

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN CHIMICA

TESI DI LAUREA TRIENNALE

SINTESI DI UN NUOVO COMPLESSO DINUCLEARE  
DI ORO(I) CON POTENZIALE ATTIVITÀ  
ANTITUMORALE

RELATORE: ANDREA BIFFIS

LAUREANDO: TAULANT ZOGA

ANNO ACCADEMICO 2023/2024



# Indice

<b>Capitolo 1: Introduzione</b> .....	1
<b>1.1 Caratteristiche principali dell'oro</b> .....	1
<b>1.2 Carbeni NHC e NHCP</b> .....	2
1.2.1 Carbeni NHC .....	3
1.2.2 Carbeni NHCP .....	4
<b>1.3 Importanza biologica degli alchini</b> .....	5
<b>1.4 Vie di sintesi di complessi di oro(I) con leganti alchinilici</b> .....	5
<b>Capitolo 2: Scopo della tesi</b> .....	7
<b>Capitolo 3: Risultati e discussione dei dati sperimentali</b> .....	7
<b>3.1 Sintesi del complesso A1</b> .....	7
<b>3.2 Tentativo di sintesi del complesso A2</b> .....	10
<b>3.3 Sintesi del complesso A3</b> .....	13
<b>Capitolo 4: Conclusioni</b> .....	16
<b>Capitolo 5: Materiale e metodi</b> .....	17
<b>5.1 Reagenti e solventi utilizzati</b> .....	17
<b>5.2 Sintesi del complesso A1</b> .....	17
<b>5.3 Tentativo di sintesi del complesso A2</b> .....	17
<b>5.4 Sintesi del complesso A3</b> .....	17
<b>Capitolo 6: Bibliografia</b> .....	19

# Capitolo 1: Introduzione

## 1.1 Caratteristiche principali dell'oro

L'oro è l'elemento chimico caratterizzato da massa atomica 79 e simbolo chimico "Au", quest'ultimo deriva dalla denominazione latina di questo metallo, "aurum". Appartiene alla terza serie di transizione ed è il metallo nobile per eccellenza grazie alla sua elevata inerzia chimica dimostrata dall'assenza di reazioni dirette con l'ossigeno molecolare, lo zolfo e all'elevata resistenza ad attacchi acidi e alcalini. Viene portato in soluzione sotto forma di acido cloraurico solo tramite una miscela di acido cloridrico e acido nitrico tre a uno, nota come "acqua regia".<sup>1</sup> Appartenendo alla terza serie di transizione, questo elemento risente della contrazione lantanoidica e degli effetti relativistici. Il primo fenomeno coinvolge il riempimento degli orbitali f, maggiormente diffusi rispetto agli altri orbitali, che risulta in uno schermaggio minore e in un conseguente aumento della carica nucleare efficace risentita dagli altri elettroni. Questo porta alla diminuzione del raggio atomico rispetto a quanto previsto sulla sola base del riempimento degli orbitali. Gli effetti relativistici derivano dall'elevata carica nucleare efficace di cui risentono gli elettroni dei gusci interni di atomi che appartengono ai periodi superiori al quinto, quest'ultimo compreso. L'elevato campo elettrico accelera gli elettroni a velocità prossime a quelle della luce portando ad un aumento della massa relativistica dell'elettrone sotto analisi secondo quanto descritto dalla seguente equazione:

$$m = \frac{m_0}{\sqrt{\left(1 - \frac{v^2}{c^2}\right)}} \quad (1)$$

Questo risultato deriva dalla teoria della relatività ristretta di Einstein. Nel caso dell'oro, gli effetti relativistici di cui risente un elettrone nell'orbitale 1s portano ad un aumento della massa relativistica di circa il 23% rispetto alla massa a riposo della particella. Siccome il raggio di Bohr di un atomo dipende inversamente dalla massa, gli effetti relativistici contano per circa il 20% nella contrazione radiale di tale orbitale.<sup>2</sup> Questo effetto viene risentito anche dagli orbitali s e p relativi a numeri quantici principali superiori al primo e prende il nome di "contrazione orbitalica relativistica diretta". Il fenomeno contrario avviene per gli orbitali d ed f, i quali risentono di una bassa carica nucleare efficace a causa dell'aumento di schermatura dovuto alla contrazione precedentemente citata. L'effetto prende il nome di "espansione orbitalica relativistica indiretta" e porta ad un aumento dell'energia degli orbitali soggetti a tale effetto.

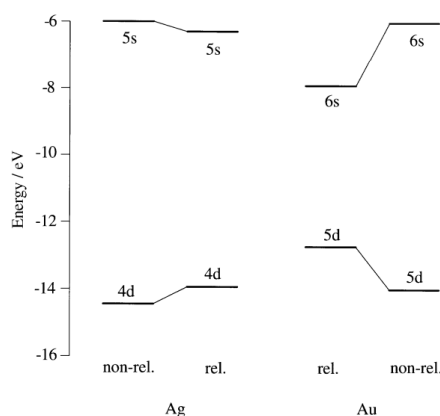


Figura 1: confronto tra i livelli energetici relativistici e non relativistici calcolati per gli orbitali (n-1)d e ns.<sup>2</sup>

Come mostrato in Figura 1, nel caso dell'atomo di oro l'orbitale 6s si trova a maggiori energie dei 5d e questo motiva il completo riempimento di tali orbitali portando la configurazione elettronica dell'elemento ad essere  $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^1$ . L'Au tende ad acquisire un singolo elettrone per ottenere la

configurazione di guscio completo e questo razionalizza la relativamente alta affinità elettronica dell' Au rispetto ad altri metalli e la possibilità di formare la specie Au<sup>-</sup>, nota come "aururo".

La chimica di coordinazione dell'oro è centrata intorno agli stati di ossidazione I e III ed è particolarmente studiata per le proprietà catalitiche dei suoi vari complessi, sia in catalisi omogenea che eterogenea. Secondo la teoria HSAB, l'oro è un elemento "soft" a causa del suo raggio atomico relativamente elevato e ai numeri di ossidazione bassi che può assumere: grazie a questa proprietà, l'oro interagisce con altri elementi con carattere "soft" dando vita a complessi stabili. Questo riveste una notevole importanza nella formazione di complessi di oro con leganti al carbonio, elemento con le stesse caratteristiche HSAB. L' Au(I) forma complessi con geometria lineare mentre l' Au(III) tende a formare complessi quadrato-planari a causa della configurazione 5d<sup>8</sup>, dell'elevata carica e della sua collocazione nel sesto periodo della tavola periodica, fattori che aumentano la forza del campo cristallino e favoriscono l'assunzione di tale geometria.

I composti di oro hanno anche una storia nel campo della medicina in quanto venivano utilizzati per il trattamento di malattie infettive e della tubercolosi e il loro utilizzo a questi scopi prende il nome di "crisoterapia".<sup>3</sup> Attualmente, nonostante l'ampia ricerca in campo terapeutico, i composti di oro hanno limitate applicazioni mediche e soprattutto circoscritte al trattamento dell' artrite reumatoide.<sup>4</sup> In particolare, il principio attivo Auranofin, oggi utilizzato per l'artrite, ha risvegliato negli anni '80 l'interesse nello studio dei complessi di oro a causa delle sue proprietà citotossiche contro cancro al polmone e ovarico.<sup>5</sup>

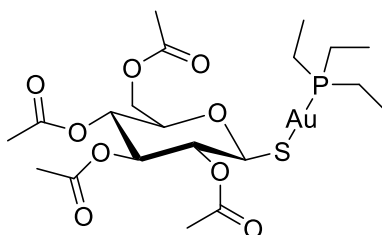


Figura 2: Struttura del composto Auranofin

Gli studi SAR hanno dimostrato che il legame Au-P ha il ruolo biologicamente attivo grazie alla formazione di specie in grado di legare fortemente con specie biologicamente attive in seguito alla rottura del legame tra il centro metallico e il legante non fosfinico.<sup>6</sup> Questa scoperta ha portato alla sintesi di un'ampia libreria di complessi di oro con potenziali proprietà antitumorali e recentemente sono state pubblicate diverse ricerche su complessi di oro con leganti NHC e NHCP con promettenti proprietà citotossiche, anche contro linee cellulari non attaccate dagli antitumorali derivanti dal cisplatino.<sup>7,8,9</sup>

In seguito a numerosi studi è stato possibile determinare con quali target biologici interagiscono i complessi di oro portando alle proprietà precedentemente descritte. Oggigiorno il target biologico primario riconosciuto è la tioredossina riduttasi (TrxR)<sup>4,6</sup>, una proteina coinvolta nella regolazione delle specie reattive all'ossigeno, comunemente note come ROS. La TrxR è particolarmente sovraespressa nelle cellule tumorali e i complessi di oro possono interagire con le catene laterali dei residui di selenocisteina e cisteina presenti nel sito catalitico dell'enzima portando all'inibizione dell'attività di TrxR. Questo si traduce in uno stato in cui le specie redox presenti nell'ambiente cellulare non sono regolate e il processo culmina con l'apoptosi della cellula.<sup>10</sup>

## 1.2 Carbeni NHC e NHCP

I carbeni sono composti neutri contenenti un atomo di carbonio divalente con solo sei elettroni nel guscio di valenza.<sup>11</sup> Inizialmente studiati come curiosità chimiche da Curtius e Staudinger<sup>12,13</sup>, il loro ruolo rimaneva confinato alla razionalizzazione di meccanismi di reazione nei quali questi composti

potevano rappresentare intermedi altamente energetici. Una pietra miliare della chimica dei carbeni è dovuta all'isolamento di un carbene libero ad opera di Arduengo *et al.*<sup>14</sup> grazie al quale si cominciò a considerare queste specie come veri e propri composti con sufficienti stabilità cinetica e termodinamica. Vennero in seguito introdotti in vari aspetti della chimica organometallica e risultano tuttora essere ampiamente utilizzati a scopi sintetici e nell'organocatalisi.<sup>15</sup>

### 1.2.1 Carbeni NHC

Di particolare interesse risultano essere i carbeni N-eterociclici (NHC), cioè carbeni caratterizzati dall'aver il centro carbenico direttamente collegato ad almeno un atomo di azoto con il quale forma una struttura ad anello. Questi composti risultano stabili grazie agli effetti induttivi e mesomerici che gli atomi di azoto esercitano sul centro carbenico: in particolare, quest'ultimo può essere descritto tramite un'ibridazione  $sp^2$  nella quale l'atomo di azoto abbassa il livello energetico dell'orbitale  $\sigma$  per effetto induttivo  $\sigma$ -elettron attrattore mentre stabilizza l'orbitale  $p_\pi$  vuoto del carbene grazie alla donazione di densità elettronica derivante dagli orbitali  $p$  pieni degli atomi di azoto, i quali risultano essere perpendicolari al piano dell'anello. Un'ulteriore stabilizzazione può derivare dalla presenza di aromaticità nell'anello contenente il centro carbenico.<sup>15</sup>

La sintesi di questi composti avviene generalmente per deprotonazione di sali di azolio, a loro volta ottenuti tramite molteplici passaggi sintetici che mirano all'unione delle tre subunità costitutive del precursore di azolio (Figura 3), nominalmente:

- l'unità pre-carbenica (contiene anche l'atomo X)
- l'unità amminica
- il backbone

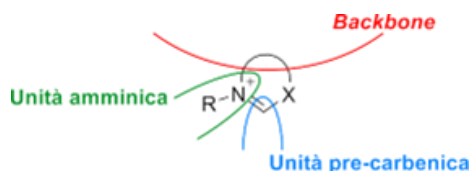


Figura 3: Unità caratteristiche di un precursore per la sintesi di NHC

È possibile individuare tre principali protocolli sintetici per la sintesi dei precursori azolici, i quali sono differenziati tra loro in base all'ultima subunità introdotta nella sintesi:

1. Ciclizzazione tramite introduzione dell'unità precarbenica;

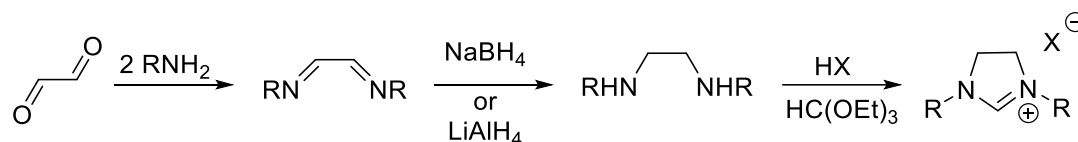


Figura 4: Esempio di ciclizzazione tramite introduzione dell'unità precarbenica

2. Ciclizzazione tramite formazione di legami tra il backbone e le unità precarbenica e amminica preassemblate

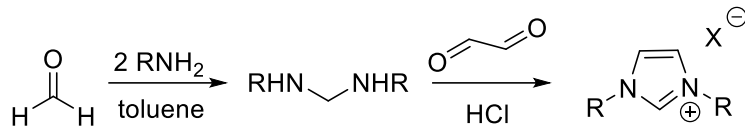


Figura 5: Esempio di ciclizzazione tramite formazione di legami tra backbone e unità precarbenica e amminica preassemblata

### 3. Ciclizzazione tramite introduzione dell'unità amminica;

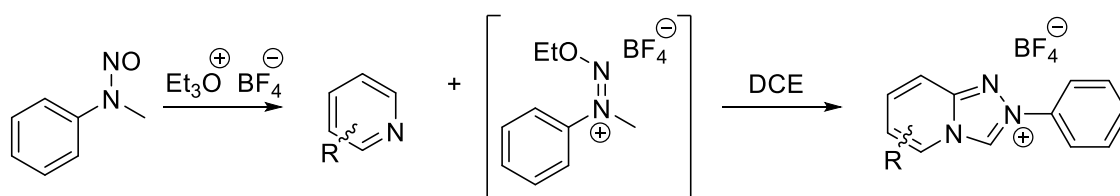


Figura 6: Esempio di ciclizzazione tramite introduzione dell'unità amminica

Il primo protocollo sintetico è quello più ampiamente impiegato per la preparazione dei precursori grazie all'alta resa di reazione, facilità di esecuzione della sintesi e all'ampio spettro di sostituenti utilizzabili, sia nell'unità amminica che nel backbone.<sup>16</sup>

#### 1.2.2 Carbeni NHCP

Lo sviluppo di nuovi NHC come leganti in grado di stabilizzare centri metallici ha recentemente portato allo studio di carbeni N-eterociclici contenenti un atomo di fosforo direttamente collegato ad un'unità amminica. Questi nuovi leganti carbenici vengono denominati "carbeni N-fosforilati-N-eterociclici" o semplicemente NHCP.

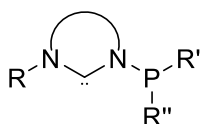


Figura 7: struttura generale dei carbeni NHCP

Il legame N-P è instabile verso l'idrolisi e questo porta i carbeni NHCP liberi e i rispettivi sali di azolio ad essere sensibili all'umidità.<sup>17</sup> La degradazione dei carbeni NHCP è ostacolata in presenza di gruppi ingombranti denominati "wingtip" come sostituenti sull'atomo di fosforo e questo permette di ottenere composti stabili all'umidità a temperatura ambiente. I "wingtip" sono inoltre essenziali per minimizzare la formazione di complessi biscarbenici caratterizzati da elevata stabilità e assenza di bioattività.

La chimica di coordinazione di questi leganti è stata principalmente investigata per i metalli dei gruppi 10 e 11 e in letteratura sono riportati diversi complessi di nichel, rutenio, palladio e platino nei quali i carbeni NHCP si comportano come leganti chelanti con stretto angolo di morso. Nonostante la presenza destabilizzante della tensione d'anello dovuta all'angolo di morso dei legami C-M-P, questi complessi risultano essere stabili.<sup>18</sup> In particolare, la coordinazione dei carbeni NHCP con i metalli dell'undicesimo gruppo porta alla formazione di complessi polinucleari in cui il carbene si comporta da legante a ponte.<sup>19</sup> Sono noti in letteratura complessi nei quali sia il carbene che il gruppo fosfinico coordinano differenti centri metallici portando alla formazione di complessi dinucleari. I centri metallici in questione spesso interagiscono tra di loro tramite interazioni metallofiliche, di particolare importanza nei complessi dinucleari di oro(I) che presentano interazioni aurofiliche forti a causa degli effetti relativistici di cui risentono tali centri metallici. Questi fenomeni contribuiscono alla

stabilizzazione dei complessi dinucleari con leganti NHCP, dovuta anche alle forti interazioni tra il nucleo di oro e il legante carbenico e spesso risultano in peculiari caratteristiche di luminescenza di questi complessi, non discusse in questa tesi ma riportate in letteratura<sup>8</sup>. Infine, la presenza del gruppo fosfinico facilita la sostituzione in trans al legante carbenico per effetto trans, portando alla facile funzionalizzabilità di questi complessi.

### 1.3 Importanza biologica degli alchini

Gli alchini sono una classe di composti organici tradizionalmente nota per il loro ampio utilizzo come reagenti di partenza per la formazione di una moltitudine di composti organici derivati. Recentemente l'interesse per questi composti si è ampliato in seguito all'osservazione di proprietà antitumorali e citotossiche di composti che contengono il triplo legame C-C terminale come gruppo funzionale. Di particolare importanza per questo progetto è il farmaco "Erlotinib", un farmaco antitumorale approvato dall'FDA e che contiene un gruppo fenilacetilenico utilizzabile come sito di attacco per la sintesi di complessi di oro(I) nelle maniere che verranno descritte nel successivo capitolo. Sono inoltre riportati in letteratura diversi complessi dinucleari di oro(I) con sostituenti alchilici che dimostrano citotossicità contro diverse linee cellulari tumorali.

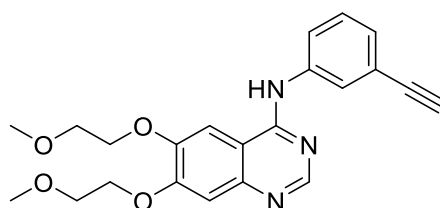


Figura 8: struttura del farmaco Erlotinib

### 1.4 Vie di sintesi di complessi di oro(I) con leganti alchilici

In letteratura sono note diverse vie sintetiche per l'attivazione del legame C-H di leganti alchilici per la formazione dei relativi complessi oro-alchinile. Storicamente, le vie principalmente adoperate consistevano nell'eseguire la reazione tra un complesso NHC dell'oro con sostituito alogenuro e l'alchino di interesse in presenza di una base forte quali KO<sup>t</sup>Bu, KOH o NaOMe (Figura 6) o la transmetallazione di reagenti organometallici con un precursore del complesso di oro (Figura 7).<sup>7</sup>

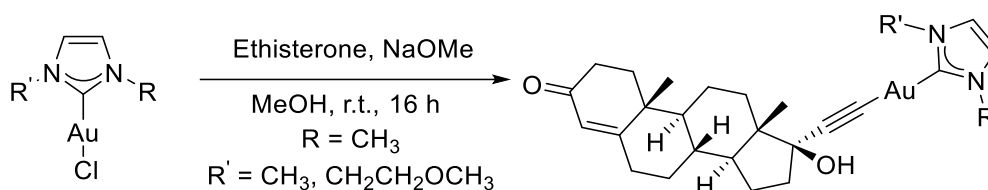


Figura 9: Esempio di sintesi tramite via sintetica della base forte<sup>20</sup>

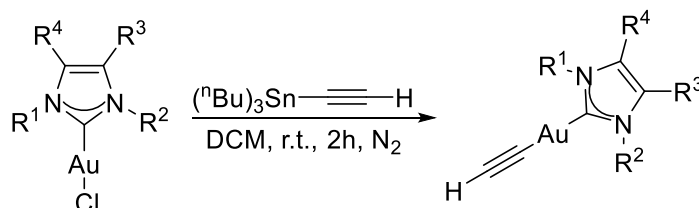


Figura 10: Esempio di sintesi per transmetallazione<sup>21</sup>



In alternativa, una via di sintesi riportata in letteratura utilizza complessi NHC dell'oro contenenti leganti la cui dissociazione del legame Au-L porta alla formazione di basi forti (per esempio,  $L = OH^-$ ,  $Ph-O^-$ ). Questa via di sintesi prende il nome di “*built-in base route*” (Figura 8).

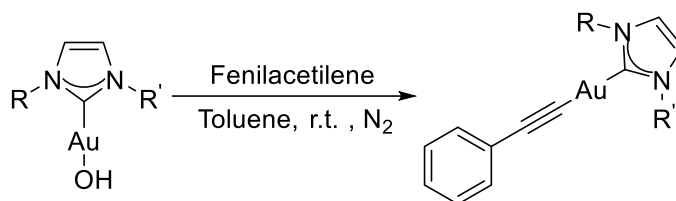


Figura 11: Esempio di sintesi tramite *built-in base route*<sup>22</sup>

Le vie di sintesi appena descritte necessitano di operare in condizioni strettamente anidre per funzionare e questo può rappresentare un limite nel caso si scelga di operare tali sintesi. Di recente è diventata di ampio utilizzo una nuova via di sintesi che sfrutta basi deboli molto economiche quali  $K_2CO_3$  o  $NaOAc$ . La sintesi avviene grazie ad un meccanismo concertato di metallazione e deprotonazione nella quale si forma un intermedio a sei termini che abbassa l'energia dello stato di transizione e facilita l'avvenire della reazione.<sup>7,20</sup> Questa semplice via di sintesi può inoltre essere eseguita all'aria e quindi senza le precauzioni necessarie all'eliminazione dell'umidità presente nell'ambiente di reazione e nei composti utili alla sintesi.

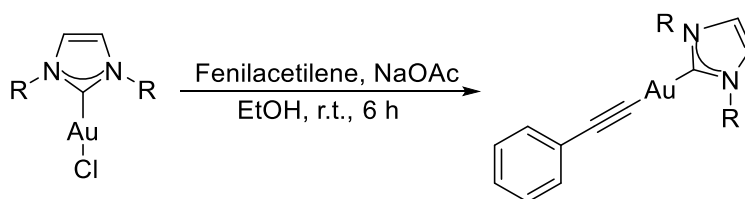


Figura 12: Esempio di sintesi tramite base debole

## Capitolo 2: Scopo della tesi

Questo progetto di tesi mira alla sintesi e caratterizzazione di un complesso dinucleare di oro(I) con legante NHCP e alla sua funzionalizzazione con un legante fenilacetiluro, scelto come modello rappresentativo del farmaco antitumorale Erlotinib. La reazione è stata eseguita seguendo la via di sintesi mediante base debole generalmente descritta nel paragrafo 1.4 con le condizioni di reazione riportate dal gruppo di ricerca del relatore.<sup>8</sup> Si è inoltre tentata la sintesi di un nuovo complesso mediante la via di sintesi della base forte, i risultati ottenuti verranno discussi nell'apposita sezione. Di seguito vengono riportate le strutture dei complessi di interesse:

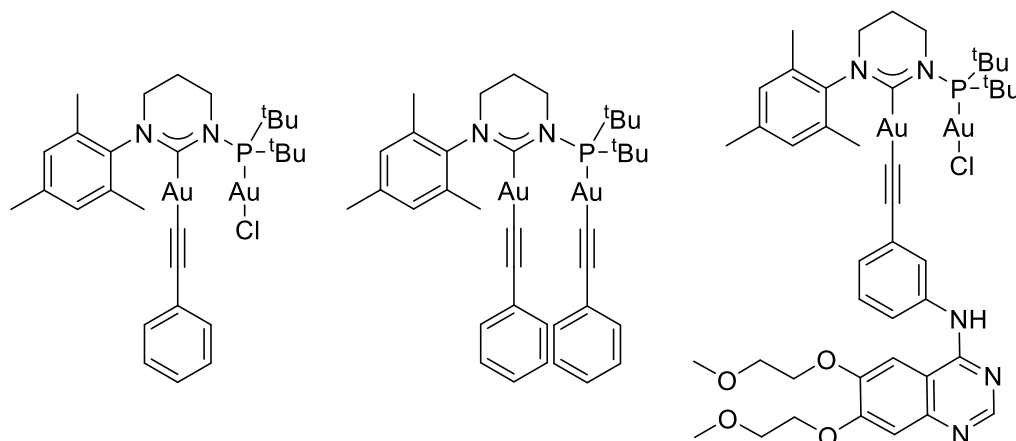


Figura 13: struttura dei complessi di interesse sintetico per questo progetto di tesi, da sinistra a destra si hanno “complexo A1”, “complexo A2” e “complexo A3”

Lo scopo finale di questo progetto di tesi risulta quindi essere la sintesi di complessi dinucleari di oro(I) con leganti alchilici derivanti da farmaci antitumorali approvati in modo da studiarne le proprietà citotossiche duali derivanti dai diversi contributi di complesso NHC e farmaco. L'accostamento di due frammenti con proprietà antitumorali verrà in seguito studiata per verificare la presenza di cooperazione tra le azioni citotossiche.

## Capitolo 3: Risultati e discussione dei dati sperimentali

### 3.1 Sintesi del complesso A1

La sintesi del complesso A1 utilizza come composto di partenza un complesso dinucleare di oro(I) con legante NHCP denominato in questa tesi “complexo O1”. La sua sintesi è riportata in letteratura e sono quindi già state definite le condizioni della sua preparazione.<sup>8</sup>

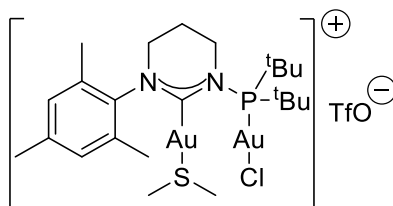


Figura 14: struttura del complesso O1

Il complesso O1 viene fatto reagire con fenilacetilene in presenza di potassio carbonato, la reazione che avviene è la seguente:

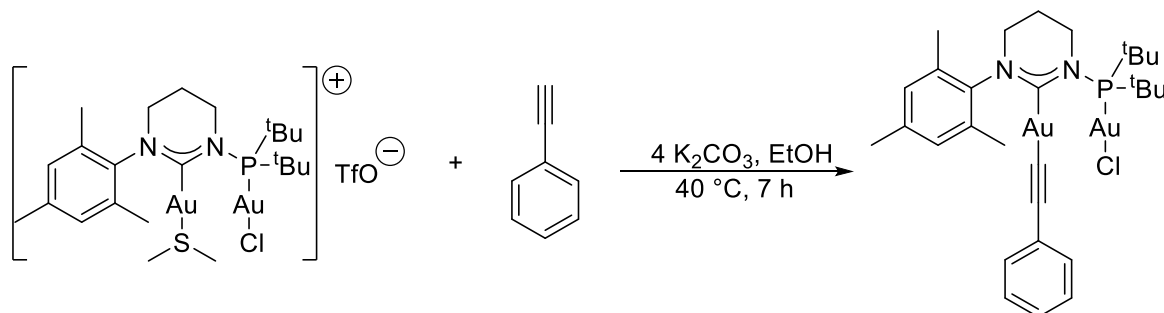


Figura 15: schema di sintesi del complesso A1

La reazione porta alla sostituzione del legante dimetil solfuro con l'alchinile fornito dal fenilacetilene. La formazione del complesso A1 è razionalizzabile tramite l'effetto trans dei sostituenti: il legante carbenico ha effetto trans-direttore maggiore del legante fosfinico e questo si traduce nella labilità dell'interazione tra il centro metallico e il dimetil solfuro. Inoltre, il dimetil solfuro è un composto volatile che facilita la dissociazione del legame favorendo l'avvenire della reazione per principio di Le Châtelier. Tramite l'acquisizione degli spettri <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) e <sup>31</sup>P-NMR (121 MHz, CD<sub>3</sub>CN) è stato possibile confermare la formazione del complesso A1.

Lo spettro <sup>1</sup>H-NMR mostra la presenza di un caratteristico doppietto ( $\delta = 1.25$  ppm) dovuto ai protoni dei terz-butili legati al fosforo, atomo con cui accoppiano. La totale deprotonazione dell'alchino è segnalata dall'assenza di un picco intorno a 3 ppm relativo al protone acido del fenilacetilene. L'integrazione sui picchi relativi alla zona aromatica porta all'ottenimento di un valore non coincidente con la struttura del complesso A1, tuttavia dal confronto con spettri precedentemente ottenuti dal gruppo di ricerca del relatore è possibile attribuire tali picchi ai protoni aromatici del sostituito fenilacetilene.

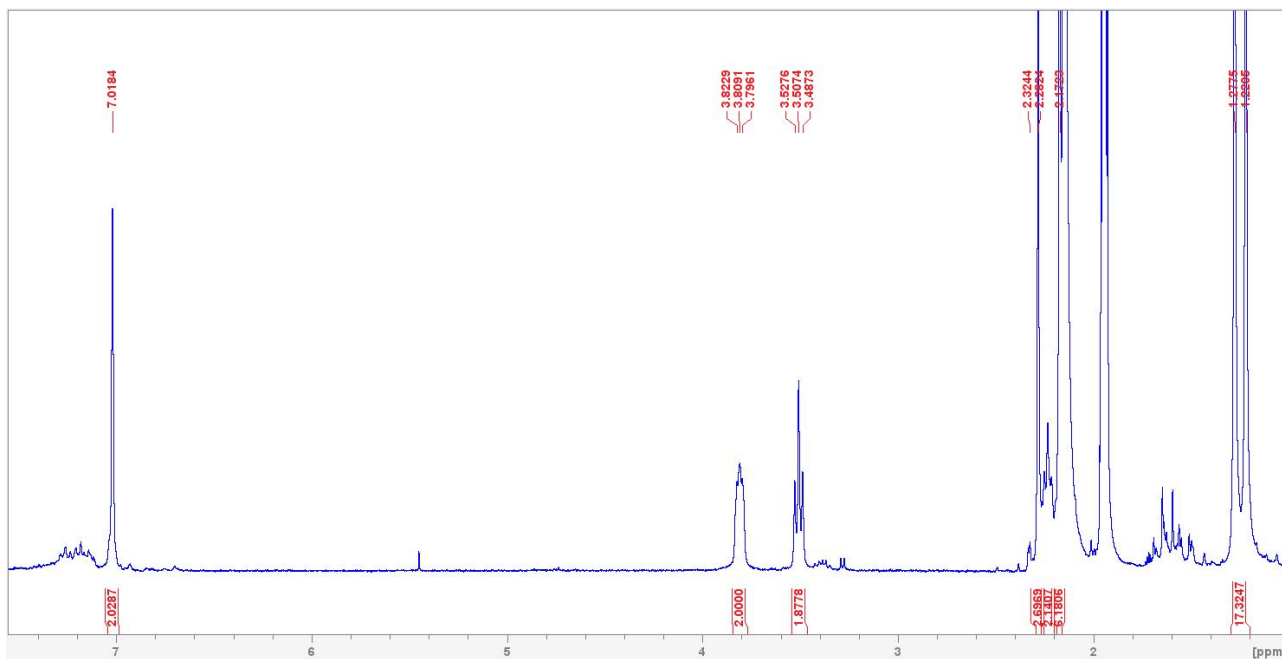


Figura 16: spettro <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) del complesso A1

Lo spettro  $^{31}\text{P}$ -NMR mostra la presenza di due picchi, di cui il più intenso è attribuito al complesso A1 secondo quanto riportato precedentemente dal gruppo di ricerca del relatore.<sup>8</sup> Il picco a chemical shift maggiori è relativo ad una seconda specie presente nel campione analizzato. Mediante il rapporto dell'intensità dei picchi dei relativi composti si può stimare la presenza di circa il 5% di impurezze.

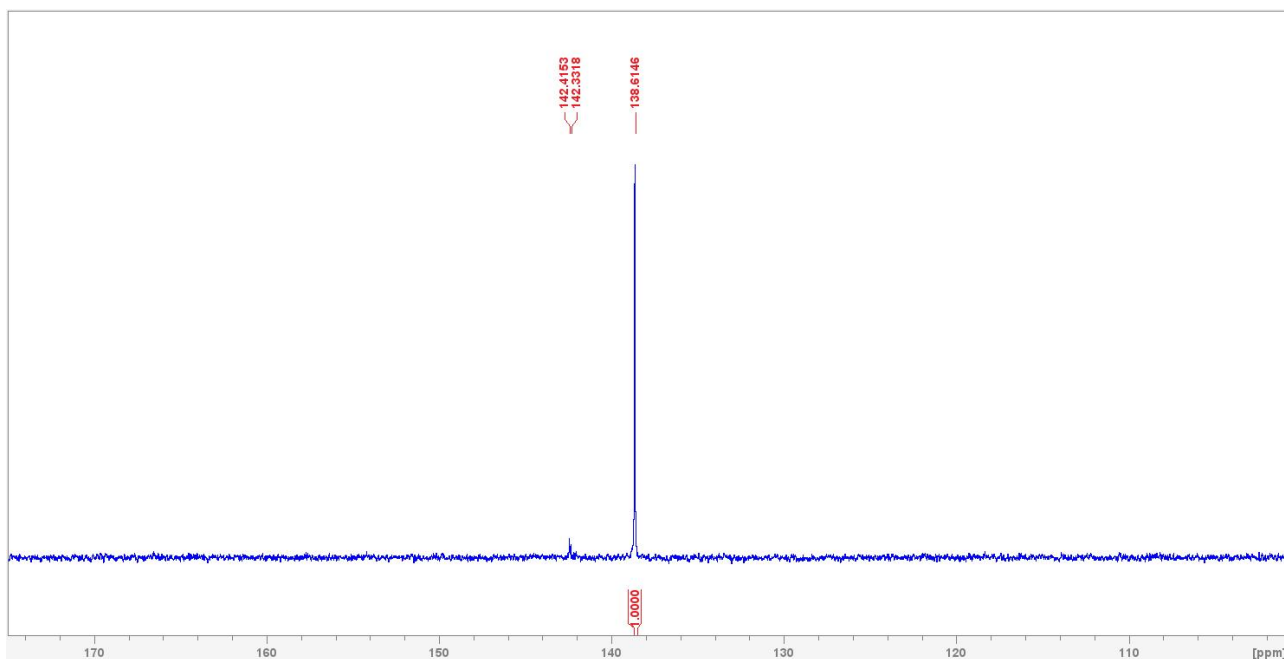


Figura 17: spettro  $^{31}\text{P}$ -NMR (121 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) del complesso A1

Si è inoltre deciso di acquisire lo spettro HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) per facilitare l'assegnazione dei picchi, la quale viene riportata nell'apposito paragrafo. Non sono rintracciabili cross peaks relativi alle impurezze a causa della ridotta sensibilità della tecnica rispetto all'acquisizione di uno spettro monodimensionale per i nuclei precedentemente citati.

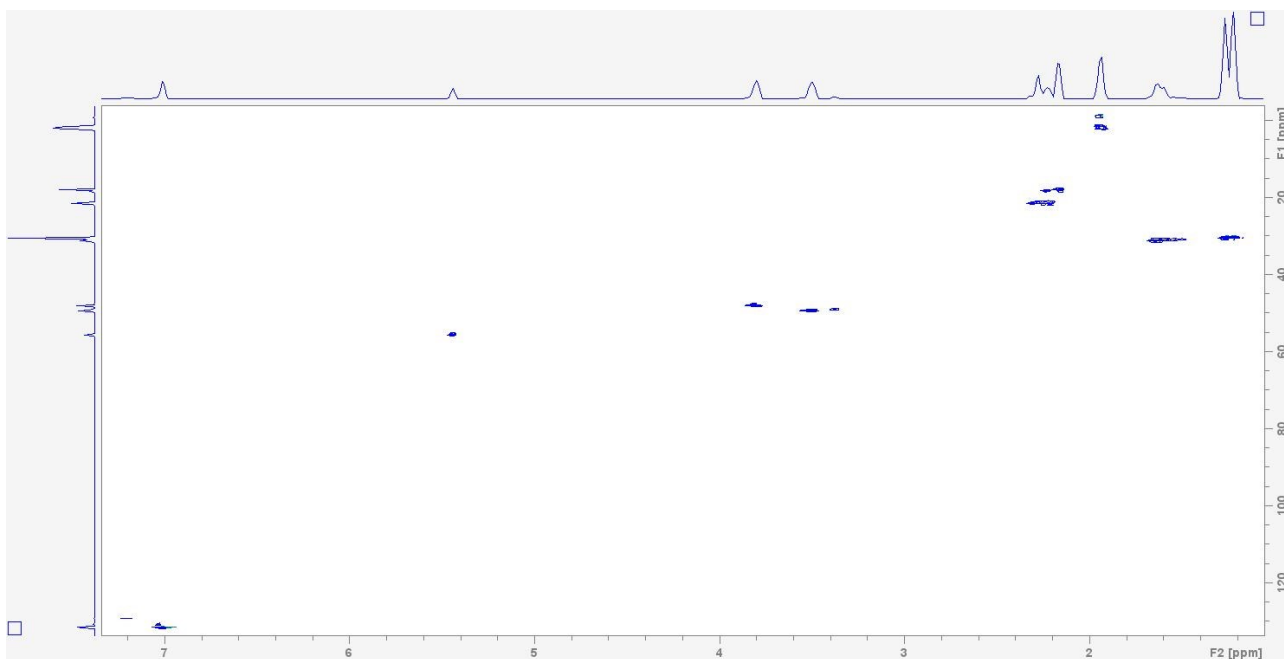


Figura 18: spettro HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) del complesso A1

### 3.2 Tentativo di sintesi del complesso A2

La sintesi del complesso A1 è stata condotta in eccesso di fenilacetilene e in linea teorica avrebbe dovuto essere possibile osservare la presenza del prodotto disostituito, denominato in questa tesi "complesso A2". Tuttavia, le evidenze sperimentali mostrano che la formazione di tale composto non è avvenuta nelle condizioni in cui è stata svolta la reazione precedentemente descritta. Si è quindi deciso di tentare la sintesi del complesso di interesse tramite la via sintetica con base forte.

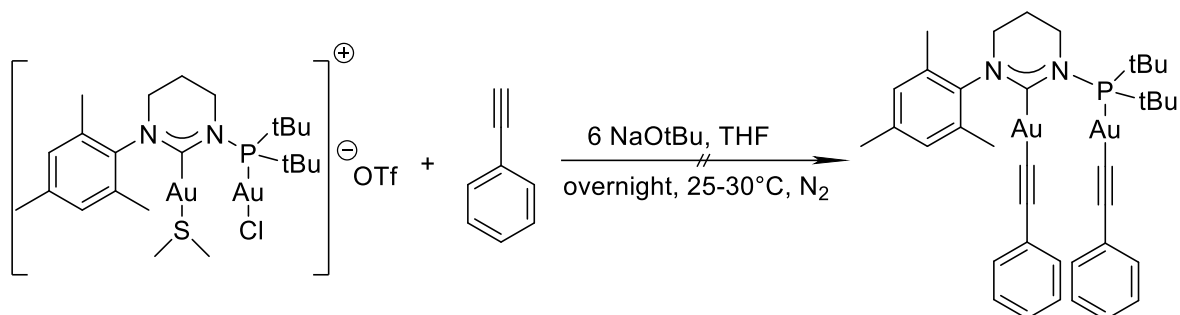


Figura 19: Schema sintetico adoperato per il tentativo di sintesi del complesso A2

Entro 5 minuti dall'inizio della reazione è stata osservata la formazione di una sospensione biancastra in soluzione, probabilmente dovuta alla formazione di sodio cloruro non solubile in THF e formatosi in seguito alla sostituzione dell'alchinile rispetto al legante cloruro. Dopo due ore di reazione, la soluzione risultava avere una colorazione giallastra simile a quella osservata per la sintesi del complesso A1. Infine, al termine della reazione la soluzione appariva marroncina a causa della presenza di una sospensione del medesimo colore della soluzione dovuto alla degradazione di alcune specie presenti in soluzione a causa della riduzione del centro metallico.

L'analisi qualitativa degli spettri <sup>1</sup>H-NMR e <sup>31</sup>P-NMR ha portato all'individuazione di picchi attribuibili al complesso A1 ed è stata quindi tentata la purificazione del grezzo di reazione a scopo di recupero del composto appena citato.

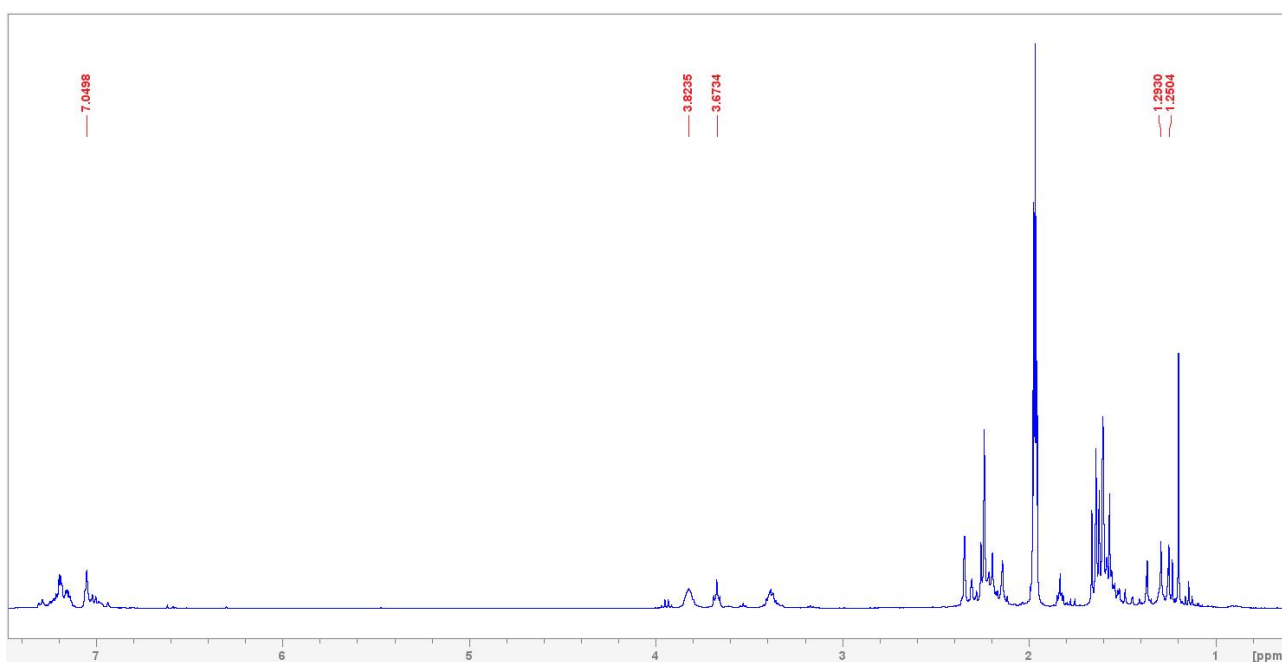


Figura 20: Spettro  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) della miscela grezza ottenuta

Particolarmente diagnostico risulta lo spettro  $^{31}\text{P}$ -NMR che mostra la presenza di un picco con chemical shift attribuibile al complesso A1.

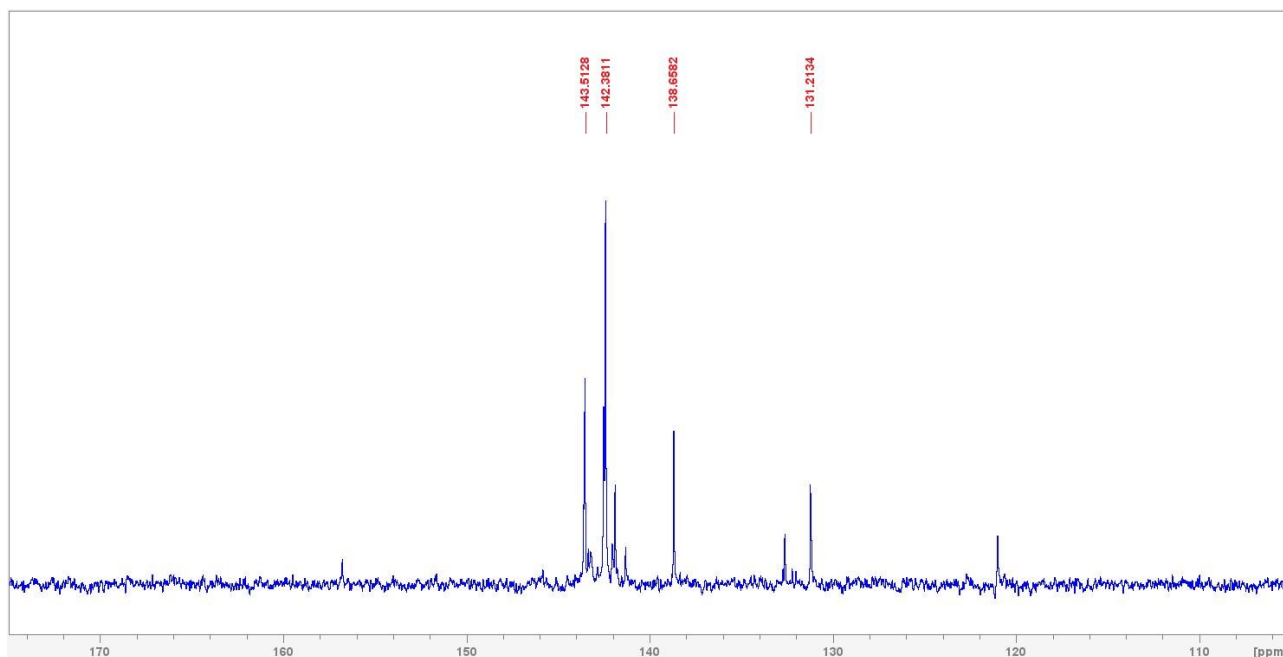


Figura 21: Spettro  $^{31}\text{P}$ -NMR (121 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) della miscela grezza ottenuta

Qualitativamente, nel caso la sintesi del complesso A2 fosse avvenuta lo spettro dovrebbe contenere un picco con chemical shift minore rispetto a quello rilevato per il complesso A1. Questo è razionalizzabile tramite l'effetto trans: nel complesso A1 in trans al gruppo fosfinico è presente un legante cloruro, il quale ha minore potere trans-direttore rispetto al legante al fosforo e quindi la densità elettronica nel legame Au-P è maggiormente spostata verso il centro metallico, portando ad un effetto di deschermo del nucleo di fosforo e quindi ad un picco posizionato a campi bassi. Questo non vale per il complesso A2, il quale presenta un legante al carbonio, cioè il fenilacetilene, in trans al gruppo fosfinico. Secondo la scala dell'effetto trans-direttore, i leganti al carbonio esercitano un maggiore effetto trans rispetto ai leganti al fosforo e quindi in questo caso la densità elettronica giace maggiormente sul nucleo di fosforo, schermandolo e spostando il segnale a campi maggiori. Basandosi su questa preliminare analisi qualitativa, si è deciso di assegnare al picco a  $\delta = 131.2$  ppm il chemical shift del fosforo del complesso A2. Data la maggiore densità elettronica sul nucleo di fosforo del complesso A2, ci si attende che i segnali relativi ai protoni dei gruppi *terz*-butile abbiano chemical shift minori di quelli del complesso A1, fenomeno sempre riconducibile al maggior effetto di schermo previsto.

Per determinare la correttezza di questa assunzione è stato acquisito uno spettro  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  HMBC (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) sulla miscela del grezzo. Si nota che i protoni dei gruppi *terz*-butile che accoppiano con il segnale di fosforo inizialmente attribuito al complesso A2 si trovano a chemical shift maggiori di quelli del complesso A1, escludendo quindi l'attribuzione di quei segnali al complesso A2. Sulla base di questa osservazione è possibile concludere che il picco assegnato al complesso A2 nello spettro in Figura 21 non appartiene a tale specie e che questa non si sia formata o che sia decomposta durante la reazione.

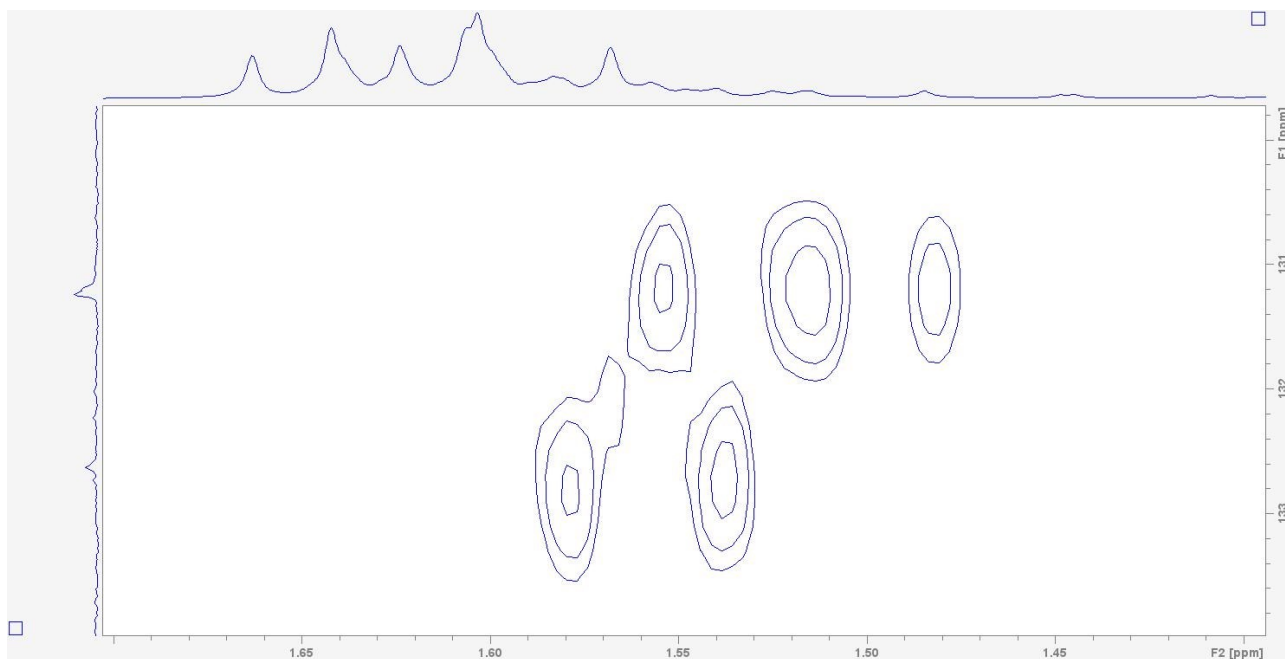


Figura 22: Spettro  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  HMBC (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) della miscela grezza ottenuta

Data la presenza del complesso A1 nel grezzo si è deciso di tentare la separazione di questo dalla miscela, la quale è stata sottoposta a “layering” con DCM e  $\text{Et}_2\text{O}$  in frigo per 5 ore. Il surnatante e il solido ottenuto vengono separati e il precipitato viene portato a secco mediante linea Schlenck. Il solido viene sciolto in DCM (10 gocce) e precipitato con pentano. Tale processo ha portato da un lato alla quasi completa precipitazione del soluto iniziale (contenuto in solito del surnatante in seguito all’essiccazione in rotavapor pari a ca. 0.5 mg), dall’altro però alla formazione di un residuo oleoso sul fondo del pallone. Data la mancanza di tempo, non è stato possibile proseguire con la purificazione della miscela. In seguito al processo di layering sono stati acquisiti gli spettri  $^1\text{H}$ -NMR e  $^{31}\text{P}$ -NMR del solido precipitato. Tramite l’analisi dello spettro al fosforo è possibile stimare la presenza di circa il 50% di complesso A1.

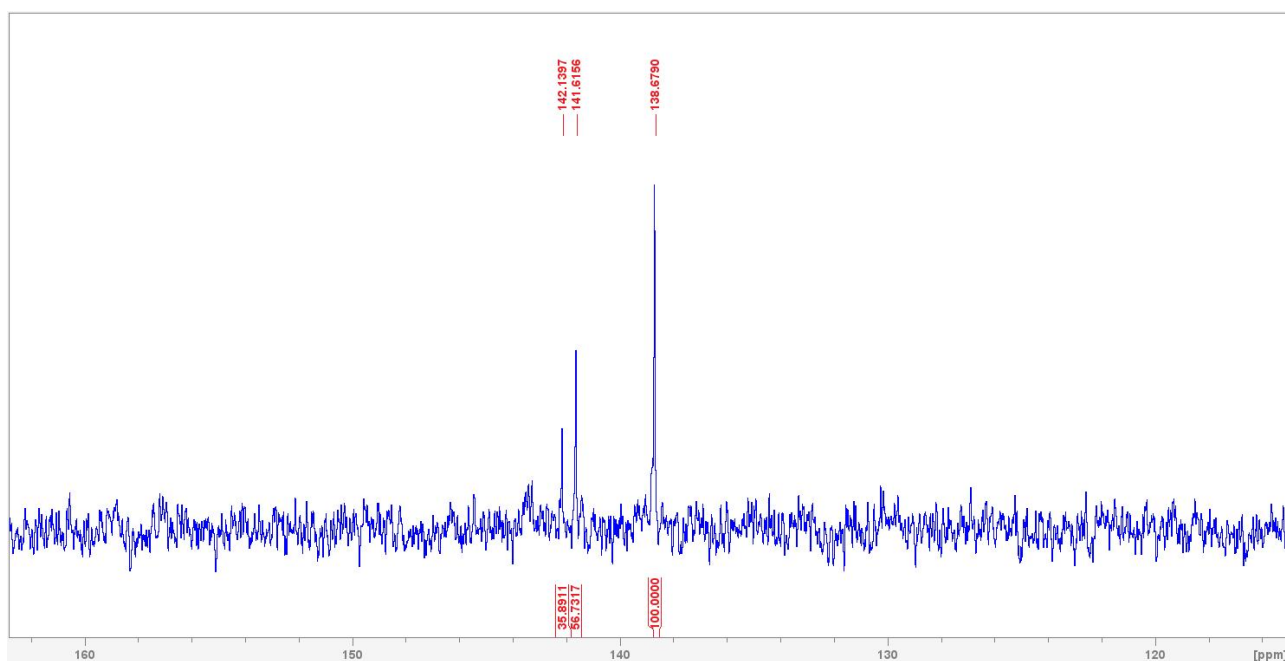


Figura 23: Spettro  $^{31}\text{P}$ -NMR (121 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) del solido precipitato

### 3.3 Sintesi del complesso A3

Dato che la sintesi riportata nel capitolo 3.1 è avvenuta con successo, si è deciso di tentare la sintesi del complesso A3 che mira alla sostituzione del legante dimetil solfuro nel complesso O1 con il farmaco Erlotinib, di cui il fenilacetilene rappresenta un substrato modello.

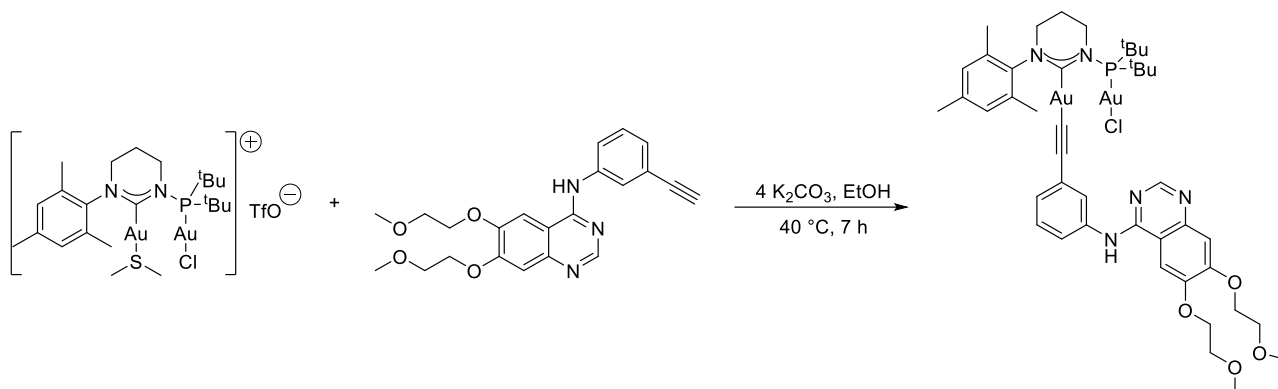


Figura 24: Schema sintetico per il complesso A3

La via sintetica scelta è stata quella mediante base debole come nel caso del substrato modello, con le medesime condizioni e i tempi di reazione. Anche in questo caso ci si attende che la reazione porti alla sostituzione del legante dimetil solfuro con l'alchinile derivante dalla deprotonazione del gruppo alchinilico dell'Erlotinib, il fenomeno è razionalizzabile mediante l'effetto trans con gli stessi motivi riportati nel paragrafo 3.1. La verifica della formazione del complesso A3 è stata eseguita tramite l'acquisizione e lettura degli spettri  $^1\text{H}$ -NMR e  $^{31}\text{P}$ -NMR del grezzo ottenuto dalla reazione. Da questi spettri è stato possibile separare due set principali di segnali, uno attribuibile al complesso di interesse mentre l'altro è stato assegnato al complesso biscarbenico derivante dalla reazione di due molecole di complesso O1.

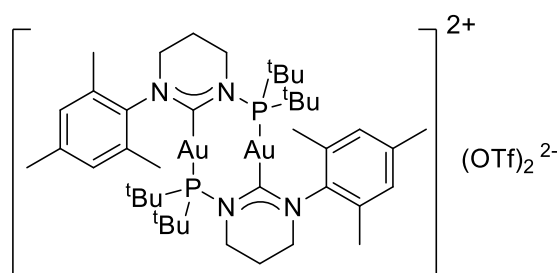


Figura 25: Struttura del complesso biscarbenico

L'assegnazione, riportata nel paragrafo 5.4, è stata possibile grazie al confronto tra chemical shift ottenuti e quelli riportati dal gruppo di ricerca del relatore utilizzando come solvente acetonitrile deuterato e utilizzando lo stesso strumento NMR.

Per quanto riguarda la molecola di interesse, l'assegnazione dei picchi è stata eseguita per confronto dei segnali ottenuti e del legante erlotinib libero. Per confermare la formazione del complesso è necessario osservare la deprotonazione del farmaco tramite la scomparsa di un picco dovuto al protone alchinilico. Di seguito viene riportato lo spettro del farmaco erlotinib cloridrato libero.



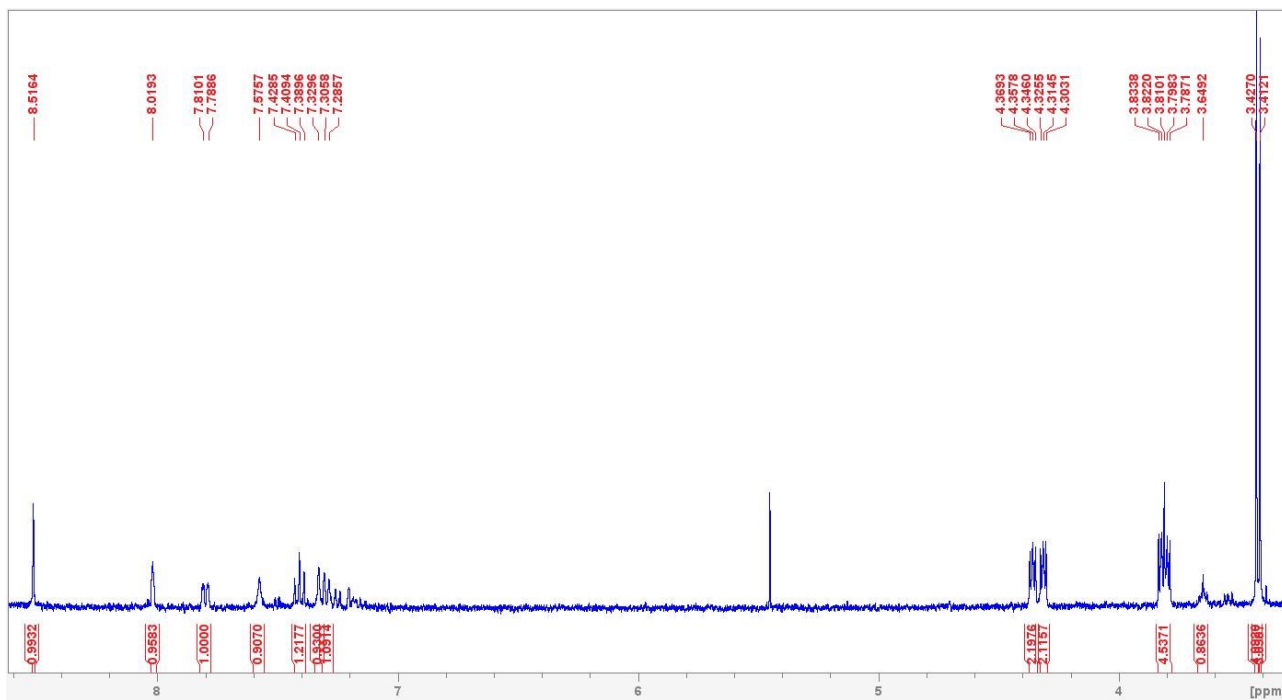


Figura 26: Spettro  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) del farmaco Erlotinib cloridrato

Di particolare interesse al nostro scopo è notare la presenza di un doppietto attribuibile ai protoni dei metili eteri del farmaco, picco situato a chemical shift  $\delta = 3.42$  ppm il cui picco a campi più bassi risulta integrare esattamente un protone in più del picco a campi maggiori. Questo è interpretabile come la sovrapposizione tra i picchi del gruppo precedentemente citato e il protone alchilico, questa informazione risulta fondamentale in quanto è possibile verificare la deprotonazione e sostituzione del legante al complesso O1 tramite la scomparsa del picco relativo al protone acido e che in questo caso viene espresso dalla presenza di un doppietto etero standard nello spettro del complesso. Inoltre, il singoletto allargato a chemical shift  $\delta = 7.58$  ppm è associato al protone denumerato “7” in Figura 29 e teoricamente dovrebbe apparire come un segnale sharp. La sua forma “broad” può essere razionalizzata considerando il solvente in cui è stata eseguita l’analisi, cioè acetonitrile deuterato. Quest’ultimo è un solvente non particolarmente polare e questo porta alla formazione di legami a idrogeno con composti contenenti protoni acidi (e.g. tracce di acqua nel solvente) con l’azoto della quinazolina adiacente alla posizione precedentemente citata che porta all’alterazione della forma del singoletto trattato. Questo viene confermato acquisendo lo spettro NMR dello stesso composto in  $\text{DMSO-d}_6$ , solvente molto più polare dell’acetonitrile. Il picco precedentemente menzionato in questo caso risulta essere un picco sharp come previsto grazie alla facilità di scambio del protone con il solvente. Siccome è stata verificata la sintesi del complesso di interesse si è deciso di tentare la purificazione di quest’ultimo tramite precipitazione per aggiunte successive di pentano ad una soluzione di grezzo in DCM. Tuttavia, dall’analisi degli spettri acquisiti sia per le acque madri che per il solido ottenuto dal processo di precipitazione si è concluso che la purificazione non ha avuto successo e a causa della mancanza di tempo non si è riusciti a purificare il prodotto. Di seguito vengono discussi gli spettri delle acque madri ottenute dal tentativo di purificazione del complesso; le assegnazioni dei picchi sono consultabili nell’apposito paragrafo. I picchi in Figura 27 sono attribuibili al complesso di interesse e sono coerenti con una assegnazione qualitativa basata sulle assegnazioni del complesso A1 (scelto come modello di riferimento per il complesso A3) e del farmaco Erlotinib libero. Si conferma la formazione del complesso grazie alla scomparsa del picco relativo al protone alchilico dettata dall’integrazione dei picchi a  $\delta = 3.46$  ppm relativi ai protoni dei metili eteri del legante alchilico.

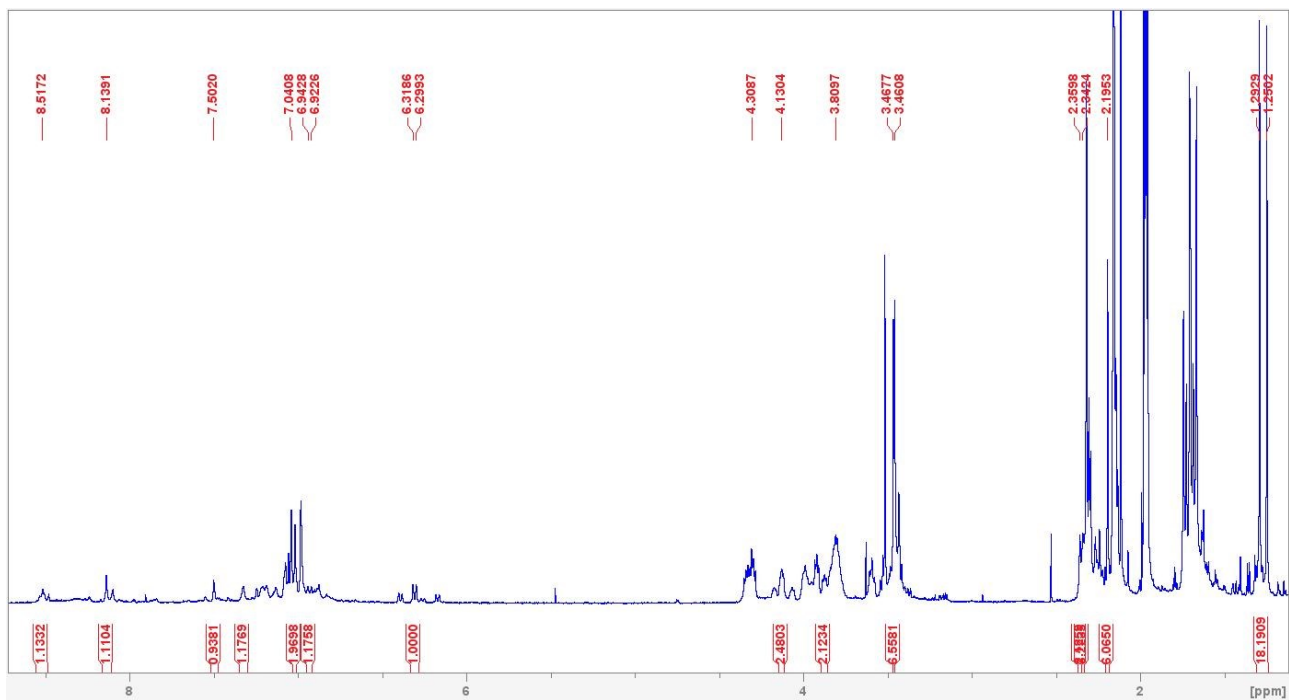
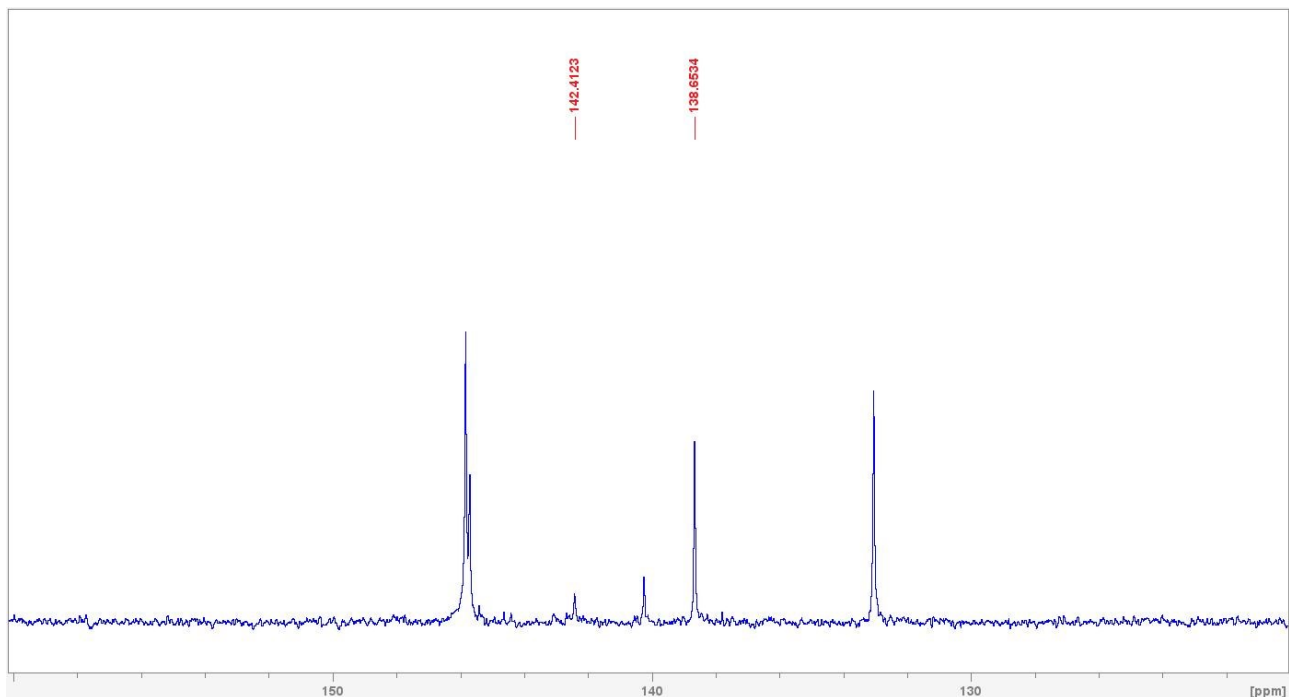


Figura 27: Spettro  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) delle acque madri

Infine, nello spettro in Figura 27 si rinviene anche il set di segnali relativo al complesso biscarbenico e questo conferma la mancata purificazione del grezzo tramite il processo di precipitazione precedentemente descritto.

Questo viene inoltre confermato dallo spettro  $^{31}\text{P-NMR}$  il quale presenta vari segnali di cui due sono relativi ai complessi precedentemente citati. Da questo spettro la quantità relativa di complesso biscarbenico risulta essere molto minore rispetto a quanto era stato trovato nell'analisi della miscela del grezzo di reazione. Questo è probabilmente dovuto al fatto che il biscarbene risulta essere doppiamente carico e quindi non è particolarmente solubile in DCM e quindi durante la fase di precipitazione il solido che precipita inizialmente potrebbe essere relativo a tale complesso.



## Capitolo 4: Conclusioni

Lo scopo finale di questo progetto di tesi risulta essere la sintesi di complessi dinucleari di oro(I) con leganti NHCP e la loro caratterizzazione.

Per quanto riguarda la sintesi del complesso A1, questa è avvenuta senza particolari problemi anche se la reazione si è conclusa con basse rese non compatibili con quelle riportate in letteratura per omologhi complessi. Questo è probabilmente dovuto ad errori sistematici da parte dell'operatore e ai numerosi passaggi di purificazione e trasferimento dei composti. Inoltre, il complesso non risulta essere estremamente stabile in soluzione e questo porta alla sua degradazione portando ad un'inevitabile diminuzione della resa di reazione.

La sintesi del complesso A2 non ha avuto successo nelle condizioni sperimentali riportate nel paragrafo 5.4 ma è stato possibile verificare la presenza di complesso A1 nella miscela di reazione. Siccome inizialmente si è osservata una sospensione associata alla formazione di sodio cloruro con solubile nel solvente di reazione (THF) si pensa che la sostituzione in trans al gruppo fosfinico possa essere effettivamente avvenuta ma che con il proseguire della reazione il complesso formato si sia decomposto. Alternativamente, è possibile la formazione di composti dovuti all'accoppiamento di alchini terminali in presenza di una base e di composti di oro come catalizzatori della reazione, la quale prende il nome di "accoppiamento di Glaser".<sup>23</sup>

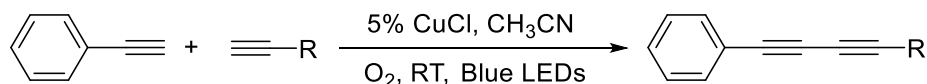


Figura 29 : Esempio di una reazione di accoppiamento di Glaser.<sup>24</sup>

La sintesi del complesso A3 ha portato all'effettiva formazione della molecola desiderata. Tuttavia, tramite l'analisi dello spettro della miscela di reazione si è notata la formazione di un elevato quantitativo di impurezze non facilmente separabili tramite le tecniche discusse in precedenza. Questo indica che le condizioni in cui è stata svolta la reazione non risultano essere ideali e quindi è necessario studiare altre metodologie per la sintesi e purificazione del complesso di interesse. A tal proposito, si potrebbe tentare la stessa via di sintesi ma con tempi di reazioni minori in quanto è possibile che la reazione sia avvenuta velocemente e che a causa della temperatura di reazione una parte del complesso formatosi sia degradato. Questa idea deriva da osservazioni qualitative come la rapida variazione di colore della soluzione nel momento in cui i vari reagenti sono stati trasferiti nel reattore, portando alla formazione di una soluzione dal colore giallo; dopo 15 minuti di decorso della reazione la soluzione ha assunto una colorazione verde mela tendente al giallo persistente fino alla fine della reazione. Tuttavia, a fine reazione è stato possibile vedere un precipitato marroncino dovuto alla degradazione dei vari complessi presenti in reazione, lo stesso solido non era stato osservato a circa tre ore di decorso della reazione. Una considerazione importante è da fare per il farmaco Erlotinib: questo viene formulato come Erlotinib cloridrato e quindi ha carattere prettamente acido, il quale porta a lavorare in ambienti di reazione acidi nei quali i complessi utilizzati in questo progetto di tesi non risultano stabili. Per questo motivo è necessario trattare il farmaco con basi per neutralizzare l'acido cloridrico contenuto nella formulazione. Questo è stato fatto tramite l'aggiunta di due equivalenti di potassio carbonato ad una miscela di erlotinib cloridrato disciolto in etanolo la quale è stata immediatamente travasata nel reattore contenente il complesso O1. Tuttavia, in letteratura questo processo viene spesso eseguito con basi forti in solventi organici riscaldati a refluxo e per estesi periodi e questo potrebbe essere un dato utile per futuri approcci alla sintesi di interesse.<sup>25</sup>

## Capitolo 5: Materiale e metodi

### 5.1 Reagenti e solventi utilizzati

Tabella 1: Reagenti e solventi adoperati per le varie sintesi

Composto	Formula	MM	$\rho$	Purezza	Fornitore
Complesso O1	$C_{24}H_{41}O_3N_2S_2Au_2ClF_3P$	987.087	-	-	Di sintesi
Fenilacetilene	$C_8H_6$	102.14	-	98%	-
Potassio carbonato	$K_2CO_3$	138.21	-	-	-
Erlotinib cloridrato	$C_{22}H_{24}ClN_3O_4$	429.9	-	GR	Merck
Etanolo	$CH_3CH_2OH$	46.07	0.79	AR	Merck
Diclorometano	$CH_2Cl_2$	84.93	1.33	GR	Merck
Etere etilico	$(CH_3CH_2)_2O$	74.12	0.73	GR	Merck
Tetraidrofurano	$C_4H_8O$	77.11	0.89	GR	Merck
Sodio terzbutossido	$(CH_3)_3ONa$	96.10	-	GR	Merck
Esano	$C_6H_{14}$	86.16	0.66	GR	Merck

GR: guaranteed reagent, AR: analytical reagent

### 5.2 Sintesi del complesso A1

In un pallone da 25 mL si trasferisce il complesso O1 (10.6 mg, 0.0107 mmol, 1 eq) insieme a  $K_2CO_3$  (6.1 mg, 0.0441 mmol, 4.1 e una soluzione di fenilacetilene 1:100 (141  $\mu$ L, 0.0128 mmol, 1.2 eq) usando 1 mL di EtOH come solvente. Il reattore viene posto in un bagno ad olio a 40 °C per 7 ore. La miscela di reazione viene portata a secco tramite rotavapor e il solido ottenuto viene disciolto in DCM (1.0 mL) e filtrato per rimuovere i sali inorganici. La miscela ottenuta viene portata a secco ottenendo un solido giallo ocra che viene ridisciolti in DCM (0.5 mL) e sottoposto a precipitazione con aggiunte successive di pentano. Si forma un solido marrone che viene rimosso per filtrazione. La miscela rimanente viene portata a secco in rotavapor e lavata con MeOH (1.0 mL). Il surnatante ottenuto viene separato e portato a secco in vuoto mediante linea Schlenck.

Il solido viene caratterizzato tramite spettroscopia  $^1H$ -NMR e spettroscopia  $^{31}P$ -NMR. La resa è del 16%.

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CD_3CN$ , 25 °C, ppm):  $\delta$  7.32-7.10 (br m, 5H, CH Ph), 7.02 (s, 2H, CH Ar Mes), 3.81 (br t, 2H, N- $CH_2$ ), 3.51 (br t, 2H, N- $CH_2$ ), 2.28 (s, 3H, *p*- $CH_3$  Mes), 2.23 (br m, 2H,  $CH_2$  NHCP), 2.17 (s, 6H, *o*- $CH_3$  Mes), 1.25 (d,  $^3J_{P-H}$  = 17.1 Hz, 18H,  $CH_3$   $^tBu$ ).

$^{31}P$ -NMR (121 MHz,  $CD_3CN$ , 25 °C, ppm):  $\delta$  138.61 (s)

### 5.3 Tentativo di sintesi del complesso A2

In un tubo di Schlenk munito di ancoretta si pesa il complesso O1 (8.8 mg, 0.0089 mmol, 1 eq). In parallelo, si prepara una soluzione stock in un tubo di Schlenk prelevando fenilacetilene (10  $\mu$ L), sodio terz-butossido in THF 2M (280  $\mu$ L) e THF (5 mL). Da questa soluzione si prelevano 1.1 mL (0.0187 mmol, 2.1 eq di fenilacetilene, 0.0560 mmol, 6.3 eq di sodio terz-butossido) che vengono aggiunti nel reattore in ambiente inerte sotto  $N_2$ . Si esegue la reazione overnight (18 h) a temperatura ambiente (25-30 °C) ottenendo una soluzione marroncina in presenza di una sospensione. La miscela viene filtrata e le acque madri vengono portate a secco in rotavapor. Il solido ottenuto viene ridisciolti in DCM (1.0 mL) e precipitato con  $Et_2O$  (c.a. 4.0 mL). Si separa il surnatante, il quale viene portato a secco in rotavapor. Il solido ottenuto viene ridisciolti in DCM (10 gocce) e precipitato con pentano formando un olio giallo. A causa della mancanza di tempo non si è proseguito con il tentativo di separazione del complesso A1 dalla miscela.

### 5.4 Sintesi del complesso A3

In un pallone da 25 mL munito di ancoretta si trasferisce il complesso O1 (6.2 mg, 0.0063 mmol, 1.0 eq) e  $K_2CO_3$  (3.7 mg, 0.0268 mmol, 4.3 eq). In una vial si pesa il farmaco erlotinib cloridrato (2.7

mg, 0.0063 mmol, 1.0 eq) insieme a  $K_2CO_3$  (1.8 mg, 0.0130 mmol, 2.1 eq) e vi si aggiunge EtOH (1.0 mL). La soluzione viene prelevata e aggiunta al reattore il quale viene posto in un bagno ad olio a 40 °C facendo decorrere la reazione per 7 ore. La miscela di reazione viene portata a secco e ridisciolta in DCM (2.0 mL) filtrandola per rimuovere i sali inorganici; la soluzione ottenuta viene portata a secco mediante rotavapor ottenendo un solido giallo, il quale viene sciolto in DCM (1.0 mL) e sottoposto a precipitazione con aggiunte successive di pentano. Si nota la formazione di un precipitato e si separano le acque madri mediante una pipetta pasteur. Sia il precipitato che le acque madri vengono portate a secco in rotavapor e si analizzano i solidi ottenuti all’NMR, il quale conferma la mancata purificazione del complesso di interesse. A causa della mancanza di tempo non è stato possibile tentare ulteriori approcci alla purificazione del complesso.

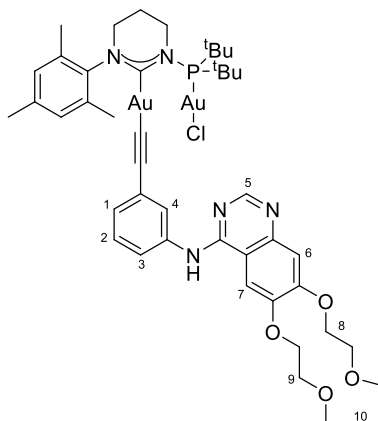


Figura 30: struttura del complesso A3 e schema di assegnazione dei protoni per il legante alchinilico

Per il complesso A3:

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3CN$ , 25 °C, ppm):  $\delta$  8.52 (br s, 1H, H-C<sup>5</sup>), 8.14 (s, 1H, H-C<sup>7</sup>), 7.50 (s, 1H, H-C<sup>6</sup>), 7.33 (s, 1H, H-C<sup>4</sup>), 7.02 (s, 2H, CH Ar Mes), 6.93 (d, 1H, H-C<sup>1</sup>), 6.31 (d, 1H, H-C<sup>3</sup>), 4.13 (br t, 2H, N-CH<sub>2</sub> NHCP), 3.88 (br t, 2H, N-CH<sub>2</sub> NHCP), 3.47 (d, 6H, C<sup>10</sup>H<sub>3</sub>), 2.36 (s, 2H, CH<sub>2</sub> NHCP), 2.34 (s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub> Mes), 2.20 (s, 6H, *o*-CH<sub>3</sub> Mes), 1.27 (d,  $^3J_{P-H}$  = 17.1 Hz, 18H, CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu).

$^{31}P$ -NMR (175 MHz,  $CD_3CN$ , 25 °C, ppm):  $\delta$  138.65 (s)

Si noti che i protoni 2, 8,9 e il protone acido legato all’ammina secondaria del legante non sono rilevabili nello spettro in figura 27 a causa della loro sovrapposizione con picchi relativi ad altre specie presenti nella miscela. Di seguito viene indicato l’intervallo in cui dovrebbero comparire tali picchi:

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3CN$ , 25 °C, ppm):  $\delta$  7.41-7.13 (t, 1H, H-C<sup>2</sup>), 4.36-4.27 (t, 4H, H-C<sup>9</sup>), 3.85-3.75 (t, 4H, H-C<sup>8</sup>), 3.65 c.a. (s, 1H, NH).

Per il complesso biscarbenico:

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3CN$ , 25 °C, ppm):  $\delta$  7.05 (s, 4H, CH Ar Mes), 3.82 (br t, 4H, N-CH<sub>2</sub> NHCP), 3.38 (br t, 4H, N-CH<sub>2</sub> NHCP), 2.34 (s, 6H, *p*-CH<sub>3</sub>), 2.29 (br m, 4H, CH<sub>2</sub> NHCP), 2.25 (s, 12H, *o*-CH<sub>3</sub>), 1.63 (d,  $^3J_{P-H}$  = 15.66 Hz, 36 H, CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu).

$^{31}P$ -NMR (175 MHz,  $CD_3CN$ , 25 °C, ppm):  $\delta$  142.22 (s)

Per l’erlotinib cloridrato:



- (13) Staudinger, H.; Kupfer, O. Über Reaktionen Des Methylens. III. Diazomethan. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45* (1), 501–509. <https://doi.org/10.1002/cber.19120450174>.
- (14) *A stable crystalline carbene* | *Journal of the American Chemical Society*. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja00001a054> (accessed 2024-07-20).
- (15) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. An Overview of N-Heterocyclic Carbenes. *Nature* **2014**, *510* (7506), 485–496. <https://doi.org/10.1038/nature13384>.
- (16) *Synthetic Routes to N-Heterocyclic Carbene Precursors* | *Chemical Reviews*. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr100328e> (accessed 2024-07-20).
- (17) Nägele, P.; Herrlich (née Blumbach), U.; Rominger, F.; Hofmann, P. Transition Metal Complexes of Bulky, Electron-Rich N-Phosphanyl-Substituted N-Heterocyclic Carbenes (NHCP Ligands). Small Bite Angle Four-Membered ( $\kappa$ -C, $\kappa$ -P) Chelate Structures. *Organometallics* **2013**, *32* (1), 181–191. <https://doi.org/10.1021/om300963t>.
- (18) Franco, D.; Marchenko, A.; Koidan, G.; Hurieva, A. N.; Kostyuk, A.; Biffis, A. Palladium(II) Complexes with N-Phosphanyl-N-Heterocyclic Carbenes as Catalysts for Intermolecular Alkyne Hydroaminations. *ACS Omega* **2018**, *3* (12), 17888–17894. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02619>.
- (19) Ai, P.; A. Danopoulos, A.; Braunstein, P.; Yu. Monakhov, K. A Novel, Rigid Diphosphine with an Active NHC Spacer; Di- and Trinuclear Complexes of d 10 Coinage Metals. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (1), 103–105. <https://doi.org/10.1039/C3CC47370H>.
- (20) Vellé, A.; Maguire, R.; Kavanagh, K.; Sanz Miguel, P. J.; Montagner, D. Steroid-AuI -NHC Complexes: Synthesis and Antibacterial Activity. *ChemMedChem* **2017**, *12* (11), 841–844. <https://doi.org/10.1002/cmde.201700257>.
- (21) Klauke, K.; Werner, S.; Mohr, F. Ethynyl Complexes of Gold(I) Formed by Transmetalation Using Tin(IV) or Silicon(IV) Compounds. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, *2018* (8), 1053–1056. <https://doi.org/10.1002/ejic.201701321>.
- (22) Gaillard, S.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. A N-Heterocyclic Carbene Gold Hydroxide Complex: A Golden Synthone. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (16), 2742–2744. <https://doi.org/10.1039/C0CC00018C>.
- (23) Ye, X.; Peng, H.; Wei, C.; Yuan, T.; Wojtas, L.; Shi, X. Gold-Catalyzed Oxidative Coupling of Alkynes toward the Synthesis of Cyclic Conjugated Diynes. *Chem* **2018**, *4* (8), 1983–1993. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2018.07.004>.
- (24) Sagadevan, A.; Lyu, P.-C.; Hwang, K. C. Visible-Light-Activated Copper(I) Catalyzed Oxidative Csp–Csp Cross-Coupling Reaction: Efficient Synthesis of Unsymmetrical Conjugated Diynes without Ligands and Base. *Green Chem.* **2016**, *18* (16), 4526–4530. <https://doi.org/10.1039/C6GC01463A>.
- (25) Westheim, R. J. H. Crystalline Erlotinib. WO2008012105A1, January 31, 2008. <https://patents.google.com/patent/WO2008012105A1/en?q=SYNTHON+HOLDING+-+WO2008%2f12105%2c+2008%2c+A1> (accessed 2024-08-06).