

# Università degli Studi di Bologna

---

Dipartimento di Chimica “Giacomo Ciamician”

**DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CHIMICHE**

(XX Ciclo)

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Vincenzo Balzani

## **NUOVI PROCESSI CATALITICI IN SISTEMI NON CONVENZIONALI**

Tesi presentata dal

Dott.

**FILIPPO PASI**

Relatore:

Chiar.mo Prof.

**CLAUDIO TROMBINI**

Settore Scientifico-Disciplinare MIUR: Chim-06

Parole chiave: Cobalto (I), Liquidi Ionici, Organocatalisi.

---

Anno Accademico **2007-2008**



Cap. 1 – Introduzione .....	6
1.1 COBALTO: UN VERSATILE CATALIZZATORE.....	6
1.1.1 – Reazioni in cui partecipa il Co(0).....	7
1.1.2 – Reazioni in cui partecipa il Co(II) .....	8
1.2 – Reazioni in cui partecipa il Co(I) .....	12
1.2.1 – Sintesi di allilbenzeni per arilazione di acetati allilici.....	13
1.2.2 – Vinilazione di arilalogenuri con vinil acetati catalizzate da Co(I). ...	15
1.2.3 – Preparazione di bromuri zinco-arilici catalizzata da Co(I).....	15
1.2.4 – Alliazione di composti carbonilici Catalizzate da Co(I) .....	17
1.3 ADDIZIONE DI ORGANOMETALLI ALLILICI ETROSOSTITUITI A COMPOSTI CARBONILICI.....	18
1.3.1– Composti organometallici allilici eterosostituiti.....	18
1.3.2 – Composti organometallici allilici eterosostituiti ossigenati.....	21
1.3.3 –Reazione di condensazione omoaldolica.....	23
1.3.4 – Reazione $\alpha$ -idrossiallilazione.....	27
1.4 RISULTATI E DISCUSSIONE .....	31
1.4.1– Sintesi degli Acilali .....	31
1.4.2 – Addizione di Acilali ad aldeidi catalizzata da Co(I): risultati e discussione .....	34
1.5 PARTE SPERIMENTALE.....	43
Cap. 2 – Introduzione .....	53
2.1 LA REAZIONE DI REFORMATSKY .....	53
2.1.1– Attivazione dello zinco metallico .....	54
2.1.2– Preparazione di forme di zinco reattive.....	55
2.1.3– Reformatsky elettrochimiche promosse da anodi sacrificali.....	55
2.1.4– Uso di metalli alternativi allo zinco.....	57
2.1.5 – Alcune applicazioni della reazione di Reformatsky.....	58
2.2 CICLOADDIZIONI E CICLOTRIMERIZZAZIONI CATALIZZATE DA Co(I).....	60
2.3 I LIQUIDI IONICI .....	64
2.3.1 – Cenni storici Classificazione .....	64
2.3.2 – Sintesi dei liquidi ionici.....	66

2.3.2. – Proprietà chimico-fisiche.....	67
2.3.4. – Uso dei liquidi ionici in reazioni catalizzate da metalli di transizione. .....	71
2.4 LIQUIDI IONICI FUNZIONALIZZATI.....	74
2.5 RISULTATI E DISCUSSIONE .....	79
2.5.1– Reazione di Reformatsky Catalizzata da Co(I) .....	79
2.5.2 – Liquidi Ionici Task-specifici come mezzo di reazione per la reazione di ciclitrimerizzazione catalizzata da Co(I) di alchini aromatici.....	88
CAP. 2- PARTE SPERIMENTALE .....	97
Cap. 3 – Introduzione .....	108
3.1 L'ORGANOCATALISI .....	108
3.1.1 – Cenni storici.....	108
3.1.2 – Considerazioni generali. ....	112
3.2 CONDENSAZIONE ALDOLICA CATALIZZATA DA PROLINA .....	118
3.2.1 – Condensazione aldolica asimmetrica.....	118
3.2.1 – Condensazione aldolica intramolecolare catalizzata da L-prolina ..	119
3.2.2 – Condensazione aldolica intramolecolare asimmetrica catalizzata da prolina: Studio del meccanismo. ....	121
3.2.3 – Applicabilità della reazione prolino-catalizzata a chetoni diversi dall'acetone. ....	125
3.3 REAZIONE DI CONDENSAZIONE ALDOLICA ASIMMETRICA INTRAMOLECOLARE CATALIZZATA DA PROLINA IN SOLVENTI NON CONVENZIONALI.....	127
3.4 RISULTATI E DISCUSSIONE .....	132
3.4.1 – Sintesi del catalizzatore e applicabilità del metodo.....	132
CONCLUSIONI .....	143
3.5 PARTE SPERIMENTALE.....	144
Riferimenti Bibliografici .....	152



# Cap. 1 – Introduzione

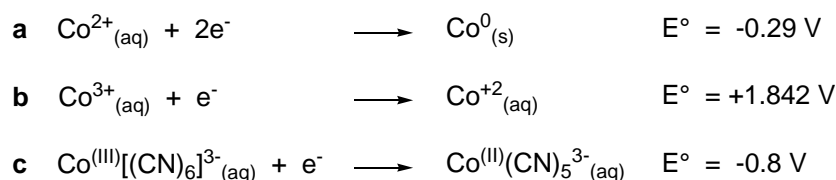
Nel corso della prima parte del mio Dottorato di Ricerca mi sono occupato dello studio di nuove ed efficienti strategie di sintesi di composti organometallici allilici eterosostituiti ossigenati sfruttando la semplice reazione di addizione ossidativa della specie Co(I) su opportuni precursori allilici. La reattività di questi composti organometallici di cobalto è poi stata testata in reazioni di condensazione omoaldolica e di  $\alpha$ -idrossiallilazione a composti carbonilici.

## 1.1 COBALTO: UN VERSATILE CATALIZZATORE

La chimica organometallica che sfrutta il Cobalto nei suoi tre stati di ossidazione Co(0), Co(II) e Co(I), ricopre un capitolo vastissimo della sintesi organica<sup>1</sup>. I maggiori vantaggi offerti dall'uso del Cobalto come catalizzatore risiedono nell'ottima versatilità offerta da queste specie in grado di favorire una grande varietà di reazioni.

Particolarmente interessante, ma fino a pochi anni fa, poco studiata, è la capacità di costruire nuovi legami carbonio-carbonio sfruttando la specie catalitica Co(I) generata *in situ* da semplici sali alogenati di cobalto (II). A causa dell'instabilità e della facilità che ha questa specie a disproporzionare a Co(0) e Co(II) le sue applicazioni in sintesi organica, in passato, sono state pochissime. Il Co(I) nello stato di ossidazione +I non è stabile a differenza degli altri due elementi del gruppo 9, rodio e iridio, per i quali lo stato di ossidazione +I è frequente. Esistono tuttavia commercialmente alcuni sali stabili di tipo Co(I)X come il clorotris(trifenilfosfino) cobalto(I) e il ciclopentadienilcobalto(I) dicarbonile, che trovano poche applicazioni sintetiche per la loro scarsa reattività.

In assenza di leganti secondo i potenziali standard di riduzione del Cobalto nei suoi principali stati di ossidazione, la riduzione da Cobalto(II) a Cobalto(0) può verificarsi solo con l'intervento di un energico agente riducente, mentre il Cobalto(III) è un forte ossidante (Figura 1. a e b).



**Figura 1.**

La presenza di agenti complessanti può modificare fortemente i potenziali redox e gli intervalli di stabilità delle diverse specie (Figura 1. c).

In particolare lo stato di ossidazione +1, tendenzialmente instabile in soluzione, può essere stabilizzato da leganti di tipo  $\pi$ -acido ed esistono complessi di Cobalto(I) con  $\text{C}\equiv\text{O}$ ,  $\text{RN}\equiv\text{C}$ ,  $\text{R}_3\text{P}$  e con leganti azotati.

I complessi di Cobalto(III), soprattutto con leganti azotati, sono spesso cineticamente inerti, a basso spin ed hanno quasi tutti geometria ottaedrica; il Cobalto(0) è un sistema di tipo  $d^9$ , mentre il Cobalto(III) è un sistema  $d^6$ , e quindi tende a circondarsi di 6 leganti in modo da formare sistemi stabili a  $18e^-$ . Il Cobalto(I) tende a dare complessi pentacoordinati a  $18e^-$  e non sono noti complessi quadrato planari.

I sali di Cobalto(III) sono invece molto instabili in assenza di leganti e, per esempio, il Cobalto(III) in soluzione acquosa,  $\text{Co}^{(\text{III})}[(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ , è un forte agente ossidante.

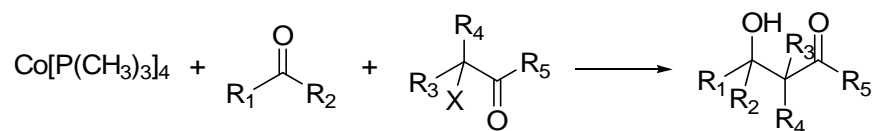
Nei paragrafi successivi tratteremo alcuni dei tanti esempi presenti in letteratura nei quali è coinvolto il Cobalto nei suoi diversi stati di ossidazione.

### *1.1.1 – Reazioni in cui partecipa il Co(0)*

Come abbiamo detto nel paragrafo precedente la specie Cobalto(0) può essere generata attraverso una reazione di riduzione con un opportuno metallo a partire da sali di Cobalto(III) o di Cobalto(II). La specie metallica Cobalto(0) viene stabilizzata in soluzione in presenza di opportuni leganti, generando complessi tetracoordinati a  $17e^-$ .

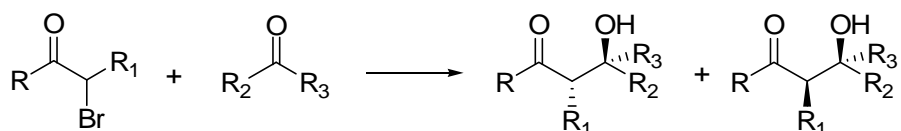
In letteratura sono riportati diversi casi in cui vengono utilizzati complessi del Cobalto(0) come mediatori nelle reazioni di formazione di legami C-C.

Uno di questi è il  $\text{Co}[\text{P}(\text{CH}_3)_3]_4$ , Cobalto-tetrakis(trimetilfosfina), che viene utilizzato in quantità stechiometriche come mediatore nelle reazione tipo Reformatsky<sup>2</sup> (Figura 2.) e nelle condensazioni aldoliche<sup>3</sup> (Figura 3.).



$\text{R}_1 = \text{alchil, alchenil, aril}; \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, = \text{H, alchil}; \text{X}=\text{Br}$

**Figura 2.**



$\text{R} = \text{Alchil, aril}; \text{R}_1 = \text{H, Alchil}; \text{R}_2 = \text{H, alchil}; \text{R}_3 = \text{Alchil, aril}$

**Figura 3.**

La scelta di questo complesso è stata fatta per tre motivi:

- 1- la sua estrema facilità di sintesi : in tetraidrofurano si riduce con Magnesio metallico una soluzione di  $\text{CoCl}_2$  e trifenilfosfina (4:1).
- 2- La sua capacità di dare reazioni di addizione ossidativa con alogenuri, rendendo le specie intermedie capaci di funzionare da nucleofili.
- 3- Rispetto ai metodi che coinvolgono meccanismi di addizione ossidativa con metalli allo stato elementare ( $\text{Mg}^0$ ,  $\text{Zn}^0$ ,  $\text{In}^0$ , ecc) questi complessi hanno il grande vantaggio di essere solubili consentendo di poter lavorare in condizioni di reazioni omogenee senza la necessità di attivare il metallo.

### 1.1.2 – Reazioni in cui partecipa il Co(II)

La grande versatilità del Co(II) come catalizzatore in moltissime reazioni di sintesi organica è da ricercare nella unicità delle sue caratteristiche chimico-fisiche. La presenza di un sistema  $d^7$  lo rende un buon iniziatore radicalico allo stato di Co(II), mentre una volta ossidato a Cobalto(III) diventa un buon acido di Lewis.

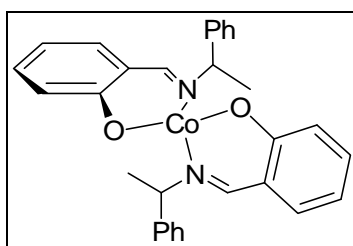
Il successo di ogni reazione radicalica catalizzata dal Cobalto è basata sulla ossidazione del Co(II) a Co(III) in cui un substrato organico è in grado di accettare un elettrone dal Co(II) generando una specie radicalica. Perché la reazione sia catalitica occorre che la specie Co(II) venga rigenerata da Co(III), e questo richiede una reazione di riduzione.



Le ossidazioni di aldeidi utilizzando complessi di metalli di transizione, tra cui il Cobalto(II) acetato, sono un ottimo metodo per generare acil radicali. E' noto infatti che la specie Cobalto(II) acetato catalizza l'addizione radicalica di aldeidi a 1-alceni in presenza di ossigeno a dare i rispettivi chetoni anche se con rese moderate.

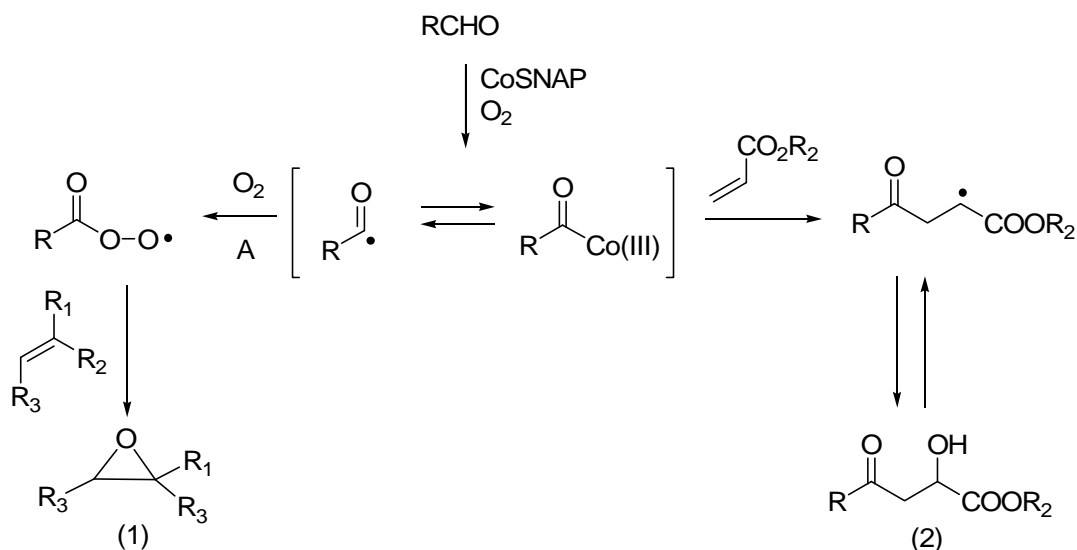
Studi condotti su queste reazioni hanno dimostrato che se si riesce a complessare adeguatamente il Co(II), si possono generare acil radicali in quantità catalitica.

Nell'esempio seguente, vengono utilizzati complessi di Cobalto(II) come il [bis(salicilene-N- $\alpha$ -fenil)]Cobalto(II), abbreviato come CoSNAP, per generare acil radicali utilizzando aldeidi enolizzabili in presenza di ossigeno (Figura 4).<sup>4</sup>



**Figura 4.**

Una volta generata la specie radicalica le applicazioni sintetiche che si possono sfruttare sono diverse. In Figura 5. è riportato uno di questi esempi.

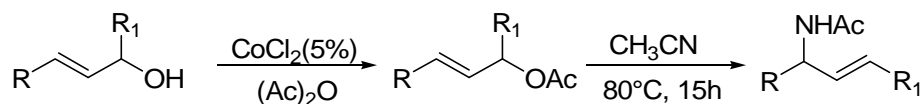


**Figura 5.**

Il radicale acilico formato può evolvere in due modi differenti a seconda della natura dell'alchene utilizzato: se l'alchene non è attivato, la prima reazione avviene con l'ossigeno biradicalico a dare un perossi-radicalico che si addiziona all'alchene formando

eossidi (1); nel caso di alcheni elettron-poveri, come gli acrilati, il radicale acilico si addiziona velocemente all'alchene e poi si spegne incorporando una molecola di ossigeno e portando alla formazione di 2-idrossi-4-osso-esteri (2).

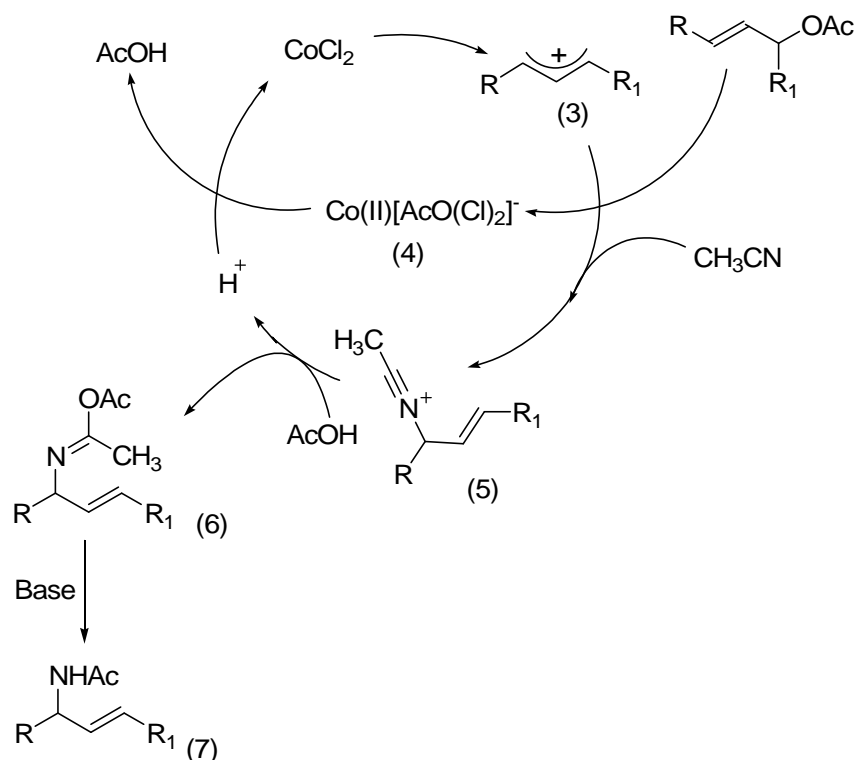
Un' altro esempio è la conversione di alcoli allilici a ammidi alliliche. Alcoli allilici secondari e terziari possono essere trasformati in ammidi alliliche acetilate in presenza di una quantità catalitica di Cobalto(II) cloruro, anidride acetica (o una quantità catalitica di acido acetico) e acetonitrile (Figura 6)<sup>5</sup>.



**Figura 6.**

Il meccanismo di reazione proposto è il seguente (Figura 7.): l'alcol allilico in presenza di Cobalto(II) cloruro e anidride acetica viene acetilato e la specie intermedia così generata reagisce di nuovo con la specie Cobalto(II) portando alla formazione di un allil catione (3), liberando un complesso di  $\text{Co(II)[AcO(Cl)}_2\text{]}^-$  (4).

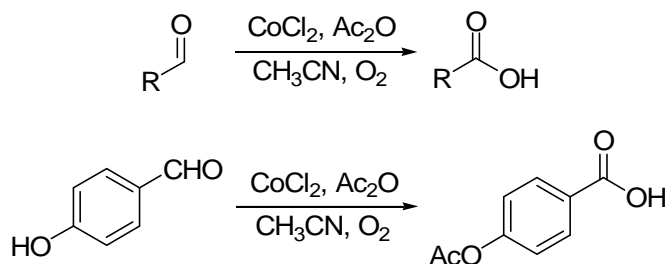
L'allil catione può subire un attacco nucleofilo da parte del solvente (acetonitrile) portando alla formazione dello ione (5) che può reagire a sua volta con l'acido acetico formato nel ciclo catalitico dando il composto (6) che per idrolisi basica porta alla formazione dell'ammide acetilata (7).



**Figura 7.**

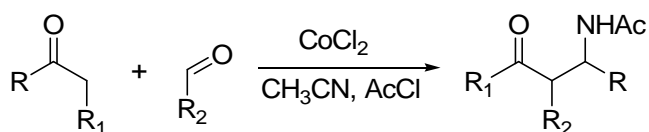
Una grande varietà di aldeidi aromatiche e alifatiche può essere efficientemente trasformata nei rispettivi acidi carbossilici in presenza di una quantità catalitica di Co(II) cloruro, ossigeno e anidride acetica (Figura 8.)<sup>6</sup>.

Da evidenziare il caso delle aldeidi ossidrilate che in queste condizioni di reazione subiscono una acilazione ossidativa a dare i rispettivi acidi carbossilici acilati.



**Figura 8.**

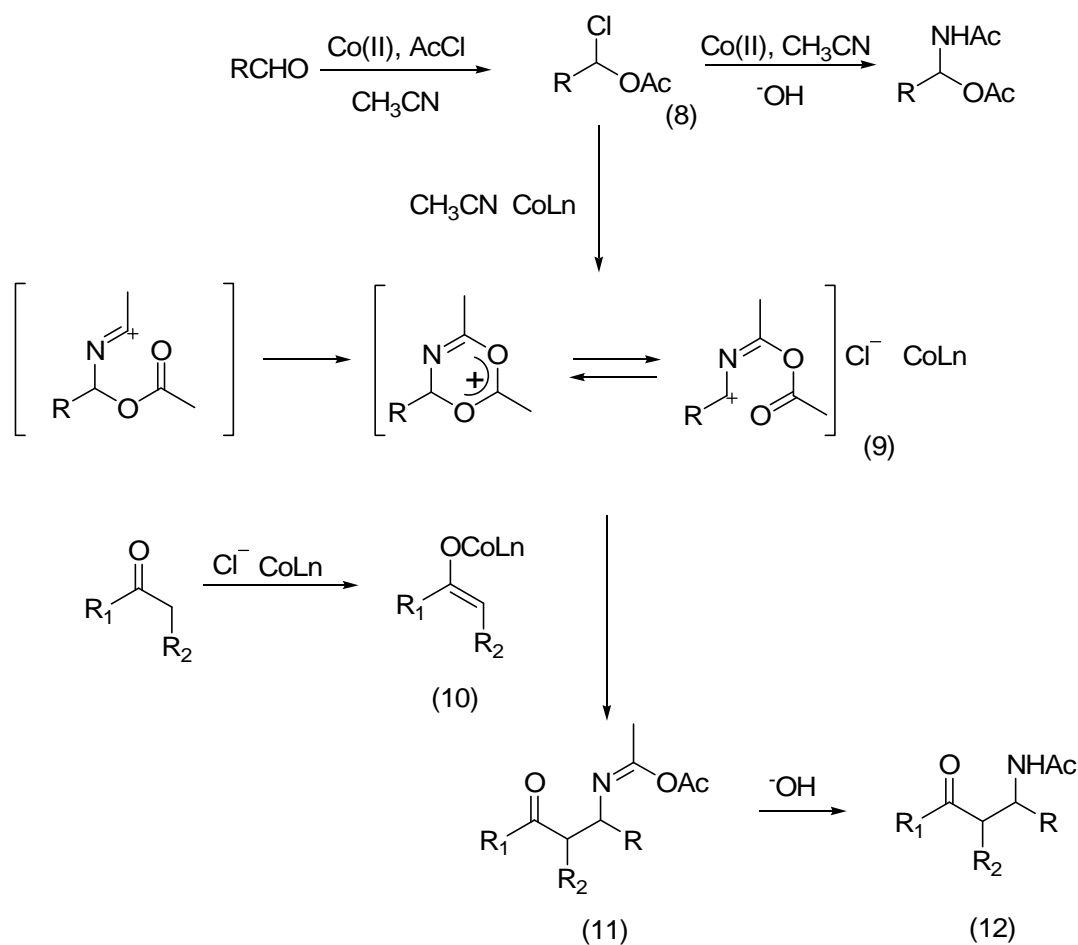
Il cobalto(II) trova impiego in reazioni che possono essere paragonate alle più diffuse e note condensazioni aldoliche, come ad esempio nelle reazioni *one-pot* per la sintesi di  $\beta$ -acetammido chetoni<sup>7</sup> (Figura 9.). Si tratta di reazioni di *coupling* a tre componenti catalizzate da Cobalto che coinvolgono chetoni o chetoesteri, aldeidi e acetonitrile. Le aldeidi reagiscono con alogenuri acilici, come l'acetil cloruro, in acetonitrile con quantità catalitiche di cobalto cloruro a dare  $\alpha$ -acetossi ammidi in buone rese. Se alla reazione viene aggiunto un estere o un chetone enolizzabile la reazione porta alla formazione dei corrispondenti  $\beta$ -acetammido chetoni.



**Figura 9**

La reazione procede attraverso una prima trasformazione catalizzata da Cobalto(II) che promuove la formazione dell'  $\alpha$ -cloroacetato (8) a partire da un'aldeide e l'acetilcloruro (Figura 10.).

L' $\alpha$ -cloroacetato in presenza di Co(II) e acetonitrile reagisce formando la specie cationica (9) che reagisce rapidamente con il Cobalto enolato del chetone (10) a dare l'imido-estere (11). In condizioni basiche la reazione porta alla formazione del corrispondente  $\beta$ -acetamido chetone (12).

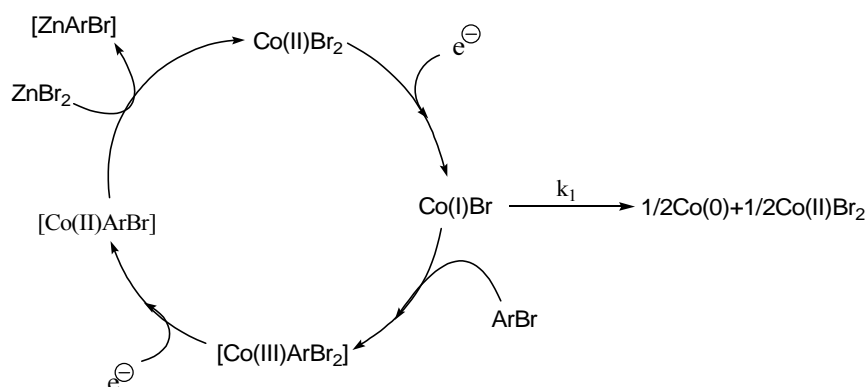


**Figura 10.**

## 1.2 – Reazioni in cui partecipa il Co(I)

La capacità della specie Cobalto(I) di generare nucleofili organometallici per addizione ossidativa su opportuni precursori, studiata molto poco sino a pochi anni fa, si pone come un valida alternativa ai più noti reattivi organo-zinco nella sintesi di nuovi legami carbonio-carbonio. Uno dei metodi usati per la preparazione di questi reattivi prevede la formazione di composti di organolitio o organomagnesio e successiva trasmetallazione con zinco metallico. L'elevata reattività dei composti organici di Li e Mg però limita l'uso di questi composti, come per esempio nel caso di arilici aventi sostituenti reattivi. Recentemente varie applicazioni sintetiche, che sfruttano la specie catalitica  $Co(I)$ , sono state messe a punto grazie ad un iniziale approccio di tipo elettrochimico, studiando da principio la riduzione del sale di  $Co(II)Br_2$  in acetonitrile<sup>8</sup>. Esperimenti di voltametria ciclica hanno dimostrato che il  $Co(II)$  è il precursore catalitico coinvolto nella conversione elettrochimica di Aril-alogenuri a composti di Aril-Zinco, in acetonitrile, in presenza di  $ZnBr_2$ .

Come si può osservare dalla Figura 11 la riduzione delle sale di  $\text{CoBr}_2$  porta alla formazione della specie di  $\text{Co(I)}$ ; che in presenza di un Aril-alogenuro preferisce dare addizione ossidativa sul substrato organico con formazione di un Aril- $\text{Co(III)}$  invece di disattivarsi disproporzionando a  $\text{Co(0)}$  e  $\text{Co(II)}$  (esiste una competizione tra la reazione di disproporzione ( $k_1$ ) e l'addizione ossidativa ( $k_2$ )). Tale complesso di  $\text{Co(III)}$  viene poi ridotto da un singolo elettrone prelevato allo stesso potenziale a cui il  $\text{Co(II)}$  viene ridotto. A questo punto la reazione di trasmetallazione con lo  $\text{ZnBr}_2$ , porta alla formazione del complesso di Aril- $\text{Zn}$  e alla reiterazione del ciclo catalitico.



**Figura 11.**

Gli studi hanno messo in grande evidenza che sia l'acetonitrile che lo  $\text{ZnBr}_2$  giocano un ruolo fondamentale nello stabilizzare il  $\text{Co(I)}$ .

Questo iniziale approccio elettrochimico ha dato il via a numerose applicazioni sintetiche. E' doveroso però fare una precisazione: generalmente la maggior parte delle reazioni che vengono fatte per via elettrochimica presentano più problemi nella fase di 'set-up' della reazione rispetto ai metodi chimici convenzionali. Si è quindi dovuto ricorrere l'uso di metalli riducenti in quantità stechiometrica per mantenere il ciclo catalitico.

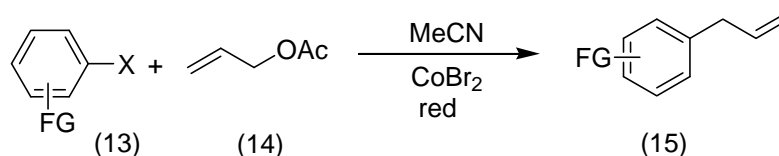
### 1.2.1 – Sintesi di allilbenzeni per arilazione di acetati allilici.

Nell'acilazione di nuclei aromatici, l'uso di reagenti fortemente nucleofili come organomagnesiaci o organo-Litio richiedono basse temperature a causa dell'alta reattività con i legami carbonilici<sup>9</sup>.

Reagenti organometallici meno reattivi come gli organo-Rame o gli organo-Manganese<sup>10</sup> vengono generalmente sintetizzati attraverso una reazione di

trasmentallazione con un composto di organo-Mg o organo-Li, un metodo che riduce drasticamente il ‘range’ di gruppi funzionali sensibili presenti nell’anello aromatico.

Un esempio di reazione non realizzabile con l’uso i composti di Grignard in cui trovano applicazione i composti di Co(I) è la sintesi di allilbenzeni per arilazione di acetati allilici (Figura 12.)<sup>11</sup> partendo da arilbromuri o arilcloruri diversamente sostituiti



**Figura 12.**

Gli arilbromuri diversamente sostituiti possono reagire con acetati allilici in presenza di una quantità catalitica di Co(I) generata *in situ* dalla riduzione di un sale di CoBr<sub>2</sub> con polvere di zinco. La reazione è condotta in acetonitrile con la presenza di un acido di Lewis, in questo caso ZnBr<sub>2</sub>. Come ultimo reagente viene aggiunta una piccola quantità di acido acetico (o iodidrico o trifluoroacetico) necessario per attivare lo Zn(0) e a far partire la reazione: in 48 ore a temperatura ambiente si ha la formazione del allilbenzene (15) corrispondente con rese dal 30 al 75 % a seconda del sostituito e della sua posizione. Di particolare interesse il ruolo dell’acetonitrile in questo solvente coordinante. Infatti, il Co(I) riesce a sopravvivere un tempo sufficiente da poter dare addizione ossidativa sull’arilbromuro, il quale subisce probabilmente una successiva trasmetallazione con formazione di un arile di zinco che va poi a reagire con l’allilacetato.

Recentemente è stata proposta una ipotesi alternativa alla trasmetallazione. In questo studio è stato dimostrato che il Co(I) viene velocemente complessato dall’allilacetato, con la formazione di un complesso Co(I)-(η<sup>2</sup>-allilOAc) in grado di reagire con Aril-Alogenuri.

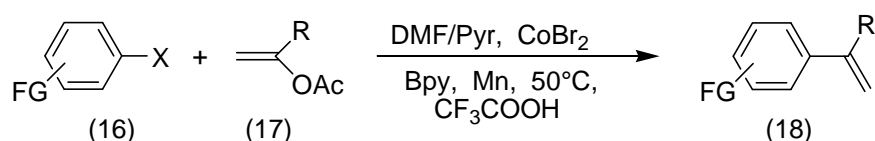
Il composto aril-allilico è poi rilasciato o attraverso S<sub>N</sub>2 da Aril-cobalto stabilizzato (η<sup>2</sup>-allilOAc) o da specie di Aril-Zn. Ulteriori studi sono ancora in corso per spiegare come gli aril-bromuri reagiscono con Co(I) complessato da allil-acetato.

Quando i reagenti sono cloruri arilici è necessario un agente riducente più energetico come il manganese, e la presenza di un acido di Lewis quale il FeBr<sub>2</sub>. La reazione è condotta in acetonitrile-piridina 20/2 a 50 °C, decorre in 24 h e fornisce il

prodotto (15) in rese variabili dal 14%, sia per il clorobenzene, ad oltre l'80% per gli altri sostituenti.

### 1.2.2 – Vinilazione di arilalogenuri con vinil acetati catalizzate da Co(I).

Si tratta di un metodo estremamente conveniente per la sintesi di derivati stirenici<sup>12</sup>. In 3 ore la reazione (Figura 13) porta a conversioni quantitative del prodotto (18); per raggiungere questi risultati è necessaria la piridina come co-solvente, in sola DMF infatti la conversione registrata è solo del 55% in 8 h.



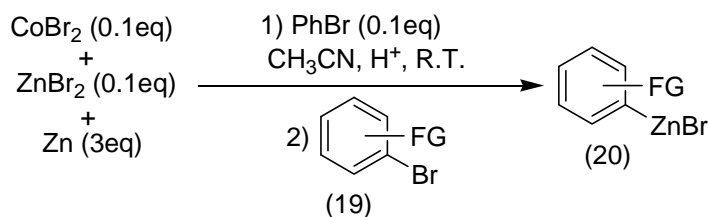
FG = estere, ammina, nitrile  
X = Cl, Br

**Figura 13.**

Anche in questo caso è necessario l'acido trifluoroacetico per l'attivazione della polvere di manganese, che viene utilizzato come metallo riducente. Per questo sistema sono stati testati altri riducenti come Mg e Al, e Zn, che si sono però dimostrati meno efficienti rispetto alla reazione col Mn.

### 1.2.3 – Preparazione di bromuri zinco-arilici catalizzata da Co(I).

Una conveniente applicazione di catalizzatori di Co(I) è la preparazione di reagenti organozinco (Figura 14.)<sup>13</sup>.



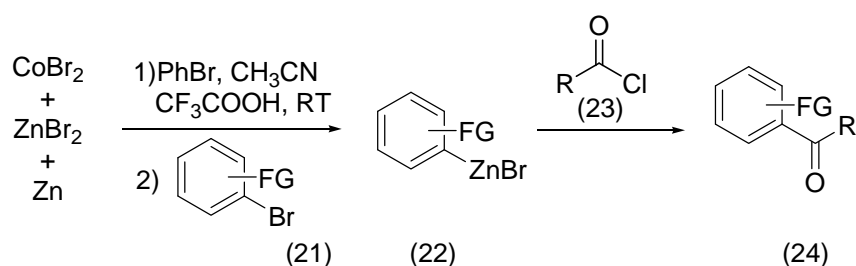
**Figura 14.**

I bromuri di arilzinco possono essere preparati per reazione di arilbromuri funzionalizzati con polvere di zinco commerciale, attivata con tracce di acidi, in presenza di bromuro di cobalto e bromuro di zinco in acetonitrile a temperatura ambiente. Le reazioni procedono velocemente (30 minuti) con rese variabili dal 40 a oltre il 90% a seconda del tipo di sostituente sull'anello. All'inizio della reazione si

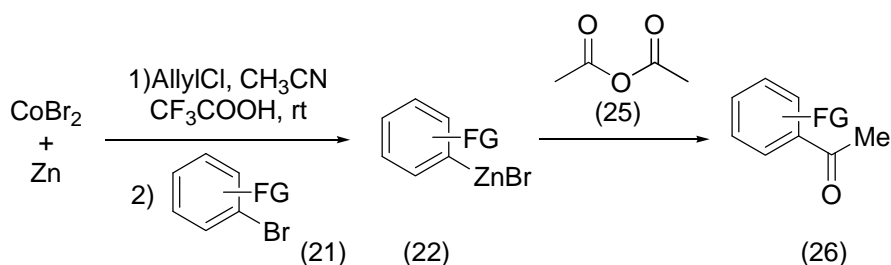
forma il prodotto di riduzione, ArH; si può aumentare la resa in arilzinco aggiungendo una quantità catalitica (10% rispetto a ArX) di bromobenzene alla soluzione, prima dell'aggiunta dell'ArX funzionalizzato. Nel caso del PhBr questo viene convertito in benzene senza formazione del corrispondente organozinco; l'arilbromuro è aggiunto in un secondo tempo.

Il metodo è applicato anche alla formazione di composti organozinco da dibromobenzeni (per ottenere specie dizinco), bromotiofeni e dibromotiofeni.

Successivamente gli autori hanno applicato questa sintesi di reagenti arilzinco alla sintesi di chetoni aromatici per acilazione di arilbromuri con cloruri<sup>14</sup> (Figura 15.) e anidridi<sup>15</sup> (Figura 16) degli acidi carbossilici.



**Figura 15.**



**Figura 16**

Entrambe le reazioni sono applicate a un'ampia varietà di bromobenzeni funzionalizzati con buone rese in tempi decisamente brevi: 2h 30' per i cloruri acilici e 1 o 2 h per le anidridi.

E' stato proposto anche un secondo protocollo per la reazione con anidridi: una versione one-step in cui vengono aggiunti simultaneamente l'arilbromuro (22) e l'anidride (25).

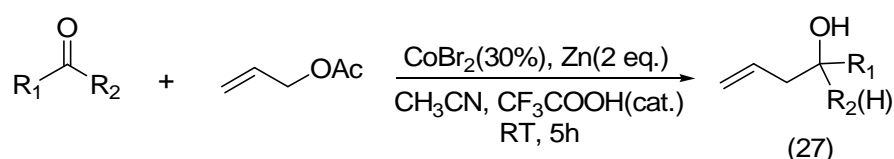
In questo caso però i tempi di reazione variano maggiormente al variare della natura dei reagenti.



#### 1.2.4 – Allilazione di composti carbonilici Catalizzate da Co(I)

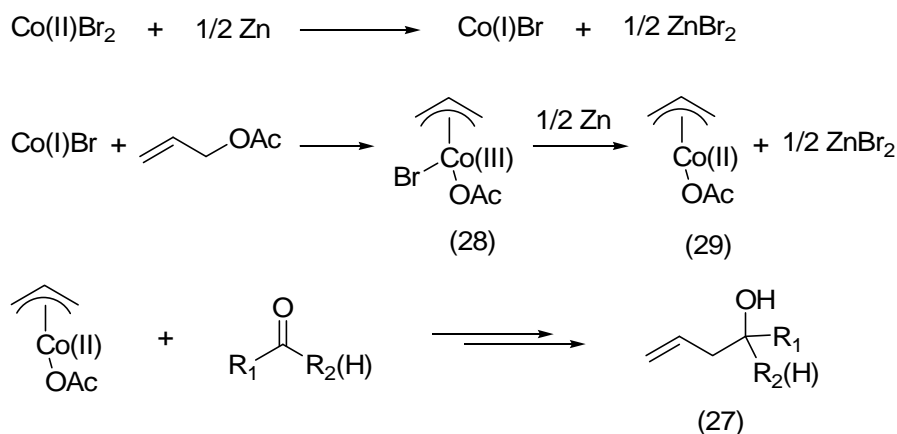
L'allilazione di composti carbonilici è uno dei processi più interessanti per la preparazione di alcoli omoallilici (27). Generalmente in questo tipo di reazioni è richiesto l'uso di complessi di Pd capaci di dare addizione ossidativa a composti allilici come l'allilacetato<sup>16</sup>.

Recentemente è stato proposto da *Gosmini*<sup>17</sup> un protocollo alternativo per la realizzazione della reazione di coupling tra gli allil-acetati e i composti carbonilici (Figura 17.) in cui viene sfruttata la specie Co(I) generata *in situ* per riduzione con Zn metallico di un sale di CoBr<sub>2</sub>.



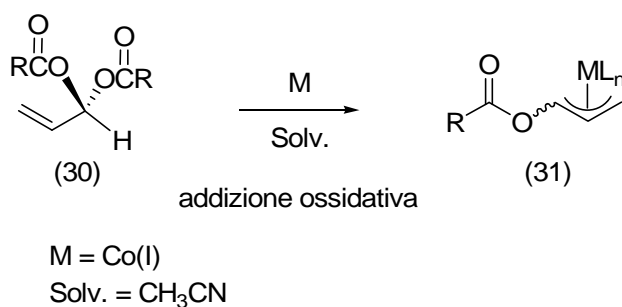
**Figura 17.**

La specie Co(I) si addiziona ossidativamente all'acetato allilico generando una specie allil Cobalto(III) (28) che, in seguito ad ulteriore riduzione da parte dello Zinco(0), genera la specie nucleofila allil Cobalto(II) (29) che reagisce con aldeidi e chetoni (Figura 18.).



**Figura 18.**

Proprio questa reazione ci ha incuriosito e spinto a cercare un analogo dell'acetato allilico che avesse la stessa capacità di subire addizione ossidativa da parte del Co(I), ma che mantenesse una funzionalità acilossi-allilica tale da formare con il Co(I) un complesso allilico eterosostituito (31) di Co(II). Gli acilali allilici (30) hanno mostrato di rispondere a questi requisiti (Figura 19.) come vedremo nei paragrafi successivi.



**Figura 19.**

### 1.3 ADDIZIONE DI ORGANOMETALLI ALLILICI ETEROSOSTITUITI A COMPOSTI CARBONILICI

#### *1.3.1– Composti organometallici allilici eterosostituiti*

Nella vasta famiglia dei composti organometallici allilici un ruolo centrale nella sintesi organica è occupato dai complessi organometallici allilici eterosostituiti. Strutturalmente simili ai sistemi metallo-crotilici; in essi però il sostituito R sul sistema allilico è un eteroatomo la cui presenza ne modifica la reattività e li rende particolarmente interessanti nella prospettiva di sintesi di molecole altamente funzionalizzate<sup>18</sup>.

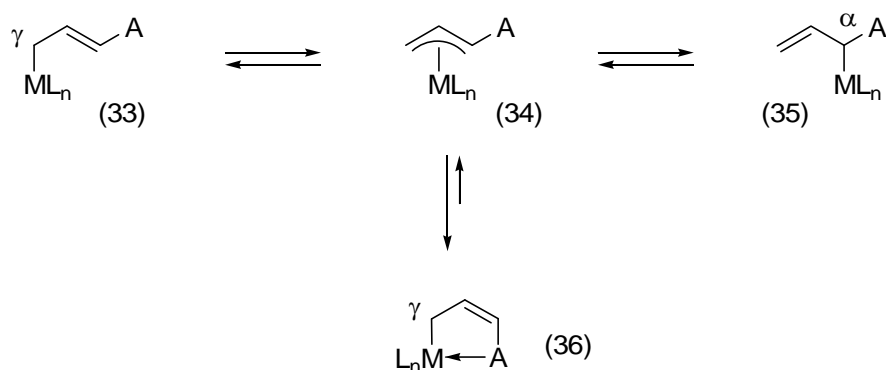
In letteratura il sistema allilico viene schematizzato con le lettere  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  a partire dal carbonio legato all'eteroatomo, che è quindi indicato come  $\alpha$ ; si incontrano però anche lavori in cui tale carbonio è indicato come  $\gamma$ , il che crea evidente confusione. In questo lavoro intenderò come carbonio  $\alpha$  sempre quello legato all'eteroatomo (Figura 20.).



**Figura 20.**

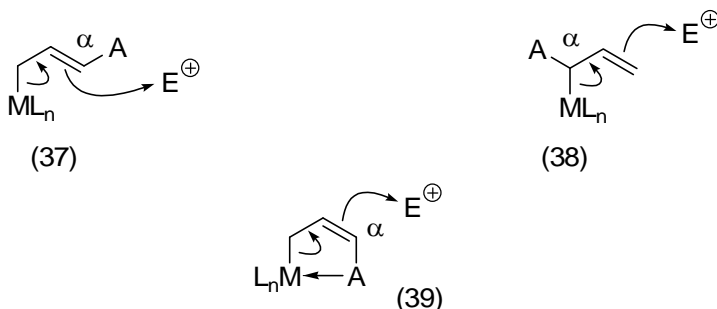
Come gli organometallici allilici semplici<sup>19</sup>, i composti organometallici allilici eterosostituiti vengono genericamente descritti con un equilibrio flussionale (Figura 21.) tra forme monoapto  $\eta^1$  (o  $\sigma$ ) (33) e (35) e triapto  $\eta^3$  (34) generate da uno shift

metallotropico 1,3 sul sistema  $\pi$  allilico. Le forme (33) e (36) sono stereoisomeri *E/Z* che possono (36) essere stabilizzate per coordinazione intramolecolare da parte dell'eteroatomo.



**Figura 21.**

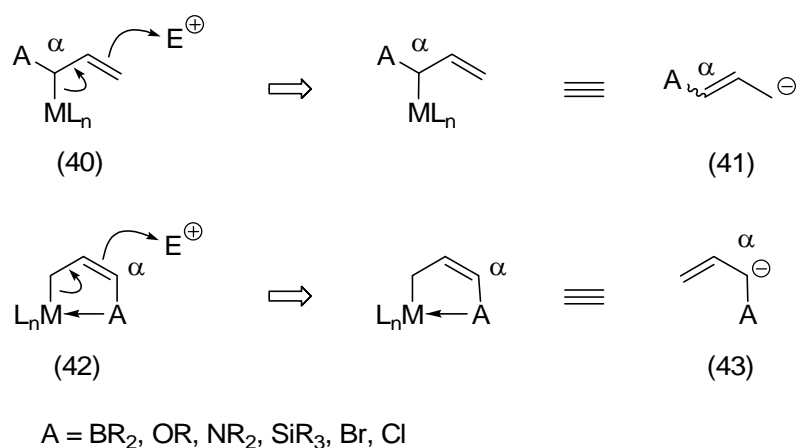
Questi composti reagiscono di solito con un meccanismo di inversione allilica (Figura 22.) nei confronti di diverse categorie di elettrofili.



**Figura 22.**

L'aspetto più importante di questi composti metallo-organici (Figura 22.) è legato alla loro regiochimica. Infatti, in conseguenza dello shift metallotropico, il centro nucleofilo può essere il carbonio  $\alpha$  o quello  $\gamma$  a seconda della posizione del metallo.

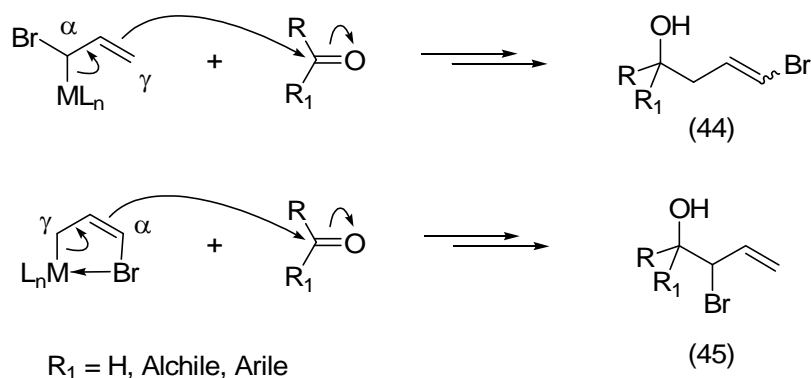
I composti organometallici allilici eterosostituiti vengono considerati come equivalenti sintetici di due distinti sintoni a seconda che essi reagiscano con il metallo in posizione  $\alpha$  o in  $\gamma$  al eterosostituente: nel primo caso come equivalenti sintetici di un carbanione allilico (40) eterosostituito in posizione 3; nel secondo come equivalenti sintetici di un carbanione allilico (41) eterosostituito in posizione 1 (Figura 23.).



**Figura 23.**

Il controllo della regiochimica nell'attacco nucleofilo da parte di queste specie diventa così il primo problema da affrontare per chi studia i composti organometallici allilici.

Le classi di prodotti ottenuti da entrambi i percorsi sintetici (esempi: Figura 24.) hanno caratteristiche diverse ma ugualmente importanti dal punto di vista sintetico<sup>20</sup>.



**Figura 24.**

La regioselettività è estremamente complessa, essa infatti dipende da diversi fattori: i sostituenti sul sistema allilico, il metallo, il solvente e la natura dell'elettrofilo<sup>21</sup>. Attraverso l'osservazione di dati sperimentali ottenuti dallo studio di specie organometalliche alliliche eterosostituite Litio, è stato possibile razionalizzare in parte la regioselettività e il comportamento di questi complessi (Figura 25.):

- La posizione del metallo

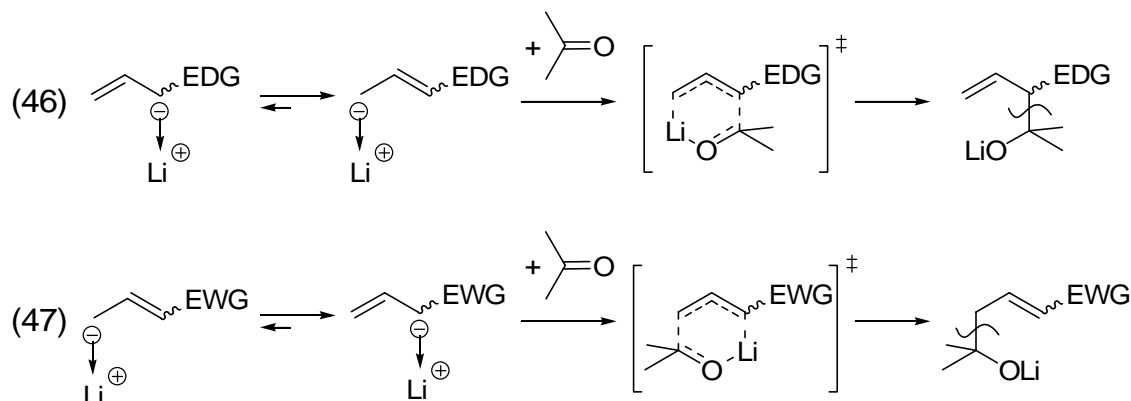
Di fondamentale importanza è la posizione del metallo sul sistema allilico nell'influenzare il tipo di attacco  $\alpha$  o  $\gamma$ .

- Sostituenti elettron donatori (EDG)

I sostituenti elettron donatori favoriscono l'attacco nucleofilo dalla posizione  $\alpha$  in reazioni con composti carbonilici (Figura 25. (46)) e  $\gamma$  in reazioni di alchilazione o sililazione.

- Sostituenti elettron attrattori (EWG)

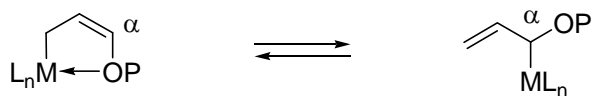
I sostituenti elettron attrattori favoriscono l'attacco nucleofilo dalla posizione  $\gamma$  in reazioni con composti carbonilici (Figura 25.(47)) ed  $\alpha$  in reazioni di alchilazione o sililazione.



**Figura 25.**

### 1.3.2 – Composti organometallici allylici eterosostituiti ossigenati

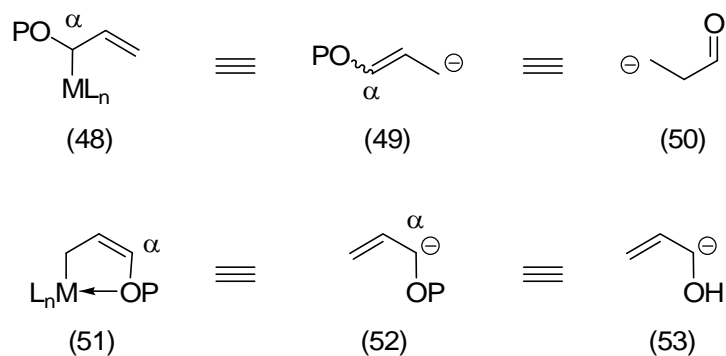
Nella prima parte del mio Dottorato di Ricerca mi sono occupato della sintesi di nuovi composti organometallici allylici eterosostituiti ossigenati (Figura 26.) e del loro uso in reazioni di condensazione omoaldolica e di  $\alpha$ -idrossiallilazione catalizzate dalla specie Co(I) nei confronti di composti carbonilici.



P = Gruppo protettivo

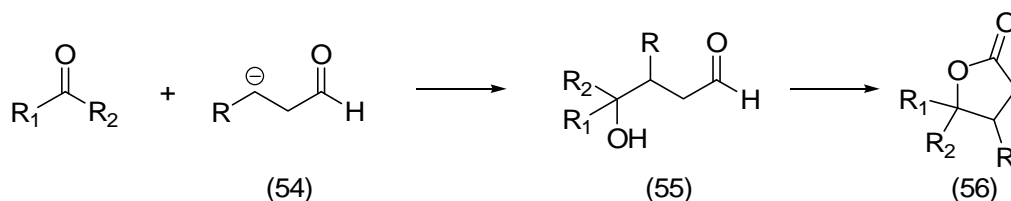
**Figura 26.**

La grande versatilità di questi composti organometallici risiede nella capacità di comportarsi come equivalenti sintetici di due diversi sintoni formalmente regioisomerici: il sintone (48) equivalente sintetico di un omoenolato(50) dell'aldeide propionica<sup>22</sup> e il sintone (51) equivalente sintetico dell' $\alpha$ -idrossiallilazione (53)(Figura 27.).



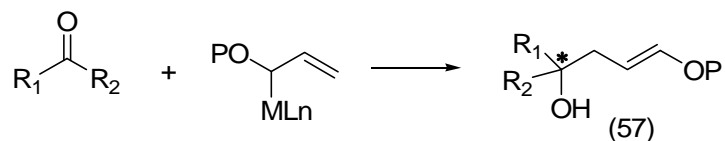
**Figura 27.**

L'addizione formale di un omoenolato ad un composto carbonilico (reazione omoaldolica) può aprire la strada alla sintesi di molecole chirali importanti come  $\gamma$ -lattoni sostituiti (56), molti dei quali sono strutture naturali di interesse biologico come i feromoni<sup>23</sup> (Figura 28.).



**Figura 28**

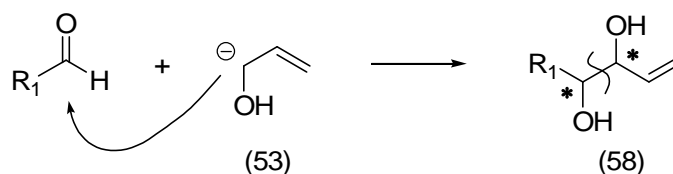
In realtà, l'addizione sintone (48) ad un composto carbonilico non porta alla formazione diretta dei prodotti (55-56), ma passa attraverso la formazione di addotti (57) che sono forme enoliche protette molto versatili delle quali è possibile sfruttare direttamente la reattività o manipolarne il doppio legame (Figura 29.).



**Figura 29.**

Il sintone (51), come abbiamo precedentemente anticipato, può essere considerato formalmente l'equivalente sintetico di un  $\alpha$ -idrossiallil anione (53) (Figura 27.); questa specie più funzionalizzata è in grado di introdurre direttamente su uno stereocentro un gruppo ossidrilico. L'addizione formale di un  $\alpha$ -idrossiallilanione ad un composto carbonilico nota come reazione di  $\alpha$ -idrossiallilazione<sup>24</sup>, porta alla formazione di 1-en-

3,4-dioli (58), importanti motivi strutturali dotati di due stereocentri ossigenati adiacenti. Questi prodotti hanno un enorme interesse sintetico perché "*building blocks*", facilmente derivatizzabili per la sintesi stereoselettiva di molecole poliossigenate come zuccheri o azazuccheri (Figura 30.), ed un interesse biologico in quanto l'unità diolica è molto diffusa in molecole naturali.



**Figura 30.**

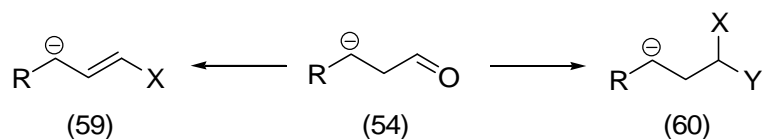
### 1.3.3 –Reazione di condensazione omoaldolica

Come accennato e nel paragrafo precedente, l'addizione formale di un omoenolato ad un composto carbonilico (reazione omoaldolica) può aprire la strada alla sintesi di molecole chirali importanti come i  $\gamma$ -lattoni sostituiti (56) molti dei quali sono strutture naturali di interesse biologico. Il sintone (48) figura 27., può essere considerato un equivalente sintetico dell'anione (50) specie chiave per la sintesi di molecole chirali di grande interesse (figura 28.). Gli equivalenti sintetici del sintone omoenolato permettono di realizzare attacchi elettrofilici in posizione  $\beta$  al gruppo carbonilico, normalmente accessibile solo alle specie nucleofile<sup>25</sup>. In altre parole il 'pattern' di polarità normale è invertito e gli omoenolati possono essere considerati reagenti di 'unpolung' d<sup>3</sup>. La doppia natura elettrofila e nucleofila dell'omoenolato (54) causa una certa instabilità; diventa così difficile scegliere come funzionalizzare la posizione C-3 del reagente nucleofilo. Una funzionalità troppo reattiva infatti favorirebbe un attacco intramolecolare con la conseguente formazione di ciclopropani<sup>26</sup>. In questo caso ad esempio, gruppi generalmente stabili all'attacco di reagenti di Grignard o di Organo-Li potrebbero non resistere alla ciclizzazione.

Nel corso degli anni la comunità scientifica ha lavorato molto nel progettare sintoni di tipo d<sup>3</sup>, sintetizzando numerosi equivalenti sintetici nei quali è stato ridotto il carattere elettrofilico della funzionalità in  $\beta$ , oppure riducendo per quanto possibile la forza del sito nucleofilo.

A questo scopo sono state messe a punto diverse strategie; le più comuni sono due (Figura 31.):

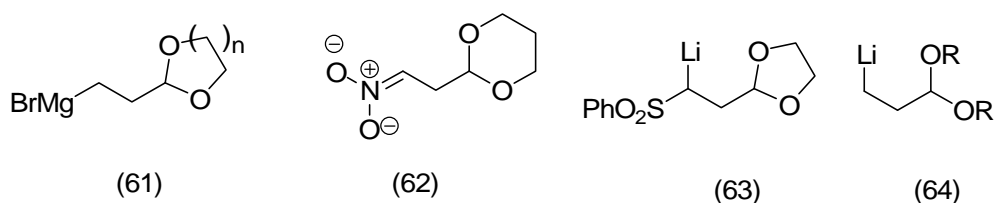
- Mascherare il gruppo carbonilico con una struttura acetale (60)
- Mascherare il gruppo carbonilico come gruppo etero-vinilico, per trasformarlo dopo metallazione in un anione etero-allilico (59).



**Figura 31.**

Come il secondo metodo presenta problemi di controllo regiochimico essendo (59) un anione ambidentato, abbiamo già discusso nei paragrafi precedenti (*1.3.1-Composti organometallici allilici eterosostituiti*).

In Figura 32. sono riportati alcuni esempi nei quali i sintoni d<sup>3</sup> hanno la funzione aldeidica protetta come acetale.



**Figura 32.**

Nella sintesi dei reattivi di Grignard (61) è necessario, per evitare che β-alo-acetali aciclici e β-alo-chetali ciclici chiudano ad anello ciclopropilico, usare delle condizioni di reazioni che tengano conto della poca stabilità dei reagenti in gioco.

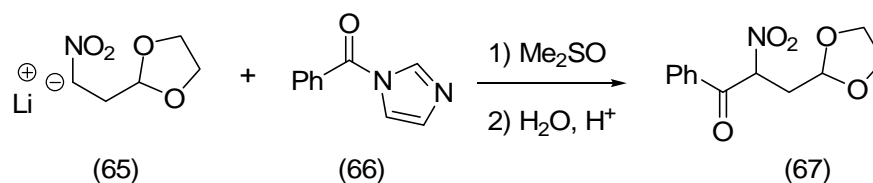
Generalmente, l'uso del 2-(2-bromo-etil)-1,3 diossolano o diossano in THF, in condizioni di reazione molto blande (basse temperature) consente di ottenere dei reattivi stabili e applicabili con successo ad una grande varietà di elettrofil<sup>27</sup>.

L'uso di gruppi nitro o sulfonilici<sup>28</sup> (62-63) in posizione β all'acetale della propionaldeide, permette la formazione di un carbanione attraverso l'uso di una base.

Questo carbanione delocalizzato, non da sottoprodotti ciclopropilici, può reagire con molti elettrofil<sup>28</sup>.

Nel caso del 2-(2-nitroetil)-1,3-diossolano (65), l' acetale può essere convertito a sale di litio semplice etossido di litio e successivamente acilato con acil-imidazolo (66) in soluzione di dimetilsolfossido a dare (67)<sup>29</sup>

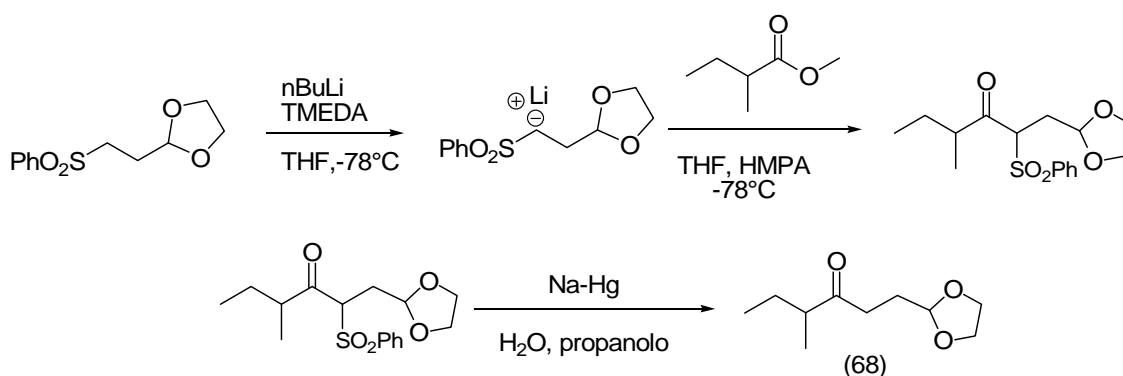




**Figura 33.**

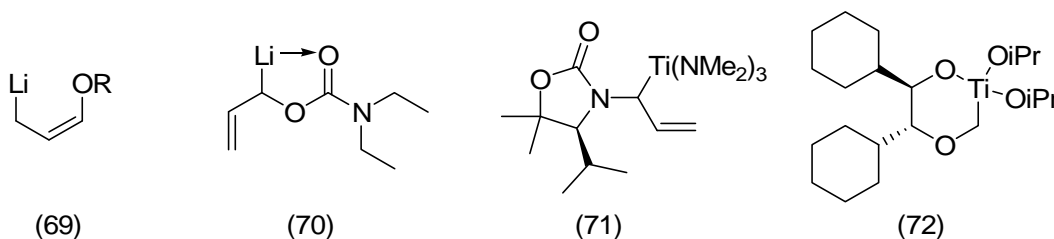
Successivamente il nitro-gruppo può essere facilmente manipolato: ridotto alla ammina corrispondente e poi a chetone per N-Bromurazione con successiva deidrobromurazione.

Il Gruppo Fenilsulfonilico (66) essendo un sostituito meno stabilizzante del nitrogruppo necessita di una base più forte per la formazione del carbanione, come l'n-Butil-Litio. Gli esteri possono acilare questo equivalente dell'anione omoenolato, mentre in uno 'step' successivo il gruppo fenilsulfonilico può essere eliminato per scissione riduttiva con amalgama Na-Hg, dare acetali di  $\gamma$ -cheto-aldeidi<sup>30</sup> (68) (Figura 34.).



**Figura 34.**

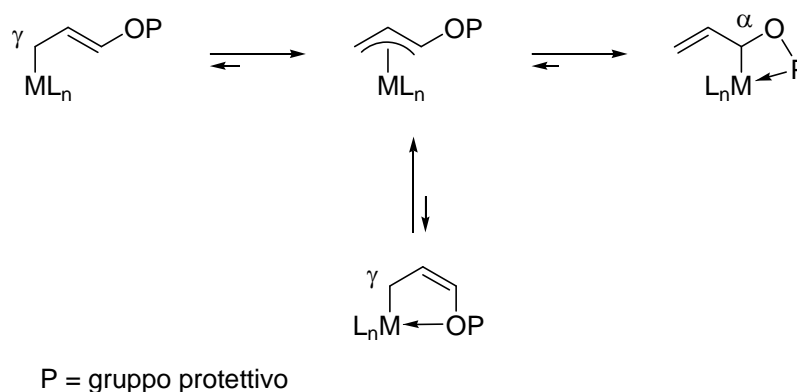
Nel corso degli ultimi decenni sono stati proposti diversi protocolli di reazioni omoaldoliche basati sull'uso di differenti composti organometallici allilici eterosostituiti. Il vantaggio maggiore offerto dall'uso di questi organometalli risiede nella semplicità di generare carbanione, stabilizzati per risonanza, per rimozione di un protone con una base (figura 35.).



**Figura 35.**

La delocalizzazione della carica in questi sistemi fa sì che gli elettrofilici possano reagire in due posizioni causando problemi sul controllo regiochimico della reazione. Nel comprendere il comportamento di queste specie, hanno avuto grande rilevanza gli studi condotti da Evans sugli eteri allilici metallati (69), discussi nei paragrafi precedenti (Paragrafi 1.3.1 e 1.3.2), e le efficaci strategie proposte da Hoppe già agli inizi degli anni '80 con lo studio sugli 1-litio-alli-carbammati (70)<sup>31</sup> poi portate avanti da numerosi autori con diverse varianti.

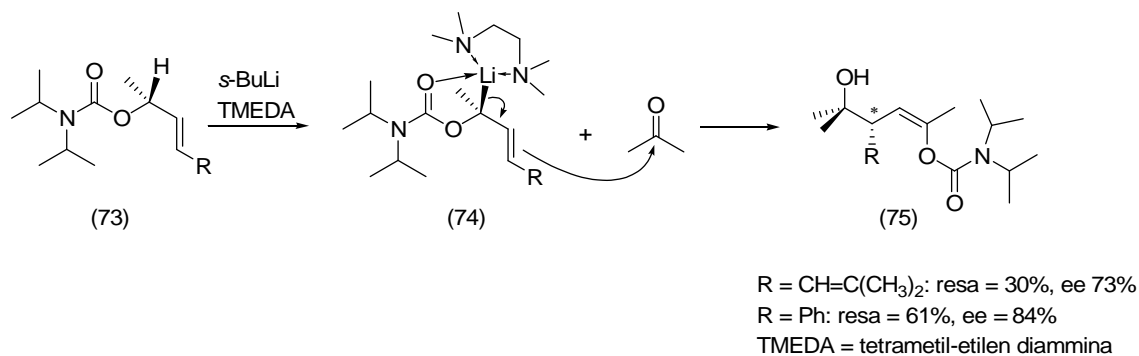
La grande intuizione di questi autori è stata quella di bloccare lo shift metallotropico 1,3 allilico nel complesso organometallico eterosostituito: ciò può essere realizzato attraverso un effetto di chelazione intramolecolare da parte di un opportuno gruppo sull'ossigeno in  $\alpha$  che blocca il metallo, Litio o altro metallo inserito per trasmetallazione, anch'esso in posizione  $\alpha$  (Figura 36.).



**Figura 36.**

Prendiamo ad esempio la reazione in cui viene sfruttato l'equivalente sintetico (70) nell'addizione stereoselettiva a chetoni (Figura 37). Il gruppo carbammico presente come sostituito nel complesso allilico non solo adempie alla funzione di chelante, ma ha anche caratteristiche di base di Lewis e partecipa in maniera attiva al decorso regiochimico dell'addizione nucleofila contribuendo anche all'esito stereochimico.

Il composto organometallico (74) ha origine da un *O*-allil-carbammato (73) per trattamento di quest'ultimo con *n*-BuLi o *s*-BuLi in etere etilico a -78°C.



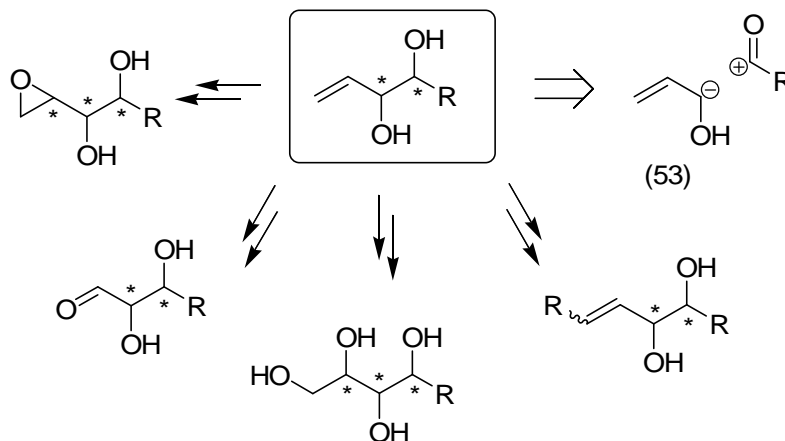
**Figura 37.**

La metallazione in questo sistema è favorita dalla presenza di una diammina come la tetrametil-etilendiammina (TMEDA) in grado di chelare ulteriormente il metallo; la metallazione di allil carbammato chirale (73) avviene con buona ritenzione della configurazione della stereochimica sul carbonio metallato dell' organometallo (74) e il litio *O*-allil carbammato formato si addiziona al chetone con alti eccessi enantiomerici.

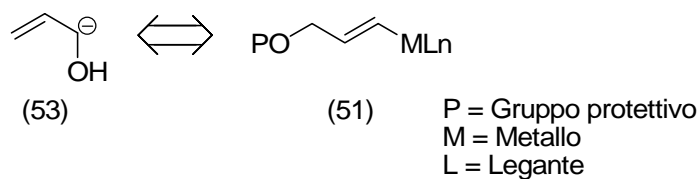
#### 1.3.4 – Reazione $\alpha$ -idrossiallilazione

La realizzazione di processi stereoselettivi per la sintesi di molecole di interesse biologico come zuccheri, molecole bioattive contenenti nella loro struttura catene poliossidrilate, ha attratto e attrae ancora oggi un grande numero di gruppi di ricerca<sup>32</sup>.

La reazione di  $\alpha$ -idrossiallilazione a composti carbonilici o analoghi azometinici, come abbiamo introdotto nei paragrafi precedenti ( 1.3.2; Figura 30.), permette l'accesso a alch-1-en-3,4-dioli, intermedi densamente funzionalizzati (Figura 38.) con centri stereogenici contigui, particolarmente versatili grazie alla presenza di un doppio legame carbonio-carbonio che può essere ulteriormente funzionalizzato sfruttando le tantissime soluzioni descritte negli ultimi dieci anni<sup>33</sup>.



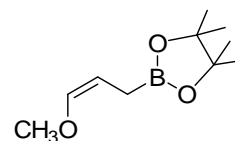
**Figura 38**



**Figura 39**

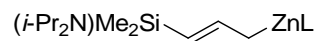
Il Grande interesse in questo campo è testimoniato dalla letteratura che riporta numerosissimi esempi di composti organometallici allilici usati come equivalenti sintetici del  $\alpha$ -idrossiallil anione (51), si incontrano infatti complessi allilici di Boro, Stagno, Alluminio, Indio, Zinco, Titanio, ognuno dei quali presenta una propria chimica. È possibile in prima approssimazione fare una classificazione di questi complessi in base alla loro stereoselettività<sup>34</sup> registrata nelle reazioni di addizione ad aldeidi. Nella figura 39 sono riportati alcuni esempi:

**Complessi achirali diastereoselettivi *sin***



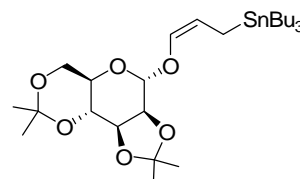
**Roush<sup>35</sup> (76)**

**Complessi achirali diastereoselettivi *anti***



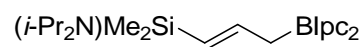
**Tamao<sup>36</sup> (77)**

**Complessi chirali enantiomericamente puri diastereoselettivi *sin***



Roush<sup>37</sup> (78)

Complessi chirali enantiomericamente  
puri diastereoselettivi *anti*



Barrett<sup>38</sup> (79)

Figura 40

Il complesso (77) si forma dalla metallazione con *n*-BuLi in etere etilico a 0°C del corrispondente allilammino silano (80) in presenza di tetrametil-etilendiammina (TMEDA), seguita poi da trasmetallazione che avviene gocciolando la soluzione ottenuta su ZnCl<sub>2</sub> anidro (Figura 41.).

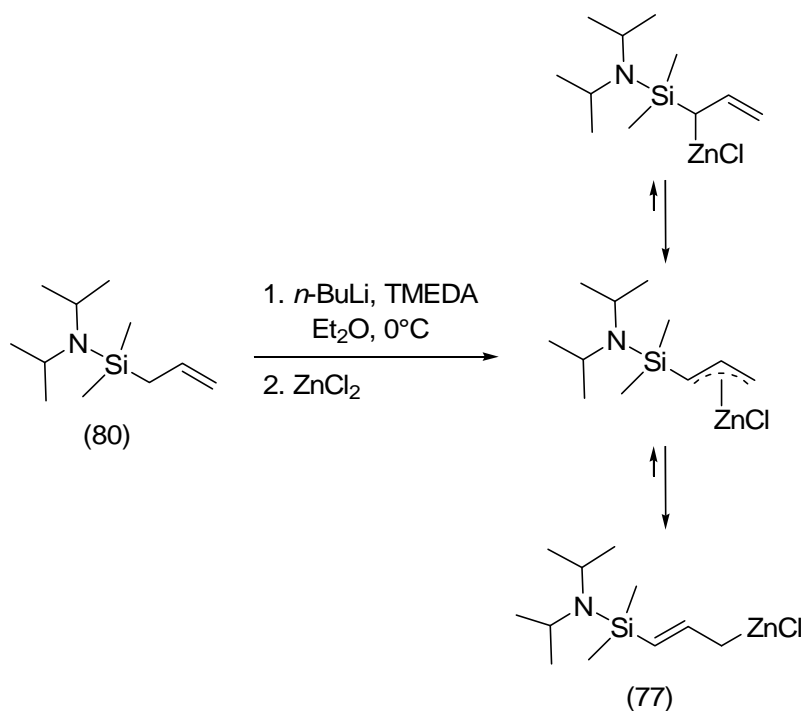
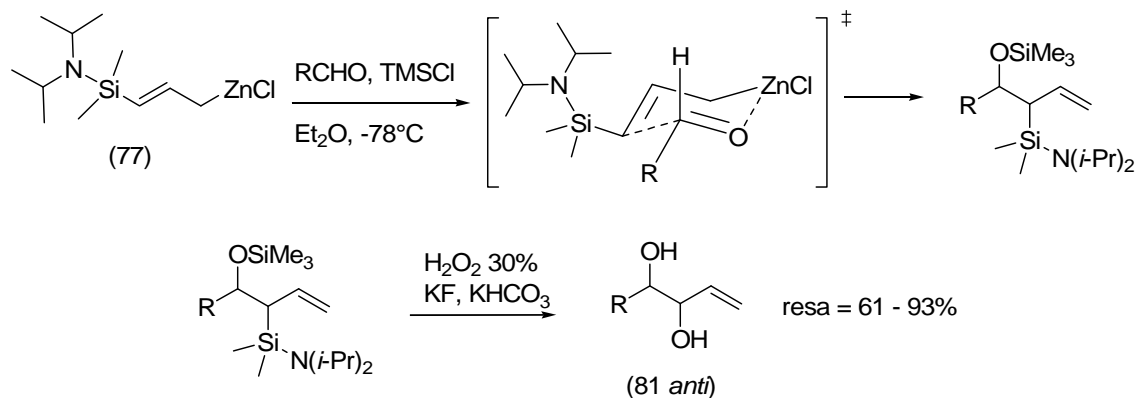


Figura 41.

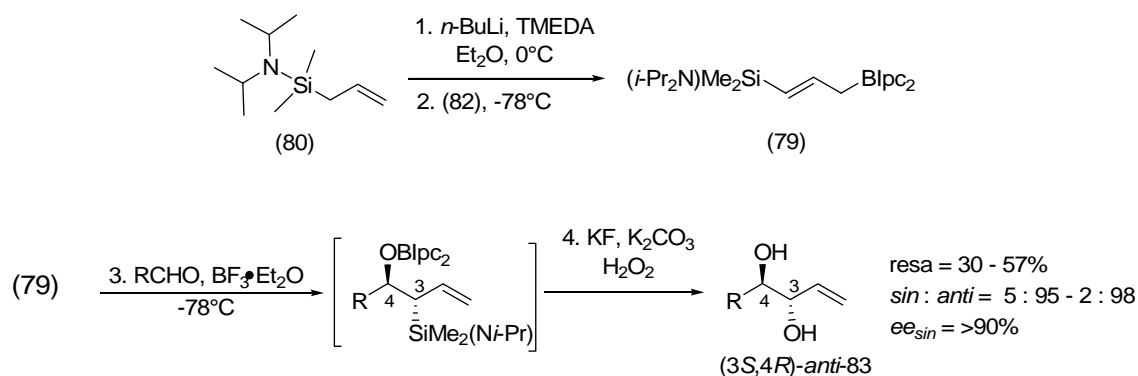
Il complesso (77) così ottenuto è in grado di addizionarsi in maniera diastereospecifica *anti* ad aldeidi. L'elettrofilo è aggiunto in seguito alla soluzione stessa previamente raffreddata a -78°C insieme al trimetil-silil cloruro (TMSCl). La presenza del Silicio è determinante nell'esito dell'addizione nucleofila: il Silicio in  $\alpha$  al sistema allilico, infatti, è incapace di dare origine a chelazione intramolecolare e ciò ha effetti importanti prima sulla struttura del complesso, poi sulla regio e stereochimica della addizione nucleofila. Nell'equilibrio flussionale  $\eta^1\text{-}\eta^3\text{-}\eta^1$  dovuto allo shift

metallotropico 1,3, la specie predominante largamente rimane il complesso  $\eta^1$  (77) con lo Zinco in posizione  $\gamma$  ed il doppio legame in configurazione *E*, perchè più stabile termodinamicamente. Il primo effetto è che (77) agisce unicamente come equivalente sintetico di un  $\alpha$ -idrossiallil anione (regiocontrollo). La configurazione del doppio legame, invece, ha un riscontro nella stereochimica *anti* dei prodotti in quanto l'addizione del complesso (77) ad aldeidi avviene attraverso uno stato di transizione ciclico tipo *Zimmermann-Traxler* (Figura 42.).



**Figura 42**

Il composto (79) è un esempio di equivalente sintetico  $\alpha$ -idrossiallil anione chirale enantiomericamente puro. Infatti nel sistema allilico ha come sostituente chirale diisopinocampfeilborano. Questo reagente viene sintetizzato *in situ* partendo sempre dall'allilammino silano (80): la litiazione con *n*-BuLi in etere etilico con TMEDA a 0°C di (80) porta alla formazione del intermedio (*E*)-Litio-organico al quale viene aggiunto il (-)-*B*-metossidiisopinocampfeilborano (82) a -78°C. Successivamente alla soluzione viene aggiunta l'aldeide in presenza di BF<sub>3</sub> eterato (Figura 43). Il composto allilico di Boro (79) agisce unicamente come equivalente sintetico di  $\alpha$ -idrossiallil anione, perchè non c'è shift metallotropico. Ottenuto nella sola configurazione *E* esso mostra l'attesa diastereoselettività *anti* ed un'elevata enantioselettività a favore dell'isomero *anti*-(3*S*,4*R*)-83 grazie alla presenza del ausiliario chirale.

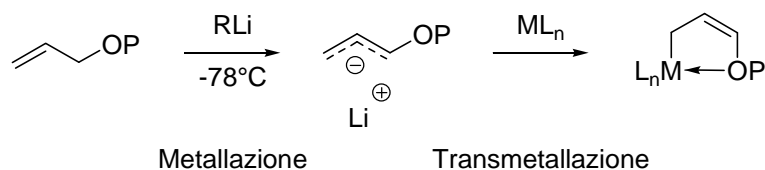


**Figura 43.**

## 1.4 RISULTATI E DISCUSSIONE

### 1.4.1– Sintesi degli Acilali

La sintesi di composti organometallici eterosostituiti ossigenati, che si tratti di equivalenti sintetici di omoenolati o di  $\alpha$ -idrossialil anioni, richiede condizioni drastiche: essi generalmente sono prodotti per metallazione con basi forti di Litio (*n*-Buli, *s*-Buli, LDA) a bassa temperatura ed in solventi eterei anidri (Figura 44.).



**Figura 44**

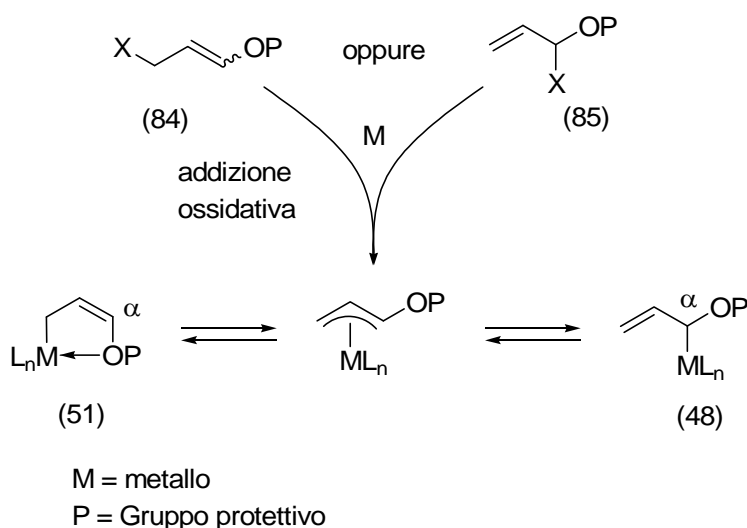
Ciò comporta alcune importanti limitazioni:

- Protoni allilici in  $\alpha$  a funzioni ossigenate non sono molto acidi e quindi la loro estrazione richiede l'uso di basi molto forti, con il pericolo di coinvolgere protoni in altre posizioni della molecola precursore e di innescare processi di decomposizione o di reazione indesiderati. Per limitare processi collaterali è necessario quindi lavorare a temperature molto basse ( $-78^\circ\text{C}$  /  $-50^\circ\text{C}$ ); ciò non di meno questa procedura limita ugualmente la scelta dei substrati a quelli che tollerano condizioni comunque spiccatamente basiche.

- Le condizioni drastiche di metallazione richiedono necessariamente l'uso di solventi eteri perfettamente anidri per evitare di spegnere la base utilizzata.

Dalle limitazioni esposte sopra scaturiscono necessariamente osservazioni almeno di carattere energetico ed economico. Con l'espressione "condizioni drastiche" in sintesi organica ci si riferisce alle condizioni di esercizio a cui sono sottoposte le specie coinvolte in una reazione. Il termine drastico si riferisce alla richiesta energetica del processo: l'uso di basi di Litio, alle quali sono già associati costi di produzione economici ed energetici importanti, impedisce l'utilizzo di solventi diversi da quelli eteri, eccezion fatta per idrocarburi come il toluene, che per giunta devono essere rigorosamente anidri; soprattutto impedisce l'uso di solventi acquosi. Anche lavorare a basse temperature implica un consumo energetico notevole che diventerebbe facilmente inaffrontabile in vista di un possibile scale-up. E' indubbio che l'uso di solventi acquosi, se consentito, significherebbe adottare condizioni più economiche e "sostenibili", soprattutto se il processo viene effettuato a temperature vicine a quella ambiente.

Il concetto su cui questo lavoro si è basato è quello di studiare la possibilità di generare composti organometallici (51) e (48) sfruttando la semplice addizione ossidativa diretta di un metallo in basso stato di ossidazione in un legame carbonio-eteroatomo (Alogeno o Ossigeno) di un opportuno precursore allilico (84) o (85) (Figura 45.).



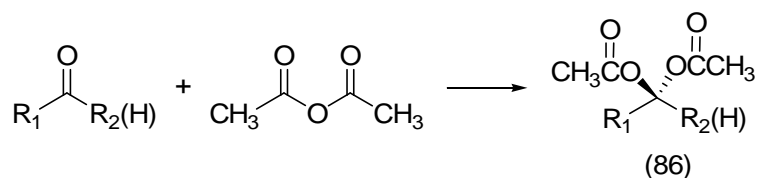
**Figura 45**

Per prima cosa abbiamo individuato e sintetizzato dei nuovi precursori allilici; la scelta è ricaduta sugli acilali allilici (30). L'idea è nata osservando la chimica



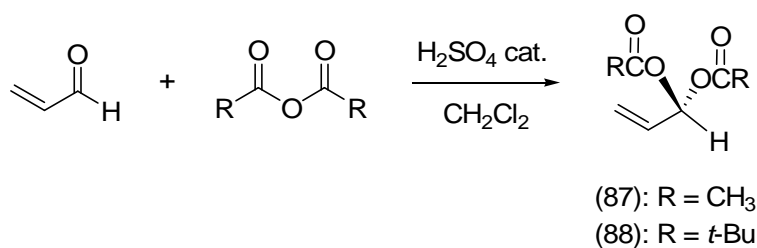
organometallica di composti allilici come l'acetato allilico che subisce addizione ossidativa da parte di metalli come il Pd<sup>[39]</sup>. Più recentemente, come abbiamo visto nei paragrafi precedenti, anche Gosmini (Paragrafo 1.2.4 Figura 19.) ha riportato la sintesi di alcoli omoallilici in una reazione catalizzata da Co(I). La specie Co(I) è generata *in situ* per riduzione del Co(II)Br<sub>2</sub> con Zinco(0) si addiziona ossidativamente all'acetato allilico generando una specie allil Cobalto(III).

In letteratura sono presenti numerose pubblicazioni riguardanti la sintesi di Acilali<sup>[40]</sup> (86): si tratta formalmente di diesteri geminali in cui, salvo pochi esempi, le funzioni esteree sono gruppi acetossi. Essi sono sintetizzati per bis-acilazione di aldeidi o chetoni con anidride acetica e sono proposti, invariabilmente in tutti i casi, come una protezione dei gruppi carbonilici alternativa alla formazione degli acetali (Schema 46.).



**Figura 46.**

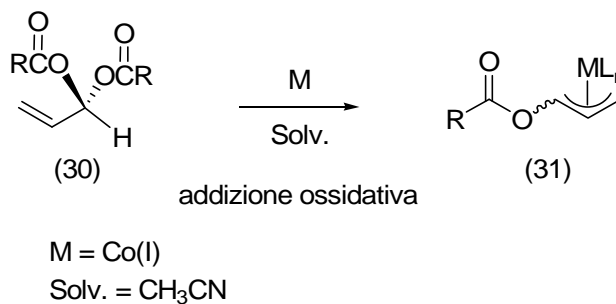
Questo lavoro, quindi, propone per la prima volta questa classe di composti organici come soggetti non passivi ma attivi: come precursori di composti organometallici. Nel nostro caso la bis-acilazione dell'acroleina ci ha consentito di introdurre la funzionalità allilica da noi richiesta. Il primo acilale allilico che abbiamo preso in considerazione è il 3,3-diacetossi propene (87) per il quale abbiamo messo a punto una sintesi semplice ed efficace che prevede l'addizione di anidride acetica all'acroleina in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in presenza di una quantità catalitica di H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrato ed a temperatura ambiente. Il prodotto si ottiene puro dopo distillazione e con resa elevata. Lo stesso protocollo di sintesi di (87) è stato usato con ottima resa per la sintesi di (88) (Figura 47.).



**Figura 47.**

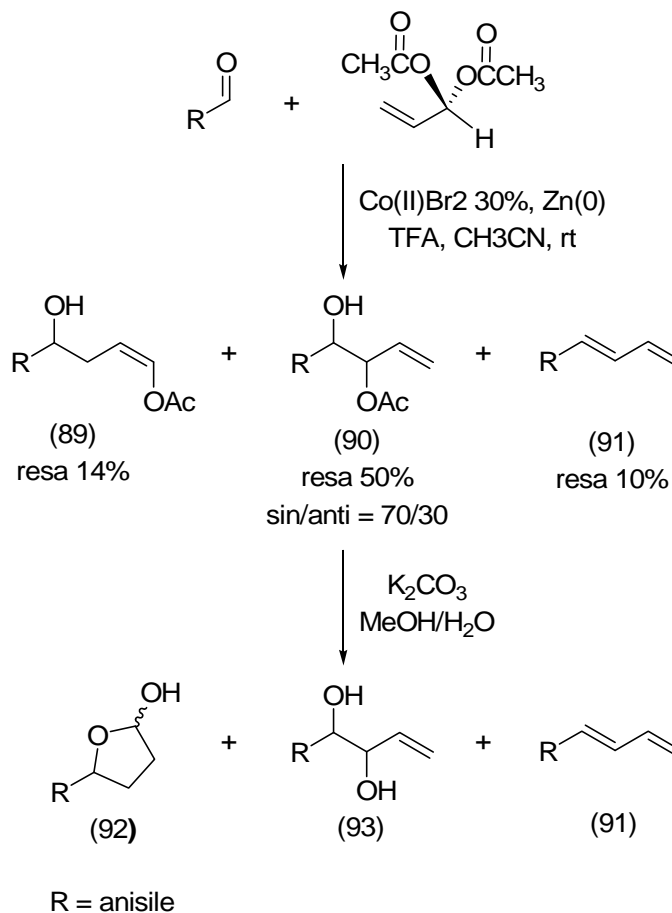
### 1.4.2 – Addizione di Acilali ad aldeidi catalizzata da Co(I): risultati e discussione

Gli Acilali (87) e (88) subiscono velocemente l'addizione ossidativa da parte del Cobalto(I) dando origine ad un complesso allilico organo-Cobalto molto reattivo (Figura 48.)



**Figura 48.**

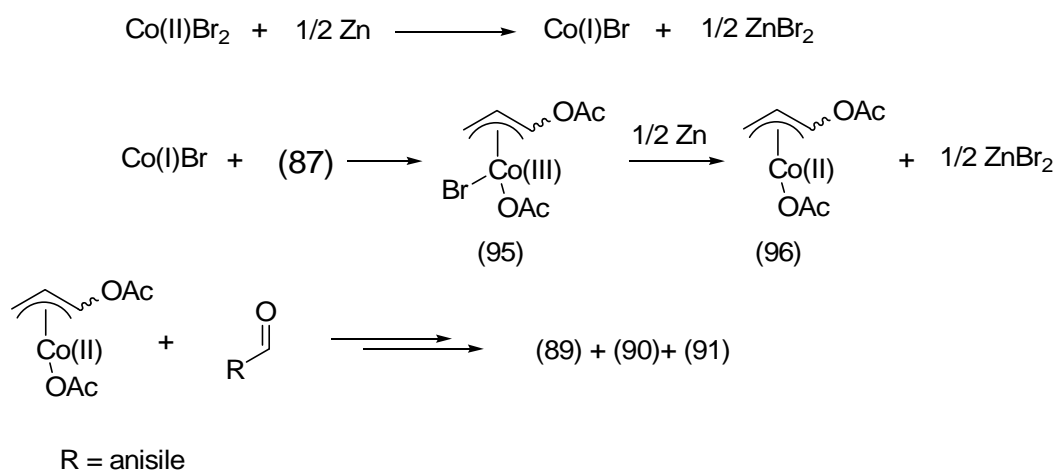
Il primo Acilale che abbiamo studiato è il 3,3-Diacetossi propene (87) con il quale abbiamo effettuato prove di reazione con l'anisaldeide secondo il protocollo di sintesi riportato da *Gosmini*(paragrafo 1,2,4 Figura 17)



**Figura 49**

Utilizzando CoBr<sub>2</sub> anidro (30%) come fonte di Cobalto(I), Zinco(0) come riducente stechiometrico (ridotto drasticamente rispetto al protocollo di letteratura a soli 1.6 equivalenti), in CH<sub>3</sub>CN, in presenza di una quantità di acido trifluoroacetico (TFA) per attivare lo Zinco, la reazione ha mostrato sin dall'inizio di funzionare egregiamente ma ha riproposto in maniera importante il problema della regioselettività. Quello che abbiamo ottenuto inizialmente è stata una miscela di tre prodotti: il prodotto di addizione omoaldolica (89), il prodotto di α-idrossiallilazione (90) ed un prodotto di eliminazione (91) derivato probabilmente da (90). I prodotti in seguito sono stati isolati dopo idrolisi basica con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> della miscela di reazione, questo sistema ha permesso di separare agevolmente tramite flash cromatografia i prodotti deacilati: il lattolo (92) derivato da (89) e l'ene-diolo (93) derivato da (90), mentre la saponificazione non ha avuto alcun effetto su (90).

Adottando il meccanismo proposto da Gosmini, il processo può essere visualizzato come riportato nella Figura 53.



**Figura 53**

L'addizione ossidativa del Cobalto(I) a (95) produce un complesso allilico eterosostituito η<sup>3</sup> di Cobalto(III) che viene successivamente ridotto a complesso η<sup>3</sup> di Cobalto(II) (96), il quale reagisce sia in α sia in γ dando la miscela di prodotti riportata nella Figura 53.

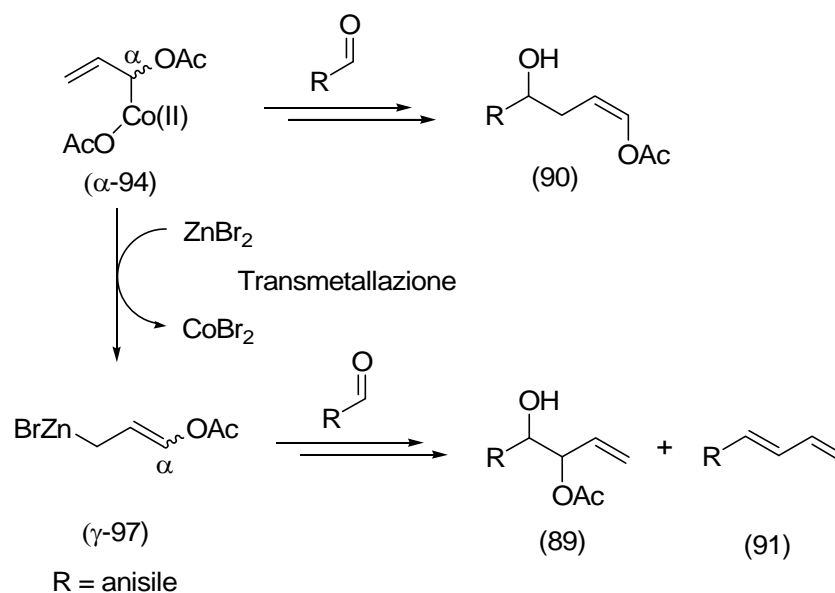
Tuttavia, alla luce di questi risultati quando l'allilacetato viene sostituito con 3,3-Diacetossi propene (87) l'ipotesi più reale del meccanismo di reazione sembra essere diverso da quello ipotizzato dalla Gosmini.

La nostra ipotesi è quella di una probabile formazione del ciclo catalitico di una struttura η<sup>1</sup> di Cobalto(II) (α-94) che poi subisce la trasmetallazione ad opera dello

ZnBr<sub>2</sub> prodotto nella prima riduzione con formazione di un calcolato di zinco( $\gamma$ -97) che porta al prodotto di  $\alpha$ -idrossiallilazione.

L'ipotesi su un possibile step di trasmetallazione può essere considerata vera se si considerano i rapporti diastereomerici *sin/anti* ottenuti. Questi dati regiochimici ricalcano quelli ottenuti con l'aggiunta del 3-bromo-propenil acetato in NH<sub>4</sub>Cl<sub>sat</sub> mediata da Zinco<sup>41</sup> ad aldeidi aromatiche, in cui viene osservata diastereoselettività (*sin*). Il meccanismo di trasmetallazione ZnBr<sub>2</sub>-Co(II)L<sub>2</sub> quindi potrebbe rendere conto dell'andamento della diastereoselettività, del tutto analoga a quella riportata per i complessi allilici di Zinco ed Indio.

Riassumendo, il complesso organo-Cobalto ( $\alpha$ -94) può reagire direttamente con l'aldeide generando il prodotto di condensazione omoaldolica (90), oppure può essere trasmetallato dallo ZnBr<sub>2</sub>: il conseguente complesso organo-Zinco  $\gamma$ -97 reagisce poi con l'aldeide a dare il prodotto di  $\alpha$ -idrossiallilazione (89) (Figura 54.).

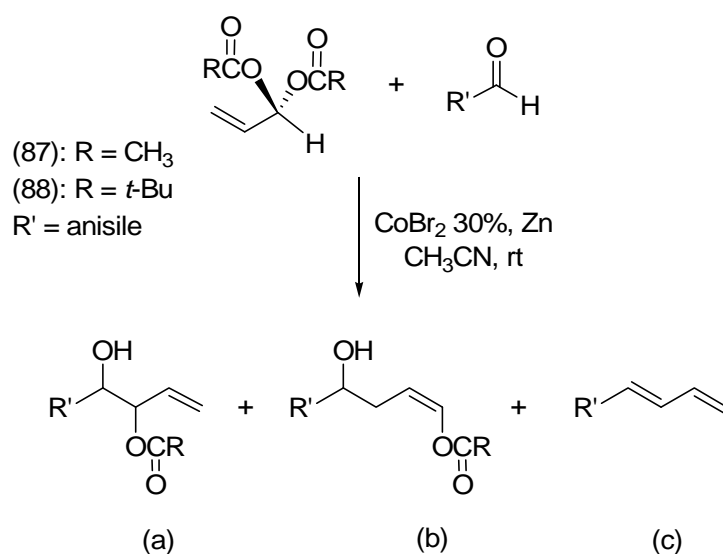


**Figura 54.**

L'ambivalenza regiochimica mostrata dal complesso organometallico allilico eterosostituito di Cobalto(II) (95) (Figura 53.) nel comportarsi sia come equivalente sintetico dell' $\alpha$ -idrossiallil anione, sia dello ione omoenolato, ci ha incuriosito circa la possibilità di poter guidare la regiochimica nelle due direzioni agendo su opportuni parametri della reazione.

Il punto di partenza è stata l'osservazione che il 3,3-Diacetossi propene (87) è in grado di chelare il Cobalto(II): infatti mescolando direttamente senza solvente il CoBr<sub>2</sub>

anidro, di colore verde brillante, con (87), incolore, la miscela risultante diventa rapidamente azzurra, segno di una inequivocabile interazione tra le due specie. Abbiamo quindi pensato che variando la funzionalità esterea dell'aciale in qualche modo avremmo influenzato le sue capacità coordinanti sul metallo. Abbiamo fatto reagire ciascuno dei due acilali (87) e (88) utilizzando le condizioni di reazione iniziali più semplici: con l'anisaldeide presa come riferimento,  $\text{CoBr}_2$  30% ,  $\text{Zn}(0)$  1.6 equivalenti in assenza di additivi, in condizioni di *Barbier* (Figura 55.). I risultati ottenuti ci hanno dato una misura della reattività di ciascuno di essi (Tabella 1).



**Figura 54.**

N°	Acilali	T°C	Resa(%) (a)	Syn/anti (a)	Resa(%) (b)	Resa(%) (c)	Recupero aldeide
1*	87	25	50	70/30	14	10	tracce
2	88	25	tracce	-	80	tracce	9

\*determinata tramite  $^1\text{H}$ NMR

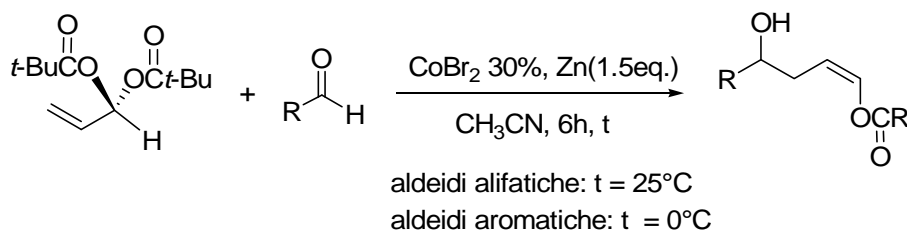
**Tabella 1.**

Le reazioni sono state seguite e spente tutte dopo 5 ore. Il risultato migliore lo ha fornito l'Acilale (88) che dà origine al solo prodotto di condensazione omoaldolica (b) con elevata resa e consentendo anche il recupero di un'aliquota di aldeide non reagita.

E' da rilevare anche che la reazione è oltre che regiospecifica anche stereospecifica; la configurazione del doppio legame dell'enoestere, infatti, è solo Z.

Non abbiamo una spiegazione definitiva dei risultati di Tabella 1, ma possiamo ipotizzare una diversa chelazione esercitata dall'ossigeno carbonilico estereo nel complesso organometallico sul Cobalto. Come già anticipato, miscelando direttamente  $\text{CoBr}_2$  anidro con il 3,3-Diacetossi propene (87) si ha una forte variazione di colore; miscelando, invece,  $\text{CoBr}_2$  anidro con il composto (88) non si ha nessuna variazione di colore. Ciò può essere interpretato come una minore interazione del metallo con il composto organico nel caso di (88). D'altra parte, se paragoniamo (87) e (88), la maggiore basicità del ossigeno carbonilico dell'acetato dovrebbe determinare una coordinazione del Cobalto abbastanza forte da rendere meno favorito lo shift metallotropico, ma ciò dovrebbe condurre solo a prodotti di condensazione omoaldolica o a nessun prodotto se il complesso fosse molto stabile, a meno che non si ipotizzi come più stabile una specie coordinata  $\eta^1$  ciclica a 7 termini. uesto però non avviene come visto nel Paragrafo precedente. Il composto (88), invece, non subendo coordinazione dal pivalato potrebbe mantenere una struttura  $\eta^3$  (ipotesi originale di *Gosmini*) e reagire come omoenolato dal lato allilico meno sostituito.

Visto i buoni risultati di (88) il protocollo di reazione è stato ottimizzato grazie probabilmente alla maggiore reattività di questa specie nei confronti dell'addizione ossidativa del Cobalto(I); il processo di ottimizzazione è risultato molto semplice ed ha consentito di diminuire notevolmente le quantità dei reagenti usati in eccesso (Figura 56). La reazione è stata quindi applicata a diverse aldeidi (Tabella 2).



**Figura 56**

<b>Aldeide</b>	<b>T(°C)</b>	<b>Resa(%) / prodotto</b>
Benzaldeide	25	87/(98)
4-Clorobenzaldeide	25	70/(99)
1-Naftilaldeide	25	66/(100)
4-Metilbenzaldeide	25	67/(101)
2-Furancarbossialdeide	25	68/(102)
9-Antracencilaldeide	25	40/(103)
4-Metossibenzaldeide	25	80/(104)
Cinnamaldeide	25	16/(105)
Cicloesancabossialdeide	0	73/(106)
3-fenilpropanale	0	70/(107)
2-Metilpropanale	0	82/(108)
Isobutirraldeide	0	82/(109)
Ottanale	0	62/(110)
Dodecanale	0	67/(111)

**Tabella 2**

Nel corso dell'ottimizzazione non è stato possibile diminuire la quantità di  $\text{CoBr}_2$  sotto il 30%: infatti, con un loading più bassi di catalizzatore si sono registrati risultati peggiori ( $\text{CoBr}_2$  10%, resa 47%, anisaldeide). Ciononostante la reazione rimane interessante innanzi tutto per la semplicità operativa (one-pot, *Barbier*, nessun additivo), è stato però necessario nel caso delle aldeidi alifatiche lavorare  $0^\circ\text{C}$  per mantenere la

regiospecificità: a temperatura ambiente infatti con queste aldeidi ricompare, anche se come prodotto minoritario, il regioisomero ene-diolo(a).

Questa osservazione suggerisce una reattività simile a quella vista nel caso del Diacetossi propene (87). In queste condizioni, dopo la formazione del complesso di allil-pivalato di Cobalto(II) la reazione di trasmetallazione dello Zn diventa competitiva con il diretto attacco all'aldeide.

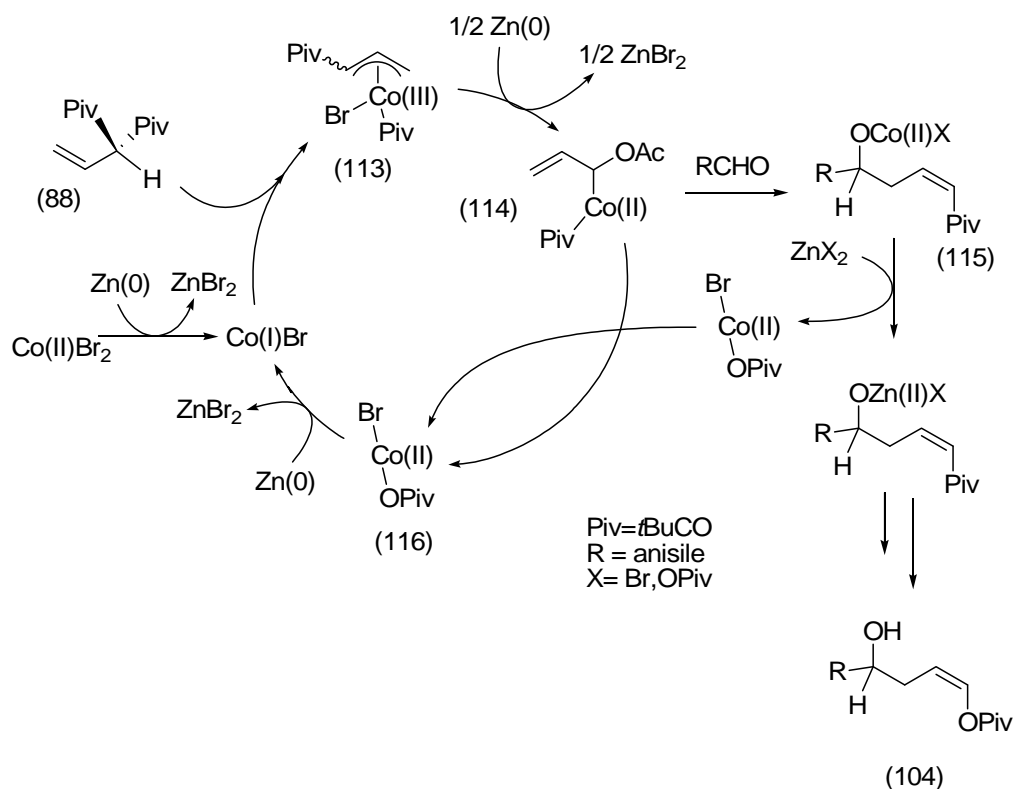
Per razionalizzare questo comportamento si può pensare alla diversa basicità dell'Ossigeno carbonilico fra le due tipologie di aldeidi: la coordinazione di gruppi carbonilici da parte di Acidi di Lewis aumenta la reattività elettrofila del carbonio carbonilico, che in questo caso sembra essere un punto cruciale della reazione.

Precedenti studi spettroscopici hanno infatti dimostrato che le aldeidi alifatiche hanno una minore capacità coordinante rispetto agli acidi di Lewis, delle aldeidi aromatiche<sup>42</sup>.

Un possibile ciclo catalitico per il processo è quello riportato in Figura 57: Il cobalto bromuro viene inizialmente ridotto dallo Zn metallico a dare la transiente di Co(I), che probabilmente stabilizzata dalla sfera di coordinazione dell'acetonitrile riesce a sopravvivere il tempo necessario per dare addizione ossidativa sull'allilidene dipivalato con la formazione di un complesso allilico  $\eta^3$  di Co(III) (113). Il risultante intermedio (113), può subire ulteriore riduzione da parte dello Zinco a dare il complesso allilico  $\eta^3$  di Co(II) (114). A questo punto il complesso (114) reagisce con l'aldeide, che si posiziona dal lato meno ingombrato del gruppo allilico, formando l'alcolossido di Co(II) (115).

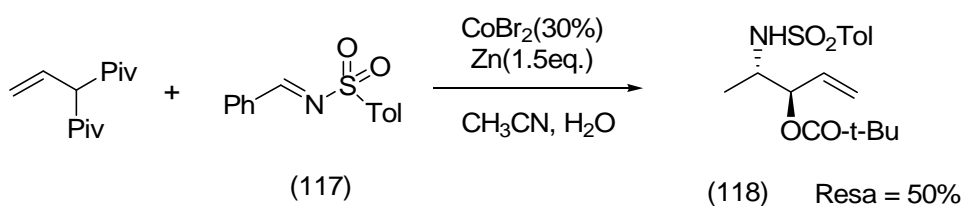
L'ultimo step è la enerazione del Co(II) (116), che avviene per trasmetallazione di (115) con  $ZnBr_2$ , completando così il ciclo catalitico. Alla fine si ottengono degli (Z)-1-alchen-1,4 dioli 1 pivalati





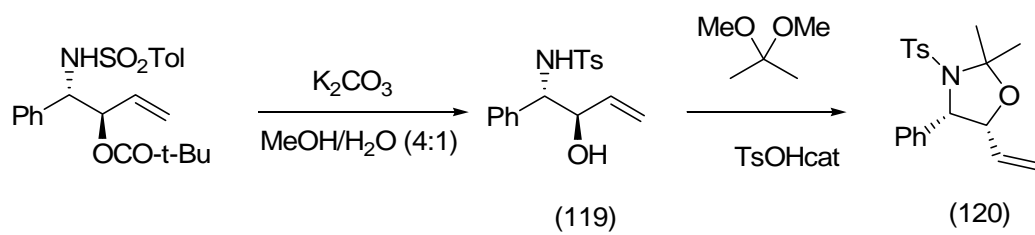
**Figura 57**

Abbiamo poi testato la versatilità di questa reazione, facendo reagire (88) con immine in particolare con benzilammine attivate nella posizione para da un gruppo solforico. La reazione (figura 58) procede con conversioni del 50% con totale inversione della regiochimica ottenendo esclusivamente il corrispondente amminolo in forma diastericamente pura *anti*.



**Figura 59**

Per poter assegnare senza ambiguità la stereochimica *anti* tra i due nuovi stereocentri formati, il prodotto ottenuto (118) è stato convertito nell'ossazolidina ciclica (120).



La schermatura (0.8-1.0 ppm) del protone vinilico interno, causato dalla prossimità spaziale dell'anello fenolico, prova la sostituzione cis nell'ossazolidina, così confermando la stereochimica anti dell'amminolo.

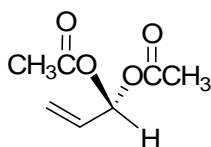
## 1.5 PARTE SPERIMENTALE

Gli spettri di risonanza magnetica nucleare  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz o 200 MHz) e  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz o 50 MHz) sono stati registrati su strumenti Varian (Gemini 300 ed Inova 200) utilizzando  $\text{CDCl}_3$  come solvente. I chemical shift sono riportati in ppm ( $\delta$ ) e sono riferiti al tetrametilsilano. Le analisi gas-cromatografiche combinate alla spettrometria di massa (GC-MS) sono state eseguite con uno strumento GC-HP5890 accoppiato ad un analizzatore a quadrupolo HP5970, con colonna capillare avente come fase stazionaria metilsilicone cross-linked ( $l=12$  m,  $d=0.2$  mm,  $\Phi=0.33$   $\mu\text{m}$ ) ed usando elio come gas di trasporto (flusso=30 ml/min.). Le analisi GC-MS sono state condotte con una isoterma iniziale di 50 °C per 2 minuti, in gradiente di temperatura (10 °C/min) da 50 °C fino a 250 °C e con isoterma finale di 20 min. Le purificazioni per flash-cromatografia sono state realizzate con Merck Kieselgel (diametro particellare 230-400 mesh). Le cromatografie su strato sottile (TLC) sono state eseguite su piastre Merck Kieselgel 60 F<sub>245</sub>. Le reazioni sono state condotte in atmosfera inerte di argon. I reagenti ed i solventi anidri utilizzati sono stati acquistati da Fluka ed Sigma-Aldrich ed usati senza ulteriori purificazioni.

### **Sintesi degli Acilali (87) e (88) procedura tipica:**

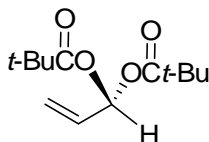
Un pallone a due colli da 50 mL con imbuto gocciolatore viene anidrificato per riscaldamento a 300-400 °C in atmosfera inerte; si lascia raffreddare sotto flusso d'Argon e quindi si introducono 10 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro, 30 mmoli di anidride acetica (o pivalica) e 2 gocce di  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrato. Sotto agitazione si gocciola molto lentamente ( $\sim 70'$ ) una soluzione di acroleina (2.0 mL, 30 mmol) in 2 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro facendo in modo che la soluzione di reazione rimanga a temperatura ambiente. Si lascia in agitazione per 1h quindi si gocciola nuovamente una soluzione di acroleina (1 mL, 15 mmol) in 1 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro con lo stesso criterio usato in precedenza ( $\sim 40'$ ). La reazione viene lasciata in agitazione a temperatura ambiente per 1h. La reazione viene spenta filtrando lentamente la soluzione di reazione di colore giallo scuro su tappo di  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 cm h,  $\text{Ø} \sim 4$  cm); si lava il  $\text{K}_2\text{CO}_3$  facendo percolare prima  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\sim 60$  mL) poi acetato di etile ( $\sim 50$  mL). Il solvente in eccesso viene eliminato a pressione ridotta ed il prodotto puro viene ottenuto per successiva distillazione del grezzo.

### 3,3-Diacetossi-propene (87)



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.07 (s, 6H), 5.37 (dt,  $J = 1.0/12.0$  Hz, 1H), 5.53 (dt,  $J = 3.0/15.0$  Hz, 1H), 5.86 (ddd,  $J = 5.7/10.5/17.4$  Hz, 1H), 7.10 (ddd,  $J = 1.2/2.1/5.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.7, 22.0, 89.0, 120.4, 131.1, 168.5; GC-MS [70 eV,  $m/z$  (%): 55 (100), 99 (87), 115 (33); Resa: 70%, bp: 31°C,  $7.4 \cdot 10^{-1}$  mm Hg, olio incolore,  $\rho$ : 1.22 g/mL.

### 2-Propene-1,1-diolo, dipivalato (88)



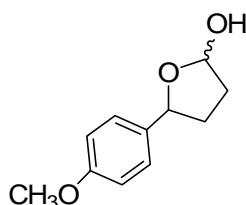
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (s, 9H), 5.37 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 5.55 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 5.91 (ddd,  $J = 6.0/10.0/16.0$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 26.4, 26.7, 38.7, 40.1, 88.8, 119.8, 131.5, 173.9, 176.1; GC-MS [70 eV,  $m/z$  (%): 57 (100), 85 (49), 141 (4); Resa: 75%, bp: 78-80°C, 6 mm Hg, olio incolore,  $\rho$ : 1.0 g/mL.

#### Procedura utilizzata per la caratterizzazione dei prodotti (91),(92) e (93)

In un pallone a due colli da 10 mL precedentemente anidrificato per riscaldamento a 300-400 °C in atmosfera inerte di Argon si pone  $\text{CoBr}_2$  (66 mg, 0.3 mmol) e si anidrififica riscaldando nuovamente a 300-400 °C sempre in atmosfera inerte di Argon per circa 5'. Si lascia raffreddare e si aggiungono il  $\text{CH}_3\text{CN}$  anidro (1.5 ml) ed il 3,3-Diacetossi-propene (87) (339  $\mu\text{L}$ , 1.4 mmol). Dopo 15' in agitazione si aggiunge la parametossi benzaldeide (1 mmol) e si lascia ancora 10' in agitazione, quindi si termostata a temperatura ambiente con bagno d'acqua e si aggiunge lo Zinco (92 mg, 1.4 mmol). La reazione viene lasciata in agitazione per 5h quindi viene spenta con 2 mL di HCl 1N, evaporata a pressione ridotta per eliminare il solvente in eccesso il grezzo viene estratto con acetato di etile (3 x 10 mL); le fasi organiche raccolte sono lavate con soluzione satura di  $\text{NaHCO}_3$ . Il solvente organico viene eliminato per evaporazione a pressione ridotta ed il residuo viene trattato con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (690 mg, 5 mmol) in 10 mL di una miscela  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O} = 9/1$ . La reazione viene monitorata tramite TLC ed alla

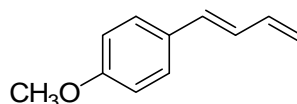
scomparsa delle macchie di partenza (~2 ore) viene diluita con H<sub>2</sub>O (10 mL); quindi viene evaporato a bassa pressione il metanolo ed il grezzo viene estratto con acetato di etile (3 x 10 mL). Le fasi organiche vengono raccolte ed anidificate su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> quindi svaporate. Il (91), (92) e (93), vengono separati per a flash-cromatografia su gel di silice utilizzando come eluente una miscela di cicloesano/acetato di etile

***α-β*-Tetraidro-5-(4-metossifenil)-furan-2-olo (92)**



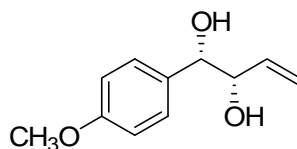
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.73-1.85 (m, 1H α-β), 1.91-2.13 (m, 1H α-β), 2.14-2.29 (m, 1H α-β), 2.36-2.50 (m, 1H α-β) 2.93 (br s, 1H α), 3.24 (br s, 1H β), 3.81 (s, 3H α-β), 4.97 (dd, *J* = 6.1/8.3 Hz, 1H α), 5.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H β), 5.61 (s, 1H α), 5.75 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H β), 6.89 (dd, *J* = 2.2/8.8 Hz, 2H α-β), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H α-β), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H α-β); <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 32.6, 32.7, 32.7, 34.4, 55.7, 79.3, 79.3, 82.5, 98.3, 98.6, 113.6, 126.9, 127.7, 134.2, 134.68, 158.8.

**(*E*)-1-Buta-1,3-dienil-4-metossibenzene (93)**



<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.83 (s, 3H), 5.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.51 (dt, *J* = 10.1/17.0 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 10.6/15.1 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21, 55.4, 114.2, 116.6, 127.78, 127.8, 130.1, 132.6, 137.6, 159.5; GC-MS [70 eV, m/z (%): 160 (31) 129 (33), 115 (100), 91 (61), 77 (16).

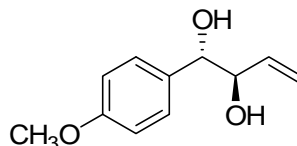
***Sin*-1-(4-Metossi-fenil)-but-3-en-1,2-diolo (*sin*-91)**



<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: □2.40 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.20-4.29 (m, 1H), 4.48 (dd, *J* = 2.6/7.3 Hz, 1H), 5.16 (dt, *J* =

1.4/10.5 Hz, 1H), 5.26 (dt,  $J = 1.5/17.3$  Hz, 1H), 5.74 (ddd,  $J = 5.5/10.5/17.2$  Hz, 1H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.25-7.34 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $\square$ 55.8, 77.6, 77.8, 114.3, 117.6, 128.8, 132.9, 136.9, 159.8;  $\text{GC-MS}$  [70 eV,  $m/z$  (%): 137 (100), 77 (24), 65 (11).

***Anti*-1-(4-Metossi-fenil)-but-3-en-1,2-diolo (*anti*-91)**

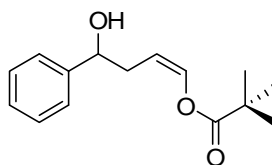


$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $\square$ 1.92 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 2.27 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.21-4.28 (m, 1H), 4.70 (br t,  $J \sim 3.4$  Hz, 1H), 5.25 (dt,  $J = 1.4/10.5$  Hz, 1H), 5.27 (ddd,  $J = 1.5/17.2$  Hz, 1H), 5.85 (ddd,  $J = 6.2/10.5/17.2$  Hz, 1H), 6.83-6.95 (m, 2H), 7.24-7.34 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.8, 77.7, 78.3, 114.3, 118.2, 128.5, 132.5, 136.6, 159.7.  $\text{GC-MS}$  [70 eV,  $m/z$  (%): 137 (100), 77 (24), 65 (11)

**Reazione omoaldolica con aldeidi aromatiche catalizzata da Co(I): procedura tipica**

In un pallone a due colli da 10 mL precedentemente anidrificato per riscaldamento a 300-400 °C in atmosfera inerte di Argon si pone  $\text{CoBr}_2$  (66 mg, 0.3 mmol) e si anidrifica riscaldando nuovamente a 300-400 °C sempre in atmosfera inerte di Argon per circa 5'. Si lascia raffreddare e si aggiungono il  $\text{CH}_3\text{CN}$  anidro (1.5 ml) ed il 3,3-Dibenzoilossi-propene (88) (339  $\mu\text{L}$ , 1.4 mmol). Dopo 15' in agitazione si aggiunge l'aldeide aromatica (1 mmol) e si lascia ancora 10' in agitazione, quindi si termostata a temperatura ambiente con bagno d'acqua e si aggiunge lo Zinco (92 mg, 1.4 mmol). La reazione viene lasciata in agitazione per 5h quindi viene spenta con 0.8 mL di una soluzione acquosa satura di  $\text{NaHCO}_3$  e lasciata in agitazione ancora per 10', quindi si filtra su Celite<sup>®</sup> e si anidrifica su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Il solvente in eccesso viene evaporato a pressione ridotta ed il residuo viene purificato tramite flash cromatografia su gel di silice.

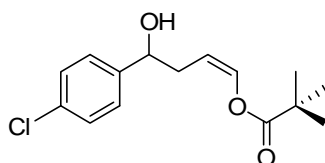
**4-Fenil-4-Idrossi-1-butenil pivalato (98)**



<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (s, 9H), 2.59-2.70 (m, 2H), 4.77 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.95 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 5H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 26.9, 34.2, 38.8, 73.4, 109.2, 125.7, 127.5, 128.3, 136.1, 143.8, 175.2;

GC-MS [70 eV, m/z (%): (picco **a**) 57 (100), 91 (71), 105 (17), 120 (34), 129 (39), 147 (46), 163 (92), 204 (27), 248 (M<sup>+</sup>, 1); (picco **b**) 57 (100), 79 (20), 85 (35), 107 (92), 142 (11), 163 (2), 191 (17).

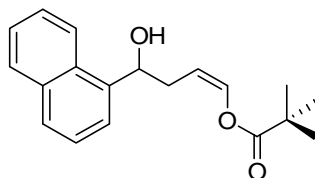
#### 4-Idrossi-4-(4-clorofenil)-1-butenil pivalato (99)



<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (s, 9H), 2.55-2.67 (m, 2H), 4.76 (t, *J* ~ 6.4 Hz, 1H), 4.92 (q, *J* ~ 7.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 26.9, 34.3, 38.8, 72.8, 108.7, 127.1, 128.4, 133.0, 136.4, 142.2, 175.2;

GC-MS [70 eV, m/z (%): 57 (100), 85 (46), 125 (43), 154 (14), 181 (22), 197 (42), 238 (17), 282 (M<sup>+</sup>, 1).

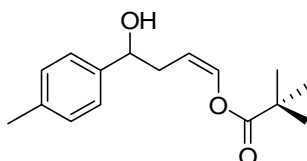
#### 4-Idrossi-4-(1'-naftil)-1-butenil pivalato (100)



<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22 (s, 9H), 2.66-2.98 (m, 2H), 5.10 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 4.8/7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.11-8.16 (m, 1H);

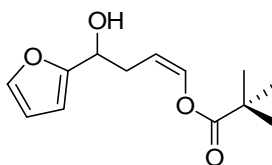
<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 26.9, 33.4, 38.8, 70.4, 109.5, 122.8, 125.4, 126.0, 128.0, 128.9, 130.2, 133.7, 136.2, 139.3, 175.3; GC-MS [70 eV, m/z (%): 57 (100), 85 (28), 128 (21), 141 (36), 153 (13), 179 (25), 197 (27), 203 (3), 254 (7), 298 (M<sup>+</sup>, 22).

#### 4-Idrossi-4-(4-metilfenil)-1-butenil pivalato (101)



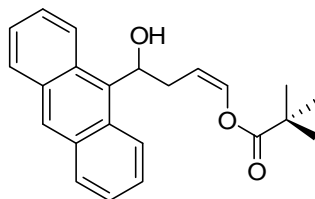
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.55-2.76 (m, 2H), 4.75 (t,  $J \sim 6.8$  Hz, 1H), 4.95 (dt,  $J = 6.2/7.2$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.15-7.53 (m, 4H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.0, 26.9, 34.2, 38.8, 73.4, 109.3, 125.7, 129.0, 136.1, 137.2, 140.2, 175.2;  $\text{GC-MS}$  [70 eV,  $m/z$  (%): 57 (100), 85 (43), 91 (24), 105 (55), 119 (22), 134 (44), 161 (40), 177 (30), 218 (52), 262 ( $\text{M}^+$ , 2).

**4-Idrossi-4-(2'-furil)-1-butenil pivalato (102)**



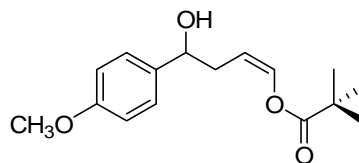
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (s, 9H), 2.69-2.80 (m, 2H), 4.78 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.94 (dt,  $J = 6.6/7.3$  Hz, 1H), 6.25-6.29 (m, 1H), 6.32-6.37 (m, 1H), 7.13 (dt,  $J = 1.6/6.6$  Hz, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 26.9, 30.8, 38.8, 66.9, 106.0, 108.6, 110.1, 136.2, 141.9, 155.9, 175.3;  $\text{GC-MS}$  [70 eV,  $m/z$  (%): 57 (100), 81 (43), 85 (30), 110 (42), 137 (20), 153 (21), 194 (31), 238 ( $\text{M}^+$ , 2).

**4-Idrossi-4-(9'-antracenil)-1-butenil pivalato (103)**



$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (s, 9H), 2.87-3.05 (m, 1H), 3.26-3.52 (m, 1H), 5.13 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 6.32 (dd,  $J = 6.5/9.8$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 1H), 7.38-7.57 (m, 4H), 8.00-8.05 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.60-8.79 (br s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 26.9, 32.5, 38.8, 71.0, 109.8, 124.7, 125.4, 127.0, 127.9, 128.1, 128.3, 129.2, 131.5, 133.4, 134.0, 136.2, 175.3.

**4-Idrossi-4-(4-metossifenil)-1-butenil pivalato (104)**

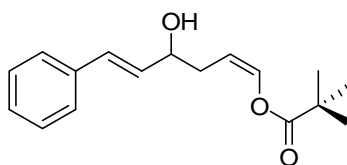


$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (s, 9H), 2.55-2.75 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.74 (t,  $J \sim 6.5$  Hz, 1H), 4.94 (dt,  $J = 6.6/7.4$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.12 (dt,  $J =$



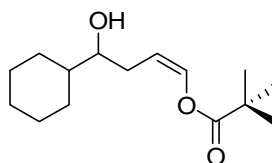
1.4/6.4 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 26.9, 34.2, 38.8, 55.2, 73.2, 109.3, 113.8, 127.0, 136.0, 136.1, 159.0, 175.3; GC-MS [70 eV,  $m/z$  (%): (picco **a**) 57 (100), 77 (13), 85 (21), 121 (17), 137 (72), 147 (6), 221 (12); (picco **b**) 57 (100), 77 (25), 91 (23), 121, (32), 137 (40), 177 (28), 193 (4), 207 (5), 234 (39), 253 (2), 278 ( $\text{M}^+$ , 17).

**1-Fenil-4-idrossi-1,5-esadienil pivalato (105)**



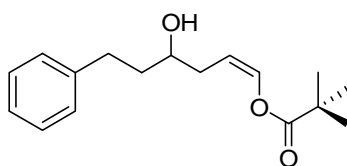
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (s, 9H), 2.48-2.60 (m, 2H), 4.39 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H) 5.01 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.25 (dd,  $J = \sim 6.4/16.6$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.23-7.43 (m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 26.9, 32.6, 38.9, 72.0, 108.8, 126.4, 127.7, 128.5, 130.6, 131.3, 136.4, 175.3.

**4-Cicloesil-4-idrossi-1-butenil pivalato (106)**



$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (s, 9H), 1.55-1.95 (m, 11H), 2.22-2.48 (m, 2H), 2.65 (br s, 1H) 3.37-3.49 (m, 1H), 5.00 (q,  $J \sim 7.5$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 26.0, 26.1, 26.3, 26.9, 27.8, 29.0, 29.3, 38.8, 42.9, 75.2, 110.2, 135.9, 175.3; GC-MS [70 eV,  $m/z$  (%): (picco **a**) 57 (100), 85 (50), 135 (30), 152 (4), 169 (13), 197 (1), 211 (1), 254 ( $\text{M}^+$ , 1); (picco **b**) 57 (100), 85 (29), 95 (26), 142 (6), 152 (10), 169 (1), 197 (1).

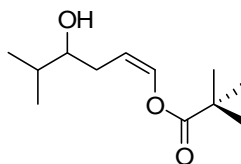
**1-Fenil-4-idrossi-1-esenil pivalato (108)**



$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (s, 9H), 1.79-1.92 (m, 2H), 2.42 (t,  $J = \sim 6.2$  Hz, 2H), 2.66-2.98 (m, 2H) 3.71-3.83 (m, 1H), 5.01 (dt,  $J = 6.2/7.8$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J =$

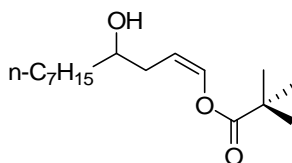
6.2 Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 27.0, 31.9, 32.6, 38.4, 70.4, 109.3, 125.8, 128.4, 136.4, 141.8, 175.4;  $\text{GC-MS}$  [70 eV,  $m/z$  (%): 57 (18), 91 (33), 104 (6), 117 (9), 130 (100), 174 (17).

#### 4-Idrossi-5-metil-1-esenil pivalato (109)



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.58 (br s, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H), 2.25-2.44 (m, 2H), 3.41-3.47 (m, 1H), 5.01 (dt,  $J = 6.3/7.8$  Hz, 1H), 7.14 (dt,  $J = 1.6/6.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.2, 18.7, 26.9, 29.4, 32.9, 38.8, 75.9, 110.3, 136.0, 175.3;  $\text{GC-MS}$  [70 eV,  $m/z$  (%): (picco **a**) 57 (100), 69 (29), 85 (43), 95 (45), 103 (11), 112 (5), 129 (7), 171 (1); (picco **b**) 57 (100), 73 (15), 85 (20), 112 (16), 142 (2).

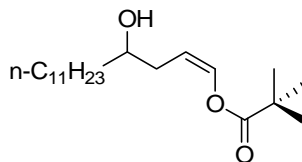
#### 4-Idrossi-1-undecenil pivalato (110)



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (t,  $J \sim 6.8$  Hz, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.23-1.36 (m, 8H), 1.40-1.59 (m, 4H), 2.25-2.42 (m, 2H), 3.65-3.73 (m, 1H), 4.98 (dt,  $J = 6.6/7.5$  Hz, 1H), 7.13 (dt,  $J = 1.5/6.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.0, 22.5, 26.9, 29.2, 29.5, 31.7, 32.4, 36.7, 38.8, 71.1, 109.7, 136.1, 175.3;

$\text{GC-MS}$  [70 eV,  $m/z$  (%): 57 (100), 69 (21), 85 (50), 95 (39), 109 (12), 124 (7), 150 (4), 168 (3), 185 (11).

#### 4-Idrossi-1-pentadecenil pivalato (111)



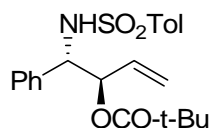
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 25H), 1.40-1.53 (m, 2H), 1.59 (br s, 2H), 2.25-2.42 (m, 2H), 3.65-3.73 (m, 1H), 4.98 (q,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.0, 22.6, 25.6, 26.9,

29.2, 29.5, 29.6, 31.8, 32.4, 36.7, 38.8, 71.1, 109.7, 136.0, 175.3; GC-MS [70 eV, m/z (%): 57 (100), 68 (46), 82 (71), 96 (32), 110 (14), 124 (4), 140 (13), 156 (3).

### **Sintesi e caratterizzazione del 1-fenil-1-tosil-ammino)3-buten-2-pivalato**

Alla soluzione blue di  $\text{CoBr}_2$  (0.065 gr, 0.3 mmol) in acetonitrile, preparata come già descritto sopra vengono aggiunti 1.4 mmol (0.34 ml) di allilidene dipivalato e 1 mmol (0.26 g) di N-benzylidene-p-toluensolfonammide. La temperatura viene settata a  $25^\circ\text{C}$  con un bagno ad olio e la soluzione tenuta sotto vigorosa agitazione. Si aggiungono 2 mmol (0.13 g) di Zn in polvere commerciale e la miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione alla stessa temperatura per 12 ore. La reazione viene poi spenta con 2 ml di soluzione acquosa satura di  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e i sali vengono rimossi per filtrazione su di un Gooch con un piccolo strato di Celite®. La soluzione filtrata viene estratta due volte con acetato di etile e le fasi organiche, una volta riunite, anidificate con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Il grezzo ottenuto viene filtrato su un imbuto con cotone idrofilo e il solvente in eccesso evaporato a pressione ridotta con Rotovapor. Il residuo viene purificato per cromatografia su colonna di silice sulla quale viene caricato con il metodo a secco poiché il prodotto è solido, e viene fluito con una miscela di Cicloesano:Acetato di Etile in rapporto 90:10 rispettivamente. Si ottengono così 0.2 g (0.5 mmol) del prodotto amminolo che si manifesta come un solido giallino, corrispondente ad una resa del 50%.

### **Fenil-1-(tosil-ammino)-3-buten-2-pivalato (118)**



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.09 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 4.62 (dd,  $J = 5.4/7.5$  Hz, 1H), 5.17 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.25 (dt,  $J = 1.0/10.5$  Hz, 1H), 5.27 (dt,  $J = 1.0/17.2$  Hz, 1H), 5.39 (t allargato,  $J \sim 5.4$  Hz, 1H), 5.63 (ddd,  $J = 5.4/10.5/17.2$  Hz, 1H), 7.05-7.21 (m, 7H), 7.52 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.3, 26.8, 38.7, 60.1, 75.5, 119.3, 126.9, 127.3, 128.0, 129.2, 131.7, 136.6, 137.4, 143.0, 177.2; ;  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$  (401.52): C 65.81, H 6.78, N 3.49, S 7.99; Trovati: C 65.56, H 11.25, N 3.48, S 8.02.

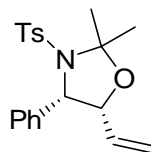
### **Sintesi e caratterizzazione della 4,5-cis-2,2-dimetil-4-fenil-3-tosil-5-vinil-ossazolidina**

Si disciolgono 0.05 g (0.12 mmol) dell'amminolo sintetizzato precedentemente in 1 ml di una miscela MeOH/H<sub>2</sub>O (4:1 v/v), e si aggiungono 0.50 g (0.36 mmol) di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La miscela di reazione è lasciata sotto vigorosa agitazione a temperatura ambiente per tutta la notte; l'alcol metilico viene poi eliminato per evaporazione a pressione ridotta e lo strato acquoso estratto con etere per due volte. Le fasi organiche ricombinate vengono anidificate con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e poi il solvente eliminato tramite Rotovapor. Il grezzo così ottenuto viene dissolto in 2,2-dimethoxy-propano distillato di fresco e si aggiunge una quantità catalitica di acido p-toluensolfonico.

La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente tutta la notte, e viene poi filtrata su Celite®.

Il solvente organico viene evaporato a pressione ridotta e il grezzo purificato per cromatografia su colonna di silice con una miscela eluente di 90:10 Cicloesano:Acetato di Etile rispettivamente, ottenendo così 0.02 g (0.06 mmol) del prodotto ciclizzato.

**4,5-Cis-2,2-dimetil-4-Fenil-3-tosil-5-vinil-ossazolidina (120)**



<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.88 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.44-3.57 (m, 1H), 4.83-4.94 (m, 1H), 4.99-5.36 (m, 3H), 6.90-7.00 (m, 3H), 7.02-7.15 (m, 3H), 7.25-7.39 (m, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 21.3, 26.3, 27.6, 66.0, 79.9, 97.8, 119.8, 127.3, 127.6, 127.8, 128.4, 128.8, 132.8, 137.0, 138.0, 142.8; C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S (357.47): C 67.20, H 6.49, N 3.92, S 8.97; Trovati: C 67.42, H 6.46, N 3.94, S 8.93.

## Cap. 2 – Introduzione

Come abbiamo anticipato nel Capitolo 1 la grande versatilità della specie Co(I) si presta a numerosissime applicazioni. In questo capitolo la specie catalitica Co(I) può essere efficientemente sfruttata nella reazione di addizione di Reformatsky tra  $\alpha$ -cloroesteri e composti carbonilici per la sintesi di  $\beta$ -idrossiesteri in acetonitrile e nelle reazioni di ciclotrimerizzazione [2+2+2] di alchini aromatici in solventi alternativi: i liquidi ionici. Come vedremo in seguito, le strategie utilizzate per stabilizzare e sfruttare al meglio la specie catalitica Co(I) nelle due reazioni prese in esame, presentano numerose analogie.

### 2.1 LA REAZIONE DI REFORMATSKY

Sin dalla sua pubblicazione (Sergei Nikolaevich Reformatsky nel 1887<sup>43</sup>), questa reazione si è rivelata uno strumento estremamente efficace nel campo della sintesi organica, per la versatilità sia degli addotti (composti 1,3-bifunzionali) che degli stessi reagenti come precursori sintetici, ponendosi come valida alternativa alle reazioni di Grignard che non possono essere utilizzate su substrati come  $\alpha$ -esteri, nitrili, amidi.

Il protocollo originale di Reformatsky (Figura 1.) prevedeva l'addizione di  $\alpha$ -bromoesteri (1) a composti carbonilici (2) (tipicamente aldeidi), in presenza di zinco metallico per ottenere  $\beta$ -idrossiesteri (3). La procedura richiede il riscaldamento di una miscela di  $\alpha$ -bromoestere, composto carbonilico e zinco metallico in benzene per diverse ore.

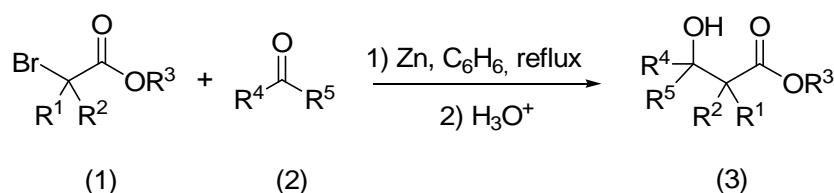


Figura 1.

Le procedure precedentemente riportate limitano la scelta dei sostituenti a quelli introducibili per diretta idroborazione di un opportuna olefina. La disponibilità di dialchil borani risulta scarsa e non è sempre semplice controllare l'idroborazione di un alchene allo stadio di doppia addizione in modo da ottenere un borano secondario.

A causa delle drastiche condizioni adottate dal sistema: come i lunghi tempi di reazione, le temperature elevate, la resa che risente della competizione di diverse

reazioni secondarie, quali l'autocondensazione delle aldeidi enolizzabili, la condensazione di Claisen dei bromoesteri e la disidratazione degli addotti finali.

Al fine di rendere la reazione maggiormente riproducibile sono stati apportati nel tempo numerosi miglioramenti, tra i quali l'attivazione della superficie dello zinco metallico, la produzione *in situ* di forme di zinco maggiormente reattive, l'uso di solventi coordinanti, la conduzione della reazione per via elettrochimica e l'uso di metalli alternativi allo zinco; ne è stata inoltre estesa l'applicabilità a substati alogenati diversi come alogenati:  $\alpha$ -alochetoni,<sup>44</sup>  $\alpha$ -alonitrili,<sup>45</sup> ed  $\alpha$ -alonitro derivati,<sup>46</sup> ed a diversi elettrofili come chetoni ed immine; in quest'ultimo caso il prodotto è un  $\beta$ -ammino estere.

### 2.1.1– Attivazione dello zinco metallico

La maggior parte dei problemi di riproducibilità nel caso delle reazioni di Reformatsky catalizzate da Zn sono connessi all'attivazione di questo metallo che presenta, tuttavia, enormi vantaggi dal punto di vista economico e ambientale. Per questo motivo in letteratura sono riportate diverse tecniche per poterlo attivare in maniera efficiente e pratica.

Il problema maggiore risiede nella propensione che hanno le superfici di zinco nel passivarsi all'aria. Ovviamente questo problema diventa maggiore quando vengono usate forme di zinco metallico in polvere. Infatti avendo una maggiore superficie esposta all'aria si forma un film di ossido di zinco che ne riduce enormemente la reattività. L'attivazione dello zinco, quindi, consiste nella rimozione di questo film passivante. L'attivazione può essere effettuata fisicamente o con metodi chimici.

I primi protocolli di attivazione della superficie dello zinco metallico prevedevano il trattamento della polvere con piccole quantità di agente ossidante ( $\text{HgCl}_2$ ,<sup>47</sup> iodio,<sup>48</sup> o 1,2-dibromoetano<sup>49</sup>) o la pulitura della superficie del metallo con  $\text{HCl}$ <sup>50</sup> o altri acidi minerali.<sup>51</sup> Lo svantaggio di queste tecniche è che richiedono il successivo lavaggio del metallo prima con acqua, per rimuovere ogni traccia di acido, poi con solvente organico, per rimuovere l'acqua. Più recentemente la pulitura con acidi è stata effettuata per aggiunta ad una sospensione di polvere metallica in etere di piccole quantità (1-2%) di trimetilsilil cloruro ( $\text{TMSCl}$ )<sup>52</sup> che, se non è stato purificato immediatamente prima dell'uso, contiene inevitabilmente tracce di  $\text{HCl}$  'anidro'; in alternativa si può attivare lo zinco con acido trifluoroacetico<sup>53</sup>.

Buoni risultati sono stati ottenuti anche aggiungendo  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ad una sospensione di bromoestere, aldeide e Zn in THF bagnato (2%  $\text{H}_2\text{O}$ ), con l'ulteriore aggiunta di idroperossido di benzoile come attivatore supplementare se l'aldeide è aromatica.<sup>54</sup>

Un importante metodo fisico per l'attivazione di metalli è offerto dagli ultrasuoni. Reformatsky promosse da ultrasuoni sono state realizzate con normali sonicatori<sup>55</sup> o, meglio, con processori ultrasonici ad alta intensità<sup>56</sup>; il solvente in cui normalmente si eseguono queste reazioni è l'1,4-diossano.

### 2.1.2– Preparazione di forme di zinco reattive

All'inizio dei primi anni '70 Rieke riportò la prima procedura per la preparazione di metalli altamente reattivi per riduzione di alogenuri metallici con metalli alcalini<sup>57</sup>. Nel lavoro originale  $\text{ZnBr}_2$  anidro in THF anidro era riflussato per 4 ore con potassio. Si otteneva un metallo finemente suddiviso, altamente reattivo e sensibile all'aria denotato  $\text{Zn}^*$  (Zn-Rieke)<sup>58</sup>; questo metodo presenta delle limitazioni, infatti queste forme di zinco sono estremamente difficili da conservare e necessitano di costante atmosfera inerte per essere maneggiate. Esistono tuttavia ad oggi fonti di Zn-Rieke commerciale stabilizzate con agenti surfatanti, commercializzate proprio dallo stesso Rieke.

Nei primi anni '80 è stata realizzata un'analogia attivazione di metalli sotto forma di metalli altamente dispersi su superficie di grafite. Per ottenere M-Gr si faceva reagire l'alogenuro del metallo desiderato con un composto di grafite lamellare e potassio-grafite ( $\text{C}_8\text{K}$ ) in THF, in atmosfera inerte<sup>59</sup>.

Un'altra forma di zinco molto reattiva è Zn/Ag-Gr preparata per riduzione di una miscela di  $\text{ZnCl}_2/\text{AgOAc}$  0.1 M con  $\text{C}_8\text{K}$ . Con questa polvere le reazioni di Reformatsky devono essere condotte a  $-78^\circ\text{C}$ .<sup>60</sup>

### 2.1.3– Reformatsky elettrochimiche promosse da anodi sacrificali

Negli ultimi vent'anni reazioni di formazione di legami carbonio-carbonio basate sulla riduzione elettrochimica di alogenuri organici in presenza di un elettrofilo sono diventate procedure standard nelle sintesi elettro-organiche<sup>61</sup>.

In particolare sono stati pubblicati alcuni esempi di Reformatsky che utilizzano anodi sacrificali di zinco. In uno studio dei primi anni '90 l'etil-2-bromo-2-metilpropanoato (4) era sottoposto ad elettrolisi in DMF contenente  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  come supporto elettrolitico e anidride succinica (5) come elettrofilo<sup>62</sup> (Figura 2.). All'anodo si

formano ioni  $Zn^{2+}$  in soluzione, mentre al catodo l' $\alpha$ -bromo estere è formalmente ridotto ad enolato. La ricombinazione di queste due specie dà l'enolato di zinco che reagisce con l'anidride a dare il prodotto (6). Viene osservato che la quantità di elettricità applicata (0.2-0.5 F) è molto bassa rispetto alla quantità di zinco metallico consumata. Questa differenza riflette la concorrenza di due diverse reazioni sulla superficie anodica: la Reformatsky promossa elettrochimicamente compete con un processo classico promosso da Zn(0).

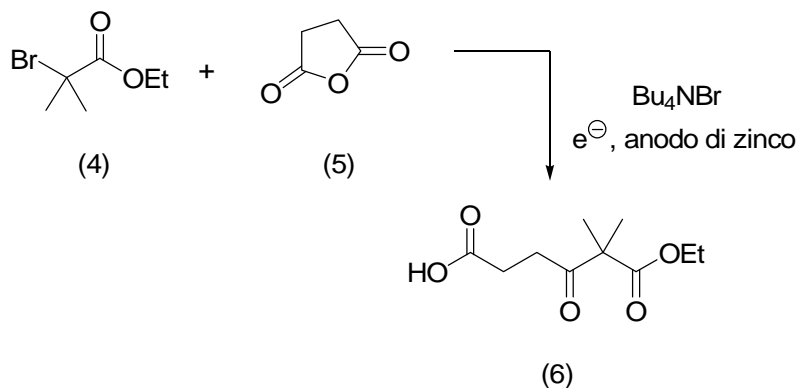


Figura 2

Da Périchon<sup>63</sup> viene riportata una versione della reazione di Reformatsky elettrochimicamente promossa condotta per elettrolisi di una soluzione in DMF di  $Bu_4NBr$ ,  $ZnBr_2$  catalitico e  $Ni(bipy)_3(BF_4)_2$  catalitico contenente un  $\alpha$ -cloroestere, un  $\alpha$ -cloronitrile o metil- $\alpha,\alpha$ -dicloroacetato e un'aldeide o un chetone. In questa reazione il complesso di Ni(II) viene ridotto a complesso di Ni(0) che questo si addiziona ossidativamente al cloroestere per dare un enolato di Ni(II); all'anodo avviene uno scambio Ni(II)/Zn(II) che produce un reagente di Reformatsky classico.

Lo stesso autore<sup>64</sup> aveva già proposto una sintesi con anodo di zinco tra composti carbonilici e  $\alpha$ -cloroesteri (7) catalizzata da un complesso Ni(II)-bispiridina e riportato nello Figura 3.

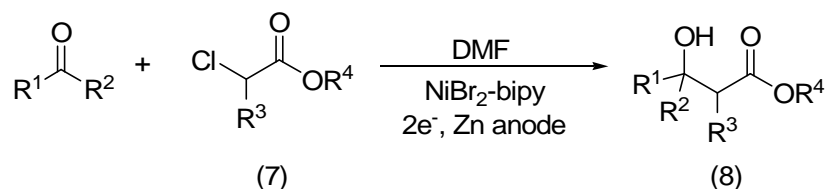


Figura 2.



Questa reazione, ottimizzata per l'addizione di un composto carbonilico a metil- $\alpha$ -cloroacetato è stata applicata con successo ad altri  $\alpha$ -cloroesteri, ad  $\alpha,\alpha$ -dicloroacetati (a dare 2,3-epossiesteri) ed ad  $\alpha$ -cloro nitrili.

Anche in questo caso avviene una trasmetallazione, infatti secondo gli autori il passaggio chiave del meccanismo è lo scambio tra lo Zn(II) formato all'anodo e un complesso di nichel formato cataliticamente. Il processo dà rese variabili dal 10 ad oltre il 90%.

#### 2.1.4– *Uso di metalli alternativi allo zinco*

Molti metalli a basso stato di ossidazione sono in grado di promuovere reazioni tipo-Reformatsky di  $\alpha$ -bromoesteri con composti carbonilici ed altri elettrofili correlati.<sup>65</sup>

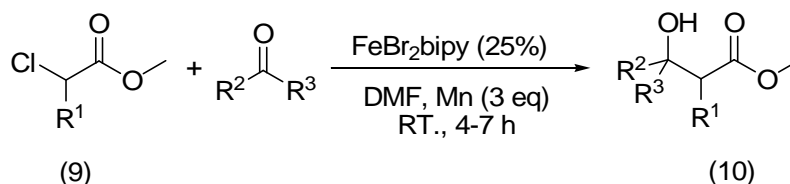
Negli ultimi 10 anni (ed in particolare negli ultimi 5) sono stati pubblicati numerosi lavori su reazioni di Reformatsky o tipo-Reformatsky realizzate con enolati di metalli diversi dallo zinco.

Alcuni dei metalli, o coppie di metalli, usati sono:

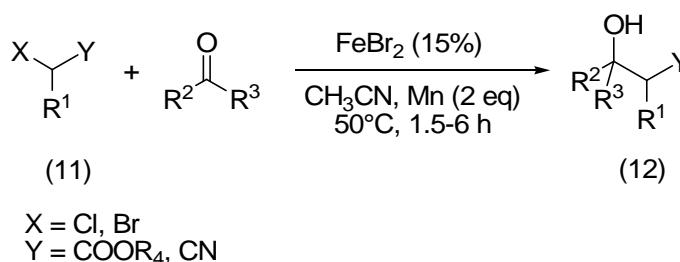
- Co-condensati di atomi di Ca-THF<sup>66</sup>
- $\text{TiCl}_2/\text{Cu}$  o  $\text{TiCl}_2/\text{NaI}$ ,<sup>67</sup>  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mn}$ <sup>68</sup>
- $\text{CrCl}_2/\text{LiI}$ .<sup>69</sup> Con questo metallo, partendo da ossazolidinoni chirali si possono ottenere addotti con elevata selettività diastereofacciale.
- $\text{Mn}/\text{TMSCl}$  (cat.) o  $\text{Mn}/\text{Et}_2\text{AlCl}$  (cat.),<sup>70</sup>  $\text{Li}_2\text{MnCl}_4/\text{Mg}$ ,<sup>71</sup>  $\text{Mn}^*$  Rieke.<sup>72</sup>
- $\text{GeI}_2/\text{K}$ . Con  $\text{Ge}^*$  Rieke ossazolidinoni otticamente attivi danno addotti *syn* con alta diastereoselezione facciale.<sup>73</sup>
- $\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$  o  $\text{Co}(\text{PPh}_3)_4$ .<sup>74</sup> In particolare, l'uso di complessi cobalto-fosfina è una nuova via per la sintesi stereospecifica della dolaproina, un'unità della dolastatina 10 usata nella cura dei tumori.<sup>75</sup>
- $\text{Mn}/\text{ZnCl}_2$ (cat.).<sup>76</sup> In questo lavoro il reagente di organomanganese viene per la prima volta preparato direttamente da manganese metallico e da un alogenuro organico: precedentemente si otteneva per scambio metallo-metallo da composti organolitio o organomagnesio. Il vantaggio di questa procedura è la possibilità di usare polveri di manganese commerciali, facilmente reperibili e poco costose.
- $\text{FeBr}_2/\text{bipy}$ , anodo sacrificale di Fe.<sup>77</sup> Si tratta dell'addizione di composti carbonilici, in particolare chetoni, ad  $\alpha$ -cloroesteri in DMF. La bipyridina serve a

stabilizzare un composto di ferro a bassa valenza, elettrogenato, che è l'effettivo catalizzatore. Il processo è stato esteso, con buoni risultati, ad  $\alpha$ -bromolattoni,  $\alpha$ -cloronitrili e  $\alpha$ -clorochetoni.

- $\text{FeBr}_2/\text{Mn}/\text{bipy}$ <sup>78</sup> (Figura 4 e 5).



**Figura 4.**



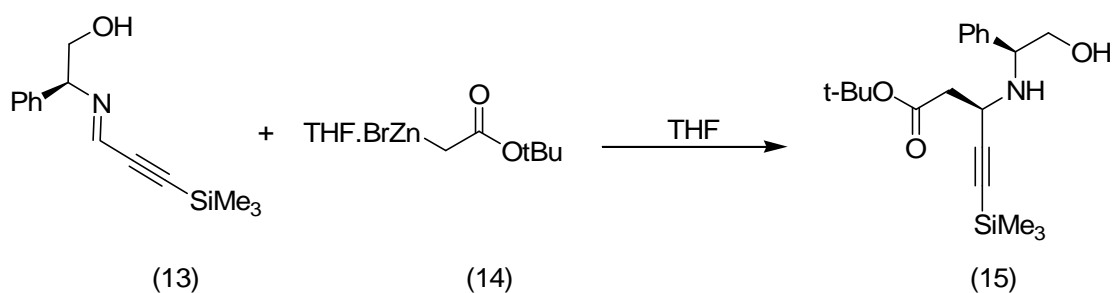
**Figura 5.**

I due processi sono analoghi; il secondo viene condotto in DMF o acetonitrile e catalizzato dal complesso  $\text{FeBr}_2/\text{bipy}$  in quantità catalitica, ridotto chimicamente dal manganese metallico presente in eccesso. Questo metodo dà per  $\alpha$ -cloropropionati buoni risultati sui chetoni ma è poco applicabile alle aldeidi che, nelle condizioni di reazione usate danno principalmente i corrispondenti pinacoli. Inoltre se si applica ad  $\alpha$ -cloroacetati occorre aumentare l'eccesso di  $\alpha$ -cloroestere per ottenere comunque rese inferiori. Questa reazione è stata applicata anche ad  $\alpha$ -cloronitrili.

### 2.1.5 – Alcune applicazioni della reazione di Reformatsky

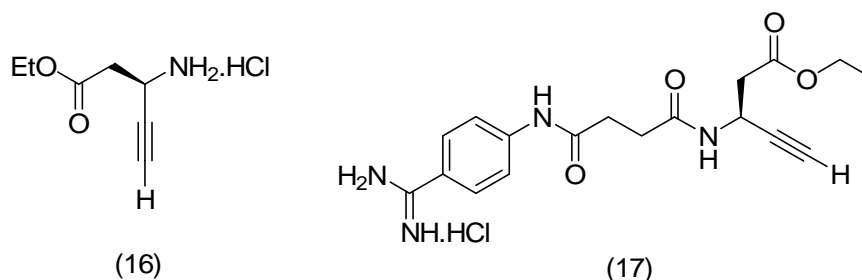
La grande versatilità della reazione di Reformatsky trova ancora oggi un vastissimo impiego nella sintesi organica. Il grande vantaggio di questa reazione risiede soprattutto nella possibilità di usare gli addotti come precursori di sintesi, in quanto composti 1,3-bifunzionali. I protocolli tipo-Reformatsky trovano anche grande impiego in step intermedi di sintesi di molecole complesse

Un' applicazione molto interessante della Reformatsky è offerta dalla sintesi enantioselettiva di  $\beta$ -amminoesteri- $\beta$ -sostituiti<sup>79</sup> (Figura 6.).



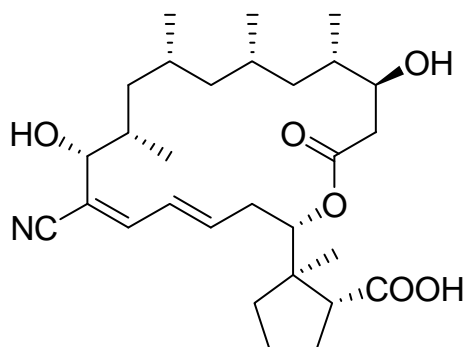
**Figura 6.**

Il processo è multistep: l'ammina chirale (13) viene preparata in THF anidro e isolata per precipitazione con eptano; il reattivo di Reformatsky (14) è ottenuto come solido stabile ed isolabile in forma dimera<sup>80</sup>. La reazione di coupling viene poi condotta in NMP a -10°C ed ha una diastereoselettività del 95-98% con formazione prevalente dell'isomero (SS). La reazione assume una grande rilevanza sintetica perché, una volta rimossi l'ausiliario chirale e il silil etero e sostituito il ter-butile con etile si ottiene il derivato (16), un intermedio chiave per la sintesi dello xemilofibano (17) (Figura 7.), un inibitore dell'aggregazione piastrinica.



**Figura 7.**

Un esempio dell'uso di reazioni di Reformatsky in passaggi intermedi di sintesi si trova in una recentissima sintesi della borrelidina<sup>81</sup> (23) (Figura 8.), efficace nella cura di infezioni dovute al batterio borrelia e della malaria.



**Figura 8.**

La reazione tipo-Reformatsky è sfruttata per la costruzione di un legame intermolecolare C-C (Figura 9) e di uno intramolecolare (Figura 10.). Entrambe le reazioni sono catalizzate da  $\text{SmI}_2$ , le rese sono, rispettivamente, 92% e 33%

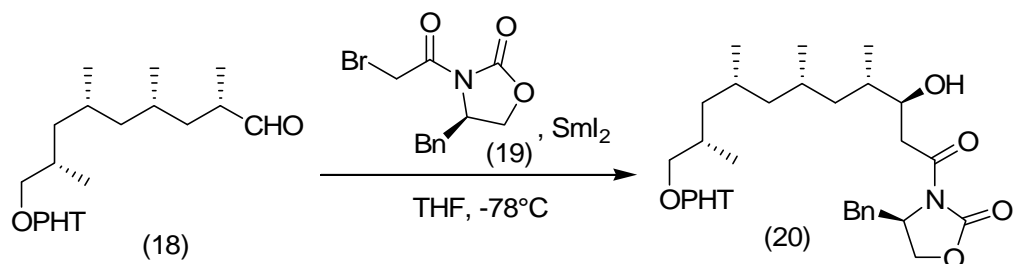


Figura 9.

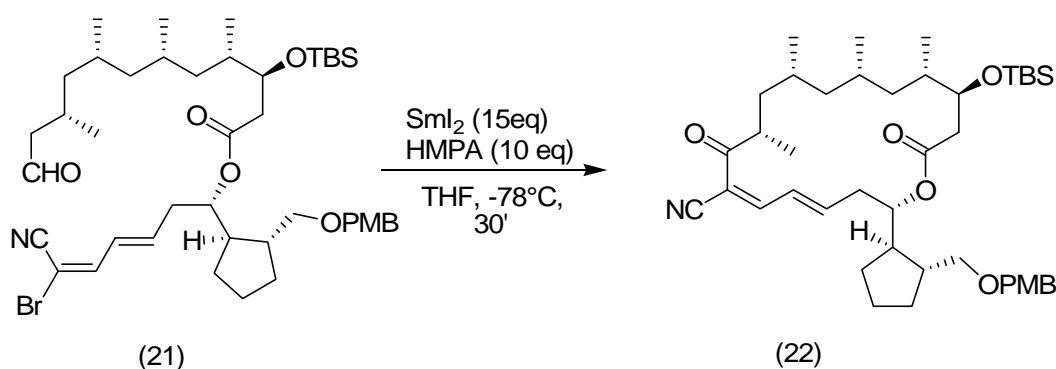


Figura 10.

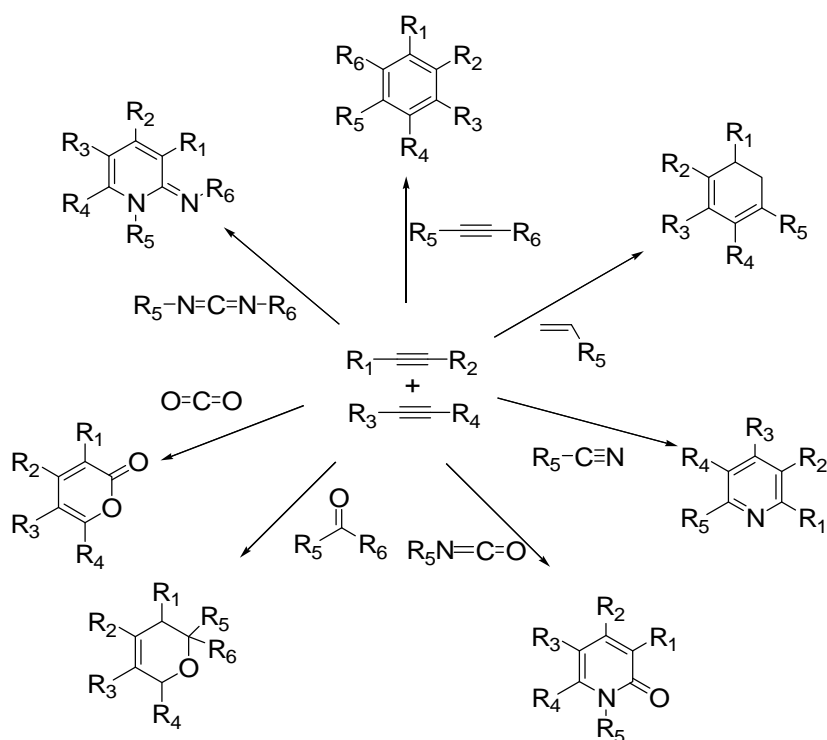
## 2.2 CICLOADDIZIONI E CICLOTRIMERIZZAZIONI CATALIZZATE DA $\text{Co(I)}$

Le reazioni di cicloaddizione e di ciclotrimerizzazione rappresentano una classe di reazione estremamente interessante. Sono processi multi-step che portano alla formazione di almeno due nuovi legami carbonio-carbonio, generalmente con eccellente stereocontrollo. Queste procedure sintetiche permettono di elevare la complessità molecolare molto rapidamente, ottenendo, con un numero ridotto di passaggi, sistemi policicli estremamente complessi.

Le ciclotrimerizzazioni  $[2+2+2]$  di alchini sono una strategia sintetica complementare alle reazioni Diels-Alder per la generazione di composti policiclici, ed in particolare per ottenere policicli aromatici ed eterociclici.

Sin dalla scoperta della sintesi del benzene per ciclizzazione termica di tre molecole di acetilene da parte di Bertholet, nel 1866<sup>82</sup>, sono stati pubblicati numerosi

articoli sull'argomento. Sebbene queste reazioni siano simmetricamente permesse, le barriere entropiche, associate al fatto di mettere insieme più reagenti, e quelle entalpiche contribuiscono a rendere molto alta l'energia di attivazione di questi processi, infatti gli esempi in letteratura di cicloaddizioni sono puramente termiche. Quasi un secolo dopo, l'uso di metalli di transizione come catalizzatori,<sup>83</sup> ha permesso di realizzare ciclotrimerizzazioni impossibili per via termica. Da allora, l'uso di catalizzatori con metalli di transizione come Ni, Co<sup>84</sup>, Pd, Cr, Rh, Fe, e Ta, ha permesso di superare la restrizione entropica relativa alle coordinate di reazione dei reagenti in un processo a stadi. Per questi processi sono state poi proposte moltissime varianti in cui possono essere utilizzate olefine<sup>85</sup>, nitrili<sup>86</sup>, isocianati<sup>87</sup>, aldeidi e chetoni<sup>88</sup>, diossido di carbonio<sup>89</sup>, immine<sup>90</sup> e diimmidi<sup>91</sup> (Figura 11).

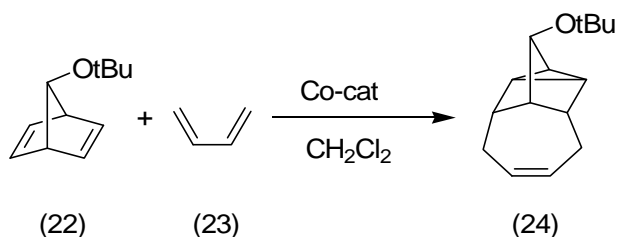


**Figura 11**

Come abbiamo anticipato nel Capitolo 1, la specie Co(I) generata *in situ* per riduzione di un sale di Co(II) con opportuni riducenti è estremamente reattiva, tuttavia questa grande reattività è accompagnata da una scarsa stabilità. Per potere quindi sfruttare questa specie catalitica è necessario stabilizzarla, questo può essere fatto utilizzando :

- Solventi coordinanti come l'acetonitrile
- Acidi di Lewis alogenati ( $ZnBr_2$ ,  $ZnI_2$ , ecc...)
- Opportuni leganti ( fosfinici come la dppe , piridinici ecc...)

Particolarmente interessante il nuovo sistema catalitico di Cobalto(I),  $CoI_2/dppe/Zn/ZnI_2$  (1:1:1:3) per reazioni omo Diels-Alder [4+2+2] di norbornadieni funzionalizzati e butadiene (Figura 12.) proposto pochi anni fa da Snyder<sup>92</sup>.



**Figura 12.**

Il metodo proposto permette di ottenere i cicloaddotti in alte rese a temperatura ambiente. La specie Co(I) viene generata *in situ* per riduzione del sale di  $CoI_2$  ad opera dello zinco metallico in presenza di un acido di Lewis lo  $ZnI_2$  e di un legante fosfinico (dppe: bis(difenilfosfino)etano).

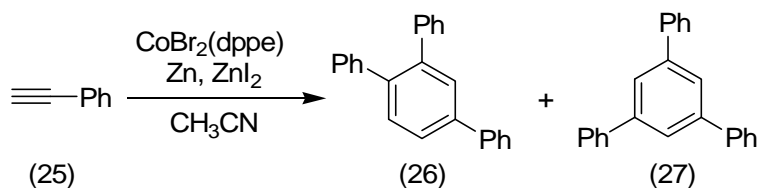
La fosfina bidentata è necessaria in questo sistema catalitico come stabilizzante per le specie di Co(I) che se liberata *in situ* senza una adeguata stabilizzazione si disattiverrebbe immediatamente. La dppe è stata scelta perchè si è dimostrata nel corso dell'ottimizzazione del processo il legante più efficiente in questo sistema<sup>93</sup>.

Essenziale la presenza di un acido di Lewis da subito nella reazione, in assenza del quale il sistema catalitico non procede. Lo  $ZnI_2$  in questa reazione, sembra assistere la riduzione da Co(II) a Co(I), probabilmente l'acido di Lewis agisce liberando un sito di coordinazione del catalizzatore consentendo una più efficiente coordinazione del butadiene. Per questo sistema oltre allo Zinco sono stati testati altri riducenti  $Zn(BH_4)_2$ ,  $ZnEt_2$  ed  $NaBH_4$  che però si sono rivelati non altrettanto efficaci.

L'estrema efficienza del metodo studiato da Snyder è applicabile anche a basse temperature ed apre interessanti prospettive per il miglioramento delle cicloaddizioni della enantioselettività catalizzate da metalli di transizione, sfruttando l'uso di leganti chirali.

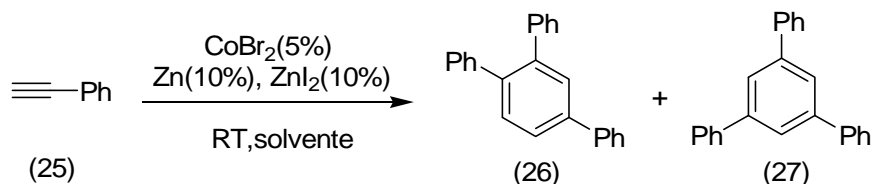
Lo stesso sistema catalitico è stato successivamente usato per cicloaddizioni [6+2] e [4+2] di cicloottatetra(tri)eni con alchini, in dicloroetano (DCE).<sup>94</sup> La reazione dà buone rese a temperature comprese tra r.t. e 60 °C.

Altro sistema estremamente efficiente che sfrutta la specie Co(I) per catalizzare reazioni di ciclotrimerizzazione [2+2+2] di alchini terminali ed interni è il sistema catalitico studiato da Hilt<sup>95</sup> che assomiglia molto a quello riportato Snyder. In questo caso però viene utilizzata come fonte di Cobalto (II) il complesso preformato in THF  $\text{CoBr}_2\text{-dppe}$ , la specie catalitica Co(I) viene generata anche in questo caso *in situ* per riduzione con Zn, il solvente utilizzato è l'acetonitrile. La reazione procede molto velocemente nel caso del fenilcetilene in 3 ore con il 5% di catalizzatore a temperatura ambiente si ottiene il 70% di resa con una buona regioselettività in favore del regioisomero 1,2,4 (26). La reazione procede bene anche se pur con minore regioselettività in altri solventi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e THF a condizione però che venga sempre utilizzato il legante.



**Figura 13**

Una osservazione molto importante per questo sistema che deve essere fatta riguarda il ruolo del solvente. Questa reazione infatti procede bene anche senza il legante fosfinico a condizione però che venga utilizzato come solvente l'acetonitrile, nel caso vengano utilizzati  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o THF la reazione non avviene. Questo dimostra quanto sia importante il ruolo di un solvente coordinante, in questo caso dell'acetonitrile nello stabilizzare la specie catalitica Co(I) (Figura 14., Tabella 1.)



**Figura 14**

N°	Solvente	Tempo(ore)	Rapporto (26): (27)	Resa(%)
1	CH <sub>3</sub> CN	0.5	95:5	99
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	-	0
3	THF	16	-	4

**Tabella 1.**

## 2.3 I LIQUIDI IONICI

### 2.3.1 – Cenni storici Classificazione .

Il capitolo dei liquidi ionici(IL) ha avuto inizio da una osservazione fatta da Paul Walden nel 1914<sup>96</sup> il quale descrisse le proprietà fisiche del sale [EtNH<sub>4</sub>][NO<sub>3</sub>] liquido a temperatura ambiente (con punto di fusione (m.p) tra 13 e 14°C) ottenuto dalla neutralizzazione della trietilammina con acido nitrico concentrato. A quel tempo la scoperta di una nuova classe di composti liquidi non destò particolare interesse nella comunità scientifica.

La definizione che oggi si dà di queste sostanze deriva in parte dalle osservazioni fatte a Walden nel 1914 : ‘si definisce liquido ionico (IL) una sostanza completamente costituita da ioni e liquida al di sotto di una certa temperatura (solitamente 100°C)’.<sup>97</sup>

Solo nel 1948<sup>98</sup> i ILs(liquidi ionici) riemergono dalla letteratura con una applicazione elettrochimica, in cui viene descritta la elettrodeposizione dell’alluminio da una soluzione di Cloruro di Alluminio(III) e 1-etilpiridinio bromuro.

Verso la fine degli anni ‘70 cloroalluminati liquidi a temperatura ambiente furono oggetto di nuovo interesse, ma sempre unicamente dal punto di vista elettrochimico.<sup>99</sup>

Grazie agli studi di Seddon negli anni ’80, questa classe di ILs comincia a trovare applicazione come solventi polari non acquosi nello studio dei complessi di metalli di transizione.<sup>100</sup> I lavori di Seddon contribuiscono molto alla diffusione dell’uso dei ILs e i primi esempi di applicazioni in sintesi e catalisi non tardano ad arrivare.

I cloroalluminati acidi vennero usati come catalizzatori nella reazione di Fiedel-Crafts<sup>101</sup> e alogenuri di fosfonio furono impiegati con successo nella reazione di sostituzione nucleofila aromatica.<sup>102</sup> Nel 1990 appaiono i primi esempi di utilizzo dei



ILs come solventi in catalisi omogenea con metalli di transizione: ILs cloroalluminati vengono usati da Chauvin per la dimerizzazione del propene catalizzata da Nichel<sup>103</sup> e da Wilkes per studiare la polimerizzazione di Ziegler-Natta.<sup>104</sup>

Nel 1992 viene sintetizzata una seconda classe ILs avente come anione il tetrafluoroborato [BF<sub>4</sub><sup>-</sup>], anziché un cloroalluminato, conferendo in questo modo ai liquidi ionici maggiore stabilità ed una maggior compatibilità a diversi gruppi funzionali<sup>105</sup>.

Per la prima volta ci si rese conto che combinando diverse coppie catione-anione potevano essere sintetizzati un numero enorme di nuovi ILs tutti con caratteristiche fisico-chimiche uniche: basti pensare che in industria ad oggi si utilizzano circa 600 solventi contro un numero teorico possibili nuovi ILs sintetizzabili in laboratorio che alcuni dicono si avvicinano a 10<sup>8</sup>!<sup>106</sup> e ad oggi solo 300 liquidi ionici sono commercialmente venduti.

Queste sostanze sono attualmente considerate una delle alternative più interessanti all'utilizzo dei solventi organici tradizionali per diverse ragioni:

- i) Nonostante la tossicità e le modalità di smaltimento dei ILs non siano ancora state esplorate a fondo, queste sostanze sono considerate solventi “green” in quanto non hanno tensione di vapore apprezzabile e quindi non si ha dispersione nell'ambiente di sostanze organiche volatili.
- ii) La possibilità di sintetizzare ILs con un gran numero di combinazioni catione - anione consente di preparare sostanze con una vasta gamma di proprietà chimico-fisiche che possono essere modulate in funzione del processo da svolgere, tanto che si parla di “task-specific ILs”, ossia di IL funzionalizzati in maniera specifica per svolgere un certo compito.
- iii) Molti complessi dei metalli di transizione usati come catalizzatori possono essere sciolti e immobilizzati nei ILs in modo che alla fine della reazione possano essere facilmente separati e riutilizzati.

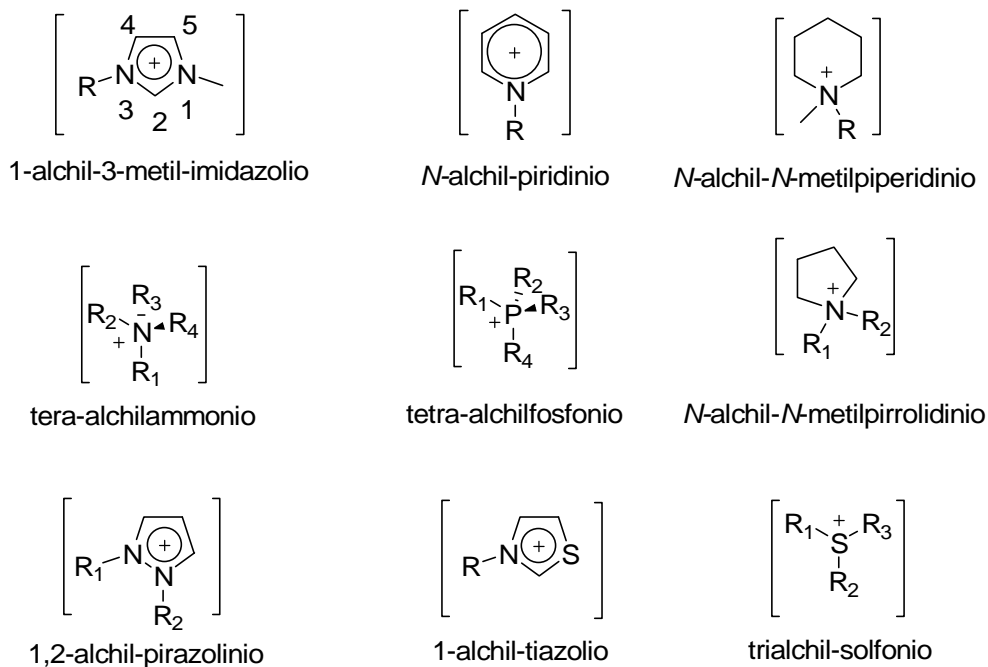
Nella Tabella 2<sup>107</sup>, sono riassunte alcune delle principali differenze tra i ILs i comuni dei solventi organici.

Proprietà	Solventi Organici	ILs
Numero di solventi	> 1000	> 1.000.000
Applicabilità	In genere singola applicazione	Multifunzione
Catalicità	Rara	possibile, modulabile
Chiralità	Rara	possibile, modulabile
Pressione vapore	Si	trascurabile
Solvatazione	Deboli solvatanti	forti solvatanti
Varietà	Limitata ai solventi commerciali	virtualmente illimitata
Costo	Normalmente economici	da 2 a 100 volte più costosi
Riciclabilità	Rara	possibile
Viscosità	0.2-100 cP	22-40.000 cP
Densità	1.3-1.6	0.8-4

**Tabella 2**

### 2.3.2 – Sintesi dei liquidi ionici.

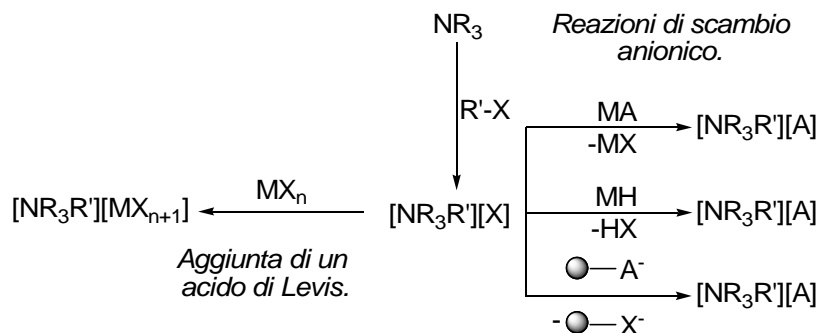
La maggior parte dei ILs hanno come catione sali di ammonio o fosfonio preparati dalla quaternarizzazione di amine, fosfine, piridina e imidazolo ecc... (figura 15.).



**Figura 15.**

Il processo di quaternarizzazione porta in genere alla formazione di alogenuri che sono però solitamente dei solidi ionici. Per ottenere il IL con le caratteristiche desiderate

occorre quindi sostituire l'anione, attraverso una reazione di scambio o tramite l'aggiunta di un acido di Lewis (Schema 16).<sup>97</sup>



**Figura 16**

La reazione di scambio può essere fatta tramite l'aggiunta di un sale o di un acido dell'anione desiderato o tramite l'utilizzo di una resina a scambio ionico. Nel primo caso l'equilibrio della reazione sarà spostato verso la formazione del IL con il nuovo anione rispettivamente dalla precipitazione del sale (MX) o distillando via l'acido (HX). La modifica dell'anione utilizzando un acido di Lewis è una procedura tipica per i ILs cloroalluminato (Figura 17.), in questo caso la quantità di acido di Lewis ( $\text{AlCl}_3$ ) aggiunta determina la presenza di specie anioniche diverse [ $\text{Cl}^-$ ,  $\text{AlCl}_4^-$ ,  $\text{Al}_2\text{Cl}_7^-$ ,  $\text{Al}_3\text{Cl}_{10}^-$ ].



**Figura 17.**

Vista la bassa volatilità dei ILs solitamente non è possibile purificarli per distillazione. Questo significa che la sintesi deve essere condotta in modo da ottenere prodotti col più alto grado di purezza possibile: tracce residue di alogenuri o di acidi utilizzati durante la sintesi possono creare problemi nell'utilizzo dei ILs, specialmente nel campo della catalisi, dove impurezze presenti anche in piccole quantità possono influenzare la reattività e la selettività del catalizzatore.

### 2.3.2. – Proprietà chimico-fisiche.

Il punto di fusione è una proprietà importante per i ILs in quanto, per essere definiti tali, queste sostanze devono essere liquide a temperature basse se confrontate ad esempio con quelle a cui fondono i sali dei metalli alcalini. Nei ILs si osserva che la temperatura di fusione diminuisce in presenza di cationi poco simmetrici, con deboli

forze intermolecolari (ossia che non possono formare legami-H) e carica positiva delocalizzata (Tabella 3). Per quanto riguarda gli anioni invece solitamente un aumento delle dimensioni porta ad un abbassamento del punto di fusione (Tabella 4).<sup>97</sup>

Sale	Punto di Fusione (°C)
NaCl	803
KCl	772
[mmim][Cl]	125
[emim][Cl]	87
[bmim][Cl]	65

**Tabella 3:** [mmim]<sup>-</sup> = dimetilimidazolio; [emim]<sup>-</sup> = etilmetilimidazolio; [bmim]<sup>-</sup> = butilmetilimidazolio.

Sale di imidazolio	Punto di fusione (°C)
[emim][Cl]	87
[emim][NO <sub>2</sub> ]	55
[emim][NO <sub>3</sub> ]	38
[emim][AlCl <sub>3</sub> ]	7
[emim][BF <sub>4</sub> ]	6 (transizione vetrosa)
[emim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	-9
[emim][CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ]	-14

**Tabella 4.**

La tensione di vapore di queste sostanze è praticamente nulla. Questa proprietà oltre ad essere interessante dal punto di vista dell'impatto ambientale può essere anche sfruttata nei processi di separazione. Infatti la bassissima volatilità di questi composti consente di recuperare i prodotti di una miscela di reazione per semplice distillazione: il IL non viene distillato e non dà problemi di formazione di miscele azeotropiche coi prodotti.<sup>97</sup>

La densità dei ILs dipende fortemente dal tipo di anione. A parità di anione piccole variazioni di densità possono essere determinate anche dalla struttura del catione: in generale all'aumentare della lunghezza delle catene alchiliche sul catione la densità diminuisce.<sup>97</sup>

La viscosità è una proprietà fisica importante per l'applicazione dei ILs in sintesi. Infatti una viscosità troppo elevata rallenta la diffusione dei reagenti diminuendo la velocità di reazione. La viscosità dipende dall'intensità delle interazioni intermolecolari (forze di Van der Waals, legami-H) che sono legate alla natura del catione e dell'anione. [emim] e [NTf<sub>2</sub>] [NTf<sub>2</sub> = (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N<sup>-</sup>] sono rispettivamente un catione ed un anione che conferiscono ai ILs bassa viscosità. Il primo perché ha catene alchiliche corte e flessibili e basso peso molecolare, il secondo perché è un anione con scarsa tendenza a formare legami-H a causa della carica molto delocalizzata. In Tabella 5 sono riportati i valori di viscosità per alcuni ILs [bmim].<sup>108</sup>

IL	Viscosità'(cP)
[bmim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	90
[bmim][C <sub>4</sub> F <sub>9</sub> SO <sub>3</sub> ]	373
[bmim][CF <sub>3</sub> COO]	73
[bmim][C <sub>3</sub> F <sub>7</sub> COO]	182
[bmim][NTf <sub>2</sub> ]	52

**Tabella 5.** :Variazione della viscosità in funzione dell'anione per alcuni ILs [bmim].

La tabella mostra come un aumento della lunghezza delle catene fluoroalchiliche porti ad un aumento della viscosità a causa dell'intensificarsi delle forze di Van der Waals mentre la sostituzione dello ione triflato [OTf = CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>] con lo ione NTf<sub>2</sub><sup>-</sup> porta ad una diminuzione della viscosità nonostante l'aumento delle interazioni di Van Der Waals probabilmente a causa della minore tendenza alla formazione di legami-H della NTf<sub>2</sub><sup>-</sup>. La viscosità dei ILs può essere abbassata drasticamente aumentando la temperatura o con l'aggiunta di un cosolvente organico.<sup>97</sup>

La stabilità termica di queste sostanze dipende dalla forza dei legami C-eteroatomo e H-eteroatomo. ILs ottenuti per protonazione di ammine terziarie ([NR<sub>3</sub>H][X]) hanno solitamente stabilità termica limitata e decompongono al di sotto degli 80°C mentre i sali d'ammonio quaternari ([NR<sub>3</sub>R'][X]) hanno una stabilità maggiore. Uno dei principali meccanismi di decomposizione di queste sostanze è la retro-quaternizzazione, la cui facilità dipende dalla natura di [X]. Il valore di temperatura di 150°C può essere considerato il limite superiore di lavoro per molti ILs anche se esistono casi di stabilità maggiore: [emim][BF<sub>4</sub>] non si decompone fino a 300°C

mentre [emim][NTf<sub>2</sub>] resiste fino a 400°C. La stabilità nei confronti dell'idrolisi dipende invece dalla tendenza ad idrolizzare dell'anione: ILs nitrato [NO<sub>3</sub>]<sup>-</sup>, benzensulfonato [PhSO<sub>3</sub>]<sup>-</sup> e bistriflamide [NTf<sub>2</sub>]<sup>-</sup> sono stabili all'aria e all'acqua mentre i cloroalluminati sono altamente igroscopici e sensibili all'idrolisi.<sup>97</sup> Nonostante alcuni ILs siano stabili all'aria molti di essi devono comunque essere mantenuti in atmosfera inerte perché tendono ad essere igroscopici assorbendo una quantità di H<sub>2</sub>O incompatibile con certi processi di catalisi organometallica.<sup>109</sup>

Anche le proprietà acido-base e il potere coordinante dei ILs sono fortemente influenzati dalla natura dell'anione (Tabella 6).<sup>110</sup> Nei cloroalluminati le proprietà acido-base dell'anione sono influenzate dalla quantità di AlCl<sub>3</sub> aggiunta (Figura 18.): se la frazione molare di AlCl<sub>3</sub> è minore di 0.5 l'anione prevalente sarà Cl<sup>-</sup> e il IL sarà basico; se la frazione molare di AlCl<sub>3</sub> è pari a 0.5 allora l'anione prevalente è AlCl<sub>4</sub><sup>-</sup> e il IL è neutro; infine, se la frazione molare di AlCl<sub>3</sub> è maggiore di 0.5, allora le specie anioniche dominanti sono Al<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub><sup>-</sup> e Al<sub>3</sub>Cl<sub>10</sub><sup>-</sup> e il IL risulta acido.

Basici / Fortemente coordinanti		Neutri/Debolmente coordinanti		Acidi / Non coordinanti	
Cl <sup>-</sup>		AlCl <sub>4</sub> <sup>-</sup>		Al <sub>2</sub> Cl <sub>7</sub> <sup>-</sup>	
	Ac <sup>-</sup>	CuCl <sub>2</sub> <sup>-</sup>			Al <sub>3</sub> Cl <sub>10</sub> <sup>-</sup>
	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>		SbF <sub>6</sub> <sup>-</sup>		
		SO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Cu <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> <sup>-</sup>	
			PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>		Cu <sub>3</sub> Cl <sub>4</sub> <sup>-</sup>

**Tabella 6.**

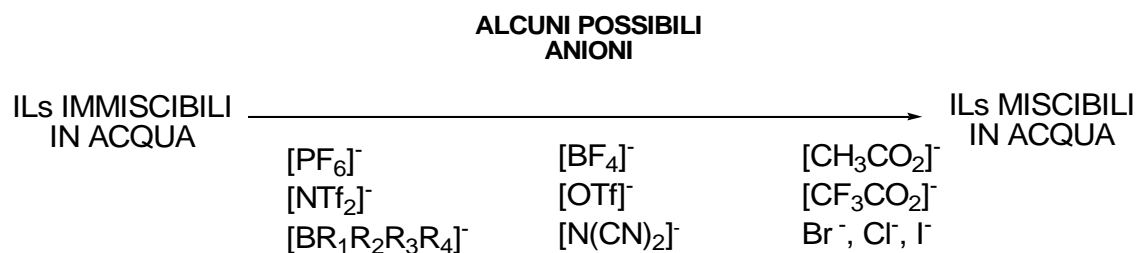
Alcuni ILs presentano il fenomeno della superacidità che può essere spiegato con la formazione di protoni non solvatati e quindi molto reattivi. Un sistema che presenta questo tipo di fenomeno è quello costituito da ILs cloroalluminati acidi in cui viene sciolto un forte acido inorganico, ad esempio HCl gassoso: la reazione tra lo ione Al<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub><sup>-</sup> e l'acido cloridrico genera il protone non solvatato (Figura 18.).



**Figura 18.**

Sebbene in misura minore le proprietà acide del IL possono essere influenzate anche dal catione. Ad esempio nei ILs imidazolici l'acidità del protone in posizione 2 può essere sfruttata per preparare specie carbeniche in alcuni processi di catalisi da metalli a transizione.<sup>97</sup>

La solubilità e il potere solvente dei ILs sono proprietà fondamentali alla luce del loro utilizzo in sostituzione dei solventi organici tradizionali. La scelta dell'opportuna combinazione di anione e catione può portare alla formazione di sostanze con caratteristiche di solubilità molto differenti: alcuni ILs sono solubili in solventi organici, altri si sciolgono bene in H<sub>2</sub>O e ce ne sono perfino alcuni che presentano alta solubilità in CO<sub>2</sub> supercritica. Le caratteristiche di solubilità dipendono fortemente dall'anione. Ad esempio [bmim][Br], [bmIm][CF<sub>3</sub>COO] e [bmim][OTf] sono solubili in H<sub>2</sub>O mentre [bmim][PF<sub>6</sub>] e [bmIm][NTf<sub>2</sub>] formano con l'H<sub>2</sub>O miscele bifasiche(Figura 19.).



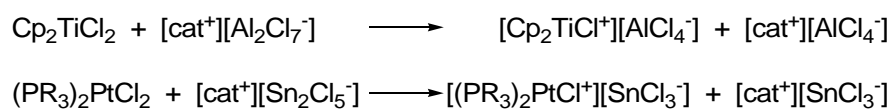
**Figura 19.**

Anche il catione può influenzare in una certa misura il potere solvente di un IL: ad esempio la solubilità di molecole poco polari aumenta all'aumentare della lunghezza delle catene alchiliche presenti sul catione.<sup>97</sup>

#### 2.3.4. – *Uso dei liquidi ionici in reazioni catalizzate da metalli di transizione.*

La capacità dei ILs di sciogliere complessi di metalli di transizione, specialmente quelli contenenti gruppi ionici, rende queste sostanze una valida alternativa all'uso dell'acqua o dei solventi organici tradizionali in alcune reazioni catalizzate da metalli di transizione. Spesso i ILs non si limitano a fungere da semplici solventi “spettatori” ma sono in grado di influenzare la selettività, la stabilità e l'attività della specie catalitica e possono perfino fungere da co-catalizzatori. Il potere coordinante dell'anione gioca un ruolo fondamentale nella partecipazione del IL al processo catalitico: ILs con anioni

poco coordinanti come  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{BF}_4^-$  partecipano solo come solventi mentre anioni come i cloroalluminati e i clorostannani, in virtù della loro caratteristiche di acidità o basicità di Lewis, possono prendere parte al processo di attivazione del catalizzatore (Figura 20).<sup>97</sup>



**Figura 20.**

Un'altra opportunità interessante nell'uso dei ILs in processi di catalisi è la possibilità di mettere a punto sistemi bifasici in cui il catalizzatore si trova nella fase ionica e i prodotti della reazione nella fase organica. Una situazione di questo tipo, che può essere creata scegliendo opportunamente le proprietà di solubilità del IL, consente un facile recupero dei prodotti e la possibilità di riutilizzare il catalizzatore se non viene disattivato durante il processo.

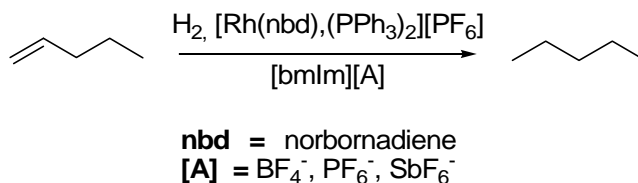
Molte delle reazioni organiche solitamente svolte nei solventi tradizionali sono state adattate in modo da poter essere realizzate in un IL. In alcuni casi i vantaggi di usare questi solventi possono essere notevoli: maggiore selettività o attività del catalizzatore, maggiore facilità nel separare i prodotti dalla miscela di reazione, possibilità di recuperare e riutilizzare i catalizzatori. La capacità dei ILs di trattenere il catalizzatore nella fase ionica è particolarmente importante se si usano catalizzatori a base di metalli di transizione, sia perché sono solitamente molto costosi, ed è quindi economicamente conveniente poterli recuperare, sia perché per certe applicazioni, soprattutto in campo farmaceutico, è necessario che i prodotti non siano contaminati da residui del metallo.

Nonostante in certi casi i vantaggi portati dall'uso di un IL in una data reazione non siano sufficienti a giustificarne l'utilizzo come solvente, visto il costo notevolmente superiore rispetto ai solventi tradizionali, sono molti gli esempi di reazioni catalitiche in cui la presenza di un opportuno IL determina un aumento dell'efficienza del processo.

L'idrogenazione di olefine, una delle più importanti reazioni catalizzate da metalli di transizione anche a livello industriale, è uno dei processi che possono trarre beneficio dall'utilizzo dei ILs. Nonostante la solubilità delle olefine apolari e dell'idrogeno nei ILs sia solitamente bassa essa è comunque sufficiente per avere velocità di reazione elevate. Si può inoltre sfruttare la scarsa solubilità del prodotto saturo nel IL per recuperarlo facilmente dalla miscela di reazione per semplice separazione della fase



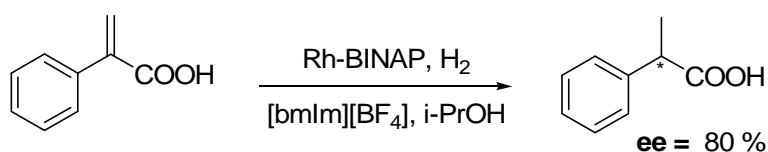
organica. I primi esempi di idrogenazioni in ILs sono stati riportati nel '95 in ILs imidazolio con anioni non coordinanti come  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{SbF}_6^-$  (Figura 21).<sup>111</sup>



**Figura 21**

L'uso di  $[\text{bmIm}][\text{SbF}_6]$  porta ad un aumento della velocità di reazione di cinque volte rispetto all'acetone, inoltre il catalizzatore può essere riutilizzato più volte e non si osserva "leaching" misurabile di Rh.

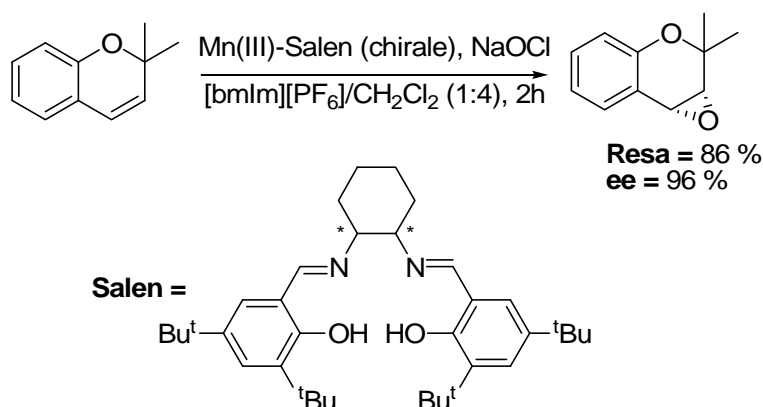
La possibilità di modificare le proprietà di solubilità dei ILs con una scelta opportuna dell'anione e del catione consente in alcuni casi di modulare la solubilità del catalizzatore, dei reagenti e dei prodotti nel IL per aumentare la selettività della reazione. Ad esempio, sfruttando il fatto che in  $[\text{bmim}][\text{SbF}_6]$  il cicloesadiene è 5 volte più solubile del cicloesene, è possibile idrogenare il cicloesadiene fermandosi al prodotto monoinsaturo con una selettività del 98%.<sup>111</sup> Anche idrogenazioni asimmetriche, stereo o enantioselettive, possono essere condotte nei ILs. Nell'esempio riportato nella Figura 22, l'acido 2-fenilacrilico viene idrogenato con un catalizzatore Rh-BINAP (BINAP = 2,2'-bis(bifenilfosfanil)-1,1'-binaftile) in un sistema bifasico usando i-PrOH come cosolvente. Il catalizzatore può essere riutilizzato senza perdita di attività o selettività.<sup>112</sup>



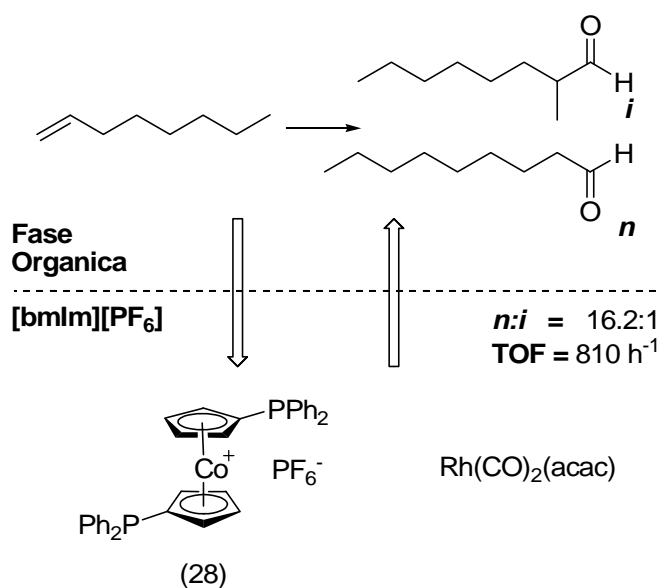
**Figura 22.**

Un problema nell'utilizzo dei ILs nelle reazioni di idrogenazione è che spesso i catalizzatori sono sensibili alla presenza di alogeni quindi residui di ioni  $\text{Cl}^-$  nel IL possono pregiudicare il successo della reazione. La stabilità dei ILs a molti agenti ossidanti rende interessante il loro utilizzo nelle reazioni di ossidazione, specialmente quelle catalizzate da metalli di transizione. Nella Figura 23, è riportata l'eossidazione del 2,2-dimetilcromene catalizzata da Salen-Mn(III) in un sistema bifasico  $[\text{bmim}][\text{PF}_6]/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . In assenza del IL per ottenere la stessa conversione servono 6 ore

anziché 2. Inoltre dopo estrazione del prodotto con esano e lavaggio della fase ionica con H<sub>2</sub>O è possibile riciclare il catalizzatore per 5 volte.<sup>113</sup>



La Figura 24. mostra un' idroformilazione bifasica condotta nel IL [bmim][PF<sub>6</sub>] usando un catalizzatore di Rh ed il legante ionico coboltocenildifosfina (28). Rispetto all'esempio precedente si ha una leggera diminuzione della selettività ma l'attività del catalizzatore risulta maggiore (TOF = 810 h<sup>-1</sup> anziché 126 h<sup>-1</sup>) e il "leaching" del metallo nella fase organica risulta inferiore allo 0.5 %.<sup>97</sup>

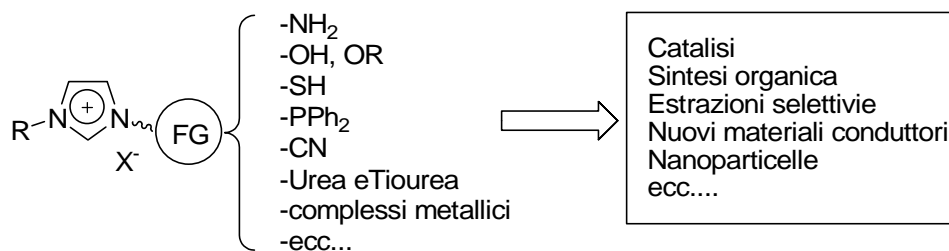


**Figura 24.**

## 2.4 LIQUIDI IONICI FUNZIONALIZZATI

Come abbiamo accennato in precedenza la possibilità di sintetizzare ILs con un gran numero di combinazioni catione-anione consente di preparare sostanze con una vasta gamma di proprietà chimico-fisiche che possono essere modulate in funzione del

processo da svolgere, tanto da poterli definire “task-specific ILs”(TSILs), ossia di IL funzionalizzati in maniera specifica per svolgere una certo compito.



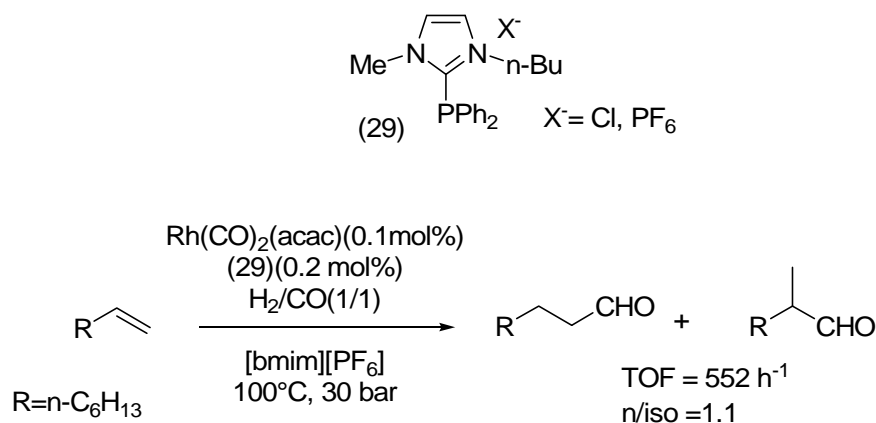
**Figura 25.**

Per esempio in liquidi ionici di imidazolio può essere introdotta la funzione di ammina primaria utile per separare CO<sub>2</sub> in linee di ‘gas streams’<sup>114</sup>, gruppi solfonici in cui il liquido ionico funziona sia da catalizzatore che da solvente per reazioni di esterificazione<sup>115</sup>.

E’ doveroso dire per chiarezza che generalmente in letteratura vengono etichettati come TSILs sia i liquidi ionici in cui la funzione è legata covalentemente o all’anione o al catione(o in entrambe) con funzione di solvente o di catalizzatore, sia la soluzione formata da un liquido ionico convenzionale (o funzionalizzato) e da una molecola funzionalizzata covalentemente a un gancio ionico che ne permetta la completa solubilità nel sistema ionico .

Negli ultimi anni le tecniche di sintesi di questa nuova classe di composti hanno avuto un grande sviluppo. Sono stati disegnati numerosi TSILs con l’intento di usarli come catalizzatori in specifiche reazioni di sintesi organica, come chelanti per la separazione selettiva e la costruzione di nano materiali., come nuovi materiali conduttori ecc...<sup>116</sup>.

La Figura 26. mostra come è possibile sfruttare TSILs di imidazolio funzionalizzati su catione con la difenilfosfina (29) per la reazione di idroformilazione di alcheni catalizzata da Ru.



**Figura 26.**

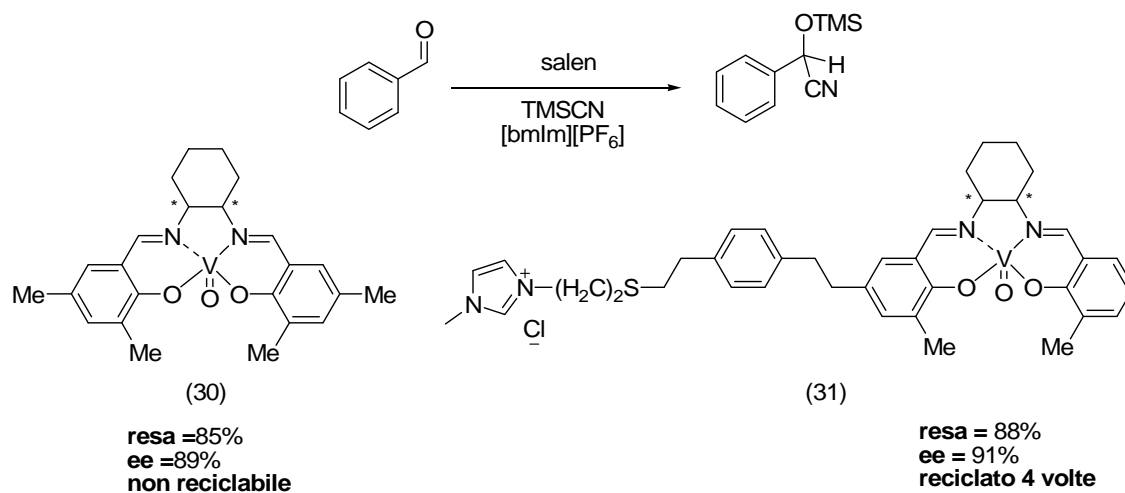
Normalmente quando il catalizzatore  $(\text{Rd}(\text{CO})_2(\text{acac})(\text{PPh}_3)$  viene impiegato nella reazione di idroformilazione bifasica si presentano due problemi : il primo è un problema di reattività del catalizzatore legato alla sua scarsa solubilità, il secondo è legato alla fase di lavorazione in cui si presentano problemi di ‘leaching’ infatti gran parte del catalizzatore viene persa.

L’approccio usato per risolvere questi problemi sfruttando la chimica dei TSILs per questa reazione <sup>117</sup> è diverso da quello visto in precedenza (Figura 24.) in cui il liquido ionico  $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$  viene utilizzato solo come mezzo di reazione. In questo caso il catalizzatore  $(\text{Rd}(\text{CO})_2(\text{acac})_2$  viene disciolto nel  $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$ , in presenza di una quantità catalitica di (29).

La fosfina presente nel TSILs legandosi sul metallo trasferisce al catalizzatore proprietà ioniche, in questo modo il catalizzatore diventa parte integrante del sistema ionico facilitando il successivo processo di estrazione e sfruttando al massimo le caratteristiche uniche del liquido ionico come mezzo di reazione.

Diventa così interessante l’idea di trasferire a molecole molto complesse proprietà ioniche attraverso legami covalenti ad appendici ioniche funzionalizzate in modo da facilitarne la solubilità in altri IL, ricavando vantaggi in termini di riciclabilità e di reattività. L’esempio in Figura 27. in cui è riportata la reazione di cianosililazione di composti carbonilici, rientra in questo caso.

In questo esempio sono riportati due reazioni enantioselettive per la sintesi di cianidrine in liquidi ionici catalizzate da due complessi di vanadio-salen: il primo (30) è un complesso tradizionale, mentre il secondo (31) è stato modificato inserendo un pendaglio ionico.

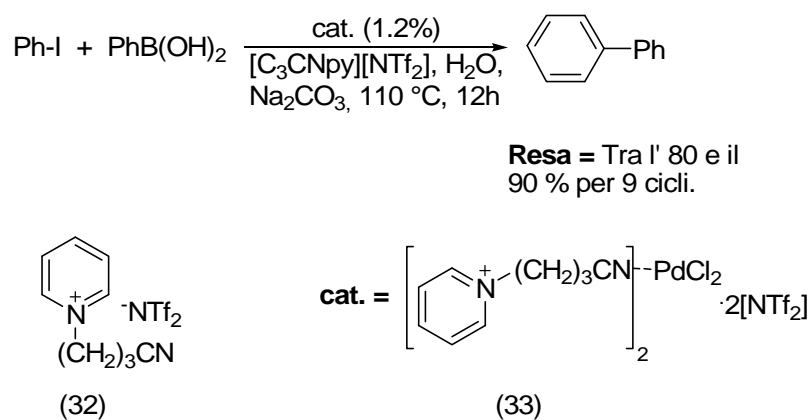


**Figura 27.**

Quando viene usato il complesso (30)<sup>118</sup> direttamente nel liquido ionico la reazione procede con buone rese e buona enantioselettività. Tuttavia non è possibile risolvere completamente il problema del ‘leaching’, perchè nella fase di estrazione dei prodotti parte del legante viene persa. Nel secondo<sup>119</sup> caso invece sfruttando il pendaglio ionico presente nel salen modificato (31) il catalizzatore entra a far parte del sistema ionico sfruttando le maggiori interazioni generate dal pendaglio ionico e il solvente. In questo modo nella fase di estrazione la perdita di catalizzatore viene notevolmente ridotta consentendo di riciclare 4 volte.

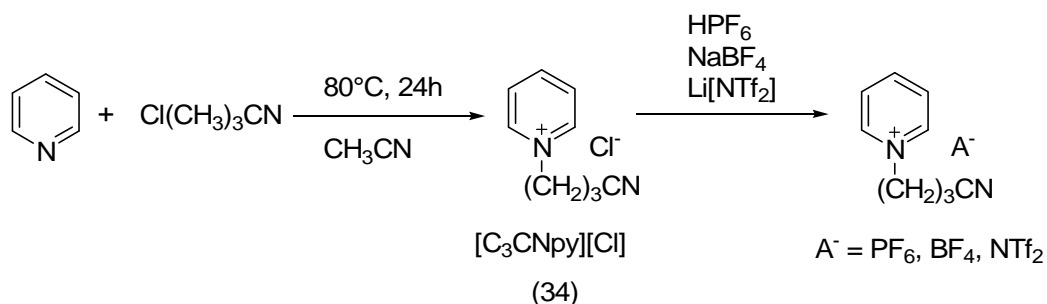
Un'altra applicazione estremamente interessante dove trovano impiego i TSILs è nella stabilizzazione di nano particelle di Pd (Pd-NPs) nella reazione di Suzuki.

Dyson ha dimostrato come ILs con gruppi funzionali nitrile siano in grado di stabilizzare maggiormente le Pd-NPs trattenendole nella fase ionica (Figura 28.).



**Figura 28.**

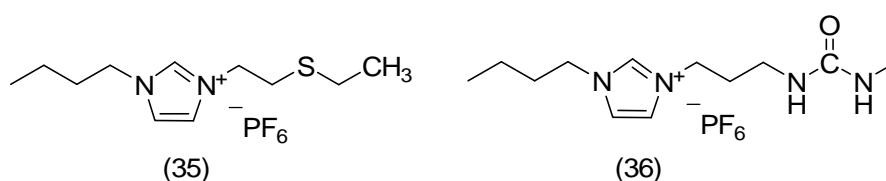
La sintesi di questi liquidi (Figura 29.) prevede una prima quaternarizzazione della piridina con 4-cloro-butirronitrile in acetonitrile per 4 ore a 80°C che porta alla formazione del corrispondente IL cloruro  $[C_3CNpy][Cl]$  (34). Il contro ione cloruro può poi essere scambiato con altri anioni conferendo al TSIL diverse proprietà fisiche. In questo caso è stata scelta come anione la  $[NTf_2]^-$ , per garantire al nuovo TSIL (32) una buona idrofobicità, una bassa viscosità e in funzione del riciclo una bassa solubilità nei solventi organici usati per la estrazione dei prodotti.



**Figura 29.**

La maggior stabilizzazione dovuta ai gruppi CN è stata dimostrata confrontando il comportamento di due diversi ILs:  $[C_4py][NTf_2]$  e  $[C_3CNpy][NTf_2]$ . Le NPs isolate dal IL funzionalizzato, analizzate al microscopio elettronico, mostrano una minore aggregazione, il leaching del Pd nella fase organica è minore ed è possibile riciclare la fase ionica contenente il catalizzatore per ben 9 volte mentre, nel IL non funzionalizzato  $[C_4py][NTf_2]$ , l'attività diminuisce già al terzo ciclo. I dati sperimentali mostrano quindi in maniera evidente la capacità del gruppo nitrile di stabilizzare le Pd-NPs probabilmente a causa della possibilità di formare legami coordinativi Pd-CN.<sup>120</sup>

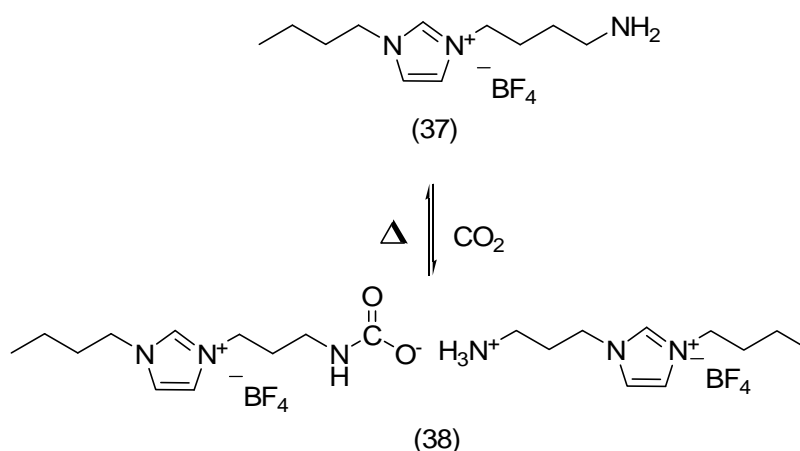
I TSILs trovano importanti applicazioni nella estrazione di ioni metallici pesanti in soluzioni acquose. Davis e Rogers<sup>121</sup> proposero per primi nuovi liquidi ionici funzionalizzati (35) e (36) con gruppi tiosolfonici e ureici con l'intento di utilizzarli come agenti chelanti di ioni cadmio e mercurio ottenendo ottimi risultati (figura 30.), e furono loro con la sintesi di questi nuovi liquidi ionici che per primi introdussero il termine 'task-specific ionic liquids'



**Figura 30.**

Sempre Davis<sup>122</sup> e il suo gruppo di ricerca misero a punto nuovi liquidi ionici funzionalizzati con ammine primarie (37) in grado di sequestrare efficientemente la CO<sub>2</sub> in miscele gassose.

L'ammina presente nel TSIL è infatti in grado attraverso la formazione di uno ione ammonio carbammato (38) di sequestrare grandi quantità di CO<sub>2</sub>, questo sistema diventa ancora più interessante perché avviene in maniera reversibile, infatti dalla miscela ottenuta è possibile a basse pressioni e con temperature attorno ai 100°C liberare nuovamente la CO<sub>2</sub> (Figura 31.)



**Figura 31.**

Questo sistema ha riscosso grande attenzione a livello industriale tanto che in commercio si trovano sistemi per lo stoccaggio di gas pericolosi basati su questa intuizione.

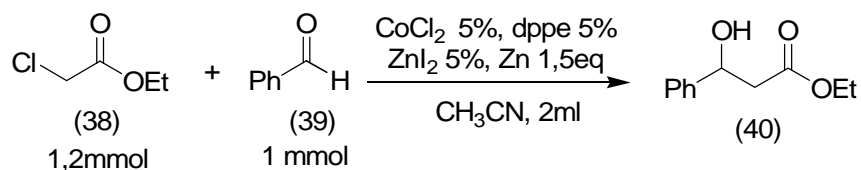
## 2.5 RISULTATI E DISCUSSIONE

### 2.5.1– Reazione di Reformatsky Catalizzata da Co(I)

Inspirati dalla chimica del Cobalto(I) abbiamo pensato di studiare un protocollo alternativo a quelli tipicamente usati per le reazioni di addizione di  $\alpha$ -cloroesteri a composti carbonilici usati nelle reazioni di Reformatsky<sup>123</sup>.

Le condizioni di reazione adottate per generare e sfruttare la specie catalitica Co(I) viste nei paragrafi precedenti suggeriscono una potenziale applicabilità alle reazioni di Reformatsky. Sono state quindi condotte delle prove preliminari per verificare l'applicabilità del nostro metodo.

Per la reazione di prova (Figura 32.) sono stati scelti come reagenti l'  $\alpha$ -cloroacetato di etile (38) e benzaldeide (39); la reazione è stata condotta in atmosfera inerte a 16 °C, per 5 ore 30' in acetonitrile anidro. Il sistema catalitico scelto è costituito da una fonte di cobalto(II) ( $\text{CoCl}_2$ ) come precatalizzatore, un legante difosfinico (difenilfosfinoetano= dppe), un acido di Lewis alogenato (zinco(II) ioduro) e da un riducente (polvere di zinco commerciale).



**Figura 32.**

Nel dettaglio il sistema catalitico è stato preparato sciogliendo una quantità catalitica di  $\text{CoCl}_2$  (precedentemente anidrificato sotto atmosfera inerte) in acetonitrile puro, è stata poi aggiunta la dppe per formare *in situ* il complesso cobalto(II)-fosfina e infine lo zinco ioduro. A questo punto sono aggiunti in successione  $\alpha$ -cloroacetato di etile, benzaldeide e per ultimo lo zinco metallico. La resa ottenuta è stata del 76% verificando l'applicabilità del metodo.

Il lavoro sperimentale è poi stato suddiviso in due parti: una ulteriore ottimizzazione del processo e l'estensione della reattività ad altri substrati.

Sono quindi state eseguite una serie di prove volte a stabilire le condizioni ottimali per il processo con l'intento di ottimizzare: il tempo di reazione, la temperatura, la conferma dell'effettiva necessità della presenza di un acido di Lewis nel sistema catalitico e il tipo legante più efficace.

I primi parametri ottimizzati sono stati temperatura e tempo di reazione; mantenendo costanti le quantità molari dei reagenti sono state eseguite diverse prove variando prima la temperatura e poi il tempo di reazione (Tabella 7.).



Prova	T (°C)	Tempo (ore)	Resa (%)
1	20	5	76
2	30	5	76
3	20	17	76

**Tabella 7.**

Dai risultati ottenuti risulta che la temperatura non incide significativamente sulle rese, infatti aumentando da 20°C (Tabella 7., prova 1) a 30°C (Tabella 7, prova 2) la resa rimane invariata. Per praticità abbiamo deciso di lavorare a temperatura ambiente.

Non viene riscontrato alcun aumento della resa pur prolungando il tempo di reazione, infatti passando da 5 a 17 ore (Tabella 7., prova 1; Tabella 7. prova 3.) la conversione rimane la stessa.

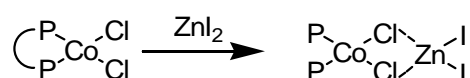
L'ottimizzare del tempo di reazione è stata messa a punto effettuando uno studio cinetico che metteva in relazione a vari intervalli di tempo la quantità di prodotto formato. Sono stati prelevati campioni della miscela di reazione a intervalli di 15' per la prima ora e di 30' per le successive 4 ore e iniettati al gas-cromatografo, utilizzando come standard interno il dodecano.

Sulla base di questa prova, che ha evidenziato una conversione intorno al 100 % dopo circa 2 h, il tempo di reazione è stato aggiustato a 2,5 ore.

Successivamente è stato studiato il ruolo dell'acido di Lewis ( $ZnI_2$ ) nel sistema catalitico. Gli esempi visti in letteratura per sistemi catalitici simili al nostro ipotizzano un doppia funzione ricoperta dell'acido di Lewis:

- assistere alla riduzione di Co(II) a Co(I) legandosi al complesso fosfina-cobalto(II) (Figura 33)
- stabilizzare in modo analogo il complesso fosfina-cobalto(I).

Se queste osservazioni trovassero riscontro anche nel nostro caso in assenza di  $ZnI_2$  ci si dovrebbe aspettare una diminuzione dell'efficienza del nostro sistema catalitico con conseguente diminuzione della resa



**Figura 33.**

I risultati sperimentali ottenuti variando la quantità di  $ZnI_2$  nel sistema in Tabella 8., dimostrano che in assenza dell'acido la reazione porta comunque alla formazione dei prodotti, mentre la sua presenza incide notevolmente sia sulla resa che sul tempo di reazione.

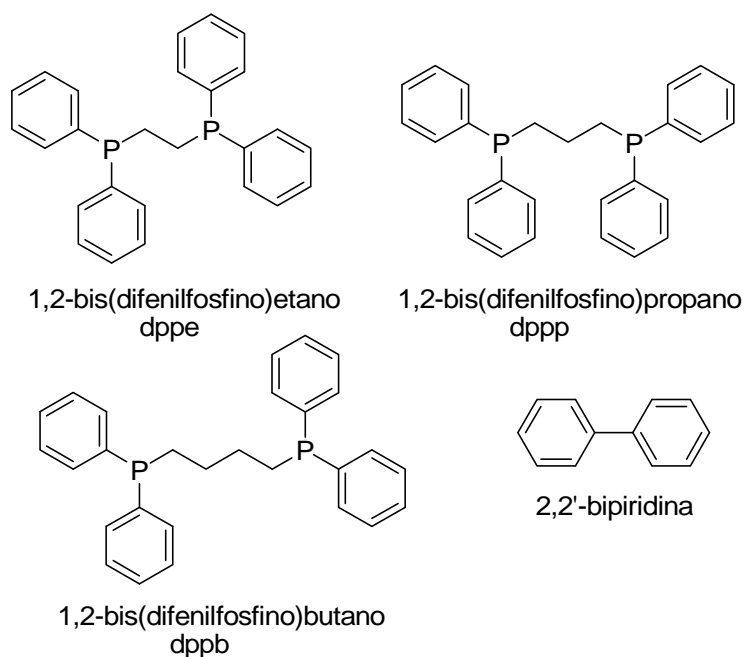
Prova	$ZnI_2$ (%)	Tempo (h)	Resa (%)
1	0	2.5	11
2	0	16	76
3	5	2.5	76
4	10	2.5	93

**Tabella 8.**

Confrontando le prove 1, 2 e 3 in Tabella 8. si nota che per ottenere la resa del 76% in assenza di  $ZnI_2$  sono necessarie 16 ore, mentre aggiungendone alla miscela una quantità pari al 5% rispetto all'acetato si può ottenere lo stesso risultato in 2,5 ore. Raddoppiando la quantità di zinco ioduro al 10% si ha un notevole miglioramento della resa, che arriva al 93%.

A questo punto abbiamo cercato di capire se il legante scelto inizialmente, dppe, fosse effettivamente il più idoneo al processo (Tabella 9.).

Abbiamo anche in questo caso cercato qualche analogia tra il nostro sistema e quelli riportati in letteratura. In generale i sistemi che sfruttano la specie  $Co(I)$  generata *in situ* come catalizzatore sfruttano leganti bidentati per stabilizzare questa specie. Per questo motivo le nostre prove si sono limitate alla valutazione di alcuni di questi: dppp, dppb e bipy (Figura 34.), oltre ad una prova in bianco in assenza di legante.



**Figura 34.**

In Tabella 8. sono riportati i risultati di questo confronto.

Prima di tutto abbiamo valutato l'effettiva necessità del legante nel nostro sistema con una prova in 'bianco' cioè in assenza di legante; come si vede si ha un drastico abbassamento della resa (Tabella 9. , prova 1).

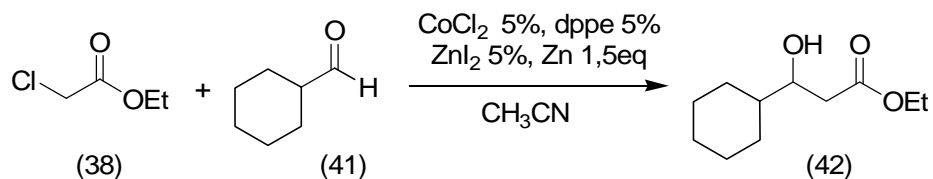
Passando ai leganti, usando la bipiridina (Tabella 9, prova 2) si osservano solo tracce di prodotto: probabilmente è ipotizzabile la formazione di un complesso che lega molto stabilmente il cobalto rendendolo poco accessibile ai reagenti; con il dppb (Tabella 9, prova 5) si è riscontrata una ulteriore difficoltà connessa alla insolubilità nel solvente di reazione (acetonitrile) del legante, che lo ha reso inutilizzabile nelle nostre condizioni di reazione.

Prova	Legante	Tempo (ore)	Resa (%)
1	-	2.5	17
2	bipy	21	tracce
3	dppe	2.5	93
4	dppp	2.5	98

5	dppb	2.5	insol.
---	------	-----	--------

**Tabella 9.**

I leganti migliori si sono rivelati dppe e dppp (Tabella 9., prove 3 e 4) con i quali si ottengono rese superiori al 90%; abbiamo quindi effettuato un ulteriore test, con un'aldeide alifatica (cicloesancarbossialdeide), per avere una ulteriore conferma della scelta del legante (Figura 35. e Tabella 10.).

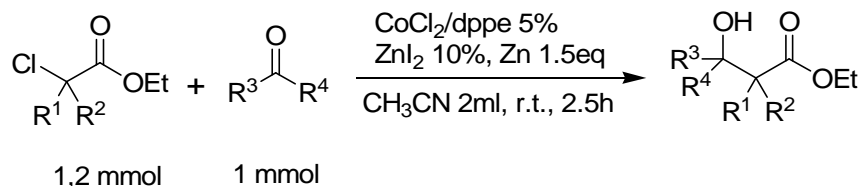


**Figura 35.**

Prova	Legante	Tempo (ore)	Resa (%)
1	dppe	2.5	94
2	dppp	2.5	83

**Tabella 10.**

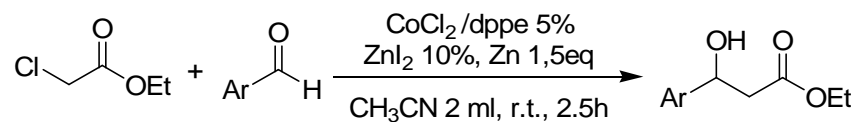
Dai buoni risultati ottenuti anche in questa ultima prova è stato così possibile mettere a punto un protocollo base per la reazione di Reformatsky catalizzate da Co(I) Figura (36). La validità di questo protocollo verrà poi testato in reazioni di addizione tra  $\alpha$ -cloro esteri e composti carbonilici.



**Figura 36.**

Tutte le reazioni che seguiranno quindi saranno condotte in acetonitrile, a temperatura ambiente per 2,5 ore, con un sistema catalitico formato da cobalto(II) cloruro(5%) e dppe (5%), zinco (II) ioduro (10%) e polvere di zinco commerciale come agente riducente (1,5 equivalenti), in cui il composto carbonilico è il reagente limitante.

Nella prima serie di reazioni è stata testata l'aggiunta  $\alpha$ -cloroacetato di composti carbonilici. Con le aldeidi aromatiche (Figura 37.) si ottengono ottimi risultati sia con sostituenti elettron-attrattori (Tabella 11, prove 1 e 2) che con sostituenti elettron-repulsori (Tabella 11., prova 3).

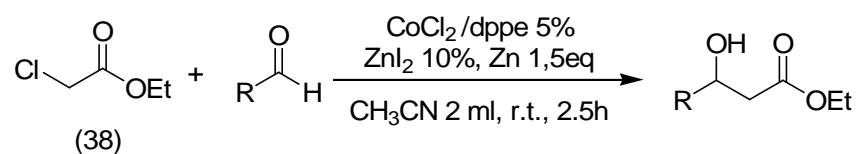


**Figura 37.**

Prova	Aldeide	Resa (%)/Prodotto
1	4-Clorobenzaldeide	98/(43)
2	4-Fluorobenzaldeide	80/(44)
3	4-Metossibenzaldeide	90/(45)
4	2-Naftaldeide	65/(46)

**Tabella 11.**

Anche con aldeidi alifatiche e  $\alpha,\beta$ -insature (Figura 38., Tabella 12) si ottengono risultati molto buoni, in particolare si nota che un'aldeide ingombrata come la pivalica (Tabella 11, prova 2) dà una resa piuttosto soddisfacente.



**Figura 38.**

Prova	Aldeide	Rasa(%) / Prodotto
1	(E)-Crotonaldeide	69/(47)
2	Aldeide pivalica	59/(48)
3	Ottanale	93/(49)
4	(E)-Cinnamalaldeide	76/(50)

**Tabella 12.**

La reazione è stata testata anche su due chetoni (Figura 39., Tabella 13.) uno alifatico ciclico, cicloesanoone, e uno aromatico, acetofenone. Anche in questo caso il metodo si è rivelato molto efficace i prodotti si formano con rese molto buone.

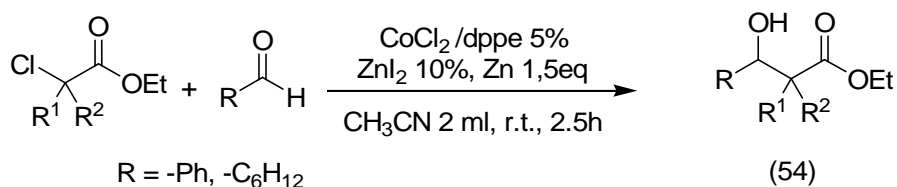


**Figura 39.**

Prova	Chetone	Resa(%) / Prodotto
1	Acetofenone	90/(51)
2	Cicloesanoone	85/(52)

**Tabella 13.**

La reazione è stata testata su altri due  $\alpha$ -cloroesteri aggiungendo due aldeidi: una aromatica, la benzaldeide (Tabella 14.), e una alifatica, la cicloesancarbossialdeide (Tabella 15.) con rese estremamente interessanti in entrambe i casi.



**Figura 40.**

Prova	R1	R2	Resa(%) / Prodotto	anti/sin
1	H	CH <sub>3</sub>	95(55)	44:56
2	H	Ph	96(56)	40:60

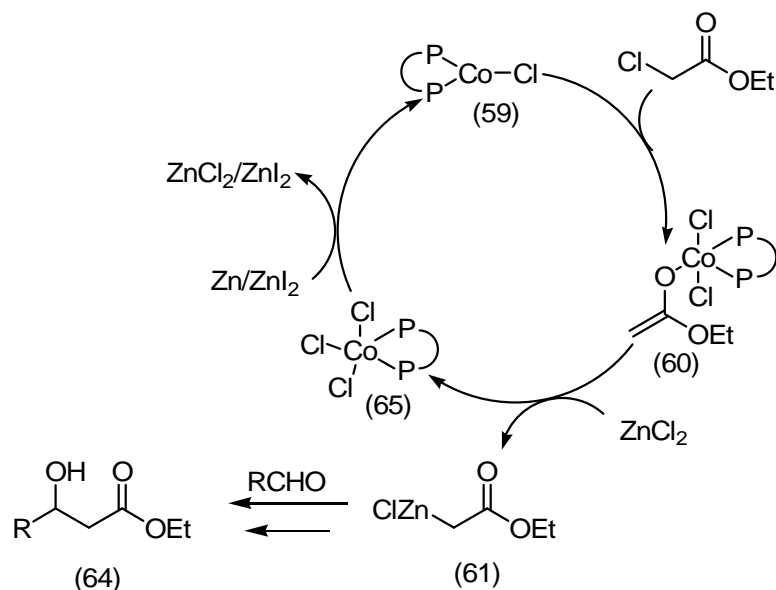
**Tabella 14.**

Prova	R1	R2	Resa(%) / Prodotto	anti/sin
3	H	CH <sub>3</sub>	75(56)	45:55
4	H	Ph	98(58)	49:51

**Tabella 15.**

In base ai risultati ottenuti e al confronto con la letteratura per processi analoghi è possibile ipotizzare un meccanismo di reazione come quello mostrato in Figura 41.

Il Co(I)-fosfina (59) generato *in situ* per riduzione con lo zinco si addiziona ossidativamente all' $\alpha$ -cloroestere portando un enolato di Co(III) (60). Questo enolato di cobalto (60) potrebbe essere trasmetallato dagli alogenuri di zinco presenti nel sistema portando alla formazione del classico reattivo di Reformatsky (61). A questo punto la specie reattiva organozinco reagisce con l'elettrofilo portando al prodotto della classica reazione di Reformatsky (64). Il Co(I) viene poi ripristinato nel ciclo catalitico per riduzione del complesso di Co(III) (65).



**Figura 41.**

Abbiamo messo a punto una modifica efficace, semplice e veloce per la reazione di Reformatsky; questo protocollo, infatti, ha molti pregi: usa cloroesteri al posto di bromoesteri con il vantaggio di una minore tossicità, minor costo e presentano minor problemi di stabilità; i tempi di reazione sono molto brevi e la reazione avviene a temperatura ambiente con ottime rese.

Inoltre non è necessario alcun tipo di attivazione per lo zinco, ciò permette di poter utilizzare polveri commerciali molto meno costose.

### 2.5.2 – Liquidi Ionici Task-specifici come mezzo di reazione per la reazione di ciclotrimerizzazione catalizzata da Co(I) di alchini aromatici.

Come abbiamo visto sia la reazione di Reformatsky discussa nel paragrafo precedente, che per le reazioni di cicloaddizione, la specie Co(I) generata *in situ*, se adeguatamente stabilizzata, può essere sfruttata in maniera estremamente efficace.

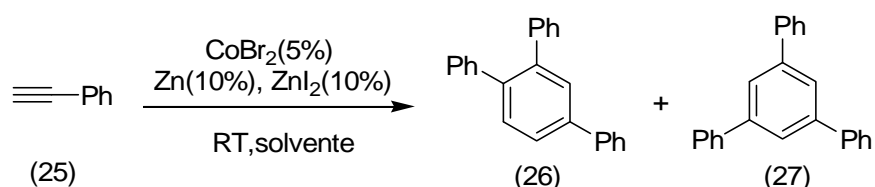
Diventa così interessante studiare nuove strategie, semplificare i protocolli di reazione, adottando nuove strategie per stabilizzare la specie Co(I).

Vista la grande potenzialità dei liquidi ionici come mezzi alternativi e il grande interesse verso questo nuovo campo, abbiamo pensato di sfruttare liquidi ionici task-specifici recanti nella loro struttura una funzionalità nitrile ((CN)-TSILs) nell'ipotesi di mimare con questa funzione l'effetto stabilizzante del acetonitrile sulla specie Co(I).



Come reazione di prova in cui testare questi liquidi ionici è stata scelta la ciclotrimerizzazione del fenilacetilene.

L'approccio preliminare a questo studio è basato sulle osservazioni sperimentali di Hilt<sup>124,125</sup> (discusse nel paragrafo 2.2) per reazione di ciclotrimerizzazione catalizzata da Co(I) del fenilacetilene. Per la reazione viene sfruttato il sistema catalitico costituito da CoBr<sub>2</sub>/ZnI<sub>2</sub>/Zn, dove per ottenere buoni risultati in assenza di un legante fosfinico si rende strettamente necessario utilizzare come solvente l'acetonitrile. Come si vede dalla Tabella 16., con solventi diversi dall'acetonitrile come il diclorometano e il tetraidrofurano la reazione non avviene e solo in CH<sub>3</sub>CN si registra una resa quantitativa con un rapporto tra i due regioisomeri di 95:5 a favore del regioisomero 1,2,4. (Figura 42.; Tabella 16)



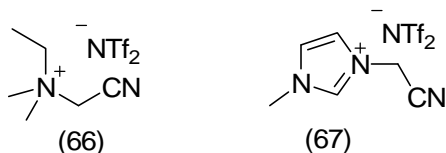
**Figura 42.**

Prove	Solvente	Tempo(ore)	Rapporto (26): (27)	Resa(%)
1	CH <sub>3</sub> CN	0.5	95:5	99
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	-	0
3	THF	16	-	4

**Tabella 16.**

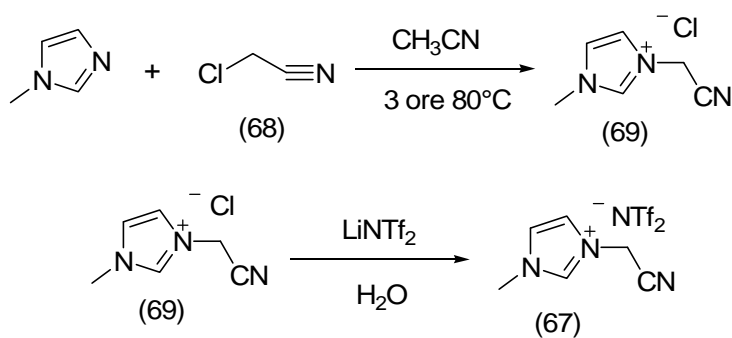
Questo dimostra quanto sia importante il ruolo di un solvente coordinante, in questo caso dell'acetonitrile nello, stabilizzare la specie catalitica Co(I).

Per prima cosa quindi sono stati sintetizzati dei (CN)-TSILs, l'1-cianometil-3-metilimidazolio bis(trifluorosolfonil)imide [(mCN)mim][Tf<sub>2</sub>N] (67) e il N-cianometil – N,N-dimetiletilammonio bis(trifluorosolfonil)imide [(mCN)dmea][Tf<sub>2</sub>N] (66)(Figura 43.).



**Figura 43.**

Come si vede dallo Figura 44. la sintesi di questi liquidi ionici funzionalizzati è molto semplice, come nel caso di (66) : vengono mescolati 1 equivalente di cloroacetonitrile e 1.07 equivalenti di 1-metilimidazolo in acetonitrile e si lascia in agitazione a refluxo a 80°C per 3 ore. La soluzione è raffreddata a temperatura ambiente e il liquido ionico cloruro risultante (69) viene recuperato aggiungendo acetato di etile e isolato per filtrazione, lavato con acetato di etile e seccato sotto vuoto: la resa è 80%. Successivamente il Cloruro isolato (69) viene disciolto in acqua distillata, lo scambio dell'anione viene fatto aggiungendo una soluzione acquosa di Li[N(SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (1.5 equivalenti). La reazione è lasciata in agitazione per 1 ora, quindi alla miscela bifasica viene aggiunto diclorometano e le fasi organiche e acquose vengono separate. La fase organica poi viene lavata più volte con acqua per rimuovere i sali di litio cloruro derivanti dallo scambio. La fase organica viene lasciata a 75°C sotto vuoto per 8 ore per rimuovere il diclorometano e l'acqua residui. Il prodotto (67) è isolato con buone rese (84%); per il prodotto (66) il percorso di sintesi è analogo ed risultati ottenuti sono anche in questo caso positivi (resa = 85%).

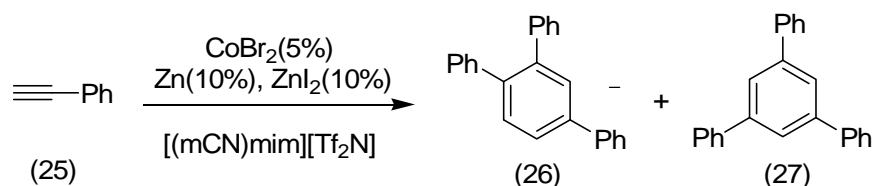


**Figura 44.**

La scelta del controione [NTf<sub>2</sub>]<sup>-</sup> non è casuale; infatti nell'ottica della progettazione di questi liquidi ionici funzionalizzati questo controione rende i due liquidi ionici insolubili all'acqua, caratteristica molto importante se li si vuole usare come solventi nel processo di trimerizzazione Co(I) catalizzato, la specie catalitica è infatti molto sensibile sia all'acqua che all'aria.

Siamo poi passati allo studio di ottimizzazione vero e proprio della realizzazione prendendo spunto dal protocollo usato da Hilt.

Per la reazione di prova (Figura 45.) è stato scelto come reagente il fenilacetilene; la reazione è stata condotta in atmosfera inerte a 40°C, per 2 ore in [(mCN)mim][Tf<sub>2</sub>N]. Il sistema catalitico scelto è costituito da una fonte di cobalto(II) (CoBr<sub>2</sub>) come precatalizzatore, un acido di Lewis alogenato (zinco(II) ioduro) e da un riducente (polvere di zinco commerciale).



**Figura 45.**

Nel dettaglio il sistema catalitico è stato preparato sciogliendo una quantità catalitica di CoBr<sub>2</sub> (precedentemente anidrificato sotto atmosfera inerte) in [(mCN)mim][Tf<sub>2</sub>N], a cui è stato poi aggiunto lo zinco ioduro. Una volta sciolti completamente i sali viene aggiunto il fenilacetilene e per ultimo come riducente lo zinco metallico. La resa ottenuta è stata del 60% con un rapporto tra le specie (26) e (27) di 85:15, verificando l'applicabilità del sistema catalitico nel (CN)-TSIL.

Il lavoro sperimentale è poi stato suddiviso in due parti: una ulteriore ottimizzazione del processo e l'estensione della reattività ad altri substrati con eventuale riciclo del catalizzatore.

Sono quindi state eseguite una serie di prove volte a stabilire le condizioni ottimali per il processo con l'intento di ottimizzare: il tipo di riducente, la temperatura, la conferma dell'effettiva necessità della presenza di un acido di Lewis nel sistema catalitico.

Il primo parametro ottimizzato è stato il tipo di riducente; mantenendo costanti le quantità molari dei reagenti e il (CN)-TSIL sono state eseguite diverse prove mettendo a confronto diversi tipi di riducenti: Zn metallico, NaBH<sub>4</sub> e Et<sub>2</sub>Zn. (Tabella 17.)

<b>Prova</b>	<b>Riducete</b>	<b>Rapporto (6):(27)</b>	<b>Resa % (26+27)</b>
1	Zn 10%	85:15	60
2	NaBH <sub>4</sub> 10%	95:15	95
3	ZnEt <sub>2</sub> 15%	85:15	80

**Tabella 17.**

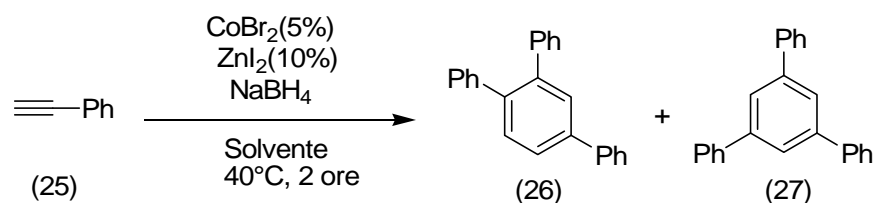
Dai risultati ottenuti il NaBH<sub>4</sub> (tabella 17. Prova 2.) è il riducete migliore per questo sistema a parità di tempo e temperatura.

Con la polvere di zinco metallica si osservano delle rese basse (Tabella 17. Prova 1.), attribuibili all'alta tensione superficiale del liquido ionico, che causa una scarsa penetrazione dello zinco all'interno del ILs che resta in superficie con un conseguente peggioramento dello 'step' di riduzione a causa dello scarso contatto con il Cobalto(II). Utilizzando dietilzinco in soluzione 1 M di esano si ha un calo leggero della resa e della regiochimica, anche se il veloce cambiamento di colore suggerisce che la riduzione del Co(II) ha un decorso estremamente veloce. La presenza dell'acido di Lewis anche in questo caso è fondamentale per il buon esito della reazione, infatti in assenza di questo le rese ottenute sono molto inferiori.

Nel corso della formazione del prodotto la reazione tende ad addensarsi a causa della scarsa solubilità di questo nel liquido ionico. Per questo è stato necessario lavorare a una temperatura di 40°C con una concentrazione dell'alchino 1M, valori che corrispondono alla più bassa temperatura e alla più alta molarità permessa per avere un efficiente mescolamento.

Le reazioni nei primi minuti sembrano avere tutte una cinetica piuttosto veloce tuttavia, questa spinta cinetica cala con l'accumularsi del prodotto di reazione che causa la sua scarsa solubilità, impedisce una buona agitazione.

Ottimizzato il protocollo (Figura 46) abbiamo voluto a questo punto, avere un'ulteriore conferma della stabilizzazione introdotta dal gruppo nitrile sul liquido ionico funzionalizzato. Per fare questo abbiamo confrontato i nostri (CN)-TSILs con un liquido ionico di base il [bmim][NTf<sub>2</sub>]e con altri solventi organici (Tabella 18.).



**Figura 47.**

<b>Prova</b>	<b>Solvente</b>	<b>Rapporto (26): (27)</b>	<b>Resa (%) (26):(27)</b>
1	CH <sub>3</sub> CN	95:5	50
2	THF	75:25	30
3	[bmim][NTf <sub>2</sub> ]	85:15	40
4	[(mCN)dmea][Tf <sub>2</sub> N]	95:5	95
5	[(mCN)mim][Tf <sub>2</sub> N]	95:5	95

**Tabella 18.**

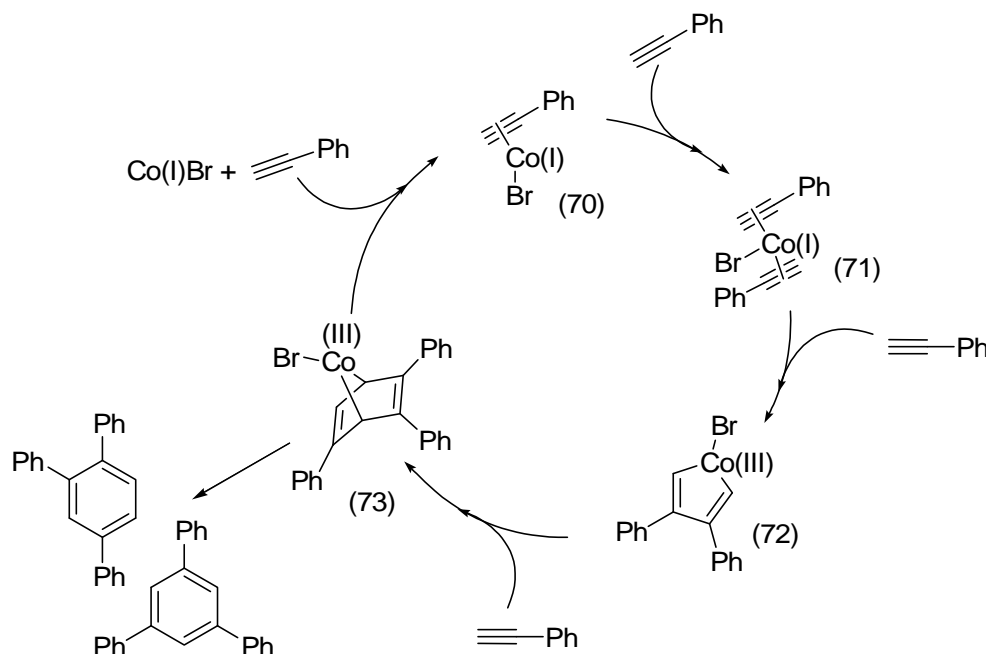
Come si può vedere in (Tabella 18.) l'effetto stabilizzante del gruppo nitrile è chiarissimo (Tabella 18., Prova 5.). Con i nostri due liquidi ionici funzionalizzati abbiamo avuto dei risultati in linea con quelli ottenuti da Hilt nell'acetonitrile cioè 95% di resa e rapporto regiosomerico 95:5 a favore del regioisomero 1,2,4.

Con l'acetonitrile (Tabella 18., Prova 1) nelle nostre condizioni si ha un dimezzamento della resa, mentre ancora peggiori sono i risultati in THF (tabella 15. Prova 2.). Particolarmente interessante il risultato ottenuto con il liquido ionico non funzionalizzato [bmim][NTf<sub>2</sub>] (Figura 15., Prova 3.) che con un resa del 40% conferma la validità della nostra ipotesi cioè che l'effetto stabilizzante introdotto con la funzionalità (CN) nei nostri (CN)-TSILs è cruciale ai fini della buona riuscita della reazione.

Un'altra importante osservazione deve essere fatta e riguarda l'ordine di addizione dei reagenti. Abbiamo dimostrato che è molto importante aggiungere per ultimo l'agente riducente, un' inversione nell'ordine di addizione del NaBH<sub>4</sub> e dell'alchino porta ad un diminuzione del prodotto finale. Noi crediamo che anche l'alchino sia

essenziale per stabilizzare la specie attiva di Co(I) che in assenza di substrato si disattiva probabilmente a Co(0) rendendo un eventuale riciclo impossibile.

L'ipotetico meccanismo di ciclotrimerizzazione del fenilacetilene potrebbe essere descritto in questo modo (Figura 48.):



**Figura 48.**

Alla specie Co (I) generata dalla prima riduzione si aggiunge una prima molecola di fenilacetilene(70); successivamente una seconda molecola di acetilene si inserisce nella sfera di coordinazione del metallo, si forma un 1,4-cobaltociclopentadiene(72) ed il Cobalto passa dallo stato di ossidazione (I) a (III). La regiochimica di avvicinamento è controllata da un “ $\pi$  stacking” aromatico, che favorisce la formazione del trimero 1,2,4. Quindi si aggiunge la terza molecola di fenilacetilene e si ha la formazione del complesso  $\eta^2$ -benzilico (73) che poi per eliminazione riduttiva porta alla formazione del trimero 1,2,4.

Nel passaggio conclusivo si verifica una eliminazione riduttiva con formazione di una molecola di benzene e quindi il ripristino del catalizzatore di Co(I).

Il protocollo è stato esteso ad alchini aromatici monosostituiti. Come si vede in (Tabella 19.) sono stati ottenuti buoni risultati con gli alchini aromatici monosostituiti. Nel caso del 2-naftilacetilene si è stata riscontrata l'inversione della regiochimica a favore del trimero 1,3,5 probabilmente per ragioni di ingombro sterico.

<b>Prove</b>	<b>Alchini</b>	<b>Rapporto (a=1,2,4:b=1,3,5)</b>	<b>Resa% (a+b)/prodotti</b>
1	4-Etiniltoluene	85:15	60/(75a,75b)
2	4-Etilnilanisolo	83:17	65/(76a,76b)
3	1-Etinil-4-fluorobenzene	70:30	55/(77a +77b)
4	2-Naftilacetilene	30:70	90/(78b + 79a)

**Tabella 19.**

Gli effetti elettronici e sterici sono i fattori più importanti nello svolgimento delle ciclotrimerizzazione degli alchini. La velocità di reazione è generalmente influenzata da fattori sterici e gli alchini meno sostituiti mostrano una reattività maggiore. D'altra parte la reattività bassa<sup>126</sup> o alta<sup>127</sup> di alchini elettron-deficienti nelle reazioni è difficile da generalizzare. E' stato osservato che quando ci sono sostituenti elettron-donatori sull'intermedio 1,4-Cobaltociclopentadiene c'è una diminuzione dell'attività catalitica, mentre con sostituenti elettronattrattori si ha un aumento dell'attività catalitica ma una diminuzione della regioselettività.<sup>128</sup> Infatti nei due casi in cui abbiamo utilizzato alchini aromatici con sostituenti elettron-donatori, cioè 4-etinilanisolato(Tabella 19., Prova 2.) e 4-etiniltoluene(Tabella 17., Prova 1.), abbiamo avuto un'abbassamento delle rese e un piccolo peggioramento per quanto riguarda la regioselettività.

Per quanto riguarda l'1-etinil-4-fluorobenzene (sostituente elettronattrattore) si ha una diminuzione della regioselettività (70:30 a favore del regioisomero 1,2,4) in linea con le nostre previsioni.

Per quanto riguarda gli alchini alifatici, non si osservano buoni risultati. Le prove eseguite con decino, esino ed etilpropiolato nel liquido ionico [(mCN)mim][Tf<sub>2</sub>N] hanno riportato rese nell'ordine di 10-15%(Tabella 20.). Anche allungando i tempi di reazione da 2 a 10 ore e aumentando la temperatura di reazione non si osservano miglioramenti significativi. Solo nel caso dell'etilpropiolato è stato osservato un sensibile miglioramento (Tabella 18.; Prova 1.), infatti lavorando a 70°C la resa è stata

del 50%. Questi problemi possono essere attribuiti a una quasi completa insolubilità degli alchini alifatico nei nostri liquidi ionici, tanto nell'imidazolio che nell'ammonio.

<b>Prove</b>	<b>Alchini</b>	<b>Tempo(ore)</b>	<b>Rapporto</b> <b>(a=1,2,4:b=1,3,5)</b>	<b>Resa %/prodotti</b> <b>a+b</b>
<b>1</b>	Etilpropiolato	2	85:15	50*(79a,b)
<b>2</b>	1-Esino	4	-	13(80a,b)
<b>3</b>	1-Decino	12	-	3(81a,b)

**Tabella 20.**

Nella seconda parte del lavoro è stato sviluppato un protocollo di ciclotrimerizzazione di ariletini utilizzando il sistema catalitico  $\text{CoBr}_2/\text{ZnI}_2/\text{NaBH}_4$  con liquidi ionici funzionalizzati  $[(\text{mCN})\text{mim}][\text{Tf}_2\text{N}]$  e  $[(\text{mCN})\text{dmea}][\text{Tf}_2\text{N}]$ : è stata dimostrata l'importanza della funzionalità (CN) presente nei liquidi ionici nello stabilizzare la specie  $\text{Co(I)}$ , essenziale per garantire dei buoni risultati.

Sfortunatamente la bassa stabilità della specie catalitica nei nostri liquidi ionici non ci ha permesso di tentare un eventuale riciclo. Abbiamo proposto quindi un meccanismo di reazione della ciclotrimerizzazione in cui si evidenzia che la formazione del regioisomero 1,2,4 in maggiore quantità è dovuta principalmente ad effetti elettronici. L'estensione di questo protocollo agli alchini alifatici non è stata possibile a causa della loro insolubilità nei nostri liquidi ionici nitrile-funzionalizzati.



## CAP. 2- PARTE SPERIMENTALE

### Strumentazione

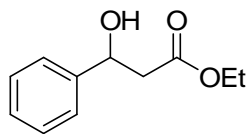
Gli spettri di risonanza magnetica nucleare  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz o 200 MHz) e  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz o 50 MHz) sono stati registrati su strumenti Varian (Gemini 300 ed Inova 200) utilizzando  $\text{CDCl}_3$  come solvente. I chemical shift sono riportati in ppm ( $\delta$ ) e sono riferiti al tetrametilsilano. Le analisi gas-cromatografiche combinate alla spettrometria di massa (GC-MS) sono state eseguite con uno strumento GC-HP5890 accoppiato ad un analizzatore a quadrupolo HP5970, con colonna capillare avente come fase stazionaria metilsilicone cross-linked ( $l=12$  m,  $d=0.2$  mm,  $\Phi=0.33$   $\mu\text{m}$ ) ed usando elio come gas di trasporto (flusso=30 ml/min.). Le analisi GC-MS sono state condotte con una isoterma iniziale di 50 °C per 2 minuti, in gradiente di temperatura (10 °C/min) da 50 °C fino a 250 °C e con isoterma finale di 20 min. Le purificazioni per flash-cromatografia sono state realizzate con Merck Kieselgel (diametro particellare 230-400 mesh). Le cromatografie su strato sottile (TLC) sono state eseguite su piastre Merck Kieselgel 60 F<sub>245</sub>. Le reazioni sono state condotte in atmosfera inerte di argon. I reagenti ed i solventi anidri utilizzati sono stati acquistati da Fluka ed Sigma-Aldrich ed usati senza ulteriori purificazioni.

### **Sintesi di etil 3-idrossi-3-fenilpropanoato (Tabella 8, prova 3); procedura generale**

Una polvere commerciale di  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0.012 g, 0.05 mmol) è fiammata in atmosfera inerte di argon fino a che il colore non varia dal rosa della forma idrata al blu cobalto della forma anidra. Si aggiunge  $\text{ZnI}_2$  (0.032 g, 0.10 mmol) anidro ed, essendo questo sale estremamente igroscopico, si fiamma nuovamente sotto argon. I sali vengono sciolti in acetonitrile (2 mL) appena distillato e a questa soluzione, di colore verde, si addiziona dppe (0.020 g, 0.05 mmol). Si attende la formazione del complesso fosfina-cobalto-zinco ioduro (la soluzione deve diventare marrone scuro) e si addizionano i substrati, cloroacetato di etile (38) (0.127 mL, 1.2 mmol) e benzaldeide (0.102 mL, 1 mmol). Si porta la temperatura a 20 °C mediante un bagno termostatico e si aggiunge polvere di zinco commerciale (0.098 g, 1.5 mmol). La miscela di reazione è agitata alla stessa temperatura per 2.5 h, spenta con una soluzione satura di  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 mL) e filtrata su celite. La soluzione filtrata viene anidrificata con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , distillata a secchezza a bassa pressione e il residuo purificato mediante flash-cromatografia su

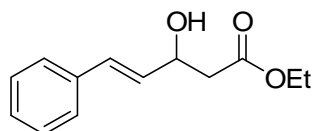
silice, l'eluente usato è cicloesano/acetato di etile 8:2, a dare il prodotto sotto forma di un olio di colore paglierino. Resa: 0.181 g (93%).

**Etil 3-idrossi-3-fenil-propanoato (40).**



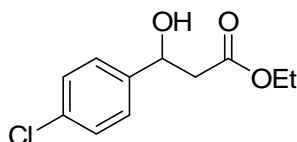
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.26 (brs, 1 H), 4.18 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.13 (dd,  $J = 4.4/8.2$  Hz, 1H), 7.24-7.52 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  14.1, 43.3, 60.8, 70.3, 125.7, 127.8, 128.5, 142.5, 172.4. Calcolato per  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ : C, 68.02; H, 7.27; trovato: C, 68.13; H, 7.24.

**(E)-Etil 3-idrossi-5-fenilpent-4-enoato (50).**



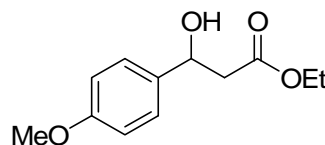
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.57-2.71 (m, 2 H), 3.06 (brs, 1H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.22 (dd,  $J = 6.2/15.9$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.21-7.43 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  14.2, 41.5, 60.8, 68.9, 126.5, 127.8, 128.6, 129.9, 130.8, 136.4, 172.2. Calcolato per  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ : C, 70.89; H, 7.32; trovato: C, 70.65; H, 7.29.

**Etil 3-(4-clorofenil)-3-idrossi-propanoato (43).**



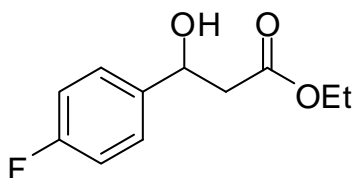
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.21 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 2.68 (d,  $J = 7$  Hz, 2H), 2.95 (br s, 1H), 4.15 (q,  $J = 6$  Hz, 2H), 5.07 (t,  $J = 5$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.3 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  14.1, 43.1, 61.0, 69.6, 127.0, 128.6, 133.4, 140.9, 172.3. Calcolato per  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$ : C, 57.78; H, 5.73; trovato: C, 57.80; H, 5.72.

**Etil 3-(4-metossifenil)-3-idrossi-propanoato (45).**



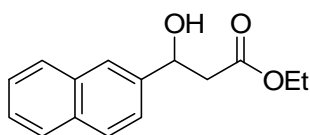
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J = 6.5$  Hz), 2.66 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2.95 (1H, br s), 3.8 (3H, s), 4.15 (2H, q,  $J = 6$  Hz), 5.07 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.3 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  14.1, 43.3, 55.2, 60.8, 69.9, 113.8, 126.9, 134.9, 159.3, 172.4. Calcolato per  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ : C, 64.27; H, 7.19; trovato: C, 64.19; H, 7.18.

**Etil 3-(4-fluorofenil)-3-idrossi-propanoato (44).**



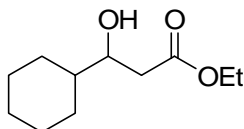
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.64-2.77 (m, 2H), 3.45 (br, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.08-5.13 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  14.1, 43.3, 60.9, 69.6, 115.2, 115.5, 127.3, 128.4, 138.2, 163.8, 172.3. Calcolato per  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FO}_3$ : C, 62.26; H, 6.17; trovato: C, 62.41; H, 6.15.

**Etil 3-(naftalen-2-il)-3-idrossi-propanoato (46).**



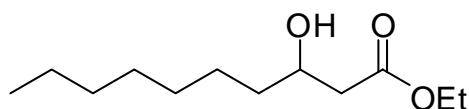
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.25 (t,  $J = 7.20$  Hz, 3H), 2.85 (s, 2H), 3.60 (br s, 1H), 4.15 (q,  $J = 7.20$  Hz, 2H), 5.86 (m, 1H), 7.28-8.08 (m, 7H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  13.7, 44.3, 61.1, 71.2, 106.1, 123.7, 125.0, 125.7, 126.4, 131.1, 133.1, 135.6, 136.7, 176.3. Calcolato per  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ : C, 73.75; H, 6.60; trovato: C, 74.01; H, 6.58.

**Etil 3-cyclohexyl-3-idrossi-propanoato (42).**



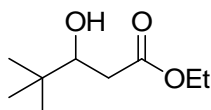
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.98-1.42 (m, 6H), 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.60-1.90 (m, 5H), 2.41 (dd,  $J = 9.3/16.5$  Hz, 1H), 2.52 (dd,  $J = 2.7/16.5$  Hz, 1H), 2.88 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 3.74-3.81 (m, 1H), 4.18 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  14.1, 26.1, 29.6, 38.8, 44.2, 61.3, 70.3, 172.8. Calcolato per  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ : C, 65.97; H, 10.07; trovato: C, 65.73; H, 10.09.

**Etil 3-idrossi-decanoato (49).**



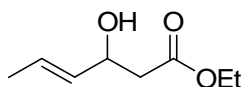
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.74 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.50-1.00 (m, 15H), 2.44-2.12 (m, 2H), 4.06-3.87 (m, 1H), 4.02 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.85 (br s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  13.9, 22.5, 25.3, 29.1, 29.4, 31.7, 36.4, 41.2, 60.6, 68.0, 173.1. Calcolato per  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3$ : C, 66.63; H, 11.18; trovato: C, 66.64; H, 11.21.

**Etil 3-idrossi-4,4-dimetil-pentanoato (48).**



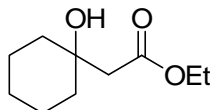
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.93 (s, 9H), 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.31-2.56 (m, 2H), 2.92 (d,  $J = 3.6$  Hz, 3H), 3.71 (m, 1H), 4.18 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  14.1, 25.5, 34.3, 36.5, 60.7, 75.4, 173.9. Calcolato per  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3$ : C, 62.04; H, 10.41; trovato: C, 62.08; H, 10.43.

**(E)-Etil 3-idrossi-es-4-enoato (47).**



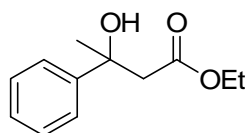
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.21 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.62 (d,  $J = 6$  Hz, 3H), 2.46 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.03 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 4.10 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.4-4.5 (br m, 1H), 5.4-5.5 (m, 1H), 5.6-5.75 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  14.1, 17.9, 42.9, 61.3, 69.7, 128.7, 132.9, 170.5. Calcolato per  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$ : C, 60.74; H, 8.92; trovato: C, 60.72; H, 8.94.

**Etil 2-(1-idrossicicloesil)-acetato (51).**



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.20-1.40 (m, 13H), 2.30 (s, 2H), 3.25 (s, 1H), 4.02 (q,  $J = 7.22$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  13.7, 19.4, 28.8, 39.8, 46.0, 61.1, 62.6, 175.1. Calcolato per  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ : C, 64.49; H, 9.74; trovato: C, 64.56; H, 9.77.

**Etil 3-fenil-3-idrossi-butanoato (52).**

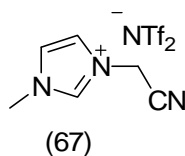


$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.12 (t,  $J = 7.15$ , 3H), 1.54 (s, 3H), 2.87 (dd,  $J = 15.9/15.9$  Hz, 2H), 4.05 (q,  $J = 7.10$  Hz, 2H) 4.40 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  13.7, 23.7, 25.1, 30.2, 33.6, 39.9, 60.1, 129.5, 130.2, 134.0, 138.6, 173.8, 198.2. Calcolato per  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ : C, 69.21; H, 7.74; trovato: C, 69.27; H, 7.60. 3.2 Sintesi e caratterizzazione dei liquidi ionici

### Sintesi di 1-cianometil-3-metilimidazolio (bistriflamide)(67)

Si mescolano cloroacetone nitrile (104 g, 1.34 mol) e 1-metilimidazolo (103 g, 1.25 mol) con 200 mL di acetonitrile e si lascia in agitazione a refluxo a  $80^\circ\text{C}$  per 3 ore. La soluzione è raffreddata a temperatura ambiente e il liquido ionico cloruro risultante viene recuperato aggiungendo acetato di etile e isolato per filtrazione, lavato con acetato di etile e seccato sotto vuoto (Prodotto: 144 g 73%). Il cloruro isolato (85.7 g, 0.54 mol) viene disciolto in 200 mL di acqua distillata, a cui si aggiunge una soluzione acquosa di  $\text{Li}[\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2]$  (321g, 70% p, 0.81 mol). Si lascia in agitazione per 1 ora quindi alla miscela bifasica vengono aggiunti 50 mL di diclorometano e le fasi organiche e acquose vengono separate. La fase organica viene lavata con acqua distillata e seccata sotto vuoto per rimuovere il diclorometano e l'acqua residui. Si lascia a  $75^\circ\text{C}$  sotto vuoto per 8 ore e rimane un liquido giallo chiaro. Prodotto: 183 g, 84%

### 1-cianometil-3-metilimidazolio bis(trifluorosolfonil)imide(67)



ESI-MS: ione positivo, 122  $[\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_3]^+$ ; ione negativo, 280  $[\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2]^-$

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 9.25$  (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H).

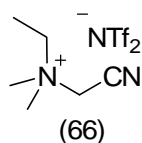
Contenuto di cloro (Metrohm IC):  $< 5$  ppm.

Contenuto d'acqua Metrohm KF): 133 ppm.

## Sintesi di N-cianometil-N,N-dimetiletilammonio bistriflamide

Si mescolano cloroacetonitrile (115 g, 1.52 mol) e N,N-dimetiletilammina (101 g, 1.25 mol) con 200 mL di acetonitrile e si lascia in agitazione a refluxo a 80°C per 1 ore. La soluzione è raffreddata a temperatura ambiente e il cloruro risultante viene recuperato aggiungendo acetato di etile e isolato per filtrazione, lavato con acetato di etile e seccato sotto vuoto (Prodotto: 147 g 91%). Il cloruro isolato (114 g, 0.77 mol) viene disciolto in 200 mL di acqua distillata, a cui si aggiunge una soluzione acquosa di Li[N(SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (467g, 70% p, 1.14 mol). Si lascia in agitazione per 1 ora quindi alla miscela bifasica vengono aggiunti 50 mL di diclorometano e le fasi organiche e acquose vengono separate. La fase organica viene lavata con acqua distillata e seccata sotto vuoto per rimuovere il diclorometano e l'acqua residui. Si lascia a 75°C sotto vuoto per 8 ore e rimane un liquido giallo chiaro. Prodotto: 246 g, 81%.

### N-cianometil-N,N- dimetiletilammonio bis(trifluorosolfonil)imide (66)



ESI-MS: ione positivo, 122 [C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; ione negativo, 280 [N(SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 4.82 (s, 2 H), 3.52 (q, J(H,H) = 7.2 Hz, 2 H), 3.18 (s, 6 H), 1.31 (t, J(H,H) = 7.2 Hz, 3 H), 3.91 (s, 3 H).

Contenuto di cloro (Metrohm IC): 10 ppm.

Contenuto d'acqua Metrohm KF): 255 ppm.

### Ciclotrimerizzazione Co-catalizzata del fenilacetilene usando NaBH<sub>4</sub> come agente riducente: procedura generale

La reazione viene svolta sotto argon in fiale da 20 mL con setto in Teflon con una efficiente agitazione magnetica. Si sfiamma sotto una pressione positiva di argon del CoBr<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (0.026 g, 0.1 mmol) commerciale fino a che il colore non cambia da viola e verde, quindi si aggiunge ZnI<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (0.071 g, 0.2 mmol) e i 2 sali sono sfiammati insieme sempre sotto argon.

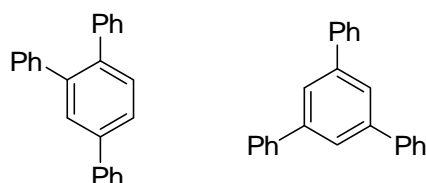
Il liquido ionico [(mCN)mim][Tf<sub>2</sub>N] (1.5 mL), seccato per 12 h a 80°C sotto vuoto, viene aggiunto alla miscela e si lascia in agitazione a 130°C per 10 min, fino a che i sali non si sono sciolti completamente, dando una soluzione verde chiaro. Mentre si raffredda a 40°C la soluzione torna rosa.

Quindi si aggiunge il fenilacetilene (0.226 ml, 2 mmol), seguito dall'aggiunta del NaBH<sub>4</sub> (14 mg, 0.37 mmol) con una vigorosa agitazione. Dopo pochi secondi dall'aggiunta del riducente, la soluzione diventa marrone scuro. La reazione è tenuta sotto agitazione per 2 ore alla stessa temperatura, quindi il grezzo di reazione viene caricato in colonna. I cicloaddotti sono co-eluiti (0.194 mg, 95%) usando cicloesano come solvente. Alternativamente, i cicloaddotti possono essere estratti con *n*-esano, e dopo 10 estrazioni con 2 mL di solvente abbiamo avuto un recupero comparabile con la precedente procedura.

### **Ciclotrimerizzazione Co-catalizzata del fenilacetilene usando EtZn<sub>2</sub> come agente riducente: procedura generale**

Alla soluzione di CoBr<sub>2</sub> (0.1 mmol) e ZnI<sub>2</sub> (0.2 mmol) nel liquido ionico preparato in accordo con la procedura riportata in precedenza vengono aggiunti il fenilacetilene (0.226 mL, 2 mmol) e il dietilzinco (0.150 mL di una soluzione 1 M in *n*-esano) sotto una vigorosa agitazione a 40°C. Dopo l'aggiunta del EtZn<sub>2</sub> la reazione cambia immediatamente colore passando a marrone scuro. Dopo 2 ore a 40°C e sotto agitazione, il grezzo di reazione viene purificato con flash cromatografia (gel di silice / cicloesano) a dare una miscela dei 2 cicloaddotti (0.173 g, 85%).

#### **1,2,4 trifenilbenzene(26), 1,3,5 trifenilbenzene(27)**



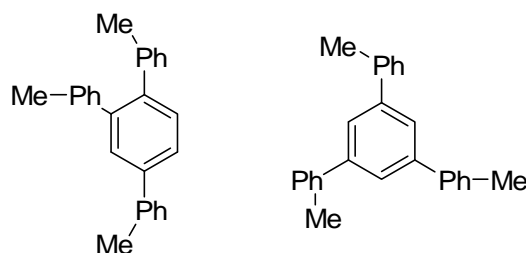
1,2,4-Trifenilbenzene e 1,3,5-trifenilbenzene sono identificati alla GC-MS e per paragone con gli spettri <sup>1</sup>H NMR e <sup>13</sup>C NMR trovati in letteratura<sup>129,130,131</sup>. Il rapporto regioisomerico è stato determinato usando la GC (140°C isoterma 2 min, quindi rampa

fino 250°C a 10°C/minuto) i picchi con  $t_R$  (1,2,4-trifenilbenzene) = 26.66 min, e  $t_R$  (1,3,5-trifenilbenzene) = 37.59 min.

1,2,4-Trifenilbenzene: GC-MS (70 eV):  $m/z(\%)$ : 306  $[M]^+$ (100), 289(15).

1,3,5-Trifenilbenzene: GC-MS(70 eV):  $m/z(\%)$ : 306(100), 289(10).

**1,2,4-tris-(4-metilfenil)benzene (75a) e 1,3,5- tris-(4-metilfenil)benzene (75b)**



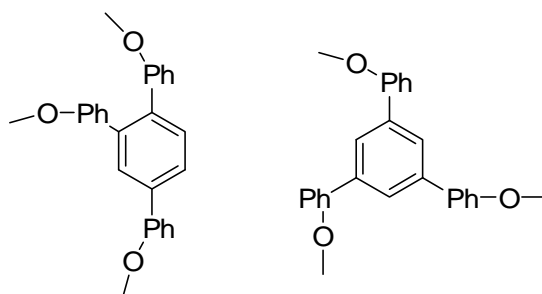
Sono identificati spettroscopicamente paragonando gli spettri  $^1H$  NMR e  $^{13}C$  NMR trovati in letteratura <sup>129,132,133</sup>. Il rapporto isomerico è stato determinato usando la GC (250°C, isoterma) prendendo i picchi con  $t_R$  (1,2,4-tris-(4-metilfenil)benzene) = 15.02 min, e  $t_R$  (1,3,5- tris-(4-metilfenil)benzene ) = 27.41 min.

1,2,4-Tris-(4-metilfenil)benzene: GC-MS (70 eV):  $m/z(\%)$  348  $[M]^+$ (100), 333(15), 318(18).

MS (ESI+):  $m/z$  (%) 387  $[M+K]^+$  (10), 371  $[M+Na]^+$  (100).

1,3,5-Tris-(4-metilfenil)benzene: GC-MS (70 eV):  $m/z(\%)$  348  $[M]^+$ (100).

**1,2,4-tris-(4-metossilfenil)benzene (76a) e 1,3,5- tris-(4-metossilfenil)benzene(76b)**



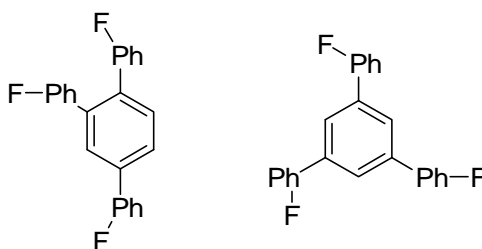
Sono stati identificati spettroscopicamente paragonando gli spettri  $^1H$  NMR e  $^{13}C$  NMR trovati in letteratura <sup>129,132,134</sup>. Il rapporto isomerico è stato determinato usando la



GC (isoterma 300°C ) prendendo I picchi con  $tR$  (1,2,4-tris-(4-metossilfenil)benzene) = 21.62 min, e  $tR$  (1,3,5- tris-(4-metossilfenil)benzene ) = 39.41 min

1,2,4-Tris-(4-metossilfenil)benzene: GC-MS (70 eV):  $m/z(\%)$  396 $[M]^+$  (100), 381(9). MS (ESI+):  $m/z (\%)$ :435  $[M+K]^+$  (15), 419  $[M+Na]^+$  (62), 314  $[M+H_2O]^+$  (100).1,3,5-Tris-(4-metossilfenil)benzene: GC-MS (70eV):  $m/z(\%)$  396  $[M]^+$  (100), 381 (18).

**1,2,4-Tris-(4-fluorofenil)benzene (77a) e  
1,3,5- tris-(4-fluorofenil)benzene(77b)**



I due regioisomero <sup>135</sup> sono stati separati per HPLC preparativo. Gli spettri <sup>1</sup>H NMR e <sup>13</sup>C NMR dei regioisomeri sono stati riportati insieme:

<sup>1</sup>H NMR (300 Mz, 300K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 7.67-7.57(m), 7.47(s), 7.45 (s), 7.22-7.08(m), 6.95(dt, J = 3 Hz, J =13 Hz)

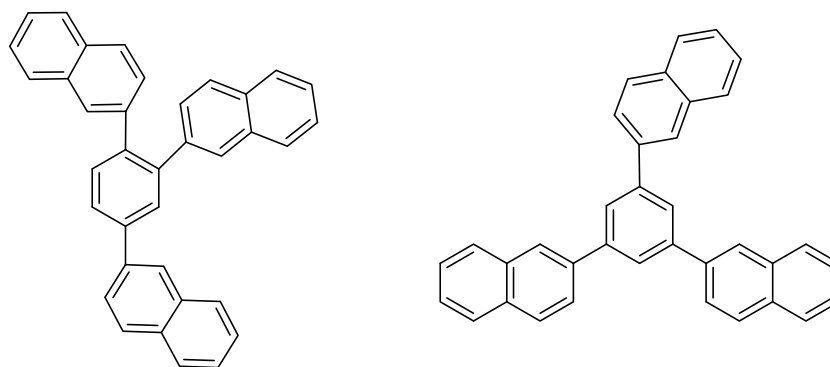
<sup>13</sup>C NMR (75 Mz, 300K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 164.25, 163.46, 141.24, 140.01, 139.06, 139.25, 138.49, 137.13, 136.96, 136.73, 136.47, 131.39, 131.35, 131.29, 131.25, 131.06, 129.15, 128.92, 128.82, 128.7, 128.5, 128.4, 127.27, 126.14, 124.83, 115.89, 115.6, 115.17, 114.89, 114.05.

Il rapporto isomerico è stato determinato con la GC (140°C, isoterma 2 minuti, poi rampa fino a 250°C con 10°C/min), prendendo i picchi con  $tR$  (1,2,4-tris-(4-fluorofenil)benzene ) = 25.2 min, and  $tR$  (1,3,5- tris-(4-fluorofenil)benzene ) = 34.72 min.

1,2,4-Tris-(4-fluorofenil)benzene: GC-MS (70 eV):  $m/z(\%)$  361 (25), 360  $[M]^+$  (100), 338 (13).

1,3,5-Tris-(4-fluorofenil)benzene: GC-MS (70 eV):  $m/z(\%)$  361  $[M]^+$  (30), 360  $[M]^+$  (100), 338 (9).

**1,2,4-Tris-(2-naftil)benzene(78a) e 1,3,5-Tris-(2-naftil)benzene(78b)**



1,3,5-Tris-(2-naftil)benzene è stato identificato spettroscopicamente paragonando gli spettri  $^1\text{H}$  NMR e  $^{13}\text{C}$  NMR trovati in letteratura <sup>136</sup>.

I regioisomeri sono stati separati e purificati con HPLC preparativa (solvente: acetonitrile). Il rapporto regioisomerico è stato determinato dall'integrazione dei segnali  $^1\text{H}$  NMR con  $\delta = 8.19$  (d) (1,2,4-tris-(2-naftil)benzene), e con  $\delta = 8.23$  (s) e 8.08(s) (1,3,5-tris-(2-naftil)benzene).

1,2,4-tris-(2-naftil)benzene:  $^1\text{H}$  NMR (300 Mz, 300 K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.19$  (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.99-7.86 (m, 8H), 7.81-7.71(m, 5H), 7.57 (dd,  $J = 3$  Hz,  $J = 9$  Hz, 2H), 7.51 (dt,  $J = 2$  Hz,  $J = 10$  Hz, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.26 (dd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 7$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 1.2$  Hz,  $J = 7$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (50Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 141.06, 140.47, 139.6, 139.23, 138.80, 137.85, 133.73, 133.42, 132.76, 132.13, 131.71, 130.144, 128.56, 128.39, 128.34, 128.24, 128.03, 127.29, 127.06, 127.31, 127.26, 126.60, 126.38, 126.05, 126, 125.97, 125.86, 125.47$ .

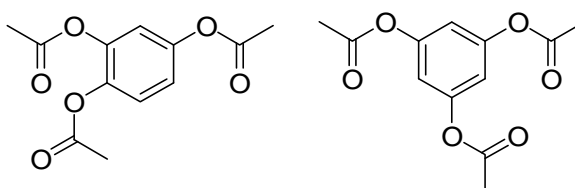
1,3,5-Tris-(2-naftil)benzene:  $^1\text{H}$  NMR (300 Mz, 300 K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.23$  (s, 3H), 8.08 (s, 3H), 7.90-8.02 (m, 12H), 7.54 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (50Mz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 142.5, 138.5, 133.7, 132.8, 128.6, 128.3, 127.7, 126.4, 126.1, 125.7$ .

MS (ESI+):  $m/z$ (%): 479  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (32), 474  $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$  (23), 457  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (58), 149 (100).

### 1,2,4-Tris-(etilacetato)benzene (79a) e

### 1,3,5-Tris-(etilacetato)benzene (79b)



I due regioisomeri sono stati identificati spettroscopicamente paragonando gli spettri  $^1\text{H}$  NMR e  $^{13}\text{C}$  NMR con quelli trovati in letteratura.<sup>137</sup>

Il rapporto regiosomerico è stato determinato via GC (140°C isoterma, rampa fino 250°C con 10°C/minuto) usando i picchi con  $t_R$  (1,2,4-Tris-(etilacetato)benzene) = 12.7 min, e con  $t_R$  (1,2,4-Tris-(etilacetato)benzene ) = 13.32 min.

## Cap. 3 – Introduzione

### 3.1 L'ORGANOCATALISI

Fino a poco tempo fa, i catalizzatori impiegati per la sintesi enantioselettive di molecole organiche potevano essere suddivisi essenzialmente in due categorie generali: complessi di metalli di transizione ed enzimi. Fra questi due estremi negli ultimi decenni ha avuto un enorme sviluppo un nuovo campo di ricerca basato sull'uso di catalizzatori composti puramente da molecole organiche in grado di imporsi come valida alternativa nella catalisi asimmetrica ai più usati catalizzatori metallici. Questo nuovo campo della chimica è noto con il nome di 'Organo Catalisi'.

#### 3.1.1 – Cenni storici

Le radici storiche dell' organocatalisi risalgono alla prima metà del ventesimo secolo, quando vennero fatti i primi tentativi per comprendere ed imitare l'attività catalitica e la selettività degli enzimi. Questi studi si basavano essenzialmente sulla possibilità di influenzare la velocità di reazione in semplici processi di sintesi attraverso l'uso di molecole organiche a basso peso molecolare come amminoacidi e alcaloidi.

Il primo esempio riportato in letteratura risale ad uno studio di due scienziati tedeschi Breiding e Fiske<sup>138</sup>, che nel 1912, nel corso di uno studio sull' addizione dell'acido nitrico alla benzaldeide, notarono un notevole aumento della velocità di reazione in presenza di una quantità catalitica dell' alcaloide chinina (1) (Figura 1.). Sfortunatamente per loro, questo primo tentativo non ebbe grande successo, in quanto la reazione si rivelò non enantioselettiva, tuttavia incuriosì molto l'effetto catalitico dell'alcaloide sulla velocità di reazione.

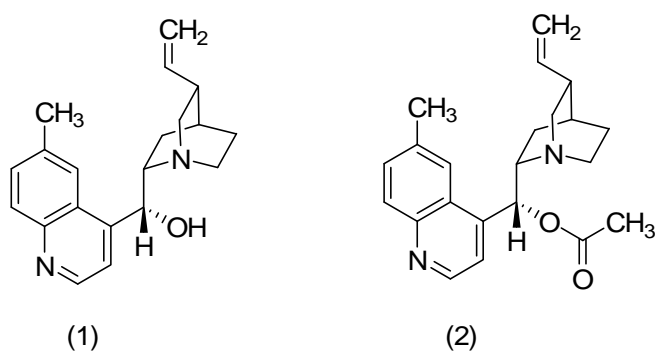
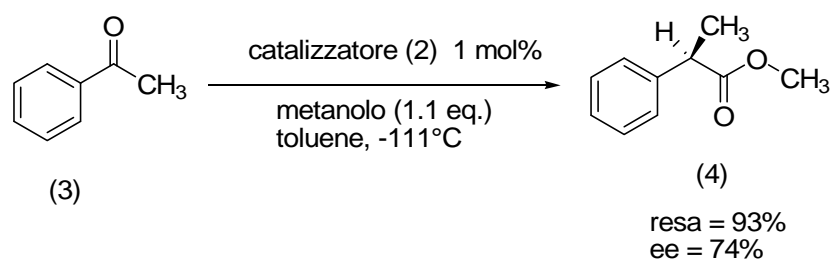


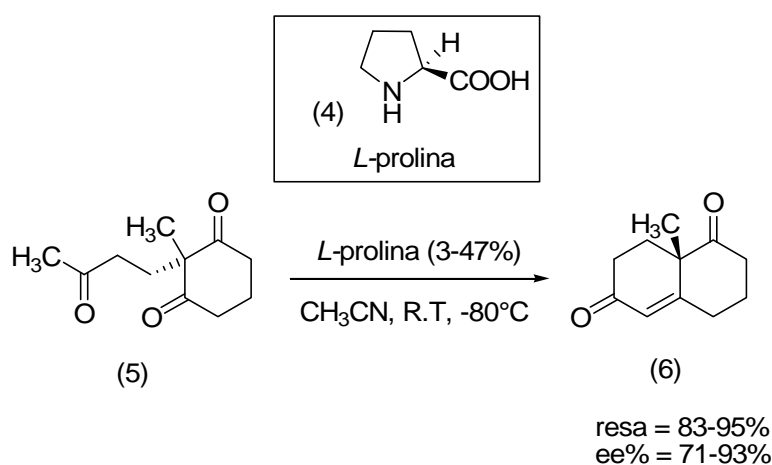
Figura 1.

Nel 1960 grazie ad uno studio pionieristico di Pracejus<sup>139</sup> e dei suoi collaboratori, venne proposto un altro sistema catalitico, basato anche questo sull'uso di un alcaloide derivato della chinina l' o-acetossichinina (2) usato nella reazione di addizione del metanolo al fenilmetilchetene (3) (Figura 2.). I risultati ottenuti con questo catalizzatore (usato all'1%) furono estremamente interessanti sia in termini di resa (93%) che di eccesso enantiomerico (74%).



**Figura 2.**

Intorno agli anni 70<sup>140</sup> viene messa a punto da Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (Figura 3.) la prima sintesi prolina-catalizzata del chetone di Wieland-Miescher (6), un importante intermedio per la sintesi degli steroidi.



**Figura 3.**

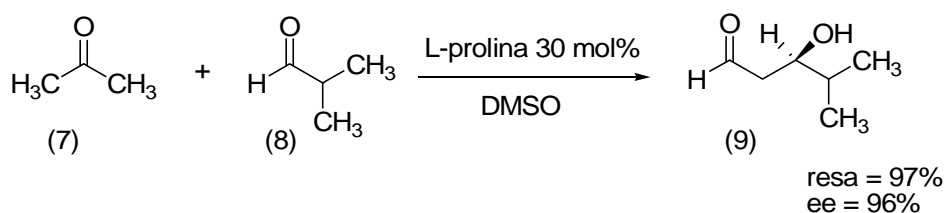
In questa reazione per la prima volta venne scoperta la possibilità di sfruttare la semplice *L*-prolina come catalizzatore in reazioni di condensazione aldolica asimmetrica intramolecolare.

Incredibilmente le potenzialità della prolina (4) come catalizzatore in reazioni di condensazione aldolica asimmetrica venne accantonata in favore della chimica organometallica che ebbe in quegli anni un enorme sviluppo.

Solo dopo la pubblicazione degli studi compiuti da List nel 2000<sup>141</sup> in cui venne proposta la versione intermolecolare di condensazione aldolica asimmetrica catalizzata da L-prolina, l'uso di questo catalizzatore ritornò ad occupare un ruolo chiave nella sintesi organica asimmetrica.

List riuscì per primo a sviluppare un protocollo per aggiungere all'acetone una grande varietà di aldeidi con eccellenti rese e ottenendo prodotti di elevata purezza ottica.

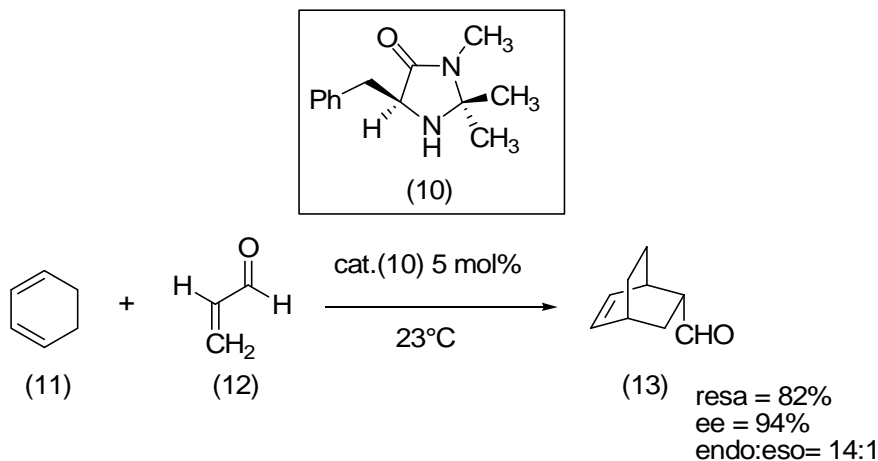
In Figura 4. è riportato un esempio di condensazione aldolica asimmetrica prolina-catalizzata in cui l'acetone viene addizionato alla isobutirraldeide in DMSO (dimetilsolfossido). Il prodotto di condensazione (9) è ottenuto in buona resa e di elevato eccesso enantiomerico.



**Figura 4.**

Il grande chemio- ed enantio controllo osservato nelle reazioni di List fece sollevare rapidamente l'interesse della comunità scientifica per questo catalizzatore, ed aprì la strada allo studio di nuovi protocolli sintetici come le reazioni prolino-catalizzate di Mannich e Michael.

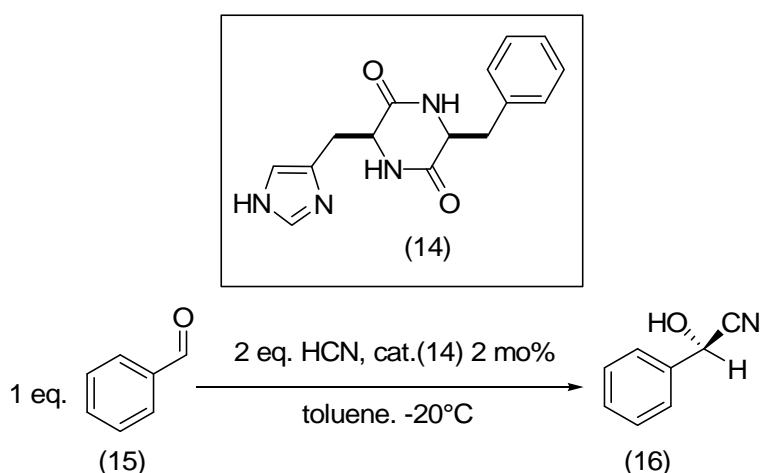
Nello stesso anno, quasi contemporaneamente a List, anche McMillan<sup>142</sup> riportò una nuova versione della reazione di Diels-Alder con aldeidi  $\alpha,\beta$ -insature catalizzata da una ammina secondaria derivante dalla Fenilalanina (10) (Figura 5.).



**Figura 5.**

Anche in questo caso l'idea di utilizzare ammine secondarie tipo (10) come catalizzatori portò a numerosissime varianti e a nuove applicazioni.

Di grande rilevanza scientifica fu anche la scoperta fatta da Inoue<sup>143</sup> nel 1981, che scoprì di poter catalizzare l'addizione di HCN alla benzaldeide mediante catalizzatori peptidici. In particolare in questo studio dimostrò che il peptide ciclico (14) ottenuto semplicemente dalla L-Istidina e dalla L-Fenilalanina, può essere usato come catalizzatore per la sintesi enantioselettiva delle cianidrine (16). Anche in questo caso i buoni risultati ottenuti furono il preludio all'apertura di un nuovo campo di ricerca basato sulla possibilità di poter catalizzare con semplici peptidi addizioni di nucleofili ad aldeidi e immine (Figura 6.).



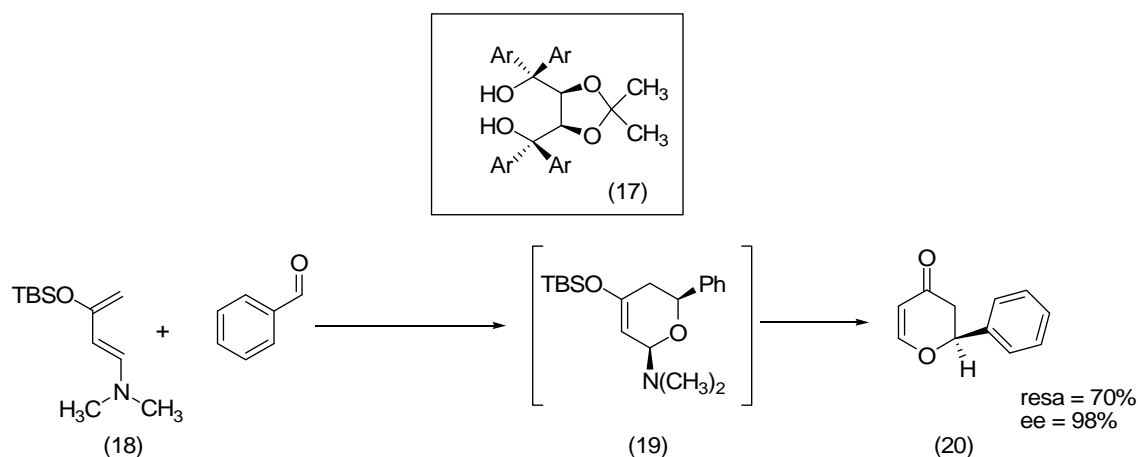
**Figura 6.**

Negli ultimi 5 anni, grazie al grande lavoro svolto in particolar modo da List e MacMillan, il campo dell'organocatalisi si è sviluppato esponenzialmente, crescendo in tutte le direzioni in termini di numero di pubblicazioni e di campi di applicazione. Grazie a questi primi organocatalizzatori ora è possibile ottenere buoni risultati per reazioni di cicloaddizione, reazioni di addizione tipo Michael, condensazione aldoliche, sostituzioni nucleofile. e numerose altre trasformazioni con ottima enantioselettività.

Oggi le aspettative che si hanno per questo nuovo campo della sintesi sono molto ambiziose, la maggiore sensibilità alle problematiche ambientali sviluppata in questi ultimi anni dalla comunità scientifica e i vantaggi economici connessi allo smaltimento dei metalli usati nei processi di sintesi, hanno spinto un numero sempre maggiore di

gruppi di ricerca a cimentarsi in questo campo nella speranza di sostituire gradualmente i catalizzatori a base metallica con catalizzatori organici.

E' grazie ad esempi che si incontrano sempre più spesso in letteratura, come quello pubblicato su Nature da Rawal<sup>144</sup> che propone una reazione di Etero-Diels-Alder (Figura 7.) catalizzata da un diolo chirale (TADDOLO (17), che questa prospettiva non sembra essere così utopistica.



**Figura 7.**

Sfruttando il semplice effetto elettron donatore dei legami idrogeno del catalizzatore(17) è possibile far reagire l' 1-ammino-3-silossibutadiene con aldeidi non attivate e chetoni; la reazione procede con buone rese e il  $\gamma$ -lattone è ottenuto con ottimi eccessi enantiomerici.

### 3.1.2 – Considerazioni generali.

Da un punto di vista meccanicistico gli organo catalizzatori possono essere considerati come una forma semplificata di enzimi, quindi in molti casi le categorie con cui vengono classificati i sistemi enzimatici e i meccanismi coinvolti possono essere estesi all'organocatalisi. Tuttavia è possibile fare una distinzione generale tra :

- A) processi che coinvolgono la formazione di un legame covalente tra il catalizzatore e i substrati all'interno del ciclo catalitico
- B) processi caratterizzati da interazioni non covalenti come legami idrogeno o dalla formazione di coppie ioniche (Figura 8.).



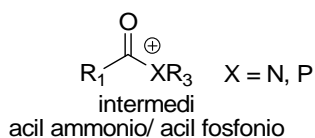
## ORGANOCATALISI

### A) CATALISI ATTRAVERSO INTERAZIONI COVALENTI

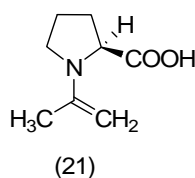
### B) CATALISI ATTRAVERSO INTERAZIONI NON-COVALENTI

esempi:

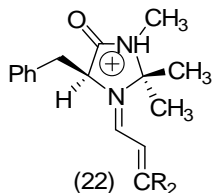
catalisi nucleofilica in reazioni di trans-acilazione con basi di Lewis (ammine e fosfonati)



Reazioni di condensazione aldolica, addizioni di Michael, ecc....catalizzate da ammine



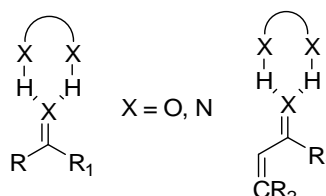
enemmina



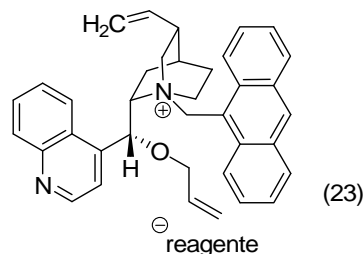
ione iminio

esempi:

attivazione del legame carbonilico attraverso legami idrogeno con cationi amidinio, uree, dioli, ecc..per reazioni di cicloaddizione



Catalizzatori a trasferimento di fase, formazione di ioni chirali



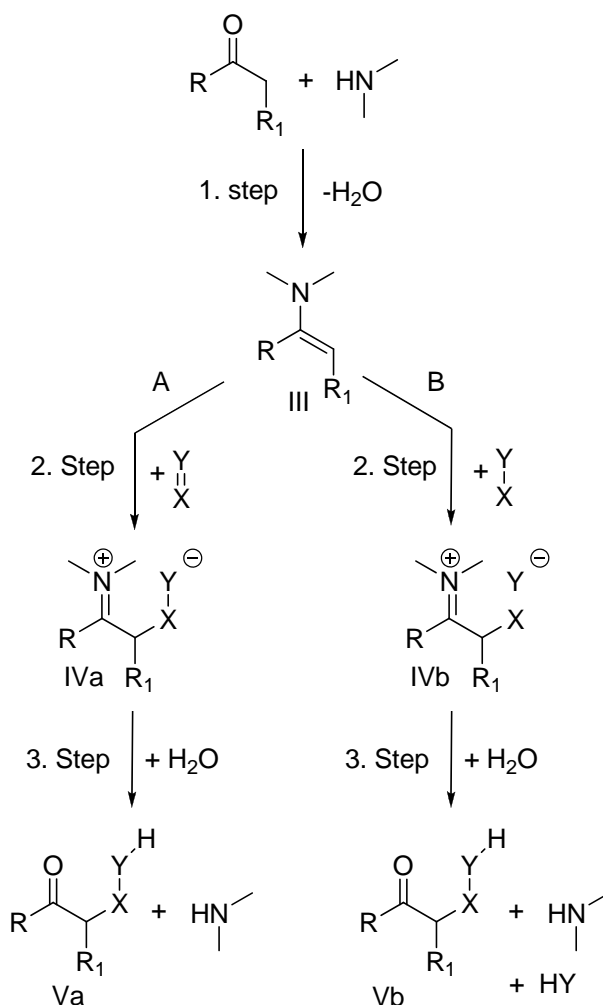
Reagenti: enolati, nitroenolati, ecc...

**Figura 8.**

### A) CATALISI ATTRAVERSO INTERAZIONI COVALENTI.

La catalisi condotta con l'uso di ammine primarie e secondarie in reazioni di sostituzione elettrofila in posizione  $\alpha$ - a composti carbonilici e in altri sistemi correlati, in cui il processo passa attraverso intermedi enamminici, rientra in questo gruppo<sup>145</sup>.

Questi processi catalitici possono essere considerati come una variante dei processi stechiometrici classici studiati da Stork<sup>146</sup> nel 1963( Figura 9.). In queste trasformazioni facendo reagire stechiometricamente un composto carbonilico (I) con una ammina (II) per idrolisi è possibile generare l' enammina corrispondente (III).



**Figura 9.**

A questo punto l'enammina può reagire in due modi a seconda della natura dell'elettrofilo : (A) *via reazione addizione* o (B) *via reazione di sostituzione*, in entrambi i casi lo ione imminio che si forma (IVa o IVb) viene idrolizzato portando alla formazione dei prodotti (Va o Vb). Sfruttando la chimica delle enammine nel corso degli anni sono state proposte moltissimi studi basati su questo sistema<sup>147</sup>. Tuttavia la ricerca di una versione catalitica alternativa di questo processo ha sempre interessato la comunità.

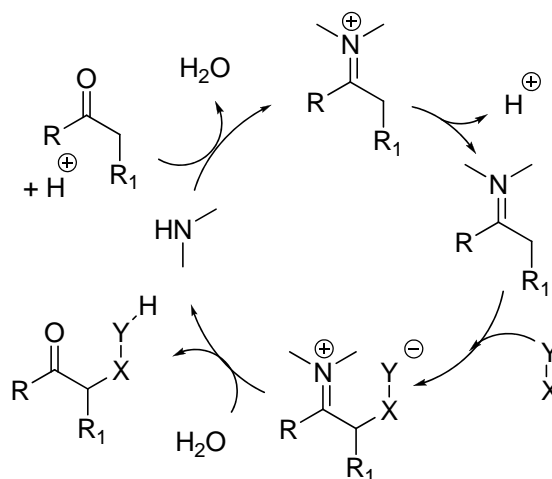
In questi ultimi anni la scoperta della versione catalitica, poi della versione asimmetrica di questo sistema, ha dato il via ad uno sviluppo impressionante di questo campo.

La reversibilità della formazione dell'enammina, generata da quantità catalitiche di chetone e ammina, è alla base di questi processi catalitici.

Il punto chiave nella formazione della enammina, è l'abbassamento dell'effetto LUMO e il conseguente incremento dell'acidità del C-H nello 'step' di formazione iniziale da composto carbonilico a ioni imminio.

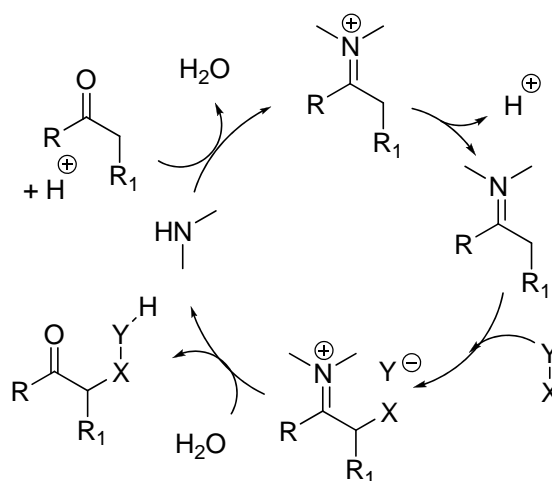
A questo punto i processi catalizzati da enammine possono procedere in due distinte vie che dipendono dalla natura dell'elettrofilo usato<sup>148</sup>.

Nel caso di elettrofili come: aldeidi, imine, accettori tipo Michael, ecc... cioè specie in cui sono presenti doppi legami carbonilici, l'addizione all'enammina può avvenire sul  $\alpha$ -C-H via *addizione nucleofila* (Figura 10.).



**Figura 10.**

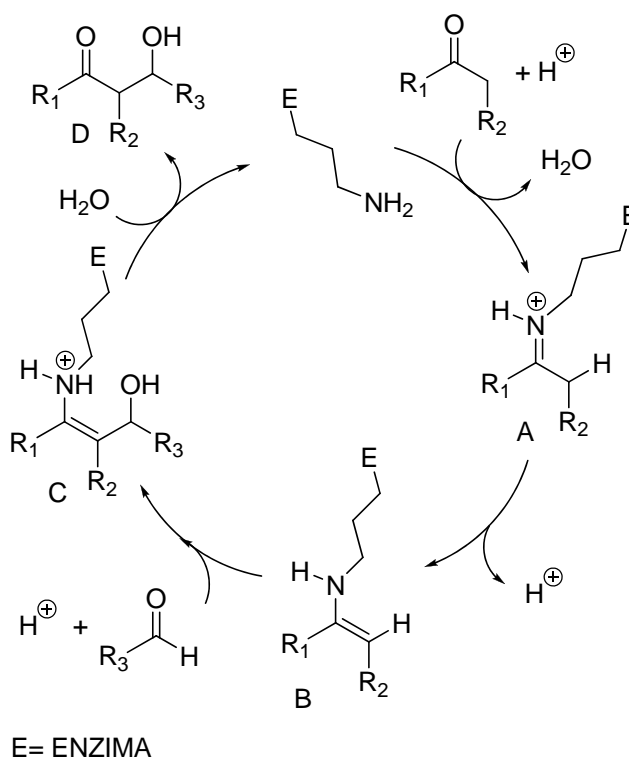
Se invece nell'elettrofilo sono presenti legami singoli contenenti catene alchiliche alogenate, questi reagiscono con l'enammina via *sostituzione nucleofila* (Figura 11.).



**Figura 11.**

La comprensione di questi processi catalizzati da enammine e la loro efficace applicazione affonda le sue radici in tre importanti studi:

- (1) la chimica stechiometrica delle enammine sviluppata da Stork da altri autori<sup>149</sup> che hanno studiato l'utilità generale delle enammine come nucleofili in sintesi organica classica.
- (2) Lo studio della catalisi da enammine come metodo d'approccio allo studio di sistemi biologici come quelli fatti con enzimi come l'aldolasi<sup>150</sup>, (Figura 12.) e più recenti sugli antibiotici<sup>151</sup> con l'intento di usarli in reazioni di condensazione aldolica diretta.



**Figura 12.**

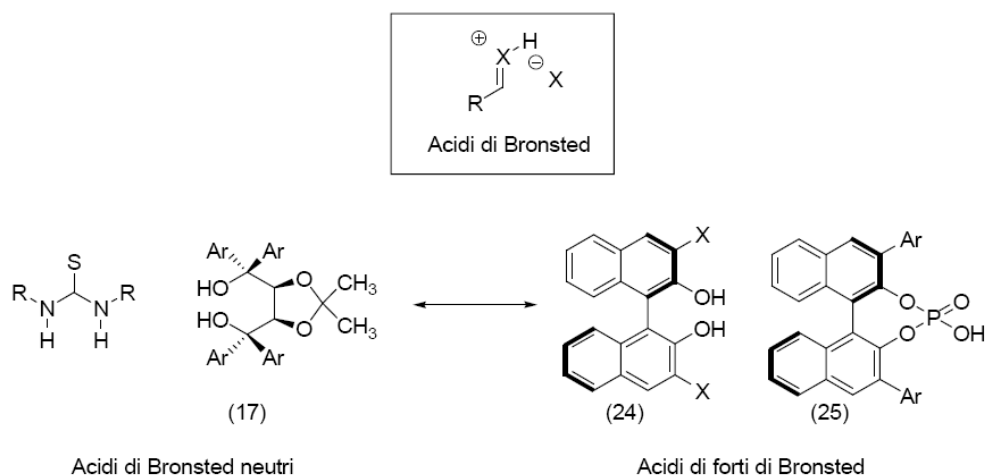
- (3) la reazione di condensazione aldolica intramolecolare catalizzata da prolina studiata da Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert accennata nel paragrafo precedente (Figura 3.).

#### B) CATALISI ATTRAVERSO INTERAZIONI NON-COVALENTI.

In molti casi la catalisi attraverso interazioni non-covalenti si basa sulla formazione di idrogeno tra il catalizzatore e il substrato o in processi di protonazione e deprotonazione. Anche i catalizzatori organici a trasferimento di fase (PTC) ricadono in questa categoria; tuttavia il meccanismo che li caratterizza è unico, perché i PTC non solo modificano la reattività dei substrati, ma assolvono anche il compito di trasferire i reagenti da una fase all'altra.

E' comunque possibile fare una ulteriore distinzione all'interno di questo gruppo. In genere questo tipo di catalizzatori organici possono essere considerati Acidi di Brønsted (Figura 13.) e quindi classificati in due categorie in base alla loro forza :

- 1) acidi di Brønsted neutri, come uree<sup>152</sup>, tiouree<sup>153</sup>, TADDOLO<sup>154</sup> derivati, derivati prolifici ecc., quindi piccole molecole organiche chirali con caratteristiche di proton-donatori (formazione di legami idrogeno tra catalizzatore e substrato).
- 2) Acidi forti di Brønsted<sup>155</sup>, come il BINOL derivati e gli acidi fosforici.



**Figura 13.**

## 3.2 CONDENSAZIONE ALDOLICA CATALIZZATA DA PROLINA

### 3.2.1 – Condensazione aldolica asimmetrica

La reazione di condensazione aldolica è una delle più sfruttate reazioni per la costruzione di nuovi legami carbonio-carbonio<sup>156</sup>. La versatilità di queste reazioni consente di costruire ‘Building blocks’ chirali attraverso la formazione stereoselettiva di legami C-C, per la sintesi di molecole strutturalmente complesse come molecole naturali e non naturali di interesse biologico.

La reazione di condensazione aldolica combina efficacemente l’addizione nucleofila generalmente acido-catalizzata alla enolizzazione, che invece è un processo catalizzato da basi<sup>157</sup>. Questo ha permesso di poter utilizzare per la sua realizzazione sia acidi e basi di Lewis che acidi e basi di Brønsted.

Generalmente come reagenti per questo tipo di reazioni vengono utilizzati equivalenti sintetici di enolati in combinazione a catalizzatori chirali generalmente associati all’uso di metalli. Questi ultimi, se usati, entrano a far parte del meccanismo di

reazione. Ovviamente ci sono delle eccezioni come le reazioni di condensazione di Mukaiyama<sup>158</sup> in cui vengono impiegati acidi di Lewis chirali.

Estremamente importante tra i vari tipi di condensazione è la condensazione aldolica diretta tra due composti carbonilici non modificati per un motivo molto pratico, cioè che in questi casi, non vi è la formazione di enolati equivalenti<sup>159</sup>.

In natura sono gli enzimi aldolasi che realizzano questo tipo di reazioni, attraverso le combinazioni di alcuni amminoacidi. Questi enzimi infatti riescono a realizzare reazioni di condensazione aldolica diretta perfettamente selettive. L'aldolasi di Classe I è in grado di sfruttare come base di Lewis il gruppo funzionale amminico (una ammina primaria) presente su un amminoacido nel sito catalitico (Figura 12.) per catalizzare la condensazione.

Per realizzare l'enolizzazione in ambiente acquoso l'enzima riduce il pKa del gruppo carbonilico (in genere è un chetone) trasformandolo in uno ione imminio (Figura 12. A); successivamente una debole base di Brønsted interviene nel processo come co-catalizzatore generando una specie nucleofila, l'enammina (Figura 12. B). La successiva addizione al composto carbonilico porta alla formazione di un altro ione imminio (Figura 12. C) che dopo l'idrolisi rigenera l'ammina e libera il prodotto di condensazione aldolica (Figura 12. D). Nel corso degli anni moltissimi gruppi di ricerca ispirati dai meccanismi che regolano questi enzimi hanno cercato di mimare i meccanismi che regolano questi enzimi nel tentativo di trovare protocolli alternativi alla sintesi classica basata sull'uso di metalli per realizzare reazioni di condensazione aldolica diretta.

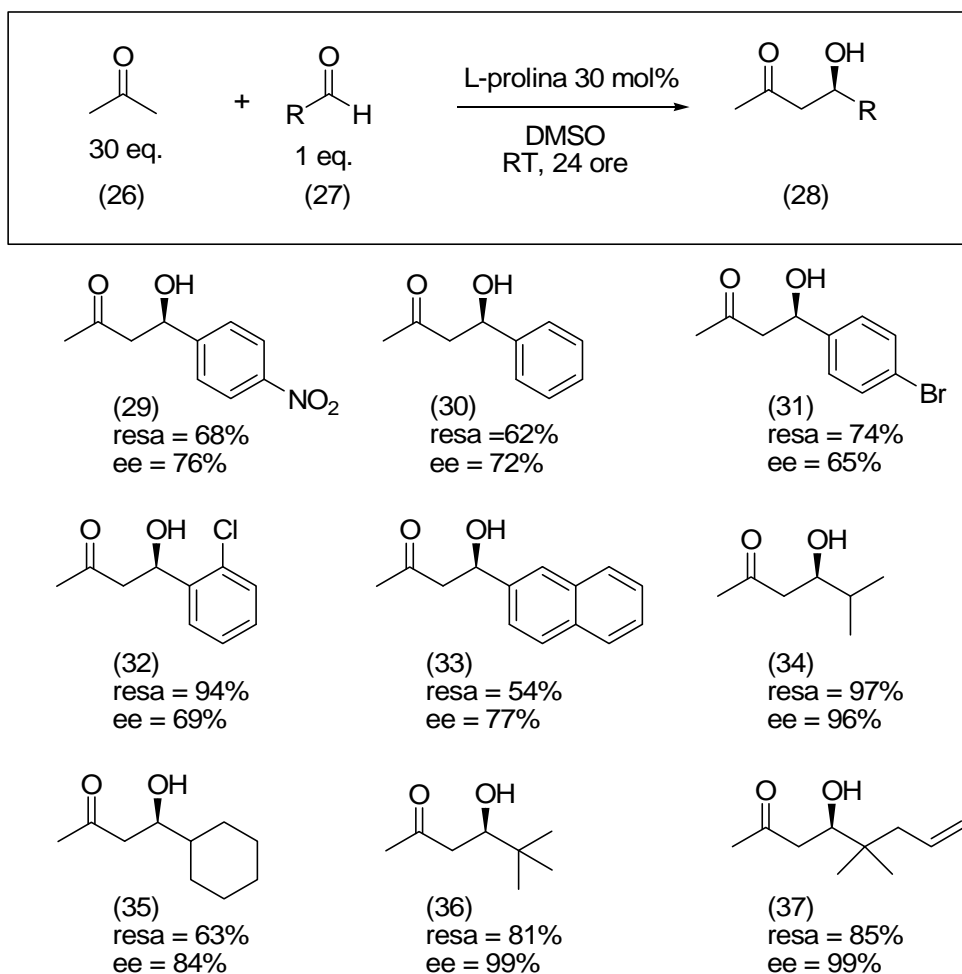
Questo tipo di approccio è stato per la prima volta utilizzato efficacemente da Lerner, Barbas e Raymond<sup>160</sup>, che attraverso l'uso di anticorpi come catalizzatori sono stati in grado di catalizzare reazioni di condensazione aldolica diretta.

Quindi, sia attraverso lo studio di sistemi naturali come le aldolasi di Classe I sia gli importanti studi di Knoevenagel<sup>161</sup>, hanno portato molti chimici a pensare di poter utilizzare semplici amminoacidi come catalizzatori per la sintesi asimmetrica.

### 3.2.1 – Condensazione aldolica intramolecolare catalizzata da L-prolina

Il primo processo di condensazione aldolica asimmetrica intramolecolare catalizzato da prolina tra acetone e aldeidi aromatiche o alifatiche è stato come abbiamo accennato nei paragrafi precedenti, messo a punto da List nel 2000<sup>162</sup>. La reazione prevede l'uso di un forte eccesso di acetone, 20-30 %mol di L-prolina usata come

catalizzatore e il DMSO come solvente. Con questo protocollo List è stato in grado di estendere la reattività a un buon numero di aldeidi ottenendo in molti casi buone rese e purezze ottiche dei prodotti (28) elevate (Figura 14.).



**Figura 14.**

Nel corso dello studio di questa reazione List ha testato altri tipi di catalizzatori come per esempio derivati di semplici amminoacidi, tuttavia la prolina si è dimostrata in questi studi il catalizzatore più pratico ed efficiente<sup>163</sup>. La grande funzionalità della prolina come catalizzatore è da ricercare nella ‘unicità’ della sua struttura. E’ infatti stato dimostrato in numerosi studi<sup>164</sup> che la presenza simultanea dell’anello pirrolidinico e del gruppo carbonilico sono essenziali al fine del buon esito della reazione, questo aspetto verrà discusso approfonditamente nel paragrafo successivo.

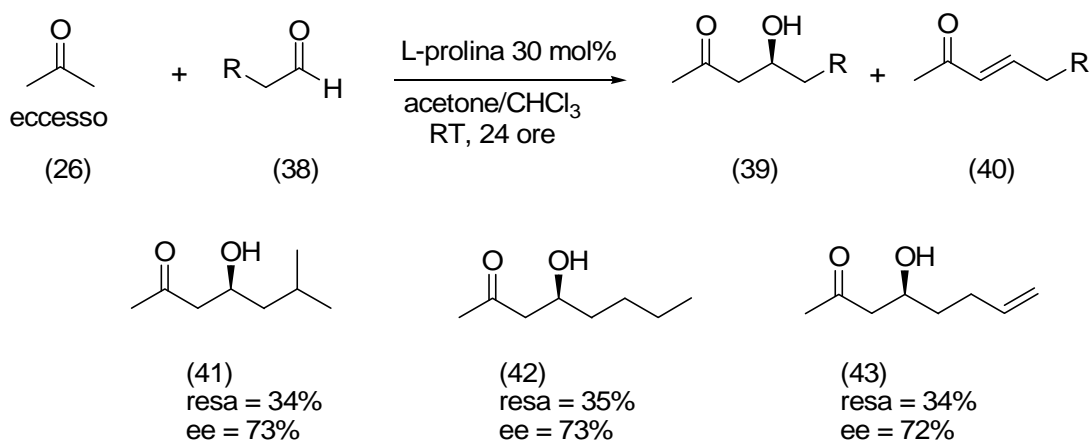
Alcune considerazioni sui risultati ottenuti in termini di resa ed eccessi, possono essere fatti analizzando la natura delle aldeidi (Figura 14.): con aldeidi aromatiche in



genere le rese ed eccessi si aggirano intorno al 60% ; il 90% invece viene registrato con aldeidi alifatiche ramificate sostituite in posizione  $\alpha$ - catene.

Le cose cambiano molto se vengono utilizzate aldeidi lineari in posizione  $\alpha$ -sostituite (Figura 15.); in questi casi, il protocollo usato in Figura 14., risulta estremamente inefficiente. La scarsa reattività di questo sistema favorisce processi di autocondensazione del chetone presente nel sistema catalitico in grande eccesso (41)<sup>165</sup>.

Anche modificando il protocollo originale (Figura 14.) e passando da DMSO a una soluzione di acetone/cloroformio come solvente, gli studi condotti da List mostrano che le cose non migliorano molto.

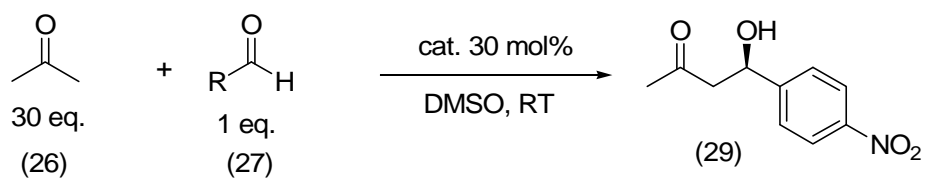


**Figura 15.**

### 3.2.2 – Condensazione aldolica intramolecolare asimmetrica catalizzata da prolina: Studio del meccanismo.

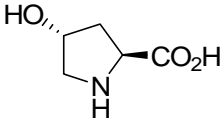
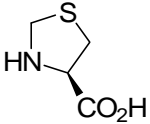
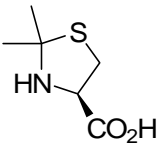
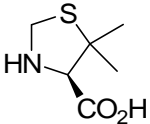
Lo studio del meccanismo della reazione di condensazione aldolica catalizzata da prolina ha coinvolto numerosi gruppi di ricerca, ognuno dei quali ha contribuito a costruire la versione che oggi viene considerata la più plausibile<sup>166</sup>.

Inizialmente questi studi erano limitati a poche ipotesi nate paragonando il meccanismo di condensazione aldolica intermolecolare asimmetrico catalizzato da prolina a sistemi catalitici simili. Osservazioni molto importanti vennero condotte utilizzando amminoacidi diversi dalla prolina<sup>167</sup> come catalizzatori per la reazione intramolecolare di condensazione aldolica tra l'acetone e la 4-nitrobenzaldeide (Figura 16. ; Tabella 1.)



**Figura 16.**

N	Catalizzatori	Resa %	ee%
(44)		<10	nd
(45)		<10	Nd
(46)		<10	nd
(47)		55	40
(48)		68	76
(49)		<10	nd
(50)		26	61
(51)		80	20

(52)		85	78
(53)		67	73
(54)		<10	Nd
(55)		60	86

**Tabella 1.**

Questi studi diedero preziose informazioni sul tipo di meccanismo che caratterizza il sistema catalitico. Dai risultati riportati in tabella Tabella 1 è possibile osservare che gli aminoacidi primari (44) non sono efficaci catalizzatori in questo sistema; queste osservazioni suggerirono, in prima approssimazione, la necessità di utilizzare come catalizzatore, aminoacidi con strutture che contenessero all'interno funzioni di ammina secondaria; tuttavia nel caso di ammine acilate come quello della N-metilvalina (45) non viene osservata alcuna attività catalitica.

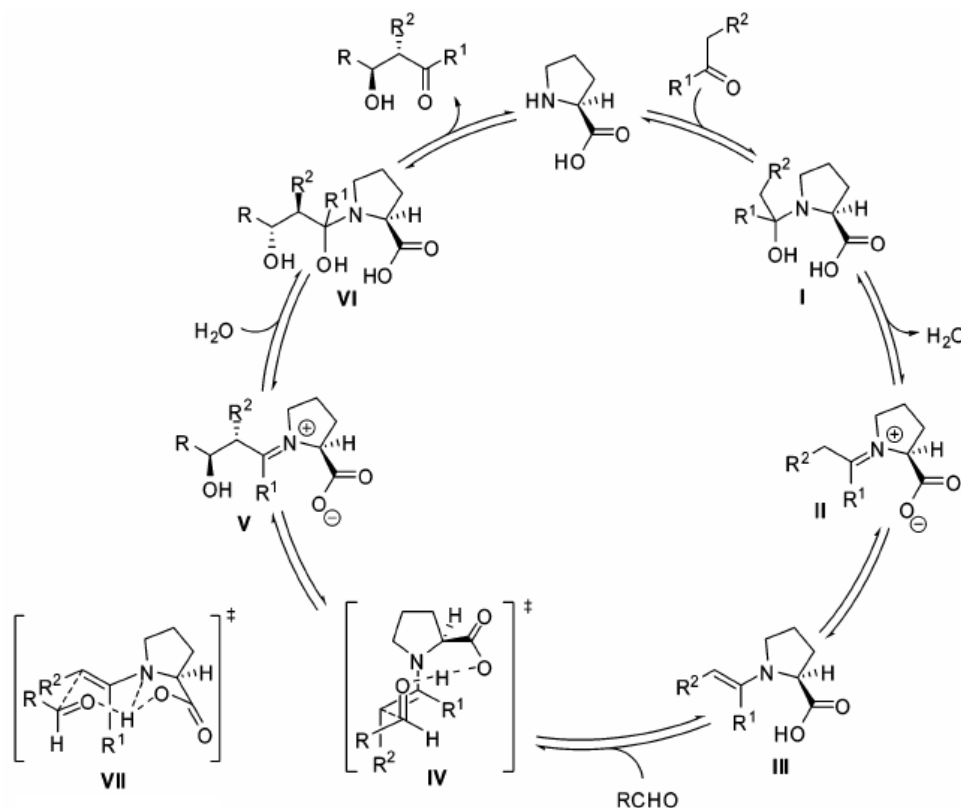
Un'altra importante osservazione ricavata si ha confrontando l'attività catalitica di aminoacidi ciclici con anelli di diversa grandezza. I risultati ottenuti confermano che la prolina tra gli aminoacidi con anelli a cinque termini è il più efficiente. Utilizzando invece anelli a sei termini, come la piccolina, non viene osservata alcuna reattività.

Altre informazioni utili vennero dagli studi Stork<sup>168</sup> sulla chimica delle enammine, nei quali è ampiamente dimostrato la maggiore nucleofilità delle enammine forma pirrolidine e chetoni rispetto a quelle derivate dalle piperidine.

Un'altra importante evidenza sperimentale riguarda il ruolo del gruppo carbossilico presente nel catalizzatore: se si paragona l'eccesso enantiomerico ottenuto

ne caso della prolina con quello ottenuto con la prolinammide (51) (Tabella 1.), si intuisce dai dati sperimentali come questo gruppo influenzi enormemente le selettività.

Grazie a questi studi preliminari venne proposto da List una prima ipotesi di meccanismo per le reazioni enemmino-catalizzate. (Figura 17.)<sup>169</sup> .



**Figura 17.**

L'ipotesi è che in questo meccanismo siano coinvolte come specie intermedie una carbinolammina (I e IV) , uno ione immonio (II e V) e l'enamina (III).

Il meccanismo è essenzialmente simile a quello ipotizzato per l'aldolasi di Classe I (Figura 12.); l'acido carbossilico viene considerato un co-catalizzatore che agisce come un acido di Brønsted, rimpiazzando i diversi gruppi funzionali acidi/e basici coinvolti nel meccanismo dell'aldolasi. Nello stato di transizione la formazione del legame carbonio-carbonio (IV) avviene con la protonazione del gruppo carbonilico da parte dell'acido carbossilico in posizione *anti* rispetto al doppio legame in configurazione (E) dall'enamina.

Con questa ipotesi di meccanismo, la prolina non agisce come catalizzatore formando l'enamina, ma con il suo gruppo carbossilico da acido di Brønsted: si può

quindi parlare della prolina come un catalizzatore ‘bifunzionale’. Queste considerazioni sono molto importanti soprattutto se pensiamo alla classificazione fatta nei paragrafi precedenti. I sistemi prolino-catalizzati, infatti associano una catalisi di *tipo covalente* ad una catalisi di *tipo non-covalente*.

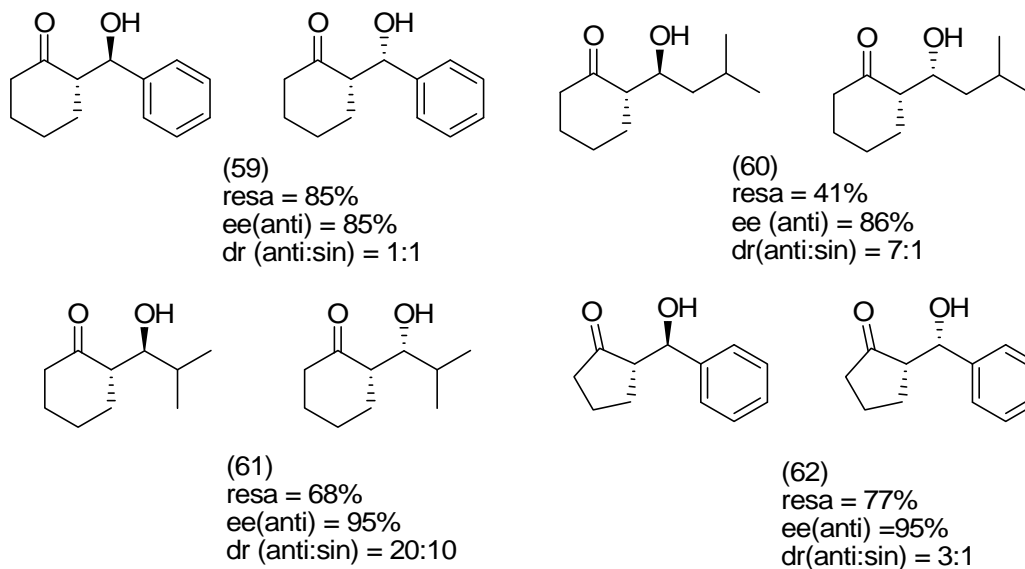
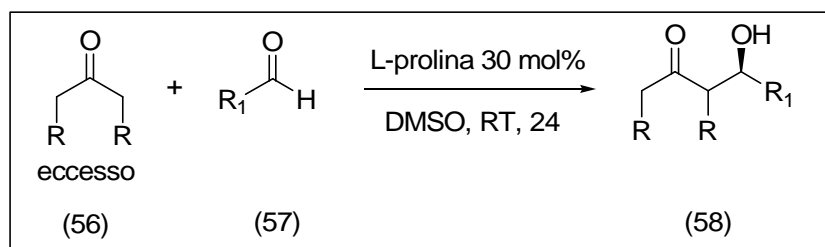
Successivamente, il gruppo di ricerca di Houke propose uno studio teorico complementare, lavorando sulla variante intermolecolare di questa reazione che evidenziò uno stato di transizione (VII) simile a quello ipotizzato per intramolecolare (IV) ed escluse l’ipotesi di un abbassamento dell’energia dello stato di transizione ad opera di un ulteriore simultaneo legame idrogeno dell’azoto enamminico<sup>170</sup>.

Recentemente la caratterizzazione degli intermedi (I), (III), (V) e (VI) Figura 17 compiuta da Marquez e Matzer attraverso l’uso di ESI-MS, ha confermato definitivamente il meccanismo proposto da List per la reazione di condensazione aldolica intermolecolare.

### 3.2.3 – Applicabilità della reazione prolino-catalizzata a chetoni diversi dall’acetone.

Sempre List successivamente alla pubblicazione dell’articolo sulla condensazione aldolica prolino-catalizzata tra acetone e aldeidi, studiò la possibilità di applicare lo stesso protocollo su chetoni diversi come butanone, ciclopentanone e cicloesanoone.(Figura 18.)<sup>171</sup>.

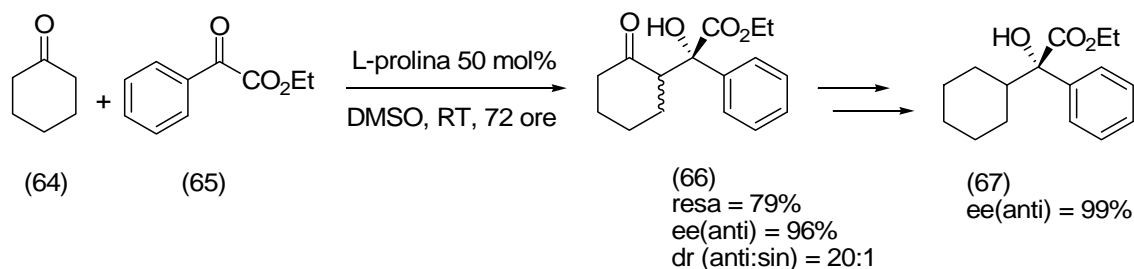
Anche in questo caso il protocollo prevede l’uso di un grande eccesso di chetone per poter ottenere in 24 ore buone conversioni con diversi substrati: la prolina deve essere utilizzata dal 10 al 30 mol% ed il solvente di reazione usato è il DMSO.



**Figura 18.**

Come si vede dalla (Figura 18.) a seconda del tipo di aldeide usata, la reazione presenta nei diversi casi una buona enantioselettività e una discreta diastereoselettività in favore del diastereoisomero anti; particolarmente interessanti i risultati ottenuti nella reazione tra il cicloesanoone e isobutirraldeide (61).

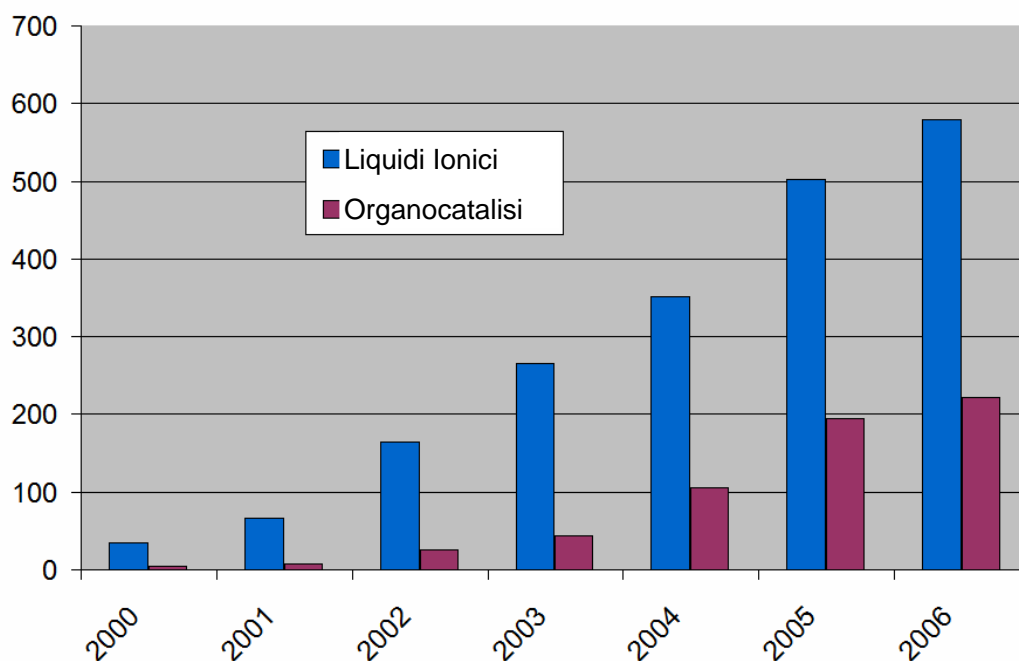
Una delle poche applicazioni in cui viene sfruttata la reazione di condensazione aldolica asimmetrica prolino-catalizzata è l'applicazione studiata da Maruoka (Figura 19.) per la sintesi enantioselettiva dell'acido (S)-2-ciloesil-2-fenilglicolico (66), importante intermedio per la sintesi dell'(S)-ossibitina (67), farmaco usato la cura dell'incontinenza urinaria commercializzato dalla Merk.



**Figura 19**

### 3.3 REAZIONE DI CONDENSAZIONE ALDOLICA ASIMMETRICA INTRAMOLECOLARE CATALIZZATA DA PROLINA IN SOLVENTI NON CONVENZIONALI

Dopo il 2000 con la scoperta della versione catalitica della condensazione aldolica asimmetrica intramolecolare catalizzata da prolina, il campo dell'organocatalisi ha avuto uno straordinario sviluppo (Figura 20): il numero di pubblicazioni negli ultimi 7 anni è balzato in alto con un incremento quasi esponenziale. Parallelamente all'organocatalisi, ma con un inizio leggermente antecedente, anche lo studio dei liquidi ionici come mezzi alternativi di reazione è cresciuto moltissimo con la stessa intensità.



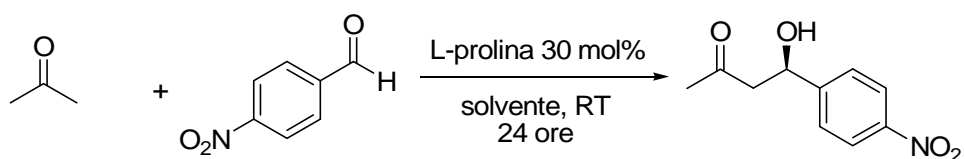
**Figura (20)**

Se però si fa una accurata ricerca bibliografica, questi due campi di ricerca estremamente vasti tra di loro si incrociano solo raramente, se poi si riduce la ricerca a quei processi in cui la prolina è usata come catalizzatore e i ILs (liquidi ionici) sono usati come mezzi di reazione per rimpiazzare i classici solventi come il DMSO, il numero di articoli pubblicati non supera le 10 unità.

Agli inizi del 2002 Toma<sup>172</sup> e Loh<sup>173</sup>, quasi contemporaneamente studiarono per primi la possibilità di utilizzare IL, in particolare il [bmim][PF<sub>6</sub>], come solventi alternativi al DMSO per la reazione di condensazione aldolica intermolecolare asimmetrica catalizzata da prolina tra acetone e diverse aldeidi aromatiche. I protocolli

usati da questi due autori sono molto simili: per entrambi viene usato un largo eccesso di chetone( almeno 30 eq.), lo stesso IL il [bmim][PF<sub>6</sub>], la stessa quantità di prolina 30 mol%, stessa temperatura e stesso tempo di reazione. L'unica differenza che però non sembra incidere significativamente sull'andamento della reazione è nella concentrazione, il protocollo di Toma infatti prevede concentrazioni più alte.

In Figura 21 e in Tabella 2. sono riassunti nel dettaglio le condizioni di reazione adottate da Toma e da Loh e quelle tipiche adottate da List nel caso particolare della reazione di condensazione aldolica tra l'acetone e la 4-nitrobenzaldeide.



**Figura 21**

N	Acetone:aldeide:L-prolina	Solvente	[RCHO] M	Resa	ee%	TON
List	30 : 1 : 0.3	DMSO	0.1	68	76	2.2
Toma	30 : 1 : 0.3	[bmim][PF <sub>6</sub> ]	0.1	68	76	2.2
Loh	30 : 1 : 0.3	[bmim][PF <sub>6</sub> ]	0.25	69	69	2

**Tabella 2.**

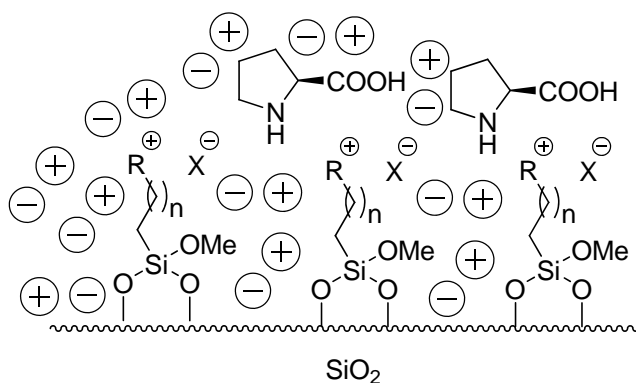
Come si vede in tabella le tre condizioni sperimentali differiscono essenzialmente nel solvente di reazione. I risultati ottenuti non mostrano particolari differenze sia in termini di resa , che di eccesso enantiomerico e TON.

Tuttavia due sono i maggiori vantaggi ottenuti nell'uso del IL come solvente:

- Il processo avviene in fase completamente omogenea in quanto la prolina è completamente disciolta nel IL
- Grazie alla possibilità di modulare la solubilità dei ILs nei solventi organici, è possibile estrarre dal sistema di reazione IL-prolina i prodotti di reazione. Questa caratteristica unica dei IL consente di poter riciclare il sistema catalitico per 4 volte.



Un secondo approccio particolarmente interessante a questo tipo di reazione è stato recentemente pubblicato da Gruttadauria<sup>174</sup>, in questo lavoro vengono utilizzati dei film di ILs legati covalentemente a una fase solida (gel di silice), i cosiddetti SILP<sup>175</sup> (liquidi ionici supportati in fase solida) in grado di trattenere la prolina (Figura 22).

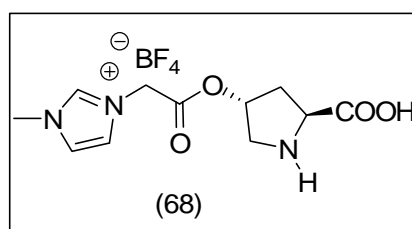


**Figura 22.**

Il sistema catalitico supportato in fase solida viene utilizzato per catalizzare la reazione di condensazione aldolica tra acetone e 4-nitrobenzaldeide in DMSO. Con questo secondo metodo le rese ottenute e gli eccessi enantiomerici sono leggermente inferiori a quelli registrati da List (Tabella 2.), tuttavia il grande vantaggio di questa procedura è stato quello di potere riciclare per 10 volte il sistema catalitico.

Una terzo approccio alternativo all'uso dei ILs e dei SILP è offerto dall'uso di catalizzatori contenenti in catena laterali ioni ammonio.

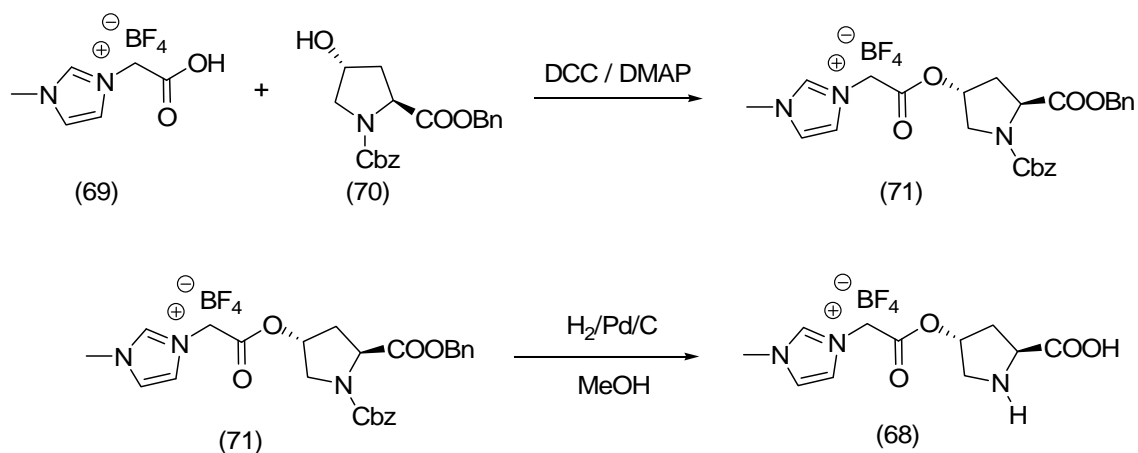
Questa strategia è stata efficacemente sviluppata da Miao e Chan i quali hanno sfruttato per la reazione di condensazione aldolica asimmetrica catalizzata un derivato della trans-4-idrossi-L prolina (Figura 23.)<sup>176</sup>.



**Figura 23.**

La sintesi di questo catalizzatore è molto semplice: prevede una prima reazione di coupling tra un IL funzionalizzato con un gruppo carbonilico (69) e un derivato commerciale della idrossi prolina N-benzilossicarbonil-(2S,4R)-4-idrossiprolina

benzilestere (70), e una seconda reazione in cui vengono rimossi i gruppi protettivi (Figura 24.).

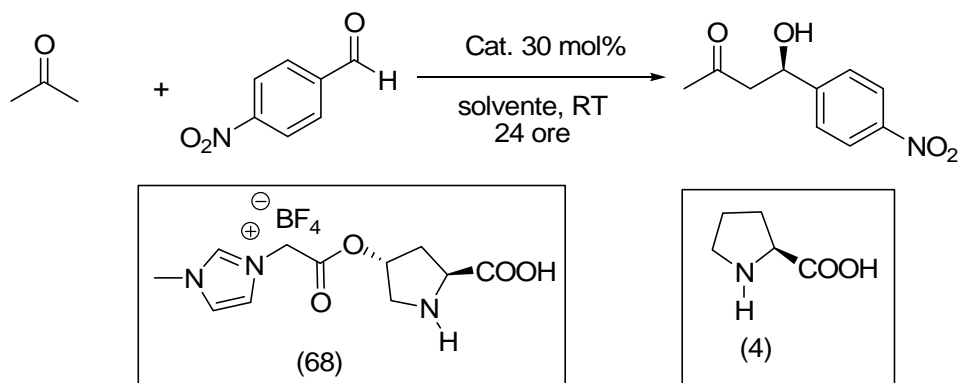


**Figura 24.**

Anche questo catalizzatore è stato usato per la reazione di condensazione aldolica asimmetrica tra acetone e diverse aldeidi aromatiche e alifatiche.

Il protocollo di reazione usato per questa reazione è il seguente: il catalizzatore (30 mol%) viene sciolto in un solvente organico polare come DMSO o acetone, successivamente vengono aggiunti aldeidi (1 eq.) e chetone il largo eccesso; la reazione è mantenuta sotto agitazione per 24 ore a temperatura ambiente.

Se si confronta anche in questo caso in dettaglio il protocollo di Miao e Chan con quello messo a punto da List (Tabella 3.) per la reazione di condensazione aldolica asimmetrica tra l'acetone e la 4-nitrobenzaldeide (Figura 25.), si può osservare come i due protocolli non presentino notevoli differenze nei rapporti molari tra i reagenti, ovviamente la differenza maggiore è nel tipo di catalizzatore utilizzato, il primo è un derivato della idrossiprolina, mentre il secondo è la semplice L-prolina.

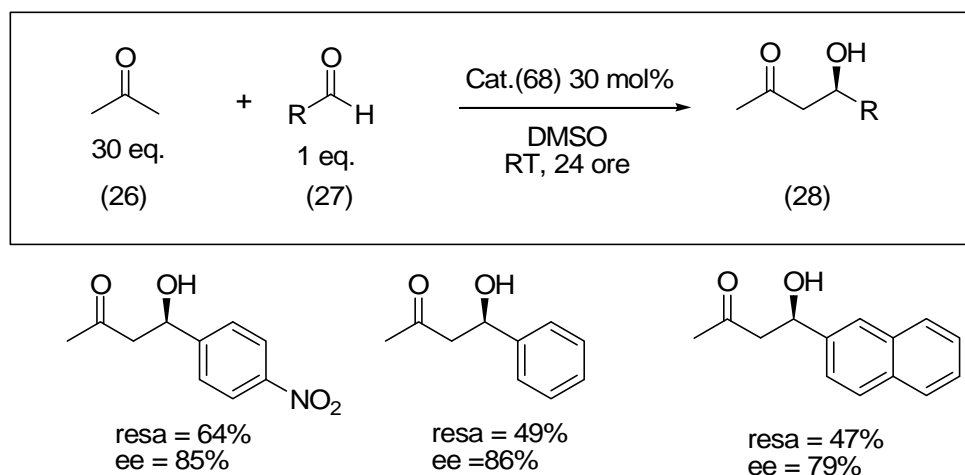


**Figura 25**

N	Acetone:aldeide:catalizzatore	Solvente	Resa%	ee%	TON
Mao e Chan	30 : 1 : 0.3(Cat. 69)	DMSO o acetone	64	83	2
List	30 : 1 : 0.3(Cat. L-prolina)	DMSO	68	76	2.2

**Tabella 3.**

Confrontando i dati in tabella si osserva un miglioramento dell' eccesso enantiomerico passando dalla prolina come catalizzatore al catalizzatore (69), mentre resa e TON sono sostanzialmente gli stessi. Con altre aldeidi (Figura 26), la maggiore entio selettività di questa reazione rispetto al protocollo di List (Figura 14.) è confermato ed anche per questo sistema è necessario usare un largo eccesso di chetone per avere buone conversioni.

**Figura 26.**

Il maggior vantaggio offerto dall' approccio usato da Miao e Chan risiede anche in questo caso nella possibilità di riciclare il catalizzatore per 4 volte, ma solo nel caso in cui venga usato l'acetone come solvente.

La vera novità di questo studio, è stata l'idea di agganciare un pendaglio ionico al catalizzatore modulandone le proprietà fisiche, in questo caso modificazione della

solubilità del catalizzatore nei solventi ha consentito di poter riciclare la specie catalitica.

### **3.4 RISULTATI E DISCUSSIONE**

Ispirati dalla possibilità di sfruttare i ILs come solventi alternativi per la reazione di condensazione aldolica asimmetrica catalizzata da L-prolina vista nei sistemi di Loh e Toma e dalla interessante struttura del catalizzatore presentata da Miao e Chan, abbiamo pensato di studiare un protocollo alternativo in grado di combinare l'uso dei liquidi ionici come mezzi di reazione alternativi ai catalizzatori derivati della idrossiprolina contenenti funzioni ioniche nella reazione di condensazione aldolica asimmetrica incrociata.

In questo modo combinando la natura ionica del catalizzatore con l'uso dei liquidi ionici è plausibile aspettarsi alcuni vantaggi come :

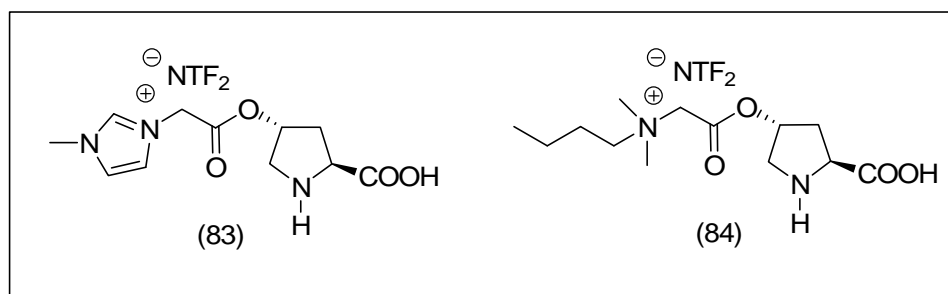
- Una maggiore omogeneità del sistema
- La possibilità di riciclare il sistema catalitico.

Più importante, con questo nuovo approccio, il processo di formazione dell'enammina potrebbe essere accelerato dall'uso del IL come solvente di reazione.

E' infatti noto come in alcuni casi i ILs siano in grado di stabilizzare stati di transizioni carichi attraverso l'effetto stabilizzante delle interazioni coulombiane tipiche di questi mezzi di reazione. In questo caso il meccanismo che porta alla formazione dell'enammina e poi alla formazione di uno ione immonio potrebbe venire influenzato dalla natura del IL velocizzando la formazione dei prodotti e quindi incrementandone la velocità di reazione.

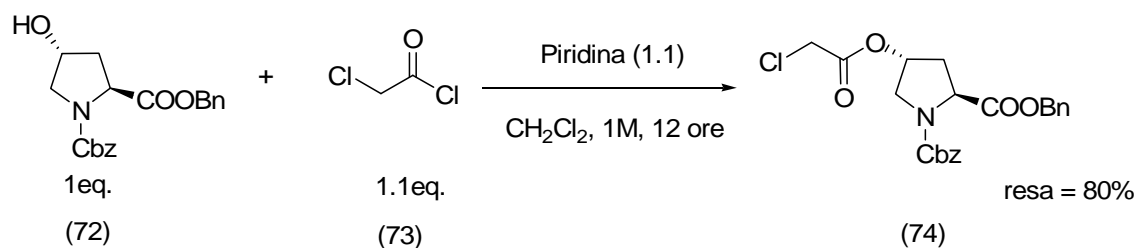
#### *3.4.1 – Sintesi del catalizzatore e applicabilità del metodo*

I catalizzatori che sono stati usati in questo studio (Figura 27.) sono stati sintetizzati partendo dalla trans-4-idrossi-L-prolina commerciale protetta nelle due funzionalità sensibili amminica e carbossilica come N-benzilossicarbonil-(2S,4R)-4-idrossiprolina benzilestere (72).



**Figura 27.**

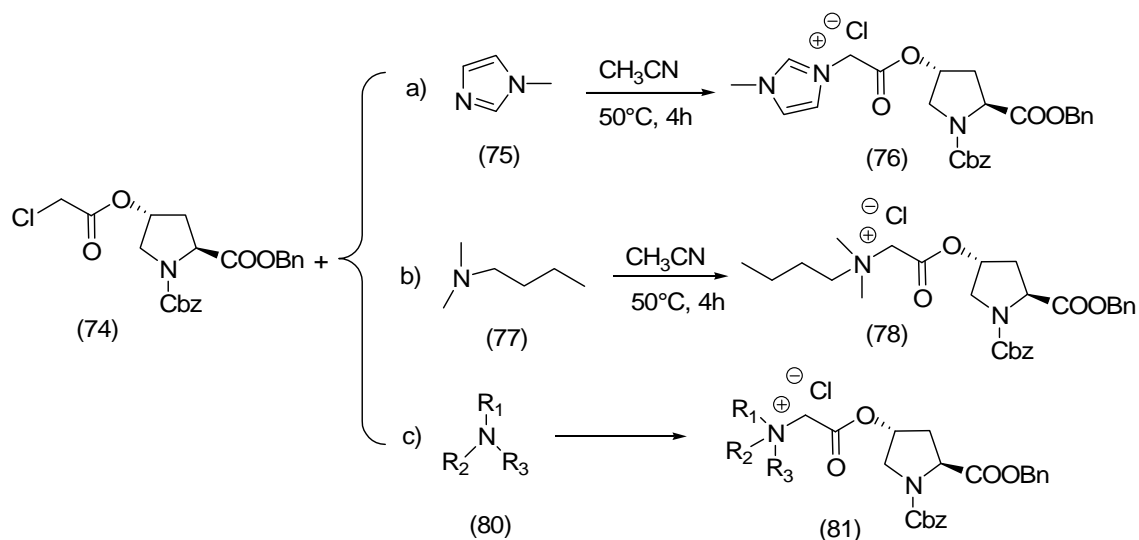
Attraverso una prima reazione di cloroacetilazione condotta in diclorometano (Figura 28.) del composto (72) con cloroacetilcloruro in presenza di una base (piridina) è possibile ottenere un prodotto estremamente interessante come l' N-benzilossicarbonil-(2S,4R)-4-(cloroacetil) prolina benzilestere (74); questo prodotto è infatti l'intermedio comune per la sintesi dei catalizzatori che abbiamo usato per questo studio.



**Figura 28**

Successivamente l'intermedio (74) attraverso una reazione di quaternarizzazione in acetonitrile ( 5 ore a 50°C), può essere fatto reagire o con il metilimidazolo (Figura 29. (a)) o con la dimetilbutiammina (Figura 29. (b)), con la formazione dei rispettivi cloruri: prodotti (76) e (78) ottenuti con buone rese ed elevata purezza.

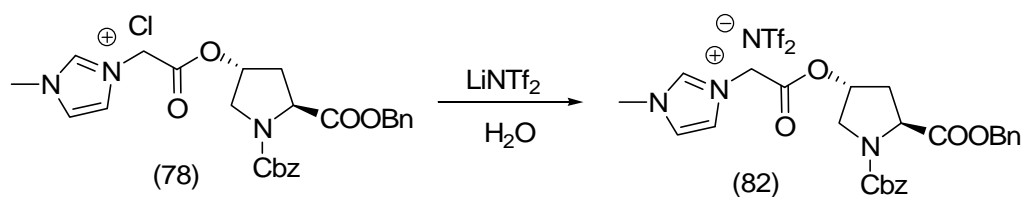
Come abbiamo detto precedentemente il cloroestere (74) è un prodotto estremamente interessante, infatti attraverso questo intermedio è possibile differenziare la catena ionica sulla prolina utilizzando diverse ammine terziarie (Figura 29.(C)).



**Figura 29.**

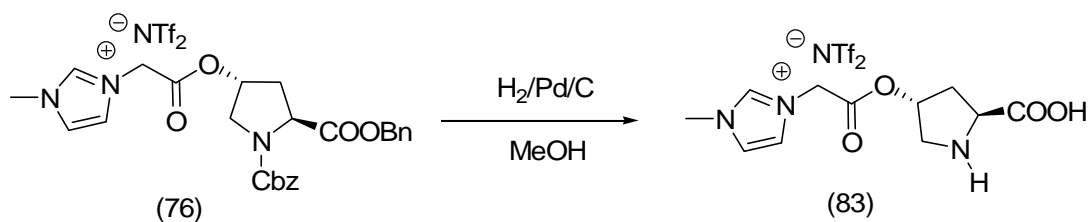
I successivi passaggi di sintesi sono comuni ad entrambi i catalizzatori, quindi per semplicità riporterò solo la sintesi di uno dei due catalizzatori, quello derivato dal metilimidazolo.

Per conferire ai catalizzatori una maggiore stabilità e un carattere idrofobico il controione cloruro è stato sostituito con l'anione  $[\text{Tf}_2\text{N}]^-$  ((bis-trifluorometilsulfonyl)imide); lo scambio dell'anione è eseguito in acqua in presenza di 1.1 eq. del sale di litio della bis-trifluorammide ( $\text{LiTf}_2\text{N}$ ). In Figura 30 è riportato lo scambio dell'anione cloruro con la  $[\text{Tf}_2\text{N}]^-$  per il derivato dell'imidazolo (76) (Figura 29.).



**Figura 30.**

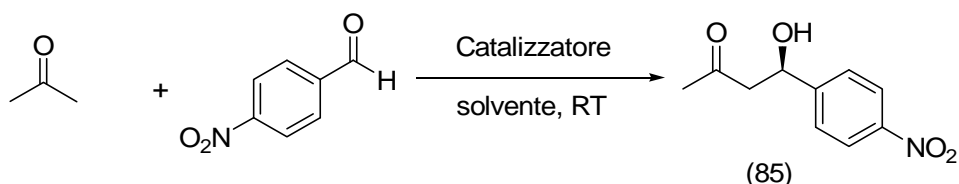
L'ultimo passaggio per la sintesi dei catalizzatori viene fatto rimuovendo simultaneamente i gruppi protettivi attraverso una reazione di idrogenazione Palladio catalizzata in metanolo (Figura 31.).



**Figura 31.**

Ottenuti i catalizzatori (83) e (84), per ottimizzare i parametri di reazione è stata studiata come reazione di prova la condensazione aldolica tra acetone e 4-nitrobenzaldeide in varie condizioni (Figura 32.).

In questa fase di ottimizzazione la quantità di chetone, temperatura e concentrazione dell'aldeide sono state mantenute costanti (quantità di chetone = 10 eq., concentrazione aldeide = 1M,; temperatura di reazione = 25°C), sono stati scelti come solventi due diverse classi di ILs : a base imidazolica (bimim=butilmatil imidazolio) il [bmim][TfO] e il [bmim][Tf<sub>2</sub>N], e base pirrolidinica (bmpy= butilmetil pirrolidinio) il [bmpy][TfO] e il [bmpy][Tf<sub>2</sub>N]. Queste due classi di ILs sono state scelte in quanto estremamente facili da sintetizzare con elevato grado di purezza, e grande stabilità all'aria e all'acqua.



**Figura 32.**

I risultati di dell' ottimizzazione sono riportati in Tabella 4.

Prova	Solvente	Catalizzatore /[%mol]	Tempo (ore)	Resa%	ee%	TON
1*	[bmim][Tf <sub>2</sub> N]	(84)/30%	24	95	82	3.1
2	[bmim][Tf <sub>2</sub> N]	(84)/30%	3	83	83	2.7
3	[bmim][Tf <sub>2</sub> N]	(84)/15%	18	78	80	5.2
4	[bmim][Tf <sub>2</sub> N]	(84)/5%	13	62	85	12.4

5	[bmim][Tf <sub>2</sub> N]	(84)/5%	24	75	85	15.0
6	[bmim][Tf <sub>2</sub> N]	(84)/1%	48	25	83	25.0
7	[bmim][Tf <sub>2</sub> N]	(83)/5%	24	79	84	15.8
8	[bmim][TfO]	(84)/5%	15	68	84	13.6
9	[bmim][TfO]	(83)/5%	24	85	82	17.0
10	[bmpy][Tf <sub>2</sub> N]	(83)/5%	24	72	82	14.4
11	[bmpy][TfO]	(83)/5%	24	70	80	14.0

**\*30 equivalenti di acetone**

**Tabella 4.**

Come si può vedere dai dati riportati in Tabella 4, (Prova 1.), utilizzando 30 eq. di chetone, 30% di catalizzatore ammonio (84), e come solvente il [bmim][Tf<sub>2</sub>N], con le stesse condizioni adottate da List nei suoi lavori (Tabella 3.) per le reazioni di condensazione aldolica prolino-catalizzate in DMSO, i risultati ottenuti in termini di resa ed eccesso enantiomerico sono senza dubbio migliori, dal 68% di resa ottenuta da List si passa al 95% con il catalizzatore (84), e da eccessi enantiomerici del 76% a valori di più dell'80%.

Particolarmente interessanti sono i dati ottenuti dopo 3 ore di reazione (Tabella 4., Prova 2) in cui è stata ottenuta con il 30% di catalizzatore (84) ben 83% di resa, valori estremamente più alti se si paragonano a quelli di Loh e Toma in [bmim][PF<sub>6</sub>] visti in Tabella 2..

I primi risultati ottenuti utilizzando il sistema catalitico formato dal catalizzatore ionico (84)/liquido ionico, chiaramente indicano che la reazione di condensazione aldolica ha subito un notevole aumento di velocità e di selettività rispetto ai protocolli precedentemente sviluppati in ILs in cui la prolina è usata come catalizzatore.

L'incremento cinetico dovuto all'uso del IL come mezzo di reazione e dei catalizzatori ionici (83) e (84) è ulteriormente confermato dalle Prove 3-7 in cui la quantità di catalizzatore viene progressivamente ridotta dal 30 al 1%. Fino al 5 %mol di catalizzatore le rese si mantengono ancora piuttosto buone, mentre l'1% sembra essere



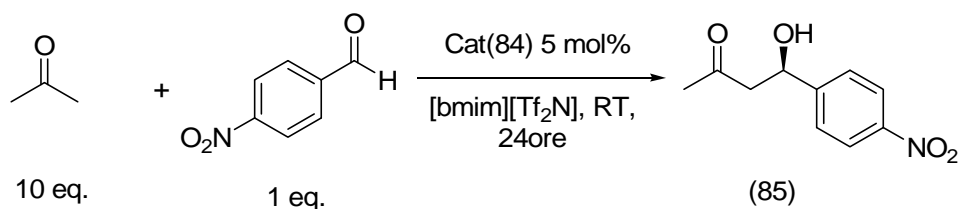
il limite al di sotto del quale il sistema diventa molto lento, tuttavia non si osservano variazioni di selettività.

La maggiore efficienza di questo sistema catalitico è confermata sia dalla minor quantità di catalizzatore usata (dal 30% al 5%) sia dal TON, che passa da valori 2.2 nel caso del protocollo di List a valori 15-17.

Dalla Tabella 4. inoltre non sembrano esserci particolari differenze tra i due catalizzatori (83) e (84) infatti a parità di condizioni Prova 5. e Prova 7 rese ed eccessi enantiomerici sono pressoché identici.

Confrontando i diversi ILs, i risultati migliori sono ottenuti nel caso di IL imidazolici [bmim][Tf<sub>2</sub>N] e in [bmim][TfO], mentre si registra un calo di resa e di selettività nel caso degli ILs pirrolidinici (Prova 10 e 11).

Da dati in tabella è stato possibile ricavare un protocollo ottimizzato per la reazione di condensazione aldolica asimmetrica tra acetone e 4-nitrobenzaldeide sfruttando come catalizzatori (83) o (84) e come solvente il [bmim][Tf<sub>2</sub>N] (Figura 33.)



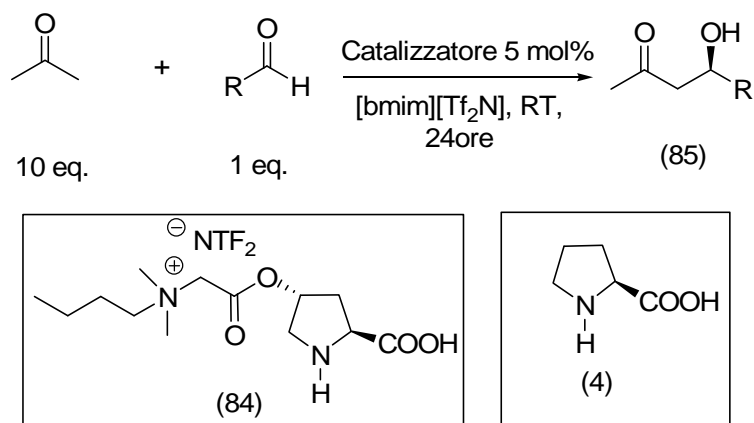
**Figura 33**

Andando a vedere il protocollo nel dettaglio:

- chetone, aldeide e catalizzatore sono mantenuti in rapporto 10:1: 0.05
- solvente di reazione è stato scelto il IL [bmim][Tf<sub>2</sub>N]
- la reazione è mantenuta sotto agitazione per 24 ore a temperatura ambiente.

A ulteriore conferma della validità del metodo sono stati messi a confronto nelle medesime condizioni di reazione, il catalizzatore ionico di ammonio (84) e la L-prolina.

Lo studio è stato condotto su due aldeidi, la 4-nitrobenzaldeide e la 4-clorobenzaldeide, le condizioni di reazione utilizzate sono state quelle precedentemente ottimizzate in (Figura 33.), i risultati sono riportati in Tabella 5.



**Figura 34.**

Confrontando i dati delle 4 prove in Tabella 5. è chiaramente confermato che la L-prolina nelle nostre condizioni di reazione è molto meno efficiente del nostro catalizzatore ionico, questo dimostra ulteriormente la validità della ipotesi iniziale cioè di una probabile sinergia tra catalizzatore ionico e IL rispetto ad un sistema catalitico composto da L-prolimna e IL.

N°	Aldeide	Catalizzatore	Resa %/prodotto	ee %	TON
1	4-nitrobenzaldeide	(84)	75/(85)	85	15.0
2	4-nitrobenzaldeide	L-prolina	50/(86)	72	10.0
3	4-clorobenzaldeide	(84)	80/(87)	84	16.0
4	4-clorobenzaldeide	L-prolina	45/(88)	70	9.0

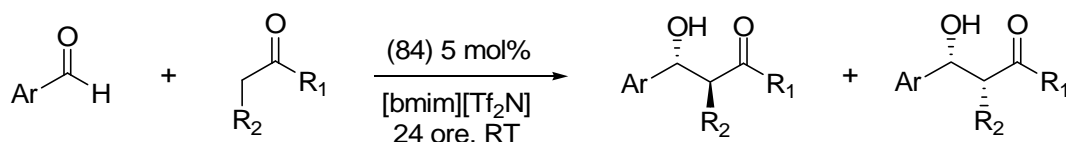
**Tabella 5.**

Il sistema così ottimizzato è stato esteso ad altre aldeidi ed ad altri chetoni; in Tabella 6. sono riassunti i dati ottenuti per le quattro aldeidi utilizzate e in Tabella 7. i dati ottenuti sui chetoni.

N°	Aldeide	Catalizzatore	Resa %/prodotto	ee%	TON
1	4-nitrobenzaldeide	(84)	75/(85)	85	15.0
2	Benzaldeide	(83)	50/(89)	80	10
3	2-naftilaldeide	(84)	57/(90)	80	11.4
4	4-clorobenzaldeide	(84)	80/(87)	84	16.0

**Tabella 6**

Se confrontiamo i dati ottenuti in questa tabella con quelli ottenuti da List (Figura 18.) ci si accorge che rese ed eccessi sono migliori. I dati tuttavia assumono maggiore rilevanza se si pensa che per ottenere questi risultati, in questo sistema, viene usato solo il 5% di catalizzatore contro il 30% usato da List., e non solo grazie alla maggiore reattività del sistema catalitico è possibile abbassare la quantità di chetone utilizzata, da 30 equivalenti a 10.



N	Aldeide	Prodotto Maggioritario	Resa % /prodotto	<sup>a</sup> Anti:sin	<sup>b</sup> Anti, (sin), ee%
1	4-nitrobenzaldeide		78/(91)	70:30	94, (80)
2	4-naftaldeide		36/(92)	80:20	90, (70)

3	4-clorobenzaldeide		38/(93)	85:15	80, (63)
4	4-nitrobenzaldehyde		75/(94)	67:33	91, (48)
5	4-clorobenzaldeide		35/(95)	70:30	86, (34)
6	4-nitrobenzaldehyde		72/(96)	70:30	75, (56)

<sup>a</sup> Determinato via <sup>1</sup>H-NMR sul grezzo della reazione, <sup>b</sup> Determinato via HPLC chirale

**Tabella 7**

La resa e la diastereoselettività ottenute per la reazione di condensazione tra il cicloesano e la paranitrobenzaldeide (Tabella 3., N1), è comparabile con i risultati ottenuti quando la L-prolina è usata come catalizzatore<sup>177</sup>. In questi sistemi, tuttavia, si sono riscontrati notevoli miglioramenti per l'eccesso enantiomerico che si sono rivelati considerevolmente più alti: per la diolo anti è stato riscontrato un incremento del 50% (94% vs 63%) e anche per il diolo sin l'incremento è stato più del 100% (80% vs. 36%). Bassi valori di resa invece si sono riscontrati per i casi N 2, 3, 5 (Tabella 7.); nel caso dell'idrossiacetone (Tabella 7., N4.), i dati ottenuti sono comparabili a quelli della letteratura<sup>178</sup>. Per chetoni meno reattivi come il didrossi acetone (tabella 7., N6.) per ottenere buone conversione è stato necessario allungare i tempi di reazione passando da 24 ore a 72 ore.

L'ultimo studio effettuato è stato rivolto alla possibilità di riciclare il catalizzatore (84), nella reazione di condensazione aldolica tra acetone e 4-nitrobenzaldeide precedentemente ottimizzata (Figura 35.).



**Figura 35.**

I dati ottenuti in (Tabella 8.) evidenziano questa possibilità, è infatti possibile riciclare efficientemente il catalizzatore fino a due volte consecutive; con il terzo riciclo il sistema catalitico perde la sua efficienza registrando rese estremamente basse.

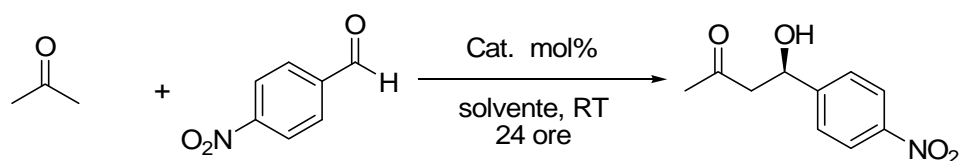
Ciclo	Resa	ee%	TON
1	75	85	15.0
2	65	82	13.0
3	30	80	6.0

**Tabella 8.**

In conclusione si può dire che il sistema catalitico formato dai catalizzatori ionici derivanti dalla idrossiprolina e dal ILS come solventi usati per la reazione di condensazione aldolica asimmetrica, portano a eccellenti risultati.

Il protocollo ottimizzato in questo lavoro permette di utilizzare una quantità 6 volte inferiore di catalizzatore rispetto ai sistemi di List, Loh-Toma e Miao-Chan (Paragrafo 3.3), con rese e eccessi enantiomerici più elevati.

Se si fa il confronto diretto dei dati riportati in letteratura (Figura 36., Tabella 9) per la reazione di condensazione aldolica tra acetone e 4-Nitrobenzaldeide, la maggiore efficienza del protocollo ottimizzato in questo lavoro è chiara.



**Figura 36.**

	<b>Acetone:aldeide:Cat</b>	<b>Solvente</b>	<b>Cat.</b>	<b>Resa</b>	<b>ee%</b>	<b>TON</b>
List	30 : 1 : 0.3	DMSO	L-prolina	68	76	2.2
Toma-Loh	30 : 1 : 0.3	[bmim][PF <sub>6</sub> ]	L-prolina	68	76	2.2
Miao - Chan	30 : 1 : 0.3	DMSO	(68)	64	83	2
<b>Questo lavoro</b>	<b>5: 1: 0.05</b>	<b>[bmim][Tf<sub>2</sub>N]</b>	<b>(84)</b>	<b>75</b>	<b>85</b>	<b>15</b>

**Tabella 9.**

Per quanto riguarda le prove di riciclo del catalizzatore, i dati ottenuti mostrano la possibilità di poter riciclare solo 2 volte; questo dato non è così sconcertante se lo si paragona ai dati presenti in letteratura, nei quali viene riportata la possibilità di poter riciclare fino a 4 volte ma con quantità di catalizzatore 6 volte maggiori.

## **CONCLUSIONI**

Nel corso del triennio di dottorato di ricerca sono stati individuati e studiati nuovi sistemi catalitici applicabili a importanti processi sintetici in grado di generare in un unico step nuovi legami carbonio-carbonio unitamente a nuovi stereocentri in forma stereocontrollata. Questo studio ha portato alla realizzazione di nuovi protocolli facilmente accessibili per le reazioni di condensazione omoaldolica, di Reformatsky, di ciclotrimerizzazione e di condensazione aldolica asimmetrica. È stata inoltre valutata la possibilità di sfruttare per questi processi i liquidi ionici come mezzi di reazione alternativi ai comuni solventi organici, valutandone l'efficacia e mettendo in evidenza gli aspetti positivi e negativi rispetto a sistemi analoghi presenti in letteratura.

### 3.5 PARTE SPERIMENTALE

Gli spettri di risonanza magnetica nucleare  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz o 200 MHz) e  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz o 50 MHz) sono stati registrati su strumenti Varian (Gemini 300 ed Inova 200) utilizzando  $\text{CDCl}_3$  come solvente. I chemical shift sono riportati in ppm ( $\delta$ ) e sono riferiti al tetrametilsilano. Le analisi gas-cromatografiche combinate alla spettrometria di massa (GC-MS) sono state eseguite con uno strumento GC-HP5890 accoppiato ad un analizzatore a quadrupolo HP5970, con colonna capillare avente come fase stazionaria metilsilicone cross-linked ( $l=12$  m,  $d=0.2$  mm,  $\Phi=0.33$   $\mu\text{m}$ ) ed usando elio come gas di trasporto (flusso=30 ml/min.). Le analisi GC-MS sono state condotte con una isoterma iniziale di 50 °C per 2 minuti, in gradiente di temperatura (10 °C/min) da 50 °C fino a 250 °C e con isoterma finale di 20 min. Le purificazioni per flash-cromatografia sono state realizzate con Merck Kieselgel (diametro particellare 230-400 mesh). Le cromatografie su strato sottile (TLC) sono state eseguite su piastre Merck Kieselgel 60 F<sub>245</sub>. Le reazioni sono state condotte in atmosfera inerte di argon. I reagenti ed i solventi anidri utilizzati sono stati acquistati da Fluka ed Sigma-Aldrich ed usati senza ulteriori purificazioni.

#### **Procedura tipica per la reazione di condensazione aldolica asimmetrica.**

L'acetone (0.367 ml, 5 mmol) è aggiunto a un sospensione di (84) (0.014 g, 0.025mmol) in [bmim][Tf<sub>2</sub>N] (0.5ml), la reazione è mantenuta sotto vigorosa agitazione per 10 minuti a temperatura ambiente. Successivamente viene aggiunta l'aldeide (0.5 mmol), la miscela di reazione è mantenuta in agitazione per 24 ore a temperatura ambiente. Il grezzo di reazione è direttamente purificato via colonna cromatografia.

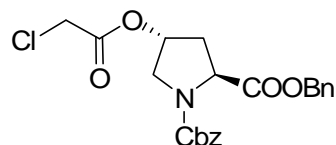
#### **Procedura tipica per le prove di riciclo**

L'acetone (0.74 ml, 10 mmol) è aggiunto a un sospensione di (84) (0.028 g, 0.05 mmol) in [bmim][Tf<sub>2</sub>N] (1 ml), la reazione è mantenuta sotto vigorosa agitazione per 10 minuti a temperatura ambiente. Successivamente viene aggiunta la 4-nitrobenzaldeide (0.15 g, 1 mmol), la miscela di reazione è mantenuta in agitazione per 24 ore a temperatura ambiente. L'acetone viene poi rimosso a pressioni ridotte, e i prodotti estratti dalla reazione con etere (2 ml X 4). Prima della seconda aggiunta dei reagenti la reazione è mantenuta per qualche ora a pressione ridotta.



La fase eterea è poi stata concentrata e il residuo purificato via colonna cromatografia.

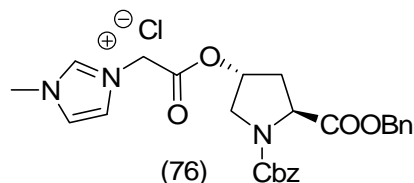
**N-benzilossicarbonil-(2S,4R)4-(2-Cloroacetil)prolina benzilestere (74).**



Ad una soluzione di N-benzilossicarbonil-(2S,4R)4-(2-Cloroacetil)prolina benzilestere<sup>179</sup> (5.34 g, 15 mmol) e 2-cloro-acetilcloruro (1.31 mL, 16.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) a 0°C è aggiunta lentamente la piridina (1.33 mL, 16.5 mmol). La reazione è fatta rinvenire a temperatura ambiente temperatura, poi mantenuta sotto agitazione per 12 ore. Il precipitato che si forma nel corso della reazione viene poi rimosso per filtrazione. La fase organica separata, viene lavata con etere e acqua (20 mL), con una soluzione acquosa di NaHCO<sub>3</sub> 10%, poi con HCl (2 M) e per ultimo ancora con acqua (20 mL). La soluzione viene anidrificata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrata sottovuoto e il grezzo residuo purificato via colonna cromatografica (cicloesano/etilacetato, 70:30) a dare il prodotto (74) (olio giallo viscoso) (5.13 g, 79%). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -42.0 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>; 2 isomeri conformazionali) δ: 2.18-2.33 (m, 1H), 2.41-2.54 (m, 1H), 3.67-3.89 (m, 2H), 4.03 e 4.04 (s, 2H), 4.49 e 4.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.00 e 5.06 (s, 2H), 5.11-5.29 (m, 2H), 5.32-5.43 (m, 1H), 7.17-7.45 (m, 10H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>; 2 isomeri conformazionali) δ: 35.3 e 36.4, 40.6, 51.9 e 52., 57.5 e 57.8, 67.0 e 67.1, 67.3 e 67.4, 73.7 e 74.4, 127.85 e 127.89, 128.02 e 128.07, 128.1 e 128.2, 128.31 e 128.37, 128.40 e 128.43, 128.5, 135.0 e 135.2, 136.0 e 136.1, 154.0 e 154.5, 166.6 e 166.7, 171.5 e 171.7.

**Preparazione del catalizzatore (83).**

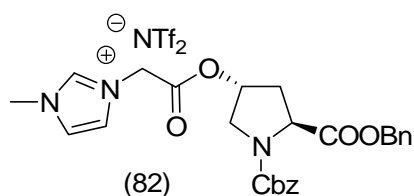
1) Sintesi del cloruro intermedio (76)



Ad una soluzione di (74) (2.16 g, 5 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (10 mL) viene aggiunto N-metilimidazolo (0.42 mL, 5.25 mmol), la reazione viene poi mantenuta a 50 °C sotto

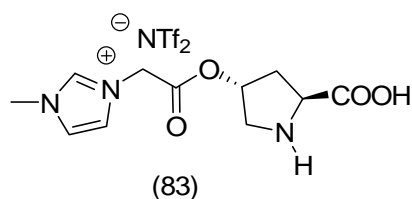
agitazione per 4 ore. Il CH<sub>3</sub>CN viene poi rimosso a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto altamente igroscopico è poi lavato con etere anidro (5 mL × 4) seccato sotto vuoto, il solido bianco ottenuto è il sale cloruro (76) (2.11 g, 82%).  $[\alpha]_D^{20} = -27.9$  ( $c = 1.8$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.09-2.34 (m, 1H), 2.48-2.69 (m, 1H), 3.65-3.83 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.51 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.26-5.48 (m, 2H), 5.51-5.57 (m, 1H), 7.10-7.44 (m, 11H), 7.07 (s, 1H), 10.3 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>; 2 due isomeri conformazionali)  $\delta$ : 35.1 e 36.0, 36.3, 49.9, 51.5 e 52.0, 57.3 e 57.7, 66.8 e 67.1, 74.0 e 74.7, 122.6, 123.8, 127.5, 127.6, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 134.9 e 135.0, 135.8 e 135.9, 138.3, 153.8 e 154.3, 165.9, 171.4 e 171.6

2) Sintesi dell'imidazolio bis(trifluorometilsolfonil)immide (82).



Il sale d' imidazolio cloruro (76) (2.05 g, 4 mmol) viene sciolto in acqua (4 mL), successivamente alla soluzione ne viene aggiunta una seconda costituita da *N*-litio bis(trifluorometilsolfonil)immide (1.21 g, 4.21 mmol) e 2 mL di acqua. La reazione viene poi mantenuta sotto forte agitazione a temperatura ambiente per 12 ore. Il prodotto viene estratto con diclorometano (15 mL × 4); riunite le fasi organiche queste sono lavate con acqua (10 mL × 5). Il sale di imidazolio bis(trifluorometilsolfonil)immide viene poi isolato rimuovendo il solvente sotto vuoto (2.63 g, 87%).  $[\alpha]_D^{20} = -18.5$  ( $c = 1.3$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.08-2.36 (m, 1H), 2.48-2.62 (m, 1H), 3.68-3.84 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.48-4.62 (m, 1H), 4.88-5.21 (m, 6H), 5.35-5.42 (m, 1H), 7.19-7.36 (m, 12H), 8.90 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>; 2 isomeri conformazionali)  $\delta$ : 35.2 e 36.1, 36.5, 49.9, 51.7 e 52.2, 57.4 e 57.9, 67.1 e 67.4, 74.7 e 75.4, 123.0, 123.8, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.5, 128.6, 135.1 e 135.3, 136.1 e 136.2, 137.8, 154.2 e 154.6, 165.3, 171.7 e 171.9

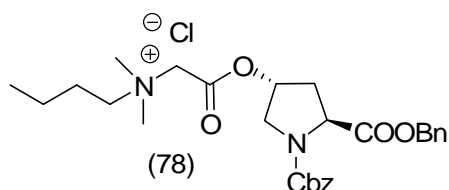
3) rimozione dei gruppi protettivi: sintesi (83)



Ad una soluzione di (82) (2.33 g, 3 mmol) in metanolo (15 mL) viene aggiunto Palladio su carbone (10%, 0.32 g, 0.3 mmol). La reazione mantenuta sotto atmosfera di idrogeno e agitata vigorosamente a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo la filtrazione su celite, il metanolo viene rimosso e il catalizzatore (83) isolato come un solido a basso punto di fusione. (1.52 g, 95%).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.1$  ( $c = 2.5$ , MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.36-2.53 (m, 1H), 2.62-2.78 (m, 1H), 3.62 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 3.74 (dd,  $J = 4.2/13.4$  Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.40 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.56-5.66 (m, 1H), 7.63 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 1$  Hz, 1H), 8.91 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 36.3, 37.0, 51.1, 52.0, 61.3, 76.8, 124.9, 125.3, 139.4, 167.4, 172.1

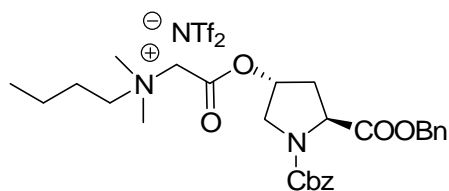
### Preparazione del catalizzatore (84).

#### 1) Sintesi del sale cloruro (78).



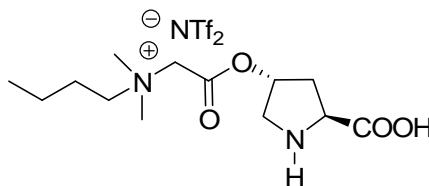
Usando la stessa procedura riportata sopra e *N,N*-dimetibutilammina (0.74 mL, 5.25 mmol), il prodotto è ottenuto come un solido con basso punto di fusione (2.24 g, 84%).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.0$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; 2 isomeri conformazionali)  $\delta$ : 0.93 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.23-1.41 (m, 2H), 1.58-1.74 (m, 2H), 2.17-2.34 (m, 1H), 2.45-2.59 (m, 1H), 3.18 (s, 6H), 3.39-3.51 (m, 2H), 3.65-3.76 (m, 2H), 4.16-4.24 (m, 2H), 4.44 e 4.45 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.00 e 5.03 (s, 2H), 5.08-5.19 (m, 2H), 5.35-5.43 (m, 1H), 7.23-7.43 (m, 10H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; 2 isomeri conformazionali)  $\delta$ : 13.2, 19.1, 24.2, 34.9 e 35.8, 50.9 e 51.1, 51.2 e 51.7, 57.1 e 57.5, 60.7, 64.2, 66.7 e 67.0, 73.8 e 74.4, 127.4, 127.5, 127.7, 127.8, 128.0, 128.1, 128.2, 134.7 e 134.9, 135.6 e 135.7, 153.6 e 154.1, 164.26 e 164.31, 171.1 e 171.4

#### 2) Sintesi dell'ammonio bis(trifluorometilsolfonil)imide.



La metatesi sull'anione del sale cloruro porta alla formazione del corrispondente sale di bis(trifluorometilsolfonil)immide: (2.70 g, 87% yield).  $[\alpha]_D^{20} = -12.0$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; 2 due isomeri conformazionali)  $\delta$ : 0.99 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.28-1.50 (m, 2H), 1.55-1.77 (m, 2H), 2.17-2.38 (m, 1H), 2.41-2.64 (m, 1H), 3.23 (s, 6H), 3.42-3.56 (m, 2H), 3.71-3.88 (m, 2H), 4.00-4.42 (m, 2H), 4.43 e 4.61 (m, 1H), 5.02 e 5.03 (s, 2H), 5.08-5.25 (m, 2H), 5.34-5.47 (m, 1H), 7.18-7.39 (m, 10H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; 2 conformational isomers)  $\delta$ : 13.2, 19.1, 24.3, 35.1 e 35.9, 51.2 e 51.4, 51.6 e 51.9, 57.4 e 57.9, 60.8, 65.6, 67.0 e 67.2, 74.4 e 75.0, 127.6, 127.7, 127.9, 128.0, 128.3, 128.42, 128.5, 135.0 e 135.1, 135.9 e 136.0, 154.0 e 154.5, 163.7, 171.5 e 171.7

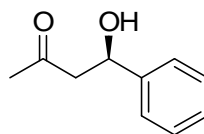
### 3) rimozione dei gruppi protettivi: sintesi (84)



L'idrogenolisi del sale di bis(trifluorometilsolfonil)immide porta al catalizzatore (84) (1.58 g, 95%).  $[\alpha]_D^{20} = -9.1$  ( $c = 2.2$ ,  $\text{MeOH}$ );  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.39-1.55 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.41 (ddd,  $J = 5.0/10.4/14.6$  Hz, 1H), 2.64 (dd,  $J = 7.6/14.6$  Hz, 1H), 3.35 (s, 6H), 3.52-3.66 (m, 3H), 3.77 (dd,  $J = 4.7/13.5$  Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J = 7.6/10.4$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.65 (broad t,  $J \sim 4.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 14.1, 20.8, 25.8, 36.6, 51.7, 52.4, 61.8, 62.2, 67.3, 77.3, 165.6, 173.1

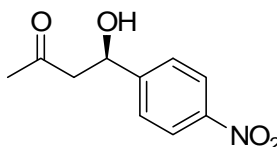
## Prodotti di Condensazione aldolica: dati HPLC

#### 4-Fenil-4-idrossiburan-2-one (89)



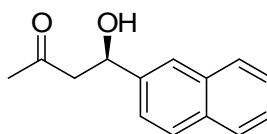
Daicel Chiralcel OJ column, hexane/2-propanol = 98:02, flux:1.0 mLmin<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 214 nm,  $t_R$  (major) = 33.82 min,  $t_R$  (minor) = 36.30 min.

#### 4-(4-Nitrofenil)-4-idrossibutan-2-one (84)



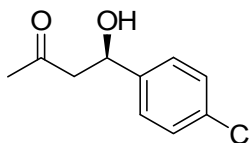
Daicel Chiralcel OJ column, hexane/2-propanol = 90:10, flux:1.0 mLmin<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (major) = 24.98 min,  $t_R$  (minor) = 27.89 min.

#### 4-(2-Naftil)-4-idrossibutan-2-one (90)



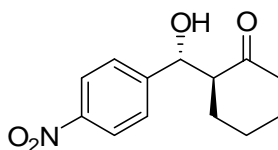
Daicel Chiralpak AD column, hexane/2-propanol = 92.5:7.5, flux:1.0 mLmin<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (major) = 14.83 min,  $t_R$  (minor) = 17.22 min.

#### 4-(4-Clorofenil)-4-idrossibutan-2-one (87)



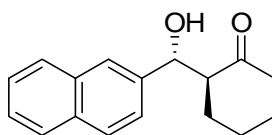
Daicel Chiralcel OJ column, hexane/2-propanol = 98:02, flux:1.0 mLmin<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 214 nm,  $t_R$  (major) = 43.04 min,  $t_R$  (minor) = 45.92 min.

### 2-[Idrossil(4-nitrofenil)metil]cicloesan-1-one (91)



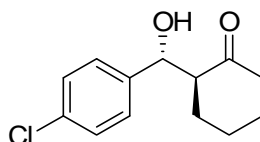
Daicel Chiralpak AD column, hexane/2-propanol = 85:15, flux:1.0 mLmin<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 280 nm,  $t_R$  (*syn*, minor) = 11.18 min,  $t_R$  (*syn*, major) = 13.61 min,  $t_R$  (*anti*, minor) = 14.65 min,  $t_R$  (*anti*, major) = 18.84 min.

### 2-[Idrossil(2-naftil)metil]cicloesan-1-one (92)



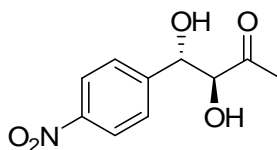
Daicel Chiralpak AD column, hexane/2-propanol = 98:02, flux:1.0 mLmin<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 220 nm,  $t_R$  (*syn*, minor) = 26.07 min,  $t_R$  (*syn*, major) = 28.88 min; Daicel Chiralcel OD column, hexane/2-propanol = 90:10, flux:1.0 mLmin<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 214 nm,  $t_R$  (*anti*, major) = 13.10 min,  $t_R$  (*anti*, minor) = 16.40 min.

### 2-[Idrossil(4-clorofenil)metil]cicloesan-1-one (93)



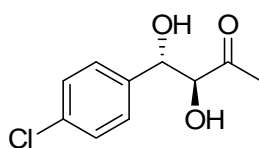
Daicel Chiralpak AD column, hexane/2-propanol = 90:10, flux:1.0 mLmin<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 220 nm,  $t_R$  (*syn*, minor) = 7.96 min,  $t_R$  (*syn*, major) = 9.37 min,  $t_R$  (*anti*, minor) = 11.61 min,  $t_R$  (*anti*, major) = 13.66 min.

#### 4-(4-Nitrofenil)-3,4-diidrossilbutan-2-one (94)



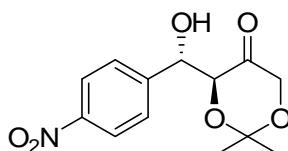
Daicel Chiralpak AD column, hexane/2-propanol = 90:10, flux:0.7 mLmin<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (*anti*, minor) = 26.06 min,  $t_R$  (*anti*, major) = 28.93 min,  $t_R$  (*syn*, minor) = 35.10 min,  $t_R$  (*syn*, major) = 44.50 min.

#### 4-(4-Clorofenil)-3,4-diidrossilbutan-2-one (95)



Daicel Chiralpak AD column, hexane/2-propanol = 95:05, flux:0.8 mLmin<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 214 nm,  $t_R$  (*anti*, minor) = 26.55 min,  $t_R$  (*anti*, major) = 28.87 min,  $t_R$  (*syn*, minor) = 33.31 min,  $t_R$  (*syn*, major) = 39.68 min.

#### 4-[Idrossil(4-nitrofenil)metil]-2,2-dimetil-1,3-diossan-5-one (96)



Daicel Chiralcel OJ column, hexane/2-propanol = 90:10, flux:1.0 mLmin<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 280 nm,  $t_R$  (*anti*, major) = 15.99 min,  $t_R$  (*anti*, minor) = 17.20 min,  $t_R$  (*syn*, major) = 22.43 min,  $t_R$  (*syn*, minor) = 26.14 min.

## Riferimenti Bibliografici

---

- <sup>1</sup> a) Vollhardt, K.P.C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 539; b) Iqbal, J. Sajan, P.J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2421; b) Naresh, K.; Nayyar, M.; Reddy, M.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6965; c) Iqbal, J.; Srivastava, R.R. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2001; d) Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Pulci, M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1; e) Orsini, F. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1159.
- <sup>2</sup> Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Pulci, M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1.
- <sup>3</sup> Orsini, F. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1159.
- <sup>4</sup> Punniyamurthy, Bathia, B.; T.; Iqbal, J. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 850.
- <sup>5</sup> Naresh, K.; Nayyar, M.; Reddy, M.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* 1991, 47, 6965.
- <sup>6</sup> Bathia, B.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* 1992, 51, 7961.
- <sup>7</sup> Bathia, B.; Iqbal, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 713.
- <sup>8</sup> J. Perichon, O. Buriez, S. Sylvaine, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 3597-3603
- <sup>9</sup> F. Sato, M. Inoue, K. Oguro, M. Sato, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4303-4306
- <sup>10</sup> G. Cahiez, D. Bernard, J. F. Normant, *Synthesys*, **1977**, 130-133, G. Friour, G. Cahiez, J. F. Normant, *Synthesys*, **1985**, 50-54
- <sup>11</sup> P. Gomes, C. Gosmini and J. Périchon, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1043 (2003)
- <sup>12</sup> C. Gosmini, J. Perichon, M. Amatore, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 989-992
- <sup>13</sup> H. Fillon, C. Gosmini and J. Périchon, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 3867
- <sup>14</sup> H. Fillon, C. Gosmini and J. Périchon, *Tetrahedron*, 2003, 59, 8199
- <sup>15</sup> I. Kazmiersky, M. Bastienne, C. Gosmini, J.-M. Paris and J. Périchon, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 936
- <sup>16</sup> a) Tsuji, J. *Acc. Chem. Res.* **1969**, 2, 144; b) Tsuji, J. *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 197; c) Trost, B.M.; Van Vranken, D.L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395; d) Tsuji, J. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 300, 281; e) Takahara, J.P.; Masuyama, Y.; Kurusu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2577; f) Araki, S.; Kamei, T.; Yamamura, H.; Kawai, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 847.
- <sup>17</sup> Gomes, P.; Gosmini, P.; Périchon, J. *Synthesis* **2003**, 1909.
- <sup>18</sup> Katritzky, A.R.; Piffel, M.; Lang, H.; Anders, E. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 665.



- 
- <sup>19</sup> Hoffmann, R.W.; Polachowski, A. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1724.
- <sup>20</sup> Hirashita, T.; Kamei, T.; Horie, T.; Yamamura, H.; Kawai, M.; Araki, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 172.
- <sup>21</sup> Overmann, L.E.; Campbell, C.B.; Knoll, F.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4822.
- <sup>22</sup> a) Evans, D.A.; Andrews, G.C.; Buckwalter, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5560. b) Clark Still, W.; Macdonald, T.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5561.
- <sup>23</sup> a) Ramachandran, P.V.; Reddy, M.V.R.; Brown, H.C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 583; b) Bertus, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.P.; Touati, A.R.; Homri, T.; Hassine, B.B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1369; c) Taylor, S.K.; Arnold, C.R.; Gerds, A.T.; Ide, N.D.; Law, K.M.; Kling, D.L.; Pridgeon, M.G.; Simons, L.J.; Vyvyan, J.R.; Yamaoka, J.S.; Liao, M.-K.; Goyne, T.E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3819; d) Zarkin, P.H.G.; Oliveira, A.R.M.; Simonelli, F.; Villar, J.A.F.P.; Delay, O. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 7399.
- <sup>24</sup> M. Lombardo, C. Trombini, *J.Chem. Rev.* **2007**, 107, 3843-3879.
- <sup>25</sup> H. Ahlbrecht, U. Beyer, *Synthesis* **1999**, 365-390.
- <sup>26</sup> J. C. Stowell, *Chem. Rev.* **1984**, 84, 409-435.
- <sup>27</sup> (a) H. J. J. Loozen, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 520; M. Kawashima, T. Fujisawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 3377-3379 (b) Barluenga, J. R. Fernandez, C. Rubiers, M. Yus, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1988**, 3113-3117; M. García-Valverde, R. Pedrosa, M. Vicente, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1787-1794.
- <sup>28</sup> F. A. Luzzio, R. W. Fitch, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5485-5493; T. Mandai, T. Moriyama, K. Tsujimoto, M. Kawada, J. Otera, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 603-606
- <sup>29</sup> R.L. Crumbie, J.S. Nimitz, H.S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4040
- <sup>30</sup> R. Menicagli, M.L. Wis, L. Lardicci, C. Botteghi, G. Caccia, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1979**, 847
- <sup>31</sup> a) Hoppe, D.; Hanco, R.; Brönneke, A.; Lichtenberg, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 1024; b) Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 932.
- <sup>32</sup> a) M. Lombardo, C. Trombini, *J.Chem. Rev.* **2007**, 107, 3843-3879. b) Yeung, K.-S.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4237. c) Nakata, T. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4314. d) Inoue, M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4379. e) Yeung, S. H.; Kang, S. Y.; Lee, H.-S.;

---

Buglass, A. *J. Chem. Rev.* **2005**, 105, 4537. f) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Rassa, G.; Spanu, P. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1677. g) Schneider, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1375. h) Rychnovsky, S. D. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2021. i) Norcross, R. D.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2041.

<sup>33</sup> a) Rose, E.; Andrioletti, B.; Zrig, S.; Quelquejeu-Etheve, M. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 573. b) McGarrigle, E. M.; Gilheany, D. G. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1563. c) Katsuki, T. *Transition Met. Org. Synth.* **2004**, 2, 337. d) Muniz-Fernandez, K.; Bolm, C. *Transition Met. Org. Synth.* **2004**, 2, 344 e) Shi, Y. *Mod. Oxid. Methods* **2004**, 51. f) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Transition Met. Org. Synth.* **2004**, 2, 275. g) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Transition Met. Org. Synth.* **2004**, 2, 309. h) Mehrman, S. J.; Abdel-Magid, A. F.; Maryanoff, C. A.; Medaer, B. P. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, 6, 153. i) Bayer, A. *Comp. Asym. Catal. Suppl.* **2004**, 2, 21.

<sup>34</sup> Lombardo, M.; Licciulli, S.; Trombini, C. *Pure Appl. Chem.*, **2004**, 76, 657.

<sup>35</sup> Roush, W.R.; Michealides, M.R.; Tai, D.F.; Lesur, B.M.; Chong, W.K.M.; Harris, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2984

<sup>36</sup> Tamao, K.; Nakajo, E.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 957

<sup>37</sup> Roush, W.R.; VanNieuwenhze, M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8536

<sup>38</sup> Barrett, A.G.M.; Seefeld, M.A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 339; Barrett, A.G.M.; Seefeld, M.A. *Tetrahedron* **1993**, 49, 7857; Barrett, A.G.M.; Malecha, J.W. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5243.

<sup>39</sup> a) Tsuji, J. *Acc. Chem. Res.* **1969**, 2, 144; b) Tsuji, J. *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 197; c) Trost, B.M.; Van Vranken, D.L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395; d) Tsuji, J. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 300, 281; e) Takahara, J.P.; Masuyama, Y.; Kurusu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2577; f) Araki, S.; Kamei, T.; Yamamura, H.; Kawai, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 847.

<sup>40</sup> Ishino, Y.; Mihara, M.; Takeuchia, T.; Takemoto, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3503.

<sup>41</sup> Lombardo, M.; Morganti, S.; Trombini, C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 997.

<sup>42</sup> Scott E. Denmark, Neil G. Almstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3133-3139.

<sup>43</sup> S. N. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1887**, 20, 1210

- 
- <sup>44</sup> F. W. Liechtenthaler, M. Lergenmüller and S. Schwidetzky, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3094.
- <sup>45</sup> a) C. Palomo, J. M. Aizpurua, M. C. López and Aurrekoetxea, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 2205; b) I. Izquierdo, M. T. Plaza, J. A. Tamaio and A. J. Mota, *Synthesis*, **2004**, 1083.
- <sup>46</sup> A. S. Demir, C. Tanyelli, A. S. Mahasneh and H. Aksoy, *Synthesis*, **1994**, 155.
- <sup>47</sup> E. C. Cornfeld, E. J. Fornefeld, G. B. Kline, M. J. Mann, D. E. Morrison, R. G. Jones and R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 3087.
- <sup>48</sup> M. S. Newman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, 4, 2131.
- <sup>49</sup> M. Bellassoued, M. Gaudemar, A. El Borgi and B. Baccar, *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 280, 165.
- <sup>50</sup> C. R. Hauser, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1955**, 3, 408.
- <sup>51</sup> R. Vaughan, S. C. Bernstein and M. E. Lorber, *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 1790.
- <sup>52</sup> K. Takai, T. Kakiuchi and K. Utimoto, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2671.
- <sup>53</sup> P. Gomes, C. Gosmini and J. Périchon, *Synthesis*, 2003, 1909.
- <sup>54</sup> A. Chattopadhyay and A. Salaskar, *Synthesis*, **2000**, 561.
- <sup>55</sup> B.-H. Han and P. Boudjouk, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 5030.
- <sup>56</sup> a) K. S. Suslick and S. J. Doktycz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 2342; b) N. A. Ross and R. A. Bartsch, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 360.
- <sup>57</sup> a) R. D. Rieke, *Acc. Chem. Res.*, **1977**, 10, 301; b) E. Erdik, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 2203; c) R. D. Rieke, *Science*, **1989**, 246, 1260; d) A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 164; e) R. D. Rieke and M. V. Hanson, *Tetrahedron*, 1997, 53,
- <sup>58</sup> a) R. D. Rieke, S. J. Uhm and P. M. Hundall, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 269; b) R. D. Rieke and S. J. Uhm, *Synthesis*, **1975**, 452.
- <sup>59</sup> D. Savoia, C. Trombini and A. Umani-Ronchi, *Pure Appl. Chem.*, 1985, 57, 1887.
- <sup>60</sup> a) E. Tagliavini, C. Trombini and A. Umani-Ronchi, *Adv. Carbanion Chem.*, **1996**, 2, 111; b) R. Csuk, A. Fürstner and H. Weidmann, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 775; c) R. Csuk, B. I. Glänzer and A. Fürstner, *Adv. Organomet. Chem.*, **1988**, 28, 85.
- <sup>61</sup> J. Chaussard, J.-C. Folest, J.-Y. Nedelec, J. Périchon, S. Sibille and M. Troupel, *Synthesis*, **1990**, 369.

- 
- <sup>62</sup> a) K.-H. Schwarz, K. Kleiner, R. Ludwig and H. Schick, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4013; b) K.-H. Schwarz, K. Kleiner, R. Ludwig and H. Schick, *Chem. Ber.*, **1993**, 126, 1247.
- <sup>63</sup> A. Conan, S. Sibille and J. Périchon, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2018.
- <sup>64</sup> S. Durandetti, S. Sibille and J. Périchon, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 2198.
- <sup>65</sup> F. Orsini and G. Sello, *Curr. Org. Synthesis*, **2004**, 1, 111 ()
- <sup>66</sup> Y. Yokoyama, T. Tsuchikawa, M. Hiramatsu and K. Mochida, *Main Group Metal Chem.*, **2000**, 23, 691.
- <sup>67</sup> a) A. Kagayama, K. Igarashi, I. Shiina and T. Mukayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2000**, 73, 2579; b) T. Mukayama, A. Kagayama, K. Igarashi and I. Shiina, *Chem. Lett.*, **1999**, 1157.
- <sup>68</sup> J. D. Parrish, D. R. Shelton and R. D. Little, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3615.
- <sup>69</sup> a) L. Wessjohann and T. Gabriel, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3772; b) T. Gabriel and L. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1363; c) T. Gabriel and L. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4387; (d) R. Wittemberg, C. Beier, G. Dräger, G. Jas, C. Jasper, H. Monenschein and A. Kirschning, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 4457.
- <sup>70</sup> K. Takai, T. Ueda, T. Hayashi and T. Moriwake, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 7049.
- <sup>71</sup> H. Kakiya, S. Nishimae, H. Shinokubo and K. Oshima, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 8807.
- <sup>72</sup> Y. S. Suh and R. D. Rieke, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 1807.
- <sup>73</sup> H. Kagoshima, Y. Hashimoto, D. Oguro and K. Saigo, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 691.
- <sup>74</sup> a) F. Orsini and C. Leccioli, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 4011; b) F. Orsini, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1425 ; c) F. Orsini, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1159; d) J. J. Duffield and G. R. Pettit, *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64, 472; e) G. R. Pettit and M. P. Grealish, *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 8640; f) F. Orsini and E. Di Teodoro, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 2521.
- <sup>33</sup> T. Madden, H. T. Tran, D. Beck, R. Huie, R. A. Newman, L. Pusztai, J. J. Wright and J. L. Abruzzese, *Clin. Cancer Res.*, **2000**, 6, 1293.
- <sup>76</sup> G. Cahiez and P.-Y. Chavant, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 7373.
- <sup>77</sup> M. Durandetti, C. Meignein and J. Périchon, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 317.
- <sup>78</sup> M. Durandetti and J. Périchon, *Synthesis*, **2006**, 9, 1542

- 
- <sup>37</sup> A. K. Awasthi, M. L. Boys, K. J. Cain-Janicki, P.-J. Colson, W. W. Doubleday, J. E. Duran and P. N. Farid, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 5387.
- <sup>38</sup> a) F. Orsini, F. Pelizzoni and G. Ricca, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 2781; b) J. Dekker, P. H. M. Budzelaar, J. Boersma, G. J. M. van de Kerk and A. L. Spek, *Organometallics*, **1984**, 3, 1403; c) J. Dekker, A. Schouten, P. H. M. Budzelaar, J. Boersma, G. J. M. van de Kerk, A. L. Spek and A. J. M. Duisenberg, *J. Organomet. Chem.*, **1987**, 320, 1.
- <sup>81</sup> T. Nagamitsu, D. Takano, K. Matsumotu, T. Fukuda, K. Furuya, K. Otoguru, K. Takeda, I. Kuwajima, Y. Harigaya and S. Omura, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 2744.
- <sup>82</sup> S. N. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1887**, 20, 1210.
- <sup>83</sup> W. Reppe, O. Schichting, K. Klager and T. Toepel, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1948**, 560, 1.
- <sup>84</sup> Per ciclotrimerizzazione di acetylene [2 + 2 + 2] Co-catalizzate, vedi: a) Vollhardt, K. P. C. *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 539 e I riferimenti citati. b) Lecker, S. H.; Nguyen, N. H.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 856. c) Halterman, R. L.; Vollhardt, K. P. C. *Organometallics* **1988**, 7, 883. d) Schwager, H.; Spyroudis, S.; Vollhardt, K. P. C. *J. Organometal. Chem.* **1990**, 382, 191. e) Cruciani, P.; Aubert, C.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2664 e I riferimenti citati.
- <sup>85</sup> a) Trost, B. M.; Tanoury, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4753. b) Stephan, C.; Munz, C.; Tom Dieck, H. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 452, 223 c) Stephan, C.; Munz, C.; Tom Dieck, H. *J. Organometal. Chem.* **1994**, 468, 273.
- <sup>86</sup> Co-catalizzate etero-[2 + 2 + 2] con nitrili: a) Heller, B.; Oehme, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 179. b) Bönnemann, H.; Brijoux, W. *Heterocycl. Chem.* **1990**, 48, 177 and references cited therein. c) Jerome, K. S.; Parsons, E. J. *Organometallics* **1993**, 12, 2991.
- <sup>87</sup> Etero-[2 + 2 + 2] con isocianati: a) Hoberg, H.; Oster, B.W. *Synthesis* **1982**, 324. b) Hoberg, H.; Oster, B. W. *J. Organometal. Chem.* **1983**, 252, 359. c) Hong, P.; Yamazaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1333. d) Earl, R. A.; Vollhardt, K. P.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6991.
- <sup>88</sup> a) Tsuda, T.; Ooi, O.; Maruta, K. *Macromolecules* **1993**, 26, 4840.  
b) Tsuda, T.; Kiyoi, T.; Miyane, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8570.

- 
- <sup>89</sup> Etero-[2 + 2 + 2] con CO<sub>2</sub>: a) Tsuda, T.; Kunisada, K.; Nagahama, N.; Morikawa, S.; Saegusa, T. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 1575. b) Tsuda, T.; Morikawa, S.; Hasegawa, N.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2978. c) Tsuda, T.; Morikawa, S.; Saegusa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 9.
- <sup>90</sup> Etero-[2 + 2 + 2] con immine: Kiji, J.; Yamamoto, K.; Tomita, H.; Furukawa, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 506.
- <sup>91</sup> Etero-[2 + 2 + 2] con diimnidi: Hoberg, H.; Burkhart, G. *Synthesis* **1979**, 525.
- <sup>92</sup> B. Ma and J. Snyder, *Organometallics*, 2002, 21, 4688
- <sup>93</sup> Y. Chen, R. Kiattansakul, B. Ma and J.K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 6932
- <sup>94</sup> M. Achard, M. Mosrin, A. Tenaglia and G. Buono, JOC NOTE
- <sup>95</sup> Hilt, G; Vogler, T. *J. Organomet. Chem.* **2005** 5170
- <sup>96</sup> S. Sugden, H. Wilkins, *J. Chem Soc.* **1929**, 1291-1298.
- <sup>97</sup> P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3772-3789.
- <sup>98</sup> a) F.H. Hurley, U.S. Patent 2,446,331, **1948** [*Chem. Abstr.* **1949**, 43, P7645b]. b) F.H. Hurley, T.P. Wier Jr., *J. Electrochem. Soc.* **1951**, 98, 207-212.
- <sup>99</sup> a) H.L. Chum, V.R. Koch, L.L. Miller, R.A. Osteryoung, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3264. (b) J. Robinson, R.A. Osteryoung, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 323-327. c) J. S. Wilkes, J.A. Levisky, R.A. Wilson, C.L. Hussey, *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 1263-1264.
- <sup>100</sup> a) T.B. Scheffler, C.L. Hussey, K.R. Seddon, C.M. Kear, P.D. Armitage, *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 2099-2100. b) T.M. Lather, C.L. Hussey, *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 3247-3251. c) T.B. Scheffler, C.L. Hussey, *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 1926-1932. d) P.B. Hitchcock, T.J. Mohammed, K.R. Seddon, J.A. Zora, C.L. Hussey, E.H. Ward, *Inorg. Chim. Acta* **1986**, 113, L25-L26. e) D. Appleby, C.L. Hussey, K.R. Seddon, J.E. Turp, *Nature* **1986**, 323, 614-616. f) A.J. Dent, K.R. Seddon, T. Welton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 315-316.
- <sup>101</sup> J.A. Boon, J.A. Levisky, J.L. Pflug, J.S. Wilkes, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 480-483.
- <sup>102</sup> S.E. Fry, N.J. Pienta, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6399-6400.
- <sup>103</sup> Y. Chauvin, b. Gilbert, I. Guibard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 315-316.
- <sup>104</sup> R.T. Carlin, R.A. Osteryoung, *J. Mol. Catal.* **1990**, 63, 125-129.
- <sup>105</sup> J.S. Wilkes, M.J. Zaworotko, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 965-967.
- <sup>106</sup> J.D. Holbrey, K.R. Seddon, *Clean Products and Process* **1999**, 1, 223-226.

- 
- <sup>107</sup> Natalia V. Plenchkova, K. R. Seddon, **2007**, *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 123-150
- <sup>108</sup> P. Bonhôte, A.-P. Dias, N. Papageorgiou, K. Kalyanasundaram, M. Grätzel, *Inorg. Chem.* **1996**, **35**, 1168-1178.
- <sup>109</sup> T. Welton, *Chem. Rev.* **1999**, **99**, 2071-2083.
- <sup>110</sup> Y. Chauvin, H. Olivier-Bourbigou, *CHEMTECH*, **1995**, **25**, 26-30.
- <sup>111</sup> Y. Chauvin, L. Mussmann, H. Olivier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, **34**, 2698-2700.
- <sup>112</sup> A.L. Monteiro, F.K. Zinn, R.F. de Souza, J. Dupont, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, **2**, 177-179.
- <sup>113</sup> C.E. Song, E.J. Roh, *Chem. Commun.* **2000**, 837-838.
- <sup>114</sup> E. D. Bates, R. D. Levisky, J. Pflug, *J. Org. Chem.* **1980**, **51**, 480.
- <sup>115</sup> A. C. Cole, J. L. Jessen, I. Ntai and J. H. Davis, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, **124**, 926.
- <sup>116</sup> P. Wasserscheid and Tom Welton, WILEY-VCH, Berlin, **2003**, pp.33-40.
- <sup>117</sup> P. Wasserscheid, D. J. Brauer, K. W. Kottseper, C. Like *J. Organomet. Chem.*, **2001**, **630**, 177
- <sup>118</sup> C. Baleizao, B. Gigante, H. Garcia e A. Corma, *Green. Chem.*, **2002**, **4**, 272
- <sup>119</sup> C. Baleizao, B. Gigante, H. Garcia e A. Corma, *Tetrahedron Lett*, **2004**, **44**, 6813.
- <sup>120</sup> (a) D. Zhao, Z. Fei, T.J. Geldbach, R. Scopelliti, P.J. Dyson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, **126**, 15876-15882. (b) Z. Fei, D. Zhao, D. Pieraccini, W.H. Ang, T.J. Geldbach, R. Scopelliti, C. Chiappe, P.J. Dyson, *Organometallics*, **2007**, **26**, 1588-1598.
- <sup>121</sup> a) A. C. Cole, J. L. Jessen, I. Ntai and J. H. Davis, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, **124**, 926, b) A. E. Visser, R. P. Swatlosky, W. M. Reichert, R. Mayton, S. Sheff, A. Weirzbicki, J. H. Davis, Jr e R. D. Rogers, *Chem. Commun*, **2001**, 135.
- <sup>122</sup> E. D. Bates, R. D. Mayton, I. Ntai e J. H. Davis, Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, **124**, 926.
- <sup>123</sup> M. Lombardo, A. Gualandi, F. Pasi, C. Trombini, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, **349**, 465-468.
- <sup>124</sup> Hilt, G.; Vogler, T. *Chem. Comm.* **2005** 1474
- <sup>125</sup> Buriez, O., Pèrichon, J.; *Chem. Eur. J.* **2003**, **9**, 3597
- <sup>126</sup> McDonald, F.E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, **117**, 6605
- <sup>127</sup> Yamamoto, Y.; *Tetrahedron Lett* **1999**, **40**, 5035

- 
- <sup>128</sup> Bönnemann, H. *Angew Chem.Int. Ed Engl.* **1985**, 24, 248
- <sup>129</sup> Tagliatesta, P.; Floris, B.; Galloni, P.; Leoni, A.; D'Arcangelo, G. *Inorg. Chem.*, **2003**, 42, 7701.
- <sup>130</sup> Hill, J. E.; Balaich, P.; Fanwick, E.I.; Rothwell, P. *Organometallics*, **1993**, 12, 2911.
- <sup>131</sup> Breschi, C.; Piparo, L.; Pesticci, P.; Caporosso A. M.; Virtulli, G. *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 607, 57.
- <sup>132</sup> Griesbaum, K.; Ramana, V.; Rao, V.; Leifker, G. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4975.
- <sup>133</sup> Li, J.; Jiang, H.; Chen, M. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 3627.
- <sup>134</sup> Rodriguez, J.G.; Lafuente, A.; Martin-Villamil R. *J. Polym. Sci. Part A: Polymer Chemistry*, **2005**, 43, 5987.
- <sup>135</sup> Berthoil F. et al. *J. Organomet. Chem.*, **2004**, 689, 2786.
- <sup>136</sup> Li, Z.; Sun, W. -S.; Jin, X.; Shao, C. *Synlett*, **2001**, 1947.
- <sup>137</sup> Tanaka, K.; Toyoda, K.; Wada, A.; Shirasaka, K.; Hirano, M. *Chem. Eur. J.*, **2005**, 11, 1145.
- <sup>138</sup> G. Bredig, W. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, 7.
- <sup>139</sup> a) H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9 b) H. Pracejus, H. Ma'tje, *J. Prakt. Chem.* **1964**, 24, 195.
- <sup>140</sup> Z. G. Hajos, D. R. Parrish German patent DE 20102623, **1971-Z**; G. Hajos, D. R. Parrish *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 161.
- <sup>141</sup> a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.  
15 B. List, *Tetrahedron*. **2002**, 58, 5573.
- <sup>142</sup> K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
- <sup>143</sup> a) J. Oku, S. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 229. (b) J.-I. Oku, N. Ito, S. Inoue, *Macromol. Chem.* **1982**, 183, 579.
- <sup>144</sup> Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature*, 2003, 424, 146.
- <sup>145</sup> a) List, B. *Synlett* **2001**, 1675. (2) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548.
- <sup>146</sup> Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. J. *Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 207
- <sup>147</sup> Machajewski, T. D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 1352.
- <sup>148</sup> S. Mukherjee, J. W. Tang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5471
- <sup>149</sup> *The Chemistry of Enamines*; Rappoport, Z., Ed.; Wiley: New York, **1994**.



- 
- <sup>150</sup> Machajewski, T. D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39,1352.
- <sup>151</sup> a) Barbas, C. F., III; Heine, A.; Zhong, G.; Hoffmann, T.; Gramatikova, S.; Bjoernstedt, R.; List, B.; Anderson, J.; Stura, E. A.; Wilson, I.; Lerner, R. A. *Science* **1997**, 278, 2085. b) Turner, J.; Bui, T.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III; List, B. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2772
- <sup>152</sup> A. G. Doyle and E. N. Jacobsen. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713.
- <sup>153</sup> a) Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4299. b) Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5418.
- <sup>154</sup> a) A Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature* **2003**, 424, 146. b) Thadani, A. N.; Stankovic, A. R.; Rawal, V. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 5846. c) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 92.
- <sup>155</sup> T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744.
- <sup>156</sup> Heathcock, C. H. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M., Fleming, I., Heathcock, C. H., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 2, pp 133
- <sup>157</sup> a) *Modern Aldol Reactions*; Mahrwald, R., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2004**; Vols. 1 and 2. b) Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. In *Enantioselective Organocatalysis*; Dalako, P. I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**; pp 19.
- <sup>158</sup> Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 432.
- <sup>159</sup> a) Alcaide, B.; Almendros, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595. (b) Alcaide, B.; Almendros, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 858.
- <sup>160</sup> a) Barbas, C. F., III; Heine, A.; Zhong, G.; Hoffmann, T.; Gramatikova, S.; Bjoernstedt, R.; List, B.; Anderson, J.; Stura, E. A.; Wilson, I.; Lerner, R. A. *Science* **1997**, 278, 2085. (b) Turner, J.; Bui, T.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III; List, B. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2772
- <sup>161</sup> Knoevenagel, E. *Chem. Ber.* **1898**, 31, 2596.
- <sup>162</sup> a) List, B. *Synlett* **2001**, 1675. List, B.; Lerner, R. A.; b) Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395. c) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386. List, B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573.
- <sup>163</sup> Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2002**, 298, 1904.

- 
- <sup>164</sup> Hiroi, K.; Yamada, S. I. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, 23, 1103.
- <sup>165</sup> List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* 2001, 3, 573.
- <sup>166</sup> a) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548. b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615. Puchot, C.; Samuel, O.; Dunach, E.; Zhao, S.; Agami, C.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 108, 2353. c) Rajagopal, D.; Moni, M. S.; Subramanian, S.; Swaminathan, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1631.
- <sup>167</sup> Turner, J.; Bui, T.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III; List, B. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2772. Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5260.
- <sup>168</sup> Stork, G.; Saccomano, N. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2087.
- <sup>169</sup> List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
- <sup>170</sup> a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11273. b) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12911. c) Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 558. c) Clemente, F. R.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11294. d) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9922.
- <sup>171</sup> a) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386. b) List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 573. c) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475
- <sup>172</sup> P. Kotrusz, I. Kmentov, B. Gotov, S. Toma, E. Solc, R. Niov, *Chem. Commun.* **2002**, 2510
- <sup>173</sup> T.-P. Loh, L.-C. Feng, H.-Y. Yang, J.-Y. Yiang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8741
- <sup>174</sup> a) M. Gruttadauria, S. Riela, P. Lo Meo, F. D'Anna, R. Noto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6113 – 6116; b) M. Gruttadauria, S. Riela, C. Aprile, P. Lo Meo, F. D'Anna, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 82 – 92.
- <sup>175</sup> C.P. Mehnert, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 50–56; b) A. Riisager, R. Fehrmann, M. Hauman, P. W. Asserscheid, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 695 c) A. Riisager, R. Fehrmann, M. Hauman, P. W. Asserscheid, *Top. Catal.* **2006**, 40, 91.
- <sup>176</sup> a) W. Miao, T. H. Chan, *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 897. b) W. Miao, T. H. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1711.
- <sup>177</sup> W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580.

---

<sup>178</sup> J. T. Suri, S. Mitsumori, K. Alber tshofer, F.T anaka, C.F . Barbas III, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3822.

<sup>179</sup> J. K. Robinson, V. Lee, T. D. W. Claridge, J. E. Baldwin, C. J. Schofield, *Tetrahedron* **1998**, 54, 981.