



SardiniaChem 2006

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA ALLA CHIMICA ORGANICA
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

5 Giugno 2006, Complesso Universitario di Monserrato, Cagliari



COMITATO ORGANIZZATORE:

Salvatore Cabiddu - Università di Cagliari, Giovanna Delogu - CNR Sassari,
Pier Paolo Piras - Università di Cagliari, Giampaolo Giacomelli - Università di Sassari

HANNO CONTRIBUITO ALLA REALIZZAZIONE DEL CONVEGNO:

UNIVERSITÀ DI CAGLIARI; UNIVERSITÀ DI SASSARI-Dipartimento di Chimica; CNR-Istituto di
Chimica Biomolecolare, Sezione di Sassari; SIGMA-ALDRICH Srl; EXACTA+OPTTECH Sardegna S.r.l.,
CARLO ERBA REAGENTI; VWR INTERNATIONAL s.r.l.

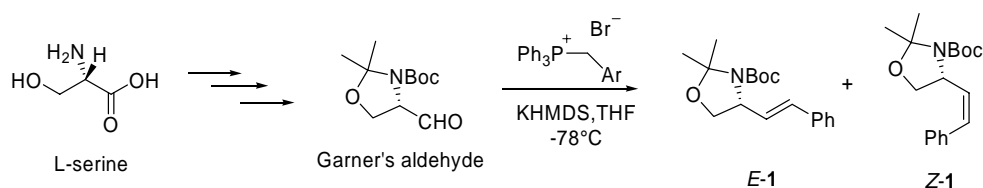
**SINTESI DI UNO SCAFFOLD PIRROLIDINICO
MEDIANTE LA REAZIONE DI IDROFORMILAZIONE-AMINAZIONE DI UNA
VINILOSSAZOLIDINA ENANTIOPURA.**

Elisabetta Alberico¹, Mauro Marchetti¹, Maurizio Taddei²

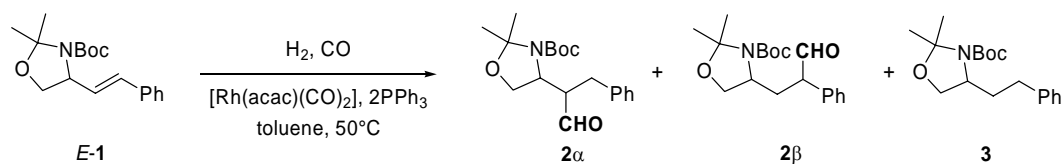
¹ Istituto di Chimica Biomolecolare, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Sassari, Italy

² Dip. Farmaco Chimico Tecnologico, Università degli Studi di Siena, Siena, Italy

L'amminoacido prolina conferisce inusuali caratteristiche conformazionali a peptidi e proteine che si traducono spesso in interessanti proprietà biologiche e terapeutiche.¹ Nell'ambito della preparazione di analoghi sostituiti di questo amminoacido, è stato sintetizzato uno scaffold pirrolinico mediante la sequenza di idroformilazione-ciclicizzazione², promossa da complessi di rodio, di un equivalente sintetico dell'allilglicina **1**³ opportunamente protetto.

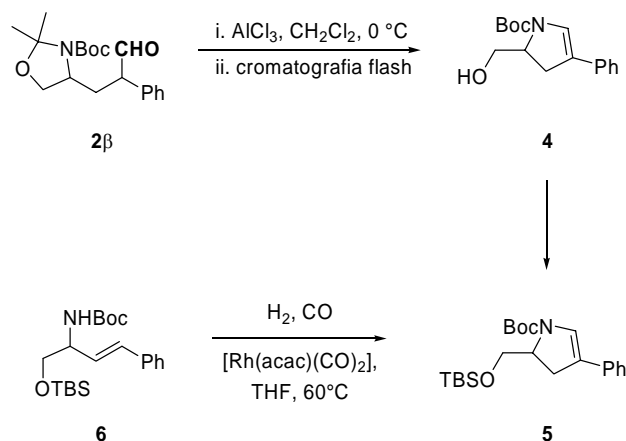


L'idroformilazione è stata inizialmente condotta con precursori catalitici di rodio non chirali e sul substrato **1** racemo per investigare la chemoselettività e regioselettività della reazione in funzione della configurazione del doppio legame e della presenza del gruppo protettivo BOC.



L'olefina **E-1** risulta essere più reattiva dell'olefina **Z-1**. In entrambi i casi non si osserva la formazione del prodotto di idrogenazione **3**, dunque la reazione è chemoselettiva nell'aldeide attesa **2**. Quando la reazione viene condotta sull'olefina **E-1**, l'aldeide viene isolata dopo flash-cromatografia con resa del 74%, il resto essendo costituito da substrato

non reagito. Meno semplice risulta stabilire la regioselettività della reazione, cioè l'identità dei prodotti **2 α** e **2 β** e le loro quantità relative.



Quando la miscela di aldeidi **2 α** + **2 β** ottenuta dalla reazione di idroformilazione viene deprotetta, la conversione è completa e si ottiene esclusivamente **4** con una resa nel prodotto isolato del 62 %. Questo suggerisce che la reazione di idroformilazione sia altamente regioselettiva nel prodotto atteso **2 β** . Alternativamente, il prodotto ciclico **5**, analogo protetto di **4**, può essere ottenuto attraverso una reazione domino di idroformilazione-aminazione del substrato **6**, preparato da *E-1*, con una resa nel prodotto isolato del 40%.

Questi risultati preliminari suggeriscono la fattibilità del nostro approccio sintetico. Poiché la reazione di idroformilazione comporta la creazione di un nuovo stereocentro in **2 β** , indagini sono in corso per valutare l'induzione asimmetrica promossa dal substrato otticamente puro *E-1*.

Riferimenti

- 1 a) B. K. Kay, M. P. Williamson, M. Sudol, *FASEB J*, **2000**, *14*, 231-241. b) H. Reijnen, A. R. Rees, *Trends Biochem. Sci.*, **2001**, *26*, 679-689.
- 2 a) P. Eilbracht *et al.*, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 3329-3365. b) P.W.N.M. van Leeuwen, C. Claver (Eds), *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, **2000**, Kluwer Academic Publishers.
- c) B. Breit, *Acc. Chem. Res.*, **2003**, *36*, 264-275.
- 3 a) X. Liang, J. Andersch, M. Bols, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2136-2157. b) R. Imashiro, O. Sakurai, T. Yamashita, H. Horikawa, *Tetrahedron*, **1998**, 10657-10670.