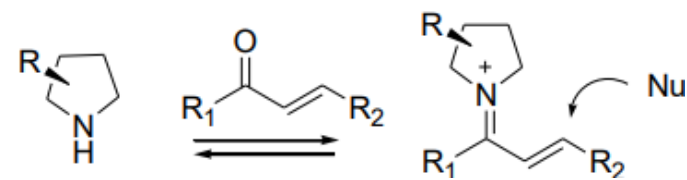
HOMO-RAISING CATALISI



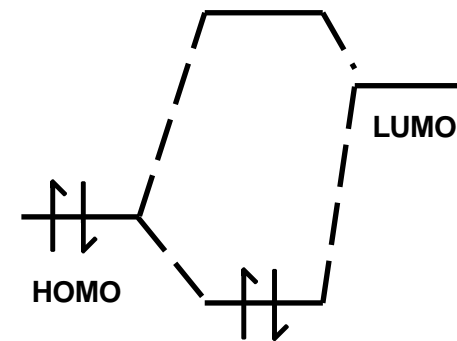
## IMMINIO-CATALISI

### LUMO-ATTIVATO

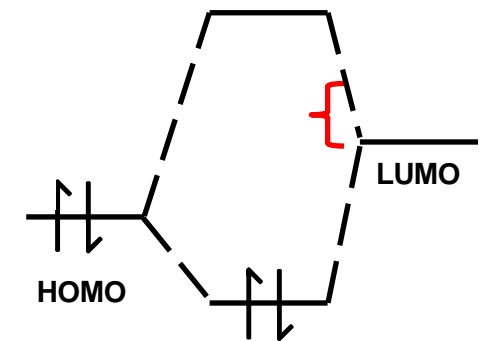
LUMO-lowering



NO LUMO-LOWERING CATALISI



LUMO-LOWERING CATALISI



# ORGANOCATALISI

## ENAMMINA-CATALISI



### HOMO-ATTIVATO

Tramite l'attivazione HOMO-raising è possibile la funzionalizzazione in  $\alpha$  di aldeidi e chetoni con diversi elettrofili

## IMMINIO-CATALISI

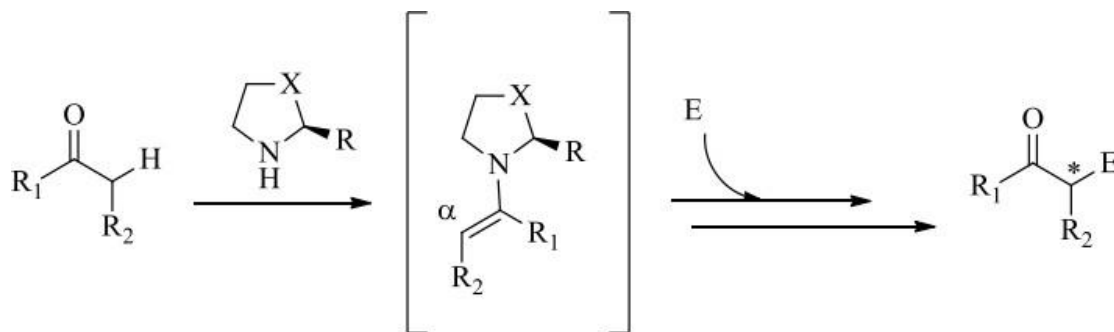


### LUMO-ATTIVATO

La catalisi via ione imminio (LUMO-lowering approach) permette l'attacco asimmetrico in  $\beta$  con nucleofili ad aldeidi e chetoni insaturi

# ORGANOCATALISI

- **Modo di attivazione via ENAMMINA**

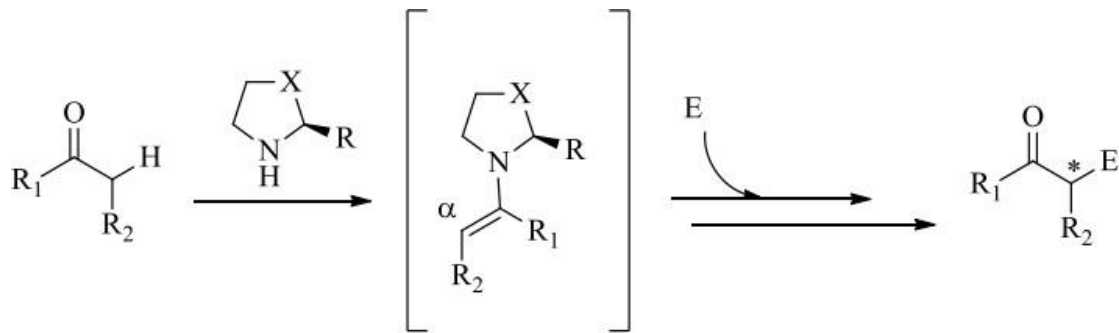


**Catalisi via enammina:  
α-funzionalizzazione diretta di sistemi carbonilici**

**Nel caso di sistemi π isolati**, l'abbassamento dell'energia del LUMO aumenta l'acidità del protone in α, la quale induce una veloce deprotonazione portando alla generazione di un'enammina, (HOMO-activation)

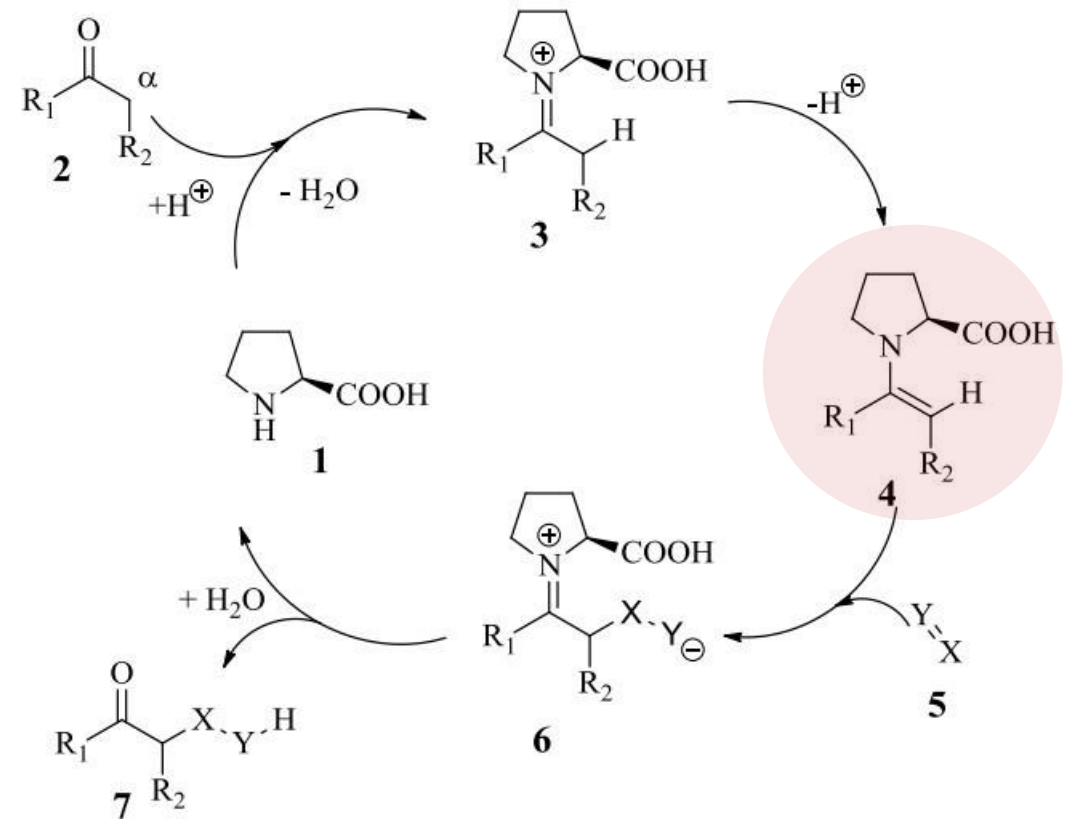
# ORGANOCATALISI

- **Modo di attivazione via ENAMMINA**



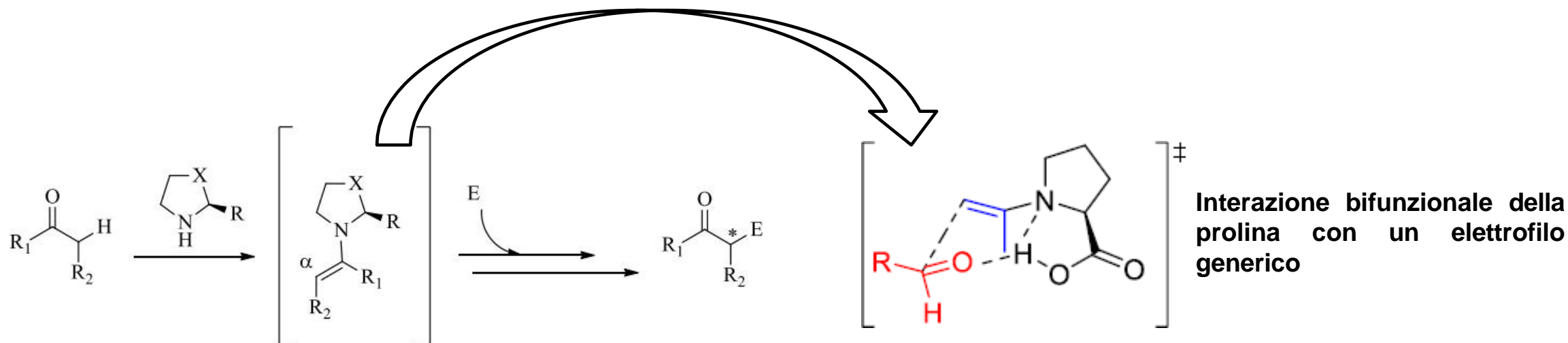
**Catalisi via enammina:  
α-funzionalizzazione diretta di sistemi carbonilici**

## Ciclo organocatalitico via enammina



# ORGANOCATALISI

- Modo di attivazione via **ENAMMINA**

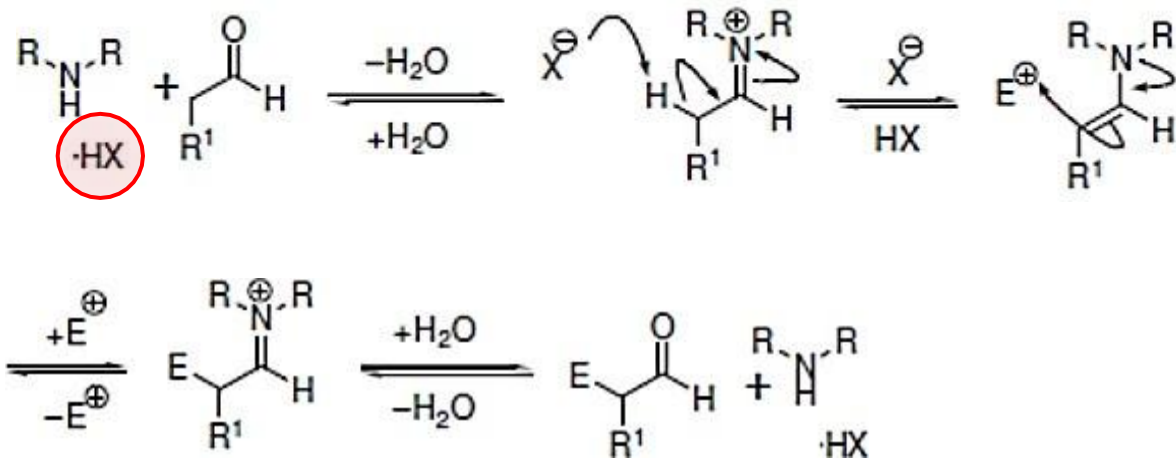


**Catalisi via enammina:  
α-funzionalizzazione diretta di sistemi carbonilici**

Meccanicisticamente la reazione è meglio descritta considerando la prolina come un catalizzatore bifunzionale in grado cioè di formare simultaneamente, oltre all'enammina reattiva, un **ponte a idrogeno** con l'elettrofilo, **garantendo una rigidità strutturale che permette un'elevatissima discriminazione facciale**

# ORGANOCATALISI

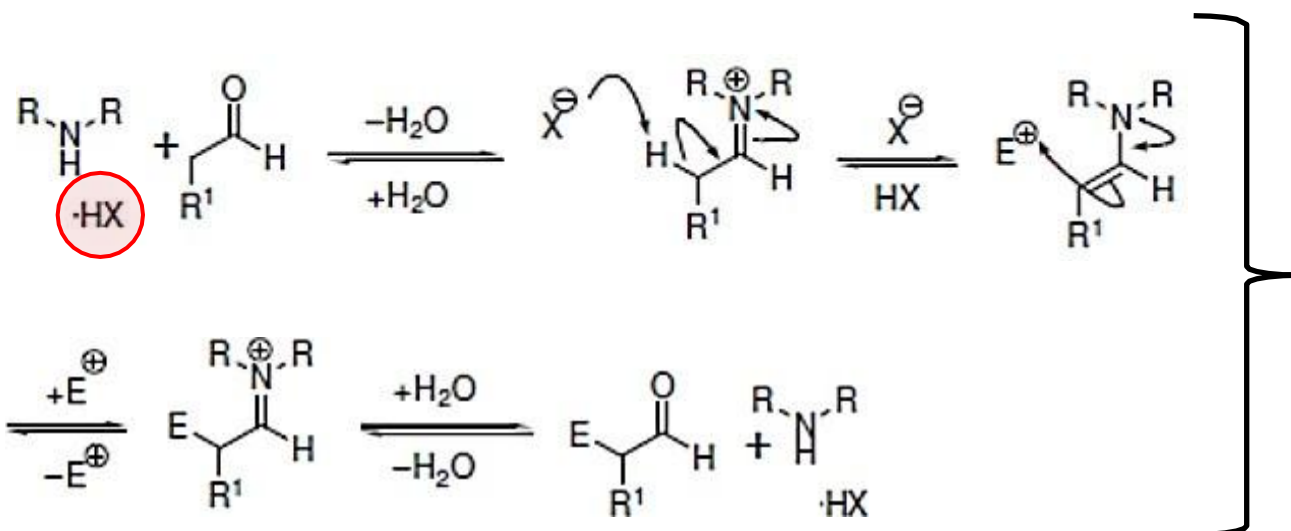
- Modo di attivazione **via ENAMMINA** → RUOLO co-catalizzatore (*ammina secondaria bifunzionale*)



Il ruolo del co-catalizzatore acido nella catalisi via enammina, stabilizzando le specie intermedie del substrato

# ORGANOCATALISI

- Modo di attivazione **via ENAMMINA** → **RUOLO co-catalizzatore (ammina secondaria bifunzionale)**



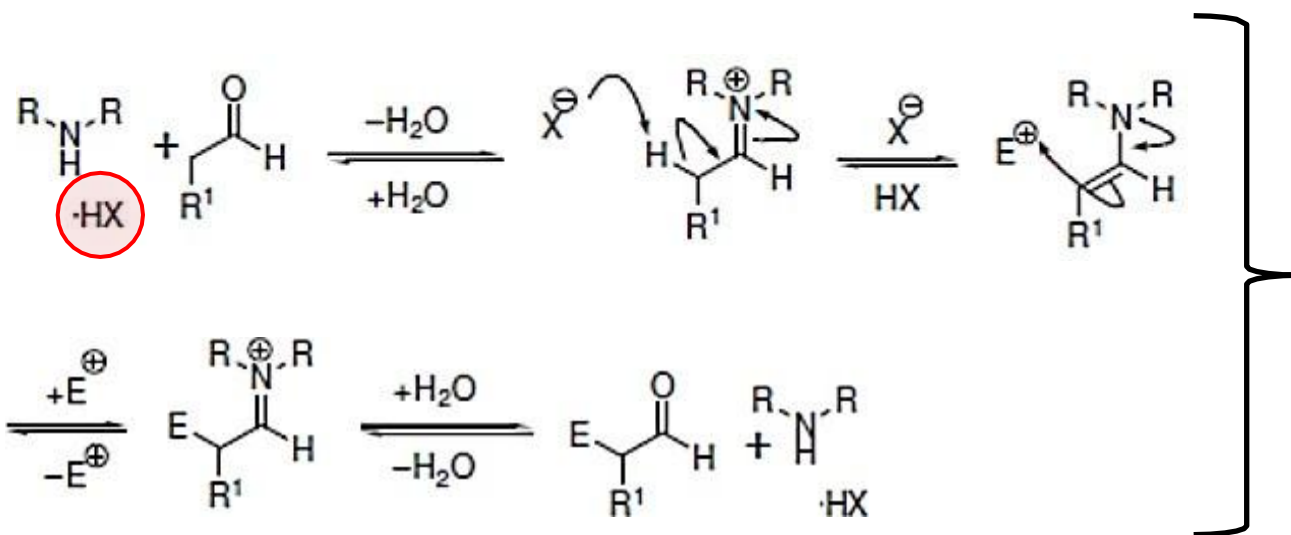
Il ruolo del co-catalizzatore acido nella catalisi via enamina, stabilizzando le specie intermedie del substrato

Può svolgere un ruolo importante anche nell'attivazione dell'elettrofilo, in quanto esso risulta libero in seguito alla formazione dell'enamina.

La frazione acida (HX) vicino all'enamina può permettere di dirigere l'elettrofilo tramite legami idrogeno o con interazioni elettrostatiche

# ORGANOCATALISI

- Modo di attivazione **via ENAMMINA** → **RUOLO co-catalizzatore (ammina secondaria bifunzionale)**



Il ruolo del co-catalizzatore acido nella catalisi via enamina, stabilizzando le specie intermedie del substrato

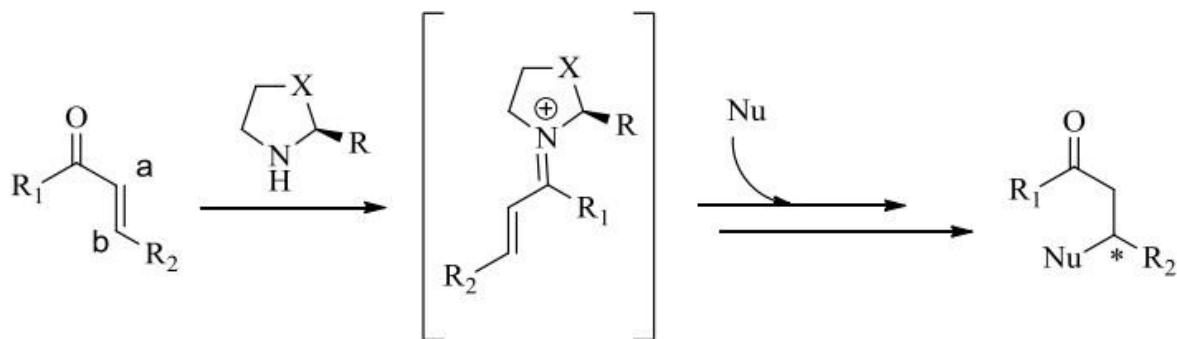
Può svolgere un ruolo importante anche nell'attivazione dell'elettrofilo, in quanto esso risulta libero in seguito alla formazione dell'enamina.

La frazione acida (HX) vicino all'enamina può permettere di dirigere l'elettrofilo tramite legami idrogeno o con interazioni elettrostatiche

Per questo motivo, la maggior parte di questi catalizzatori **incorpora**, nella stessa struttura, **sia l'ammina che la funzione acida**

# ORGANOCATALISI

- **Modo di attivazione via IONE IMMINIO**

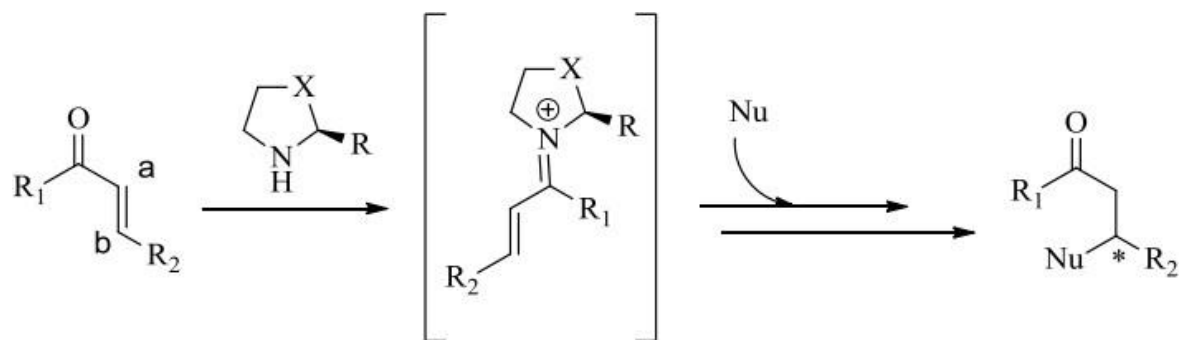


**Catalisi via ione imminio:  
 $\beta$ -funzionalizzazione diretta di sistemi carbonilici**

**Per sistemi  $\pi$ -coniugati**, la ridistribuzione elettronica indotta dagli intermedi imminici, facilita le addizioni nucleofile, (LUMO-activation)

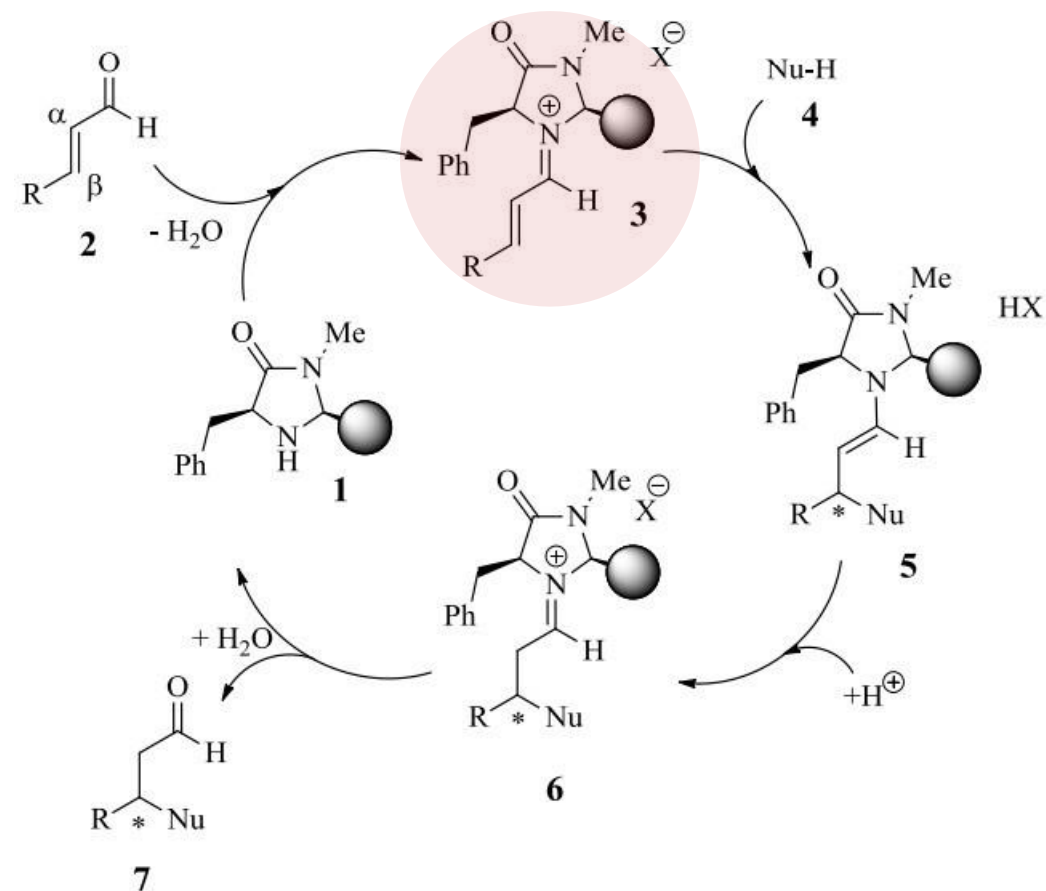
# ORGANOCATALISI

- **Modo di attivazione via IONE IMMINIO**



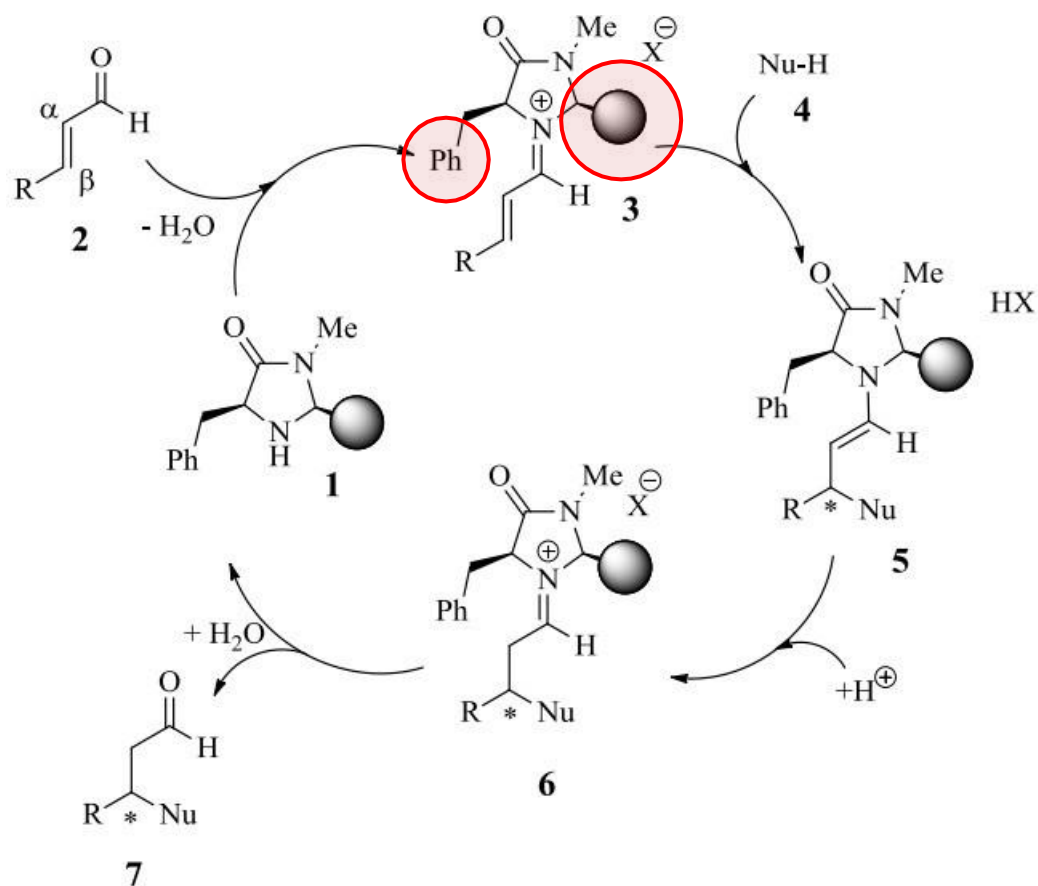
**Catalisi via ione imminio:  
 $\beta$ -funzionalizzazione diretta di sistemi carbonilici**

## Ciclo organocatalitico via ione imminio



# ORGANOCATALISI

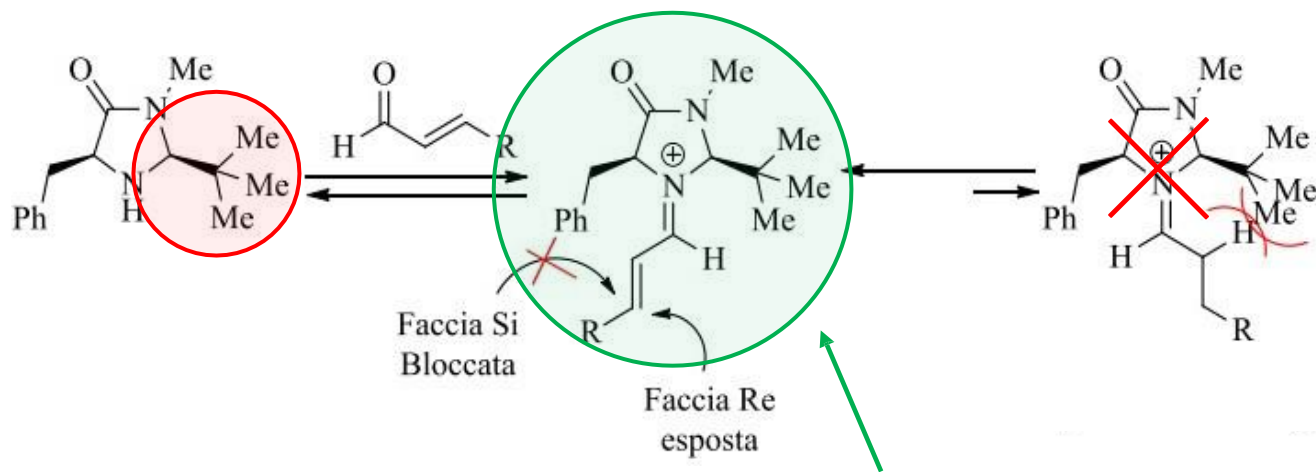
- **Modo di attivazione via IONE IMMINIO**



**Il controllo stereochimico** è regolato sia dalla **presenza dell'ingombro sterico (R centro chirale)**, sia della **configurazione del gruppo benzilico** presente sull'anello dell'imidazolidinone.

# ORGANOCATALISI

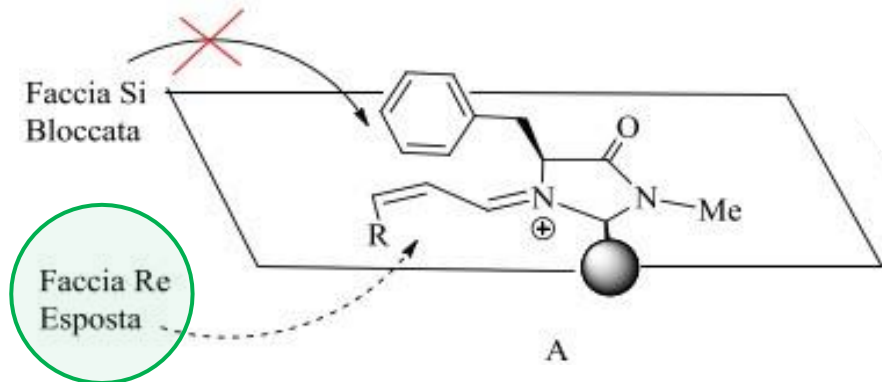
- Modo di attivazione via **IONE IMMINIO**



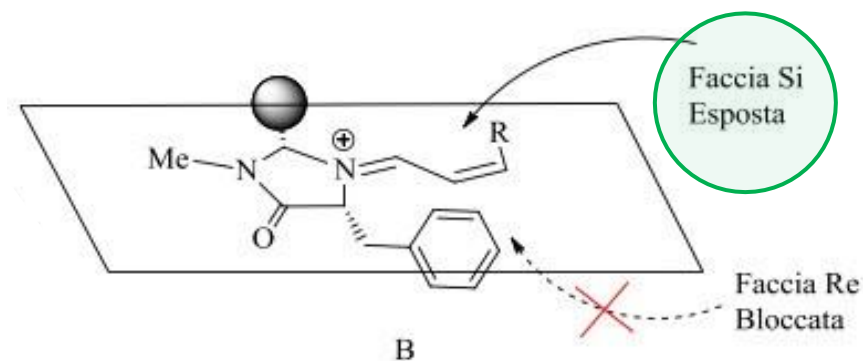
**L'ingombro sterico**, di solito rappresentato da un gruppo tert-butilico, obbliga la struttura a disporsi in una determinata conformazione

# ORGANOCATALISI

- Modo di attivazione via **IONE IMMINIO**



Il **gruppo benzilico** scherma la faccia *Si* consentendo l'attacco del nucleofilo solo sotto il piano della molecola, la faccia *Re*

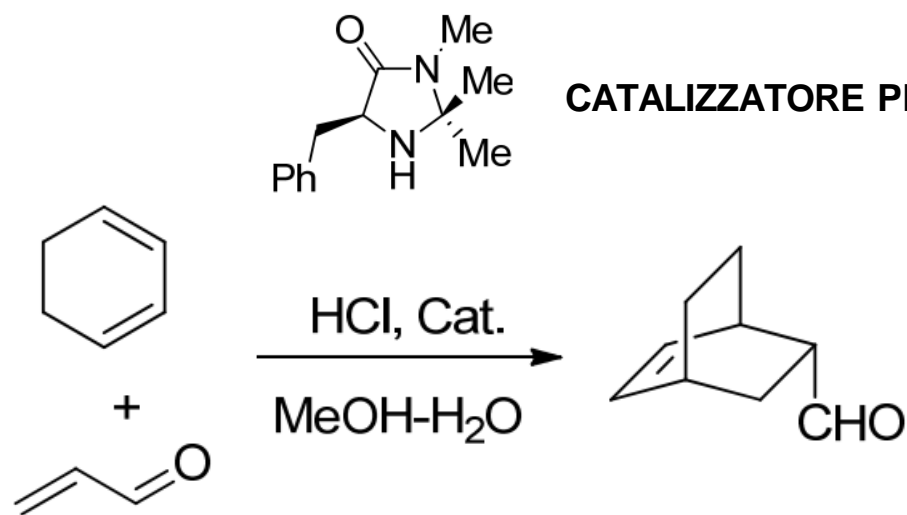


Contrariamente, **se viene utilizzato l'enantiomero dell' imidazolidinone**, il gruppo benzilico scherma la faccia opposta che in questo caso sarà quella *Re*, mentre la faccia *Si* sarà può subire l'attacco da parte del nucleofilo

# ORGANOCATALISI

- **Modo di attivazione** via **IONE IMMINIO**

Una delle prime reazioni che sfrutta questo meccanismo è stata descritta agli inizi del 2000 dal gruppo di ricerca del Professor MacMillan



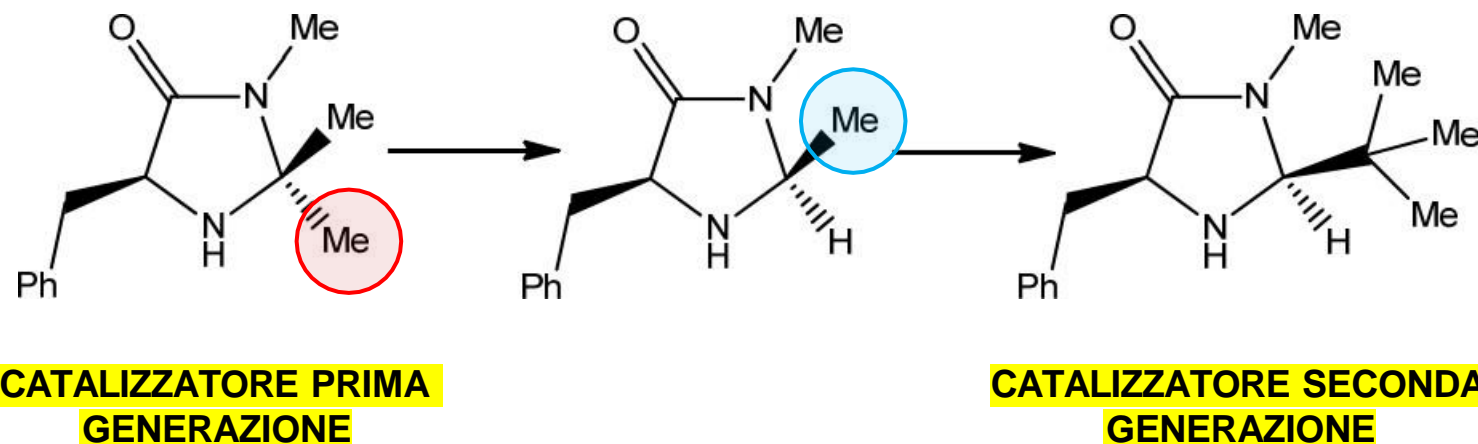
Reazione di Diels-Alder tra aldeidi  $\alpha$ - $\beta$  insature e vari dieni, catalizzata da imidazolidinoni.

Questa reazione ha rappresentato una pietra miliare per l'amminocatalisi asimmetrica, introducendo il concetto della catalisi via ione imminio, che successivamente è diventata la piattaforma per lo sviluppo di una serie di trasformazioni asimmetriche che coinvolgono svariati composti carbonilici insaturi

# ORGANOCATALISI

- **Modo di attivazione** via **IONE IMMINIO**

Una delle prime reazioni che sfrutta questo meccanismo è stata descritta agli inizi del 2000 dal gruppo di ricerca del Professor MacMillan

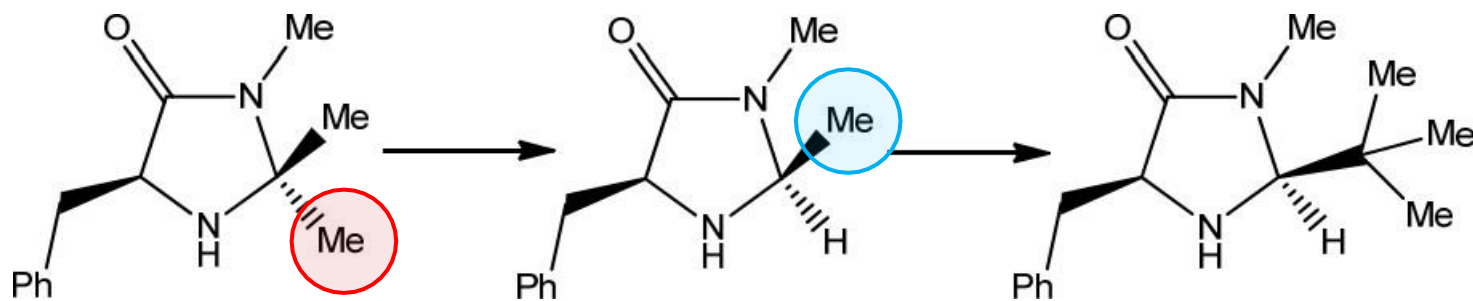


1. È stato teorizzato che la sostituzione del **trans-metil** gruppo con un atomo di idrogeno **ridurrebbe l'ingombro sterico nei confronti del doppietto solitario di elettroni dell'atomo di azoto**
2. Allo stesso tempo, la sostituzione del gruppo **cis-metile** con un **sostituente più ingombrante**, come ad esempio il gruppo tert-butilico, consente un **maggiore controllo sulla geometria dello ione imminio**, favorendo, inoltre, un'efficace schermatura a una delle facce dello ione

# ORGANOCATALISI

- **Modo di attivazione** via **IONE IMMINIO**

Una delle prime reazioni che sfrutta questo meccanismo è stata descritta agli inizi del 2000 dal gruppo di ricerca del Professor MacMillan



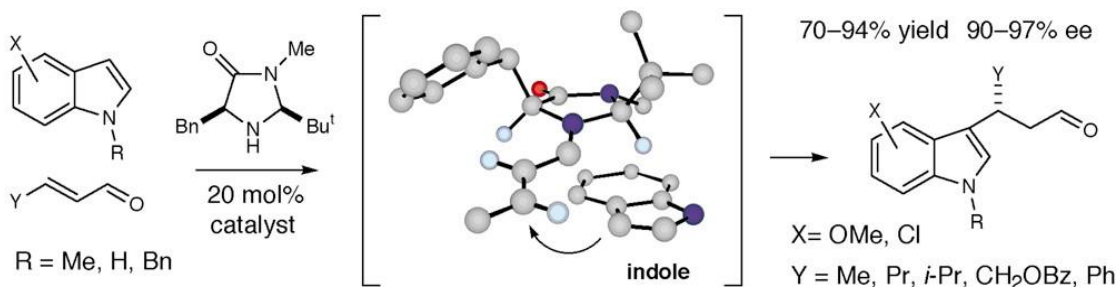
**CATALIZZATORE PRIMA  
GENERAZIONE**

**CATALIZZATORE SECONDA  
GENERAZIONE**

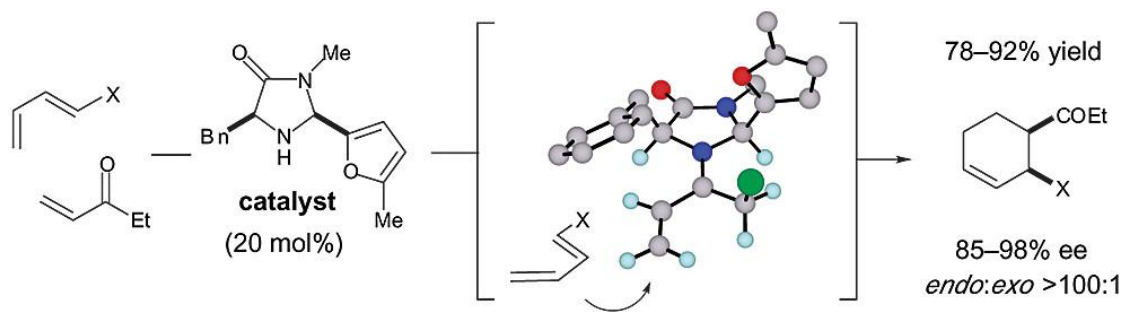
Questa classe di catalizzatori è stata applicata con successo per la catalisi di una **vasta gamma di reazioni asimmetriche di aldeidi insature**, tra cui **cicloaddizioni**, **addizioni coniugate**, **eossidazioni** e **idrogenazioni**

# ORGANOCATALISTI

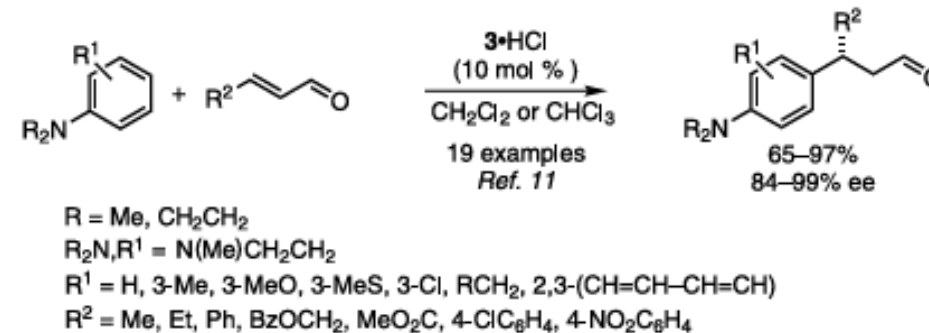
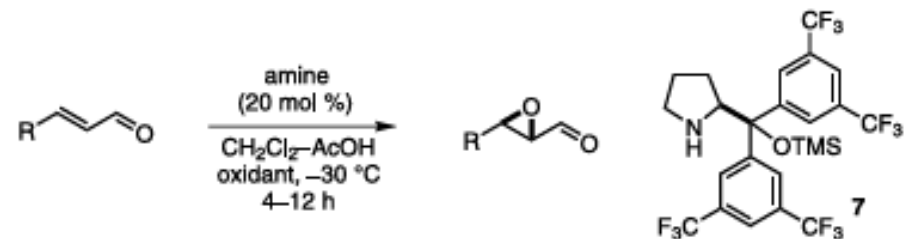
- **Modo di attivazione via IONE IMMINIO**



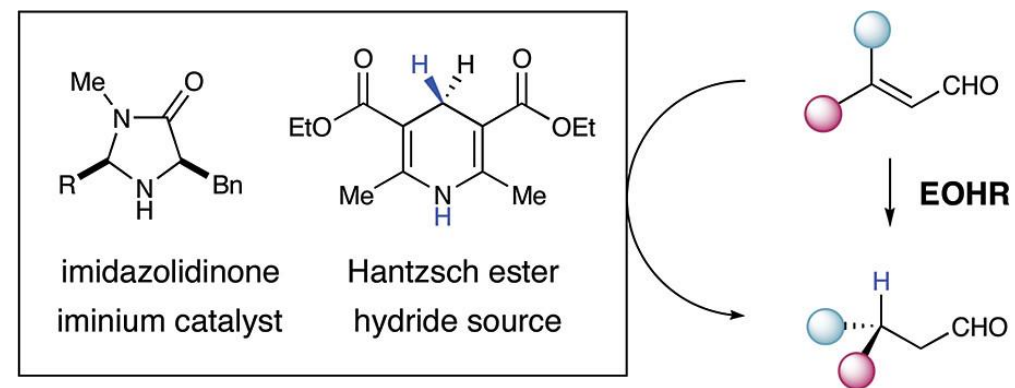
J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1172



A.B. Northrup, D.W.C MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 2458



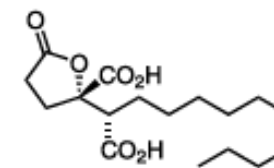
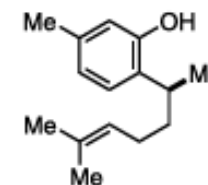
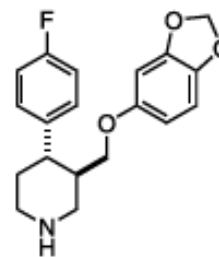
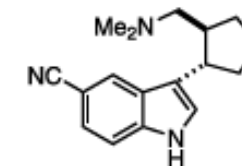
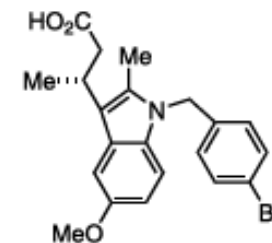
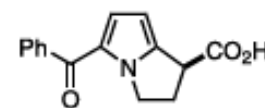
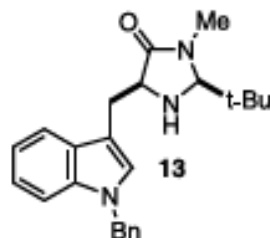
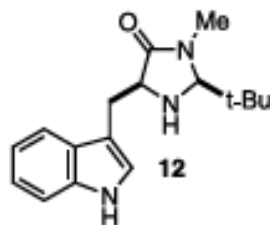
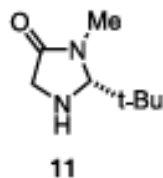
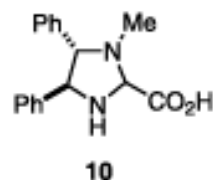
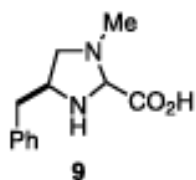
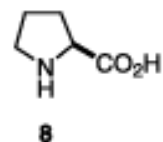
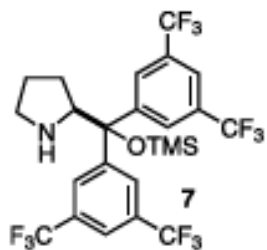
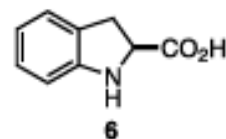
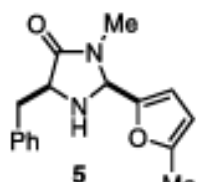
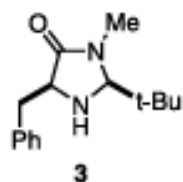
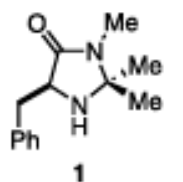
G. Lelais, D.W.C. MacMillan, *Aldrichimica Acta*, **2006**, 39, 79



S.G. Ouellet, J.B. Tuttle, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 32

# ORGANOCATALISI

- Modo di attivazione via **IONE IMMINIO**



# ORGANOCATALISI

- **Modo di attivazione** via **IONE IMMINIO**
  - I notevoli progressi raggiunti nei processi catalitici con **ammine chirali secondarie** hanno trasformato questa metodologia in uno strumento sintetico potente e consolidato per la **funzionalizzazione chemio- ed enantioselettiva delle aldeidi**



**E PER I CHETONI?**

# ORGANOCATALISI

- **Modo di attivazione** via **IONE IMMINIO**

- I notevoli progressi raggiunti nei processi catalitici con **ammine chirali secondarie** hanno trasformato questa metodologia in uno strumento sintetico potente e consolidato per la **funzionalizzazione chemio- ed enantioselettiva delle aldeidi**

**E PER I CHETONI?**

La  $\beta$ -funzionalizzazione asimmetrica di **chetoni insaturi** attraverso l'attivazione dello ione imminio **mostra velocità di reazioni piuttosto lente con ammine chirali secondarie**

# ORGANOCATALISI

- **Modo di attivazione** via **IONE IMMINIO**

- I notevoli progressi raggiunti nei processi catalitici con **ammine chirali secondarie** hanno trasformato questa metodologia in uno strumento sintetico potente e consolidato per la **funzionalizzazione chemio- ed enantioselettiva delle aldeidi**

Tra le ammine primarie, hanno trovato largo utilizzo i derivati dalla cincona

Le **ammine chirali primarie** si sono rivelate particolarmente **efficaci**, rispetto alle ammine secondarie, **nell'attivazione via ione imminio di chetoni  $\alpha,\beta$ -insaturi**.

Infatti l'attivazione di chetoni risulta particolarmente complicata da parte di ammine secondarie a causa del loro ingombro sterico

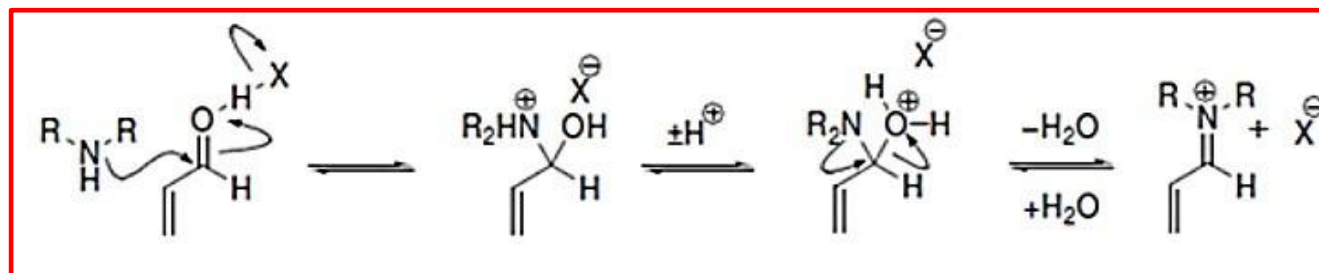
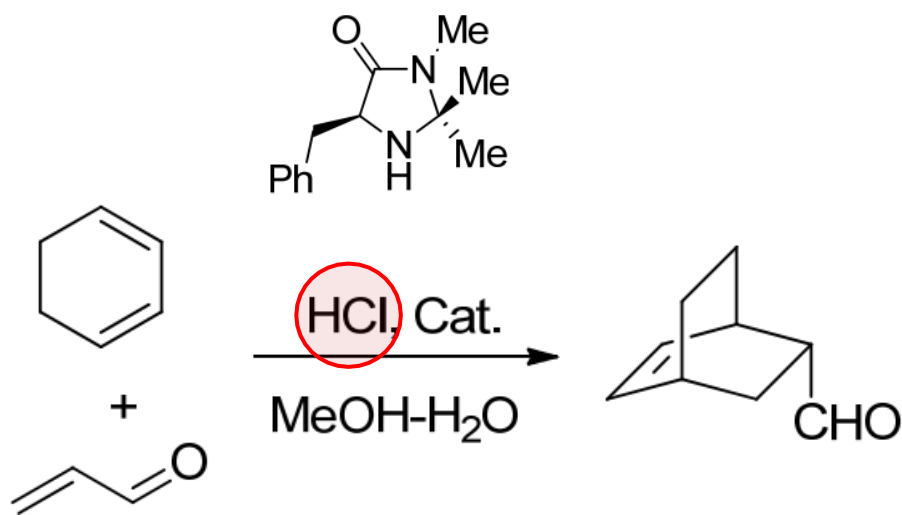
**E PER I CHETONI?**

La  $\beta$ -funzionalizzazione asimmetrica di **chetoni insaturi** attraverso l'attivazione dello ione imminio **mostra velocità di reazioni piuttosto lente con ammine chirali ~~secondarie~~**

# ORGANOCATALISI

- **Modo di attivazione via IONE IMMINIO → RUOLO co-catalizzatore acido**

Affinchè la formazione dello ione imminio sia efficiente, questa strategia prevede generalmente anche l'utilizzo di un co-catalizzatore

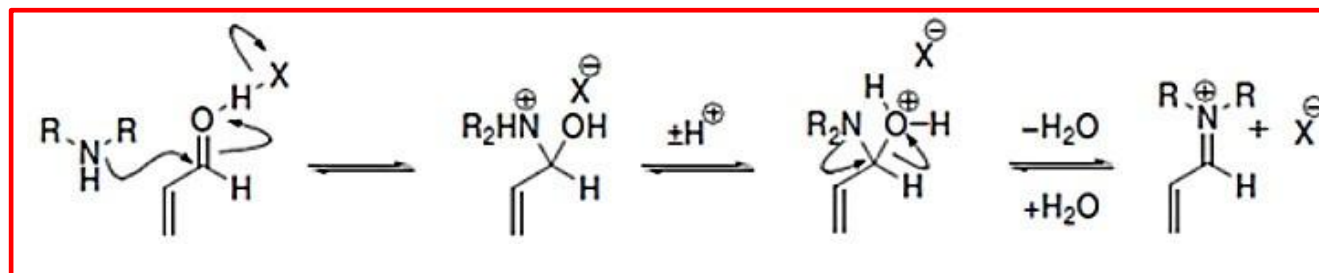
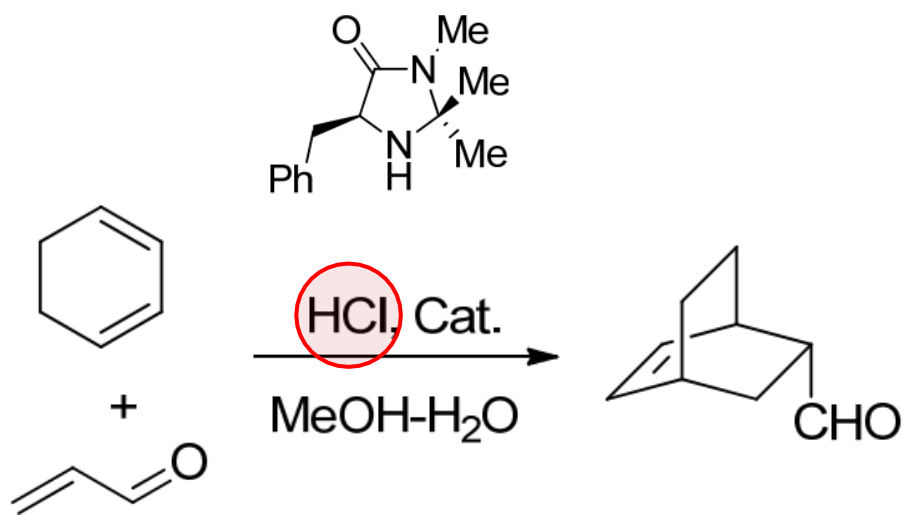


**Il co-catalizzatore acido partecipa alla formazione dello ione imminio**

# ORGANOCATALISI

- **Modo di attivazione via IONE IMMINIO → RUOLO co-catalizzatore acido**

Affinchè la formazione dello ione imminio sia efficiente, questa strategia prevede generalmente anche l'utilizzo di un co-catalizzatore

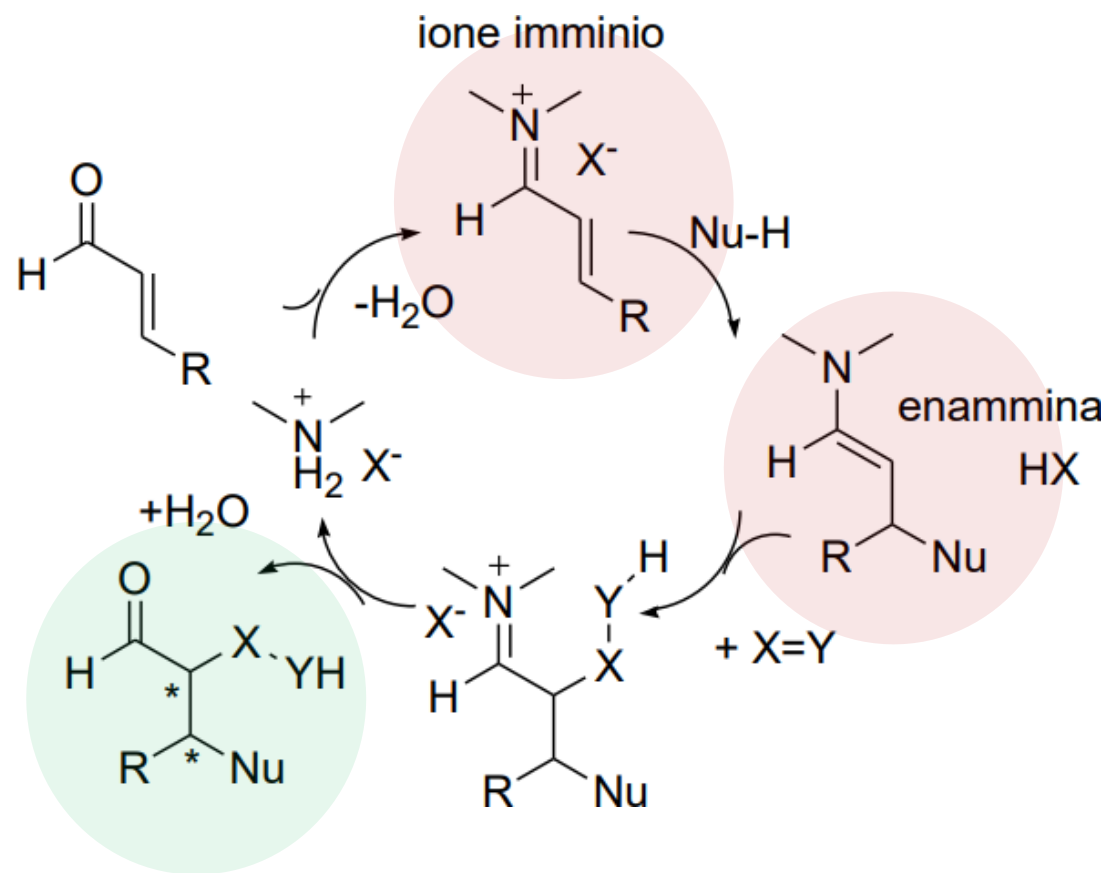


**Il co-catalizzatore acido partecipa alla formazione dello ione imminio**

Nelle  $\beta$ -funzionalizzazioni asimmetriche di CHETONI, il **co-catalizzatore acido** usato come controione risulta svolgere un ruolo fondamentale

# ORGANOCATALISI

- La combinazione dei due cicli catalitici (enammina/ione imminio-catalisi) in una sequenza tandem permette di **svolgere complesse reazioni “one pot”**



una volta che lo **ione imminio** reagisce con un **nucleofilo**, si forma l'**enammina** che è libera di reagire con un **elettrofilo** con la **creazione di due stereocentri**

# ORGANOCATALISI

I lavori di List e MacMillan costituiscono la base per due nuovi modi catalitici di attivazione dei **composti carbonilici**

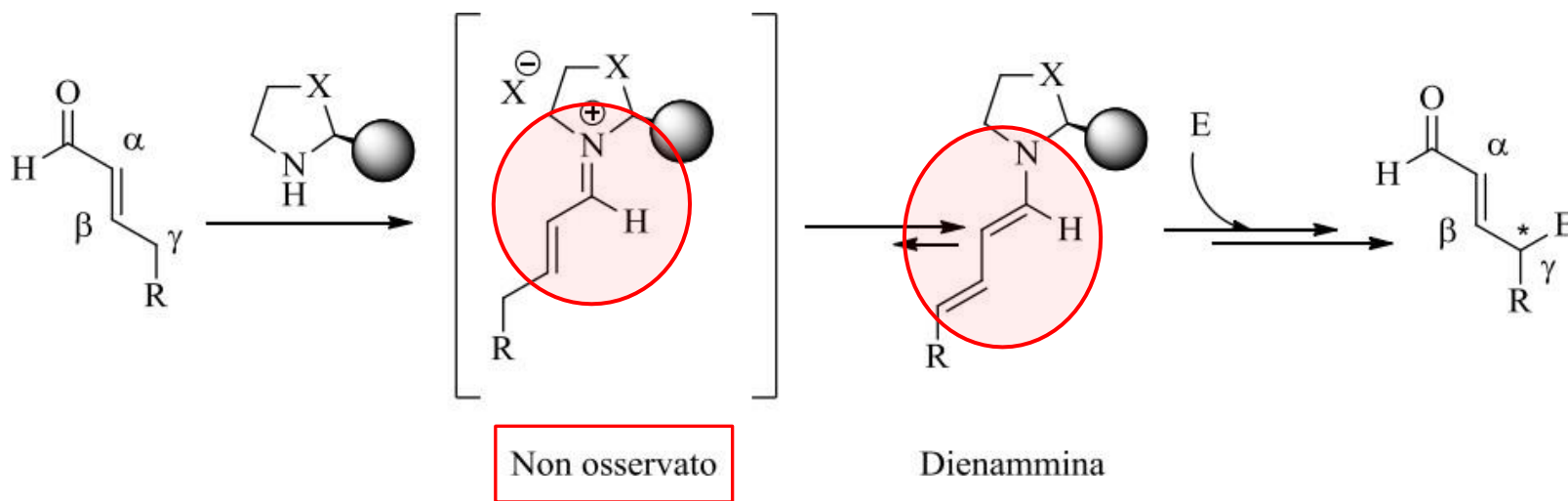


L'enammina e imminio catalisi sono delle nuove strategie di sintesi organica che permettono di produrre strutture molecolari in maniera enantioselettiva, utilizzando **dei catalizzatori poco costosi, stabili all'aria, spesso ottenuti da amminoacidi naturali con poche trasformazioni.**

# ORGANOCATALISI

- **Modo di attivazione via DIENAMMINA**

Questo metodo di attivazione è stato introdotto nel 2006 studiando il meccanismo di reazione per la  **$\beta$ -funzionalizzazione via ione imminio di aldeidi  $\alpha,\beta$ -insature** in cui era presente una *catena alchilica nella posizione  $\beta$  del doppio legame*

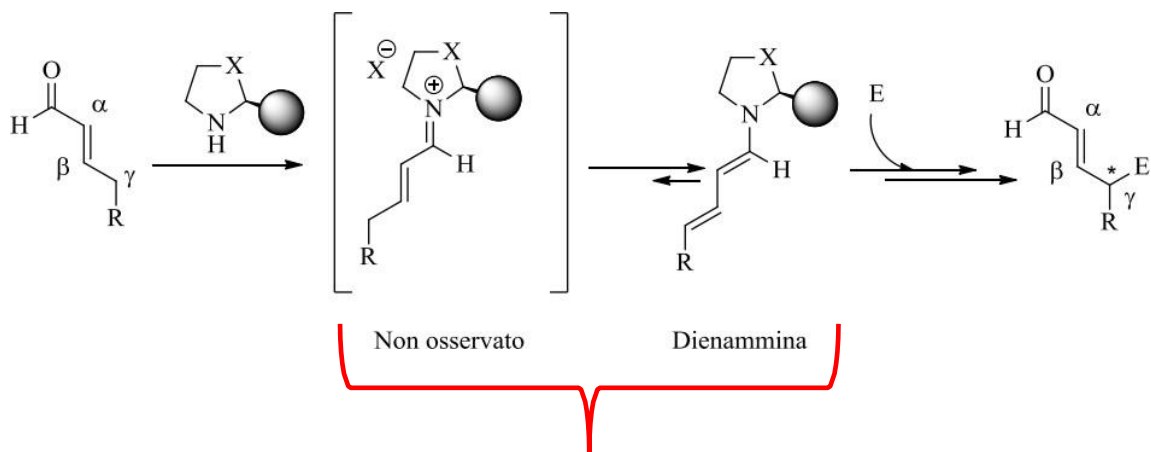


Si inverte la natura delle aldeidi  $\alpha,\beta$ -insature  
da elettrofila a nucleofila

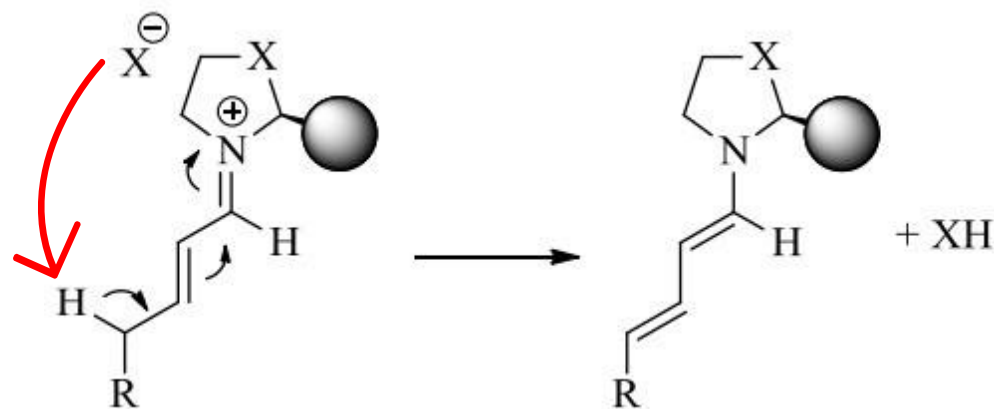
# ORGANOCATALISI

- **Modo di attivazione via DIENAMMINA**

Questo metodo di attivazione è stato introdotto nel 2006 studiando il meccanismo di reazione per la  **$\beta$ -funzionalizzazione via ione imminio di aldeidi  $\alpha,\beta$ -insature** in cui era presente una catena alchilica nella posizione  $\beta$  del doppio legame



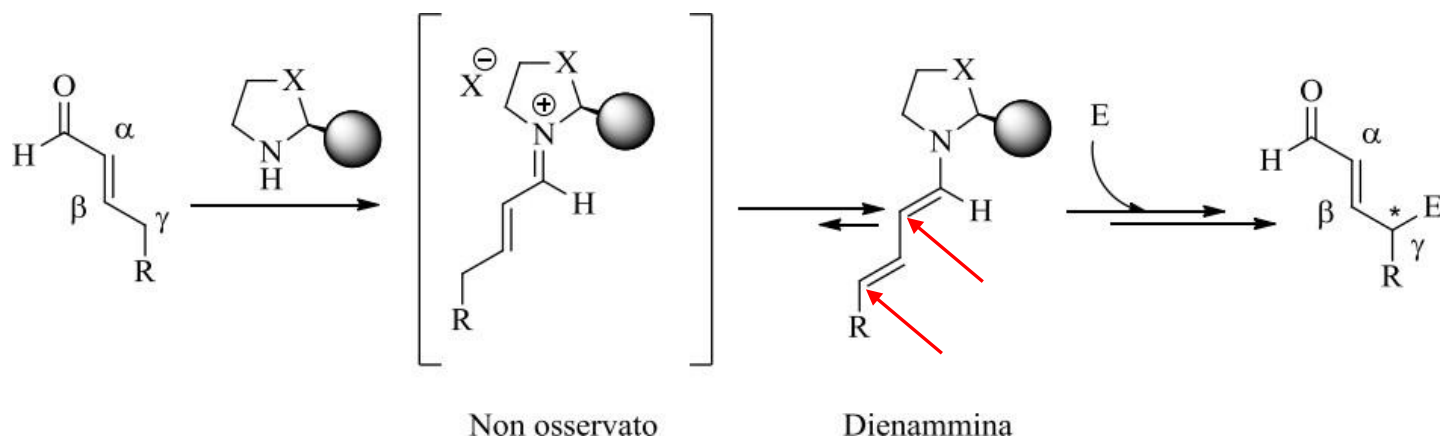
Si tratta quindi di un'attivazione di tipo HOMO-raising analoga a quella descritta per la catalisi via enammina, **possibile grazie al fatto che il contro-ione dello ione imminio deprotona la posizione  $\gamma$**



# ORGANOCATALISI

- **Modo di attivazione via DIENAMMINA**

Questo metodo di attivazione è stato introdotto nel 2006 studiando il meccanismo di reazione per la  **$\beta$ -funzionalizzazione via ione imminio di aldeidi  $\alpha,\beta$ -insature** in cui era presente una catena alchilica nella posizione  $\beta$  del doppio legame



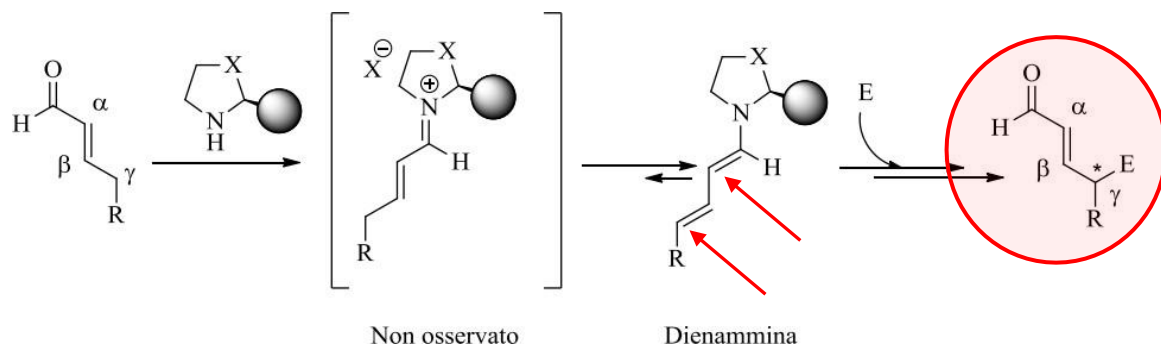
Osservando l'intermedio reattivo è possibile notare che **sia la posizione  $\alpha$  che quella  $\gamma$  possono attaccare un elettrofilo**

Sulla motivazione per la quale l'elettrofilo predilige legarsi in posizione  $\gamma$ , sono stati effettuati diversi studi, sia sperimentali che computazionali. Ciò che si è verificato è che la  $\gamma$ -funzionalizzazione avviene attraverso un meccanismo di tipo Diel-Alder [4+2] seguito da rapida idrolisi

# ORGANOCATALISI

- **Modo di attivazione via DIENAMMINA**

Questo metodo di attivazione è stato introdotto nel 2006 studiando il meccanismo di reazione per la  **$\beta$ -funzionalizzazione via ione imminio di aldeidi  $\alpha,\beta$ -insature** in cui era presente una catena alchilica nella posizione  $\beta$  del doppio legame

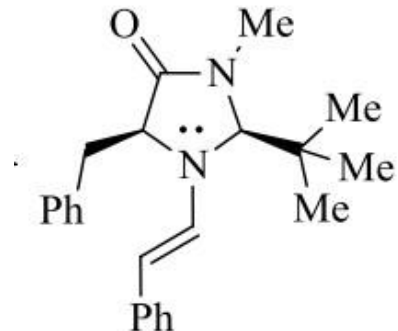


Sulla motivazione per la quale l'elettrofilo predilige legarsi in posizione  $\gamma$ , sono stati effettuati diversi studi, sia sperimentali che computazionali. Ciò che si è verificato è che la  $\gamma$ -funzionalizzazione avviene attraverso un **meccanismo di tipo Diel-Alder [4+2] seguito da rapida idrolisi**

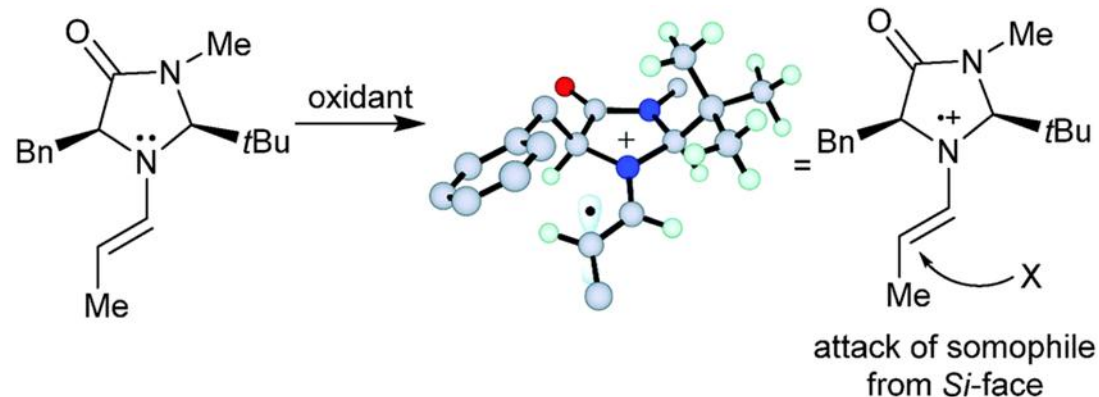
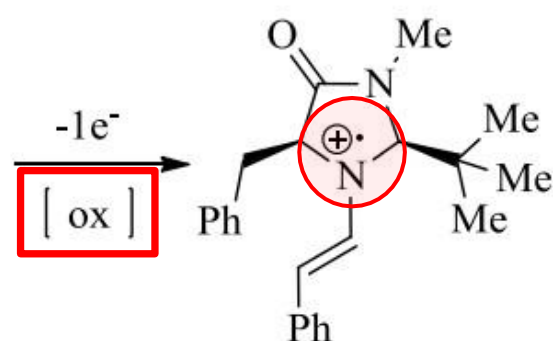
# ORGANOCATALISI

- **Catalisi SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital)** introdotta da MacMillan nel 2005

Attivazione HOMO



Attivazione SOMO



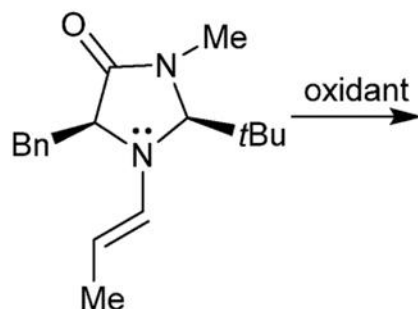
Grazie a questo metodo di attivazione è possibile ottenere prodotti di  $\alpha$ -alchilazione che con la catalisi via enammina non era possibile ottenere

L'elevata elettrofilicità del radical catione lo rende **estremamente reattivo nei confronti di nucleofili deboli, chiamati SOMOfili**, che *similmente* alla catalisi via enammina, funzionalizzano la posizione  $\alpha$  dell'enammina iniziale

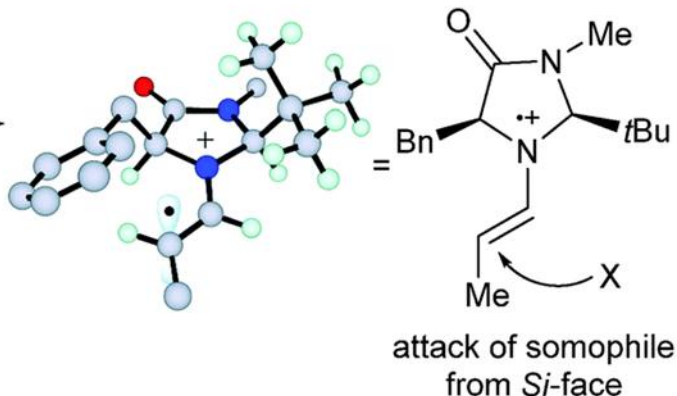
# ORGANOCATALISI

- **Catalisi SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital)** introdotta da MacMillan nel 2005

## Attivazione HOMO

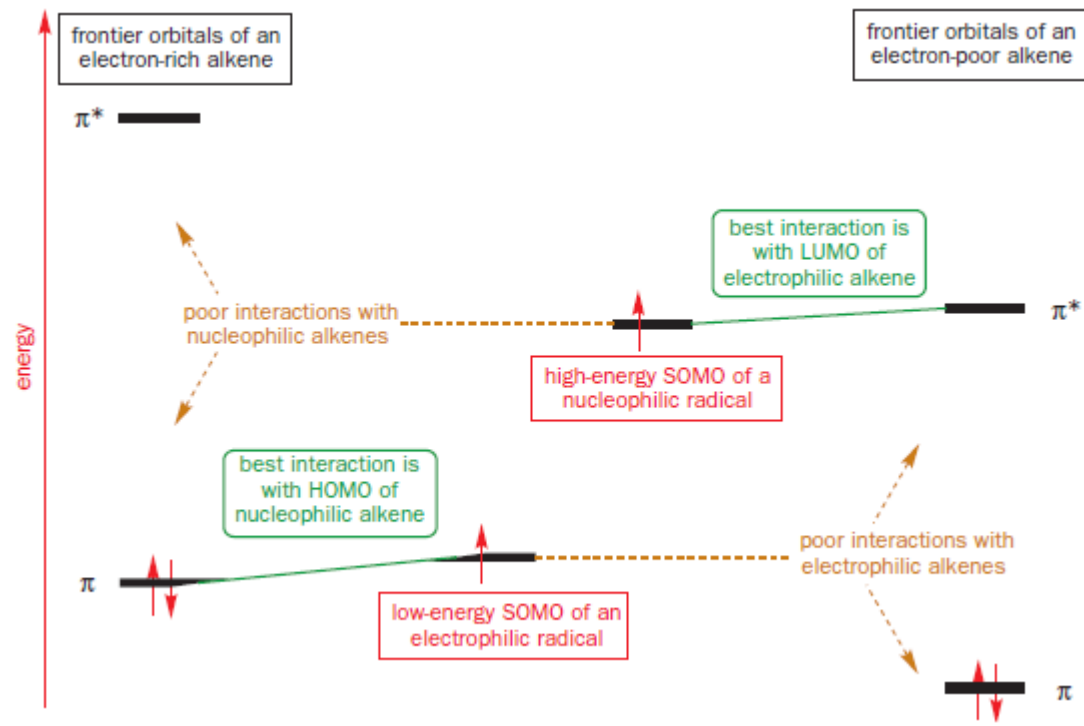


## Attivazione SUMO



L'elevata elettrofilicit  del radical catione lo rende **estremamente reattivo nei confronti di nucleofili deboli, chiamati SOMOfili**, che *similmente* alla catalisi via enammina, funzionalizzano la posizione  $\alpha$  dell'enammina iniziale

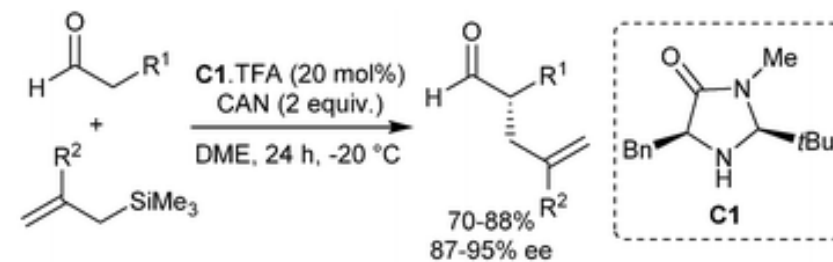
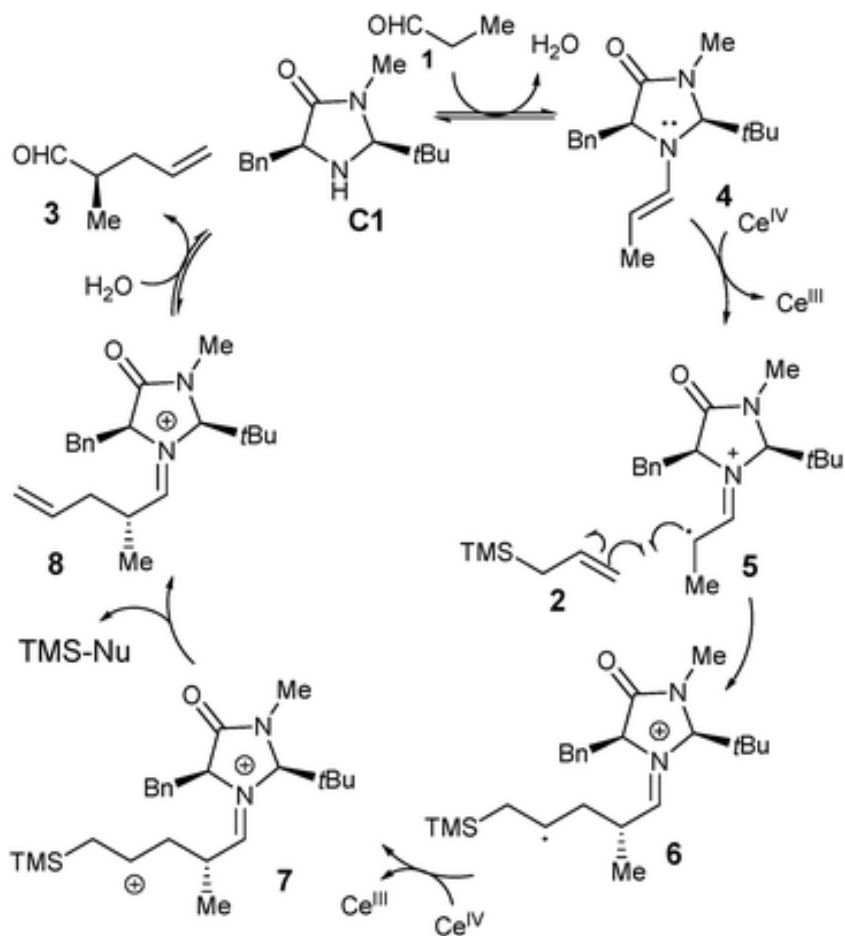
Grazie a questo metodo di attivazione   possibile ottenere prodotti di  $\alpha$ -alchilazione che con la catalisi via enammina non era possibile ottenere



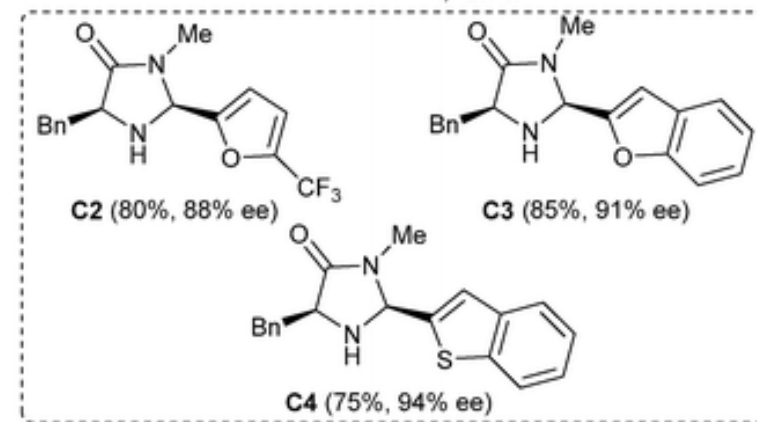
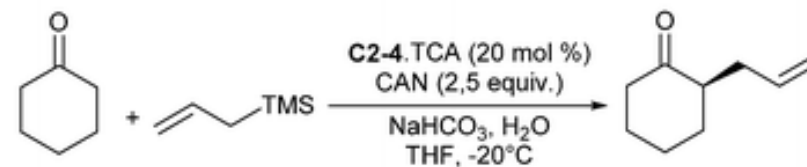
- **SOMO a bassa energia**: radicali adiacenti a gruppi elettron-attrattori che abbassano l'energia dell'orbitale SOMO, si comportano da **elettrofili**
- **SOMO ad alta energia**: radicali adiacenti a gruppi elettron-donatori che alzano l'energia dell'orbitale SOMO, si comportano da **nucleofili**

# ORGANOCATALISI

- Catalisi SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital)



$R^1 = C_6H_{13}, CH_2=CH(CH_2)_7, c-C_6H_{11}, CH_3CO(CH_2)_3$   
 $R^2 = H, Me, Ph, CO_2Et, CH_2CH_2Ph$



# ORGANOCATALISI

- Catalisi SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital)

