



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SASSARI

DIPARTIMENTO DI CHIMICA

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE E TECNOLOGIE CHIMICHE

INDIRIZZO SCIENZE CHIMICHE

XXIV CICLO

Gruppi protettori di alcoli rimovibili in condizioni di trasferimento elettronico

Tesi di Dottorato di:

Dr. Sarah Mocci

Tutor

Dott.ssa Luisa Pisano

Coordinatore

Prof. Ugo Azzena

Triennio 2009-2011

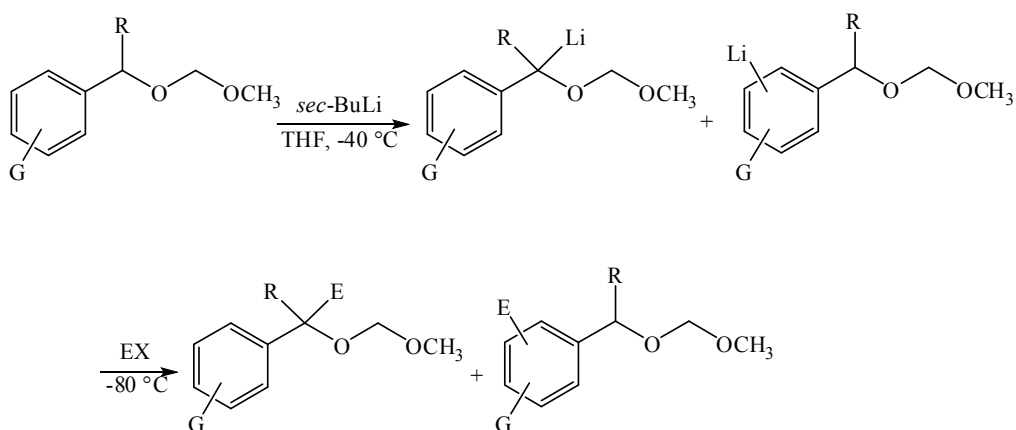
INDICE

| | |
|--|----|
| Introduzione e scopo della tesi | 1 |
| | |
| 1. Metallazione laterale di alcoli benzilici metossimetil protetti | 3 |
| Introduzione | 3 |
| 1.1 Scambio H/metallo | 3 |
| 1.2 Gruppi DMG: esempi, applicazioni, teoria e scale empiriche di efficacia | 4 |
| 1.3 Competizione fra la metallazione orto e la metallazione benzilica | 7 |
| Risultati e discussione | |
| 1.4 Sintesi di arilmetil metossimetil eteri, 1a-l | 13 |
| 1.5 Reazioni di metallazione del benzil metossimetil etere 1a ed elaborazione dei prodotti ottenuti | 15 |
| 1.6 Reazioni di metallazione degli aril metossimetil eteri, 1b-l | 17 |
| Conclusioni | 22 |
| Parte sperimentale | 23 |
| Letteratura | 38 |
| | |
| 2. Metallazione laterale di alcoli benzilici aril protetti | 40 |
| Introduzione | 40 |
| 2.1 Metallazione di aril benzil eteri | 40 |
| Risultati e discussione | 42 |
| 2.2 Sintesi dei substrati | 42 |
| 2.3 Prove di scissione riduttiva | 43 |
| Conclusioni | 45 |
| Parte sperimentale | 46 |
| Letteratura | 49 |

| | |
|--|-----|
| 3. Gruppi protettori di alcoli rimovibili in condizioni di trasferimento elettronico | 50 |
| Introduzione | 50 |
| 3.1 Strategie di protezione delle funzioni alcoliche in sintesi organica | 50 |
| 3.2 Protezioni di alcoli come eteri | 53 |
| 3.3 Reattività degli aril alchil eteri in condizioni di trasferimento monoelettronico | 55 |
| 3.4 Sintesi degli eteri: reazioni di Williamson e di Mitsunobu | 57 |
| 3.5 Stereochimica della reazione di Mitsunobu | 60 |
| Risultati e discussioni | 61 |
| 3.6 Reazione di protezione: sintesi degli aril alchil eteri 11a-g, 12a-b, 13a, 14a-b, 15a-b e 16a | 61 |
| 3.7 Reazione di deprotezione: studio preliminare sulla reattività degli aril alchil eteri in condizioni di trasferimento elettronico | 65 |
| 3.8 Studio della compatibilità dei <i>m</i> -terfenil eteri con altri gruppi funzionali e protettori | 71 |
| 3.9 Protezione di alcoli chirali | 76 |
| Conclusioni | 86 |
| Parte sperimentale | 87 |
| Letteratura | 106 |

Introduzione e scopo della tesi

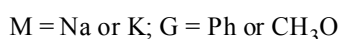
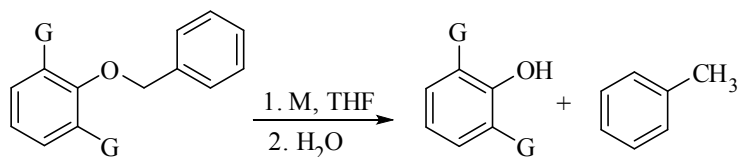
Nella prima parte di questo lavoro di Tesi è stata studiata e messa a punto la sintesi degli intermedi arillitio α -metossimetossi-sostituiti, per metallazione diretta dei corrispondenti arilmetil metossimetil eteri. Tale sintesi risulta alternativa a quella relativamente laboriosa che prevede l'uso di reagenti organo stagno tossici. La reazione, inizialmente sviluppata sul semplice benzil metossimetil etere, porta alla formazione di un intermedio organometallico sufficientemente stabile da poter essere intrappolato con vari reattivi elettrofili in buone rese. La metodica è stata successivamente estesa ad arilmetil metossimetil eteri ulteriormente sostituiti in posizione benzilica o sull'anello aromatico includendo, in quest'ultimo caso, gruppi funzionali noti per la loro capacità di dirigere la reazione di metallazione in posizione *orto*.



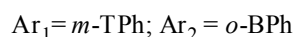
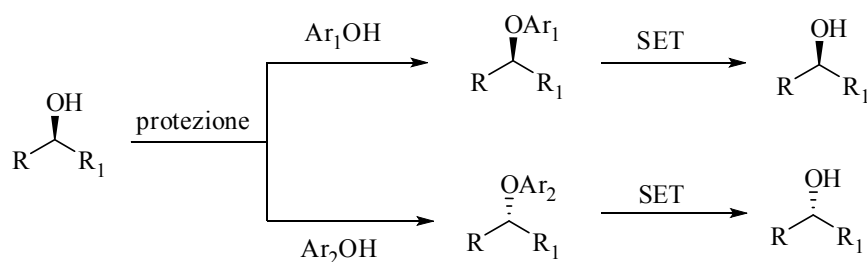
Mentre l'effetto dei sostituenti in posizione benzilica può essere facilmente previsto sulla base della loro capacità di stabilizzare o meno un centro carbanionico, sostituenti localizzati sull'anello possono promuovere, in alternativa o in competizione alla metallazione benzilica, anche la metallazione del nucleo aromatico, come risultato della loro maggiore o minore capacità di orientare la metallazione in posizione *orto*.

Proseguendo i nostri studi sulla metallazione laterale di alcoli benzilici protetti, abbiamo pensato di effettuare uno studio analogo proteggendo la funzione alcolica come aril etere, specie stabile in presenza di basi e nucleofili forti. Prima di studiare la reazione di metallazione benzilica abbiamo ritenuto opportuno mettere a punto gli steps di protezione e deprotezione e soprattutto verificare che fosse possibile scindere selettivamente il legame arile-O degli aril benzil eteri.

Tuttavia anche utilizzando la stessa metodica di reazione e la stessa porzione arilica presente nei sistemi eteri, che danno regioselettivamente questo tipo di scissione per trasferimento elettronico, è stata osservata solo ed esclusivamente rottura del legame C_{benzilico}-O.



Infine, dopo un'accurata indagine preliminare sulla reattività di alcuni aril alchil eteri in condizioni di trasferimento elettronico blande, abbiamo proposto l'utilizzo di *m*-TPh e di *o*-BPh alchil eteri come gruppi protettori della funzione idrossilica, caratterizzati da un'ottima stabilità anche in condizioni di reazione drastiche. E' stato sviluppato per la reazione di protezione un protocollo di sintesi semplice, rapido e stereocontrollato. La deprotezione regioselettiva è stata realizzata con successo in condizioni di trasferimento monoelettronico blande consentendo una buona compatibilità con diversi gruppi funzionali e/o protettori. E' stato inoltre dimostrato che questi gruppi protettori risultano ortogonali rispetto a quelli più utilizzati per la protezione degli alcoli (acetali e silil eteri). E' stata infine sviluppata un'interessante applicazione alla protezione di alcoli chirali, infatti, si è dimostrato che attraverso la scelta del particolare aril etere è possibile, durante i passaggi di protezione e deprotezione, preservare o invertire la stereochimica dell'alcol di partenza

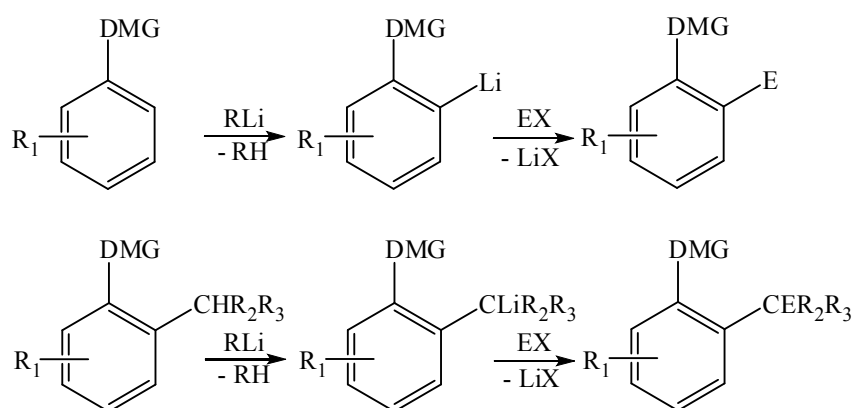


1 Metallazione laterale di alcoli benzilici metossimetil protetti

INTRODUZIONE

1.1 Scambio H/metallo

Le reazioni di scambio metallo-idrogeno di composti aromatici costituiscono un'utile via di accesso ad una vasta gamma di reattivi organometallici aromatici e benzilici. Nella maggior parte dei casi, queste reazioni sono realizzate grazie all'impiego di basi forti quali il butillitio (o i suoi isomeri). Il butillitio può essere utilizzato sia direttamente che indirettamente, dopo che la sua reattività è stata opportunamente modificata grazie all'aggiunta di opportuni "additivi", quali gli alcossidi sia del litio che di altri metalli alcalini, sali inorganici e ammine. I reattivi organometallici così generati sono spesso dotati di buona nucleofilità, e questa loro caratteristica consente di modificare la struttura del prodotto di partenza attraverso una reazione con opportuni elettrofili (Schema 1).

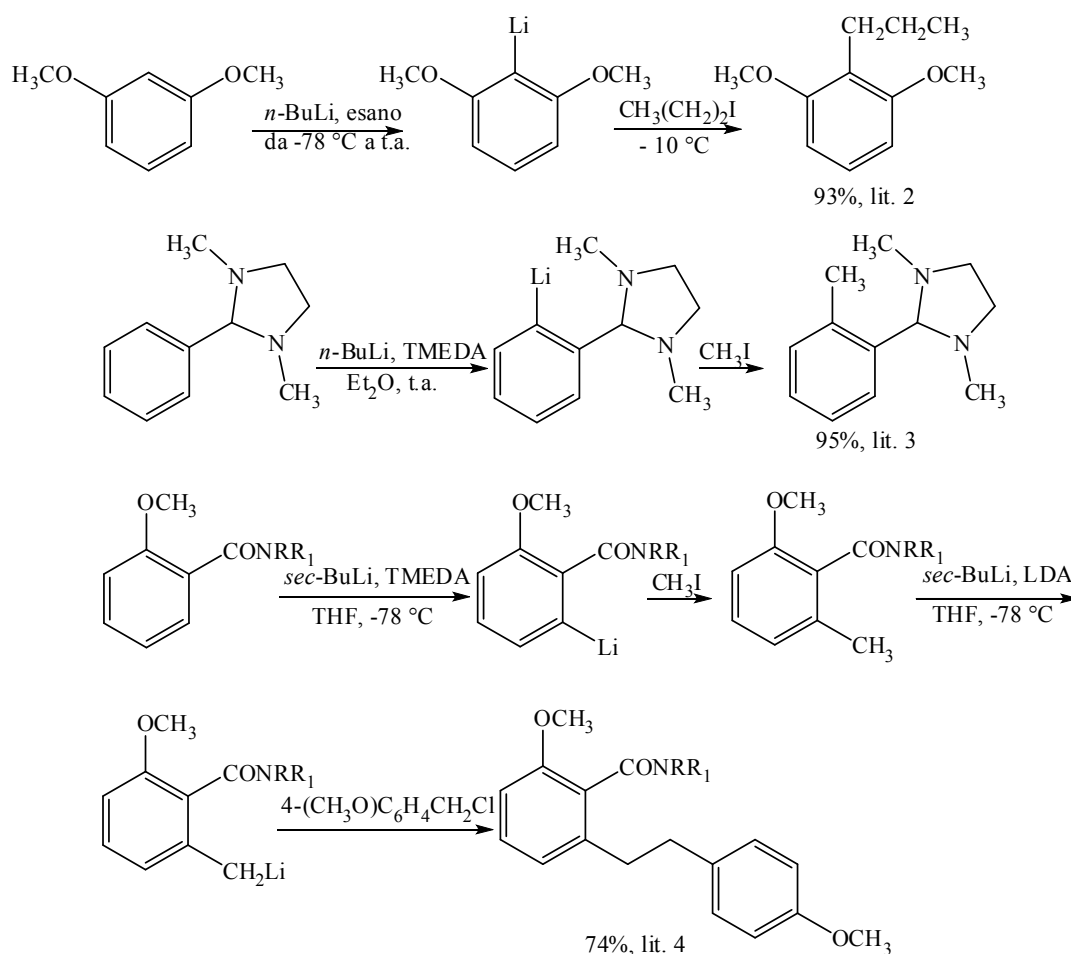


Schema 1. Reazioni di scambio metallo idrogeno di substrati aromatici, e reazione con elettrofili; DMG = Sostituente (o Gruppo) che dirige la metallazione; EX = elettrofilo

Ovviamente, reazioni di questo tipo saranno tanto più utili quanto maggiore sarà la regioselettività osservata nella generazione dell'intermedio organometallico e, da questo punto di vista, risulta particolarmente importante la presenza sull'anello aromatico di sostituenti che recano uno (o più) eteroatomi (quali l'azoto, l'ossigeno, il fosforo, lo zolfo, il cloro), in grado di orientare selettivamente la reazione di metallazione in posizione *orto* e/o in posizione benzilica.

1.2 Gruppi DMG: esempi, applicazioni e scale empiriche di efficacia

Sostituenti in grado di orientare le reazioni di metallazione in posizione *orto* ad un eteroatomo, vengono in genere definiti “*Gruppi Dirigenti la Metallazione*” o, secondo un acronimo di origine inglese, gruppi DMG.¹ Tra i diversi gruppi funzionali che si sono rilevati degli utili DMG vi sono, ad esempio, gli eteri,² e numerosi derivati funzionali sia dei carbonili³ che degli acidi carbossilici⁴ (Schema 2).



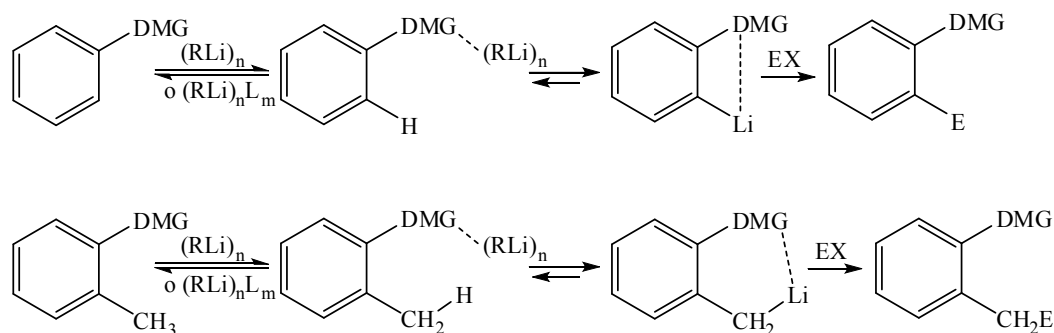
Schema 2. Applicazioni di gruppi DMG in reazioni di metallazione in posizione *orto* oppure in posizione benzilica. TMEDA = *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiammina; LDA = litio diisopropilammide

Una spiegazione, probabilmente semplicistica, della regioselettività osservata in queste reazioni, ipotizza che il processo di metallazione avvenga attraverso una sequenza di tre passaggi, come illustrato nello Schema 3:^{1b}

1. la base, probabilmente in forma di oligomero $(RLi)_n$, si coordina al gruppo DMG del substrato grazie alla presenza di uno o più eteroatomi dotati di doppietti elettronici di non legame; questa coordinazione tra l'eteroatomo e il catione litio, ha il duplice effetto di portare la base vicino nello spazio alla posizione da deprotonare, e di accrescere l'acidità relativa di quest'ultima, esaltando l'effetto induttivo elettron-attrattore del gruppo DMG;

2. una reazione acido-base all'interno di questo intermedio fornisce il reattivo organometallico coordinato;

3. quest'ultimo reagisce con l'elettrofilo per fornire il prodotto desiderato.

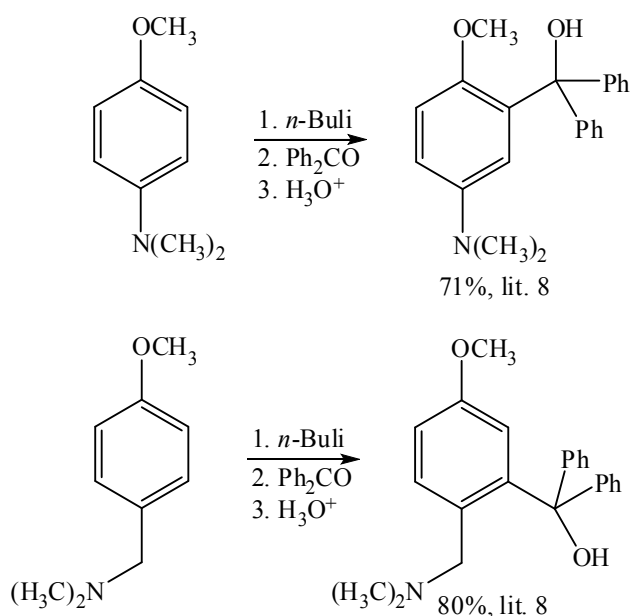


Schema 3. Un modello semplificato del meccanismo delle reazioni di metallazioni in posizione *orto* o in posizione benzilica rispetto ad un gruppo DMG

Come integrazione di questo meccanismo, bisogna considerare che per alcuni efficaci sostituenti DMG, come il fluoro o il trifluorometile, l'effetto induttivo elettron-attrattore del sostituente viene spesso considerato prioritario rispetto all'effetto coordinativo descritto nei punti 1 e 2.^{5,6} E' tuttavia interessante notare che, recentemente, è stato evidenziato un effetto coordinativo fluoro – litio nelle metallazioni orientate in *orto* all'azoto di complessi anilina - BF_3 .⁷

Poiché diversi gruppi DMG hanno evidentemente capacità orientanti differenti, vari gruppi di ricerca hanno condotto un gran numero di reazioni di competizione (sia intra- che inter-molecolari) con l'obiettivo di stabilire scale empiriche di efficacia relativa dei diversi DMG e di prevedere la regiochimica di reazioni condotte su substrati che portano più di uno di questi sostituenti.

A titolo esemplificativo, nello Schema 4 sono riportati i risultati di alcune reazioni di competizione intramolecolari, che mostrano come il metossile abbia una capacità di orientare la reazione di metallazione in posizione *orto* superiore a quella mostrata dal gruppo dimetilamminico, ma inferiore rispetto al sostituito metilendimetilamminico. Questo risultato può essere interpretato sulla base della diversa stabilità degli intermedi di reazione, molto probabilmente dovuta alla differente capacità dell'azoto di coordinare il catione litio nei due esempi riportati.⁸



Schema 4. Competizione nelle reazioni di metallazione in *orto* a diversi gruppi DMG

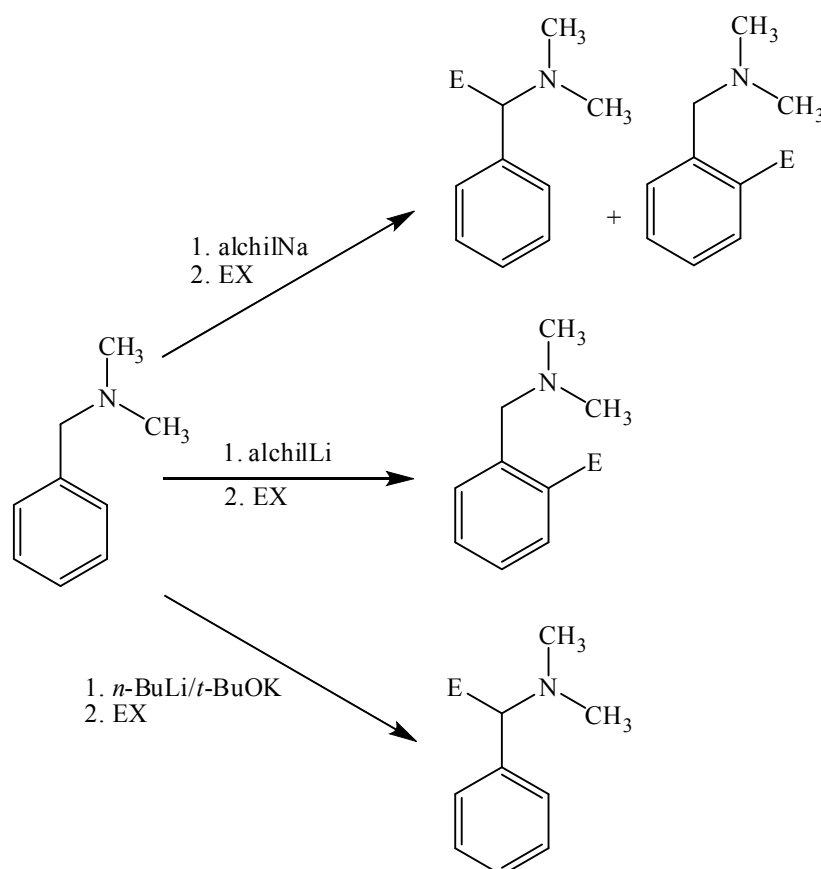
Sulla base dei risultati ottenuti da differenti gruppi di ricerca (in diverse condizioni di reazione), vi è un accordo generale nel definire tre classi di gruppi che orientano le reazioni di metallazione in posizione *orto*: forti (ad esempio: SO₂*t*-Bu, OCONR₂, CONR₂), moderati (ad esempio: CF₃) e deboli (ad esempio: OCH₂OCH₃, OCH₃, CH(NR₂)₂, F, Cl).^{1b,1e}

1.3 Competizione fra la reazione di metallazione in *orto* e la metallazione in benzilica

È possibile che un medesimo gruppo funzionale, opportunamente collocato, possa orientare competitivamente la metallazione in posizione *orto* oppure in posizione benzilica (o posizione α). In alcuni di questi casi, è risultato evidente come l'impiego di condizioni di reazione differenti possa indirizzare la reazione di metallazione verso l'uno o l'altro dei due cammini di reazione indicati.

Ad esempio, la *N,N*-dimetilbenzilammina reagisce con reattivi di alchilsodio per dare inizialmente il corrispondente *orto*-sodio derivato; tale reazione è seguita da un processo di equilibrizzazione, che fornisce una miscela contenente, oltre l'isomero *orto*, anche il derivato metallato in posizione α .⁹

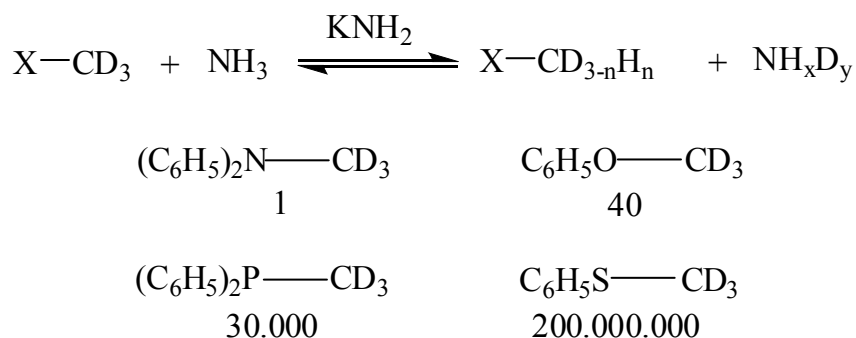
Al contrario, la metallazione dello stesso substrato con derivati di alchillitio fornisce esclusivamente il prodotto metallato in posizione *orto*, mentre le basi di organopotassio metallano esclusivamente la posizione α ⁹⁻¹² (Schema 5)



Schema 5. Competizione tra metallazione in posizione *orto* e in posizione benzilica ad uno stesso gruppo DMG

All'interno di questo quadro generale di reattività, la generazione di derivati organometallici benzilici α -etero-sostituiti è un argomento di interesse sia teorico che applicativo in chimica organica. Da questo punto di vista, è necessario considerare che molti eteroatomi aumentano l'acidità relativa dei protoni presenti sull'atomo di carbonio in posizione α . Ad esempio, composti contenenti azoto, ossigeno, fosforo oppure zolfo, possono essere regioselettivamente deprotonati in posizione α per trattamento con una base forte. I carbanioni formati per questa via sono stabilizzati da svariati fattori, che includono l'effetto induttivo dell'eteroatomo, la sua polarizzabilità, la sua capacità di accettare elettroni in orbitali vuoti a bassa energia.^{13,14}

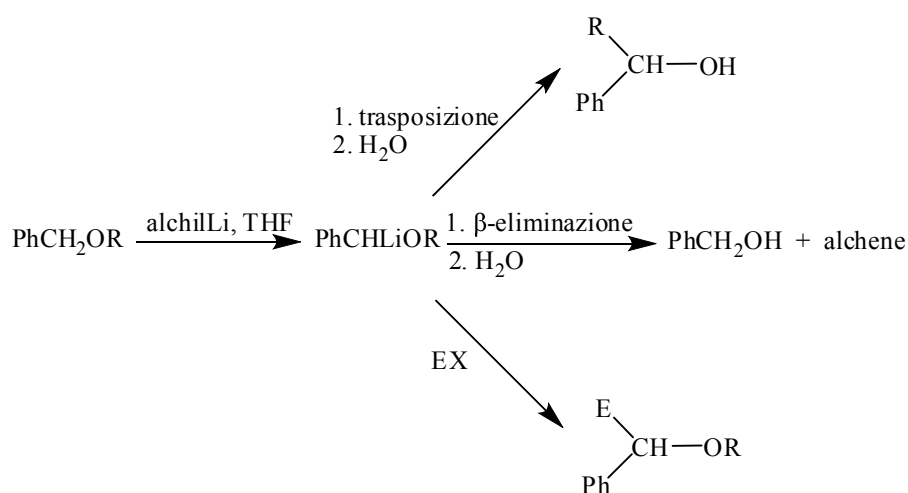
Un confronto tra le acidità cinetiche di protoni in posizione α di composti che contengono azoto, ossigeno, fosforo e zolfo, è reso possibile da studi di scambio isotopico (Schema 6).¹⁴



Schema 6. Acidità cinetiche di protoni in posizione α ad eteroatomi diversi, determinate attraverso le velocità di scambio H/D, relativamente alla velocità di scambio H/D nel benzene

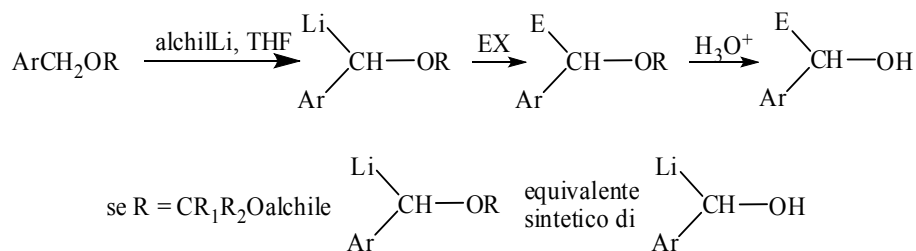
Dai dati disponibili, si vede come gli atomi di idrogeno in posizione α all'azoto amminico siano di gran lunga i meno acidi di quelli a confronto. Polarizzabilità e capacità di accettare elettroni in orbitali vuoti a bassa energia degli eteroatomi determinano le notevoli acidità relative dei protoni in α al fosforo ed allo zolfo; al tempo stesso, la notevole differenza osservata nelle acidità relative di composti ossigenati ed azotati è riconducibile alla minore elettronegatività dell'azoto rispetto all'ossigeno.

Per quel che riguarda sistemi benilici α -ossigeno sostituiti, è noto come la reazione degli alchil benzil eteri con litio alchili costituisca un ottimo metodo per la generazione regioselettiva dei corrispondenti arilmetillito α -alcossi-sostituiti. A seconda delle condizioni di reazione e della natura del gruppo alchilico, i reattivi di organolitio così ottenuti possono evolvere attraverso una reazione di trasposizione (o riarrangiamento) di Wittig,¹⁵ una α -eliminazione,¹⁶ oppure possono essere fatti reagire con opportuni reattivi elettrofili¹⁷ (Schema 7).



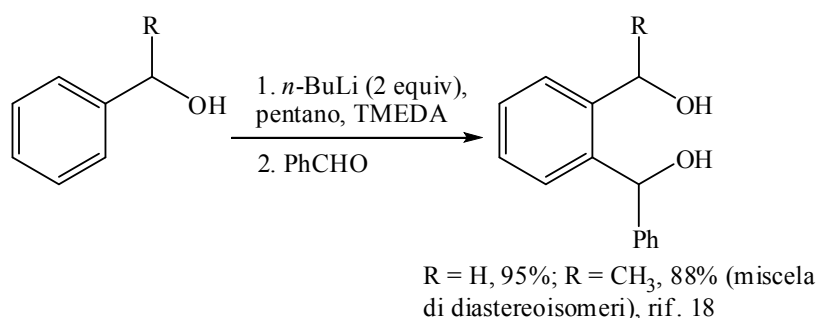
Schema 7. Metallazione di alchil benzil eteri con basi di alchilitio; R = alchile (CH₃, C₂H₅, *n*- o *i*-C₃H₇, eccetera); EX = D₂O (E = D), alchileX (E = alchile), (CH₃)₃SiCl (E = (CH₃)₃Si), R₁R₂CO (E = R₁R₂COH), ecc.

Come possibile estensione di questa metodica, è ragionevole ipotizzare un comportamento simile in condizioni di metallazione per gli acetali degli alcoli benilici. Questi reattivi organometallici, una volta generati e fatti reagire con adatti elettrofili, potrebbero essere sottoposti ad idrolisi acida della funzione acetalica. In questa maniera potrebbero essere utilizzati come equivalenti sintetici di reattivi di benzillitio α -idrossi-sostituiti (Schema 8).



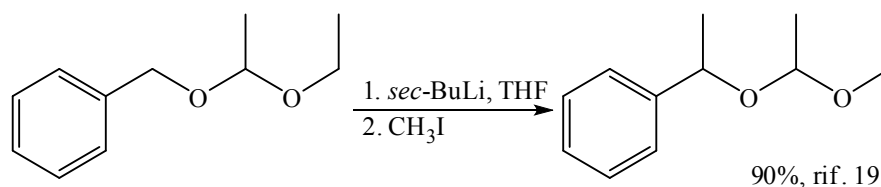
Schema 8. Arilmetillito α -alcossialcossi-sostituiti come equivalenti sintetici di un carbinil carbanione

A questo riguardo, è utile ricordare che la metallazione di alcossidi benzilici con reattivi di organo litio conduce alla formazione di prodotti di metallazione in posizione *orto* (Schema 9).¹⁸



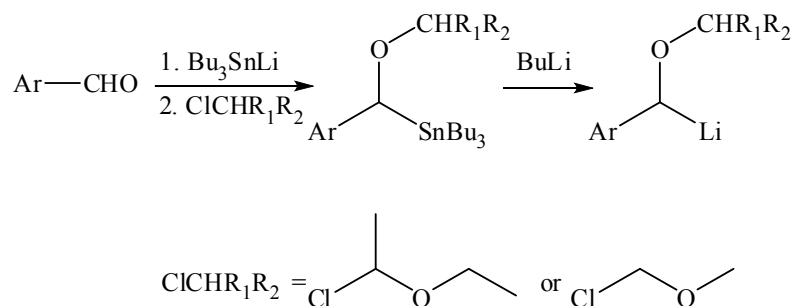
Schema 9. Reazione di metallazione di alcuni benzilati di litio; TMEDA = *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiammina

Nonostante queste interessanti potenzialità, esiste un unico esempio di letteratura che riporta la generazione di un reattivo di benzillitio *O*-alcossialchil-sostituito attraverso la metallazione di un acetale dell'alcol benzilico. Sfortunatamente, quest'unico esempio risulta abbastanza lacunoso, mancando della caratterizzazione della miscela dei prodotti diastereoisomerici ottenuti dalla reazione del prodotto di metallazione con CH₃I (Schema 10).¹⁹



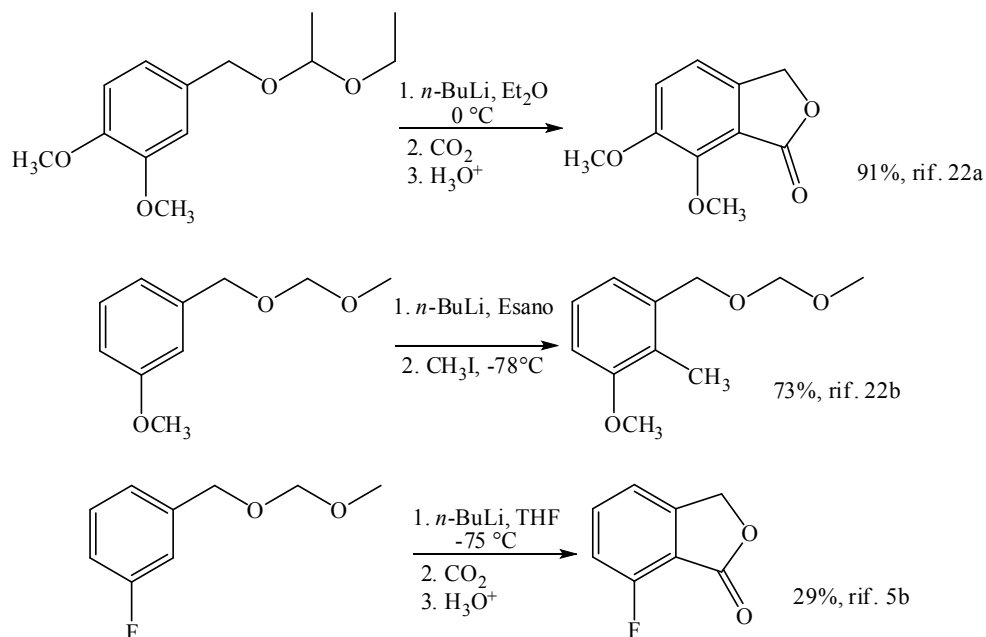
Schema 10. Metallazione del benzil etossietil etere e reazione con CH_3I , secondo il rif. 19. Non è riportata alcuna caratterizzazione dei prodotti di reazione

Al contrario, esiste una procedura ampiamente utilizzata per generare questo tipo di reattivi organometallici, che coinvolge la reazione del litio tributilstannano con una aldeide aromatica, seguita da protezione dell' α -tributilstannilbenzil alcol come acetale e successivo scambio stagno-litio (Schema 11).¹⁹⁻²¹



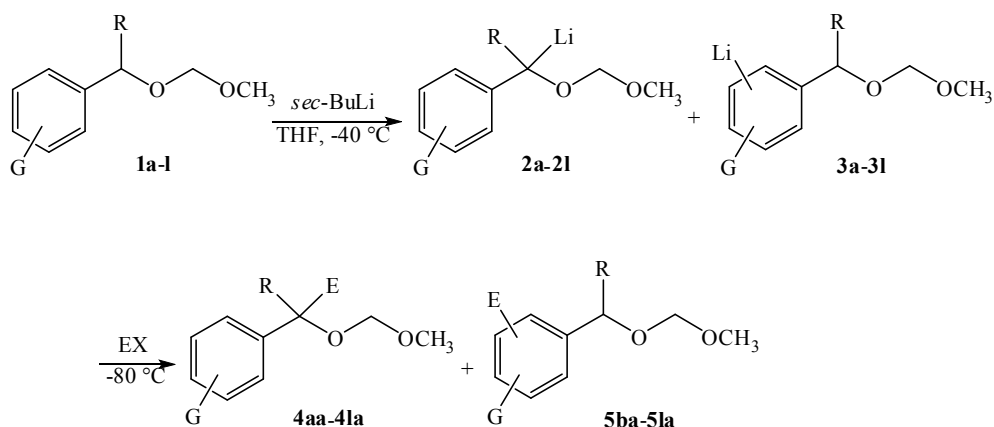
Schema 11. Generazione di derivati di benzillitio α -alcossialchil-sostituiti in accordo con i riferimenti 19 e 20 (a-e)

Va infine considerato che, a differenza degli alchil benzil eteri, gli acetali degli alcoli benzilici sono solitamente considerati come gruppi con una debole capacità di orientare le reazioni di metallazione in posizione *orto*. In effetti, il benzil 1-etossietil etere ed il benzil metossimetil etere sostituiti in posizione 3 con un gruppo metossilico²² o con un atomo di fluoro^{5b} subiscono regioselettivamente la reazione di metallazione al C_2 in varie condizioni di reazione (Schema 12).



Scheme 12. Esempi di reazioni di metallazione orientate in *orto* in acetali di alcoli benzilici

Allo scopo di sviluppare un approccio alternativo alla generazione di questa interessante classe di reattivi organometallici funzionalizzati, di abbreviare la sequenza sintetica e di evitare la manipolazione dei tossici reattivi di organo stagno, è stata studiata la reattività di una serie di arilalchil metossimetil eteri in condizioni di metallazione con basi di alchil litio (Schema 13).



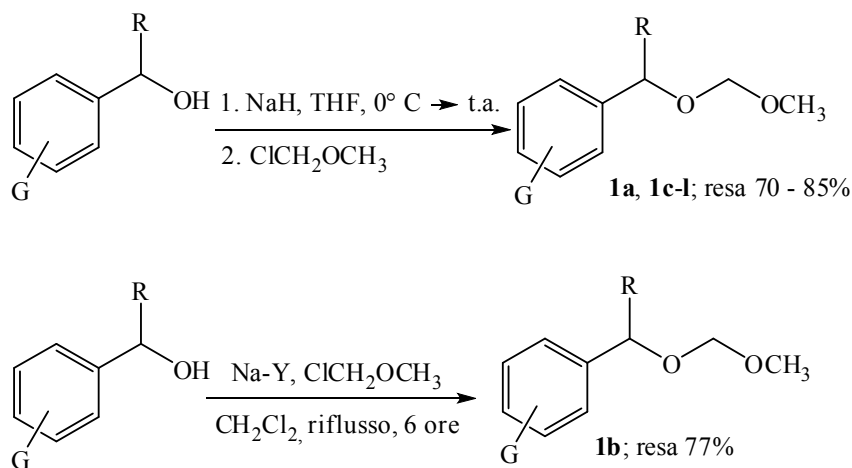
Scheme 13. Metallazione di arilalchil metossimetil eteri, e successiva reazione con elettrofili. **1a-5a:**

G = R = H; **1b-5b:** G = 4-OCON(CH₃)₂, R = H; **1c-5c:** G = 4-F, R = H; **1d-5d:** G = 3-F, R = H; **1e-5e:** G = 4-OCH₃, R = H; **1f-5f:** G = 4-OCH(CH₃)₂, R = H; **1g-5g:** G = 3-OCH₃, R = H; **1h-5h:** G = 4-Cl, R = H; **1i-5i:** G = 4-CH₃, R = H; **1j-5j:** G = H, R = C₆H₅; **1k-5k:** G = H, R = CH₃; **1l-5l:** G = 4-OCH₃, R = CH₃; EX, E, vedi il testo e le tabelle

RISULTATI E DISCUSSIONE

1.4. Sintesi di arilmetil metossimetil eteri, **1a - l**

Tutti gli acetali utilizzati in questo lavoro sono stati sintetizzati adattando metodiche note in letteratura. Gli acetali **1a** e **1c-l** sono stati sintetizzati facendo reagire il clorometil metil etere ($\text{ClCH}_2\text{OCH}_3$) con gli alcolati ottenuti dalla reazione dei corrispondenti alcoli con NaH in tetraidrofurano (THF).²³ Al contrario, la sintesi dell'acetal **1b** è stata realizzata facendo reagire il $\text{ClCH}_2\text{OCH}_3$ con il corrispondente alcol in presenza di un catalizzatore acido, la zeolite Na-Y²⁴ (Schema 14).



Schema 14. Sintesi degli acetali **1a-l**; **1a**: G = R = H; **1b**: G = 4-OCON(CH₃)₂, R = H; **1c**: G = 4-F, R = H; **1d**: G = 3-F, R = H; **1e**: G = 4-OCH₃, R = H; **1f**: G = 4-OCH(CH₃)₂, R = H; **1g**: G = 3-OCH₃, R = H; **1h**: G = 4-Cl, R = H; **1i**: G = 4-CH₃, R = H; **1j**: G = H, R = C₆H₅; **1k**, G = H, R = CH₃; **1l**, G = 4-OCH₃, R = CH₃

1.5 Reazioni di metallazione del benzil metossimetil etere **1a** (G = R = H) e elaborazione dei prodotti ottenuti

Le reazioni di metallazione di questo substrato, utilizzato come composto modello per il nostro studio, sono state condotte in atmosfera inerte (Ar) in presenza di un eccesso (2 equiv) di *sec*-BuLi. I risultati ottenuti sono riportati nella Tabella 1 (vedi anche lo Schema 13).

Table 1. Metallazione del benzil metossimetil etere, **1a**, e reazione con elettrofili^a

| Esp. | T (° C) | EX | Prodotto, E = | Resa (%) ^b |
|------|------------------|---|---|-----------------------|
| 1 | -80 | D ₂ O | 4aa , D | 81 |
| 2 | -40 | D ₂ O | 4aa , D | 88 |
| 3 | -40 ^c | D ₂ O | 4aa , D | - ^d |
| 4 | -10 ^c | D ₂ O | 4aa , D | - ^d |
| 5 | 0 ^c | D ₂ O | 4aa , D | - ^e |
| 6 | -40 | <i>n</i> -BuBr | 4ab , <i>n</i> -Bu | 74 ^f |
| 7 | -40 | <i>i</i> -PrI | 4ac , <i>i</i> -Pr | 80 ^f |
| 8 | -40 | Cl(CH ₂) ₄ Cl | 4ad , (CH ₂) ₄ Cl | 76 ^f |
| 9 | -40 | PhCH ₂ O(CH ₂) ₃ Cl | 4ae , PhCH ₂ O(CH ₂) ₃ | 63 ^f |
| 10 | -40 | (CH ₃) ₂ CO | 4af , (CH ₃) ₂ COH | 40 ^f |
| 11 | -40 | (CH ₂) ₅ CO | 4ag , (CH ₂) ₅ COH | 56 ^f |

^aTutte le reazioni di metallazione sono state condotte in presenza di 2 equivalenti di *sec*-BuLi durante 3 ore, se non indicato diversamente; l'elettrofilo (EX, 1.1 equivalenti) è stato aggiunto alla temperatura di -80 °C. ^bRese determinate mediante analisi ¹H-NMR dei grezzi di reazione, se non indicato diversamente. ^cReazione condotta in esano. ^dSi recupera quantitativamente il prodotto di partenza. ^eE' stata osservata decomposizione del prodotto di partenza. ^fResa calcolata sul prodotto isolato.

Quando la reazione è stata condotta per 3 ore alla temperatura di $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguita da spegnimento con D_2O , si è osservata una formazione non quantitativa dell'intermedio organometallico desiderato (Tabella 1, Esp. 1). Un risultato migliore è stato ottenuto conducendo la reazione per lo stesso tempo ad una temperatura superiore ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, Tabella 1, Esp. 2). In queste condizioni, l'impiego di *n*-BuLi come base non ha condotto a variazioni significative di questo risultato (non riportato in Tabella 1).

Questi risultati sottolineano la stabilità termica dell'intermedio organometallico **2a** (vedi Schema 13), in contrasto con l'ipotesi che questi reattivi dovrebbero subire facilmente una reazione di trasposizione di Wittig^{5b} (vedi Schema 7).

E' anche importante sottolineare che, nonostante i diversi tentativi effettuati, è risultato praticamente impossibile generare questo intermedio organometallico utilizzando l'esano come solvente (Tabella 1, Esp. 3-5).

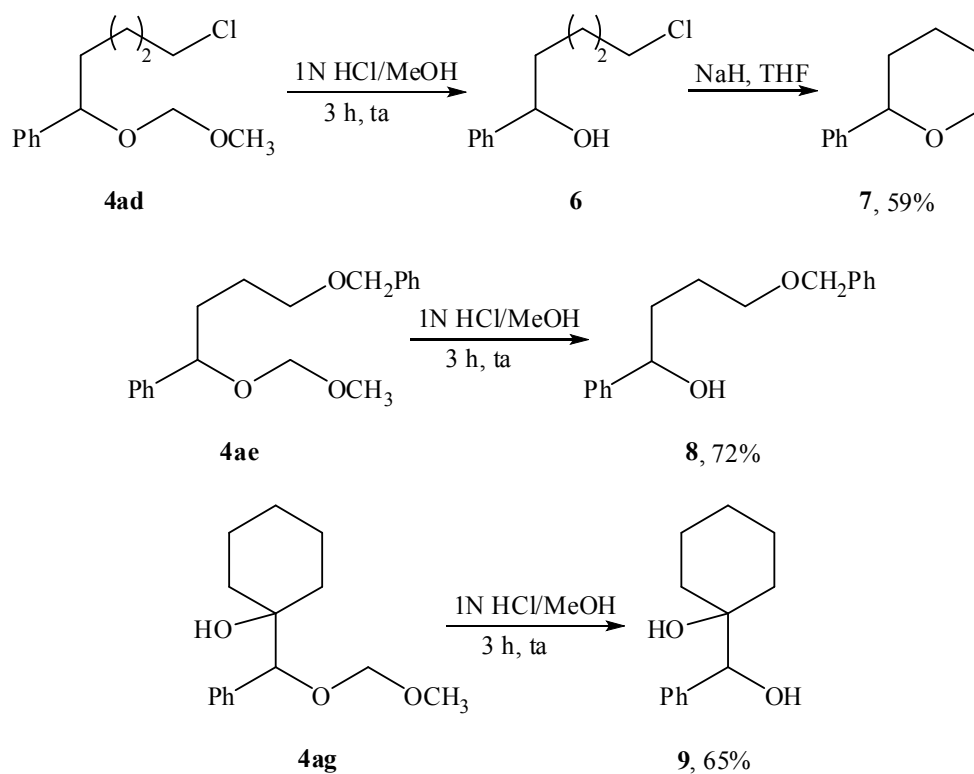
Per valutare la reattività dell'intermedio **2a**, e in accordo con i risultati precedentemente riportati, abbiamo condotto una ulteriore serie di reazioni di metallazione a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF, impiegando il *sec*-BuLi come base, seguite da lento spegnimento della miscela di reazione, ulteriormente raffreddata a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ con 1.1 equivalenti di un elettrofilo, sciolto nella minima quantità di THF.

Secondo questa procedura sono stati ottenuti risultati soddisfacenti utilizzando come elettrofilo alogenuri alchilici funzionalizzati (Tabella 1, Esp. 8 e 9), non funzionalizzati (Tabella 1, Esp. 6 e 7) e alcuni chetoni (Tabella 1, Esp. 10 e 11).

Per valutare in maniera appropriata la regioselettività di queste reazioni sono stati sottoposti ad una attenta analisi gli spettri ^1H NMR dei singoli grezzi di reazione, raggiungendo così la conclusione che la reazione di metallazione ha riguardato sempre la sola posizione benzilica del prodotto di partenza, senza mai coinvolgere l'anello aromatico.

Allo scopo di valutare le ulteriori potenzialità sintetiche dei prodotti sintetizzati secondo la procedura descritta, alcuni di questi sono stati sottoposti alle ulteriori elaborazioni descritte nello Schema 15.

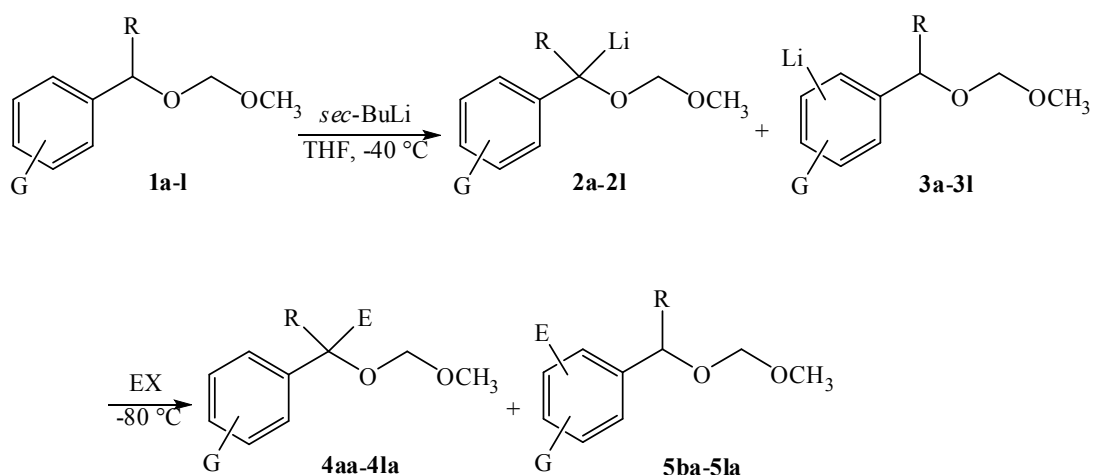
Il cloro etere **4ad** è stato trattato con HCl 1N in CH₃OH, ottenendo così l'idrolisi della funzione acetalica e il cloro alcol **6**, così ottenuto, non è stato isolato ma direttamente deprotonato con NaH in THF, arrivando ad ottenere il 2-feniltetraidropirano, **7**, con una resa complessiva del 59%. In analogia con la procedura di idrolisi descritta precedentemente, gli acetali **4ae** e **4ag** sono stati idrolizzati fornendo, rispettivamente, il diolo monoprotetto **8** (resa 72%) e il diolo **9** (resa 65%).



Schema 15. Ulteriori elaborazioni sintetiche dei prodotti **4ad**, **4ae** e **4ag**

1.6 Reazioni di metallazione degli arilmetil metossimetil eteri, **1b-l**

Allo scopo di ottenere maggiori informazioni sulla capacità del sostituente *O*-metossimetilico di dirigere in posizione benzilica la reazione di metallazione, abbiamo ulteriormente esteso il campo d'investigazione alle reazioni di metallazione di una serie di arilmetil metossimetil eteri, **1b-l**, ulteriormente sostituiti in posizione benzilica o sull'anello aromatico includendo, in quest'ultimo caso, gruppi funzionali noti per la loro capacità di dirigere la reazione in posizione *orto*¹ (Schema 13).



Schema 13. Metallazione di arilalchil metossimetil eteri, e successiva reazione con elettrofilii. **1a-5a:** G = R = H; **1b-5b:** G = 4-OCON(CH₃)₂, R = H; **1c-5c:** G = 4-F, R = H; **1d-5d:** G = 3-F, R = H; **1e-5e:** G = 4-OCH₃, R = H; **1f-5f:** G = 4-OCH(CH₃)₂, R = H; **1g-5g:** G = 3-OCH₃, R = H; **1h-5h:** G = 4-Cl, R = H; **1i-5i:** G = 4-CH₃, R = H; **1j-5j:** G = H, R = C₆H₅; **1k-5k:** G = H, R = CH₃; **1l-5l:** G = 4-OCH₃, R = CH₃; EX, E, vedi il testo e le tabelle

Tabella 2. Metallazione degli arilmetil metossimetil eteri, **1b-l**, e reazione con elettrofili^a

| Esp. | Substrato, G =, R = | EX | E = | Distribuzione dei prodotti (%) ^b | |
|------|--|--------------------------------------|---------------------------------------|---|-------------------------------------|
| | | | | 4 | 5 |
| 1 | 1b , 4-OCONEt ₂ , H | (CH ₃) ₃ SiCl | (CH ₃) ₃ Si | 4ba , - | 5ba , >90 (85) ^c |
| 2 | 1c , 4-F, H | (CH ₃) ₃ SiCl | (CH ₃) ₃ Si | 4ca , 27 (20) ^c | 5ca , 73 (54) ^c |
| 3 | 1c , 4-F, H | (CH ₃) ₃ SiCl | (CH ₃) ₃ Si | 4ca , 12 ^d | 5ca , 88 (65) ^{c,d} |
| 4 | 1c , 4-F, H | (CH ₃) ₃ CCHO | (CH ₃) ₃ CCHOH | 4cb , 29 (23) ^{c,e} | 5cb , 71 (52) ^c |
| 5 | 1d , 3-F, H | (CH ₃) ₃ SiCl | (CH ₃) ₃ Si | 4da , 45 (33) ^c | 5da , 55 (41) ^c |
| 6 | 1d , 3-F, H | (CH ₃) ₃ SiCl | (CH ₃) ₃ Si | 4da , 69 ^d | 5da , 31 ^d |
| 7 | 1e , 4-OCH ₃ , H | (CH ₃) ₃ SiCl | (CH ₃) ₃ Si | 4ea , 54 (32) ^c | 5ea , 46 (27) ^c |
| 8 | 1e , 4-OCH ₃ , H | (CH ₃) ₃ SiCl | (CH ₃) ₃ Si | 4ea , 43 ^d | 5ea , 57 ^d |
| 9 | 1f , 4-OCH(CH ₃) ₂ , H | (CH ₃) ₃ SiCl | (CH ₃) ₃ Si | 4fa , >90 (86) ^c | 5fa , - |
| 10 | 1g , 3-OCH ₃ , H | (CH ₃) ₃ SiCl | (CH ₃) ₃ Si | 4ga , >90 (82) ^c | 5ga , - |
| 11 | 1h , 4-Cl, H | D ₂ O | D | 4ha , >90 ^d | 5ha , - |
| 12 | 1h , 4-Cl, H | (CH ₃) ₃ SiCl | (CH ₃) ₃ Si | 4hb , >90 (78) ^{c,d} | 5hb , - |
| 13 | 1i , 4-CH ₃ , H | D ₂ O | D | 4ia , >90 | 5ia , - |
| 14 | 1i , 4-CH ₃ , H | (CH ₃) ₃ SiCl | (CH ₃) ₃ Si | 4ib , >90 (81) ^c | 5ib , - |
| 15 | 1J , H, C ₆ H ₅ | D ₂ O | D | 4Ja , >90 | 5Ja , - |
| 16 | 1J , H, C ₆ H ₅ | <i>n</i> -BuBr | <i>n</i> -Bu | 4Jb , >90 (78) ^c | 5Jb , - |
| 17 | 1k , H, CH ₃ | D ₂ O | D | 4ka , 34 | 5ka , - |

18 **11**, 4-OCH₃, CH₃ (CH₃)₃SiCl (CH₃)₃Si **41b**, - **51b**, >90 (84)^c

^aTutte le reazioni di metallazione sono state condotte in presenza di 2 equivalenti di *sec*-BuLi durante 3 ore, se non indicato diversamente; l'elettrofilo (EX, 1.1 equivalenti) è stato aggiunto alla temperatura di -80 °C. ^bRese determinate mediante analisi ¹H-NMR dei grezzi di reazione, se non indicato diversamente. ^cResa calcolata sul prodotto isolato. ^dLa metallazione è stata condotta a -80 °C. ^eSi è ottenuta una miscela di diastereoisomeri in rapporto 75:25.

Le reazioni di metallazione sono state condotte come descritto nel paragrafo precedente, seguite da spegnimento con un reattivo elettrofilico, elaborazione acquosa e analisi ¹H-NMR dei grezzi di reazione per determinare la distribuzione dei prodotti di reazione, e cioè le percentuali relative di prodotti ottenuti mediante una reazione di metallazione orientata in *orto* piuttosto che una reazione di metallazione orientata in posizione benzilica.

I risultati ottenuti, riportati nella Tabella 2, mostrano che il prevalere di un cammino di reazione sull'altro dipende dalla natura e dalla posizione relativa dell'ulteriore sostituente introdotto sull'anello aromatico mentre, in alcuni casi, è stato osservato un debole effetto della temperatura di reazione sulla distribuzione dei prodotti di reazione (Tabella 2, Esp. 2, 5 e 7 *versus* Esp. 3, 6 e 8).

La metallazione del carbammato **1b** (G = 4-OCN(CH₃)₂, R = H), seguita da spegnimento con trimetilclorosilano (TMSCl), ha portato alla formazione del benzene 1,2,4-trisostituito **5ba**, e a nessuna evidenza per quel che riguarda la formazione di un prodotto di reazione ulteriormente sostituito in posizione benzilica (Tabella 2, Esp. 1). Molto chiaramente, in questo caso, la forte capacità di dirigere la metallazione in posizione *orto* del gruppo carbossiammidico supera di gran lunga la capacità del gruppo acetalico di dirigere la metallazione in posizione benzilica.

Risultati differenti sono stati invece ottenuti nel caso degli acetali **1c** (G = 4-F, R = H) e **1d** (G = 3-F, R = H), sostituiti con un atomo di fluoro, rispettivamente, in posizione *para* ed in posizione *meta* (Tabella 2, Esp. 2-6). In entrambi i casi, infatti, si osserva la formazione di miscele di reazione che derivano da reazioni di metallazione in posizione *orto* rispetto all'atomo di fluoro e in posizione benzilica. E' interessante notare che la metallazione del derivato meta disostituito ha portato alla formazione di un

prodotto 1,2,3-trisostituito, mettendo in evidenza anche le deboli proprietà *orto* dirigenti della funzione acetale.^{5b,22}

Nel tentativo di ottenere una maggiore selettività per queste ultime reazioni, abbiamo provato ad utilizzare come basi sia *n*-BuLi che la litio diisopropilammide (LDA) come base, o l'etere etilico (Et₂O) come solvente; tuttavia, queste nuove condizioni di reazione hanno portato a conversioni inferiori e/o alla formazione di sottoprodotti (non riportate in Tabella 2).

Ancora risultati complessi sono stati ottenuti in reazioni condotte sugli acetali **1e** (G = 4-OCH₃, R = H), **1f** (G = 4-OCH(CH₃)₂, R = H) e **1g** (G = 3-OCH₃, R = H), ulteriormente sostituiti sull'anello aromatico con un gruppo alcossilico (Tabella 2, Esp. 7-10). La reazione di metallazione del derivato sostituito in posizione 4 con un gruppo metossilico, **1e** (G = 4-OCH₃, R = H), ha portato alla formazione di una miscela di prodotti derivanti da entrambi i cammini di reazione attesi (Tabella 2, Esp. 7 e 8). Al contrario, nel caso dell'acetale **1f** (G = 4-OCH(CH₃)₂, R = H), sostituito nella medesima posizione con un gruppo maggiormente ingombrante come l'isopropossi, si è ottenuta la sola deprotonazione in posizione benzilica (Tabella 2, Esp. 9). Questa stessa regioselettività è stata osservata anche nel caso dell'acetale **1g** (G = 3-OCH₃, R = H), sostituito con un metossile in posizione 3. Questo risultato è particolarmente interessante perché mette in evidenza un notevole effetto del solvente nell'orientare la reazione di metallazione: in effetti, è noto in letteratura che utilizzando l'esano come solvente questo substrato subisce la reazione metallazione prevalentemente alla posizione 2, cioè in posizione *orto* ad entrambi i sostituenti presenti sul prodotto di partenza.^{22b}

Infine, con sostituenti che mostrano proprietà orientanti molto deboli, come il derivato sostituito in posizione 4 con un atomo di cloro, **1h** (G = 4-Cl, R = H), o nulle, come il derivato toluenico **1i** (G = 4-CH₃, R = H), abbiamo osservato la sola reazione di metallazione in posizione benzilica (Tabella 2, Esp. 11-14). Va comunque osservato che la reazione di metallazione del 4-clorobenzil metossimetil etere, **1h**, è stata condotta con successo alla temperatura di -80 °C. Alla temperatura di -40 °C, infatti, si è ottenuta la formazione di miscele di reazione complesse, verosimilmente dovute ad una competitiva reazione di metallazione in *orto* all'atomo di cloro, seguita da eliminazione di LiCl e formazione di un intermedio di tipo arinico.²⁵

Abbastanza prevedibili i risultati ottenuti nelle reazioni di metallazione di substrati ulteriormente sostituiti alla posizione benzilica. In effetti, nel caso del substrato benzidrilico **1J** ($G = H$, $R = C_6H_5$) è stata osservata solo la metallazione alla posizione benzilica, in accordo con la maggiore stabilizzazione per risonanza del reattivo organometallico così ottenuto (Tabella 2, Esp. 15 e 16).

Al contrario, la sostituzione in posizione benzilica con un sostituente alchilico, come nel caso dell'(1-metossimetossi)etilbenzene, **1k** ($G = H$, $R = CH_3$), ha portato ad ottenere una miscela di composti particolarmente complessa quando la reazione è stata condotta alla temperatura di $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (non riportato in Tabella 2). Diminuendo la temperatura della reazione di metallazione a $-80\text{ }^\circ\text{C}$, il successivo spegnimento con D_2O ha messo in evidenza la formazione di una percentuale ridotta dell'intermedio metallato in posizione benzilica (Tabella 2, Esp. 17). Questo risultato non subisce alcun miglioramento conducendo la reazione in presenza di 2 equivalenti di TMEDA (non riportato in Tabella 2).

In accordo con questi ultimi risultati, la reazione del *sec*-BuLi con 1-metossi-4-(1-metossimetossi)etilbenzene, **1l** ($G = 4-OCH_3$, $R = CH_3$), condotta a $-40\text{ }^\circ\text{C}$, ha portato alla deprotonazione in posizione orto al gruppo metossilico con elevatissima regioselettività (Tabella 2, Esp. 18).

CONCLUSIONI

In conclusione, in questa prima parte della tesi di dottorato abbiamo dimostrato che è possibile metallare in posizione benzilica una serie di alcoli benzilici metossimetil protetti in modo da ottenere con buona resa i corrispondenti derivati di benzillitio α -metossimetossi-sostituiti. In questo modo è possibile generare questo tipo di derivati organometallici con una sequenza di reazioni più breve di quella descritta in letteratura, con il vantaggio aggiuntivo di evitare la manipolazione dei reattivi tossici di organo stagno. Sebbene in presenza di un gruppo in grado di orientare fortemente la metallazione in posizione *orto* il gruppo *O*-metossimetile abbia mostrato di agire come un valido gruppo protettore per la funzione alcolica, questa funzione acetale si è rivelata particolarmente utile nel promuovere la metallazione in posizione benzilica in presenza di sostituenti dotati di medie o scarse proprietà orientanti (come il cloro, l'alcoxi anche se in funzione della posizione relativa e/o dell'ingombro sterico, e i sostituenti alchilici). Da questo punto di vista è stato osservato che il THF appare come il solvente di scelta per promuovere la litiazione in posizione benzilica degli acetali studiati, come evidenziato da un paragone con dati di letteratura che riguardano la conduzione di reazioni simili in solventi idrocarburici.²²

D'altra parte, l'effetto induttivo fortemente elettron-attrattore del fluoro compete molto bene con l'effetto orientante del gruppo metossimetossi, conducendo alla formazione di miscele di regioisomeri, che sono state tuttavia facilmente separate mediante cromatografia flash.

I risultati ottenuti durante questo lavoro, sono stati oggetto di una pubblicazione su rivista scientifica internazionale.²⁸

PARTE SPERIMENTALE

Tutte le reazioni sensibili all'umidità e all'ossigeno atmosferico sono state condotte in atmosfera di Ar. Il THF è stato distillato da lega Na/K in atmosfera di N₂ immediatamente prima dell'uso. Gli spettri ¹H NMR sono stati registrati a 300 MHz e quelli ¹³C NMR a 75 MHz in CDCl₃ con uno spettrometro Varian VXR 300. L'incorporazione di deuterio è stata calcolata registrando gli spettri ¹H NMR dei grezzi di reazione e paragonando i segnali corrispondenti ai protoni arilmetilici con quelli di segnali noti. Le risonanze dei protoni CHD appaiono come dei tripletti allargati e non risolti spostati a campi più alti di 0.02-0.05 ppm (δ) rispetto ai segnali dei corrispondenti protoni CH₂; le risonanze dei carboni arilmetilici CHD appaiono come tripletti ($J = 19$ - 21 Hz) spostati a campi più alti di 0.3-0.4 ppm (δ) rispetto ai segnali dei corrispondenti carboni CH₂. Gli spettri IR sono stati registrati con uno strumento FT-IR Jacso 480 P. Le cromatografie sono state eseguite utilizzando il gel di silice Merck 60 (40-63 μ m), e le analisi TLC utilizzando lastre di gel di silice (0.20 mm) supportata su plastica della Macherey-Nagel.

Sintesi degli acetali 1a-l.

Sintesi generale degli acetali con NaH, THF

In un pallone a 2 colli munito di refrigerante a bolle, rubinetto e agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, 2.3 g di dispersione di NaH al 60% (57 mmol) vengono lavati con THF anidro (3 x 10 mL), sospesi in 20 mL di THF anidro e raffreddati a 0 °C. Si addiziona lentamente l'opportuno benzil alcol (48 mmol), disciolto in THF (20 mL), e si lascia rinvenire la miscela a temperatura ambiente. si osserva. Dopo 25 minuti, durante i quali si osserva la liberazione di H₂ dalla miscela di reazione, si addizionano lentamente 4.6 g di metossimetilcloruro (57 mmol) disciolto in THF (10 mL) e si lascia in agitazione per 4 h a temperatura ambiente. Si spegne quindi la reazione con H₂O (20 mL). Si elabora la miscela separando le due fasi ed estraendo la fase acquosa con Et₂O (4 x 15 mL). Le fasi organiche riunite vengono lavate con salamoia e anidificate con K₂CO₃. Si evapora il solvente residuo a pressione ridotta. Si ottiene un olio che viene purificato per cromatografia flash.

1-Metossimetossimetil benzene (1a)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/ EtOAc/ Et₃N = 8:2:1); R_f = 0.65. Bp 210/1 (°C/Torr), lit.²³ bp 80-84/6 (°C/Torr). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.42 (s, 3 H, OCH₃), 4.60 (s, 2 H, ArCH₂), 4.72 (s, 2 H, OCH₂), 7.28-7.40 (m, 5 H, 5 x Ar). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.3, 69.2, 95.7, 127.7, 128.0, 128.4, 137.8. ¹H-NMR in accordo con la lit.²³

1-Fluoro-4-metossimetossimetil benzene (1c).

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/ EtOAc/ Et₃N = 8:2:0.5); R_f = 0.27. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.41 (s, 3 H, OCH₃), 4.55 (s, 1 H, ArCH), 4.69 (s, 2 H, OCH₂), 7.04 (t, J = 8.4 Hz, 2 H, 2 x ArH) 7.29-7.36 (m, 2 H, 2 x ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.3, 68.4, 95.6, 115.2 (d, J = 21 Hz), 129.6 (d, J = 8 Hz), 133.6 (d, J = 3 Hz), 162.9 (d, J = 244 Hz). ¹H- e ¹³C-NMR in accordo con la lit.^{5b}

1-Fluoro-3-metossimetossimetil benzene (1d)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/ EtOAc/ Et₃N = 9:1:0.5); R_f = 0.27. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.42 (s, 3 H, OCH₃), 4.59 (s, 2 H, ArCH₂), 4.72 (s, 2 H, OCH₂), 6.94-7.02 (m, 1 H, ArH), 7.05-7.15 (m, 2 H, 2 x ArH), 7.31 (td, *J* = 2.1, 8.1 Hz, 1 H, ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.3, 68.3, 95.7, 114.4 (d, *J* = 22 Hz), 123.0 (d, *J* = 3 Hz), 129.8 (d, *J* = 8 Hz), 140.5 (d, *J* = 7 Hz), 161.2 (d, *J* = 244 Hz), 164.5. ¹H- e ¹³C-NMR in accordo con la lit.^{5b}

1-Metossi-4-metossimetossimetilbenzene (1e)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/EtOAc/Et₃N = 8:2:0.5); R_f = 0.52). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.41 (s, 3 H, CH₃O), 3.81 (s, 3 H, CH₃OAr), 4.53 (s, 2 H, ArCH₂), 4.69 (s, 2 H, OCH₂O), 6.86-6.92 (m, 2 H, 2 x ArH), 7.26-7.31 (m, 2 H, 2 x ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.2, 68.8, 71.6, 95.4, 113.8, 129.5, 129.9, 159.2. Anal. Calcolata. per C₁₀H₁₄O₃: C, 65.91; H, 7.74. Trovato: C, 65.76; H, 7.94.

1-Isopropossi-4-metossimetossimetilbenzene (1f)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/EtOAc/Et₃N = 7:3:1); R_f = 0.79. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (d, 6 H, *J* = 6.0 Hz, 2 x CH₃), 3.41 (s, 3 H, OCH₃), 4.52 (s, 2 H, ArCH₂), 4.55 (ept, *J* = 6.0 Hz, CH), 4.69 (s, 2 H, OCH₂O), 6.84-6.90 (m, 2H, 2 x ArH), 7.24-7.30 (m, 2H, 2 x ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.0, 55.2, 68.8, 69.8, 95.4, 115.8, 129.6, 129.6, 157.5. Anal. Calcolata. per C₁₂H₁₈O₃: C, 68.54; H, 8.63. Trovato: C, 68.37; H, 8.81.

1-Metossi-3-metossimetossimetilbenzene, (1g)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/EtOAc/Et₃N = 9:1:0.5); R_f = 0.43. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.42 (s, 3 H, CH₃O), 3.82 (s, 3 H, CH₃OAr), 4.58 (s, 2H, ArCH₂), 4.72 (s, 2 H, OCH₂O), 6.81-6.86 (m, 1 H, ArH), 6.90-6.96 (m, 2 H, 2 x ArH), 7.23-7.29 (m, 1 H, ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.1, 55.3, 68.9, 95.6, 113.1, 113.3, 120.0, 129.4, 139.4, 159.7. Anal. Calcolata. per C₁₀H₁₄O₃: C, 65.91; H, 7.74. Trovato: C, 66.10; H, 7.84.

1-Cloro-4-metossimetossimetilbenzene (Ih)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/EtOAc = 9:1); $R_f = 0.52$. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.41$ (s, 3 H, OCH_3), 4.56 (s, 2 H, ArCH_2), 4.70 (s, 2 H, OCH_2O), 7.27-7.35 (m, 4 H, $4 \times \text{ArH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 55.3$, 68.3, 95.6, 128.5, 129.1, 133.4, 136.3. Anal. Calcolata. per $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}_2$: C, 57.92; H, 5.94. Trovato: C, 57.78; H, 6.11.

4-Metossimetossimetiltoluene, (Ii)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/EtOAc = 9:1); $R_f = 0.34$. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.35$ (s, 3H, CH_3Ar), 3.41 (s, 3 H, CH_3O), 4.56 (s, 2H, ArCH_2), 4.70 (s, 2 H, OCH_2O), 7.14-7.19 (m, 2 H, $2 \times \text{ArH}$), 7.23-7.27 (m, 2H, $2 \times \text{ArH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.0$, 55.2, 68.9, 95.4, 127.9, 129.0, 134.7, 137.3. Anal. Calcolata. per $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 72.26; H, 8.49. Trovato: C, 72.13; H, 8.56.

1-Metossi-4-(1-metossimetossietil)benzene (II)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/EtOAc/ $\text{Et}_3\text{N} = 8:2:0.5$); $R_f = 0.52$. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.46$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, CH_3CH), 3.37 (s, 3 H, CH_3OCH_2), 3.81 (s, 3H, CH_3OAr), 4.52 (d, $J = 6.6$, Hz, 1 H, OCHO), 4.55 (d, $J = 6.6$, Hz, 1 H, OCHO), 4.71 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H, ArCH), 6.85-6.91 (m, 2 H, $2 \times \text{ArH}$), 7.22-7.29 (m, 2H, $2 \times \text{ArH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.5$, 55.2, 55.2, 73.1, 93.8, 113.7, 127.6, 135.2, 159.0. Anal. Calcolata per $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 67.32; H, 8.22. Trovato: C, 67.14; H, 8.39.

Sintesi del 4-metossimetossimetilfenil estere dell'acido *N,N*-dietilcarbammico (1b)

In un pallone a 2 colli munito di refrigerante a bolle, rubinetto e agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, 0.8 g di NaY-Zeolite (0.25 eq) e 3 g di *N,N*-dietilcarbammioil cloruro (13 mmol) vengono posti in 50 ml di CH₂Cl₂ anidro. Si gocciolano lentamente 1.53 ml di metossimetilcloruro (1.5 eq, 1.62 g). La soluzione è portata a riflusso per 6 h e successivamente è raffreddata a temperatura ambiente. Si elabora filtrando la zeolite sotto vuoto. La fase organica viene lavata con una soluzione al 10% di NaHCO₃ (10 ml). Si separano le fasi e la fase acquosa viene estratta con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con salamoia e anidrificate su K₂CO₃, filtrate e concentrate. Si ottiene un olio che viene purificato per distillazione a pressione ridotta o per cromatografia flash.

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (CH₂Cl₂/EtOAc/Et₃N = 7:3:0.5); R_f = 0.80. Bp 126/1 (°C/Torr). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.16-1.28 (m, 6 H, 2 × CH₃), 3.35-3.47 (m, 4 H, 2 × CH₂N), 3.41 (s, 3 H, OCH₃), 4.58 (s, 2 H, ArCH₂), 4.69 (s, 2 H, OCH₂O), 7.08-7.14 (m, 2 H, 2 × ArH), 7.31-7.37 (m, 2 H, 2 × ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 13.3, 14.2, 41.8, 42.1, 55.2, 68.4, 95.4, 121.6, 128.6, 134.5, 150.9, 154.1. IR (neat) ν: 1716 cm⁻¹ (CO). Anal. Calcolata per C₁₄H₂₁NO₄: C, 62.90; H, 7.92; N, 5.24. Trovato: C, 62.78; H, 8.06; N, 5.36.

Procedura generale per la reazione di litiazione degli arilmetil metossimetil eteri, e reazione con elettrofilii.

Ad una soluzione dell'appropriato acetale **1** (3.0 mmoli) in 10 mL di THF anidro, raffreddata alle temperature indicate nelle Tabelle 1 e 2, viene aggiunto goccia a goccia il *sec*-butillitio (6.0 mmoli; 3.8 mL di una soluzione 1.6 M in cicloesano). La miscela viene agitata per il tempo indicato nelle Tabelle e raffreddata a -80 °C. A questa miscela viene aggiunto l'appropriato elettrofilo (1.1 equivalenti) disciolto in THF (5 mL). Dopo l'addizione, la miscela di reazione viene lasciata rinvenire a temperatura ambiente durante una notte, quindi spenta aggiungendo lentamente 20 mL di H₂O. La miscela così ottenuta viene estratta con Et₂O (3 x 40 mL), la fase organica lavata con salamoia (20 mL), anidrificata (K₂CO₃) e il solvente viene evaporato. I grezzi di reazione sono stati purificati e caratterizzati come riportato di seguito.

1-Metossimetossi-1-fenilpentano (4ab)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (esano/EtOAc = 9:1); R_f = 0.53;. Bp 95/1 (°C/Torr). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, J = 7.2 Hz, t, 3 H, CH₃), 1.20-1.48 (m, 4 H, 2 × CH₂), 1.58-1.74 (m, 1 H, CH), 1.78-1.92 (m, 1 H, CH), 3.37 (s, 3 H, CH₃O), 4.52 (s, 2 H, OCH₂O), 4.55 (dd, J = 7.8, 6.0 Hz, 1 H, CHPh), 7.23-7.37 (m, 5 H, 5 × PhH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 22.6, 28.1, 37.7, 55.5, 78.0, 94.0, 126.9, 127.5, 128.3, 142.3. Anal. Calcolata. per C₁₃H₂₀O₂: C, 74.96; H, 9.68. Trovato: C, 74.75; H, 9.83.

1-Metossimetossi-1-fenil-2-metilpropano (4ac)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/Et₃N = 9:1); R_f = 0.35. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.75 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, CH₃), 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, CH₃), 1.90-2.03 (m, 1 H, CH), 3.37 (s, 3 H, CH₃), 4.22 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, ArCH), 4.50 (s, 2 H, OCH₂O), 7.23-7.33 (m, 5 H, 5 × ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.0, 19.1, 34.6, 55.5, 83.5, 94.2, 127.4, 127.6, 128.0, 140.9. Anal. Calcolata. per C₁₂H₁₈O₂: C, 74.19; H, 9.34. Trovato: C, 73.91; H, 9.52.

1- Metossimetossi-1-fenil-5-cloropentano (4ad)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (esano/EtOAc = 9:1); R_f = 0.56; Bp 160/1 (°C/Torr). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.37-1.96 (m, 6 H, 3 x CH_2), 3.37 (s, 3 H, CH_3O), 3.52 (t, J = 6.6 Hz, 2 H, CH_2Cl), 4.52 (s, 2 H, OCH_2O), 4.57 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 1 H, CHAr), 7.24-7.38 (m, 5 H, 5 x ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 23.3, 32.5, 37.2, 44.9, 55.6, 77.7, 94.1, 126.8, 127.7, 128.3, 141.9. Anal. Calcolata. per $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClO}_2$: C, 64.32; H, 7.89. Trovato: C, 64.21; H, 7.96.

4- Metossimetossi -4-fenilbutil benzil etere (4ae)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (esano/EtOAc/ Et_3N = 9.5:0.5); R_f : 0.53. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.52-1.98 (m, 4 H, 2 x CH_2), 3.35 (s, 3 H, CH_3O), 3.44-3.51 (m, 2 H, CH_2O), 4.48 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.52 (s, 2 H, OCH_2O), 4.57 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 1 H, CHAr), 7.23-7.37 (m, 10 H, 10 x ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 26.3, 34.6, 55.6, 70.1, 72.9, 77.8, 94.0, 126.9, 127.5, 127.6, 127.6, 128.3, 138.5, 142.0. Anal. Calcolata. per $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C, 75.97; H, 8.05. Trovato: C, 75.84; H, 8.26.

1- Metossimetossi -1-fenil-2-metilpropan-2-olo (4af)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/ EtOAc/ Et_3N = 8:2:0.5); R_f = 0.40. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.12 (s, 3 H, CH_3), 1.23 (s, 3 H, CH_3), 3.40 (s, 3 H, CH_3O), 4.45 (s, 1 H, ArCH), 4.55 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, OCHO), 4.60 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, OCHO), 7.28-7.35 (m, 5 H, 5 x ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.8, 26.3, 56.0, 7.16, 84.7, 94.7, 127.9, 127.9, 128.5, 137.9. IR (neat) ν : 3463 cm^{-1} (OH). Anal. Calcolata. per $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 68.54; H, 8.63. Trovato: C, 68.38; H, 8.81.

1-(Metossimetossifenil)metilcicloesano (4ag)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/ EtOAc/ Et₃N = 8:2:0.5); R_f = 0.56. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.10-2.05 (m, 11 H, 5 × CH₂ + OH), 3.39 (s, 3 H, CH₃O), 4.43 (s, 1 H, ArCH), 4.52 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, OCHO), 4.56 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, OCHO), 7.30-7.35 (m, 5 H, 5 × ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.3, 21.5, 25.8, 33.0, 34.5, 55.9, 73.1, 84.0, 94.4, 127.8, 127.8, 128.8, 137.5. IR (neat) ν: 3481 cm⁻¹ (OH). Anal. Calcolata. per C₁₅H₂₂O₃: C, 71.97; H, 8.86. Trovato: C, 72.18; H, 8.64.

2-Trimetilsilil-4-metossimetossimetilfenil estere dell'acido N,N-dietilcarbammico (5ba)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (CH₂Cl₂/EtOAc/Et₃N = 7:3:1); R_f = 0.56. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.28 (s, 9 H, 3 × CH₃Si), 1.16-1.28 (m, 6 H, 2 × CH₃), 3.35-3.52 (m, 4 H, 2 × CH₂N), 3.42 (s, 3 H, OCH₃), 4.57 (s, 2 H, ArCH₂), 4.71 (s, 2 H, OCH₂O), 7.01-7.05 (m, 1 H, ArH), 7.24-7.38 (m, 1 H, ArH), 7.40-7.42 (m, 1 H, ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -1.0, 13.2, 14.1, 41.5, 41.8, 55.3, 68.7, 95.5, 122.2, 130.1, 131.5, 133.9, 134.4, 154.3, 155.9. IR (neat) ν: 1718 cm⁻¹ (CO). Anal. Calcolata. per C₁₇H₂₉NO₄Si: C, 60.14; H, 8.61; N, 4.13. Trovato: C, 59.87; H, 8.79; N, 4.02.

(4-Fluorofenil)metossimetossimetiltrimetilsilano (4ca)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/ EtOAc = 9:1); R_f = 0.54. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = -0.01 (s, 9 H, 3 × CH₃Si), 3.36 (s, 3 H, CH₃O), 4.44 (s, 1 H, ArCH), 4.50 (d, J = 6.3 Hz, 1 H, OCHO), 4.53 (d, J = 6.3 Hz, 1 H, OCHO), 6.92-7.01 (m, 2 H, 2 × ArH), 7.06-7.13 (m, 2 H, 2 × ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.0, 55.5, 72.1, 94.9, 114.9 (d, J = 21 Hz), 127.5 (d, J = 8 Hz), 136.4 (d, J = 3 Hz), 161.3 (d, J = 242 Hz). Anal. Calcolata. per C₁₂H₁₉FO₂Si: C, 59.47; H, 7.90. Trovato: C, 59.24; H, 8.12.

(2-Trimetilsilil-4-metossimetossimetilfluorobenzene (5ca)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/ EtOAc = 9:1); R_f : 0.43. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.31 (d, J = 0.6 Hz, 9 H, CH_3Si), 3.42 (s, 3 H, CH_3O), 4.55 (s, 2 H, ArCH_2), 4.70 (s, 2 H, OCH_2O), 6.93-7.01 (m, 1 H, ArH), 7.30-7.38 (m, 2 H, 2 \times ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = -1.12, 55.3, 68.8, 95.7, 114.6 (d, J = 26 Hz), 126.2 (d, J = 31 Hz), 131.1 (d, J = 9, Hz), 133.1 (d, J = 3 Hz), 134.8 (d, J = 10 Hz), 167.0 (d, J = 239 Hz). Anal. Calcolata. per $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{FO}_2\text{Si}$: C, 59.47; H, 7.90. Trovato: C, 59.21; H, 8.18.

1-(4-Fluorofenil)-2-idrossi-3,3-dimetilbutil metossimetil etere (4cb)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/EtOAc/ Et_3N = 8:2:0.5); R_f = 0.24). IR (neat) ν : 3484 cm^{-1} (OH). Diastereoisomero predominante: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (s, 9 H, 3 \times CH_3C), 2.86 (1 H, d, J = 6.0 Hz, OH), 3.36 (s, 3 H, OCH_3), 3.36 (d, J = 6.0, 4.5 Hz, 1 H, CHOH), 4.49 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, OCHO), 4.54 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, OCHO), 4.67 (d, J = 4.5 Hz, 1 H, ArCH), 6.99-7.08 (m, 2 H, 2 \times ArH), 7.30-7.36 (m, 2 H, 2 \times ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 26.5, 34.8, 56.4, 76.5, 81.8, 94.0, 115.3 (d, J = 21 Hz), 129.4 (d, J = 8 Hz), 136.3 (d, J = 3 Hz), 162.4 (d, J = 245 Hz). Diastereoisomero minoritario: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.87 (s, 9 H, 3 \times CH_3C), 1.9 (d, J = 3.6 Hz, 1 H, OH), 3.34 (s, 3 H, OCH_3), 3.65 (dd, J = 4.5, 3.6 Hz, 1 H, CHOH), 4.44 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, OCHO), 4.49 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, OCHO), 4.63 (d, J = 4.5 Hz, 1 H, ArCH), 6.99-7.08 (m, 2 H, 2 \times ArH), 7.38-7.44 (m, 2 H, 2 \times ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 26.5, 34.3, 55.9, 77.7, 81.1, 93.7, 115.1 (d, J = 21 Hz), 130.8 (d, J = 8 Hz), 134.5 (d, J = 3 Hz), 162.4 (d, J = 245 Hz). Anal. Calcolata. per $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FO}_3$: C, 65.60; H, 8.26. Trovato: C, 65.76; H, 8.01.

1-(2-Fluoro-5-metossimetossimetil)fenil-2,2-dimetilpropan-1-olo (5cb)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/EtOAc/Et₃N, 8:2:0.5); R_f = 0.37. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (d, 9 H, J = 1.2 Hz, 3 × CH₃Si), 3.41 (s, 3 H, CH₃O), 4.56 (s, 2 H, ArCH₂), 4.70 (s, 2 H, OCH₂O), 4.80 (d, J = 4.2 Hz, 1 H, CHO), 6.90 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1 H, ArH), 7.21-7.28 (m, 1 H, ArH), 7.43 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 1 H, ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 25.5, 36.2, 55.3, 68.7, 74.5, 95.6, 114.8 (d, J = 23 Hz), 128.3 (d, J = 9 Hz), 128.8 (d, J = 5 Hz), 129.3 (d, J = 14 Hz), 133.1 (d, J = 3 Hz), 159.5 (d, J = 244 Hz). IR (neat) ν: 3465 cm⁻¹ (OH). Anal. Calcolata per C₁₄H₂₁FO₃: C, 65.60; H, 8.26. Trovato: C, 65.48; H, 8.39.

(3-Fluorofenil)metossimetossimetiltrimetilsilano (4da)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/EtOAc/Et₃N = 9.7:0.3:0.2); R_f = 0.49. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (s, 9 H, 3 × CH₃Si), 3.38 (s, 3 H, CH₃O), 4.48 (s, 1 H, CHAr), 4.53 (d, J = 6.3 Hz, 1 H, OCHO), 4.56 (d, J = 6.3 Hz, 1 H, OCHO), 6.81-6.92 (m, 3 H, 3 × ArH), 7.18-7.27 (m, 1 H, ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.0, 55.5, 72.5, 95.2, 112.5 (d, J = 3 Hz), 112.8 (d, J = 3 Hz), 121.6 (d, J = 3 Hz), 129.4 (d, J = 8 Hz), 144.0 (d, J = 7 Hz), 163.0 (d, J = 243 Hz). Anal. Calcolata. per C₁₂H₁₉FO₂Si: C, 59.47; H, 7.90. Trovato: C, 59.38; H, 7.96.

(2-Trimetilsilil-3-metossimetossimetilfluorobenzene (5da)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio /EtOAc/Et₃N = 9.7:0.3:0.2); R_f = 0.39. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.39 (d, J = 2.1 Hz, 9 H, 3 × CH₃Si), 3.40 (s, 3 H, CH₃O), 4.63 (s, 2 H, ArCH₂), 4.68 (s, 2 H, OCH₂O), 6.89-6.95 (m, 1 H, ArH), 7.22 (dd, J = 7.5, 0.3 Hz, 1 H, ArH), 7.32 (td, J = 7.8, 6.0 Hz, 1 H, ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 1.4 (d, J = 4 Hz), 55.5, 68.7 (d, J = 2 Hz), 95.5, 114.4 (d, J = 28 Hz), 124.7 (d, J = 2 Hz), 124.8 (d, J = 27 Hz), 130.8 (d, J = 10 Hz), 145.0 (d, J = 10 Hz), 169.2 (d, J = 239 Hz). Anal. Calcolata. per C₁₂H₁₉FO₂Si: C, 59.47; H, 7.90. Trovato: C, 59.63; H, 7.95.

(4-Metossifenil)metossimetossimetiltrimetilsilano (4ea)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio /EtOAc/Et₃N = 9:1:0.5); R_f: 0.42. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 9 H, 3 × CH₃Si), 3.37 (s, 3 H, CH₃O), 3.79 (s, 3 H, CH₃OAr), 4.41 (s, 1 H, ArCH), 4.50 (d, 1 H, J = 6.6 Hz, OCHO), 4.55 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, OCHO), 6.81-6.87 (m, 2 H, 2 × ArH), 7.04-7.10 (m, 2 H, 2 × ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -3.9, 55.1, 55.3, 72.1, 94.6, 113.5, 127.4, 132.6, 157.9. Anal. Calcolata. per C₁₃H₂₂O₃Si: C, 61.38; H, 8.72. Trovato: C, 61.13; H, 8.92.

2-Trimetilsilil-4-metossimetossimetilanisole (5ea)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio /EtOAc/Et₃N = 9:1:0.5); R_f = 0.28. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.26 (s, 9 H, 3 × CH₃Si), 3.42 (s, 3 H, CH₃O), 3.80 (s, 3 H, CH₃OAr), 4.52 (s, 2 H, ArCH₂), 4.70 (s, 2 H, OCH₂O), 6.70-6.85 (m, 1 H, ArH), 7.30-7.34 (m, 2 H, 2 × ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -1.0, 55.1, 55.3, 69.1, 95.5, 109.4, 128.1, 129.3, 130.9, 135.2, 164.1. Anal. Calcolata. per C₁₃H₂₂O₃Si: C, 61.38; H, 8.72. Trovato: C, 61.17; H, 8.89.

(4-Isopropossifenil)metossimetossimetiltrimetilsilano (4fa)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (CH₂Cl₂/ EtOAc/ Et₃N = 7:3:1); R_f: 0.56. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 9 H, 3 × CH₃Si), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6 H, 2 × CH₃), 3.37 (s, 3 H, CH₃O), 4.39 (s, 2 H, OCH₂O), 4.49 (d, J = 6.3, Hz, 1 H, OCHO), 4.51 (ept, J = 6.0 Hz, 1 H, ArCH), 4.56 (d, J = 6.3, Hz, 1 H, OCHO), 6.79-6.83 (m, 2 H, 2 × ArH), 7.01-7.07 (m, 2 H, 2 × ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -3.9, 22.1, 55.4, 69.8, 72.2, 94.6, 115.5, 127.4, 132.4, 156.2. Anal. Calcolata. per C₁₅H₂₆O₃Si: C, 63.78; H, 9.28. Trovato: C, 63.68; H, 9.41.

(3-Metossifenil)metossimetossimetiltrimetilsilano (4ga)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/ EtOAc/ Et₃N = 9:1:0.5); R_f = 0.38. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 9 H, 3 × CH₃Si), 3.38 (s, 3 H, CH₃), 3.79 (s, 3 H, CH₃OAr), 4.46 (s, 1 H, ArCH), 4.53 (d, J = 6.3, Hz, 1 H, OCHO), 4.58 (d, J = 6.3, Hz, 1 H, OCHO), 6.68-6.75 (m, 3 H, 3 × ArH), 7.15-7.22 (m, 1 H, ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -3.9, 55.0, 55.5, 72.8, 95.1, 111.2, 111.5, 118.7, 129.0, 142.6, 159.5. Anal. Calcolata. per C₁₃H₂₂O₃Si: C, 61.38; H, 8.72. Trovato: C, 61.25; H, 8.95.

(4-Clorofenil)metossimetossimetiltrimetilsilano (4hb)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/ EtOAc/ Et₃N = 9:1:0.5); R_f = 0.60. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 9 H, 3 × CH₃Si), 3.36 (s, 3 H, CH₃O), 4.45 (s, 1 H, ArCH), 4.52 (s, 2H, OCH₂O), 7.05-7.10 (m, 2 H, 2 × ArH), 7.23-7.28 (m, 2 H, 2 × ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.0, 55.5, 72.2, 95.0, 127.3, 128.2, 131.4, 139.5. Anal. Calcolata. per C₁₂H₁₉ClO₂Si: C, 55.69; H, 7.40. Trovato: C, 55.42; H, 7.58.

(4-Metilfenil)metossimetossimetiltrimetilsilano (4ib)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/ EtOAc/ Et₃N = 9.5:0.5:0.5); R_f = 0.60. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 9 H, 3 × CH₃Si), 2.32 (s, 3 H, CH₃), 3.38 (s, 3 H, CH₃O), 4.44 (s, 1 H, ArCH), 4.51 (d, J = 6.3, Hz, 1 H, OCHO), 4.56 (d, J = 6.3, Hz, 1 H, OCHO), 7.01-7.12 (m, 4 H, 4 × ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -3.9, 21.0, 55.3, 72.6, 94.8, 126.1, 128.8, 135.3, 137.6. Anal. Calcolata. per C₁₃H₂₂O₂Si: C, 65.50; H, 9.30. Trovato: C, 65.36; H, 9.49.

1,1-Difenil-1-metossimetossipentano (4Jb)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (esano/EtOAc, 9:1); $R_f = 0.61$. Bp 120/1 ($^{\circ}\text{C}/\text{Torr}$). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3), 1.04-1.20 (m, 2 H, CH_2), 1.21-1.30 (m, 2 H, CH_2), 2.29-2.35 (m, 2 H, CH_2), 3.42 (s, 3 H, CH_3O), 4.52 (s, 2 H, OCH_2O), 7.17-7.23 (m, 2 H, $2 \times \text{ArH}$), 7.24-7.31 (m, 4 H, $4 \times \text{ArH}$), 7.34-7.38 (m, 4 H, $4 \times \text{ArH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 23.0, 25.5, 37.2, 56.3, 83.1, 92.0, 126.7, 127.0, 127.8, 145.8$. Anal. Calcolata. per $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$: C, 80.24; H, 8.51. Trovato: C, 80.11; H, 8.69.

2-Trimetilsilil-4-(1-metossimetossi)etilanisolo (5Ib)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/ EtOAc/ $\text{Et}_3\text{N} = 8:2:0.5$); $R_f = 0.59$. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.26$ (s, 9 H, $3 \times \text{CH}_3\text{Si}$), 1.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, CH_3Ar), 3.38 (s, 3 H, CH_3), 3.80 (s, 3 H, CH_3OAr), 4.55 (s, 1 H, OCH_2O), 4. (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H, CH), 6.78-6.82 (m, 1 H, ArH), 7.27-7.33 (m, 2 H, $2 \times \text{ArH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -1.0, 23.5, 55.1, 55.2, 73.4, 93.8, 109.3, 127.9, 128.8, 133.2, 134.5, 163.9$. Anal. Calcolata. per $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$: C, 62.64; H, 9.01. Trovato: C, 62.47; H, 9.14.

Idrolisi acida dei metossimetil eteri; procedura generale

L'idrolisi acida degli acetali è stata eseguita secondo una procedura descritta in letteratura:²⁶ l'appropriato acetale (**2ad**, **2ae**, **2ag**, 3-5 mmoli) è stato aggiunto in atmosfera inerte (Ar) ad una soluzione 1N di HCl in MeOH (ottenuta aggiungendo goccia a goccia 1.7 mL di cloruro di acetile a 20 mL di MeOH) raffreddata a 0 °C. La miscela di reazione viene agitata a t.a. per 2-3 ore, sino a completa scomparsa del prodotto di partenza, determinata mediante analisi TLC. La miscela viene diluita con H₂O (20 mL), ed il MeOH evaporato in vuoto. La miscela acquosa viene estratta con Et₂O (4 × 20 mL), la fase organica anidrificata (CaCl₂), e il solvente evaporato. I prodotti di reazione **7** e **8** sono stati purificati e caratterizzati come riportato di seguito.

4-Benzilossi-1-fenilbutan-1-olo (8)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/ EtOAc = 8:2); $R_f = 0.43$. Bp 175°C/1 (°C/Torr). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.60-1.90$ (m, 4 H, 2 × CH₂), 2.47 (1 H, br s, OH), 3.51 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H, CH₂), 4.51 (s, 2 H, CH₂Ar), 4.70 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H, CHAr), 7.24-7.35 (m, 10 H, 10 × ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 26.2, 36.5, 70.3, 73.0, 74.1, 125.8, 127.3, 127.6, 127.7, 128.3, 128.4, 138.1, 144.8$. IR (neat) ν : 3353 cm⁻¹ (OH). Anal. Calcolata. per C₁₇H₂₀O₂: C, 79.65; H, 7.86. Trovato: C, 79.49; H, 8.04.

1-(Idrossifenilmetil)cicloesano (9)

Olio. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/ EtOAc/ Et₃N = 8:2:0.5); $R_f = 0.26$. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.19-1.64$ (m, 11 H, 5 × CH₂ + OH), 2.48 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H, OH), 4.48 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H, CH), 7.30-7.38 (m, 5 H, 5 × ArH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.3, 21.5, 25.7, 32.1, 34.2, 73.7, 80.7, 127.6, 127.9, 140.4$. IR (nujol) ν : 3346 cm⁻¹ (OH). Anal. Calcolata. per C₁₃H₁₈O₂: C, 75.69; H, 8.80. Trovato: C, 75.78; H, 8.98.

Sintesi del 2-feniltetraidro-2H-pirano (7)

L'acetale **4ad** (1.10 g, 4.5 mmoli), idrolizzato secondo la metodica riportata nel paragrafo precedente, fornisce 0.8 g (4.0 mmoli, 89%) di 1-fenil-5-cloropentan-1-olo, **6**. Il prodotto grezzo viene sciolto in THF anidro (5 mL) e aggiunto goccia a goccia ad una sospensione di NaH (0.12 g, 5.04 mmol) in THF anidro (5 mL), raffreddata a 0 °C.

La miscela di reazione viene agitata a t.a. per una notte, poi spenta mediante lenta aggiunta di H₂O (10 mL). La miscela così ottenuta viene estratta con Et₂O (3 x 10 mL), lavata con salamoia (10 mL), la fase organica anidrificata (Na₂SO₄) e il solvente evaporato. Il prodotto di reazione viene purificato mediante cromatografia flash.

Olio, resa 59 %. Purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio/ EtOAc = 9:1); $R_f = 0.61$. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.50-2.00$ (m, 6 H, CH₂), 3.56-3.67 (m, 1 H, CH), 4.10-4.18 (m, 1 H, CH), 4.32 (dd, $J = 2.1, 10.8$ Hz, 1 H, CH), 7.32-7.36 (m, 5 H, 5 x ArH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.0, 25.9, 34.0, 69.0, 80.1, 125.8, 127.2, 128.3, 143.3$. ¹H- e ¹³C-NMR in accordo con la lit.²⁷

LETTERATURA

1. (a) H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.*, **1979**, 26, 1; (b) V. Snieckus, *Chem. Rev.*, **1990**, 90, 879; (c) M. Schlosser in: M. Schlosser, (Ed.) *Organometallics in synthesis*, Wiley, New York, **1994**; (d) J. Clayden, *Organolithiums: selectivity for synthesis*, Pergamon, Amsterdam, **2002**; per la gerarchia relative di vari gruppi DMG, vedi anche (e) E. Castagnetti, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 799.
2. J. S. Sawyer, N. J. Bach, S. R. Baker, R. F. Baldwin, P. S. Borromeo, S. L. Cockerham, J. H. Fleish, P. Floreancig, L. L. Froelich, W. T. Jackson, P. Marder, A. J. Palkowitz, C. R. Roman, D. L. Saussy, E. A. Schmittling, S. A. Silbaugh, S. M. Spaethe, P. W. Stengel, M. J. Sofia, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 4411.
3. T. D. Harris, G. P. Roth, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 2004.
4. D. B. Reitz, S. M. Massey, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1375.
5. (a) S. Takagishi, M. Schlosser, *Synlett*, **1991**, 119; (b) E. Marzi, A. Spitaleri, F. Mongin, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 2508.
6. F. Gualtieri, A. Mordini, S. Pecchi, S. Scapecchi, *Synlett*, **1996**, 447.
7. S. V. Kessar, P. Singh, K. N. Singh, P. V. Bharatam, A. K. Sharma, S. Lata, A. Kaur, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 4703.
8. D. W. Slocum, C. A. Jennings, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 3653.
9. W. H. Puterbaugh, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2467.
10. S. V. Kessar, P. Singh, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 721-737, e riferimenti citati.
11. Ahlbrecht, H.; Harbach, J.; Hauck, T.; Kalinowski, H.-O. *Chem. Ber.* **1992**, 125, 1753, e riferimenti qui citati.
12. G. Van Koten, J. T. B. Jastrzebski, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 569
13. R. E. Gawley, K. Rein, in "Comprehensive Organic Chemistry", B. M. Trost, I. Fleming, Editors, Pergamon Press, New York, **1991**, vol. 1, p. 459 e vol. 3, p. 65, e riferimenti qui citati.
14. A. I. Shatenshtein, H. A. Gvozdera, *Tetrahedron*, **1969**, 25, 2749.
15. U. Schöllkopf, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1970**, 9, 763.

16. P. T. Landbury, V. A. Pattison, J. D. Sidler, J. B. Bieber, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 78, e riferimenti qui citati.
17. U. Azzena, L. Pilo, A. Sechi, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 12389, e riferimenti qui citati.
18. N. Meyer, D. Seebach, *Chem. Ber.*, **1980**, 113, 1304.
19. W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 1481.
20. (a) P. Graña, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 12511, e riferimenti qui citati; (b) L. Carmès, F. Carreaux, B. Carboni, J. Mortier, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 555; (c) R. J. Linderman, A. Godfrey, K. Horne, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 495; (d) J. S. Sawyer, A. Kucerovy, T. L. Macdonald, G. J. McGarvey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 842, e riferimenti citati; (e) G. J. McGarvey, M. Kimura, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4657; S. D. Burke, S. A. Shearouse, D. J. Burch, W. R. Sutton, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 1285.
21. Per un differente approccio alla sintesi di carbanioni benzilici α -metossimetil sostituiti, vedi: R. J. Linderman, A. Ghannam, I. Badejo, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5213, e riferimenti qui citati.
22. (a) E. Napolitano, E. Giannone, R. Fiaschi, A. Marsili, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3653; (b) S. J. Coutts, T. W. Wallace, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 11755.
23. D.A. Goff, R. N. Harris, J. C. Bottaro, C. D. Bedford, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 4711.
24. P. Kumar, S. V. N. Raju, R. S. Reddy, B. Pandey, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 1289.
25. M. Iwao, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3622, e riferimenti qui citati.
26. U. Azzena, G. Dettori, R. Pireddu, L. Pisano, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 1617.
27. A. R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 1717.
28. U. Azzena, L. Pisano, S. Mocchi, *J. Organometallic Chem.*, **2009**, 3619.

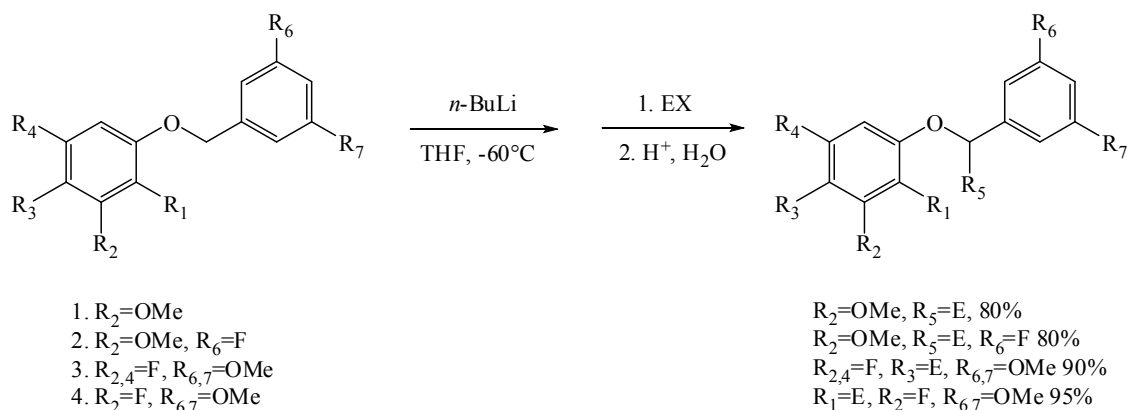
2 Metallazione laterale di alcoli benzilici aril protetti

INTRODUZIONE

2.1 Metallazione di aril benzil eteri

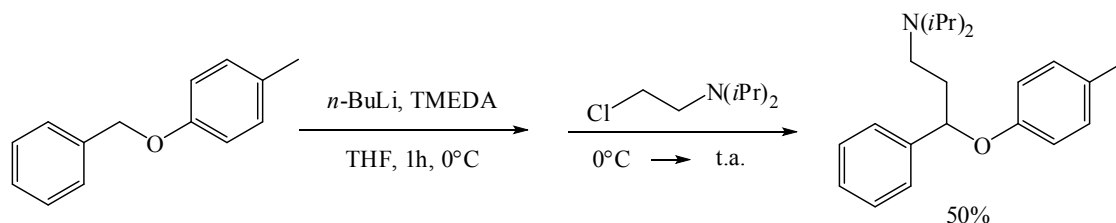
Proseguendo i nostri studi sulla metallazione laterale di alcoli benzilici protetti, abbiamo pensato di proporre come nuovi gruppi protettori gli aril eteri, particolarmente utili in questo contesto chimico, data l'elevata stabilità in presenza di basi e nucleofili forti. Teoricamente gli aril benzil eteri possono essere metallati sia in *orto* che in posizione benzilica. Tuttavia la metallazione in α all'ossigeno in genere non è favorita a causa della repulsione fra i doppietti dell'ossigeno ed il legame C-Li, che presenta un parziale carattere carbanionico. D'altronde l'effetto induttivo dell'ossigeno e del fenile potrebbe superare l'effetto di repulsione e rendere questa reazione facilmente accessibile, soprattutto in presenza di opportuni sostituenti in *orto* con effetto coordinante. Bisogna inoltre considerare che una volta formati, questo tipo di carbanioni sono spesso instabili e possono dare riarrangiamento [1,2]-Wittig.¹

In uno studio recente sulla metallazione di aril benzil eteri funzionalizzati, è stato riportato che tali sistemi possono dare regioselettivamente *orto*-litiazione se possiedono un'atomo di fluoro in *meta* o due atomi di fluoro in *meta* fra loro rispetto ad un ossigeno ed in tal caso subiscono litiazione in posizione centrale. Quando invece i substrati non possiedono questa particolare funzionalizzazione sull'anello aromatico, avviene selettivamente la metallazione benzilica (Schema 16).²



Schema 16. Funzionalizzazione di aril benzil eteri fluoro- e metossi-sostituiti

In letteratura esistono una serie di Patent³ sulla funzionalizzazione benzilica attraverso la litiazione di aril benzil eteri. Tale reattività è stata applicata, ad esempio, alla sintesi di un precursore della tolterodina,^{3a} antagonista dei recettori muscarinici (Schema 17), ottenuto con una resa del 50% o alla sintesi, in condizioni analoghe, del corrispondente *o*-metil derivato^{3b-d} con rese che variano fra il 31 ed il 78%.



Schema 17. Sintesi di un precursore della tolterodina

Inoltre tale reazione è stata utilizzata all'interno di sequenze sintetiche multistep, molto più complesse.⁴

La protezione di un alcol benzilico come aril etere se da un lato offre il vantaggio di una protezione altamente stabile, presenta il problema della reazione di deprotezione non semplice da realizzare. Prima di studiare la metallazione benzilica di questi sistemi abbiamo ritenuto opportuno mettere a punto le reazioni di protezione e deprotezione.

E' noto che alcuni aril metil eteri scindono regioselettivamente il legame arile-O in condizioni di trasferimento elettronico blande e che questa reattività è principalmente influenzata dalla struttura dell'etere ed in particolare dalla natura della porzione arilica.⁵ Allo scopo di applicare questa reattività alla reazione di deprotezione sono stati sintetizzati alcuni aril benzil eteri opportunamente funzionalizzati in modo tale da promuovere selettivamente la scissione del legame arile-ossigeno come riportato per i corrispondenti metil eteri.⁵ Inoltre la metallazione in posizione benzilica potrebbe essere promossa, per effetto di coordinazione, dalla presenza di opportuni sostituenti sulla porzione arilica del gruppo protettore in 2 e in 6.

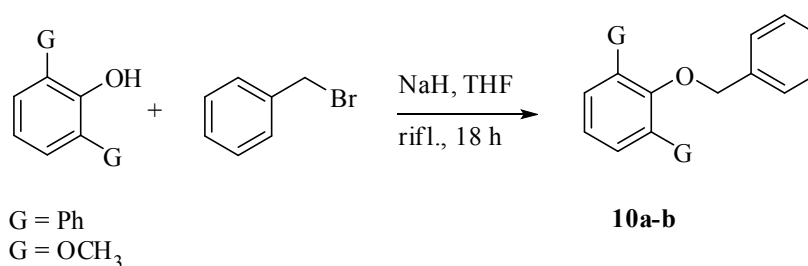
RISULTATI E DISCUSSIONE

Sono stati così preparati una serie di *m*-terfenil e 2,6-dimetossifenil benzil eteri, di cui sono state studiate le condizioni di sintesi (protezione) e di deprotezione.

2.2 Sintesi dei substrati

Gli aril benzil eteri, studiati in questa seconda parte della tesi sono stati sintetizzati tramite la classica reazione di Williamson.

Il *m*-terfenil (2,6-difenilfenil) etere **10a** ed il *m*-dimetossifenil benzil etere **10b**, sui quali sono stati condotti gli studi preliminari, sono stati sintetizzati per reazione tra i fenoli corrispondenti ed il benzil bromuro in tetraidrofurano (THF). Le reazioni sono state condotte a riflusso per 24h, portando alla formazione dei prodotti desiderati (Schema 18).



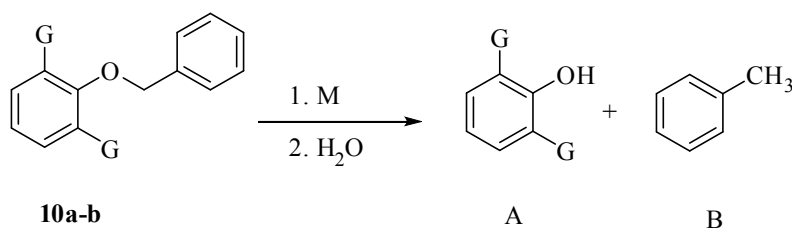
Schema 18. Sintesi degli eteri **10a** e **10b**; **10a**. G = Ph, 88%; **10b**. G = OCH₃, 70 %

I prodotti sono stati purificati per flash cromatografia ed isolati con buone rese complessive (Schema 18).

2.3 Prove di scissione riduttiva

Una volta ottenuti gli eteri **10a** e **10b** in buone rese ed ottima purezza, sono stati sottoposti a scissione riduttiva in condizioni di trasferimento elettronico blande (2.2 equivalenti di Na a temperatura ambiente in THF).

Tabella 3. Scissione riduttiva degli eteri **10a** e **10b**



| Esp. | Etere | M(eq)/tempo (h) ^a | Conversioni (%) | Distr. Prodotti |
|------|-------|------------------------------|-----------------|-----------------|
| 1 | | Na (3), 1h | 67 | C/D = 1:1 |
| 2 | | Na (2), 1 h | >95 | C/D = 1:1 |
| 3 | | K (2), 3 h | >95 | C/D = 1:1 |
| 4 | | K (3), 1 h | >95 | C/D = 1:1 |
| 5 | | K (1), 3 h | 72 | C/D = 1:1 |
| 6 | | K (2), -40°C, 2 h | 90 | C/D = 1:1 |

^aReazioni eseguite a t.a. in THF se non diversamente indicato; ^bdeterminata per analisi ¹H-MNR del grezzo di reazione

In queste condizioni gli alcoli *m*-terfenil e *m*-dimetossifenil protetti hanno mostrato diversa reattività. Il *m*-terfenil etere **10a** ha portato ad una scissione quantitativa e regioselettiva del legame C_{benzilico}-O mentre il *m*-dimetossifenil etere **10b** ha dato una

conversione non quantitativa ma la stessa regioselettività di scissione, opposta a quella desiderata (Tabella 3, esp.1 e 2).

Le reazioni sono state quindi ripetute utilizzando il K metallico al fine di verificare se l'utilizzo di un agente riducente più energico potesse influenzare la regioselettività della scissione e portare alla deprotezione selettiva dell'alcol benzilico. Con K metallico le reazioni vanno entrambe a completezza ma la regioselettività è ancora opposta a quella desiderata (Tabella 3, esp.3 e 4). Un analogo risultato è stato ottenuto nel caso del etere **10b** impiegando un difetto di K (Tabella 3, esp.5) o nel caso dell'etere **10a** conducendo la reazione a bassa temperatura (Tabella 3, esp.6) evidenziando che anche gli equivalenti di metallo o la temperatura non sono in grado di alterare il dato di regioselettività.

CONCLUSIONI

I risultati di questo studio preliminare hanno chiarito l'impossibilità di usare gli aril eteri come gruppi protettori di alcoli benzilici, in quanto indipendentemente dal tipo di metallo utilizzato, dal loro numero di equivalenti e dalla temperatura si ottiene, in condizioni di trasferimento elettronico, solo ed esclusivamente scissione regioselettiva del legame C_{benzilico}-O. Tale reattività invece potrebbe essere applicata alla deprotezione di alcoli protetti come aril eteri. Questo studio costituirà l'argomento del prossimo capitolo.

PARTE SPERIMENTALE

Gli spettri di risonanza magnetica nucleare (^1H - e ^{13}C -NMR) sono stati registrati con uno spettrometro Varian VXR 300 (300 MHz per ^1H e 75 MHz per ^{13}C) in soluzione di CDCl_3 , utilizzando Me_4Si come standard interno; le costanti di accoppiamento sono riportate in Hz. Abbreviazioni: s, singoletto, d, doppietto, dd, doppietto di doppietti, t, tripletto, q, quadrupletto, quint, quintupletto, m, multipletto. L'errore nell'integrazione delle aree sottese dai picchi NMR viene stimato inferiore al 5%. Gli spettri IR sono stati registrati con uno spettrofotometro FT-IR Jasco 480 P con pastiglie di NaCl, puri o come dispersioni in nujol. La cromatografia flash è stata eseguita con gel di silice Merck 60 (40-63 μm).

Solventi, reagenti e substrati

Sono stati utilizzati solventi e reagenti della massima purezza disponibile in commercio. Il 2,6-difenilfenolo (purezza 97%), il 2,6-dimetossifenolo (purezza 99%), benzil bromuro (purezza 98%), il THF (purezza 99.9%), l' Et_2O (purezza 99%), l'etere di petrolio (purezza 99.5%), l'AcOEt (purezza 99.5%) il Na_2SO_4 (purezza 99%) e il CaCl_2 (purezza 97%) sono stati acquistati alla Aldrich. Quando necessario i prodotti, i reagenti ed i solventi sono stati purificati, prima dell'uso, con metodi standard; il THF, ad esempio, è stato distillato, in ambiente inerte, da Na e K metallici immediatamente prima dell'uso.

Sintesi degli Eteri

Reazione di protezione: Sintesi di Williamson degli eteri 10a e 10b

In un pallone a due colli da 250 ml, munito di refrigerante a bolle, agitazione magnetica e rubinetto per l'argon, vengono introdotti in atmosfera inerte 1.54 g di NaH (dispersione in olio minerale al 60 %, 1.2 eq) in 20 ml di THF, successivamente viene gocciolato lentamente il fenolo (32 mmol) in 10 ml di THF. La soluzione è lasciata in agitazione per tutta la notte a temperatura ambiente. Si procede successivamente all'aggiunta del benzil bromuro (38 mmol) a 0°C in 10 ml di THF. La miscela viene lasciata in agitazione per 5 h. La reazione viene spenta con H₂O ed estratta con Et₂O (3 x 20 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con NaOH al 10% (2 x 20 ml), essiccate su K₂CO₃, filtrate e concentrate. Il grezzo è purificato per Flash cromatografia.

1-(benzilossi)-2,6-difenilbenzene 10a

Olio incolore, resa 88 %. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/CH₂Cl₂ = 8:2); R_f = 0.43, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.13 (s, 1 H, CH₂), 6.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, 2 x ArH), 7.07-7.20 (m, 3 H, 3 x ArH), 7.24-7.32 (m, 1 H, ArH), 7.36-7.48 (m, 8 H, 8 x ArH), 7.58-7.68 (m, 4 H, 4 x ArH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 74.8, 124.5, 127.1, 127.7, 127.9, 128.1, 128.7, 129.7, 130.2, 136.4, 136.5, 138.6, 153.4. IR (nujol) ν: 2924, 1213 cm⁻¹. Anal. Calcolata per C₂₅H₂₀O: C, 89.25; H, 5.99. Trovato: C, 89.04; H, 6.17.

1-(benzilossi)-2,6-dimetossibenzene 10b

Olio incolore, resa 70 %. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/AcOEt = 8:2); R_f = 0.56, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.86 (s, 6 H, 2 x CH₃O), 5.01 (s, 2 H, CH₂), 6.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, 2 x ArH), 6.70 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H, ArH), 7.28-7.38 (m, 3 H, ArH), 7.47-4.53(m, 2 H, ArH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.9, 74.8, 105.4, 123.5, 127.5, 127.9, 128.2, 137.1, 137.9, 153.7. IR (neat) ν: 2938, 1219 cm⁻¹. Anal. Calcolata per C₁₅H₁₆O₃: C, 73.75; H, 6.60. Trovato: C, 73.54; H, 6.79

Reazioni di scissione riduttiva per trasferimento elettronico: Procedura generale

In un pallone a due colli da 50 ml, munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, vengono posti 2 o 3 pezzi di metallo alcalino (6 mg atom, 2 eq) in 25 ml di THF. Il Na e il K vengono tagliati di fresco in 2,2,4-trimetilpentano immediatamente prima dell'uso. Il K viene trasformato in dispersione, ottenuta portando a riflusso la sospensione di metallo in THF anidro, sotto vigorosa agitazione. Alla sospensione di metallo in THF si aggiunge quindi, goccia a goccia, a 0°C, l'appropriato substrato (3 mmol) disciolto in 5 ml di THF. La miscela è lasciata in agitazione a temperatura ambiente per alcune ore fino a completa scomparsa del prodotto di partenza per TLC. La miscela di reazione viene quindi spenta a 0°C mediante lenta aggiunta di H₂O ed estratta con Et₂O (3 x 30 ml). La fase acquosa viene acidificata con HCl concentrato, estratta con Et₂O e lavata con salamoia. Le fasi organiche vengono anidrificate su CaCl₂, filtrate, e concentrate. Si ottengono due frazioni, una neutra e una ottenuta dall'acidificazione della fase acquosa, tali frazioni vengono controllate per ¹H-NMR.

LETTERATURA

1. G. Wittig, H. Döser, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1942**, 550, 260.
2. J. Chodakowski, T. Klis', J. Serwatowski, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1963.
3. (a) Dipharma EP1693361 A1, **2006**; (b) D. R. Magnin, R. B. Sulsky, A. Jeffrey, T. J. C. Aulfield, R. A. Parker, US2003/225091 A1, **2003**; (c) Dipharma EP1857435 A2, **2007**; (d) Dipharma US2007/270483 A1, **2007**.
4. (a) D. C. Horwell, I. C. Lennon, E. Robert, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 4225; (b) T. Higuchi, K. Ohmori, K. Suzuki, *Chem. Lett.* **2006**, 35, 1006.
5. Per una trattazione più approfondita sull'argomento, si veda il Par. 3.3.

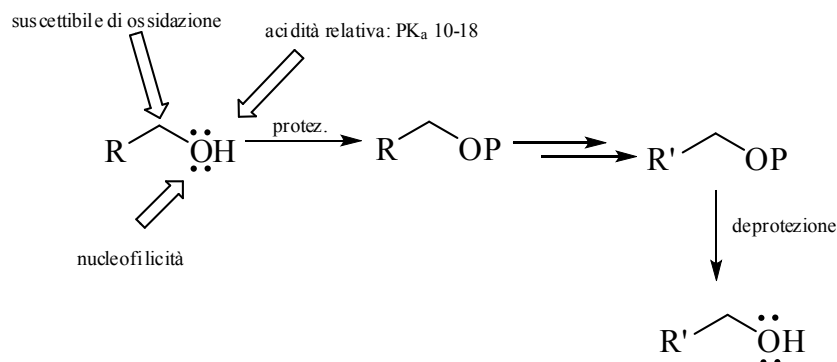
3 Protezione di alcoli come aril alchil eteri

INTRODUZIONE

3.1 Strategie di protezione delle funzioni alcoliche in sintesi organica¹

Nella progettazione di un processo sintetico, la protezione dei gruppi funzionali all'interno di una molecola polifunzionalizzata gioca un ruolo fondamentale. In particolare la scelta di gruppi protettori adatti può influire sull'efficienza e sul successo stesso di alcune sintesi. Un'ampia gamma di gruppi protettori sono attualmente disponibili per i diversi gruppi funzionali, tuttavia, non esiste una strategia di protezione ideale ma è possibile individuare quella che si ritiene più adatta al particolare contesto chimico (molecola da proteggere, condizioni di reazione a cui il gruppo protetto verrà sottoposto, ecc.). Indipendentemente dal gruppo che si intende proteggere, i criteri che riguardano la scelta dei gruppi protettori sono universali e si basano principalmente sull'alta resa, sulla semplicità e sulla selettività delle reazioni di protezione e deprotezione, sulla chemoselettività in presenza di altri gruppi funzionali, sull'utilizzo di reagenti non tossici e possibilmente economici ed eventualmente sull'ortogonalità rispetto ad altri gruppi protettori.¹ L'ortogonalità in chimica di sintesi è una strategia che consente la deprotezione selettiva di un particolare gruppo protettore in presenza di altri e viceversa ed è spesso richiesta in sintesi complesse e laboriose come quelle dei polisaccaridi.² La caratteristica fondamentale tuttavia, è che il gruppo protettore sia stabile nell'ambiente di reazione e non reagisca fino alla sua rimozione.

Il gruppo idrossilico è ampiamente diffuso sia nella chimica delle sostanze naturali che nella chimica organica di sintesi. Molecole polifunzionali come carboidrati, steroidi, nucleosidi, amminoacidi ma anche molecole molto più semplici coinvolte in normali sequenze sintetiche, richiedono frequentemente la protezione selettiva delle funzioni idrossiliche.¹ Gli obiettivi principali della protezione di un alcol sono rappresentati dall'esigenza di ridurre l'acidità del protone alcolico, la nucleofilicità/basicità dei doppietti elettronici dell'atomo di ossigeno e di prevenire l'eventuale reattività del carbonio in α al gruppo OH (Schema 19).



Schema 19. Protezione di un alcol durante una sequenza sintetica

I gruppi protettori più comunemente utilizzati per la protezione degli alcoli sono gli eteri (eteri alchilici e silileteri), gli acetali e gli esteri. Una delle caratteristiche più interessanti degli eteri è la loro elevata stabilità anche in condizioni di reazione drastiche, ovviamente questo costituisce il punto debole in fase di deprotezione. Infatti oltre ai metil eteri, che comunque sono ampiamente utilizzati, sono stati proposti, come gruppi protettori, una serie di eteri benzilici,^{3,4} tritilici,⁵ difenilmetilici,⁶ ecc. dotati di una struttura tale da consentire la deprotezione in condizioni blande.

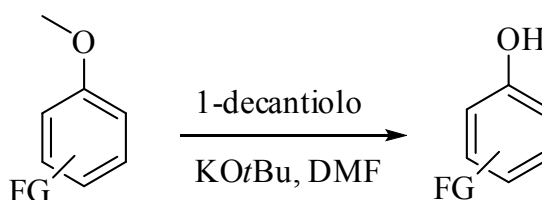
Dai dati di letteratura si evince come ultimamente la ricerca sia particolarmente attiva non solo nel proporre nuovi gruppi protettori ma anche nel rivisitare quelli già noti, per migliorare le procedure di sintesi e/o di deprotezione e per approfondire le conoscenze riguardanti ad esempio la compatibilità con altre funzioni, la stabilità, l'ortogonalità, ecc.. Stephenson e collaboratori hanno recentemente proposto, ad esempio, un nuovo metodo di deprotezione di alcoli protetti come *p*-metossibenzil eteri sottolineando l'importanza delle condizioni blande e selettive, della semplice purificazione del prodotto di sblocco, dell'alta compatibilità con altri gruppi funzionali e dell'ortogonalità con altri gruppi protettori.⁷ Un altro esempio molto recente è stato proposto da Han e collaboratori^{8a} che hanno confermato un metodo rapido e selettivo di deprotezione dei metossimetil (MOM) eteri, proposto qualche anno prima nel 2005 da Rawal.^{8b} I gruppi protettori MOM sono ampiamente utilizzati per la loro facilità di sintesi e per la stabilità in condizioni fortemente basiche, in presenza di acidi deboli ed in condizioni nelle quali è possibile rimuovere i silil, gli alcossiacil ed i benzil derivati.¹

Il metodo proposto, prevede la rimozione del gruppo MOM in alte rese in presenza di *t*-butildimetilsilil eteri (TBDPS) usando $ZnBr_2$ e mercaptano. Han ha applicato tale metodo alla deprotezione di diversi metossimetil eteri di alcoli primari, secondari e terziari. Tutte le reazioni possono essere realizzate in maniera selettiva e quantitativa in pochi minuti, anche in presenza di altri gruppi protettori. Un'altra caratteristica molto importante, alla quale sta prestando attenzione la letteratura recente, è l'impiego di procedure di protezione e deprotezione che non comportano l'utilizzo o la manipolazione di sostanze tossiche.

3.2 Protezione degli alcoli come eteri

Gli alchil eteri sono una classe molto diffusa di gruppi protettori accomunati, come già accennato in precedenza, dalla particolare stabilità e dalla necessità di condizioni di deprotezione relativamente drastiche.¹

Il più semplice gruppo protettore tra quelli conosciuti è il metil etere. Il gruppo metilico possiede uno scarso ingombro sterico, per tale motivo è stato ampiamente utilizzato nella protezione di alcoli e fenoli. Gli aril metil eteri vengono deprotetti più facilmente dei loro corrispondenti derivati alifatici, attraverso reazioni di scissione riduttiva⁹ o nucleofila¹⁰. Recentemente, sono stati proposti nuovi metodi di deprotezione blandi e selettivi: Shingare e collaboratori hanno proposto, ad esempio, l'impiego dell'1-decantiolo per realizzare tale reazione in assenza di odori sgradevoli, con rese eccellenti ed un'ottima compatibilità con diversi gruppi funzionali.¹¹

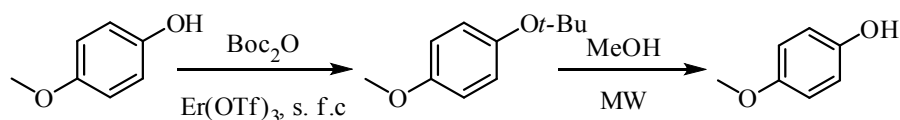


Schema 20. Deprotezione di aril metil eteri; FG = Cl, Br, NH₃, OMe, CHO, C=O, COOH, CN, C=C-CN

Sempre molto recentemente Mikko e collaboratori hanno proposto per la demetilazione di aril metil eteri l'uso di liquidi ionici e di microonde, evidenziando l'ottima compatibilità del metodo con gruppi funzionali sensibili agli acidi e alle basi.¹²

La protezione di alcoli primari e secondari come alchil metil eteri invece è poco utilizzata a causa delle difficoltà di sintesi e di deprotezione.¹³ Vengono preferiti metodi di protezione alternativi, fra i più comuni i *t*-butil eteri e gli eteri di tipo benzilico.

Il *t*-butil etere è gruppo protettore ampiamente utilizzato nell'ultimo decennio, per il quale esistono numerosi Patent sviluppati tra il 2003 e il 2010. In passato veniva normalmente deprotetto in condizioni fortemente acide (CF₃COOH),^{1a,14} tuttavia dal 2006 sono stati pubblicati diversi lavori nei quali il gruppo *t*-butilico è rimosso in condizioni blande e selettive anche in presenza di funzioni sensibili agli acidi.^{15,16} Molto recentemente è stato riportato un metodo ecocompatibile, che permette la protezione di alcoli e di fenoli come *t*-butil eteri e la loro deprotezione (schema 21).¹⁷



Schema 21. Metodo di protezione e deprotezione ecocompatibile

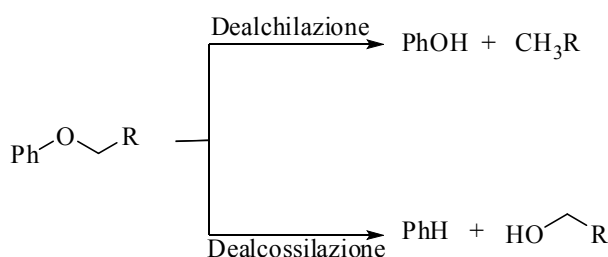
I benzil eteri costituiscono una famiglia di gruppi protettori particolarmente utilizzata nella chimica di sintesi multistep. Il benzil etere semplice è un gruppo protettore particolarmente resistente, viene rimosso, normalmente, per idrogenolisi ($\text{H}_2/\text{C-Pd}$ o Ni_{Raney}),¹⁸ per scissione riduttiva (Na/NH_3)¹⁹ e per ossidazione (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzochinone)²⁰. Ampiamente diffuso è anche l'utilizzo dei benzil eteri sostituiti, come per esempio i *p*-metossibenzil (PMB), i 3,4-dimetossibenzil (DMB) e gli *o*-nitrobenzil eteri. Questi risultano più labili rispetto al benzil etere semplice^{1c} e possono essere facilmente rimossi per ossidazione (PMB e DMB eteri)²¹ o tramite scissione fotolitica (*o*-nitrobenzil eteri)²². Appartenenti alla stessa famiglia e caratterizzati da un forte ingombro sterico, sono invece il tritil (trifenilmetil) e il difenilmetil etere (DPM),²³ facilmente deprotetti nelle condizioni classiche. Recentemente per la loro rimozione sono state proposte condizioni particolarmente blande che prevedono l'uso della catalisi eterogenea.^{24,25}

Gli aril eteri non sono mai stati utilizzati come gruppi protettori degli alcoli a causa delle condizioni di deprotezione particolarmente drastiche. Tuttavia noi abbiamo pensato di utilizzarli in quanto, per alcuni aril eteri, è stata riportata scissione regioselectiva del legame arile-O in condizioni di trasferimento elettronico blande.

3.3 Reattività degli aril alchil eteri in condizioni di trasferimento monoelettronico

Le scissioni dei legami eterici per trasferimento elettronico riduttivo rappresentano un interessante classe di reazioni che coinvolgono la rottura di legami formali a tre elettroni. La loro importanza è legata alla ben nota stabilità chimica degli eteri.²⁶

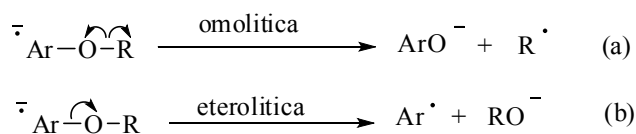
E' noto che anche gli aril alchil eteri possono essere scissi in condizioni di trasferimento elettronico da metalli alcalini e sebbene la scissione del legame C_{alchilico}-O (dealchilazione) si osservi più frequentemente, in alcuni casi particolari è stata riportata la scissione regioselettiva del legame C_{arilico}-O (dealcossilazione) (Schema 22).²⁷



Schema 22. Scissione riduttiva di aril alchil eteri in condizioni di trasferimento elettronico

E' importante sottolineare che il parametro principale che controlla la reattività e la regioselettività di questa reazione è la struttura dell'aril alchil etere ed in particolare la natura della porzione aromatica; secondariamente rivestono un ruolo importante la polarità del mezzo e la natura del metallo.

Il meccanismo²⁸ di questa reazione è stato studiato dettagliatamente e prevede, nello step iniziale, la formazione del radicale anione π^* dell'etere attraverso un primo trasferimento elettronico seguita da un trasferimento di densità elettronica dal π^* al σ^* del legame da scindere. Considerando che nel radicale anione l'elettrone spaiato è delocalizzato principalmente nella porzione aromatica della molecola, sono possibili due diverse scissioni mesolitiche: la dealchilazione ottenuta dalla scissione omolitica del legame C_{alchilico}-O (Schema 23, a) e la dealcossilazione ottenuta per scissione eterolitica del legame C_{arilico}-O (Schema 23, b).



Schema 23. Possibili scissioni riduttive del legame eterico in aril alchil eteri

Durante il processo omolitico (termodinamicamente favorito), si regioconserva la densità di carica ma non la densità di spin, mentre, viceversa, nel processo eterolitico si regioconservano densità di carica e di spin e questo potrebbe favorire il processo dal punto di vista cinetico.²⁸ E' stato inoltre dimostrato che quest'ultima scissione risente in modo particolare dell'assistenza elettrofila del controione sull'alcolossido e pertanto procede più facilmente in presenza di controioni coordinanti e in solventi a bassa polarità.²⁹

Sono stati infine condotti diversi studi mirati a chiarire ulteriormente come la porzione arilica dell'aril alchil etere possa influenzare la reattività e la regioselettività della reazione di scissione.

In modo riassuntivo tali studi hanno permesso di chiarire i seguenti punti:

1. Un gruppo $-CH_3$ in qualsiasi posizione dell'anello deprime la reattività e porta in generale ad una minore regioselettività.³⁰

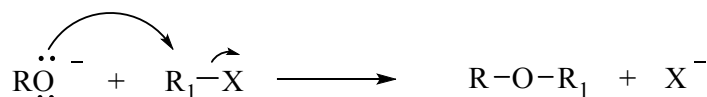
2. Un gruppo $-OCH_3$ in *orto* o in *meta* aumenta la reattività del substrato e favorisce nettamente la reazione di demetossilazione, anche in solventi di media polarità (THF), mentre lo stesso gruppo in posizione *para* deprime la reattività e porta ad esclusiva demetilazione in tutte le condizioni.³¹

3. Un gruppo $-Ph$ in *orto* o in *para* favorisce la reazione di demetossilazione (in THF o in solventi meno polari) mentre lo stesso gruppo in posizione *meta* porta a preferenziale demetilazione.^{29,32}

4. La presenza in ambedue le posizioni *orto* al metossile di gruppi voluminosi e/o attivanti la reazione di demetossilazione (*t*-Bu, OCH_3 , Ph) aumenta considerevolmente la reattività del substrato e porta, in tutte le condizioni, a esclusiva demetossilazione. Appartengono a questa classe i composti più reattivi tra quelli investigati, l'1,2,3-trimetossibenzene³³ e il 2,6-difenilanisolo^{29,32}.

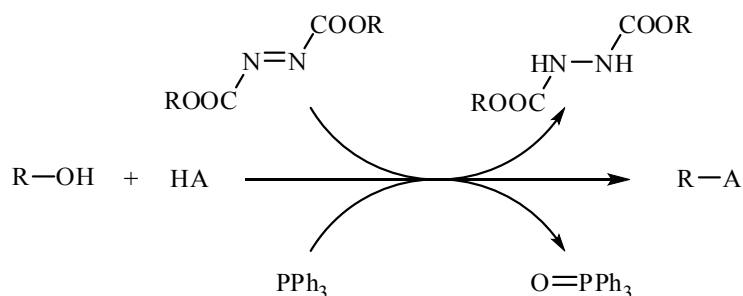
3.4 Sintesi degli eteri: reazione di Williamson e di Mitsunobu

La reazione di Williamson è il metodo generale più conosciuto per la sintesi degli eteri, fu scoperta dal chimico Alexander Williamson nel 1850, e consiste in una reazione di sostituzione nucleofila bimolecolare tra un alcossido ed un sistema alchilico recante un buon gruppo uscente, normalmente un alogenuro (Schema 24). L'alcossido è ottenuto per reazione con una base forte, questo a sua volta reagisce con l'alogenuro alchilico primario o secondario. La reazione è soggetta alle limitazioni proprie di una sostituzione nucleofila bimolecolare (S_N2) infatti, procede molto bene con alogenuri primari, benilici ed allilici. In genere tali reazioni vengono condotte in solventi polari aprotici come la *N,N*- dimetilformammide o l'acetone.



Schema 24. Reazione di Williamson

La reazione di Mitsunobu³⁴ è una delle nuove strategie sintetiche applicate alla sintesi degli eteri, si tratta di una metodica versatile ed ampiamente utilizzata in sintesi organica, che prevede la disidratazione fra un alcool e vari acidi di Bronsted (HA)/pronucleofili in presenza di una fosfina come riducente e di un azadicarbossilato come ossidante (condizioni classiche di Mitsunobu) (Schema 25).



Schema 25. Reazione di Mitsunobu

Questa reazione deve la sua importanza in parte all'alto controllo stereochimico con cui procede ed in parte al fatto che l'ampia scelta di acidi/pronucleofili con cui si può effettuare la reazione, consente di preparare un gran numero di composti.^{34,35}

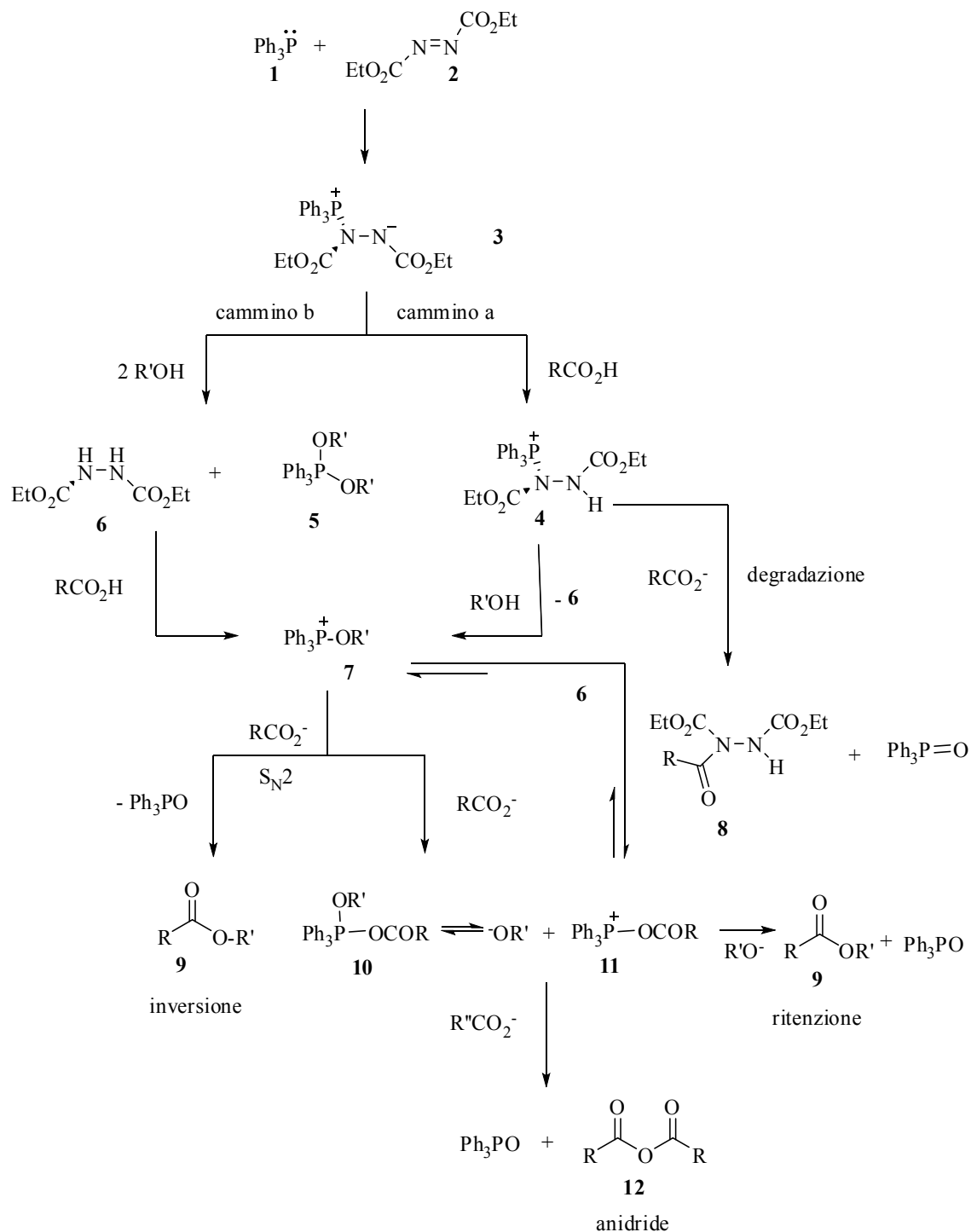
Alcuni problemi tuttavia pongono dei limiti all'utilizzo di questa reazione e su di essi la ricerca è particolarmente attiva.

Poiché anche questa reazione avviene con meccanismo S_N2 , reagiscono bene gli alcoli primari e secondari poco ingombrati, mentre gli alcoli terziari sono poco reattivi. Di tali composti infatti esiste un unico esempio di sintesi di aril alchil eteri.³⁶

Per quanto riguarda il pronucleofilo è normalmente un composto acido che contiene un gruppo O-H, S-H, o N-H, con un $pK_a \leq 11$. Un'ampia letteratura è stata dedicata allo studio dell'ottimizzazione delle condizioni di reazione, allo sviluppo di nuovi reagenti di tipo fosfinico e fosforanico e di nuovi azoderivati, finalizzata sia al miglioramento delle rese di reazione sia alla risoluzione dei problemi pratici di purificazione che questa reazione presenta.³⁷ In alcuni casi un miglioramento delle rese è stato realizzato per addizione di una base alla miscela di reazione come la Et_3N .³⁸ Uno degli esempi più interessanti della letteratura recente ha inoltre riportato un notevole aumento di velocità e delle rese nella reazione di Mitsunobu fra alcoli e fenoli ingombrati, attraverso la combinazione della sonicazione e delle alte concentrazioni.³⁹ Per quanto riguarda inoltre i problemi inerenti la purificazione, un artificio particolarmente efficace è stato proposto da Proctor e collaboratori e consiste nel trattare la miscela di reazione con una soluzione al 15% di perossido di idrogeno in modo tale da convertire la trifenilfosfina in trifenilfosfinossido più polare. Quest'ultimo può essere filtrato su gel di silice, consentendo di evitare la purificazione per flash cromatografia.⁴⁰

Data l'importanza della reazione, i dettagli meccanicistici sono stati inoltre studiati sia sperimentalmente⁴¹ che teoricamente⁴² in maniera molto approfondita. La reazione fu originariamente proposta da Mitsunobu nel 1967 per la sintesi degli esteri⁴³ e la maggior parte dei dati di letteratura riguarda la reazione di esterificazione, compresi quelli meccanicistici. Il meccanismo prevede in un primo step l'attacco nucleofilo della fosfina **1** al doppio legame N=N dell'azadicarbossilato, portando alla formazione della betaina **3**, una specie stabile detta betaina di Morrison-Brunn-Huisgen. Nel secondo step tale prodotto può seguire due differenti cammini in competizione tra loro (schema 26): nel cammino a la betaina **3** viene protonata per dare il prodotto **4**,⁴⁴ che reagendo con un'altro equivalente di alcol decompone generando l'idrazina **6** ed un sale di alcossifosfonio **7**;⁴⁵ nel cammino b invece il prodotto **3** reagisce con 2 equivalenti di alcol per generare il dialchilossifosforano **5** e l'idrazina **6**.^{44,46}

In condizioni acide il prodotto **5** decompone liberando una molecola di alcol e producendo il sale **7**. Nello step finale della reazione di Mitsunobu il composto **7** subisce una sostituzione nucleofila S_N2 da parte dello ione carbossilato per formare il trifenilfosfinossido e l'estere desiderato.

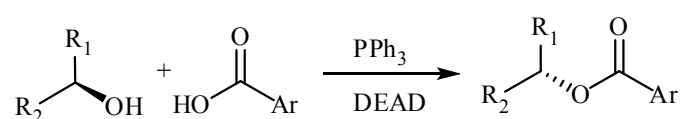


Schema 26. Meccanismo della reazione di Mitsunobu.

3.5 Stereochimica della reazione di Mitsunobu

In letteratura esistono pochi esempi di sintesi di aril alchil eteri tramite reazione di Mitsunobu a partire da alcoli chirali e fenoli. In questi lavori viene sempre riportata inversione di configurazione, sia in presenza di alcoli terziari³⁶ che di alcoli secondari^{47,48}.

Numerosi dati invece esistono sulla reazione di esterificazione che procede, ad eccezione di alcuni rari casi⁴⁹⁻⁵², con inversione di configurazione dell'alcol chirale (schema 27).



Schema 27. Inversione di configurazione nella sintesi di esteri tramite reazione di Mitsunobu

Poichè la reazione è altamente stereoselettiva e procede in condizioni blande e ben tollerate da diversi gruppi funzionali, la reazione è stata spesso utilizzata nella sintesi di molecole biologicamente attive come steroli,⁵³ precursori lineari dell'octalactin A e B,⁵⁴ o a livello industriale per la sintesi di alcuni acrilati⁵⁵.

Come già descritto nel paragrafo precedente, una volta formata la betaina **3**, nel cammino *b*, reagisce con 2 equivalenti di alcol generando il dialcossifosforano **5** e l'idrazina **6**.^{44,46} In condizioni acide il prodotto **5** decompone liberando una molecola di alcol e producendo il sale **7**. Nello step finale il derivato **7** subisce una reazione di sostituzione nucleofila S_N2 per attacco dello ione carbossilato, formando il trifenilfosfinossido e l'estere desiderato con completo controllo stereochimico (Schema 26).³⁵ Se l'alcol è stericamente ingombrato e/o viene impiegato un acido troppo debole, il derivato **7** può addizionare lo ione carbossilato all'atomo di fosforo generando l'intermedio **10**. Tale intermedio può evolvere a dare l'anidride **12** per ulteriore attacco di uno ione carbossilato al C carbonilico o alternativamente può perdere uno ione alcossido il quale attacca il C carbonilico portando alla formazione di un estere con ritenzione di configurazione (sostituzione nucleofila acilica) (Schema 26).⁵⁶ La ritenzione di configurazione è stata inoltre osservata nel caso di alcoli secondari particolarmente ingombrati o nel caso di alcoli allilici, dove si osservano racemizzazione o parziale ritenzione attribuite a meccanismi di tipo S_N2' o S_N1.⁴²

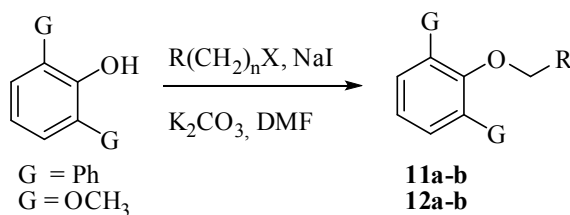
RISULTATI E DISCUSSIONE

Come già anticipato, l'obiettivo principale di questa tesi è stato lo studio della protezione di alcoli come aril eteri al fine di disporre di nuovi gruppi protettori dotati di elevata stabilità. Chiaramente questo tipo di gruppi protettori pone come problema principale la messa a punto di condizioni di sblocco sufficientemente blande. Ampiamente studiate dal nostro gruppo di ricerca, le reazioni di scissione riduttiva per trasferimento elettronico rappresentano un valido metodo per scindere il legame C-O di eteri con determinati requisiti strutturali. In particolare i sistemi per i quali si è ottenuta in condizioni di reazione adeguate, in maniera quantitativa, la scissione regioselettiva del legame arile-ossigeno sono i 2,6-difenilfenil,²⁹ i *m*-dimetossifenil³⁰ gli *o*- e *p*-bifenil⁵⁷ e l'1- ed il 2-naftil^{9a} metil eteri (paragrafo 3.3). Con l'intento di poter applicare questa reattività alle reazioni di deprotezione, sono stati sintetizzati una serie di 2,6-difenilfenil **11**, *m*-dimetossifenil **12**, *o*- e *p*-bifenil **13** e **14** e 1- e 2-naftil **15** e **16** alchil eteri.

3.6 Reazione di protezione: sintesi degli aril alchil eteri **11a-g**, **12a-b**, **13a**, **14a-b**, **15a-b** e **16a**

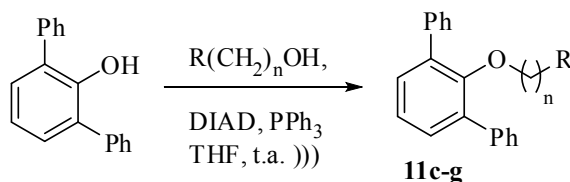
Gli aril alchil eteri, studiati in questo lavoro di tesi sono stati sintetizzati attraverso due diverse procedure: la reazione di Williamson e la reazione di Mitsunobu.

I *m*-terfenil (2,6-difenilfenil o *m*-TPh) alchil eteri **11a** e **11b** ed i *m*-dimetossifenil (2,6-dimetossifenil o *m*-DMPh) alchil eteri **12a** e **12b**, sono stati sintetizzati tramite la sintesi di Williamson, per reazione tra il fenolo (*m*-terfenolo o *m*-dimetossifenolo) ed i corrispondenti alogenuri alchilici in *N,N*-dimetilformammide (DMF). Le reazioni sono state condotte a riflusso per 48 h, portando alla formazione degli eteri desiderati. I prodotti sono stati purificati per flash cromatografia ed isolati con buone rese complessive (Schema 28).



Schema 28. Sintesi dei *m*-TPh eteri **11a-b** e dei *m*-DMPH eteri **12a-b**; X = Br, Cl; **11a**, G = Ph, n = 3, R = Ph, 60%; **11b**, G = Ph, n = 4, R = CH(OCH₂)₂, 77%; **12a**, G = OCH₃, n = 4, R = Ph, 70%; **12b**, G = OCH₃, n = 4, R = CH(OCH₂)₂, 85%.

I *m*-TPh eteri **11c-g**, sui quali è stata studiata la compatibilità con altri gruppi funzionali e protettori, sono stati sintetizzati tramite una variante della reazione di Mitsunobu che prevede la combinazione delle alte concentrazioni e della sonicazione³⁹ (Schema 29).



Schema 29. Sintesi *m*-TPh eteri **11c-g**; **11c**, n = 9, R = CH₃, 73%; **11d**, n = 0, R = 2-octil, 65%, **11e**, n = 2, R = pentanil, 72%; **11f**, n = 3, R = OPh, 75%, **11g**, n = 6, R = Cl, 80%.

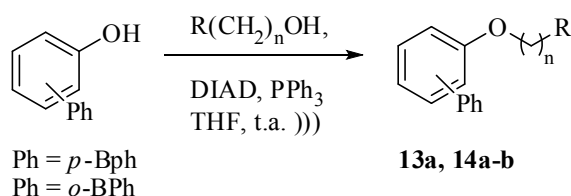
I tempi di reazione variano dai 15' alle 18h in funzione dell'ingombro sterico sia dell'alcol che della porzione fenolica.

Secondo alcuni autori, l'efficienza di questa sintesi può essere influenzata dall'ordine di aggiunta dei reagenti^{37a} e dall'eventuale addizione di una base^{37b}. Seguendo questi dati di letteratura sono stati condotti una serie di esperimenti nei quali è stato variato l'ordine di addizione dei reagenti (eccetto la DIAD), sono stati modificati leggermente gli equivalenti di alcol e di fenolo ed è stata aggiunta la Et₃N come base. Questi esperimenti hanno evidenziato che, per i nostri substrati, l'unico elemento che influenza fortemente le rese di reazione è l'uso di un leggero eccesso di fenolo. In alcuni casi, soprattutto in presenza di alcoli ingombrati, si è osservato inoltre un miglioramento delle rese per aggiunta della trietilammina alla miscela di reazione.³⁸

Uno dei maggiori problemi della reazione di Mitsunobu, come già accennato nel paragrafo 3.4, è l'eliminazione del trifetilfosfinossido. La procedura classica prevede la rimozione del solvente a pressione ridotta ed il successivo trattamento del grezzo di reazione con esano freddo.

In questo modo viene favorita la precipitazione del fosfinossido, eliminato successivamente per filtrazione. In realtà, nel nostro caso, un altro problema importante è la presenza della trifenilfosfina residua che, per quanto in piccolissima quantità, risulta difficile da separare dai prodotti desiderati, a causa della polarità simile. È stata quindi seguita una metodica proposta in letteratura⁴⁰ che prevede, durante l'elaborazione, l'ossidazione della trifenilfosfina a trifenilfosfinossido con H₂O₂ al 15%. La purificazione del prodotto è stata infine realizzata per flash cromatografia, ottenendo gli eteri con rese soddisfacenti.

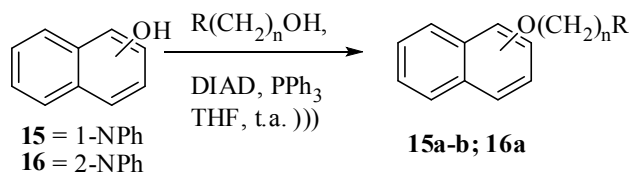
Anche la sintesi dei bifenil eteri, *orto* e *para*, è stata realizzata tramite reazione di Mitsunobu, nelle condizioni precedentemente descritte (schema 30).



Schema 30. Sintesi degli *orto* e *para*-BPh eteri **13a**, **14a-b**; **13a**, n = 9, R = CH₃, Ph = *p*-bifenil, 80%; **14a**, n = 9, R = CH₃, Ph = *o*-bifenil, 85%; **14b**, n = 3, R = Ph, Ph = *o*-bifenil, 88%.

In questi sistemi l'ossidazione della trifenilfosfina con la soluzione di perossido di idrogeno ha consentito di migliorare notevolmente le rese. Infatti, per esempio, in un primo tentativo di sintesi effettuata senza quest'ultimo passaggio, gli eteri **13a** e **14a** sono stati isolati con rese finali rispettivamente del 59% e del 60% nonostante l'ottima conversione dei reagenti.

Lo stesso protocollo sintetico, infine, è stato applicato per la sintesi dell'1- e del 2-naftil eteri **15** e **16** (Schema 31). La reazione di Mitsunobu è stata eseguita ancora una volta tramite l'impiego della sonicazione con buone rese complessive ad eccezione del etere **16a**, ottenuto con una resa del 60% probabilmente a causa del notevole ingombro sterico sia del fenolo, sia dell'alcol.



Schema 31. Sintesi degli naftil eteri **15a-b** e **16a**; **15a**, n = 3, R = Ph, 80%; **15b**, n = 0, R = 2-octil-, 73%; **16a**, n = 0, R = 2-octil-, 60%.

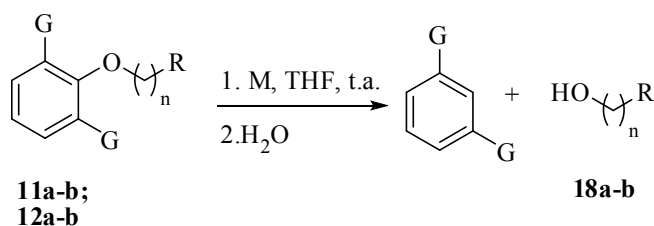
Una volta ottenuti gli eteri in buone rese ed ottima purezza sono stati sottoposti a scissione riduttiva, con l'obiettivo di verificare la reattività e la regioselettività osservata nei corrispondenti metil eteri.^{9a, 29, 30, 57}

3.7 Reazione di deprotezione: studio preliminare sulla reattività degli aril alchil eteri in condizioni di trasferimento elettronico

Gli eteri **11a-b** e **12a-b** sono stati sottoposti a scissione riduttiva in condizioni di trasferimento elettronico blande (2.2 equivalenti di Na metallico in THF a temperatura ambiente).

In queste condizioni gli alcoli *m*-TPh-protetti hanno mostrato ottima reattività e regioselettività portando alla formazione quantitativa dei corrispondenti alcoli in 6 h (Tabella 3, esp. 1 e 6), senza compromettere, come nel caso dell'esperimento 3, la funzione acetaleica.

Applicando le stesse condizioni alla scissione riduttiva dei medesimi alcoli *m*-DMPH-protetti si è ottenuta dopo 24 h solo una conversione parziale dei substrati pur mantenendo la regioselettività della scissione (Tabella 4, esp. 3 e 7). Le reazioni sono state quindi ripetute utilizzando un riducente più energetico come il litio o il potassio metallici. Il primo esperimento è stato effettuato sul substrato **12a** in presenza di un lieve eccesso di litio ed ha mostrato una migliore conversione rispetto a quella ottenuta con Na metallico ma ancora non quantitativa (Tabella 4, esp. 4). Gli esperimenti condotti con K hanno portato a risultati quantitativi solo in presenza di 3 equivalenti di metallo con scissione regioselettiva del legame C_{arilico}-O (Tabella 4, esp. 5 e 8). Infine è stata studiata la reazione di scissione riduttiva del derivato **11a** *m*-TPh-protetto in presenza di 3 equivalenti di potassio ottenendo, in tempi di reazione più lunghi, un risultato confrontabile con quello ottenuto con 2.2 equivalenti di Na metallico (Tabella 4, esp.2).

Tabella 4. Scissione riduttiva degli eteri **11a-b** ed **12 a-b**^a


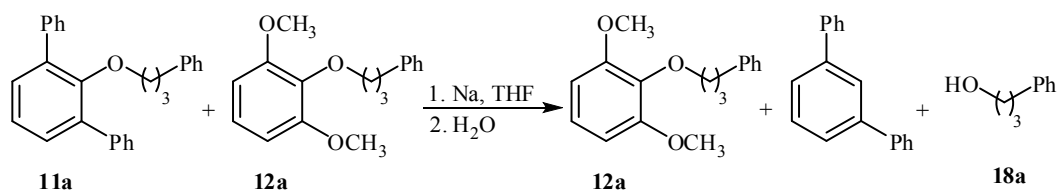
| Esperimento | Substrato | M (equiv)/tempo (h) | Prodotto | Resa(%) ^b |
|-------------|------------|---------------------|------------|----------------------|
| 1 | 11a | Na (2.2)/6 | 18a | >95 |
| 2 | 11a | K (3.0)/24 | 18a | >95 |
| 3 | 12a | Na (2.2)/24 | 18a | 9 |
| 4 | 12a | Li (3.0)/24 | 18a | 84 |
| 5 | 12a | K (3.0)/24 | 18a | 94 |
| 6 | 11b | Na (2.2)/6 | 18b | >95 |
| 7 | 12b | Na (2.2)/24 | 18b | 12 |
| 8 | 12b | K (3.0)/24 | 18b | >95 |

^aReazioni effettuate in THF a t.a.; *m*-TPh = 2,6-difenilfenil; *m*-DMPH = 2,6-dimetossifenil; ^bdeterminate per analisi NMR dei grezzi di reazione.

È noto che la scissione riduttiva dell'1,2,3-trimetossibenzene con metalli alcalini avviene con formazione di un carbanione arilico stabile, pertanto, sono stati effettuati alcuni esperimenti di spegnimento con D₂O al fine di verificare la formazione di questi intermedi.

Poiché in nessun caso studiato è stata osservata incorporazione di deuterio, è stato ipotizzato che questi sistemi reagiscano via radicale anione portando alla formazione di un radicale arilico, in grado di strappare atomi di H dal mezzo di reazione.²⁹

Dai dati riportati in Tabella 4 si evince una discreta differenza di reattività fra gli alcoli *m*-TPh-protetti e quelli *m*-DMPh-protetti, pertanto è stato effettuato un esperimento di deprotezione selettiva del gruppo protettore più labile in presenza del più stabile. Una miscela degli eteri **11a** e **12a**, trattata con Na metallico in rapporto 1:1:2.2 ha portato alla deprotezione selettiva della funzione *m*-terfenilica fornendo in quantità equimolari il 3-fenilpropan-1-olo **18a**, il *m*-terfenile e l'etere *m*-DMPh-protetto **12a** (Schema 32).



Schema 32. Selettività nella scissione riduttiva degli eteri **11a** e **12a**

Tali studi hanno evidenziato che il *m*-terfenile è un gruppo protettore migliore rispetto al *m*-dimetossifenile per la facilità con cui si ottiene la deprotezione.

I bifenil metil eteri oltre ad essere strutturalmente molto simili ai *m*-TPh eteri presentano, in condizioni di trasferimento elettronico, una reattività confrontabile.⁵⁷

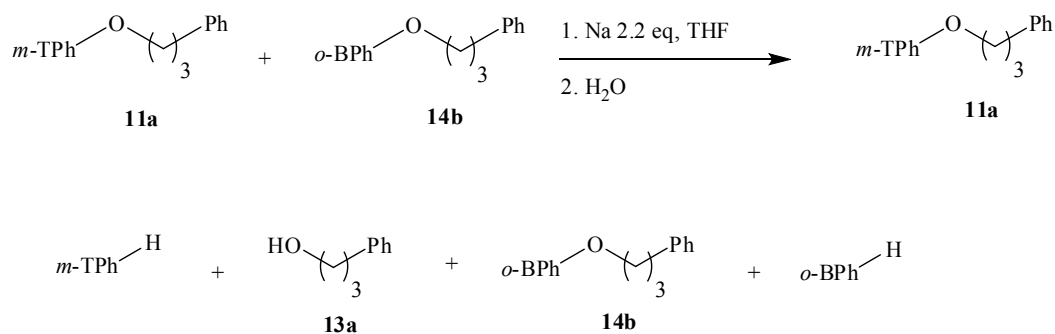
Pertanto una volta preparati gli eteri **13a** e **14a-d** sono stati sottoposti a reazione di scissione riduttiva in condizioni di trasferimento elettronico da metalli alcalini a temperatura ambiente (Tabella 5).

Simili risultati sono stati ottenuti con altri alcoli *o*-BPh-protetti, come gli eteri **14a**, **14c** e **14d**, in tempi di reazione più lunghi (19-22 h) (Tabella 5, esp. 2, 3 e 4). Le rese riportate in questi ultimi due esperimenti indicano che è possibile isolare gli alcoli con ottimi risultati.

Effettuando la reazione di deprotezione del *p*-BPh etere **13a** con Na metallico è stata osservata una competizione tra la dealcossilazione e la dealchilazione (3:1) (Tabella 5, esp. 5) oltre ad una conversione incompleta del substrato. Anche in presenza di K metallico è stato ottenuto un risultato confrontabile (69% di 1-decanolo **18c** e 31% di decano) (Tabella 5, esp. 6).

Dai risultati riportati in Tabella 5 si evince che il gruppo protettore *o*-BPh possiede una migliore regioselettività nella scissione del legame C_{arilico}-O rispetto al *p*-BPh e può essere deprotetto in condizioni di reazioni blande.

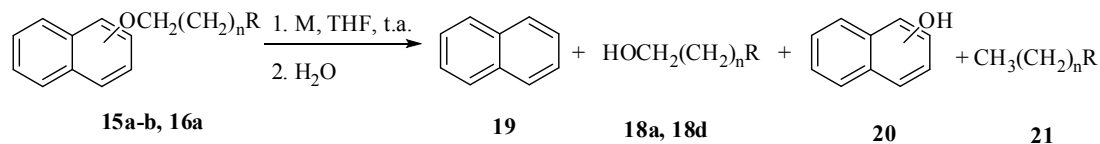
Poiché nello studio condotto finora, i *m*-TPh ed gli *o*-BPh sono risultati i migliori gruppi protettori, è stata confrontata la loro reattività nelle condizioni di deprotezione. Pertanto quantità equimolari del *o*-BPh etere **14b** e del *m*-TPh etere **11a** sono state fatte reagire con 2.2 equivalenti di Na metallico, ottenendo parziale scissione di entrambi nelle stesse percentuali, risultato che riflette una reattività paragonabile dei due eteri (Schema 33).



Schema 33. Reazione di competizione degli eteri **11a** e **14b**

La nostra attenzione è stata rivolta, a questo punto, allo studio delle condizioni di deprotezione dei naftil achil eteri e più precisamente degli 1-naftil (1-NPh) **15a** e **15b** e del 2-naftil (2-NPh) **16a** (Schema 34).

Uno studio preliminare ha evidenziato che questi eteri trattati con Na o K metallici non portano ad una scissione regioselettiva del legame C_{arilico}-O e pertanto non possono essere usati come gruppi protettori degli alcoli.



Schema 34. Studio sulla deprotezione degli 1- e 2-NPh eteri **15a-b e 16a**

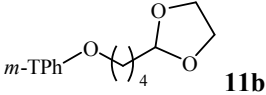
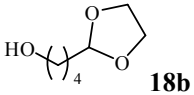
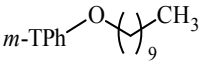
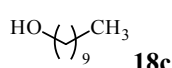
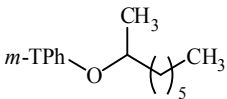
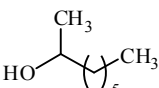
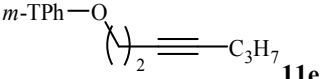
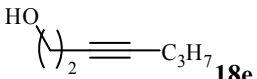
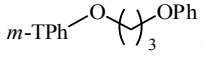
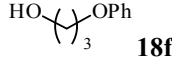
I risultati di questo studio preliminare hanno permesso di selezionare come gruppi protettori più interessanti i *m*-TPh e gli *o*-BPh sui quali sono stati effettuati gli studi successivi.

3.8 Studio della compatibilità dei *m*-terfenil eteri con altri gruppi funzionali e protettori⁵⁸

Le condizioni di reazione particolarmente blande e regioselettive dei *m*-TPh eteri hanno spinto ad approfondire lo studio di questo gruppo protettore.

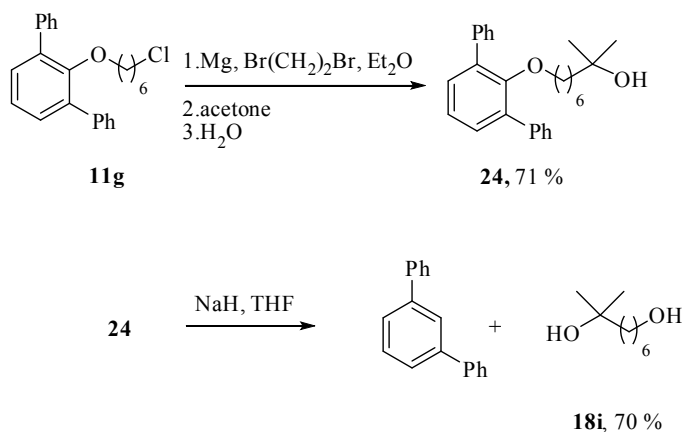
Una serie di nuovi alcoli *m*-TPh-protetti sono stati preparati tramite la reazione di Mitsunobu (Paragrafo 3.6) e sono stati sottoposti a scissione riduttiva per trasferimento elettronico nelle usuali condizioni con Na metallico a temperatura ambiente in THF anidro. La scissione si è dimostrata completamente regioselettiva e compatibile con diversi gruppi funzionali (Tabella 6). La protezione come *m*-TPh eteri è applicabile con risultati confrontabili sia agli alcoli primari che secondari (Tabella 6, esp. 2 e 3). È stato inoltre possibile rimuovere la funzione *m*-terfenilica in presenza di diversi gruppi come ad esempio doppi (Schema 36) e tripli legami C-C, una funzione eterea ed una acetale (Tabella 6, esp. 1, 4, e 5). I nuovi risultati, oltre a verificare l'applicabilità del metodo, dimostrano la compatibilità della scissione riduttiva con altri gruppi funzionali (Tabella 6).

Tabella 6. Scissione riduttiva degli eteri **11b-f**^a

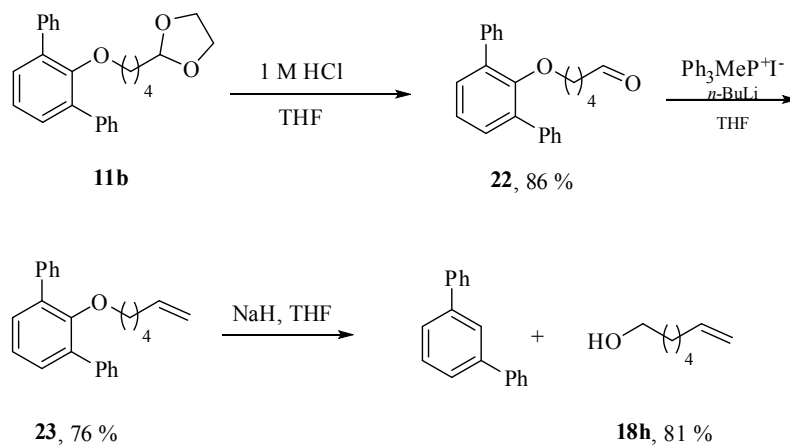
| Esperimento | Substrato | M (equiv)/tempo (h) | Prodotto | Resa(%) ^b |
|-------------|---|---------------------|---|----------------------|
| 1 |  | Na (2.2)/6 |  | >95 |
| 2 |  | Na (2.2)/6 |  | >95 |
| 3 |  | Na (2.2)/6 |  | 78 ^c |
| 4 |  | Na (2.2)/6 |  | 73 ^c |
| 5 |  | Na (2.2)/6 |  | >95 |

^aReazioni effettuate in THF a t.a.; *m*-TPh = 2,6-difenilfenil; *m*-DMPh = 2,6-dimetossifenil; ^bdeterminate per analisi NMR dei grezzi di reazione; ^crese dei prodotti isolati per flash cromatografia.

Trattandosi di gruppi protettori abbiamo inoltre ritenuto particolarmente interessante studiare la stabilità dei *m*-TPh eteri all'interno di sequenze sintetiche che prevedono l'utilizzo di diversi reagenti (Schemi 35 e 36). Il gruppo protettore, per esempio, è risultato stabile durante una reazione di Grignard in presenza di Mg attivato (**11g**→**24** Schema 35), durante l'idrolisi acida del gruppo acetalico e durante la successiva reazione di Wittig (**11b**→**22**→**23** Schema 36). In entrambe le sequenze sintetiche è stato possibile scindere il legame C_{aromatico}-O in condizioni di trasferimento elettronico, senza intaccare la funzione alcolica libera (**24**→**18g** Schema 35) o il doppio legame C-C (**23**→**18h**, Schema 36).

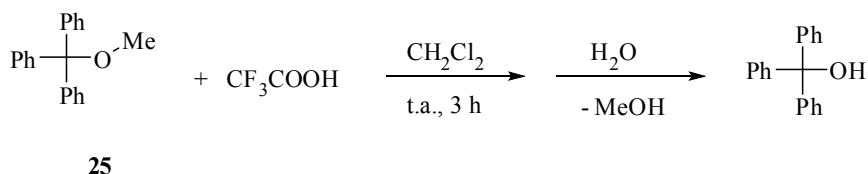
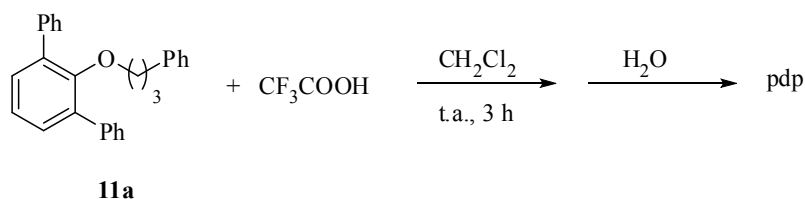


Schema 35. Sintesi del 7-metiloctan-1,7-diolo (**18i**)



Schema 36. Sintesi dell'esen-1-olo (**18h**)

Abbiamo inoltre verificato la stabilità dei *m*-TPh eteri in presenza di acidi forti, utilizzati frequentemente in reazioni di deprotezione. I tritil eteri **25**, per esempio, rimovibili in condizioni di trasferimento elettronico possono essere deprotetti anche in presenza di acido trifluoroacetico (Schema 37).¹ Viceversa si può osservare come nelle medesime condizioni i *m*-TPh eteri risultino completamente stabili (Schema 37).

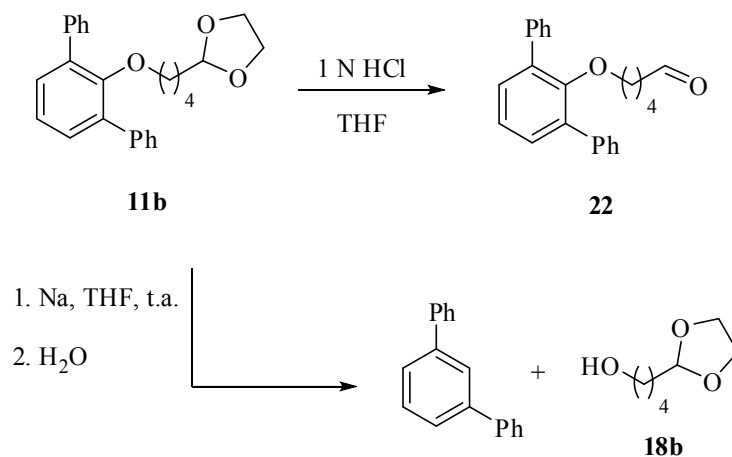


Schema 37. Stabilità degli eteri **11a** e **25** in condizioni di idrolisi acida.

Un ultimo dato analizzato del *m*-TPh è l'ortogonalità rispetto ad altri gruppi protettori. Come già accennato nel paragrafo precedente, l'ortogonalità rappresenta la possibilità di rimuovere selettivamente uno dei gruppi protettori lasciando gli altri, eventualmente presenti, inalterati.

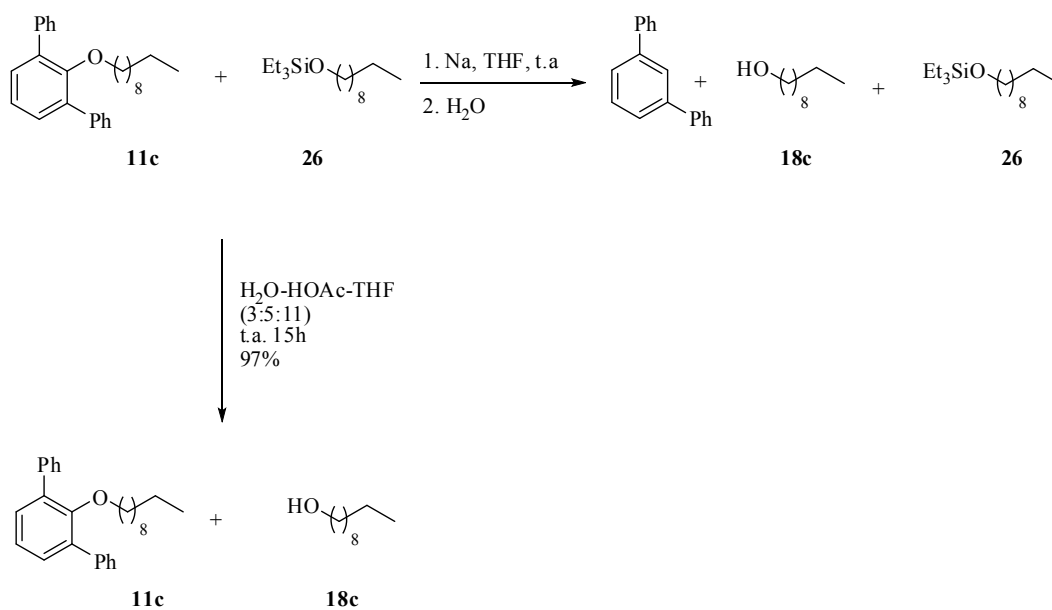
In particolare è stata studiata la possibilità di deproteggere selettivamente il gruppo *m*-TPh in presenza di acetali o silil eteri e di deproteggere questi ultimi senza alterare la funzione *m*-terfenilica.

Come riportato nello Schema 38 è possibile mettere a punto delle procedure che consentano di rimuovere selettivamente l'acetale in condizioni acide o il *m*-terfenile in condizioni di trasferimento elettronico.



Schema 38. Reazioni di idrolisi acida e di scissione riduttiva dell'etere **11b**

Analogamente è possibile deproteggere selettivamente un alcol *m*-TPh-protetto in presenza di un silil etere o un silil etere in presenza di un *m*-TPh alchil etere (Schema 39).



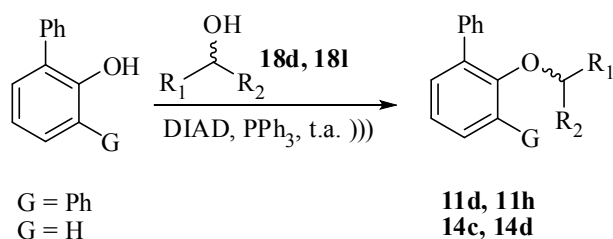
Schema 39. Deprotezione selettiva del *m*-TPh **11** e del silil eteri **26**.

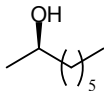
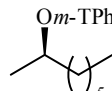
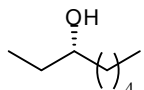
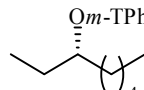
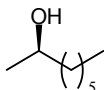
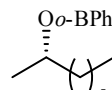
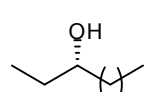
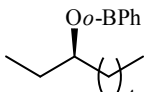
3.9 Protezione di alcoli chirali

L'applicazione di queste procedure di protezione e deprotezione agli alcoli chirali ha fornito risultati inattesi. Sono stati protetti diversi derivati asimmetrici come *o*-BPh e *m*-TPh eteri (**11d**, **11h**, **14c** e **14d**) utilizzando ancora una volta la reazione di Mitsunobu promossa dalla sonicazione. L'uso della sonicazione si è dimostrato particolarmente utile, in questo caso, al fine di promuovere le reazioni con buone rese e in tempi brevi.³⁹ Una conferma di tale effetto, descritto in letteratura, è stata ottenuta conducendo la sintesi del 2-octanolo *m*-TPh etere **11d** con e senza sonicazione: nel primo caso è stata ottenuta una conversione quantitativa in 2.5h, nel secondo caso è stata realizzata una conversione del 70% in 18h.

Anche in questo caso la purificazione degli eteri è stata effettuata solo dopo aver ossidato la trifenilfosfina residua, a trifenilfosfinossido rendendo così la purificazione per cromatografia particolarmente semplice, migliorando quindi le rese di reazione (Tabella 7). Gli eteri così sintetizzati, non essendo noti, sono stati completamente caratterizzati, anche attraverso la determinazione del potere ottico rotatorio.

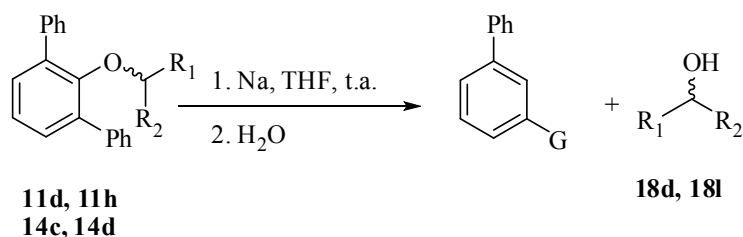
Tabella 7. Sintesi degli eteri **11d**, **11h**, **14c** e **14d**



| Esp. | ArOH | ROH | $[\alpha]_{\text{alcol}}$ | ArOR (rese %) | $[\alpha]_{\text{etere}}$ |
|------|-----------------|--|---------------------------|--|---------------------------|
| 1 | <i>m</i> -TPhOH |  18d | -9.78 ^a |  11d (80%) | -10.23 ^a |
| 2 | <i>m</i> -TPhOH |  18l | +12.4 ^b |  11h (80%) | +13.04 ^b |
| 3 | <i>o</i> -BPh |  18d | -9.78 ^a |  14c (70%) | +46.63 ^a |
| 4 | <i>o</i> -BPh |  18l | +12.4 ^b |  14d (83%) | -26.02 ^b |

^a α calcolato in EtOH (c = 1.00g/100ml, l = 1 dm, n = 589 nm, t = 20°C)⁵⁹; ^b α calcolato in EtOH (c = 1.24g/100ml, l = 1 dm, n = 589 nm, t = 25°C)⁶⁰.

Dopo la sintesi sono state studiate le reazioni di deprotezione nelle usuali condizioni: con Na metallico in THF a temperatura ambiente. Sono stati ottenuti in tutti i casi quantitativamente e regioselettivamente i corrispondenti alcoli. Dopo purificazione per flash cromatografia, gli alcoli sono stati caratterizzati attraverso il potere ottico rotatorio, portando a risultati piuttosto articolati (Tabella 8).

Tabella 8. Scissione riduttiva dei *m*-TPh **11d** e **11h** e degli *o*-BPh eteri **14c** e **14d**

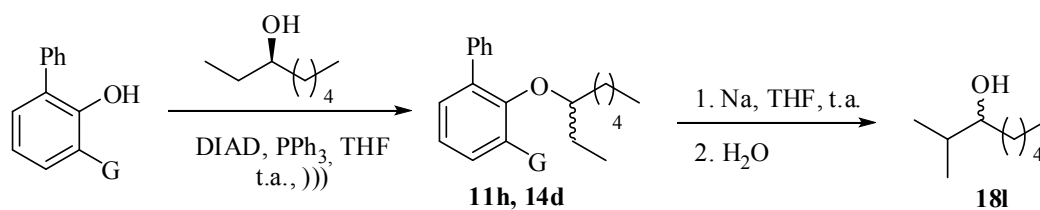
| Esp. | Etere ($[\alpha]$) | Alcol sbloccato ($[\alpha]$) | Resa (%) | e.e. |
|------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------|------|
| 1 | 11d (-10.23) ^a | 18d (-9.76) ^a | 82 | >95 |
| 2 | 14c (+46.63) ^a | 18d (-9.73) ^a | 68 | >95 |
| 3 | 11h (+13.04) ^b | 18l (+8.39) ^b | 70 | 68 |
| 4 | 14d (-26.02) ^b | 18l (-11.42) ^b | 82 | 82 |

^a α calcolato in EtOH (c = 1.00g/100ml, l = 1 dm, n = 589 nm, t = 20°C)⁵⁹; ^b α calcolato in EtOH (c = 1.24g/100ml, l = 1 dm, n = 589 nm, t = 25°C)⁶⁰.

Assumendo che il meccanismo di queste reazioni sia analogo a quello riportato per i corrispondenti metil eteri, la scissione riduttiva non coinvolge il centro stereogenico dal momento che si tratta di un trasferimento elettronico dissociativo dal π^* al σ^* del legame Ar-O. Pertanto l'andamento stereochimico della reazione di Mitsunobu può essere determinato confrontando i poteri ottici rotatori degli alcoli di partenza e quelli deprotetti.

Dai dati riportati in Tabella 8 è possibile osservare che l'alcol **18d** ottenuto per deprotezione dell'etere **11d** presenta lo stesso potere ottico rotatorio dell'alcol di partenza indicando che la reazione di protezione è avvenuta con completa ritenzione di configurazione (Tabella 8, esp. 1). Un risultato analogo è stato ottenuto misurando il potere ottico rotatorio dell'alcol **18l** ottenuto dalla deprotezione dell'etere **11h** (Tabella 8, esp. 3). Quindi con entrambi gli alcoli chirali **18d** e **18l** la protezione come *m*-TPh eteri è avvenuta con ritenzione di configurazioni con un e.e.> del 95% nel primo caso e del 68% nel secondo. Gli stessi alcoli **18d** e **18l** protetti come *o*-BPh eteri hanno portato ad un risultato opposto: confrontando infatti il loro potere ottico rotatorio prima della protezione e dopo la deprotezione si è trovato che la sintesi degli *o*-BPh eteri è avvenuta con inversione di configurazioni con un e.e.> del 95% nel caso dell'alcol **18d** e del 82% nel caso dell'alcol **18l** (Tabella 8, esp. 2 e 4).

Poiché gli studi meccanicistici condotti sulla reazione di Mitsunobu hanno per lo più riguardato la reazione classica ed in particolare la sintesi degli esteri, si è ritenuto importante verificare che i risultati stereochimici ottenuti fossero indipendenti dalla sonicazione o dall'aggiunta di una base. Per effettuare tale studio sono stati scelti i substrati **11h** e **14d**, con i quali non era stato ottenuto un eccesso enantiomerico quantitativo (Tabella 9).

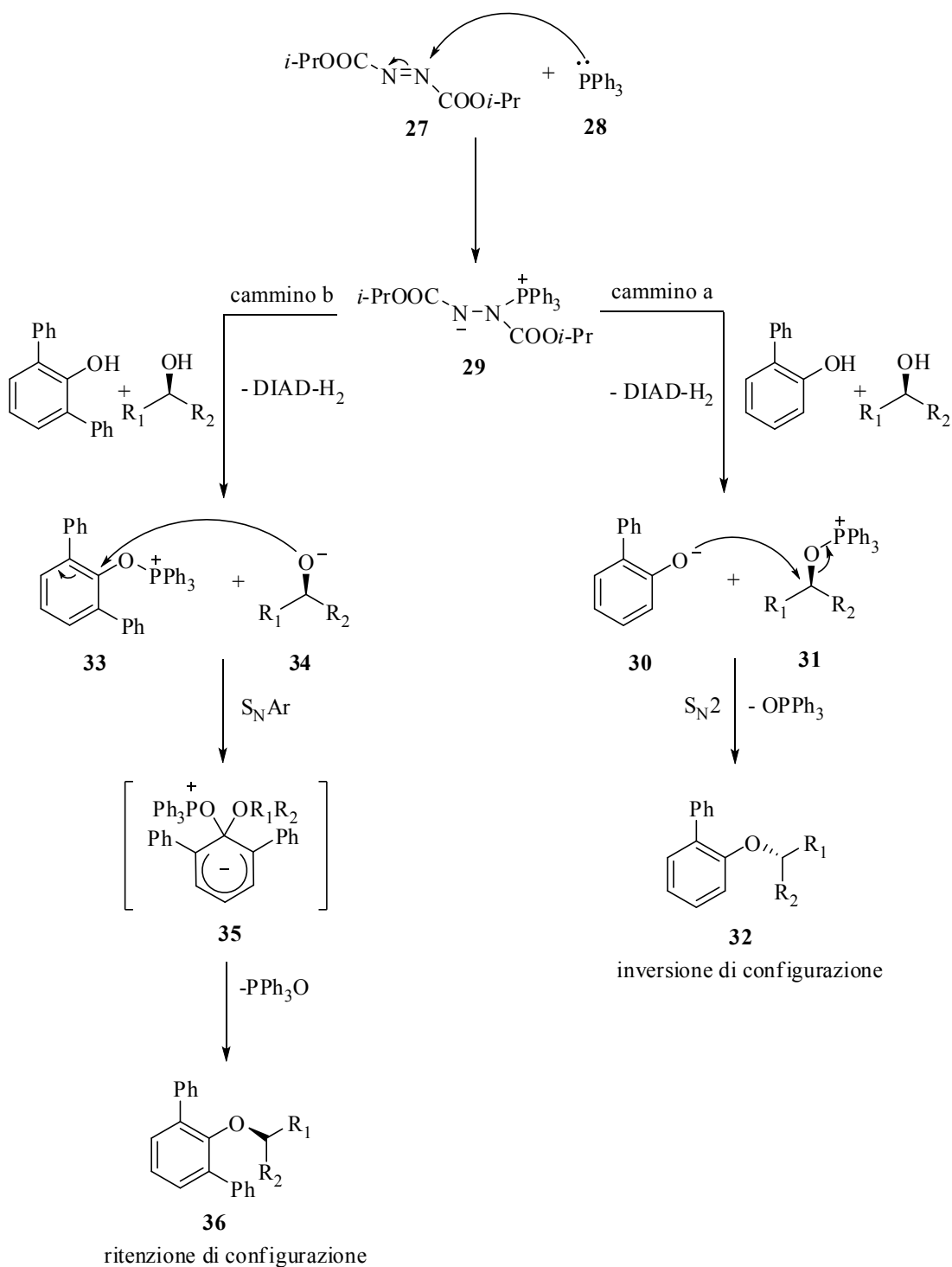
Tabella 9. Effetto delle condizioni di reazione sulla stereochimica

| Esp | Etere e (α) ^a | Condizioni | $[\alpha]$ alcol ^b | Resa(%) | e.e |
|-----|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------|-----|
| 1 | 11h (+13.04) | Sonic., no Et ₃ N | +8.39 | 70 | 68 |
| 2 | 11h (+12.13) | Sonic. con Et ₃ N | +8.15 | 79 | 66 |
| 3 | 11h (+12.22) | No Sonic.No Et ₃ N | +8.17 | 68 | 66 |
| 4 | 14d (-26.06) | Sonic. no Et ₃ N | -11.42 | 70 | 92 |
| 5 | 14d (-24.40) | Sonic. con Et ₃ N | 10.10 | 74 | 91 |
| 6 | 14d (-26.20) | No Sonic. No Et ₃ N | -11.50 | 65 | 93 |

^a α calcolato in EtOH ($c = 1.24\text{g}/100\text{ml}$, $l = 1\text{ dm}$, $n = 589\text{ nm}$, $t = 24^\circ\text{C}$)⁶⁰; ^bpotere ottico rotatorio dell'alcol dopo la deprotezione.

E' stato quindi confrontato il potere ottico dei due prodotti ottenuti attraverso la reazione classica di Mitsunobu (Tabella 9, esp. 1 e 4), in presenza di ultrasuoni (Tabella 9, esp. 2 e 5) ed in presenza di ultrasuoni e di base (Tabella 9, esp. 3 e 6). I risultati di questo studio mostrano che sebbene gli ultrasuoni abbiano un effetto importante sulla reattività, non influenzano l'esito stereochimico della reazione; un effetto simile ma meno marcato è stato ottenuto lavorando in presenza di trietilammina. Dai dati in Tabella 9 appare evidente che i risultati stereochimici sono fundamentalmente influenzati dalla struttura del fenolo.

Per quanto riguarda la sintesi degli *o*-BPh eteri, una possibile razionalizzazione dei dati stereochimici può essere fatta assumendo che decorra con un meccanismo di sostituzione nucleofila bimolecolare (inversione di configurazione al centro stereogenico), (Schema 40, cammino a). La sintesi degli eteri *m*-terfenilici sicuramente avviene con un meccanismo diverso. Esiste un unico caso che descrive la sintesi di Mitsunobu a partire da un alcol terziario chirale e riporta inversione di configurazione anche se in basse rese e solo ad alte temperature.³⁶ Questo risultato indica che anche nelle condizioni in cui dovrebbe avvenire facilmente una S_N1 avviene con molta difficoltà una S_N2. Tenendo conto anche di questo risultato una possibile spiegazione della stereochimica osservata nella sintesi fra un alcol chirale ed il 2,6-difenilfenolo potrebbe essere che il notevole ingombro sterico di entrambi renda particolarmente difficile il meccanismo S_N2. Questo aprirebbe la strada ad una sostituzione nucleofila aromatica favorita dalla stabilità dell'intermedio di Meisenheimer **35** e dalla bontà del gruppo uscente Ph₃PO (Schema 40, cammino b). A favore di questa ipotesi meccanicistica bisogna considerare che i sali di alcossifosfonio Ph₃P⁺OR **7** (Schema 26) sono stati usati come agenti alchilanti.⁴² Purtroppo non esistono esempi di S_NAr nelle quali il Ph₃PO si comporti da gruppo uscente, pertanto si è preferito effettuare alcuni esperimenti che potessero supportare questa ipotesi meccanicistica.

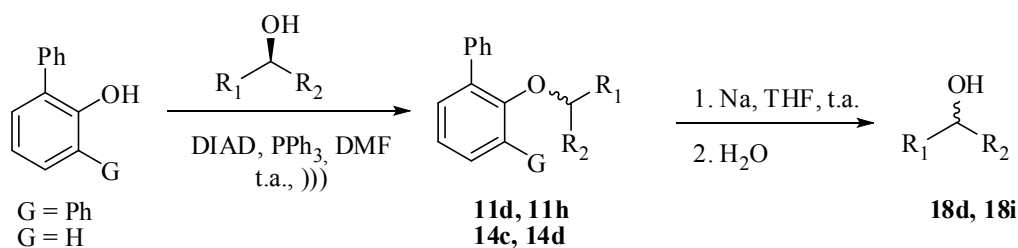


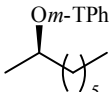
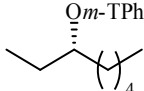
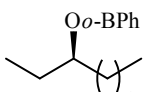
Schema 40. Meccanismi di reazione ipotizzati per i sistemi *m*-terfenilici e *o*-bifenilici.

Sono state condotte una serie di reazioni utilizzando come solvente, al posto del THF, la DMF al fine di promuovere il meccanismo S_N2 .

I risultati di questo studio hanno evidenziato per confronto con le reazioni eseguite in THF sonicando (Tabella 8, esp 1, 3, 4.) che mentre nei sistemi *m*-TPh la presenza della DMF produce un abbassamento degli eccessi enantiomerici, favorendo le S_N2 a scapito del meccanismo di ritenzione (Tabella 10, esp.1 e 2); nei sistemi *o*-bifenilici, in cui l'inversione è prevalente ma non completa (Tabella 8, esp. 4) produce un aumento del e.e. confermando il meccanismo bimolecolare (Tabella 10, esp.3).

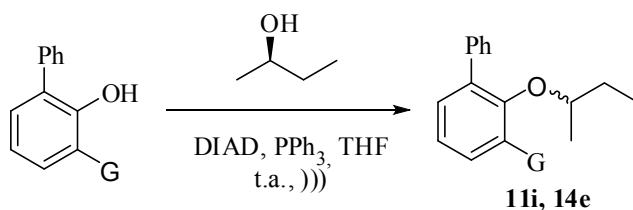
Tabella 10. Reazioni eseguite in DMF per la sintesi degli eteri **11c**, **11h** e **14d**



| Esp. | Etere e (α) | (α) dell'alcol deprotetto | e.e. |
|------|---|------------------------------------|------|
| 1 |  11c(-8.03)^a | -7.82 ^a | 80 |
| 2 |  11h (+11.23)^b | +7.22 | 57 |
| 3 |  14d(-25.7)^b | -11.30 | 91 |

^a α calcolato in EtOH (c = 1.00g/100ml, l = 1 dm, n = 589 nm, t = 24°C)⁵⁹; ^b α calcolato in EtOH (c = 1.24g/100ml, l = 1 dm, n = 589 nm, t = 24°C)⁶⁰.

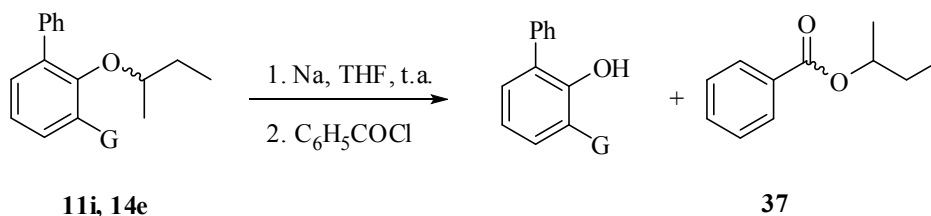
Un'ulteriore conferma del particolare decorso stereochimico osservato con i sistemi *o*-BPh e *m*-TPh è stata ottenuta con una serie di reazioni di protezione e deprotezione effettuata con un altro alcol chirale l'(*S*)-(+)-2-butanolo. L'alcol è stato protetto tramite la reazione di Mitsunobu sia come *m*-terfenil che come *o*-bifenil etere con buone rese (schema 41).



Schema 41. Sintesi di Mitsunobu degli eteri **11i** e **14e**. **11i**, G = Ph, 82%; **14e**, G = H, 80%

Una volta ottenuti gli eteri in alta resa e purezza, sono stati sottoposti a scissione riduttiva nelle usuali condizioni (Na, THF, t.a.). Tuttavia per superare la difficoltà di isolare l'alcol, la miscela di deprotezione è stata trattata *in situ* con cloruro di benzoile trasformando così l'alcol chirale nel suo estere benzoico senza intaccare il centro stereogenico (Tabella 11).

Tabella 11. Scissione riduttiva e formazione dell'estere **37**



| Esp. | Etere | Estere | $[\alpha]_{\text{estere}}^b$ | e.e. |
|------|------------------------|---------------|------------------------------|------|
| 1 | 11i (-8.10) | 37 | +31.6 | 90 |
| 2 | 14e (-27.9) | 37 | -30.17 | 86 |

^a α calcolato in MeOH (c = 0.63g/100ml, l = 1 dm, n = 589 nm, t = 21°C)⁶¹ ^b α calcolato in CHCl₃ (c = 1.16g/100ml, l = 1 dm, n = 589 nm, t = 22°C)⁶²

Dal potere ottico degli esteri così ottenuti, noti in letteratura⁶² è stato possibile verificare, ancora una volta, che le due procedure di protezione hanno un decorso stereochimico opposto: proteggendo l'(*S*)-(+)-2-butanolo come *m*-TPh e come *o*-BPh etere ed effettuando la procedura su descritta si ottiene, nel primo caso, l'estere (*S*)-*sec*-butil benzoato evidenziando ritenzione di configurazione durante il processo di sintesi (Tabella 11, esp. 1), mentre, nel secondo caso, si ottiene l'estere (*R*)-*sec*-butil benzoato, evidenziando l'inversione di configurazione (Tabella 11, esp. 2).

Conclusioni

Abbiamo proposto l'utilizzo di *m*-TPh e di *o*-BPh alchil eteri come nuovi gruppi protettori della funzione idrossilica, caratterizzati da un'ottima stabilità anche in condizioni di reazione drastiche. E' stato sviluppato per la reazione di protezione un protocollo di sintesi semplice, rapido e stereocontrollato. La deprotezione regioselettiva è stata realizzata con successo in condizioni di trasferimento monoelettronico blande consentendo una buona compatibilità con diversi gruppi funzionali e/o protettori. Questi gruppi si sono dimostrati ortogonali rispetto ad alcuni tra i gruppi protettori più utilizzati per la protezione degli alcoli (acetali e silil eteri). E' stata inoltre sviluppata un'interessante applicazione alla protezione di alcoli chirali, infatti, attraverso la scelta del particolare aril etere è possibile, durante i passaggi di protezione e deprotezione, preservare o invertire la stereochimica dell'alcol di partenza. Inoltre è importante sottolineare che si tratta di gruppi protettori in grado di aumentare notevolmente il peso molecolare dell'alcol protetto e i cui sottoprodotti di deprotezione possono essere facilmente eliminati. Tali aspetti, insieme alla procedura di sintesi stereocontrollata, rendono questi gruppi particolarmente adatti alla protezioni di alcoli chirali.

Parte dei risultati riportati in questo capitolo hanno costituito l'oggetto di una pubblicazione su rivista scientifica internazionale.⁵⁸

PARTE SPERIMENTALE

Gli spettri di risonanza magnetica nucleare (^1H - e ^{13}C -NMR) sono stati registrati con uno spettrometro Varian VXR 300 (300 MHz per ^1H e 75 MHz per ^{13}C) in soluzione di CDCl_3 utilizzando Me_4Si come standard interno; le costanti di accoppiamento sono riportate in Hz. Abbreviazioni: s, singoletto, brs, singoletto allargato, d, doppietto, dd, doppietto di doppietti, t, tripletto, q, quadrupletto, quint, quintupletto, m, multipletto. L'errore nell'integrazione delle aree sottese ai picchi NMR viene stimato inferiore al 5%. Gli spettri IR sono stati registrati con uno spettrofotometro FT-IR Jasco 480 P con pastiglie di NaCl, puri o come dispersioni in nujol, la cromatografia flash è stata eseguita con gel di silice Merck 60 (40-63 μm).

Solventi, reagenti e substrati

Sono stati utilizzati solventi e reagenti della massima purezza disponibile in commercio. Il 2,6-difenilfenolo (purezza 97%), il 2,6-dimetossifenolo (purezza 99%), il decanolo (purezza 99%), il 3-fenilpropanolo (purezza 98%), l'(R)-(-)-2-ottanolo (purezza 99%), l'(S)-(+)-3-ottanolo (purezza 97%), l'(S)-(+)-butanolo (purezza 99%), il benzoin cloruro (purezza 99%), il CDCl_3 (purezza 99.8%), la PPh_3 (99%), la diisopropilazodicarbossilato (DIAD) (purezza 97%), il *n*-esano (purezza 95%), l'acetone (purezza 99%), il THF (purezza 99.9%), l' Et_2O (purezza 99%), la NEt_3 (purezza 99%), il perossido d'idrogeno (15%), l'etere di petrolio (purezza 99.5%), l'AcOEt (purezza 99.5%) il Na_2SO_4 (purezza 99%) e il CaCl_2 (purezza 97%) sono stati acquistati alla Aldrich. I prodotti ed i reagenti, quando necessario, sono stati purificati, prima dell'uso, per distillazione o ricristallizzazione; il THF, è stato distillato, in ambiente inerte, da Na e K metallici immediatamente prima dell'uso.

Sintesi degli Eteri

Procedura generale 1. Sintesi di Williamson

In un pallone a due colli da 250 ml, munito di refrigerante a bolle, agitazione magnetica e rubinetto per l'argon, vengono introdotti in atmosfera inerte l'appropriato fenolo (12 mmol), l'alogenuro alchilico (10 mmol), l'NaI (1.58 g, 11 mmol) e il K_2CO_3 (1.99 g, 14 mmol) sospesi in 70 ml di DMF anidro. La miscela è agitata a riflusso per 48 h. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela è filtrata ed il solvente è evaporato. Il residuo viene diluito in H_2O (30 ml) ed estratto con Et_2O (3 x 30 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con salamoia (30 ml) e anidificate su K_2CO_3 ed il solvente evaporato. Il grezzo è purificato per Flash cromatografia.

2,6-Difenilfenil 3-Fenilpropil Etere 11a

Olio incolore, resa 60%. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio / $EtOAc = 8:2$); $R_f = 0.48$. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.42-1.45$ (m, 2 H, CH_2), 2.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, $ArCH_2$), 3.24 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H, OCH_2), 6.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 2 x ArH), 7.12-7.48 (m, 12 H, 12 x ArH), 7.61-7.64 (m, 4 H, 4 x ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 31.3, 31.9, 72.5, 124.1, 125.5, 127.1, 128.1, 128.2, 129.0, 129.6, 130.2, 136.1, 138.8, 141.9, 154.1$. IR (neat) ν : 3025, 2994 cm^{-1} . Anal. Calcolato per $C_{27}H_{24}O$: C, 88.97; H, 6.64. Trovato: C, 88.74; H, 6.81.

2,6-Dimetossifenil 3-Fenilpropil Etere 12a

Olio incolore, resa 70%. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/ $EtOAc = 8:2$); $R_f = 0.47$. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.09-2.12$ (m, 2 H, CH_2), 2.85 (t, $J = 8.1$ Hz, 2 H, $ArCH_2$), 3.84 (s, 6 H, 2 x CH_3), 4.02 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H, CH_2O), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H, 2 x ArH), 6.99 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H, ArH), 7.18-7.35 (m, 5H, 5 x ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 31.7, 32.1, 55.9, 72.4, 105.1, 123.3, 125.5, 128.1, 128.4, 137.2, 142.1, 153.6$. IR (neat) ν : 1595, 1253 cm^{-1} . Anal. Calcolato per $C_{17}H_{20}O_3$: C, 74.97; H, 7.40. Trovato: C, 74.83; H, 7.58.

2-[4-(2,6-Difenilfenossi)butil]-1,3-Diossolano 11b

Olio incolore, resa 77%. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/EtOAc/ ET₃N = 8:2:0.2); R_f = 0.57. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98-1.38 (m, 6 H, 3 x CH₂), 3.21 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂), 3.72-3.95 (m, 4 H, 2 x CH₂), 4.62 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H, CH), 7.19-7.46 (m, 9 H, 9 x ArH), 7.58-7.64 (m, 4 H, 4 x ArH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 20.2, 29.5, 33.2, 64.6, 72.7, 104.3, 124.0, 126.9, 127.9, 129.4, 130.1, 136.0, 138.7, 153.9. IR (neat) ν: 1218, 1142 cm⁻¹. Anal. Calcolato per C₂₅H₂₆O₃: C, 80.18; H, 7.00. Trovato: C, 79.92; H, 7.15.

2-[4(2,6-dimetossifenossi)butil]-1,3-Diossolano 12b

Olio incolore, resa 85%. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/EtOAc/ ET₃N = 8:2:0.2); R_f = 0.25. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.53-1.88 (m, 6 H, 3 x CH₂), 3.82-3.99 (m, 12 H, 6 x CH₂), 4.88 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H, CH), 6.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, 2 x ArH) 6.98 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H, ArH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 20.2, 29.7, 33.4, 55.8, 64.2, 72.8, 104.4, 105.0, 123.2, 137.1, 153.5. IR (neat) ν: 1595, 1253, 1111 cm⁻¹. Anal. Calcolato per C₁₅H₂₂O₅: C, 63.81; H, 7.85. Trovato: C, 63.65; H, 8.04.

Procedura generale 2. Sintesi tramite la reazione di Mitsunobu degli eteri **11c**, **13a**, **14a-e**, **15a-b** e **16a**

In un pallone a 2 colli munito di refrigerante a bolle, rubinetto e agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, vengono introdotti 2.0 g di 2,6-difenilfenolo (8.1 mmol), l'appropriato alcol (8.1 mmol) e la trifenilfosfina (2.25 g, 8.6 mmol) in 8 ml di THF anidro. La soluzione è agitata per qualche minuto fino a completa dissoluzione della PPh₃. Viene aggiunta lentamente la DIAD (1.59 ml, 8.1 mmol), entro 2 minuti e la miscela viene sonicata (Branson® 2200, 47 KHz) fino a completa scomparsa dell'alcol di partenza (monitorata per TLC). Si procede ad elaborazione per trattamento con esano freddo (20 ml) fino a precipitazione del fosfinossido e si raffredda in freezer per 3 ore, quindi si filtra, si lava con *n*-esano freddo (3 x 20 ml) e si evapora il solvente a pressione ridotta. Si solubilizza il residuo in 30 ml di Et₂O e si lava con una soluzione acquosa di H₂O₂ al 15% (30 ml) e con una soluzione satura di Na₂SO₃ (30 ml). Le fasi organiche riunite vengono anidificate con Na₂SO₄. Il grezzo viene purificato per cromatografia flash.

Decil 2,6-Difenilfenil Etere 11c

Olio incolore, resa 73%. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/EtOAc = 8:2); R_f = 0.78. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.86-1.28 (m, 19 H, 8 x CH₂, CH₃), 3.18 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, OCH₂), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 6.9 Hz, 1 H, ArH), 7.28-7.46 (m, 8 H, ArH), 7.58-7.66 (m, 4 H, 4 x ArH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 22.7, 25.7, 29.1, 29.3, 29.4, 29.5, 29.7, 31.9, 73.1, 124.0, 127.0, 127.9, 129.5, 130.2, 136.1, 138.8, 154.2. IR (neat) ν: 2925, 1218 cm⁻¹. Anal. Calcolato per C₂₈H₃₄O: C, 87.00; H, 8.87. Trovato: C, 86.83; H, 8.97.

2,6-Difenilfenil-2-Octil Etere 11d

Olio incolore, resa 65%. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/EtOAc = 9.5:0.5); $R_f = 0.73$. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.52$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, CH_3), 0.70-1.30 (m, 13 H, 5 x CH_2 , CH_3), 3.35 (quint, $J = 6.3$ Hz, 1 H, CH), 7.21 (dd, $J = 8.1, 6.6$ Hz, 1 H, ArH), 7.27-7.44 (m, 8 H, 8 x ArH), 7.58-7.64 (m, 4 H, 4 x ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0, 18.7, 22.5, 24.8, 29.1, 31.6, 35.9, 78.6, 123.7, 126.8, 127.9, 129.8, 130.1, 136.9, 139.6, 152.6$. IR (neat) ν : 2929, 1218 cm^{-1} . Anal. Calcolato per $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}$: C, 87.10; H, 8.43. Trovato: C, 86.95; H, 8.61.

2,6-Difenilfenil Eptin-3-il Etere 11e

Olio incolore, resa 72%. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/EtOAc = 9.5:0.5); $R_f = 0.63$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3), 1.37 (sext, $J = 7.2$ Hz, 2 H, CH_2), 1.90-2.00 (m, 4 H, 2 x CH_2), 3.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, CH_2), 7.22 (dd, $J = 8.4, 6.3$ Hz, 1 H, ArH), 7.27-7.44 (m, 8 H, 8 x ArH), 7.56-7.64 (m, 4 H, 4 x ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.4, 19.9, 20.6, 22.2, 71.0, 75.8, 81.1, 124.4, 127.1, 128.0, 129.4, 130.2, 136.0, 138.5, 153.4$. IR (neat) ν : 2348, 1222 cm^{-1} . Anal. Calcolato per $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}$: C, 88.20; H, 7.11. Trovato: C, 88.03; H, 7.23.

2,6-Difenilfenil-3-Fenossipropil Etere 11f

Olio incolore, resa 75%. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/EtOAc = 9.5:0.5); $R_f = 0.73$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.62$ (quint, $J = 6$ Hz, 2 H, CH_2), 3.37 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H, CH_2), 3.53 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, CH_2), 6.62-6.70 (m, 2 H, ArH), 6.87-6.95 (m, 1 H, ArH), 7.20-7.42 (m, 11 H, 11 x ArH), 7.56-7.62 (m, 4 H, 4 x ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 29.6, 64.3, 69.5, 114.3, 120.3, 124.3, 127.1, 128.1, 129.1, 129.4, 130.2, 136.1, 138.7, 153.7, 158.7$. IR (neat) ν : 2955, 1245 cm^{-1} . Anal. Calcolato per $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_2$: C, 85.23; H, 6.36. Trovato: C, 85.15; H, 6.47.

6-Cloroesil 2,6-Difenilfenil Etere 11g

Olio incolore, resa 80 %. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/EtOAc = 9.5:0.5); $R_f = 0.63$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84$ -1.26 (m, 6 H, CH_2), 1.55 (quint, $J = 7.8$ Hz, 2 H, CH_2), 3.19 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H, CH_2), 3.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 2

H, CH₂), 7.23 (dd, $J = 6.6, 8.4$ Hz, 1 H, ArH), 7.31-7.47 (m, 8 H, 8 x ArH), 7.58-7.64 (m, 4 H, 4 x ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 25.0, 26.2, 29.5, 32.3, 44.8, 72.7, 124.0, 126.9, 127.9, 129.4, 130.1, 136.0, 138.8, 154.0. IR (neat) ν : 1388, 1203 cm⁻¹.

2,6-difenilfenil-3-octil etere 11h

Olio incolore, resa 80 %. Purificato per cromatografia flash (Etere di petrolio/AcOEt = 8:2) $R_f = 0.86$. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.37$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CH₃), 0.70-1.15 (m, 13 H, 5 x CH₂, CH₃), 3.24 (quint, $J = 5.1$ Hz, 1 H, CH), 7.19 (dd, $J = 1.5, 6.9$ Hz, 1 H, ArH), 7.28-7.36 (m, 4 H, 4 x ArH), 7.37- 7.45 (m, 4 H, 4 x ArH), 7.56-7.63 (m, 4 H, 4 x ArH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.7, 14.0, 22.5, 24.2, 24.9, 31.7, 31.8, 82.8, 123.4, 126.8, 127.9, 129.8, 130.1, 136.8, 139.7, 152.7$. IR (neat) ν : 3056, 2931, 1216 cm⁻¹. Anal.Calcolata per C₂₆H₃₀O: C, 87.10; H, 8.43. Trovato: C, 86.92; H, 8.62.

2,6-difenilfenil-2-butil etere 11l

Olio incolore, resa 80 %. Purificato per cromatografia flash (Etere di petrolio/AcOEt = 9.5:0.5); $R_f = 0.79$. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.44$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CH₃), 0.53 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, CH₃), 0.87-1.04 (m, 2 H, CH₂), 3.31 (sex, $J = 4.8$ Hz, 1 H, CH), 7.21 (dd, $J = 1.8, 6.6$ Hz, 1 H, ArH), 7.30-7.44 (m, 8 H, 8 x ArH), 7.56-7.63 (m, 4 H, 4 x ArH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.0, 18.1, 28.5, 79.5, 123.7, 126.8, 127.8, 129.8, 130.1, 136.9, 139.6, 152.6$. IR (neat) ν : 3058, 2971, 1218 cm⁻¹. Anal.Calcolata per C₂₂H₂₂O: C, 87.38; H, 7.33. Trovato: C, 87.19; H, 7.54.

4-bifenil decil etere 13a

Solido bianco, resa 80%. Purificato per cromatografia flash (Etere di petrolio/AcOEt = 8:2); $R_f = 0.73$. pf 67-70 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.90$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.20-1.50 (m, 14 H, 7 x CH₂), 1.81 (quint, $J = 8.1$ Hz, 2 H, CH₂), 4.00 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, OCH₂), 6.94-7.10 (m, 2 H, 2 x ArH), 7.30 (tt, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.38-7.46 (m, 2 H, 2 x ArH), 7.50-7.60 (m, 4H, 4 x ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.1, 22.7, 26.1, 29.3, 29.3, 29.4, 29.6, 68.09, 31.9, 68.1, 114.8, 126.6, 126.7, 128.1, 128.7, 133.5, 140.9, 158.7$. IR (nujol) ν : 1288, 1270, 1257 cm⁻¹. Anal.Calcolata per C₂₂H₃₀O: C, 85.11; H, 9.74. Trovato: C, 84.94; H, 9.89.

2-bifenil decil etere 14a

Olio incolore, resa 85%. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/ AcOEt = 8:2); $R_f = 0.86$. Pb ($^{\circ}\text{C}/\text{Torr}$) 175. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.15-1.45 (m, 14 H, 7 x CH_2), 1.71 (quint, $J = 8.1$ Hz, 2 H, CH_2), 3.95 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, OCH_2), 6.95-7.05 (m, 2 H, 2 x ArH), 7.24-7.43 (m, 5 H, 5 x ArH), 7.52-7.58 (m, 2H, 2 x ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 22.7, 26.0, 29.1, 29.2, 29.3, 29.5, 29.6, 31.9, 68.3, 112.4, 120.7, 126.6, 127.7, 128.4, 129.6, 130.8, 138.6, 156.0$. IR (nujol) ν : 1261, 1234 cm^{-1} . Anal. Calcolata per $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}$: C, 85.11; H, 9.74. Trovato: C, 84.94; H, 9.89.

2-bifenil 3-fenilpropil etere 14b

Olio giallo, resa 88%. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/ AcOEt = 8:2); $R_f = 0.80$. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.94$ -2.09 (m, 2 H, CH_2), 2.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.96 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H, OCH_2), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, ArH), 7.03 (td, $J = 1.2, 6.9$ Hz, 1 H, ArH), 7.09-7.22 (m, 3 H, 3 x ArH), 7.26-7.46 (m, 7 H, 7 x ArH), 7.58 (dt, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 2 H, 2 x ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.9, 32.1, 67.2, 112.4, 120.8, 125.8, 126.7, 127.8, 128.3, 128.4, 128.5, 129.6, 130.8, 130.9, 138.6, 141.5, 155.8$. IR (nujol) ν : 1261, 1234 cm^{-1} . Anal. Calcolata per $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}$: C, 87.46; H, 6.99. Trovato: C, 87.28; H, 7.16.

2-bifenil 2-octil etere 14c

Olio giallo, resa 60%. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/ AcOEt = 9.5:0.5); $R_f = 0.70$. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ (t, $J = 6$ Hz, 6 H, 2 x CH_3), 1.08-1.72 (m, 10 H, 5 x CH_2), 4.30 (q, $J = 6$ Hz, 1 H, CHO), 6.94-7.04 (m, 2 H, 2 x ArH), 7.24-7.42 (m, 5 H, 5 x ArH), 7.50-7.57 (m, 2 H, 2 x ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 19.5, 22.5, 25.3, 29.2, 31.7, 36.3, 74.5, 114.7, 120.7, 126.5, 127.6, 128.3, 129.6, 131.0, 132.0, 139.0, 155.1$. IR (nujol) ν : 1261, 1232 cm^{-1} (C-O). Anal. Calcolata per $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}$: C, 85.06; H, 9.28. Trovato: C, 84.89; H, 9.46.

2-fenilfenil-3-octil etere 14d

Olio incolore, resa 83 %. Purificato per cromatografia flash (Etere di petrolio/ AcOEt = 8:2); $R_f = 0.73$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (t, $J = 7.5$ Hz, 6 H, 2 x CH_3), 1.12-1.66 (m, 10 H, 5 x CH_2), 4.16 (quint, $J = 5.7$ Hz, 1 H, CH), 6.92-7.04 (m, 2 H, 2 x ArH), 7.26-7.42 (m, 5 H, 5 x ArH), 7.50-7.58 (m, 2 H, 2 x ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.4, 14.0, 22.5, 24.8, 26.1, 31.9, 32.8, 76.6, 114.2, 120.5, 126.5, 127.6, 128.3, 129.6, 131.0, 132.0, 139.0, 155.4$. IR (nujol) ν : 1259, 1230 cm^{-1} . Anal. Calcolata per $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}$: C, 85.06; H, 9.28. Trovato: C, 84.89; H, 9.46.

2-fenilfenil-2-butil etere 14e

Olio incolore, resa 80 %. Purificato per cromatografia flash (Etere di petrolio / AcOEt = 9.5:0.5); $R_f = 0.72$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CH_3), 1.20 (d, $J = 6$ Hz, 3 H, CH_3), 1.45-1.76 (m, 2 H, CH_2), 4.26 (sex, $J = 6$ Hz, 1 H, CH), 6.94-7.04 (m, 2 H, 2 x ArH), 7.26-7.42 (m, 5 H, 5 x ArH), 7.52-7.58 (m, 2 H, 2 x ArH). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.6, 18.9, 29.0, 75.6, 114.7, 120.7, 126.6, 127.6, 128.3, 129.6, 131.1, 132.1, 139.0, 155.0$. IR (neat) ν : 2972, 1259 cm^{-1} . Anal. Calcolata per $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: C, 84.21; H, 8.02. Trovato: C, 84.05; H, 8.19.

1-(3-Fenilpropil)Naftil Etere 15a

Olio, resa 80%. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/ EtOAc = 7:3); $R_f = 0.73$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.27$ (q, $J = 2.1$ Hz, 2 H, CH_2), 2.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H, CH_2), 4.14 (t, $J = 6$ Hz, 2 H, CH_2), 6.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, ArH), 7.16-7.54 (m, 9 H, 9 x ArH), 7.76-7.85 (m, 1 H, ArH), 8.27-8.34 (m, 1 H, ArH). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.7, 32.2, 66.7, 104.4, 119.9, 125.0, 125.8, 126.2, 127.3, 128.3, 128.4, 128.5, 133.5, 133.7, 134.4, 141.3, 154.5$. IR (neat) ν : 3052, 1240 cm^{-1} . Anal. Calcolato per $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}$: C, 86.99; H, 6.92. Trovato: C, 86.82; H, 7.10.

1-Naftil 2-octil etere 15b

Olio, resa 73%. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/EtOAc = 9.5:0.5); $R_f = 0.73$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.79\text{-}0.90$ (m, 3 H, CH_3), 1.19-1.95 (m, 13 H, 5 x CH_2 , CH_3), 4.57 (sex, $J = 6$ Hz, 1 H, CH), 6.81 (dd, $J = 0.3, 6.9$ Hz, 1 H, ArH), 7.31-7.52 (m, 4 H, 4 x ArH), 7.73-7.82 (m, 1 H, ArH), 8.24-8.34 (m, 1 H, ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 19.7, 22.6, 25.6, 29.4, 31.8, 36.6, 74.0, 105.9, 119.7, 122.4, 124.9, 125.9, 126.2, 126.5, 127.4, 134.8, 153.9$. IR (neat) ν : 3052, 2929, 1267 cm^{-1} . Anal. Calcolato per $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}$: C, 84.32; H, 9.44. Trovato: C, 84.15; H, 9.61.

2-Naftil 2-octil etere 16a

Olio, resa 60%. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/EtOAc = 7 : 3); $R_f = 0.89$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.80\text{-}0.91$ (m, 3 H, CH_3), 1.26-1.80 (m, 13 H, 5 x CH_2 , CH_3), 4.51 (sex, 1 H, $J = 6$ Hz, CH), 7.10- 7.15 (m, 2 H, 2 x ArH), 7.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 1 H, ArH), 7.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 1 H, ArH), 7.66-7.78 (m, 3 H, 3 x ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 19.6, 22.6, 25.5, 29.3, 31.8, 36.5, 73.8, 108.3, 119.8, 123.4, 126.2, 126.6, 127.6, 128.8, 129.4, 134.7, 156.1$. IR (neat) ν : 3058, 2929, 1214 cm^{-1} . Anal. Calcolato per $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}$: C, 84.32; H, 9.44. Trovato: C, 84.15; H, 9.61.

5-(2,6-difenilfenossi)pentanale 22

In un pallone a 2 colli munito di refrigerante a bolle e agitazione magnetica, 0.50 g di acetale (1.33 mmol) vengono disciolti in HCl 1M e THF (1:1, 10 ml). La soluzione è lasciata a riflusso tutta la notte. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela è neutralizzata con NaOH 1M, diluita con H₂O (10 ml) ed estratta con Et₂O (3 x 10 ml). Le fasi organiche riunite vengono anidrificate su K₂CO₃ e il solvente viene evaporato. Il grezzo di reazione è purificato per flash cromatografia.

Olio incolore, resa 86%. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/CH₂Cl₂/ Et₃N = 8:2:0.2); R_f = 0.65. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 (quintd, 2 H, J = 2.1, 6.0 Hz, CH₂), 1.28 (quintd, J = 2.1, 6.9 Hz, 2 H, CH₂), 1.96 (td, J = 2.1, 6.9 Hz, 2 H, CH₂), 3.19 (t, 2 H, J = 5.7 Hz, CH₂O), 7.23 (dd, J = 6.6, 8.4 Hz, 1 H, ArH), 7.30-7.45 (m, 8 H, 8 x ArH), 7.57-7.64 (m, 4 H, 4 x ArH), 7.60- 7.62 (m, 4 H, 4 x ArH) 9.50 (t, J = 1.8 Hz, 1 H, CHO). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.2, 28.9, 42.8, 71.9, 124.2, 127.0, 128.0, 129.5, 130.2, 136.0, 138.7, 153.8, 202.5. IR (neat) ν: 3056, 1724, 1218 cm⁻¹. Anal. Calcolato per C₂₃H₂₂O₂: C, 83.60; H, 6.71. Trovato: C, 83.49; H, 6.83.

2,6-Difenil esen-5-il etere 23

2.26 g di $\text{MePh}_3\text{P}^+\text{I}^-$ (4.8 mmol) vengono sospesi in 30 ml THF in un pallone a 2 colli con refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore e agitazione magnetica. A 0°C viene addizionata una soluzione 1.6 M di BuLi in esano (3.3 ml, 5.3 mmol). La miscela è agitata a questa temperatura per 30 minuti, successivamente vengono addizionati 0.80 g di aldeide disciolti in 12 ml di THF. La soluzione è agitata per 2 ore. La miscela è spenta con una soluzione satura di NH_4Cl e le fasi sono separate. La fase acquosa è estratta con AcOEt (3 x 20 ml), e le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 ed il solvente evaporato. Il grezzo di reazione viene purificato per flash cromatografia.

Olio incolore, resa 76 %. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/AcOEt, 9:1) ; $R_f = 0.73$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98\text{-}1.07$ (m, 2 H, CH_2), 1.13-1.20 (m, 2 H, CH_2), 1.69 (qt, 2 H, $J = 0.8, 7.2\text{Hz}$, CH_2), 3.19 (t, $J = 6$ Hz, 2 H, OCH_2), 4.75-4.78 (m, 2 H, CH_2), 5.59 (ddt, $J = 6.8, 10.4, 16.4$ Hz, 1 H, CH), 7.22 (dd, $J = 6.8, 8.0$, Hz, 1 H, ArH), 7.30-7.37 (m, 4 H, 4 x ArH), 7.39-7.45 (m, 4 H, 4 x ArH), 7.59-7.66 (m, 4 H, 4 x ArH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.8, 29.1, 33.1, 72.8, 114.1, 124.1, 127.0, 127.9, 129.5, 130.1, 136.1, 138.6, 138.8, 154.1$. IR (neat): 1639, 1218, 995, 910 cm^{-1} . Anal. Calcolato per $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}$: C, 87.76; H, 7.37. Trovato: C, 87.55; H, 7.41.

8-(2,6-Difenilfenossi)-2-metilottan-2-ol 24

In un pallone a 2 colli munito di refrigerante a bolle, rubinetto e agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, viene sospeso il Magnesio in trucioli (0.40 g, 16 mmol) in una minima quantità di Et₂O anidro. 2.0 g di alogenuro (5.5 mmol) e 1.03 g di 1,2-Dibromoetano (5.5 mmol) vengono solubilizzati in Et₂O (11 ml) e questa soluzione viene addizionata al Mg, provocando l'immediato riflusso. Dopo aver lasciato a riflusso la soluzione per 1h, la miscela è portata a temperatura ambiente. Viene aggiunta lentamente una soluzione di acetone (0.48 g, 8.3 mmol) in Et₂O viene, e la miscela risultate è portata a riflusso per 2 h. Dopo aver raffreddato a temperatura ambiente la miscela è idrolizzata con una soluzione satura di NH₄Cl ed estratta con Et₂O (3 x 15ml). Le fasi organiche riunite sono lavate con salamoia (15 ml) e anidificate (Na₂SO₄), ed il solvente viene evaporato.

Olio incolore, resa 71%. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/EtOAc = 8:2); $R_f = 0.36$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88-0.97$ (m, 4 H, CH₂), 1.08-1.20 (m, 10 H, 2 x CH₂, 2 x CH₃), 1.25-1.35 (m, 2 H, CH₂), 3.18 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, OCH₂), 7.23 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.32-7.37 (m, 4 H, 4 x ArH), 7.40-7.45 (m, 4 H, 4 x ArH), 7.60- 7.62 (m, 4 H, 4 x ArH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.08, 25.6, 29.1, 29.53, 29.6, 43.7, 70.93, 73.0, 124.0, 126.9, 127.9, 129.5, 130.2, 136.1, 138.8, 154.1$. IR (neat) ν : 3359, 1216 cm⁻¹. Anal. Calcolato per C₂₇H₃₂O₂: C, 83.46; H, 8.30. Trovato: C, 83.31; H, 8.42.

Decil-1-silil etere 26

In un pallone a due colli da 50 ml, in atmosfera inerte vengono introdotti 1.60 g di decanolo (10 mmol) in 20 ml di CH₂Cl₂ anidro. Alla soluzione, a 0°C, vengono addizionati 1.7 ml di trietilammina (12 mmol), la dimetilaminopiridina (2.0 mmol) e il trietilsilil cloruro (12 mmol). La miscela è lasciata in agitazione per 8 h a temperatura ambiente. Si addiziona 1 ml di MeOH necessario per spegnere l'eccesso di trietilsililcloruro. Dopo 30 minuti vengono addizionati 20 ml di una soluzione satura di NH₄Cl e la fase acquosa viene estratta con Et₂O (3 x 30 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con salamoia, anidificate con Na₂SO₄ e concentrate. Il grezzo di reazione è purificato per distillazione sotto vuoto.

Olio incolore, resa 70%. Purificato per distillazione, pb (°C/ 5 mmHg) 105. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.59 (q, *J* = 8.1 Hz, 6 H, 3 x CH₂), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CH₃), 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 9 H, 3 x CH₃), 1.20-1.39 (m, 14 H, 7 x CH₂), 1.43-1.60 (m, 2 H, CH₂), 3.59 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H, CH₂O). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 4.5, 6.8, 14.1, 22.7, 25.9, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 33.0, 63.0. Anal. Calcolato per C₁₆H₃₆OSi: C, 70.51; H, 13.31. Trovato: C, 70.32; H, 13.53.

Reazioni di deprotezione per trasferimento elettronico riduttivo.

Procedura generale

In un pallone a due colli da 50 ml, munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore con equilibratore di pressione ed agitazione magnetica, in atmosfera di Ar, vengono posti 2 o 3 pezzi di metallo alcalino (6 mg atom, 2 eq) sospesi in 25 ml di THF. Il Na e il K vengono tagliati di fresco in 2,2,4 trimetilpentano immediatamente prima dell'uso. Il K viene trasformato in una dispersione, ottenuta portando a riflusso la sospensione di metallo in THF anidro, sotto vigorosa agitazione. Il litio metallico (dispersione al 30 % in olio minerale) viene lavato con il THF (3 x 10 ml) e sospeso in THF. Alla miscela di metallo in THF viene aggiunto goccia a goccia, a 0°C l'appropriato substrato (3.0 mmol) disciolto in 5 ml di THF. La miscela è lasciata in agitazione a temperatura ambiente per alcune ore fino a completa scomparsa del prodotto di partenza per TLC. La miscela di reazione viene quindi spenta a 0°C mediante lenta aggiunta di H₂O o D₂O ed estratta con Et₂O (3 x 30 ml). Le fasi organiche riunite vengono anidrificate su Na₂SO₄, filtrate, e concentrate. Il grezzo di reazione viene controllato per ¹H NMR e il prodotto è purificato per flash cromatografia. I prodotti, non noti in letteratura sono stati caratterizzati completamente, mentre degli altri alcoli viene dato solo ¹H NMR.

3-fenilpropanolo 18a

Olio incolore, resa 86 %. Purificato per cromatografia flash (Etere di petrolio/AcOEt = 8:2); $R_f = 0.22$. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.83-1.97$ (m, 2 H, CH₂), 2.72 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H, CH₂), 3.68 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, CH₂), 7.16-7.24 (m, 3 H, 3 x ArH), 7.25-7.33 (m, 2 H, 2 x ArH).

4-(1,3-diossolan-2-il)butan-1-olo 18b

Olio incolore, resa 73 %. Purificato per cromatografia flash (Etere di petrolio/.Et₃N = 10:0.4); $R_f = 0.34$. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.42-1.78$ (m, 6 H, 3 x CH₂), 3.56-3.71 (m, 2 H, CH₂OH), 3.80-4.03 (m, 4 H, 2 x CH₂), 4.86 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H, CH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.1, 32.3, 33.3, 62.3, 64.7, 104.3$. IR (neat): 3415,

1141 cm^{-1} . Anal. Calcolato per $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 57.51; H, 9.65. Trovato: C, 55.56; H, 9.72.

1-decanolo 18c

Olio incolore giallo, resa 77 %. Purificato per cromatografia flash (Etere di petrolio/AcOEt = 8:2); $R_f = 0.42$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, CH_2), 1.20-1.39 (m, 15 H, 6 x CH_2 , CH_3), 1.57 (quint, $J = 6.9$ Hz, 2 H, CH_2), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, CH_2).

2-octanolo 18d

Olio incolore giallo, resa 70 %. Purificato per cromatografia flash (Etere di petrolio/AcOEt = 9.5:0.5); $R_f = 0.25$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83$ -0.96 (m, 3 H, CH_3), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, CH_3), 1.23-1.50 (m, 10 H, 5 x CH_2), 3.80 (m, 1 H, CH).

3-eptin-1-olo 18e

Olio incolore giallo, resa 73 %. Purificato per cromatografia flash (Etere di petrolio/AcOEt = 9.5:0.5); $R_f = 0.23$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CH_3), 1.52 (sex, $J = 7.2$ Hz, 2 H, CH_2), 1.82 (brs, 1 H, OH), 2.11-2.19 (m, 2 H, CH_2), 2.40-2.48 (m, 2 H, CH_2).

3-fenossipropan-1-olo 18f

Olio incolore giallo, resa 86 %. Purificato per cromatografia flash (Etere di petrolio/AcOEt = 8:2); $R_f = 0.22$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.83$ (brs, 1H, OH), 2.04 (quint, $J = 5.9$ Hz, 2 H, CH_2), 3.86 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H, CH_2), 4.12 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H, OCH_2), 6.86-7.33 (m, 5 H, 5 x ArH)

7-metiloctan-1,7-diolo 18i

Olio incolore giallo, resa 70 %. Purificato per cromatografia flash (Etere di petrolio/AcOEt = 8:2); $R_f = 0.36$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (s, 6 H, CH_3), 1.26-1.65 (m, 10 H, 5 x CH_2), 3.64 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, CH_2OH). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.1, 25.6, 29.0, 29.8, 32.5, 43.7, 62.5, 70.9$. IR (neat): 3345, 1191 cm^{-1} . Anal. Calcolato per $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 67.45; H, 12.58. Trovato: C, 67.30; H, 12.66.

3-octanolo 18l

Olio incolore, resa 76 %. Purificato per flash cromatografia (Etere di petrolio/AcOEt = 8:2); $R_f = 0.15$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84$ -1.0 (m, 6 H, 2 x CH_3), 1.20-1.58 (m, 10 H, 5 x CH_2), 3.54 (m, 1 H, CH).

Esempio di reazioni di competizione

Reazione di competizione tra il *m*-TPh etere 11c e silil etere 26.

In un pallone a due colli da 100 ml, munito di refrigerante a bolle, agitazione magnetica e rubinetto per l'argon, vengono introdotti, in atmosfera inerte, 0,040 g (1.71 mmol, 2.2 eq) di sodio metallico tagliato di fresco in 10 ml di THF anidro. Si fanno gocciolare lentamente e sotto agitazione 0.78 mmol (1 eq., 0.30 g) di *m*-TPh etere e 0.78 mmol (1eq., 0.21 g) di silil etere disciolti in 5 ml di THF. Si agita vigorosamente sino a completamento della reazione, monitorata per TLC, quindi si spegne per lenta aggiunta di H₂O. Si estrae la fase acquosa con Et₂O (3x10 ml), le fasi organiche riunite vengono lavate con salamoia e anidificate con CaCl₂. L'esito della reazione è stato valutato mediante analisi ¹H-NMR del grezzo per confronto con gli spettri ¹H-NMR dei prodotti di partenza.

sec-butyl benzoato 37

In un pallone a due colli da 100 ml, munito di refrigerante a bolle, agitazione magnetica e rubinetto per l'argon, vengono introdotti, in atmosfera inerte, 0.3 g (14 mmol, 2.2 eq.) di sodio metallico tagliato di fresco in 33 ml di THF anidro. Si gocciolano lentamente e sotto agitazione 2.0 g (6.6 mmol) di etere disciolti in 20 ml di THF. La reazione è agitata per alcune ore e dopo la scomparsa del prodotto di partenza per TLC, si spegne per lenta aggiunta di 2.3 ml di cloruro di benzoile (20 mmol, 3 eq.) e si lascia in agitazione per 30 minuti. Aggiunti 10 ml di H₂O, si separano le fasi e si estrae la fase acquosa con Et₂O (3 x 10 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con salamoia e anidificate con NaSO₂. Il grezzo è inizialmente trattato con EtOH fino a completa precipitazione del *m*-terfenile. La soluzione è filtrata e concentrata e il prodotto è purificato per cromatografia flash.

Olio incolore, resa 79%. Purificato per cromatografia flash (Etere di petrolio/AcOEt =7:3) $R_f = 0.55$. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CH₃), 1.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, CH₃), 1.58-1.85 (m, 2 H, CH₂), 5.10 (sex, $J = 6.3$ Hz, 1.5 Hz, 1 H, CH), 7.40-7.49. (m, 2 H, 2 x ArH), 7.51-7.59 (m, 1 H, ArH) 8.02- 8.09 (m, 2 H, 2 x ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.6, 19.4, 28.8, 72.6, 128.6, 129.4, 130.8, 132.5, 166.0$. IR (neat) ν : 2971, 2931, 1276 cm⁻¹. Anal. Calcolata per C₁₁H₁₄O: C, 74.13; H, 7.92. Trovato: C, 73.92; H, 8.11.

LETTERATURA

1. (a) P. G. M. Wuts, T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis* (4th edition), John Wiley & Sons, New York, **2007**; (b) K. Jarowicki, P. Kocienski, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2109 e riferimenti qui riportati; (c) P. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, **1994**.
2. A. Prah, A. Venot, G. J. Boons, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 26, 4975.
3. S. A. Weissman, D. Zewge, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 7833 e riferimenti qui riportati.
4. (a) E. Alonso, D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron*, **1997**, 42, 14355; (b) H.- J. Liu, J. Yip, H.- S. Shia, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2253.
5. M. Yus, C. Behloul, D. Guijarro, *Synthesis*, **2003**, 2179.
6. R. Paredes, R. L. Perez, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 2037.
7. J. W. Tucker, J. M. R. Narayanam, P. S. Shah, C.R. J. Stephenson, *Chem Commun.*, **2011**, 47, 5040.
8. (a) J. H. Han, Y. E. Kwon, J. H. Sohn, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1673; (b) J.- H. Sohn, N. Waizumi, H. M. Zhong, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 7290.
9. (a) A. Maercker, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 972; (b) M. Celina, R. L. R. Lazana, M. Luisa, T. M. B. Franco, B. J. Herold, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8640; (c) T. Ohsawa, K. Hatano, K. Kayho, J. Kotabe, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5555; (d) U. Azzena, G. Melloni, L. Pisano, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, 261.
10. (a) M. V. Bhatt, S. U. Kulkarni, *Synthesis*, **1983**, 249; (b) M. Tiecco, *Synthesis*, **1988**, 749; (c) B. C. Ranu, S. Bhar, *Org. Prep. Proced. Int.*, **1996**, 28, 371; (d) J. R. Hwu, F. F. Wong, J. J. Huang, S. C. Tsay, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4097.
11. B. Kale, A. Shinde, S. Sonar, B. Shingate, S. Kumar, S. Ghosh, S. Venugopal, M. Shingare, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 3075.
12. P. Mikko, M. Mikko, V. Vuha, *Lett. Org. Chem.*, **2011**, 8, 1, 48.
13. J. R. Hanson, *Protecting groups in organic synthesis*, **1999**, 8.
14. H.Chen, R. K. Haynes, J. Scherkenbeck, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1, 38.
15. B. Li, M. Berliner, R. Buzon, C. K. F. Chiu, S. T. Colgan, T. Kaneko, N. Keene, W. Kissel, T. Le, K. R. Leeman, B. Marquez, R. Morris, L. Newell, S. Wunderwald, M. Witt, J. Weaver, Z. Zhang, Z. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 9045.

16. G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, M. Locatelli, E. Marcantoni, P. Melchiorre, L. Sambri, *Adv. Synthesis & Catalysis*, **2006**, 348, 7-8, 905.
17. A. Procopio, P. Costanzo, M. Curini, M. Nardi, M. Oliverio, R. Paonessa, *Synthesis*, **2011**, 1, 73.
18. (a) A. Vincent, J. Prunet, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 4075; (b) O. Kanie, G. Grotenbreg, C.H. Wong, *Angew.Chem.,Int.Ed.*, **2000**, 39, 4545; (c) T. Yoshino, Y. Nagata, E. Itoh, M. Hashimoto, T. Katoh, S. Terashima, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 10239; (d) K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3021; (e) Y.Oikawa, T. Tanaka, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 5397.
19. (a) E. Alonso, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 14355; (b) H.-J. Liu, J. Yip, K. S. Shia, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2252; (c) I. Schön, *Chem. Rev.*, **1984**, 84, 287.
20. J. R. Hwu, F.- F. Wong, J.- J. Huang, S.- C. Tsay, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4097.
21. Y. Oikawa, T. Yoshioka and O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 885.
22. Aujard, C. Benbrahim, M. Gouget, O. Ruel, J.-B. Baudin, P. Neveu, L. Jullien, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6865.
23. A. K. Lipta, A. S. Borba, I. Bajza, *Protecting Group Manipulations in Carbohydrate Synthesis*, Elsevier Ltd, **2007**, 221.
24. Y. Bikard, J.- M. Weibel, C. Sirlin, L. Dupuis, J.- P. Loeffler, P. Pale, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 8895
25. B. Das, G. Mahender, V. S. Kumar, N. Chowdhury, *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 6709 e riferimenti qui riportati.
26. (a) R. A. Rossi, *Acc. Chem. Res.*, **1982**, 15, 164; (b) A. Albini, A. Sulpizio in *Photoinduced Electron Transfer* M. A. Fox, M. Chanon, Ed., Elsevier, Amsterdam, **1988** Parte C, P.88.
27. Z. Grobelny, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2973 e riferimenti ivi riportati.
28. L. Pisano, M. Farriol, I. Gallardo, X. Asensio, J. Marquet, A. Gonzalez-Lafont, J. M. Lluch, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 4708.
29. F. Casado, L. Pisano, M. Farriol, I. Gallardo, J. Marquet, G. Melloni, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 2, 322.
30. U. Azzena, T. Denurra, E. Fenude, G. Melloni, G. Rasso, *Synthesis*, **1989**, 1, 28.
31. U. Azzena, T. Denurra, G. Melloni, E. Fenude, *Gazz. Chim. Ital*, **1996**, 126, 141.

32. U. Azzena, F. Casado, P. Fois, I. Gallardo, L. Pisano, J. Marquet, G. Melloni, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 2563.
33. U. Azzena, T. Denurra, G. Melloni, A. M. Piroddi, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5386.
34. (a) O. Mitsunobu, K. Kato, F. Kakese, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 10, 2473; (b) O. Mitsunobu, K. Kato, M. Tomari, *Tetrahedron*, **1970**, 26, 5731; (c) K. Kato, O. Mitsunobu, *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 4227; (d) O. Mitsunobu, M. Wada, T. Sano, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 697; (e) M. Wada, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 13, 1279.
35. (a) O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1; (b) D. H. Valentine, C. J. Hilihouse, *Synthesis*, **2003**, 317; (c) R. Dembinski, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2763; (d) X. F. Ren, J. L. Xun, S. H. Chen, *J. Org. Chem.*, **2006**, 26, 454; (e) A. Parenty, X. Moreau, J. M. Campagne, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 911; (f) S. K. Nune, *Synlett*, **2003**, 1221.
36. J. Shi, D. L. Hughes, J. M. McNamara, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 3609.
37. (a) K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. Kumar, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 2551; (b) R. Dembinski, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2763.
38. P. Manivel, N. P. Rai, V. P. Jayashankara, P. N. Arunachalam, *Tetrahedron*, **2007**, 2701.
39. S. D Lepore, Y. He, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 8261.
40. A. J. Proctor, K. Beautement, J. M. Clough, D. W. Knight, Y. Li, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5151.
41. T. Y. S But, P. H. Toy, *Chem. Asian J.*, **2007**, 2, 1340 e riferimenti qui riportati.
42. S. Schenk, J. Weston, E. Anders, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 12566 e riferimenti qui riportati.
43. O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, 40, 2380.
44. M. Varesi, K. A. M. Walker, M. L. Maddox, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4235.
45. S. R. Wilson, J. Perez, A. Pasternak, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 1994.
46. (a) T. Watabe, I. D. Gridven, T. Imamoto, *Chirality*, **2000**, 12, 346; (b) D. Hughes, R. A. Reamer, J. J. Bergan, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 6487.
47. K. J. Hodgett, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 6860.
48. N. L. Dirlam, B. S. Moore, F. J. Urban, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3587–3591.
49. (a) B. K. Shull, T. Sakai, J. B. Nichols, M. J. Koreeda, *Org. Chem.* **1997**, 62, 8294; (b) A. B. Charette, B. Cote, S. Monroc, S. Prescott, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6888; (c) A. B. Charette, B. Cote, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6833; (d) C. F. Palmer, K.

- P. Parry, S.M. Roberts, V. Sik, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 2051; (e) V. Farina, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6645.
50. (a) A. P. Davis, S. Dresen, L. J. Lawless, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4305; (b) C. Simon, S. Hosztafi, S. J. Makleit, *Heterocycl. Chem.*, **1997**, 34, 349; (c) M. Kodaka, T. Tomohiro, H. Okuno, *Chem. Commun.*, **1993**, 81; (d) J. A. Campbell, D. J. Hart, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6247; (e) J. E. Audia, N. Colocci, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3779; (f) A. Ghosh, W. Wang, J. P. Freeman, J. S. Althaus, P. F. Von Voigtlander, T. A. Scahill, S. A. Mizsak, J. Szmuszkovicz, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 8653;. (g) J. Freedman, M. J. Vaal, E. W. Huber, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 670.
51. (a) C. J. Dinsmore, S. P. Mercer, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2885; (b) X. Liao, Y. Wu, J. K. De Brabander, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, 42, 1648; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1686; (c) A. B. III Smith, I. G. Safonov, R. M. Corbett, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11102.
52. (a) C. Ahn, R. Correia, P. DeShong, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 1751; (b) C. Ahn, R. Correia, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1176. (c) C. Ahn, P. DeShong, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 1754.
53. A. K. Bose, B. Lal, W. A. Hoffman, M. S. Manhans, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 18, 1619.
54. K. R. Buszek, Y. Jeong, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 7189.
55. A.- M. Yim, Y. Vidal, P. Viallefont, J. Martinez, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4535.
56. P. J. Harvey, M. von Itzstein, I. D. Jenkins, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 3933.
57. M. Addis, Tesi di Laurea in Chimica, Università di Sassari, a.a. **91-92**
58. U. Azzena, L. Pisano, S. Mocchi, *Synthesis*, **2011**, 10, 1575-1580.
59. S. R. Wallnor, B. Nestl, K. Faber, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 6, 1517.
60. H. Takahashi, T. Kanakita, M. Yoshioka, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 50, 7095.
61. S. Masamune, B.-M. Kim, J. S Petersen, T. Sato, S. J Veenstra, T Imai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 15, 4549.
62. T. Shintou, W. Kikuchi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jp.*, **2003**, 76, 8, 1645.