



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

Ossidazione di Olefine "one-pot" catalizzata dal Difenil Diseleniuro in ambiente acquoso

Laureanda
Michela Sabatini

Relatori
Prof. Marcello Tiecco

Prof. Claudio Santi

Anno accademico 2006-2007

1. INTRODUZIONE

composti selenorganici:

Tossicità reale o presunta?

Nel corso degli anni la chimica dei composti del selenio è stata oggetto di crescente interesse in numerosi settori della ricerca e numerosi campi applicativi che comprendono la chimica inorganica, la chimica organica, l'elettrochimica, la biochimica e la chimica bromatologica.

La presunta tossicità del selenio viene oggi considerata quasi esclusivamente un retaggio mitologico che trova scarso riscontro nelle moderne evidenze scientifiche.

Nel 1285 Marco Polo fu il primo ad osservare alcuni disordini in animali nutriti con foraggio proveniente da alcune montagne della Cina Occidentale. Più tardi nel 1856 una simile intossicazione viene riportata da alcuni allevatori di cavalli in Nebraska e nel 1893 nel Wyoming. Oggi sappiamo che i sintomi descritti da Marco Polo e dagli allevatori di cavalli degli USA derivano da un avvelenamento da selenio (selenosi) derivante dall'assunzione di cibi contenenti abnormi quantità di questo elemento (astragolo e oxytropis).

Tuttavia, storicamente, simili segnalazioni sono estremamente rare e ciò è imputabile al fatto che esistono al mondo pochissimi luoghi dove è possibile misurare una così elevata quantità di selenio nelle piante e nel suolo.

Sulla scia di queste seppur minime evidenze la F.D.A. agli inizi del secolo aveva, in via del tutto cautelare, messo in allerta su un

possibile rischio per la salute umana derivante dall'utilizzo di insetticidi contenenti selenio. Questo ha determinato il diffondersi di un pensiero comune che associa al selenio ed ai composti contenenti selenio sempre alti livelli di tossicità.

Oggi possiamo dire tuttavia che ciò non è vero in senso assoluto, a partire dal 1950 è stato dimostrato il ruolo del selenio come microelemento essenziale in grado di proteggere i sistemi viventi da numerose forme tumorali. Come microelemento esso è contenuto nel sito attivo dell'enzima glutatione perossidasi, e svolge nei confronti dei sistemi viventi un'importante funzione antiossidativa, che deriva dall'elevata affinità che esso ha per i radicali liberi.¹

Un'ampia gamma di seleniuri organici sono oggi riconosciuti come utili antiossidanti,² agenti antinfiammatori,³ antibiotici⁴ e antivirali.⁵

Alcuni esempi:

- a) *acido diselenoalcolico* (1), che viene utilizzato nel trattamento della sindrome di Kwashiorkor, un disordine derivante dalla malnutrizione proteica;⁶
- b) *Ebselen* (2), valutato in trials clinici come antinfiammatorio non steroideo;
- c) *selenacephalosporina* (3), brevettato dalla Hoffmann La Roche come antibiotico;
- d) *selenarina* (4), efficace contro i ceppi di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina;⁷

¹ a) Mugesh, G.; Panda, A.; Singh, H. B.; Punekar, N. S.; Butcher, R. J. *Chem Commun.* **1998**, 2227; b) Mugesh, G.; Singh, H. B. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 347; c) Mugesh, G.; Panda, A.; Singh, H. B.; Punekar, N. S.; Butcher, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 839;

² Engman, L.; Laws, M. J.; Malmström, J.; Schiesser, C. H.; Zugaro, L. M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6764;

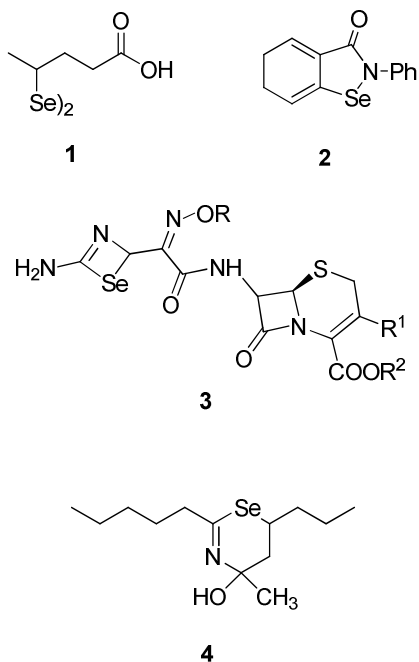
³ Seiyaku, D., *Drugs Fut.* **1995**, 20, 1057;

⁴ Marmoru, K.; Hideharu, I.; Masahiro, H. *Res. Comm. Mol. Pathol. Pharmacol.* **1998**, 101, 179;

⁵ Kirsi, J.; North, J. A.; McKernan, P. A.; Murray, B. K.; Canonico, P. G.; Huggins, J. W.; Srivastava, P. C.; Robins, R. K. *J. Antimicrob. Agents Chemother.* **1983**, 24, 353;

⁶ Schwarz, K. *Federation Proc.* **1961**, 666;

⁷ Reiner, R.; Weiss, U. *Eur. Pat. Appl.* EP 49855.



Il ruolo del selenio quale microelemento essenziale è oggi ampiamente riconosciuto, tant'è che esistono piani di integrazione alimentare in Francia e in Nuova Zelanda dove il terreno è particolarmente povero di selenio.

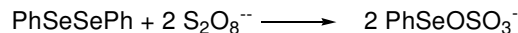
In vivo il suo ruolo principale è quello di prevenire i danni prodotti dai radicali liberi, sia direttamente attraverso l'incorporazione di questi nello "scavenger" che indirettamente attraverso la riduzione dei prodotti del danno ossidativo.

reagenti elettrofili del selenio possono essere preparati per ossidazione dei diseleniuri corrispondenti per semplice trattamento con bromo, cloro o cloruro di solforile.

Un aspetto che è stato particolarmente indagato è quello riguardante l'utilizzo dei reattivi contenenti un atomo di selenio con caratteristiche elettrofile. Tra le specie disponibili in commercio ci sono il fenilselenilcloruro, il fenilselenilbromuro e la N-fenilselenoiftalimide.¹⁰ I primi due contengono controioni particolarmente nucleofili, che possono dar luogo a processi competitivi nelle reazioni di addizione elettrofila al legame multiplo C-C.

Per questo motivo in genere questi vengono sostituiti con controioni meno nucleofili attraverso una reazione di scambio con opportuni sali d'argento (AgOTf, AgPF₆).

Nel 1989 è stata messa a punto da Tiecco e coll. una metodologia per la generazione della specie elettrofila fenilselenilsolfato per ossidazione del difenildiseleniuro con persolfato di ammonio.¹¹ Il meccanismo di reazione può coinvolgere o la formazione di uno ione selenonio (attraverso un processo di tipo S_N2) o un radicale catione (attraverso un trasferimento mono-elettronico). L'ossidazione avviene sia in solventi organici che in miscela CH₃CN/H₂O per semplice riscaldamento a 50/70 °C. (schema 1)



composti selenorganici:
interessanti catalizzatori

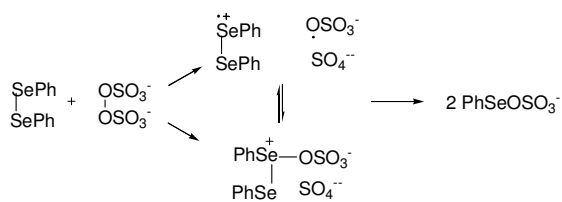
In sintesi organica i reattivi selenorganici sono noti da tempo soprattutto per la loro versatilità e alcune reazioni sono entrate a far parte della chimica organica classica. Ciò è dovuto soprattutto alla facilità con cui i reattivi elettrofili, nucleofili e radicalici possono essere preparati a partire dai corrispondenti diseleniuri.^{8,9} Ad esempio

⁸ Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1986**;

⁹ Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A. *Selenium in Natural Products Synthesis*; CIS Inc.: Philadelphia, **1984**;

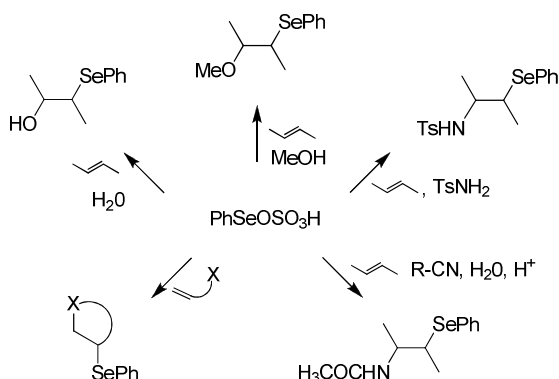
¹⁰ a) Nicolaou, K. C.; Claremon, D. A.; Barnette, W. E.; Seits, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3704; b) Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A.; Claremon, D. A. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4835;

¹¹ a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Bartoli, D. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4529; b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bartoli, D. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4523; c) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bartoli, D.; Marini, F. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5207; d) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bartoli, D.; Balducci, R. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 429.



Schema 1

Più tardi sempre Tiecco ha dimostrato che in alternativa il reattivo elettrofilo può essere preparato a temperatura ambiente per aggiunta di una quantità catalitica di acido trifluorometansolfonico. La presenza dell'acido, anche in quantità catalitiche, libera dal persolfato l'acido persolfonico che risulta avere una maggiore solubilità nei solventi organici. Questo reattivo è stato ampiamente utilizzato in varie tipologie di reazioni come selenoidrossilazioni, alcossilazioni, solfamidazioni, amidazioni e ciclofunzionalizzazioni su alcheni contenenti un nucleofilo interno (schema 2).¹²



Schema 2

I prodotti di addizione e di ciclofunzionalizzazione, in cui è stata introdotta la funzione selenorganica sono degli alchilfenilseleniuri e possono essere facilmente manipolati portando alla formazione di prodotti di eliminazione o di sostituzione. Il persolfato di ammonio, oltre ad essere impiegato per la preparazione del

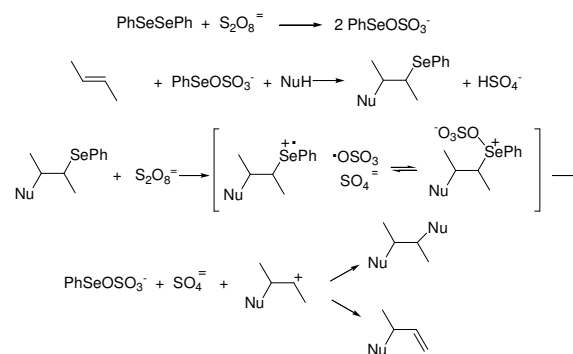
¹² Tiecco, M. In *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*; Wirth, T., Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, **2000**;

reattivo elettrofilo, è in grado di promuovere anche processi di deselenazione, trasformando gli alchilfenilseleniuri in radicali cationi o in ioni selenonio. Queste specie, contenenti un buon gruppo uscente, in funzione delle caratteristiche chimiche del seleniuro impiegato e delle condizioni di reazione, possono frammentare e generare fenilselenilsolfato e prodotti di sostituzione o di eliminazione.¹³

Per quanto riguarda la driving force che governa il processo di eliminazione è stato dimostrato che è necessaria la presenza di un gruppo elettronaccettore capace di stabilizzare per coniugazione il doppio legame che si forma dalla eliminazione.¹⁴

Comunque, a prescindere dal prodotto finale, il processo di deselenazione genera nuovamente la specie selenenilante PhSeOSO_3^- , che svolge quindi un ruolo da catalizzatore.

Un tipico ciclo catalitico si realizzerà quindi semplicemente utilizzando una quantità catalitica di diseleniuro in presenza di un eccesso di ammonio persolfato (schema 3).



Schema 3

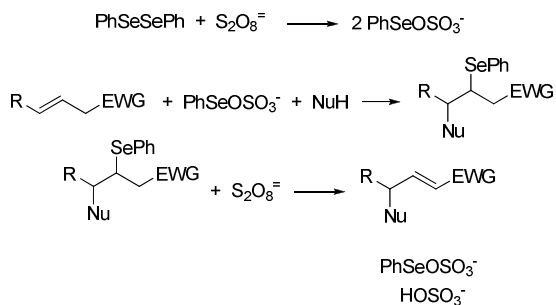
Interessante applicazione di questa metodologia è la conversione di esteri, amidi e nitrili β,γ -insaturi in derivati γ -alcossi o γ -idrossi- α,β -insaturi in solventi come metanolo ed acqua.¹⁵ L'ossidazione del

¹³ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M. In *Free Radicals in Synthesis and Biology*; Minisci, F., Ed.; Kluwer Academic Press: Dordrecht, **1989**, 253;

¹⁴ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 797;

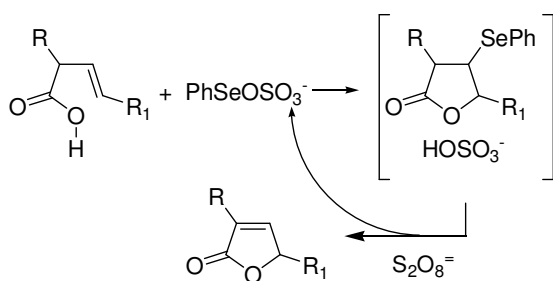
¹⁵ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bagnoli, L.; Santi, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 637.

diseleniuro ad opera del persolfato produce la specie elettrofila fenilselenilsolfato che è in grado di promuovere reazioni di alcossi-, arilossi-, idrossi- e amido-selenazione di alcheni. Il solfato in eccesso attiva la funzione seleniorganica trasformandola in ione selenio o in selenossido, due buoni gruppi uscenti. Il processo di deselenazione evolve verso i prodotti di eliminazione grazie alla stabilizzazione del doppio legame che si viene a formare e si ha la rigenerazione della specie elettrofila che rientra nel ciclo catalitico (schema 4).

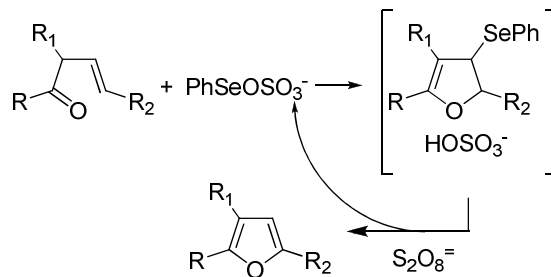


Schema 4

In maniera simile, attraverso una reazione di ciclofunzionalizzazione, acidi carbossilici β,γ -insaturi vengono trasformati in butenolidi¹⁶ (schema 5), mentre chetoni β,γ -insaturi danno furani (schema 6).¹⁷

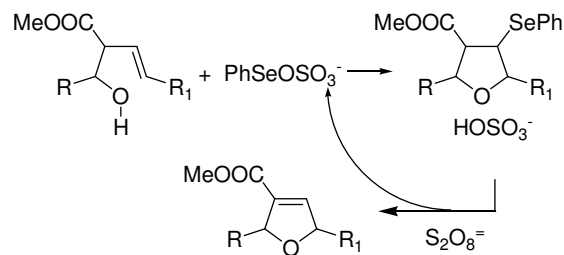


Schema 5



Schema 6

Nello schema seguente riporto la conversione one-pot stereoselettiva dei 2-metossicarbonil-3-alchenoli in 3-metossicarbonil-2,5-diidrofurani attraverso una reazione di selenociclofunzionalizzazione (schema 7).¹⁸



Schema 7

Come si nota dallo schema, la reazione procede attraverso la formazione di un intermedio tetraidrofuranico. La stereospecificità del processo permette di ottenere a partire dall'isomero *eritro* il 2,5-diidrofurano *trans* e dal *treo* il 2,5-diidrofurano *cis*.

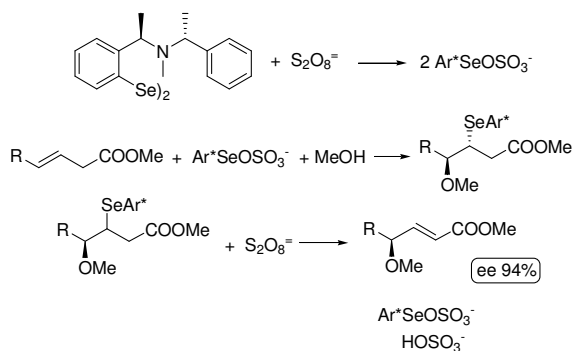
Più recentemente tutti questi processi sono stati realizzati in maniera enantioselettiva utilizzando, al posto del difenil diseleniuro opportuni diseleniuri chirali otticamente puri, ottenendo buoni *ee* (schema 8).¹⁹

¹⁶ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bagnoli, L.; Santi, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 637;

¹⁷ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bagnoli, L.; Santi, C. *Synlett* **1993**, 798;

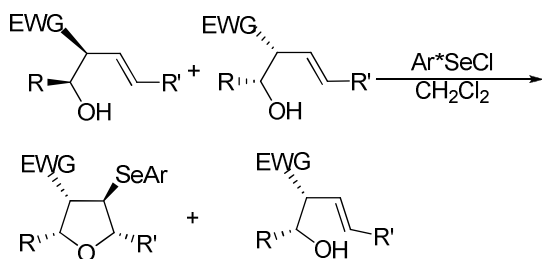
¹⁸ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Marini, F. *Synlett* **1994**, 373;

¹⁹ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2809.



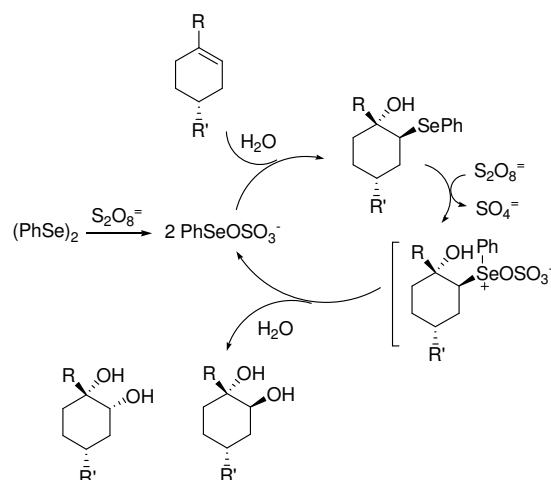
Schema 8

Nel caso dei 2-metossicarbonil-3-alchenoli è stato messo a punto un processo di risoluzione cinetica che permette di ottenere gli intermedi tetraidrofurani con buoni eccessi diastereoisomerici ed è in corso di studio la realizzazione dello stesso processo in forma catalitica (schema 9).



Schema 9

In una tesi precedentemente discussa, è stato riportato lo studio dei processi di seleno-idrossilazione di terpeni come strategia per la preparazione di β -idrossiseleniuri enantiopuri utilizzando l'approccio del "chiral pool". Durante questo lavoro è emerso che su sistemi cicloesenici, come ad esempio il mentene, la coppia difenildiseleniuro/persolfato di ammonio in una miscela $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (6/4) porta alla formazione di 1,2-dioli attraverso un processo "one-pot" catalitico in diseleniuro che evolve verso i prodotti di sostituzione (schema 10).



Schema 10

Dal punto di vista sintetico è una reazione molto interessante poiché è il primo esempio in cui si osserva la sostituzione diretta di un gruppo -SePh con un ossidrilico.

In considerazione dell'importanza quindi di una simile reazione, durante il mio lavoro di tesi mi sono interessata della messa a punto di una metodologia di applicazione generale, puntando anche allo sviluppo di una procedura, nei limiti del possibile rispondente ai criteri di sostenibilità economica ed ambientale.

**composti selenorganici:
criteri di sostenibilità**

Nella chimica del XXI secolo la sostenibilità economica ed ambientale dei processi rappresenta un argomento di fondamentale importanza tanto per l'industria quanto per il mondo accademico.

È innegabile che la salute, così come la vita di tutti i giorni dipenda oggi dalla capacità che abbiamo acquisito di sintetizzare molecole: farmaci, plastica, fibre, "fine chemicals".²⁰

²⁰ a) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press, **1998**;
b) Eissen, M.; Metzger, J. O.; Eberhard, S.; Schneidewind, U. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 414.

Questi prodotti vengono in genere preparati attraverso conversioni multi-step a partire da materie prime derivanti dal petrolio o da biomasse. In considerazione della necessità di acquisire una nuova ottica nello sviluppo tecnologico, gli attuali standard di sintesi devono essere rivisti e migliorati.

Molti dei processi in uso producono, accanto al prodotto desiderato, consistenti quantità di scarti che, associati a un inefficace recupero dei solventi, rappresentano un'importante minaccia ambientale.²¹

Per questo motivo lo sviluppo di tecnologie ecosostenibili rappresenta un obiettivo di interesse culturale, politico ed economico che investe tanto la ricerca di base quanto quella applicata.

Le dodici regole della Green Chemistry costituiscono un'importante filosofia alla quale fare riferimento per apportare modifiche migliorative, ciascuno nei rispettivi settori di competenza, e nella consapevolezza che probabilmente non esisteranno mai processi completamente "green", ma allo stesso tempo molti comportamenti oggi considerati consuetudine possono essere modificati e migliorati.

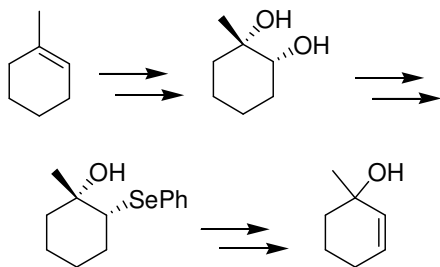
Come già visto nel paragrafo precedente i composti selenorganici possono essere coinvolti in interessanti processi catalitici. Lo sviluppo di catalizzatori efficaci, utilizzabili in presenza di reattivi non inquinanti ed in ambienti acquosi è sicuramente un aspetto interessante per lo sviluppo di processi ecosostenibili ed è uno dei risultati ottenuti e presentati in questo lavoro di tesi.

²¹ a) Hileman, B.; Long, J. R.; Kirschner, E. M. *Chem. Eng. News*, **1994**, 72, 12; b) Metzger, J. O. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 2975.

2. Lavoro di tesi

Nel mio lavoro di tesi mi sono interessata dell'utilizzo della chimica del selenio per mettere a punto una metodologia generale per convertire le olefine in 1,2-dioli. I dioli sono importanti precursori per la sintesi di composti biologicamente attivi: ne riporto ora alcuni esempi.

Uno dei costituenti del sistema dei feromoni del *Dendroctonus pseudotsugae* Hopkins, un insetto che infesta gli abeti, è l'1-metil-2-cicloesen-1-olo. A partire dalla molecola achirale dell'1-metilcicloesene, passando per l'intermedio 1-metil-cicloesan-1,2-diolo, si ottiene, in pochi steps, la molecola desiderata con un eccesso enantiomerico molto alto (schema 1).¹



Schema 1

¹ Hamon, D. P. G.; Tuck, K. L.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4829;

Un diolo viene usato come punto di partenza per la sintesi dell'alcaloide (+)-pumiliotossina C (figura 1), una potente neurotossina che agisce come antagonista nicotinico non competitivo.²

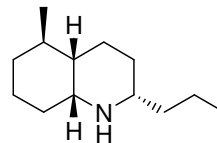
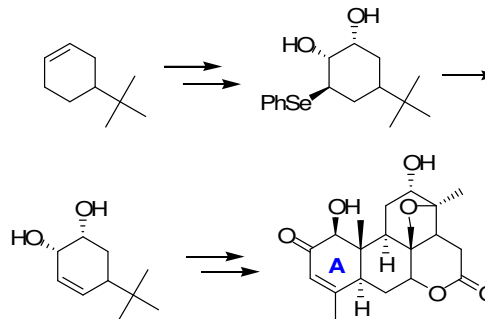


Figura 1

Sostanze appartenenti alla classe dei quassinoidi mostrano interessanti proprietà antineoplastiche, che sono correlabili alla presenza essenziale dell'anello A opportunamente sostituito. Nella costruzione stereoselettiva di questo anello si passa attraverso l'intermedio 5-tert-butilcicloes-3-en-1,2-diolo ottenuto dalla deselenazione ossidativa del corrispondente α -selenoderivato (schema 2).³



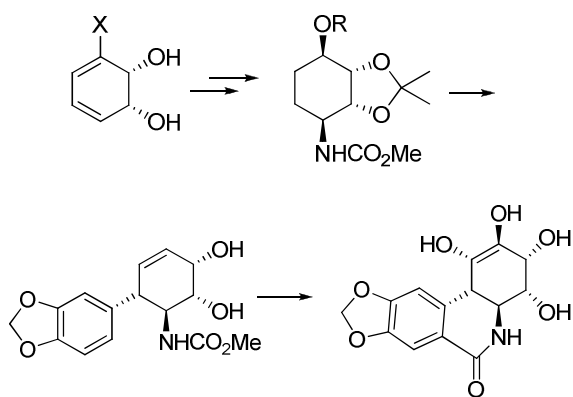
Schema 2

Nella sintesi multistep dell'alcaloide pancratistatina, un importante principio attivo con attività antitumorale contro alcune linee cellulari (pancreatiche, ovariche ed altre), il *cis*-diene diolo, riportato nello schema 3, risulta essere un valido substrato di partenza.⁴

² Toyota, M.; Asoh, T.; Matsuura, M.; Fukumoto, K., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8687;

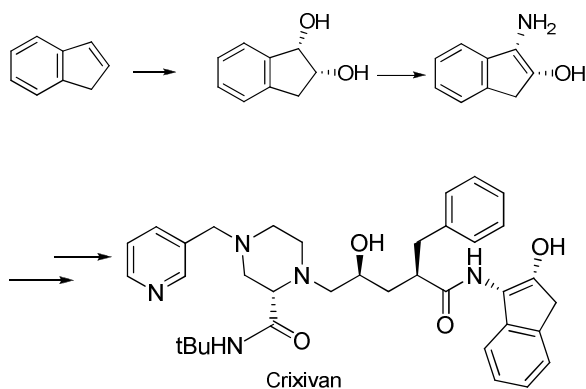
³McKittrick, A. B.; Ganem, B.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5897;

⁴ Agkun, H., Hudlicky, T., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3081.



Schema 3

Ancora un esempio lo possiamo trovare nella sintesi del Crixivan (indinavir solfato), un inibitore della proteasi HIV-1 per il trattamento dell' AIDS, in cui un intermedio chiave è il *cis*-(1*S*)-amino-(2*R*)-indanolo, che può essere prodotto dal *cis*-(1*S*,2*R*)-indandiolo per addizione di un nitrile in ambiente acido (schema 4).⁵



Schema 4

In virtù dell'importanza sintetica e biologica di dioli funzionalizzati, nel mio lavoro di tesi mi sono interessata della messa a punto di una metodologia generale per convertire le olefine in 1,2-dioli sfruttando la chimica dei derivati selenorganici.

Il lavoro si inserisce in un progetto che al momento del mio ingresso in tesi stava

affrontando processi di idrossiselenazione di terpeni insaturi come strategia sintetica di alcoli enantiomericamente puri, sulla base del "chiral pool approach". I terpeni sono composti naturali facilmente reperibili in entrambe le forme enantiomeriche e, essendo molti di essi dotati di struttura rigida, possono essere funzionalizzati con un elevato livello di selettività.

La reazione di idrossiselenazione è stata quindi eseguita a partire dai seguenti substrati terpenici: il (+)-3-carene **1a**, il (+)-*p*-ment-1-ene **1b** e l' (+)-aromadendrene **1c**.

Come agente elettrofilo è stato utilizzato il PhSeOSO₃H, generato *in situ* per ossidazione del difenil diseleniuro con persolfato di ammonio a refluxo in una miscela 3:1 CH₃CN/H₂O.

In queste condizioni, contrariamente a quanto riportato in una tesi precedentemente discussa utilizzando il PhSeOTf, la formazione degli addotti di idrossiselenazione sembra essere difficilmente controllabile.

Nel caso del (+)-3-carene **1a**, non si ottiene l'idrossi seleniuro desiderato ma un alcool allilico, che si forma probabilmente da un processo di *syn*-eliminazione di un selenossido, processo reso possibile dalla conformazione assunta dal selenossido, perfettamente coplanare con il protone adiacente (figura 2).

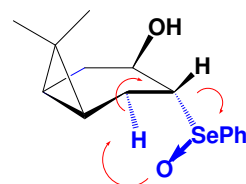
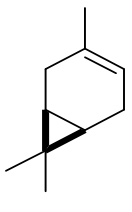
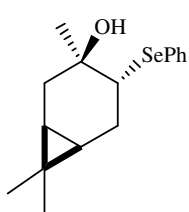
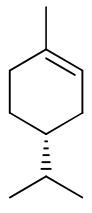
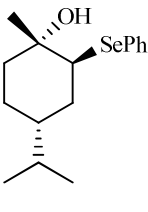
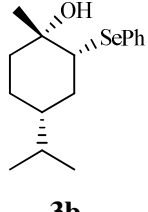
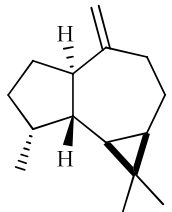
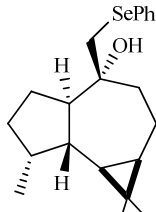
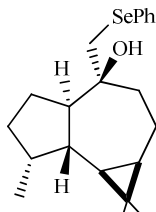


Figura 2

⁵ Ningyan, Z.; Stewart, B.; Moore, J.; Robinson, D. *Metab. Eng.* **2000**, *2*, 339.

Tab. 1: Reazioni di selenoidrossilazione

Terpene 1	Prodotti 2-3	Resa
 <p>1a</p>	 <p>2a</p>	0 % + tracce di alcol allilico
 <p>1b</p>	 <p>2b</p>	2b 3%
	 <p>3b</p>	3b 10% + mix dioli 16%
 <p>1c</p>	 <p>2c</p>	88%
	 <p>3c</p>	(10:90)

Nel caso del (+)-*p*-menth-1-ene **1b** la reazione non è stereospecifica e si ottengono due isomeri **2b** e **3b** rispettivamente con una resa del 3% e del 10%. Anche in questo caso tuttavia si osserva la formazione di prodotti di eliminazione e una miscela di dioli per una resa totale del 30%. Le geometrie e le conformazioni dei due idrossiseleniuri sono state assegnate in base alla interpretazione degli spettri ¹H-NMR, COSY e NOESY.

Il rapporto diastereoisomerico *sin/anti* non coincide con quello osservato nell'analogia reazione di azidoselenazione. Questo probabilmente indica che i due idrossiseleniuri subiscono la deselenazione con diversa velocità.

La formazione dei due isomeri può essere spiegata dal fatto che l'attacco del reattivo elettrofilo sulle due facce del doppio legame porta alla formazione di due ioni seleniranio intermedi che, in presenza di acqua, evolvono verso i corrispondenti β-idrossi seleniuri **2b** e **3b** (figura 3).

L'attacco favorito è quello che porta alla formazione di **2b**, poiché l'attacco sulla faccia inferiore del doppio legame è sfavorito per la presenza del gruppo isopropile che esercita un effetto di ingombro sterico.

Nel caso dell' (+)-aromadendrene **1c** si ottengono invece rese maggiori poiché gli addotti che si formano non vanno incontro a deselenazione, forse perché la reazione di sostituzione, che deve passare attraverso la formazione di un carbocatione primario, non è particolarmente favorita.

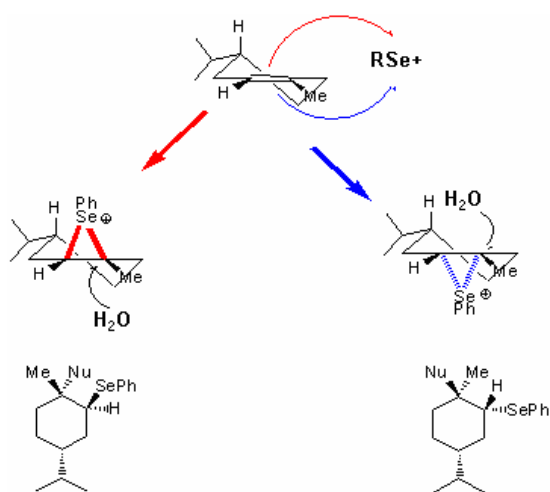


Figura 3

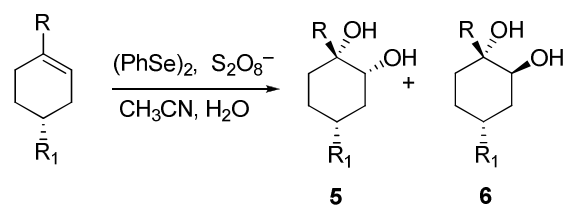
Questi dati preliminari quindi mettevano in evidenza che gli intermedi di idrossiselenazione dei terpeni ottenuti a partire da **1a** e **1b** in presenza di un agente ossidante come il persolfato di ammonio sono particolarmente instabili e tendono a perdere la funzione selenorganica o per eliminazione o per sostituzione.

Questo secondo caso ci è sembrato particolarmente interessante poiché in letteratura non sono riportati esempi in cui la funzione selenorganica venga direttamente sostituita da un gruppo ossidrilico. Mettere quindi a punto questa reazione avrebbe significato realizzare una procedura “one-pot” per preparare dioli direttamente a partire da substrati olefinici. È inoltre noto che da processi di selenazione e deselenazione promossi dall’ammonio persolfato si viene a rigenerare, dalla deselenazione, la specie elettrofilica PhSeOSO_3^- che funge quindi da catalizzatore.

La reazione può essere condotta utilizzando un eccesso di ammonio persolfato ed una quantità catalitica di diseleniuro, o in alternativa, per accelerare il processo, una quantità stechiometrica di diseleniuro che, alla fine, viene completamente recuperato.

Abbiamo deciso di provare questa conversione su una serie di substrati a struttura cicloesenica, simili al mentene **1a**.

Sono state utilizzate condizioni catalitiche con un 10% di difenil diseleniuro e condizioni stechiometriche in una miscela 3:1 di acqua /acetonitrile a 60°C. I dati riportati nella tabella 2 ci mostrano che la conversione è decisamente più elevata quando la reazione è condotta con una quantità stechiometrica di diseleniuro. Tale diseleniuro, come già detto in precedenza, viene completamente recuperato alla fine del processo. La reazione di diidrossilazione porta sempre, ad eccezione del cicloesene che non ha dato i risultati desiderati, alla formazione di due dioli, uno *sin* ed uno *anti* con un rapporto che dipende dalla geometria e dai sostituenti presenti sul substrato (schema 5).

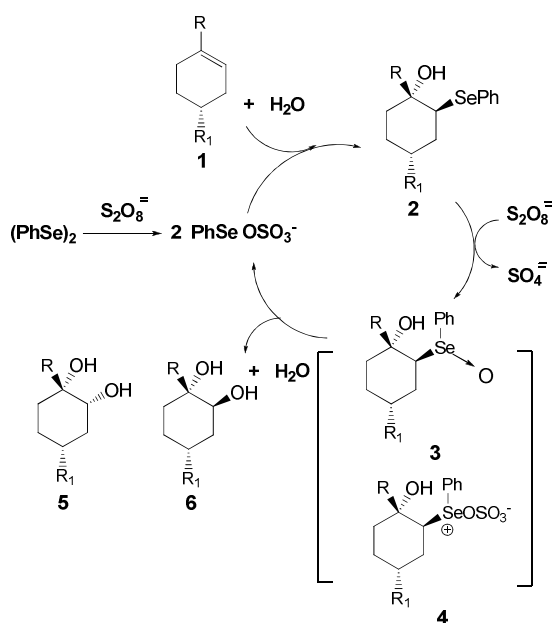


Schema 5

Tab. 2: sintesi “one-pot” su cicloesen derivati

	R	R₁	(PhSe)₂ %	Sin/Anti 5/6	Resa %
1b	Me	i-Pr	10	35:65	60
1b	Me	i-Pr	100	30:70	90
1d	Me	H	10	72:28	35
1d	Me	H	100	80:20	90
1e	Ph	H	10	65:35	37
1e	Ph	H	100	95:5	85
1f	H	H	10	--	--
1f	H	H	100	--	--

Il meccanismo inizialmente proposto è riassunto nello schema 6. Dalla reazione del difenil diseleniuro con il persolfato di ammonio si genera la specie elettrofila PhSeOSO_3^- che reagisce con il cicloesen derivato **1** per dare il prodotto di selenoidrossilazione **2**. Il processo di selenoaddizione è stereospecifico *anti* e porta a un idrossiseleniuro che è in grado di reagire con il persolfato in eccesso formando presumibilmente lo ione selenonio **4** o il selenossido **3**. Il gruppo selenonio è un buon gruppo uscente e, come determinato in base ai dati NMR, si viene a trovare in posizione assiale. Questo facilita la sua sostituzione sulla base di un meccanismo di tipo $\text{S}_{\text{N}}1$, che passa attraverso la formazione di un carbocatione che può essere attaccato da una molecola d'acqua sulle due possibili facce, portando alla formazione di due dioli, **5** e **6**. La diastereoselettività dipende in principal modo dalla natura dei sostituenti sull'anello cicloesano. Dal processo di deselenazione si rigenera la specie elettrofila che nell'intero processo svolge quindi il ruolo di catalizzatore.



Schema 6

Nel caso del mentene **1a** una delle due facce risulta stericamente impedita dalla presenza dell'isopropile e dell'ossidrilico per cui il nucleofilo attaccherà sulla faccia opposta dando luogo alla formazione preferenziale del diolo *anti*. In tutti gli altri casi manca questo requisito sterico per cui si osserva una forte diastereoselettività nei confronti dei composti a geometria *sin* (figura 4).

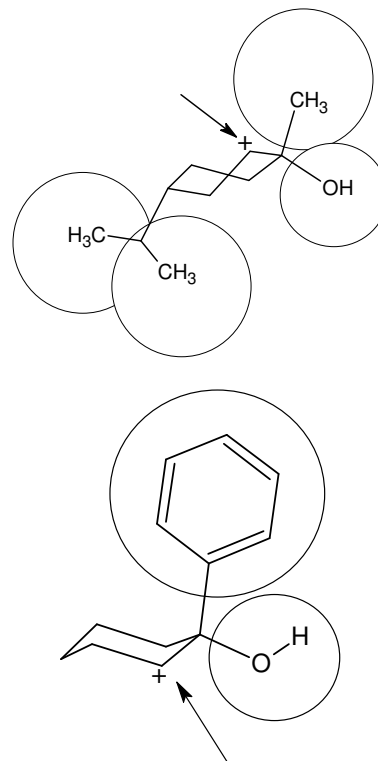


Figura 4

Nel caso del cicloesene non si osserva la formazione dei dioli, e questo è dovuto probabilmente alla facilità con cui i gruppi SePh ed OH possono assumere una conformazione 1,2-diequatoriale dando origine, per reazione con il persolfato, ad un selenossido stabilizzato attraverso un legame ad idrogeno intramolecolare (figura 5).

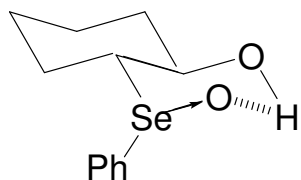
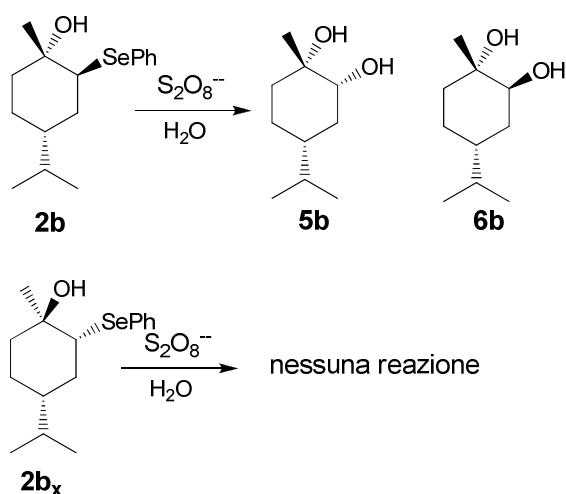


Figura 5

Un'ulteriore conferma a questa ipotesi ci viene fornita dal seguente esperimento.

L'idrossiselenazione porta alla formazione di due diastereoisomeri, indicati nello schema 7 come **2b** e **2b_x**.

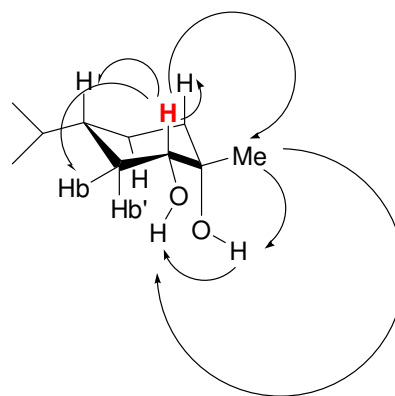


Schema 7

Abbiamo fatto reagire separatamente gli addotti **2b** e **2b_x** con un eccesso di persolfato di ammonio in una miscela 3:1 di acetonitrile ed acqua.

Il composto **2b** in queste condizioni deseleno dando luogo alla formazione di due dioli (**5b** e **6b**) in un rapporto di circa 30:70 mentre l'addotto **2b_x** non viene deselenato e subisce solo una parziale degradazione.

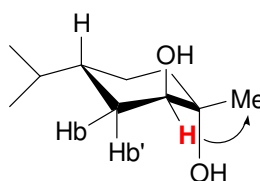
Le configurazioni e le conformazioni dei composti **5b** e **6b** sono state attribuite via ¹H-NMR sulla base del valore delle costanti di accoppiamento e degli effetti Overhauser riassunti nella figura 6.



5b

$$J_{\text{HHb}} = 4.6 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{HHb}'} = 11.7 \text{ Hz}$$



6b

$$J_{\text{HHb}} = J_{\text{HHb}'} = 3.5 \text{ Hz}$$

Figura 6

La deselenazione dell'addotto **2b_x**, con molta probabilità, non avviene a causa della posizione 1,2-diequatoriale in cui si trovano ossidrilico e -SePh. Nel caso delle ammidi ad esempio è stato dimostrato che una simile conformazione rende possibile la formazione di selenossidi fortemente stabilizzati da un legame ad idrogeno, che non sono più in grado di evolvere nè verso prodotti di eliminazione nè verso prodotti di sostituzione (figura 7).

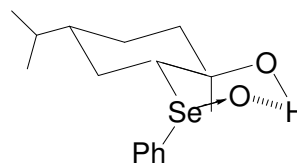
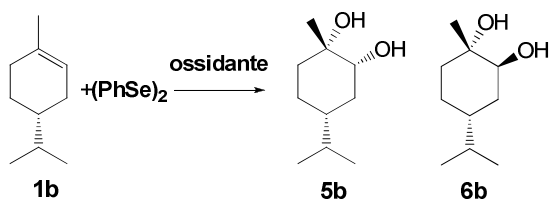


Figura 7

Probabilmente per le stesse motivazioni la reazione di diidrossilazione “one-pot” utilizzando il persolfato di ammonio come ossidante non ha prodotto i risultati attesi a partire da olefine lineari variamente sostituite. Il mio lavoro di tesi è quindi proseguito andando a testare l’azione di vari agenti ossidanti alla ricerca di condizioni di reazione più generalizzabili ed in grado di promuovere il processo “one-pot” anche su substrati non cicloesenici.

Le prove sono state eseguite su un unico substrato, il (+)-*p*-ment-1-ene **1b** e nella tabella seguente sono riportati i dati degli agenti ossidanti testati.

Tab. 3: Screening di vari ossidanti



ossidante	% $(\text{PhSe})_2$	Resa %	5b/6b
$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	10	37	35/65
$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	100	85	16/84
$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	0	---	
$(\text{CF}_3\text{COO})_2\text{IPh}$	10	15	30/70
$(\text{CF}_3\text{COO})_2\text{IPh}$	100	--	
$(\text{CF}_3\text{COO})_2\text{IPh}$	0	--	
$(\text{AcO})_2\text{IPh}$	10	--	
$(\text{AcO})_2\text{IPh}$	100	--	
$(\text{AcO})_2\text{IPh}$	0	--	
H_2O_2	10	98	11/89
H_2O_2	100	100	11/89
H_2O_2	0	--	

Come si può notare dalla tabella il perossido di idrogeno è risultato essere il migliore agente ossidante producendo elevate rese chimiche, associate ad una buona diastereoselettività anche con quantità

catalitiche di difenil diseleniuro. Per di più, se paragonato all’ammonio persolfato, il perossido di idrogeno offre anche il vantaggio di reagire a temperatura ambiente anziché a 60 °C o in presenza di catalizzatori acidi come il $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$. In tutti i casi analizzati è stato confermato il ruolo essenziale del difenil diseleniuro come catalizzatore del processo, e le reazioni condotte in assenza di diseleniuro non hanno prodotto la formazione dei dioli.

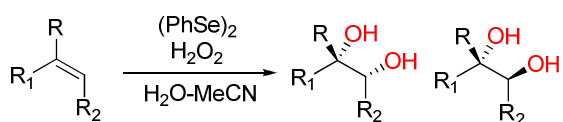
A questo punto ho valutato l’applicabilità di questo nuovo metodo ad una serie di substrati insaturi, sia ciclici che lineari, e sostituiti con gruppi alchilici e/o anelli aromatici.

Tutte le reazioni sono state condotte a temperatura ambiente (23 °C), in presenza di quantità stechiometriche o catalitiche di difenil diseleniuro.

I risultati, riassunti nella tabella 4, mettono in evidenza che il perossido di idrogeno è in grado di promuovere l’idrossilazione one-pot selenio catalizzata delle olefine su una vasta gamma di substrati.

Con l’unica eccezione dell’ α -metil stirene, che ha richiesto un riscaldamento a 40°C, in tutti gli altri esempi a temperatura ambiente la reazione conduce ai prodotti finali con rese ottime, anche se in alcuni esempi i lunghi tempi di reazione fanno preferire l’utilizzo del catalizzatore in quantità stechiometriche. In tutti questi casi però il diseleniuro viene completamente recuperato alla fine del processo e della purificazione cromatografica. Da sottolineare che anche la selettività *sin-anti* è in tutti i casi molto elevata e che dipende sostanzialmente dalla natura dei sostituenti. È stato interessante notare che nel caso del *trans*-4-ottene si osserva la formazione stereospecifica dell’isomero *anti*.

Tab. 4: Reazioni di diidrossilazione “one-pot” utilizzando come ossidante H₂O₂

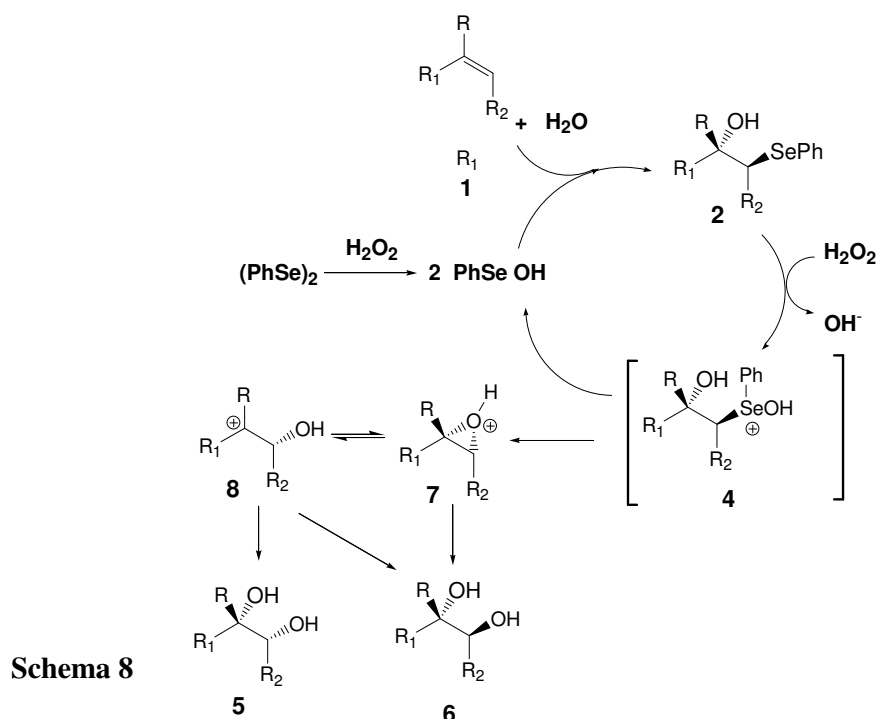


R	R ₁	R ₂	%(PhSe) ₂	t (h)	Resa %	<i>sin/anti</i>
1g Ph	H	H	100	40	40	--
1g Ph	H	H	10	192	55	--
1h Ph	H	Me	100	40	47	46/54
1h Ph	H	Me	10	72	100	46/54
1i Ph	Me	H	100	60*	50	--
1i Ph	Me	H	10	240*	25	--
1d Me	-(CH ₂) ₄ -		100	24	95	97/3
1d Me	-(CH ₂) ₄ -		10	24	76	99/1
1e Ph	-(CH ₂) ₄ -		100	30	98	80/20
1e Ph	-(CH ₂) ₄ -		10	96	75	80/20
1l C ₂ H ₇	H	C ₂ H ₇	100	144	50	0/100
1l C ₂ H ₇	H	C ₂ H ₇	10	300	50	0/100
1m Ph	Ph	H	100	84	95	--
1m Ph	Ph	H	10	192	85	--
1b	(+)- <i>p</i> -ment-1-ene		100	72	100	11/89
1b	(+)- <i>p</i> -ment-1-ene		10	72	98	11/89

* La reazione è condotta a 40 °C

Questo lascia pensare che il processo di deselenazione conduca alla formazione di un catione epossidico **7** che reagisce poi con una molecola d'acqua per dare i dioli finali **5** e **6**. Quando i due carboni dell'eossido sono terziari, come appunto nel caso del *trans*-4-ottene, questo viene aperto stereospecificamente portando esclusivamente alla formazione dell'isomero *anti* (**6**). Quando invece uno dei due carboni è quaternario o benilico può stabilizzare la struttura

carbocationica aperta **8**, che porta alla formazione di una miscela di isomeri *sin/anti* in un rapporto dipendente dalla geometria del substrato (schema 8).



Come estensione di questa nuova procedura sintetica abbiamo investigato la possibilità di effettuare la reazione di diidrossilazione asimmetrica utilizzando, al posto del difenil diseleniuro, il diseleniuro chirale otticamente puro riportato in figura 8. Come ossidanti sono stati utilizzati l'ammonio persolfato così come il perossido di idrogeno. Nello stesso studio abbiamo preso anche in considerazione il "chiral pool approach".

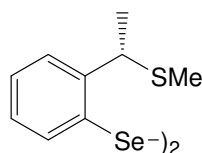


Figura 8

Tab. 5 : sintesi "one-pot" asimmetrica

Substrato	Ossidante	(PhSe) ₂ %	Sin/Anti 5/6	Resa %	Ee ^a %
Ph-Cicloesene	S ₂ O ₈ ⁼	10	90:10	12	20
Ph-Cicloesene	S ₂ O ₈ ⁼	100	99:1	33	98
Ph-Cicloesene	H ₂ O ₂	10	72:28	94	0
Ph-Cicloesene	H ₂ O ₂	100	80:20	78	12 ^b
Me-Cicloesene	S ₂ O ₈ ⁼	10		--	
Me-Cicloesene	S ₂ O ₈ ⁼	100		--	
Me-Cicloesene	H ₂ O ₂	10	99:1	95	12
Me-Cicloesene	H ₂ O ₂	100	99:1	91	20 ^c
P-Mentene	S ₂ O ₈ ⁼	10	35:65	47	100
P-Mentene	S ₂ O ₈ ⁼	100	35:65	30	100
P-Mentene	H ₂ O ₂	10	8:92	93	100
P-Mentene	H ₂ O ₂	100	8:92	100	100

a) calcolato per l'isomero maggioritario

b) l'eccesso enantiomerico migliora a 93% effettuando la reazione a -30°C.

c) l'eccesso enantiomerico migliora a 76% effettuando la reazione a -30°C.

I risultati riportati in tabella 5 evidenziano che in tutti i casi analizzati l'utilizzo del diseleniuro chirale solforato produce un incremento nella diastereoselettività del processo, sia utilizzando il persolfato di ammonio come ossidante che il perossido di idrogeno.

Per quanto riguarda invece la selettività facciale, a partire dal fenilcicloesene il persolfato produce elevati valori di eccesso enantiomerico se si utilizzano quantità stechiometriche di diseleniuro; quando invece si utilizza il perossido di idrogeno, in aggiunta alla quantità stechiometrica è necessario operare a -30 °C.

In conclusione con questo lavoro di tesi riporto il primo esempio in cui una funzione selenorganica viene rimpiazzata da un gruppo ossidrilico.

Tale processo può essere realizzato in "one-pot" a partire da un doppio legame carbonio-carbonio utilizzando quantità catalitiche di diseleniuro.

Uno studio sull'utilizzo di varie specie ossidanti nella preparazione del reattivo elettrofilo a partire da un diseleniuro ha permesso di mettere a punto una metodologia di carattere generale per la sintesi di 1,2-dioli.

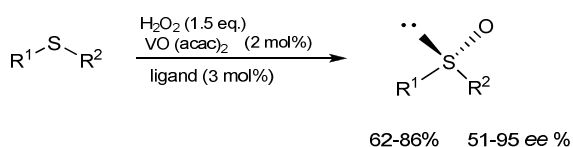
Il perossido di idrogeno è il reattivo che ha prodotto i risultati migliori, un reattivo economico, e riconosciuto come ossidante eco-friendly.

I dioli ottenuti con questa metodologia possono essere preparati anche in forma enantiomericamente arricchita sia attraverso l'utilizzo di diseleniuri chirali otticamente attivi sia con il metodo del "chiral pool approach" utilizzando come substrati terpeni insaturi.

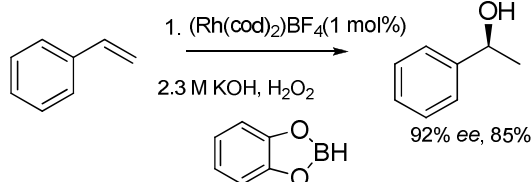
3. Highlight –H₂O₂

Il perossido d'idrogeno è un reagente molto versatile in chimica organica, e viene impiegato in vari tipi di reazioni:

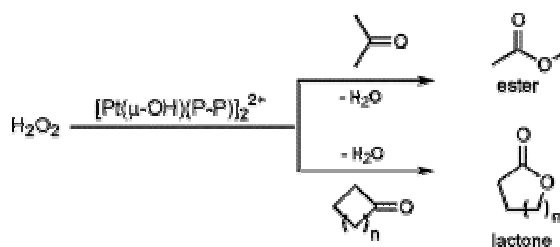
a) Zhu e coll. hanno riportato l'ossidazione asimmetrica di solfuri a solfossidi promossa da un catalizzatore salen-vanadio; si ottengono solfossidi chirali in buone rese e elevati *ee*.¹



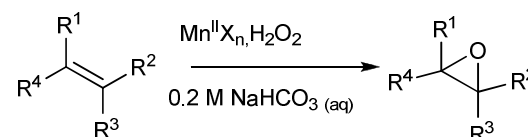
b) è stato usato per la trasformazione di alcheni in alcoli, attraverso un processo di idroborazione-ossidazione, e rappresenta un metodo utile per una loro sintesi regio- e stereoselettiva.²



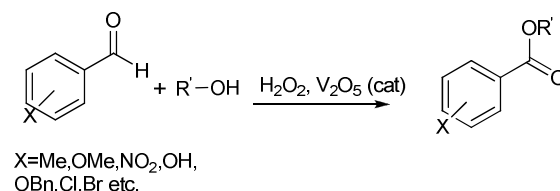
c) nelle reazioni di ossidazione di Bayer-Villiger per trasformare chetoni in esteri o chetoni ciclici in lattoni.³



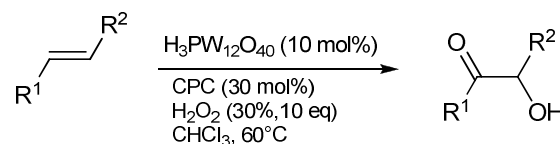
d) produce un'efficiente conversione degli alcheni nei rispettivi epossidi con buone rese, usando catalizzatori metallici o organici.⁴



e) Gopinath e Patel hanno riportato una nuova esterificazione ossidativa catalitica di aldeidi. Questo metodo ha dei vantaggi rispetto agli altri precedenti per l'alta efficienza, condizioni blande, brevi tempi di reazione e facile isolamento dei prodotti.⁵



f) nella chetoidrossilazione diretta di olefine in presenza di un catalizzatore in trasferimento di fase (CPC, 30%), si ottengono buone rese e un'alta regioselettività.⁶



¹ (a) Kagan, H.; Diter, P. in *Organosulfur Chemistry: Asymmetric sulfoxidation-chemical and enzym.*, **1998**, 2, 1; (b) Sun, J.; Zhu, C.; Dai, Z.; Xang, M.; Pan, Y.; Hu, H. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8500;

² (a) Clay, J. M.; Vedejs, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5766; (b) Makabe, H.; Kong, L. K.; Hirota, M., *Org. Lett.* **2003**, 5, 27. (c) Demay, S.; Volant, F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1235;

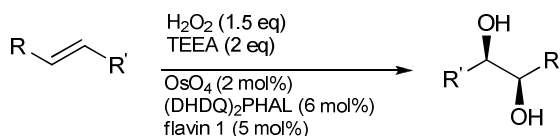
³ (a) Sgarbossa, P.; Scarso, A.; Michelin, R. A.; Strukul, G. *Organometallics* **2007**, 26, 2714; (b) Paneghetti, C.; Gavagnin, R.; Pinna, F.; Strukul, G. *Organometallics* **1999**, 18, 5057;

⁴ (a) Lane, B. S.; Vogt, M.; DeRosa, V. J.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11946; (b) Tong, K.-H.; Wong, K.-Y.; Chan, T. H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3423;

⁵ Gopinath, R.; Patel, B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 577;

⁶ Zhang, Y.; Shen, Z.; Tang, J.; Zhang, Y.; Kong, L.; Zhang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1478.

g) promuove la *syn*-diidrossilazione di alcheni in presenza del catalizzatore tetrossido di osmio.⁷



Il perossido di idrogeno risulta essere un ossidante molto interessante non solo per la sua elevata versatilità, ma anche perché soddisfa i requisiti della Green Chemistry. H_2O_2 è la combinazione di H_2 e O_2 o di un atomo di O e di una molecola d'acqua. È relativamente economico e può ossidare composti organici con un'efficienza atomica del 47% e con la formazione di acqua come unico coprodotto. Bisogna tuttavia sottolineare che l' H_2O_2 può rappresentare l'ossidante ideale solo quando è usato in modo controllato senza l'uso di solventi organici né di composti tossici. La reazione deve essere condotta perciò con una concentrazione di $\text{H}_2\text{O}_2 < 60\%$, perché se usata in quantità maggiori avremmo delle condizioni non più compatibili con gli standard di sicurezza. L'ossidazione con H_2O_2 è particolarmente utile per la sintesi di sostanze chimiche pure, farmaceutiche o agrochimiche e materiali elettronici che richiedono un'elevata purezza chimica.⁸

⁷ Jonsson, S. Y.; Adolfsson, H.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3463;

⁸ Noyori, R.; Aoki, M.; Sato, K.; *Chem. Commun.* **2003**, 1977.

4. PARTE SPERIMENTALE

In questa sezione sono riportate le procedure sintetiche e i dati fisici e spettrali dei composti sintetizzati durante questo lavoro di tesi. Tutti i nuovi composti sono stati caratterizzati mediante comuni tecniche analitiche. Gli spettri ^1H e ^{13}C NMR sono stati registrati rispettivamente a 400.13 MHz e 100.62 MHz con uno strumento Bruker Avance-DXR 400, operando in trasformata di Fourier. Laddove non specificato, gli spettri sono stati registrati alla temperatura di 298 K (25 °C) in CDCl_3 utilizzando TMS come standard interno. La risoluzione spettroscopica delle coppie di enantiomeri è stata ottenuta utilizzando l' (*S*)-(+)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanolo. Tutti gli esperimenti NMR bidimensionali COSY, NOESY ed HETCOR sono stati eseguiti con uno strumento Bruker Avance-DRX 400 operando a 400.13 MHz (^1H) e 100.62 MHz (^{13}C). 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 e utilizzando un voltaggio di ionizzazione di 70 eV. Gli spettri infrarosso sono stati effettuati in soluzione mediante uno strumento JASCO FT/IR-410. I poteri rotatori sono stati misurati con un polarimetro digitale JASCO DIP-1000. Per la cromatografia su colonna si è utilizzata silice gel 60 (70-230 mesh) e silice flash 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh) della Merck; per la cromatografia TLC silice gel 60 F 254 della Merck.

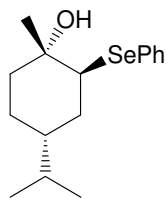
Preparazione dei Reattivi Selenenilanti: procedura generale.

Fenilselenenilsolfato: la preparazione della specie elettrofilica fenilselenenilsolfato (PhSeOSO_3^-) viene realizzata a partire dal difenildiseleniuro, disponibile in commercio. 0.5 mmol di difenildiseleniuro vengono disciolte in acetonitrile/ H_2O in rapporto 6/4 (5 mL) e alla soluzione così ottenuta si aggiungono 0.5 mmol di persolfato d'ammonio $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$. La temperatura della soluzione viene innalzata fino a 40 / 50 °C osservando un progressivo viraggio della colorazione della miscela di reazione da giallo a rosso-arancio dopo circa 15/20 minuti.

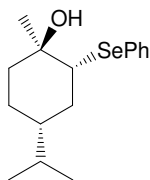
Reazione di selenoidrossilazione.

Procedura generale.

Alla soluzione del reattivo elettrofilo PhSeOSO_3^- , preparato come riportato nel paragrafo precedente, si aggiunge a circa 50 °C l'alchene (1 mmol), disciolto in una miscela di $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ in rapporto 6/4 (5 mL). La reazione viene monitorata per TLC e GC-MS e dopo circa 24 h versata in H_2O e estratta per diverse volte con CH_2Cl_2 . Gli estratti organici riuniti vengono lavati con brine ed il residuo viene evaporato a pressione ridotta. I prodotti di reazione vengono purificati per cromatografia Flash su gel di silice utilizzando come eluente una miscela di solventi che verranno riportati di seguito. I prodotti ottenuti e le rese delle reazioni sono riportati nella **Tabella 1**. Qui di seguito vengono riportati i dati fisici e spettrali dei prodotti ottenuti.

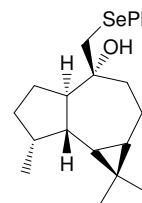


(1S,2S,4R)-4-Isopropil-1-metil-2-fenil selenenil-cicloesano (2b): Il prodotto è stato purificato per cromatografia su gel di silice Flash utilizzando come eluente una miscela di etere di petrolio/Et₂O 6:4; C₁₆H₂₄OSe Olio **IR** (HATAR): $\nu(\text{OH})=3461.60\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ $\delta=7.70\text{-}7.60\text{ ppm}$ (m, 2H, 2CHAr), 7.40-7.25 ppm (m, 3H, 3CHAr), 3.43 (t, 1H, $^3J=3.55\text{ Hz}$, CHSe), 2.00 (ddd, 1H, $^3J=3.5\text{ Hz}$, $^3J=5.0\text{ Hz}$, $^2J=13.2\text{ Hz}$, CHH), 1.85 (m, 2H, 2CHH), 1.75-1.70 (br s, 1H, OH), 1.60-1.40 (m, 4H, [CH₂+CHH+CH(CH₃)₂]), 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.40-1.37 (m, 1H, CH), 0.88 (d, 3H, $^3J=6.6\text{ Hz}$, CHCH₃), 0.82 (d, 3H, $^3J=6.6\text{ Hz}$, CHCH₃); $^{13}\text{C NMR}$ $\delta=134.7\text{ ppm}$ (2CHAR), 131.1 (C_{ipso}), 129.5 (2CHAR), 127.8 (CHAR), 73.2 (C_{IV}OH), 55.3 (CHSePh) 39.5 (CH), 35.6 (CH₂), 32.9 (CH₂), 31.2 (CH), 29.6 (CH₃), 25.2 (CH₂), 20.5 (CH₃), 20.4 (CH₃); **GC-MS** (70 eV): m/z (%): 312 (58) [M⁺], 310 (32), 297 (5), 155 (62), 137 (100), 95 (64), 81 (62), 69 (27), 55 (21).



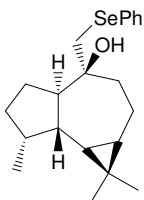
(1R,2R,4R)-4-Isopropil-1-metil-2-fenil selenenil-cicloesano (3b): Il prodotto è stato purificato per cromatografia su gel di silice Flash utilizzando come eluente una miscela di etere di petrolio/ Et₂O 6:4; C₁₆H₂₄OSe Olio **IR** (HATAR): $\nu(\text{OH})=$

3386.39 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ $\delta=7.70\text{-}7.60\text{ ppm}$ (m, 2H, 2CHAr), 7.40-7.25 ppm (m, 3H, 3CHAr), 3.26 (dd, 1H, $^3J=4.1\text{ Hz}$, $^3J=13.2\text{ Hz}$, CHSe), 2.70-2.60 (br s, 1H, OH), 2.25-2.10 (m, 1H, CHH), 1.95 (td, 1H, $^3J=2.9\text{ Hz}$, $^2J=10.0\text{ Hz}$, CHH), 1.75-1.70 (m, 1H, CHH), 1.60-1.45 (m, 3H, 2CHH+CH(CH₃)₂), 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.25-1.20 (m, 1H, CH), 1.15 (dt, 1H, $^3J=3.2\text{ Hz}$, $^2J=10.0\text{ Hz}$, CHH), 0.87 (d, 6H, $^3J=6.80\text{ Hz}$, CH(CH₃)₂); $^{13}\text{C NMR}$ $\delta=134.5\text{ ppm}$ (2CHAR), 130.5 (C_{ipso}), 129.6 (2CHAR), 127.8 (CHAR), 73.1 (C_{IV}OH), 61.2 (CHSePh) 45.7 (CH), 39.7 (CH₂), 37.7 (CH₂), 32.7 (CH), 26.8 (CH₂), 23.7 (CH₃), 20.4 (CH₃), 20.1 (CH₃); **GC-MS** (70 eV): m/z (%): 312 (60) [M⁺], 310 (33), 155 (72), 137 (100), 95 (68), 81 (69), 55 (24).



(1aS,4aR,7R,7aS,7bR)-1,1,7-trimetil-4-fenilselenenilmetil-decaidro-1H-ciclopropa[e]azulen-4-olo (2c): Il prodotto è stato purificato per cromatografia su gel di silice Flash utilizzando come eluente CH₂Cl₂ (TLC CH₂Cl₂; R_f: 0.54); C₂₁H₃₀OSe, Olio **IR** (HATAR): $\nu(\text{OH})=3484.26\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ $\delta=7.60\text{-}7.55\text{ ppm}$ (m, 2H, 2CHAR), 7.30-7.25 (m, 3H, 3CHAr), 3.35 (d, 1H, $^2J=12.6\text{ Hz}$, CHHSe), 3.16 (dd, 1H, $^4J=2.1\text{ Hz}$, $^2J=12.6\text{ Hz}$, CHHSe), 2.42-2.38 (br s, OH), 2.20 (dt, 1H, $J=8.5\text{ e }9.8\text{ Hz}$), 2.07-1.97 (m, 2H, CHCH₃+CH), 1.84 (tdd, 1H, $J=6.6, 8.5\text{ e }13.0$), 1.35-1.25 (m, 3H), 1.01 (s, 3H, CH₃), 0.96 (s, 3H, CH₃), 0.93 (d, 3H, $^3J=7.1\text{ Hz}$, CHCH₃); $^{13}\text{C NMR}$ $\delta=133.2\text{ ppm}$ (C_{ipso}), 133.0 (2CHAR), 129.1 (2CHAR), 127.1 (CHAR), 75.4 (C_{IV}OH), 55.5 (CH), 41.4 (CH₂Se), 39.1 (CH), 36.4 (CHMe), 35.6 (CH₂), 34.6 (CH₂), 29.0 (CH₃), 28.2 (CH), 26.6 (CH), 25.9 (CH₂), 19.8 (CH₂), 19.0 (C_{IV}), 15.9 (CH₃),

15.8 (CH₃); **GC-MS** (70 eV): *m/z* (%): 378 (17) [M⁺], 376 (9), 221 (20), 203 (100), 172 (85), 147 (61), 133 (29), 109 (33), 91 (46), 77 (21), 69 (30), 55 (30).Hz), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H).



(1aS,4S,4aR,7R,7aS,7bR)-1,1,7-trimetil-4-(fenilselenenilmetil)-decaidro-1H-ciclopropa[e]azulen-4-olo (3c): Il prodotto è stato purificato per cromatografia su gel di silice Flash utilizzando come eluente CH₂Cl₂ (TLC CH₂Cl₂; *R_f*: 0.73); C₂₁H₃₀OSe, Olio **IR** (HATAR): $\nu(\text{OH}) = 3482.33 \text{ cm}^{-1}$; **¹H NMR** $\delta=7.60-7.55 \text{ ppm}$ (m, 2H, 2CHAr), 7.30-7.25 (m, 3H, 3CHAr), 3.21 (d, 1H, ²*J*=12.2 Hz, CHHSe), 3.16 (d, 1H, ²*J*=12.2 Hz, CHHSe), 2.06 (settetto, 1H, ³*J*=7.0 Hz, CHCH₃), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 3H), 1.25-1.15 (m, 1H), 1.07 (s, 3H, CH₃), 1.03 (s, 3H, CH₃), 0.94 (d, 3H, ³*J*=7.0 Hz, CHCH₃), 0.65-0.50 (m, 2H); **¹³C NMR** $\delta=132.4 \text{ ppm}$ (2CHAr), 131.4 (C_{ipso}), 129.1 (2CHAr), 126.9 (CHAr), 73.9 (C_{IV}OH), 54.2 (CH), 44.3 (CH₂Se), 40.6 (CH₂), 38.1 (CH), 35.7 (CHMe), 34.5 (CH₂), 28.7 (CH₃), 27.1 (CH), 26.3 (CH₂), 20.7 (C_{IV}), 18.8 (CH₂), 16.5 (CH), 15.9 (CH₃), 15.8 (CH₃); **GC-MS** (70 eV): *m/z* (%): 378 (10) [M⁺], 376 (5), 189 (22), 172 (100), 147 (10), 133 (14), 109 (12), 91 (23), 77 (9), 69 (13), 55 (13).

Sintesi dei Dioli.

Metodo a:

Reazione di selenoidrossilazione e deselenazione “one-pot”.

Si prepara il reattivo **PhSeOH** aggiungendo al difenildiseleniuro (0.5 mmol), l'alchene (1 mmol) disciolti in 2 mL di acetonitrile. Si aggiunge una miscela di H₂O₂/H₂O in rapporto 1/5 (6 mL). La reazione viene monitorata per TLC e GC-MS e dopo circa 24 h viene lavorata e i prodotti purificati utilizzando la procedura riportata nel paragrafo precedente.

Metodo b:

Reazione di selenoidrossilazione e deselenazione “one-pot” catalitica.

Si prepara il reattivo **PhSeOH** aggiungendo al difenildiseleniuro (0.1 mmol), l'alchene (1 mmol) disciolti in 2 ml di acetonitrile. Si aggiunge una miscela di H₂O₂/H₂O in rapporto 1/5 (6 ml). La reazione viene monitorata per TLC e GC-MS e dopo circa 48 h viene lavorata e i prodotti purificati utilizzando la procedura riportata nel paragrafo precedente.

Metodo c:

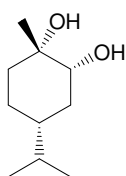
Reazione di deselenazione dei β-idrossiseleniuri.

L'addotto di selenoidrossilazione (1 mmol) viene sciolto in una miscela di CH₃CN/H₂O in rapporto 6/4 (5mL) e vengono aggiunte 3 mmol di persolfato d'ammonio (NH₄)₂S₂O₈. La miscela di reazione viene lasciata agitare alla temperatura di 90 °C per circa 30 h ed è continuamente monitorata per TLC e GC-MS. Di seguito la reazione viene lavorata e i prodotti purificati utilizzando la procedura riportata nel paragrafo precedente.

I dati fisici e spettrali dei prodotti seguenti sono riportati in letteratura: (1*S*,2*R*)-1-Metil-

cicloesan-1,2-diolo⁹ (**5d**), (1*S*,2*S*)-1-Metilcicloesan-1,2-diolo¹⁰ (**5d**), (1*R*,2*R*)-1-Fenilcicloesan-1,2-diolo¹¹ (**5e**), (1*R*,2*S*)-1-Fenilcicloesan-1,2-diolo¹² (**5e**), 1-Feniletano-1,2-diolo¹³ (**5g**), (1*S*, 2*S*)-1-Fenilpropano-1,2-diolo¹⁴ (**5h**), (1*R*, 2*S*)-1-Fenilpropano-1,2-diolo¹⁵ (**5h**), 2-Fenilpropano-1,2-diolo¹⁶ (**5i**), 1,2-Difenil-1,2-etandiolo¹⁷ (**5m**).

Qui di seguito vengono riportati i dati fisici e spettrali dei prodotti ottenuti.



(1*S*,2*R*,4*R*)-4-Isopropil-1-metilcicloesan-1,2-diolo (5b**):** Il prodotto è stato purificato per cromatografia Flash su gel di silice utilizzando come eluente una miscela di etere di petrolio/Et₂O 6:4 (TLC Et₂O/EP 1:1; *R_f*: 0.12); C₁₀H₂₀O₂, Olio IR (HATAR): ν(2OH) = 3398.44 cm⁻¹; ¹H NMR δ=3.58 ppm (dd, 1H, ³*J*=4.6 Hz, ³*J*=11.7 Hz, CHOH), 2.72-2.50 (br s, 2OH), 1.90 (m, 1H, CHH), 1.76 (td, 1H, ³*J*=3.1 Hz, ²*J*=13.0 Hz, CHHC_{IV}), 1.70-1.60 (m, 1H, CHH), 1.48 (ottetto, 1H, ³*J*=6.7 Hz, CH(CH₃)₂), 1.40 (dd, 1H, ³*J*=3.8

⁹Robinson, P. L.; Barry, C. N.; Kelly, J. W.; Evans, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5210;

¹⁰Plietker, B.; Niggemann, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2402;

¹¹Ley, S.; Ramarao, C.; Lee, A.; Ostergaard, N.; Smith, S.; Shirley, I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 185;

¹²Balskus, E.; Mendez-Andino, J.; Arbit, R.; Paquette, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6695;

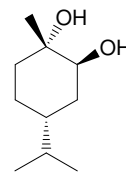
¹³Ell, A.; Closson, A.; Adolfsson, H.; Bäckvall, J. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1012;

¹⁴Ley, S.; Ramarao, C.; Lee, A.; Ostergaard, N.; Smith, S.; Shirley, I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 185;

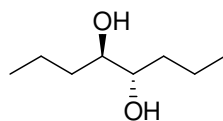
¹⁵Pedragosa-Moreau, S.; Archelas, A.; Furstoss, R. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 4593;

¹⁶Dobler, C.; Mehlretter, G.; Sundermeier, U.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10289.

Hz, ²*J*=13.0 Hz, CHHC_{IV}), 1.30-1.20 (m, 1H, CH), 1.18 (s, 3H, CH₃), 1.15-1.10 (m, 2H, 2CHH), 0.89 (d, 6H, ³*J*=6.7 Hz, CH(CH₃)₂); ¹³C NMR δ=77.8 ppm (CHOH), 74.7 (C_{IV}OH), 43.1 (CH), 38.9 (CH₂), 34.9 (CH₂), 32.7 (CH(CH₃)₂), 27.1 (CH₂), 20.4 (CH₃), 20.2 (CH₃), 19.2 (CH₃); GC-MS (70 eV): *m/z* (%): 172 (12) [M⁺], 157 (19), 139 (22), 136 (17), 129 (33), 121 (20), 111 (81), 93 (30), 83 (42), 71 (100), 55 (44).



(1*S*,2*S*,4*R*)-4-Isopropil-1-metilcicloesan-1,2-diolo (6b**):** Il prodotto è stato purificato per cromatografia Flash su gel di silice utilizzando come eluente una miscela di etere di petrolio/Et₂O 6:4 (TLC Et₂O/Ep 1:1; *R_f*: 0.21); C₁₀H₂₀O₂, Olio IR (HATAR): ν(2OH) = 3397.48 cm⁻¹; ¹H NMR δ=3.58 ppm (t, 1H, ³*J*=3.5 Hz, CHOH), 2.15-1.95 (br s, 2OH), 1.75-1.65 (m, 2H, 2CHH) 1.60-1.55 (m, 1H, CHH), 1.50-1.40 (m, 3H, 2CHH+CH(CH₃)₂), 1.40-1.30 (m, 2H, CH+CHH), 1.23 (s, 3H, CH₃), 0.88 (d, 3H, ³*J*=6.7 Hz, CHCH₃), 0.86 (d, 3H, ³*J*=6.6 Hz, CHCH₃); ¹³C NMR δ=74.0 ppm (CHOH), 71.8 (C_{IV}OH), 36.8 (CH), 32.3 (CH₂), 31.3 (CH₂), 29.2 (CH(CH₃)₂), 26.1 (CH₃), 23.4 (CH₂), 20.1 (CH₃), 19.9 (CH₃); GC-MS (70 eV): *m/z* (%): 172 (20) [M⁺], 157 (17), 139 (27), 129 (38), 111 (84), 93 (33), 83 (47), 71 (100), 55 (50).



(4R,5S)-Ottan-4,5-diolo (61): il prodotto è stato purificato per cromatografia Flash su gel di silice utilizzando come eluente una miscela di etere di petrolio/Et₂O 13:7 (TLC Ep/Et₂O 3:7; *R_f*: 0.25); C₈H₁₆O₂, ¹H NMR δ= 3.65 ppm (m, 2H), 2.24 (br s 2H), 1.75-1.20 (m, 8H), 0.94 (t, 6H, ³J=6.8 Hz,); ¹³C NMR δ=74.42 (CHOH), 33.31 (CH₂), 29.70 (CH₂), 19.19 (CH₂), 14.08 (CH₃); **GC-MS** (70 eV): *m/z* (%) :146 (10) [M⁺], 103 (14), 73 (84), 55(100).

Questo lavoro di tesi è stato eseguito con il contributo tecnico-scientifico dei dottori Stefano Santoro e Giorgia Bizzoca.