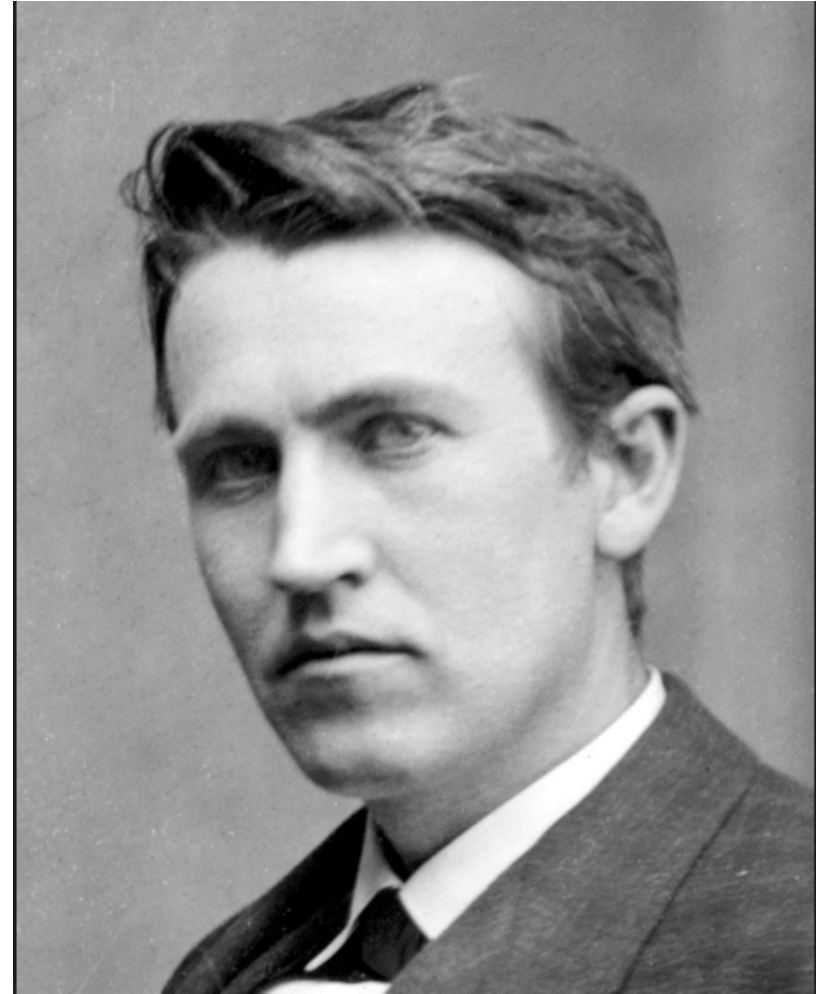


## VII-VIII lezione di Laboratorio di PESF (Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci)

Non mi scoraggio perchè ogni tentativo sbagliato, scartato è un altro passo avanti.

Thomas (Alva) Edison



# Ossidazione

## Gradi di ossidazione:

- 1 → per ogni legame con un atomo meno elettronegativo o avente carica negativa
- 0 → per ogni legame con atomo identico
- +1 → per ogni legame con atomo più elettronegativo o avente carica positiva

**Premessa:** In chimica inorganica si intende per ossidazione una reazione che avviene con perdita di elettroni da parte di uno ione o di una molecola; tale definizione non è facilmente applicabile alle reazioni organiche, perciò è stato convenuto di attribuire diversi gradi di ossidazione ai diversi atomi di C di una molecola in dipendenza degli atomi o dei gruppi di atomi ad essi legati. Ovviamente non esistono reazioni di ossidazione senza una contemporanea reazione di riduzione, comunque si chiama reazione di ossidazione quella nella quale il substrato organico viene ossidato, anche se vi sono reazioni nelle quali sia l'ossidante che il riducente sono molecole organiche, per cui la reazione deve essere vista separatamente nei due aspetti!

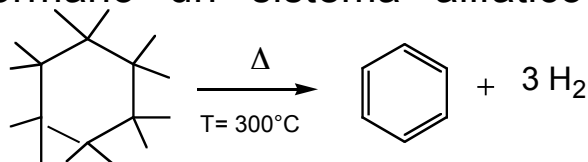
Non esiste un mecc generale per le reazioni di ossidazione, infatti i cambiamenti che avvengono nei legami sono troppo differenti e anche perché il mecc di una ossidazione cambia al variare dell'agente ossidante usato. Tuttavia, in dipendenza del tipo di cambiamento del legame interessato, le reazioni di ossidazione possono essere classificate in 5 tipologie:

1. Eliminazione di H
2. Reazioni che portano alla rottura del legame C-C
3. Sostituzioni di H con O
4. Addizione di O<sub>2</sub>
5. Accoppiamento ossidativo

# Ossidazione

## Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- **Aromatizzazioni**

**Formazione di anelli aromatici:** l'aromaticità è una caratteristica che stabilizza una molecola, le reazioni che trasformano un sistema alifatico in un aromatico sono termodinamicamente favorite.



Composti aliciclici specialmente con anelli a 6 termini possono perdere H con formazione di specie aromatiche. Lo stesso può avvenire con composti eterociclici saturi, che passano in tal modo a composti eteroaromatici!

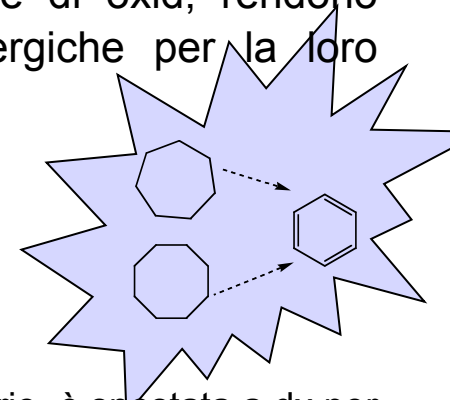
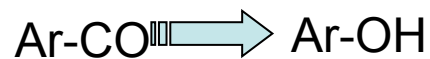
Le reazioni di aromatizzazione avvengono più facilmente se sull'anello sono presenti uno o più doppi legami, mentre i gruppi sull'anello seguono un destino diverso:

- **sostituenti alchilici** permangono sull'anello anche dopo la reazione di oxid, rendono tuttavia necessarie condizioni più drastiche cioè condizioni più energetiche per la loro deidrogenazione.

- **gruppi ossidrilici** si perdono
- **gruppi carbossilici** si perdono



- **gruppi chetonici** si ritrovano sotto forma di fenoli.



Gli **anelli a più di 6 termini si contraggono a 6**, infatti la reazione di equilibrio è spostata a dx per guadagno energetico della molecola, che acquista l'energia di risonanza dei sistemi aromatici. Cineticamente la reazione è facilitata se l'H<sub>2</sub> viene eliminato o sottratto meccanicamente all'equilibrio, spazzando con CO<sub>2</sub> o con N<sub>2</sub>, oppure bloccando l'idrogeno che si sviluppa usando un elemento accettore con cui forma composti stabili con una reazione irreversibile: **i catalizzatori!**

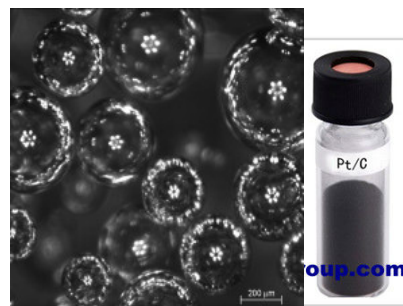
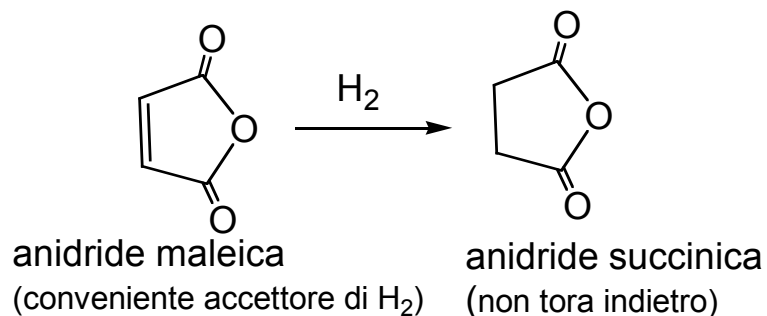
# Ossidazione

Ci sono tre specie fondamentali di catalizzatori o di reagenti che effettuano questo tipo di reazione

## Catalizzatori di Idrogenazione

I comuni catalizzatori quali i metalli del gruppo del **Pt**, finemente suddivisi o su supporto solido, o il **Ni Raney**, agiscono con un meccanismo che è l'inverso di quello con il quale l'H si somma ai legami multipli. La reazione avviene ad alta temperatura 300-350°C in solventi idrocarburici saturi altobollenti!

La presenza di accettori di H come il cicloesene o l'anidride maleica permettono di lavorare a più basse Temperature



# Ossidazione

Ci sono tre specie fondamentali di catalizzatori o di reagenti che effettuano questo tipo di reazione

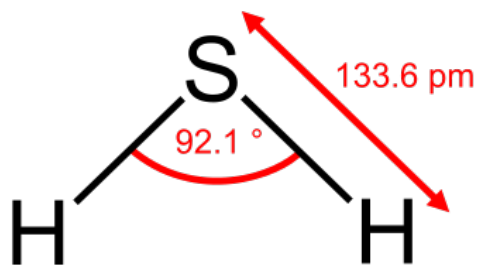
## Elementi S e Se

Tra le due tipologie di elemento è preferibile il **Se** che dà minori reazioni collaterali di riarrangiamento.

Si lavora in solventi inerti a  $T = 200-250^{\circ}\text{C}$ . L' idrogeno si elimina sotto forma di  $\text{H}_2\text{S}$  o di  $\text{H}_2\text{Se}$ , composti particolarmente tossici che pertanto devono essere eliminati all' uscita del recipiente di reazione, per ossidazione a composti non volatili!

L'  $\text{H}_2\text{S}$  è **Velenoso e corrosivo** e causa irritazione agli occhi, al naso e alla gola. I lavoratori possono essere esposti a gravi rischi in caso di lavoro in spazi confinati.

Il meccanismo di reazione non è ben conosciuto!



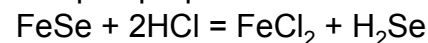
Numero atomico

34
<b>Se</b>
Selenio
78,96
$[\text{Ar}] 3d^{10} 4s^2 4p^4$

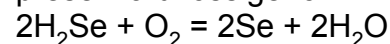
Simbolo atomico  
Nome dell'elemento  
Peso atomico

Configurazione elettronica

**IDRURO DI SELENIO  $\text{H}_2\text{Se}$**  è instabile, ha caratteristiche simili a quelle dell'acido solfidrico e che può prepararsi in modo analogo a esso:



È solubile in acqua le impartisce proprietà non fortemente acide, la soluzione viene decomposta in presenza di ossigeno:



L' idruro di selenio non dà luogo a legame idrogeno e l'angolo H-Se-H è pari a circa  $91^{\circ}$ .

# Ossidazione

Ci sono tre specie fondamentali di catalizzatori o di reagenti che effettuano questo tipo di reazione

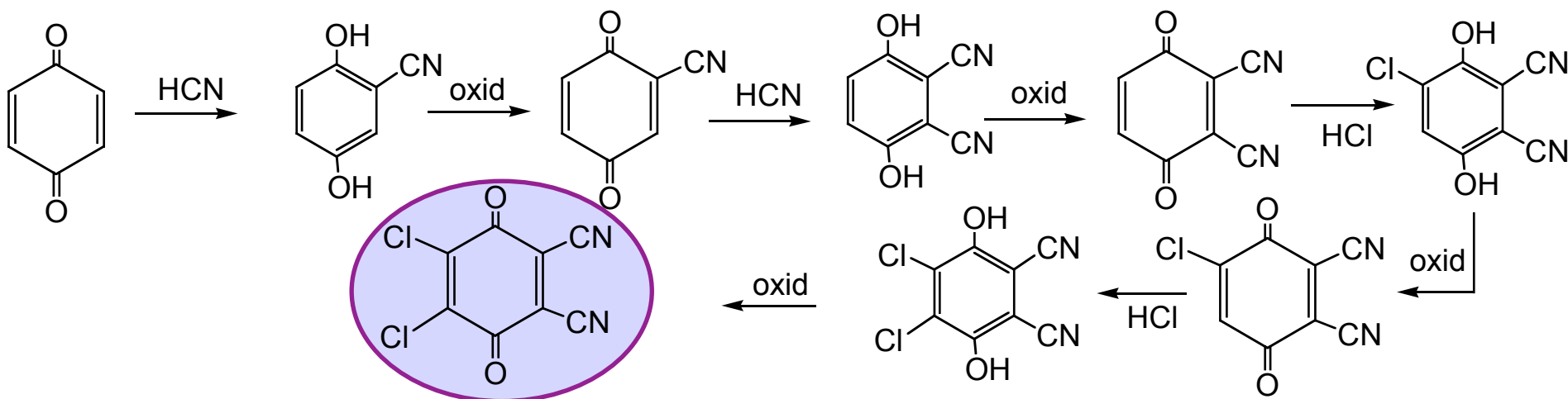
## Chinoni

Sono agenti ossidanti organici che alla fine della reazione si ritrovano sotto forma di idrochinoni. Maggiore potenziale di ossidazione è posseduto dagli **orto-chinoni**, rispetto ai **para-chinoni** ma questi ultimi sono preferiti per la maggiore facilità di preparazione e la maggiore stabilità.

La **coppia chinone/idrochinone** costituisce **uno dei pochi esempi di coppia ossido-riduttiva reversibile** formata da due composti organici! Il valore di tale coppia varia con la natura dei sostituenti presenti sull'anello benzenico: **gruppi ED** abbassano il valore di  $E^\circ$ , mentre gruppi **EW** lo innalzano.

Il chinone più usato è **DDQ** 2,3-dicloro-5,6-dicianochinone che ha  $E = 1$  v circa.

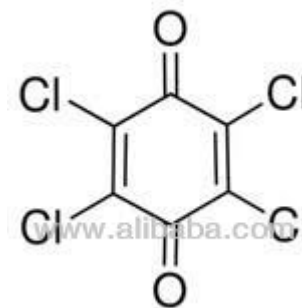
La sua preparazione avviene secondo tale procedura:



# Ossidazione

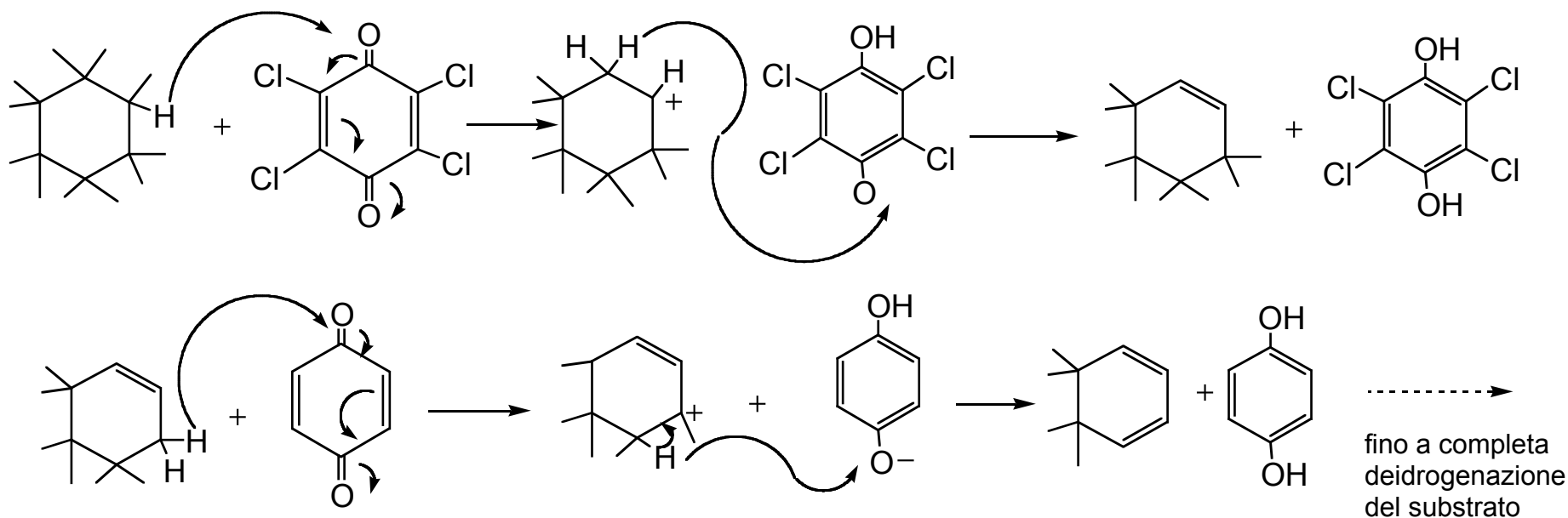
Ci sono tre specie fondamentali di catalizzatori o di reagenti che effettuano questo tipo di reazione

## Chinoni



Assai usato è anche il **tetraclorochinone** o **cloranile** ( $E^\circ = 0.7 \text{ v}$ ).

Il meccanismo della deidrogenazione consiste nel trasferimento di uno ione idruro dal substrato all' Ossigeno chinonico, seguito da un trasferimento di un protone sul risultante fenossido:

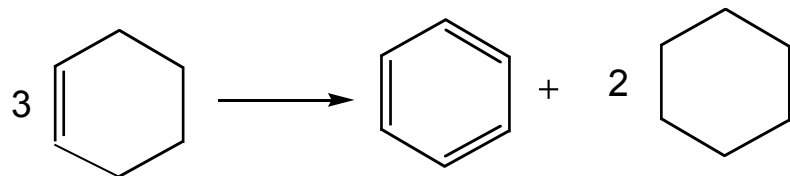
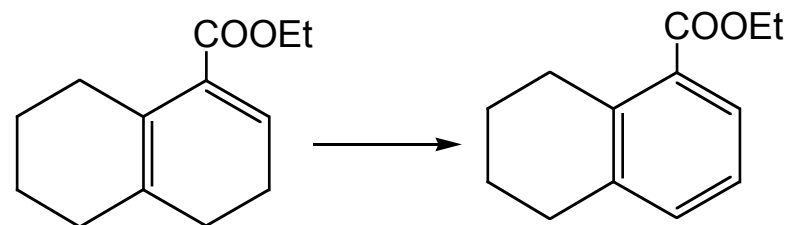
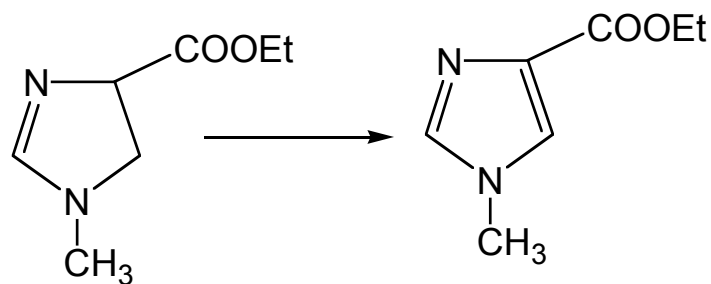


# Ossidazione

Ci sono tre specie fondamentali di catalizzatori o di reagenti che effettuano questo tipo di reazione

## Elementi S e Se

Esempi di reazioni che fanno uso di reagenti di aromatizzazione come il  $\text{SeO}_2$  ed il  $\text{MnO}_2$

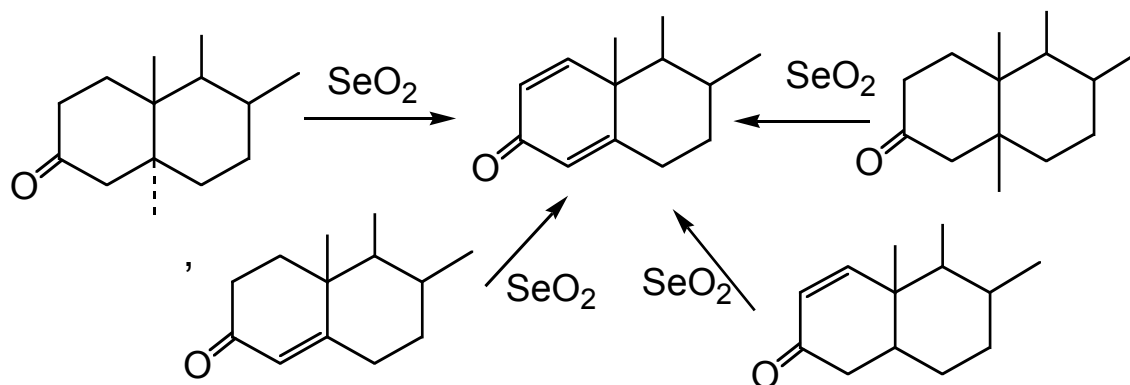




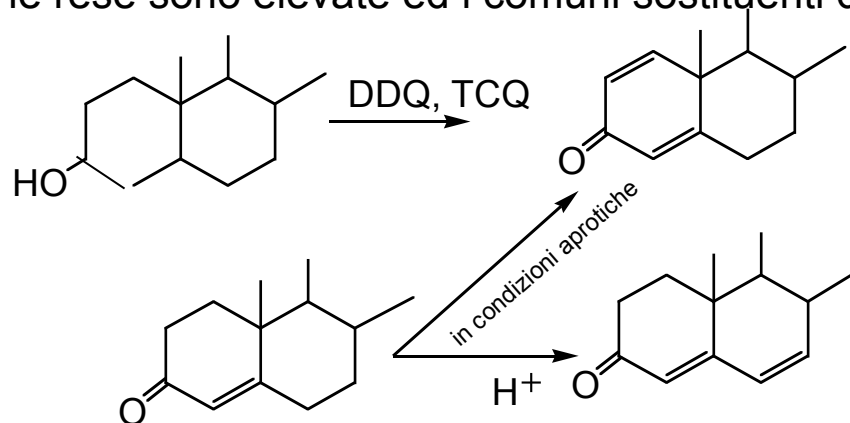
# Ossidazione

## Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- **Deidrogenazione con formazione di doppi legami**

**Formazione di doppi legami:** Questa reazione che viene eseguita in soluzione di alcool t.butilico è applicata alla sintesi di numerosi steroidi, nelle quali per azione di  $\text{SeO}_2$ , di DDQ o di cloranile, si ha la trasformazione di un composto carbonilico in un composto carbossilico  $\alpha,\beta$ -insaturo:



Si usano DDQ o TCQ e le rese sono elevate ed i comuni sostituenti dell'anello steroideo non sono attaccati



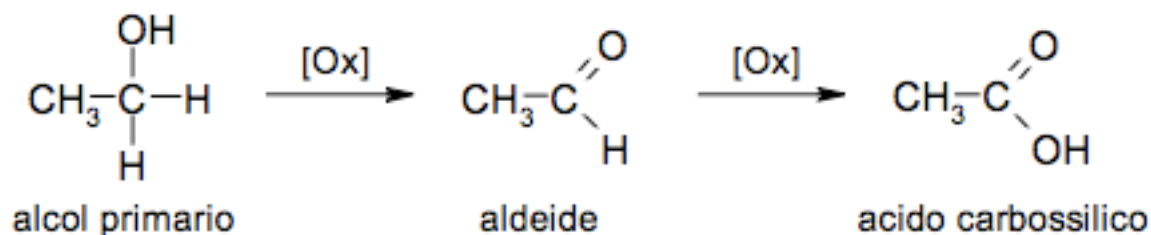
Dichetoni 1.4 non ciclici sono deidrogenati con  $\text{SeO}_2$  ad 1,4-dichetoni insaturi e così anche gli 1,2-arilalcani.

# Ossidazione

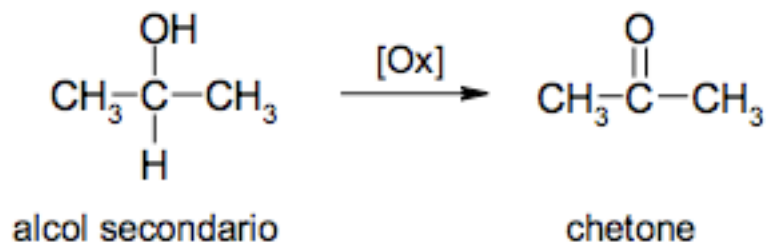
Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- **ossidazione e deidrogenazione di alcoli ad aldeidi e chetoni**

Ossidare un alcol significa ossidare il carbonio che regge l'ossidrilico strappandogli un idrogeno e creando un doppio legame carbonio ossigeno, un carbonile.

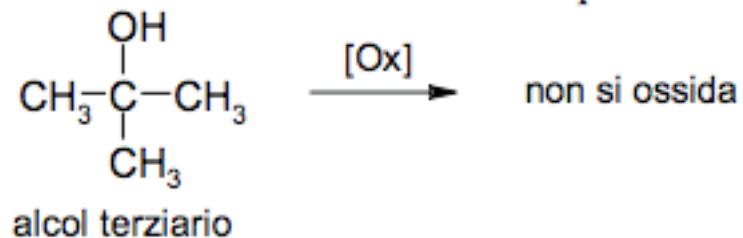
L'ossidazione può avvenire **due volte sull'alcol primario** che possiede due idrogeni sul carbonio alfa (quello che regge l'OH) formando l'acido carbossilico.



L'ossidazione può avvenire **una sola volta sull'alcol secondario** che ha un solo idrogeno sul carbonio alfa.



L'alcol terziario non si ossida in queste condizioni poichè non ha idrogeni sul carbonio alfa.



# Ossidazione

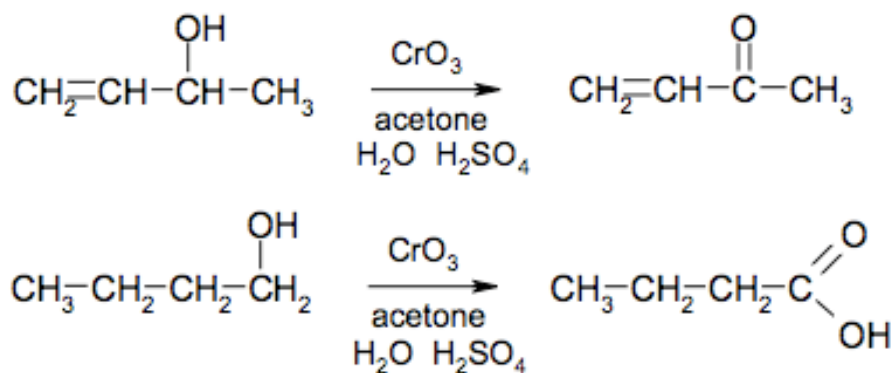
## Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- **ossidazione e deidrogenazione di alcoli ad aldeidi e chetoni**

Questa reazione è molto importante e puo essere effettuata con vari metodi

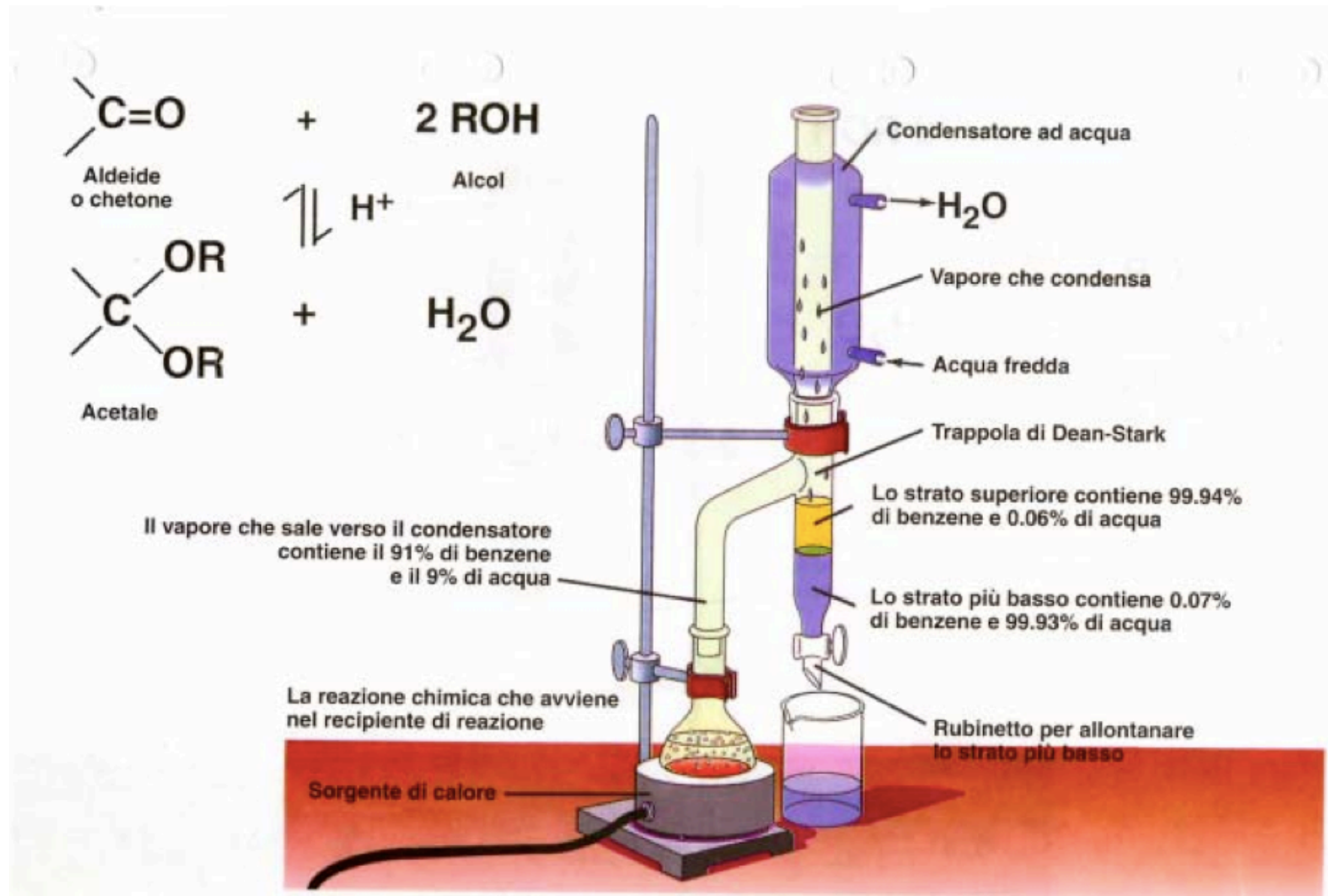
1) con **forti agenti ossidanti**: soluzione solforica di ac cromatico detto **reagente di Jones**

Gli alcoli ossidati con questo metodo sono soprattutto i llari, che sono sciolti in acetone ed aggiunti sotto agitazione a questo reattivo. Alla fine della reazione si ottengono chetoni con alte rese, senza interferenze con altri gruppi e senza alterazione di centri di asimmetria. Alla fine della reazione si ottengono 2 fasi liquide, delle quali quella verde contiene i sali cromatici, quella superiore acetonica contiene il prodotto ossidato. Nel caso in cui il prodotto ottenuto fosse sensibile alla forte acidità del reagente di Jones, si lavora con un sistema bifasico costituito da acqua ed ac cromatico in presenza di H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e AcOH, cui viene aggiunta la seconda fase costituita dall' alcool disciolto in toluene (o benzene). L'ossidazione avviene a T ambiente con rese elevate! Il meccanismo della reazione prevede la formazione di esteri dell' ac cromatico:

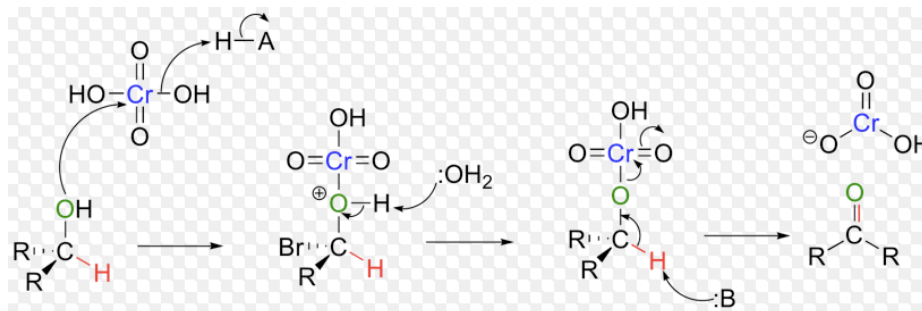
Il reagente ossidante più utilizzato è il Cr<sup>6+</sup> perchè ossida solo l'ossidrilico e lascia inalterati i doppi legami. Col Cr<sup>6+</sup> è possibile ossidare in modo selettivo l'OH ossidrilico di un alcol insaturo. Se l'alcol è solubile in acqua il reattivo può essere **bicromato di sodio, acqua, acido solforico**. Invece, se l'alcol è poco solubile in acqua, si usa: **anidride cromica, acetone, acqua, acido solforico** (reattivo di Jones)



# Reazioni condotte in ambiente bifasico:



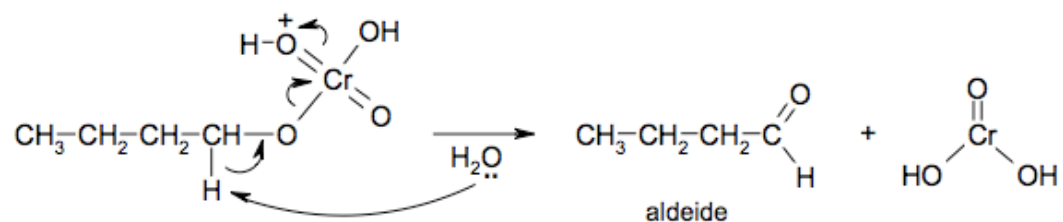
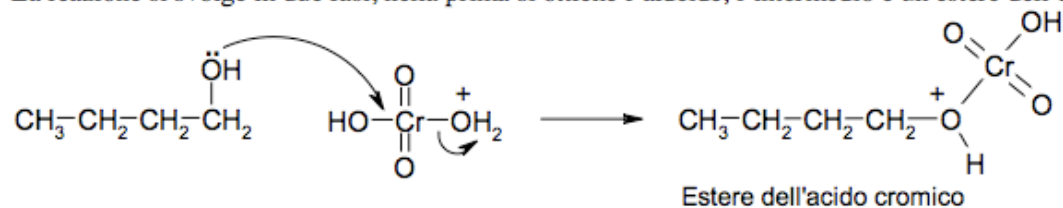
# Ossidazione



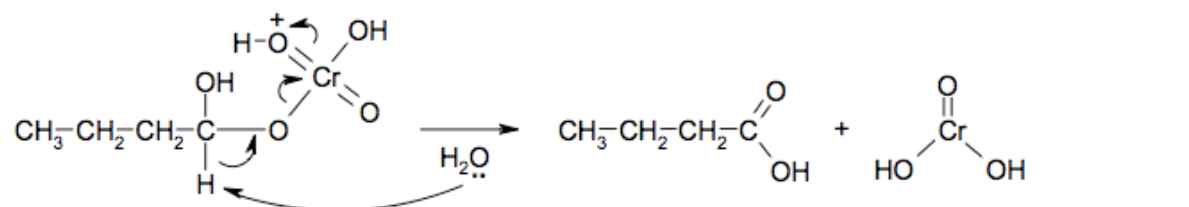
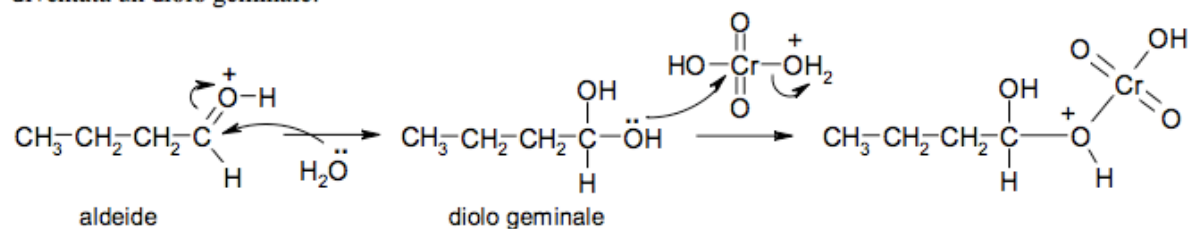
1) con **forti agenti ossidanti**: soluzione solforica di ac cromoico detto **reagente di Jones**

Meccanismo di reazione:

La reazione si svolge in due fasi, nella prima si ottiene l'aldeide, l'intermedio è un estere dell'acido cromoico.



Nella seconda fase, l'aldeide appena formata viene immediatamente ossidata ad acido carbossilico. L'aldeide è una molecola facilmente ossidabile, notate, però, che la sua ossidazione avviene dopo che si è idratata ed è diventata un diolo geminale.

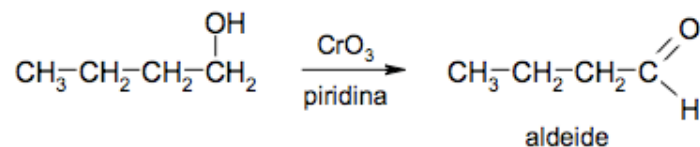


# Ossidazione

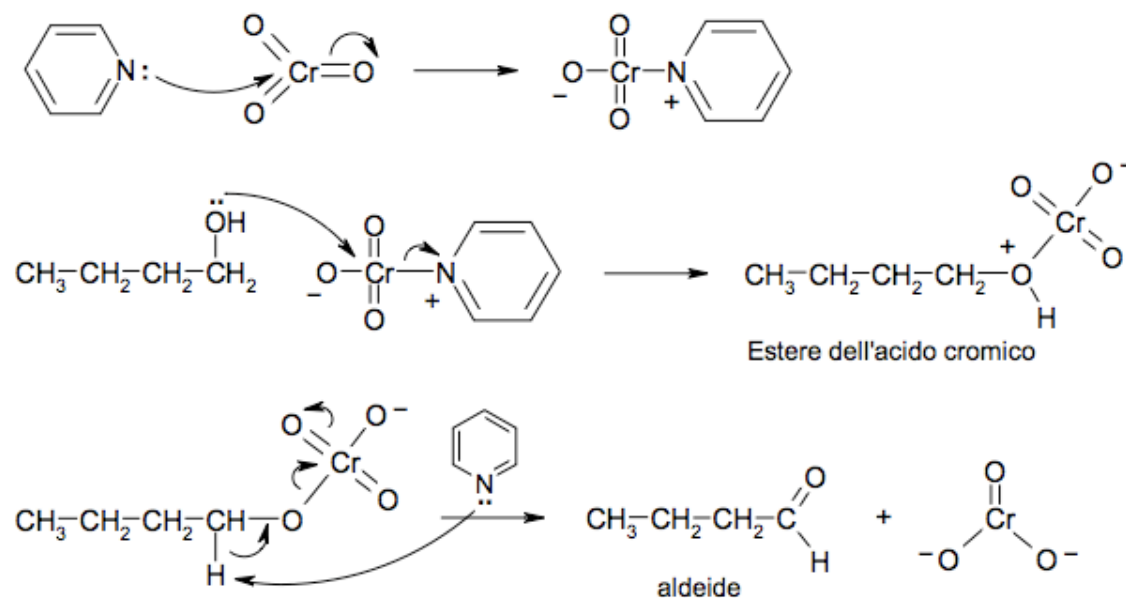
## Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- ossidazione e deidrogenazione di aldeidi e chetoni

1) Volendo ossidare l'alcool ad aldeide senza andare oltre cioè la II parte dell'ossidazione fino ad acido carbossilico

Il reattivo per questa reazione deve essere rigorosamente **anidro**, si utilizza **anidride cromica in piridina**.



Meccanismo di reazione:



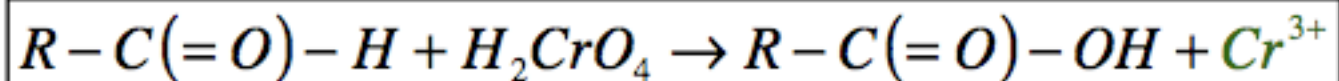
L'aldeide non viene ossidata ulteriormente perchè, in assenza di  $\text{H}_2\text{O}$ , non può formare il diolo geminale e di conseguenza non può formare l'estere dell'acido cromico, quindi può essere isolata.

# Ossidazione

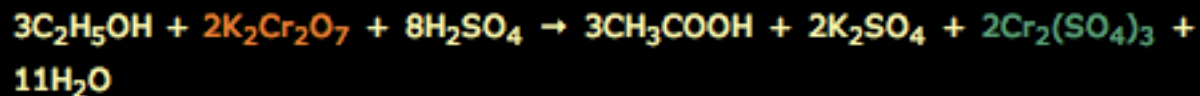
Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- **ossidazione e deidrogenazione ad aldeidi e chetoni**

Il reattivo di Jones serve al riconoscimento delle aldeidi e inoltre è alla base della prova del palloncino!

Reazione: si ha l'ossidazione ad acido carbossilico.



Questo saggio è sfruttato nei test rapidi per stabilire la quantità di **alcol nel fiato**, che è correlabile alla quantità di alcol nel sangue (scambi gassosi fra aria negli alveoli polmonari e sangue che circola nella rete capillare circostante): un tubicino contiene gel di silice impregnato di  $K_2Cr_2O_7$  e  $H_2SO_4$  (con palloncino attaccato all'estremità) e si misura la quantità di gel di silice che diventa **verde** (colorazione data da  $Cr^{3+}$ ), che attesta la presenza di alcol.



# Ossidazione

## Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- **ossidazione e deidrogenazione ad aldeidi e chetoni**

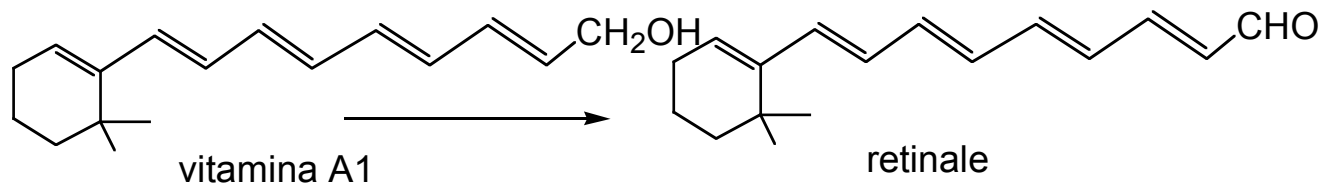
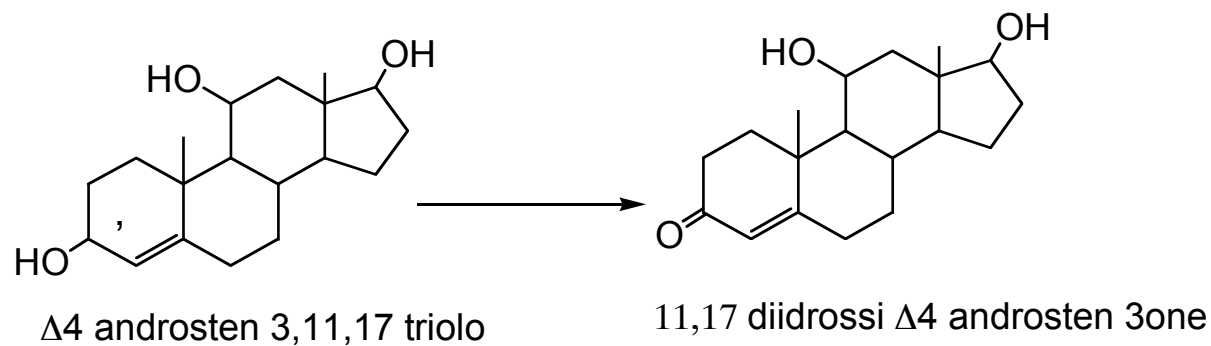
- 1) Altri derivati del Cr VI sono usati per l'ossidazione di alcoli e composti carbonilici, come ad es. il **reagente di Fieser** costituito da  $\text{CrO}_3$  in ac acetico anidro. L'ossidazione procede in fase eterogenea, infatti la  $\text{CrO}_3$  non è solubile in  $\text{AcOH}$ , ma con il procedere della reazione si ha dissoluzione della miscela. Il prodotto finale è separato dalla soluzione per precipitazione in acqua!
- 2) Per quanto riguarda l'ossidazione di alcoli lari, il problema è quello di impedire che l'aldeide formatasi sia ulteriormente ossidata ad ac carbossilico. Per questo sono stati studiati numerosi reagenti derivanti dall'anidride cromica fra i quali il **reattivo di Sarett**, costituito da  $\text{CrO}_3$ /Piridina preparato per aggiunta di  $\text{CrO}_3$  (1 parte) e Piridina (10 parti) a freddo. Il reagente anidro può essere conservato; con esso l'ossidazione di alcoli lari e llari ad aldeidi e chetoni procede in soluzione di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a freddo con alte rese!
- 5) Per reazione di 2 molecole di piridina con una di  $\text{CrO}_3$  si ottiene il **reattivo di Collins**. In questo caso si forma un composto molto igroscopico per cui la  $\text{CrO}_3$  deve essere seccata su  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  e la piridina assolutamente anidra. Il reattivo si conserva anidro in bottiglie scure. Le ossidazioni sono condotte in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  usando un grande eccesso di reattivo; le rese sono superiori al reattivo di Sarett!
- 7) Fra i reattivi capaci di ossidare selettivamente alcoli ad aldeidi e chetoni è da ricordare il nitrato cerico ammonico che viene siglato **CAN**  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ : esso ossida gli alcoli benzilici o allilici .
- 5) Fra i vari si ricorda anche lo ione ferrato  $\text{FeO}_4^{2-}$  usato come ferrato di potassio o di argento; anche il biossido di Manganese preparato secondo Attenburrow ossida alcoli allilici o benzilici a composti carbonilici.



# Ossidazione

## Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- **ossidazione e deidrogenazione ad aldeidi e chetoni**

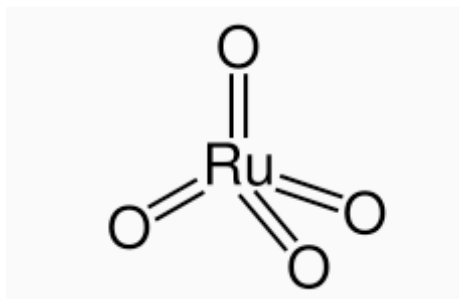
Fra i vari si ricorda anche lo ione ferrato  $\text{FeO}_4^{2-}$  usato come ferrato di potassio o di argento; anche il biossido di Manganese preparato secondo Attenburrow ossida alcoli allilici o benzilici a composti carbonilici. Fra gli esempi possiamo ricordare:



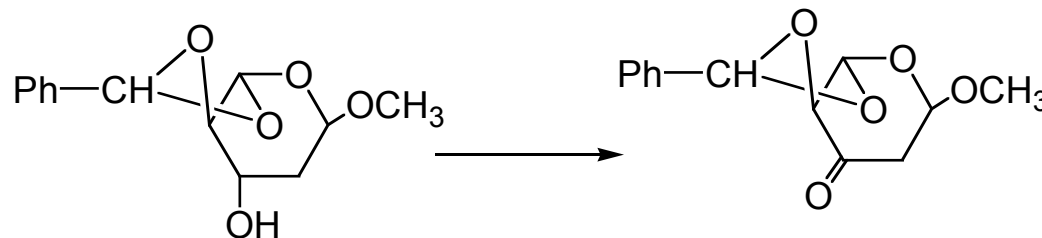
# Ossidazione

## Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- **ossidazione e deidrogenazione ad aldeidi e chetoni**

Fra le reattività specifiche **viene usato il  $\text{Ru}_4\text{O}$**  ottenuto in situ per ossidazione di  $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  o  $\text{RuCl}_3$  con periodato di Na,  $\text{NaIO}_4$ . Gli alcoli sono ossidati a composti carbonilici in un sistema bifasico  $\text{H}_2\text{O}/\text{CCl}_4$ , con alte rese. Il  $\text{RuO}_4$  è particolarmente usato nella chimica di ossidazione dei carboidrati



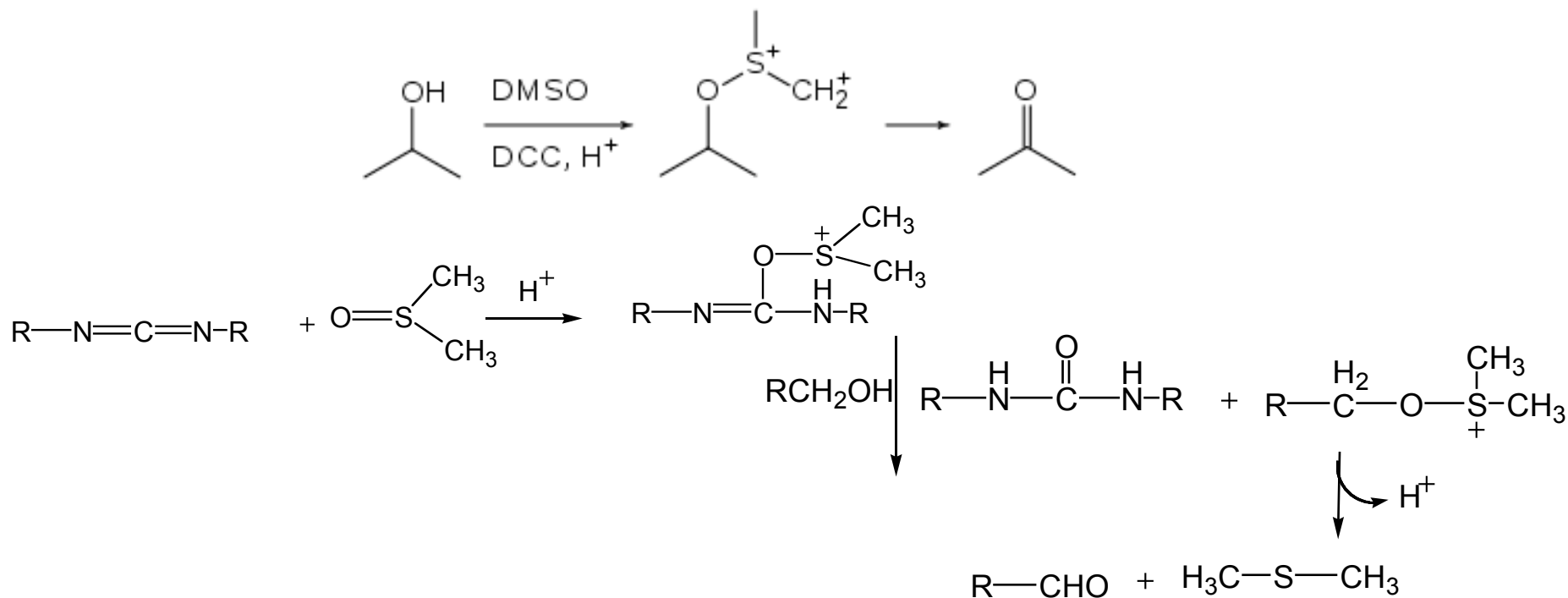
In  $\text{RuO}_4$  il rutenio raggiunge il suo massimo **stato di ossidazione**, +8. Questo è lo stato di ossidazione più alto possibile per un elemento chimico, ed è molto raro.  $\text{RuO}_4$  è pericoloso in quanto facilmente volatile e forte ossidante. I vapori sono irritanti per gli occhi e le mucose,



# Ossidazione

## Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- ossidazione e deidrogenazione ad aldeidi e chetoni

Fra le reattività interessanti quella di Pfitzner-Moffat, in cui l' agente ossidante è il **DMSO** in ambiente acido per ac fosforico, fosforoso, cianacetico oppure in presenza fosfato, solfato, cloridrato, cianoacetico. La reazione è catalizzata dalla dicicloesilcarbodimide e avviene in condizioni così blande, che anche substrati molto sensibili vengono selettivamente ossidati solo nei gruppi alcolici:



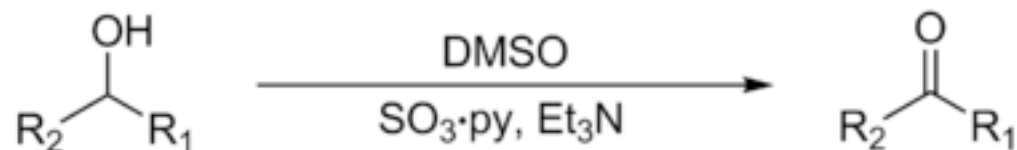
L' ilide di alchilsolfonio risultante riarrangia per formare aldeidi e chetoni. La reazione però dà facilmente origine a prodotti ilari

# Ossidazione

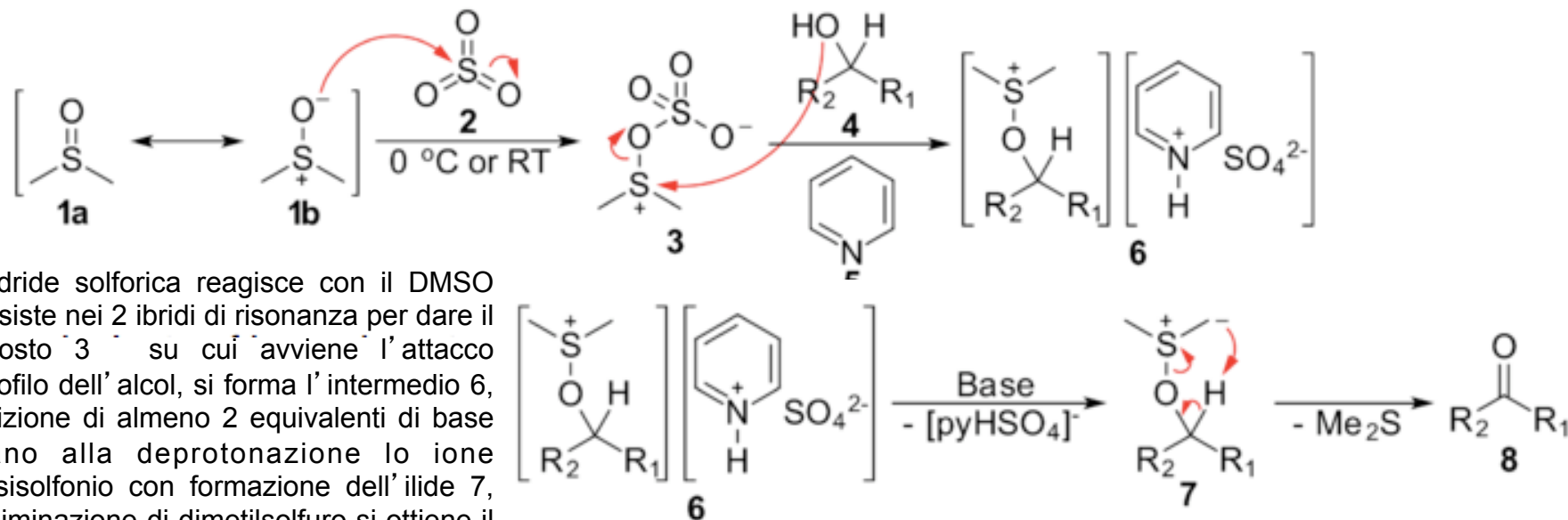
## Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- ossidazione e deidrogenazione ad aldeidi e chetoni

Anche alcoli liri e stericamente impediti sono ossidati a chetoni da **DMSO** ed **anidride acetica** a T ambiente, con rese elevate. Come prodotto liriario si forma dicicloesilurea, la cui eliminazione può causare difficoltà, per questo motivo la reazione viene condotta con un altro reagente detto di Parikh e Doering, fatto da **DMSO** insieme al **complesso piridina/anidride solforica**.

La reazione avviene in presenza di  $\text{NEt}_3$ , rapidamente e con rese elevate sia per alcoli liri che liri.



L'attivazione all'ossidazione è dovuta al complesso triossido solfuro di piridina in presenza della base trietilamina. Il mecc di reazione è il seguente:



L'anidride solforica reagisce con il DMSO che esiste nei 2 ibridi di risonanza per dare il composto 3 su cui avviene l'attacco nucleofilo dell'alcol, si forma l'intermedio 6, l'aggiunta di almeno 2 equivalenti di base portano alla deprotonazione lo ione alcossisolfonio con formazione dell'ilide 7, per eliminazione di dimetilsolfuro si ottiene il chetone.

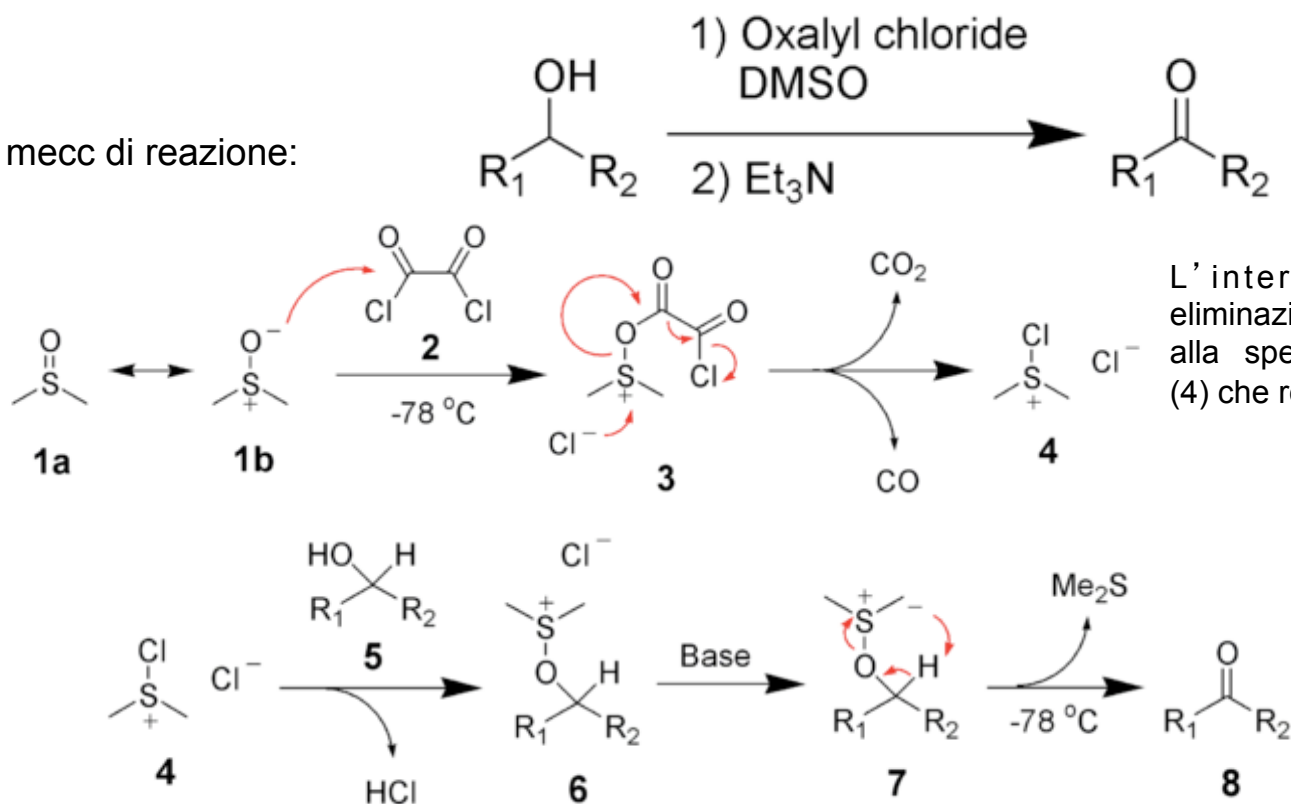
# Ossidazione

## Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- **ossidazione e deidrogenazione ad aldeidi e chetoni**

Anche alcoli liri e stericamente impediti sono ossidati a chetoni da **DMSO** ed **anidride acetica** a T ambiente, con rese elevate. Come prodotto liriario si forma dicicloesilurea, la cui eliminazione può causare difficoltà, per questo motivo la reazione viene condotta con un altro reagente detto di Parikh e Doering, fatto da **DMSO** insieme al **complesso piridina/anidride solforica**. La reazione avviene in presenza di  $\text{NEt}_3$ , rapidamente e con rese elevate sia per alcoli liri che liri.

Ancora più interessante è la reazione con il reagente di Swern formato da una miscela di **DMSO** e **cloruro di ossalile ( $\text{COCl}_2$ )**, con tale reattivo le rese sono elevatissime (100%)!

Il mecc di reazione:



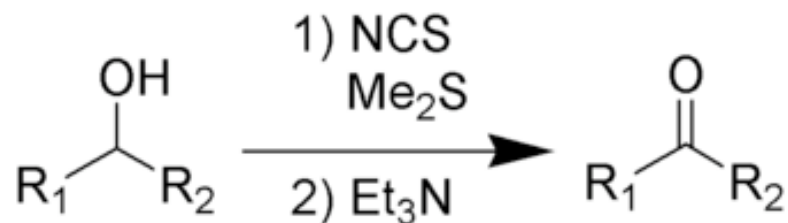
L'intermedio 3 decompone con eliminazione di  $\text{CO}_2$  e  $\text{CO}$  ma da origine alla specie dimetilclorosolfonio cloruro (4) che reagisce con l'alcol

Nella reazione, la base, trietilamina, deprotonerà lo ione alchilsolfonio per dare l'ilide (stato di transizione a 5 termini) che a sua volta decompone dando dimetilsolfuro e il chetone atteso.

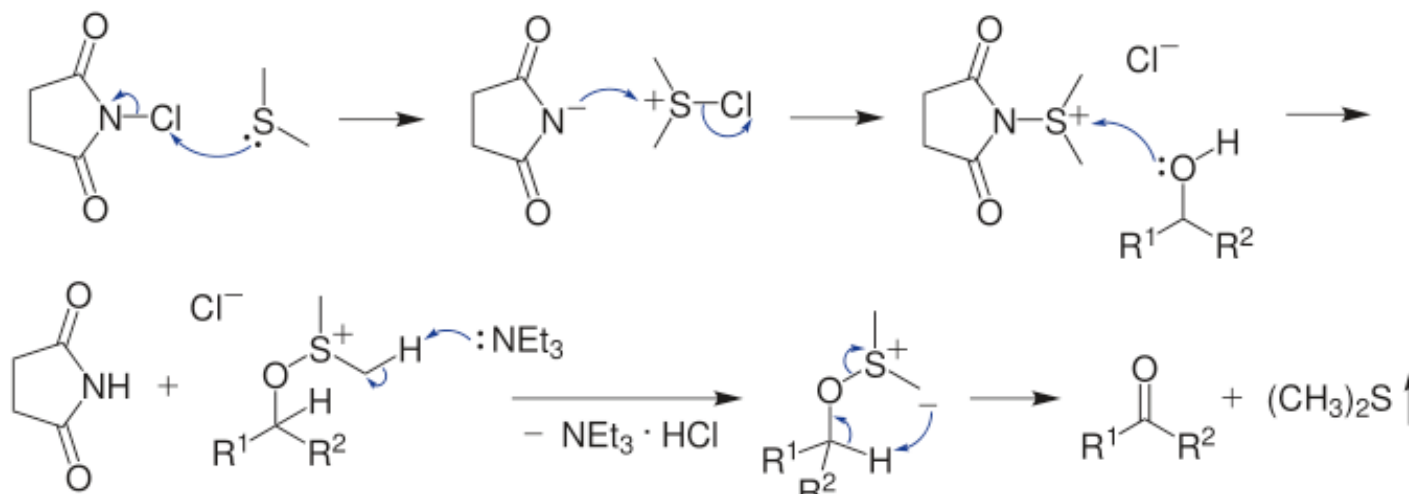
# Ossidazione

Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- **ossidazione e deidrogenazione ad aldeidi e chetoni**

Altra reazione interessante è quella con dimetilsolfuro ed NCS o in genere aloamidi detta **reazione di Corey-Kim**



Il mecc di reazione:



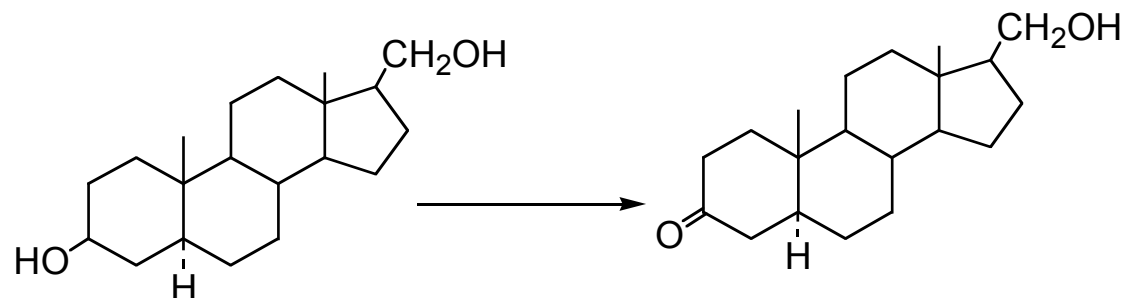
(Me<sub>2</sub>S) è trattato con NCS si forma una sorta di DMSO attivato che serve ad attivare l'alcol; l'aggiunta di trietilamina all'alcol attivato porta all'ossidazione ad aldeide o chetone generando dimetilsolfuro nuovamente.

**Ricorda:** NCS e NBS sono ossidanti selettivi dei gruppi alcolici; la NCS ossida alcoli Iari e liari, mentre la NBS è più selettiva, ossidando solo gli alcoli IIari a chetoni. Le ossidazioni a differenza delle reazioni di alogenazione condotte con questi reattivi non hanno andamento radicalico ma sono effettuate dallo ione X<sup>+</sup>. Es la NBS è utilizzata per la sintesi dell'ac desossicolico dall'ac colico.

# Ossidazione

Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- **ossidazione e deidrogenazione ad aldeidi e chetoni**

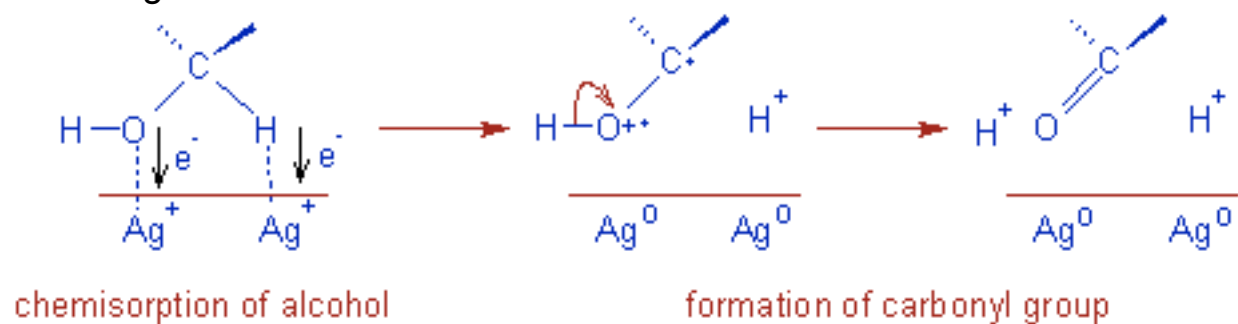
Ossidazioni selettive di alcoli Iari in presenza di alcoli Iari vengono eseguite con  $\text{Cl}_2$  in piridina:



Reazioni con il **reagente di Fetizon**, costituito da  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  precipitato su celite.



Il suo meccanismo di azione è il seguente:



L'atomo di O dell'OH e l' $\alpha$ -idrogeno del complesso cedono un elettrone all' $\text{Ag}^+$  che di conseguenza si riduce ad  $\text{Ag}^0$ ; questo reagente ossida alcoli Iari e Iari della serie eterociclica dando aldeidi e chetoni con ottima resa su substrati del tipo:

# Ossidazione

**Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- ossidazione e deidrogenazione ad aldeidi e chetoni**

Ossidazioni possono essere eseguite con catalizzatori di deidrogenazione, questo è un metodo per trasformare alcoli in aldeidi senza pericolo di ottenere acidi carbossilici; il catalizzatore più usato è il cromite di rame  $\text{CuCr}_2\text{O}_4$ , di facile preparazione, uso e stoccaggio. Le rese sono buone. Questo composto è usato anche come propellente di razzi. Occorre operare a T elevate  $T=300-350^\circ\text{C}$  a P ambiente ed in assenza di ossigeno.

**Cromite** Di rame [  $\text{CuCr}_2\text{O}_4$  ]

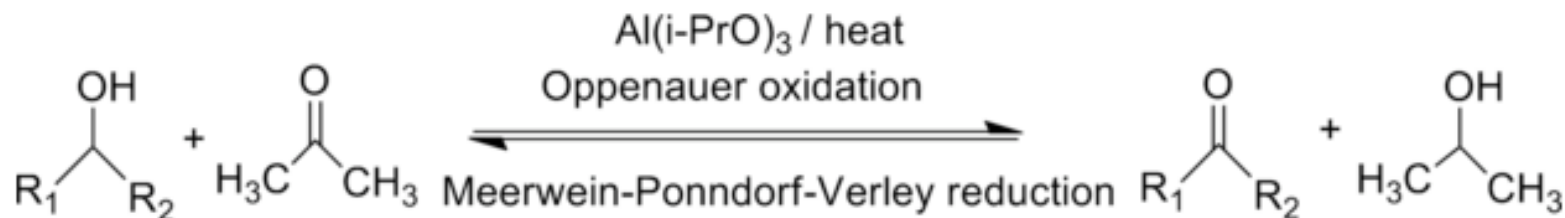
Può essere usato come catalizzatore in propellenti del razzo. È aggiunto in piccola quantità (1-5%) per soffiare in alto i combustibili e fischiare le composizioni per aumentare il tasso di ustione.



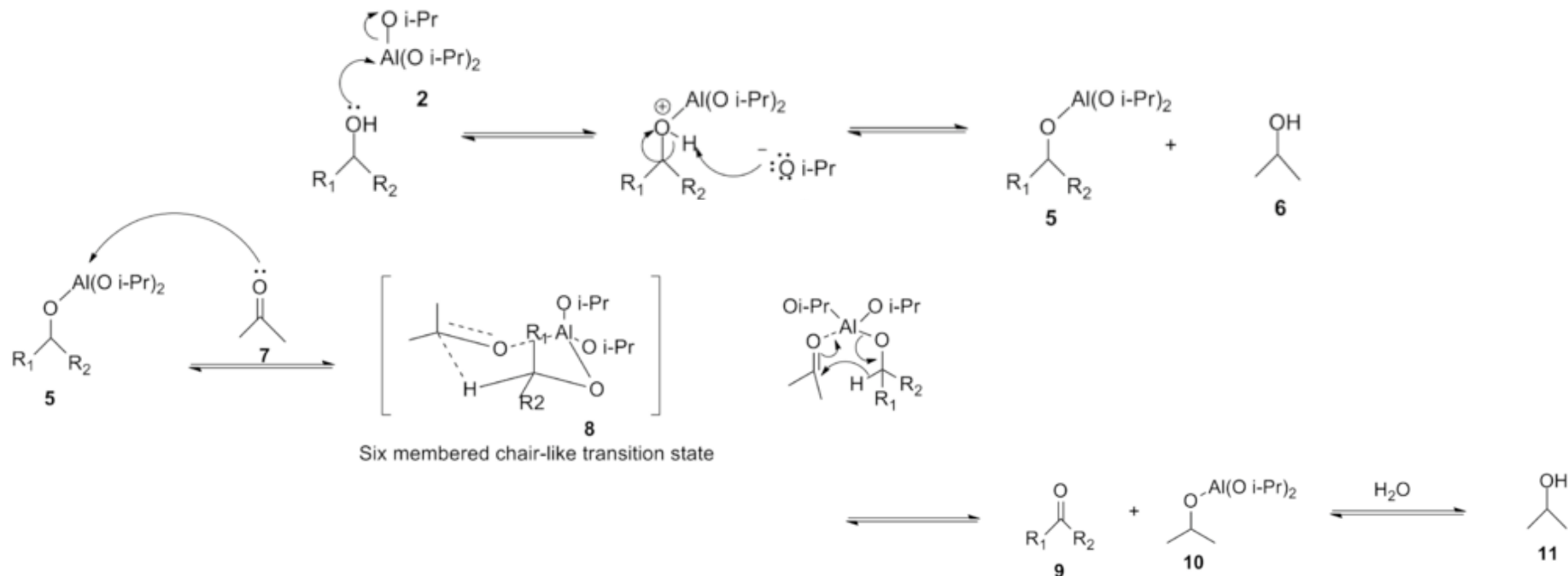
# Ossidazione

## Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- **ossidazione e deidrogenazione di alcoli ad aldeidi e chetoni**

Altro metodo è quello che sfrutta la reazione di Oppenauer: si tratta di un metodo altamente selettivo usato per ossidare alcoli terziari a chetoni, ma anche per avere aldeidi da alcoli terziari. Per la sua esecuzione viene preparato il isopropilato di Al che reagisce scambiando il residuo alcossilico con il substrato alcolico



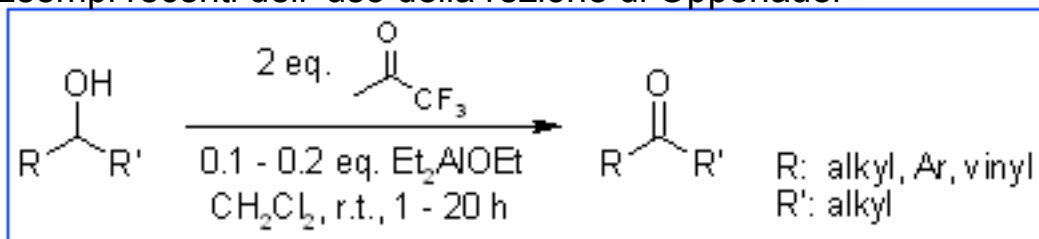
L'alcol è ossidato con [isopropossido di alluminio](#) in [acetone](#). L'ossidazione è altamente [selettiva](#) per gli [alcoli](#) secondari e non ossida altri [gruppi funzionali](#) sensibili come [ammine](#) e [solfuri](#).



# Ossidazione

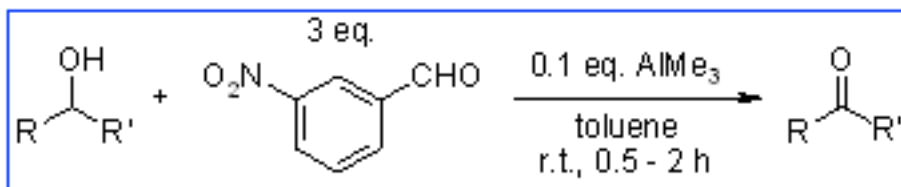
Un esempio di applicazione è riscontrabile in chimica farmaceutica, al fine di sintetizzare composti steroidei di interesse clinico. Il processo vede come primo termine il [Colesterolo](#), che viene convertito in [Pregnenolone](#) attraverso scissione ossidativa della catena laterale. Pregnenolone è precursore di androgeni, estrogeni, progestinici, corticosteroidi la reazione di Oppenauer ha come substrato l'ossidrilico secondario posto in posizione 3 sull'anello A di pregnenolone (o derivati del medesimo, variamente funzionalizzati), che viene ossidato a chetone. Tuttavia, l'isobutile di alluminio non è solo un reattivo ossidante ma anche un composto basico e può causare spostamenti di protoni interni. Composti quali colesterolo, pregnenolone e analoghi, che in posizione 5 hanno un legame olefinico, possono subire uno shift del doppio legame, con formazione di un [chetone](#)  $\alpha,\beta$ -insaturo.

Esempi recenti dell'uso della reazione di Oppenauer



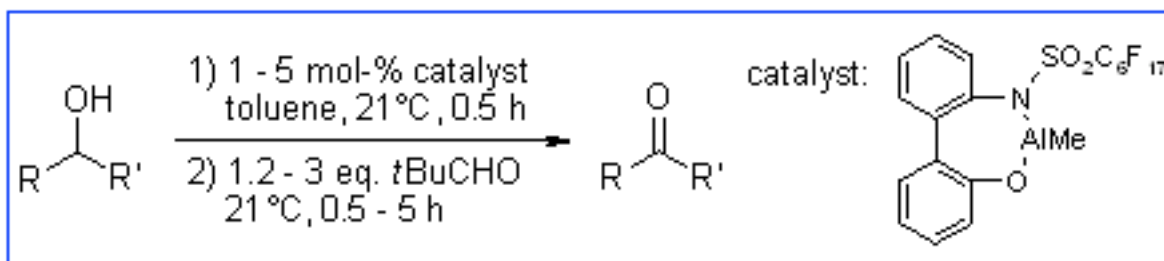
Oppenauer Oxidation of Secondary Alcohols with 1,1,1-Trifluoroacetone as Hydride Acceptor

R. Mello, J. Martínze-Ferrer, G. Asensio, M. E. González-Núñez, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 9376-9378.



Efficient and Selective Al-Catalyzed Alcohol Oxidation via Oppenauer Chemistry

C. R. Graves, B.-S. Zeng, S. T. Nguyen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 12596-12597.



Practical Oppenauer (OPP) Oxidation of Alcohols with a Modified Aluminium Catalyst

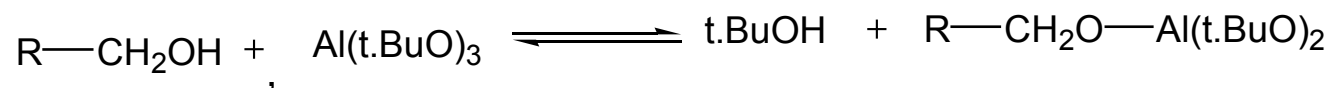
T. Ooi, H. Otshuka, T. Miura, H. Ichikawa, K. Maruoka, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2669-2672.

# Ossidazione

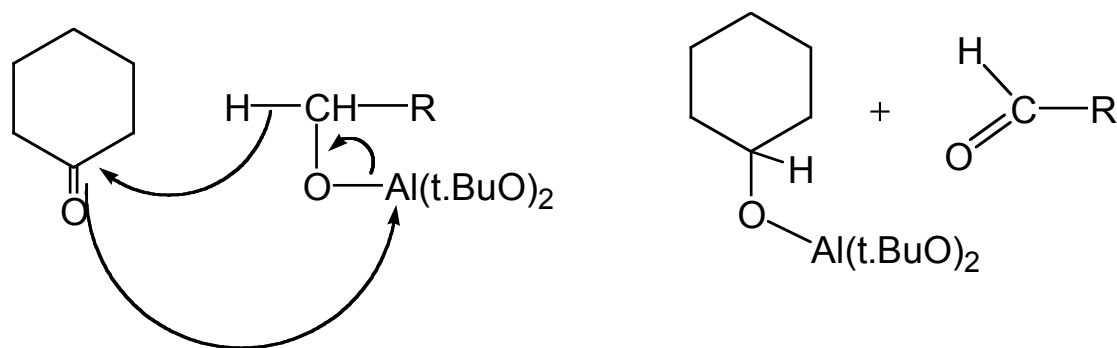
Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- **ossidazione e deidrogenazione di alcoli ad aldeidi e chetoni**

## Reazione di Oppenauer con t.BuOH.

L'alcol t.butilico è un acido debole fra i più deboli fra gli alcoli, viene sostituito nel suo composto con l'Al dall'alcol substrato. Inoltre l'alcol t.butilico non avendo H in alfa da trasferire al CO non interferisce con la reazione di ossidazione del substrato



L'ossidante è un composto carbonilico altobollente, come il cicloesanone o l'aldeide cinnamica, infatti l'intera reazione è regolata da un equilibrio e la sostanza ossidante accettore dello ione idruro deve essere presente in forte eccesso.



# Ossidazione

Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- **ossidazione di fenoli ed amine a chinoni**

## Ossidazione di fenoli ed amine a chinoni.

Nel caso di parachinoni uno o entrambi gli ossidril del prodotto di partenza possono essere sostituiti da gruppi aminici, mentre per quanto riguarda i difenoli solo gli ortodifenoli possono essere usati come materiale di partenza.

Si possono usare chinoni a maggiore potenziale di ossidazione come il DDQ ma anche l'ac peracetico preparato in situ con AcOH e  $H_2O_2$ . Altrimenti si possono usare il tetracetato di Pb o il biossido di Pb.

,

L'ossidante molto usato è anche l' $Ag_2O$  che agisce in condizioni blande in solventi organici ed in ambiente neutro. In ambiente acido invece vengono usati  $Na_2Cr_2O_7$  oppure  $NaClO_3$  con substrati più resistenti

Con l' $HJO_4$  l'ossidazione del catecolo procede attraverso la formazione di un estere intermedio:

# Ossidazione

**Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H- deidrogenazione di amine a nitrili e ad aldeidi- Ossidazione di idrazine e altro**

## Deidrogenazione di amine a nitrili ed aldeidi.

Le amine larie legate ad un gruppo CH<sub>2</sub> possono essere deidrogenate ad aldeidi per mezzo di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in presenza di NaWO<sub>4</sub>:

Si forma un composto intermedio, un' aldimmina, dalla cui idrolisi acida si ottiene un' aldeide. Allo stesso risultato si perviene usando come ossidanti il persolfato di Ag.

La trasformazione di un gruppo -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> n un gruppo CN può avvenire con resa modesta per azione del Pb(OAc)<sub>4</sub>o di NiO<sub>2</sub>.  
Maggiori rese si hanno usando pentafluoruro di Iodio JF<sub>5</sub>in diclorometano a T ambiente (insieme al nitrile si forma piccole quantità di aldeide)

# Ossidazione

## Caso 1: reazioni che avvengono con eliminazione di H-

### Ossidazione di idrazine, idrazoni ed idrossilamine

Diarilidrazine e idrazocomposti possono essere facilmente ossidati ad azocomposti da numerosi ossidanti quali: NaOBr, HgO, CuCl<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> atmosferico

Se le idrazine sono monosostituite, si forma un azocomposto monosostituito che facilmente perde N<sub>2</sub> dando origine a idrocarburi! Questo è un metodo interessante per la sintesi di derivati eterociclici come pirimidina e piridina. Infatti in certi casi l'eliminazione della funzione ossidrilica può essere effettuata più convenientemente attraverso una serie di reazioni come ad es.

Uno dei metodi più generali per la sintesi di dizocomposti è l'ossidazione di idrazoni di aldeidi o chetoni con ossidi metallici come Ag<sub>2</sub>O, HgO, MnO<sub>2</sub>, NiO<sub>2</sub>

I nitrosocomposti aromatici sono ottenuti per ossidazione delle corrispondenti arilidrossilamine con bicromato acido