

Abstract -ENGLISH

More than 70% of modern organic chemistry is focused on the synthesis and application of new heterocyclic compounds in many different areas, from pharmaceuticals to agrochemicals, antioxidants or dyes. Heterocyclic compounds exhibit unique physical and chemical properties due to the presence of different atoms, with different electronic properties in the same cyclic structure.

The low green character of synthetic organic chemistry has always been a much-discussed topic, because the large part of organic reactions often employs toxic solvents, hazardous chemicals and require several synthetic steps with a considerable production of wastes.

For these reasons, the interest of organic chemists in cascade reaction mechanisms has significantly increased in the last years. Cascade reaction is a chemical process where two or more consecutive synthetic reaction steps occur in a single reaction pot, thus avoiding the isolation and purification of each reaction intermediates. This means pot, atom, step and time-economy, therefore the reduction of wastes produced.

The aim of my PhD is the synthesis of new heterocyclic compounds of pharmacological interest via cascade reactions. The first part of the thesis illustrates new synthetic methods to get 3,3-disubstituted isoindolinone and 3-methyleneisoindolin-1-ones via cascade reaction mechanisms, under mild basic reaction conditions, in high yields and high diastereoselectivity, starting from 2-cyano acetophenones/2-cyano benzophenones and 2-cyanobenzaldehydes respectively. Moreover, UV-Vis studies on the electrophilicity of 2-cyano acetophenones and 2-cyano benzophenones at the LMU in Munich (Germany) under the supervision of Dr. PD Armin R. Ofial were carried out. Finally, the electrophilicity parameter E of 2-cyanoacetophenone using Mayr equation $\log k (20\text{ }^\circ\text{C}) = sN^*(N+E)$ has been calculated.

The synthesis of 4-arylideneisoxazol-5-ones and the use of them as electrophiles in Michael reaction is another main topic of this PhD thesis. From preliminary experiments, rapid tautomeric equilibrium among different Michael adducts, present in ionic form, were highlighted. Here the formal entrapment of the supposed main tautomer, using different classes of electrophiles, has been developed. An asymmetric version of Michael reactions, employing bifunctional organocatalysts were performed, affording Michael-entrapped products in quantitative yields and high enantiomeric excess. Further studies on the secondary reactivity of the Michael-entrapped products, promoted by molybdenum hexacarbonyl, allowed a four steps cascade process, affording branched aliphatic ketones in high yields and excellent diastereoselectivity.

The last part of this PhD thesis describes the asymmetric α -trifluoromethylthiolation reaction on phthalides 3-electron withdrawing group substituted, developed in collaboration with Prof. Dr. Giorgio Della Sala's research group.

In this chapter, a preliminary screening of experimental conditions and catalysts of α -trifluoromethylthiolation of 3-EWG phthalides was reported, obtaining promising results in terms of both yield and enantiomeric excess, using bifunctional organocatalysts belonging to the cinchona alkaloids family.

Abstract -ITALIANO

Più del 70% della chimica organica moderna è focalizzata sulla sintesi e l'applicazione di nuovi composti eterociclici in diverse aree, dai prodotti farmaceutici agli agrochimici, dagli antiossidanti o ai coloranti. I composti eterociclici mostrano proprietà fisiche e chimiche uniche dovute alla presenza di atomi diversi, con diverse proprietà elettroniche nella stessa struttura ciclica.

Il carattere poco green della chimica organica sintetica è sempre stato un argomento molto dibattuto, perché la maggior parte delle reazioni organiche impiega spesso solventi tossici, sostanze chimiche pericolose ed inoltre richiedono diversi passaggi sintetici con una notevole produzione di rifiuti.

Per questi motivi, l'interesse dei chimici organici per i meccanismi di reazione a cascata è notevolmente aumentato negli ultimi anni. La reazione a cascata è un processo chimico in cui due o più fasi di reazione sintetiche consecutive si verificano in un unico pallone di reazione, evitando così l'isolamento e la purificazione di ciascun intermedio di reazione. Questo si traduce in una pot, atom, step economy e risparmio di tempo, ed infine la riduzione dei rifiuti prodotti.

L'obiettivo del mio dottorato è la sintesi di nuovi composti eterociclici di interesse farmacologico tramite reazioni a cascata. La prima parte della tesi illustra nuovi metodi sintetici per ottenere isoindolinone 3,3-disostituito e 3-metilenisoindolin-1-oni tramite meccanismi di reazione a cascata, in condizioni di reazione basica blanda, con rese elevate e alta diastereoselettività, a partire da 2-cianoacetofenoni /2-cianobenzofenoni e 2-cianobenzaldeidi rispettivamente. Inoltre, sono stati effettuati studi UV-Vis sull'elettrofilia dei 2-cianoacetofenoni e 2-cianobenzofenoni presso la LMU di Monaco (Germania) sotto la supervisione del Dr. PD Armin R. Ofial. Infine, è stato calcolato il parametro di elettrofilicità E del 2-cianoacetofenone utilizzando l'equazione di Mayr $\log k(20\text{ }^\circ\text{C}) = sN^*(N+E)$.

La sintesi di 4-arilideneisossazol-5-oni e il loro utilizzo come elettrofilo nella reazione di Michael è un altro argomento di questa tesi di dottorato. Da esperimenti preliminari è stato evidenziato un rapido equilibrio tautomerico tra diversi addotti di Michael, presenti in forma ionica. Qui è stato sviluppato l'intrappolamento formale del presunto tautomero principale, utilizzando diverse classi di elettrofilo. È stata eseguita una versione asimmetrica delle reazioni di Michael, impiegando organocatalizzatori bifunzionali, ottenendo prodotti di reazione di Michael intrappolati in rese quantitative ed elevati eccessi enantiomerici. Ulteriori studi sulla reattività secondaria dei prodotti intrappolati da Michael, promossi dal molibdeno esacarbonile, hanno portato ad un processo a cascata di quattro step, ottenendo chetoni alifatici ramificati in rese elevate ed un'eccellente diastereoselettività.

L'ultima parte di questa tesi di dottorato descrive la reazione asimmetrica di α -trifluorometilolazione sul ftalidi sostituite in posizione 3 con gruppi elettron-attrattori, sviluppata in collaborazione con il gruppo di ricerca del Prof. Dr. Giorgio Della Sala ed il gruppo di ricerca del Prof. Dr. Mario Waser.

In questo capitolo è stato riportato uno screening preliminare delle condizioni sperimentali e dei catalizzatori dell' α -trifluorometilazione su ftalidi 3-EWG, ottenendo risultati promettenti sia in termini di resa che di eccesso enantiomerico, utilizzando organocatalizzatori bifunzionali appartenenti alla famiglia degli alcaloidi della cincona.