

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SASSARI

DIPARTIMENTO DI CHIMICA
DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CHIMICHE
XX° CICLO



A.D. MDLXII

**I Metalli Alcalini in Sintesi Organica:
Attivazione e Selettività del Sodio Metallico
in Reazioni di Metallazione Riduttiva**

Tesi di Dottorato di:
Dr. MARIO PITTALIS

Tutore
Prof. UGO AZZENA

Coordinatore
Prof. GIAMPAOLO GIACOMELLI

Triennio 2004-2007

Indice

Introduzione e scopo della tesi	1
1. I metalli alcalini: proprietà e applicazioni	3
1.1 Utilizzo e applicazioni di metalli alcalini e loro derivati	3
1.2 Attivazione dei metalli alcalini	21
2. Attivazione del sodio metallico mediante reazioni di metallazione riduttiva di 1,2-diarialcheni	35
2.1 Composti organometallici di metalli alcalini: le reazioni di metallazione riduttiva	35
2.2 Metallazione riduttiva di 1,2-diariletene e generazione di 1,2-disodio-1,2-diariletani	37
2.3 Reazioni di dealogenazione riduttiva di <i>vic</i> -dialogenuri	44
2.4 Reazioni di eliminazione riduttiva di altri composti 1,2-disostituiti	50
2.5 Composti organici polialogenati: impatto ambientale e strategie di smaltimento	52
2.6 Risultati e discussione	59
2.6.1 Reazioni di eliminazione riduttiva di composti 1,2-disostituiti	59
2.6.2 Procedure di eliminazione riduttiva	60
2.6.3 Meccanismo di reazione delle eliminazioni riduttive	72
2.6.4 Dealogenazione di composti aromatici alogenati	78
2.6.5 Potenziali di riduzione relativi di 1,2-disodio-1,2-diariletani	81
2.6.6 Deprotezione di tritil alchil eteri	90
Parte Sperimentale	96
3. Selettività nella metallazione riduttiva di eteri aromatici e benzilici	128
3.1 Reazioni di metallazione riduttiva di aril alchil eteri	128
3.2 Reazioni di metallazione riduttiva di benzil alchil eteri	134
3.3 Metallazione riduttiva del 3,4,5-trimetossibenzil metil etere: selettività e applicazioni sintetiche	141

3.4	Applicazioni sintetiche: sintesi di 2,5-dialchilresorcinoli	150
3.5	Applicazioni sintetiche: sintesi di analoghi delle combretastatine	152
	Parte Sperimentale	155
4.	Modificazioni chimiche del carvacolo	170
4.1	Oli essenziali e terpeni	171
4.2	Carvacolo e 2,3-diidrobenzofuranoni come potenziali agenti antinfiammatori	174
4.3	Trasformazioni chimiche del carvacolo	176
4.4	Progetto sintetico	179
4.5	Reazioni di metallazione orientate da un gruppo dirigente	181
4.6	Risultati e discussione	184
	Parte Sperimentale	

Introduzione e scopo della Tesi

Questo lavoro di Tesi riporta i risultati conseguiti nell'applicazione di nuove metodiche basate sull'impiego di metalli alcalini, ed in particolare del sodio metallico, in reazioni di metallazione riduttiva.

A causa della sua disponibilità, del costo ridotto e del suo elevato potenziale riduttivo, il sodio metallico si presenta come un reattivo potenzialmente molto adatto ad una sua applicazione in sintesi organica.

Per poter sfruttare a pieno il suo potere riducente sono state sviluppate numerose metodiche che consentono di ottenere questo metallo in forma altamente reattiva. Tali metodi includono sia lo sviluppo di reattivi omogenei quali, ad esempio, il sodio naftalenide in tetraidrofurano, soluzioni del metallo in ammoniaca liquida o in esametilfosforoammide, oppure di reattivi eterogenei, come ad esempio dispersioni del metallo su supporti solidi come la silice o l'allumina.

In questo contesto, il Capitolo 1 offre una ampia panoramica sulle proprietà e gli utilizzi dei metalli alcalini e dei loro derivati più importanti, sia su scala industriale che di laboratorio, ponendo l'accento sulle tecniche di attivazione più utilizzate.

Il successivo Capitolo 2, dal titolo "Attivazione del sodio metallico mediante reazioni di metallazione riduttiva di 1,2-diarilalcheni", ha lo scopo di inquadrare nella letteratura già nota, e di descrivere nel dettaglio, la maggior parte del lavoro originale che viene qui presentato.

Verrà inizialmente delineato un quadro delle reazioni di metallazione riduttiva, con particolare riferimento alle reazioni di metallazione di diarileteni e alla formazione di *vic*-1,2-disodio-1,2-diariletani. Verranno presentati inoltre le fin qui non numerose applicazioni in sintesi organica di tali composti, prevalentemente utilizzati come reattivi dinucleofilici.

Successivamente forniremo un quadro delle reazioni di dealogenazione riduttiva, sia per quel che riguarda le reazioni di β -eliminazione di *vic*-dialogenuri (e di substrati a questi riconducibili) che di alogenuri aromatici, presentando utilità e potenziali applicazioni note di queste reazioni.

Nella sezione "Risultati e discussione" di questo Capitolo mostreremo come lo sfruttamento delle proprietà riducenti dei reattivi diorganometallici descritti costituisca una nuova ed originale procedura di attivazione del Na metallico, di cui verrà descritta l'efficace applicazione alle reazioni di dealogenazione riduttiva. Gli 1,2-disodio-1,2-

diariletani si sono infatti rivelati essere in tal senso dei riducenti particolarmente efficaci, economici, semplici da preparare ed utilizzabili in condizioni di reazione omogenee e blande. Proporranno inoltre la messa a punto di una scala empirica del loro potere riducente, riconducibile all'effetto dei sostituenti presenti sia sugli anelli aromatici che sui carboni etilenici dell'alchene di partenza, e presenteremo le prime applicazioni pratiche dell'impiego selettivo di tali riducenti in reazioni di rimozione riduttiva di gruppi protettori.

Il Capitolo 3, dal titolo "Selettività nella metallazione riduttiva di eteri aromatici e benzilici" è invece dedicato ai metodi di preparazione e alle applicazioni in sintesi organica di composti sodio- e litioorganici, ottenuti attraverso reazioni di metallazione riduttiva di substrati eterici. Con lo scopo di proporre una semplice e versatile via di sintesi sia di resorcinoli 2,5-dialchil-sostituiti che di combretastatine, sostanze organiche naturali di nota attività biologica e farmacologica, abbiamo ritenuto opportuno condurre uno studio dettagliato sulla reattività del metil etere dell'alcool 3,4,5-trimetossibenzilico. Tale substrato, facilmente disponibile a basso costo, è risultato particolarmente adatto a subire reazioni di metallazione riduttiva con elevata regioselettività, sia al carbonio aromatico in posizione 4 che al carbonio benzilico, riconducibili a significative differenze di reattività riscontrabili nell'impiego alternativo di sodio o litio metallici come agenti riducenti.

Il Capitolo 4, intitolato "Modificazioni chimiche del carvacrolo", illustra infine i risultati preliminari di un progetto svolto parallelamente agli argomenti caratterizzanti questa Tesi. Quest'ultima tematica, svolta in collaborazione con la Facoltà di Farmacia dell'Università di Sassari, riguarda la messa a punto di una serie di trasformazioni chimiche che, applicate ad un monoterpene di origine naturale, il carvacrolo, consente la sintesi di una serie di derivati a struttura benzofuranica, dotati di potenziale attività antinfiammatoria. Ancora una volta, passaggio chiave delle trasformazioni chimiche qui proposte è la generazione regioselettiva di reattivi organometallici polari, e la loro successiva elaborazione.

1. I metalli alcalini: proprietà e applicazioni

Il gruppo di ricerca presso il quale è stata svolta questa Tesi di Dottorato, da tempo si occupa dello sviluppo di efficienti procedure sintetiche mediate da metalli alcalini. In modo particolare, il nostro interesse è rivolto alla generazione e alle applicazioni sintetiche di composti organometallici polari ottenuti attraverso reazioni di metallazione riduttiva di eteri aromatici, benzilici e di 1,2-diarileteni.

I metalli alcalini litio, sodio e potassio, e numerosi loro derivati quali le ammidi, gli alcolati e i corrispondenti composti organometallici, hanno da sempre trovato importanti impieghi sia nella chimica industriale che nella chimica di laboratorio, grazie alla loro elevata reattività ed economicità (Tabella 1). Nei due Paragrafi che seguono, vengono riportati alcuni esempi che descrivono le proprietà e gli utilizzi dei metalli alcalini e dei loro derivati più importanti, con applicazioni sia su scala industriale che di laboratorio.

1.1 – Utilizzo e applicazioni di metalli alcalini e loro derivati

I metalli alcalini sono i costituenti del Gruppo I del Sistema Periodico. Mostrano la maggior parte delle proprietà fisiche comuni a tutti i metalli, anche se hanno le densità più basse (il litio è il più leggero tra tutti i metalli, con una densità di 0,534 g/ml, la più bassa tra tutti gli elementi non gassosi). Data la loro elevata reattività, non sono presenti in natura allo stato elementare, ma sono molto diffusi sotto forma di sali e ossidi. Hanno infatti un solo elettrone di valenza nel guscio esterno, che perdono con estrema facilità per formare i corrispettivi cationi monovalenti. Le loro basse energie di ionizzazione si riflettono nelle loro proprietà metalliche e nella loro elevata reattività. Sono solidi bassofondenti, con temperature di fusione che vanno dai 180.5 °C del litio ai 28.5 °C del cesio. Hanno capacità termiche elevate, e per tale motivo vengono utilizzati, ad esempio, in reattori nucleari come mezzo di trasferimento di calore. Sono metalli estremamente duttili e malleabili, ed essendo teneri possono essere facilmente incisi, deformati e piegati. Sono noti soprattutto per le loro proprietà riducenti, e ampiamente sfruttati in tal senso in numerose applicazioni. I metalli alcalini vengono ottenuti industrialmente per riduzione elettrolitica dei loro alogenuri o idrossidi fusi e per riduzione chimica. Poiché reagiscono con l'acqua (reazione violenta e fortemente esotermica), con l'ossigeno e con numerosi altri composti, richiedono tecniche speciali di manipolazione e di conservazione in atmosfere inerti (paraffine o gas inerti), ponendo

in alcuni casi delle limitazioni alle loro potenziali applicazioni. Negli ultimi dieci anni la produzione e il consumo di litio a livello mondiale hanno avuto un incremento di circa il 3% annuo,¹ fino ad arrivare alla produzione di circa 80.000 tonnellate annue di Li₂CO₃ nel 2003. In ambito industriale il litio viene quantificato in tali termini, poiché il Li₂CO₃ è attualmente l'intermedio chiave per la preparazione del litio metallico e di numerosi altri sali e derivati industrialmente importanti.

Tabella 1. Confronto tra alcune caratteristiche chimico/fisiche, costi e forme disponibili di metalli alcalini e di alcuni loro semplici derivati.

Prodotto	E° (V) ^a	P.f. (°C)	Costo/eq. (Aldrich, in €) ^b	Costo/eq. bulk	Alcune forme commercialmente disponibili/confezioni (Produttore)
Li	2.99	180.5	4.7	ca. 0.6	Solido/500g – 15 Kg (FMC Lithium) ^c Dispersione in olio minerale/100 g (Aldrich)
Na	2.59	97.8	1.2	< 0.01	Solido/30 lb – 150 lb (DuPont) ^d
K	2.73	63.7	45.9	ca. 2.8	Solido/2 Kg – 28 Kg (BASF) ^e
Na/K ^f	-	-12,6	826.0		Liquido/0.5 Kg – 340 Kg (BASF) ^e
<i>n</i> -BuLi	-	-	280.1	ca. 2.4	Sol. 24% in cicloesano/125 ml – 420 L (FMC Lithium) ^c
CH ₃ ONa	-		2.7	ca. 0.2	Sol. 25-35% in MeOH/36 lb – 150 lb (DuPont) ^d Polvere anidra/36 lb – 150 lb (DuPont) ^d
(CH ₃) ₃ COK	-	240	14.8		Solido/100g – 150 Kg (BASF) ^e
NaNH ₂	-	210	2.8		Solido/25g – 1 Kg (Aldrich) Sosp. 50% in toluene/100g - 750 g (Aldrich)
LDA	-	-	389.1		Liquido puro/25 g – 100 g (Aldrich) Varie soluzioni e sospensioni ^g (Aldrich) Sol. 25-30% ^g /125 ml – 20000 L (FMCLithium) ^c
LiHMDS ^h	-	Liquido a t.a.	115.8		Liquido puro/10 g – 250 g (Aldrich) Sol. 25% in THF/125 ml – 20000 L (FMCLithium) ^c
NaHMDS ^h	-	171-175	518.0		Solido/5 g – 100 g (Aldrich) Sol. 0.6 – 1.0 M in THF/100 ml – 20 L (Aldrich) Sol. 40% in THF/500 g – 180 Kg (BASF) ^e
KHMDS ^h	-	-	331		Solido/5 g – 100 g (Aldrich) Sol. 0.5 M in toluene/100 ml – 800 ml (Aldrich) Sol. 20% in THF/500 g – 160 Kg (BASF) ^e

^aPotenziale di elettrodo, vedi lit. 5. ^bPrezzi tratti dal catalogo Aldrich 2005/2006. ^cVedi lit. 4. ^dVedi lit. 6. ^eVedi lit. 7. ^fLe proprietà elencate riguardano la composizione K 78%, Na 22%; è peraltro disponibile anche una lega di composizione K 56%, Na 44%. ^gSospensioni al 10 – 30% in idrocarburi, soluzioni 1.8 – 2.0 M in THF-eptano-etilbenzene. ^hIn THF-eptano-etilbenzene. HDMS = esametildisilazide = [(CH₃)₃Si]₂N.

Il maggiore produttore mondiale di litio è l'industria cilena SQM² (Sociedad Quimica y Miniera), che attualmente produce 28.000 tonnellate annue di Li_2CO_3 (circa il 40% della produzione mondiale). Gli altri due principali produttori di litio a livello mondiale sono la Chemetall³ e la FMC Corporation.⁴ Gli usi principali del litio metallico, del litio carbonato (Li_2CO_3), del litio idrossido (LiOH), del litio bromuro (LiBr), del litio idruro (LiH) e di alcuni altri semplici composti sono principalmente⁸:

- nell'industria della ceramica, per aumentare la resistenza a brusche variazioni di temperatura;
- nell'industria del vetro e nella produzione primaria di alluminio, al fine di diminuire le temperature durante i processi;
- come catalizzatore nella produzione di gomme e elastomeri sintetici, plastiche e prodotti farmaceutici;
- come agente riducente nella sintesi di numerosi composti organici;
- nella produzione di particolari lubrificanti e grassi utilizzabili in condizioni di temperature estreme;
- nella produzione di batterie primarie e secondarie;
- in speciali leghe con l'alluminio, utilizzate nell'industria aeronautica.

La chiave che giustifica l'espansione del mercato del litio tra il 2001 e il 2004 è stata l'incremento dell'utilizzo del litio nelle batterie ricaricabili e la crescita di richiesta dalla Cina. L'uso di batterie ricaricabili agli ioni di litio e le batterie a polimeri di litio è infatti attualmente in rapida ascesa, poiché presentano vastissime applicazioni (fotocamere digitali, telefoni cellulari, lettori multimediali, computer portatili), e stanno progressivamente sostituendo le batterie nickel-cadmio e nickel-metallo idruro.

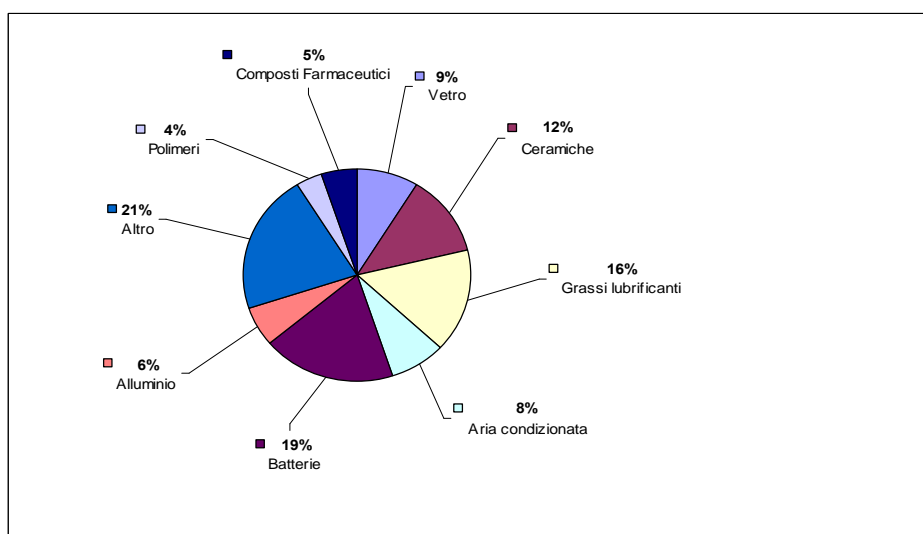
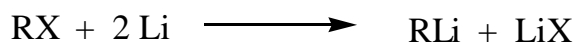


Grafico 1. Utilizzi industriali del litio e dei suoi derivati.⁸

Una tra le più importanti applicazioni del Li metallico in campo industriale riguarda la preparazione di numerosi composti organometallici, ampiamente utilizzati in sintesi organica. Come è noto le proprietà, la stabilità e la reattività dei composti organometallici dipendono sostanzialmente dalla natura del metallo, anche se può, in alcuni casi, essere importante la natura della costituente organica. I legami carbonio-sodio e carbonio-potassio hanno un carattere essenzialmente ionico; i sodio-alchili e i potassio-alchili sono perciò estremamente reattivi, e sono annoverati tra le basi più forti. I composti litio-organici invece hanno una maggiore versatilità sintetica: il legame carbonio-litio ha un minor carattere ionico, e l'atomo di carbonio legato al metallo manifesta le proprietà di una base forte e di un nucleofilo forte. Tali derivati sono inoltre relativamente stabili in soluzioni eteree. Questo insieme di fattori fa sì che i composti di organolitio siano tra i derivati organometallici più utilizzati nella chimica organica sintetica, sia su scala di laboratorio che su scala industriale.

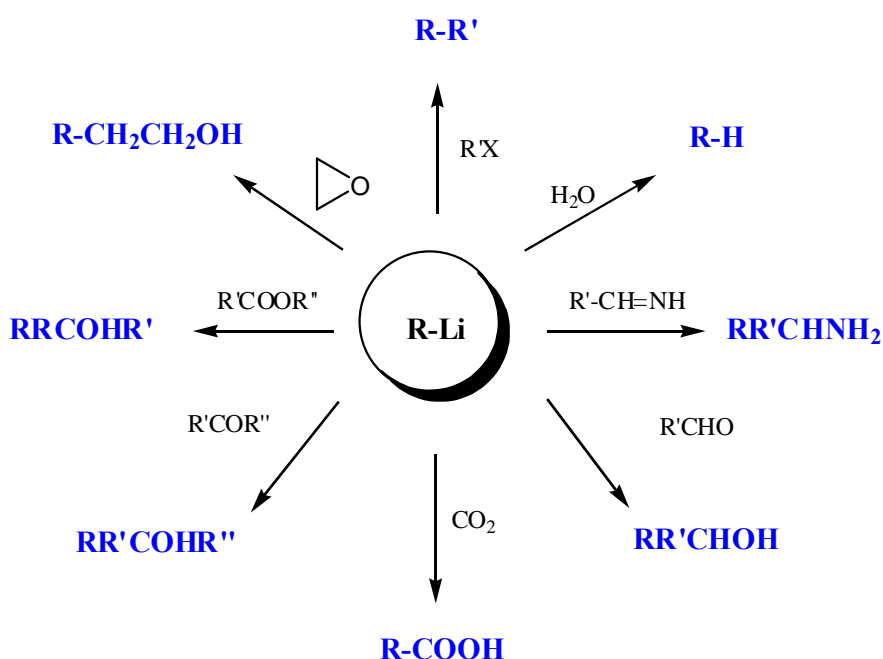
I derivati più importanti sono gli alchil- ed aril-Li derivati, ottenuti attraverso una reazione di metallazione riduttiva dei corrispondenti alogenuri (soprattutto cloruri, Schema 1).⁹ La produzione mondiale di composti di organolitio era, secondo dati del 2002, di 1.800 tonnellate/anno,¹⁰ e uno dei maggiori produttori mondiali di questo tipo di composti è la FMC Lithium.¹¹



Schema 1. Litiazione riduttiva di alogenuri alchilici e arilici.

Sono generalmente preparati a partire da un eccesso di metallo, in soluzione di idrocarburi o in etere etilico; la reazione è esotermica, e la temperatura deve essere rigorosamente tenuta sotto controllo. Un parametro importante per queste reazioni è la qualità del Li metallico impiegato. Si ottengono rese e velocità di reazione soddisfacenti se il litio impiegato, sotto forma di una fine dispersione, contiene una percentuale di sodio compresa tra lo 0.5 e il 2% (Li ad elevato contenuto di Na). L'impurezza di sodio si comporta da catalizzatore, facilita l'innesco ed accelera il decorso della reazione. Al termine della reazione l'eccesso di Li impiegato e l'alogenuro di Li formatosi vengono rimossi.⁹ Tra gli alchillitio derivati ottenuti per questa via, il *n*-BuLi ed il *sec*-BuLi sono quelli più ampiamente utilizzati e conseguentemente i più importanti da un punto di vista commerciale. Il MeLi, a causa della sua insolubilità in solventi idrocarburi, è

normalmente prodotto in etere etilico ed il PhLi in miscele cicloesano/Et₂O.⁹ La forte basicità di questi derivati è ampiamente sfruttata in sintesi organica. Il *n*-Buli ad esempio, è un classico reattivo utilizzato in reazioni di metallazione deprotonativa⁹ su svariati derivati aromatici e vinilici, ed è utilizzato in reazioni di doppio scambio con alogenuri alchilici (tipicamente con i bromuri), formando nuovi derivati di organolitio.⁹ Viene anche utilizzato in reazioni di transmetallazione, dove due organometalli scambiano i loro componenti metallici. Molti esempi di quest'ultimo tipo di reazioni implicano lo scambio del litio con lo stagno.⁹ I nuovi composti di organolitio formatisi attraverso queste vie vengono sfruttati in reazioni con numerosi tipi di elettrofili.



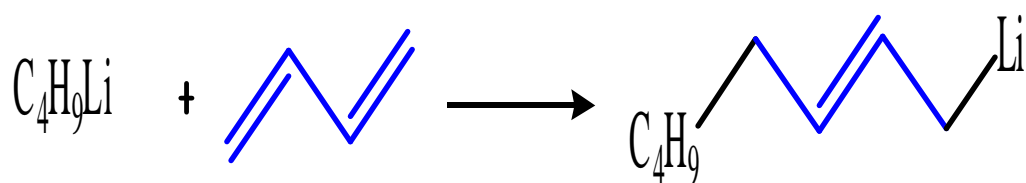
Schema 2. Reazioni dei composti di organolitio con elettrofili.

L'utilizzo dei litio-alchili come iniziatori nelle reazioni di polimerizzazione e copolimerizzazione dei dieni coniugati costituisce invece una delle loro principali applicazioni industriali.⁹

I primi processi di questo tipo nascono intorno al 1920, quando la IG Farbenindustrie sviluppò l'impiego del sodio metallico nella sintesi di un polibutadiene denominato BUNA (Butadiene-Natrium). Questo polimero, che avrebbe dovuto possedere una struttura simile a quella della gomma naturale (poli-*cis*-1,4-isoprene), si rivelò relativamente poco adatto allo scopo, data l'elevata percentuale di monomeri polimerizzati con geometria 1,2- (ca. 70%) e 1,4-*trans* (ca. 20%). Un notevole sviluppo

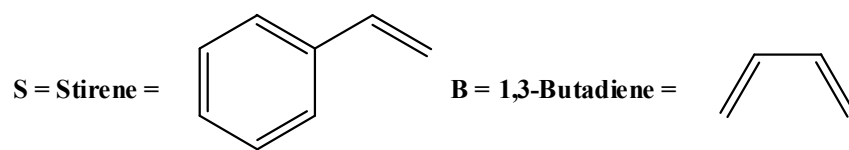
nella polimerizzazione dell'1,3-butadiene si ebbe con l'applicazione del *n*-BuLi come iniziatore (Schema 3).¹²

Successivamente alla reazione di inizio, si hanno gli stadi di crescita del polimero, che continuano fino a che tutto il monomero è consumato. Normalmente, non si hanno reazioni di terminazione di catena (eliminazione di LiH), e si ottengono polimeri in grado di aggiungere nuovo monomero eventualmente aggiunto (i cosiddetti polimeri viventi).¹³



Schema 3. Stadio di inizio della polimerizzazione del 1,3-butadiene con *n*-BuLi.

Oltre che alle gomme basate sul butadiene (butadiene rubbers, BR), utilizzate nella produzione di pneumatici per autoveicoli, questo tipo di polimerizzazione si applica con successo alla polimerizzazione dell'isoprene, fornendo un polimero costituito per il 90-92% da unità di *cis*-1,4-poliisoprene, 2-3% di *trans*-1,4-poliisoprene e 6-7% di 3,4-poliisoprene. Va tuttavia notato che quest'ultimo polimero è qualitativamente inferiore al poliisoprene ottenuto con i catalizzatori Ziegler-Natta (98% di *cis*-1,4-poliisoprene). L'applicazione di maggior successo commerciale del polibutadiene ottenuto utilizzando catalizzatori a base di Li, si ha nella produzione di copolimeri a blocchi, ottenibili grazie alle specifiche caratteristiche dei polimeri viventi. Le gomme stirene-butadiene (SBR) vengono ottenute polimerizzando inizialmente uno dei monomeri, sino ad ottenerne il consumo, aggiungendo poi il co-monomero e proseguendo su quest'ultimo la polimerizzazione. Il processo può essere alternato, in modo che ogni unità del copolimero sia costituita da lunghe sequenze di unità monomeriche di un tipo, alternate con lunghe sequenze di unità monomeriche dell'altro tipo, sino ad ottenere la composizione desiderata (copolimeri a blocchi, Schema 4). I copolimeri disordinati sono generalmente amorfi, mentre i copolimeri costituiti da blocchi sufficientemente lunghi di entrambi i comonomeri possono mostrare le caratteristiche di cristallinità di entrambi gli omopolimeri.^{14a}



copolimero disordinato = -S-BBB-SS-BB-SS-B-S-B-S-B-S-B-SS-BBB-SS-----

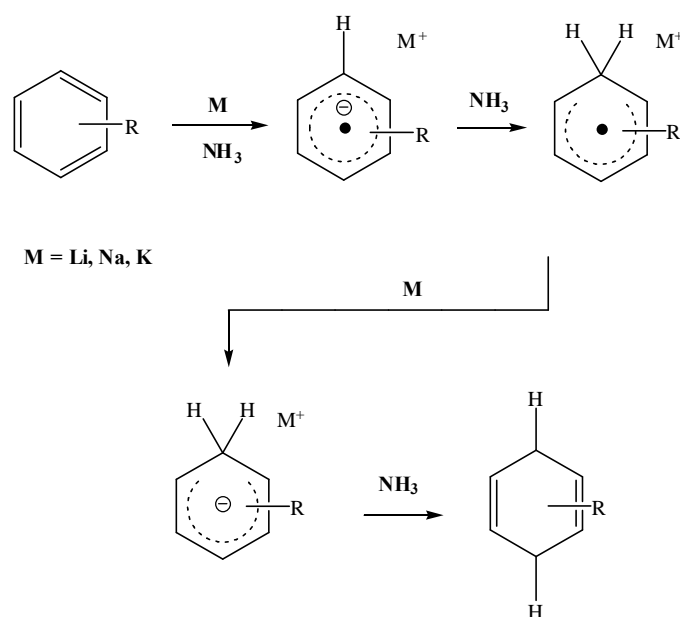
copolimero a blocchi = -SSSSSS-BBBBBBBBBB-SSSSSSSSSS-----

Schema 4. Struttura disordinata e struttura a blocchi di un copolimero (vedi testo).

Le gomme stirene-butadiene sono le gomme stireniche industrialmente più importanti. Contengono tipicamente il 23.5% di stirene e il restante 76.5% di butadiene. Un contenuto maggiore di stirene conferisce proprietà termoplastiche. I polimeri così ottenuti sono deformabili, in maniera reversibile, ad alte temperature e sono caratterizzati dalla possibilità di raggiungere allungamenti elevati e di ritornare rapidamente alla dimensione primitiva (elastomeri termoplastici).^{14a} Hanno inoltre una maggiore resistenza all'abrasione e all'invecchiamento, sono stabili nei confronti di oli minerali, grassi, idrocarburi, acidi e basi organiche e inorganiche. Recenti applicazioni prevedono il loro utilizzo nella preparazione di lattici sintetici di vario tipo (patinatura della carta, retrospalmatura di tappeti, impregnatura tessile), tubature e guarnizioni di vario genere, e hanno un ruolo importante nella tecnologia dei pneumatici utilizzati nelle competizioni sportive.

La chimica dei polimeri e delle macromolecole si avvale anche di altri derivati dei metalli alcalini. Catalizzatori di organosodio sono stati utilizzati nella polimerizzazione del butadiene e nella copolimerizzazione stirene-butadiene,^{14b} mentre coppie ioniche del potassio (K^+ crown ether, K^-) possono essere utilizzate come catalizzatori nella polimerizzazione dell'isoprene.^{14c}

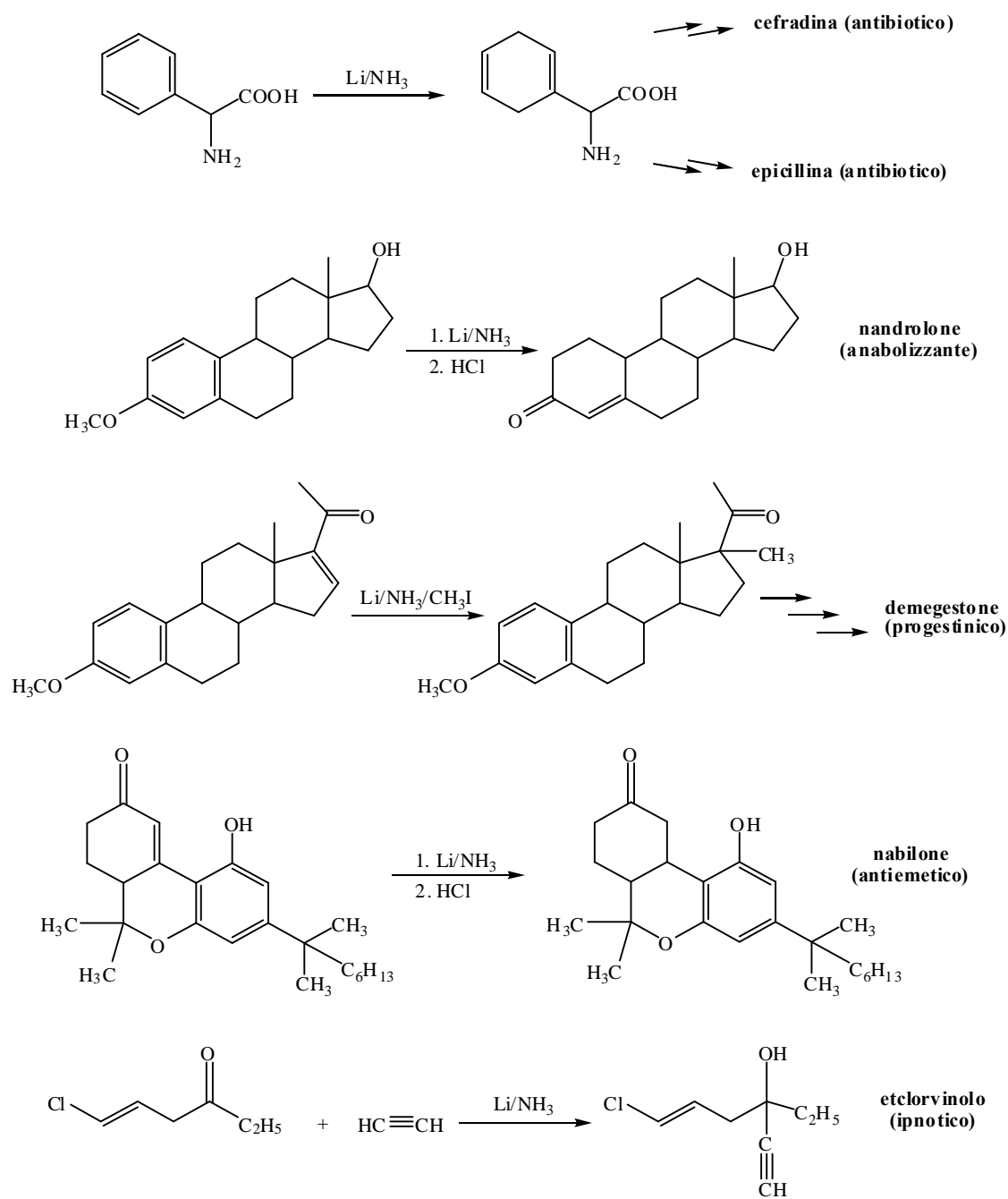
I metalli alcalini presentano la particolarità di essere solubili in NH_3 liquida, formando soluzioni metallo-ammoniacali, dove si ammette la formazione di elettroni solvatati. Queste soluzioni sono in grado di ridurre numerosi composti organici,¹⁵ oltre ad attivare polimerizzazioni anioniche di olefine.



Schema 5. Meccanismo generale della reazione di Birch.

Questo aspetto di reattività è ben sfruttata anche dall'industria chimica farmaceutica. Il litio metallico, in presenza di ammoniaca liquida impiegata come solvente, è infatti il classico sistema utilizzato nelle reazioni di riduzione di Birch:^{15,16b} tale sistema riducente viene utilizzato per trasformare benzeni sostituiti in 1,4-cicloesadieni^{16a} o metossibenzeni in cicloesenoni.^{16c} Viene inoltre utilizzato nella alchilazione in α di chetoni α,β -insaturi,^{16d,17} nella riduzione di chetoni α,β -insaturi a chetoni,^{16e} e nella deprotonazione e alchilazione di alchini terminali (Schema 6).

Ancora, il Li metallico viene impiegato nella generazione di PhLi e 2-PyLi, utilizzati come nucleofili in numerose sintesi di composti farmaceutici, come ad esempio, nella sintesi della alfaprodina (un analgesico) e della triploridina (un antistaminico).^{16f}



Schema 6. Alcune reazioni mediate dal Li metallico in NH_3 liquida, di interesse per l'industria chimica farmaceutica.

Downs' process

Nella preparazione commerciale del sodio, l'NaCl fuso subisce l'elettrolisi in speciali celle chiamate "Downs' cells":

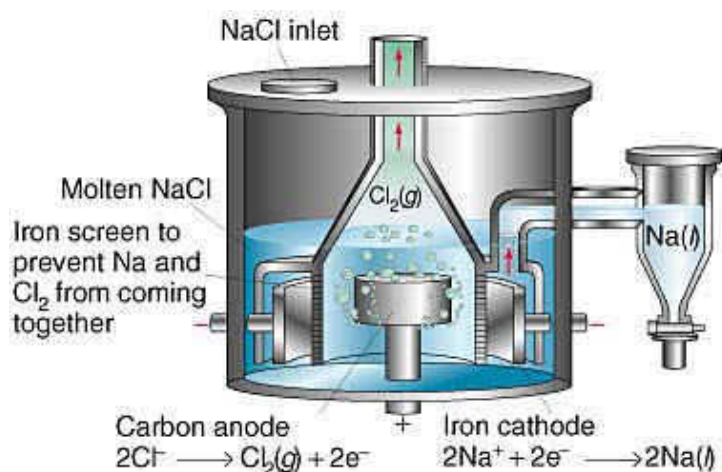


Figura 1. Schema della "Downs' cell" utilizzata nella produzione industriale di sodio.

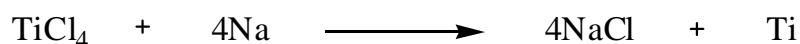
La cella utilizza un anodo in carbonio e un catodo di ferro. Il mezzo elettrolitico attraverso il quale passa la corrente è l'NaCl fuso. Il cloruro di calcio, CaCl₂, viene aggiunto per ridurre la temperatura di fusione dell'NaCl (804 °C) fino a 600 °C, e per ciò è necessario un rapporto molare NaCl/CaCl₂ di uno a tre. Inoltre, il Na deve essere tenuto al riparo dal contatto con l'ossigeno per evitare l'ossidazione del metallo, favorita dalle alte temperature presenti nella cella (vedi Figura 1). La reazione di elettrolisi è:



La cella è progettata per raccogliere il sodio al catodo e il cloro all'anodo, evitando che essi reagiscano tra loro. Le moderne "Downs' cells" operano da 25 a 40 kA e a potenziali di 7-8 volts. La differenza in potenziale reversibile tra sodio e cloro in condizioni industriali è di circa 4 volts. Il resto del potenziale applicato è utilizzato per la resistenza della cella. Il calore conseguentemente sviluppato permette di raggiungere le temperature richieste per il processo. La "Downs' cell" è il metodo più utilizzato per la produzione industriale di sodio e, in minor misura, per la produzione industriale di cloro.

Il sodio è di gran lunga il meno costoso tra i metalli alcalini, e sicuramente tra i reattivi più economici commercialmente disponibili per la sintesi organica (vedi Tabella 1). Rispetto al litio e al potassio, è quello più importante da un punto di vista industriale. E' il metallo alcalino più abbondante in natura, e la produzione mondiale di Na metallico era, nel 2000, di 340.000 tonnellate/anno.¹⁸ Attualmente, il maggior produttore mondiale è la DuPont, che ottiene il metallo per elettrolisi di NaCl fuso con il processo Downs.¹⁹ La BASF inoltre, ha recentemente annunciato la messa a punto di un nuovo processo (processo Huber) per la produzione di Na ultrapuro, con un consumo energetico inferiore a quello del processo detenuto da DuPont.²⁰ La Millennium Cell, una compagnia impegnata nello sviluppo di batterie ad idrogeno, ha da poco ottenuto il riconoscimento negli U.S.A. di un nuovo brevetto per la produzione di Na metallico,²¹ utilizzato come materia prima principale nella produzione di NaBH₄. Secondo la Millennium Cell, il nuovo processo risparmia sino al 70% di energia e ridurrà del 25-50% i costi nella produzione del boroidruro di sodio.²²

Il derivato più importante del sodio è l'NaCl, da cui vengono ottenuti industrialmente (come prima illustrato nel processo Downs) il cloro e il sodio stesso. In metallurgia il sodio metallico è spesso utilizzato come riducente nella produzione di alcuni metalli, come titanio e zirconio.



Schema 7. Preparazione del titanio metallico per riduzione del TiCl₄.

Viene inoltre utilizzato nell'industria del vetro e in numerose leghe, e adoperato nella produzione di lampade per ottenere luce gialla. Ad esemplificazione dell'economicità e dell'ampio utilizzo del Na metallico in campo industriale, vale la pena sottolineare il suo impiego come liquido di refrigerazione per reattori nucleari, come costituente della lega Na/K, importante materiale conduttore di calore. E' in questo settore che l'industria attualmente indirizza lo sviluppo per una nuova "tecnologia del sodio", con impianti che in sicurezza arrivano a utilizzare sodio liquido su larga scala.²³

Altri composti importanti del sodio sono:

- NaOH: utilizzato come base forte nella produzione di detersivi, saponi e carta.
- NaHCO₃: utilizzato in svariati usi domestici e come agente lievitante.
- NaClO: utilizzato come agente sbiancante e disinfettante.
- NaH e NaBH₄: importanti agenti riducenti in sintesi organica.

La tabella riportata di seguito è tratta dal sito internet della DuPont, e riporta quelli che l'azienda considera i principali settori di applicazione del Na metallico in campo industriale.⁶



Sodium - Applications

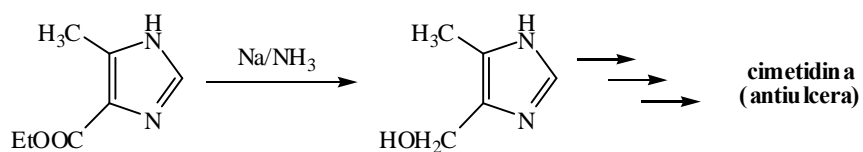
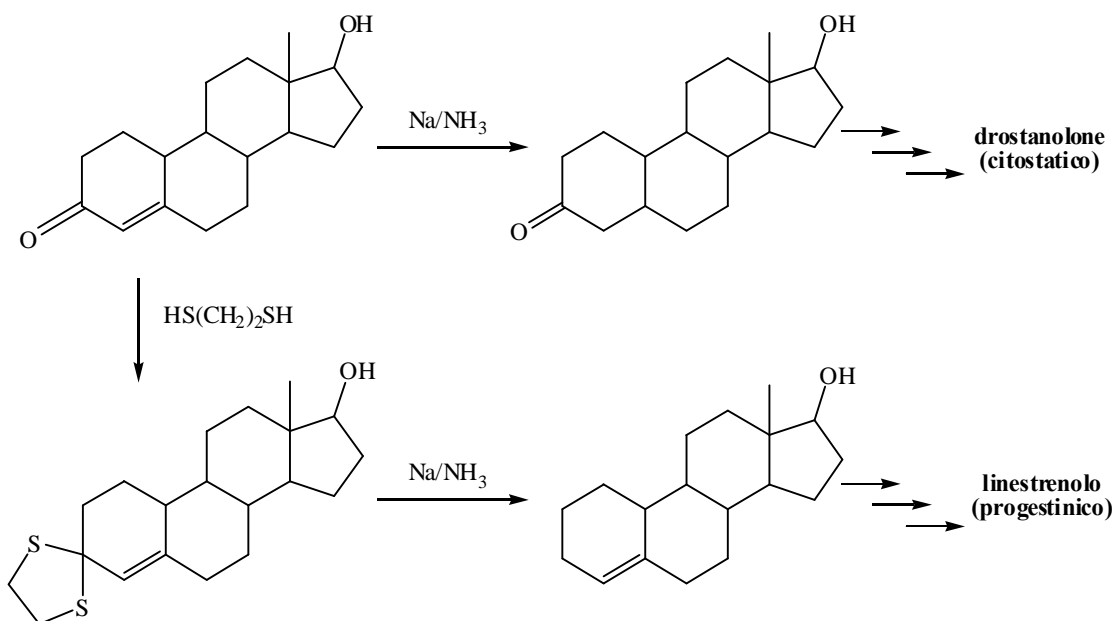
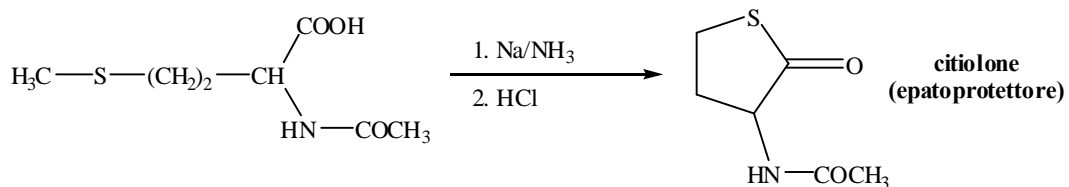
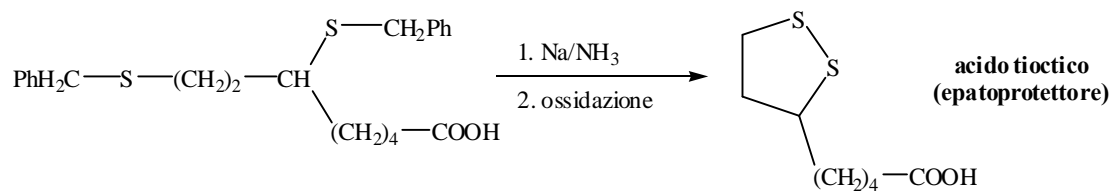
Sodium services a variety of industries in a number of different uses. The Chemical Industry uses it in sodium methylate, herbicides, dyes, nylons, rubber and fragrances. Pharmaceutical uses include vitamins and ibuprophen. In Metal Manufacture, sodium is used in tantalum, titanium, silicon and refining metallic lead and grain refining. Following is a list of many of those uses in various settings.

<p>Chemical Manufacture</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gasoline Additives • Sodium Methylate or Methoxide • Sodium Borohydride Herbicides, Uracils <ul style="list-style-type: none"> • Insecticides • Dyes, Indigo • Potassium or Sodium Tertbutoxide <ul style="list-style-type: none"> • Nylon Synthetic Fibers • Rubber compounds • Flavors, Fragrances <p>Pharmaceutical Manufacture</p> <ul style="list-style-type: none"> • Barbiturates • Vitamins A and C • Ibuprophen • Sulfa methoxizane 	<p>Metals Manufacture & Refining</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tantalum • Titanium • Potassium <ul style="list-style-type: none"> • Silicon • Steel de-scaling via Na-hydride • Refining Metallic Lead, Silver, Zinc • Alloying Metals, Grain Refining <p>Other Uses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Batteries - Sodium Sulfur • Heat Transfer Fluid - Nuclear Reactors • Waste Recovery - PCB Oils Reclamation • Intermediates - Condensation Reactions
--	--

Figura 2. Settori di applicazione del Na metallico in campo industriale (dal sito internet della DuPont).⁶

In campo ambientale, dispersioni di sodio in oli minerali sono attualmente utilizzate anche nella degradazione di PCB (policlorobifenili), considerati inquinanti persistenti ed estremamente tossici.^{23b}

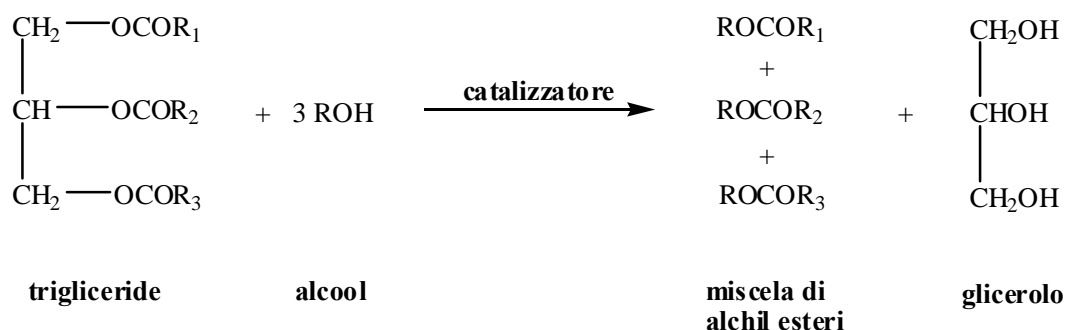
Applicazioni di interesse in chimica farmaceutica e nella produzione di fine chemicals (coloranti, essenze, insetticidi) prevedono l'utilizzo del Na in NH_3 , in stretta analogia con quanto visto precedentemente con il litio. Tale sistema viene utilizzato, come riportato nello Schema 8, nella riduzione di benzil-²⁴ e metil-tioeteri,²⁵ nella riduzione di chetoni α,β -insaturi a chetoni,²⁶ oppure ad alcheni, attraverso la desolforazione dei corrispondenti tioacetali,²⁷ oppure ancora nella riduzione di esteri ad alcoli.²⁸



Schema 8. Alcune reazioni mediate dal Na metallico in NH_3 liquida, di interesse per l'industria chimica farmaceutica.

Altre applicazioni del Na nell'industria farmaceutica riguardano il suo impiego per ottenere la deprotonazione di amminoalcoli²⁹ e di eterocicli azotati,³⁰ o nella generazione di ioni enolato.³¹

Uno dei principali e più ampiamente utilizzati derivati del Na metallico è il metilato di sodio. Oltre ad essere utilizzato su scala di laboratorio come base e come nucleofilo, viene impiegato nell'industria farmaceutica e nella chimica fine per la sintesi di numerosi intermedi. A titolo di esempio, è interessante ricordare il suo impiego come catalizzatore di transesterificazione di oli di origine vegetale, trasformati in esteri alchilici di acidi a lunga catena e utilizzabili come biodiesel (Schema 9).³²

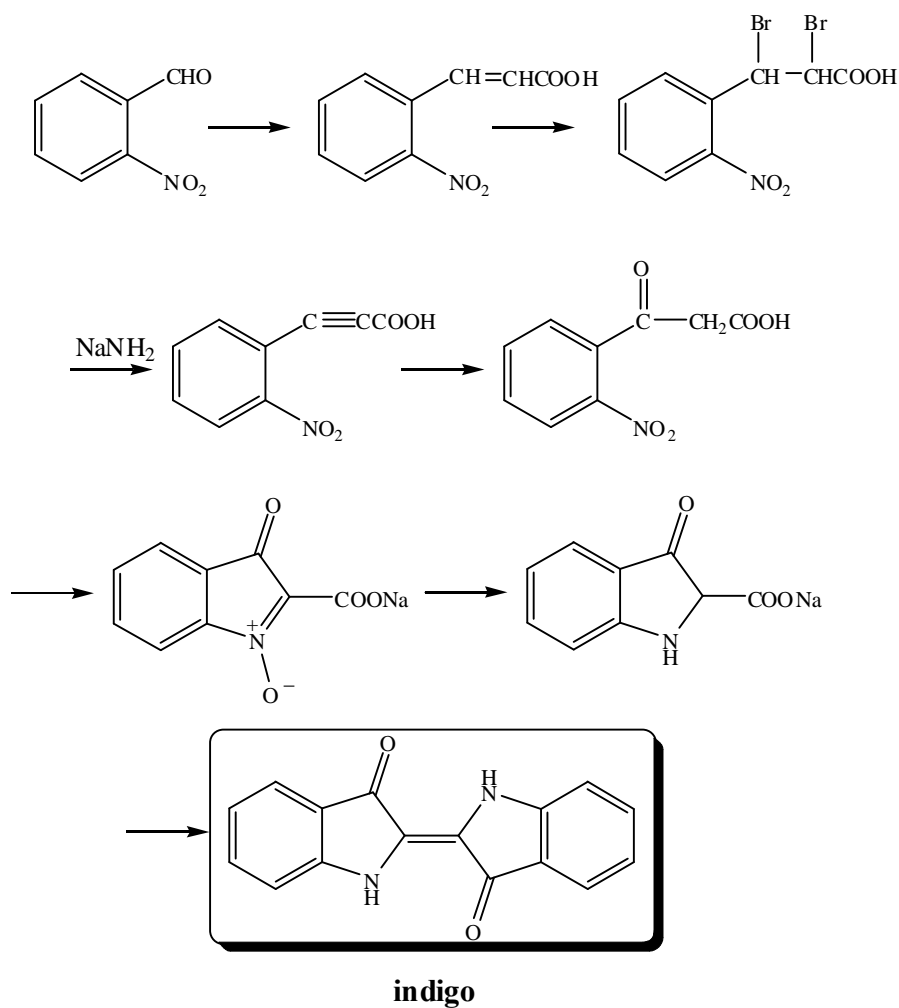


Schema 9. Conversione di un olio vegetale (trigliceride) in biodiesel mediante transesterificazione catalizzata.

In questo settore, che consente anche l'ottenimento di glicerolo ad elevata purezza, operano alcuni tra i più grandi produttori mondiali di CH_3ONa , come BASF³² e Degussa.³³

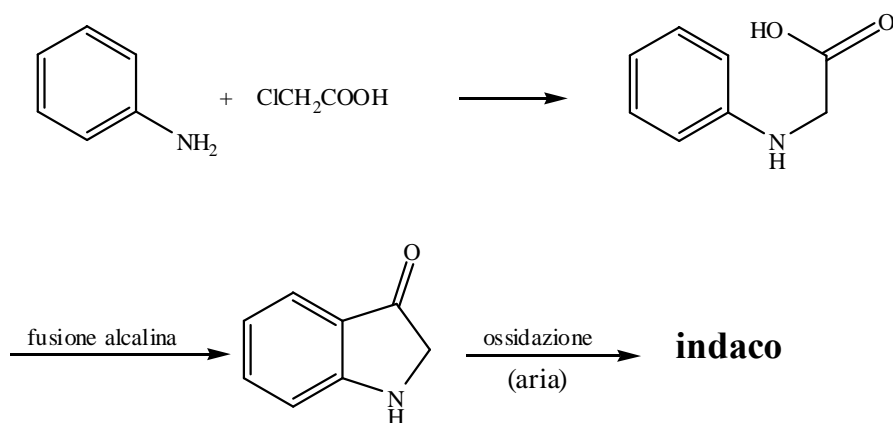
Un altro semplice derivato del Na metallico è la sodio ammidato (NaNH_2), prodotta per reazione del sodio metallico fuso con ammoniaca gassosa. Su scala di laboratorio si utilizza preferenzialmente la reazione con ammoniaca liquida impiegando, in questo caso, nitrato di Fe(III) come catalizzatore.³⁴

Questa semplice ammidato è uno dei primi prodotti ad aver trovato largo impiego in chimica industriale, essendo stata utilizzata come base nella prima sintesi dell'indaco (indigo) a partire dalla *o*-nitrobenzaldeide, messa a punto da von Baeyer per la BASF alla fine dell'800.³⁵ E' utile ricordare l'importanza storica di tale sintesi, considerata come il punto di partenza della moderna industria dei coloranti. Per il suo lavoro sui coloranti e sui composti aromatici, von Baeyer ricevette, nel 1905, il premio Nobel per la Chimica.



Schema 10. Sintesi dell'indaco messa a punto da von Baeyer per la BASF.

Si stima che nello sviluppo industriale di questa sintesi sia stata investita una cifra equivalente a 5 milioni di dollari (stima del 1985).³⁵ Il primo processo industrialmente valido venne sviluppato dalla BASF sulla base della sintesi di Heumann.^{35,36} Questo primo processo venne ulteriormente perfezionato, portando a quella che ancor oggi è conosciuta come la sintesi di Heumann dell'indaco. Punto debole di questa sintesi era, originariamente, la bassa resa nel processo di fusione alcalina. Con l'uso della NaNH_2 per promuovere la reazione di ciclizzazione, Pflieger, un chimico della Deutsche Gold und Silber Scheideanstalt (l'attuale Degussa) rese il processo ancor più efficace ed economico.³⁷



Schema 11. Sintesi dell'indaco messa a punto da Heumann per la BASF.

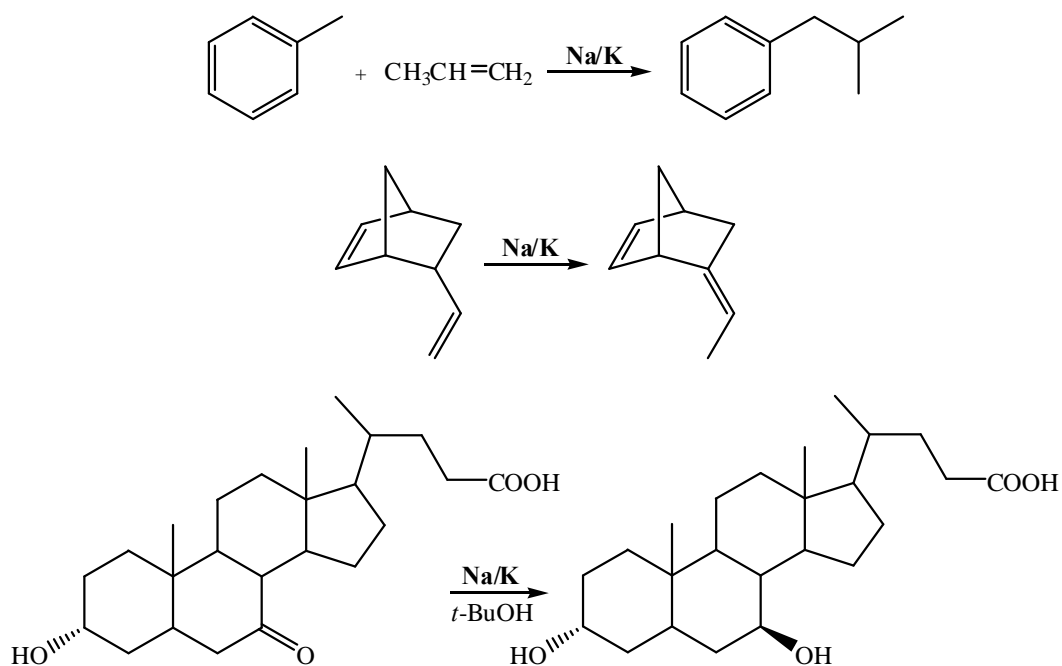
Numerose varianti della sintesi di Heumann, che impiegano la NaNH_2 nella reazione di ciclizzazione, sono tuttora utilizzate nella produzione dell'indaco, stimata intorno alle 17.000 tonnellate/anno, delle quali circa il 40% vengono prodotte negli impianti BASF di Ludwigshafen.³⁵

Altre applicazioni industriali della NaNH_2 sono legate alla produzione di idrazina e di cianuro di sodio.³⁸ E' inoltre utilizzata come catalizzatore in reazioni di transesterificazione e in alcune polimerizzazioni anioniche. E' una base molto forte, e il suo uso in sintesi organica è legato a tale proprietà: trova impiego per preparare alchini a partire da dibromuri³⁹ e in numerose reazioni di ciclizzazione.⁴⁰

A causa del prezzo relativamente elevato rispetto agli altri metalli alcalini (vedi la Tabella 1) e, soprattutto, della elevatissima reattività nei confronti sia dell'aria che dell'acqua, il potassio metallico è il meno utilizzato di questi tre metalli. In campo industriale sono tuttavia noti alcuni importanti processi che prevedono l'impiego della lega Na/K.⁷ L'importanza di questa lega è dovuta alla sua eccezionale capacità termica, che la rende ideale per i sistemi di raffreddamento negli impianti nucleari.

Questo liquido, che mostra anche un forte potere riducente, solitamente utilizzato nella composizione $\text{K} = 78\%$, $\text{Na} = 22\%$, viene impiegato in sintesi organica in reazioni di alchilazione, di isomerizzazione e di riduzione (Schema 12).

L'isobutilbenzene, un alchilbenzene che, ad esempio, trova impiego come intermedio nella sintesi dell'ibuprofen (uno dei farmaci antiinfiammatori non steroidei più diffusi),⁴¹ viene ottenuto mediante alchilazione della catena laterale del toluene, promossa dalla lega Na/K.^{42,43}

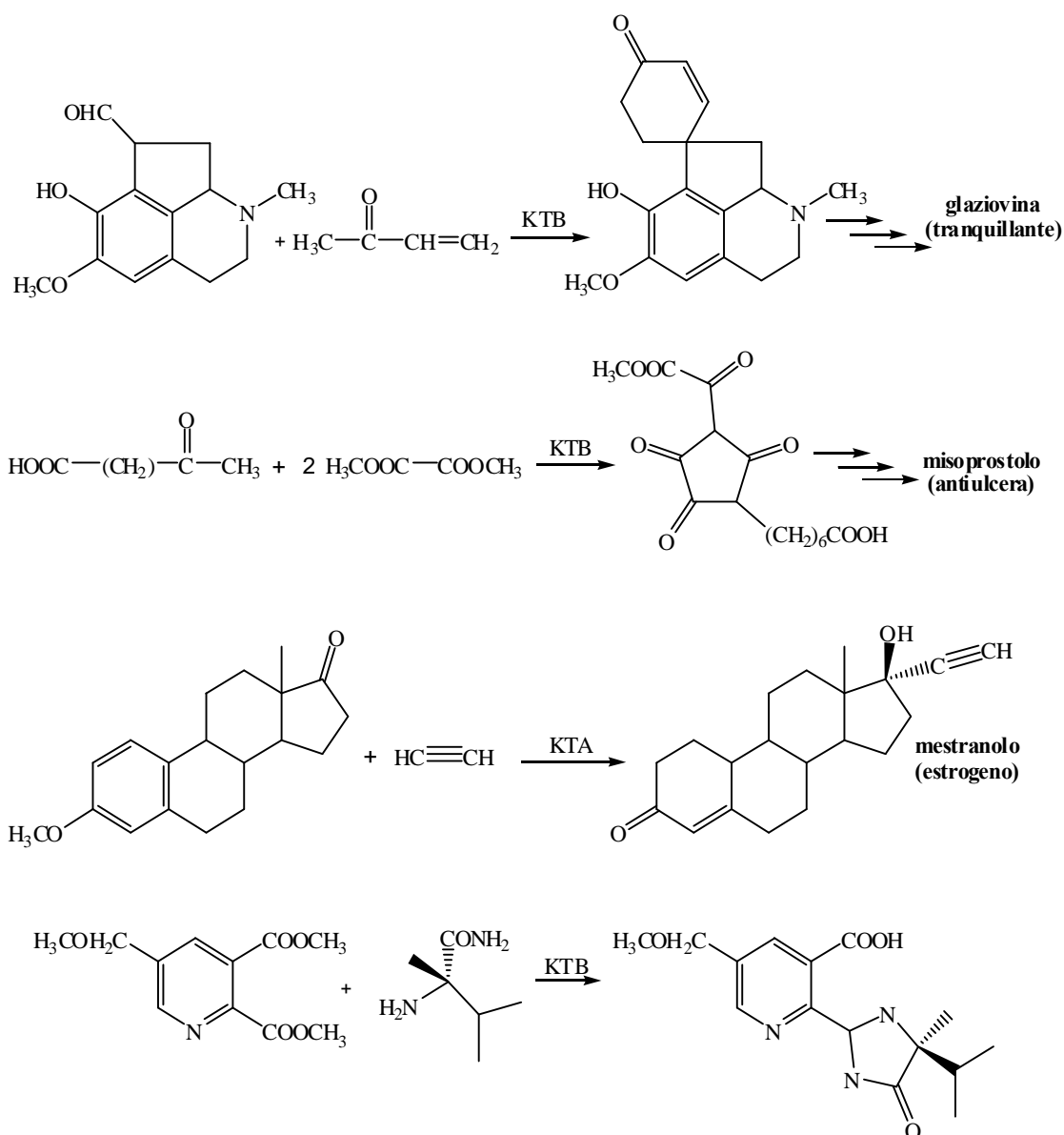


Schema 12. Alcune reazioni di interesse industriale mediate dalla lega Na/K.

Nel campo delle isomerizzazioni, la lega Na/K viene utilizzata per isomerizzare olefine terminali ad olefine interne, come nel caso del derivato norbornenico riportato nello Schema 12; l'alchene ottenuto viene utilizzato nella sintesi di gomme EPDM (Etilene-Propilene-Diene-Rubber).⁴⁴

La lega Na/K, in presenza di un opportuno donatore di protoni, può essere utilizzata come riducente di vari gruppi funzionali, come nell'ultimo esempio riportato nello Schema 12, relativo alla riduzione stereoselettiva di un chetone steroideo.⁴⁵ Recentemente è stato proposto l'utilizzo di questa lega in reazioni di dealogenazione di bifenili policlorurati (PCB).⁴⁶

Industrialmente importanti sono alcuni sali di potassio, come il KNO_3 e il K_2SO_4 , prodotti in milioni di tonnellate e usati come fertilizzanti. Il KNO_3 trova ampio impiego nella la fabbricazione di esplosivi. Un semplice derivato organometallico del K è il *tert*-butilato di potassio [$(\text{CH}_3)_3\text{COK}$, KTB].⁷ Questo alcoolato, piuttosto solubile sia in solventi eterei che amminici, è solo parzialmente solubile nei solventi idrocarburici; il KTB viene spesso utilizzato in reazioni di deprotonazione selettiva, a causa dell'ingombro sterico del gruppo *tert*-butile. Una valida alternativa al KTB è il *tert*-amilato di potassio [$\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH}_3)_2\text{COK}$, KTA], a causa della sua buona solubilità in solventi idrocarburici (Schema 13).



Schema 13. Alcune reazioni di interesse industriale che impiegano alcoliati di potassio.

Il KTB è utilizzato nell'industria farmaceutica per operare reazioni di anellazione di Robinson,⁴⁷ e nella generazione di enolati.⁴⁸ Il KTA è in grado di generare l'acetiluro di potassio, che successivamente può aggiungere ad un chetone steroideo.⁴⁹

Nel settore dei composti agrobiologicamente attivi ad esempio, l'uso del KTB come base forte in una reazione di ciclizzazione, consente di ottenere un erbicida imidazolidonico in forma enantiomericamente pura.⁵⁰

1.2 – Attivazione dei metalli alcalini

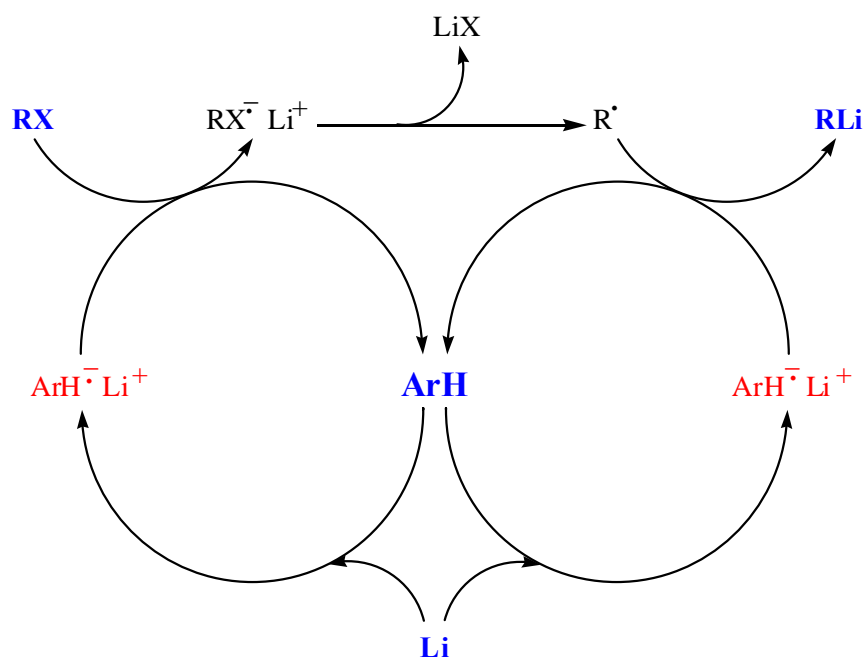
Gli esempi del Paragrafo precedente hanno mostrato una serie di applicazioni dei metalli alcalini, soprattutto su larga scala. D'altra parte, numerosi sono gli esempi di utilizzo anche su scala di laboratorio. In questo contesto, un efficace impiego dei metalli alcalini più utilizzati (Li, Na, K) è spesso basato su particolari tecniche di attivazione del metallo, adatte ad ottenere reazioni veloci e facilmente riproducibili, ad evitare la passivazione del metallo e i problemi connessi con la loro manipolazione.

Come osservato da A. Fürstner nella introduzione al volume "Active Metals"⁵¹ molte trasformazioni promosse da metalli hanno una cattiva reputazione presso i chimici sintetici, e sono spesso considerate di difficile realizzazione, con un'efficacia che dipende fortemente dalle capacità manuali del singolo operatore.

A partire dalla raccomandazione originale di V. Grignard, sull'utilità dei cristalli di iodio per facilitare la formazione dei derivati organometallici del magnesio, sono stati proposti numerosi accorgimenti pratici adatti ad un pieno e riproducibile sfruttamento delle proprietà di numerosi metalli.^{51,52}

Anche per quel che riguarda l'impiego dei metalli alcalini in sintesi organica, sono state proposte numerose tecniche di attivazione. La più diffusa metodica di attivazione del litio metallico ad esempio, prevede l'impiego di quantità stechiometriche o, preferibilmente, catalitiche di un idrocarburo aromatico policiclico, solitamente il naftalene (C₁₀H₈) oppure il 4,4'-di-*tert*-butilbifenile (DTBB), utilizzando il tetraidrofurano (THF) come solvente di reazione.⁵³ Il litio metallico riduce l'idrocarburo al corrispondente radicale anione, fortemente colorato (verde scuro-blu) e solubile nel solvente utilizzato, generando così un efficace riducente solubile nel solvente etero.⁵⁴⁻⁵⁶

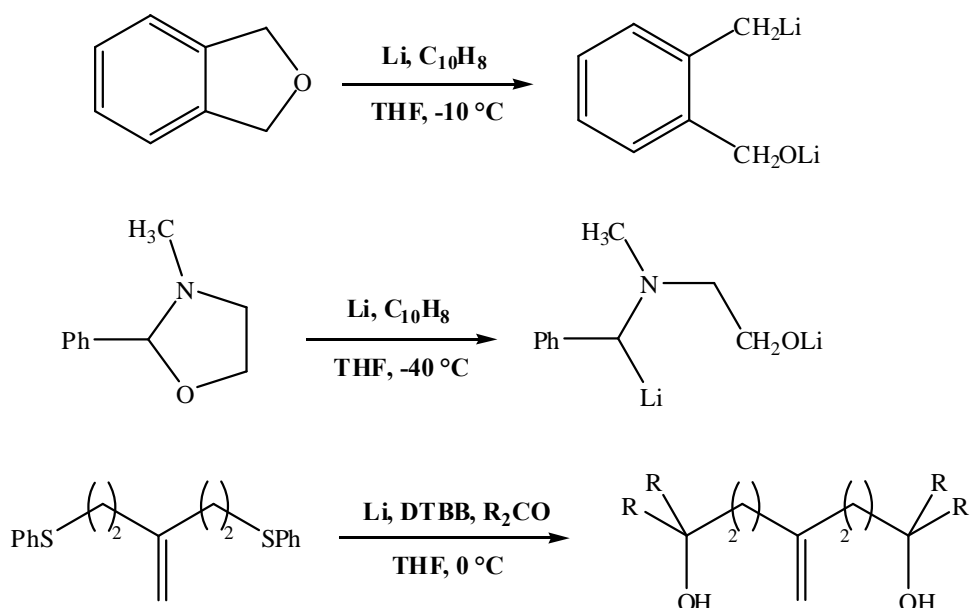
Grazie a questa metodica è possibile utilizzare con estrema efficacia il litio metallico in reazioni di metallazione riduttiva (Schema 14), ottenendo reattivi di organolitio per scissione riduttiva di numerosi legami carbonio-eteroatomo (C-Cl, C-S, C-O, C-N).



Schema 14. Meccanismo generalmente accettato per una reazione di litiazione riduttiva in presenza di quantità catalitiche di un idrocarburo aromatico policiclico (RX = cloruro aromatico, aril alchil tioetere, aril alchil etere, benzil alchil etere, acetale aromatico, benzidril alchil ammina, etc; ArH = C₁₀H₈, DTBB, etc).

L'estrema efficacia di questo sistema riducente rende possibile operare le reazioni di metallazione anche a bassa temperatura, consentendo l'applicazione di questa metodica alla generazione di numerosi reattivi di organolitio, non altrimenti accessibili, come negli esempi riportati nello Schema 15. Data la vastità degli esempi disponibili in letteratura su questo argomento, si rimanda alla letteratura già citata⁵⁴⁻⁵⁶ per una più ampia panoramica sulle possibili applicazioni di questa reazione.

A titolo di esempio, la riduzione con Li e C₁₀H₈ dello ftalano consente di generare il corrispondente reattivo organometallico benzilico, senza ottenere la formazione di prodotti di dimerizzazione, molto comuni nelle reazioni di scissione riduttiva di legami carbonio benzilico – eteroatomo.⁵⁷ Risultati simili sono stati ottenuti nella litiazione riduttiva di *N*-alchil-2-aril-1,3-ossazolidine.⁵⁸



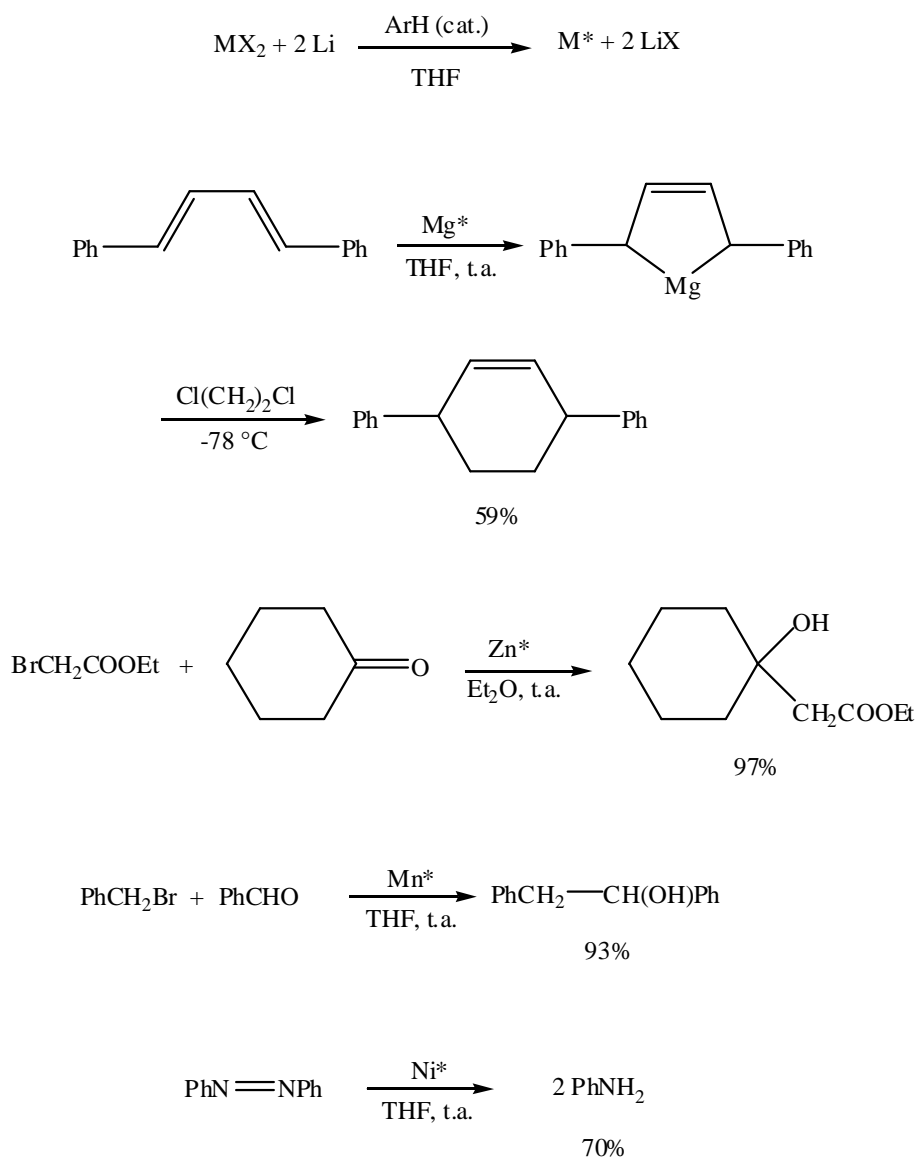
Schema 15. Esempi di reattivi organometallici generati mediante riduzione con Li metallico, in presenza di una quantità catalitica di un idrocarburo aromatico policiclico.

La litiazione riduttiva del 4-fenilsulfanil-2-(2-fenilsulfanilettil)but-1-ene, condotta con quantità catalitiche di DTBB ed in presenza di chetoni come elettrofili (condizioni di Barbier), consente invece di ottenere, attraverso la formazione di intermedi organometallici, i corrispondenti dioli metilidenici.⁵⁹

Anche l'analogo sodioderivato, il radicale anione Na-naftalenide, è utilizzato in sintesi organica, ad esempio in reazioni di dimerizzazione⁶⁰ o nella preparazione di composti di organosodio,⁶¹ e ha l'ulteriore vantaggio di essere più economico.

Questo tipo di reattivi possono inoltre essere supportati su polimeri di tipo polistirenico, portando ad avere quindi il "metallo supportato", con il vantaggio di avere i prodotti finali di reazione non contaminati dall'arene utilizzato come attivante.⁶²

I litio areni, oltre che nelle reazioni di metallazione riduttiva, hanno trovato ampio impiego anche nella generazione dei cosiddetti "metalli di Rieke"⁶³, polveri metalliche finemente suddivise di elevata reattività, ottenute per riduzione di alogenuri metallici, come descritto negli esempi riportati nello Schema 16.



Schema 16. Generazione di metalli finemente suddivisi mediante riduzione dei corrispondenti alogenuri con Li metallico, in presenza di una quantità catalitica di un idrocarburo aromatico policiclico, e loro applicazioni in sintesi organica. ArH = C₁₀H₈ o DTBB; MX₂ = MgCl₂, ZnCl₂, MnI₂ o NiCl₂·2H₂O.

In questi esempi si possono osservare l'efficacia e la versatilità dei metalli alcalini come sistemi riducenti e attivanti. La riduzione del MgCl₂ con Li e quantità catalitiche di naftalene genera un Mg metallico particolarmente reattivo, in grado di fornire, per reazione con dieni coniugati, derivati pentaciclici del magnesio.⁶³

Uno studio della reattività di cloruri, bromuri e ioduri del Mn(II) ha mostrato che la riduzione di MnI₂ (utilizzando Li/C₁₀H₈ cat.) fornisce una polvere particolarmente adatta alla generazione di reattivi di organomanganese benzilici.⁶⁴ Per riduzione del NiCl₂·2H₂O con Li e quantità catalitiche di DTBB si ottiene una polvere di nickel che è stata impiegata con successo in numerose reazioni di riduzione di vari gruppi funzionali, quali alogenuri, idrazine, azo- e azossi-composti.⁶⁵

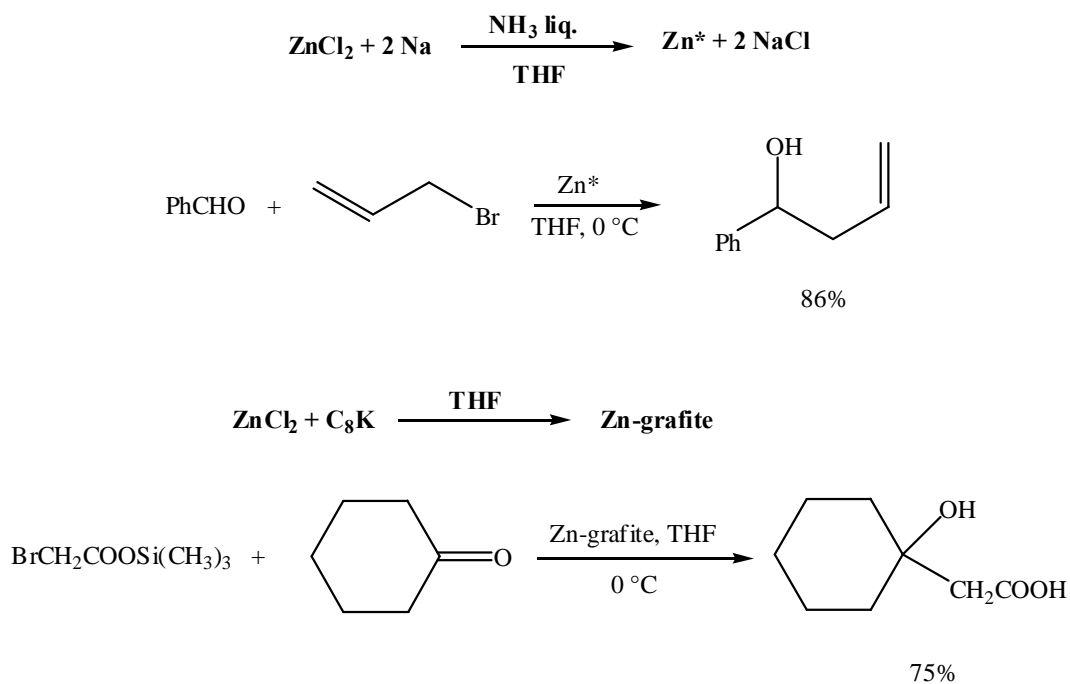
Tra le più note reazioni mediate da metalli, vi è senz'altro quella di Reformatsky. E' una procedura sintetica mediata dallo zinco metallico, che conduce alla preparazione di β -idrossiesteri a partire da α -alogeno esteri e aldeidi o chetoni.⁶⁶ Questa reazione è nota per le difficoltà abitualmente incontrate nel generare il reattivo organometallico per riduzione dell'alogenuro con Zn, reazione condotta classicamente in benzene a riflusso. Queste difficoltà possono essere facilmente superate utilizzando polvere di Zn ottenuta per riduzione di $ZnCl_2$ con Li metallico e quantità catalitiche di $C_{10}H_8$; in queste condizioni, la stessa reazione può essere condotta in Et_2O a temperatura ambiente.⁶⁶

Data l'importanza sintetica dei reattivi di organozinco, dovuta alla loro selettività (danno reazioni di addizione con aldeidi e chetoni ma sono inerti nei confronti degli esteri)⁶⁶ e alla facilità con la quale vanno incontro a reazioni di cross-coupling catalizzate da metalli di transizione,⁶⁷ sono state sviluppate varie metodiche, alternative a quella sopra citata, per la generazione di polveri di Zn altamente reattive. Alcune di queste preparazioni si basano sull'impiego di metalli alcalini, come negli esempi riportati nello Schema 17.

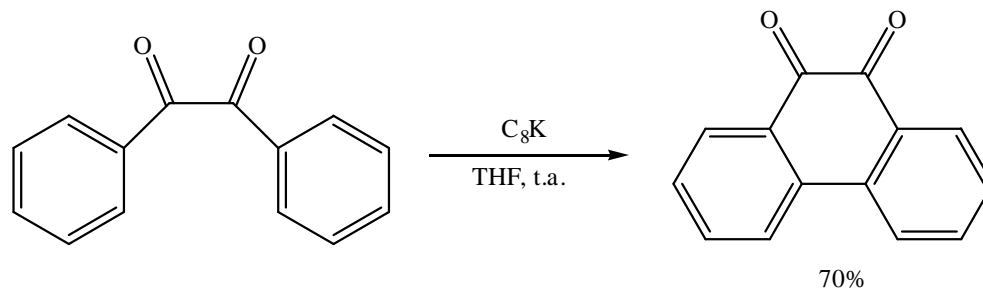
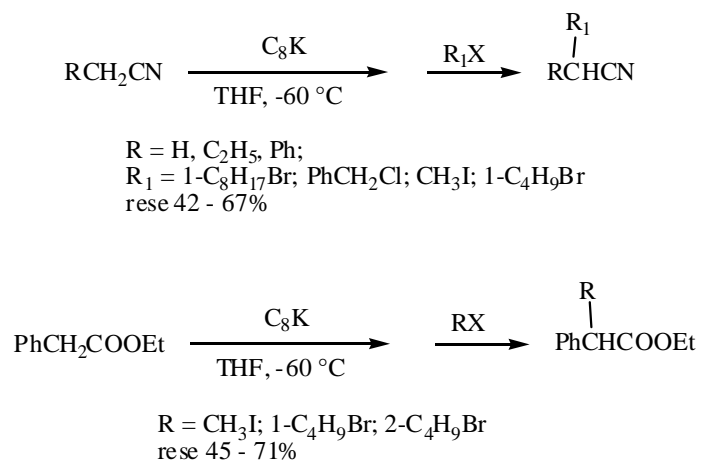
Lo $ZnCl_2$ può essere ridotto a metallo finemente suddiviso con Na in NH_3 liquida; dopo evaporazione dell'ammoniaca si ottiene una polvere metallica che viene sospesa in THF e utilizzata nella reazione di addizione di reattivi organometallici allilici a composti carbonilici.⁶⁸

Altre polveri estremamente reattive, finemente disperse su grafite, vengono ottenute per riduzione di alogenuri di Zn con K-grafite.⁶⁹ I reagenti di Reformatsky ottenuti a partire dalla Zn-grafite sono solitamente utilizzati in THF, anche a temperature inferiori alla temperatura ambiente.⁶⁶ La K-grafite (stechiometria C_8K) viene ottenuta aggiungendo una quantità adeguata di potassio metallico alla grafite in polvere, vigorosamente agitata e riscaldata ad una temperatura superiore ai 150 °C, in atmosfera di Ar. Si ottiene una polvere color bronzo, nella quale ogni strato di grafite è seguito da uno strato di potassio.

Sono note anche K-grafite di stechiometria $C_{24}K$, $C_{36}K$, $C_{48}K$ e $C_{60}K$, di struttura meno ordinata e, apparentemente, meno interessanti da un punto di vista sintetico. A differenza del K metallico, la C_8K può essere maneggiata all'aria senza prender fuoco.⁷⁰



Schema 17. Altre metodiche per l'ottenimento di polveri di Zn finemente disperse, e loro applicazioni in sintesi organica.

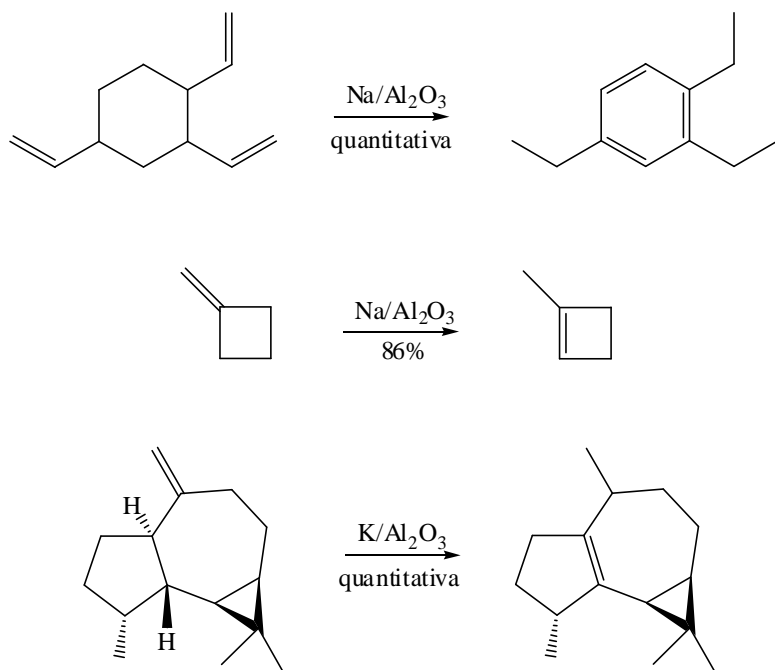


Schema 18. Alcuni impieghi della K-grafite in sintesi organica.

La K-grafite è un classico esempio di metallo alcalino supportato su una superficie solida inerte di area elevata, un'altra tecnica molto utilizzata nell'attivazione dei metalli alcalini, in particolare Na e K.^{70,71} Reattivi adsorbiti su supporti solidi sono ampiamente utilizzati perché questa tecnica permette, in svariati casi, di ottenere migliori selettività, accompagnate da maggiore semplicità nel maneggiare il reattivo e nell'elaborazione delle miscele di reazione.⁷⁰ Nello Schema 18 sono riportate alcune applicazioni in sintesi organica della K-grafite di stechiometria C₈K.

Un primo esempio riguarda l'impiego della C₈K come base nella monoalchilazione di nitrili alifatici e benzilici e dell'etil estere dell'acido fenilacetico; un vantaggio di questa procedura, rispetto ad analoghe metodiche, consiste nell'ottenimento di prodotti di monoalchilazione praticamente puri, contaminati da percentuali irrisorie di prodotti di dialchilazione (Schema 18).^{72,73} Un'altra reazione mediata da C₈K è la trasformazione del benzile, e di substrati analoghi, in fenantren-9,10-chinoni.⁷⁴

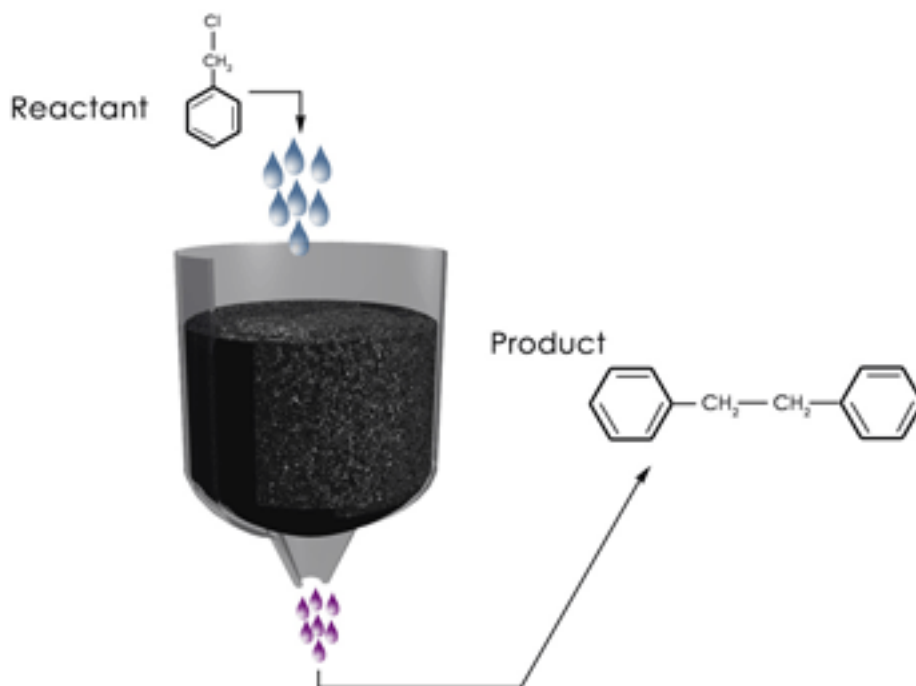
Anche vari altri supporti solidi, quali Al₂O₃, SiO₂, NaCl, TiO₂, sono stati utilizzati al fine di disporre di forme facilmente maneggiabili di Na e K metallici. Intercalando in questo modo i metalli alcalini o le loro leghe nei pori del gel di silice (SG) è possibile evitare la reazione spontanea con l'aria, e "caricare" fino al 40% in peso del metallo.⁷⁵ I potenziali di riduzione di queste dispersioni sono praticamente gli stessi dei corrispondenti metalli alcalini.⁷⁵ Manifestano inoltre un'elevata efficienza: l'alcoolisi di alcuni campioni di questi materiali, sviluppa il 94% (o più) dell'idrogeno molecolare teoricamente disponibile.^{75,76}



Schema 19. Isomerizzazione di alcheni catalizzate da M/Al₂O₃.

Le dispersioni K/Al_2O_3 e Na/Al_2O_3 sono polveri non piroforiche, colorate di blu, che possono essere conservate per periodi relativamente lunghi. Questi reagenti sono stati utilizzati come catalizzatori nella isomerizzazione di alcheni, probabilmente attraverso la formazione intermedia di carbanioni allilici. I doppi legami migrano verso le posizioni più sostituite, o verso la formazione di prodotti termodinamicamente stabili, come negli esempi riportati nello Schema 19.⁷⁷⁻⁷⁹

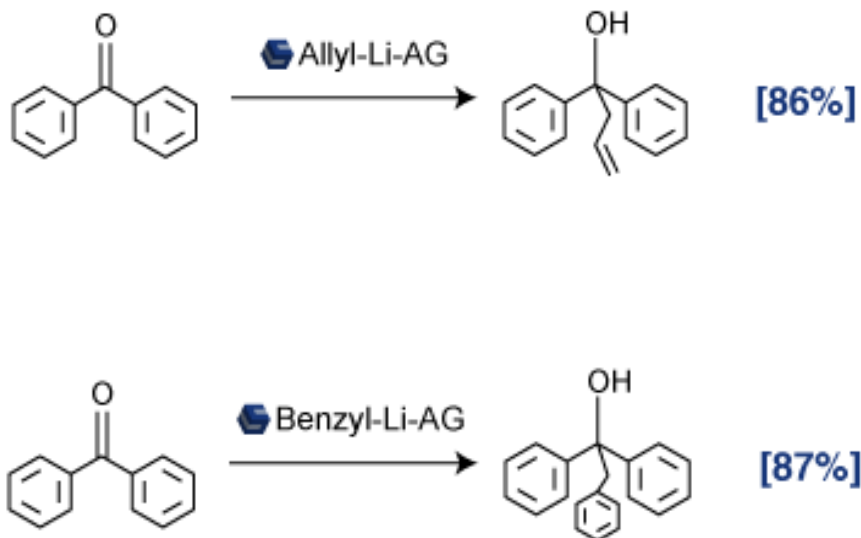
Più recentemente, la SiGNa ha reso commercialmente disponibili (attraverso un accordo con Sigma-Aldrich e Alfa Aesar) dispersioni su silice di Na e miscele Na/K (di stechiometria K_2Na e Na_2K). Data la loro elevata stabilità e non piroforicità, possono essere facilmente impiegate in sintesi organica, accoppiando alle caratteristiche di reattività dei metalli alcalini le proprietà adsorbenti della silice, come nell'esempio riportato nello Schema 20. Tra i possibili vantaggi, va menzionata l'applicabilità alla dealogenazione di substrati inquinati da PCB e diossine, con il contemporaneo confinamento dei sali ottenuti nella silice utilizzata durante il trattamento.^{76,80}



Schema 20. Conversione “cromatografica” del $PhCH_2Cl$ in $PhCH_2CH_2Ph$ mediata da Na disperso su silice.⁸⁰

Sul proprio sito Internet la SiGNa propone l'impiego di questi materiali come fonti adatte alla rapida produzione di idrogeno da utilizzare nelle alimentazioni di motori a combustione.⁸⁰ La stessa azienda inoltre ha messo recentemente a punto la produzione e l'utilizzo di reattivi di organolitio “in fase solida”, dispersi su allumina nano-strutturata

(AG),⁸⁰ che hanno mostrato reattività paragonabile ai classici reattivi di organolitio, ma con numerosi vantaggi in termini di praticità, conservazione e manipolazione del reattivo.



Schema 21. Esempi di applicazione dei reattivi di organolitio supportati su allumina.⁸⁰

La rassegna di esempi descritti in questo Capitolo evidenzia l'importanza dei metalli alcalini in numerose applicazioni. A livello industriale continuano ad avere uno spazio rilevante, come testimoniano ad esempio lo sforzo di importanti aziende nella produzione del sodio metallico con nuove e più efficienti tecnologie. Per ciò che riguarda il loro utilizzo su scala di laboratorio, è sufficiente pensare ai composti di organolitio, tra i derivati organometallici più utilizzati. Rilevanti sono poi le tecniche di attivazione di questi metalli, che permettono di sfruttare in maniera riproducibile le loro proprietà e offrono numerosi vantaggi nel loro impiego. Gran parte dei risultati ottenuti in questo lavoro di Tesi, descritti nel Capitolo 2, descrivono una nuova modalità di attivazione del sodio metallico, che permette di sfruttare le sue proprietà riducenti in condizioni omogenee e blande.

Letteratura

1. British Geological Survey, 2005, pag. 154.
2. www.sgm.com
3. www.chemetalllithium.com
4. www.fmc.com
5. Hwu, J. R.; Wein, Y. S.; Leu, Y.-J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1493-1499.
6. <http://www.dupont.com>
7. <http://www.corporate.basf.com>
8. Ebensperger, A.; Maxwell, P.; Moscoso, C. *Resources Policy* **2005**, *30*, 218-231.
9. Totter, F.; Rittmeyer, P., *Organolithium Compounds – Industrial Applications and Handling*, in *Organometallics in Synthesis, A Manual*, J. Wiley & Sons, Chichester, 1994, pp.167-194.
10. U.S. Environmental Protection Agency:
<http://www.epa.gov/chemrtk/butylith/c13633tc.htm>
11. <http://www.fmclithium.com>
12. Hiesch, H. L. *J. Polym. Sci. A* **1965**, 153-161; U. S. Patent 3,091,606 **1963**.
13. Szwarc, M. *Nature* **1956**, *178*, 1168-1169; Szwarc, M.; Levy, M.; Milkovich, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2656-2657.
14. a) Girelli, A.; Butta, E.; Maisano, G.; Garlanda, T., *Petrolio e Petrochimica, Plastomeri, Fibre, Elastomeri*, Zanichelli, 1969, vol. 5, capitoli 19 e 21. b) Arest-Yakubovich, A. A.; Zolotareva, I. V.; Paguro, N. I.; Nakhmanovich, B. I.; Glukhovskoi, V. S. *Chemical Engineering Science* **1996**, *51*, 2775-2780. c) Janeczek, H.; Jedlinsky, Z. *Polymer* **2002**, *43*, 7219-7223.
15. Rabideau, P.W. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1579-1603.
16. a) Kleemann, A.; Engel, J., *Sostanze Farmaceutiche: Sintesi - Brevetti - Applicazioni*; Organizzazione Editoriale Medico Farmaceutica S.r.l., 1988, p. 395 e 696, e riferimenti citati; b) per il meccanismo di questa reazione (riduzione di Birch), vedi Hook, J. M.; Mander, L. N. *Natural Product Reports* **1986**, 35-85; c) Letteratura 16a, p. 1191 e riferimenti citati; d) Letteratura 16a, p. 569, e riferimenti citati; e) Letteratura 16a, p. 1180 e riferimenti citati. f) Letteratura 16a, p. 94, p. 1682 e riferimenti citati.

17. per il meccanismo (e la stereochimica) di questa reazione vedi Stork G.; Rosen, P.; Goldman, N. L. *J. Org. Chem.* **1961**, *83*, 2965-2966; Stork, G.; Darling, S. D. *J. Org. Chem.* **1960**, *82*, 1512-1513.
18. International Atomic Energy Agency:
http://www.iaea.org/inis/aws/fnss/fulltext/1289_4.pdf
19. La rappresentazione schematica del processo Downs è tratta da:
<http://www.corrosion-doctors.org/Electrowinning/Sodium.htm>
20. http://www.inorganics.basf.com/p02/CAPortal/en_GB/portal/Natrium/content/Produktgruppen/Alkalimetallspezialitaeten/Natrium/Natrium
21. U.S. Patent Application Publication Number 2004/0011662 A1.
22. <http://www.millenniumcell.com/fw/main/default.asp?DocID=92&reqid=85844>
23. a) Kale, R. D.; Rajan, M. *Current Science* **2004**, *86*, 668-675. b) Huang, H.; Kobayashi, N.; Hasatani, M.; Matsuyama, K.; Sasaki, T. *Chemical Engineering Science*, **2007**, *67*, 5144-5149.
24. Letteratura 16a, p. 68, e riferimenti citati.
25. Letteratura 16a, p. 459, e riferimenti citati.
26. Letteratura 16a, p. 684, e riferimenti citati.
27. Letteratura 16a, p. 1025, e riferimenti citati.
28. Letteratura 16a, p. 442, e riferimenti citati.
29. Letteratura 16a, pp. 201, 347, 910, 1042, e riferimenti citati.
30. Letteratura 16a, pp. 310, 1030, e riferimenti citati.
31. Letteratura 16a, pp. 217, 991, 1139, 1674, e riferimenti citati.
32. www.inorganics.basf.com/p02/CAPortal/en_GB/portal/Biodiesel_layout_a/content/Produktgruppen/Biodiesel/Biodiesel_Home
33. <http://www.degussa-biodiesel.com/index.php?url=Unternehmen&pid=2&lng=en>
34. Bergstrom, F. W.; Fernelius, W. C. *Chem. Rev.* **1933**, *12*, 43-179.
35. Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Wiley, New York, 3rd edition, vol. 8, pp. 363-368, 1985.
36. Heumann, K. *Chem. Ber.* **1890**, *23*, 3043, *Ger. Pat.* 54,626 **1890**.
37. http://www.degussahistory.com/geschichte/en/personalities/johannes_pfleger.html
38. The Merck Index, 13th edition, 2001, p. 8653.
39. Campbell, Kenneth N.; Campbell, Barbara K. *Org. Synth.* **1950**, *30*:72; *Coll. Vol.* 4:763.
40. Skorcz, J. A.; Kaminski, F. E. *Org. Synth.* **1968**, *48*:55; *Coll. Vol.* 5:263.

41. Letteratura 16, p. 926.
42. Staton, J. S.; Turnblad, R. A.; Agee, R. B. U.S. Patent 4950831 **1990**.
43. Per ulteriori esempi e per una discussione dei possibili meccanismi di questa reazione, vedi: Stevens, M. G.; Anderson, M. R.; Foley, H. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 413-414, e riferimenti citati; Smith, R. S.; Ihram, K. G.; LeBlanc, M. B. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 382, 333-343. Pines, H. *Synthesis*, **1974**, 309-327.
44. Suzukamo, G.; Fukao, M. U. S. Patent 4,720,601 **1988**.
45. Giordano, C.; Perdonicin, G.; Castaldi, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 499-500.
46. Miyoshi, K.; Nishio, T.; Yashuara, A.; Morita, M. *Chemosphere*, **2000**, *41*, 819-824.
47. Letteratura 16a, p. 905, e riferimenti citati.
48. Letteratura 16a, p. 1162, e riferimenti citati.
49. Letteratura 16a, p. 1093, e riferimenti citati.
50. Drabb, T. W.; Weppio, P. J. U S Patent 5, 973, 154 **1999**.
51. Fürstner, A. *Active Metals*, VCH, Weinheim, 1996.
52. Cintas, P. *Activated Metals in Organic Synthesis*, edizioni CRC Press, Boca Raton, 1993.
53. Per l'impiego del dimetil etere come solvente alternativo al THF in questo tipo di reazioni, vedi: Cohen, T.; Kreethadumrongdat, T. Liu, X.; Kulkarni, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3478-3483.
54. Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924-1930.
55. Cohen, T.; Bhupathy, M. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 152-161. e riferimenti citati.
56. a) Ramón, D. J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225-237, e riferimenti citati; Yus, M.; Foubelo, F. *Targets in Heterocyc. Syst.* **2002**, *6*, 136-171, e riferimenti citati; c) per uno studio sul ruolo degli idrocarburi policiclici aromatici nelle reazioni di litiazione riduttiva, vedi: Yus, M.; Herrera, R. P.; Guijarro, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2574-2584.
57. Azzena, U.; Demartis, S.; Melloni, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4913-4919, e riferimenti citati.
58. Azzena, U.; Pilo, L.; Piras, E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3775-3780.
59. Alonso, F.; Meléndez, J.; Yus, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4814-4822.

60. Banerji, A.; Bandyopadhyay, D.; Basak, B.; Sur, K. R.; Paul, J.; Chatterjee, A. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 7033-7035.
61. a) Kim, S. H.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorg. & Med. Chem.* **2000**, *8*, 785-793.
b) van den Ancker, T.; Hodgson, M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 2869-2870.
62. van den Ancker, T.; Hanson, G. R.; Lee, F., Raston, C. L. *Chem. Comm.* **1997**, 125.
63. Rieke, R. D.; Sell, M. S.; Klein, W. R.; Chen, T.; Brown, J. D.; Hanson, M. V., in *Active Metals*, A. Fürstner ed., edizioni VCH, Weinheim, 1996, pp.1-59.
64. Kim, S.-H.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2322-2330.
65. Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4009-4091.
66. Riferimento 52, capitolo VI, pagina 172 e successive, e riferimenti citati.
67. Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *7*, 8503-8507, e riferimenti citati.
68. Makosza, M.; Grela, K. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 9225-9226.
69. Varie altre metallo-grafiti hanno trovato applicazione in sintesi organica: a) Fe-grafite, nella dealogenazione di vic-dialogenuri, vedi: Savoia, D.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 876-879; Ni-grafite nella idrogenazione catalitica di alchini a (Z)-alcheni, vedi: Savoia, D.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5340-5343; Ti-grafite nel coupling riduttivo di composti carbonilici ad alcheni (reazione di McMurry), vedi: Fürstner, A. *Synthesis* **1987**, 1071-1075.
70. Fürstner, A., *Active Metals*, Fürstner, A. ed., edizioni VCH, Weinheim, 1996, pp. 381-426.
71. Il Li, probabilmente a causa dell'elevato punto di fusione (K, pf 63.7 °C; Na, pf 97.8 °C; Li, pf 180.5 °C), non si presta ad essere facilmente disperso su un supporto solido.
72. Savoia, D.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron Letters* **1977**, 653-656.
73. a) Analogamente, è possibile ottenere la mono-alchilazione di lattoni pentaatomici impiegando come deprotonante una soluzione di K metallico e 18-crown-6 in THF: Jedliński, Z. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 55-61; b) reazioni simili possono essere effettuate su lattoni penta- ed esaatomici impiegando come deprotonante una soluzione di K metallico e C₁₀H₈ in THF: Jedliński, Z. *J. Polym. Sci. A* **2002**,

- 40, 2158-2165; c) per il meccanismo di queste reazioni vedi: Grobelny, Z.; Stolarzewicz, A.; Maerker, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8201-8203.
74. Fürstner, A.; Seidel, G. *Synthesis* **1995**, 63-68.
75. Shatnawi M.; Paglia, G.; Dye, J.L.; Cram, K. C.; Lefenfeld M.; Billinge S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1386-1392.
76. Dye, J. L.; Cram, K. D.; Urbin, S. A.; Redko, M. Y.; Jackson, J. E.; Lefenfeld, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9338-9339.
77. Shabtai, J.; Gil-Av, E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2893-2894.
78. Rienäcker, R.; Graefe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 320-321.
79. Ruckelshauß, G.; Kosswig, K. *Chem. Zeitung* **1977**, *101*, 103-105.
80. <http://www.signachem.com>

2. Attivazione del sodio metallico mediante reazioni di metallazione riduttiva di 1,2-diarilalcheni

2.1 - Composti organometallici di metalli alcalini: le reazioni di metallazione riduttiva

La generazione regioselettiva di composti organometallici funzionalizzati è uno dei campi maggiormente studiati nella chimica organica sintetica. I derivati dei metalli alcalini sono senza dubbio tra i composti organometallici più noti ed utilizzati. Tra questi, i composti di organolitio¹ sono quelli che hanno la maggiore versatilità sintetica, e grazie alla loro ottima reattività come nucleofili permettono un numero elevato di trasformazioni. Sono per tali motivi tra i reattivi più utilizzati per la formazione di nuovi legami carbonio - carbonio.

Sicuramente meno noti e meno usati sono gli organosodio e gli organopotassio derivati: come anticipato nel Capitolo 1 infatti, essi presentano un legame carbonio-metallo molto polare, rendendo tali specie molto basiche ed estremamente reattive, limitandone la loro potenzialità sintetica. Esistono comunque esempi, soprattutto per gli organosodio,² che ne descrivono applicazioni sintetiche importanti.

La reazione di metallazione riduttiva è una tecnica ampiamente utilizzata per ottenere derivati organici dei metalli alcalini, mediante una scissione riduttiva di vari tipi di legami carbonio - eteroatomo. Questa tecnica riveste una notevole importanza nel campo della sintesi organica, soprattutto per la crescente diffusione dei composti di organolitio. Le reazioni di metallazione riduttiva più utilizzate sono quelle eseguite sugli alogeno derivati. Su scala industriale è ampiamente utilizzata per la preparazione dei reattivi di organolitio commercialmente disponibili (*n*-BuLi, PhLi, *sec*-BuLi), come descritto nel Paragrafo 1.1. La semplice litiazione riduttiva è stata, per anni, una reazione comunque di applicabilità limitata, potendo essere utilizzata con risultati soddisfacenti nella generazione dei corrispondenti reattivi organometallici solo a partire da ioduri e bromuri aromatici e alchenilici. Una analoga applicazione a derivati di altro tipo fornisce, di regola, rese insoddisfacenti. Le basse rese ottenute in questa reazione sono spesso riconducibili sia ad una bassa conversione del substrato, soprattutto nel caso di cloro derivati, che ad una concorrente reazione di Wurtz dovuta all'accoppiamento del reattivo organometallico con l'alogenuro utilizzato per la sua generazione, portando così alla formazione di prodotti dimerici.

Per questo motivo, molti studi sono stati dedicati all'ottimizzazione delle condizioni di metallazione riduttiva adatte alla trasformazione di vari alogeno composti organici nei corrispondenti litio-derivati, ponendo particolare attenzione all'influenza di vari parametri di reazione, come il solvente, la temperatura, la forma fisica del metallo impiegato.³

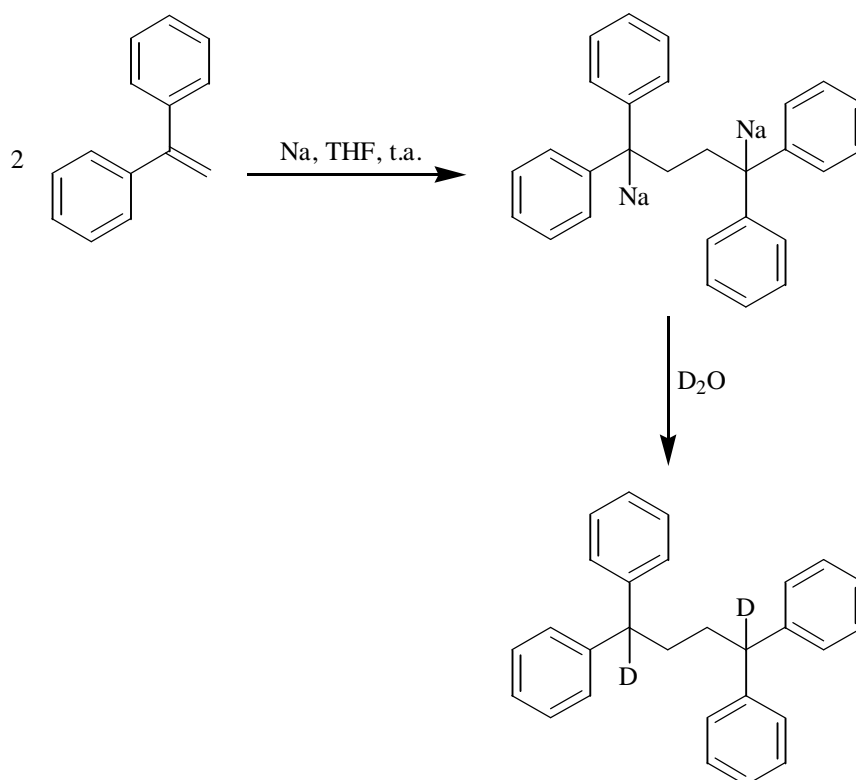
Tra le varie tecniche messe a punto, l'impiego di metalli in presenza di quantità stechiometriche, o catalitiche, di un idrocaruro aromatico policiclico si è mostrata particolarmente efficace sotto numerosi aspetti.

Grazie a questa metodica, descritta nel Paragrafo 1.2, è possibile utilizzare con estrema efficacia il litio metallico in reazioni di metallazione riduttiva, ottenendo reattivi di organolitio per scissione riduttiva di numerosi legami carbonio-eteroatomo (C-Cl, C-S, C-O, C-N). Questa metodica è stata dapprima introdotta da Freeman ed Hutchinson,⁴ e più recentemente sviluppata dal gruppo del professor Cohen, soprattutto nella riduzione di legami carbonio – zolfo,⁵ e dal gruppo del professor Yus, soprattutto nella riduzione di legami carbonio – cloro.^{1b,c}

Anche il nostro gruppo di ricerca da tempo si occupa della generazione e delle applicazioni sintetiche di composti organometallici di metalli alcalini ottenuti attraverso reazioni di metallazione riduttiva di eteri aromatici e benzilici e di 1,2-diarileteni.

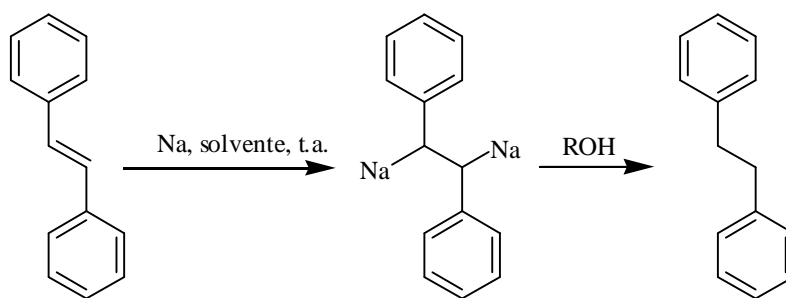
2.2 – Metallazione riduttiva di 1,2-diarileteni e generazione di 1,2-disodio-1,2-diariletani

La reazione di riduzione per trasferimento elettronico da metalli alcalini, in solventi aprotici, di un doppio legame carbonio – carbonio, avviene con relativa facilità, se almeno uno dei carboni olefinici è sostituito con un residuo aromatico.⁶⁻⁸ I sistemi 1,1-diarilsostituiti, come ad esempio l'1,1-difeniletilene, subiscono in queste condizioni una reazione di dimerizzazione riduttiva, con formazione di un intermedio diorganometallico che, in alcuni casi, è stato intrappolato con vari reattivi elettrofilici (Schema 22).⁶



Schema 22. Dimerizzazione riduttiva dell'1,1-difeniletilene.

Al contrario, la presenza di sostituenti aromatici su entrambi gli atomi di carbonio olefinici, conduce alla formazione di un differente tipo di derivato diorganometallico che, se elaborato con un agente protonante, conduce ai corrispondenti derivati bibenzilici (Schema 23).



Schema 23. Metallazione riduttiva del 1,2-difeniletene (*trans*-stilbene).

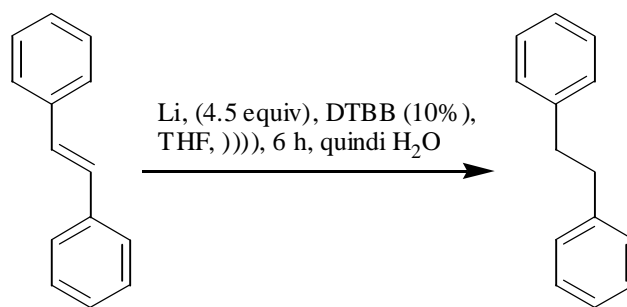
La riduzione dello stilbene (1,2-difeniletene) con Li, Na e K in solventi aprotici è una reazione nota da lungo tempo. Il primo e più dettagliato studio sulle reazioni del *cis*- e del *trans*-stilbene con metalli alcalini in etere etilico (Et₂O) è stato riportato da Schlenk e Bergmann, e i risultati da loro ottenuti sono riportati in Tabella 2.^{9,10} Spegnendo le miscele di reazione con un protonante (EtOH), con CO₂ oppure con Hg, questi autori misero in evidenza la formazione intermedia di specie di-organometalliche benziliche vicinali.

Tabella 2. Riduzione del *cis*- e del *trans*-stilbene con metalli alcalini in Et₂O.^{9,10}

Isomero	Metallo (equiv)	t (giorni)	Spegnimento	Prodotto
<i>trans</i>	Na (25)	vari ^a	EtOH	bibenzile
<i>trans</i>	Na (25)	vari ^a	Hg	<i>trans</i> -stilbene
<i>trans</i>	Na (25)	vari ^a	CO ₂	acido meso ^b
<i>trans</i>	Li (n.r.) ^c	2	EtOH	bibenzile
<i>trans</i>	Li (n.r.) ^c	2	CO ₂	acido racemo ^b
<i>trans</i>	K (n.r.) ^c	8	CO ₂	acido meso ^b
<i>cis</i>	Na (n.r.) ^c	2	Hg	<i>trans</i> -stilbene
<i>cis</i>	Na (n.r.) ^c	14	CO ₂	acido meso ^b

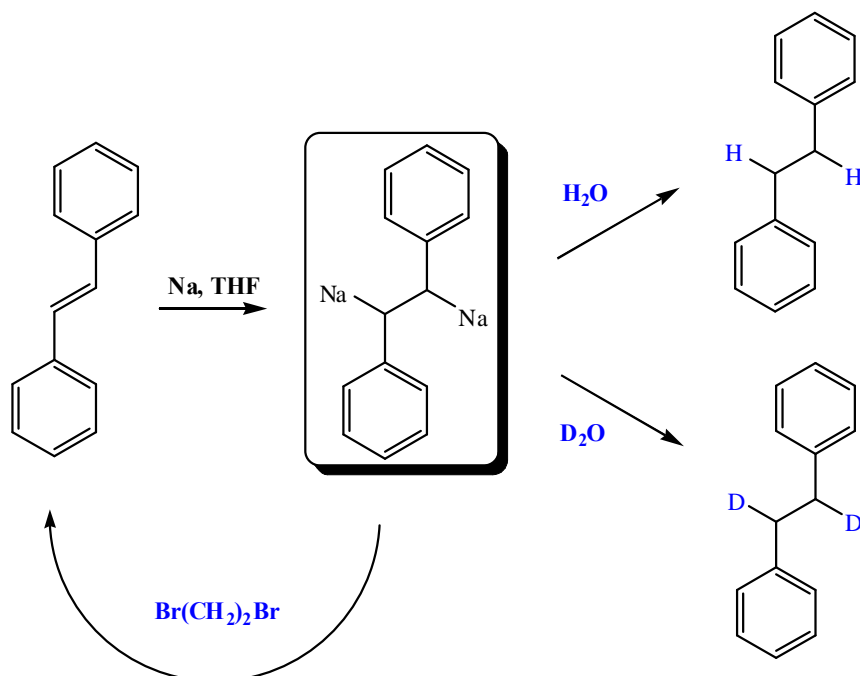
^a Non altrimenti definito nei lavori originali. ^b Si intende l'acido 2,3-difenilsuccinico. ^c n.r. = non riportato.

Successivamente, è stata riportata la conversione quantitativa del *trans*-stilbene a bibenzile per riduzione con Li metallico in eccesso, in presenza di una quantità catalitica di DTBB, sotto l'azione di ultrasuoni, in THF (Schema 24).¹¹



Schema 24. Riduzione dello stilbene a bibenzile sotto l'azione di ultrasuoni.

Ancor più recentemente, è stata studiata dal nostro gruppo di ricerca la reattività relativa dei due diastereoisomeri dello stilbene, utilizzando come riducente il Na metallico ed il THF come solvente (Tabella 3).^{12,13}



Schema 25. Metallazione riduttiva del *trans* stilbene e reazioni con H₂O, D₂O, e Br(CH₂)₂Br.

Tabella 3. Riduzione del *trans*- e del *cis*-stilbene con Na metallico in THF.^{12,13}

Isomero	equiv Na	t (h)	Elettrofilo	Distribuzione prodotti (%) ^a	
				<i>trans</i> -stilbene	bibenzile
<i>trans</i>	3	5	H ₂ O	-	>95 (H)
<i>trans</i>	3	5	D ₂ O	-	>95 (D)
<i>trans</i>	3	5	Br(CH ₂) ₂ Br	94	6 (H)
<i>cis</i>	3	7	H ₂ O	-	>95 (H)
<i>cis</i>	3	1	H ₂ O	59	41 (H)
<i>cis</i>	3	7	Br(CH ₂) ₂ Br	95	5 (H)

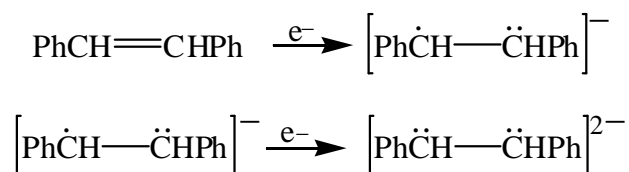
^aTutte le reazioni sono state condotte a t.a.; le rese sono determinate mediante analisi ¹H NMR dei grezzi di reazione.

I principali risultati dei lavori sopra citati possono essere così riassunti:

1. la reazione è molto più rapida in THF che in Et₂O, come già osservato in numerose reazioni di riduzione di substrati aromatici e coniugati per trasferimento elettronico da metalli alcalini in solventi eterei;¹⁴
2. non è necessario utilizzare condizioni particolari, quali l'impiego di idrocarburi policiclici aromatici come trasferitori omogenei di elettroni^{1b-c,4,5} o la sonicazione;¹⁵
3. in accordo con quanto mostrato da Schlenk e Bergmann, la velocità dell'isomerizzazione del *cis*-stilbene a *trans*-stilbene è maggiore della sua velocità di riduzione;
4. la riduzione decorre attraverso una specie dianionica intermedia, che può essere o intrappolata con D₂O o riossidata ad alchene; in quest'ultimo caso si osserva la formazione del solo isomero *trans*.

Per quel che riguarda quest'ultima reazione, è interessante osservare come la reazione di ossidazione del dianione possa essere effettuata utilizzando un leggero eccesso (1.2 equiv) di 1,2-dibromoetano, senza dover ricorrere all'utilizzo del mercurio, come invece riportato nella metodica originale di Schlenk e Bergmann.^{9,10}

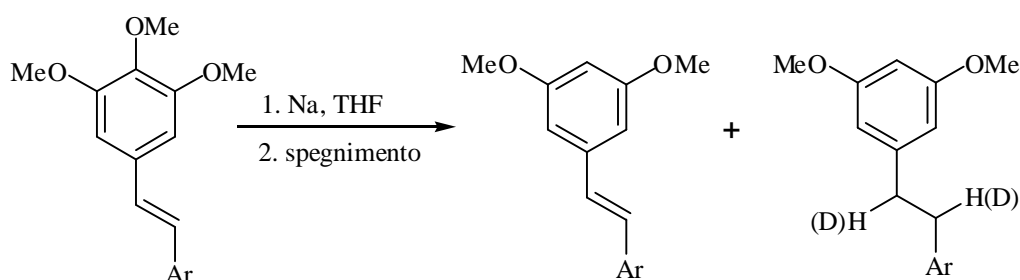
Da un punto di vista meccanicistico, è oltremodo probabile che la riduzione dello stilbene proceda attraverso un radicale anione generato in un primo stadio di trasferimento monoelettronico dal metallo al substrato. Nel radicale anione, l'elettrone spaiato occupa il LUMO dello stilbene di partenza, riducendo considerevolmente l'energia potenziale dell'isomeria di rotazione del doppio legame carbonio – carbonio. E' ragionevole ipotizzare che l'equilibrio tra i due radicali anioni isomeri sia spostato dalla parte dell'isomero *E*, spiegando così l'isomerizzazione osservata, e che un secondo trasferimento monoelettronico dal metallo riduca il radicale anione a dianione. (Schema 26).



Schema 26. Riduzione dello stilbene per trasferimento elettronico da metalli alcalini.

Nonostante l'elevata stabilità dei reattivi organometallici così ottenuti, questa reazione è stata studiata quasi esclusivamente da un punto di vista meccanicistico. Lo scarso interesse applicativo nei confronti di questa reazione è verosimilmente dovuto ai poco

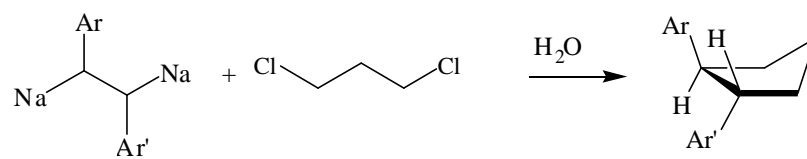
brillanti risultati sin qui ottenuti. In effetti, la reazione di questi intermedi con vari reagenti alchilanti porta alla formazione di miscele di diastereoisomeri,¹⁶⁻¹⁹ mentre la reazione con composti carbonilici, condotta in condizioni di Barbier, porta al recupero dello stilbene.²⁰ Va inoltre osservato che, sino a poco tempo fa, erano noti solo pochi esempi di metallazione riduttiva di stilbeni funzionalizzati.^{21,22} Recentemente, è stata studiata dal nostro gruppo la demetossilazione regioselettiva di alcuni 3,4,5-trimetossistilbeneni per trasferimento elettronico da Na in THF (Schema 27). Il controllo attento delle condizioni di reazione e delle procedure di spegnimento portano alla sintesi di (*E*)-3,5 dimetossistilbeni o di 3,5 dimetossibenzili.²³



Schema 27. Metallazione riduttiva dei (*E*)-3,4,5-trimetossistilbeni.

Inoltre, abbiamo riportato recentemente l'estensione della reazione di metallazione riduttiva con Na in THF ad una serie ancor più ampia di 1,2-diarilieteni, e l'impiego dei reattivi diorganometallici ottenuti come nucleofili nella sintesi diastereoselettiva di una serie di *trans*-1,2-diarilciclopentani, ottenuti mediante reazione degli intermedi con 1,3-dicloropropano (Tabella 4) e con 1,3-dicloro-2-etossimetossipropano (Tabella 5).²⁴ Questa reazione è risultata essere estremamente valida da un punto di vista sintetico, considerando la generalità del metodo proposto e l'interesse che possono avere derivati di questo tipo: avendo infatti una simmetria C₂ hanno una potenziale applicazione come leganti di metalli di transizione in catalisi e in sintesi asimmetrica.

Tabella 4. Sintesi di 1,2-*trans*-diarilciclopentani.²⁴

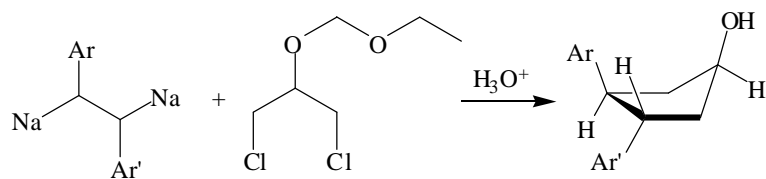


Riga	Substrato	Prodotto	Resa (%) ^a
1			87
2			22
3			81
4			44
5			64
6			59

Ar = 3,5-(CH₃O)₂C₆H₃

^aRese calcolate sui prodotti isolati.

Tabella 5. Sintesi di 1-idrossi-3,4-diarilciclopentani.²⁴



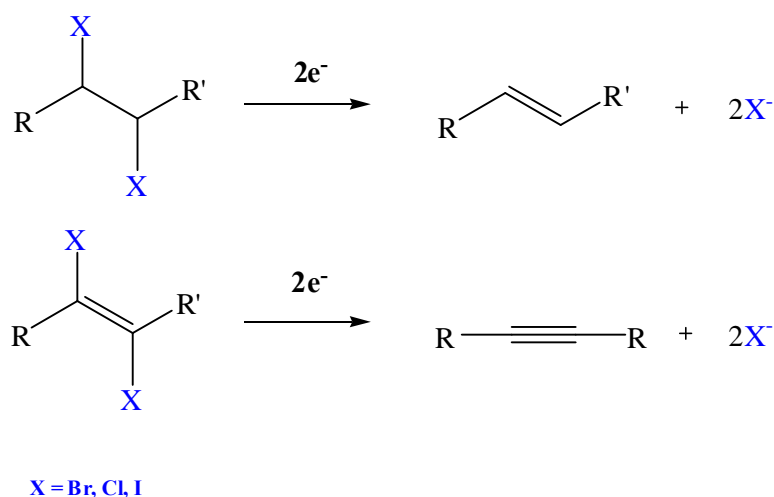
Riga	Substrato	Prodotto	Resa (%) ^a
1			60
2			35
3			32

^aLe rese si riferiscono ai prodotti isolati.

2.3 – Reazioni di dealogenazione riduttiva di *vic*-dialogenuri

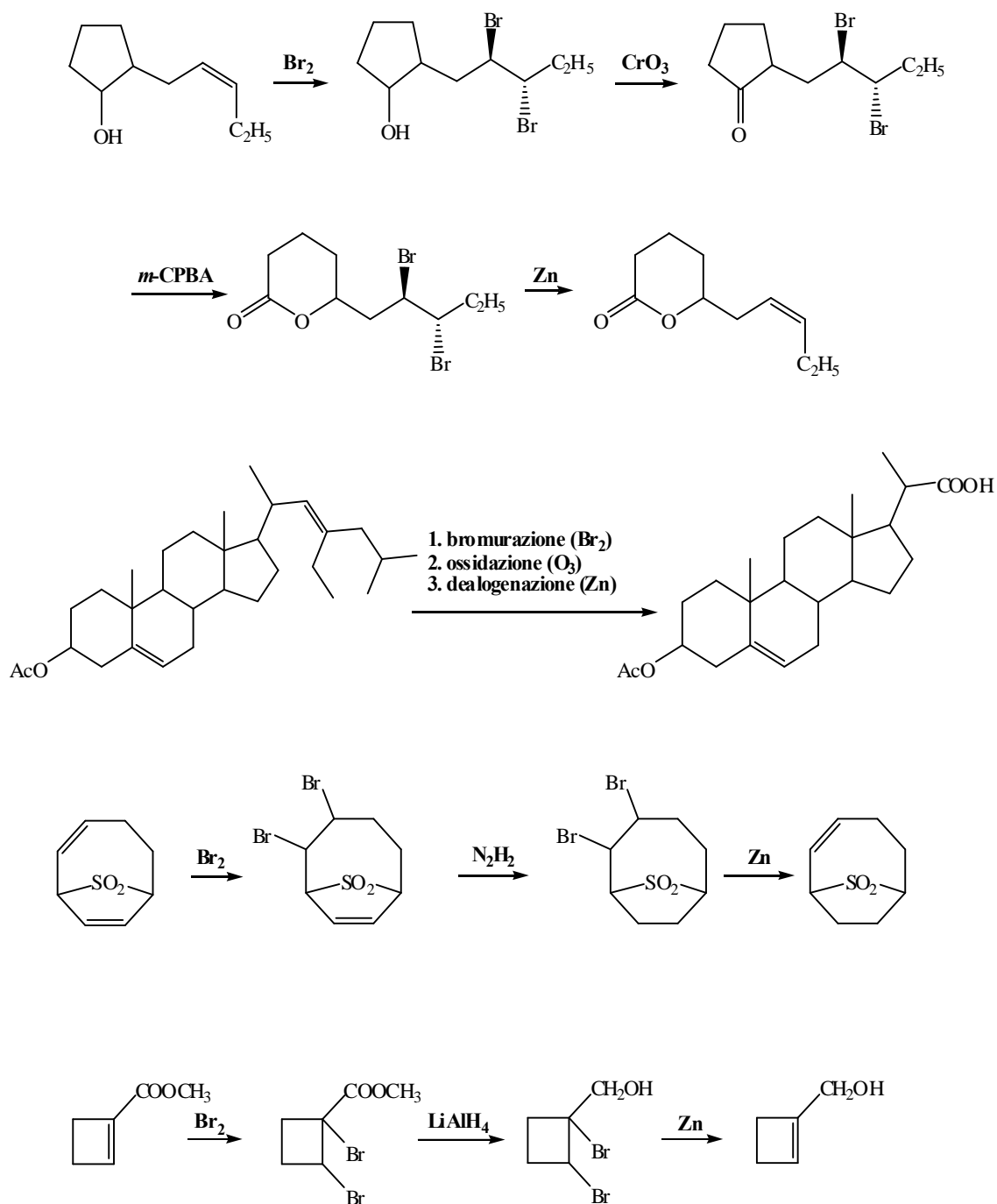
La dealogenazione riduttiva di *vic*-dialogenuri è una procedura che permette di trasformare composti 1,2-dialogeno sostituiti (1,2-dialogenoalcani oppure 1,2-dialogenoalcheni) in derivati olefinici o acetilenici. E' una reazione nota da molto tempo e, data la sua importanza pratica e applicativa (soprattutto nel caso della formazione di olefine), sono numerosi i reattivi sviluppati per ottenere questo tipo di trasformazione.²⁵

La reazione di 1,2-dealogenazione è un particolare tipo di β -eliminazione, e i numerosi reattivi utilizzati per effettuare questa trasformazione possono essere divisi in tre grandi gruppi: a) reattivi "a due elettroni" o nucleofilici; b) reattivi a "un elettrone" (ioni metallici o radicali anioni); c) metalli. Sono inoltre descritte dealogenazioni ottenute per via elettrochimica, utilizzando alte energie di radiazione oppure per semplice riscaldamento.



Schema 28. Dealogenazione riduttiva di composti 1,2-dialogenosostituiti.

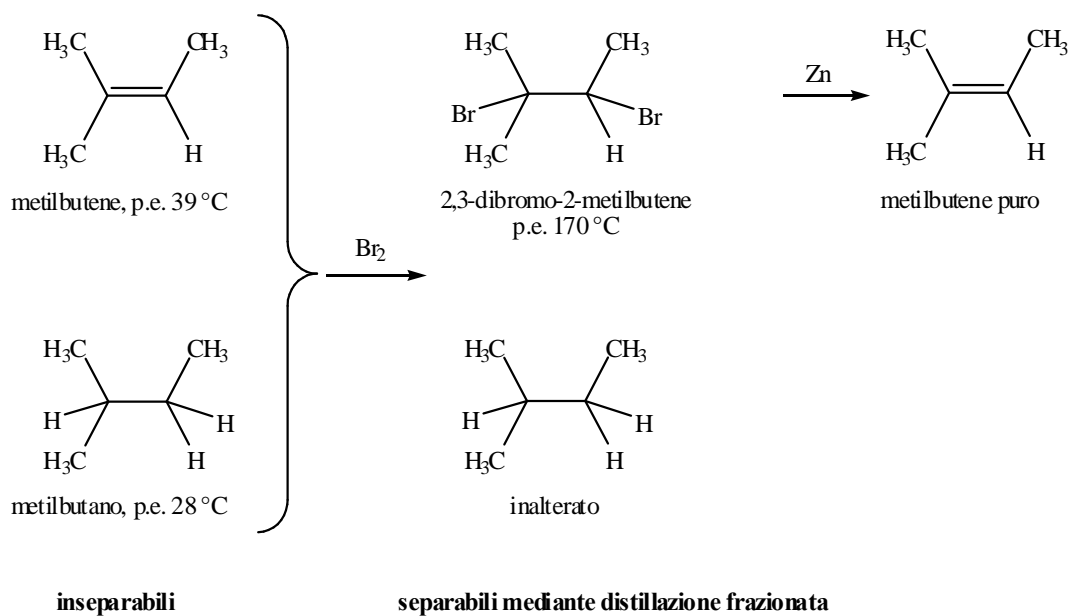
L'utilizzo storicamente più noto per tale reazione è quello della protezione dei doppi legami degli alcheni. La reazione di protezione/deprotezione di olefine *via* alogenazione/dealogenazione è un importante processo in sintesi organica.²⁶ Viene utilizzata nella protezione di doppi legami olefinici nei confronti di reazioni di addizione, di reazioni di ossidazione (ad esempio: CrO_3 ,^{27,28} O_3 ,²⁹ KMnO_4 ,³⁰ *m*-CPBA²⁷) e di riduzione (ad esempio: $\text{H}_2/\text{cat.}$,³¹ N_2H_2 ,³² LiAlH_4 ,³³ vedi Schema 29), o come una semplice metodica di purificazione di alcheni, utile su scala di laboratorio (Schema 30).³⁴



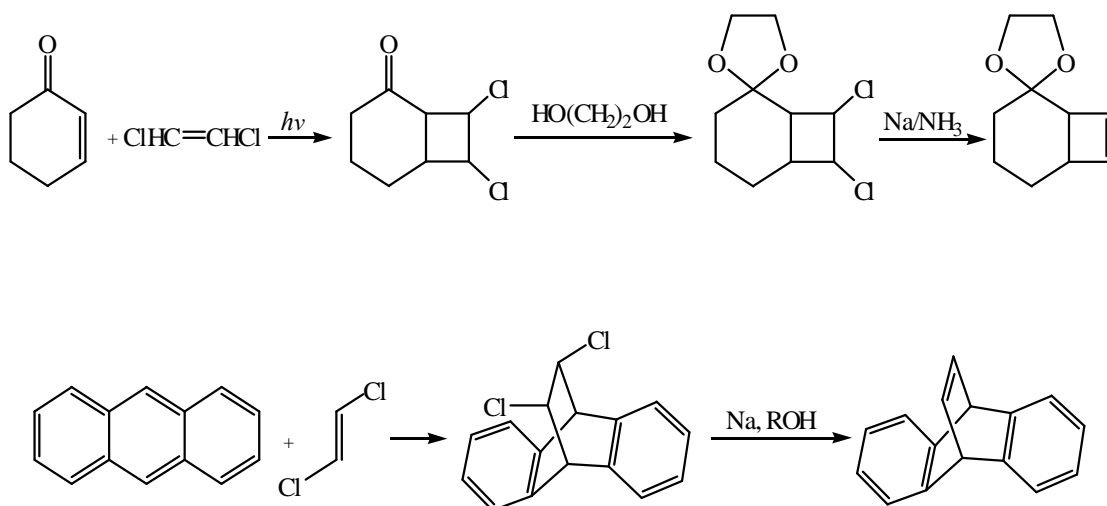
Schema 29. Esempi di protezione di alcheni in reazioni di ossidazione o riduzione.

Inoltre, la dealogenazione riduttiva consente di utilizzare gli 1,2-dialogenoetileni come equivalenti sintetici dell'acetilene in reazioni di cicloaddizione (Schema 31).³⁵⁻³⁷ Più recentemente questa reazione ha trovato applicazioni nella degradazione abiotica di inquinanti organici alogenati (Schema 32).³⁸ Altrettanto rilevanti sotto questo aspetto

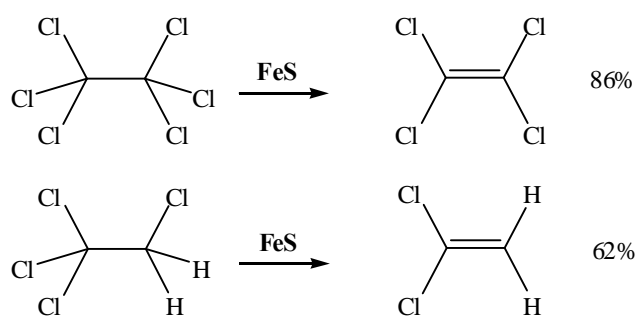
sono le reazioni di dealogenazione riduttiva su substrati aromatici e bifenilici polialogenati, che verranno descritte con maggior dettaglio nel Paragrafo 2.5.



Schema 30. Esempio di purificazione di un alchene *via* alogenazione/dealogenazione riduttiva.



Schema 31. Esempi di dialogenoalcheni come equivalenti sintetici dell'acetilene in reazioni di cicloaddizione.

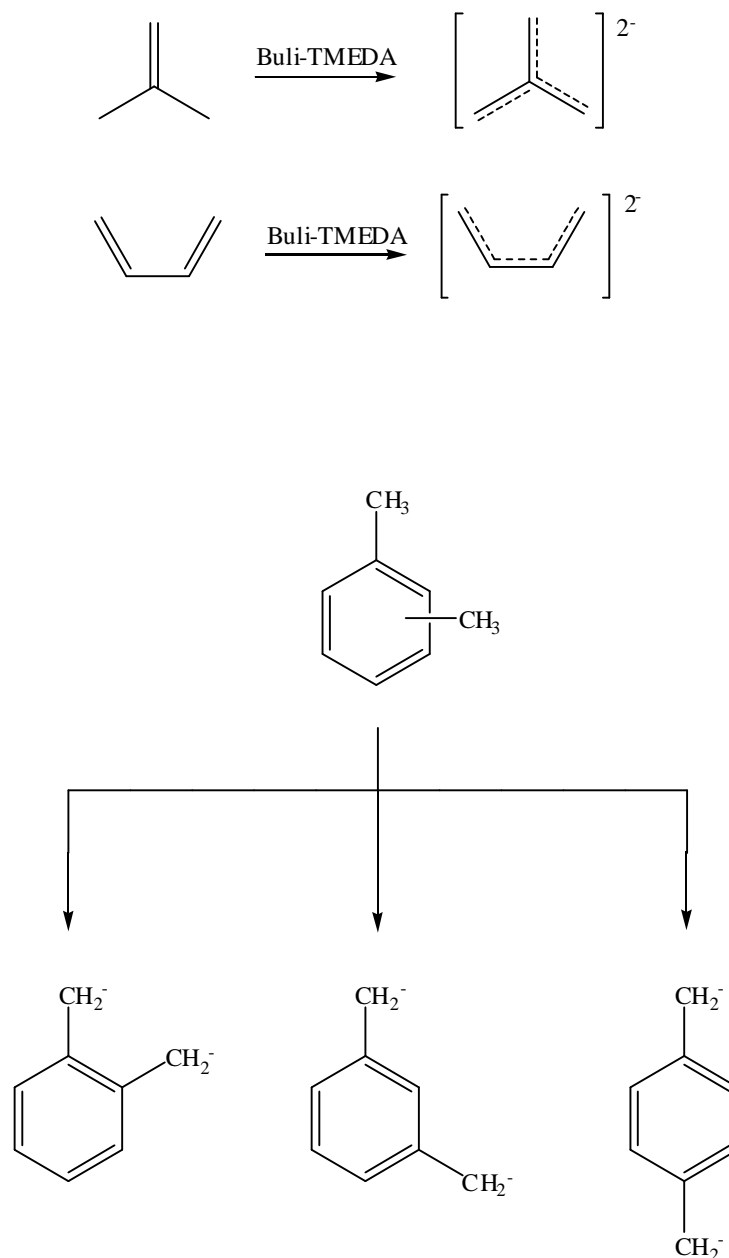


Schema 32. Esempi di dealogenazione riduttiva di idrocarburi alifatici clorurati.

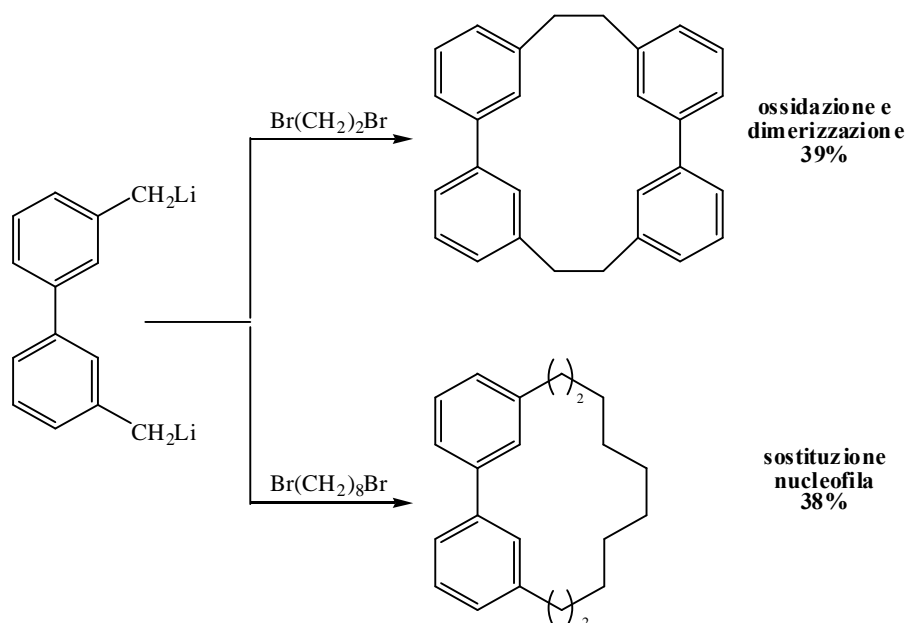
I reattivi classici per questo tipo di reazione sono reattivi nucleofili “a due elettroni” come gli ioni alogenuro^{25b} (lo ioduro è quello più frequentemente usato), ma sono anche usati nucleofili allo zolfo e al fosforo, idruri e ioni cianuro. Riguardo le dealogenazioni promosse da metalli, lo zinco è il riducente più comunemente usato; viene impiegato, in genere finemente suddiviso, in solventi come acido acetico, diossano, alcoli o la DMF, spesso in condizioni di riflusso. Meno noti, ma in alcuni casi altrettanto efficaci, sono altri metalli come il sodio (vedi Schema 31), il litio, il magnesio, l’alluminio e il cadmio.^{25b} Riguardo le dealogenazioni mediate da ioni metallici, sono numerosi gli esempi di letteratura di reazioni condotte in presenza di cromo (II).^{25b} Recentemente sono stati proposti numerosi reattivi alternativi per questo tipo di eliminazione: una tra le metodiche più diffuse prevede l’impiego del Samario³⁹ (Sm) e di alcuni suoi sali,⁴⁰ come il Samario diioduro (SmI₂), tra tutti il più versatile ed efficace. Anche l’indio metallico⁴¹ può essere utilizzato in reazioni di debromurazione stereoselettiva.

Anche radicali anioni e carbanioni, possono promuovere reazioni di dealogenazione, come ad esempio la specie Na-naftalenide e alcuni carbanioni terziari.^{25b} Esistono inoltre vari esempi di letteratura che descrivono la possibilità per polycarbanioni delocalizzati di agire sia da nucleofili che da riducenti nei confronti degli alogenuri alchilici.^{42,43} La versatilità sintetica dei polycarbanioni stabilizzati per risonanza è da tempo studiata. Bates e collaboratori⁴³ ne hanno approfonditamente studiato la loro potenziale applicabilità e versatilità sintetica. Sono numerosi i composti che possono dare origine a intermedi di- e trianionici, con due o tre cariche formali negative delocalizzate. Tali sistemi vengono generati attraverso reazioni di metallazione, trattando idonei substrati con opportune basi forti, che permettono di strappare due o più

protoni allylici o benzilici (Schema 33). Una volta generati, tali reattivi vengono fatti reagire con svariati elettrofili. In alcuni casi, la specie policarbanionica può comportarsi da riducente; questo può avvenire in concomitanza o in maniera predominante rispetto alle attese reazioni di sostituzione o addizione nucleofila (vedi Schema 34).

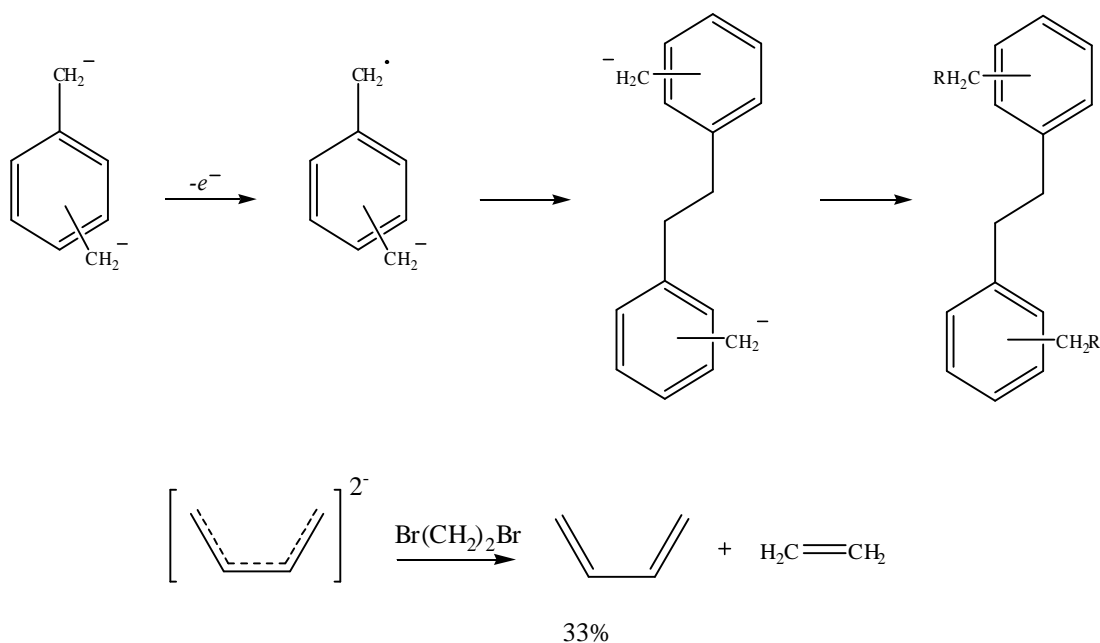


Schema 33. Esempi di specie policarbanioniche delocalizzate.



Schema 34. Esempio di reattività di policarbanioni di tipo benzilico.

Gli esempi successivi ci suggeriscono che le reazioni di ossidazione di questa tipologia di polianioni (che si comportano quindi da riducenti) possono avvenire in diversi modi. Si possono avere ossidazioni monoelettroniche, con dimerizzazione del radicale anione prima della perdita di un secondo elettrone e dove il nuovo dianione non si ossida ulteriormente, oppure può avvenire un altro tipo di ossidazione, quando il secondo elettrone è ceduto prima della possibile dimerizzazione, che quindi non ha luogo: spesso in tale situazione si ha la formazione di un legame di tipo π (Schema 35).

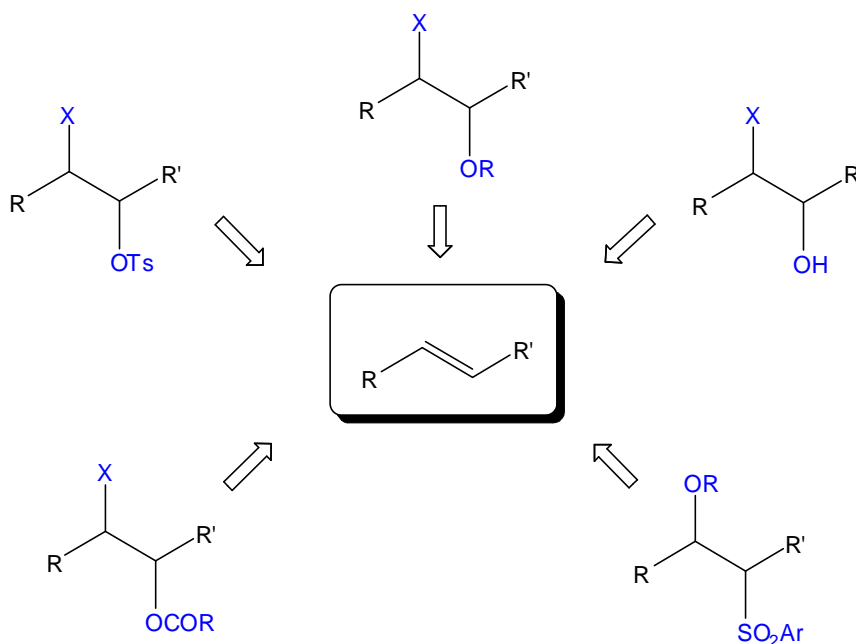


Schema 35. Esempi di ossidazione di specie carbanioniche.

2.4 - Reazioni di eliminazione riduttiva di altri composti 1,2-disostituiti

Oltre alla dealogenazione di 1,2-dialogenoalcani, la reazione di eliminazione riduttiva può essere applicata a una serie relativamente ampia di altri composti 1,2-disostituiti, dove uno o entrambi gli atomi di alogeno sono sostituiti da altri eteroatomi. Da un punto di vista sintetico questa classe di reazioni è sicuramente più utile per la sintesi di alcheni rispetto alla reazione di eliminazione di 1,2-dialogenoderivati, in quanto questi ultimi vengono quasi sempre sintetizzati a partire dagli stessi alcheni.

Lo sviluppo di metodologie per la formazione di doppi legami carbonio-carbonio è uno dei settori più importanti in sintesi organica, e le β -eliminazioni di composti 1,2-disostituiti ne costituiscono uno degli strumenti più importanti. Aloidrini, β -alogenoeteri, β -alogenoesteri, β -idrossifenilsolfoni sono tra i precursori più comunemente utilizzati per questa trasformazione sintetica (vedi Schema 36).

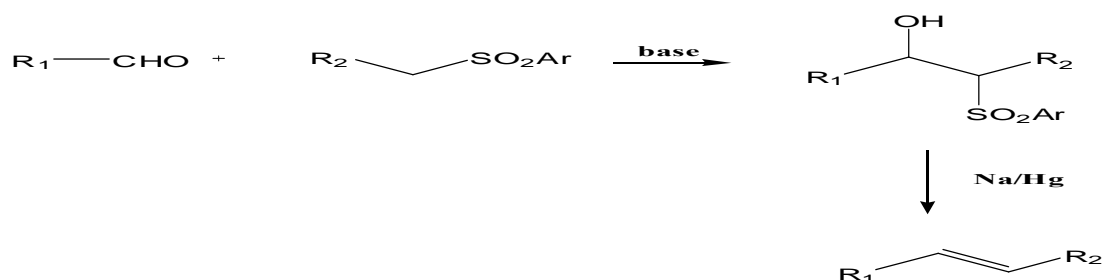


Schema 36. Sintesi di olefine a partire da composti 1,2-disostituiti.

In linea di principio, per effettuare tali reazioni vengono utilizzati gli agenti riducenti precedentemente descritti per i *vic*-dialogenuri, ma data la variabilità dei gruppi uscenti, in alcuni casi è previsto l'utilizzo di riducenti più energici.^{25b}

Ad esempio, la trasformazione di composti carbonilici in olefine è un metodo utilizzato spesso per formare legami carbonio-carbonio e, tra i metodi presenti in letteratura,

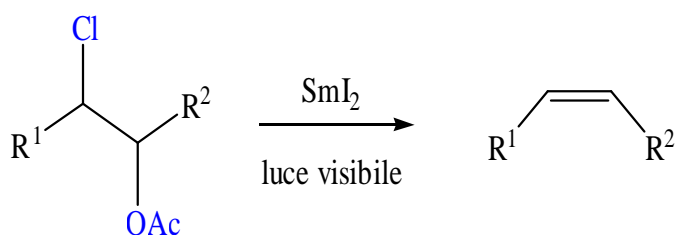
l'olefinazione di Julia-Lythgoe⁴⁴ è stata ampiamente utilizzata per la sintesi regio e stereoselettiva di alcheni.



Schema 37. Olefinazione di Julia-Lythgoe.

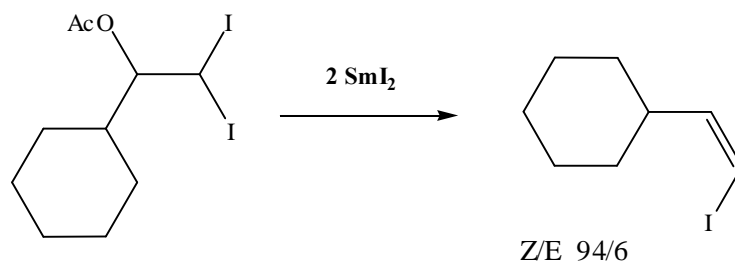
Il passaggio di eliminazione riduttiva viene effettuato in maniera classica utilizzando amalgama di sodio. Recentemente sono state proposte strategie alternative all'amalgama, che prevedono l'utilizzo di SmI_2 ⁴⁵ e del sistema SmI_2 -HMPA.⁴⁶

Un'interessante e recente applicazione del SmI_2 prevede la sintesi fotoindotta di alcheni a configurazione *Z* a partire da *O*-acetil cloridrine.⁴⁷



Schema 38. Formazione fotoindotta di alcheni *Z*.

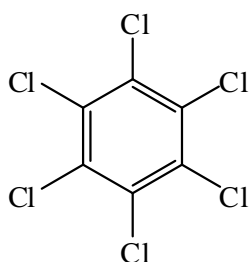
Un'altra procedura che prevede uno stadio di eliminazione riduttiva è la sintesi di alogenuri vinilici, intermedi molto utili in sintesi organica. Tali alogenuri possono essere sintetizzati a partire da 1,1-dialcoil-2-oli, anche protetti alla funzione alcolica, utilizzando ancora SmI_2 come riducente.⁴⁸



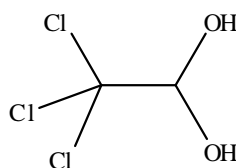
Schema 39. Sintesi di alogenuri vinilici a partire da 1,1-dialcoil-2-oli.

2.5 - Composti organici polialogenati: impatto ambientale e strategie di smaltimento

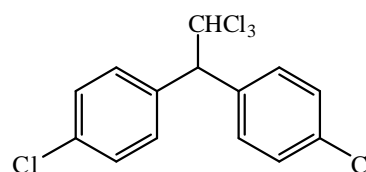
Un altro settore nel quale le reazioni di dealogenazione possono svolgere un ruolo particolarmente importante, riguarda la degradazione di composti organici polialogenati. I polialogenuri organici sono una classe molto importante di composti con numerose applicazioni industriali come, ad esempio materiali di partenza, intermedi e reagenti per la sintesi organica, solventi, monomeri per la sintesi di materiali polimerici, ausiliari in svariate applicazioni tecnologiche. Tra i composti che, in epoche diverse, hanno avuto grande diffusione, ricordiamo ad esempio prodotti farmacologicamente attivi come la tricloroacetaldeide (cloralio), insetticidi come l'1,1,1-tricloro-2,2-bis-(4-clorofenil)etano (DDT) e l'1a,2a,3b,4a,5a,6b-1,2,3,4,5,6-esaclorocicloesano (lindano), solventi come il cloruro di metilene, il tricoloro- e il tetracloroetilene, materiali polimerici come il polivinil cloruro (PVC), isolanti elettrici come i bifenili policlorurati (PCB).



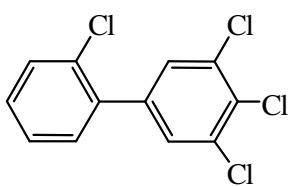
Esaclorobenzene (HCB)



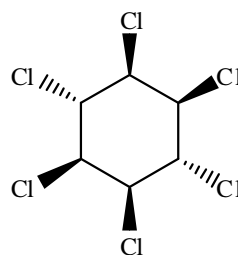
Cloralio idrato



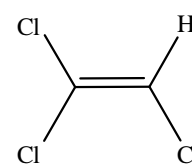
DDT



2,3',4',5'-tetraclorobifenile (un PCB)



Lindano



Tricoloroetilene (TCE)

Schema 40. Alcuni esempi di composti organici polialogenati.

Il tricoloroetilene (TCE) ad esempio è, o meglio è stato, uno dei cloroeteni più noti ed utilizzati a livello industriale, avendo infatti il profilo chimico-fisico del tipico solvente organico clorurato. Attualmente viene utilizzato quasi esclusivamente come solvente industriale per detergere i grassi dai metalli, ma in passato veniva ampiamente usato

come solvente per il lavaggio a secco domestico e industriale, come solvente di estrazione (per estrarre ad esempio la caffeina dal caffè), come sverniciante e come anestetico. Per ragioni di sicurezza e tutela ambientale, queste applicazioni sono state abbandonate, ma sfortunatamente nel passato gran parte del TCE è stato vaporizzato durante il suo uso, e quindi disperso nell'ambiente, in particolar modo nel terreno e nelle falde acquifere.

Inoltre, negli anni '40 e '50 le industrie chimiche del Nord America e dell'Europa occidentale hanno prodotto enormi quantità di numerosi e nuovi pesticidi, e in particolar modo insetticidi, dove gli "ingredienti" principali erano composti organoclorurati. La scelta era caduta su questa classe di composti in quanto possedevano stabilità verso la decomposizione e degradazione ambientale, una bassa solubilità in acqua ed elevata in mezzi idrocarburici, e un'elevata tossicità verso gli insetti ma bassa verso l'uomo. Esempi di questa tipologia di composti sono l'esaclorobenzene (HCB) e il già citato DDT, insieme a numerosi suoi analoghi. Il DDT fu il primo pesticida moderno, e sicuramente è il più conosciuto; venne usato dal 1939 come potente antiparassitario soprattutto per debellare la malaria. Nel 1950, la Food and Drug Administration dichiara che "con tutta probabilità i rischi potenziali del DDT erano stati sottovalutati". Nel 1972, il DDT viene proibito negli Stati Uniti, e nel 1978 anche in Italia.

Altresì importanti in termini di inquinamento ambientale e di pericolo per la salute umana, sono i policlorobifenili (PCB).^{49,50} Sono una classe di composti organici la cui struttura è assimilabile a quella del bifenile, i cui atomi di idrogeno sono sostituiti da uno fino a dieci atomi di cloro. Le varie combinazioni possono dare origine a 209 specie di PCB, che vengono chiamati congeneri.

Anch'essi presentano le caratteristiche dei pesticidi prima descritti e quindi sono persistenti e si "bioaccumulano" nei sistemi viventi. In seguito al loro uso indiscriminato, sono diventati uno dei principali inquinanti a livello mondiale, e destano preoccupazione per i loro effetti sull'uomo.^{50,51} La tossicità dei PCB dipende dal numero e dalla posizione degli atomi di cloro. I congeneri più tossici sono quelli maggiormente clorurati; le sostituzioni in *meta* e *para* rendono i composti ancor più tossici.

Commercialmente sono considerati efficienti⁵¹ in quanto sono inerti, resistenti agli acidi e alle basi, non intaccano i metalli e sono resistenti alla combustione; hanno inoltre ridotta tensione di vapore e sono ottimi isolanti elettrici. Vengono infatti utilizzati come fluidi refrigeranti nei trasformatori e nei condensatori. Più recentemente sono stati

utilizzati anche come agenti plastificanti nella chimica dei polimeri, come impermeabilizzanti e come solventi disinchiostanti.⁵¹

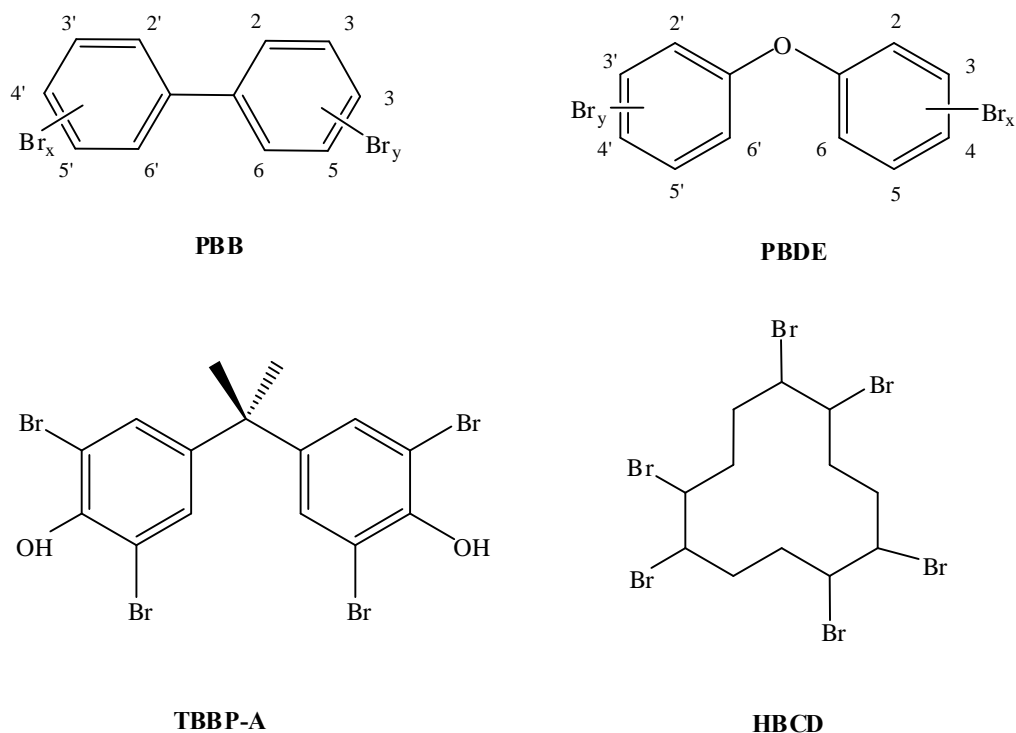
Insieme al DDT e ai suoi analoghi, al lindano, alle diossine, i PCB sono considerati inquinanti organici persistenti, o POP^{52,53} (acronimo di *Persistent Organic Pollutants*). Alcuni PCB possono trasformarsi in composti anche maggiormente tossici come i dibenzofurani.⁵³ Tali trasformazioni, che avvengono in presenza di ossigeno ad alte temperature, possono aver luogo anche durante il loro impiego o durante il loro incenerimento.

Particolarmente interessanti risultano gli studi epidemiologici delle vie respiratorie e cardiovascolari, in quanto i PCB vengono assorbiti sotto forma di vapori attraverso l'apparato respiratorio e, per contatto, attraverso la cute. È stato riscontrato, inoltre, un possibile assorbimento per via gastroenterica a seguito di ingestione accidentale o per la presenza dei composti nella catena alimentare. L'Agenzia Internazionale per le Ricerche sul Cancro (IARC)⁵⁴ di Lione ha classificato i PCB come probabili agenti cancerogeni per l'uomo. A seguito di tali studi, e al fine di tutelare la salute e la sicurezza nonché la salvaguardia ambientale, prima la Comunità Europea e poi, come recepimento, l'Italia (DPR 206/88, D.Lgs. 209/99), hanno vietato la commercializzazione e l'uso delle apparecchiature contenenti PCB.

Analoghi strutturalmente ai PCB, ma di più recente utilizzo, sono i PBB⁵⁵ (bifenili polibromurati) e i PBDE⁵⁶ (difenileteri polibromurati). Queste classi di composti costituiscono, insieme ad altri derivati come l'esabromociclododecano (HBCD), ed il tetrabromobisfenol-A (TBBP-A), la classe dei ritardanti di fiamma polibromurati (BFR).⁵⁷

Per ciò che riguarda le prime due classi di composti, essi vengono sintetizzati industrialmente per bromurazione del bifenile (PBB) e del difenil etero (PBDE), ed esistono per ciascuna classe 209 congeneri, al pari dei PCB. I PBDE vengono commercializzati spesso in miscele, che prevedono percentuali differenti di deca-BDE, octa-BDE e penta-BDE.⁵⁶

I ritardanti di fiamma bromurati hanno svariate applicazioni tecnologiche per evitare o ritardare l'estendersi di fiamme in caso di incendio, e sono comunemente utilizzati in molti settori industriali tra cui quello tessile, elettronico, cartario e per la produzione degli imballaggi di plastica, adesivi e materiali polimerici.⁵⁷



Schema 41. Ritardanti di fiamma polibromurati (BFR). $x, y = 1-5$.

Vengono usati soprattutto nei componenti interni di computers (schede madri, cavi) ed in numerosi altri apparecchi elettronici. Spesso una percentuale di questi composti rimane non fissata nel prodotto ed è quindi soggetta ad essere immessa nell'ambiente esterno a seguito dell'usura. Alcune ricerche hanno mostrato la presenza di PBDE e TBBP-A nel particolato atmosferico di uffici che ospitavano computers e attorno ad impianti di riciclaggio di componenti elettroniche.⁵⁸

I PBDE ed altri composti organici bromurati sono stati individuati anche in tessuti umani a partire dalla fine degli anni '90, quando sono stati individuati in tessuti adiposi della popolazione generale svedese.^{56,58} Successivi studi condotti in Spagna, Finlandia e Nord America hanno dimostrato la presenza di tetra-, penta- ed esa-BDE in latte materno con concentrazioni che sono raddoppiate ogni cinque anni a partire dagli inizi degli anni '70. Le fonti principali di assunzione di questi inquinanti non sono ancora certe e, nonostante sia indubbio il contributo fornito dall'alimentazione,⁵⁹ esposizioni dirette in ambienti chiusi per il rilascio dei ritardanti di fiamma dagli oggetti che li contengono sono tutt'altro che secondarie.

Il gran numero di applicazioni, l'elevata quantità usata e la facilità di rilascio in fase produttiva, di utilizzo e di smaltimento, hanno reso i composti polibromurati tra gli inquinanti ubiquitari immessi sia da fonti puntiformi che diffuse. I rischi ambientali e

sanitari di PBB, PBDE e del HBCD hanno portato ad una messa al bando del loro uso in Europa dal 2004.

Alla luce di quanto appena descritto, al giorno d'oggi la produzione e l'emissione nell'ambiente di composti organici alogenati è sottoposta a numerose restrizioni. Al tempo stesso, ha acquistato sempre più importanza la ricerca nel campo delle tecnologie adatte al trattamento ed allo smaltimento di questi rifiuti tossici, soprattutto per i composti particolarmente recalcitranti alla degradazione.

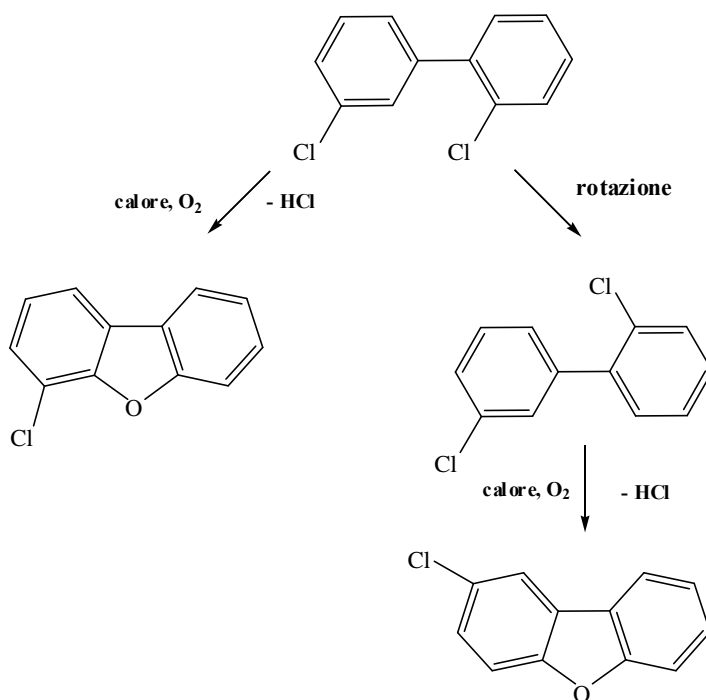
Il problema centrale, in tale contesto, è dunque lo smaltimento di enormi quantità di PCB e degli altri composti organoalogenati descritti: essi infatti sono presenti, nonostante la netta diminuzione della loro produzione, in enormi quantità nella biosfera.⁵⁷ L'operazione di smaltimento è tutt'altro che semplice e pertanto oggetto di numerosi sforzi, in termini di ricerca di efficienti procedure atte a tale scopo.

La situazione è resa più complessa dal fatto che tali sostanze sono presenti in numerosi tipi di matrici (suolo e sedimenti, falde acquifere, componenti elettronici, oli esausti, rifiuti, etc) a causa delle loro numerose applicazioni.

Da un punto di vista generale, possiamo affermare che gli attuali sviluppi della ricerca per il loro smaltimento, si muovono in due direzioni: la prima è quella che sfrutta la degradazione di tipo microbiologico, mentre la seconda prevede l'utilizzo di trattamenti di tipo chimico-fisico. Nel primo caso, attraverso la biotecnologia viene sfruttato il lavoro di alcuni microrganismi, capaci di lavorare in condizioni aerobiche o anaerobiche, o di particolari enzimi.⁶⁰ Tecniche di questo tipo sono spesso dispendiose e non sempre efficienti, soprattutto con i derivati più densamente alogenati; possono comunque costituire una valida alternativa ad esempio in bonifiche di particolari terreni o sedimenti, dove è possibile operare in modo da ottimizzare in vari modi la degradazione di composti alogenati da parte dei microrganismi.^{61,62}

Per ciò che riguarda i trattamenti chimico-fisici invece, i primi metodi ad essere utilizzati sono stati l'ossidazione e l'incenerimento. Questi, allo stato attuale non sono sicuramente da annoverare tra i metodi più efficaci per il trattamento di questi composti. Da un punto di vista dei costi, la stabilità termale e all'ossidazione dei PCB, rende necessario un alto dispendio energetico; inoltre l'ossidazione spesso non è selettiva o non avviene in maniera quantitativa. Non è sempre possibile perciò controllare le condizioni di reazione, ed evitare ad esempio la formazione di dibenzofurani e/o dibenzodiossine policlorurati come sottoprodotti^{63,64} (vedi Schema 42). Recentemente

infatti, la Japan Environment Agency ha deciso che i PCB devono essere distrutti per via chimica al posto dell'incenerimento e della pirolisi ad alte temperature.⁶⁵



Schema 42. Formazione di dibenzofurani da PCB.

I metodi di trattamento per via chimica pertanto sono attualmente i più promettenti e i più auspicabili, soprattutto quelli a minor costo e a minor impatto ambientale. In letteratura sono presenti a riguardo numerosi esempi di tali metodi. Le strategie in questo caso prevedono degradazioni sia di tipo ossidativo, ma soprattutto reazioni di dealogenazione in condizioni riduttive, preferibili in quanto applicabili generalmente in condizioni più blande.

Tra i metodi proposti negli ultimi anni, numerosi prevedono reazioni di idrogenazione⁶⁶ e di riduzione⁶⁷ catalizzate da metalli di transizione, altri riduzioni con idruri metallici,⁶⁸ altri ancora reattivi di Grignard combinati con sali di metalli di transizione,⁶⁹ oppure prevedono l'uso di Ni (II) attivato attraverso una litiazione arene-catalizzata.⁷⁰ Valido è anche l'utilizzo di "clusters" bimetallici Ni-Al preparati con NaH attivato.⁷¹

I metodi di degradazione riduttiva con metalli a basso stato di ossidazione possono essere sicuramente considerati una valida alternativa, dato che hanno come obiettivo la trasformazione dei composti alogenati in idrocarburi e alogenuri metallici. Sia i metalli alcalini che quelli alcalino terrosi sono noti come efficaci agenti riducenti dei legami carbonio-alogeno. Tra i metalli alcalini, il sodio metallico è uno degli agenti riducenti

più economici presenti sul mercato, è può essere efficacemente utilizzato per tali procedure.⁷²

Un efficace impiego di questo metallo, come descritto nel Pragrafo 1.2, è spesso basato su tecniche di attivazione, adatte ad ottenere reazioni veloci e facilmente riproducibili, e ad evitare i problemi connessi con la sua passivazione. Tra le tecniche di attivazione più comuni, ricordiamo l'impiego di quantità catalitiche di idrocarburi aromatici policiclici, grazie alla quale è possibile utilizzare i metalli alcalini in condizioni estremamente blande. Uno dei primi esempi di dechlorurazione di PCB prevede infatti l'utilizzo del radicale anione Na-naftalenide.⁷³ Molto recentemente invece, alcuni autori hanno studiato l'utilizzo di Na in dispersione in olio minerale nella dealogenazione di PCB,⁵¹ con lo scopo di ottimizzare un processo applicabile su larga scala. Vengono infatti evidenziati i vantaggi legati alla basse temperature e pressioni di reazione, all'economicità del metodo e alla formazione di sottoprodotti non tossici. Una terza forma di attivazione proposta per il sodio metallico è quella che prevede il suo utilizzo come lega sodio-potassio (NaK, vedi Capitolo 1). Un esempio è la dechlorurazione dell'esaclorobifenile,⁶⁵ effettuata a temperatura ambiente con ottima resa. Dealogenazioni di questo tipo possono essere effettuate anche per riduzione elettrochimica.⁷⁴ Esse infatti richiedono l'utilizzo di reattivi generalmente non pericolosi e sono di facile applicazione. Applicazioni recenti di questo tipo di procedura prevedono l'ausilio di mediatori quali il bifenile o il naftalene, che ridotti a radicali anioni in maniera reversibile⁷⁴ partecipano alla reazione di dealogenazione come catalizzatori.

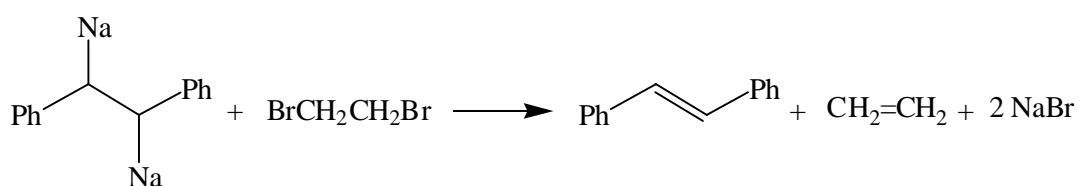
2.6 Risultati e discussione

2.6.1 - Reazioni di eliminazione riduttiva di composti 1,2-disostituiti

Il nostro gruppo di ricerca si è recentemente interessato alla generazione di specie diorganometalliche vicinali, ottenute per riduzione di 1,2-diariletileni con metalli alcalini in THF, e al loro utilizzo in sintesi organica.⁷⁵ Stimolati dai risultati positivi ottenuti, e proseguendo la nostra ricerca per lo sviluppo di efficienti procedure sintetiche mediate da metalli alcalini, abbiamo pensato di indagare in maggior dettaglio il possibile utilizzo in sintesi organica di questi derivati organometallici.

Poiché alcuni dati di letteratura mostrano che specie polycarbanioniche delocalizzate possono reagire nei confronti degli alogenuri alchilici sia da nucleofili che da riducenti,^{43,76} abbiamo ipotizzato che gli 1,2-disodioidariletani da noi sintetizzati potessero comportarsi in maniera simile, così da poter eventualmente sfruttare tale proprietà per scopi sintetici.

Nel Paragrafo 2.2 (Tabella 3), è stato inoltre riportato che l'1,2-disodio-1,2-difeniletano reagisce con l'1,2-dibromoetano fornendo il corrispondente prodotto di ossidazione, il *trans*-stilbene, con una resa pressoché quantitativa. E' ragionevole ipotizzare che il prodotto di riduzione del dialogenuro sia l'etene,⁷⁷ e che quindi si tratti, complessivamente, di una reazione di dealogenazione riduttiva a carico del 1,2-dibromoetano: il composto dianionico è pertanto la specie riducente (Schema 43).



Schema 43. Ossidazione del 1,2-difenil-1,2-disodioetano con 1,2-dibromoetano.

Come ampiamente descritto nei Paragrafi 2.3-2.5, le reazioni di dealogenazione, e più in generale, le reazioni di eliminazione riduttiva hanno una serie di importanti applicazioni.

Per indagare le proprietà riducenti dei 1,2-disodio-1,2-diariletani abbiamo studiato inizialmente la reazione di dealogenazione riduttiva di *vic*-dibromuri variamente funzionalizzati. A tale scopo abbiamo utilizzato come agenti riducenti l'1,2-difenil-1,2-

disodioetano, **1a**, l'1,1,2,2-tetrafenil-disodioetano, **1b**, e l'1-fenil-2-(2-piridil)-1,2-disodioetano, **1c**.

I dati sperimentali ottenuti hanno effettivamente confermato la nostra ipotesi: le specie carbanioniche da noi preparate, oltre ad essere degli ottimi reattivi dinucleofili²⁴ hanno mostrato essere effettivamente anche delle specie riducenti.

Abbiamo perciò messo a punto una nuova procedura di eliminazione riduttiva di *vic*-dibromuri, mediata dai diorganosodio derivati. Come verrà riportato di seguito, la stessa procedura è stata estesa con successo a 1,2-dicloroderivati, a composti 1-bromo-2-metossi-sostituiti, a derivati *vic*-disostituiti recanti protoni acidi e a una serie di 1-alogeno-2-etil esteri.^{78,79}

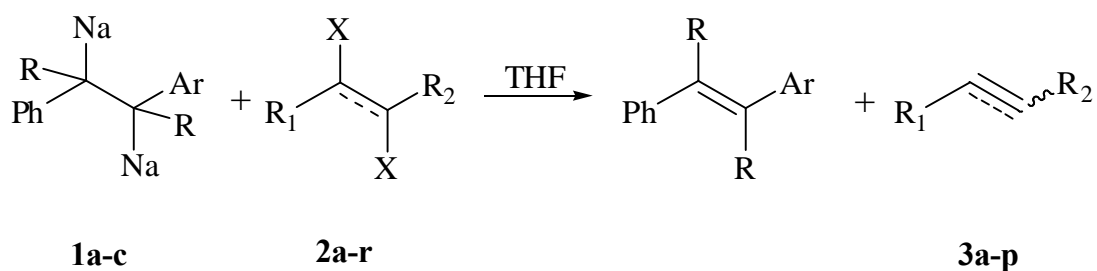
2.6.2 – Procedure di eliminazione riduttiva

Le reazioni di eliminazione riduttiva sono state condotte utilizzando come riducenti, soluzioni 0.1-0.2 M dei 1,2-disodio-1,2-diariletani **1a-c** (vedi Schema 44). Tali soluzioni si ottengono, rispettivamente, dalla reazione del *trans*-stilbene, del tetrafeniletilene e del *trans*-stilbazolo [1-fenil-2-(2-piridil)etene] con un eccesso di Na metallico (1.5 equivalenti di Na nella generazione di **1a** e **1b**; 4 equivalenti di Na nella generazione di **1c**) in THF ed in atmosfera di Ar, secondo una metodica già pubblicata dal nostro gruppo di ricerca.²⁴ Il *trans*-stilbene e il tetrafeniletilene sono prodotti commercialmente disponibili e a basso costo, mentre il *trans*-stilbazolo viene facilmente preparato con una reazione tipo Wittig.²⁴ In accordo con i dati di letteratura, abbiamo considerato che la conversione del *trans*-stilbene e del tetrafeniletilene ai disodio-derivati **1a** e **1b** fosse >95%, e la conversione del *trans*-stilbazolo nel disodio-derivato **1c** fosse dell'82%. Queste conversioni si basano sulla percentuale di deuterio incorporato nelle posizioni benziliche degli 1,2-diariletani ottenuti per spegnimento delle miscele di riduzione con D₂O.²⁴

Abbiamo utilizzato la stessa procedura per osservare che le soluzioni dei composti **1a-c** in THF possono essere conservate sotto Ar in frigo per diversi giorni senza deterioramento degli stessi.

Queste soluzioni sono state preparate e filtrate dal metallo in eccesso, in atmosfera di Ar, immediatamente prima dell'uso. Tale procedura permette, oltre all'eliminazione dell'eccesso di metallo dall'ambiente di reazione, anche il suo eventuale recupero e

riciclo. Il metallo infatti, che si recupera solitamente in unico pezzo, dopo esser stato lavato con un solvente anidro (Et₂O oppure THF), può essere riutilizzato.



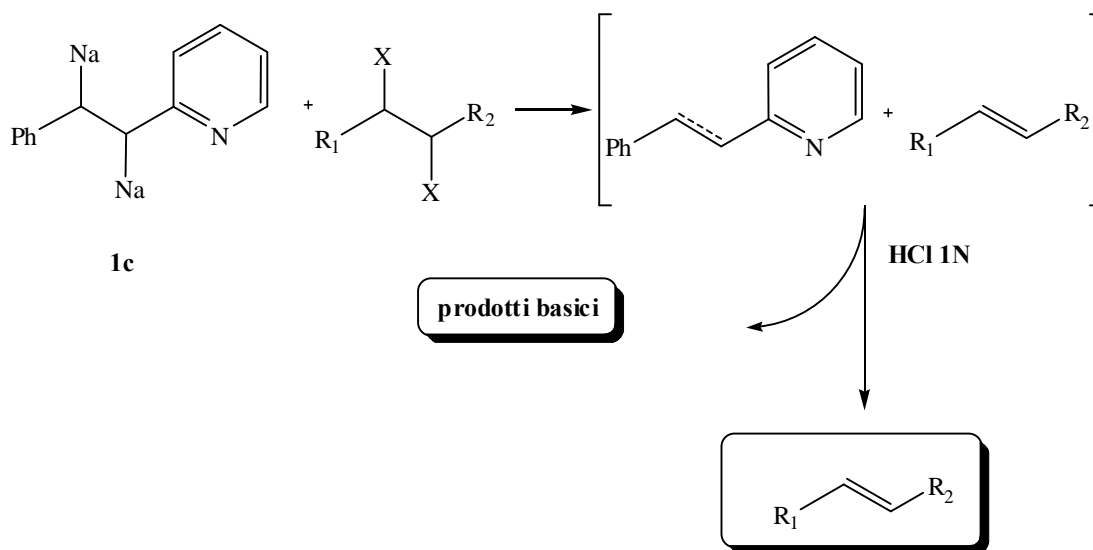
Schema 44. Eliminazioni riduttive di composti *vic*-disostituiti. **1a**, Ar = Ph, R = H; **1b**, Ar = H = Ph; **1c**, Ar = 2-C₅H₄N, R = H; R₁, R₂, X = vedi Tabelle 6-9.

Nella maggior parte dei casi, le reazioni di eliminazione riduttiva sono state effettuate aggiungendo alle soluzioni dei reattivi *vic*-diorganometallici eventualmente raffreddate, una soluzione in THF dell'appropriato composto *vic*-disostituito **2**. In alcuni casi particolari (quando ad esempio occorre utilizzare quantità stechiometriche di reattivo), si è rivelato più efficace operare in condizioni di aggiunta inversa, aggiungendo cioè una soluzione del reattivo organometallico ad una soluzione raffreddata dell'opportuno substrato. In questo caso è possibile osservare visivamente la decolorazione immediata del reattivo e interrompere quindi l'aggiunta alla persistenza del colore in soluzione.

Le miscele di reazione, ottenute con una delle metodiche sopra descritte, sono state agitate alle temperature e per i tempi riportati nelle Tabelle 6-9, prima di essere spente con H₂O ed elaborate.

Oltre ai prodotti di reazione desiderati, ovvero i prodotti di eliminazione, le miscele finali di reazione contengono i prodotti di ossidazione dei derivati dianionici, insieme a piccole quantità dei prodotti di protonazione degli stessi. Le reazioni condotte con **1a** portano alla formazione di *trans*-stilbene, insieme a piccole quantità di 1,2-difeniletano, il prodotto di protonazione di **1a**; in maniera simile, le reazioni condotte con **1b** portano alla formazione del tetrafeniletile e piccole quantità di 1,1,2,2-tetrafeniletano, mentre quelle condotte con **1c** portano alla formazione di *trans*-stilbazolo e di piccole quantità di 1-fenil-2-(2-piridil)etano. La relativa basicità di questi ultimi due prodotti consente una loro semplice separazione dalle miscele di reazione, ottenuta con semplici lavaggi con HCl 1N (Schema 45). Nelle applicazioni dove si utilizza l'agente riducente **1c** la

metodica ha quindi il vantaggio di avere una semplice purificazione del prodotto finale di reazione, senza ricorrere alla purificazione cromatografica.

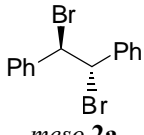
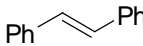
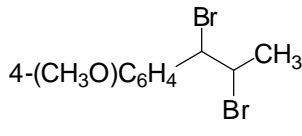
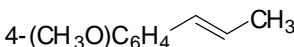
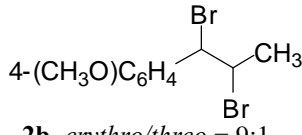
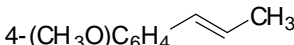
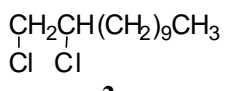
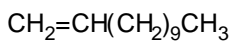
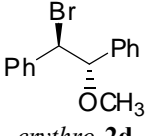
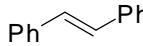
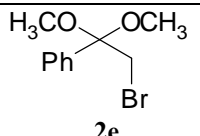
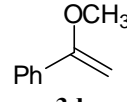
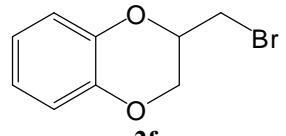
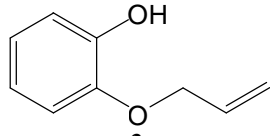


Schema 45. Purificazione dei grezzi di reazione in presenza di **1c**.

Per ciò che riguarda i substrati utilizzati nelle reazioni di eliminazione, i prodotti **2a**, **2f** e **2q** sono disponibili commercialmente, mentre i rimanenti substrati sono stati sintetizzati secondo metodiche di letteratura (vedi Parte Sperimentale); quando necessario, le relative stereochimiche sono state assegnate per paragone con i dati disponibili in letteratura.

Nella Tabella 6 sono illustrati i risultati ottenuti nell'eliminazione riduttiva di alcuni semplici composti *vic*-disostituiti, come 1,2-dibromoderivati, 1,2-dicloroerivati, α -bromoeteri e α -bromoacetali.

Tabella 6. Eliminazioni riduttive dei composti **2a-2f**.

Riga	Dianione (equiv)	Substrato	T (°C)	t (min)	Prodotto	Resa (%) ^a
1	1a (1.2)	 <i>meso-2a</i>	0	10	 3a	92 ^{b,c}
2	1a (1.2)	 2b , <i>erythro/threo</i> = 9:1	0	10	 3b	95 ^b
3	1c (1.2)	 2b , <i>erythro/threo</i> = 9:1	0	10	 3b	91
4	1c (1.3)	 2c	0	60	 3c	>95 ^b
5	1c (1.3)	 <i>erythro-2d</i>	0	60	 3a	90
6	1c (1.6)	 2e	0	60	 3d	70
7	1b (1.1) ^d	 2f	0	10	 3e	92

^aLe rese sono calcolate su prodotti isolati, salvo dove diversamente indicato. ^bDeterminata per ¹H NMR dei grezzi di reazione. ^cdeterminato l' 8% di 1,2-difeniletano. ^dReazione condotta per aggiunta inversa.

La reazione del *meso*-1,2-dibromo-1,2-difeniletano, **2a**, con 1.2 equivalenti del dianione derivato dallo stilbene, **1a**, conduce, dopo 10 min. a 0 °C, al recupero di una miscela di reazione che contiene il *trans*-stilbene come prodotto di reazione principale, contaminato con una piccola percentuale di 1,2-difeniletano (Tabella 6, riga 1). E' interessante osservare che questa reazione è stata condotta anche senza decantare

l'eccesso di metallo impiegato nella generazione di **1a**, allo scopo di verificare l'efficacia di una reazione condotta in condizioni operativamente più semplici, ottenendo un risultato altrettanto soddisfacente rispetto a quello riportato in Tabella 6.

In condizioni di reazione simili, il dibromo derivato **2b** (utilizzato come miscela diastereoisomerica 9:1 *erythro/threo*) è stato convertito in maniera quantitativa nel *trans*-anetolo, **3b** (Tabella 6, riga 2). Va tuttavia evidenziato che il *trans*-anetolo è risultato essere inseparabile, mediante cromatografia flash, dal *trans*-stilbene.

Allo scopo di superare questa difficoltà di carattere generale (la miscela finale contiene sempre due derivati olefinici, vedi Schema 44) abbiamo fatto reagire lo stesso dibromo derivato **2b** con 1.2 equivalenti del dianione derivato dallo stilbazolo, **1c**; dopo spegnimento della miscela di reazione con H₂O, e lavaggio del grezzo di reazione con HCl 1N al fine di separare i sottoprodotti basici (Schema 45) abbiamo recuperato il *trans*-anetolo **3b** puro, con una resa pressoché quantitativa (Tabella 6, riga 3).

La procedura è stata inoltre applicata con successo anche a *vic*-dicloruri: in un primo esperimento (non riportato in Tabella 6), la reazione di **1a** con l'1,2 dicloroetano ha portato al recupero quantitativo del *trans*-stilbene. In accordo con questo risultato preliminare, la riduzione del 1,2-diclorododecano, **2c**, con il dianione **1c** ha portato alla formazione del 1-dodecene **3c** in buona resa (Tabella 6, riga 4).

Le frazioni basiche recuperate in questi esperimenti sono state sottoposte ad analisi ¹H NMR, permettendo di determinarne la composizione. Sono principalmente costituite da *trans*-stilbazolo, contaminato con una quantità minima (15-20%) di 1-fenil-2-(2-piridil)etano. In generale è possibile recuperare il *trans*-stilbazolo puro purificando per cromatografia flash le frazioni basiche recuperate, con rese del 60-65%.

Sulla base di questi primi risultati, si è deciso di verificare l'efficacia della procedura di eliminazione riduttiva su altri composti *vic*-disostituiti, estendendo la procedura ad alcuni α -alogenoeteri. Reazioni preliminari dei dianioni **1a** e **1c** con il 2-bromoetil metil etere hanno portato a miscele complesse di reazione contenenti principalmente stilbene (68% per analisi GC/MS) e molti prodotti non identificabili. Sono stati però ottenuti risultati soddisfacenti con substrati strutturalmente correlati. L'eliminazione riduttiva del 1-bromo-2-metossi-1,2-difeniletano, *erythro*-**2d** (Tabella 6, riga 5), porta infatti al recupero del *trans*-stilbene in ottima resa, e un risultato simile si ottiene nella sintesi del 1-fenil-1-metossietene, **3d**, a partire dal dimetil acetale del α -bromoacetofenone, **2e** (Tabella 6, riga 6). In questi ultimi esempi, si sono resi necessari tempi di reazione relativamente più lunghi di quelli riportato per i *vic*-dibromuri **2a** e **2b**. Questa

differenza, peraltro di scarso rilievo, potrebbe essere imputata alla maggiore difficoltà di un alcolato ad agire come gruppo uscente. Infine, l'eliminazione riduttiva del derivato **2f** porta alla formazione pressoché quantitativa del catecolo monoallil protetto **3e**, operando in condizioni di aggiunta inversa e utilizzando come riducente il tetrafenil derivato **1b**. Quest'ultima serie di dati sperimentali ci suggerisce che sia la formazione di un alchene coniugato, che la presenza di un efficiente gruppo uscente all'ossigeno, sono necessari per ottenere buoni risultati nelle eliminazioni riduttive di α -alogenoeteri. Una seconda serie di reazioni di eliminazione riduttiva sono state condotte su *vic*-dibromo-derivati contenti atomi di idrogeno sufficientemente acidi da protonare i reattivi *vic*-diorganometallici (alcoli e acidi carbossilici) oppure su *vic*-dibromuri che generano prodotti di reazione contenti protoni analogamente acidi. Questi risultati, tutti relativi ad esperimenti condotti in presenza di un leggero eccesso di reattivo organometallico, sono riportati nella Tabella 7.

La reazione dell'acido 10,11-dibromoundecanoico, **2g**, con un eccesso del derivato dello stilbene, **1a**, dopo 10 min. a 0 °C, porta ad ottenere, dopo elaborazione acquosa e purificazione cromatografica del grezzo di reazione, l'acido 10-undecenoico, **3f**, con una resa dell'80% (Tabella 7, riga 1). Abbiamo quindi applicato procedure di reazione simili ai diastereoisomeri *threo* e *erythro* dell'acido 13,14-dibromodocosanoico, **2h**, anche allo scopo di mettere in evidenza l'andamento stereochimico di questa nuova procedura di eliminazione riduttiva, descritto dettagliatamente in seguito.

La reazione dell'acido *threo*-13,14-dibromodocosanoico (*threo*-**2h**), ottenuto per bromurazione dell'acido erucico, con 1.6 equivalenti di **1c** a 0 °C per 10 min., porta a recuperare il corrispondente acido insaturo **3g** (con resa del 90%), come miscela dei diastereoisomeri $Z/E = 35:65$ (Tabella 7, riga 2). Al contrario, quando la reazione viene condotta ad una temperatura di -80 °C, l'acido insaturo **3g** è recuperato come miscela di diastereoisomeri $Z/E = 70:30$, sempre con il 90% di resa (Tabella 7, riga 3).

Tabella 7. Eliminazioni riduttive dei composti **2g-2m**.

Riga	Dianione (equiv)	Substrato	T (°C)	t (min)	Prodotto	Resa (%) ^a
1	1a (2)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{COOH} \\ \quad \\ \text{Br} \quad \text{Br} \\ \mathbf{2g} \end{array}$	0	10	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$ $\mathbf{3f}$	80
2	1c (1.6)	$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ \text{C}_8\text{H}_{17}-\text{C}-\text{C}(\text{CH}_2)_{11}\text{COOH} \\ \quad \\ \text{Br} \\ \mathbf{threo-2h} \end{array}$	0	10	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}_8\text{H}_{17}-\text{C}=\text{C}-\text{H} \\ \quad \\ (\text{CH}_2)_{11}\text{COOH} \\ \mathbf{3g} \\ \text{Z:E} = 35:65^b \end{array}$	90
3	1c (1.6)	$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ \text{C}_8\text{H}_{17}-\text{C}-\text{C}(\text{CH}_2)_{11}\text{COOH} \\ \quad \\ \text{Br} \\ \mathbf{threo-2h} \end{array}$	-80	10	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}_8\text{H}_{17}-\text{C}=\text{C}-\text{H} \\ \quad \\ (\text{CH}_2)_{11}\text{COOH} \\ \mathbf{3g} \\ \text{Z:E} = 70:30^b \end{array}$	90
4	1c (1.6)	$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ \text{C}_8\text{H}_{17}-\text{C}-\text{C}(\text{CH}_2)_{11}\text{COOH} \\ \quad \\ \text{Br} \\ \mathbf{erythro-2h} \end{array}$	0	10	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}_8\text{H}_{17}-\text{C}=\text{C}-\text{H} \\ \quad \\ (\text{CH}_2)_{11}\text{COOH} \\ \mathbf{3g} \\ \text{Z:E} = <5:>95^b \end{array}$	92
5	1a (2)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{OH} \\ \quad \\ \text{Br} \quad \text{Br} \\ \mathbf{2i} \end{array}$	0	10	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{OH}$ $\mathbf{3h}$	70
6	1a (2)	$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ \text{C}_4\text{H}_9-\text{C}-\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{OH} \\ \quad \\ \text{Br} \\ \mathbf{threo-2l} \end{array}$	0	10	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}_4\text{H}_9-\text{C}=\text{C}-\text{H} \\ \quad \\ (\text{CH}_2)_2\text{OH} \\ \mathbf{3i} \\ \text{Z:E} = 70:30^c \end{array}$	65
7	1a (2)	$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ \text{C}_4\text{H}_9-\text{C}-\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{OH} \\ \quad \\ \text{Br} \\ \mathbf{threo-2l} \end{array}$	-80	10	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}_4\text{H}_9-\text{C}=\text{C}-\text{H} \\ \quad \\ (\text{CH}_2)_2\text{OH} \\ \mathbf{3i} \\ \text{Z:E} = 80:20^c \end{array}$	65
8	1c (1.6)	$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ \text{Ph}-\text{C}=\text{C}-\text{H} \\ \quad \\ \text{Br} \\ \text{Z:E} = 23:77 \\ \mathbf{2m} \end{array}$	0	10	$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{CH}$ $\mathbf{3l}$	>95 ^d

^aLe rese sono determinate sui prodotti isolati, quando non altrimenti indicato. ^bDeterminato mediante analisi GC-MS dei corrispondenti metil esteri, ottenuti per reazione con diazometano del grezzo di reazione (vedi Parte Sperimentale). ^cDeterminato mediante analisi GC-MS del grezzo di reazione. ^dDeterminato mediante analisi ¹H NMR del grezzo di reazione.

Infine, la reazione dell'acido *erythro*-13,14-dibromodocosanoico (*erythro-2h*) ottenuto per bromurazione dell'acido brassidico, condotta a 0 °C per 10 min. in presenza di 1.6

equivalenti di **1c**, ha portato ad ottenere l'acido insaturo *E*-**3g** praticamente puro (Tabella 7, riga 4).

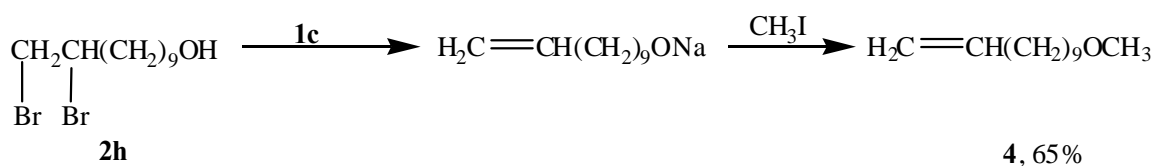
Anche in questi ultimi casi, quando si utilizza il riducente **1c**, i grezzi di reazione vengono semplicemente purificati per lavaggio con HCl 1N (vedi Schema 45) senza effettuare alcuna purificazione cromografica. Le percentuali relative degli stereoisomeri *E* e *Z* degli acidi, difficilmente calcolabili con il solo ausilio dei segnali ¹H NMR, sono state determinate per analisi GC/MS dei corrispondenti metilesteri, preparati per reazione dei grezzi con diazometano (vedi Parte Sperimentale).

Per verificare l'attendibilità dei dati stereochimici riportati, le reazioni descritte per questi substrati sono state ripetute più volte, ottenendo sempre risultati paragonabili a quelli riportati in Tabella 7. Inoltre, l'acido *Z*-**3g** è stato anch'esso sottoposto alle condizioni di eliminazione riduttiva riportate, ed alla successiva procedura di elaborazione con i lavaggi acidi, risultando stereochimicamente stabile.

Questa procedura è stata quindi estesa alla eliminazione riduttiva di alcuni dibromoalcoli. Come nel caso della funzione carbossilica, anche la funzione alcolica è risultata essere compatibile con le condizioni di reazione delle eliminazioni riduttive.

La riduzione del 10,11-dibromoundecen-1-olo, **2i**, con 2 equivalenti di **1a**, conduce a recuperare, dopo elaborazione acquosa e purificazione cromografica, il 10-undecen-1-olo, **3h**, con una resa del 70% (Tabella 7, riga 5). Anche questa reazione è stata condotta in maniera alternativa senza eliminare l'eccesso di Na dalla miscela di reazione, ottenendo un risultato assolutamente paragonabile in termini di resa a quello appena descritto.

Una reazione analoga, condotta sul medesimo substrato **2i** in accordo alla procedura generale ed in presenza di 1.6 equivalenti del dianione **1c**, è stata spenta dopo 10 min. di reazione a 0 °C con 2.2 equivalenti di CH₃I. Dopo elaborazione acquosa e lavaggi con HCl 1N, è stato recuperato il metil 10-undecenil etere **4**, il prodotto di alchilazione all'ossigeno, con una resa del 65% (Schema 46).



Schema 46. Sintesi del metil 10-undecenil etere, **4**.

E' stata poi studiata la dealogenazione riduttiva di un altro dibromoalcanolo, il *threo*-3,4-dibromoottan-1-olo, **2l**. Questa reazione, condotta con 2 equivalenti del dianione dello stilbene, **1a**, a 0 °C per 10 min, consente di recuperare con buona resa il corrispondente alcool insaturo, **3i**, come miscela dei diastereoisomeri *Z/E* = 70:30 (Tabella 7, riga 6). Un risultato molto simile è stato ottenuto conducendo la medesima reazione a -80 °C anche se, in quest'ultimo caso, si ottiene un prodotto di reazione che contiene una maggiore percentuale dell'alchene *Z* (*Z/E* = 80:20, Tabella 7, riga 7).

Abbiamo infine effettuato la dealogenazione riduttiva di un semplice 1,2-dibromoalchene, l'1,2-dibromo-1-feniletene, **2m** (utilizzato come miscela 23:77 dei diastereoisomeri *Z/E*); una prima reazione condotta con una quantità stechiometrica di **1c** ha portato a recuperare una miscela di reazione contenente una miscela *ca.* 1:1 del prodotto di partenza e del relativo prodotto di dealogenazione riduttiva, il fenilacetilene, **3l** (esperimento non riportato in Tabella 7); ritenendo che questo risultato fosse dovuto ad una competitiva reazione di deprotonazione al C₂ del prodotto di reazione, abbiamo ripetuto la reazione con un eccesso di riducente, ottenendo il prodotto desiderato con una resa praticamente quantitativa (Tabella 7, riga 8).

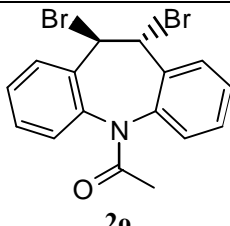
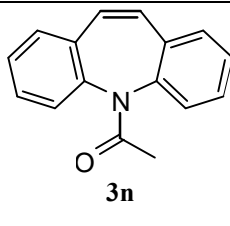
Con l'idea di verificare la compatibilità di altri gruppi funzionali con la procedura di eliminazione riduttiva, una terza serie di reazioni è stata condotta su composti *vic*-disostituiti contenenti gruppi funzionali in grado di reagire come elettrofili (come i derivati degli acidi carbossilici) nei confronti dei reattivi *vic*-diorganometallici **1a-c**. Questi risultati sono riportati nelle Tabelle 8 e 9.

Abbiamo dapprima studiato la dealogenazione riduttiva di un dialogenoderivato recante una funzione esterea, il 10,11-dibromoundecil acetato, **2n**, condotta in presenza di 1 equivalente del derivato dello stilbazolo, **1c**, alla temperatura di -80 °C per 60 min. Dopo elaborazione acquosa della miscela e lavaggio del grezzo di reazione con HCl 1N, abbiamo recuperato il prodotto desiderato, il 10-undecil acetato, **3m**, con una resa del 58%, impuro sia del prodotto di partenza che dell'alcool **3h** (Tabella 8, riga 1). Ripetendo la reazione utilizzando una maggiore quantità di riducente (1.6 equivalenti), in condizioni di reazione altrimenti identiche, si ottiene completa conversione del prodotto di partenza, ma l'alcool **3h** diviene il principale prodotto recuperato (Tabella 8, riga 2). Ipotizzando che la formazione dell'alcool **3h** fosse il risultato di una competitiva reazione di sostituzione nucleofila al carbonile estereo, dato il carattere nucleofilo del di anione, abbiamo condotto la reazione con un leggero eccesso del riducente, ma utilizzando la tecnica dell'aggiunta inversa. In pratica, la reazione viene condotta

aggiungendo goccia a goccia la soluzione del dianione, fortemente colorata di rosso, alla soluzione del substrato in THF, incolore, raffreddata a -80 °C, ed avendo l'accortezza di interrompere l'aggiunta appena si ottiene persistenza nella colorazione della miscela di reazione. In queste condizioni, dopo i lavaggi acidi si ottiene l'estere desiderato con una resa dell'80% sul prodotto isolato (Tabella 8, riga 3). Abbiamo anche osservato che è possibile dealogenare selettivamente l'estere **2n** in condizioni più blande. Conducendo infatti la reazione a -20°C con il tetrafenil derivato **1b**, a maggior ingombro sterico e minor carattere nucleofilo, è possibile ottenere l'estere debromurato **3m** con una resa del 70% (Tabella 8, riga 4).

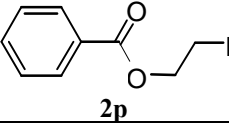
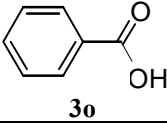
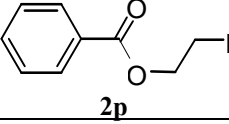
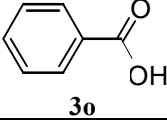
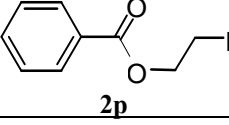
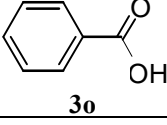
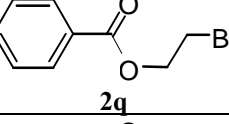
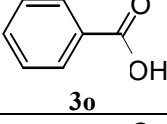
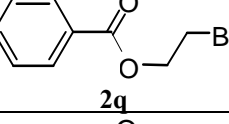
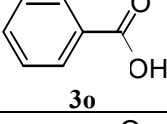
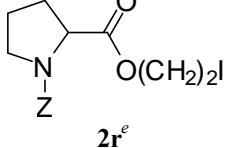
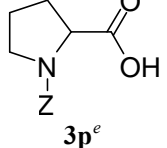
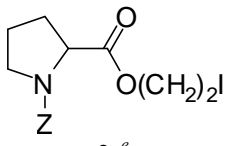
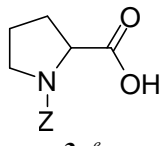
E' rilevante notare che nelle condizioni di reazione riportate, la dealogenazione riduttiva dell'estere **2n** non ha mai portato alla formazione del corrispondente aciloino, il tipico prodotto di reazione di un alchil (o aril) estere con sodio metallico.⁸⁰ L'interpretazione di questi ultimi risultati è ulteriormente supportata da quanto ottenuto nella debromurazione dell'ammide **2o**. Vista la minore elettrofilicità delle ammidi rispetto agli esteri, la reazione è stata condotta efficacemente in condizioni di aggiunta diretta, con una quantità stechiometrica del dianione **1a**, alla temperatura di -80 °C in 10 min. In queste condizioni si recupera l'ammide **3n** con una resa del 90% (Tabella 8, riga 5).

Tabella 8. Eliminazioni riduttive dei composti **2n-o**.

Riga	Dianione (equiv)	Substrato	T (°C)	t (min)	Prodotto	Resa (%) ^a
1	1c (1.0)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{OCOCH}_3 \\ \quad \\ \text{Br} \quad \text{Br} \\ \mathbf{2n} \end{array}$	-80	60	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{OCOCH}_3$ 3m	58 ^{b,c}
2	1c (1.6)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{OCOCH}_3 \\ \quad \\ \text{Br} \quad \text{Br} \\ \mathbf{2n} \end{array}$	-80	60	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{OCOCH}_3$ 3m	37 ^{b,d}
3	1c (1.3) ^e	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{OCOCH}_3 \\ \quad \\ \text{Br} \quad \text{Br} \\ \mathbf{2n} \end{array}$	-80	10	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{OCOCH}_3$ 3m	80
4	1b (1.3) ^e	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{OCOCH}_3 \\ \quad \\ \text{Br} \quad \text{Br} \\ \mathbf{2n} \end{array}$	-20	10	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{OCOCH}_3$ 3m	70
5	1a (1.0)	 2o	-80	10	 3n	90

^aLe rese sono determinate sui prodotti isolati, quando non altrimenti indicato. ^bDeterminato mediante analisi ¹H NMR del grezzo di reazione. ^cSi recupera anche il 37% di **2n** e il 5% dell'alcool **3h**. ^dSi recupera anche il 63% dell'alcool **3h**. ^eAggiunta inversa (vedi testo e Parte Sperimentale).

Tabella 9. Eliminazioni riduttive dei composti **2p-r**.

Riga	Dianione (equiv) ^c	Substrato	T (°C)	t (min)	Prodotto	Resa (%) ^a
1	1a (1.1) ^c	 2p	0	30 ^d	 3o	36 ^b
2	1a (1.1) ^c	 2p	-40	30 ^d	 3o	90
3	1a (1.1) ^c	 2p	-80	30 ^d	 3o	90
4	1a (1.0) ^c	 2q	-40	30 ^d	 3o	90
5	1b (1.0) ^c	 2q	0	30 ^d	 3o	95
6	1b (1.0) ^c	 2r^e	-20	30 ^d	 3p^e	62
7	1b (1.0) ^c	 2r^e	-80	30 ^d	 3p^e	94

^aLe rese sono determinate sui prodotti isolati, quando non altrimenti indicato. ^bDeterminato mediante analisi ¹H NMR del grezzo di reazione. ^cAggiunta inversa (vedi testo e Parte Sperimentale). ^dIl tempo riportato è quello utilizzato per effettuare l'aggiunta del riducente al substrato. ^eZ = Benzilossicarbonil.

La relativa stabilità degli esteri nelle condizioni di reazione riportate (Tabella 8, righe 3-4), accoppiata con la possibilità di ottenere reazioni di eliminazione riduttiva non solo su *vic*-di-alogenuri ma anche su composti 1-alogeno-2-ossigeno sostituiti (Tabella 6, righe 5-7), ha suggerito una possibile applicazione della nostra reazione alla deprotezione di esteri di β -alogeno alcoli⁸¹ (Tabella 9). Il gruppo protettore 2-aloetil estere, tra le sue applicazioni, trova impiego anche nella sintesi peptidica,⁸² ma la sua deprotezione è spesso problematica o richiede condizioni particolari.⁸¹ E' necessario infatti, nel caso della rimozione del gruppo 2-bromoetil estere, trasformarlo preventivamente nel corrispondente iododerivato,⁸² eseguendo un passaggio sintetico in più.

Abbiamo quindi studiato la reattività sia del 2-iodoetil che del 2-bromoetil estere dell'acido benzoico, **2p** e, rispettivamente, **2q**, con il riducente **1a**. Le reazioni con questi ultimi substrati sono state condotte in condizioni di aggiunta inversa.

La deprotezione dello iodoestere **2p** è stata studiata in maggior dettaglio, ed i risultati ottenuti dimostrano come anche questa reazione sia notevolmente sensibile alla temperatura alla quale viene effettuata l'aggiunta del dianione al substrato. Infatti, se la reazione viene effettuata a 0 °C, l'acido benzoico, **3o**, viene recuperato con una resa moderata, verosimilmente a causa della competitiva reazione di sostituzione al carbonile estereo (Tabella 9, riga 1). L'acido benzoico viene invece recuperato quantitativamente, e con tempi brevi di reazione, diminuendo la temperatura di reazione a -40 °C (Tabella 9, riga 2), ed è interessante osservare che la reazione è ugualmente rapida se viene effettuata a -80 °C (Tabella 9, riga 3).

Risultati paragonabili sono stati ottenuti con il meno reattivo bromo estere **2q**.⁸² Anche questo estere infatti viene efficacemente convertito in acido benzoico nelle condizioni precedentemente descritte: per riduzione con **1a** a -40°C si ha una resa del 90% (Tabella 9, riga 4); la stessa reazione può essere condotta in condizioni più blande con il tetrafenil derivato **1b**, addirittura a 0°C, con resa quantitativa (Tabella 9, riga 5).

Un'ultima applicazione della suddetta procedura è stata applicata alla deprotezione regioselectiva del 2-iodoetilestere della *N*-benzilossicarbonil prolina **2r**. L'aggiunta inversa del dianione **1b** a una soluzione del composto **2r** raffreddata a -20 °C, porta al recupero della *Z*-prolina **3p** con una resa del 62% sul prodotto isolato (Tabella 9, riga 6). Analogo esperimento condotto a -80 °C porta all'atteso prodotto con una resa pressoché quantitativa (Tabella 9, riga 7). Appare rilevante in quest'ultima applicazione la stabilità relativa del gruppo protettore *Z* (benzilossicarbonilico) della funzione amminica nelle nostre condizioni di reazione. Da osservare che, in queste ultime serie di reazioni, oltre al semplice recupero dell'acido con estrazioni acido-base, è possibile recuperare dalla miscela di reazione anche il *trans*-stilbene e il tetrafeniletilene che, impuri rispettivamente di una quantità di 1,2-difeniletano e di 1,1,2,2-tetrafeniletano inferiori al 10%, possono essere con successo riutilizzati tal quali in una successiva reazione di eliminazione riduttiva.

2.6.3 – Meccanismo di reazione delle eliminazioni riduttive

La reazione di 1,2-dealogenazione è un particolare tipo di β -eliminazione, e i numerosi reattivi utilizzati per effettuare questa trasformazione possono essere divisi in tre grandi gruppi: a) reattivi “a due elettroni” o nucleofili; b) reattivi a “un elettrone” (ioni metallici o radicali anioni); c) metalli. Le reazioni di dealogenazione riduttiva possono avvenire secondo due possibili meccanismi tra loro alternativi, abitualmente definiti, rispettivamente, come cammino di reazione “monoelettronico” (*single electron*), oppure come cammino di reazione “bielettronico concertato” (*concerted two electrons*).^{25b} Più recentemente, il cammino di reazione monoelettronico è stato descritto come un processo redox “outer sphere”, mentre per il bielettronico concertato si parla di processo redox “inner-sphere.”⁸³ Come recentemente sottolineato,⁸⁴ è possibile distinguere tra questi due meccanismi esaminando la dealogenazione riduttiva di una serie di composti stereochimicamente definiti.

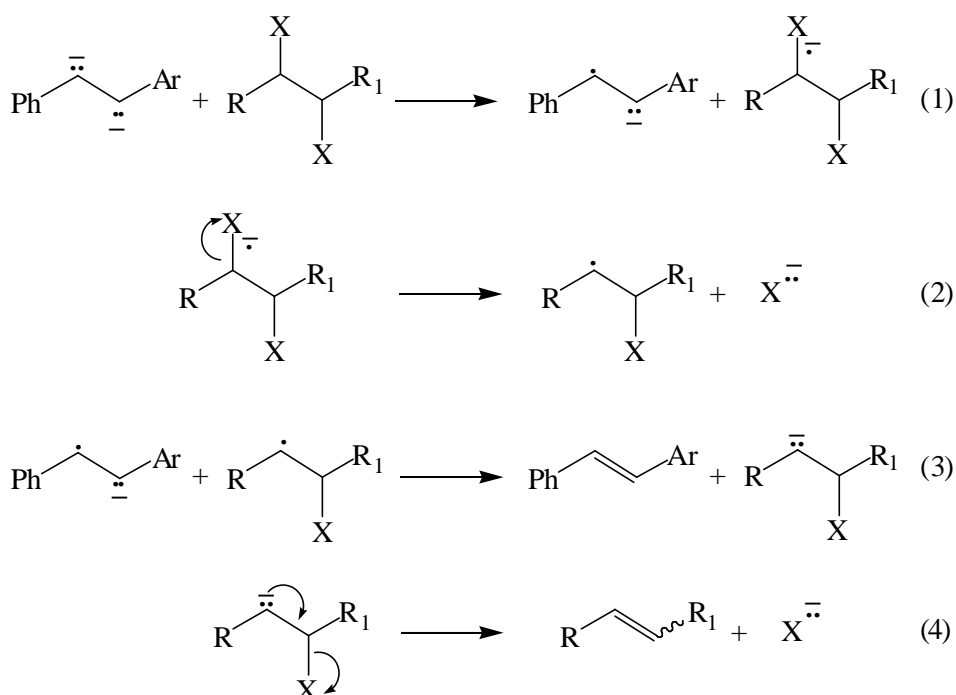
In effetti, il processo “bielettronico concertato”, tipico dei reattivi anionici nucleofili come lo ione ioduro, dovrebbe procedere con una stereochimica di tipo *anti*, simile all’eliminazione bimolecolare (E_2), altresì chiamata processo $E_2(R)$.⁸³ Prodotti di partenza *erythro* e *meso* dovrebbero quindi portare alla formazione di alcheni di tipo *E*, mentre prodotti di partenza *dl* e *threo* dovrebbero portare alla formazione di alcheni di tipo *Z*.

Al contrario, le reazioni che procedono attraverso il meccanismo di tipo “monoelettronico” mostrano un andamento stereochimico relativamente vario, dipendente fortemente dalla stabilità configurazionale e conformazionale degli intermedi di reazione, così come dalle condizioni di reazione stesse.^{25b,83,84} Le reazioni di dealogenazione riduttiva promosse da radicali anioni e da carbanioni sono solitamente considerate procedere attraverso il meccanismo monoelettronico,^{25b} soprattutto nel caso di specie carbanioniche con un alto potenziale redox negativo.⁸⁴

Nel nostro caso, abbiamo osservato elevata stereospecificità di tipo *anti* nella eliminazione riduttiva dei composti *meso-2a*, *erythro-2d* ed *erythro-2h* (Tabella 6, righe 1 e 5, e Tabella 7, riga 4), e mancanza di stereospecificità nelle eliminazioni riduttive del composto **2b**, impiegato come miscela di diastereoisomeri *erythro/threo* = 9:1 (Tabella 6, righe 2 e 3), del dibromo acido *threo-2h* (Tabella 7, righe 2 e 3), e del dibromo alcool *threo-2l* (Tabella 7, righe 6 e 7).

In accordo con questi risultati, escludiamo che le eliminazioni riduttive da noi descritte procedano attraverso un meccanismo di reazione “biolettronico concertato”, ovvero un processo redox “inner-sphere”; il meccanismo con il quale i dianioni effettuano la riduzione dovrebbe ragionevolmente essere un processo redox “outer-sphere”, non concertato, che porta alla formazione di specie transienti che evolvono in maniera non stereospecifica.

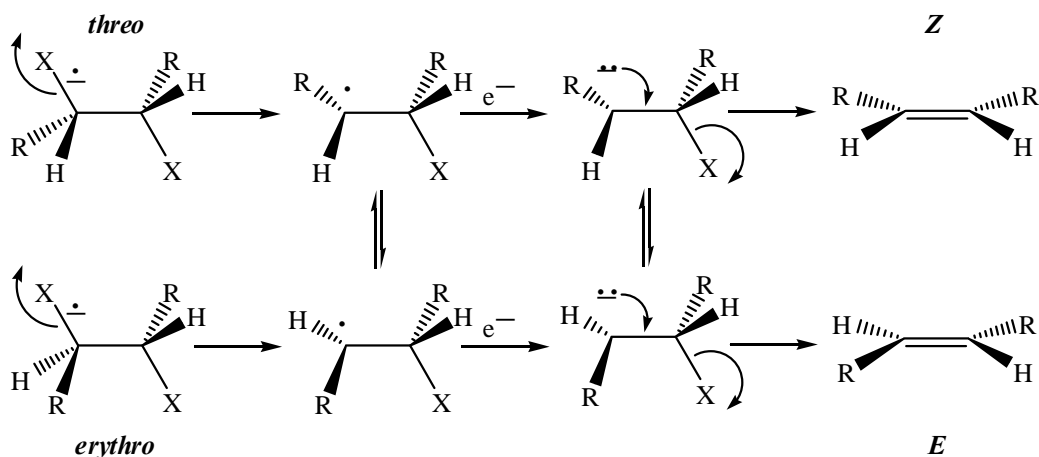
Suggeriamo quindi che le eliminazioni riduttive da noi proposte procedano attraverso un meccanismo “monoelettronico”, come descritto nelle equazioni 1-4 dello Schema 47. Un primo trasferimento monoelettronico (Single Electron Transfer, SET) dal dianione al prodotto *vic*-disostituito genera due radicali anioni (Equazione 1); successivamente, o in maniera concertata con il primo SET,⁸⁵ il radicale anione alogenato va incontro ad una frammentazione del legame carbonio-alogeno, con formazione di un radicale e di uno ione alogenuro (Equazione 2); un secondo SET, dal radicale anione 1,2-diaril-sostituito al radicale, genera un carbanione β -sostituito (Equazione 3), che elimina a dare il corrispondente alchene (Equazione 4).



Schema 47. Meccanismo proposto per le eliminazioni riduttive di composti 1,2-disostituiti.

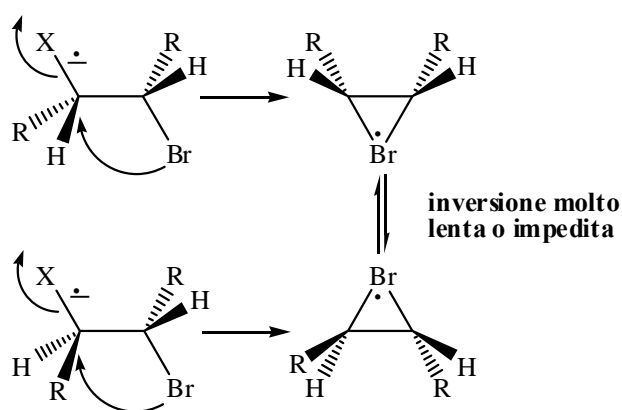
Sulla base di questo meccanismo è possibile razionalizzare i risultati stereochimici da noi ottenuti. Infatti, oltre alla possibile mancanza di stereospecificità nelle reazioni che portano sia alla formazione del radicale alogenato che del carbanione, va considerata la

relativa instabilità stereochimica di questi intermedi. Essi infatti possono andare incontro ad inversione di configurazione al carbonio radicalico o anionico, attraverso un rilassamento rotamerico (Schema 48), che favorisce la formazione di prodotti a stereochimica *E*.



Schema 48. Stereochimica del meccanismo di eliminazione riduttiva “monoelettronico”.

A questo proposito va comunque ricordata l’ipotesi, generalmente accettata, di una particolare stabilità stereochimica degli intermedi radicalici bromurati, attribuita alla formazione di intermedi ciclici (Schema 49).⁸⁴



Schema 49. Stabilizzazione del radicale alogenato mediante delocalizzazione dell’elettrone spaiato sul bromo.

L’equilibratura tra gli intermedi dovrebbe favorire i prodotti di reazione di tipo *E*, a causa del minor ingombro sterico degli stessi.

L’elevata stereospecificità osservata nelle eliminazioni riduttive dei prodotti *meso-2a*, *erythro-2d* ed *erythro-2h* (Tabella 6, righe 1 e 5, e Tabella 7, riga 4), è in accordo con

questa ipotesi. Un discorso analogo è valido per la formazione del solo prodotto *E* nella eliminazione riduttiva della miscela di diastereoisomeri **2b** (Tabella 6, righe 2 e 3) e per la formazione di percentuali significative di prodotto *E* nelle debromurazioni dei prodotti *threo-2h* (Tabella 7, righe 2 e 3) e *threo-2l* (Tabella 7, righe 6 e 7). I risultati di tali reazioni, ottenuti a diverse temperature, evidenziano infatti un verosimile rilassamento di tipo rotamerico degli intermedi reattivi precedentemente descritti. Le ultime due reazioni di debromurazione riduttiva menzionate (substrati *threo-2h* e *threo-2l*, Tabella 7, righe 2, 3, 6 e 7) necessitano tuttavia di un particolare commento. In entrambi i casi si osserva che, con una temperatura di reazione di $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, l'isomero *Z* si forma con una percentuale maggiore di quella ottenuta effettuando la stessa reazione a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Anche questa osservazione può essere razionalizzata sulla base del meccanismo proposto, assumendo che alle basse temperature l'inversione di configurazione ai centri reattivi degli intermedi sia significativamente rallentata rispetto alla velocità di frammentazione, ottenendo quindi una maggiore stereoselettività nella formazione dei prodotti di reazione.⁸⁶

Va inoltre notato che nelle reazioni condotte a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ si osserva che il prodotto *threo-2h* fornisce una percentuale di prodotto *E* (65%) di gran lunga maggiore sia di quella osservata nella analogo reazione del prodotto *threo-2l* (30%), sia di quelle osservate in reazioni di letteratura condotte su vari *vic*-dibromuri di stereochimica *threo*, peraltro non ulteriormente funzionalizzati né a così lunga catena.^{25b} Questo ultimo risultato può tuttavia rappresentare un caso estremo di una tendenza già osservata nella dealogenazione riduttiva di una serie omologa di *vic*-dibromoalcani, e che portò a formulare l'ipotesi che la stereoselettività di queste reazioni diminuisce continuamente all'aumentare del peso molecolare del dibromoalcano di partenza.⁸⁷

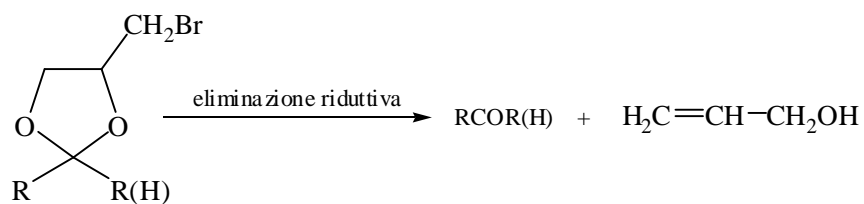
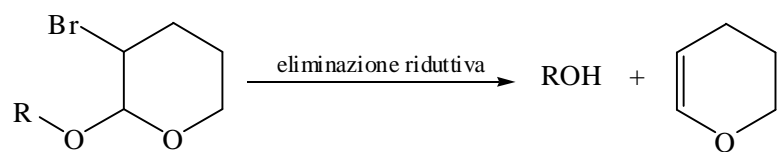
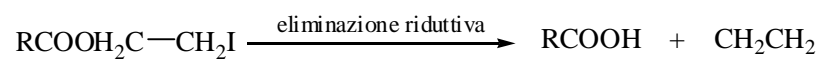
In conclusione, i nostri risultati mostrano chiaramente che gli 1,2-disodio-1,2-diariletani sono dei riducenti efficaci, che possono essere impiegati con successo in numerose reazioni di eliminazione riduttiva di substrati *vic*-disostituiti.

Questa metodica può essere definita come una nuova procedura di attivazione del Na metallico (vedi Paragrafo 1.2) che, nella maggior parte degli esempi riportati, è stato impiegato in quantità stechiometriche. Alla luce delle applicazioni precedentemente illustrate quindi, gli 1,2-disodio-1,2-diariletani possono essere considerati come equivalenti sintetici di una forma attivata e particolarmente reattiva del sodio metallico, operante in forma omogenea e in condizioni blande. Occorre inoltre rimarcare che i dianioni vengono preparati da prodotti di partenza ampiamente disponibili e non

costosi. Il sodio è tra i reattivi inorganici meno costosi, il *trans*-stilbene e il tetrafeniletilene sono substrati organici commercialmente disponibili e il *trans*-stilbazolo si prepara facilmente con una reazione di Wittig.

Effettuando un paragone con note procedure di eliminazione riduttiva mediate da metalli alcalini, sono evidenti, per la nostra metodica, alcuni vantaggi. Le procedure che prevedono l'utilizzo di Na⁸⁸ e Li⁸⁹ in THF prevedono generalmente un loro utilizzo in largo eccesso e con lunghi tempi di reazione; le reazioni da noi riportate invece prevedono l'utilizzo stechiometrico del reattivo o un leggero eccesso, e le reazioni vanno a completamento in tempi molto brevi e in condizioni blande. La specie Na-naftalenide^{90,91} è un buon riducente nei confronti di dialogenuri alifatici e aliciclici, ma la riduzione dei dibromuri dello stilbene porta alla formazione di miscele complesse di reazione. Altri metodi, che prevedono ad esempio l'utilizzo del Na in NH₃ liquida,⁹² o la K-grafite intercalata C₈K⁹³ sono meno attrattivi da un punto di vista pratico. Va inoltre sottolineato che, sulla base dei substrati da ridurre e dei prodotti di reazione attesi, gli 1,2-diariletileni impiegati come attivanti possono essere opportunamente scelti in modo da poter essere recuperati con semplici estrazioni acido-base e riciclati ad una successiva reazione di eliminazione riduttiva. Anche se un chiaro limite di questi reattivi può essere costituito dalla loro mancanza di stereospecificità, essi sono tuttavia compatibili con vari gruppi funzionali, come alcoli, acidi carbossilici, esteri, ammidi, uretani. Un ulteriore vantaggio è costituito dal poter effettuare, oltre alle classiche dealogenazioni riduttive, reazioni di eliminazione riduttiva anche a partire da β-alogeno eteri e da β-alogeno esteri.

Secondo il nostro punto di vista mostrano pertanto promettenti applicazioni in protocolli selettivi per la rimozione riduttiva di gruppi protettori. A tal proposito la deprotezione dell'acido benzoico 2-bromoetil estere appare una reazione particolarmente interessante (Tabella 9, righe 4-5). È stato riportato infatti che la deprotezione in condizioni riduttive del 2-bromoetil estere è una reazione problematica,⁸² lenta e inefficiente quando vengono utilizzati Zn e SmI₂ come agenti riducenti. La nostra procedura, in simili applicazioni, risulta essere una valida alternativa. Gli 1,2-disodio-1,2-diarileani mostrano pertanto interessanti potenzialità sintetiche, ed è possibile ipotizzare una loro applicazione, oltre che a semplici dealogenazioni riduttive, alla rimozione selettiva di gruppi protettori della funzione acido carbossilico^{94,95} (Tabella 9), di gruppi funzionali alcoolici,⁹⁶ aldeidici e chetonici^{97,98} (Schema 50).



Schema 50. Esempi di gruppi protettori di esteri, alcoli, aldeidi e chetoni, rimovibili in condizioni di eliminazione riduttiva.

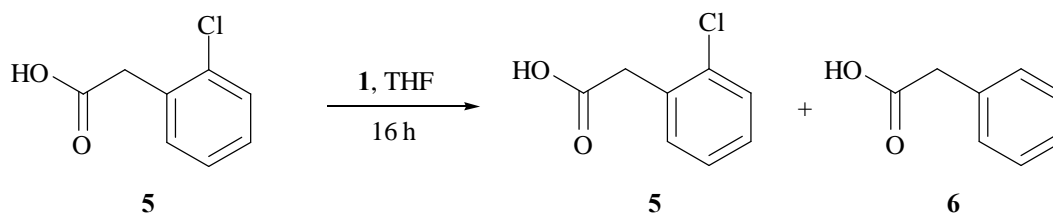
2.6.4 - Dealogenazione di composti aromatici alogenati

Nel Paragrafo 2.5 è stato affrontato il problema della pericolosità e dello smaltimento dei composti organici polialigenati. Enormi quantità di tali composti infatti sono presenti nella biosfera, nonostante la netta diminuzione della loro produzione.

I metodi di trattamento per via chimica sono allo stato attuale i più promettenti e i più auspicabili per il loro smaltimento, soprattutto quelli a minor costo e a minor impatto ambientale. In letteratura, sono presenti a riguardo numerosi esempi di metodi e reattivi per effettuare la reazione di dealogenazione di questo tipo di composti. Le reazioni di dealogenazione in condizioni riduttive, sono preferibili in quanto applicabili generalmente in condizioni più blande.

Tra i metalli alcalini, il sodio metallico è uno degli agenti riducenti più economici presenti sul mercato, è può essere una valida alternativa per questo tipo di applicazioni. In tale contesto, la nostra procedura di attivazione del Na metallico attraverso la formazione di 1,2-disodio-1,2-diarielani può essere efficace, in quanto permette di sfruttare le proprietà riducenti de Na in condizioni blande e in fase omogenea, spesso con buona selettività.

Per verificare la possibilità di effettuare con la nostra procedura, la dealogenazione riduttiva di derivati aromatici polialogenati, abbiamo inizialmente studiato la reattività dei riducenti con l'acido 2-(2-clorofenil)acetico, **5** (Schema 51). E' stato scelto come modello per queste prove preliminari un substrato che ci permettesse una facile purificazione del grezzo di reazione grazie alla funzione carbossilica.



condizioni di reazione

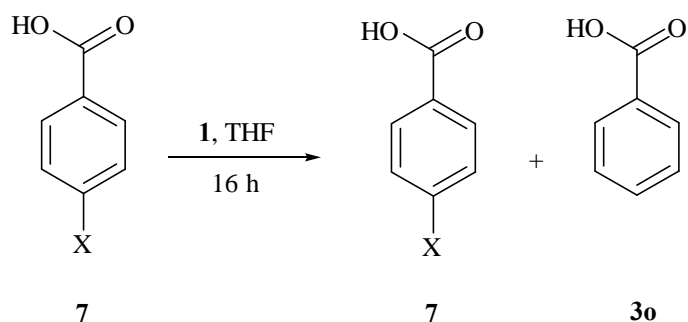
1a (1.6 equiv, 0°C)	45%	55%
1a (2 equiv, 0 °C)	37%	63%
1d (2 equiv, -10 °C)	28%	72%

Schema 51. Declorurazione dell'acido **5** con i *vic*-diorganometallici **1a** e **1d**.

Le reazioni di dealogenazione sono state condotte aggiungendo l'acido **5** sciolto in THF a soluzioni dei dianioni filtrate dal metallo, e lasciate reagire per 16 h alle temperature riportate nello Schema 51. I grezzi di reazione sono stati elaborati per estrazione acido-base e le distribuzioni dei prodotti **5** e **6** sono state determinate per spettroscopia ^1H NMR.

Utilizzando il dianione dello stilbene **1a** (1.6 equiv) si osserva la formazione del prodotto di dealogenazione **6** atteso con una resa del 55%, mentre il 45% è rappresentato dal prodotto di partenza **5**. Aumentando la quantità di riducente aumenta sensibilmente la resa in prodotto dealogenato, ma la reazione non è quantitativa. Miglior risultato (72% di prodotto dealognato **6**) si ottiene utilizzando il derivato dianionico **1d**, un nuovo agente riducente. Il nuovo derivato **1d**, al pari dei dianioni **1a-c**, viene preparato per metallazione riduttiva del 4-dimetilammino stilbene con Na metallico (vedi Parte Sperimentale).

Per verificare con maggior chiarezza l'effettiva efficienza della dealogenazione riduttiva, è stata investigata la reazione di dealogenazione degli acidi 4-cloro e 4-iodobenzoici **7a** e **7b** (Schema 52). In questo caso le reazioni di dealogenazione riduttiva avviene in maniera quantitativa e in condizioni estremamente blande su entrambi i substrati, utilizzando come riducenti i derivati **1a** e **1b**.



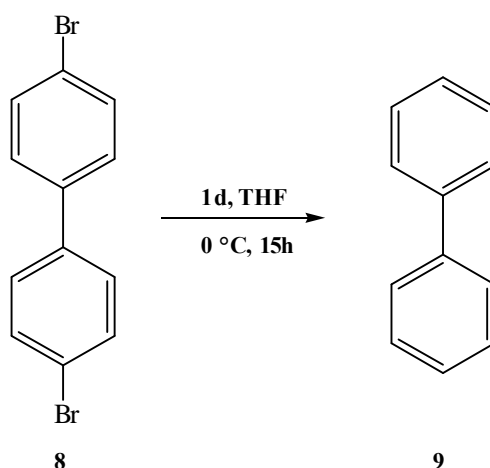
condizioni di reazione

1a (2.0 equiv, t.a). 7a , X = Cl	<5%	>95%
1b (2.0 equiv, t.a). 7a , X = Cl	<5%	>95%
1b (2.0 equiv, t.a.). 7b , X = I	<5%	>95%

Schema 52. Declorurazione degli acidi **7** con **1a** e **1b**.

L'acido benzoico **3o** viene ottenuto nei tre esperimenti condotti con una resa superiore al 95%, utilizzando in ogni reazione 2 equivalenti di agente riducente a temperatura ambiente. La reazione è efficace sia con il cloro- che con lo iododerivato, e avviene utilizzando sia il dianione dello stilbene **1a** che il tetrafenil derivato **1b**.

La stessa procedura è stata estesa al 4,4'-dibromobifenile **8**, substrato appartenente ai ritardanti di fiamma polibromurati, descritti nel Paragrafo 2.5.



Schema 53. Debromurazione riduttiva del 4,4'-dibromobifenile, **8**.

La reazione è stata condotta utilizzando 2 equivalenti del dimetilammino derivato **1d**, in THF, a 0 °C per 15h. L'analisi del grezzo di reazione per spettroscopia ¹H NMR ha permesso di evidenziare la scomparsa totale del composto bromurato di partenza e la formazione quantitativa del bifenile, **9**. In condizioni blande, è stato pertanto possibile dealogenare efficacemente il bifenile polibromurato (Schema 53). Questo risultato è estremamente interessante, considerando l'economicità e semplicità della procedura e le condizioni utilizzate. Questo studio è in fase preliminare; gli immediati sviluppi prevedono l'ottimizzazione delle condizioni di reazione e l'estensione a un ampio numero di composti polialogenati.

I primi risultati sono comunque confortanti. E' stata dimostrata infatti la possibilità di un effettivo utilizzo dei dianioni come reattivi riducenti nella degradazione di composti aromatici polialogenati. I loro potenziali vantaggi, in tal senso appaiono rilevanti. La metodologia è semplice da applicare, è particolarmente economica e potenzialmente applicabile su larga scala. Le rese sono soddisfacenti e non si ha la formazione di sottoprodotti tossici.

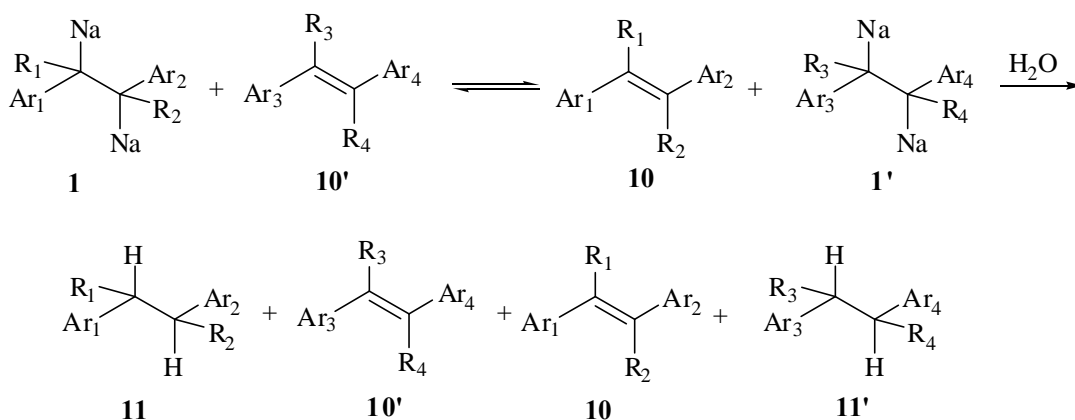
2.6.5 - Potenziali di riduzione relativi di 1,2-disodio-1,2-diariletani

Anche alla luce delle applicazioni precedentemente illustrate, gli 1,2-disodio-1,2-diariletani da noi studiati possono essere considerati in tale contesto come equivalenti sintetici di una forma attivata e particolarmente reattiva del sodio metallico, operante in forma omogenea e in condizioni blande. Per poter sfruttare in maniera efficace le potenzialità di questi reattivi, abbiamo voluto verificare se i diversi alcheni utilizzati per attivare il sodio metallico, e i loro parametri di sostituzione, avessero o meno un effetto sulla reattività e sul potere riducente dei corrispondenti reattivi *vic*-diorganometallici.

Abbiamo perciò pensato di studiare l'effetto dei sostituenti sul potere riducente degli 1,2-disodio-1,2-diariletani. Uno studio di questo tipo può far meglio comprendere la reattività di questi composti e permettere di ottimizzare il loro utilizzo in diverse applicazioni. Per avere un quadro di reattività più ampio, abbiamo esteso lo studio ad altri ariletleni: il trifeniletilene, l' α -metilstilbene e il 4-dimetilamminostilbene. Nella Parte Sperimentale sono riportate le sintesi dei diariletani non disponibili commercialmente e le condizioni di metallazione utilizzate per la generazione dei dianioni **1a-f**.

Abbiamo effettuato una serie di esperimenti dove un disodio derivato **1** viene fatto reagire sotto Ar, in THF, con un diariletene **10'** differentemente sostituito; una volta che la miscela ha raggiunto l'equilibrio, la si elabora con H₂O (Schema 54). La distribuzione dei prodotti così ottenuti viene determinata mediante analisi ¹H NMR (eventualmente anche GC/MS) dei grezzi di reazione, ed il rapporto tra gli alcani **11** e **11'** è stato utilizzato per determinare il rapporto all'equilibrio dei corrispondenti *vic*-dianioni. In questo modo è stato possibile formulare una scala relativa dei loro potenziali relativi di riduzione. Ad esempio, se l'equilibrio è spostato totalmente verso destra, si recuperano nella miscela finale di reazione i derivati **10** e **11'** (e eventuali tracce delle specie **11** e **10'**). Si ha pertanto che la specie **1** è il riducente più forte rispetto alla specie **1'**.

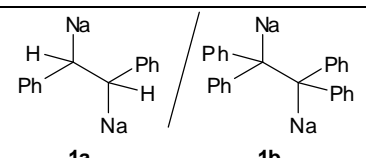
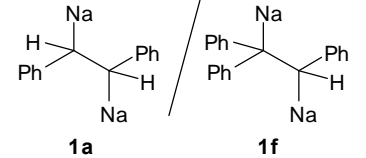
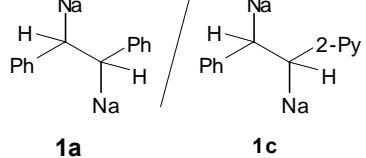
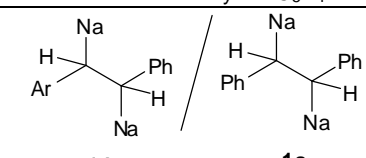
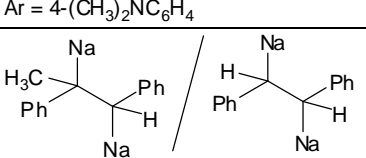
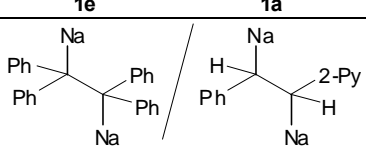
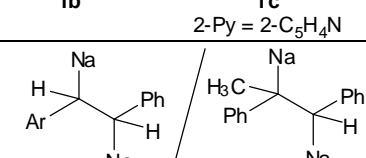
E' importante osservare che risultati analoghi ($\pm 10\%$) sono stati ottenuti indipendentemente dalla coppia dianione/alchene (sia **1** + **10'** che **1'** + **10** nello Schema 54) scelta come prodotti di partenza. Questi risultati mostrano chiaramente un importante effetto dei sostituenti sulle percentuali dei dianioni presenti all'equilibrio.



Schema 54. Reazioni di scambio tra coppie di 1,2-disodio-1,2-diariletani e 1,2-diarileteni.

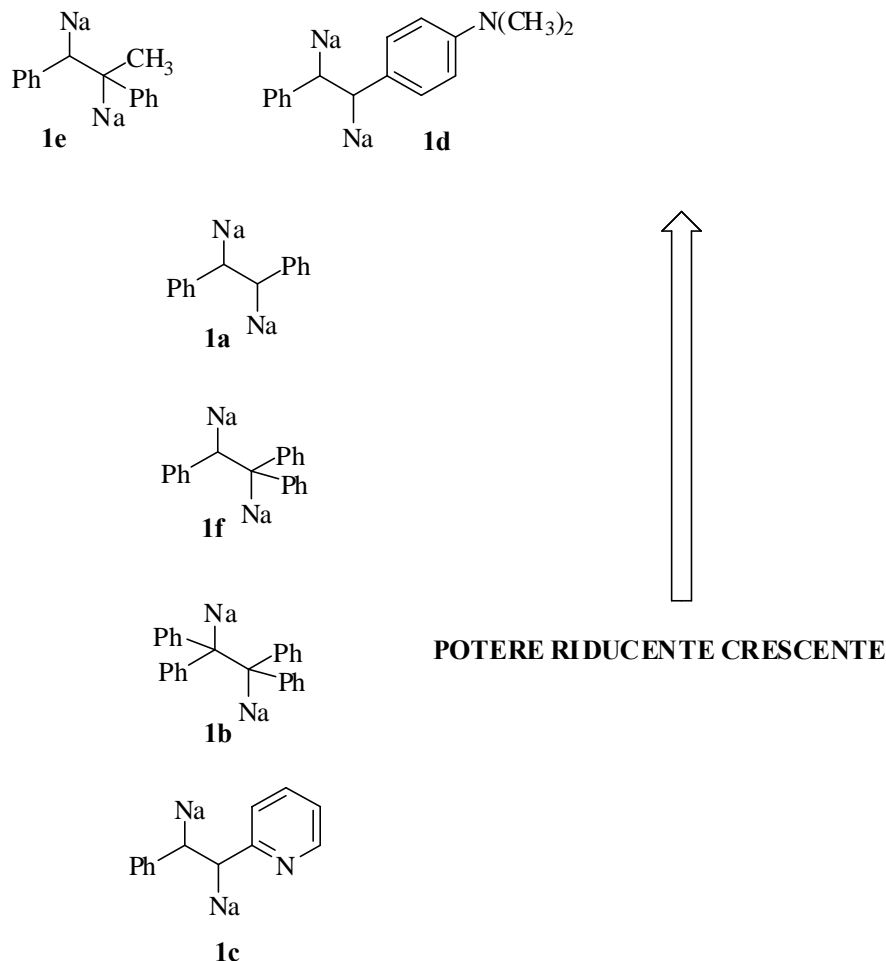
Nella Tabella 10 sono riportati le condizioni e i risultati degli esperimenti eseguiti sulle diverse coppie dianione/alchene.

Tabella 10. Reazioni di equilibrio dei composti *vic*-diorganometallici **1**.

Coppia di <i>vic</i> -diorganometallici	T (°C)	t (h)	Distribuzione prodotti (11/11')
 <p>1a / 1b</p>	0	15	<5 : >95
 <p>1a / 1f</p>	0	15	20 : 80
 <p>1a / 1c 2-Py = 2-C₅H₄N</p>	0	15	<5 : >95
 <p>1d / 1a Ar = 4-(CH₃)₂NC₆H₄</p>	0	15	30 : 70
 <p>1e / 1a</p>	-10	15	<5 : >95
 <p>1b / 1c 2-Py = 2-C₅H₄N</p>	0	15	<5 : >95
 <p>1d / 1e Ar = 4-(CH₃)₂NC₆H₄</p>	-10	15	35 : 65

In questo modo, osservando i risultati ottenuti, nei termini dei rapporti dei prodotti **11/11'**, e incrociando tutti i dati sperimentali, abbiamo stabilito empiricamente una scala relativa dei potenziali di riduzione relativi degli 1,2-disodio-1,2-diariletani da noi

studiati, osservando e razionalizzando gli effetti di vari sostituenti. La scala dei potenziali di riduzione crescenti, rappresentata nello Schema 55, è quindi la seguente:



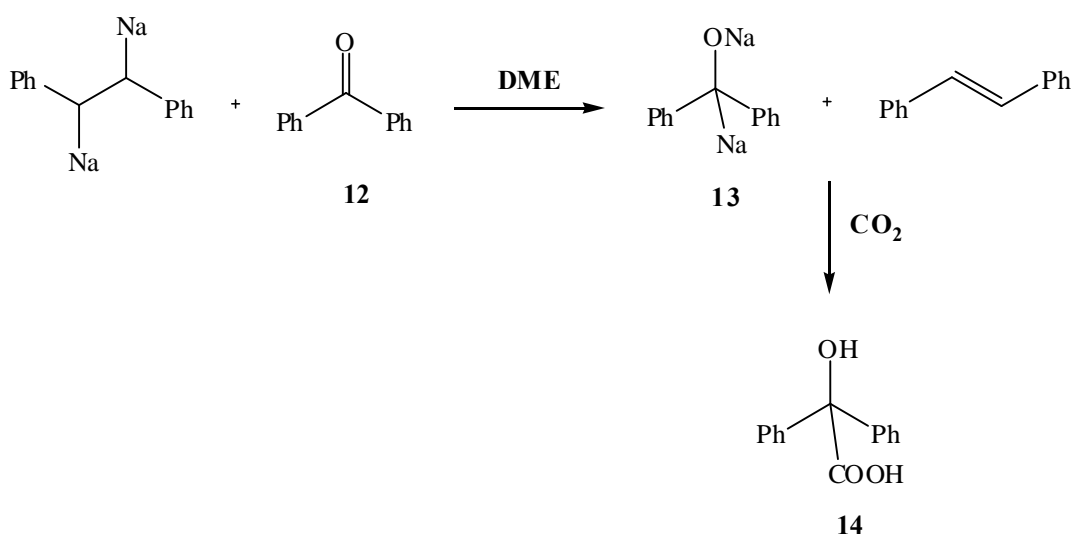
Schema 55. Potenziali di riduzione relativi dei composti *vic*-diorganometallici **1a-f**.

Possiamo osservare, considerando lo stilbene dianione **1a** come riferimento, che i sostituenti in grado di delocalizzare in maniera più o meno efficace le cariche negative dei centri carbanionici benzilici (**1c**, **1b** e **1f**) tendono a diminuire il potere riducente del derivato *vic*-diorganometallico, mentre riducenti che hanno un effetto di rilascio elettronico (**1d** e **1e**), e quindi aumentano la densità elettronica dei centri carbanionici, ne aumentando il potere riducente.

Questa prima scala empirica necessita tuttavia di un ulteriore approfondimento, che possa confermare i risultati ottenuti in questi primi esperimenti. Il passo seguente è stato

quindi quello di individuare una reazione modello su cui verificare in maniera diretta la reattività delle specie riducenti.

Come osservato nel Paragrafo 2.2 la riduzione dello stilbene con Li, Na e K in solventi aprotici è una reazione nota da lungo tempo, ma non erano note applicazioni sintetiche importanti per i corrispondenti reattivi diorganometallici; il loro impiego come nucleofili, esteso ad altri derivati stilbenici, è stato efficientemente sfruttato solo recentemente,²⁴ mentre risultati precedenti erano stati insoddisfacenti.⁹⁹ In uno di questi lavori è descritta^{99d} una interessante reazione del 1,2-disodio-1,2-difeniletano con il benzofenone, **12**, in dimetossietano (DME): al contrario di alchillitio e alchilmagnesio derivati, questa specie dianionica non si addiziona classicamente alla funzione carbonilica, ma si ha la formazione del disodio addotto **13** (Schema 56). Se la miscela di reazione viene spenta con CO₂ si recupera acido benzilico, **14**, (resa 85%) e *trans*-stilbene come unici prodotti di reazione. Non si recuperano prodotti di addizione del dianione alla CO₂ (acido difenilsuccinico).



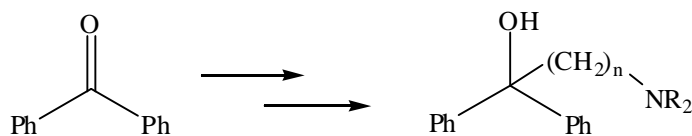
Schema 56. Addizione del dianione dello stilbene al benzofenone e reazione con CO₂.

Le prime sintesi di questi addotti del benzofenone con metalli alcalini furono proposte da Shlenck¹⁰⁰ e subito dopo da Wooster,¹⁰¹ che li preparò utilizzando Na in NH₃ liquida. Successivamente la reazione è stata reinvestigata e sono state studiate le reazioni con diversi elettrofili.¹⁰² E' stata anche estesa ad altri benzofenoni variamente sostituiti ed è stato utilizzato anche il litio e il potassio metallici come riducenti.¹⁰³

Recentemente Yus e collaboratori hanno investigato la riduzione di alcuni benzofenoni con Li metallico in eccesso in presenza di quantità catalitiche naftalene¹⁰⁴ e

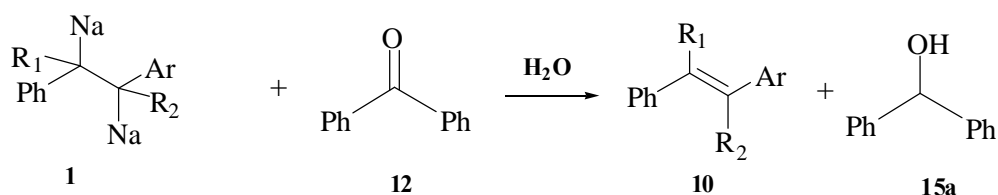
l'alchilazione dei corrispondenti addotti. Non sono note comunque applicazioni che prevedono l'utilizzo di questi addotti generati per riduzione con 1,2-diaril-1,2-disodioetani. Questa reazione, nota peraltro solo per il dianione dello stilbene, è sembrata pertanto adatta per i nostri scopi.

Con il duplice intento di studiare i potenziali di riduzione relativi degli 1,2-disodio-1,2-difeniletani, e estendere la loro applicabilità sintetica, abbiamo studiato la riduzione del benzofenone **12** (Schema 58). Questa reazione ha anche validità sintetica; i sodio-addotti dei benzofenoni infatti possono essere alchilati facilmente al carbonio benzilico^{102,104} e fornire una strategia alternativa per sintetizzare una serie di benzidroli sostituiti, alcuni dei quali di interesse farmaceutico (Schema 57).¹⁰⁵



Schema 57. Sintesi di benzidroli sostituiti a partire dal benzofenone. $n = 2,3,4$, etc; $R = \text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-(\text{CH}_2)_4-$; $-(\text{CH}_2)_5-$, etc.

E' stata dapprima studiata la reazione di riduzione del benzofenone in THF, a 0 °C con l'1,2-disodio-1,2-difeniletano **1a**. La reazione viene eseguita generando il dianione come descritto nel Paragrafo 2.6.2., filtrando il sodio e aggiungendo la soluzione al benzofenone in THF a 0 °C. Abbiamo osservato, analizzando per spettroscopia ¹H NMR i grezzi di reazione, che per reazione di 1 equivalente di dianione si ottiene, dopo spegnimento con H₂O, una riduzione a benzidrolo, **15a**, del 60%, e si recupera il 40% del benzofenone di partenza (Tabella 11, riga 1). Si ottiene invece una riduzione pressoché quantitativa a benzidrolo utilizzando 1.5 equivalenti di **1a** nelle stesse condizioni (Tabella 11, riga 2). Sono state quindi effettuate le reazioni di riduzione del benzofenone con altri 1,2-disodio diariletani.



Schema 58. Riduzione dei benzofenone con 1,2-disodio-1,2-diariletani in THF.

Tabella 11. Riduzione dei benzofenone con 1,2-disodio-1,2-diariletani in THF^a.

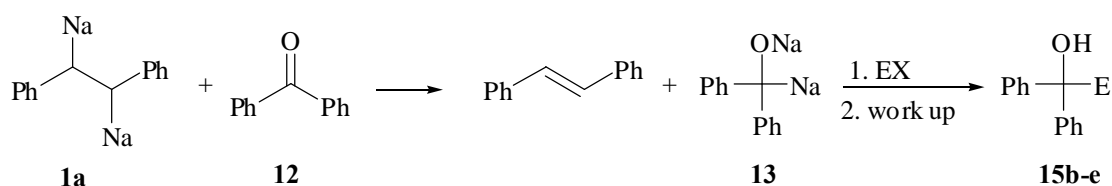
Riga	Dianioni (equiv)	t (h)	Distribuzione prodotti 12/15a (%) ^b
1	1a (1.0)	3	40/60
2	1a (1.5)	3	8/92
3	1b (1.5)	3	23/77
4	1c (1.5)	3	65/35
5	1c (1.5)	8	70/30
6	1d (1.5)	3	<5/>95
7	1e (1.5)	3	<5/>95

^aTutte le reazioni sono state condotte sotto Ar per a 0 °C. ^bDeterminate per spettroscopia ¹H NMR e GC/MS dei grezzi di reazione.

Nelle stesse condizioni, il derivato tetrafenil sostituito, **1b**, si dimostra essere meno reattivo, portando alla formazione del benzidrola con il 77% di resa (Tabella 11, riga 3). E' rilevante osservare che il dianione **1c**, derivato dallo stilbazolo, non riesce a ridurre in maniera significativa il benzofenone a benzidrola (Tabella 11, riga 4), neppure se viene aumentato il tempo di reazione (Tabella 11, riga 5). I dianioni **1d** e **1e**, a parità di condizioni di reazione, sono risultati essere i più reattivi: forniscono infatti il prodotto di riduzione in resa quantitativa (Tabella 11, righe 6 e 7). Questa serie di dati sperimentali conferma e rafforza il fatto che esistono delle effettive differenze tra i potenziali di riduzione dei composti *vic*-diorganometallici, legate a un effetto dei sostituenti. Come precedentemente proposto infatti, il dianione **1c** è dimostrato essere nettamente il meno riducente rispetto ai derivati **1a**, **1d** e **1e**, tra i quali le differenze in tal senso sono minime.

Sono state inoltre effettuate alcune reazioni di spegnimento del benzofenone ridotto con **1a**, con reattivi elettrofili, al fine di ottenere i corrispondenti prodotti di alchilazione al

carbonio benzilico (Schema 59 e Tabella 12). Questo è di fatto il modo più concreto per mettere in evidenza la formazione dell'addotto organometallico Na-benzofenone.



Schema 59. Metallazione riduttiva del benzofenone, **12**, e reazione con elettrofili.

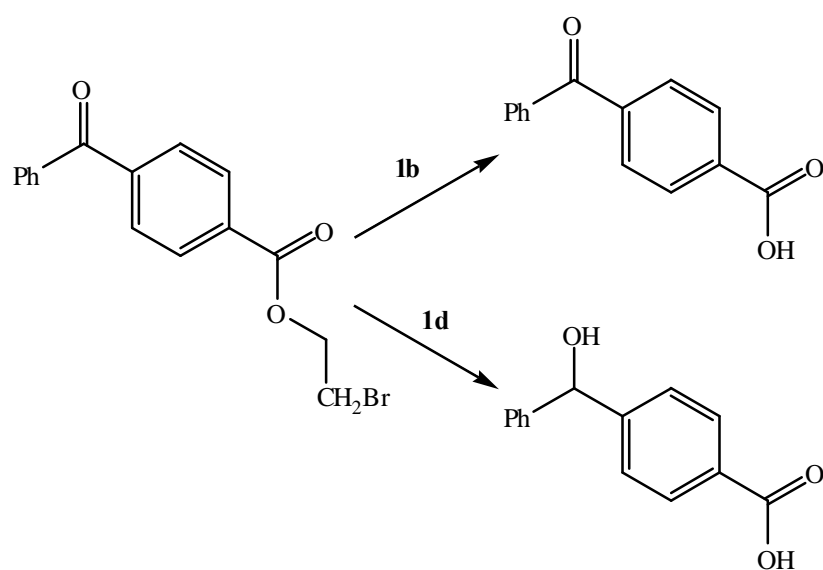
Tabella 12. Metallazione riduttiva del benzofenone, **12**, e reazione con elettrofili.^a

Riga	Dianione	EX	Prodotto(E=)	Resa(%) ^a
1	1a	Cl(CH ₂) ₃ NR ₂ ^b	15b , (CH ₂) ₃ NR ₂	90
2	1a	Cl(CH ₂) ₂ NR ₂ ^{1,c}	15c , (CH ₂) ₂ NR ₂ ¹	65
3	1a	Cl(CH ₂) ₂ NR ₂ ^{2,d}	15d , (CH ₂) ₂ NR ₂ ²	58
4	1a	ClCH ₂ -2-Py ^e	15e , CH ₂ -2-Py	45

^a Determinate sui prodotti isolati. ^bR = CH₃; ^cR₂¹ = -(CH₂)₅-; ^dR₂² = CH₂CH₃; ^e2-Py = 2-C₅H₄N.

Le reazioni sono state eseguite generando l'addotto **13** per riduzione con **1a**, a 0 °C (vedi Tabella 11, riga 2) e aggiungendo poi l'opportuno elettrofilo (1.3 equivalenti) alla stessa temperatura. Le reazioni vengono spente con H₂O dopo 3h a 0°C. Gli elettrofili utilizzati, recanti una funzione amminica, hanno permesso la facile purificazione dei prodotti di reazione (estrazione acido-base e ricristallizzazione), ottenuti in buone rese finali (Tabella 12).

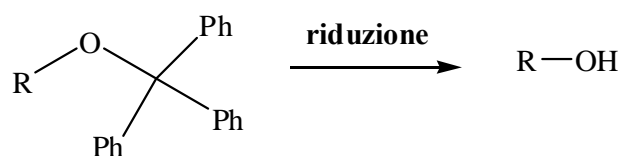
La riduzione del benzofenone e la successiva reazione di alchilazione non rappresenta comunque una novità, poichè già descritta da altri autori.^{102,104} Da un punto di vista applicativo invece la diversa reattività dei nuovi agenti riducenti può essere efficacemente sfruttata. Di fatto è possibile sceglierli in base al loro differente potere riducente e alla loro diversa nucleofilicità. Essendo numerose le trasformazioni di gruppi funzionali che si effettuano in condizioni riducenti, sono possibili molteplici applicazioni. Quando, ad esempio, sono presenti più gruppi funzionali potenzialmente reattivi sulla stessa molecola, è teoricamente possibile trasformarli in maniera selettiva selezionando l'opportuno riducente da utilizzare. Lo Schema 60 ne illustra una possibile applicazione, attualmente in via di sviluppo presso il nostro laboratorio.



Schema 60. Potenziale applicazione della selettività dei riducenti **1b** e **1d**.

2.6.6 - Deprotezione di tritil alchil eteri

Avendo già proposto l'utilizzo dei nostri riducenti nella deprotezione di 2-aloetilesteri (Paragrafo 2.6.2), abbiamo deciso di studiare l'efficacia dei dianioni in una nuova procedura di rimozione del gruppo tritilico (trifenilmetilico) in condizioni non acide.

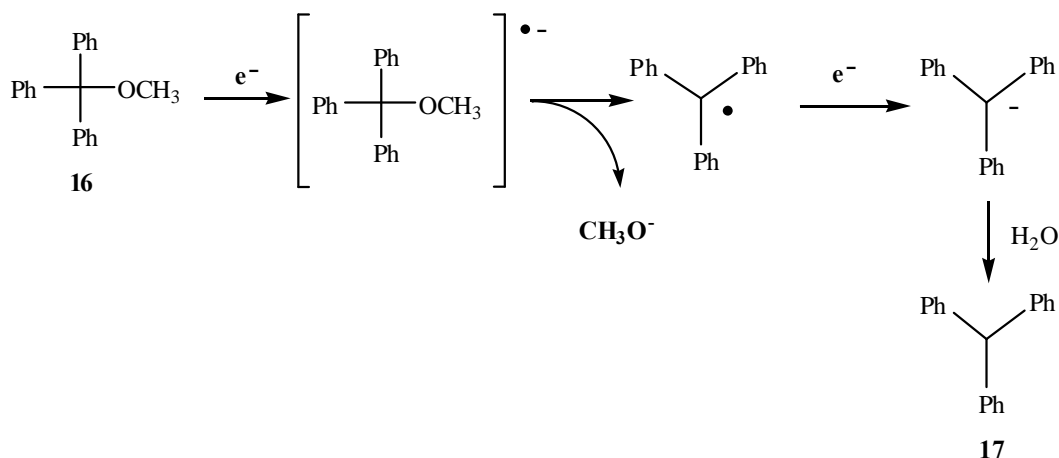


Schema 61. Rimozione del gruppo tritilico in condizioni non acide.

Il gruppo tritilico è spesso utilizzato per proteggere selettivamente alcoli primari e ammine nella chimica dei carboidrati,¹⁰⁶ dei peptidi¹⁰⁷ e dei nucleotidi,¹⁰⁸ grazie al suo notevole ingombro sterico. Questo gruppo protettore può essere facilmente rimosso per idrolisi acida,¹⁰⁹ ma alcuni gruppi acido-sensibili non sono spesso compatibili con le condizioni richieste.¹⁰⁸ Sono state pertanto sviluppate molte procedure alternative per la rimozione del gruppo tritilico, che prevedono ad esempio l'utilizzo di acidi di Lewis, la riduzione elettrolitica, l'idrogenazione catalitica, o la riduzione con Na in NH₃.¹⁰⁹ Alcune di queste metodiche però non sono compatibili con molti substrati recanti insaturazioni o altre funzionalità riducibili. Recentemente Yus e i suoi collaboratori hanno proposto una procedura di detritilazione riduttiva che prevede l'utilizzo di Li metallico in eccesso a basse temperature, in presenza di quantità catalitiche di naftalene.¹¹⁰

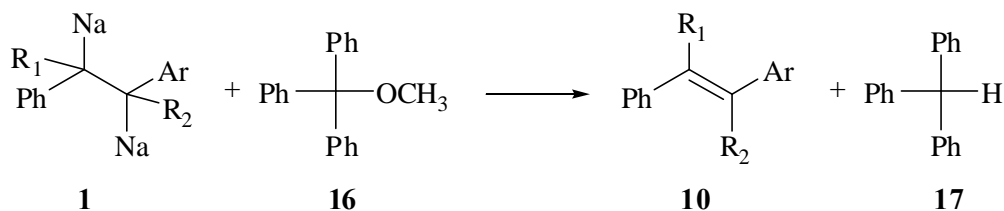
Abbiamo pertanto ipotizzato che gli 1,2-disodio-1,2-diariletani possano anch'essi essere in grado di effettuare una scissione riduttiva del legame C_{tritilico}-O. A tale scopo abbiamo utilizzato come composto modello il tritil metil etere, **16** (trifenilmetil metil etere), e abbiamo condotto una serie di esperimenti di riduzione (vedi Schema 63 e Tabella 13). Le reazioni sono state condotte aggiungendo il trifenilmetil metil etere **16**, sciolto in THF, alla soluzione dei dianioni filtrate del metallo in eccesso, per 16 h, alle temperature riportate in Tabella 13. Le miscele finali, dopo spegnimento con acqua ed elaborazione, sono state analizzate per spettroscopia ¹H NMR. E' stato così determinato il rapporto tra l'etere di partenza, **16**, e il trifenilmetano, **17**, il prodotto formatosi a seguito della scissione riduttiva (vedi Schema 62). E' stato così possibile determinare

per via indiretta la resa delle reazioni, non potendo determinare la percentuale del metanolo formato, solubile nella fase acquosa.



Schema 62. Scissione riduttiva del trifenilmetil metil etere **16** e formazione di $(\text{Ph})_3\text{CH}$, **17**.

I risultati ottenuti, presentati in Tabella 13, sono interessanti da più punti di vista. Come prima osservazione si può dire che anche questa serie di esperimenti è in ottimo accordo con la scala di potenziali precedentemente proposta e con l'effetto dei sostituenti osservato.



Schema 63. Scissione riduttiva del tritil metil etere, **16**.

Tabella 13 Scissione riduttiva del tritil metil etere, **16**^a con i dianioni **1a-f**.

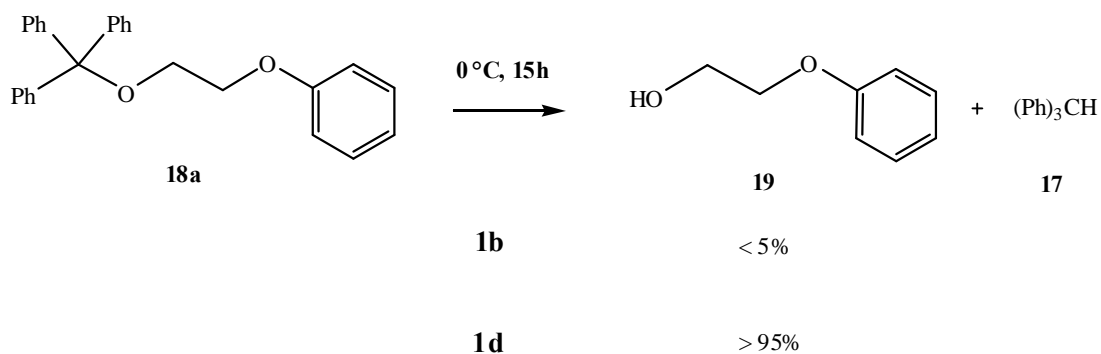
Riga	Dianioni (equiv)	T (°C)	Distribuzione prodotti 16/17(%) ^b
1	1a (1.0)	0	65/35
2	1a (1.6)	0	24/76
3	1b (1.0)	0	>95/<5
4	1c (1.6)	0	>95/<5
5	1d (1.6)	0	7/93
6	1e (1.0)	-10	36/64
7	1e (1.6)	-10	<5/>95
8	1f (1.6)	0	84/16

^aTutte le reazioni sono state condotte sotto Ar per 16 h. ^bDeterminate per spettroscopia ¹H NMR dei grezzi di reazione.

Infatti, un eccesso del dianione dello stilbazolo, **1c**, non riesce, nelle condizioni riportate, a ridurre il legame C-O del tritil metil etere (Tabella 13, riga 4). La miscela finale di reazione contiene solo l'etere di partenza, senza tracce apprezzabili di trifenilmetano, **17**. Reattività analoga è stata osservata per il derivato tetrafenil sostituito **1b**, il dianione più ingombrato stericamente e meno nucleofilo (Tabella 13, riga 3) e per il trifenil-derivato **1f** (Tabella 13, riga 8).

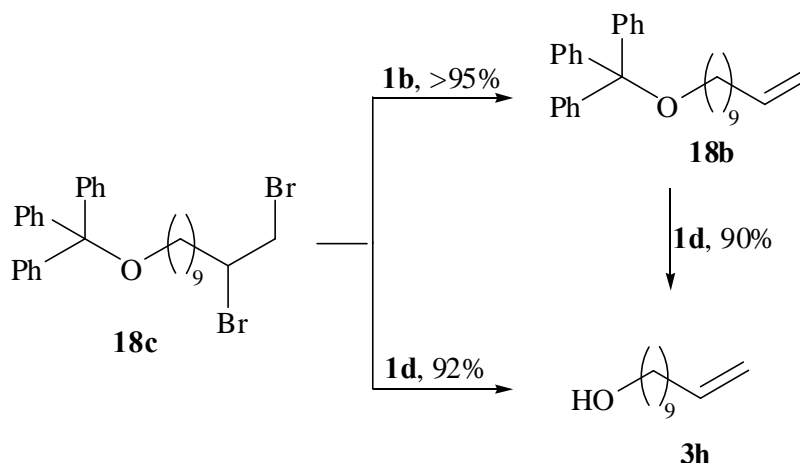
Il dianione dello stilbene **1a**, riduce solo parzialmente l'etere di partenza. Utilizzato in quantità stechiometrica, (Tabella 13, riga 1) porta alla formazione di trifenilmetano con il 35% di resa. Se si utilizzano 1.6 equivalenti dello stesso riducente, si ottiene invece una resa del 76% (Tabella 13, riga 2). Gli agenti riducenti più forti sono risultati essere anche in questo caso i derivati dell' α -metilstilbene, **1e**, e del 4-dimetilammino stilbene **1d**, che convertono in maniera quantitativa l'etere di partenza in trifenilmetano (Tabella 13, righe 5 e 7). Queste due ultime reazioni mostrano che di fatto i derivati con maggior potere riducente possono essere impiegati come nuovi reagenti nella rimozione riduttiva del gruppo tritilico. A conferma di ciò, abbiamo sintetizzato alcuni tritil alchil eteri e ne abbiamo studiato la reattività nei confronti dei dianioni **1b** e **1d**. I tritil eteri preparati sono il (2-fenossietossi)trifenilmetano, **18a**, il 10-undecenil tritil etere, **18b**, e il 10,11-dibromoundecil tritil etere, **18c**. Gli eteri **18a** e **18b** sono stati sintetizzati, secondo una metodica di letteratura,¹¹⁰ per reazione rispettivamente, del 2-fenossietanolo, **19**, e del 10-undecen-1-olo, **3h**, con $(\text{Ph})_3\text{CCl}$, catalizzata dalla 4-dimetilamminopiridina (DMAP) in CH_2Cl_2 . Il derivato **18c** è stato ottenuto per bromurazione dell'etere **18b** utilizzando Br_2 in CCl_4 .

Per reazione dell'etere **18a** con 2 equivalenti del dimetilammino derivato **1d**, a 0 °C, per 15h si ottiene quantitativamente l'alcool **19** (resa determinata per ^1H NMR). Al contrario, non si osserva alcuna conversione del prodotto di partenza utilizzando il tetrafenil derivato **1b** come agente riducente (Schema 64). Questi risultati appaiono in buon accordo con quelli ottenuti nelle riduzione dell'etere **16**.



Schema 64. Detritilazione riduttiva del (2-fenossietossi)trifenilmetano, **18a**.

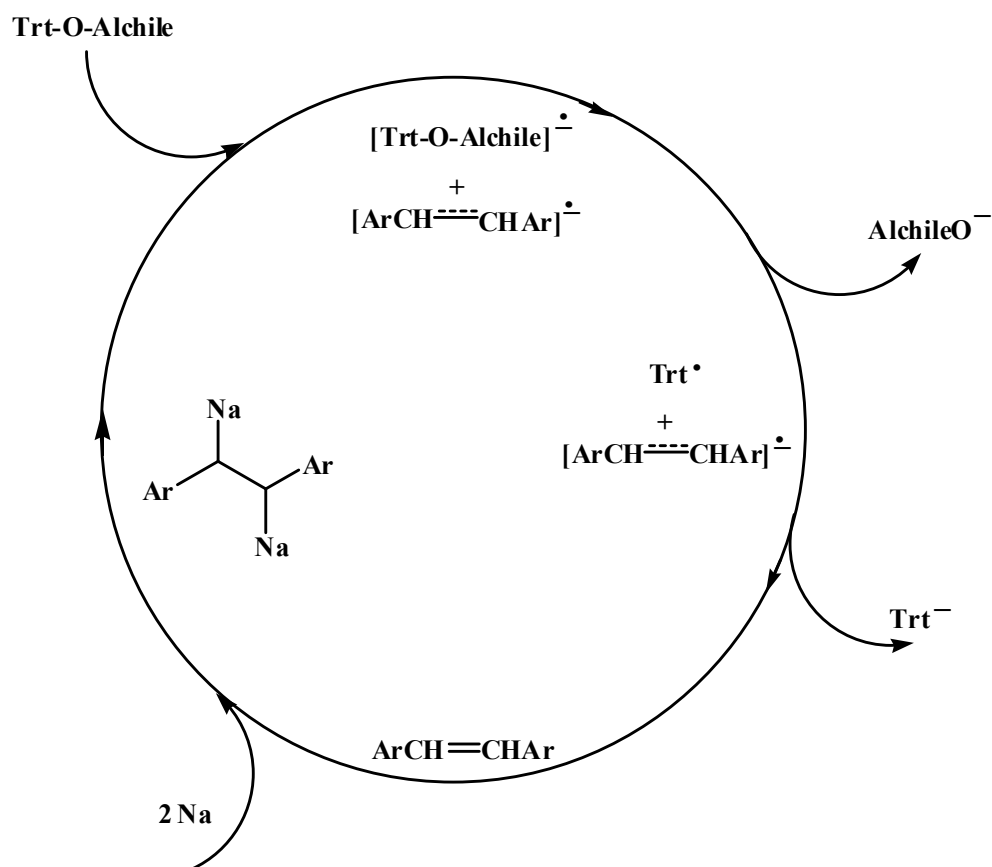
Nello Schema 65 sono rappresentati i risultati ottenuti nelle riduzioni dei derivati **18b** e **18c** con i riducenti **1b** e **1d**.



Schema 65. Selettività nella riduzione del dibromoetere **18c** con i *vic*-diorganometalli **1b** e **1d**.

Si può notare che il dianione con il maggior potere riducente, il dimetilammino derivato **1d**, è in grado di effettuare sia la debromurazione riduttiva (vedi Paragrafo 2.6.2) che la contemporanea detritilazione dell'etere **18c** (resa 92% sul prodotto isolato), così come la contemporanea detritilazione dell'etere **18c** (resa 92% sul prodotto isolato), così come la semplice riduzione di **18b** a 10-undecen-1-olo, **3h** (resa 90% sul prodotto isolato). D'altra parte, il dianione meno reattivo **1b** debromura in maniera selettiva l'etere **18c**, senza ridurre il legame C-O della funzione tritilica, permettendo di ottenere **18b** in resa quantitativa. La selettività osservata è riconducibile al minor potere riducente del tetrafenil derivato **1b**. Questo esempio applicativo, mette ancora una volta in risalto come può risultare utile disporre di una serie di reattivi con differenti poteri riducenti da utilizzare in maniera selettiva su substrati polifunzionalizzati.

È rilevante infine osservare che la reazione di scissione riduttiva dell'etere **16** è stata condotta in un esperimento, in presenza del solo Na metallico (3equiv), in THF anidro. In queste condizioni è stato osservato, mediante analisi ^1H NMR del grezzo di reazione, che si forma trifenilmetano **17**, con una resa inferiore al 10%. Questo è pertanto un confronto diretto che evidenzia la validità della nostra procedura di attivazione del Na metallico. Altro dato sperimentale importante è quello ottenuto conducendo la stessa reazione con l'aggiunta una piccola quantità del dimetilammino derivato **1d** (10% mol). La reazione di detritilazione avviene in questo caso in maniera quantitativa; è verosimile pertanto che quest'ultima reazione proceda attraverso un processo di tipo catalitico, come mostrato nello Schema 66.



Schema 66. Possibile ciclo catalitico nella detritilazione mediata da diariletileni.

I dianioni **1d** e **1e**, i riducenti più forti della serie proposta, possono essere pertanto considerati dei reattivi adatti anche alla rimozione del gruppo tritilico in condizioni riduttive. Sono da considerarsi una valida alternativa a procedure analoghe, che comunque prevedono, come nel caso dell'impiego del Li metallico,¹¹⁰ un largo eccesso

di metallo e temperature estremamente basse. Come osservato per le 1,2-delogenazioni, gli 1,2-disodio-1,2-diariletani mostrano infatti buona selettività nei confronti di numerosi gruppi funzionali, ed è concretamente ipotizzabile un loro futuro impiego in reazioni di tipo catalitico, al quale stiamo attivamente lavorando.

Parte Sperimentale

Strumentazione e metodi analitici

Gli spettri di risonanza magnetica nucleare (^1H e ^{13}C NMR) sono stati registrati con uno spettrometro Varian VXR 300 (300 MHz per ^1H e 75 MHz per ^{13}C) in soluzione di CDCl_3 utilizzando Me_4Si come standard interno; le costanti di accoppiamento sono riportate in Hz. Abbreviazioni: s, singoletto, br s, singoletto allargato, d, doppietto, t, tripletto, q, quadrupletto, m, multipletto. L'errore nell'integrazione delle aree sottese ai picchi NMR viene stimato al 5%.

Gli spettri IR sono stati registrati con uno spettrofotometro FT-IR Jasco 480 P con pastiglie di NaCl, come liquidi puri o come dispersioni in nujol.

Gli spettri di massa sono stati registrati utilizzando uno spettrometro di massa Trace GC-Polaris Q, ad impatto elettronico operante a 70 eV, con una temperatura della sorgente di elettroni di 240 °C. I vari componenti delle miscele iniettate in gascromatografia sono state separate con una colonna capillare Rtx-5MS (d.i. 0.25 mm, lunghezza 30 m, spessore del film 0.25 μm), utilizzando He come gas di trasporto con un flusso di 1 mL/min. Le frammentazioni sono state ottenute con una trappola ionica (ion trap).

Solventi, reagenti e substrati

Sono stati utilizzati solventi e reagenti della massima purezza disponibile in commercio, purificati per distillazione o ricristallizzazione prima del loro uso. Il THF è stato distillato da Na e K metallico immediatamente prima dell'uso. Il Na commercialmente disponibile ha purezza del 99%. D_2O ha una purezza isotopica del 99.8%. Per la cromatografia flash è stato utilizzato gel di silice Merck 60 (40-63 μm).

Sintesi dell'*erythro/threo p*-(1,2-dibromopropil)-anisolo, ¹¹¹ **2b**

In un pallone a due colli da 100 ml, munito di refrigerante a bolle, valvola a CaCl₂ e agitazione magnetica si sciolgono 2 g di *trans*-anetolo (13 mmol) in 14 ml di CCl₄ anidro. Si raffredda l'apparecchiatura a -5°C (bagno di ghiaccio e sale) e si aggiungono lentamente e sottocappa 0.64 ml di Br₂ (2.07 g, 13 mmol) in 2 ml di CCl₄ anidro. Si lascia ad agitare per 1.5h. La miscela viene lavata con una soluzione al 10% di Na₂S₂O₃ e si evapora il Br₂ residuo e il CCl₄ a pressione ridotta. Si ottiene un olio giallo-arancio che viene purificato per cristallizzazione da etere di petrolio (1.9 g, 6.2 mmol, 48%), miscela *erythro/threo* 9/1, determinata per ¹H NMR. ¹H NMR (δ) 1.71 (3H, *threo*, d, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 2.04 (3H, *erythro*, d, *J* = 6.6 Hz, CH₃), 3.82 (3H, s, OCH₃), 4.54-4.66 (1H, m, CH₃CHBr), 5.04 (1H, *erythro*, d, *J* = 10.5 Hz, ArCHBr), 5.23 (1H, d, *threo*, *J* = 6 Hz, ArCHBr), 6.84-6.92 (2H, m, ArH), 7.29-7.38 (2H, m, ArH).

Sintesi del 1,2-diclorododecano, ¹¹² **2c**

In un pallone ad un collo da 100 ml, munito di refrigerante a bolle e agitazione magnetica, si sciolgono 1.5 g di 1-dodecene (8.9 mmol) in 45 ml di CCl₄ anidro. Si gocciola lentamente, a temperatura ambiente, una miscela contenente 1.53 ml di H₂O₂ al 35% (1.7 g, 17.8 mmol) e 4.9 ml di HCl al 36% (1.95 g, 53.4 mmol) che è stata preparata a 0 °C. Si lascia ad agitare la miscela di reazione per 15 h e si elabora lavando la fase organica con H₂O e poi con una soluzione satura di NaCl. Si anidrifca la fase organica su Na₂SO₄ e si evapora il solvente a pressione ridotta. Si ottiene un olio giallo che non viene ulteriormente purificato (1.9 g, 53.5 mmol, 89 %). ¹H NMR (δ) 0.88 (3H, t, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 1.07-1.80 (18H, m, 9 x CH₂), 3.58-3.81 (2H, m, ClCH₂), 3.98-4.12 (1H, m, CHCl); ¹³C NMR (δ) 14.1, 22.7, 25.8, 29.0, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 31.9, 35.0, 48.3, 61.3.

Sintesi dell'*erythro*-1-bromo-2-metossi-1,2-difeniletano, ¹¹³ *erythro* **2d**

In un pallone a due colli da 500 ml, munito di refrigerante a bolle, rubinetto e agitazione magnetica si pongono 3.6 g di *trans*-stilbene (20 mmol), 7.12 g di N-bromosuccinimide (40 mmol), 2 ml di CH₃COOH, 20 ml di CH₃COCH₃ e 200 ml di CH₃OH. Si agita la miscela di reazione per 15h a temperatura ambiente. Si evapora il solvente a pressione ridotta. Si ottiene un solido bianco purificato per cristallizzazione da etere di petrolio (3.85 g, 13.2 mmol, 66 %). Pf 120-123 °C (Pf lit¹¹³ 117-118 °C); ¹H

NMR (δ) 3.20 (3H, s, CH₃O), 4.64 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, ArCHBr), 5.04 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, ArCHOCH₃), 7.20-7.39 (10H, m, ArH).

Sintesi del α -bromoacetofenone¹¹⁴

In un pallone a due colli da 50 ml, munito di refrigerante a bolle, valvola a CaCl₂ e agitazione magnetica, si sciolgono 3 g di acetofenone (25 mmol) in 15 ml di CHCl₃ anidro e si aggiungono lentamente e sotto cappa 1.3 ml di Br₂ (3.99 g, 25 mmol) in 7.5 ml di CHCl₃ anidro. Si lascia ad agitare la miscela di reazione per 45 minuti. La miscela viene lavata con una soluzione al 10% di Na₂S₂O₃ e ghiaccio. La fase acquosa viene estratta con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml) e le fasi organiche riunite vengono lavate con H₂O. Si anidrifca la fase organica su Na₂SO₄ e si evapora il solvente a pressione ridotta. Si ottiene un solido bianco che viene purificato per cristallizzazione da CH₂Cl₂/etere di petrolio (2.71 g, 13.7 mmol, 55 %). Pf 51-54 °C (lit¹¹⁵ 51-52 °C); ¹H NMR (δ) 4.47 (2H, s, CH₂Br), 7.46-7.54 (2H, m, ArH), 7.58-7.66 (1H, m, ArH), 7.95-8.03 (2H, m, ArH).

Sintesi del 1-fenil-1,1-dimetossi-2-bromoetano,^{116e} **2e**

In un pallone a due colli da 50 ml munito di refrigerante a bolle, rubinetto e agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, si pongono 2.5 g di α -bromoacetofenone (12.6 mmol), 3 ml di CH₃OH, 5 ml di ortoformiato di metile e 0.13 g di acido *p*-toluensolfonico (0.7 mmol). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 15 h. Si raffredda a temperatura ambiente, si basifica la miscela con Et₃N e si lava con una soluzione al 10% di Na₂CO₃ (20 ml). La fase acquosa viene estratta con Et₂O (3 x 15 ml) e le fasi organiche riunite vengono anidrifcate su K₂CO₃. Si evapora il solvente a pressione ridotta. Si ottiene un solido giallo che non viene ulteriormente purificato (2.93 g, 11.9 mmol, 95 %). ¹H NMR (δ) 3.23 (6H, s, 2 x CH₃O), 3.63 (2H, s, CH₂Br), 7.31-7.41 (3H, m, ArH), 7.48-7.53 (2H, m, ArH); ν (nujol) 1046 cm⁻¹ (C-O).

Sintesi dell' acido 10,11-dibromoundecanoico,^{117,118} **2g**

In un pallone a due colli da 50 ml, munito di agitazione magnetica, si sciolgono 0.88 g di anidride cromica (8.8 mmol) in 1.4 ml di H₂O. Si raffredda l'apparecchiatura a 0°C e si aggiungono lentamente e con cautela 0.7 ml di H₂SO₄ concentrato e 2.7 ml di H₂O. La miscela risultante viene addizionata lentamente a 2 g di 10,11-dibromoundecan-1-olo (6 mmol) sciolti in 9 ml di acetone. Si lascia ad agitare per 2 h a 0 °C e per 3 h a

temperatura ambiente. La miscela di reazione viene elaborata estraendo con Et₂O (3 x 20 ml) e le fasi organiche riunite vengono anidrificate su Na₂SO₄. Si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. Si ottiene un olio verde scuro che viene purificato per cromatografia flash (0.80 g, 2.3 mmol, 38%). (AcOEt/Et.Pet = 4:6); R_f = 0.57. ¹H NMR (δ) 1.22-1.70 (10 H, m, 5 x CH₂) 1.70-1.84 (1H, m, CH₂), 2.06-2.20 (1H, m, CH₂), 2.35 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₂COOH), 3.63 (1H, t, *J* = 10.2 Hz, BrCH₂CHBr), 3.85 (1H, dd, *J* = 10.2, 4.5 Hz, BrCH₂CHBr), 4.09-4.21 (1H, m, BrCH₂CHBr); ¹³C NMR (δ) 24.6, 26.6, 28.7, 28.9, 29.0, 29.1, 34.0, 35.9, 36.3, 53.1, 180.1.

Sintesi dell'acido *threo*-13,14-dibromodocosanoico,¹¹⁹ *threo*-2h

In un pallone a due colli da 100 ml, munito di refrigerante a bolle, valvola a CaCl₂ e agitazione magnetica si sciolgono 2 g (5.9 mmol) di acido erucico (acido *cis*-docos-13-enoico) in 20 ml di CCl₄ anidro. Si raffredda l'apparecchiatura a -5°C (bagno di ghiaccio e sale) e si aggiungono lentamente e sottocappa 0.30 ml di Br₂ (0.94 g, 5.9 mmol) in 2 ml di CCl₄ anidro. Si lascia ad agitare a -5°C per 30 min e per 40 min a temperatura ambiente. Si evapora il Br₂ residuo e il CCl₄ a pressione ridotta. Si ottiene un solido rosa che viene purificato per cristallizzazione da EtOH (1.25 g, 2.5 mmol, 43%). Pf 41 °C (lit¹¹⁹ 42-43 °C). ¹H NMR (δ) 0.88 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₃), 1.20-2.21 (34H, m, 17 x CH₂), 2.35 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₂COOH), 4.18-4.26 (2H, m, 2 x CHBr); ¹³C NMR (δ) 14.1, 22.6, 24.6, 27.8, 28.8, 29.0, 29.2, 29.4, 29.47, 29.5, 31.8, 34.0, 34.9, 59.8, 179.8.

Sintesi dell'acido brassidico (acido *trans*-docos-13-enoico),¹²⁰ *E*-3g

In un pallone a due colli da 250 ml si sciolgono 6 g (17.7 mmol) di acido erucico (acido *cis*-docos-13-enoico) in 150 ml di HNO₃ al 30% e si scaldano la miscela di reazione a 56 °C. Si osserva la fusione dell'acido erucico. Si aggiungono nell'arco di 20 min. 1 g di NaNO₂ fino a risolidificazione dell'olio. Si separa il solido e lo si lava due volte con H₂O distillata bollente. Si ottiene un solido bianco che viene purificato per cristallizzazione da EtOH (5 g, 14.8 mmol, 84%). Pf 58 °C (lit¹²⁰ 62 °C); ¹H NMR (δ) 0.88 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₃), 1.15-1.40 (28H, m, 14 x CH₂), 1.56-1.70 (2H, m, CH₂), 1.90-2.20 (4H, m, 2 x CH₂), 2.34 (2H, t, *J* = 7.7 Hz, CH₂COOH), 5.36-5.41 (2H, m, CH=CH).

Sintesi dell'acido *erythro*-13,14-dibromodocosanoico,¹¹⁹ *erythro*-2h

In un pallone a due colli da 100 ml, munito di refrigerante a bolle, valvola a CaCl₂ e agitazione magnetica, si sciolgono 3 g (8.86 mmol) di acido brassidrico (acido *trans*-docos-13-enoico) in 30 ml di CCl₄ anidro. Si raffredda l'apparecchiatura a -5°C (bagno di ghiaccio e sale) e si aggiungono lentamente e sottocappa 0.45 ml di Br₂ (1.41 g, 8.9 mmol) in 5 ml di CCl₄ anidro. Si lascia ad agitare a -5°C per 1 h e per 30 min a temperatura ambiente. Si evapora il Br₂ residuo e il CCl₄ a pressione ridotta. Si ottiene un solido bianco che viene purificato per cristallizzazione da EtOH (3.03 g, 6.1 mmol, 69 %). Pf 50-52 °C (lit¹¹⁹ 51°C); ¹H NMR (δ) 0.88 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.21-2.21 (34H, m, 17 x CH₂), 2.35 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₂COOH), 4.11-4.19 (2H, m, 2 x CHBr).

Sintesi del 10,11-dibromoundecan-1-olo,^{121,122} 2i

In un pallone a due colli da 100 ml, munito di refrigerante a bolle, valvola a CaCl₂ e agitazione magnetica, si sciolgono 3 g di 10-undecen-1-olo (17.6 mmol) in 10 ml di CCl₄ anidro. Si raffredda l'apparecchiatura a -5°C (bagno di ghiaccio e sale) e si aggiungono lentamente e sottocappa 0.9 ml di Br₂ (2.81 g, 17.6 mmol) in 2 ml di CCl₄ anidro. Si lascia ad agitare per 1 h, e si evapora il Br₂ residuo e il CCl₄ a pressione ridotta. Si ottiene un olio incolore che viene purificato per distillazione a pressione ridotta (4.5 g, 13.6 mmol, 78%). Bp 156-160 °C/1 mmHg (lit¹²³ 139-143 °C/0.3 mmHg); ¹H NMR (δ) 1.24-1.64 (15H, m, 7 x CH₂ + OH), 1.70-1.86 (1H, m, CH₂), 2.06-2.20 (1H, m, CH₂), 3.58-3.67 (3H, m, CH₂OH + BrCH₂CHBr), 3.82-3.87 (1H, m, BrCH₂CHBr), 4.12-4.21 (1H, m, BrCH₂CHBr); ¹³C NMR (δ) 25.7, 26.7, 28.7, 29.3, 29.33, 29.4, 32.7, 35.9, 36.3, 53.1, 63.0.

Sintesi del *threo*-3,4-dibromoottan-1-olo,¹²¹ 2l

In un pallone a due colli da 100 ml, munito di refrigerante a bolle, valvola a CaCl₂ e agitazione magnetica si sciolgono 2 g di *cis*-octen-1-olo (15.6 mmol) in 20 ml di CCl₄ anidro. Si raffredda l'apparecchiatura a -5°C (bagno di ghiaccio e sale) e si aggiungono lentamente e sottocappa 0.8 ml di Br₂ (2.4 g, 15.6 mmol) in 2 ml di CCl₄ anidro. Si lascia ad agitare a -5°C per 30 min e a temperatura ambiente per 2 h. Si evapora il Br₂ residuo e il CCl₄ a pressione ridotta. Si ottiene un olio bruno scuro che viene purificato per distillazione a pressione ridotta (3 g, 10.4 mmol, 67%). Bp 125 °C/1 mmHg; ¹H NMR (δ) 0.93 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.24-2.38 (9H, m, 4 x CH₂ + OH), 3.79-3.95

(2H, m, CH_2OH), 4.20-4.27 (1H, m, CHBr), 4.46-4.54 (1H, m, CHBr); ^{13}C NMR (δ) 13.9, 21.9, 29.8, 35.1, 37.8, 55.6, 59.6, 60.2. ν (film) 3345 cm^{-1} (OH).

Sintesi del *E/Z*-1,2-dibromo-1-feniletene,¹²⁴ **2m**

In un pallone a due colli da 100 ml, munito di refrigerante a bolle, valvola a CaCl_2 e agitazione magnetica si sciolgono 2.7 ml di fenilacetilene (2.5 g, 24.5 mmol) in 20 ml di CCl_4 anidro. Si raffredda l'apparecchiatura a -5°C (bagno di ghiaccio e sale) e si aggiungono lentamente e sottocappa 1.26 ml di Br_2 (3.91 g, 24.5 mmol) in 2 ml di CCl_4 anidro. Si lascia ad agitare a -5°C per 1 h e per 30 min. a temperatura ambiente. Si evapora il Br_2 residuo e il CCl_4 a pressione ridotta. Si ottiene un olio giallo che viene purificato per distillazione a pressione ridotta (3.5 g, 13.4 mmol, 55 %). Rapporto tra gli stereoisomeri *E/Z* = 77/23 determinato per ^1H NMR. Bp $85^\circ\text{C}/1\text{ mmHg}$; ^1H NMR (δ) 6.80 (1H, s, *Z*- CHBr), 7.05 (1H, s, *E*- CHBr), 7.33-7.43 (3H, m, ArH), 7.47-7.55 (2H, m, ArH); ^{13}C NMR (δ) 103.0, 108.8, 121.3, 127.7, 128.3, 128.6, 129.1, 129.4, 137.0.

Sintesi del 10-undecenil acetato,¹²⁵ **3m**

In un pallone a due colli da 250 ml, munito di refrigerante a bolle, rubinetto e agitazione magnetica, in atmosfera di Ar si pongono 4 g di 10-undecen-1-olo (23 mmol), 20.7 ml di anidride acetica (175 mmol) e 40 ml di Et_3N . Si agita la miscela di reazione a temperatura ambiente per 12 h. Si spegne la miscela con H_2O , si estrae con Et_2O (3 x 30 ml) e si lavano le fasi organiche riunite con H_2O . Si anidrifca su CaCl_2 e si evapora il solvente a pressione ridotta. Si ottiene un olio giallo che non viene ulteriormente purificato (4.6 g, 21.7 mmol, 92 %); ^1H NMR (δ) 1.26-1.41 (12H, m, 6 x CH_2) 1.56-1.67 (2H, m, CH_2), 1.98-2.04 (2H, m, CH_2), 2.05 (3H, s, CH_3CO), 4.05 (2H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$, CH_2O), 4.87-5.04 (2H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.73-5.90 (1H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$).

Sintesi del 10,11-dibromoundecil acetato,¹²¹ **2n**

In un pallone a due colli da 100 ml, munito di refrigerante a bolle, valvola a CaCl_2 e agitazione magnetica si sciolgono 4 g di 10-undecenil acetato (18.8 mmol) in 40 ml di CCl_4 anidro. Si raffredda l'apparecchiatura a -5°C (bagno di ghiaccio e sale) e si aggiungono lentamente e sottocappa 0.97 ml di Br_2 (3.01 g, 18.8 mmol) in 4 ml di CCl_4 anidro. Si lascia ad agitare a -5°C per 30 min e per 40 min a temperatura ambiente. Si evapora il Br_2 residuo e il CCl_4 a pressione ridotta. Si ottiene un olio giallo che viene

purificato per distillazione a pressione ridotta (5 g, 13.4 mmol, 72%). Bp 154 °C/1 mmHg; ¹H NMR (δ) 1.27-1.90 (16H, m, 8 x CH₂), 2.05 (3H, s, CH₃CO), 2.05-2.20 (1H, m, CH₂), 3.63 (1H, t, *J* = 9.9 Hz, CH₂CHBr), 3.85 (1H, dd, *J* = 10.2, 4.5 Hz, CH₂CHBr), 4.05 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₂O), 4.12-4.22 (1H, m, CH₂CHBr); ¹³C NMR (δ) 21.0, 25.8, 26.7, 28.5, 28.7, 29.1, 29.2, 29.3, 35.9, 36.3, 53.1, 64.6, 171.2; ν (film) 1737 cm⁻¹ (C=O).

Sintesi del *N*-acetil-imminostilbene,¹²⁶ 3n

Una miscela di 4 g di imminostilbene (20.7 mmol) e 6 ml di anidride acetica (2.11 g, 62 mmol) viene scaldata a 100 °C con un bagno ad olio per 3 h. Dopo aver raffreddato l'apparecchiatura a temperatura ambiente si aggiungono 25 ml di CH₂Cl₂ alla miscela di reazione che viene quindi lavata con una soluzione acquosa di NaOH al 10%. Si separano le fasi, si anidrifica la fase organica su CaCl₂ e si evapora il solvente a pressione ridotta. Si ottiene un solido bianco che viene purificato per cristallizzazione da etere di petrolio (4.22 g, 18 mmol, 87%). Pf 115-117 °C (lit¹²⁷ 117-119 °C); ¹H NMR (δ) 1.86 (3H, s, CH₃CO), 6.94 (2H, q, *J* = 11.4 Hz, ArCH=CHAr), 7.28-7.49 (8H, m, ArH).

Sintesi del 1-(10,11-dibromo-10,11-diidro-dibenzo [b,f] azepin-5-il)-etanone,¹²⁸ 2o

In un pallone a due colli da 100 ml, munito di refrigerante a bolle, valvola a CaCl₂ e agitazione magnetica, si sciolgono 3 g di *N*-acetil-imminostilbene (12.7 mmoli) in 30 ml di CCl₄ anidro. Si raffredda l'apparecchiatura a -5 °C (bagno di ghiaccio e sale) per 1 h e per 30 min a temperatura ambiente. Si evapora il Br₂ residuo e il CCl₄ a pressione ridotta. Si ottiene un solido giallo che viene purificato per cristallizzazione da Et₂O (2 g, 8.5 mmol, 40%). Pf 128-130 °C. (lit¹²⁹ 136-138 °C); ¹H NMR (δ) 2.21 (3H, br s, CH₃), 5.56 (1H, d, *J* = 4.5 Hz, ArCHBr), 6.09 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, ArCHBr), 7.30-7.65 (8H, m, ArH).

Sintesi del 2-iodoetil estere dell'acido benzoico,¹³⁰ 2p

Ad una miscela di 0.8 ml di 2-iodoetanolo (10 mmol), 2 ml di Et₃N (15 mmol) in 30 ml di Et₂O anidro, vengono gocciolati a 0 °C 1.73 ml di cloruro di benzoile (2.1 g, 15 mmol). Si agita la miscela di reazione per 2 h a temperatura ambiente, quindi si spegne con H₂O e si estrae con AcOEt (3 x 15 ml). Si anidrificano le fasi organiche riunite su CaCl₂ e si evapora il solvente a pressione ridotta. Si ottiene un olio che viene purificato

per cromatografia flash (AcOEt /Et.Pet = 0.5:9.5); Rf = 0.43 (2 g, 7.3 mmol, 50%). ¹H NMR (δ) 3.34-3.55 (2H, m, CH₂I), 4.58 (2H, t, J = 6.9 Hz, CH₂O), 7.40-7.51 (2H, m, ArH), 7.54-7.65 (1H, m, ArH), 8.03-8.12 (2H, m, ArH); ν(film) 1721 cm⁻¹ (C=O).

Sintesi della *N*-benzilossicarbonilprolina 2-iodoetil estere, **2r**

In un pallone a due colli da 100 ml, munito di refrigerante a bolle, rubinetto e agitazione magnetica, si sciolgono, sotto Ar, 2.0 g (8.0 mmol) di *Z*-prolina in CH₂Cl₂ anidro e si raffredda a 0°C. A questa soluzione, si aggiunge il 2-iodoetiletanolo (0.75 ml, 1.65 g, 9.6 mmol) e la piridina (1.3 ml, 16.6 mmol). Si lascia ad agitare per 10 minuti e si aggiunge quindi la DCC (1.82 g, 8.8 mmol). La miscela viene lasciata ad agitare al buio per 15h a 0°C. La reazione viene spenta aggiungendo acido ossalico (0.11g, 1.2 mmol) sciolto in THF (2ml), e agitando per ulteriori 30 min. Si filtra e si lava il filtro con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con HCl 1N (2 x 10 ml), salamoia e seccate su MgSO₄. Si evapora il solvente e si purifica per cromatografia flash (AcOEt /Et.Pet = 6:4); Rf = 0.65 (2.37g, 5.9 mmol, 74%). ¹H NMR (δ) (miscela di rotameri) 1.80-2.20 (2H, m, CH₂), 2.18-2.36 (1H, m, CH), 3.20-3.50 (5H, m, 2 x CH₂ + CH), 4.18-4.41 (3H, m, NCHCO + CH₂O), 4.87-5.16 (2H, m, CH₂Ph), 7.21-7.43 (5H, m, ArH); ¹³C NMR (δ) (miscela di rotameri) 2.4, 2.7, 23.1, 23.9, 29.5, 30.5, 46.2, 46.8, 58.4, 59.0, 64.7, 66.1, 127.4, 127.5, 127.8, 127.9, 128.4, 128.5, 136.7, 136.9, 153.5, 154.0, 171.7, 172.0. ν(film) 1748, 1707 cm⁻¹ (C=O).

Sintesi dei metil esteri degli acidi *cis/trans*-13-docosenoici¹³¹

L'apparato consiste di una beuta codata (A) da 100 ml, dotata di ancorotta magnetica e tappo in gomma, con due fori, di cui il primo chiuso con setto di gomma e il secondo attraversato da un tubo a "L" di vetro. La parte codata della beuta A è collegata alla beuta B attraverso un tubo "TYGON", come mostrato in Figura 3. In B vengono sciolti 0.43 g di acido **3g** (1.3 mmol) in 9 ml di CH₂Cl₂ e in 0.21 ml di EtOH e si raffredda a 0°C, sotto agitazione. In A, vengono sciolti 0.81 g di DIAZALD (3.8 mmol) in 7 ml di EtOH. Si mette il sistema in flusso di Ar, si addiziona lentamente ad A una soluzione di NaOH al 50% in peso finchè non si scioglie la DIAZALD. Si continua ad addizionare la soluzione di NaOH fino alla scomparsa del colore giallo in A. Si osserva la scomparsa del prodotto di partenza per TLC. Si evapora il solvente a pressione ridotta e si ottiene un olio incolore che viene analizzato per GC-MS. C₂₃H₄₄O₂ MS (EI, 70 eV): 352 M⁺; 321 (M⁺-CH₃O).

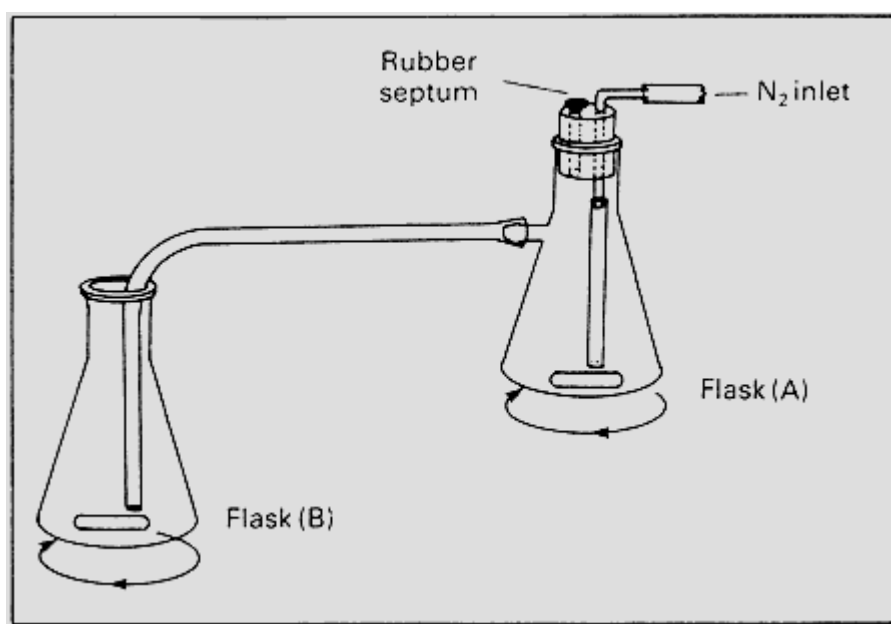


Figura 3. Apparato utilizzato per la sintesi dei metilesteri con DIAZALD.¹³¹

Metallazione riduttiva di diarileteni

I diarileteni utilizzati sono commercialmente disponibili (*trans*-stilbene, trifeniletilene, tetrafeniletilene, α -metilstilbene), mentre il *trans*-stilbazolo e il 4-dimetilamminostilbene sono stati sintetizzati e caratterizzati come segue.

Sintesi del 1-fenil-2-(2-piridil)etene²⁴ (*trans*-stilbazolo)

In un pallone a due colli da 250 ml munito di refrigerante a bolle, rubinetto e agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, 1.87 g di una dispersione di NaH al 60% (46.7 mmol), vengono lavati con THF anidro (3 x 15 ml), e vengono quindi sospesi in 80 ml di THF anidro. Si aggiungono 0.51 g di 15-crown-5 (2.3 mmol) e si raffredda a 0 °C. Si aggiunge, gocciolando lentamente, una soluzione contenente 5 g di piridina-carbossaldeide (46.7 mmol) e 10.66 g di dietilbenzilfosfonato (46.7 mmol), in 40 ml di THF anidro. Si lascia ad agitare fino ad arrivare a temperatura ambiente nell'arco di 15h. La miscela viene spenta con H₂O ed estratta con Et₂O (3x 50 ml). Le fasi organiche riunite vengono anidrificate su K₂CO₃. Si evapora il solvente residuo a pressione ridotta. Si ottiene un solido giallo che viene purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et.Pet. = 4:6); R_f = 0.5 (4.3 g, 23.7 mmol, 51%). ¹H NMR (δ) 7.12-7.22 (2H, m, CH=CH), 7.26-7.42 (4H, m, ArH), 7.55-7.72 (4H, m, ArH), 8.58-8.63 (1H, m, ArH); ¹³C NMR (δ) 122.0, 122.1, 127.1, 127.9, 128.3, 128.7, 132.7, 136.5, 136.6, 149.7, 155.6.

Sintesi del 4-dimetilamminostilbene^{132,133}

In un pallone da 100 ml a due colli, munito di refrigerante a bolle e valvola a CaCl₂, si mettono 6.8 g (0.05 mol) di acido fenilacetico, 7.45 g (0.05 mol) di 4-dimetilamminobenzaldeide e 0.5 ml di piperidina, senza solvente. Si scalda alle temperatura di 130-140 °C (bagno a olio) per 4h. La soluzione diventa scura. Si raffredda e si elabora cristallizzando da Etanolo. Resa 55%. Pf 149 C° (lit.¹³³ 147-148 °C). ¹H NMR (δ) 2.98 (6H, s, 2 x CH₃), 6.70-6.73 (2H, m, CHCH), 6.88-7.07 (2H, m, CHCH), 7.16-7.50 (7H, m ArH).

Metallazione riduttiva di 1,2-diarileteni: preparazione dei dianioni **1a-f**²⁴

Procedura generale

In un pallone a due colli munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, viene posto il Na metallico tagliato di fresco e viene sospeso in THF anidro. Si aggiunge lentamente l'opportuno 1,2-diariletilene sciolto in THF anidro. La soluzione diventa progressivamente di colore rosso scuro-nero. Si lascia ad agitare vigorosamente per i tempi riportati nella Tabella A .

Tabella A. Condizioni utilizzate per la preparazione dei dianioni **1a-f**.

Riga	Dianione	Equiv (g atomi) ^a di Na	T (°C)	Tempo (h)	% D
1	1a	1.5 (3)	20	5h	> 95
2	1b	1.5 (3)	20	5h	>95
3	1c	4 (8)	0	16h	82
4	1d	3 (6)	-10	16h	>95
5	1e	4.5 (9)	-10	6h	>95
6	1f	3 (6)	20	5h	>95

^aPer ridurre una mole di diariletene occorrono due moli di Na metallico.

Le soluzioni dei composti diorganometallici usate per la reazioni di eliminazione riduttiva sono ca. 0.1-0.2 M, e prima del loro utilizzo, vengono filtrate dal metallo in eccesso, in atmosfera di Ar. Le percentuali di composto diorganometallico formatosi sono state determinate mediante spettroscopia ¹H NMR dopo spegnimento delle miscele di reazione con D₂O.²⁴

Reazioni di eliminazione riduttiva dei derivati **2a-f**

Procedura generale

A soluzione ca 0.1 M di **1a** o **1c** filtrate del metallo in eccesso e raffreddate a 0 °C (vedi Tabella 6 per gli equivalenti di **1a** e **1c**) viene addizionata una soluzione dell'appropriato substrato **2a-e** sciolto in 3 ml di THF anidro. La miscela viene agitata per 10 min. (substrati **2a-b**) o per 60 min. (substrati **2c-e**) quindi spenta per lenta

aggiunzione di H₂O (15 ml) e riportata a temperatura ambiente. La miscela viene elaborata per estrazioni con Et₂O (3x 10 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con una soluzione satura di NaCl (10 ml) e nel caso delle reazioni con **1c**, con HCl 1N (3x 10 ml), quindi anidificate su CaCl₂ e il solvente evaporato a pressione ridotta. I grezzi di reazione ottenuti con reazioni decorse in presenza del derivato **1a** sono stati purificati per cromatografia flash (AcOEt /Et.Pet.), mentre in presenza di **1c** si sono ottenuti grezzi con una purezza > 90% (¹H NMR e GC-MS). L'enoletere **3d** è stato purificato per cromatografia flash in quanto sensibile agli acidi.

La reazione di dealogenazione del substrato **2f**, condotta con il derivato **1b**, viene effettuata in condizioni di aggiunta inversa, addizionando la soluzione di **1b** alla soluzione raffreddata di **2f** in THF e spegnendo con H₂O subito dopo la fine dell'aggiunta. Il prodotto viene purificato separando le fasi e estraendo la fase organica con NaOH diluito (3 x 10 ml). Le fasi acquose vengono acidificate con HCl_{conc} e quindi estratte con AcOEt (3 x 10 ml). Le fasi organiche riunite vengono anidificate su Na₂SO₄ e evaporato il solvente a pressione ridotta.

***Trans*-stilbene, 3a**

¹H NMR (δ) 7.12 (2H, s, CH=CH), 7.22-7.56 (10H, m, ArH).

***Trans*-anetolo, 3b**

¹H NMR (δ) 1.86 (3H, dd, *J* = 6.6, 1.5 Hz, CH₃), 3.80 (3H, s, CH₃O), 5.99-6.18 (1H, m, CH=CH), 6.27-6.42 (1H, m, CH=CH), 6.78-6.89 (2H, m, ArH), 7.22-7.30 (2H, m, ArH).

1-Dodecene, 3c

¹H NMR (δ) 0.88 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₃), 1.02-2.10 (18H, m, 9 x CH₂), 4.86-5.05 (2H, m, CH₂=CH), 5.72-5.92 (1H, m, CH₂=CH).

1-Fenil-1-metossietene, 3d

Purificato per cromatografia flash (AcOEt /Et.Pet/Et₃N = 9:1:0.5); R_f = 0.71; ¹H NMR (δ) 3.75 (3H, s, CH₃), 4.22 (1H, d, *J* = 3 Hz, CH₂), 4.66 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, CH₂), 7.25-7.65 (5H, m, ArH); ¹³C NMR (δ) 55.2, 81.7, 125.3, 128.1, 128.4, 136.4, 160.8.

2-(Allilossi)fenolo, 3e

Purificato per estrazione acido-base. $^1\text{H NMR}$ (δ) 4.57-4.63 (2H, m, CH_2), 5.30-5.45 (2H, m, 2 x CH), 6.01-6.13 (1H, m CH), 6.88-6.97 (5H, m, ArH).

Reazioni di eliminazione riduttiva dei derivati 2g-m

Procedura generale

A soluzioni ca 0.1 M di **1a** o **1c**, filtrate del metallo in eccesso e raffreddate (vedi Tabella 7 per gli equivalenti di **1a** e **1c** e per le temperature di reazione) viene addizionata una soluzione dell'appropriato substrato **2g-m** sciolto in 3 ml di THF anidro. La miscela viene agitata per 10 min quindi spenta per lenta addizione di H_2O (15 ml) e riportata a temperatura ambiente. La miscela viene elaborata per estrazioni con Et_2O (3x 10 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con una soluzione satura di NaCl (10 ml) e nel caso delle reazioni condotte con il riducente **1c**, con HCl 1N (3 x 10 ml), quindi anidificate su CaCl_2 e il solvente evaporato a pressione ridotta. I grezzi di reazione ottenuti con reazioni decorse in presenza del derivato **1a** sono stati purificati per cromatografia flash (AcOEt /Et.Pet), mentre in presenza di **1c** si sono ottenuti grezzi con una purezza > 90% ($^1\text{H NMR}$ e GC-MS).

Acido 10-undecenoico,¹³⁴ 3f

Purificato per cromatografia flash (AcOEt /Et.Pet = 4:6); Rf = 0.46; $^1\text{H NMR}$ (δ) 1.02-2.01 (14H, m, 7 x CH_2), 2.35 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_2CO), 4.85-5.08 (2H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.70-5.91 (1H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$); $^{13}\text{C NMR}$ (δ) 24.6, 28.8, 28.9, 29.0, 29.1, 29.3, 33.7, 34.0, 114.1, 139.1, 180.3.

Acido cis -13-docosenoico, Z-3g

$^1\text{H NMR}$ (δ) 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 1.12-2.10 (34H, m, 17 x CH_2), 2.35 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_2COOH), 5.30-5.42 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$); $^{13}\text{C NMR}$ (δ) 14.1, 22.7, 24.7, 27.2, 29.0, 29.2, 29.23, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 31.9, 32.6, 34.1, 129.87, 129.9, 180.0.

Acido *trans*-13-docosenoico, E-3g

^1H NMR (δ) 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 1.15-1.40 (28H, m, 14 x CH_2), 1.56-1.70 (2H, m, CH_2), 1.90-2.20 (4H, m, 2 x CH_2), 2.34 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, CH_2COOH), 5.36-5.41 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$).

10-Undecen-1-olo, 3h

Purificato per cromatografia flash (AcOEt /Et.Pet = 3:7); $R_f = 0.51$; ^1H NMR (δ) 1.20-2.18 (16H, m, 8 x CH_2), 3.64 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, CH_2OH), 4.90-5.06 (2H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.72-5.90 (1H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$).

***Cis*-3-octen-1-olo, 3i**

Purificato per cromatografia flash (AcOEt /Et.Pet = 3:7); $R_f = 0.42$; ^1H NMR (δ) 0.85-0.97 (3H, m, CH_3), 1.25-2.50 (8H, m, 4x CH_2), 3.51-3.55 (2H, m, CH_2OH), 5.26-5.47 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.48-5.65 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}$). $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}$ MS (EI, 70 eV): 110 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$); 95 (110- CH_3)

Fenilacetilene, 3l

^1H NMR (δ) 3.08 (1H, s, CH), 7.28-7.54 (5H, m, ArH).

Sintesi del metil 10-undecenil etere, 4

A 10 ml di una soluzione di **1c** (2.2 mmol), filtrata del metallo in eccesso e raffreddata a 0 °C viene addizionata una soluzione di 0.36 g di 10,11-dibromoundecan-1-olo (1.1 mmol) in 3 ml di THF anidro. La miscela viene agitata per 10 min, quindi spenta con 0.15 ml di CH_3I (0.34g, 2.4 mmol). Si lascia ad agitare la miscela di reazione per 24 h lasciando rinvenire a temperatura ambiente. Si spegne con H_2O e si elabora estraendo con Et_2O (3 x 20 ml) e lavando le fasi organiche riunite con HCl 1N (3 x 15 ml). Si anidrifca su CaCl_2 e si evapora il solvente a pressione ridotta. Si ottiene un olio giallo che non viene ulteriormente purificato (0.130 g, 0.7 mmol, 65%). ^1H NMR (δ) 1.17-2.10 (16H, m, 8 x CH_2), 3.33 (3H, s, CH_3O), 3.36 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, CH_2O), 4.88-5.04 (2H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.72-5.91 (1H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$).

Reazioni di eliminazione riduttiva dei derivati 2n-o

Procedura generale

Una soluzione ca 0.1 M di **1c** o **1b**, filtrata del metallo in eccesso (vedi Tabella 8, righe 3-4 per gli equivalenti) viene addizionata ad una soluzione del substrato **2n** sciolto in 3 ml di THF anidro precedentemente raffreddata. Al termine della reazione la miscela viene quindi spenta per lenta addizione di H₂O (15 ml) e riportata a temperatura ambiente. La miscela viene elaborata per estrazioni con Et₂O (3x 10 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con una soluzione satura di NaCl (10 ml) e nel caso delle reazioni con **1c**, con HCl 1N (3x 10 ml), quindi anidrificata su CaCl₂ e il solvente evaporato a pressione ridotta. Gli esperimenti 1 e 2 sono stati condotti in condizioni di aggiunta diretta. Anche il derivato **3n** (Tabella 8, riga 5) è stato ottenuto operando in condizioni di aggiunta diretta, utilizzando il riducente **1a**, ed è stato purificato per cromatografia flash.

10-Undecenil acetato, 3m

¹H NMR (δ) 1.20-1.90 (16H, m, 8 x CH₂), 2.05 (3H, s, CH₃CO), 4.05 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₂O), 4.88-5.04 (2H, m, CH₂=CH), 5.72-5.90 (1H, m, CH₂=CH).

***N*-Acetil-imminostilbene, 3n**

Purificato per cromatografia flash (AcOEt /Et.Pet = 6:4); R_f = 0.45; ¹H NMR (δ) 1.86 (3H, s, CH₃CO), 6.94 (2H, q, *J* = 11.4 Hz, ArCHCHAR), 7.28-7.49 (8H, m, ArH)

Reazioni di eliminazione riduttiva dei derivati 2p-r

Procedura generale

Soluzioni ca 0.1 M di **1a** o **1b**, filtrate del metallo in eccesso (vedi Tabella 9 per gli equivalenti di **1a** e **1b**) sono addizionate ad una soluzione dei substrati **2p-r** sciolti in 3 ml di THF anidro precedentemente raffreddate (vedi Tabella 9 per le temperature di reazione). Al termine della reazione la miscela viene spenta per lenta addizione di H₂O (15 ml) e riportata a temperatura ambiente. L'elaborazione consiste nell'estrazione con Et₂O (3 x 20 ml) della fase acquosa e successiva estrazione della fase organica con una soluzione satura di Na₂CO₃, che viene riunita alla fase acquosa. Le fasi acquose vengono acidificate con HCl concentrato e quindi estratte con Et₂O (3 x 20 ml). Si

anidrifica su CaCl_2 e si evapora il solvente a pressione ridotta. Dalle fasi organiche iniziali è possibile recuperare facilmente i diarileteni di partenza che, sufficientemente puri, possono essere riutilizzati in una nuova metallazione riduttiva.

Acido benzoico, 3l

Purificato per estrazione acido-base; ^1H NMR (δ) 7.43-7.54 (2H, m, ArH), 7.57-7.68 (1H, m, ArH), 8.09-8.18 (2H, m, ArH); ν (nujol) 1685 cm^{-1} (C=O), $3250\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ (O-H).

N-benzilossicarbonilprolina, 3p

Purificato per estrazione acido-base; ^1H NMR (δ) 1.80-2.30 (4H, m, 2 x CH_2), 3.41-3.62 (2H, m, CH_2), 4.38-4.46 (1H, m, CH), 5.13-5.16 (2H, m, CH_2), 7.27-7.38 (5H, m, ArH). 8.61 (1H, br s, COOH).

Dealogenazione riduttiva dell'acido 2-(2-clorofenil)acetico, 5

Procedura generale

In un pallone a due colli, munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, contenente una soluzione di **1a** o di **1d**, filtrate del metallo in eccesso, si aggiunge l'acido **5** (0.5 g, 2.9 mmol) sciolto in 5 ml di THF (vedi Schema 51 per equivalenti e temperature). Si lascia ad agitare per 15h e quindi si spegne con H_2O . Si elabora la miscela finale separando le fasi e estraendo le fasi organiche con NaOH diluito (3 x 15 ml). Si riuniscono le fasi acquose basiche, si acidificano con HCl_{conc} fino a pH acido e si estrae con Et_2O . (3 x 10 ml). Le fasi organiche vengono riunite, anidrificate con CaCl_2 , filtrate, ed il solvente eliminato per evaporazione. La distribuzione dei prodotti **5** e **6** viene determinata mediante analisi ^1H NMR.

Acido 2-(2-clorofenil)acetico, 5

^1H NMR (δ) 3.82 (2H, s, CH_2), 7.22-7.42 (4H, m, ArH), 10.2 (1H, br s, COOH).

Acido fenilacetico, 6

^1H NMR (δ) 3.65 (2H, s, CH_2), 7.26-7.37 (5H, m, ArH), 10.5 (1H, br s, COOH).

Dealogenazione degli acidi 4-cloro e 4-iodobenzoici, **7a** e **7b**

Procedura generale

In un pallone a due colli, munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, contenente una soluzione di **1a** o di **1b** (2 equiv) filtrate del metallo in eccesso, si aggiunge l'acido **7** (3 mmol, 1equiv) sciolto in 5 ml di THF (vedi Schema 52). Si lascia ad agitare per 15h a temperatura ambiente e quindi si spegne con H₂O. Si elabora la miscela finale separando le fasi e estraendo le fasi organiche con NaOH diluito (3 x 15 ml). Si riuniscono le fasi acquose basiche, si acidificano con HCl_{conc} fino a pH acido e si estrae con Et₂O (3 x 10 ml). Le fasi organiche vengono riunite, anidificate con CaCl₂, filtrate, ed il solvente eliminato per evaporazione. La distribuzione dei prodotti **7** e **3o** viene determinata mediante analisi ¹H NMR.

Acido 4-clorobenzoico, 7a

¹H NMR (δ) 7.58-7.96 (4H, m, ArH), 10.9 (1H, br s, COOH).

Acido 4-iodobenzoico, 7b

¹H NMR (δ) 7.71-7.89 (4H, m, ArH), 12.9 (1H, br s, COOH).

Dealogenazione del 4,4'-dibromobifenile, **8**.

In un pallone a due colli, munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, contenente una soluzione di **1d** (2 equiv) filtrata del metallo in eccesso, si aggiunge il bifenile, **8** (2.5 mmol, 1 equiv) sciolto in 5 ml di THF. Si lascia ad agitare per 16h a temperatura ambiente e quindi si spegne con H₂O. Si elabora la miscela finale separando le fasi e estraendo le fasi acquose con Et₂O (3 x 10 ml). Le fasi organiche vengono riunite, anidificate con CaCl₂, filtrate, ed il solvente eliminato per evaporazione. La distribuzione dei prodotti **8** e **9** viene determinata mediante analisi ¹H NMR.

4,4'-Dibromobifenile, 8

¹H NMR (δ) 7.39-7.44 (2H, m, ArH), 7.54-7.59 (2H, m, ArH).

Bifenile, 9

¹H NMR (δ) 7.32-7.38 (2H, m, ArH), 7.40-7.48 (4H, m, ArH), 7.57-7.62 (4H, m, ArH).

Reazioni di scambio tra coppie di 1,2-disodio-1,2-diariletani e 1,2-diariletani.

Procedura generale

In un pallone a due colli da 50 ml, munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, viene posto il Na metallico tagliato di fresco e viene sospeso in THF anidro. Si aggiunge lentamente l'opportuno 1,2-diariletene **1** (2.8 mmol) sciolto in THF anidro. La soluzione diventa progressivamente di colore rosso scuro-nero. Si lascia ad agitare vigorosamente alle temperature e per i tempi riportati nella Tabella A. Si filtra sotto Ar il metallo in eccesso, e si addiziona una quantità stechiometrica (2.8 mmol) dell'appropriato diarietene **10'**. Si lascia la miscela sotto agitazione per altre 15h e quindi si spegne la miscela con H₂O. Si elabora estraendo con Et₂O (3x 10 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con una soluzione satura di NaCl (10 ml) e seccate su CaCl₂. Si evapora il solvente e si registra lo spettro ¹H NMR e eventualmente la GC/MS. Di seguito, sono riportati i dati ¹H NMR dei prodotti di spegnimento degli 1,2-disodio-1,2 diariletani con H₂O, utilizzati per determinare i rapporti tra i derivati **11/11'** (Tabella 10), a seguito delle reazioni scambio descritte nello Schema 54.

1,2-Difeniletano

¹H NMR (δ) 2.92 (4H, s, 2 x CH₂), 7.16-7.32 (10 H, m, ArH)

1,1,2-Trifeniletano

¹H NMR (δ) 3.36 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, CH₂), 4.22 (1H, t, *J* = 7.8 Hz,), 7.16-7.36 (15 H, m, ArH).

1,1,2,2-Tetrafenietano

¹H NMR (δ) 4.77 (2H, s, CH₂), 7.12-7.64 (20 H, m, ArH)

2-Feniletalpiridina

¹H NMR (δ) 3.00-3.09 (2H, m, 2 x CH₂), 7.07-7.32 (7 H, m, ArH), 7.53-7.59 (1H, m, ArH), 8.54-8.58 (1H, m, ArH).

1,2-Difenilpropano

¹H NMR (δ) 1.23 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.71-2.80 (1H, m CH), 2.89-3.04 (2H, m, CH₂), 7.05-7.37 (10H, m, ArH)

***N,N*-Dimetil-4-fenetilbenzenammina**

¹H NMR (δ) 2.80-2.88 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.91 (6H, 2 x CH₃), 6.68-6.72 (2H, m, ArH), 7.06-7.10 (2H, m, ArH), 7.15-7.28 (5H, m, ArH).

Razioni di addizione dei dianioni 1a-e al benzofenone, 12, e reazione con elettrofili

In un pallone a due colli, munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, viene posto il Na metallico tagliato di fresco e viene sospeso in THF anidro. Si aggiunge lentamente l'opportuno 1,2-diariletilene **1** (1.5 equiv) sciolto in THF anidro (vedi Tabella A per gli equiv di Na). Si lascia ad agitare vigorosamente alle temperature e per i tempi riportati nella Tabella A. Si filtra sotto Ar il metallo in eccesso, e si aggiunge la soluzione al benzofenone **12** (5.5 mmol, 1 equiv) sciolto in THF a 0°C. La soluzione diventa inizialmente blu e dopo qualche minuto dalla fine dell'aggiunta diventa color porpora. Si lascia ad agitare per 3h. Le miscele vengono quindi spente con H₂O (Tabella 11) o con gli elettrofili (1.3 equiv) riportati nella Tabella 12. Si elabora estraendo la miscela di reazione con Et₂O (3 x 10 ml, reazioni spente con H₂O), oppure con acetato di etile (3 x 15 ml, reazioni spente con gli elettrofili della Tabella 12). In quest'ultimo caso, la purificazione dei prodotti finali **15b-e** viene effettuata per estrazione acido-base e successiva ricristallizzazione. La purificazione si effettua estraendo la fase organica con HCl 1N (3 x 15 ml). Le fasi acquose vengono basificate fino a pH nettamente basico con NaOH in perle ed estratte con AcOEt (3 x 15 ml). Le fasi organiche riunite vengono anidificate su K₂CO₃ e il solvente evaporato a pressione ridotta.

Benzidrola, 15a

^1H NMR (δ) 2.26 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, OH), 5.83 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, CH), 7.22-7.52 (10H, m, ArH).

4-(Dimetilammino)-1,1-difenilbutan-1-olo, 15b

^1H NMR (δ) 1.52-1.62 (2H, m, CH_2), 2.09 (6H, m, 2 x CH_3), 2.96-2.34 (2H, m, CH_2), 2.45-2.51 (2H, m, CH_2), 7.15-7.19 (2H, m, ArH), 7.25-7.32 (4H, m, ArH), 7.48-7.52 (4H, m, ArH). ^{13}C NMR (δ) 22.6, 42.4, 44.7, 60.0, 76.2, 126.0, 126.1, 127.8, 148.5. P.f. 120-123 °C, lit¹³⁵ 121-123 °C.

1,1-Difenil-3-(piperidin-1-il)propan-1-olo, 15c

^1H NMR (δ) 1.40-1.64 (8H, m, 4 x CH_2), 2.31-2.44 (6H, m, 3 x CH_2), 7.15-7.20 (2H, m, ArH), 7.25-7.32 (4H, m, ArH), 7.44-7.48 (4H, m, ArH). ^{13}C NMR (δ) 24.1, 26.0, 35.1, 54.3, 54.4, 78.9, 125.7, 126.2, 127.9, 148.1. P.f. 121-123 °C, lit¹³⁶ 119-120 °C. ν (nujol) 3260 cm^{-1} (O-H).

3-(Dietilammino)-1,1-difenilpropan-1-olo, 15d

^1H NMR (δ) 0.85-0.99 (6H, m 2 x CH_3), 2.39-2.58 (8H, m, 4 x CH_2), 7.10-7.52 (10H, m, ArH). P.f. 54 °C, lit¹³⁷ 52.5 °C.

1,1-Difenil-2-(piridin-2-il)etanolo, 15e¹³⁸

^1H NMR (δ) 3.70 (2H, s, CH_2), 7.04-7.18 (8H, m, ArH), 7.42-7.58 (5H, m, ArH), 8.36-8.40 (1H, m, ArH). ^{13}C NMR (δ) 46.9, 78.4, 121.4, 124.6, 126.2, 126.4, 127.8, 136.8, 147.2, 147.9, 159.3.

Sintesi del trifenilmetil metil etere, 16¹³⁹

In un pallone a due colli da 100 ml, munito di refrigerante a bolle ed imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, vengono posti 0.55 g di dispersione al 60% di NaH in olio minerale (13.8 mmol). L'olio minerale viene eliminato lavando la sospensione con THF anidro (3 x 10 ml) e decantando il solvente. Alla sospensione si aggiunge il THF anidro (30 ml). Si raffredda a 0 °C e si gocciola una soluzione contenente 3 g (11.5 mmol) di trifenilmetanolo in THF (30 ml). La soluzione così ottenuta viene agitata a temperatura ambiente per 2h. La miscela di reazione viene raffreddata a 0° C, e si aggiunge

lentamente il CH₃I (1.96 g, 0.87 ml, 13.8 mmol) sciolto in 15 ml di THF. Si riporta la soluzione a temperatura ambiente e si lascia sotto agitazione per 12h. La miscela di reazione viene quindi trattata cautamente con 20 ml di H₂O, diluita con 20 ml di Et₂O, e le fasi vengono separate. La fase acquosa viene estratta con Et₂O (3 x 10 ml), le fasi organiche vengono riunite, anidificate con CaCl₂, filtrate, ed il solvente eliminato per evaporazione. Il prodotto viene purificato per cristallizzazione da EtOH. Si ottengono 3.7 g di un solido bianco cristallino (resa 75%).

¹H NMR (δ) 3.06 (3H, s, OCH₃), 7.20-7.46 (15H, m, ArH).

Scissioni riduttive del trifenilmetil metil etere, **16**

In un pallone a due colli da 50 ml, munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, viene posto il Na metallico tagliato di fresco e viene sospeso in THF anidro. Si aggiunge lentamente l'opportuno 1,2-diariletilene **1** sciolto in THF anidro. Si lascia ad agitare vigorosamente alle temperature e per i tempi riportati nella Tabella A. Si filtra sotto Ar il metallo in eccesso, e si aggiunge alla soluzione il trifenilmetil metil etere **16**, sciolto in THF (vedi Tabella 13 per equivalenti e temperature di reazione); si lascia ad agitare per 16h. Si spegne con H₂O e si elabora la miscela finale estraendo con Et₂O (3 x 10 ml). Si lavano le fasi organiche riunite con salamoia, si anidifica su CaCl₂ e si evapora il solvente.

Trifenilmetano, **17**¹⁴⁰

¹H NMR (δ) 5.55 (1H, s, CH), 7.05-7.21 (15H, m, ArH)

Sintesi del (2-fenossietossi)trifenilmetano,¹¹⁰ **18a**

In un pallone a due colli da 50 ml, munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar si sciolgono 3,06 g (11 mmol) di cloruro di tritile, 0.1 g (0.82 mmol) di DMAP e 5 ml di Et₃N in 10 ml di CH₂Cl₂ distillato di fresco. Si addiziona il 2-fenossietanolo **19** (1.4 g, 10 mmol) sciolto in 5 ml di CH₂Cl₂. Si agita a temperatura ambiente per 12h e si spegne la miscela con 5 ml di H₂O. La miscela viene elaborata per estrazioni con acetato di etile (3 x 15 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con salamoia e seccate su Na₂SO₄. Si evapora il solvente a pressione ridotta e si purifica il grezzo di reazione per cromatografia flash. (AcOEt /Et.Pet = 1:9); R_f = 0.58 (1.9 g, 5 mmol, 50%). ¹H NMR (δ) 3.43 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.14 (2H, t, J = 4.2 Hz), 6.92-6.99 (3H, m, ArH), 7.20-7.36

(12H, m, ArH), 7.48-7.54 (5H, m, ArH). ^{13}C NMR (δ) 62.6, 67.2, 86.6, 114.61, 120.7, 126.9, 127.8, 128.7, 129.4, 143.9, 158.9.

Sintesi del trifenil(undec-10-enilossi)metano, **18b**

In un pallone a due colli da 50 ml, munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar si sciolgono 3.34 g (12 mmol) di cloruro di tritile, 0.9 mmol di DMAP e 5 ml di Et_3N in 10 ml di CH_2Cl_2 distillato di fresco. Si aggiunge l'undecen-1-olo (2 g, 11.7 mmol) sciolto in 5 ml di CH_2Cl_2 . Si agita a temperatura ambiente per 12h e si spegne la miscela con 5 ml di H_2O . La miscela viene elaborata per estrazioni con acetato di etile (3x 15 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con salamoia e seccate su Na_2SO_4 . Si evapora il solvente a pressione ridotta e si purifica il grezzo di reazione per cromatografia flash (AcOEt /Et.Pet = 2:8); Rf = 0.76 (1.9 g, 5 mmol, 50%). ^1H NMR 1.12-1.41 (12H, m, 6 x CH_2), 1.53-1.65 (2H, m, CH_2), 2.00-2.08 (2H, m, CH_2) 3.06 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_2O), 4.90-5.04 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.74-5.91 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.18-7.32 (9H, m, ArH), 7.42-7.47 (6H, m, ArH). ^{13}C NMR (δ) 26.2, 28.9, 29.1, 29.4, 29.5, 30.0, 33.8, 63.6, 86.2, 114.1, 126.7, 127.6, 128.7, 139.2, 144.5.

Sintesi del (10,11-dibromoundecilossi)trifenilmetano, **18c**

In un pallone a due colli da 100 ml, munito di refrigerante a bolle, valvola a CaCl_2 e agitazione magnetica si sciolgono 2.43 g (5.9 mmol) di trifenil(undec-10-enilossi)metano, **18b**, in 20 ml di CCl_4 anidro. Si raffredda l'apparecchiatura a -5°C (bagno di ghiaccio e sale) e si aggiungono lentamente e sottocappa 0.30 ml di Br_2 (0.94 g, 5.9 mmol) in 2 ml di CCl_4 anidro. Si lascia ad agitare a -5°C per 30 min e per 40 min a temperatura ambiente. Si evapora il Br_2 residuo e il CCl_4 a pressione ridotta. Si ottiene un olio incolore, che viene purificato per per cromatografia flash. (AcOEt /Et.Pet = 2:8); Rf = 0.56 (2.7 g, 4.7 mmol, 80%). ^1H NMR (δ) 1.25-1.65 (14H, m, 7 x CH_2), 1.70-1.86 (1H, m, CH_2), 2.06-2.20 (1H, m, CH_2), 3.58-3.72 (3H, m, $\text{CH}_2\text{OH} + \text{BrCH}_2\text{CHBr}$), 3.82-3.87 (1H, m, BrCH_2CHBr), 4.21-4.41 (1H, m, BrCH_2CHBr), 7.18-7.32 (9H, m, ArH), 7.42-7.47 (6H, m, ArH). ^{13}C NMR (δ) 26.2, 26.7, 28.7, 29.3, 29.4, 29.42, 30.0, 35.9, 36.3, 53.1, 63.6, 86.2, 126.7, 127.3, 127.6, 127.9, 128.7, 144.5.

Scissione riduttiva del (2-fenossietossi)trifenilmetano, **18a**

In un pallone a due colli da 50 ml, munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, viene posto il Na metallico (0,1476 g, 6.4 mmol) tagliato di fresco e viene sospeso in THF anidro. Si aggiunge il 4-dimetilammmino stilbene (0.23 g, 1.03 mmol) sciolto in THF anidro. Si lascia ad agitare vigorosamente a 0 °C per 6 h. Si filtra sotto Ar il metallo in eccesso, e si aggiunge alla soluzione il tritil etere **18a** (0,21 g, 0.55 mmol) sciolto in THF. Si lascia ad agitare 15 h a 0°C, quindi spegne la miscela direzione con H₂O. Si elabora estraendo con Et₂O (3 x 10 ml). Si lavano le fasi organiche riunite con salamoia, si anidrifica su CaCl₂ e si evapora il solvente. La resa viene determinata per spettroscopia H¹ NMR.

2-Fenossietanolo, **19**

¹H NMR (δ) 3.93-4.00 (2H, m, CH₂), 4.06 (2H, m, CH₂), 6.90-7.06 (3H, m, ArH), 7.25-7.34 (2H, m, ArH).

Scissione riduttiva del tritil etere **18b**

In un pallone a due colli da 50 ml, munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, viene posto il Na metallico (0,1476 g, 6.4 mmol) tagliato di fresco e viene sospeso in THF anidro. Si aggiunge il 4-dimetilammmino stilbene (0.23 g, 1.03 mmol) sciolto in THF anidro. Si lascia ad agitare vigorosamente a 0 °C per 6 h. Si filtra sotto Ar il metallo in eccesso, e si aggiunge alla soluzione il tritil etere **18b** (0,22 g, 0.55 mmol) sciolto in THF. Si lascia ad agitare 15 h a 0°C, quindi spegne la miscela direzione con H₂O. Si elabora estraendo con Et₂O (3 x 10 ml). Si lavano le fasi organiche riunite con salamoia, si anidrifica su CaCl₂ e si evapora il solvente. Il grezzo di reazione viene purificato per cromatografia flash.

10-Undecen-1-olo, **3h**

Purificato per cromatografia flash, 0.09 g, 0.49 mmol, resa 90% (AcOEt /Et.Pet = 3:7); R_f = 0.51; ¹H NMR (δ) 1.20-2.18 (16H, m, 8 x CH₂), 3.64 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₂OH), 4.90-5.06 (2H, m, CH₂=CH), 5.72-5.90 (1H, m, CH₂=CH).

Scissione riduttiva e 1,2-dealogenazione del tritil etere **18c**

In un pallone a due colli da 50 ml, munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, viene posto il Na metallico (0,1476 g, 6.4 mmol) tagliato di fresco e viene sospeso in THF anidro. Si aggiunge il 4-dimetilammmino stilbene (0.23 g, 1.03 mmol) sciolto in THF anidro. Si lascia ad agitare vigorosamente a 0 °C per 6 h. Si filtra sotto Ar il metallo in eccesso, e si aggiunge alla soluzione il tritil etere **18c** (0,22 g, 0.55 mmol) sciolto in THF. Si lascia ad agitare 15 h a 0°C, quindi spegne la miscela direzione con H₂O. Si elabora estraendo con Et₂O (3 x 10 ml). Si lavano le fasi organiche riunite con salamoia, si anidrifica su CaCl₂ e si evapora il solvente. Il grezzo di reazione viene purificato per cromatografia flash (AcOEt /Et.Pet = 3:7); R_f = 0.51; si ottiene il 10-undecen-1-olo, **3h**, con una resa del 92%.

1,2-Dealogenazione del tritil etere **18c**

In un pallone a due colli da 50 ml, munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, viene posto il Na metallico (0,1476 g, 6.4 mmol) tagliato di fresco e viene sospeso in THF anidro. Si aggiunge il tetrafeniletilene (0.71 g, 2.13 mmol) sciolto in THF anidro. Si lascia ad agitare vigorosamente a 0 °C per 6 h. Si filtra sotto Ar il metallo in eccesso, e si aggiunge alla soluzione il tritil etere **18c** (0,22 g, 0.55 mmol) sciolto in THF. Si lascia ad agitare 15 h a 0°C, quindi spegne la miscela direzione con H₂O. Si elabora estraendo con Et₂O (3 x 10 ml). Si lavano le fasi organiche riunite con salamoia, si anidrifica su CaCl₂ e si evapora il solvente. Il grezzo di reazione viene purificato per cromatografia flash (AcOEt /Et.Pet = 3:7); R_f = 0.56 Si ottiene il trifenil(undec-10-enilossi)metano, **18b**, con una resa del 95%.

Letteratura

1. a) Totter, F.; Rittmeyer, P., *Organolithium Compounds – Industrial Applications and Handling*, in *Organometallics in Synthesis, A Manual*, J. Wiley & Sons, Chichester, 1994, pp.167-194. b) Ramón, D. J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225-237, e riferimenti citati; c) Yus, M.; Foubelo, F. *Targets in Heterocyc. Syst.* **2002**, 6, 136-171, e riferimenti citati.
2. a) Gissot.; A., Becht, J. M.; Desmurs, J. R.; Pèvere, V., Wagner, A.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 340-343 e riferimenti citati. b) Gissot., A.; Becht, J. M.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 9331-9333. c) Azzena, U.; Denurra, T.; Fenude, E.; Melloni, G.; Rassu, G. *Synthesis* **1989**, 28-30.
3. Schlosser, M. Organoalkali Reagents, in *Organometallics in Synthesis, A Manual*, Schlosser, M. Ed.; John Wiley and Sons, Inc.; New York, 1994, 1, e riferimenti citati.
4. Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1924-1930.
5. Cohen, T.; Bhupathy, M. *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 152-161. e riferimenti citati.
6. Smith, J. G.; Talvitie, J. R.; Eix, A. R. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1474-1479.
7. Schlenk, W.; Bergmann, E. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1928**, 463, 473-490.
8. Yus, M.; Martínez, P; Guijarro, D. *Tetrahedron* **2001**, 57, 10119-10124.
9. Schlenk, W.; Appenrodt, Michael, A.; Thal, A. *Chem. Ber.* **1914**, 30, 4931-4934.
10. Schlenk, W.; Bergmann, E. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1928**, 463, 1-322, in particolare le pagine 106-117.
11. Karaman, R.; Fry, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4931-4934.
12. Azzena, U.; Dettori, G. ; Lubinu, C.; Mannu, A., Pisano, L. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8663-8668.
13. Idini, M. V. “Metallazione riduttiva di derivati della 3,4,5-trimetossibenzaldeide”, Tesi di Laurea, Università di Sassari, Corso di Laurea in Chimica, anno accademico 2000-2001.
14. Per l'impiego del dimetil etere come solvente alternativo al THF in questo tipo di reazioni, vedi: Cohen, T.; Kreethadumrongdat, T. Liu, X.; Kulkarni, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3478-3483.

15. Mason, T. J. *Sonochemistry, the use of ultrasound in Chemistry*, The Royal Chemical Society, Cambridge, 1990
16. Wright, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2106-2110.
17. Reesor, J. W. B.; Smith, J. G.; Wright, G. F. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 940-956.
18. Smith, J. G.; Wilkman, R. T. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *49*, 91-101.
19. Smith, J. G.; Oliver, E.; Boettger, T. J. *Organometallics* **1983**, *2*, 1577-1582, e riferimenti citati.
20. Yus, M.; Martínez, P.; Guijarro, D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10119-10124.
21. Platzek, J.; Snatzke, G. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4947-4968.
22. Jeanes, A.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 2608-2622.
23. Azzena, U.; Dettori, G.; Idini, M. V.; Pisano, L.; Sechi, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7961-7966.
24. Azzena, U.; Dettori, G.; Lubinu, C.; Mannu, A.; Pisano, L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8663-8668.
25. Per una lista di reattivi impiegati nelle reazioni di dealogenazione riduttiva, vedi:
 - a) Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformation*; VCH Publishers, Inc.: New York, 1989; p. 133-135; per una review, vedi: b) Baciocchi, E. in *The Chemistry of Functional Groups, Supplement D, Part I*; Patai S., Rappoport, Z., Eds. 1,2-Dehalogenation and Related Reactions. John Wiley: New York, 1983; pp. 161-201; per una selezione di letteratura sull'argomento, vedi: c) Ranu, B. C.; Das, A.; Hajra, A. *Synthesis* **2003**, 1012-1014; d) Butcher, T. S.; Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 177-180; Takagughi, Y.; Hosokawa, A.; e) Yamada, S.; Motoyoshiya, J.; Aoyama, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 3147-3149; f) Malanga, C.; Mannucci, S.; Lardicci, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1021-1028; g) Yanada, R.; Negoro, N.; Yanada, K.; Fujita, T. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 9313-9316; h) Landini, D.; Milesi, L.; Quadri, M. L.; Rolla, F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 152-153; i) Savoia, D.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 876-879; j) Landini, D.; Quici, S.; Rolla, F. *Synthesis* **1975**, 397-399; k) Garst, J. F.; Pacifici, J. A.; Singleton, V. D.; Ezzel, M. F.; Morris, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5242-524; l) Adam, W.; Arce, J. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 507-508. m) Ranu, B. C.; Jana, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8621-8624. n) Arnold, V.A.; Winget, P.; Cramer, C. J. *Environ. Sci. Technol.* **2002**, *36*, 3536-3541. o) Concellon, J.; M., Rodriiguez-Solla, H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 599-609.

26. Young, D. W. in McOmie, J. F. W., Ed.; *Protective Groups in Organic Chemistry*; Plenum Press: London, 1973; Chapt. 8, pp. 309-320, e riferimenti citati.
27. Schoenheimer, R. *J. Biol. Chem.* **1935**, *110*, 461-462.
28. Demole, E.; Winter, M. *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 1256-1261.
29. Fernholz, E. *Justus Liebig's Annalen der Chemie* **1933**, *517*, 128-138.
30. Heer, J.; Miescher, K. *Helv. Chim. Acta* **1951**, *39*, 359-372.
31. Elks, J.; Evans, R. M.; Robinson, C. M.; Thomas, G. H.; Wyman, L. J. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2933-2939, e riferimenti citati.
32. Mock, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3808-3809.
33. Heyns, K.; Molge, K.; Walter, W. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1015-1025.
34. Vedi, per esempio: Fieser, L. F.; Fieser, M., *Advanced Organic Chemistry*; Reinhold Publishing Corporation: New York, 1961; pp. 163-165.
35. Cicloaddizioni [2+2] : House, H. O.; Cronin, T. H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1061-1070.
36. Cicloaddizioni [4+2]: Cristol, S. J.; Hause, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2193-2197.
37. Per una review sugli equivalenti sintetici dell'acetilene in reazioni di cicloaddizione, vedi: De Lucchi, O.; Modena, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2585-2632.
38. a) Totten, L. A.; Jans, U.; Roberts, A. L. *Environ. Sci. Technol.* **2001**, *35*, 2268-2274, and references therein; b) Butler, E. C.; Hayes, K. F. *Environ. Sci. Technol.* **2000**, *34*, 422-429.
39. Yanada, R.; Negoro, N.; Yanada, K.; Fujita, T. *Tetrahedron Letters*, **1996**, *37*, 9313-9316.
40. Concellon, J., M.; Rodriiguez-Solla, H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 599-609.
41. Ranu, B.; Sankar, K.; Sarkat A. *Chem. Comm.* **1998**, 2113-2114.
42. Smith, J. G.; Oliver, E.; Boettger, T. J. *Organometallics* **1983**, *2*, 1577-1582, e riferimenti citati.
43. a) Barry III, C. E.; Bates, R. B.; Beavers, W. A.; Camou, F. A.; Gordon III, B.; Hsu, H. F.-J.; Mills, N. S.; Ogle, C. A.; Siahaan, T. J.; Suvannachut, K.; Taylor, S. R.; White, J. J.; Yager, K. M. *Synlett* **1991**, 207-212, e riferimenti citati; b) Smith, J. G.; Talvitie, J. R.; Eix, A. R. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1474-1479. c) Bahl, J. J., Bates, R. B., Beavers, A., Mills, N. S. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 1620-1622.

44. a) Julia, M.; Launay, M.; Stacino, J. P.; Verpeaux, J. N. *Tetrahedron Letters* **1990**, 23, 2465-2468. b) Julia, M.; Paris, J. M., *Tetrahedron Letters* **1973**, 14, 4833-4836.
45. Kende, A. S.; Mendoza, J. S., *Tetrahedron Letters* **1990**, 31, 7105-7108.
46. Kuntzer, H.; Stahnke, M.; Sauer, G.; Wiechert, P. *Tetrahedron Letters* **1991**, 32, 1949-1952.
47. Concellon, J. M.; Rodriguez-Solla H.; Simal C.; Huerta, M. *Organic Letters*, **2005**, 7, 5833-5835.
48. Concellon, J. M.; Rodriiguez-Solla, H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 599-609.
49. http://en.wikipedia.org/wiki/Polychlorinated_biphenyl
50. <http://www.epa.gov/pcb/>
51. Huang, H.; Kobayashi, N.; Hasatani, M.; Matsuyama, K.; Sasaki, T. *Chemical Engineering Science*, **2007**, 67, 5144-5149.
52. <http://www.pops.int/>
53. http://en.wikipedia.org/wiki/Persistent_organic_pollutants
54. <http://www.iarc.fr/>
55. http://en.wikipedia.org/wiki/Polybrominated_biphenyl
56. McDonald, T. H., *Chemosphere*, **2002**, 46, 745-755.
57. de Wit, C. A. *Chemosphere*, **2002**, 46, 583-624.
58. Jakobsson, K.; Thuresson, K.; Rylander, L.; Sjödin, A.; Hagmar, L.; Bergman, A. *Chemosphere*, **2002**, 46, 709-716.
59. Bocio, A.; Llobet, J. M.; Domingo, J. L.; Corbella, J.; Teixido, A.; Casas, C. *J. Agric. Food. Chem.*, **2003**, 51, 3191-3195.
60. De., S., Perkins, M., Dutta, S. K. *Journal of Hazardous Materials*, **2006**, B135, 350-354.
61. Brahusi, F.; Dorfler, U.; Schroll.; R.; Munch, J. C. *Chemosphere*, **2004**, 55, 1477-1484.
62. Baba, D.; Katayama, A. *Journal of Bioscience end Bioengineering*, **2007**, 104, 62-68.
63. O'Keefe, P. *Environmental Health Perspectives*, **1978**, 23, 347-350.
64. Mennear, J. H.; Lee C. C., *Environmental Health Perspectives*, **1994**, 1, 265-274.
65. Miyoshi, K.; Nishio, T.; Yashuara, A.; Morita, M. *Chemosphere*, **2000**, 41, 819-824.

66. Cucullu, M.; E., Nolan, S. P.; Belderrain, T. R.; Grubbs, R. H.; *Organometallics* **1999**, *18*, 223 e riferimenti citati.
67. Wei, B.; Hor, T. S. A. *J. Mol. Catal. A* **1998**, *132*, 223 e riferimenti citati.
68. a) Yang, C.Y.; Pittman, Jr C. U. *Tetrahedron Letters*, **1997**, *38*, 6561. b) Yang, C.Y.; Pittman, Jr C. U., *Synth. Comm.* **1998**, *28*, 517. c) Enholm, E. J.; Shulte, II, J. P., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1275.
69. Hara, R.; Sato, K.; Sun, W. H.; Takahashi, T. *Chem. Comm.* **1999**, 845-846.
70. Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4441.
71. Massicot, F.; Schneider, R., Fort, Y.; Illy-Cherry, S.; Tillement, O. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4765-4768.
72. Suzuki, H. *Environ. Manag.* **1997**, *33*, 889-894.
73. Oku, A. *Chem. Ind.* **1978**, 841-842.
74. Matsunaga, A.; Yashuara, A. *Chemosphere*, **2005**, *58*, 897-904 e riferimenti citati.
75. a) Azzena, U.; Dettori, G. ; Lubinu, C.; Mannu, A., Pisano, L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8663-8668. b) Azzena, U.; Dettori, G.; Idini, M. V.; Pisano, L.; Sechi, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7961-7966.
76. Smith, J. G.; Oliver, E.; Boettger, T. J. *Organometallics* **1983**, *2*, 1577-1582, e riferimenti citati.
77. L'etene è ragionevolmente il co-prodotto della reazione, ma la sua formazione non è mai stata accerata: Reesor, J. W. B.; Smith, J. G.; Wright, G. F., *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 940-956.
78. Azzena, U.; Pittalis, M.; Dettori, G.; Madeddu, S.; Azara, E. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 1055-1058.
79. Azzena, U.; Pittalis, M.; Dettori, G.; Pisano, L.; Azara, E. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3892-3900.
80. Makosza, M.; Grela, K., *Synlett* **1997**, 267-268 e riferimenti citati.
81. Greene, T. W, Wuts, P. G., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Ed. Wiley, New York, 1999, pp.397-398.
82. a) Pearson, A. J.; Lee, K., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2257-2260 e riferimenti citati. b) Pearson, A. J.; Zhang, P. L.; Lee, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *37*, 4243.
83. Lund, T.; Bjorn, C.; Hansen, H. S.; Jensen, A. K.; Thorsen, T. K., *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 877-844.
84. Totten, L. A.; Jans, U. ; Roberts, A. L. *Environ. Sci. Technol.* **2001**, *35*, 2268-2274.

85. Andrieux, C. P.; Le Gorande, A.; Savèant, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6892-6904 e riferimenti citati.
86. Garst, J. F.; Pacifici, J. A., Singleton, V. D.; Ezzel, M. F.; Morris, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5242-524.
87. Young, W. G.; Cristol, S. J.; Skei, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2099-2102.
88. Na in THF: House, H. O.; Ro, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 182-187.
89. Sicher, J.; Havel, M.; Svoboda, M. *Tetrahedron Letters* **1968**, *9*, 4269-4272.
90. Adam, W.; Arce, J. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 507-508.
91. Na-naftalenide in 1,2-dimetosietano: Pfaendler, H. R.; Muller, F. X. *Synthesis* **1992**, 350-352.
92. Na in NH₃ liq.: Allred, E. L.; Beck, B. R.; Voorhees, K., J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1426-1427.
93. K-grafite, C₈K: Rabinovitz, M.; Tamarkin, B. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 477-379.
94. Pearson, A. J.; Lee, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2257-2260.
95. Hamada, Y.; Kondo, Y.; Makoto, S.; Shiori, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 669-673.
96. Vaupel, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5743-5753.
97. Isidor, J. L.; Carlson, R. M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 554-556.
98. Corey, E. J.; Ruden, R. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 834-835.
99. a) Wright, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2106-2110. b) Reesor, J. W. B.; Smith, J. G.; Wright, G. F. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 940-956. c) Smith, J. G.; Wilkman, R. T. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *49*, 91-101. d) Brook, A. G.; Cohen, H. L.; Wright, G. F. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 447. e) Smith, J. G.; Oliver, E. Boettger, T. *J. Organometallics* **1983**, *2*, 1577-1582, e riferimenti citati. f) Yus, M.; Martínez, P.; Guijarro, D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10119-10124.
100. Schlenk, W.; Appenrodt, J.; Michael, A.; Thal, A. *Ber.* **1914**, *47*, 473.
101. Wooster, C. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 1388-1394.
102. Hamrick, P. J.; Hauser, C., R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 493-496.
103. Selman, S.; Eastham, J.F. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3804-3809.
104. Guijarro, D.; Mancheno, B.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, *46*, 1327-1334.
105. Kleemann, A.; Engel, J. *Sostanze Farmaceutiche: Sintesi - Brevetti - Applicazioni*; Organizzazione Editoriale Medico Farmaceutica S.r.l.
106. Dekker, C.A.; Goodman, L. in *Chemistry and Biochemistry*, Vol IIA; Pigman, W., Horton, D. E. Academic Press: New York, **1970**, 22.

107. a) Bodanszky, M.; Onetti, O.A. *Peptide Synthesis*, Interscience: New York, **1966**, 36. b) Bodanszky, M. *Principles in Peptide Synthesis*, Springer-Verlag: New York, **1993**, 2nd Ed, 88.
108. Koster, H.; Hoppe, N.; Kohli, V.; Kropelin, M.; Kaut, H.; Kulikowsky, K. *Nucleic Acids Symp. Ser.* **1980**, 7, 39.
109. Greene, T.W., Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons:New York, **1999**, 103.
110. Yus, M.; Behloul, C.; Guijarro, D. *Synthesis*, **2003**, 14, 2179-2184.
111. Fahey, R. C.; Schneider, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4429-4234.
112. Barhate, N.B.; Gajare, A.S.; Wakharkar, R.D; *Tetrahedron* **1999**, 55, 11127-11142.
113. House, H. O.; Ro, R. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 182-187.
114. Ogata, M.; Matsumoto, H.; Kida, S.; Shimizu, S.; Tawara, K.; Kawamura, Y.; *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1497-1502.
115. Mohler; Sorge; *Helv. Chim. Acta* **1938**, 21, 70.
116. Higgins, S.D.; Thomas, C.B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1982**, 235-242.
117. Tranchepain, I.; Le Berre, F.; Duréault, A.; Le Merrer, Y.; Depezay, J.C. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 2057-2065.
118. Vinczer, P.; Baan, G.; Juvancz, Z.; Novak, L.; Szantay, C. *Synth. Comm.* **1985**, 15, 14, 1257-1270.
119. Maruyama, T. *Proc. Imp. Acad.* **1934**, 10, 467-469; *Chem. Zentralbl.* **1935**, 106, 2358; *Chem. Abs.* **1935**, 29, 1062.
120. Rankoff, G. *Chem. Ber.* **1930**, 63, 2139-2142.
121. Goerger, M.; Hudson, B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3148, 3153.
122. Campos, F.; Chamarro, E.; Fasol, V; Guerrero, A; *J. Org. Chem*, **1989**, 54, 18, 4294-4298.
123. Ebat, Mori; *Agric. Biol. Chem.*, **1979**, 43, 1567-1569.
124. Espenson, J. H.; Zhu, Z.; Zauche, T. H.; *J. Org. Chem* **1999**, 64, 1191-1196.
125. Lu, S.; O'yang, Q.; Guo, Z.; Yu, B.; Hui, Y.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8400-8405.
126. Gotteland, J.-P.; Delhon, A.; Junquero, D.; Oms, P.; Halazy, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 5, 533-538.
127. Schinder, Blattner, *Helv. Chim. Acta*, **1961**, 44, 753-759.
128. Bellucci, G.; Chiappe, C.; Marioni, F.; Marchetti, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*; **1992**, 637-642.

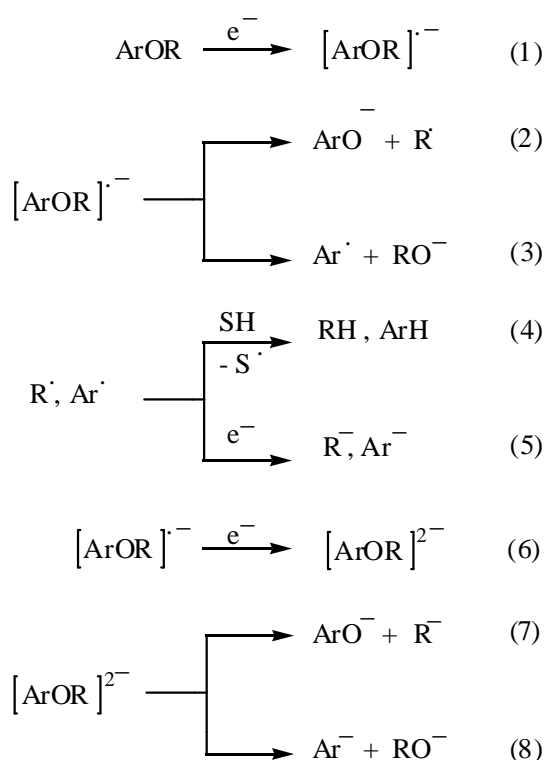
129. Das, B.P.; Boykin, P.W.; *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 56-58.
130. Foubelo, F.; Lloret, F.; Yus, M.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 17, 5131-5138.
131. Lombardi, P. *Chemistry & Industry*, November **1990**, 708.
132. Merckx, T. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1949**, *58*, 460-468.
133. Lyer, J.; Kulkarni, G., Ramesh, G., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2163-2172.
134. Bernassau, J. M.; Fetizon, M.; *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2105-2109.
135. Anderson, E.L.; Casey, J.E., *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 3959-3960.
136. Archer, Auberbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1840.
137. Adamson, L. *J. Chem. Soc.* **1949**, 5144-5142.
138. Koning, B.; Buter, J., Hulst, R.; Stroetinga, R.; Kellogg, R.M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2735-2754.
139. Salehi, P.; Iranpoor, N., Behbahani, F.K. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 953-958.
140. Chung, J.P.; Lu, Y.; Mu, L. *J. Org. Chem.*, **1998**, *18*, 6108-6114.

3. Selettività nella metallazione riduttiva di eteri aromatici e benzilici

Le reazioni di metallazione riduttiva di eteri aromatici e benzilici si inseriscono nel più ampio quadro delle reazioni di metallazione riduttiva, discusse nel Paragrafo 2.1. Nei Paragrafi 3.1 – 3.2 verrà presentato lo stato dell'arte di queste metodiche e i loro potenziali vantaggi rispetto ad altre metodologie di sintesi, soprattutto per quel che riguarda la loro applicazione alla sintesi di alcune classi di sostanze organiche naturali dotate di rilevanti proprietà biologiche e farmacologiche. Il Paragrafo 3.3 illustrerà quindi i nostri risultati inerenti lo studio dell'effetto dei metalli alcalini Li e Na nella riduzione del 3,4,5-trimetossibenzil metil etere. La selettività osservata ci ha permesso di sviluppare, a partire da questo intermedio comune, un nuovo protocollo per la sintesi di due importanti classi di sostanze naturali biologicamente attive.

3.1 - Reazioni di metallazione riduttiva di aril alchil eteri

La scissione riduttiva di eteri alchil arilici con metalli alcalini in solventi aprotici è una reazione nota da tempo, che può condurre sia alla formazione di idrocarburi aromatici (dealossilazione) che alla formazione di fenoli (dealchilazione). Il probabile meccanismo della reazione è riportato nello Schema 67.¹



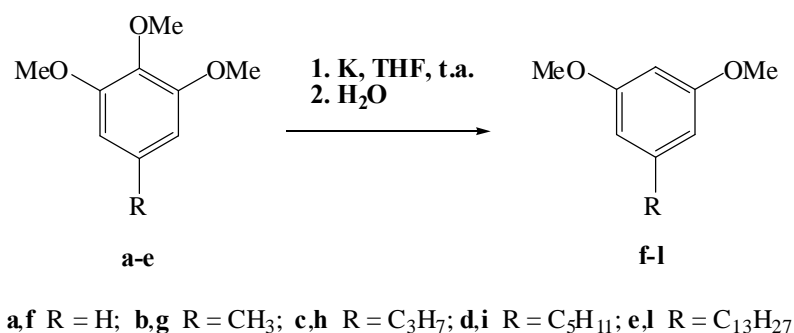
Schema 67. Meccanismo di scissione riduttiva di aril alchil eteri.

Nel primo stadio, un trasferimento monoelettronico dal metallo al substrato genera un radicale anione π^* , che trasferisce un elettrone all'orbitale σ^* del legame che si romperà (equazione 1). Il radicale anione σ^* frammenta dando origine, alternativamente, ad un radicale alchile e ad un fenato (equazione 2), oppure ad uno ione alcossido e ad un radicale arile (equazione 3). Gli intermedi radicalici possono evolvere strappando un atomo di idrogeno ad un altro componente della miscela di reazione SH (equazione 4), oppure possono essere ulteriormente ridotti a dare i corrispondenti anioni (equazione 5). Come alternativa, è stato proposto che il radicale anione possa esser ulteriormente ridotto a dare il corrispondente dianione (equazione 6), che frammenta a dare i quattro possibili anioni (equazioni 7 e 8).

Nel 1958 Morton ha riportato che l'anisolo, il più semplice tra gli eteri aril alchilici, subisce la reazione di demetossilazione per scissione riduttiva con K metallico, finemente suddiviso, in eptano. La formazione del fenilpotassio come prodotto di questa reazione è stato evidenziato dallo spegnimento della miscela con CO_2 .²

Sebbene questa metodica sia stata ampiamente utilizzata da altri autori, non sono stati riportati altri esempi sulla generazione di carbanioni aromatici per scissione riduttiva di semplici aril alchil eteri sino a quando, nel 1987, ne è stata proposta l'applicazione alla sintesi di resorcinoli dimetil eteri a partire da benzeni 1,2,3-trimetossisostituiti.³

Passaggio chiave delle sintesi proposte è la riduzione di benzeni 1,2,3-trimetossi-sostituiti, per trasferimento elettronico da sodio o potassio metallici, in solventi eterei. Tale reazione consente di ottenere la scissione regioselettiva del legame tra il carbonio aromatico in posizione 2 e l'ossigeno, con rese pressoché quantitative (Schema 68).



Schema 68. Scissione riduttiva di 1,2,3-trimetossibenzeni-5-sostituiti.

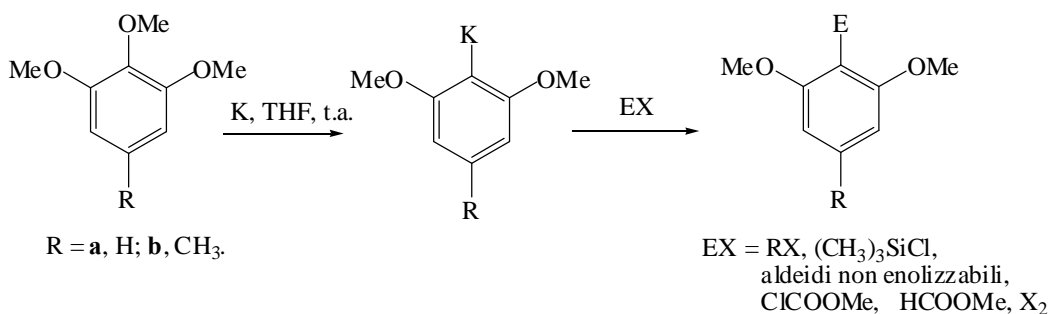
Riguardo la scissione riduttiva dei substrati 1,2,3-trimetossi-sostituiti, è da sottolineare la notevole regioselettività della reazione, che porta alla scissione di uno solo dei legami

carbonio aromatico – ossigeno, e consente di ottenere, in rese molto elevate, i corrispondenti derivati 1,3-dimetossi-sostituiti (Schema 68).

L'elevata regioselettività osservata nella scissione riduttiva dei substrati **a-e** (la demetossilazione avviene solo in posizione 2, ed in maniera pressoché esclusiva rispetto alla demetilazione), è stata attribuita alla particolare conformazione del gruppo metossilico uscente, forzato al di fuori del piano dell'anello aromatico, dalla presenza dei due ulteriori gruppi metossilici in posizione *orto*. Una tale conformazione renderebbe più debole il legame carbonio aromatico-ossigeno, impedendo la delocalizzazione per risonanza dei doppietti elettronici di non legame dell'atomo di ossigeno stesso.⁴

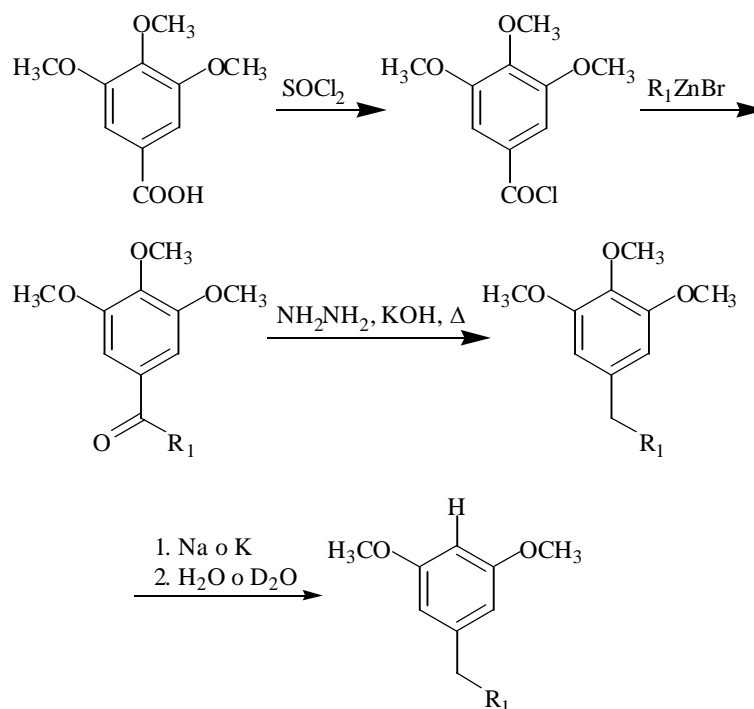
Lo spegnimento delle miscele di reazione con D₂O ha permesso di mettere in evidenza la formazione quantitativa dell'intermedio carbanionico 2,6-dimetossisostituito nella scissione riduttiva dei composti **a** e **b**. Non è stata invece osservata incorporazione di deuterio negli altri substrati, verosimilmente a causa di una reazione tra un radicale aromatico e un donatore di idrogeno (Schema 67, equazione 4).

E' stata quindi sviluppata una nuova reazione di sostituzione elettrofila riduttiva che ha permesso di ottenere in alte rese resorcinoli sostituiti nella posizione 2 dell'anello aromatico (Schema 69).⁵



Schema 69. Sintesi di dimetil eteri di resorcinoli 2-sostituiti.

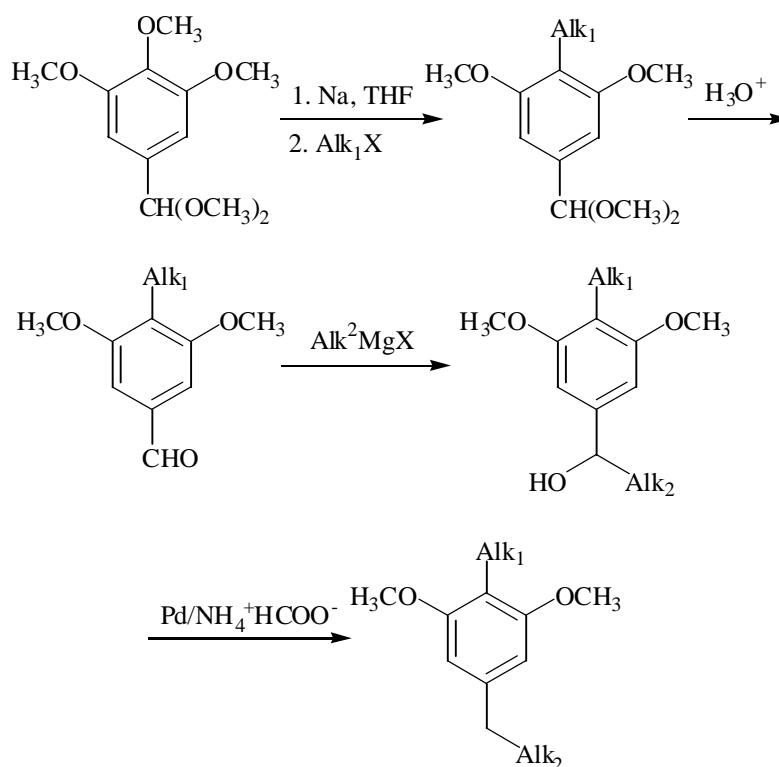
Una prima applicazione pratica di questa metodica si basa sull'utilizzo dall'acido 3,4,5-trimetossibenzoico come prodotto di partenza nella sintesi di una serie di 1,2,3-trimetossibenzeni-5-alcil-sostituiti. Questi ultimi prodotti sono stati ridotti ai corrispondenti resorcinoli dimetil eteri con Na o K metallico in THF (Schema 70). Le rese complessive variano dal 42% al 66%.⁶



Schema 70. Sintesi di resorcinoli dimetil eteri 5-alcilsostituiti, a partire dall'acido 3,4,5-trimetossibenzoico. $\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_{12}\text{H}_{25}$.

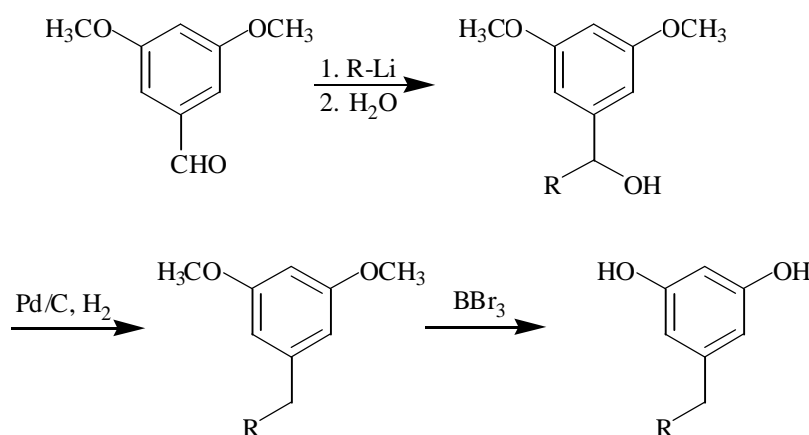
L'impossibilità di evidenziare la formazione di percentuali significative di intermedi organometallici nelle reazioni di metallazione riduttiva di 3,4,5-trimetossialchilbenzeni (vedi sopra) ha impedito di applicare questa metodica alla sintesi di resorcinoli 2,5-dialchilsostituiti.

La sintesi di una serie di dimetil eteri di resorcinoli 2,5-dialchilsostituiti è stata invece realizzata a partire da un'altro intermedio chiave, il dimetil acetale della 3,4,5-trimetossibenzaldeide, come mostrato nello Schema 71.⁷ Tra i vantaggi delle metodiche illustrate negli Schemi 70 e 71, va rilevato anche quello economico, che deriva dall'impiego di materiali di partenza a basso costo, come l'acido 3,4,5-trimetossibenzoico (100 g = 18,90 euro, Aldrich 2007), e la 3,4,5-trimetossibenzaldeide (100 g = 51 euro, Aldrich 2007).

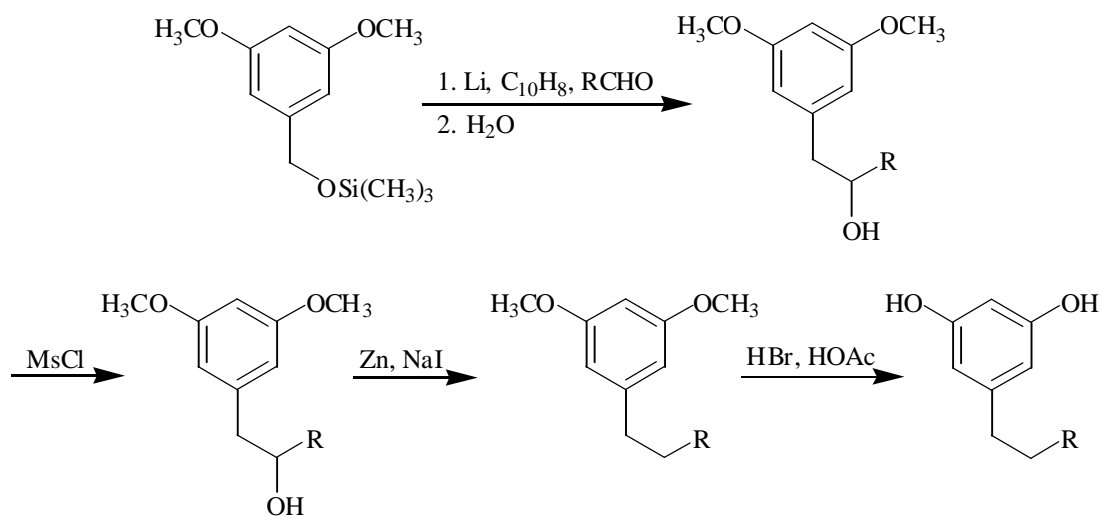


Schema 71. Sintesi di resorcinoli dimetil eteri 2,5-dialchilsostituiti, a partire dal dimetil acetale delle 3,4,5-trimetossibenzaldeide. $\text{Alk}_1 = \text{Alk}_2 = \text{C}_4\text{H}_9$, 82%; $\text{Alk}_1 = \text{C}_6\text{H}_{13}$, $\text{Alk}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, 81%.

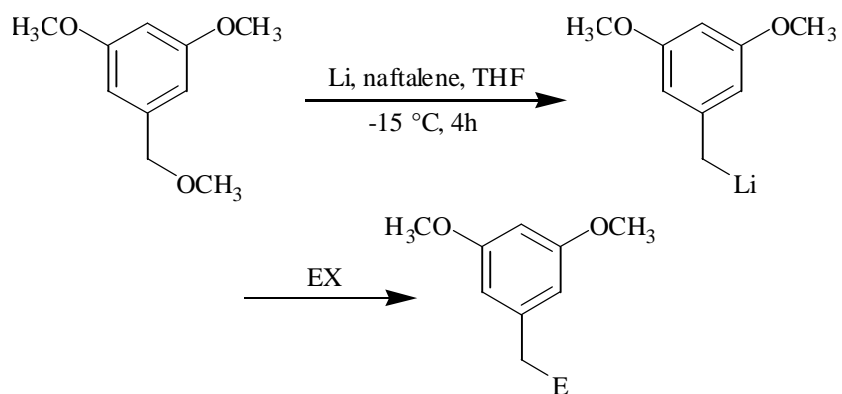
Il costo di questi prodotti va confrontato con quello, decisamente superiore, della 3,5-dimetossibenzaldeide (50 g = 282,00 euro, Aldrich 2007), o della ancor più dispendiosa 3,5-diidrossibenzaldeide (1 g = 66,20 euro, Aldrich 2007). Questi ultimi composti, o alcuni loro semplici derivati, costituiscono infatti i materiali di partenza più comunemente utilizzati nella sintesi di resorcinoli 5-sostituiti (Schemi 72-74), e di resorcinoli 2,5-disostituiti.⁸



Schema 72. Sintesi di 5-alchilresorcinoli dalla 3,5-dimetossibenzaldeide.⁹



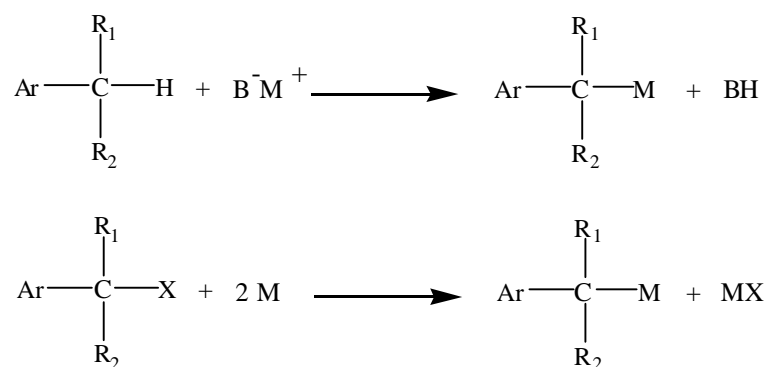
Schema 73. Sintesi di 5-alkilresorcinoli a partire dal trimetilsilil etere dell'alcool 3,5-dimetossibenzilico (MsCl = CH₃SO₂Cl).¹⁰



Schema 74. Litiazione riduttiva e reazione con alogenuri alchilici del metil etere dell'alcool 3,5-dimetossibenzilico; EX = alogenuri e dialogenuri alchilici, alogeno alcoli, epossidi, aldeidi e chetoni. Resa 46 – 80%.¹¹

3.2 - Reazioni di metallazione riduttiva di benzil alchil eteri

I derivati benzilici dei metalli alcalini, ed in particolare i litio derivati, sono utili intermedi nella sintesi regioselettiva di derivati aromatici polisostituiti. La loro formazione viene solitamente ottenuta tramite reazioni di deprotonazione di derivati toluenici, o tramite reazioni di metallazione riduttiva di tolueni α -etero sostituiti (Schema 75).^{12,13}

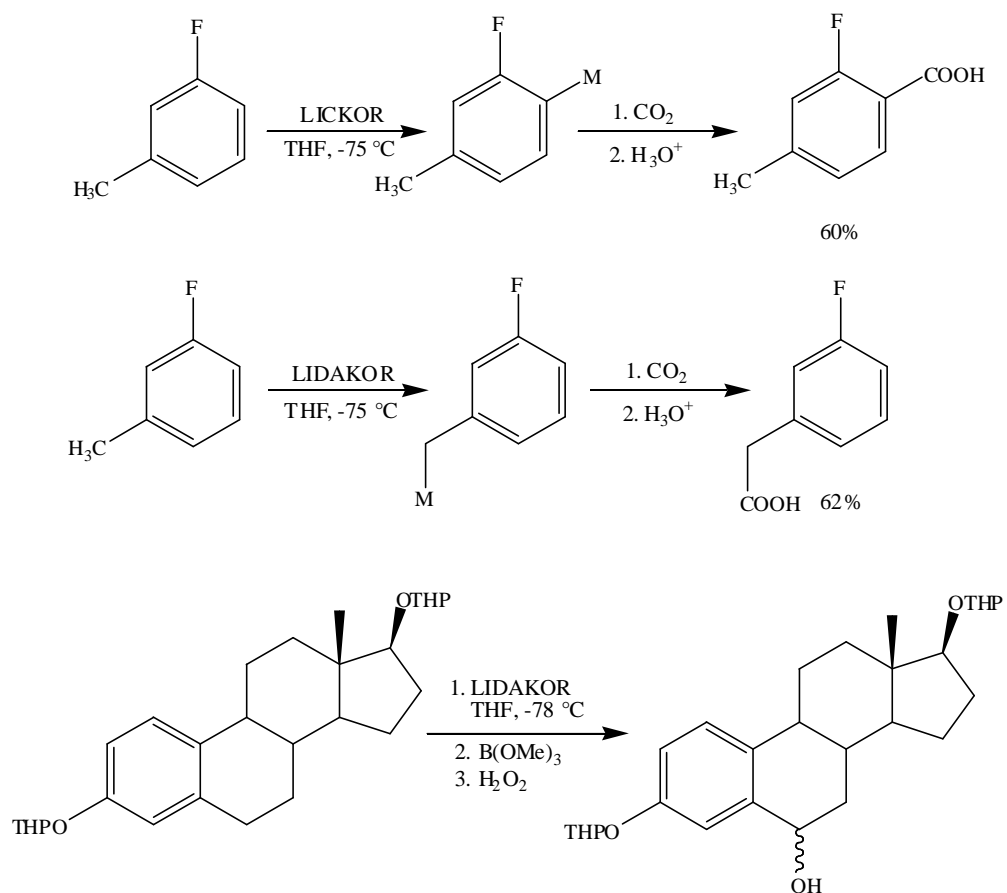


Schema 75. Formazione di derivati benzilici di metalli alcalini: M = Li, Na o K; B = Alchile, N(Alchile)₂; X = Cl, Br, I, Oalchile, N(Alchile)₂, SPh, etc.

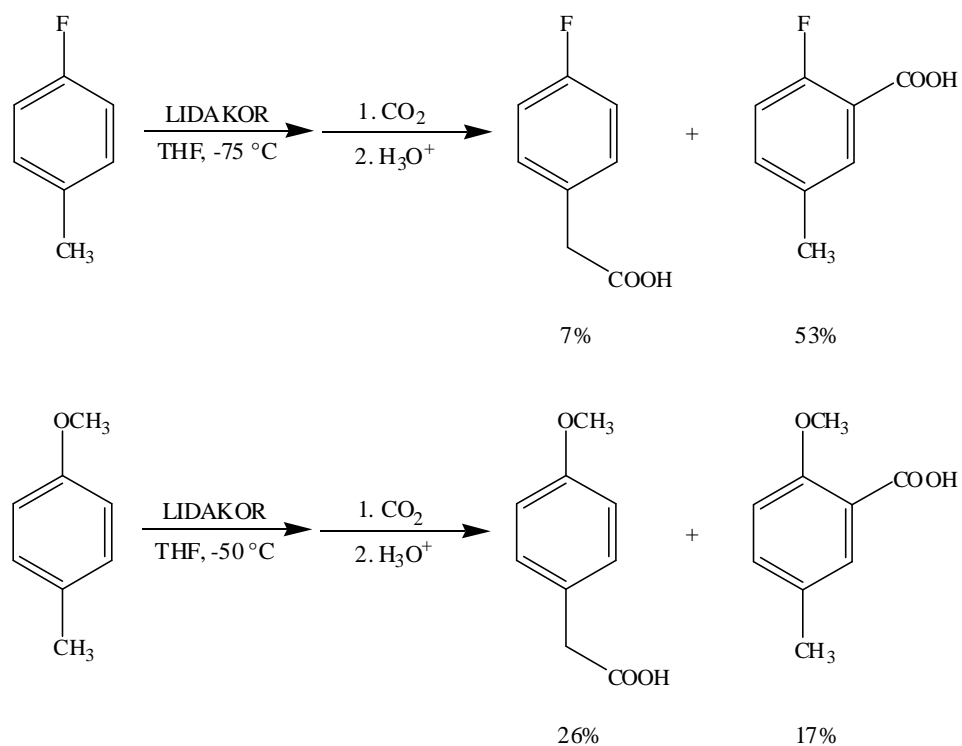
Sebbene le reazioni di metallazione con basi forti siano ampiamente utilizzate nella generazione di reattivi organometallici polari, esistono alcune limitazioni all'applicazione di questa procedura al toluene ed ai suoi derivati. In effetti, è necessario utilizzare butilpotassio o una miscela butillitio/*tert*-butossido di potassio (LICKOR) per ottenere una metallazione regioselettiva del toluene in posizione benzilica.

Recentemente, Schlosser¹⁴ e Napolitano¹⁵ hanno riportato buoni risultati per ciò che riguarda la metallazione in posizione benzilica di tolueni sostituiti, utilizzando come agente metallante la miscela butillitio/diisopropilammina/*tert*-butossido di potassio (LIDAKOR) (Schema 76).

Tuttavia, anche in presenza di questo tipo di agenti metallanti, la natura e la posizione di ulteriori sostituenti eventualmente presenti sull'anello influisce sulla regioselettività della reazione, attraverso una competitiva metallazione del nucleo aromatico (Schema 77).

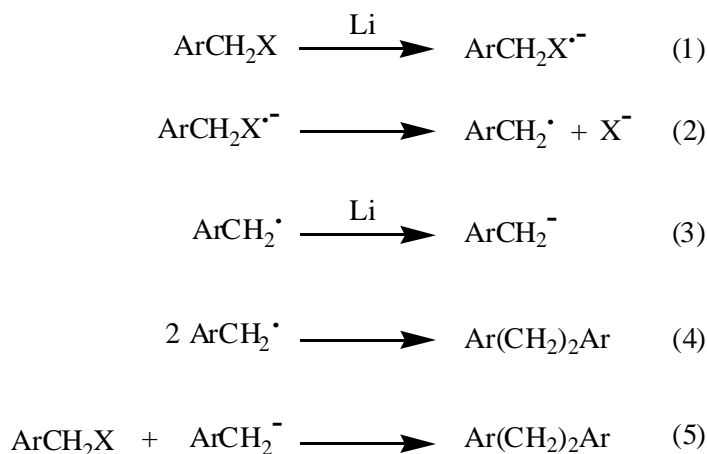


Schema 76. Formazione di derivati benzilici di metalli alcalini: LICKOR = BuLi/*t*-BuOK; LIDAKOR = LiN(*i*-Prop)₂/BuLi/*t*-BuOK; THP = Tetraidropirane.



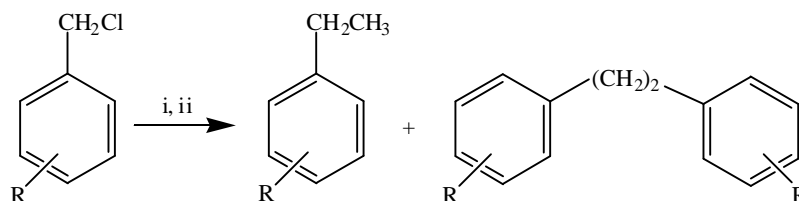
Schema 77. Formazione di derivati benzilici di metalli alcalini: LIDAKOR = LiN(*i*-Pr)₂/BuLi/*t*-BuOK.

Le reazioni di metallazione riduttiva, portando ad una sostituzione *ipso*, non presentano questo genere di problemi di regioselettività, e solitamente si basano sulla riduzione di un alogeno derivato. Questa metodica non è tuttavia generalmente adattabile alla produzione di derivati benzilici dei metalli alcalini, poiché porta preferenzialmente alla formazione di derivati bibenzilici,^{16,17} ottenibili sia attraverso una reazione di accoppiamento tra radicali benzilici, che mediante un meccanismo di sostituzione nucleofila (Schema 78).



Schema 78. Probabile meccanismo della riduzione di alogenuri benzilici con litio metallico.

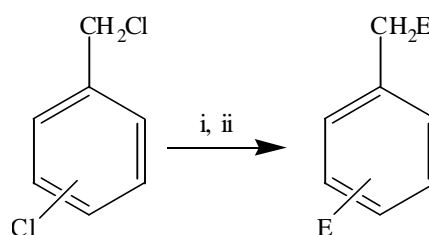
Alcuni semplici cloruri benzilici possono essere convertiti nei corrispondenti benzillitio derivati operando la riduzione a -95°C , in una miscela di $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$ /etere di petrolio $\text{LP} = 4:3:1$, ed in presenza di un riducente solubile, come il radicale anione Li-naftalene. Ulteriori sostituenti sull'anello benzenico possono tuttavia alterare in maniera notevole la regioselettività della reazione (Schema 79).¹⁸



R = H solvente = THF T = -78°C	23%	77%
R = H solvente = THF, Et_2O , LP T = -95°C	86%	11%
R = 2- CH_3 solvente = THF, Et_2O , LP T = -95°C	47%	35%

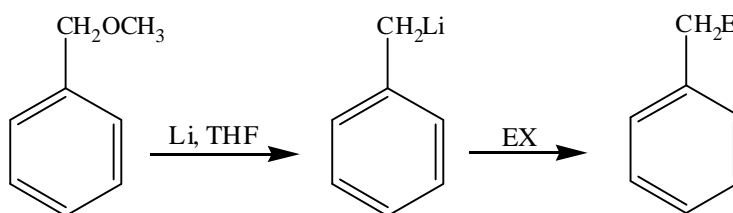
Schema 79. Reagenti e condizioni: i, Li (3 equivalenti), naftalene (3 equivalenti); ii, CH_3I .

Risultati interessanti sono stati ottenuti nella litiazione riduttiva di cloruri benzilici ulteriormente clorurati sull'anello aromatico,¹⁹ operando la riduzione in presenza di quantità catalitiche di naftalene ed in condizioni di Barbier,^{20,21} ottenendo così prodotti di doppia sostituzione (Schema 80). E' opportuno osservare che con il termine "condizioni di Barbier" si intende una reazione in cui la riduzione del substrato è operata in presenza di un elettrofilo, in modo che il reattivo organometallico possa preferenzialmente (o concorrenzialmente) reagire con quest'ultimo piuttosto che con il substrato stesso.



Schema 80. Reagenti e condizioni: i, Li (14 equivalenti), DTBB (4% mol), EX = aldeidi, chetoni, TMSCl, THF, -50 °C; ii, H₂O, -50 – 20 °C; rese: 38 – 83%.

Per evitare la competitiva reazione di sostituzione nucleofila dei benzillitio derivati con il proprio precursore, Gilman e collaboratori hanno studiato la litiazione riduttiva del benzil metil etere in THF ad una temperatura compresa tra -5 e -15 °C, riportando rese elevate nella formazione del benzillitio (Schema 81).^{22,23}



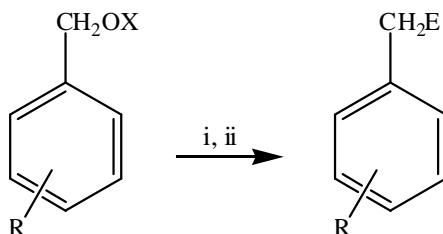
Schema 81. Litiazione riduttiva del benzil metil etere: EX = Ph₃SiCl, 75%; Ph₂CO, 83%.

La reazione di metallazione riduttiva di benzil alchil eteri, il cui meccanismo è riportato nello Schema 82, è infatti una reazione altamente regioselettiva, che conduce all'esclusiva scissione del legame carbonio benzilico – ossigeno; va tuttavia notato che anche questa reazione è potenzialmente accompagnata da reazioni secondarie, come la reazione del radicale benzilico con un donatore di atomi di idrogeno, o la reazione di dimerizzazione dello stesso radicale.²⁴



Schema 82. Meccanismo di scissione riduttiva di benzil alchil eteri.

Sebbene procedure simili fossero già state proposte per la sintesi dei derivati benzilici di sodio²⁵ e potassio,²⁶ vennero da più parti avanzati dubbi sulla riproducibilità di tali reazioni,^{27,28} aprendo le porte allo studio dettagliato della reazione di litiazione riduttiva di altri derivati dell'alcool benzilico (Schema 83).

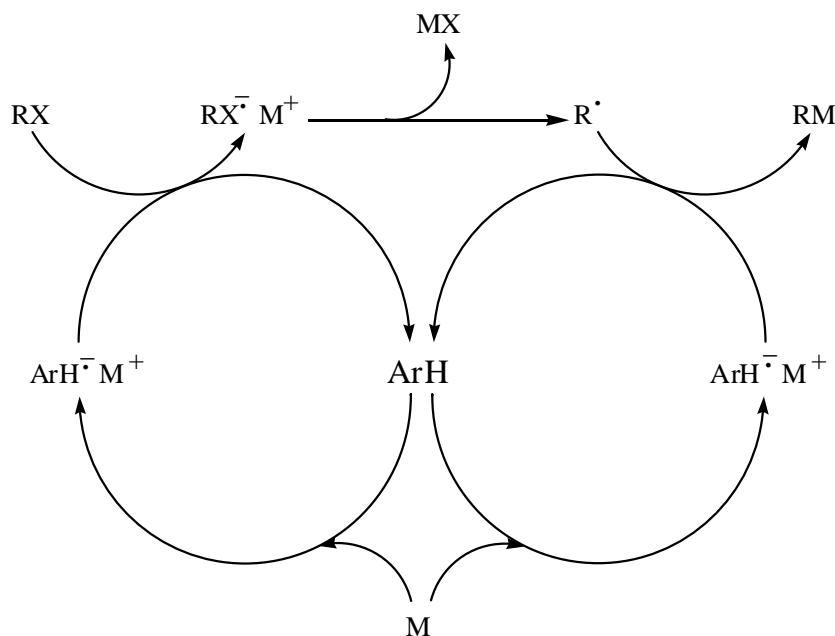


Schema 83. Reagenti e condizioni: i, Li (14 equivalenti), naftalene (4% mol), EX = aldeidi, chetoni, TMSCl, THF, -30 – 0 °C; ii, H₂O; X = OSOCH₃, Si(CH₃)₃; R = H, 3,5-(CH₃O)₂; rese: 37 – 62%.

Yus e collaboratori hanno ottenuto benzillitio derivati mediante litiazione riduttiva di mesilati²⁹ e di O-silil eteri dell'alcool benzilico;¹⁰ anche queste reazioni sono state effettuate in condizioni di Barbier, utilizzando inoltre di quantità catalitiche di naftalene (Schema 83).

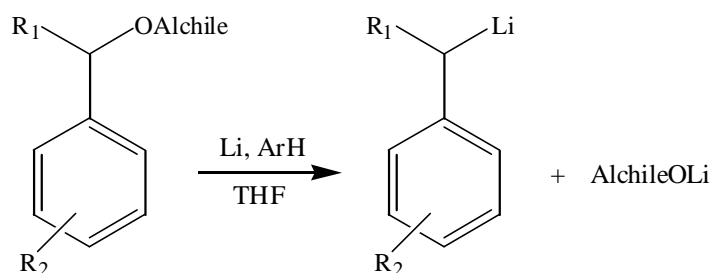
L'utilizzo di un idrocarburo aromatico policiclico, come il naftalene (C₁₀H₈), il 4,4'-di-*tert*-butilbifenile (DTBB), o l'1-dimetilamminonaftalene (DMAN), consente di ottenere un più efficace trasferimento elettronico dal metallo al substrato da ridurre; l'idrocarburo aromatico viene infatti ridotto dal metallo al corrispondente radicale anione, ed è quest'ultimo che, in condizioni omogenee, si comporta da agente riducente (Schema 84). In particolare, si ipotizza che un trasferitore di elettroni omogeneo sia in

grado di rendere più veloce la riduzione di un intermedio radicalico a carbanione, in accordo con l'equazione 3 dello Schema 82.³⁰



Schema 84. Meccanismo della reazione di metallazione riduttiva in presenza di quantità catalitiche di un idrocarburo aromatico policiclico. ArH = C₁₀H₈, DTBB, DMAN; M = Li, Na o K.

A partire sia da quest'ultima serie di risultati che da quanto precedentemente riportato da Gilman per la riduzione del metil benzil etere, buoni risultati sono stati ottenuti nella metallazione riduttiva di svariati eteri alchil benzilici. In presenza di quantità catalitiche di naftalene è possibile ottenenere, con rese pressochè quantitative, una serie di reattivi stabili di benzillitio variamente sostituiti, sia sull'anello aromatico che in posizione α (Schema 85),³¹⁻³⁵ intrappolabili con svariati elettrofili e quindi estremamente versatili da un punto di vista sintetico. E' interessante osservare che la riduzione di alcuni di questi substrati in assenza di un idrocarburo aromatico policiclico ha portato alla formazione di quantità significative di derivati bifenilici, in accordo con quanto da alcuni autori²⁸ contestato alla procedura originale di Gilman.^{22,23}



Schema 85. Litiazione riduttiva di alchil benzil eteri, acetali benzilici, α -ammino-eteri: R₁ = H, Alchile, OAlchile, N(Alchile)₂; R₂ = H, Alchile, OAlchile, N(Alchile)₂, F.

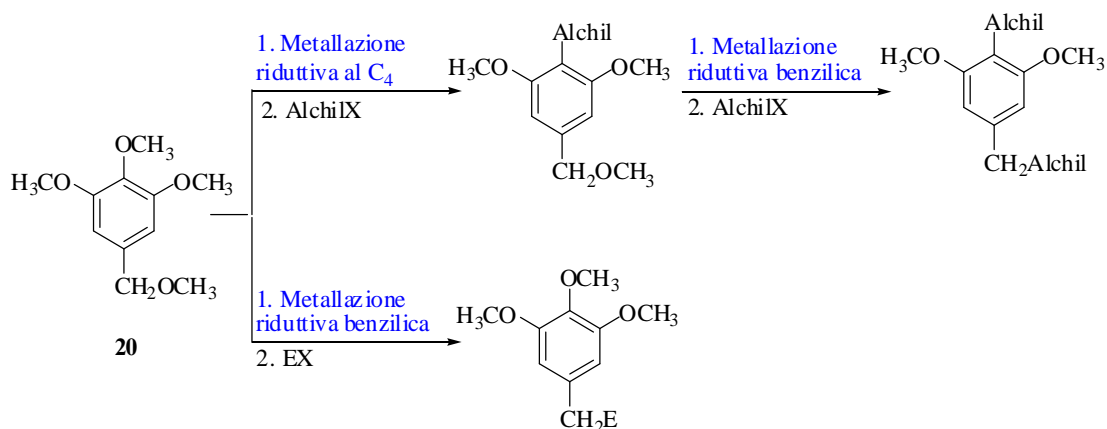
Inoltre, questa metodica di attivazione del Li, consente di generare, regioselettivamente e con rese pressoché quantitative, organolitio benzilici ulteriormente sostituiti sull'anello aromatico con gruppi fortemente elettron-donatori per effetto mesomerico, anche in posizione coniugata. Come ulteriore vantaggio pratico, le litiazioni riduttive di eteri alchil benzilici decorrono a temperature generalmente più facilmente accessibili (-10/-40 °C) di quelle utilizzate nelle reazioni di metallazione con superbasi (-50/-80 °C) dei derivati toluenici.

3.3 - Metallazione riduttiva del 3,4,5-trimetossibenzil metil etere: selettività e applicazioni sintetiche

Con lo scopo di proseguire lo studio inerente la reattività e la selettività dei metalli alcalini in reazioni di metallazione riduttiva, è stato investigato in dettaglio l'effetto dei metalli alcalini Li e Na nella riduzione del 3,4,5-trimetossibenzil metil etere, **20**.

L'analisi delle reazioni riportate nei primi due Paragrafi di questo Capitolo, consente di mettere in evidenza due importanti caratteristiche delle reazioni di metallazione riduttiva degli eteri aromatici e benzilici. Le reazioni di metallazione di areni 1,2,3-trimetossi-sostituiti portano alla sintesi regioselettiva di resorcinoli 2-sostituiti, a partire da prodotti di partenza facilmente accessibili e a basso costo. Un ulteriore vantaggio di queste reazioni risiede nell'impiego del Na metallico, sicuramente uno tra i meno costosi reattivi che si possano utilizzare nel campo della chimica organometallica (vedi Capitolo 1). D'altra parte, le reazioni di metallazione riduttiva degli eteri benzilici si caratterizzano, oltre che per l'elevata regioselettività, anche per la possibilità di essere applicate alla generazione di soluzioni stabili di reattivi benzilici sostituiti in posizione coniugata con gruppi fortemente elettron-donatori.

Queste caratteristiche ci sono sembrate adatte allo sviluppo di una nuova metodica sintetica che, a partire da un unico prodotto di partenza, il 3,4,5-trimetossibenzil metil etere, **20**, potesse consentire una semplice ed efficiente sintesi sia di resorcinoli 2,5-dialchilsostituiti, che di 1,2,3-trimetossiareni-5-sostituiti, secondo la procedura illustrata nello Schema 86.³⁶

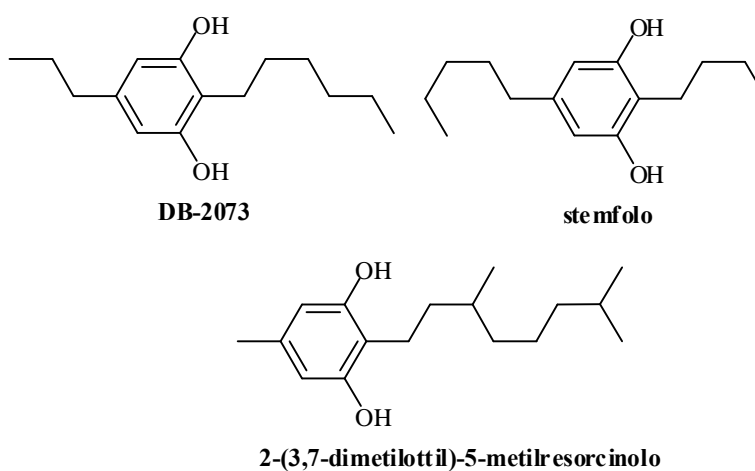


Schema 86. Possibile impiego del 3,4,5-trimetossibenzil metil etere, **20**, nella sintesi di resorcinoli 2,5-dialchil-sostituiti. AlchilX = alogenuro alchilico; EX = reattivo elettrofilo.

Passaggio chiave di questa serie di trasformazioni è, evidentemente, la messa a punto di condizioni di reazione adatte ad ottenere, regioselettivamente, sia la metallazione riduttiva del C₄ aromatico che, alternativamente, del carbonio benzilico.

I 2,5-dialchilresorcinoli sono una classe di composti di origine naturale con attività antibiotica.³⁷⁻⁴⁰ Ad esempio, il 2-esil-5-propilresorcinolo (DB-2073) ed il 2-butil-5-pentilresorcinolo (stemfolo), isolati da un brodo di coltura di uno *Pseudomonas*, hanno mostrato attività antimicrobica contro batteri Gram-positivi, micobatteri e funghi.³⁸

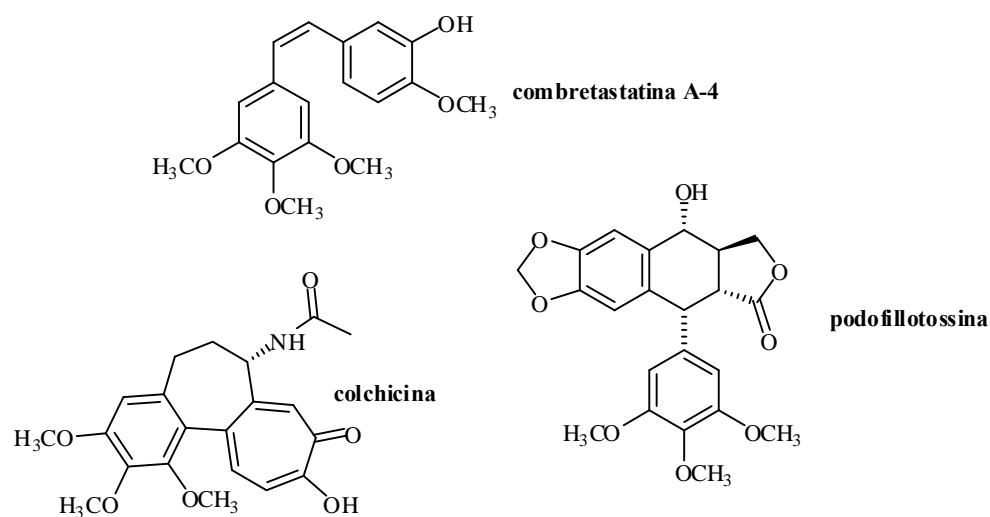
Notevole attività antimicrobica è stata osservata anche nel caso di altri resorcinoli 2,5-dialchilsostituiti, quali il 2-tetraidrogeranil-5-metilresorcinolo³⁷ (Schema 87).



Schema 87. Alcuni 2,5-dialchiresorcinoli dotati di attività battericida e fungicida.

Alcuni resorcinoli 2,5-disostituiti inoltre hanno mostrato proprietà antitumorali. Il 2-butil-5-propilresorcinolo, ad esempio, ha mostrato una significativa attività citotossica⁴¹ contro le cellule leucemiche della linea tumorale P-338.

Anche il nucleo benzenico 3,4,5-trimetossi-sostituito costituisce un elemento essenziale di un'ampia gamma di sostanze organiche naturali dotate di interessanti proprietà biologiche e farmacologiche, alcune delle quali sono riportate nello Schema 88.⁴²



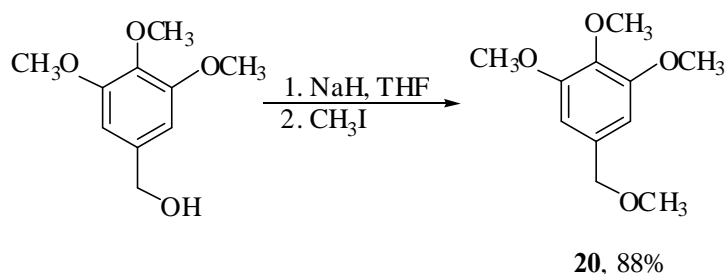
Schema 88. Alcune sostanze organiche naturali, con struttura 3,4,5-trimetossibenzenica, dotate di attività citotossica ed inibente nei confronti della polimerizzazione della tubulina.

Tra i numerosi analoghi sintetici della combretastatina A-4,⁴³⁻⁴⁶ antitumorale di origine naturale, l'1-(4-metossifenil)-2-(3,4,5-trimetossifenil)etano ha mostrato una citotossicità paragonabile a quella del composto modello nei confronti di una serie di colture cellulari cancerose. Tra le sostanze naturali a struttura 3,4,5-trimetossibenzenica, la colchicina⁴⁷ è verosimilmente una delle più studiate, e svariate centinaia di derivati ed analoghi strutturali di questo alcaloide naturale, sono stati testati come potenziali sostanze ad attività antitubulinica.⁴⁸ La podofillotossina è un lignano a struttura ariltetralinica,⁴⁹⁻⁵¹ dotato di attività citotossica nei confronti di numerose linee di cellule cancerose.

Tra le numerose molecole di origine sintetica farmacologicamente attive, contenenti il nucleo 3,4,5-trimetossibenzenico, vale la pena di ricordare il trimetrexato (un antineoplastico),⁵² la trimetozina (un ansiolitico)⁵³ e, soprattutto, il trimethoprim,⁵⁴ uno dei più diffusi agenti antibatterici commercialmente disponibili, che esplica la sua azione attraverso una selettiva inibizione della diidrofolato reduttase.⁵⁵

Il nostro approccio sintetico a queste due classi di composti prevede un comune prodotto di partenza, l'etere **20**, e pertanto, come detto, il passaggio chiave per una sintesi efficiente è stata la scelta delle condizioni di reazioni adatte ad ottenere, regioselettivamente, sia la metallazione riduttiva del C₄ aromatico che, alternativamente, del carbonio benzilico.

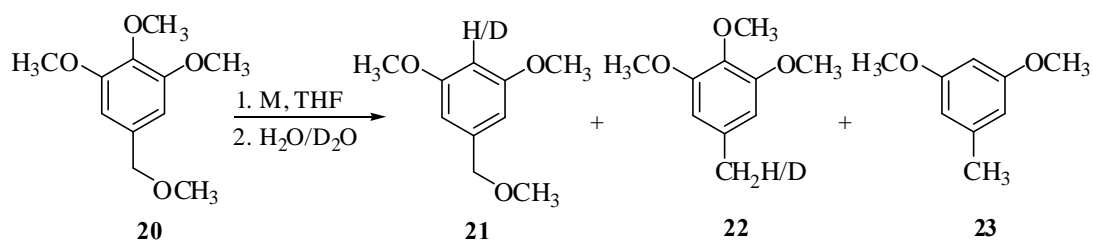
Il 3,4,5-trimetossibenzil alcool, prodotto commercialmente disponibile, è stato utilizzato come materiale di partenza nella sintesi dell'etere **20**. L'alcool è stato dapprima deprotonato, mediante reazione con NaH in THF anidro, e l'alcossido così ottenuto è stato fatto reagire con CH₃I. Si ottiene il 3,4,5-trimetossibenzil metil etere con una resa dell'88% (Schema 89).



Schema 89. Sintesi del 3,4,5-trimetossibenzil metil etere, **20**.

Sono state quindi effettuate una serie di scissioni riduttive dell'etere **20** con i due metalli, Li e Na, in diverse condizioni (Tabella 14). E' stata valutata l'influenza della temperatura, del solvente, del tipo di metallo, della stechiometria e dei tempi di reazione. Le reazioni sono state condotte impiegando come riducenti Na o Li in eccesso, in THF anidro, a temperature variabili tra la temperatura ambiente (t.a.) e -50 °C. Tutte le reazioni sono state condotte in atmosfera di Ar. I differenti metalli [Na in lingotti, Li in filo (Ø 3.2 mm)] sono stati tagliati di fresco in 2,4,4-trimetilpentano anidro, immediatamente prima dell'utilizzo. Le litiazioni riduttive sono state condotte in presenza di una quantità catalitica di naftalene (C₁₀H₈). Alcune reazioni sono state spente con D₂O, allo scopo di evidenziare la presenza degli intermedi organometallici. A seconda delle condizioni di reazione, i grezzi di reazione recuperati contenevano percentuali variabili di 3,5-dimetossibenzil metil etere, **21**, 3,4,5-trimetossitoluene, **22**, e 3,5-dimetossitoluene, **23**.

I risultati di queste reazioni sono illustrati nella Tabella 14 e nello Schema 90.



Schema 90. Scissioni riduttive dell'etere **20**.

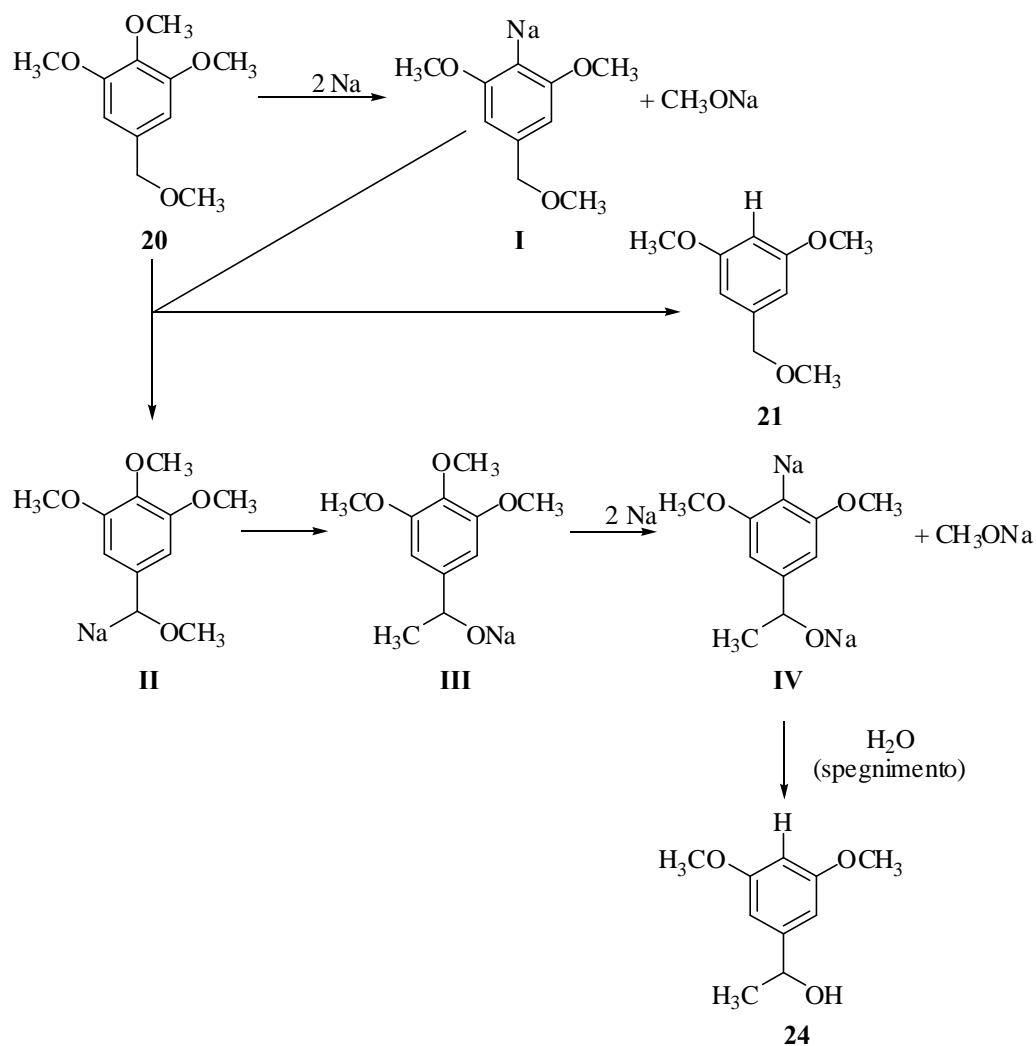
Tabella 14. Scissioni riduttive dell'etere **20**.

Riga	Metallo (equiv)	T (°C)	t (h)	Distribuzione dei prodotti (%) ^a		
				21 (%D) ^b	22 (%D) ^b	23
1	Na (1.5)	20	16	80 ^c	-	-
2	Na (1.5)	0	16	>95 (66)	-	-
3	Na (5.0)	-20	14	>95 (78)	-	-
4	Li (2.5)	0	5	-	78	22
5	Li (2.5)	-20	5	-	85	15
6	Li (2.5)	-50	16	-	>95 (77)	-
7	Na (5) ^d	-20	16	-	>95	<5
8	Li (2.5) ^e	0	12	-	>95	<5

^aDeterminate per ¹H NMR delle miscele di reazione. ^bDeterminate per spettroscopia ¹H NMR dopo spegnimento con D₂O. ^cE' stato determinato il 20% di alcool **24**. ^dIn presenza di 1 equiv. di 15-crown-5. ^eIn presenza di 1 equiv. di 12-crown-4.

Per riduzione dell'etere **20** con 1.5 equiv di Na metallico a t.a. per 16h, è stata ottenuta una miscela di reazione che contiene, insieme al 3,5-dimetossibenzil metil etere, **21**, piccole quantità di 1-(3,5-dimetossifenil)etanolo, **24** (Tabella 14, riga 1).

La formazione di questo sottoprodotto può essere razionalizzata in maniere differenti, ma è comunque necessario prendere in considerazione la formazione di almeno un reattivo organometallico benzilico α -metossisostituito, come mostrato nello Schema 91.



Schema 91. Demetossilazione riduttiva del 3,4,5-trimetossibenil metil etere, **20**, e formazione dell'1-(3,5-dimetossifenil)etanolo, **24**.

La metallazione riduttiva dell'etere **20** conduce alla formazione del 2,6-dimetossi-4-metossimetilfenilsodio, **I**, che verosimilmente va incontro ad una equilibrizzazione acido-base con il prodotto di partenza.⁵⁶ In questa maniera si forma il carbanione benzilico α -metossi-sostituito, **II**. Una volta formatosi, il reattivo organometallico **II** va incontro ad un riarrangiamento 1,2 di Wittig,⁵⁷ formando così il corrispondente alcossido **III**. Nello Schema 91 è descritta una possibile via di evoluzione dell'alcossido **III** nell'alcool **24**, attraverso la sequenza dealcossilazione-protonazione. Sono ovviamente possibili anche altre sequenze meccanicistiche, non riportate nello Schema come, ad esempio, un equilibrio acido-base tra l'etere **21** e uno degli intermedi organometallici **I** o **IV**, che porterebbero comunque alla formazione di un nuovo carbanione benzilico α -metossi-sostituito.

Una diminuzione della temperatura di reazione a 0 °C porta a formazione esclusiva dell'etere **21**; tuttavia, un'analogia reazione spenta con D₂O porta ad una moderata incorporazione di deuterio al C₄ (Tabella 14, riga 2). Al fine di migliorare questo risultato, abbiamo condotto una serie di esperimenti, variando sia la temperatura di reazione che la quantità relativa del metallo impiegato come riducente. Dopo diverse prove, abbiamo ottenuto una incorporazione di deuterio di poco inferiore all'80%, conducendo la scissione riduttiva ad una temperatura di -20 °C, in presenza di 5 equivalenti di Na (Tabella 14, riga 3). E' interessante osservare che una reazione di scissione riduttiva condotta in presenza di quantità catalitiche (10% mol) di naftalene (non riportata in Tabella) non ha migliorato il risultato ne ha variato l'osservata regioselettività.

Le reazioni di metallazione condotte con Li metallico (in presenza di quantità catalitiche di C₁₀H₈), hanno invece condotto a preferenziale, o esclusiva, scissione riduttiva del legame carbonio benzilico-ossigeno.

Reazioni condotte a temperature comprese tra i 0 °C e i -20 °C hanno fornito grezzi di reazione contenenti 3,4,5-trimetossitoluene, **22**, e piccole quantità di 3,5 dimetossitoluene, **23**, prodotto di doppia dealcossilazione (Tabella 14, righe 4 e 5).

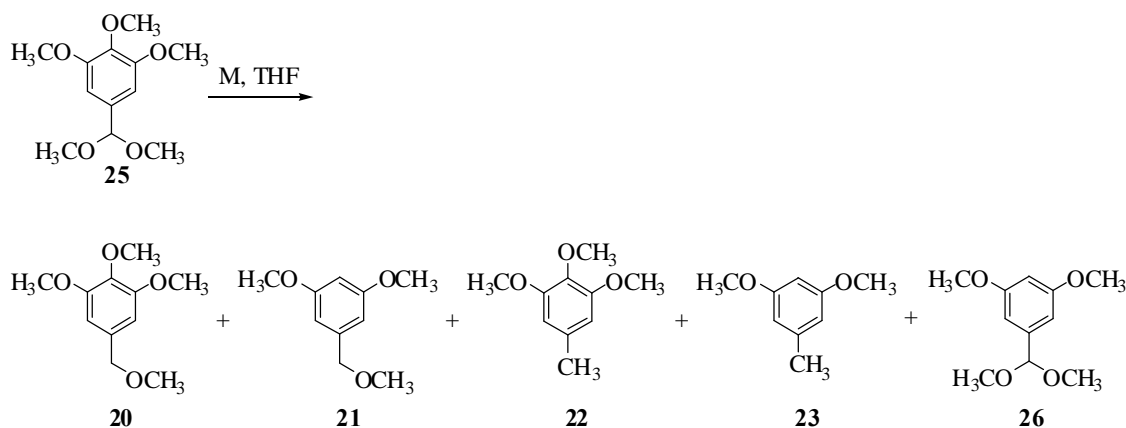
Diminuendo ulteriormente la temperatura di reazione a -50 °C, abbiamo infine ottenuto esclusivamente la generazione regioselettiva del 3,4,5-trimetossibenzillitio, evidenziato mediante spegnimento con D₂O della miscela di reazione (Tabella 2, riga 5). E' interessante osservare che, ancora una volta, la reazione di litiazione riduttiva, catalizzata da un arene, ha consentito di generare una soluzione stabile di un arillitio sostituito anche in posizione coniugata con un gruppo fortemente elettrone-donatore.

Sebbene lo stesso benzillitio derivato possa essere generato per litiazione riduttiva del 3,4,5 trimetossi benzil bromuro⁵⁸, la nostra procedura ci permette di preparare soluzioni stabili di quest'utile intermedio, con un vantaggio da un punto di vista sintetico, e inoltre non si ha la formazione di prodotti di tipo dimerico, fornendo un ulteriore vantaggio in termini di economicità atomica.

Per razionalizzare la regioselettività osservata, abbiamo ipotizzato che la scissione del legame C_{aromatico}-O nell'etere **20**, che avviene utilizzando come riducente il Na, avvenga attraverso coppie ioniche intime o poco solvate, mentre la competitiva scissione C_{benzilico}-O, favorita dall'impiego del Li a basse temperature, avviene attraverso coppie ioniche separate. Per confermare questa ipotesi, abbiamo fatto reagire l'etere **20** con i metalli alcalini in presenza di eteri corona, che favoriscono la formazione di coppie

ioniche separate dal solvente. La reazione con Na e 15-crown-5, a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, porta alla formazione del 3,4,5-trimetossi toluene **22**, insieme a una piccola percentuale (<5%) del composto **23** (Tabella 14, riga 7). Un analogo risultato si ottiene utilizzando Li metallico come riducente in presenza di 12-crown-4 a 0°C (Tabella 14, riga 8). Un confronto con i risultati ottenuti in assenza degli eteri corona (Tabella 14, righe 1-3 per il Na, righe 4-6 per il Li) chiaramente supportano l'ipotesi di un importante effetto del solvente nella regioselettività della scissione riduttiva.

Ulteriori evidenze sperimentali a supporto sono state ottenute eseguendo alcuni esperimenti sul dimetilacetale della 3,4,5-trimetossi benzaldeide, **25**, un substrato strutturalmente analogo all'etere **20** (vedi Schema 92 e Tabella 15).



Schema 92. Scissione riduttiva del dimetilacetale della 3,4,5-trimetossibenzaldeide **25**. M = Na oppure Li.

Tabella 15. Scissione riduttiva dell'acetale **25**.

Riga	Metallo (equiv)	T ($^{\circ}\text{C}$)	t (h)	Distribuzione prodotti (%) ^a				
				20	21	22	23	26
1	Na (1.5)	20	18	-	-	-	-	>95 ^b
2	Na (5.0) ^c	-20	18	18	19	-	2	5 ^d
3	Li (2.5)	-50	16	22	20	7	3	24 ^e

^aDeterminate per ^1H NMR dei grezzi di reazione. ^bIn accordo con il rif. 59. ^cIn presenza di 1 equiv di 15-crown-5. ^drecuperato anche il 56% di **25**. ^erecuperato anche il 24% di **25**.

In stretta analogia con l'etere **20**, la riduzione dell'acetale **25** con Na in THF fornisce il dimetil acetale della 3,5-dimetossibenzaldeide⁵⁹ come unico prodotto di reazione (Tabella 15, riga 1). Altre riduzioni sono state condotte con Na in presenza di 15-crown-5 a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Tabella 15, riga 2) e con il Li in presenza di naftalene a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. In questi

ultimi due casi, sono state recuperate miscele complesse di reazione, poiché la dealcossilazione in posizione benzilica può avvenire due volte. E' tuttavia chiaro che entrambi gli esperimenti evidenziano la formazione di maggiori quantità di prodotti riconducibili alla scissione riduttiva benzilica, evidenziando ancora che la competizione tra quest'ultima e la scissione $C_{\text{aromatico}}\text{-O}$ è influenzata dall'effetto del solvente.

I risultati presenti in letteratura a questo riguardo evidenziano la possibilità di ottenere procedure regioselettive di scissione scegliendo appropriate condizioni di reazione. Viene inoltre riportato che scissioni riduttive di eteri aromatici⁶⁰ e benzilici⁶¹ procedano attraverso la frammentazione di intermedi radical anionici, evidenziando il ruolo chiave del controione e gli effetti del solvente nello stadio di scissione dei legami.⁶⁰⁻⁶⁵

Il punto cruciale è a livello del diverso comportamento di un intermedio comune (il radicale anione π^* , vedi Paragrafi 3.1-3.2) durante la reazione di metallazione. E' necessario pertanto analizzare i processi competitivi di frammentazione del suddetto intermedio, sia da un punto di vista cinetico che termodinamico. In accordo con la letteratura, le dissociazioni dei radicali anioni π^* , possono essere divise in due gruppi, in dipendenza del fatto che esista la possibilità di un sovrapposizione tra il sistema π e il legame σ^* del legame che si scinde (scissione del $C_{\text{benzilico}}\text{-O}$) oppure no (scissione $C_{\text{aromatico}}\text{-O}$).⁶⁶

Da un punto di vista termodinamico, la scissione del $C_{\text{benzilico}}\text{-O}$ (BDE 83-76 Kcal/mol) rappresenta il cammino più favorito, in confronto con la scissione del legame $C_{\text{aromatico}}\text{-O}$ (BDE 101-98 Kcal/mol)^{67,68}

Da un punto di vista cinetico, il cammino di frammentazione richiede un certo grado di trasferimento elettronico tra il radicale anione π^* , e il legame che si deve scindere (radicale anione σ^*), e questa redistribuzione della densità elettronica interpone una barriera al processo totale di frammentazione.^{60,61,69-71}

Tuttavia, la scissione di un legame $C_{\text{aromatico}}\text{-O}$, ortogonale al sistema π , dovrebbe coinvolgere un ampio "electron transfer" $\pi^*\text{-}\sigma^*$, in contrasto con quanto prevedibile per la frammentazione $C_{\text{benzilico}}\text{-O}$, che appare più accessibile per la possibile sovrapposizione dei sistemi π^* e σ^* . Quindi, per il nostro intermedio radicale anionico, la scissione benzilica dovrebbe essere favorita sia cineticamente che termodinamicamente.

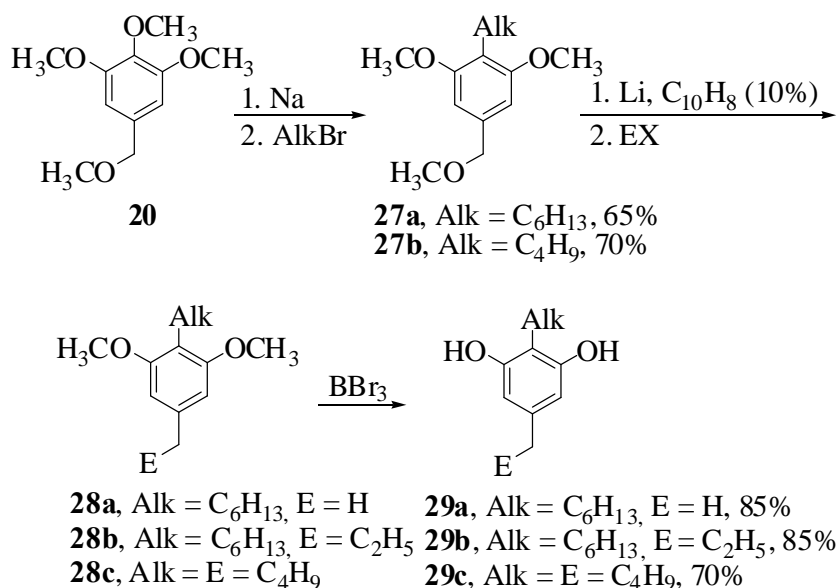
Per razionalizzare i risultati ottenuti con il Na metallico, e in accordo con quanto descritto per gli effetti delle coppe ioniche,^{61,63-65} proponiamo che una forte interazione tra il catione ed il radicale anione, come in una coppia ionica intima, influenza

fortemente la distribuzione elettronica dell'intermedio, e abbassando la barriera energetica relativa al trasferimento elettronico $\pi^*-\sigma^*$, rende la rottura del legame $C_{\text{aromatico}}-\text{O}$ il cammino cineticamente favorito.

In accordo, le nostre reazioni riflettono il comportamento osservato nelle scissioni riduttive di alchil aril eteri, dove la competizione tra la rottura del legame $C_{\text{benzilico}}-\text{O}$ e $C_{\text{aromatico}}-\text{O}$ in radicali anioni va verso la dealchilazione (termodinamicamente favorita) con coppie ioniche separate dal solvente, mentre la formazione di coppie ioniche intime o poco solvate favoriscono la dealossilazione (processo controllato cineticamente).⁶⁰

3.4 - Applicazioni sintetiche: sintesi di 2,5-dialchilresorcinoli

Una volta ottimizzate le condizioni di metallazione, è stata investigata la reattività del 2,6-dimetossifenilsodio **I**, nei confronti di alogenuri alchilici,⁷² con lo scopo di sviluppare un efficiente approccio alla sintesi di alcuni resorcinoli biologicamente attivi, come il 2-esil-5-metilresorcinolo,⁷³ il DB-2073^{38,39} e lo stemfolo.^{38,39}



Schema 93. Sintesi dei 2,5-dialchilresorcinoli **29a-c**.

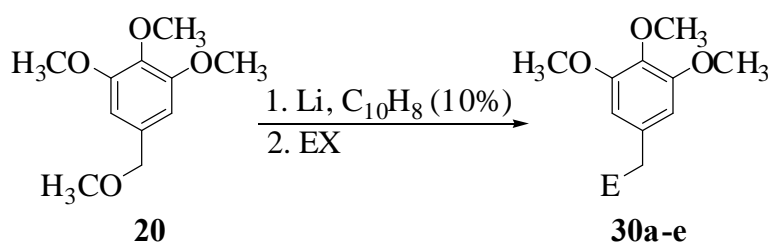
La miscela di reazione ottenuta per riduzione dell'etere **20** con Na metallico a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ in THF, viene fatta reagire, alla stessa temperatura, con un eccesso di *n*-esilbromuro; si lascia reagire sotto vigorosa agitazione per 22 h, quindi si spegne la miscela con H_2O . Si recupera, dopo elaborazione e purificazione, l'1,3-dimetossi-2-esil-5-

metossimetilbenzene, **27a**, in resa soddisfacente. L'utilizzo di quantità stechiometriche e tempi di reazione più brevi abbassano notevolmente le rese. In condizioni simili, utilizzando il *n*-butilbromuro come elettrofilo si ottiene l'1,3-dimetossi-2-butyl-5-metossimetilbenzene, **27b** con una resa del 70% (Schema 93).

L'introduzione di una ulteriore catena alchilica in posizione benzilica negli eteri **27a** e **27b** è stata ottenuta attraverso una metallazione benzilica altamente regioselettiva, condotta, utilizzando un eccesso di Li metallico in presenza di quantità catalitiche di naftalene (5 equivalenti di Li, C₁₀H₈ 10%, THF anidro, -20 °C, 5h, Schema 93). La scissione riduttiva dell'esil derivato **27a**, seguita da spegnimento con H₂O, fornisce in resa pressoché quantitativa l'1,3-dimetossi-5-esil-5-metilbenzene **28a**. In condizioni di reazione analoghe, e spegnendo la miscela di reazione utilizzando bromuro di etile come elettrofilo, si ottiene il corrispondente prodotto dialchilato **28b** con resa del 90%, determinata per ¹H NMR. Applicando la stessa procedura di litiazione al *n*-butil derivato **27b**, ed effettuando lo spegnimento con *n*-butilbromuro, si ottiene l'1,3-dimetossi-2-butyl-5-pentilbenzene **28c**, in resa soddisfacente (82%, determinata per ¹H NMR). I grezzi dei dimetileteri ottenuti, **28a-c**, non sono stati isolati, ma direttamente idrolizzati ai corrispondenti resorcinoli per reazione con BBr₃ in CH₂Cl₂.⁷⁴ I resorcinoli **29a-c** vengono così ottenuti in buona resa complessiva.

3.5 - Applicazioni sintetiche: sintesi di analoghi delle combretastatine

Data l'importanza biologica di numerosi composti di origine naturale che recano un anello 1,2,3-trimetossibenzenico⁴², abbiamo investigato la reattività del 1,2,3-trimetossi benzillitio nei confronti di reagenti elettrofili: l'obiettivo è quello di sintetizzare una serie di 1-(3,4,5-trimetossifenil)2-ariletani, strutturalmente correlati alle combretastatine.⁷⁵ Sono state pertanto condotte una nuova serie di litiazioni riduttive a partire dall'etere **20** con Li metallico in presenza di quantità catalitiche di naftalene a -50 °C, seguite dall'aggiunta di reattivi elettrofili.



Schema 94. Sintesi dei 1-(3,4,5-trimetossifenil)-2-ariletani **30a-e**. **30a**: E = PhCH₂; **30b**: E = 4-(CH₃O)C₆H₄CH₂; **30c**: E = PhCHOH; **30d**: E = 3-(EOMO)-4-(CH₃O)C₆H₃CHOH; **30e**: E = 2-(EOMO)-3-(CH₃O)C₆H₃CHOH; EOM = CH₃CH₂OCH₂-, etossimetil.

Tabella 16. Litiazione riduttiva dell'etere **20**, e reazione con elettrofili.^a

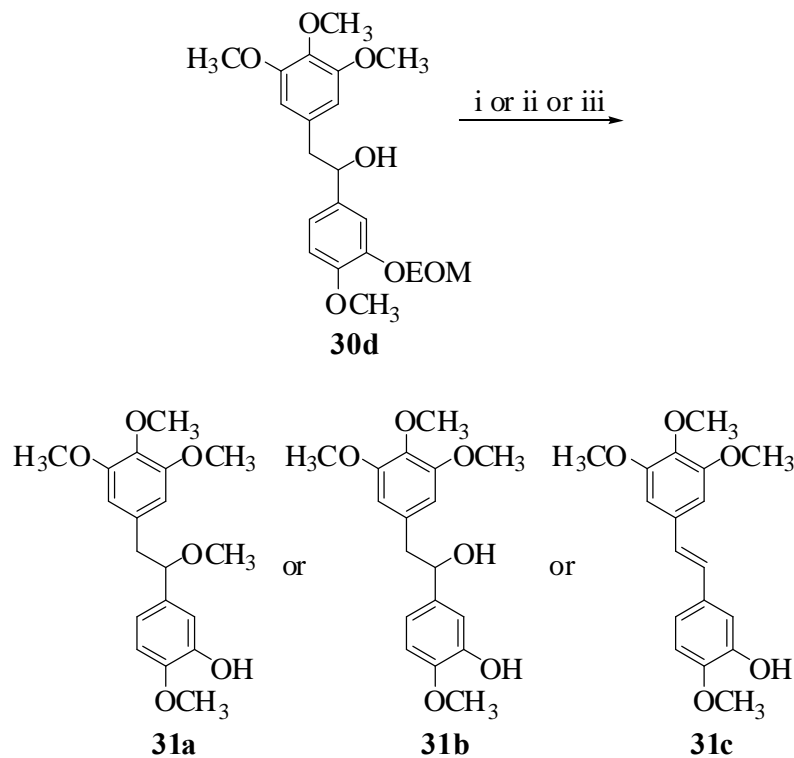
Riga	EX	Prodotto, E =	Resa (%) ^b
1	PhCH ₂ Cl	30a , PhCH ₂	73
2	4-(CH ₃ O)C ₆ H ₄ CH ₂ Cl	30b , 4-(CH ₃ O)C ₆ H ₄ CH ₂	50
3	PhCHO	30c , PhCHOH	68
4	Ar ₁ CHO ^c	30d , Ar ₁ CHOH	65
5	Ar ₂ CHO ^d	30e , Ar ₂ CHOH	61

^aTutte le reazioni sono state condotte con 2.5 equiv di Li e il 10 mol % di C₁₀H₈. ^bRese determinate sui prodotti isolati. ^cAr₁ = 3-(EOMO)-4-(CH₃O)C₆H₃. ^dAr₂ = 2-(EOMO)-3-(CH₃O)C₆H₃.

Avendo la possibilità di generare soluzioni stabili di 3,4,5-trimetossi benzillitio (Tabella 14, riga 6), siamo stati in grado di intrappolare tale intermedio con alogenuri alchilici (PhCH₂Cl e 4-(CH₃O)C₆H₄CH₂Cl, Tabella 16, righe 1 e 2), ottenendo i bibenzil derivati **30a** e **30b** in buone rese. E' da osservare che il derivato **30b**, originariamente sviluppato come analogo sintetico della combretastatina A-4, è noto possedere attività citotossica e inibente la polimerizzazione della tubulina.⁴³

Buoni risultati sono stati ottenuti anche intrappolando l'intermedio con aldeidi (PhCHO, 3-(EOMO)-4-(CH₃O)C₆H₃-CHO e 2-(EOMO)-3-(CH₃O)C₆H₃-CHO, Tabella 16, righe

3-5), con formazione degli alcoli **30c-e**. Infine l'elaborazione acida dell'alcool **30d** porta alla sintesi di alcune combretastatine naturali e di analoghi sintetici, a seconda delle condizioni utilizzate (vedi Schema 95).



Schema 95. Ulteriore elaborazione dell'alcool **30d**. i: 0.6 M HCl in THF/H₂O, 0 °C, 2 h, **31a**, 70%; ii: 0.6 M HCl in CH₃OH, 0 °C, 2 h, **31b**, 68%; iii: 2.5 M HCl in diossano/H₂O, riflusso 1 h, **31c**, 82%.

L'idrolisi del derivato **30d** con HCl 0.6 M in CH₃OH a 0°C per 2 h, fornisce la metiletere **31a** con resa del 70%. In condizioni di reazione analoghe, ma utilizzando THF/H₂O come solvente, si ottiene l'isocombretastatina A (**31b**), un noto inibitore della linea di cellule tumorali P338 della leucemia,⁵⁸ in resa del 68%. Infine trattando a riflusso lo stesso derivato con HCl 2.5 M in diossano/H₂O si ottiene il derivato *trans*-stilbenico **31c** (*trans*-combretastatina A) con una resa dell'82%. Nonostante abbia minor attività citotossica del suo isomero *Z*,⁴³ esibisce comunque una significativa attività antibiotica.⁷⁶

In conclusione, i risultati ottenuti ci hanno permesso di osservare una regioselettività nelle scissioni riduttive del 3,4,5-trimetossibenzil metil etere, **20**, dipendente principalmente dal tipo di metallo utilizzato e da un marcato effetto del solvente.³⁶ In particolare, tale regioselettività è stata discussa in relazione agli effetti del solvente sui

cammini di frammentazione di un comune intermedio di reazione (il radicale anione π^*). Da un punto di vista applicativo, questi risultati ci hanno consentito di mettere punto una semplice ed efficiente sintesi sia di resorcinoli 2,5-dialchilsostituiti, che di 1,2,3-trimetossiareni-5-sostituiti, due classi di composti organici biologicamente attivi.³⁶

Parte Sperimentale

Strumentazione e metodi analitici

Gli spettri di risonanza magnetica nucleare (^1H e ^{13}C NMR) sono stati registrati con uno spettrometro Varian VXR 300 (300 MHz per ^1H e 75 MHz per ^{13}C) in soluzione di CDCl_3 utilizzando Me_4Si come standard interno; le costanti di accoppiamento sono riportate in Hz. Abbreviazioni: s, singoletto, br s, singoletto allargato, d, doppietto, t, tripletto, q, quadrupletto, m, multipletto. L'errore nell'integrazione delle aree sottese ai picchi NMR viene stimato al 5%.

Gli spettri IR sono stati registrati con uno spettrofotometro FT-IR Jasco 480 P con pastiglie di NaCl, come liquidi puri o come dispersioni in nujol.

Gli spettri di massa sono stati registrati utilizzando uno spettrometro di massa Trace GC-Polaris Q, ad impatto elettronico operante a 70 eV, con una temperatura della sorgente di elettroni di 240 °C. I vari componenti delle miscele iniettate in gascromatografia sono state separate con una colonna capillare Rtx-5MS (d.i. 0.25 mm, lunghezza 30 m, spessore del film 0.25 μm), utilizzando He come gas di trasporto con un flusso di 1 mL/min. Le frammentazioni sono state ottenute con una trappola ionica (ion trap).

Solventi, reagenti e substrati

Sono stati utilizzati solventi e reagenti della massima purezza disponibile in commercio, purificati per distillazione o ricristallizzazione prima del loro uso. Il THF è stato distillato da Na e K metallico immediatamente prima dell'uso. Il litio in filo (diametro 0.32 mm, alto contenuto in Na) e il Na commercialmente disponibili hanno purezza del 99%. D_2O ha una purezza isotopica del 99.8%. Per la cromatografia flash è stato utilizzato gel di silice Merck 60 (40-63 μm).

3,4,5-Trimetossibenzil metil etere, 20⁷⁷

In un pallone a due colli da 250 ml, munito di refrigerante a bolle ed imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, vengono posti 2.44 g di dispersione al 60% di NaH in olio minerale (60 mmoli, 1.2 equiv). L'olio minerale viene eliminato lavando la sospensione con THF anidro (3 x 10 ml) e decantando il solvente. Alla sospensione si aggiunge il THF anidro (80 ml). Si raffredda a 0 °C e si gocciola una soluzione contenente 10 g (50 mmoli) di 3,4,5-trimetossibenzilalcol in THF (30 ml). La soluzione così ottenuta viene agitata a temperatura ambiente per 1h e 30 min.. La miscela di reazione viene raffreddata a 0° C, e si aggiunge lentamente il CH₃I (8.52 g, 3.8 ml, 60 mmoli) sciolto in 15 ml di THF. Si riporta la soluzione a temperatura ambiente e si lascia sotto agitazione per 3 h. La miscela di reazione viene quindi trattata cautamente con 20 ml di H₂O, diluita con 20 ml di AcOEt, e le fasi vengono separate. La fase acquosa viene estratta con AcOEt (3 x 10ml), le fasi organiche vengono riunite, anidificate con CaCl₂, filtrate, ed il solvente eliminato per evaporazione.

Si ottengono 9.3 g (44 mmoli, 88%) di un olio giallo chiaro che viene purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et.Pet. = 1:1); R_f = 0.48. ¹H NMR (δ) 3.41 (3H, s, OCH₃), 3.84 (3H, s, OCH₃), 3.87 (6H, s, 2 x OCH₃), 4.40 (2H, s, ArCH₂), 6.57 (2H, s, ArH).

Sintesi delle benzaldeidi EOM protette

Procedura generale

In un pallone a due colli da 250 ml, munito di refrigerante a bolle ed imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, vengono posti 1.96 g (49 mmol) di dispersione al 60% di NaH in olio minerale. L'olio minerale viene eliminato lavando la sospensione con THF anidro (3 x 10 ml) e decantando il solvente. Alla sospensione si aggiunge il THF anidro (40 ml). Si raffredda a 0 °C e si gocciola una soluzione contenente l'appropriata benzaldeide (8.6 g, 41 mmol) sciolta in 20 ml di THF. La miscela viene lasciata ad agitare per 1.5h a temperatura ambiente. Si raffredda la miscela a 0°C e si aggiunge, goccia a goccia, una soluzione di EOMCl (4.6 g, 4.5 ml, 49 mmol) sciolto in 15 ml di THF. Dopo agitazione per 24 h a temperatura ambiente, la miscela di reazione viene trattata cautamente con 20 ml di H₂O, diluita con 20 ml di AcOEt, e le fasi vengono separate. La fase acquosa viene estratta con AcOEt (3 x 10 ml), le fasi organiche vengono riunite, anidificate con

K₂CO₃, filtrate, ed il solvente eliminato per evaporazione. Le benzaldeidi protette vengono purificate per cromatografia flash (AcOEt/Et.Pet/Et₃N).

3-(Etossimetossi)-4-metossibenzaldeide

Olio giallo chiaro, purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et.Pet/Et₃N = 1:1.0.1); R_f = 0.63, resa 53%. ¹H NMR (δ) 1.24 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH₃CH₂O), 3.78 (2H, q, *J* = 6.9 Hz, CH₃CH₂O), 3.97 (3H, s, OCH₃), 5.34 (2H, s, OCH₂O), 7.01 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 7.55 (1H, dd, *J* = 3.6, 6.3 Hz, ArH), 7.69 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, ArH), 9.86 (1H, s, CHO). ¹³C NMR (δ) 15.0, 56.1, 64.6, 93.9, 110.9, 115.2, 126.5, 130.0, 147.0, 154.9, 190.8. ν (liquido puro) 1686 cm⁻¹ (CHO).

2-(Etossimetossi)-3-metossibenzaldeide

Olio giallo chiaro, purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et.Pet/Et₃N = 3:7.0.1); R_f = 0.60, resa 89%. ¹H NMR (δ) 1.22 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH₃CH₂O), 3.81 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, CH₃CH₂O), 3.89 (3H, s, OCH₃), 5.28 (2H, s, OCH₂O), 7.14-7.18 (2H, m, ArH), 7.44 (1H, dd, *J* = 3.6, 6.3 Hz, ArH), ¹³C NMR (δ) 15.0, 56.1, 65.9, 97.8, 117.7, 119.0, 124.4, 130.4, 149.3, 152.4, 190.5. ν (liquido puro) 1692 cm⁻¹ (CHO).

Riduzione del 3,4,5-trimetossibenzil metil etere, **20, con Na metallico e reazione con elettrofili**

Procedura generale

In un pallone a due colli da 50 ml, munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, vengono posti due o tre pezzi di Na metallico (0.82 g, 5 equiv) e sospesi in 10 ml di THF anidro a -20 °C. Alla miscela del metallo in THF si aggiunge quindi, goccia a goccia, il 3,4,5-trimetossibenzil metil etere **20** (1.50 g, 7.1 mmol), disciolto in 5 ml di THF anidro. La miscela viene lasciata sotto agitazione a -20 °C per 14h. Quando necessario (Tabella 14, riga 7), si addiziona, insieme al substrato, il 15-crown-5 (1.56 g, 7.1 mmol) sciolto in THF anidro. La miscela di reazione viene quindi spenta a -20 °C mediante lenta aggiunta di H₂O (10 ml) o D₂O (0.75 ml) diluita con THF anidro (3 ml). Si riporta la miscela a temperatura ambiente e si lascia ad agitare per 30 min. Nel caso in cui si utilizza D₂O come elettrofilo, si addizionano lentamente 10 ml di H₂O. La miscela viene

diluita con Et₂O (10 ml) e le fasi vengono separate. La fase acquosa viene estratta con Et₂O (3 x 10 ml), le fasi organiche vengono riunite, lavate con una soluzione satura di NaCl (10 ml), anidificate su CaCl₂, filtrate, ed il solvente eliminato per evaporazione.

Lo spegnimento con gli alogenuri alchilici viene effettuato per lenta aggiunta dell'elettrofilo (5 equiv) sciolto in THF, alla miscela di riduzione raffreddata a -20 °C. La miscela risultante viene agitata vigorosamente fino a raggiungere la temperatura ambiente in 22h. Viene quindi spenta con H₂O, diluita con Et₂O (10 ml) e le fasi vengono separate. La fase acquosa viene estratta con Et₂O (3 x 10 ml), le fasi organiche vengono riunite, lavate con una soluzione satura di NaCl (10 ml), anidificate su CaCl₂, filtrate, ed il solvente eliminato per evaporazione.

Lo spegnimento con ClCOOCH₃ (2 equiv) e con HCOOCH₃ (0.45 equiv) viene eseguito aggiungendo l'elettrofilo goccia a goccia, sciolto in 5 ml di THF, alla miscela di riduzione a -20°C. La miscela risultante viene agitata vigorosamente fino a raggiungere la temperatura ambiente in 22h. Viene quindi spenta con H₂O, diluita con Et₂O (10 ml) e le fasi vengono separate. La fase acquosa viene estratta con Et₂O (3 x 10 ml), le fasi organiche vengono riunite, lavate con una soluzione satura di NaCl (10 ml), anidificate su CaCl₂, filtrate, ed il solvente eliminato per evaporazione.

3,5-Dimetossibenzil metil etere, 21⁵⁶

Olio incolore, purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et. Pet = 1:1); R_f = 0.77 (AcOEt/Et. Pet = 1:1); ¹H NMR (δ) 3.38 (3H, s, OCH₃), 3.79 (6H, s, 2 x OCH₃), 4.40 (2H, s, ArCH₂), 6.39 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, ArH), 6.49 (2H, d, *J* = 2.7 Hz, ArH).

3,5-Dimetossi-4-deuterobenzil metil etere, 21-*d*

Il grezzo di reazione non è stato purificato, la resa è calcolata per ¹H NMR. Olio giallo. ¹H NMR (δ) 3.39 (3H, s, OCH₃), 3.79 (6H, s, 2 x OCH₃), 4.40 (2H, s, ArCH₂), 6.50 (2H, s, ArH).

3,4,5-Trimetossitoluene, 22

Il grezzo di reazione non è stato purificato, la resa è calcolata per ¹H NMR. Il prodotto ottenuto è identico ad un campione commerciale. Olio incolore. ¹H NMR (δ) 2.32 (3H, s, ArCH₃), 3.82 (3H, s, OCH₃), 3.85 (6H, s, 2 x OCH₃), 6.40 (2H, s, ArH). Analisi GC-MS: C₁₀H₁₄O₃ MS (EI, 70 eV): 182 M⁺; 167 (M⁺ -CH₃).

α -Deutero-3,4,5-trimetossitoluene, 22-d

Il grezzo di reazione non è stato purificato, la resa è calcolata per ^1H NMR. Olio giallo pallido. ^1H NMR (δ) 2.32 (2H, s, ArCH₃), 3.82 (3H, s, OCH₃), 3.85 (6H, s, 2 x OCH₃), 6.40 (2H, s, ArH).

3,5-Dimetossitoluene, 23

Il grezzo di reazione non è stato purificato, la resa è calcolata per ^1H NMR. Il prodotto ottenuto è identico ad un campione commerciale. Olio giallo. ^1H NMR (δ) 2.31 (3H, s, ArCH₃), 3.77 (6H, s, 2 x OCH₃), 6.28 (1H, t, $J = 2.1$ Hz, ArH), 6.34 (2H, d, $J = 2.4$ Hz, ArH).

3,5-Dimetossibenzil metil alcol, 24⁷⁸

Olio incolore, purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et. Pet = 1:1); Rf = 0.57 ; ^1H NMR (δ) 1.48 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, CH₃), 3.79 (6H, s, 2 x OCH₃), 4.83 (1H, q, $J = 6.6$ Hz, CH), 6.37 (1H, t, $J = 2.4$ Hz, ArH), 6.53 (2H, d, $J = 2.4$ Hz, 2 x ArH); ^{13}C NMR (δ) 25.1, 55.3, 70.4, 99.2, 103.2, 148.5, 160.9. ν (nujol) 3434 cm⁻¹ (OH).

1,3-Dimetossi-2-esil-5-metossimetilbenzene, 27a

Olio incolore, purificato per cromatografia flash (AcOEt/ Et. Pet = 1:4), Rf = 0.54, resa 65%; ^1H NMR (δ) 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz, CH₃), 1.21-1.48 (8H, m, 4 x CH₂), 2.60 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, ArCH₂), 3.40 (3H, s, OCH₃), 3.81 (6H, s, 2x OCH₃), 4.42 (2H, s, ArCH₂O), 6.52 (2H, s, ArH); ^{13}C NMR (δ) 14.1, 22.7, 22.8, 29.2, 29.5, 31.8, 55.7, 58.1, 75.2, 103.1, 119.0, 136.7, 158.2. ν (liquido puro) 1608, 1589 cm⁻¹ (C=C).

1,3-Dimetossi-2-butil-5-metossimetilbenzene, 27b

Olio incolore, purificato per cromatografia flash (AcOEt/ Et. Pet = 1:4); Rf = 0.51 (AcOEt/ Et. Pet = 1:4) resa 70%; ^1H NMR (δ) 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH₃), 1.25-1.51 (4H, m, 2 x CH₂), 2.61 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, ArCH₂), 3.40 (3H, s, OCH₃), 3.81 (6H, s, 2 x OCH₃), 4.42 (2H, s, ArCH₂O), 6.52 (2H, s, ArH); ^{13}C NMR (δ) 14.1, 22.6, 22.8, 31.5, 55.7, 58.1, 75.2, 103.1, 118.8, 136.6, 158.2. ν (liquido puro) 1695, 1589 cm⁻¹ (C=C).

Metil estere dell'acido 2,6-dimetossi-4-metossimetil-benzoico, 27c

Olio incolore, purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et. Pet = 2:3); Rf = 0.41 (AcOEt/Et. Pet = 2:3); resa 72%; ^1H NMR (δ) 3.39 (3H, s, OCH₃), 3.82 (6H, s, 2 x OCH₃), 3.91 (3H, s, OCH₃), 4.44 (2H, s, CH₂), 6.54 (2H, s, ArH); ^{13}C NMR (δ) 52.4, 56.0, 58.2, 74.4, 102.7, 142.1, 157.4, 167.0. ν (liquido puro) 1735 cm⁻¹ (C=O).

Bis-(2,6-dimetossifenil -4-metossimetil)metanolo, 27d

Solido bianco, purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et. Pet = 7:3); P.f. 158-160 °C (Etanolo); Rf = 0.42 (AcOEt/Et. Pet = 7:3); resa 55%; ^1H NMR (δ) 3.37 (6H, s, 2 x OCH₃), 3.76 (12H, s, 4 x OCH₃), 4.39 (4H, s, 2 x CH₂), 5.58 (1H, d, J = 10.2 Hz, ArCH), 6.65 (4H, s, 4x ArH), 6.62 (1H, d, J = 10.2 Hz, OH); ^{13}C NMR (δ) 55.8, 58.0, 64.3, 74.8, 103.6, 119.5, 138.0, 158.2. ν (nujol) 3564, 3525 cm⁻¹(OH).

Metallazione riduttiva degli eteri 20, 27a e 27b con Li metallico, e reazioni con elettrofili

Procedura generale

In un pallone a due colli da 50 ml, munito di refrigerante a bolle ed imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar viene posto il Li metallico (0.21 g, 30 mg atomi, 2.5 equiv per l'etere **20**, 0.42 g, 5 equiv per **27a** e **27b**), sospeso in 30 ml di THF anidro. Il metallo viene tagliato in 2 o 3 pezzi in atmosfera di Ar. A questa miscela viene aggiunta una quantità catalitica di naftalene (80 mg, 0.6 mol, 10%mol) e la si agita a temperatura ambiente sino a comparsa di una intensa colorazione verde. Si raffredda alla temperatura riportata (vedi Tabella 14 per l'etere **20**) e si aggiunge, gocciolando lentamente, una soluzione dell'appropriato etere (6.0 mmoli) in 20 ml di THF anidro. Quando necessario (Tabella 14, riga 8) si addiziona, insieme al substrato, il 12-crown-4 (1.06 g, 6.0 mmol) sciolto in THF anidro. La riduzione degli eteri **27a** e **27b** viene fatta a -20 °C. Dopo che la miscela ottenuta viene agitata per i tempi riportati, una soluzione in THF (10 ml) dell'appropriato elettrofilo (1.1 equiv), viene aggiunta goccia a goccia alla miscela così ottenuta, alla temperatura riportata. Nella riduzione degli eteri **27a** e **27b** si addiziona l' elettrofilo dopo 5 h.

La miscela viene lasciata sotto agitazione per 20 min., successivamente spenta mediante lenta aggiunta di una miscela 1:1 di THF e H₂O (10 ml). Si riporta a temperatura

ambiente, si diluisce la miscela finale con Et₂O (10 ml) e le fasi vengono separate. La fase acquosa viene estratta con Et₂O (2 x 10 ml), le fasi organiche vengono riunite, lavate con una soluzione satura di NaCl (10 ml), anidificate con CaCl₂, filtrate, ed il solvente eliminato per evaporazione.

I composti **28a-c** non sono stati purificati, ma direttamente sottoposti alla successiva trasformazione sintetica, mentre gli altri composti sono stati purificati e caratterizzati come segue.

1-(2-Fenilettil)-3,4,5-trimetossibenzene, 30a⁷⁹

Olio incolore, purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et. Pet = 1:4); R_f = 0.38, resa 73%. ¹H NMR (δ) 2.79-2.98 (4H, m, 2 x CH₂), 3.82 (6H, s, 2 x OCH₃), 3.83 (3H, s, OCH₃), 6.36 (2H, s, 2 x ArH), 7.16-7.34 (5H, m, ArH); ¹³C NMR (δ) 37.9, 38.3, 56.0, 60.8, 105.3, 125.9, 128.3, 128.5, 136.0, 137.4, 141.6, 152.9. Analisi GC-MS: C₁₇H₂₀O₃ MS (EI, 70 eV): 272 M⁺; 181 (M⁺ - C₇H₇).

1-[2-(4-metossi)fenilettil]-3,4,5-trimetossibenzene, 30b⁴³

Olio incolore, purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et. Pet = 1:4); R_f = 0.29, resa 50% ¹H NMR (δ) 2.76-2.90 (4H, m, 2 x CH₂), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.82 (6H, s, 2 x OCH₃), 3.83 (3H, s, OCH₃), 6.36 (2H, s, 2 x ArH), 6.81-6.86 (2H, m, ArH), 7.06-7.13 (2H, m, ArH); ¹³C NMR (δ) 37.0, 38.5, 55.2, 55.9, 60.8, 105.3, 113.7, 129.3, 133.7, 136.1, 137.5, 153.0, 157.8.

1-Fenil-2-(3,4,5-trimetossifenil)etanolo, 30c

Olio giallo chiaro, purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et. Pet = 1:1); R_f = 0.45, resa 68% ¹H NMR (δ) 2.02 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, OH), 2.92 (1H, dd, *J* = 8.1, 13.8 Hz, ArCH_aH_b), 3.00 (1H, dd, *J* = 4.8, 13.5 Hz; ArCH_bH_a), 3.81 (6H, s, 2 x ArOCH₃), 4.87-4.92 (1H, m, ArCHOH), 6.38, (2H, s, ArH), 7.30-7.38 (5H, m, ArH). ¹³C NMR (δ) 46.4, 56.0, 60.8, 75.1, 106.3, 125.9, 127.6, 128.4, 133.5, 136.5, 143.7, 153.1. ν (liquido puro) 3464 cm⁻¹(OH).

1-(3-(Etossimetossi)-4-metossifenil)-2-(3,4,5-trimetossifenil)etanolo, 30d

Olio giallo chiaro, purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et/NEt₃. Pet = 5:5:0.1); R_f = 0.33, resa 65%; ¹H NMR (δ) 1.24 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH₃CH₂O), 1.92 (1H, br s, OH), 2.90-2.95 (2H, m, ArCH₂), 3.76-3.86 (11H, m, 3 x OCH₃ + OCH₂CH₃), 3.88 (3H,

s, ArOCH₃), 4.86-4.94 (1H, m, ArCHO), 5.30 (2H, s, OCH₂O), 6.41 (2H, s, ArH), 6.88 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.00 (1H, dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz, ArH), 7.21 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, ArH). ¹³C NMR (δ) 15.0, 46.3, 55.9, 56.0, 60.8, 64.3, 74.8, 94.0, 106.2, 111.4, 114.1, 119.7, 133.7, 136.5, 146.5, 149.1, 153.1. ν (liquido puro) 3500cm⁻¹(OH).

1-(2-(Etossimetossi)-metossifenil)-2-(3,4,5-trimetossifenil)etanolo, 30e

Olio giallo chiaro, purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et/NEt₃. Pet = 5:5:0.1); R_f = 0.61, resa 61% ¹H NMR (δ) 1.24 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, CH₃CH₂O), 1.66 (1H, br s, OH), 2.99 (1H, dd, $J = 13.8, 8.4$ Hz, ArCH_aH_b), 3.10 (1H, dd, $J = 8.4, 13.8$ Hz, ArCH_bH_a), 3.79-3.85 (11H, m, 3 x ArOCH₃ + OCH₂CH₃), 3.86 (3H, s, ArOCH₃), 5.14-5.26 (1H, m, ArCHO), 6.45 (2H, 2, ArH), 6.87 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, ArH), 7.08 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, ArH). ¹³C NMR (δ) 15.1, 44.0, 55.8, 56.0, 60.8, 65.8, 70.4, 97.8, 106.2, 111.4, 118.9, 124.5, 134.5, 136.3, 137.7, 143.4, 151.8, 153.0.

Idrolisi dei 1,3-dimetossi-2,5-dialchilbenzeni, 28a-c

Procedura generale

In un pallone a due colli da 250 ml, munito di refrigerante a bolle ed imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar l' appropriato derivato 1,3-dimetossi sostituito (5.1 mmol) viene sciolto in 80 ml di CH₂Cl₂ anidro. La miscela viene raffreddata a -80 °C e si aggiunge, goccia a goccia, una soluzione 1M di BBr₃ in CH₂Cl₂ (2.2 equiv, 10.4 ml), sciolta in CH₂Cl₂ (20 ml). La miscela, sotto agitazione, viene portata a temperatura ambiente in 14h. Viene quindi spenta con cautela con H₂O (10 ml). Si separano le fasi, e si estrae la fase acquosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Le fasi organiche riunite si lavano con HCl 1N (2 x 20 ml), H₂O (2 x 10 ml) e salamoia (2 x 10 ml). Si anidrifca su Na₂SO₄ e si evapora il solvente.

2-Esil-5-metil-1,3-diidrossibenzene, 29a⁷³

Solido bianco, purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et. Pet = 1:4); R_f = 0.35, resa 85% ¹H NMR (δ) 0.89 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, CH₃), 1.28-1.45 (8H, m, 4 x CH₂), 2.25 (3H, s, CH₃), 2.53 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, ArCH₂), 6.14 (2H, s, ArH); ¹³C NMR (δ) 14.3, 21.5, 22.9, 24.6, 30.5, 30.8, 56.2, 106.6, 115.6, 136.3, 157.1.

2-Esil-5-propil-1,3-diidrossibenzene, 29b⁸⁰

Solido bianco, purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et. Pet = 1:4); P.f. 84-86°C (Etere di petrolio) Rf = 0.38, resa 85% ¹H NMR (δ) 0.81-0.95 (6H, m, 2 x CH₃), 1.21-1.62 (10 H, m, 5 x CH₂), 2.43 (2H, t, J = 7.5 Hz, ArCH₂), 2.57 (2H, t, J = 7.5 Hz, ArCH₂), 4.68 (2H, s, 2 x OH), 6.23 (2H, s, ArH); ¹³C NMR (δ) 13.8, 14.1, 22.6, 23.0, 24.2, 29.2, 29.5, 31.8, 37.6, 108.0, 112.5, 141.9, 154.3. ν (nujol) 3408 cm⁻¹ (OH).

2-Butil-5-pentil-1,3-diidrossibenzene, 29c⁴⁰

Solido bianco, purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et. Pet = 1:4); p.f. 86-89°C (Etere di petrolio) Rf = 0.43, resa 70%. ¹H NMR (δ) 0.85-0.97 (6H, m, 2 x CH₃), 1.25-1.63 (10 H, m, 5 x CH₂), 2.44 (2H, t, J = 7.5 Hz, ArCH₂), 2.59 (2H, t, J = 7.5 Hz, ArCH₂), 4.68 (2H, s, 2 x OH), 6.23 (2H, s, 2 x ArH); ¹³C NMR (δ) 14.0, 22.5, 22.8, 22.8, 30.8, 31.4, 31.5, 35.4, 108.0, 112.5, 142.2, 154.3. ν (nujol) 3309 cm⁻¹ (OH).

Riduzione della 3,4,5-trimetossibenzildeide dimetil acetale, 25

L' acetale **25** è un prodotto commercialmente disponibile. Le scissioni dell'acetale **25** sono state condotte in maniera analoga alle scissioni riduttive dell'etere **20** e i grezzi analizzati per analisi ¹H NMR.

Sintesi del 5-[1-metossi-2-(3,4,5-trimetossifenil)etil]-2-metossifenolo, 31a

L' acetale **30d** (0.57 g, 1.5 mmol), viene aggiunto, sotto Ar, a 15 ml di una soluzione 0.6 M di HCl in MeOH [ottenuta addizionando AcCl (0.75 ml) a 15 ml di MeOH], raffreddata a 0 °C. La miscela viene agitata a 0 °C fino alla scomparsa del materiale di partenza (2-3 h), monitorata per TLC. La miscela viene quindi diluita con H₂O (20 ml), e si evapora il solvente a pressione ridotta. La miscela risultante viene estratta con AcOEt (4 x 10 ml), le fasi organiche riunite lavate con salamoia, H₂O e essicate su Na₂SO₄. Il grezzo viene purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et. Pet. = 7:3), Rf = 0.67. Olio giallo, 0.37 g, (1.1 mmol) resa 70%. ¹H NMR (δ) 2.79 (1H, dd, J = 6.0, 13.8 Hz, ArCH_aH_b), 3.03 (1H, dd, J = 13.8, 7.5 Hz, ArCH_bH_a), 3.20 (3H, s, CH₃OCH₂), 3.78 (6H, s, 2 x ArOCH₃), 3.81 (3H, s, ArOCH₃), 3.89 (3H, s, ArOCH₃), 4.20 (1H, dd, J = 6.0, 7.2 Hz, ArCHO), 5.62 (1H, s, OH), 6.31 (2H, s, ArH), 6.68 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz, ArH), 6.79 (1H, d, J = 8.1 Hz, ArH), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz, ArH). ¹³C NMR (δ)

44.9, 55.9, 60.8, 84.6, 106.3, 110.2, 112.8, 118.7, 134.2, 134.8, 145.6, 152.7. ν (nujol)
3410 cm^{-1} (OH).

Sintesi del 5-[1-idrossi-2-(3,4,5-trimetossifenil)etil]-2-metossifenolo, 31b

L'acetale **30d** (0.57 g, 1.5 mmol), viene aggiunto, sotto Ar, a 15 ml di una soluzione 0.6 M di HCl in THF/H₂O 5:1 (15 ml) raffreddata a 0 °C. La miscela viene agitata a 0 °C fino alla scomparsa del materiale di partenza (2-3 h), monitorata per TLC. La miscela viene quindi diluita con H₂O (20 ml), e si evapora il solvente a pressione ridotta. La miscela risultante viene estratta con AcOEt (4 x 10 ml), le fasi organiche riunite lavate con salamoia, H₂O e essicate su Na₂SO₄. Il grezzo viene purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et. Pet./Et₃N = 7:3:0.1), R_f = 0.54. Si ottiene il prodotto **31b** come solido incolore, 0.33 g, (1.0 mmol) resa 68%, che viene caratterizzato per confronto con dati di letteratura.^{59,81}

Sintesi del (E)-1-(3-idrossi-4-metossifenil)-2-(3,4,5-trimetossifenil)etene (E-combretastatina A-4, 31c

L'acetale **30d** (0.48 g, 1.2 mmol), viene aggiunto, sotto Ar, a 15 ml di una soluzione 2.5M di HCl in diossano/H₂O 3:1 (12 ml). La miscela viene agitata a riflusso per 1h e quindi raffreddata a temperatura ambiente. La miscela viene diluita con H₂O (20 ml), e si evapora il solvente a pressione ridotta. La miscela risultante viene estratta con AcOEt (4 x 10 ml), le fasi organiche riunite lavate con salamoia, H₂O e essicate su Na₂SO₄. Il grezzo viene purificato per cromatografia flash (AcOEt/Et. Pet./Et₃N = 7:3:0.1), R_f = 0.67, Si ottiene il prodotto **31c** come solido incolore, 0.31 g, (1.0 mmol) resa 82%, che viene caratterizzato per confronto con dati di letteratura.⁸²

Letteratura

1. Azzena, U.; Denurra, T.; Melloni, G.; Fenude, E.; Rasso, G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1444-1448.
2. Morton, A. A.; Lanpher, E. J., *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1636-1638.
3. Azzena, U.; Denurra, T., Melloni, G.; Rasso, G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1549.
4. Maerker, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 972-989, e riferimenti citati.
5. Azzena, U.; Denurra, T.; Melloni, G.; Piroddi, A. M., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5386-5390.
6. Azzena, U.; Denurra, T.; Fenude, E.; Melloni, G.; Rasso, G. *Synthesis* **1989**, 28-30.
7. Azzena, U.; Cossu, S.; Denurra, T.; Melloni, G.; Piroddi, A. M. *Synthesis* **1990**, 313-314.
8. Treadwell, E. M.; Cermak, S. C.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8718-8723.
9. Kozubek, A.; Tyman, J. H. P. *Chem. Phys. Lipids* **1995**, *78*, 29-35
10. Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 417-421, e riferimenti citati.
11. Azzena, U.; Dettori, G., Idini, M. V.; Pisano, L.; Sechi, G. *Applied Organomet. Chem.* **2003**, *17*, 851-855.
12. Schlosser, M. Organoalkali Reagents, in *Organometallics in Synthesis, A Manual*, Schlosser, M. Ed.; John Wiley and Sons, Inc.; New York, 1994, 1, e riferimenti citati.
13. Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*, Academic Press; London, 1988.
14. Tedesco, R.; Fiaschi, R.; Napolitano, E. *Synthesis* **1995**, 1493-1495.
15. Schlosser, M.; Maccaroni, P.; Marzi, E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2763-2770.
16. Ziegler, K.; Colonius, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1930**, *479*, 135.149.
17. Gilman, H.; Gorsich, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3134-3135.
18. Smith, K.; Hou, Duanjie *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 185-186.
19. Gómez, C.; Huerta, F. F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1853-1856.
20. Barbier, P. *Compt. Rend.* **1899**, *128*, 110.
21. Blomberg, C.; Hartog, F. A. *Synthesis*, **1977**, 18-30.
22. Gilman, H.; McNinch, H. A.; Wittenberg, D. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 2044-2045.

23. Gilman, H.; Schwebke, G. L. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4259-4261.
24. In un lavoro del 1990, Fry et al. riportano che diarilmetil eteri subiscono litiatazione riduttiva del legame carbonio alchilico – ossigeno, fornendo i corrispondenti alcoolati benzidrilici. Tali composti non sono stabili nelle condizioni di reazione (eccesso di Li in presenza di un catalizzatore omogeneo di trasferimento elettronico, il di-*t*-butilbifenile, sonicazione, THF), e verrebbero quindi ridotti ai corrispondenti derivati di organolitio benzidrilici: Karaman, R.; Kohlman, D. T.; Fry, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6155-6158. La formazione intermedia degli alcoolati in questa reazione si è però mostrata irripetibile: Azzena, U.; Fenude, E.; Finà, C.; Melloni, G.; Pisano, L.; Sechi, B. *J. Chem. Res. (S)* **1994**, 108-109.
25. Shorigin, P. *Chem. Ber.* **1924**, *57B*, 1627-1634.
26. Ziegler, K.; Dislich, H. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 1107-1115 e riferimenti citati.
27. Eastham, J. F. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1504-1506.
28. Moore, D. R. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3596-3597.
29. Guijarro, D.; Mancheño, B.; Yus, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4593-4600.
30. Ramón, D. J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225-238; per il meccanismo di questa reazione, vedi: Yus, M.; Guijarro, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2574-2584; vedi anche : Yang, A.; Butela, H.; Deng, K.; Doubleday, M. D.; Cohen. T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6526-6535.
31. Azzena, U.; Melloni, G.; Pisano, L.; Sechi, B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6759-6762.
32. Azzena, U.; Demartis, S.; Fiori, M. G.; Melloni, G.; Pisano, L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8123-8126.
33. Azzena, U.; Carta, S.; Melloni, G.; Sechi, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16205-16212.
34. Azzena, U.; Pilo, L.; Piras, E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3775-3780.
35. Azzena, U.; Dettori, G.; Pireddu, R.; Pisano, L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1617-1623.
36. Azzena, U.; Dettori, G.; Mascia I.; Pisano, L.; Pittalis, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11998-12006.
37. Eisholy, H. N.; Turner, C. E.; Clark, A. M.; Eisholy, M. A. *J. Pharm. Sci.* **1982**, *71*, 1319-1323.
38. Kanda, N.; Ishizaki, N.; Inoue, N.; Oshima, M.; Handa, A.; Kitahara, T. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 935-942.
39. Achenbach, H.; Kohl, W.; Kunze, B. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 1841-1848.
40. Marumo, S.; Hattori, H.; Katayama, M. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 1521-1522.

41. Arisawa, M.; Ohmura, K.; Kobayashi, A.; Morita, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2431-2434.
42. Srivastava V.; Negi, A. S.; Kumar, J. K.; Gupta, M. M.; Khanuja S. P. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5892-5908, e riferimenti citati.
43. Cushman, M.; Nagaratham, D.; Gopal, D., Chakraborti, A. K.; Lin, C. M.; Hamel, E. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2579-2588.
44. Shirai, R.; Okabe, T., Iwasaki, S. *Heterocycles* **1997**, *46*, 145-148.
45. Pettit, G. R.; Herald, D. L.; Verdier-Pinard, P.; Boyd, M. R.; Hamel, E.; Pettit, R. K. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1688-1695.
46. Medarde, M.; Ramos, A. C.; Caballero, E.; Peláez-Lamanié de Clairac, R.; López, J. L.; Grávalos, D. G.; San Feliciano, A. *Bioorg. Med. Chem Lett.* **1999**, *9*, 2303-2308.
47. The Merck Index, 13th Edition, Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ, 2001, p. 432.
48. Lee, K. H. *Med. Res. Rev.* **1996**, *16*, 207.
49. Utsugi, T.; Shibata, J.; Sugimoto, Y.; Aoyagi, K.; Wierzba, K.; Kobunani, T.; Terada, T.; Oh-hara, T.; Tsuruo, T.; Yamada, Y. *Cancer Res.* **1996**, *56*, 2809-2814.
50. Subrahmanyam, D.; Renuka, B.; Rao, C. B.; Sagar, P. S.; Deevi, B. S.; Babu, J. M.; Vyas, K. *Bioorg. Med. Chem Lett.* **1998**, *8*, 1391.
51. Curti, C.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Sartori, A.; Rassu, G.; Pinna, L.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8552-8558.
52. The Merck Index, 13th Edition, Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ, 2001, p. 1731.
53. The Merck Index, 13th Edition, Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ, 2001, p. 1731-1732.
54. The Merck Index, 13th Edition, Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ, 2001, p. 1730.
55. Kuyper, L. F.; Garvey, J. M.; Baccanari, D. P.; Champness, J. N.; Stammers, D.,Beddell, R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **1996**, *4*, 593-602.
56. Azzena, U.; Pilo, L.; Sechi, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12389-12398.
57. Schöllkopf, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 763-773, e riferimenti citati.
58. Singh, S. B.; Pettit, G. R., *Synt. Comm.* **1987**, *17*, 877-892.

59. Azzena, U.; Melloni, G.; Piroddi, A. M.; Azara, E.; Contini, S., Fenude, E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3101-3106.
60. Casado, F.; Pisano, L.; Farriol, M.; Gallardo, I.; Marquet, J.; Melloni, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 322-331, e riferimenti citati.
61. Pisano, L.; Farriol, M.; Asensio, X.; Gallardo, I.; González-Lafont, A.; Lluch, J. M. Marquet, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4708-4715, e riferimenti citati.
62. Maerker, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 972-989, and references cited therein.
63. Lazana, M. C. R. L. R.; Franco, M. L. T. M. B.; Herold, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8640-8646.
64. Azzena, U.; Denurra, T.; Melloni, G.; Fenude, E.; Rasso, G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1444-1448.
65. Azzena, U.; Casado, F.; Fois, P.; Gallardo, I.; Pisano, L.; Marquet, J.; Melloni, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 2563-2565.
66. Maslak, P.; Narvaez, J. N.; Kula, J.; Malinski, D. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4550-4559.
67. Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255-263.
68. *Hanbook of Chemistry and Phsics*, 66th ed; CRC:Boca Raton, Fl, 1985-1986; F-193.
69. Pierini, A. B.; Duca, J. S. Jr. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 1821-1828.
70. (a) Maslak, P.; Guthrie, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2628-2636; (b) Maslak, P.; Guthrie, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2637-2640.
71. Asensio, X.; González-Lafont, A.; Marquet, J.; Lluch, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 540-548.
72. La reattività dell'arilsodio **I** nei confronti dei composti carbonilici è stato brevemente studiato. Lo spegnimento della miscela di reazione con ClCOOCH₃ (2 equiv., -20 °C, 3h) porta alla formazione del metilestere dell'acido 2,6-dimetossi-4-metossimetilbenzoico, **27c**, con una resa del 72% sul prodotto isolato. In conizioni analoghe, utilizzando come elettrofilo HCOOCH₃ (0.45 equiv) si ottiene il bis-(2,6-dimetossi-4-metossimetilfenil) metanolo, **27d**, con il 55% di resa (vedi Parte Sperimentale).
73. Pohanka, A.; Levenfors, J.; Broberg, A. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 654-657.
74. Achenbach, H.; Kohl, W.; Reichenbach, H. *Chem Ber.* **1976**, *109*, 2490-2502.

75. Pettit, G. R.; Toki, B. E.; Herald, D. L.; Boyd, M. R.; Hamel, E.; Pettit, R. K.; Chapuis, J. C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1459-1465, e riferimenti citati.
76. Pettit, G. R.; Lippert, J. W. III; Herald, D. L.; Hamel, E.; Pettit, R. K. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 969-974.
77. Hayashi, K., Tokura, K., Okabe, K., Yamamoto, K., Tawara, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 2860-2869.
78. Cristol, S. J.; Ali, M. B.; Sankar, I. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 21, 8207-8211.
79. Asakawa, Y.; Hashimoto, T.; Takikawa, K.; Tori, M.; Ogawa, S. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 235-251.
80. Sankawa, U.; Shimada, H.; Yamasaki, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 3601-3605.
81. Niveta, J.; Krishnamurty, H. G. *Indian J. Chem., Sect. B* **2000**, *39*, 817-821.
82. Orsini, F.; Pellizoni, F.; Bellini, B.; Migliarini, G. *Carbohydr. Res.* **1997**, *301*, 59-109.

4. Modificazioni chimiche del carvacrolo

La sintesi di sostanze organiche dotate di proprietà biologiche e farmacologiche, interessanti sia da un punto vista teorico che industriale, richiede il continuo sviluppo di nuove metodiche adatte al loro ottenimento.

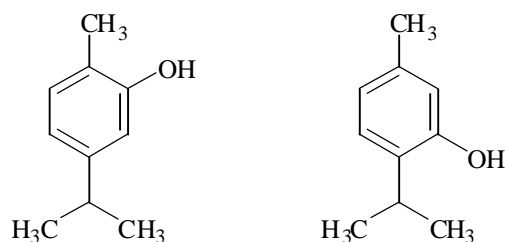
Numerosi composti dotati di tali proprietà sono di origine naturale e, inizialmente, vengono ottenuti con tecniche di estrazione da biomasse vegetali. In alcuni casi tuttavia, l'esiguità e/o l'eventuale scarso livello di purezza del materiale di origine, rende poco agevole uno studio approfondito delle loro proprietà farmacologiche e biologiche. Risulta pertanto necessario disporre di valide tecniche di sintesi che consentano la produzione di quantità sufficienti di prodotti ad elevato grado di purezza. In numerosi casi, solo attraverso la sintesi si può determinare con certezza l'esatta struttura di numerose sostanze organiche naturali biologicamente attive.¹

Una corretta assegnazione della struttura di tali prodotti risulta ovviamente di grande importanza, anche per la progettazione di analoghi strutturali sintetici, potenzialmente utili allo studio delle correlazioni tra struttura ed attività biologica dei composti in esame.

In altri casi, alcune sostanze naturali, potenzialmente interessanti, si sono dimostrate di scarsa applicabilità a causa dei più svariati problemi come, ad esempio, una limitata attività biologica, la scarsa solubilità, o la presenza di effetti tossici di tale entità da sconsigliarne un impiego terapeutico.² Opportune modificazioni della struttura originale hanno consentito, in alcuni di questi casi, di ottenere analoghi strutturali dei composti naturali, dotati di più favorevoli caratteristiche d'impiego.

Il nostro gruppo, si occupa da tempo della messa a punto di nuove strategie adatte alla sintesi regioselectiva di composti aromatici polisostituiti di origine naturale,³⁻⁸ e di loro analoghi strutturali.

Si inserisce in questo contesto un lavoro da noi svolto in collaborazione con la Facoltà di Farmacia dell'Università di Sassari, i cui primi risultati preliminari verranno qui di seguito riportati. Il progetto prevede la messa a punto di una sequenza sintetica adatta a trasformare il carvacrolo (2-metil-5-metiletilfenolo, Schema 1) in una serie di derivati a struttura benzofuranica con potenziale attività antinfiammatoria.



Schema 1. Formula di struttura del carvacrolo (2-metil-5-metiletilfenolo) e del timolo (5-metil-2-metiletilfenolo).

Il nostro interesse per questo composto è dovuto alla presenza del carvacrolo, spesso in elevate quantità, in numerosi oli essenziali (tra gli altri, oli essenziali di timo,⁹⁻¹¹ origano,⁹⁻¹² alcune asteracee,¹³ ombrelliferee,¹⁴ etc), dei quali sono da tempo note interessanti proprietà biologiche e/o farmacologiche, oltre che alla sua disponibilità commerciale a basso costo.

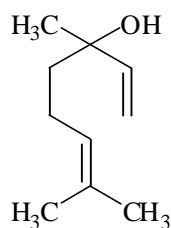
4.1 - Oli essenziali e terpeni

Il Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, definisce gli oli essenziali come il principale materiale volatile isolato, con un qualunque processo fisico, da una singola specie botanica odorosa.¹⁵ La volatilità di questi oli è, ovviamente, il risultato della struttura molecolare dei suoi costituenti, solitamente contenenti non più di quindici atomi di carbonio, oltre a idrogeno e ossigeno. Più raramente, si osserva la presenza di composti contenenti azoto o zolfo. La famiglia di sostanze organiche più rappresentata è quella dei terpeni (o terpenoidi). I terpeni sono normalmente considerati appartenere alla classe delle sostanze organiche naturali, classe che comprende un vasto numero di composti organici di origine vegetale, che non sembrano partecipare direttamente alla crescita e allo sviluppo delle piante stesse.

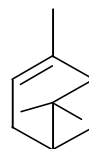
Tutti i terpeni derivano da un legame ripetitivo tra due o più unità di 5 atomi di carbonio ramificate, basate sulla struttura dell'isopentano. Questi monomeri, sono generalmente noti come unità isopreniche.

I terpeni più piccoli contengono una sola unità isoprenica, e sono detti emiterpeni; l'isoprene stesso è un emiterpene. I terpenoidi C₁₀ consistono di due unità isopreniche, sono detti monoterpeni, e costituiscono i componenti principali degli oli essenziali. I monoterpeni (vedi Schema 2) possono essere alifatici (linalolo), aliciclici (1,8-cienolo, α -pinene, piretrina I), aromatici (carvacrolo e timolo) o eterociclici (1,8-cineolo). Sono

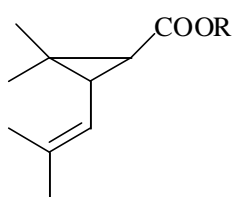
noti e diffusi anche sesquiterpeni (C_{15} , 3 unità isopreniche), di-, tri-, tetra- e politerpeni (rispettivamente 4, 6, 8 o più unità isopreniche).



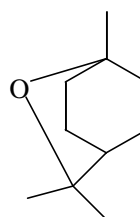
Linalolo



α -Pinene



Piretrina I



1,8-Cineolo

Schema 2. Formula di struttura di alcuni monoterpeni. La piretrina I e l' α -pinene sono insetticidi, il linalolo è un attrattore di impollinatori, come l'1,8-cineolo. Quest'ultimo è anche un agente antierbivoro.

Un olio essenziale può avere una composizione molto complessa, potendo contenere anche più di duecento componenti, alcuni dei quali, anche se presenti in quantità minime, sono essenziali per il profumo e il sapore dell'olio.

Attualmente, alcune migliaia di differenti oli essenziali sono stati identificati e caratterizzati, ed alcune centinaia di essi sono stati o sono commercializzati.¹⁵

Gli oli essenziali vengono isolati da varie parti delle piante, come le foglie (olio di patchouli), i frutti (mandarino), la corteccia (cinnamomo), le radici (ginger), i fiori (rosa), il legno (cedro), le bacche (pimento), i semi (cumino), con vari processi atti a separare i componenti volatili dai non volatili (cellulosa, gliceridi, amidi, zuccheri, tannini, sali, etc) presenti nelle varie specie botaniche.

Il metodo più comune per ottenere una tale separazione è la distillazione in corrente di vapore, sebbene questa tecnica possa condurre anche al recupero di composti non volatili, anche se in quantità solitamente ridotte. Altre tecniche utilizzate sono la spremitura a freddo e l'estrazione con solventi.

La medicina tradizionale utilizza da lungo tempo diverse di queste preparazioni come rimedi nei confronti di varie patologie, e studi più o meno recenti hanno potuto attribuire attività biologiche definite a vari oli essenziali.

Differenti oli essenziali, contenenti quantità più o meno elevate sia di carvacrolo che di un suo isomero strutturale, il timolo (2-metiletil-5-metilfenolo), hanno mostrato di possedere importanti proprietà biologiche e farmacologiche.

Ad esempio, esperimenti condotti sia *in vitro* che *in vivo* hanno messo in evidenza che l'olio di origano possiede proprietà antibatteriche,¹⁶⁻¹⁸ antifungine,^{19,20} insetticide,^{21,22} antiossidanti²³⁻²⁶ ed anti-carcinogeniche.²⁷

Proprietà simili sono state associate anche all'olio essenziale ottenuto da varie specie di timo.²⁸⁻³⁰ L'olio essenziale di *Anabis setifera*, una pianta del deserto egiziano con un elevato contenuto in carvacrolo, possiede attività insetticida nei confronti della mosca domestica e del verme del cotone.³¹

Studi recenti hanno mostrato che l'olio essenziale di *Satureja hortensis*, una pianta medicinale utilizzata nella medicina popolare iraniana per lenire i dolori muscolari e delle ossa, possiede proprietà antinocitive ed antinfiammatorie.^{32,33} Simili proprietà sono state riscontrate nell'olio di *Carum copticum*, un'altra pianta utilizzata nella medicina tradizionale iraniana per curare, tra gli altri, dolori reumatici e mal di testa.³⁴

In Brasile, un interessante programma di medicina sociale denominato "Live Pharmacies" ha lo scopo di diffondere la fitoterapia tra le popolazioni povere. All'interno di questo programma, sono state studiate le proprietà dell'olio essenziale estratto dalle foglie di *Lippia sidoides*, una pianta utilizzata soprattutto per le sue proprietà antimicrobiche. I risultati ottenuti mostrano che questo olio essenziale, ricco in timolo ma che contiene anche carvacrolo, mostra sia proprietà antimicrobiche, che proprietà antipiretiche ed antinfiammatorie.^{35,36}

E' interessante notare come la medicina tradizionale ricorra, per ottenere effetti paragonabili, a piante che risultano contenere componenti simili nei rispettivi oli essenziali. Così il *Ledum palustre* è utilizzato nella medicina tradizionale svedese per lenire il mal di testa e il mal di denti, ed il suo olio essenziale, che mostra attività antinfiammatoria, contiene, fra gli altri componenti, il carvacrolo.^{37,38} Riportiamo di seguito altri oli essenziali contenenti percentuali elevate di carvacrolo e/o timolo, e dotati di attività farmacologiche:

- olio di *Lippia graveolensis*, una pianta del Guatemala, dotata di attività antimicrobica;³⁹
- olio di *Satureia parnassica*, una specie endemica del sud e del est della Grecia, dotato di proprietà antibatteriche;⁴⁰

- olio di *Thymbra capitata*, vegetante in Portogallo, dotato di proprietà fungicide,⁴¹ così come proprietà fungicide sono state evidenziate per una serie di piante aromatiche turche, che includono *Thymbra spicata*, *Satureja thymbra*, *Salvia fruticosa*, *Laurus nobilis*, *Mentha pulegium*, *Inula viscosa*, *Pimpinella anisum*, ed *Eucalyptus camaldulensis*.⁴²

4.2 - Carvacrolo e 2,3-diidrobenzofuranoni come potenziali agenti antiinfiammatori

Come mostrato nel Paragrafo precedente, il carvacrolo è un monoterpene presente in numerosi oli essenziali. In effetti, è uno dei maggiori costituenti degli oli ottenuti dalle Lamiaceae, ed in particolare di alcuni oli di timo, origano, santoreggia (vedi Tabella 1).^{43,44}

Tabella 1. Quantità percentuali di carvacrolo in vari oli essenziali.

Pianta	Nome comune	Carvacrolo (%)	Riferimento
<i>T. capitatus</i>	Origano spagnolo	12.7 – 74.4	43 e rif. citati
<i>T. vulgaris</i>	Timo	9 – 60	43 e rif. citati
<i>T. serpyllus</i>	Timo bianco	12 – 36.9	43 e rif. citati
<i>T. zygis</i>	Timo	4.8 – 25	43 e rif. citati
<i>T. herba-barona</i>	Timo	50.7 – 79.4	11
<i>S. hortensis</i>	Santoreggia estiva	1.2 – 44.0	43 e rif. citati
<i>S. montana</i>	Santoreggia invernale	30 - 40	43 e rif. citati
<i>O. dictamnus</i>	Dittamo cretese	58.8 – 82.3	43 e rif. citati
<i>O. majorana</i>	Maggiorana	48.7	43 e rif. citati

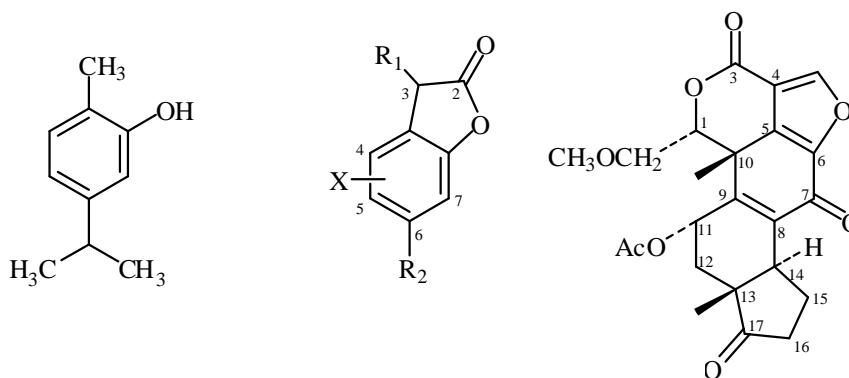
Il carvacrolo, oltre a trovare impiego per la profumazione di alcuni saponi e per la preparazioni di oli essenziali artificiali, è utilizzato come antisettico e germicida nei preparati medicinali e negli spray, ed è anche utilizzato come antielmintico ed anestetico nei casi di odontalgia.⁴³ Studi recenti, sempre correlati con le attività biologiche di vari oli essenziali, hanno messo in evidenza ulteriori potenziali impieghi farmacologici di questo fenolo, in relazione alle sue proprietà antibatteriche, antifungine ed insetticide.^{45,46}

E' stato messo in evidenza che questo composto ha la capacità di sopprimere la crescita di alcuni melanomi *in vitro*,⁴⁷ e di inibire la sintesi del DNA nelle cellule di mioblasti di ratti che recano un oncogene umano.⁴⁸ Alcuni autori affermano possieda, sempre *in vitro*, effetti antimutagenici.^{49,50} Questi risultati, sempre secondo gli autori,

suggeriscono una possibile applicazione del carvacrolo nella prevenzione e nella terapia del cancro.

Infine, visto l'obiettivo del nostro lavoro, ci interessa in maniera particolare mettere in evidenza che uno studio volto a determinare i potenziali effetti antinfiammatori dei fenoli usati come agenti antimicrobici nelle cure dentali, ha permesso di determinare che il carvacrolo possiede effetti antinfiammatori specifici, in particolare nell'inibizione della sintesi delle prostaglandine e nella prevenzione della produzione di radicali liberi ossigenati.⁵¹

Da questo punto di vista, è rilevante paragonare la struttura del carvacrolo con quella dei 2,3-diidrobenzofuran-2-oni,^{52,53} una classe di sostanze ad attività antinfiammatoria, introdotti come analoghi strutturali della wortmannina, un metabolita di una muffa (Schema 3).^{54,55}



Schema 3. Formula di struttura del carvacrolo, di 2,3-diidrobenzofuran-2-oni dotati di attività antinfiammatoria ($R_1 = \text{H}$, alchile; $R_2 = \text{ciclo-C}_6$ o Ph; $X = \text{Br}$ o Cl; oppure $R_1 = \text{alchile}$ o dialchile; $R_2 = \text{ArCO}$ o TienilCO; $X = \text{H}$), e della wortmannina.

La wortmannina è nota possedere una notevole attività antiinfiammatoria, ma anche una notevole tossicità.⁵⁶ Nel tentativo di diminuire gli effetti tossici di questo composto, ma preservando l'attività antinfiammatoria, si era inizialmente studiata l'attività biologica di una serie di suoi derivati, ottenuti mediante modificazioni coinvolgenti sia l'anello furanico,⁵⁷ che il carbonile in posizione 17.⁵⁸ Sebbene questi primi tentativi non siano stati coronati da successo, hanno consentito di evidenziare l'importanza della struttura furanica per l'attività antinfiammatoria, ed hanno condotto alla sintesi di una serie di strutture relativamente più semplici,⁵⁹ focalizzando quindi l'attenzione sui 2,3-diidrobenzofuran-2-oni.

Un primo studio ha messo in evidenza l'efficacia di questo tipo di composti, in particolare per quel che riguarda molecole ulteriormente funzionalizzate al C₆ con un carbonio secondario (sostituente fenolico o cicloesilico), al C₅ con un alogeno (Cl o Br)

e, eventualmente, al C₃ con un alchile. Quest'ultimo parametro di sostituzione della struttura benzofuranonica non è stato indagato in maniera approfondita, dimostrandosi tuttavia efficace nel promuovere l'attività antinfiammatoria nel caso in cui il sostituito al C₃ sia un metile.⁵⁴

In uno studio successivo, la sostituzione del carbonio secondario in 5 con un acile ha condotto ad un'altra classe di benzofuranoni, mono- o dialchilati al C₃, anch'essi dotati di attività antinfiammatoria.⁵⁵

E' poi da osservare come il grado di attività mostrato dai benzofuranoni si sia dimostrato analogo a quello dei corrispondenti *orto*-idrossiacidi, suggerendo una trasformazione *in vivo* dei primi nei secondi.^{54,55} Tuttavia gli *orto*-idrossiacidi hanno mostrato una contemporanea attività ulcerogena.⁵⁴

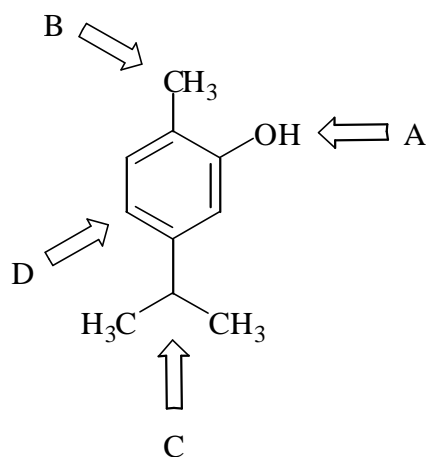
Un'analisi delle strutture del carvacrolo e dei 2,3-diidrobenzofuran-2-oni opportunamente sostituiti al C₃, al C₅ e al C₆, mostrano delle evidenti analogie per quel che riguarda i parametri di sostituzione dell'ossigeno fenolico e del gruppo alchilico secondario. Nel Paragrafo successivo discuteremo il nostro progetto di sintesi adatto a trasformare il sostituito metilico del carvacrolo in maniera tale da ottenere un derivato di tipo benzofuranonico, e l'ulteriore elaborazione del nucleo aromatico in modo da introdurre il sostituito alogenato in posizione adatta.

Verrà inoltre discussa una possibile strategia sintetica in grado di elaborare ulteriormente il gruppo alchilico secondario in un derivato carbonilico, allo scopo di sintetizzare 2,3-diidrobenzofuran-2-oni sostituiti in posizione 5 con un gruppo funzionale acilico.

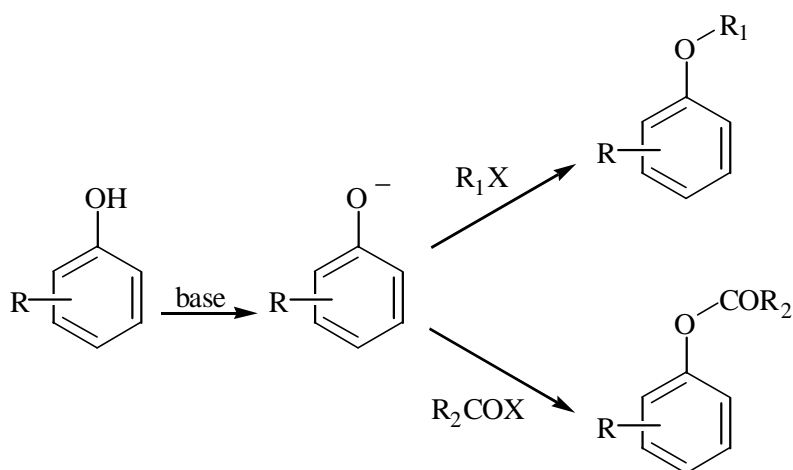
4.3 - Trasformazioni chimiche del carvacrolo

Un'analisi dei potenziali siti reattivi del carvacrolo (2-metil-5-metilettilfenolo), è mostrata nello Schema 4.

Il sito **A** è costituito dal gruppo fenolico. Questo gruppo è indubbiamente il sito più acido del carvacrolo, con una costante di dissociazione acida K_a dell'ordine di $10^{-10}/10^{-11}$ (l'*orto* cresolo ha una K_a di $6,3 \times 10^{-11}$). La facile deprotonazione fornisce il corrispondente fenato, che può essere così trasformato in un etere, per reazione con un alogenuro alchilico (o un suo derivato), o in un estere, per reazione con un derivato funzionale di un acido carbossilico (Schema 5).



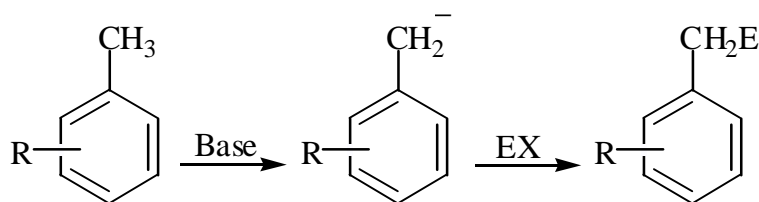
Schema 4. Potenziali siti reattivi del carvacolo. **A:** potenziale sito di eterificazione ed esterificazione; **B:** potenziale sito di metallazione regioselettiva; **C:** potenziale sito di sostituzione radicalica; **D:** potenziale sito di sostituzione elettrofila aromatica.



Schema 5. Conversione di un fenolo in derivati di tipo etero o estero. X = alogeno; R_1 = alchile, CH_2O Alchile, etc; R_2 = alchile, arile, etc.

Il sito **B** è costituito dal carbonio metilico in posizione 2. Eccezion fatta per l'ossigeno fenolico, questo carbonio benzilico costituisce il centro più acido della molecola. Una reazione di deprotonazione regioselettiva di questo carbonio, è resa potenzialmente semplice se il gruppo fenolico (sito **A**) viene preventivamente trasformato in un gruppo etero o estero. Un'accurata scelta del derivato etero o estero in cui trasformare il gruppo fenolico, può infatti consentire l'introduzione di un gruppo che orienta in posizione vicinale la metallazione con basi forti (DMG, *Directing Metalation Group*, secondo la nomenclatura anglosassone, vedi oltre).⁶⁰⁻⁶² Una volta generato, il reattivo organometallico benzilico può essere sfruttato per la sua elevata nucleofilicità, consentendo quindi di apportare modifiche allo scheletro carbonioso del composto di partenza. Queste ultime trasformazioni possono essere ottenute facendo reagire l'intermedio organometallico con vari reattivi elettrofilici quali, ad esempio, alogenuri

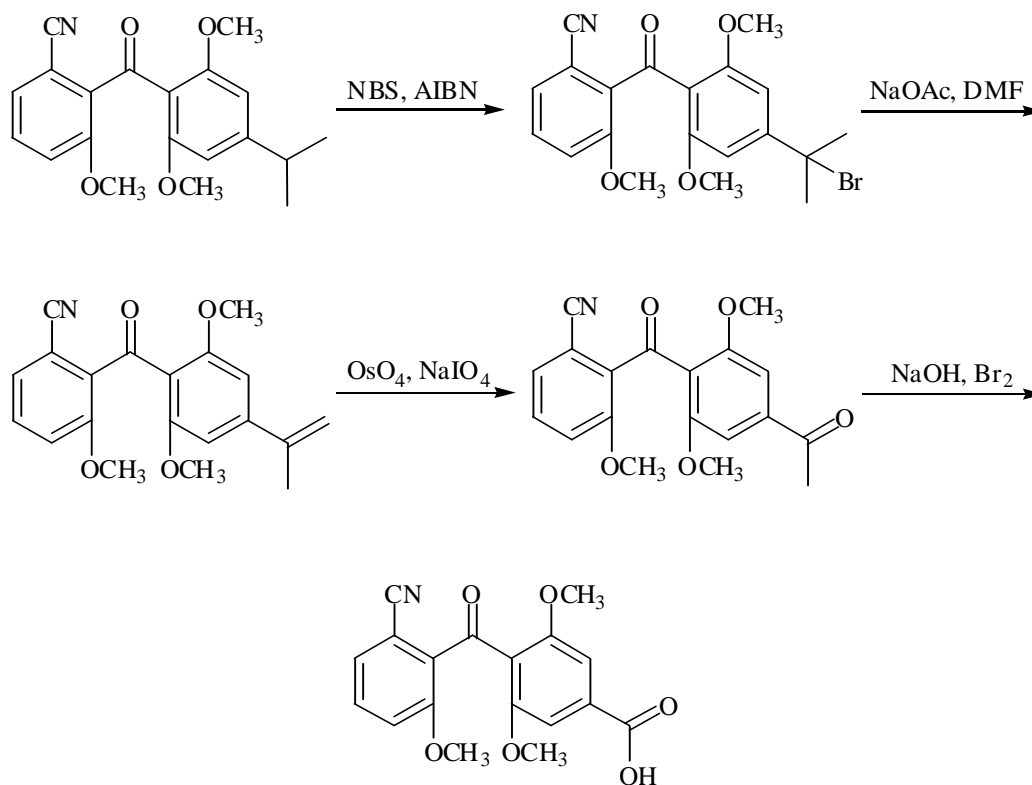
alchilici, epossidi, composti carbonilici (aldeidi, chetoni, derivati funzionali degli acidi carbossilici), anidride carbonica (Schema 6).



Schema 6. Conversione di un metile benzilico in reattivo organometallico, e successiva reazione con reattivi elettrofili. Base: alchilitio o litioammide; EX = alogenuro alchilico, epossido, aldeide, chetone, estere, anidride carbonica, etc.

Il sito **C** è costituito dal carbonio isopropilico in posizione 5. Data la sua natura di carbonio benzilico terziario, questo centro è indubbiamente meno acido del carbonio metilico in posizione 2 ma, per lo stesso motivo, è il centro verosimilmente più reattivo in condizioni di sostituzione radicalica. Una recente applicazione di questa reattività, condotta con un'alta resa complessiva e senza purificazione dei composti intermedi, ha messo in evidenza come sia possibile trasformare un sostituente isopropilico su un anello aromatico dapprima in un metil chetone, e quindi in un acido carbossilico, anche in presenza di scheletri molecolari relativamente complessi⁶³ (Schema 7). La reazione di ossidazione con periodato di sodio in presenza di quantità catalitiche di OsO₄ viene normalmente definita ossidazione di Malaprade-Lemieux-Johnson.⁶⁴

Il sito **D** è la posizione 4 dell'anello aromatico del carvacrolo. Dal punto di vista della potenziale reattività, appare evidente che si tratta di una posizione particolarmente adatta ad essere funzionalizzata mediante una reazione di sostituzione elettrofila aromatica. L'anello del carvacrolo è infatti sostituito con tre gruppi elettrondonatori; inoltre, la posizione 4 risente dell'effetto mesomerico dell'ossigeno fenolico ma è decisamente meno ingombra, da un punto di vista sterico, dell'analoga posizione 2. Vista la nota sensibilità all'ingombro sterico delle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica, dovrebbe essere quindi possibile alogenare selettivamente il carvacrolo, o un suo derivato, in questa posizione.



Schema 7. Conversione di un sostituito isopropilico in metil chetone, e successiva trasformazione in acido carbossilico. NBS = *N*-bromosuccinimide; AIBN = azoisobutirronitrile.

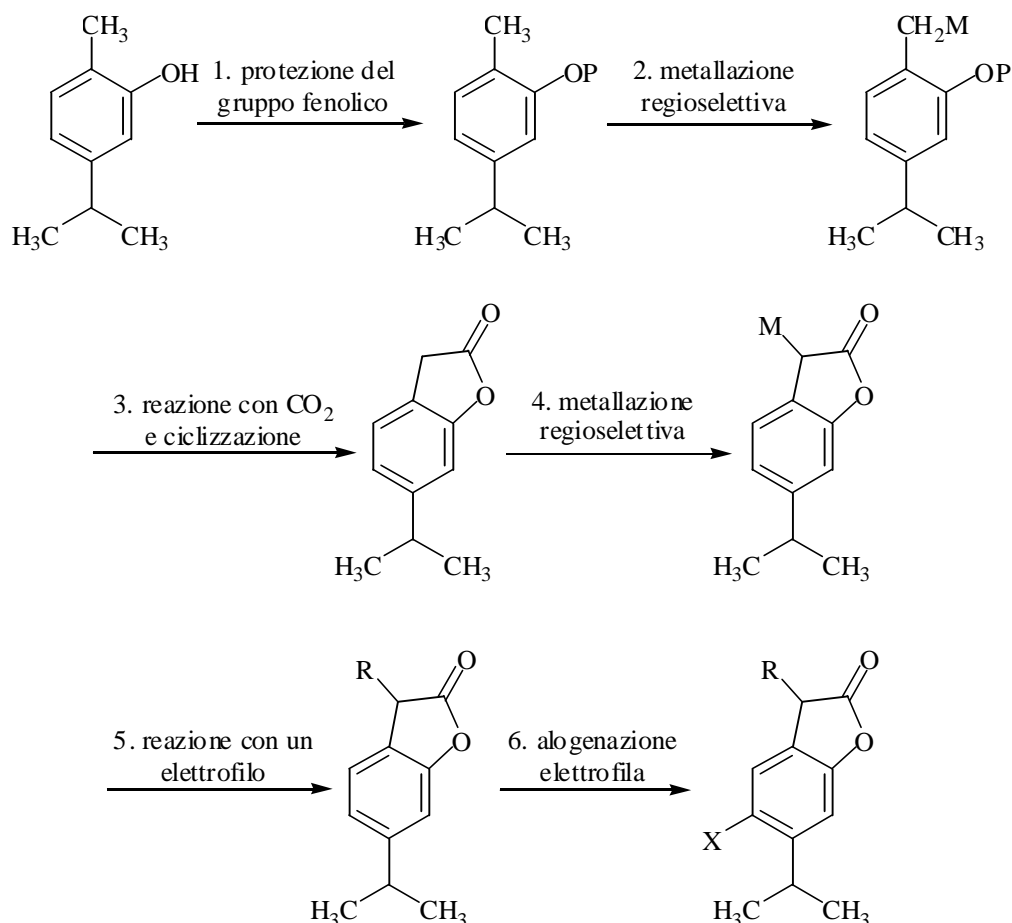
4.4 - Progetto sintetico

A partire dall'analisi sviluppata nel Paragrafo precedente, il nostro progetto di utilizzare il carvacrolo come materiale di partenza per la sintesi di una serie di 2,3-diidrobenzofuran-2-oni a potenziale attività antinfiammatoria, si basa sulla relativa acidità del carbonio metilico, utile per arrivare alla costruzione dell'anello lattonico.

Passaggio chiave di questa trasformazione è, come già detto, la preventiva trasformazione del gruppo fenolico in un sostituito in grado di orientare selettivamente la deprotonazione, ad opera di una base forte, in posizione benzilica (Schema 8, stadio 1).

Una reazione di metallazione regioselectiva al carbonio metilico (Schema 8, stadio 2), seguita da reazione dell'intermedio organometallico con la CO₂ (o un suo analogo sintetico) (Schema 8, stadio 3), condurrebbe alla sintesi di un acido *orto*-idrossifenilacetico (o un suo derivato), convertibile in un 2,3-diidrobenzofuran-2-one con una reazione di ciclizzazione acido-catalizzata. Una volta ottenuta la struttura benzofuranonica, è ragionevole ipotizzare la possibilità di funzionalizzare la posizione 3 dell'eterociclo, sempre attraverso la sequenza metallazione-reazione con un elettrofilo (Schema 8, stadi 4 e 5). Il carbonio in posizione 3 dovrebbe infatti costituire la

posizione di gran lunga più acida dell'intera struttura, essendo sia in posizione benzilica che in α ad un carbonile (il fenil estere dell'acido fenilacetico ha una K_a di 10^{-19}).⁶⁵ In linea di principio, questi ultimi due passaggi possono essere ripetuti per ottenere un benzofuran-2-one disostituito in posizione 3. Infine, è ragionevole ipotizzare un'ultima reazione di alogenazione elettrofila dell'anello aromatico, verosimilmente con una elevata regioselettività per la posizione 5 dell'eterociclo (Schema 8, stadio 6).



Schema 8. Progetto di impiego del carvacrolo come materiale di partenza nella sintesi di una serie di 2,3-diidrobenzofuran-2-oni a potenziale attività antiinfiammatoria. P = gruppo protettore; M = Li o K; R = alchile; X = Cl o Br.

Va in ultimo considerato che questa strategia di sintesi lascia intatta la possibilità di trasformare il gruppo isopropilico in acido carbossilico, mediante la sequenza alogenazione radicalica-deidroalogenazione-ossidazione-reazione di aloformio, descritta nello Schema 7. Questa sequenza sintetica è potenzialmente applicabile alla conversione di 5-metiletil-2,3-diidrobenzofuran-2-oni in benzofuran-2-oni sostituiti in 5 con un gruppo acilico. Quest'ultima trasformazione non è stata tuttavia affrontata in questo lavoro.

4.5 - Reazioni di metallazione orientate da un gruppo dirigente

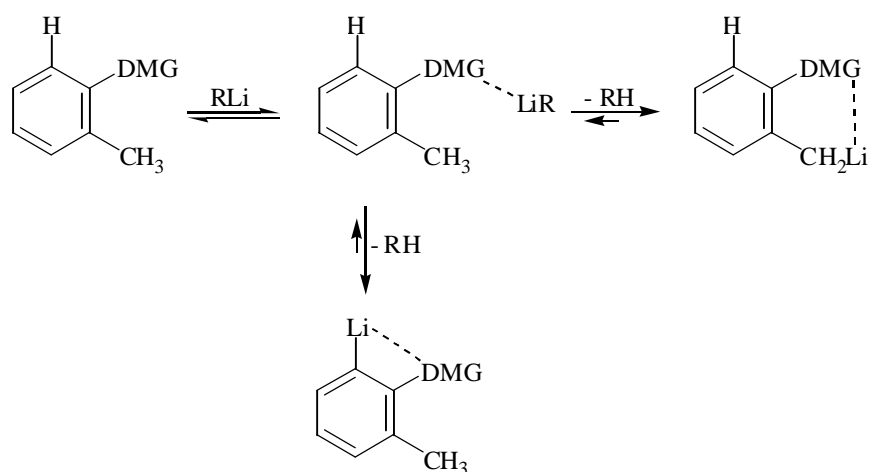
Vista l'importanza di queste reazioni nel nostro progetto sintetico, descriviamo brevemente alcune caratteristiche delle reazioni di metallazione orientate da un gruppo dirigente, in particolare per quel che riguarda la loro applicazione alla generazione di reattivi organometallici benzilici.

Come descritto nel Capitolo 3, i derivati benzilici dei metalli alcalini, ed in particolare i litio derivati, sono utili intermedi nella sintesi regioselettiva di derivati aromatici polisostituiti. La loro formazione viene solitamente ottenuta tramite reazioni di deprotonazione di derivati toluenici, o tramite reazioni di metallazione riduttiva di tolueni α -etero sostituiti.^{66,67}

Sebbene le reazioni di metallazione con basi forti siano ampiamente utilizzate nella generazione di reattivi organometallici polari, esistono alcune limitazioni all'applicazione di questa procedura al toluene ed ai suoi derivati. In effetti, è spesso necessario utilizzare butilpotassio o una miscela butillitio/*tert*-butossido di potassio (LICKOR) per ottenere una metallazione regioselettiva del toluene in posizione benzilica. Per ciò che riguarda tolueni sostituiti, si ottengono buoni risultati utilizzando come agente metallante la miscela butillitio/diisopropilammina/*tert*-butossido di potassio (LIDAKOR)^{68,69} Tuttavia, anche in presenza di questo tipo di agenti metallanti, la natura e la posizione di ulteriori sostituenti presenti sull'anello influisce sulla regioselettività della reazione, attraverso una competitiva metallazione del nucleo aromatico.^{68,70}

Risultati senza dubbio migliori sono ottenibili in presenza di un opportuno sostituente in posizione vicinale (laterale), in grado di coordinare la base (in questo caso un alchillitio o una litioammide) e dirigere quindi con elevata regioselettività la reazione di deprotonazione. In maniera semplificata, il processo di orientamento della reazione deprotonazione può essere descritto con una sequenza in due stadi (Schema 9).

Nel primo stadio, il reattivo di organolitio viene coordinato dal gruppo orientante; nel secondo stadio si ha la reazione di deprotonazione vera e propria, che avviene preferenzialmente in posizione vicinale proprio a causa della coordinazione tra il catione metallico della base (acido di Lewis) e l'eteroatomo del gruppo orientante (base di Lewis). Con ogni probabilità, questa interazione tra il gruppo che orienta la metallazione ed il centro carbanionico è efficace anche nello stabilizzare il reattivo organometallico ottenuto per deprotonazione.

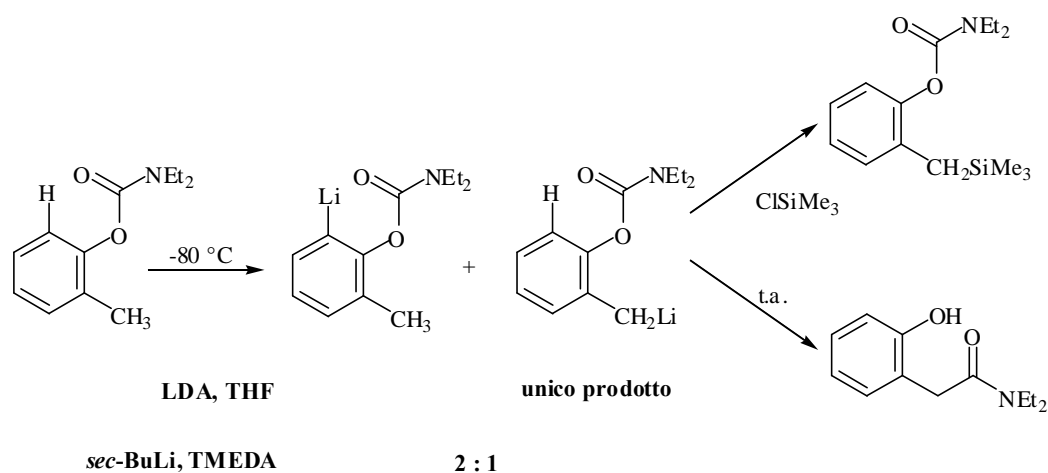


Schema 9. Possibile meccanismo di una reazione di metallazione orientata da un gruppo dirigente (DMG): competizione tra deprotonazione laterale (benzilica) e deprotonazione *orto* (aromatica). R = alchile o *N,N*-dialchilammiduro.

Così come il gruppo orientante guida la metallazione in posizione benzilica e stabilizza il reattivo organometallico ottenuto, altrettanto efficacemente è in grado di orientare la deprotonazione su una posizione aromatica in *orto*, e di stabilizzare il risultante reattivo organometallico aromatico. La selettività tra queste due competitive reazioni di metallazione può essere notevolmente influenzata da una accurata scelta sia del gruppo che orienta la metallazione, sia della base impiegata nella reazione di metallazione.⁷¹

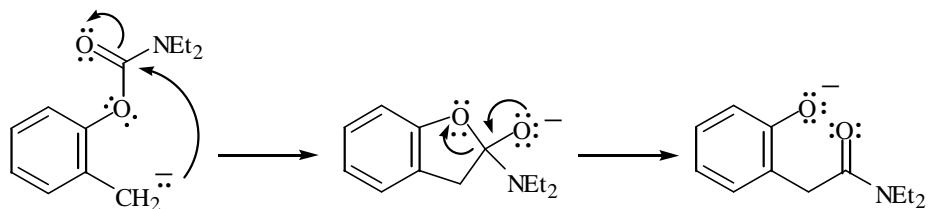
In particolare, per quel che riguarda la competizione tra la metallazione in posizione laterale, e la metallazione in posizione *orto* di derivati fenolici, regioselettività pressoché totali sono state ottenute nella metallazione di *N,N*-dialchilcarbammati, condotte utilizzando come base la litio diisopropilammide (LDA) in THF a -80 °C.

E' da notare che l'impiego di *sec*-butillitio (*sec*-BuLi) come agente metallante conduce ad una predominante metallazione in posizione *orto* (Schema 10).



Schema 10. Regioselettività nella metallazione di *N,N*-dialchilcarbammati aromatici.

Inoltre, se il reattivo organometallico benzilico così ottenuto viene lasciato ritornare a temperatura ambiente, si ottiene un trasferimento di acile dall'ossigeno al carbonio, analogo al riarrangiamento anionico di Fries.^{72,73}



Schema 11. Probabile meccanismo del riarrangiamento anionico di Fries.

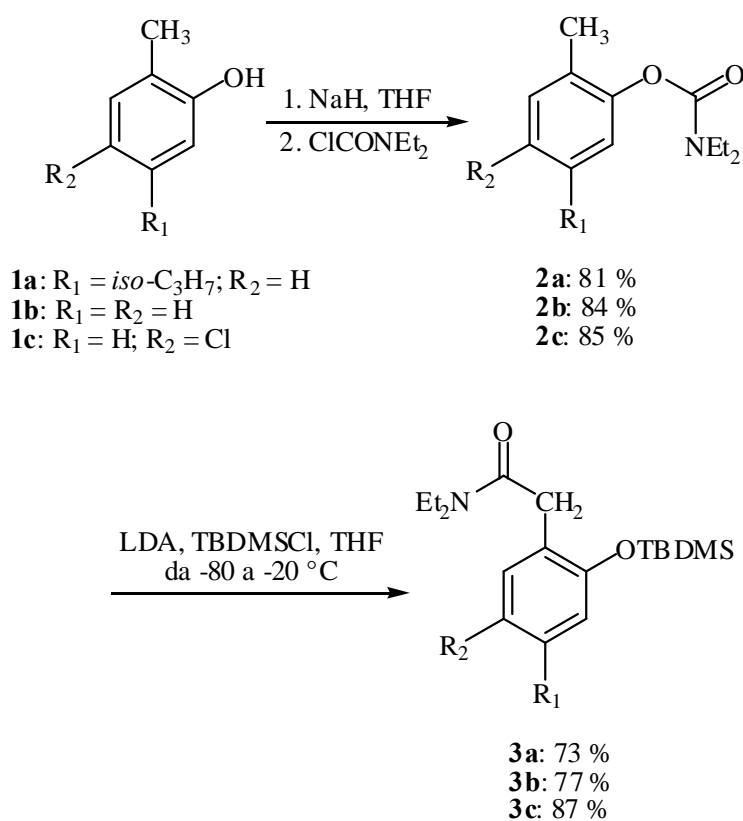
Il riarrangiamento anionico di Fries può essere razionalizzato come una reazione di sostituzione nucleofila acilica intramolecolare: il carbanione benzilico attacca nucleofilicamente il carbonile del carbammato; l'evoluzione dell'intermedio tetraedrico comporta l'eliminazione dello ione fenato come gruppo uscente (Schema 11).

Come verrà mostrato nei successivi Paragrafi, in questo lavoro l'utilizzo di questa reazione si è dimostrato fondamentale per il raggiungimento dei nostri obiettivi sintetici.

4.6 - Risultati e discussione

In accordo con il nostro progetto sintetico, obiettivo di questo lavoro è stato quello di verificare l'applicabilità al carvacrolo della sequenza sintetica riportata nello Schema 8. Oltre alla possibilità di generare regioselettivamente il reattivo organometallico benzilico, questa trasformazione trae un ulteriore vantaggio dalla capacità di questo intermedio di subire un riarrangiamento anionico di Fries, consentendo la trasformazione del gruppo protettore all'ossigeno fenolico in un equivalente sintetico della CO₂, con un vantaggio per ciò che riguarda l'economicità atomica della reazione. Allo scopo di ottenere una libreria sufficientemente ampia di prodotti, adatta a valutare l'effetto di vari sostituenti sull'anello aromatico nei confronti dell'attività biologica dei prodotti finali, abbiamo applicato questa sequenza sia al carvacrolo, **1a**, che al 2-cresolo (2-metilfenolo), **1b**, e al 2-metil-4-clorofenolo, **1c**.

Sintesi dei *N,N*-dietilcarbammati **2a-c** e delle *N,N*-dietilfenilacetammidi **3a-c**

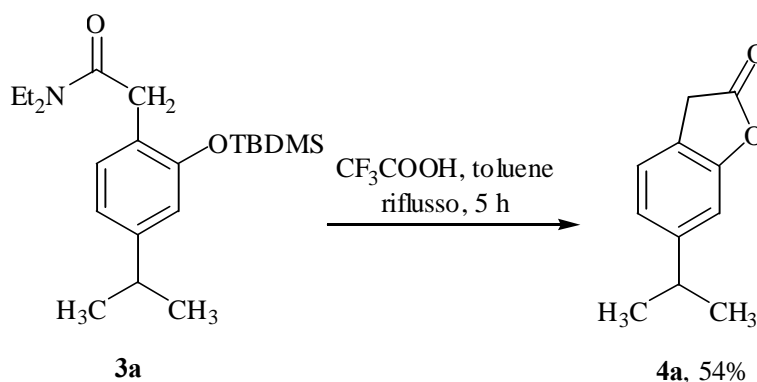


Schema 12. Sintesi dei *N,N*-dietilcarbammati dei fenoli **1a-c** e delle *N,N*-dietilfenilacetammidi **3a-c**.

La trasformazione dei fenoli, **1**, nei corrispondenti *N,N*-dietilcarbammati, **2**, è stata ottenuta operando la deprotonazione dell'ossigeno fenolico con NaH in THF anidro, e facendo reagire i fenati così ottenuti con ClCONEt₂. I dietilcarbammati ottenuti sono stati trattati con LDA (3.2 equivalenti) in THF a -80 °C, in presenza di *tert*-butildimetilclorosilano (TBDMSCl). L'aggiunta del sililante si è resa necessaria per eliminare la formazione di sottoprodotti, dovuti a competitivi meccanismi di riarrangiamento intermolecolare.⁷³ La miscela di reazione è stata lasciata ritornare alla temperatura di -20 °C, e quindi sottoposta ad elaborazione acquosa. In questa maniera, abbiamo ottenuto le ammidi **3a-c** con rese complessive soddisfacenti. (Schema 12).

Sintesi e funzionalizzazione di 2,3-diidrobenzofuran-2-oni

Secondo una metodica di letteratura,⁷³ l'ammido **3a** è stata sottoposta a ciclizzazione con acido trifluoroacetico in toluene a riflusso, portando alla sintesi del 6-metiletil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, **4a**, ottenuto con una resa del 54% (Schema 13).

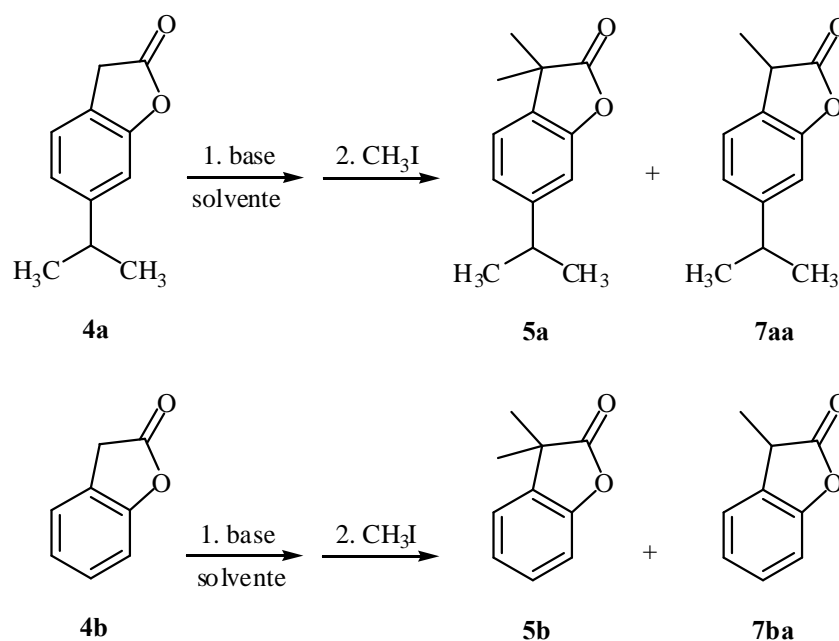


Schema 13. Sintesi del 6-metiletil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, **4a**.

Abbiamo quindi studiato la possibilità di funzionalizzare ulteriormente il lattone **4a**, sulla base di quanto progettato nello Schema 8.

Sono stati inizialmente condotti una serie di tentativi di funzionalizzare la posizione benzilica dell'anello lattonico, mediante una reazione di deprotonazione seguita da reazione con alogenuri alchilici. Nonostante i numerosi tentativi, condotti variando la base, il solvente, e la temperatura di reazione, non è stato possibile trovare condizioni di reazione adatte ad ottenere una selettiva monoalchilazione. Infatti, in queste condizioni di reazione abbiamo sempre ottenuto miscele di reazione complesse, contenenti sia il prodotto di partenza che il prodotto di dialchilazione in rapporti variabili. Erano presenti

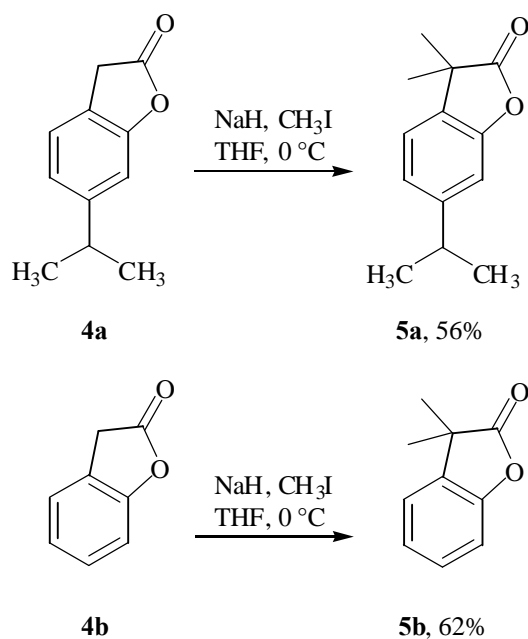
solo quantità ridotte o trascurabili del prodotto di monoalchilazione, pertanto abbiamo desistito dal tentare di sottoporre a purificazione (Schema 14).



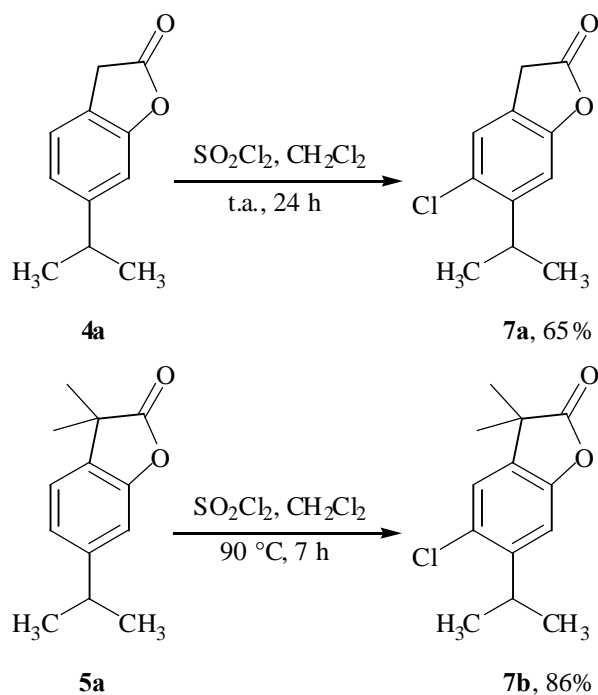
Schema 14. Tentativi di monoalchilazione del 6-metiletil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, **4a**. Base = NaH, *t*-BuOK, LDA; solvente: THF, 1,2-dimetossietano (DME), esametilfosforammide (HMPA).

E' stato invece relativamente semplice ottenere il prodotto di dimetilazione alla posizione benzilica, facendo reagire il furanone **4a** con un eccesso di NaH e CH₃I in THF a 0 °C (Schema 15).

Risultati paragonabili, sia per quel che riguarda la difficoltà nell'ottenere selettivamente i prodotti di mono-alchilazione, sia per quel che riguarda la sintesi di un 3,3-dimetil-derivato, sono stati ottenuti a partire dal 2,3-diidrobenzofuran-2-one, **4b**, commercialmente disponibile (Schemi 14 e 15). A partire dai prodotti **4a** e **5a**, abbiamo quindi verificato la possibilità di funzionalizzare selettivamente la posizione 5 di questi sistemi eterociclici, mediante una reazione di alogenazione elettrofila aromatica.



Schema 15. Sintesi del 3,3-dimetil-6-metiletil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, **5a**, e del 3,3-dimetil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, **5b**.

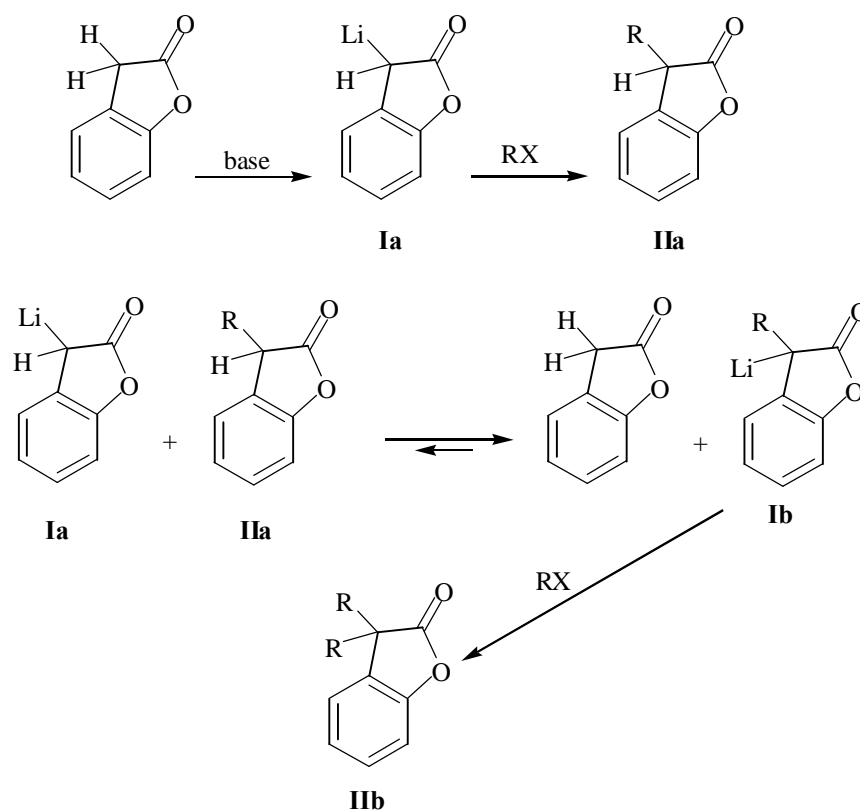


Schema 16. Clorurazione elettrofila dei 6-metiletil-2,3-diidrobenzofuran-2-oni **4a** e **5a**.

Dopo alcuni tentativi, abbiamo ottenuto buone rese e completa regioselettività nella clorurazione di entrambi questi prodotti, conducendo le reazioni con SO₂Cl₂ in CH₂Cl₂. Si può osservare che la clorurazione del dimetil derivato **5a** ha richiesto condizioni di reazione decisamente più drastiche di quelle impiegate per l'analogo **4a**, portando peraltro ad una resa superiore nel prodotto di reazione (Schema 16).

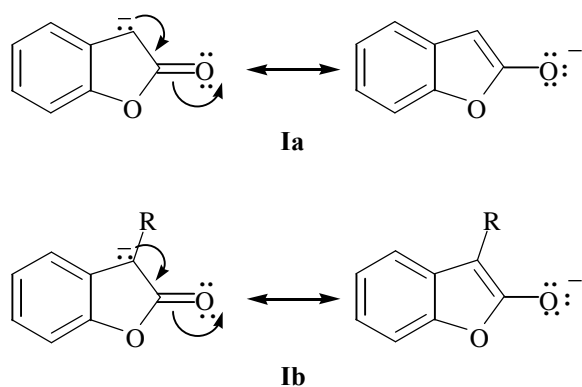
Reazioni di metallazione delle *N,N*-dietilfenilacetammidi 3a-c

I risultati insoddisfacenti ottenuti nei tentativi di monoalchilare i lattoni **4a** e **4b**, ricordano le note difficoltà nelle reazioni di monoalchilazione di ioni enolato. I nostri risultati possono quindi essere razionalizzati assumendo un'equilibrato tra l'intermedio enolato **Ia**, formato nella prima reazione di deprotonazione, e il prodotto di monoalchilazione **IIa** inizialmente formatosi. Se, come è verosimile, questo equilibrio è spostato dalla parte dell'enolato maggiormente sostituito, **Ib**, quest'ultimo reagirà preferenzialmente con l'alchilante ancora presente in miscela di reazione, trasformando il prodotto monoalchilato **IIa** nel prodotto dialchilato **IIb** (Schema 17).



Schema 17. Formazione preferenziale di prodotti di dialchilazione nelle reazioni dei 2,3-diidrobenzofuran-2-oni con basi forti e alogenuri alchilici.

Va infatti considerato che, relativamente alle formule limite che rappresentano uno ione enolato, la formula con la carica negativa all'ossigeno (elemento più elettronegativo) dà il maggior contributo alla descrizione dell'ibrido. Pertanto, uno ione enolato è tanto più stabile quanto maggiore è la sostituzione al doppio legame carbonio-carbonio nella formula stessa limite (Schema 18).



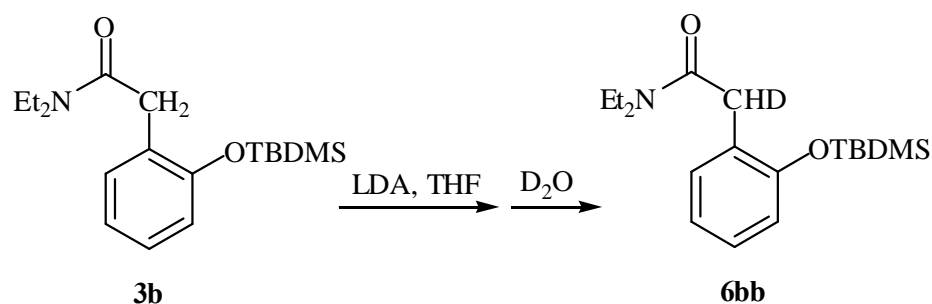
Schema 18. Rappresentazione mediante formule limite di risonanza degli ioni enolato **Ia** e **Ib**.

Appare quindi evidente l'impossibilità di ottenere, attraverso questa metodica, 2,3-diidrobenzofuran-2-oni monoalchilati alla posizione 3. Abbiamo pertanto deciso di apportare una variazione al nostro schema sintetico originale, e di studiare la reazione di monoalchilazione delle dietilammidi **3a-c**, ottenute come precedente descritto (Schema 12).

E' infatti nota la scarsa tendenza ad enolizzare delle ammidi, a causa del forte effetto mesomerico elettrone-donatore dell'atomo di azoto nei confronti del carbonile.⁷⁴ Va tuttavia notato che le dietilammidi da noi sintetizzate sono protette al gruppo funzionale fenolico come *tert*-butildimetilsilil eteri, ed alcuni autori hanno osservato una limitata stabilità di questo tipo di protezione nei confronti dei reattivi organometallici, in particolare nei confronti dei litio alchili.⁷⁵⁻⁷⁷

Allo scopo di verificare sia la formazione dell'intermedio organometallico da noi desiderato, che la stabilità della protezione fenolica in queste condizioni di reazione, abbiamo condotto una serie di reazioni di metallazione dell'ammide **3b** con LDA (1.2 equivalenti) in THF. I risultati ottenuti sono riportati nella Tabella 2. Tutte le reazioni sono state condotte ad una temperatura iniziale di -80 °C. Dopo 1 h a questa temperatura, la miscela di reazione è stata spenta con D₂O; l'analisi ¹H-NMR del grezzo di reazione ha consentito di mettere in evidenza la formazione, pressoché quantitativa, del corrispondente intermedio organometallico (Tabella 2, riga 1).

Tabella 2. Reazioni di metallazione dell'ammide **3b**, seguite da spegnimento con D₂O.



Riga	T (° C) ^a	t (h) ^b	%D ^c	Resa (%)
1	-80	1	>90	quantitativa
2	-60	3	>90	quantitativa
3	-40	5	65	quantitativa

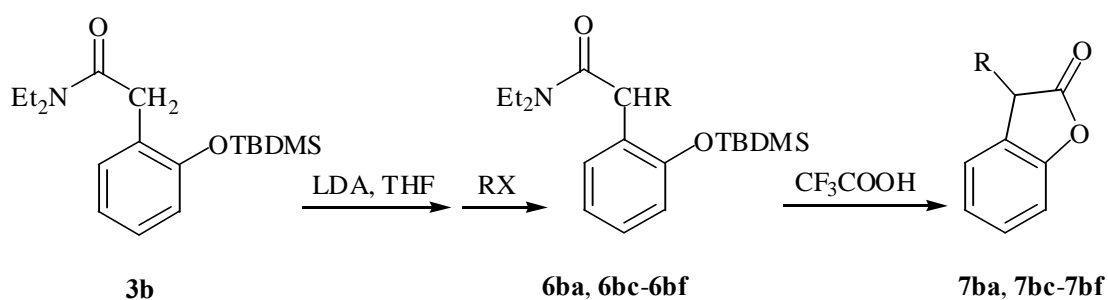
^aTutte le reazioni sono state inizialmente condotte a -80 °C per 1 h, e poi lentamente riscaldate sino alla temperatura riportata. ^bTempo di reazione totale. ^cDeterminata mediante analisi ¹H-NMR del grezzo di reazione.

Le successive reazioni sono state dapprima condotte a -80 °C per 1h, e quindi sono state lasciate lentamente scaldare prima di essere elaborate in maniera analoga. In questa maniera è stato possibile mettere in evidenza la relativa labilità termica dell'intermedio organometallico, ma anche la stabilità della protezione al gruppo funzionale fenolico (Tabella 2, righe 2 e 3).

Una volta stabilita la possibilità di metallare l'ammide **3b**, abbiamo studiato la reattività dell'intermedio organometallico con una serie di alogenuri alchilici. I composti **6ba**, **6bc-6bf** non sono stati isolati, ma direttamente trasformati nei corrispondenti 2,3-diidrobenzofuran-2-oni **7ba**, **7bc-7bf**, per ciclizzazione con CF₃COOH in toluene a riflusso. I risultati sono riportati nella Tabella 3.

Gli alogenuri elencati in Tabella 3 comprendono, oltre allo ioduro di metile, alogenuri alchilici e benzilici primari, e un alogenuro alchilico secondario. Rese soddisfacenti nei corrispondenti prodotti di monoalchilazione sono state ottenute in tutti i casi, con una sola eccezione (Tabella 3, riga 1). E' rilevante osservare che, in accordo con la scarsa tendenza ad enolizzare delle ammidi, non abbiamo osservato la formazione di prodotti di doppia alchilazione. Nel caso della reazione spenta con PhCH₂Cl (Tabella 3, riga 4), è stato isolato, oltre al 2,3-diidrobenzofuranone, **4b**, anche l'1,2-difenilcloroetano, **8**.

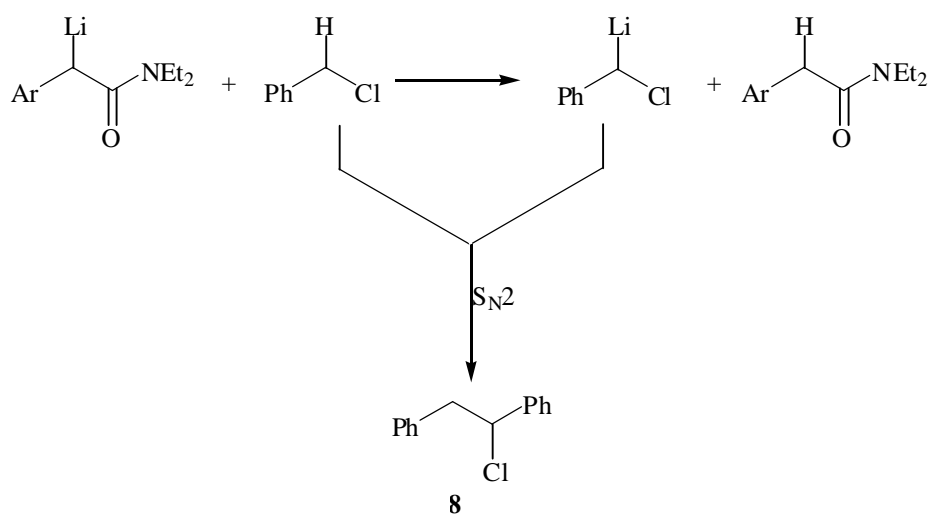
Tabella 3. Reazioni di metallazione dell'amide **3b**, e reazione con alogenuri alchilici.



Riga	RX	R =	Resa (%) ^a
1	CH ₃ I	CH ₃	7ba , 40 ^b
2	<i>n</i> -C ₄ H ₉ Br	<i>n</i> -C ₄ H ₉	7bc , 62
3	<i>iso</i> -C ₃ H ₇ I	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	7bd , 65
4	PhCH ₂ Cl	H	4b , >90 ^c
5	PhCH ₂ Br	PhCH ₂	7be , 53
6	ArCH ₂ Br ^d	ArCH ₂ Br	7bf , 70

^aTutte le rese sono calcolate sui derivati 2,3-diidrobenzofuran-2-onici, **7**, isolati mediante cromatografia flash. ^bLa resa relativamente ridotta è imputabile alla difficile purificazione del prodotto **7ba**. ^cSi isola anche l'1,2-difenilcloroetano, **8**. ^dAr = 4-(CH₃O)C₆H₄CH₂.

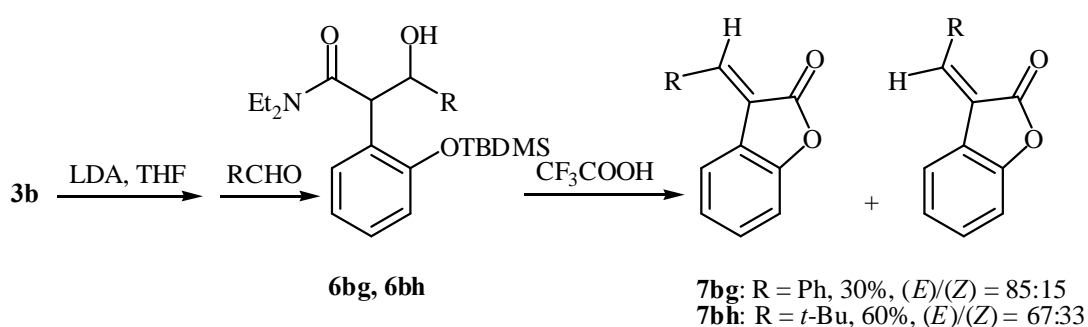
La formazione di quest'ultimo prodotto, chiaramente derivato dal PhCH₂Cl, può essere razionalizzata come descritto nello Schema 19. Il reattivo organometallico generato mediante metallazione dell'amide **3b** con LDA reagisce nei confronti nel PhCH₂Cl non come nucleofilo ma come base, portando alla formazione dell' α -clorobenzillitio. A sua volta, l' α -clorobenzillitio reagisce il PhCH₂Cl con un meccanismo di sostituzione nucleofila, che conduce alla formazione dell'1,2-difenilcloroetano, **8**. Una simile reattività è stata osservata facendo reagire il PhCH₂Cl con LDA in THF.⁷⁸



Schema 19. Sintesi dell'1,2-difenilcloroetano, **8**.

Si è osservato inoltre che variando la natura del gruppo uscente da cloruro a bromuro (Tabella 3, riga 4) si ottiene la desiderata reazione di monoalchilazione, in accordo con la minore elettronegatività e migliore nucleofugicità del bromo rispetto al cloro.

I buoni risultati ottenuti con gli alogenuri alchilici ci hanno spinto a studiare la reattività dell'intermedio organometallico, ottenuto nelle condizioni di metallazione descritte precedentemente, con alcune aldeidi. Anche in questo caso, i prodotti di reazione non sono stati isolati, ma immediatamente trattati con CF₃COOH in toluene all'ebollizione. I risultati sono descritti nello Schema 20.



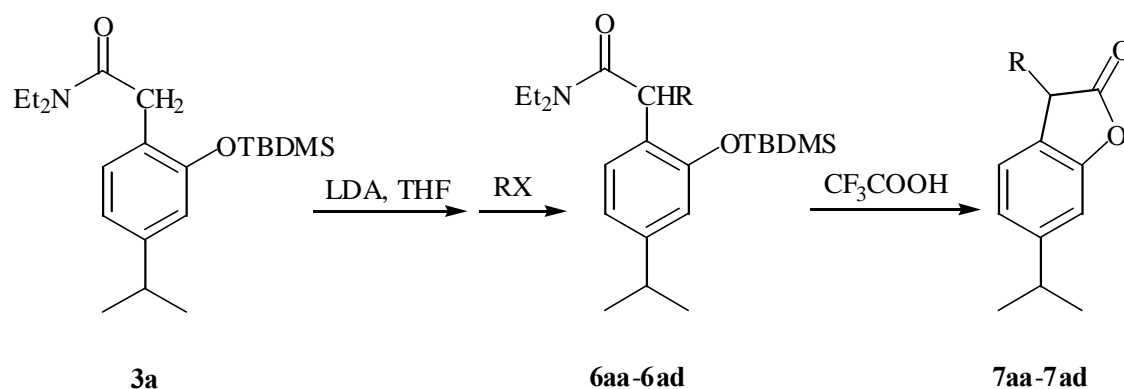
Schema 20. Reazioni di metallazione dell'ammide **3b**, e reazione con aldeidi.

Come risultato di questa sequenza sintetica, sono stati isolati i corrispondenti 2,3-diidrobenzofuran-3-oni α,β -insaturi **7bg** e **7bh**, come miscele non separate di diastereoisomeri (*E*)/(*Z*). La stereochimica relativa degli isomeri del prodotto **7bg**, così come il loro rapporto, è stata assegnata sulla base del loro spettro ¹H NMR, per paragone con dati di letteratura.⁷⁹ Sempre sulla base dello spettro ¹H NMR, è stato definito il rapporto tra gli stereoisomeri del prodotto **7bh**; l'assegnazione delle configurazioni relative è stata invece effettuata per analogia con il caso precedente.

In analogia con i risultati riportati nella Tabella 3, abbiamo studiato le reazioni di metallazione delle dietilammidi **3a** e **3c**, seguite da reazione degli intermedi organometallici con alogenuri alchilici e, infine, ciclizzazione con CF₃COOH. I risultati sono riportati nelle Tabelle 4 e 5, rispettivamente.

Anche con questi due substrati è stato possibile ottenere, con completa selettività, la monoalchilazione della posizione benzilica e la successiva ciclizzazione, a dare i corrispondenti 2,3-diidrobenzofuran-2-oni **7aa-7ad** e **7ca, 7cb**.

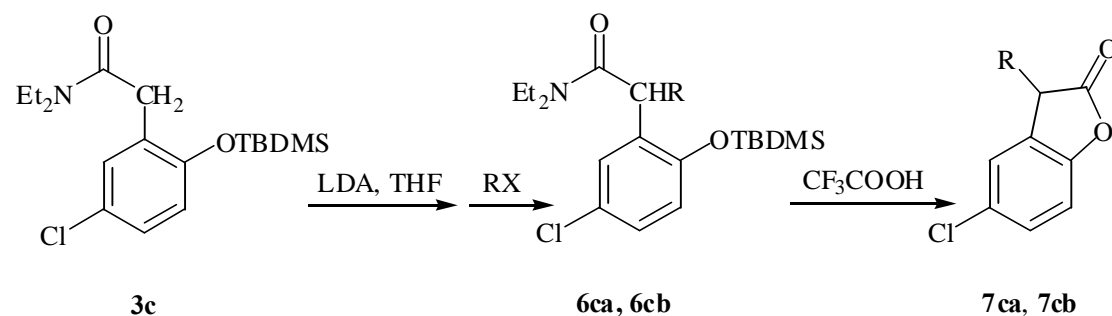
Tabella 4. Reazioni di metallazione dell'amide **3a**, e reazione con alogenuri alchilici



Riga	RX	R =	Resa (%) ^a
1	CH ₃ I	CH ₃	7aa , 27 ^b
2	<i>n</i> -C ₄ H ₉ Br	<i>n</i> -C ₄ H ₉	7ab , 30 ^b
3	<i>iso</i> -C ₃ H ₇ I	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	7ac , 62
4	PhCH ₂ Br	PhCH ₂	7ad , 45

^aTutte le rese sono calcolate sui derivati 2,3-diidrobenzofuran-2-onici, **7**, isolati mediante cromatografia flash. ^bLa resa relativamente ridotta è imputabile alla difficile purificazione del prodotto **7a**.

Tabella 5. Reazioni di metallazione dell'amide **3c**, e reazione con alogenuri alchilici.



Riga	RX	R =	Resa (%) ^a
1	CH ₃ I	CH ₃	7ca , 27 ^b
2	<i>iso</i> -C ₃ H ₇ I	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	7cb , 62

^aTutte le rese sono calcolate sui derivati 2,3-diidrobenzofuran-2-onici, **7**, isolati mediante cromatografia flash. ^bLa resa relativamente ridotta è imputabile alla difficile purificazione del prodotto **7ca**.

In questo lavoro abbiamo mostrato che è possibile utilizzare il carvacrolo, un semplice monoterpene presente in numerosi oli essenziali, come materiale di partenza per la sintesi di una serie di 2,3-diidrobenzofuran-2-oni, selettivamente funzionalizzati in modo da riproporre lo scheletro molecolare di analoghi strutturali della wortmannina, un metabolita di una muffa, dotato di elevata attività antinfiammatoria.

A questo scopo, abbiamo fatto ampio uso delle reazioni di metallazione orientate da un gruppo dirigente, che si sono rivelate utili nel funzionalizzare regioselettivamente il metile in posizione 2 del carvacrolo, preventivamente protetto alla funzione fenolica come *N,N*-dietilcarbammato.

Vista l'impossibilità di ottenere una monoalchilazione selettiva dei 2,3-diidrobenzofuran-2-oni così ottenuti, abbiamo messo a punto un nuovo protocollo sintetico, che consente di realizzare questa trasformazione a partire da dietil ammidi di acidi *orto*-idrossifenilacetici, da noi già utilizzate come intermedi nella sintesi precedente.

Sono attualmente in corso una serie di test biologici, effettuati in collaborazione con la Facoltà di Farmacia dell'Università di Sassari, adatti a valutare l'attività antinfiammatoria di una prima serie di prodotti (**4a**, **5a**, **7a** e **7b**), da noi sintetizzati come derivati 2,3-diidrobenzofuran-2-onici del carvacrolo.

I test vengono effettuati incubando, con diverse concentrazioni del prodotto (50-100-200 microgrammi/ml) aspirati broncoalveolari ricchi di macrofagi; si procede quindi ad un'inclusione in resina del materiale e, dopo ottenimento delle sezioni e colorazione, si osserva al microscopio a trasmissione lo stato dei macrofagi e dunque l'eventuale effetto antinfiammatorio del prodotto, rapportato a uno standard di riferimento.

I primi risultati, recentemente pervenuti, sono stati positivi e promettenti in termini di attività e selettività per i substrati **7a** e **7b**. Attualmente, sulla base di questi primi dati sull'attività farmacologica, è in corso di studio l'estensione della libreria di altri analoghi strutturali.

Parte Sperimentale

Gli spettri di risonanza magnetica nucleare (^1H e ^{13}C NMR) sono stati registrati con uno spettrometro Varian VXR 300 (300 MHz per ^1H e 75 MHz per ^{13}C) in soluzione di CDCl_3 utilizzando Me_4Si come standard interno; le costanti di accoppiamento sono riportate in Hz. Abbreviazioni: s, singoletto, br s, singoletto allargato, d, doppietto, t, tripletto, q, quadrupletto, m, multipletto. L'errore nell'integrazione delle aree sottese ai picchi NMR viene stimato al 5%.

Gli spettri IR sono stati registrati con uno spettrofotometro FT-IR Jasco 480 P con pastiglie di NaCl , come liquidi puri o come dispersioni in nujol.

Gli spettri di massa sono stati registrati utilizzando uno spettrometro di massa Trace GC-Polaris Q, ad impatto elettronico operante a 70 eV, con una temperatura della sorgente di elettroni di 240 °C.

I vari componenti delle miscele iniettate in gas-cromatografia sono state separate con una colonna capillare Rtx-5MS (d.i. 0.25 mm, lunghezza 30 m, spessore del film 0.25 μm), utilizzando He come gas di trasporto con un flusso di 1mL/min. Le frammentazioni sono state ottenute con una trappola ionica (ion trap).

Solventi, reagenti e substrati

Sono stati utilizzati solventi e reagenti della massima purezza disponibile in commercio, purificati per distillazione o ricristallizzazione prima del loro uso. Il THF è stato distillato da Na e K metallico immediatamente prima dell'uso. Per la cromatografia flash è stato utilizzato gel di silice Merck 60 (40-63 μm).

Procedura generale per la sintesi dei 2-metilfenil-*N,N*-dietilcarbammati, 2a-c

In un pallone a due colli da 250 ml munito di refrigerante a bolle, rubinetto e agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, 5.99 g di una dispersione di NaH al 60% (0.15 moli), vengono lavati con THF anidro (3 x 10 ml), e vengono quindi sospesi in 95 ml di THF anidro. Si aggiunge lentamente l'opportuno metilfenolo (0.10 moli) a temperatura ambiente e si osserva la liberazione di H₂. Dopo 25 min. si aggiungono lentamente 14.90 g di dietilcarbamoil cloruro (0.11 moli) e si lascia ad agitare per 4 h a temperatura ambiente. Si spegne quindi la reazione con 30 ml di H₂O. Si elabora la miscela separando le due fasi ed estraendo la fase acquosa con Et₂O (4 x 35 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con salamoia e anidificate con CaCl₂. Si evapora il solvente residuo a pressione ridotta. Si ottiene un olio che viene purificato per distillazione a pressione ridotta.

5-Isopropil-2-metilfenil-*N,N*-dietilcarbammato, 2a

Olio giallo, resa 80.5%. Bp 135-140 °C/1 mmHg. ¹H NMR (δ) 1.16-1.32 (12H, m, 4 x CH₃), 2.18 (3H, s, CH₃), 2.87 (1H, e, *J* = 6 Hz, CH), 3.34-3.52 (4H, m, 2 x CH₂), 6.91-7.08 (2H, m, ArH), 7.09-7.15 (1H, m, ArH). ¹³C NMR (δ) 13.4, 14.2, 15.9, 23.9, 33.6, 41.8, 42.1, 120.2, 123.3, 127.5, 130.7, 147.8, 149.8, 154.2. ν (film) 1719 cm⁻¹ (C=O).

2-Metilfenil -*N,N*-dietilcarbammato, 2b

Olio incolore, resa 83.5%. Bp 85 °C/1 mmHg. ¹H NMR (δ) 1.14-1.36 (6H, m, 2 x CH₃), 2.22 (3H, s, CH₃), 3.32-3.54 (4H, m, 2 x CH₂), 7.02-7.25 (4H, m, ArH). ¹³C NMR (δ) 13.4, 14.3, 16.3, 41.9, 42.2, 122.2, 125.3, 126.7, 130.4, 130.9, 150, 153.9. ν (film) 1719 cm⁻¹ (C=O).

4-Cloro-2-metilfenil-*N,N*-dietilcarbammato, 2c

Olio incolore, resa 85%. Bp 98-100 °C/1 mmHg. ¹H NMR (δ) 1.14-1.31 (6H, m, 2 x CH₃), 2.19 (3H, s, CH₃), 3.32-3.50 (4H, m, 2 x CH₂), 6.96-7.02 (1H, m, ArH), 7.12-7.22 (2H, m, ArH). ¹³C NMR (δ) 13.3, 14.2, 16.2, 41.8, 42.2, 123.5, 126.6, 130.3, 130.6, 132.3, 148.5, 153.6. ν (film) 1720 cm⁻¹ (C=O).

Procedura generale per la sintesi delle *N,N*-dietilfenilacetammidi, 3a-c

In un pallone a due colli da 250 ml munito di refrigerante a bolle, rubinetto e agitatore magnetico, in atmosfera di Ar, 13.54 ml di diisopropilammina (0.10 moli) distillata di fresco, vengono disciolti in 60 ml di THF anidro. Si raffredda l'apparecchiatura a 0 °C (bagno di acqua-ghiaccio) e si aggiungono lentamente 38.4 ml di BuLi (0.10 moli, soluzione 2.5 M in esano). Si lascia ad agitare a 0 °C per 10 min., successivamente si raffredda ulteriormente a -80°C e dopo 10 min. si gocciola lentamente una soluzione dell'appropriato dietilcarbammato (0.03 moli) e di *tert*-butilclorodimetilsilano (0.036 moli, 5.43 g) disciolti in 50 ml di THF anidro. La miscela diviene gialla con leggera liberazione di H₂. Si lascia ad agitare per 1h 30', quindi si fa risalire la temperatura a -20 °C in 4 h sotto agitazione. Si fanno gocciolare lentamente 55 ml di una soluzione satura di NH₄Cl e si lascia ad agitare per 30 min., si porta la miscela a temperatura ambiente e si aggiungono lentamente 45 ml di H₂O per sciogliere il precipitato che si è formato. Si elabora la miscela separando le due fasi ed estraendo la fase acquosa con Et₂O (3 x 45 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con salamoia e anidificate con CaCl₂. Si evapora il solvente residuo a pressione ridotta. Si ottiene un olio che viene purificato per cromatografia flash.

***N,N*-Dietil-2-(2-dimetil-terbutilsilossi-4-isopropilfenil)acetamide, 3a**

Olio giallo, resa 73%. Purificato per cromatografia flash (Et Pet/AcOEt/Et₃N = 7:3:0.1). R_f = 0.58. ¹H NMR (δ) 0.23 (6H, s, 2 x SiCH₃), 1.00 (9H, s, 2 x CH₃), 1.02-1.16 (6H, m, 2 x CH₃), 1.21 (6H, d, *J* = 6 Hz, 2 x CH₃), 2.82 (1H, e, *J* = 6 Hz, CH), 3.23 (2H, q, *J* = 6 Hz, NCH₂), 3.38 (2H, q, *J* = 6 Hz, NCH₂), 3.62 (2H, s, CH₂), 6.65-6.83 (2H, m, ArH), 7.10-7.16 (1H, m, ArH). ¹³C NMR (δ) -4.2, 12.9, 14.0, 18.2, 23.9, 25.6, 25.8, 33.6, 34.8, 39.9, 42.1, 116.6, 119.5, 123.3, 129.2, 148.6, 152.7, 170.8. ν (film) 1645 cm⁻¹ (C=O).

***N,N*-Dietil-2-(2-dimetil-terbutilsilossifenil)acetamide, 3b**

Olio giallo, resa 77%. Purificato per cromatografia flash (Et.Pet./AcOEt./Et₃N = 8:2:0.1) R_f = 0.61. ¹H NMR (δ) 0.23 (6H, s, 2 x SiCH₃), 1.00 (9H, s, 3 x CH₃), 1.04-1.16 (6H, m, 2 x CH₃), 3.23 (2H, q, *J* = 6 Hz, NCH₂), 3.38 (2H, q, *J* = 6 Hz, NCH₂), 3.67 (2H, s, CH₂), 6.76-6.94 (2H, m, ArH), 7.07-7.25 (2H, m, ArH). ¹³C NMR (δ) -4.2, 12.9, 14.0, 18.2, 25.8, 35.1, 39.8, 42.1, 118.4, 121.3, 126.2, 127.6, 129.5, 152.9, 170.8. ν (film) 1645 cm⁻¹ (C=O).

***N,N*-Diethyl-2-(2-dimetil-terbutilsilossi-5-clorolfenil)acetamide, 3c**

Olio arancione, resa 87%. Purificato per cromatografia flash (Et Pet/ AcOEt/ Et₃N = 7:3:0.1). ¹H NMR (δ) 0.22 (6H, s, 2 x CH₃) 0.99 (9H, s, 3 x CH₃) 1.06-1.17 (6H, m, 2 x CH₃) 3.25 (2H, q, *J* = 6 Hz, CH₂), 3.39 (2H, q, *J* = 6 Hz, CH₂), 3.62 (3H, s, CH₃), 6.69-6.75 (1H, m, ArH), 7.04-7.1 (1H, m, ArH) 7.18-7.22 (1H, m, ArH). ¹³C NMR (δ) -4.3, 12.9, 14.1, 18.2, 25.7, 34.8, 40.0, 42.1, 119.4, 126.1, 127.5, 128.1, 129.7, 151.7, 169.7. ν (film) 1646 cm⁻¹ (C=O).

Sintesi del 6-metiletil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 4a

In un pallone a due colli da 50 ml munito di refrigerante a bolle, rubinetto, agitatore magnetico e trappola KOH, in atmosfera di Ar, 0.019 moli della *N,N*-diethyl fenilacetammide **3a** vengono disciolti in 60 ml di toluene. Di seguito si aggiungono 4.42 ml (0.058 moli) di CF₃COOH. Si scalda la miscela a riflusso per 5 h. Successivamente si raffredda la miscela a t.a. e si spegne con H₂O (50 ml). Si elabora la miscela separando le due fasi ed estraendo la fase acquosa con Et₂O (3 x 40 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate prima con H₂O e poi con NaHCO₃ saturo. Dopo esser state anidificate con CaCl₂, si evapora il solvente residuo a pressione ridotta. Si ottiene un olio che viene purificato per cromatografia flash.

Solido giallo, resa 54%. Purificato per cromatografia flash (CH₂Cl₂). R_f = 0.63. ¹H NMR (δ) 1.25 (6H, d, *J* = 6 Hz, 2 x CH₃), 2.93 (1H, e, *J* = 6 Hz, CH), 3.70 (2H, s, CH₂), 6.97-6.03 (2H, m, ArH), 7.17-7.22 (1H, m, ArH). ¹³C NMR (δ) 24.0, 32.9, 34.3, 108.8, 120.2, 122.2, 124.3, 150.6, 154.9, 174.6. ν (film) 1815 cm⁻¹(C=O).

Sintesi del 3,3-dimetil-6-metiletil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 5a e del 3,3-dimetil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 5b

In un pallone a due colli da 100 ml, munito di agitatore magnetico, refrigerante a bolle e rubinetto per Ar, in atmosfera di Ar, 0.82 g di una dispersione di NaH al 60% (34 mmoli), vengono lavati con THF anidro (3 x 10 ml), e vengono quindi sospesi in 35 ml di THF anidro. Si gocciola lentamente lo CH₃I (4,83 g; 2,14 ml, 34 mmoli), disciolto in 15 ml di THF anidro. Si lascia ad agitare per 15 min. e di seguito si fa gocciolare lentamente l'appropriato 2,3-diidrobenzofuran-2-one (11 mmoli) disciolto in 15 ml di THF anidro. Si lascia ad agitare per 1 h a temperatura ambiente e si spegne con H₂O (15 ml). Si agita per 10 min. e si versa la miscela di reazione in una beuta che contiene 40 ml di una soluzione HCl:H₂O in rapporto 1:1. La miscela viene elaborata separando le

due fasi ed estraendo la fase acquosa con Et₂O (3x30 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con salamoia e anidrificate con CaCl₂. Si evapora il solvente residuo a pressione ridotta.

3,3-Dimetil-6-metiletil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 5a

Solido verde, resa 56%. Purificato per cromatografia flash (Et Pet/ AcOEt = 8:2) R_f = 0.53. P_f 77°C, ¹H NMR (δ) 1.25 (6H, d, *J* = 6 Hz, 2 x CH₃), 1.48 (6H, s, 2 x CH₃), 2.93 (1H, e, *J* = 6 Hz, CH), 6.98-7.04 (2H, m, ArH), 7.09-7.14 (1H, m, ArH). ¹³C NMR 24.0, 25.3, 34.3, 42.8, 108.8, 122.3, 122.4, 130.9, 150.2, 152.4, 181.4. ν (nujol) 1791 cm⁻¹ (C=O).

3,3-Dimetil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 5b

Solido verde, resa 62%. Purificato per cromatografia flash (Et Pet/AcOEt/CH₃COOH = 8:2:0.5). R_f = 0.33. ¹H NMR (δ) 1.50 (6H, s, 2 x CH₃), 7.09-7.32 (4H, m, ArH). ¹³C NMR 25.3, 42.9, 110.8, 122.7, 124.3, 128.5, 133.7, 152.2, 180.9. ν (film) 1803 cm⁻¹ (C=O).

Sintesi del 6-metiletil-5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 7a

In un pallone da 50 ml a due colli, munito di refrigerante a bolle, rubinetto per Ar, agitatore magnetico e trappola a KOH, in atmosfera di Ar, 0,5 g di 6-metiletil-2,3-diidrobenzofuran-2-one (2.84 mmoli) vengono disciolti in 20 ml di CH₂Cl₂, precedentemente distillato su CaCl₂. Si gocciolano lentamente 5.68 ml (5.68 mmoli) di SO₂Cl₂ (soluzione 1M in CH₂Cl₂) e si lascia ad agitare per 24 h a temperatura ambiente. Si elabora la reazione evaporando il solvente e il SO₂Cl₂ residui. Si ottiene un solido arancio che viene purificato per cromatografia flash.

Solido arancione, resa 65%. Purificato per cromatografia flash (Et Pet/ AcOEt = 8:2) R_f = 0.57. P_f 72 °C. ¹H NMR (δ) 1.24 (6H, d, *J* = 6 Hz, 2 x CH₃), 3.41 (1H, e, *J* = 6 Hz, CH), 3.71 (2H, s, CH₂), 7.04 (1H, s, ArH), 7.25-7.28 (2H, m, ArH). ¹³C NMR (δ) 22.5, 30.6, 32.8, 109.0, 121.6, 125.4, 128.3, 147.2, 153.8, 173.6. ν (nujol) 1792 cm⁻¹ (C=O).

Sintesi del 6-metiletil-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 7b

In una fiala chiusa da 50 ml, munita di agitatore magnetico e, si introducono in atmosfera di Ar 0.5 g (2.45 mmoli) di 6-metiletil-3,3-dimetil-2,3-diidrobenzofuran-2-one e 5 ml (5 mmoli) di SO₂Cl₂ (soluzione 1M in CH₂Cl₂). Si scalda per 6 h in un bagno

ad olio alla temperatura di 90°C (soluzione arancione). Si elabora evaporando il solvente e il SO₂Cl₂ residuo a pressione ridotta.

Solido arancione chiaro, resa 86%. Purificato per cromatografia flash (Et Pet/ AcOEt = 9:1) R_f = 0,57. P_f 128°C. ¹H NMR (δ) 1.24 (6H, d, *J* = 6 Hz, 2 x CH₃), 1.49 (6H, s, 2 x CH₃), 3.41 (1H, e, *J* = 6 Hz, CH), 7.06 (1H, s, ArH), 7.18 (1H, s, ArH). ¹³C NMR (δ) 22.6, 25.2, 30.6, 43.2, 109.1, 123.7, 128.4, 132.3, 146.7, 151.2, 180.5. ν (nujol) 1800 cm⁻¹ (C=O).

Metallazione della *N,N*-dietilacetammide **3b con LDA e reazione con D₂O**

In un pallone a due colli da 50 ml munito di refrigerante a bolle, rubinetto e agitatore magnetico, in atmosfera di Ar, 0.35 ml di diisopropilammia (2.5 mmoli, 0.25 g) precedentemente distillati, vengono disciolti in 3 ml di THF anidro. Si raffredda l'apparecchiatura a 0°C (bagno di acqua-ghiaccio) e si aggiungono lentamente 1 ml di BuLi (2.5 mmoli, soluzione 2.5 M in esano). Si lascia ad agitare a 0°C per 10 min, successivamente si raffredda ulteriormente a -80°C. e dopo 10 min. si aggiungono lentamente 2.08 mmoli della *N,N*-dietilacetammide **3b** disciolti in 4 ml di THF anidro. La miscela diviene giallo chiaro con leggera liberazione di H₂. Si lascia ad agitare per circa 1 h a -80 °C, quindi si spegne con un eccesso di D₂O (0.75 ml) e dopo 10 min. con H₂O. Si elabora la miscela per estrazione con Et₂O (3 x 5 ml), si anidrificano le fasi organiche con CaCl₂ e si evapora il solvente a pressione ridotta. Sono state effettuate ed elaborate altre due reazioni in maniera analoga con temperature di spegnimento e tempi di reazione rispettivamente di -60°C dopo 3 h e -40 °C dopo 5h. Le percentuali di deuterazione sono state calcolate per ¹H NMR.

2-Deutero-*N,N*-Dietil-2-(2-dimetil-terbutilsilossifenil)acetamide, **6bb**

Olio giallo, resa 95%. R_f = 0.61. ¹H NMR (δ) 0.23 (6H, s, 2 x SiCH₃), 1.00 (9H, s, 3 x CH₃), 1.04-1.16 (6H, m, 2 x CH₃), 3.23 (2H, q, *J* = 6 Hz, NCH₂), 3.38 (2H, q, *J* = 6 Hz, NCH₂), 3.65 (1H, s, CHD), 6.76-6.94 (2H, m, ArH), 7.07-7.25 (2H, m, ArH).

Metallazione della *N,N*-dietilacetammide **3b con LDA e reazione con elettrofili**

Procedura generale

In un pallone a due colli da 50 ml munito di refrigerante a bolle, rubinetto e agitatore magnetico, in atmosfera di Ar, 0.35 ml di diisopropilammia (2.5 mmoli ; 0.25 g), precedentemente distillati, vengono disciolti in 3 ml di THF anidro. Si raffredda l'apparecchiatura a 0°C (bagno di acqua-ghiaccio) e si addizionano lentamente 1 ml di BuLi (2.5 mmoli, soluzione 2,5 M in esano). Si lascia ad agitare a 0°C per 10 min, successivamente si raffredda ulteriormente a -80°C. e dopo 10 min. si addizionano lentamente 2.08 mmoli della *N,N*-dietil acetammide **3b** disciolti in 4 ml di THF anidro. La miscela diviene giallo chiaro con leggera liberazione di H₂. Si lascia ad agitare per circa 1h, quindi si aggiungono lentamente 2.5 mmoli dell'opportuno elettrofilo disciolti in 5 ml di THF anidro. Si fa risalire la temperatura a -20°C nell' arco di 12 h e si spegne la reazione con 10 ml di acqua. Si elabora la miscela separando le due fasi ed estraendo la fase acquosa con Et₂O (3 x 40 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con salamoia e anidificate con CaCl₂. Si evapora il solvente residuo a pressione ridotta. Si ottiene un olio che non viene ulteriormente purificato, e viene utilizzato tal quale nella successiva reazione di ciclizzazione con CF₃COOH.

Ciclizzazione delle *N,N*-dietilfenilacetammidi sostituite. Sintesi dei 2,3-diidrobenzofuran-2-oni 3-sostituiti **7ba, **7bc**, **7bd**, **7be**, **7bf****

Procedura generale

In un pallone a due colli da 50 ml munito di refrigerante a bolle, rubinetto, agitatore magnetico e trappola KOH, in atmosfera di Ar, 1.14 mmoli dell'opportuna fenilacetammide sostituita vengono disciolti in 10 ml di toluene. Di seguito si aggiungono 0.26 ml (3.42 mmoli) di CF₃COOH. Si scalda la miscela a riflusso per 5 h. Successivamente si raffredda la miscela a t.a. e si spegne con H₂O (20 ml). Si elabora la miscela separando le due fasi ed estraendo la fase acquosa con Et₂O (3 x 20 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate prima con H₂O e poi con NaHCO₃ saturo. Dopo esser state anidificate con CaCl₂, si evapora il solvente residuo a pressione ridotta. Si ottiene un olio che viene purificato per cromatografia flash.

3-Metil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 7ba

Olio giallo, resa 40%. Purificato per cromatografia flash (Et Pet/ AcOEt = 8:2). Rf = 0.69. $^1\text{H NMR}$ (δ) 1.58 (3H, d, $J = 9$ Hz, CH_3) 3.73 (1H, q, $J = 9$ Hz, CH), 7.07-7.19 (2H, m, ArH), 7.23-7.34 (2H, m, ArH). ν (film) 1804 cm^{-1} . (C=O).

3-Butil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 7bc

Olio giallo, resa 62%. Purificato per cromatografia flash (Et Pet/ AcOEt = 8:2). Rf = 0.77. $^1\text{H NMR}$ (δ) 0.85-1.00 (3H, m, CH_3), 1.42-1.50 (4H, m, 2 x CH_2), 1.92-2.08 (2H, m, CH_2), 3.72 (1H, t, $J = 6$ Hz, CH), 7.08-7.18 (2H, m, ArH), 7.24-7.34 (2H, m, ArH). $^{13}\text{C NMR}$ (δ) 13.8, 22.4, 28.0, 30.8, 43.4, 110.7, 124.0, 124.2, 127.6, 128.7, 153.8, 177.4. ν (film) 1809 cm^{-1} (C=O).

3-Isopropil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 7bd

Olio giallo, resa 65%. Purificato per cromatografia flash (Et Pet/ AcOEt = 7:3). Rf = 0.65. $^1\text{H NMR}$ (δ) 0.98 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3), 1.09 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3), 2.43-2.56 (1H, m, CH), 3.65 (2H, d, $J = 3$ Hz, CH), 7.06-7.20 (2H, m, ArH), 7.25-7.36 (2H, m, ArH). $^{13}\text{C NMR}$ (δ) 18.4, 19.3, 31.3, 49.7, 110.6, 123.9, 124.6, 126.1, 128.7, 154.1, 176.5.

3-Benzil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 7be

Olio giallo, resa 53%. Purificato per cromatografia flash (EtPet/ AcOEt = 9:1). Rf = 0.44. $^1\text{H NMR}$ (δ) 3.03 (1H, dd, $J^1 = 15$ Hz, $J^2 = 9$ Hz, CH_2), 3.50 (1H, dd, $J^1 = 15$ Hz, $J^2 = 9$ Hz, CH_2), 4.00 (1H, dd, $J^1 = 9$ Hz, $J^2 = 6$ Hz, CH), 6.78-6.82 (1H, m, ArH), 6.96-7.06 (2H, m, ArH), 7.12-7.35 (6H, m, ArH), $^{13}\text{C NMR}$ (δ) 37.1, 45.0, 110.6, 123.8, 124.8, 126.6, 127.1, 128.6, 128.9, 129.3, 136.6, 153.7, 176.4. ν (film) 1804 cm^{-1} (C=O).

3-(4-metossibenzil)-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 7bf

Olio giallo, resa 70%. Purificato per cromatografia flash (Et Pet/ AcOEt = 7:3) Rf = 0.65. $^1\text{H NMR}$ (δ) 2.97 (1H, dd, $J^1 = 12$ Hz, $J^2 = 6$ Hz, CH_2), 3.39 (1H, dd, $J^1 = 12$ Hz, $J^2 = 6$ Hz, CH_2), 3.74 (3H, s, OCH_3), 3.92 (1H, dd, $J^1 = 9$ Hz, $J^2 = 6$ Hz, CH), 6.73-6.87 (3H, m, ArH), 6.95- 7.07 (4H, m, ArH), 7.17-7.26 (1H, m, ArH). $^{13}\text{C NMR}$ (δ) 36.1,

45.0, 55.0, 110.5, 113.7, 123.7, 124.7, 126.6, 128.3, 128.7, 130.2, 153.5, 158.5, 176.4. ν (film) 1799 cm^{-1} (C=O).

1,2-Difenilcloroetano, 8

Solido arancione. Purificato per cromatografia flash (Et Pet/AcOEt/ NEt_3 = 9:1:0.1). R_f = 0.35. ^1H NMR (δ) 3.27-3.44 (2H, m, CH_2), 5.00-5.07 (1H, t, J = 6 Hz, CHCl), 7.07-7.13 (2H, m, ArH), 7.17-7.40 (7H, m, ArH), 7.48-7.54 (1H, m, ArH). ^{13}C NMR (δ) 46.5, 64.1, 126.5, 126.8, 127.1, 127.6, 128.3, 128.5, 128.7, 129.4, 137.4, 141.1.

(E/Z)-Benziliden-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 7bg

Solido giallo, resa 30%. Purificato per cristallizzazione (MeOH). ^1H NMR (δ) 7.0-7.8 (9H, m, ArH), 7.88 (1H, s, $\text{CH}(E)$), 8.19 (2H, m, ArH (Z)).

(E/Z)-3-(2,2-dimetilpropilidene)-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 7bh

Solido arancione, resa 62%. Purificato per cristallizzazione (EtOH). ^1H NMR (δ) 1.40 (9H, s, 3 x $\text{CH}_3(E)$), 1.41 (9H, s, 3 x $\text{CH}_3(Z)$), 7.05-7.41 (4H, m, ArH), 7.74-7.78 (1H, m, ArH).

Metallazione delle *N,N*-dietilacetammidi 3a e 3c con LDA e reazione con elettrofili

Procedura generale

In un pallone a due colli da 50 ml munito di refrigerante a bolle, rubinetto e agitatore magnetico, in atmosfera di Ar, 0.35 ml di diisopropilammina (2.5 mmoli ; 0.25 g), precedentemente distillati, vengono disciolti in 3 ml di THF anidro. Si raffredda l'apparecchiatura a 0°C (bagno di acqua-ghiaccio) e si aggiungono lentamente 1 ml di BuLi (2.5 mmoli, soluzione 2,5 M in esano). Si lascia ad agitare a 0°C per 10 min, successivamente si raffredda ulteriormente a -80°C . e dopo 10 min. si aggiungono lentamente 2.08 mmoli della *N,N*-dietil acetammide **3a** (**3c**) disciolti in 4 ml di THF anidro. La miscela diviene giallo chiaro con leggera liberazione di H_2 . Si lascia ad agitare per circa 1 h, quindi si aggiungono lentamente 2.5 mmoli dell'opportuno elettrofilo disciolti in 5 ml di THF anidro. Si fa risalire la temperatura a -20°C nell'arco di 12 h e si spegne la reazione con 10 ml di acqua. Si elabora la miscela separando le due fasi ed estraendo la fase acquosa con Et_2O (3 x 40 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con salamoia e anidificate con CaCl_2 . Si evapora il solvente residuo a

pressione ridotta. Si ottiene un olio che non viene ulteriormente purificato, e viene utilizzato tal quale nella successiva reazione di ciclizzazione con CF_3COOH .

Ciclizzazione delle *N,N*-dietilfenilacetammidi sostituite. Sintesi dei 2,3-diidrobenzofuran-2-oni 3-sostituiti 7aa, 7ab, 7ac, 7ad, 7ca, 7cb

Procedura generale

In un pallone a due colli da 50 ml munito di refrigerante a bolle, rubinetto, agitatore magnetico e trappola KOH, in atmosfera di Ar, 1,14 mmoli dell'opportuna fenilacetammide sostituita vengono disciolti in 10 ml di toluene. Di seguito si aggiungono 0.26 ml (3.42 mmoli) di CF_3COOH . Si scalda la miscela a riflusso per 5 h. Successivamente si raffredda la miscela a t.a. e si spegne con H_2O (20 ml). Si elabora la miscela separando le due fasi ed estraendo la fase acquosa con Et_2O (3 x 20 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate prima con H_2O e poi con NaHCO_3 saturo. Dopo esser state anidificate con CaCl_2 , si evapora il solvente residuo a pressione ridotta. Si ottiene un olio che viene purificato per cromatografia flash.

6-Isopropil-3-metil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 7aa

Olio arancione, resa 27%. Purificato per cromatografia flash (Et Pet/ AcOEt/ CH_3COOH = 9:1:0.5) R_f = 0.69. ^1H NMR (δ) 1.25 (6H, d, J = 6 Hz, 2 x CH_3), 1.56 (3H, d, J = 9 Hz, CH_3), 2.93 (1H, e, J = 6 Hz, CH), 3.69 (1H, q, J = 9 Hz, CH), 6.97- 7.04 (2H, m, ArH), 7.14-7.19 (1H, m, ArH). ^{13}C NMR (δ) 15.9, 23.9, 34.3, 38.3, 108.7, 122.2, 123.5, 126.0, 150.5, 153.6, 178.4. ν (film) 1806 cm^{-1} (C=O).

6-Isopropil-3-butil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 7ab

Olio giallo, resa 30%. Purificato per cromatografia flash (Et Pet/ AcOEt/ Et_3N = 9:1:0.1), R_f = 0.65. ^1H NMR (δ) 0.90 (3H, t, J = 6 Hz, CH_3), 1.26 (6H, d, J = 6 Hz, 2 x CH_3), 1.29-1.46 (4H, m, 2 x CH_2), 1.85-2.08 (2H, m, CH_2), 2.93 (1H, e, J = 6 Hz, CH), 3.67 (1H, t, J = 6 Hz, CH), 6.96-7.04 (2H, m, ArH), 7.14-7.21 (1H, m, ArH). ^{13}C NMR (δ) 13.8, 22.5, 23.9, 28.0, 30.9, 34.3, 43.3, 108.7, 122.1, 123.9, 124.8, 150.4, 154.0, 177.9. ν (film) 1809. cm^{-1} (C=O).

3,6-Diisopropil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 7ac

Olio giallo, resa 62%. Purificato per cromatografia flash (Et Pet/ AcOEt = 7:3), Rf = 0.64. ¹H NMR (δ) 0.96 (3H, d, *J* = 6 Hz, CH₃), 1.09 (3H, d, *J* = 6 Hz, CH₃), 1.25 (6H, d, *J* = 6 Hz, 2 x CH₃), 2.42-2.52 (1H, m, CH), 2.92 (1H, e, *J* = 6 Hz, CH), 3.60 (1H, d, *J* = 3 Hz, CH), 6.94-7.04 (2H, m, ArH), 7.15-7.22 (1H, m, ArH). ¹³C NMR (δ) 18.4, 19.4, 23.9, 31.3, 34.3, 49.7, 108.6, 122.0, 123.3, 124.3, 150.4, 154.3, 177.0.

3-Benzil-6-isopropil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 7ad

Olio giallo, resa 45%. Purificato per cromatografia flash (Et Pet/ AcOEt = 8.5:1.5) Rf = 0.70. ¹H NMR (δ) 1.21 (6H, d, *J* = 9 Hz, 2 x CH₃), 2.81-3.02 (2H, m, CH + CH₂), 3.50 (1H, dd, *J*¹ = 15 Hz, *J*² = 6 Hz CH₂), 3.96 (1H, dd, *J*¹ = 12 Hz, *J*² = 6 Hz, CH), 6.62-6.68 (1H, m, ArH), 6.84-6.94 (2H, m, ArH), 7.15-7.35 (5H, m, ArH). ¹³C NMR (δ) 23.8, 23.9, 34.2, 37.2, 44.8, 108.6, 121.9, 123.9, 124.5, 127.0, 128.5, 129.3, 136.9, 150.5, 153.8, 176.9. ν (film) 1807 cm⁻¹ (C=O).

5-Cloro-3-metil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 7ca

Solido arancione, resa 31%. Purificato per cromatografia flash (Et Pet/ AcOEt = 7,5:2,5) Rf = 0,56. ¹H NMR (δ) 1.57 (3H, d, *J* = 9 Hz, CH₃), 3.75 (2H, q, *J* = 9 Hz, CH₂), 7.01-7.08 (1H, m, ArH), 7.22-7.31 (2H, m, ArH). ¹³C NMR (δ) 15.7, 38.5, 111.8, 124.2, 128.8, 129.3, 130.3, 151.8, 177.1.

5-Cloro-3-isopropil-2,3-diidrobenzofuran-2-one, 7cb

Solido giallo, resa 65%. Purificato per cromatografia flash (Et Pet/ AcOEt = 8:2) Rf = 0.42. ¹H NMR (δ) 0.99 (3H, d, *J* = 6 Hz, CH₃), 1.08 (3H, d, *J* = 6 Hz, CH₃), 2.41-2.56 (1H, m, CH), 3.66 (1H, d, *J* = 6 Hz, CH₂), 7.01-7.06 (1H, m, ArH), 7.25-7.31 (2H, m, ArH). ¹³C NMR (δ) 18.32, 19.1, 31.2, 49.7, 111.6, 124.7, 127.8, 128.7, 129.1, 152.4, 175.6. ν (film) 1812 cm⁻¹ (C=O).

Letteratura

1. Per alcuni esempi di determinazioni strutturali di sostanze organiche di origine naturale, vedi: a) Valio, I. F. M.; Burdon, R. S.; Schwabe, W. W. *Nature* **1969**, *223*, 1176-1178, e riferimenti citati; b) Crombie, L. W.; Crombie, W. M. L.; Firth, D. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1263-1270; c) Birkbeck, A. A.; Sargent, M. V.; Lix, J. A. *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 419-425; d) Lytollis, W.; Scannell, R. T.; An, H.; Murty, V. S.; Reddy, K. S.; Barr, J. R.; Hecht, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12683-12690; e) Falk, J. R.; Reddy, K. K.; Chandrasekhar, S. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 5245-5248.
2. Srivastava, V.; Negi, A. S.; Kumar, J. K.; Gupta, M. M.; Khanuja, S. P. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005** *13*, 5892-5908.
3. Azzena, U.; Denurra, T.; Fenude, E.; Melloni, G.; Rassa, G. *Synthesis* **1989**, 28-30.
4. Azzena, U.; Cossu, S.; Denurra, T.; Melloni, G.; Piroddi, A. M. *Synthesis* **1990**, 313-314.
5. Azzena, U.; Melloni, G.; Pisano, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 261-266.
6. Azzena, U.; Idini, M. V.; Pilo, L. *Synthetic Communications* **2003**, *33*, 1309-1317.
7. Azzena, U.; Dettori, G.; Idini, M. V.; Pisano, L.; Sechi, G. *Appl. Organomet. Chem.* **2003**, *17*, 851-855.
8. Azzena, U.; Dettori, G.; Idini, M. V.; Pisano, L.; Sechi, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7961-7966.
9. Soylyu, E. M.; Soylyu, S.; Sener, K. *Mycopathologia* **2006**, *161*, 119-128.
10. Arresole, M. L.; Navarro, M. C.; Jimenez, J.; Ocana, F. A. *Phytochemistry* **1994**, *36*, 67-72.
11. Usai, M.; Atzei, A.; Pintore, G.; Casanova, I. *Flavour Frag. J.*, **2003**, *18*, 21-25.
12. Languori, V.; Blekas, G.; Tsimidou, M.; Kokkini, S.; Boskou, D. *Zeitschrift für Lebensmitteluntersuchung und –Forschung* **1993**, *197*, 20-23.
13. Demirci, B.; Baser, K. H. C.; Tabanca, N.; Wedge, D. E. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 3146-3150.
14. Gersbach, P. V.; Reddy, N. *Annals of Botany* **2002**, *161*, 119-128.
15. Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Wiley, New York, 3rd edition, vol. 16, pp. 307-332, 1985.

16. Lambert, R. J. W.; Skandamis, P. N.; Coote, P. J.; Nychas, G.-J. E. *Journal of Applied Microbiology* **2001**, *91*, 453-462.
17. Nostro, A.; Blanco, A. R.; Cannatelli, M. A.; Enea, G. F.; Morelli, I.; Roccaro, A. S. *FEMS Microbiology Letters* **2004**, *230*, 191-195.
18. Sivropoulou, A.; Papanikolaou, E.; Nikolau, C.; Kokkini, S.; Lanaras, T.; Arsenakis, M. *J. Agric. Food Chem.* **1996**, *44*, 1202-1205.
19. Manohar, V.; Ingram, C.; Gray, J.; Talpur, N. A.; Echart, B. W.; Bagchi, D. *Molecular and Cellular Biochemistry* **2001**, *228*, 111-117.
20. Salgeiro, L. R.; Cavaleiro, C.; Pinto, E.; Pina-Vaz, C.; Rodrigues, A. G.; Palmeira, A.; Tavares, C.; Costa-da-Oliveira, S.; Gonçalves, M. J.; Martinez-de-Oliveira, J. *Planta Med.* **2003**, *69*, 871-874.
21. Isman, M. B.; Wan, A. J.; Passreiter, C. M. *Fitoterapia* **2001**, *72*, 65-68.
22. Karpouhtis, I.; Pardali, E.; Feggou, E.; Kokkini, S.; Scouras, Z. G.; Mavragani-Tsipidou, P. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 1111-1115.
23. Kulisic, T.; Radonic, A.; Katalinic, V.; Milos M. *Food Chemistry* **2004**, *85*, 633-640.
24. Puertas-Mejia, M.; Hillebrand, S.; Stashenko, E.; Winterhalter, P. *Flavour and Fragrance Journal* **2002**, *17*, 380-384.
25. Ruberto, G.; Baratta, M. T. *Food Chemistry* **2000**, *69*, 167-174.
26. Vekiari, S. A.; Oreopoulou, V.; Tzia, C.; Thomopoulos, C. D. *Journal of American Oil Chemistry Society* **1993**, *70*, 483-487.
27. Teissedre, P. L.; Waterhouse, A. L. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 3801-3805.
28. Ložiene, K.; Venskutonis, P. R.; Šipailienė, A.; Labokas, J. *Food Chemistry*, in corso di stampa.
29. Juliano, C.; Mattana, A.; Usai, M. *J. Essential Oil Res.* **2000**, *12*, 516-522.
30. Shin, S.; Kim, J.-H. *Planta Med.* **2004**, *70*, 1087-1090.
31. Saleh, M. A. *J. Agric. Food Chem.* **1986**, *34*, 132-134.
32. Hajhashemi, V.; Ghannadi, A.; Pezeshkian, S. K. *Journal of Ethnopharmacology* **2002**, *82*, 83-87.
33. Aydin, S.; Ozturk, Y.; Beis, R.; Baser, K. H. C. *Phytotherapy Research* **1996**, *10*, 342-344.
34. Dashti-Rahmatabadi, M. H.; Hejazian, S. H.; Morshedi, A.; Rafati, A. *Journal of Ethnopharmacology* **2007**, *109*, 226-228.

35. Monteiro, M. V. B.; de Melo Leite, A. K. R.; Bertini, L. M.; de Moraes, S. M.; Nunes-Pinheiro, D. C. S. *Journal of Ethnopharmacology* **2007**, in corso di stampa.
36. Abena, A. A.; Diatewa, M.; Gakosso, G.; Gbeassor, M.; Hondi-Assah, T. H.; Ouamba, J. M. *Fitoterapia* **2003**, *74*, 231-236.
37. Wagner, H.; Wiere, M.; Bauer, R. *Planta Medica* **1986**, *3*, 184-187.
38. Tunón, H., Olavsdotter, C.; Bohlin, L. *Journal of Ethnopharmacology* **1995**, *48*, 61-76.
39. Salgueiro, L. R.; Cavaleiro, C.; Gonçalves, M. J.; Proença da Cunha, A. *Planta Med.* **2003**, *69*, 80-83.
40. Tzakou, O.; Skaltsa, H. *Planta Med.* **2003**, *69*, 282-284.
41. Salgueiro, L. R.; Pinto, E.; Pina-Vaz, C.; Cavaleiro, C.; Rodrigues, A. G.; Palmeira, A.; Tavares, C.; Costa-da-Oliveira, S.; Martinez-de-Oliveira, J. *Planta Med.* **2004**, *70*, 572-575.
42. Müller-Riebau, F.; Beger, B.; Yegen, O. *J. Agric. Food Chem.* **1995**, *43*, 2262-2266.
43. Senatore, F. *Oli Essenziali – Provenienza, estrazione ed analisi chimica*, EMSI, Roma, 2000.
44. De Vincenzi, M.; Stammati, A.; De Vincenzi, A.; Silano, M. *Fitoterapia* **2004**, *75*, 801-804.
45. Chan, A. S.; Pang, H.; Yip, E. C. H.; Tam, Y. K.; Wong, Y. H. *Planta Med.* **2005**, *71*, 634-639, e riferimenti citati.
46. Daferera, D. J.; Biogas, . N.; Polissiou, M. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 2576-2581.
47. He, L.; Mo, H.; Hadisusilo, S.; Qureshi, A. A.; Elson, C. E. *J. Nutr.* **1997**, *127*, 668-674.
48. Zheitinoglu, H.; Incescu, Z.; Baser, K. H. C. *Phytomedicine* **2003**, *10*, 292-299.
49. Ipek, E.; Zeytinoglu, H.; Okay, S.; Tuylu, B. A.; Kurkcuoglu, M.; Baser, K. H. C. *Food Chemistry* **2005**, *93*, 551-556.
50. Aydin, S.; Başaran, A. A.; Başaran, N. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 1299-1305.
51. Azuma, Y.; Ozasa, N.; Ueda, Y.; Takagi, N. *J. Dent. Res.* **1986**, *65*, 53-56.
52. Closse, A.; Haeflinger, W.; Hauser, D.; Gubler, H. U.; Dewald, B.; Baggiolini, M. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1465-1471.

53. Chakrabarti, J. K.; Eggleton, R. J.; Gallagher, P. T.; Harvey, J.; Hicks, T. A.; Kitchen, E. A.; Smith, C. W. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1663-1668.
54. MacMillan, J.; Vanstone, A. E.; Yeboah, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2898.
55. Harflinger, W.; Hauser, D. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2901.
56. Wiesinger, D.; Gubler, H. U.; Harflinger, W.; Hauser, D. *Experientia* **1974**, *30*, 135.
57. Harflinger, W.; Kis, Z.; Hauser, D. *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1620-1628.
58. Harflinger, W.; Hauser, D. *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1629-1633.
59. Haeflinger, W.; Closse, A.; Hauser, D. in *Enzyme Inhibitors*, Brodbeck, U. editore, Verlag Chemie, Weinheim, 1980.
60. Clark, R. D.; Jahangir, A. *Org. React.* **1995**, *47*, 1-314, e riferimenti citati.
61. Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933, e riferimenti citati.
62. Gschwend, H. W.; Rodrihuez, H. R. *Org. React.* **1979**, *26*, 1-360, e riferimenti citati.
63. Storm, J. P.; Andersson, C.-M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1451-1453.
64. Hassner, A.; Stumer, C. *Organic Synthesis Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*, Tetrahedron Organic Chemistry series, vol 11, p.240, Pergamon Press, 1994.
65. Bordwell, F. G.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218-4223.
66. Schlosser, M. Organoalkali Reagents, in *Organometallics in Synthesis, A Manual*, Schlosser, M. Ed.; John Wiley and Sons, Inc.; New York, 1994, 1, e riferimenti citati.
67. Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*, Academic Press; London, 1988.
68. Takagishi, S.; Schlosser, M. *Synlett* **1991**, 119-121.
69. Tedesco, R.; Fiaschi, R.; Napolitano, E. *Synthesis* **1995**, 1493-1495.
70. Schlosser, M.; Maccaroni, P.; Marzi, E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2763-2770.
71. Clayden, J. *Organolithiums: selectivity for Synthesis*, Pergamon, 2002, capitolo 2.
72. Sibi, M. P.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1935-1937.
73. Kalinin, A. V.; Miah, A. J.; Chattopadhyay, S.; Tsukazaki, M.; Wicki, M.; Nguen, T.; Coelho, A. L.; Kerr, M.; Snieckus, V. *Synlett* **1997**, 839-841.
74. Coumbarides, G. S., Eames J., Ghilagaber S. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, 1033-1053.

75. van Look, G.; Simchen, G.; Heberle, J. *Silylating Agents*, II edizione, Fluka Chemie AG, 1995, e riferimenti citati.
76. Denmark, S. E.; Hammer, R. P.; Weber, E. J.; Habermas, K. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 165-168.
77. Hase, T. A.; Lahtinen, L. *Synth. Commun.* **1978**, *8*, 573.
78. Reitter, B. E., Sachdeva, Y. P., Wolfe J. F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3945-3949.
79. Msaddek, M., Rammah, M., Ciamala, K., Vebrel, J., Laude, B. *Synthesis* **1997**, 1495-1498.