

UNIVERSITA' DELLA CALABRIA



FACOLTA' DI SCIENZE MATEMATICHE, FISICHE E NATURALI

DOTTORATO DI RICERCA IN CHIMICA

XXI CICLO (CHIM-06)

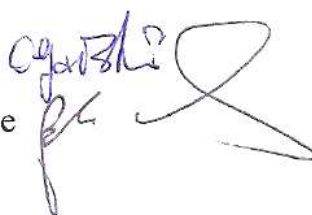
**Eco-friendly functionalization of
carbon-carbon double bonds through
epoxidation and cycloaddition reactions**

Amedeo Tocci



Supervisore: Prof. Olga Bortolini

Coordinatore: Prof. Bartolo Gabriele



Indice

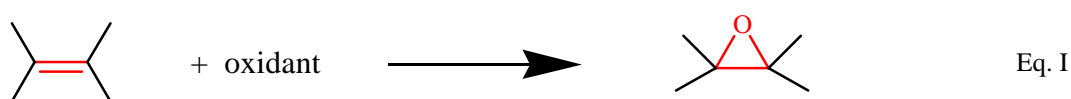
Presentazione	1
1. Ossifunionalizzazione: aspetti generali	3
1.1 Introduzione.....	3
1.2 Perossido di Idrogeno (H ₂ O ₂).....	4
1.3 Perborato di sodio (NaBO ₃ ·nH ₂ O).....	6
2. Epossidazione di olefine elettron-povere: aspetti generali	9
2.1 Introduzione.....	9
2.2 Varianti all'epossidazione di Weitz-Scheffer.....	11
2.3 Protocolli alternativi all'epossidazione di Weitz-Scheffer.....	18
3. Scissione ossidativa di alcheni	23
3.1 Introduzione.....	23
3.2 Elaborazione intermedia delle olefine seguita da scissione.....	23
3.3 Scissioni ossidative dirette.....	38
4. Reazioni di cicloadizione 1,3-dipolare di nitroni con olefine	41
4.1 Aspetti teorici.....	41
4.1.1 Meccanismo e reattività.....	41
4.1.2 Regiochimica.....	47
4.1.3 Stereochimica.....	50
4.2 Applicazioni sintetiche.....	57
4.2.1 Nuovi dipolarofili.....	58
4.2.2 Azaeterocicli.....	61
4.2.3 Amminoacidi.....	65
4.2.4 Sintesi enantioselettive.....	68
5. Liquidi Ionici	73
5.1 Aspetti generali.....	73

5.2 Sintesi dei liquidi ionici.....	76
5.3 Proprietà fisiche e chimiche dei Liquidi Ionici.....	82
5.3.1 Punto di fusione.....	82
5.3.2 Densità.....	84
5.3.3 Viscosità.....	86
5.3.4 Potere di solvatazione e caratteristiche di solubilità.....	88
5.4 Liquidi Ionici come solventi per reazioni.....	90
5.5 Green Chemistry.....	92
5.6 Liquidi Ionici come “solventi <i>green</i> ”.....	94
6. Ossifunzionalizzazione di olefine elettrone-povere in liquidi ionici: risultati e discussione.....	97
7. Scissione ossidativa di nitroalcheni con H₂O₂ in liquido ionico: risultati e discussioni.....	103
8. Cicloadizione 1,3-dipolare di nitroni in liquido ionico catalizzata da Er(III): risultati e discussione.....	109
9. Parte sperimentale.....	117
9.1 Sintesi del bromuro di 1-butil-3-metilimidazolio, [bmim][Br], con 1-metilimidazolo e 1-bromobutano in assenza di solvente.....	117
9.2 Sintesi del trifluorometansolfonato di 1-butil-3-metilimidazolio, [bmim][CF ₃ SO ₃], con bromuro di 1-butil-3-metilimidazolio, [bmim][Br], e potassio trifluorometansolfonato, (KCF ₃ SO ₃), in diclorometano.....	119
9.3 Sintesi diretta del trifluorometansolfonato di 1-butil-3- metilimidazolio, [bmim][CF ₃ SO ₃], con N-(n-Butil)imidazolo e Metil trifluorometansolfonato, (CF ₃ SO ₂ OCH ₃), in assenza di solvente.....	120

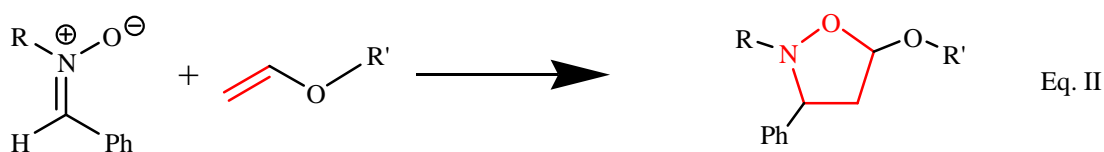
9.4 Sintesi dell'esafluorofosfato di 1-butil-3-metilimidazolio, [bmim][PF ₆], con bromuro di 1-butil-3-metilimidazolio, [bmim][Br], e potassio esafluorofosfato, KPF ₆ , in acqua.....	121
9.5 Protocollo generale per le reazioni di epossidazione di olefine elettron-povere in [bmim][OTf] con H ₂ O ₂ /OH ⁻ : sintesi dei prodotti 6.1-6.8	122
9.6 Protocollo generale per le reazioni di scissione ossidativa di nitroalcheni in [bmim][OTf] con H ₂ O ₂ /OH ⁻ : sintesi dei prodotti 7.1-7.3, 7.6-7.9	123
9.7 Sintesi dell'1-Fenil-2-nitro-1-butene, 7.4 , e dell'1-Fenil-2-nitro-1- eptene, 7.5	123
9.8 Sintesi dell'1-Fenil-2-nitro-etano epossido (nitrostirene epossido), 7.10	123
9.9 Sintesi del 5-Nitro-2-eptanone, 7.19	123
9.10 Protocollo generale per la reazione di Nef in [bmim][OTf] con H ₂ O ₂ /OH ⁻ : sintesi dei prodotti 7.9, 7.20-7.23	124
9.11 Protocollo generale per la reazione di Nef in [bmim][OTf] con NaBO ₃ ·H ₂ O/OH ⁻ : sintesi dei prodotti 7.9, 7.20-7.23	124
9.12 Sintesi dell'N-benzil C-fenil nitrone, 8.1 e dell'N-metil C-fenil nitrone, 8.2	124
9.13 Protocollo generale per le reazioni di cicloadizione 1,3-dipolare in liquido ionico catalizzata da Er(III): sintesi dei prodotti 8.3, 8.5-8.16	125
9.14 Caratterizzazione dei prodotti di reazione.....	126

Abstract

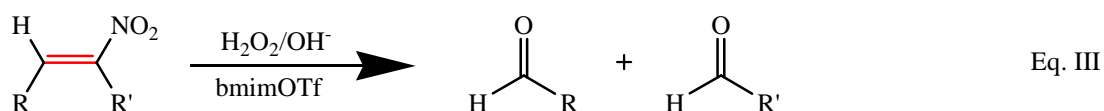
Alkenes are very useful and versatile reagents or intermediates in many transformations in organic synthesis.¹ Several elaborations of current use often require the addition of heteroatoms to the carbon-carbon double bond in order to obtain its activation. Among them, oxidation and cycloaddition reactions represent a frequent choice of both academia and industry. The formation of a three-membered cycle, called oxirane, is obtained when the reaction is the epoxidation, equation I,



a five-membered ring, called isoxazolidine, is obtained from a nitron and an alkene when the reaction is a dipolar cycloaddition, equation II.



In the former case we were interested in the oxidation of a particular class of C-C double bonds like that of electron-poor alkenes using inexpensive and environmentally friendly oxidants such as hydrogen peroxide, probably the best terminal oxidant after oxygen.² This reaction, performed in presence of a base as oxidant activator (reaction known as Weitz-Scheffer epoxidation³), in non-conventional solvents i.e. ionic liquids, revealed a great effectiveness on deactivated alkenes such as α,β -unsaturated ketones. The extension of the same epoxidation protocol to electron-deficient olefins bearing nitro substituents evidenced, however, a different reactivity with respect to that expected. A more in-depth study of these results allowed us to identify in the oxidative cleavage of the carbon-carbon bond, and not in the epoxidation, the real course of this reaction, equation III.



To note that one of the two carbonyl functions obtained from the oxidative cleavage comes from the nitro group elaboration, transformation known as Nef reaction. This latter aspect, even if not directly connected to the principal objectives of this work, has been elucidated in detail as well.

As far as the carbon-carbon double bonds activation reaction via cycloaddition is concerned our interest was directed to 1,3-dipolar cycloadditions which represent the favourite method to obtain five-membered heterocycles, important frameworks of various natural products.⁴ In particular, we concentrated on 1,3-dipolar cycloadditions of nitrones with alkenes which afforded isoxazolidines, interesting intermediates for the synthesis of β -amino alcohols and alkaloids,^{5,6} or, more recently, of cyclic and bicyclic 4'aza analogues of 2',3'-dideoxynucleosides,⁷ the isoxazolidinyl nucleosides active against HIV 'in vitro' tests.^{8,9}

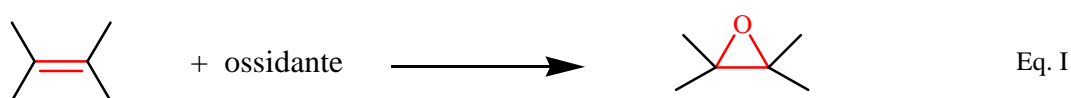
For both reaction typologies i.e. oxidation and cycloaddition, a specific attention was devoted to the use of inexpensive reactants and environmentally-friendly working conditions which allowed the quantitative recovery of the product and the solvent recycling. This was obtained by substituting the common volatile organic solvents (VOCs), often toxic and hazardous, but widely applied in organic synthesis, with the ionic liquids. These molecules were prepared in our laboratories and subsequently used as solvents. In addition, the use of ionic liquids allowed the recycling and the re-use of both the solvent and the catalyst represented by a Lewis acid, $\text{Er}(\text{OTf})_3$.

Finally, attention was paid to the recover of several reaction products, carried out by efficient and quantitative extraction with supercritical CO_2 .

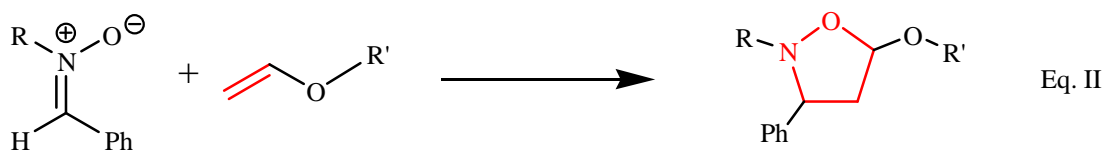
Every aspect aforementioned will be analyzed and discussed in detail in the following sections.

Presentazione

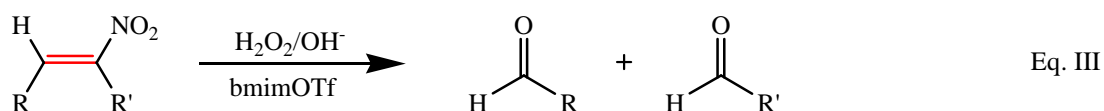
Gli alcheni sono reagenti o intermedi molto utili e versatili per svariate trasformazioni in sintesi organica.¹ Le diverse elaborazioni di uso corrente spesso prevedono l'aggiunta di eteroatomi al doppio legame carbonio-carbonio al fine di ottenerne la sua attivazione. Tra queste, le reazioni di ossidazione e cicloaddizione rappresentano una scelta frequente, attuata sia su scala industriale, che di laboratorio. Si ha la formazione di un ciclo, a tre termini chiamato ossirano, quando la reazione in oggetto è l'eossidazione, equazione I,



a cinque termini, chiamato isossazolidina, quando la reazione è una addizione dipolare tra un nitrone e un alchene, equazione II.



Nello specifico, nel primo caso ci siamo occupati dell'ossidazione di una particolare categoria di doppi legami C-C come quella degli alcheni elettron-poveri utilizzando ossidanti a basso costo e rispettosi per l'ambiente come l'acqua ossigenata, probabilmente il miglior ossidante terminale dopo l'ossigeno.² Questa reazione, condotta in presenza di una base, come attivatore dell'ossidante (reazione nota come eossidazione di Weitz-Scheffer³), in solventi non tradizionali come i liquidi ionici, ha dimostrato una notevole efficacia su alcheni disattivati come chetoni α - β insaturi, mentre ha mostrato una reattività diversa da quella attesa se condotta su alcheni disattivati recanti un gruppo nitro. Uno studio più approfondito di tali risultati ci ha consentito di individuare nella scissione ossidativa del legame carbonio-carbonio, e non nell'eossidazione, il reale andamento di questa reazione, equazione III.



Da notare come una delle due funzioni carboniliche che si formano dalla scissione ossidativa derivi da elaborazione del nitrogruppo, trasformazione nota come reazione di Nef. Quest'ultimo aspetto, anche se non direttamente collegato con i principali obiettivi della tesi, è stato elucidato nel dettaglio.

Per quel che riguarda la reazione di attivazione di doppi legami carbonio-carbonio via cicloaddizione il nostro interesse si è concentrato su cicloaddizioni 1,3-dipolari che rappresentano il metodo migliore per l'ottenimento di eterocicli a cinque termini, importanti strutture contenute in vari prodotti naturali.⁴ In particolare, ci siamo orientati alla sintesi di isossazolidine, interessanti intermedi per la sintesi di β -ammino alcoli e alcaloidi^{5,6} o, più recentemente, di 4'-aza analoghi di 2',3'-dideossinucleosidi ciclici e biciclici,⁷ gli isossazolidinil nucleosidi attivi nei test "in vitro" contro l'HIV.^{8,9}

Per entrambe le tipologie di reazione, i.e. ossidazione e cicloaddizione, una attenzione particolare è stata dedicata all'uso di reagenti economici e condizioni di lavoro rispettose dell'ambiente che prevedessero il recupero quantitativo del prodotto ed il riciclo del solvente. Ciò è stato realizzato sostituendo i comuni solventi organici volatili (VOCs), spesso tossici e pericolosi ma ampiamente utilizzati in sintesi organica, con i liquidi ionici. Tali molecole sono state da noi sintetizzate e successivamente utilizzate come solventi. Inoltre l'uso dei liquidi ionici ha permesso il riciclo e il riutilizzo non solo del solvente, ma anche del catalizzatore, che nel caso delle reazioni di cicloaddizione è rappresentato da un acido di Lewis.

Infine, un altro aspetto di grande importanza riguarda il recupero di alcuni prodotti di reazione effettuato efficacemente e quantitativamente utilizzando la CO₂ supercritica.

I singoli aspetti succitati saranno analizzati dettagliatamente nelle sezioni successive.

1. Ossifunzionalizzazione: aspetti generali

1.1 Introduzione

L'ossi-funzionalizzazione di substrati organici rappresenta un'area di ricerca piuttosto interessante per la conversione di sostanze grezze derivate dal petrolio in prodotti chimici a stato di ossidazione più alto; essa richiede un opportuno adattamento di diverse variabili come substrato, natura dell'ossidante e condizioni sperimentali col fine ultimo di ottenere alta selettività e produttività nelle condizioni sperimentali più blande possibili.¹⁰

Le reazioni di ossidazione comprendono trasformazioni che rimuovono idrogeno dalla molecola (per esempio alcol in aldeide), o che inseriscono un ossigeno in un legame C-C (Baeyer-Villiger, epossidazione) o in uno C-H (aldeide in acido).¹¹

Nonostante siano stati fatti molti progressi nello sviluppo di ossidanti a più basso impatto ambientale (Ru/^tBuO₂H, TEMPO/NaOCl, ossidazioni aerobiche Pd-catalizzate), e l'uso stechiometrico di metalli ad alta valenza (Mn, Os, Cr) sia stato virtualmente eliminato nei processi farmaceutici, diversi limiti presenti negli attuali metodi necessitano di essere rivisti se non del tutto eliminati mediante l'applicazione di tecnologie più eco-compatibili. Primo, una gran parte di reazioni di ossidazione è condotta in solventi clorurati inerti e non-infiammabili. Secondo, i catalizzatori contenenti metalli pesanti devono essere rimossi o riciclati per ragioni tossicologiche, ambientali ed economiche. Terzo, il trasporto e l'immagazzinamento di peracidi organici, comunemente impiegati per le epossidazioni, determinano significativi costi commerciali. Infine, la scelta di ossidanti alternativi utilizzabili lascia molto a desiderare. L'ossigeno molecolare è indubbiamente un ossidante ideale,¹² ma l'ossidazione aerobica è spesso difficile da controllare e talvolta porta alla combustione e la reazione è effettuata con una bassa conversione per evitare fenomeni di over-oxidation. Inoltre, sebbene entrambi gli atomi in O₂ possano essere utilizzati per l'ossidazione (100% efficienza atomica)^{13,14} in molte reazioni è solo un atomo ad essere impiegato (50% efficienza atomica),¹⁵ così l'ossidazione spesso richiede alcuni agenti riducenti per catturare, durante la reazione, l'atomo di ossigeno extra.¹⁶ In alcuni casi, gli iniziali prodotti di ossidazione come gli idroperossidi sono ridotti per ottenere i prodotti desiderati.

L'ipoclorito di sodio è uno degli ossidanti più economici; tuttavia, generalmente esso si presenta in forma di soluzione acquosa diluita, e ciò determina la produzione, nel processo, di grandi volumi di acque di scarto.

Valutati i limiti dei precedenti ossidanti si è scelto di effettuare le reazioni di epossidazione e scissione ossidativa, selezionate nell'ambito di un più ampio programma di ossifunzionalizzazione di olefine elettrone-povere, utilizzando come ossidanti il perossido di idrogeno basico ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{OH}^-$) e il perborato di sodio monoidrato ($\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$). 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.

1.2 Perossido di Idrogeno (H_2O_2)

Il perossido di idrogeno, H_2O_2 , è stato individuato per la prima volta nel 1818 come prodotto della reazione del perossido di bario con l'acido nitrico. Il perossido di idrogeno è un ossidante versatile, efficace in tutto il range di pH con un alto potenziale di ossidazione ($E_o = 1.763 \text{ V}$ a pH 0, $E_o = 0.878$ a pH 14) e acqua come unico sottoprodotto.

Il perossido di idrogeno è un potente ossidante, capace di ossidare un'ampia varietà di substrati organici ed inorganici in reazioni in fase liquida e in condizioni realmente blande. In fase liquida, il perossido di idrogeno si lega molecularmente a perossidi metallici (M_2O_2 , M = metalli alcalini; o M' = metalli alcalino-terrosi), sali di ossoacidi, zirconil acetati, percarbonati, urea (per la formazione di addotti urea-perossido di idrogeno, UHP), e composti azotati per la formazione di perossidrati cristallini. Come potente agente riducente, il perossido di idrogeno riduce altri composti ossidanti più forti, come KMnO_4 , $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, NaClO e Cl_2 ; KMnO_4 e $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ sono utilizzati come standard per la determinazione volumetrica del perossido di idrogeno. Le reazioni di sostituzione del perossido di idrogeno con reagenti organici producono una varietà di composti perossido ampiamente usati in sintesi organica e in svariate applicazioni.

Il perossido di idrogeno è attualmente prodotto quasi esclusivamente mediante il processo di ossidazione dell'antrachinone (AO)¹⁷ in cui idrogeno, ossigeno atmosferico e un derivato dell'antrachinone (generalmente 2-etilantrachinone) sono utilizzati nel ciclo di reazione dove quest'ultimo agisce come "reaction carrier".¹⁸ Il perossido di idrogeno

grezzo ottenuto è quindi purificato e concentrato e generalmente distribuito sul mercato con uno stabilizzante in soluzioni acquose a concentrazioni del 35, 50 e 70%, a peso. Per alcune applicazioni, per esempio nei detergenti, è comunemente fornito come stabile precursore solido per esempio come perborato di sodio o percarbonato di sodio, i quali, in soluzione, producono perossido di idrogeno. Grazie al suo basso peso molecolare, il perossido di idrogeno è un agente ossidante più efficiente rispetto ad altri, come l'acido nitrico e il sodio ipoclorito (Tabella 1.1).

Tabella 1.1: Ossidanti comunemente utilizzati nell'industria.

Ossidante	Ossigeno attivo (% w/w)	Sottoprodotto
H ₂ O ₂	47.1	H ₂ O
<i>t</i> -BuOOH	17.8	<i>t</i> -BuOH
HNO ₃	25.0	NO _x , N ₂ O, N ₂
N ₂ O	36.4	N ₂
NaClO	21.6	NaCl
NaClO ₂	35.6	NaCl
NaBrO	13.4	NaBr
“KHSO ₅ ” ^a	10.5	KHSO ₄
NaIO ₄	29.9 ^b	NaI
PhIO	7.3	PhI

^a Stabilizzato e distribuito come sale triplo ” 2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄ (oxone).

^b Assumendo che tutti i quattro atomi di ossigeno siano utilizzati.

H₂O₂ è un prodotto chimico stabile e sicuro, se maneggiato correttamente, e offre il vantaggio di essere solubile in acqua e in diversi solventi organici o nel substrato stesso. Il perossido di idrogeno ha un minimo impatto ambientale poiché esso si decompone fornendo unicamente acqua e ossigeno come soli prodotti di reazione, il che lo rende il più pulito e il più versatile ossidante chimico disponibile (Figura 1.1).

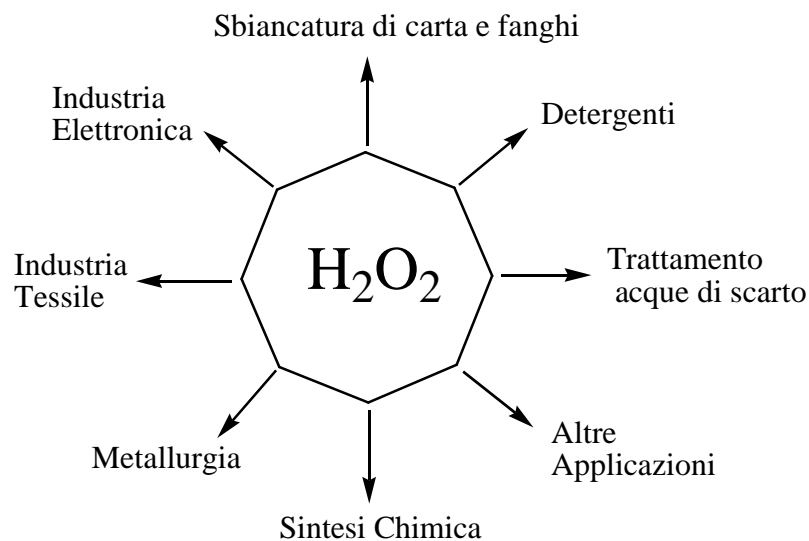


Figura 1.1. Principali usi del perossido di idrogeno.

Queste caratteristiche fanno del perossido di idrogeno un agente ossidante eco-compatibile utilizzabile in molte applicazioni su larga scala, per esempio per sbiancare la carta, in applicazioni tessili, in applicazioni detergenti, per rimuovere le sostanze inquinanti da acque reflue e da aria e in processi di ossidazione chimica. In questo ambito è utilizzato, sia direttamente o in seguito a trasformazioni in acido perossocarbonilico, nella produzione di diversi composti organici e inorganici, come idrazina, cianogeno, cloruro di cianogeno, bromo, acido iodico, solfato ferrico a elevata purezza, perborati e percarbonati. Applicazioni tipiche del perossido di idrogeno in sintesi organica comprendono reazioni di ossidazione,¹⁹⁻³¹ epossidazione, idrossilazione³²⁻³⁴ e ossoalogenazione (ritardanti di fiamma)³⁵ così come nell'iniziazione delle reazioni di polimerizzazione in emulsione (benzil perossido, lauril perossido)].³⁶

1.3 Perborato di sodio ($\text{NaBO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$)

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 detergenti come agente sbiancante ed antisettico. La sua struttura cristallina è stata determinata e corrisponde ad un dianione eterociclico a sei membri (Figura 1.2):

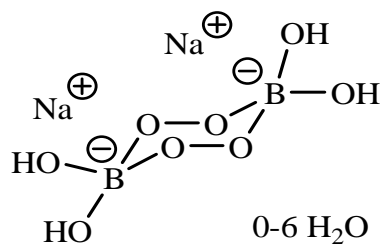


Figura 1.2. Perborato di sodio.

Il perborato di sodio viene venduto sotto forma di microgranuli, i quali sono facilmente maneggiabili e stabili a temperatura ambiente.³⁷ Esso è relativamente solubile in acqua (a 20°C \approx 0.2 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.³⁸ 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.³⁹

A dire il vero, si è provato ad utilizzare, per la conversione nitro-carbonile, di cui si discuterà successivamente, anche un terzo agente ossidante, ovvero il percarbonato di sodio, dato che uno studio condotto da Narayana *et al.*⁴⁰ 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 come mezzi di reazione e per questo motivo è stato momentaneamente accantonato.

2. Epossidazione di olefine elettron-povere: aspetti generali

2.1 Introduzione

Escludendo la via bio-mediata, esistono due principali metodologie per l'effettuazione di reazioni di epossidazione: (i) la prima prevede l'uso di perossidi o fonti di ossigeno in presenza di metalli; (ii) la seconda, l'uso di sistemi organici (organo catalitici) in assenza di metalli.⁴¹ Tra questi, gli ossidanti più ampiamente utilizzati, dei quali sarà discusso nel seguito, sono i peridrati,⁴² i diossirani,^{43,44} le ossaziridine⁴⁵ e i sali di ossaziridinio⁴⁶ e di ammonio,⁴⁷ generati dal corrispondente catalizzatore organico in seguito a reazione con un'opportuna fonte di ossigeno (H₂O₂, KHSO₅, NaOCl). L'epossidazione di olefine non-funzionalizzate e di quelle elettron-ricche è generalmente effettuata con ossidanti elettrofilici come i perossiacidi.⁴⁸ Al contrario, l'epossidazione di olefine elettron-povere, ovvero recanti un gruppo elettron-attrattore al doppio legame, necessita di un'ossidazione nucleofila in condizioni basiche.

L'epossidazione di olefine elettron-povere è reazione di grande versatilità sintetica poiché i risultanti composti epossidici possono essere direttamente utilizzati nella sintesi organica o essere ulteriormente funzionalizzati per fornire interessanti intermedi, utili per l'ottenimento di prodotti naturali o di composti biologicamente attivi (Figura 2.1)

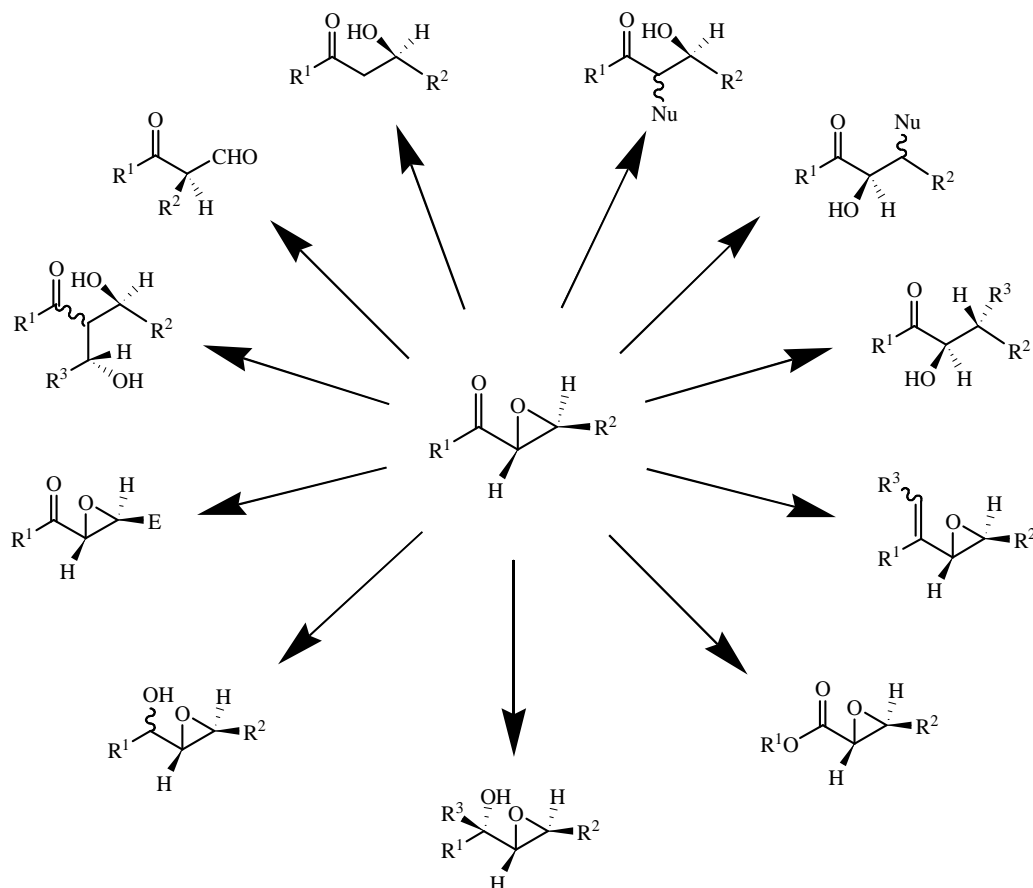


Figura 2.1. Rappresentazione generale delle principali possibili trasformazioni degli α,β -epossi chetoni.

Per esempio, l'addizione stereoselettiva al chetone di vari nucleofili (idruro, reagenti organometallici) fornisce epossi alcol secondari o terziari, piú difficilmente ottenibili mediante metodologie diverse. Ulteriori elaborazioni possono quindi fornire interessanti composti polioidrossilati con diversi centri stereogenici. Sulla porzione chetonica si possono effettuare molte altre trasformazioni, come l'amminazione riduttiva, l'ossidazione di Baeyer-Villiger, l'olefinazione di Wittig e la riduzione-alchilazione di Meerwein-Ponndorf-Verley. D'altra parte, anche la porzione epossidica può essere aperta con modalità stereoselettiva *syn* o *anti*, sia alla posizione α che β , a seconda delle condizioni utilizzate. Anche la scissione riduttiva o l'alchilazione riduttiva dell'epossido forniscono utili intermedi sintetici.⁴⁹

La maggior parte dei metodi per l'epossidazione di alcheni elettron-poveri è costituita da varianti all'epossidazione di Weitz-Scheffer³ che prevede l'uso di H_2O_2 alcalina; tali protocolli sono infatti selettivi per alcheni elettron-poveri in presenza di altre olefine.

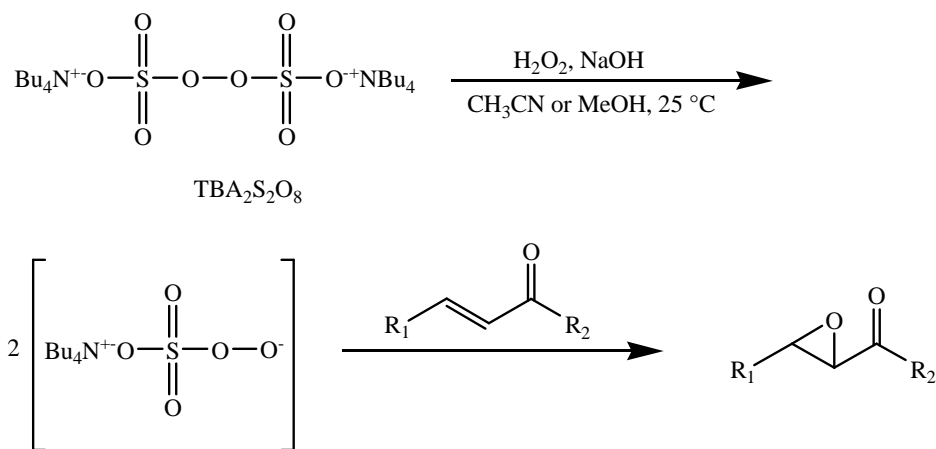
Diversi metodi più generali di epossidazione sono stati applicati alle olefine elettron-povere e saranno presentati in questa sezione.

2.2 Varianti all'eossidazione di Weitz-Scheffer

Eossidazione con tetrabuttilammonio perossidisolfato

Yang e collaboratori da tempo sono alla ricerca di sistemi/reagenti di eossidazione di olefine elettron-povere come i chetoni α,β -insaturi.⁵⁰ Recentemente essi hanno dimostrato che vari chetoni α,β -insaturi ciclici e biciclici sono facilmente eossidati con tetrabuttilammonio perossidisolfato ($\text{TBA}_2\text{S}_2\text{O}_8$)⁵¹ in presenza di quantità equimolari di perossido di idrogeno (H_2O_2) e idrossido di sodio (NaOH) in acetonitrile o metanolo a 25 °C con rese eccellenti (Schema 2.1).⁵²

E' particolarmente importante sottolineare il caso dell'eossidazione del carvone (resa del 92% in 120 min. in CH_3CN e del 92% in 60 min. in MeOH) poiché esso dimostra chiaramente che il doppio legame coniugato con il gruppo carbonilico può essere eossidato regioselettivamente in presenza di un altro doppio legame anche se questo reca un sostituito in α . Questo risultato è piuttosto interessante poiché l'eossidazione di chetoni α,β -insaturi sostituiti in β , come l' α -ionone e il pulegone, nelle condizioni di reazione standard, non avviene probabilmente a causa dell'ingombro sterico del sostituito in β .

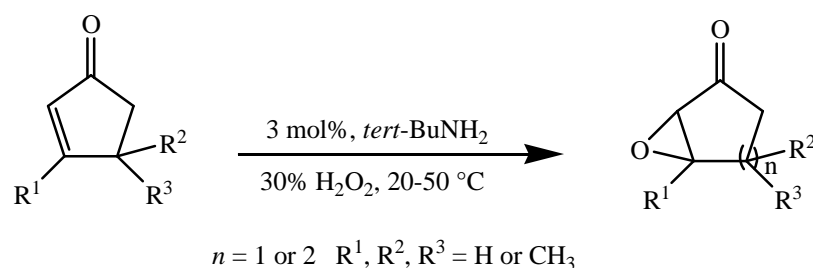


Schema 2.1. Eossidazione di composti carbonilici α,β -insaturi con $\text{TBA}_2\text{S}_2\text{O}_8$.

Anche aldeidi α,β -insature (enali), comprendenti la base-sensibile cinnamaldeide, possono essere efficacemente epossidate in tempi di reazione brevi rispetto a condizioni differenti riportate in precedenti lavori.⁵³

Epossidazione in presenza di $tert$ -BuNH₂

Ouyang *et al.* hanno mostrato che la $tert$ -BuNH₂ è un efficiente catalizzatore per l'eossidazione di chetoni α,β -insaturi, utilizzando H₂O₂ al 30% come ossidante in condizioni blande in metanolo.⁵⁴



Schema 2.2. Epossidazione di composti carbonilici α,β -insaturi in presenza di $tert$ -BuNH₂.

Per la maggior parte degli enoni ciclici utilizzati si ottengono rese eccellenti entro 24h; per quelli recanti un gruppo metilico, come il 3-metil-2-ciclopentenone e il 3-metil-2-cicloesenone, le rese, invece, sono piuttosto modeste (64% e 66% in 24 h). Esse migliorano con l'innalzamento della temperatura. Per esempio l'eossidazione del 3-metil-2-cicloesenone fornisce l'eossido con una resa del 75% dopo 24 h a 50 °C.

Importanti caratteristiche relative a questo protocollo sono le condizioni di reazioni blande e la facile disponibilità del catalizzatore; essendo questo scarsamente basico esso costituisce una valida alternativa, come catalizzatore, per l'eossidazione di chetoni ciclici insaturi non ingombrati stericamente.

Idrossiapatiti

Un efficace ed eco-compatibile protocollo di reazione per l'eossidazione di chetoni α,β -insaturi in presenza di idrossiapatite (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂) come catalizzatore e con l'impiego di perossido di idrogeno come ossidante è stato descritto da Pillai *et al.*⁵⁵ L'idrossiapatite,

uno dei componenti principali di ossa e denti, è un interessante materiale dalle versatili proprietà acido-base, con abilità di scambio ionico e con capacità di adsorbimento e, quindi, con promettenti proprietà catalitiche.⁵⁶ L'applicabilità dell'idrossiapatite come catalizzatore in reazioni di epossidazione è stata testata con diversi chetoni α,β -insaturi i quali sono stati convertiti nei corrispondenti epossidi in maniera efficace. Per esempio, il 2-ciclopentenone e il 2-cicloesenone sono trasformati nei corrispondenti epossidi, il primo in maniera pressoché completa (> 99% di resa), il secondo al 62%, in 4 h a 45 °C. Anche in questo caso la presenza di un sostituente al carbonio olefinico inibisce la reazione, probabilmente a causa di ingombro sterico; così il 3-metil-2-ciclopentenone e il 3-metil-cicloesenone danno i rispettivi epossidi con rese pari solo al 24 e al 20 % rispettivamente dopo 4 h a 45 °C. La selettività a epossido è pressoché completa infatti si osservano, solo in pochi casi, tracce di prodotti di ossidazione di Baeyer-Villiger. Al termine della reazione il catalizzatore è facilmente separato dalla miscela e riutilizzato varie volte senza perdita di attività o necessità di una sua rigenerazione.

Epossidazione in acqua

La minimizzazione degli scarti di reazione⁵⁷ rappresenta un aspetto molto importante di un protocollo sintetico eco-compatibile. In pratica, ciò significa effettuare reazioni con alte conversioni, utilizzando reagenti e solventi a basso impatto ambientale e far seguire a ciò un efficace programma di riciclo. Il riciclo di solventi organici richiede però una loro previa purificazione mediante distillazione. L'uso di sola acqua (senza co-solventi) come mezzo di reazione supera questi problemi e rende il riciclo semplice ed economico. Fioroni *et al.* hanno proposto un'agevole ed economica procedura per l'eossidazione di chetoni α,β -insaturi impiegando l'acqua come solo mezzo di reazione, NaOH e cetiltrimetilammonio idrossido (CTAOH) come basi e H₂O₂ come ossidante.⁵⁸ Il 3-epten-2-one, l'isoforone, il 2-metil-1,4-naftochinone e il *trans*-calcone sono stati scelti come substrati modello a causa delle loro marcate differenti reattività e solubilità in acqua. Il primo substrato è totalmente solubile, il secondo parzialmente solubile e scarsamente reattivo, terzo e quarto praticamente insolubili, il terzo, però, molto reattivo. L'eossidazione in acqua a 0-2 °C con H₂O₂ e utilizzando NaOH come base [procedura A] consente di isolare l'eossichetone velocemente e con rese eccellenti solo quando i

reagenti sono sufficientemente solubili in acqua. Scarsi risultati si ottengono, invece, nel caso di bassa solubilità. La sostituzione dell'NaOH con il CTAOH [procedura B] determina un miglioramento nell'epossidazione di tutti gli enoni poiché il secondo favorisce la solubilità del chetone in acqua, assicura il necessario ambiente basico e talvolta accelera la reazione.

La reazione è caratterizzata da un semplice workup e la fase acquosa basica, recuperata al termine dell'estrazione, è riciclata e riutilizzata per successive sintesi.

Idrotalciti come catalizzatori

La basica idrotalcite, preparata da MgO e Al₂O₃, agisce come un altamente efficiente catalizzatore nell'epossidazione di chetoni α,β -insaturi in presenza di perossido di idrogeno come ossidante.

Honma *et al.* hanno mostrato come un'idrotalcite, Mg_{9.5}Al_{2.6}(OH)_{24.8}CO₃ \cdot *n*H₂O, indicata come HT(MO), preparata secondo una procedura di Rajamathi *et al.* modificata,⁵⁹ è in grado di epossidare agevolmente enoni ciclici quantitativamente.

Per gli enoni aciclici, che mostrano una reattività più bassa, l'uso di un catalizzatore a trasferimento di fase come il dodeciltrimetilammonio bromuro (DTMAB) in eptano garantisce rese in epossichetoni alte.

Generalmente, l'epossidazione dell'isoforone non avviene facilmente a causa dell'ingombro sterico del gruppo metilico in β sul doppio legame e dei gruppi *gem*-dimetilici.⁶⁰

Tuttavia la presenza del DTMAB garantisce risultati eccellenti se confrontati con quelli ottenuti da Fraile e collaboratori con un analogo catalizzatore.⁶¹

In questa procedura il perossido di idrogeno reagisce con una funzionalità ossidrilica basica sulla superficie dell'idrotalcite formando una specie anionica peridrossilica (HOO⁻).⁶² Quest'ultima attacca l'elettrofilico atomo di carbonio β del chetone α,β -insaturo cui segue la chiusura dell'anello a dare l'epossichetone, rigenerando in tal modo un OH⁻ sulla superficie dell'idrotalcite (Figura 2.2).

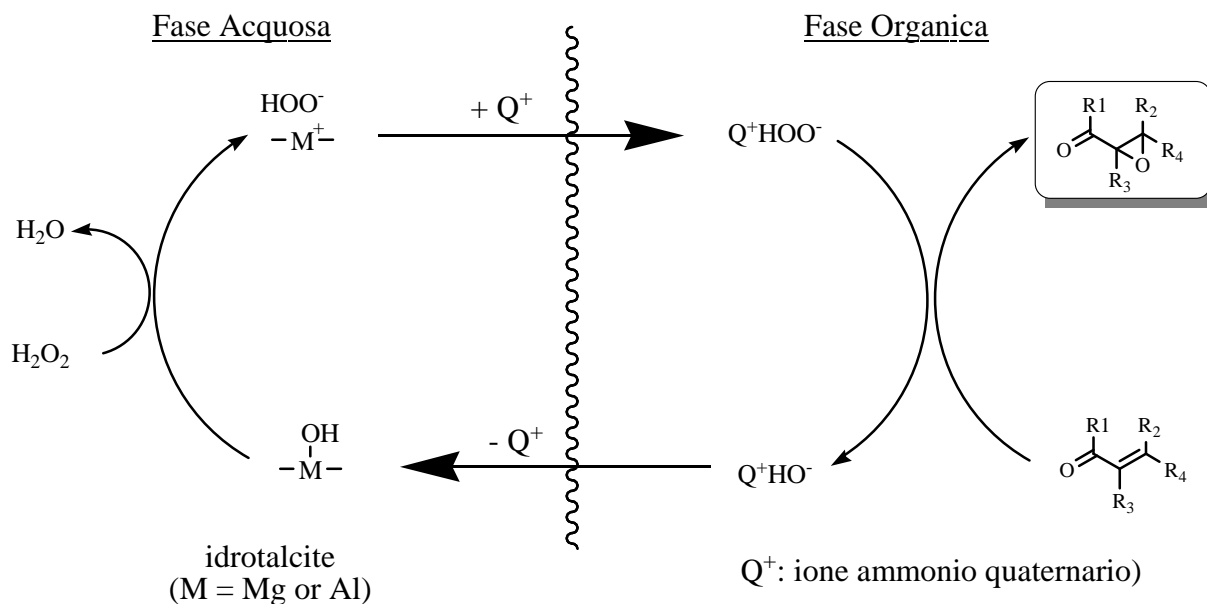


Figura 2.2. Possibile meccanismo di reazione per l'eossidazione di enoni in presenza di idrotalcite.

Analoghi risultati sono stati ottenuti da Yamaguchi *et al.* utilizzando una differente idrotalcite.⁶² In particolare questi ultimi hanno mostrato che nell'ossidazione di enoni aciclici, l'idrotalcite non-calcinata $\text{Mg}_{10}\text{Al}_2(\text{OH})_{24}\text{CO}_3$, garantisce risultati migliori rispetto all'idrotalcite calcinata utilizzata da Cattivola *et al.*⁶⁰ I secondi, infatti, dall'eossidazione del mesitil ossido e del 4-esen-3-one, ottengono prodotti 1,2-diossolanici al 36 e al 22%, rispettivamente, mentre i primi solo al 13% e solo nel caso del mesitil ossido. Altri enoni alifatici a catena aperta come il 4-esen-2-one e il 3-nonen-2-one forniscono alte rese di epossichetoni come soli prodotti.

Queste eossidazioni eterogenee hanno, inoltre, il vantaggio di un semplice workup e la possibilità di riutilizzare il catalizzatore di idrotalcite al termine della reazione.

Catalisi a trasferimento di fase inversa

Alcuni anni fa Boyer *et al.*⁶³ hanno indicato come la velocità di reazione tra un substrato lipofilo, disciolto in una fase organica, e un reagente idrofilo, solubilizzato in una fase acquosa, è notevolmente aumentata dall'aggiunta, alla miscela di reazione, di un surfattante solubile in acqua. Quest'ultimo consente il trasferimento del substrato lipofilo nella fase acquosa, mediante la formazione di aggregati micellari. Inoltre, il prodotto della reazione, anch'esso idrofobico, è trasferito nella fase organica non appena esso si forma.

Tale processo, detto Catalisi a Trasferimento di Fase Inversa (IPTC),⁶⁴ poiché la reazione avviene nella fase acquosa, è stato applicato da Boyer e collaboratori nell'epossidazione del calcione e di altri chetoni α,β -insaturi utilizzando H_2O_2 come ossidante, NaOH o Na_2CO_3 come basi e dodeciltrimetilammonio bromuro (DTAB) come surfattante. I risultati mostrati in Tabella 2.1 evidenziano anche in questo caso un'interessante regioselettività; per esempio nei casi del carvone e del citrale, soltanto i doppi legami elettrone-poveri sono convertiti completamente nei corrispondenti epossidi, mentre quelli non-coniugati restano intatti.

Tabella 2.1: Epossidazione di chetoni α,β -insaturi con H_2O_2 in un sistema bifasico a 25 °C.

Substrato	Tempo/min	Resa/% ^a	Substrato	Tempo/min	Resa/%
Calcione	10	88	naftochinone	48	60
Mesitol ossido	10	76	citrale	10	98
Isoforone	120	65	Metil cinnamato	480	60
Cicloesenone	5	70	cinnammide	480	70
carvone	60	95			

^a Resa isolata del prodotto puro.

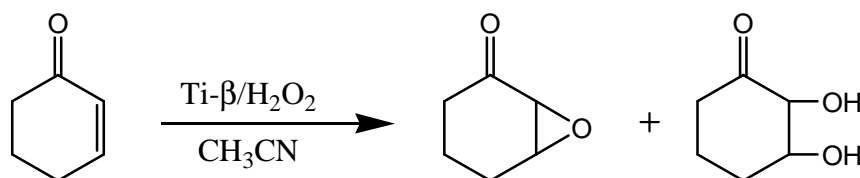
Epossidazione in presenza di amberlite A-26

Reagenti e catalizzatori supportati da polimeri, specialmente le resine a scambio anionico, hanno trovato un'estesa applicazione nella sintesi organica.⁶⁵ Recentemente Lakouraj *et al.* hanno mostrato come l'epossidazione di chetoni α,β -insaturi con idroperossido supportato da amberlite A-26 proceda agevolmente a temperatura ambiente fornendo esclusivamente i corrispondenti epossidi con rese eccellenti.⁶⁶ Per esempio, il calcione e il benzalacetone sono convertiti nei corrispondenti epossidi con rese pari al 96 e 94 % in 6.5 e 6.0 h rispettivamente.

Rispetto ad analoghe condizioni omogenee⁶⁷ l'idroperossido supportato da amberlite A-26 e preparato *in situ* da perossido di idrogeno (35%) e amberlite A-26(OH⁻), offre diversi vantaggi in termini di condizioni di reazione, workup, resa e selettività. Da evidenziare è, inoltre, il dato relativo all'ossidazione della cinnamaldeide che, nelle stesse condizioni di reazione applicate per le epossidazioni degli enoni, fornisce l'acido piuttosto che il corrispondente epossido.

Epossidazione su vari Titanosilicati

Negli ultimi decenni sono stati compiuti notevoli sforzi nello sviluppo di catalizzatori per epossidazioni in condizioni eterogenee in grado di sostituire le convenzionali ossidazioni omogenee di olefine. Il primo catalizzatore realmente eterogeneo (TiO_2 -su- SiO_2) è stato scoperto alla fine degli anni sessanta dai ricercatori della Shell⁶⁸ e utilizzato su scala industriale per l'eossidazione del propilene. Altri ossidi supportati su silice (come V_2O_5 , MoO_3 e ZrO_2) sono stati testati, ma sia la loro attività che la stabilità chimica sono inferiori al sistema TiO_2 -su- SiO_2 .⁶⁹ Maggiori progressi sono stati ottenuti nei primi anni novanta nei laboratori della Enichem grazie alla sintesi di una silicalite sostituita con titanio (TS-1), in cui quest'ultimo si pensa essere distribuito uniformemente sulla struttura della silicalite.⁷⁰ Le possibilità nell'uso di zeoliti di Ti come catalizzatori per l'eossidazione sono aumentate quando sono state sintetizzate quelle con dimensioni di pori maggiori, come la Ti-zeolite isomorfa con la Zeolite β ⁷¹ o con MCM-41.⁷² Sasidharan *et al.* hanno recentemente riportato uno studio sull'eossidazione di chetoni α,β -insaturi in presenza di zeoliti contenenti titanio [Ti- β (OH)], utilizzando H_2O_2 come ossidante in acetonitrile (Schema 2.3).⁷³



Schema 2.3. Eossidazione di chetoni α,β -insaturi in presenza di zeoliti con H_2O_2 .

I ricercatori hanno mostrato come, in condizioni bifasiche, la presenza di un sostituito metilico elettrone-donatore sul doppio legame C-C diminuisca l'attività dei substrati per effetto sterico, mentre il sostituito etossi elettrone-attrattore ritardi completamente la reazione.

L'attività dei chetoni insaturi può essere notevolmente incrementata effettuando la reazione in condizioni trifasiche, utilizzando cioè l'acqua come solvente. Tuttavia in condizioni bifasiche è l'eossido, oltre a ridotte quantità di diolo, il maggiore prodotto ottenuto; in condizioni trifasiche gli enoni ciclici danno soprattutto dioli, mentre gli aciclici producono

una miscela di entrambi in quantità paragonabili, probabilmente a causa della maggiore natura idrofila degli epossidi.

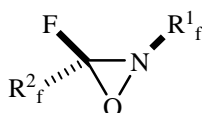
L'amorfo, mesoporoso aerogel titanio-silicio ad alta area superficiale ($>400 \text{ m}^2/\text{g}$) è stato invece utilizzato da Hutter *et al.* per l'eossidazione dell'isoforone in presenza del *t*-butil idroperossido in solventi alchilaromatici fornendo l'eossido con un' eccellente selettività (98-100%) in condizioni blande.⁷⁴

L'identica reazione in presenza di *t*-butilidroperossido, come ossidante, ma con un diverso catalizzatore titanosilicato, ottenuto per trattamento di gel di silice con $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$,⁷⁵ è stata effettuata in toluene da Fraile e collaboratori con rese piuttosto scarse.⁶¹

2.3 Protocolli alternativi all'eossidazione di Weitz-Scheffer

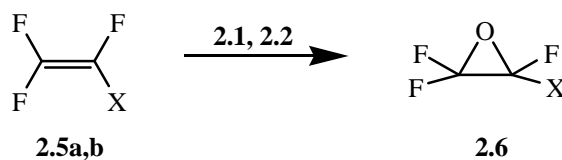
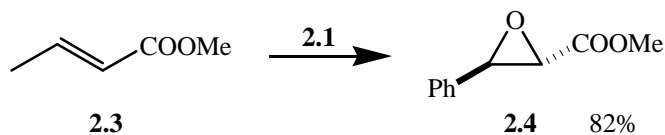
Eossidazione mediante perfluoro-cis-2,3-dialchilossaziridine

Le perfluoro-*cis*-2,3-dialchilossaziridine **2.1** e **2.2** hanno mostrato essere efficaci ossidanti di olefine strutturalmente differenti.⁷⁶



	R^1_{f}	R^2_{f}
2.1	<i>n</i> -C ₃ F ₇	<i>n</i> -C ₄ F ₉
2.2	<i>n</i> -C ₅ F ₁₁	<i>n</i> -C ₆ F ₁₃

Arnone *et al.* hanno applicato tali sistemi per l'eossidazione di diverse olefine elettron-povere. Per esempio il *trans*-Metil cinnamato (**2.3**) fornisce in modo diastereoselettivo il corrispondente eossido *trans* **2.4** con una resa dell'82% dopo 16 h a temperatura ambiente in una soluzione di CFC-11, mentre il trifluoro(trimetilsilil)etilene (**2.5a**) dà l'eossido **2.6a** con una resa dell'82% in assenza di solvente (a temperatura ambiente per 20 min.) quando entrambi sono fatti reagire con una quantità equimolare dell'ossaziridina **2.2** (Schema 2.4)

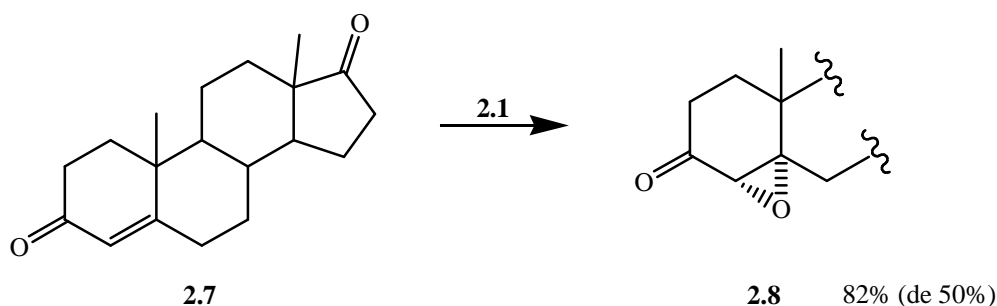


	X	Ossaziridina	Condizioni	Resa/%
2.5a	(CH ₃) ₃ Si	2.1	r.t.	82
2.5b	Cl	2.2	100 °C/16 h	60

Schema 2.4. Epossidazione di olefine elettrone-povere mediante perfluoro-*cis*-2,3-dialchilossaziridine.

Anche il fortemente elettrone-povero clorotrifluoroetilene ossido (**2.6b**) può essere preparato con una resa del 60%, ma l'olefina **2.5b** deve essere riscaldata con un eccesso molare del 30% di **2.1** senza solvente, in fiala, a 100° C per 16 h.

L'ossaziridina **2.1** è stata utilizzata anche per l'epossidazione del doppio legame disattivato dello steroide 4-androstene-3,17-dione (**2.7**). I corrispondenti ossirani **2.8** (rapporto α/β 74:26)⁷⁷ sono ottenuti a temperatura ambiente, con una resa dell'82% dopo 24 h.



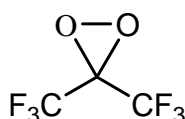
Diossirani

I diossirani sono importanti reagenti per l'eossidazione con un'alta reattività sia verso le olefine elettrone-ricche che verso le elettrone-povere, in condizioni di reazioni neutre.^{44,45,78}

Malgrado i diossirani possano essere generati da potassio perossomonosolfato e chetoni, le

procedure per il loro isolamento sono piuttosto difficoltose, limitandone un loro semplice utilizzo. L'eossidazione mediante diossirani generati *in situ* è più conveniente, ma, quando si usano acetone,⁷⁹ 2-butanone⁸⁰ e cicloesano⁸¹ come catalizzatori, essa è limitata da basse velocità di reazione.

Alcuni anni fa Yang e collaboratori hanno sviluppato un efficiente e generale protocollo di eossidazione mediante l'uso di metil(trifluorometil)diossirano (**2.9**) generato *in situ*.



2.9

Il metil(trifluorometil)diossirano evidenzia una reattività superiore rispetto a composti analoghi,⁸¹ per esempio, nell'eossidazione dell'isoforone, il cicloesano diossirano utilizzato da Murray in CH₂Cl₂ fornisce il corrispondente eossido con una resa dell'83% dopo 6 h di reazione a -10 °C,⁸² mentre il metil(trifluorometil)diossirano con una resa del 90% dopo 1.5 h e a 0-1 °C, a pH neutro.

Perborato di sodio come ossidante

Grazie alle ricerche di McKillop e del suo gruppo di ricerca,⁸³ il perborato di sodio ha ricevuto negli ultimi tempi un discreto interesse come ossidante blando, economico e selettivo.⁸⁴ Diversi studi hanno mostrato, nonostante lo scetticismo iniziale, la possibilità di utilizzare efficacemente il perborato di sodio per l'eossidazione di chetoni α,β -insaturi.⁸⁵ Tra i diversi protocolli elaborati fino ad oggi, quello che appare il più efficiente prevede l'uso di un sistema bifasico solvente organico/acqua, in presenza di un catalizzatore a trasferimento di fase come il tetraetilammonio idrogeno solfato (THAHS) applicato prima da Dehmlow e Vehre⁸⁶ e perfezionato successivamente da Straub.⁸⁷ Questi ha mostrato addirittura come, in alcuni casi l'assenza di solvente organico migliori notevolmente tempi e conversioni rispetto a condizioni convenzionali; per esempio, il mesitil ossido e l'isoforone sono convertiti nei corrispondenti eossidi al 73 e 95% in 15 min. e 1 h rispettivamente.

KF adsorbita su allumina come catalizzatore

I fluoruri sono basi utili nel facilitare un gran numero di reazioni organiche come alchilazioni e arilazioni, esterificazioni e trans esterificazioni, condensazioni inter- e intramolecolari, eliminazioni, ecc.⁸⁸ Tuttavia, la scarsa solubilità di molti fluoruri di metalli alcalini in comuni solventi organici ne ha parzialmente limitato la loro applicazione nella sintesi organica. Una soluzione a questo problema è stata individuata nello sviluppo di reagenti supportati su solidi organici o inorganici, come già evidenziato in precedenti ricerche presentate in questa sezione.

In questo contesto si inseriscono gli studi di Yadav *et al.* sull'epossidazione di chetoni α,β -insaturi con KF supportata su Al_2O_3 in presenza di *t*-Butilidroperossido (*t*-BuOOH) come ossidante in acetonitrile dry.⁸⁹ I ricercatori hanno mostrato come un ampio set di olefine reagisca facilmente in queste condizioni fornendo i corrispondenti epossidi; per esempio il calcione e il dibenzalacetone danno i rispettivi ossirani con rese quantitative dopo 10 min; enoni ciclici non sostituiti in β come il cicloesenone e l'R-(-)carvone reagiscono in tempi maggiori e quest'ultimo con un'alta stereoselettività. Enoni ciclici sostituiti in β come l'isoforone, invece, sono molto meno reattivi in queste condizioni e ciò in contrasto con i risultati presentati da Fraile *et al.* i quali, in condizioni di reazione paragonabili, ma utilizzando il toluene al posto dell'acetonitrile, ottengono l'isoforone ossido in alte rese.⁶¹ Altri enoni ciclici sostituiti in β , come il 3-metil-2-cicloesenone e il 3-metil-2-ciclopentenone anche in acetonitrile dry danno, dopo 20 h, rese discrete.

Altre interessanti considerazioni riguardano i substrati inclini all'auto-condensazione di tipo aldolico in ambienti acquosi alcalini; questi, in presenza di $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$, danno unicamente i prodotti di ossidazione desiderati e ciò concordemente ai risultati ottenuti in precedenza dallo stesso Yadav utilizzando *t*-BuOOH in presenza di DBU.^{53a} Un'alta regioselettività nell'epossidazione si osserva, infine, con 2,4-dienoni i quali forniscono esclusivamente α,β -eossidi.

3. Scissione ossidativa di alcheni

3.1 Introduzione

La scissione del doppio legame carbonio-carbonio è tra le reazioni più utili per degradare composti di grandi dimensioni, o per introdurre atomi di ossigeno nelle molecole^{90,91} fornendo, a seconda dei casi, chetoni^{92,93}, aldeidi⁹⁴⁻⁹⁶ o acidi carbossilici.^{97,98} Numerosi sforzi sono stati indirizzati alla conversione di olefine, substrati di facile reperibilità e costo contenuto, in versatili e preziosi prodotti per l'industria chimica come l'acetofenone e gli α -chetoacidi⁹⁹⁻¹⁰¹. L'acetofenone è utilizzato nell'industria profumiera come componente principale delle essenze, mentre gli α -chetoacidi, specialmente gli analoghi di quelli naturali, trovano applicazione nelle terapie di alcune patologie come l'uremia e i disturbi generati dall'accumulo di azoto e sono di frequente riportati come intermedi nella sintesi chimica, nello sviluppo di inibitori di enzimi e di farmaci e come substrati modello di enzimi.^{102,103} Le diverse metodologie di scissione ossidativa di alcheni discusse in letteratura possono essere riassunte in due principali categorie: (i) Trasformazione delle olefine in 1,2-dioli seguita dalla scissione con NaIO_4 o altri ossidanti¹⁰⁴ o (ii) ozonolisi, in cui l'olefina è direttamente scissa in diversi prodotti funzionalizzati a seconda delle condizioni di workup applicate.¹⁰⁵

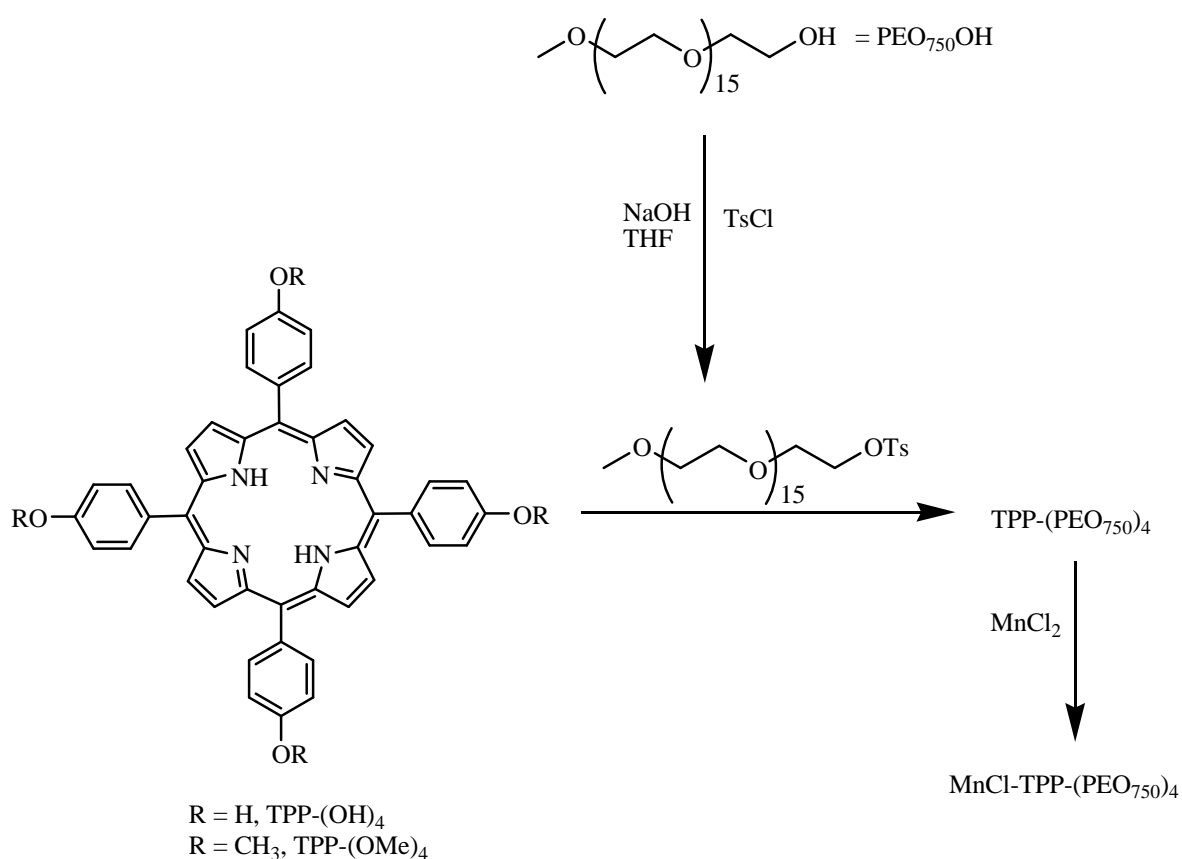
In questa sezione verranno presentate più dettagliatamente le integrazioni e varianti più interessanti e recenti alle metodologie succitate.

3.2 Elaborazione intermedia delle olefine seguita da scissione

Scissione ossidativa di alcheni catalizzata da un complesso porfirinico

Le metalloporfirine esistono in quantità estremamente abbondanti in natura e hanno trovato un ampio spettro di applicazioni. Anche nella sintesi organica sono stati effettuati notevoli sforzi per lo sviluppo di nuovi sistemi catalitici basati su metalloporfirine in processi ossidativi al fine di ottenere maggiore grado sia di chemio- che di enantioselettività così come di efficienza in condizioni blande.¹⁰⁶⁻¹¹⁰ Recentemente Liu et al. hanno sviluppato una procedura di scissione ossidativa di legami C=C in presenza di un complesso

porfirinico di manganese. La modifica della porzione porfirinica con quattro catene di poli(etilene glicole) consente alla TPP-(PEO₇₅₀)₄ (TPP = Tetrakis(4-idrossifenil)porfirina) di essere solubile sia in acqua che in solventi organici (Schema 3.1).¹¹¹ Per esaminare l'attività catalitica del complesso i ricercatori hanno effettuato ossidazioni di alcheni impiegando NaIO₄ come ossidante in acetonitrile/acqua e ottenendo i corrispondenti composti carbonili in rese isolate eccellenti.

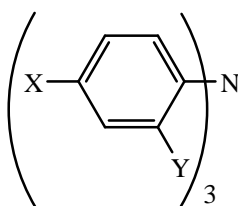


Schema 3.1. Preparazione del complesso porfirinico di Manganese.

La scissione ossidativa dei cicloalcheni procede facilmente a temperatura ambiente dando la relativa di-aldeide in ottime rese, come nei casi di cicloesene, ciclopentene e cicloottene. Poiché il TPP-(PEO₇₅₀)₄ è un catalizzatore facile da maneggiare ed è molto meno tossico rispetto all'OsO₄, tale metodo di scissione appare eco-compatibile e ci si aspetta possa trovare ampia applicazione nella sintesi organica.

Scissione ossidativa elettrocatalitica di Stilbeni sostituiti

Wu e collaboratori hanno mostrato come un'ampia serie di stilbeni simmetrici e asimmetrici recanti due o più gruppi elettron-attrattori possa essere scissa in maniera ossidativa fornendo le corrispondenti aldeidi in alte rese con un'ossidazione anodica elettrocatalitica in acetonitrile acquoso impiegando un nuovo elettrocatalizzatore di trifenilammina, la 4,4',4''-trimetil-2,2',2''-trinitrotrifenilammina (**3.1c**), ad alto potenziale di ossidazione (Figura 3.1).¹¹²



- 3.1a**, X = Br; Y = H; $E_{ox} = +0.82$ V
b, X = Y = Br; $E_{ox} = +1.26$ V
c, X = CH₃; Y = NO₂; $E_{ox} = +1.32$ V

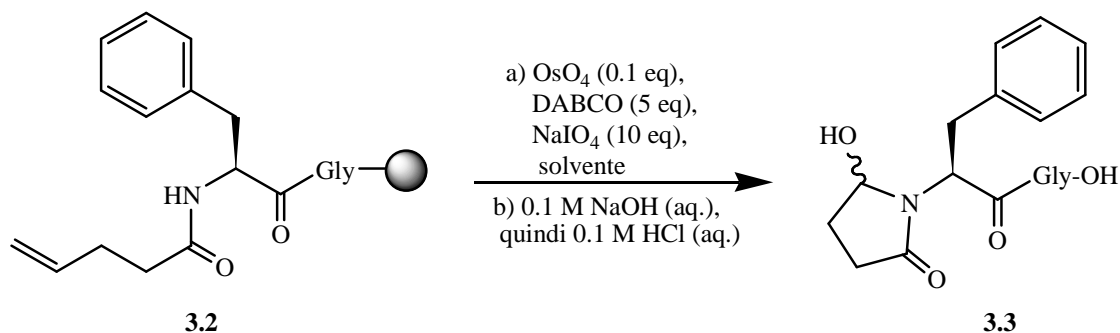
Figura 3.1. Potenziali di ossidazione di elettrocatalizzatori di triarilammina.

L'ossidazione elettrocatalitica di stilbeni variamente sostituiti conduce sempre in maniera pulita a una sola benzaldeide sostituita, da alcheni simmetrici, o a una miscela equimolare di due aldeidi, da alcheni asimmetrici. Le ossidazioni degli stilbeni verosimilmente coinvolgono i corrispondenti 1,2-dioli, i quali sono convertiti a loro volta in aldeidi in alte rese nelle stesse condizioni.

Scissione ossidativa con OsO₄-NaIO₄ su fase solida

Molte comuni strategie per la produzione di aldeidi alifatiche in fase liquida sono state applicate alla sintesi in fase solida,¹¹³ inclusi approcci completamente differenti per ossidazioni, riduzioni e idrolisi di acetali. Anche per la classica scissione ossidativa di alcheni mediata da OsO₄-NaIO₄¹¹⁴ è stato individuato un valido approccio per l'ottenimento di aldeidi in fase solida.¹¹⁵ Per ridurre la formazione di idrossichetoni come sottoprodotti, si è aggiunto, come base, l'1,4-diazabicyclo[2.2.2]ottano (DABCO) che, rispetto ad altre basi, ha garantito migliori risultati. L'iniziale substrato modello **3.2** è

ottenuto mediante procedure standard di sintesi peptidica su resina PEGA, molto compatibile con le miscele acquose di solventi utilizzate per reazioni one-pot. La reazione di scissione ossidativa del substrato **3.2**, effettuata in diossano:acqua (2:1), dà la corrispondente aldeide, che a sua volta reagisce fornendo l'idrossilattame **3.3**, con una resa superiore al 95%.



Questa procedura di scissione ossidativa mediata da OsO_4 - NaIO_4 -DABCO è stata quindi utilizzata per la produzione, da alcheni, di aldeidi supportate su solido cui è fatta seguire la ciclizzazione di Pictet-Spengler intramolecolare per l'ottenimento di derivati pirroloisochinolinici.¹¹⁶

Scissione ossidativa con OsO_4 - NaIO_4 in presenza di 2,6-lutidina come base

Un inconveniente talvolta incontrato nelle scissioni ossidative effettuate secondo il protocollo OsO_4 - NaIO_4 è la formazione di α -idrossichetone come sottoprodotto.¹¹⁷ Yu e collaboratori hanno scoperto che l'aggiunta di una base debole ne può inibire la formazione.⁹⁴ Tra le varie basi testate quella che garantisce risultati migliori, sia in termini di soppressione di sottoprodotti che in resa di aldeide, è la 2,6-lutidina (Figura 3.2).

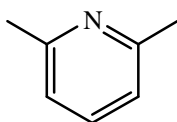


Figura 3.2. 2,6-lutidina.

Il protocollo così modificato è stato quindi applicato per la scissione ossidativa di diversi alcheni.

I ricercatori hanno evidenziato come in presenza di 2,6-lutidina la reazione con OsO_4 - NaIO_4 dei diversi substrati analizzati fornisce i prodotti desiderati con rese in molti casi raddoppiate rispetto a reazioni effettuate in sua assenza. Va inoltre notato che la 2,6-lutidina serve anche da base debole per neutralizzare l'acido prodotto durante la reazione.

Scissione del doppio legame C=C mediata da ossidazione anodica

Bäumer e Schäfer hanno da poco sviluppato un metodo alternativo all'ozonolisi per la scissione di alcheni che prevede un'ossidazione elettrochimica indiretta e la rigenerazione anodica dell'ossidante.¹¹⁸ La metodologia di scissione ossidativa utilizzata è quella applicata da Sharpless¹¹⁹ che prevede l'uso di $\text{IO}_4^-/\text{RuCl}_3$; lo iodato prodotto durante l'ossidazione può quindi essere convertito in periodato nella cella PbO_2/Ti -anodo.¹²⁰ Tale protocollo è stato applicato per la scissione ossidativa di vari alcheni tra i quali vi sono l'1-decene, il metil oleato, il ciclododecene e il norbornene. A differenza della procedura di Sharpless, il tossico co-solvente CCl_4 è stato sostituito da un'emulsione di acqua/acetonitrile generata mediante ultrasuoni o immobilizzando l'alchene su terra di diatomee. La bis-idrossilazione dell'alchene e la successiva rottura del diolo formato con $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ sono seguite dalla rigenerazione anodica del periodato consumato in due alternativi metodi fuori cella (*ex-cell methods*). Nel primo, la reazione avviene nell'emulsione acqua/acetonitrile generata sonicando; quindi alchene e acido carbossilico sono trattenuti nel reattore chimico attraverso una membrana che impedisce ossidazioni collaterali all'anodo. I risultati sono mostrati in tabella 3.1.

Tabella 3.1: Ossidazione indiretta *ex cell* di alcheni emulsionati.

Riga	Substrato	Acido	Resa/%
1	1-Decene	Acido Nonanoico	79
2	Metil oleato	Acido Nonanoico	65
		Metil Azelato	57
3	Cicloottene	Dimetil ottandioato	73

L'altro metodo sfrutta il flusso chimico all'interno di una colonna cromatografica in cui, su terra di diatomee, l'alchene e l'acido carbossilico prodotto sono immobilizzati. In tal modo

è impedito il contatto del reagente e del prodotto con l'anodo. Le rese dei prodotti di scissione ossidativa ottenuti sono comprese tra il 61 e il 91%.

L' NaIO_4 utilizzato può essere riciclato almeno cinque volte con solo una debole riduzione nella resa di acido carbossilico. In tal modo la quantità di periodato consumato può essere ridotta a meno del 5% di quella necessaria per le ossidazioni chimiche.

Scissione ossidativa di alcheni in presenza di nanoparticelle di rutenio supportate da idrossiapatite

L'applicazione di nanoparticelle metalliche come catalizzatori per trasformazioni organiche è un'area di interesse crescente.¹²¹⁻¹²² Grazie alle loro ampie aree superficiali e alle alte densità di siti attivi, le nanoparticelle metalliche mostrano attività catalitiche superiori rispetto ai corrispondenti materiali più ingombranti. Ho e collaboratori hanno recentemente mostrato, per la prima volta, come nanoparticelle di rutenio immobilizzate su idrossiapatite (nano-RuHAP),¹²³ siano catalizzatori efficienti nella scissione ossidativa di olefine.¹²⁴ Per esempio, il trattamento del *trans*-stilbene con NaIO_4 e nano-RuHAP in 1,2-diclorometano- H_2O a temperatura ambiente, fornisce benzaldeide all'81% di resa. Il catalizzatore, riciclato per successive ossidazioni del *trans*-stilbene, continua a dare benzaldeide come unico prodotto con rese pari al 75% (2° ciclo), 71% (3° ciclo) e 72% (4° ciclo). Anche la scissione di altri substrati procede agevolmente con questo protocollo.

Stirene, α -metilstirene e *trans*- β -metilstirene sono convertiti in benzaldeide con rese comprese tra il 66 e il 92%. Quando il diidronaftalene è utilizzato come substrato, il corrispondente prodotto dicarbonilico è isolato con una resa dell'86%. Similmente, alcheni ciclici alifatici come norbornene, cicloesene, 1-*tert*-butildimetilsilossi-2-cicloesene e cicloottene subiscono efficacemente scissione ossidativa del legame $\text{C}=\text{C}$ dando i corrispondenti prodotti dicarbonilici con rese tra il 51 e l'87%. I ricercatori hanno esteso tale metodologia anche ad alcheni α,β -insaturi, come il calcone, ottenendo però scarse conversioni del substrato, pari al 23%, con rese in benzaldeide e acido benzoico rispettivamente del 16 e 14% dopo 1 giorno di reazione. La sostituzione, però, dell' NaIO_4 con l'oxone, come ossidante, in $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ tamponato con NaHCO_3 garantisce l'ottenimento di benzaldeide e acido benzoico al 67 e 72% rispettivamente (riga 1, tabella 3.2).

Tabella 3.2: Scissione ossidativa di alcheni α,β -insaturi catalizzata da nano-RuHAP.

Riga	Substrato	Tempo/h	Prodotto	Resa/%
1		4	PhCHO PhCO ₂ H	67 72
2		7		85
3		3		84
4	Ph—C≡C—CH ₃	2	PhCO ₂ H	82

Anche altri enoni come l'isoforone e il (+)-pulegone danno scissione ossidativa in maniera agevole in presenza di nano-RuHAP come catalizzatore e di oxone come ossidante (righe 2 e 3, tabella 3.2).

Scissione ossidativa di alcheni Ru-catalizzata in presenza di acido periodico

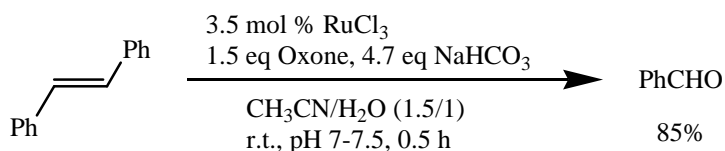
Come detto precedentemente, una tra le procedure più largamente utilizzate per la scissione ossidativa di alcheni è quella di Sharpless la quale prevede l'uso di $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ in un sistema bifasico $\text{CCl}_4\text{-CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ con sodio periodato, NaIO_4 come co-ossidante.¹²⁵ Tuttavia, uno svantaggio nell'uso di quest'ultimo reagente è che sia NaIO_4 che il suo prodotto di riduzione NaIO_3 sono scarsamente solubili in acqua e una parte di NaIO_3 rimane come solido alla fine della reazione rendendo il workup difficoltoso. Per ovviare a tale difficoltà Griffith *et al.* hanno mostrato come l'uso di acido periodico, $\text{IO}(\text{OH})_5$ possa efficacemente sostituire l' NaIO_4 nel processo di scissione ossidativa di olefine essendo, tra l'altro, esso stesso e il suo prodotto di riduzione, HIO_3 , molto solubili in acqua.¹²⁶ Un evidente limite di tale procedura è tuttavia rappresentato dall'uso, come solvente, del CCl_4 , oggi notevolmente insostenibile dal punto di vista ambientale a causa delle regolazioni sui CFC.¹²⁷ Per tale motivo gli stessi ricercatori hanno testato vari mezzi di reazione alternativi e a minore impatto ambientale in cui RuO_4 fosse solubile e con i quali quest'ultimo non interagisse durante la reazione di scissione ossidativa appena descritta.¹²⁸ Il confronto ha

evidenziato con chiarezza come il cicloesano dia i risultati migliori rappresentando quindi un eccellente sostituto del CCl_4 nelle scissioni ossidative di alcheni ciclici e terminali con RuO_4 per la formazione di acidi carbossilici.

Scissione ossidativa Ru-catalizzata di alcheni per la formazione esclusiva di aldeidi

Yang e Zhang hanno sviluppato tre diversi protocolli di scissione ossidativa di un ampio set di olefine per la formazione di aldeidi piuttosto che di acidi carbossilici utilizzando come catalizzatore rutenio tricloruro.¹²⁹

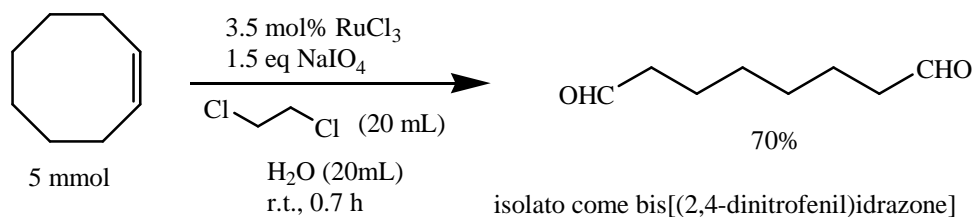
Il primo protocollo esemplificato nello Schema 3.2 prevede l'uso di un sistema omogeneo costituito da acetonitrile e acqua, di RuCl_3 come catalizzatore, di Oxone come ossidante primario e di sodio bicarbonato come tampone per il mantenimento di condizioni neutre.



Schema 3.2. Scissione ossidativa di alcheni con Oxone nel sistema omogeneo $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$.

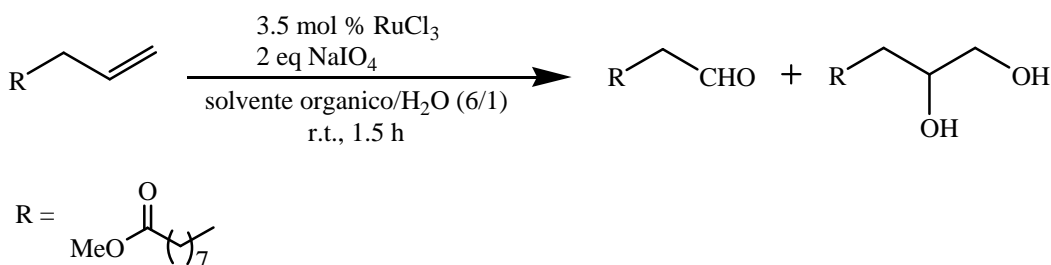
Stilbeni simmetrici, aril olefine trisostituite e stireni sono facilmente convertiti nelle corrispondenti aldeidi aromatiche, con rese tra il 66 e il 90%. Nel caso del norbornilene la reazione dà la corrispondente dialdeide al 72% di resa isolata. Per olefine elettron-povere come il calcone oltre all'aldeide si ottiene come sottoprodotto acido benzoico. Risultati simili si ottengono per altri chetoni α,β -insaturi. Nel caso di olefine 1,1-disostituite si ottengono i relativi chetoni con rese comprese tra 78 e 90%. In confronto, il metodo di Sharpless¹²⁶ applicato a substrati uguali dà i chetoni solo in rese moderate (circa 40%).

Il secondo protocollo sviluppato da Yang e Zhang prevede invece l'uso di sodio periodato come ossidante terminale e un sistema formato da 1,2-dicloroetano e acqua, immiscibili tra loro (Schema 3.3).



Schema 3.3. Scissione ossidativa di alcheni con NaIO₄ nel sistema bifasico ClCH₂CH₂Cl/H₂O.

I ricercatori hanno mostrato come questo protocollo funzioni con tipi diversi di alcheni. Olefine alifatiche disostituite come il cicloesene subiscono facilmente scissione ossidativa dando le corrispondenti dialdeidi in alte rese; l'(*R*)- α -Terpinil acetato è agevolmente convertito nella corrispondente chetoaldeide con una resa del 52%. Infine, il *trans*-stilbene è convertito in benzaldeide con una resa del 70%, ma la reazione procede molto più lentamente rispetto a quella condotta secondo il precedente protocollo (1.2 h vs. 0.5 h). L'ultimo protocollo elaborato da Yang e Zhang, che prevede l'uso di un sistema omogeneo CH₃CN-H₂O, 2 eq di NaIO₄ e RuCl₃ è stato applicato ad olefine alifatiche monosostituite come l'undecilenil metil estere (Schema 3.4).

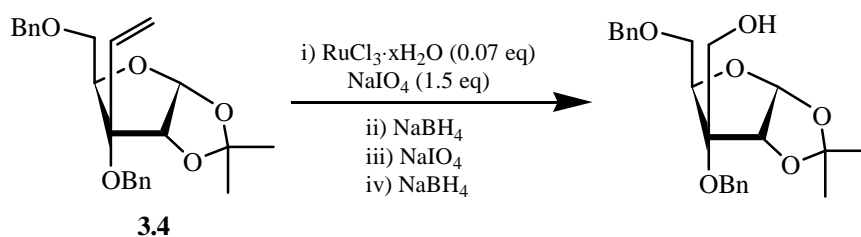


Schema 3.4. Scissione ossidativa di alcheni con NaIO₄ nel sistema omogeneo CH₃CN/H₂O.

L'incremento nella quantità di NaIO₄ da 1.5 a 2 eq garantisce una reazione completa e un'eccellente resa in aldeide (94%). Il rapporto tra CH₃CN e H₂O è cruciale nella scissione ossidativa dell'undecilenil metil estere. Quando questo è pari a 3:1 le rese di aldeide e diolo sono rispettivamente 56 e 23%. Invece, quando il rapporto CH₃CN/H₂O è aumentato fino a 6:1 la resa isolata in aldeide migliora fino al 71% e la formazione del diolo è abbattuta a solo l'1.3%.

Alcol primari da scissione ossidativa di alcheni mediata da RuO₄

Sharma e Nielsen hanno di recente descritto il primo protocollo per la scissione ossidativa di alcheni monosostituiti, catalizzata da rutenio, per la produzione esclusiva di alcol primari; tale processo è simile al protocollo OsO₄-NaIO₄/NaBH₄¹¹⁴ o all'alternativa procedura ozonolisi/NaBH₄,¹³⁰ ma presenta rispetto ad essi notevoli vantaggi:¹³¹ (i) il tetrossido di rutenio è molto più economico rispetto all'analogo di osmio; (ii) RuCl₃, dal quale si ottiene RuO₄, è facilmente maneggiabile essendo solido, non-volatile e stabile a temperatura ambiente; (iii) rispetto agli altri metodi quello in esame prevede tempi di reazione molto inferiori; (iv) tutti gli step di reazione avvengono in condizioni acquose, eliminando perciò l'esigenza di solventi anidri e (v) RuO₄ non è né esplosivo né tossico.¹³² Il protocollo applicato inizialmente all'alchene **3.4** e descritto nello Schema 3.5 è stato successivamente applicato con successo ad altri carboidrati così come a substrati semplici come lo stirene e l'1-decene ottenendo in tutti i casi i corrispondenti prodotti di ossidazione in rese soddisfacenti.



Schema 3.5. Scissione ossidativa di alcheni monosostituiti catalizzata da RuO₄.

Scissione ossidativa di olefine con perossido di idrogeno in presenza di eteropoliacidi calcinati

Brooks *et al.* hanno, diversi anni fa, ottenuto scissioni ossidative di alcheni attraverso l'uso di eteropoliacidi come l'acido 12-molibdofosforico (PMA), l'acido 12-tungstofosforico (PWA) e l'acido 6-molibdo-6-tungstofosforico (PMWA) i quali sono fatti depositare su ossido di zinco, magnesio o alluminio e quindi calcinati per renderli catalizzatori eterogenei; l'ossidante utilizzato era il perossido di idrogeno.¹³³ Gli alcheni utilizzati, tra i

quali, per esempio, l'1-Ottene, il 2,3-Dimetil-2-butene e l'1-Metilcicloesene sono stati scissi ossidativamente fornendo acidi, chetoni o chetoacidi, rispettivamente in alte rese.

In presenza di perossido di idrogeno e di 2-Metilpropan-2-olo come solvente, questi catalizzatori danno, solo in rese modestissime e spesso solo per intervalli di tempo ridotti, quantità di epossidi e di 1,2-dioli, rispetto ad analoghe ossidazioni con sistemi eteropoliacidi omogenei che, invece forniscono epossidi in alte rese.¹³⁴

Scissione ossidativa di olefine con perossido di idrogeno catalizzata da Metiltriottilammoniotetrakis(ossodiperossotungsto)fosfato (3-)

I sistemi metalli di prima serie di transizione/perossido di idrogeno hanno attratto negli ultimi anni un notevole interesse nell'ambito delle ossidazioni di substrati organici.¹² Tuttavia, non ci sono molti studi relativi alla scissione di doppi legami olefinici che utilizzano questi sistemi ossidanti. Alcuni anni fa Antonelli *et al.* hanno elaborato un'efficiente procedura per l'ossidazione di alcheni ad acidi carbossilici con perossido di idrogeno al 40% w/v catalizzata dal perossocomplesso di tungsteno **3.5**, e in particolare dal **3.5a**, in condizioni bifasiche in assenza di solventi.⁹⁷



3.5

Q^+ = "gruppo onio"; X = P, As

a; Q^+ = $[(n-C_8H_{17})_3NCH_3]^+$; X = P

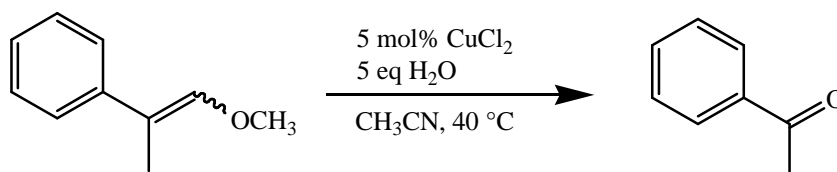
I risultati ottenuti sono soddisfacenti; per esempio, le α -olefine 1-ottene, 1-decene e 1-esadecene sono convertite nei rispettivi acidi alcanoici con rese pari all'80%. Analogamente, lo stirene dà acido benzoico con resa dell'87%. L'ossidazione delle olefine interne *trans*-2-ottene e *trans*-4-decene produce acido esanoico all'81 e al 78% di resa insieme ad acido acetico (78%) e acido butanoico (80%), rispettivamente, mentre l'ossidazione del *trans*-5-decene dà acido pentanoico al 77% di resa. Similmente, dall'ossidazione dell'acido oleico si ottengono acido pelargonico (nonanoico) e acido azelaico (nonandioico) all'82 e al 79% di resa, rispettivamente. Tra gli altri, dati di particolare interesse si riferiscono agli scarsi risultati ottenuti con olefine cicliche di media grandezza (otto e dieci carboni); infatti, l'ossidazione del *cis*-cicloottene fornisce acido

suberico (ottandioico) solo al 24%. Anche le diolefine subiscono scissione ossidativa, come nel caso dell'1,7-Ottadiene. In questo caso, però, la resa isolata in acido adipico è inferiore (60%) a quella ottenuta dall'ossidazione del cicloesene.

Lo studio della reazione ha mostrato come il perossido di idrogeno, oltre ad agire nella reazione da ossidante (in combinazione con il catalizzatore **3.5a**) e da nucleofilo, eserciti una terza importante funzione come solvente. Infine i ricercatori hanno effettuato un confronto tra l'efficacia del sistema bifasico utilizzato nello studio riportato (senza l'aggiunta di solvente) rispetto ad uno monofasico evidenziando la superiorità del primo.

Scissione ossidativa di enol eteri con ossigeno molecolare

L'ossigeno molecolare è un conveniente agente ossidante il cui uso sta attraendo considerevole attenzione nell'ambito della chimica a basso impatto ambientale essendo in grado di sostituire i metalli pesanti, come agenti ossidanti, i quali formano rifiuti tossici, o i molto costosi ossidanti stechiometrici organici. In questo contesto si inserisce la ricerca di Tokunaga e collaboratori i quali hanno riportato per la prima volta la scissione ossidativa di enol eteri catalizzata da rame (II)¹³⁵ in acetonitrile, come evidenziato nello Schema 3.6.



Schema 3.6. Scissione ossidativa di enol eteri catalizzata da Cu(II).

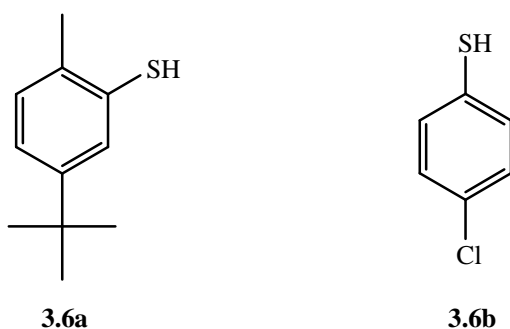
La validità della metodologia è stata testata su diversi enol eteri aromatici i quali danno i corrispondenti chetoni in buone rese e selettività.

Incoraggiati dai risultati ottenuti con CuCl₂, i ricercatori hanno esteso la ricerca sostituendo quest'ultimo con sali di Ce(IV) e di V(IV) ottenendo però un'attività catalitica leggermente inferiore.^{93b}

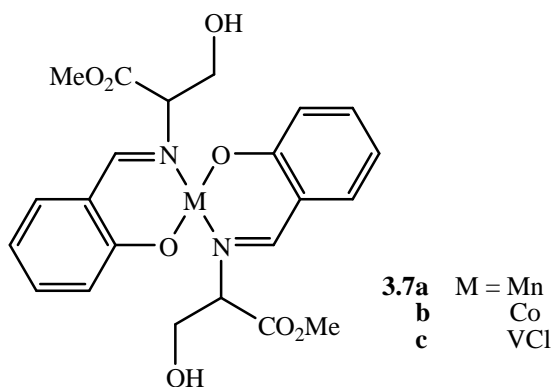
Scissione ossidativa di doppi legami C=C con ossigeno molecolare promossa da tiofenolo

Baucherel *et al.* hanno di recente riportato il primo esempio di scissione ossidativa catalitica di olefine, a temperatura ambiente, in atmosfera di ossigeno, promossa da un metallo di transizione come catalizzatore e da tiofenolo per l'ottenimento dei corrispondenti derivati carbonilici.⁹²

Nel corso dello studio due differenti tiofenoli, **3.6a** e **3.6b**,



e tre diversi catalizzatori di metalli di transizione **3.7a-c** sono stati di volta in volta testati, utilizzando inizialmente olefine aromatiche.



In presenza del complesso MnL_2 **3.7a** e del tiofenolo **3.6a**, la conversione del *trans*-metilstilbene dà in 4 h benzaldeide e acetofenone con rese rispettivamente pari a 95 e 98%. Sebbene la reazione sia leggermente più lenta, ottimi risultati si ottengono anche con i catalizzatori CoL_2 **3.7b**, $Cr(acac)_3$, $Mn(acac)_2$ e $V(acac)_3$. Nelle condizioni standard A (tiofenolo **3.6a** (4 eq), catalizzatore **3.7a** (5% mol)), la reazione del *cis*-stilbene fornisce benzaldeide con resa del 75% in 8 h; il risultato è paragonabile a quello ottenuto con il

trans-stilbene. Le stesse condizioni sono state applicate con successo allo stirene e al difeniletene con rese cromatografiche pari all'83 e al 95%.

Nelle condizioni di reazione B, (tiofenolo **3.6b** (4 eq), catalizzatore **3.7c** (5% mol)), l'1-ottene fornisce eptanale al 58% di resa, mentre il 2-metil-1-esene dà il 2-esanone con una resa del 74%. Lo studio è stato esteso anche a diversi terpeni come il β -Pinene e l'(*S*)-(-)-limonene i quali sono stati convertiti, rispettivamente con rese del 68% e del 73%, nei corrispondenti prodotti di scissione ossidativa, migliorando, nel secondo caso, la resa del prodotto ottenuto secondo una differente procedura in tre step.¹³⁶

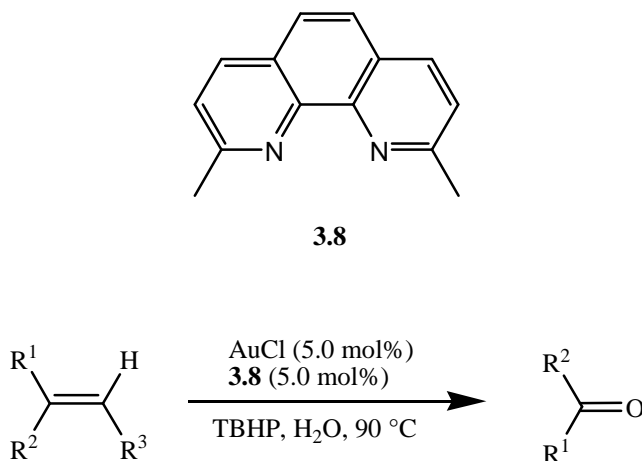
Scissione ossidativa in presenza di cromo(III) stearato

Il più comune reagente per effettuare la scissione ossidativa di doppi legami è il reagente di Jones, una combinazione di CrO₃, H₂SO₄ e acetone.¹³⁷ Un grande inconveniente di questo reagente è, tuttavia, la sua scarsa solubilità in solventi organici. Lo sviluppo di un sale di cromo(III) solubile in solvente organico è stato effettuato da Jarupinthusophon e collaboratori i quali hanno prodotto una nuova metodologia sintetica per la preparazione di composti carbonilici dalla scissione ossidativa di olefine terminali utilizzando come catalizzatore cromo(III)stearato e come ossidante il tert-butilidroperossido(TBHP) in isoottano. I ricercatori hanno testato il metodo su varie olefine terminali come lo stirene, l'1,1-difeniletilene e il metilmetacrilato ottenendo rispettivamente benzaldeide, benzofenone e metil piruvato al 69, 76 e 55% di resa. In maniera piuttosto sorprendente il dietil itaconato non dà il corrispondente prodotto di scissione ossidativa, il dietil ossalacetato, e il reagente è recuperato in maniera quantitativa. Anche il camfene e l'1-dodecene non sono reattivi verso l'ossidazione. Infine, un'inaspettata ossidazione allilica si ha con il 4-vinil-1-cicloesene ottenendo il dichetone con una resa del 17%.¹³⁸

Scissione ossidativa di alcheni catalizzata da Oro(I) in acqua

Le trasformazioni organiche catalizzate da complessi di oro hanno, negli ultimi tempi ricevuto una notevole attenzione.¹³⁹ Tuttavia, le ossidazioni e in particolare le reazioni a trasferimento di ossigeno catalizzate da questo metallo, hanno trovato minore interesse. Di recente Xing *et al.* hanno sviluppato un nuovo metodo per l'ossidazione di olefine per la

formazione di chetoni o aldeidi mediante l'uso di complessi di oro(I) come catalizzatori, di *tert*-butil idroperossido (TBHP) come ossidante e di acqua come solvente. Tra i vari liganti testati nelle reazioni il neocuproine, **3.8**, è quello che garantisce i risultati migliori in termini di resa di prodotto (Schema 3.7).^{93c}



Schema 3.7. Scissione ossidativa di olefine catalizzata da Au(I) in presenza di neocuproine.

Dati di particolare interesse sono quelli relativi all'ossidazione dell' α -metil stirene e del β -metil stirene che danno rispettivamente l'acetofenone al 39% e la benzaldeide al 66% di resa. Va inoltre notato che in queste condizioni non si osservano prodotti di over-oxidation (per esempio acidi carbossilici).

Scissione ossidativa catalizzata da metiltriossorenio

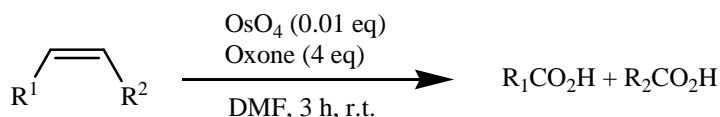
Il metiltriossorenio (MTO, CH_3ReO_3) ha mostrato essere un eccellente catalizzatore in diverse reazioni organiche.¹⁴⁰ In particolare, l'efficiente sistema catalitico di ossidazione MTO/ H_2O_2 è oggetto di numerosi studi. Di recente Herrmann e collaboratori hanno esteso l'uso del MTO e di H_2O_2 alla scissione ossidativa di alcheni per l'ottenimento di aldeidi e acidi carbossilici. Per favorire l'ossidazione delle olefine rispetto alla disattivazione del complesso cataliticamente attivo bis(perosso)renio, in soluzione acquosa, i ricercatori hanno evidenziato come l'introduzione di acidi di Brønsted, come HBF_4 o HClO_4 , sia un'utile soluzione. In queste condizioni, e in assenza di solvente, sia le velocità che le rese in aldeide sono soddisfacenti, per esempio l'*n*-esene è convertito in pentanale con una resa

pari a 73%. Per ottenere acidi carbossilici in condizioni analoghe a quelle utilizzate per la produzione di aldeidi è necessario introdurre il solvente, che secondo questo protocollo è il metil-*tert*-butil etere. Proprio il prodotto di ossidazione di quest'ultimo e cioè il *tert*-butilidroperossido sembra agire da ossidante dell'aldeide formatasi dando quindi origine all'acido carbossilico finale.¹⁴¹

3.3 Scissioni ossidative dirette

Scissione ossidativa promossa da OsO₄ e da sue fonti alternative con Oxone e suoi derivati

Il metodo standard per la scissione ossidativa diretta delle olefine è l'ozonolisi. Questa reazione è stata ampiamente sviluppata garantendo buone rese in aldeidi e acidi carbossilici a seconda del workup riduttivo o ossidativo, rispettivamente.¹⁰⁵ Metodi alternativi, importanti nella sintesi organica quanto l'ozonolisi e che copiano la stessa trasformazione e cioè la scissione diretta dell'alchene senza la presenza intermedia dell'1,2-diolo, sono relativamente scarsi.¹⁴² Tuttavia, un'importante questione rispetto all'ozonolisi riguarda il fattore sicurezza; infatti, sono riportati seri incidenti dovuti ad esplosioni nel corso di tale reazione.¹⁴³ In alternativa, si è suggerita la diretta ossidazione di olefine con OsO₄, senza 1,2-dioli intermedi, mediante l'uso di co-ossidanti come il perossido di idrogeno o il *tert*-butil perossido di idrogeno, sebbene ottenendo basse rese.¹⁴⁴ Un'alternativa organometallica all'ozonolisi per la scissione ossidativa di olefine è stata proposta da Travis *et al.* impiegando Oxone come co-ossidante con OsO₄ in DMF, procedura, questa, che non prevede presenza intermedia di 1,2-dioli (Schema 3.8).¹⁴⁵



Schema 3.8. Scissione ossidativa di alcheni promossa da OsO₄ in DMF.

Tra i substrati sottoposti a scissione ossidativa vi sono olefine monosostituite, 1,1-disostituite, 1,2-disostituite, trisostituite e tetra sostituite recanti diversi gruppi funzionali. In molti casi si ottengono rese in chetone o acido carbossilico dell'80% o superiori.

Sistemi α,β -insaturi costituiscono esempi interessanti poiché la loro scissione fornisce una funzionalità α -dicarbonilica. L'ossidazione del 2-cicloesenone dà l'acido pentandioico, molto probabilmente attraverso un intermedio α -dicarbonilico che, nelle condizioni ossidative, decarbossila.

Vista l'efficacia di tale metodologia i ricercatori hanno indagato la possibilità di utilizzare fonti di osmio più economiche, meno tossiche e più facilmente maneggiabili.^{98b} Per questo studio sono state scelte quattro differenti fonti di osmio, ciascuna recante vantaggi rispetto all'uso di osmio tetrossido. Sia osmio tricloruro che potassio osmato sono più economici e meno volatili come fonti di osmio e maneggiabili con maggiore sicurezza nel loro stato solido, un notevole vantaggio rispetto alla preparazione di soluzioni organiche di osmio tetrossido. Anche il commerciale osmio tetrossido legato a polimero (1% aq. su poli(4-vinilpiridina))^{146,147} costituisce una fonte di catalizzatore più facile da maneggiare e meno volatile rispetto ai campioni standard di osmio tetrossido. L'ultima alternativa a quest'ultimo è rappresentata dall'OsEnCatTM, osmio tetrossido microincapsulato in microcapsule di poliurea.^{93d,148} Il gruppo di Ley ha mostrato come questo sistema catalitico sia altamente efficace nella scissione ossidativa di olefine attraverso la reazione di Lemieux-Johnson.¹¹⁴ Questa particolare fonte di osmio offre l'interessante opportunità di riciclare il catalizzatore per utilizzarlo in reazioni successive. Di ciascuna delle quattro fonti di osmio è stata esaminata l'attività in reazioni di scissione ossidativa utilizzando come ossidante l'Oxone e come solvente la DMF.

Tutte le fonti di osmio danno rese paragonabili a quelle ottenute con osmio tetrossido.

In tutte le scissioni ossidative effettuate da Travis e collaboratori, e sin qui descritte, l'ossidante utilizzato è l'Oxone, un sale triplo ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) stabile e disponibile in commercio.¹⁴⁹⁻¹⁵³ Sebbene esso sia economico, l'Oxone è, per mole di sale triplo, attivo come ossidante solo circa al 50%. Sono stati sviluppati diversi metodi per la preparazione di sale di potassio perossimonosolfato puro, tuttavia questi ossidanti purificati non hanno trovato applicazione nella sintesi, molto probabilmente a causa delle fortemente sconvenienti procedure di purificazione dell'ossidante. Di recente Travis *et al.* hanno descritto una semplice procedura per la preparazione di $\text{KHSO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (attività >99%) dall'Oxone e di tetra-*n*-butilammonio perossimonodisolfato (TBA-OX) da $\text{KHSO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ analiticamente puri la cui reattività chimica è stata paragonata a quella del commerciale Oxone in reazioni di scissione ossidativa sul *trans*-Stilbene.¹⁵⁴

Dallo studio emerge che Oxone e $\text{KHSO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ non mostrano significative differenze in reattività e resa del prodotto isolato; se però, entrambi danno come prodotto di scissione ossidativa l'acido benzoico, il solubile TBA-OX porta all'isolamento della benzaldeide come unico prodotto con una resa dell'88% e ciò rappresenta un utile risultato in termini di orientazione di selettività in base all'ossidante scelto.

Scissione ossidativa regioselettiva di olefine con perossido di idrogeno catalizzata da Ru(II)

Kogan *et al.* hanno recentemente mostrato come il $[\text{cis-Ru(II)(dmp)}_2(\text{H}_2\text{O}_2)_2]^{2+}$ (dmp = 2,9-dimetilfenantrolina)¹⁵⁵ sia un efficace catalizzatore per ossidazioni selettive in presenza di perossido di idrogeno come ossidante.¹⁵⁶ Infatti, alcheni primari sono efficacemente ossidati, attraverso la scissione diretta del legame C-C, alle corrispondenti aldeidi; il protocollo può costituire quindi una valida alternativa all'ozonolisi. Gli alcheni secondari sono molto meno reattivi e l'ossidazione di substrati come il 4-vinilcicloesene e il 7-metil-1,6-ottadiene è regioselettiva favorendo la posizione terminale.

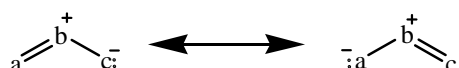
4. Reazioni di cicloaddizione 1,3-dipolare di nitroni con olefine

4.1 Aspetti teorici

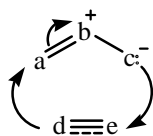
4.1.1 Meccanismo e reattività

Le cicloaddizioni 1,3-dipolari costituiscono un valido approccio per la sintesi di eterocicli pentatomici.

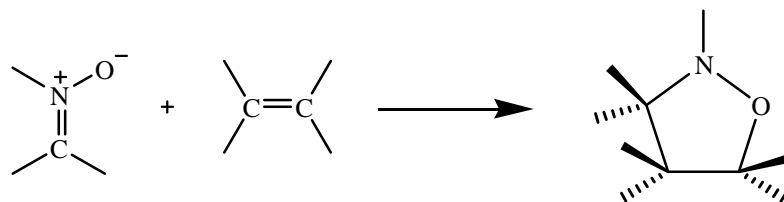
Queste reazioni consistono nell'addizione di un derivato 1,3-dipolare su un dipolarofilo. L'1,3-dipolo, limitandosi alle formule di risonanza che assegnano un ottetto elettronico a tutti e tre gli atomi, può essere rappresentato come segue:



E' quindi un sistema zwitterionico in cui quattro elettroni π sono condivisi da tre centri; la carica positiva è localizzata sull'atomo centrale, quella negativa distribuita sui due atomi terminali. Il dipolarofilo, componente a due elettroni π , può in linea di principio essere un qualunque doppio o triplo legame. Utilizzando le classiche notazioni di Lewis, la reazione può essere rappresentata come segue:

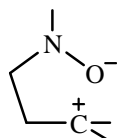


La reazione di cicloaddizione tra nitroni (1,3-dipoli) ed alcheni (dipolarofili) consente la formazione di N-O eterocicli a struttura isossazolidinica:

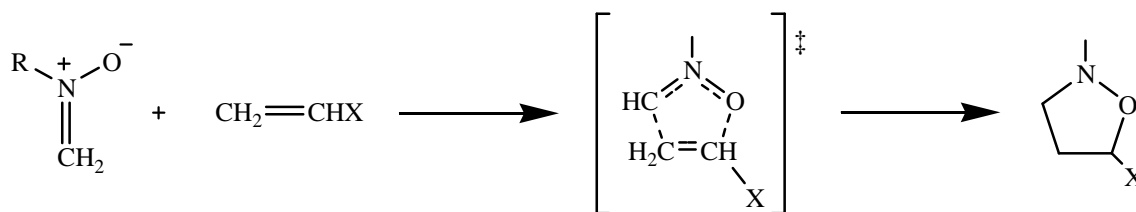


La cicloaddizione tra nitroni ed olefine può, in principio, essere concertata o procedere attraverso più stadi. Sono stati proposti per il processo tre possibili meccanismi: (a) meccanismo concertato a quattro centri, (b) meccanismo radicalico e (c) meccanismo zwitterionico.

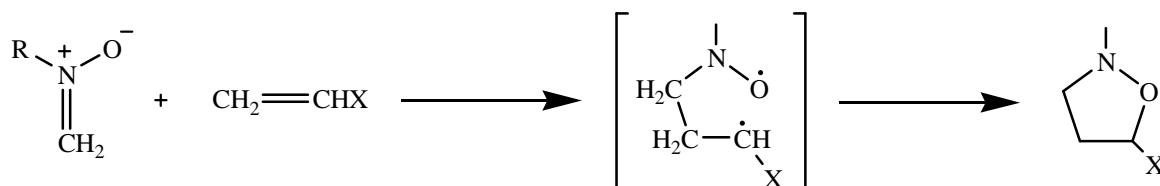
Le reazioni di cicloaddizione tra nitroni ed alcheni in genere dipendono molto poco dalla natura del solvente.^{157,158} Questa osservazione esclude la possibilità che la reazione proceda attraverso un intermedio zwitterionico del tipo di seguito indicato:



Secondo il meccanismo monostadio, proposto da Huisgen,¹⁵⁹ i reagenti si avvicinano su due piani paralleli e i due nuovi legami σ si formano in modo concertato, ma non necessariamente sincrono:



Il meccanismo radicalico, proposto da Firestone¹⁶⁰ prevede che la cicloaddizione avvenga attraverso due stadi: (i) formazione dell'intermedio diradicalico e (ii) ciclizzazione.



Le cicloaddizioni nitrone-alcene sono stereospecifiche, nel senso che la stereochimica presente sul dipolarofilo si conserva nell'isossazolidina. Per giustificare questa stereospecificità tramite un meccanismo radicalico si deve supporre che per i diradicali in conformazione **A** (Figura 4.1) la ciclizzazione sia più rapida della rotazione intorno al legame a, e per i diradicali estesi **B** (Figura 4.1) la scissione del legame b sia più rapida della rotazione intorno ad a.^{159a}

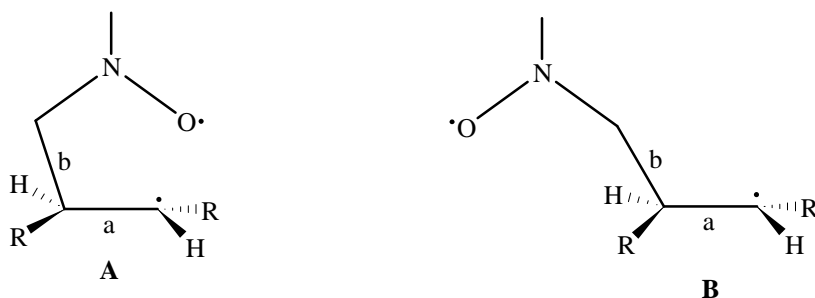


Figura 4.1. Giustificazione alla stereospecificità nelle cicloaddizioni nitrone-alcene.

La stereospecificità della reazione si giustifica, invece, con l'ipotesi di un meccanismo monostadio passante attraverso uno stato di transizione simmetrico o quasi simmetrico.

Ulteriori evidenze a favore del meccanismo concertato derivano da studi sulla relazione tra reattività e struttura del dipolarofilo^{159b,c} e da misure dell'effetto isotopico ¹⁴C nella cicloaddizione 1,3-dipolare tra lo stirene ($\text{Ph}^{14}\text{CH}=\text{CH}_2$ o $\text{PhCH}=\text{}^{14}\text{CH}_2$) e l'*N*, α -difenilnitrono marcato sul carbonio α .^{159d}

Il meccanismo radicalico è infine completamente escluso dai calcoli sugli orbitali molecolari di frontiera (FMO) che giustificano in modo soddisfacente reattività, regio e stereochimica della cicloaddizione, confermando in modo definitivo l'ipotesi meccanicistica di Huisgen.

Allorché due molecole reagiscono in un processo di cicloaddizione, l'espressione per la variazione di energia del sistema è la somma di tre termini: (i) un termine di destabilizzazione dovuto alla repulsione tra i gusci elettronici, (ii) uno di interazione columbiana e (iii) uno di sovrapposizione orbitalica.¹⁶¹

Se ci si limita ad una discussione qualitativa i primi due termini possono essere trascurati. L'ultimo termine esprime in modo quantitativo il concetto che il guadagno energetico associato alla formazione di un legame è maggiore quanto più gli orbitali interagenti sono

vicini in energia ed alto il loro integrale di sovrapposizione. Si può quindi con buona approssimazione considerare che a quest'ultimo termine contribuisca in modo determinante solo l'interazione tra gli orbitali di frontiera (HOMO e LUMO) dei due reagenti. Il metodo degli orbitali molecolari di frontiera è stato per la prima volta applicato alle cicloaddizioni 1,3-dipolari da Houk.^{162,163} Recentemente questi, grazie a una nuova e superiore accuratezza nei calcoli quantomeccanici impiegando il metodo multicomponente CBS-QB3 ha proposto un nuovo modello energetico di distorsione/interazione per la reattività delle cicloaddizioni 1,3-dipolari.¹⁶⁴ In uno studio successivo il ricercatore ha redatto una relazione completa di tale modello basato sull'attivazione e sulle entalpie di reazione calcolate per i dipoli **4.1-4.9** (mostrati sotto) con etilene e acetilene.¹⁶⁵

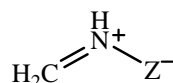
Diazonium Betaines

**4.1** Z = O, Nitrous Oxide**4.2** Z = NH, Hydrazoic Acid**4.3** Z = CH₂, Diazomethane

Nitrilium Betaines

**4.4** Z = O, Fulminic Acid**4.5** Z = NH, Formonitrile Imine**4.6** Z = CH₂, Formonitrile Ylide

Azomethine Betaines

**4.7** Z = O, Methylene Nitrene**4.8** Z = NH, Formoazomethine Imine**4.9** Z = CH₂, Formoazomethine Ylide

Sustmann¹⁶⁶ ha distinto i processi di cicloaddizione in tre tipi (Figura 4.2). Nel primo (tipo I, HO-controllata) l'interazione maggiore è quella tra l'HOMO del dipolo e il LUMO del dipolarofilo. Nel tipo III (LU-controllata) l'interazione maggiore si ha tra il LUMO del dipolo e l'HOMO del dipolarofilo. Nel caso delle cicloaddizioni 1,3-dipolari del tipo II le energie degli orbitali di frontiera di dipolo e dipolarofilo

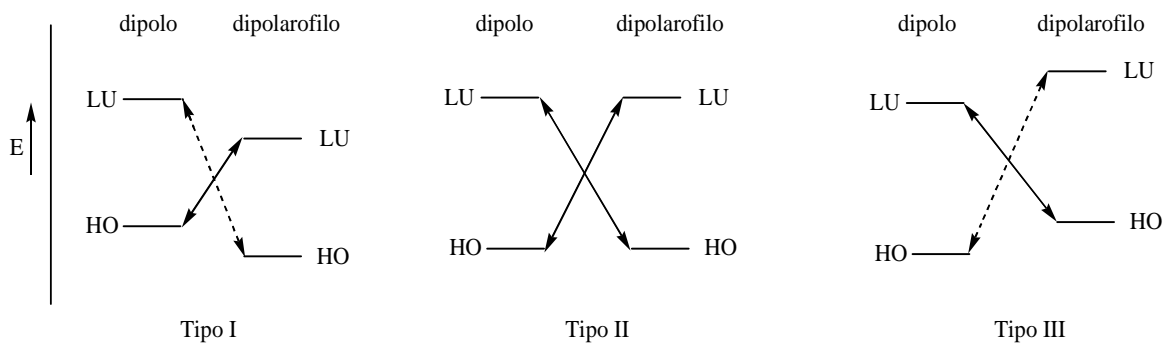


Figura 4.2. Suddivisione dei processi di cicloaddizione secondo Sustmann.

sono tali che entrambe le interazioni [HOMO (dipolo)-LUMO (dipolarofilo) e LUMO (dipolo)-HOMO (dipolarofilo)] sono possibili.

Le cicloaddizioni 1,3-dipolari di nitroni ed olefine sono processi del tipo II, in questo caso quindi quale sia l'interazione dominante dipende dalla natura del dipolo e del dipolarofilo.

In Figura 4.3 sono indicate le energie degli FMO di N-metil-C-fenil nitrone e varie olefine. La cicloaddizione tra il nitrone e il propene è LU-controllata [$\Delta E(\text{LUMO (dipolo)-HOMO (dipolarofilo)}) = 9.48 \text{ eV}$]; l'interazione alternativa, HOMO (dipolo)-LUMO (dipolarofilo), è meno significativa in quanto la differenza di energia tra questi due FMO è di 10.38 eV. LU-controllata è anche la reazione tra il nitrone e il metil vinil etere ($\Delta E_{\text{min}} = 8.65 \text{ eV}$). L'interazione dominante nel caso dell'acrilato di metile ($\Delta E_{\text{min}} = 8.6 \text{ eV}$) e del nitroetilene ($\Delta E_{\text{min}} = 7.9 \text{ eV}$) è quella HOMO (dipolo)-LUMO (dipolarofilo). In accordo con i dati sperimentali si può prevedere il seguente ordine di reattività: nitroetilene > acrilato di metile > metil vinil etere > propene.

Le energie degli HOMO sono correlate ai potenziali di ionizzazione della molecola; all'aumento del potenziale corrisponde una diminuzione dell'energia dell'HOMO e viceversa. Le energie dei LUMO possono essere calcolate o stimate dai potenziali di riduzione. In generale si osserva che gruppi elettrone-attrattori diminuiscono le energie di HOMO e LUMO, l'ultimo più del primo; gruppi elettrone-donatori aumentano le energie degli FMO, dell'HOMO più che del LUMO; in alcheni coniugati l'energia dell'HOMO aumenta, quella del LUMO diminuisce.

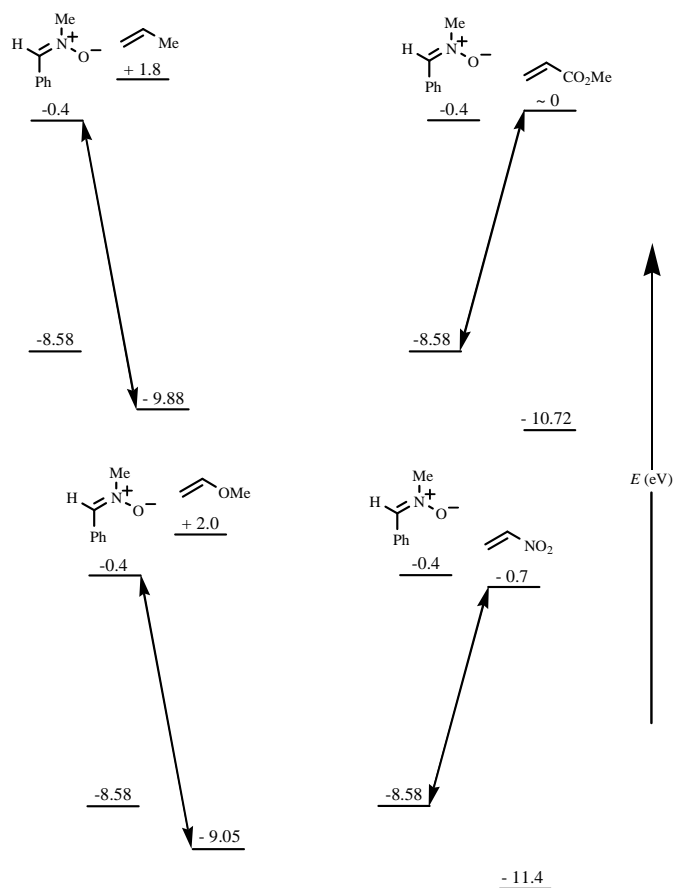
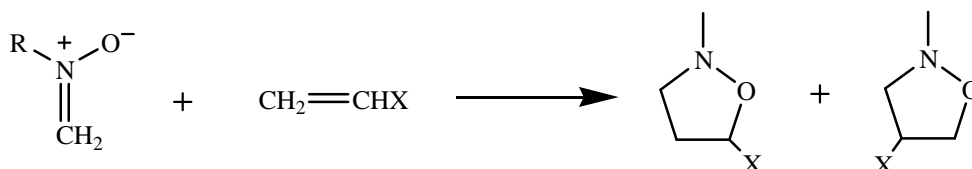


Figura 4.3. Energie degli FMO di N-metil-C-fenil nitrone e varie olefine.

Di conseguenza, a parità di nitrone, gruppi elettron-attrattori sull'olefina accelerano la cicloaddizione abbassando, rispetto all'idrocarburo corrispondente, l'energia del LUMO e favorendo quindi la reazione HO-controllata. Gruppi elettron-donatori, invece, aumentano l'energia dell'HOMO, favorendo la reazione LU-controllata. Anche la reattività dei nitroni può essere spiegata sulla base dell'effetto dei sostituenti sulle energie dei livelli HOMO e LUMO. Si è ad esempio osservato che i C-benzoilnitroni sono dipoli particolarmente reattivi; l'introduzione di un gruppo benzoile sull'atomo di carbonio α del nitrone aumenta, rispetto al corrispondente nitrone alchil sostituito, l'energia dell'HOMO e stabilizza il livello del LUMO. Risultano accelerate quindi sia le reazioni HO che quelle LU-controllate.¹⁶⁷

4.1.2 Regiochimica

In linea di principio la reazione tra un nitrone ed un'olefina monosostituita può portare alla formazione di due isossazolidine regioisomeriche:



In realtà però molto spesso queste reazioni sono caratterizzate da elevata regioselettività; infatti, allorché sul dipolarofilo è presente un gruppo elettron-donatore, la reazione è regiospecifica e porta alla formazione dell'isossazolidina 5-sostituita. Se il dipolarofilo è sostituito con gruppi fortemente elettron-attrattori si ottiene preferenzialmente o esclusivamente l'addotto 4-sostituito. Si è dimostrato che più il dipolarofilo è elettron-deficiente più aumenta la selettività verso l'isossazolidina 4-sostituita.¹⁶⁸

La regiochimica della cicloaddizione può essere spiegata sulla base della teoria FMO. A tal fine è necessario considerare i coefficienti associati agli orbitali atomici (AO) degli FMO del dipolo e del dipolarofilo. L'interazione che prevale nello stato di transizione è quella che si instaura tra gli orbitali atomici cui sono associati, negli FMO coinvolti nel processo, coefficienti paragonabili. In Figura 4.4 sono indicati, per dipolo e dipolarofilo, i contributi degli orbitali atomici ai rispettivi orbitali di frontiera.

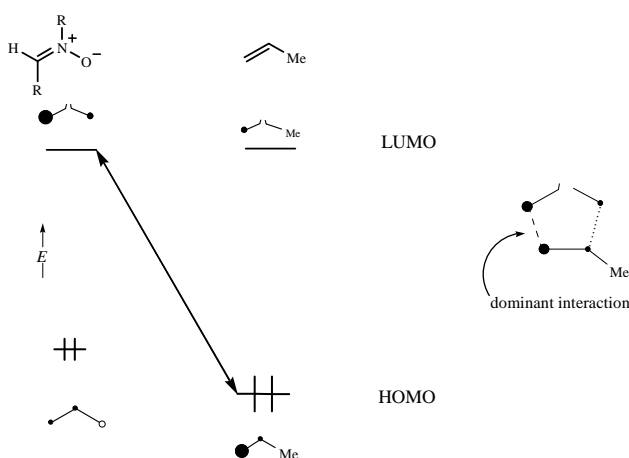


Figura 4.4. Contributi degli orbitali atomici ai rispettivi orbitali di frontiera, per dipolo e dipolarofilo.

L'interazione dominante in questo caso è quella tra il LUMO del dipolo e l'HOMO del dipolarofilo. Poiché il processo di cicloaddizione porta alla formazione di un legame C-C e di un legame C-O ci si può limitare a considerare il contributo agli FMO degli orbitali atomici di questi centri.

Per il livello LUMO del nitrone il coefficiente AO è maggiore sul carbonio che non sull'ossigeno, per l'HOMO del propene il coefficiente maggiore è associato al carbonio non sostituito. Nello stato di transizione è quindi favorita l'interazione tra il carbonio del nitrone e il carbonio terminale dell'olefina; si ottiene di conseguenza l'isossazolidina 5-sostituita.

Per dipolarofili fortemente elettrone-deficienti la cicloaddizione è HO-controllata. L'orientazione favorita nello stato di transizione porta all'isossazolidina 4-sostituita (Figura 4.5):

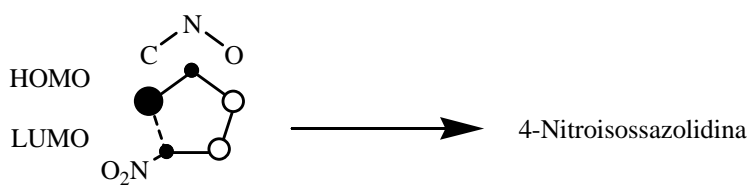


Figura 4.5. Orientazione favorita nello stato di transizione in cicloaddizioni con dipolarofili fortemente elettrone-deficienti.

Se sul dipolarofilo sono presenti gruppi elettrone-attrattori del tipo $-\text{COOR}$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}$, $-\text{COH}$, si formano per lo più miscele di isossazolidine regio isomeriche.

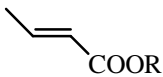
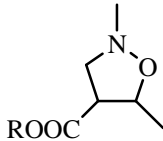
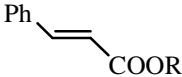
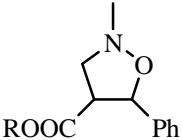
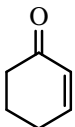
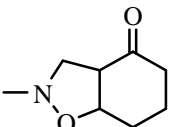
Nel caso della cicloaddizione tra N-metil C-fenil nitrone e acrilati¹⁶⁹ l'interazione che controlla la reattività è quella tra HOMO (dipolo)-LUMO (dipolarofilo); ne dovrebbe risultare l'addotto 4-sostituito. Sperimentalmente si osserva la formazione di una miscela di prodotti in cui prevale l'isossazolidina 5-sostituita. Si suppone che sebbene l'interazione HOMO (dipolo)-LUMO (dipolarofilo) determini la reattività per dipolarofili moderatamente elettrone-deficienti, quella LUMO (dipolo)-HOMO (dipolarofilo) controlli la regiochimica.^{167,170} Nel livello LUMO del dipolo i coefficienti degli AO sul carbonio e sull'ossigeno sono differenziati in modo più netto che non nell'HOMO, da ciò si ritiene derivi l'influenza del primo sulla regiochimica della reazione. Allorché, con l'introduzione di gruppi più fortemente elettrone-attrattori, si abbassa ulteriormente l'energia del livello HOMO (dipolarofilo), anche la regioselettività della reazione è controllata dall'interazione

HOMO (dipolo)-LUMO (dipolarofilo).

La reazione tra nitroni e vinilideni porta alla formazione di isossazolidine 5,5-disostituite; il cicloaddotto 4,4-disostituito si ottiene solo a partire da olefine con un gruppo fortemente elettron-attrattore (tipo $-\text{NO}_2$) o due moderatamente elettron-attrattori.¹⁷¹

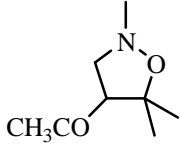
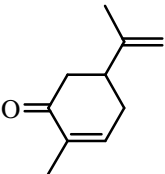
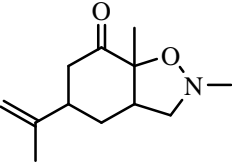
Interessante è anche la regioselettività della reazione di nitroni con olefine asimmetricamente 1,2-disostituite: se uno solo dei sostituenti è elettron-attrattore, questo, in genere, occupa la posizione 4 del cicloaddotto. Quando i due gruppi presenti sul dipolarofilo hanno effetto elettronico paragonabile si ottiene una miscela di regioisomeri.¹⁷² Nella Tabella 4.1 è indicato per una serie di olefine disostituite l'orientazione preferenziale della cicloaddizione con nitroni.

Tabella 4.1: Orientazione preferenziale della cicloaddizione con nitroni per una serie di olefine disostituite.

Dipolarofilo	Isossazolidina
	
	
	

Nel caso di olefine trisostituite in genere il carbonio più elettron-deficiente del dipolarofilo si lega al carbonio del nitrone.¹⁷³ Alcuni esempi sono riportati in Tabella 4.2.

Tabella 4.2: Orientazione preferenziale della cicloaddizione con nitroni per una serie di olefine trisostituite.

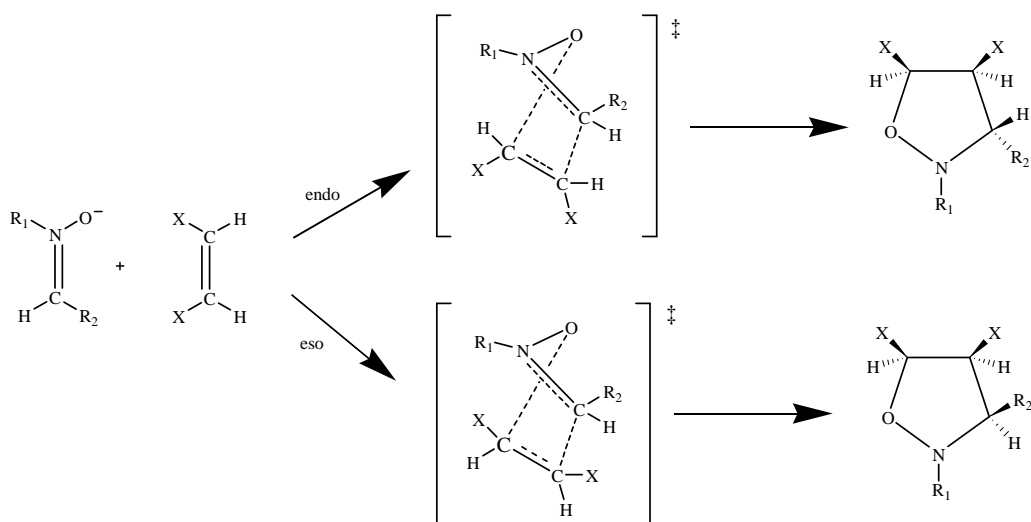
Dipolarofilo	Isossazolidina
$\text{MeCO}-\text{CH}=\text{CMe}_2$	
	

Poco comuni sono le reazioni di cicloaddizione tra nitroni ed alcheni tetrasostituiti; l'andamento regiochimico è comunque simile a quello discusso per alcheni asimmetricamente 1,2-disostituiti.¹⁷⁴

4.1.3 Stereochimica

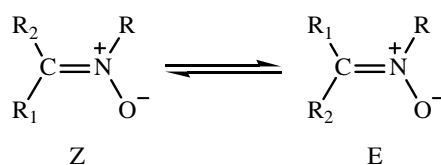
Molti studi sono stati condotti per razionalizzare i fattori che determinano la stereochimica della cicloaddizione tra nitroni ed olefine. E' noto che nel corso della reazione i due addendi si avvicinano disponendosi su due piani paralleli,¹⁵⁹ come conseguenza l'addizione del nitrone all'olefina avviene con stereospecificità cis.

Come indicato di seguito, per tali reazioni sono possibili due diversi stati di transizione, indicati rispettivamente come endo ed eso:



Nello stato di transizione endo il sostituito sull'azoto del nitrone e quelli sull'olefina si trovano dalla stessa parte del piano individuato dagli atomi interagenti (C3, C4, C5, O); nello stato di transizione eso i sostituenti sul dipolarofilo e quello sull'azoto nitronico si trovano da parti opposte del piano. I prodotti endo ed eso chiaramente sono diastereomerici; ognuno di essi esiste, a sua volta, come miscela racemica di due enantiomeri.

Per i nitroni asimmetricamente sostituiti sul C_α sono possibili due diverse configurazioni:



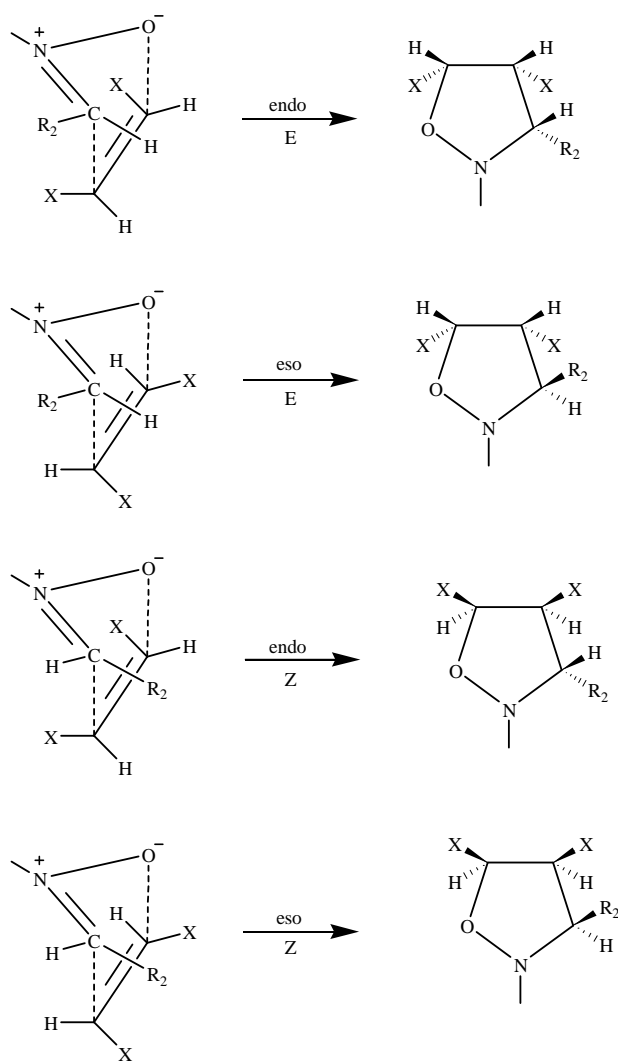
Se tale equilibrio si instaura nel corso della cicloaddizione, si devono considerare quattro possibili stati di transizione; ovvero per ognuno dei due isomeri del nitrone è possibile, come indicato nella pagina seguente, un attacco eso ed uno endo sull'olefina.

Nella figura sono riportati i prodotti derivanti dall'attacco del nitrone su una "faccia" dell'olefina, ma, chiaramente, l'attacco sull'altra è, per reagenti achirali, ugualmente possibile; ne consegue quindi che gli stati di transizione endo-E ed eso-Z portano alla stessa miscela racemica di prodotti, lo stesso si può dire per ciò che riguarda gli stati di transizione eso-E ed endo-Z.

Il ΔG di attivazione per l'interconversione $Z \rightleftharpoons E$ è approssimativamente di 30 kcal mol^{-1} ;

quindi, sebbene esista tra i due isomeri una significativa barriera energetica, essa non è però sufficientemente alta da impedire l'interconversione tra le due forme. Nelle condizioni sperimentali generalmente utilizzate per le cicloaddizioni possono quindi essere presenti, soprattutto se il dipolarofilo non è molto reattivo, entrambi gli isomeri del nitrone. Si è evidenziato inoltre che i due isomeri si addizionano alle olefine con diversa velocità; quello E, termodinamicamente più instabile, risulta essere il più reattivo.

Ai fini dell'interpretazione del decorso stereochimico della cicloaddizione è importante stabilire quale sia la configurazione del nitrone allorché reagisce con l'olefina; la possibilità di interconversione $Z \rightleftharpoons E$ chiaramente complica questo tipo di analisi. La stereochimica delle cicloaddizioni dipende da vari fattori, particolarmente influenti sono: effetti sterici, interazioni orbitaliche secondarie, possibilità di formazione di legami ad idrogeno tra gli addendi e interazioni elettrostatiche del tipo dipolo-dipolo.



Per evidenziare l'effetto delle interazioni orbitaliche secondarie si può considerare la reazione tra C-benzoil N-fenil nitrone e maleato di metile (Figura 4.6).

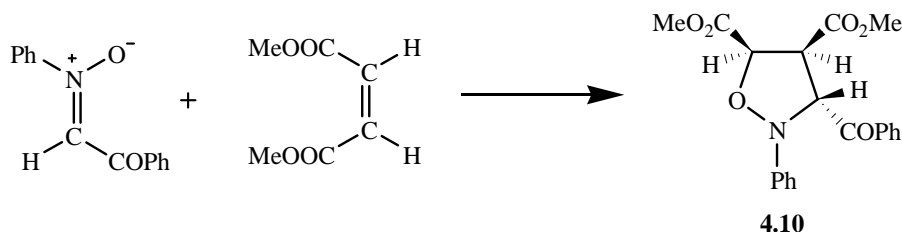


Figura 4.6. Reazione tra il C-benzoil N-fenil nitrone e il maleato di metile.

La reazione porta alla formazione di una miscela racemica dell'isossazolidina **4.10** e del suo enantiomero. Questo dato può essere interpretato esaminando, dal punto di vista FMO, lo stato di transizione del processo (Figura 4.7).

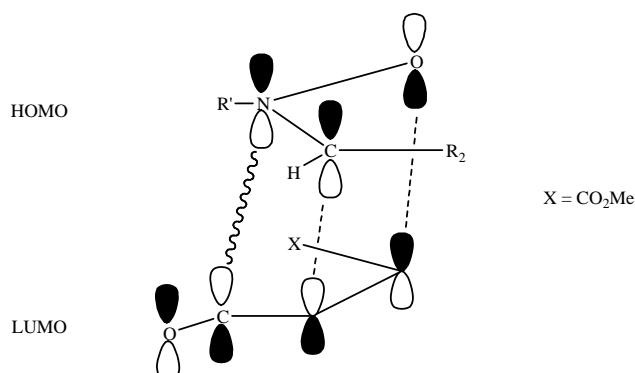


Figura 4.7. Stato di transizione della reazione tra il C-benzoil N-fenil nitrone e il maleato di metile.

L'interazione dominante tra questo dipolarofilo elettron-deficiente e il nitrone dovrebbe essere quella HO-controllata. Come indicato in figura la sovrapposizione tra l'HOMO (dipolo) e il LUMO (dipolarofilo) è favorita, nello stato di transizione endo, dall'interazione orbitalica secondaria tra l'azoto nitronico e il carbonio carbonilico dell'olefina; tale interazione non è possibile per un approccio eso tra gli addendi,¹⁷⁵ ne risulta quindi la formazione del solo addotto endo **4.10**.

La reazione tra C,N-difenil nitrone e maleato di metile è stereoselettiva; anche in questo caso le interazioni orbitaliche secondarie tra l'azoto nitronico e il carbonio carbonilico dell'olefina favoriscono lo stato di transizione endo.¹⁷⁵

Nella Figura 4.8 è riportata la reazione tra il tetraidropiridin-N-ossido e olefine monosostituite:¹⁷⁶

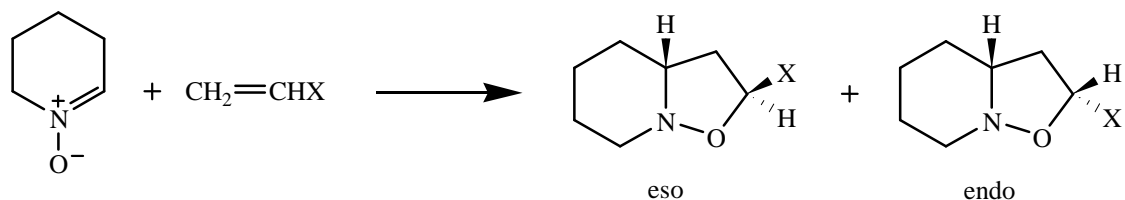


Figura 4.8. Reazione tra il tetraidropiridin-N-ossido e olefine monosostituite.

Il nitrone è chiaramente bloccato nella configurazione E, i possibili stati di transizione del processo sono indicati in Figura 4.9:



Figura 4.9. Possibili stati di transizione della reazione tra il tetraidropiridin-N-ossido e olefine monosostituite.

La reazione tra questo nitrone e il propene porta esclusivamente alla formazione dell'addotto eso. Non essendo infatti possibili interazioni orbitaliche secondarie, lo stato di transizione eso, meno compresso stericamente, risulta maggiormente stabilizzato. L'addotto eso prevale anche nella reazione con l'acrilato di metile (eso:endo 80:20), in questo caso quindi i fattori sterici prevalgono sulle interazioni orbitaliche secondarie.

La reazione tra il C-*p*-metossifenil N-fenil nitrone e il crotonato di metile (Figura 4.10) porta agli addotti **4.11** (endo) e **4.12** (eso) in rapporto 70:30. Gli stati di transizione endo ed eso sono indicati in Figura 4.11.

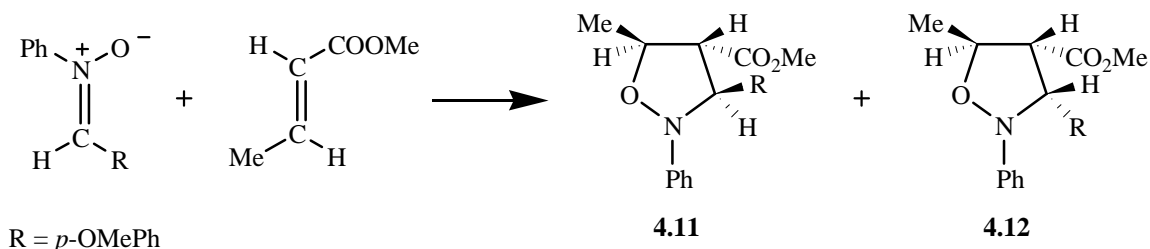


Figura 4.10. Reazione tra il C-*p*-metossifenil N-fenil nitrone e il crotonato di metile.

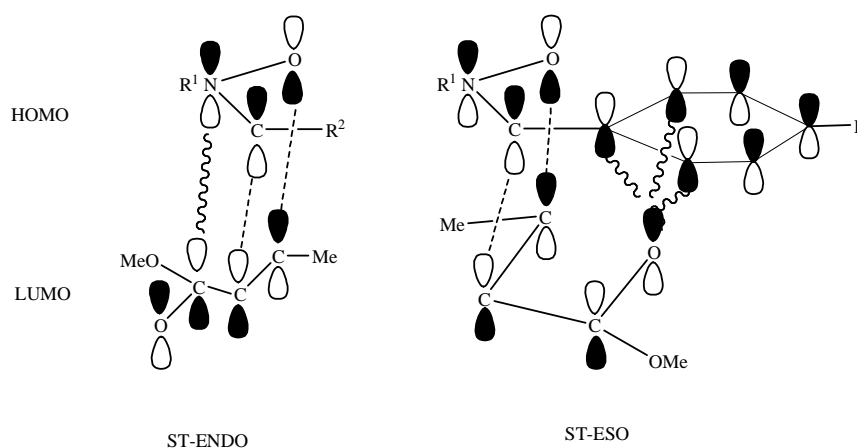


Figura 4.11. Stati di transizione endo ed eso della reazione tra il C-*p*-metossifenil N-fenil nitrone e il crotonato di metile.

Lo stato di transizione endo è stabilizzato dall'interazione tra l'orbitale p dell'azoto e l'orbitale p associato al carbonio carbonilico dell'olefina; quello eso è stabilizzato invece dall'interazione tra l'orbitale p dell'ossigeno carbonilico del dipolarofilo e gli orbitali dell'anello aromatico del nitrone. Alla competizione tra questi due effetti si attribuisce la bassa stereoselettività del processo.¹⁷⁷

Questa ipotesi è confermata dall'osservazione che il C-isopropil N-fenil nitrone reagisce con il crotonato di metile esclusivamente per via endo.¹⁷⁷

La reazione di 1,2,3,4-tetracloronorbadiene e N-metil C-fenil nitrone¹⁷⁸ porta alla formazione dell'addotto **4.13** (Figura 4.12).

La reazione tra il *cis*-3-ciclobuten-1,2-diolo e il 3,4-diidroisochinolin N-ossido porta in modo altamente selettivo alla formazione dell'addotto *sin*, l'addotto *anti* è presente solo in tracce (Figura 4.15).^{180,181}

Analogo decorso stereochimico ha la reazione tra questo dipolarofilo e altri nitroni ciclici e non.

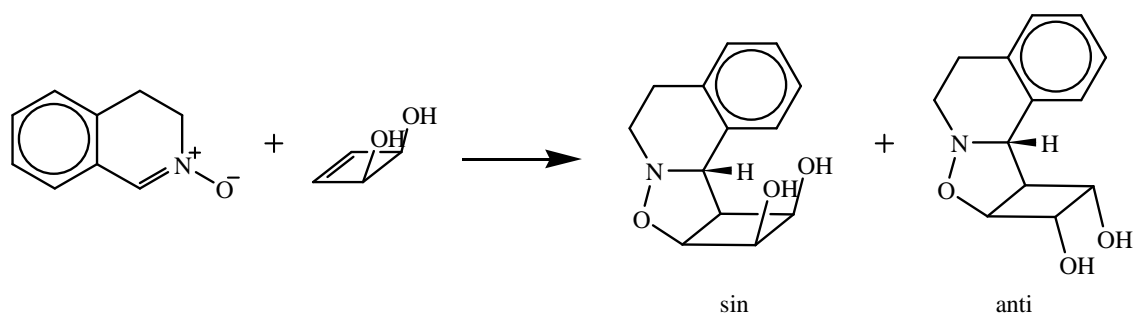


Figura 4.15. Reazione tra il *cis*-3-ciclobuten-1,2-diolo e il 3,4-diidroisochinolin N-ossido.

Dal punto di vista sterico è chiaro che l'attacco *sin* è fortemente sfavorito; esso però può essere stabilizzato dalla formazione di un legame ad idrogeno tra l'ossigeno nitronico e il gruppo ossidrilico ad esso più vicino (Figura 4.16).

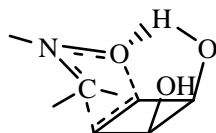


Figura 4.16. Stabilizzazione mediante legame ad idrogeno nell'attacco *sin* nella reazione tra il *cis*-3-ciclobuten-1,2-diolo e il 3,4-diidroisochinolin N-ossido.

Questa ipotesi è confermata dall'osservazione che in solventi polari protici, in grado di interagire con il nitrone e l'ossidrile dell'olefina, si ottengono percentuali paragonabili dei due isomeri *sin* e *anti*.

4.2 Applicazioni sintetiche

Negli ultimi anni la reazione di cicloaddizione 1,3-dipolare tra nitroni ed olefine ha avuto innumerevoli applicazioni sintetiche, tale processo consente infatti di ottenere in modo

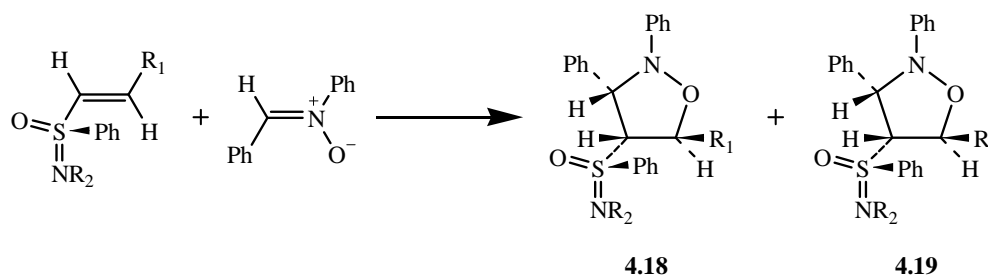
regio e stereoselettivo eterocicli pentaatomici, introducendo contemporaneamente sull'anello vari tipi di sostituenti. Le isossazolidine prodotte possono essere, a loro volta, utilizzate come precursori di molecole complesse, composti naturali o biattivi. Al fine di evidenziare la versatilità di questo processo vengono di seguito riportati alcuni recenti esempi della sua applicazione.

4.2.1 Nuovi dipolarofili

Le vinilsolfossimmine sono state recentemente utilizzate come dipolarofili in cicloaddizioni 1,3-dipolari con nitroni.¹⁸²

Nella Tabella 4.3 e nello Schema 4.1 è indicato l'andamento della loro reazione con il C,N-difenil nitrone.

Le reazioni sono altamente regioselettive e danno solo 4-solfonimidoisossazolidine come miscela racemica dei due cicloaddotti diastereomerici **4.18** e **4.19**. Il rapporto tra i prodotti è cineticamente controllato, esso infatti non varia in modo significativo nel corso della reazione.



Schema 4.1. Reazione tra la vinilsolfossimmina e il C,N-difenil nitrone.

Tabella 4.3: Andamento delle reazioni tra vinilsolfossimmine e C,N-difenil nitrone.

Vinilsolfossimmine		Rapporto 4.18:4.19
R ₁	R ₂	
H	Tos	65:35
Me	Tos	64:36
Ph	Tos	67:33
Ph	2,4,6-(<i>i</i> -Pr) ₃ C ₆ H ₂	75:25
Ph	Me	47:53

Come indicato in Tabella 4.3, la diastereoselettività della reazione delle N-tosilvinilsolfossimmine con il nitrone è indipendente dalla natura del sostituito R^1 . In generale la stereoselettività della reazione, sebbene resti sempre modesta, aumenta all'aumentare dell'ingombro sterico di R^2 ; la selettività più bassa si osserva infatti per $R^2 = \text{Me}$, la più alta per $R^2 = 2,4,6\text{-}(i\text{-Pr})_3\text{C}_6\text{H}_2$.

La conformazione a minore energia della solfossimmina è quella in cui l'ossigeno è approssimativamente sin coplanare all'idrogeno β -vinilico (Figura. 4.17).¹⁸³ Si ritiene che il dipolarofilo si mantenga in questa conformazione anche nello stato di transizione della cicloaddizione, la stereochimica del processo si spiega supponendo che l'attacco del nitrone avvenga in modo endo di preferenza sulla faccia meno impedita dell'alchene, ovvero anti rispetto al gruppo S-fenile (Figura 4.17).

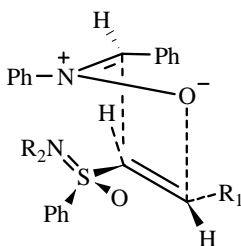
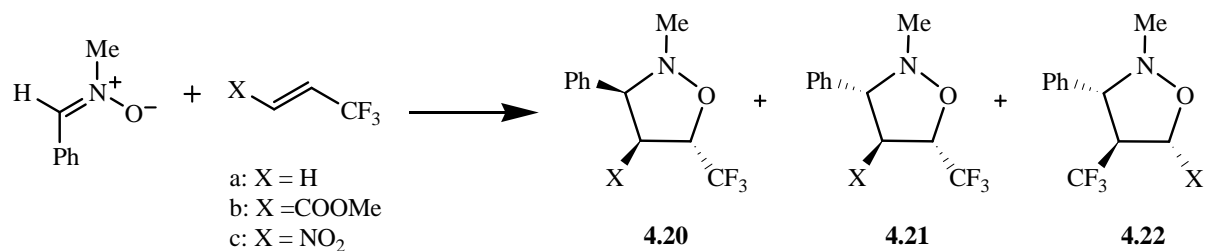


Figura 4.17. Conformazione a minore energia di una generica vinilsolfossimmina.

Da tempo è nota l'attività biologica degli eterocicli trifluorometilati;¹⁸⁴ essi vengono utilizzati come farmaci e fitofarmaci, hanno infatti proprietà antimicotiche, antitumorali e antivirali.

Per la sintesi di questi eterocicli si ricorre a cicloaddizioni 1,3-dipolari. Inizialmente si sono utilizzati dipoli trifluorometilati;¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ più recente è l'impiego di olefine trifluorometilate.

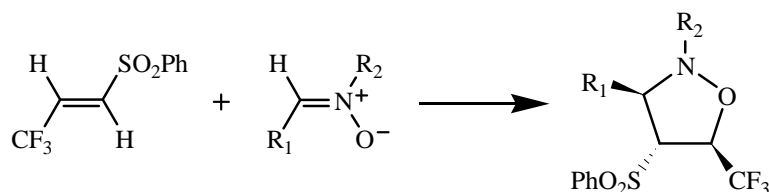
La reazione del C-fenil N-metil nitrone con 3,3,3-trifluoropropene¹⁸⁸ (Schema 4.2) fornisce una miscela di trans e cis 3-fenil-5-trifluorometilisossazolidine (**4.20a** e **4.21a**) e del loro regioisomero **4.22a**. I prodotti **4.20a**, **4.21a**, **4.22a** si ottengono nel rapporto 50:23:27. Analogamente procede la reazione del C-fenil N-metil nitrone con il 4,4,4-trifluoro-2-butenato (**4.20b**:**4.21b**:**4.22b** = 57:29:17). Se si utilizza come dipolarofilo il 3,3,3-trifluoro-1-nitropropene la reazione procede in modo regiospecifico e fornisce le 5-trifluorometilisossazolidine **4.20c** e **4.21c** in rapporto 69:31.



Schema 4.2. Reazione tra il C-fenil N-metil nitrone e il 3,3,3-trifluoropropene.

Calcoli sugli FMO del nitrone e delle olefine trifluorometilate fanno supporre che queste cicloaddizioni siano HO-controllate. Come precedentemente osservato, in presenza di un gruppo non fortemente elettron-attrattore sull'olefina la cicloaddizione non procede in modo altamente regioselettivo; con un'olefina più elettron-deficiente la reazione è invece regiospecifica.

Utilizzando come dipolarofilo l'1,1,1-trifluorometil-3-fenilsolfonilpropene la cicloaddizione procede, indipendentemente dal nitrone impiegato, in modo regio e stereospecifico (Schema 4.3).¹⁸⁹



Schema 4.3. Cicloaddizione tra l'1,1,1-trifluorometil-3-fenilsolfonilpropene e un generico nitrone.

Confrontando questo dato con i precedenti è chiaro che il gruppo fenilsolfonico deve influire in modo determinante sulla regio e stereochimica del processo.

L'analisi FMO giustifica la formazione delle isossazolidine 4-solfonilsubstituite, infatti anche questa reazione è HO-controllata; nell'HOMO dei nitroni il coefficiente orbitale maggiore si trova sull'ossigeno, nel LUMO del dipolarofilo è situato sul carbonio in β al gruppo solfonico.

La geometria tetraedrica e la natura ingombrante del sostituito solfonico fanno sì che risultino fortemente destabilizzati gli stati di transizione in cui questo gruppo è sin-periplanare rispetto al sostituito sul carbonio nitronico; di conseguenza gli stati di transizione E-endo e Z-eso (Figura 4.18), che porterebbero a prodotti 3,4-cis 4,5-trans,

sono notevolmente sfavoriti. Il prodotto 3,4-trans 4,5-trans può però derivare o da un attacco Z-endo o da uno E-eso (Figura 4.18). L'aggiunta alla miscela di reazione di acido benzoico, che catalizza l'isomerizzazione $Z \rightleftharpoons E$ dei nitroni, non modifica la velocità della reazione; ciò fa supporre che l'isomerizzazione $Z \rightleftharpoons E$, sebbene competitiva, non è necessaria perché si abbia cicloaddizione. Si ritiene quindi che la reazione passi attraverso uno stato di transizione Z-endo.

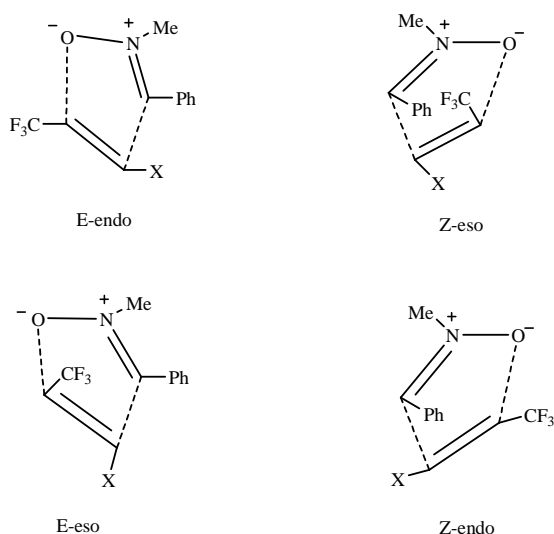
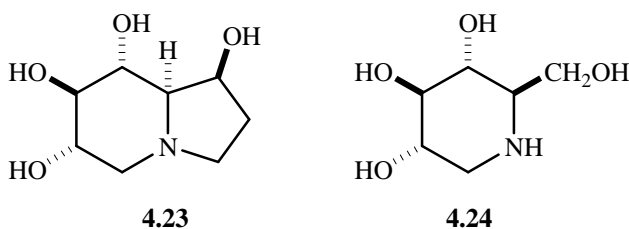
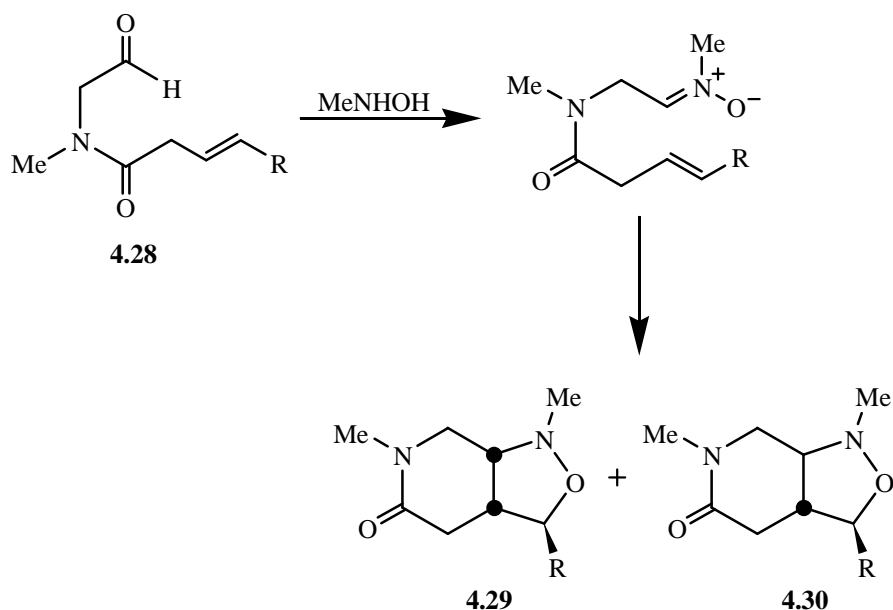


Figura 4.18. Stati di transizione della cicloaddizione tra un dipolarofilo recante un sostituito solfonico e un nitrone.

4.2.2 Azaeterocicli

Le cicloaddizioni 1,3-dipolari di nitroni ed olefine hanno trovato da tempo ampia applicazione nella sintesi di azaeterocicli come precursori di alcaloidi.¹⁹⁰ Nuovo impulso alla ricerca in questo campo viene dalle recenti scoperte sull'attività biologica di indolizidine e piperidine poliossidrilate,¹⁹¹ come la castanospermina **4.23** e la deossinojrimicina **4.24**.

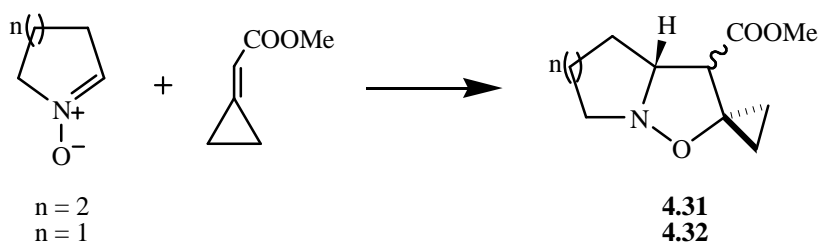


Schema 4.5. Sintesi dei cicloaddotti **4.29** e **4.30**.

L'apertura dell'anello isossazolidinico, per riduzione con LiAlH_4 , consente di trasformare i composti **4.25**, **4.29** e **4.30** nei corrispondenti ammino-alcoli, utili prodotti di partenza per la sintesi di alcaloidi naturali.

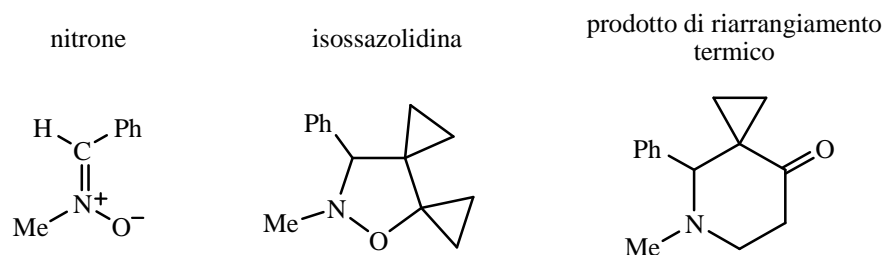
Un'altra metodologia per la sintesi di azaeterocicli si basa sulla cicloaddizione tra nitroni e alchilidenciclopropani, seguita da riarrangiamento termico.

Facendo reagire il metossicarbonilmetilenciclopropano e il 3,4,5,6-tetraidropiridin-N-ossido,¹⁹³ in toluene ad $80\text{ }^\circ\text{C}$, si ottiene una miscela delle due isossazolidine diastereomeriche **4.31** (Schema 4.6).



Schema 4.6. Metodologia alternativa per la sintesi di azaeterocicli.

Come indicato nello Schema 4.6, l'olefina reagisce anche con il pirrolidin-N-ossido fornendo, sebbene con rese più basse, l'isosazolidina **4.32**.



Schema 4.8. Esempio generale di riarrangiamento termico di un'isossazolidina.

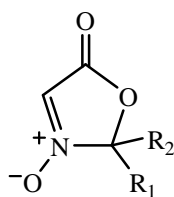
Il biciclopropilidene ha elevata reattività verso i nitroni; il suo comportamento, anomalo rispetto a quello di altri alcheni tetrasostituiti, si attribuisce alle sue peculiari proprietà elettroniche, in particolare all'elevata energia del suo livello HOMO.¹⁹⁵

Per evitare il riarrangiamento termico dei cicloaddotti è necessario condurre le reazioni di cicloaddizione di questi alcheni a basse temperature.

Allorché le isossazolidine prodotte si sottopongono a riarrangiamento, i due anelli sui carboni 4 e 5 mostrano reattività nettamente diverse; solo quello sul carbonio 5, adiacente al labile legame N-O, è modificato dal trattamento termico.

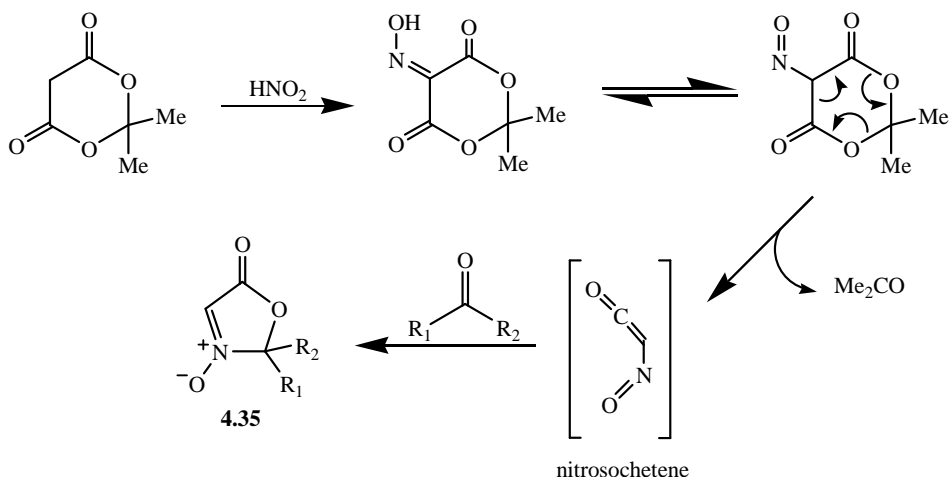
4.2.3 Amminoacidi

Una nuova procedura sintetica ha consentito la produzione dei nitroni ciclici altamente funzionalizzati a struttura generale:



Questi si ottengono trattando il 5-isonitroso-2,2-dimetil-1,3-diossano-4,6-dione (acido di Meldrum) con chetoni ciclici e non.¹⁹⁶

L'andamento della reazione è indicato nello Schema 4.9.



Schema 4.9. Procedura sintetica per la formazione di nitroni ciclici.

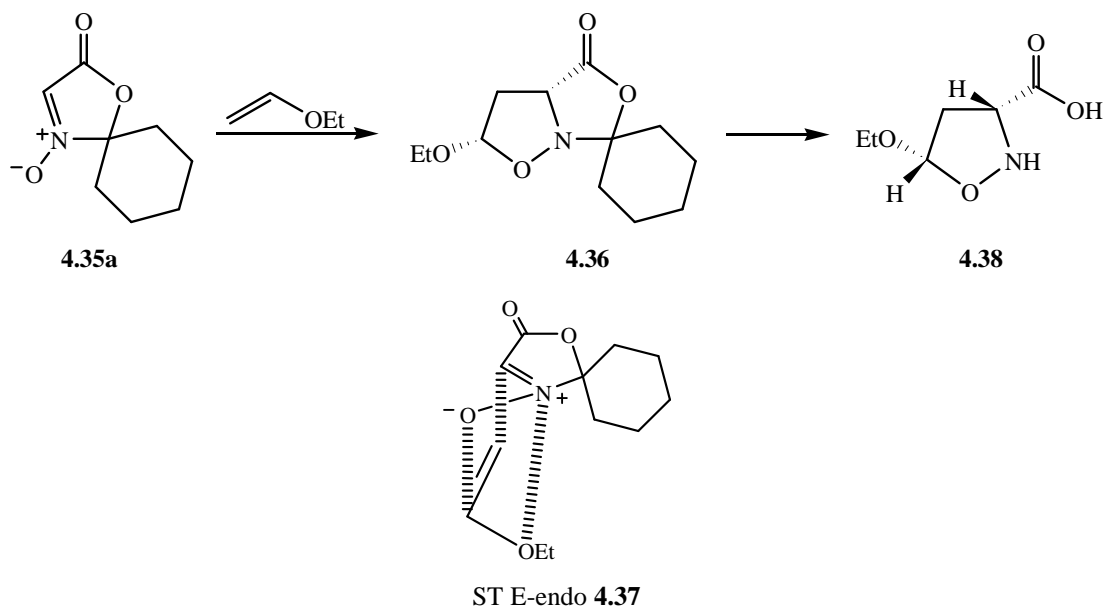
A partire dal tautomero dell'acido isonitroso di Meldrum si ottiene, per riarrangiamento termico, l'intermedio nitroso chetene. Questo per reazione con il chetone fornisce, tramite un meccanismo non del tutto noto, il nitrone ciclico **4.35**. La resa di **4.35** dipende fortemente dal chetone utilizzato.

Le reazioni di questi nitroni con le olefine, in genere, avvengono sotto pressione.

Il nitrone **4.35a**, che si ottiene per reazione tra l'acido isonitroso e il cicloesanoone, reagisce con l'etilvinil etero fornendo con resa quantitativa l'isossazolidina **4.36** (Schema 4.10).

Si ritiene che la reazione proceda attraverso lo stato di transizione E-endo **4.37**. La stereospecificità del processo è attribuita all'interazione dell'azoto nitronico carico positivamente con l'ossigeno dell'etil vinil etero.

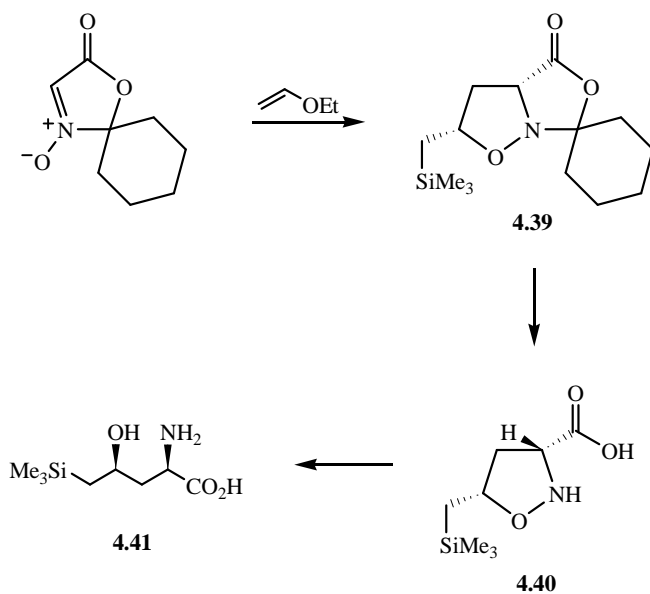
L'idrolisi alcalina di **4.36** dà, con resa elevata, l'amminoacido ciclico **4.38**.



Schema 4.10. Stereospecificità della reazione tra il nitrone **4.35a** e l'etil vinil etere.

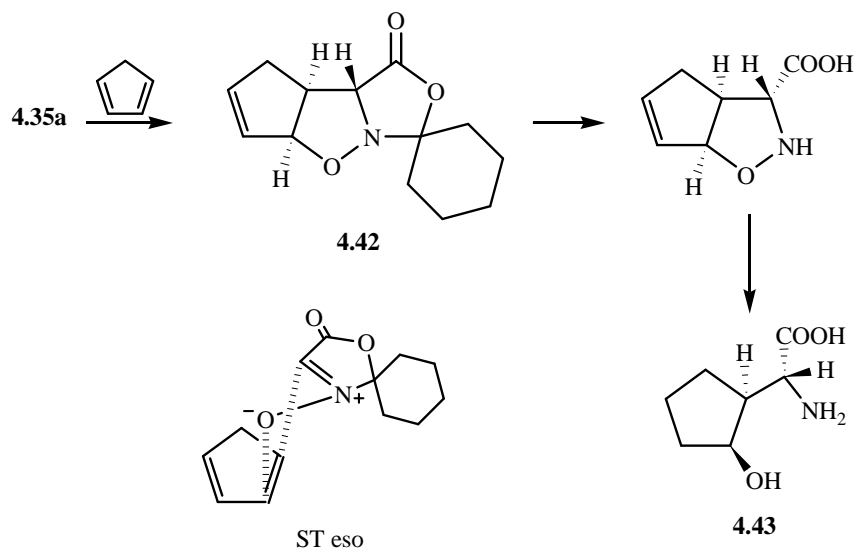
Con la stessa regio e stereoselettività procede la reazione di **4.35a** con alliltrimetilsilano (Schema 4.11); si forma, infatti, attraverso lo stato di transizione endo, l'isossazolidina **4.39**.

Per idrolisi alcalina di **4.39** si ottiene l'amminoacido ciclico **4.40**, questo sottoposto ad idrogenazione catalitica dà l'acido 2-ammino-4-idrossi-5-(trimetilsilil)pentanoico (**4.41**).



Schema 4.11. Regio e stereoselettività della reazione tra il nitrone **4.35a** e l'alliltrimetilsilano.

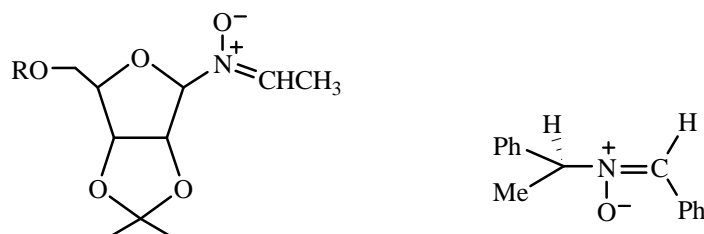
Il ciclopentadiene reagisce con **4.35a** fornendo il solo cicloaddotto **4.42** (Schema 4.12). In questo caso, visto l'ingombro sterico del ciclopentadiene e la ridotta possibilità di interazioni orbitaliche secondarie, la reazione procede per via *exo*. Per idrolisi alcalina di **4.42**, seguita da idrogenazione catalitica, si ottiene l' α -ciclopentil α -amminoacido **4.43**.



Schema 4.12. Stereospecificità della reazione tra il nitrone **4.35a** e il ciclopentadiene.

4.2.4 Sintesi enantioselettive

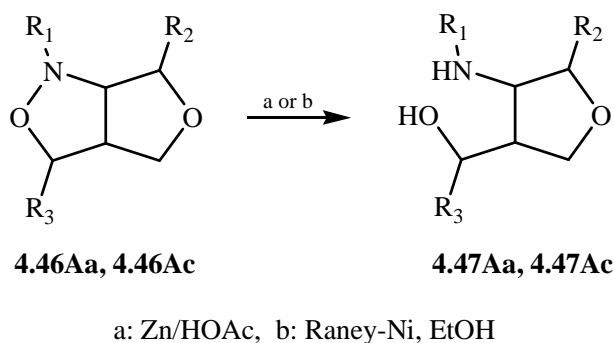
La questione dell'induzione asimmetrica in cicloaddizioni tra nitroni ed olefine è stata studiata a lungo, per lo più utilizzando nitroni con sostituenti chirali sull'azoto,^{197,198} le strutture di alcuni di essi sono indicate di seguito:



Un altro nitrone che dà prodotti di alta purezza ottica è il derivato dell'L(-)-mentilgliossalato.¹⁹⁸

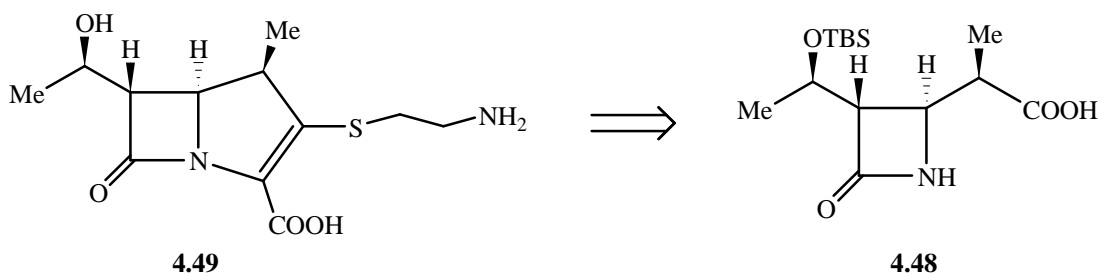
formazione in **4.46** di tre o quattro centri stereogenici contigui.

Le isossazolidine **4.46Aa** e **4.46Ac** sono state ridotte ai derivati tetraidrofuranici **4.47Aa** e **4.47Ac** (Schema 4.14).

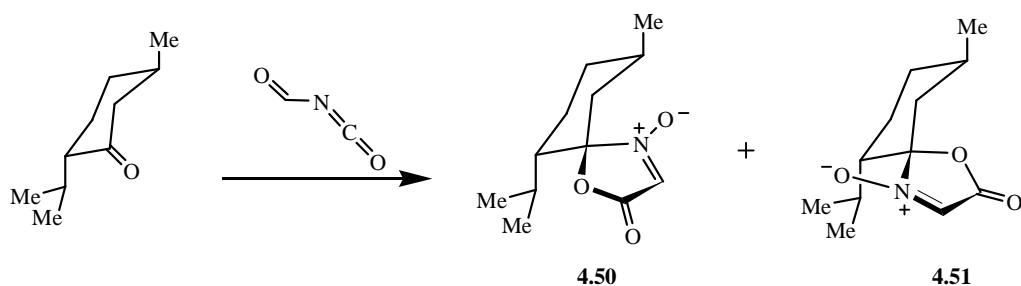


Schema 4.14. Procedure di riduzione delle isossazolidine **4.46Aa** e **4.46Ac**.

Un approccio analogo a quello descritto è stato utilizzato²⁰¹ per la sintesi del composto **4.48**, noto precursore della 1- β -metiltienamicina **4.49**.



Utilizzando la procedura basata sull'acido isonitroso di Meldrum, è stata effettuata la sintesi di amminoacidi non proteinogenici enantiomericamente puri.²⁰² A tal fine si è utilizzato il nitrone chirale ottenuto facendo reagire l'acido isonitroso di Meldrum con *l*-mentone (Schema 4.15).

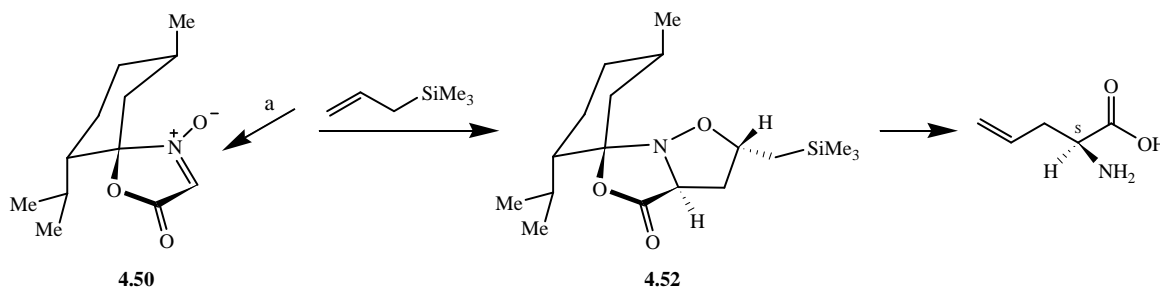


Schema 4.15. Esempio di sintesi di amminoacidi non proteinogenici enantiomericamente puri.

I due prodotti **4.50** e **4.51** si separano per via cromatografica.

La reazione tra **4.50** e alliltrimetilsilano fornisce il cicloaddotto **4.52** come unico prodotto.

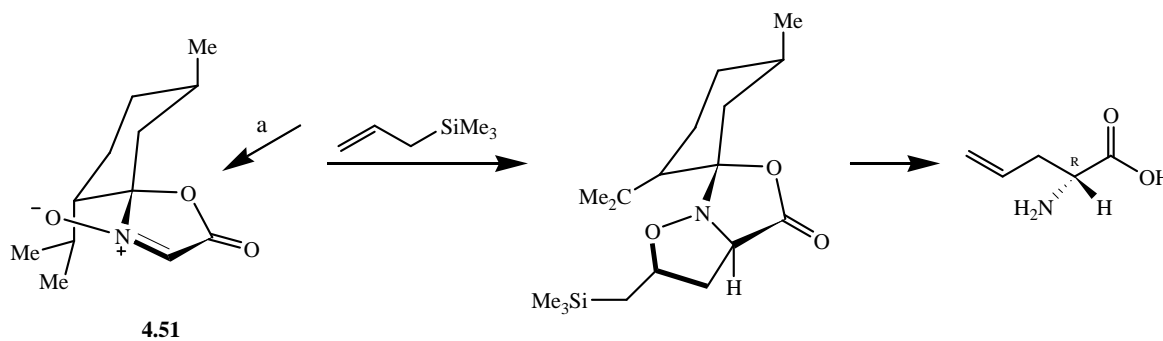
L'alliltrimetilsilano, come indicato nello Schema 4.16 si avvicina a **4.50** dal lato meno impedito (lato a), attraverso il risultante stato di transizione eso si ottiene **4.52**.



Schema 4.16. Sintesi dell'(S)-allilglicina dalla reazione tra il nitrone **4.50** e l'alliltrimetilsilano.

L'ulteriore trattamento dell'isossazolidina prodotta, fornisce l'(S)-allilglicina, consentendo inoltre il recupero dell'induttore di chiralità.

Mediante la stessa procedura si ottiene, a partire dal nitrone **4.51**, l'(R)-allilglicina (Schema 4.17).



Schema 4.17. Sintesi dell'(R)-allilglicina dalla reazione tra il nitrone **4.51** e l'alliltrimetilsilano.

5. Liquidi Ionici

5.1 Aspetti generali

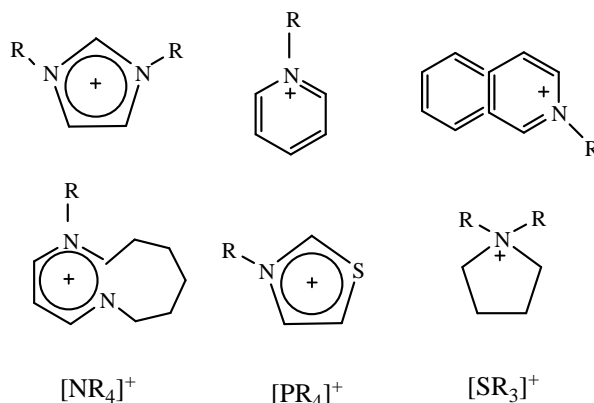
I liquidi ionici possono essere considerati, a seconda del punto di vista, sia come una nuova e promettente classe di solventi, sia come una tipologia di sostanze che possiede una lunga ed interessante storia. Tuttavia risulta assolutamente lampante il fatto che, in qualunque modo i liquidi ionici vengano 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.²⁰³

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”.²⁰⁴ 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.²⁰⁵

Negli ultimi anni sono stati coniati 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)²⁰⁶ e da un anione inorganico poliatomico (Figura 5.1).

Cationi



Anioni

BF_4^- , $(CF_3SO_2)_2N^-$, PF_6^- , $CF_3CO_2^-$, SbF_6^- , $HexBEt_3^-$, $CH_3CO_2^-$, OTs^- ,
 HSO_4^- , $AuCl_4^-$, NO_3^- , $AlCl_4^-$, NO_2^- , anioni di carborano, $CF_3SO_3^-$.

Figura 5.1. 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-alkil-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 5.2).

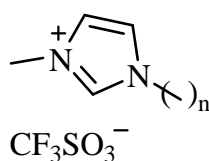


Figura 5.2. Liquido ionico $[C_nmim]^+[CF_3SO_3]^-$.

Le catene alchiliche più comunemente utilizzate sono l'etile, il butile, l'esile, l'ottile ed il decile. Per quel che riguarda invece i sali di N-alkilpiridinio, 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,²⁰⁷ 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,²⁰⁸ 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;²⁰⁹ 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”.²¹⁰ 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 Pienta²¹¹ e da Boon et al.²¹²

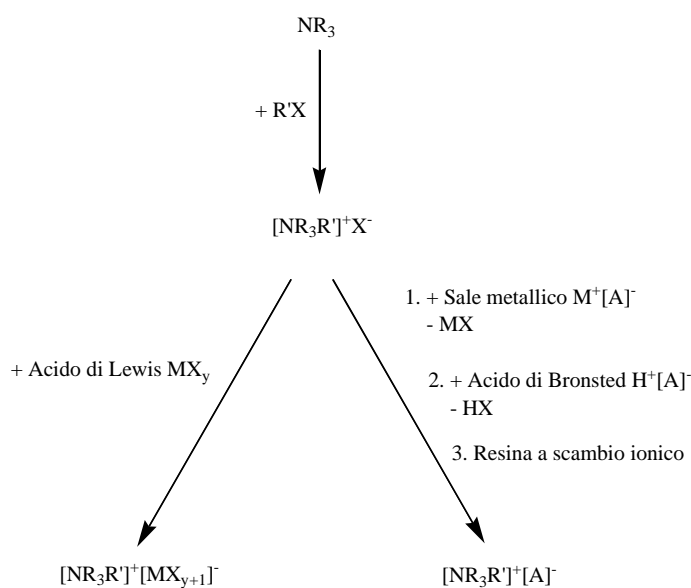
Comparato con quello dei convenzionali solventi organici, l’utilizzo dei liquidi ionici per la sintesi e l’estrazione presenta numerosi vantaggi, determinati dalla combinazione unica delle loro proprietà, fisiche e chimiche, le quali verranno trattate nei paragrafi successivi.

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.²¹³ 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.

5.2 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 5.1 si riferisce ad esempio alla sintesi di sali di ammonio.



Schema 5.1. 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.²¹⁴ 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.²¹⁵

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.

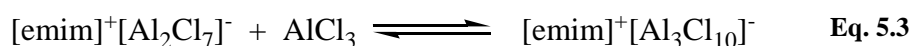
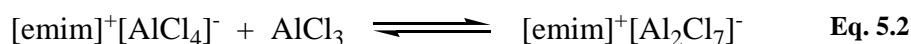
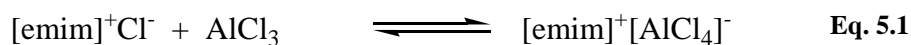
Il più importante requisito è che la miscela di reazione venga mantenuta lontana dall'umidità, in quanto i prodotti sono spesso estremamente igroscopici. La reazione può essere condotta anche in assenza di solvente, poiché i reagenti sono generalmente liquidi e reciprocamente miscibili, mentre i sali 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,²¹⁶ l'etanoato di etile²¹⁷ ed il toluene.²¹⁸ 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'innesco 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 1:2.²⁰⁸ 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 5.1, 5.2 e 5.3:



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 1992.²¹³ Tale preparazione prevede la reazione di metatesi tra l'[emim]I ed un "range" di sali di argento (AgNO_3 , AgNO_2 , AgBF_4 , $\text{Ag}[\text{CO}_2\text{CH}_3]$ e Ag_2SO_4) 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.²¹⁹ Con il passare degli anni, una gran varietà di liquidi ionici è stata sintetizzata sfruttando proprio la reazione di metatesi (Tabella 5.1).

Tabella 5.1: 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 $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$.²²⁰ 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.,²²¹ o acetone, come descritto da

Fuller et al.²²² In entrambi questi sistemi i reagenti non sono totalmente solubili nel solvente di reazione, perciò la miscela si presenta sotto forma di una sospensione.

5.3 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.²²³ e da Seddon et al.²²⁴ 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 $^1\text{H-NMR}$ dei liquidi ionici stessi.

5.3.1 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 5.2).

Tabella 5.2: 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.

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.

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 5.3).

Tabella 5.3: Punti di fusione di differenti sali di 1-etil-3-metilimidazolio (emim).

Sale di imidazolio	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.,²²⁵ 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,²²⁶ Visser et al.,²²⁷ Dzyuba e Bartsch²²⁸ e Chun et al.²²⁹ 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.²³⁰ 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.²³¹ 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.

5.3.2 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).²³² 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 5.3).

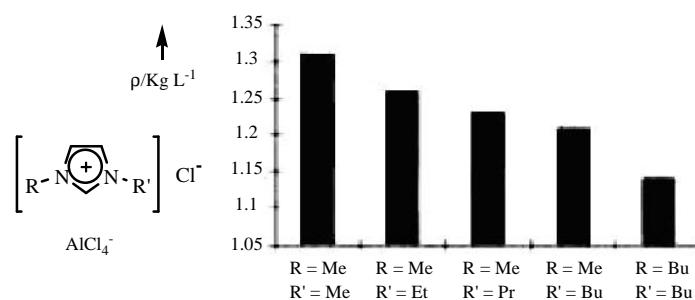


Figura 5.3. Dipendenza della densità ρ di sali di 1,3-dialchilimidazolio tetracloroalluminati dal tipo di entrambi i gruppi alchilici; temperatura $60 \text{ }^\circ\text{C}$.

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: $[\text{CH}_3\text{SO}_3]^- \approx [\text{BF}_4]^- < [\text{CF}_3\text{CO}_2]^- < [\text{CF}_3\text{SO}_3]^- < [\text{C}_3\text{F}_7\text{CO}_2]^- < [(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}]^-$.²⁰³

5.3.3 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 5.4).

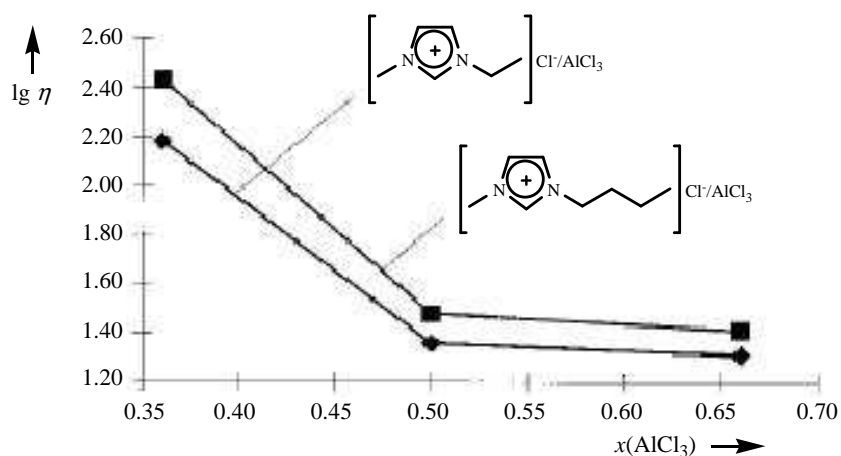
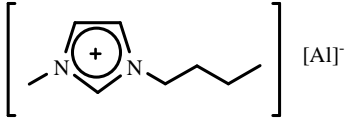


Figura 5.4. Dipendenza della viscosità η di due sali di 1,3-dialchilimidazolio tetracloroalluminati dalla frazione molare del tricloruro di alluminio a 25 °C.

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 5.4).

Tabella 5.4: Viscosità di vari sali di 1-n-butil-3-metilimidazolio (bmim) a 20 °C.

	Anione [A] ⁻	η [cP]
	CF ₃ SO ₃ ⁻	90
	n-C ₄ F ₉ SO ₃ ⁻	373
	CF ₃ COO ⁻	73
	n-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%.²³³ 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.²³⁴⁻²³⁸ 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%.

5.3.4 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...).^{216,239-242} 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 $[\text{PF}_6]^-$. A temperatura ambiente, tutti i liquidi ionici $[\text{C}_n\text{mim}][\text{PF}_6]$ e $[\text{C}_n\text{mim}][(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}]$ 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 5.5).²³³

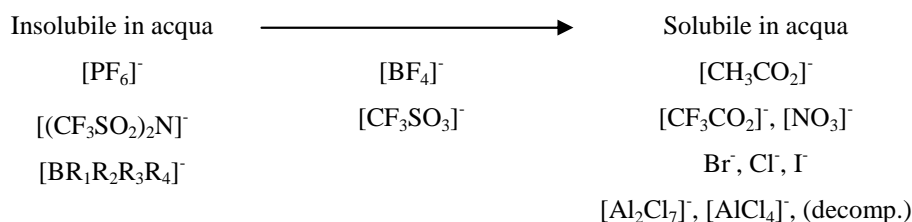


Figura 5.5. Solubilità in acqua di liquidi ionici diversi.

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.²⁰³

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 5).²⁴³

Tabella 5.5: Miscibilità di vari solventi ionici con lo ione 1-etil-3-metilimidazolio (emim) in solventi organici con costante dielettrica ϵ .

Solvente	ϵ	[EMIM]CF ₃ SO ₃	[EMIM]CF ₃ COO	[EMIM]n-C ₃ F ₇ COO	[BMIM]CF ₃ COO	[BMIM]n-C ₃ F ₇ 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 Brennecke²⁴⁴ e Blanchard et al.²⁴⁵ 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%.²⁰⁵ 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.

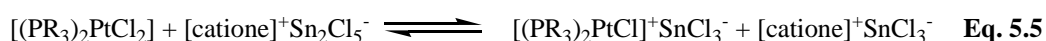
5.4 Liquidi Ionici come solventi per reazioni

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 $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]^{246}$ nei sali (melts) acidi cloroalluminati e quella di $[(\text{PR}_3)_2\text{PtCl}_2]$ nei sali clorostannati (Equazioni 5.4 e 5.5):



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.²⁰⁵

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.

Negli ultimi dieci anni, l'utilizzo dei liquidi ionici come nuova classe di solventi per reazioni come idrogenazioni catalitiche, idroformilazioni, isomerizzazioni, ossidazioni, alcossi- carbonilazioni, idrodimerizzazioni, oligomerizzazioni e polimerizzazioni, reazioni di Heck (Heck coupling) ha subito una rapida e continua espansione dovuta alla sempre più pressante esigenza di "metodologie sintetiche pulite" in accordo con i principi della Green Chemistry che saranno, qui di seguito, brevemente delineati.

5.5 Green Chemistry

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"^{10,247} (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 apportato 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 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 tale da conservare la propria funzione ed efficacia desiderate 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.

5.6 Liquidi Ionici come “solventi *green*”

La chimica verde 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 VOCs. 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.

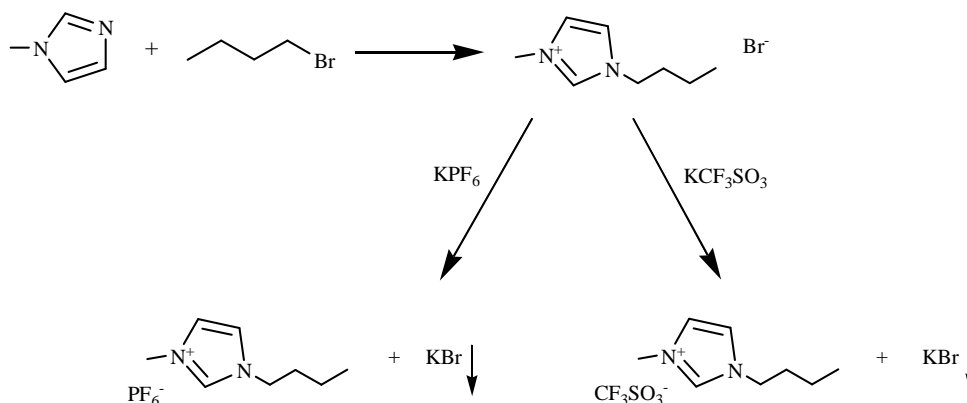
Gli esempi di reazioni riportati nel precedente paragrafo hanno ampiamente dimostrato che l'utilizzo dei liquidi ionici come solventi determina un significativo ridimensionamento dell'impatto ambientale: per questo motivo è possibile classificare i liquidi ionici come "solventi verdi".

6. Ossifunzionalizzazione di olefine elettron-povere in liquidi ionici: risultati e discussione

Come ampiamente argomentato in una delle precedenti sezioni l'eossidazione di olefine elettron-povere rappresenta una delle reazioni organiche più importanti poiché i risultanti composti epossidici trovano un immediato uso in sintesi organica o sono ulteriormente funzionalizzati per dare intermedi utili per la sintesi di prodotti naturali o di composti biologicamente attivi.

Il successo di questa elaborazione è dimostrato 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 eossidazione nello stadio cruciale dell'intero piano sintetico. Unico punto limitante, tuttavia, sono le condizioni sperimentali in cui essa viene condotta che prevedono, spesso, l'impiego di comuni solventi organici e derivati metallici come catalizzatori. Da qui la ricerca, direttamente connessa allo sviluppo del presente programma di dottorato, di condizioni alternative, che impiegassero tuttavia solventi eco-compatibili, possibilmente riciclabili e reattivi a basso o nullo impatto ambientale, ove effettuare le reazioni di ossifunzionalizzazione di alcheni elettron-poveri.

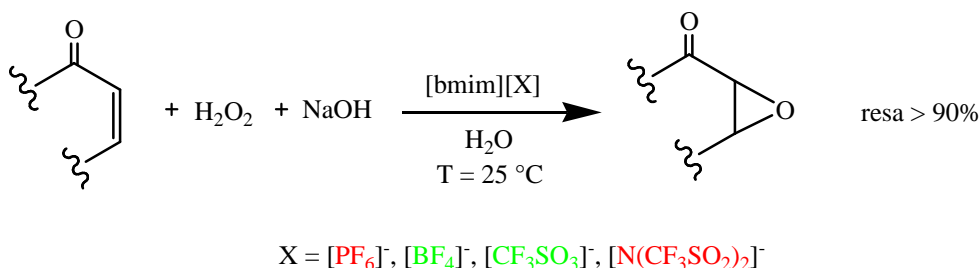
In virtù di queste considerazioni, il progetto alla base di questo lavoro è stato quello di provare a sostituire, come mezzi di reazione, i comuni composti organici volatili con i liquidi ionici, solventi che al termine della reazione possono essere recuperati e riutilizzati per ulteriori elaborazioni. I due liquidi ionici utilizzati, uno immiscibile in acqua, l'esafuorofosfato di 1-butil-3-metilimidazolio, [bmim][PF₆], l'altro parzialmente miscibile in acqua, il trifluorometansolfonato di 1-butil-3-metilimidazolio, [bmim][CF₃SO₃] (bmim(OTf)), sono stati sintetizzati nel nostro laboratorio, seguendo per entrambi le comuni procedure riportate in letteratura, che prevedono dapprima la formazione del catione desiderato e quindi la sostituzione dell'anione mediante reazione di metatesi (Schema 6.1).



Schema 6.1. Procedura generale per la sintesi del [bmim][PF₆] e del [bmim][CF₃SO₃].

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

Il nostro interesse verso l'eossidazione di olefine elettron-povere con perossido di idrogeno alcalino (reazione di Weitz-Scheffer) in liquidi ionici è legato alla volontà di approfondire lo studio già avviato in questo ambito da Bortolini e collaboratori. Come descritto in precedenti pubblicazioni, l'eossidazione di diversi chetoni ciclici α,β -insaturi con soluzioni acquose basiche di H₂O₂ procede agevolmente con la formazione dei corrispondenti epossidi con rese tra il 97 e il 99%;² le reazioni di eossidazione sono effettuate a temperatura ambiente utilizzando come solvente l'1-butil-3-metilimidazolio[X] (X = BF₄⁻, CF₃SO₃⁻, PF₆⁻, N(CF₃SO₂)₂⁻). [bmim][BF₄] e [bmim][CF₃SO₃] sono liquidi ionici idrofilici, mentre [bmim][PF₆] e [bmim][N(CF₃SO₂)₂] sono solo parzialmente solubili in acqua. Una tipica reazione, esemplificata nello Schema 6.2, è effettuata a 25 °C sciogliendo il substrato nel liquido ionico.

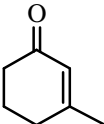
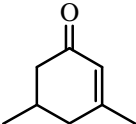
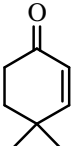
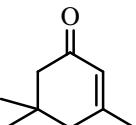
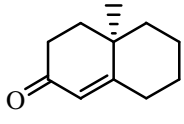
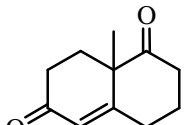
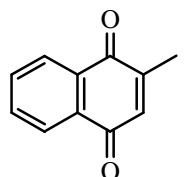


Schema 6.2. Procedura generale per l'eossidazione di chetoni ciclici α,β -insaturi con soluzioni acquose basiche di H₂O₂ in liquido ionico.

A questa miscela, tenuta in vigorosa agitazione, si aggiungono successivamente acqua, NaOH solido e H₂O₂ (commercialmente disponibile in soluzione acquosa al 35% w/w).

L'analisi dei dati in Tabella 6.1 mostra che i migliori risultati in termini di resa e tempi di reazione con tutti i substrati si ottengono col [bmim][CF₃SO₃]:

Tabella 6.1: Ossidazione base-catalizzata di alcheni elettrofilici con perossido di idrogeno in liquidi ionici diversi rispetto ai controioni [X].

Entry	Substrato	Resa epossido, % (tempo, min) ^a			
		[BF ₄] ⁻	[CF ₃ SO ₃] ⁻	[PF ₆] ⁻	[N(CF ₃ SO ₂) ₂] ⁻
1		97 (5)	99 (5)	99 (30)	84 (5) 99 (30)
2		b	97 (30)	25 (30) 99 (90)	22 (30) 47 (90)
3		b	99 (30)	20 (30) 85 (120)	2 (30)
4		Tracce (120)	80 (120)	Tracce (120)	41 (120)
5		b	40 (30) 81 (300)	6 (30) 15 (300)	7 (300)
6		99 (5)	99 (1)	99 (5)	99 (1)
7		99 (60)	99 (60)	99 (1)	b

^a [substrato]:[H₂O₂]:[OH]⁻ = 1:3:2; 4 mmoli di acqua sono aggiunte a tutte le miscele di reazione;

^b queste reazioni non sono state effettuate a causa della bassa stabilità del [bmim][BF₄]⁻ a tempi di reazione più lunghi.

Questo protocollo di epossidazione è stato quindi successivamente da noi applicato per l'ossidazione di alcuni chetoni α,β -insaturi contenenti altri gruppi funzionali come l'estere di Hagemann, il carvone e la vitamina K1, ottenendo i corrispondenti epossidi con rese da buone ad eccellenti, in tempi di reazione ragionevoli (entries 2-4, Tabella 6.2). Da notare come funzioni base sensibili come l'estere (entry 2) o ulteriori doppi legami C-C (entries 3 e 4), non siano soggetti a epossidazione.²⁴⁸

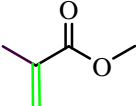
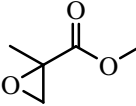
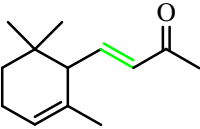
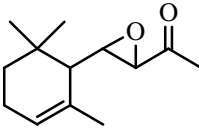
Tabella 6.2: Ossidazione base-catalizzata di chetoni ciclici α,β -insaturi con perossido di idrogeno in [bmim][CF₃SO₃] a temperatura ambiente.^a

Entry	Substrato	Prodotto	H ₂ O ₂ /mmol	Tempo	Resa /%	
1			6.1	3	5'	99
2			6.2	3	5'	99
3			6.3	3	3h	50
4			6.4	3	3h	90
	R =					

^a [substrato]:[H₂O₂]:[OH]⁻ = 1:3:2; 4 mmoli di acqua sono aggiunte a tutte le miscele di reazione.

L'eossidazione può essere estesa a chetoni aciclici α,β -insaturi come il metil metacrilato e l' α -ionone con risultati soddisfacenti (entries 1-2, Tabella 6.3):

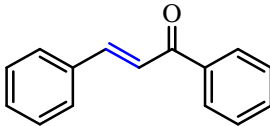
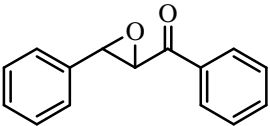
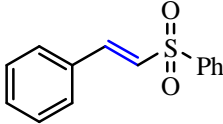
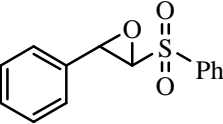
Tabella 6.3: Ossidazione base-catalizzata di chetoni aciclici α,β -insaturi con perossido di idrogeno in [bmim][CF₃SO₃] a temperatura ambiente.^a

Entry	Substrato	Prodotto	H ₂ O ₂ /mmol	Tempo	Resa /%	
1			6.5	3	24h	99
2			6.6	3	24h	50

^a [substrato]:[H₂O₂]:[OH]⁻ = 1:3:2; 4 mmoli di acqua sono aggiunte a tutte le miscele di reazione.

Anche il calcone e il fenil trans stilir solfone sono epossidati in modo accettabile. Il primo, in particolare, è convertito nel corrispondente epossido in maniera pressoché completa (99% di resa) in 3h (entry 1, Tabella 6.4):

Tabella 6.4: Ossidazione base-catalizzata di alcheni aciclici elettrofilici con sostituenti arilici con perossido di idrogeno in [bmim][CF₃SO₃] a 25 °C.^a

Entry	Substrato	Prodotto	H ₂ O ₂ /mmol	Tempo	Resa /%	
1			6.7	3	3h	99
2			6.8	3	1h	30

^a [substrato]:[H₂O₂]:[OH]⁻ = 1:3:2; 4 mmoli di acqua sono aggiunte a tutte le miscele di reazione.

L'eossidazione, se effettuata in condizioni convenzionali utilizzando, per esempio, metanolo come solvente, è molto più veloce ma meno selettiva, fornendo insieme a quantità ridotte di epossido prodotti di over-oxidation.

7. Scissione ossidativa di nitroalcheni con H₂O₂ in liquido ionico: risultati e discussioni

Dell'utilità della scissione del doppio legame carbonio-carbonio per degradare composti di grandi dimensioni, o per introdurre atomi di ossigeno nelle molecole,^{90,91} fornendo, a seconda dei casi, chetoni,^{92,93} aldeidi⁹⁴⁻⁹⁶ o acidi carbossilici^{97,98} si è ampiamente discusso in precedenza. Ozonolisi²⁴⁹ e reagenti ossometallici^{124,129} in combinazione con fonti di ossigeno come NaIO₄ sono frequentemente utilizzati per questo scopo. Tuttavia, a causa dei noti inconvenienti associati all'uso di questi reagenti, ossidazioni con ossidanti eco-compatibili²⁵ come il perossido di idrogeno^{95,97,133,250} e l'ossigeno molecolare^{92,251} stanno ricevendo un crescente interesse.

In particolare, la nostra attenzione rispetto alle reazioni di scissione ossidativa è legata ad un inatteso risultato ottenuto nell'ambito dello studio sull'epossidazione di olefine elettrone-povere di cui si è appena discusso. Infatti, l'estensione del protocollo di epossidazione descritto nella precedente sezione ad alcheni elettrone-poveri recanti un sostituito nitro ha evidenziato sia una differente reattività che una dissimile selettività nei prodotti rispetto alle condizioni convenzionali.²⁵² L'eossidazione del 2-nitro-*para*-metilstirene, del 2-(2-nitrovinil)tiofene e del 2-(2-nitrovinil)furano infatti, fornisce in maniera pressoché esclusiva i corrispondenti prodotti di scissione del legame carbonio-carbonio e cioè la *para*-metilbenzaldeide, **7.1**, la 2-tiofenecarbossilaldeide, **7.2**, e la 2-furaldeide, **7.3** (Entries 1-3, Tabella 7.1) in accordo con la Figura 7.1.²⁴⁸

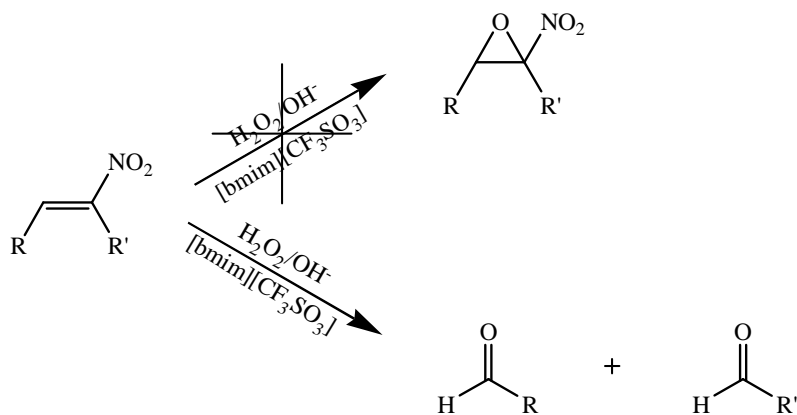
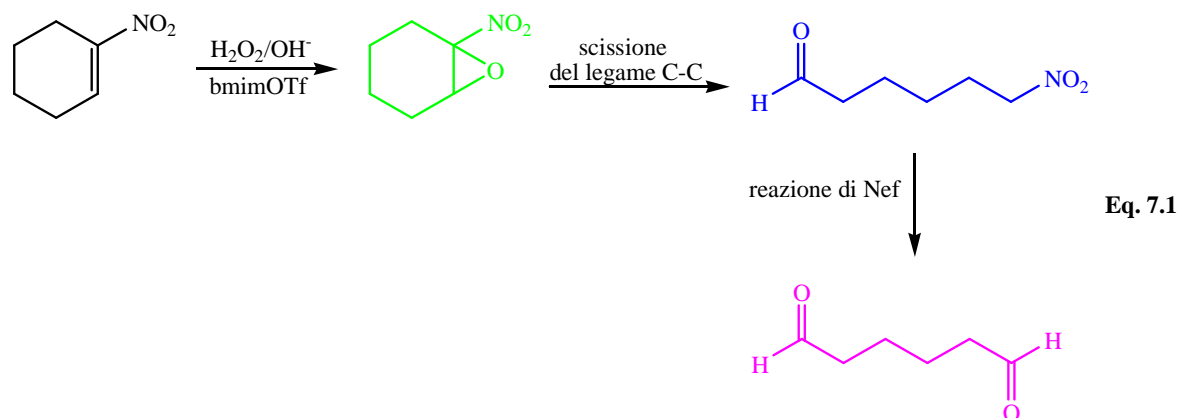
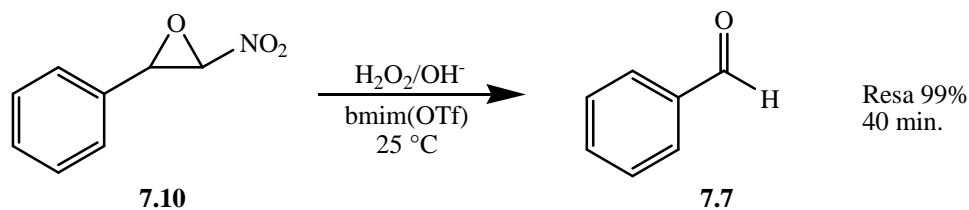


Figura 7.1. Risultato inatteso nell'eossidazione di olefine elettrone-povere recanti un sostituito nitro.

Non meno importante, nelle condizioni adottate per queste ossidazioni non si osservano prodotti di over-oxidation come derivati di acidi carbossilici. La possibilità di osservare la scissione del legame C=C col 2-nitrostirene in presenza di H_2O_2/OH^- è stata evidenziata da Newman e Angier.²⁵³ La sostituzione sul carbonio recante il gruppo nitro costituisce per questi ultimi un requisito fondamentale per evitare la scissione e favorire la reazione di epossidazione. Le nostre condizioni, tuttavia, non rispondono a tale requisito e la scissione del legame C=C si osserva anche con substrati sostituiti in β come il nitrocicloesene (entry 4, Tabella 7.1) e il β -etil- e il β -pentil-nitrostirene, **7.4** e **7.5** (entries 5 e 6, Tabella 7.1). L'individuazione in questi ultimi casi, rispettivamente dell'esan-1,6-diale, **7.6**, e della benzaldeide, **7.7**, oltre a propanale, **7.8**, ed esanale, **7.9**, è stata di particolare importanza al fine di determinare il meccanismo di questa reazione. La scissione dei nitroalcheni procede attraverso l'eossidazione, seguita dalla rottura del legame carbonio-carbonio e, infine, con la conversione del gruppo nitro in carbonile (Reazione di Nef) in accordo con l'Equazione 7.1, esemplificata per il nitrocicloesene:

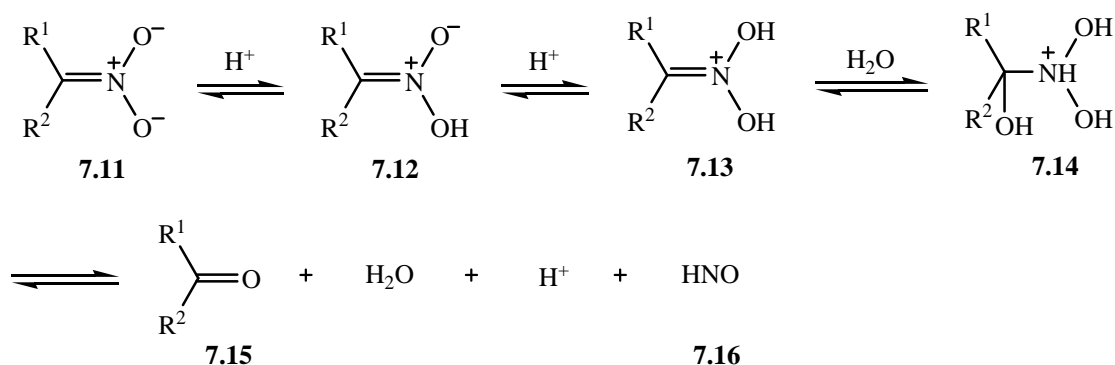


A supporto di tale ipotesi vi sono la rilevazione, negli iniziali momenti delle epossidazioni del β -etil- e del β -pentil-nitrostirene di β -etil- e β -pentil-nitrostirene epossidi e un ulteriore indipendente esperimento effettuato su nitrostirene epossido, **7.10**, preparato secondo una procedura di ossidazione differente da quella descritta in precedenza. Quando è disciolto nel $[bmim][CF_3SO_3]$, in presenza dell'ossidante H_2O_2/OH^- , il nitrostirene epossido è convertito quantitativamente nella corrispondente benzaldeide in 40 minuti (Schema 7.1).



Schema 7.1. Scissione ossidativa del nitrostirene epossido.

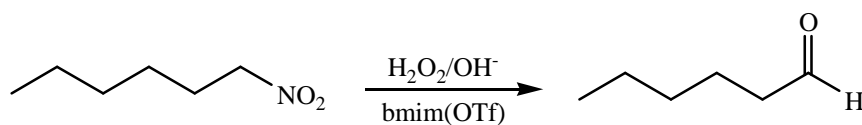
Come appena accennato, la conversione di un gruppo nitro in uno carbonilico è detta reazione di Nef.²⁵⁴ La procedura originale per la trasformazione del gruppo nitro in gruppo carbonilico, come descritta da Nef, prevedeva essenzialmente l'idrolisi, in condizioni fortemente acide, di un sale nitronato **7.11**, prodotto dal trattamento basico del corrispondente nitroalcano (Schema 7.2).



Schema 7.2. Meccanismo per la reazione di Nef originale.

L'idrolisi si verifica sulla forma protonata **7.13** del corrispondente acido nitronico **7.12**, e porta alla formazione di un intermedio **7.14** che, mediante la perdita di acqua e acido iponitroso **7.16**, dà vita al composto carbonilico **7.15**.

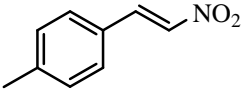
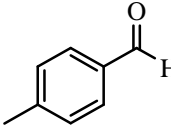
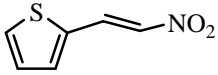
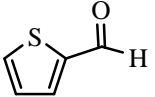
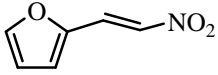
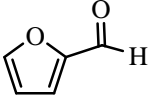
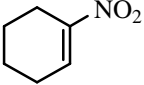
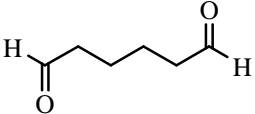
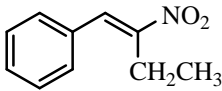
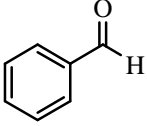
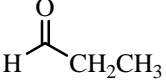
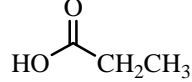
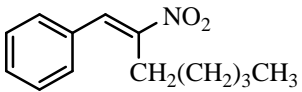
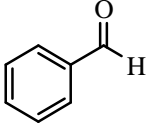
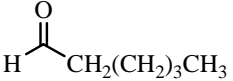
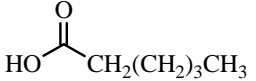
Ad avvalorare l'ipotesi che sia la reazione di Nef lo step finale del meccanismo proposto è il risultato ottenuto col nitroesano il quale, nelle convenzionali condizioni applicate, fornisce esanale con una resa del 40% dopo 1h (Schema 7.3).



Schema 7.3. Reazione di Nef del nitroesano.

Non si osservano derivati di over-oxidation o prodotti aggiuntivi, come acido benzoico o diolo. D'altra parte quantità relativamente piccole di prodotti di over-oxidation come acido propanoico, **7.17**, e acido esanoico, **7.18**, originatesi da propanale ed esanale sono individuate nell'ossidazione dei nitrostireni sostituiti in β (entries 5 e 6, Tabella 7.1).

Tabella 7.1. Scissione del legame C=C di olefine elettron-povere con H₂O₂/OH⁻ in [bmim][CF₃SO₃] a 25 °C: [substrato]:[H₂O₂]:[OH⁻] = 1:3:2; 4 mmoli di acqua sono aggiunte a tutte le miscele di reazione.

Entry	Alchene	Prodotto	Tempo /h	Resa ^a /%
1		 7.1	0.5	98
2		 7.2	1	84
3		 7.3	1	94
4		 7.6	72	42
5	 7.4	 7.7 +  7.8 +  7.17	16	70 ^{b,c}
6	 7.5	 7.7 +  7.9 +  7.18	16	75 ^{b,c}

^a Basata su analisi GC.

^b Calcolata rispetto alla Ph-CHO recuperata.

^c Non si osserva acido benzoico.

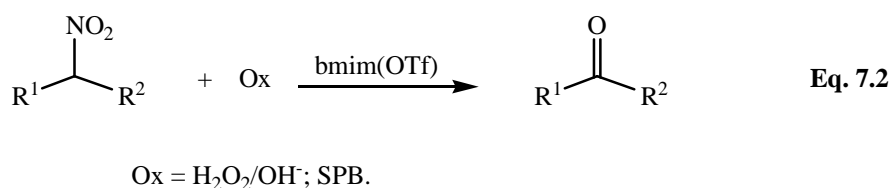
L'individuazione nella reazione di Nef come passaggio finale del meccanismo generale di scissione ossidativa di nitroalcheni ci ha stimolato a indagare ulteriormente questo

particolare aspetto della chimica dei nitroalcani estendendo il protocollo appena descritto a diversi substrati.

L'uso di ossidanti alternativi al perossido di idrogeno come il sodio perborato (SPB) e il sodio percarbonato (SPC) costituisce un valore aggiunto a tale studio. Infatti, sodio perborato e sodio percarbonato sono composti perossidici solidi utilizzati come fonti di H₂O₂ moderatamente alcalina, ma, a differenza di quest'ultima, con maggiore stabilità a lunghi periodi di immagazzinamento e resistenza agli urti.^{38,39,255}

La ricerca ha evidenziato come la reazione di differenti nitroalcani con perossido di idrogeno basico, in liquido ionico, fornisca i corrispondenti composti carbonilici in modo efficace.²⁵⁶ Tale protocollo costituisce quindi una valida alternativa alla tradizionale trasformazione di Nef. Inoltre è stato effettuato un confronto tra i diversi ossidanti utilizzati: H₂O₂/OH⁻,²⁵⁷ SPB e SPC.⁴⁰

La conversione da nitro a gruppo carbonilico con H₂O₂ basico o SPB in bmim(OTf)²¹⁶ procede in tempi di reazione ragionevoli (3-5 h), a temperatura ambiente, con la formazione dei corrispondenti chetoni o aldeidi al 65-98% di resa, Tabella 7.2 ed Equazione 7.2. La reazione è efficace con semplici nitro composti sia ciclici che aciclici (entries 1-2 e 3-4, Tabella 7.2) e il SPB sembra essere particolarmente utile nella conversione di nitroderivati primari ad aldeidi (entry 6, Tabella 7.2). Il sodio percarbonato è inefficace nella conversione da nitro a carbonile precedentemente riportata ed effettuata in DMF-H₂O in presenza di gel di silice.⁴⁰

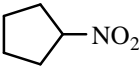
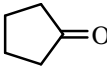
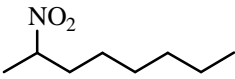
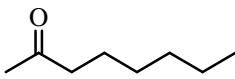
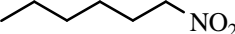
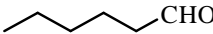
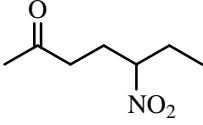
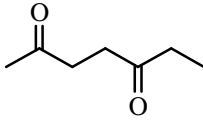
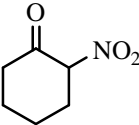
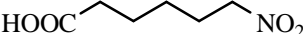


I chetoni nitrosostituiti sembrano piuttosto riluttanti a subire conversione a derivati dichetonici i quali sono ottenuti in rese modeste pari a ca. il 50% (entries 7-8, Tabella 7.2).

Il work-up della reazione è veloce e semplice prevedendo l'estrazione diretta del derivato carbonilico dal liquido ionico con etere. In casi particolari, come per il 2-nitrocicloesanoone (entries 9-10, Tabella 7.2), il prodotto è stato recuperato mediante estrazione con CO₂ supercritica, essendo la rimozione con Et₂O piuttosto insufficiente. Entrambe le tecniche di estrazione consentono il recupero quantitativo del prodotto; quella con etere permette

inoltre il riutilizzo del liquido ionico per ulteriori trasformazioni. Per esempio, la reazione del nitrociclopentano con H₂O₂-OH⁻ fornisce il corrispondente ciclopentanone, estratto con Et₂O (2 ml), con una resa isolata pari al 97%. Il liquido ionico è riutilizzato per la medesima reazione senza subire alcun trattamento e fornisce il ciclopentanone con una resa isolata del 95% e dopo il terzo ciclo del 94%.

Tabella 7.2: Conversione di nitroderivati a composti carbonilici con perossido di idrogeno basico e sodio perborato in [bmim][CF₃SO₃] (1 mL) a temperatura ambiente; [substrato]:[ossidante]:[base] = 1:1.5:2; 4 mmoli di acqua sono aggiunte a tutte le miscele di reazione.

Entry	Substrato	Ossidante	Prodotto	Tempo /h	Resa /%
1		H ₂ O ₂ /OH ⁻		3	97 ^a
2		SPB	7.20	3	98 ^b
3		H ₂ O ₂ /OH ⁻		7	97 ^a
4		SPB	7.21	7	98 ^b
5		H ₂ O ₂ /OH ⁻		5	65 ^{b,c}
6		SPB	7.9	5	98 ^a
7		H ₂ O ₂ /OH ⁻		5	40 ^b
8	7.19	SPB	7.22	18	51 ^b
9		H ₂ O ₂ /OH ⁻		4	96 ^{b,d}
10		SPB	7.23	90	84 ^{b,d}

^a resa isolata;

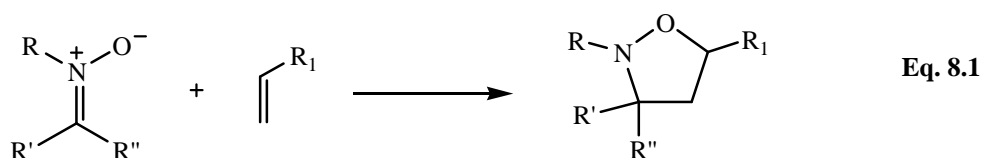
^b resa GC;

^c 22% di resa di acido esanoico;

^d estratto con CO₂ supercritica.

8. Cicloaddizione 1,3-dipolare di nitroni in liquido ionico catalizzata da Er(III): risultati e discussione

Le cicloaddizioni 1,3-dipolari sono reazioni molto importanti per la costruzione di eterocicli a cinque termini, interessanti strutture contenute in vari prodotti naturali.⁴ Le cicloaddizioni 1,3-dipolari sono applicate in numerose sintesi con nitroni, nitril ossidi, azidi e altri composti 1,3-dipolari fornendo cicloaddotti diversi. In particolare, le cicloaddizioni 1,3-dipolari tra nitroni e alcheni forniscono isossazolidine (Equazione 8.1), interessanti intermedi per la sintesi di β -ammino alcoli e alcaloidi.^{5,6}



In passato, mediante cicloaddizioni 1,3 dipolari abbiamo sintetizzato 4' aza-analoghi di 2',3'-dideossinucleosidi ciclici e biciclici agenti attivi nei test "in vitro" contro l'HIV. Il nostro primo cicloaddotto è stato l'AdT (4'-aza-2',3'-dideossitimidina) il quale ha evidenziato proprietà antivirali piuttosto buone rispetto all'AZT (3'-azido-2',3'-dideossitimidina); la reazione prevede la formazione *in situ* del nitrone e la successiva cicloaddizione 1,3-dipolare con una vinilnucleobase (Figura 8.1).²⁵⁸

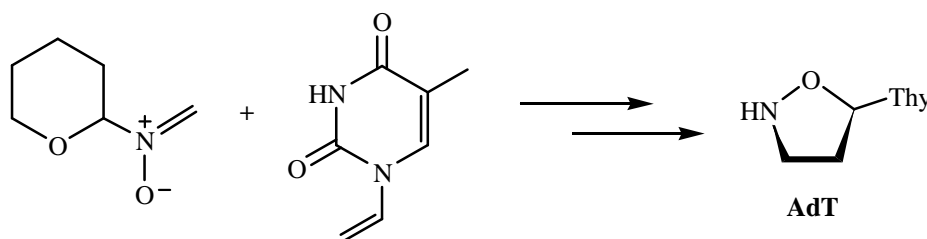
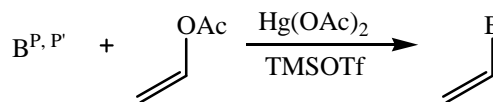


Figura 8.1. Cicloaddizione 1,3-dipolare tra l'*N*-tetraidropira-2-il nitrone e l'*N*-1-Viniltimina.

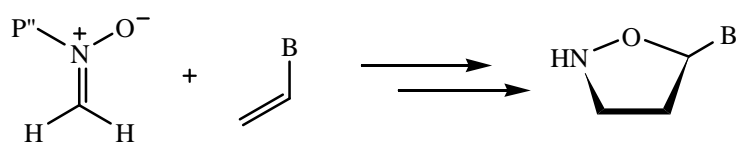
Seguendo questo approccio, abbiamo proposto l'applicazione di un metodo alternativo di vinilazione delle nucleobasi (Schema 8.1) le quali sono state successivamente utilizzate

come dienofili in reazioni di cicloaddizione 1,3-dipolare per la sintesi di una classe completa di nucleosidi isossazolidinici (Schema 8.2).^{7,9a}



B = Thy, Cyt, Ura; P = P' = TMS.
B = Ade; P = Bz.
B = Gua; P = Ac; P' = Carbamoyl.

Schema 8.1. Reazione di vinilazione di una generica nucleobase.

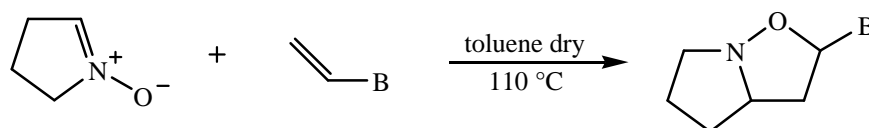


P'' = gruppo protettore

B = Ura, Cyt, Ade, Gua

Schema 8.2. Esempio generale di sintesi di un nucleoside isossazolidinico.

Tale protocollo è stato quindi esteso alla preparazione di nucleosidi isossazolidinici biciclici con mobilità conformazionale ristretta (Schema 8.3).^{9b}



B = Thy, Ura, Cyt

Schema 8.3. Cicloaddizione 1,3-dipolare per la sintesi di un nucleoside isossazolidinico biciclico.

Come sottolineato nell'introduzione le cicloaddizioni 1,3-dipolari rappresentano il metodo più importante per la costruzione di eterocicli a cinque termini. Struttura e stereochimica dei cicloaddotti dipendono largamente dalla natura elettronica del dipolo e del dipolarofilo e la catalisi acida di Lewis ha dimostrato giocare un importante ruolo in relazione a regio-, diastereo- ed enantioselettività dei risultanti prodotti. Nelle cicloaddizioni 1,3-dipolari catalizzate da acidi di Lewis, infatti la coordinazione dell'acido di Lewis all'atomo di ossigeno del nitrone fornisce un'interazione dominante $LUMO_{\text{nitrone}}-HOMO_{\text{alchene}}$ (reazione a domanda inversa di elettroni) rendendo questo approccio più selettivo,²⁵⁹ mentre la

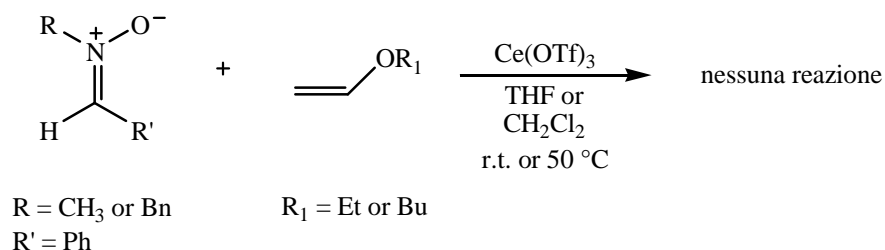
coordinazione dell'acido di Lewis all'atomo di ossigeno dell'alchene elettron-povero dà un'interazione dominante $\text{HOMO}_{\text{nitrone}}\text{-LUMO}_{\text{alchene}}$ (reazione a domanda normale di elettroni).

Anche la velocità di reazione dipende dalla presenza o meno del catalizzatore.

In tutte le cicloaddizioni 1,3-dipolari da noi effettuate in passato e sin qui descritte sono state impiegate le convenzionali, di fatto piuttosto drastiche, condizioni di reazione: toluene a refluxo (110 °C). Ciò ci ha indotto a ricercare condizioni più blande che fossero nel contempo anche eco-compatibili e l'uso dei liquidi ionici (IL) come mezzi di reazione ci è parsa la soluzione più conveniente.

L'impiego di IL come solventi, in reazioni di cicloaddizione, è stato descritto in alcune recenti pubblicazioni, soprattutto per la reazione di Diels-Alder.²⁶⁰ Studi su cicloaddizioni 1,3-dipolari in IL, invece sono molto più rari e questi ultimi sono qui usati come co-solventi e non come mezzi di reazione.²⁶¹

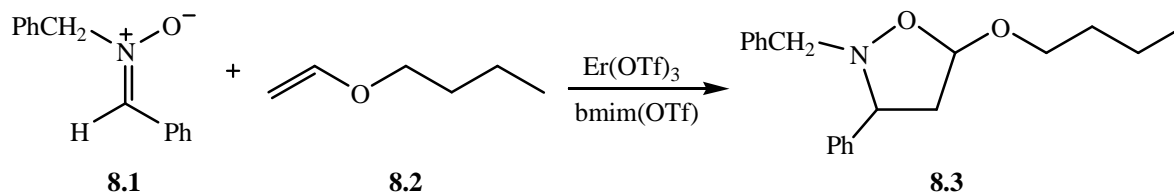
In questo contesto e partendo da alcuni insoddisfacenti risultati preliminari ottenuti dal



Schema 8.4. Risultati preliminari relativi a reazioni di cicloaddizione 1,3-dipolari di nitroni con olefine elettron-ricche.

nostro gruppo di ricerca su reazioni di cicloaddizione di nitroni con alcheni elettron-ricchi in presenza di Ce(OTf)_3 come catalizzatore (Schema 8.4), in solventi convenzionali come THF o CH_2Cl_2 , abbiamo unito la nostra precedente esperienza nel campo delle cicloaddizioni e della catalisi acida di Lewis²⁶² con le versatili proprietà dei IL al fine di individuare nuove strategie per interessanti sintesi di isossazolidine.

Si è scelto come reazione modello la cicloaddizione tra l'N-benzil C-fenil nitrone **8.1** e il dipolarofilo butil vinil etere **8.2** catalizzata dall' Er(OTf)_3 in $[\text{bmim}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$ (Schema 8.5).²⁶³



Schema 8.5. Cicloaddizione 1,3-dipolare tra l’N-benzil C-fenil nitrone **8.1** e il butil vinil etere **8.2**.

L’ottimizzazione delle condizioni di reazione è stata ottenuta come mostrato in Tabella 8.1:

Tabella 8.1: Cicloaddizione 1,3-dipolare tra il nitrone **8.1** (1 mmol) e il butil vinil etere **8.2** in differenti condizioni sperimentali.

Entry	Dipolarofilo (8.2) (mmol)	Er(OTf) ₃ (mmol)	T (°C)	Solvente	Tempo/h	Conversione/% (Resa/%)	Prodotto (8.3) rapporto endo:exo
1	20	--	25	bmim(OTf)	2	--	--
2	5	0.1	25	bmim(OTf)	3	64 (60) ^a	b
3	5	0.2	25	bmim(OTf)	1	64	53:47
4	5	0.2	100	bmim(OTf)	1	15	54:46
5	15	0.2	25	bmim(OTf)	1	75	60:40
6	15	0.2	100	bmim(OTf)	3	92 (89)	51:49
7	20	0.2	25	bmim(OTf)	1	80 (78)	63:37
8	20	0.2	25	bmim(OTf)	3	96 (90)	62:38
9	20	0.2	25	MeOH	3	22 (18)	60:40
10	20	0.2	110	Toluene	3	65 (50)	65:35

^a determinata mediante analisi GC con uno standard interno;

^b non determinato.

Con un rapporto **8.1:8.2:Er(OTf)₃** di 1:20:0.2 si osserva una pressoché completa conversione nel prodotto di cicloaddizione **8.3** in tempi di reazione ragionevoli (3h), a temperatura ambiente (entry 8). Conversione e resa simili possono essere ottenute utilizzando quantità inferiori di alchene sebbene a temperature più alte (entry 6). E’ importante notare che la conversione è pari all’80% già dopo 1h di reazione (entry 7). Possono essere effettuate altre interessanti considerazioni:

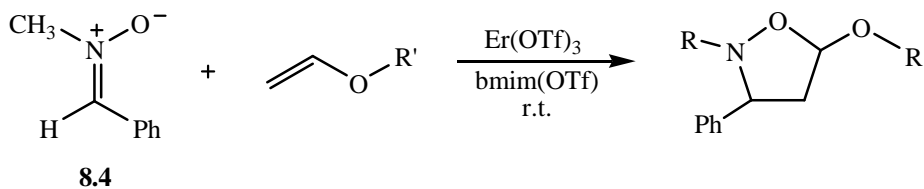
- in assenza di catalizzatore non si osserva alcuna reazione (entry 1);
- una riduzione della quantità di catalizzatore (0.2 vs. 0.1) triplica i tempi di reazione da 1h a 3h per conversioni identiche (entry 3 vs entry 2);
- una riduzione della quantità di alchene (20% vs. 15%) riduce la conversione dall’80 al 75% (entry 7 vs. entry 5);

- il riscaldamento della reazione a 100 °C determina la formazione di sottoprodotti verosimilmente originati dalla polimerizzazione dell'alchene (entry 4);
- l'uso di idrochinone come inibitore di polimerizzazione dà origine a ulteriori sottoprodotti.

Rispetto alle condizioni convenzionali le reazioni di cicloaddizione effettuate in IL sono più veloci e selettive. Per esempio, la reazione tra il nitrone **8.1** (1mmol) e il vinil etere **8.2** (20mmol) catalizzata dall'Er(OTf)₃ (0.2 mmol) a temperatura ambiente in MeOH fornisce il corrispondente cicloaddotto **8.3** con una resa del 22% dopo 3h (rapporto *endo:exo* 60:40, entry 9) mentre in toluene a riflusso con una resa del 65%, dopo 3h (rapporto *endo:exo* 65:35, entry 10).

Inoltre è molto importante notare che la reazione in queste condizioni è caratterizzata da un semplice work-up: la miscela di reazione è diluita con acqua e il recupero dell'isossazolidina è ottenuto mediante estrazione con etere a cui segue la purificazione del prodotto per cromatografia flash. Ancora, e aspetto forse di maggior rilievo: una volta rimossa sotto vuoto l'acqua dalla fase acquosa, il rimanente IL contenente l'Er(OTf)₃ può essere riciclato e riutilizzato senza perdita né di attività, né di selettività ottenendo infatti conversioni del 96% e un rapporto *endo:exo* 62:38 dopo cinque cicli. Il riciclo è stato interrotto intenzionalmente al quinto ciclo, tuttavia siamo convinti che tale procedura possa essere reiterata dozzine di volte.


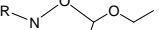
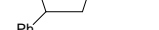
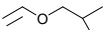

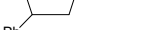
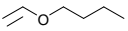
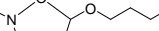



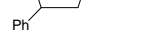

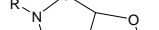
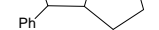

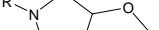
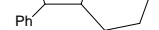
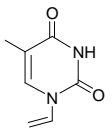
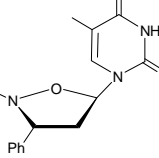
Per indagare le potenzialità di tale procedura abbiamo esteso il protocollo all'N-metil C-fenil nitrone **8.4** e a diversi alcheni (Schema 8.6), ottenendo in tutti i casi l'isossazolidina



Schema 8.6. Cicloaddizione 1,3-dipolare tra l'N-metil C-fenil nitrone (**8.4**) e un generico alchene.

corrispondente con conversioni e rese piuttosto buone, in tempi ragionevoli, come evidenziato nella Tabella 8.2:

Tabella 8.2: Reazioni dell'*N*-benzil *C*-fenil nitrone **8.1** e dell'*N*-metil *C*-fenil nitrone **8.4** con vari alcheni catalizzate da Er(OTf)₃ in [bmim][CF₃SO₃] a 25 °C.

Entry	Nitrono	Alchene	Tempo/h	Prodotto R=CH ₂ Ph or CH ₃	Conversione/% (Resa/%) ^a	rapporto <i>endo:exo</i>	
1	8.1		3		8.5 ^{6a}	96 (91)	60:40
2	8.4		1		8.6 ²⁶⁸	99	40:60
3	8.1		3		8.7	99 (95)	57:43
4	8.4		3		8.8	84	39:61
5	8.1		3		8.3 ^{265a}	96 (90)	62:38
6	8.4		3		8.9	75	40:60
7	8.1		5		8.10 ²⁶⁹	70 (65)	77:23
8	8.4		1 ^b		8.11 ²⁶⁶	99	37:63
9	8.1		1 ^b		8.12 ²⁶⁶	99 (95)	26:74
10	8.4		0.5 ^b		8.13 ²⁶⁶	99	25:75
11	8.1		5 ^b		8.14	66 (63)	36:64
12	8.4		3		8.15	75	42:58
13	8.1		48		8.16	30 ^c	62:38

^a Determinata mediante analisi GC con uno standard interno.

^b Reazione effettuata a 0 °C.

^c in questo caso sono stati utilizzati 2.5 mL of IL.

La reazione di entrambi i nitroni con differenti vinil eteri è altamente regioselettiva fornendo esclusivamente l'isossazolidina 5-sostituita, in accordo con i dati di letteratura.²⁶⁴

La stereoselettività è stata determinata mediante analisi ¹H-NMR su prodotti di cicloaddizione isolati. In particolare per i derivati monociclici **8.3**, **8.5-8.11**, la differenza dei chemical shifts dei due protoni nella posizione C(4) del derivato *endo* è minore rispetto a quella dell'addotto *exo*.²⁶⁵ Per i derivati biciclici **8.12-8.15** la stereoselettività è stata ottenuta attraverso un confronto dei dati di letteratura utilizzando le risonanze del protone H_a (Figura 8.2).²⁶⁶

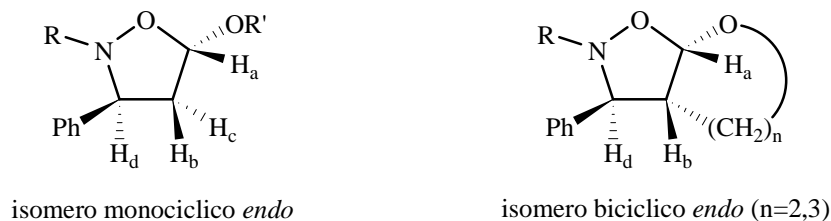


Figura 8.2. Regio- e stereochimica dei prodotti di cicloaddizione sintetizzati.

Come mostrato in Tabella 8.2 la selettività *endo:exo* è piuttosto modesta, in accordo con i dati di letteratura che, comunque, si riferiscono a reazioni effettuate in solventi convenzionali.^{265,266} Al momento non abbiamo spiegazioni del perché il rapporto *endo:exo* si capovolga passando dall’N-benzil C-fenil nitrone **8.1** all’N-metil C-fenil nitrone **8.4**.

Un ulteriore importante aspetto da sottolineare è rappresentato dalla reazione con la N-1-Viniltimina come dipolarofilo che consente di ottenere il corrispondente prodotto di cicloaddizione **8.16**, sebbene con una resa moderata (entry 13, Tabella 8.2).²⁶⁷ Questo risultato costituisce un approccio preliminare volto all’estensione di tale protocollo di reazione alla sintesi di nucleosidi isossazolidinici la cui importanza farmaceutica è stata evidenziata in precedenza.

9. Parte sperimentale

Premessa

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

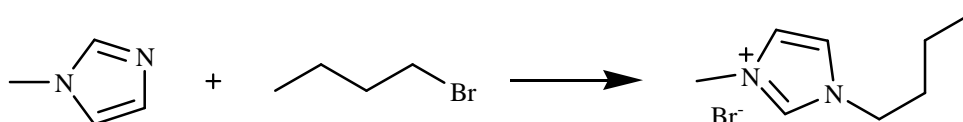
I solventi sono stati anidrificati e distillati prima dell'uso secondo le procedure riportate in letteratura (acetato di etile su CaH_2 , CH_2Cl_2 su CaCl_2 , etere etilico su sodio e benzofenone).

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 cristallizzati, i primi, e distillati, i secondi in base alle procedure riportate in letteratura (1-metilimidazolo e 1,2-dimetilimidazolo su KOH e 1-bromobutano su CaCl_2).

La cromatografia su strato sottile è stata effettuata usando lastre di gel di silice su vetro DURASIL-25UV254 della Merck.

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

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



Il sistema di reazione è costituito da un pallone a tre colli, della capacità di 250 ml, un'ancoretta magnetica di opportune dimensioni, una pipa collegata al flusso di gas inerte (N_2) e un imbuto gocciolatore.

Il sale che si ottiene dalla sintesi è altamente igroscopico, per cui è necessario fiammare inizialmente l'apparecchiatura in corrente di gas inerte (N_2).

Sotto flusso di azoto si introducono poi all'interno del pallone, 39.9 ml di 1-metilimidazolo distillato (0.5 moli, $d = 1.03 \text{ g ml}^{-1}$) e nell'imbuto gocciolatore 53.7 ml di 1-bromobutano,

anch'esso distillato (0.5 moli, $d = 1.276 \text{ g ml}^{-1}$), i quali vengono quindi inseriti molto lentamente all'interno del pallone stesso sotto vigorosa agitazione.

Il sistema viene lasciato per circa 20 ore sotto agitazione, in un bagno di acqua al fine di mantenerlo a temperatura ambiente. Dopo questo intervallo di tempo, la miscela ha assunto una colorazione bianca.

Per verificare la scomparsa del reagente 1-metilimidazolo, si utilizza la tecnica TLC: si procede dunque effettuando su una lastrina di silice la semina del reagente, del grezzo di reazione solubilizzato in diclorometano e quella incrociata. La miscela eluente utilizzata è costituita da cloroformio/metanolo in rapporto 9:1.

Il risultato della TLC, visualizzato utilizzando una camera a iodio, in quanto l'1-metilimidazolo non assorbe all'UV, indica ancora la presenza, seppur minima, del reagente, per cui la miscela viene lasciata sotto agitazione per un'altra notte.

La nuova TLC conferma questa volta la scomparsa del reagente. Si procede dunque con una prima purificazione, introducendo all'interno del pallone, sempre sotto flusso di azoto, 60 ml di tetraidrofurano a temperatura ambiente; si agita vigorosamente la miscela per circa 10 minuti, quindi la si lascia decantare, osservando nel frattempo all'interno del pallone la comparsa di due fasi ben distinte: la fase inferiore è costituita dal sale, mentre quella superiore dal tetraidrofurano che ha inglobato le impurezze presenti nella soluzione, fase che viene quindi eliminata. Si ripete l'operazione di purificazione tre volte.

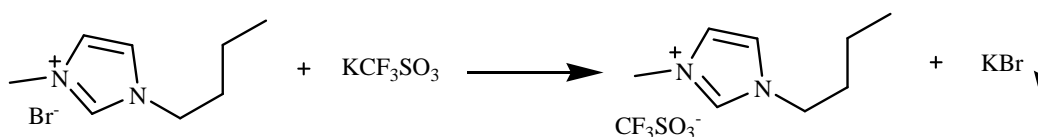
Il sale viene successivamente seccato alla pompa rotativa per essere certi di eliminare le tracce residue di THF e quindi posto in congelatore.

Il mattino seguente si è osservata, all'interno del pallone, la formazione di un solido bianco. Si aggiungono dunque, sotto flusso di azoto, 60 ml di THF che funge da barriera protettiva per il sale igroscopico, il quale in seguito viene spezzettato e trasferito in una beuta della capienza opportuna (500 ml), al cui interno in precedenza sono stati introdotti circa 300 ml di THF, sempre a scopo protettivo. A questo punto si riduce il sale a polvere e si effettua una cristallizzazione da acetonitrile per eliminare le impurezze; una volta che tutto il sale si è disciolto nel solvente, per facilitare la formazione dei cristalli si inserisce la beuta all'interno del congelatore. In queste condizioni il sale è ricristallizzato. Esso viene dunque filtrato su imbuto a setto poroso, ripetutamente lavato con etere etilico freddo ed in seguito trasferito all'interno di un provettone codato precedentemente fiammato in corrente di azoto.

Il solido così recuperato, quasi completamente incolore, viene seccato alla pompa rotativa per eliminare le tracce dei solventi utilizzati nella purificazione.

Le acque madri e quelle di raccolta vengono riunite all'interno di una beuta e poste nel congelatore: anche in esse si osserva la formazione di cristalli, i quali vengono dunque filtrati, lavati con etere etilico freddo, posti all'interno del provettone ed infine seccati alla pompa rotativa.

9.2 Sintesi del trifluorometansolfonato di 1-butil-3-metilimidazolio, [bmim][CF₃SO₃], con bromuro di 1-butil-3-metilimidazolio, [bmim][Br], e potassio trifluorometansolfonato, (KCF₃SO₃), in diclorometano



Il sistema di reazione è costituito da un pallone a due colli della capacità di 250 ml, un'ancoretta magnetica di opportune dimensioni e una pipa collegata al flusso di gas inerte (N₂). L'apparecchiatura viene inizialmente fiammata in corrente di azoto, quindi si procede introducendo (sotto azoto) all'interno del pallone 33.58 g di bromuro di 1-butil-3-metilimidazolio (153 mmoli) e 90 ml di diclorometano dry, necessari per solubilizzare il sale. La soluzione viene posta sotto vigorosa agitazione; in seguito si introducono nel pallone 28.83 g di triflato di potassio (153 mmol, reazione stechiometrica) molto lentamente, in quanto la reazione dovrebbe essere esotermica. Si aggiungono infine ancora 30 ml di diclorometano e si lascia sotto agitazione la miscela per 72 ore.

Terminato questo intervallo di tempo si centrifuga per 30 minuti la miscela di reazione al fine di ottenere una netta separazione di fase tra il KBr precipitato, insolubile nel solvente organico diclorometano, ed il liquido ionico [bmim]⁺[CF₃SO₃]⁻, il quale viene successivamente filtrato su filtro di carta a pieghe.

Si effettuano poi una serie di estrazioni con acqua fredda per sciogliere completamente l'eventuale KBr ancora presente, verificando l'effettiva scomparsa del sale all'interno della fase organica mediante saggi con argento nitrato; si procede con le estrazioni fin quando il

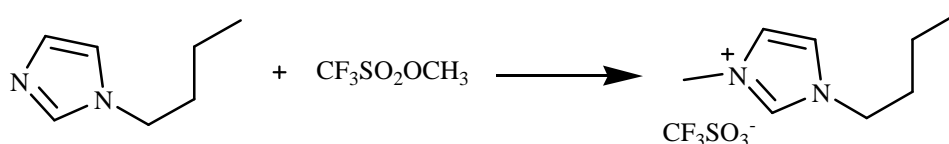
test dà esito negativo, quindi si eseguono due ulteriori estrazioni per essere sicuri di aver eliminato completamente il bromuro di potassio.

La fase organica viene trasferita in una beuta e lasciata per l'intera notte, sotto vigorosa agitazione, su allumina neutra, che funge da essiccante.

Il giorno seguente si lascia decantare la soluzione, quindi si preleva il liquido ionico, il quale viene filtrato su filtro a pieghe, mentre l'allumina presente nella beuta viene centrifugata per 30 minuti al fine di recuperare quanto più possibile [bmim]⁺[CF₃SO₃]⁻, che a sua volta subisce il processo di filtrazione.

Essendo il liquido ionico ottenuto di colore giallino, si ricorre alla decolorazione mediante aggiunta di carbone attivato; si lascia sotto agitazione e riscaldamento (50 °C) per 12 ore, quindi si filtra su imbuto a setto poroso, nel quale però viene dapprima inserito un piccolo strato di allumina, necessario per trattenere le particelle di carbone. Si effettuano lavaggi con diclorometano dry e si trasferisce poi il liquido ionico contenuto nella beuta di raccolta in un pallone di opportune dimensioni: si tira a secco al rotavapor ed in seguito alla pompa rotativa, per eliminare eventuali tracce di solvente.

9.3 Sintesi diretta del trifluorometansolfonato di 1-butil-3-metilimidazolio, [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, della capacità di 250 ml, un'ancoretta magnetica di opportune dimensioni, un refrigerante, una pipa collegata al flusso di gas inerte (N₂) e un imbuto gocciolatore.

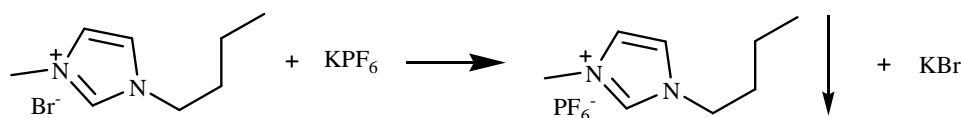
L'apparecchiatura viene inizialmente fiammata in corrente di azoto, quindi si procede introducendo (sotto azoto) all'interno del pallone 38,1 ml di N-(n-Butil)imidazolo (98%, 0.29 moli, d=0.945 g ml⁻¹) e nell'imbuto gocciolatore 33.42 ml di Metil trifluorometansolfonato (≥98%, 0.3 moli, d=1.496 g ml⁻¹); quest'ultimo è inserito molto

lentamente all'interno del pallone, precedentemente posto in un bagno di ghiaccio, sotto vigorosa agitazione.

Il sistema viene lasciato per circa 24 ore sotto agitazione.

Essendo il liquido ionico ottenuto di colore giallino, si ricorre alla decolorazione mediante aggiunta di carbone attivato; si lascia sotto agitazione e riscaldamento (50°C) per 12 ore, quindi si filtra su imbuto a setto poroso, nel quale però viene dapprima inserito un piccolo strato di allumina, necessario per trattenere le particelle di carbone. Si effettuano lavaggi con diclorometano dry e si trasferisce poi il liquido ionico contenuto nella beuta di raccolta in un pallone di opportune dimensioni: si tira a secco al rotavapor ed in seguito alla pompa rotativa, per eliminare eventuali tracce di solvente.

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



In un pallone a due colli della capacità di 250 ml, munito di un'ancoretta magnetica, si introducono 14.13 g di [bmim]⁺[Br]⁻ (0.064 moli), solubilizzati nella minima quantità di acqua necessaria.

Il sistema viene quindi posto sotto vigorosa agitazione ed immerso in un bagno di acqua e ghiaccio; nel momento in cui si ottiene una soluzione omogenea, si aggiungono, all'interno del pallone, molto lentamente, 11.78 g di KPF₆ (0.064 moli, reazione stechiometrica). Il bagno è necessario in quanto l'innesco della reazione di metatesi risulta essere esotermico. Successivamente si inserisce ancora una piccola quantità di acqua, quindi si rimuove il bagno di acqua e ghiaccio e si lascia la miscela sotto agitazione per 24 ore.

Al termine di questo intervallo di tempo, all'interno del pallone sono venute a crearsi due fasi ben distinte: la fase inferiore costituita dal liquido ionico [bmim]⁺[PF₆]⁻, insolubile in acqua, quella superiore dal bromuro di potassio disciolto in acqua.

Le due fasi vengono separate: quella contenente il liquido ionico viene raccolta in una beuta della capacità di 100 ml, equipaggiata con un'ancoretta magnetica, mentre la fase

acquosa superiore viene trattata con diclorometano, al fine di recuperare la maggior quantità di $[\text{bmim}]^+[\text{PF}_6]^-$ possibile. Dopo aver eseguito tre estrazioni con CH_2Cl_2 , si effettua il test con argento nitrato per stabilire se all'interno della fase organica estratta vi è o meno KBr: il saggio mostra la presenza del sale, dunque si procede con le estrazioni fin quando il test non ne indica la scomparsa.

Il liquido ionico riunito viene in seguito trattato con allumina neutra (agente anidrificante) e posto sotto agitazione per circa 20 ore. Il giorno seguente si centrifuga per 30 minuti al fine di separare il $[\text{bmim}]^+[\text{PF}_6]^-$ dall'allumina, quindi si filtra in un pallone da 100 ml e si tira a secco al rotavapor per eliminare il solvente diclorometano.

Il liquido ionico ottenuto presenta una colorazione giallina, per cui viene trasferito in una beuta da 100 ml munita di magnetino in cui si introduce anche una piccola quantità di carbone decolorante: si lascia il sistema sotto agitazione e sotto riscaldamento ($50\text{ }^\circ\text{C}$) per 12 ore, quindi si filtra su imbuto a setto poroso, nel quale viene dapprima inserito un piccolo strato di allumina, necessario per trattenere le particelle di carbone. Si effettuano lavaggi con diclorometano dry e si trasferisce poi il liquido ionico contenuto nella beuta di raccolta in un pallone da 50 ml: si tira a secco al rotavapor ed in seguito alla pompa rotativa, per eliminare eventuali tracce di solvente.

9.5 Protocollo generale per le reazioni di epossidazione di olefine elettron-povere in $[\text{bmim}][\text{OTf}]$ con $\text{H}_2\text{O}_2/\text{OH}^-$: sintesi dei prodotti 6.1-6.8

In un pallone ad un collo da 10 ml, munito di magnetino, si inserisce inizialmente 1 ml di liquido ionico ed in seguito 1 mmol del substrato da epossidare. Il sistema viene quindi posto sotto agitazione, e nel momento in cui la soluzione diviene omogenea, si aggiungono ad essa 3 mmol di H_2O_2 al 35%, 4 mmol di H_2O , entrambi con una pipetta tarata, e 2 mmol di NaOH. La reazione viene controllata periodicamente tramite GC-MS, ed i prodotti di reazione vengono caratterizzati mediante spettrometria di massa ed ^1H NMR.

9.6 Protocollo generale per le reazioni di scissione ossidativa di nitroalcheni in [bmim][OTf] con H₂O₂/OH⁻: sintesi dei prodotti 7.1-7.3, 7.6-7.9

La procedura sintetica applicata per le reazioni di scissione ossidativa di nitroalcheni in liquido ionico è identica a quella utilizzata per le reazioni di epossidazione di olefine elettrone-povere precedentemente descritta.

9.7 Sintesi dell'1-Fenil-2-nitro-1-butene, 7.4, e dell'1-Fenil-2-nitro-1-eptene, 7.5

Una miscela di benzaldeide (20 mmol) e 1-nitropropano o 1-nitroesano (48 mmol) in AcOH (10 ml) è fatta riscaldare a 100 °C in presenza di AcONH₄ (20 mmol) per 10 h. La miscela di reazione è diluita con H₂O, basificata con una soluzione acquosa di NH₃ al 28% ed estratta con CHCl₃. Gli estratti organici sono anidrificati, concentrati sotto vuoto e purificati mediante cromatografia su colonna fornendo i nitroalcheni al 40 e 56% di resa rispettivamente.

9.8 Sintesi dell'1-Fenil-2-nitro-etano epossido (nitrostirene epossido), 7.10

A una soluzione di nitrostirene (200 mg, 1.34 mmol) mantenuta in agitazione in CH₂Cl₂ (15 ml) a 0 °C è aggiunta una soluzione di trifluoropropanone (3.6 ml) e di Oxone (2.3 mmol) in un'unica porzione. La reazione è monitorata mediante GC-MS. Dopo 5 h (conversione 94%) la rimozione del solvente sotto vuoto fornisce il nitrostirene epossido puro (> 94% GC-MS).

9.9 Sintesi del 5-Nitro-2-eptanone, 7.19

Inizialmente l'1-Nitropropano (2.1 mmol, 187 mg) viene introdotto nel sistema di reazione insieme al metil vinil chetone (2.1 mmol, 122 mg, reazione stechiometrica); in seguito si aggiunge al sistema anche il catalizzatore KG-60-NEt₂ (N,N-dietilpropilammina su silice amorfa, 0.42 g). Dopo aver lasciato che le due sostanze di partenza reagissero a temperatura ambiente per 5 h (il sistema può essere posto anche sotto agitazione, dato che l'efficienza della reazione non cambia), la miscela viene estratta con acetato di etile (5 x 20

ml), il catalizzatore filtrato, quindi lo strato organico evaporato ed il grezzo purificato mediante cromatografia flash (cicloesano/acetato di etile 8:2).

9.10 Protocollo generale per la reazione di Nef in [bmim][OTf] con H₂O₂/OH⁻: sintesi dei prodotti 7.9, 7.20-7.23

In un pallone ad un collo da 50 ml, munito di magnetino, si inserisce inizialmente 1 ml di liquido ionico ed in seguito 1 mmol del substrato da ossidare. Il sistema viene quindi posto sotto agitazione, e nel momento in cui la soluzione diviene omogenea, si aggiungono ad essa 1.5 mmol di H₂O₂ al 35%, 4 mmol di H₂O, entrambi con una pipetta tarata, e 2 mmol di NaOH. La reazione inizialmente risulta essere leggermente esotermica, quindi è preferibile per i primi 10 minuti introdurre il pallone in un bagno di acqua e ghiaccio. La reazione viene controllata periodicamente tramite GC-MS, ed i prodotti di reazione vengono caratterizzati mediante spettrometria di massa ed ¹H NMR.

9.11 Protocollo generale per la reazione di Nef in [bmim][OTf] con NaBO₃·H₂O/OH⁻: sintesi dei prodotti 7.9, 7.20-7.23

La procedura è identica a quella riportata per l'ossidazione con perossido di idrogeno basico: l'unica differenza consiste nell'attendere la parziale solubilizzazione del perborato nella miscela di reazione prima di introdurre nel pallone anche l'idrossido di sodio.

9.12 Sintesi dell'N-benzil C-fenil nitrone, 8.1 e dell'N-metil C-fenil nitrone, 8.2

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 o *N*-benzilidrossilammina (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 sono anidrificati e concentrati sotto vuoto. L'olio ottenuto è lasciato solidificare a 3 °C, quindi è lavato su imbuto a setto poroso con esano per eliminare

eventuali tracce di benzaldeide. I nitroni sono ottenuti con rese rispettivamente dell'80 e del 75%.

9.13 Protocollo generale per le reazioni di cicloaddizione 1,3-dipolare in liquido ionico catalizzata da Er(III): sintesi dei prodotti 8.3, 8.5-8.16

1 mmol del nitrone è unita sotto agitazione a 0.2 mmol di Er(OTf)₃ in 1 ml di bmim(OTf), a temperatura ambiente. Dopo 30 min. si aggiungono 20 mmol del dipolarofilo e l'andamento della reazione è monitorato mediante analisi GC. La miscela è quindi diluita in acqua ed estratta con Et₂O al fine di ottenere l'isossazolidina desiderata e recuperare il liquido ionico contenente il catalizzatore, come descritto nelle precedenti sezioni.

9.14 Caratterizzazione dei prodotti di reazione

Premessa

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$ sono stati registrati con uno spettrometro Bruker AC 300 a 300MHz, su soluzioni diluite in DMSO- d_6 , CDCl_3 o D_2O . I *chemical shifts* (δ) sono espressi in ppm rispetto allo standard interno tetrametilsilano. Tutte le costanti di accoppiamento J sono riportate in Hz.

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).

La analisi sono state effettuate con i seguenti parametri:

Iniettore

Volume di iniezione = 1.5 μl

Modalità di iniezione: splitless

Flusso gas carrier = 1 ml/min

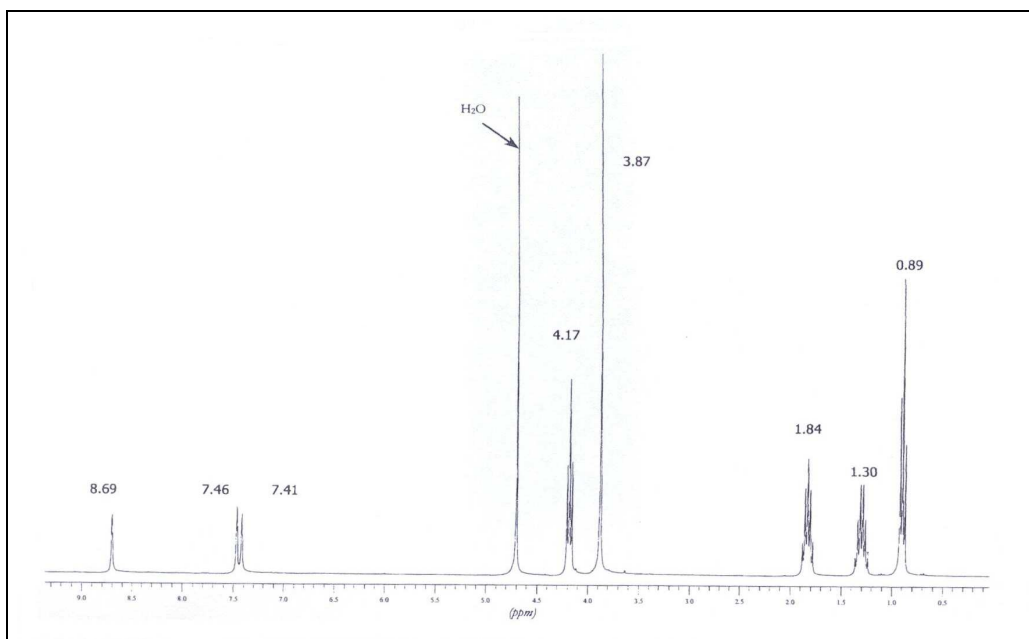
$T_{\text{iniettore}} = 250\text{ }^\circ\text{C}$

Preparazione dei campioni da iniettare nel GC-MS

Si prelevano dapprima 2-3-gocce del grezzo di reazione e successivamente si effettua un'estrazione meccanica in etere etilico ed acqua; la fase eterea viene quindi posta su solfato di sodio anidro per 20 minuti, al fine di eliminare le eventuali tracce di acqua, ed infine introdotta in una “vial” da inserire nell'autocampionatore dello strumento.

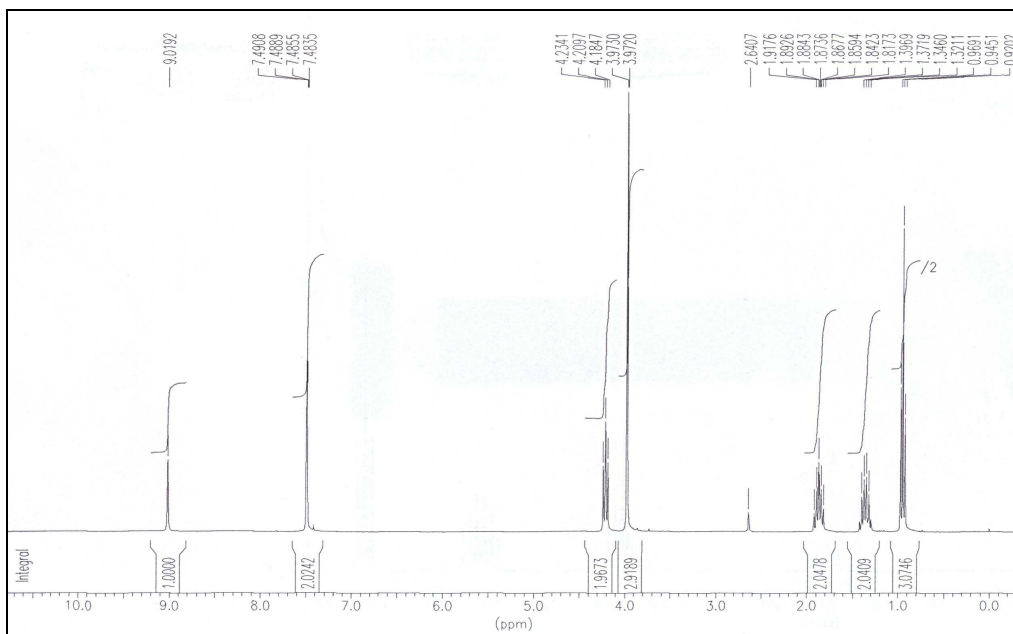
Gli spettri ESI-MS dei liquidi ionici sintetizzati sono stati acquisiti sia in modalità ione-negativo che ione-positivo mediante uno spettrometro LCQ Advantage munito di un analizzatore a trappola ionica (ThermoElectron Company, San Jose, CA). I parametri dello strumento sono stabiliti in rapporto a ciascun IL.

Bromuro di 1-butil-3-metilimidazolio, [bmim][Br]:

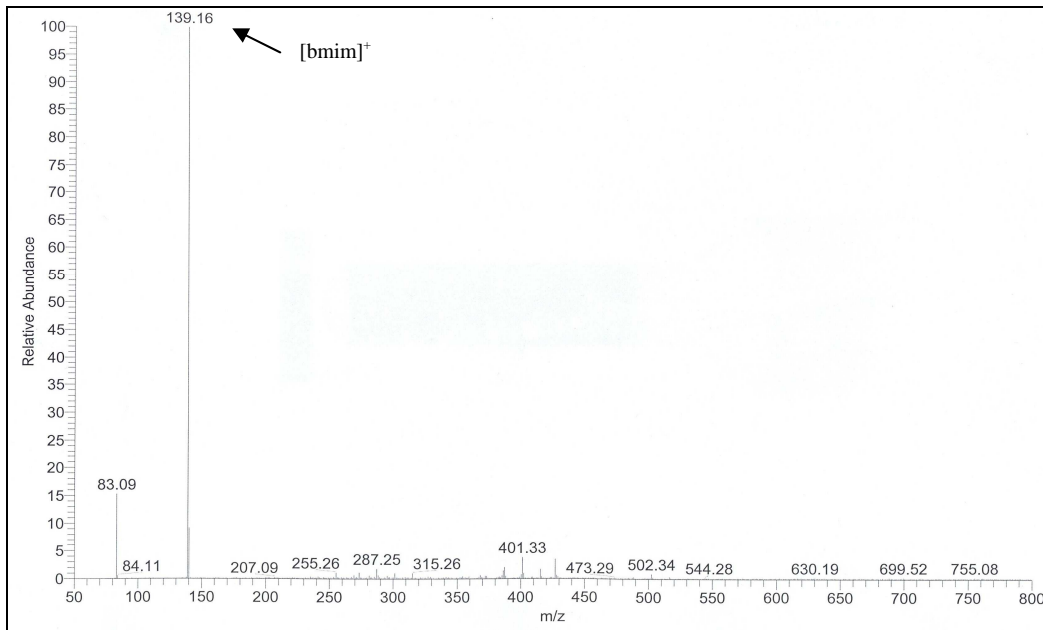


Spettro ^1H NMR del [bmim][Br] in D_2O

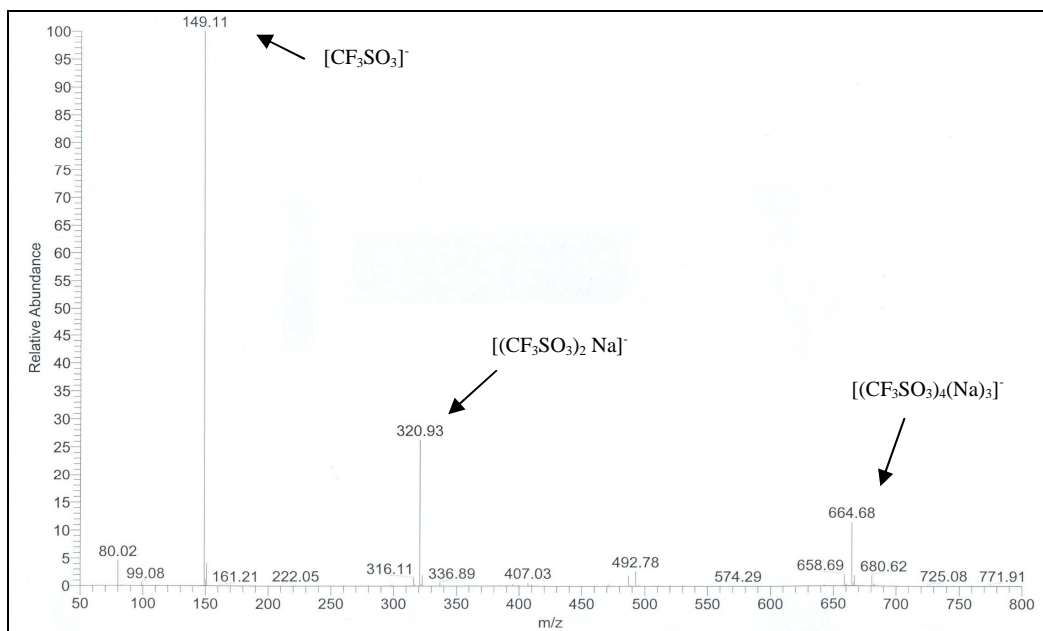
Trifluorometansolfonato di 1-butil-3-metilimidazolio, [bmim][CF₃SO₃]:



Spettro ^1H NMR del [bmim][CF₃SO₃] in CDCl_3

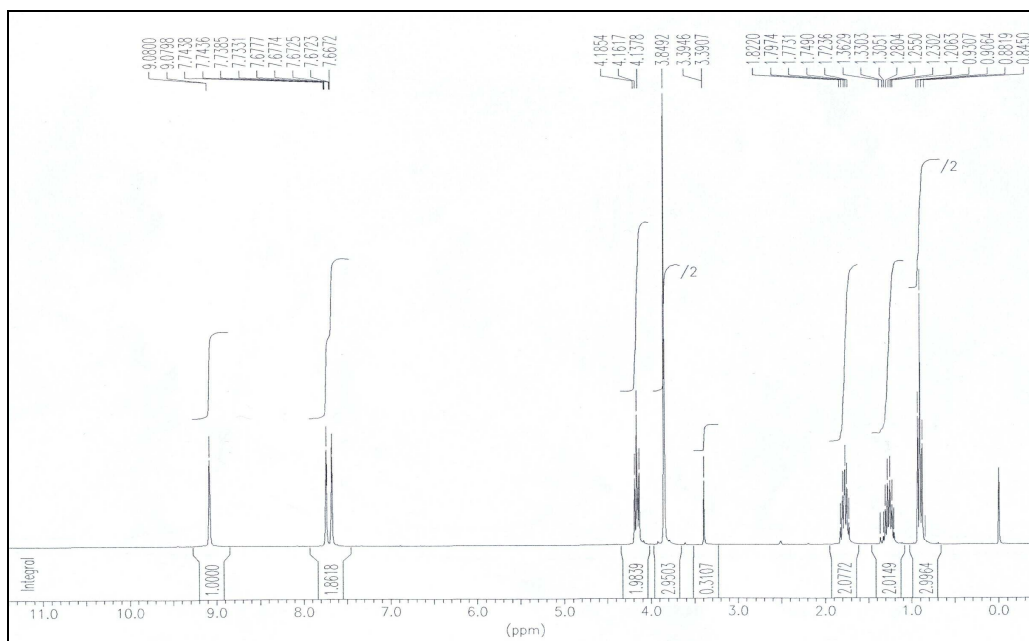


Spettro ESI⁺-MS del [bmim][CF₃SO₃]



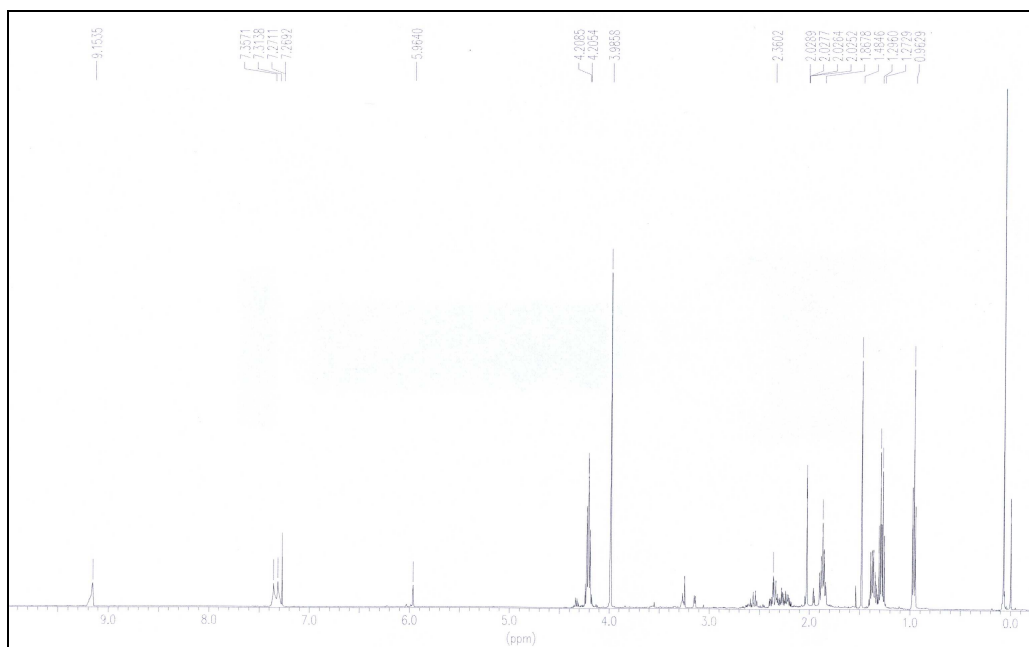
Spettro ESI-MS del [bmim][CF₃SO₃]

Esaffluorofosfato di 1-butil-3-metilimidazolio, [bmim][PF₆]:

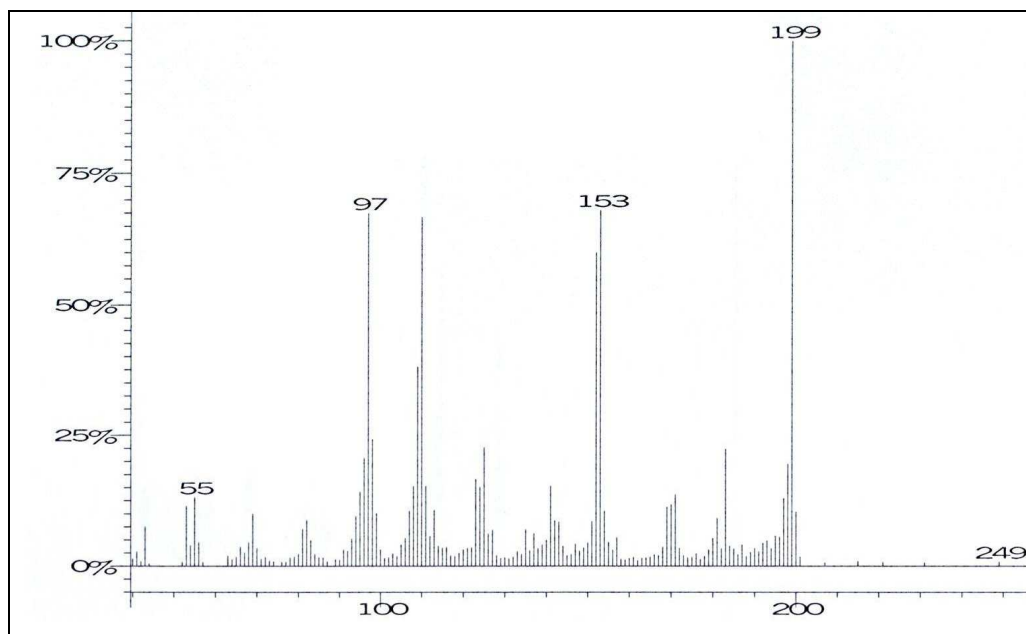


Spettro ¹H NMR del [bmim][PF₆] in DMSO

Estere di Hagemann epossido, 6.2:

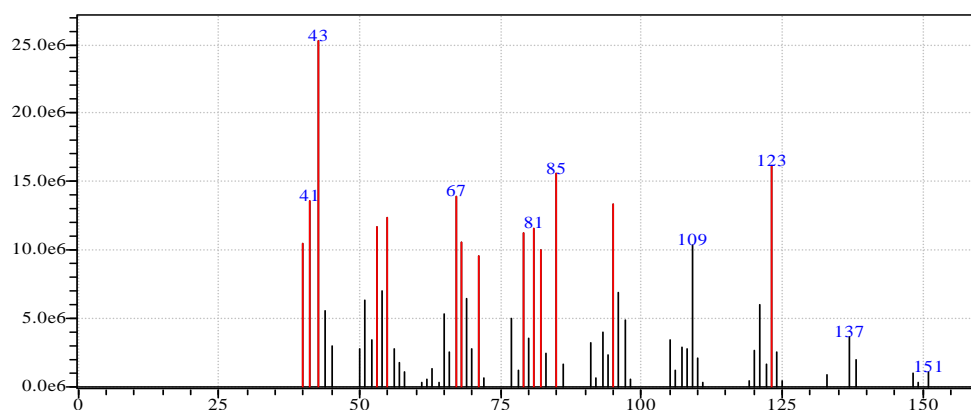


spettro ¹H NMR dell'estere di Hagemann epossido, 6.2



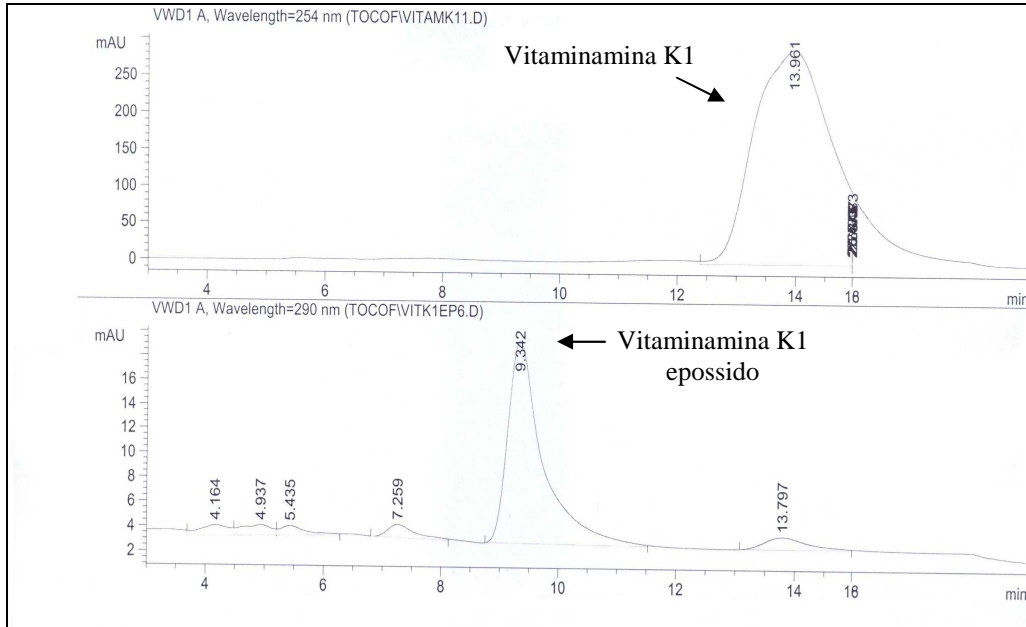
Spettro di massa dell'estere di Hagemann epossido, **6.2**

Carvone epossido, 6.3:



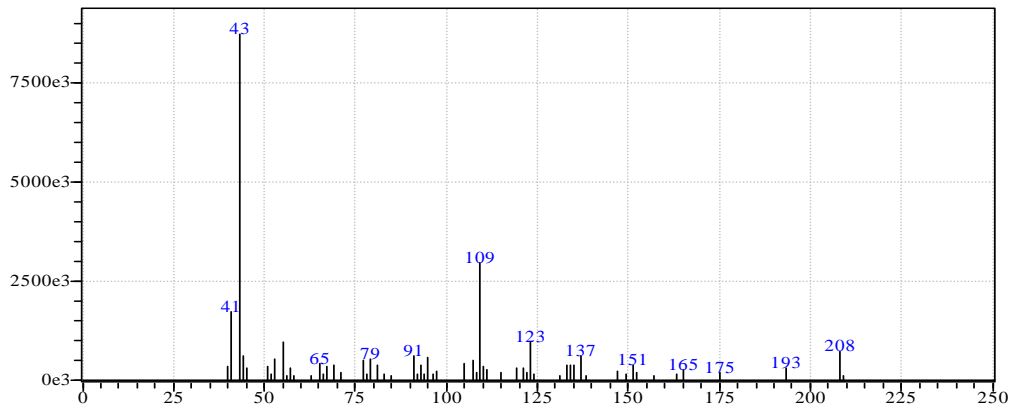
Spettro di massa del carvone epossido, **6.3**

Vitamina K1 epossido, 6.4: L'andamento della reazione di epossidazione della vitamina K1 è stato monitorato mediante analisi RP-HPLC utilizzando lo strumento HPLC HP 1100 series munito di colonna Phenomenex Jupiter C18, 250×4.6 mm, 10 μm; il detector UV è settato a 280 nm; il flusso della miscela eluente è pari a 2.0 ml·min⁻¹, (metanolo/H₂O, 90/10)].



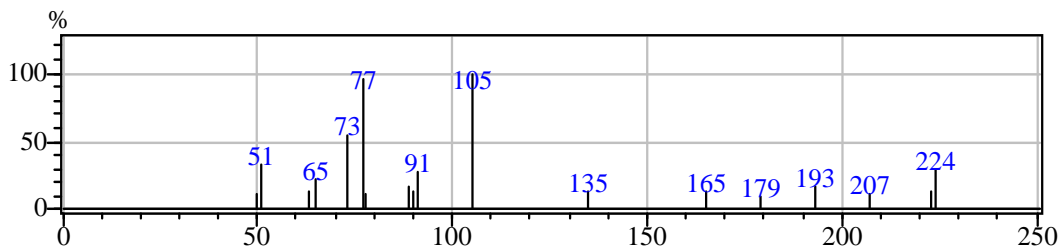
Analisi RP-HPLC della Vitamina K1 epossido, 6.4

α -ionone epossido, 6.6:



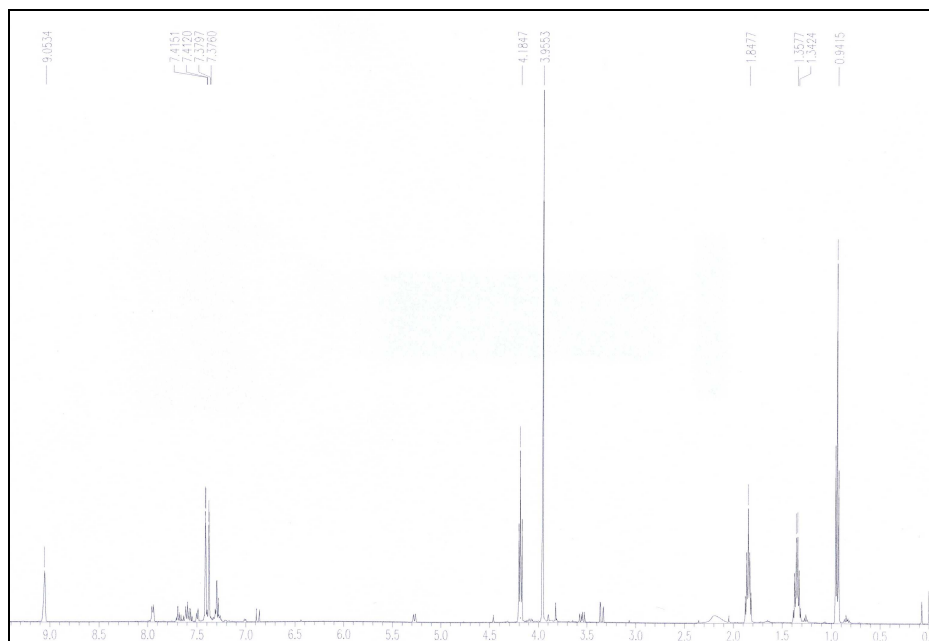
Spettro di massa dell' α -ionone epossido, 6.6

calcone epossido, 6.7:

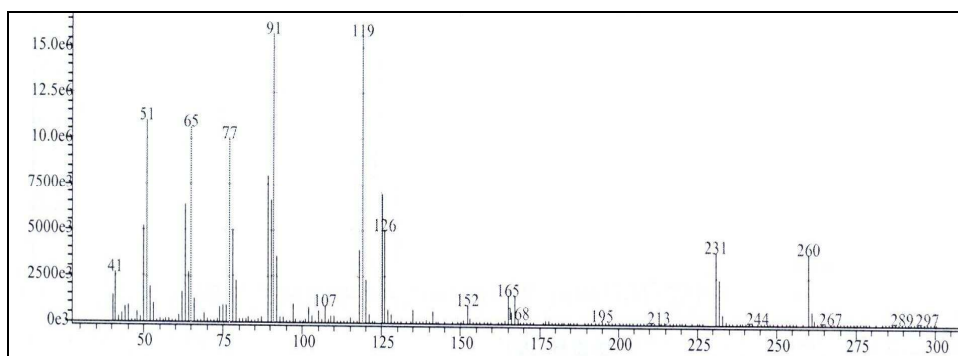


Spettro di massa del calcone epossido, 6.7

Fenil trans stiril solfone epossido, 6.8:

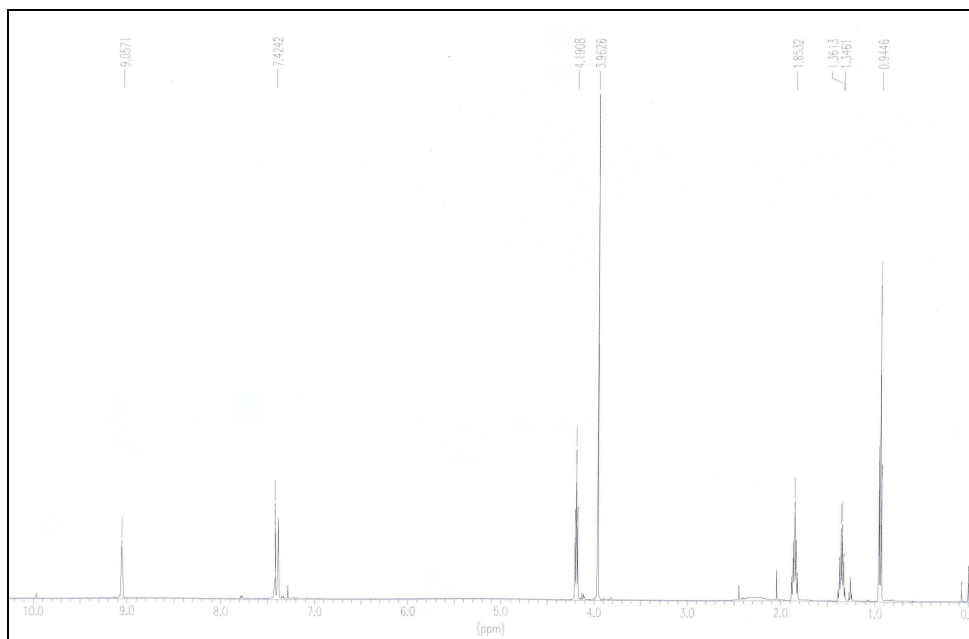


Spettro ^1H NMR del fenil trans stiril solfone epossido, **6.8**

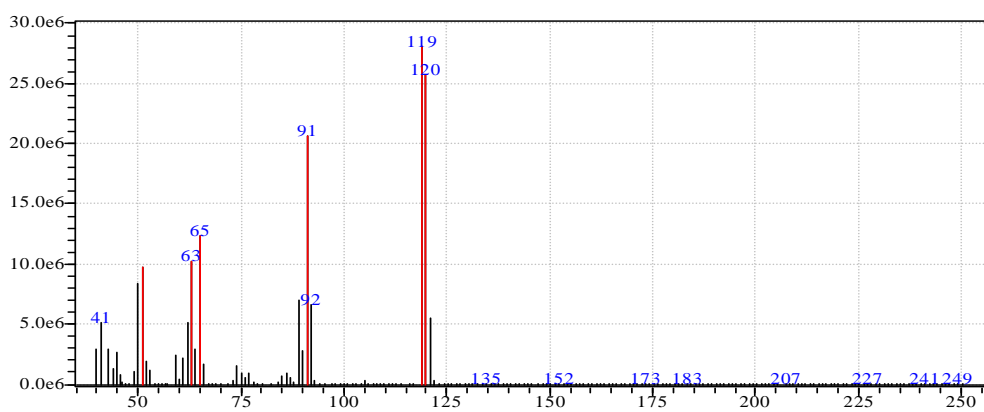


Spettro di massa del fenil trans stiril solfone epossido, **6.8**

***para*-Metilbenzaldeide, 7.1:**

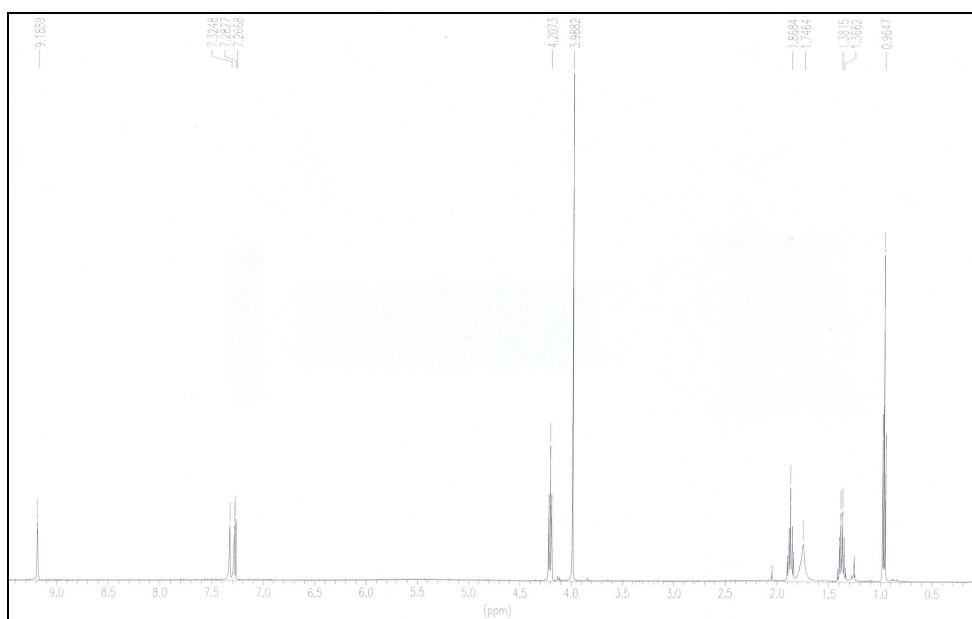


Spettro ^1H NMR della *para*-Metilbenzaldeide, 7.1

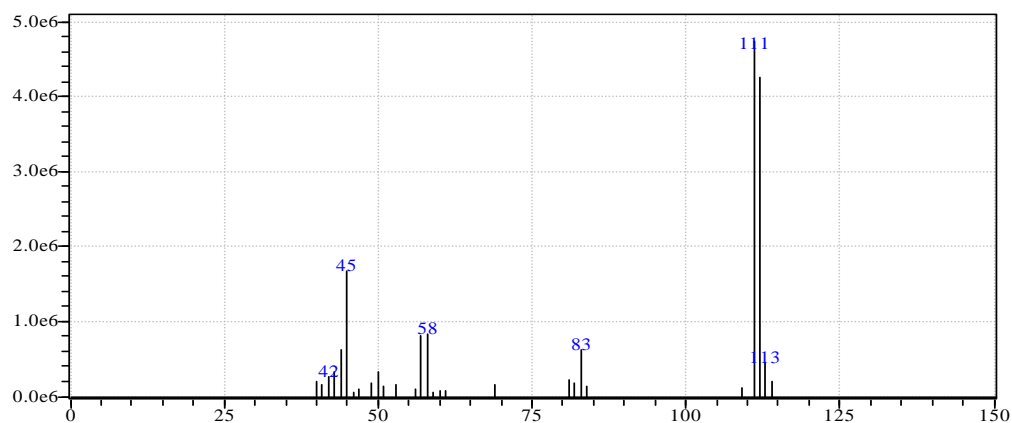


Spettro di massa della *para*-Metilbenzaldeide, 7.1

2-Tiofenecarbossialdeide, 7.2:



Spettro ^1H NMR della 2-Tiofenecarbossialdeide, **7.2**

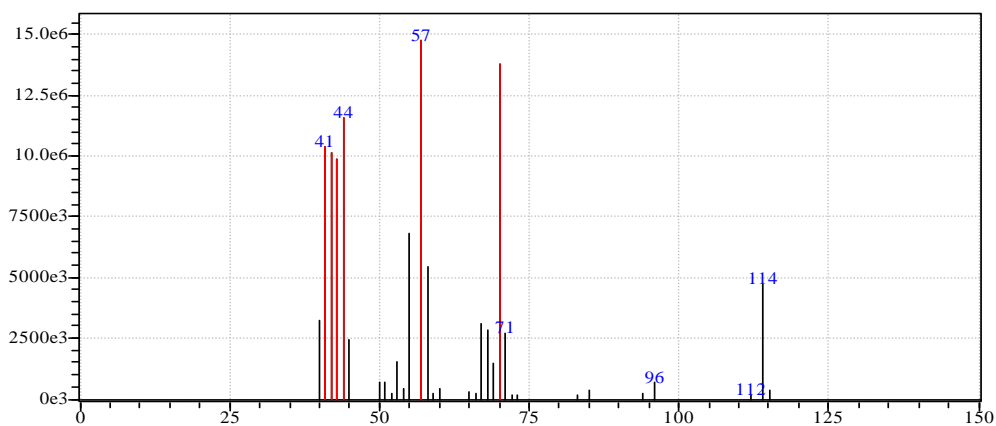


Spettro di massa della 2-Tiofenecarbossialdeide, **7.2**

1-Fenil-2-nitro-1-butene, 7.4: ^1H NMR- (CDCl_3) δ : 1,28 (t, $J = 7,1$; 3H); 2,90 (q, $J = 7,1$; 2H); 7,45 (m, 5H); 8,05 (s, 1H).

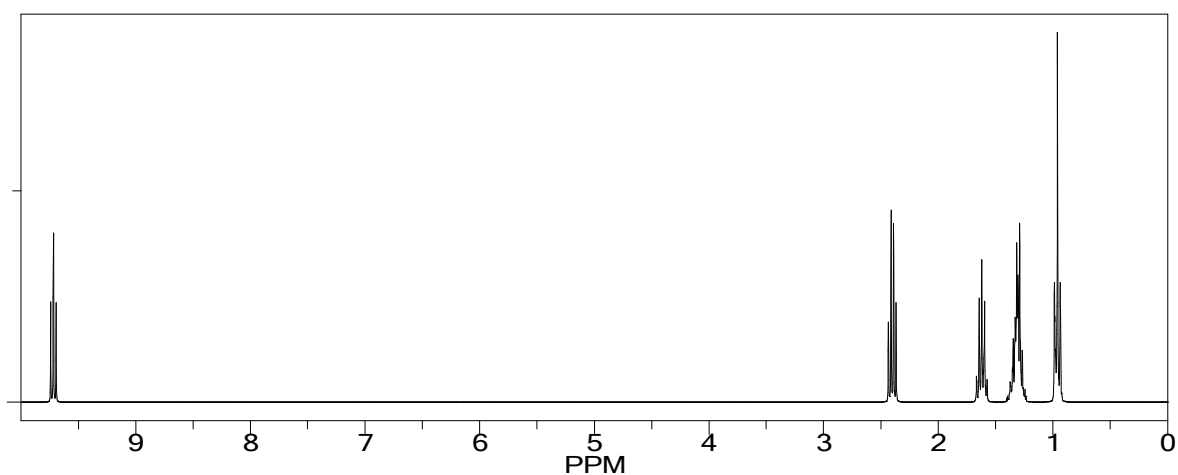
1-Fenil-2-nitro-1-eptene, 7.5: ^1H NMR- (CDCl_3) δ : 0,94 (t, $J = 7$; 3H); 1,40 (m, 4H); 1,70 (m, 2H); 2,85 (m, 2H); 7,43 (m; 5H); 8,04 (s, 1H).

Esan-1,6-diale, 7.6:

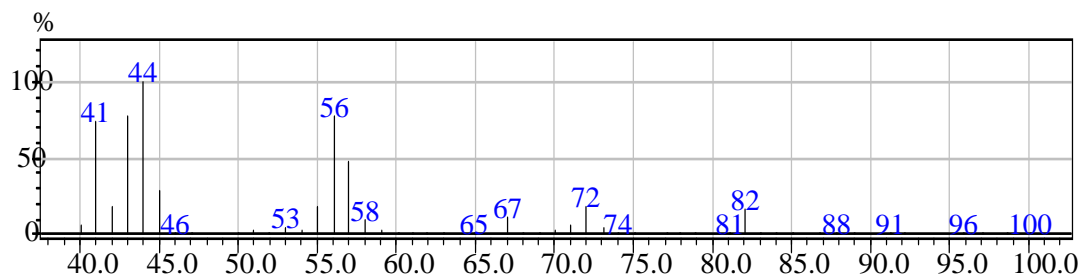


Spettro di massa dell'Esan-1,6-diale, 7.6

Esanale, 7.9:



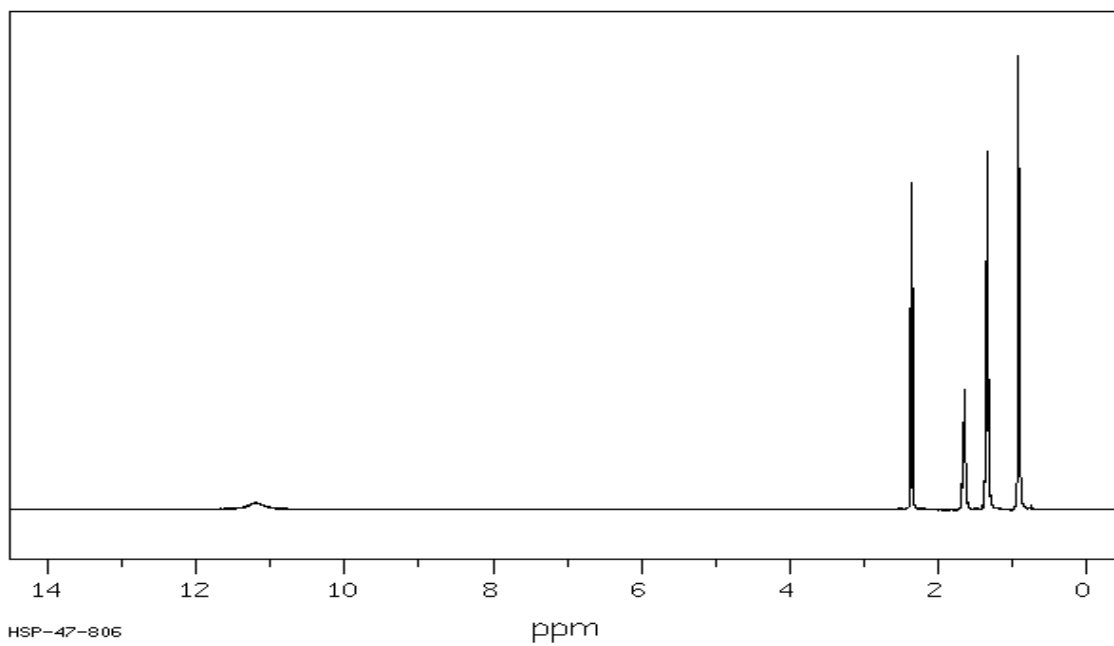
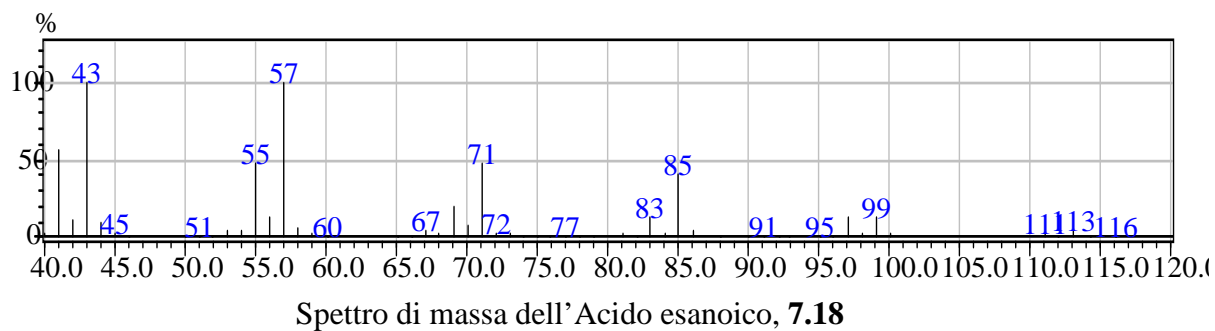
Spettro ¹H NMR dell'Esanale, 7.9



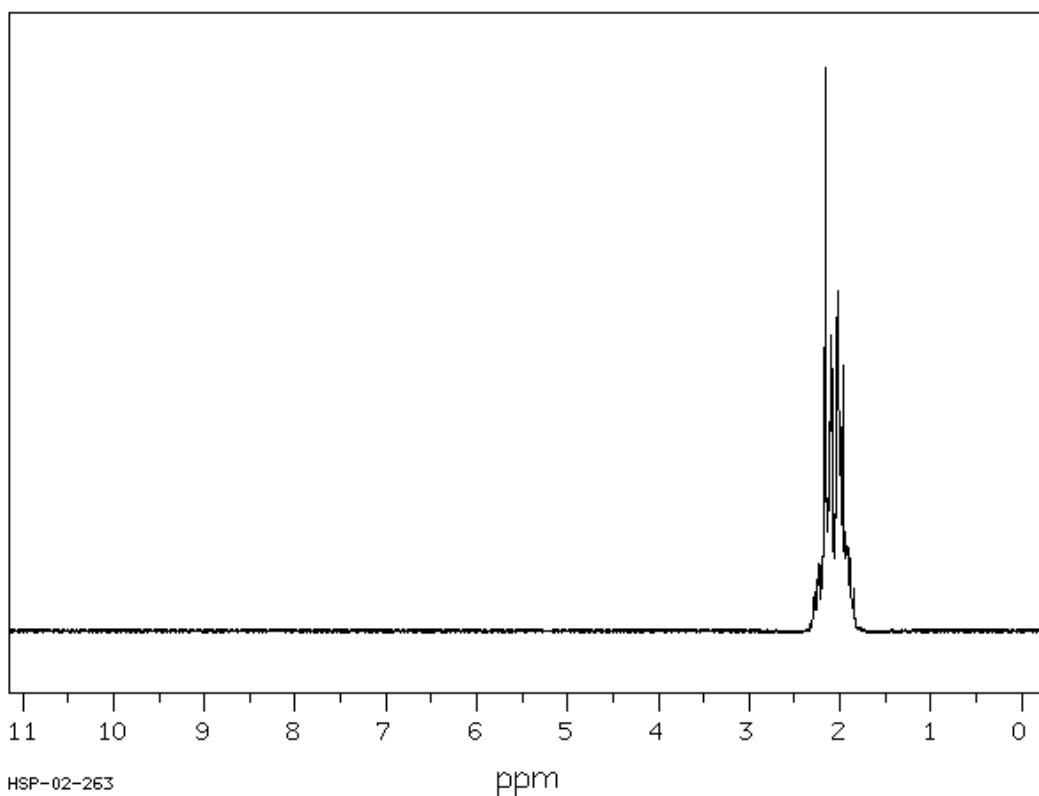
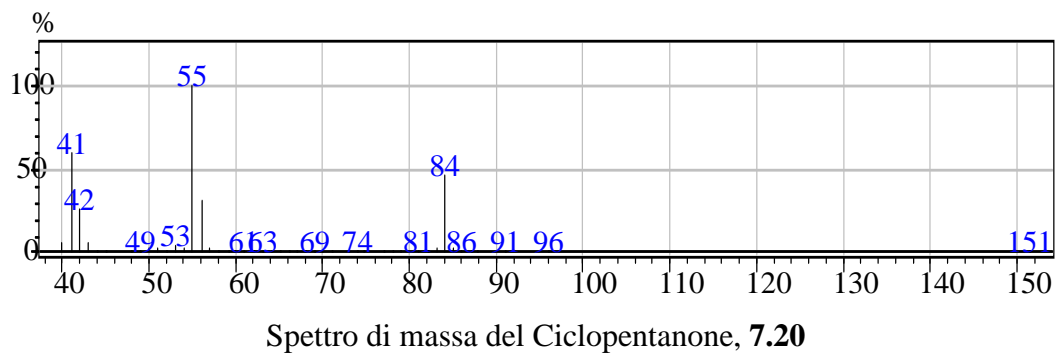
Spettro di massa dell'Esanale, 7.9

1-Fenil- 2-nitro-etano epossido, 7.10: ^1H NMR- (CDCl_3) δ : 3.8 (d; 1H); 5.23 (d; 1H); 7.19 (s; 5H).

Acido esanoico, 7.18:

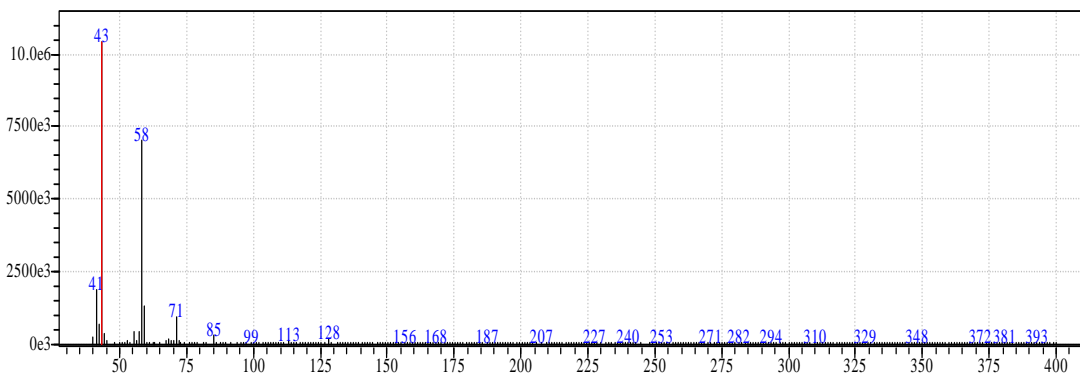


Ciclopentanone, 7.20:

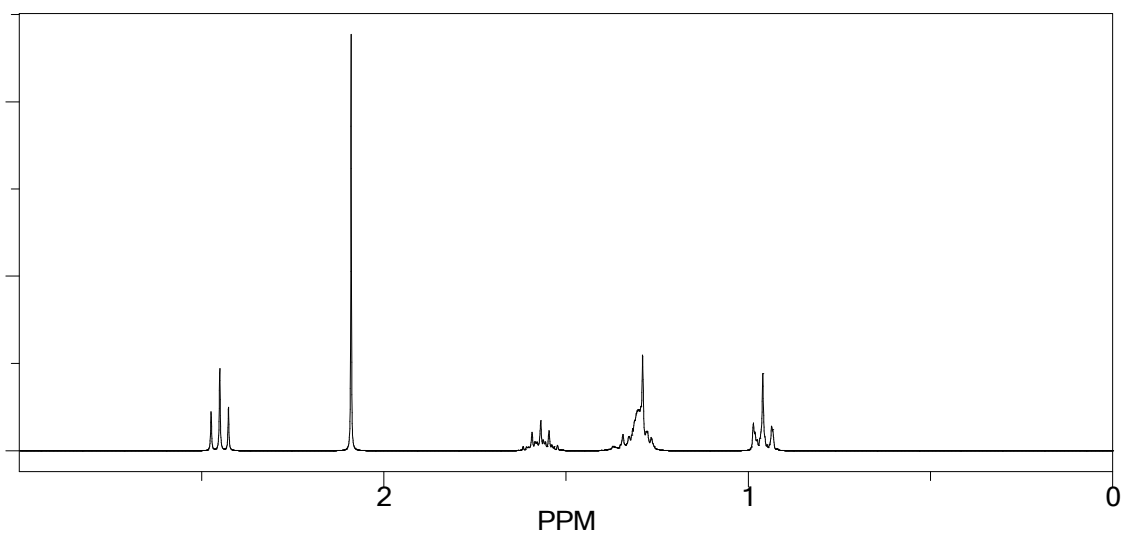


Spettro ^1H NMR del Ciclopentanone, 7.20

2-Ottanone, 7.21:

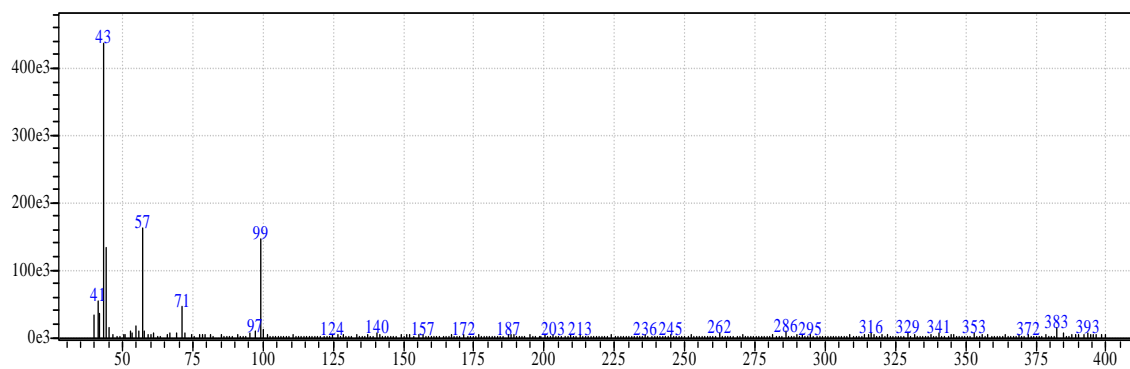


Spettro di massa del 2-Ottanone, **7.21**

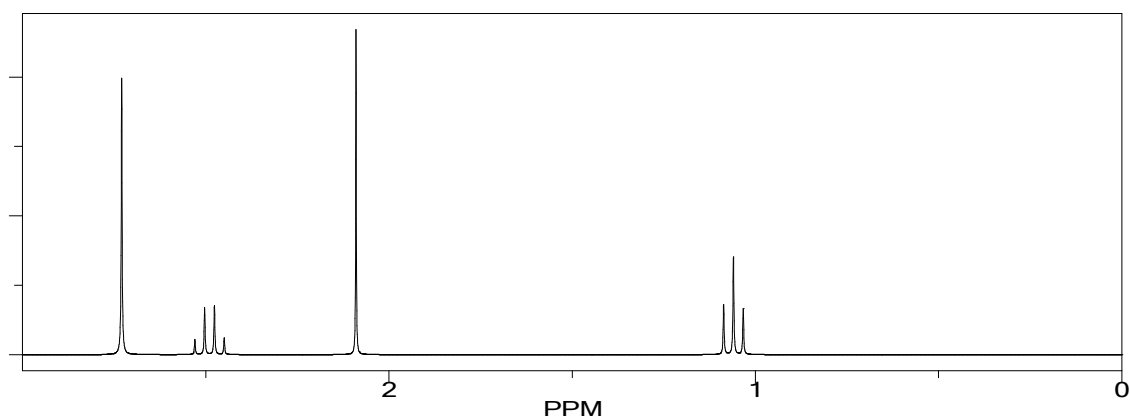


Spettro ^1H NMR del 2-Ottanone, **7.21**

2,5-Eptandione, 7.22:



Spettro di massa del 2,5-Eptandione, **7.22**

Spettro ^1H NMR del 2,5-Eptandione, **7.22****Acido 6-nitroesanoico, 7.23:**

Il recupero, dalla miscela di reazione, dell'Acido 6-nitroesanoico, **7.23** è stato effettuato mediante estrazione con CO_2 supercritica (scCO_2) utilizzando lo strumento Applied Separations *Spe-ed* SFE-NP.

Procedura generale per l'estrazione dell'Acido 6-nitroesanoico, 7.23 con scCO_2

Al termine della reazione una quantità di etere, proporzionata al volume della miscela di reazione, è aggiunta a quest'ultima; alla soluzione si unisce quindi silice Merck Kieselgel 60 (0,063-0,200 mm) fino all'ottenimento di un solido omogeneo. Il solvente in eccesso è eliminato sotto vuoto e il solido è successivamente introdotto in un vessel di acciaio da 50 mL che viene quindi collegato al resto dell'apparecchiatura.

Condizioni ottimizzate per l'estrazione con CO_2 supercritica

Campione	1 grammo
Vessel di estrazione	50 ml
Pressione	450 bar
Temperatura	80 °C
Flusso	400ml/min,
Raccolta	Vial da 60 ml con setto in Teflon

La caratterizzazione dell'acido 6-nitroesanoico è stata realizzata con un GC/MS Varian Saturn 2000 costituito da un gascromatografo GC 3800 munito di autocampionatore 8200 interfacciato con uno spettrometro di massa a trappola ionica Saturn 2000.

Il gascromatografo è munito di una colonna Varian Factor Four 5-ms (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 "ionizzazione chimica", (IC). Il gas reagente utilizzato è l'isobutano.

I parametri adottati sono i seguenti:

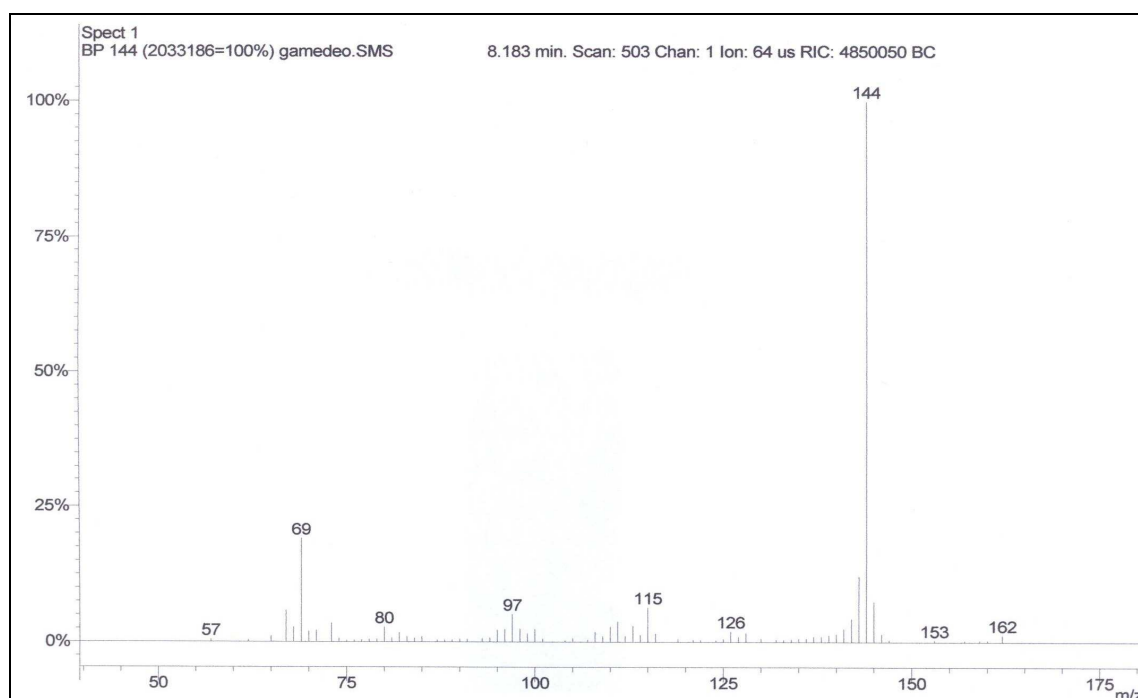
Iniettore

Volume di iniezione = 1.5 μl

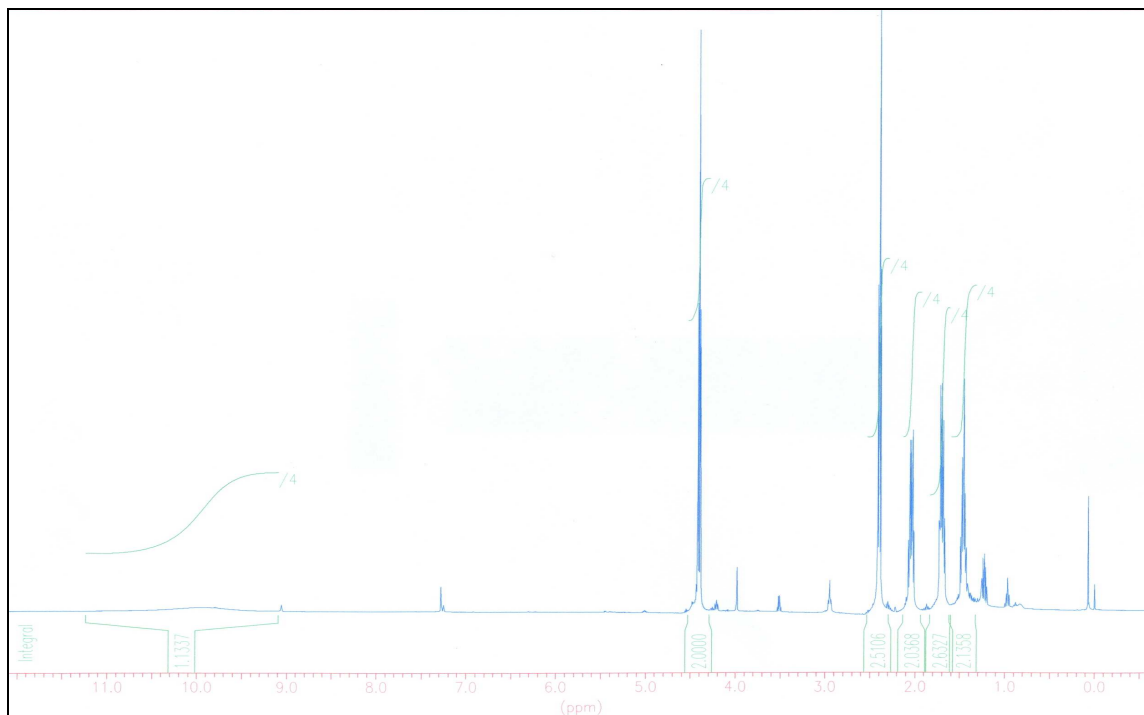
Modalità di iniezione: splitless

Flusso gas carrier = 1 ml/min

T_{iniettore} = 250 °C

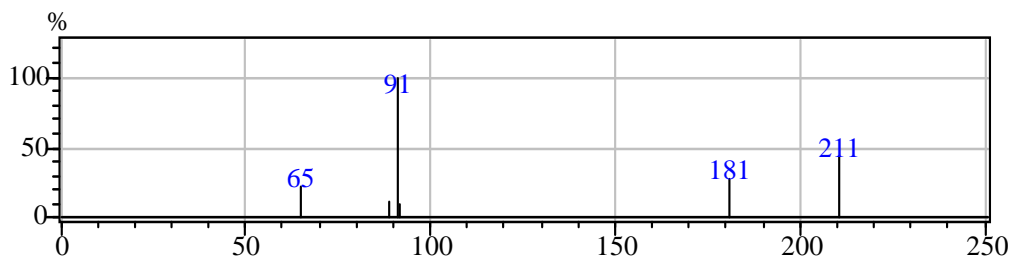


Spettro di massa dell'Acido 6-nitroesanoico, **7.23**



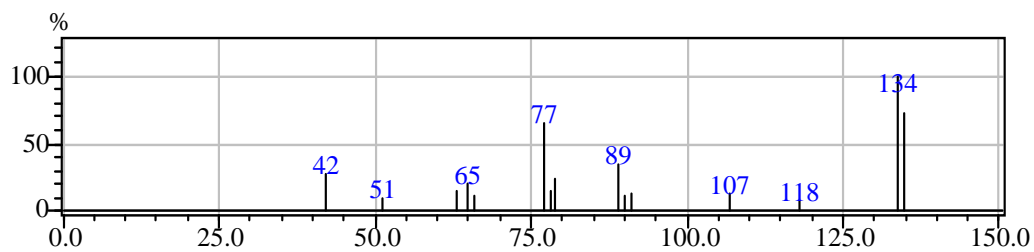
Spettro ^1H NMR dell' Acido 6-nitroesanoico, **7.23**

N-benzil C-fenil nitrone, 8.1:



Spettro di massa dell' N-benzil C-fenil nitrone, **8.1**

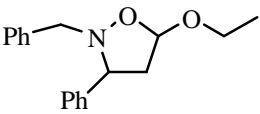
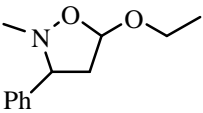
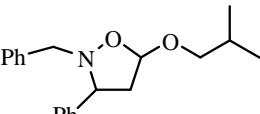
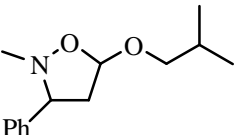
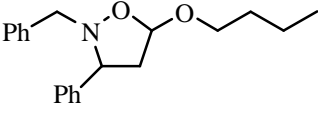
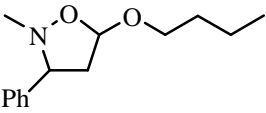
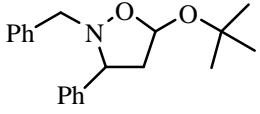
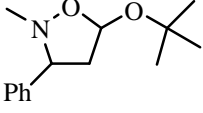
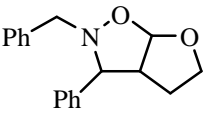
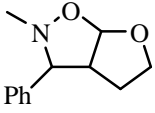
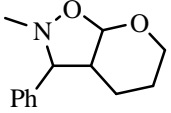
N-metil C-fenil nitrone, 8.2:



Spettro di massa dell' N-metil C-fenil nitrone, **8.2**

Spettri di massa EI dei derivati di cicloadizione come isomeri *endo*.

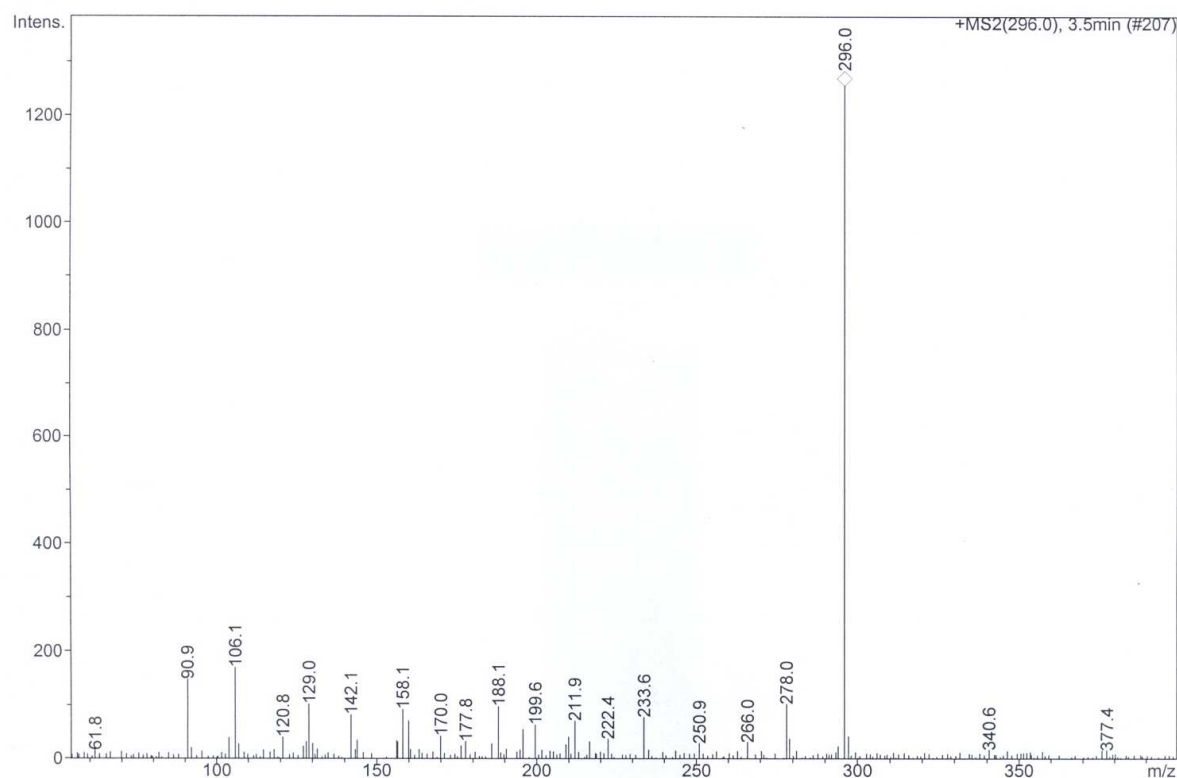
Per i nuovi prodotti **8.7**, **8.8**, **8.9**, **8.15** si riporta l'analisi elementare.

	8.5	M^+ : 283 m/z (rel. ab. 11%); m/z 161 (100%); m/z 133 (19%); m/z 105 (8%); m/z 91 (75%); m/z 77 (11%)
	8.6	M^+ : 207 m/z (rel. ab. 6%); m/z 161 (100%); m/z 134 (45%); m/z 133 (38%); m/z 105 (15%); m/z 91 (12%); m/z 77 (30%)
	8.7	M^+ : 311 m/z (rel. ab. 16%); m/z 189 (82%); m/z 133 (91%); m/z 105 (14%); m/z 91 (100%); m/z 77 (14%) Analisi El. C 77.1 % H 8.0 % N 4.5 %
	8.8	M^+ : 235 m/z (rel. ab. 7%); m/z 189 (55%); m/z 162 (14%); m/z 134 (48%); m/z 133 (100%); m/z 105 (21%); m/z 77 (24%) Analisi El. C 71.3 % H 9.0 % N 6.0 %
	8.3	M^+ : 311 m/z (rel. ab. 12%); m/z 189 (88%); m/z 133 (83%); m/z 105 (17%); m/z 91 (100%); m/z 77 (15%).
	8.9	M^+ : 235 m/z (rel. ab. 8%); m/z 189 (73%); m/z 134 (51%); m/z 133 (100%); m/z 105 (22%); m/z 77 (27%) Analisi El. C 71.1 % H 9.0 % N 5.9 %
	8.10	M^+ : 311 m/z (rel. ab. 5%); m/z 255 (52%); m/z 212 (17%); m/z 133 (92%); m/z 105 (59%); m/z 91 (100%); m/z 57 (61%).
	8.11	M^+ : 235 m/z (rel. ab. 5%); m/z 179 (60%); m/z 133 (93%); m/z 105 (100%); m/z 77 (31%); m/z 57 (91%).
	8.12	M^+ : 281 m/z (rel. ab. 8%); m/z 160 (14%); m/z 159 (100%); m/z 131 (11%); m/z 91 (90%); m/z 65 (10%).
	8.13	M^+ : 205 m/z (rel. ab. 7%); m/z 160 (12%); m/z 159 (100%); m/z 134 (27%); m/z 91 (19%); m/z 77 (15%).
	8.15	M^+ : 219 m/z (rel. ab. 2%); m/z 173 (100%); m/z 134 (54%); m/z 115 (33%); m/z 91 (47%); m/z 77 (49%); m/z 42 (77%) Analisi El. C 71.2 % H 7.8 % N 6.3 %

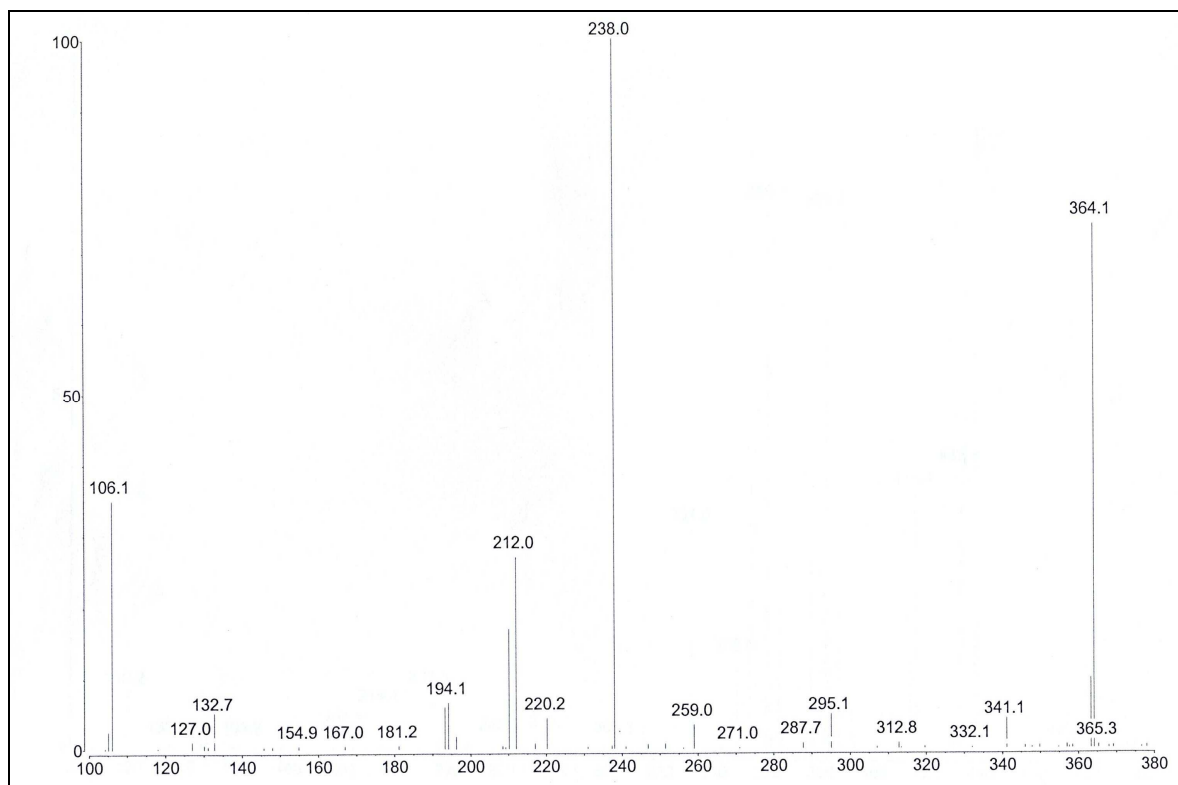
I cicloaddotti **8.14** e **8.16** sono stati caratterizzati mediante analisi APCI-MS (Bruker Daltonics Esquire-LC) in CH₃CN come solvente di eluizione.

Di seguito sono mostrati gli spettri di massa MS/MS delle specie ioniche [MH]⁺.

Analisi elementare per C₁₉H₂₁NO₂: C 77.1 %; H 7.1 %; N 4.6 %

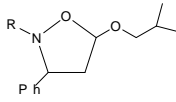
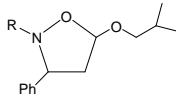
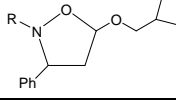
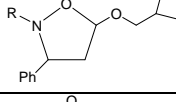
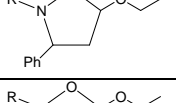
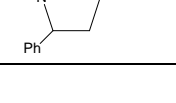


Spettro APCI-MS del cicloaddotto **8.14**

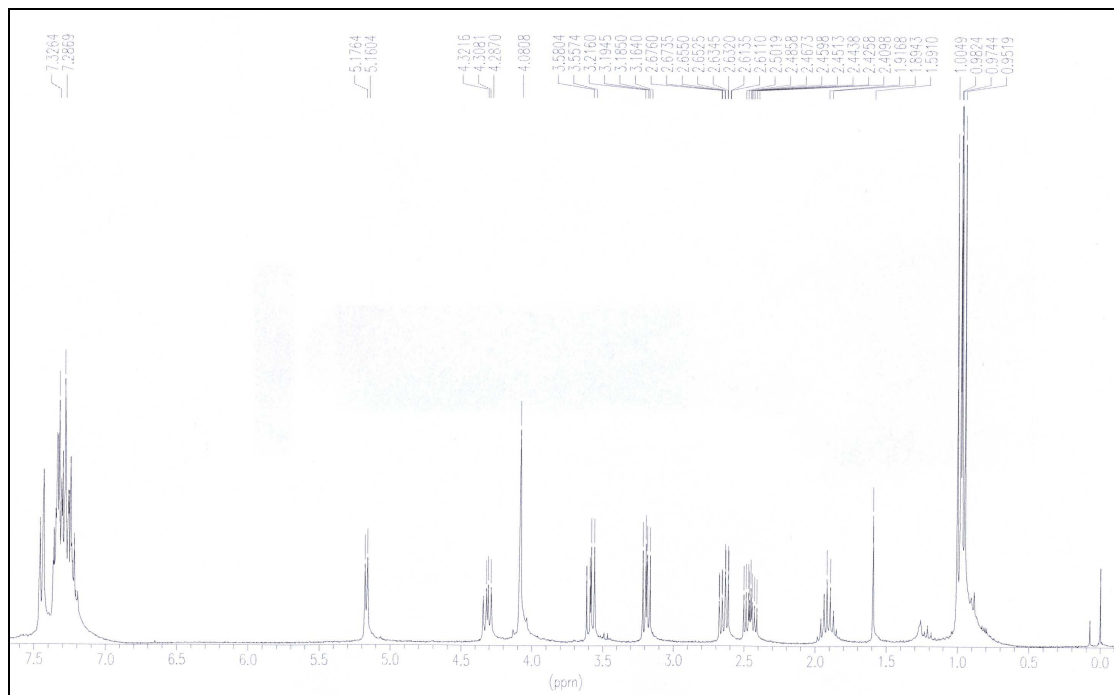


Spettro APCI-MS del cicloaddotto **8.16**

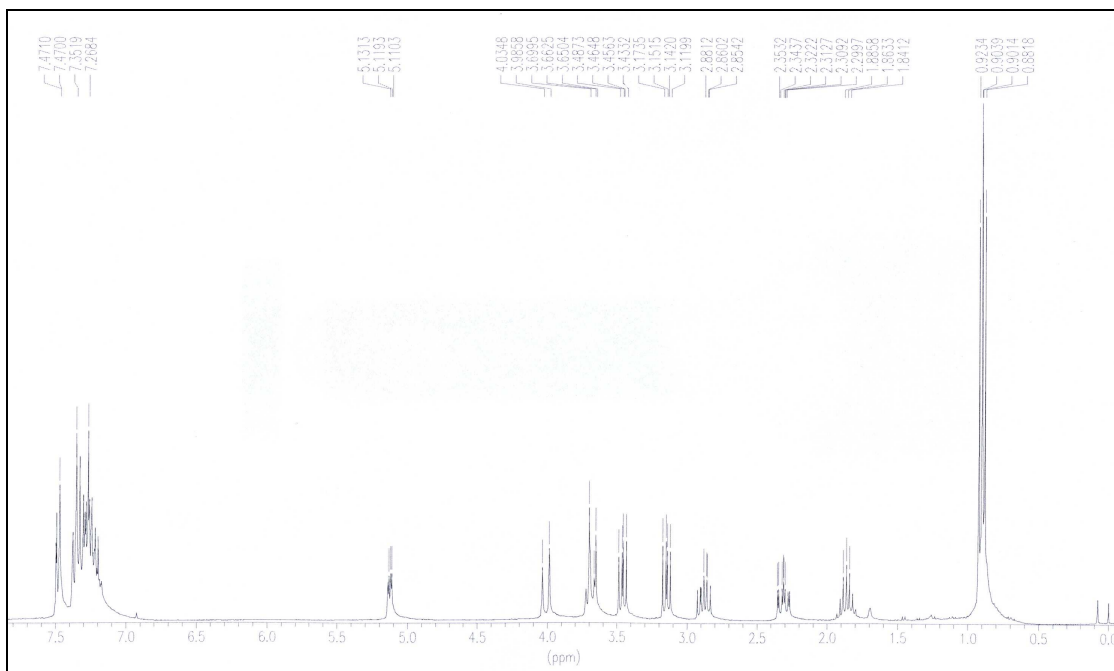
Legenda spettri ^1H NMR

Spettro 1: stereochimica <i>endo</i>		R=PhCH ₂ -
Spettro 2: stereochimica <i>exo</i>		R=PhCH ₂ -
Spettro 3: stereochimica <i>exo</i>		R=CH ₃ -
Spettro 4: stereochimica <i>endo</i>		R=CH ₃ -
Spettro 5: stereochimica <i>exo</i>		R=PhCH ₂ -
Spettro 6: stereochimica <i>endo</i>		R=PhCH ₂ -

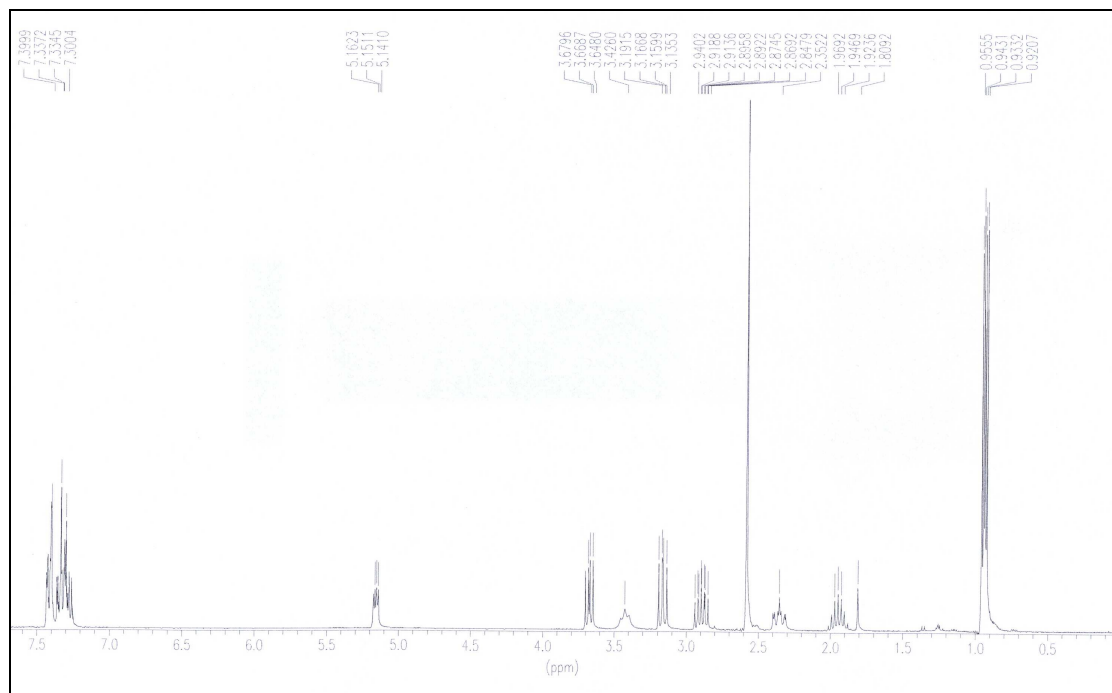
Spettro 1:



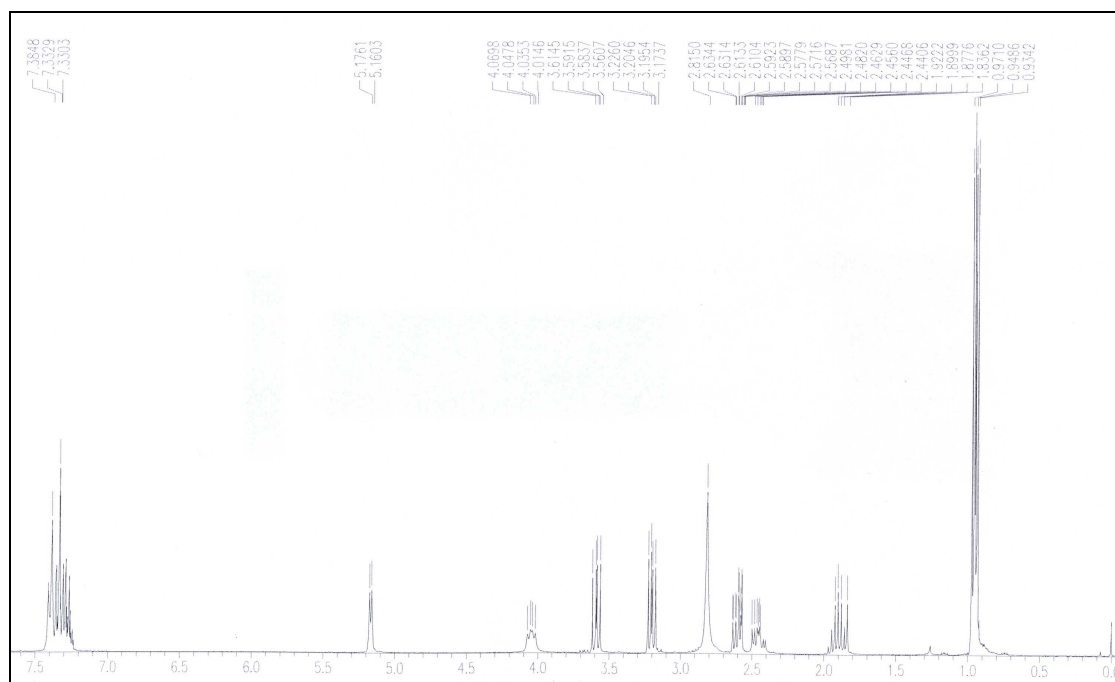
Spettro 2:



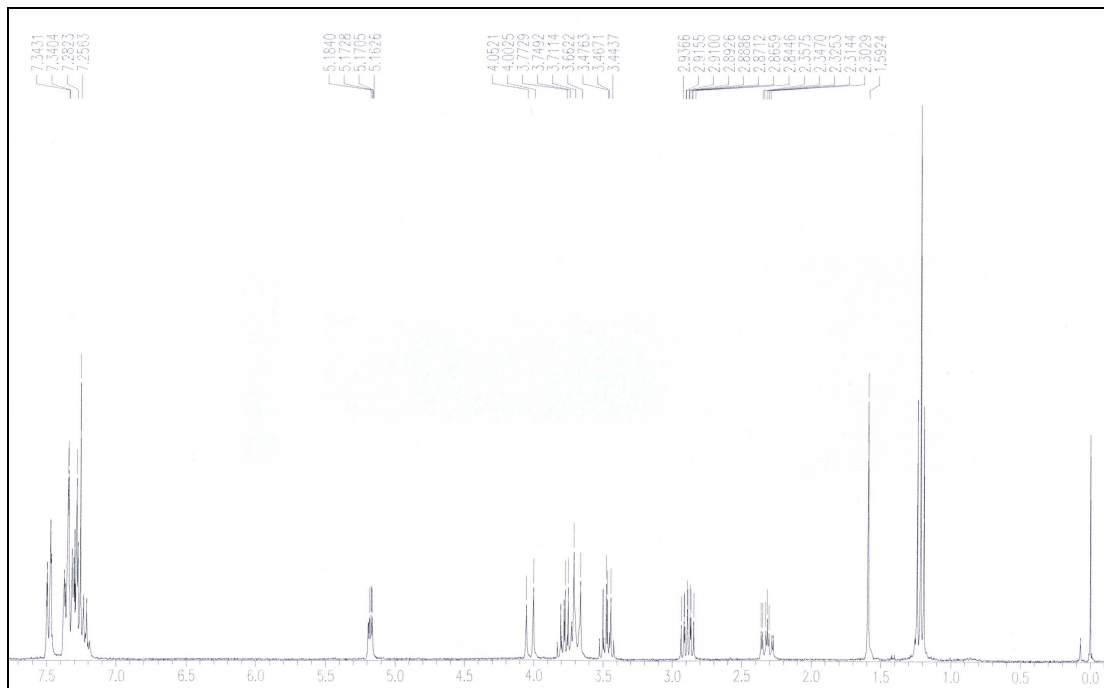
Spettro 3:



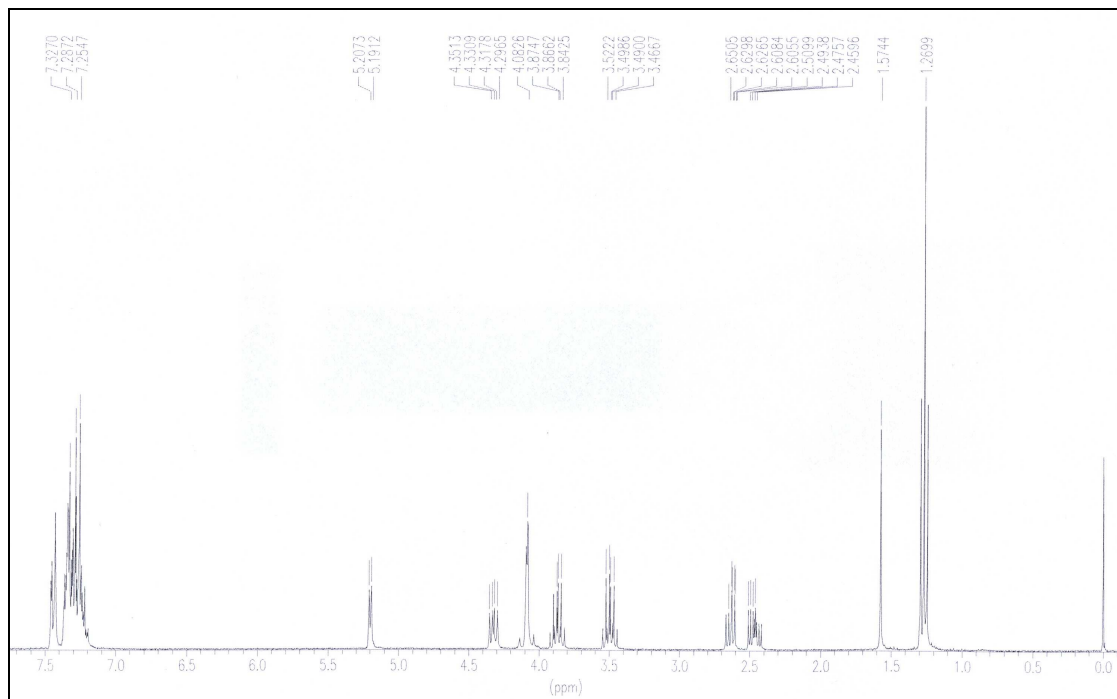
Spettro 4:



Spettro 5:



Spettro 6:



Dati spettrali ^1H NMR per i derivati di cicloaddizione (CDCl_3):

8.3 vedi Rif. 265a;

8.9 (*exo*) δ (J Hz) 0.91 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.2$); 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, $J = 7.37, 9.45$); 3.41 (t, 1H, H_d , $J = 8.40$); 3.66 (dd, 1H, $J = 6.20, 9.45$); 5.16 (dd, 1H, H_a , $J = 3.06, 6.41$); 7.25–7.50 (m, 5H, Ar);

8.9 (*endo*) δ (J Hz) 0.98 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.2$); 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, $J = 6.55, 9.30$); 3.58 (dd, 1H, $J = 6.85, 9.30$); 4.00 (dd, 1H, H_d , $J = 6.17, 9.84$); 5.20 (d, 1H, H_a , $J = 4.68$); 7.25–7.45 (m, 5H, Ar);

8.5 vedi Rif. 6a;

8.6 vedi Rif. 268;

8.7 (*exo*) δ (J Hz) 0.89 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.61$); 0.91 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.61$); 1.87 (m, 1H); 2.24–2.38 (m, 1H, H_b); 2.82–2.94 (m, 1H, H_c); 3.15 (dd, 1H, $J = 6.76, 9.31$); 3.46 (dd, 1H, $J = 6.76, 9.31$); 3.62–3.74 (m, 2H); 4.15 (d, 1H, $J = 14.57$); 5.12 (dd, 1H, H_a , $J = 2.70, 6.31$); 7.15–7.52 (m, 10H, Ar);

8.7 (*endo*) δ (J Hz) 0.96 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.76$); 0.99 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.76$); 1.92 (m, 1H); 2.40–2.51 (m, 1H, H_b); 2.58–2.68 (m, 1H, H_c); 3.18 (dd, 1H, $J = 7.27, 9.31$); 3.46 (dd, 1H, $J = 6.90, 9.31$); 4.15 (s, 2H); 4.21 (dd, 1H, H_d , $J = 6.30, 10.36$); 5.17 (d, 1H, H_a , $J = 4.80$); 7.18–7.51 (m, 10H, Ar);

8.8 (*exo*) δ (J Hz) 0.94 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.70$); 0.95 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.70$); 1.96 (m, 1H); 2.31–2.41 (m, 1H, H_b); 2.58 (s, 3H, CH_3); 2.85–2.95 (m, 1H, H_c); 3.17 (dd, 1H, $J = 7.39, 9.46$); 3.43 (t, 1H, H_d , $J = 8.38$); 3.68 (dd, 1H, $J = 6.21, 9.46$); 5.16 (dd, 1H, H_a , $J = 3.06, 6.41$); 7.25–7.50 (m, 5H, Ar);

8.8 (*endo*) δ (J Hz) 0.94 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.70$); 0.96 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.70$); 1.90 (m, 1H); 2.40–2.50 (m, 1H, H_b); 2.55–2.65 (m, 1H, H_c); 2.82 (s, 3H, CH_3); 3.20 (dd, 1H, $J = 6.51, 9.27$); 3.59 (dd, 1H, $J = 6.90, 9.27$); 4.04 (dd, 1H, H_d , $J = 6.21, 9.96$); 5.17 (d, 1H, H_a , $J = 4.73$); 7.20–7.40 (m, 5H, Ar);

8.10 vedi Rif. 269;

8.11, 8.12, 8.13 vedi Rif. 266;

8.14 2-Benzil-3-fenil-1,8-diossa-2-aza-biciclo[4.3.0]nonano (*exo*) δ (J Hz), 1.41–1.64 (m, 2H, 5-H), 1.75–1.91 (m, 2H, 6-H), 3.33–3.54 (m, 1H, H_b), 3.79–4.05 (m, 5H, CH_2Ph , H_d ,

7-H), 5.88–5.95 (m, 1H, H_a), 7.05–7.60 (m, 10H, Ar); (*endo*) 1.60–1.74 (m, 2H, 5-H), 1.95–2.20 (m, 2H, 6-H), 3.11–3.23 (m, 1H, H_b), 3.62–4.08 (m, 3H, CH₂Ph; H_d), 4.10–4.18 (m, 2H, 7-H), 5.90–6.02 (m, 1H, H_a), 7.10–7.52 (m, 10H, Ar);

8.15 2-Metil-3-fenil-1,8-diossa-2-aza-biciclo[4.3.0]nonano (*exo*) δ (J Hz) 1.52–1.70 (m, 2H, 5-H), 1.72–1.84 (m, 2H, 6-H), 2.71 (s, 3H, CH₃), 3.21–3.32 (m, 1H, H_b), 3.76–3.88 (m, 1H, H_d), 3.98–4.10 (m, 1H, 7-H), 5.74–5.81 (m, 1H, H_a), 7.20–7.41 (m, 5H, Ar); (*endo*) 1.62–1.74 (m, 2H, 5-H), 1.83–1.98 (m, 2H, 6-H), 2.56 (s, 3H, CH₃), 3.16–3.22 (m, 1H, H_b), 3.55–3.89 (m, 3H, H_d, 7-H), 5.87–5.94 (m, 1H, H_a), 7.25–7.50 (m, 5H, Ar).

Bibliografia

- ¹ *Houben-Weyl: Stereoselective Synthesis*; Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E., Eds.; Thieme-Verlag: Stuttgart, New York, **1996**; Vols. 4-9.
- ² a) Bortolini, O.; Conte, V.; Chiappe, C.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Maietti, S. *Green Chemistry* **2002**, 4, 94. b) Bortolini, O.; Campestrini, S.; Conte, V.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Maietti, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4804-4809.
- ³ Weitz, E.; Scheffer, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1921**, 54, 2327.
- ⁴ Frederickson, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 403-425.
- ⁵ a) Tufariello, J. J. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed. Wiley: New York, **1984**. b) Torssell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH: New York, **1988**.
- ⁶ a) Seerden, J.-P. G.; Boeren, M. M. M.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron* **1997**, 53, 11843-11852. b) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863-910.
- ⁷ Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Procopio, A.; De Munno, G.; Sindona G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4035-4038.
- ⁸ Leggio, A.; Liguori, A.; Maiuolo, L.; Napoli, A.; Procopio, A.; Siciliano, C.; Sindona, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3097-3099.
- ⁹ a) Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Procopio, A.; Romeo, R.; Sindona G. *Synthesis* **2002**, 2, 172-174. b) Procopio, A.; Alcaro, S.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Ortuso, F.; Sindona G. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, 15, 545-550.
- ¹⁰ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York **1998**.
- ¹¹ a) Hudlicky, M. *Oxidations in Organic Chemistry*. American Chemical Society, Washington, DC, **1990**. b) I. E. Markó *Oxidations*, Oxford University Press, Oxford, UK, **1998**.
- ¹² R. A. Sheldon and J. K. Kochi *Metal-catalyzed oxidations of Organic Compounds*, Academic Press, New York, **1981**.
- ¹³ a) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Science* **1996**, 274, 2044. b) ten Brink, G. -J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Science* **2000**, 287, 1636.
- ¹⁴ a) Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E.; Dijkman, A. *Catal. Today* **2000**, 57, 157. b) Wang, G.-Z.; Andreasson, U.; Bäckwall, J.-E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1037. c) Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6923. d) Lenz, R.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3291. e) Nishimura, T.; Onoue, T.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6750. f) Yamaguchi, K.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7144.
- ¹⁵ a) Simándi, L. I. *Catalytic Activation of Dioxygen by Metal Complexes*, Kluwer Academic, Dordrecht, The Netherlands, **1992**. b) *The Activation of Dioxygen and Homogeneous Catalytic Oxidation*, ed. D. H. R. Barton, A. E. Bartell and D. T. Sawyer, Plenum, New York, **1993**. c) *Advances in Catalytic*

Activation of Dioxygen by Metal Complexes, ed. L. I. Simándi, Kluwer Academic, Dordrecht, The Netherlands, **2003**.

- ¹⁶ Per l'eossidazione selettiva del propene con O₂ e H₂, vedere: a) Haruta, M. *Catal Today* **1997**, *36*, 153. b) Meiers, R.; Dingerdissen, U.; Holderich, W. F. *J. Catal.* **1998**, *176*, 376.
- ¹⁷ G. Goor, W. Kunkel, O. Weiberg in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. 13 (Eds.: B. Elvers, S. Hawkins, M. Ravenscroft, G. Schulz), VCH, Weinheim, **1989**, pp. 443 – 466.
- ¹⁸ Campos-Martin, J. M.; Blanco-Brieva, G.; Fierro, J. L. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6962–6984.
- ¹⁹ Taramaso, M.; Perego, G.; Notari, B. (Enichem), US4410501, **1983** [*Chem. Abstr.* **1983**, *95*, 206272].
- ²⁰ van Grieken, R.; Sotelo, J. L.; Martos, C.; Fierro, J. L. G.; López-Granados, M.; Mariscal, R. *Catal. Today* **2000**, *61*, 49–54.
- ²¹ Capel-Sanchez, M. C.; Campos-Martin, J. M.; Fierro, J. L. G.; de Frutos, M. P.; Polo, A. P. *Chem. Commun.* **2000**, 855–856.
- ²² Capel-Sanchez, M. C.; Campos-Martin, J. M.; Fierro, J. L. G. *Appl. Catal. A: General* **2003**, *246*, 69–77.
- ²³ Capel-Sanchez, M. C.; Campos-Martin, J. M.; Fierro, J. L. G. *J. Catal.* **2003**, *217*, 195–202.
- ²⁴ Brégeault, J.-M. *Dalton Trans.* **2003**, 3289–3302.
- ²⁵ Noyori, R.; Aoki, M.; Sato, K. *Chem. Commun.* **2003**, 1977–1986.
- ²⁶ De Vos, D. E.; Sels, B. F.; Jacobs, P. A. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 457–473.
- ²⁷ Lane, B. S.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2457–2473.
- ²⁸ Campos-Martin, J. M.; Capel-Sanchez, M. C.; Fierro, J. L. G. *Green Chem.* **2004**, *6*, 557–562.
- ²⁹ Campanella, A.; Baltanas, M. A.; Capel-Sanchez, M. C.; Campos-Martin, J. M.; Fierro, J. L. G. *Green Chem.* **2004**, *6*, 330–334.
- ³⁰ Ratnasamy, P.; Srinivas, D.; Knözinger, H. *Adv. Catal.* **2004**, *48*, 1–169.
- ³¹ Capel-Sanchez, M. C.; Campos-Martin, J. M.; Fierro, J. L. G. *J. Catal.* **2005**, *234*, 488–495.
- ³² Bremner, D. H.; Burgess, A. E.; Feng-Bin, L. *Appl. Catal. A: General* **2000**, *203*, 111.
- ³³ Niwa, S.; Eswaramoorthy, M.; Nair, J.; Raj, A.; Itoh, N.; Shoji, H.; Namba, T.; Mizukami, F. *Science* **2002**, *295*, 105–107.
- ³⁴ Jiajian, P.; Feng, S.; Yanlong, G.; Youquan, D. *Green Chem.* **2003**, *5*, 224–226.
- ³⁵ Ligtenbarg, A. G. J.; Hage, R.; Feringa, B. L. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *237*, 89–101.
- ³⁶ Immanuel, C. D.; Doyle III, F. J.; Cordeiro, C. F.; Sundaram, S. S. *AIChE J.* **2003**, *49*, 1392–1404.
- ³⁷ Kirk-Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology*, 3rd ed.; Wiley: New York, Vol. 17, **1982**, p 6.
- ³⁸ McKillop, A.; Sanderson, W. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 471–476.
- ³⁹ Muzart, J. *Synthesis* **1995**, 1325–1347.
- ⁴⁰ Narayana, C.; Reddy, N. K.; Kabalka, G. W. *Synth. Comm.* **1992**, *22*, 2587–2592.
- ⁴¹ Adam, W.; Saha-Möller, C. R.; Ganeshpure, P. A. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3499.
- ⁴² Ganeshpure, P. A.; Adam, W. *Synthesis* **1996**, 179.
- ⁴³ Adam, W.; Curci, R.; Edwards, J. O. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 205.
- ⁴⁴ Murray, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1187.

- ⁴⁵ Davis, F. A.; Chen, B. C. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919.
- ⁴⁶ Bohe, L.; Lusinchi, M.; Lusinchi, X. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 141.
- ⁴⁷ de Nooy, A. E. J.; Besemer, A. C.; van Bekkum, H. *Synthesis* **1996**, 1153.
- ⁴⁸ Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th ed.; John Wiley: New York, NY, **2001**; pp 1051–1054.
- ⁴⁹ Lauret, C. *Tetrahedron Asymm.* **2001**, 2359–2383.
- ⁵⁰ Kim, Y. H.; Chung, B. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1562–1564.
- ⁵¹ Jung, J. C.; Choi, H. C.; Kim, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3581–3584.
- ⁵² Yang, S. G.; Hwang, J. P.; Park, M. Y.; Lee, K.; Kim, Y. H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5184–5188.
- ⁵³ a) Yadav, V. K.; Kapoor, K. K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8573–8584. b) Miyashita, M.; Suzuki, T.; Yoshikoshi, A. *Chem. Lett.* **1987**, 285–288. c) Payne, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4901–4904. d) Payne, G. B. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 275–276. e) Payne, G. B. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 250–252.
- ⁵⁴ Ouyang, X.-Y.; Jiang, H.-F.; Huang, J.-M. *Chinese Journal of Chemistry* **2006**, *24*, 1480–1482.
- ⁵⁵ Pillai, U. R.; Sahle-Demessie, E. *Appl. Catal. A: General* **2004**, *261*, 69–76.
- ⁵⁶ Hench, L. L. *J. Am. Ceram. Soc.* **1991**, *74*, 1487.
- ⁵⁷ Tundo, P.; Anastas, P. T. *Green Chemistry: Challenging Perspectives*, Oxford University Press, Oxford, **1999**.
- ⁵⁸ Fioroni, G.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Green Chemistry* **2003**, *5*, 425–428.
- ⁵⁹ a) Rajamathi, M.; Nataraja, G. D.; Ananthamurthy, S.; Kamath, P. V. *J. Mater. Chem.* **2000**, *10*, 2754. b) Newman, S. P.; Jones, W.; O'Conner, P.; Stamires, P. N. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 153.
- ⁶⁰ Cativiela, C.; Figueras, F.; Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4125.
- ⁶¹ Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Figueras, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5995–5996.
- ⁶² Yamaguchi, K.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6897.
- ⁶³ a) Boyer, B.; Betzer, J. F.; Lamaty, G.; Leydet, A.; Roque, J. P. *New J. Chem.* **1995**, *19*, 807. b) Boyer, B.; Hambarzoumian, A.; Lamaty, G.; Leydet, A.; Roque, J. P.; Bouchet, P. *New J. Chem.* **1996**, *20*, 985.
- ⁶⁴ a) Mathias, L. J.; Vaidya, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1093. b) Fife, W. K.; Xin, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1278. c) Harada, A. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1990**, *48*, 517. d) Shimizu, S.; Kito, K.; Sasaki, Y.; Hirai, C. *Chem. Commun.* **1997**, 1629. e) Kuo, C. S.; Jwo, J. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1991.
- ⁶⁵ Sherrington, C.; Hodge, P. *Synthesis and Separation Using Functional Polymers*, Wiley & Sons, Ltd.: New York, **1980**.
- ⁶⁶ Lakouraj, M. M.; Movassagh, B.; Bahrami, K. *Synth. Comm.* **2001**, *31*, 1237–1242.
- ⁶⁷ a) Yang, N. C.; Finnegan, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5845. b) Wasson, R. L.; House, H. O. *Org. Synth. Coll.* **1963**, *IV*, 552.
- ⁶⁸ Brit. Pat. 1 249 079 (**1971**).
- ⁶⁹ a) Sheldon, R. A., in *Aspects of Homogeneous Catalysis* (R. Ugo, Ed.), Vol. 4, p.3, Reidel, Dordrecht, Holland, **1981**. b) Brit. Pat. 1 248 709 (**1971**).
- ⁷⁰ a) U.S. Pat. 4 410 501 (**1983**). b) Notari, B. *Catal. Today* **1993**, *18*, 163.
- ⁷¹ Camblor, M. A.; Corma, A.; Martínez, A.; Pérez-Pariente, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1589.
- ⁷² Corma, A.; Navarro, M. T.; Pérez-Pariente, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 147.

- ⁷³ Sasidharan, M.; Wu, P.; Tatsumi, T. *J. Catal.* **2002**, 332–338.
- ⁷⁴ Hutter, R.; Mallat, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **1995**, 157, 665–675.
- ⁷⁵ a) Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; de Ménorval, L. C.; Rachdi, F.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 539. b) Cativiela, C.; Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* in press.
- ⁷⁶ Petrov, V. A.; Resnati, G. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1809.
- ⁷⁷ a) Burnett, R. D.; Kirk, D. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 1830. b) Henbest, H. B.; Jackson, W. R. *J. Chem. Soc. C* **1967**, 2459.
- ⁷⁸ a) Curci, R. in *Advances in Oxygenated Processes*; Baumstark, A. L., Ed.; JAI Press: Greenwich, CT, **1990**; Vol. 2, pp 1. b) Adam, W.; Hadjarapoglou, L. P.; Curci, R.; Mello, R. in *Organic Peroxides*; Ando, W., Ed.; J. Wiley & Sons: New York, **1992**; Chapter 4. c) Adam, W.; Hadjarapoglou, L. P. in *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag: Berlin, **1993**; Vol. 164, p 45.
- ⁷⁹ Curci, R.; Fiorentino, M.; Troisi, L.; Edwards, J. O.; Pater, R. H. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4758.
- ⁸⁰ Adam, W.; Hadjarapoglou, L. P.; Smerz, A. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 227.
- ⁸¹ Kurihara, M.; Ito, S.; Tsutsumi, N.; Miyata, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1577.
- ⁸² Murray, R. W.; Singh, M.; Jeyaraman, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1346–1351.
- ⁸³ a) McKillop, A.; Koyuncu, D.; Krief, A.; Dumont, W.; Renier, P.; Trabelsi, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 35, 5007. b) McKillop, A.; Tarbin, J. A. *Tetrahedron* **1987**, 43, 1753 e riferimenti ivi contenuti.
- ⁸⁴ a) Kabalka, G. W.; Shoup, T. M.; Goudgaon, N. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1483. b) Olah, G. A.; Ramaiah, P.; Lee, C.-S.; Surya Prakash, G. K. *Synlett* **1992**, 337. c) Muzart, J.; N'ait Ajjou, A. *Synth. Comm.* **1991**, 21, 575.
- ⁸⁵ Allen, C. F. H.; Clark, J. H. *J. Chem. Educ.* **1942**, 19, 72.
- ⁸⁶ Dehmlow, E. V.; Vehre, B. *New J. Chem.* **1989**, 13, 117.
- ⁸⁷ Straub, T. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 663–664.
- ⁸⁸ Clark, J. H. *Chem. Rev.* **1980**, 80, 429.
- ⁸⁹ Yadav, V. K.; Kapoor, K. K. *Tetrahedron* **1996**, 52, 3659–3668.
- ⁹⁰ a) Haines, A. H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*, Academic Press, New York, **1985**. b) Lee, D. G., Chen, T. in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, Eds., vol. 7, 1st ed., Pergamon Press, Oxford, **1991**, pp 541–591.
- ⁹¹ a) Barton, D. H. R.; Chern, C.; Jaszberenyi, J. *Tetrahedron* **1995**, 51, 1867–1886. b) Yates, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2813–2816.
- ⁹² Baucherel, X.; Uziel, J.; Jugé, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4504–4510.
- ⁹³ a) Lin, Y. H.; Williams, I. D.; Li, P. *Appl. Catal. A: General* **1997**, 150, 221–229. b) Tokunaga, M.; Aoyama, H.; Shirogane, Y.; Obora, Y.; Tsuji, Y. *Catal. Today* **2006**, 117, 138–140. c) Xing, D.; Guan, B.; Cai, G.; Fang, Z.; Yang, L.; Shi, Z. *Org. Lett.* **2006**, 8, 693–696. d) Ley, S. V.; Ramarao, C.; Lee, A.-L.; Ostergaard, N.; Smith, S. C.; Shirley, I. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 185–187.
- ⁹⁴ Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3217–3219.
- ⁹⁵ Choudary, B. M.; Reddy, P. N. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1995**, 103, L1–L3.
- ⁹⁶ Drago, R. S.; Corden, B. B.; Barnes, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2453–2454.

- ⁹⁷ Antonelli, E.; D'Aloisio, R.; Gambaro, M.; Fiorani, T.; Venturello, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7190–7206.
- ⁹⁸ a) Neumann, R.; Abu-Gnim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6025–6031. b) Whitehead, D. C.; Travis, B. R.; Borhan, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3797–3800.
- ⁹⁹ Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Product: The Chiron Approach*, Pergamon Press, New York, **1983** (Chapter 2).
- ¹⁰⁰ Spindler, F.; Pittelkow, U.; Blaser, H. U. *Chirality* **1991**, *3*, 370–375.
- ¹⁰¹ Blaser, H. U.; Jalett, H. P.; Spindler, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *107*, 85–94.
- ¹⁰² Ray, P. H.; Kelsey, J. E.; Bigham, E. C.; Benedict, C. D.; Miller, T. A. *Bacterial Lipopolysaccharides*, ACS, Washington, DC, **1983**.
- ¹⁰³ Cooper, A. J. L.; Ginos, J. Z.; Meister, A. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 321–358.
- ¹⁰⁴ Shing, T. K. M. in *Comprehensive Organic Synthesis* in: B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; vol. 7, 1st ed., Pergamon Press, Oxford, **1991**, pp 703-716.
- ¹⁰⁵ a) Bailey, P. S. *Chem. Rev.* **1958**, *58*, 925-1010. b) Criegee, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 745-752. c) Larock, R. C. in *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, **1999**; pp 1213-1215.
- ¹⁰⁶ Meunier, B. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1411.
- ¹⁰⁷ Collman, J. P.; Zhang, X.; Lee, V. J.; Uffelman, E. S.; Brauman, J. I. *Science* **1993**, *261*, 1404.
- ¹⁰⁸ Feiters, M. C.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 375.
- ¹⁰⁹ Boulatov, R. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 303.
- ¹¹⁰ Meunier, B.; Bernadou, J. *J. Top. Catal.* **2002**, *21*, 47.
- ¹¹¹ Liu, S.-T.; Reddy, K. V.; Lai, R.-Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1821–1825.
- ¹¹² Wu, X.; Davis, A. P.; Fry, A. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5633-5636.
- ¹¹³ Dörwald, F. Z. *Organic Synthesis on Solid Phase. Supports, Linkers, Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**; Chapter 12.
- ¹¹⁴ Pappo, R.; Allen, D. S., Jr.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478-479.
- ¹¹⁵ Xu, Q.; Lam, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4435-4437.
- ¹¹⁶ Nielsen, T. E.; Meldal, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2695-2698.
- ¹¹⁷ a) Grant, P. K.; Hanton, L. R.; Lynch, G. P.; Robinson, W. T.; Wong, G. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 71. b) Lohray, B. B.; Bhushan, V.; Kumar, R. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1375.
- ¹¹⁸ Bäumer, U.-St.; Schäfer, H. J. *Electrochimica Acta* **2003**, *48*, 489-495.
- ¹¹⁹ Rossiter, B. E.; Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 464.
- ¹²⁰ Müller, E. *Zeitschr. Physikalische Chemie* **1904**, *30*, 49.
- ¹²¹ a) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 638. b) Roucoux, A.; Schulz, J.; Patin, H. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3757. c) Horn, D.; Rieger, J. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4460-4492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4330-4361. d) Bönemann, H.; Richards, R. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2455. e) Rao, C. N. R.; Kulkarni, G. U.; Thomas, P. J.; Edwards, P. P. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 27. f) Johnson, B. F. G. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190–192*, 1269. g) Bradley, J. S. in *Clusters and Colloids: from Theory to Application* (Ed.: G. Schmid), VCH, Weinheim, **1994**, p. 459. h) Lewis, L. N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2693. i) Schmid, G. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1709.

- ¹²² Lee, K.; Kim, Y.-H.; Han, S. B.; Kang, H.; Park, S.; Seo, W. S.; Park, J. T.; Kim, B.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6844.
- ¹²³ a) Elliot, J. C. *Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates*, Elsevier, Amsterdam, **1994**. b) Sugiyama, S.; Minami, T.; Hayashi, H.; Tanaka, M.; Shigemoto, N.; Moffat, J. *B. J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1996**, *92*, 293.
- ¹²⁴ Ho, C.-M.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3303–3307.
- ¹²⁵ Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936–3938.
- ¹²⁶ Griffith, W. P.; Shoair, A. G.; Suriaatmaja, M. *Synth. Comm.* **2000**, *30*, 3091–3095.
- ¹²⁷ de Fouw, J. Environmental Health Criteria 208: Carbon Tetrachloride, World Health Organisation, Geneva, **1999**, 28–36.
- ¹²⁸ Griffith, W. P.; Kwong, E. *Synth. Comm.* **2003**, *33*, 2945–2951.
- ¹²⁹ Yang, D.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814–4818.
- ¹³⁰ Sousa, J. A.; Bluhm, A. L. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 108–111.
- ¹³¹ Sharma, P. K.; Nielsen, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5742–5745.
- ¹³² Frunzke, J.; Loschen, C.; Frenking, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3642–3652.
- ¹³³ Brooks, C. D.; Huang, L.-c.; McCarron, M.; Johnstone, R. A. W. *Chem. Commun.* **1999**, 37–38.
- ¹³⁴ a) Schwegler, M.; Floor, M.; van Bekkum, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 823. b) Ishii, Y.; Yamakawaki, K.; Ura, T.; Yamada, H.; Ogawa, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3587. c) Furukawa, H.; Nakamura, T.; Inagaki, H.; Nishikawa, E.; Imai, C.; Misono, M. *Chem. Lett.* **1988**, 877.
- ¹³⁵ Tokunaga, M.; Shirogane, Y.; Aoyama, H.; Obora, Y.; Tsuji, Y. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5378–5382.
- ¹³⁶ Jo Davisson, V.; Dale Poulter, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1245–1260.
- ¹³⁷ a) Freeman, F.; DuBois, R. H.; Yamachika, N. *J. Tetrahedron* **1969**, *25*, 3441–3446. b) Rentea, C. N.; Necsoiu, I.; Rentes, M.; Ghenciulescu, A.; Nenitzescu, C. D. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 3501–3513. c) Freeman, F.; Arledge, K. W. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2656–2662. d) Mosher, W. A.; Steffgen, F. W.; Lansbury, P. T. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 670–679. e) Haynes, N. B.; Redmore, D.; Timmons, C. J. *J. Chem. Soc.* **1963**, 2420–2422.
- ¹³⁸ Jarupinthusophon, S.; Thong-In, U.; Chavasiri, W. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *270*, 289–294.
- ¹³⁹ a) Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51–65. b) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387–391. c) Yao, T.; Zhang, X.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11164–11165. d) Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15978–15979. e) Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584–9585. f) Zhang, L.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11806–11807. g) Yao, X.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6884–6885. h) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402–2406. i) Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415–1418. j) Arcadi, A.; Giuseppe, S. D.; Marinelli, F.; Rossi, E. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 443–446. k) Hashmi, A. S. K.; Ding, L.; Bats, J. W.; Fischer, P.; Frey, W. *Chem.-Eur. J.* **2003**, *9*, 4339–4345 e riferimenti ivi citati.
- ¹⁴⁰ Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 169.

- ¹⁴¹ Herrmann, W. A.; Weskamp, T.; Zoller, J. P.; Fischer, R. W. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *153*, 49.
- ¹⁴² a) Kaneda, K.; Haruna, S.; Imanaka, T.; Kawamoto, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1467-1468.
b) Albarella, L.; Giordano, F.; Lasalvia, M.; Piccialli, V.; Sica, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5267-5270.
- ¹⁴³ a) Dorofeev, S. B.; Eletskii, A. V.; Smirnov, B. M. *Akademiia Nauk SSSR* **1981**, *257*, 592-596. b) Koike, K.; Inoue, G.; Fukuda, T. *J. Chem. Eng. Jpn.* **1999**, *32*, 295-299. c) Ogle, R. A.; Schumacher, J. L. *Process Saf. Prog.* **1998**, *17*, 127-133.
- ¹⁴⁴ a) Milas, N. A.; Trepagnier, J. H.; Nolan, J. T.; Iliopoulos, M. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 4730-4733. b) Sharpless, K. B.; Akashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1986-1987.
- ¹⁴⁵ Travis, B. R.; Narayan, R. S.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3824-3825.
- ¹⁴⁶ Cainelli, G.; Contento, M.; Manescalchi, F.; Plessi, L. *Synthesis* **1989**, 45-47.
- ¹⁴⁷ Cainelli, G.; Contento, M.; Manescalchi, F.; Plessi, L. *Synthesis* **1989**, 47-48.
- ¹⁴⁸ Lee, A. L.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3957-3966.
- ¹⁴⁹ Edwards, J. O. *Chem. Eng. News* **1955**, *33*, 3336-3337.
- ¹⁵⁰ Willstätter, R.; Hauenstein, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 1839-1850.
- ¹⁵¹ Price, T. S. *J. Chem. Soc.* **1906**, 53-59.
- ¹⁵² Ahrle, H.; *Z. Angew. Chem.* **1910**, *22*, 1713-1715.
- ¹⁵³ D'Ans, J.; Friedrich, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1880-1882.
- ¹⁵⁴ Travis, B. R.; Ciaramitaro, B. P.; Borhan, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3429-3434.
- ¹⁵⁵ Collin, J. P.; Sauvage, J. P. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 135.
- ¹⁵⁶ Kogan, V.; Quintal, M. M.; Neumann, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5039-5042.
- ¹⁵⁷ Huisgen, R.; Seidl, H.; Bruning, I. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 1102.
- ¹⁵⁸ Black, D. C.; Crozier, R. F.; Rae, I. D. *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 2239.
- ¹⁵⁹ a) Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 403. b) Geittner, J.; Huisgen, R. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 881. c) Geittner, J.; Huisgen, R. *Heterocycles* **1978**, 105. d) Benjamin, B. M.; Collins, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6145.
- ¹⁶⁰ Firestone, R. A. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 3009.
- ¹⁶¹ Salem, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 543.
- ¹⁶² Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8953.
- ¹⁶³ Houk, K. N.; Sims, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5798.
- ¹⁶⁴ Ess, D. H.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10646.
- ¹⁶⁵ Ess, D. H.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10187-10198.
- ¹⁶⁶ Stutmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569.
- ¹⁶⁷ Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301.
- ¹⁶⁸ Bimanand, A. Z.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 435.
- ¹⁶⁹ Sustmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 963.
- ¹⁷⁰ Houk, K. N.; Sims, J.; Duke, R. E.; Strozier, R. W.; George, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287.
- ¹⁷¹ Ali, S. A.; Senaratner, P.; Illig, C.; Meckler, H.; Tufariello, J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4167.
- ¹⁷² Bianchi, G.; De Micheli, C.; Gandolfi, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1518.

- ¹⁷³ Jovela, M.; Jammolin, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 3116.
- ¹⁷⁴ Huisgen, R.; Hauck, H.; Grashey, R.; Seidl, H. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2568.
- ¹⁷⁵ Gree, R.; Tonnard, F.; Carriè, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 1325.
- ¹⁷⁶ Tufariello, J. J.; Ali, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4647.
- ¹⁷⁷ Joucla, M.; Hamelin, J. *J. Chem. Res.(M)* **1978**, 352.
- ¹⁷⁸ Cristina, D.; De Micheli, C.; Gandolfi, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2891.
- ¹⁷⁹ Cristina, D.; De Micheli, C.; De Amici, L. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1349.
- ¹⁸⁰ Gandolfi, R.; Ratti, M.; Toma, L.; De Micheli, C. *Heterocycles* **1979**, *12*, 897.
- ¹⁸¹ De Micleli, C.; Gandolfi, R.; Scevola, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 246.
- ¹⁸² David, D. M.; Bakavoli, M.; Pyne, S. G.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12393.
- ¹⁸³ Dong, Z.; Pyne, S. G.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 143.
- ¹⁸⁴ Welch, J. T.; Eswarakrishnan, K. *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, Wiley, New York, **1991**.
- ¹⁸⁵ Tanaka, K.; Sugimoto, Y.; Okafuji, K.; Tachikawa, M.; Mitsuhashi, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 381.
- ¹⁸⁶ Tanaka, K.; Suzuki, T.; Maeno, S.; Mitsuhashi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 4484.
- ¹⁸⁷ Tanaka, K.; Honda, O.; Minoguchi, K.; Mitsuhashi, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1391.
- ¹⁸⁸ Tanaka, K.; Mori, T.; Mitsuhashi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 263.
- ¹⁸⁹ Tsuge, H.; Okano, T.; Eguchi, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2761.
- ¹⁹⁰ Tufariello, J. J. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 396.
- ¹⁹¹ Collins, I.; Nadin, A.; Holmes, A. B.; Long, M. E.; Man, J.; Baker, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2205.
- ¹⁹² Chiacchio, U.; Rescifina, A.; Casuscelli, F.; Piperno, A.; Pisani, V.; Romeo, R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 963.
- ¹⁹³ Cordero, F. M.; Anichini, B.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron* **1993**, *61*, 963.
- ¹⁹⁴ Goti, A.; Anichini, B.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1665.
- ¹⁹⁵ Gleiter, R.; Haider, R.; Conia, J.; Barnier, J.; Weberw, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 130.
- ¹⁹⁶ Katagiri, N.; Sato, H.; Kurimoto, A.; Okada, M.; Yamada, A.; Kaneko, C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8101.
- ¹⁹⁷ a) Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 426. b) Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1273.
- ¹⁹⁸ Belzecki, C.; Panfil, I. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1212.
- ¹⁹⁹ Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon Press, **1991**.
- ²⁰⁰ Aurich, H. G.; Biesemeier, F. *Synthesis* **1995**, 1171.
- ²⁰¹ Jung, M. E.; Vu, B. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4427.
- ²⁰² Katagiri, N.; Okada, M.; Kaneko, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1801.
- ²⁰³ Wasserscheid P., Welton T. *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, **2003**.
- ²⁰⁴ a) Seddon, K. R. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1997**, *68*, 351–356. b) Seddon, K. R. *Kinet. Catal. Engl. Transl.* **1996**, *37*, 693–697.
- ²⁰⁵ Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem.* **2000**, *39*, 3772–3789.
- ²⁰⁶ Sheldon, R. *Chem. Commun.* **2001**, 2339–2407.

- ²⁰⁷ Walden, P. *Bull. Acad. Imper. Sci. (St. Petersburg)* **1914**, 405–422.
- ²⁰⁸ Hurley, F. N.; Wier, T. P. *J. Electrochem. Soc.* **1951**, *98*, 207–212.
- ²⁰⁹ Yoke, J. T.; Weiss, J. F.; Tollin, G. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 1210–1212.
- ²¹⁰ 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.
- ²¹¹ Fry, S. E.; Pienta, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *107*, 6399–6400.
- ²¹² Boon, J. A.; Levisky, J. A.; Pflug, J. L.; Wilkes, J. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 480–483.
- ²¹³ Wilkes, J. S.; Zaworotko, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 965–967.
- ²¹⁴ Evans, D. F.; Yamauchi, A.; Wei, G. J.; Bloomfield, V. A. *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 3537.
- ²¹⁵ Lee, C. K.; Huang, H. W.; Lin, I. J. B. *Chem. Commun.* **2000**, 1911.
- ²¹⁶ Bonhôte, P.; Dias, A. P.; Papageorgiou, N.; Kalianasundaram, K.; Grätzel, M. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1168.
- ²¹⁷ Huddleston, J. G.; Willauer, H. D.; Swatowski, R. P.; Visser, A. E.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **1998**, 1765.
- ²¹⁸ Lucas, P.; El Medhi, N.; Ho, H. A.; Bélanger, D.; Breau, L. *Synthesis* **2000**, 1253.
- ²¹⁹ Fuller, J.; Carlin, R. T.; DeLong, H. C.; Haworth, D. *Chem. Commun.* **1994**, 299.
- ²²⁰ Lancaster, N. L.; Welton, T.; Young, G. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 2267.
- ²²¹ Cammarata, L.; Kazarian, S.; Salter, P.; Welton, T. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 5192.
- ²²² Fuller, J.; Carlin, R. T. *Proc. Electrochem. Soc.* **1999**, *98*, 227.
- ²²³ Swain, C. G.; Ohno, A.; Roe, D. K.; Brown, R.; Maugh, T., II *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2648 – 2649.
- ²²⁴ Schleffler, T. B.; Hussey, C. L.; Seddon, K. R.; Kear, C. M.; Armitage, P. D. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 2099–2100.
- ²²⁵ Noda, A.; Hayamizu, K.; Watanabe, M. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 4603–4610.
- ²²⁶ Holbrey, J. D.; Seddon, K. R. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, *13*, 2133–2140.
- ²²⁷ Visser, A. E.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **2001**, 2484–2485.
- ²²⁸ Dzyuba, S. V.; Bartsch, R. A. *Chem. Commun.* **2001**, 1466–1467.
- ²²⁹ Chun, S.; Dzyuba, S. V.; Bartsch, R. A. *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 3737–3741.
- ²³⁰ Ngo, H. L.; LeCompte, K.; Hargens, L.; McEwen, A. B. *Thermochim. Acta* **2000**, 357–358, 97–102.
- ²³¹ 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.
- ²³² Wilkes, J. S.; Levisky, A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. L. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1263.
- ²³³ Seddon, K. R.; Stark, A.; Torres, M. J. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 2275–2287.
- ²³⁴ Perry, R. L.; Jones, K. M.; Scott, W. D.; Liao, Q.; Hussey, C. L. *J. Chem. Eng. Data* **1995**, *40*, 615.
- ²³⁵ Liao, Q.; Hussey, C. L. *J. Chem. Eng. Data* **1996**, *41*, 1126.
- ²³⁶ Papageorgiou, N.; Athanassov, Y.; Armand, M.; Bonhôte, P.; Pattersson, H.; Azam, A.; Grätzel, M. *J. Electrochem. Soc.* **1996**, *143*, 3099.
- ²³⁷ Moy, R.; Emmenegger, R. P. *Electrochimica Acta* **1992**, *37*, 1061.

- ²³⁸ Robinson, J.; Bugle, R. C.; Chum, H. L.; Koran, D.; Osteryoung, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3776.
- ²³⁹ Carmichael, A. J.; Seddon, K. R. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 591.
- ²⁴⁰ Muldoon, M. J.; Gordon, C. M.; Dunkin, I. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 433.
- ²⁴¹ Aki, S. N. V. K.; Brennecke, J. F.; Samanta, A. *Chem. Commun.* **2001**, 413.
- ²⁴² Behar, D.; Gonzalez, C.; Neta, P. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 7607.
- ²⁴³ Davis, Jr. J.H.; Forrester, K. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1621–1622.
- ²⁴⁴ Blanchard, L. A.; Brennecke, J. F. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, *40*, 287–292.
- ²⁴⁵ Blanchard, L. A.; Hancu, D.; Beckman, E. J.; Brennecke, J. F. *Nature* **1999**, *399*, 28–29.
- ²⁴⁶ Dymek, C. J.; Grossie, D. A.; Fratini, A. V.; Adams, W. W. *J. Mol. Struct.* **1989**, *213*, 25–34.
- ²⁴⁷ a) Collins, T. C. *Green Chemistry: Frontiers in Chemical Synthesis and Processes*; Oxford University Press: Oxford, **1998**. b) Tundo, P.; Anastas, P.; Blanck, D.; Breen, J.; Collins, T.; Memoli, S.; Miyamoto, J.; Polyakoff, M.; Tumas, W. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1207.
- ²⁴⁸ Bortolini, O.; De Nino, A.; Fogagnolo, M.; Fantin, G.; Maiuolo, L.; Tocci, A. *Chem. Lett.* **2007**, 472–473.
- ²⁴⁹ Bayley, P. S. *Ozonation in Organic Chemistry*, Academic Press, New York, **1978**, Vol. 1.
- ²⁵⁰ Shimizu, M.; Orita, H.; Suzuki, K.; Hayakawa, T.; Hamakawa, S.; Takehira, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *114*, 217.
- ²⁵¹ Hayashi, Y.; Takeda, M.; Miyamoto, Y.; Shoji, M. *Chem. Lett.* **2002**, 414.
- ²⁵² Sokolov, N. A.; Chernov, Y. G.; Glazkov, Y. V. *J. Org. Chem. USSR* **1972**, *8*, 2371.
- ²⁵³ Newman, H.; Angier, R. B. *J. Chem. Soc. D* **1969**, 369.
- ²⁵⁴ a) Nef, J. U. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 280, 264. b) Noland, W. E. *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 137.
- ²⁵⁵ McKillop, A.; Sanderson, W. R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6145.
- ²⁵⁶ Bortolini, O.; De Nino, A.; Garofalo, A.; Maiuolo, L.; Tocci, A. *Chem. Lett.* **2008** Submitted.
- ²⁵⁷ Sandefur, L. O. patent WO 98/55437, **1998**.
- ²⁵⁸ Leggio, A.; Liguori, A.; Procopio, A.; Siciliano, C.; Sindona, G. *Tetrahedron. Lett.* **1996**, *37*, 1277.
- ²⁵⁹ Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2000**, 1449–1458.
- ²⁶⁰ Silvero, G.; Arèvalo, M. J.; Bravo, J. L.; Ávalos, M.; Jimènez, J. L.; Lòpez, I. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7105–7111.
- ²⁶¹ Hornyák, M.; Kovács, L.; Forgó, P.; Howarth, N. M. *Nucleos. Nucleot.* **2006**, *25*, 867–870.
- ²⁶² Procopio, A.; Russo, B.; Oliverio, M.; Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Tocci, A. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 75–79.
- ²⁶³ Bortolini, O.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Russo, B.; Sindona, G.; Tocci, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7125–7128.
- ²⁶⁴ Simonsen, K. B.; Bayòn, P.; Hazell, R. G.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3845–3853.
- ²⁶⁵ a) Shimizu, T.; Ishizaki, M.; Nitada, N. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 908–921. b) Singh, R.; Bhella, S. S.; Sexana, A. K.; Shanmugavel, M.; Faruk, A.; Ishar, M. P. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2283–2291.
- ²⁶⁶ Hori, K.; Ito, J.; Ohta, T.; Furukawa, I. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12737–12744.

- ²⁶⁷ Adams, D. R.; Boyd, A. S. F.; Ferguson, R.; Grierson, D.; Monneret, C. *Nucleos. Nucleot.* **1998**, *17*, 1053–1075.
- ²⁶⁸ Deshong, P.; Dicken, C. M.; Staib, R. R.; Freyer, A. J.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4397–4403.
- ²⁶⁹ Bayron, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15691–15700.