

# INDICE DEI CAPITOLI

Riassunto.....	1
Abstract.....	2

## Capitolo 1. LA “CLICK CHEMISTRY”

<i>1.1 Introduzione: la cicloaddizione 1,3-dipolare di Huisgen.....</i>	<i>4</i>
<i>1.2 Cicloaddizione azide-alchino catalizzata da rame (CuAAC).....</i>	<i>6</i>
<i>1.3 Il meccanismo di reazione.....</i>	<i>9</i>
<i>1.4 Condizioni di reazione: fonti di Cu(I) e ligandi.....</i>	<i>11</i>
<i>1.5 Applicazioni biologiche.....</i>	<i>15</i>
<i>1.6 La CuAAC per la sintesi di carboidrati.....</i>	<i>19</i>
<i>1.7 Bibliografia.....</i>	<i>32</i>

## Capitolo 2. I LIQUIDI IONICI

<i>2.1 Definizione di liquido ionico.....</i>	<i>38</i>
<i>2.2 Struttura e proprietà.....</i>	<i>40</i>
<i>2.3 Sintesi.....</i>	<i>44</i>
<i>2.4 Liquidi ionici come esempio di solventi ecocompatibili.....</i>	<i>46</i>
<i>2.5 Applicazioni: liquidi ionici e carboidrati.....</i>	<i>48</i>
<i>2.6 Bibliografia.....</i>	<i>60</i>

### Capitolo 3. SINTESI DI C-DISACCARIDI IN LIQUIDI IONICI

3.1	<i>Introduzione</i> .....	66
3.2	<i>Sintesi di C-disaccaridi</i> .....	67
3.3	<i>Conclusioni</i> .....	70
3.4	<i>Sezione sperimentale</i> .....	70
3.5	<i>Bibliografia</i> .....	80

### Capitolo 4. SINTESI DI GLICOCLUSTERS IN LIQUIDI IONICI

4.1	<i>Introduzione</i> .....	83
4.2	<i>Sintesi di glicocluster</i> .....	84
4.3	<i>Conclusioni</i> .....	88
4.4	<i>Sezione sperimentale</i> .....	89
4.5	<i>Bibliografia</i> .....	98

### Capitolo 5. CuAAC IN ASSENZA DI LIGANDO BASICO

5.1	<i>Introduzione</i> .....	101
5.2	<i>Cicloaddizione azide-alchino in assenza di basi</i> .....	102
5.3	<i>Conclusioni</i> .....	108
5.4	<i>Sezione sperimentale</i> .....	108
5.5	<i>Bibliografia</i> .....	126

## Riassunto

La reazione di cicloadizione azide-alchino catalizzata da rame(I) (CuAAC) rappresenta una versione ottimizzata della reazione di cicloadizione termica di Huisgen. Tale reazione, portando alla formazione del solo anello triazolico 1,4-disostituito, è un importante metodo per la sintesi di molecole anche complesse. Inoltre, conducendo la CuAAC in liquidi ionici, il processo risulta più biocompatibile ed ecosostenibile. I liquidi ionici sono sali costituiti da diversi tipi di cationi (ammonio, imidazolio, piridinio, dabco etc) con differenti controanioni. Sono divenuti oggetto di crescente interesse per le loro potenzialità come solventi a basso impatto ambientale e sono considerati una possibile alternativa ai comuni solventi organici. Per lo studio della CuAAC in liquidi ionici come solventi è stato selezionato il coupling tra uno zucchero alchino e uno zucchero azide, conducendo la reazione a 80 °C per 16 h, in presenza di CuI e *i*-Pr<sub>2</sub>EtN. Con il liquido ionico *N*-ottil dabco dicianammide ([C<sub>8</sub>dabco][N(CN)<sub>2</sub>] si ottiene il disaccaride voluto in resa del tutto paragonabile a quella conseguita con l'utilizzo di toluene. E' stato, inoltre, considerato il riciclo di liquido ionico, riportando valori di resa elevati e pressoché costanti in quattro successivi ricicli.

Oltre a ciò si è valutata la possibilità di utilizzare i solventi ionici in reazioni condotte mediante irradiazione alle microonde (MW) e mediante tale tecnica di riscaldamento sono state eseguite glicosilazioni multiple per l'ottenimento di glicocluster. Nello specifico, è stata studiata la reazione tra uno zucchero acetilene e un calixarene tetra-azide. La CuAAC è stata condotta in tre differenti liquidi ionici mediante riscaldamento tradizionale (bagno ad olio, 16 h) e irradiazione alle microonde (2 h). ([C<sub>8</sub>dabco][N(CN)<sub>2</sub>] risulta essere il liquido ionico migliore e con tale solvente sono state eseguite ulteriori reazioni utilizzando differenti alchini monosaccaridici e disaccaridici.

Infine, la reazione di cicloadizione azide-alchino catalizzata da rame è stata condotta in assenza di *i*-Pr<sub>2</sub>EtN. Tuttavia, utilizzando differenti *ILs* basici si sono ottenute miscele di prodotti aventi l'anello triazolico 1,4- e 1,5-disostituito. I migliori risultati sono stati ottenuti con il liquido ionico poliossigenato Ammoeng 110: in tale solvente la CuAAC in assenza di ammina porta all'ottenimento del disaccaride 1,4-disostituito quale prodotto principale e in buona resa. Sono state condotte, dunque, successive reazioni di CuAAC in assenza di *i*-Pr<sub>2</sub>EtN utilizzando Ammoeng 100, più ricco di atomi di ossigeno rispetto al precedente. Sono stati selezionati differenti tipi di alchini e azidi e, mediante irradiazione MW, sono state condotte numerose CuAAC ottenendo l'esclusiva formazione dei corrispondenti derivati 1,4-disostituiti in resa elevata.

## Abstract

The copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) reaction constitutes a substantial improvement of the classical Huisgen-type thermal 1,3-dipolar cycloaddition. This reaction affords only 1,4-disubstituted triazole and it's a powerful ligation tool of the most disparate molecular fragments. While it is well known that the CuAAC can be carried out in water, the use of ionic liquids (ILs) is another way to meet the principles of green chemistry. ILs are special molten salts with low melting points (<100 °C) and are typically constituted of organic cations (pyrrolidinium, pyridinium, tetralkylammonium and tetralkylphosphonium ions) and inorganic anions. We selected the unreported coupling of ethynyl *C*-galactoside with methyl 6-azido-glucopyranoside to give the triazole-linked disaccharide: three types of ILs as solvents were considered by cation variation, structural diversity was also introduced by the anion change. The cycloaddition was performed overnight in the presence of CuI and *i*-Pr<sub>2</sub>EtN using the ionic liquids as the solvents. A yield of 91% comparable to that in toluene (96%) was obtained in the *N*-octyl dabco-cation based dicyanamide ([C<sub>8</sub>dabco][N(CN)<sub>2</sub>]. The recycling of this IL was considered: the yields in four subsequent runs were almost identical.

Moreover, ILs have been proved to be good microwave absorbers and are well suited in reactions using microwave (MW) dielectric heating. So we focused on the multiple glycosylation of a calixarene to give structurally defined glycoclusters. We studied in some details the model click reaction of ethynyl *C*-galactoside with a tetra-azido-calixarene. The reaction was performed in three different ILs and carried out by thermal heating (oil bath for 16 h) and MW dipolar heating (for 2 h). The most performing IL was *N*-octyl dabco-cation based dicyanamide ([C<sub>8</sub>dabco][N(CN)<sub>2</sub>]. The optimized conditions in [C<sub>8</sub>dabco][N(CN)<sub>2</sub>] were employed to perform the reaction of monosaccharidic and disaccharidic alkynes.

In addition we focused on the copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition under base-free conditions. The model reaction carried out in a range of basic ILs turned out to afford mixtures of 1,4- and 1,5-disubstituted triazoles with the exception of the non-basic tetraalkyl ammonium salt Ammoeng 110. In this solvent, the CuI-catalyzed cycloaddition in the absence of *i*-Pr<sub>2</sub>EtN afforded the 1,4-disubstituted sugar triazole as main product and in fair yield. Then we demonstrated that CuI-catalyzed reactions of structurally different azides and alkynes occur readily in the densely oxygenated non-basic ionic liquid Ammoeng 100 by MW dielectric heating and in the absence of any added amine, to give exclusively 1,4-disubstituted triazole derivatives in high yields.

# 1. LA “CLICK CHEMISTRY”

## 1.1 Introduzione: la cicloaddizione 1,3 dipolare di Huisgen

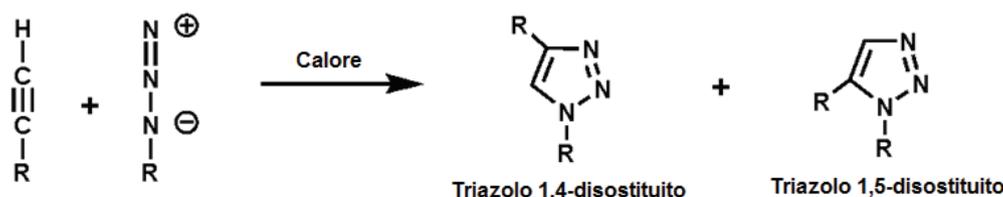
Le reazioni di cicloaddizione 1,3-dipolare sono state oggetto di intenso studio, in primo luogo da Rolf Huisgen, il cui lavoro ha condotto alla formulazione dei concetti teorici generali sulle cicloaddizioni 1,3-dipolari.<sup>1-3</sup> In seguito a tali studi, infatti, la chimica delle cicloaddizioni dipolari ha trovato grandi applicazioni in chimica organica ed è stata oggetto di numerose pubblicazioni scientifiche. Tuttavia, la chimica degli 1,3-dipoli e l’eccezionale reattività degli acetiluri di rame non è stata scoperta e sfruttata prima del ventesimo secolo. Le stesse azidi sono state utilizzate in sintesi organica per più di un secolo, ma il loro utilizzo era per lo più limitato alla semplice introduzione di un gruppo amminico in molecole organiche. Non è inoltre da dimenticare che un certo grado di “azidofobia”, relativo alla prudenza necessaria con le azidi più piccole, ha contribuito ulteriormente al loro scarso utilizzo.<sup>4</sup>

La reazione termica di azidi (1,3-dipoli) con alchini (dipolarofili) appartiene alla grande classe delle reazioni concertate [3+2] (reazioni pericliche).<sup>5</sup> Tale reazione è conosciuta da più di un secolo: il primo 1,2,3-triazolo, infatti, venne sintetizzato da Michael nel 1893 a partire da fenilazide e dietilacetilenedicarbossilato.<sup>6</sup> Intorno al 1960 fu proprio Huisgen a conferire il nome di cicloaddizioni 1,3-dipolari a tali reazioni, ora note anche come cicloaddizioni 1,3-dipolari di Huisgen. Nello specifico, si tratta di processi esoergonici che, portando all’unione di due reagenti insaturi, permettono l’accesso ad una grande varietà di eterocicli a cinque termini. In particolare, la cicloaddizione azide-alchino che consente l’ottenimento di un anello 1,2,3-triazolico è una delle reazioni più utilizzate appartenente a questa classe: la reazione può essere condotta anche in presenza di H<sub>2</sub>O e O<sub>2</sub> e l’anello triazolico formato è stabile nella maggior parte delle condizioni di sintesi organica.

Il potenziale di tale reazione di accoppiamento è estremamente elevato: come ha messo in evidenza Dondoni<sup>7</sup>, il nucleo triazolo può essere considerato quello che in architettura viene chiamata una “chiave di volta”, la pietra centrale indispensabile per tenere insieme tutte le unità della struttura. Risulta importante sottolineare, infatti, che mentre le azidi<sup>8</sup> presentano grande affinità per gli alchini (chemoselettività), entrambe le

funzionalità sono invece inerti verso la maggior parte dei gruppi funzionali presenti nella struttura anche delle biomolecole più complesse (bioortogonalità), come lo stesso nucleo triazolico risulta essere stabile alla degradazione chimica ed enzimatica. Tutto ciò rende la cicloaddizione 1,3-dipolare di Huisgen particolarmente adatta ed applicabile come metodo di unione tra molecole di interesse biologico (bioaccoppiamento).<sup>9</sup> Più precisamente, il nucleo 1,2,3-triazolico prodotto nella cicloaddizione di Huisgen risulta essere più stabile di un legame ammidico e può partecipare alla formazione di legami ad idrogeno e interazioni dipolari, favorendo quindi la solubilità ed il legame al target biologico.<sup>10</sup>

Il processo risulta estremamente favorito dal punto di vista termodinamico ( $\Delta H^\circ$  da -45 a -55 kcal/mol), ma possiede una relativamente alta energia di attivazione (ca. 26 kcal/mol per metilazide e propino<sup>11</sup>). Tale barriera rende, pertanto, la reazione molto lenta a temperatura ambiente. La formazione dell'anello triazolico richiede temperature elevate e lunghi tempi di reazione, nonché porta all'ottenimento di una miscela di regioisomeri 1,4- e 1,5-disostituiti.<sup>12,13</sup> Infatti, poiché l'orientamento relativo dell'azide e dell'alchino durante la cicloaddizione è praticamente casuale, si ottengono miscele di triazoli disostituiti in posizione 1,4 e 1,5 in maniera non prevedibile e in quantità quasi uguali (Schema 1).

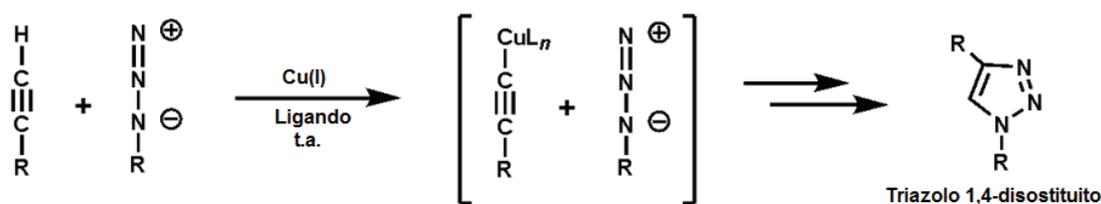


**Schema 1.** Cicloaddizione 1,3-dipolare di Huisgen.

Il termine “click chemistry” venne coniato nel 2001 da Sharpless<sup>14</sup> in riferimento ad un nuovo approccio alla sintesi di composti organici basato su reazioni di formazione di legami carbonio-eteroatomo definite “near-perfect”. Tali reazioni, infatti, come formulato da Sharpless, devono possedere particolari caratteristiche: “*essere versatili, avere alte rese, generare sottoprodotti facilmente rimovibili ed essere stereospecifiche (non necessariamente enantiospecifiche). Il processo deve richiedere condizioni blande di reazione, impiego di reagenti e prodotti di partenza a basso costo,*

deve poter evitare l'utilizzo di solventi, o impiegare solventi come l'acqua ed i prodotti finali devono essere facilmente isolabili".

Uno dei primi esempi di "click reaction" è rappresentato dalla reazione di cicloaddizione catalizzata da rame(I). Nel 2002, infatti, venne descritta in maniera indipendente sia dal gruppo di Sharpless<sup>15</sup> che dal gruppo di Meldal<sup>16</sup> una variante della cicloaddizione di Huisgen in cui quantità catalitiche di rame(I) consentivano di aumentare la velocità di reazione, tale da non richiedere prolungati riscaldamenti e controllarne la regioselettività, portando alla formazione del solo isomero 1,4-disostituito (Schema 2). La reazione catalizzata da rame non procede attraverso un meccanismo concertato, ma mediante un meccanismo multistadio che include la formazione di complessi di azide e alchino con il catalizzatore.<sup>17</sup>



**Schema 2.** Cicloaddizione azide-alchino catalizzata da rame (CuAAC).

Dunque, la versione ottimizzata della reazione di cicloaddizione di Huisgen rappresenta un chiaro esempio di processo efficiente e funzionale: si tratta di una reazione semplice dal punto di vista operativo, in grado di essere condotta in condizioni atmosferiche, consente la rapida trasformazione dei reattivi in un solo prodotto, in alta resa e con il massimo livello di *atom economy*. Per queste ragioni la reazione venne identificata come il principale esempio di *click reaction*: il termine onomatopico coniato da Sharpless<sup>4,14</sup> proprio per indicare un processo chimico in grado di assemblare velocemente strutture molecolari predisegnate.

## 1.2 Cicloaddizione azide-alchino catalizzata da rame (CuAAC)

In pochi anni dalla sua scoperta la reazione di cicloaddizione azide-alchino catalizzata da rame (CuAAC) è divenuta una dei processi più utilizzati per assemblare covalentemente molecole complesse. Tale reazione, infatti, è dotata di grandi

applicazioni nella sintesi organica, nella chimica medicinale, in campo biologico e in chimica dei materiali.<sup>18-21</sup> Ad esempio viene ampiamente utilizzata per l'identificazione di *lead compounds*: mediante tale strategia è possibile esplorare rapidamente una vasta gamma di molecole organiche. Viene altresì utilizzata nella fase di ottimizzazione del composto *lead*: tale reazione consente infatti di eseguire rapidi studi SAR mediante la creazione di collezioni di composti analoghi. È importante sottolineare, tuttavia, che la *click chemistry* non si propone di sostituire i preesistenti metodi utilizzati per la *drug discovery*, ma di completarli ed estenderli. Può essere utilizzata, infatti, parallelamente a tecniche di progettazione molecolare e chimica combinatoriale e, attraverso la scelta di reagenti opportuni, può fornire valide alternative ai sostituenti e gruppi farmacofori classici.<sup>4,22</sup>

Senza dubbio è nel campo della chimica organica sintetica che la reazione di cicloaddizione azide-alchino catalizzata da rame trova maggiore utilizzo. Tale reazione, infatti, consente di utilizzare le molecole più varie permettendo così di ottenere grande diversità di prodotti. Tramite l'utilizzo di trasformazioni chimiche semplici e selettive, la *click chemistry* consente di semplificare enormemente la sintesi organica. Azidi e alchini sono reattivi di facile preparazione, di elevata stabilità e inerzia nei confronti di ulteriori gruppi funzionali eventualmente presenti, nonché diversamente modificabili per l'ottenimento di composti.<sup>15</sup> La reazione in esame non richiede la presenza di gruppi protettori, conduce a completa conversione e selettività per l'isomero 1,4-disostituito. Oltre a ciò è importante sottolineare le notevoli proprietà chimico-fisiche del nucleo triazolico. Tale eterociclo funge da importante unità rigida di connessione, con una distanza di 5.0 Å tra le posizioni 1 e 4. A differenza delle ammidi, l'anello triazolico non può essere idrolizzato chimicamente o enzimaticamente e a differenza dei benzenoidi e dei relativi eterocicli aromatici non può essere ossidato né ridotto. Possiede un momento dipolare pari a 5.2-5.6 D<sup>23</sup> e gli atomi di azoto in posizione 2 e 3 possono fungere da deboli accettori di legami a idrogeno.<sup>10,24</sup>

Dunque, la reazione di cicloaddizione azide-alchino catalizzata da rame possiede caratteristiche uniche, difficilmente presenti nello stesso tempo in altri metodi di accoppiamento. Tali caratteristiche possono essere così schematizzate:

1. La velocità della reazione catalizzata da rame è circa  $10^7$  volte superiore rispetto al processo termico non catalizzato.<sup>14</sup> La spiegazione risiede nell'elevato  $\Delta G$  di reazione in combinazione alla scarsa polarità del dipolo nella reazione non

catalizzata che si traduce, quindi, in un'elevata barriera di attivazione. La reazione di cicloadizione azide-alchino catalizzata da rame procede, invece, piuttosto velocemente in un intervallo di temperature tra 0 e 25 °C. Inoltre, l'utilizzo di ligandi ausiliari contribuisce ad un ulteriore incremento della velocità di reazione.<sup>25</sup>

2. La reazione non risulta significativamente influenzata dalle proprietà steriche ed elettroniche dei gruppi funzionali legati ai centri reattivi di azide e alchino. Nello specifico, sono i fattori elettronici ad avere una maggiore influenza sulla formazione dell'acetiluro di rame(I) e sulla stabilizzazione dello stato di transizione della reazione. In generale  $\alpha$ -carbonil-alchini sono più reattivi di alchil-alchini, mentre gli alchini aromatici hanno reattività analoga o di poco inferiore. La sostituzione diretta dell'alchino con eteroatomi conferisce instabilità al substrato, in particolare nei confronti dell'idrolisi, tuttavia utilizzando opportune condizioni di reazione si ha ugualmente la formazione del triazolo. Analogamente, aumentando le dimensioni di alchino e azide la reazione risulta meno efficiente e le rese di conversione risultano inferiori: ciò può essere rilevante nel caso dell'accoppiamento tra azidi e alchini contenuti in molecole biologiche di grandi dimensioni, quali proteine o frammenti di DNA.<sup>26</sup> E' stata sviluppata, inoltre, una procedura *one-pot* di cicloadizione azide-alchino catalizzata in cui  $\text{NaN}_3$  reagisce inizialmente con un arilalogenuro per consentire la formazione dell'azide, seguita poi dall'ottenimento del triazolo 1,4-disostituito.<sup>27</sup> Vi è una differente velocità di reazione tra azidi primarie e secondarie, come conseguenza importante della coordinazione terminale dell'azide con il catalizzatore in uno stato di transizione. In generale le azidi risultano essere piuttosto reattive: solo carbonil-azidi o solfonil-azidi richiedono particolare attenzione a causa dell'instabilità del substrato.<sup>28</sup> Talvolta una scarsa reattività si osserva anche per le perfluoroalchilmetil-azidi. Un caso particolare, invece, è rappresentato dalle azidi alliliche sostituite: tali molecole, infatti, risultano particolarmente predisposte a riarrangiamenti 1,3-sigmatropici e danno rese elevate di ottenimento del nucleo triazolico 1,4-disostituito.<sup>29</sup> Anche nel caso delle azidi alliliche si osserva una preferenza di reattività per le azidi primarie e secondarie rispetto a quelle terziarie, conferma dell'influenza dei fattori sterici sulla velocità di formazione dell'anello triazolico.

3. La reazione non risulta essere particolarmente influenzata dalla presenza di acqua e dalla maggior parte dei gruppi funzionali. Non è richiesta, infatti, la presenza di gruppi protettori.
4. L'unità 1,2,3-triazolica risultante gode di elevata stabilità chimica, di un forte momento dipolare, di un carattere aromatico e della capacità di accettare legami a idrogeno.

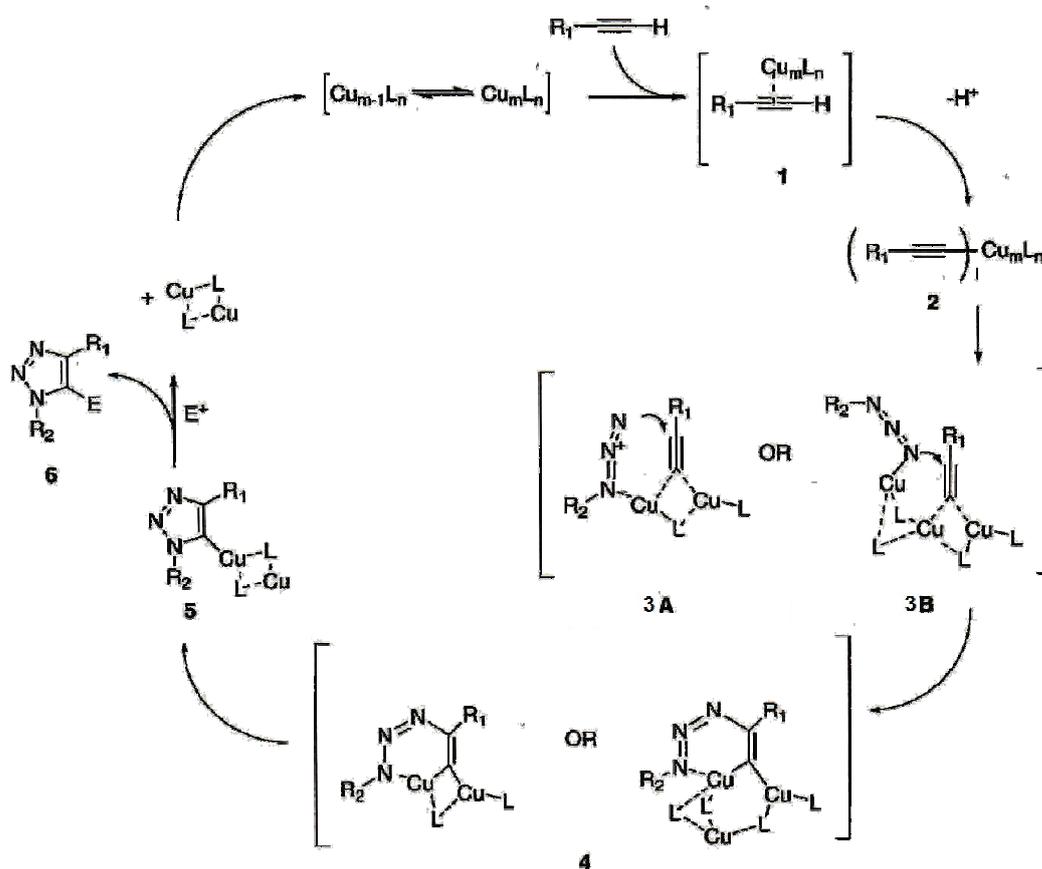
### 1.3 Il meccanismo di reazione

Il ruolo catalitico del rame nella reazione di formazione dell'anello 1,2,3-triazolico è stato oggetto di numerose dispute e revisioni in seguito alla scoperta di questa potente reazione di cicloaddizione catalizzata. Recenti calcoli DFT (*density functional theory*) hanno dimostrato che la catalisi è mediata da più di un atomo di rame: non un solo atomo di rame è, quindi, coinvolto nello stato di transizione della reazione.<sup>17b</sup> Gli stessi studi DFT sono stati presto seguiti da un esame della cinetica di reazione tra benzilazide e fenilacetilene. Tali studi hanno rivelato che in condizioni di saturazione e utilizzando quantità catalitiche di Cu(I), la reazione procede con una cinetica di secondo ordine dipendente unicamente dalla concentrazione del catalizzatore.<sup>36</sup>

Il Cambridge Crystal Database ha fornito, inoltre, importanti informazioni strutturali in riferimento alla coordinazione di azide e alchino con il catalizzatore. Tali informazioni riportano che la coordinazione dell'acetiluro con il rame(I) è piuttosto complessa: si possono trovare, infatti, circa 35 strutture relative a complessi alchino-Cu(I). Tuttavia, in più del 90% di tutti i complessi Cu(I)-alchino presenti nel database ogni triplo legame C-C coordina tre atomi di rame e questo tipo di coordinazione sembra essere la più favorita energeticamente. Il numero di coordinazione e i tre angoli di legame pressoché equivalenti (C-C-Cu di circa 130-140°) indicano che gli elettroni  $\pi$  dell'alchino sono fortemente coinvolti nella coordinazione con il rame(I), contribuendo a conferire una parziale carica positiva all'atomo di carbonio secondario dell'alchino stesso. Soltanto poche strutture coordinano un solo atomo di rame(I) con un angolo di legame di 180°. Parallelamente, le azidi risultano coordinate al rame(I) in due modi differenti. La coordinazione più comune è quella di tipo *end-on*, in cui l'atomo di azoto terminale dell'azide è coordinato all'atomo di rame con un angolo di 180°. Il tipo di

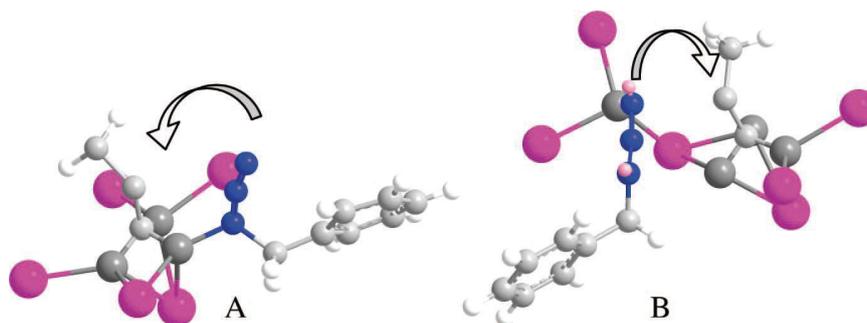
coordinazione alternativa sembra richiedere, invece, un secondo partner di coordinazione quale 1,2-pirazolo in grado di dirigere la coordinazione dell'azide che porta un angolo di legame N-N di circa  $120^\circ$ .<sup>3</sup>

E' possibile affermare che l'elevato aumento della velocità della reazione catalizzata sia dovuto ad un processo non concertato in grado di diminuire l'energia dello stato di transizione a 11 kcal/mol rispetto alla reazione one-step non catalizzata.<sup>11</sup> In primo luogo il  $\text{Cu}^+$  coordina gli elettroni  $\pi$  dell'alchino: ciò provoca la diminuzione della pKa del protone terminale di circa 10 unità, in grado dunque di essere rimosso anche in blande condizione acquose. Si ha così la formazione esotermica (11.7 kcal/mol) di un acetiluro di rame (1, Schema 3). Successivamente il complesso  $\text{Cu}^+$ -acetiluro coordina l'azide portando alla formazione dell'intermedio 3.



**Schema 3.** Meccanismo della cicloadizione azide-alchino catalizzata da rame.

E' importante sottolineare che alchino e azide non sono necessariamente coordinati allo stesso atomo di rame allo stato di transizione: l'intermedio **3B**, infatti, risulta essere quello favorito, mantenendo la coordinazione preferenziale con il catalizzatore. Inoltre, tale intermedio chiarisce con certezza l'assoluta regioselettività del processo ( Figura 1).



**Figura 1.** Possibili intermedi nella reazione di CuAAC, l'intermedio B è quello favorito.

Tuttavia, il legame chiave viene formato soltanto nel passaggio successivo, quando il complesso **3** subisce un riarrangiamento formando il metallociclo **4** a sei termini. Si tratta di una reazione endotermica di 12.6 kcal/mol con una barriera energetica di 18.7 kcal/mol, considerevolmente più bassa della barriera energetica che caratterizza la reazione di Huisgen non catalizzata (26.0 kcal/mol). Successivamente in seguito a contrazione del nucleo a sei termini si ha la formazione all'anello triazolico **5** a cinque termini recante l'atomo di rame ad esso legato. Il complesso Cu-triazolo, infine, rilascia il nucleo triazolico libero **6** e la specie LnCu(I) in seguito a protonazione o reazione con altri elettrofili. La reazione di cicloadizione azide-alchino rame catalizzata, dunque, si caratterizza quale processo a più passaggi, in cui la totale regioselettività è assicurata dal legame di entrambi i reagenti al catalizzatore prima della formazione dei nuovi legami ( Figura 1).

#### 1.4 Condizioni di reazione: fonti di Cu(I) e ligandi

La formazione dell'anello triazolico da azidi e alchini terminali catalizzata da rame costituisce una reazione straordinariamente efficiente e versatile: il processo,

infatti, può essere condotto utilizzando una grande varietà di condizioni e fonti di rame, assicurando l'ottenimento del prodotto voluto sempre in alta resa.

Uno dei fattori critici più importanti della reazione rame-catalizzata risulta essere il mantenimento di un'elevata quota di Cu(I) durante tutto il processo. Spesso, infatti, all'utilizzo del rame(I) si predilige l'impiego di una sorgente di rame(II) con l'aggiunta di un agente riducente. La presenza di quest'ultimo di fatto contribuisce a rendere la reazione meno sensibile all'ossigeno, nonché ad essere condotta liberamente in condizioni *open-air*.

Le fonti di Cu(I) utilizzate a partire dal 2002 sono molteplici. Anche se in breve tempo, infatti, le procedure e le condizioni di reazione necessarie alla *click chemistry* sono state sempre più diversificate ed ottimizzate. Le condizioni di reazione più comuni prevedono l'utilizzo di CuSO<sub>4</sub> in soluzione acquosa e di differenti agenti riducenti quali NaAsc, Asc-H, TCEP (tris(2-carbossietil)fosfina). Vengono impiegati frequentemente come sorgenti di Cu(I) anche CuI e CuBr, così come è possibile utilizzare Cu(0) con o senza l'aggiunta di CuSO<sub>4</sub>, oppure sali di Cu(I) con particolari proprietà: in grado ad esempio di incrementare la solubilità in solventi organici o aumentare la velocità di reazione rispetto all'utilizzo di CuSO<sub>4</sub>/ascorbato o CuI.

Uno degli aspetti più importanti è rappresentato dal fatto che Cu(I) risulta in grado di promuovere efficientemente il processo a concentrazioni inferiori a 0.01 equivalenti, dimostrando quindi che alla versione catalizzata della reazione di Huisgen sono necessarie soltanto piccole quantità di Cu(I) nell'ambiente di reazione.

L'utilizzo di CuSO<sub>4</sub> o di un alogenuro di Cu(I), quale CuI e CuBr, comporta una sostanziale differenza nella dipendenza dalla presenza di una base. Mediante l'impiego di CuSO<sub>4</sub> la specie catalitica attiva Cu(I), infatti, viene direttamente generata dalla riduzione con ascorbato e prontamente forma l'acetiluro di rame. I sali CuI e CuBr, invece, talvolta (vedi Capitolo 5) richiedono la presenza di una base quale Et<sub>3</sub>N, piridina, DIPEA, DBU, PS-NMe<sub>2</sub> o alte temperature per la formazione del complesso rame-acetiluro. Tale differenza è principalmente dovuta al fatto che CuI/CuBr si trova sotto forma di *clusters* stabili e richiede una certa concentrazione di anioni acetiluro prima che il complesso reattivo si possa formare. Lo stesso processo di ultrasonicazione aumenta considerevolmente la reazione catalizzata da CuI anche in assenza di base. La necessità della presenza di una base nelle reazioni con gli alogenuri di Cu(I) costituisce un argomento piuttosto controverso. In letteratura, infatti, viene spesso sottolineata l'importanza dell'aggiunta di tale reattivo: tuttavia, è stato da noi dimostrato che la

reazione di cicloaddizione azide-alchino procede in toluene con un meccanismo totalmente regioselettivo anche in assenza della base di Hünig (Capitolo 5). Il ligando amminico non risulta importante per la deprotonazione dell'alchino quanto per aumentare la velocità di reazione e proteggere il Cu(I) da eventuale ossidazione.

Le speciali caratteristiche di stabilità ed efficienza della reazione di cicloaddizione azide-alchino rame catalizzata ne consentono, inoltre, notevoli manipolazioni e variazioni in termini di solvente e temperatura utilizzati. Le condizioni di reazione più comuni prevedono l'utilizzo di CuI in solventi quali THF, CH<sub>3</sub>CN, DMSO o toluene oppure di CuSO<sub>4</sub>/ascorbato in miscele acqua/alcol. Non esiste una correlazione diretta tra il metodo utilizzato e la resa di ottenimento del prodotto e vi è una forte tendenza ad ottimizzare le condizioni di reazione caso per caso. In alcune reazioni si predilige l'utilizzo di CuSO<sub>4</sub>, per la maggiore semplicità del work-up e della successiva purificazione, mentre in altre reazioni si preferisce l'impiego di CuI o CuBr che generalmente assicurano rese superiori. Nello specifico, nell'articolo di Tornøe e Meldal<sup>36</sup> si utilizza CuI quale sorgente di Cu(I) in virtù della sua solubilità in solventi organici di polarità intermedia, quale CH<sub>3</sub>CN, THF, acetone, piridina e DMSO. CuI è disponibile in purezza elevata e, alla pari di CuBr, esercita una notevole influenza sia sulla velocità che sulla resa di reazione. Nello specifico, CuI viene ampiamente impiegato, in particolare quando è richiesto un ambiente di reazione anidro o quando la formazione del triazolo avviene in maniera iterativa su supporti solidi. Inoltre, CuI viene utilizzato anche nella sintesi di peptidi: in tal caso oltre alla presenza del catalizzatore risultano essenziali elevate concentrazioni di piridina e ascorbato. Si possono utilizzare anche polimeri leganti unità di CuI, così come descritto da Girard<sup>37</sup>: ciò rappresenta una valida alternativa che consente il riciclo del catalizzatore.

Tuttavia nonostante i vantaggi assicurati dall'utilizzo di CuI, recentemente si predilige l'utilizzo di CuBr, in grado di garantire risultati superiori al precedente catalizzatore, in particolare in condizioni acquose. Si privilegia l'impiego di CuBr anche nella sintesi di polimeri, in combinazione con PMDETA (*N,N,N',N',N'*-pentametildietilene-triammina): si ottengono, infatti, polimeri di elevato peso molecolare mediante reazioni ripetute di formazione del nucleo triazolico.<sup>21</sup>

Le condizioni acquose originariamente introdotte da Rostovtsev<sup>15</sup> sono largamente utilizzate in campo biochimico, rappresentano infatti le più comuni condizioni di reazione. Le condizioni acquose, tuttavia, possono essere utilizzate con successo anche nella sintesi organica: tali condizioni, infatti, rendono possibile l'ottenimento dei

prodotti mediante rapida separazione e in elevata purezza. Nella reazione di cicloaddizione azide-alchino in ambiente acquoso è possibile utilizzare come catalizzatore anche Cu(0) in forma di filo metallico, polvere o nanoparticelle<sup>38</sup> con o senza l'aggiunta di una sorgente di Cu(II) quale CuSO<sub>4</sub>. La reazione, tuttavia, richiede tempi prolungati per la formazione della specie catalitica attiva.

Infine, esiste una vasta gamma di ulteriori sorgenti di Cu(I) introdotti recentemente per diverse ragioni quali la capacità di aumentare la solubilità in solventi organici ([Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub>, (EtO)<sub>3</sub>P:CuI, Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>OTf) oppure come per Cu(OAc)<sub>2</sub> di accrescere la reattività rispetto a CuSO<sub>4</sub>. E' possibile, inoltre, utilizzare rame(I) su un supporto solido, quale Cu(I) supportato su zeoliti<sup>39</sup> o su nanoparticelle di Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.<sup>40</sup> Nello specifico, Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>OTf risulta essere particolarmente reattivo in combinazione con ligandi quali le fenantroline e per questo viene utilizzato per il legame di sonde molecolari su particelle virali.<sup>41</sup> Cu(OAc)<sub>2</sub>, inoltre, sembra essere in grado di catalizzare la formazione del nucleo triazolo da alchini e azidi in maniera più efficace degli stessi sali alogenidrici di rame(I).

E' opportuno ricordare che la reazione di cicloaddizione azide-alchino non catalizzata di Huisgen richiede temperature elevate e prolungati tempi di reazione anche a temperatura ambiente nel caso di substrati particolarmente reattivi. Diversamente, la reazione catalizzata da Cu(I) assicura un aumento della velocità di reazione di circa 10<sup>7</sup> anche in assenza di ligando ausiliario. Viene assicurata, inoltre, la totale regioselettività per l'isomero 1,4-disostituito anche in condizioni di elevata temperatura o irradiazione alla microonde. Nello specifico, l'uso delle microonde consente di ridurre notevolmente i tempi di reazione a pochi minuti, mantenendo l'esclusiva formazione del nucleo 1,2,3-triazolico 1,4-disostituito in elevata resa e purezza.<sup>42</sup>

Sebbene la reazione di cicloaddizione azide-alchino rame-catalizzata non richieda necessariamente la presenza di un ligando ausiliario, quest'ultimo viene spesso utilizzato per aumentare la velocità di reazione e proteggere il Cu(I) da eventuale ossidazione in presenza di ossigeno. La protezione del catalizzatore dall'ossidazione costituisce l'aspetto più importante per assicurare un'idonea concentrazione dei complessi catalitici attivi durante la reazione. Nello specifico, il ligando risulta coordinato al Cu(I) durante il processo e grazie a ciò gli effetti sulla catalisi mediata da Cu(I) risultano considerevoli. La presenza del ligando ha, infatti, un importante effetto sulla distribuzione e sulla velocità di equilibrio tra le varie specie catalitiche attive. Ad

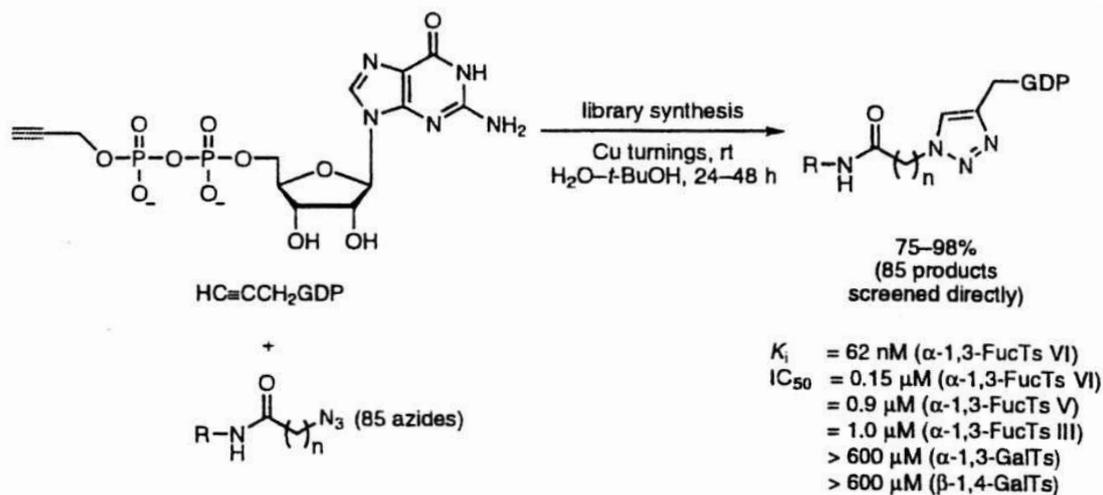
esempio, quando CuI puro viene disciolto in acetonitrile, il maggior componente è  $Cu_5I_5$ , tuttavia, quest'ultimo risulta in equilibrio con ridotte quantità di  $Cu_2I_2$ - $Cu_7I_7$ . Se le specie catalitiche presenti differiscono da  $Cu_5I_5$  la presenza di un ligando ausiliario può considerevolmente influenzare la velocità di reazione, promuovendo la presenza dei clusters catalitici attivi. In particolare, il ligando tris[(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]ammina (TBTA), introdotto da Sharpless poco dopo la scoperta della CuAAC, accelera notevolmente la reazione di cicloaddizione e contribuisce alla stabilizzazione dello stato di ossidazione +1 del catalizzatore. Inoltre, sembra sequestrare gli stessi ioni rame, prevenendo quindi possibili danni a molecole biologiche e per questo ampiamente utilizzato in numerosi studi con acidi nucleici, proteine, cellule.

Recentemente, è stato introdotto un ligando alternativo al TBTA: si tratta della batofenantrolina solfonata, solubile in acqua e commercialmente disponibile. Studi condotti da Finn, infatti, ne dimostrano l'effettiva superiorità rispetto al precedente TBTA soprattutto per il legame di piccole molecole alla superficie di virus. Inoltre, tale ligando non richiede di essere utilizzato in grande eccesso: generalmente, infatti, sono necessari 4-6 equivalenti per ottenere ragionevoli velocità e rese di reazione. La batofenantrolina solfonata, tuttavia, aumenta la sensibilità del catalizzatore all'ossidazione, esigendo quindi una rigorosa rimozione dell'ossigeno dall'ambiente di reazione. Ulteriori ligandi ampiamente utilizzati sono la *i*-Pr<sub>2</sub>EtN (DIPEA), impiegata principalmente nella sintesi organica di carboidrati, e PMEDTA, nella chimica dei polimeri.

## 1.5 Applicazioni biologiche

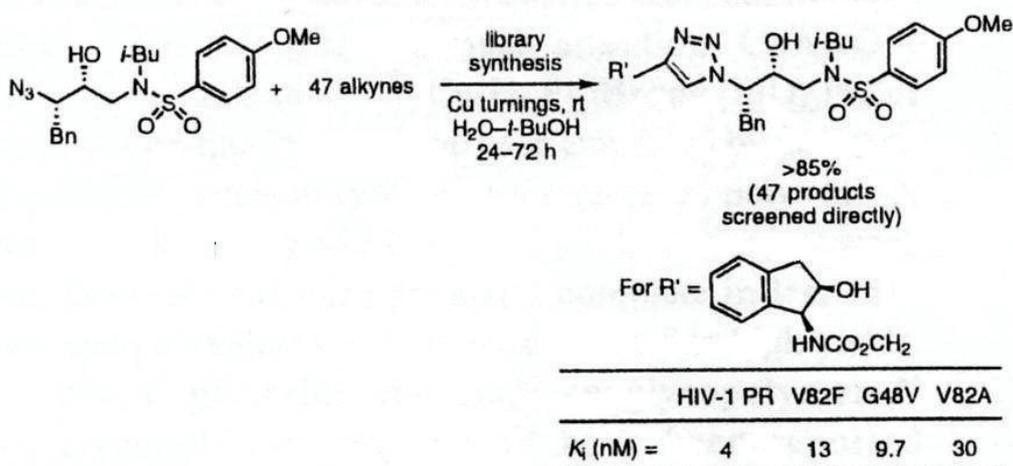
La reazione di cicloaddizione azide-alchino rame-catalizzata presenta numerose applicazioni in campo biologico e sintetico. Ad esempio CuAAC è stata utilizzata per il legame di 85 differenti azidi a unità di GDP derivatizzato con alchino-gruppi. Sono stati così ottenuti 85 diversi composti, in resa variabile tra 75 e 98%, direttamente sottoposti a screening di attività inibitoria nei confronti di glicosiltransferasi ed enzimi leganti nucleotidi (Schema 4).<sup>29</sup> Mediante tale strategia è stato possibile ottenere uno dei più potenti e selettivi inibitori dell' $\alpha$ -1,3-fucosiltransferasi VI umana. Tale enzima risulta

essere coinvolto in numerosi processi quali embriogenesi, infiammazione, metastasi tumorale.



**Schema 4.** Sintesi di inibitori di glicosiltransferasi mediante CuAAC.

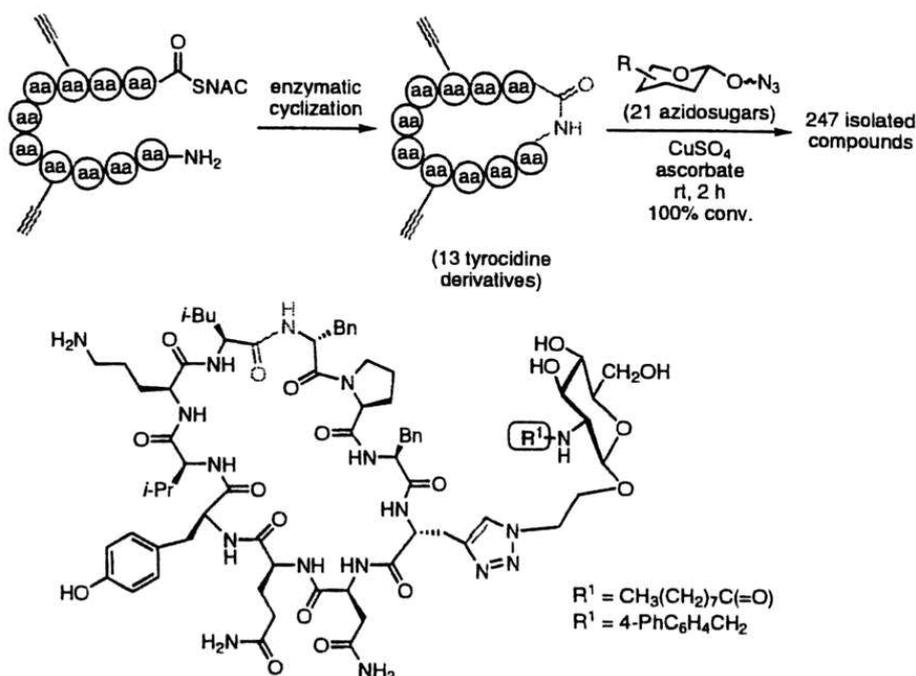
Analogamente, è stata sintetizzata mediante CuAAC una collezione di 50 composti derivanti dalla reazione tra un'azide specifica e 47 differenti alchini, utilizzando un truciolo di rame come catalizzatore a temperatura ambiente per 72 ore.<sup>43</sup> Le risultanti molecole, caratterizzate dalla presenza di unità 1,2,3-triazoliche, presentano attività inibitoria nei confronti di HIV-1 proteasi, importanti target biologici per conseguire l'inibizione della replicazione virale (Schema 5).



**Schema 5.** Sintesi di inibitori di HIV-1 proteasi mediante CuAAC.

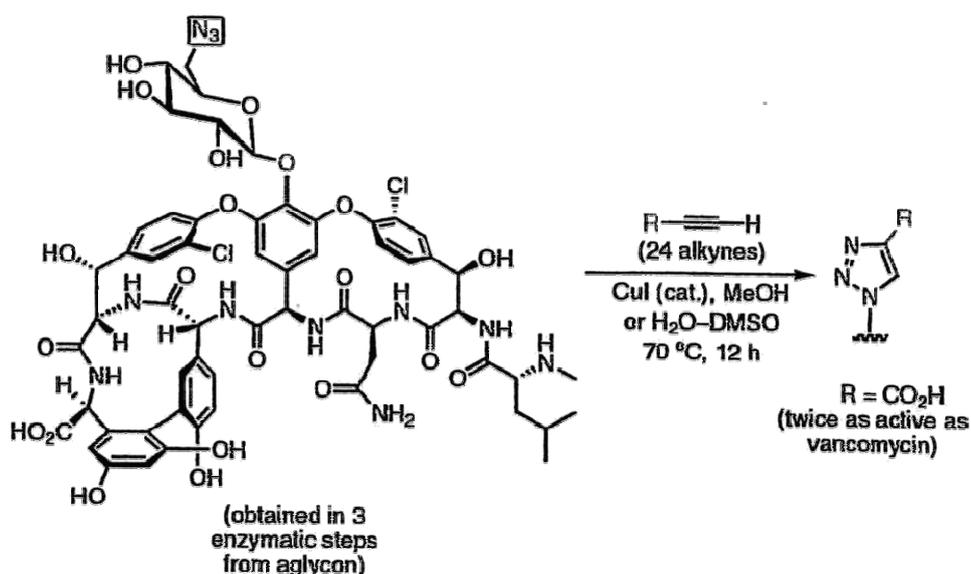
La cicloadizione azide-alchino catalizzata da rame è stata sfruttata anche per l'ottenimento di ligandi per mRNA codificanti specifiche proteine: tali composti, ottenuti mediante irradiazione alle microonde per 40 secondi, mostrano perfetta complementarità con il target biologico.<sup>44</sup>

La stessa CuAAC è stata utilizzata da Linn e Walsh per la preparazione di una collezione di analoghi dell'antibiotico glicopeptidico Tyrocidine<sup>45</sup> (Schema 6) un peptide non ribosomiale in grado di attaccare il doppio strato lipidico della parete batterica. Tuttavia, sebbene tale antibiotico sia estremamente potente ed efficace, può provocare emolisi già a concentrazioni prossime alla MIC (minima concentrazione inibente). Molte molecole naturali, infatti, presentano uno scarso indice terapeutico poiché presentano una ristretta finestra di attività/tossicità. Si rende necessario, dunque, derivatizzare tali composti per ottimizzarne l'attività terapeutica, utilizzando reazioni e reagenti biocompatibili e a loro volta non tossici. E' stata esaminata, infatti, la tossicità di tutti i reattivi utilizzati per la derivatizzazione mediante CuAAC della Tyrocidine: l'ascorbato, Cu(II) e TBTA utilizzati nella reazione non provocano emolisi, permettendo di eseguire direttamente i saggi biologici necessari.



**Schema 6.** Funzionalizzazione dell'antibiotico Tyrocidine mediante CuAAC

Analogamente, numerosi prodotti naturali vengono derivatizzati mediante glicosilazione per incrementare l'attività biologica. Thorson, ad esempio, ha dimostrato i vantaggi ottenuti dalla CuAAC nella glicosilazione randomizzata della Vancomicina (Schema 7).<sup>46</sup> In tal modo è stata creata una piccola libreria di analoghi dell'antibiotico in esame e nello specifico un derivato carbossilico ha dimostrato di possedere il doppio dell'attività biologica della stessa Vancomicina nei confronti di specifici ceppi batterici.



Schema 7. Funzionalizzazione dell'antibiotico Vancomicina.

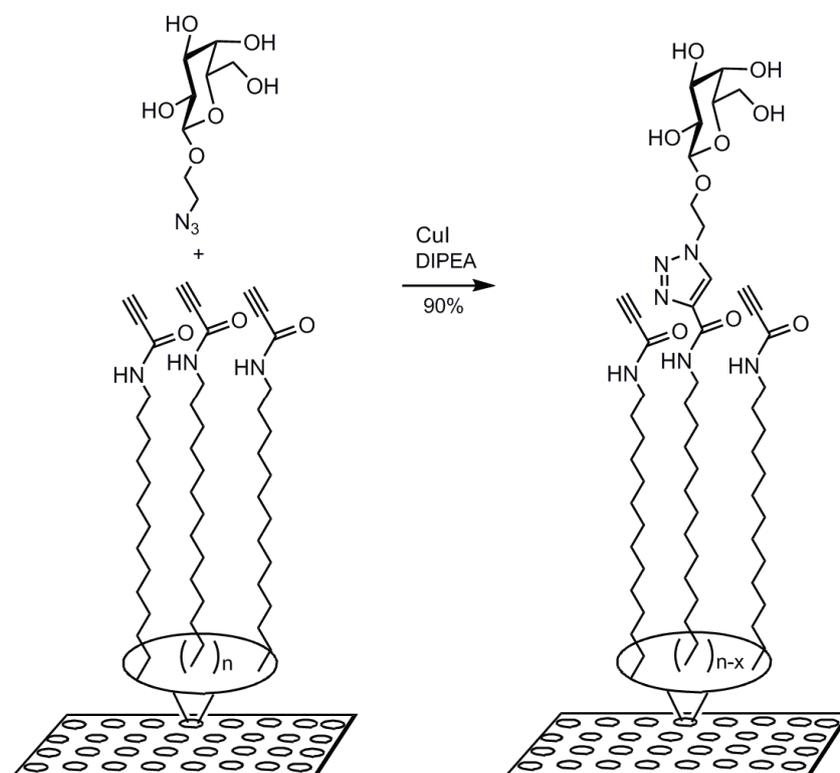
Infine, la CuAAC trova applicazione nella funzionalizzazione delle proteine del capsido virale. Tali proteine, infatti, possono essere facilmente derivatizzate mediante l'introduzione di azido- o alchino-gruppi, così come realizzato con un importante virus bovino (CPMV, cow pea mosaic virus) funzionalizzato con unità di carboidrati.<sup>47</sup>

Oltre alle innumerevoli applicazioni in campo biologico e biochimico, di cui si sono riportati solo alcuni esempi, la reazione di cicloaddizione azide-alchino catalizzata da rame ha richiamato l'attenzione dei chimici sintetici sull'importanza della sintesi di carboidrati complessi e sul loro ruolo in importanti eventi a livello cellulare e molecolare.

## 1.6 La CuAAC per la sintesi di carboidrati

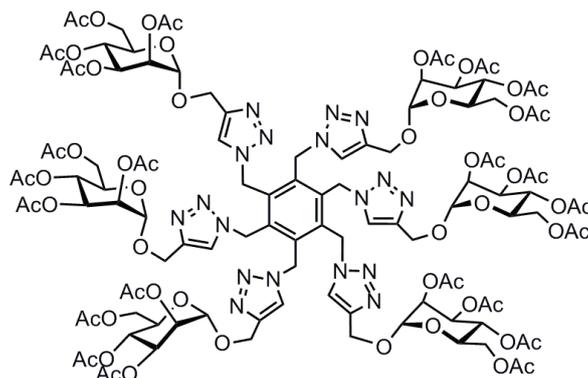
I carboidrati, sia naturali che artificiali, costituiscono importanti strutture per lo sviluppo di nuove terapie,<sup>48</sup> quali ad esempio vaccini<sup>49</sup> contro malattie ampiamente diffuse come infiammazione, cancro, infezioni virali. Inoltre l'utilizzo di unità di carboidrati, con la loro caratteristica struttura ricca di stereocentri e gruppi funzionali, rappresenta un'importante opportunità per validare la stessa reazione di cicloadizione azide-alchino in esame e dimostrarne la notevole versatilità.

Wong<sup>50</sup> e Santoyo-Gonzales<sup>51</sup> nel 2002 hanno riportato in maniera indipendente l'efficiente legame di unità di carboidrati con substrati di diversa natura mediante CuAAC. Nello specifico, Wong<sup>50</sup> ha descritto la costruzione di *arrays* glicosilati legati ad una superficie solida tramite reazioni di cicloadizione azide-alchino catalizzate da rame (Schema 8) e ha dimostrato che la porzione glicosidica può essere modificata da reazioni enzimatiche. Inoltre, numerosi saggi biologici hanno mostrato che tali *arrays* di carboidrati sono compatibili con ulteriori studi di interazione fra proteine e screening di inibizione enzimatica.



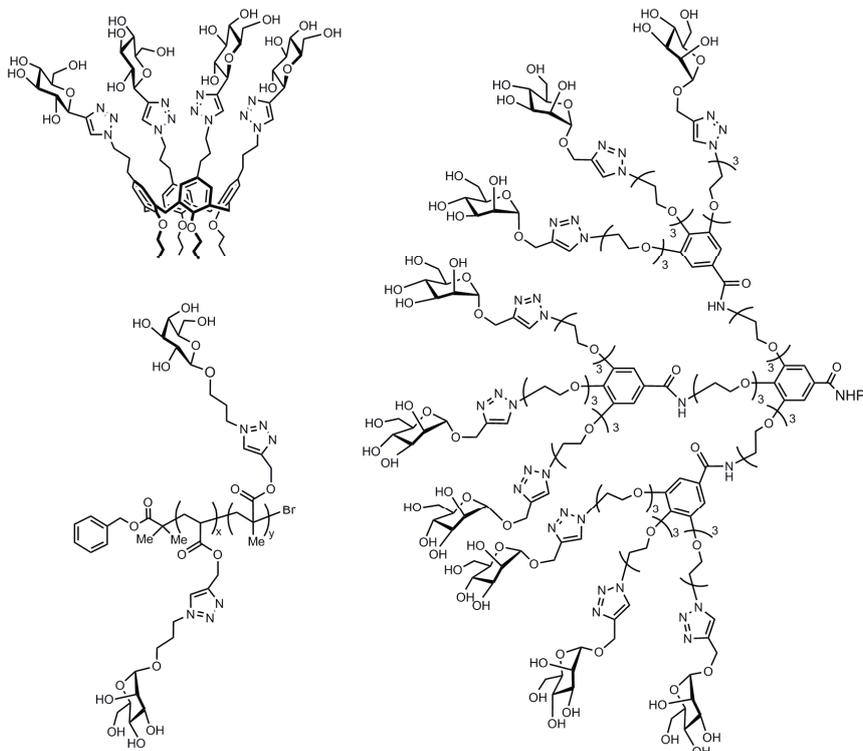
**Schema 8.** Formazione di *arrays* glicosilati mediante CuAAC.

Parallelamente, Santoyo-Gonzales<sup>51</sup> ha sintetizzato un elevato numero di glicocluster ancorati su differenti superfici, quale il glicocluster ottenuto da esakis(azidometilbenzene) e propargil *O*-mannoside mostrato in Figura 2. Dunque, era stato ampiamente dimostrato come la CuAAC fosse utilizzabile per l'introduzione di numerosi frammenti di carboidrati su un singolo residuo molecolare.



**Figura 2.** Glicocluster ottenuto da esakis(azidometilbenzene) e propargil *O*-mannoside.

Successivamente, nel corso del 2005 e 2006 sono apparse numerose pubblicazioni riguardo l'impiego della CuAAC per l'ottenimento di glicocluster,<sup>52</sup> glicodendrimeri<sup>53</sup> e glicopolimeri (Figura 3).<sup>54</sup>



**Figura 3.**

Nello specifico, sono state preparate diverse strutture molecolari funzionalizzate con gruppi azidici e alchinnici e in seguito trattate con residui glicosilati recanti la funzionalità complementare per la reazione di cicloadizione.

Utilizzando numerose combinazioni di substrati sono stati sintetizzati molteplici glicoconjugati in resa elevata; appare chiaro, dunque, come la cicloadizione catalizzata da rame sia estremamente efficiente anche con substrati complessi. Sono stati creati, inoltre, derivati *C*- e *S*-glicosidici, stabili chimicamente ed enzimaticamente rispetto ai composti dotati di legami *O*- e *N*-glicosidici: ne sono un esempio gli importanti glicocluster ottenuti dal gruppo di Dondoni e Marra.<sup>52c</sup> La creazione di strutture ricche di unità di carboidrati quali i cluster è stata oggetto di numerosi studi e pubblicazioni negli ultimi 10-15 anni. Il ben noto “effetto cluster glicosidico”<sup>55</sup>, infatti, costituisce un processo cruciale con cui avvengono numerose comunicazioni e trasduzioni intercellulari, così come la stessa adesione batterica e virale alla superficie della cellula. Tuttavia, è importante sottolineare che l’esatto meccanismo con cui tale effetto avviene a livello molecolare non è ancora perfettamente noto. Lee<sup>56</sup>, Roy<sup>57</sup>, Lindorst<sup>58</sup> e Takahashi<sup>59</sup> hanno dimostrato che l’effetto cluster di composti sintetizzati non è relazionato soltanto al numero e alla geometria dei residui di carboidrati presenti, ma dipende dall’ingombro sterico degli stessi e dalla distanza tra i gruppi funzionali presenti, nonché dall’arrangiamento tridimensionale attorno al nucleo centrale. Il gruppo di Dondoni e Marra ha riportato la sintesi di nuove classi di glicocluster<sup>52c</sup> utili per l’ottenimento di collezioni di oligosaccaridi multivalenti, differenti per il numero e la varietà di unità glicosidiche, nonché importanti per lo studio dei meccanismi di riconoscimento carboidrato-proteina. Sono stati sintetizzati due diversi *C*-glicocluster: in un primo modello l’anello triazolico lega la porzione glicosidica al C-4, nel secondo modello, invece, l’unità triazolica lega il frammento glicosidico al N-1 (Figura 4).

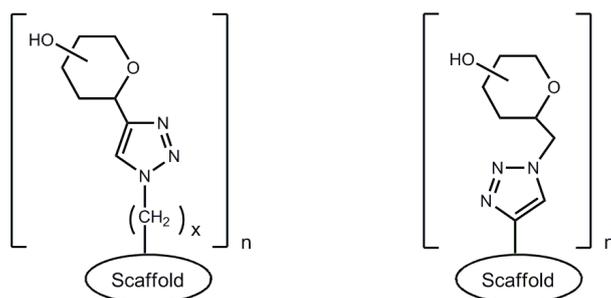


Figura 4.

Nello specifico, inizialmente, un etinil tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-C-glucopiranoside<sup>60,61</sup> viene fatto reagire con un calix[4]arene diazide<sup>62</sup> in presenza di CuI e *i*-Pr<sub>2</sub>EtN in toluene a temperatura ambiente, generando il bis-cicloaddotto con resa del 73%. In seguito, la reazione tra l'alchino sopra riportato e un tetra-azido calix[4]arene consente l'ottenimento di un sistema C-glicosil-tetraziazolico ancorato alla porzione superiore del calixarene mediante quattro concomitanti reazioni di cicloaddizione azide-alchino. La resa isolata del corrispondente glicocluster C<sub>4</sub>-simmetrico (Figura 5) è del 63%: indice di una resa del 89% per ciascuna reazione di cicloaddizione.

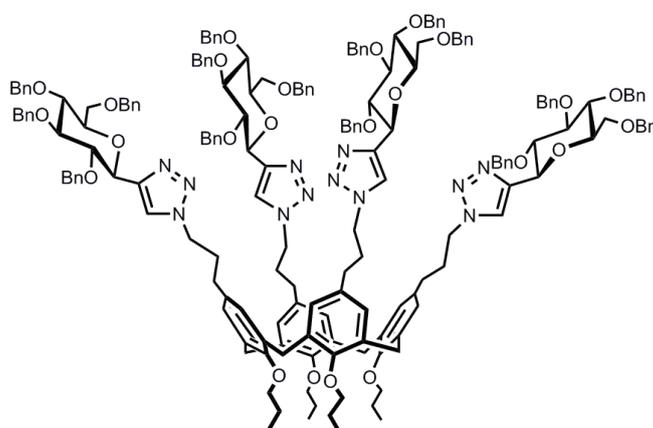


Figura 5. Glicocluster C<sub>4</sub>-simmetrico.

E' stata esplorata, inoltre, la possibilità di ottenere collezioni di glicocluster assemblando le stesse unità glucidiche ad un nucleo benzenico, generando così strutture compatte, rigide e planari. Entrambi gli alchini, *O*-benzilato ed *O*-acetilato, sono stati fatti reagire con *sym*-tris(azidometil)benzene<sup>63</sup> nelle medesime condizioni per l'ottenimento di glicocluster C<sub>3</sub>-simmetrici (Figura 6) con resa pari a 86% e 90% rispettivamente.

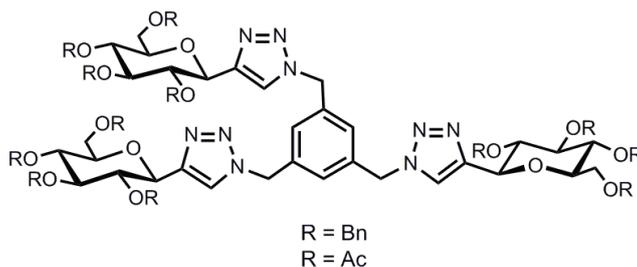
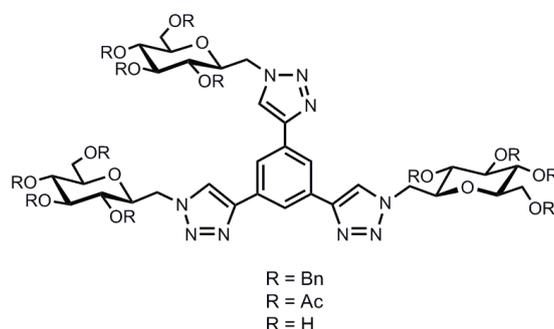


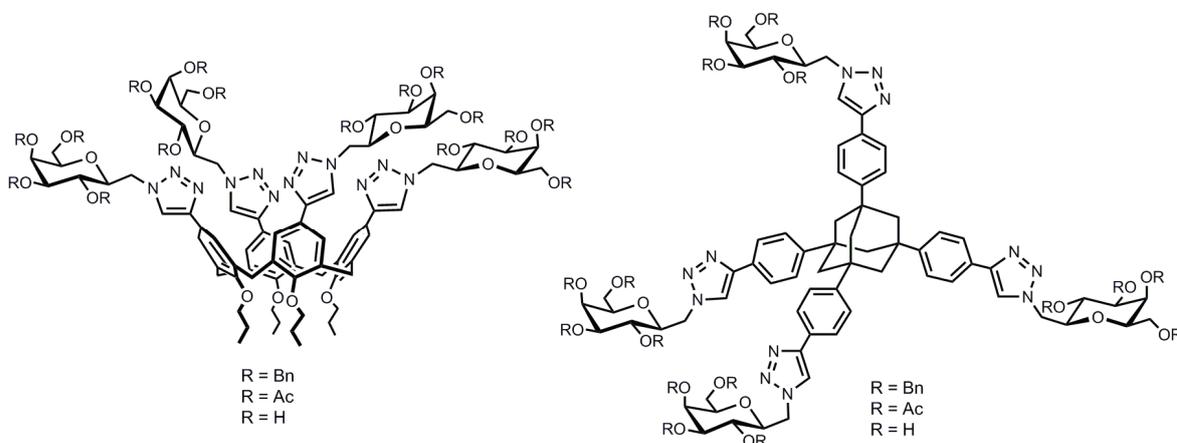
Figura 6. Glicocluster C<sub>3</sub>-simmetrico ottenuto mediante CuAAC.

Infine, il gruppo di Dondoni e Marra ha riportato, oltre alla sintesi di C-glicocluster da substrati azidici multivalenti, anche la sintesi di cluster derivati da alchini multivalenti. Mediante tale sintesi le strutture risultanti si caratterizzano per il legame del residuo glicidico non al C-4, ma a N-1 dell'unità 1,2,3-triazolica. Inizialmente, è stata eseguita la reazione tra azidometil  $\beta$ -D-C-glucopiranoside<sup>64</sup> (*O*-benzilato e *O*-acetilato) e *sym*-trietilbenzene<sup>65</sup>, utilizzando CuI/*i*-Pr<sub>2</sub>EtN in toluene (Figura 7). Nelle medesime condizioni è stato ottenuto poi il cluster trivalente galattosidico per reazione di azidometil  $\beta$ -D-C-galattopiranoside e l'alchino riportato in precedenza.



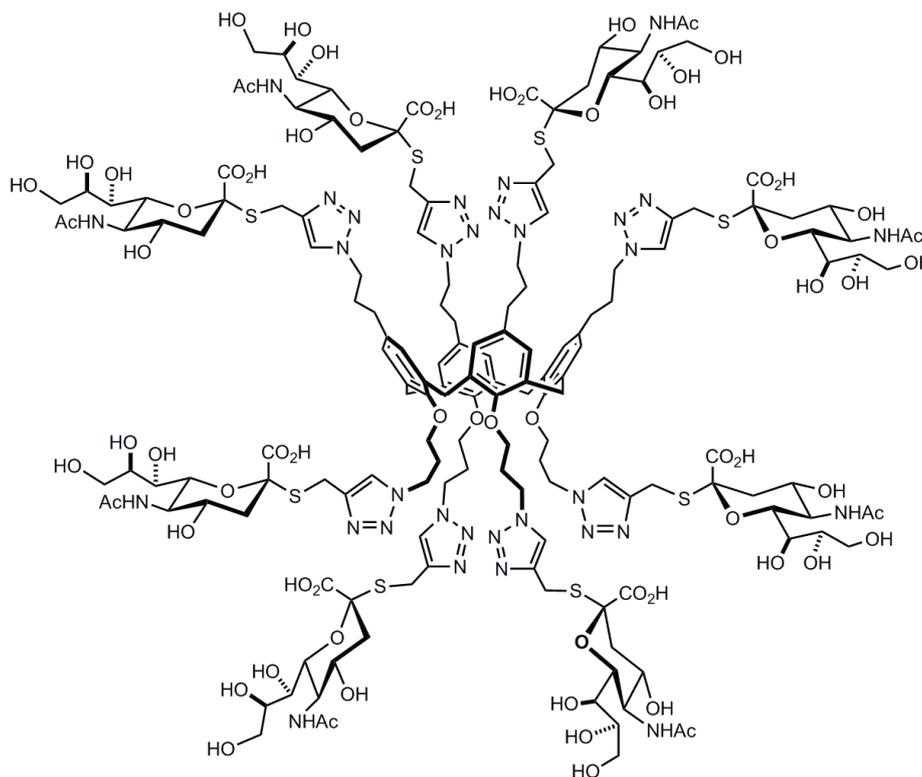
**Figura 7.** Cluster trivalente galattosidico.

Infine, la cicloaddizione tra azidometil  $\beta$ -D-C-glucopiranoside/azidometil  $\beta$ -D-C-galattopiranoside e tetraetil-calix[4]arene<sup>67</sup> o tetrakis(4-etinilfenil)-adamantano<sup>67</sup>, quali dipolarofili multivalenti, ha consentito l'ottenimento di altri C-glicocluster tetravalenti (Figura 8).



**Figura 8.** C-glicocluster tetravalenti ottenuti mediante multiple CuAAC.

Il gruppo di Dondoni e Marra si è occupato anche della sintesi di cluster di acido sialico sia tetraivalenti che ottavaivalenti. Nello specifico la reazione di cicloadizione catalizzata da rame(I) tra otta-azido calix[4]arene e un propargil tiosialoside ha consentito l'ottenimento del cluster recante otto unità di acido sialico mostrato in Figura 9.<sup>68</sup>

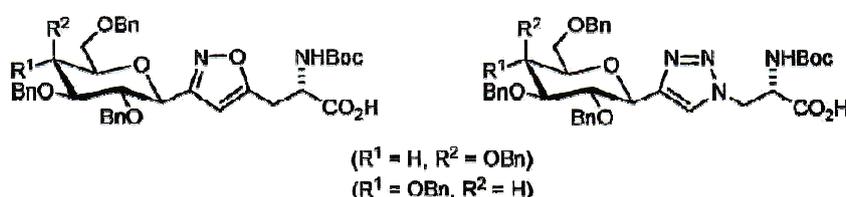


**Figura 9.** Cluster ottavalente di acido sialico.

E' importante sottolineare, dunque, come la reazione di click cicloadizione azide-alchino si riveli efficiente nella sintesi di strutture *C*- e *S*-glicosidiche complesse evitando nel contempo la rimozione delle unità di carboidrati principalmente quando gli stessi sono utilizzati come sonde o biosensori in condizioni non tollerate da deboli legami *O*- e *N*-glicosidici.

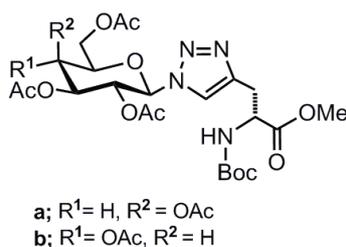
La CuAAC si è dimostrata efficiente anche nella sintesi di glicopeptidi non naturali. Sono stati creati, infatti, glicopeptidi di importante attività biologica legati a residui di carboidrati tramite il nucleo 1,2,3-triazolico. Nello specifico, si tratta di glicosil  $\alpha$ -ammino acidi contenenti l'anello triazolico quale linker, chimicamente e metabolicamente stabile, tra il frammento zuccherino e l'amminoacido.

Dondoni e Massi<sup>69</sup> hanno dimostrato che è possibile creare nuovi *C*-glicosil amminoacidi quali importanti isosteri di *O*-glicosil serine e *N*-glicosil asparagine, di grande interesse in quanto sonde glicopeptidiche dotate di attività biologica. Nella specifico, la sintesi è stata indirizzata all'ottenimento di *C*-glicosil  $\alpha$ -amminoacidi in cui il legame tra l'unità di carboidrato e l'amminoacido è rappresentato da un anello eterociclico, ottenuto mediante reazione di cicloadizione 1,3-dipolare. E' stata, infatti, riportata con successo la sintesi di *C*-glicosil isossazol e *C*-glicosil triazol alanine mediante cicloadizione di nitrilossidi e azidi con alchini (Figura 10). Ciò ha portato al rapido ottenimento di un'importante nuova classe di *C*-glicosil  $\alpha$ -amminoacidi non naturali, utili come *building blocks* di strutture peptidiche dotate di nuove proprietà biologiche.



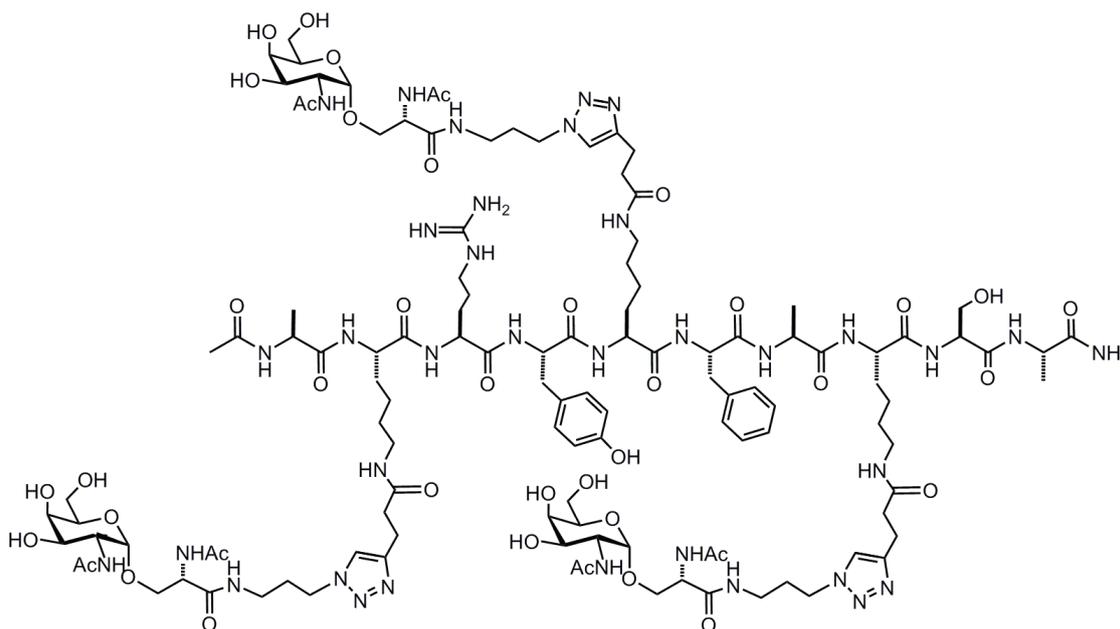
**Figura 10.** *C*-glicosil isossazol e *C*-glicosil triazol alanine.

Rilevante è il lavoro pubblicato da Rutjes<sup>70</sup> nella sintesi di *C*-glycosyl e *N*-glicosil triazolilalanine (Figura 11). Tutti gli amminoacidi e peptidi sintetizzati mostrano il frammento glicosidico legato ad un atomo di azoto dell'anello eterociclico.



**Figura 11.** *N*-glicosil triazolilalanine ottenute mediante CuAAC.

Più recentemente anche Danishefsky<sup>71</sup> ha riportato la sintesi di polipeptidi decorati da unità di carboidrati tramite cicloadizione azide-alchino catalizzata da rame. Ciò rappresenta un importante contributo per la realizzazione di vaccini antitumorali. Questi ultimi, infatti, possono essere sistemi costituiti di oligosaccaridi legati covalentemente a proteine immunogeniche o semplicemente antigeni di natura polisaccaridica. Tali sostanze possono indurre una risposta del sistema immunitario e le stesse cellule tumorali tipicamente mostrano elevati livelli di glicosilazione sulla superficie cellulare. La strategia utilizzata da Danishefsky include l'introduzione di un azido-gruppo al termine della catena polipeptidica seguita da multiple reazioni di CuAAC con un polipeptide recante alchينو-gruppi (Figura 12). La reazione di cicloadizione catalizzata da rame(I) richiede condizioni ottimizzate per l'ottenimento di substrati così sensibili: di fatto l'utilizzo di nanoparticelle di rame in ambiente acquoso debolmente basico ha consentito la sintesi dei prodotti voluti in tempi brevi e in ottima resa.

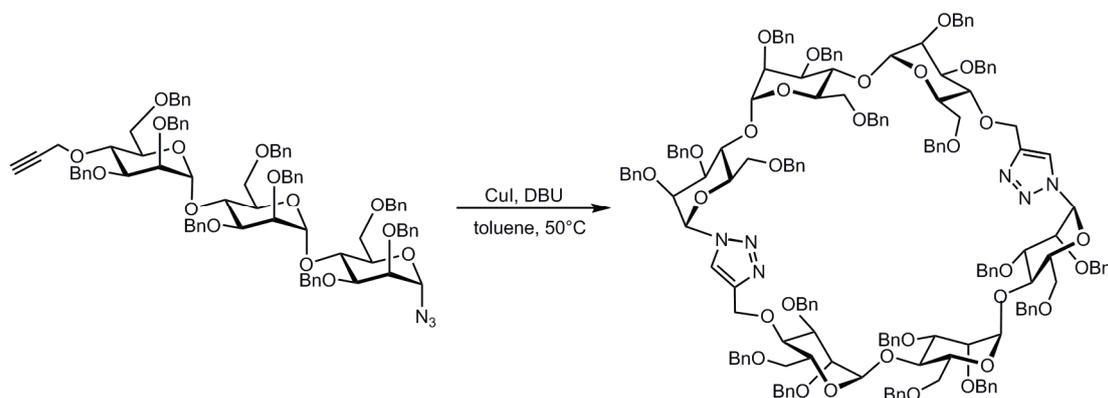


**Figura 12.** Polipeptide ottenuto mediante multiple reazioni di CuAAC.

La reazione di CuAAC risulta efficace anche nella sintesi di oligomeri ciclici. In particolare Dorner e Westermann hanno riportato la preparazione di macrocicli caratterizzati dalla presenza di carboidrati legati da unità 1,2,3-triazoliche.<sup>72</sup> Inizialmente sono state preparate, mediante cicloadizione azide-alchino, le unità dimeriche recanti doppi legami carbonio-carbonio a ciascuna estremità.

Successivamente, tali intermedi sono stati sottoposti a macrocicizzazione mediante metatesi olefinica intramolecolare promossa dal complesso rutenio-carbene di Grubbs. Oltre all'ottenimento di collezioni di macrocicli, tale lavoro risulta di fondamentale importanza in quanto dimostra la compatibilità del nucleo triazolico con le condizioni di metatesi olefinica.

Un differente approccio, basato unicamente su reazioni di CuAAC, è stato utilizzato da Gin per la preparazione di ciclodestrine recanti due o più unità triazoliche.<sup>73</sup> Nello specifico, è stato sintetizzato un oligosaccaride recante un azido-gruppo e un alchino-gruppo all'estremità della catena. La reazione è stata condotta in presenza di CuI e DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) a 50 °C in toluene (Schema 13).

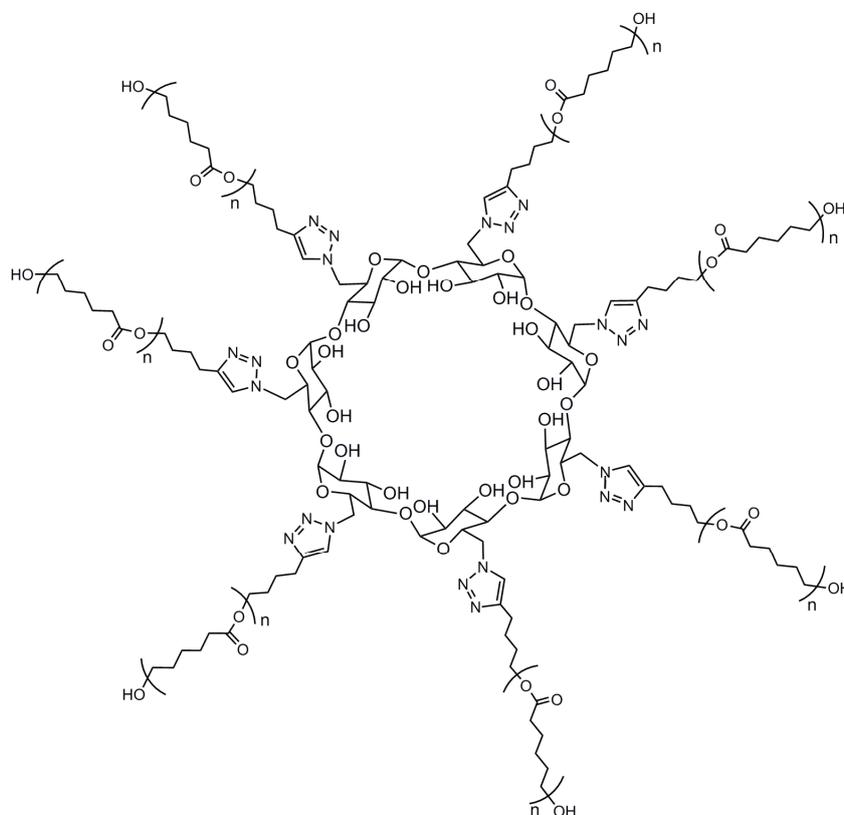


**Schema 13.** Sintesi di un macrociclo oligosaccaridico mediante cicloaddizione azide-alchino.

La medesima via sintetica è stata seguita anche da Billing e Nilsson per la ciclo-oligomerizzazione di ibridi peptido-monosaccaridici bifunzionalizzati con azido- e alchino-gruppi.<sup>74</sup> In questo caso la CuAAC è stata condotta utilizzando CuI e *N,N*-diisopropiletilammina in CH<sub>3</sub>CN.

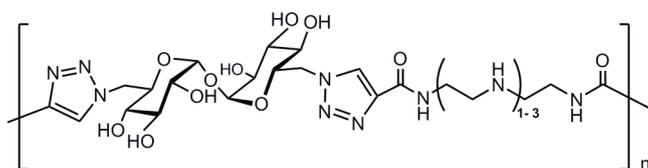
La CuAAC è stata utilizzata anche nella sintesi di ciclodestrine complesse leganti catene polimeriche mediante unità 1,2,3-triazoliche. Ad esempio sono state sintetizzate  $\beta$ -ciclodestrine funzionalizzate con sette gruppi azidici, uno per ogni residuo di glucosio. Tali intermedi sono stati trattati con un eccesso di acetilene poli( $\epsilon$ -caprolactone) in condizioni catalizzate da rame e mediante irradiazione alle microonde per accelerare la

formazione della macromolecola eptakis(poli( $\epsilon$ -caprolattone)- $\beta$ -ciclodestrina)<sup>75</sup> (Figura 13).



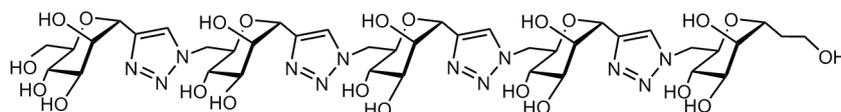
**Figura 13.** Ciclodestrina funzionalizzata mediante cicloaddizione azide-alchino.

Mediante CuAAC sono stati sintetizzati anche glicopolimeri contenenti unità triazoliche (Figura 14). In particolare Reineke<sup>76</sup> ha riportato la formazione di glicopolimeri mediante reazioni di cicloaddizione azide-alchino multiple (click polimerizzazione) tra trealosio bis(azide) e monomeri oligoamminici dialchidici. Appare chiaro come la sintesi di tali composti rappresenti un ulteriore importante successo della reazione in esame nella preparazione di strutture glicosilate complesse dotate di attività biologica. Infatti, i gruppi amidici-eterociclici sembra possano promuovere la complessazione con acidi nucleici mediante interazioni idrofobiche, di van der Waals o legami idrogeno.



**Figura 14.** Glicopolimero ottenuto mediante CuAAC.

Analogamente, Marra e Dondoni<sup>77</sup> hanno riportato nel 2006 la sintesi iterativa di un 1,6- $\alpha$ -D-oligomannoside mediante reazioni di cicloaddizione azide-alchino ripetute. Nello specifico, la sintesi ha previsto la preparazione dei monomeri glicosidici recanti rispettivamente l'azido- e l'alchino-gruppo. Il monomero alchino viene direttamente trasformato in quello azidico per conversione del gruppo etinile nel gruppo metossimetil(MOM) etereo e mediante sostituzione della funzione alcolica primaria sul C-6 con il gruppo N<sub>3</sub>. Successivamente la reazione di click CuAAC è stata eseguita in presenza di CuI e *N,N*-diisopropiletilammina, in toluene a temperatura ambiente. L'allungamento della catena viene ottenuto per trasformazione del gruppo ossidrile libero del disaccaride ottenuto nel gruppo azidico per trattamento con DPPA e DBU in DMF. In seguito, l'oligosaccaride recante il gruppo azidico libero viene fatto reagire con il monomero alchinico nelle condizioni di CuAAC citate sopra. Tale sequenza di accoppiamento-azidazione è stata ripetuta per due cicli successivi con la medesima efficienza. Infine, la quarta reazione di cicloaddizione azide-alchino ha permesso l'ottenimento del derivato pentamannosidico voluto con resa pari al 83%. L'unico apparente svantaggio del metodo è rappresentato dai lunghi tempi di reazione (ca. 30 ore) per ciascun ciclo. Tuttavia, tale problema può essere facilmente superato eseguendo la reazione mediante irradiazione alle microonde a 100 °C per la cicloaddizione e a 120 °C per l'azidazione. In queste condizioni, infatti, i tempi di reazione vengono ridotti a 5 minuti per il primo passaggio e a 2 ore per il secondo. Tali manno-oligosaccaridi rappresentano strutture di elevata importanza in quanto costituiscono una riproduzione, anomericamente stabile, dei manno-oligosaccaridi naturali che formano la parete dei micobatteri. Di conseguenza, tali sostanze possono agire da oligosaccaridi modificati ed inibire la crescita dei micobatteri che sono causa di gravi patologie quali la tubercolosi. Nello specifico, l'oligomero mannosidico (Figura 15) è stato ottenuto mediante una sequenza di quattro reazioni comprendenti CuAAC con irradiazione alle microonde e azidazione del prodotto risultante.



**Figura 15.** Oligosaccaride modificato mediante cicloaddizione iterativa azide-alchino.

Il gruppo di Dondoni e Marra si è occupato, inoltre, della sintesi di un decamannoside quale importante inibitore della biosintesi della parete micobatterica.<sup>78</sup> In particolare è stato ottenuto un decamero (Figura 16) recante un'unità 6-desossimannosidica all'estremità non riducente. Quest'ultimo è stato sintetizzato mediante una strategia diversa da quella esposta in precedenza: inizialmente mediante CuAAC iterativa sono stati preparati i due blocchi pentamannosidici aventi rispettivamente un gruppo azidico e un gruppo alchिनico libero. Successivamente, mediante cicloadizione azide-alchino, condotta mediante irradiazione alle microonde a 80 °C per 30 minuti, è stato ottenuto il decamero voluto con una resa del 99%. Il prodotto è stato poi deprotetto per ottenere in resa quasi quantitativa il decamannoside mostrato in Figura 16.

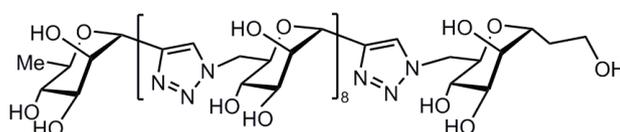


Figura 16. Decamannoside.

Si riporta, inoltre, l'impiego della cicloadizione 1,3-dipolare azide-alchino per introduzione di marchi molecolari nel DNA.<sup>79</sup> Il metodo venne per la prima volta applicato nella progettazione di oligo-desossiribonucleotidi modificati con alchिनo-gruppi, sottoposti poi a coupling multipli con azidi opportunamente marchiate con unità di glucosio, cumarina o fluoresceina (Figura 17).

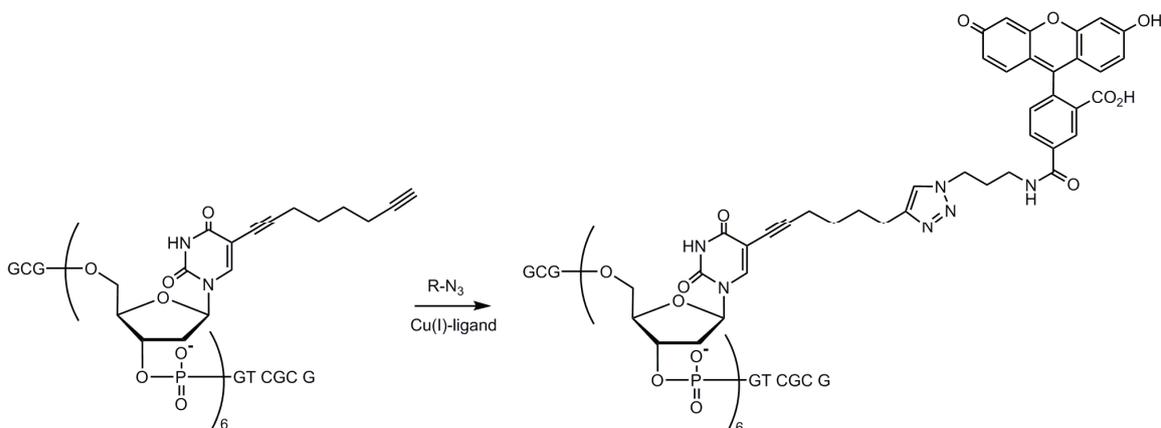


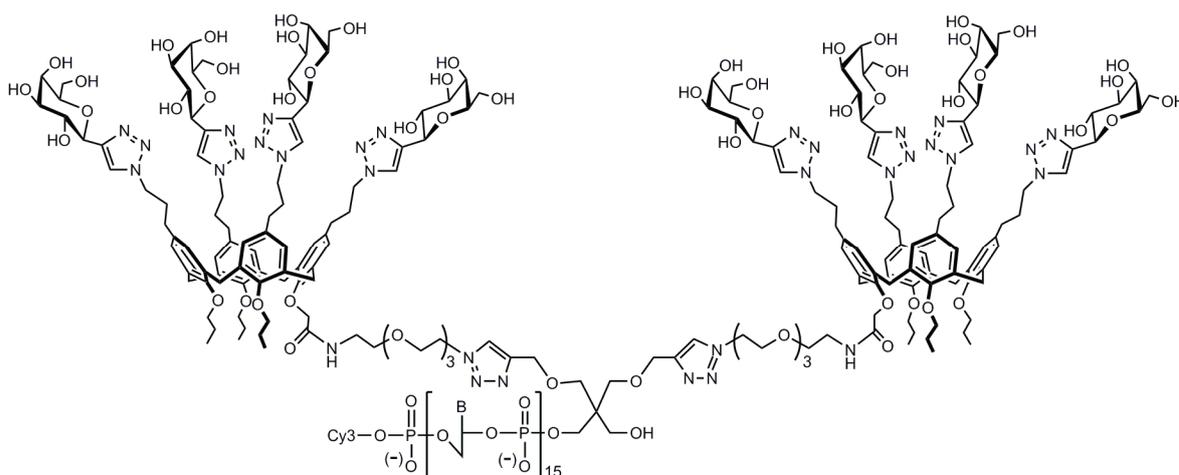
Figura 17. Oligo-desossiribonucleotidi marcati ottenuti mediante CuAAC.

Data la natura e la sensibilità di tali biomolecole la cicloadizione azide-alchino catalizzata da rame(I) ha richiesto la presenza di un ligando quale

tris(benziltriazolimetil)ammina per la protezione dei substrati da reazioni parallele che includono gli ioni Cu(I). Nonostante ciò, la cicloadizione in esame ha portato efficacemente all'ottenimento dei oligo-desossiribonucleotidi voluti, contribuendo quindi alla creazione di importanti sonde molecolari.

La reazione di cicloadizione azide-alchino catalizzata da rame(I) è stata, infine, utilizzata per l'ottenimento di importanti glicocluster in grado di legare con elevata affinità le lectine. Tali molecole costituiscono una famiglia di proteine altamente specifiche per determinati zuccheri. Svolgono un importante ruolo biologico nel processo di riconoscimento delle proteine cellulari: ad esempio, alcuni virus utilizzano le lectine per riconoscere e legarsi alle strutture di carboidrati delle membrane cellulari dell'organismo ospite nel processo infettivo.

Recentemente Dondoni e Marra<sup>80</sup> hanno riportato la sintesi di cluster saccaridici specifici per le lectine PA-IL and RCA 120 galattosio-specifiche. Mediante la CuAAC in esame sono stati creati importanti DNA-*glycoarrays* per reazione di oligonucleotidi con glicocluster multivalenti. Tali *microarrays* sono stati successivamente sottoposti ad incubazione con le lectine di *Pseudomonas aeruginosa* and *Ricinus communis* esibendo in tutti i casi un'elevata affinità per le medesime, dipendente dall'arrangiamento spaziale delle unità glicosidiche piuttosto che dal numero di unità saccaridiche presenti (Figura 18).



**Figura 18.** DNA-*glycoarrays* ottenuti mediante CuAAC.

## 1.7 Bibliografia

1. Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565.
2. Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 613.
3. Huisgen, R.; Szeimies, G.; Moebius, L. *Chem. Ber.* **1967**, 100, 2494.
4. Kolb, H. C.; Finn, M. G., Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.
5. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781.
6. Michael, A. J. *Prakt. Chem.* **1893**, 48, 94.
7. Dondoni, A. *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 700.
8. Bruse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5188.
9. a) Breinbauer, R.; Kchn, M. *ChemBioChem* **2003**, 4, 1147. b) van Maarseveen, J. H.; Back, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5926. c) Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3192. d) Mocharla, V. P.; Colasson, B.; Lee, L. V.; Rçper, S.; Sharpless, K. B.; Wong, C. H.; Kolb, H. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 116.
10. Horne, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D., Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15366.
11. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127,210.
12. Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98,863.
13. Katritzky, A. R., Singh, S. K. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9077. b) Wang, Z. X.; Qin, H. L. *Chem. Commun.* **2003**, 2450. c) Harju, K.; Vahermo, M.; Mutikainen, I.; Yli-Kauhaluoma, J. *J. Comb. Chem.* **2003**, 5,826. d) Molteni, G., Ponti, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2770. e) Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8439.
14. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem.* **2001**, 113,2056. b) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, 8, 1128.
15. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.
16. Tornøe, C. W., Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67,3057.
17. a) Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2211. b) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.

18. Speers, A. E.; Adam, G. C.; Cravatt, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4686.
19. Beatty, K. E.; Xie, F.; Wang, Q.; Tirrell, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14150.
20. Deiters, A.; Schultz, P. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1521.
21. Golas, P. L.; Tsarevsky, N. V.; Sumerlin, B. S.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2006**, 39, 6451.
22. Bemis, G.W. and Murcko, M.A. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2887.
23. Wu, P.; Fokin, V. V. *Aldrich Chimica Acta* **2007**, 40, 7.
24. Palmer, M. H.; Findlay, R. H.; Gaskell, A. J. *J. Chem. Soc. PerkinsTrans. 2* **1974**, 4, 420.
25. Berrisford, D. J.; Bolm, C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, 34, 1059.
26. Humenik, M.; Huang, Y.; Wang, Y.; Sprinzl, M. *ChemBioChem* **2007**, 8, 1103.
27. Kacprzak, K. *Synlett* **2005**, 943.
28. Yoo, E. J.; Ahlquist, M.; Kim, S. H.; Bae, I.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Chang, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 1730.
29. Feldman, A. K.; Colasson, B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13444.
30. Binder, W. H.; Sachsenhofer, R. *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, 28, 15.
31. Lutz, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 1018.
32. Gil, M V.; Arevalo, M. J.; Lopez, O. *Synthesis* **2007**, 1589.
33. Li, Y.; Ju, Y.; Zhao, Y. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26, 1640.
34. Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1249.
35. Chen, L.; Li, C. J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1459.
36. Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chemical Reviews*, **2008**, 108, 2952.
37. Girard, C.; Onen, E.; Aufort, M.; Beauviere, S.; Samson, E.; Herscovici, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1689.
38. Molteni, G.; Bianchi, C. L.; Marinoni, G.; Santo, N.; Ponti, A. *New J. Chem.* **2006**, 30, 1137.
39. Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S. S.; Pale, P.; Sommer, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 883.
40. Kantam, M. L.; Jaya, V. S.; Sreedhar, B.; Rao, M. M.; Choudary, B. M. *J. Mol. Catal.* **2006**, 256, 273.

41. Gupta, S. S.; Kuzelka, J.; Singh, P.; Lewis, W. G.; Manchester, M.; Finn, M. G. *Bioconjugate Chem.* **2005**, 16, 1572.
42. Gueguez, R.; Bougrin, K.; El Akri, K.; Benhida, R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4807.
43. Brik, A.; Muldoon, J.; Lin, Y. C.; Elder, J. H.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Wong, C. H. *ChemBioChem* **2003**, 4, 1246.
44. Thomas, J. R.; Liu, X.; Hergenrother, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12434.
45. Lin, H.; Walsh, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13998.
46. Fu, X.; Albermann, C.; Zhang, C.; Thorson, J. S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1513.
47. Raja, K. S.; Wang, Q.; Finn, M. G. *ChemBioChem* **2003**, 4, 1348.
48. Sears, P. Wong, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2300.
49. a) Danishefsky, S. J.; Allen, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 836. b) Mandal, M.; Dudkin, V. Y.; Geng, X.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2557. c) Geng, X.; Dudkin, V. Y.; Mandal, M.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2562. d) Wu, X.; Bundle, D. R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7381. e) Werz, D. B.; Seeberger, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6315.
50. Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14397.
51. Ptrez-Balderas, F.; Ortega-Mucos, M.; Morales-Sanfrutos, J.; HernJndez-Mateo, F.; Calvo-Flores, F. G.; Calvo-Asvn, J. A.; Isac-GarcVa, J.; Santoyo-Gonzales, F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1951.
52. a) Chen, Q.; Yang, F.; Du, Y. *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 2476. b) Chittaboina, S.; Xie, F.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2331. c) Dondoni, A.; Marra, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7546.
53. a) Joosten, J. A. F.; Tholen, N. T. H.; Ait El Maate, F.; Brouwer, A. J.; van Esse, G. W.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J.; Pieters, R. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3182. b) Fernandez-Megia, E.; Correa, J.; RodrVguez-Meizoso, I.; Riguera, R. *Macromolecules* **2006**, 39, 2113.
54. Ladmiral, V.; Mantovani, G.; Clarkson, G. J.; Cauet, S.; Irwin, J. L.; Haddleton, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4823..
55. a) Lee, Y. C.; Lee, R. T.; Rice, K.; Ichikawa, Y.; Wong, T. C. *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 499. b) Lee, R. T.; Lee, Y. C. *Glycoconjugate J.* **2000**, 17, 543. c) Lundquist, J. J.; Toone, E. J. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 555. d) Lindhorst, T. K. *Top. Curr. Chem.* **2002**, 218, 201. e) Turnbull, W. B.; Stoddart, J. F. *Rev. Mol.*

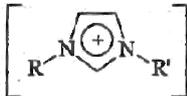
- Biotechnol.* **2002**, 90, 231. f) Cloninger, M. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6, 742. g) Badjic, J. D.; Nelson, A.; Cantrill, S. J.; Turnbull, W. B.; Stoddart, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 723.
56. Lee, Y. C.; Lee, R. T. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 322.
57. a) Roy, R.; Baek, M.-G.; Rittenhouse-Olson, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1809. b) Liu, B.; Roy, R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6909.
58. Kohn, M.; Benito, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Lindhorst, T. K.; Garcia-Fernandez, J. M. *ChemBioChem* **2004**, 5, 771.
59. Amaya, T.; Tanaka, H.; Takahashi, T. *Synlett* **2004**, 497.
60. Dondoni, A.; Mariotti, G.; Marra, A. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 4475
61. a) Alzeer, J.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 177. b) Lowary, T.; Meldal, M.; Helmboldt, A.; Vasella, A.; Bock, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9657.
62. Dondoni, A.; Kleban, M.; Hu, X.; Marra, A.; Banks, H. D. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4722.
63. a) Heyer, D.; Lehn, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5869. b) Garrett, T. M.; McMurry, T. J.; Hosseini, M. W.; Reyes, Z. E.; Hahn, F. E.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2965.
64. (a) Lockhoff, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 3436. (b) Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S.; Bertolasi, V. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6979
65. Wang, F.; Kaafarani, B. R.; Neckers, D. C. *Macromolecules* **2003**, 36, 8225
66. a) Arduini, A.; Giorgi, G.; Pochini, A.; Secchi, A.; Ugozzoli, F. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8302. b) Arduini, A.; Pochini, A.; Sicuri, A. R.; Secchi, A.; Ungaro, R. *Gazz. Chim. Ital.* **1994**, 124, 129.
67. Galoppini, E.; Gilardi, R. *Chem. Commun.* **1999**, 173.
68. Marra, A.; Moni, L.; Pazzi, D.; Corallini, A.; Bridi, D.; Dondoni, A. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1396.
69. Dondoni, A.; Giovannini P. G.; Massi, A. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 17.
70. Kuijpers, B. H. M.; Groothuys, S.; Keereweer, A. R.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Blaauw, R. H.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3123.
71. Wan, Q.; Chen, J.; Chen, G.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8244.
72. Dörner, S.; Westermann, B. *Chem. Commun.* **2005**, 2852.
73. a) Bodine, K. D.; Gin, D. Y.; Gin, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1638. b) Bodine, K. D.; Gin, D. Y.; Gin, M. S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4479.
74. Billing, J. F.; Nilsson, U. J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4847.

75. Hoogenboom, R.; Moore, B. C.; Schubert, U. S. *Chem. Commun.* **2006**, 4010 .
76. Srinivasachari, S.; Liu, Y.; Zhang, G.; Prevette, L.; Reineke, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8176.
77. Cheshev, P.; Marra, A.; Dondoni, A. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 3225.
78. Lo Conte, M.; Chambery, A.; Marra, A.; Dondoni, A. *Synlett*, **2009**, 16, 2679.
79. Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3639.
80. Moni, L.; Pourceau, G.; Zhang, J.; Meyer, A.; Vidal, S.; Souteyrand, E.; Dondoni, A.; Morvan, F.; Chevlot, Y.; Vasseur, J. J.; Marra, A. *ChemBioChem* **2009**, 10, 1369.

## 2. I LIQUIDI IONICI

### 2.1 Introduzione: definizione di liquido ionico

In generale un liquido ionico consiste in un liquido formato unicamente di ioni. Tuttavia, il termine include un'ulteriore specifica caratteristica che ne consente la distinzione dalla classica definizione di sali fusi<sup>1</sup>. Mentre un sale fuso mostra generalmente un elevato punto di fusione e un'elevata viscosità i liquidi ionici sono sali liquidi a bassa temperatura (<100 °C) ed hanno una relativamente bassa viscosità (Tabella 1). Per convenzione, oggi si indicano con il termine liquidi ionici (IL) i sali fusi a temperature inferiori a 100 °C e con RTILs i sali già fusi a temperatura ambiente.

Salt	M. p. [°C]
NaCl	803
KCl	772
 Cl <sup>-</sup>	R = R' = methyl ([MMIM]Cl) <sup>[a]</sup> 125 R = methyl, R' = ethyl ([EMIM]Cl) 87 R = methyl, R' = n-butyl ([BMIM]Cl) 65

[a] MMIM = 1,3-dimethylimidazolium.

**Tabella 1.** Confronto tra il punto di fusione di sali inorganici e di liquidi ionici.

Lo studio e lo sviluppo dei liquidi ionici ha inizio nel 1914. Le prime ricerche si sono occupate della sintesi del nitrato di etilammonio: questo sale è di per sé liquido a temperatura ambiente (p.f. 12 °C), contiene tuttavia una piccola quantità di acqua (200-600 ppm).<sup>2</sup> Il primo liquido ionico a base di ioni cloroalluminati è stato successivamente sviluppato nel 1948 da Hurley e Wier come soluzione per l'elettrodeposizione di alluminio.<sup>3</sup> In seguito i liquidi ionici non sono stati studiati fino alla fine del 1970, quando la loro importanza venne riscoperta da Osteryoung e Wilkes i quali riuscirono a sintetizzare liquidi ionici cloroalluminati come sali fusi a temperatura ambiente.<sup>4</sup> Inoltre, nel 1967 Swain si è occupato dell'utilizzo del benzoato di tetra-*n*-etilammonio come solvente per studi cinetici ed elettrochimici.<sup>5</sup> Successivamente, alla

fine del 1980 Seddon e Hussey hanno utilizzato sali cloroalluminati quali solventi polari per studi su complessi di metalli di transizione.<sup>6</sup>

La prima pubblicazione scientifica in cui i liquidi ionici vengono descritti come nuovi solventi e catalizzatori per la sintesi organica è comparsa soltanto alla fine del 1980. In tale occasione è stato dimostrato che i liquidi ionici cloroalluminati sono efficienti catalizzatori della reazione di Friedel-Craft<sup>7</sup>, così come alogenuri di fosfonio sono stati utilizzati con successo in reazioni di sostituzione nucleofila aromatica.<sup>8</sup>

L'utilizzo di liquidi ionici come solventi idonei per catalizzatori costituiti da metalli di transizione è stato descritto per la prima volta nel 1990 da Chauvin e Wilkes. Nello specifico, Chauvin ha descritto la possibilità di dissolvere catalizzatori a base di nickel in liquidi ionici cloroalluminati debolmente acidi e studiò la risultante soluzione per la dimerizzazione del propene.<sup>9</sup> Parallelamente Wilkes ha utilizzato liquidi ionici cloroalluminati debolmente acidi per la polimerizzazione dell'etilene con il catalizzatore di Ziegler-Natta.<sup>10</sup>

In seguito, il concetto di liquido ionico ha ricevuto un consistente avanzamento proprio dallo studio di Wilkes: quest'ultimo nel 1992 ha descritto la sintesi di sistemi ionici estremamente stabili nei confronti dell'idrolisi, quali sali tetrafluoroborati.<sup>11</sup> A differenza dei liquidi ionici a base di ioni cloroalluminati, infatti, tali sistemi presentano una notevole tolleranza verso la maggior parte dei gruppi funzionali: ad esempio, sono stati utilizzati con successo nella idroformilazione di olefine rodio-catalizzata.<sup>12</sup> Nel 1999 Welton<sup>13</sup> e in maniera indipendente Seddon e Holbrey<sup>14</sup> sono ritornati allo studio dei liquidi ionici cloroalluminati e ne hanno riportato in dettaglio l'utilizzo in campo sintetico, in particolare nella catalisi.

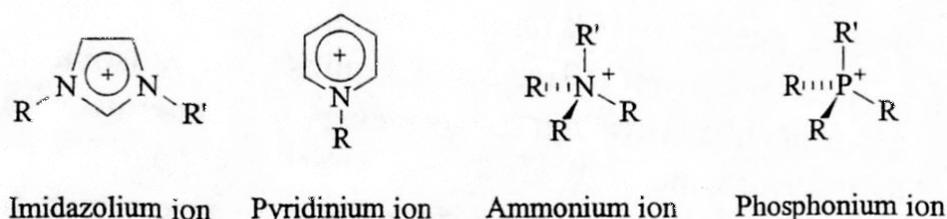
Sulla base di tali lavori, dunque, è apparso chiaro come i liquidi ionici non fossero limitati alla sola classe dei cloroalluminati, ma al contrario fosse possibile un elevato numero di combinazioni catione/anione. Alcuni autori, infatti, hanno riportato la possibilità di avere circa  $10^{18}$  possibili unioni di cationi/anioni. Successivamente, infatti sono stati pubblicati molti articoli scientifici riguardanti la possibile sintesi dei liquidi ionici, sulle loro proprietà fisico-chimiche e il loro utilizzo come solventi e catalizzatori.

## 2.2 Struttura e proprietà

I liquidi ionici rappresentano una classe di composti estremamente estesa, comprendente circa  $10^{18}$  molecole calcolate, anche se non tutti i liquidi ionici possiedono necessariamente le stesse proprietà, presentando grande variabilità. Recentemente, infatti, è stato dimostrato che comuni famiglie di liquidi ionici aprotici possono essere distillati a 200-300 °C sotto vuoto, alcune classi sono combustibili<sup>15</sup> ed altre ancora commercialmente disponibili sono invece tossiche per i pesci e le specie acquatiche. Ciò rappresenta, dunque, una importante evidenza del fatto che le proprietà dei liquidi ionici sono molteplici e diversificate: estendere a tutti le proprietà di una sola classe di liquidi ionici ne porterebbe ad un uso inadeguato e rischioso.

La crescente importanza dei liquidi ionici è associata alle loro uniche proprietà chimico-fisiche. E' importante sottolineare come tali proprietà siano facilmente modulabili modificando il tipo di anione o catione presente. Il catione, generalmente organico, e l'anione, generalmente inorganico, vengono selezionati in modo tale che i sali risultanti non possono compattarsi perfettamente. Come conseguenza di ciò, i liquidi ionici non cristallizzano facilmente e rimangono liquidi in un ampio intervallo di temperature.

I liquidi ionici più comunemente utilizzati sono quelli che portano cationi di alchilammonio, alchilfosfonio, *N*-alchilpiridinio e *N,N*-dialchilimidazolio (Figura 1).



**Figura 1.** Comuni cationi di liquidi ionici.

Inoltre, è importante sottolineare il fatto che recentemente sono stati sintetizzati numerosi liquidi ionici costituiti da differenti anioni inorganici quali tetrafluoroborato ( $\text{BF}_4^-$ ), esafluorofosfato ( $\text{PF}_6^-$ ) a bis(trifluorometansulfonil)immide ( $\text{NTf}_2^-$ ): tali liquidi ionici sono stati ampiamente caratterizzati ed utilizzati in processi di sintesi organica e catalisi.

Le proprietà chimico-fisiche dei liquidi ionici sono molteplici, tuttavia è opportuno considerarne le principali:

- Una delle proprietà più vantaggiose è data dalla possibilità di progettare e regolarne le proprietà chimico-fisiche mediante modulazione della catena alchilica del catione e/o selezionando un tipo appropriato di anione.<sup>16</sup>
- Sono dotati di un punto di fusione estremamente basso tale da essere liquidi al di sotto della temperatura ambiente o ad una temperatura prossima a questa. Il basso punto di fusione può essere attribuito alla natura asimmetrica degli ioni costituenti il sale e tale asimmetria impedisce il compattamento degli ioni stessi. Ad esempio, il liquido ionico 3-metilimidazolio benzoato fonde a -61 °C. E' importante sottolineare l'influenza del catione sul punto di fusione del liquido ionico: un punto di fusione elevato è caratteristico di cloruri inorganici e metallici, mentre cloruri recanti un catione organico generalmente fondono a temperature inferiori a 100 °C. Anche l'anione esercita un'importante influenza sul punto di fusione del liquido ionico: ad esempio, sali con lo stesso catione 1-etil-3-metilimidazolio (emim), ma differente anione mostrano una grande diversità nel punto di fusione (Tabella 2).

Imidazolium salt	M. p. [°C]
[EMIM]Cl	87
[EMIM]NO <sub>2</sub>	55
[EMIM]NO <sub>3</sub>	38
[EMIM]AlCl <sub>4</sub>	7
[EMIM]BF <sub>4</sub>	6
[EMIM]CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	-9
[EMIM]CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	-14

**Tabella 2.** Influenza dell'anione sul punto di fusione del liquido ionico.

- I liquidi ionici possiedono una tensione di vapore pressoché nulla. Per tale motivo i solventi ionici non vengono dispersi nell'ambiente mediante evaporazione e gli stessi lavoratori sono soggetti ad una minore esposizione.
- I liquidi ionici sono stabili in un esteso intervallo di temperature. Ad esempio, 1-etil-3-metil-imidazolo bis(trifluorometilsulfonyl)immide possiede un intervallo di stabilità di 471 °C: fonde a -15 °C e decompone a 455 °C. La stabilità termica del liquido ionico è dipendente dalla natura del catione e dell'anione. In generale,

liquidi ionici recanti cationi di tipo alchilammonio, imidazolio o di tipo eterociclico sono termicamente stabili, con temperatura di decomposizione superiore a 300 °C e in alcuni casi a 400 °C. Appare chiaro, dunque, come i liquidi ionici siano utilizzabili in processi che richiedono sia alte che basse temperature di reazione. Parallelamente liquidi ionici contenenti un anione carbossilato quale il formiato possiedono una ridotta stabilità termica. Gli anioni  $[\text{BF}_4]^-$  e  $[\text{PF}_6]^-$  hanno tendenza a idrolizzare con liberazione di HF, mentre gli anioni  $[\text{TfO}]^-$  e  $[\text{NTf}_2]^-$  risultano stabili all'irradiamento

- I liquidi ionici sono caratterizzati da una ridotta combustibilità. In generale, infatti, sono composti non infiammabili e, quindi, il loro utilizzo risulta estremamente privo di rischio.
- La densità dei liquidi ionici è piuttosto variabile e in generale dipende da quanto strettamente gli ioni sono impaccati tra di loro, dalla forma e dalle dimensioni degli ioni stessi e dalle interazioni ione-ione. La densità di un liquido ionico, dunque, è dipendente dal tipo di catione e anione presente. Nello specifico, la densità diminuisce all'aumentare della lunghezza e dell'ingombro sterico della catena alchilica per cationi di tipo alchilammonio, alchilimidazolio e per anioni alchilcarbossilati.<sup>17,18</sup> Inoltre, la densità di liquidi ionici con cationi di tipo eterociclico è superiore a quella di tipo alchilammonio. Il liquido ionico tributilammonio nitrato possiede la densità più bassa, grazie alla presenza del catione più voluminoso. Appare chiaro, dunque, come sia possibile modulare e perfezionare la densità di un liquido ionico introducendo anche piccole variazioni strutturali nel catione. Anche l'anione esercita un'influenza sulla densità del liquido ionico, tuttavia essa è molto più ridotta rispetto a quella apportata dal catione.<sup>19</sup>
- La viscosità dei liquidi ionici è essenzialmente dipendente dalla capacità di formare legami ad idrogeno e dalla forza delle interazioni di van der Waals.<sup>19</sup> In generale, tanto più deboli sono i legami a idrogeno e le interazioni sopra citate tanto minore è la viscosità del liquido ionico. Ciò comporta notevoli differenze di viscosità tra liquidi ionici aventi lo stesso catione, ma differente anione. Ad esempio, il liquido ionico 1-butil-3-metilimidazolio (bmim)  $[\text{CF}_3\text{SO}_3]^-$  ha viscosità notevolmente più bassa del corrispondente sale  $[\text{C}_4\text{F}_9\text{SO}_3]^-$ , così come il trifluoroacetato  $[\text{bmim}][\text{CF}_3\text{COO}]^-$  possiede una viscosità notevolmente più bassa di  $[\text{bmim}][\text{C}_3\text{F}_7\text{COO}]^-$ . Le maggiori interazioni di van der Waals, infatti, nel caso di

anioni  $[\text{C}_4\text{F}_9\text{SO}_3]^-$  e  $[\text{C}_3\text{F}_7\text{COO}]^-$  sono responsabile di una viscosità più elevata (Tabella 3).

 [A] <sup>-</sup>	Anion [A] <sup>-</sup>	$\eta$ [cP]
	$\text{CF}_3\text{SO}_3^-$	90
	$n\text{-C}_4\text{F}_9\text{SO}_3^-$	373
	$\text{CF}_3\text{COO}^-$	73
	$n\text{-C}_3\text{F}_7\text{COO}^-$	182
	$(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$	52

Tabella 3. Dipendenza della viscosità dal tipo di anione presente.

Allo stesso modo la struttura del catione può influenzare la viscosità del liquido ionico. I più bassi valori di viscosità generalmente sono ottenuti con lo ione 1-etil-3-metilimidazolio (emim); catene alchiliche più lunghe o fluorinate sono responsabili, invece, di valori più elevati di viscosità per l'instaurarsi di più forti interazioni di van der Waals. È importante ricordare, inoltre, che è possibile ridurre parzialmente la viscosità del liquido ionico incrementando lievemente la temperatura o mediante aggiunta di piccole quantità di cosolventi.

- Alcuni liquidi ionici sono miscibili con acqua, altri non lo sono. Tale proprietà può essere modulata modificando la struttura di catione o anione. Nello specifico l'anione svolge un ruolo fondamentale nel determinare la solubilità in acqua. Ad esempio  $[\text{PF}_6]^-$  e  $[(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}]^-$  sono anioni che generalmente determinano immiscibilità con acqua, mentre  $[\text{CF}_3\text{COO}]^-$ ,  $[\text{NO}_3]^-$ ,  $[\text{Br}]^-$ ,  $[\text{I}]^-$  e  $[\text{Cl}]^-$  determinano completa miscibilità.
- I solventi ionici sono riciclabili. Questo significa che è possibile eseguire una reazione in liquido ionico, estrarre da esso i prodotti di reazione mediante l'uso di un solvente molecolare classico e riutilizzare il liquido ionico come tale per una reazione successiva.
- Impurezze quali acqua, alogenuri e sali organici non reagiti possono facilmente accumularsi nei liquidi ionici.<sup>20</sup> L'utilizzatore del liquido ionico, infatti, dovrebbe assicurarsi della presenza delle impurezze attese e della loro rimozione, data la possibile influenza delle stesse sulla proprietà del liquido ionico e sull'andamento della reazione.<sup>21,22</sup> In particolare, l'acqua rappresenta il contaminante più comune: anche i liquidi ionici non miscibili in acqua, infatti, sono notevolmente igroscopici e possono rapidamente assorbirne una piccola percentuale.<sup>23</sup> Tale quota di acqua,

anche se ridotta, può ad esempio causare la parziale idrolisi di anioni quali  $[\text{BF}_4]^-$  e  $[\text{PF}_6]^-$  con formazione di HF che inibisce numerosi tipi di enzimi, nonché può impedire reazioni catalizzate. I liquidi ionici che devono essere utilizzati in sistemi o reazioni anidre, infatti, devono essere conservati in presenza di  $\text{P}_2\text{O}_5$  per allontanare possibile tracce di acqua.

## 2.3 Sintesi di liquidi ionici

Sono noti due metodi fondamentali per la preparazione dei liquidi ionici: metatesi di un sale alogenidrico con sali metallici (ad esempio d'argento) o a partire da sali di ammonio dell'anione desiderato e reazioni di neutralizzazione acido-base. Numerosi alogenuri di alchilammonio sono commercialmente disponibili o possono essere preparati mediante semplice reazione di un opportuno alogeno-alcano e un'ammina. Nel 1992 venne preparato per metatesi di  $[\text{emim}]\text{I}$  con  $\text{Ag}[\text{BF}_4]$  in metanolo un nuovo liquido ionico  $[\text{emim}][\text{BF}_4]$ .<sup>11</sup> Tale sale ha un punto di fusione di  $12\text{ }^\circ\text{C}$  e può essere preparato semplicemente anche utilizzando  $[\text{NH}_4][\text{BF}_4]$  in acetone. In breve tempo seguì la preparazione di  $[\text{emim}][\text{PF}_6]$ , ottenuto per reazione di  $[\text{emim}]\text{Cl}$  con  $\text{HPF}_6$ .<sup>24</sup> Tale liquido ionico ha un punto di fusione di  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , il che lo rende meno utilizzabile del precedente se si desidera condurre reazioni a temperatura ambiente. Allo stesso modo vennero rapidamente sintetizzati per metatesi numerosi solventi ionici quali tiocianati, nonafluorobutansolfonati, bis((trifluorometil)sulfonyl)immidi, trifluoroacetati e eptafluorobutanoati.<sup>19,25,26</sup> Tuttavia, sebbene le reazioni di metatesi fossero ottimi strumenti per la sintesi di liquidi ionici, questi ultimi risultavano talvolta contaminati da piccole quantità di alogenuri, in grado poi di reagire con il substrato di reazione.

Ulteriori liquidi ionici possono essere ottenuti dalla quaternarizzazione di una ammina opportuna. Questo è il metodo utilizzato ad esempio per la sintesi dei sali 1-alchil-3-metilimidazolio trifluorometansolfonati<sup>19</sup>, ottenuti per reazioni del triflato di metile con una quantità stechiometrica di 1-alchilimidazolo in 1,1,1-triclorometano. In tal caso la reazione deve essere condotta in condizioni anidre data la sensibilità all'umidità del triflato di metile utilizzato. I sali monoalchilammonio nitrati sono, invece, ottenuti preferenzialmente mediante neutralizzazione di una soluzione acquosa dell'ammina con acido nitrico. Allo stesso modo i tetraalchilammonio solforati sono

stati preparati mescolando quantità equimolari di acido solforico e tetraalchilammonio idrossido.<sup>27</sup> In entrambi i casi i liquidi ionici sono stati facilmente isolati rimuovendo sotto vuoto l'acqua in eccesso. Inoltre, la purezza di tali liquidi ionici viene assicurata mediante ulteriore solubilizzazione in acetonitrile o THF e trattamento con carbone attivo per 24 ore.

Un ultimo metodo per la sintesi dei liquidi ionici consiste nella combinazione diretta di un sale alogenidrico con un alogenuro metallico. In questo modo si ottengono ad esempio liquidi ionici alogenoalluminati(III) e clorocuprati(I)<sup>28,29</sup>: questi ultimi risultano estremamente sensibili all'ossigeno e per questo sono poco utilizzati nella sintesi chimica.

I liquidi ionici più recenti rappresentano sistemi più semplici da utilizzare rispetto ai precedenti alogenoalluminati(III) e si prestano a numerose applicazioni, in particolare in catalisi. Tuttavia, sebbene sia corretto affermare che i liquidi ionici di ultima generazione sono esenti dalla maggior parte dei problemi di idrolisi caratteristici degli alogenoalluminati(III), è opportuno ricordare che numerosi sali di ammonio e imidazolio sono igroscopici e se utilizzati in recipienti aperti subiscono idratazione molto facilmente. Ciò può rappresentare un problema in maniera dipendente dall'utilizzo del liquido ionico stesso e dai substrati impiegati. Ad esempio, le specie che sono utilizzate in piccola quantità come catalizzatori possono essere inattivate da tali quantità di acqua anche se ridotte.<sup>12</sup> Dunque, se i liquidi ionici devono essere utilizzati con soluti sensibili, in particolare all'aria, è opportuno impiegare il solvente ionico in atmosfera inerte.

Tra i liquidi ionici a temperatura ambiente (RTILs) recentemente hanno destato particolare attenzione  $[\text{EtNH}_3][\text{NO}_3]$ ,  $[\text{emim}][\text{NO}_3]$  e  $[\text{emim}][\text{ClO}_4]$ . Tali liquidi ionici, nitrati e perclorati, sono potenzialmente esplosivi specialmente se vengono seccati rigorosamente. Sebbene non siano stati riportati problemi specifici relativi al loro utilizzo, è necessario tuttavia adottare precauzioni quando vengono impiegati.

## 2.4 Liquidi ionici come esempio di solventi ecocompatibili

Sebbene ogni liquido possa essere utilizzato come solvente, soltanto alcuni sono comunemente utilizzati. Infatti, la ricerca di solventi alternativi ai nocivi solventi molecolari classici sta divenendo una assoluta priorità a livello mondiale. Di fatto i solventi rientrano nella lista delle sostanze chimiche tossiche per due semplici ragioni: vengono utilizzati in grande quantità e sono spesso liquidi volatili difficili da contenere.

Nell'ultimo decennio la scelta del solvente da utilizzare in una reazione chimica è divenuta una priorità di fondamentale importanza: la scelta del solvente opportuno, infatti, può apprezzabilmente determinare elevate rese di reazione ed alta selettività. Allo stesso tempo i chimici hanno iniziato a valutare processi più biosostenibili ed ecocompatibili, in risposta alla sempre più ristretta legislazione industriale e alla sempre maggiore attenzione sociale all'ambiente. Importanti questioni come la tossicità ed il riciclo, di fatto, influenzano sempre più la scelta del solvente da utilizzare in ambito industriale. I liquidi ionici rappresentano una classe di solventi alternativi e sono sempre più oggetto di interesse in virtù delle loro proprietà sia tecniche che di impatto ambientale. L'impiego di reazioni in liquidi ionici non è, infatti, importante soltanto a livello di laboratorio accademico, ma anche a livello industriale e sebbene soltanto alcuni siano utilizzati in tale ambito, numerosi sono adottati in impianti pilota.<sup>30</sup>

I liquidi ionici di fatto negli ultimi anni sono divenuti sempre più importanti e noti come nuovi solventi di reazione ed estrazione di soluti. Parallelamente però sono stati promossi anche come *green media*, viste le uniche e peculiari proprietà chimico-fisiche. I liquidi ionici, infatti, possono essere definiti *green solvents* per tre ragioni fondamentali:

- (i) possiedono una tensione di vapore pressoché nulla il che ne riduce la diffusione nell'ambiente e l'esposizione stessa dei lavoratori rispetto ai solventi molecolari classici;
- (ii) è stato dimostrato che non sono infiammabili;
- (iii) sono relativamente non tossici.

Sulla base di tali proprietà è sempre più in discussione l'utilizzo dei liquidi ionici in qualità di reali solventi sicuri e non nocivi. Sono stati pubblicati, infatti, numerosi articoli scientifici su tale problematica e sono sorte molteplici discussioni riguardo l'ecotossicità, lo smaltimento e il bioaccumulo dei liquidi ionici. Parallelamente sono

stati studiati e comparati alla nuova classe di solventi ionici gli importanti principi della Green Chemistry<sup>31</sup>, di cui si riporta il principio No. 3 e No. 10:

*“ Wherever practicable, synthetic methodologies should be designed to use and generate substances that possess little or no toxicity to human health and the environment.”*

*“ Chemical products should be designed so that at the end of their function they do not persist in the environment and break down into innocuous degradation products.”*

Per valutare se i liquidi ionici rispondono pienamente a tali caratteristiche sarebbe necessario valutarne nel dettaglio la possibile attività biologica, il bioaccumulo, il rilascio nonché la tossicità sulle acque e le specie acquatiche.<sup>32</sup> Recentemente sono stati condotti numerosi studi in questo campo, sono stati eseguiti test di citotossicità e test su nematodi, lumache, pesci e ratti.<sup>33</sup> E' stata dimostrata una ridotta tossicità dei liquidi ionici rispetto ai solventi molecolari classici: anche i solventi ionici non sono, tuttavia, totalmente esenti dalle problematiche sopra citate.

Nello specifico, in relazione ad un possibile utilizzo dei liquidi ionici a livello industriale è stata valutata la possibile presenza degli stessi nelle acque di rifiuto provenienti dai processi di produzione. Tali acque dovrebbero essere sottoposte a trattamenti specifici, ma l'eliminazione di residui di liquido ionico non è sempre scontata. Mentre la ritenzione degli ioni costituenti i liquidi ionici mediante osmosi inversa non rappresenta un serio problema, la loro completa rimozione dalle acque di rifiuto mediante ossidazione a umido (*wet oxidation*) risulta meno ovvia. Stepnowski e Zaleska si sono occupati dello studio di tre differenti metodi di degradazione ossidativa di cationi 1-alcil-3-metilimidazolio. I migliori risultati sono stati ottenuti mediante una combinazione di radiazione UV e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> allo 0.5%, ottenendo così una rimozione pari a 85% di 1-butil-3-metilimidazolio dopo 360 minuti.<sup>34</sup> Morawski, invece, si è occupato dell'ossidazione di una grande varietà di liquidi ionici mediante radiazione UV e TiO<sub>2</sub> raggiungendo una rimozione compresa tra 30 e il 73%. Ha dimostrato, inoltre, l'influenza della lunghezza della catena alchilica, di eventuali gruppi funzionali e del tipo di anione presente sull'efficienza di rimozione.<sup>35</sup> Successivamente Pernak ha riportato la possibile rimozione di liquidi ionici del tipo alcossi-3-metilimidazolio e dialcossiimidazolio mediante ossidazione con KMnO<sub>4</sub>,<sup>36</sup> mentre Li si è occupato

dell'ossidazione di liquidi ionici 1,3-dialchilimidazolio mediante H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e trattamento con ultrasuoni.<sup>37</sup> In quest'ultimo caso si è osservato circa il 99% di rimozione a 50 °C dopo 72 ore, indipendentemente dalla lunghezza della catena alchilica e dell'anione.

## 2.5 Applicazioni: liquidi ionici e carboidrati

I liquidi ionici trovano applicazione in molti campi, specialmente in ambito biotecnologico, nella chimica sintetica e nei processi biocatalizzati. Sono comunemente utilizzati in reazioni di sintesi organica in cui vengono formati nuovi legami carbonio-carbonio quali reazioni di Diels Ader,<sup>38,39</sup> di Heck,<sup>40</sup> di Stille, Negishi e Trost-Tsuji,<sup>41,42</sup> in reazioni di idroformilazione,<sup>43-47</sup> metatesi olefinica,<sup>48-53</sup> addizione di Michael<sup>54</sup> e in processi di dimerizzazione e polimerizzazione.<sup>55-58</sup> Sono, inoltre, impiegati in reazioni di Friedel-Craft, di Baylis-Hillman, di condensazione alcolica e di Kneovenagel.<sup>40</sup> Sono utilizzati per la formazione di legami carbonio-ossigeno e carbonio-azoto quali reazioni di idrogenazione, processi di ossidazione di gruppi alchilici, alcoli, aldeidi, ossime e tioli, reazioni di epossidazione, acetilazione di alcoli e carboidrati, glicosilazione, acilazione di nucleotidi, nonché in reazioni di sintesi di aril ammine,  $\alpha$ -amminonitrili e ammine alliliche.<sup>40</sup> Vengono, infine, impiegati in reazioni di formazione di legami carbonio-zolfo, carbonio-alogeno e in processi di biotrasformazione.<sup>40</sup>

I liquidi ionici, dunque, trovano applicazione in numerose reazioni di sintesi organica, condotte sia a temperatura ambiente che a temperatura elevata mediante riscaldamento tradizionale in bagno ad olio. Inoltre, è opportuno sottolineare come ILs si prestino perfettamente alla sintesi condotta mediante irradiazione alle microonde.<sup>59</sup> Grazie alla loro natura ionica, infatti, i liquidi ionici favoriscono efficacemente le interazioni con la radiazione microonde per la rapida generazione di prodotti organici e inorganici in elevata resa e in un contesto maggiormente ecosostenibile. Come esposto nei successivi capitoli, la combinazione sinergica di MW e ILs risponde perfettamente alla crescente richiesta di sviluppo di processi chimici ecocompatibili.

Nello specifico, i liquidi ionici trovano applicazione nella chimica dei carboidrati, data la particolare natura di tali substrati. I carboidrati sono polidrossi aldeidi e chetoni contenenti carbonio, idrogeno e ossigeno in un tipico rapporto 1:2:1. Tali molecole sono

facilmente ossidabili data la presenza di un numero elevato di funzionalità ossidriliche: oltre a ciò tali gruppi partecipano alla formazione di legami a idrogeno e possono interagire con importanti molecole biologiche. I carboidrati possono contenere, inoltre, gruppi amminici, carbossilici e sulfonici ed incrementare ulteriormente la loro natura idrofila.

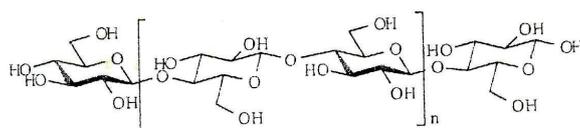
I carboidrati svolgono un ruolo fondamentale in campo biologico. Inizialmente erano considerati semplicemente come riserva dell'energia cellulare, sotto forma di glicogeno e amido. Successivamente, fu chiaro come costituissero invece molecole altamente specializzate: sotto forma di glucosio nel sangue, galattosio o lattosio nel latte, fruttosio e saccarosio nelle piante. Inoltre, i carboidrati svolgono il ruolo fondamentale di mantenimento dell'integrità strutturale della maggior parte degli organismi viventi. Alcuni di essi, infatti, sono componenti strutturali essenziali dei tessuti vegetali (cellulosa e pectine) ed animali (proteoglicani).<sup>60</sup> Infine, recentemente è stato scoperto che i carboidrati sono localizzati preferenzialmente a livello extracellulare e che sono partners ideali per il legame con proteine: sono, quindi, direttamente coinvolti nei meccanismi di comunicazione intercellulare. Proteine e lipidi, infatti, vengono spesso sottoposti a glicosilazione per formare glicoproteine e glicolipidi ed avere in tal modo un'attività biologica. Un numero estremamente elevato di funzioni biologiche essenziali che avvengono nell'organismo sono, infatti, regolate da carboidrati<sup>61,62</sup>: questi ultimi hanno, dunque, contribuito allo sviluppo della glicobiologia, ovvero lo studio delle attività biologiche mediate da carboidrati.

Le glicoproteine, i proteoglicani e i glicolipidi sono solubili soltanto in un numero limitato di solventi. Ad esempio, i sali metallici degli zuccheri solfati contenuti nei proteoglicani sono insolubili in tutti i solventi organici ad eccezione di acqua e formammide. Inoltre, anche i carboidrati neutri e a più basso peso molecolare risultano solubili in un ridotto numero di solventi polari come piridina, dimetilsolfossido, dimetilformammide e acqua. Tale caratteristica dei carboidrati, dunque, ne impedisce l'utilizzo in numerose applicazioni e ne ostacola la determinazione strutturale rendendo difficile un accurato studio di struttura-attività (SAR). Si rende, quindi, necessaria una nuova classe di solventi.

I liquidi ionici sono solventi in grado di dissolvere numerosi composti polari e apolari, offrendo dunque possibilità promettenti per la solubilizzazione di carboidrati. Questi solventi, inoltre, offrono l'esclusiva proprietà di consentire lo studio della struttura e delle natura dei carboidrati stessi mediante moderne tecniche analitiche e

spettroscopiche. Oltre a ciò, i liquidi ionici rappresentano solventi in cui i carboidrati possono essere chimicamente ed enzimaticamente convertiti in nuove molecole e materiali chimici con numerose applicazioni in campo tessile, cartario, costruttivo.

Sono numerosi gli studi e le pubblicazioni scientifiche riguardo l'applicazione delle proprietà dei liquidi ionici alla chimica dei carboidrati e riguardo all'utilizzo di tali solventi per reazioni che coinvolgono anche carboidrati complessi. Spear,<sup>63</sup> ad esempio, si è occupato della solubilità di vari mono e disaccaridi come xilosio, fruttosio, glucosio e saccarosio in 1-esil-3-metil imidazolio (emim) cloruro. Tale solubilità varia da 0.005 g/ml per il saccarosio a 0.062 g/ml per il fruttosio. Tale differenza di solubilità viene principalmente relazionata alla differenza di peso molecolare. Inoltre, gli stessi zuccheri risultano insolubili nel liquido ionico avente lo stesso catione 1-esil-3-metil imidazolio, ma recante il gruppo esafluorofosfonato come anione. Successivamente Spear<sup>64</sup> ha riportato interessanti dati relativi alla solubilizzazione della cellulosa (Figura 2), polisaccaride cristallino, in liquidi ionici. Il processo richiede l'impiego di riscaldamento tradizionale, microonde e sonicazione in aggiunta al dissolvimento in diversi liquidi ionici. Nello specifico, un elevato grado di solubilità (25 wt %) della cellulosa viene ottenuto utilizzando il liquido ionico 1-butil-3-metil imidazolio (bmim) cloruro e irradiazione alle microonde. Differenti liquidi ionici, invece, hanno portato ad una solubilizzazione della cellulosa soltanto dal 5 al 10%.



**Figura 2.** Tipico polimero di cellulosa con  $n = 400-1000$ .

La capacità dei liquidi ionici di dissolvere la cellulosa può essere attribuita alla capacità degli stessi di rompere la fitta rete di legami a idrogeno presenti nella struttura del polisaccaride. Inoltre, la presenza di un'elevata concentrazione di ioni cloruro favorisce tale rottura, così come lunghe catene alchiliche presenti nel catione, mentre l'eventuale presenza di tracce di acqua nel liquido ionico può sfavorire il processo formando legami ad idrogeno con il substrato. I liquidi ionici, dunque, si propongono come validi e pressoché unici solventi per la solubilizzazione della cellulosa.

Anche i liquidi ionici recanti catene di tipo etereo (Figura 3) possono solubilizzare carboidrati come D-glucosio,  $\alpha$ -ciclodestrine, amilosio, agarosio e glicoproteine quale la glucosio ossidasi.<sup>65</sup> Il processo richiede un certo riscaldamento, raggiungendo valori di solubilità da 10 mg/ml (agarosio) a 450 mg/ml ( $\beta$ -D-glucosio). Tale studio riporta, inoltre, un'elevata solubilità in questi liquidi ionici dell'amilosio: un polisaccaride composto di unità  $\alpha$ -1,4-glucosidiche e di norma parzialmente solubile soltanto in acqua (< 0.5 mg/ml). La stessa glicoproteina glucosio ossidasi è solubile in questi liquidi ionici eterati ad una concentrazione di 1 mg/ml. Dal momento che tali liquidi ionici, con catene di tipo etereo, sono in grado di solubilizzare i carboidrati, sono detti anche *sugar-philic ionic liquids*.

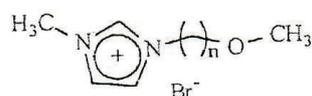


Figura 3. Liquidi ionici recanti catene di tipo etereo.

Infine, anche i glicolipidi possono essere dissolti nei liquidi ionici eterati in esame.<sup>65</sup> Ad esempio, il glicolipide 1 riportato in Figura 4 è insolubile in acqua anche a basse concentrazioni (1 mM), mentre migliora la solubilità in solvente ionico grazie alla presenza dei legami ammidici e delle flessibili catene eterate.

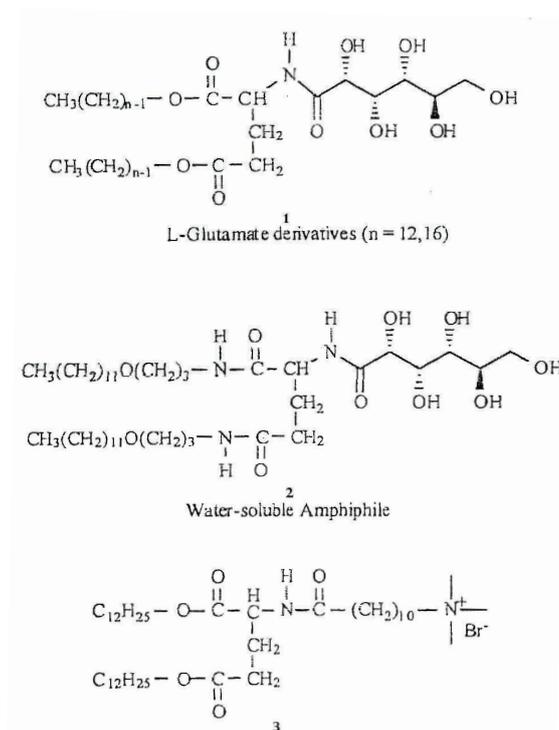
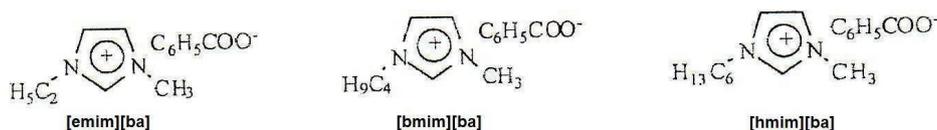


Figura 4. Glicolipidi 1,2 e il cationeanfilico 3.

Entrambi i glicolipidi 1 e 2 sono solubili nei liquidi ionici recanti catene di tipo etero in seguito a riscaldamento e tali soluzioni sono stabili per più di tre mesi. E' importante sottolineare, inoltre, come il catione anfifilico 3 riportato in Figura 4, strutturalmente correlato ai glicolipidi precedenti ma privo della porzione glucosidica, sia invece totalmente insolubile nei liquidi ionici considerati. Ciò dimostra ulteriormente le possibili favorevoli interazioni tra liquidi ionici e carboidrati.

In aggiunta alla capacità di solubilizzare i carboidrati, numerosi liquidi ionici possono agire anche da catalizzatori di reazioni che coinvolgono carboidrati. Recentemente, infatti, sono state riportate numerose reazioni di carboidrati in liquidi ionici agenti da solvente o da catalizzatore ed è stato possibile, quindi, migliorare le prestazioni della classe di solventi in esame nonché il recupero dei prodotti di reazione. Forsyth<sup>66</sup> ha riportato la rapida ed efficiente *O*-acetilazione di carboidrati in liquidi ionici aventi una dicianammide come anione. Nello specifico, furono utilizzati i liquidi ionici [emim]dicianammide e [bmim]dicianammide ottenendo una resa del 98% per la peracetilazione dell' $\alpha$ -D-glucosio, condotta a 50 °C per 10 minuti. Nelle stesse condizioni il metil  $\beta$ -D-glucopiranoside è stato *O*-acetilato con una resa del 92%. E' importante, invece, sottolineare che il liquido ionico con lo stesso catione [bmim] ma con bis(trifluorometansolfonil)ammide come anione non consente l'acetilazione dei prodotti considerati anche dopo 24 h. Ciò rappresenta un'importante evidenza del fatto che la modulazione della struttura del liquido ionico può notevolmente influenzare la fattibilità di una reazione organica. Anche Murugesan e Linhardt hanno riportato<sup>67</sup> la peracetilazione di carboidrati semplici utilizzando il liquido ionico [emim]benzoato (Figura 5): si sono così ottenuti i corrispondenti derivati peracetilati di  $\alpha$ -D-glucosio,  $\beta$ -D-glucosio,  $\alpha,\beta$ -D-mannosio e  $\alpha,\beta$ -D-galattosio con resa variabile da 71 a 100%.



**Figura 5.** emim= 1-etil-3-metil imidazolio; bmim= 1-butil-3-metil imidazolio; hmim= 1-esil-3-metil imidazolio; ba=benzoato.

Inoltre, i liquidi ionici [bmim][ba] e [hmim][ba] (Figura 5) sono stati utilizzati non solo come solventi, ma anche come catalizzatori della reazione di peracetilazione del  $\beta$ -D-glucosio e i risultati ottenuti sono stati comparati con quelli risultanti dall'utilizzo di [emim][ba]. Si osserva, infatti, un decremento della resa da 100% a 82% e 68% e un aumento dei tempi di reazione da 4 ore a 5 e 7 ore, rispettivamente aumentando la lunghezza della catena alchilica del catione (da etile a butile ed esile).

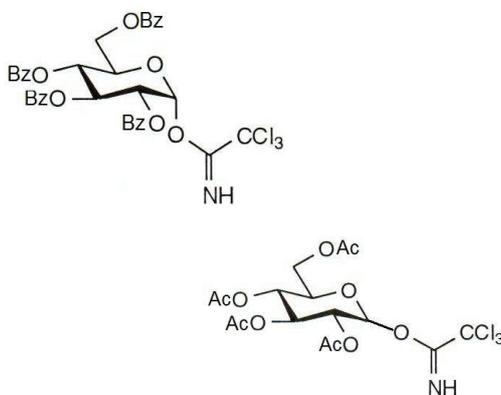
Forsyth<sup>66</sup> si è occupato in seguito della *O*-acetilazione di disaccaridi, carboidrati più complessi come l'acido N-acetilneuramminico e trisaccaridi nei liquidi ionici [emim][dca] e [dmim][dca]. La reazione in esame è stata condotta a temperatura ambiente per 24 ore portando all'ottenimento dei prodotti voluti con resa del 93%, 72% e 90%. La medesima reazione è stata condotta anche in presenza di solventi molecolari quale acetone, acetonitrile, DMF in presenza di catalizzatori, piridina, sodio acetato e trietilammina: il processo, tuttavia, richiede tempi più lunghi e avviene con rese inferiori.

Utilizzando il liquido ionico [emim][ba] sono stati peracetilati anche monosaccaridi solfati, generalmente insolubili nella maggior parte dei solventi organici e per questo di difficile preparazione. Ad esempio fenil 4-*O*-sulfo- $\beta$ -D-glucopiranoside risulta perfettamente solubile nel liquido ionico citato e viene peracetilato in ottima resa.<sup>68</sup> I liquidi ionici recanti lo ione benzoato sono stati utilizzati anche per la perbenzoilazione di carboidrati semplici quali  $\alpha$ -D-glucosio,  $\beta$ -D-glucosio e miscele di  $\alpha,\beta$ -D-mannosio.<sup>68</sup>

Inoltre, alcuni enzimi come le idrolasi e le ossidoreduttasi conservano la loro attività quando vengono sospesi in liquidi ionici.<sup>69</sup> Spesso, infatti, gli enzimi che sono attivi nei solventi organici sono in grado di catalizzare reazioni anche in liquido ionico. Ad esempio i liquidi ionici contenenti gli anioni  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$  e  $\text{NTf}_2^-$  sono i più utilizzati nella catalisi enzimatica, mentre quelli recanti i gruppi  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_2^-$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}_2^-$  sono meno adatti all'attività degli enzimi.<sup>70</sup> Infatti, i liquidi ionici che si mostrano deboli donatori di legami a idrogeno possiedono una buona affinità enzimatica. Kafzik<sup>71</sup> ha riportato l'incremento di resa di ottenimento del prodotto di reazione e di stabilità enzimatica in seguito all'aggiunta di liquido ionico nella reazione di transgalattosilazione promossa da  $\beta$ -galattosidasi. In presenza del 25% (v/v) di [mmim][MeSO<sub>4</sub>], infatti, viene evitata una reazione di idrolisi indesiderata aumentando sia la resa globale del processo che la stabilità dell'enzima anche in soluzione acquosa del liquido ionico.

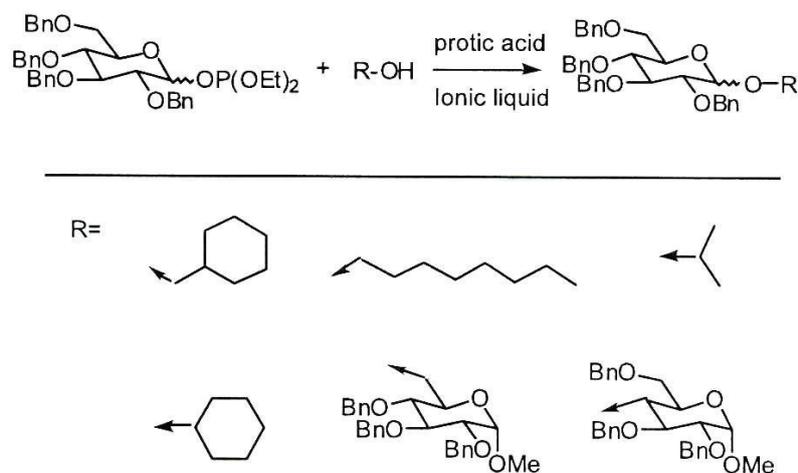
E' importante ricordare, inoltre, come l'esterificazione enzimatica di carboidrati operata dalle lipasi sia spesso limitata dalla scarsa solubilità dei substrati nei solventi organici non acquosi. Liquidi ionici come i dialchil imidazolio si dimostrano validi solventi nelle reazioni di acilazione catalizzate dalle lipasi, mentre solventi molecolari di polarità simile quali metanolo o DMF spesso inattivano l'enzima. Park<sup>72</sup> dimostrò come il migliore RTILs fosse 1-metossietil-3-metil imidazolio BF<sub>4</sub> e che tale liquido ionico fosse in grado di solubilizzare, rispetto a THF o acetone, una quantità di glucosio circa 100 volte superiore.

I liquidi ionici non sono utilizzati soltanto come catalizzatori di reazioni o come solventi in reazioni catalizzate da enzimi, ma sono largamente impiegati anche come veri e propri solventi per importanti e complesse reazioni di carboidrati. Nel contesto di sviluppare una chimica più ecosostenibile si è cercato di approfondire lo studio della reazione di glicosilazione, una delle reazioni più importanti che coinvolgono carboidrati, utilizzando metodologie e solventi più attenti all'ambiente. L'utilizzo, infatti, di liquidi ionici come solventi per le reazioni di glicosilazione ha subito un forte incremento nell'ultimo decennio e la stessa terminologia di *green carbohydrate chemistry* è sempre più diffusa. Ad esempio, sono stati utilizzati per reazioni di glicosilazione quale la reazione tra 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\alpha$ -D-mannopiranosil tricloroacetimidato (Figura 6) e differenti glicosil-accettori quali alcoli, esteri e unità ribo/gluco-furanosidiche in [bmim][PF<sub>6</sub>].<sup>73</sup> La reazione è stata condotta utilizzando anche il corrispondente glicosil donatore *O*-acetilato consentendo l'ottenimento dei prodotti voluti in buona resa, nonché il recupero stesso del liquido ionico.



**Figura 6.** Glicosil donatore *O*-benzoilato e *O*-acetilato.

Un'ulteriore importante reazione di glicosilazione in liquido ionico è stata riportata nel 2003 da Sasaki.<sup>74</sup> Per tale reazione è stato selezionato un glucopiranosildietil fosfito come glicosil donatore e un acido protico, recante un anione in comune con il liquido ionico, come promotore del processo (Schema 1). Tra i vari liquidi ionici esaminati recanti il catione 1-n-esil-3-metilimidazolio (emim) il migliore in termini di resa (91%) e stereoselettività ( $\alpha/\beta=18/82$ ) risulta essere  $[\text{C}_6\text{mim}][\text{NTf}_2]$ , utilizzato con l'acido  $\text{HNTf}_2$  allo 1mol%.

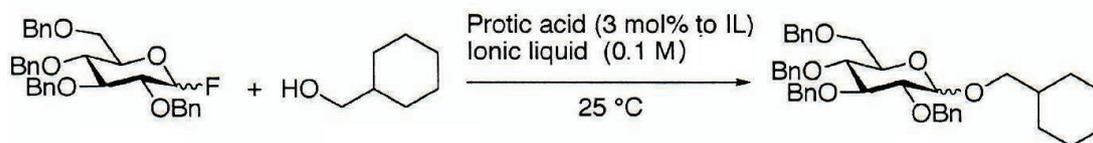


**Schema 1.** Reazione di glicosilazione tra glucopiranosildietil fosfito e differenti alcoli.

La resa e la stereoselettività risultano essere superiori a quelle ottenute con l'utilizzo di solventi molecolari quali  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{PhMe}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Sasaki si è occupato, inoltre, del riciclo della coppia acido-liquido ionico  $\text{HNTf}_2$ - $[\text{C}_6\text{mim}][\text{NTf}_2]$  nella reazione di glicosilazione precedentemente riportata, dimostrando il mantenimento di elevata resa e stereoselettività, nonché la non necessaria aggiunta di  $\text{HNTf}_2$  ad ogni riciclo di solvente.

Successivamente, considerando un glicosil fluoruro come donatore e differenti alcoli come accettori, Sasaki ha dimostrato l'effettiva influenza della coppia acido-liquido ionico utilizzata su tempo, resa e stereoselettività del processo.<sup>75</sup> Impiegando, infatti, coppie differenti è stata ottenuta una diversa selettività  $\alpha$  o  $\beta$  e tempi variabili da 1 a 24 ore (Tabella 4). Sasaki ha dimostrato, inoltre, come sia possibile ottenere ottimi risultati in termini di resa e stereoselettività utilizzando una miscela di due differenti

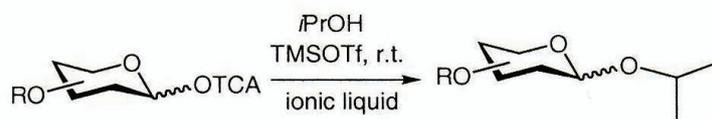
liquidi ionici, quali  $[\text{C}_6\text{mim}][\text{NTf}_2]$  e  $[\text{C}_6\text{mim}][\text{OTf}]$  e come tali risultati siano influenzati dal rapporto tra i due solventi.



Donor	Ionic liquid	Protic acid	Time/h	Yield %	$\alpha/\beta$ Ratio
$\beta$	$\text{C}_6\text{mim}[\text{BF}_4]$	$\text{HBF}_4$	24	41	47/53
$\beta$	$\text{C}_6\text{mim}[\text{NTf}_2]$	$\text{HNTf}_2$	1	86	68/32
$\beta$	$\text{C}_6\text{mim}[\text{ClO}_4]$	$\text{HClO}_4$	1	83	30/70
$\beta$	$\text{C}_6\text{mim}[\text{OTf}]$	$\text{HOTf}$	1	89	24/76
$\alpha$	$\text{C}_6\text{mim}[\text{OTf}]$	$\text{HOTf}$	4	85	26/74
$\beta$	$\text{C}_6\text{mim}[\text{NTf}_2]$	$\text{HOTf}$	1	82	52/48
$\beta$	$\text{C}_6\text{mim}[\text{OTf}]$	$\text{HNTf}_2$	1	88	25/75

**Tabella 4.** Reazione di glicosilazione con glucopiranosil fluoruro in liquido ionico.

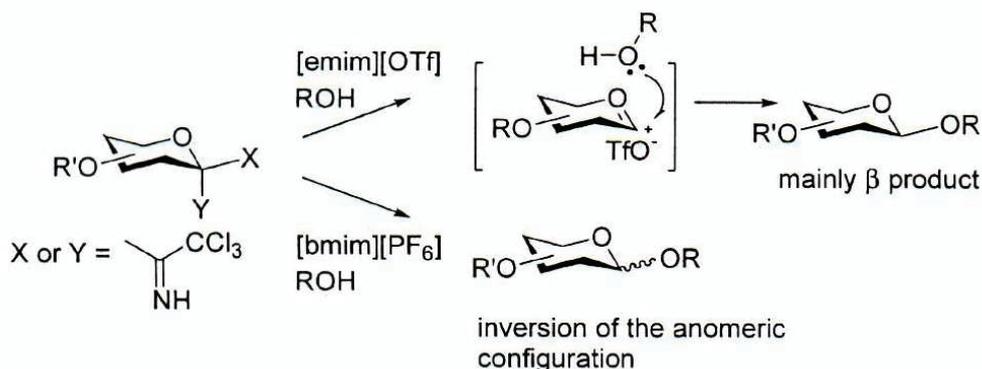
Parallelamente anche Russo e Lay hanno riportato l'utilizzo di liquidi ionici come solventi per reazioni di glicosilazione. Sono stati utilizzati differenti glicosil tricloroacetimidati come glicosil donatori, 2-propanolo come alcol accettare, trimetilsililtriflato come promotore e  $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$  o  $[\text{emim}][\text{OTf}]$  come solventi ionici.<sup>76</sup> Mediante tale strategia sono stati sintetizzati numerosi isopropil glicosidi (Schema 2) in buona resa e stereoselettività, anche mediante riciclo di liquido ionico. Sono stati ottenuti, inoltre, differenti disaccaridi mediante l'utilizzo di unità glicosidiche donatrici e accettrici nelle medesime condizioni.



**Schema 2.** Sintesi di isopropil glucosidi in liquido ionico.

Successivamente, il gruppo di Russo e Lay si è occupato dello studio dell'influenza del liquido ionico sulla stereoselettività della reazione di glicosilazione. Nello specifico, è stato osservato che utilizzando un solvente ionico con un anione non in grado di coordinare lo ione ossi-carbenio, quale  $[\text{bmim}][\text{OTf}]$ , si ottengono

prevalentemente  $\beta$ -glicosidi indipendentemente dalla configurazione anomérica del glucoside di partenza. Utilizzando, invece, un liquido ionico recante uno ione coordinante l'intermedio ossi-carbenico, quale [emim][PF<sub>6</sub>], si ha l'inversione della configurazione anomérica:  $\alpha$ -glicosil donatori formano prevalentemente  $\beta$ -glicosidi, mentre  $\beta$ -donatori formano principalmente prodotti con stereochimica  $\alpha$  (Schema 3).<sup>77</sup>



**Schema 3.** Influenza dell'anione del liquido ionico sulla stereochimica del prodotto.

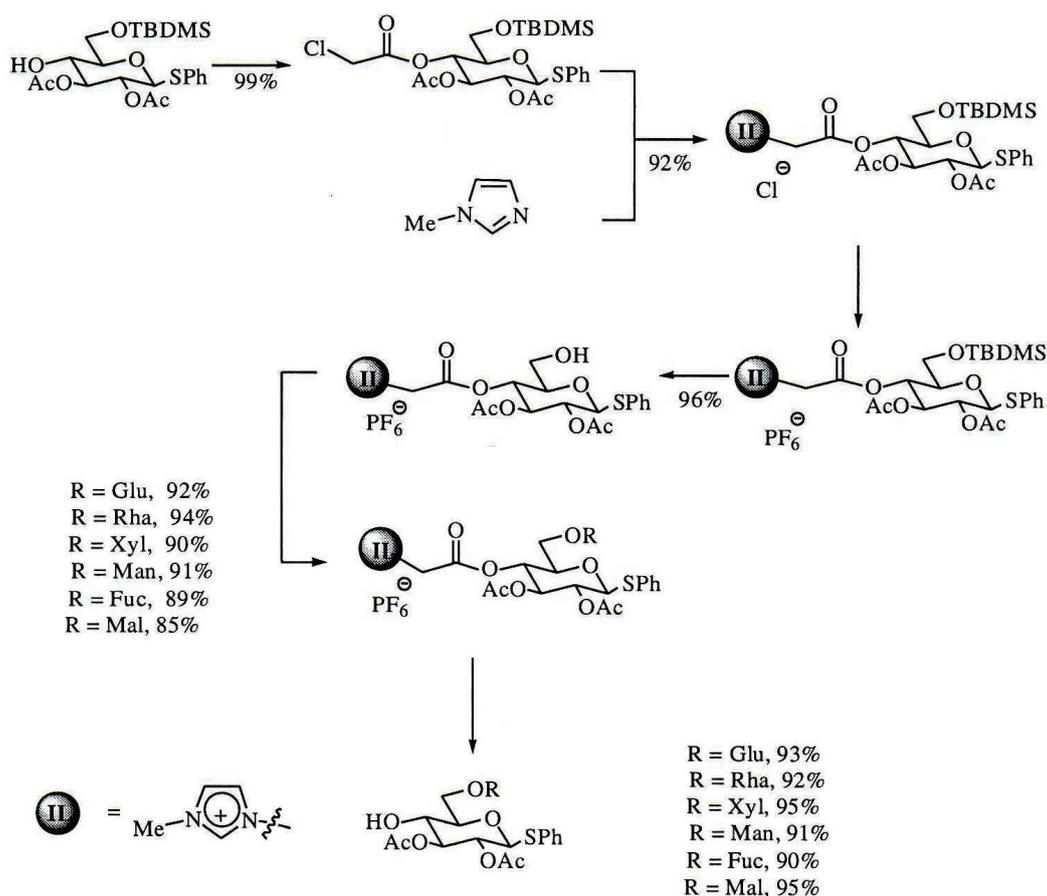
Tali risultati sono stati supportati da studi di NMR a bassa temperatura (-78 °C), i quali hanno dimostrato l'effettivo ruolo dei liquidi ionici come *designer solvents* nella reazione di glicosilazione essendo in grado di modularne la stereoselettività (Tabella 5).<sup>78</sup> Tali esperimenti, infatti, hanno dimostrato la diretta partecipazione dell'anione di [emim][OTf] nella reazione in esame mediante la formazione di un  $\alpha$ -glicosil triflato intermedio il quale subisce l'attacco del glucoside accettore preferenzialmente dalla faccia  $\beta$ .

Donor	Solvent	Product	Yield (%)	$\alpha/\beta$ Ratio
$\alpha$	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	$\alpha,\beta$	85	16/84
	[emim][OTf]		67	16/84
	[emim][OTf]		79	15/85
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		65	25/75
	[emim][OTf] 1:1			
	[bmim][PF <sub>6</sub> ]		98	18/82
$\beta$	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	$\alpha,\beta$	86	70/30
	[emim][OTf]		Quant.	45/55
	[emim][OTf]		85	20/80
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		72	54/46
	[emim][OTf] 1:1			
	[bmim][PF <sub>6</sub> ]		98	76/24

**Tabella 5.**

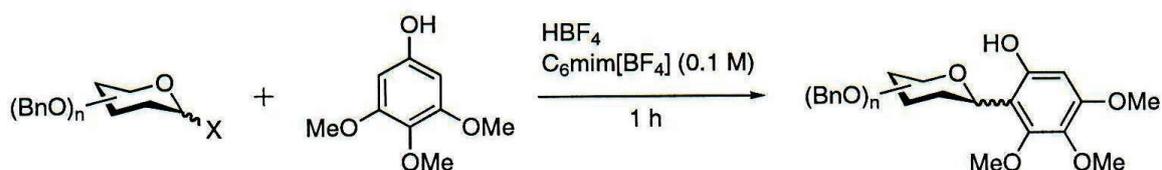
Contrariamente a ciò, è stato dimostrato come [bmim][PF<sub>6</sub>] esibisca un comportamento simile ai classici solventi molecolari non coordinanti per i quali è favorito l'attacco diretto dell'accettore e conseguente inversione della configurazione anomerica (Tabella 5).

Accanto all'utilizzo dei liquidi ionici come solventi nelle reazioni di glicosilazione, è importante ricordare l'utilizzo degli stessi per la sintesi di oligosaccaridi. Huang, Lei e Wang hanno riportato nel 2006 la sintesi di differenti disaccaridi e oligosaccaridi ottenuti mediante sintesi di liquidi ionici supportati su un glicosil accettore e successiva reazione con glicosil tricloroacetimidati donatori.<sup>79</sup> Dalla reazione è possibile poi recuperare il prodotto libero e il liquido ionico, utilizzato quindi come supporto per la reazione di glicosilazione, in elevata purezza (Schema 4).



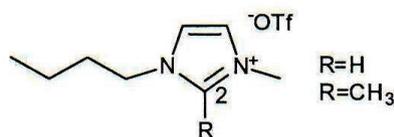
**Schema 4.** Utilizzo di liquidi ionici come supporto di glicosil donatori.

L'utilizzo dei liquidi ionici come solventi nelle reazioni di glicosilazione è stato ripreso da Jamade e Sasaki nel 2007.<sup>80</sup> E' stata riportata la sintesi di aril C-glicosidi mediante reazione di differenti glucosidi donatori, inclusi glicosil fluoruri, acetati, metil glucosidi e zuccheri non protetti, con accettori quali fenolo e naftolo nel liquido ionico [C<sub>6</sub>mim][BF<sub>4</sub>] (Schema 5). La reazione è stata condotta a 60 °C in 1 ora, in presenza di HBF<sub>4</sub>, consentendo l'ottenimento di prodotti voluti in buona resa e stereoselettività β quasi totale (α:β <1:99).



**Schema 5.** Esempio di reazione tra un glicosil donatore e un fenolo sostituito in [C<sub>6</sub>mim][BF<sub>4</sub>].

I liquidi ionici con lo ione triflato, quale [bmim][OTf], si prestano in maniera particolarmente efficiente alle reazioni di glicosilazione in esame. Il [bmim][OTf] è stato utilizzato recentemente da Galan quale solvente e promotore selettivo di numerose reazioni di glicosilazione condotte a temperatura ambiente a partire da donatori glicosil tricloroacetimidati o tiofenil glicosidici.<sup>81</sup> Viene ampiamente dimostrato, infatti, come in presenza di [bmim][OTf] (Figura 7) la reazione procede con completa stereoselettività β anche in assenza di un acido di Lewis (necessario soltanto per i glicosil donatori meno reattivi). Tali condizioni di reazione sono compatibili con numerosi gruppi funzionali, non richiedono agenti anidrificanti ne riscaldamento.



**Figura 7.** Liquido ionico [bmim][OTf] utilizzato per reazioni di glicosilazione.

Infine, lo stesso Galan ha riportato lo studio dell'importanza dell'anione e dei sostituenti sul nucleo imidazolico di liquidi ionici comunemente usati come promotori di reazioni di glicosilazione a temperatura ambiente (Figura 8).<sup>82</sup> Viene dimostrato, infatti, come i sostituenti sull'atomo N<sub>1</sub> (R<sub>1</sub>) del catione imidazolico non hanno nessun effetto significativo sulla reazione, mentre i sostituenti sul C<sub>2</sub> (R<sub>2</sub>) risultano influenzare la velocità del processo (tempi variabili da 1 a 24 ore).

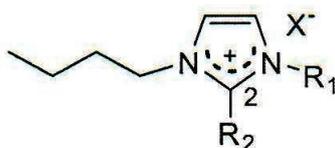


Figura 8.

Appare chiaro, dunque, come i liquidi ionici siano notevolmente utilizzati nella sintesi organica e nella chimica dei carboidrati. Come mostrato in precedenza, i liquidi ionici si dimostrano ottimi solventi per reazioni che coinvolgono carboidrati e in particolare nelle reazioni di glicosilazione. Vengono utilizzati, inoltre, in numerose altre reazioni e processi che interessano le suddette molecole. Tuttavia, nei successivi capitoli verrà trattato nel dettaglio l'utilizzo dei liquidi ionici come solventi nella reazione di cicloaddizione azide-alchino catalizzata da rame(I): ciò rappresenta il primo importante esempio di impiego dei liquidi ionici su substrati complessi quali carboidrati e glicocluster.

## 2.5 Bibliografia

1. a) Seddon, K. R. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1997**, 68, 351. b) Seddon, K. R. *Kinet. Catal. Engl. Transl.* **1996**, 37, 693.
2. a) Sundermeyer, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, 4, 222. b) Sundermeyer W. *Chem. Unserer Zeit* 1967, 1, 150. c) Volkov, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **1990**, 19, 21.
3. Hurley, F. H.; Wier, T. P. *J. Electrochem. Soc.* **1951**, 98, 207.

4. a) Chum, H. L.; Koch, V. R.; Miller, L. L.; Osteryoung, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3264. b) Robinson, J.; Osteryoung, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 323. c) Wilkes, J. S.; Levisky, J. A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. L. *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 1263.
5. Swain, C. G.; Ohno, A.; Roe, D. K.; Brown, R.; Maugh, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2648.
6. a) Scheffler, T. B.; Hussey, C. L. *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 1926. b) Hitchcock, P. B.; Mohammed, T. J.; Seddon, K. R.; Zora, J. A.; Hussey, C. L.; Ward, E. H. *Inorg. Chimica Acta* **1986**, 113, L25-L26.
7. Boon, J. A.; Levisky, J. A.; Pflug, J. L.; Wilkes, J. S. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 480.
8. Fry, S. E.; Pienta, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6399.
9. Chauvin, Y.; Gilbert, B.; Guibard, I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1715.
10. Carlin, R. T.; Osteryoung, R. A. *J. Mol. Catal.* **1990**, 63, 125.
11. Wilkes, J. S.; Zaworotko, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 965.
12. Chauvin, Y.; MuSSmann, L.; Olivier, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2698.
13. Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071.
14. Holbrey, J. D.; Seddon, K. R. *Clean Products and Processes* **1999**, 1, 223.
15. Smiglak, M.; Reichert, W. M.; Holbrey, J. D.; Wilkes, J. S.; Sun, L.; Thrasher, J. T.; Kirichenko, K.; Singh, S.; Katritzky, A. R.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **2006**, 2554.
16. Carmichael, J.; Hardacre, C.; Holdbrey, J. D.; Seddon, K. R.; Nieuwenhuyzen, M. *Proc. Electrochemistry. Soc.* **2000**, 99, 209.
17. Zhou, Z. B.; Matsumoto, H.; Tatsumi, K. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 752.
18. Zhou, Z. B.; Matsumoto, H.; Tatsumi, K. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 1636.
19. Bonhote, P.; Dias, A. P.; Papageorgiou, N.; Kalyanasundaram, K.; Gratzel, M. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1168.
20. Scammels, P. J.; Scott, J. L.; Singer, R. D. *Aust. J. Chem.* **2005**, 58, 155.
21. Deetlefs, M.; Seddon, K. R. *Chim. Oggi* **2006**, 24, 16.
22. Seddon, K. R.; Stark, A.; Torres, M. J. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 2275.
23. Soujanaya, T.; Krishna, T. S. R.; Samanta, A. *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 8544.
24. Fuller, J.; Carlin, R. T.; De Long, H. C.; Haworth, D. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 299.

25. Poole, C. F.; Kersten, B. R.; Ho, S. S. J.; Coddens, M. E.; Furton, K. G. *J. Chromatogr.* **1986**, 352, 407.
26. Koch, V. R.; Nanjundiah, C.; Appetecchi, G. B.; Scrosati, B. *J. Electrochem. Soc.* **1995**, 142, L116.
27. Poole, S. K.; Shetty, P. H.; Poole, C. F. *Anal. Chim. Acta* **1989**, 218, 241.
28. Hussey, C. L. *Adv. Molten Salt Chem.* **1983**, 5, 185.
29. Bolkan, S. A.; Yoke, J. T. *J. Chem. Eng. Data* **1986**, 31, 194.
30. Abbott, A. P.; Capper, G.; Davis, D. L.; Rasheed, R. K.; Tambyrajah, V. *Green Chem.* **2002**, 4, 200.
31. Anastas, P. A.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, **1998**.
32. Ranke, J.; Stolte, S.; Stormann, R.; Arning, J.; Jastorff, B. *Chemical Reviews* **2007**, 107, 6, 2183.
33. Zhao, D.; Liao, Y.; Zhang, Z. *Clean* **2007**, 35, 42.
34. Stepnowski, P.; Zaleska, A. *J. Photochem. Photobiol. Chem.* **2005**, 170, 45.
35. Morawski, A. W.; Janus, M.; Goc-Maciejewska, I.; Syguda, A.; Pernak, J. *Pol. J. Chem.* **2006**, 79, 1929.
36. Pernak, J.; Sobaszekiewicz, K.; Foksowicz-Flaczyk, J. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3479.
37. Li, X.; Zhao, J.; Li, Q.; Wang, L.; Tsang, S. C. *Dalton Trans.* **2007**, <http://dx.doi.org/10.1039/b618384k>.
38. Jaeger, D. A.; Tucker, C. E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1785.
39. Fischer, T.; Sethi, A.; Welton, T.; Woolf, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 793.
40. Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1015.
41. Handy, S. T.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2001**, 3, 233.
42. Sirtieix, J.; Ossberger, M.; Betzemeier, B.; Knochel, P. *Synlett* **2000**, 1613.
43. Karodia, N.; Guise, S.; Newlands, C.; Andersen, J. A. *Chem. Commun.* **1998**, 2341.
44. Favre, F.; Olivier-Bourbigou, H.; Commereuc, D.; Saussine, L. *Chem. Commun.* **2001**, 1360.
45. Waffenschmidt, H.; Wasserscheid, P. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2000**, 164, 61.
46. Keim, W.; Vogt, D.; Waffenschmidt, H.; Wasserscheid, P. *J. Catal.* **1999**, 186, 481.
47. Dupont, J.; Silva, S. M.; De Souza, R. F. *Catal. Lett.* **2001**, 77, 131.

48. Furstner, A.; Leible, M.; Lehmann, C. W.; Picquit, M.; Kunz, R.; Bruneau, C.; Touchard, D.; Dixneuf, P. H. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1847.
49. Semeril, D.; Olivier-Bourbigou, H.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **2002**, 146.
50. Csihony, S.; Fischeister, C.; Bruneau, C.; Horvath, I. T.; Dixneuf, P. H. *New J. Chem.* **2002**, 26, 1667.
51. Mago, K. G.; Nearhoof, E. H.; Kiddle, J. J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1567.
52. Audic, N.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Guillemin, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9248.
53. Mayo, K. G.; Nearhoof, E. H.; Kiddle, J. J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1567.
54. Dell'Anna, M. M.; Gallo, V.; Mastroilli, P.; Francesco, C.; Romanazzi, G.; Suranna, G. P. *Chem. Commun.* **2002**, 434.
55. Ellis, B.; Keim, W.; Wasserscheid, P. *Chem. Commun.* **1999**, 337.
56. Scott, M. P.; Brazel, C. S.; Benton, M. G.; Mays, J. W.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **2002**, 1370.
57. Carmichael, A. J.; Haddleton, M. G.; Bon, S. A. F.; Seddon, K. R. *Chem. Commun.* **2000**, 1237.
58. Hong, K.; Zhang, J. W.; Visser, A. E.; Brazel, C. S.; Holbrey, J. D.; Reichet, W. M.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **2002**, 1368.
59. Martinez-Palau, R. *Molecular Diversity* **2009**, 3.
60. Yalpani, M. *Polysaccharides syntheses, modifications and structure/property relations*, Elsevier, Amsterdam, **1998**.
61. Wong, C. H. *Carbohydrate-based Drug Discovery*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
62. Capila, I.; Linhardt, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 390.
63. Spear, S. K.; Visser, A. E.; Rogers, R. D. *SPRI Conference on Sugar processing Research* **2002**.
64. Swatloski, R. P.; Spear, S. K.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4974.
65. Kimizuka, N.; Nakashima, T. *Langmuir*, **2001**, 17, 6759.
66. Forsyth, S. A.; MacFarlane, D. R.; Thomson, R. J.; Itzstein, M. V. *Chem. Comm.* **2002**, 714.
67. Murugesan, S.; Linhardt, R. J. *Current Organic Synthesis*, **2005**, 2, 437
68. Murugesan, S.; Karst, N.; Islam, T.; Wiencek, J. M.; Linhardt, R. J. *Synlett*, **2003**, 9, 2083.

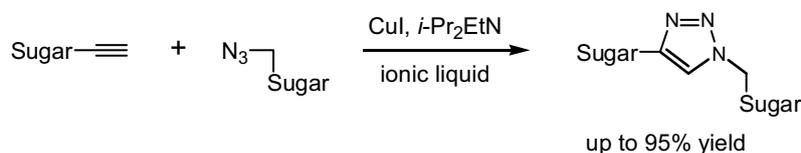
69. Park, S.; Kazlauskas, R. J. *Cur. Opin. Biotech.*, **2003**, 14, 432.
70. Kaar, J. L.; Jesionowsky, A. M.; Berberich, J. A.; Moulton, R.; Russell, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 4215.
71. Kaftzik, N.; Wasserscheid, P.; Kragl, U. *Org. Pro. Res. Dev.* **2002**, 6, 553.
72. Park, S.; Kazlauskas, R. J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8395.
73. Paulski, Z. *Synthesis*, **2003**, 2074.
74. Sasaki, K.; Nagai, H.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5605.
75. Sasaki, K.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7043.
76. Poletti, L.; Rencurosi, A.; Lay, L.; Russo, G. *Synlett* **2003**, 15, 2297.
77. Rencurusi, A.; Lay, L.; Russo, G.; Caneva, E.; Poletti, L. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7765.
78. Rencurusi, A.; Lay, L.; Russo, G.; Caneva, E.; Poletti, L. *Carb. Res.* **2006**, 341, 903.
79. Huang, J. Y.; Lei, M.; Wang, Y., G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3047.
80. Yamada, C.; Sasaki, K.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Tetrahdron Lett.* **2007**, 48, 4223.
81. Galan, M. C.; Brunet, C.; Fuensanta, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 442.
82. Galan, M.; Jouvin, K.; Alvarez-Dorta, D. *Carb. Res.* **2010**, 345, 45.

## 3.SYNTHESIS OF C-DISACCHARIDES IN IONIC LIQUIDS

### 3.1 Introduction

Since Sharpless and co-workers seminal reports<sup>1</sup> on the so-called click chemistry concept, a huge number of papers have been published<sup>2</sup> on the use of the prototypical click reaction constituted of the copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) to give under mild conditions 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles in high yields. It has been amply documented that this highly regioselective triazole annulation, served as a powerful ligation tool of the most disparate molecular fragments, thus leading to the metaphoric view of the triazole ring as a robust keystone in complex molecular architectures.<sup>3</sup>

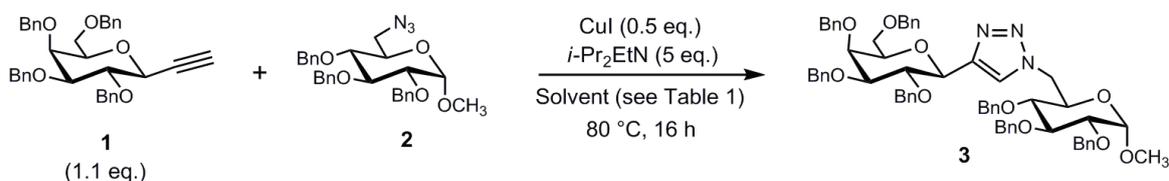
While a lot of efforts have been made on the search of improved copper-based catalysts, the issue regarding the green aspect of the method has not so far been addressed. While it is known that the CuAAC can be carried out in water, the lack of solubility of the reactants can create an obstacle to the use of this reaction medium. The use of ionic liquids (ILs)<sup>4</sup> is another way to meet the principles of green chemistry. In addition to this fundamental aspect which is however occasionally questioned,<sup>5</sup> recent studies have shown substantial effects on reactions carried out in ILs<sup>6</sup> while most reactions proceed as in ordinary organic liquids. Innovations on the use of chiral ILs in asymmetric synthesis have been reported.<sup>7</sup> ILs can be excellent solvents for metal catalyzed reactions because they are able to dissolve metal salts and stabilize the formation of metal nanoparticles, nanorods and so on.<sup>8</sup> The economical aspect regarding the use of these solvents is a pending problem due to their high cost, partly compensated by their potential recycling. New techniques based on IL-supported species<sup>9</sup> may contribute to relieve this serious drawback. Also in respect to this broader outlook it is quite surprising that studies have not so far been reported on the CuAAC reaction carried out in ILs (Scheme 1).<sup>10</sup>



**Scheme 1.** Copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition in ionic liquids

### 3.2 Synthesis of a triazole-linked C-Disaccharide as a case study

We considered a model CuAAC reaction in a field of our direct interest such as the assembly of triazole-linked oligosaccharides<sup>11</sup> and glycoconjugates.<sup>12,13</sup> Towards this end we have selected the hitherto unreported coupling of perbenzylated ethynyl C-galactoside<sup>14</sup> **1** with methyl 6-azido-glucopyranoside<sup>15</sup> **2** to give the triazole-linked disaccharide **3** (Scheme 2).



Carbohydrates are densely functionalized compounds and therefore are perfect test vehicles to probe the fidelity of the click reaction in ILs. Three types of ILs were considered by cation variation, *i. e.* the ammonium derivative **4**, the bmim-based derivatives **5-9**, and the *N*-alkyl dabco-cation based derivatives **10-13**. Structural diversity was also introduced by the anion change (Table1).

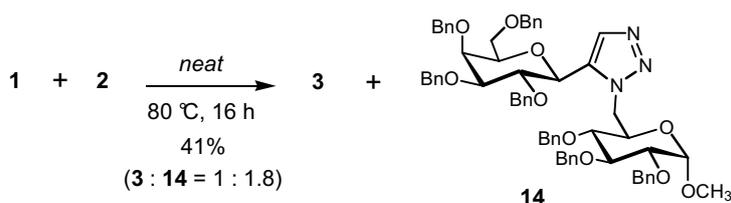
**Table 1.**

Entry	Solvent		Yield (%) <sup>a</sup>	Entry	Solvent		Yield (%) <sup>a</sup>
	Cation	Anion			Cation	Anion	
1		toluene	96	7		BF <sub>4</sub> <sup>(-)</sup>	61
2		DMF	70	8		N(CN) <sub>2</sub> <sup>(-)</sup>	51 <sup>d</sup>
3			84 <sup>c</sup>	9		Br <sup>(-)</sup>	62
4		<b>5</b>	68	10		Br <sup>(-)</sup>	76
5	"	<b>6</b>	50	11	"	BF <sub>4</sub> <sup>(-)</sup>	70
6	"	<b>7</b>	71	12	"	N(CN) <sub>2</sub> <sup>(-)</sup>	91 (95) <sup>e</sup>

<sup>a</sup> After extraction of the reaction mixture with AcOEt and column chromatography on silica gel. <sup>b</sup> Washed twice with Et<sub>2</sub>O, then dried under vacuum, before the cycloaddition reaction. <sup>c</sup> Reaction mixture extracted with Et<sub>2</sub>O instead of AcOEt. <sup>d</sup> Contaminated by 5% of the 1,5-regioisomer 14. <sup>e</sup> Isolated yield on a 1 mmol scale.

Moreover, performing a click reaction in ILs appeared to us a non-trivial task, the main inconvenience that might occur being the sequestering of the copper catalyst by complexation with the solvent. Crucial to the use of the selected ILs was the ability to dissolve CuI and a low viscosity, thus enabling an efficient stirring of the reaction mixture. The cycloaddition of **1** and **2** was first performed at room temperature overnight on a 0.1 mmol scale in the presence of CuI (0.5 equiv.) and freshly distilled *i*-Pr<sub>2</sub>EtN (Hünig's base) (5 equiv.) using the ionic liquids **4-6** as the solvents. Under these conditions, the C-disaccharide **3** was obtained in only 25-30% isolated yield while the reaction mixtures were mainly formed by unreacted alkyne **1** and azide **2**. Raising the reaction temperature to 80 °C, the cycloadduct **3** was recovered in much higher yields (50-84%, entries 3-5). Reactions under these optimized conditions were carried out in other ILs as well as in toluene and DMF as standard molecular solvents (Table 1, entries 1, 2 and 6-12). In all cases, with one exception only (entry 8), the reaction afforded exclusively the cycloadduct **3** in fair to excellent isolated yields. A yield of **3** (91%) comparable to that in toluene (96%) was obtained in the *N*-octyl dabco-cation based dicyanamide ([C<sub>8</sub>dabco][N(CN)<sub>2</sub>], **13**, entry 12). The yields in this IL decreased by shortening the reaction time (74% in 4 h and 81% in 8 h), which indicated the convenient reaction time employed (16 h).

The 1,4-disubstitution pattern of the triazole linker in **3** was established by <sup>13</sup>C NMR spectroscopy according to our recent method.<sup>12</sup> In fact, a large and positive  $\Delta(\delta_{C4} - \delta_{C5})$  value (22.0 ppm) was found in the <sup>13</sup>C spectrum<sup>16</sup> as observed in other compounds prepared by click reaction, including triazole-linked C-glycoside clusters,<sup>12</sup> C-oligosaccharide,<sup>11</sup> and C-glycosyl amino acids.<sup>13</sup> On the other hand, in agreement with earlier findings,<sup>12,16</sup> the 1,5-disubstituted triazole **14** prepared by thermal coupling of **1** and **2** neat (Scheme 3) displayed a small and negative  $\Delta(\delta_{C4} - \delta_{C5})$  value as small as -3.3 ppm.



Scheme 3.

It is worth noting that the empirical rule<sup>17,18</sup> establishing that the H-5 proton in 1,4-disubstituted triazoles resonates always downfield compared to the H-4 proton in the corresponding 1,5-isomer, is not always reliable, especially in the case of complex molecules such as the disaccharides **3** and **14**. Actually, the triazole proton in **3** was at upper field ( $\delta_{\text{H5}} = 7.57$  ppm) than that of the proton of the regioisomer **14** ( $\delta_{\text{H4}} = 7.68$  ppm). Instead, the free hydroxy C-disaccharides **15** and **16** (Figure 1), obtained by catalytic hydrogenation of **3** and **14**, respectively, displayed in their NMR spectra chemical shift values in accord with both rules (**15**: ( $\delta_{\text{H5}} = 8.02$  ppm;  $\Delta(\delta_{\text{C4}} - \delta_{\text{C5}}) = +21.6$  ppm; **16**: ( $\delta_{\text{H4}} = 7.79$  ppm;  $\Delta(\delta_{\text{C4}} - \delta_{\text{C5}}) = -5.3$  ppm).

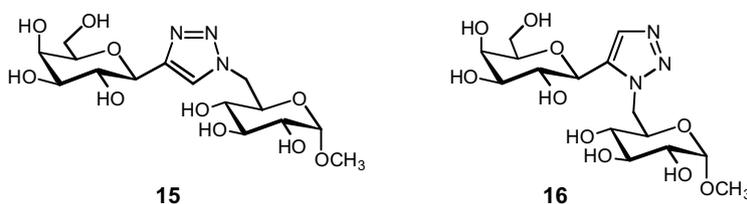


Figure 1.

The work-up of the reaction mixture was a non-trivial operation for reactions carried out in ILs. Although ethyl acetate appeared to be the solvent of choice for the efficient extraction of the product **3**, small amounts of the IL were extracted by this solvent (the solubility of pure IL **13** in AcOEt at r.t. was ca. 25 mg/mL) and then retained by the silica gel column used for the chromatographic purification of **3**. Consequently the method suffered from the partial loss of these costly IL solvents. When using IL **4** as the solvent, the reaction mixture was extracted with diethyl ether because this ionic liquid is quite soluble in AcOEt (ca. 70 mg/mL). The solubility of **4** in AcOEt did not vary significantly in the presence of H<sub>2</sub>O. Nevertheless the recycling of **13** was considered. To this end, following the work-up of the reaction mixture, to the recovered IL still containing the copper catalyst was added the Hünig's base and the resulting mixture was employed in a subsequent run. Noteworthy, the registered yields of isolated **3** in four subsequent runs were 91%, 77%, 80%, and 80%. Hence, a single stock of **13** enabled the coupling of 0.4 mmol (ca. 200 mg) of each reaction partner **1** and **2** to give the disaccharide **3** with an average yield of 82%. The preparative value of

the CuAAC under study was further demonstrated by a reaction carried out on a 1 mmol scale of each reagent **1** and **2**. In this case the yield of isolated **3** (0.98 g) was 95%.

### 3.3 Conclusions

Of the various ILs examined the most suitable one for performing the model CuAAC reaction examined is the [C<sub>8</sub>dabco][N(CN)<sub>2</sub>] using CuI as catalyst and *i*-Pr<sub>2</sub>EtN as additive. The validation of a synthetically important CuAAC such as that involving carbohydrates in ILs opens new perspectives on the use of this prototypical click reaction in glycochemistry.

### 3.4 Experimental Section

Anhydrous solvents were dried over standard drying agents<sup>19</sup> and freshly distilled prior to use. Reactions were monitored by TLC on silica gel 60 F<sub>254</sub> with detection by charring with sulfuric acid. Flash column chromatography<sup>20</sup> was performed on silica gel 60 (40-63 μm) using distilled solvents. Melting points were determined with a capillary apparatus. Optical rotations were measured at 20 ± 2 °C; [α]<sub>D</sub> values are given in deg·mL·g<sup>-1</sup>·dm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (250 and 400 MHz) and <sup>13</sup>C NMR spectra (63 and 75 MHz) were recorded for CDCl<sub>3</sub> solutions at room temperature. Peak assignments were aided by <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY and gradient-HMQC experiments. In the <sup>1</sup>H NMR spectra, the *n* and *m* values quoted in geminal or vicinal proton-proton coupling constants *J*<sub>*n,m*</sub> refer to the number of the corresponding sugar protons. MALDI-TOF mass spectra were acquired using 2,5-dihydroxy-benzoic acid as the matrix. Ammoeng<sup>TM</sup> 110 (>85%) was supplied by Solvent Innovation. 1-Butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate [bmim][BF<sub>4</sub>] (**5**), 1-butyl-3-methylimidazolium dicyanamide [bmim][N(CN)<sub>2</sub>] (**6**), 1-butyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethanesulfonyl)amide [bmim][Tf<sub>2</sub>N] (**7**) and 1-butyronitril-3-methylimidazolium tetrafluoroborate [(C<sub>3</sub>CN)mim][BF<sub>4</sub>] (**8**) were prepared as previously described.<sup>21</sup> 1-Ethyl-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide [C<sub>2</sub>dabco]Br (**11**) and 1-octyl-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane tetrafluoroborate

[C<sub>8</sub>dabco][BF<sub>4</sub>] (**12**) were synthesized following the reported procedure.<sup>22</sup> Commercially available copper(I) iodide (light grey powder, Aldrich 215554) was used without further purification.

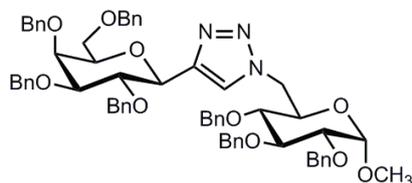
**Cycloaddition in molecular solvents.** A mixture of sugar azide **2** (49 mg, 0.10 mmol), C-galactoside **1** (60 mg, 0.11 mmol), freshly distilled *N,N*-diisopropylethylamine (87  $\mu$ L, 0.50 mmol), CuI (9.5 mg, 0.05 mmol), and anhydrous toluene (1 mL) was sonicated in an ultrasound cleaning bath for ca. 1 min, then stirred in the dark at 80 °C for 16 h, cooled to room temperature, and concentrated. The residue was eluted from a column of silica gel with 2:1 cyclohexane-AcOEt to give first unreacted azide **2** (2.5 mg, 5%). Eluted second was the disaccharide **3** (100 mg, 96%) as a colorless foam. When the same cycloaddition was performed without the Hünig's base, the unmodified alkyne **1** (9 mg, 15%) and the disaccharide **3** (100 mg, 96%) were isolated by column chromatography.

**Cycloaddition in ionic liquids.** A mixture of sugar azide **2** (49 mg, 0.10 mmol), C-galactoside **1** (60 mg, 0.11 mmol), and ionic liquid (0.50 g; previously dried at 0.1 mbar / 50 °C for 4 h) was sonicated or magnetically stirred at room temperature for a few min to obtain a solution, then CuI (9.5 mg, 0.05 mmol) was added. The mixture was sonicated for ca. 1 min, then diluted with freshly distilled *N,N*-diisopropylethylamine (87  $\mu$ L, 0.50 mmol), and stirred in the dark at 80 °C. After 16 h the reaction mixture was cooled to room temperature and extracted with AcOEt (4 x 6 mL) waiting each time 15 min for a clear phase separation (in some cases 1 mL of H<sub>2</sub>O was also added to improve the extraction yield, see Table 2). The combined extracts were concentrated and dried under high vacuum to give crude **3** together with variable amounts of ionic liquid. The residue was eluted from a column of silica gel with 2:1 cyclohexane-AcOEt to give pure disaccharide **3**. An identical procedure was followed for reactions performed without the Hünig's base.

**Cycloaddition in the absence of solvent.** A mixture of syrupy azide **2** (49 mg, 0.10 mmol) and crystalline alkyne **1** (60 mg, 0.11 mmol) was stirred at 80 °C for 16 h under a nitrogen atmosphere (after a few min the mixture became a homogeneous solution), then cooled to room temperature, diluted with toluene (ca. 0.5 mL), and eluted from a

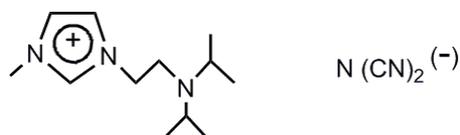
column of silica gel with cyclohexane-AcOEt (from 3:1 to 2:1) to give first a mixture of unreacted **1** and **2**, then the disaccharide **3** (15 mg, 14%), and finally the regioisomer **14** (28 mg, 27%).

**Methyl 2,3,4-Tri-*O*-benzyl-6-deoxy-6-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]- $\alpha$ -D-glucopyranoside (3)**

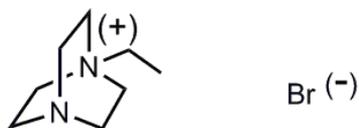


Mp 110-111 °C (AcOEt-cyclohexane).  $[\alpha]_D = +25.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.57 (s, 1H, H-5 Tr.), 7.39-7.20 (m, 30H, Ar), 7.18-7.12 (m, 3H, Ar), 7.05-7.02 (m, 2H, Ar), 5.00 and 4.66 (2d, 2H,  $J = 11.6$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.93 and 4.78 (2d, 2H,  $J = 10.9$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.87 and 4.76 (2d, 2H,  $J = 10.8$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.78 and 4.73 (2d, 2H,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.66 and 4.26 (2d, 2H,  $J = 10.6$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.58 and 4.42 (2d, 2H,  $J = 12.0$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.53 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 5.6$ ,  $J_{6a,6b} = 14.3$  Hz, H-6a), 4.52 (d, 1H,  $J_{1,2'} = 9.7$  Hz, H-1'), 4.46 and 4.40 (2d, 2H,  $J = 11.6$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.44 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz, H-1), 4.44 (dd, 1H,  $J_{5,6b} = 2.8$  Hz, H-6b), 4.20 (dd, 1H,  $J_{2,3'} = 9.5$  Hz, H-2'), 4.06 (dd, 1H,  $J_{3',4'} = 3.0$ ,  $J_{4',5'} = 0.8$  Hz, H-4'), 3.94 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 9.7$ ,  $J_{3,4} = 8.8$  Hz, H-3), 3.91 (ddd, 1H,  $J_{4,5} = 10.0$  Hz, H-5), 3.73 (dd, 1H, H-3'), 3.72 (ddd, 1H,  $J_{5',6'a} = 7.0$ ,  $J_{5',6'b} = 6.2$  Hz, H-5'), 3.60 (dd, 1H,  $J_{6a',6'b} = 9.0$  Hz, H-6'a), 3.57 (dd, 1H, H-6'b), 3.23 (dd, 1H, H-2), 3.12 (dd, 1H, H-4), 3.11 (s, 3H, OMe).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  146.2 (C-4 Tr.), 138.9, 138.5, 138.4, 138.1, 138.0, 137.89, and 137.82 (C Ar), 128.5-127.5 (CH Ar), 124.2 (C-5 Tr.), 98.0 (C-1), 84.3 (C-3'), 81.8 (C-3), 79.9 (C-2), 78.7 (C-2'), 77.7 (C-4), 77.4 (C-5'), 75.6 ( $\text{PhCH}_2$ ), 74.9 (2  $\text{PhCH}_2$ ), 74.61 (C-1'), 74.59 ( $\text{PhCH}_2$ ), 74.0 (C-4'), 73.5 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.3 ( $\text{PhCH}_2$ ), 72.5 ( $\text{PhCH}_2$ ), 68.9 (C-5), 68.7 (C-6'), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 50.3 (C-6). MALDI-TOF MS (1038.23): 1038.9 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ), 1060.9 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ), 1076.7 ( $\text{M}^+ + \text{K}$ ). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{64}\text{H}_{67}\text{N}_3\text{O}_{10}$ : C, 74.04; H, 6.50; N, 4.05. Found: C, 73.88; H, 6.41; N, 3.90.

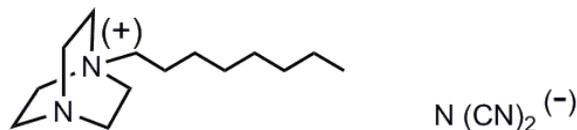
**1-(2'-Diisopropylamino)ethyl-3-methylimidazolium dicyanamide [*i*-Pr<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>mim]  
[N(CN)<sub>2</sub>] (9)**



To a solution of 1-(2'-diisopropylamino)ethyl-3-methylimidazolium chloride (5.0 g, 20.3 mmol, prepared as previously reported<sup>36</sup>) in H<sub>2</sub>O (150 mL) was added freshly prepared silver dicyanamide (3.7 g, 21.3 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3 h, then the precipitate was removed by filtration, and the resulting colourless solution was evaporated at reduced pressure (80 °C) to give **9** (3.75 g, 95%) as a pale yellow viscous liquid. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 8.77 (s, 1H, H-2 Im.), 7.49 (s, 1H, H-5 Im.), 7.38 (s, 1H, H-4 Im.), 4.50-4.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(*i*-Pr)<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.52 (sept, 2H, *J* = 6.0 Hz, 2 CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.40-3.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(*i*-Pr)<sub>2</sub>), 1.66 (d, 12H, *J* = 6.0 Hz, 4 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 124.1 (CH), 122.3 (CH), 119.8 (CH), 54.4 (CH<sub>2</sub>), 46.4 (CH<sub>2</sub>), 45.6 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (CH), 17.4 (CH<sub>3</sub>). Anal. Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>: C, 60.84; H, 8.75; N, 30.40. Found: C, 61.10; H, 8.62; N, 30.30.

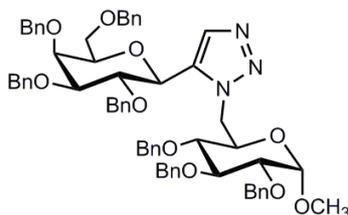
**1-Ethyl-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide [C<sub>2</sub>dabcoBr] (10)**

A mixture of 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (dabco, 98% pure, 2.0 g, 17.8 mmol), bromoethane (1.4 ml, 18.7 mmol), and AcOEt (50 mL) was stirred at room temperature for 48 h. The white solid, isolated by decanting off the solvent, was suspended in anhydrous THF (20 mL) and stirred at room temperature for 1 h, then the THF was decanted off. The treatment was repeated twice, then the solid was dried under vacuum at 40 °C to give 10 (3.8 g, 94%). Mp 65-70 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 3.30-3.20 (m, 8H), 3.10-3.00 (m, 6H), 1.25-1.15 (m, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 59.9 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 44.1 (CH<sub>2</sub>), 6.7 (CH<sub>3</sub>). Anal. Calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>: C, 43.45; H, 7.75; N, 12.67. Found: C, 43.71; H, 7.60; N, 12.70.

**1-octyl-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane dicyanamide [C<sub>8</sub>dabcoN(CN)<sub>2</sub>] (**13**)**

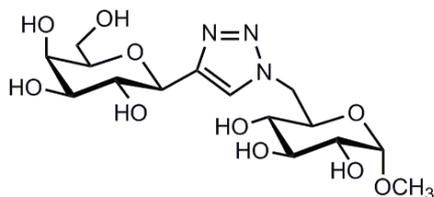
To a solution of 1-octyl-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide (2.3 g, 5.2 mmol) in H<sub>2</sub>O (80 mL) was added freshly prepared silver dicyanamide (0.92 g, 5.3 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3 h, then the precipitate was removed by filtration, and the resulting colourless solution was evaporated at reduced pressure (40 °C) to give **13** (2.1 g, 95%). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz): δ 3.55-3.45 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.40-3.30 (m, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.25-3.10 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 1.80-1.60 (m, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.30-1.20 (m, 10H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 0.81 (t, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 120.3 (C), 64.7 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (CH<sub>2</sub>), 45.2 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>). Anal. Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>: C, 65.94; H, 10.03; N, 24.03. Found: C, 66.30; H, 9.82; N, 23.90.

**Methyl 2,3,4-Tri-*O*-benzyl-6-deoxy-6-[5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]- $\alpha$ -D-glucopyranoside (14)**



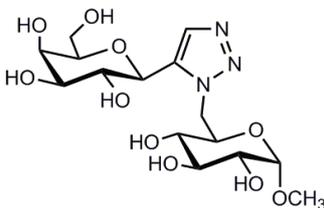
$[\alpha]_D = +28.3$  ( $c$  0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.68 (s, 1H, H-4 Tr.), 7.42-7.20 (m, 33H, Ar), 7.00-6.96 (m, 2H, Ar), 4.96 and 4.78 (2d, 2H,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.92 and 4.62 (2d, 2H,  $J = 11.5$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.90 and 4.70 (2d, 2H,  $J = 10.9$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.77 and 4.69 (2d, 2H,  $J = 11.6$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.68 and 4.54 (2d, 2H,  $J = 12.3$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.68 and 4.15 (2d, 2H,  $J = 10.6$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.64 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 2.8$ ,  $J_{6a,6b} = 14.3$  Hz, H-6a), 4.46 (d, 1H,  $J_{1',2'} = 9.6$  Hz, H-1'), 4.46 and 4.40 (2d, 2H,  $J = 12.0$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.44 (dd, 1H,  $J_{5,6b} = 6.5$  Hz, H-6b), 4.38 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.5$  Hz, H-1), 4.10 (dd, 1H,  $J_{2',3'} = 9.4$  Hz, H-2'), 4.04 (dd, 1H,  $J_{3',4'} = 2.8$ ,  $J_{4',5'} = 0.5$  Hz, H-4'), 3.94 (ddd, 1H,  $J_{4,5} = 10.0$  Hz, H-5), 3.93 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 9.5$ ,  $J_{3,4} = 9.0$  Hz, H-3), 3.63-3.54 (m, 4H, H-3', H-5', 2 H-6'), 3.46 (dd, 1H, H-4), 3.38 (dd, 1H, H-2), 3.00 (s, 3H, OMe).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.6, 138.5, 138.2, 138.1, 137.9, 137.6, and 137.5 (C Ar), 136.0 (C-5 Tr.), 132.7 (C-4 Tr.), 129.9-127.4 (CH Ar), 97.6 (C-1), 84.3 (C-3'), 82.0 (C-3), 79.7 (C-2), 78.7 (C-4), 78.1 (C-2'), 75.6, 75.2, 74.8, 74.7, and 73.5 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.4 (C-4'), 73.3 and 72.2 ( $\text{PhCH}_2$ ), 72.1 (C-1'), 69.1 (C-5), 68.4 (C-6'), 55.0 ( $\text{CH}_3$ ), 48.6 (C-6). MALDI-TOF MS (1038.23): 1038.7 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ), 1060.7 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ), 1076.7 ( $\text{M}^+ + \text{K}$ ). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{64}\text{H}_{67}\text{N}_3\text{O}_{10}$ : C, 74.04; H, 6.50; N, 4.05. Found: C, 73.81; H, 6.39; N, 3.92.

**Methyl 6-[4-( $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-6-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (15).**



A vigorously stirred mixture of **3** (104 mg, 0.10 mmol), 20% palladium hydroxide on carbon (50 mg), and AcOH (2.5 mL) was degassed under vacuum and saturated with hydrogen (by a H<sub>2</sub>-filled balloon) five times. The suspension was stirred at room temperature for 4 h under a slightly positive pressure of hydrogen (balloon) and then concentrated. A suspension of the residue in CH<sub>3</sub>OH was filtered through a plug of cotton and concentrated. The hydrogenation was repeated in order to remove residual benzyl groups, then the crude product was eluted from a C18 silica gel cartridge (1.5 x 2 cm, d x h) with CH<sub>3</sub>OH to give **15** (38 mg, 94%) as an amorphous solid;  $[\alpha]_{\text{D}} = +69.0$  (*c* 0.9, CH<sub>3</sub>OH). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.02 (s, 1H, H-5 Tr.), 4.81 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 2.4$ ,  $J_{6a,6b} = 14.3$  Hz, H-6a), 4.62 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, H-1), 4.52 (dd, 1H,  $J_{5,6b} = 8.0$  Hz, H-6b), 4.34 (d, 1H,  $J_{1,2'} = 9.7$  Hz, H-1'), 3.93 (dd, 1H,  $J_{3',4'} = 3.3$ ,  $J_{4',5'} = 0.6$  Hz, H-4'), 3.86 (dd, 1H,  $J_{2',3'} = 9.4$  Hz, H-2'), 3.84 (ddd, 1H,  $J_{4,5} = 9.8$  Hz, H-5), 3.76-3.71 (m, 1H, H-6'a), 3.69-3.63 (m, 2H, H-5', H-6'b), 3.60 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 9.5$ ,  $J_{3,4} = 8.8$  Hz, H-3), 3.57 (dd, 1H, H-3'), 3.35 (dd, 1H, H-2), 3.16 (s, 3H, OMe), 3.11 (dd, 1H, H-4). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  147.6 (C-4 Tr.), 126.0 (C-5 Tr.), 101.2 (C-1), 80.9 (CH), 76.3 (CH), 76.2 (CH), 74.9 (CH), 73.3 (CH), 72.8 (CH), 72.2 (CH), 71.7 (CH), 70.9 (CH), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 55.8 (CH<sub>3</sub>), 52.4 (CH<sub>2</sub>). Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>: C, 44.22; H, 6.19; N, 10.31. Found: C, 44.35; H, 6.46; N, 10.42.

**Methyl 6-[5-( $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]-6-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (16)**



The disaccharide **14** (30 mg, 0.03 mmol) was hydrogenated and purified as described for the preparation of **15** to give **16** (11 mg, 96%) as a colorless syrup;  $[\alpha]_D = +56.3$  ( $c$  0.3, CH<sub>3</sub>OH). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.79 (s, 1H, H-4 Tr.), 4.90 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 2.3$ ,  $J_{6a,6b} = 14.5$  Hz, H-6a), 4.62 (dd, 1H,  $J_{5,6b} = 9.1$  Hz, H-6b), 4.60 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, H-1), 4.57 (d, 1H,  $J_{1,2'} = 9.8$  Hz, H-1'), 3.97 (ddd, 1H,  $J_{4,5} = 10.0$  Hz, H-5), 3.96 (dd, 1H,  $J_{2',3'} = 9.3$  Hz, H-2'), 3.94 (dd, 1H,  $J_{3',4'} = 3.4$ ,  $J_{4',5'} = 0.5$  Hz, H-4'), 3.79-3.67 (m, 3H, H-5', 2 H-6'), 3.60 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 9.7$ ,  $J_{3,4} = 8.8$  Hz, H-3), 3.59 (dd, 1H, H-3'), 3.39 (dd, 1H, H-2), 3.22 (dd, 1H, H-4), 3.02 (s, 3H, OMe). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  138.5 (C-5 Tr.), 133.2 (C-4 Tr.), 100.9 (C-1), 76.2 (CH), 75.1 (CH), 73.4 (CH), 73.3 (CH), 72.2 (CH), 71.1 (CH), 70.8 (CH), 62.9 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 51.1 (CH<sub>2</sub>). Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>: C, 44.22; H, 6.19; N, 10.31. Found: C, 44.40; H, 6.42; N, 10.48.

### 3.5 References

1. a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004. b) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128.
2. For an updated list, see: <http://www.scripps.edu/chem/sharpless/click.html>.
3. Dondoni, A. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 700.
4. For recent reviews, see: a) Chiappe, C.; Pieraccini, D. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 275. b) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015. c) Murugesan, S.; Linhardt, R. J. *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 437. d) Chowdhury, S.; Mohan, R. S.; Scott, J. L. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 2363. e) Imperato, G.; König, B.; Chiappe, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1049. f) El Seoud, O. A.; Koschella, A.; Fidale, L. C.; Dorn, S.; Heinze, T. *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 2629. g) Parvulescu, V. I.; Hardacre, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2615. h) van Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2757. i) Weingärtner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 654.
5. a) Dupont, J.; Spencer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5296. b) Smiglak, M.; Reichert, W. M.; Holbrey, J. D.; Wilkes, J. S.; Sun, L.; Thrasher, J. S.; Kirichenko, K.; Singh, S.; Katritzky, A. R.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **2006**, 2554. c) Zhao, D.; Liao, Y.; Zhang, Z. *Clean* **2007**, *35*, 42.
6. a) Ranu, B. C.; Banerjee, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3049. b) Law, M. C.; Wong, K.-Y.; Chan, T. H. *Chem. Commun.* **2006**, 2457. c) Kumar, A.; Pawar, S. S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8111. d) Cao, H.; Xiao, W. J.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8562. e) Gu, Y.; Ogawa, C.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 175.
7. a) Luo, S.; Mi, X.; Liu, S.; Xu, H.; Cheng, J. P. *Chem. Commun.* **2006**, 3687. b) Ni, B.; Zhang, Q.; Headley, A. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9857. c) Schulz, P. S.; Müller, N.; Bösmann, A.; Wasserscheid, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1293.
8. a) Machado, G.; Scholten, J.; de Vargas, T.; Teixeira, S. R.; Ronchi, L. H.; Dupont, J. *Int. J. Nanotech.* **2007**, *4*, 541. b) Biswas, K.; Rao, C. N. R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6123. c) Fei, Z.; Zhao, D.; Pieraccini, D.; Ang, W. H.; Geldbach, T. J.; Scopelliti, R.; Chiappe, C.; Dyson, J. P. *Organometallics* **2007**, *26*, 1588.
9. Miao, W.; Chan, T. H. *Acc. Chem Res.* **2006**, *39*, 897.

10. A related study involved the Cu(I)-catalyzed three-component reaction of halides,  $\text{NaN}_3$ , and alkynes in a mixture of [bmim][ $\text{BF}_4$ ] and  $\text{H}_2\text{O}$ . See: Zhao, Y.-B.; Yan, Z.-Y.; Liang, Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1545.
11. Cheshev, P.; Dondoni, A.; Marra, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3225.
12. Dondoni, A.; Marra, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7546 and references therein.
13. Dondoni, A.; Giovannini, P. P.; Massi, A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2929.
14. a) Lowary, T.; Meldal, M.; Helmboldt, A.; Vasella, A.; Bock, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9657. b) Dondoni, A.; Mariotti, G.; Marra, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4475.
15. Kobayashi, Y.; Shiozaki, M.; Ando, O. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2570.
16. Rodios, N. A. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, 21, 1169.
17. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.
18. a) Alonso, G.; García-López, M. T.; García-Muñoz, G.; Madroño, R.; Rico, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, 7, 1269. b) Crandall, J. K.; Crawley, L. C.; Komin, J. B. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2045. c) Wang, Z.-X.; Qin, H.-L. *Chem. Commun.* **2003**, 2450.
19. Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th ed., Butterworth-Heinemann, Amsterdam, **2003**.
20. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
21. Chiappe, C.; Pieraccini, D.; Zhao, D.; Fei, Z.; Dyson, P. *J. Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 68.
22. Ye, C.; Xiao, J. C.; Twamley, B.; LaLonde, A. D.; Norton, M. G.; Shreeve, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5095.

## 4. SYNTHESIS OF GLYCOCLUSTERS IN IONIC LIQUIDS

### 4.1 Introduction

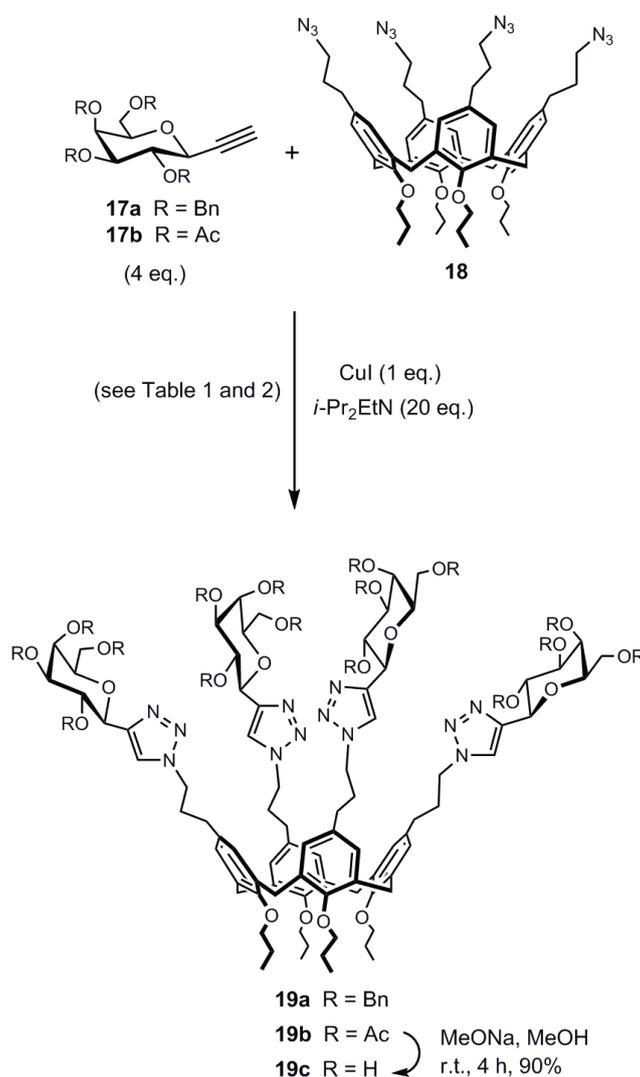
Among the many efforts that are made to modernize synthetic organic chemistry toward a sustainable development, the search for new reaction media that can effectively replace the traditional toxic and volatile organic solvents is driving intense research in academic and industrial laboratories. Synthesis in ionic liquids (ILs) has the potential to solve numerous pending problems, especially those regarding safety and environmental concerns: for their characteristics ILs are considered as green solvents; Together with the IL, also embedded organometallic catalysts are efficiently recycled as shown, for example, in recent Pd-catalyzed cross-coupling reactions using microflow systems.<sup>1</sup> Hence from a merely academic curiosity, ILs have reached over the last decade an important role in organic, inorganic, polymer and biocatalytic synthesis.<sup>2</sup>

Moreover, they have been proved to be good microwave absorbers<sup>3</sup> and therefore are well suited in reactions using microwave (MW) dielectric heating.<sup>4</sup> The advantages associated with the green solvent aspect of ILs and the green chemistry aspect of microwave irradiation have been very recently emphasized in highly improved methods for zeolite synthesis.<sup>5,6</sup> From a synthetic standpoint it appears quite convenient to validate the efficiency of organic processes in ILs, eventually under MW irradiation, because these studies can yield new and green synthesis methods.

Following this reasoning, we reported<sup>7</sup> the first example of Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC)<sup>8</sup> (click reaction)<sup>9</sup> in ILs to give a triazole-linked *C*-disaccharide. Our work was stimulated by the tremendous impact exerted by the CuAAC in numerous areas of life and material sciences<sup>10</sup> and the belief that the execution of this formidable reaction in ILs will furnish the opportunity for new applications. Hence we reported a further demonstration of the viability of the CuAAC in ILs with the assistance of microwave irradiation. Also in this case we have selected a reaction in an area of our own research interest such as the multiple glycosylation of a calix[4]arene to give structurally defined glycoclusters.<sup>11</sup>

## 4.2 Microwave-enhanced ionothermal synthesis of glycoclusters

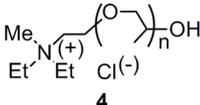
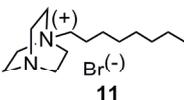
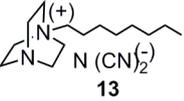
There are no examples of calixarene functionalization in ILs, so we studied in some details the model click reaction of ethynyl tetra-*O*-benzyl-*C*-galactoside **17a**<sup>12</sup> with the tetra-azidopropyl-calix[4]arene **18**<sup>13</sup> (Scheme 1). This explorative study was finalized to identify the most efficient IL and at the same time address some crucial issues such as the solubility of the reagents, the extraction of the product, and IL recovery and reuse.



Scheme 1.

Hence the reaction of the tetra-azide **18** with four equivalents of the alkyne **17a**, i.e. one equivalent for each azido group of **18**, in the presence of catalytic CuI and

excess *i*-Pr<sub>2</sub>EtN (Hünig base) was performed in three different ILs **4**, **11**, and **13** at 80 °C (Table 1). These ILs were selected because they proved to be the most valuable among those employed in our previous work.<sup>7</sup>

Entry	Solvent	Heating	Time (h)	Yield (%) <sup>a</sup>
1	toluene	thermal	16	70
2		thermal	16	55
3	<b>4</b>	MW	2	68
4		thermal	16	73
5	<b>11</b>	MW	2	79
6		thermal	16	65
7	<b>13</b>	MW	2	90 (72) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Isolated yield after column chromatography on silica gel. <sup>b</sup> Using recycled IL.

**Table 1.** Cycloaddition of C-galactosyl acetylene **17a** and tetra-azido calix[4]arene **18** in toluene and ionic liquids (ILs) at 80 °C to give the glycoside cluster **19a** (see Scheme 1).

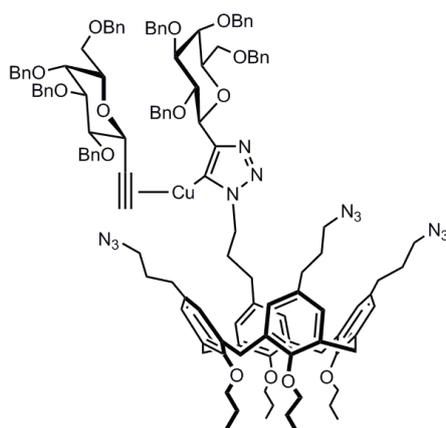
Runs in each IL were carried out by thermal heating (oil bath) and MW dipolar heating (Table 1). Experiments run in a single-mode cavity dedicated reactor Biotage Initiator and temperature measured externally on the outside vessel wall by an IR sensor. For the sake of comparison, the reaction of **17a** with **18** was also carried out by thermal heating in an apolar molecular solvent such as toluene (entry 1). After some experimentation the suitable reaction times were established to be 16 and 2 hours under thermal and MW heating, respectively. The IL and reaction mixture were separated by extraction of the latter with diethyl ether or ethyl acetate. As judged from the yields of isolated (by column chromatography) triazole-linked<sup>14</sup> calix[4]arene tetra-galactoside **19a**, the most performing IL was *N*-octyl dabco-cation based dicyanamide ([C<sub>8</sub>dabco][N(CN)<sub>2</sub>], **13**) under MW heating for 2 hours (entry 7). The recovered IL was reused in a subsequent run to give **19a** in high yield (Table 1, entry 7). The excellent yield (90%) of pure glycocluster **19a** compared with that (65%, entry 6) obtained by thermal heating after 16 hours demonstrated that MW dipolar heating not only reduced

the reaction time substantially but also increased the efficiency of the multiple click CuAACs.

It is worth noting that partially glycosylated calix[4]arene derivatives were not observed by NMR analysis of the crude reaction mixture formed in either thermal or MW heated experiments. On the other hand, trace amounts of unreacted tetra-azide **18** were isolated by chromatography.

This is in agreement with the earlier observation of Rodionov, Fokin and Finn on the click reaction of vicinal diazides wherein the first triazole formed served as accelerating element of the subsequent cycloaddition.<sup>15</sup> Accordingly, we suggest that the first click reaction on **18** leads to the formation of a copper(I) triazolide intermediate,<sup>16</sup> which binds the sugar alkyne to give a system of the form shown in Figure 1 with subsequent rapid intramolecular capture by an adjacent azido group.<sup>17</sup> The same mechanism cannot operate by using calix[4]arene alkynes. Accordingly we observed that a sluggish reaction takes place between an upper rim tetra-ethynyl-calix[4]arene and a *C*-glycosylmethyl azide. The cone conformation of the calix[4]arene platform and the flexibility of the azidopropyl chain constitute suitable geometrical factors for the occurrence of the intramolecular click process.

The same mechanism can be applied to the third and fourth click reaction. Very likely the ILs stabilize the various Cu(I) complexes that are involved in the CuAAC.<sup>15,18</sup>



**Figure 1.** Proposed intermediate in the multiple CuAAC leading to the *C*-glycoside cluster 19a.

Another point that is worth commenting is that reactions of **17a** with **18** in ILs **20**, **21**, and **22** (Table 1, entries 2, 4, and 6) under thermal heating afforded the glycocluster **19a** in comparable yields to that registered in toluene (entry 1). This result supports the feasibility of the green multiple click CuAAC on a calix[4]arene substrate using readily available ILs even when the microwave apparatus is not available.

The optimized conditions (MW heating, 2 h) established for the cycloaddition of **17a** and **18** in  $[C_8\text{dabco}][N(\text{CN})_2]$  **13** were employed to perform the reaction of other sugar alkynes with the same tetra-azide **18** (Figure 2).

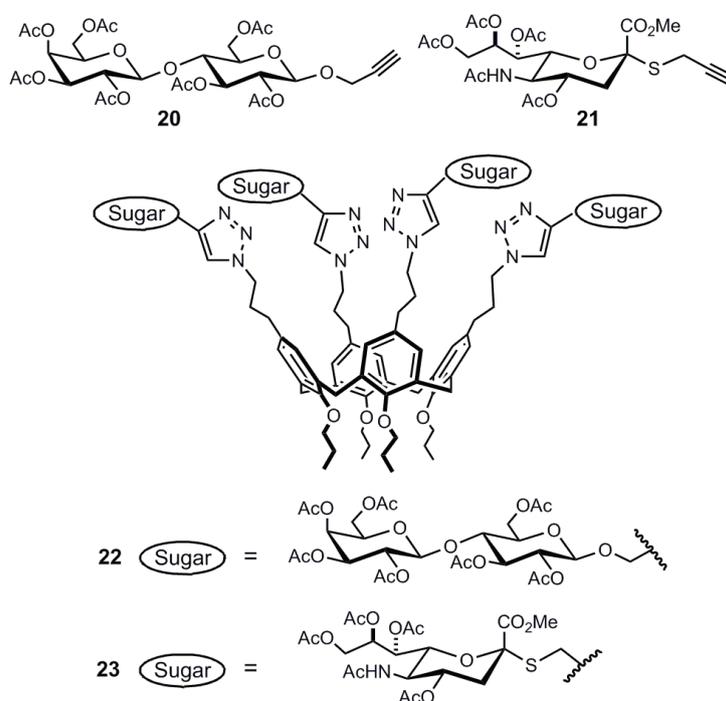


Figure 2.

The good yield (Table 2, entry 2) of the glycocluster **19b** formed from the reaction with the ethynyl tetra-*O*-acetyl-*C*-galactoside<sup>6</sup> **17b** (Scheme 1) demonstrated the compatibility of *O*-acetyl protecting groups with the ionotropic conditions. This allowed ready access by transesterification to the product **19c** displaying free hydroxy sugar fragments. Also the reaction of **18** with a peracetylated disaccharide such as the propargyl *O*-lactoside<sup>19</sup> **20** (Figure 2) occurred to a good extent to give the densely glycosylated calix[4]arene **22** (Figure 2) in almost identical yield to that registered in the molecular solvent toluene (Table 2). Quite rewarding was also the successful

cycloaddition of **18** with a complex multifunctionalized monosaccharide such as the propargyl *S*-sialoside<sup>20</sup> **21** (Figure 2). In this case, however, the yield of the isolated sialocluster **23**<sup>21</sup> (Figure 2) from the reaction in the IL was much lower than that in toluene (Table 2). This was mainly due to the difficult separation of the product **23** from the ionic liquid by extraction with ethyl acetate as operated in the other reactions. The product was recovered by gel filtration on a column of Sephadex LH20 and purified by chromatography on a silica gel column.

Entry	Alkyne	Solvent	Heating	Time (h)	Cluster	Yield (%) <sup>a</sup>
1	<b>17b</b>	toluene	thermal	16	<b>19b</b>	84
2	<b>17b</b>	<b>13</b>	MW	2	<b>19b</b>	72
3	<b>20</b>	toluene	thermal	16	<b>22</b>	77
4	<b>20</b>	<b>13</b>	MW	2	<b>22</b>	79
5	<b>21</b>	toluene	thermal	16	<b>23</b>	58
6	<b>21</b>	<b>13</b>	MW	2	<b>23</b>	32

<sup>a</sup> Isolated yield after column chromatography on silica gel.

**Table 2.** Cycloaddition of tetraazido calix[4]arene **18** and sugar alkynes in toluene and IL **13** at 80 °C to give the corresponding glycoside clusters.

### 4.3 Conclusions

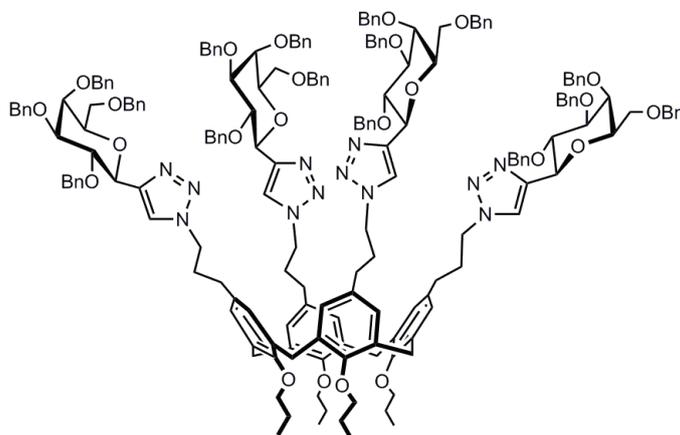
In conclusion it appears that CuAACs employing multifunctionalized biomolecules such as carbohydrates can be carried out in ionic liquids with similar efficiency as in organic solvents. ILs with their high polarity constitute an ideal medium for performing reactions under MW irradiation, reducing substantially the reaction time that is needed by thermal heating while the yield of the product is the same if not higher. We found that the cycloaddition in IL **20** at 80 °C between a C-glucosyl acetylene and a 6-azido-glucoside described in our previous work (ref. 7) required 16 h under thermal heating and only 2 h using MW dielectric heating. Hence the click CuAAC in ILs is a complementary “green” method to that using water as a solvent.<sup>9a</sup> ILs, however, do not present the main drawback of water due to the limited aqueous

solubility of most neutral organic substrates. The use of ILs as solvents in a wide range of CuAACs now becomes of interest.

#### 4.4 Experimental Section

Accurate mass data were collected by directly infusing samples (10 pmol/ $\mu$ L in 1:1 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O containing 10 mM ammonium formate) into the system at a flow rate of 5  $\mu$ L/min. The acquisition and data processing were performed with the MassLynx 4.1 software (Waters, Manchester, UK). Although the calix[4]arene tetra-azide **18** was scarcely soluble in ionic liquids at room temperature, ca. 0.1 M solutions of **18** in the ILs **4**, **11**, and **13** were obtained at 80 °C (the cycloaddition temperature).

**5,11,17,23-Tetrakis{3-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propyl}-25,26,27,28-tetrapropoxy-calix[4]arene (**19a**)**

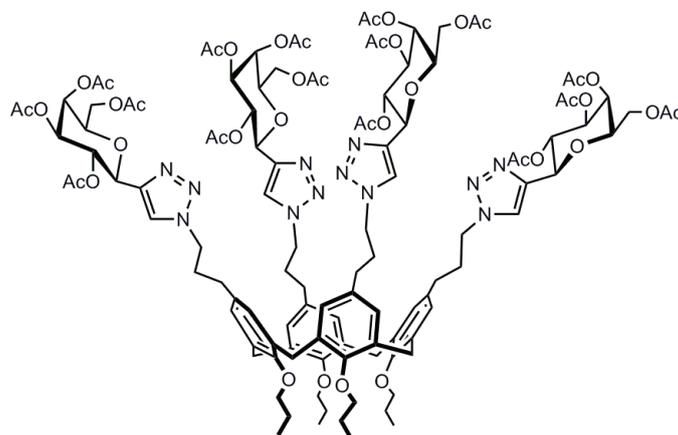


A mixture of ethynyl *C*-galactoside **17a** (110 mg, 0.20 mmol), calix[4]arene tetra-azide **18** (46 mg, 0.05 mmol), freshly distilled *N,N*-diisopropylethylamine (175  $\mu$ L, 1.00 mmol), CuI (9.5 mg, 0.05 mmol), and anhydrous toluene (2 mL) was sonicated in an ultrasound cleaning bath for 1 min, then stirred in the dark at 80  $^{\circ}$ C for 16 h, cooled to room temperature, diluted with AcOEt (50 mL), washed with 1 M phosphate buffer at pH 7 (2 x 10 mL), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and concentrated. The residue was eluted from a column of silica gel with cyclohexane-AcOEt (from 3:1 to 2:1) to give **19a** (109 mg, 70%) as a syrup.

When the cycloaddition was carried out in ionic liquids (0.50 g) heating at 80  $^{\circ}$ C in an oil bath for 16 h or in a microwave oven for 2 h, the crude reaction mixture was extracted with 4 x 6 mL of AcOEt (in the case of IL **11** and, after dilution with 1 mL of  $\text{H}_2\text{O}$ , IL **13**) or  $\text{Et}_2\text{O}$  (in the case of IL **4**). The combined organic phases were concentrated and eluted from a column of silica gel to give pure **19a** (see Table 1);  $[\alpha]_{\text{D}} = -9.5$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39-7.21 (m, 64H, Ar, 4 H-5 Tr.), 7.16-7.10 (m, 12H, Ar), 7.04-6.98 (m, 8H, Ar), 6.39 and 6.37 (2d, 8H,  $J = 1.5$  Hz, Ar calix.), 4.97 and 4.64 (2d, 8H,  $J = 11.5$  Hz, 4  $\text{PhCH}_2$ ), 4.75 and 4.71 (2d, 8H,  $J = 11.7$  Hz, 4  $\text{PhCH}_2$ ), 4.69 and 4.35 (2d, 8H,  $J = 10.7$  Hz, 4  $\text{PhCH}_2$ ), 4.48 (d, 4H,  $J_{1,2} = 9.7$  Hz, 4 H-1), 4.42 and 4.36 (2d, 8H,  $J = 11.6$  Hz, 4  $\text{PhCH}_2$ ), 4.36 and 3.01 (2d, 8H,  $J = 13.1$  Hz, 4  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4.24 (dd, 4H,  $J_{2,3} = 9.6$  Hz, 4 H-2), 4.09-3.99 (m, 8H, 4  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.04 (dd, 4H,  $J_{3,4} = 2.5$ ,  $J_{4,5} = 0.6$  Hz, 4 H-4), 3.80 (t, 8H,  $J = 7.5$  Hz, 4

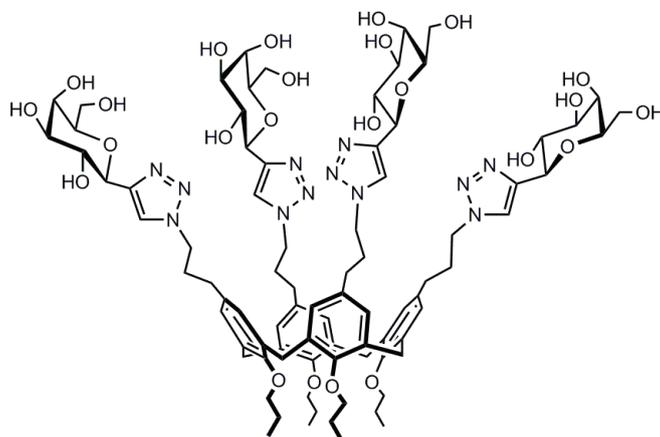
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.70 (dd, 4H, 4 H-3), 3.69 (ddd, 4H,  $J_{5,6a} = 7.1$ ,  $J_{5,6b} = 6.0$  Hz, 4 H-5), 3.58 (dd, 4H,  $J_{6a,6b} = 9.0$  Hz, 4 H-6a), 3.54 (dd, 4H, 4 H-6b), 2.23-2.18 (m, 8H, 4  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.96-1.82 (m, 16H, 4  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , 4  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 0.98 (t, 12H,  $J = 7.5$  Hz, 4  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154.9 (C Ar), 145.8 (C-4 Tr.), 138.8 (C Ar), 138.4 (C Ar), 138.2 (C Ar), 137.8 (C Ar), 134.7 (C Ar), 133.3 (C Ar), 128.4-127.5 (CH Ar), 122.5 (C-5 Tr.), 84.4 (C-5), 78.3 (C-2), 77.3 (C-3), 76.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 74.9 ( $\text{PhCH}_2$ ), 74.6 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.9 (C-1, C-4), 73.4 ( $\text{PhCH}_2$ ), 72.4 ( $\text{PhCH}_2$ ), 68.6 (C-6), 49.4 ( $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 23.1 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 10.3 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); ESI MS (3119.94): 1560.0 (M+2)/2. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{196}\text{H}_{212}\text{N}_{12}\text{O}_{24}$ : C, 75.45; H, 6.85; N, 5.39. Found: C, 75.11; H, 6.64; N, 5.19.

**5,11,17,23-Tetrakis{3-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-gal-actopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propyl}-25,26,27,28-tetrapropoxy-calix[4]arene (**19b**)**



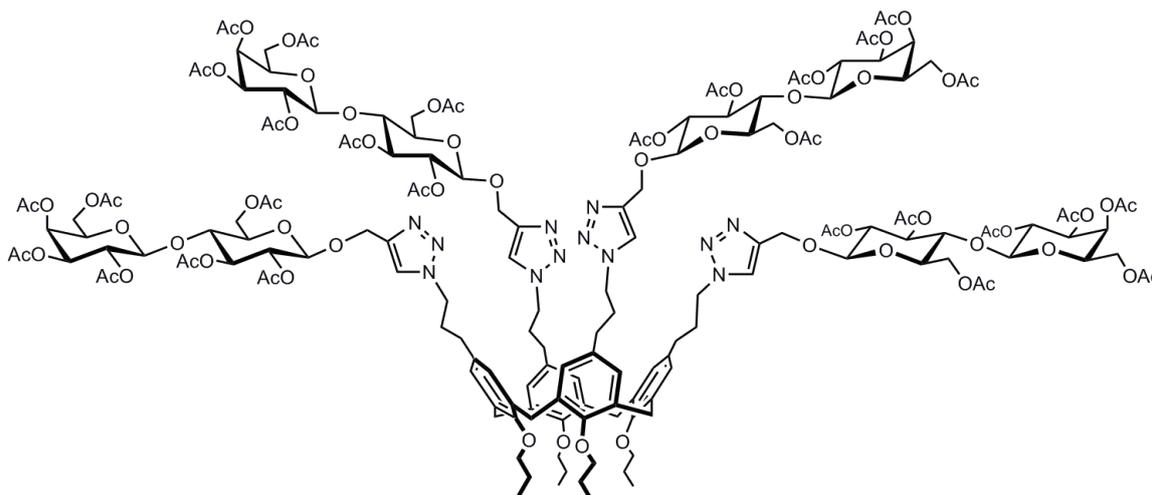
The cycloadditions between *C*-galactoside **17b** (71 mg, 0.20 mmol) and tetra-azide **18** (46 mg, 0.05 mmol) in toluene and IL **13** were performed as described for the preparation of **19a** to give, after column chromatography on silica gel (5:1 AcOEt-cyclohexane), **19b** as an amorphous solid in 84 and 72% yield, respectively;  $[\alpha]_D = -6.4$  (*c* 0.3, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.66 (s, 4H, 4 H-5 Tr.), 6.46 (s, 8H, Ar), 5.54 (dd, 4H,  $J_{3,4} = 3.4$ ,  $J_{4,5} = 0.5$  Hz, 4 H-4), 5.46 (dd, 4H,  $J_{1,2} = 10.0$ ,  $J_{2,3} = 10.2$  Hz, 4 H-2), 5.22 (dd, 4H, 4 H-3), 4.80 (d, 4H, 4 H-1), 4.42 and 3.08 (2d, 8H,  $J = 13.0$  Hz, 4 ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.27-4.21 (m, 8H, 4 ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.18-4.12 (m, 12H, 4 H-5, 8 H-6), 3.87-3.81 (m, 8H, 4 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.33 (t, 8H,  $J = 7.3$  Hz, 4 ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.20, 2.05, 2.02, and 1.92 (4s, 48H, 16 Ac), 2.06-1.89 (m, 16H, 4 ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 4 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.00 (t, 12H,  $J = 7.5$  Hz, 4 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170.4, 170.2, 170.1, and 169.7 (CO), 155.1 (C Ar), 144.3 (C-4 Tr.), 134.9 (C Ar), 133.1 (C Ar), 128.0 (CH Ar), 122.2 (C-5 Tr.), 76.8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 74.7 (C-5), 73.8 (C-1), 71.9 (C-3), 68.7 (C-2), 67.6 (C-4), 61.5 (C-6), 49.8 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.9 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.0 (ArCH<sub>2</sub>Ar), 23.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 20.7 and 20.6 (CH<sub>3</sub>CO), 10.3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); ESI MS (2350.54): 1176.2 (M+2)/2. Anal. Calcd. for C<sub>116</sub>H<sub>148</sub>N<sub>12</sub>O<sub>40</sub>: C, 59.27; H, 6.35; N, 7.15. Found: C, 59.01; H, 6.21; N, 6.93.

**5,11,17,23-Tetrakis{3-[4-( $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl}-  
25,26,27,28-tetrapropoxy-calix[4]arene (**19c**)**



A solution of **17b** (94 mg, 0.04 mmol) in a 0.2 M solution of NaOMe in MeOH (8 mL, prepared from Na and MeOH immediately before the use) was stirred at room temperature for 4 h in a nitrogen atmosphere (after a few minutes the solution turned turbid), then diluted with H<sub>2</sub>O (ca. 0.4 mL), neutralized (the suspension became a clean solution) with Amberlite IR-120 resin (H<sup>+</sup> form, activated and washed with H<sub>2</sub>O and MeOH immediately before the use), and filtered through a sintered glass filter. The resin was washed with MeOH, H<sub>2</sub>O, and DMF, the solution was concentrated and dried under high vacuum to give **19c** (60 mg, 90%) as an amorphous solid;  $[\alpha]_D = +17.5$  (*c* 0.9, CH<sub>3</sub>OH). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.97 (bs, 4H, 4 H-5 Tr.), 6.56 (s, 8H, Ar), 4.42 and 3.09 (2d, 8H, *J* = 13.0 Hz, 4 ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.41-4.37 (m, 4H, 4 H-1), 4.17 (t, 8H, *J* = 6.8 Hz, 4 ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.87-3.84 (m, 4H, 4 H-6a), 3.82 (t, 8H, *J* = 7.5 Hz, 4 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.69-3.65 (m, 4H, 4 H-6b), 3.62-3.40 (m, 16H), 2.24 (t, 8H, *J* = 7.0 Hz, 4 ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.02-1.92 (m, 16H, 4 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, 4 ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.02 (t, 12H, *J* = 7.5 Hz, 4 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  156.1 (C), 136.1 (C), 135.1 (C), 129.5 (CH), 125.0 (CH), 82.2 (CH), 79.6 (CH), 78.0 (CH<sub>2</sub>), 75.6 (CH), 75.0 (CH), 71.6 (CH), 63.0 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 10.9 (CH<sub>3</sub>); ESI MS (1677.94): 1678.7 (M+1), 840.0 (M+2)/2. Anal. Calcd. for C<sub>84</sub>H<sub>116</sub>N<sub>12</sub>O<sub>24</sub>: C, 60.13; H, 6.97; N, 10.02. Found: C, 59.80; H, 6.72; N, 9.78.

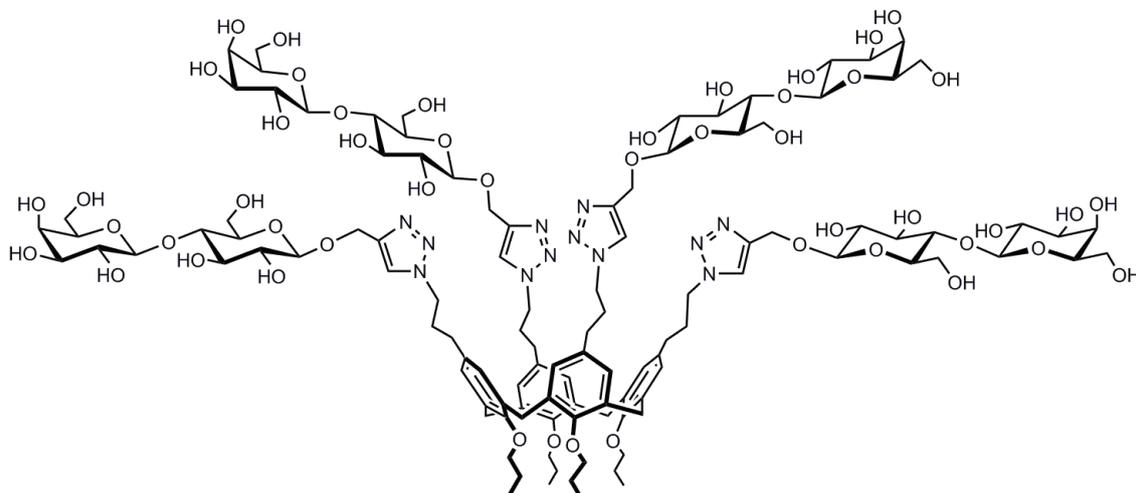
**5,11,17,23-Tetrakis{{3-{4-[2,3,6-tri-*O*-acetyl-4-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)- $\beta$ -D-glucopyranosyloxymethyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}-propyl}}-25,26,27,28-tetrapropoxy-calix[4]arene (22)**



The cycloadditions between *O*-lactoside **20** (135 mg, 0.20 mmol) and tetra-azide **18** (46 mg, 0.05 mmol) in toluene and IL **13** were performed as described for the preparation of **19a** to give, after column chromatography on silica gel (AcOEt, then 1:1 AcOEt-acetone) **22** as an amorphous solid in 77 and 79% yield, respectively;  $[\alpha]_{\text{D}} = -22.5$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz):  $\delta$  7.48 (s, 4H, 4 H-5 Tr.), 6.44 (s, 8H, Ar), 5.34 (dd, 4H,  $J_{3',4'} = 3.5$ ,  $J_{4',5'} = 1.0$  Hz, 4 H-4'), 5.17 (dd, 4H,  $J_{2,3} = 9.5$ ,  $J_{3,4} = 9.1$  Hz, 4 H-3), 5.10 (dd, 4H,  $J_{1',2'} = 7.9$ ,  $J_{2',3'} = 10.5$  Hz, 4 H-2'), 4.96 (dd, 4H, 4 H-3'), 4.90 (dd, 4H,  $J_{1,2} = 8.0$  Hz, 4 H-2), 4.88 and 4.74 (2d, 8H,  $J = 12.4$  Hz, 4  $\text{OCH}_2\text{Tr.}$ ), 4.64 (d, 4H, 4 H-1), 4.52 (dd, 4H,  $J_{5,6a} = 2.0$ ,  $J_{6a,6b} = 12.1$  Hz, 4 H-6a), 4.50 (d, 4H, 4 H-1'), 4.39 and 3.05 (2d, 8H,  $J = 12.9$  Hz, 4  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4.18 (t, 8H,  $J = 7.3$  Hz, 4  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.14 (dd, 4H,  $J_{5,6b} = 4.6$  Hz, 4 H-6b), 4.12 (dd, 4H,  $J_{5',6'a} = 6.5$ ,  $J_{6'a,6'b} = 11.1$  Hz, 4 H-6'a), 4.07 (dd, 4H,  $J_{5',6'b} = 7.5$  Hz, 4 H-6'b), 3.88 (ddd, 4H, 4 H-5'), 3.82 (dd, 4H,  $J_{4,5} = 9.7$  Hz, 4 H-4), 3.80 (t, 8H,  $J = 7.5$  Hz, 4  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.65 (ddd, 4H, 4 H-5), 2.31-2.27 (m, 8H, 4  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.15, 2.11, 2.05, 2.04, 2.03, and 1.96 (6s, 84H, 28 Ac), 2.02-1.97 (m, 8H, 4  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.92 (tq, 8H,  $J = 7.4$ , 7.5 Hz, 4  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 0.98 (t, 12H,  $J = 7.4$  Hz, 4  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz):  $\delta$  170.3, 170.1, 170.0, 169.65, 169.58, and 169.0 (CO), 155.0 (C Ar), 143.8 (C-4 Tr.), 134.8 (C Ar), 133.1 (C Ar), 127.9 (CH Ar), 122.8 (C-5 Tr.), 101.0 (C-1'), 99.7 (C-1), 76.0 (C-4,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ )

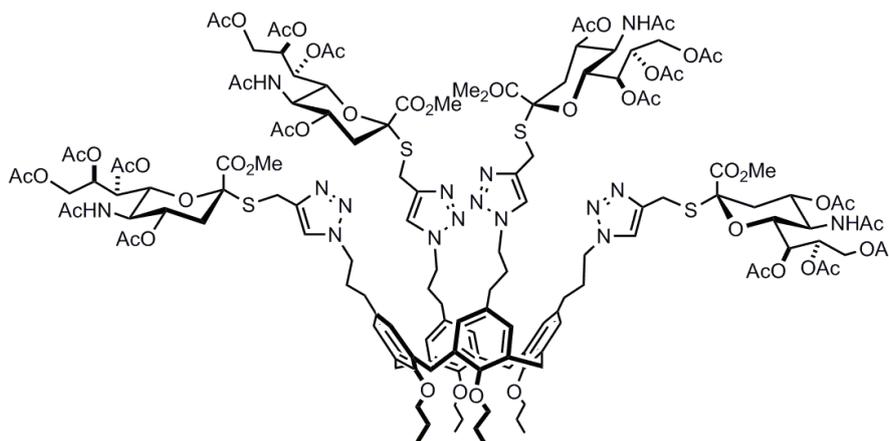
72.7 (C-3, C-5), 71.5 (C-2), 70.9 (C-3'), 70.6 (C-5'), 69.0 (C-2'), 66.5 (C-4'), 63.0 (OCH<sub>2</sub>Tr), 61.8 (C-6), 60.7 (C-6'), 49.5 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.8 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.9 (ArCH<sub>2</sub>Ar), 23.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 20.8, 20.7, 20.64, 20.58, and 20.4 (CH<sub>3</sub>CO), 10.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); ESI MS (3623.58): 1812.8 (M+2)/2. Anal. Calcd. for C<sub>168</sub>H<sub>220</sub>N<sub>12</sub>O<sub>76</sub>: C, 55.69; H, 6.12; N, 4.64. Found: C, 55.52; H, 6.04; N, 4.40.

**5,11,17,23-Tetrakis{{3-{{4-{{β-D-galactopyranosyl}}-β-D-glucopyranosyl}}-1H-1,2,3-triazol-1-yl}}-propyl}}-25,26,27,28-tetrapropoxy-calix[4]arene (22-OH)**



A solution of lactoside cluster **22** (72 mg, 0.02 mmol) in a 0.2 M solution of NaOMe in MeOH (8 mL, prepared from Na and MeOH immediately before the use) was stirred at room temperature for 4 h in a nitrogen atmosphere diluted with H<sub>2</sub>O (ca. 2 mL), neutralized (the suspension became a solution) with Amberlite IR-120 resin (H<sup>+</sup> form, activated and washed with H<sub>2</sub>O and MeOH immediately before the use) and filtered through a sintered glass filter. The resin was washed with MeOH and H<sub>2</sub>O, the solution was concentrated and the residue was eluted from a C18 silica gel cartridge with 2:1 MeOH-H<sub>2</sub>O, then MeOH, to give **22-OH** (42 mg, 86%) as an amorphous solid;  $[\alpha]_D = -3.1$  (*c* 0.7, H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 120 °C): δ 7.92 (s, 4H, 4 H-5 Tr.), 6.53 (s, 8H, Ar), 4.86 and 4.71 (2d, 8H, *J* = 12.4 Hz, 4 OCH<sub>2</sub>Tr.), 4.40 (d, 4H, *J*<sub>1,2</sub> = 7.8 Hz, 4 H-1), 4.38 and 3.12 (2d, 8H, *J* = 13.0 Hz, 4 ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.30 (d, 4H, *J*<sub>1,2'</sub> = 7.1 Hz, 4 H-1'), 4.21 (t, 8H, *J* = 7.2 Hz, 4 ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.84 (t, 8H, *J* = 7.3 Hz, 4 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.84-3.80 (m, 4H), 3.73-3.36 (m, 40H), 3.19-3.13 (m, 4H), 2.31-2.25 (m, 8H, 4 ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.01-1.93 (m, 8H, 4 ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.89 (tq, 8H, *J* = 7.3, 7.4 Hz, 4 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.00 (t, 12H, *J* = 7.4 Hz, 4 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, r.t.): δ 154.5 (C), 143.9 (C), 134.4 (C), 133.8 (C), 128.1 (CH), 124.2 (CH), 104.0 (CH), 102.0 (CH), 80.8 (CH), 76.5 (CH<sub>2</sub>), 75.6 (CH), 75.0 (CH), 73.2 (CH), 70.6 (CH), 68.2 (CH), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 60.5 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>), 10.5 (CH<sub>3</sub>). ESI MS (2446.55): 1224.3 (M+2)/2. Anal. Calcd. for C<sub>112</sub>H<sub>164</sub>N<sub>12</sub>O<sub>48</sub>: C, 54.98; H, 6.76; N, 6.87. Found: C, 54.70; H, 6.71; N, 6.68.

**5,11,17,23-Tetrakis{{3-{4-[(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio- $\alpha$ -D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosylonate)methyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}propyl}}-25,26,27,28-tetrapropoxy-calix[4]arene (23)**



Method (a). The cycloaddition between propargyl *S*-sialoside **21** (65.5 mg, 0.12 mmol) and tetra-azide **18** (27.8 mg, 0.03 mmol) in toluene was performed as described for the preparation of **19a** to give, after column chromatography on silica gel (1:1 AcOEt-acetone, then acetone) first the known<sup>17g</sup> tris-adduct derivative (12 mg, 16%). Eluted second was **23** as a syrup (54 mg, 58%), identical to the product described by us in a previous paper.<sup>17g</sup>

Method (b). The cycloaddition between propargyl *S*-sialoside **21** (65.5 mg, 0.12 mmol) and tetra-azide **18** (27.8 mg, 0.03 mmol) in IL **13** was carried out as described for the preparation of **19a**. The crude reaction mixture was cooled to room temperature and directly eluted from a column (2 x 70 cm, d x h) of Sephadex LH-20 with 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH to give **23** together with some starting material and other byproducts. This mixture was eluted from a column of silica gel (1:1 AcOEt-acetone, then acetone) to give the tris-adduct (10 mg, 13%) and pure **23** (30 mg, 32%).

## 4.5 References

1. a) Fukuyama, T.; Shinmen, M.; Nishitani, S.; Sato, M.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1691. b) Rahman, Md. T.; Fukuyama, T.; Kamata, N.; Sato, M.; Ryu, I. *Chem. Commun.* **2006**, 2236.
2. a) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**. b) For recent reviews on various aspects of ILs, see the special issue of *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2167.
3. a) Leadbeater, N. E.; Torenius, H. M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3145. b) Hoffmann, J.; Nüchter, M.; Ondruschka, B.; Wasserscheid, P. *Green Chem.* **2003**, 5, 296.
4. a) *Microwave in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Loupy, A., Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2006**. b) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250. c) Hayes, B. L. *Aldrichim. Acta* **2004**, 37, 66. d) Roberts, B. A.; Strauss, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 653.
5. a) Xu, Y.-P.; Tian, Z.-J.; Wang, S.-J.; Hu, Y.; Wang, L.; Wang, B.-C.; Ma, Y.-C.; Hou, L.; Yu, J.-Y.; Lin, L.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3965. b) Morris, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 442.
6. Cooper, E. R.; Andrews, C. D.; Wheatley, P. S.; Webb, P. B.; Wormald, P.; Morris, R. E. *Nature* **2004**, 430, 1012.
7. Marra, A.; Vecchi, A.; Chiappe, C.; Melai, B.; Dondoni, A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2458.
8. a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596. b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.
9. a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004. b) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Disc. Today* **2003**, 8, 1128.
10. Dondoni, A. *Chem. Asian. J.* **2007**, 2, 700.
11. a) Marra, A.; Scherrmann, M. C.; Dondoni, A.; Casnati, A.; Minari, P.; Ungaro, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 2479. b) Marra, A.; Dondoni, A.; Sansone, F. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5155. c) Dondoni, A.; Marra, A.; Scherrmann, M. C.; Casnati, A.; Sansone, F.; Ungaro, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1774. d) Dondoni, A.; Kleban, M.; Hu, X.; Marra, A.; Banks, H. D. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4722. e) Dondoni, A.; Marra, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7546. f) Dondoni, A.; Marra, A.

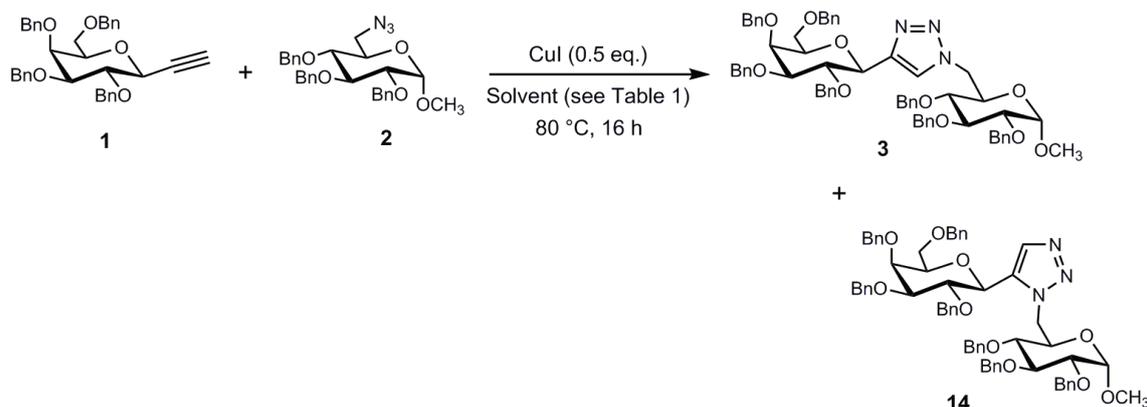
- Tetrahedron* **2007**, 63, 6339. g) Marra, A.; Moni, L.; Pazzi, D.; Corallini, A.; Bridi, D.; Dondoni, A. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1396.
12. Lowary, T.; Meldal, M.; Helmboldt, A.; Vasella, A.; Bock, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9657.
13. Dondoni, A.; Marra, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7546.
14. a) Cheshev, P.; Dondoni, A.; Marra, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3225. b) Nuzzi, A.; Massi, A.; Dondoni, A. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26, 1191.
15. Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2210.
16. Nolte, C.; Mayer, P.; Straub, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2101.
17. a) Ahlquist, M.; Fokin, V. V. *Organometallics* **2007**, 26, 4389. b) Straub, B. F. *Chem. Commun.* **2007**, 3868
18. a) Himo, F.; Lovel, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210. b) For a review, see: Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.
19. Tietze, L. F.; Bothe, U. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1179.
20. Gan, Z.; Roy, R. *Can. J. Chem.* **2002**, 80, 908.
21. Marra, A.; Moni, L.; Pazzi, D.; Corallini, A.; Bridi, D.; Dondoni, A. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1396.

## 5. CuAAC UNDER BASE-FREE CONDITIONS

### 5.1 Introduction

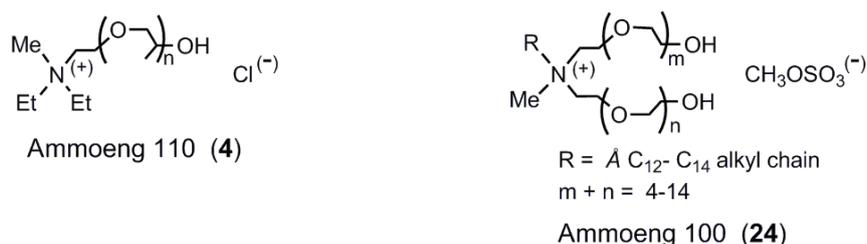
For CuAAC great efficiency and specificity as well as the stability of the triazole ring under a variety of conditions, this reaction has become over the last years one of the most used ligation tool in material, organic, and bioorganic sciences.<sup>1</sup> CuAAC can be carried out in a variety of molecular solvents ranging from the apolar, aprotic dichloromethane and toluene to the polar, aprotic acetonitrile and dimethylformamide. Quite interestingly for bioorganic applications, the reaction can be performed equally well in water as the solvent.<sup>2</sup>

We extended the scope of the CuAAC by using ionic liquids (ILs) as solvents and MW irradiation in order to meet the principles of green chemistry<sup>3</sup> and set the basis for industrial applications. We reported on a study of a model CuI-catalyzed cycloaddition of a sugar azide (methyl 6-azido-2,3,4-tri-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside) to a sugar acetylene (ethynyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-C-galactopyranoside) in a wide variety of ILs.<sup>4</sup> Aiming at simplifying the reaction conditions we performed the reaction under base-free conditions with the expectation that suitable ILs bearing basic nitrogen atoms could play the role of a base that is traditionally used in CuI-catalyzed azide-alkyne cycloadditions.<sup>5</sup> The most commonly used bases are amines<sup>6</sup> such as *N,N*-diisopropylethyl amine (DIPEA), that serve both as base for the deprotonation of the alkyne and as ligand for the stabilization of Cu<sup>I</sup> ion.<sup>7,8</sup> In contrast to our expectations, the reaction carried out in a range of basic ILs afford mixtures of 1,4- and 1,5-disubstituted triazoles in low overall yield (Scheme 1).



**Scheme 1.** CuI-catalyzed azide-alkyne cycloaddition under base-free conditions.

We considered the lack of regioselectivity as due to the occurrence of the thermally induced concerted Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition instead of the desired multi-step copper(I)-catalyzed process. Fortunately enough, however, we found that the non-basic tetraalkyl ammonium salt **4** (Ammoeng 110, Figure 1) bearing a polyoxygenated alkyl chain was a suitable solvent for our purpose. In this solvent, the above mentioned CuI-catalyzed model cycloaddition in the absence of DIPEA afforded the expected 1,4-disubstituted sugar triazole as main product and in fair yield. We would like to report below on a more extensive study on the reaction window opened by the use of Ammoeng 110 (**4**). We showed that CuI-catalyzed reactions of structurally different azides and alkynes occur readily in the densely oxygenated non-basic IL **24** (Ammoeng 100, Figure 1) by MW dielectric heating and in the *absence of any added amine*, to give exclusively 1,4-disubstituted triazole derivatives<sup>9</sup> in high yields.

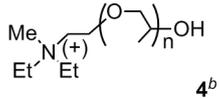
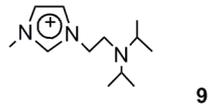
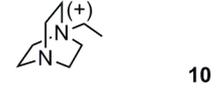
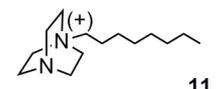


**Figure 1.** Polyoxygenated ionic liquids employed for model CuAAC.

## 5.2 Azide-Alkyne cycloaddition under base-free conditions

While all reactions reported in Chapter 3 between perbenzylated ethynyl C-galactoside<sup>10</sup> and methyl 6-azido-glucoopyranoside<sup>11</sup> were carried out in the presence of *i*-Pr<sub>2</sub>EtN, we planned performing reactions in ILs without this base since successful click azide-alkyne reactions were reported in the absence of such an additive.<sup>12</sup> Moreover, we observed that contrary to literature precedent which encourages use of excess Hünig's base,<sup>5</sup> the reaction of **1** and **2** in toluene without added *i*-Pr<sub>2</sub>EtN afforded exclusively the cycloadduct **3** with the same high yield (96%) as in the presence of the base (Table 1, entry 1; Table 2, entry 1). Quite disappointedly applying the same conditions to the reaction carried out in the non-basic IL **4**, the 1,4- and 1,5-regioisomers **3** and **14** were formed in low overall yield although with a net

predominance of the former (Table 2, entry 2). Hence, the presence of *i*-Pr<sub>2</sub>EtN appeared to be crucial for the occurrence of the effective click cycloaddition in the IL **4**. Therefore, we hoped that click chemistry could take place again in a basic IL such as the bmim-based **9** displaying a structural motif around the basic nitrogen atom in the alkyl chain similar to that in Hünig's base. In the event the IL would serve as promoter and reaction medium. Instead a modest yield was again registered and the two regioisomers formed in nearly equal amounts (Table 2, entry 3). Similar results were found in other basic ILs such as the dabco-derived ILs **10-13**.

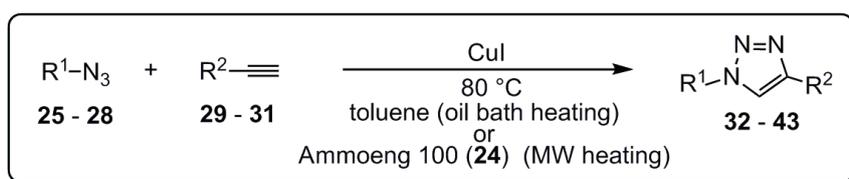
Entry	Solvent		Yield (%) <sup>a</sup>	3:14 ratio
	Cation	Anion		
1	toluene		96 <sup>c</sup>	1:0
2		Cl <sup>(-)</sup>	60 <sup>a</sup>	25:1
3		N(CN) <sub>2</sub> <sup>(-)</sup>	61	1.7:1
4		Br <sup>(-)</sup>	62	1:1.5
5		Br <sup>(-)</sup>	34 <sup>e</sup>	1:1.0
6	"	<b>12</b> BF <sub>4</sub> <sup>(-)</sup>	71	6.0:1
7	"	<b>13</b> N(CN) <sub>2</sub> <sup>(-)</sup>	41 <sup>e</sup>	9.0:1

a After extraction of the reaction mixture with AcOEt and column chromatography on silica gel. b From <sup>1</sup>H NMR analysis. c The reaction mixture was concentrated and applied directly to a column of silica gel. d Reaction mixture extracted with Et<sub>2</sub>O instead of AcOEt. e The reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and extracted with AcOEt.

**Table 1.** Cycloaddition in the absence of Hünig's base (80 °C, 16 h).

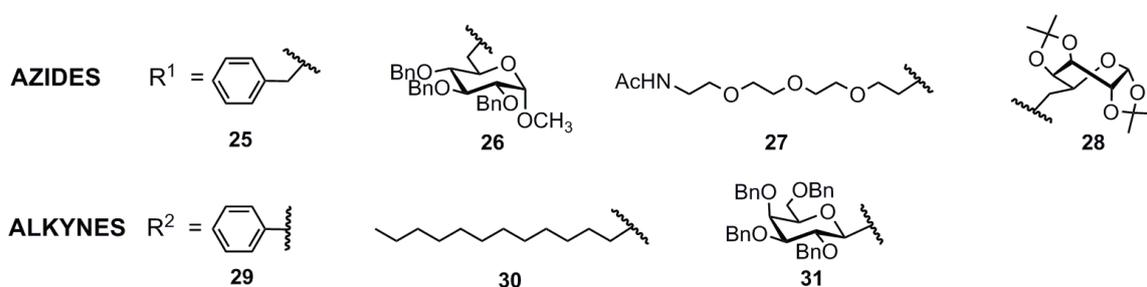
We suggest that the event feared at the outset of the research about copper sequestering by the IL<sup>13</sup> and therefore impairing the catalytic cycle<sup>7</sup> did in fact occur. The presence of *i*-Pr<sub>2</sub>EtN serving as a copper ligand<sup>13</sup> prevents such a drawback by the IL. Considerations on some physico-chemical properties of ILs may clarify this point. The interactions between anions and cations in ILs produce ionic organized networks in the solid, liquid, and gas phase, with the charge ordering degree determined mainly by the nature of anion and cation, while the presence of sufficiently long alkyl chains on cation determines the existence of polar and unpolar domains.<sup>14</sup> The ability of the anion and cation to interact with dissolved species, including catalysts, is therefore a property partially determined by the anion-cation interaction inside the network. The addition of uncharged species affects the three-dimensional structure of ILs and changes their physico-chemical properties. Hence, the Hünig's base may affect both the ability of the medium to sequester the copper catalyst and the aptitude of the effective catalyst to approach the reagents.

Moreover we found that, the above mentioned CuI-catalyzed model cycloaddition in the absence of DIPEA, in the non-basic tetraalkyl ammonium salt **4** Ammoeng 110 (Figure 1) bearing a polyoxygenated alkyl chain afforded the expected 1,4-disubstituted sugar triazole as main product. So we decided to study the CuI-catalyzed cycloadditions in the densely oxygenated non-basic IL **24** Ammoeng 100 (Figure 1). For the sake of comparison each reaction was carried out in toluene and in Ammoeng 100 (**24**) as the solvents at 80 °C with optimized reaction times of 16 and 2 hours respectively. Reactions in toluene were performed by heating with an oil bath whereas reactions in the ionic liquid **24** were carried out by MW dielectric heating (Scheme 2). The latter runs were carried out in a single-mode cavity dedicated reactor Biotage Initiator while the temperature was measured externally on the outside vessel wall by an IR sensor.



**Scheme 2.** CuI-catalyzed azide-alkyne cycloaddition in toluene and in Ammoeng 100 as the solvents at 80 °C with optimized reaction times.

For the CuI-catalyzed cycloadditions in the absence of DIPEA we selected structurally different azides **25-28** and alkynes **29-31** (Table 2). Thus, it appeared that reactions in toluene not only required longer reaction times than in the IL **24** but also in some cases afforded both 1,4- and 1,5-disubstituted triazole regioisomers. On the other hand, all reactions carried out in the IL **24** took place with total regioselectivity to give the corresponding 1,4-disubstituted triazole in good to high yields. As no added ligand was present, we deduced that the densely oxygenated ionic liquid **24** and/or the reagents/products bearing oxygen atom or phenyl rings served as ligands for the Cu<sup>I</sup> ion and Cu<sup>I</sup> complexes stabilization.



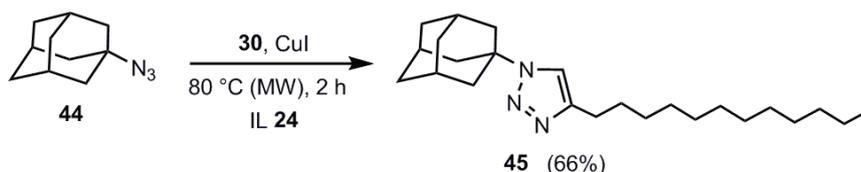
Entry	Azide	Alkyne	Solvent	Time (h)	Triazole	Yield <sup>[a]</sup> (%)
1	<b>25</b>	<b>29</b>	toluene	16	<b>32</b>	98
2	<b>25</b>	<b>29</b>	<b>24</b>	2	<b>32</b>	95
3	<b>25</b>	<b>30</b>	toluene	16	<b>33</b>	86
4	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>24</b>	2	<b>33</b>	73
5	<b>25</b>	<b>31</b>	toluene	16	<b>34</b>	95 <sup>[b]</sup>
6	<b>25</b>	<b>31</b>	<b>24</b>	2	<b>34</b>	81
7	<b>26</b>	<b>29</b>	toluene	16	<b>35</b>	62
8	<b>26</b>	<b>29</b>	<b>24</b>	2	<b>35</b>	57
9	<b>26</b>	<b>30</b>	toluene	16	<b>36</b>	68
10	<b>26</b>	<b>30</b>	<b>24</b>	2	<b>36</b>	58
11	<b>26</b>	<b>31</b>	toluene	16	<b>37</b>	96
12	<b>26</b>	<b>31</b>	<b>24</b>	2	<b>37</b>	71
13	<b>27</b>	<b>29</b>	toluene	16	<b>38</b>	54 <sup>[b]</sup>
14	<b>27</b>	<b>29</b>	<b>24</b>	2	<b>38</b>	75
15	<b>27</b>	<b>30</b>	toluene	16	<b>39</b>	90
16	<b>27</b>	<b>30</b>	<b>24</b>	2	<b>39</b>	88
17	<b>27</b>	<b>31</b>	toluene	16	<b>40</b>	99
18	<b>27</b>	<b>31</b>	<b>24</b>	2	<b>40</b>	85
19	<b>28</b>	<b>29</b>	toluene	16	<b>41</b>	6 <sup>[c]</sup>
20	<b>28</b>	<b>29</b>	<b>24</b>	2	<b>41</b>	99
21	<b>28</b>	<b>30</b>	toluene	16	<b>42</b>	96
22	<b>28</b>	<b>30</b>	<b>24</b>	2	<b>42</b>	92
23	<b>28</b>	<b>31</b>	toluene	16	<b>43</b>	82
24	<b>28</b>	<b>31</b>	<b>24</b>	2	<b>43</b>	88

[a] Yield of product isolated by column chromatography. [b] Containing 1-3% of the 1,5-disubstituted regioisomer. [c] 1,4- and 1,5-disubstituted regioisomers in 4:1 ratio.

**Table 2.** CuI-catalyzed reactions of azides **25-28** (0.1-0.5 mmol) with alkynes **29-31** (1 equiv.) in the absence of amine additive.

Since Ammoeng 100 is a quaternary ammonium salt, the formation of some tertiary amine due to the Hofmann elimination upon prolonged storage at room temperature can not be totally excluded. However, the commercial Ammoeng 100 did not contain appreciable amounts of free amine even after MW heating at 80 °C for 2 h in a sealed vial (pH measurements of the aqueous solutions). A model CuAAC carried out in this ionic liquid used as received, or washed with Et<sub>2</sub>O to remove amines, or pre-heated at 80 °C in a microwave oven, gave the same results.

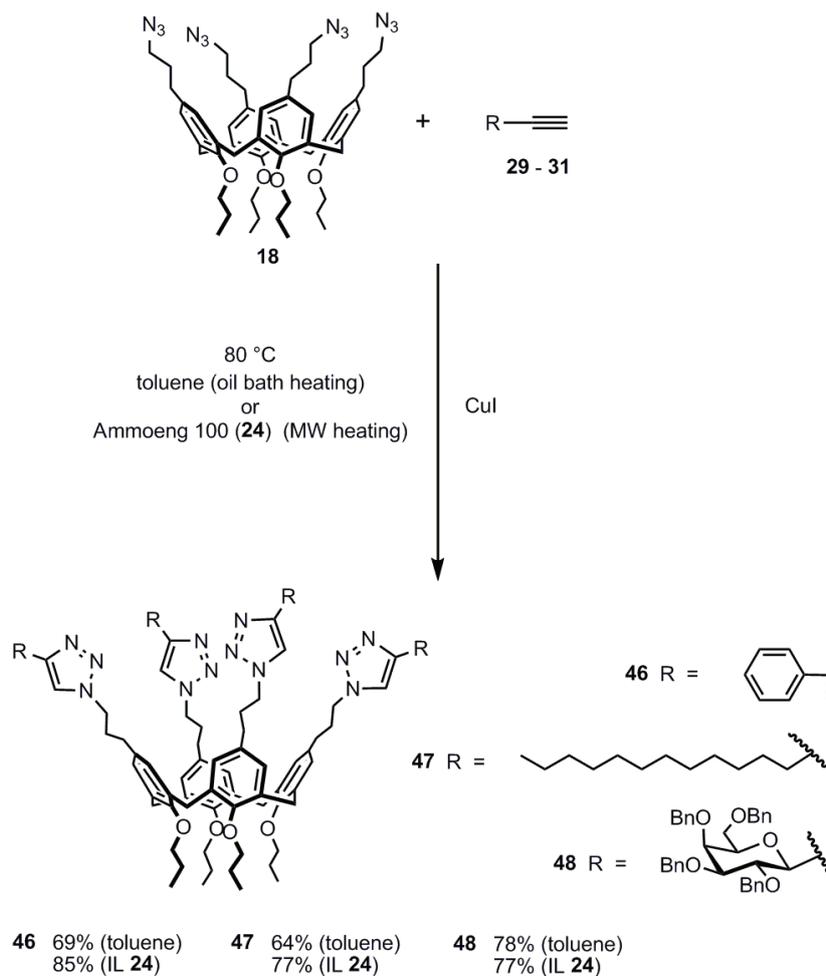
In agreement with our hypothesis, the reaction between two aliphatic partners such as 1-adamantyl azide<sup>15</sup> (**44**) and tetradecyne (**30**) in toluene did not produce any cycloadduct whereas in the presence of DIPEA afforded the expected triazole derivative **23** in 57% yield. By contrast, the same reaction carried out in the IL **24** under base-free conditions gave the product **45** in 66% yield (Scheme 3).



**Scheme 3.** CuI-catalyzed azide-alkyne cycloaddition between aliphatic partners.

The reason for the considerable higher reaction rate of runs carried out in the IL **24** with MW dielectric heating was considered on the light of a recent study of Obermayer and Kappe on the importance of exact temperature measurements in microwave assisted synthesis in ionic liquids.<sup>16</sup> These authors have measured the internal temperature of a sample of the IL **24** by fiber optics while the external temperature was fixed at 80 °C and measured by an IR sensor.<sup>17,18</sup> It was observed that the actual internal temperature was significantly higher (50-100 °C) than the measured external IR surface temperature. This suggested us that the same temperature difference was present also in the CuAAC reactions carried out in the IL **24** under microwave dielectric heating and therefore that acceleration was due to a temperature overshoot rather than any special microwave effect. This, however, appeared not to be the only causative effect of the observed higher reaction rate as model reaction between **26** and **31** carried out at 80 °C by heating with an oil bath was completed after 2 h as well and afforded exclusively the 1,4-disubstituted triazole derivative **37**. Thus, the use of the IL **24** appeared to be highly beneficial in respect to both the thermodynamic and the kinetic of the cycloaddition.

Even multiple reactions of three different terminal alkynes on the same substrate as the tetra-azido calixarene<sup>9</sup> **18** appeared to occur with high efficiency and total selectivity under base-free conditions (Scheme 4). This finding is noteworthy because it demonstrates the feasibility of calix[4]arene multifunctionalization via a click and green process.



**Scheme 4.** Multiple CuI-catalyzed cycloadditions of calix[4]arene tetra-azide **18** (0.05 mmol) to alkynes **29-31** (1 equiv. per azido group).

The economical aspect was also examined by recycling five times the IL **2** used in the reaction between benzyl azide **25** and phenylacetylene **29** (Table 2, entry 2). The observed yields of the isolated 1,4-disubstituted triazole **32** were 95% (first run), 94%, 93%, 92%, 90%, and 87% (subsequent runs). Hence the ionic liquid appeared to be not deteriorated throughout six consecutive runs and very likely can be reused as an effective solvent in further experiments.

### 4.3 Conclusions

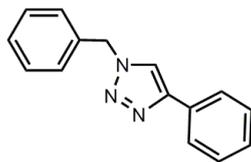
From the above results it may be safely concluded that the click CuAAC can be conveniently carried out in ILs, being Ammoeng 100 the solvent of choice. In this solvent the reaction is operationally simplified because it can be carried out in the absence of basic ligands. The same reaction efficiency and selectivity can be obtained by MW dielectric heating or simply by using an oil bath. It is noteworthy that the ionic liquid can be easily recovered from the reaction mixture and reused several times in subsequent runs. This compensates the cost of the solvent, which, however, is quite reasonable. Therefore, given all the positive features of ionic liquids as green solvents, the click CuAAC appears to be endowed with the additional value of being a process that can be efficiently carried out under the principles of green chemistry.

### 4.4 Experimental Section

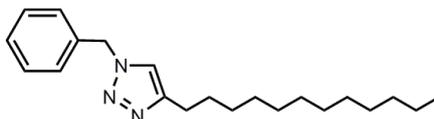
For accurate mass measurements the compounds were analyzed in positive ion mode by electrospray hybrid quadrupole orthogonal acceleration time-of-flight mass spectrometer (Q-TOF) fitted with a Z-spray electrospray ion source (Waters, Manchester, UK). The capillary source voltage and the cone voltage were set at 3500 V and 35 V, respectively; the source temperature was kept at 80 °C; nitrogen was used as a drying gas at a flow rate of ca. 50 L/h. The time-of-flight analyzer was externally calibrated with NaI from  $m/z$  300 to 2000 to yield an accuracy near to 5 ppm. When necessary an internal lock mass was used to further increase the mass accuracy. Accurate mass data were collected by directly infusing samples (10 pmol/ $\mu$ L in 1:1 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O containing 10 mM ammonium formate) into the system at a flow rate of 5  $\mu$ L/min. The acquisition and data processing were performed with the MassLynx 4.1 software (Waters, Manchester, UK). Ammoeng<sup>TM</sup> 100 was supplied by Solvent Innovation. Commercial phenylacetylene was distilled prior to use. Commercially available tetradecyne and copper(I) iodide (light grey powder, Aldrich 215554) were used without further purification. Azide **5** was prepared by acetylation of commercial 1-amino-11-azido-3,6,9-trioxaundecane.

**Cycloaddition in molecular solvents.** A mixture of azide **25** (1.5 equiv.) or **26-28**, **18**, **44** (1 equiv.), alkyne **29** (1 equiv.) or **30**, **31** (1.1 equiv.), CuI (0.5 equiv.) in anhydrous toluene was sonicated in an ultrasound cleaning bath for ca. 1 min, then stirred in the dark at 80 °C for 16 h, cooled to RT and concentrated. The residue was eluted from a column of silica gel to give the triazole derivatives **32-43**, **45**, **46-48**.

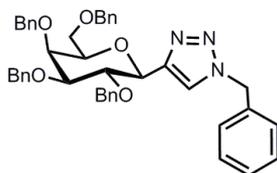
**Cycloaddition in ionic liquids.** A mixture of azide **25** (1.5 equiv.) or **26-28**, **18**, **44** (1 equiv.), alkyne **29** (1 equiv.) or **30**, **31** (1.1 equiv.), CuI (0.5 equiv.) and Ammoeng 100 (0.50 g) was sonicated or magnetically stirred at RT for a few min, then heated to 80 °C in a microwave oven for 2 h. The crude reaction mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (4 x 6 mL) or 1:1 AcOEt-Et<sub>2</sub>O (in the case of products **40** and **46**), or, first diluted with H<sub>2</sub>O (1 mL) and then extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 6 mL) (in the case of product **45**). The combined organic phases were concentrated and dried under high vacuum to give crude products containing ca. 8% of ionic liquid. The residue was eluted from a column of silica gel to give the triazole derivatives.

**1-Benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (32)**

The reaction between phenylacetylene **29** (51 mg, 0.50 mmol) and benzyl azide **25** (100 mg, 0.75 mmol) gave, after column chromatography on silica gel (from 1:0 to 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-acetone), known<sup>19</sup> **32** as a solid in 98% (toluene) or 95% (ionic liquid) yield.

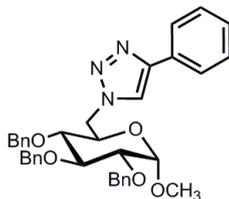
**1-Benzyl-4-dodecyl-1H-1,2,3-triazole (33)**

The reaction between tetradecyne **30** (68 mg, 0.35 mmol) and benzyl azide **25** (69.2 mg, 0.52 mmol) gave, after column chromatography on silica gel (from 1:0 to 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-acetone), **33** as a solid in 86% (toluene) or 73% (ionic liquid) yield; mp 78-79 °C (Et<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz): δ 7.43-7.35 (m, 3H, Ar), 7.30-7.25 (m, 2H, Ar), 7.19 (s, 1H, H-5 Tr.), 5.52 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 2.70 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.65 (tt, 2H, *J* = 7.7, 7.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.40-1.20 (m, 18H), 0.90 (t, 3H, *J* = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR: δ 149.1 (C-4 Tr.), 134.8 (C), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 120.6 (C-5 Tr.), 54.1 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 328.2753, found 328.2733.

**1-Benzyl-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazole (34)**

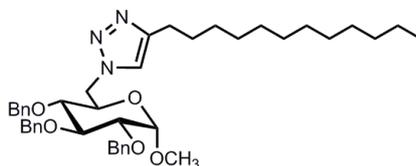
The reaction between ethynyl *C*-galactoside **31** (99 mg, 0.18 mmol) and benzyl azide **25** (36 mg, 0.27 mmol) gave, after column chromatography on silica gel (4:1 then 3:1 cyclohexane-AcOEt), **34** as a solid in 95% (toluene) and 81% (ionic liquid) yield; mp 109-111 °C (MeOH);  $[\alpha]_D -14.0$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz):  $\delta$  7.38-7.15 (s, 24H, Ar, H-5 Tr.), 6.99-6.96 (m, 2H, Ar), 5.49 and 5.43 (2d, 2H, *J* = 14.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>Tr.), 4.96 and 4.64 (2d, 2H, *J* = 11.7 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.77 and 4.72 (2d, 2H, *J* = 11.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.68 and 4.30 (2d, 2H, *J* = 10.7 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.49 (d, 1H, *J*<sub>1,2</sub> = 9.7 Hz, H-1), 4.44 and 4.38 (2d, 2H, *J* = 11.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.20 (dd, 1H, *J*<sub>2,3</sub> = 9.6 Hz, H-2), 4.03 (dd, 1H, *J*<sub>3,4</sub> = 2.7 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 0.5 Hz, H-4), 3.70 (dd, 1H, H-3), 3.69 (dt, 1H, *J*<sub>5,6</sub> = 6.5 Hz, H-5), 3.56 (d, 2H, 2 H-6). <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  146.5 (C-4 Tr.), 138.8, 138.4, 138.2, 137.9, and 134.6 (C Ar), 129.0, 128.7, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8, 127.6, and 127.5 (CH Ar), 122.4 (C-5 Tr.), 84.4 (C-3), 78.3 (C-2), 77.4 (C-5), 74.9 (PhCH<sub>2</sub>), 74.6 (PhCH<sub>2</sub>, C-1), 73.9 (C-4), 73.5 (PhCH<sub>2</sub>), 72.4 (PhCH<sub>2</sub>), 68.7 (C-6), 54.1 (PhCH<sub>2</sub>Tr.). HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z* calcd for C<sub>43</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> 682.3281, found 682.3254.

**Methyl 2,3,4-Tri-*O*-benzyl-6-deoxy-6-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**35**)**



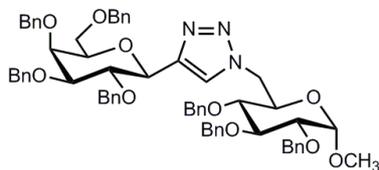
The reaction between phenylacetylene **29** (28.6 mg, 0.28 mmol) and methyl 6-azido-glucopyranoside **26** (122.3 mg, 0.25 mmol) gave, after column chromatography on silica gel (4:1 cyclohexane-AcOEt, then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), **35** as a solid in 62% (toluene) and 57% (ionic liquid) yield; mp 126-127 °C (MeOH); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +59.7 (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz):  $\delta$  7.84-7.81 (m, 2H, Ar), 7.80 (s, 1H, H-5 Tr.), 7.45-7.28 (m, 18H, Ar), 4.98 and 4.82 (2d, 2H, *J* = 10.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.92 and 4.78 (2d, 2H, *J* = 10.9 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.76 and 4.62 (2d, 2H, *J* = 12.1 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.61 (dd, 1H, *J*<sub>5,6a</sub> = 5.7 Hz, *J*<sub>6a,6b</sub> = 14.0 Hz, H-6a), 4.56 (d, 1H, *J*<sub>1,2</sub> = 3.6 Hz, H-1), 4.55 (dd, 1H, *J*<sub>5,6b</sub> = 3.1 Hz, H-6b), 4.02 (dd, 1H, *J*<sub>2,3</sub> = 9.7 Hz, *J*<sub>3,4</sub> = 9.0 Hz, H-3), 4.00 (ddd, 1H, *J*<sub>4,5</sub> = 10.0 Hz, H-5), 3.42 (dd, 1H, H-2), 3.23 (s, 1H, CH<sub>3</sub>), 3.19 (dd, 1H, H-4). <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  147.6 (C-4 Tr.), 138.4, 137.95, 137.92, and 130.6 (C Ar), 128.8, 128.5, 128.45, 128.42, 128.2, 128.05, 128.00, 127.94, 127.87, 127.68, and 125.64 (CH Ar), 121.1 (C-5 Tr.), 98.1 (C-1), 81.8 (C-3), 79.9 (C-2), 77.9 (C-4), 75.7, 75.0, and 73.5 (PhCH<sub>2</sub>), 69.1 (C-5), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 50.6 (C-6). HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z* calcd for C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> 592.2811, found 592.2830.

**Methyl 2,3,4-Tri-*O*-benzyl-6-deoxy-6-(4-dodecyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**36**)**

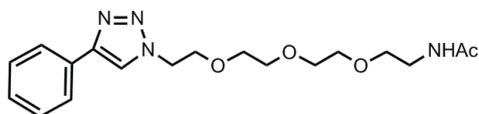


The reaction between tetradecyne **30** (43 mg, 0.22 mmol) and methyl 6-azido-glucopyranoside **26** (98 mg, 0.20 mmol) gave, after column chromatography on silica gel (4:1 cyclohexane-AcOEt, then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), **36** as a solid in 68% (toluene) and 58% (ionic liquid) yield; mp 65-65 °C (MeOH); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +24.2 (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz):  $\delta$  7.36-7.22 (m, 16H, Ar, H-5 Tr.), 4.98 and 4.81 (2d, 2H, *J* = 10.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.90 and 4.73 (2d, 2H, *J* = 10.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.77 and 4.62 (2d, 2H, *J* = 12.1 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.53 (d, 1H, *J*<sub>1,2</sub> = 3.7 Hz, H-1), 4.50 (dd, 1H, *J*<sub>5,6a</sub> = 3.0 Hz, *J*<sub>6a,6b</sub> = 14.3 Hz, H-6a), 4.45 (dd, 1H, *J*<sub>5,6b</sub> = 6.2 Hz, H-6b), 4.00 (dd, 1H, *J*<sub>2,3</sub> = 9.7 Hz, *J*<sub>3,4</sub> = 8.9 Hz, H-3), 3.95 (ddd, 1H, *J*<sub>4,5</sub> = 10.0 Hz, H-5), 3.42 (dd, 1H, H-2), 3.18 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.15 (dd, 1H, H-4), 2.73-2.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.67-1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.36-1.20 (m, 18H, 9 CH<sub>2</sub>), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  150.4 (C-4 Tr.), 138.4 and 137.9 (C Ar), 129.8, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 127.7, and 125.6 (CH Ar), 120.1 (C-5 Tr.), 98.0 (C-1), 81.9 (C-3), 79.9 (C-2), 78.0 (C-4), 75.8, 74.9, and 73.4 (PhCH<sub>2</sub>), 69.2 (C-5), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 50.5 (C-6), 31.9, 29.63, 29.57, 29.4, 29.2, 25.6, and 22.7 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z* calcd for C<sub>42</sub>H<sub>58</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> 684.4376, found 684.4391.

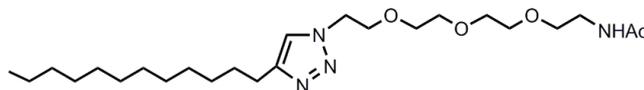
**Methyl 2,3,4-Tri-*O*-benzyl-6-deoxy-6-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**37**)**



The reaction between ethynyl *C*-galactoside **31** (60 mg, 0.11 mmol) and methyl 6-azido-glucopyranoside **26** (49 mg, 0.10 mmol) gave, after column chromatography on silica gel (3:1 then 2:1 cyclohexane-AcOEt), known<sup>4</sup> **37** as a solid in 96% (toluene) and 71% (ionic liquid) yield.

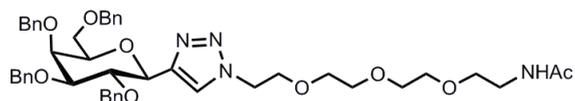
**1-(11-Acetamido-3,6,9-trioxaundecyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (38)**

The reaction between phenylacetylene **29** (31 mg, 0.30 mmol) and azide **27** (70 mg, 0.27 mmol) gave, after column chromatography on silica gel (from 1:0 to 9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH), **38** as a syrup in 54% (toluene) and 75% (ionic liquid) yield. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz): δ 7.99 (s, 1H, H-5 Tr.) 7.88-7.84 (m, 2H Ar), 7.48-7.42 (m, 2H Ar), 7.39-7.33 (m, 1H Ar), 6.05 (bs, 1H, NH), 4.62 (t, 2H, *J* = 5.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.95 (t, 2H, *J* = 5.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.59-3.54 (m, 4H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 1.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR: δ 170.3 (CO), 147.5 (C-4 Tr.), 130.5 (C Ar), 128.7, 128.0, and 125.6 (CH Ar), 120.9 (C-5 Tr.), 70.4, 70.3, 70.2, 69.9, 69.7, 69.3, 50.2, and 39.1 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 363.2032, found 363.2038.

**1-(11-Acetamido-3,6,9-trioxaundecyl)-4-dodecyl-1H-1,2,3-triazole (39)**

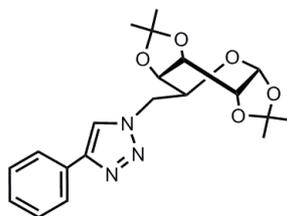
The reaction between tetradecyne **30** (58.3 mg, 0.30 mmol) and azide **27** (70 mg, 0.27 mmol) gave, after column chromatography on silica gel (from 1:0 to 9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH), **39** as an amorphous solid in 90% (toluene) and 88% (ionic liquid) yield. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz): δ 7.43 (s, 1H, H-5 Tr.), 6.21 (bs, 1H, NH), 4.51 (t, 2H, *J* = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.89 (t, 2H, *J* = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.65-3.52 (m, 10H, 5 CH<sub>2</sub>), 3.49-3.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.71 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.72-1.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.38-1.24 (m, 18H, 9 CH<sub>2</sub>), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR: δ 170.1 (CO), 148.3 (C-4 Tr.), 121.6 (C-5 Tr.), 70.5, 70.4, 70.1, 69.8, 69.6, 50.0, 39.2, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, and 25.7 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>3</sub>CO), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 455.3591, found 455.3597.

**1-(11-Acetamido-3,6,9-trioxaundecyl)-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazole (40)**



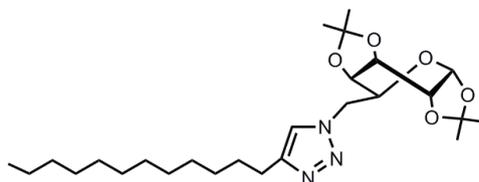
The reaction between ethynyl *C*-galactoside **31** (77 mg, 0.14 mmol) and azide **27** (34 mg, 0.13 mmol) gave, after column chromatography on silica gel (from 1:0 to 9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH), **40** as a syrup in 99% (toluene) and 85% (ionic liquid) yield; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -6.7 (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz):  $\delta$  7.66 (s, 1H, H-5 Tr.), 7.39-7.25 (m, 15H, Ar), 7.21-7.18 (m, 3H, Ar), 7.03-7.00 (m, 2H, Ar), 4.98 and 4.64 (2d, 2H, *J* = 11.5 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.78 and 4.73 (2d, 2H, *J* = 11.7 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.72 and 4.36 (2d, 2H, *J* = 10.7 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.52 (d, 1H, *J*<sub>1,2</sub> = 9.6 Hz, H-1), 4.48 (t, 2H, *J* = 5.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.46 and 4.40 (2d, 2H, *J* = 11.9 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.24 (dd, 1H, *J*<sub>2,3</sub> = 9.4 Hz, H-2), 4.06 (dd, 1H, *J*<sub>3,4</sub> = 2.7 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 0.5 Hz, H-4), 3.86-3.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (dd, 1H, H-3), 3.73 (dt, 1H, *J*<sub>5,6</sub> = 6.5 Hz, H-5), 3.58 (d, 2H, 2 H-6), 3.54-3.44 (m, 10H, 5 CH<sub>2</sub>), 3.38-3.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  170.2 (CO), 145.9 (C-4 Tr.), 138.8, 138.3, and 137.8 (C Ar), 128.4, 128.2, 128.1, 128.00, 127.8, 127.6, 127.5, and 127.4 (CH Ar), 123.7 (C-5 Tr.), 84.4 (C-3), 78.4 (C-2), 77.4 (C-5), 74.9 (PhCH<sub>2</sub>), 74.7 (PhCH<sub>2</sub>, C-1), 74.0 (C-4), 73.5 and 72.5 (PhCH<sub>2</sub>), 70.5, 70.4, 70.3, 70.1, 69.7, and 69.4 (CH<sub>2</sub>), 68.7 (C-6), 50.2 and 39.2 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z* calcd for C<sub>46</sub>H<sub>57</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> (M+H)<sup>+</sup> 809.4126, found 809.4166.

**6-Deoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropylidene-6-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)- $\alpha$ -D-galactopyranose (**41**)**



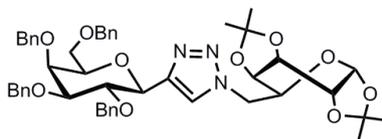
The reaction between phenylacetylene **29** (22.5 mg, 0.22 mmol) and 6-azido-galactopyranose **28** (57 mg, 0.20 mmol) gave, after column chromatography on silica gel (from 4:1 to 2:1 cyclohexane-AcOEt), known<sup>20</sup> **41** as a solid in 6% (toluene) and 99% (ionic liquid) yield.

**6-Deoxy-6-(4-dodecyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2:3,4-di-*O*-isopropylidene- $\alpha$ -D-galactopyranose (**42**)**

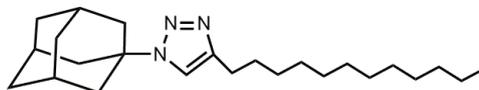


The reaction between tetradecyne **30** (43 mg, 0.22 mmol) and 6-azido-galactopyranose **28** (57 mg, 0.20 mmol) gave, after column chromatography on silica gel (2:1 cyclohexane-AcOEt), **42** as an amorphous solid in 96% (toluene) and 92% (ionic liquid) yield;  $[\alpha]_D -38.0$  ( $c$  0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz):  $\delta$  7.46 (s, 1H, H-5 Tr.), 5.52 (d, 1H,  $J_{1,2} = 4.9$  Hz, H-1), 4.63 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 2.6$  Hz,  $J_{3,4} = 7.9$  Hz, H-3), 4.60 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 4.1$  Hz,  $J_{6a,6b} = 14.1$  Hz, H-6a), 4.40 (dd, 1H,  $J_{5,6b} = 8.1$  Hz, H-6b), 4.32 (dd, 1H, H-2), 4.20-4.14 (m, 2H, H-4, H-5), 2.71 (t, 2H,  $J = 7.7$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.69-1.61 (m 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.50, 1.38, 1.36, and 1.29 (4s, 12H, 4  $\text{CH}_3$ ), 1.34-1.22 (m, 18H, 9  $\text{CH}_2$ ), 0.87 (t, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  148.5 (C-4 Tr.), 122.3 (C-5 Tr.), 110.0 and 109.3 (OCO), 96.5 (C-1), 71.5 (C-4), 71.0 (C-3), 70.6 (C-2), 67.6 (C-5), 50.8 (C-6), 32.2, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, and 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_3$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 and 24.6 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI/Q-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  480.3437, found 480.3442.

**6-[4-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]-6-deoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropylidene- $\alpha$ -D-galactopyranose (**43**)**

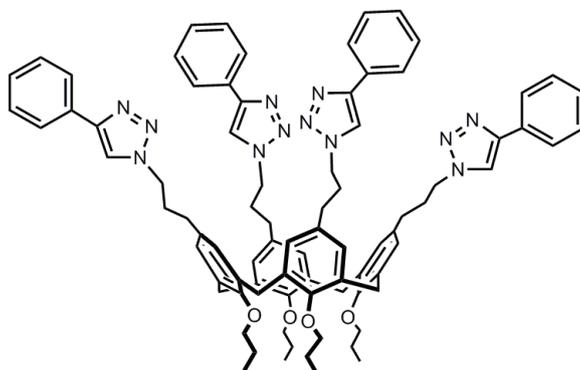


The reaction between ethynyl *C*-galactoside **31** (60 mg, 0.11 mmol) and 6-azido-galactopyranose **28** (29 mg, 0.10 mmol) gave, after column chromatography on silica gel (from 4:1 to 2:1 cyclohexane-AcOEt), **43** as an amorphous solid in 82% (toluene) and 88% (ionic liquid) yield;  $[\alpha]_D -26.7$  ( $c$  0.6,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz):  $\delta$  7.66 (s, 1H, H-5 Tr.), 7.39-7.25 (m, 15H, Ar), 7.22-7.18 (m, 3H, Ar), 7.10-7.06 (m, 2H, Ar), 5.44 (d, 1H,  $J_{1,2} = 5.0$  Hz, H-1), 5.00 and 4.66 (2d, 2H,  $J = 11.5$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.77 and 4.72 (2d, 2H,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.70 and 4.39 (2d, 2H,  $J = 10.8$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.54 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 5.4$  Hz,  $J_{6a,6b} = 14.2$  Hz, H-6a), 4.53 (d, 1H,  $J_{1',2'} = 9.7$  Hz, H-1'), 4.52 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 2.7$  Hz,  $J_{3,4} = 7.8$  Hz, H-3), 4.45 and 4.39 (2d, 2H,  $J = 12.0$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.43 (dd, 1H,  $J_{5,6b} = 7.8$  Hz, H-6b), 4.30 (dd, 1H,  $J_{2',3'} = 9.8$  Hz, H-2'), 4.28 (dd, 1H, H-2), 4.22 (ddd, 1H,  $J_{4,5} = 1.8$  Hz, H-5), 4.06 (dd, 1H,  $J_{3',4'} = 2.7$  Hz,  $J_{4',5'} = 0.6$  Hz, H-4'), 4.02 (dd, 1H, H-4), 3.72 (dd, 1H, H-3'), 3.72 (ddd, 1H,  $J_{5',6'a} = 6.7$  Hz,  $J_{5',6'b} = 6.3$  Hz, H-5'), 3.60 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b} = 9.5$  Hz, H-6'a), 3.58 (dd, 1H, H-6'b), 1.48, 1.36, 1.27, and 1.23 (4s, 12H, 4  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  145.7 (C-4 Tr.), 138.9, 138.4, and 137.9 (C Ar), 128.4, 128.15, 128.07, 128.0, 127.7, 127.5, and 127.4 (CH Ar) 124.0 (C-5 Tr.), 109.7 and 109.0 (OCO) 96.2 (C-1), 84.5 (C-3'), 78.6 (C-2'), 77.4 (C-5'), 75.0 ( $\text{PhCH}_2$ ), 74.5 ( $\text{PhCH}_2$ , C-1'), 74.0 (C-4'), 73.5 and 72.5 ( $\text{PhCH}_2$ ), 70.9 (C-4), 70.7 (C-3), 70.3 (C-2), 68.7 (C-6'), 66.9 (C-5), 50.1 (C-6), 26.0, 25.9, 24.8, and 24.4 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI/Q-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{N}_3\text{O}_{10}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  834.3966, found 834.3970.

**1-(Adamant-1-yl)-4-dodecyl-1H-1,2,3-triazole (45)**

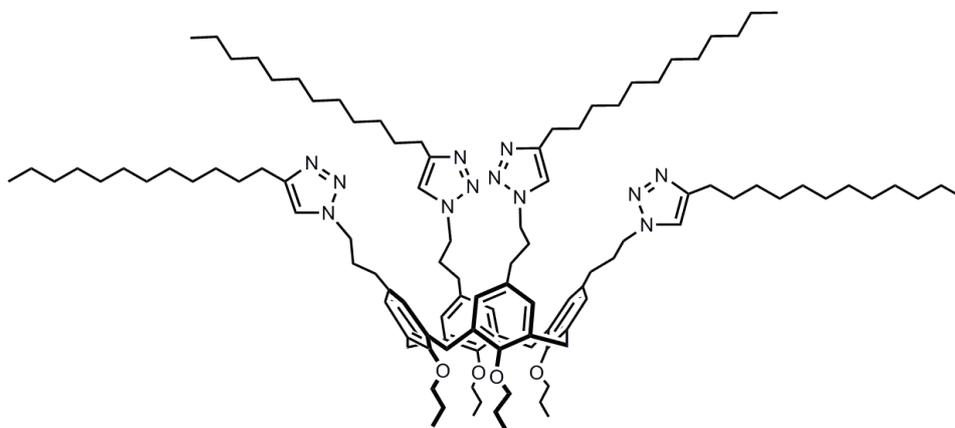
The reaction between tetradecyne **30** (72 mg, 0.37 mmol) and 1-adamantyl azide **44** (60 mg, 0.34 mmol) gave, after column chromatography on silica gel (from 15:1 to 5:1 cyclohexane-AcOEt), **45** as a syrup in 57% (toluene, containing *i*-Pr<sub>2</sub>EtN) and 66% (ionic liquid) yield. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz): δ 7.34 (s, 1H, H-5 Tr.), 2.72 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.30-2.22 (m, 9H), 1.86-1.76 (m, 6H), 1.72-1.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.40-1.24 (m, 18H), 0.90 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR: δ 147.5 (C-4 Tr.), 116.8 (C-5 Tr.), 59.1 (C), 43.0, 36.0, 31.9 (CH<sub>2</sub>), 29.64 and 29.56 (CH<sub>2</sub>), 29.46 (CH), 29.3, 25.9, and 22.7 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 372.3379, found 372.3370.

**5,11,17,23-Tetrakis[3-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propyl]-25,26,27,28-tetrapropoxy-calix[4]arene (46)**



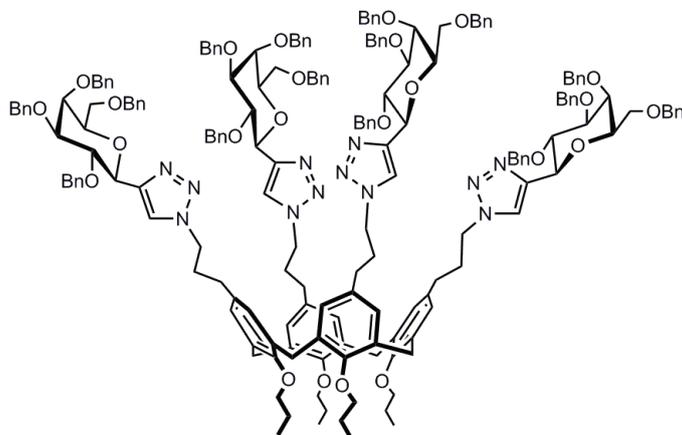
The reaction between phenylacetylene **29** (20.4 mg, 0.20 mmol) and calixarene tetra-azide **18** (46 mg, 0.05 mmol) gave, after column chromatography on silica gel (acetone), **46** as an amorphous solid in 69% (toluene) and 85% (ionic liquid) yield.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz):  $\delta$  7.78-7.74 (m, 8H, Ar) 7.75 (s, 4H, 4 H-5 Tr.), 7.39-7.27 (m, 12H, Ar), 6.51 (s, 8H, Ar), 4.42 and 3.09 (2d, 8H,  $J = 13.1$  Hz, 4  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4.18 (t, 8H,  $J = 7.1$  Hz, 4  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.82 (t, 8H,  $J = 7.5$  Hz, 4  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.29 (t, 8H,  $J = 7.2$  Hz, 4  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.06-1.90 (m, 16H, 4  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , 4  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.00 (t, 12H,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 4  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  154.8 (C Ar), 147.3 (C-4 Tr.), 134.8, 133.3, and 130.6 (C Ar), 128.8, 128.1, 128.0, and 125.5 (CH Ar), 120.0 (C-5 Tr.), 76.8 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 49.4 ( $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 31.9 and 31.7 ( $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 23.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 10.3 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ). HRMS (ESI/Q-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{84}\text{H}_{93}\text{N}_{12}\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  1333.7443, found 1333.7405.

**5,11,17,23-Tetrakis[3-(4-dodecyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propyl]-25,26,27,28-tetrapropoxy-calix[4]arene (**47**)**



The reaction between tetradecyne **30** (39 mg, 0.20 mmol) and calixarene tetra-azide **18** (46 mg, 0.05 mmol) gave, after column chromatography on silica gel (from 1:1 to 1:0 AcOEt-cyclohexane), **47** as amorphous solid in 64% (toluene) and 77% (ionic liquid) yield.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz):  $\delta$  7.29 (s, 4H, 4 H-5 Tr.), 6.47 (s, 8H, Ar), 4.41 and 3.08 (2d, 8H,  $J = 13.1$  Hz, 4 ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.18 (t, 8H,  $J = 7.2$  Hz, 4 ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.82 (t, 8H,  $J = 7.5$  Hz, 4 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.68 (t, 8H,  $J = 7.8$  Hz, 4 CH<sub>2</sub>), 2.30 (t, 8H,  $J = 7.2$  Hz, 4 ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.06-1.88 (m, 16H, 4 ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 4 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.75-1.6 (m, 8H, 4 CH<sub>2</sub>), 1.40-1.20 (m, 72H), 1.00 (t, 12H,  $J = 7.3$  Hz, 4 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 0.9 (t, 12H,  $J = 6.6$  Hz, 4 CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  154.9 (C Ar), 148.3 (C-4 Tr.), 134.8 and 133.3 (C Ar), 128.0 (CH Ar), 120.7 (C-5 Tr.), 76.8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 49.3 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.9, 30.9, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 25.8, 23.2, and 22.7 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 10.3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O). HRMS (ESI/Q-TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>108</sub>H<sub>173</sub>N<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 1702.3703, found 1702.3801.

**5,11,17,23-Tetrakis{3-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propyl}-25,26,27,28-tetrapropoxy-calix[4]arene (**48**)**



The reaction between ethynyl *C*-galactoside **31** (72 mg, 0.13 mmol) and calixarene tetra-azide **18** (30 mg, 0.03 mmol) gave, after column chromatography on silica gel (from 3:1 to 2:1 cyclohexane-AcOEt), known<sup>9</sup> **48** as a syrup in 78% (toluene) and 77% (ionic liquid) yield.

## 5.5 References

1. For a list, see: <http://www.scripps.edu/chem/sharpless/click.html>.
2. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.
3. a) Dupont, J.; Spencer, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 5296; b) Smiglak, M.; Reichert, W. M.; Holbrey, J. D.; Wilkes, J. S.; Sun, L.; Thrasher, J. S.; Kirichenko, K.; Singh, S.; Katritzky, A. R.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **2006**, 2554; c) Zhao, D.; Liao, Y.; Zhang, Z. *Clean* **2007**, 35, 42.
4. Marra, A.; Vecchi, A.; Chiappe, C.; Melai, B.; Dondoni, A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2458.
5. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.
6. Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2952.
7. a) Rodionov, D. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2210; b) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51; c) Nolte, C.; Mayer, P.; Straub, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2101; d) Straub, B. F. *Chem. Commun.* **2007**, 3868.
8. Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 8235.
9. Dondoni, A.; Marra, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7546.
10. a) Lowary, T.; Meldal, M.; Helmboldt, A.; Vasella, A.; Bock, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9657. b) Dondoni, A.; Mariotti, G.; Marra, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4475.
11. Kobayashi, Y.; Shiozaki, M.; Ando, O. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2570.
12. a) Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14397. b) Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8235.
13. a) MacFarlane, D. R.; Pringle, J. M.; Johansson, K. M.; Forsyth, S. A.; Forsyth, M. *Chem. Commun.* **2006**, 1905. b) Batten, S. R.; Harris, A. R.; Jensen, P.; Murray, K. S.; Ziebell, A. *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **2000**, 3829. c) Ding, C. F.; Yu, Y.; Jensen, R. H.; Balfour, W. J.; Qian, C. X. W. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 331, 163.
14. Chiappe, C. *Monatsh. Chem.* **2007**, 138, 1035.
15. Schleyer, P. V. R.; Raber, D. J.; Harris, J. M.; Hall, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4821; T. Sasaki, S. Eguchi, T. Katada, O. Hiroaki, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3741.

16. Obermayer, D.; Kappe, C. O. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 1, 114.
17. a) Hosseini, M.; Stiasni, N.; Barbieri, V.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1417; b) Massi, A.; Nuzzi, A.; Dondoni, A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10279.
18. Herrero, M. A.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 36.
19. Abu-Orabi, S. T.; Atfah, M. A.; Jibril, I.; Mari'i, F. M.; Al-Sheikh Ali, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 1461.
20. El Khadem, H.; Horton, D.; Meshreki, M. H. *Carbohydr. Res.* **1971**, 16, 409.