



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE

CORSO DI LAUREA IN CHIMICA

Sintesi di molecole policicliche mediante reazioni intramolecolari
di idroarilazione diretta di alchini

Relatore: Prof. Andrea Biffis

Laureando: Lorenzo Rodighiero
2000303

Anno Accademico 2022/2023

Sommario

1. Introduzione	5
1.1. Idroarilazione di alchini Au(I)-catalizzata	5
1.2. Liquidi ionici	6
1.3. Sintesi di cumarine.....	7
1.4. Scopo della tesi	8
2. Risultati e discussione	9
2.1. Sintesi di Aril alchinoati	9
2.2. Ciclizzazione di diversi substrati.....	9
2.2.1. Studio degli effetti elettronici in substrati attivati: Ciclizzazione di benzo[d][1,3]diossol-5-il 3-fenilpropiolato e benzo[d][1,3]diossol-5-il 3-propilpropiolato	10
2.2.2. Valutazione dell'attivazione dell'anello aromatico nell'idroarilazione intramolecolare	11
2.3. Test catalitico con un derivato del guaiacolo	13
3. Conclusioni	14
4. Parte sperimentale.....	15
4.1. Premessa	15
4.2. Procedure sintetiche	15
4.2.1. Procedura per sintesi di 2-metossifenil-fenilprop-2-inoato	15
4.2.2. Procedura sintesi di cumarine sostituite	16
4.3. Dati spettrali.....	17
5. Bibliografia.....	24

Abbreviazioni

DCM Diclorometano

r.t. temperatura ambiente

BMIM NTf₂ 1-Butil-3-metilimidazolio bis(trifluorometansolfonil)immide

IPrAuCl [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-imidazol-2-ilidene]oro(I)cloruro

Abstract

La funzionalizzazione del legame C-H è ad oggi oggetto di studio e di ricerca, soprattutto in relazione alla possibilità di funzionalizzare direttamente diversi substrati organici. Fra le numerose reazioni prese in considerazione e studiate in quest'anni, l'idroarilazione diretta di alchini ha suscitato grande interesse per i suoi potenziali utilizzi pratici; di particolare rilevanza sono la resa 100% atomica e la chemo-, regio- e stereospecificità associata a queste reazioni.^{[1] [2]} Con questo elaborato di tesi si intende parlare delle sintesi effettuate in laboratorio di molecole policicliche, cumarine funzionalizzate, mediante reazione di idroarilazione diretta di alchini, utilizzando come catalizzatore complessi di Au(I) in liquidi ionici. Questo lavoro si colloca nello studio più generale della forte interazione fra l'oro e sistemi organici insaturi; in particolare mi sono unito al progetto sviluppato dal gruppo *Applied Organometallic Chemistry* (Disc-Unipd-Biffis). Il gruppo di ricerca ha studiato l'attività catalitica di svariati complessi di Au(I) in liquidi ionici diversi e il lavoro da me svolto è da considerare come una prosecuzione degli studi già effettuati. Lo scopo di questo lavoro di tesi è stato valutare come la diversa funzionalizzazione di aril alchinoati influisca sulla loro ciclizzazione, nelle condizioni di reazioni scelte, e di come si possa razionalizzare tale comportamento in funzione della natura chimica dei sostituenti.

1. Introduzione

La funzionalizzazione di molecole è da sempre uno degli aspetti più interessanti e fondamentali in chimica organica, anche se fin dall'esordio della chimica moderna emerse la grande difficoltà di creare metodologie sintetiche affidabili, alle quali fosse associata un'alta selettività e attivazione solo del gruppo interessato. Con la scoperta delle proprietà catalitiche dei metalli di transizione nacquero la chimica metallorganica e numerose altre branche della chimica che studiarono ed iniziarono ad esplorare questo nuovo orizzonte. Le applicazioni che scaturirono da tali scoperte sono innumerevoli; si possono citare svariate reazioni in ambito organico: le reazioni di cross-coupling [3], la metatesi di alcheni/alchini [4], l'idrogenazione di substrati insaturi; oppure le svariate applicazioni nell'industria dei trasporti o in ambito medico. Fra i vari metalli di transizione dall'importante attività catalitica si può annoverare anche l'oro. Esso infatti, nonostante fosse considerato un metallo poco reattivo e dagli scarsi utilizzi pratici, negli ultimi anni è stato al centro di svariate studi che hanno portato alla luce le sue possibili applicazioni in diversi ambiti. In particolare, si può citare l'utilizzo di composti contenenti oro in diversi sistemi catalitici e di come il loro utilizzo riesca ad ottenere performance migliori rispetto ai catalizzatori classici. Tali prestazioni comprendono sia un'attività maggiore nei confronti dei substrati /reagenti utilizzati, ma anche la capacità di catalizzare reazioni dall'elevata economia atomica, persino reazioni a 100% resa atomica e quindi in linea con i principi della *Green Chemistry*. [5]

1.1. Idroarilazione di alchini Au(I)-catalizzata

Fra i vari possibili utilizzi dell'oro in strategie sintetiche, di forte interesse è la sua capacità di interagire e funzionalizzare substrati insaturi, data la sua affinità molto elevata con essi, come descritto nel modello Dewar-Chatt-Ducanson. [6] In particolare, le specie di Au(I) risultano essere particolarmente stabili e in grado di attivare tali substrati rispetto all'attacco nucleofilo in svariate condizioni, anche se la reattività associabile ai vari composti rispetto alle varie reazioni è intimamente legata alla natura del substrato. In letteratura sono numerosi gli studi in questo campo e lo schema relativo al meccanismo dell'idroarilazione di alchini catalizzata da Au(I) è riportato in **figura 1-1**.

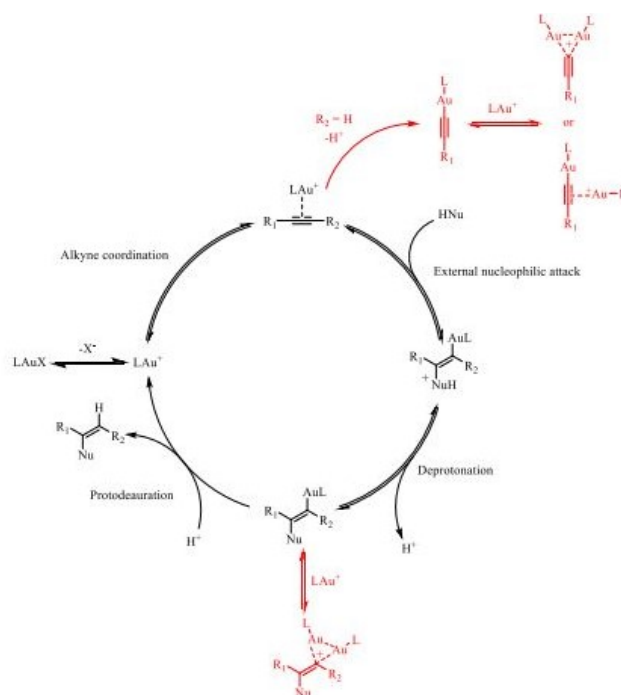


Figura 1-1 Meccanismo Au(I)-catalizzato per l'idroarilazione intramolecolare

Il complesso di Au(I) agisce coordinandosi all'alchino, permettendo l'attacco nucleofilo e la successiva riorganizzazione dell'intermedio con spostamento del protone e distacco del complesso di Au(I) prima coordinato. Affinché la catalisi possa avvenire, è necessario che l'Au(I) possa coordinare alchino; ciò implica che almeno uno dei due siti di coordinazione del centro metallico sia libero o facilmente liberabile.^{[7] [8]} Dato che Au(I) è inserito nella miscela di reazione sotto forma di complesso dicoordinato neutro, avente come legante anionico un cloruro, è necessario sequestrare l'anione per permettere al complesso cationico di Au(I) di svolgere la sua azione catalitica. Si usa un sale d'argento in maniera tale da permettere la formazione dell'alogenuro d'argento poco solubile, per esempio AgCl, sequestrando quantitativamente il Cl⁻ dalla soluzione e formando il complesso di Au(I) attivato. Un altro fattore da considerare, anche se di minor peso rispetto ad altri parametri, è la scelta del contro ione del complesso di Au(I) per massimizzare l'interazione con il target: da screening precedenti si è notato che le condizioni migliori si ottengono utilizzando anioni grandi e non coordinanti come per esempio NTf₂⁻ e SbF₆⁻.

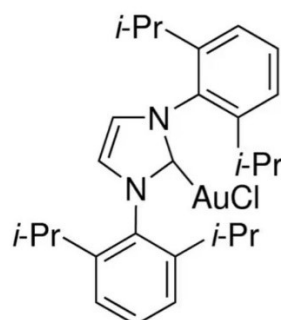
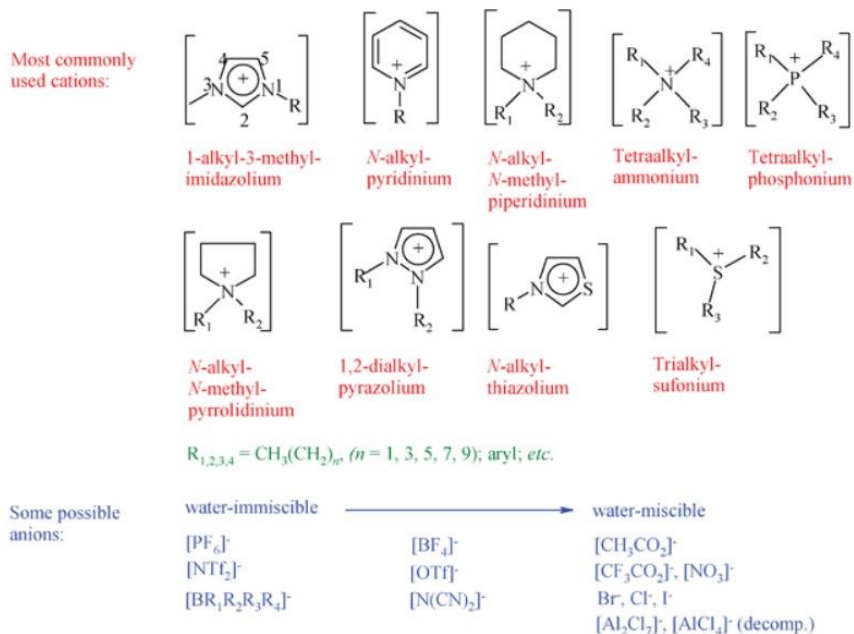


Figura 1-2 [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-imidazol-2-ilidene]oro(I)cloruro (IPrAuCl) complesso di Au(I) dal grande interesse in ambito catalitico/sintetico

1.2. Liquidi ionici

I composti ionici sono solitamente presenti a temperatura e pressione ambiente sotto forma di solidi, tuttavia fin dall'inizio del secolo è noto che esistano composti ionici allo stato liquido a temperatura ambiente in assenza di un solvente molecolare.^[9] Utilizzando una definizione più rigida i liquidi ionici sono sali con temperatura di fusione al di sotto dei 100°C. Il primo liquido ionico scoperto è il nitrato di etilammonio (EtNH₃NO₃), scoperto intorno al 1914; da allora ne sono stati scoperti molti altri e ad oggi rappresentano un interessante campione di studio per le loro potenziali applicazioni in svariati ambiti. Tendenzialmente sono caratterizzati dalla presenza di un catione asimmetrico, stericamente ingombrato e con scarse capacità di donare legami H, mentre l'anione è tendenzialmente un alogenuro o un anione fluorurato non coordinante.^[10] La peculiare forma di aggregazione in stato liquido è dovuta alle scarse interazioni intermolecolari fra i due ioni.



Sale	Temperatura di fusione [°C]
LiCl	610
NaCl	803
KCl	772
CsCl	646

Composto	Temperatura di fusione [°C]
[N ₁₁₁₁][N(SO ₂ CF ₃) ₂]	133
[N ₁₁₂₄][N(SO ₂ CF ₃) ₂]	-8
[C ₁ mpyr][N(SO ₂ CF ₃) ₂]	132
[C ₄ mpyr][N(SO ₂ CF ₃) ₂]	-18

Figura 1-2 Miscibilità di alcuni liquidi ionici e temperature di fusione di cloruri del primo gruppo e sali di ammonio e pirrolidinio bis{(trifluorometil)solfonil}ammide

Date le loro proprietà chimico-fisiche, facilmente modulabili grazie alla selezione di anioni e cationi per ogni utilizzo, risultano essere in molti casi ottimali per la catalisi omogenea.^[11] Nell'applicazione di liquidi ionici alla reazione di idroarilazione di alchini oro-catalizzata, l'utilizzo, di 1-butil-3-metilimidazolio bis(trifluorometansolfonil)ammide (BMIM NTf₂) ha portato ottimi risultati con svariati substrati, permettendo la creazione di un protocollo sperimentale per l'idroarilazione intramolecolare e intermolecolare efficace.^[12]

1.3. Sintesi di cumarine

Le cumarine sono una famiglia di composti chimici largamente presente nel mondo vegetale; dal punto di vista chimico sono derivati del 2H-1-benzopirano-2-one. Il loro utilizzo è largamente diffuso nell'industria farmaceutica per via dell'attività biologica di tali derivati; inoltre la fluorescenza, data dalla struttura aromatica rigida, può essere una proprietà utile in svariati settori. Un esempio sono particolari furanocumarine lineari, detti psolareni, che vengono utilizzati in fototerapia della psoriasi e altre malattie cutanee.^[13]

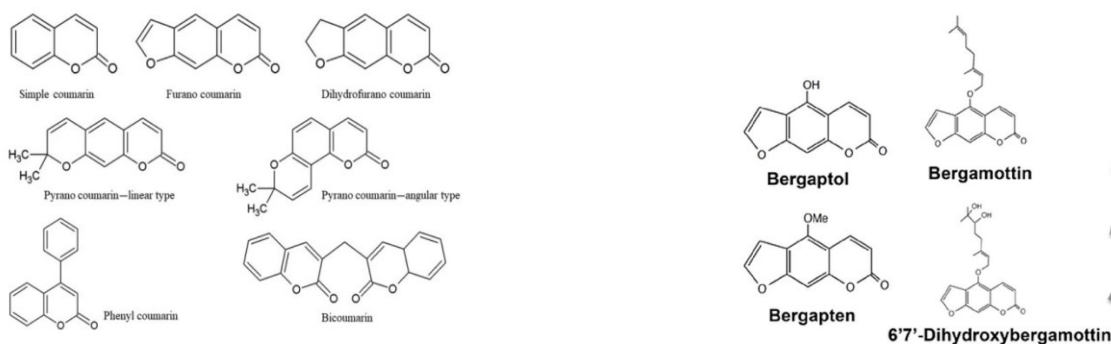


Figura 1-3 Cumarina e derivati fra cui i psolareni

Dato il grande numero di cumarine esistenti, la loro importante attività biologica, le numerose applicazioni, esse risultano essere un obiettivo ideale ed estremamente interessante nello studio ed esplorazione dell'attività catalitica dei composti di Au(I).

1.4. Scopo della tesi

Alla luce dei concetti teorici appena spiegati è necessario definire lo scopo di questo elaborato e quali sono i quesiti ai quali si proverà a rispondere. Questo progetto di tesi ha come scopo l'esplorazione del potenziale catalitico del complesso d'oro(I) IPrAuCl nei confronti della reazione di ciclizzazione di aril alchinoati. Il prodotto di tale sintesi sono le cumarine, gruppo di molecole molto interessanti e dalle numerose applicazioni. Diventa quindi fondamentale non solo definire l'affinità fra IPrAuCl e il substrato, ma anche attenzionare come una diversa funzionalizzazione influisca la reazione e, in generale, quali siano i vari parametri che giochino un ruolo centrale nella sintesi. Non si andrà a esplorare come diverse procedure sintetiche o come diversi catalizzatori/co-catalizzatori vadano a influenzare la reazione, bensì come la diversa natura chimica dei vari substrati sia intimamente legata alla reazione e alla resa correlata. In particolare questo studio preliminare cerca di ampliare la conoscenza della reazione d'idroarilazione utilizzando come ambiente di reazione un liquido ionico, BMIM NTf₂, nella speranza di poter affermare che la reattività dei substrati risulti essere fortemente associata alla densità elettronica dell'anello aromatico e dall'attivazione dello stesso, mimando una reattività tipica delle sostituzioni elettrofile aromatiche.

2. Risultati e discussione

L'esplorazione del potenziale sintetico del sistema catalitico caratterizzato dalla presenza dell'oro(I) si è basata sulla ciclizzazione di diversi substrati e su un test catalitico, il punto di partenza è stato quindi la sintesi dei diversi substrati.

2.1. Sintesi di Aril alchinoati

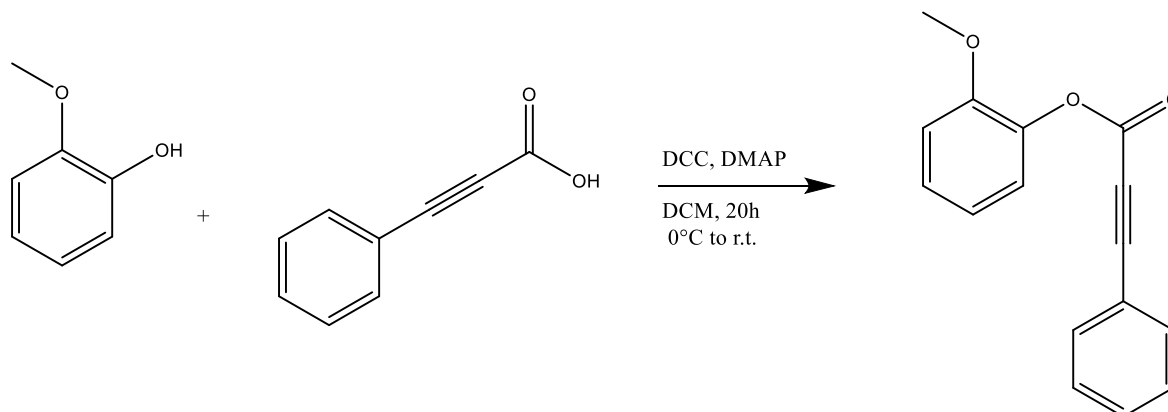


Figura 2-1 Schema di sintesi di aril alchinoati: sintesi derivato del guaiacolo

Lo screening delle condizioni migliori per la sintesi dei substrati è stato effettuato da Francesco Ravera (laureando A.A. 21/22). La procedura scelta è un'esterificazione standard, utilizzando dicicloesilcarbodiimmide (DCC) come agente condensante. La formazione dell'addotto DCC-alchino a 0°C è solitamente indicato dal cambio di colore della soluzione che da incolore muta verso un colorito più rosso-arancio. Come sottoprodotto si forma dicicloesil-urea in stato solido. Il prodotto desiderato è stato isolato tramite filtrazione e, successivamente, mediante cromatografia flash su gel di silice. Tutti i substrati sono stati ottenuti mediante questa procedura sperimentale, seppur solo la sintesi del derivato del guaiacolo è stata necessaria; infatti i restanti substrati erano già disponibili. L'utilizzo dei vari substrati è preceduto dal controllo con TLC e dall'acquisizione dello spettro $^1\text{H-NMR}$, identificando univocamente la molecola ottenuta e garantendone la purezza. All'occorrenza si procede con la caratterizzazione completa tramite acquisizione di spettri monodimensionali $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ e di spettri bidimensionali per poter risolvere la connettività della molecola.

2.2. Ciclizzazione di diversi substrati

In letteratura sono già noti protocolli per l'idroarilazione di substrati in diverse condizioni, tuttavia l'utilizzo di liquidi ionici in reazioni di idroarilazione intramolecolari Au-catalizzate non è stato ancora riportato. Si è preferito quindi esplorare questo aspetto utilizzando un protocollo unico per tutte le varie reazioni, analizzando come la diversa funzionalizzazione dei substrati influenzi l'esito della reazione. Si è optato per l'utilizzo di IPrAuCl/AgSbF_6 come catalizzatore in liquido ionico, BMIM NTf_2 . Come co-catalizzatore si è utilizzato $\text{HBF}_4\cdot\text{Et}_2\text{O}$.

2.2.1. Studio degli effetti elettronici in substrati attivati: Ciclizzazione di benzo[d][1,3]diossol-5-il 3-fenilpropiolato e benzo[d][1,3]diossol-5-il 3-propilpropiolato

Inizialmente si è voluto studiare come la diversa sostituzione dell'alchino possa influenzare la catalisi e, in particolare, se la diversa densità elettronica associata a tali sostituenti risulti essere significativa. Come substrato si è utilizzato il 3,4-metilendiossi-propiolato sostituito con un gruppo fenilico o un gruppo propilico nella posizione terminale del triplo legame (**Figura 2-2**). Data la presenza di gruppi elettron-donatori, l'anello aromatico risulta essere fortemente attivato ed elettrone-ricco, facilitando l'idroarilazione in posizione 6. In questo modo un'eventuale differenza di comportamento sarebbe attribuibile all'influenza dei due sostituenti considerati.

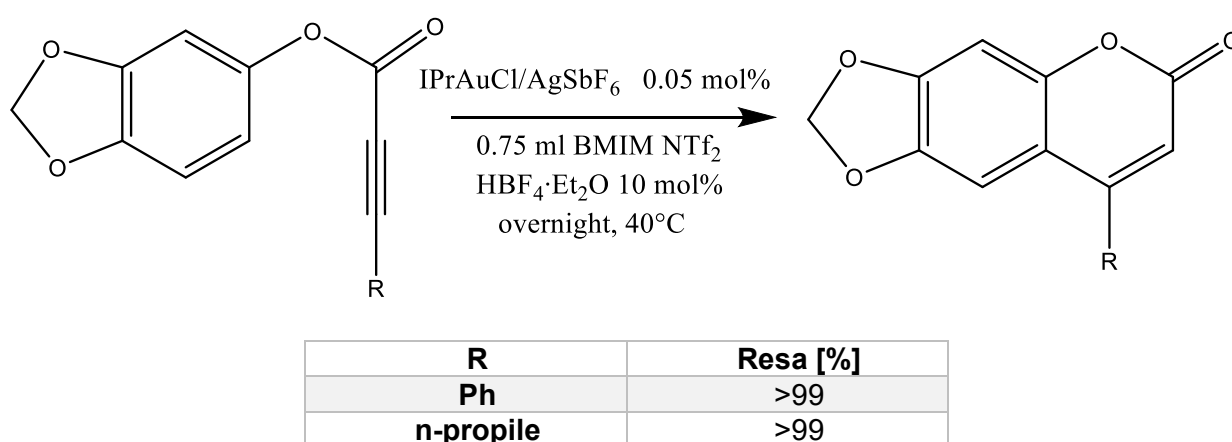


Figura 2-2 Ciclizzazione di 3,4-(metilendiossi) fenil-propiolati derivati: resa

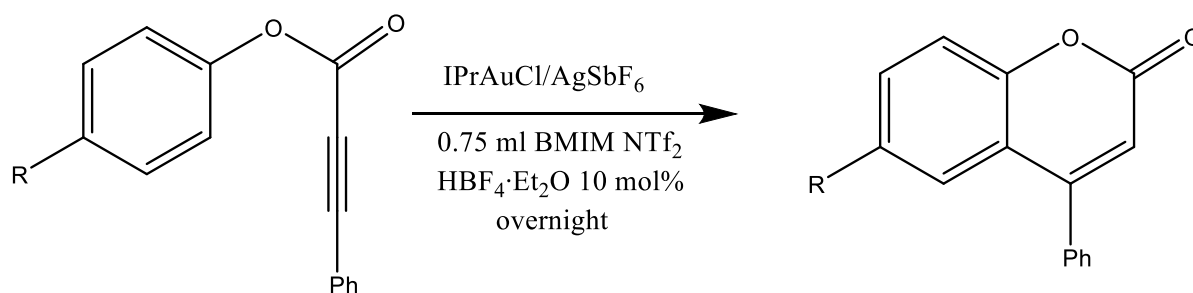
Analizzando la reazione si nota come il numero di atomi nei reagenti e nei prodotti non cambi, di conseguenza la massa molecolare rimane immutata, quindi il calcolo della resa può essere ricondotto al semplice rapporto fra la massa del prodotto isolato e la massa del reagente iniziale utilizzato. Si nota come tale comportamento rimanga immutato lungo tutta la serie di esperimenti; di conseguenza, la metodologia con cui si calcola la resa non andrà a variare. Infatti una caratteristica delle reazioni di idroarilazione intramolecolari/intermolecolari è la resa 100% atomica. Sperimentalmente si nota come in entrambe le reazioni si arrivi ad una ciclizzazione completa, con totale conversione del reagente nel prodotto desiderato. Tale comportamento riflette la natura particolarmente attivata ed elettrone-ricca dell'anello aromatico, suggerendo come la diversa natura del sostituente legato all'alchino possa non influire sulla reattività del alchil propiolato. Tuttavia per poter affermare ciò con certezza sarebbero necessari ulteriori test ed esperimenti, i quali non sono oggetto di questo elaborato.

2.2.2. Valutazione dell'attivazione dell'anello aromatico nell'idroarilazione intramolecolare

In seguito alla valutazione dell'effetto elettronico legato al sostituente dell'alchino si è voluto esplorare come una diversa funzionalizzazione dell'anello aromatico influenzi la ciclizzazione nelle condizioni individuate. È noto che i fattori che favoriscano l'idroarilazione siano un anello sufficientemente elettron-ricco e l'attivazione del sito dove si verificherà la rottura del legame C-H. I vari sostituenti scelti per tale studio sono stati individuati in base alla disponibilità del laboratorio e sono suddivisibili in substrati monosostituiti in 4 e tri sostituiti in 3-4-5.

2.2.2.1. Ciclizzazione di aril-alchinoati monosostituiti

I monosostituenti presi in considerazione sono stati Br e MeO. Il bromo è un gruppo disattivante elettron-attrattore per effetto induttivo, mentre MeO è un gruppo attivante elettron-donatore; entrambi i sostituenti influenzano le reazioni di sostituzione elettrofila aromatica in posizione "orto-para". Data la natura dei due substrati la ciclizzazione si prevede sia inibita, in quanto l'anello aromatico risulta meno attivato rispetto al caso precedente, e si vada a perdere la selettività associata, favorendo un'eventuale formazione di sottoprodotti.



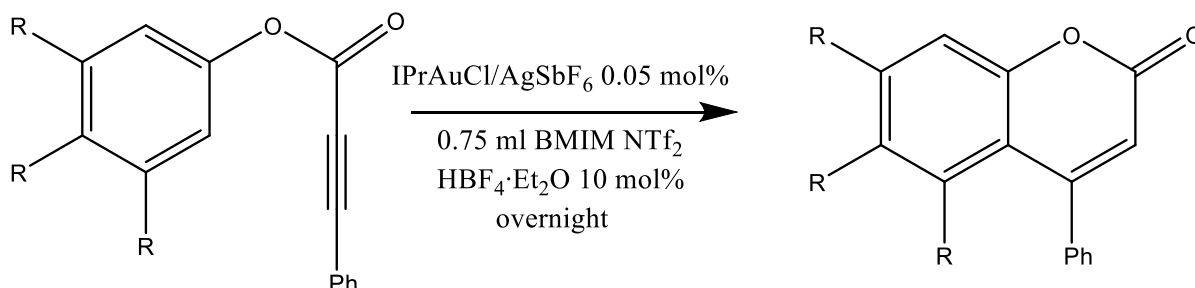
R	Loading catalizzatore [%]	T [°C]	Resa [%]
Br	0.5	40	0
MeO	0.05	40	0
Br	0.5	80	12
MeO	0.05	80	0

Figura 2-3 Ciclizzazione di fenil-propiolati sostituiti in 4: resa in funzione della temperatura e del loading di catalizzatore

Come previsto la presenza di un solo sostituente attivante o addirittura disattivante in meta rispetto alla posizione di attacco influisce in maniera importante sulla reattività, portando la reazione a non avvenire in presenza di gruppi elettron-donatori in 4 con loading di catalizzatore 0.05%, mentre per gruppi elettron-attrattori si evidenzia la formazione di prodotto in quantità esigue lavorando nelle condizioni termiche sopracitate, ma con un loading di catalizzatore 10 volte superiore.

2.2.2.2. Ciclizzazione di aril-alchinoati trisostituiti

Analizzato l'effetto della mancata attivazione del sito 2 si è valutato l'effetto dell'attivazione di tale sito in substrati con sostituenti elettron-donatori. I gruppi R presi in considerazione sono stati Me e MeO. Come già accennato, la natura dei suoi sostituenti porta l'anello ad essere elettron-ricco, mentre la posizione dei sostituenti permette l'attivazione del sito in posizione 2. La presenza di questi fattori dovrebbe favorire l'idroarilazione, permettendo una sintesi con conversione da reagenti a prodotti quantitativa e in assenza di reazioni parallele.



R	T [°C]	Resa [%]
OCH ₃	40	89
CH ₃	40	86

Figura 2-4 Ciclizzazione di fenil-propiolati trisostituiti in 3-4-5: resa

Sperimentalmente le due reazioni non evidenziano particolari complicazioni, il prodotto si forma in maniera selettiva e la resa risulta essere maggiore dell'85% per entrambi i substrati. Tale comportamento evidenzia come la presenza di un anello aromatico elettron-ricco con l'attivazione del legame C-H interessato permetta una catalisi efficace.

2.3. Test catalitico con un derivato del guaiacolo

Si è voluto anche andare ad effettuare un test catalitico sul substrato derivato dal guaiacolo sintetizzato in precedenza. Il test si è svolto confrontando gli spettri $^1\text{H-NMR}$ della miscela di reazione a t_0 , a $t=30\text{m}$ e a $t=60\text{m}$. Lo scopo di tale test è analizzare come si evolve e modifica lo spettro $^1\text{H-NMR}$ della miscela di reazione in funzione del tempo, per poi ottenere conversione e resa e individuare la formazione o meno di sotto prodotti.

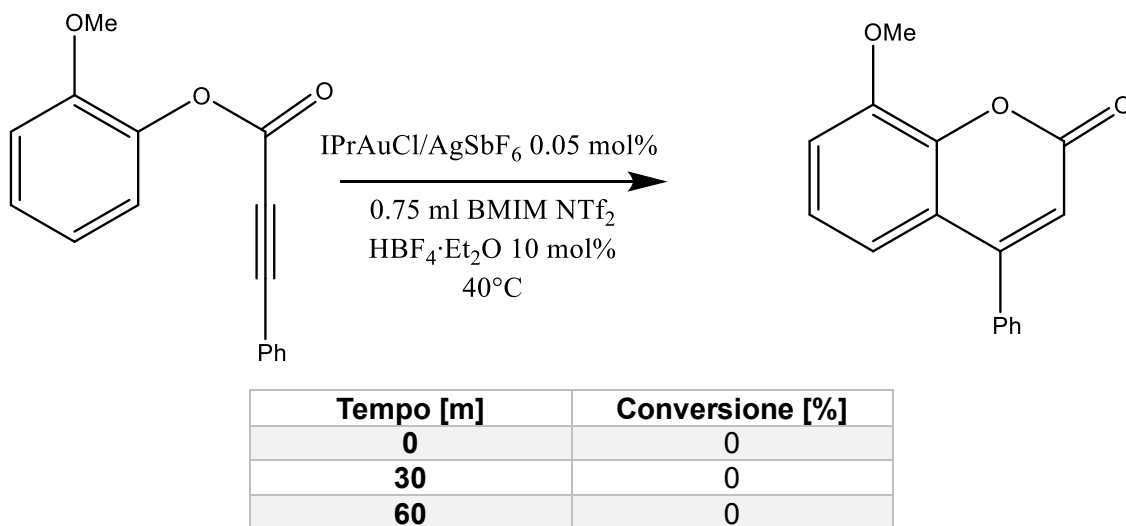


Figura 2-5 Test catalitico

Analizzando i dati ottenuti ai tempi diversi si è notato come la reazione desiderata non fosse avvenuta, anzi fossero presenti vari picchi di specie non imputabili né al reagente né al catalizzatore/co-catalizzatore. La motivazione di tale comportamento da parte della miscela di reazione è da ricercare nel probabile inquinamento dell'aliquota di liquido ionico utilizzato, probabilmente dovuto a errori sperimentali nelle varie operazioni di travaso e prelievo, quindi nella presenza di impurezze che hanno influenzato la catalisi. Tuttavia questa assenza di reattività appare identica a quella del composto con il MeO in para riportato in **figura 2-3**, di conseguenza è plausibile che anche in condizioni ottimali e in assenza di inquinamento il test catalitico non evidenzia formazione del prodotto se non tracce e in tempi non brevi. Comunque data la presenza di inquinanti, come dimostrato dallo spettro $^1\text{H-NMR}$, non si è potuta trarre alcuna considerazione, se non il fatto che la purezza del liquido ionico sia fondamentale e di come sia cruciale evitare un qualsiasi tipo di contaminazione durante la manipolazione dei vari reagenti affinché il test risulti efficace.

3. Conclusioni

Con questo lavoro di tesi si è analizzato come l'idroarilazione intramolecolare venga influenzata dalla natura dei vari sostituenti legati all'anello aromatico e all'alchino. Si è evidenziato come la presenza di densità elettronica sull'anello favorisca tale reazione, come vi sia correlazione fra l'attivazione dell'anello aromatico e l'efficienza della reazione. Inoltre i dati raccolti suggeriscono come la presenza, o meno, di densità elettronica in prossimità dell'alchino non influenzi la reattività del composto, anche se sono necessari ulteriori studi in proposito. In particolare si è sottolineato come l'effetto sulla catalisi derivi dalla combinazione della presenza di densità elettronica e dall'attivazione del sito, il che rende la reattività, rispetto all'orientazione, dei composti studiati, del tutto analoga alle sostituzioni elettrofile aromatiche. Questa serie di esperimenti ha messo in risalto come nelle idroarilazioni intramolecolari di substrati sufficientemente attivati, la quantità di catalizzatore necessaria risulti essere estremamente ridotta, permettendo una conversione pressoché totale dei reagenti nei prodotti desiderati. Questo è sicuramente un traguardo nello studio preliminare sulle capacità catalitiche di complessi di Au(I) riguardo la formazione di cumarine, che potrebbe avere utilizzi e applicazioni nella sintesi di farmaci e nel mondo dell'industria. Una conseguenza di questa procedura di sintesi è la necessità di sintetizzare precedentemente il substrato, aumentando i passaggi e quindi il tempo e i costi associati a tale processo. Questo non costituisce una problematica in un laboratorio di ricerca, ma potrebbe essere cruciale in un processo di scale-up a livello industriale, dove potrebbe essere preferita la sintesi di cumarine mediante reazione di idroarilazione intermolecolare fra derivati fenolici e acidi propiolici, che risultano comunque accessibili mediante il sistema catalitico utilizzato in questa tesi.

4. Parte sperimentale

4.1. Premessa

Durante i vari esperimenti si è lavorato in atmosfera inerte di argon, usando vetreria da banco e Schlenck standard asciugata a fiamma. Le purificazioni dei prodotti sono state effettuate mediante cromatografia flash su gel di silice, previo controllo con TLC in maniera da poter scegliere l'eluente migliore per la separazione delle varie frazioni. Gli spettri ^1H - ^{13}C -NMR sono stati acquisiti con spettrometro Bruker Avance 300 a 298 K, calibrando l'acquisizione degli spettri ^1H e ^{13}C con il segnale del solvente deuterato (CDCl_3). In riferimento ai dati spettrali e alla molteplicità dei segnali ottenuti, sono state utilizzate le seguenti notazioni: s, singoletto; d, doppietto; t, tripletto; q, quartetto; sest, sestetto; m, multipletto. I reagenti utilizzati presentavano un elevato grado di purezza e sono stati utilizzati tal quali, particolare attenzione è stata posta sul grado di purezza del liquido ionico utilizzato "BMIM NTf₂" (99.5%). I substrati non sono stati acquistati ma erano già disponibili e sono stati sintetizzati in maniera analoga al 2-metossifenil-3-fenilprop-2-inoato. Il diclorometano (DCM) utilizzato come solvente per la soluzione di catalizzatore e sale d'argento è stato sottoposto a trattamento con allumina basica per eliminare eventuali tracce di HCl.

4.2. Procedure sintetiche

4.2.1 Procedura per sintesi di 2-metossifenil-fenilprop-2-inoato

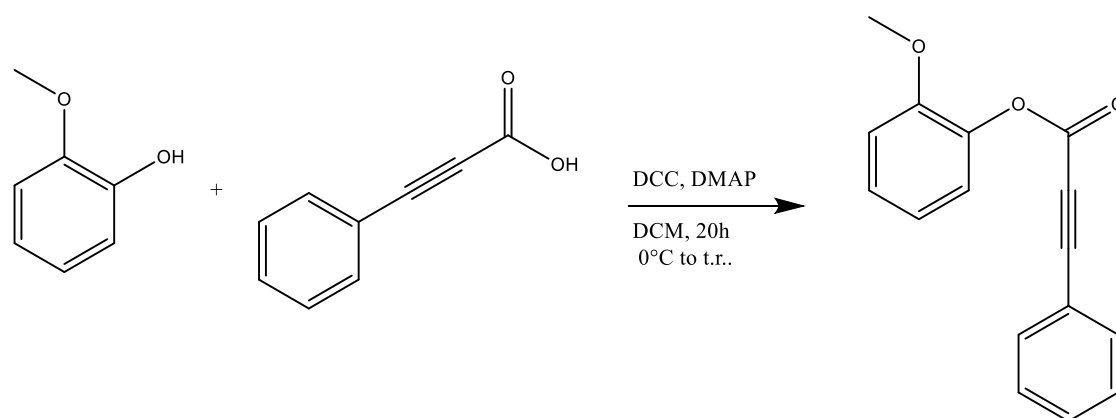


Figura 4-1 Schema di sintesi di 2-metossifenil-fenilprop-2-inoato

A una soluzione di guaiacolo (0.3663 g, 3.0 mmol, 1 eq) in DCM (12mL) si è aggiunto acido fenilpropiolico (3.3 mmol, 1.1 eq) a 0 C. In seguito una miscela di DCC (0.9196 g, 4.4 mmol, 1.5 eq) e DMAP (0.0386 g, 3.2 mmol, 1 eq) in DCM (12 mL) è stata aggiunta goccia a goccia. La miscela di reazione è stata lasciata sotto agitazione per 20 h a temperatura ambiente. La miscela è stata filtrata e la fase organica ottenuta concentrata per poi essere purificata mediante cromatografia flash su gel di silice (eluente dietilere/esano 1:4 v/v).

4.2.2. Procedura sintesi di cumarine sostituite

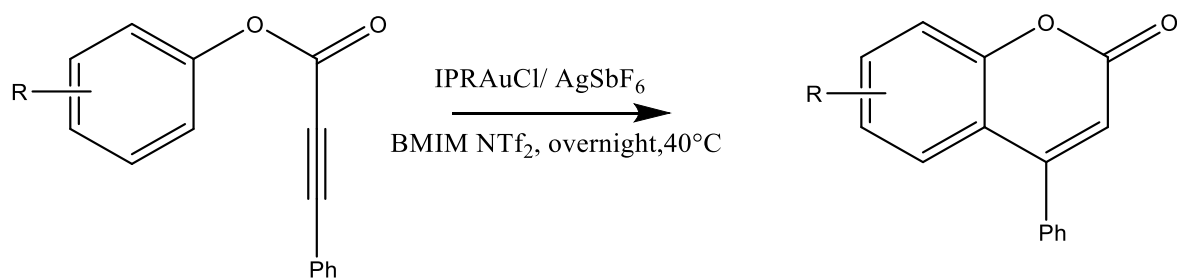


Figura 4-2 Ciclizzazione di fenil-propiolati

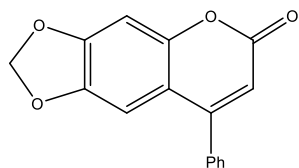
Il substrato (0.5 mmol) è stato pesato e posto in una provetta Schlenck asciugata a fiamma. Sono stati fatti 3 cicli vuoto/argon per assicurare un'atmosfera inerte durante la reazione. HBF₄·Et₂O (0.05 mmol), IPrAuCl* (0.25 μmol, 0.05%)** in 25 μL di DCM anidro, e AgSbF₆ (0.25 μmol) sono stati aggiunti in 0.75 mL di BMIMTf₂ (2.5 mmol). La reazione è stata portata avanti in atmosfera inerte, sotto agitazione, termostata a 40°C*** overnight. Il controllo della reazione è avvenuto tramite TLC, la miscela di reazione è stata separata nei vari componenti mediante cromatografia flash (dietilacetato/esano 1:5). All'occorrenza si è proceduto alla purificazione dal grasso siliconico mediante estrazione con solvente con n-pentano a 0°C e a una successiva ricristallizzazione con doppio layer (DCM e n-esano).

* IPrAuCl/AgSbF₆ è stato sostituito da IPrAuNTf₂ in alcune miscele di reazione

** Sono state utilizzate 2.5 μmol, loading 0.5% di catalizzatore, nel caso del p-Br composto.

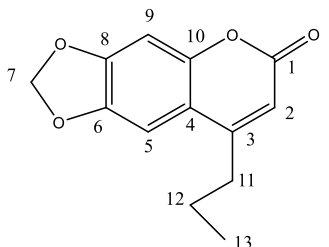
***Temperatura di 80°C nelle sintesi del 4-Br derivato e nel 4-metossi derivato.

4.3. Dati spettrali



8-phenil-[1-,3]diossolo[4,5-g]cromen-6-one (LR 05)

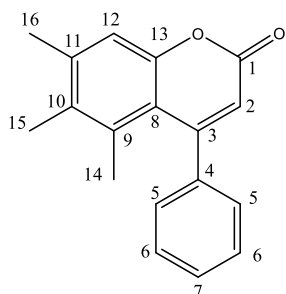
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.5-7.3 (m,5H), 6.88 (s,1H), 6.83 (s,1H), 6.23 (s,1H), 6.05 (s,2H)



8-propil-[1-,3]diossolo[4,5-g]cromen-6-one (LR 06)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.9 (s,1H,9), 6.77(s,1H,5), 6.1 (s,1H,2), 6.04 (s,2H,7), 2.61 (t,2H, $J=7.62$ Hz,11), 1.68 (sest, 2H, $J=7.5$ Hz,12), 1.0 (t,3H, $J=7.3$ Hz,13)

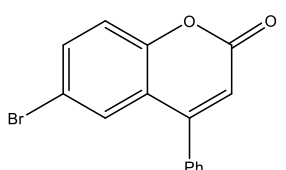
$^{13}\text{C-HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 161.56 (C_1), 156.25 (C_2), 150.87 ($\text{C}_{8/10}$), 150.83($\text{C}_{8/10}$), 144.99 (C_6), 113.20 (C_4), 111.10 (C_2), 102.40 (C_7), 101.96 (C_9), 98.53 (C_5), 34.26 (C_{11}), 21.39 (C_{12}), 13.9756 (C_{13})



5,6,7-trimetil-4-fenilcromen-2-one (LR08)

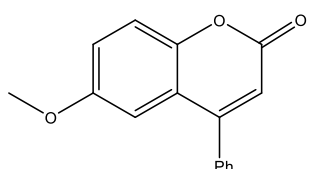
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.46-7.30 (m,3H,5-7), 7.30-7.25 (m,2H,6), 7.08 (s,1H,12), 6.18 (s,1H,2), 2.39 (s,3H,15), 2.13 (s,3H,16), 1.7 (s,3H,14)

$^{13}\text{C-HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 160.85 (C_1), 156.83 (C_4), 153.05 (C_{13}), 141.47 (C_{10}), 140.44 (C_3), 135.20 (C_9), 133.24 (C_{11}), 128.86 (C_5), 128.83 (C_7), 127.55 (C_6), 116.66 (C_2), 116.49 (C_8), 116.10 (C_{12}), 21.50 (C_{15}), 20.64 (C_{14}), 15.87 (C_{16})



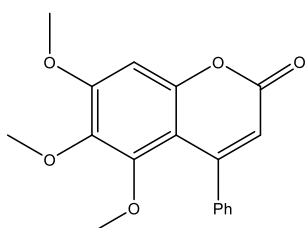
6-bromo-4-fenilcromen-2-one (LR 010)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.59-7.66 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 3H), 7.43- 7.45 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H) ppm



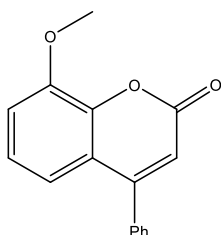
6-metossi-4-fenilcromen-2-one (LR 012)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.54-7.47(m,5H), 7.46 (d,2H), 7.18-7.11 (m,1H), 6.38 (s,1H), 3.72 (s,3H)



5,6,7-trimetossi-4-fenilcromen-2-one (LR 013)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.45-7.32 (m,5H), 6.7 (s,1H), 6.09 (s,1H), 3.9 (s,3H), 3.8 (s,3H), 3.27 (s,3H)



8-metossi-4-fenilcromen-2-one (LR 013)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.5-7.31 (m, 5H), 7.16-6.93 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 3.92 (s, 3H)

8-propil-[1-,3]diossolo[4,5-g]cromen-6-one caratterizzazione completa

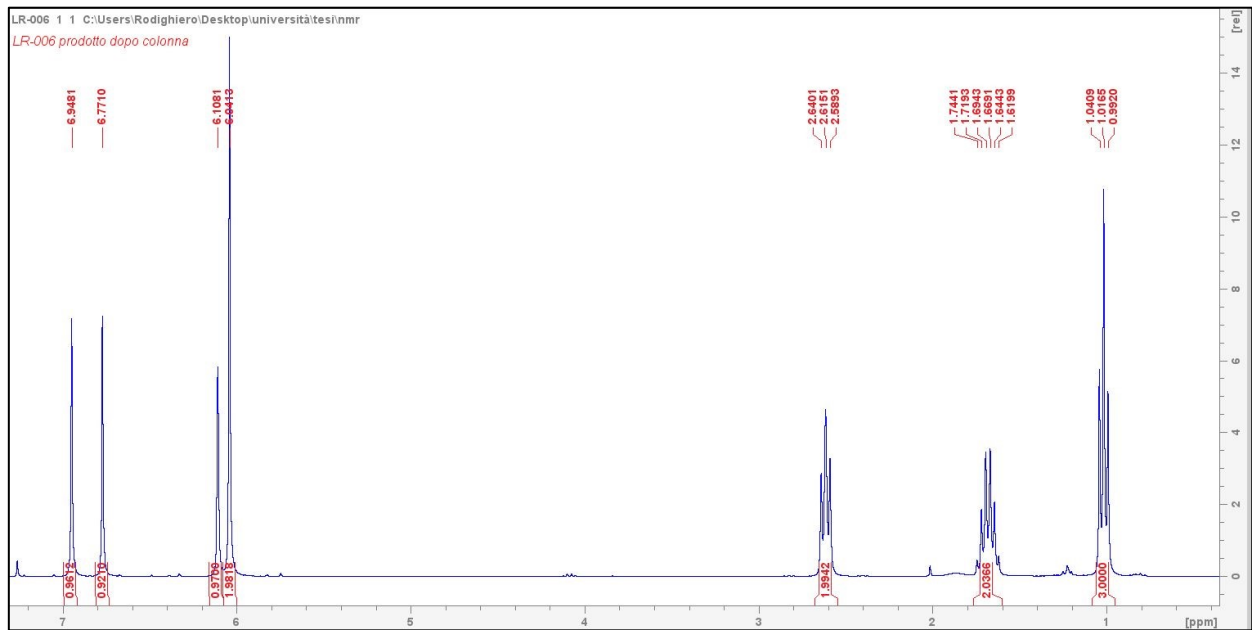


Figura 4-3 Spettro $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

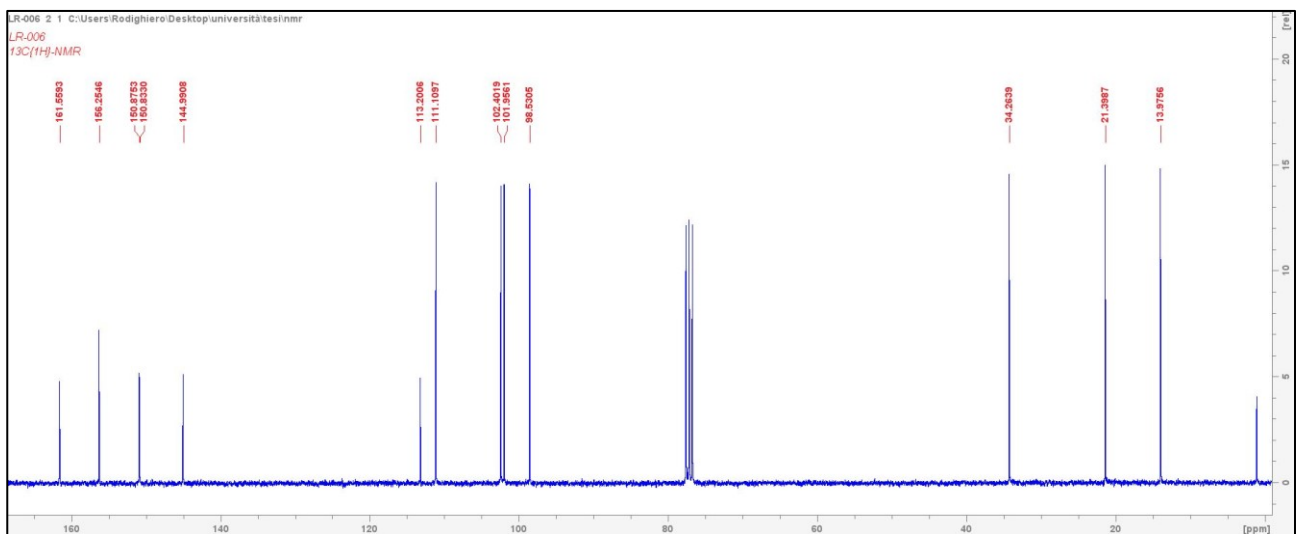


Figura 4-4 Spettro $^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

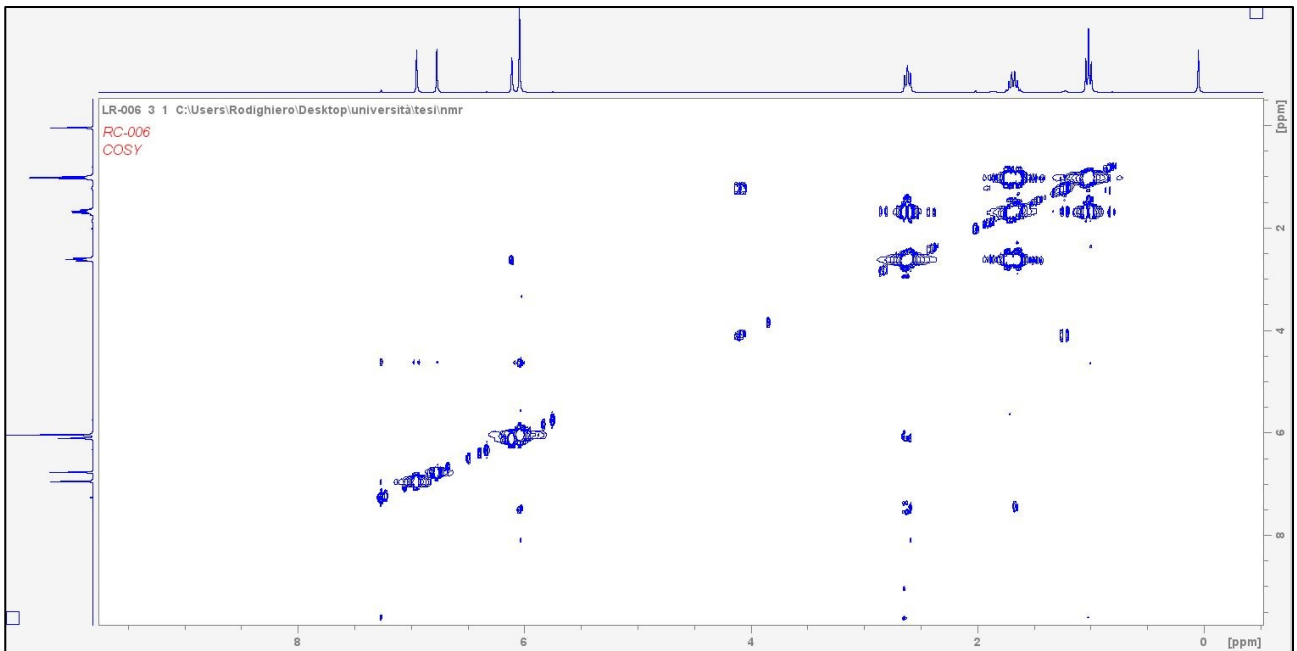


Figura 4-5 COSY per determinare le correlazioni H-H a distanza di tre legami

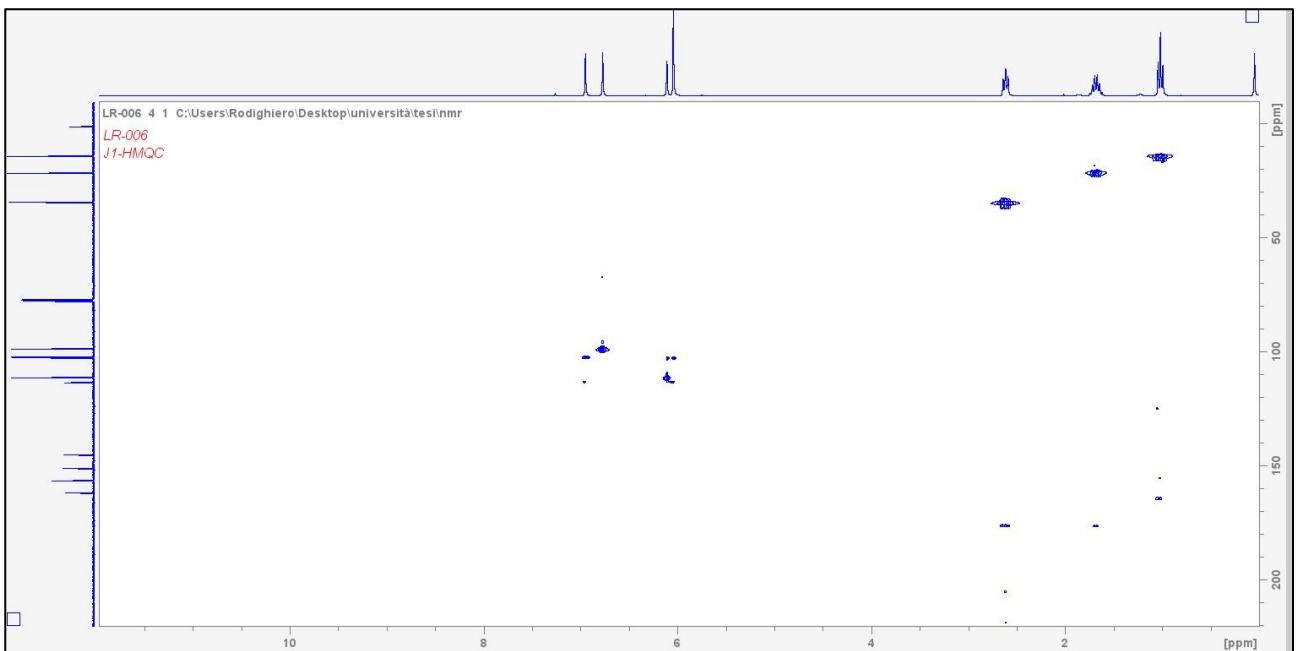


Figura 4-6 HMQC per la determinazione la correlazione C-H a distanza di legame singolo

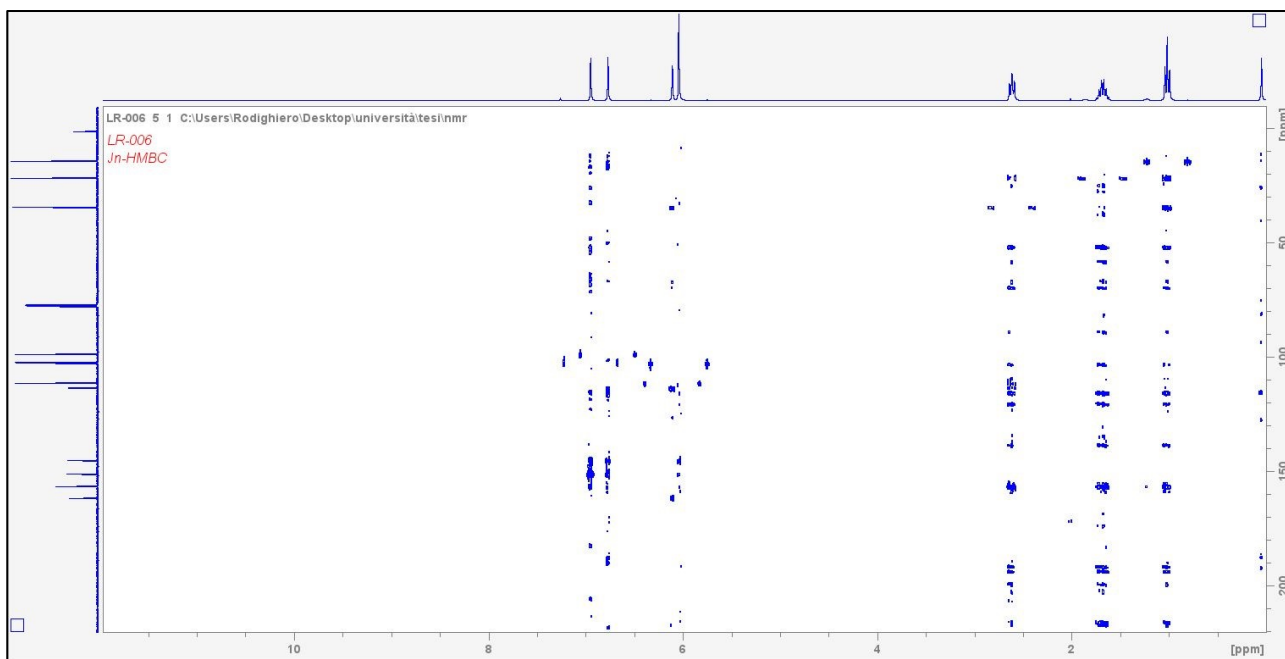


Figura 4-7 HMBC per determinare correlazioni C-H a distanza di legame multipla

5,6,7-trimetil-4-fenilcromen-2-one caratterizzazione completa

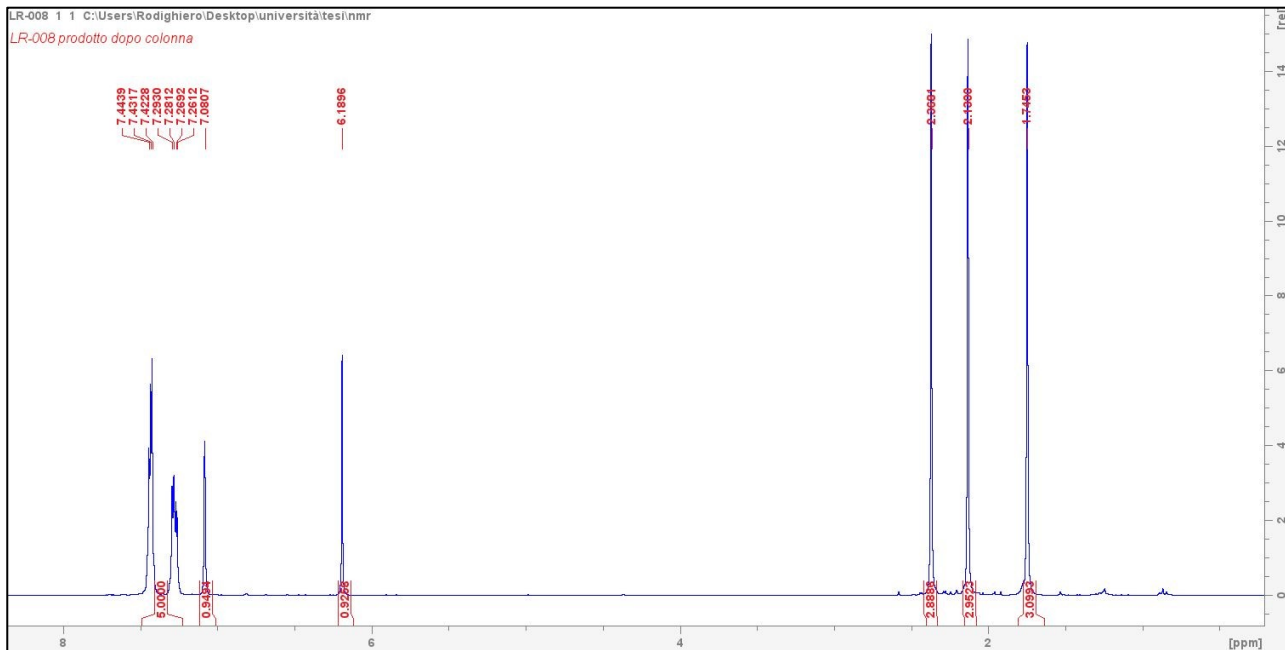


Figura 4-8 Spettro ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)

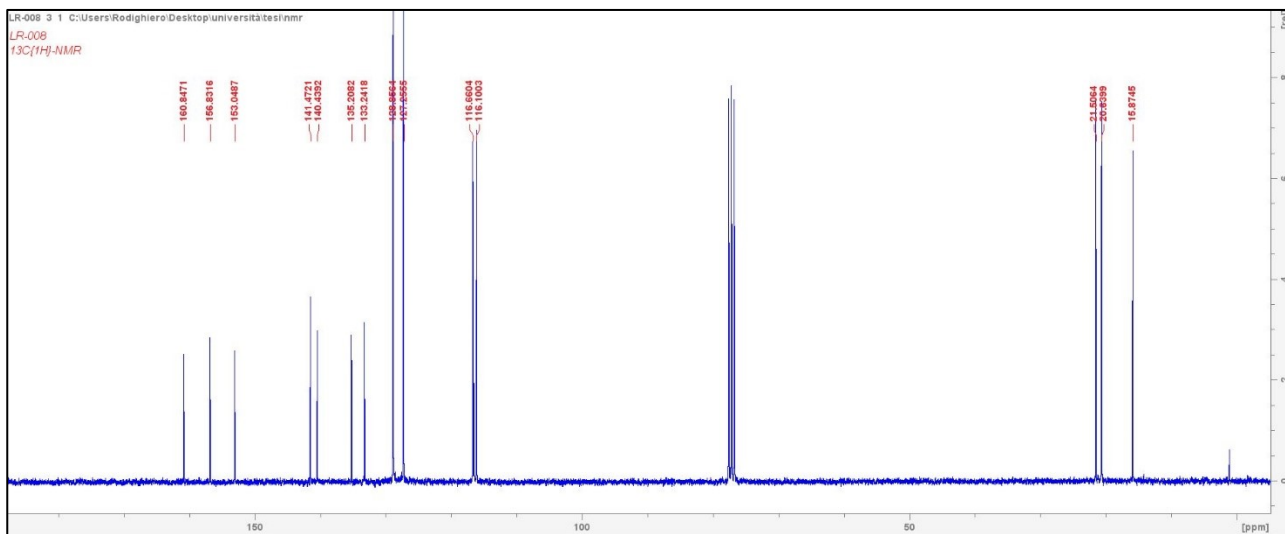


Figura 4-9 Spettro ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃)

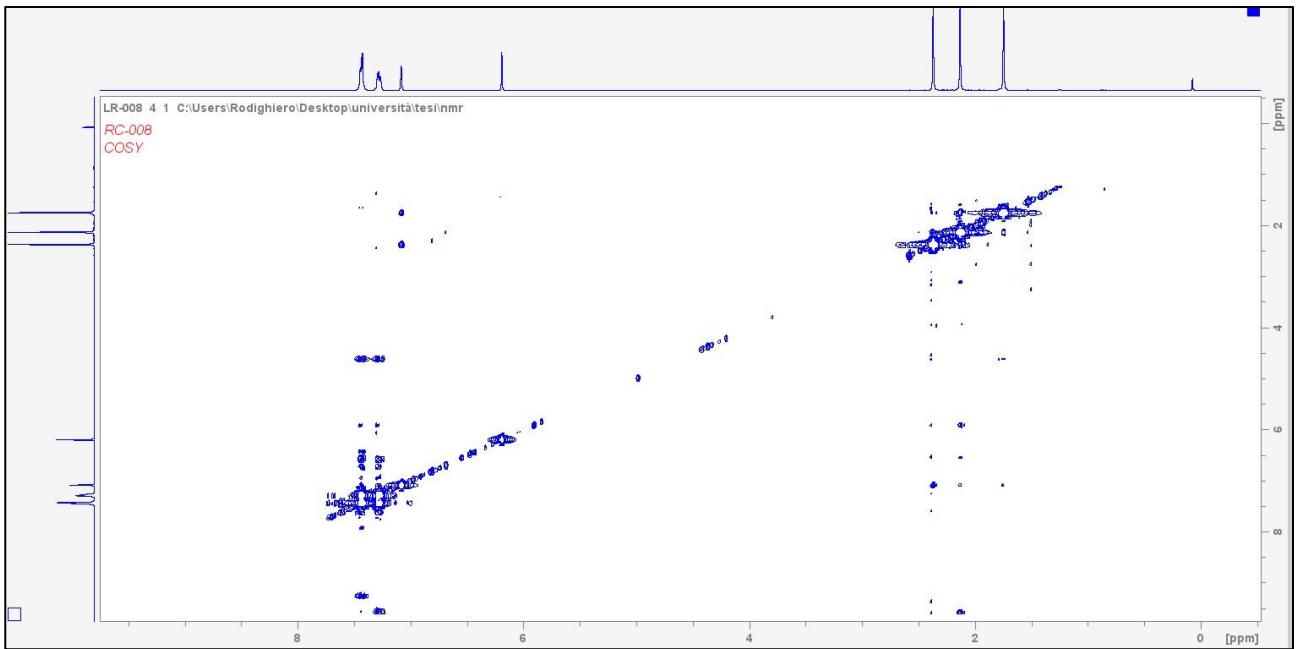


Figura 4-10 COSY per determinare le correlazioni H-H a distanza di tre legami

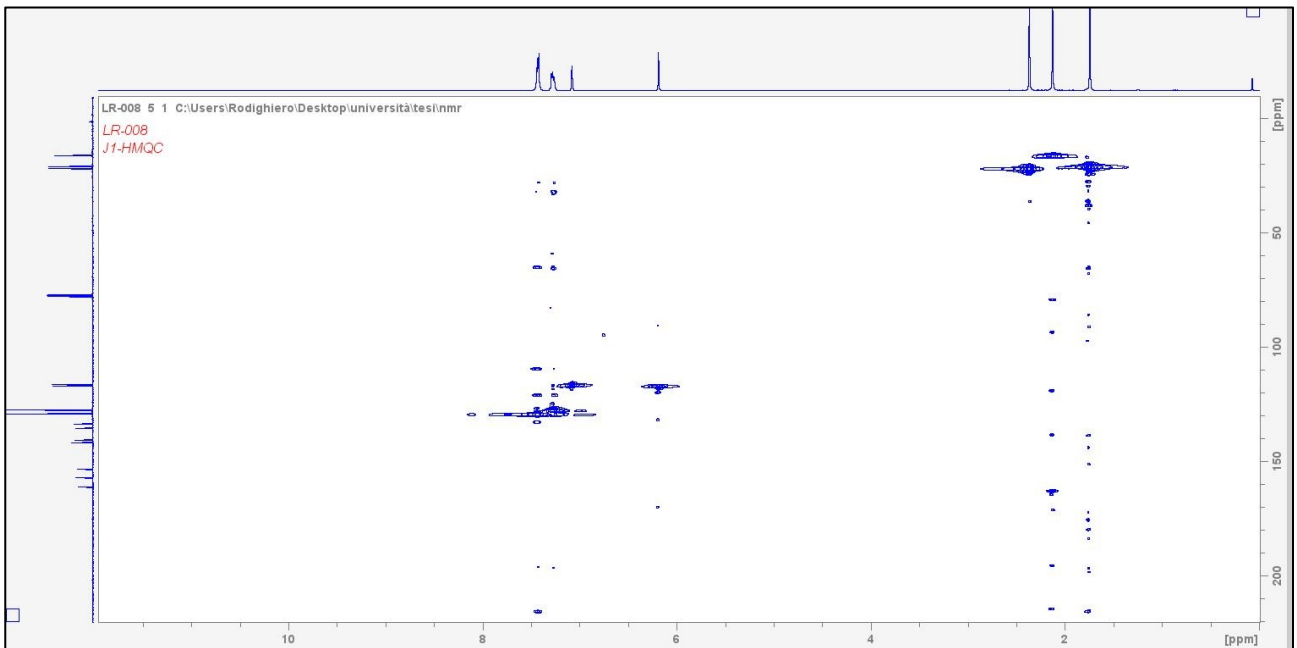


Figura 4-11 HMQC per la determinazione la correlazione C-H a distanza di legame singolo

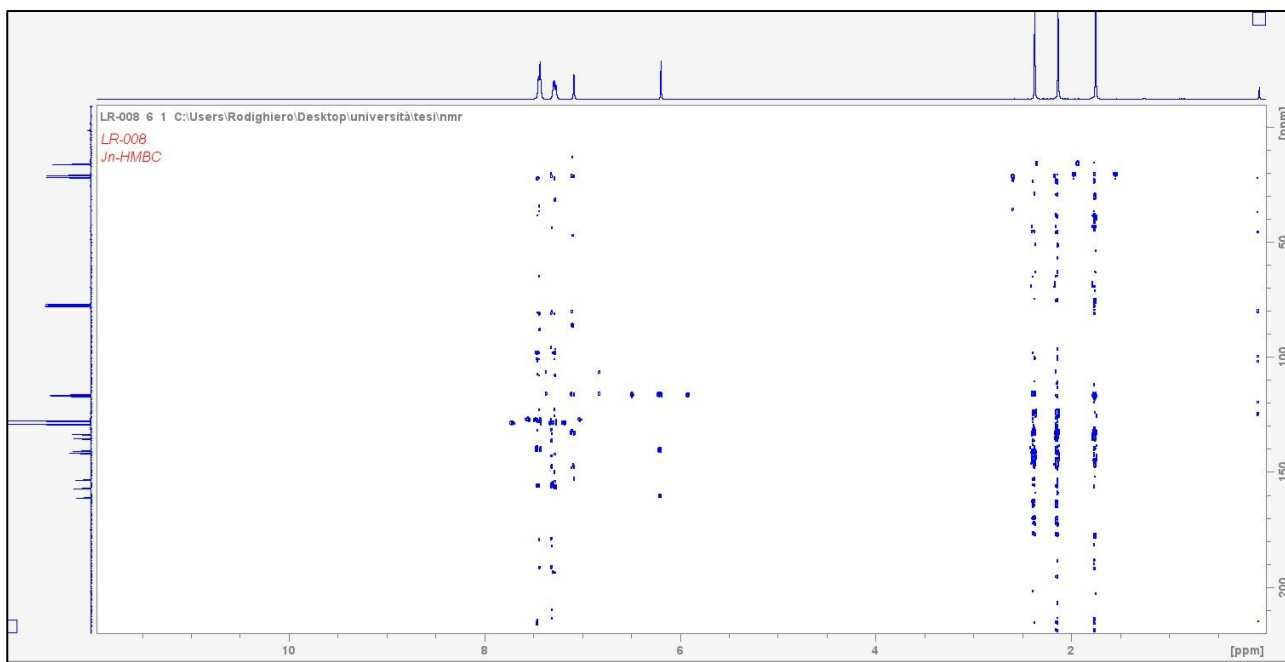


Figura 4-12 HMBC per determinare correlazioni C-H a distanza di legame multipla

5. Bibliografia

- [1] L. Ackermann, T. B. Gunnoe e L. G. Habgood, *Catalytic Hydroarylation of Carbon-Carbon Multiple Bonds*, Weinheim, Germany: Wiley-VCH, pp. 84-90, **2018**.
- [2] A. Biffis, C. Tubaro e M. Baron, *Chem. Rec.*, vol. 16, pp. 1742-1760, **2016**.
- [3] J. M. T. J. Colacot, *Platin. Met. Rev.*, vol. 55, pp. 84-90, **2011**.
- [4] R. Grubbs, *Angew. Chemie*, vol. 45, pp. 3760-3765, **2006**.
- [5] A. Biffis e M. Baron, *European J. Org. Chem.*, pp. 3687-3693, **2019**.
- [6] L. A. D. J. Chatt, *J. Am. Chem. Soc.*, p. 2939-2947, **1952**.
- [7] P. W. Davies e N. Martin, *Org.Lett.*, vol. 11, pp. 2293-2296, **2009**.
- [8] A. Homs, C. Obradors, D. Leboeuf e A. M. Echavarren, *Adv. Synth. Catal.*, vol. 356, pp. 221-228, **2014**.
- [9] K. R. Seddon, *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, vol. 50, pp. 1-6, **1997**.
- [10] K. R. Seddon e N. V. Plechkova, *Chem. Soc. Rev.*, vol. 37, pp. 123-150, **2008**.
- [11] H. Olivier-Bourbigou e Y. Chauvin, *Multiph. Homog. Catal.*, pp. 406-412, **2008**.
- [12] F. Ravera, *Sustainable synthesis of coumarins catalyzed by Au(I)/Au(III) complexes in ionic liquids*, Padova, **2022**.
- [13] D. V. S. C. A. G. P. R. Francesco Dall'Acqua, «New Monofunctional Reagents for DNA as Possible Agents for the Photochemotherapy of Psoriasis: Derivates of 4,5'-Dimethylangelicin,» *J. Med. Chem.*, vol. 24, pp. 178-184, **1981**.