



Università degli Studi di Perugia

Facoltà di Farmacia
Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

Dipartimento di Chimica e Tecnologia del Farmaco
Sezione di Chimica Organica

TESI DI LAUREA

Sintesi e caratterizzazione del PhSeZnCl : utilizzo nell'apertura di epossidi in ambiente acquoso

Laureanda
Benedetta Battistelli

Relatori
Prof. Marcello Tiecco

Prof. Claudio Santi

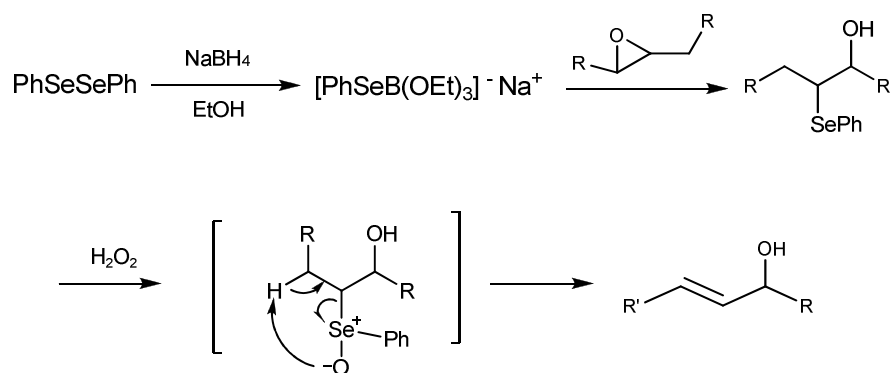
Anno accademico 2006-2007

Introduzione

Nel corso degli anni la chimica del selenio è stata oggetto di studio da parte di molti gruppi di ricerca e ne sono testimonianza i diversi articoli pubblicati in letteratura nonché le numerose monografie dedicate a questo argomento della chimica organica.

Tra i vari composti seleniorganici particolare interesse è stato rivolto ai diseleniuri che, grazie alla loro stabilità e versatilità, hanno trovato notevole impiego in sintesi organica. Essi possono essere convertiti facilmente in reattivi elettrofili, nucleofili o radicalici in seguito ad una scissione del legame Se-Se rispettivamente ossidativa, riduttiva o omolitica. Tali reattivi presentano generalmente una grande selettività (chimica, regiochimica e stereochimica) nei processi che li vedono coinvolti, permettendo quasi sempre l'utilizzo di condizioni di reazione non drastiche.

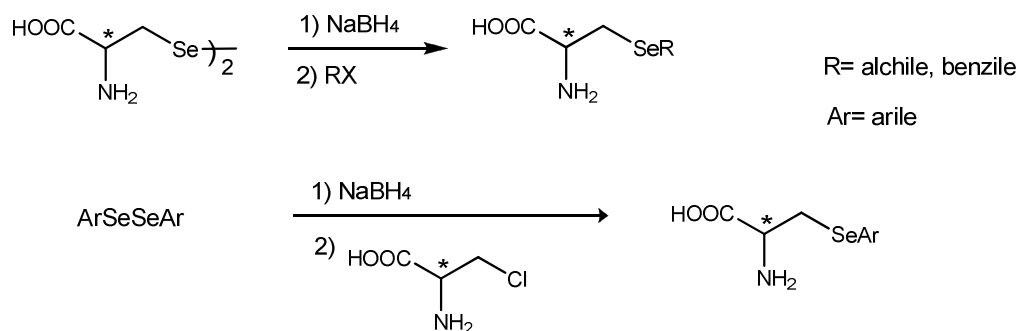
Un aspetto ampiamente indagato è stato quello riguardante l'utilizzo dei reagenti elettrofili del selenio che consentono la funzionalizzazione di una serie di substrati contenenti legami multipli carbonio-carbonio e carbonio-eteroatomo. Non di minore importanza, però, è la chimica dei composti nucleofili del selenio. I selenolati, infatti, essendo molto reattivi e debolmente nucleofili possono essere introdotti in una larga varietà di substrati e la funzione seleniorganica può essere rimossa o convertita in diversi gruppi funzionali. La chimica dei reattivi nucleofili del selenio nasce con l'apertura degli epossidi, nel 1973, quando Sharpless et al.¹ riportano un semplice metodo per convertire gli epossidi in alcoli allilici. Il nucleofilo è generato dalla riduzione del PhSeSePh con NaBH₄. Il β-idrossiseleniuro prodotto può essere poi ossidato a selenossido, che, essendo instabile, forma l'alcol allilico attraverso un processo di *syn*-eliminazione (schema 1), anche per trattamento con basi deboli.



Schema 1

Dalla scoperta di Sharpless sono stati messi a punto altri metodi per preparare specie nucleofile del selenio. Essi riguardano l'inserzione del selenio in reagenti di Grignard e composti organo-litio, la riduzione dei diseleniuri, dei selenocianati e del selenio elementare da parte di vari agenti riducenti come metalli e idruri alcalini, idrazine e composti del samario come il SmI_2 ed il sistema $\text{TiCl}_4\text{-Sm-THF}$.² Questi reattivi sono stati utilizzati in molte reazioni come le addizioni ad eteri ciclici, le riduzioni di composti α,β -epossi carbonilici e le sostituzioni con alogenuri alchilici, che rappresentano la classe più tipica delle reazioni nucleofile del selenio.

Due interessanti applicazioni in questo campo riguardano la sintesi di cisteine selenio-sostituite mediante condensazione della seleno-cisteina con alchil- e benzil-alogenuri o tra gli arilselenolati e le β -cloroaniline (schema 2).³



Schema 2

Questi composti sono molto importanti dal punto di vista biologico in quanto sono considerati potenziali profarmaci di selenoli farmacologicamente attivi. A tal proposito occorre ricordare come la scoperta negli anni settanta del ruolo chiave del selenio nell'attività di alcune proteine, definite appunto selenoproteine, abbia contribuito in maniera apprezzabile allo sviluppo di diversi composti seleniorganici utilizzabili come agenti antiossidanti,⁴ antinfiammatori,⁵ antibiotici,⁶ antivirali,⁷ antitumorali⁸ ed inibitori enzimatici.⁹ L'acido diselenovalerico (figura 1) viene utilizzato nel trattamento della sindrome di Kwashokor, un disordine derivante dalla malnutrizione proteica; la selenacefalosporina (figura 2), brevettata dalla Hoffman La Roche come antibiotico; la selenarina (figura 3), efficace contro i ceppi di Staphylococcus Aureus resistenti alla meticillina; l'Ebselen (figura 4), valutato in trials chimici come antinfiammatorio non stereoisomero; il BBSKE (figura 5), induttore dell'apoptosi nelle linee cellulari del cancro alla prostata.

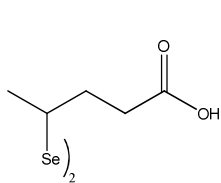


Figura 1

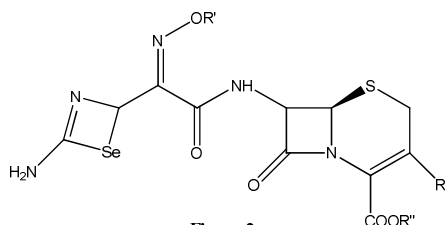


Figura 2

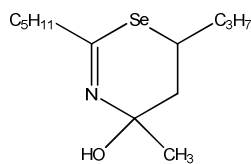


Figura 3

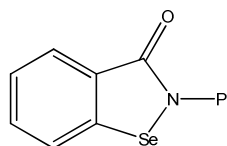


Figura 4

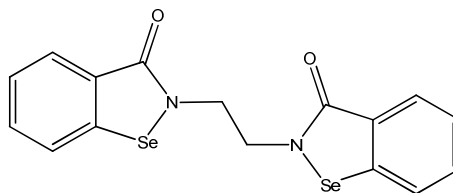
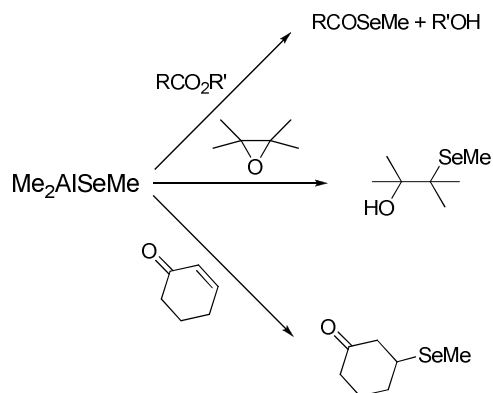


Figura 5

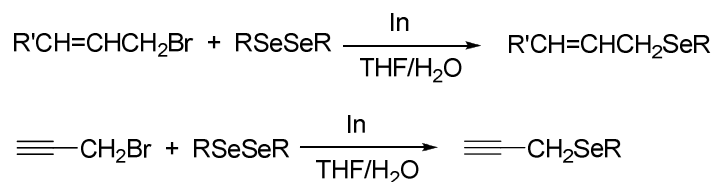
L'uso dei metallo-selenolati e dei loro relativi complessi è stato ampiamente utilizzato nella sintesi dei composti organici ed ha contribuito all'espansione della

chimica delle specie nucleofile del selenio. Un esempio è rappresentato da quei composti che hanno l'atomo di selenio legato ai metalli del blocco "s" e "p" come boro, alluminio, indio, silicio e stagno.¹⁰ I Tri(organo-selenio)borani, preparati dal boro-trialogenuro e selenolato di sodio, sono impiegati per la conversione di composti carbonilici in selenoacetali e per l'apertura di epossidi ed eteri ciclici. Il dimetilalluminio-metilselenolato è invece formato dal trimetilalluminio e selenio elementare in toluene e può essere anch'esso utilizzato per diversi scopi sintetici (schema 3).



Schema 3

In presenza di indio, invece, allil- e propargil-bromuri reagiscono con i diseleniuri in THF/H₂O per generare allil- e propargil-seleniuri (schema 4).

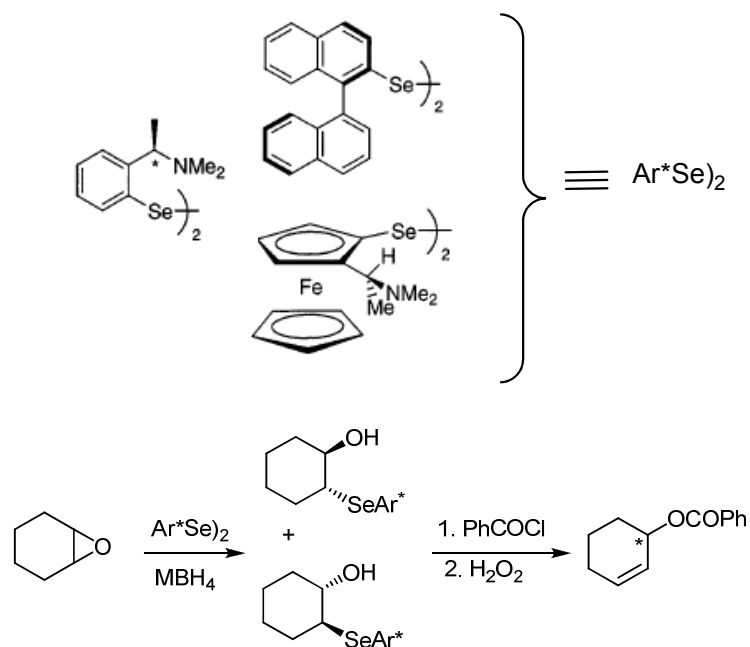


R= aril ed alchil

Schema 4

Specie nucleofile del selenio sono anche state utilizzate in sintesi asimmetrica ed in particolare nell'apertura di *meso* epossidi.¹¹

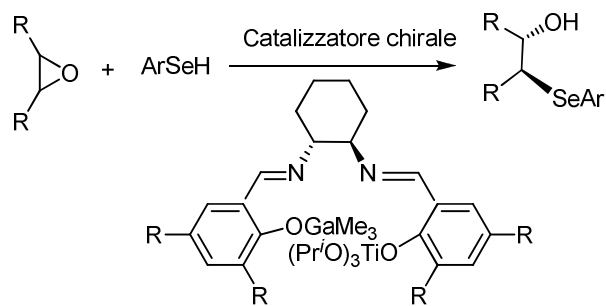
Si possono preparare reattivi chirali per riduzione di diseleniuri chirali otticamente puri (schema 5).



Schema 5

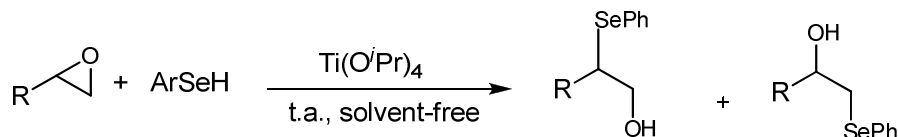
In alternativa si possono utilizzare catalizzatori chirali come ad esempio complessi metallo-Salen.

A tal proposito il Ti-Ga-Salen è stato usato da Yang et al.¹² nell'apertura di *meso* epossidi. Gli autori propongono un meccanismo che coinvolge i due metalli in un'azione sinergica di un doppio acido di Lewis con il $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ che funge anche da attivatore dell'eossido (schema 6).



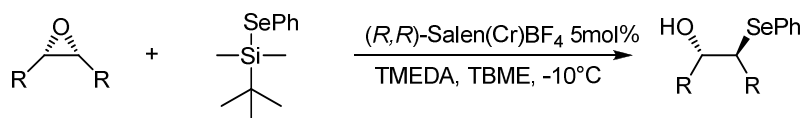
Schema 6

Il ruolo del $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ è mostrato anche in una procedura *solvent-free* per l'apertura regio-selettiva di 1,2-epossidi. Le reazioni sono completate in 20-30 minuti e le rese superano il 90% (schema 7).¹³



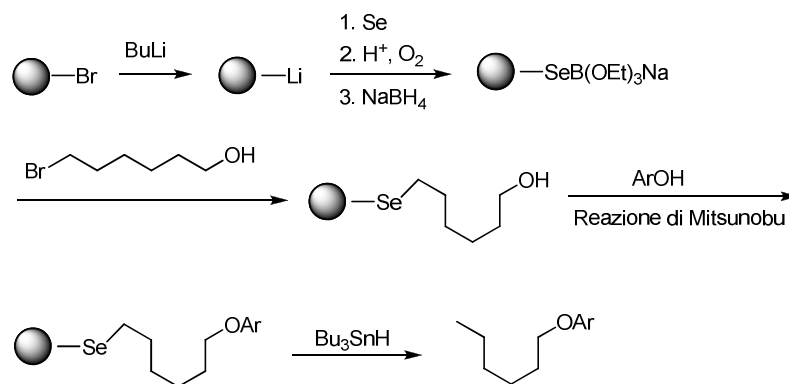
Schema 7

Analogamente Tiecco et al.¹⁴ riportano l'impiego di (fenilselenio)silani in presenza di Salen(Cr) per la sintesi di β -idrossiseleniuri enantiomericamente arricchiti, ottenendo buoni eccessi enantiomerici (60-92%) (schema 8).



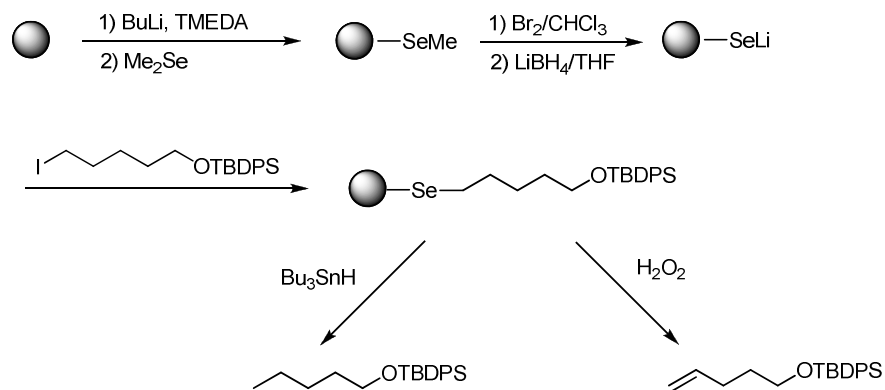
Schema 8

Reattivi seleno nucleofili sono stati utilizzati anche in sintesi in fase solida.¹⁵ Ruhland et al.¹⁶ hanno sintetizzato un selenolato del polistirene impiegandolo nella sintesi di librerie di aril alchil eteri (schema 9).



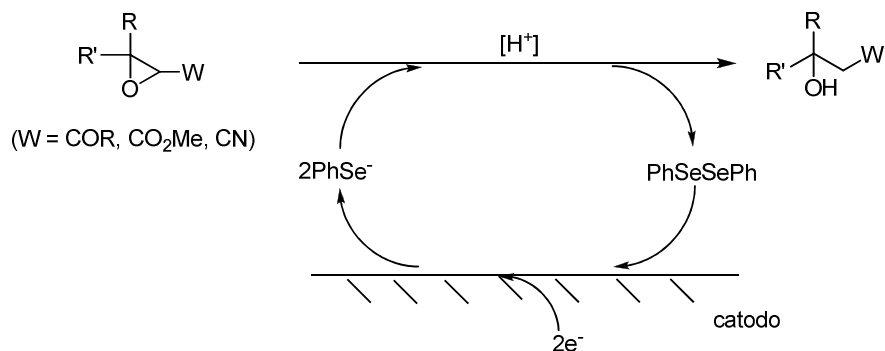
Schema 9

Attraverso una procedura differente Nicolaou et al.¹⁷ ottengono un reattivo analogo e ne propongono l'utilizzo nella sintesi di derivati di alcani ed alcheni (schema 10).



Schema 10

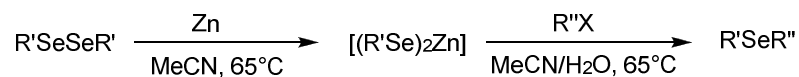
Per concludere, ioni selenato possono essere prodotti dal difenil diseleniuro anche per via elettrochimica.¹⁸ Si tratta di una riduzione catodica che è stata utilizzata nell'apertura di composti α,β -epossi carbonilici (schema 11).



Schema 11

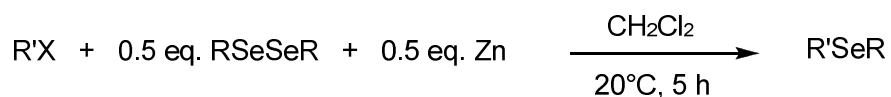
Nonostante lo zinco sia un riducente ampiamente utilizzato in chimica organica, casi che lo vedono protagonista nella riduzione di diseleniuri a selenolati sono rari.

Un esempio viene riportato da Movassagh et al.¹⁹ che descrivono l'utilizzo dello zinco nella riduzione del legame selenio-selenio di un diseleniuro, in una miscela di MeCN/H₂O. Gli autori ipotizzano la formazione di un complesso zinco-selenolato che reagisce *in situ* con alogenuri alchilici portando alla formazione di alchil-seleniuri asimmetrici (schema 12).



Schema 12

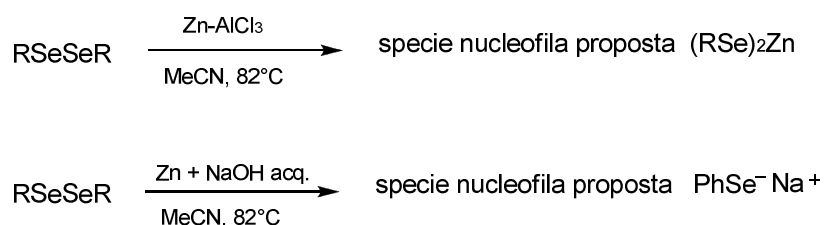
In una procedura simile Krief et al.²⁰ riportano la sostituzione nucleofila su alogenuri terziari sempre mediata dallo zinco metallico (schema 13).



Schema 13

In questo caso, tuttavia, l'elevata selettività nei confronti di alogenuri terziari e le rese nulle osservate su alogenuri secondari e primari indicano che il processo è di tipo radicalico e non una sostituzione nucleofila ad opera del PhSe^- .

Ancora Movassagh propone due metodologie per l'utilizzo dello zinco nella riduzione di diseleniuri e la preparazione *in situ* di nucleofili in grado di promuovere l'apertura di epossidi.²¹ Il primo esempio utilizza lo zinco polvere ed un acido di Lewis (AlCl_3) in acetonitrile a riflusso, il secondo una miscela di soda acquosa sempre in acetonitrile a riflusso. In questo secondo caso tuttavia la specie nucleofila che si forma è ragionevolmente il PhSeNa , la stessa specie che può essere facilmente preparata anche utilizzando come riducente il NaBH_4 o più semplicemente il sodio metallico (schema 14).



Schema 14

In entrambe i casi si osserva che l'apertura dello stirene ossido avviene attraverso un attacco del nucleofilo sul carbonio β governato dal minor ingombro sterico.

Bieber et al.²² infine descrivono l'utilizzo dello zinco nella reazione di riduzione del difenil diseleniuro a pH basici (K_2HPO_4) confrontandola con la stessa reazione

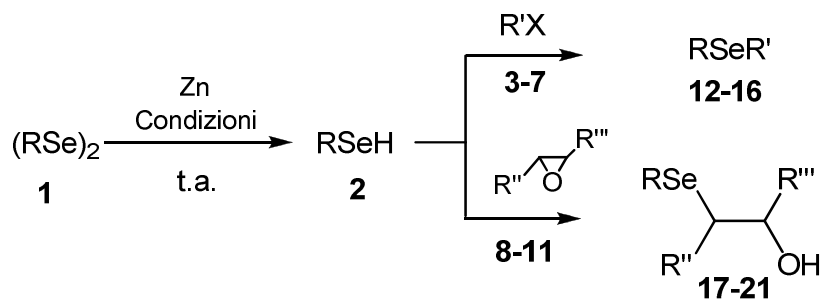
effettuata a pH acidi (NaH_2PO_4). I risultati inducono a dedurre che la reazione di sostituzione nucleofila avviene in condizioni neutre o basiche mentre l'ambiente acido sfavorirebbe la formazione del selenolato e le basse rese ottenute in queste condizioni sarebbero il risultato di processi radicalici.

Lavoro di tesi

Nel mio lavoro di tesi mi sono interessata della messa a punto di nuove metodologie per la preparazione di reattivi selenenilanti nucleofili. Come agente riducente il mio interesse è stato attratto dallo zinco in virtù del fatto che è un metallo economico, facilmente reperibile, maneggiabile senza particolari precauzioni e non tossico.

Come già anticipato nell'introduzione, in letteratura esistono solo pochi esempi che ne dimostrano l'utilità sintetica nella chimica dei composti seleniorganici.

Contrariamente a quanto descritto da Bieber,²² durante gli studi preliminari del mio lavoro di tesi, abbiamo osservato che trucioli di zinco in ambiente acido sono in grado di ridurre efficacemente il difenil diseleniuro portando direttamente alla formazione *in situ* del selenolo. Questo può reagire con elettrofili come alogenuri alchilici o promuovere l'apertura di epossidi per generare rispettivamente seleniuri o β -idrossiseleniuri (schema 1).



Schema 1

Al fine di ottimizzare le condizioni sperimentali abbiamo usato come modello la riduzione del difenil diseleniuro **1a** e la successiva alchilazione del benzenselenolo prodotto (**2a**) con MeI.

Tabella 1



Condizioni	Tempo (h)	Rese %
A: 2.9 N HCl / Et ₂ O (1:1)	0.17	99 2a o 99 12a
B: 0.18 N HCl / Et ₂ O (1:1)	0.25	99 12a
C: 0.09 N HCl / Et ₂ O (1:1)	1	80 12a
D: 2.9 N H ₂ SO ₄ / Et ₂ O (1:1)	0.17	99 2a o 99 12a
E: 0.18 N H ₂ SO ₄ / Et ₂ O (1:1)	0.25	99 12a
F: 0.09 N H ₂ SO ₄ / Et ₂ O (1:1)	1	78 12a
G: AcOH/Et ₂ O (1:1)	2	99 12a
H: AcOH	1.5	99 12a
I: 0.18 N HCl / MeCN (1:1)	4	99 12a
L: H ₂ 3atm, H ₂ O/Et ₂ O (1:1)	96	---

Le rese, riportate in Tabella 1, sono state calcolate sulla base della quantità di seleniuro **12a** ottenuto dopo purificazione mediante cromatografia flash su colonna di gel di silice.

La completa conversione del diseleniuro nel corrispondente selenolo è indicata dalla decolorazione della miscela di reazione che passa da giallo intenso ad incolore.

Anche se in tutti i casi analizzati le rese sono eccellenti, il tempo di reazione per la riduzione del legame Se-Se sembra essere correlato sia al pH che alla natura del solvente organico.

I migliori risultati sono stati ottenuti utilizzando condizioni fortemente acide in un sistema bifasico di H₂O/Et₂O. Sorprendentemente la reazione in un sistema omogeneo costituito da HCl 0.18 N ed acetonitrile in rapporto 1:1 (condizioni I) procede più lentamente che in un sistema bifasico costituito da HCl e dietil etere sempre in rapporto 1:1. Questo in parte può essere spiegato in virtù della minore solubilità del diseleniuro in MeCN piuttosto che in dietil etere.

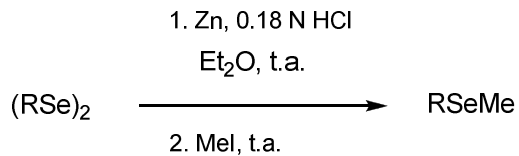
Nelle condizioni descritte A e D è possibile isolare il benzenselenolo senza osservare una sua apprezzabile ossidazione. Le miscele di reazione sono state filtrate e le fasi organiche separate. Dopo anidificazione con sodio solfato ed evaporazione del solvente organico si ottiene il benzenselenolo incolore che è stato caratterizzato tramite spettroscopia NMR del ¹H, ¹³C e ⁷⁷Se. Il selenolo a questo punto può essere conservato in ambiente inerte per diversi giorni anche a temperatura ambiente.


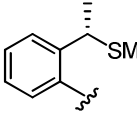
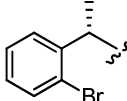
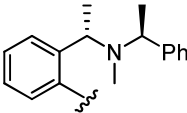
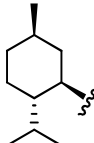
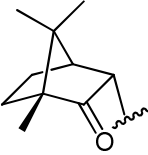
Per quanto è in nostra conoscenza questa rappresenta la metodologia più semplice sino ad ora riportata per la sintesi di selenoli.

Per mostrare l'utilità sintetica e la versatilità del metodo appena descritto vari diseleniuri sono stati trattati con trucioli di zinco utilizzando le condizioni sperimentali B, (una miscela 1:1 di HCl 0.18 N ed dietil etere a 20 °C).

In tutti i casi, nei tempi indicati in tabella 2, si osserva la decolorazione della fase organica e si aggiungono 3 equivalenti di MeI per ottenere i corrispondenti metil-seleniuri. Le rese sono riassunte in Tabella 2 e mostrano chiaramente che questa procedura è compatibile con diseleniuri sia aromatici che alifatici, in presenza di diversi gruppi funzionali e di centri chirali.

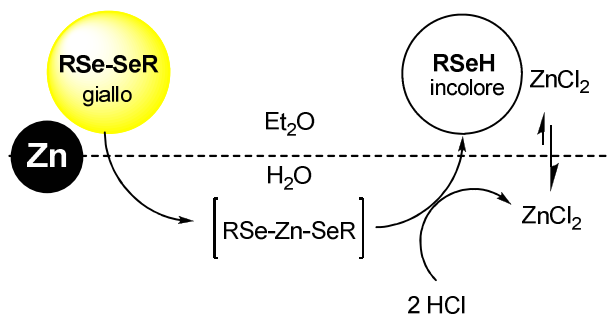
Tabella 2



R	Tempo (h)	Rese %
 1a	0.17	99 (12a)
 1b	0.5	99 (12b)
 1c	0.5	95 (12c)
 1d	0.5	88 (12d)
 1e	0.5	98 (12e)
 1f	0.5	89 (12f)

Il meccanismo proposto per la riduzione e la successiva reazione del selenolo con un elettrofilo prevede la reazione (solido-liquido) tra lo zinco metallico ed il diseleniuro che porta alla formazione di un complesso solubile in acqua. Tale complesso viene prontamente protonato dall'acido a dare il corrispondente selenolo che tornerà nella fase organica (schema 2).



Lo zinco cloruro che si forma come sottoprodotto ha un certo grado di solubilità anche nel solvente organico e potrebbe avere un ruolo nella successiva reazione con l'elettrofilo. Ad esempio lo zinco cloruro potrebbe agire come acido di Lewis attivando gli epossidi nei confronti dell'attacco nucleofilo.

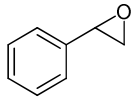
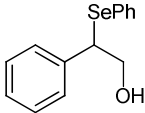
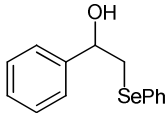
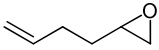
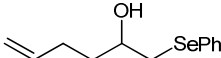
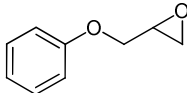
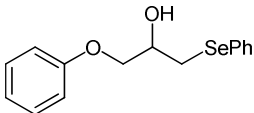

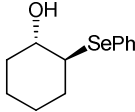


Schema 2

Successivamente sono passata a valutare la reattività del benzenselenolo prodotto *in situ* nelle condizioni B ed E con diversi alogenuri alchilici ed epossidi. I risultati sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3

Elettrofilo	Prodotti	Condizioni	Tempo (h)	Rese %
I-CH ₃ 3	PhSe-CH ₃ 12a	B	2	99
I-CH ₂ CH ₃ 4	PhSe-CH ₂ CH ₃ 13	B	2	99
Br-(CH ₂) ₉ CH ₃ 5	PhSe-(CH ₂) ₉ CH ₃ 14	B	48	78
Br-(CH ₂) ₅ CH ₃ 6	PhSe-(CH ₂) ₅ CH ₃ 15	B	72	85
 7	 16	B	72	48

			B	4	78
8	17	18	rapporto 19:1		
		B	4	90	
9	19	E	4	99	
		B	4	45	
10	20	E	4	72	
		B	4	60	
11	21	E	4	76	

Tutte le reazioni sono state effettuate a temperatura ambiente aggiungendo un eccesso di elettrofilo direttamente alla miscela di reazione usata per generare il selenolo. La sostituzione nucleofila su alogenuri alchilici procede con buone rese in funzione della natura del gruppo uscente e dell'ingombro sterico del carbonio su cui avviene l'attacco del nucleofilo. I risultati ottenuti suggeriscono un meccanismo di tipo S_N2 . A tale proposito si può notare che gli alogenuri secondari reagiscono più lentamente rispetto agli analoghi composti primari, mentre nel caso di alogenuri terziari non è stata osservata alcun tipo di reazione.

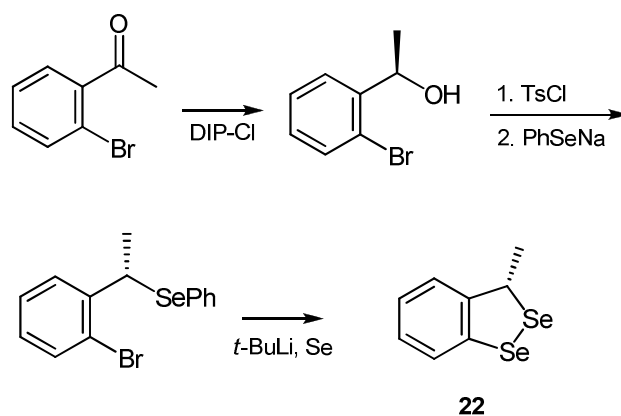
Le addizioni nucleofile su epossidi procedono invece con un'alta regioselettività, sia quando il selenolo viene preparato con le condizioni sperimentali B sia quando si utilizzano le condizioni sperimentali E.

L'apertura dello stirene ossido avviene attraverso un attacco del selenolo principalmente sul carbonio benzilico dando rispettivamente il 2-fenil-2-(fenilselenio)etanolo **17** ed il 2-(fenilselenio)-1-feniletanolo **18** in rapporto 19:1. Questa regioselettività è opposta a quella prodotta dalla maggior parte dei reagenti nucleofili del selenio ed è probabilmente dovuta alle condizioni acide di reazione.

In tali condizioni è ragionevole ipotizzare l'iniziale formazione di un carbocatione benzilico che viene rapidamente attaccato dall'atomo di selenio nucleofilo.

La reazione dell'1,2-epossicicloesano è stereospecifica e dà il *trans*-2-(fenilselenio)cicloesano quando si usa H₂SO₄ 0.18 N. In presenza invece di HCl 0.18 N (condizioni B) si ha anche la formazione di un 10% di *trans*-2-clorocicloesano.

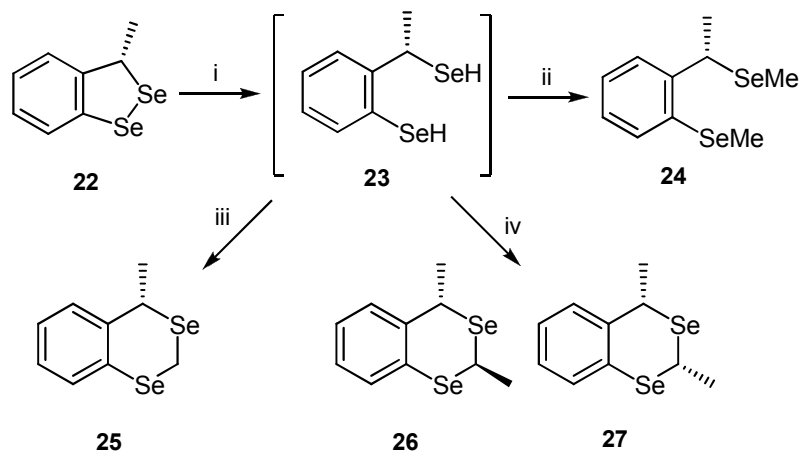
Una interessante applicazione è stata messa a punto a partire dal diseleniuro ciclico **22**, ottenuto attraverso la procedura sintetica riportata nello schema 3.



Schema 3

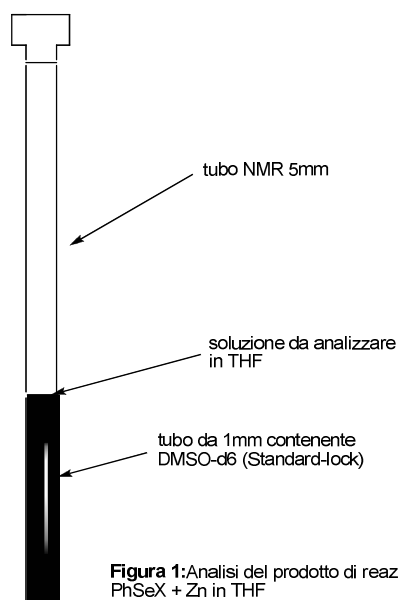
L'orto-bromo-acetofenone viene ridotto enantioselettivamente dal DIP-Cl ottenendo un alcol chirale con un *ee* del 98%. L'alcol viene trasformato nel corrispondente fenil seleniuro attraverso una sostituzione nucleofila bimolecolare. Il diseleniuro **22** origina dal trattamento con *terz*-butillitio e selenio metallico con una resa totale del 77%.

La riduzione con Zn/HCl genera *in situ* il bis-selenolo **23** che può essere alchilato con metilioduro o trasformato nei selenoeterocicli **25**, **26** e **27**.



i: Zn, HCl 0.18N/Et₂O, 20°C; ii: MeI, 20°C; iii: CH₂Cl₂, Et₃N 20°C;
 iv: CHI₂CH₃, Et₃N, 20°C

Lo studio sulla riduzione dei composti seleniorganici mediata dallo zinco allo scopo di ottenere reattivi nucleofili è proseguito prendendo in considerazione composti contenenti un atomo di selenio ad uno stato di ossidazione più alto come il PhSeCl ed il PhSeBr. Tali composti infatti possono in teoria dare luogo ad un processo di inserzione dell'atomo di zinco di tipo Reformatsky.



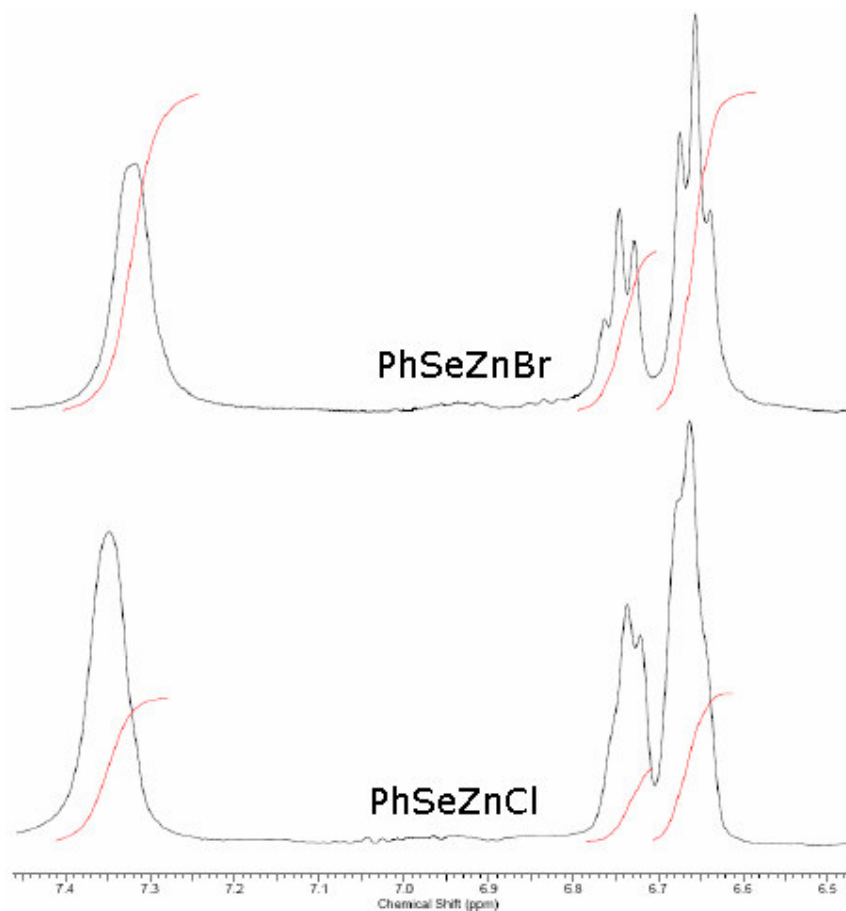
La reazione è stata effettuata in THF utilizzando quantità stechiometriche di zinco polvere e fenilselenilcloruro a 70 °C. La completa conversione dell'alogenuro (o del bromuro) nel corrispondente nucleofilo è evidenziata anche in questo caso dalla decolorazione della miscela di reazione, che inizialmente è rosso-mattone.

Contemporaneamente si osserva anche la scomparsa dello zinco polvere ottenendo una soluzione debolmente opaca.

La soluzione di THF così ottenuta è stata analizzata direttamente per NMR (¹H, ¹³C e ⁷⁷Se), utilizzando un capillare di DMSO-d6 come standard esterno per il lock.

Lo spettro protonico mostra pattern di accoppiamento di protoni aromatici compatibili con un fenil selenolato. In particolare si osserva che lo spettro della specie formata a partire dal PhSeBr è differente rispetto a quello ottenuto a partire

dal PhSeCl, lasciando ipotizzare una effettiva intercalazione dello zinco tra l'atomo di selenio e l'alogeno.



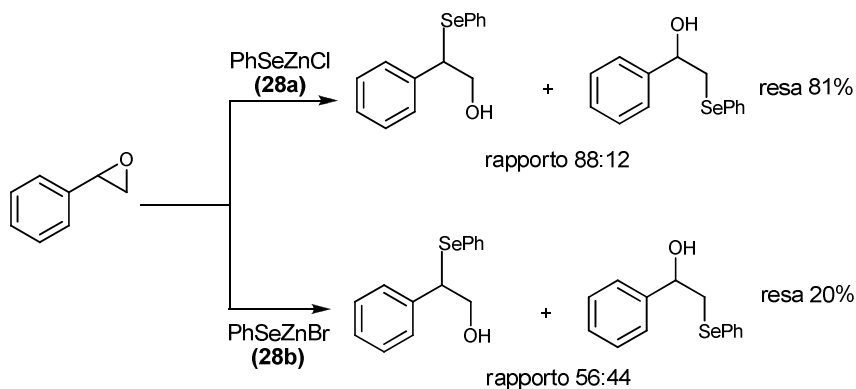
Tali differenze risultano maggiormente marcate nella spettroscopia ^{77}Se -NMR. I chemical shifts sono innanzitutto negativi e questo indica chiaramente un legame tra il selenio e l'atomo di zinco; per quanto riguarda il PhSeZnBr il chemical shift del ^{77}Se è -29 ppm e scende a -45 ppm nel caso del PhSeZnCl.

Per fugare dubbi sulla eventuale formazione di ZnBr_2 o ZnCl_2 abbiamo eseguito spettri di ^{67}Zn -NMR. Tali spettri non hanno dato alcun segnale di risonanza mentre è stato possibile registrare segnali a partire da campioni autentici dei due sali. Il fatto che lo zinco impegnato nel complesso organometallico non sia rilevabile dall'NMR non è in realtà sorprendente. Questo isotopo dello zinco

infatti possiede un forte momento di quadrupolo che ne rende praticamente impossibile la registrazione in qualsiasi substrato organico.

Al fine di esplorarne la reattività questi due nuovi reattivi sono stati preparati *in situ* e sono stati messi a reagire con lo stirene ossido. Tale substrato ci permette di valutare non solo la capacità nucleofila ma anche la regioselettività con cui avviene l'apertura dell'anello (schema 4).

Utilizzando il PhSeZnCl si sono ottenute rese migliori rispetto a quelle ottenute con il PhSeZnBr; per questo motivo abbiamo deciso di utilizzare il cloruro in uno studio estensivo sulla reattività nell'apertura di epossidi variamente sostituiti.



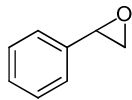
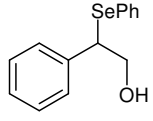
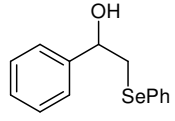
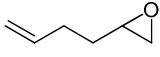
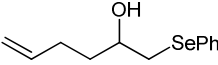
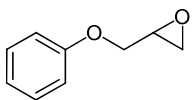
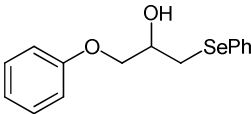
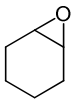
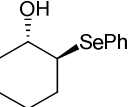

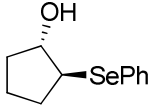
Schema 4

I risultati, riassunti in Tabella 4, sono stati ottenuti effettuando la reazione “one-pot”, il reattivo viene generato *in situ* per reazione del PhSeCl con zinco polvere in THF a refluxo. Alla scomparsa dello zinco metallico la reazione viene portata a 20 °C e viene aggiunto l'eossido lasciando in agitazione per altre 24 ore. Le reazioni sono altamente stereo e regiospecifiche. A partire dallo stirene ossido, così come osservato in ambiente acido, è favorita l'apertura sul carbonio benzylico con una selettività di 88/12. Le rese a 20 °C sono buone in tutti i casi con l'unica eccezione della reazione di apertura dell'eossido del ciclopentene per il quale è stato necessario riscaldare a 70 °C per 24 ore.

Da notare che a partire dagli epossidi **9** e **10** la reazione conduce alla formazione di un unico isomero, derivante dall'attacco sul carbonio meno sostituito, mentre

l'apertura di epossidi fusi a cicli a sei e cinque termini (**11** e **29**) procede con completa diastereoselettività verso la formazione del β -idrossi seleniuro *anti*.

Tabella 4

Epossidi	Prodotti	Rese %	Temperatura °C
 <p>8</p>	 <p>17</p>  <p>18</p>	<p>81 %</p> <p>17/18</p> <p>(88:12)</p>	20 °C
 <p>9</p>	 <p>19</p>	82 %	20 °C
 <p>10</p>	 <p>20</p>	57%	20 °C
 <p>11</p>	 <p>21</p>	83 %	20 °C
 <p>29</p>	 <p>30</p>	83 %	70 °C

A questo punto, dimostrata l'utilità sintetica di questo nuovo reattivo, ho cercato le condizioni per poterlo isolare, allo scopo di valutarne la stabilità e la solubilità in altri solventi diversi dal THF.

La miscela di reazione è stata quindi lasciata raffreddare ed è stato aggiunto lentamente dietil etere osservando la precipitazione di un solido bianco che può essere agevolmente filtrato e purificato per successivi lavaggi con dietil etere.

Il solido così ottenuto ha una struttura amorfa e questo non ha permesso di ottenere risultati dagli esperimenti di cristallografia a raggi-X.

Particolarmente interessante è risultata la sua stabilità all'aria che ci ha permesso di prepararlo su larga scala e di conservarlo senza particolari precauzioni a 0 °C per diverse settimane. Questo è in assoluto il primo esempio di reattivo nucleofilo del selenio che non necessita una preparazione *in situ* e che può essere sintetizzato in grandi quantità e conservato a lungo senza particolari precauzioni. Agli indubbi ed evidenti vantaggi dal punto di vista operativo si associano quelli derivanti dalla economicità e facilità di preparazione che lo rendono un'interessantissima novità nel panorama della chimica dei composti seleniorganici. Per tale motivo il mio lavoro di tesi è proseguito nel tentativo di approfondire le caratteristiche della sua reattività indagando ulteriormente il processo di apertura degli epossidi.

In letteratura sono riportati numerosi esempi riguardanti tale reazione nei quali si riporta la necessità di utilizzare un acido di Lewis per attivare l'elettrofilo e velocizzare il processo.

Per questo motivo ho preliminarmente eseguito uno screening approfondito di numerosi additivi, valutandone l'effetto sia in termini di resa che di regioselettività nell'apertura dello stirene ossido.

La reazione è stata eseguita aggiungendo un equivalente di PhSeZnCl ad una miscela di stirene ossido in THF in presenza di 1.1 equivalenti di additivo. Tutte le reazioni sono state eseguite a 20 °C in atmosfera di argon ed i risultati ottenuti, riassunti nella Tabella 5, vengono messi a confronto con quelli delle reazioni condotte senza additivo rispettivamente in THF ed H₂O.

Le rese chimiche sono state calcolate sulla quantità di prodotto isolato al termine della purificazione cromatografica ed i rapporti regioisomerici sono stati calcolati per ¹H-NMR (a tale proposito abbiamo osservato che gli stessi rapporti calcolati per GC-MS sono sensibilmente discrepanti e questo probabilmente a causa di una diversa degradazione dei β-idrossiseleniuri nella camera di ionizzazione).

I risultati mostrano chiaramente che nessuno degli additivi utilizzati migliora né la resa né la regio-selettività della reazione rispetto a quelle ottenute in THF, e questo rappresenta un'ulteriore peculiarità del reattivo da noi proposto.

Probabilmente è una specie dello zinco che, coordinando l'ossigeno epossidico, lo attiva favorendo l'attacco del selenio nucleofilo in posizione benzilica.

Tabella 5

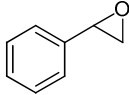
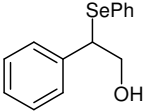
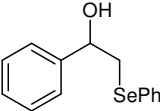
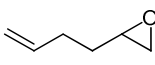
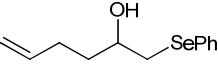
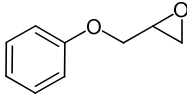
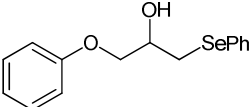

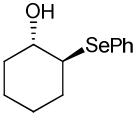

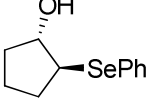
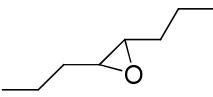
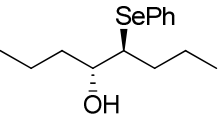
Additivo	Solvente	Tempo (h)	17/18	Rese %
ZnBr ₂	THF	24	60/40	84%
ZnCl ₂	THF	24	60/40	73.5%
AlCl ₃	THF	24	65/35	53%
Yb(OTf) ₃	THF	24	70/30	94%
Ti(O ⁱ Pr) ₄	THF	24	75/25	74%
DMF	THF	24	73/27	97%
SrCl ₂	THF	24	60/40	44%
TiCl ₄	THF	24	-	-
Al(OTf) ₃	THF	24	80/20	14%
Zn(OTf) ₂	THF	24	77/23	80%
Mg(ClO ₄) ₂	THF	24	78/22	53%
Cu(OTf) ₂	THF	24	-	-
Sc(OTf) ₃	THF	24	89/11	25%
Sm(OTf) ₃	THF	24	91/9	87%
InBr ₃	THF	24	79/21	34%
InCl ₃	THF	24	89/11	34%
In(OTf) ₃	THF	24	78/22	30%
nessuno	THF	24	88/12	100%
nessuno	H₂O	2	80/20	100%

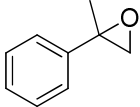
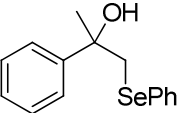
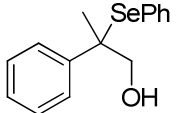
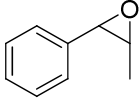
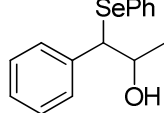
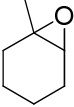
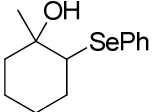
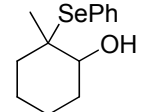
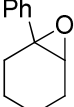
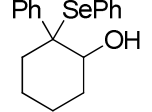
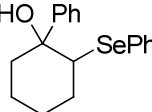
In maniera abbastanza inaspettata la reazione condotta in acqua, in un sistema eterofasico, procede molto più velocemente mantenendo inalterata sia la resa che la regioselettività.

Allo scopo quindi di dimostrare l'applicabilità generale del metodo, una serie di epossidi è stata trattata con PhSeZnCl nelle due condizioni migliori: in THF a 20

°C ed in H₂O alla stessa temperatura. I risultati ottenuti sono messi a confronto in tabella 6.

Tabella 6

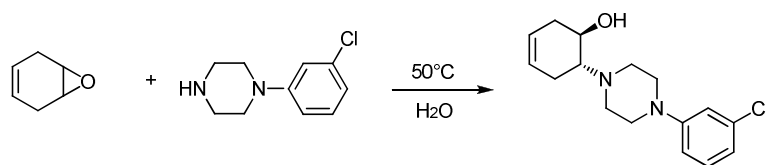
Epossidi	Prodotti	THF (24 h)		H ₂ O (2h)	
		Rese %	Regiosel.	Rese %	Regiosel.
 8	 17  18	100%	88:12	100%	80:20
 9	 19	99%	-	100%	-
 10	 20	74%	-	100%	-
 11	 21	100%	-	100%	-
 29	 30	27%	-	98%	-
 31	 36	-	-	48%	-

 32	 37  38	40%	80:20	99%	55:45
 33	 39	20%	-	99%	-
 34	 40  41	44%	100:0	100%	91:9
 35	 42  43	-	-	45%	93:7

In molti casi le reazioni in acqua hanno prodotto rese quantitative in sole due ore di reazione contro le 24 ore necessarie per avere la completa conversione in THF. L'ambiente acquoso inoltre permette di ottenere risultati eccellenti anche in quei casi dove in THF si ottengono rese basse (esempio ciclopentenepossido) o dove addirittura la reazione non avviene (epossidi **31** e **35**).

L'aumento delle rese e delle velocità di reazione in ambiente acquoso non è una totale novità. Negli anni '80, Rideout, Breslow e Gajewsky²³ hanno dimostrato che alcune reazioni pericicliche come le Diels-Alder ed i riarrangiamenti di Claisen tra composti non polari procedono più velocemente in acqua piuttosto che in solventi organici. In particolare gli stessi autori sottolineano l'importanza dell'effetto idrofobico, quindi della tendenza che hanno i composti non polari ad aggregare in ambiente acquoso, che insieme all'elevata forza coesiva delle molecole d'acqua favorisce un contatto migliore delle specie reagenti. Recentemente, Sharpless et al.²⁴ hanno riportato molti altri esempi di reazioni sia pericicliche che non, tra cui l'apertura di epossidi da parte di aziridine, sottolineando sempre lo stesso straordinario fenomeno: un sostanziale aumento della velocità di reazione quando reagenti idroinsolubili sono agitati in sospensione acquosa (Tabella 7).

Tabella 7



Solvente	Tempo (h)	Rese %
toluene	120	< 10
neat	72	76
EtOH	60	89
H ₂ O	12	88

Il legame idrogeno sembra essere cruciale per l'attivazione dell'elettrofilo cosicché le reazioni effettuate in acqua sono completate in poco tempo rispetto alle stesse condotte in alcol o miscele di acqua ed alcol.

Inoltre, di non poca importanza è l'impiego dell'acqua, il solvente ideale per le reazioni chimiche per molte ragioni che comprendono i costi, la sicurezza e gli aspetti ambientali.

Per concludere, ho cercato di inquadrare il mio lavoro sulla base di un concetto attualmente di grande importanza che è quello della Green Chemistry²⁵ e dello

“sviluppo sostenibile”. In sostanza l’idea è di basarsi, oltre che sui principi tradizionali della teoria delle reazioni chimiche, delle tecniche di laboratorio e delle tecniche analitiche, anche sulla considerazione della “sostenibilità”, del consumo energetico, della “atom economy” e della (eco)tossicità dell’intero processo.

L’utilizzo dello zinco quale agente riducente offre da questo punto di vista notevoli vantaggi. Lo zinco è il quarto metallo più comune nell’uso tecnologico dopo ferro, alluminio e rame per tonnellate di metallo prodotto annualmente ed è il ventitreesimo elemento più abbondante nella crosta terrestre; i giacimenti di zinco più sfruttati contengono di solito il 10% di ferro e il 40%-50% di zinco. I minerali da cui si estrae lo zinco sono la sfalerite, la zinco blenda, la smithsonite, la calamina e la franklinite.

Esistono miniere di zinco in tutto il mondo, ma i maggiori produttori sono l’Australia, il Canada, la Cina, il Perù e gli Stati Uniti. In Europa le due miniere più importanti sono la Vieille Montagne in Belgio e la Zinkgruvan in Svezia.

Dal punto di vista biologico lo zinco è un elemento essenziale per la vita degli esseri umani e degli animali superiori: una carenza di zinco condiziona pesantemente la crescita corporea e l’aumento di peso. Lo zinco fa anche parte dell’insulina, delle proteine con struttura a *zinc-finger* e di enzimi ad azione antiossidante come la superossido dismutasi, oppure con funzioni catalitiche come l’anidrasa carbonica, l’alcol deidrogenasi, e la lattico deidrogenasi. Lo zinco è inoltre implicato nel funzionamento della vista, dell’olfatto, del tatto e della memoria ed è responsabile del buon funzionamento di questi.

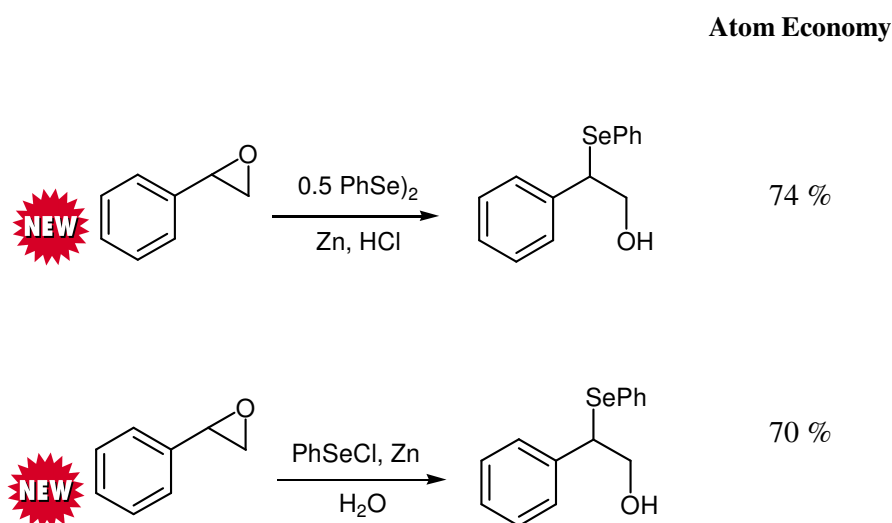
Le due metodologie riportate in questo lavoro di tesi offrono dal punto di vista della sostenibilità del processo la possibilità di utilizzare reattivi economici, facilmente accessibili, non pericolosi, così come la possibilità di effettuare le reazioni in solventi che non presentano particolari categorie di rischio come il sistema bifasico acqua/etere o semplicemente l’acqua nelle reazioni con il PhSeZnCl . Dal punto di vista energetico, le reazioni possono essere condotte rapidamente a temperatura ambiente e non necessitano della presenza di ulteriori catalizzatori.

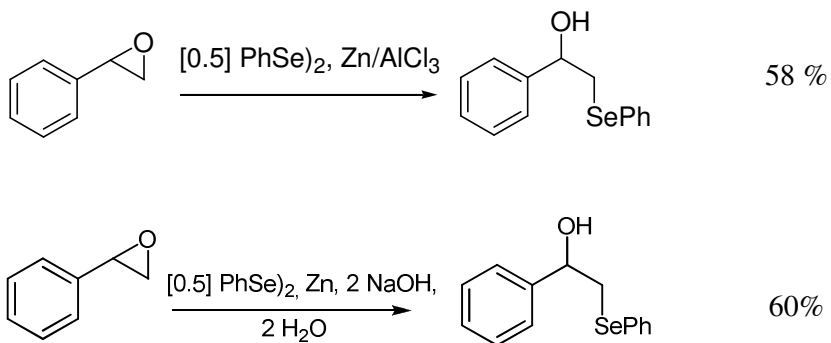
Il concetto di Atom Economy, per il quale Barry Trost²⁶ ha ricevuto il “Presidential Green Chemistry Challenge Award” nel 1998, ha un ruolo fondamentale in questa disciplina. Esso rappresenta il rapporto tra il peso molecolare del prodotto finale e la somma dei pesi di tutti i reagenti che vengono coinvolti nel processo. Questo parametro, seppur limitato e non esaustivo nella valutazione oggettiva della sostenibilità di un intero processo, dà un’indicazione chiara di quanto viene richiesto nel primo dei dodici principi della Green Chemistry,²⁵ permettendo una rapida valutazione della quantità di “rifiuti”, o meglio prodotti secondari. Questo permette di paragonare e confrontare direttamente sulla carta differenti metodologie ed approcci sintetici permettendoci di individuare quello che di più risponde ai criteri di eco-compatibilità.

Nella tabella 8 ho messo a confronto il valore di AE% calcolato per le diverse metodologie con cui lo zinco è stato utilizzato per promuovere l’apertura nucleofila di epossidi per dare β-idrossiseleniuri.

Come appare evidente le metodiche da noi proposte presentano un livello di atom economy maggiore rispetto a quelle precedentemente riportate in letteratura, va anche considerato che in questa ottica l’utilizzo del PhSeZnCl è da preferire a quello del PhSeZnBr poiché in questo secondo caso si calcola un AE% del 65%.

Tabella 8





Quello dei rifiuti è un aspetto molto importante nella Green Chemistry e ciò che bisogna prendere in considerazione non è tanto la quantità dei rifiuti prodotti, quanto la loro natura, tossicità, facilità di smaltimento o riciclaggio.

I rifiuti generati nella produzione dei composti organici consistono principalmente di sali inorganici, conseguenza del loro utilizzo in sintesi come riduzioni con metalli e idruri metallici, ossidazioni con permanganato, magnesio biossido, nitrazioni, alogenazioni, acilazione di Fiedel-Craft, etc.

Anche nel nostro caso, in relazione alle reazioni condotte in acqua si producono sali di zinco che rimangono come contaminanti in acqua. Formalmente il processo da noi proposto porta alla formazione di una molecola di Zn(OH)Cl .

Lo zinco generalmente non è riconosciuto come un inquinante pericoloso fatta eccezione per alcuni sali come l'arseniato o il cianuro di zinco che presentano un'elevata tossicità associata soprattutto al controione.

Tuttavia va considerato che un sovradosaggio può comunque presentare effetti negativi sulla salute degli uomini, degli animali e delle piante. L'(eco)tossicità (PNEC Predicted No Effect Concentration) di tale elemento viene calcolata in 150-200 $\mu\text{g/L}$ in acqua.

Lo zinco può essere rimosso dall'acqua in maniera efficace ed economica utilizzando tecniche di scambio ionico e coagulazione nel caso di ioni Zn^{2+} e attraverso filtrazione su sabbia o per trattamento con carbone attivo nel caso dello zinco metallico.

A tale scopo può ad esempio essere impiegato l'alginato di sodio, un polimero naturale estratto dalle alghe brune che trova ampio impiego nella chimica alimentare, che è in grado di chelare cationi bivalenti formando un gel facilmente separabile dal solvente.

Nel nostro caso quindi un processo globale porterebbe alla rimozione dello zinco lasciando in soluzione una molecola di soda ed una di sodio cloruro; una soluzione che, previa opportuna correzione del pH, non presenta alcun tipo di rischio per l'uomo e per l'ambiente.

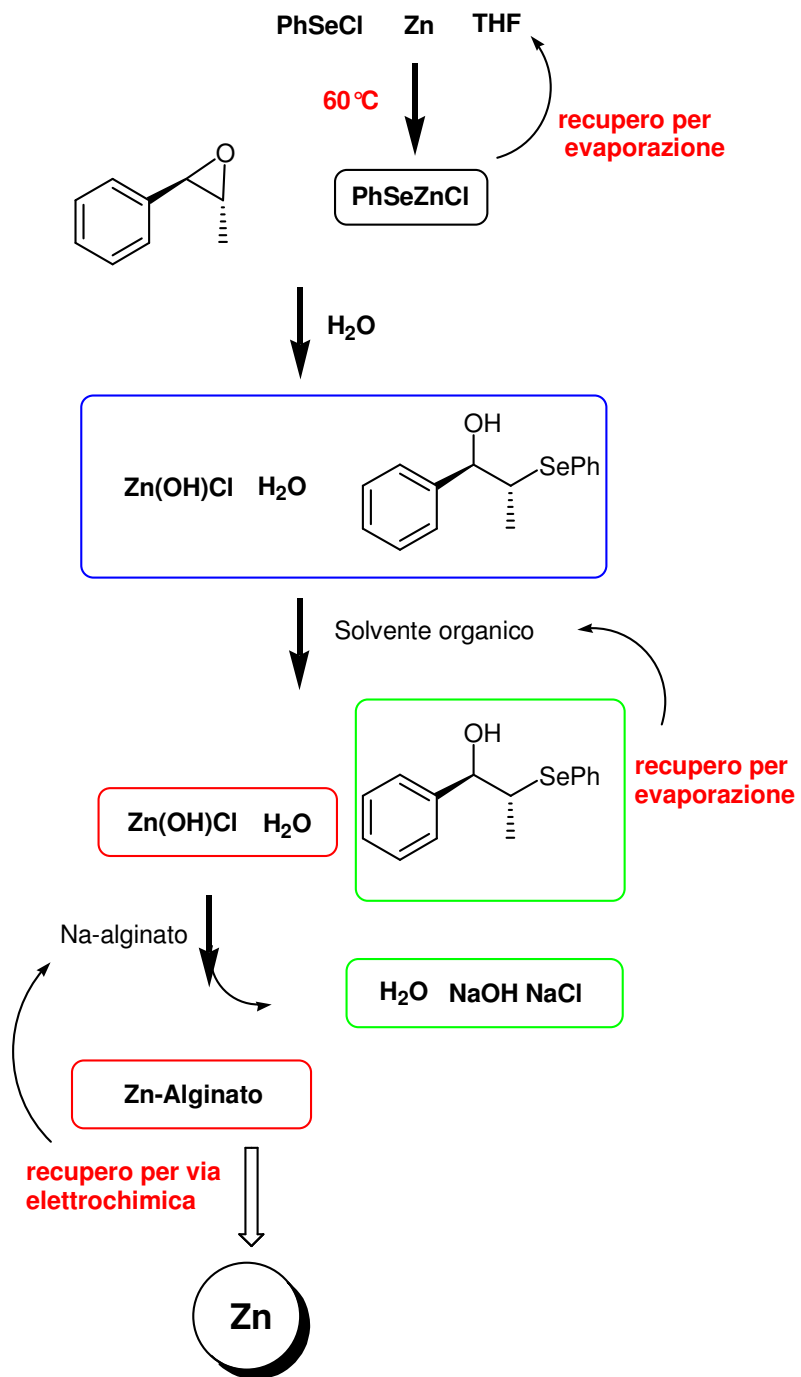
Dall'alginato di zinco, o analogo coagulato di zinco, può essere riottenuto lo zinco metallico per riduzione elettrochimica, con il completo recupero dei materiali utilizzati. Nello schema seguente ho riportato il ciclo teorico di una reazione indicando in rosso i passaggi che richiedono consumo energetico.

Concludendo, con il mio lavoro di tesi ho dimostrato che lo zinco metallico, in opportune condizioni risulta essere un ottimo riducente dei legami Se-Se e Se-X. Questa caratteristica può essere utilizzata per preparare in larga scala specie nucleofile, solide, stabili all'aria ed in grado di reagire efficacemente a temperatura ambiente nell'apertura di epossidi variamente sostituiti.

Tale reazione può essere realizzata con un incremento della velocità di reazione in sospensione acquosa.

L'intero processo inoltre mostra caratteristiche interessanti dal punto di vista della sostenibilità economica ed ambientale.

I reattivi ed i solventi utilizzati sono economici, non tossici, con un basso rischio ambientale e comunque facilmente recuperabili o riciclabili.



Parte Sperimentale

Tutti i nuovi composti sono stati caratterizzati mediante spettrometria di massa e spettroscopia di Risonanza Magnetica Nucleare del ^1H , ^{13}C e ^{77}Se .

Gli spettri NMR sono stati registrati rispettivamente a 400, 100.62 e 76.27 MHz con uno strumento Bruker Avance-DRX 400. Laddove non specificato, gli spettri sono stati registrati in CDCl_3 utilizzando TMS come standard interno per il ^1H , ^{13}C e PhSeSePh per il ^{77}Se come standard esterno.

Le analisi GC-MS sono state condotte su un gas cromatografo HP-6890 (colonna di dimetilsilicone, 12.5 m) equipaggiato con un detector selettivo di massa HP-5973.

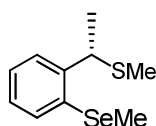
I poteri rotatori sono stati misurati con un polarimetro digitale JASCO DIP-1000.

Riduzione ed alchilazione di vari diseleniuri con MeI

La reazione è eseguita a temperatura ambiente. 0.5 equivalenti di RSeSeR si sciolgono in 1 mL di dietil etere. Si aggiunge 1 mL di HCl 0.18 N ed un eccesso di trucioli di zinco. La reazione viene lasciata sotto agitazione energica per circa 20 minuti fino alla completa decolorazione dello strato etereo, indice della formazione del selenolo. Di seguito vengono aggiunti 3 equivalenti di MeI ed il processo di reazione viene monitorato mediante TLC usando etere di petrolio come eluente. La miscela finale viene filtrata ed estratta con CH_2Cl_2 . La fase organica viene anidrificata con Na_2SO_4 , filtrata ed il solvente evaporato a pressione ridotta. Il metil seleniuro prodotto viene isolato tramite colonna cromatografica di gel di silice usando come eluente etere di petrolio.

I valori spettrali dei vari metil seleniuri sono riportati di seguito ad eccezione del prodotto **12a** il cui spettro è noto in letteratura.²⁷

(S)-(1-(2-seleniometil)fenilettil)(metil)solfuro (**1b**):

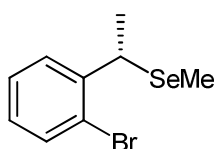


¹H NMR: δ 7.43 ppm (dd, *J*=7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.24 (dt, *J*=1.4, 7.5 Hz, 1H), 7.16 (dt, *J*=1.6, 7.5, 1H), 4.66 (q, *J*=7.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).

¹³C NMR: δ 144.1 ppm, 132.3, 130.5, 127.2, 126.6, 126.4, 35.9, 21.9, 7.8, 3.8.

GC MS (m/e): 294 (28.0), 279 (26.0), 199 (85), 184 (57.0), 117 (13.0), 104 (100), 91 (20.0), 77 (25.0), 51 (7.0).

(S)-(1-(2-bromofenil)etil)(metil)seleniuro (1c):



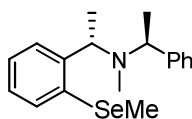
$[\alpha]_D^{24.6} = +47.0$ (C=1.0 in CHCl₃).

¹H NMR: δ 7.52 ppm (dd, *J*=1.3, 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J*=1.3, 7.8, 8.0 Hz, 1H), 7.06 (ddd, *J*=1.7, 7.8, 8.0 Hz, 1H), 4.64 (q, *J*=7.13 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.70 (d, *J*=7.13 Hz, 3H).

¹³C NMR: δ 143.1 ppm, 132.7, 128.2, 128.0, 127.7, 123.8, 35.7, 21.6, 3.

GC MS (m/e): 278 (20), 183 (100), 104 (90), 77 (36), 36 (5), 31 (9).

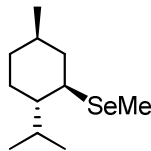
(S)-N-metil-1-fenil-N-((S)-1-o-seleniometil)etanamina (1d):



¹H NMR: δ 7.5-7.9 ppm (m, 9H), 4.4 (q, *J*=6.7 Hz, 1H), 3.85 (q, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.52 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.39 (d, *J*=7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR: δ 145.2 ppm, 143.5, 142.0, 129.2, 128.4, 128.3, 128.2, 127.8, 127.0, 125.6, 60.9, 58.5, 30.1, 22.7, 18.8, 7.4.

((1R,2R,5R)-isopropil-5-metilcicloesil)(metil)seleniuro (1e):

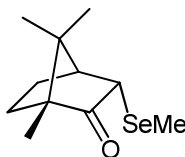


¹H NMR: δ 3.3 ppm (dt, $J=4.0, 3.5$ Hz, 1H), 2.01 (dq, $J=2.5, 13.7$ Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.8-1.7 (m, 2H), 1.7-1.6 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 2H), 0.97 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

¹³C NMR: δ 49.9 ppm, 47.3, 41.8, 35.7, 31.7, 28.1, 27.3, 22.6, 21.4, 21.2, 4.4.

GC MS (m/e): 234 (34), 139 (35), 97 (35), 95 (33), 84 (12), 83 (100), 69 (57), 55 (58).

(1R,3S,4S)-1,7,7-trimetil-3-biciclo[2.2.1]eptan-2-one (1f):



¹H NMR: δ 3.9 ppm (dt, $J=4.5, 2.3$ Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.95-1.9 (m, 1H) 1.70-1.55 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.40-1.35 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.97 (s, 3H).

¹³C NMR: δ 216.6 ppm, 64.0, 51.0, 50.0, 37.5, 31.1, 20.3, 16.6, 13.7, 7.2, 2.3.

Sostituzioni nucleofile su vari alogenuri alchilici con benzeseleolo

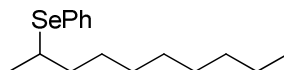
La reazione è eseguita a temperatura ambiente. 0.5 equivalenti di RSeSeR si sciolgono in 1 mL di dietil etere. Si aggiunge 1 mL di HCl 0.18 N ed un eccesso di trucioli di zinco. La reazione viene lasciata sotto agitazione energica per circa 20 minuti fino alla completa decolorazione dello strato etereo, indice della formazione del selenolo. Di seguito vengono aggiunti 3 equivalenti di alogenuro ed il processo di reazione viene monitorato mediante TLC usando etere di petrolio come eluente. La miscela finale viene filtrata ed estratta con CH₂Cl₂. La fase organica viene anidrificata con Na₂SO₄, filtrata ed il solvente evaporato a

pressione ridotta. Il metil seleniuro prodotto viene isolato tramite colonna cromatografica di gel di silice usando come eluente etere di petrolio.

Gli alogenuri alchili su cui sono state effettuate le reazioni sono commerciali.

Di seguito sono riportati i valori spettrali di alcuni fenil-alchilseleniuri mentre per i seguenti composti si rimanda alle relative referenze: metil-fenilseleniuro (**12a**),²⁷ etil-fenilseleniuro (**13**),²⁷ decil-fenilseleniuro (**14**),²⁸ esil-fenilseleniuro (**15**).²⁹

2-Fenilselenodecano (16):



¹H NMR: δ 7.6-7.4 ppm (m, 2H), 7.4-7.2 (m, 3H), 4.32 (m, 1H), 1.9-1.2 (m, 14H), 1.32 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.9 (t, $J=6.4$ Hz, 3H).

GC MS (m/e): 298 (44), 296 (24), 160 (25), 158 (100), 157 (27), 156 (60), 85 (26), 77 (18), 57 (45).

Addizione nucleofila su vari epossidi mediata dal benzenselenolo

La reazione è eseguita a temperatura ambiente. 0.5 equivalenti di RSeSeR si sciolgono in 1 mL di dietil etere. Si aggiunge 1 mL di HCl 0.18 N ed un eccesso di trucioli di zinco. La reazione viene lasciata sotto agitazione energica per circa 20 minuti fino alla completa decolorazione dello strato etero, indice della formazione del selenolo. Di seguito vengono aggiunti 3 equivalenti di epossido ed il processo di reazione viene monitorato mediante TLC usando etere di petrolio come eluente. La miscela finale viene filtrata ed estratta con CH₂Cl₂. La fase organica viene anidrificata con Na₂SO₄, filtrata ed il solvente evaporato a pressione ridotta. Il prodotto viene purificato mediante colonna cromatografica di gel di silice usando diclorometano come eluente.

I valori spettrali dei vari β -idrossiseleniuri prodotti vengono riportati nel paragrafo “Sintesi dei β -idrossiseleniuri in acqua utilizzando il PhSeZnCl solido”.

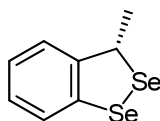
Sintesi del diseleniuro ciclico (22)

Ad una soluzione in dietil etere anidro dell'alcol chirale otticamente attivo (1 equivalente), preparato per riduzione enantioselettiva dell'orto-bromoacetofenone condotta con il (+)-DIP-Cl, vengono addizionati 1.2 equivalenti di *p*-tosilcloruro e 2 equivalenti di KOH a -20 °C. Dopo 12h si addiziona, sempre a -20 °C, il metilseleniolitio (MeSeLi), preparato separatamente aggiungendo al Se metallico (1 equivalente), sospeso in THF anidro a 0 °C il MeLi (1 equivalente) e lasciato agitare a t.a. per 20 minuti. Dopo 1h la reazione viene portata a temperatura ambiente e viene quindi lavorata versandola in una soluzione acquosa al 7% di HCl ed estratta con dietil etere. Il solvente organico viene anidrificato con Na₂SO₄ ed evaporato a pressione ridotta. La miscela di reazione viene purificata per cromatografia flash su colonna di gel di silice utilizzando come eluente una miscela di dietil etere in etere di petrolio (2/98).

Il fenilseleniuro prodotto (1 equivalente) viene trattato con una soluzione 1.7 M di *t*-butil litio (4 equivalenti) in pentano a -78 °C. Dopo 15 minuti il precipitato rosso formatosi viene disciolto in THF anidro e di seguito si addiziona il selenio metallico (2.5 equivalenti) a -78 °C. La soluzione viene lasciata agitare a t.a. per 24h. Trascorso questo tempo la miscela di reazione viene purificata per cromatografia flash su una colonna di gel di silice utilizzando come eluente etere di petrolio.

I dati fisici e spettrali del diseleniuro **22** vengono riportati di seguito.

(3*S*)-3-Metil-3*H*-1,2-benzodiseelenolo, olio (22):



$[\alpha]_{\text{D}}^{24.3} = -23.2$ (C=0.5 in CHCl₃).

⁷⁷Se NMR: δ 516.9 ppm, 344.0.

¹H NMR: δ 7.32 ppm (dd, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*=1.9, 7.0 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J*=1.6, 7.0, 7.1 Hz, 1H), 7.06 (ddd, *J*=1.9, 7.0, 7.1 Hz, 1H), 4.95 (q, *J*=6.9 Hz, 1H), 1.85 (d, *J*=6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR: δ 147.7 ppm, 136.7, 127.2, 126.6, 125.7, 125.5, 49.3, 22.8.

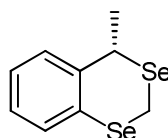
GC MS (m/e): 264 (81), 249 (100), 183 (93), 169 (11), 102 (35), 91 (17), 77 (28), 63 (10), 51 (14).

Riduzione del diseleniuro ciclico (22)

Un equivalente di diseleniuro ciclico viene sciolto in 1 mL di dietil etere. Si aggiunge 1 mL di HCl 0.18 N ed un eccesso di trucioli di zinco. La reazione viene eseguita a temperatura ambiente e lasciata sotto agitazione energica per circa 20 minuti fino alla completa decolorazione dello strato etereo, indice della formazione del selenolo. Si aggiungono 3 equivalenti di MeI e la reazione viene monitorata mediante TLC usando etere di petrolio come eluente. Quindi viene filtrata ed estratta con CH₂Cl₂. La fase organica è anidrificata con Na₂SO₄, filtrata ed il solvente evaporato a pressione ridotta. Il bis-metilseleniuro prodotto viene isolato mediante colonna cromatografica di gel di silice usando come eluente etere di petrolio. Aggiungendo, invece, alla miscela di reazione contenente il selenolo, CH₂Cl₂ o CH₃CH₂I si ottengono tre diversi composti eterociclici, che sono purificati nel medesimo modo precedentemente descritto.

I dati spettrali sono riportati di seguito.

(*S*)-4-metil-4*H*-benzo[*d*][1.3]diseleniuro (25):



¹H NMR: δ 7.7 ppm (dd, *J*=2.5, 8.7 Hz, 1H), 7.5 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.4 (dt, *J*=2.6, 8.7 Hz, 1H), 7.2 (dt, *J*=2.5, 8.7 Hz, 1H), 4.3 (q, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.1 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.9 (d, *J*=11.0 Hz, 1H).

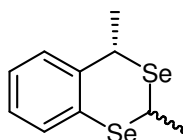
^{13}C NMR: δ 145.6 ppm, 133.8, 131.1, 128.2, 127.1, 125.5, 123.6, 36.6, 16.9, 11.8.

GC MS (m/e): 278 (61), 197 (56), 183 (100), 104 (43), 91 (20), 77 (27), 51 (12).

I prodotti **26** e **27** non sono stati separati e la miscela è stata identificata per analisi GC-MS.

(2R,4S)-2,4-dimetil-4H-benzo[d][1.3]diseleniuro (26):

(2S,4S)-2,4-dimetil-4H-benzo[d][1.3]diseleniuro (27):



GC MS (m/e): 292 (46) 277 (51), 197 (56), 183 (100), 104 (23), 91 (28), 77 (7), 51 (32).

GC MS (m/e): 292 (49) 277 (3), 197 (51), 183 (100), 104 (13), 91 (18), 77 (9), 51 (25).

Sintesi degli epossidi

Lo stirene ossido (**8**), l'1,2-epossi-5-esene (**9**), il 3-fenossi-1,2-propene epossido (**10**), il cicloesene epossido (**11**) ed il ciclopentene epossido (**29**) sono commerciali.

Gli epossidi dell' α - e β -metilstirene (**32** e **33**), dell'1-fenil-1-cicloesene (**35**) e del 4-*trans*-ottene (**31**) sono stati preparati aggiungendo un equivalente dei corrispondenti alcheni a due equivalenti di m-CPBA sciolto in ca. 10 mL di CH_2Cl_2 a 0 °C. Dopo tre ore l'ossidazione è completata e la reazione, divenuta lattescente, viene lavorata mediante estrazione con una soluzione acquosa di NaHCO_3 al 10% e CH_2Cl_2 . La fase organica viene anidrificata con Na_2SO_4 , filtrata ed il solvente evaporato a pressione ridotta. Il prodotto della reazione viene purificato per cromatografia flash su colonna di gel di silice utilizzando CH_2Cl_2 .

L'eossido dell'1-metil-1-cicloesene (**34**) è stato preparato aggiungendo un equivalente di alchene a 1.4 equivalenti di m-CPBA sciolto in ca. 10 mL di

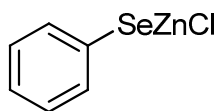
CH₂Cl₂ a 0 °C. Dopo tre ore la reazione è completata e l'eccesso di acido viene neutralizzato con una soluzione acquosa al 5% di Na₂S₂O₃. La fase acquosa viene estratta tre volte con CH₂Cl₂ mentre la fase organica viene riunita e lavata con NaHCO₃ e brine. Dopo anidificazione con Na₂SO₄ e filtrazione il prodotto viene concentrato a pressione ridotta e purificato per cromatografia flash su colonna di gel di silice utilizzando CH₂Cl₂.

Tutti gli epossidi sopra citati sono conservati in frigo.

I dati fisici e spettrali degli epossidi da me sintetizzati sono riportati in letteratura: α -metilstirene ossido (**32**),³⁰ β -metilstirene ossido (**33**),³¹ 1-fenil-1-cicloesene epossido (**35**),³² *trans*-4-ottene epossido (**31**),³³ 1-metil-1-cicloesene epossido (**34**).³⁴

Preparazione del PhSeZnCl (**28a**)

Un equivalente di zinco polvere viene aggiunto ad un equivalente di PhSeCl sciolto in THF anidro. Il tutto è portato a 70 °C a riflusso. Trascorsi venti minuti la miscela di reazione, inizialmente rosso-mattone, diviene incolore, quindi si toglie dal riflusso, si filtra e si aggiunge dietil etere. Precipita un solido bianco che deve essere lavato più volte con dietil etere, seccato alla pompa ad alto vuoto e conservato in frigo.



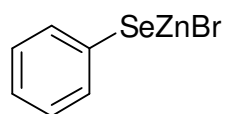
¹H NMR: δ 7.4-7.3 ppm (m, 2H), 6.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H).

¹³C NMR: δ 133.6 ppm, 126.6, 123.5 (2C).

⁷⁷Se NMR: δ -45.0 ppm (THF, 298°K).

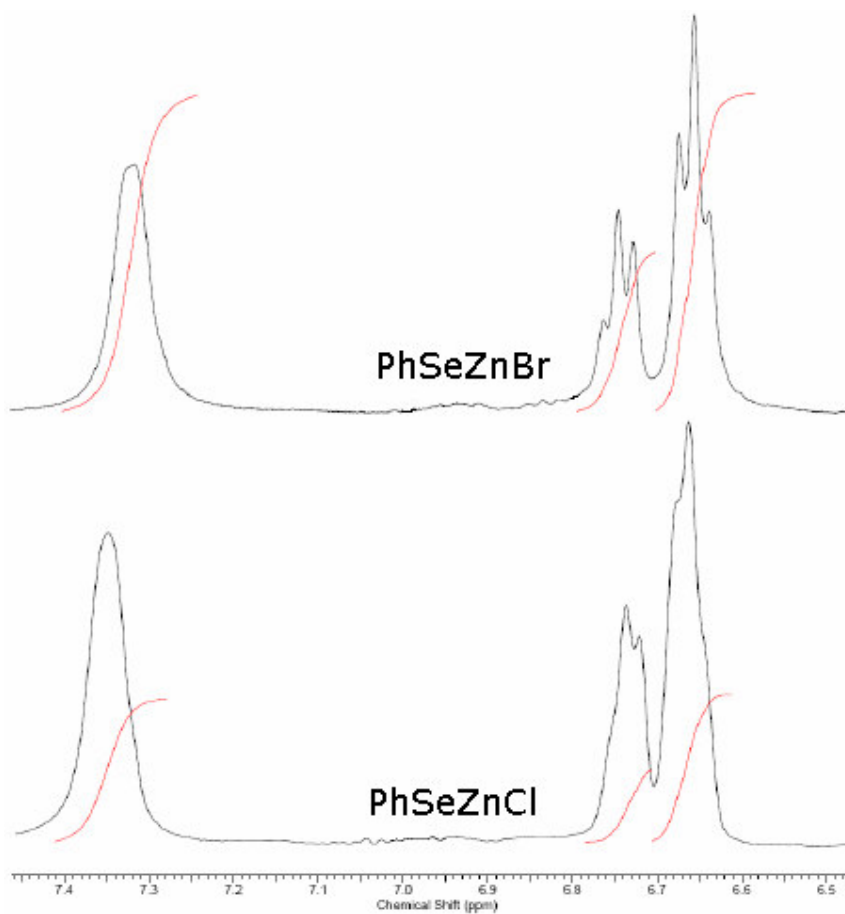
Preparazione del PhSeZnBr (28b)

La preparazione del PhSeZnBr è medesima alla precedente con l'eccezione che viene, ovviamente, utilizzato PhSeBr.



$^1\text{H NMR}$: δ 7.35-7.25 ppm (m, 2H), 6.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H).

$^{77}\text{Se NMR}$: δ -29.0 ppm (THF, 298°K).



Apertura dello stirene ossido utilizzando i due reattivi preparati *in situ*

Un equivalente di zinco polvere viene aggiunto ad un equivalente di PhSeCl (o PhSeBr) sciolto in 6 mL THF anidro. Il tutto è portato a 70 °C. Dopo venti minuti la reazione diviene incolore, si porta temperatura ambiente e si aggiunge lo stirene ossido sciolto in 1 mL di THF.

Dopo 24 h la reazione viene stoppata con acqua ed estratta con CH₂Cl₂. La fase organica viene anidrificata con Na₂SO₄ ed il solvente evaporato a pressione ridotta. Il prodotto della reazione viene purificato mediante cromatografia su colonna flash di gel di silice utilizzando come eluente CH₂Cl₂.

Con una procedura del tutto analoga si esegue la reazione sull'1,2-epossi-5-esene (9), sul 3-fenossi-propen-epossido (10) e sul cicloesene epossido (11). Per quanto riguarda il ciclopentene epossido (29), questo viene aggiunto alla miscela di reazione direttamente a 70 °C lasciando la reazione a riflusso per 24 ore.

Apertura dello stirene ossido utilizzando il PhSeZnCl solido e diversi acidi di Lewis

Una soluzione costituita da un equivalente di PhSeZnCl e 3 mL di THF anidro viene aggiunta ad 1.1 equivalenti di acido di Lewis, sotto atmosfera inerte (Argon). Si addiziona poi l'epossido sciolto in 2 mL di THF anidro. Dopo 24 h la reazione è stoppata con acqua ed estratta con CH₂Cl₂. L'estratto organico viene essiccato con Na₂SO₄ ed il solvente evaporato sotto pressione ridotta.

Il prodotto della reazione viene purificato mediante cromatografia su colonna flash di gel di silice utilizzando come eluente CH₂Cl₂.

Sintesi dei β-idrossiseleniuri utilizzando il PhSeZnCl solido

Si scioglie un equivalente di epossido in 5 mL di THF anidro e lo si addiziona ad un equivalente di PhSeZnCl, sotto atmosfera inerte (Argon). Dopo 24 h la reazione viene stoppata con acqua ed estratta con CH₂Cl₂. La fase organica viene anidrificata con Na₂SO₄ ed il solvente evaporato a pressione ridotta. Il prodotto

della reazione viene purificato mediante cromatografia su colonna flash di gel di silice utilizzando come eluente CH_2Cl_2 .

Sintesi dei β -idrossiseleniuri in acqua utilizzando il PhSeZnCl solido

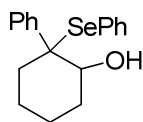
Quantità stechiometriche di PhSeZnCl e di epossido sono agitate in 6 mL di acqua per due ore, al termine delle quali si estrae la reazione con CH_2Cl_2 . La fase organica viene essiccata con abbondante Na_2SO_4 ed il solvente viene successivamente eliminato a pressione ridotta.

Il prodotto di reazione è purificato mediante cromatografia su colonna flash di gel di silice utilizzando CH_2Cl_2 come eluente.

I dati fisici e spettrali dei seguenti prodotti delle reazioni di addizione sono riportati in letteratura: 2-Fenilselenio-2-feniletanolo (**17**),³⁵ 2-Fenilselenio-1-feniletanolo (**18**),³⁵ 2-Fenilselenio-1-cicloesano (**21**),³⁵ 3-Fenossi-1-fenilselenio-2-propanolo (**20**),³⁶ 1-Fenilselenio-5-esen-2-olo (**19**),³⁶ 2-Fenilselenio-1-ciclopentano (**30**),³⁷ 2-Fenilselenio-1-metil-1-cicloesano (**40**),³⁸ 2-Fenilselenio-2-fenil-1-metiletanolo (**39**),³⁹ 2-Fenilselenio-1-metil-1-feniletanolo (**37**).⁴⁰

I prodotti **42** e **43** sono stati ottenuti con un rapporto di 93:7. Si riporta il maggioritario (**42**).

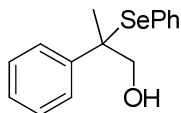
2-Fenilselenio-1-fenil-1-cicloesano (**42**):



$^1\text{H NMR}$: δ 7.55 ppm (m, 2H), 7.19 (m, 8H), 4.26 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.66 (m, 5H).

GC MS (m/e): 332(26.4), 207 (54.8), 175 (97), 105 (100), 91 (64.3), 77 (62.4), 55 (45.4).

2-Fenilselenio-2-metil-2-fenil-etanolo (38):

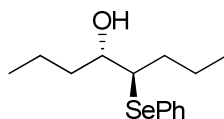


¹H NMR: δ 7.44-7.22 ppm (m, 5H), 3.96-3.78 (m, 2H), 2.05 (br s, 1H), 1.76 (s, 3H).

¹³C NMR: δ 143.0 ppm, 138.3, 129.4, 129.2, 128.8, 127.7, 127.5, 127.3, 68.9, 55.1, 25.0.

GC MS (m/e): 292 (5.4), 172 (100), 157 (14.2), 121 (59.5), 91 (28.4), 77 (28.4).

5-fenilselenio-ottan-4-olo (36):



¹H NMR: δ 7.60-7.55 ppm (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 3H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.28 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 1.80-1.05 (m, 8H), 0.96-0.85 (m, 6H).

¹³C NMR: δ 134.9 ppm, 134.4, 129.1, 127.5, 72.6, 56.3, 35.7, 32.5, 21.7, 19.4, 14.0 (2C).

GC MS (m/e): 286 (33.8), 214 (14.9), 158 (100), 129 (43.3), 91 (21.7), 69 (98), 55 (99).

Referenze

1. Sharpless, K.B.; Lauer, R.F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2697; Sharpless, K.B.; Lauer, R.F. *J. Amer. Chem. Soc.*, *94*, 7154 (**1972**); Sharpless, K.B.; Lauer, R.F. *J. Org. Chem.*, *37*, 3973 (**1972**).
2. Iwaoka, M.; Tomoda, S. in *Topics in Current Chemistry*, “Preparation of Nucleophilic Selenium Species”, Vol. 208, pp 57-63.
3. Iwaoka, M.; Tomoda, S. in *Topics in Current Chemistry*, “Reactions of Nucleophilic Selenium Species”, Vol. 208, pp 63-69.
4. Engman, L.; Lows, M.J.; Malmshöm, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *64*, 6764; Mugesh, G.; Panda, A.; Singh, H.B.; Punekar, N. S.; Butcher, R. *Chem. Commun.*, **1998**, 2227 ; Mugesh, G.; Panda, A.; Singh, H.B.; Punekar, N. S.; Butcher, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 839.
5. Seiyaku, D. *Drugs Fut* **1995**, *20*, 1057.
6. Marmoru, K.; Hideharu, I.; Masahiro, H. *Res. Commun Mol. Pathol. Pharmacol.* **1998**, *101*, 179.
7. Kirsi, J.J. *Antimicrob. Agents Chemoter.* **1983**, *24*, 353.
8. Shi, C.; Yu, L.; Yang, F.; Yan, J.; Zeng, H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (**2003**), *309*, 578; Rayman, M.P. *Proceedings of Nutrition Society* (**2005**), *64*, 527.
9. Mugesh, G.; du Mont, W.W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125.
10. Iwaoka, M.; Tomoda, S. *Topics in Current Chemistry*, “Selenium Bonded to Main Group Elements” Vol. 208, pp 69-74.
11. Iwaoka, M.; Tomoda, S. in *Topics in Current Chemistry*, “Application to Asymmetric Ring Opening of Epoxides”, Vol. 208, pp 75-76.
12. Yang, M.; Zhu, C.; Yuan, F.; Huang, Y.; Pan, Y. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1927.
13. Yang, M.; Zhu, C.; Yuan, F.; Huang, Y.; Pan, Y.; Zhu, C. *Chin. J. Cem.*, **2006**, *24*, 669.
14. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Marini, F.; Sternativo, S.; Del Verme, F.; Santi, C.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Tetrahedron*, **2008**, *15*, 3337.

15. Iwaoka, M.; Tomoda, S. in *Topics in Current Chemistry*, "Applications to Solid-Phase Synthesis", Vol. 208, pp 76-77.
16. Ruhland, T.; Andersen, K.; Pedersen, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9204.
17. Nicolaou, K.C.; Pastor, J.; Barluenga, S.; Winssinger, N. *Chem. Comm.* **1998**, 1947.
18. Iwaoka, M.; Tomoda, S. in *Topics in Current Chemistry*, "Preparation of Nucleophilic Selenium Species", Vol. 208, 62.
19. Movassagh, B.; Shamsipoor, M. *Synlett*, **2005**, pp 121.
20. Krief, A.; Derock, M.; Lacroix, D. *Synlett*, **2005**, pp 2832.
21. Movassagh, B.; Shamsipoor, M. *Synlett*, **2005**, pp 1316.
22. Bieber, Lothar W.; de Sà, Ana C.P.F.; Menzes, Paulo H.; Goncalves, Simone M.C. *Tetrahedron Lett.*, **42** (2001), 4597.
23. Rideout, D.C.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7816; Breslow, R. *Acc. Chem. Res.*, **1991**, *24*, 159. Gajewski, J.J. *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 219.
24. Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M.G.; Fokin, V.V.; Kolb; H.C.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3275.
25. Sheldon, R.A.; Arends, I.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley, Weinheim, **2007**.
26. Trost, B. *Science*, **1991**, *254*, 1471.
27. Cohen, R.; Fox, D.; Salvatore, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4265.
28. Patra, P.; Shanmugasundaram, K.; Matoba, M.; Nishide, K.; Kajimoto, T.; Node, M. *Synthesis*. **2005**, 447.
29. Russell, G. A.; Ngoviwatchai, P.; Tashtoush, H. I.; Pla-Dalmau, A.; Khanna, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3530.
30. Shu, L.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8807.
31. Adolfsson, H.; Coperet, C.; Chiang, J.; Yudin, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8651.
32. Geng, X.; Wang, Z.; Li, X.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9610.
33. Adolfsson, H.; Coperet, C.; Chiang, J.; Yudin, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8651.

34. Bhor, S.; Tse, M.; Klawonn, M.; Döbler, C.; Mägerlein, W.; Beller, M. *Advanced Synthesis & Catalysis*. **2004**, *346*, 263.
35. Yang, M.; Zhu, C.; Yuan, F.; Huang, Y.; Pan, Y.; Zhu, C. *Chin. J. Chem.*, **2006**, *24*, 669.
36. Engman, L.; Gupta, V. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 157.
37. Clive, D. L. J.; Russell, C. G.; Chittattu, G.; Singh, A. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1399.
38. Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A.; Claremon, D. A. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4835.
39. Costa, C. E.; Clososki, G. C.; Barchesi, H. B.; Zanotto, S. P.; Nascimento, M. G.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3945.
40. Reich, H. J.; Wollowitz, S.; Trend, J. E.; Chow, F.; Wendelborn, D. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1697.

Questo lavoro è stato eseguito con il contributo tecnico e scientifico del dr. Stefano Santoro.