

UNIVERSITA' DELLA CALABRIA

UNIVERSITÀ DELLA CALABRIA



FACOLTA' DI SCIENZE MATEMATICHE, FISICHE E NATURALI

DOTTORATO DI RICERCA IN METODOLOGIE PER LO
SVILUPPO DI MOLECOLE DI INTERESSE FARMACOLOGICO

XXIII CICLO (CHIM-06)

Organic synthesis using green reaction media

Angelo Garofalo

Supervisore: Prof. Antonio De Nino

Coordinatore: Prof. Bartolo Gabriele

*Alla mia famiglia,
a Miriam*

Indice

Introduzione	<i>1</i>
1. Green Chemistry	<i>3</i>
1.1 Aspetti generali	<i>3</i>
1.2 Importanti settori di sviluppo per la Green Chemistry	<i>5</i>
1.3 Uso di materiali di stoccaggio alternativi	<i>6</i>
1.4 Analisi dei processi sintetici	<i>7</i>
1.5 Condizioni di reazione e solventi utilizzati	<i>8</i>
1.6 Riduzione del consumo di energia	<i>8</i>
1.7 Importanza della catalisi nella Green Chemistry	<i>9</i>
1.8 Liquidi ionici come “solventi verdi”	<i>11</i>
1.9 Prospettive future	<i>12</i>
2. Liquidi Ionici	<i>14</i>
2.1 Aspetti generali	<i>14</i>
2.2 Sintesi dei liquidi ionici	<i>17</i>
2.3 Proprietà fisiche e chimiche dei Liquidi Ionici	<i>23</i>
2.3.1 Punto di fusione	<i>23</i>
2.3.2 Densità	<i>25</i>
2.3.3 Viscosità	<i>27</i>
2.3.4 Potere di solvatazione e caratteristiche di solubilità	<i>29</i>
2.4 Liquidi Ionici come solventi per reazioni	<i>31</i>
2.5 Liquidi Ionici Chirali	<i>33</i>
3. Reazione di Nef	<i>34</i>
3.1 Aspetti generali	<i>34</i>
3.2 Reazione di Nef: metodi ossidativi	<i>37</i>
3.3 Reazione di Nef: metodi riduttivi	<i>39</i>
3.4 Reazione di Nef: altri metodi	<i>40</i>
3.5 Applicazioni della reazione di Nef	<i>42</i>
3.5.1 Metodi ossidativi	<i>42</i>
3.5.2 Metodi riduttivi	<i>46</i>
3.5.3 Altri metodi	<i>48</i>

4. Reazione di Diels-Alder	50
4.1 Aspetti generali	50
4.2 Dieni e dienofili	52
4.3 Reazioni Diels-Alder pericicliche	54
4.4 Reazioni Diels-Alder ioniche e radicali che	55
4.5 Regiochimica	59
4.6 Stereochimica	61
4.7 Reazione retro Diels-Alder	65
4.8 Reazione <i>homo</i> -Diels-Alder	68
4.9 Reazione Diels-Alder multipla	71
4.10 Reattività ed effetti dei sostituenti	73
4.11 Regioselettività	74
4.12 Stereoselettività	75
5. Catalisi organometallica	78
5.1 Aspetti generali	78
5.2 Acidi di Lewis come catalizzatori in reazioni Diels-Alder	81
5.2.1 Modalità di complessazione	86
5.2.2 Regioselettività nei complessi carbonile/acido di Lewis	87
5.2.3 Conformazione del dienofilo	89
5.3 Erblio (III) triflato come catalizzatore acido di Lewis	91
6. Organocatalisi	95
6.1 Aspetti generali	95
6.2 Catalisi dello ione imminio (Iminium Catalysis)	97
6.2.1 Sviluppo storico della catalisi mediante ione imminio	99
6.2.2 Catalizzatori	102
6.2.3 Concetto catalitico di attivazione dello ione imminio	104
6.3 Imidazolidinoni	105
6.3.1 Imidazolidinoni di prima generazione	105
6.3.2 Imidazolidinoni di seconda generazione	107
7. Risultati e discussione: Reazione di Nef	108
7.1 Scopo del lavoro	108
7.2 Ottimizzazione del sistema	111

7.3	Reazione di Nef su nitroderivati primari e secondari	112
8.	Risultati e discussione: Reazioni di Diels-Alder nel sistema IL/Er(OTf)₃	116
9.	Risultati e discussione: Reazioni di Diels-Alder nel sistema IL/H₂O/Organocatalizzatore	128
	Conclusioni	137
10.	Parte sperimentale	138
10.1	Strumentazione e reagenti	138
10.2	Sintesi e caratterizzazione dei liquidi ionici	139
10.2.1	Sintesi dell'1-butil-3-metilimidazolio trifluorometansolfonato [bmim][CF ₃ SO ₃] con N-(n-Butil)imidazolo e Metil trifluorometansolfonato (CF ₃ SO ₂ OCH ₃), in assenza di solvente	139
10.2.2	Caratterizzazione del composto 1-butil-3-metilimidazolio trifluorometansolfonato [bmim][CF ₃ SO ₃]	139
10.2.3	Sintesi dell'1-metilpiridinio trifluorometansolfonato [mpy][CF ₃ SO ₃] con piridina e Metil trifluorometansolfonato (CF ₃ SO ₂ OCH ₃), in assenza di solvente	140
10.2.4	Caratterizzazione del composto 1-butil-3-metilimidazolio trifluorometansolfonato [mpy][CF ₃ SO ₃]	140
10.2.5	Sintesi dell'1-butil-3-metilimidazolio bromuro [bmim][Br] con 1-metilimidazolo e 1-bromobutano, in assenza di solvente	140
10.2.6	Caratterizzazione del composto 1-butil-3-metilimidazolio bromuro [bmim][Br]	141
10.2.7	Sintesi dell'1-butil-3-metilimidazolio esafluorofosfato [bmim][PF ₆] con bromuro di 1-butil-3-metilimidazolio [bmim][Br] e potassio esafluorofosfato KPF ₆ , in acqua	141
10.2.8	Caratterizzazione del composto 1-butil-3-metilimidazolio esafluorofosfato [bmim][PF ₆]	142
10.2.9	Sintesi del (2'S)-1-metil-3-(1'idrossi-2'-propanil)imidazolio trifluorometansolfonato [mhyvim][CF ₃ SO ₃] a partire dalla L-alanina	142
10.2.10	Caratterizzazione del composto (2'S)-1-metil-3-(1'idrossi-2'propanil)imidazolio trifluorometansolfonato [mhyvim][CF ₃ SO ₃]	143
10.3	Sintesi e caratterizzazione dei Nitrocomposti 117 - 118	144
10.3.1	Sintesi dell'1-Nitroeptano 117	144
10.3.2	Caratterizzazione del composto 117: 1-Nitroeptano	144
10.3.3	Sintesi del 2-Nitroetilbenzene 118	144
10.3.4	Caratterizzazione del composto 118: 2-Nitroetilbenzene	144

10.4 Sintesi e caratterizzazione dei composti 113a - 119a	145
10.4.1 Procedura generale per la reazione di Nef in liquidi ionici con H ₂ O ₂ /OH ⁻ : sintesi dei prodotti 113a - 119a	145
10.4.2 Caratterizzazione del composto 113a: Ciclopentanone	145
10.4.3 Caratterizzazione del composto 114a: Cicloesanone	145
10.4.4 Caratterizzazione del composto 115a: 2-Ottanone	145
10.4.5 Caratterizzazione del composto 116a: Pentanale	145
10.4.6 Caratterizzazione del composto 19a: Esanale	146
10.4.7 Caratterizzazione del composto 117a: Eptanale	146
10.4.8 Caratterizzazione del composto 118a: 2-Fenilacetaldeide	146
10.4.9 Caratterizzazione del composto 119a: 2,5-Eptandione	146
10.4.10 Procedura generale per la reazione di Nef in liquidi ionici con NaBO ₃ ·H ₂ O/OH ⁻ : sintesi dei prodotti 113a - 119a	146
10.5 Sintesi e caratterizzazione dei composti 122a - 122j	147
10.5.1 Procedura generale per la reazione Diels-Alder in liquidi ionici catalizzata da Er(OTf) ₃ : sintesi dei prodotti 122a - 122j	147
10.5.2 Caratterizzazione del composto 122a: Biciclo [2.2.1] ept-5-en-2-carbaldeide	148
10.5.3 Caratterizzazione del composto 122b: Etil biciclo [2.2.1] ept-5-en-2-Carbossilato	148
10.5.4 Caratterizzazione del composto 122c: Biciclo [2.2.2] ott-5-en-2-Carbaldeide	148
10.5.5 Caratterizzazione del composto 122e: 3-Cicloesen-1-carbaldeide	148
10.5.6 Caratterizzazione del composto 122f: Etil-3-cicloesencarbossilato	148
10.5.7 Caratterizzazione del composto 122g: 4-Metil-3-cicloesen-1-Carbaldeide	149
10.5.8 Caratterizzazione del composto 122h: Etil-4-metil-3-Cicloesencarbossilato	149
10.5.9 Caratterizzazione del composto 122i: 6-Formil-2-cicloesenilacetato	149
10.5.10 Caratterizzazione del composto 122j: Etil-2-acetossi-3-cicloesencarbossilato	149
10.6 Sintesi e caratterizzazione dei nitroni 123a - 123b	149
10.6.1 Sintesi dell'N-benzil C-fenil nitrone, 123a	149
10.6.2 Sintesi dell'N-metil C-fenil nitrone, 123b	150
10.7 Sintesi e caratterizzazione dei composti 125a - 125b	150

10.7.1	Procedura generale per la reazione di cicloaddizione 1,3-dipolare in liquido ionico chirale catalizzata da Er(OTf) ₃ : sintesi dei prodotti 125a e 125b	150
10.7.2	Caratterizzazione del composto 125a: 2-Benzil-5-butossi-3-Fenilisossazolidina	151
10.7.3	Caratterizzazione del composto 125b: 5-Butossi-2-metil-3-Fenilisossazolidina	151
10.8	Sintesi e caratterizzazione dei composti 122a - 122o	151
10.8.1	Procedura generale per la reazione Diels-Alder in liquidi ionici catalizzata dal (5S)-(-)-2,2,3-trimetil-5-benzil-4-imidazolidinone monocloridrato: sintesi dei prodotti 122a - 122o	151
10.8.2	Caratterizzazione del composto 122a: Biciclo [2.2.1] ept-5-en-2-carbaldeide	152
10.8.3	Caratterizzazione del composto 122c: Biciclo [2.2.2] ott-5-en-2-carbaldeide	152
10.8.4	Caratterizzazione del composto 122g: 4-metil-3-Cicloesen-1-Carbaldeide	152
10.8.5	Caratterizzazione del composto 122i: 6-Formil-2-cicloesenilacetato	152
10.8.6	Caratterizzazione del composto 122l: 3-Metilbiciclo [2.2.1] ept-5-en-2-carbaldeide	153
10.8.7	Caratterizzazione del composto 122m: 3-Fenilbiciclo [2.2.1] ept-5-en-2-carbaldeide	153
10.8.8	Caratterizzazione del composto 122n: 4,5-Dimetil-3-cicloesen-1-Carbaldeide	153
10.8.9	Caratterizzazione del composto 122o: Biciclo [3.2.2] non-8-en-6-Carbaldeide	153
10.9	Procedura generale per la reazione di cicloaddizione 1,3-dipolare in liquido ionico catalizzata dal (5S)-(-)-2,2,3-trimetil-5-benzil-4-imidazolidinone monocloridrato	154
10.10	Procedura generale per la reazione di addizione di Michael in liquido ionico catalizzata dal (5S)-(-)-2,2,3-trimetil-5-benzil-4-imidazolidinone monocloridrato	154
	Bibliografia	155

Introduzione

Le reazioni di sintesi organica sono generalmente condotte in soluzione, e questo è dovuto a diverse ragioni:

- Le reazioni, grazie alla diffusione, procedono più velocemente e più agevolmente quando i reagenti sono solubilizzati;
- I solventi possono avere effetti positivi sulla velocità e selettività delle reazioni. In generale reazioni che coinvolgono intermedi ionici, come ad esempio reazioni di sostituzione nucleofila S_N1 , sono favorite in solventi polari, mentre reazioni tipo sostituzione S_N2 , che coinvolgono un intermedio covalente, funzionano meglio con solventi apolari.
- Il solvente agisce come mezzo di trasferimento di calore in reazioni di tipo esotermico.

Tradizionalmente la scelta del solvente è importante e dipende da diversi fattori. Ovviamente deve essere liquido alla temperatura della reazione, volatile a sufficienza per poter essere rimosso agevolmente, economico, dato che rappresenta il componente utilizzato in maggiore quantità in qualunque reazione, non tossico e relativamente non pericoloso (infiammabile o corrosivo).

La rimozione dei solventi è generalmente effettuata per evaporazione o distillazione: quelli più usati sono perciò i solventi molto volatili. L'uso di tali solventi porta inevitabilmente ad inquinamento atmosferico; l'esposizione, soprattutto dei lavoratori del settore, ai cosiddetti VOCs (Volatile Organic Compounds) rappresenta infatti un serio problema di salute. Purtroppo molti solventi tradizionali hanno diverse di queste caratteristiche negative (infiammabilità, volatilità, tossicità) e per questo motivo negli ultimi anni la ricerca si è indirizzata verso lo sviluppo di solventi non tradizionali, come i liquidi ionici. I liquidi ionici sono sali organici liquidi a temperatura ambiente o sotto i 100°C e diversamente dai solventi tradizionali che possono essere descritti come liquidi molecolari, sono composti da ioni.

Le proprietà uniche possedute dai liquidi ionici, come la non volatilità, la non infiammabilità, l'eccellente stabilità termica, la grande capacità solubilizzante e le modulabili caratteristiche attraverso l'uso di diversi anioni e cationi variamente sostituiti, ne fanno un'attraente alternativa ai comuni solventi tradizionali.

In accordo con il concetto di Chimica ecocompatibile (Green Chemistry), che prevede l'utilizzo efficiente di materiale grezzo, l'eliminazione, per quanto possibile, di rifiuti e l'uso di materiali non tossici e pericolosi, abbiamo cercato di studiare sistemi di reazioni con liquidi ionici che avessero anche la fondamentale caratteristica del riutilizzo per più cicli di reazione senza perdita di efficienza.

Il concetto di mezzo di reazione alternativo tocca anche un altro aspetto fondamentale, che è il recupero e riutilizzo del catalizzatore. Questo è auspicabile sia da un punto di vista ambientale che da un punto di vista economico (molti catalizzatori usati in chimica fine contengono metalli nobili molti costosi e/o ligandi chirali ancora più costosi).

La contemporanea esigenza di avere il catalizzatore in fase omogenea nell'ambiente di reazione e la possibilità di un completo recupero per un efficace riutilizzo, ci ha indotto a sviluppare sistemi IL/Catalizzatore o IL/H₂O/Catalizzatore che fossero recuperati senza perdita di efficienza semplicemente per estrazione liquido-liquido.

1. Green Chemistry

1.1 Aspetti generali

Le sostanze, i processi e le tecnologie chimiche hanno apportato enormi benefici alla società moderna e fanno ormai parte della vita di tutti i giorni.

I prodotti chimici vengono utilizzati quotidianamente per la pulizia della casa, sono presenti nei cibi di cui ci si nutre, sono indispensabili per gran parte delle attività domestiche.

Attualmente non si conosce neppure il numero esatto delle sostanze chimiche utilizzate, anche se si sa che nel 1981 a livello europeo ne esistevano oltre 100.000 e nel 2006 addirittura 5.000.000.

Alcune non sono degradabili e tendono ad accumularsi nell'ambiente; residui di sostanze chimiche possono accumularsi nel corpo umano, persino nel latte materno e nella placenta. Alcune sostanze chimiche potrebbero essere responsabili dell'incidenza sulla popolazione di diverse patologie, alcune meno gravi, come le allergie e l'asma, alcune severe come le disfunzioni all'apparato riproduttivo, altre estremamente gravi quali i tumori.

In base a stime della US Environmental Protection Agency (EPA), più di 1.000 milioni di kg di composti chimici pericolosi vengono rilasciati nell'aria, nell'acqua e nel suolo: il 69% nell'aria, il 13% nel suolo, il 3% nelle acque superficiali ed il 15% nelle acque sotterranee. 2.000 milioni di kg di composti chimici vengono invece trasferiti altrove per riciclaggio, risanamento (incluso il recupero energetico), trattamento e smaltimento (spesso per combustione). Cinque dei dieci più rilevanti composti chimici rilasciati o smaltiti sono composti organici volatili (VOCs), che vengono impiegati come solventi nelle sintesi organiche: il metanolo, il toluene, lo xilene, il metiletilchetone ed il diclorometano.

La "Green Chemistry" (chimica verde o chimica eco-compatibile), mediante la progettazione di prodotti e processi chimici mirati, tenta di ridurre o, ancora meglio, di eliminare il pericolo portato da questi composti: essa infatti si fonda sul principio che se non si usano o producono sostanze pericolose, allora il rischio è pari a zero, e non ci si deve preoccupare quindi di trattare le sostanze dannose o limitare l'esposizione ad esse.

La "Green Chemistry" nasce negli USA negli anni Novanta e rappresenta quindi un nuovo modo di concepire la chimica, al fine di renderla "eco-sostenibile". Si tratta di un nuovo

approccio alla salvaguardia dell'ambiente; essa infatti rappresenta tutti i tipi di *processi chimici "puliti"* che, riducendo o eliminando l'uso o la formazione di sostanze pericolose, riducono anche l'impatto negativo sulla salute umana e sull'ambiente.

Con la Chimica Verde si possono conseguire interessanti miglioramenti sia per quel che riguarda l'ottenimento dei prodotti, sia per quel che riguarda l'impiego dei processi di produzione.

La Chimica Verde o Sostenibile prevede quindi l'utilizzo di un insieme di principi atti a ridurre o eliminare l'uso o la generazione di sostanze pericolose nella progettazione, manifattura ed applicazione dei prodotti chimici, compreso naturalmente il consumo di solventi e catalizzatori.

Lo sviluppo sostenibile, chiave di volta del progresso tecnologico nel nuovo secolo, impone perciò alle scienze chimiche di giocare un ruolo primario nella riconversione di vecchie tecnologie in nuovi processi più puliti e nella progettazione di nuovi prodotti e nuovi processi eco-compatibili.

Tutti i principi fondamentali relativi alla "chimica sostenibile" vengono elencati di seguito:

1. Meglio prevenire l'inquinamento piuttosto che intervenire per ridurlo dopo che lo si è prodotto.
2. I metodi di sintesi devono essere progettati in modo da massimizzare l'incorporazione di tutti gli atomi usati nel processo all'interno del prodotto finale.
3. Ogni volta che sia possibile, la sintesi di prodotti chimici deve essere progettata in modo da utilizzare e generare sostanze che abbiano una tossicità nulla o bassa per la salute umana o per l'ambiente.
4. I prodotti chimici devono essere progettati in maniera da mantenere la propria funzione desiderata e l'efficacia minimizzando la tossicità.
5. L'uso di solventi e di prodotti ausiliari deve essere reso non necessario e se ciò è impossibile deve essere reso innocuo.
6. Il consumo energetico dei processi chimici deve essere minimizzato per ragioni economiche ed ambientali. Se possibile, le sintesi devono essere realizzate a temperatura e pressione ambiente.
7. Ogni volta che sia tecnicamente ed economicamente possibile, le materie prime e le risorse naturali devono provenire da fonti rinnovabili.

8. Le derivatizzazioni non necessarie devono essere eliminate o minimizzate perché tali passaggi richiedono reagenti addizionali e generano residui.
9. I reattivi catalitici sono preferibili ai reattivi stechiometrici.
10. I prodotti chimici devono essere progettati in modo che al termine della loro vita utile non siano persistenti e che i loro prodotti di degradazione siano innocui.
11. Devono essere sviluppate metodologie analitiche che consentano il controllo ed il monitoraggio dei processi in tempo reale, prima della formazione di sostanze indesiderate.
12. Le sostanze e la forma in cui esse vengono utilizzate nei processi chimici devono essere scelte in modo da minimizzare il rischio di incidenti chimici

1.2 Importanti settori di sviluppo per la Green Chemistry

La Green Chemistry è un campo in cui l'esigenza di adottare tecnologie eco-compatibili e le esigenze di mercato riescono a convivere. Pertanto attività come la *Sustainable Chemistry* (Parigi, Febbraio 1998), appoggiate da diverse nazioni, promuovono lo sviluppo di prodotti e processi eco-compatibili dando una identificazione alle aree di sviluppo della Green Chemistry. Attraverso diverse iniziative infatti vengono stipulate linee programmatiche di chimica eco-compatibile discusse ad un Workshop tenutosi a Venezia (Ottobre 1998) in presenza di università, industrie e 22 rappresentanze nazionali e approvate a Parigi in un Meeting dell'OECD "Risk Management Programme" (6 Giugno 1999).¹

Le aree di sviluppo della Green Chemistry sono identificate nei punti seguenti:

- Uso di materiali di stoccaggio alternativi;
- Uso di reagenti innocui;
- Impiego di processi naturali;
- Uso di solventi alternativi;
- Programmazione di una sicurezza chimica;
- Sviluppo di condizioni di reazione alternativi;
- Minimizzazione dell'uso di energia.

Tuttavia uno dei punti fondamentali per un minor spreco di reagenti chimici è la sostituzione nella sintesi organica classica di reagenti inorganici, usati in quantità stechiometriche, con reagenti usati in quantità catalitiche. Le reazioni inoltre diventano sempre più efficienti se propongono una maggiore selettività del prodotto di reazione e se danno ottime rese. La loro efficienza viene valutata usando un nuovo parametro espresso nel concetto di “*atom economy*”.

Il concetto di “*atom economy*” si sviluppa in aggiunta al concetto di “*reaction efficiency*” che si basa essenzialmente sulla resa effettiva di una reazione.

Come espresso da Trost,² una trasformazione sintetica con una resa del 100% ma accompagnata da una quantità sostanziale di spreco, non è atom economical.

Atom economy è il rapporto tra il peso molecolare della molecola target e la somma dei pesi molecolari di tutte le sostanze prodotte in quantità stechiometriche coinvolte nella reazione.

Dal punto di vista della Green Chemistry quindi, reazioni che hanno un atom economy pari a 1.0 costituiscono efficienti trasformazioni sintetiche, facilmente individuabili perchè non danno origine a sottoprodotti.

1.3 Uso di materiali di stoccaggio alternativi

Le sintesi e l'utilizzo di alcune sostanze chimiche avvengono attraverso la scelta di materiali di partenza che rendono la sintesi stessa maggiormente efficace. Spesso però tale scelta si rivela essere uno dei più importanti fattori che determinano l'elevato impatto ambientale del processo chimico in questione. Lo smaltimento, per esempio, di alcuni sottoprodotti o la purificazione di altri, possono implicare processi chimici poco eco-compatibili. La scelta quindi di una sostanza non necessariamente pericolosa, la cui sintesi o il cui isolamento causano però rischi o implicano l'uso di sostanze tossiche, deve essere effettuata tenendo conto anche di tali fattori.

Il ricorrere, per esempio, all'uso di risorse presenti in natura, può in qualche modo dare maggiore eco-compatibilità rispetto all'uso di altre risorse, come per esempio la petrolchimica. In tale contesto, l'oleochimica, una branca della chimica che prevede

l'utilizzo di oli e grassi vegetali, assume particolare importanza in vari settori industriali, come la cosmesi, la sintesi polimerica e la produzione di lubrificanti.

Una valida ed utile alternativa all'uso di catalizzatori tossici in diverse trasformazioni sintetiche sembra invece essere la fotochimica, con l'utilizzo sia di radiazioni dell'ultravioletto sia della luce solare. Vengono quindi promossi tutti quei catalizzatori capaci di funzionare con questo tipo di radiazioni.

1.4 Analisi dei processi sintetici

Oltre alla tossicità dei reagenti in gioco, spesso in un processo sintetico assume particolare importanza l'analisi oggettiva degli steps di reazione coinvolti. È importante quindi chiedersi se una trasformazione sintetica necessita di reagenti tossici o può il composto finale essere ottenuto tramite steps di reazioni alternativi che permettono l'uso di reagenti meno tossici. È necessario quindi un'analisi oggettiva che tenga conto di vari argomenti, come ad esempio:

1. Cercare di avere meno spreco possibile;
2. Servirsi di processi sintetici che siano selettivi evitando processi di purificazione successivi;
3. Usare, in un processo sintetico di catalisi, reagenti che siano efficienti in quantità veramente catalitiche, e che siano recuperabili dopo il processo stesso.

Quest'ultimo punto implicherebbe una catalisi efficiente (oltre che efficace). Un vasto numero di processi industriali infatti avviene attraverso l'uso di acidi inorganici o minerali. In condizioni di catalisi, alcuni richiedono quantità stechiometriche di catalizzatore con conseguenti processi di neutralizzazione e di purificazione che non favoriscono né il costo né l'impatto ambientale del processo stesso (ad esempio il processo catalitico di acilazione con AlCl_3). L'uso quindi di catalizzatori che siano utilizzabili in quantità veramente catalitiche e recuperabili dopo il processo chimico darebbe un grosso contributo a tutto ciò che rappresenta la Green Chemistry.

1.5 Condizioni di reazione e solventi utilizzati

L'utilizzo di solventi nell'industria chimica è quasi sempre una prerogativa necessaria in qualunque processo chimico. Anche su questo argomento la Green Chemistry ha posto dei punti salienti affinché un processo sia reso sempre più eco-compatibile. Un solvente infatti deve cercare di essere il meno tossico possibile e poco nocivo alla salute dell'uomo. Si deve inoltre evitare lo spreco di solvente, usandone quindi solo la quantità necessaria al processo sintetico e l'uso di solventi che provochino danni all'ambiente. Grande importanza assumono quindi quelle aree di ricerca che prevedono l'utilizzo di solventi alternativi quali fluidi supercritici, applicazioni acquose e liquidi ionici. Negli ultimi anni, per esempio, l'uso di solventi supercritici ha provocato notevoli effetti benefici, come ad esempio la contemporanea realizzazione della reazione con processi di separazione, dimostrabile con l'abilità di poter gestire il solvente attraverso variazioni di temperatura e pressione. In questo contesto, il diossido di carbonio, grazie alle sue caratteristiche chimico-fisiche ($T_c = 31.1\text{ }^\circ\text{C}$, $P_c = 74\text{ bar}$) è quello più facilmente utilizzabile rispetto a tanti altri (l'acqua per esempio ha $T_c = 374\text{ }^\circ\text{C}$, $P_c = 221\text{ bar}$).³ Come solvente, di conseguenza, oltre a non essere tossico e non infiammabile, ha il vantaggio di essere facilmente separabile.

L'uso dell'acqua come mezzo di reazione è un ulteriore progresso di rilevante importanza nell'ambito della Green Chemistry.⁴ Passi da gigante infatti sono stati effettuati riguardo l'uso di solventi acquosi, evitando così condizioni di reazione estremamente anidre che provocherebbero sprechi sia energetici che economici. Molti di questi processi sintetici sono processi catalitici. L'uso di catalizzatori in mezzi acquosi, come ad esempio i triflati metallici utilizzati da Kobayashi⁵, dà origine infatti ad una efficienza sintetica non indifferente.

1.6 Riduzione del consumo di energia

Per poter garantire un miglior impatto ambientale, la progettazione di un processo sintetico deve essere effettuata cercando di minimizzare ogni forma di energia, da quella termica a quella meccanica.

L'area riguardante la catalisi è spesso considerata il “pilastro fondamentale” della Green Chemistry, in quanto i processi catalitici, oltre a minimizzare la quantità di reagenti necessaria, permettono di evitare processi di separazione per la loro elevata selettività, minimizzando quindi di gran lunga il consumo energetico.

L'utilizzo quindi dei processi catalitici coinvolge molte delle aree promosse dalla Green Chemistry, divenendo così il settore di maggiore interesse per molti studiosi.

1.7 Importanza della catalisi nella Green Chemistry

E' nota l'esistenza di un gran numero di reazioni che, pur avendo costanti di equilibrio di elevato valore, procedono con velocità estremamente basse. Al fine di trarre il maggior profitto da tali reazioni, soprattutto affinché esse possano essere sfruttate in processi industriali, è fondamentale trovare una soluzione per aumentarne la velocità: il problema affrontato dalla catalisi è proprio questo.

In accordo con la definizione formale abituale, un catalizzatore è una specie (o qualsiasi sostanza) che aumenta la velocità di una reazione chimica senza subire trasformazioni e senza essere presente in quantità stechiometriche nella reazione stessa. I catalizzatori riescono a far aumentare la velocità di reazione permettendo nuovi cammini di reazione. A tal fine offrono ai reagenti e ai prodotti la possibilità di interconvertirsi secondo un nuovo percorso, caratterizzato da un'energia di attivazione (E_{cat}) minore rispetto a quella originaria (E_a) (Figura 1.7.1).

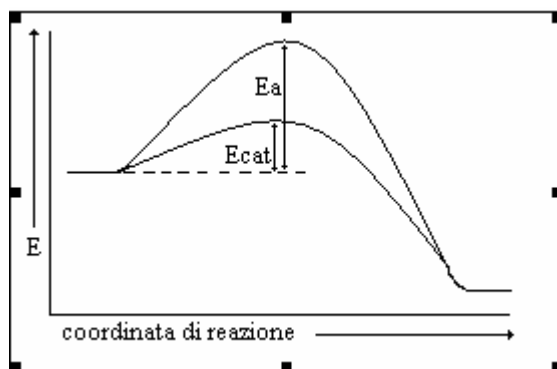


Figura 1.7.1

In Figura 1.7.1, il processo non catalizzato e quello catalizzato sono mostrati entrambi come costituiti da un unico evento con un'unica barriera di attivazione. In realtà accade spesso che le reazioni catalizzate procedano attraverso la successione di più eventi, tutti con energia di attivazione ridotta.

L'aumento della selettività di reazione è un altro aspetto di grande interesse che si riscontra spesso nei processi catalizzati.

L'impiego dei catalizzatori consente inoltre lo sviluppo di molte trasformazioni a temperature più moderate e in condizioni in generale più blande.

Tutti questi vantaggi fanno in modo che la catalisi diventi una delle basi fondamentali per l'impiego e lo sviluppo della Green Chemistry.

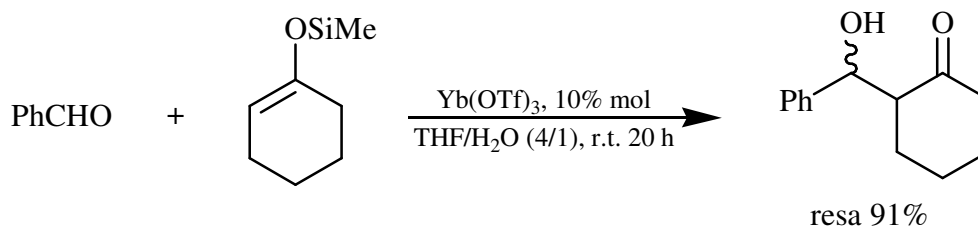
Una delle catalisi più importanti utilizzate più di frequente nella sintesi organica è la catalisi acida di Lewis.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati ed applicati nell'industria chimica vari tipi di catalizzatori acidi di Lewis; generalmente per il loro uso sono richieste condizioni strettamente anidre. La presenza infatti anche in minima quantità di acqua blocca la reazione, poiché la reazione dell'acido di Lewis con l'acqua è favorita e immediata rispetto a quella con il substrato. In aggiunta, ciò che è richiesto ad un catalizzatore è la capacità di essere recuperato alla fine del processo.

Queste limitazioni riducono l'utilizzo degli acidi di Lewis nella sintesi organica, a scapito delle loro potenzialità applicative.

Negli ultimi anni però, le ricerche attuate per sviluppare nuove metodologie sintetiche, hanno consentito di osservare sperimentalmente come i triflati metallici [$\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, ecc.] possano essere utilizzati come catalizzatori acidi di Lewis anche in solventi contenenti acqua.

Un esempio relativo all'attività catalitica dei triflati metallici in mezzi acquosi è la reazione dei sililenol eteri con benzaldeide; questo tipo di condensazione (condensazione alcolica di Mukaiyama) è condotta utilizzando come catalizzatore acido di Lewis l' $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ in acqua e THF in rapporto 1:4, per dare il corrispondente addotto aldolico con rese elevate (Schema 1.7.1).



Schema 1.7.1

Quando la stessa reazione è condotta in THF anidro la resa risulta essere molto bassa.⁶ Ciò dimostra che il catalizzatore non solo riesce ad essere compatibile con l'acqua ma è l'acqua stessa ad attivarlo, probabilmente per dissociazione del controione dall'acido metallico. L'intero processo inoltre permette un recupero e un riutilizzo del catalizzatore in maniera abbastanza semplice, senza particolare difficoltà.

Tutte queste caratteristiche permettono di:

- non anidrificare i solventi e i substrati, minimizzando i costi del processo;
- avere una maggiore eco-compatibilità dovuta all'uso dell'acqua come mezzo di reazione con conseguente notevole contributo allo sviluppo della Green Chemistry;
- rendere molte reazioni di catalisi enzimatica più efficienti e stereoselettive grazie all'elevato valore della costante dielettrica dell'acqua.

Utilizzando le caratteristiche chimico fisiche dell'acqua è possibile infatti dare origine a una serie di processi chimici catalitici non ottenibili in condizioni di reazioni anidre.

1.8 Liquidi ionici come “solventi verdi”

La chimica verde, come sottolineato in precedenza, ha guadagnato una forte posizione nell'area della ricerca e dello sviluppo, sia nell'industria che nell'università. Molte conferenze e riunioni si tengono infatti ogni anno su questo tema, e recentemente si è discusso dei liquidi ionici come promettenti solventi per “processi puliti”, proprio in relazione al termine “chimica verde”. L'utilizzo dei liquidi ionici può dare un consistente contributo a questa nuova area, soprattutto per quel che riguarda l'impiego ed il consumo di solventi e catalizzatori, in particolare nell'abbattimento o eliminazione dei VOC. Al contrario dei solventi organici volatili e dei mezzi di estrazione, i liquidi ionici infatti non

presentano una pressione di vapore misurabile, perciò non vi è una perdita di solvente mediante evaporazione. I problemi relativi alla sicurezza dell'ambiente e dell'uomo, che sorgono nel momento in cui si abusa di solventi organici volatili, possono quindi essere evitati mediante l'impiego di mezzi di reazione ionici non volatili.

Riguardo allo sforzo per ridurre al minimo il consumo di catalizzatori, due interessanti aspetti nascono dall'utilizzo dei liquidi ionici: primo, la "speciale" solubilità, caratteristica di un mezzo di reazione ionico, permette, in molti casi, una procedura di reazione bifasica. Lo sfruttamento del gap di miscibilità tra la fase del catalizzatore ionico ed i prodotti, permette, in questo caso, l'effettivo isolamento del catalizzatore dal prodotto ed il suo riutilizzo. Secondo, la natura non volatile dei liquidi ionici consente un miglior isolamento del prodotto tramite distillazione o estrazione con CO₂ supercritica. Anche in questa circostanza esiste la possibilità di poter riutilizzare il catalizzatore ionico isolato. In entrambi i casi, la reattività totale dei catalizzatori impiegati subisce un notevole incremento, mentre il consumo degli stessi, relativo al prodotto generato, si riduce sensibilmente. Per ragioni ambientali e di sicurezza, l'utilizzo dei liquidi ionici può essere vantaggioso in particolar modo nei processi che richiedono l'utilizzo di catalizzatori superacidi. In questo contesto, la sostituzione di HF con liquidi ionici superacidi non volatili rappresenta un'alternativa molto promettente.

1.9 Prospettive future

Le prospettive future per un maggiore coinvolgimento della Green Chemistry nella risoluzione dei problemi di sviluppo tecnologico-scientifico riguardano diversi aspetti, proprio per la complessità dei principi cardini della stessa Green Chemistry.

Tali principi rappresentano anche un modo sostanziale di iniziare a trattare quel contesto etico nel quale l'umanità è stata messa al potere da scienza e tecnologia.

Anche se la Green Chemistry intraprende diverse attività che riguardano la protezione ambientale, la Figura 1.9.1 mostra che i suoi interessi si sviluppano in un contesto molto più complesso e vasto.

La filosofia della Green Chemistry infatti apporta interessanti contributi anche alla qualità della vita, alla salute dell'uomo e allo sviluppo sostenibile.

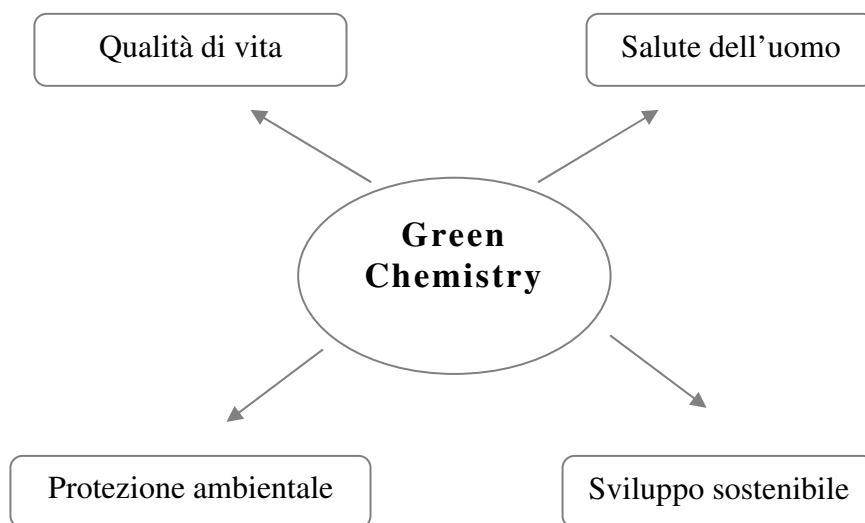


Figura 1.9.1: La Green Chemistry rivolta alle maggiori aree di sviluppo nella chimica moderna

Affinchè la Green Chemistry possa contribuire pienamente alla salvaguardia di tutte queste aree, essa deve essere parte integrante nella disciplina della chimica stessa; ciò comporta la valutazione di un considerevole numero di prospettive, che partono dalla ricerca e giungono sino alla progettazione. Il tutto naturalmente tenendo conto della sostenibilità economica e di un maggiore sviluppo eco-compatibile.⁶

2. Liquidi Ionici

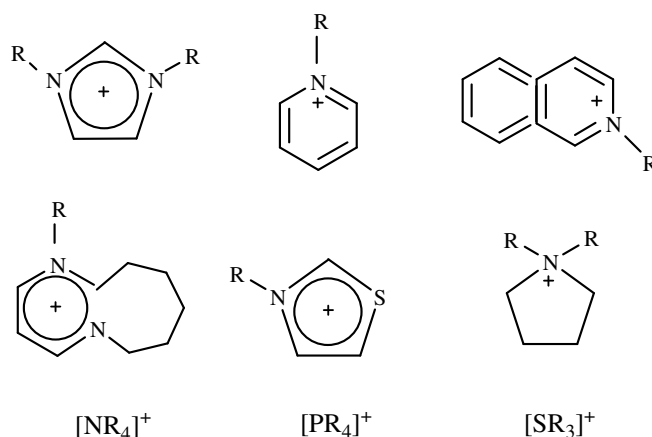
2.1 Aspetti generali

I liquidi ionici possono essere considerati, a seconda del punto di vista, sia come una nuova e promettente classe di solventi, sia come una tipologia di sostanze che possiede una lunga ed interessante storia. Tuttavia risulta assolutamente lampante il fatto che, in qualunque modo i liquidi ionici vengano considerati, c'è stata di recente, nei loro confronti, una vera e propria esplosione di interesse. L'aumento di tale interesse è chiaramente dovuto al progressivo incremento della produzione di queste sostanze, precedentemente utilizzate per applicazioni elettrochimiche specializzate, verificatosi al fine di migliorare la loro utilità ed efficacia proprio come solventi di reazione.⁷

Molto semplicemente, comunque, i liquidi ionici possono essere definiti come liquidi costituiti esclusivamente da ioni. Questo termine però racchiude un'ulteriore definizione speciale, in modo tale che essa possa essere distinta dalla classica definizione di "sale fuso".⁸ Mentre questi ultimi infatti sono generalmente considerati sali con elevato punto di fusione, estremamente viscosi e corrosivi, i liquidi ionici sono invece già liquidi a basse temperature (< 100°C) e possiedono una viscosità relativamente bassa.⁹

Negli ultimi anni sono stati conosciuti molti sinonimi, utilizzati per indicare i liquidi ionici, e questo, a volte, rende complicata la ricerca di tali composti nella letteratura: i più comuni sono "sali fusi a temperatura ambiente", "sali fusi a basse temperature" e "sali organici liquidi".

La definizione appena fornita di liquido ionico non risponde tuttavia al problema più generale, ovvero "cos'è un liquido ionico?". La risposta a tale domanda può assumere sia un significato chimico, sia uno storico. I dettagli riguardanti la "risposta chimica" verranno trattati in seguito. La composizione chimica generale dei liquidi ionici, comunque, è sorprendentemente costante e regolare, anche se la composizione specifica e le proprietà fisiche e chimiche variano notevolmente. La maggior parte dei liquidi ionici è costituita da un catione organico (i più comuni, e quelli maggiormente studiati sono gli ioni tetraalchilammonio, tetraalchilfosfonio, N-alchilpiridinio, 1,3-dialchilimidazolio e trialchilsolfonio)¹⁰ e da un anione inorganico poliatomico (Figura 2.1.1).

CationiAnioni

BF_4^- , $(CF_3SO_2)_2N^-$, PF_6^- , $CF_3CO_2^-$, SbF_6^- , $HexBEt_3^-$, $CH_3CO_2^-$, OTs^- ,
 $H_2SO_4^-$, $AuCl_4^-$, NO_3^- , $AlCl_4^-$, NO_2^- , anioni di carborano, $CF_3SO_3^-$.

Figura 2.1.1. Cationi e anioni dei più comuni liquidi ionici.

Essi vengono comunemente espressi anche sotto forma di sigle, così ad esempio il liquido ionico triflato di 1-alcil-3-metilimidazolio viene indicato con l'abbreviazione $[C_nmim]^+[CF_3SO_3]^-$, dove n indica il numero di atomi di carbonio nella catena lineare alchilica in posizione 1; la catena lineare, oltre che con il termine C_n , può anche essere indicata con le normali lettere dell'alfabeto, preferibilmente in minuscolo: "e" se la catena alchilica è un etile, "b" se essa è costituita da un butile, e così via. Naturalmente "m" si riferisce al metile situato sull'anello in posizione 3 e "im" all'imidazolo (Figura 2.1.2).

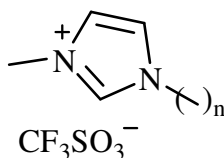


Figura 2.1.2. Liquido ionico $[C_nmim]^+[CF_3SO_3]^-$.

Le catene alchiliche più comunemente utilizzate sono l'etile, il butile, l'esile, l'ottilo ed il decile. Per quel che riguarda invece i sali di N-alcilpiridinio, essi vengono abbreviati con la sigla $[C_npy]^+$.

La scoperta di nuovi liquidi ionici è relativamente semplice. La lista dei liquidi ionici si arricchisce quasi quotidianamente, tanto che negli ultimi anni il numero di potenziali liquidi ionici è divenuto davvero enorme, ma la determinazione della loro utilità come solventi richiede un investimento più sostanziale, soprattutto nella determinazione delle proprietà fisiche e chimiche.

La “risposta storica” alla natura dei liquidi ionici inizia a prendere forma intorno alla metà del diciannovesimo secolo, quando venne osservata per la prima volta in una reazione Friedel-Crafts come una fase liquida distinta denominata “olio rosso”, una sostanza corrispondente proprio alla definizione di liquido ionico. Quest’olio osservato è stato poi scoperto essere un sale grazie all’utilizzo della spettroscopia NMR, divenuta nel frattempo uno strumento comunemente utilizzabile.

Lo sviluppo dei liquidi ionici ebbe però inizio nel 1914, con la sintesi, da parte di Waden,¹¹ del nitrato di etilammonio, sale liquido a temperatura ambiente, con un punto di fusione di 12 °C e contenente una piccola quantità di acqua (200-600 ppm). Hurley e Wier,¹² nel 1948, sintetizzarono invece i primi liquidi ionici con ioni cloroalluminati. Nel 1960, John Yoke dell’università dell’Oregon scoprì che le miscele di cloruro di rame (I) e cloruri di alchilammonio risultavano essere spesso liquide;¹³ esse, però, non erano così semplici, come potevano apparire a prima vista, dato che venivano prodotti diversi anioni clorocuprati a seconda della stechiometria dei reagenti. Nel 1970 Jerry Atwood dell’università dell’Alabama, scoprì invece una classe inusuale di sali liquidi, che chiamò “liquidi clatrati”.¹⁴ Essi erano composti da un sale combinato con un alchilalluminio, il quale poi formava un composto di inclusione con una o più molecole aromatiche. La formula per la porzione ionica è $M[Al_2(CH_3)_6X]$, dove M si riferisce ad un catione organico o inorganico e X ad un alogenuro.

Durante gli anni ‘70 e ‘80, i liquidi ionici venivano studiati principalmente per applicazioni elettrochimiche; dalla metà degli anni ‘80, quelli con basso punto di fusione furono invece proposti come solventi per sintesi organiche da Fry e Pienta¹⁵ e da Boon et al.¹⁶

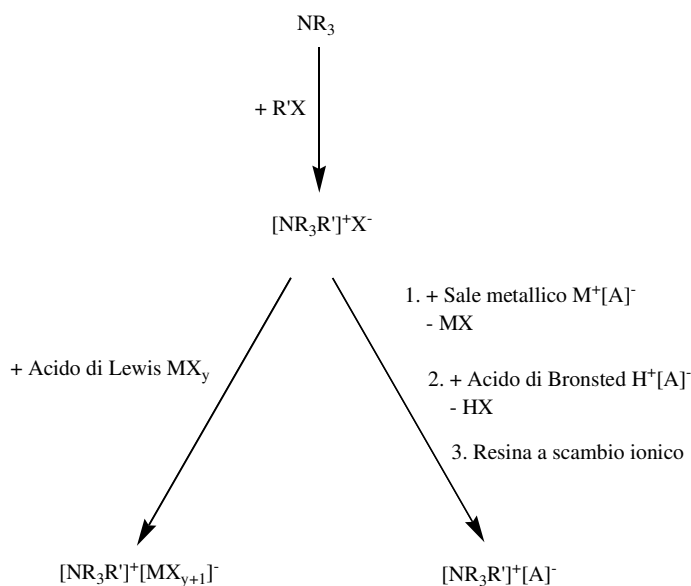
Comparato con quello dei convenzionali solventi organici, l’utilizzo dei liquidi ionici per la sintesi e l’estrazione presenta numerosi vantaggi, determinati dalla combinazione unica delle loro proprietà, fisiche e chimiche, le quali verranno trattate nei paragrafi successivi.

Il concetto di liquido ionico ricevette una notevole attenzione grazie al lavoro del gruppo di Wilkes, in particolare quando esso, nel 1992, descrisse la sintesi di sistemi (ad esempio sali

tetrafluoroborato) ad elevata stabilità nei confronti dell'idrolisi.¹⁷ In contrasto con i liquidi ionici cloroalluminati, questi sistemi offrono una maggiore tolleranza nei confronti di vari gruppi funzionali, i quali presentano un più vasto ventaglio di applicazioni, specialmente per la catalisi con metalli di transizione. Liquidi ionici con ioni tetrafluoroborato sono stati adoperati con successo, per esempio, nell'idroformilazione di olefine catalizzata dal rodio. Basandosi sul lavoro di Wilkes divenne estremamente chiaro il fatto che i liquidi ionici non si limitavano soltanto ai sali cloroalluminati, ma che invece svariate combinazioni catione/anione potevano portare alla formazione di sali con basso punto di fusione.

2.2 Sintesi dei Liquidi Ionici

Per quel che riguarda la sintesi dei liquidi ionici, essa può generalmente essere suddivisa in due stadi: la formazione del catione desiderato e la sostituzione dell'anione, quando necessario, per formare il prodotto opportuno. Lo Schema 2.2.1 si riferisce ad esempio alla sintesi di sali di ammonio.



Schema 2.2.1. Percorsi di sintesi per la preparazione di liquidi ionici.

In alcuni casi è richiesto soltanto il primo “step”, come avviene per la formazione del nitrato di etilammonio. In altri casi invece il catione desiderato è disponibile commercialmente a costi ragionevoli, soprattutto sotto forma di sale di alogenuro, e per

questo motivo è richiesta solo la reazione che porta allo scambio dell'anione. Esempi di questo tipo sono i sali simmetrici di tetraalchilammonio e lo ioduro di trialchilosolfonio.

I cationi possono essere formati sia mediante la protonazione con un acido libero, sia attraverso una reazione di quaternizzazione, di norma con un aloalcano.

La reazione di protonazione, usata nella formazione di sali come il nitrato di etilammonio, prevede l'aggiunta di 3 M di acido nitrico ad una soluzione acquosa fredda di metilammina:¹⁸ un piccolo eccesso di ammina potrebbe rimanere, e se ciò accade esso verrà rimosso insieme con l'acqua mediante riscaldamento sotto vuoto a 60 °C.

Lo stesso processo in generale può essere utilizzato per la preparazione di tutti i sali di questo tipo, ma quando vengono impiegate ammine con un più alto peso molecolare esistono chiaramente dei rischi di contaminazione da parte proprio dei residui dell'ammina. Un metodo abbastanza simile è stato adoperato anche per la formazione di cloruri di 1-alchilimidazolio a basso punto di fusione e liquido cristallini, nitrati e sali di tetrafluoroborato.¹⁹

Il processo di alchilazione presenta due vantaggi non indifferenti: (1) disponibilità di un ampio "range" di aloalcani economici e (2) facilità con cui avvengono generalmente a temperature ragionevoli le reazioni di sostituzione. Inoltre, i sali di alogenuro che si formano possono essere facilmente convertiti in sali con altri anioni. La quaternizzazione di ammine e fosfine con aloalcani è conosciuta da molti anni, ma lo sviluppo dei liquidi ionici deriva soltanto dai molteplici miglioramenti apportati di recente nelle tecniche sperimentali utilizzate per questa reazione. In generale la reazione può essere condotta con cloroalcani, bromoalcani e iodoalcani, in condizioni che divengono costantemente più "moderate" nell'ordine $\text{Cl} \rightarrow \text{Br} \rightarrow \text{I}$, come ci si aspetta per reazioni di sostituzione nucleofila (i fluoruri infatti non possono essere ottenuti mediante questo sistema).

In teoria le reazioni di quaternizzazione sono estremamente semplici: l'ammina (o la fosfina) viene fatta reagire con l'aloalcano desiderato, quindi la miscela viene posta sotto agitazione e riscaldamento.

La temperatura ed il tempo di reazione dipendono fortemente dal tipo di aloalcano utilizzato: i cloroalcani risultano essere quelli che reagiscono di meno, mentre i più reattivi sono gli iodoalcani; inoltre la reattività degli aloalcani decresce comunemente con l'aumentare della lunghezza della catena alchilica. Di solito, è necessario ad esempio riscaldare l'1-metilimidazolo con cloroalcani a circa 80 °C per 2-3 giorni per avere la

sicurezza dell'avvenuta reazione. La reazione equivalente con bromoalcani invece giunge a completamento prima di 24 ore e può essere compiuta a temperature più basse (circa 50-60 °C). Nel caso dei bromoalcani, bisogna porre molta attenzione ad alcune peculiarità, come ad esempio la forte esotermicità di alcune reazioni che si verifica nel momento in cui la velocità di reazione aumenta. Oltre naturalmente che per una questione di sicurezza, il riscaldamento eccessivo è rilevante in quanto può portare anche allo scolorimento del prodotto finale. La reazione con iodoalcani può essere spesso condotta a temperatura ambiente: i sali di ioduro che si formano sono però fotosensibili, perciò è necessario proteggerli dalla luce intensa.

Normalmente la reazione di quaternizzazione viene condotta utilizzando come sistema di reazione un semplice pallone con condensatore; se possibile la reazione deve essere condotta sotto flusso di azoto o di altro gas inerte, in modo da escludere acqua e ossigeno.

Il più importante requisito è che la miscela di reazione venga mantenuta lontana dall'umidità, in quanto i prodotti sono spesso estremamente igroscopici. La reazione può essere condotta anche in assenza di solvente, poiché i reagenti sono generalmente liquidi e reciprocamente miscibili, mentre i sali di alogenuro prodotti sono di solito immiscibili nelle sostanze di partenza. I solventi che comunque vengono usati più frequentemente includono: l'1,1,1-tricloroetano,²⁰ l'etanoato di etile²¹ ed il toluene.²² Il fattore che unifica tutti questi solventi è l'immiscibilità con il sale prodotto, il quale perciò forma una fase separata. Inoltre i sali di alogenuro sono in genere più densi dei solventi, perciò l'eliminazione del solvente e dei reagenti in eccesso può essere tranquillamente effettuata mediante una semplice decantazione; in ogni caso però, quando la reazione è completata e il solvente decantato, è necessario rimuovere ulteriormente l'eccesso di quest'ultimo e delle sostanze di partenza riscaldando il sale sotto vuoto. Questa operazione richiede particolare cautela, dato che un surriscaldamento del sale può provocare l'innescio della reazione inversa alla quaternizzazione: non è consigliabile quindi riscaldare il sale di alogenuro a temperature più elevate di 80 °C.

I sali di alogenuro sono generalmente solidi a temperatura ambiente, sebbene alcuni, come ad esempio i sali di 1-metil-3-ottilimidazolio, rimangono oli viscosi. La cristallizzazione, tuttavia, può richiedere diverso tempo per avvenire e molti sali permangono oli anche se prodotti con buona purezza. La purificazione dei sali solidi viene condotta nel modo migliore mediante ricristallizzazione da una miscela di acetonitrile dry ed etanoato di etile.

Le reazioni riguardanti lo scambio dell'anione possono essere a loro volta suddivise in due distinte categorie: 1) trattamento diretto dei sali di alogenuro con acidi di Lewis e 2) formazione dei liquidi ionici attraverso metatesi dell'anione.

La formazione di liquidi ionici mediante trattamento dei sali di alogenuro con acidi di Lewis (soprattutto AlCl_3) era quella predominante in passato. Il passo significativo lo si ebbe nel 1951, quando Hurley e Weir formarono un sale liquido a temperatura ambiente, basato sulla combinazione dell'1-butilpiridinio con AlCl_3 in rapporto molare 1:2.¹² Più di recente, i gruppi di ricerca di Osteryoung e Wilkes hanno sviluppato un metodo per la formazione di sali cloroalluminati a temperatura ambiente basati sull'1-alchilpiridinio e sui cationi dell'imidazolio $[\text{C}_n\text{mim}]^+$.

In termini generali, il trattamento di un sale di alogenuro quaternario Q^+X^- con un acido di Lewis MX_n provoca la formazione di più di una specie anionica, a seconda delle relative proporzioni del sale e dell'acido. Questo comportamento può essere illustrato per la reazione tra $[\text{emim}]\text{Cl}$ e AlCl_3 attraverso una serie di equilibri, come mostrato nelle Equazioni 2.2.1, 2.2.2 e 2.2.3:



Quando $[\text{emim}]\text{Cl}$ è presente in eccesso molare rispetto ad AlCl_3 , soltanto il primo equilibrio può essere considerato come attivo ed il liquido ionico risulta essere basico. Quando invece si ha un eccesso molare di AlCl_3 , si forma un liquido ionico acido e predominano il secondo ed il terzo equilibrio.

Il metodo più comune per la formazione di questi liquidi ionici è semplicemente quello di miscelare l'acido di Lewis ed il sale, con il liquido ionico che si forma al contatto fra queste due sostanze. La reazione è generalmente abbastanza esotermica, e questo significa che bisogna porre molta attenzione nel momento dell'aggiunta del secondo reagente al primo. Sebbene i sali siano relativamente stabili termicamente, l'aumento dell'eccesso del calore "in situ" può portare alla decomposizione ed alla decolorazione del liquido ionico.

La prima sintesi di liquidi ionici relativamente stabili all'aria ed all'acqua, basati sui cationi 1,3-dialchil-metilimidazolio, è stata riportata da Wilkes e Zaworotko nel 1992.¹⁷ Tale preparazione prevede la reazione di metatesi tra l'[emim]I ed un "range" di sali di argento (AgNO₃, AgNO₂, AgBF₄, Ag[CO₂CH₃] e Ag₂SO₄) in metanolo o in soluzione acquosa di metanolo. La bassa solubilità dello ioduro d'argento in questi solventi permette la sua separazione attraverso una semplice filtrazione, e la rimozione del solvente di reazione consente l'isolamento del liquido ionico con rese e purezze molto elevate. Questo metodo rimane il più efficiente per la sintesi di liquidi ionici miscibili in acqua, anche se è oggettivamente limitato dagli alti costi dei sali d'argento. La prima sintesi di un liquido ionico non solubile in acqua venne effettuata invece due anni più tardi, con la preparazione dell' [emim]PF₆ dalla reazione tra [emim]Cl e HPF₆ in soluzione acquosa.²³ Con il passare degli anni, una gran varietà di liquidi ionici è stata sintetizzata sfruttando proprio la reazione di metatesi (Tabella 2.2.1).

Tabella 2.2.1: Esempi di liquidi ionici preparati per scambio anionico.

Liquido Ionico^a
[catione] BF ₄
[catione] PF ₆
[catione] SbF ₆
[catione] NO ₃
[catione] CH ₃ CO ₂
[catione] HSO ₄
[catione] B(Et ₃ Es)

^a catione = ione piridinio, imidazolio, ammonio.

L'approccio più comune per la sintesi di liquidi ionici immiscibili in acqua prevede in primo luogo la preparazione di una soluzione acquosa del sale di alogenuro del catione desiderato che reagisce quindi con l'acido libero dell'anione opportuno, o altrimenti con un metallo o con un sale di ammonio. Quando è disponibile, è preferibile utilizzare l'acido libero, in quanto forma come sottoprodotti soltanto HCl, HBr o HI facilmente eliminabili dal prodotto finale mediante trattamento con acqua. Nel caso in cui invece l'acido non sia disponibile oppure il suo utilizzo non sia conveniente, esso può essere sostituito senza grossi problemi da metalli alcalini o sali di ammonio.

Quando si utilizzano acidi liberi, il trattamento deve essere continuo fino a che i residui acquosi divengono neutri, in quanto anche piccole tracce di acido possono causare, nel tempo, la decomposizione del liquido ionico.

Quando invece vengono adoperati metalli alcalini o sali di ammonio è opportuno verificare la presenza degli anioni alogenuro nella soluzione trattata, ad esempio mediante test con una soluzione di argento nitrato. L'alta viscosità di alcuni liquidi ionici rende il loro trattamento abbastanza difficoltoso, anche se la presenza di acqua comporta una considerevole riduzione della viscosità stessa. In conseguenza di ciò, diversi studiosi hanno recentemente raccomandato la solubilizzazione di questi liquidi ionici in CH_2Cl_2 oppure in CHCl_3 , prima di procedere con il trattamento, operazione nota come "washing step".

La preparazione di liquidi ionici solubili in acqua può richiedere diverse fasi, così come la separazione del prodotto finale dal sale indesiderato può risultare complessa. Come già accennato in precedenza, l'utilizzo di sali di argento permette la preparazione di una grande varietà di sali con elevata purezza, ma è chiaramente troppo costoso per un impiego su vasta scala. Di conseguenza è stata sviluppata una serie di metodologie alternative più economiche. Il metodo utilizzato più di frequente è, ancora, quello di condurre lo scambio in soluzione acquosa con l'acido libero dell'anione desiderato, il sale di ammonio o un sale di un metallo alcalino. Quando viene adoperato questo tipo di approccio, è importante che il liquido ionico venga isolato senza un'eccessiva contaminazione da sottoprodotti contenenti alogenuri non desiderati. Un compromesso ragionevole è stato suggerito da Welton et al. per la preparazione del $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$.²⁴ In questa procedura, adattabile per tutti i sistemi miscibili in acqua, il liquido ionico si ottiene mediante reazione di metatesi tra $[\text{bmim}]\text{Cl}$ e HBF_4 in soluzione acquosa. Il prodotto viene estratto in CH_2Cl_2 e la fase organica trattata quindi con successive piccole porzioni di acqua deionizzata, fino al raggiungimento di un valore di pH neutro. Anche in questo caso la presenza di ioni alogenuro nella soluzione può essere rilevata mediante test con AgNO_3 . Il liquido ionico viene successivamente tirato a secco per eliminare il diclorometano, purificato mediante trattamento con carbone attivo per 12 ore, filtrato ed infine asciugato tramite riscaldamento sotto vuoto.

Alternativamente, la reazione di metatesi può essere condotta interamente in un solvente organico, tipo CH_2Cl_2 , come descritto da Cammarata et al.,²⁵ o acetone, come descritto da

Fuller et al.²⁶ In entrambi questi sistemi i reagenti non sono totalmente solubili nel solvente di reazione, perciò la miscela si presenta sotto forma di una sospensione.

2.3 Proprietà fisiche e chimiche dei Liquidi Ionici

Gli studi iniziali sulle proprietà dei liquidi ionici puri si sono concentrati sullo sviluppo e sulla comprensione della relazione che si instaura tra la natura e la struttura del catione e dell'anione del liquido ionico, incluse le proprietà fisiche e chimiche di quest'ultimo. Una delle caratteristiche che assume notevole rilevanza nella determinazione delle proprietà fisiche e chimiche di un liquido ionico è la purezza. L'influenza dei principali contaminanti, come ad esempio l'acqua e lo ione cloruro, su alcune delle proprietà dei liquidi ionici è stata discussa da Huddleston et al.²⁷ e da Seddon et al.²⁸ Ciò è importante soprattutto per tutti quegli studi riguardanti le proprietà termofisiche, misurate al fine di determinare il contenuto di acqua attraverso metodologie attendibili, il contenuto di alogenuri e per esaminare lo spettro ¹H-NMR dei liquidi ionici stessi.

2.3.1 Punto di fusione

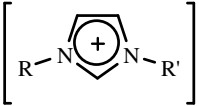
Il criterio chiave per la valutazione di un liquido ionico è, per sua stessa definizione, il suo punto di fusione. Di particolare significato è perciò la questione riguardante la relazione tra struttura e composizione chimica di un liquido ionico e, appunto, tale proprietà.

Effettuando un confronto fra i punti di fusione di differenti sali clorurati, si osserva chiaramente l'influenza esercitata dai cationi: alti punti di fusione sono caratteristici di cloruri di metalli alcalini, mentre cloruri con opportuni cationi organici fondono a temperature al di sotto dei 150 °C (Tabella 2.3.1.1).

Una sostanza per poter essere considerata un *liquido ionico a temperatura ambiente* deve possedere un punto di fusione inferiore a 100 °C.

I principali fattori che influenzano il punto di fusione sono la distribuzione di carica sugli ioni, l'abilità nel formare legami ad idrogeno, la simmetria degli ioni stessi e le interazioni di Van der Waals.

Tabella 2.3.1.1: Punti di fusione di diversi cloruri.

Sale	M.p. [°C]
NaCl	803
KCl	772
 Cl ⁻	R = R' = metil ([MMIM]Cl) ^a R = metil, R' = etil ([EMIM]Cl) R = metil, R' = <i>n</i> -butil ([BMIM]Cl)
	125 87 65

^a MMIM = 1,3-dimetilimidazolio.

L'influenza esercitata dall'anione nei confronti del punto di fusione può essere valutata attraverso la comparazione dei punti di fusione di differenti sali di 1-etil-3-metilimidazolio (emim) (Tabella 2.3.1.2).

Tabella 2.3.1.2: Punti di fusione di differenti sali di 1-etil-3-metilimidazolio (emim).

Sale di imidazolo	M. p. [°C]
[EMIM]Cl	87
[EMIM]NO ₂	55
[EMIM]NO ₃	38
[EMIM]AlCl ₄	7
[EMIM]BF ₄	6 ^a
[EMIM]CF ₃ SO ₃	-9
[EMIM]CF ₃ CO ₂	-14

^a Glass transition.

La tabella enfatizza il fatto che, in molti casi, un incremento della dimensione dell'anione, con la medesima carica, porta ad una diminuzione del punto di fusione.

Noda et al.,²⁹ inoltre, hanno notato che, sostituendo l'anione BF₄⁻ con Tf₂N⁻ e utilizzando lo stesso tipo di catione, la cristallizzazione del sale di 1-etil-3-metilimidazolio risulta essere più rapida.

Naturalmente anche la dimensione e la forma del catione nei liquidi ionici è di notevole importanza nella determinazione del punto di fusione: più gli ioni sono ingombranti, più il valore del punto di fusione decresce.

Holbrey e Seddon,³⁰ Visser et al.,³¹ Dzyuba e Bartsch³² e Chun et al.³³ hanno condotto studi sistematici sull'influenza che le catene alchiliche esercitano nei confronti dei punti di fusione dei liquidi ionici a temperatura ambiente. In generale il punto di fusione, se

osservato, decresce sostituendo un metile con un butile e quindi con la sostituzione di questo con un esile, per poi aumentare.

Per quel che riguarda la simmetria degli ioni, invece, un incremento della stessa comporta un aumento del punto di fusione grazie al più efficiente impacchettamento ione-ione nella cella cristallina. Al contrario, una riduzione della simmetria causa una distorsione dalla forma ideale dell'impacchettamento chiuso delle cariche nel reticolo cristallino del solido, una riduzione dell'energia reticolare e di conseguenza una diminuzione del punto di fusione.

Il punto di fusione di molti liquidi ionici è incerto in quanto essi subiscono un considerevole sopraraffreddamento. Ngo et al.³⁴ hanno scoperto che la temperatura della transizione di fase può differire non di poco a seconda che il campione venga riscaldato o raffreddato. Molti liquidi ionici a temperatura ambiente possono essere sopraraffreddati a più di 100 K sotto il punto di fusione e in molti casi formano cristalli.

Katritzky et al.³⁵ hanno invece utilizzato la relazione quantitativa “struttura-proprietà” per predire il punto di fusione di 126 bromuri di piridinio strutturalmente diversi e sono arrivati alla conclusione che i parametri statisticamente più rilevanti sono: 1) l'abilità dei cationi determinata dalla forma molecolare e dalla simmetria, 2) le interazioni elettrostatiche intermolecolari e 3) il numero di gradi di libertà conformazionali e rotazionali nelle fasi solida e liquida.

2.3.2 Densità

La densità è probabilmente la proprietà dei liquidi ionici più semplice da determinare, in quanto può essere misurata facilmente con il metodo gravimetrico, ed anche quella meno ambigua.

La maggior parte dei liquidi ionici a temperatura ambiente conosciuti risulta essere più densa dell'acqua (densità 1 g cm^{-3}), con un valore compreso nel range $1\text{--}2.4 \text{ g cm}^{-3}$.

La densità di un liquido ionico sembra sia la proprietà fisica meno sensibile a variazioni di temperatura. Per esempio, un cambiamento di 5 gradi nella temperatura, da 298 K a 303 K, comporta soltanto una diminuzione dello 0.3% della densità (50.0:50.0 mol% [emim]Cl/AlCl₃).³⁶ Inoltre, l'impatto delle impurezze sulla densità sembra non essere particolarmente drammatico, come invece si verifica per altre proprietà, come la viscosità.

Recenti studi, infatti, indicano che le densità dei liquidi ionici variano linearmente con la percentuale in peso (wt.%) delle impurezze.

La dipendenza della densità di un liquido ionico dal tipo di catione e anione può essere illustrata chiaramente mediante l'esempio dei sali cloroalluminati e bromoalluminati. Un confronto fra i sali cloroalluminati con differenti cationi rivela una relazione quasi lineare tra la densità e la lunghezza della catena N-alchilica del catione imidazolio (Figura 2.3.2.1).

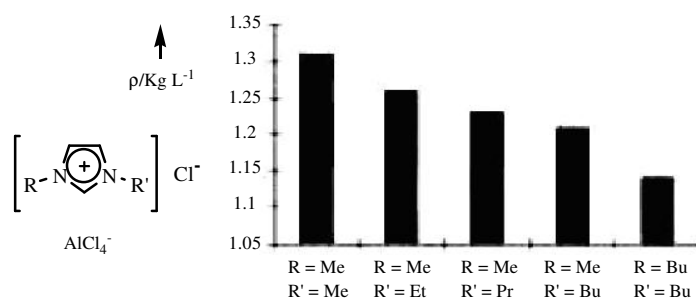


Figura 2.3.2.1 Dipendenza della densità ρ di sali di 1,3-dialchilimidazolio tetracloroalluminati dal tipo di entrambi i gruppi alchilici; temperatura 60 °C.

Più in generale si può concludere dicendo che la densità di liquidi ionici comparabili decresce con l'aumento della dimensione del catione organico. Leggeri cambiamenti strutturali del catione permettono buone regolazioni del valore della densità.

La variazione dell'anione produce in diversi casi effetti più evidenti; con sali bromoalluminati, per esempio, è possibile ottenere valori di densità insoliti per normali solventi organici.

Misure di densità riguardanti liquidi ionici con ioni triflato o trifluoroacetato confermano il risultato più generale secondo il quale la scelta dell'anione determina un range di densità "certo", all'interno del quale poi è possibile effettuare, come già sottolineato in precedenza, un'efficace regolazione grazie ad un'accurata scelta del catione.

All'interno di una serie di liquidi ionici non alluminati, contenenti lo stesso tipo di catione, un aumento della massa dell'anione corrisponde ad un incremento della densità del liquido ionico. Generalmente, l'ordine con cui aumenta la densità di liquidi ionici aventi lo stesso catione è il seguente: $[\text{CH}_3\text{SO}_3]^- \approx [\text{BF}_4]^- < [\text{CF}_3\text{CO}_2]^- < [\text{CF}_3\text{SO}_3]^- < [\text{C}_3\text{F}_7\text{CO}_2]^- < [(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}]^-$.⁷

2.3.3 Viscosità

Molti liquidi ionici sono viscosi, con viscosità comparabili con quelle degli oli, risultando essere maggiori di due o tre ordini di grandezza rispetto ai valori relativi ai convenzionali solventi organici. L'alta viscosità dei liquidi ionici rappresenta il loro più importante svantaggio in quanto incide negativamente soprattutto sul loro potere di solubilizzazione (mixing) nei sistemi eterogenei liquido-liquido.

La viscosità dei liquidi ionici è essenzialmente determinata dalla loro tendenza a formare legami ad idrogeno e dalla forza delle loro interazioni di Van der Waals. L'effetto del legame ad idrogeno diviene chiaro nel momento in cui, ad esempio, si confrontano le viscosità di sali cloroalluminati di differente composizione (Figura 2.3.3.1).

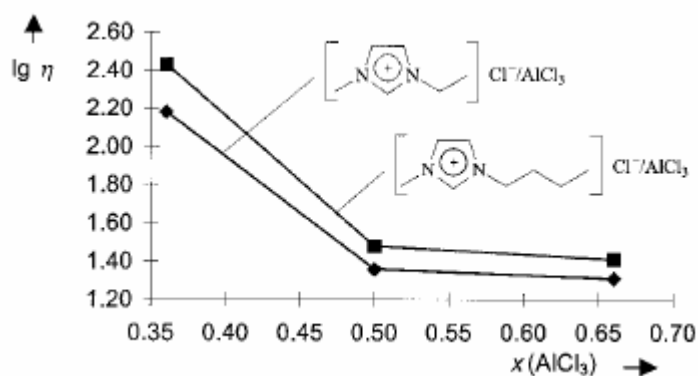
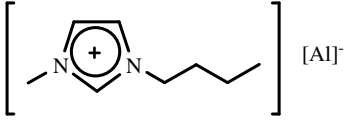


Figura 2.3.3.1 Dipendenza della viscosità η di due sali di 1,3-dialchilimidazolio tetracloroalluminati dalla frazione molare del tricloruro di alluminio a 25 °C.

L'incremento della viscosità nei liquidi ionici con $x(\text{AlCl}_3) < 0.5$ (x = frazione molare) rappresenta il risultato della formazione di legami ad idrogeno tra gli atomi di idrogeno del catione imidazolio ed il cloruro basico.

Il confronto fra le viscosità di differenti liquidi ionici idrofobici con ioni 1-n-butil-3-metilimidazolio enfatizza, inoltre, l'azione reciproca tra le interazioni di Van der Waals ed il legame ad idrogeno (Tabella 2.3.3.1).

Tabella 2.3.3.1: Viscosità di vari sali di 1-n-butil-3-metilimidazolio (bmim) a 20 °C.

	Anione [A] ⁻	η [cP]
	CF ₃ SO ₃ ⁻	90
	<i>n</i> -C ₄ F ₉ SO ₃ ⁻	373
	CF ₃ COO ⁻	73
	<i>n</i> -C ₃ F ₇ COO ⁻	182
	(CF ₃ SO ₂) ₂ N ⁻	52

Il passaggio dallo ione triflato allo ione *n*-C₄F₉SO₃⁻ e quello dallo ione trifluoroacetato allo ione *n*-C₃F₇COO⁻ rivelano un chiaro aumento della viscosità: è evidente che le più forti interazioni di Van der Waals nel caso degli ioni *n*-C₄F₉SO₃⁻ e C₃F₇COO⁻ comportano una più elevata viscosità del liquido ionico. La comparazione della viscosità di [bmim]CF₃SO₃ con quella di [bmim](CF₃SO₂)₂N mostra una più bassa viscosità per il secondo a dispetto delle più forti interazioni di Van der Waals che si verificano per i liquidi ionici con lo ione (CF₃SO₂)₂N⁻; in questo caso, la quasi completa scomparsa del legame ad idrogeno fa sì che l'atteso aumento della viscosità non si verifichi.

Anche la struttura del catione influenza la viscosità di un liquido ionico. Le viscosità più basse vengono ottenute solitamente per sali con ione 1-etil-3-metilimidazolio (emim) nel quale una catena laterale con sufficiente mobilità è combinata con una bassa massa molare. Catene più lunghe o alchil-fluorinate comportano una più alta viscosità a causa delle più forti interazioni di Van der Waals. Un ruolo fondamentale sull'effetto del catione nei confronti della viscosità dei liquidi ionici viene giocato dall'asimmetria del sostituente alchilico: un sostituente altamente asimmetrico infatti consente di ottenere un sensibile abbassamento della viscosità.

Le viscosità di parecchi liquidi ionici dipendono fortemente anche dalla temperatura: esse infatti possono subire una notevole diminuzione, drastica in alcuni casi, soltanto grazie ad un leggero incremento della temperatura; per esempio, la viscosità dell'1-butil-3-metilimidazolio esafluorofosfato diminuisce del 27% variando la temperatura di soli 5 gradi, da 293 K a 298 K.

Recenti studi sui liquidi ionici di alchilimidazolio non alluminati hanno stabilito la natura "onnipresente" delle impurezze in tali sostanze e hanno inoltre dimostrato quanto siano rilevanti le conseguenze che piccole quantità di impurezze possono provocare sulla loro viscosità. In questi studi, una serie di liquidi ionici è stata preparata e purificata mediante

l'utilizzo di diverse tecniche; sono state poi analizzate le impurezze e misurate le proprietà fisiche dei composti. Per alcuni dei metodi di preparazione sono state trovate concentrazioni di cloruro maggiori del 6% in peso. Concentrazioni di cloruro comprese tra 1.5 e 6% in peso (wt.%) comportano un incremento della viscosità osservata in un range percentuale che parte dal 30% fino ad arrivare addirittura al 600%.³⁷ Questo studio mostra inoltre la forte propensione dei liquidi ionici di alchilimidazolio non alluminati ad assorbire acqua dall'aria all'interno del laboratorio e la significativa solubilità dell'acqua negli stessi liquidi ionici.

L'aggiunta di co-solventi organici ai liquidi ionici porta invece ad una netta riduzione della viscosità, senza bisogno di alterare nel sistema il catione o l'anione. Liquidi ionici aloalluminati rappresentano una sfida, a causa della loro forte reattività. Malgrado ciò, diversi co-solventi organici compatibili, come il benzene, il diclorometano e l'acetonitrile sono stati investigati.³⁸⁻⁴² L'aggiunta del 5% in peso (wt.%) di acetonitrile o del 15% di benzene o cloruro di metilene porta ad una riduzione della viscosità pari al 50% per il liquido ionico [emim]Cl/AlCl₃. Naturalmente sono stati studiati anche liquidi ionici non aloalluminati, con un range di co-solventi comprendente l'acqua, il toluene e l'acetonitrile: il risultato ottenuto è parecchio simile al precedente, in quanto, ad esempio, l'aggiunta di 20 mol% di co-solvente provoca una diminuzione della viscosità del liquido ionico [bmim][BF₄] pari al 50%.

2.3.4 Potere di solvatazione e caratteristiche di solubilità

I liquidi ionici sono considerati solventi polari, ma possono essere non coordinanti (principalmente a seconda della natura dell'anione). Studi solvatocromatici indicano che i liquidi ionici hanno polarità simile a quella degli alcoli a catena corta e di altri solventi polari aprotici (DMSO, DMF, ecc...).^{20,43-46} Per questo, la polarità di molti liquidi ionici è intermedia tra quella dell'acqua e quella di solventi organici clorurati e dipende dalla natura dei suoi componenti. Cambiando la natura degli ioni è possibile infatti cambiare anche le proprietà del liquido; la miscibilità con l'acqua può variare dalla completa miscibilità alla quasi totale immiscibilità grazie alla sostituzione del solo anione, ad esempio passando da Cl⁻ a [PF₆]⁻. A temperatura ambiente, tutti i liquidi ionici [C_nmim][PF₆] e [C_nmim][(CF₃SO₂)₂N] sono insolubili in acqua e, quindi, formano un

sistema bifasico con essa, mentre tutti i liquidi ionici basati su alogenuri, etanoati, nitrati e trifluoroacetati sono completamente solubili in acqua (Figura 2.3.4.1).³⁷

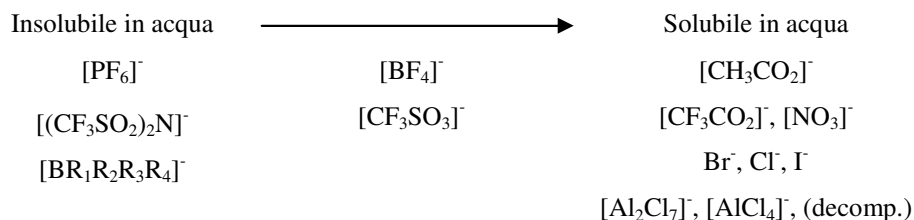


Figura 2.3.4.1 Solubilità in acqua di liquidi ionici diversi.

In maniera simile, la lipofilità di un liquido ionico può essere alterata dal grado di sostituzione del catione. Sali aventi come anione $[\text{BF}_4]^-$, ad esempio, presentano una solubilità intermedia in acqua, ma a seconda della lunghezza della catena alchilica appartenente al catione, questi liquidi ionici possono essere totalmente miscibili in acqua ($[\text{C}_2\text{mim}][\text{BF}_4]$ e $[\text{C}_4\text{mim}][\text{BF}_4]$) oppure formare sistemi bifasici con essa ($[\text{C}_n\text{mim}][\text{BF}_4]$, $n > 4$). Per questo motivo, l'anione esercita l'effetto principale sulla solubilità in acqua, mentre il catione quello secondario.

La solubilità dei composti organici e dei sali metallici nei liquidi ionici è fondamentale in particolar modo per quel che riguarda le sintesi chimiche stechiometriche e i processi catalitici. Non solo reagenti e catalizzatori devono essere sufficientemente solubili nel solvente, ma sono richieste differenti solubilità di reagenti, prodotti e catalizzatori, in modo da consentire un'effettiva separazione dei prodotti ed il loro isolamento.⁷

Molti liquidi ionici sono completamente miscibili con solventi organici se le loro costanti dielettriche superano un limite caratteristico; questo limite sembra essere specifico per ciascuna combinazione catione/anione (Tabella 2.3.4.1).⁴⁷

Tabella 2.3.4.1: Miscibilità di vari solventi ionici con lo ione 1-etil-3-metilimidazolio (emim) in solventi organici con costante dielettrica ϵ .

Solvente	ϵ	$[\text{EMIM}]\text{CF}_3\text{SO}_3$	$[\text{EMIM}]\text{CF}_3\text{COO}$	$[\text{EMIM}]n\text{-C}_3\text{F}_7\text{COO}$	$[\text{BMIM}]\text{CF}_3\text{COO}$	$[\text{BMIM}]n\text{-C}_3\text{F}_7\text{COO}$
CH ₂ Cl ₂	8.93	m	M	M	m	m
THF	7.58	m	M	M	m	m
Etil acetato	6.02	m	Pm	Pm	m	m
Toluene	2.38	im	Im	Im	im	im
1,4-diossano	2.01	im	Im	Im	im	im

m: miscibile; pm: parzialmente miscibile; im: immiscibile.

Di recente, sono stati effettuati studi anche sulla solubilità di gas, in particolare del diossido di carbonio, in una varietà di liquidi ionici, come funzione della temperatura e della pressione. Mentre intorno ai 25 °C c'è un ragionevole accordo sul valore della costante di Henry, significative differenze si verificano a temperature più alte. Per la dipendenza dalla pressione invece esiste un buon accordo. Blanchard e Brennecke⁴⁸ e Blanchard et al.⁴⁹ hanno studiato il comportamento della CO₂ supercritica nel liquido ionico [bmim]PF₆, ed hanno osservato come il liquido ionico sia insolubile nel diossido di carbonio, mentre la solubilità di quest'ultimo nel [bmim]PF₆ risulta essere significativa. Nel sistema bifasico scCO₂/[bmim]PF₆, il 60% delle moli di CO₂ si discioglie nel liquido ionico ad una pressione di CO₂ di 80 bar. In tal modo, comunque, il volume del liquido ionico aumenta soltanto del 10-20%.⁹ Gli autori dello studio hanno proposto l'utilizzo dei fluidi supercritici per estrarre solventi e prodotti di reazione dai liquidi ionici, e, come prima applicazione di questo interessante sistema bifasico, hanno esaminato l'estrazione del naftalene dal liquido ionico: essi sono riusciti a recuperare quantitativamente il naftalene senza alcuna rilevabile contaminazione dell'estratto con il [bmim]PF₆. Senza dubbio, la chiave del fortunato utilizzo dei liquidi ionici sta nel valido ed efficiente sfruttamento delle loro eccezionali caratteristiche di solubilità. Ulteriori sistematiche ricerche, comunque, sono necessarie affinché si possa acquisire pieno possesso di questo enorme potenziale.

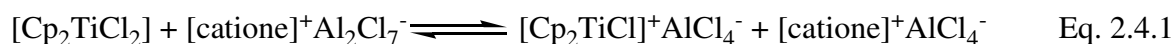
2.4 Liquidi Ionici come solventi per reazioni

Una delle caratteristiche principali dei liquidi ionici è quella di solubilizzare una vasta categoria di composti organici, inorganici e organometallici, facendo di questi mezzi di reazione i solventi ideali per reazioni che procedono in condizioni mediate da catalizzatori. E' poi interessante notare come, a seconda delle proprietà coordinative dell'anione, il liquido ionico possa essere utilizzato come un normale solvente inerte, oppure come cocatalizzatore.

Nel caso specifico di reazioni catalizzate da derivati organometallici o da metalli di transizione i liquidi ionici con ioni tetrafluoroborato o esafluorofosfato vengono considerati come solventi inerti: in questi casi il ruolo del liquido ionico è unicamente quello di fornire un debole mezzo di coordinazione polare per il catalizzatore ed inoltre di

consentire un'ottima solubilizzazione di reagenti e prodotti. L'utilizzo dei liquidi ionici permette spesso di combinare in maniera appropriata le proprietà del solvente stesso, cosa che invece non può essere realizzata adoperando l'acqua o un qualsiasi altro comune solvente organico.

I liquidi ionici formati dalla reazione di un alogenuro con un acido di Lewis (ad esempio sali cloroalluminati o clorostannati) generalmente agiscono come cocatalizzatori. Il motivo risiede nell'acidità o nella basicità di Lewis, che determina forti interazioni con il complesso catalizzatore. In molti casi l'acidità di Lewis di un liquido ionico viene utilizzata per convertire il precursore del catalizzatore neutro nella corrispondente forma attiva cationica. Alcuni esempi riguardano l'attivazione di $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]^{50}$ nei sali (melts) acidi cloroalluminati e quella di $[(\text{PR}_3)_2\text{PtCl}_2]$ nei sali clorostannati (Equazioni 2.4.1 e 2.4.2):



Esistono diversi buoni motivi per considerare i liquidi ionici solventi alternativi in reazioni ben conosciute, catalizzate da metalli di transizione. Oltre al vantaggio legato alla loro natura non volatile, di particolare interesse è la ricerca di nuove reazioni bifasiche, con una fase costituita da un catalizzatore ionico. La possibilità di migliorare le proprietà di solubilizzazione, attraverso la differente combinazione catione/anione, permette una sistematica ottimizzazione della reazione bifasica stessa, per esempio per quel che riguarda la selettività del prodotto. Un'importante alternativa per aumentare la selettività nelle reazioni in multifase deriva dalla preferenziale solubilità di un solo reagente nel solvente catalizzatore o dall'estrazione *in situ* degli intermedi di reazione fuori lo strato del catalizzatore.⁹

Infine, i liquidi ionici possono essere superiori all'acqua o ai comuni solventi organici nelle catalisi con metalli di transizione, in particolar modo quando, come catalizzatori, vengono utilizzati complessi ionici. In questi casi è possibile ottenere un significativo incremento della stabilità e dell'attività del catalizzatore.

2.5 **Liquidi Ionici Chirali**

È indiscutibile il fatto che la chiralità abbia giocato e giochi tuttora un ruolo importante nella chimica in generale. Negli ultimi anni infatti, la ricerca di nuovi solventi e materiali basati su liquidi ionici chirali (CILs) è divenuto un campo di ricerca di importanza sempre più crescente e un numero sempre maggiore di liquidi ionici chirali sono stati progettati, sintetizzati ed utilizzati per potenziali applicazioni in separazioni chirali, sintesi asimmetriche e risoluzioni ottiche di racemati.

Proprio la sintesi asimmetrica è una delle più importanti aree inerenti la chimica organica, la biochimica e la farmacologia. Di solito, l'induzione asimmetrica viene incrementata mediante l'utilizzo di substrati e/o reagenti otticamente attivi, catalizzatori chirali, enzimi o solventi chirali. Perciò, ora che i liquidi ionici a temperatura ambiente hanno acquisito molta popolarità, l'attenzione si è spostata sulla sintesi e la caratterizzazione di liquidi ionici chirali, le cui proprietà chimiche e fisiche, comunque, sono molto simili a quelle dei liquidi ionici "normali".

Grazie alla facilità con cui essi possono essere sintetizzati e grazie anche alle loro particolari proprietà, questi nuovi solventi dovrebbero giocare un ruolo chiave nella chimica organica stereoselettiva e di conseguenza ampliare la funzione dei classici solventi chirali.

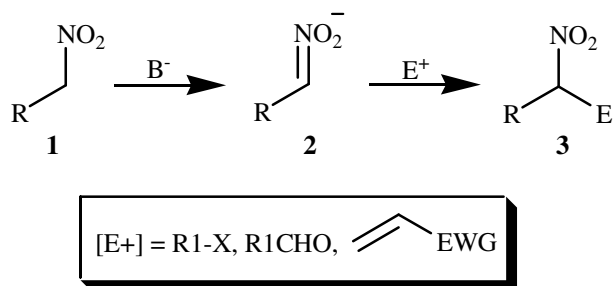
Un significativo trasferimento di chiralità in questi solventi può essere dovuto al loro elevato grado di organizzazione: è stato infatti riportato come molti liquidi ionici posseggano un comportamento polimerico e siano liquidi altamente ordinati mediante legami ad idrogeno. Queste specifiche proprietà suggeriscono che i liquidi ionici chirali sono particolarmente adatti a rimpiazzare i classici solventi chirali in reazioni che prevedono l'induzione asimmetrica.

3. Reazione di Nef

3.1 Aspetti generali

L'interconversione di gruppi funzionali rappresenta una caratteristica fondamentale in tutti i processi che portano alla sintesi di composti a struttura ben definita. A dire il vero, molti gruppi attivanti, che promuovono la formazione di legami carbonio-carbonio, spesso hanno bisogno di essere sostituiti da altre entità funzionali, una volta terminato il loro compito nel processo sintetico principale. La disponibilità di un consistente numero di tali trasformazioni per un particolare gruppo funzionale, contribuisce in maniera determinante al successo ed allo sviluppo della chimica corrispettiva.

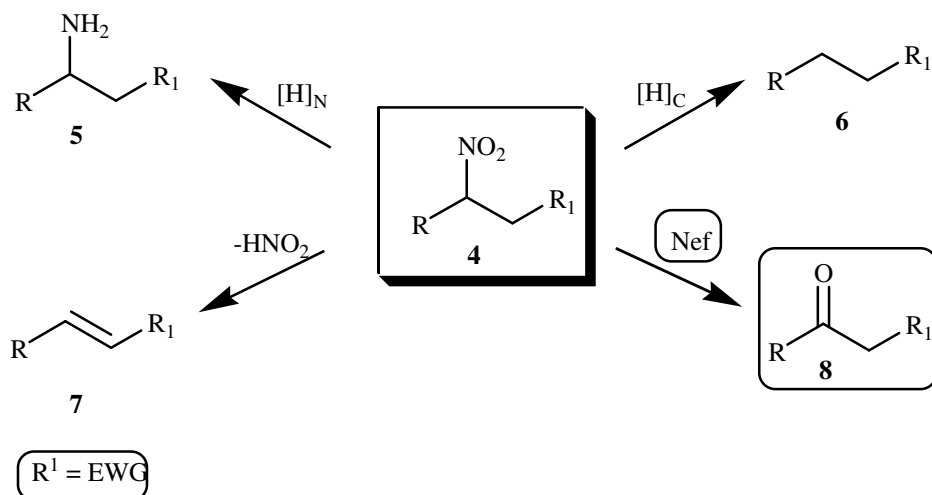
Ad esempio, l'importanza dei nitroalcani **1** nelle sintesi, è dovuta principalmente alla facilità con cui essi possono essere convertiti nei corrispondenti anioni nitronati **2**, a causa dell'alto potere elettron-attrattore del gruppo nitro, che favorisce un notevole incremento dell'acidità dell'idrogeno in posizione α ⁵¹. I sali nitronati possono perciò agire come carboni nucleofili, con un range di elettrofili che comprende aloalcani ⁵², aldeidi ⁵³ e accettori di Michael ⁵⁴, al fine di permettere la formazione di nuovi legami carbonio-carbonio (Schema 3.1.1).



Schema 3.1.1

Una volta che tali addotti sono stati formati, il gruppo nitro può essere conservato nella struttura della molecola, se questa viene utilizzata per un'ulteriore addizione nucleofila, oppure può essere rimosso o trasformato in altre funzionalità, seguendo una ben definita strategia sintetica (Schema 3.1.2).

3. Reazione di Nef



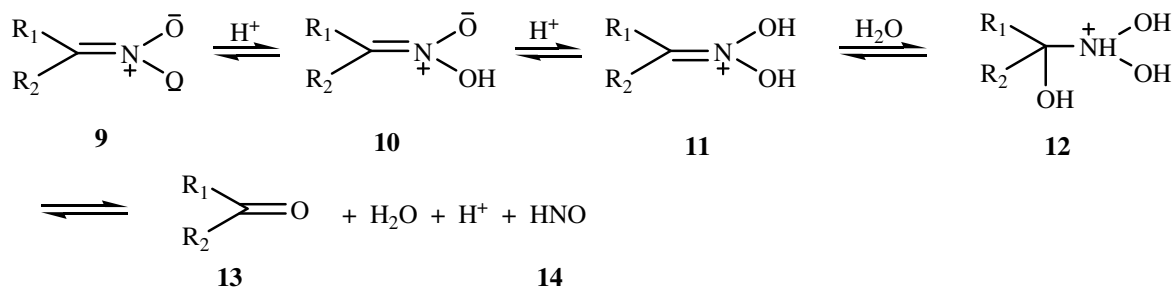
Schema 3.1.2

La riduzione del gruppo nitro nel composto **4** consente di ottenere l'ammina primaria **5**, nella quale si è verificato un semplice cambiamento nello stato di ossidazione dell'atomo di azoto. In alternativa, il gruppo nitro può essere rimosso dalla molecola o mediante sostituzione con un idrogeno, determinando così la formazione del corrispondente prodotto denitrato **6**⁵⁵, oppure tramite eliminazione come acido nitrico, introducendo un doppio legame nella struttura molecolare **7**⁵⁶. Un'ulteriore alternativa consiste nella conversione del gruppo nitro a gruppo carbonilico **8**⁵⁷. Quest'ultimo processo rappresenta la trasformazione del nitrogruppo che viene sfruttata maggiormente, dato che inverte in maniera definitiva la polarità dell'atomo di carbonio vicinale: esso infatti da nucleofilo diviene elettrofilo.

Le opportunità sintetiche offerte da questa conversione hanno permesso, fin dalla scoperta ad opera di Nef nel 1894⁵⁸, di focalizzare l'attenzione sulla chimica dei nitro-composti alifatici.

La procedura originale per la trasformazione del gruppo nitro in gruppo carbonilico, come descritta da Nef, prevedeva essenzialmente l'idrolisi, in condizioni fortemente acide, di un sale nitronato **9**, prodotto dal trattamento basico di un nitroalcano (Schema 3.1.3).

3. Reazione di Nef



Schema 3.1.3

L'idrolisi si verifica sulla forma protonata **11** del corrispondente acido nitronico **10**, e porta alla formazione di un intermedio **12** che, mediante la perdita di acqua e acido iponitroso **14**, dà vita al composto carbonilico **13**. La distribuzione del prodotto in questa reazione è fortemente affetta dal livello di acidità del sistema. A $\text{pH} > 1$, le ossime, come pure altri composti idrossinitroso, possono essere formate in quantità apprezzabili. Per questa ragione, è richiesta una rapida acidificazione del sale nitronato, e molto spesso è auspicabile aggiungere il sale alla soluzione acida. Le condizioni "rigide" nelle quali la conversione viene normalmente condotta ($\text{pH} < 1$) hanno stimolato i ricercatori a sviluppare metodi alternativi che possano essere impiegati in condizioni ossidative, riduttive e quasi neutre. È interessante notare che un fattore comune in tutte le procedure ossidative è la formazione dell'anione nitronato come specie reattiva; la successiva rottura, per dare il composto carbonilico, avviene sul doppio legame carbonio-azoto. Al contrario, i metodi riduttivi possono essere impiegati sull'anione nitronato o direttamente sul nitroalcano, anche in condizioni acide.

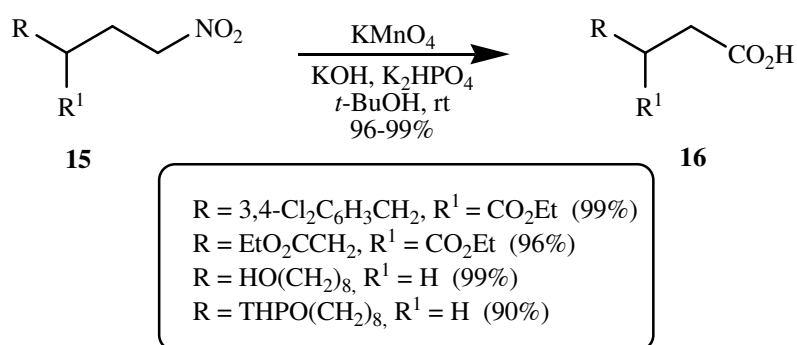
Un aspetto interessante di questa trasformazione riguarda la natura del nitroalcano utilizzato come substrato. I nitro-composti secondari vengono infatti comodamente trasformati in chetoni, al contrario dei nitro-derivati primari, che invece possono essere convertiti in aldeidi o acidi carbossilici, a seconda delle condizioni di reazione. Particolare attenzione bisogna perciò porre in questo tipo di reazioni, in modo particolare quando vengono scelte le procedure ossidative per trasformare nitroalcani primari in aldeidi.

Anche i nitroalcheni, che sono potenzialmente accettori di Michael, possono essere impiegati come substrati per la reazione di Nef^{59,60}. Inoltre, l'addizione coniugata di reagenti nucleofili a nitroolefine, porta alla formazione, come intermedio di reazione, di un

anione nitronato, che può essere a sua volta trasformato, solitamente mediante un processo a cascata, nel corrispondente composto carbonilico.

3.2 Reazione di Nef: metodi ossidativi

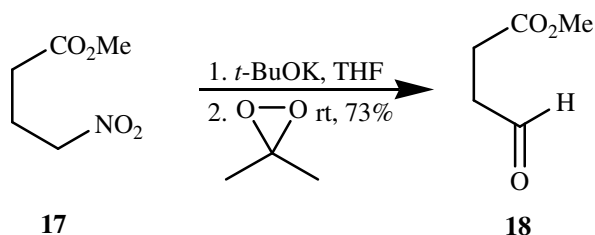
Come precedentemente stabilito, la rottura del doppio legame carbonio-azoto rappresenta lo step chiave in quasi tutte le metodologie ossidative che vengono correntemente utilizzate per la realizzazione della reazione di Nef. KMnO_4 è certamente l'ossidante utilizzato più di frequente per questo scopo e, in condizioni controllate, è adatto a convertire nitro-composti primari in aldeidi ⁶¹. Una soluzione tampone di permanganato (pH = 11) può ossidare nitroalcani come **15** ad acidi alcanoici **16**, senza influire su altri gruppi funzionali come esteri, ammidi, alcol primari e acetali (Schema 3.2.1) ⁶².



Schema 3.2.1

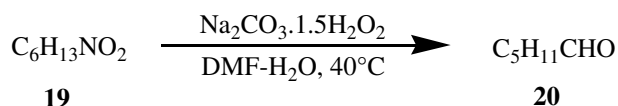
Il dimetildiossirano (DMD) è un forte agente ossidante, che può essere facilmente preparato mediante reazione dell'ossone con acetone e, fra le varie applicazioni, è stato anche utilizzato per la rigenerazione del gruppo carbonilico da acetali, idrazoni ed altri composti. Il DMD, attaccando gli anioni nitronati ottenuti dai nitro-composti come **17**, conduce alla formazione del corrispondente composto carbonilico **18** con buone rese (Schema 3.2.2) ⁶³.

3. Reazione di Nef



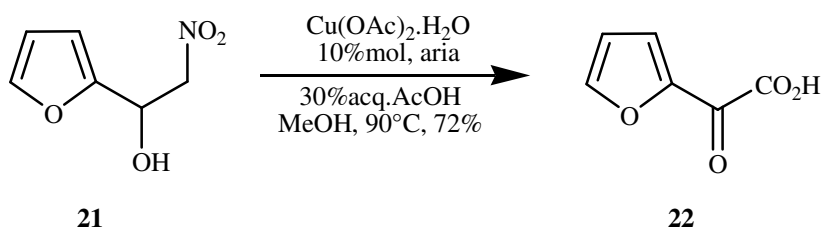
Schema 3.2.2

Il percarbonato di sodio ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}_2$) può essere considerato come una fonte stabile di perossido di idrogeno (acqua ossigenata) ed utilizzato quindi per la rottura del doppio legame carbonio-azoto di idrazoni e sali nitronati. Questo ossidante mostra un'ottima selettività, dato che converte l'1-nitroesano **19** ad esanale **20** senza ulteriori ossidazioni (ad esempio senza formare l'acido corrispondente) (Schema 3.2.3) ⁶⁴.



Schema 3.2.3

Anche l'ossigeno molecolare è un reattivo che può essere sfruttato per reazioni di ossidazione, in quanto economico, disponibile e "rispettoso" dell'ambiente. Alcuni nitrocomposti come **21** possono infatti essere trasformati nei corrispondenti derivati carbonilici **22**, quando esposti all'aria in presenza di sali di rame (Schema 3.2.4) ⁶⁵.

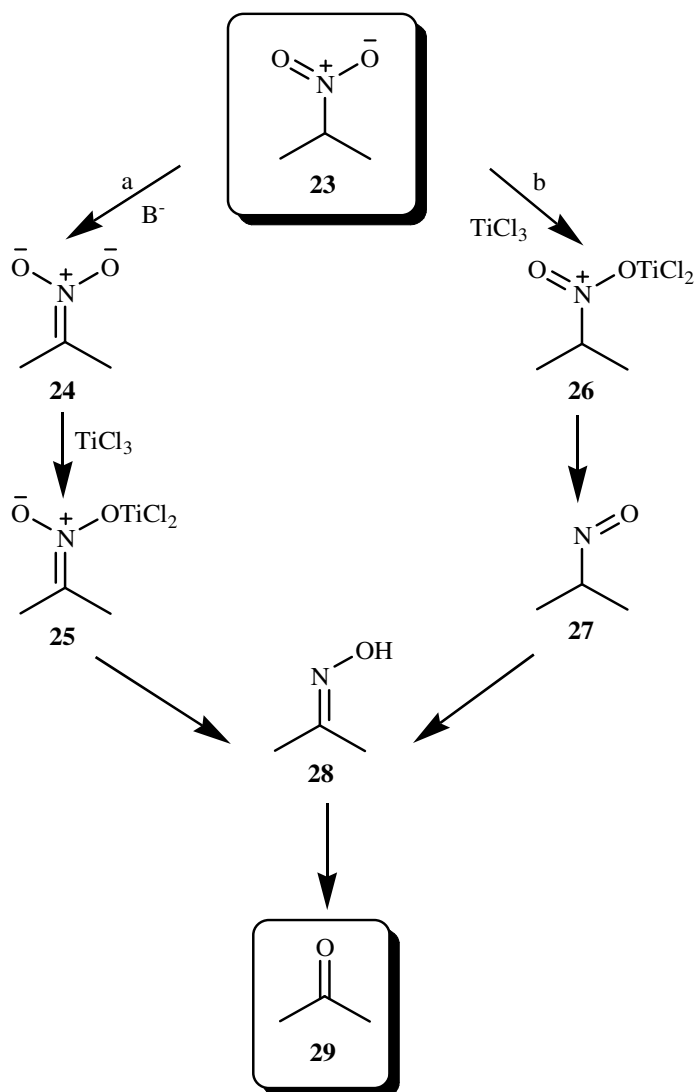


Schema 3.2.4

È interessante notare, inoltre, il fatto che la reazione di Nef condotta in solventi convenzionali e con l'utilizzo di perossido di idrogeno basico come agente ossidante, sia oggetto di brevetto ⁶⁶.

3.3 Reazione di Nef: metodi riduttivi

Per quel che riguarda le procedure riduttive, soltanto un limitato numero di agenti riducenti è disponibile per la trasformazione del gruppo nitro in carbonile. La procedura più importante, conosciuta come metodo di McMurry, si serve del TiCl_3 per ridurre sali nitronati **24** (percorso a) o nitro-composti **23** (percorso b) in aldeidi o chetoni (Schema 3.3.1) ⁶⁷. Un probabile intermedio in questo processo è l'ossima **28**, che può essere ottenuto dalla riduzione del titanio nitronato **25** (percorso a) o dallo ione imminio **26**, che produce il derivato nitroso **27**, il quale tautomerizza ad ossima **28** (percorso b). L'ossima viene poi ulteriormente ridotto ad immino derivato e quindi scisso per formare il composto carbonilico **29**.

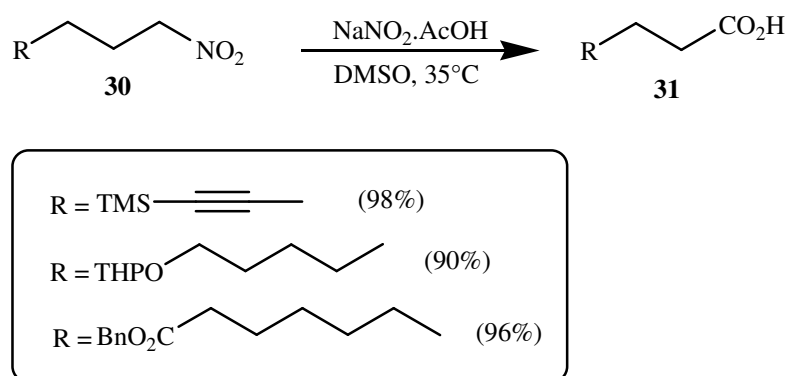


Schema 3.3.1

Altri agenti riducenti impiegati più di frequente nella reazione di Nef sono il cloruro di stagno(II), l'esametildisilano e alcuni metalli, come l'alluminio in polvere, in presenza di $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, lo zinco con acido trifluoroacetico ed il magnesio con CdCl_2 ed acqua.

3.4 Reazione di Nef: altri metodi

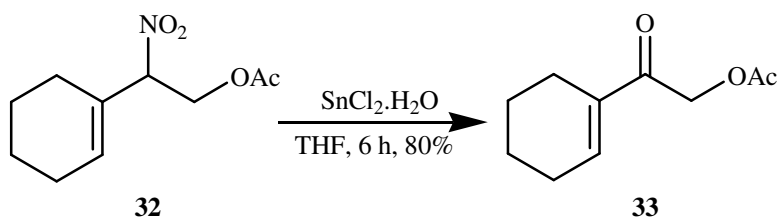
Nel corso di una sintesi multistep, il numero di gruppi funzionali presenti nella struttura molecolare dei composti che vengono a formarsi aumenta molto rapidamente: ciò impone l'impiego di reagenti più "blandi" e selettivi per condurre le trasformazioni chimiche. La combinazione di NaNO_2 e acido acetico in DMSO a 35°C , ad esempio, converte nitroalcani primari **30** in acidi carbossilici **31**⁶⁸. Le condizioni *soft* di reazione consentono ad alcune funzionalità acide e basiche particolarmente "sensibili" di sopravvivere (Schema 3.4.1).



Schema 3.4.1

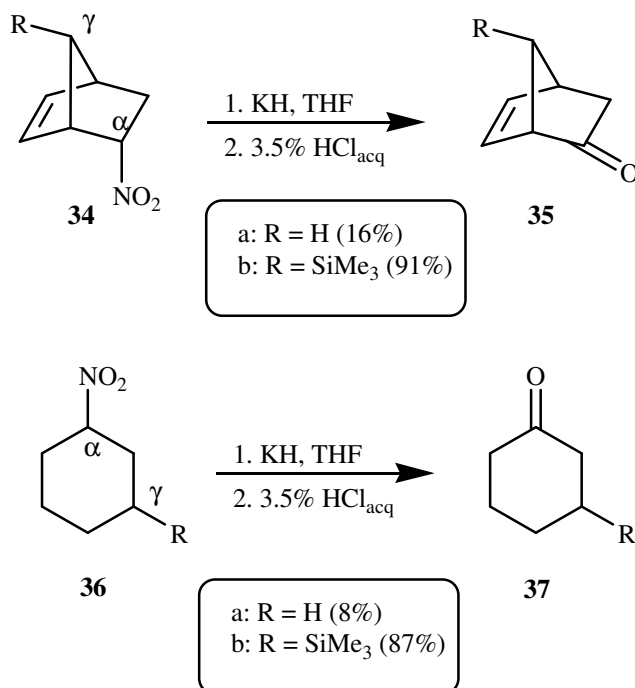
Sebbene la forma α,β - insatura sia quella più comune riguardo i nitro-composti insaturi reattivi, possono essere comunque preparati anche β,γ - nitroalcheni, specialmente quando il doppio legame è inserito in una struttura ciclica. Questi derivati, come il **32**, vengono trasformati in chetoni α,β - insaturi in condizioni idrolitiche, mediante attivazione con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Per tale reazione, lo stannilnitronato si pensa sia l'intermedio "attivato", che promuove quindi la successiva idrolisi con conseguente formazione del prodotto finale **33** (Schema 3.4.2)⁶⁹.

3. Reazione di Nef



Schema 3.4.2

Alcuni nitroalcani, nonostante siano stati messi a punto numerosi metodi sintetici per condurre la reazione di Nef, sembrano essere totalmente inerti verso la conversione del gruppo nitro a carbonile. Comunque, fra le varie proprietà elettroniche mostrate da una particolare sostanza, il silicone, l'effetto γ si è rivelato essere di fondamentale importanza per la promozione della conversione di alcuni nitroderivati ciclici nei corrispondenti chetoni (Schema 3.4.3)⁷⁰. Infatti, come mostrato nello schema, sotto le consuete condizioni idrolitiche, quando il silicone non è presente in posizione γ nel nitro-composto **34**, si formano soltanto trascurabili quantità del derivato carbonilico **35**, che al contrario viene ottenuto con rese elevate in presenza di SiMe_3 . Questo effetto esercitato dal silicone, può essere sfruttato comunemente nella chimica dei nitro-composti, come dimostrato per la conversione del composto **36** a cicloesano **37**⁷¹.



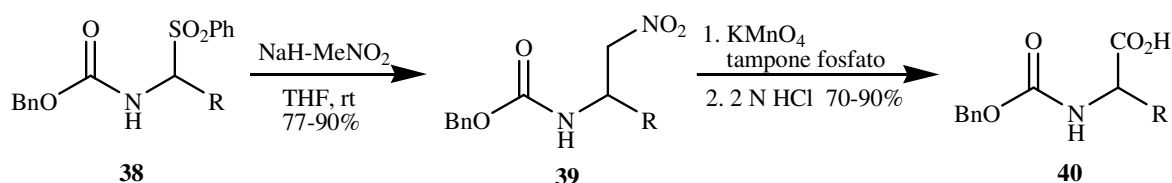
Schema 3.4.3

3.5 Applicazioni della reazione di Nef

L'impiego dei nitro-composti per la sintesi di utili *building blocks* o in procedure dedicate alla preparazione di molecole complesse, è un campo della chimica in continua e rapida ascesa. In molti di questi percorsi sintetici, la conversione del gruppo nitro a carbonile gioca un ruolo centrale, cosicché le diverse metodologie utilizzate per condurre la reazione di Nef rappresentano un formidabile strumento per ogni chimico organico. Nella trattazione che segue verranno presentate alcune delle applicazioni riguardanti proprio la reazione di Nef., per la preparazione di composti carbonilici e per le sintesi multistep.

3.5.1 Metodi ossidativi

Da quando i nitroalcani primari sono stati facilmente convertiti in acidi carbossilici utilizzando la reazione di Nef, tale procedura viene spesso adoperata nelle sintesi di α -amminoacidi. Ad esempio, l' α -ammidoalchil fenil solfone **38** può essere considerato come il precursore del reattivo N-acilimmina, e perciò reagisce con l'anione del nitrometano per dare il corrispondente addotto **39** (Schema 3.5.1.1) ⁷².

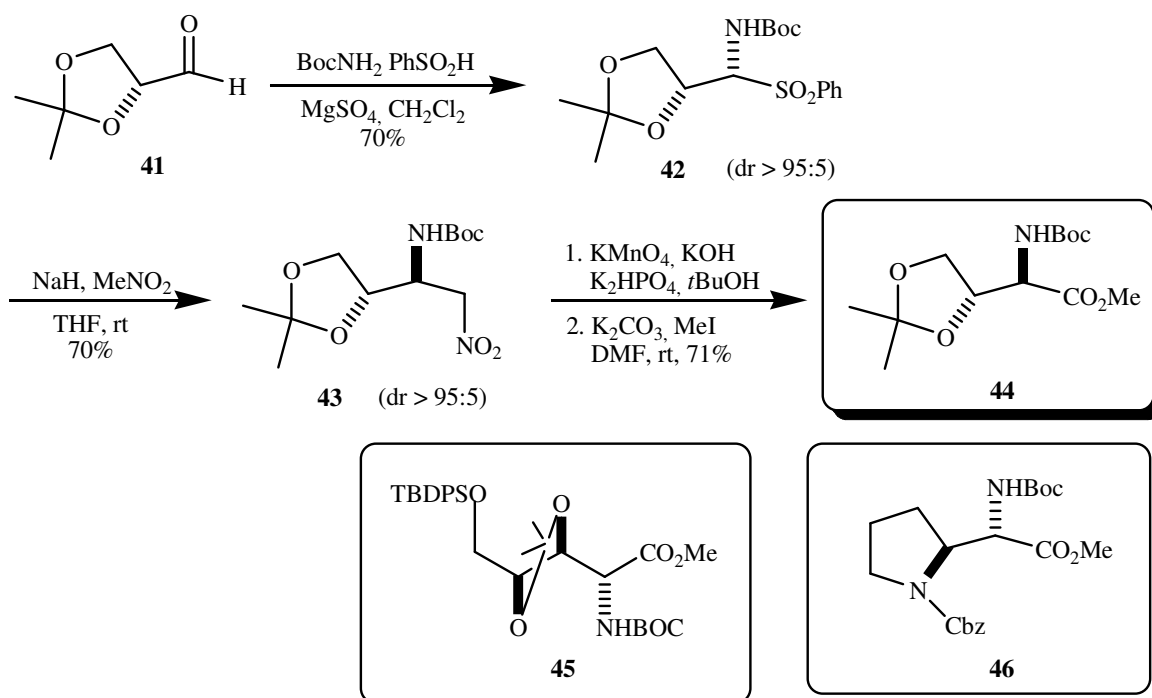


R	39 (resa %)	40 (resa %)
PhCH ₂ CH ₂	87	90
o-C ₆ H ₁₁	90	88
Cl(CH ₂) ₄	77	85
C ₇ H ₁₄ CH=CH(CH ₂) ₂	85	72

Schema 3.5.1.1

La conversione del gruppo nitro in acidi carbossilici viene realizzata in modo eccellente utilizzando KMnO_4 in un tampone fosfato, e porta direttamente alla formazione degli N-carbobenzossi α -amminoacidi **40**.

Questa stessa procedura può essere applicata anche per le sintesi di esteri di α -amminoacidi otticamente attivi **44**, utilizzando come reagente l'aldeide chirale **41**, che può essere convertita nell' α -ammidoalchil fenil solfone **42** e quindi nel nitro-derivato **43** (Schema 3.5.1.2) ⁷³.

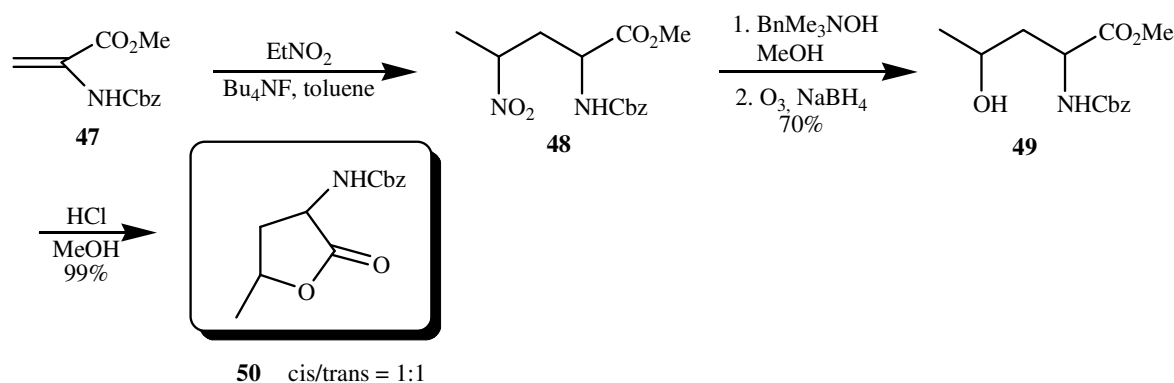


Schema 3.5.1.2

L'impiego di altre aldeidi chirali consente la preparazione di differenti esteri di α -amminoacidi, come **45** e **46**.

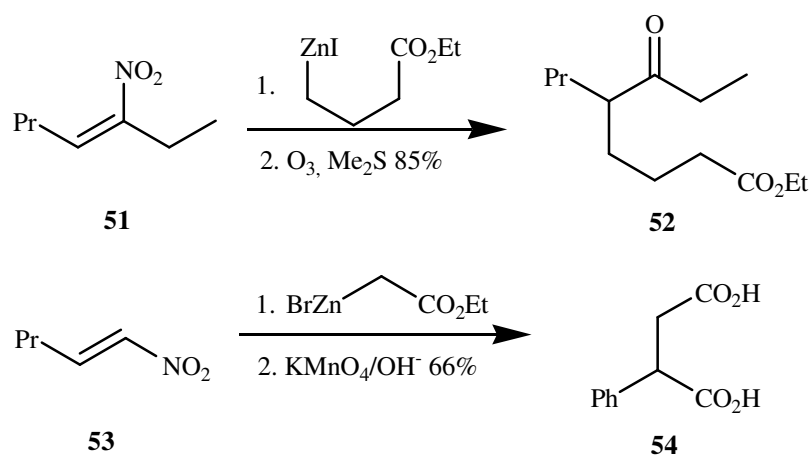
L'addizione di Michael di nitroalcani alla deidroalanina **47** porta invece alla formazione di γ -nitro- α -amminoacidi come **48**, in forma racemica. Questi addotti vengono ulteriormente "sviluppati" trasformando il gruppo nitro in carbonile, il quale può essere ridotto *in situ*, in modo da ottenere una coppia diastereomerica di γ -idrossi- α -amminoacidi **49** in rapporto 1:1 (Schema 3.5.1.3) ⁷⁴. La ciclizzazione acido-catalizzata di questi idrossi-derivati porta alla formazione dei 2-amminolattoni **50**.

3. Reazione di Nef



Schema 3.5.1.3

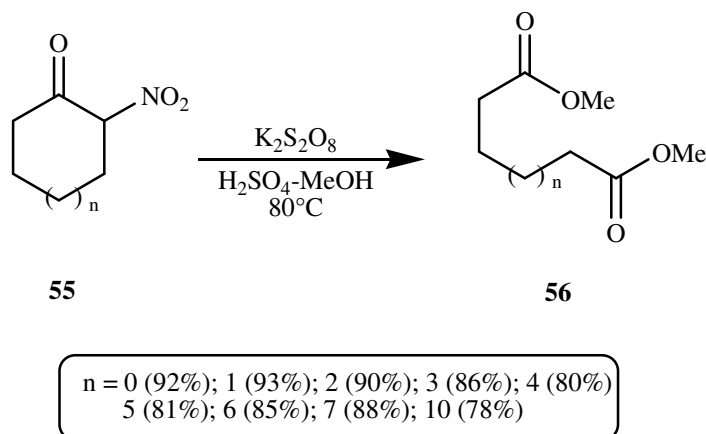
In relazione ai nitroalcheni, l'addizione organometallica a tali composti permette la formazione di nuovi legami carbonio-carbonio e, allo stesso tempo, conduce alla sintesi di anioni nitronati che possono essere direttamente convertiti in gruppi carbonilici in reazioni “one-pot”, come mostrato nello Schema 3.5.1.4^{75,76}. I reagenti di organozinco si aggiungono infatti in maniera efficace alle nitroolefine **51** e **53** ed i nitronati ottenuti vengono poi ossidati ai composti carbonilici **52** e **54** per mezzo della reazione di Nef.



Schema 3.5.1.4

Ulteriori applicazioni della reazione di Nef, riguardano l'utilizzo come reagenti dei 2-nitrochetoni, soprattutto quelli ciclici: essi infatti possono essere facilmente aperti in differenti condizioni, in modo da ottenere sistemi α,ω -difunzionalizzati. Quando la “rottura” viene effettuata in condizioni ossidative, si ottengono abitualmente, con buone rese, composti dicarbonilici terminali. Il persolfato di potassio in metanolo, in presenza di

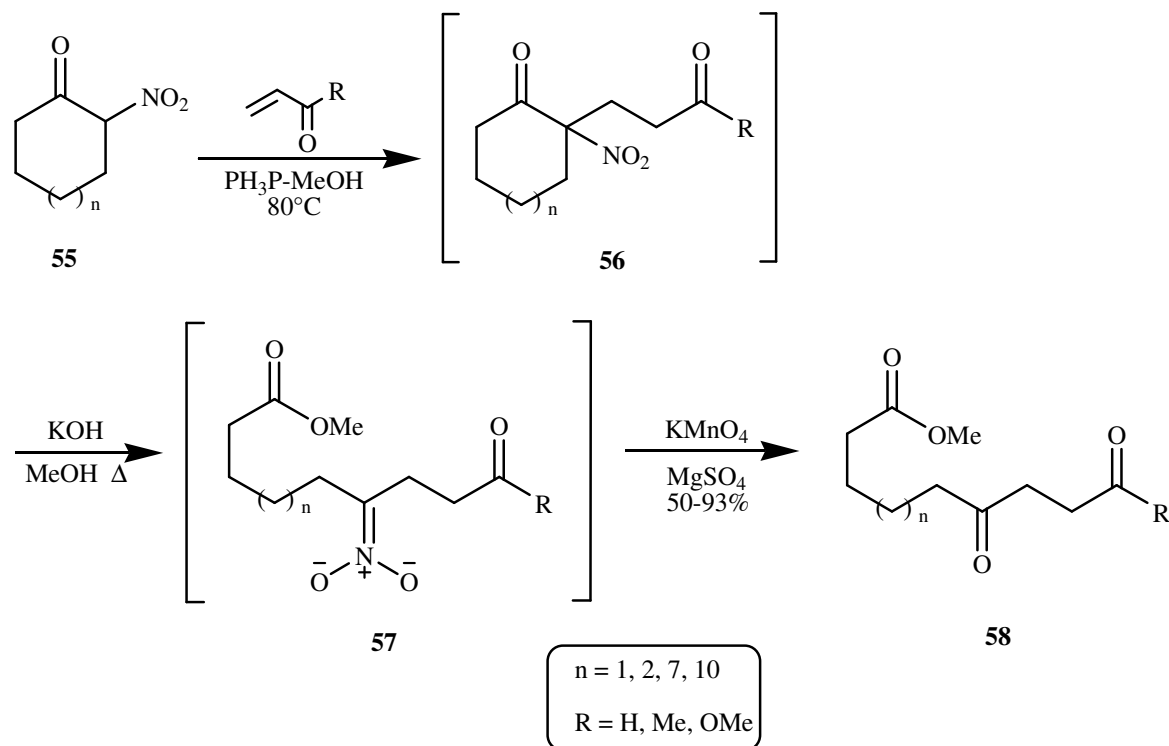
acido solforico, consente ad esempio la rottura dei 2-nitrocicloalcanoni **55**, per formare i corrispondenti esteri α,ω metilici **56** (Schema 3.5.1.5) ⁷⁷.



Schema 3.5.1.5

I 2-nitrochetoni formano inoltre i corrispondenti anioni nitronati in condizioni debolmente basiche, a causa dell'aggiuntivo effetto attivante del gruppo carbonile ⁷⁸. I 2-nitrocicloalcanoni **55**, perciò, reagiscono con enoni in presenza della trifenilfosfina per dare gli addotti di Michael **56**, i quali, mediante la semplice addizione di una soluzione metanolica di KOH, vengono scissi per dare vita ai corrispondenti anioni nitronati a catena aperta **57** ^{79,80}.

Tali intermedi subiscono la reazione di Nef usando KMnO_4 , con la conseguente formazione dei tricheto-derivati **58** (Schema 3.5.1.6). Questa complessiva trasformazione viene realizzata con una procedura "one-pot" e non consente l'isolamento degli intermedi.

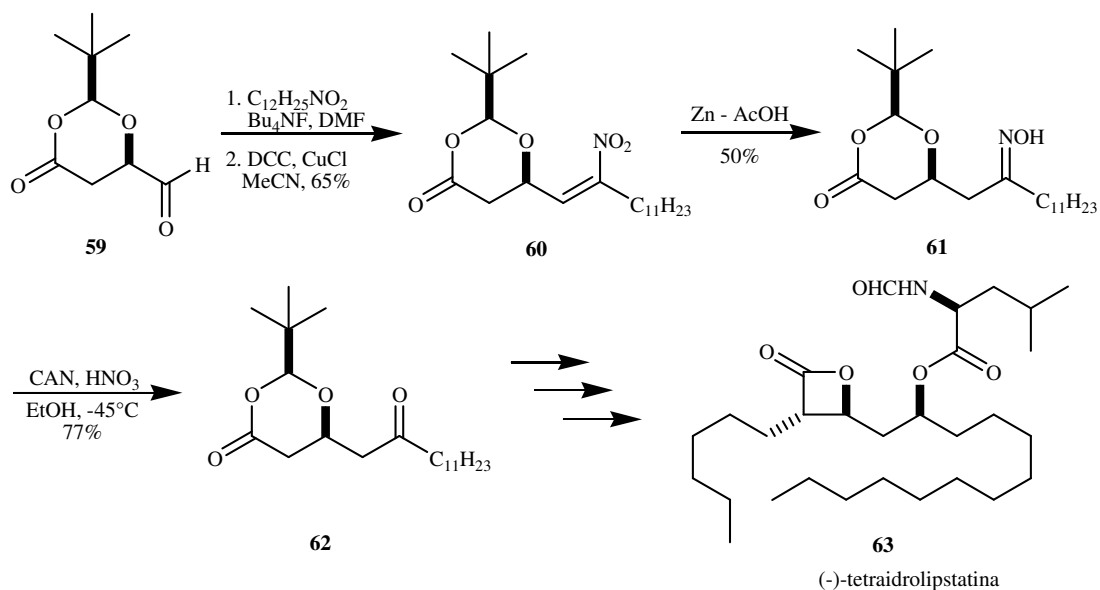


Schema 3.5.1.6

3.5.2 Metodi riduttivi

Dato che le ossime, come già sottolineato in precedenza, sono intermedi noti nella conversione riduttiva di un gruppo nitro ad una funzione carbonilica, in alcuni casi è preferibile realizzare la reazione di Nef in due step distinti, ovvero effettuando prima la conversione nitro – ossima, seguita poi dall'idrolisi dell'ossima stesso. Una recente strategia per la sintesi asimmetrica della (-)-tetraidrolipstatina **63**, un inibitore pancreatico della lipasi, prevede l'utilizzo dell'aldeide **59** come substrato per la condensazione nitroaldolica⁸¹. Il nitroalcol ottenuto viene trasformato nel corrispondente nitroalchene **60** e quindi ridotto all'ossima **61** utilizzando polvere di zinco in AcOH. L'ossima viene poi scisso nel chetone **62** in condizioni ossidative, utilizzando CAN (nitrato di ammonio cerico) in presenza di acido nitrico (Schema 3.5.2.1).

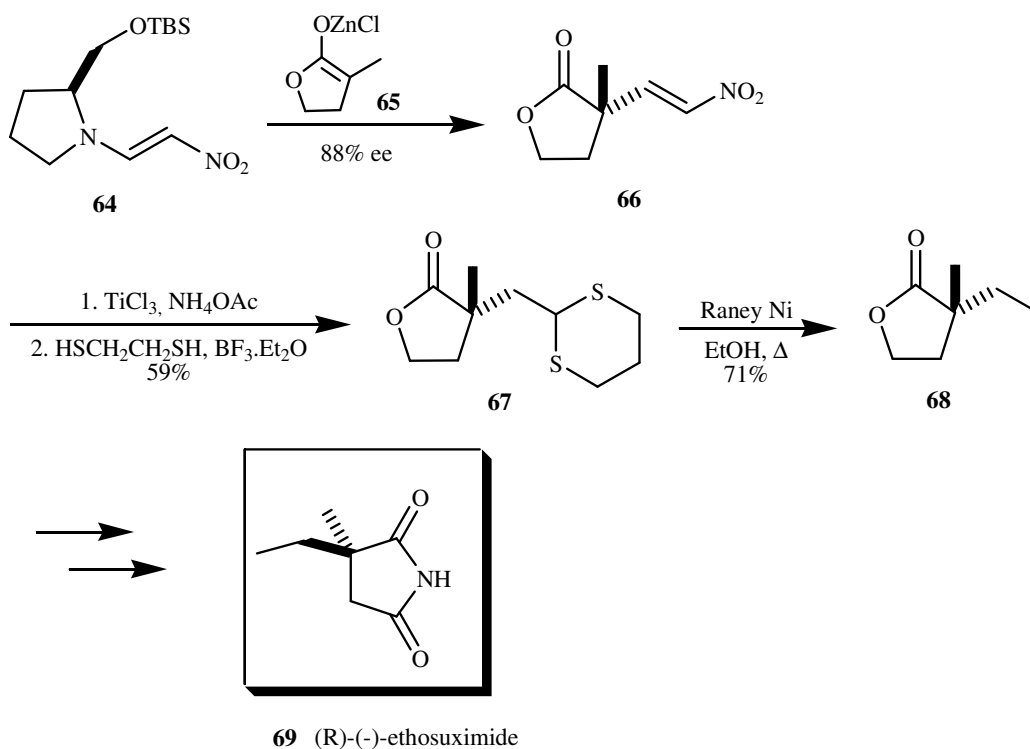
3. Reazione di Nef



Schema 3.5.2.1

Una procedura analoga può essere utilizzata anche per la sintesi della calfastina D, un potente inibitore della proteina Chinasi C⁸².

Anche le nitroolefine possono essere convertite direttamente in derivati carbonilici utilizzando metodi riduttivi.



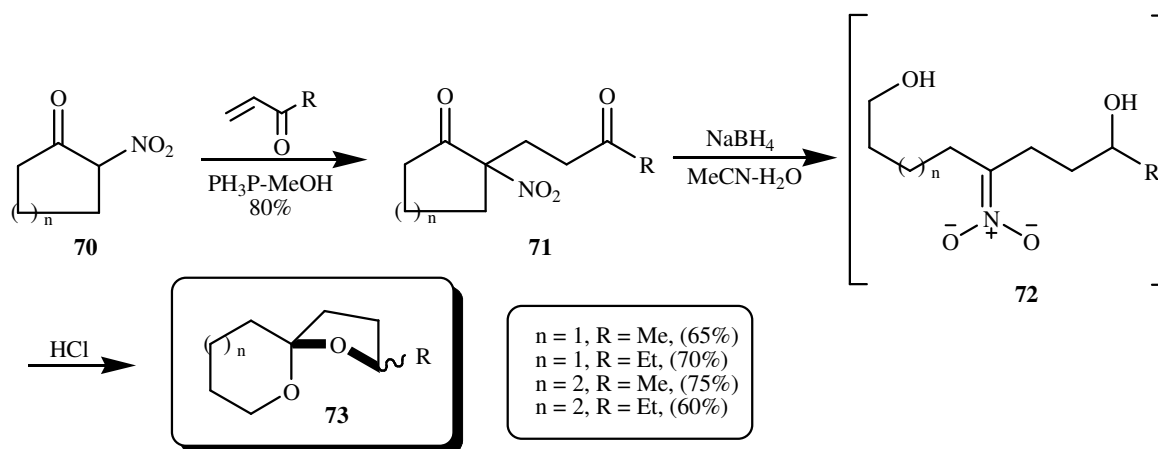
Schema 3.5.2.2

La nitroenammina chirale **64**, ottenuta dalla L-prolina, reagisce ad esempio con l'enolato **65**, dando il corrispondente lattone **66** con l'88% di eccesso enantiomerico (Schema 3.5.2.2)⁸³.

La reazione di Nef in forma riduttiva, utilizzando TiCl_3 , conduce all'aldeide, che viene prontamente convertito nel corrispondente tioacetale **67**. La desolforizzazione di quest'ultimo con Ni Raney porta al lattone chirale **68**, trasformato in seguito, in pochi passaggi, nell'agente anticonvulsivo (R)-(-)-ethosuximide **69**.

3.5.3 Altri metodi

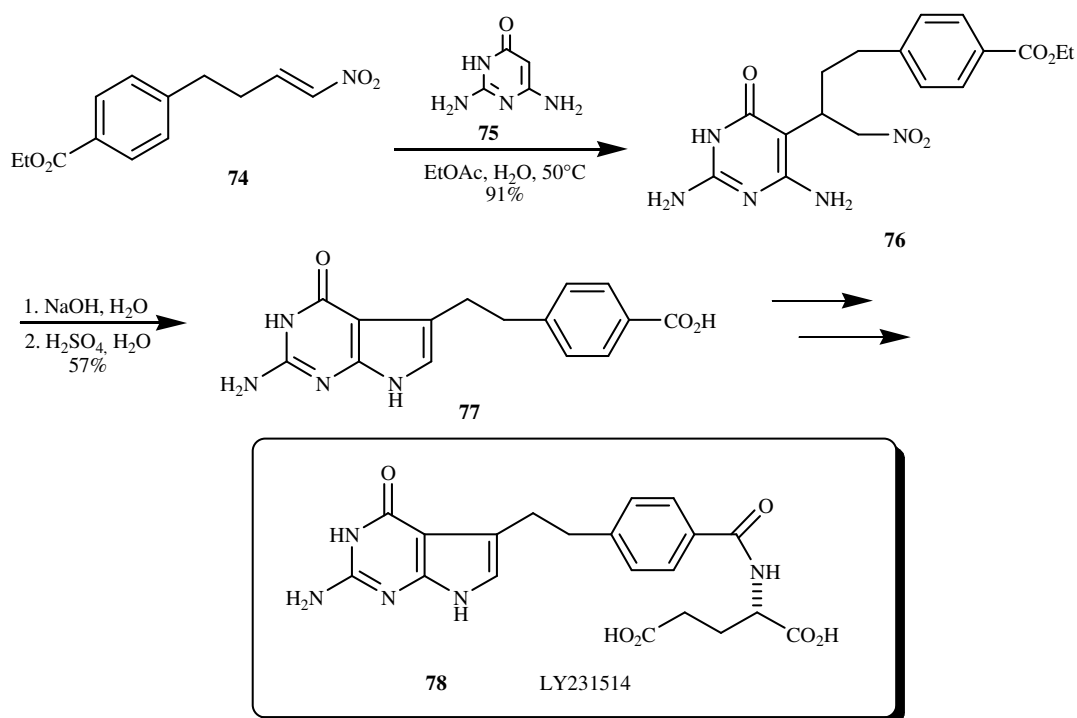
I metodi idrolitici, a dispetto delle condizioni fortemente acide richieste, vengono impiegati con successo in un gran numero di reazioni che coinvolgono la conversione del gruppo nitro a carbonile. L'applicazione della classica reazione di Nef alla sintesi di sistemi spirochetali rappresenta ad esempio un interessante modello di reazione a cascata⁸⁴. Gli addotti **71** ottenuti dai 2-nitrocicloalcanoni **70**, vengono prodotti per reagire con NaBH_4 : ciò porta alla formazione dei dioli **72** mediante una prima scissione-riduzione tandem retro-Claisen delle funzioni carboniliche. Nel frattempo, in condizioni basiche, il gruppo nitro viene convertito nel corrispondente anione nitronato. Acidificando con HCl , si verifica la reazione di Nef, seguita dalla spontanea spirochetalizzazione dell'intermedio chetodiolo, che conduce al composto **73**, ottenuto come miscela di isomeri E/Z. (Schema 3.5.3.1).



Schema 3.5.3.1

3. Reazione di Nef

La reazione di Nef può essere accoppiata anche con una chiusura ad anello, per formare pirroli^{85,86}. Un esempio è dato dal pirimidone **75**, che reagisce con il nitroalchene **74** in maniera efficace per dar vita al composto **76**. Questo, in condizioni idrolitiche, viene trasformato nella corrispondente aldeide, la quale subisce una rapida chiusura ad anello con conseguente formazione del pirrolo **77**. Tale composto viene facilmente convertito nella pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, LY231514 **78**, agente anticancerogeno, inibitore degli enzimi folato-dipendenti (Schema 3.5.3.2).



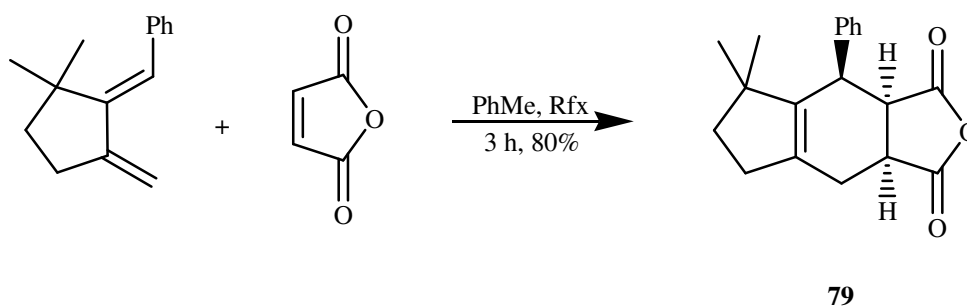
Schema 3.5.3.2

4. Reazione di Diels-Alder

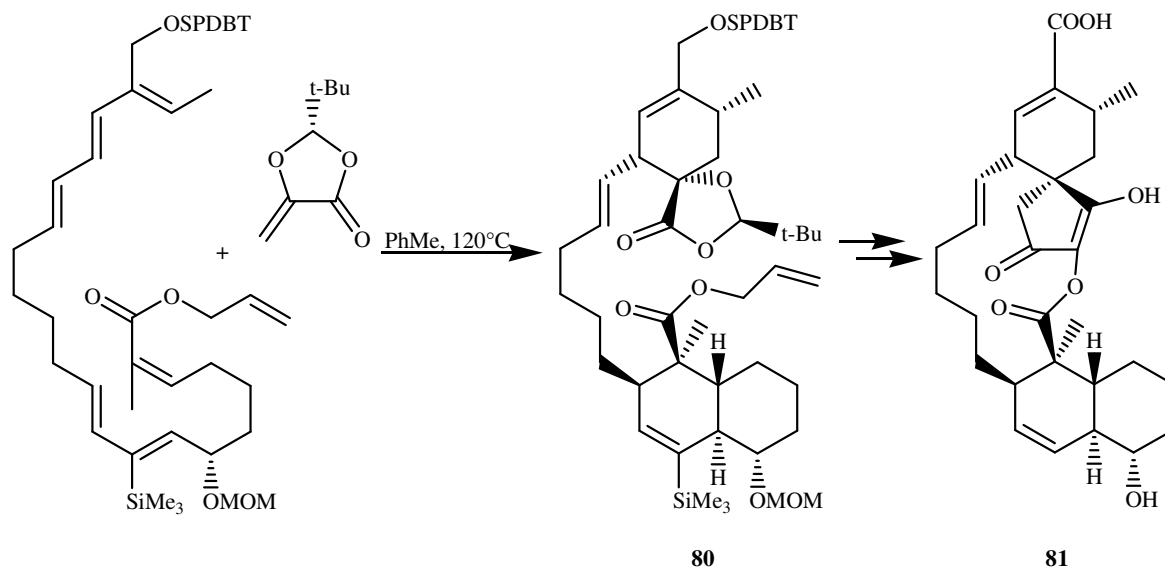
4.1 Aspetti generali

La reazione di Diels-Alder è la cicloaddizione organica maggiormente conosciuta, utilizzata per costruire in maniera regio e stereo controllata, un anello a sei membri anche con quattro centri stereogenici. Grazie alla potenziale possibilità di formazione di legami carbonio-carbonio, carbonio-eteroatomo ed eteroatomo-eteroatomo, questo tipo di reazione è un versatile strumento sintetico per la costruzione di un ampio numero di molecole cicliche semplici e complesse ⁸⁷. Nello Schema 4.1.1 sono illustrati due esempi: la sintesi di una piccola molecola come il composto triciclico **79**, mediante reazione intermolecolare Diels-Alder ⁸⁸, e la costruzione di un composto molto più complesso, **80**, che rappresenta l'intermedio chiave nella sintesi del (-) chlorothricloride **81**, attraverso la combinazione di una cicloaddizione di Diels-Alder intermolecolare e di una intramolecolare ⁸⁹.

Sin dalla scoperta avvenuta nel 1928 ⁹⁰, più di 17000 riviste hanno pubblicato articoli relativi agli aspetti sintetici meccanicistici e teorici della reazione di Diels-Alder, e circa la metà di questi sono apparsi negli ultimi quindici anni.

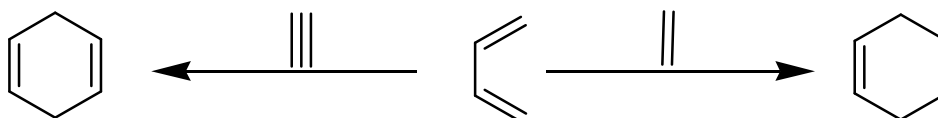


4. Reazione di Diels-Alder



Schema 4.1.1

La classica reazione di Diels-Alder è una cicloaddizione tra un diene coniugato ed un secondo componente, chiamato dienofilo, il quale possiede almeno un legame π (Schema 4.1.2). Quando uno o più eteroatomi sono presenti nella struttura del diene e/o del dienofilo, la cicloaddizione prende il nome di reazione etero Diels-Alder.



Schema 4.1.2

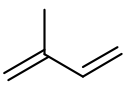
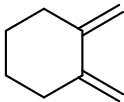
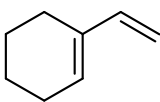
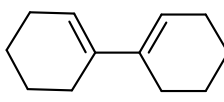

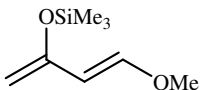
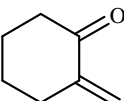
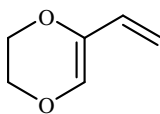
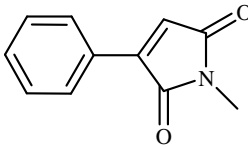

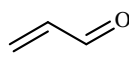
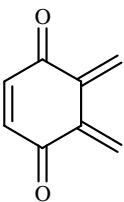
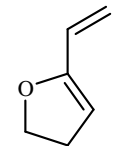
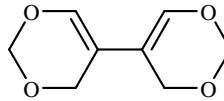
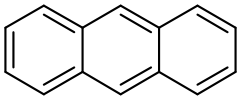
La reazione viene classificata come una cicloaddizione [$\pi 4_s + \pi 2_s$]; 4 e 2 identificano sia il numero di elettroni π coinvolti nel riarrangiamento elettronico, sia il numero di atomi da cui si origina l'anello insaturo a sei membri. Il pedice *s* indica che la reazione avviene in maniera suprafacciale per entrambi i componenti. Esistono anche altre reazioni [$\pi 4_s + \pi 2_s$], perciò è il termine *Diels-Alder* che specifica questo particolare tipo di reazione.

Le reazioni Diels-Alder possono essere intermolecolari o intramolecolari e possono essere condotte in diverse condizioni sperimentali che verranno illustrate nel dettaglio in seguito.

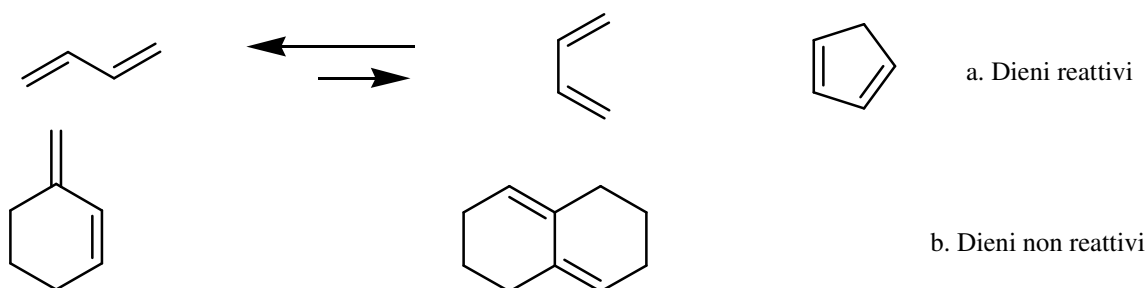
4.2 Dieni e dienofili

Nel corso degli anni e degli studi sulle reazioni Diels-Alder, è stata utilizzata una grande varietà di dieni coniugati, ed alcuni di questi sono stati riuniti e classificati. La Tabella 4.2.1 illustra alcuni esempi.

Tabella 4.2.1. Dieni rappresentativi

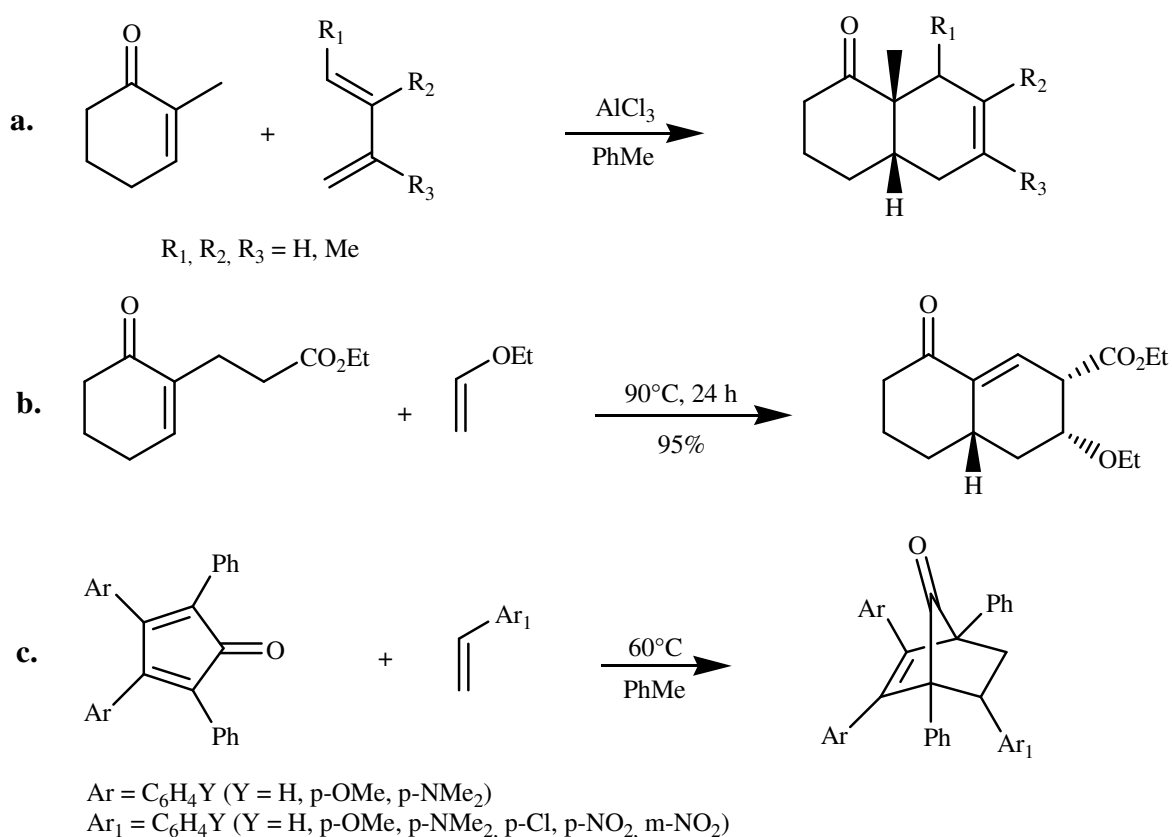
Open chain	Outer ring	Inner-outer ring	Across ring	Inner ring
				
				
				

I dieni coniugati reagiscono a condizione che i due doppi legami assumano o possano assumere una geometria *cisoide* (Schema 4.2.1 a). Un diene *transoide* (Schema 4.2.2 b) infatti, porta alla formazione di un anello a sei membri molto sfavorito energeticamente, contenente un doppio legame *trans*.



Schema 4.2.1

Dieni ciclici sono generalmente più reattivi rispetto ai dieni a catena aperta. Gli effetti elettronici dei sostituenti nel diene influiscono sulla velocità della cicloaddizione⁹¹. Dieni sostituiti con gruppi elettron-donatori accelerano la reazione con dienofili sostituiti con gruppi elettron-attrattori (reazione Diels-Alder *normal electron-demand*) (Schema 4.2.2 a)⁹², mentre gruppi elettron attrattori nel diene accelerano la cicloaddizione con dienofili contenenti gruppi elettron-donatori (reazione Diels-Alder *inverse electron-demand*) (Schema 4.2.2 b)⁹³. Le reazioni Diels-Alder insensibili alla natura dei gruppi sostituenti il diene e/o il dienofilo sono classificate come *neutrali* (Schema 4.2.2 c)⁹⁴.



Schema 4.2.2

I dienofili sono molecole che possiedono un doppio o un triplo legame. Essi sono molto più numerosi e molto più variegati dei dieni⁸⁷. La Tabella 4.2.2 mostra alcuni dei dienofili che più frequentemente vengono utilizzati.

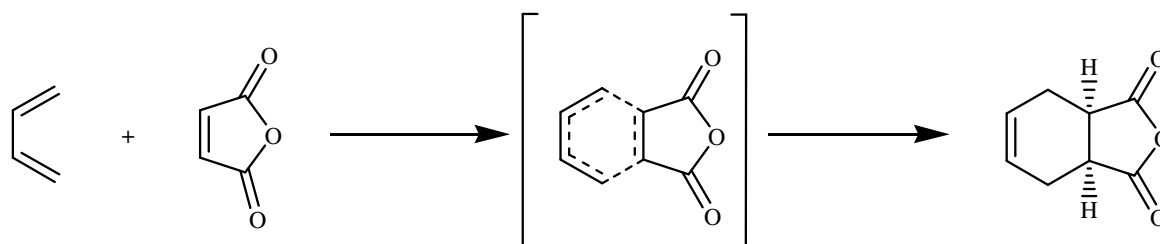
Tabella 4.2.2. Dienofili rappresentativi

Acyclic			Cyclic		
$(\text{NC})_2=(\text{CN})_2$	$\text{MeO}_2\text{CCH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$				
$\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{CHMe}$		$\text{HC}=\text{CO}_2\text{Me}$			
$\text{Me}_2\text{C}=\text{S}$	$\text{Ph-N}=\text{O}$	$\text{ArN}=\text{NCN}$			
$\text{O}=\text{O}$	$\text{S}=\text{S}$				

Il dienofilo più semplice, l'etene, è poco reattivo. Gruppi elettrone-attrattori ed elettrone-donatori sull'atomo di carbonio del doppio legame, attivano il doppio legame stesso rispettivamente per reazioni Diels-Alder *normal* ed *inverse electron-demand*.

4.3 Reazioni Diels-Alder pericicliche

La reazione Diels-Alder viene chiamata reazione periciclica quando i processi di formazione e rottura dei legami sono concertati in uno stato di transizione a sei membri (Schema 4.3.1). Sono stati proposti uno stato di transizione concertato sincrono⁹⁵ (la formazione dei nuovi legami avviene simultaneamente) e uno stato di transizione concertato asincrono⁹⁶ (la formazione di un legame σ avviene prima dell'altro), ed il percorso della reazione dipende dalla natura dei reagenti e dalle condizioni sperimentali⁹⁷.



Schema 4.3.1

Molte reazioni Diels-Alder, in particolare quelle termiche e quelle che coinvolgono dieni e dienofili apolari, vengono descritte mediante un meccanismo concertato⁹⁷. Ad esempio, la reazione tra l'1,3-butadiene e l'etene rappresenta un prototipo di reazione concertata sincrona, la quale è stata studiata sia teoricamente che sperimentalmente⁹⁸. Uno stato di transizione concertato asimmetrico è stato invece invocato per giustificare la stereochimica delle cicloaddizioni di alchilcicloeseni con metilbutadieni catalizzate da AlCl_3 ⁹². L'elevata stereospecificità *syn* della reazione, lo scarso effetto del solvente sulla velocità della stessa ed il valore molto negativo sia dell'entropia che del volume di attivazione sono tutte evidenze chimiche di una reazione periciclica Diels-Alder.

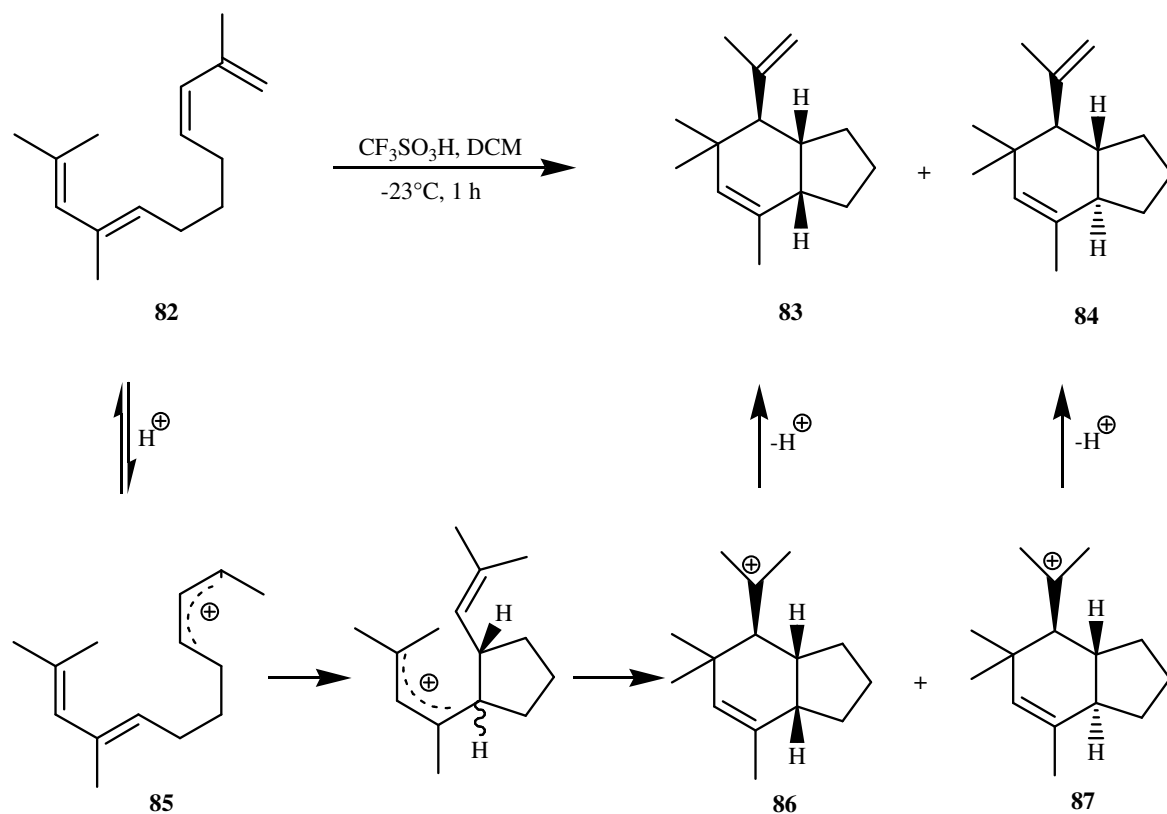
4.4 Reazioni Diels-Alder ioniche e radicaliche

Anche cationi, anioni e radicali coniugati possono dare reazioni Diels-Alder. In ognuno di questi casi i due legami σ vengono formati in due steps separati (meccanismo *stepwise*) e la cicloaddizione non è periciclica⁹⁹. Le reazioni Diels-Alder cationiche e radical cationiche sono state recentemente esaminate¹⁰⁰.

Studi approfonditi di Gorman e Gassman hanno mostrato ad esempio come un catione allilico può essere un componente a 2 elettroni π in una reazione Diels-Alder cationica *normal electron-demand* e, poiché un carbocatione è un gruppo elettron-attrattore molto forte, il catione allilico è un dienofilo altamente reattivo¹⁰¹.

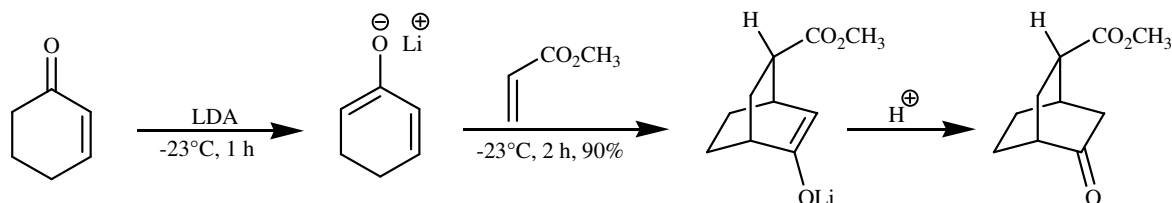
Ad esempio, il tetraene **82** (Schema 4.4.1), quando viene trattato con acido triflico al 40% mol in cloruro di metilene a -23°C per 1h, porta alla formazione degli addotti **83** e **84** in rapporto 1:1 come principali prodotti di reazione. La formazione di questi addotti è stata giustificata¹⁰¹ da un meccanismo *stepwise* che richiede inizialmente una protonazione reversibile del tetraene **82** per ottenere il catione allilico **85**, il quale quindi ciclizza nei composti **86** e **87** mediante un processo non reversibile. La deprotonazione di questi due composti porta rispettivamente all'ottenimento degli addotti **83** e **84**.

4. Reazione di Diels-Alder

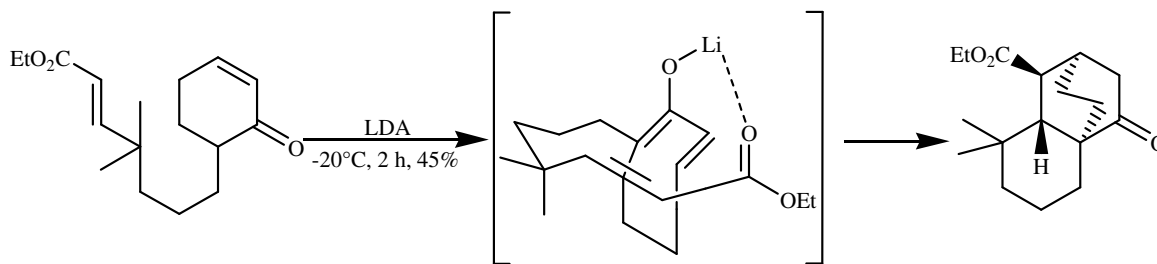


Schema 4.4.1

Le reazioni Diels-Alder anioniche sono state studiate invece in maniera meno approfondita. L'interesse è stato focalizzato principalmente sulla cicloaddizione di enolati di chetoni α,β -insaturi con olefine elettrone-povere (Schema 4.4.2) ¹⁰². Queste reazioni risultano essere veloci e stereoselettive e possono essere considerate anche come una doppia condensazione di Michael sequenziale, ma il meccanismo che coinvolge la cicloaddizione Diels-Alder sembra essere quello preferito ¹⁰³.



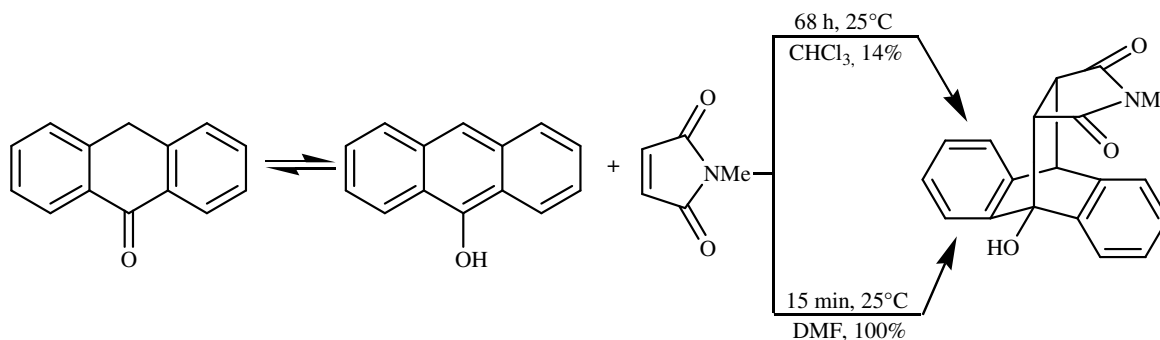
4. Reazione di Diels-Alder



Schema 4.4.2

Il primo esempio di una reazione Diels-Alder anionica è stato messo a punto da Rickborn¹⁰³. La reazione dell'antrone con l'*N*-metilmaleimmide in CHCl_3 o THF avviene con rese piuttosto basse (Schema 4.4.3)¹⁰⁴, mentre in DMF o in presenza di una quantità catalitica di ammina (Et_3N , Py), la reazione si completa in pochi minuti.

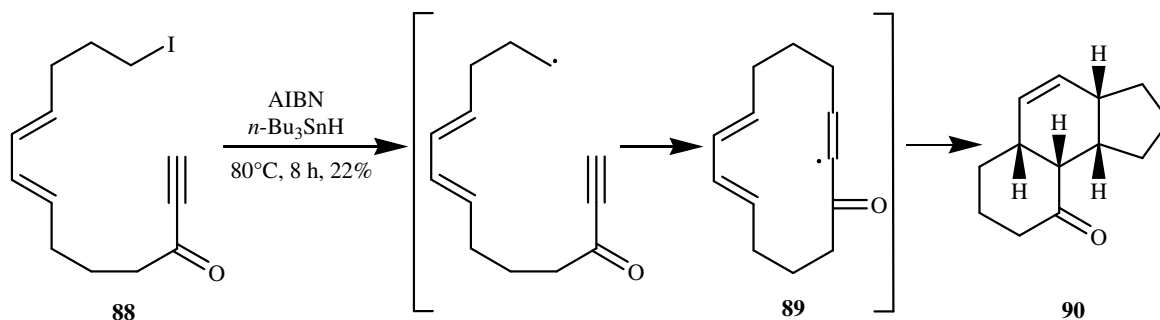
La cicloaddizione è attribuibile all'ossanione dell'enolato che forma un legame ad idrogeno ($\text{ArO}^- \cdots \text{HNET}_3^+$) piuttosto che all'enolo ($\text{ArOH} \cdots \text{NET}_3$). Una versione enantioselettiva della reazione è stata sviluppata usando un'ammina homochirale¹⁰⁵. Analogamente le reazioni con dienofili poco reattivi come il dimetil fumarato, il fumaronitrile, il maleonitrile ed il metil acrilato danno quantitativamente addotti Diels-Alder quando le cicloaddizioni vengono condotte in THF o in CHCl_3 in presenza di Et_3N , mentre in MeOH venivano isolati gli addotti di Michael. Evidenze sperimentali supportano l'ipotesi che le cicloaddizioni di antrone catalizzate da base con dienofili sono processi Diels-Alder concertati¹⁰³.



Schema 4.4.3

Le reazioni Diels-Alder radicaliche sono state utilizzate principalmente per la sintesi di molecole policicliche. Queste reazioni, così come quelle che coinvolgono cationi ed anioni, procedono molto rapidamente, ma generalmente non portano a rese elevate.

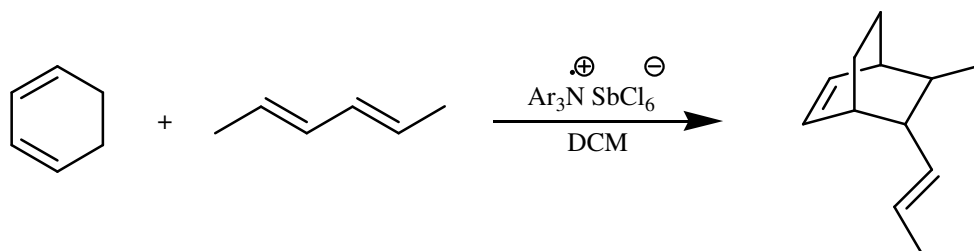
Ad esempio, l'enone triciclico **90** è il risultato di una reazione Diels-Alder intramolecolare dell'intermedio vinil radicalico **89** ottenuto dal trattamento del iododieninone **88** con *n*-tributilstagno idruro/2,2'-azobisisobutirronitrile (AIBN) (Schema 4.4.4) ¹⁰⁶.



Schema 4.4.4

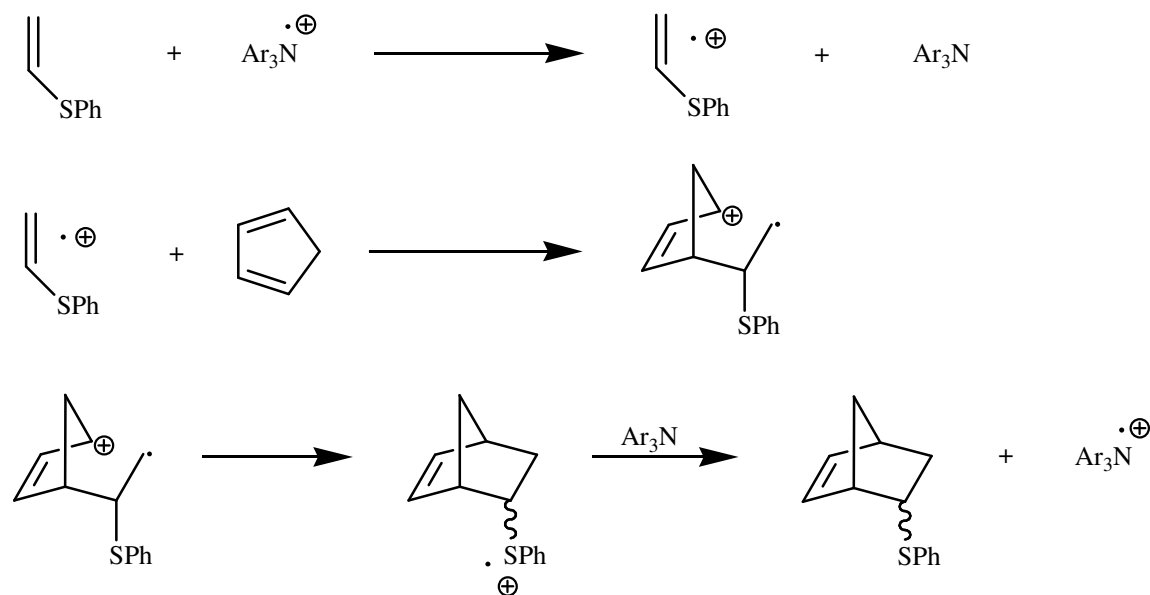
La reattività di dienofili neutrali viene notevolmente aumentata mediante la loro conversione nel corrispondente catione radicalico, in quanto questa specie altamente elettrone-deficiente può reagire facilmente con dieni.

I primi studi di reazioni Diels-Alder con radicali cationi sono stati effettuati da Bauld nel 1981 ¹⁰⁷, il quale ha mostrato il potere catalitico dei sali di ammonio cation radicalici su cicloaddizioni Diels-Alder. Per esempio la reazione dell'1,3-cicloesadiene con *trans*, *trans*-2,4-esadiene in presenza di Ar₃N⁺ va a termine in 1h e porta alla formazione esclusivamente dell'addotto *endo* (Schema 4.4.5) ¹⁰⁷.



Schema 4.4.5

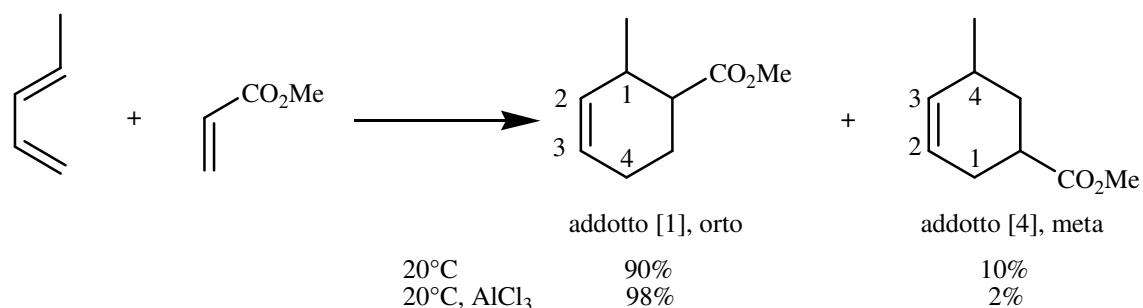
Come continuazione di questi studi, Bauld ha anche riportato evidenze di un meccanismo stepwise nella reazione Diels-Alder cation radicalica del fenil vinil solfuro con ciclopentadiene (Schema 4.4.6) ^{108,109}.



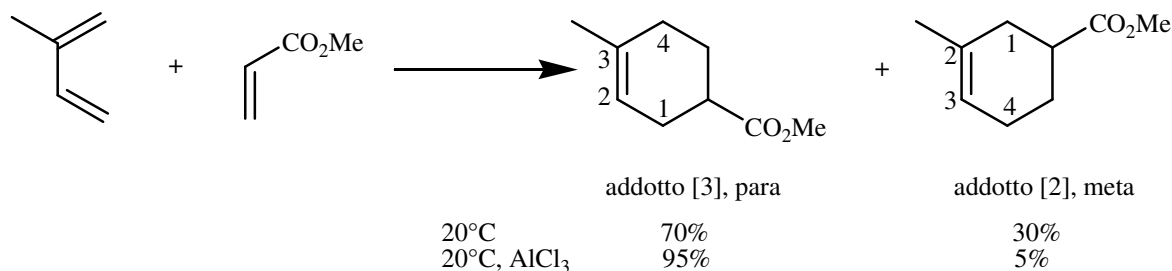
Schema 4.4.6

4.5 Regiochimica

Quando un diene asimmetrico reagisce con un dienofilo asimmetrico, si possono formare due addotti regioisomeri, a seconda dell'orientazione dei sostituenti nell'addotto stesso ¹¹⁰. Gli addotti regioisomeri vengono di solito identificati mediante l'utilizzo della classica nomenclatura dei benzeni disostituiti: *orto*, *meta* e *para*. Questo metodo descrittivo, comunque, incontra difficoltà con addotti derivanti ad esempio da dieni e dienofili disostituiti. Perciò è stata proposta una nuova nomenclatura ¹¹¹. Gli atomi del diene di partenza che formano l'anello a sei membri vengono numerati dall'uno al quattro, con il numero più basso più vicino al gruppo più elettrone-attrattore legato all'atomo del dienofilo di partenza. La posizione dei sostituenti viene ora identificata con un semplice numero tra parentesi, seguito dalla parola *addotto* (Schema 4.5.1).

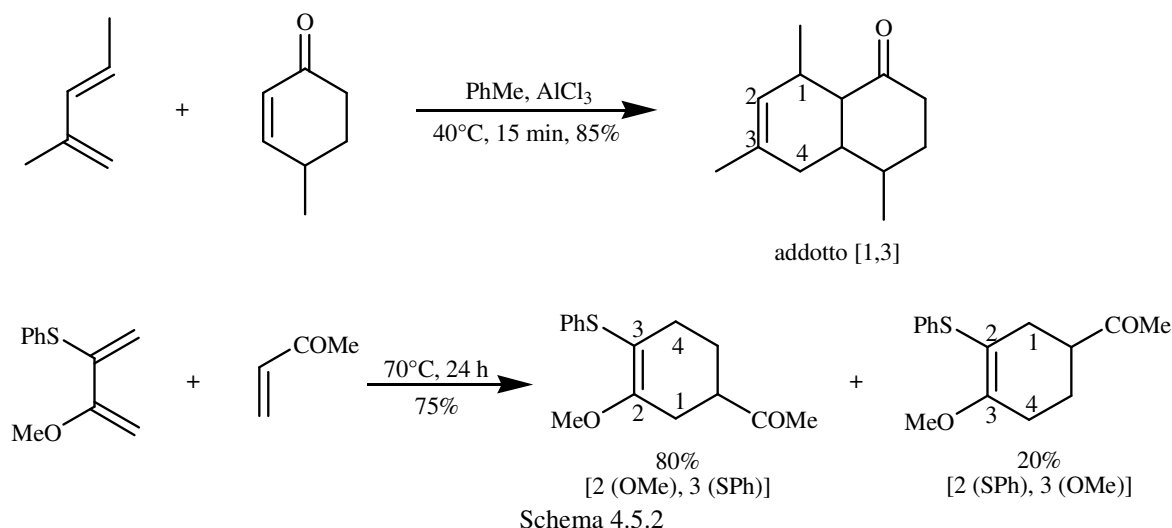


4. Reazione di Diels-Alder



Schema 4.5.1

La descrizione della regiochimica dei prodotti di cicloaddizione di dieni che hanno due o più sostituenti diversi, può richiedere l'incorporazione del loro nome in una nuova notazione (Schema 4.5.2)^{111,112}



Schema 4.5.2

La regioselettività di una reazione Diels-Alder dipende dal numero e dalla natura dei sostituenti sul diene e sul dienofilo, ma anche dalle condizioni di reazione (catalizzatore, temperatura, pressione, solvente, ecc...). In generale, butadieni 1- e 2- sostituiti reagiscono con dienofili monosostituiti per dare principalmente addotti orto e para rispettivamente. Quando due differenti sostituenti sono presenti sul diene, uno agisce come regiodirettore e controlla quindi la regio chimica della reazione. Nella Tabella 4.5.1 sono illustrati i principali regioisomeri ottenuti mediante cicloaddizione di 1,3-butadieni disostituiti con eteni monosostituiti¹¹³, dove R₁ rappresenta il gruppo regiodirettore. Nella cicloaddizione del 2-metossi-3-tiofenilbutadiene con metilvinilchetone, per esempio, si può prevedere che il regioisomero principale sarà l'1-tiofenil-2-metossi-4-acetilcicloesen-1-ene, in quanto

SPh è il gruppo regiodirettore. Infatti sperimentalmente si osserva che tale regioisomero è il prodotto di reazione principale (80%).

Sono state comunque osservate delle eccezioni alla regola *orto-para*, perciò la previsione della regio chimica è tuttora una sfida stimolante.

La regioselettività di semplici reazioni Diels-Alder è stata spiegata sulla base degli effetti elettronici dei sostituenti, che orientano l'attacco delle specie reagenti generando parziali cariche positive e negative su diene e dienofilo. Generalmente, più è forte l'effetto elettronico dei sostituenti, più la reazione è regioselettiva. Sebbene questa spiegazione presenta pregi indiscutibili, la teoria FMO¹¹⁴ e l'accoppiamento delle superfici di reattività complementari del diene e del dienofilo¹¹³ offrono delle migliori interpretazioni sull'argomento regioselettività.

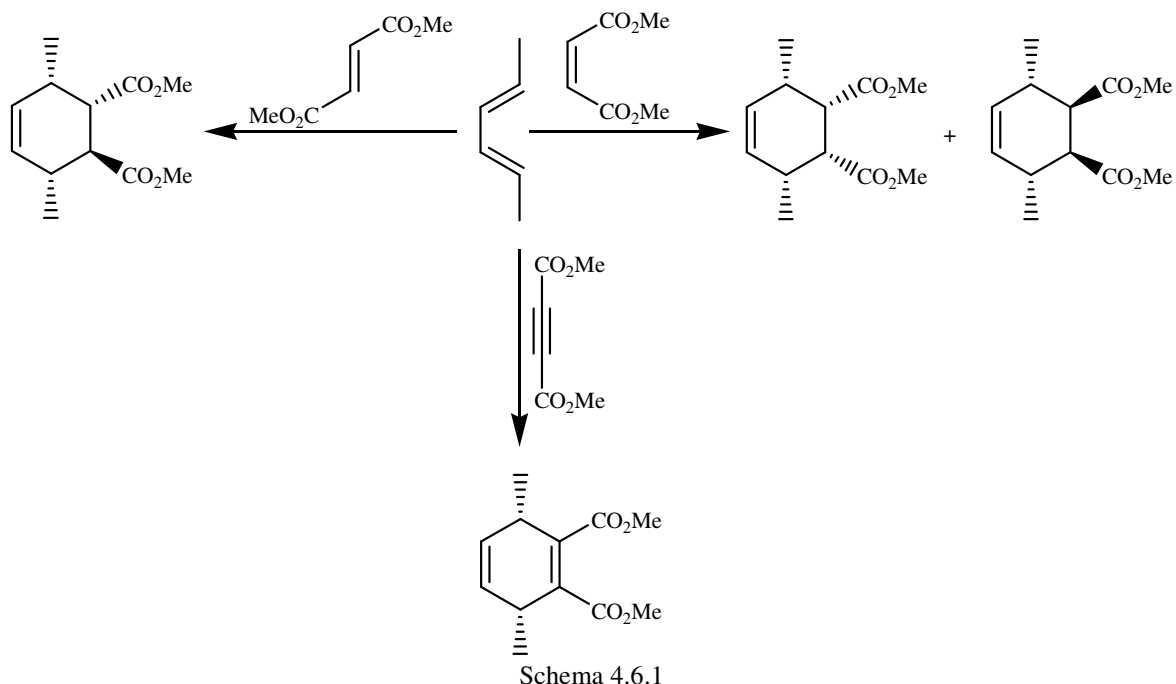
Tabella 4.5.1. Regioselettività delle reazioni Diels-Alder di 1,3-butadieni disostituiti con eteni monosostituiti (RCH=CH₂)

R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂
Me	Ph	Me	SiEt ₃	Ph	Me
Me	OEt	Ph	Me	SPh	Me
Me	OAc	NHCO ₂ Et	Me	SPh	OMe
Me	Cl	NHCO ₂ Bu	SPh	SPh	OAc
Bn	NHCOCH ₃	OAc	Et	Cl	Me
SPh	OMe	SPh	OAc		

4.6 Stereochimica

Le reazioni Diels-Alder pericicliche sono reazioni suprafacciali e questo criterio di formazione del legame preserva nel cicloaddotto la stereochimica relativa dei sostituenti agli atomi di carbonio C₁ e C₄ e su quelli C₁ e C₂ rispettivamente del diene e del dienofilo (Schema 4.6.1).

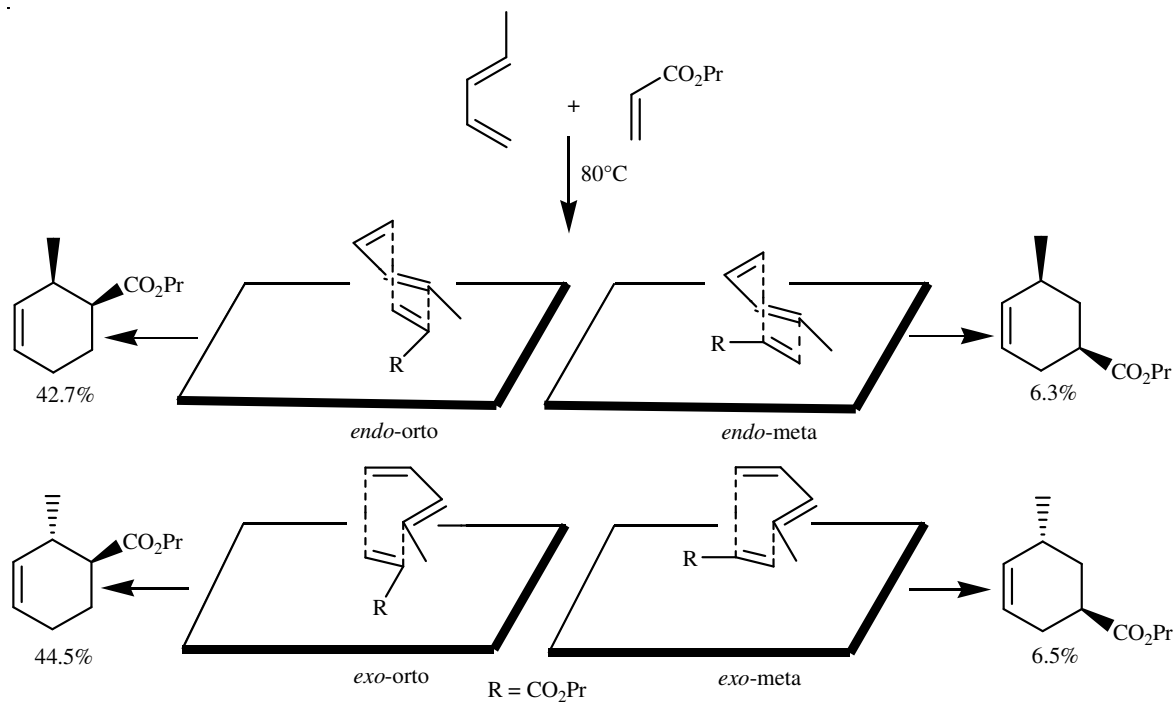
4. Reazione di Diels-Alder



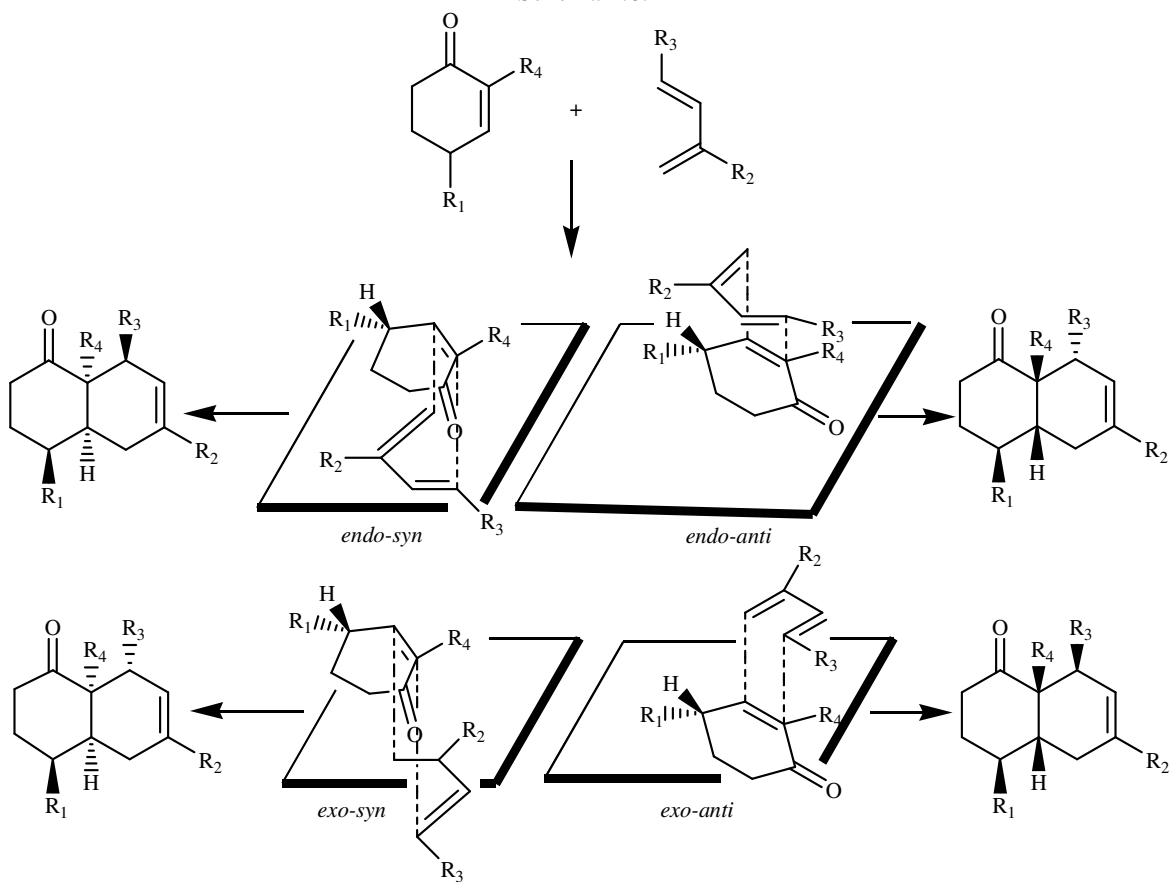
La stereochimica relativa dei sostituenti nei nuovi centri stereogenici dell'addotto è fissata da due possibili approcci suprafacciali denominati *endo* ed *exo*. La modalità di attacco *endo* rappresenta l'arrangiamento spaziale dei reagenti nel quale la faccia più ingombrata del diene e del dienofilo si trova l'una sopra l'altra, mentre nell'addizione in modalità *exo* il lato più ingombrato di un componente si trova sotto il lato meno ingombrato dell'altro. Se si considerano anche la regioselettività e la selettività *endo/exo* (face-selectivity) della reazione, in linea di principio si può ottenere un considerevole numero di isomeri, come mostrato negli Schemi 4.6.2 e 4.6.3. Comunque, la cicloadizione Diels-Alder è comunemente conosciuta come una reazione altamente selettiva, e quindi, di conseguenza, viene realmente ottenuto un solo isomero oppure un numero molto limitato di isomeri.

L'addizione in modalità *exo* generalmente si pensa sia quella preferita perché consente di avere poche interazioni repulsive steriche rispetto all'approccio *endo*: comunque di solito l'addotto *endo* risulta essere il prodotto che si ottiene in maggiore quantità a causa della stabilità delle interazioni secondarie degli orbitali nello stato di transizione (Schema 4.6.4).

4. Reazione di Diels-Alder



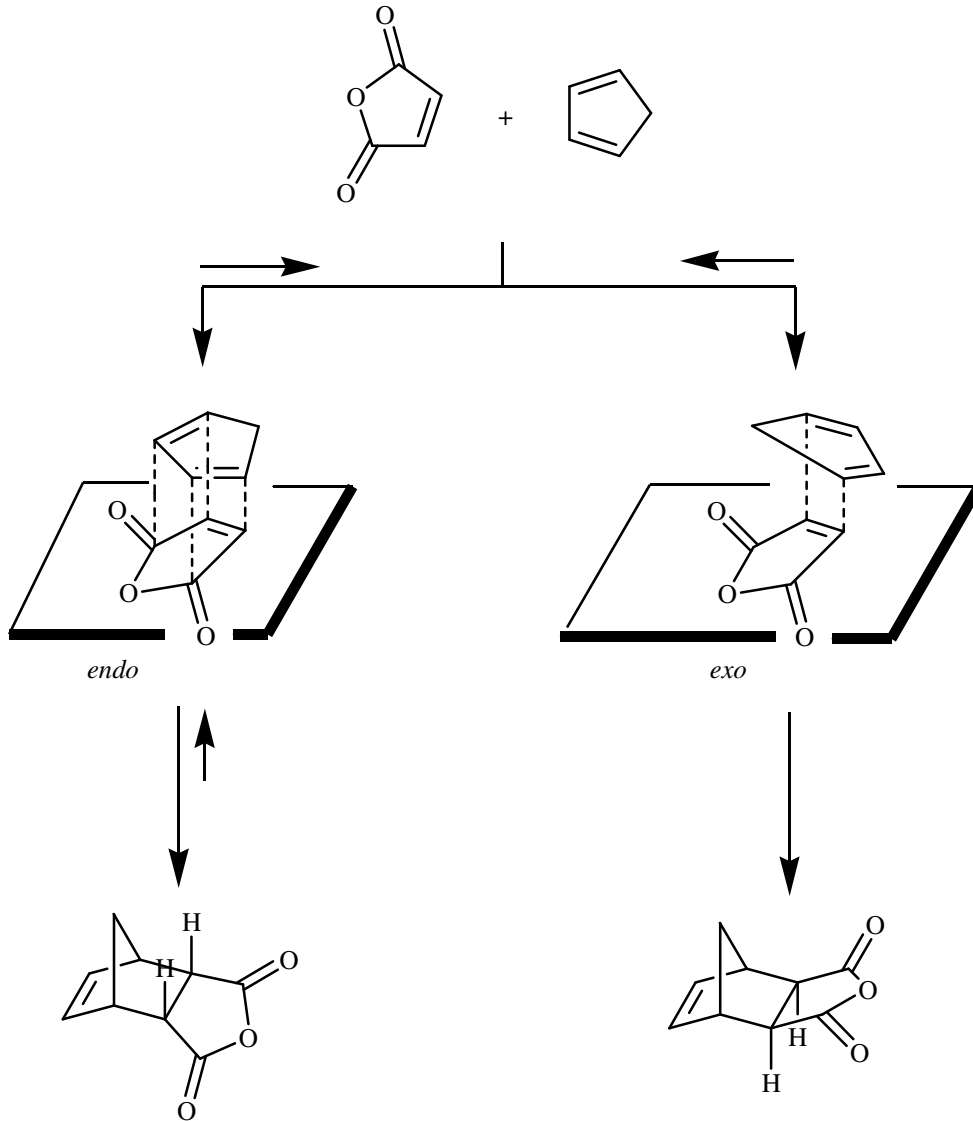
Schema 4.6.2



Schema 4.6.3

4. Reazione di Diels-Alder

La preferenza dell'addotto *endo* viene definita come regola di Alder. Un tipico esempio è la reazione del ciclopentadiene con l'anidride maleica la quale, a temperatura ambiente, porta alla formazione dell'addotto *endo*, il quale viene poi convertito, a 200°C, all'addotto *exo*, più stabile termodinamicamente, attraverso una retro Diels-Alder seguita da una ri-addizione (Schema 4.6.4).

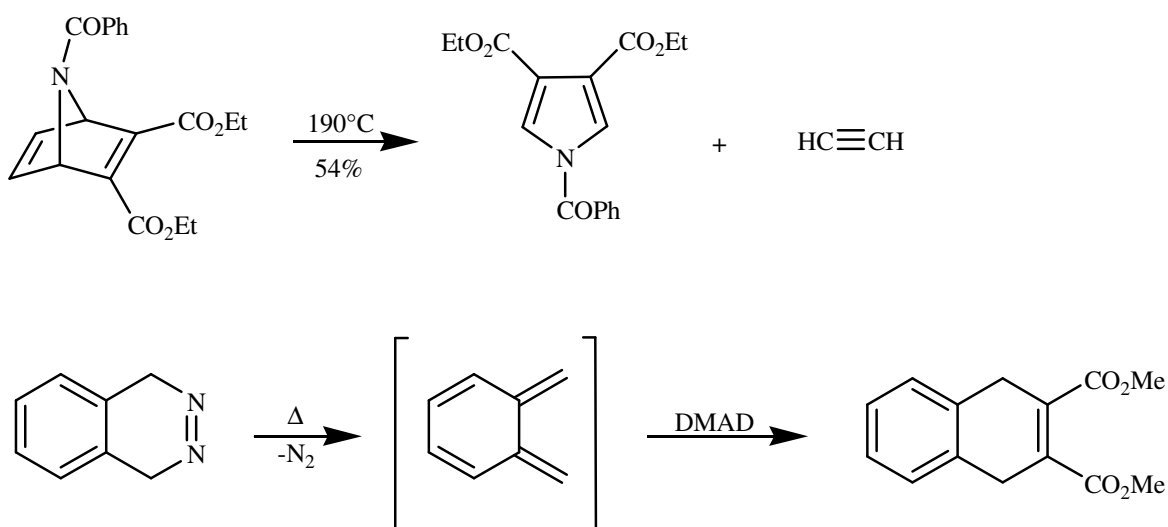


Schema 4.6.4

La preferenza generale per l'addotto *endo* è stata giustificata dalle interazioni secondarie degli orbitali ^{115,116,117,118}. La diastereoselettività *endo/exo* è influenzata dal catalizzatore acido di Lewis, ed il rapporto dei due stereoisomeri può essere spiegato sulla base della teoria FMO ^{97,119}.

4.7 Reazione retro Diels-Alder

La reazione Diels-Alder è reversibile e la direzione della cicloaddizione è favorita perché due legami π vengono sostituiti da due legami σ . La cicloversione avviene quando il diene e/o il dienofilo sono molecole particolarmente stabili (ad esempio formazione di un anello aromatico, di azoto, di diossido di carbonio, di acetilene, di etilene, di nitrili, ecc...) o quando uno dei due può essere eliminato facilmente o consumato in una reazione successiva (Schema 4.7.1).

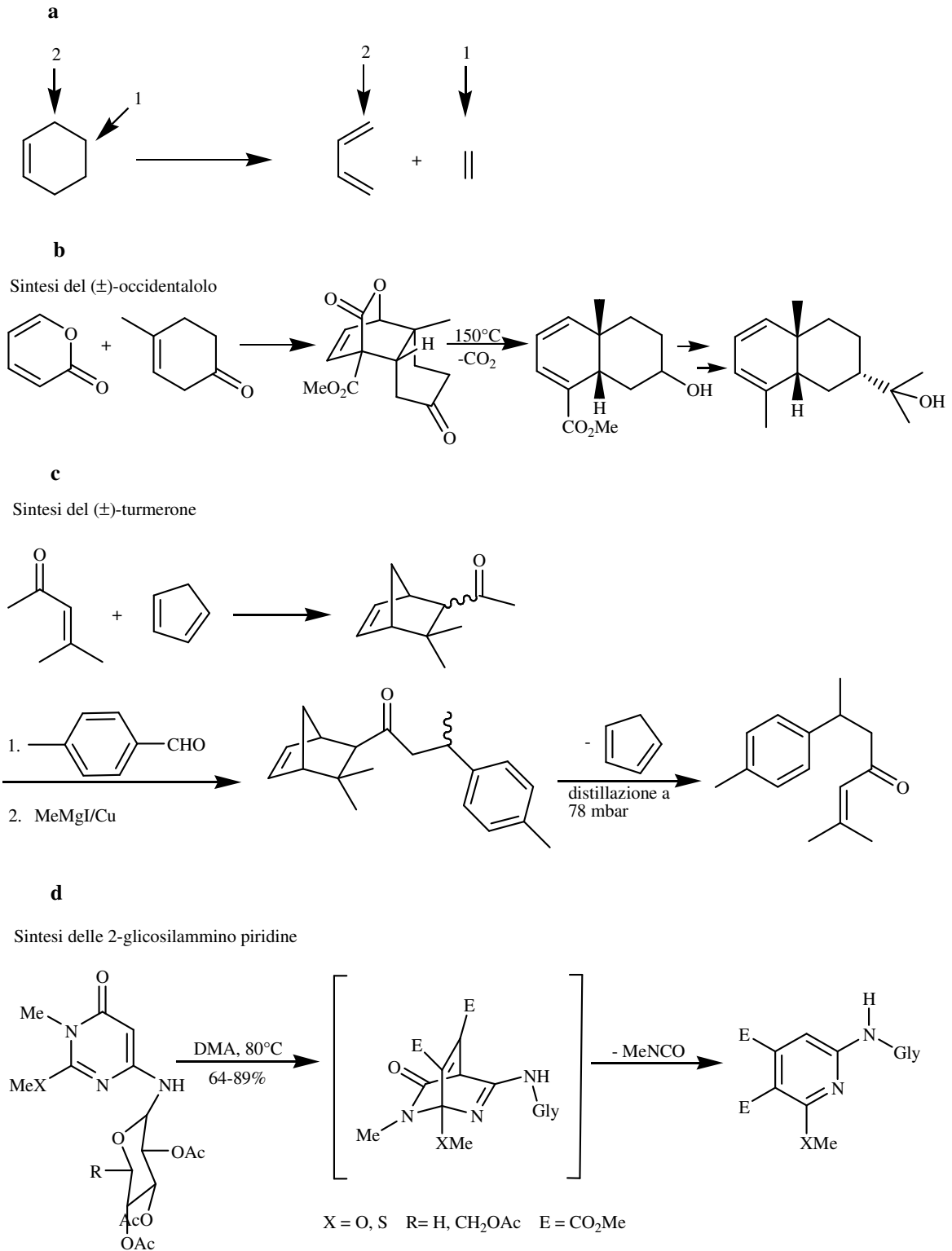


Schema 4.7.1

La reazione retro Diels-Alder di solito richiede alte temperature per superare l'elevata barriera di attivazione della cicloversione. Inoltre, la strategia della reazione retro Diels-Alder viene usata nella sintesi organica per mascherare un frammento del diene o per proteggere un doppio legame¹²⁰. Alcuni esempi sono illustrati nello Schema 4.7.2.

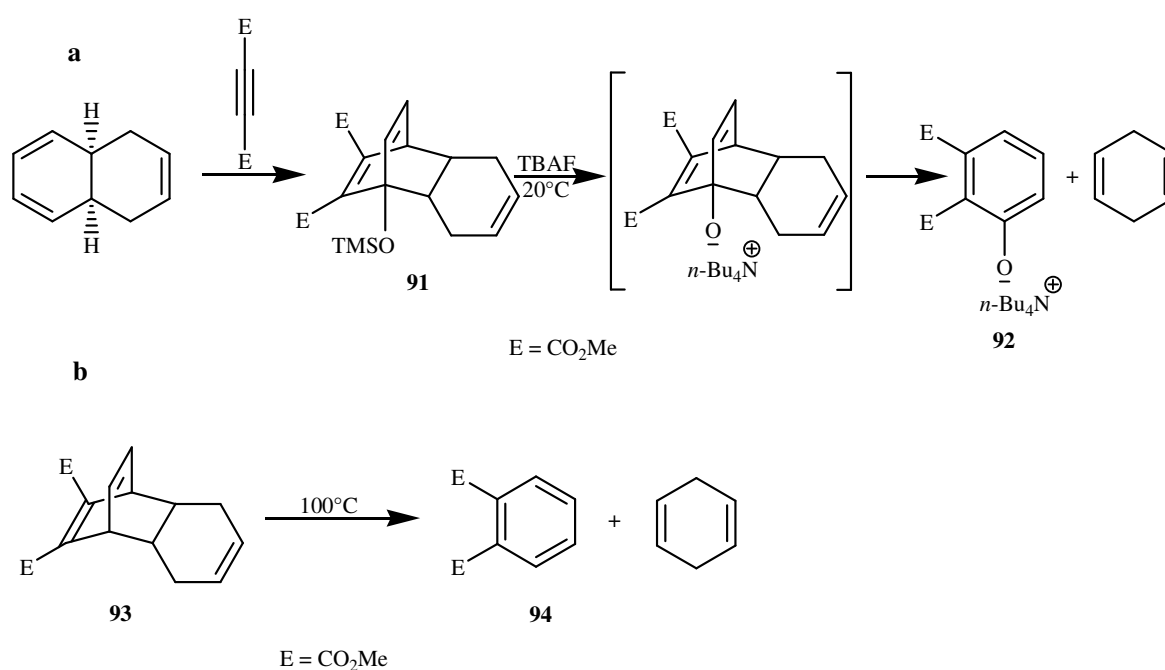
La reazione retro Diels-Alder è fortemente accelerata quando un sostituito anione ossido è incorporato nelle posizioni 1 e 2 dell'anello a sei membri che deve subire la cicloversione, vale a dire al carbonio terminale del diene di partenza oppure al carbonio ibridizzato sp² del dienofilo (Schema 4.7.2)¹²¹.

4. Reazione di Diels-Alder



Schema 4.7.2

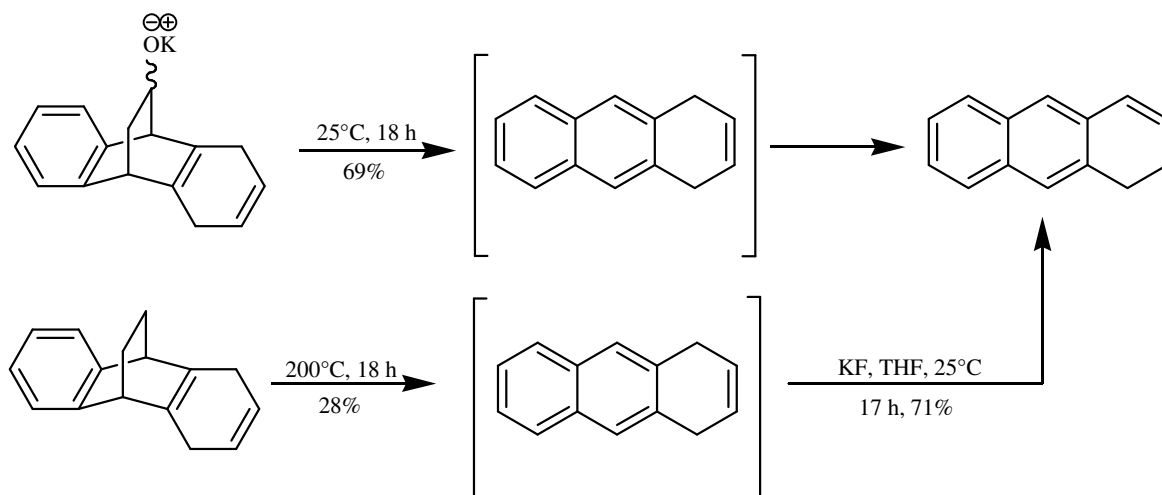
Il primo esempio di un anione ossido che accelera una reazione retro Diels-Alder è stato riportato da Papies e Grimme ¹²². L'addotto **91** (Schema 4.7.3 a) trattato con tetra-*n*-butilammonio fluoruro (TBAF) in THF a temperatura ambiente è immediatamente convertito nel composto **92** a differenza del composto **93** (Schema 4.7.3 b), che viene sottoposto a cicloreversione nel composto **94** a 100°C. La fortissima accelerazione dovuta all'anione ossido ($> 10^6$) è stata attribuita alla perdita di basicità di circa 8 unità di pK_b nella trasformazione dello ione alcolato del precursore **91** in quello fenolato del prodotto **92**.



Schema 4.7.3

Quello appena trattato è un esempio di come una retro Diels-Alder possa essere accelerata quando un sostituito ossido è incorporato al componente 4π dell'addotto Diels-Alder, in posizione 2 nel modello riportato nello Schema 4.7.2 a.

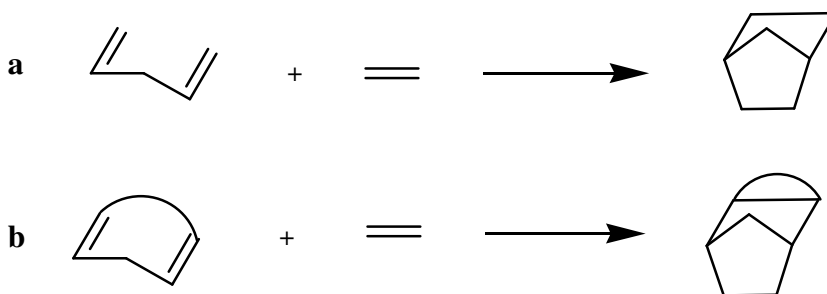
Un esempio dell'effetto dell'anione ossido associato con il componente 2π (ad esempio posizione 1 nello Schema 4.7.2 a) è illustrato nello Schema 4.7.4 ¹²³. Il sale di potassio dell'1,4-diidro-11-idrossi-9,10-diidro-9,10-etanoantracene viene sottoposto più facilmente alla rottura del ponte (rimozione di etilene) che alla trasformazione nel composto deossigenato.



Schema 4.7.4

4.8 Reazione *homo*-Diels-Alder

La reazione di un diene che presenta i due doppi legami separati da un centro ibridizzato sp^3 con un dienofilo, per dare una cicloadizione $[2\pi + 2\pi + 2\pi]$, è chiamata reazione *homo*-Diels-Alder. Dal momento che il diene non è coniugato, il legame σ si forma in luogo del doppio legame. In linea di principio, un diene a catena aperta porta alla formazione di un anello a sei membri con un ponte centrale, mentre da un diene con un anello interno si ottiene un anello a sei membri con ponte condensato con un altro anello la cui dimensione dipende da quella del ciclodiene di partenza (Schema 4.8.1). I norbornadieni sono i dieni che più spesso vengono utilizzati per investigare la reazione *homo*-Diels-Alder.

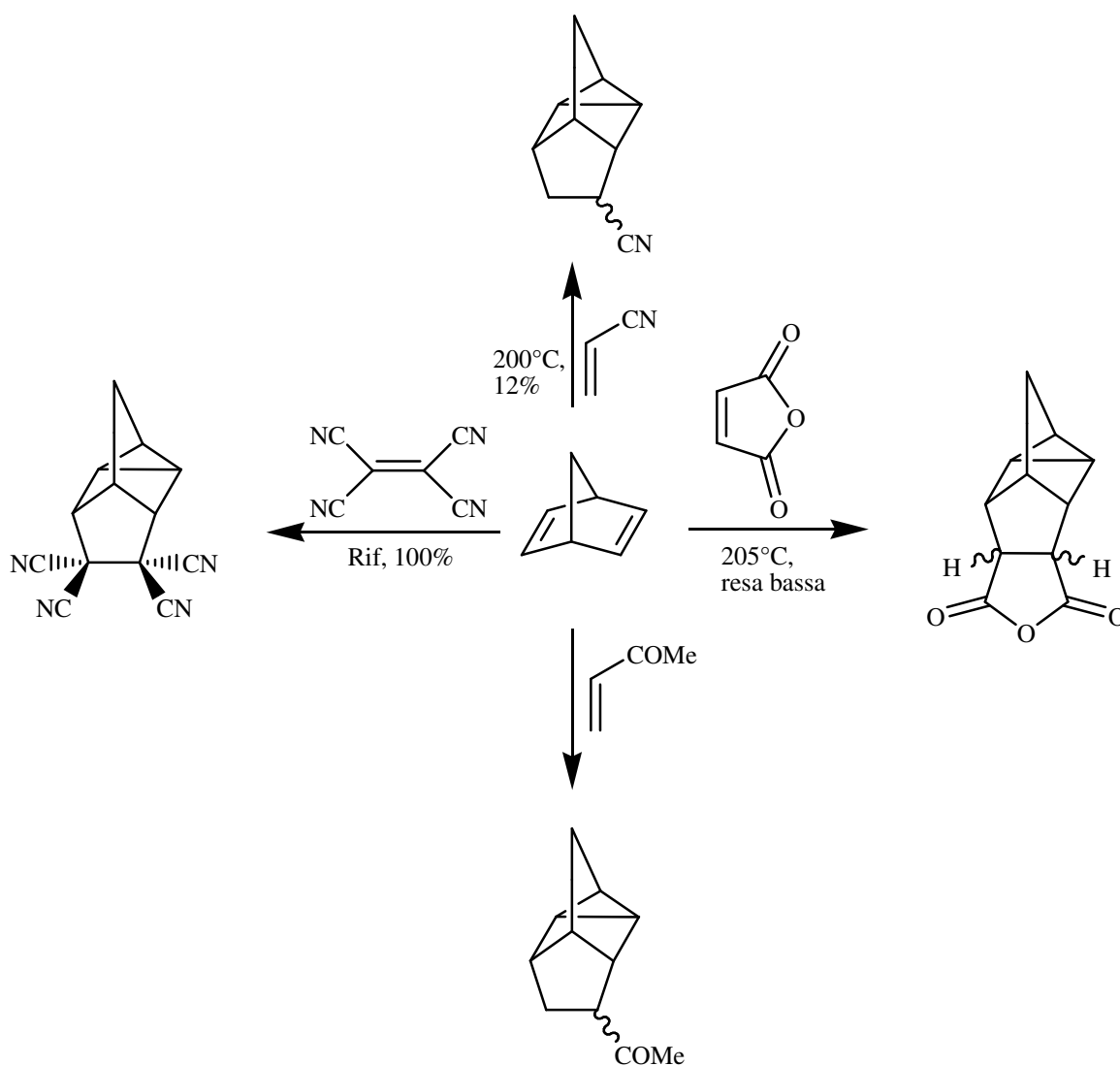


Schema 4.8.1

4. Reazione di Diels-Alder

Alcuni studiosi utilizzano il termine *homo* non per indicare la posizione relativa dei due doppi legami del diene coinvolto nella reazione, ma per enfatizzare il fatto che l'addotto a sei membri si forma da tutti gli atomi di carbonio ¹²⁴.

La cicloaddizione tra norbornadiene (Schema 4.8.2) e anidride maleica è il primo esempio di reazione *homo*-Diels-Alder ¹²⁵. Altri esempi sono riportati sempre nello stesso Schema 4.8.2 ¹²⁶.



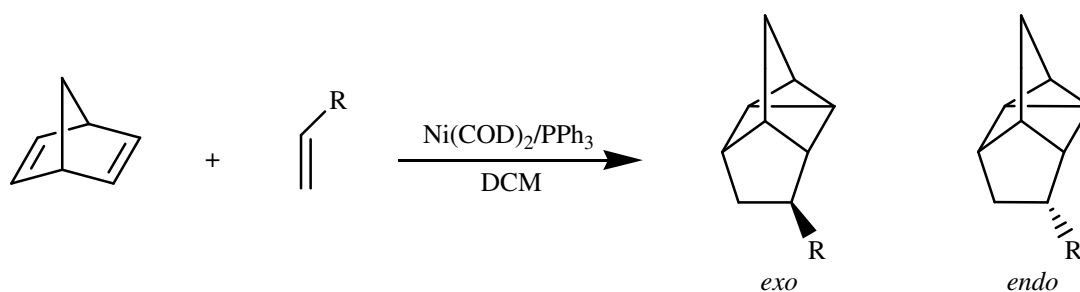
Schema 4.8.2

Sotto riscaldamento la reazione è generalmente poco diastereoselettiva e porta a rese molto basse; diversi gruppi di ricerca perciò, hanno studiato l'utilità di metalli di transizione come catalizzatori ¹²⁷. Lautens and co. ¹²⁷ hanno analizzato la cicloaddizione del

norbornadiene e di alcuni dei loro derivati monosostituiti con dienofili elettron-deficienti in presenza di Nichel-cicloottadiene $\text{Ni}(\text{COD})_2$ e PPh_3 . Alcuni risultati sono illustrati nelle Tabelle 4.8.1 e 4.8.2.

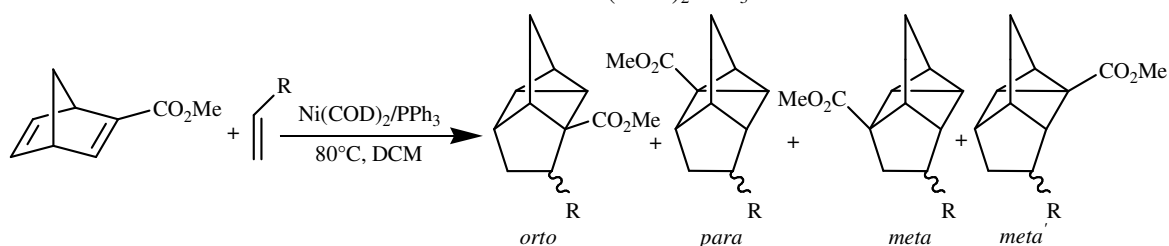
Il meccanismo della reazione *homo*-Diels-Alder metallo-catalizzata proposto da Noyori¹²⁸, richiede la coordinazione dei doppi legame del diene e del dienofilo al metallo, seguita dalla formazione del metallociclobutano, il quale viene poi convertito nel metallo cicloesano ed infine nel cicloaddotto (Schema 4.8.3).

Tabella 4.8.1. Reazione *homo*-Diels-Alder del norbornadiene con dienofili elettron-deficienti catalizzata da $\text{Ni}(\text{COD})_2/\text{PPh}_3$

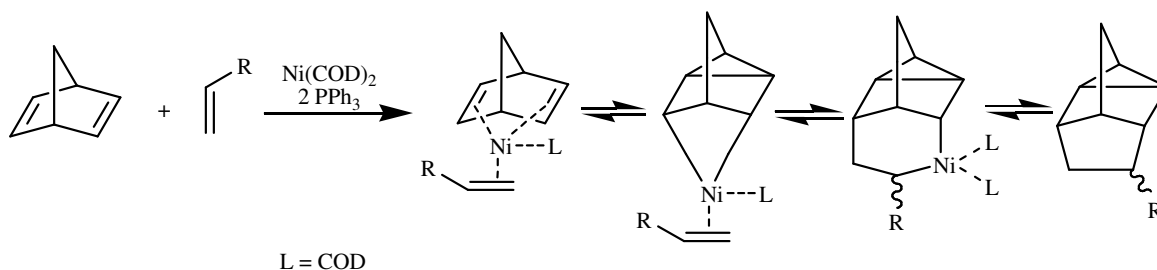


R	T (%)	exo/endo	Resa (%)
COMe	80	>20	99
CHO	20	3	58
CO t -Bu	60	1.5	69
CN	80	4	82
SO ₂ Ph	20	1	75
SOPh	20	7	65

Tabella 4.8.2. Reazioni *homo*-Diels-Alder di 2-carbossietilnorbornadiene con dienofili elettron-deficienti catalizzate da $\text{Ni}(\text{COD})_2/\text{PPh}_3$



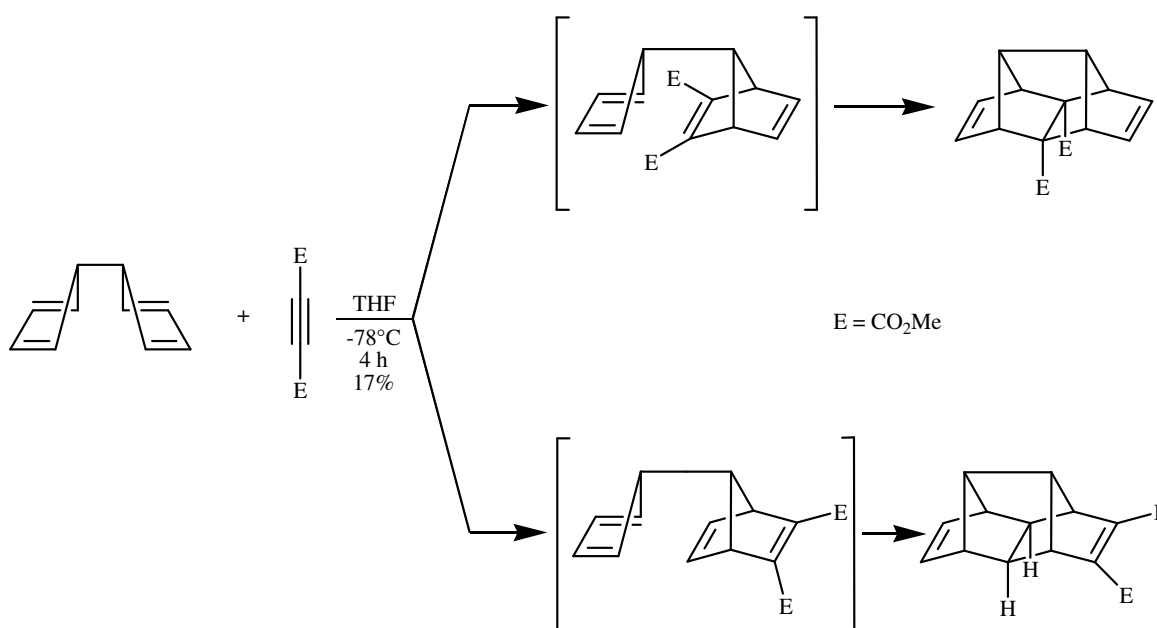
R	orto (exo/endo)	para (exo/endo)	meta (exo/endo)	meta' (exo/endo)	Resa (%)
CN	0	100 (1:2:3)	0	0	94
SO ₂ Ph	0	66 (<20)	0	33 (>20)	75
COMe	20 (0:1)	70 (3)	0	10 (1:1.4)	84



Schema 4.8.3

4.9 Reazione Diels-Alder multipla

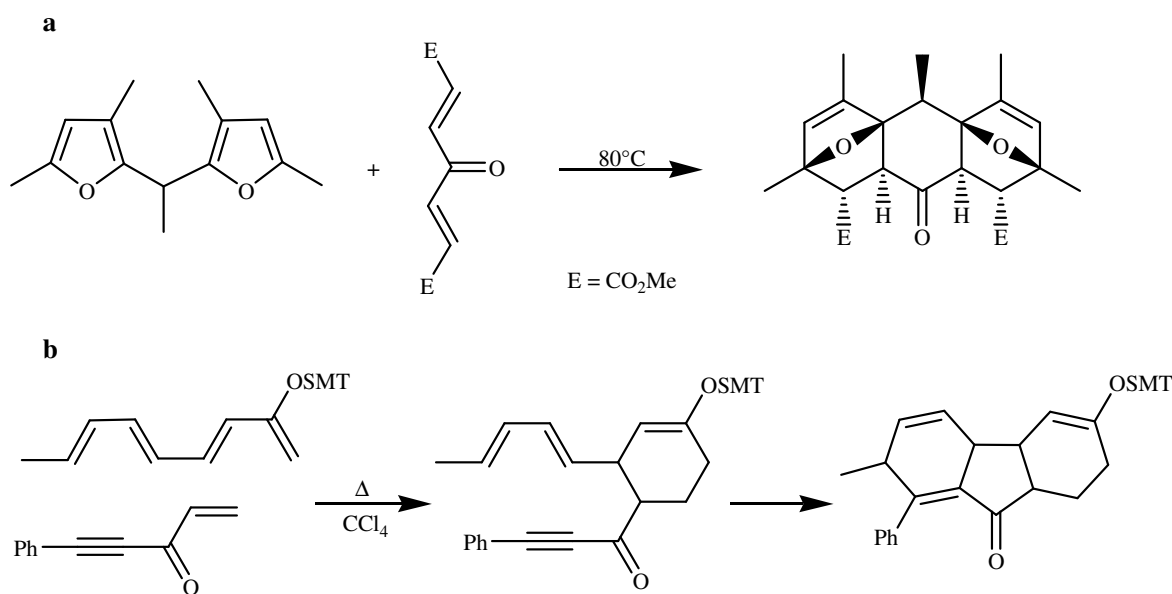
Negli ultimi anni i processi che consistono di due o più steps sintetici condotti nello stesso ambiente di reazione, senza isolare alcun prodotto e senza intermedi, sono stati largamente esaminati, soprattutto a causa dei loro vantaggi, sia ecologici che economici, se comparati alle procedure stepwise. In questo contesto, la reazione Diels-Alder è un esempio molto frequente. I processi multistep one-pot sono stati denominati in vari modi: domino, cascade, tandem, timed, consecutive, transmissive, ecc... In alcune circostanze però i termini utilizzati non descrivono il reale significato della procedura in quanto non c'è conformità tra l'uso comune del termine e la trasformazione chimica. I termini appena elencati, però, sono stati definiti di recente molto pertinenti ¹²⁹.



Schema 4.9.1

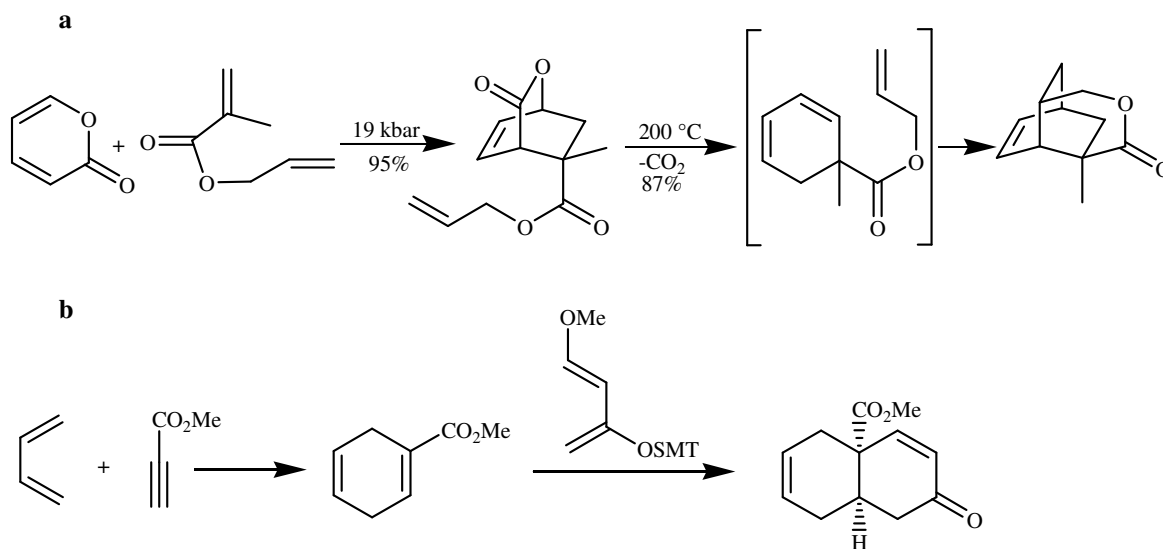
Una reazione Diels-Alder domino è un processo one-pot che coinvolge due o più reazioni Diels-Alder condotte nelle stesse condizioni di reazione, senza aggiungere altri reagenti o catalizzatori; la cicloadizione è conseguenza della funzionalità generata nella precedente reazione. Un esempio storico è illustrato nello Schema 4.9.1¹³⁰. Questo tipo di trasformazione viene a volte denominata anche tandem o cascade, ma questi termini sembrano essere meno appropriati per descrivere tale reazione.

Una reazione Diels-Alder tandem vorrebbe indicare un processo che coinvolge due distinte reazioni Diels-Alder che procedono simultaneamente (Schema 4.9.2 a)¹³¹, mentre una reazione Diels-Alder cascade dovrebbe riferirsi ad una trasformazione che coinvolge non meno di due reazioni Diels-Alder che procedono in sequenza, senza alcun riferimento al fatto che la reazione successiva è una conseguenza della funzionalità generata nella precedente reazione (Schema 4.9.2 b)¹³².



Schema 4.9.2

Una reazione Diels-Alder consecutive o timed è un processo one-pot nel quale la prima Diels-Alder non favorisce la seconda, perciò è necessario cambiare le condizioni sperimentali oppure aggiungere reagenti per permettere la successiva cicloadizione (Schema 4.9.3^{133,134}).



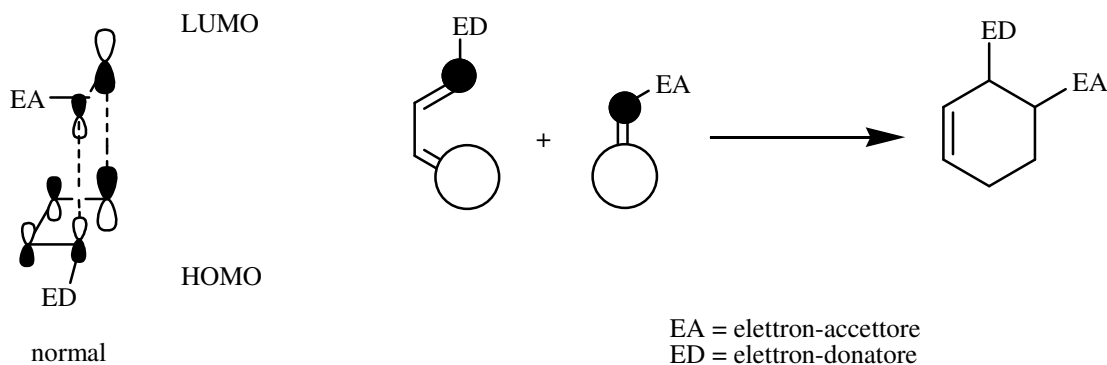
Schema 4.9.3

Alcune volte è difficile classificare un processo multi-step one-pot, perciò per ragioni di chiarezza di solito si preferisce utilizzare il termine *reazione multipla* per indicare un processo one-pot nel quale diversi legami si formano in sequenza, senza tener conto se le condizioni di reazione vengano cambiate o meno, o se nuovi reagenti vengano aggiunti durante il processo.

4.10 Reattività ed effetti dei sostituenti

In accordo con la teoria degli orbitali molecolari di frontiera (FMO), la reattività, la regiochimica e la stereochimica della reazione Diels-Alder sono controllate dall'interazione *in fase* suprafacciale dell'orbitale molecolare occupato più alto in energia (HOMO) di un componente con l'orbitale molecolare non occupato a più bassa energia (LUMO) dell'altro componente^{114-116,135}. Questi orbitali sono i più vicini in energia: lo Schema 4.10.1 illustra le due interazioni dominanti degli orbitali di una cicloadizione Diels-Alder permessa dalla simmetria.

La reattività di una reazione Diels-Alder dipende dall'energia di separazione HOMO-LUMO dei componenti: più è bassa questa differenza di energia, più bassa è l'energia dello stato di transizione della reazione. Sostituenti elettron-attrattori abbassano l'energia sia dell'HOMO che del LUMO, mentre gruppi elettron-donatori le aumentano. Reazioni Diels-Alder HOMO diene-controllate (Schema 4.10.1) vengono accelerate da sostituenti



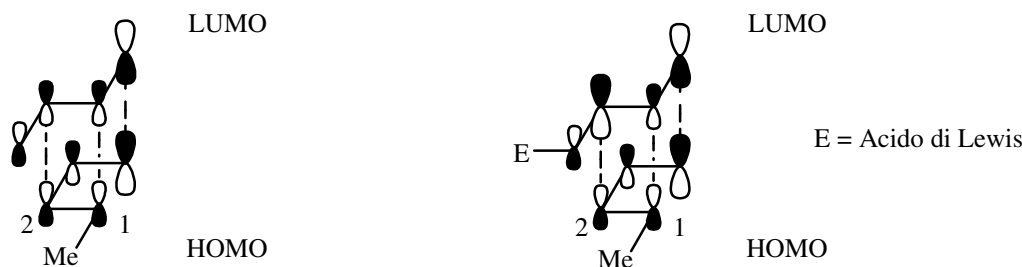
Schema 4.11.1

Le cicloaddizioni catalizzate da acidi di Lewis di dienofili come composti carbonilici α,β -insaturi, con dieni a catena aperta sono generalmente altamente *orto-para* regio selettive perché la complessazione dell'ossigeno incrementa la differenza dei coefficienti del LUMO della parte dell'alchene.

L'interazione orbitalica descritta nello Schema 4.11.1 mostra che i due legami σ si formano simultaneamente, ma non si sviluppano to the same extent. La cicloaddizione Diels-Alder di composti di partenza asimmetrici è perciò concertata ma asincrona. Un diene e/o dienofilo altamente asimmetrico porta ad uno stato di transizione altamente asimmetrico e dunque può essere seguito un cammino stepwise. Una reazione Diels-Alder concertata e sincrona avviene solo con reagenti non polari simmetrici.

4.12 Stereoselettività

La teoria FMO spiega l'approccio cineticamente favorito *endo* considerando un'interazione aggiuntiva di non legame. Questa interazione orbitalica secondaria non porta alla formazione di un legame, ma contribuisce all'abbassamento dell'energia dello stato di transizione *endo* rispetto a quello *exo*. Più grandi sono i lobi degli orbitali che interagiscono, migliore è la sovrapposizione, più forte è l'interazione e maggiormente favorita è la formazione dell'addotto *endo*. Nella cicloaddizione tra piperilene ed acroleina (Schema 4.12.1) l'interazione orbitalica secondaria avviene tra il C-2 del diene ed il carbonio carbonilico del dienofilo.



Schema 4.12.1

La complessazione con acidi di Lewis o la protonazione influenzano sia l'energia che i coefficienti degli atomi di carbonio dell'orbitale LUMO del dienofilo. Il coefficiente dell'orbitale del carbonio carbonilico aumenta (Schema 4.12.1): di conseguenza aumenta notevolmente l'effetto stabilizzante dell'interazione orbitalica secondaria e l'addizione *endo* diviene quella più favorita.

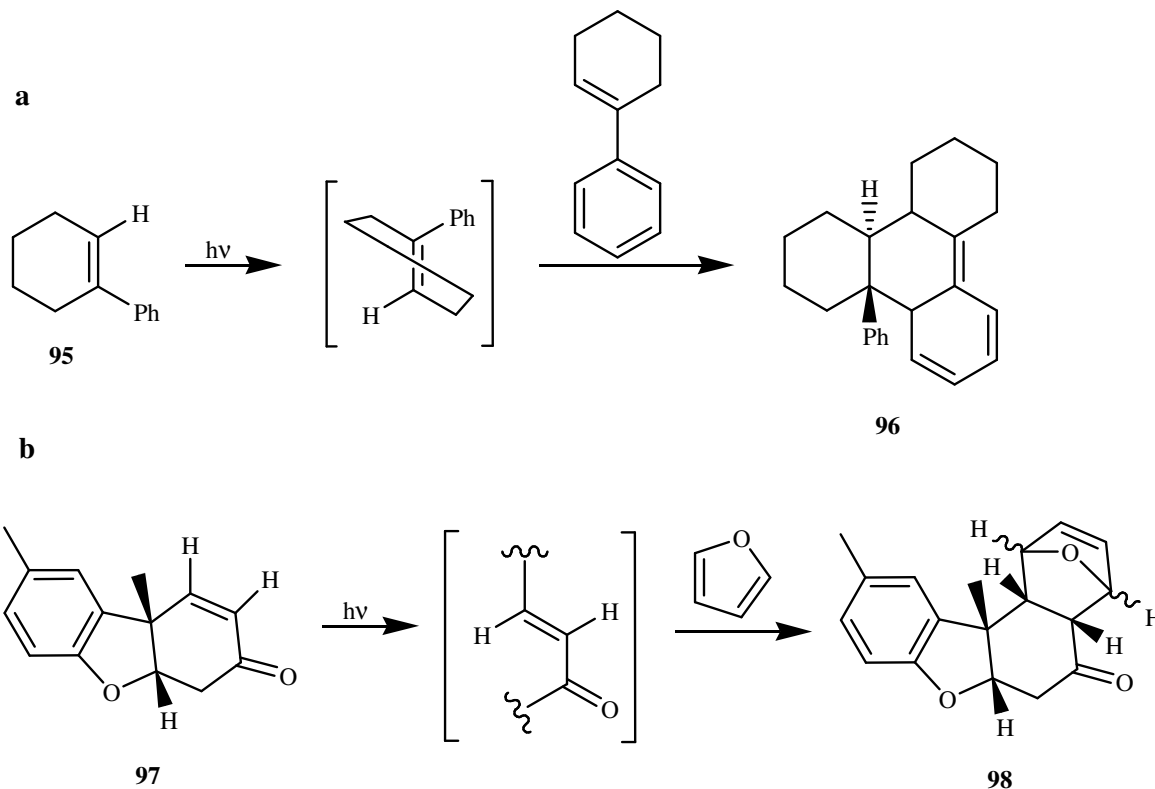
La stereochimica dei sostituenti sui carboni C-1 e C-4 del diene e quella dei sostituenti sui carboni C-1 e C-2 del dienofilo sono conservate nel cicloaddotto in quanto la Diels-Alder è una reazione concertata che avviene in maniera suprafacciale su entrambi i componenti.

In una cicloaddizione fotochimica, un componente viene eccitato elettronicamente come conseguenza della promozione di un elettrone dall'HOMO al LUMO*. L'HOMO*-LUMO* del componente nello stato eccitato interagisce con gli orbitali HOMO-LUMO dell'altro componente nello stato fondamentale. Queste interazioni sono di legame nelle cicloaddizioni [2+2] e portano alla formazione di un intermedio chiamato exciplex, mentre sono di antilegame at one end nella reazione Diels-Alder [$\pi 4_s + \pi 2_s$] (Schema 4.12.2); perciò questo tipo di cicloaddizione non può essere concertata ed ogni stereospecificità può essere perduta. In accordo con le regole di Woodward ed Hoffmann¹³⁶, una reazione Diels-Alder concertata è termicamente permessa, ma fotochimicamente proibita.



Schema 4.12.2

Il composto stabile *cis*-1-fenil-1-cicloesene **95** fotodimerizza mediante cicloaddizione Diels-Alder nell'addotto *trans* **96** (Schema 4.12.3 a) ¹³⁷ e la fotoeccitazione del cicloesenone fuso con diidrobenzofurano **97** in furano porta alla formazione dell'addotto Diels-Alder fuso *trans* **98** (Schema 4.12.3 b) ¹³⁸.



Schema 4.12.3

La perdita della stereochimica *cis* dei dienofili **95** e **97** negli addotti **96** e **98** è dovuta alla fotoisomerizzazione *cis-trans* del doppio legame ed alla cicloaddizione Diels-Alder concertata suprafacciale del diene allo stato fondamentale dei dienofili *trans*.

5. Catalisi organometallica

5.1 Aspetti generali

La chiralità molecolare è uno dei principali elementi in natura che gioca un ruolo chiave nella scienza e nella tecnologia ¹³⁹. Un ampio range di funzioni biologiche e fisiche sono generate attraverso un preciso riconoscimento molecolare che necessita di una corrispondenza di chiralità. La vita stessa dipende da riconoscimenti chirali, perché i sistemi viventi interagiscono con gli enantiomeri in maniera decisamente diversa. Ad esempio, una molteplice varietà di funzioni responsabili del metabolismo ed altre funzioni biologiche vengono correttamente espletate perché enzimi, recettori ed altri siti di legame naturali riconoscono substrati con una specifica chiralità.

Oggi giorno esiste una gran varietà di metodologie, ma fino ai primi anni 70 la classica risoluzione dei racemati era il metodo principale utilizzato per ottenere composti otticamente attivi. Altri metodi prevedevano la trasformazione o la derivatizzazione di sostanze chirali disponibili in natura, come amminoacidi, acido tartarico e lattico, terpeni, carboidrati ed alcaloidi.

La sintesi organica, rispetto alla maggior parte dei sistemi biologici, è caratterizzata da proprietà come la generalità e la flessibilità. Chimici sintetici hanno scoperto una varietà di reazioni stereoselettive versatili e complementari ai processi biologici. Oltre alla risoluzione di racemati ed alla trasformazione di composti chirali, le reazioni basate sul trasferimento di chiralità intramolecolare o intermolecolare consentono sintesi stechiometriche asimmetriche di composti otticamente attivi.

La catalisi asimmetrica è un metodo ideale per la sintesi di tali composti ^{140,141}. L'approccio chimico, che prevede l'utilizzo di piccole quantità di catalizzatore sintetico, porta alla formazione di composti chirali in grandi quantità.

Sebbene esistano varie possibilità per ciascun sistema catalitico, l'utilizzo di complessi metallici come catalizzatori molecolari omogenei è una delle più potenti strategie. Molti composti organici ed inorganici non reagiscono in condizioni normali e quindi devono essere attivati in maniera appropriata; altri composti invece risultano essere instabili o addirittura troppo reattivi e queste proprietà indesiderate devono essere modificate. In questo contesto, la chimica organometallica rappresenta uno strumento estremamente utile,

grazie soprattutto all'efficiente flessibilità nel controllo della stabilità e della reattività di reagenti e substrati ¹⁴². Le classiche reazioni sintetiche spesso avvengono mediante un controllo endogeno o intramolecolare nel quale i gruppi funzionali del substrato controllano la reattività, e il corso sterico della reazione viene determinato dalla configurazione, o conformazione. Reagenti organometallici o catalizzatori esercitano invece un controllo esogeno o intermolecolare mediante l'interazione con i reagenti o substrati. In alcuni casi è possibile ottenere anche il controllo simultaneo dei reagenti e dei substrati. Inoltre, le reazioni organometalliche sono molto spesso dotate di chemoselettività, regioselettività e stereoselettività relativa e assoluta.

Complessi di metalli di transizione agiscono come templates che regolano le reazioni organiche che avvengono nella sfera di coordinazione ¹⁴². I leganti sono spesso attivati o stabilizzati dalla partecipazione degli orbitali *d* del metallo, dove i metalli centrali sono elettronicamente anfoterici rispetto agli elementi del gruppo principale, i quali agiscono normalmente come acidi di Lewis. Lo schema di legame di un complesso olefina-metallo di transizione è illustrato nella Figura 5.1.1. Gli elettroni π dell'olefina vengono donati all'orbitale vuoto del metallo per formare un legame di tipo σ ; gli elettroni *d* del metallo vengono retro-donati agli orbitali di anti-legame dell'olefina con la stessa simmetria per formare un legame di tipo π . In questo modo, l'olefina è attivata dalla promozione formale di un elettrone dall'orbitale π a quello π^* , come avviene in un processo fotochimico.

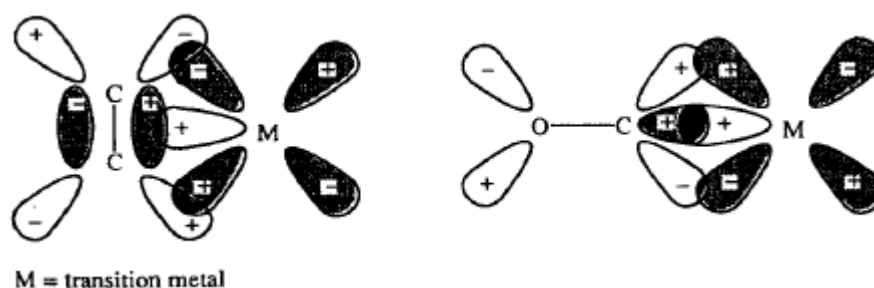


Figura 5.1.1

In maniera analoga, ioni di metalli di transizione e complessi possono attivare piccole molecole come idrogeno, ossigeno e monossido di carbonio, che normalmente non sono reattive verso composti organici. La Figura 5.1.1 raffigura anche l'orbitale molecolare di un complesso di un metallo di transizione contenente un carbonile che attiva il monossido di carbonio.

Composti organometallici del gruppo principale rappresentano versatili strumenti nella sintesi organica, ma le loro strutture sono complicate a causa del coinvolgimento dei multicentri, dei legami a due elettroni e delle interazioni ione-dipolo, conseguenti alla formazione di aggregati ¹⁴³. La deficienza elettronica o l'acidità di Lewis del centro metallico e la nucleofilicità o basicità dei sostituenti sono argomenti fondamentali in sintesi organica. La complessità delle strutture e le interazioni sono, comunque, l'origine dell'unicità di molti dei comportamenti di questi composti organometallici.

La *catalisi* è un processo mediante il quale una quantità relativamente piccola di una sostanza, chiamata *catalizzatore*, aumenta la velocità di una reazione chimica, senza che essa stessa venga consumata nella reazione ¹⁴⁴. Esistono diversi complessi metallici con attività catalitiche uniche, ma molti di loro subiscono cambiamenti strutturali durante le reazioni: ciò rende difficile la determinazione della struttura della vera specie catalitica. Le sostanze che promuovono la reazione aggiunte inizialmente, perciò, vengono correttamente chiamate *precursori di catalizzatore*. I centri metallici generalmente hanno tra due e sei, o anche più, siti di coordinazione. Alcuni di questi siti non reattivi sono occupati dai leganti ausiliari neutri o anionici e le proprietà elettroniche e steriche di questi producono forti effetti sul corso della reazione.

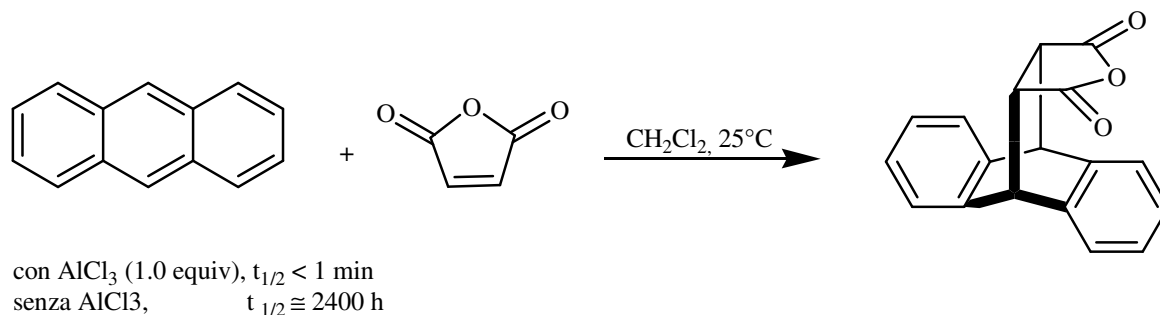
Molti degli stadi elementari di reazioni enantioselettive sono reversibili, e il primo stadio irreversibile che coinvolge uno stato di transizione diastereoisomerico determina la struttura del prodotto. Nella catalisi asimmetrica, è richiesta una preferenza ben distinta per ottenere la stereoselettività desiderata. Dato che la catalisi è un fenomeno puramente cinetico, i complessi iniziali o intermedi che possono essere osservati spettroscopicamente, possono non essere direttamente coinvolti nella catalisi stessa. La specie catalitica reale è spesso short-lived ed è presente a livelli molto bassi nel sistema di reazione. Inoltre, a differenza delle reazioni biologiche, nelle quali è fondamentale la stabilità del complesso enzima-substrato, il complesso catalizzatore-substrato termodinamicamente favorito non è sempre responsabile della trasformazione chimica ¹⁴⁵. Per ottenere un alto grado di stereoselettività, gli sforzi devono essere focalizzati verso l'ottenimento di uno stato di transizione a singola chiralità. In ciascuna reazione, complessi metallici con una ben definita chiralità non solo accelerano la reazione chimica stessa delle molecole associate, ma differenziano anche i differenti stati di transizione diastereoisomerici con un'accuratezza di 10 kJ/mol.

5.2 Acidi di Lewis come catalizzatori in reazioni Diels-Alder

Acidi di Lewis come BF_3 , AlCl_3 , MgX_2 , ZnCl_2 , SnCl_4 , TiCl_4 e $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ sono stati utilizzati nella sintesi organica per una gran varietà di reazioni che portano alla formazione di nuovi legami carbonio-carbonio. Molto spesso vengono impiegate quantità stechiometriche di acidi di Lewis. Indubbiamente la strada più efficiente da seguire per creare nuovi legami carbonio-carbonio in maniera enantioselettiva è quella di usare quantità catalitiche di acidi di Lewis in questo tipo di reazioni. La complessazione di un acido di Lewis con una funzionalità quale il carbonile o l'immina potrebbe attivare il sistema. Per questo motivo un particolare acido di Lewis può potenzialmente essere un ottimo comune catalizzatore per differenti reazioni di formazione di legami carbonio-carbonio.

Nella gerarchia della formazione dei legami carbonio-carbonio, la reazione Diels-Alder ha sicuramente conquistato una posizione preminente ¹⁴⁶. A causa di questo ruolo così importante delle reazioni Diels-Alder nella chimica organica, non sorprende che la ricerca di varianti enantioselettive per tale processo abbia catturato l'attenzione di un gran numero di ricercatori. Sebbene le reazioni basate sull'utilizzo di un ausiliario chirale ¹⁴⁷ vengano ritenute di importanza centrale, varianti catalitiche complementari sono in rapido e continuo sviluppo. Fra questi, i complessi chirali di acidi di Lewis, che attivano selettivamente un componente (diene o dienofilo) mentre provvedono a "stereo-definire" l'intorno chimico, vengono ormai considerati a tutti gli effetti catalizzatori ¹⁴⁸. La discussione che segue sarà focalizzata sugli sviluppi e sulle applicazioni degli acidi di Lewis per la reazione Diels-Alder.

Nel 1960, Yates e Eaton hanno riportato che un'accelerazione della velocità pari a circa 10^5 è stata osservata per la reazione Diels-Alder fra l'antracene e l'anidride maleica in presenza di cloruro di alluminio (Schema 5.2.1) ¹⁴⁹. Questa scoperta ebbe importanti implicazioni pratiche dato che ha dimostrato come la reazione Diels-Alder può essere condotta in condizioni blande quando un metallo elettropositivo veniva utilizzato per abbassare l'energia di attivazione.



Schema 5.2.1

In uno studio successivo, Inukai e Kojima hanno determinato che l'entalpia di attivazione nella reazione a caldo tra butadiene e metil acrilato era pari a 18 ± 1.0 kcal/mol, mentre la catalisi con cloruro di alluminio riduce l'energia di attivazione a 10.4 ± 1.9 kcal/mol; inoltre è stato osservato anche un piccolo effetto sull'entropia di attivazione¹⁵⁰. I calcoli per le relative cicloaddizioni suggeriscono che il catalizzatore acido di Lewis contribuirà ad un abbassamento dell'energia di attivazione approssimativamente di 10 kcal/mol¹⁵¹. Questo importante contributo della catalisi acida di Lewis è stato spiegato sulla base della teoria degli orbitali molecolari di frontiera da Houk e Strozier, i quali hanno mostrato come la coordinazione di un acido (un protone in questo caso) ad un dienofilo tipico abbassa sostanzialmente l'energia del LUMO (Figura 5.2.1): di conseguenza l'interazione con l'HOMO del diene aumenta e l'energia di attivazione del processo diminuisce¹¹⁹.

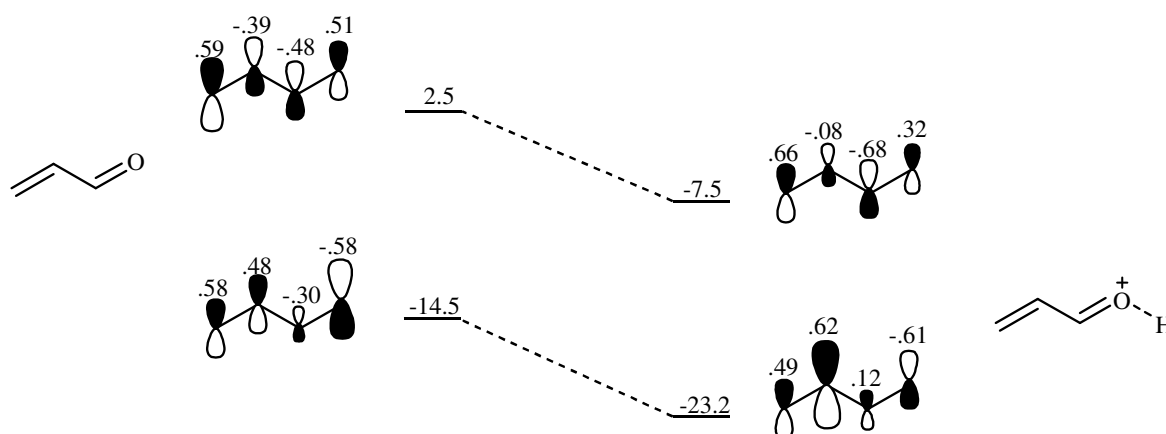
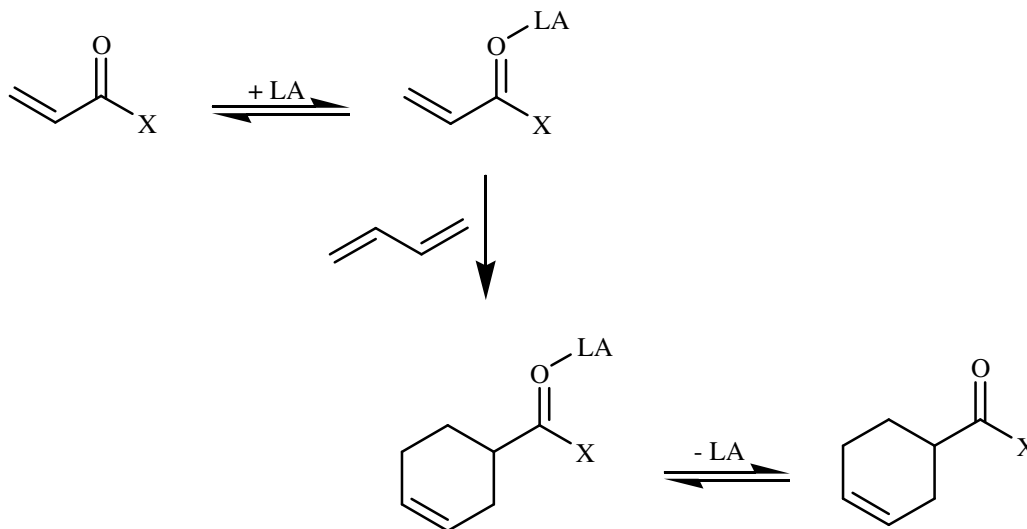


Figura 5.2.1. Energie degli orbitali di frontiera (eV) e coefficienti per acroleina ed acroleina protonata

In un ciclo catalitico semplificato, la coordinazione reversibile del dienofilo all'acido di Lewis (LA) attiva il substrato verso la cicloaddizione con il diene. Nel ciclo poi il

complesso acido di Lewis-prodotto si dissocia per dar vita al cicloaddotto decompressato e quindi alla rigenerazione del catalizzatore (Schema 5.2.2).



Schema 5.2.2

Mentre questo ciclo catalitico non tiene conto di possibili inibizioni da parte di alcuni prodotti e di catalisi che non portano a risultati soddisfacenti per dienofili che possiedono più di un sito basico di Lewis, le principali caratteristiche di questo processo sono meno complicate rispetto ad altre reazioni enantioselettive (ad esempio la diidrossilazione delle olefine e le reazioni aldoliche), e ciò fa sì che esso venga utilizzato di frequente come reazione test per nuovi catalizzatori acidi di Lewis.

Studi successivi hanno mostrato una nuova caratteristica importante dell'attivazione da parte degli acidi di Lewis: l'incremento della diastereoselettività *endo* (Figura 5.2.2)^{152,153}. L'aumento delle interazioni orbitaliche secondarie, un'estensione della notazione di Alder di "massimo accumulo di insaturazioni"¹⁵⁴, che hanno origine da uno stato di transizione "tighter" (più forte) per il processo catalizzato rispetto alla variante a caldo, è stato considerato come fonte dell'aumento della diastereoselettività *endo*¹¹⁹.

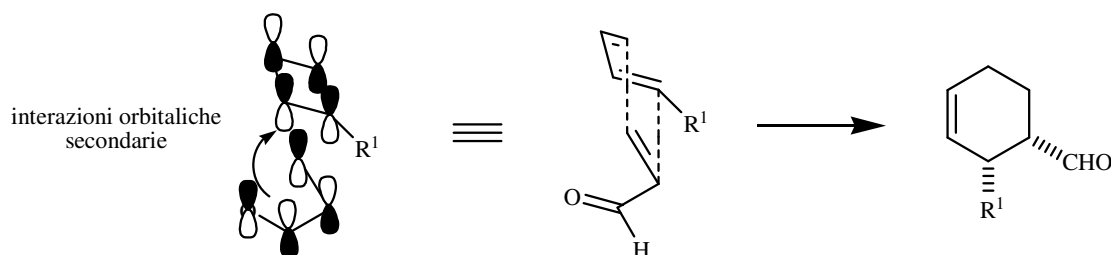
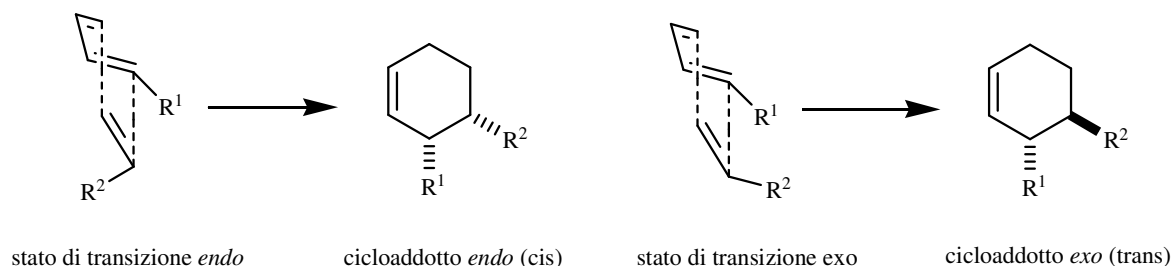


Figura 5.2.2

Uno studio sostiene che la stabilizzazione delle interazioni HOMO (diene) – LUMO (dienofilo) conduce alla destabilizzazione della donazione di carica. La geometria dello stato di transizione *endo* tiene conto della minima separazione di carica indotta ed è perciò favorita¹⁵⁵. È generalmente riconosciuto come l'attivazione del dienofilo tramite acido di Lewis comporta l'ottenimento di uno stato di transizione più asincrono: la formazione del legame sull'atomo terminale del dienofilo è preferita rispetto a quella sull'atomo di carbonio interno¹⁵⁶.

Recentemente alcuni gruppi di ricerca hanno scoperto anomale attribuzioni di stati di transizione per reazioni Diels-Alder catalizzate da acidi di Lewis. Ad esempio, uno stato di transizione [4+3] è stato descritto come il percorso a più bassa energia per la reazione Diels-Alder tra acroleina ed 1,3-butadiene¹⁵⁷ catalizzata da borano; cioè, l'interazione stabilizzante tra il carbonio terminale del diene ed il carbonio carbonilico del dienofilo sembra essere più importante dell'interazione classica tra il C-2 del diene ed il carbonio carbonilico (Figura 5.2.3). Mentre originariamente questo argomento era stato trattato esclusivamente per lo stato di transizione *endo s-trans*, successivamente è stato allargato allo scopo di includere ciascuno dei quattro possibili stati di transizione diastereoisomerici per il processo catalizzato dal trifluoruro di boro¹⁵¹; perciò, le differenze in energia nei percorsi di questa reazione vengono determinate dall'intensità e dal numero delle interazioni secondarie.

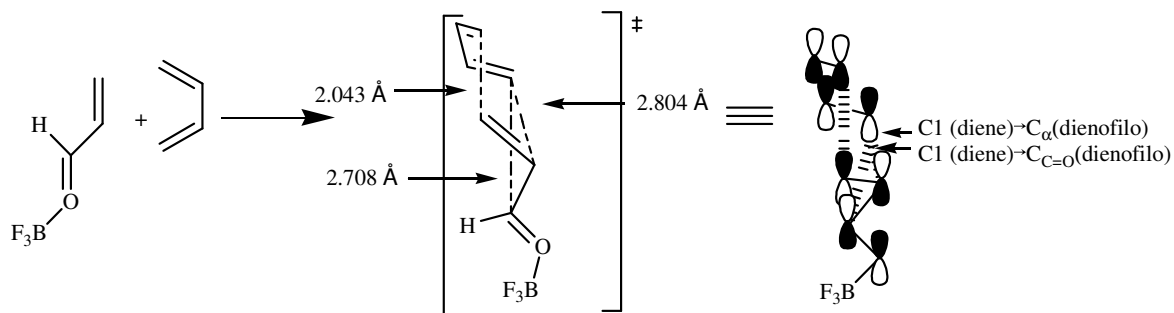
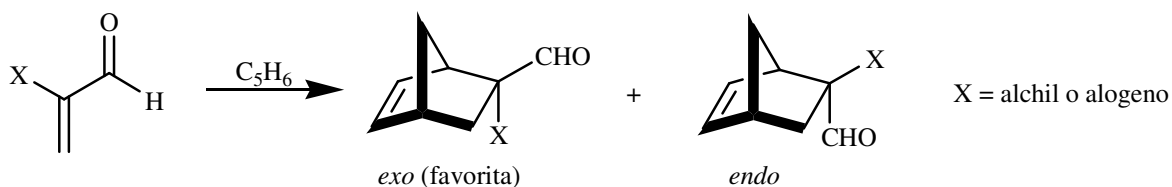
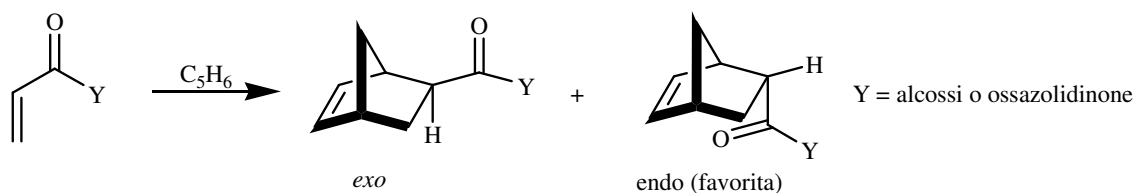


Figura 5.2.3

La discussione appena sviluppata non voleva affermare che soltanto gli effetti stereoelettronici sono responsabili per la determinazione della diastereoselettività nelle reazioni Diels-Alder. Infatti, abbondano esempi di reazioni che non sono conformi alla regola *endo*, e questi non sono facilmente spiegabili senza prendere in considerazione ipotesi alternative. Per esempio, è stato dimostrato che dienofili 1,1-disostituiti possono favorire la formazione del prodotto *exo* con il cicloesadiene ed a volte la completa esclusione dell'isomero elettronicamente favorito *endo*¹⁵⁸. Sembra che ci sia una sottile interazione tra i fattori sterici ed elettronici: utilizzando come diene il cicloesadiene o un diene aciclico, cambia la stereoselettività a favore dell'isomero *endo*. Mentre l'esatto fattore che controlla la stereoselettività per una data cicloaddizione è ancora fonte di dibattito, è giusto sottolineare le possibili "diramazioni" relative alla diastereoselettività; ad esempio tipici dienofili come l' α -metacroleina e l' α -bromoacroleina possono portare alla formazione di cicloaddotti *exo* preferibilmente con il cicloesadiene (altrimenti *endo*), mentre dienofili derivati da acrilato, crotonato e cinnammato favoriranno generalmente lo stato di transizione *endo* in reazioni con dieni catalizzate (Schema 5.2.3)^{154,159,160}.





Schema 5.2.3

La realizzazione di alte enantioselettività per le reazioni Diels-Alder catalizzate (o per qualsiasi altro processo enantioselectivo) si basa sull'effettiva incanalazione dei reagenti attraverso uno stato di transizione che si trova sostanzialmente a più bassa energia rispetto agli stati di transizione diastereoisomerici competitivi. Per questo tipo di processi è richiesto un alto livello di organizzazione dello stato di transizione, che a sua volta necessita del controllo di molteplici fattori: la modalità del legame (η^2 vs. η^1) del gruppo carbonilico all'acido di Lewis, la regiochimica della complessazione di due o più lone pairs disponibili per complessi η^1 e la conformazione del dienofilo (*s-cis* vs. *s-trans*) (Figura 5.2.4).

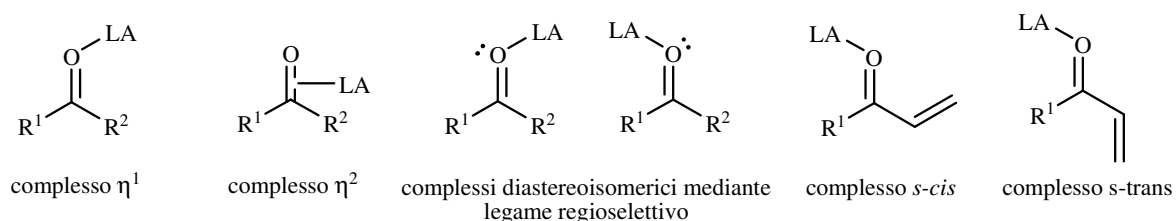


Figura 5.2.4

5.2.1 Modalità di complessazione

L'analisi di strutture allo stato solido ed in soluzione di complessi carbonilici legati ad un metallo rivela due distinti modi di interazione. Il carbonile si può complessare con l'acido di Lewis mediante le sue coppie di elettroni di non legame, oppure attraverso il legame π C-O. L'interazione tra un acido di Lewis elettron-deficiente ed il carbonile porta alla formazione del complesso η^1 , mentre la complessazione del metallo con maggiore densità elettronica porta più facilmente alla formazione di complessi η^2 con composti carbonilici che sono sufficientemente π acidi¹⁶¹. Per esempio, Gladysz ha mostrato come il complesso cationico di renio $[(\eta^5 - C_5H_5)(PPh_3)(NO)Re]PF_6$ si lega ad un'aldeide (alta acidità π) con

modalità η^2 , mentre lo stesso complesso si lega ad un chetone (acidità π più bassa) in modalità η^1 (Figura 5.2.1.1) ¹⁶².

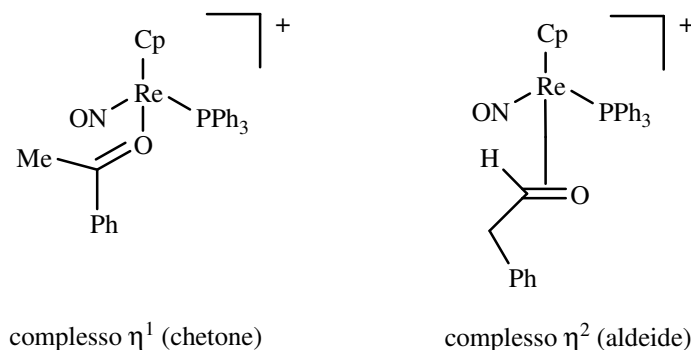


Figura 5.2.1.1

Il primo esempio porta ad un incremento della densità elettronica sul carbonile dovuta all'interazione HOMO (metallo) – LUMO (carbonile), perciò risulta essere meno utile rispetto all'attivazione di carbonili α,β insaturi verso dieni elettron-ricchi (*normal electron demand*). Come conseguenza, complessi η^1 si pensa siano operativi in reazioni Diels-Alder catalitiche enantioselettive ¹⁶³.

5.2.2 Regioselectività nei complessi carbonile/acido di Lewis

Studi teorici e spettroscopici approfonditi hanno portato a solide considerazioni, sfruttate per predire come un dato composto carbonilico può legarsi ad un acido di Lewis. Il caso relativo ad aldeidi insature è il più semplice: la complessazione dell'acido di Lewis risulta essere esclusivamente *syn* al protone aldeidico, sia nello stato solido che in soluzione, come mostrato dagli studi effettuati da Reetz et al. (Figura 5.2.2.1 a) ¹⁶⁴, Corey et al. (Figura 5.2.2.1 b) ¹⁶⁵ e Denmark ed Almstead (Figura 5.2.2.1 c) ¹⁶⁶.

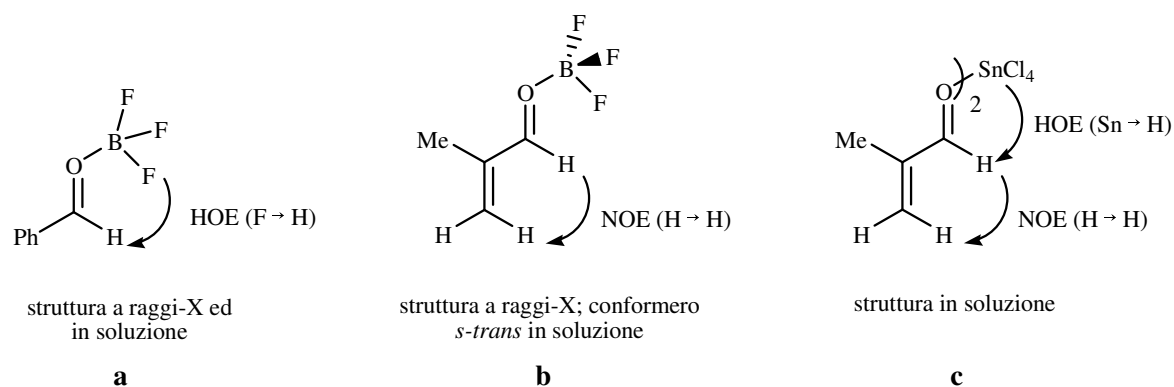


Figura 5.2.2.1

Mentre queste preferenze geometriche probabilmente sono il risultato di effetti sterici, sono state anche proposte ipotesi che fanno pensare ad effetti elettronici come ulteriori elementi influenzanti. Goodman ha suggerito che la conformazione preferita (Figura 5.2.2.2) indicata da calcoli computazionali per le aldeidi legate al boro è una conseguenza di un effetto anomero tra il lone pair dell'ossigeno non complessato e l'orbitale di antilegame B-F ($n \rightarrow \sigma^*(\text{B-F})$)¹⁶⁷.

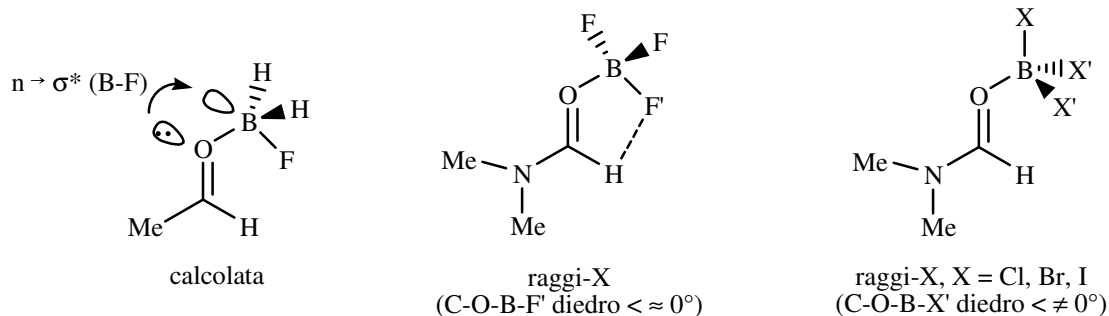


Figura 5.2.2.2

Corey et al. hanno discusso sul fatto che la questione non è nemmeno stereoelettronica, ma piuttosto riguarda un legame ad idrogeno precedentemente trascurato tra il fluoruro legato al boro e l'idrogeno aldeidico¹⁶⁸. Questo deriva dal fatto che soltanto il legame B-F eclissa quello C-O nella struttura a raggi X dei complessi dimetilformammide- BX_3 (figura 9, X = F, Cl, Br, I). Il concetto del legame ad idrogeno tra l'eteroatomo e l'idrogeno aldeidico è stato esteso per spiegare anche altri processi enantioselettivi¹⁶⁹.

La mancanza di evidenze spettroscopiche per la complessazione *anti* dell'acido di Lewis all'idrogeno aldeidico nei complessi derivati dall'aldeide, non implica il fatto che questi

complessi non esistano. Infatti, calcoli *ab initio* di orbitali molecolari indicano che la differenza di energia per complessi *E* e *Z* BF_3 -aldeide può essere minore di 1.2 kcal/mol, e ciò comporta la presenza all'equilibrio del conformero *Z*¹⁷⁰. Ad esempio, calcoli *ab initio* per il complesso borano-metil acrilato indicano che la complessazione *anti* del lone pair al gruppo OMe (complesso *E*) è favorita di 5.4 kcal/mol; la conformazione *syn* dell'estere è fortemente favorita su quella *anti* (Figura 5.2.2.3)¹⁷¹. Molto spesso inoltre, i risultati di questi calcoli vengono rafforzati anche dalle evidenze delle strutture allo stato solido^{172,173}.

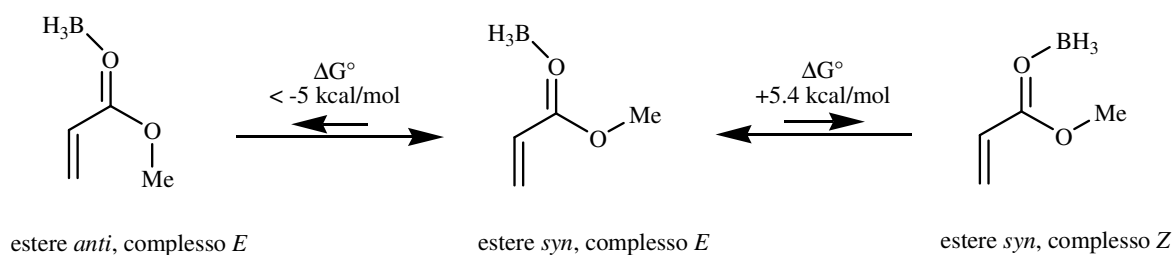


Figura 5.2.2.3

5.2.3 Conformazione del dienofilo

La conformazione *s-cis/s-trans* del dienofilo è un argomento critico riguardante l'analisi di un dato processo enantioselettivo visto che l'interconversione dei due conformeri in un ambiente chirale ben definito porta ad un'inversione nel modello enantiofaciale previsto (in the predicted enantiofacial bias). In conseguenza di ciò, sono stati compiuti sensibili sforzi per lo studio di questo equilibrio.

Calcoli *ab initio* e misure sperimentali suggeriscono che la coordinazione di un carbonile α,β -insaturo ad un acido di Lewis porta ad un incremento della barriera di rotazione lungo il legame singolo $\text{C}_1\text{-C}_2$ da 4-9 kcal/mol a 8-12 kcal/mol come risultato dell'incremento del carattere di doppio legame $\text{C}_1\text{-C}_2$ (Figura 5.2.3.1)¹⁷¹. Questa barriera di energia è dello stesso ordine di quella di attivazione misurata per una tipica reazione Diels-Alder catalizzata.

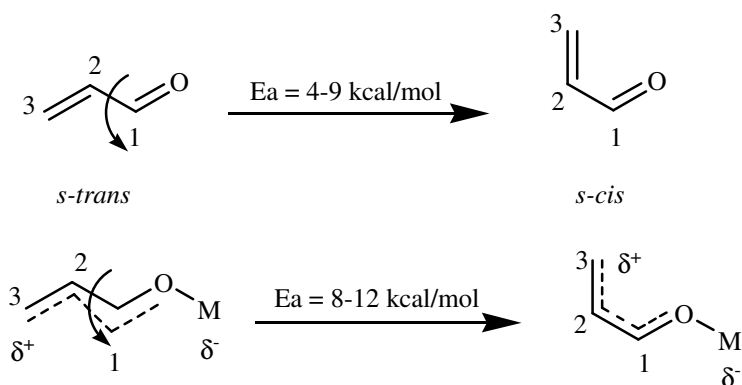
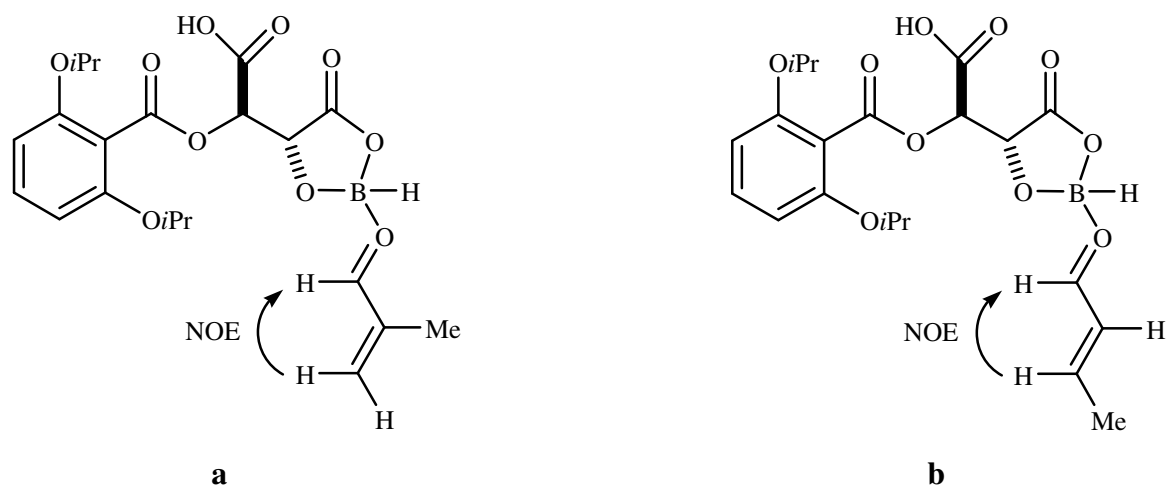


Figura 5.2.3.1

Acroleina, metacroleina e crotonaldeide non complessate favoriscono tutte il conformero *s-trans* e questa preferenza viene acuita con la complessazione con l'acido di Lewis^{165,166}. Per esempio Yamamoto dimostra che la metacroleina viene osservata nella conformazione *s-trans* dopo la complessazione con il suo catalizzatore chirale acilborano (CAB) (Figura 5.2.3.2 a)¹⁷⁴. È interessante notare che la crotonaldeide, con lo stesso sistema CAB, esibisce diverse preferenze per i due possibili conformeri a seconda del sostituito esatto sul boro; il conformero *s-trans* è stato osservato esclusivamente con un idrogeno sostituito sul boro (Figura 5.2.3.2 b), mentre il conformero *s-cis* solo nel caso di acilborani aril-sostituiti (Figura 5.2.3.2.c).



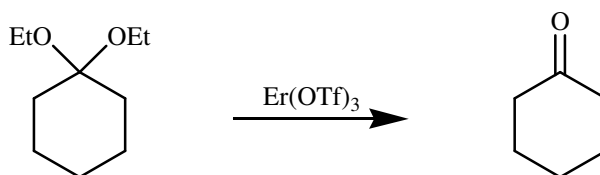
perfetto accordo con gli studi di Kobayashi,³ effettuati sulla catalisi acida dei triflati. Tuttavia, l'erbio (III) triflato è stato inspiegabilmente trascurato finora, nonostante alcuni suoi ottimi risultati in reazioni riportate in letteratura.¹⁷⁶

Tutto ciò ha portato il nostro gruppo di ricerca a studiare la sua attività come catalizzatore acido di Lewis.

L'Er(OTf)₃ può essere riutilizzato senza significativa perdita di attività. Dopo il work-up, la fase acquosa può essere svaporata a pressione ridotta per fornire il sale di Er(III), che può essere riutilizzato dopo anidificazione per tutta la notte su P₂O₅.

Le condizioni sono praticamente neutre: una soluzione 0.1 M di Er(OTf)₃ in acqua è solo debolmente acida (pH 5.9), e lo strato acquoso dopo il work-up risulta essere anche meno acido (pH 6.6).

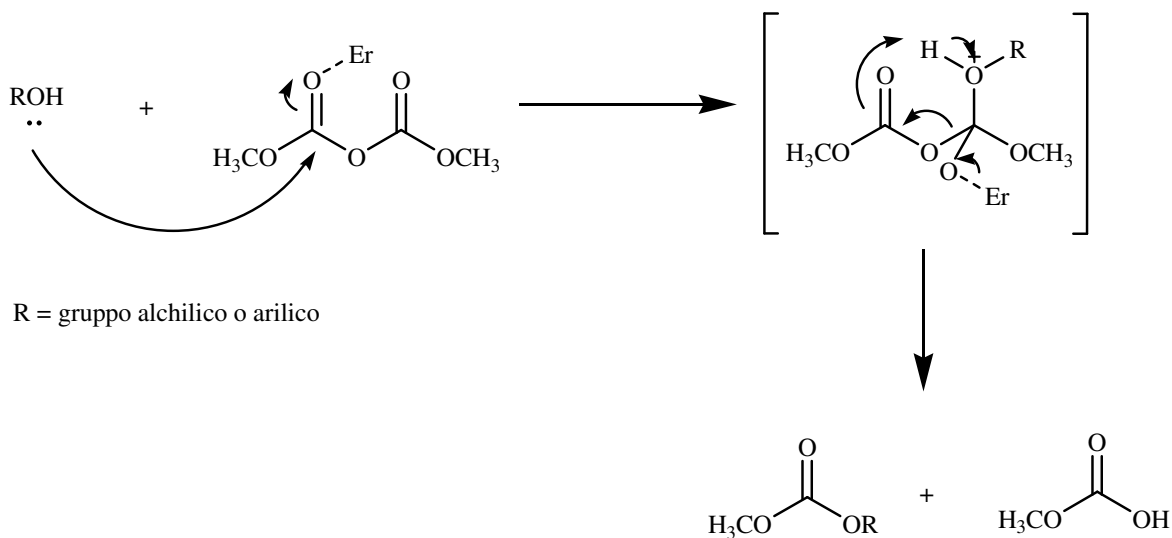
Per queste caratteristiche, è stato utilizzato come efficiente catalizzatore per le deprotezioni di acetali e chetali¹⁷⁷ (Schema 5.3.1).



Schema 5.3.1

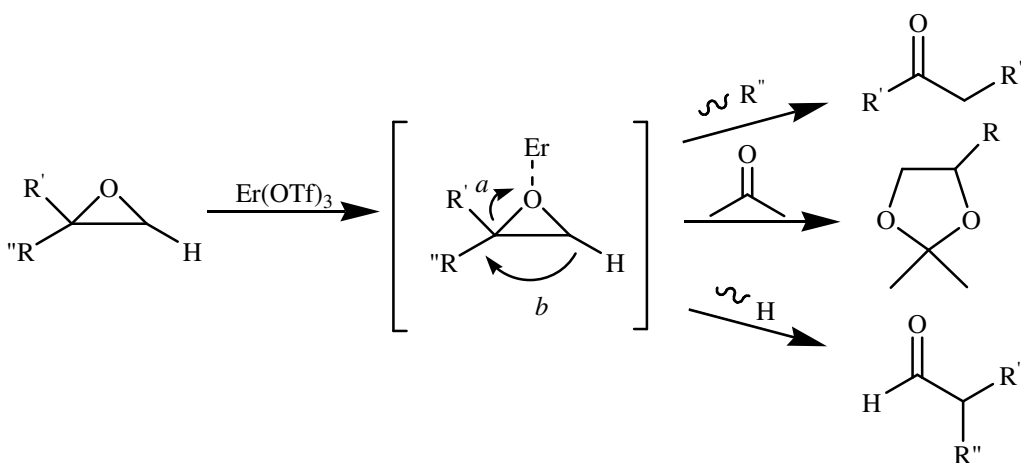
Il triflato di Erbodio (III) è risultato anche essere un ottimo catalizzatore nelle acilazioni di alcoli e fenoli e nelle peracetilazioni di carboidrati,¹⁷⁸ permettendo in tutti casi una reazione rapida e quantitativa in acetonitrile anidro come solvente di reazione; è rilevante considerare che negli alcoli terziari non si osserva produzione di sottoprodotti di reazione e buone rese sono state ottenute anche in molecole funzionalizzate con doppi e tripli legami o con altri gruppi acetili; molecole chirali come il (+)-mentolo o il colesterolo sono stati protetti con lo stesso metodo con ritenzione di configurazione.

In questo meccanismo il triflato di erbodio, comportandosi da acido di Lewis, attrae gli elettroni del gruppo carbonilico dell'anidride acetica, con conseguente attivazione del carbonio del carbonile, che si carica positivamente. Il nucleofilo attacca il carbonio carbonilico con formazione di un intermedio instabile e successiva formazione del prodotto acetilato (Schema 5.3.2).



Schema 5.3.2

Una delle applicazioni sintetiche più interessanti del triflato di Erbodio (III) è quella che interessa la chimica degli epossidi: è stato dimostrato, infatti, che esso interviene nel meccanismo di apertura dell'anello epossidico quando questo viene fatto reagire con un nucleofilo, e che ne catalizza il riarrangiamento a composti carbonilici e la trasformazione a diossolani (Schema 5.3.3):¹⁷⁹



Schema 5.3.3

Infine, il triflato di Erbodio è stato anche utilizzato come catalizzatore per cicloaddizioni 1,3-dipolari di nitroni con alcheni in liquidi ionici, che portano all'ottenimento delle corrispondenti isossazolidine¹⁸⁰. In particolare, un rapporto nitrone/alchene/ $\text{Er}(\text{OTf})_3$ di

1:20:0.2 comporta la completa conversione a cicloaddotto in 3 ore a temperatura ambiente. Effettuando un confronto con le condizioni convenzionali presenti in letteratura ¹⁸¹ si è visto che le reazioni di cicloaddizione condotte in liquidi ionici risultano essere molto più veloci e selettive. Tali reazioni, sebbene con rese moderate, avvengono anche con vinil nucleobasi e conducono ad isossazolidinil nucleosidi, importanti dal punto di vista farmaceutico.

6. Organocatalisi

6.1 Aspetti generali

Da alcuni decenni la catalisi asimmetrica, nell'ambito della chimica organica moderna, riveste un ruolo di primo piano sia in ambito accademico che industriale. Economicità, eco-sostenibilità ed efficacia del processo sono solo alcuni dei fattori che caratterizzano tale catalisi, giustificandone il vasto utilizzo in numerosi settori della chimica di sintesi. Inoltre, la crescente richiesta del mercato mondiale per prodotti enantiomericamente puri in campo farmaceutico, in agricoltura e nella chimica di prodotti naturali, rende i processi catalitici enantioselettivi molto interessanti.

Fino a poco tempo fa i catalizzatori impiegati per la sintesi stereoselettiva di molecole organiche potevano essere suddivisi essenzialmente in due categorie generali: complessi di metalli di transizione ed enzimi. Recentemente invece, ha avuto un enorme sviluppo un nuovo tipo di approccio catalitico basato sulla catalisi organica, l'organocatalisi, e quindi sull'utilizzo di organocatalizzatori.

L'organocatalisi è un tipo di catalisi che sfrutta piccole molecole organiche per accelerare processi chimici.

Prima del 1998, la catalisi asimmetrica veniva applicata utilizzando quasi esclusivamente complessi chirali di metalli di transizione, e ciò permetteva di realizzare un gran numero di ossidazioni, riduzioni, inserzioni su legami sigma, attivazione di legami p-greco e reazioni catalizzate da acidi di Lewis. L'inconveniente relativo al loro utilizzo però risiedeva nella tossicità dei metalli in questione, nel loro alto costo e nella loro sensibilità all'aria e all'umidità.

L'organocatalisi rappresenta un modo complementare per realizzare sintesi asimmetriche. I principali vantaggi dei catalizzatori organici derivano da tre fattori. Intanto le molecole organiche sono generalmente insensibili all'aria e all'umidità contenute nell'atmosfera, per cui non è necessario utilizzare speciali apparecchiature per condurre le reazioni o solventi e reagenti ultra dry. In secondo luogo, una grande varietà di reagenti organici, amminoacidi, carboidrati e idrossiacidi, sono disponibili da fonti naturali come singoli enantiomeri. Infine, piccole molecole organiche sono generalmente non tossiche. Un ulteriore vantaggio

è la possibilità di seguire procedure sperimentali più semplici e di ridurre gli inquinanti negli scarichi.

Alcuni critici suggeriscono che il basso numero di *turnover* può limitare il potenziale uso degli organocatalizzatori per applicazioni a livello industriale. In un qualsiasi processo catalitico su larga scala però, le principali considerazioni riguardano i costi e la sicurezza. Poiché gli organocatalizzatori sono più economici dei catalizzatori basati su metalli, essi possono essere usati in maggiore quantità rispetto ai catalizzatori metallici, a parità di prezzo. Inoltre è noto che nei processi di produzione la rimozione di catalizzatori tossici presenti come impurezze negli scarichi ha spesso un maggiore impatto economico rispetto al numero di *turnover* del catalizzatore. Gli organocatalizzatori sono tipicamente meno tossici dei catalizzatori metallici e sono tollerati in gran quantità negli scarichi, dai quali comunque possono essere facilmente recuperati ¹⁸².

L'organocatalisi può essere distinta in "catalisi covalente" e "catalisi non covalente". Fanno parte della catalisi covalente quei processi che coinvolgono la formazione di addotti covalenti tra il catalizzatore e i substrati nel ciclo catalitico, mentre appartengono alla catalisi non covalente quei processi basati su interazioni non covalenti, come legami a idrogeno o formazione di coppie ioniche.

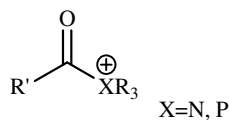
La formazione di addotti substrato-catalizzatore può avvenire attraverso interazioni acido di Lewis-base di Lewis in un singolo step oppure attraverso reazioni a più stadi (multi-step reaction), come ad esempio la formazione di enammine da aldeidi ed ammine secondarie (Figura 6.1.1) ¹⁸³.

Organocatalisi

A. Catalisi Covalente

esempi:

-catalisi nucleofila, reazione di trasferimento del gruppo acilico attraverso basi di Lewis, ammine e fosfoni



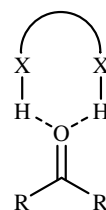
intermedi acil ammonio/fosfonio

- catalisi mediante ammine di reazioni aldoliche, addizioni di *Michael*, e relative trasformazioni

B. Catalisi Non Covalente

esempi:

- attivazione di composti carbonilici verso cicloaddizioni tramite legami a idrogeno di cationi amidinici, uree, dioli, ecc.



- catalisi a trasferimento di fase, formazione di coppie ioniche chirali

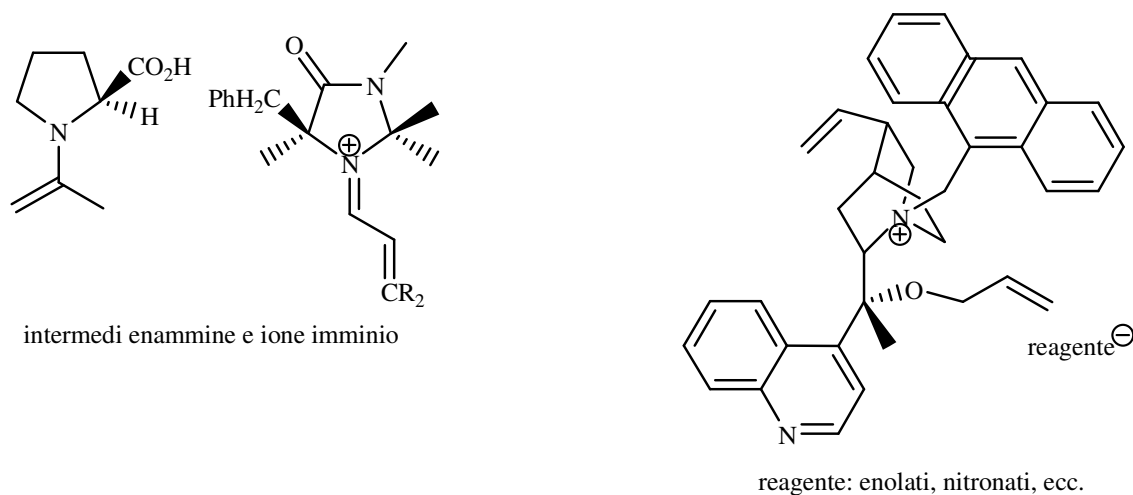
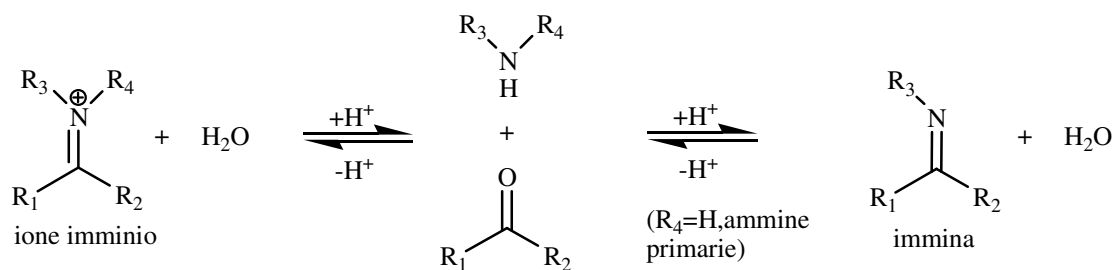


Figura 6.1.1

Sostanzialmente esistono quattro categorie di catalizzatori organici: basi di Lewis, acidi di Lewis, basi di Bronsted ed acidi di Bronsted. Questi catalizzatori svolgono la loro funzione fornendo o rimuovendo elettroni o protoni da un substrato o da uno stato di transizione. L'organocatalisi è governata soprattutto da catalizzatori basi di Lewis, come ad esempio ammine e carbeni, mentre gli acidi di Lewis, come i composti carbonilici, vengono utilizzati raramente¹⁸⁴. In questo capitolo l'attenzione sarà rivolta ad un particolare tipo di organocatalisi, quella dello ione imminio, che rientra nella particolare categoria della catalisi covalente mediante l'uso di basi di Lewis.

6.2 Catalisi dello Ione Imminio (Iminium Catalysis)

La condensazione di aldeidi o chetoni con ammine primarie consta di un equilibrio, dove è presente una considerevole quantità di immina (Schema 6.2.1).



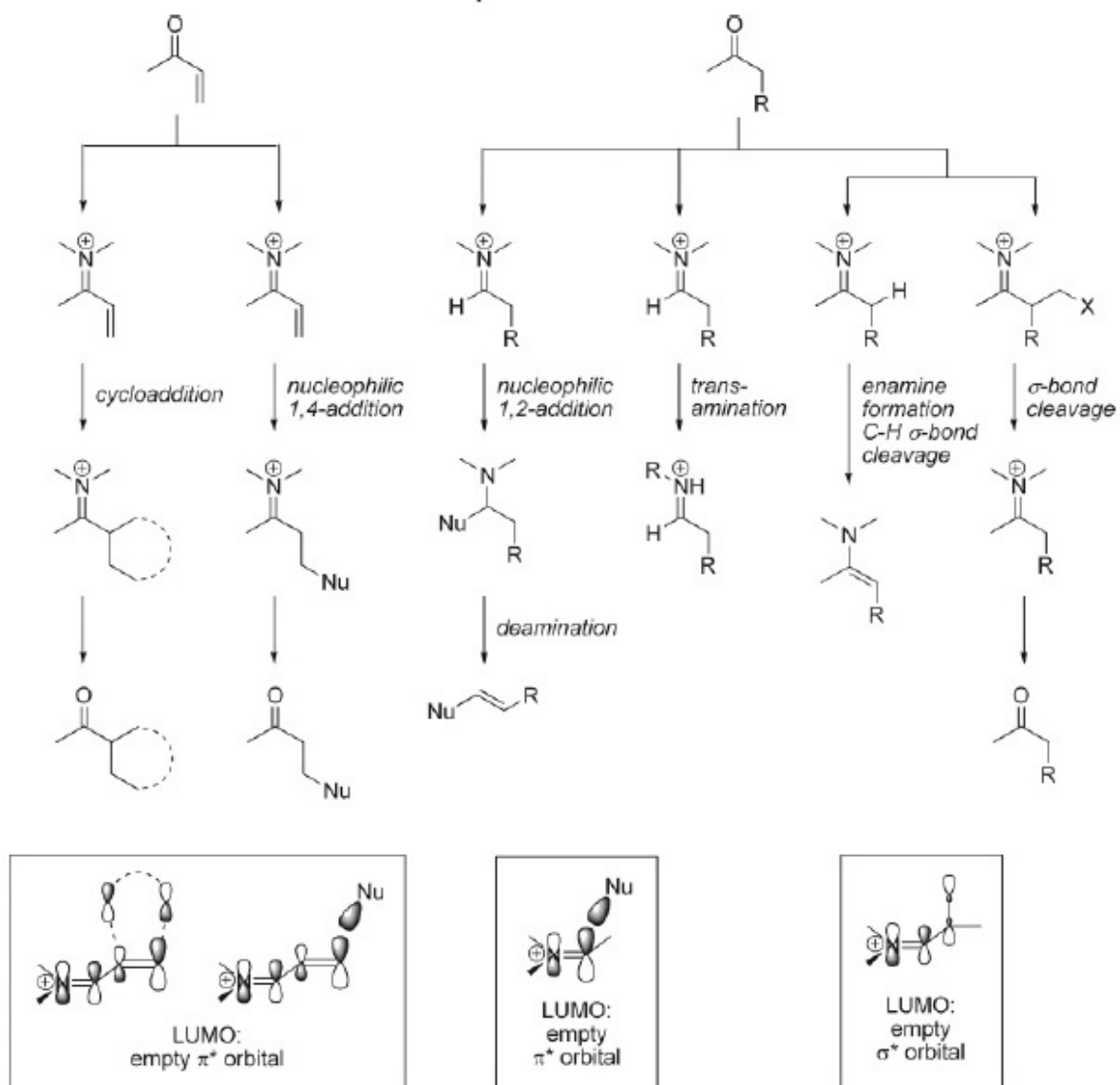
Schema 6.2.1

Questa reazione è stata scoperta nel 1984 da Schiff, e le immine che si ottengono sono anche dette basi di Schiff. Tali immine, che derivano da ammine primarie, sono basiche (pK_a ca 7) e in soluzione acida esistono sotto forma di ione imminio.

Con le ammine secondarie, aldeidi e chetoni possono condensare per formare lo ione imminio. In questo caso la deprotonazione non può avvenire e di conseguenza il catione imminio può essere isolato solo come sale di un acido forte. Per effettuare catalisi con lo ione imminio, possono essere utilizzate sia le ammine primarie che quelle secondarie, sebbene quest'ultime siano di gran lunga quelle più sfruttate.

I sali dello ione imminio sono molto più elettrofili delle corrispondenti aldeidi o chetoni. Per questo motivo, la formazione reversibile di questo ione attiva il composto carbonilico verso l'attacco nucleofilo. Questo tipo di attivazione è simile a quella indotta da acidi di Lewis o Bronsted; essa potrebbe però cambiare a seconda del tipo di interazione nucleofilo-elettrofilo. Diversi studi strutturali sono stati condotti su sistemi imminici: essi hanno mostrato una maggiore reattività di questi composti rispetto ai corrispondenti sistemi non attivati¹⁸⁵.

Esempi di possibili reazioni attivate dello ione imminio sono riportati nello Schema 6.2.2. Ovviamente le reazioni attivate dallo ione imminio sono catalitiche soltanto se l'ammina (catalizzatore) è rilasciata nell'idrolisi finale o nello stadio di eliminazione. Ad esempio, l'addizione nucleofila di uno ione idruro al doppio legame C=N è alla base dei processi di amminazione riduttiva. Queste reazioni procedono attraverso la formazione di un intermedio imminio e sono chiamate reazioni imminio-attivate. Esse però non sono imminio-catalizzate poiché l'ammina non viene eliminata.



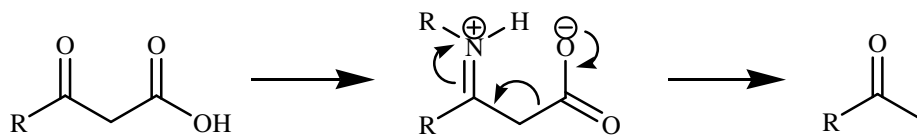
Schema 6.2.2

6.2.1 Sviluppo storico della catalisi mediante ione imminio

Non è possibile attribuire una data precisa all'introduzione della catalisi mediante formazione dello ione imminio.

Il primo esempio di processo catalizzato dallo ione imminio potrebbe essere la condensazione di Knoevenagel mediata da ammine primarie o secondarie. È noto comunque che le reazioni di questo tipo possono anche essere catalizzate da ammine terziarie¹⁸⁶: la formazione dello ione imminio è, quindi, solo uno dei possibili meccanismi.

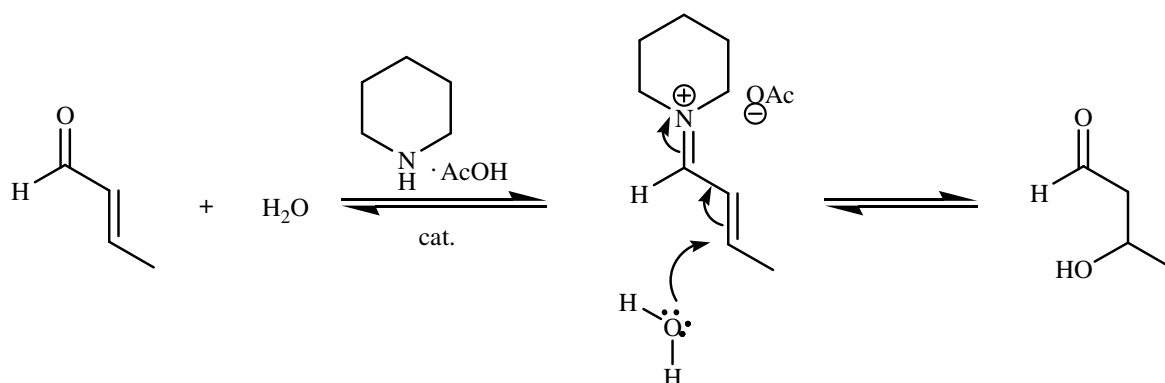
La prima reazione che ha previsto la formazione dello ione imminio come intermedio attivo è la reazione di decarbossilazione degli acidi β -chetocarbossilici descritta da Pollak nel 1907 (Schema 6.2.1.1) ¹⁸⁷.



Schema 6.2.1.1

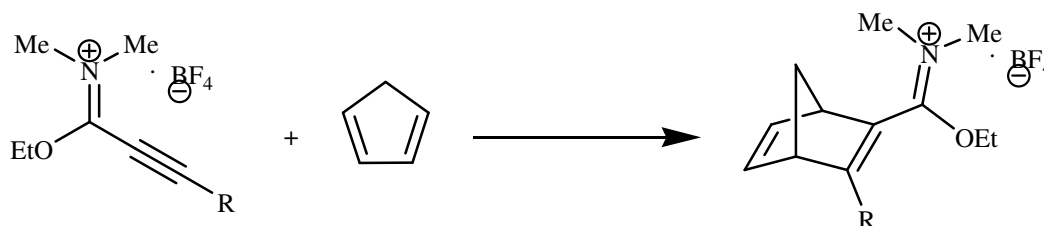
Nel 1934 Pedersen ha evidenziato che la decarbossilazione di β -chetoadidi catalizzata da ammine, avviene attraverso un meccanismo che coinvolge lo ione imminio ¹⁸⁸.

La prima addizione coniugata catalizzata dallo ione imminio è stata realizzata nel 1937 da Langenbeck et al. (Schema 6.2.1.2) ¹⁸⁹.



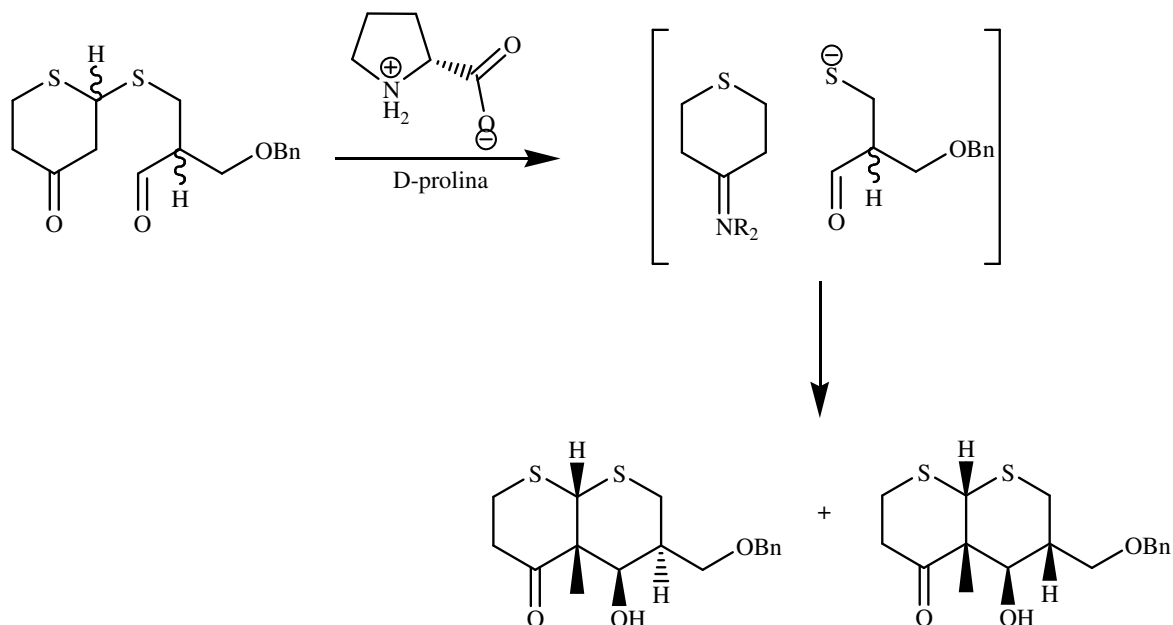
Schema 6.2.1.2

Nel 1976 Baum e Viehe hanno invece scoperto che i sali dello ione imminio accelerano le reazioni di Diels-Alder (Schema 6.2.1.3) ¹⁹⁰.



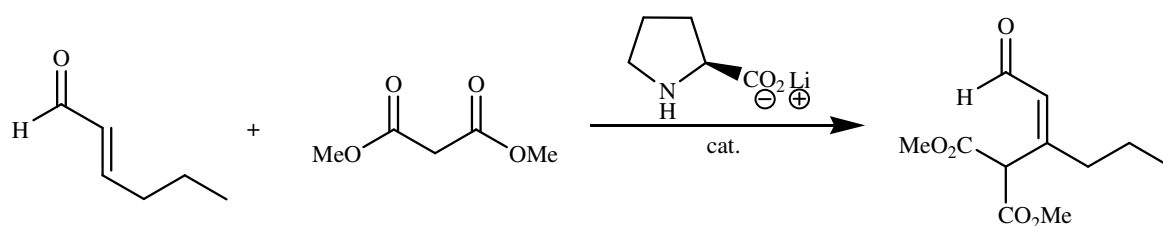
Schema 6.2.1.3

Woodward et al., nel 1981, hanno usato l'amminoacido prolina come catalizzatore asimmetrico nella sintesi dell'eritromicina (Schema 6.2.1.4)¹⁹¹.



Schema 6.2.1.4

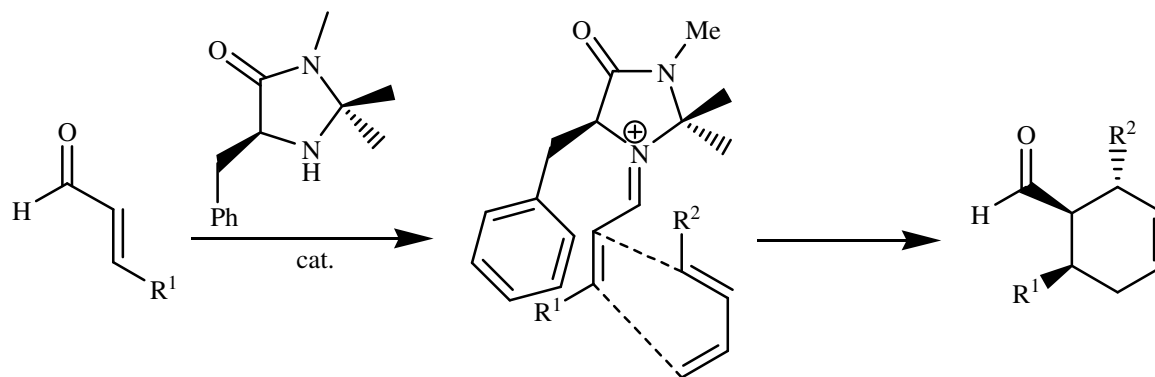
La prima catalisi asimmetrica attivata dallo ione imminio nelle reazioni di addizione coniugata è stata scoperta da Yamaguchi et al. (Schema 6.2.1.5)¹⁹².



Schema 6.2.1.5

Soltanto nel 2000 MacMillan et al.¹⁹³ hanno realizzato la prima sintesi enantioselettiva mediante la formazione dello ione imminio in reazioni Diels-Alder. Essi furono i primi a descrivere questo tipo di catalisi utilizzando il termine *LUMO-lowering catalysis* per descrivere la strategia catalitica comune sia per acidi di Lewis che per ammine chirali come catalizzatori. La semplicità dei catalizzatori di MacMillan, che appartengono alla

famiglia degli imidazolidinoni ¹⁹⁴, ha portato alla realizzazione di molti processi che sfruttano questo tipo di catalisi (Schema 6.2.1.6).



Schema 6.2.1.6

6.2.2 Catalizzatori

Esistono diverse ammine secondarie che vengono usate come catalizzatori sfruttando la formazione dello ione imminio (Figura 6.2.2.1). La più ampia varietà di ammine è stata forse impiegata nelle reazioni di cicloaddizione. La prima cicloaddizione catalizzata dallo ione imminio è stata realizzata mediante l'utilizzo di un imidazolidinone. I catalizzatori della famiglia degli imidazolidinoni, **99**, **100**, **101** e **102**, rappresentano una classe di catalizzatori robusti che possono essere impiegati in diversi tipi di reazioni ¹⁹⁵. Le reazioni di cicloaddizione richiedono l'uso di un acido forte come co-catalizzatore: in generale infatti la forza e la natura dell'acido influenzano notevolmente l'attività del catalizzatore. Tipicamente gli acidi scelti sono HCl, TFA oppure HClO₄.

Oltre alla famiglia degli imidazolidinoni, sono stati usati altri tipi di ammine come catalizzatori. Rientrano tra questi la prolina **103** e i suoi derivati ed anche pirrolidine sostituite. Altri importanti catalizzatori sono costituiti dalle diarilprolinol silil eteri, ad esempio **104** e **105**, scoperti da Jørgensen ¹⁹⁶ e da Hayashi ¹⁹⁷.

Le ammine primarie sono meno comuni rispetto a quelle secondarie. Il loro utilizzo risulta essere vantaggioso nelle reazioni di enali sostituiti in alfa, troppo ingombranti perché diano velocità e selettività soddisfacente con ammine chirali secondarie. Anche ammine aromatiche ingombrate come derivati dell'anilina, ad esempio il composto **107**, ¹⁹⁸ o diammine come il BINAM **106** ^{199,200}, sono state impiegate con successo. Inoltre, nelle

reazioni Diels-Alder sono state sfruttate come catalizzatori triammine chirali, ad esempio il composto **108**,²⁰¹.

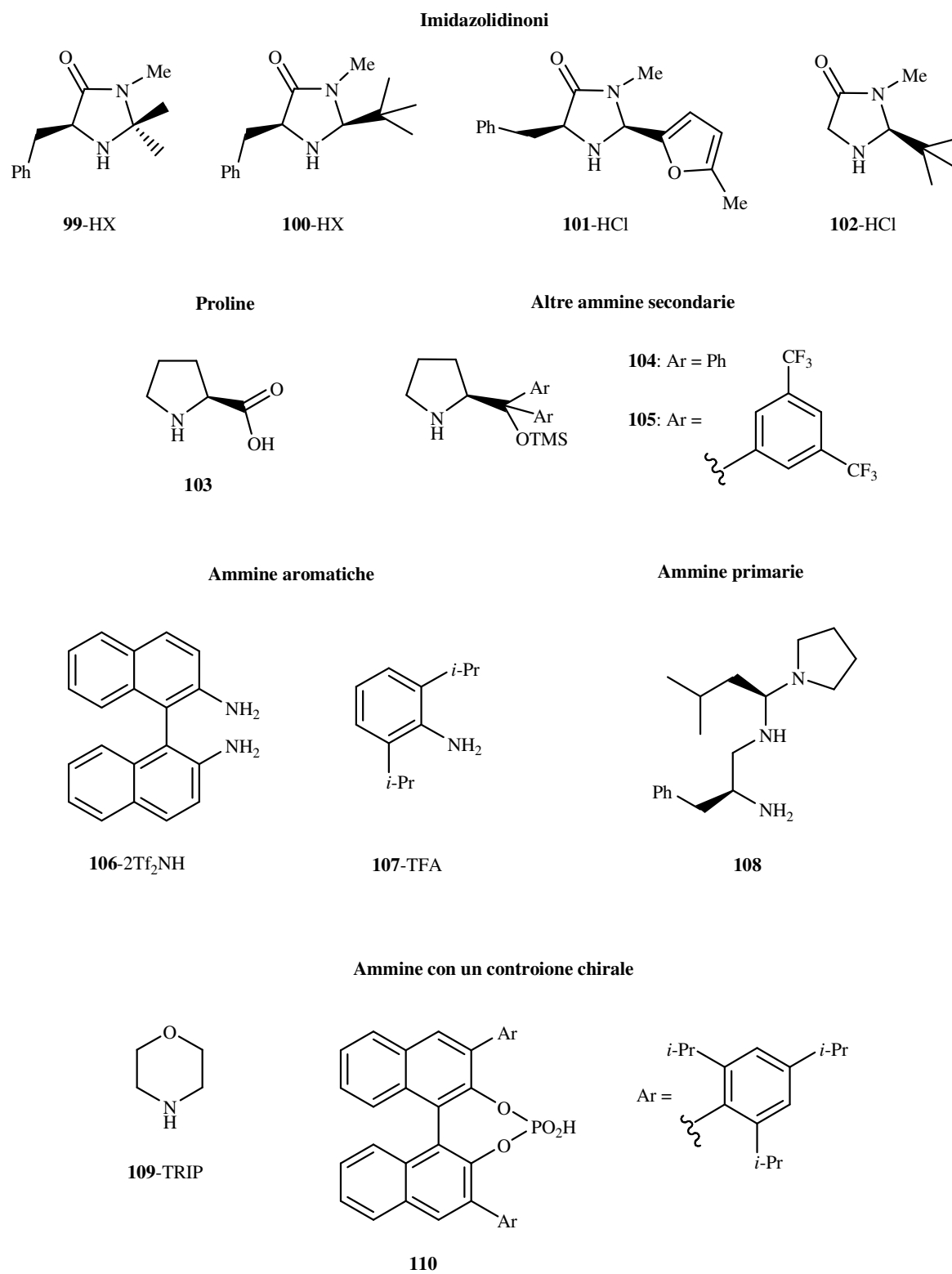
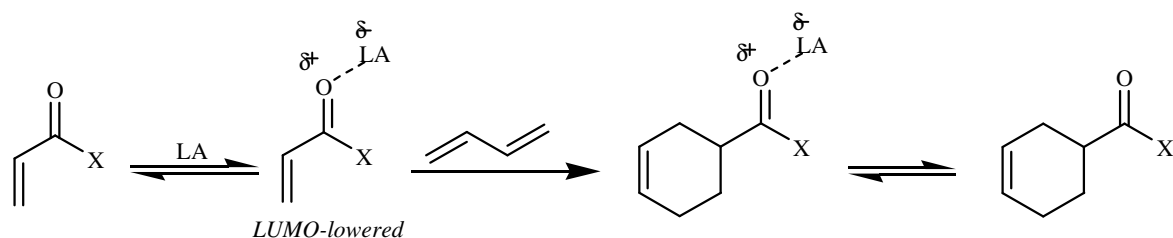


Figura 6.2.2.1. Ammine e sali di ammine usati come catalizzatori nella catalisi dello ione imminio

Poiché esiste una stretta interazione tra catione imminio e controanione, l'utilizzo di un controanione chirale può influenzare l'enantioselettività del processo imminio-catalizzato. È stato dimostrato infatti come sia possibile usufruire di un'ammina achirale come la morfolina **109** insieme ad un derivato dell'acido fosforico, ingombrante e chirale, denominato TRIP **110**^{202,203}.

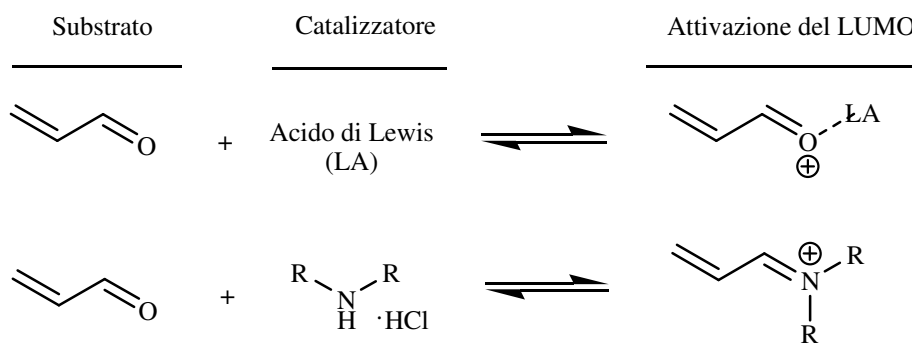
6.2.3 Concetto catalitico di attivazione dello ione imminio

Gli acidi di Lewis sono stati usati a lungo per attivare vari sistemi π verso l'attacco nucleofilo. Come descritto nello Schema 6.2.3.1, il meccanismo dell'attivazione tramite acido di Lewis avviene attraverso il legame reversibile dell'acido con il substrato nucleofilo, il quale abbassa il potenziale energetico del più basso orbitale molecolare non occupato (LUMO, *lowest unoccupied molecular orbital*). Questa ridistribuzione elettronica fa sì che diminuisca la differenza energetica tra il LUMO dell'elettrofilo e l'HOMO (*highest occupied molecular orbital*) del nucleofilo, quindi facilita la reazione tra i due reagenti. In seguito alla formazione del legame, l'acido di Lewis può essere dissociato dal prodotto affinché possa essere riutilizzato nel processo.



Schema 6.2.3.1. Reazione di Diels-Alder catalizzata da acidi di Lewis

Questo tipo di attivazione può essere riprodotta anche per le ammine secondarie (Schema 6.2.3.2). La condensazione reversibile di tali ammine con aldeidi α,β -insature per formare lo ione imminio comporta infatti un abbassamento del LUMO del sistema π e ciò aumenta la predisposizione del substrato all'attacco nucleofilo.

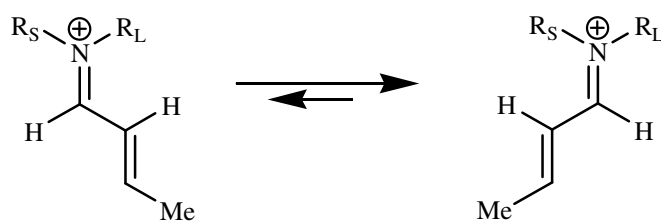


Schema 6.2.3.2

6.3 Imidazolidinoni

6.3.1 Imidazolidinoni di prima generazione

Per ottenere un attacco nucleofilo enantioselettivo su un sistema imminio attivato, bisogna tenere in considerazione alcuni requisiti. Il catalizzatore deve essere innanzitutto capace di controllare la geometria dello ione imminio. Come mostrato nello Schema 6.3.1.1, il gruppo più ingombrante (R_L) dell'ammina costringerà il doppio legame in α dello ione imminio ad essere orientato verso lo stesso lato in cui è presente il gruppo meno ingombrante (R_S), in modo da evitare l'interazione di non legame con il protone in α dell'imminio e formare quindi l'isomero *E* termodinamicamente più stabile.

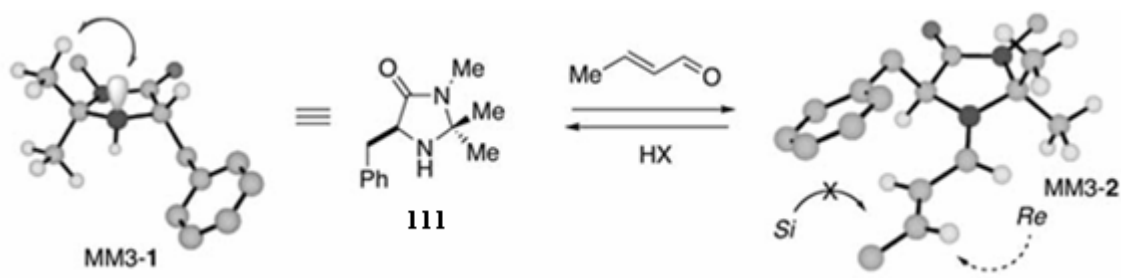


Schema 6.3.1.1

In secondo luogo il catalizzatore deve essere capace di discriminare un'enantiofaccia, *Re* oppure *Si*, del sistema π , proteggendola dall'attacco nucleofilo per ingombro sterico e per interazione π - π . Una serie di ammine, che presenta tali requisiti, è stata impiegata in

reazioni di Diels-Alder: attraverso questo studio si è giunti alla conclusione che gli imidazolidinoni chirali sono i composti con i quali si ottengono i migliori risultati.

MacMillan et al. sono stati i primi a realizzare reazioni Diels-Alder enantioselettive, catalizzate da ammine secondarie, tra dieni ed aldeidi α,β -insature. I primi studi furono condotti su reazioni tra ciclopentadiene ed (E)-cinnammaldeide, catalizzate da diverse ammine secondarie. Da questi esperimenti è emerso come l'imidazolidinone **111** (Schema 6.3.1.2) sia il migliore catalizzatore tra quelli usati, con una resa di reazione pari al 99% e con un eccesso enantiomerico del 93%¹⁹³. Come indicato da studi computazionali²⁰⁴, si forma soltanto lo ione imminio a conformazione più stabile, ovvero quella in cui non sono possibili le interazioni di non legame tra il protone in α del substrato ed i sostituenti metilici geminali presenti sul catalizzatore. Il gruppo benzilico, invece, scherma efficacemente la faccia *Si* dello ione imminio, lasciando la faccia *Re* esposta per la formazione enantioselettiva del legame.



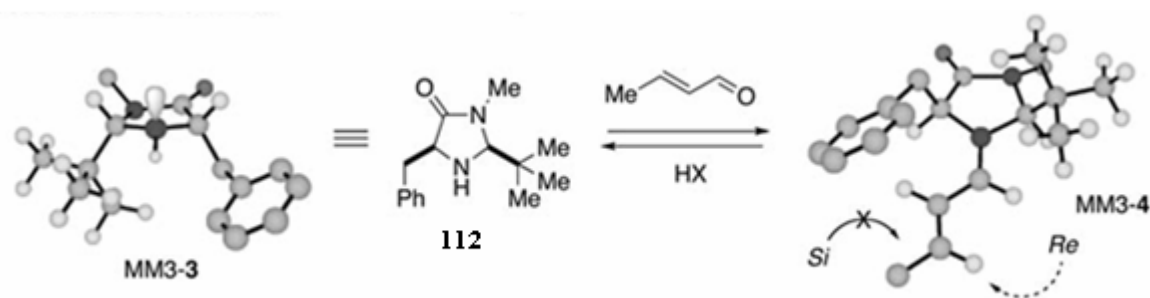
Schema 6.3.1.2

Questo catalizzatore è stato utilizzato in reazioni Diels-Alder tra diversi tipi di dieni e dienofili, con l'ottenimento di eccessi enantiomerici compresi tra l'83% ed il 99%¹⁹³, in reazioni 1,3-dipolari tra nitroni e vari dienofili (90-99% ee)²⁰⁵ ed in reazioni di alchilazione di Friedel-Crafts di pirroli (80-93% ee)²⁰⁶.

Per quest'ultimo tipo di reazione, utilizzando l'indolo al posto del pirrolo e lasciando invariato il catalizzatore, si è osservata una minore efficacia del catalizzatore stesso in termini di reattività dello ione imminio²⁰⁷: questo risultato ha portato quindi allo sviluppo di catalizzatori imidazolidinoni di seconda generazione.

6.3.2 Imidazolidinoni di seconda generazione

Da studi cinetici effettuati sulle reazioni catalizzate dall'imidazolidinone **111** è emerso che la velocità complessiva di reazione dipende sia dalla formazione dello ione imminio sia dalla formazione del legame carbonio-carbonio ²⁰⁸. La velocità di formazione dello ione imminio dipende dalla disponibilità del doppietto elettronico presente sull'atomo di azoto del catalizzatore, ovvero dalla sua nucleoficità. Nel catalizzatore **111**, il doppietto elettronico sull'azoto è nascosto (coperto) dal gruppo metilico adiacente, che lo rende quindi meno disponibile per l'attacco al carbonile. Per questo motivo uno dei due gruppi metilici è stato sostituito con un atomo di idrogeno, mentre l'altro (in posizione *cis*) è stato sostituito da un gruppo *ter*-butilico che consente un maggiore controllo geometrico sulla struttura dell'imminio: ciò comporta quindi una migliore copertura dell'enantiofaccia *Si* e di conseguenza la maggiore esposizione dell'enantiofaccia *Re* al nucleofilo. Questo nuovo catalizzatore **112** (Schema 6.3.2.1) è un esempio di catalizzatore imidazolidinone di seconda generazione ²⁰⁷, che è stato sfruttato con successo (*ee* $\geq 90\%$, *rese* $\geq 75\%$) in cicloaddizioni ^{209,210}, addizioni coniugate ^{207,211,212}, idrogenazioni ²¹³, epossidazioni e reazioni in sequenza (cascade reaction) ^{214,215}.

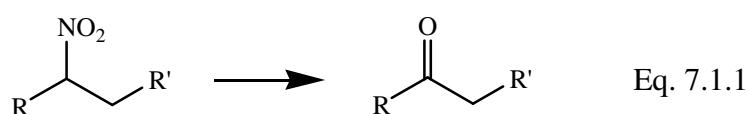


Schema 6.3.2.1

7. Risultati e discussione: Reazione di Nef

7.1 Scopo del lavoro

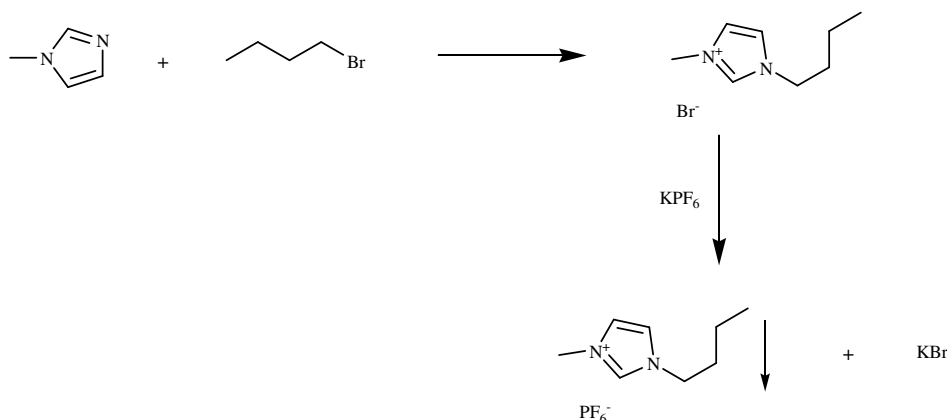
Come ampiamente argomentato in uno dei precedenti capitoli, la conversione di un gruppo nitro a gruppo carbonilico è stata unanimemente considerata, fin dalla sua scoperta compiuta da Nef più di cento anni fa, come una delle più importanti trasformazioni di gruppi funzionali (Equazione 7.1.1).



Il successo di questa procedura è stato determinato dall'enorme quantità di differenti protocolli sintetici, messi a punto con il passare degli anni, al fine di effettuare tale trasformazione con un sempre più alto livello di chemoselettività. Scorrendo la letteratura, si osserva come un consistente numero di sintesi, indirizzate alla preparazione di composti biologicamente attivi e di importanza industriale, preveda molto di frequente l'inserimento della reazione di Nef nello stadio cruciale dell'intero piano sintetico. Unico punto limitante di questa trasformazione, tuttavia, sono le condizioni sperimentali in cui essa viene condotta, che prevedono l'impiego di solventi quali la DMF e derivati metallici come catalizzatori. Da qui la ricerca, direttamente collegata allo sviluppo di questo lavoro, di condizioni alternative ove effettuare conversioni nitro-carbonile su un nutrito gruppo di nitro-derivati, condizioni che impiegassero tuttavia solventi eco-compatibili, possibilmente riciclabili e reattivi a basso o nullo impatto ambientale.

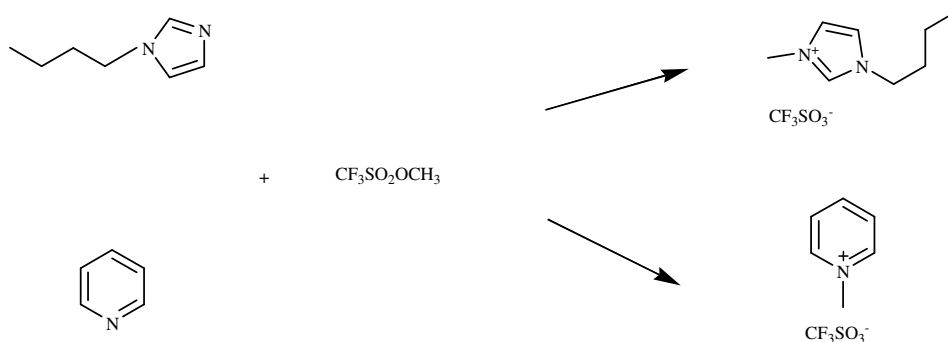
In virtù di queste considerazioni, il progetto alla base di questo lavoro è stato quello di provare a sostituire i comuni solventi organici con liquidi ionici come mezzi di reazione, solventi che al termine della reazione possono essere recuperati e riutilizzati per ulteriori conversioni. I tre liquidi ionici utilizzati, uno immiscibile in acqua, il [bmim][PF₆] (bmim = 1-butil,3-metilimidazolio), gli altri due parzialmente miscibili, il [bmim][CF₃SO₃] ed il [mpy][CF₃SO₃] (mpy = 1-metilpiridinio), sono stati sintetizzati nel nostro laboratorio, seguendo le comuni procedure riportate in letteratura. La sintesi del [bmim][PF₆] prevede

dapprima la formazione del catione desiderato e quindi la sostituzione dell'anione mediante reazione di metatesi (Schema 7.1.1).



Schema 7.1.1. Sintesi del liquido ionico [bmim][PF₆]

Il [bmim][CF₃SO₃] ed il [mpy][CF₃SO₃] sono stati ottenuti invece rispettivamente dall'*N*-butilimidazolo e dalla piridina per semplice e diretta reazione con il triflato di metile (CF₃SO₂OCH₃) in completa assenza di solvente (Schema 7.1.2).



Schema 7.1.2. Sintesi dei liquidi ionici [bmim][CF₃SO₃] e [mpy][CF₃SO₃]

Per i dettagli relativi alla sintesi dei tre liquidi ionici, si rimanda alla parte sperimentale.

Le reazioni di Nef vengono condotte in condizioni ossidative, mediante l'impiego di ossidanti come il perossido di idrogeno H₂O₂ basico ed il perborato di sodio monoidrato NaBO₃·H₂O. Entrambi questi agenti ossidanti sono facilmente reperibili sul mercato, di costo bassissimo, sono maneggiabili in tutta sicurezza e danno luogo ad un impatto ambientale nullo o trascurabile. Il perossido di idrogeno, H₂O₂, è un ossidante efficace per le reazioni in fase liquida, soprattutto quando viene utilizzato in maniera controllata, senza solventi organici ed altri composti tossici. L'ossidazione con H₂O₂ è particolarmente utile

nella sintesi di prodotti chimici ad alto costo, di sostanze farmaceutiche o agrochimiche, e di materiali elettronici che richiedono un'elevata purezza. Il perossido di idrogeno è in grado di ossidare in modo soddisfacente dal punto di vista economico, tecnico ed ambientale, tra gli altri, alcoli, aldeidi ad acidi carbossilici, olefine ad epossidi, solfuri e solfossidi ²¹⁶.

Il perborato di sodio ($\text{NaBO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $n = 1-4$) è invece un ossidante meno comune rispetto al perossido di idrogeno; esso viene ampiamente utilizzato nell'industria dei detersivi come agente sbiancante ed antisettico. La sua struttura cristallina è stata determinata e corrisponde ad un dianione eterociclico a sei membri (Figura 7.1.1):

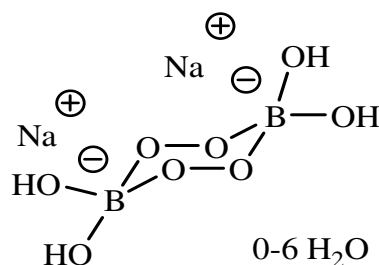


Figura 7.1.1

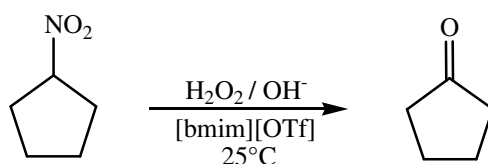
Il perborato di sodio viene venduto sotto forma di microgranuli, i quali sono facilmente maneggiabili e stabili a temperatura ambiente. Esso è relativamente solubile in acqua (a $20^\circ\text{C} \approx 0.2 \text{ mol L}^{-1}$) e proprio in acqua, o in solventi con una significativa componente acquosa, funziona principalmente come fonte di perossido di idrogeno moderatamente basico ²¹⁷. Sebbene il perborato sia stato menzionato per la prima volta come “eccellente agente ossidante nelle sintesi organiche” in Chemical Abstracts nel lontano 1923, solo di recente è emerso come interessante strumento per il chimico organico e quindi impiegato in numerose applicazioni ²¹⁸.

A dire il vero, si è provato ad utilizzare, per la conversione nitro-carbonile, anche un terzo agente ossidante, ovvero il percarbonato di sodio, dato che uno studio condotto da Narayana et al. ²¹⁹ ha dimostrato la sua bontà come reagente per la generazione ossidativa, in condizioni convenzionali, di composti carbonilici a partire da idrazoni e nitroalcani in solventi convenzionali. Purtroppo però si è osservato che il percarbonato risulta essere solubile solo in minima quantità nei liquidi ionici impiegati e per questo motivo è stato accantonato.

Dal momento che le conoscenze in possesso sull'utilizzo dei liquidi ionici, così come i dati in letteratura relativi alle conversioni nitro-carbonile, non riportano condizioni di lavoro univoche, il primo intento è stato quello di trovare le migliori condizioni di reazione su un substrato modello, in modo da poterle estendere, in seguito, ad una serie di differenti substrati.

7.2 Ottimizzazione del sistema

Il substrato modello utilizzato per l'ottimizzazione delle condizioni è stato il nitrociclopentano, la cui elaborazione in condizioni di Nef dovrebbe portare alla formazione del ciclopentanone secondo lo Schema 7.2.1 riportato di seguito.



Schema 7.2.1

Inizialmente è stato impiegato come solvente di reazione il liquido ionico [bmim][CF₃SO₃] e come ossidante il perossido di idrogeno in presenza di NaOH, base necessaria per formare la specie attiva ossidante HOO⁻.

Il nitro-derivato, dunque, è stato solubilizzato nel liquido ionico e a soluzione omogenea sono stati aggiunti, uno dopo l'altro, il perossido di idrogeno, l'acqua e l'idrossido di sodio. Per verificare che la conversione del gruppo nitro in gruppo carbonilico sia avvenuta, sono state effettuate periodicamente analisi in gas-massa (gascromatografia - spettrometria di massa) del grezzo di reazione. Il risultato migliore, con una conversione del 97%, è stato conseguito dopo 3 ore dall'inizio della reazione: il cromatogramma ottenuto infatti mostra la presenza di un solo picco, il cui tempo di ritenzione coincide perfettamente con quello ottenuto dall'analisi GC-MS del bianco del ciclopentanone, ovvero proprio il prodotto di reazione desiderato. L'identità del prodotto è stata poi confermata per ¹H NMR sul prodotto isolato. Per i dettagli si veda la parte sperimentale. Ovviamente, è stato necessario effettuare varie prove al fine di poter determinare i rapporti molari ottimali fra le diverse

sostanze impiegate nella reazione. I risultati relativi a questa ottimizzazione sono riportati nella Tabella 7.2.1:

Tabella 7.2.1

Nitrociclopentano (mmol)	[bmim][CF ₃ SO ₃] (ml)	H ₂ O ₂ (mmol)	NaOH (mmol)	H ₂ O (mmol)	Tempo (h)	Conversione ^a (%)
1	1	1	2	4	0.5	41
1	1	1	2	4	1	67
1	1	3	1	4	1.5	5
1	1	3	1	4	3	12
1	1	3	1	4	5	17
1	1	3	1	4	16	23
1	1	3	1	4	24	40
1	1	3	1	4	72	50
1	1	1.5	2	4	1	85
1	1	1.5	2	4	3	97
1	1	1.5	2	2	3	3
1	1	1.5	2	2	5	9
1	1	1.5	2	2	24	35
1	1	1.1	2	4	5	4

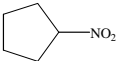

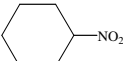
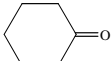
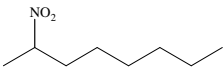
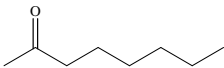

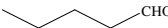
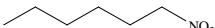
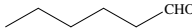
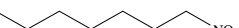

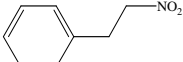
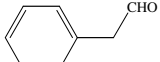
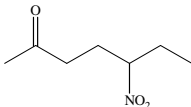
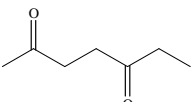
^aConversioni determinate mediante analisi GC

Visto l'esito positivo della conversione, si è provato ad ottenere lo stesso risultato utilizzando come ossidante il perborato di sodio monoidrato che, rispetto al perossido di idrogeno, presenta il vantaggio di essere molto più facile da maneggiare, mantenendo invariate le altre condizioni di reazione ed i rapporti molari utilizzati nella prima ossidazione. Con l'utilizzo del perborato di sodio, la trasformazione del nitrociclopentano in ciclopentanone avviene quasi con la stessa conversione (95%) e negli stessi tempi di reazione, ovvero dopo 3 ore.

7.3 Reazione di Nef su nitroderivati primari e secondari

Questo protocollo sintetico ottimizzato è stato applicato ad altri nitroderivati semplici o contenenti altre funzioni, L'indagine complessiva in differenti condizioni ossidative fornisce il quadro generale mostrato in Tabella 7.3.1, che riassume i risultati ottenuti per i vari substrati.

Tabella 7.3.1. Conversione di nitroderivati a composti carbonilici con perossido di idrogeno basico e sodio perborato in [bmim][CF₃SO₃] (1 mL); [substrato]:[ossidante]:[base] = 1:1.5:2

Riga	Substrato	Ossidante	Prodotto	Tempo (h)	Conv % ^a (Resa %) ^b
1		113 H ₂ O ₂ /OH ⁻ SPB		3 ^c	97 (95)
2				3 ^d	98 (95)
3		114 H ₂ O ₂ /OH ⁻ SPB		3 ^c	98 (96)
4				3 ^d	98 (95)
5		115 H ₂ O ₂ /OH ⁻ SPB		5 ^c	97 (93)
6				7 ^d	98 (94)
7		116 H ₂ O ₂ /OH ⁻ SPB		3	85 (82)
8				6	90 (78)
9		19 H ₂ O ₂ /OH ⁻ SPB		4	75 (72)
10				6	80 (75)
11		117 H ₂ O ₂ /OH ⁻ SPB		4	70 (65)
12				6	70 (60)
13		118 H ₂ O ₂ /OH ⁻ SPB		3	65 (60)
14					
15		119 H ₂ O ₂ /OH ⁻ SPB		5	60 (40)
16				18	67 (51)

^a Determinata mediante analisi GC.^b Resa isolata.^c Temperatura ambiente.^d 70°C.

La conversione dei nitro composti ai corrispondenti derivati carbonilici (**113a - 119a**) riportati in tabella 7.3.1, in presenza di perossido di idrogeno basico o perborato di sodio monoidrato in [bmim][CF₃SO₃] avviene in tempi di reazione accettabili (3-7 h), con la formazione delle corrispondenti aldeidi o chetoni che si verifica con conversioni generalmente migliori dell'85% e con delle rese che vanno dal 60 al 96%.

La reazione risulta essere efficace con semplici nitro composti ciclici ed aciclici, ed è particolarmente efficiente per la conversione di nitroderivati primari ad aldeidi, le quali vengono ottenute con rese molto buone. Per quanto riguarda le ossidazioni effettuate in

presenza di perborato di sodio monoidrato, è richiesto il riscaldamento della miscela di reazione a 70°C, in quanto l'ossidante è meno efficace del perossido di idrogeno basico. Il work up della reazione è semplice e rapido e consiste nell'estrazione diretta del derivato carbonilico dal liquido ionico con etere.

Una critica che può essere portata all'utilizzo dei liquidi ionici è che spesso durante il work up di una reazione, è consigliabile usare un solvente organico volatile, in modo da isolare più facilmente il prodotto. In questo caso comunque, così come in tanti altri casi, una singola estrazione permette il recupero quantitativo sia del prodotto che del liquido ionico, e di conseguenza il riutilizzo di quest'ultimo per ulteriori trasformazioni. I risultati mostrati in Tabella 7.3.2 supportano pienamente questo concetto di fondamentale importanza. La reazione del nitrociclopentano con H₂O₂/OH⁻ in bmim(OTf) (OTf = CF₃SO₃⁻) porta al corrispondente ciclopentanone, estratto con etere etilico (2 ml), con una resa isolata pari al 95%. Il rimanente liquido ionico, senza alcun trattamento preliminare, viene riutilizzato con substrati ed ossidanti freschi per nuovi cicli di reazione, i quali procedono senza una sensibile riduzione di efficienza.

Tabella 7.3.2. Conversione del nitrociclopentano a ciclopentanone con H₂O₂/OH⁻ in bmim(OTf) riciclato

Corsa	Tempo (h)	Conversione (%) ^a	Resa (%) ^a
1	3	97	95
2	3	96	93
3	3	95	92

^a Rese e conversioni determinate mediante analisi GC.

Chetoni nitrosostituiti subiscono facilmente conversione a derivati dichetonici con rese moderate (circa 50%) e con entrambi gli ossidanti utilizzati, sebbene con differenti tempi di reazione (righe 15 e 16, tabella 7.3.1). Studiando la reazione di conversione di un set di nitroderivati primari ad aldeidi con perossido di idrogeno basico e perborato di sodio monoidrato, si osserva una diminuzione della conversione del substrato man mano che aumenta la sua lipofilità (righe 7-12, tabella 7.3.1). In considerazione di ciò, si è deciso di investigare il ruolo del liquido ionico in questo processo, focalizzando l'attenzione su alcuni IL idrofilici ed idrofobici, come appunto il bmim(OTf), il bmim(PF₆) ed il mpy(OTf). Contrariamente a quanto ci si sarebbe aspettati, le reazioni dell'1-nitroeptano,

substrato utilizzato come prototipo, con perossido di idrogeno basico, condotte nel liquido ionico idrofobico bmim(PF₆) ed in quello moderatamente idrofilico mpy(OTf), sono più lente rispetto a quelle condotte in bmim(OTf), con una conversione del substrato pari a circa il 40% dopo 4 h. Tempi di reazione più lunghi, inoltre, promuovono la formazione di altri prodotti oltre l'eptanale, i quali invece non vengono osservati nel bmim(OTf).

Riassumendo, l'ossidazione di nitrocomposti con perossido di idrogeno basico o perborato di sodio monoidrato in liquidi ionici fornisce un'alternativa blanda ed efficiente alla tradizionale reazione di Nef. Questa reazione è particolarmente utile soprattutto per la conversione di nitrocomposti primari ad aldeidi; i principali vantaggi che caratterizzano questo processo sono le buone rese, i bassi costi e un facile work up, uniti al recupero semplice e quantitativo ed al riutilizzo del liquido ionico per successivi cicli di reazione.

8. Risultati e discussione: Reazioni di Diels-Alder nel sistema IL/Er(OTf)₃

In uno dei capitoli precedenti si è già discusso a lungo sulla reazione di Diels-Alder come uno dei più importanti metodi usati per ottenere strutture cicliche⁸⁷ e di quanto essa venga spesso utilizzata nell'industria chimica per la formazione di prodotti naturali mediante sintesi regio- e stereo-controllate. Un gran numero di reazioni Diels-Alder spesso porta alla formazione di miscele di isomeri e la loro selettività è fortemente influenzata sia dalla presenza di acidi di Lewis che dalla natura del solvente. Questo tipo di reazione è stata perciò analizzata usando acqua²²⁰, surfattanti²²¹, litio ammidi²²², nitrati di alchilammonio²²³, complesso borano-THF²²⁴, etc. Considerando l'importanza pratica e le innumerevoli applicazioni della reazione di Diels-Alder nella sintesi organica, una sempre più crescente attenzione è stata focalizzata recentemente sullo sviluppo di metodi "green" al fine di aumentare velocità e selettività di queste cicloaddizioni.

Per promuovere le reazioni Diels-Alder, sono stati efficacemente usati come catalizzatori acidi di Lewis triflati di metalli di terre rare M(OTf)₃ (M = Sc, La, Ce, Y), con un significativo incremento della selettività e delle rese²²⁵⁻²³⁴. In particolare, quattro di questi studi²³¹⁻²³⁴ sono stati condotti in liquidi ionici^{235,236}, con tutti i vantaggi che questi solventi comportano. I liquidi ionici, infatti, sono stati sfruttati in diverse reazioni di cicloaddizione, con notevoli miglioramenti in termini di rese e selettività, se comparate alle condizioni convenzionali di reazione²³⁷⁻²⁴⁵. Ad esempio, lo studio di Dyson²³³ sulla cicloaddizione del ciclopentadiene con l'acroleina in bmim(Tf₂N) catalizzata da Sc ed In, conduce alla formazione del cicloaddotto [4 + 2] con un rapporto *endo:exo* pari a 16.0 (94:6). La stessa reazione condotta in EtOH-InCl₃ o in H₂O-InCl₃ dà invece origine ai prodotti in un rapporto *endo:exo* rispettivamente di 8.8 (91:10) ed 8.5 (89:11).

Il primo studio di una reazione Diels-Alder condotta in un liquido ionico è stato compiuto da Jaeger utilizzando il nitrato di etilammonio²⁴⁶. Più di recente sono state pubblicate diverse applicazioni di questa reazione in liquidi ionici basati su imidazolio²⁴⁷, piridinio²⁴⁸ o fosfonio²⁴⁹. Accanto ai già citati triflati di metalli di terre rare²⁵⁰, hanno mostrato risultati molto promettenti anche liquidi ionici cloroalluminati²⁵¹ e quelli contenenti ZnCl₂²⁴⁵.

Negli ultimi anni il nostro gruppo di ricerca ha pubblicato una serie di studi riguardanti l'uso di derivati dei Lantanidi, in particolare cerio ed erbio triflato, come efficienti

catalizzatori acidi di Lewis in diverse tipologie di reazioni, come ad esempio l'acilazione di Friedel-Crafts, il riarrangiamento di epossidi a composti carbonilici e metodologie di protezione e deprotezione^{177,252-257}.

Alla luce di tutte queste considerazioni, constatati gli ottimi risultati ottenuti per la reazione di Nef condotta in liquidi ionici piuttosto che nei classici solventi organici, e visto anche l'interesse che il nostro gruppo di ricerca rivolge verso il triflato di Erblio come catalizzatore economico ed a basso impatto ambientale per reazioni acido-catalizzate, si è cercato di studiare l'effetto delle reazioni Diels-Alder catalizzate proprio dal triflato di Erblio e condotte in differenti liquidi ionici, achirali e chirali, in termini di resa, regioselettività, selettività *endo/exo* e recupero/riciclo del sistema Er(OTf)₃/IL.

Inizialmente abbiamo utilizzato la reazione del ciclopentadiene **120a** con due differenti dienofili, l'acroleina **121a** e l'acrilato di etile **121b**, la quale porta alla formazione di una miscela *endo/exo* di prodotti, come prova dell'efficienza del sistema Er(OTf)₃/ILs. Le reazioni modello di cicloadizione sono state condotte in tre differenti liquidi ionici: l'1-butylimidazolio triflato bmim(OTf), l'1-metilpiridinio triflato mpy(OTf) ed il liquido ionico chirale (2'S)-1-metil-3-(1'idrossi-2'-propanil)imidazolio triflato mhypim(OTf) (Figura 8.1).

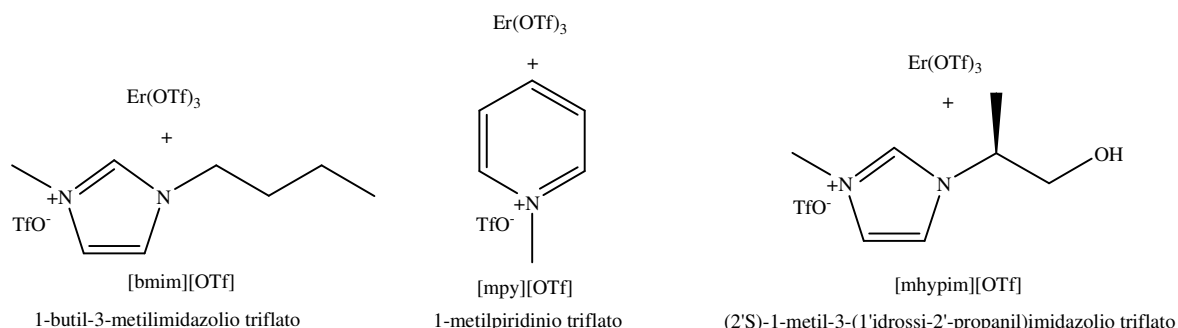


Figura 8.2

I liquidi ionici che hanno come catione un alchilimidazolio sono quelli maggiormente utilizzati per un gran numero di reazioni^{235,236}, e sono stati realizzati molti studi sulle cicloadizioni Diels-Alder condotte in questo tipo di solventi. I liquidi ionici che derivano dal piridinio hanno portato ad un incremento dell'efficienza di questa reazione anche in assenza di catalisi²⁴⁸. Il liquido ionico chirale mhypim(OTf) viene invece usato per la prima volta in questa reazione con il doppio scopo di studiare il ruolo del gruppo

ossidrilico sulla catena alchilica del catione e di analizzare una possibile induzione asimmetrica.

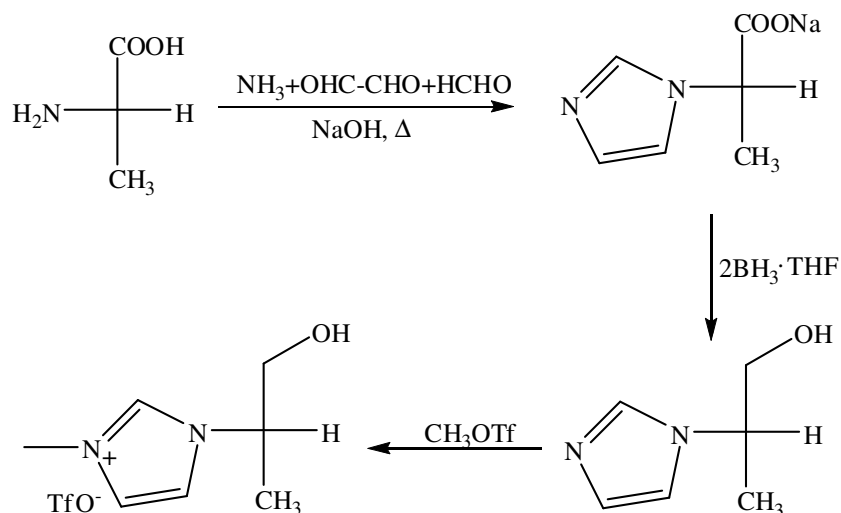
Per evitare reazioni di scambio, l'anione triflato viene mantenuto sia nel catalizzatore che come anione dei liquidi ionici. In tutti i casi il riciclo ed il riutilizzo dei liquidi ionici è risultato essere molto efficiente.

La sintesi dei due liquidi ionici achirali utilizzati, il bmim(OTf) ed il mpy(OTf), è riportata nel capitolo precedente, dove gli stessi sono stati impiegati come solventi nella reazione di Nef.

Il liquido ionico chirale mhyvim(OTf), costituito da un anello imidazolico come catione, è stato ottenuto a partire da un amminoacido naturale, la L-alanina. Gli amminoacidi naturali ed i loro derivati sono i precursori ideali per la sintesi di liquidi ionici chirali (CILs), sia dal punto di vista ambientale che economico. Infatti, gli amminoacidi naturali sono commercialmente disponibili a basso costo ed otticamente puri ed inoltre offrono un'interessante varietà molecolare da cui partire per preparare un ampio range di liquidi ionici chirali con differenti funzionalità.

Il liquido ionico chirale è stato sintetizzato secondo la procedura descritta da Bao²⁵⁸ con alcune interessanti modifiche: il primo step prevede la formazione del sale di sodio dell'acido 1-imidazolilpropanoico per riduzione della L-alanina e successiva condensazione con formaldeide; a questo punto nella procedura riportata in letteratura si procede dapprima con l'esterificazione del sale acido e quindi con la riduzione ad alcol mediante LiAlH₄: questi due passaggi sono stati sostituiti da una singola reazione, ovvero dalla riduzione rapida e diretta del sale acido mediante due equivalenti del complesso borano-THF, con successiva alchilazione con metil triflato in assenza di solvente per ottenere il prodotto desiderato, come riportato nello Schema 8.1.

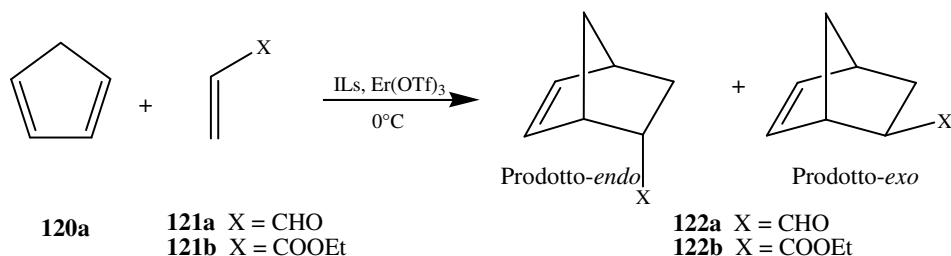
Le reazioni Diels-Alder modello sono state condotte a 25°C, con un tempo di reazione pari a 2 h per l'acroleina e 4 h per l'etil acrilato, dienofilo disattivato; i relativi risultati sono riportati in Tabella 8.1. Tutti i reagenti sono stati addizionati a 0°C per evitare la polimerizzazione dei substrati, che invece si verifica a temperatura ambiente.



Schema 8.1

La reazione del ciclopentadiene con l'acroleina porta alla formazione dei corrispondenti prodotti di cicloaddizione **122a** con alte rese e con un ottimo rapporto *endo/exo*, pari a 86:14, ottenuto utilizzando come liquido ionico il metilpiridinio triflato (riga 2); inoltre la selettività non è troppo diversa da quella osservata in presenza del catalizzatore Sc(OTf)₃, come riportato in letteratura^{233,234}. Anche i risultati ottenuti per la cicloaddizione del ciclopentadiene con l'etil acrilato sono comparabili con quelli presenti in letteratura, con una larga prevalenza dell'isomero *endo*, formatosi in rapporto 90:10 (entry 4): questo prova come i derivati dell'Erbio (III) possono tranquillamente competere con i catalizzatori di Scandio (III), decisamente più costosi.

Tabella 8.1. Reazioni Diels-Alder del ciclopentadiene con **121a** e **121b**, catalizzate da Er(OTf)₃, in IL



Riga	Dienofilo	ILs	Tempo(h)	Prodotto	Conv. ^a (%) (Resa ^b (%))	Rapporto Endo:exo
1	121a	[bmim][OTf]	2	122a	98 (94)	79:21
2	121a	[mPy][OTf]	2	122a	99 (95)	86:14
3	121a	[mhypim][OTf]	2	122a	99 (95)	80:20
4	121b	[bmim][OTf]	4	122b	86 (81)	90:10
5	121b	[mPy][OTf]	4	122b	86 (80)	65:35
6	121b	[mhypim][OTf]	4	122b	87 (81)	65:35

^aDeterminata mediante analisi GC. ^b Resa isolata.

La cicloaddizione catalizzata dal triflato di Erblio tra ciclopentadiene ed acroleina è stata utilizzata anche per esaminare sia il loading del catalizzatore che il riciclo dei liquidi ionici. Come mostrato in Tabella 8.2, in assenza di Er(OTf)₃ ed anche dopo tempi di reazione abbastanza lunghi (15 h), si osserva la formazione del prodotto in quantità trascurabile. Un aumento significativo della formazione del prodotto è stato osservato dopo aver incrementato la quantità di catalizzatore fino a 10 mol%, valore utilizzato come loading ottimizzato per questo lavoro. Dalla tabella si può anche notare come differenti quantità di catalizzatore influenzano la resa di reazione, ma non il rapporto *endo:exo* della stessa.

Tabella 8.2. Reazioni Diels-Alder del ciclopentadiene con **121a** catalizzate da Er(OTf)₃ in liquidi ionici come funzione del loading del catalizzatore

Riga	Loading catalizzatore	Tempo (h)	Conv. ^a %
1	---	15	7
2	Er(OTf) ₃ 1 mol%	2	18
3	Er(OTf) ₃ 5 mol%	2	52
4	Er(OTf) ₃ 10 mol%	2	98
5	Er(OTf) ₃ 20 mol%	2	98

^aDeterminata mediante analisi GC

Il ruolo fondamentale del catalizzatore risulta evidente anche dai dati mostrati in Figura 8.2, la quale mette a confronto la velocità di reazione tra il ciclopentadiene e l'acroleina, condotta in bmim(OTf) ed in un solvente "classico" come CH₂Cl₂. In presenza del triflato di Erblio, la reazione in liquido ionico risulta essere molto più veloce che in diclorometano; in assenza di catalizzatore, invece, porta a rese molto basse anche dopo lunghi tempi di reazione. Il sistema bmim(OTf)/Er(OTf)₃ dunque contribuisce in maggior misura all'incremento della velocità di reazione.

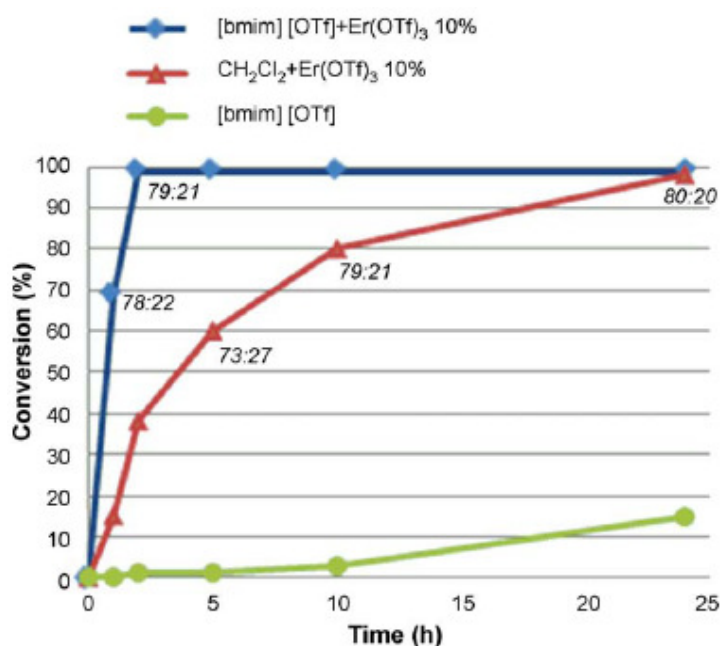


Figura 8.2. Reazioni Diels-Alder del ciclopentadiene con acroleina in differenti solventi ed in presenza di Er(OTf)₃. I numero sui singoli punti si riferiscono alla selettività *endo:exo*.

Gli importanti effetti sulla velocità di reazione del sistema IL/Er(OTf)₃ rispetto al sistema CH₂Cl₂/Er(OTf)₃, osservati sin dall'inizio della reazione (1 h) possono essere attribuiti alla debole coordinazione ed alla bassa attitudine di solvatazione del liquido ionico rispetto al catalizzatore²⁵⁰.

I dati pertinenti al recupero ed al riciclo della coppia liquido ionico/Er(OTf)₃ sono mostrati nella Tabella 8.3²³⁶. Dopo la prima reazione di cicloadizione, il liquido ionico contenente il catalizzatore viene separato dalla fase organica ed estratto con esano, il quale viene eliminato sotto vuoto. I successivi cicli di reazione vengono condotti facendo reagire ciclopentadiene ed acroleina freschi, con le stesse condizioni di reazione, nel sistema liquido ionico/Er(OTf)₃ riciclato. Come mostrato in Tabella 8.3, questo sistema può essere

recuperato quantitativamente e quindi riutilizzato senza alcuna perdita di attività o selettività.

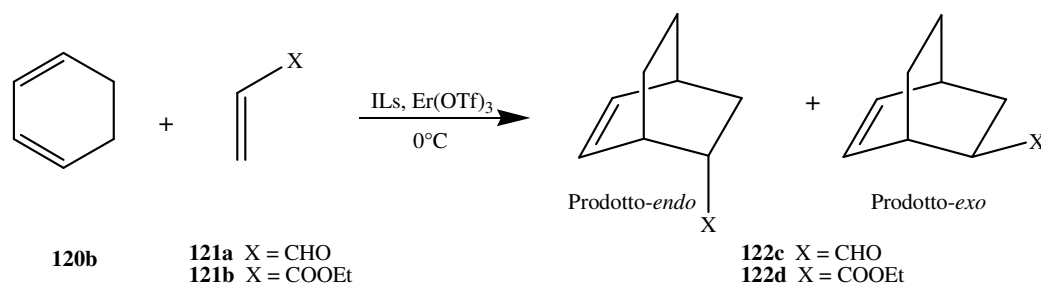
Tabella 8. 3. Recupero e riciclo del sistema [ILs+Er(OTf)₃] nella reazione tra ciclopentadiene ed acroleina.

Riciclo	Recupero [ILs+Er(OTf) ₃] (wt%)	Conversione ^a (%)
1	97	98
2	96	97
3	96	98
4	94	95
5	95	97
6	95	97

^aDeterminata mediante analisi GC.

Con questi risultati in nostro possesso, abbiamo in seguito esteso la reazione Diels-Alder al cicloesadiene (Tabella 8.4) e ad un set di dieni aciclici, come il butadiene, il 2-metilbutadiene ed il butadiene acetato. Sono stati ottenuti eccellenti risultati per la reazione tra l'1,3-cicloesadiene e l'acroleina, che permette di ottenere una resa quasi quantitativa del prodotto **122c** ed una notevole selettività *endo* pari a 98:2. Sorprendentemente non si ottiene il prodotto di cicloaddizione Diels-Alder nel momento in cui viene cambiato il dienofilo, ovvero quando si utilizza l'etil acrilato invece che l'acroleina (righe 4-6). Un comportamento simile è stato riscontrato anche da Aoyama et al.²⁵⁹ e, più di recente, da Harman²⁶⁰ sui dieni coordinati a sistemi π .

Tabella 8.4. Reazioni Diels-Alder del cicloesadiene con **121a-b** catalizzate da Er(OTf)₃ in IL

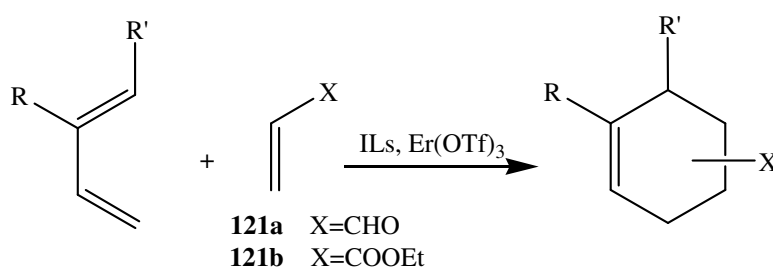


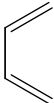
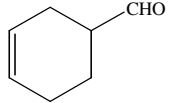
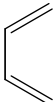
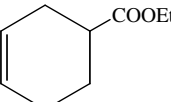
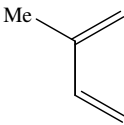
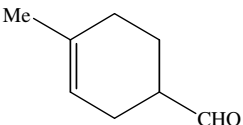
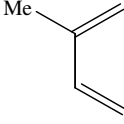
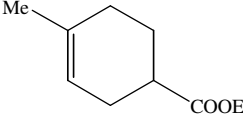
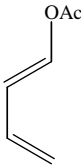
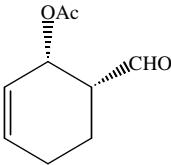
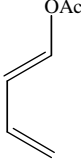
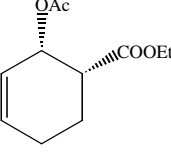
Riga	Dienofilo	ILs	Tempo (h)	Prodotti	Conv. ^a (%) (Resa ^b (%))	Rapporto <i>Endo:exo</i>
1	121a	[bmim][OTf]	2	122c	95 (95)	97:3
2	121a	[mPy][OTf]	4	122c	99 (96)	98:2
3	121a	[mhypim][OTf]	2	122c	95 (91)	97:3
4	121b	[bmim][OTf]	15	122d	-- (--)	--
5	121b	[mPy][OTf]	15	122d	-- (--)	--
6	121b	[mhypim][OTf]	15	122d	-- (--)	--

^aDeterminata mediante analisi GC. ^bResa isolata.

L'abilità riconosciuta degli acidi di Lewis di incrementare la velocità di reazione delle cicloaddizioni, è confermata dai risultati riportati in Tabella 8.5. Il butadiene ed il 2-metilbutadiene danno cicloaddizione con acroleina ed etil acrilato, a temperatura ambiente, con tempi di reazione ragionevoli, che oscillano dalle 2 h alle 4 h e con buone rese. Degna di nota è soprattutto la reazione del 2-metilbutadiene con l'acroleina o l'etil acrilato, che risulta essere altamente regioselettiva, con formazione quasi esclusiva dei prodotti **122g** o **122h** in un rapporto addotto *para*: addotto *meta* $\geq 99:1$ ^{87,249,261,262}. Inoltre, la reazione dell'acroleina con il butadiene acetato conduce in maniera regio- e stereoselettiva alla formazione del solo addotto *orto-endo* **122i** con un rapporto *endo:exo* di 99:1¹⁹³. Viceversa, la cicloaddizione del butadiene acetato con l'etil acrilato è completamente insufficiente, con la formazione di piccole quantità del prodotto **122j** anche dopo lunghi tempi di reazione.

Tabella 8.5. Reazioni Diels-Alder di dieni aciclici con **121a-b** catalizzate da Er(OTf)₃ in IL



Riga	Diene	Dienofilo	ILs	Prodotto	Resa ^a (%)	Regiosel.
1		121a	[bmim][OTf]		122e	99 ^b
2			[mPy][OTf]			90 ^b
3			[mhyvim][OTf]			99 ^b
4		121b	[bmim][OTf]		122f	87 ^d
5			[mPy][OTf]			77 ^d
6			[mhyvim][OTf]			99 ^c
7		121a	[bmim][OTf]		122g	85 ^b
8			[mPy][OTf]			85 ^b
9			[mhyvim][OTf]			85 ^c
10		121b	[bmim][OTf]		122h	72 ^d
11			[mPy][OTf]			71 ^d
12			[mhyvim][OTf]			85 ^c
13		121a	[bmim][OTf]		122i^c	92 ^c
14			[mPy][OTf]			97 ^c
15			[mhyvim][OTf]			92 ^c
16		121b	[bmim][OTf]		122j	5 ^f
17			[mPy][OTf]			6 ^f
18			[mhyvim][OTf]			3 ^f

^aResa isolata; ^bTempo di reazione 2h; ^cTempo di reazione 3h; ^dTempo di reazione 4h;
^eRapporto Endo:exo 99:1; ^fTempo di reazione 20h.

La reazione Diels-Alder del butadiene acetato sia con l'acroleina che con l'etil acrilato è stata studiata da Dauben et al., in etere etilico e ad alte pressioni con l'ottenimento degli addotti **122i** e **122j** in rese pari all'81% ed al 91% rispettivamente²⁶³.

La significativa discordanza riscontrata nelle rese dei prodotti può essere imputata alla differenza di energia tra l'HOMO del diene ed il LUMO dei dienofili, che è pari a circa 6.2 Kcal/mol se confrontata ai due casi²⁶⁴. La diversità nelle rese mostrate in Tabella 8.5 (righe 13-15 vs. 16-18) può essere però solo parzialmente attribuita a questa differenza di energia, dato che nel nostro caso il ruolo principale dovrebbe essere giocato dalla presenza del catalizzatore acido di Lewis. È ben noto che la scelta dell'acido di Lewis dipende dal dienofilo che viene utilizzato. Ad esempio, gli esteri acrilato, a confronto dell'acroleina e

di alchil vinil chetoni, richiedono acidi di Lewis molto forti. Perciò l'Er(OTf)₃ e più in generale i triflati di metalli di terre rare M(OTf)₃ (M = Sc, La, Ce, Y) possono non essere sufficientemente acidi per promuovere in maniera adeguata cicloaddizioni con esteri acrilato.

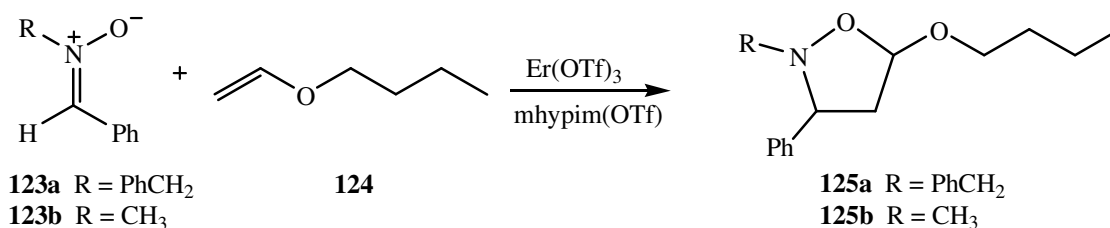
Molte reazioni Diels-Alder dimostrano una forte dipendenza dal solvente, ed i liquidi ionici, in molti casi, hanno mostrato di possedere effetti benefici su questo tipo di reazione. Ad esempio, Welton et al. hanno osservato un sostanziale aumento della selettività *endo* in liquidi ionici, dovuta alla formazione di un forte legame ad idrogeno tra il catione del liquido ionico ed il dienofilo, ed anche un miglioramento della velocità di reazione se comparata con quella ottenuta in solventi non polari²⁴². In accordo con queste considerazioni, ci saremmo aspettati un notevole incremento della selettività con l'utilizzo del liquido ionico chirale mhyvim(OTf), grazie alla presenza della funzione ossidrilica sul catione, ma così non è stato. D'altro canto, in accordo con quanto riportato da Kumar e Sarma²³², se la reazione Diels-Alder viene condotta in presenza del catalizzatore acido di Lewis, il ruolo del liquido ionico viene in alcuni casi smorzato. La Figura 8.2 descrive il confronto delle reazioni di cicloaddizione tra il ciclopentadiene e l'acroleina condotte in tre differenti condizioni, IL/Er(OTf)₃, IL e CH₂Cl₂/Er(OTf)₃, e vengono messe in evidenza le selettività *endo:exo* delle reazioni in corso. La selettività viene dominata dalla presenza del catalizzatore, indipendentemente dal solvente utilizzato, il quale entra in gioco nella velocità di reazione. In tutti i casi esaminati in questo studio, infatti, le reazioni di cicloaddizione condotte in IL/Er(OTf)₃ sono più veloci rispetto a quelle effettuate in condizioni convenzionali. Ad esempio, nella reazione Diels-Alder del cicloesadiene con l'acroleina, si ottiene una conversione quantitativa dopo 2 h con il sistema bmim(OTf)/Er(OTf)₃ e dopo 3.5 h con il sistema CH₂Cl₂/Er(OTf)₃. Infine, e contrariamente a quanto ci saremmo aspettati, è stato ottenuto soltanto un piccolo eccesso enantiomerico (ee < 5%) per queste reazioni, quando esse sono state condotte nel liquido ionico chirale mhyvim(OTf).

In questo studio abbiamo quindi dimostrato come l'Er(OTf)₃ possa competere con altri triflati di metalli di terre rare molto più costosi M(OTf)₃ (M = Sc, La, Ce, Y) nella promozione di reazioni Diels-Alder tra differenti dieni e dienofili in liquidi ionici. In molti casi è stato osservato un aumento della regioselettività e della selettività *endo/exo*. Da un confronto con le reazioni condotte in solventi convenzionali inoltre, è stato chiarito anche

il ruolo del catalizzatore Er(III) e dei liquidi ionici. Il catalizzatore risulta essere fondamentale nel determinare la selettività *endo:exo* mentre il sistema combinato IL/Er(OTf)₃ gioca un ruolo importante sulla velocità di reazione. Inoltre, i liquidi ionici contenenti il catalizzatore possono essere facilmente separabili dai prodotti di reazione, recuperati senza alcuna perdita di purezza e quindi riutilizzati direttamente, fino a sei cicli di reazione.

Il sistema IL/Er(OTf)₃ era stato impiegato in precedenza e con successo dal nostro gruppo di ricerca anche per la promozione di cicloaddizioni 1,3-dipolari di nitroni con alcheni elettrone-ricchi; in particolare, reazioni condotte nel liquido ionico bmim(OTf), con un rapporto nitrone/alchene/Er(OTf)₃ di 1:20:0.2 hanno portato alla completa conversione dei substrati a cicloaddotti isossazolidinici in 3 ore a temperatura ambiente¹⁸⁰. Inoltre, l'utilizzo del liquido ionico in luogo dei classici solventi organici¹⁸¹ ha permesso di ottenere un netto miglioramento delle reazioni di cicloaddizione in termini di velocità e selettività *endo:exo*. In questo contesto, abbiamo unito quindi la nostra esperienza nel campo delle cicloaddizioni e del sistema liquido ionico/catalizzatore acido di Lewis bmim(OTf)/Er(OTf)₃ con l'opportunità di impiegare nel sistema stesso un diverso liquido ionico con differenti peculiarità, ovvero quello chirale mhypim(OTf) utilizzato anche per le reazioni Diels-Alder, allo scopo di migliorare la selettività *endo:exo* per le cicloaddizioni 1,3-dipolari tra nitroni ed alcheni e per provare ad ottenere anche soddisfacenti risultati in termini di enantioselettività.

Le prove sono state dunque effettuate utilizzando come nitroni l'*N*-benzil C-fenil nitrone **123a** e l'*N*-metil C-fenil nitrone **123b** e come dipolarofilo il butil vinil etere **124**, nelle stesse condizioni di reazione ottimali attuate nel precedente studio sulle cicloaddizioni 1-3-dipolari, con la sola differenza del liquido ionico impiegato, in questo caso il mhypim(OTf) anziché il bmim(OTf) (Schema 8.2).



Schema 8.2. Cicloaddizioni 1,3-dipolare tra l'*N*-benzil C-fenil nitrone **123a** ed il butil vinil etere **124** e tra l'*N*-metil C-fenil nitrone **123b** ed il butil vinil etere **124**.

Così come si è verificato per le reazioni Diels-Alder, anche in questo caso purtroppo l'utilizzo del liquido ionico chirale non ha portato ad alcun miglioramento della selettività *endo:exo*; inoltre per entrambe le reazioni è stato ottenuto soltanto un piccolo eccesso enantiomerico ($ee < 5\%$).

9. Risultati e discussione: Reazioni di Diels-Alder nel sistema IL/H₂O/Organocatalizzatore

Negli ultimi anni lo sforzo di molti chimici organici si è indirizzato verso lo studio di sintesi chimiche biocompatibili. Uno dei settori che ha avuto maggiore attenzione da questo punto di vista è sicuramente quello della catalisi, ed in particolare dell'organocatalisi asimmetrica: essa infatti viene utilizzata con successo anche e soprattutto nello sviluppo di processi che non prevedono l'uso di metalli, e che quindi non presentano tutti gli svantaggi che i metalli stessi comportano, primo fra tutti quello del loro smaltimento.

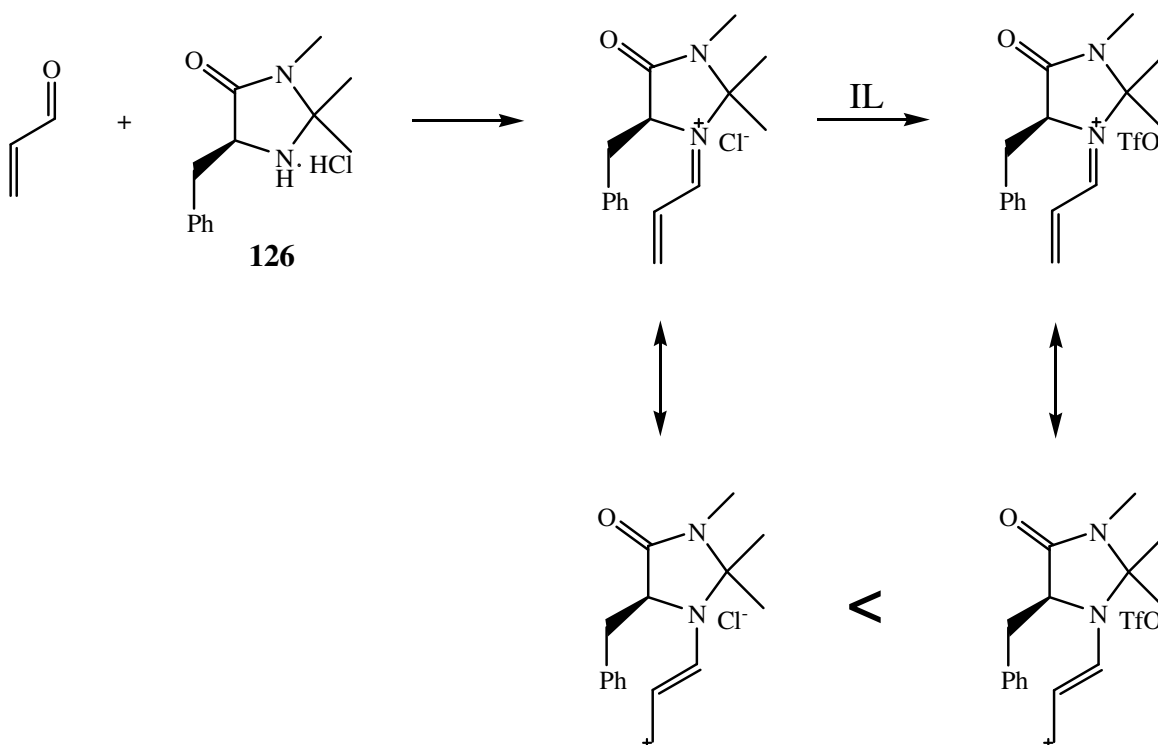
Un processo che non impiega metalli e solventi classici, ma un sistema costituito da liquido ionico ed organocatalizzatore che sia riciclabile senza perdita di attività per molti cicli catalitici, è un processo perfettamente idoneo a questo contesto.

Come descritto nella precedente sezione, il nostro gruppo di ricerca ha condotto uno studio su una delle reazioni più studiate in chimica organica, la cicloaddizione di Diels-Alder, che ha visto l'utilizzo proprio dei liquidi ionici come solvente, e del triflato di Erblio come catalizzatore. Qualche anno fa la stessa reazione è stata studiata da MacMillan et al.¹⁹³, in presenza di un sale di imidazolidinone asimmetrico come catalizzatore organico, ma in solventi convenzionali, per valutare l'enantioselettività della cicloaddizione. Successivamente sono state riportate diverse applicazioni di immobilizzazione dell'organocatalizzatore (Cozzi et al.²⁶⁵) (Pihko et al.²⁶⁶) ed anche un tentativo, pur se con un basso numero di esempi di reazione, di dispersione dell'organocatalizzatore in liquidi ionici²⁶⁷. Avendo dunque precedentemente utilizzato un sistema liquido ionico/catalizzatore acido di Lewis, ottenendo ottimi risultati in termini di resa, regioselettività e selettività *endo:exo* per la reazione di Diels-Alder, la nostra idea è stata quella di provare lo stesso tipo di reazione, utilizzando sempre liquidi ionici come solventi, in presenza di acqua, questa volta però sfruttando la catalisi dello ione imminio, perciò in combinazione con il catalizzatore organico di MacMillan **126**, che perfettamente si integra nel sistema di reazione, sia per migliorare l'enantioselettività della cicloaddizione, molto scarsa nello studio precedente, sia per rendere il sistema di reazione ancora più ecocompatibile.

Basandoci sulla nostra esperienza riguardo i liquidi ionici, si è pensato che quello più adatto per questo studio potesse essere un liquido ionico di tipo piridinico, di elevata purezza e facile sintesi²⁶⁸, come il metilpiridinio triflato mpy(OTf): esso possiede un catione di grandi dimensioni, un'ottima idrofilia, vista la presenza del solo metile come catena alchilica, ed un controione come il triflato sicuramente meno coordinante rispetto al cloruro, controione del catalizzatore.

Tutte queste caratteristiche permettono di avere un sistema che, contrariamente a quello che accade con liquidi ionici che possiedono idrogeni acidi, come i derivati alchilici dell'imidazolo, ed altri, che invece contengono gruppi ossidrilici, non forma legami ad idrogeno con il substrato e quindi non compete con la formazione dello ione imminio fra substrato e catalizzatore. L'acqua aggiunta nel liquido ionico contribuisce poi ad omogeneizzare il sistema di reazione, oltre che ripristinare il catalizzatore organico idrolizzando il catione imminio a cicloaddizione avvenuta.

Inoltre, l'anione triflato, come già sottolineato, è meno coordinante dell'anione cloruro, il che contribuisce ad aumentare la quantità di ione imminio (Schema 9.1) con un LUMO sul carbonio del dienofilo più basso in energia, rispetto all'equivalente con il cloruro, e, pertanto, più disponibile alla successiva reazione di cicloaddizione.



Schema 9.1

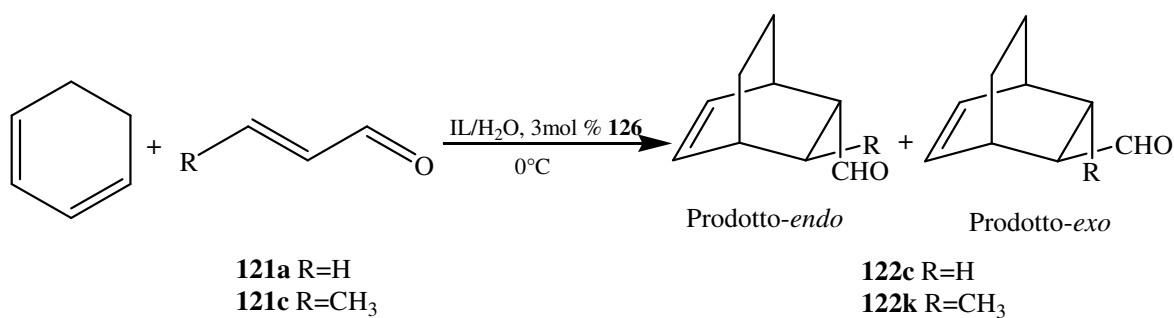
L'ultimo, ma non trascurabile fattore relativo alla bontà del sistema, è la facile e completa estrazione del cicloaddotto con solvente organico, quindi l'ottenimento di una fase organica esente da impurezze relative al liquido ionico, e di conseguenza il completo recupero del liquido ionico stesso, riutilizzabile per un ciclo successivo di reazione solo con una parziale evaporazione dell'acqua in eccesso.

La nostra strategia per l'analisi del sistema IL/catalizzatore organico applicato alle reazioni di Diels-Alder, ha previsto inizialmente lo studio di una reazione modello, quella fra il cicloesadiene e due differenti dienofili, l'acroleina **121a** e la crotonaldeide **121c**, condotta in due diversi liquidi ionici, il mpy(OTf) ed il bmim(OTf): queste reazioni sono state realizzate sia per verificare la bontà del sistema in termini di resa, selettività e riciclo, sia per confermare le nostre ipotesi riguardo i vantaggi che un liquido ionico di tipo piridinico può generare rispetto ad uno di tipo imidazolico.

Le reazioni sono state condotte a 0°C, con tempi pari a 10 h e 24 h per ciascuna di esse; le quantità di acqua da aggiungere al sistema sono differenti a seconda del liquido ionico utilizzato: il rapporto mpy(OTf)/H₂O è infatti di 3/1, mentre quello bmim(OTf)/H₂O è di 19:1; il volume di acqua utilizzato per il mpy(OTf) è maggiore in quanto pari alla minima quantità indispensabile per solubilizzare il liquido ionico, che altrimenti risulterebbe essere solido alla temperatura della reazione.

I risultati relativi sono riportati in Tabella 9.1. Le reazioni fra cicloesadiene ed acroleina **121a** condotte nei due liquidi ionici avvengono entrambe con rese quantitative e con una notevole selettività *endo* (95:5). Il dato sicuramente più importante è però quello relativo all'eccesso enantiomerico: esso è infatti pari al 93% per la reazione condotta in mpy(OTf), mentre è leggermente più basso, 88%, per la reazione in bmim(OTf). Questi risultati confermano la validità del sistema IL/catalizzatore organico ed anche l'ipotesi secondo la quale il liquido ionico piridinico mpy(OTf) possa indurre una maggiore enantioselettività rispetto al bmim(OTf). I dati ottenuti sono inoltre comparabili con quelli riportati da MacMillan et al.¹⁹³, i quali hanno però condotto la reazione in un solvente convenzionale come il CH₃CN ed impiegato una maggiore quantità di catalizzatore.

Contrariamente a quanto ci saremmo aspettati, non vi è invece formazione del cicloaddotto per la reazione del cicloesadiene con la crotonaldeide, probabilmente a causa di problemi relativi all'ingombro sterico: in questo caso non è possibile un confronto con il risultato ottenuto da MacMillan et al. in quanto nel loro studio tale reazione non è stata esaminata.

Tabella 9.1. Reazioni Diels-Alder del cicloesadiene con **121a** e **121c**, catalizzate da **126**, in IL

Riga	Dienofilo	IL/H ₂ O	Tempo (h)	Prodotto	Resa ^a (%)	Endo:exo ^b	ee ^b (%)
1	121a	[mpy][OTf] 3:1	10	122c	61	95:5	93
2	121a	[mpy][OTf] 3:1	24	122c	99	95:5	93
3	121c	[mpy][OTf] 3:1	10	122k	--	--	--
4	121c	[mpy][OTf] 3:1	24	122k	--	--	--
5	121a	[bmim][OTf] 19:1	10	122c	47	95:5	88
6	121a	[bmim][OTf] 19:1	24	122c	99	95:5	88
7	121c	[bmim][OTf] 19:1	10	122k	--	--	---
8	121c	[bmim][OTf] 19:1	24	122k	--	--	--

^aResa isolata. ^bDeterminata mediante analisi GC.

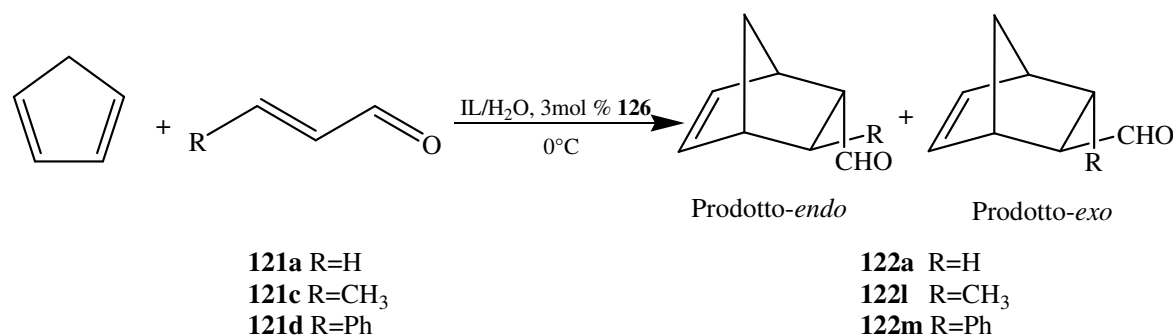
Una volta scelto come miglior solvente di reazione il mpy(OTf), si è cercato di indagare il comportamento della cicloadizione di Diels-Alder variando il gruppo sostituito sul dienofilo e mantenendo inalterato il diene, in questo caso il cicloesadiene. I risultati mostrati in Tabella 9.2 danno prova del fatto che l'aumento del contributo sterico sul dienofilo non influisce negativamente sull'enantioselettività, tranne che per la reazione fra cicloesadiene ed acroleina. Le reazioni del cicloesadiene con crotonaldeide **121c** e cinnammaldeide **121d** infatti portano alla formazione dei corrispondenti prodotti di cicloadizione **122i** e **122m** con ottimi eccessi enantiomerici per entrambi i

diastereoisomeri formati (isomero *endo* 92% ee, isomero *exo* 88% ee per la reazione con la crotonaldeide, isomero *endo* 91% ee ed isomero *exo* 86% ee per la reazione con la cinnammaldeide).

La reazione con l'acroleina **121a** risulta essere più diastereoselettiva rispetto alle altre due (rapporto *endo:exo* 5:1), ma meno enantioselettiva (62% ee per l'isomero *endo* e 60% ee per quello *exo*).

Anche in questa circostanza i risultati ottenuti sono molto simili a quelli riportati da MacMillan et al., i quali non hanno tuttavia investigato la reazione tra ciclopentadiene ed acroleina: il confronto per tale reazione non è dunque possibile.

Tabella 9.2. Reazioni Diels-Alder del ciclopentadiene con **121a**, **121c** e **121d**, catalizzate da **126**, in IL



Riga	Dienofilo	IL/H ₂ O	Prodotto	Resa ^a (%)	Endo:exo ^b	Endo ee ^b (%)	Exo ee ^b (%)
1	121a	[mpy][OTf] 3:1	122a	88	5:1	62	60
2	121c	[mpy][OTf] 3:1	122l	85	1.4:1	92	88
3	121d	[mpy][OTf] 3:1	122m	50	1.6:1	91	86

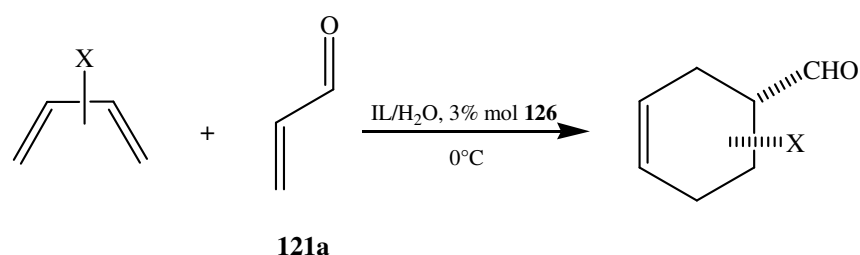
^aResa isolata. ^bDeterminata mediante analisi GC.

La cicloaddizione di Diels-Alder organocatalizzata è stata in seguito condotta variando la struttura del diene e mantenendo inalterato invece il dienofilo, l'acroleina **121a**. Il set di dieni è costituito dal 2-metil-butadiene, butadiene acetato, 3-metil,1-3-pentadiene e cicloeptadiene. I risultati relativi alle cicloaddizioni sono riportati in Tabella 9.3.

Il 2-metilbutadiene ed il butadiene acetato portano alla formazione dei rispettivi cicloaddotti **122g** e **122i** con buone rese, elevata diastereoselettività nel caso del butadiene

acetato, ma soprattutto con eccessi enantiomerici di gran lunga maggiori rispetto a quelli ottenuti da MacMillan et al. (rispettivamente 93% e 96% contro 89% ed 85%). La reazione del 3-metil-1,3-pentadiene con l'acroleina avviene anch'essa con una resa soddisfacente e con un buon eccesso diastereoisomerico, ma con un'enantioselettività del 42%, dunque non proprio esaltante. Viceversa, il cicloeptadiene conduce alla formazione dell'addotto **xi** con una resa quasi quantitativa, una notevole selettività *endo*, pari a 99:1, e con un'eccellente enantioselettività (98%).

Tabella 9.3. Reazioni Diels-Alder di dieni aciclici e ciclici con **121a** catalizzate da **126**, in IL



Riga	Diene	IL/H ₂ O	Prodotto	Resa ^a (%)	Endo:exo ^b	ee ^b (%)
1		[mpy][OTf] 3:1		122g 95	--	93
2		[mpy][OTf] 3:1		122i 87	99:1	96
3		[mpy][OTf] 3:1		122n 85	94:6	46
4		[mpy][OTf] 3:1		122o 96	99:1	98

^aResa isolata. ^bDeterminata mediante analisi GC.

I risultati ottenuti in questo studio hanno dimostrato come l'utilizzo del sistema liquido ionico/catalizzatore comporti un aumento delle rese e delle selettività per le cicloaddizioni di Diels-Alder. Un'ulteriore e fondamentale vantaggio relativo all'impiego del liquido ionico è la possibilità del recupero e quindi del riciclo dello stesso in coppia con il catalizzatore. Come prova di ciò è stata presa in considerazione la reazione modello tra cicloesadiene ed acroleina; i risultati sono mostrati in Tabella 9.4. Dopo la prima reazione, il liquido ionico viene separato dalla fase organica e l'acqua in eccesso evaporata a pressione ridotta: il sistema riciclato viene dunque riutilizzato per una nuova cicloaddizione con cicloesadiene ed acroleina freschi. Dopo aver compiuto tre cicli di reazione l'eccellente selettività del sistema rimane pressoché invariata, mentre inizia a diminuire solo a partire dal quarto ciclo.

Tabella 9.4. Recupero e riciclo del sistema [IL+**126**] nella reazione tra cicloesadiene ed acroleina

Riciclo	Recupero [mpy(OTf)+ 126] (wt%)	Conversione ^a (%)	ee (%)
1	97	98	93
2	97	97	92
3	96	98	86
4	94	95	50
5	93	95	35

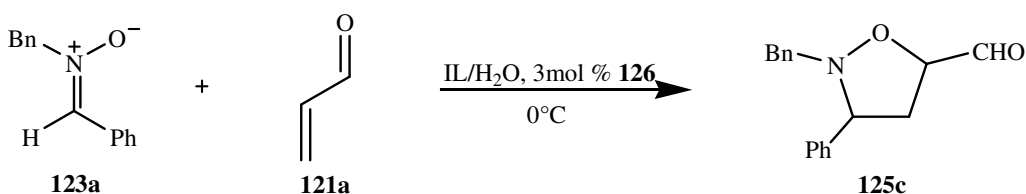
^aDeterminata mediante analisi GC.

La continua ricerca di processi sempre più ecocompatibili ed a basso costo ci ha spinti a provare per la reazione di Diels-Alder catalizzatori alternativi a quello di MacMillan **126**. La reazione modello tra cicloesadiene ed acroleina è stata quindi condotta sempre nel liquido ionico mpy(OTf), ma in combinazione con l'L-Prolina e L-Prolina metilestere. Sono stati scelti un amminoacido naturale ed un suo derivato in quanto catalizzatori organici ideali sia dal punto di vista ambientale che economico: la reazione ha portato per entrambi all'ottenimento del cicloaddotto corrispondente con una buona resa ed una buona diastereoselettività, ma senza eccesso enantiomerico.

In conclusione, dopo aver analizzato tutti i dati a nostra disposizione, è possibile affermare che la combinazione del liquido ionico mpy(OTf) con il catalizzatore organico di MacMillan **126**, costituisce un sistema in grado di promuovere la cicloaddizione di Diels-Alder tra differenti dieni e dienofili, il più delle volte con notevoli miglioramenti rispetto ai

risultati presenti in letteratura sia in termini di rese dei prodotti e selettività *endo:exo*, sia per quel che riguarda l'eccesso enantiomerico delle cicloaddizioni. Un altro aspetto di fondamentale importanza è quello relativo al riciclo del sistema mpy(OTf)/catalizzatore, che consente il riutilizzo del sistema stesso fino a tre cicli di reazione con il mantenimento di un'ottima selettività: dal quarto ciclo in poi si verifica invece una diminuzione dell'enantioselettività delle cicloaddizioni, nonostante il sistema venga riciclato con una buona purezza.

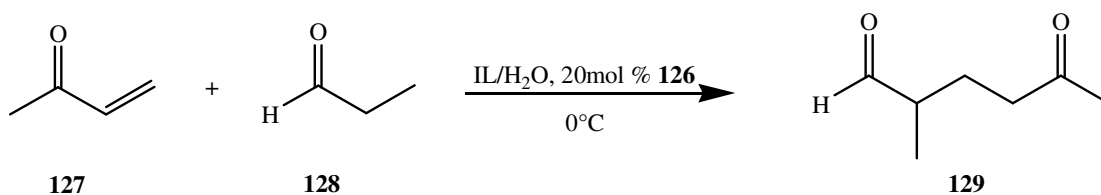
Vista l'efficacia della catalisi dello ione imminio applicata alla reazione di Diels-Alder, abbiamo pensato che essa potesse essere sfruttata per rendere altamente enantioselettiva anche un ulteriore tipo di cicloaddizione, quella 1,3-dipolare tra nitroni ed olefine. È stata dunque effettuata una reazione prova con l'utilizzo dell'*N*-benzil-*C*-fenil nitrone **123a** e dell'acroleina **121a** come substrati di partenza (Schema 9.2).



Schema 9.2. Cicloaddizione 1,3-dipolare tra l'*N*-benzil *C*-fenil nitrone **123a** e l'acroleina **121a**.

La reazione è stata condotta a 0°C nel liquido ionico mpy(OTf) con l'aggiunta di acqua ed in presenza del catalizzatore organico **126**: purtroppo non è stata riscontrata la formazione del cicloaddotto **125c** probabilmente a causa della decomposizione del nitrone nel sistema di reazione.

Un'altra reazione che poteva essere indotta asimmetricamente grazie alla presenza del catalizzatore organico di MacMillan era l'addizione di Michael: abbiamo perciò provato a mettere a punto una reazione di addizione, impiegando come reagenti il metil vinil chetone **127** e la propionaldeide **128** (Schema 9.3).



Schema 9.3. Addizione di Michael tra il metil vinil chetone **127** e la propionaldeide **128**.

A differenza delle cicloaddizioni di Diels-Alder ed 1,3-dipolari, in questo caso lo ione imminio avrebbe dovuto formarsi non sull'aldeide, bensì sul chetone α,β -insaturo. La reazione è stata condotta nel medesimo liquido ionico mpy(OTf) a 0°C, ma di nuovo la formazione del prodotto **129** non è stata rilevata

Conclusioni

I liquidi ionici forniscono ai chimici l'opportunità di studiare le reazioni organiche in un nuovo ed affascinante ambiente. Mentre le proprietà fondamentali dei liquidi ionici come solventi sono note ormai da qualche anno, le loro caratteristiche relative all'aumento della velocità di reazione ed alla modifica delle interazioni reagente/catalizzatore e reagente/reagente non sono ancora ben chiare.

L'applicazione di sistemi IL/Catalizzatore e IL/H₂O/Catalizzatore a diverse tipologie di reazione e con numerosi substrati ha portato al riutilizzo del sistema stesso per diversi cicli di reazione, con notevoli vantaggi dal punto di vista ambientale ed anche economico; inoltre sono state migliorate le caratteristiche chimiche della reazione come la velocità, la stereoselettività e l'enantioselettività.

In particolare, l'applicazione nella reazione di Nef ha portato alla trasformazione dei substrati nei corrispondenti prodotti di reazione con buone rese; tale processo è risultato essere utile soprattutto per la conversione di nitrocomposti primari ad aldeidi, evitando così la diretta ossidazione ad acidi carbossilici. ottimo

L'applicazione nelle reazioni di Diels-Alder ha invece portato all'ottenimento dei corrispondenti prodotti con ottime rese ed elevate regio- e diastereoselettività per le cicloaddizioni catalizzate dall'acido di Lewis Er(OTf)₃ ed, in aggiunta, anche con buone enantioselettività per le reazioni condotte nel sistema IL/H₂O/Organocatalizzatore.

10. Parte sperimentale

10.1 Strumentazione e reagenti

I reagenti commercialmente disponibili sono stati acquistati dalla Sigma-Aldrich.

I reagenti a stato solido e quelli a stato liquido commercialmente disponibili con grado di purezza almeno del 98% sono stati utilizzati come tali; gli altri sono stati purificati in base alle procedure riportate in letteratura.

I solventi, ove necessario, sono stati anidrificati e distillati prima dell'uso secondo le procedure riportate in letteratura.

Per la cromatografia su strato sottile sono state utilizzate lastre di gel di silice 60 F₂₅₄ su alluminio (Merck).

Per la cromatografia flash su colonna si è usata come fase stazionaria silice Merck Kieselgel 60 H senza gesso.

Come eluenti sono state utilizzate le stesse miscele della TLC con componente polare ridotta ad ¼.

Gli spettri ¹H-NMR sono stati registrati con uno strumento Bruker WM 300 a 300 MHz su soluzioni diluite dei prodotti in CDCl₃ e DMSO-d₆.

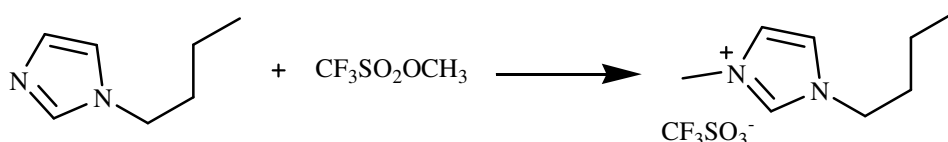
I chemical shift (δ) sono espressi in parti per milione (ppm) rispetto allo standard interno, tetrametilsilano (TMS). Tutte le costanti di accoppiamento J sono riportate in hertz.

Gli spettri di massa e i cromatogrammi sono stati ottenuti con un sistema Shimadzu GCMS-QP2010 costituito da un gascromatografo GC-2010, munito di autocampionatore AOC-20i, interfacciato con uno spettrometro di massa a quadrupolo. Il gascromatografo è munito di una colonna Quadrex 007-5MS (95% polidimetilsilossano, 5% polidifenilsilossano) di lunghezza 30 m, diametro interno 0.25 mm e spessore del film 0.25 µm. La ionizzazione del campione è ottenuta in "impatto elettronico", (EI).

I cromatogrammi della colonna chirale sono stati acquisiti tramite GC-FID Focus CG Thermo Scientific munito di una colonna MEGA-DEX DET Beta di lunghezza 25 m, diametro interno 0.25 mm e spessore del film 0.25 µm.

10.2 Sintesi e caratterizzazione dei liquidi ionici

10.2.1 Sintesi dell'1-butil-3-metilimidazolio trifluorometansolfonato [bmim][CF₃SO₃] con N-(n-Butil)imidazolo e Metil trifluorometansolfonato (CF₃SO₂OCH₃), in assenza di solvente



Il sistema di reazione è costituito da un pallone a tre colli da 250 ml, munito di ancoretta magnetica, refrigerante ed imbuto gocciolatore.

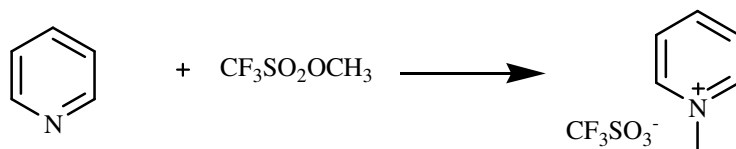
L'apparecchiatura viene inizialmente fiammata in corrente di azoto, quindi si procede introducendo all'interno del pallone l'N-(n-Butil)imidazolo (98%, 0.29 moli) e nell'imbuto gocciolatore il Metil trifluorometansolfonato ($\geq 98\%$, 0.3 moli), il quale viene poi inserito molto lentamente all'interno del pallone stesso. La reazione viene condotta per i primi 30 minuti a 0°C, mentre in seguito il sistema viene lasciato per circa 24 ore sotto agitazione a temperatura ambiente.

Si ricorre in seguito alla decolorazione del liquido ionico mediante aggiunta di carbone attivato; si lascia sotto agitazione e riscaldamento (50°C) per 12 ore, quindi si filtra su imbuto a setto poroso contenente un piccolo strato di allumina. Si effettuano lavaggi con diclorometano dry ed infine si elimina il solvente a pressione ridotta.

10.2.2 Caratterizzazione del composto 1-butil-3-metilimidazolio trifluorometansolfonato [bmim][CF₃SO₃]

Liquido incolore. Resa della reazione: 95%. ¹H NMR (acetone-d₃); δ (ppm): 9.11 (s, 1H), 7.77 (t, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.71 (t, 1H, $J = 2.2$ Hz), 4.35 (t, 2H, $J = 9.3$ Hz), 4.04 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 2H), 0.87 (t, 3H, $J = 9.2$ Hz).

10.2.3 Sintesi dell'1-metilpiridinio trifluorometansolfonato [mpy][CF₃SO₃] con piridina e Metil trifluorometansolfonato (CF₃SO₂OCH₃), in assenza di solvente

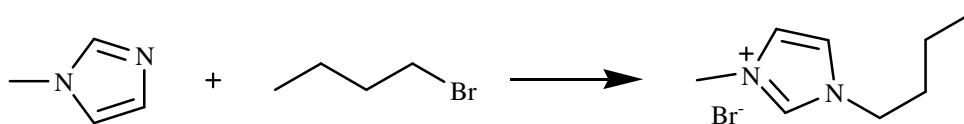


Si adotta la stessa procedura utilizzata per la sintesi del liquido ionico [bmim][CF₃SO₃], facendo reagire piridina dry (0.29 mol) e Metil trifluorometansolfonato ($\geq 98\%$, 0.3 moli) per 24 h a temperatura ambiente.

10.2.4 Caratterizzazione del composto 1-metilpiridinio trifluorometansolfonato [mpy][CF₃SO₃]

Solido giallino. Resa della reazione: 93%. ¹H NMR (DMSO-d₆); δ (ppm): 6.47 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz), 6.07 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 5.62 (dd, 2H, $J = 26.2$ Hz, $J = 7.8$ Hz), 1.85 (s, 3H).

10.2.5 Sintesi dell'1-butil-3-metilimidazolio bromuro [bmim][Br] con 1-metilimidazolo e 1-bromobutano, in assenza di solvente



Il sistema di reazione è costituito da un pallone a tre colli da 250 ml, munito di ancoretta magnetica, refrigerante ed imbuto gocciolatore.

L'apparecchiatura viene inizialmente fiammata in corrente di azoto; si introducono poi all'interno del pallone, l'1-metilimidazolo distillato (0.5 moli) e nell'imbuto gocciolatore

l'1-bromobutano, anch'esso distillato (0.5 moli), il quale viene quindi inserito molto lentamente all'interno del pallone stesso sotto vigorosa agitazione.

Il sistema viene lasciato per circa 20 ore a temperatura ambiente.

Si segue la reazione mediante TLC fino a completa scomparsa del reagente 1-metilimidazolo. Si procede dunque con una prima purificazione mediante lavaggi con THF a temperatura ambiente; in seguito il sale viene seccato alla pompa rotativa e quindi posto in congelatore per 12 ore.

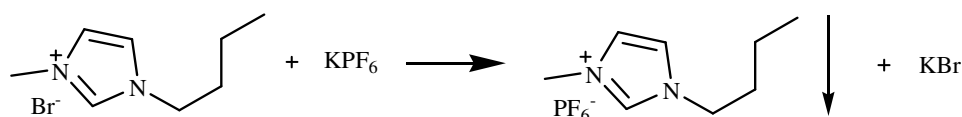
Successivamente si effettua una cristallizzazione da acetonitrile, quindi il sale viene filtrato su imbuto a setto poroso e ripetutamente lavato con etere etilico freddo; si elimina infine il solvente a pressione ridotta.

La stessa procedura viene adottata anche per le acque madri e quelle di raccolta.

10.2.6 Caratterizzazione del composto 1-butil-3-metilimidazolio bromuro [bmim][Br]

Solido bianco. Resa della reazione: 95%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi $^1\text{H-NMR}$, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁶⁹.

10.2.7 Sintesi dell'1-butil-3-metilimidazolio esafluorofosfato [bmim][PF₆] con bromuro di 1-butil-3-metilimidazolio [bmim][Br] e potassio esafluorofosfato KPF₆, in acqua



In un pallone a due colli da 250 ml, munito di un'ancoretta magnetica, si introduce il [bmim]⁺[Br]⁻ (0.064 moli), solubilizzato nella minima quantità di acqua necessaria.

Il sistema viene quindi omogeneizzato ed in seguito addizionato di 0.064 mmoli di KPF₆; la reazione viene condotta per i primi 30 minuti a 0°C in quanto inizialmente esotermica.

Successivamente si inserisce ancora una piccola quantità di acqua, quindi si lascia la miscela sotto agitazione per 24 ore.

Si separa in seguito il liquido ionico dalla fase acquosa e si estrae quest'ultima con diclorometano, fin quando il test con argento nitrato non indica la scomparsa di KBr.

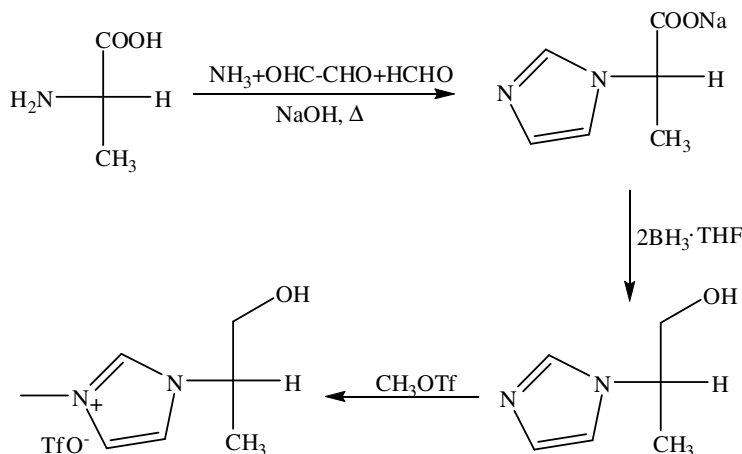
Il liquido ionico riunito viene in seguito trattato con allumina neutra e posto sotto agitazione per circa 20 ore. Si centrifuga per 30 minuti, quindi si elimina il solvente a pressione ridotta.

Il liquido ionico viene successivamente decolorato mediante aggiunta di carbone attivato: si lascia il sistema sotto agitazione e sotto riscaldamento (50 °C) per 12 ore, quindi si filtra su imbuto a setto poroso, contenente un piccolo strato di allumina. Si effettuano infine lavaggi con diclorometano dry.

10.2.8 Caratterizzazione del composto 1-butil-3-metilimidazolio esafluorofosfato [bmim][PF₆]

Liquido incolore. Resa della reazione: 90%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ¹H-NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁶⁹.

10.2.9 Sintesi del (2'S)-1-metil-3-(1'idrossi-2'-propanil)imidazolio trifluorometansolfonato [mhyvim][CF₃SO₃] a partire dalla L-alanina



Il sistema di reazione è costituito da un pallone a tre colli da 250 ml, un'ancoretta magnetica, un refrigerante ed un imbuto gocciolatore.

Inizialmente si introducono all'interno del pallone una soluzione acquosa di formaldeide (36%, 0.2 moli) ed una soluzione acquosa di gliossale (32% 0.2 moli), e la miscela viene posta sotto agitazione e riscaldamento a 50°C; nell'imbuto gocciolatore è invece introdotta una miscela di L-alanina (0.2 moli), soluzione di ammonio (28%, 0.2 moli) e soluzione di idrossido di sodio (10%, 0.2 moli), che successivamente viene inserita molto lentamente all'interno del pallone in 30 min.

Il sistema viene lasciato per circa 4 h sotto agitazione a 50°C, quindi si elimina l'acqua a pressione ridotta. Il prodotto della reazione, ovvero il sale di sodio dell'acido 1-imidazolilpropanoico, viene quindi posto all'interno di un essiccatore sotto vuoto con P₂O₅.

Il sale acido (0.19 moli), posto in seguito all'interno di un pallone a due colli collegato al flusso di gas inerte (N₂), in cui vengono anche introdotti 195 ml di THF, viene ridotto a L-2-(1-imidazolil)propanolo mediante due equivalenti molarli del complesso borano-THF (0.38 moli), aggiunti molto lentamente all'interno del pallone stesso. La miscela viene lasciata sotto agitazione per 3 h a temperatura ambiente prima di rimuovere il THF a pressione ridotta. A questo punto si procede effettuando un'idrolisi acida con HCl (37%) seguita da una basica con KOH; il (2'S)-1-metil-3-(1'idrossi-2'-propanil)imidazolio trifluorometansolfonato viene ottenuto attraverso l'alchilazione diretta dell'alcol con metil trifluorometansolfonato, come riportato nella procedura 10.2.1.

10.2.10 Caratterizzazione del composto (2'S)-1-metil-3-(1'idrossi-2'-propanil)imidazolio trifluorometansolfonato [mhypim][CF₃SO₃]

Liquido giallino. Resa della reazione: 95%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ¹H-NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁵⁸.

10.3 Sintesi e caratterizzazione dei Nitrocomposti 117 - 118

10.3.1 Sintesi dell'1-Nitroeptano 117

In un pallone da 50 ml a due colli, munito di ancoretta magnetica e refrigerante, si introduce l'1-bromoeptano (19.5 mmoli), il $(\text{Bu})_4\text{N}(\text{NO}_2)$ (23.4 mmol) ed il CH_2Cl_2 : la reazione viene condotta a 0 °C. Dopo 3 h la miscela viene diluita con acqua, estratta con Et_2O e quindi seccata su Na_2SO_4 anidro. Infine si elimina il solvente a pressione ridotta. Il prodotto viene purificato per distillazione (bp 105-111°C).

10.3.2 Caratterizzazione del composto 117: 1-Nitroeptano

Liquido incolore. Resa della reazione: 95%. ^1H NMR (CDCl_3); δ (ppm): 4.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.00 (m, 2 H), 1.27 (m, 8 H), 0.88 ppm (t, $J = 6.1, 6.7$ Hz, 3H).

10.3.3 Sintesi del 2-Nitroetilbenzene 118

La procedura è identica a quella riportata per la sintesi dell'1-Nitroeptano: l'unica differenza consiste nell'utilizzo, come substrato di partenza, del 2-Bromoetilbenzene. Il prodotto viene purificato tramite cromatografia flash (miscela eluente esano- Et_2O 7:3).

10.3.4 Caratterizzazione del composto 118: 2-Nitroetilbenzene

Liquido giallino. Resa della reazione: 87%. ^1H NMR (CDCl_3); δ (ppm): 7.26 (m, 5H), 4.61 (t, $J = 7.3, 7.4$ Hz, 2 H), 3.32 ppm (t, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H).

10.4 Sintesi e caratterizzazione dei composti 113a - 119a

10.4.1 Procedura generale per la reazione di Nef in liquidi ionici con $\text{H}_2\text{O}_2/\text{OH}^-$: sintesi dei prodotti 113a - 119a

In un pallone ad un collo da 50 ml, provvisto di agitazione magnetica, vengono introdotti 1 ml di liquido ionico ed 1 mmole del substrato da ossidare. Il sistema viene omogeneizzato per dieci minuti e quindi addizionato di 1.5 mmoli di H_2O_2 al 35%, 4 mmoli di H_2O e 2 mmoli di NaOH. La reazione, inizialmente esotermica, viene condotta per 10 min a 0 °C, quindi controllata periodicamente tramite GC-MS.

10.4.2 Caratterizzazione del composto 113a: Ciclopentanone

Liquido incolore. Resa della reazione: 98%. Il prodotto è stato caratterizzato mediante analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁷⁰.

10.4.3 Caratterizzazione del composto 114a: Cicloesano

Liquido incolore. Resa della reazione: 98%. Il prodotto è stato caratterizzato mediante analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁷¹.

10.4.4 Caratterizzazione del composto 115a: 2-Ottanone

Liquido incolore. Resa della reazione: 98%. Il prodotto è stato caratterizzato mediante analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁷⁰.

10.4.5 Caratterizzazione del composto 116a: Pentanale

Liquido incolore. Resa della reazione: 90%. Il prodotto è stato caratterizzato mediante analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁷².

10.4.6 Caratterizzazione del composto 19a: Esanale

Liquido incolore. Resa della reazione: 80%. Il prodotto è stato caratterizzato mediante analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁷³.

10.4.7 Caratterizzazione del composto 117a: Eptanale

Liquido incolore. Resa della reazione: 70%. Il prodotto è stato caratterizzato mediante analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁷⁴.

10.4.8 Caratterizzazione del composto 118a: 2-Fenilacetaldeide

Liquido giallino. Resa della reazione: 70%. Il prodotto è stato caratterizzato mediante analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁷⁵.

10.4.9 Caratterizzazione del composto 119a: 2,5-Eptandione

Liquido giallino. Resa della reazione: 67%. Il prodotto è stato caratterizzato mediante analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁷⁶.

10.4.10 Procedura generale per la reazione di Nef in liquidi ionici con $\text{NaBO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}/\text{OH}^-$: sintesi dei prodotti 113a - 119a

La procedura è identica a quella riportata per l'ossidazione con perossido di idrogeno basico: le differenze consistono nell'attendere la parziale solubilizzazione del perborato nella miscela di reazione prima di introdurre nel pallone anche l'idrossido di sodio e la temperatura di reazione, pari a 70°C. Come in precedenza, i prodotti sono stati caratterizzati mediante analisi ^1H NMR.

COMPOSTO	RESA (%)	RESA (%)
	H ₂ O ₂ /OH ⁻	NaBO ₃ ·H ₂ O /OH ⁻
Ciclopentanone 113a	98	95
Cicloesanone 114a	98	95
2-Ottanone 115a	98	94
Pentanale 116a	90	78
Esanale 19a	80	75
Eptanale 117a	70	60
2-Fenilacetaldeide 118a	70	65
2,5-Eptandione 119a	67	51

10.5 Sintesi e caratterizzazione dei composti 122a - 122j

10.5.1 Procedura generale per la reazione Diels-Alder in liquidi ionici catalizzata da Er(OTf)₃: sintesi dei prodotti 122a - 122j

All'interno di un pallone a 2 colli da 50 ml, munito di ancoretta magnetica e refrigerante, si introduce inizialmente una soluzione del dienofilo (1.2 mmoli) e Er(OTf)₃ (10%, 0.12 mmoli), solubilizzata nel liquido ionico (1 ml), alla quale viene in seguito addizionato lentamente il diene (0.4 mmoli). La miscela di reazione viene posta sotto agitazione a temperatura ambiente e monitorata per TLC. Dopo 2 h, il grezzo viene estratto con Et₂O (3x5 ml) ed il solvente eliminato a pressione ridotta. Il rimanente liquido ionico contenente Er(OTf)₃ è lavato poi con esano (3x3 ml), purificato sotto vuoto e riutilizzato direttamente nelle successive reazioni.

I prodotti di reazione vengono purificati tramite cromatografia flash ed analizzati mediante GC/MS.

10.5.2 Caratterizzazione del composto 122a: Biciclo [2.2.1] ept-5-en-2-carbaldeide

Olio incolore. Resa della reazione: 95%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁷⁷.

10.5.3 Caratterizzazione del composto 122b: Etil biciclo [2.2.1] ept-5-en-2-carbossilato

Olio incolore. Resa della reazione: 81%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁷⁸.

10.5.4 Caratterizzazione del composto 122c: Biciclo [2.2.2] ott-5-en-2-carbaldeide

Olio incolore. Resa della reazione: 96%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura¹⁹³.

10.5.5 Caratterizzazione del composto 122e: 3-Cicloesen-1-carbaldeide

Olio incolore. Resa della reazione: 99%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁷⁹.

10.5.6 Caratterizzazione del composto 122f: Etil-3-cicloesencarbossilato

Olio incolore. Resa della reazione: 99%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁸⁰.

10.5.7 Caratterizzazione del composto 122g: 4-Metil-3-cicloesen-1-carbaldeide

Olio incolore. Resa della reazione: 85%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura¹⁹³.

10.5.8 Caratterizzazione del composto 122h: Etil-4-metil-3-cicloesencarbossilato

Olio giallino. Resa della reazione: 85%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁸¹.

10.5.9 Caratterizzazione del composto 122i: 6-Formil-2-cicloesenilacetato

Olio incolore. Resa della reazione: 97%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura¹⁹³.

10.5.10 Caratterizzazione del composto 122j: Etil-2-acetossi-3-cicloesencarbossilato

Solido bianco. Resa della reazione: 6%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁸².

10.6 Sintesi e caratterizzazione dei nitroni 123a - 123b

10.6.1 Sintesi dell'N-benzil C-fenil nitrone, 123a

Una miscela di una soluzione di NaOH (2N) (1 eq) e di benzaldeide (1.1 eq) è lasciata sotto agitazione per 10 min. A questa soluzione si unisce quella formata da *N*-

metilidrossilammina cloridrata (1 eq) precedentemente disciolta in acqua fredda (5 eq). Il sistema è lasciato in agitazione per 3 h a temperatura ambiente. La reazione è monitorata mediante TLC (CHCl₃/MeOH 9:1).

Gli estratti organici vengono essiccati e concentrati sotto vuoto. L'olio ottenuto è lasciato solidificare a 3 °C, quindi è lavato su imbuto a setto poroso con esano.

Solido bianco. Resa della reazione: 80%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ¹H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁸³.

10.6.2 Sintesi dell'N-metil C-fenil nitrone, 123b

La procedura è identica a quella riportata per la sintesi dell'N-benzil-C-fenil nitrone, con l'utilizzo della *N*-benzilidrossilammina cloridrata al posto della *N*-metilidrossilammina cloridrata.

Solido bianco. Resa della reazione: 75%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ¹H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁸⁴.

10.7 Sintesi e caratterizzazione dei composti 125a - 125b

10.7.1 Procedura generale per la reazione di cicloadizione 1,3-dipolare in liquido ionico chirale catalizzata da Er(OTf)₃: sintesi dei prodotti 125a e 125b

All'interno di un pallone a 2 colli da 50 ml, munito di ancoretta magnetica e refrigerante, si introduce inizialmente l'Er(OTf)₃ (0.2 mmoli) in 1 ml di liquido ionico mhyrim(OTf), ed in seguito il nitrone (1 mmole) a temperatura ambiente. Dopo 30 min. si aggiungono 20 mmol del dipolarofilo e l'andamento della reazione viene monitorato mediante analisi GC/MS. La miscela è quindi diluita in acqua ed estratta con Et₂O.

10.7.2 Caratterizzazione del composto 125a: 2-Benzil-5-butossi-3-fenilisossazolidina

Solido bianco. Resa della reazione: 81%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁸⁵.

10.7.3 Caratterizzazione del composto 125b: 5-Butossi-2-metil-3-fenilisossazolidina

Solido bianco. Resa della reazione: 78%. ^1H NMR (CDCl_3); (exo) δ (ppm): 0.91 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.2$ Hz); 1.33–1.44 (m, 2H); 1.48–1.58 (m, 2H); 2.33–2.43 (m, 1H, H_b); 2.61 (s, 3H, CH_3); 2.84–2.94 (m, 1H, H_c); 3.15 (dd, 1H, $J = 7.37$ Hz, 9.45 Hz); 3.41 (t, 1H, H_d , $J = 8.40$ Hz); 3.66 (dd, 1H, $J = 6.20$ Hz, 9.45 Hz); 5.16 (dd, 1H, H_a , $J = 3.06$ Hz, 6.41 Hz); 7.25–7.50 (m, 5H, Ar);

(endo) δ (ppm): 0.98 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.2$ Hz); 1.39–1.46 (m, 2H); 1.52–1.62 (m, 2H); 2.42–2.52 (m, 1H, H_b); 2.53–2.63 (m, 1H, H_c); 2.80 (s, 3H, CH_3); 3.22 (dd, 1H, $J = 6.55$ Hz, 9.30 Hz); 3.58 (dd, 1H, $J = 6.85$ Hz, 9.30 Hz); 4.00 (dd, 1H, H_d , $J = 6.17$ Hz, 9.84 Hz); 5.20 (d, 1H, H_a , $J = 4.68$ Hz); 7.25–7.45 (m, 5H, Ar);

10.8 Sintesi e caratterizzazione dei composti 122a - 122o

10.8.1 Procedura generale per la reazione Diels-Alder in liquidi ionici catalizzata dal (5S)-(-)-2,2,3-trimetil-5-benzil-4-imidazolidinone monocloridrato: sintesi dei prodotti 122a – 122o

All'interno di un pallone a 2 colli da 50 ml, munito di ancorotta magnetica e refrigerante, si introduce inizialmente una soluzione del dienofilo (1.2 mmoli) e del catalizzatore organico (5S)-(-)-2,2,3-trimetil-5-benzil-4-imidazolidinone monocloridrato (3%, 0.036 mmoli), solubilizzata nel liquido ionico (2 ml), alla quale viene in seguito addizionato lentamente il

diene (0.4 mmoli). La miscela di reazione viene posta sotto agitazione a 0°C e monitorata per TLC. Dopo 20 h, il grezzo viene estratto con Et₂O (3x5 ml) ed il solvente eliminato sotto pressione ridotta. Il rimanente liquido ionico contenente il catalizzatore organico è lavato poi con esano (3x3 ml), purificato sotto vuoto e riutilizzato direttamente nelle successive reazioni.

I prodotti di reazione vengono purificati tramite cromatografia flash ed analizzati mediante GC-FID.

10.8.2 Caratterizzazione del composto 122a: Biciclo [2.2.1] ept-5-en-2-carbaldeide

Olio incolore. Resa della reazione: 88%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ¹H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁷⁷.

10.8.3 Caratterizzazione del composto 122c: Biciclo [2.2.2] ott-5-en-2-carbaldeide

Olio incolore. Resa della reazione: 99%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ¹H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura¹⁹³.

10.8.4 Caratterizzazione del composto 122g: 4-metil-3-Cicloesen-1-carbaldeide

Olio incolore. Resa della reazione: 95%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ¹H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura¹⁹³.

10.8.5 Caratterizzazione del composto 122i: 6-Formil-2-cicloesenilacetato

Olio incolore. Resa della reazione: 87%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ¹H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura¹⁹³.

10.8.6 Caratterizzazione del composto 122l: 3-Metilbicyclo [2.2.1] ept-5-en-2-carbaldeide

Olio incolore. Resa della reazione: 85%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura¹⁹³.

10.8.7 Caratterizzazione del composto 122m: 3-Fenilbicyclo [2.2.1] ept-5-en-2-carbaldeide

Olio incolore. Resa della reazione: 50%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura¹⁹³.

10.8.8 Caratterizzazione del composto 122n: 4,5-Dimetil-3-cicloesen-1-carbaldeide

Olio incolore. Resa della reazione: 85%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura¹⁹³.

10.8.9 Caratterizzazione del composto 122o: Bicyclo [3.2.2] non-8-en-6-carbaldeide

Olio incolore. Resa della reazione: 96%. Il prodotto è stato caratterizzato per analisi ^1H NMR, confrontando i dati spettroscopici con quelli già presenti in letteratura²⁸⁶.

10.9 Procedura generale per la reazione di cicloaddizione 1,3-dipolare in liquido ionico catalizzata dal (5S)-(-)-2,2,3-trimetil-5-benzil-4-imidazolidinone monocloroidrato

La procedura è identica a quella riportata per la reazione di cicloaddizione 1,3-dipolare in liquido ionico catalizzata da $\text{Er}(\text{OTf})_3$: le differenze consistono nell'utilizzo del catalizzatore organico (5S)-(-)-2,2,3-trimetil-5-benzil-4-imidazolidinone monocloroidrato (3%, 0.036 mmoli) al posto del $\text{Er}(\text{OTf})_3$, nella quantità di dipolarofilo utilizzato (1.2 mmoli), nella temperatura (0°C) e nel tempo di reazione, pari a 20 h.

10.10 Procedura generale per la reazione di addizione di Michael in liquido ionico catalizzata dal (5S)-(-)-2,2,3-trimetil-5-benzil-4-imidazolidinone monocloroidrato

All'interno di un pallone a 2 colli da 50 ml, munito di ancoretta magnetica e refrigerante, si introduce inizialmente una soluzione del chetone (1.1 mmoli) e del catalizzatore organico (5S)-(-)-2,2,3-trimetil-5-benzil-4-imidazolidinone monocloroidrato (20%, 0.22 mmoli), solubilizzata nel liquido ionico (2 ml), alla quale viene in seguito addizionata l'aldeide (1.0 mmole). La miscela di reazione viene posta sotto agitazione a temperatura ambiente e monitorata per TLC.

Bibliografia

1. *OECD Environment Health and Safety Publicatiios, Series on Risk Management N°10* (1999), Proceeding of the OECD workshop on sustainable chemistry” Venice,15-17 October **1998**, pp 204-205.
2. a) B. M. Trost. *Science* **1991**, 254, 1471; (b) B. M. Trost. *Angew. Chem. , Int. Ed. Engl* **1995**, 34, 259.
3. a) Leitner, W.; *Appl. Organomet. Chem.* **2000**, 14, 809; (b) Giles, M. R.; Griffiths, R. M. T.; Aguiar-Ricardo, A. I.; Silva, M. M. C. G.; Howdle, S. M. *Macromolecules*, **2001**, 34, 20; (c) Fu, H.; Coelho, L. A. F.; Matthews, M. A. *J. Supercritical Fluids*, **2000**, 18 (2), 141.
4. a) Li, C.-J. *Green Chemical Syntheses and Processes*; (b) Breslow R. *Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*; (c) Anastas, P. T.; Williamson, T. C.; *American Chemical Society: Washinngton, DC, 2000*; Capitolo 6.
5. Kobayashi, S.; Nagayama, M.; Busujima, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 8287.
6. Kobayashi, S.; Hachiya, I. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3560.
7. Wasserscheid P., Welton T. *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, **2003**.
8. a) Seddon, K. R. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1997**, 68, 351–356. b) Seddon, K. R. *Kinet. Catal. Engl. Transl.* **1996**, 37, 693–697.
9. Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem.* **2000**, 39, 3772–3789.
10. Sheldon, R. *Chem. Commun.* **2001**, 2339–2407.
11. Walden, P. *Bull. Acad. Imper. Sci. (St. Petersburg)* **1914**, 405–422.
12. Hurley, F. N.; Wier, T. P. *J. Electrochem. Soc.* **1951**, 98, 207–212.
13. Yoke, J. T.; Weiss, J. F.; Tollin, G. *Inorg. Chem.* **1963**, 2, 1210–1212.
14. Atwood, J. L.; Atwood, J. D. *Inorganic Compounds with Unusual Properties, Advances in Chemistry Series No. 150*, American Chemical Society: Washington DC, **1976**, 112–127.
15. Fry, S. E.; Pienta, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 107, 6399–6400.
16. Boon, J. A.; Levisky, J. A.; Pflug, J. L.; Wilkes, J. S. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 480–483.
17. Wilkes, J. S.; Zaworotko, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 965–967.
18. Evans, D. F.; Yamauchi, A.; Wei, G. J.; Bloomfield, V. A. *J. Phys. Chem.* **1983**, 87, 3537.
19. Lee, C. K.; Huang, H. W.; Lin, I. J. B. *Chem. Commun.* **2000**, 1911.
20. Bonhôte, P.; Dias, A. P.; Papageorgiou, N.; Kalianasundaram, K.; Grätzel, M. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1168.
21. Huddleston, J. G.; Willauer, H. D.; Swatlowksi, R. P.; Visser, A. E.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **1998**, 1765.
22. Lucas, P.; El Medhi, N.; Ho, H. A.; Bélanger, D.; Breau, L. *Synthesis* **2000**, 1253.
23. Fuller, J.; Carlin, R. T.; DeLong, H. C.; Haworth, D. *Chem. Commun.* **1994**, 299.
24. Lancaster, N. L.; Welton, T.; Young, G. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 2267.
25. Cammarata, L.; Kazarian, S.; Salter, P.; Welton, T. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, 3, 5192.

26. Fuller, J.; Carlin, R. T. *Proc. Electrochem. Soc.* **1999**, 98, 227.
27. Swain, C. G.; Ohno, A.; Roe, D. K.; Brown, R.; Maugh, T, II *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2648 – 2649.
28. Schleffler, T. B.; Hussey, C. L.; Seddon, K. R.; Kear, C. M.; Armitage, P. D. *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 2099–2100.
29. Noda, A.; Hayamizu, K.; Watanabe, M. *J. Phys. Chem. B* **2001**, 105, 4603–4610.
30. Holbrey, J. D.; Seddon, K. R. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 13, 2133–2140.
31. Visser, A. E.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **2001**, 2484–2485.
32. Dzyuba, S. V.; Bartsch, R. A. *Chem. Commun.* **2001**, 1466–1467.
33. Chun, S.; Dzyuba, S. V.; Bartsch, R. A. *Anal. Chem.* **2001**, 73, 3737–3741.
34. Ngo, H. L.; LeCompte, K.; Hargens, L.; McEwen, A. B. *Thermochim. Acta* **2000**, 357–358, 97–102.
35. Katritzky, A. R.; Lomaka, A.; Petrukhin, R.; Jain, R.; Karelson, M.; Visser, A. E.; Rogers, R. D. *J. Comp. Info. Comp. Sci.* **2002**, 41, 71–74.
36. Wilkes, J. S.; Levisky, A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. L. *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 1263.
37. Seddon, K. R.; Stark, A.; Torres, M. J. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 2275–2287.
38. Perry, R. L.; Jones, K. M.; Scott, W. D.; Liao, Q.; Hussey, C. L. *J. Chem. Eng. Data* **1995**, 40, 615.
39. Liao, Q.; Hussey, C. L. *J. Chem. Eng. Data* **1996**, 41, 1126.
40. Papageorgiou, N.; Athanassov, Y.; Armand, M.; Bonhôte, P.; Pattersson, H.; Azam, A.; Grätzel, M. *J. Electrochem. Soc.* **1996**, 143, 3099.
41. Moy, R.; Emmenegger, R. P. *Electrochimica Acta* **1992**, 37, 1061.
42. Robinson, J.; Bugle, R. C.; Chum, H. L.; Koran, D.; Osteryoung, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3776.
43. Carmichael, A. J.; Seddon, K. R. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, 13, 591.
44. Muldoon, M. J.; Gordon, C. M.; Dunkin, I. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 433.
45. Aki, S. N. V. K.; Brennecke, J. F.; Samanta, A. *Chem. Commun.* **2001**, 413.
46. Behar, D.; Gonzalez, C.; Neta, P. *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 7607.
47. Davis, Jr. J.H.; Forrester, K. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1621–1622.
48. Blanchard, L. A.; Brennecke, J. F. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, 40, 287–292.
49. Blanchard, L. A.; Hancu, D.; Beckman, E. J.; Brennecke, J. F. *Nature* **1999**, 399, 28–29.
50. Dymek, C. J.; Grossie, D. A.; Fratini, A. V.; Adams, W. W. *J. Mol. Struct.* **1989**, 213, 25–34.
51. Rosini G., Ballini R., *Synthesis*, **1988**, 833.
52. Seebach D., Lehr F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1976**, 15, 505.
53. Luzzio F. A., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 915.
54. Perlmutter P., *Conjugate addition reactions in organic synthesis*; Pergamon: Oxford, **1992**.
55. Ono N., Miyake H., Tamura R., Kaji A., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 1705.
56. Ballini R., Bosica G., *Tetrahedron*, **1995**, 51, 4213.
57. Noland W. E., *Chem. Rev.*, **1955**, 55, 137.
58. Nef J. U., *Liebigs Ann. Chem.*, **1894**, 280, 264.
59. Barrett A. G. M., Graboski G. G., *Chem. Rev.*, **1986**, 86, 751.

60. Kabalka G. W., Varma R. S., *Org. Prep. Proc. Int.*, **1987**, 19, 283.
61. Steliou K., Poupart M.A., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4971.
62. Savilles-Stones E. A., Lindell S. D., *Synlett*, **1991**, 591.
63. Adam W., Makosza M., Saha-Möller C. R., Zhao C.G., *Synlett*, **1998**, 1335.
64. Narayana C., Reddy N. K., Kabalka G. W., *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 2587.
65. Nikalje M. D., Sayyed I., Dewkar G. K., Sudalai A., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 959.
66. Sandefur L.O., Catalyst for oxidative Nef reaction using basic Hydrogen Peroxide, WO 98/55437, **1988**.
67. McMurry J. E., Melton J., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 4367.
68. Matt C., Wagner A., Moiskowski C., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 234.
69. Das N. B., Sarma J. C., Sharma R. P., Bordoloi M., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 869.
70. Hwu J. R., Gilbert B. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 5917.
71. Horng D. N., Chen K. L., Hwu J. R., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 1631.
72. Ballini R., Petrini M., *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 4449.
73. Foresti E., Palmieri G., Petrini M., Profeta R., *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 4275.
74. Crossley M. J., Fung Y. M., Kyriacopoulos E., Potter J. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1123.
75. Jubert C., Knochel P., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5431.
76. Menicagli R., Samaritani S., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 1425.
77. Ballini R., Bosica G., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 16131.
78. Rosini G., Ballini R., Petrini M., Marotta E., Righi P., *Org. Prep. Proc. Int.*, **1990**, 22, 707.
79. Ballini R., Bosica G., Gigli F., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 7573.
80. Ballini R., Petrini M., Polzonetti V., *Synthesis*, **1992**, 355.
81. Ghosh A. K., Fidanze S., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 2405.
82. Hauser F. M., Sengupta D., Corlett S. A., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 1967.
83. Katoh T., Nishide K., Node M., Ogura H., *Heterocycles*, **1999**, 50, 833.
84. Ballini R., Petrini M., Rosini G., *Tetrahedron*, **1990**, 46, 7531.
85. Taylor E. C., Liu B., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4023.
86. Taylor E. C., Liu B., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4027.
87. Fringuelli F. and Taticchi A. *Dienes in the Diels-Alder Reaction*, Wiley, New York, **1990**.
88. Baley W. F., Wachter-Jurcsak N. M., Pineau M. R., Ovaska T. V., Warren R. R. and Lewis C. E. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8216.
89. Roush W. R. and Sciotti R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7411.
90. Diels O. and Alder K. *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.
91. Sauer J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 16.
92. Fringuelli F., Minuti L., Pizzo F. and Taticchi A. *Acta Chem. Scand.* **1993**, 47, 255.
93. Bodwell G. J. and Pi Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 309.
94. Konovalov A. I. and Solomonov B. N. *Dokl. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1973**, 211, 1115.
95. Dewar M. J. S., Olivella S. and Stewart J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5771.

96. Angell E. C., Fringuelli F., Pizzo F., Porter B., Taticchi A. and Wenkert E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2642.
97. a) Fukui K. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57; b) Bach R. D., McDouall J. J. and Schlegel H. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2931; c) Loncharich R. J., Brown F. K. and Houk K. N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1129.
98. Houk K. N., Lin Y. T. and Brown F. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 554.
99. Gorman D. B. and Gassman P. G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 977.
100. Sanghi R., Vankar P. S. and Vamkar Y. D. *J. Indian Chem. Soc.* **1998**, *75*, 709.
101. Gassman P. G. and Gorman D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8623, 8624.
102. a) Lee R. A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3333; b) Kraus A. and Sugimoto H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3929; c) White K. B. and Reusch W. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2439.
103. Koerner M. and Rickborn B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6.
104. Mills S. G. and Beak P. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1216.
105. Riant O. and Kagan H. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7403.
106. Jones P., Li W. S., Pattenden G. and Thomson N. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *52*, 9069.
107. Bellville D. J., Wirth D. D. and Bauld N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 718.
108. Bauld N. L., Aplin J. T., Yueh W. and Loinaz A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11381.
109. Bauld N. L., Aplin J. T., Yueh W., Loving A. and Endo S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 2733.
110. Inukai T. and Kojima T. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 924.
111. Angell E. C., Fringuelli F., Minuti L., Pizzo F., Taticchi A. and Wenkert E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5177.
112. Trost M. B., Vladuchick W. C. and Bridges A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3554.
113. Kahn S. D., Pau C. F., Overman L. E. and Hehre W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7381.
114. Houk K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092.
115. Ginsburg D. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2095.
116. Fleming I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, New York, **1976**.
117. Woodward R. B. and Baer H. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 645.
118. Herndon W. C. and Hall L. H. *Tetrahedron* **1967**, *27*, 3095.
119. Houk K. N. and Strozier R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4094.
120. Ichihara A. *Synthesis* **1987**, 207.
121. Bunnage M. E. and Nicolaou K. C. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 187.
122. Papias O. and Grimme W. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2799.
123. Rajan Babu T. V., Eaton D. F. and Fukunaga T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 652.
124. Gosselin P., Bonfand E., Hayes P., Retoux R. and Maignan C., *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 781.
125. Ullman E. F. *Chem. Ind. (London)* **1958**, 1173.
126. Blomquist A. T. and Meinwald Y. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 667.
127. a) Rigby J. H. and Ateeq H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *12*, 6442, b) Gugelchuk M. M. and Wisner

- J. Organometallics* **1995**, *14*, 1834; c) Lautens M., Edwards L. G., Tam W. and Lough A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10276.
128. Takaya H., Yamakawa M. and Noyori R. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1982**, *55*, 852.
129. Lombardo M. and Trombini C. *Seminars in Organic Synthesis. 23rd Summer School "A. Corbella"*, Italian Soc. Chem., Rome, **1998**, 7.
130. Paquette L., Wyvrat M., Berk H. and Moerck R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5845.
131. Denmark S. E. and Thorarensen A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137.
132. Krauss G. A. and Tashner M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1974.
133. Swarbrick T., Marko I. and Kennard L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2549.
134. Danishefsky S., Schuda P. F., Kitahara T. and Etheredge S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6066.
135. Isaacs N. *Physical Organic Chemistry*, 2nd edn, Longman, Harlow, **1995**.
136. Woodward R. B. and Hoffmann R. *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie, Weinheim, **1970**.
137. Goodman J. L., Peters K. S., Misawa H. and Caldwell R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6803.
138. Mintas M., Schuster D. I. and Williard P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2305.
139. Gardner M. *The New Ambidextrous Universe*, 3rd Rev. Ed., Freeman W. H. & Co., New York, **1990**.
140. a) Morrison J. D., ed., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, New York, **1985**; b) Bosnich B., *Asymmetric Catalysis*, Martinus Nijhoff, Dordrecht, **1986**; c) Nogradi M. *Stereoselective Synthesis*, Verlag Chemie, Weinheim, **1987**.
141. a) Kagan H. B., "Asymmetric Synthesis Using Organometallic Catalysts" in Wilkinson G., Stone F. G. and Abel E. W., eds., *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8, Chap. 53, Pergamon Press, Oxford, **1982**; b) Brunner H., *Top. Stereochem.*, **1988**, *18*, 129; c) Brunner H., *Synthesis*, **1988**, 645.
142. Collman J. P., Hegedus L. S., Norton J. R. and Finke R. G., *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, California, **1987**.
143. Seebach D., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 1624.
144. Gold V., Loening K. L., McNaught A. D. and Sehmi P., *Compendium of Chemical Terminology: IUPAC Recommendations*, Blackwell Scientific, Oxford, **1987**.
145. Halpern J., Asymmetric Catalytic Hydrogenation: Mechanism and Origin of Enantioselection, in Morrison J. D., ed., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Chap. 2, Academic Press, New York, **1985**.
146. Oppolzer W. *Intermolecular Diels-Alder Reactions*. In: Trost BM, Fleming I (eds) *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon Press, Oxford, vol 5 chap 4.1, **1991**.
147. Oppolzer, W. *Angew Chem Int Ed Eng* **1984**, *23*:876.
148. Dias L. C. *J Braz Chem Soc* **1997**, *8*:289.
149. Yates P., Eaton P. *J Am Chem Soc* **1960**, *82*:4436.
150. Inukai T., Kojima T. *J Org Chem* **1967**, *32*:872.
151. Garcia JJ, Martinez-Merino V, Mayoral JA, Salvatella L *J Am Chem Soc* **1998**, *120*:2415.
152. Inukai T, Kojima T *J Org Chem* **1966**, *31*:2032.

153. Eisenstein O, Lefour J-M, Ahn NT *J Chem Soc Chem Commun* **1971**, 969.
154. Alder K, Stein G *Angew Chem* **1937**, 50:510.
155. Birney DM, Houk KN *J Am Chem Soc* **1990**, 112:4127.
156. Garcia JI, Mayoral JA, Salvatella L *Tetrahedron* **1997**, 53:6057.
157. Singleton DA *J Am Chem Soc* **1992**, 114:6563.
158. Martin JG, Hill RK *Chem Rev* **1961**, 61:537.
159. Gleiter R, Böhm MC *Pure Appl Chem* **1983**, 55:237.
160. Sauer J, Sustmann R *Angew Chem Int Ed Eng* **1980**, 19:779.
161. Gladysz JA, Boone BJ *Angew Chem Int Ed Eng* **1997**, 36:550.
162. Fernández JM, Emerson K, Larsen RD, Gladysz JA *J Am Chem Soc* **1986**, 108:8268.
163. Shambayati S, Crowe WE, Schreiber SL *Angew Chem Int Ed Eng* **1990**, 29:256.
164. Reetz MT, Hüllmann M, Massa W, Berger S, Rademacher P, Heymanns P *J Am Chem Soc* **1986**, 108:2406.
165. Corey EJ, Loh T-P, Sarshar S, Azimioara M *Tetrahedron Lett* **1992**, 33:6945.
166. Denmark SE, Almstead NG *J Am Chem Soc* **1993**, 115:3133.
167. Goodman JM *Tetrahedron Lett* **1992**, 33:7219.
168. Corey EJ, Rohde JJ, Fischer A, Azimioara MD *Tetrahedron Lett* **1997**, 38:33.
169. Corey EJ, Rohde JJ *Tetrahedron Lett* **1997**, 38:37.
170. Gung BW, Wolf MA *J Org Chem* **1992**, 57:1370.
171. Loncharich RJ, Schwartz TR, Houk KN *J Am Chem Soc* **1987**, 109:14.
172. Lewis FD, Oxman JD, Huffman JC *J Am Chem Soc* **1984**, 106:466.
173. Brun L *Acta Crystallogr* **1966**, 20:739.
174. Ishihara K, Gao Q, Yamamoto H *J Am Chem Soc* **1993**, 115:10412.
175. R.C. Cooks and P.S. H. Wong, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, 26, 28.
176. Castell, P.; Galia, M.; Serra, J. M.; Ramis, X. *Polymer*, **2000**, 41, 8465.
177. Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Nardi, M.; Procopio, A.; Tagarelli, A. *Synthesis*. **2004**, 4, 496.
178. Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Procopio, A.; Russo, B.; Sindona G., *Adv., Synth. Catal.* **2004**, 346, 1465.
179. Namjesnik-Dejanovic, K.; Cabaniss, S. E., *Environ. Sci. Technol*, **2004**, 38, 1108.
180. Bortolini, O.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Russo, B.; Sindona G.; Tocci A., *Tetrahedron Lett* **2007**, 48, 7125.
181. Tufariello J. J., *1,3-Dipolar cycloaddition chemistry*; Padwa, A., Ed, Wiley, New York, **1984**.
182. MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455, 304.
183. Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis: Da Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
184. List, B. *Chem. Review* 107, 12, 5413.
185. a) Shriver, J.; Abrahamson, E. W.; Mateescu, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2407. b) Santarsiero, B. D.; James, M. N. G.; Mahendran, M.; Childs, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112,

9416. c) Elia, G. R.; Childs, R. F.; Britten, J. F.; Yang, D. S. C.; Santarsiero, B. D. *Can. J. Chem.* **1996**, 74, 591. d) Buda, F.; Giannozzi, P.; Mauri, F. *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104, 9048.
186. Tietze, L. F.; Beifuss, U. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, U.K., **1991**; Vol. 2, p 341.
187. Pollak, E. *Beitr. Chem. Physiol. Pathol.* ("Hofmeisters Beiträge") **1907**, 10, 232.
188. a) Pedersen, K. J. *J. Phys. Chem.* **1934**, 38, 559. b) Pedersen, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 595.
189. Langenbeck, W.; Sauerbier, R. *Chem. Ber.* **1937**, 70, 1540.
190. Baum, J. S.; Viehe, H. G. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 183.
191. Woodward et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3210.
192. Yamaguchi, M.; Yokota, N.; Minami, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1088.
193. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
194. Naef, R.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 135.
195. Lelias G., MacMillan D. W. C. *Aldrichimica Acta*, **2006**, 39, 79.
196. Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 794.
197. Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4212.
198. Erkkilä, A.; Pihko, P. M.; Clarke, M.-R. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 802.
199. Sakakura, A et al. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2229.
200. Sakakura, A.; Suzuki, K.; Ishihara, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2457.
201. Ishihara, K.; Nakano, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10504.
202. Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 4193.
203. Martin, N. J. A.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13368.
204. Gordillo, R.; Carter, J.; Houk, K. N. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1175.
205. W.S. Jen, J.J.M. Wiener, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874.
206. N.A. Paras, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4370.
207. J.F. Austin, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1172.
208. Zora, M. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2002**, 619, 121.
209. R.M. Wilson, W.S. Jen, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11616.
210. A.B. Northrup, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2458.
211. S.P. Brown, N.C. Goodwin, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1192.
212. N.A. Paras, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7894.
213. S.G. Ouellet, J.B. Tuttle, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 32.
214. Y. Huang, A.M. Walji, C.H. Larsen, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15051.
215. J.F. Austin, S.-G. Kim, C.J. Sinz, W.-J. Xiao, D.W.C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5482.
216. Noyori R., Aoki M., Sato K., Green oxidation with aqueous hydrogen peroxide, *Chem. Comm.*, **2003**, 1977-1986.
217. McKillop A., Sanderson W.R., Sodium perborate and sodium percarbonate: further applications in organic synthesis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 471 – 476.

218. Muzart J., Sodium Perborate and Sodium Percarbonate in Organic Synthesis, *Synthesis*, **1995**, 1325 – 1347.
219. Narayana C., Reddy N.K., Kabalka G.W., Sodium Percarbonate: a mild reagent for conversion of tosylhydrazones and nitroalkanes to carbonyl compounds, *Syn. Comm.*, **1992**, 22, 2587 – 2592.
220. D.C. Rideout, R.J. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7816.
221. M.J. Diego-Castro, H.C. Hailes, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 2211.
222. S.T. Handy, P.A. Grieco, C. Mineur, L. Ghosez, *Synlett.* **1995** 565.
223. D.A. Jaeger, C.E. Tucker, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 30 1785.
224. K. Furuta, Y. Miwa, K. Iwanaga, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110 6254.
225. S. Kobayashi, I. Hachiya, T. Takahori, M. Araki, H. Ishitani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6815.
226. S. Kobayashi, I. Hachiya, M. Araki, H. Ishitani, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3755.
227. S. Kobayashi, *Synlett.* **1994**, 689.
228. S. Kobayashi, T. Tsuchiya, I. Komoto, J. Matsuo, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 392.
229. S. Fukuzawa, K. Metoki, S. Esumi, *Tetrahedron* **2003**, 59, 10445.
230. R.M.A. Pinto, J.A.R. Salvador, C. Le Roux, *Catal. Commun.* **2008**, 9, 465.
231. C.E. Song, W.H. Shim, E.J. Roh, S.g. Lee, J.H. Choi, *Chem. Commun.* **2001**, 1122.
232. D. Sarma, A. Kumar, *Appl. Catal. A: Gen.* **2008**, 335, 1.
233. A. Vidis, E. Kusters, G. Sedelmeier, P.J. Dyson, *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, 21, 264.
234. G. Silvero, M.J. Arevalo, J.L. Bravo, M. Avalos, J.L. Jimenez, I Lopez, *Tetrahedron* **2005**, 6, 7105.
235. T. Welton, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071.
236. H. Weingrtner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 654.
237. M. Hornyak, L. Kovacs, P. Forgò, N.M. Howarth, *Nucleos. Nucleot.* **2006**, 25, 867.
238. P. Padar, A. Bokros, G. Paragi, P. Forgò, Z. Kele, N.M. Howarth, L. Kovacs, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8669.
239. D. Conti, M. Rodriguez, A. Segá, M. Taddei, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5327.
240. M. Rodriguez, A. Segá, M. Taddei, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4029.
241. J. Fraga-Dubreuil, J.P. Bazureau, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7351.
242. A. Aggaewal, N.L. Lancaster, A.R. Sethi, T. Welton, *Green Chem.* **2002**, 4, 517.
243. H. Zhao, S.V. Malhotra, *Aldrichim. Acta.* **2002**, 35, 75.
244. O. Bortolini, A. De Nino, A. Garofalo, L. Maiuolo, B. Russo, *Synth. Commun.*, **2010**, 40, 1-5.
245. D. Yin, C. Li, B. Li, L. Tao, D. Yin, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 137.
246. D.A. Jaeger, C.E. Tucker, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1785.
247. A. Aggarwal, N.L. Lancaster, A.R. Sethi, T. Welton, *Green Chem.* **2002**, 4, 517 and references.
248. Y. Xiao, S.V. Malhotra, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8339.
249. P. Ludley, N. Karodia, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2011.
250. K. Binnemans, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2592.
251. A. Kumar, S.S. Pawar, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1419.
252. G. Bartoli, A. De Nino, R. Dalpozzo, L. Maiuolo, M. Nardi, A. Procopio, A. Tagarelli, *Lett. Org. Chem* **2005**, 2, 51.

253. A. Procopio, R. Dalpozzo, A. De Nino, M. Nardi, G. Sindona, A. Tagarelli, *Synlett* **2004**, 2633.
254. R. Dalpozzo, A. De Nino, L. Maiuolo, A. Procopio, G. Sindona, G. Bartoli, *J. Org. Chem.* **2002**, 67.
255. G. Bartoli, G. Cupone, R. Dalpozzo, A. De Nino, L. Maiuolo, A. Procopio, A. Tagarelli, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5945.
256. G. Bartoli, R. Dalpozzo, A. De Nino, L. Maiuolo, M. Nardi, A. Procopio, A. Tagarelli, *Green Chem.*, **2004**, 6, 191.
257. R. Dalpozzo, A. De Nino, L. Maiuolo, A. Procopio, M. Nardi, G. Bartoli, R. Romeo, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 5621.
258. W. Bao, Z. Wang, Y. Li, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 591.
259. K. Endo, T. Koike, T. Sawaki, ? Hayashida, H. Masuda, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4117.
260. W. Liu, F. You, C.J. Mocella, W.D. Harman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1426.
261. A.P. Abbott, G. Capper, D.L. Davies, R.K. Rasheed, V. Tambyrajah, *Green Chem.* **2002**, 4, 24.
262. M.J. Earle, P.B. McCormac, K.R. Seddon, *Green Chem.* **1999**, 1, 23.
263. W.G. Dauben, H.O. Krabbenhoft, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 282.
264. Semi-empirical CNDO calculations using HyperChem version 8.0, D. W. Bearden, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1993**, 33, 525.
265. F. Cozzi et al., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 119.
266. P. M. P ihko et al., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 941.
267. B. Moon Kim, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 49.
268. O.Bortolini, A. De Nino, A. Garofalo, L. Maiuolo, A. Procopio, B. Russo, *Applied Catalysis A: General*, **2010**, 372, 124-129.
269. G. S. Owens, M. M. Abu Omar, *J. Mol. Cat. A: Chemical*; **2002**, 187, 215-225.
270. Meyer et al.; *Journal of the American Chemical Society*; **1953**, 75; 4567,4570.
271. Gottschalk, P.; Neckers, D. C.; *Journal of Organic Chemistry*; English; **1985**, 50; 19; 3498 – 3502.
272. Sacchi, R.; Patumi, M.; Fontanazza, G.; Barone, P.; Fiordiponti, P.; et al.; *Journal of the American Oil Chemists' Society*; English; **1996**, 73; 6; 747 – 758.
273. Pittman, C. U.; Wilemon, Gary M.; *Journal of Organic Chemistry*; English; **1981**, 46; 9; 1901.
274. Gupton, John T.; Polk, Dale E.; *Synthetic Communications*; English; **1981**, 11; 7; 571.
275. Chikashita, H.; Morita, Y.; Itoh; *Synthetic Communications*; English; **1987**, 17; 6; 677.
276. Ahlbrecht, Hubertus; Kompter, Hans-Michael; *Synthesis*; German; **1983**, 8; 645.
277. Kampmeier, J. A.; Harris, S. H.; Wedegaertner, D. K.; *Journal of Organic Chemistry*; **1980**, 45; 2;315.
278. Wu, F.; Xiao, F.; Yang, X.; Shen, Y.; Pan, T.; *Tetrahedron*; English; **2006**, 62; 43; 10091.
279. Buechi,G.; Powell,J.E.; *Journal of the American Chemical Society*; English; **1970**, 92;; 3126.
280. Suto, M. J.; Stier, M. A.; Werbel, L. M.; Arundel-Suto, C. M.; Leopold, W. R.; et al.; *Journal of Medicinal Chemistry*; English; **1991**, 34; 8;; 2484.
281. Fringuelli, F.; Girotti, R.; Pizzo, F.; Vaccaro, L.; *Organic Letters*; English; **2006**, 8; 12; 2487.
282. Holtz,H.D.; Stock,L.M.; *Journal of the American Chemical Society*; English; **1964**, 86; 5183.

Bibliografia

283. Murahashi, S. I. ; Mitsui, H. ; Shiota, T. ; Tsuda T. ; Watanabe, S. ; *J. Org. Chem.* ; **1990**, 55, 1736.
284. Chan, K. S. ; Yeung, M. L. ; Chan, W. K. ; Wang, R. J. ; Mak, T. C. W.; *J. Org. Chem.* ; 1995, 60, 1741.
285. Shimizu, T.; Ishizaki, M.; Nitada, N. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 908–921.
286. Mil'vitskaya, E.M.; Plate, A.F.; *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*; English; **1962**, 32; 2531.