



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE

CORSO DI LAUREA IN CHIMICA

“Idroarilazione intramolecolare di alchini catalizzata da complessi cationici di oro(I): uno studio cinetico”

Relatore: Andrea Biffis

Laureando: Giacomo Marcolongo
2007978

Anno Accademico 2022/2023

Indice

ABSTRACT	5
1. INTRODUZIONE.....	6
1.1 <i>Idroarilazione degli alchini</i>	6
1.2 <i>Liquidi ionici: un solvente alternativo.....</i>	9
1.3 <i>La chimica della catalisi dell'oro(I).....</i>	10
1.4 <i>Un importante intermedio farmacologico: la cumarina</i>	11
1.5 <i>Scopo della tesi.....</i>	14
2. PARTE SPERIMENTALE	15
2.1 <i>Reagenti e solventi.....</i>	15
2.2 <i>Strumentazione e metodi.....</i>	16
2.3 <i>Sintesi del substrato.....</i>	16
3. RISULTATI E DISCUSSIONE	18
3.1 <i>Dati sperimentali</i>	18
3.2 <i>Discussione dei dati.....</i>	18
4. CONCLUSIONI	23
5. CARATTERIZZAZIONE	24
5.1 <i>Caratterizzazione del substrato</i>	24
5.2 <i>Caratterizzazione del prodotto</i>	24
5.3 <i>Caratterizzazione dei prelievi e calcolo dei tassi di conversione.....</i>	25
6. BIBLIOGRAFIA.....	35

Abstract

Le reazioni di idroarilazione stanno interessando ampiamente il mondo della ricerca scientifica. La possibilità di attivare direttamente un legame C-H di un arile, senza la necessità di prefunzionalizzarlo con ad esempio un'alogenazione aromatica, apre sicuramente una serie di nuove opportunità, dando al chimico un utile strumento con cui lavorare. Altresì l'utilizzo dei liquidi ionici come mezzi di reazione ha riportato crescente interesse negli ultimi decenni, a causa di alcuni vantaggi dal punto di vista chimico come la semplicità nel recupero delle componenti. A ciò si unisce la possibilità di riciclo, con conseguente abbattimento di costi e minori scarti. Ciò pone i liquidi ionici come potenziali sostituti di solventi alogenati convenzionali, in un'ottica di sostenibilità ed economia atomica.

La reazione investigata in questa tesi è l'idroarilazione intramolecolare di un aril alchinoato, catalizzata dal complesso carbenico di oro(I) IPrAuNTf_2 . Il meccanismo consiste nella coordinazione del centro metallico di oro(I) al triplo legame, con conseguente attivazione e generazione di un sito elettrofilo. L'anello aromatico può quindi subire una sostituzione elettrofila aromatica, risultando in una ciclizzazione della molecola e nella formazione di una cumarina, un'importante molecola usata come intermedio farmaceutico. Più in particolare, lo studio si prefigura l'obiettivo di razionalizzare la cinetica osservata rispetto a struttura e proprietà del liquido ionico scelto. Grazie ad una maggiore comprensione delle relazioni tra substrato, mezzo di reazione e catalizzatore è possibile semplificare il processo di screening delle condizioni sperimentali ottenendo processi maggiormente ottimizzati.

1. Introduzione

1.1 Idroarilazione degli alchini

Le idroarilazioni sono una classe di reazioni dove un atomo di idrogeno e un arile sono addizionati ad un substrato insaturo. La loro inserzione in un alchino permette di generare un nuovo legame C-C, accompagnato da un cambio di ibridizzazione degli atomi di carbonio da sp a sp^2 (figura 1.1.1 e figura 1.1.2). Questa reazione, catalizzata da specie elettrofile, tipicamente metalli di transizione, come ad esempio palladio(II), platino(II/IV) o nel nostro caso oro (I/III), è sicuramente un metodo semplice ed efficace per creare nuovi legami tra atomi di carbonio in una molecola, ampliando il repertorio di reazioni a disposizione del chimico di sintesi. ^{[1] [2] [3]}

Le reazioni di idroarilazione si dividono in intramolecolari (figura 1.1.1), dove l'alchino e l'anello aromatico appartengono alla medesima molecola e reagiscono formando un ciclo (ciclizzazione), e intermolecolari (figura 1.1.2), che avvengono tra due distinte molecole.

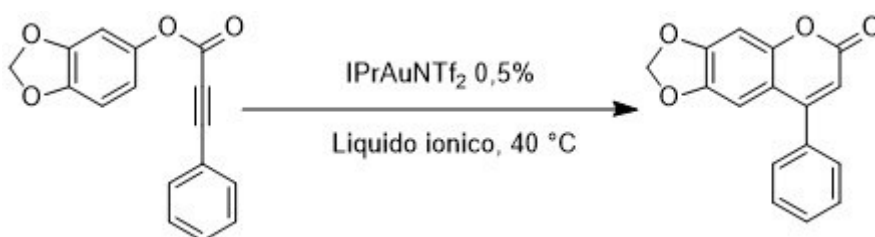


Figura 1.1.1: reazione di idroarilazione intramolecolare

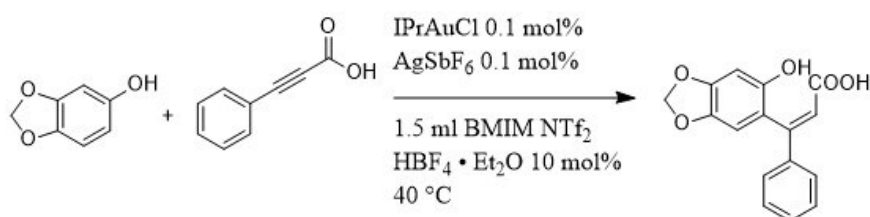


Figura 1.1.2: reazione di idroarilazione intermolecolare ⁴

I primi studi meccanicistici si devono a Fujiwara, che usò palladio(II) trifluoroacetato come catalizzatore (figura 1.1.3). Il meccanismo procede con la metallazione dell'arene da parte del centro metallico (B), seguita dalla coordinazione del triplo legame (C). Una volta coordinati entrambi i frammenti organici, avviene un'inserzione migratoria dove l'arile si lega all'alchino coordinato con successiva isomerizzazione (D). Avvenuta l'isomerizzazione, avviene la demetallazione formando il prodotto finale con geometria Z (E). Questo meccanismo viene detto inner-sphere in quanto la formazione del legame C-C avviene quando entrambi i reagenti sono coordinati al centro metallico. L'evidenza di una diretta metallazione dell'arene

pentametilbenzene corrobora ulteriormente l'ipotesi.

Un'alternativa a questo meccanismo è stata fornita dallo stesso Fujiwara. Secondo questo secondo schema di reazione, il centro metallico si coordina al triplo legame, generando un centro elettrofilo. Successivamente l'arene attacca nucleofilicamente il triplo legame coordinato, formando un intermedio di Wheland che poi si deprotona. La successiva demetallazione forma il prodotto finale e rigenera il catalizzatore. In questo caso il meccanismo è detto outer-sphere, in quanto il centro metallico si coordina esclusivamente al triplo legame e il nuovo legame C-C si forma in virtù di un attacco nucleofilo. [5]

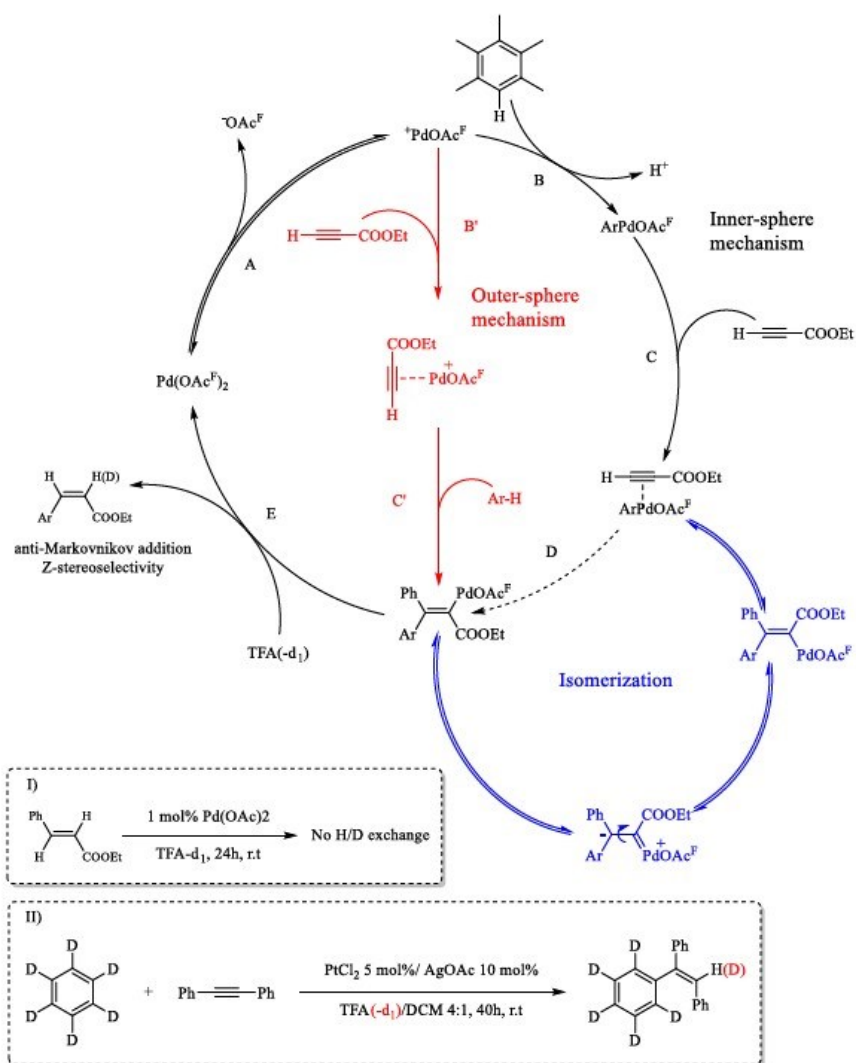


Figura 1.1.3: meccanismo proposto da Fujiwara ed esperimenti isotopici ⁴

Fujiwara ha lavorato usando il palladio come metallo, ma nel corso di questa tesi sarà analizzata una reazione di idroarilazione intramolecolare catalizzata da un complesso di oro(I),

l'IPrAuNTf₂ la cui struttura è mostrata in figura 1.1.4.

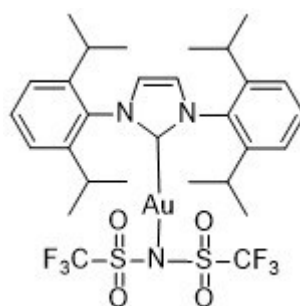


Figura 1.1.4: struttura dell'IPrAuNTf₂

L'oro a causa delle sue caratteristiche (paragrafo 1.1.3) tende a preferire un meccanismo outersphere.^[6]

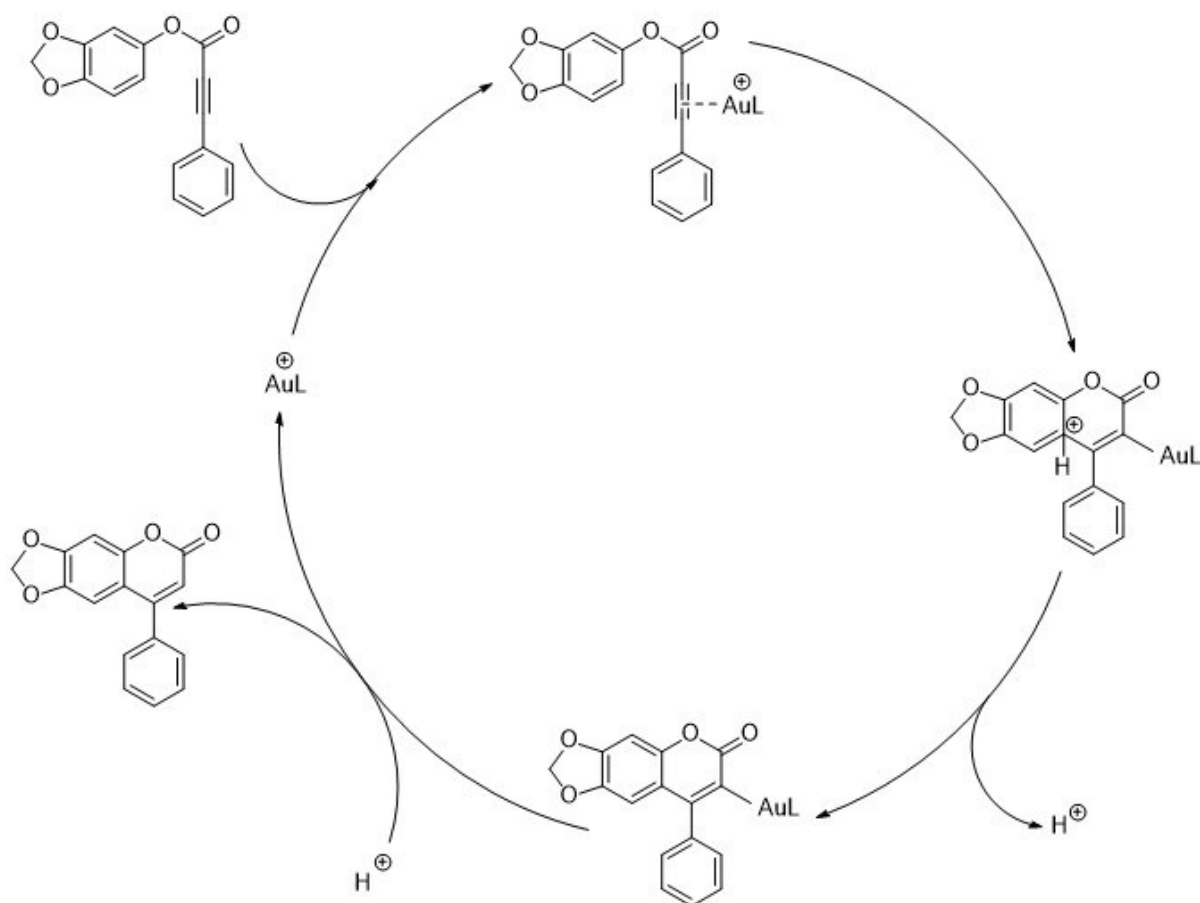


Figura 1.1.5: schema catalitico di una idroarilazione intramolecolare catalizzata da un complesso di oro(I).

1.2 Liquidi ionici: un solvente alternativo

La reazione studiata avviene in un mezzo di reazione particolare, i liquidi ionici, diversi dai classici solventi organici usati a questo scopo in tutti i più comuni laboratori.

I liquidi ionici sono delle specie costituite esclusivamente da ioni che rimangono liquide sotto i 100 C° e comprendono un'ampia varietà di specie, ciascuna con caratteristiche peculiari, a seconda degli ioni che li compongono. Alcuni di questi sono liquidi anche a temperatura ambiente, presentano bassa tensione di vapore e sono moderatamente viscosi. Queste caratteristiche sono dovute al particolare tipo di interazione che coinvolge il catione e il corrispettivo anione. I cationi sono solitamente molecole organiche, spesso derivanti da imidazoli o piridine sostituiti preferibilmente in modo asimmetrico, così da sfavorire l'impaccamento tra le molecole e di conseguenza la tendenza a solidificarsi. Gli anioni possono essere sia specie inorganiche che organiche (figura 1.2.1).

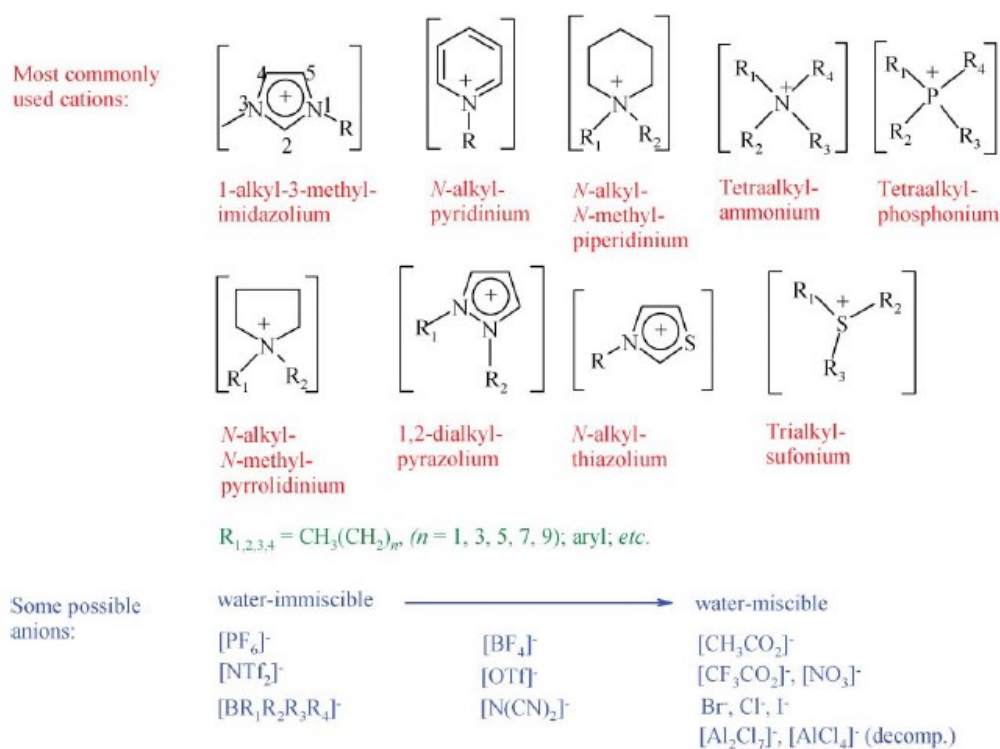


Figura 1.2.1: Alcuni possibili cationi e anioni nei liquidi ionici.^[7]

La prima sintesi di un liquido ionico risale al 1914 a opera di Paul Walden.^[8] Negli anni successivi la scoperta non attirò alcuna attenzione, se non qualche sporadica pubblicazione. È solo dal 1992, dopo il lavoro di Wilkes e Zaworotko, che questa classe di composti attirò velocemente l'interesse dei ricercatori.^[9] In poco tempo il numero di pubblicazioni crebbe esponenzialmente, diventando in poco tempo un campo di ricerca seguito e apprezzato. Ad oggi i liquidi ionici rimangono un importante oggetto di studi in continua evoluzione, come

dimostrano il numero di articoli pubblicati recentemente.

A rendere così attraente lo studio dei liquidi ionici sono una serie di proprietà che li rendono degli ottimi mezzi di reazione, soprattutto se confrontati con i più comuni solventi organici. Infatti, hanno una tensione di vapore trascurabile e sono perciò poco volatili.^[10] Questo, unito alla scarsa infiammabilità, li rende generalmente più sicuri rispetto ai tradizionali solventi organici (acetone, diclorometano, esano, ecc).^[11] Inoltre, sono molto stabili, sia termicamente che elettrochimicamente, e rimangono liquidi per un ampio intervallo di temperature e pressioni.^[12] Il prodotto di una reazione condotta in liquidi ionici può essere facilmente separato per distillazione se è volatile, andando quindi a sfruttare la quasi nulla volatilità di questi composti, o per estrazione con solvente se la distillazione non è possibile. Queste possibilità presentano vantaggi ambientali ed economici, dal momento che è possibile sostituire un solvente pericoloso con un analogo meno rischioso.^[13] Conseguentemente, è possibile recuperare e riutilizzare senza criticità il liquido ionico, favorendo così una politica atta alla riduzione degli sprechi e interessata al riciclo, con indubbi vantaggi sia economici che ambientali.^{[7] [14] [13]}

1.3 La chimica della catalisi dell'oro(I)

L'oro è un elemento che, nonostante la relativamente vasta chimica di coordinazione e i diversi composti organometallici, non ha ricevuto attenzioni per lungo tempo. Infatti, per secoli è stato considerato un elemento non reattivo e anche con la nascita della chimica moderna lo si riteneva un elemento cataliticamente inerte. Tutto ciò cambiò negli anni '90, in seguito alle pubblicazioni di Haruta e Hutchings che dimostrarono in modo indipendente tra loro le grandi potenzialità di questo elemento come catalizzatore.^{[15] [16]} Da quel momento in poi questo elemento fu sempre più studiato, soprattutto per le sue capacità catalitiche in numerose reazioni, quali idrogenazioni o, nel caso della tesi presentata, idroarilazioni.^[17]

La sua efficiente attività catalitica deriva dalla sua tendenza a coordinarsi facilmente ai tripli legami (alchinfilicità). Questo può essere spiegato dalla teoria HSAB di Pearson: l'oro(I) è infatti un acido di Lewis soft in grado di interagire ottimamente con basi di Lewis soft quale un alchino o un alchene.^[18] Questa sua caratteristica è condivisa da altri elementi di transizione, quali palladio e soprattutto platino, ma l'oro è spesso preferito in quanto genera meno sottoprodotti dal momento che agisce esclusivamente con un meccanismo di outer-sphere (paragrafo 1.1.1).^{[19] [20]} Questo può essere spiegato da fenomeni relativistici, in particolare dalla contrazione relativistica degli orbitali 6s.^[21] Questo effetto fa sì che gli elettroni dell'orbitale 6s siano più schermanti rispetto alla norma, condizionando così l'attrazione che il nucleo esercita sugli elettroni più esterni (figura 1.3.1). Ciò può essere dimostrato osservando il confronto tra

l'energia di ionizzazione dell'oro e dell'argento, elemento dello stesso gruppo rispetto all'oro ma appartenente al periodo precedente. Si osserva infatti che l'energia di ionizzazione dell'oro è 9,22 eV, mentre quella dell'argento è 7,57 eV, dimostrando come l'oro eserciti un'attrazione più forte sugli elettroni dell'orbitale s rispetto al suo vicino nella tavola periodica. [22]

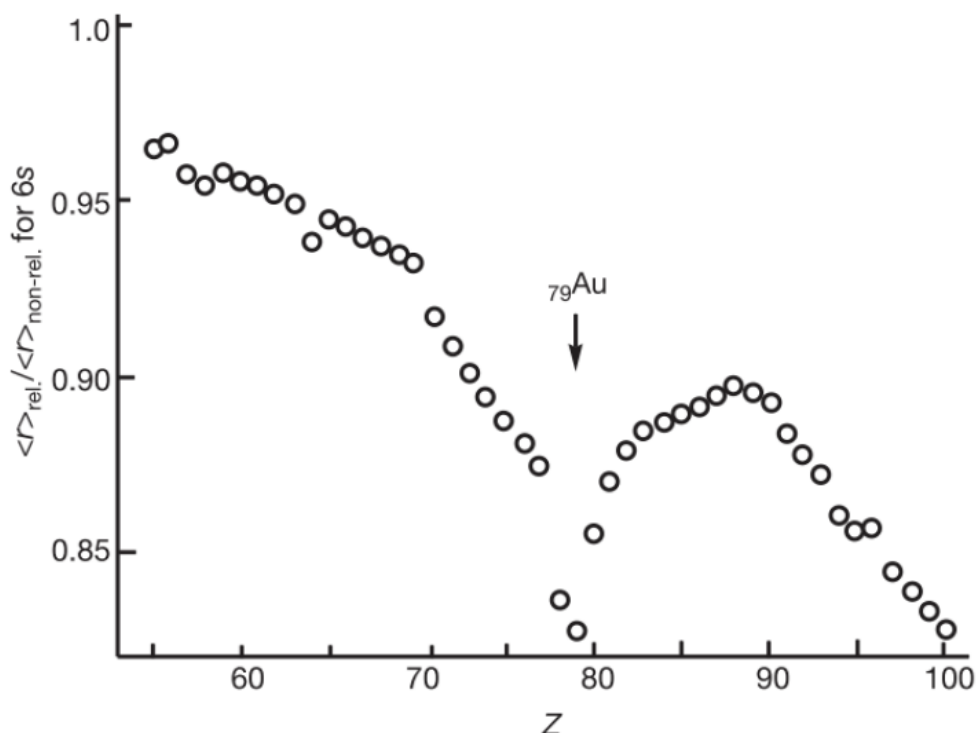


Figura 1.3.1: contrazione relativa degli orbitali 6s in relazione al loro numero atomico [4]

Una volta coordinato al triplo legame, il metallo lo rende un forte elettrofilo, generando così un ottimo sito d'attacco nucleofilo. Il meccanismo con cui ciò avviene è ancora in parte non chiaro o sperimentalmente non provato.

1.4 Un importante intermedio farmacologico: la cumarina

Le cumarine sono una vasta famiglia di sostanze naturali largamente distribuite nel mondo vegetale. Si trovano in moltissime specie di piante dove svolgono ruoli biologici, quali la difesa chimica da predatori, la protezione da condizioni di stress e partecipano al metabolismo del ferro. [23] [24] [25]

Dal punto di vista chimico, si tratta di derivati del 5,6-benzo-2-pirone, meglio noto come cumarina.

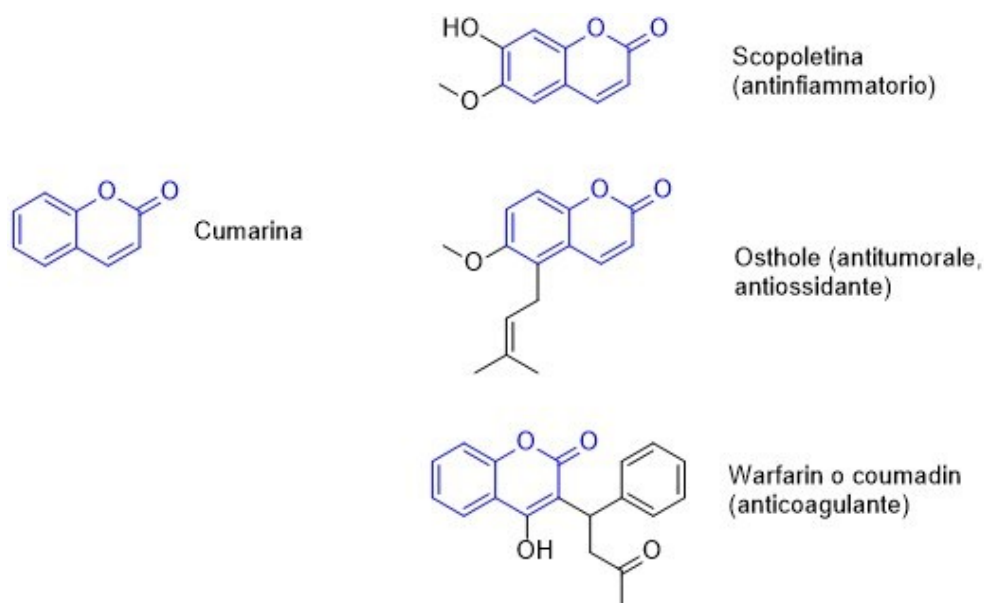


Figura 1.4.1: alcuni esempi di cumarine

La cumarina è stata estratta per la prima volta nel 1820 da Vogel dalla pianta di Cumaru (*Dipteryx odorata*) detta in francese Coumaron, da cui deriva il nome della cumarina. [26]

Questa classe di molecole è estremamente importante. La loro struttura planare e ciclica viene studiata per le proprietà luminescenti, che la rendono adatta ad applicazioni quali pitture e sensori fotochimici.^[27] Le cumarine possiedono anche un caratteristico aroma, sfruttato dall'industria profumiera.^[28] Il ruolo più importante delle cumarine è sicuramente quello legato al mondo farmaceutico: infatti molte cumarine possiedono importanti proprietà medicinali, come anticoagulanti (il famoso coumadin, o warfarin, è una cumarina), antiossidanti e antinfiammatori, come agenti antitumorali, ecc.^[29] [30] La cumarina rappresenta perciò un intermedio chiave nella sintesi di questi farmaci.

Nonostante la cumarina ed alcuni suoi derivati possono essere estratti dalle piante, un approccio sintetico è sicuramente una scelta più indicata. A partire dalla sintesi di Perkin nel 1868, sono stati sviluppati numerosi metodi (figura 1.4.2), che tuttavia hanno la problematica di avere numerosi sottoprodotti. Un approccio catalitico alla sintesi delle cumarine è per questo sicuramente vantaggioso da un punto di vista dell'economia atomica. Nel tempo sono state proposte numerose sintesi (figura 1.4.3), sia per via intramolecolare che intermolecolare, usando diversi metalli come catalizzatori.

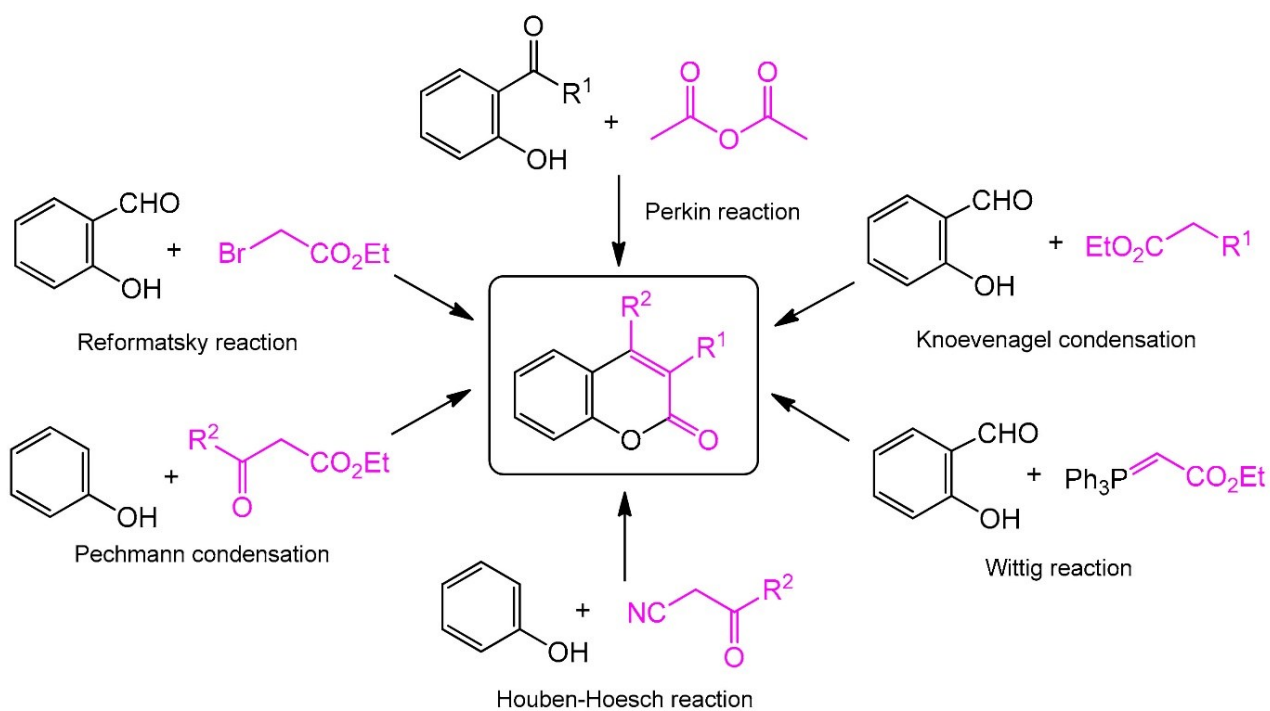


Figura 1.4.2: panoramica degli approcci sintetici tradizionali.^[31]

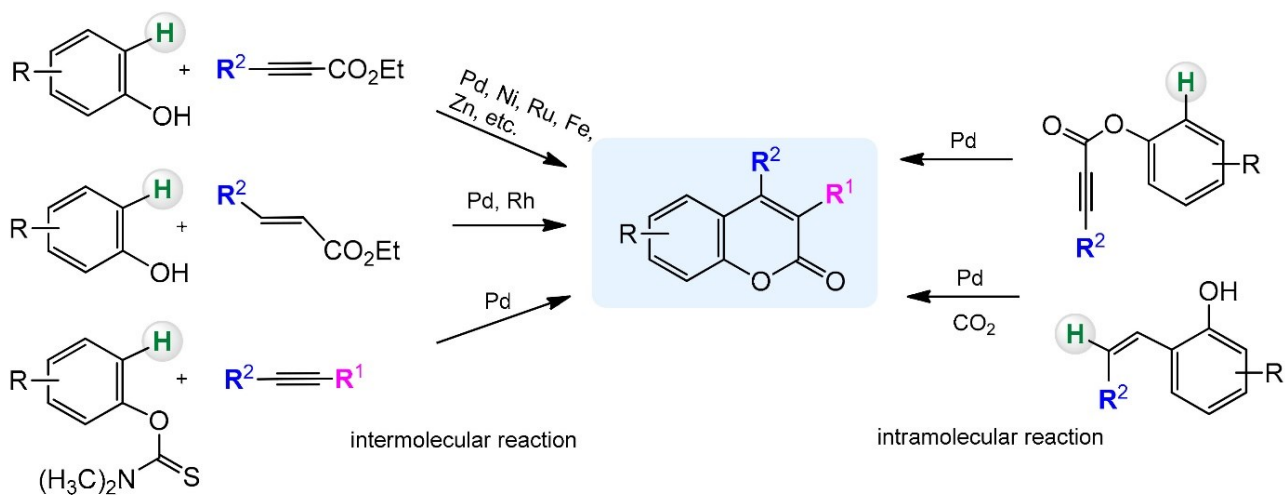


Figura 1.4.3: panoramica degli approcci sintetici metallorganici.^[31]

Le reazioni di idroarilazione intramolecolare degli alchini, sin dalla loro scoperta con Fujiwara, si sono rivelate ottime per la sintesi delle cumarine. Inizialmente come catalizzatori si usavano maggiormente palladio e platino, ma ad ora l'interesse si è spostato verso l'oro.

1.5 Scopo della tesi

La tesi si prefigura lo scopo di analizzare la cinetica della reazione di idroarilazione mostrata in figura 1.5.1 al variare del liquido ionico. Confrontando poi la struttura e le proprietà dei diversi liquidi ionici tra loro, indagando le caratteristiche che vanno ad influenzare il decorso della reazione, è possibile razionalizzare le relazioni tra substrato, mezzo di reazione e catalizzatore. In questo modo si semplifica lo screening delle condizioni sperimentali permettendo di ottimizzare numerosi processi.

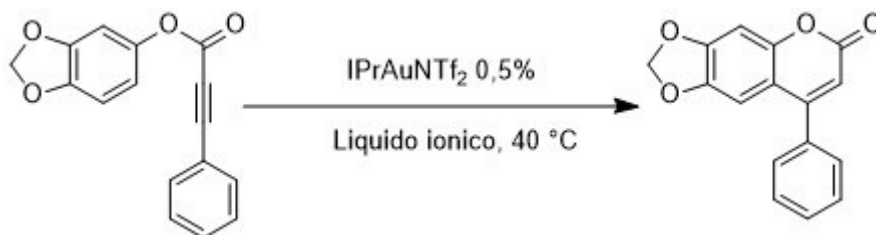


Figura 1.5.1: reazione analizzata durante la tesi

2. Parte sperimentale

2.1 Reagenti e solventi

Per la tesi sono stati usati i seguenti prodotti chimici, tutti comprati dalla Sigma-Aldrich, ad eccezione dei liquidi ionici (IoLiTec):

- Come standard interno, dimetilsolfone;
- Come catalizzatore, IPrAuNTf₂ ([1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene] [bis(trifluoromethanesulfonyl)imide]gold(I));
- Come substrato, 1,3-sesamol fenilpropionato, sintetizzato in laboratorio (vedi paragrafo 2.3);
- Come solvente per l'analisi NMR, cloroformio deuterato (CDCl₃);
- Come liquidi ionici, sono stati testati:
 - 1-Butyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide (BMIM NTf₂), 99,5 %, (figura 2.1.1), (IoLiTec);

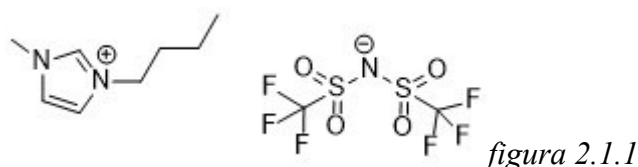


figura 2.1.1

- Butyltrimethylammonium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide (BTMA NTf₂), 99,5%, (figura 2.1.2), (IoLiTec);

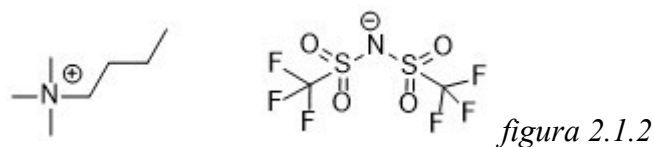


figura 2.1.2

- 1-Butyl-1-methylpyrrolidinium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide (BMPi NTf₂), 99,5%, (figura 2.1.3), (IoLiTec);

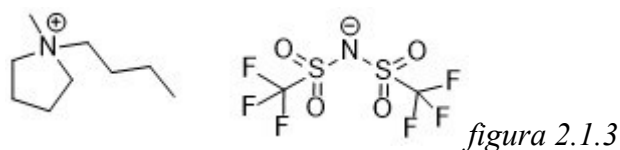


figura 2.1.3

- 1-Butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate (BMIM PF₆), 99,5%, (figura 2.1.4), (IoLiTec);

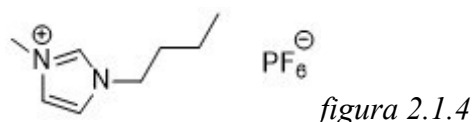


figura 2.1.4

- 1-Butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate (BMIM BF₄), 99,5%, (figura 2.1.5), (IoLiTec);

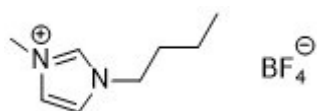


figura 2.1.5

- Nella sintesi del substrato, sono stati usati:
 - Sesamolo (1,3-benzodiossolo);
 - Acido fenilpropiolico;
 - N,N'-dicicloesilcarbodiimmide (DCC);
 - 4-dimetilamminopiridina (DMAP);
 - Diclorometano (DCM);
 - Toluene;
 - Esano;
 - Acetato di etile.

2.2 Strumentazione e metodi

È stata trasferita una quantità pesata di substrato (0,5 mmol), standard interno (0,25 mmol) e catalizzatore al 0,5 % in un pallone Schlenk a 40 °C sotto costante agitazione. La linea Schlenk è stata preparata compiendo per tre volte un lavaggio vuoto/argon. Successivamente, sono stati aggiunti 0,75 mL del liquido ionico scelto per il test. La reazione è stata monitorata via ¹H-NMR, prelevando delle aliquote minime del crudo di reazione a diversi tempi e diluendole in circa 0,5 mL di CDCl₃.

2.3 Sintesi del substrato

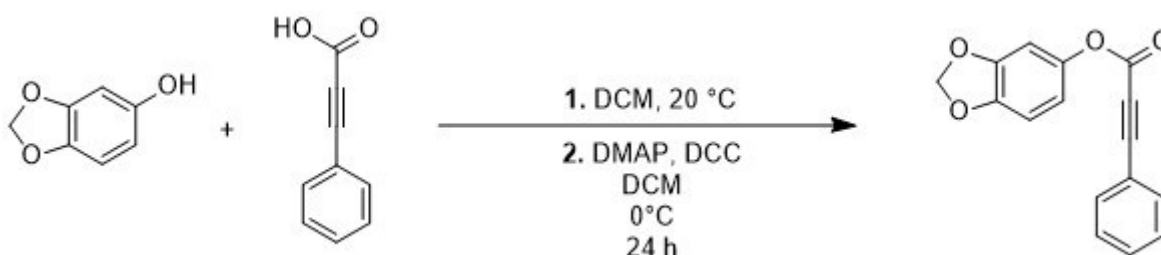


Figura 2.3.1: schema della sintesi del substrato

Un pallone a due colli da 50 mL è stato collegato ad una linea Schlenk ed è stato preparato con un triplo lavaggio vuoto/argon. Nel pallone è stato aggiunto il sesamolo (1,6588 g; 12,00 mmol). Il sesamolo è stato sciolto in 24 mL di DCM e successivamente la soluzione è stata raffreddata a 0 °C. È stato quindi aggiunto sotto costante agitazione l'acido fenilpropiolico (1,9335 g; 13,23 mmol).

In un pallone da 25 mL separato è stata preparata una soluzione disciogliendo in 12 mL di DCM

il DCC (3,6528 g; 17,70 mmol) e il DMAP (0,1477 g; 1,21 mmol). La soluzione così preparata è stata aggiunta lentamente alla soluzione precedente e la miscela è stata lasciata sotto agitazione magnetica a temperatura ambiente per 24 h.

Il giorno successivo la soluzione presentava un colore rosso mattone. La soluzione è stata filtrata per separare la dicicloesil urea. Per estrarre il prodotto ottenuto, la soluzione è stata tirata a secco col rotavapor, ottenendo un precipitato sempre colore rosso mattone. Successivamente, il prodotto è stato purificato con una cromatografia: una colonna è stata riempita per circa 15 cm di silice aggiungendo uno strato superiore di sabbia. La colonna è stata impaccata con l'eluente (1:1 toluene/esano) ed è stato quindi aggiunto il crudo da purificare, precedentemente disperso in silice. Separato il prodotto voluto, la soluzione raccolta è stata trasferita in un pallone da 1 l e tirata a secco.

Il prodotto è stato sciolto nella minima quantità di acetato di etile e precipitato con esano. Con una siringa è stata rimossa la maggioranza del solvente, e successivamente il prodotto (che si presentava spugnoso e bianco) è stato seccato col rotavapor.

Il prodotto così ottenuto è stato pesato (1,4614 g; 5,49 mmol) ottenendo una resa del 45,7 % ed è stato caratterizzato mediante $^1\text{H-NMR}$ (paragrafo 5.1).

3. Risultati e discussione

3.1 Dati sperimentali

Ogni prelievo è stato indagato mediante $^1\text{H-NMR}$. Dal momento che la reazione non genera sottoprodotti, il tasso di conversione è stato calcolato come il rapporto degli integrali dei picchi diagnostici. Lo standard interno dimetilsolfone conferma comunque la conservazione del bilancio di massa.

Le condizioni sperimentali di ogni test sono identiche tra loro, con l'unica eccezione del liquido ionico. In questo modo si osserva la diversa efficacia di liquidi ionici tra loro differenti.

I liquidi ionici analizzati e i relativi tassi di conversione dei diversi prelievi sono riportati nella tabella 3.2.1:

<i>Catione</i>	<i>Anione</i>	<i>0 h</i>	<i>30 min</i>	<i>1 h</i>	<i>2 h</i>	<i>4 h</i>
BMIM	NTf_2	24 %	100 %	/	/	/
BTMA	NTf_2	/	93 %	100 %	/	/
BMPi	NTf_2	/	78 %	85 %	100 %	100 %
BMIM	PF_6	/	/	0 %	0 %	0 %
BMIM	BF_4	/	/	52 %	97 %	100 %

Tabella 3.1.1: tassi di conversione della reazione al variare del liquido ionico.

3.2 Discussione dei dati

Per comprendere i parametri da cui dipende la velocità di una reazione chimica, è necessario comprendere il meccanismo di reazione (paragrafo 1.1). Nel caso della reazione analizzata, il meccanismo è già stato illustrato in figura 1.1.5, riportata sotto, e nel paragrafo 1.1.

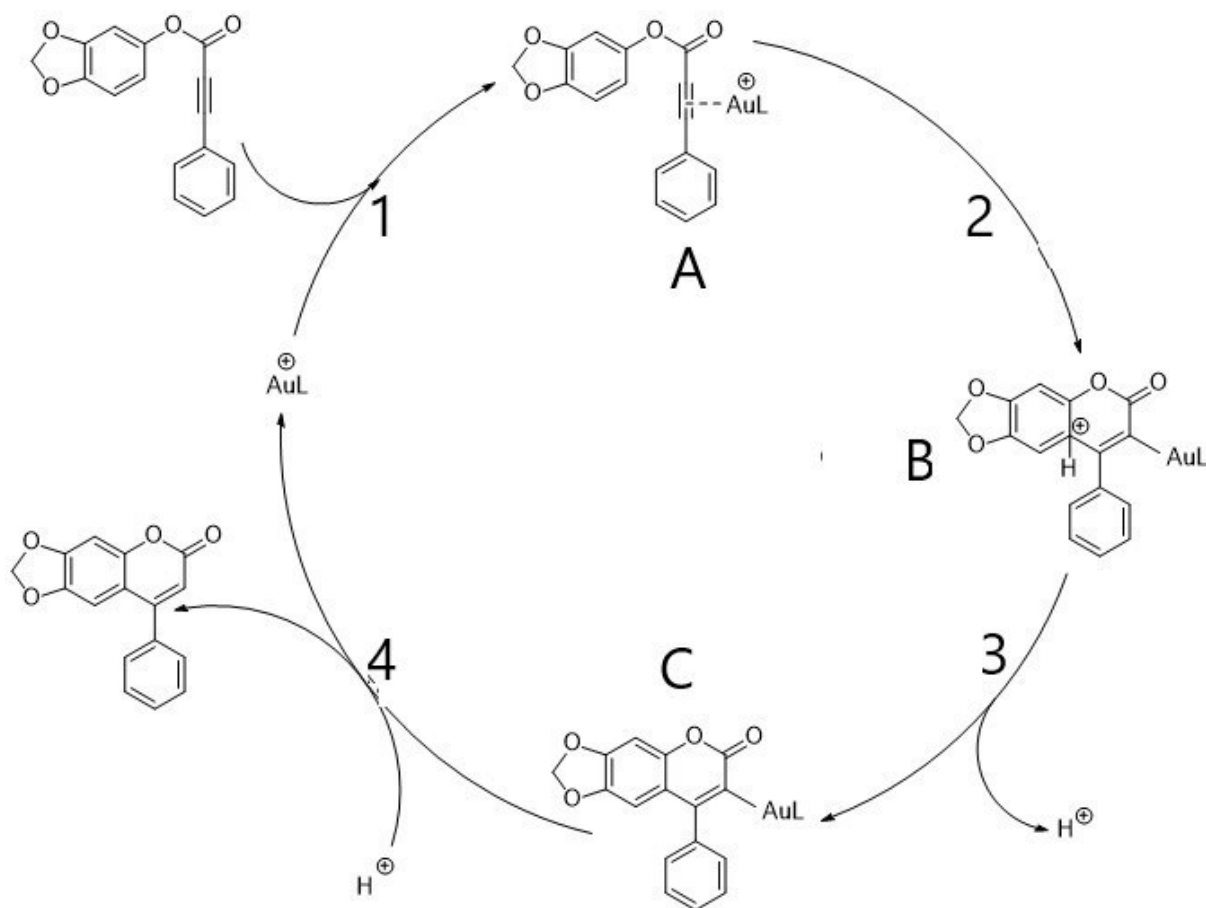


Figura 1.1.5: schema catalitico di una idroarilazione intramolecolare catalizzata da un complesso di oro(I).

In generale, la velocità dello step 1 dipende principalmente dal controione, dal solvente o in generale da eventuali basi di Lewis presenti. Controioni o solventi poco coordinanti lo facilitano, ma contemporaneamente potrebbero influire negativamente sulla solubilità e sulla stabilità del catalizzatore. Una volta che il centro metallico si è coordinato al triplo legame, avviene l'attacco nucleofilo (step 2), formando l'intermedio di Wheland. La velocità di questo stadio dipende dall'acidità di Lewis del triplo legame. Successivamente, avviene la deprotonazione dell'intermedio di Wheland (step 3), che dipende dalla capacità del solvente, del controione o in generale di altre specie di poter accettare un protone. L'ultimo step è la demetallazione (step 4), che è facilitata dalla possibilità del solvente o del controione di cedere un protone e dalla capacità del solvente di stabilizzare il complesso cationico liberato.^[6]

Si pensa che il rate determining step sia la fase finale di demetallazione. Infatti, in caso di alchini elettron-poveri, l'attacco nucleofilo risulta favorito.^[6] Inoltre, è stato dimostrato come la presenza di specie in grado di cedere facilmente protoni, come ad esempio acidi di Brønsted, facilitano notevolmente la reazione, mentre specie in grado di accettarli, come basi di Brønsted, hanno un effetto pressochè contrario.^[32]

È possibile, perciò, sostenere che la reazione proceda più velocemente con liquidi ionici capaci di cedere facilmente protoni e di stabilizzare efficacemente il complesso liberato. La capacità di cedere facilmente protoni può essere valutata in virtù dell'acidità di Brønsted dell'acido coniugato dell'anione del liquido ionico. È stata proposta ed utilizzata da Hammond la possibilità di descrivere l'effetto di un generico anione sulla catalisi ad opera di centri di oro(I) mediante due parametri, l'HBI (Hydrogen Bond basicity Index) e il GAI (Gold Affinity Index).^[33] Il primo parametro indica la tendenza dell'anione ad accettare legami idrogeno mentre il secondo indica l'affinità dell'anione per la coordinazione con l'oro.

Concentrandosi esclusivamente sul ruolo dell'anione, sono stati testati tre liquidi ionici che si differenziavano solo per questo: BMIM NTf₂, BMIM PF₆ e BMIM BF₄. I relativi HBI, GAI e l'acidità di Brønsted dell'acido coniugato sono riportati nella tabella 3.2.1:

<i>Anione</i>	<i>Hydrogen Bond Basicity Index (HBI)</i>	<i>Gold Affinity Index (GAI)</i>	<i>Brønsted Basicity (pK_{aH})</i>
NTf ₂	1	2,9	-11,9
PF ₆	3,2	/	/
BF ₄	5,2	0,5	-10,3

Tabella 3.2.1: HBI, GAI e pK_{aH} di NTf₂, PF₆ e BF₄. I valori di HBI e GAI sono stati presi dal lavoro di Hammond, mentre la basicità di Brønsted è riportata come la costante sperimentale di dissociazione dell'acido coniugato. ^{[33] [34]}

Dai test è risultato che l'anione più performante è l'NTf₂, seguito da BF₄ e PF₆. Inoltre, appare chiaro il ruolo fondamentale dell'anione nella velocità della reazione (tabella 3.1.1).

Il maggior rendimento dell'NTf₂ conferma le precedenti ipotesi relative alle caratteristiche dell'anione che influenzano la catalisi. Infatti, il suo acido coniugato è più forte rispetto all'acido coniugato di BF₄ e quindi favorisce la protonolisi. Inoltre, è caratterizzato da una maggiore affinità verso l'oro (GAI) e ciò favorisce il processo di demetallazione, stabilizzando il complesso in uscita.

La maggiore efficienza catalitica di NTf₂ corrobora inoltre l'ipotesi che il rate determining step sia la demetallazione, invece che la deprotonazione. Infatti, se così non fosse, l'alta acidità dell'acido coniugato penalizzerebbe il protone in uscita dall'intermedio di Wheland.

Un ulteriore contributo alla catalisi viene dalla capacità dell'anione di solubilizzare e stabilizzare le specie presenti. Risulta utile utilizzare a questo scopo il parametro di Hildebrand (Hildebrand solubility parameter, δ). Questo parametro tipico di ogni molecola deriva da

caratteristiche termodinamiche della stessa, ed è ottimo per studiare la solubilità tra diverse specie: quando queste hanno interazioni intermolecolari simili, e perciò parametri di Hildebrand simili, ci si aspetta che siano tra loro miscibili. I parametri dei tre liquidi ionici sono mostrati in tabella 3.2.2:

<i>Liquido ionico</i>	<i>Hildebrand solubility parameter, δ (Mpa^{1/2})</i>
BMIM NTf ₂	26,7
BMIM PF ₆	29,8
BMIM BF ₄	24,3

Tabella 3.2.2: Parametri di Hildebrand per alcuni liquidi ionici usati. [35] [36] [37]

Dal momento che specie poco polari, come il substrato e il prodotto studiati, tendono ad avere un parametro di Hildebrand basso, il liquido ionico più efficace nel solubilizzare il nostro sistema è il BMIM BF₄, seguito da BMIM NTf₂ e BMIM PF₆. La solubilizzazione del sistema è un parametro secondario rispetto alle considerazioni precedenti, ma tuttavia può spiegare la differenza di reattività tra BMIM PF₆ e BMIM BF₄, a favore di quest'ultimo. Tuttavia, persiste una grossa discrepanza tra i valori di solubilità riportati in letteratura e pertanto considerazioni basate su questo parametro devono essere prese con estrema cautela.

Inoltre, è necessario aggiungere l'influenza dell'acqua nell'efficienza dei liquidi ionici. La loro natura ionica li rende molto igroscopici e una completa anidrifcazione è estremamente difficile.^[38] La presenza di acqua influenza drasticamente le interazioni intermolecolari alla base della struttura del liquido ionico e di conseguenza le loro proprietà chimico-fisiche (viscosità, reattività, solvatazione, ecc).^{[39] [40]} In particolare, il BMIM BF₄ e il BMIM PF₆ idrolizzano generando acido fluoridrico, che nonostante sia un acido di Brønsted, e perciò in piccolissime quantità possa velocizzare la reazione, in realtà avvelena il catalizzatore per effetto degli ioni fluoruro che complessano il centro metallico provocando uno shut-down della reazione.^[41]

Un precedente lavoro svolto su idroarilazioni intermolecolari conferma la maggior efficienza catalitica di NTf₂ rispetto a BF₄ e PF₆, ma tuttavia è discordante su ciò che riguarda gli altri due anioni.^{[42] [43]}

Sono stati testati anche liquidi ionici che si differenziavano tra loro per la natura del catione, in modo da indagare anche l'influenza di questo, in particolare BMIM NTf₂, BMPi NTf₂ e BTMA NTf₂. Innanzitutto, il catione possiede un'influenza sulla catalisi molto più limitata rispetto al

ruolo fondamentale dell'anione. Effettivamente, l'anione influenza la catalisi sia nello step di attivazione dell'alchino, essendo in competizione con quest'ultimo per il sito di coordinazione sul metallo, sia soprattutto nella fase di demetallazione, mentre il catione ha il ruolo più marginale di solubilizzare e stabilizzare efficacemente le diverse specie coinvolte.^[43] Risulta utile introdurre nuovamente il parametro di Hildebrand, riportato in tabella 3.2.3:

<i>Liquido ionico</i>	<i>Hildebrand solubility parameter, δ (Mpa^{1/2})</i>
BMIM NTf ₂	26,7
BMPi NTf ₂	25,8
BTMA NTf ₂	27,1

Tabella 3.2.3: parametro di solubilità di Hildebrand per alcuni dei liquidi ionici.^[44]

Tuttavia, i parametri di Hildebrand riportati in letteratura sono estremamente discordanti, in quanto i valori riportati variano notevolmente sia a seconda della proprietà usata per il calcolo del valore,^{[36] [45]} sia a seconda del modello.^{[44] [46]} Per questo motivo, si ritiene inaffidabile basare considerazioni cinetiche su questo parametro.

Precedenti studi avevano rilevato la scarsa importanza del catione nel ciclo catalitico, e la difficoltà di prevedere le seppur marginali differenze tra questi.^{[43] [42]} In particolare, uno di questi aveva testato tre differenti cationi che variavano tra loro solo dalla lunghezza di una catena alifatica laterale, quando la struttura di base era quello del 1-R-4-metilimidazolo. In questo caso la previsione della lipofilità dei tre liquidi ionici risulta facilitata e infatti si nota una maggiore velocità di reazione all'aumentare della lunghezza della catena laterale (che coincide con un aumento di lipofilità).^[42]

Tuttavia, anche in questo caso le differenze erano marginali. Questo può essere spiegato dalla peculiare struttura che assumono i liquidi ionici su scala mesoscopica. Infatti, a differenza dei classici solventi molecolari, i liquidi ionici si distribuiscono in fasi eterogenee a livello nanoscopico, con un'alternanza tra domini polari e domini apolari, con proprietà variabili a seconda del liquido ionico.^{[47] [48] [49]} La reazione probabilmente è localizzata nei domini polari del liquido ionico, dove si pensa sia solvatato il complesso cationico di oro che funge da catalizzatore. Le scarse differenze di efficacia tra i diversi cationi sono forse dovute, almeno in parte, alla diversa distribuzione e alle proprietà dei domini polari nel liquido ionico.

4. Conclusioni

È stata studiata l'influenza dei liquidi ionici su una reazione di idroarilazione intramolecolare catalizzata da oro(I). Allo scopo è stato analizzato il meccanismo di reazione, individuando che il rate determining step coincide probabilmente con la fase di demetallazione. Il ruolo dell'anione nel liquido ionico è per questo fondamentale, in quanto è in grado di cedere facilmente protoni e di stabilizzare efficacemente il complesso cationico di oro(I) risultante da questa fase. In virtù di questo sono favoriti anioni aventi un'affinità per l'oro (GAI) relativamente alta e un'acidità di Brønsted dell'acido coniugato elevata. Dai test sperimentali, in accordo con le previsioni teoriche, il liquido ionico meglio performante è risultato il BMIM NTf₂, seguito da BMIM BF₄ e BMIM PF₆. Precedenti studi, condotti però su reazioni di idroarilazione intermolecolari, confermano la maggior efficienza di BMIM NTf₂, anche se non concordano riguardo l'efficacia di BMIM BF₄ e BMIM PF₆.

Ulteriori contributi possono provenire dalla capacità di solubilizzazione e stabilizzazione delle specie in soluzione, che sono caratteristiche dei liquidi ionici su cui influisce significativamente anche il catione e che possono anch'esse influenzare il decorso della reazione. Si usa allo scopo il parametro di solubilità di Hildebrand; tuttavia, la grande discrepanza dei valori riportati in letteratura per i liquidi ionici studiati suggerisce inaffidabilità per considerazioni basate su questo parametro. A sostegno di ciò, sperimentalmente il liquido ionico meglio performante è il BMIM NTf₂, seguito da BTMA NTf₂ e BMPi NTf₂, mentre i valori di solubilità di Hildebrand riportati suggeriscono un ordine differente. Inoltre, si pensa che la reazione avvenga nei domini polari del liquido ionico, eventualità che suggerisce una minore importanza della solubilità generale a fronte di una maggiore importanza delle proprietà riguardanti i domini polari e apolari che costituiscono la nanostruttura dei liquidi ionici.

5. Caratterizzazione

5.1 Caratterizzazione del substrato

Lo spettro $^1\text{H-NMR}$ del substrato è riportato in figura 5.1.1.

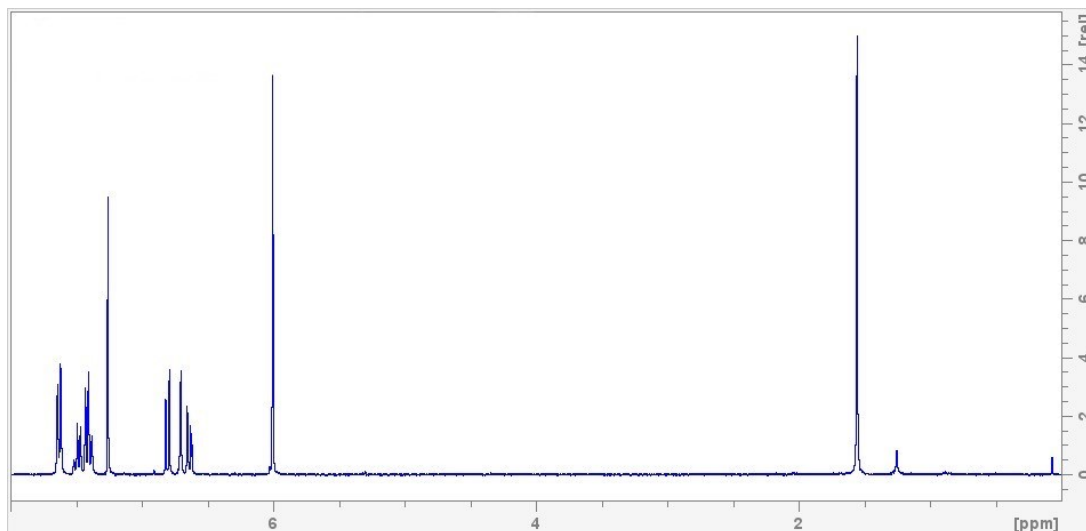
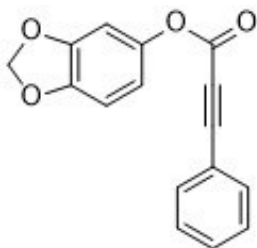


Figura 5.1.1: spettro $^1\text{H-NMR}$ del substrato.

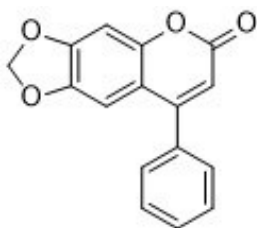
1,3-benzodiossolo-5-fenilpropiolato



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (2H, d), 7.45 (3H, m), 6.81 (1H, d), 6.71 (1H, d), 6.64 (1H, dd), 6.01 (2H, s, O-CH₂-O) ppm.

5.2 Caratterizzazione del prodotto

8-Propil-6H-[1,3]diossolo[4,5-g]cromen-6-one:



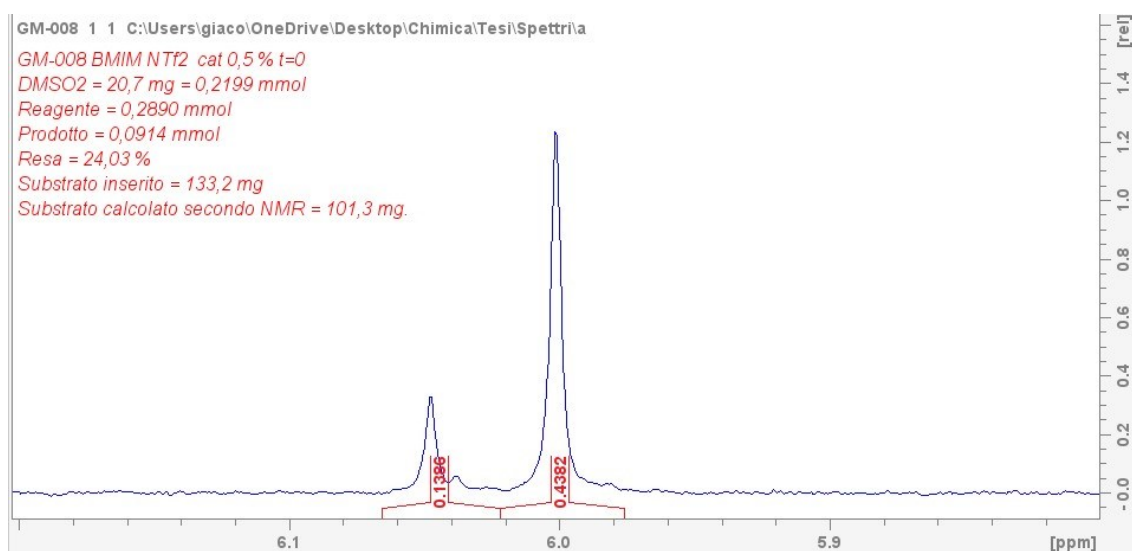
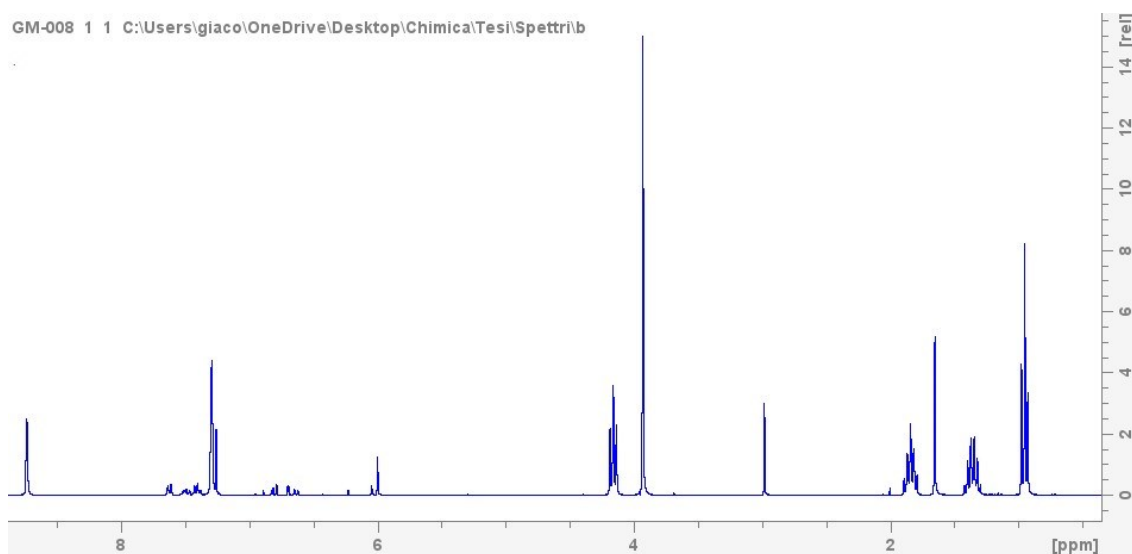
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.97 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.13 (1H, s), 6.05 (2H, d, O-CH₂-O), 2,64 (2H, t), 1.70 (2H, m), 1.03 (3H, t) ppm.

5.3 Caratterizzazione dei prelievi e calcolo dei tassi di conversione

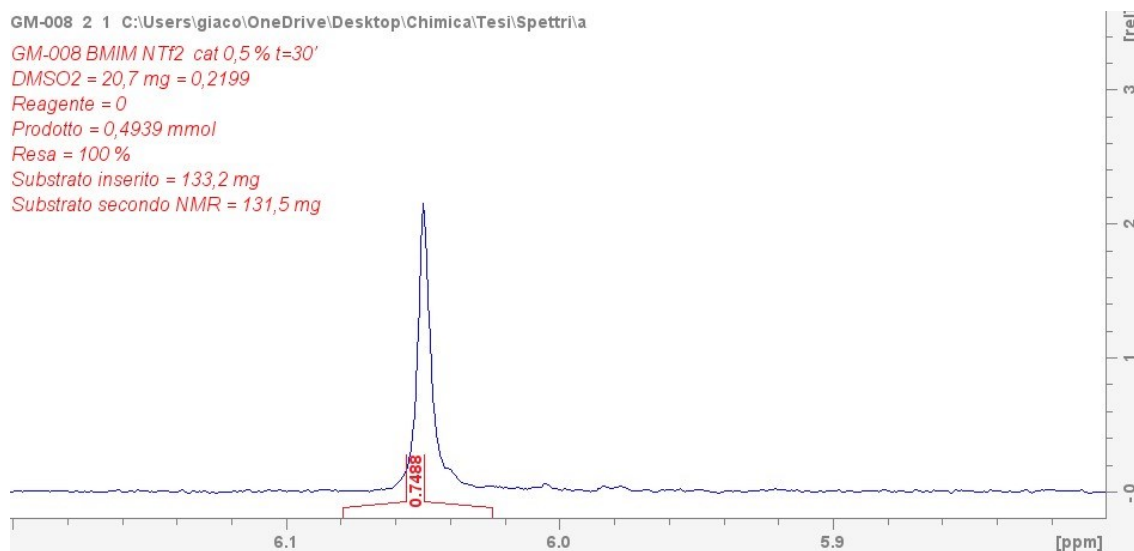
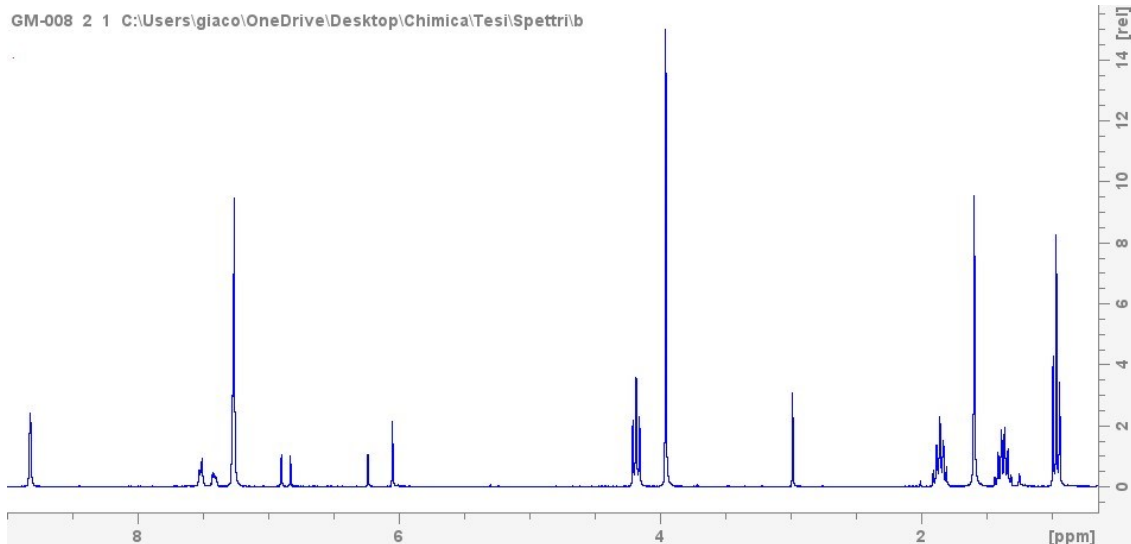
Ogni prelievo di ogni test è stato analizzato all' $^1\text{H-NMR}$. È stato individuato un picco diagnostico per il substrato e per il prodotto, e il tasso di conversione è stato calcolato come il rapporto tra questi due picchi diagnostici. Il picco diagnostico del substrato si trova a 6,01 ppm (O-CH₂-O, figura 5.1.1) mentre quello del prodotto a 6,05 ppm (paragrafo 5.2). Ogni risultato è stato confermato grazie allo standard interno, che ha il proprio picco caratteristico a 2,99 ppm.^[50]

Test 1: BMIM NTf₂

0 h

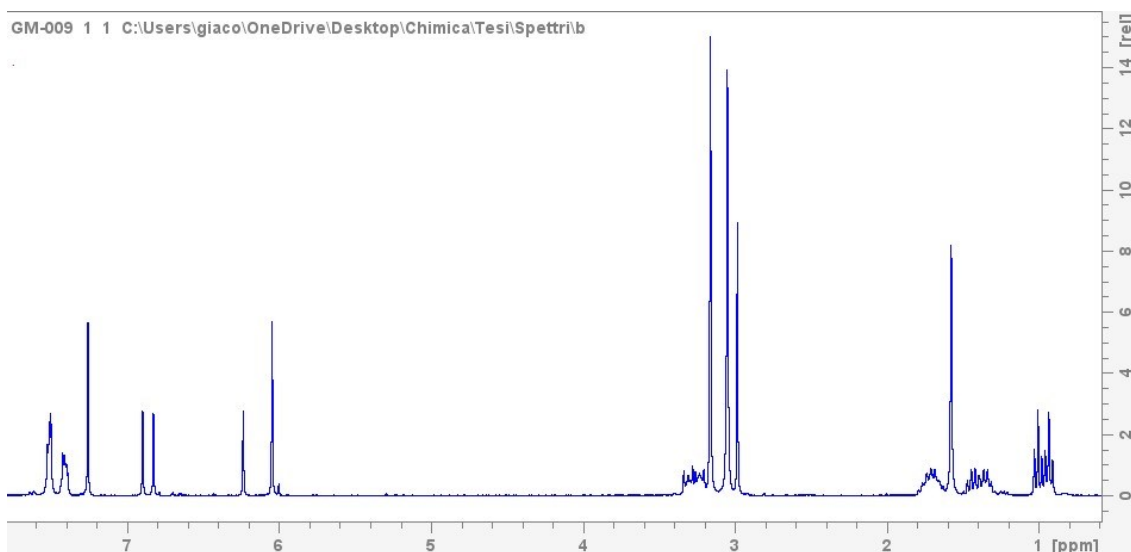


30 min



Test 2: BTMA NTf₂

30 min



GM-009 1 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\1a

GM-009 Butil trimetil ammonio NTf2 cat 0,5 % t=30'

DMSO2 = 22,1 mg = 0,2348 mmol

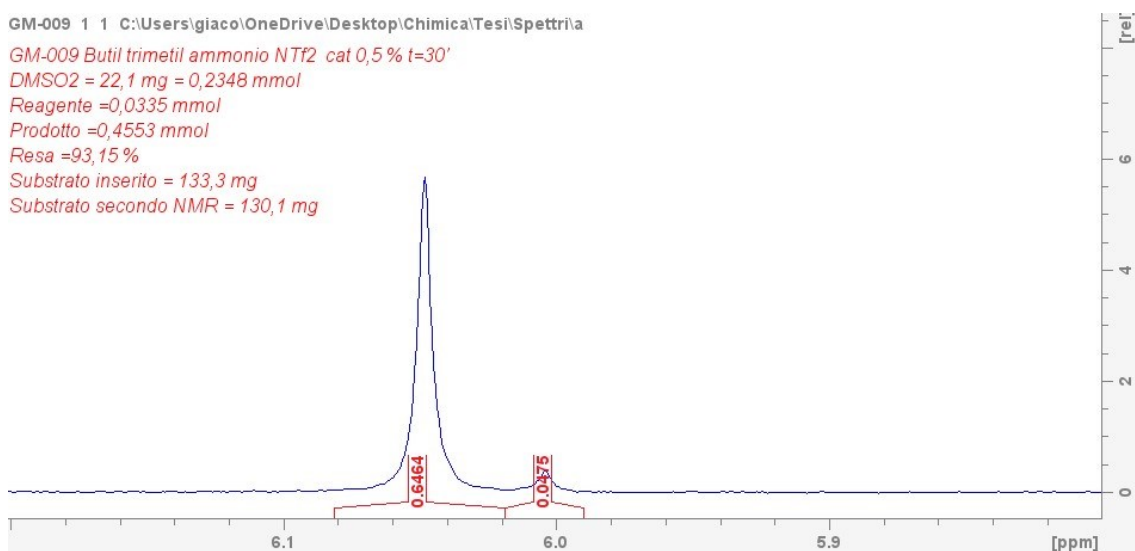
Reagente = 0,0335 mmol

Prodotto = 0,4553 mmol

Resa = 93,15 %

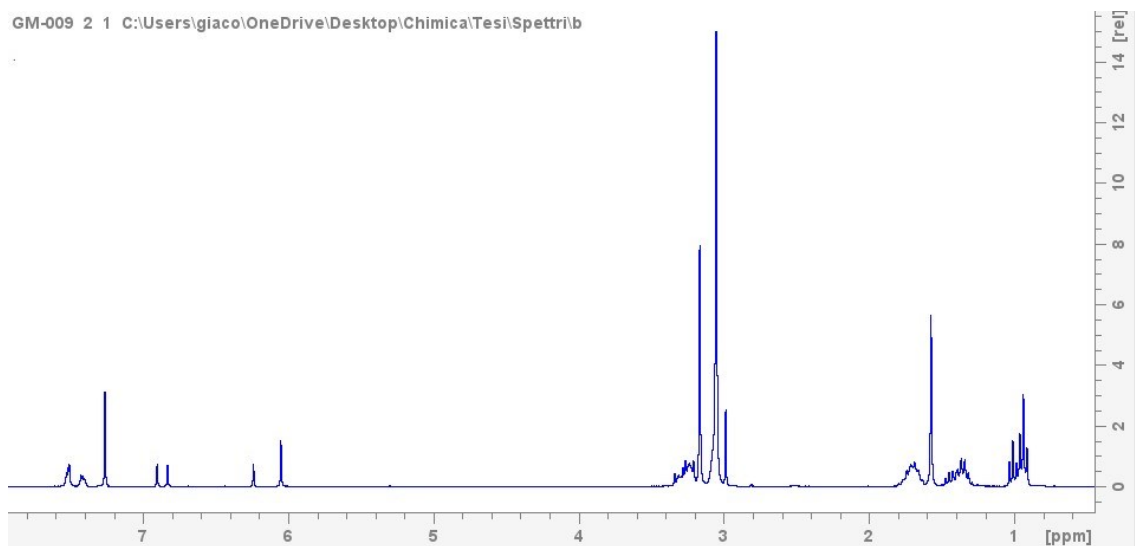
Substrato inserito = 133,3 mg

Substrato secondo NMR = 130,1 mg



1 h

GM-009 2 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\1b



GM-009 2 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\1a

GM-009 Butil trimetil ammonio NTf2 cat 0,5 % t=1h

DMSO2 = 22,1 mg = 0,2348 mmol

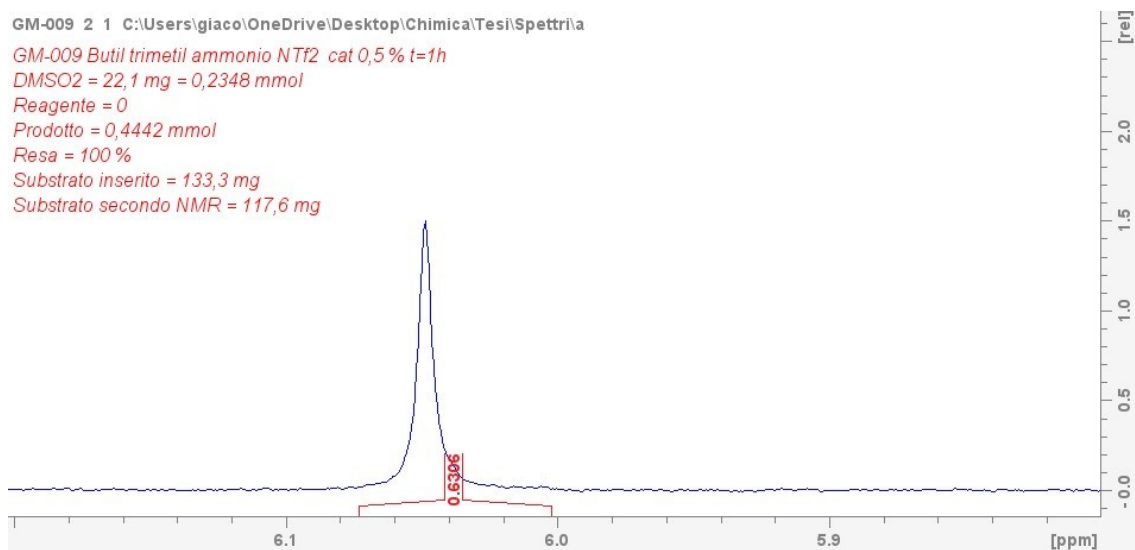
Reagente = 0

Prodotto = 0,4442 mmol

Resa = 100 %

Substrato inserito = 133,3 mg

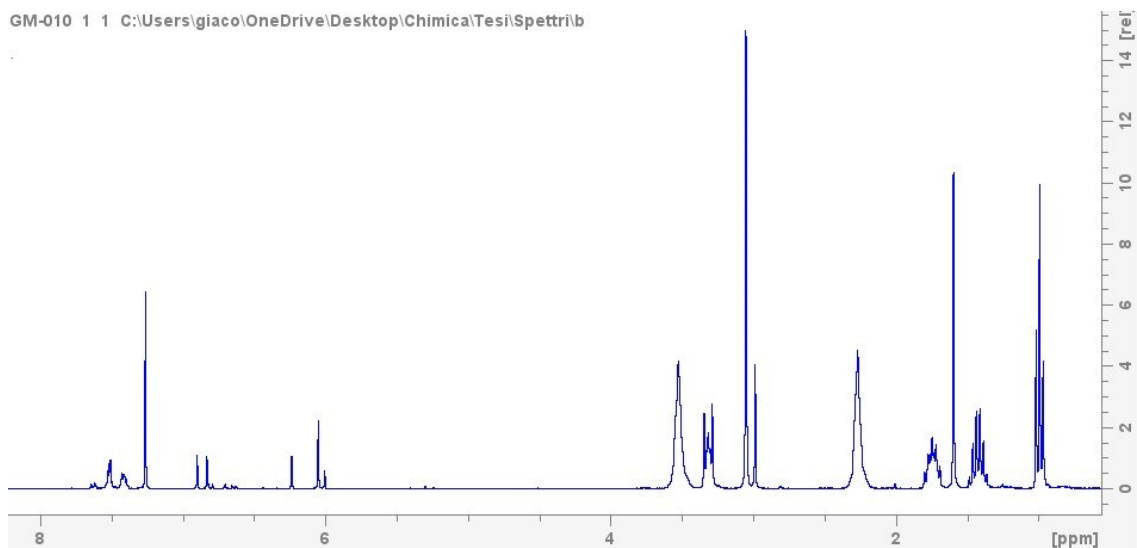
Substrato secondo NMR = 117,6 mg



Test 3: BMPi NTf₂

30 min

GM-010 1 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\b



GM-010 1 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\

GM-010 1-butyl-1-metil-pirrolidinio NTf₂ cat 0,5 % t=30'

DMSO₂ = 23,8 mg = 0,2528 mmol

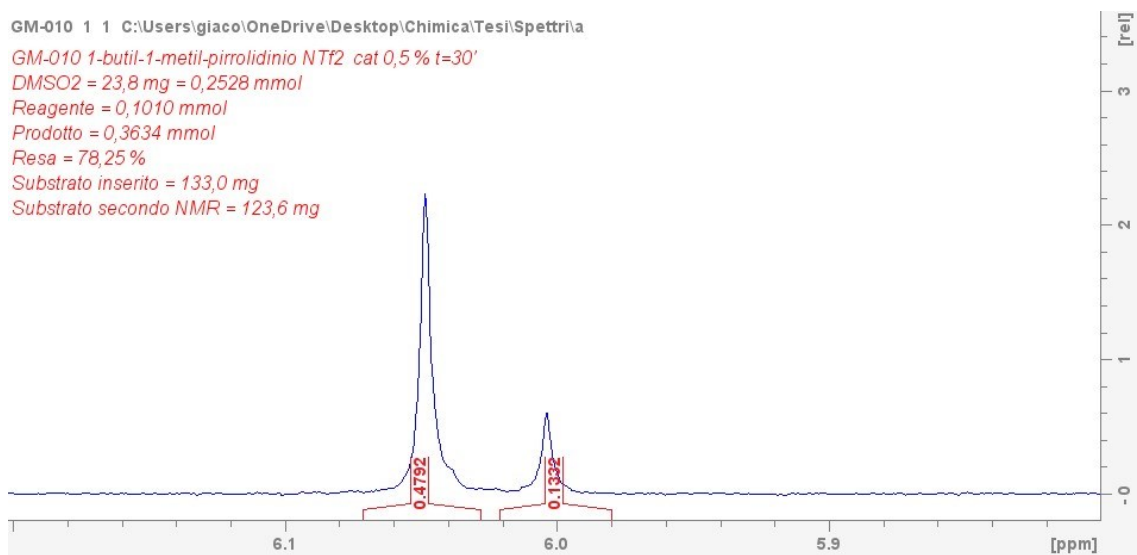
Reagente = 0,1010 mmol

Prodotto = 0,3634 mmol

Resa = 78,25 %

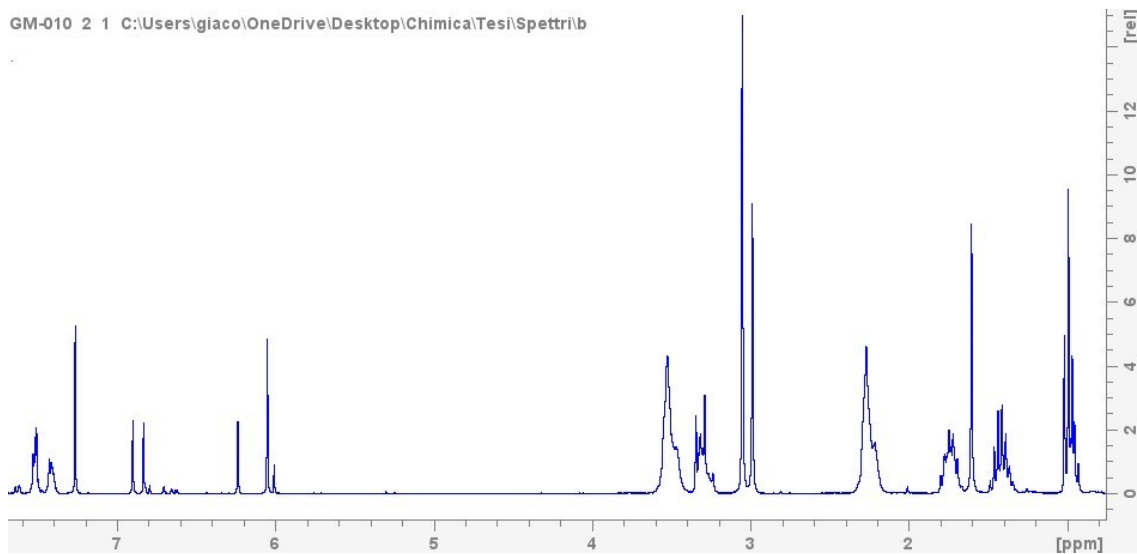
Substrato inserito = 133,0 mg

Substrato secondo NMR = 123,6 mg



1 h

GM-010 2 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\b



GM-010 2 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\la

GM-010 1-butil-1-metil-pirolidinio NTf2 cat 0,5 % t=1h

DMSO2 = 23,8 mg = 0,2528 mmol

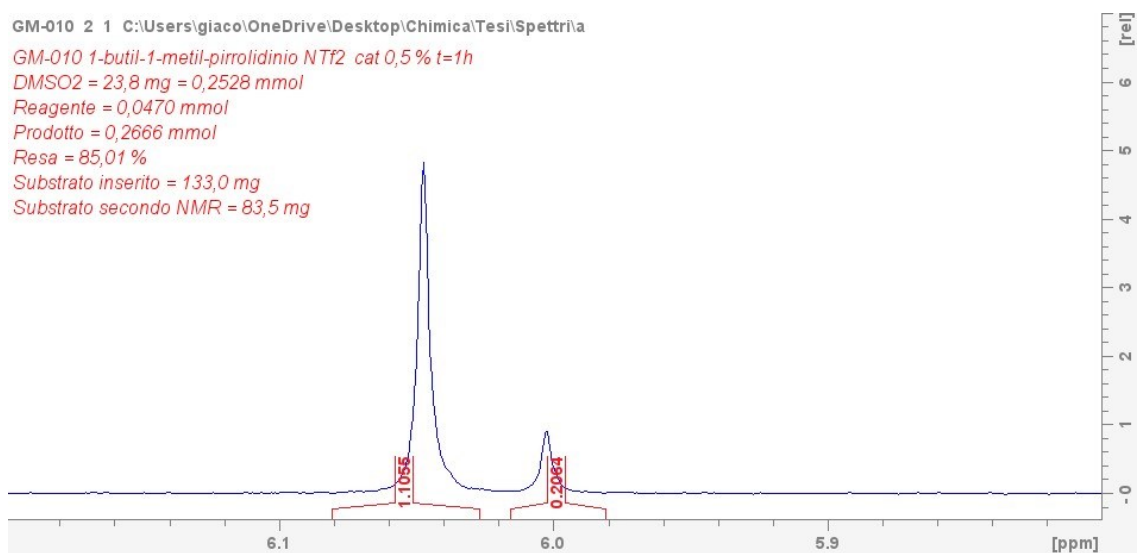
Reagente = 0,0470 mmol

Prodotto = 0,2666 mmol

Resa = 85,01 %

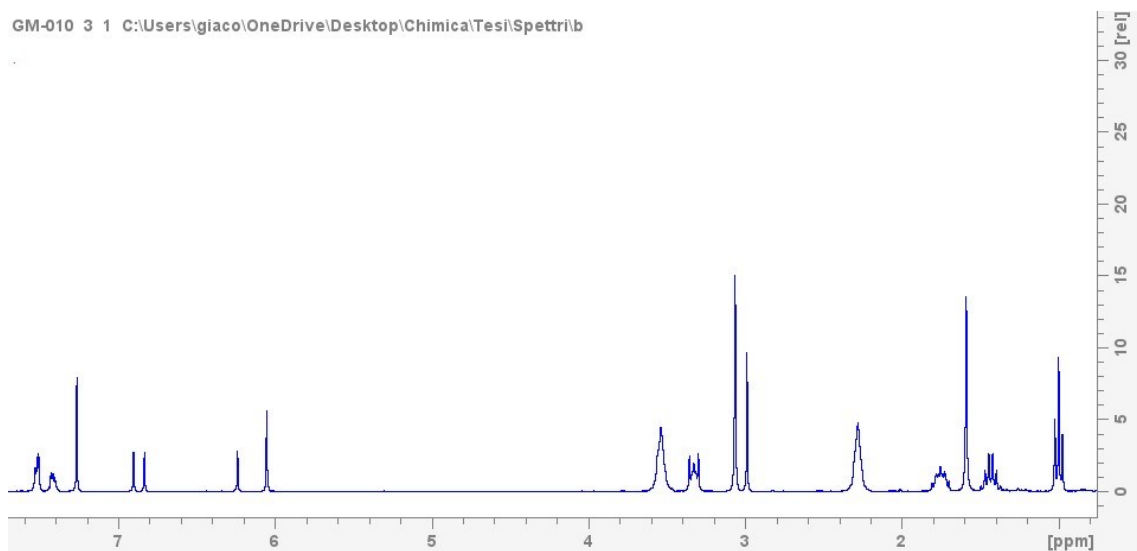
Substrato inserito = 133,0 mg

Substrato secondo NMR = 83,5 mg



2 h

GM-010 3 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\lb



GM-010 3 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\la

GM-010 1-butil-1-metil-pirolidinio NTf2 cat 0,5 % t=2h

DMSO2 = 23,8 mg = 0,2528 mmol

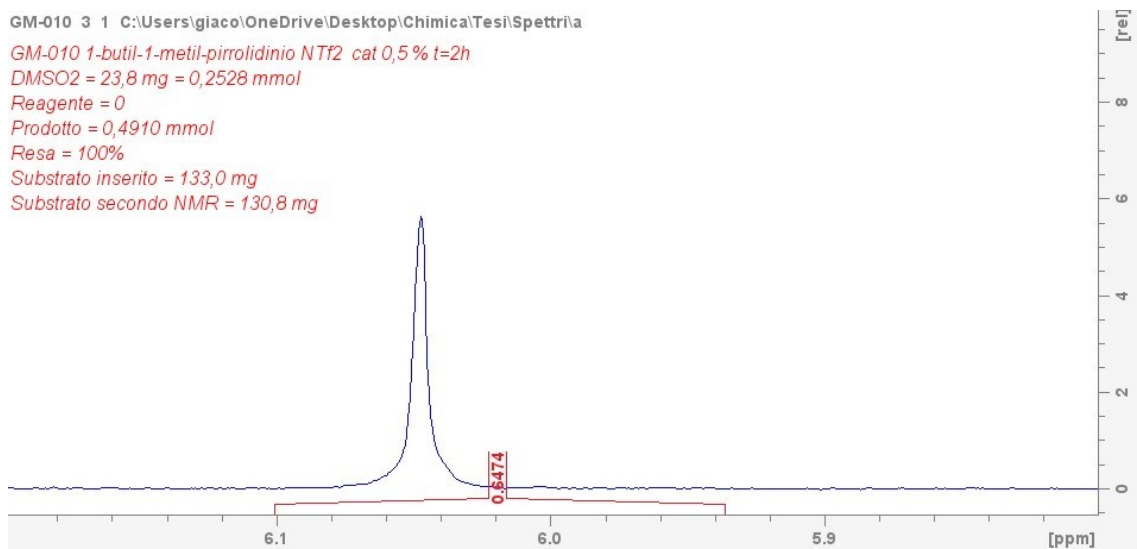
Reagente = 0

Prodotto = 0,4910 mmol

Resa = 100%

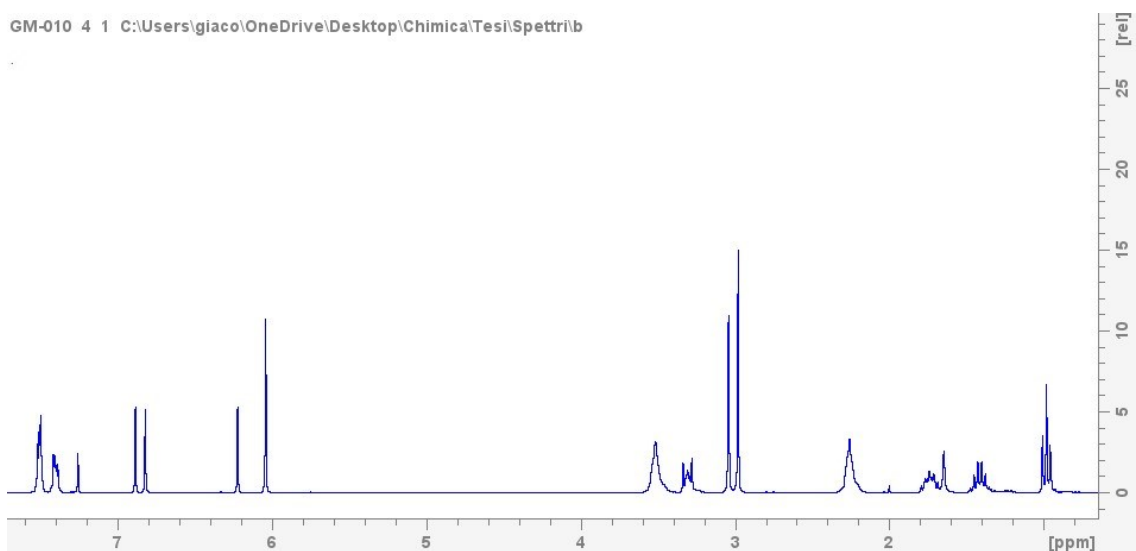
Substrato inserito = 133,0 mg

Substrato secondo NMR = 130,8 mg



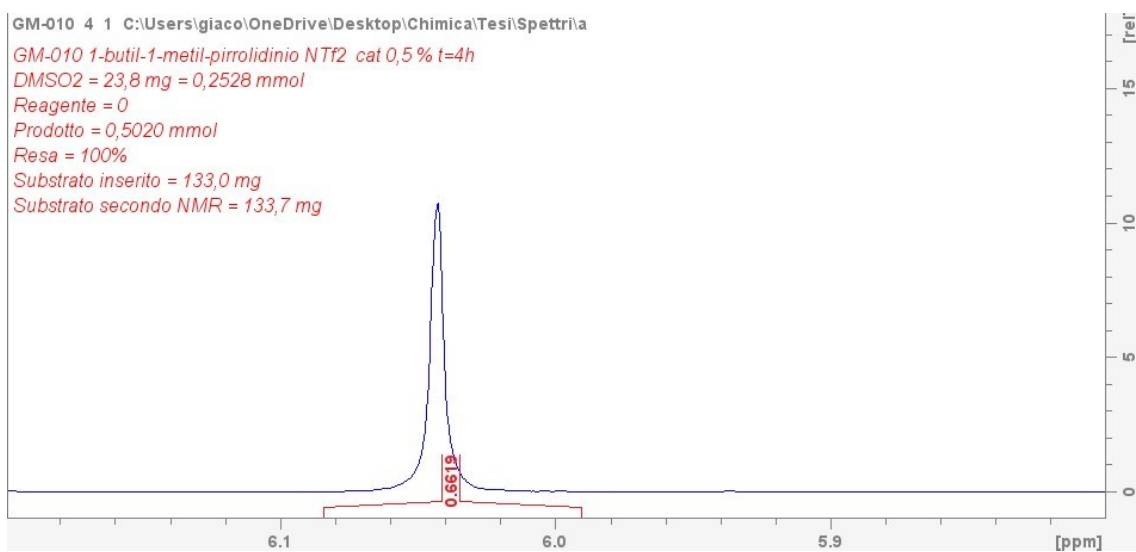
4 h

GM-010 4 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\b



GM-010 4 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\b

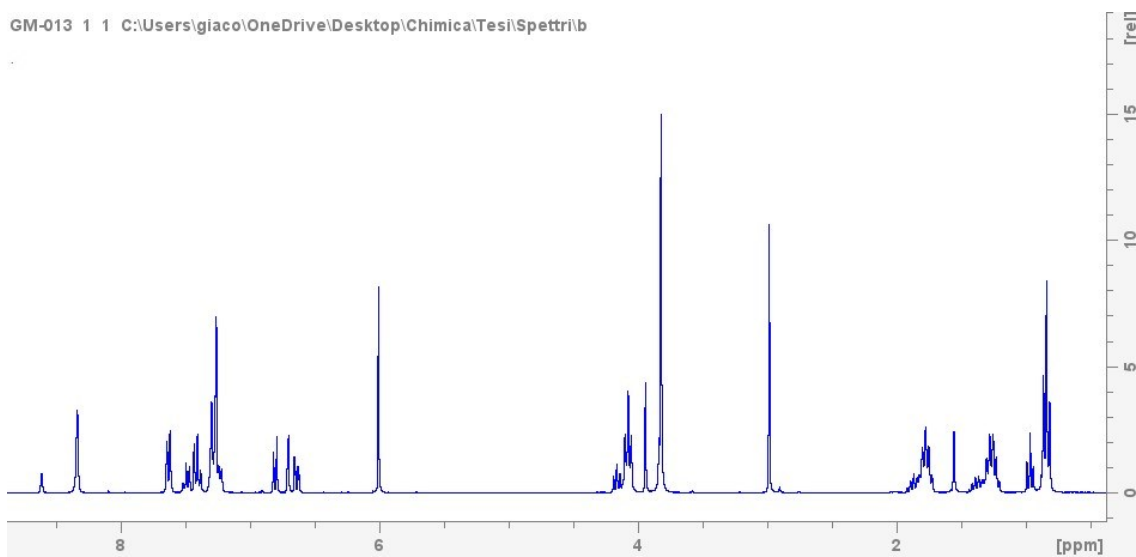
GM-010 1-butil-1-metil-pirrolidinio NTF2 cat 0,5% t=4h
DMSO2 = 23,8 mg = 0,2528 mmol
Reagente = 0
Prodotto = 0,5020 mmol
Resa = 100%
Substrato inserito = 133,0 mg
Substrato secondo NMR = 133,7 mg



Test 4: BMIM PF₆

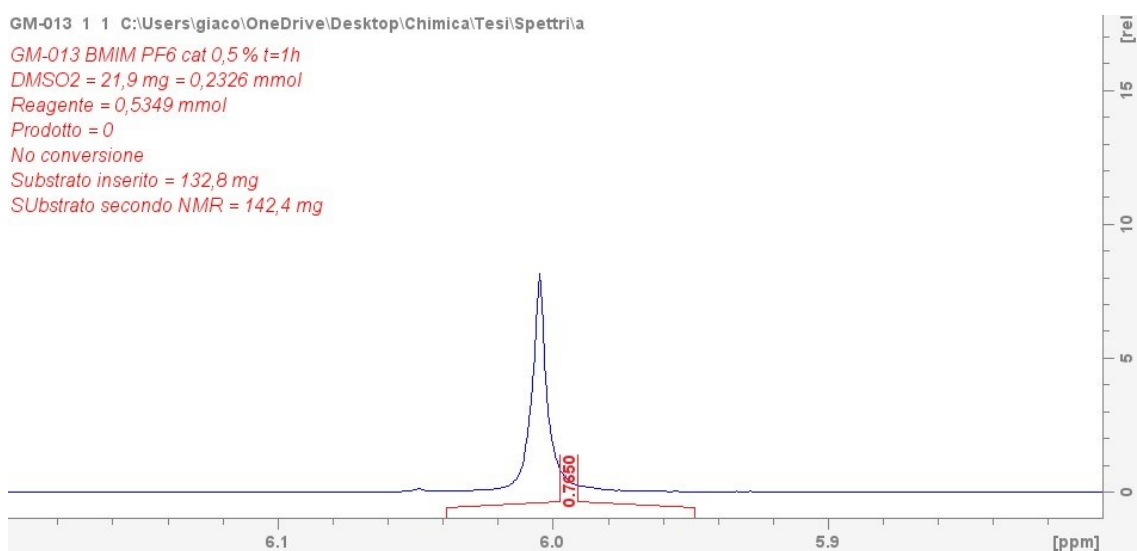
1 h

GM-013 1 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\b



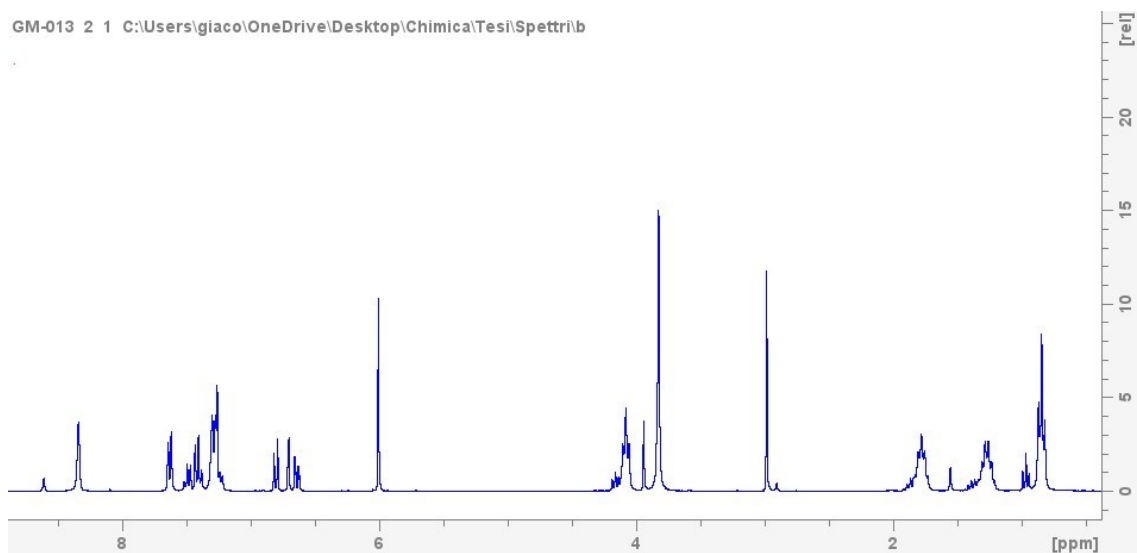
GM-013 1 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\

GM-013 BMIM PF6 cat 0,5% t=1h
DMSO2 = 21,9 mg = 0,2326 mmol
Reagente = 0,5349 mmol
Prodotto = 0
No conversione
Substrato inserito = 132,8 mg
Substrato secondo NMR = 142,4 mg



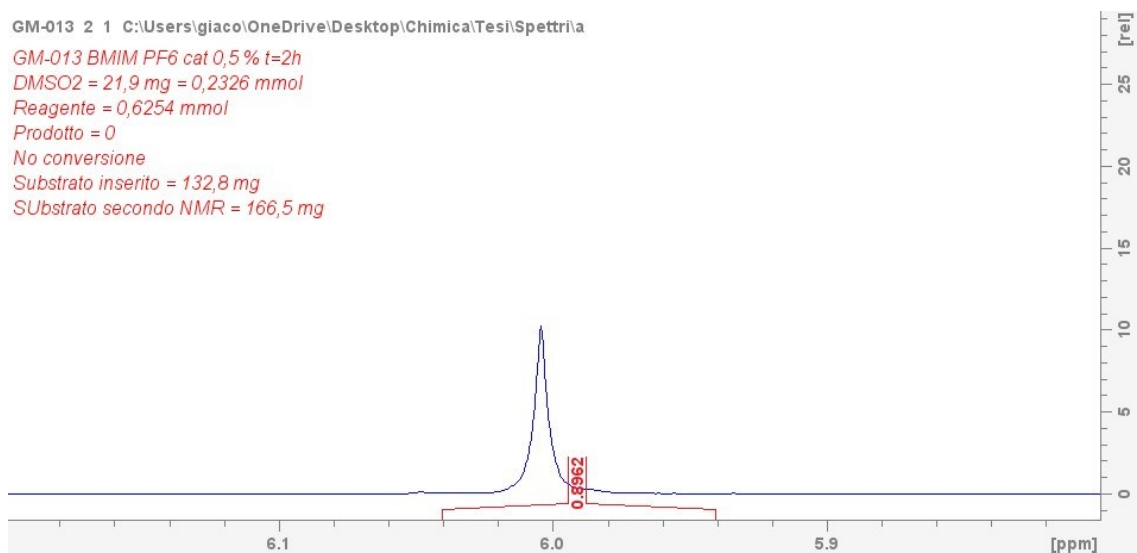
2 h

GM-013 2 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\b



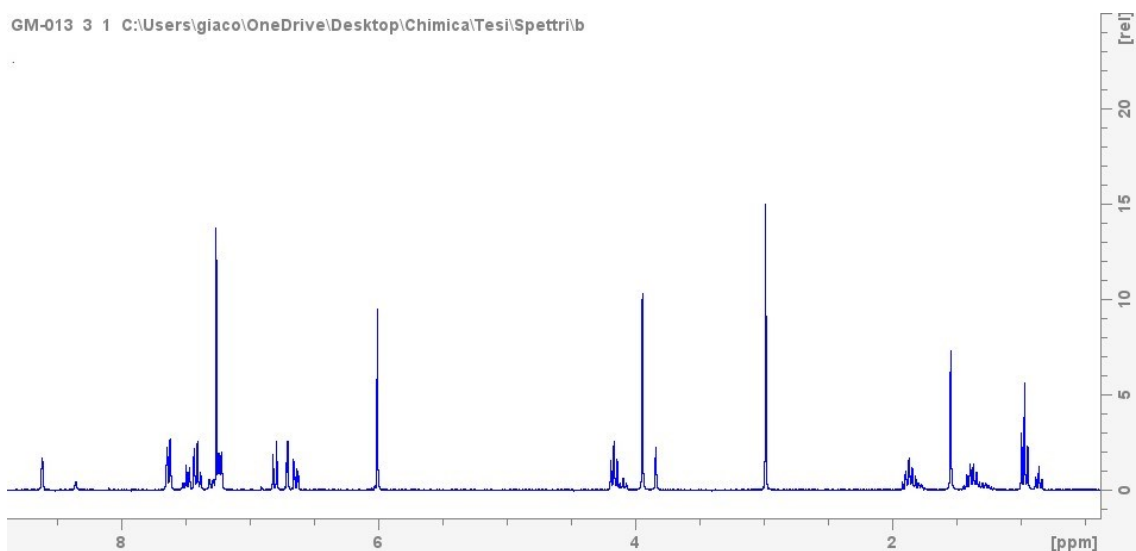
GM-013 2 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\

GM-013 BMIM PF6 cat 0,5% t=2h
DMSO2 = 21,9 mg = 0,2326 mmol
Reagente = 0,6254 mmol
Prodotto = 0
No conversione
Substrato inserito = 132,8 mg
Substrato secondo NMR = 166,5 mg



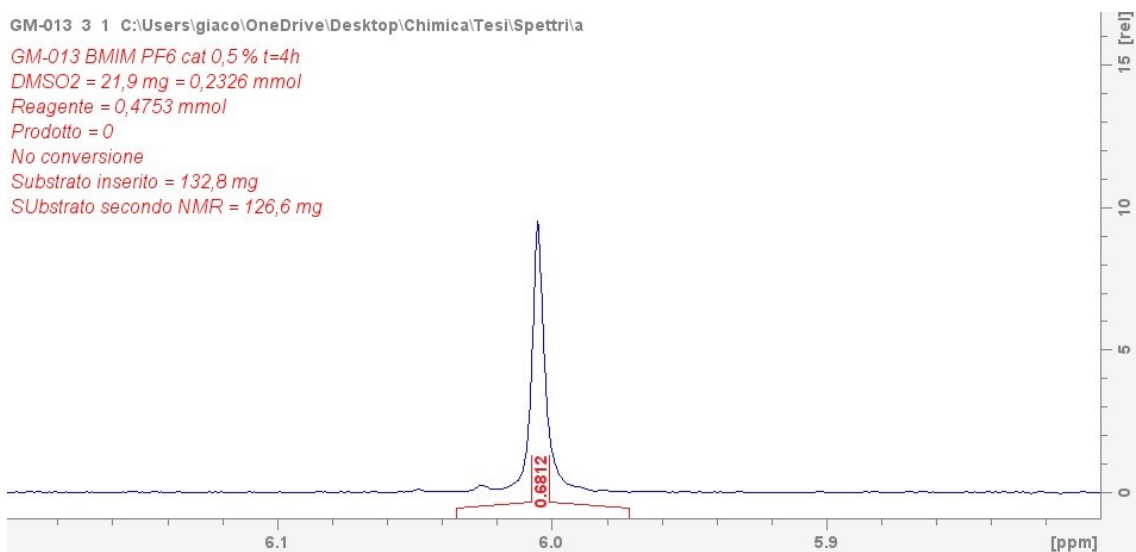
4 h

GM-013 3 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\b



GM-013 3 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\b

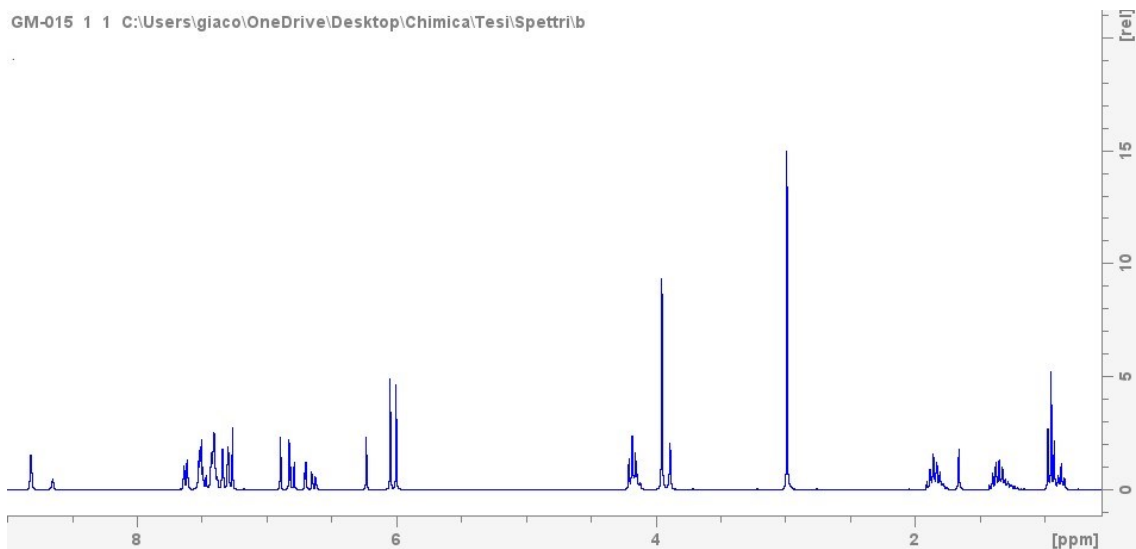
*GM-013 BMIM PF6 cat 0,5% t=4h
DMSO2 = 21,9 mg = 0,2326 mmol
Reagente = 0,4753 mmol
Prodotto = 0
No conversione
Substrato inserito = 132,8 mg
Substrato secondo NMR = 126,6 mg*



Test 5: BMIM BF₄

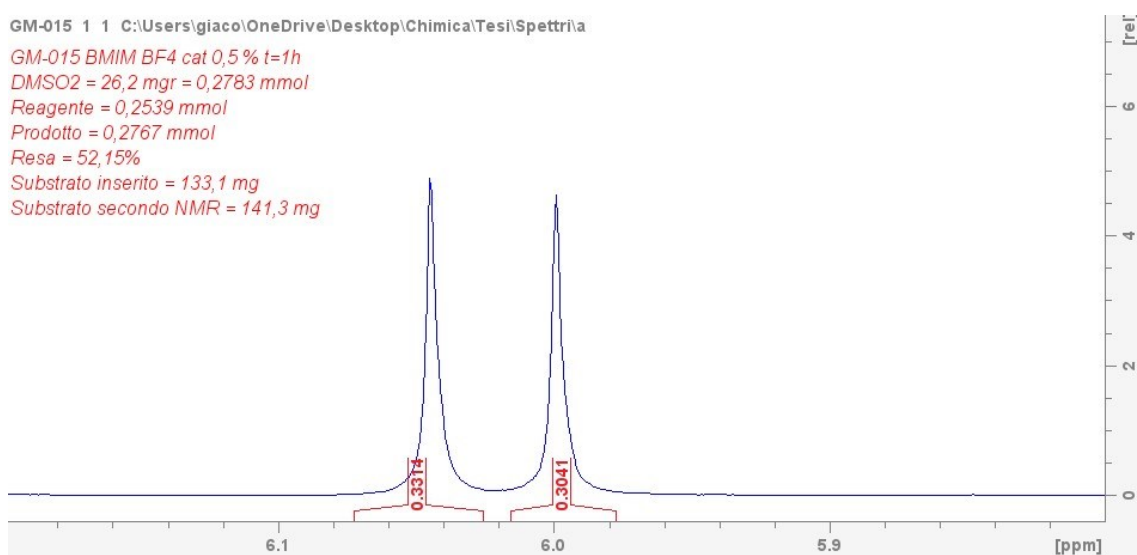
1 h

GM-015 1 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\b



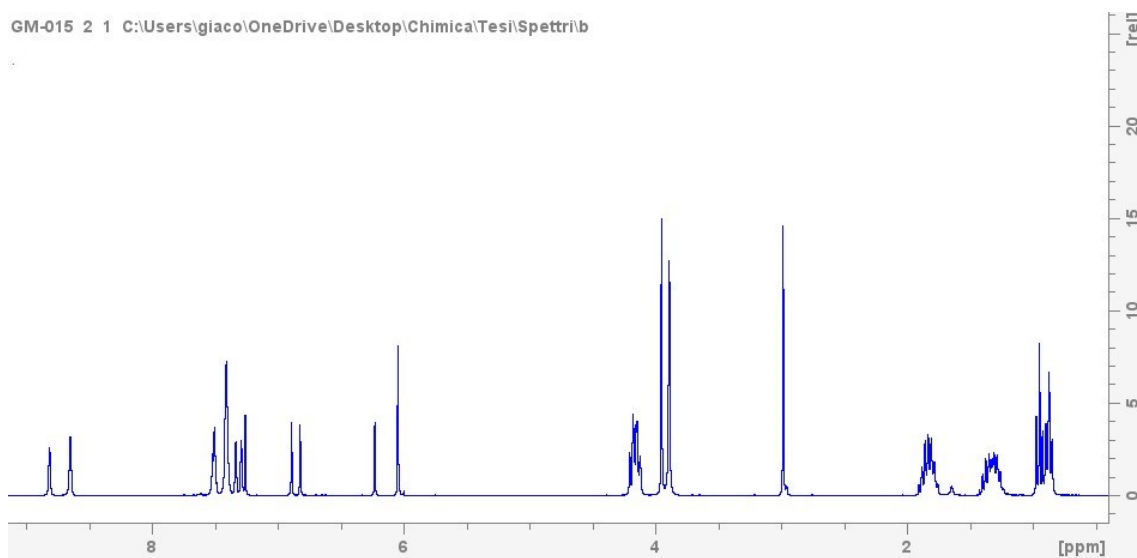
GM-015 1 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\

GM-015 BMIM BF4 cat 0,5% t=1h
DMSO2 = 26,2 mgr = 0,2783 mmol
Reagente = 0,2539 mmol
Prodotto = 0,2767 mmol
Resa = 52,15%
Substrato inserito = 133,1 mg
Substrato secondo NMR = 141,3 mg



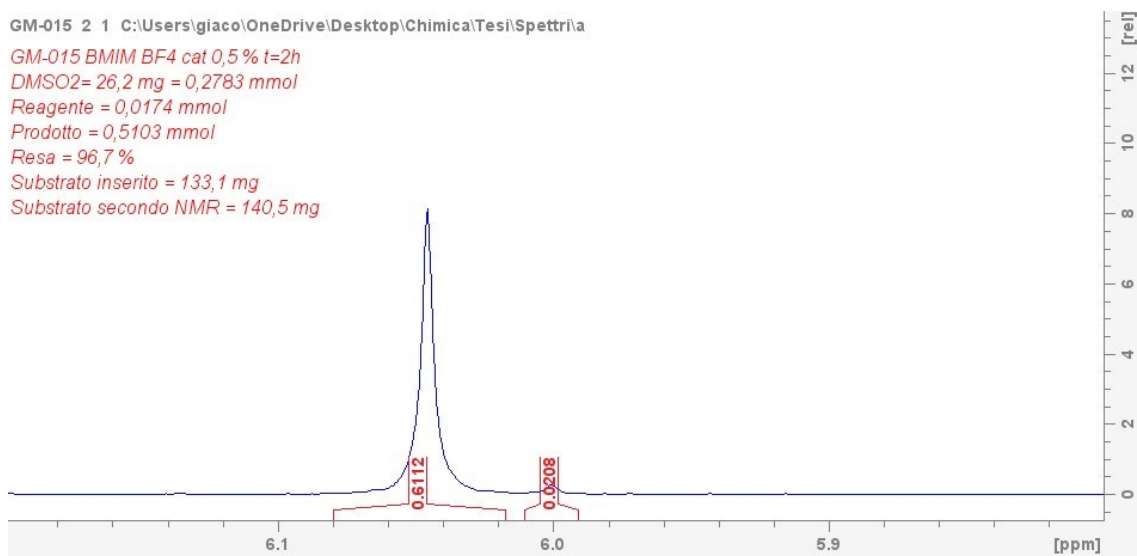
2 h

GM-015 2 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\b



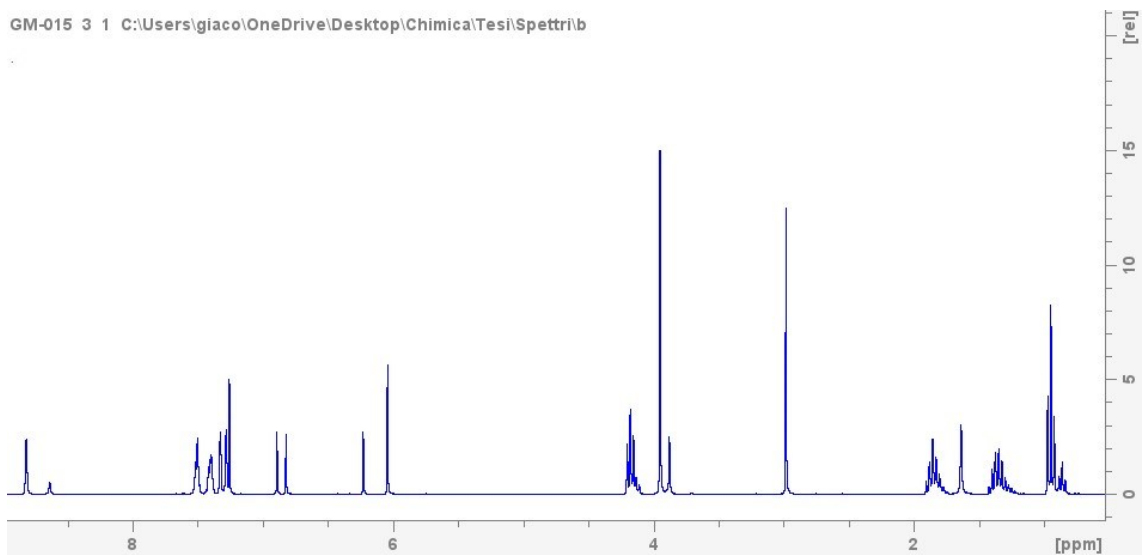
GM-015 2 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\

GM-015 BMIM BF4 cat 0,5% t=2h
DMSO2 = 26,2 mg = 0,2783 mmol
Reagente = 0,0174 mmol
Prodotto = 0,5103 mmol
Resa = 96,7%
Substrato inserito = 133,1 mg
Substrato secondo NMR = 140,5 mg



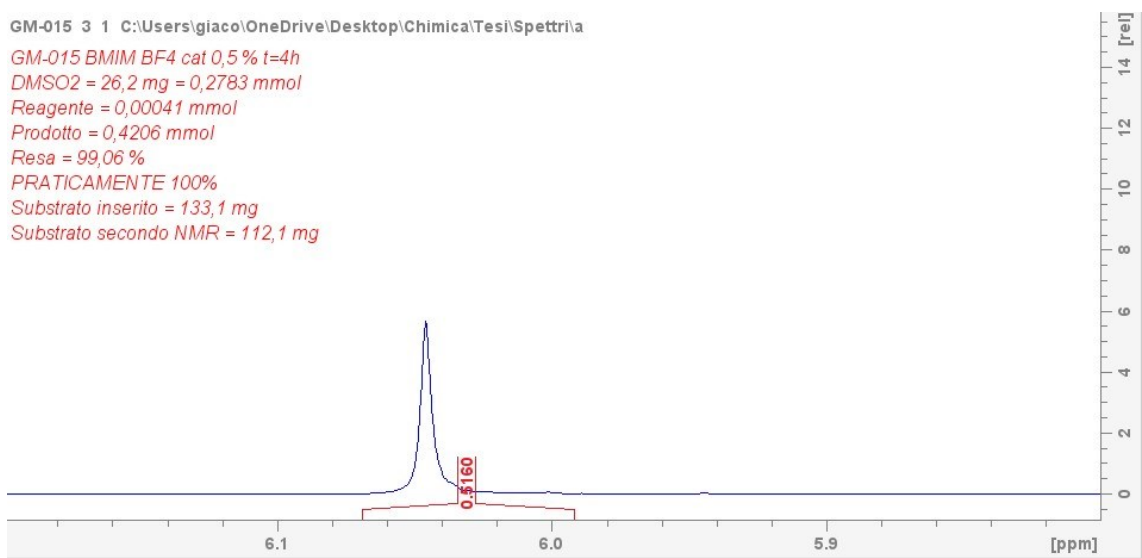
4 h

GM-015 3 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\b



GM-015 3 1 C:\Users\giaco\OneDrive\Desktop\Chimica\Tesi\Spettri\l

*GM-015 BMIM BF4 cat 0,5 % t=4h
DMSO2 = 26,2 mg = 0,2783 mmol
Reagente = 0,00041 mmol
Prodotto = 0,4206 mmol
Resa = 99,06 %
PRATICAMENTE 100%
Substrato inserito = 133,1 mg
Substrato secondo NMR = 112,1 mg*



6. Bibliografia

- (1) Nakao, Y. Hydroarylation of Alkynes Catalyzed by Nickel. *Chem. Rec.* **2011**, *11* (5), 242–251. <https://doi.org/10.1002/tcr.201100023>.
- (2) Podhajsky, S. M.; Iwai, Y.; Cook-Sneathen, A.; Sigman, M. S. Asymmetric Palladium-Catalyzed Hydroarylation of Styrenes and Dienes. *Tetrahedron* **2011**, *67* (24), 4435–4441. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.02.027>.
- (3) Nevado, C.; Echavarren, A. M. Intramolecular Hydroarylation of Alkynes Catalyzed by Platinum or Gold: Mechanism Andendo Selectivity. *Chem. - Eur. J.* **2005**, *11* (10), 3155–3164. <https://doi.org/10.1002/chem.200401069>.
- (4) Andrea, B.; Didier, B.; Saverio, S.; Francesco, R. Sustainable Synthesis of Coumarins Catalyzed by Au(I)/Au(III) Complexes in Ionic Liquids.
- (5) Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. Catalytic Functionalization of Arenes and Alkanes via C–H Bond Activation. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34* (8), 633–639. <https://doi.org/10.1021/ar000209h>.
- (6) Leung, C. H.; Baron, M.; Biffis, A. Gold-Catalyzed Intermolecular Alkyne Hydrofunctionalizations—Mechanistic Insights. *Catalysts* **2020**, *10* (10), 1210. <https://doi.org/10.3390/catal10101210>.
- (7) Plechkova, N. V.; Seddon, K. R. Applications of Ionic Liquids in the Chemical Industry. *Chem Soc Rev* **2008**, *37* (1), 123–150. <https://doi.org/10.1039/B006677J>.
- (8) Shiflett, M. B.; Scurto, A. M. Ionic Liquids: Current State and Future Directions. *Ion. Liq.*
- (9) Wilkes, J. S.; Zaworotko, M. J. Air and Water Stable 1-Ethyl-3-Methylimidazolium Based Ionic Liquids. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, No. 13, 965. <https://doi.org/10.1039/c39920000965>.
- (10) Rebelo, L. P. N.; Canongia Lopes, J. N.; Esperança, J. M. S. S.; Filipe, E. On the Critical Temperature, Normal Boiling Point, and Vapor Pressure of Ionic Liquids. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109* (13), 6040–6043. <https://doi.org/10.1021/jp050430h>.
- (11) Fox, D. M.; Gilman, J. W.; Morgan, A. B.; Shields, J. R.; Maupin, P. H.; Lyon, R. E.; De Long, H. C.; Trulove, P. C. Flammability and Thermal Analysis Characterization of Imidazolium-Based Ionic Liquids. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, *47* (16), 6327–6332. <https://doi.org/10.1021/ie800665u>.
- (12) Xue, Z.; Qin, L.; Jiang, J.; Mu, T.; Gao, G. Thermal, Electrochemical and Radiolytic Stabilities of Ionic Liquids. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20* (13), 8382–8402. <https://doi.org/10.1039/C7CP07483B>.
- (13) Sheldon, R. Catalytic Reactions in Ionic Liquids. *Chem. Commun.* **2001**, No. 23, 2399–2407. <https://doi.org/10.1039/b107270f>.

- (14) Dupont, J.; De Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. Ionic Liquid (Molten Salt) Phase Organometallic Catalysis. *Chem. Rev.* **2002**, *102* (10), 3667–3692. <https://doi.org/10.1021/cr010338r>.
- (15) Hutchings G.J., G. J. Vapor Phase Hydrochlorination of Acetylene: Correlation of Catalytic Activity of Supported Metal Chloride Catalysts. *J. Catal.* **1985**, *96*, 292–295. [https://doi.org/10.1016/0021-9517\(85\)90383-5](https://doi.org/10.1016/0021-9517(85)90383-5).
- (16) Haruta, M.; Tetsuhiko, K.; Hiroshi, S.; Nobumasa, Y. Novel Gold Catalysts for the Oxidation of Carbon Monoxide at a Temperature Far Below 0 °C. *CSJ J.* **1987**, *16*, 405–408. <https://doi.org/10.1246/cl.1987.405>.
- (17) Choudhary, T. V.; Sivadinarayana, C.; Datye, A. K.; Kumar, D.; Goodman, D. W. Acetylene Hydrogenation on Au-Based Catalysts.
- (18) Pearson, R. G. Hard and Soft Acids and Bases. **1963**, *85*.
- (19) Ahlquist, M.; Fabrizi, G.; Cacchi, S.; Norrby, P.-O. The Mechanism of the Phosphine-Free Palladium-Catalyzed Hydroarylation of Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (39), 12785–12793. <https://doi.org/10.1021/ja061543x>.
- (20) Chen, H.; Li, Y.; Liu, S.; Xiong, Q.; Bai, R.; Wei, D.; Lan, Y. On the Mechanism of Homogeneous Pt-Catalysis: A Theoretical View. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *437*, 213863. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.213863>.
- (21) Rose, S. J.; Grant, I. P.; Pyper, N. C. The Direct and Indirect Effects in the Relativistic Modification of Atomic Valence Orbitals. *J. Phys. B At. Mol. Phys.* **1978**, *11* (7), 1171–1176. <https://doi.org/10.1088/0022-3700/11/7/016>.
- (22) Gorin, D. J.; Toste, F. D. Relativistic Effects in Homogeneous Gold Catalysis. *Nature* **2007**, *446* (7134), 395–403. <https://doi.org/10.1038/nature05592>.
- (23) Chaudhary, A.; Bala, K.; Thakur, S.; Kamboj, R.; Dumra, N. Plant Defenses against Herbivorous Insects: A Review. *Int. J. Chem. Stud.*
- (24) Beillerot, A.; Domínguez, J.-C. R.; Kirsch, G.; Bagrel, D. Synthesis and Protective Effects of Coumarin Derivatives against Oxidative Stress Induced by Doxorubicin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (3), 1102–1105. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.12.004>.
- (25) Clemens, S.; Weber, M. The Essential Role of Coumarin Secretion for Fe Acquisition from Alkaline Soil. *Plant Signal. Behav.* **2016**, *11* (2), e1114197. <https://doi.org/10.1080/15592324.2015.1114197>.
- (26) Stefanachi, A.; Leonetti, F.; Pisani, L.; Catto, M.; Carotti, A. Coumarin: A Natural, Privileged and Versatile Scaffold for Bioactive Compounds. *Molecules* **2018**, *23* (2), 250. <https://doi.org/10.3390/molecules23020250>.

- (27) Tasiar, M.; Kim, D.; Singha, S.; Krzeszewski, M.; Ahn, K. H.; Gryko, D. T. π -Expanded Coumarins: Synthesis, Optical Properties and Applications. *J. Mater. Chem. C* **2015**, 3 (7), 1421–1446. <https://doi.org/10.1039/C4TC02665A>.
- (28) Floc'h, F.; Mauger, F.; Desmurs, J.-R.; Gard, A.; Bagneris, F.; Carlton, B. Coumarin in Plants and Fruits: Implication in Perfumery. **2002**, 27.
- (29) Fylaktakidou, K.; Hadjipavlou-Litina, D.; Litinas, K.; Nicolaidis, D. Natural and Synthetic Coumarin Derivatives with Anti-Inflammatory/ Antioxidant Activities. *CurrPharm Des* **2004**.
- (30) Thakur, A.; Singla, R.; Jaitak, V. Coumarins as Anticancer Agents: A Review on Synthetic Strategies, Mechanism of Action and SAR Studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 101, 476–495. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.010>.
- (31) Szwaczko, K. Coumarins Synthesis and Transformation via C–H Bond Activation—A Review. *Inorganics* **2022**, 10 (2), 23. <https://doi.org/10.3390/inorganics10020023>.
- (32) Tubaro, C.; Baron, M.; Biffis, A.; Basato, M. Alkyne Hydroarylation with Au N-Heterocyclic Carbene Catalysts. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 246–253. <https://doi.org/10.3762/bjoc.9.29>.
- (33) Lu, Z.; Han, J.; Okoromoba, O. E.; Shimizu, N.; Amii, H.; Tormena, C. F.; Hammond, G. B.; Xu, B. Predicting Counterion Effects Using a Gold Affinity Index and a Hydrogen Bonding Basicity Index. *Org. Lett.* **2017**, 19 (21), 5848–5851. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b02829>.
- (34) Kütt, A.; Rodima, T.; Saame, J.; Raamat, E.; Mäemets, V.; Kaljurand, I.; Koppel, I. A.; Garlyauskayte, R. Yu.; Yagupolskii, Y. L.; Yagupolskii, L. M.; Bernhardt, E.; Willner, H.; Leito, I. Equilibrium Acidities of Superacids. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (2), 391–395. <https://doi.org/10.1021/jo101409p>.
- (35) Lee, S. H.; Lee, S. B. The Hildebrand Solubility Parameters, Cohesive Energy Densities and Internal Energies of 1-Alkyl-3-Methylimidazolium-Based Room Temperature Ionic Liquids. *Chem. Commun.* **2005**, No. 27, 3469. <https://doi.org/10.1039/b503740a>.
- (36) Marciniak, A. The Solubility Parameters of Ionic Liquids. *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, 11 (5), 1973–1990. <https://doi.org/10.3390/ijms11051973>.
- (37) Foco, G. M.; Bottini, S. B.; Quezada, N.; De La Fuente, J. C.; Peters, C. J. Activity Coefficients at Infinite Dilution in 1-Alkyl-3-Methylimidazolium Tetrafluoroborate Ionic Liquids. *J. Chem. Eng. Data* **2006**, 51 (3), 1088–1091. <https://doi.org/10.1021/je050544m>.
- (38) Wippermann, K.; Giffin, J.; Korte, C. In Situ Determination of the Water Content of

- Ionic Liquids. *J. Electrochem. Soc.* **2018**.
- (39) Huddleston, J. G.; Visser, A. E.; Reichert, W. M.; Willauer, H. D.; Broker, G. A.; Rogers, R. D. Characterization and Comparison of Hydrophilic and Hydrophobic Room Temperature Ionic Liquids Incorporating the Imidazolium Cation.
- (40) Chen, Y.; Cao, Y.; Lu, X.; Zhao, C.; Yan, C.; Mu, T. Water Sorption in Protic Ionic Liquids: Correlation between Hygroscopicity and Polarity. *New J. Chem.* **2013**, *37* (7), 1959. <https://doi.org/10.1039/c3nj00213f>.
- (41) Freire, M. G.; Neves, C. M. S. S.; Marrucho, I. M.; Coutinho, J. A. P.; Fernandes, A. M. Hydrolysis of Tetrafluoroborate and Hexafluorophosphate Counter Ions in Imidazolium-Based Ionic Liquids. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114* (11), 3744–3749. <https://doi.org/10.1021/jp903292n>.
- (42) Bonfante, S.; Bax, P.; Baron, M.; Biffis, A. Gold(I)-Catalyzed Direct Alkyne Hydroarylation in Ionic Liquids: Mechanistic Insights. *Catalysts* **2023**, *13* (5), 822. <https://doi.org/10.3390/catal13050822>.
- (43) Baron, M.; Biffis, A. Gold(I) Complexes in Ionic Liquids: An Efficient Catalytic System for the C-H Functionalization of Arenes and Heteroarenes under Mild Conditions: Gold(I) Complexes in Ionic Liquids: An Efficient Catalytic System for the C-H Functionalization of Arenes and Heteroarenes under Mild Conditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019* (22), 3687–3693. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900529>.
- (44) Alavianmehr, M. M.; Hosseini, S. M.; Mohsenipour, A. A.; Moghadasi, J. Further Property of Ionic Liquids: Hildebrand Solubility Parameter from New Molecular Thermodynamic Model. *J. Mol. Liq.* **2016**, *218*, 332–341. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.02.032>.
- (45) Marciniak, A. The Hildebrand Solubility Parameters of Ionic Liquids—Part 2. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12* (6), 3553–3575. <https://doi.org/10.3390/ijms12063553>.
- (46) Weerachanchai, P.; Wong, Y.; Lim, K. H.; Tan, T. T. Y.; Lee, J.-M. Determination of Solubility Parameters of Ionic Liquids and Ionic Liquid/Solvent Mixtures from Intrinsic Viscosity. *ChemPhysChem* **2014**, *15* (16), 3580–3591. <https://doi.org/10.1002/cphc.201402345>.
- (47) Jiang, H. J.; Atkin, R.; Warr, G. G. Nanostructured Ionic Liquids and Their Solutions: Recent Advances and Emerging Challenges. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2018**, *12*, 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2018.05.003>.
- (48) Marullo, S.; D’Anna, F.; Rizzo, C.; Billeci, F. Ionic Liquids: “Normal” Solvents or Nanostructured Fluids? *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19* (10), 2076–2095. <https://doi.org/10.1039/D0OB02214D>.

- (49) Russina, O.; Lo Celso, F.; Plechkova, N.; Jafta, C. J.; Appetecchi, G. B.; Triolo, A. Mesoscopic Organization in Ionic Liquids. *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375* (3), 58. <https://doi.org/10.1007/s41061-017-0147-2>.
- (50) Rundlöf, T.; Mathiasson, M.; Bekiroglu, S.; Hakkarainen, B.; Bowden, T.; Arvidsson, T. Survey and Qualification of Internal Standards for Quantification by ¹H NMR Spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2010**, *52* (5), 645–651. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.02.007>.