



Università  
Ca' Foscari  
Venezia

Dipartimento di Scienze Molecolari e Nanosistemi  
Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologie Sostenibili

**Tesi di Laurea Magistrale**

**SINTESI DI ETEROCICLI A SEI MEMBRI BENZOFUSI TRAMITE LA CHIMICA DEI  
DIALCHIL CARBONATI**

Ca' Foscari  
Dorsoduro 3246  
30123 Venezia

**Relatore:** Prof. Fabio Aricò

**Co-Relatore:** Dr. Manuele Musolino

**Laureando:** Antonio Antonelli

**Matricola:** 846813

Anno accademico 2017-2018

# Indice

<b>1. Introduzione</b> .....	<b>1</b>
1.1 Eterocicli nelle sostanze naturali e nell'industria chimica .....	1
1.2 Principali metodi di preparazione di eterocicli benzofusi e piridofusi a sei membri .....	4
1.3 La chimica dei Dialchilcarbonati (DACs) .....	7
1.4 Sintesi di eterocicli a cinque membri attraverso il chimismo dei DACs .....	10
<b>2. Scopo della tesi</b> .....	<b>16</b>
<b>3. Risultati e discussione</b> .....	<b>18</b>
3.1 Sintesi del 2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossina 11 .....	18
3.2 Sintesi del 2,3-diidro-4H-benzo[b][1,4]ossazina-4-carbossilato 9 .....	20
3.3 Sintesi del metil 2,3-diidro-4H-benzo[b][1,4]tiazina-4-carbossilato 10 .....	24
3.4 Prove di ciclizzazione di 2-((2-idrossietil)ammino)anilina per la sintesi della 1,2,3,4-tetraidrochinossalina 12 .....	28
3.5 Sintesi N-carbossimetil 2,3-diidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]ossazina 17 .....	31
3.6 Prove di sintesi di 2,3-diidro-[1,4]diossino[2,3-b]piridina 18 .....	33
3.7 Sintesi di metil 3,5-diidro-2H-1,4-benzossazepina-4-carbossilato 21 .....	34
<b>4. Conclusioni</b> .....	<b>37</b>
<b>5. Parte sperimentale</b> .....	<b>40</b>
<b>6. Appendice</b> .....	<b>50</b>

# 1. Introduzione

## 1.1 Eterocicli nelle sostanze naturali e nell'industria chimica

Numerosi sono gli eterocicli presenti in natura, molti dei quali rappresentano unità strutturali di molecole più complesse con specifiche proprietà chimico fisiche e biologiche. Un dato esemplificativo è fornito dal Comprehensive Medicinal Chemistry (CMC), database utilizzato per la progettazione e lo studio di farmacofori, dove più del 67% dei composti registrati contengono eterocicli.<sup>1</sup>

Lo studio, lo sviluppo e l'impiego di eterocicli a 5 e 6 membri contenenti atomi di ossigeno, azoto e zolfo è quindi particolarmente interessante sia in ambito accademico che industriale.

Importanti eterocicli a cinque membri, derivati del furano, sono contenuti in molti antibiotici<sup>2</sup> di origine naturale o sintetica. Il ciclo tetraidrofuranico è presente anche in molecole aventi aromi distintivi che vengono usati come componenti di fragranze. Un esempio è il (-)-norlabdane ossido **1** (Ambroxan), oggi sintetizzato commercialmente e non più estratto dall'ambra grigia del capodoglio ed impiegato come fissante in molti profumi e prodotti cosmetici.<sup>3</sup>

I derivati del 2,3-diidrobenzofurano **2** presenti nell'obtusafurano **3**, nel kadsurenone **4** e negli acidi litospermici sono metaboliti biologicamente attivi contenuti nelle piante e appartenenti alla famiglia dei neolignani.<sup>4</sup>

Inoltre, alcuni derivati ciclici degli zuccheri come l'isosorbitolo **5** o l'isomannitolo **6**, che incorporano subunità furaniche, sono usati sia in ambito alimentare, nella sintesi di polimeri e copolimeri<sup>5</sup> che farmacologico; un esempio è l'isosorbide dinitrato **7** comunemente impiegato come vasodilatatore.<sup>6</sup>

---

<sup>1</sup> a) A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.*, **1999**, 1, 55; b) J. Xu, J. Stevenson, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2000**, 40, 1177.

<sup>2</sup> J. W. Westley, *Polyethers Antibiotics: Naturally Occurring Acid Ionophores, Vol. 1-2*, Marcel Dekker, New York, 1982

<sup>3</sup> J. K. Rossiter, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 3201.

<sup>4</sup> a) J. W. Benbow, R. J. Katoch-Rouse, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4965; b) D. H. Wang, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 5767.

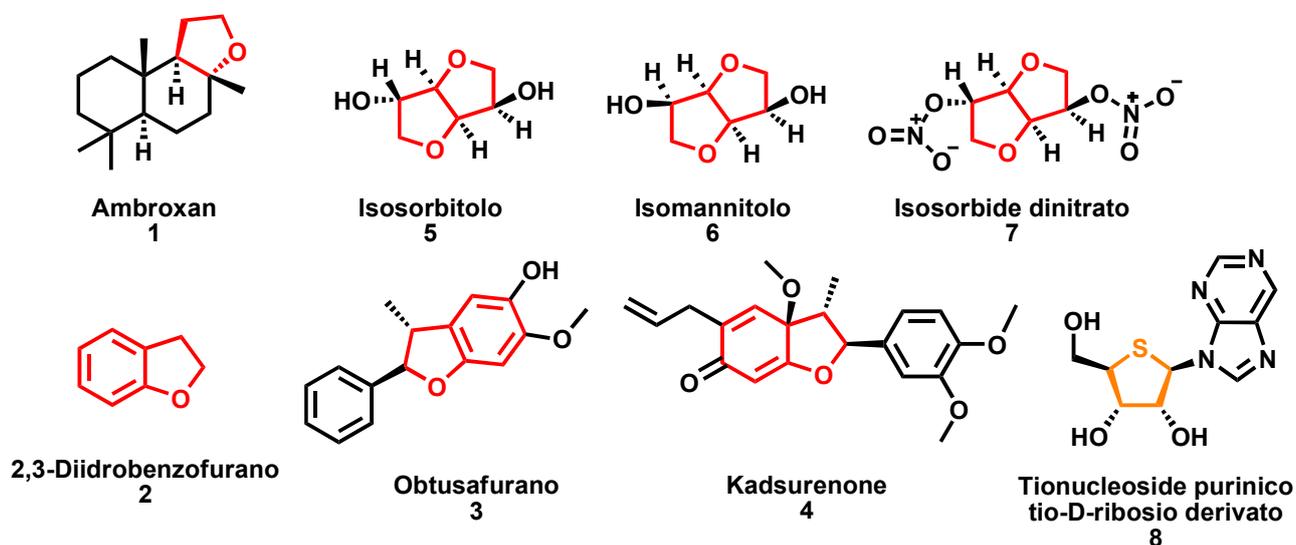
<sup>5</sup> P. Fuertes, M. Ibert, E. Josien, F. WO2011/039483 A1, **2011**.

<sup>6</sup> a) G. Wang, F. J. Burczynski, B. B. Hasinoff, *Mol. Pharm.*, **2009**, 6, 895; b) C. Sciorati, R. Latini, D. Novelli, *Pharm. Res.*, **2013**, 73, 35.

Tra gli eterocicli a cinque membri contenuti azoto, alcuni derivati del pirrolo sono inclusi come unità strutturali di ormoni, alcaloidi e vitamine naturali e sono *scaffolds* indispensabili per la produzione industriale di farmaci ed erbicidi.<sup>7</sup>

E' importante inoltre menzionare lo studio rivolto alle basi azotate presenti nei nucleotidi che compongono il DNA e l'RNA. In particolare, la sintesi di nuove tipologie di nucleosidi trova utilità in ambito farmaceutico in quanto questi composti sono attivi biologicamente per le loro proprietà antibatteriche, antitumorali, antivirali.<sup>8</sup>

Nello stesso campo di applicazione si colloca la ricerca sui derivanti del tiofene, come il tio-D-ribosio presente in alcuni tionucleosidi (es. **8**, **Figura 1.1**), aventi attività biologica e studiati per esempio in alcuni trattamenti come la cura dell'HIV.<sup>9</sup>



**Figura 1.2.** Esempio di molecole biologicamente attive derivate da furano, 2,3-Diidrobenzofurano **2** e tiofene.

Anche gli eterocicli benzofusi a sei membri contenenti atomi di ossigeno, azoto, zolfo sono ampiamente studiati per i loro impieghi in ambito farmaceutico e alimentare.<sup>10</sup> Alcuni esempi di queste strutture sono: il piperossano **9**, un agente  $\alpha$ -bloccante adrenergico, il fluparossano **10**, antidepressivo, il andamericanolo A **11**, con proprietà neurotrofiche<sup>11</sup> e l'isovanilina **12** usato anche

<sup>7</sup> a) A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, J. Joule, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, **2010**; b) A. Padwa, S. Bur, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 2401.

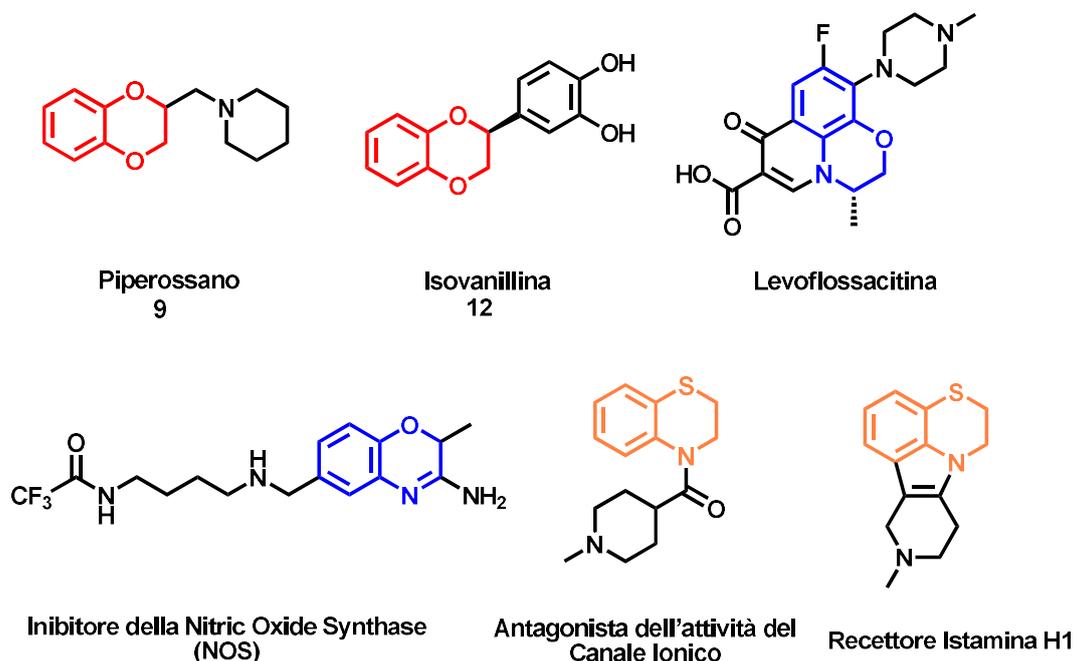
<sup>8</sup> M. Yokoyama, *Synthesis*, **2000**, 12, 1637.

<sup>9</sup> a) E. J. Reist, D. E. Gueffroy, L. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 5658; b) E. J. Reist, L. V. Fisher, L. Goodman, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 189; c) M. Bobek, R. L. Whistler, A. Bloch, *J. Med. Chem.*, **1970**, 13, 411; d) M. Bobek, R. L. Whisler, A. Bloch, *J. Med. Chem.*, **1972**, 15, 168.

<sup>10</sup> T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *In The Chemistry of Heterocycles*, 3<sup>rd</sup> ed., Wiley-VHC:Weinheim, **2012**, 297.

<sup>11</sup> a) W. Bao, Y. Liu, X. Lv, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3899; b) A. B. Naidu, D. Ganapathy, G. Sekar, *Synthesis*, **2010**, 3509; c) A. Arnoldi, A. Bassoli, L. Merlini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, 1399.

come agente dolcificante oltre che inibitore dell'aldeide ossidasi e presente in vitamine e ormoni (Figura 1.2).



**Figura 1.2.** Esempio di molecole biologicamente attive derivate da 1,4-benzodiossina, 1,4-benzossazina e 1,4-benzotiazina.

Le diverse vie sintetiche riportate in letteratura per la preparazione di questi eterocicli sfruttano generalmente la chimica degli alogenuri alchilici.<sup>12</sup> Tuttavia l'alta reattività di tali composti è associata ad un'elevata tossicità – spesso intrinseca in questi reagenti – e comporta la formazione di sottoprodotti di reazioni (generalmente sali) che devono poi essere smaltiti. Inoltre, in casi specifici, le condizioni di reazioni richiedono l'uso di acidi forti o metalli pesanti.<sup>13</sup> Questi aspetti pongono in seria discussione l'ecosostenibilità dei processi che utilizzano la chimica degli alogeni e hanno portato allo sviluppo di nuove metodologie *green*. Quest'ultime sono diventate un'esigenza quando nel 2006 l'Unione Europea ha adottato il regolamento REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), per migliorare la protezione della salute dell'uomo e

<sup>12</sup> a) A. V. Velikorodov, N. M. Imasheva, *Russ. J. Org. Chem.*, **2008**, 44, 369; b) A. Naghipur, K. Reszka, A. M. Sapse, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 258.

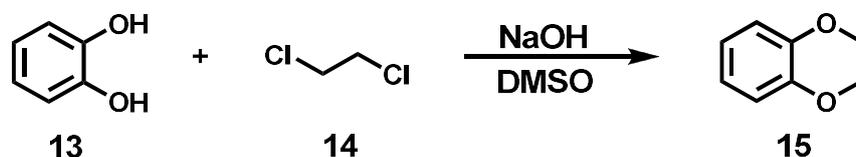
<sup>13</sup> a) E. K. Lee, Y. H. Baek, Patent EP 1939190, 2008, Hysung corporation; b) I. I. Geiman, L. F. Bulenkova, A. A. Lazdin'sh, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1981**, 4, 314; c) T. Shibata, R. Fujiwara and Y. Ueno, *Synlett*, **2005**, 152; d) G. V. Sharma, K. R. Kumar, P. Sreenivas, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 687; e) R. I. Khusnutdinov, N. A. Shchadneva, A. R. Baiguzina, *Russ. Chem. Bull.*, **2002**, 51, 2074; f) B. Panda, T. K. Sarkar, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 6701; g) H. Zhao, J. E. Holladay, H. Brown, *Science*, **2007**, Green Chemistry Paper 316, 1597; h) K. Kindler, D. Matthies, *Chem. Ber.*, 1962, 95, **1992**; i) T. M. Gadda, X. Y. Yu, A. Miyazawa, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1249; j) M. Haniti, S. A. Hamid, C. Liana Allen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 1766; k) S. I. Murahashi, K. Kondo, T. Hakata, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 229; l) R. Grandel, W. M. Braje, A. Haupt, Patent WO 2007/118899 A1, **2007**; m) G. C. Tsui, J. Tsoung, P. Dougan, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 5542; n) S. J. Gharpure, V. Prasath, *J. Chem. Sci.*, **2011**, 123, 943; o) L. Bagnoli, S. Casini, F. Marini, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 481.

dell'ambiente dai rischi delle sostanze chimiche, stimolando nello stesso tempo la competitività dell'industria chimica europea. Secondo il regolamento REACH le aziende devono identificare e gestire i rischi collegati alle sostanze che producono e vendono nell'Unione europea e dimostrare come utilizzare tali sostanze senza correre rischi. E' interessante notare come gran parte delle molecole identificate e bandite, in quanto tossiche, dal regolamento REACH contengano alogeni, ed in particolare cloro.<sup>14</sup>

## 1.2 Principali metodi di preparazione di eterocicli benzofusi e piridofusi a sei membri

Questo studio di tesi è incentrato su nuove metodologie sintetiche di eterocicli a sei membri benzofusi ed in particolare di benzodiossine, benzossazine, benzotiazine, piridiossazine e piridodiossine. Le preparazioni riportate in letteratura per questi composti sfruttano principalmente la chimica degli alogenuri alchilici. Di seguito se ne riportano alcuni esempi.

Bieracki *et al.*<sup>15</sup> descrivono la sintesi della 1,4-benzodiossina **15** per reazione tra catecolo **13** e 1,2-dicloroetano **14** in dimetilsolfossido (DMSO), con resa del 57% (**Schema 1.1**).



**Schema 1.1.** Reazione di sintesi della 1,4-benzodiossina **15**.

La 1,4-benzodiossina **15** può essere ottenuta anche senza l'impiego della chimica del cloro tramite un processo a due steps. Infatti, nel 2004 è stata riportata in letteratura l'alchilazione del catecolo **13** sfruttando la chimica degli epossidi **16**<sup>16</sup> in presenza di una resina a scambio ionico come catalizzatore (1 step). La reazione è stata condotta in soluzione di 2-metossi-etanolo a 100 °C per 3.5 h. Il prodotto di reazione è il 2-(2-idrossietossi)fenolo **17** isolato con resa dell'82% (**Schema 1.2**).<sup>17</sup> Recentemente questo composto **17** – disponibile anche commercialmente – è stato impiegato come reagente per la sintesi dell'eterociclo **15** impiegando il dimetil carbonato (DMC) e il 1,4-diaza-bicyclo[2.2.2]ottano (DABCO) come base. Il relativo prodotto ciclico 1,4-benzodiossina

<sup>14</sup> a) [https://ec.europa.eu/growth/sectors/chemicals/reach\\_en](https://ec.europa.eu/growth/sectors/chemicals/reach_en);

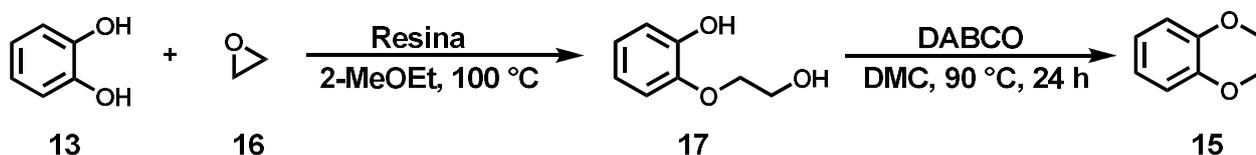
b) <https://echa.europa.eu/it/regulations/reach/understanding-reach>.

<sup>15</sup> W. Bieracki, W. Sobotka, *Rocz. Chem.*, **1980**, 54, 2239.

<sup>16</sup> G. Huerta, G. Contreras-Ordóñez, C. Alvarez-Toledano, *Synth. Commun.*, **2004**, 34, 2393.

<sup>17</sup> Y. Hirano, H. Yamamoto, T. Kubo, US2004/181099, **2004**.

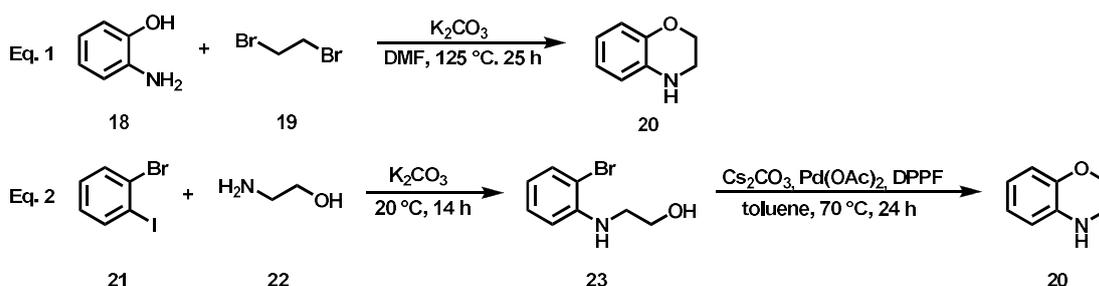
**15** è stato isolato con resa dell'83% per semplice filtrazione della miscela di reazione su un pad di silice ed evaporazione dell'eccesso di DMC (**Schema 1.2**).<sup>18</sup>



**Schema 1.2.** Reazione di alchilazione del catecolo **13** e ciclizzazione dell'intermedio **17**.

Mizar *et al.*<sup>19</sup> hanno riportato la sintesi dell'1,4-benzossazina **20** per reazione del 2-amminofenolo **18** con 1,2-dibromoetano **19** in soluzione di *N,N*-dimetil-formammide (DMF), usando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  come base e scaldando la miscela a 125 °C per 15 h. Il prodotto ciclico viene ottenuto con una resa del 73% (Eq. 1, **Schema 1.3**).

Per la formazione dell'1,4-benzossazina **20** si può utilizzare una procedura in 2 steps. In particolare Naoe *et al.*<sup>20</sup> riportano la reazione del 1-bromo-2-ioduro-benzene **21** con 2-amminoetano **22** in presenza di  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a 20 °C per 14 h, per ottenere la 2-bromo-(2-idrossietil)-anilina **23** con resa dell'82%. L'intermedio sciolto in toluene, in presenza di  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  e 1,1'-ferrocenediyl-bis(difenilfosfina) (DPPF) ciclizza via sostituzione nucleofila intramolecolare formando l'1,4-benzossazina **20** con una resa dell'84% (Eq. 2, **Schema 1.3**).<sup>21</sup>



**Schema 1.3.** Reazioni di sintesi di 1,4-benzodiossina utilizzando la chimica degli alogenuri alchilici.

La 1,4-benzotiazina **25** è stata preparata con una resa del 66%, per reazione del 1,2-dibromoetano **19**, posto a reagire con 2-amminotiofenolo **24** in acetone in presenza di  $\text{K}_2\text{CO}_3$  come base a temperatura ambiente. (Eq. 1, **Schema 1.4**).<sup>22</sup>

<sup>18</sup> F. Aricò, S. Evaristo, P. Tundo, *Green Chem*, **2015**, 17, 1176.

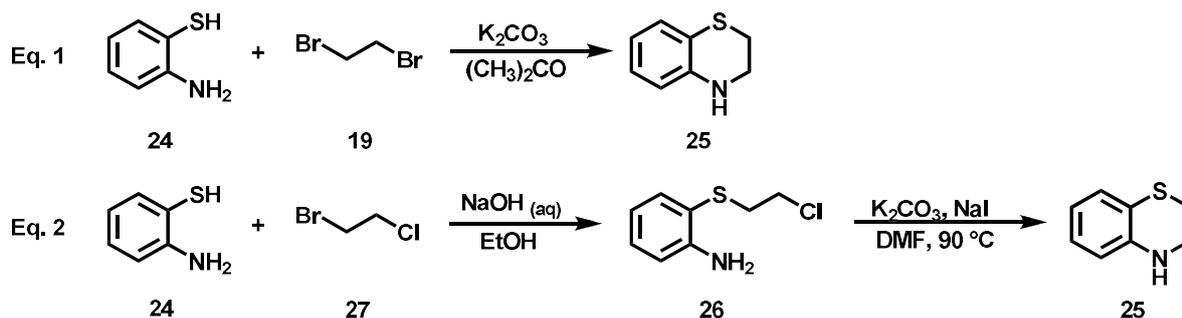
<sup>19</sup> P. Mizar, B. Myrboh, *Tetrahedron*, **2006**, 47, 7823.

<sup>20</sup> S. Naoe, T. Saio, M. Uchiyama, *Org. Lett.*, **2015**, 17, 1774.

<sup>21</sup> S. Kuwabe, K. E. Torraca, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 12202.

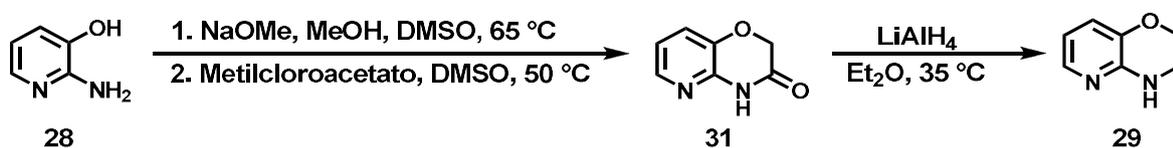
<sup>22</sup> J. Duan, B. Jiang, L. Chen, US2003/229084, **2003**.

L'Eq. 2 nello **Schema 1.4** mostra una procedura in due steps per la sintesi della 1,4-benzotiazina **25** che prevede prima la sintesi di un intermedio alogenato **26** ottenuto con resa del 97% facendo reagire il 2-amminotiofenolo **24** con 1-bromo-2-cloroetano **27** in una soluzione di etanolo a cui è aggiunto NaOH acquoso.<sup>23</sup> Il prodotto ciclico di interesse **25** è poi sintetizzato sciogliendo l'intermedio **26** in *N,N*-dimetil-formammide (DMF), in miscela con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e ioduro di sodio, a 90 °C. Impiegando questa procedura, la 1,4-benzotiazina è stata ottenuta con una resa del 96%.<sup>24</sup>



**Schema 1.4.** Reazioni di sintesi del 1,4-benzotiazina **25** utilizzando la chimica degli alogenuri alchilici.

Le reazioni per la sintesi di eterocicli a sei membri piridinofusi a partire da piridine 1,2-sostituite sono marginalmente riportate in letteratura. Clauson-Kaas *et al.* descrivono una via sintetica per ottenere 3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]ossazina **29** in due steps. Nel primo step di reazione 2-ammino-3-idrossipiridina **28** viene fatta reagire con metilcloroacetato **30** e NaOMe in DMSO; l'intermedio **31** è ottenuto con una resa dell'80%. In seguito, tale molecola è sciolta in Et<sub>2</sub>O in presenza di LiAlH<sub>4</sub> e la miscela è mantenuta a temperatura di riflusso per 90 h per ridurre la funzione ammidica. Il derivato pirido ossazinico viene ottenuto con resa dell'85% (**Schema1.5**).<sup>25</sup>



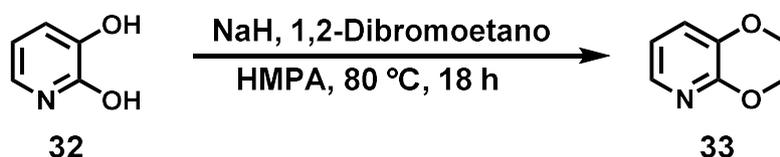
**Schema 1.5.** Reazione di sintesi del 3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]ossazina **29**.

<sup>23</sup> J. Ramnauth, S. C. Anedi, S. Silverman, US2010/9975, **2010**.

<sup>24</sup> G. P. Lu, C. Cai, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 59990.

<sup>25</sup> N. Clauson-Kaas, H. Heide, G. Olsen, *Acta Chem. Scand.*, **1969**, 23, 2322.

La sintesi del ciclo 2,3-diidro-1,4-diossino[2,3-b]piridina **33** viene ottenuta principalmente tramite la chimica degli alogeni. La reazione tra 2,3-diidrossipiridina **32** e 1,2-dibromoetano **19** con NaH in esametilfosforammide (HMPA) scaldando a 80 °C, per 18 h porta al composto desiderato con una resa mediocre del 26 % (Schema 1.6).<sup>26</sup>



Schema 1.6. Reazione di sintesi della 2,3-diidro-1,4-diossino[2,3-b]piridina **33**.

### 1.3 La chimica dei Dialchilcarbonati (DACs)

Dalla fine degli anni '60 si è dedicato sempre più attenzione al tema dell'impatto ambientale dovuto all'emissione in natura di sostanze inquinanti legate alle attività industriale e urbane. Le istituzioni hanno cominciato a promuovere leggi volte alla salvaguardia ambientale, per esempio limitando l'uso e la produzione di sostanze classificate tossiche o nocive e aumentando i costi per lo smaltimento dei rifiuti industriali.

In risposta a questi provvedimenti, l'industria chimica ha dovuto sviluppare nuovi processi ecocompatibili, investendo nella ricerca e nello sviluppo di metodologie sintetiche più sostenibili. Tale cambiamento ha portato nel 1996 Paul Anastas e John Breen, due chimici dell'Environmental Protection Agency (EPA) degli Stati Uniti, a coniare l'espressione Green Chemistry. Paul Anastas insieme a John Warner svilupparono i dodici principi su cui questo nuovo approccio alla chimica si basa.<sup>27</sup> Tali principi affermano la necessità di impiegare reagenti e solventi ecocompatibili, di evitare la produzione di prodotti secondari<sup>28</sup> mettendo a punto reazioni efficienti dal punto di vista dell'*atom-economy* e dell'*atom-efficiency*.<sup>29</sup> In aggiunta si deve optare, dove possibile, per reazioni che impieghino catalizzatori riciclabili al fine di limitare lo spreco e la presenza di scarti.<sup>30</sup>

<sup>26</sup> H. Neunhoffer, O. Spoinheimer, *Chem. Ber.*, **1990**, 123, 2453.

<sup>27</sup> Series on Risk Management No. 10 Proceedings Of The OECD Workshop On Sustainable Chemistry Part 1 Venice, 15-17 October, 1998.

<sup>28</sup> R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1233.

<sup>29</sup> B. M. Trost, *Science*, **1991**, 254, 1471.

<sup>30</sup> P.T. Anastas, T. Williamson, *In Green Chemistry: Designing Chemistry for the Environment*, ACS Symposium Series 626, American Chemical Society, Washington, DC **1996**, pp. 1-17.

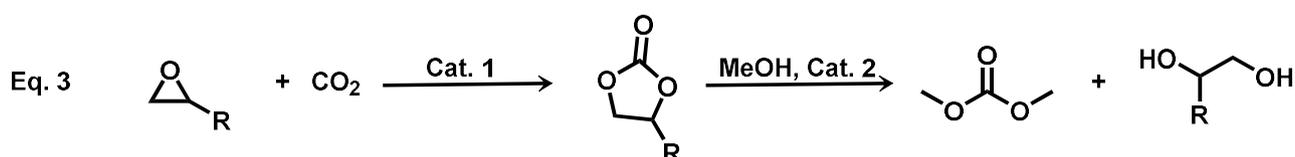
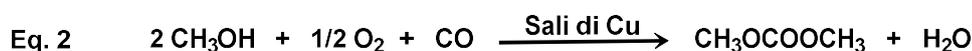
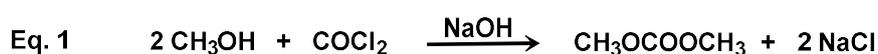
In questo scenario la chimica dei dialchil carbonati (DACs) rappresenta una valida alternativa all'uso di reagenti e solventi inquinanti come i derivati alogenati ampiamente utilizzati nella produzione industriale. Il più semplice dei carbonati organici è il dimetil carbonato (DMC), un liquido dall'odore simile a quello del metanolo, infiammabile e dal colore trasparente e la sua esposizione non ha effetti irritanti o mutageni per l'operatore.<sup>31</sup>

Per la produzione industriale del DMC sono state utilizzate diverse procedure: a) sostituzione nucleofila su fosgene; b) carbossilazione ossidativa di MeOH; c) inserzione di CO<sub>2</sub> in epossidi e successiva reazione di transesterificazione.

Inizialmente, il DMC veniva sintetizzato per reazione tra il fosgene (COCl<sub>2</sub>) e due molecole di metanolo, utilizzando NaOH come base e rilasciando NaCl (Eq. 1, **Schema 1.7**).

Dalla metà degli anni '80 sono state sviluppate le prime metodologie sintetiche ecosostenibili del DMC come la carbonilazione ossidativa del metanolo utilizzando ossigeno e monossido di carbonio come reagente catalizzata da sali di rame (brevetto Enichem del 1982) (Eq. 2, **Schema 1.7**).

In seguito, vennero impiegate strategie sintetiche che sfruttano gli epossidi come reagenti di partenza. In questa procedura, l'ossirano viene convertito in un carbonato ciclico in presenza di un catalizzatore, generalmente ossido di magnesio o di calcio. Il carbonato ciclico viene quindi fatto reagire con metanolo in presenza di zeoliti. Questa metodologia permette di ottenere DMC con ottime rese e impedisce la formazione di miscele azeotropiche DMC/MeOH difficili da separare (Eq. 3, **Schema 1.7**).<sup>32</sup>



**Schema 1.7.** Diverse procedure per la sintesi del DMC.

<sup>31</sup> P. Tundo, M. Selva; *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 707.

<sup>32</sup> F. Wang, N. Zhao, F. Xiao, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2007**, 46, 8975.

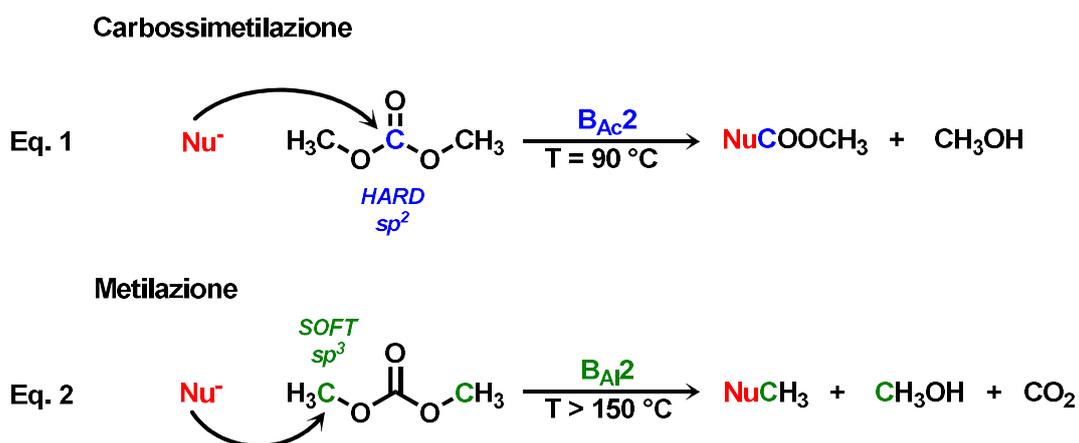
I DACs oltre ad essere noti come solventi green sono anche dei reagenti che incorporano tre siti elettrofili la cui reattività segue la teoria *Hard-Soft Acid-Base* introdotta da Ralph Person nel 1963.<sup>33</sup> Infatti, i DACs presentano un sito elettrofilo definito *hard* che è l'atomo di carbonio carbonilico e due siti elettrofili *soft*, ovvero i carboni alchilici legati agli ossigeni.

Il gruppo carbonilico *hard* è caratterizzato da una bassa polarizzazione, dovuta alla presenza di due atomi di ossigeno adiacenti e in più le dimensioni del gruppo sono ridotte a causa della ibridazione  $sp^2$  del carbonio, portando ad una alta densità di carica. I gruppi *soft* sono invece polarizzati  $sp^3$ , hanno dimensioni maggiori e una densità di carica ridotta.

I DACs presentano quindi una reattività molto versatile, che dipende fortemente dalle condizioni di reazione e dal nucleofilo impiegato.

A temperature di riflusso (90 °C per il DMC) e in presenza di un catalizzatore basico, un nucleofilo (*hard*) reagisce con il carbonio carbonilico *hard*; questa reazione di carbossimetilazione segue un meccanismo di reazione detto *Base-Catalyzed Bimolecular Acylation* ( $B_{Ac}2$ ). Come sottoprodotto di reazione si forma solo metanolo (Eq.1, **Schema 1.8**).

A temperatura più elevate (circa 150 °C), in presenza di un catalizzatore basico, la reazione procede con una alchilazione, ossia con l'attacco da parte del nucleofilo (*soft*) sul carbonio alchilico *soft*, secondo un meccanismo di reazione *Base-Catalyzed Bimolecular Alkylation* ( $B_{Al}2$ ). I sottoprodotti di reazione sono  $CO_2$  e metanolo (Eq.2, **Schema 1.8**).

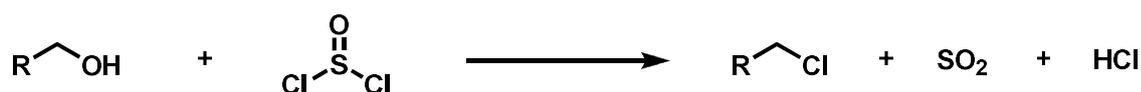


**Schema 1.8.** Reazioni di metilazione e di carbossimetilazione con DMC, secondo i meccanismi di reazione  $B_{Ac}2$  (Eq. 1) e  $B_{Al}2$  (Eq. 2).

<sup>33</sup> a) R. G. J. Pearson, *Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3533; b) R. G. J., Pearson, J. Songstad, *Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 1827.

Inoltre, il gruppo metossicarbonilico dei DACs può agire anche da gruppo uscente in quanto come tale si decompone velocemente in CO<sub>2</sub> e un alcol. In questo senso questo gruppo mima la funzione di un alogenuro o dei suoi derivati. Lo **Schema 1.9** riporta a confronto una generica sostituzione nucleofila condotta impiegando la chimica del cloro (Eq. 1) e la chimica dei carbonati organici (Eq. 2).

#### 1. Inserzione di un cloruro e successiva sostituzione del gruppo uscente



#### 2. Inserzione di un alchil carbonato e successiva sostituzione del gruppo uscente



**Schema 1.9.** Inserzione e sostituzione di un alogenuro e di un alchil carbonato.

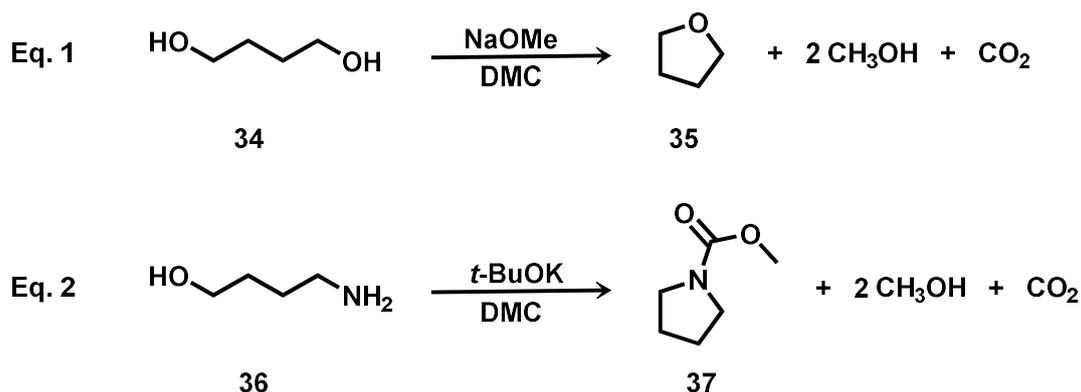
### 1.4 Sintesi di eterocicli a cinque membri attraverso il chimismo dei DACs

Il gruppo di ricerca presso il quale è stato svolto questo studio di tesi ha precedentemente riportato una procedura sintetica per eterocicli a cinque membri impiegando la chimica dei DACs, senza l'uso di reagenti o solventi alogenati (ad esempio il fosgene). Tale metodologia ha permesso di sintetizzare quantitativamente derivati del furano per reazione di 1,4-dioli alifatici con DMC (4.00 eq), in presenza di una base forte come il metossido di sodio (NaOMe, 2.00 eq), utilizzando acetonitrile come solvente e scaldando a 60 °C per 4 h (Eq. 1, **Schema 1.10**).<sup>34</sup>

<sup>34</sup> a) H. S. Bevinakatti, C. P. Newman, S. Ellwood; WO2009010791 (A2), **2009**; b) F. Aricò, P. Tundo, A. Maranzana, *ChemSusChem*, **2012**, 5, 1578.

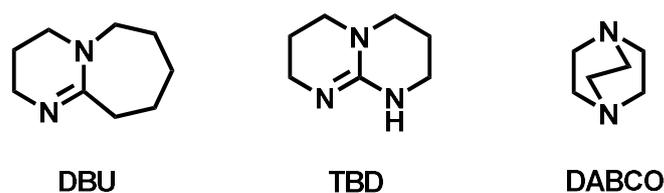
Analogamente, per sintetizzare derivati della pirrolidina sono stati usati composti alifatici e aromatici 1,4-bisfunzionalizzati con un gruppo idrossilico e uno amminico (ad esempio il composto **36**), impiegando un eccesso di *tert*-butossido di potassio (*t*-BuOK) e DMC come solvente e reagente (Eq. 2, **Schema 1.10**).<sup>35</sup>

Il meccanismo di reazione proposto per la sintesi degli eterocicli descritti di seguito prevede una carbossimetilazione (B<sub>Ac2</sub>) sull'atomo di ossigeno, seguita da una alchilazione intramolecolare (B<sub>Al2</sub>).



**Schema 1.10.** Sintesi di eterocicli all'ossigeno e all'azoto utilizzando la chimica del DMC.

Diverse basi azotate bicicliche come diazabicycloundecene (DBU), triazabicyclodecene (TBD) e diazabicycloottano (DABCO) hanno dimostrato di promuovere la reazione di chiusura dell'anello e sono state testate in quantità stechiometriche e sub-stechiometriche per valutarne l'efficienza (**Figura 1.3**).<sup>36</sup>



**Figura 1.3.** Struttura delle basi azotate bicicliche DBU, TBD e DABCO.

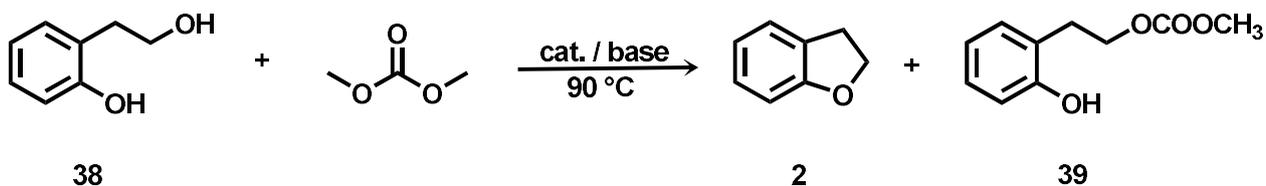
<sup>35</sup> a) F. Aricò, U. Toniolo, P. Tundo, *Green Chem.*, **2012**, 14, 58; b) F. Aricò, P. Tundo, *J. Chin. Chem. Soc.*, **2012**, 59, 1375.

<sup>36</sup> a) R. Reed, R. Reau, F. Dahan, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 399; b) A. Kers, I. Kers, J. Stawinski, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 2, 2071; c) V. K. Aggarwal, A. Mereu, *Chem. Commun.*, **1999**, 0, 2311; d) M. Baidya, H. Mayr, *Chem. Commun.*, **2008**, 0, 1792; e) D. T. Gryko, J. Pichowska, M. Tasiór, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4747; f) M. Blattner, M. Nieger, A. Ruban, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, 39, 2768; g) W. Zhang, M. Shi, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 1671; h) M. Firdaus, L. Montero de Espinosa, M. A. R. Meier, *Macromolecules*, **2011**, 44, 7253; i) N. E. Kamber, W. Jeong, R. M. Waymouth, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5813.

La procedura descritta è stata applicata per la sintesi di eterocicli aromatici all'azoto a cinque membri e per la ciclizzazione degli zuccheri D-sorbitolo e D-mannitolo per ottenere isosorbitolo e isomannitolo, come descritto di seguito.

### Eterocicli a cinque membri all'ossigeno

In un primo esperimento si è impiegato il 2-(2-idrossietil)fenolo **38** come substrato per la sintesi del benzofurano **2**. Il composto è stato disciolto in DMC (4.00 eq) in presenza di DBU (1.00 eq) per formare 2,3-diidrobenzofurano **2** (**Schema 1.11**). La reazione è stata condotta alla temperatura di riflusso (90 °C) impiegando l'acetonitrile (ACN) come solvente. In queste condizioni, il composto **2** è stato isolato puro dopo filtrazione su pad di silice ed evaporazione del solvente con resa del 92% (#1, **Tabella 1.1**).



**Schema 1.11.** Sintesi del 2,3-diidrobenzofurano **2** sfruttando la chimica del DMC.

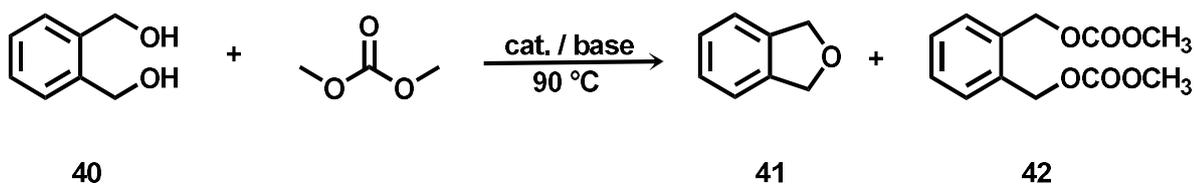
**Tabella 1.1.** Reazione di 2-(2-idrossietil)fenolo **38** con DMC<sup>a</sup>

#	Base	eq	Solvente, mL	Tempo h	Conversione %	Resa isolata % <b>2</b>
1	DBU	1.00	ACN, 10	3	100	92
2	DBU	0.25	ACN, 10	17	100	99
3	DBU	0.25	ACN, 10	4	100	98
4	DBU	0.05	-	8	100	92

<sup>a</sup> Condizioni dei reazione: 2-(2-idrossietil)fenolo **38** (1.00 eq), DMC (4.00 eq), 90 °C.

La quantità di DBU è stata progressivamente diminuita (#1-3, **Tabella 1.1**) fino ad impiegarne una quantità catalitica (5% mol) che ha comunque portato ad una conversione quantitativa del reagente **38** e a ottime rese del prodotto **2**. Inoltre, la reazione risulta efficiente anche senza l'impiego dell'ACN come solvente (#4, **Tabella 1.1**).

Condizioni simili sono state testate su un substrato contenente due gruppi idrossilici alifatici, l'1,2-bis(idrossimetil)benzene **40** in soluzione di DMC (8.00 eq), con una base azotata. Come riportato in **Tabella 1.2**. La miscela di reazione è tenuta a temperatura di riflusso (90 °C) per 24 h (**Schema 1.12**).



**Schema 1.12.** Sintesi del 1,3-diidrobenzofurano **41** sfruttando la chimica del DMC.

**Tabella 1.2.** Reazione di sintesi del 1,3-diidrobenzofurano **41**<sup>a</sup>

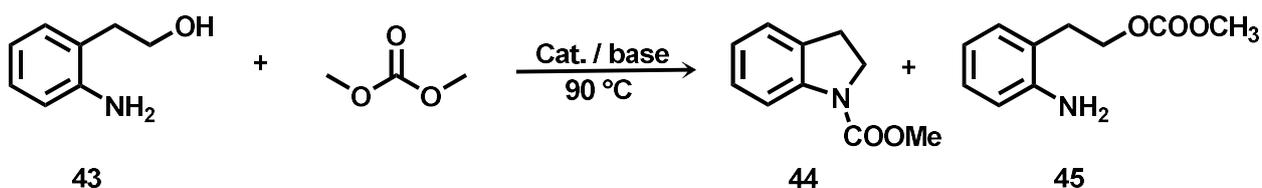
#	Base	eq	Conversione	Resa isolata %	
				<b>41</b>	<b>42</b>
1	DBU	1.00	100%	58	37
2	DABCO	1.00	100%	29	65
3	TBD	1.00	100%	17	70

<sup>a</sup>Condizioni di reazione: 1,2-bis(idrossimetil)benzene **40** (1.00 eq), solvente DMC (8.00 eq), 24 h.

Nessuna delle tre basi azotate utilizzate ha portato alla formazione del prodotto di interesse 1,3-diidrobenzofurano **41** con rese quantitative. Il migliore risultato si ottiene con DBU, con il 58% di resa isolata (#1, **Tabella 1.2**).

### Eterocicli aromatici a cinque membri all'azoto

Il DMC è stato anche testato per promuovere la formazione di eterocicli a cinque membri all'azoto. In particolare si è fatto reagire il nucleofilo bifunzionale 2-(2-aminofenil)-etanolo **43** con DMC per ottenere il derivato dell'indolina **44** (**Schema 1.13**).



**Schema 1.13.** Sintesi di *N*-carbossimetil indolina **44** a partire dal 2-(2-amminofenil)-etanolo **43**.

La reazione di ciclizzazione viene condotta sciogliendo il reagente **43** in DMC (8.00 eq), a temperatura di riflusso (90 °C) in presenza di una base azotata (**Tabella 1.3**).

**Tabella 1.3.** Reazione di ciclizzazione di 2-(2-amminofenil)-etanolo **43**<sup>a</sup>

#	Base	eq	Tempo h	Conversione %	Resa isolata % <sup>b</sup>	
					<b>44</b>	<b>45</b>
1	DBU	1.00	24	100	89	11

2	DABCO	1.00	18	100	95	-
3	TBD	1.00	7	100	100	-
4	TBD	0.50	21	100	100	-
5	TBD	0.10	24	100	65	35

<sup>a</sup>Condizioni di reazione: 2-(2-amminofenil)-etanolo **43** (1.00 eq), solvente DMC (8.00 eq);

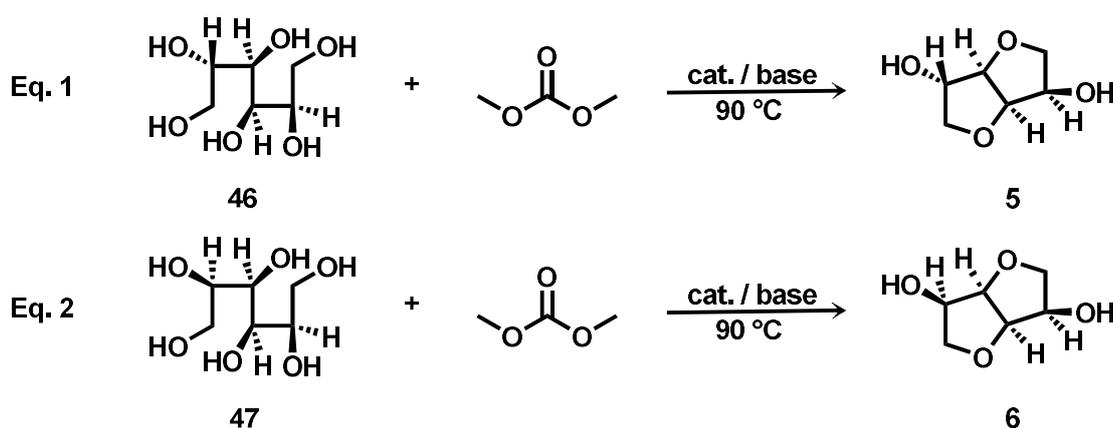
<sup>b</sup>Resa isolata calcolata mediante GC-MS.

L'utilizzo di DBU non porta alla completa formazione del prodotto desiderato **44** (#1, **Tabella 1.3**) che risulta in miscela con l'intermedio carbossimetilato **45**. TBD dimostra essere la base migliore per promuovere la ciclizzazione (#3, **Tabella 1.3**), portando a una conversione e selettività del prodotto di interesse **44** in 7 h. Quindi si è studiata la reazione utilizzando TBD in quantità stechiometriche e sub-stechiometriche ottenendo buoni risultati (#4-5, **Tabella 1.3**), anche se questo comporta un aumento dei tempi di reazione (21-24 h rispettivamente).

### Ciclizzazione di D-sorbitolo e D-mannitolo

I derivati ciclici degli zuccheri hanno molte applicazioni in campo alimentare, farmaceutico e nella sintesi di (co)polimeri.<sup>5</sup> Ne sono un esempio l'isosorbitolo **5** e il suo epimero isomannitolo **6** comunemente preparati tramite una reazione di disidratazione partendo dagli zuccheri D-sorbitolo **46** e D-mannitolo **47**, rispettivamente (**Schema 1.14**).<sup>37</sup>

Il gruppo di ricerca presso il quale è stato svolto questo lavoro di tesi ha sintetizzato l'isosorbitolo **5** attraverso una doppia ciclizzazione mediante DMC in presenza di una base forte come NaOMe usata in eccesso (4.00 eq).



**Schema 1.14.** Ciclizzazione dell'isosorbitolo **5** e dell'isomannitolo **6** sfruttando la chimica del DMC.

<sup>37</sup> a) B. K. Kumar, WO2003/89436 A1, **2003**, b) J. C. Goodwin, J. E. Hodge, D. Weisleder, *Carbohydr. Res.*, **1980**, *79*, 133.

La reazione è stata condotta anche utilizzando DMC (8.00 eq) come reagente e solvente a temperatura di riflusso (90 °C) in presenza di DBU in diverse quantità, come riportato in **Tabella 1.4**.

**Tabella 1.4.** Reazione di ciclizzazione del D-sorbitolo **46** e del D-mannitolo **47**

#	Substrato	Base	eq	Tempo h	Conversione %	Resa isolata %
1 <sup>a</sup>	D-sorbitolo	DBU	1.00	7	100	98 (5)
2 <sup>a</sup>	D-sorbitolo	DBU	0.05	24	100	98 (5)
3 <sup>b</sup>	D-mannitolo	DBU	0.50	7	100	80 (6)
4 <sup>b</sup>	D-mannitolo	DBU	0.05	24	100	92 (6)

<sup>a</sup>Condizioni di reazione: D-sorbitolo **46** (1.00 eq), solvente DMC (8.00 eq), 90 °C;

<sup>b</sup>Condizioni di reazione: D-mannitolo **47** (1.00 eq), solvente DMC (8.00 eq), 90 °C.

Utilizzando 1.00 eq di DBU, il tempo necessario per la conversione quantitativa del substrato di partenza **46** nel ciclo **5** (#1, **Tabella 1.4**) è di 7 h. Il prodotto è stato isolato puro con resa del 98% mediante filtrazione su pad di gel di silice e evaporazione del solvente. La resa di reazione risulta quantitativa anche riducendo la quantità di base fino 0.05 eq (#2, **Tabella 1.4**).

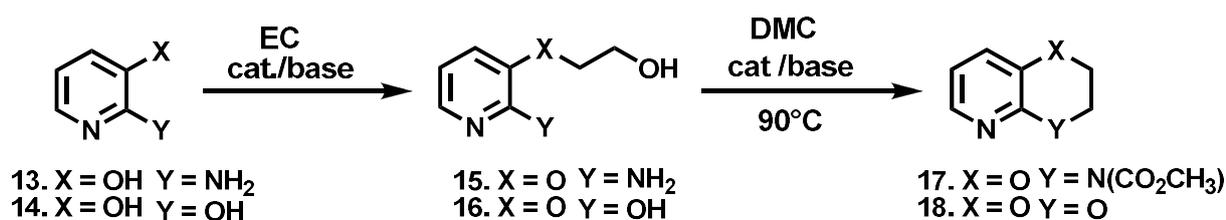
La stessa procedura è stata impiegata anche per la ciclizzazione del D-mannitolo **47** in isomannitolo **6**. Il prodotto è ottenuto con una resa del 92% (#3, **Tabella 1.4**), utilizzando 0.05 eq di DBU (#4, **Tabella 1.4**).



2. La ciclizzazione dell'intermedio di reazione impiegando DMC in condizioni basiche. Quest'ultimo svolge la duplice funzione di solvente e di reagente.

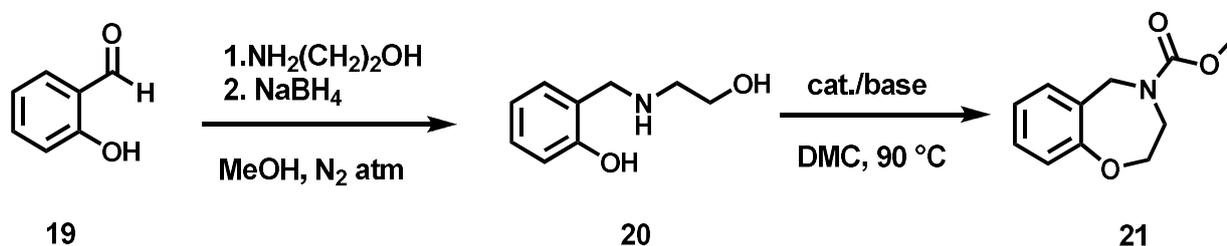
Le condizioni di reazione usate sono state ottimizzate a seconda del benzene bisfunzionalizzato commerciale di partenza. In particolare, si è investigata la reattività dei gruppi funzionali presenti sulla molecola, ovvero gruppi idrossilici (-OH) amminici (-NH<sub>2</sub>) e tiolici (-SH), sia per la reazione di alchilazione con EC secondo meccanismo B<sub>Al</sub>2, sia per la successiva ciclizzazione secondo B<sub>Al</sub>2.

Questa procedura sintetica è stata poi impiegata per altri substrati commerciali come piridine 2,3 bisfunzionalizzate (2-ammino-3-idrossipiridina **13** e 2,3-diidrossipiridina **14**) come mostrato in **Schema 2.2**. I precursori piridinici scelti hanno un anello aromatico elettronpovero rispetto a quello del benzene e rappresentano quindi un substrato differente su cui testare la validità della metodologia sintetica sviluppata.



**Schema 2.2.** Sintesi di eterocicli a sei membri partendo da piridine 2,3 funzionalizzate.

Infine, questo approccio per la sintesi di eterocicli benzofusi è stato esteso ad un eterociclo a sette membri, nello specifico la benzossazepina **21** sintetizzato a partire dall'aldeide salicilica **19** (**Schema 2.3**) in due steps: amminazione riduttiva e ciclizzazione tramite il chimismo dei DACs.



**Schema 2.3.** Sintesi di eterocicli a sette membri partendo dall'aldeide salicilica **19**.

### 3. Risultati e discussione

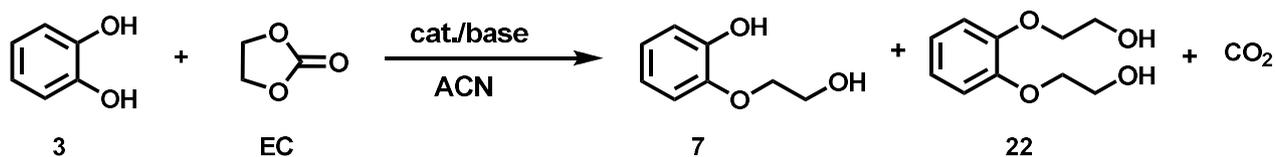
Come precedentemente introdotto, il presente studio di tesi è incentrato sulla messa a punto di metodologie sintetiche per la realizzazione di eterocicli a sei membri come 1,4-benzodiossano **11**, 1,4-benzossazina **9**, 1,4-benzotiazina **10** e 1,2,3,4-tetraidrochinossalina **12** impiegando la chimica dei carbonati organici. Gli eterocicli di interesse per questo studio di tesi sono presenti come unità substrutturali in molti prodotti naturali e di sintesi, biologicamente attivi sia dal punto di vista farmaceutico che alimentare e agrochimico.<sup>10,11</sup>

Oltre alle procedure sintetiche descritte nell'introduzione, in letteratura sono riportate numerose reazioni che utilizzano la chimica degli alogenuri alchilici per la sintesi degli eterocicli di nostro interesse che verranno di volta in volta presentate.

#### 3.1 Sintesi del 2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossina **11**

L'intermedio che si vuole impiegare per questa sintesi, il 2-(2-idrossietossi)fenolo **7** viene commercialmente preparato per reazione tra il catecolo **3** con etilene ossido<sup>17</sup> o 1,2-dicloroetano.<sup>39</sup> Nonostante il prodotto **7** sia commerciale, è interessante esplorare nuove vie sintetiche per la sua produzione in quanto, al momento, il suo costo di mercato resta piuttosto alto.

Secondo l'approccio sintetico riportato nello scopo della tesi, il catecolo **3** è fatto reagire con l'EC in quantità stechiometriche con diverse basi e catalizzatori (**Tabella 3.1**). Una prima reazione è stata condotta in bagno ad olio a 90 °C utilizzando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> come base e porta la formazione del prodotto alchilato con il 53% di resa (#1, **Tabella 3.1**). Si è quindi deciso di condurre la reazione in autoclave per poter raggiungere temperature elevate facilitando quindi l'alchilazione, come previsto dalla teoria *Hard-Soft Acid-Base*. In ogni caso il solvente migliore per le reazioni di alchilazione è risultato l'ACN (**Schema 3.1**).



**Schema.3.1.** Sintesi dell'intermedio **7**.

**Tabella 3.1.** Sintesi dell'intermedio **7** per reazione tra il reagente **3** e EC.<sup>a</sup>

<sup>39</sup> a) J. P. Krieger, G. Ricci, D. Lesuisse, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 13469; b) J. A. Valderrama, H. Leiva, R. Tania, *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 737.

#	cat./ base	T °C	Tempo h	Conv. %	Selettività % <sup>c</sup> 7	Resa isolata % 7 <sup>d</sup>
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	90 <sup>b</sup>	96	53	100	-
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	180	24	61	90	-
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	150	24	65	84	<b>42</b>
4	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	150	24	72	76	-
5	NaH	150	24	50	79	-
6	DABCO	150	6	67	56	<b>24</b>
7	DBU	150	14	84	90	<b>72</b>
8 <sup>e</sup>	NaY	150	6	0	0	-

<sup>a</sup> Le reazioni sono state condotte in autoclave impiegando catecolo **3** (1.00 eq), base (1.00 eq) e acetonitrile come solvente della reazione

<sup>b</sup> Reazione condotta in bagno ad olio;

<sup>c</sup> Calcolata tramite NMR; unico altro prodotto osservato è il composto dialchilato **22**;

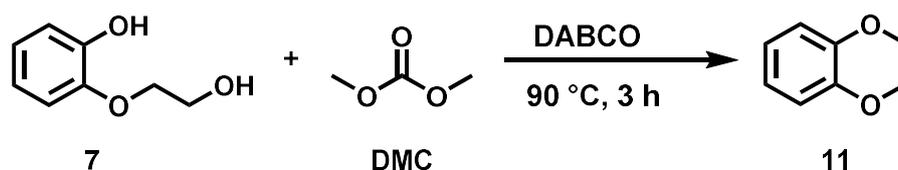
<sup>d</sup> Resa isolata ottenuta mediante purificazione su colonna cromatografica;

<sup>e</sup> 1.00 g di NaY per ogni g di substrato.

Diverse basi inorganiche (#1-5 **Tabella 3.1**), organiche (#6-7, **Tabella 3.1**) e catalizzatori (#8, **Tabella 3.1**) sono state impiegate al fine di ottimizzare la reazione. I tempi di reazioni e i valori di conversione del substrato e della selettività verso il prodotto sono riportati in **Tabella 3.1** (#2-8). Le analisi spettroscopiche tramite NMR e analisi di spettrometria GC-MS, hanno confermato la presenza nel grezzo di reazione del prodotto alchilato di interesse, 2-(2-idrossietossi)fenolo **7** in tutte le reazioni condotte ad eccezione di quella in cui la Faujasite NAY è stata impiegata come catalizzatore. L'unico sottoprodotto della reazione osservato è stato il composto bis alchilato 2,2'-(1,2-fenilenebis(ossi))bis(etan-1-ol) **22** (**Schema 3.1**).

Nella reazione eseguita utilizzando la superbasi ciclica DBU (#7, **Tabella 3.1**) sono stati osservati i valori maggiori di conversione e selettività. Il prodotto è stato quindi isolato come puro tramite colonna cromatografica su gel di silice (eluente esano:EtOAc 9:1) con una resa 72%. Tale valore di resa isolata è comparabile con quelle riportate in letteratura per le reazioni di alchilazione per apertura di epossidi. La struttura del prodotto è stata confermato tramite spettroscopia NMR e spettrometria GC-MS.

La sintesi della 1,4-benzodiossina **11** (**Schema 3.2**) è stata riportata precedentemente da questo gruppo di ricerca a partire dall'intermedio di reazione **7**.<sup>18</sup> In una tipica reazione il 2-(2-idrossietossi)fenolo **7**, viene fatto reagire con DMC (60.00 eq) usato sia come solvente che reagente, in presenza di DABCO (1.00 eq) e la miscela viene scaldata a temperatura di riflusso del DMC (90 °C) per 3 h.

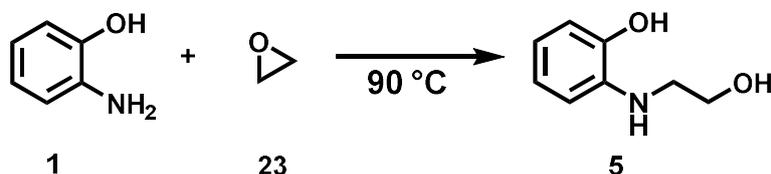


**Schema 3.2.** Sintesi della benzodiossina **11**.

La miscela di reazione è stata filtrata su pad di gel di silice; l'eccesso di solvente evaporato per ottenere il prodotto ciclico **11** puro sotto forma di un olio denso e trasparente con resa quantitativa.

### 3.2 Sintesi del 2,3-diidro-4H-benzo[b][1,4]ossazina-4-carbossilato **9**

Le strategie sintetiche per la sintesi del 2-((2-idrossietil)ammino)fenolo **5** riportate in letteratura sono poche e per lo più utilizzano la chimica del cloro<sup>40</sup> o apertura di epossidi.<sup>41</sup> In particolare, questo prodotto è stato sintetizzato scaldando a 90 °C la miscela dell'amminofenolo **1** con etilene ossido **23** (**Schema 3.3**). Sebbene la reazione dia una resa quantitativa l'impiego dell'etilene ossido pone problemi di sicurezza.



**Schema 3.3.** Reazione di alchilazione del 2-amminofenolo **1** utilizzando etilene ossido.

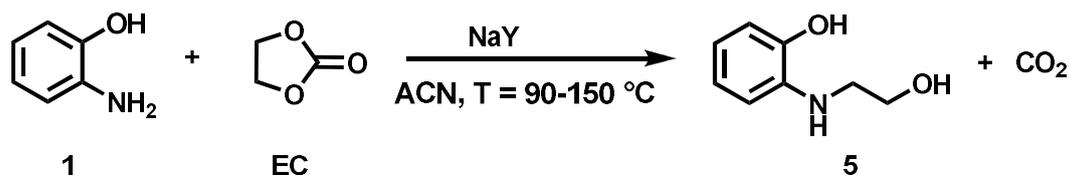
In studi precedenti, P. Tundo *et al.*<sup>42,43</sup> hanno riportato la metilazione chemoselettiva del 2-amminofenolo **1** con DMC usando faujasite NaY come catalizzatore alla temperatura di 90 °C. Si è quindi deciso di testare tale procedura utilizzando EC come agente alchilante sul substrato di partenza **1** modulando le condizioni di reazione in modo da massimizzare conversione e selettività (**Schema 3.4**).

<sup>40</sup> I. G. Ferbenind; DE744758, **1942**.

<sup>41</sup> A. V. Velikorodov, N. M. Imasheva, *Russ. J. Org. Chem.*, **2008**, 33, 375.

<sup>42</sup> P. Tundo, M. Selva, A. Perosa, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 7374.

<sup>43</sup> P. Tundo, M. Musolino, F. Aricò, *Green Chem.*, **2018**, 20, 28.



**Schema 3.4.** Sintesi dell'intermedio alchilato 5.

Le faujasiti sono minerali della famiglia dei silicoalluminti, appartenente al gruppo delle zeoliti, la cui composizione può essere espressa dalla formula  $(\text{Ca}, \text{Na}_2, \text{Mg})_{3.5}[\text{Al}_7\text{Si}_{17}\text{O}_{48}] \cdot 32\text{H}_2\text{O}$ . La struttura tipica di questi minerali è caratterizzata dall'unione di più unità sodalitiche collegate da facce esagonali. La struttura derivante garantisce al sistema una elevata porosità, dovuta alle cavità dalle dimensioni variabili, chiamate *supercavità*. Nelle faujasiti di tipo X o Y la *supercavità* presenta diametro di 1.18 nm e aperture per accedervi con diametro di 0.74 nm. Questa porosità conferisce una spiccata capacità assorbente che le rende importanti a livello industriale.

**Tabella 3.4.** Sintesi dell'intermedio 5 per reazione tra 2-amminofenolo 1 e EC.<sup>a</sup>

#	T °C	Tempo h	Resa isolata % 5
1	82 <sup>b</sup>	3	< 5
2	150	5	80 <sup>c</sup>
3	150	5	88 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Le reazioni sono state condotte in autoclave impiegando 2-amminofenolo 1 (1.00 eq), NaY (1.00 g per ogni g di substrato 1) e acetonitrile come solvente della reazione;

<sup>b</sup> Reazione svolta in bagno ad olio;

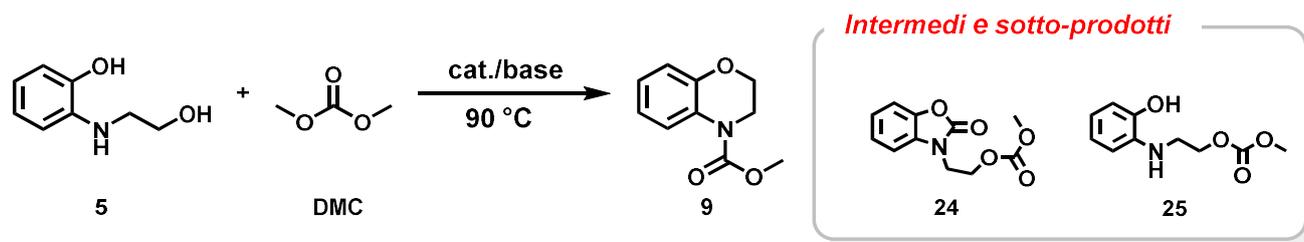
<sup>c</sup> Resa isolata ottenuta mediante purificazione per cromatografia sul gel di silice (eluente DCM:MeOH 95:5);

<sup>d</sup> Resa isolata ottenuta mediante cristallizzazione con DCM.

Le condizioni di reazione utilizzate per ottimizzare la resa di reazione vengono riportate in **Tabella 3.4**. Un primo tentativo di alchilazione del reagente 1 è stato condotto a riflusso in ACN (82 °C) nelle stesse condizioni di reazione riportate da Tundo *et al.*<sup>42</sup> (#1, **Tabella 3.4**). Analisi della miscela della reazione hanno indicato la presenza dell'intermedio 5 desiderato con resa inferiore al 5%. Quando la reazione è stata condotta in autoclave (#2 e #3, **Tabella 3.4**) a 150 °C l'intermedio 5 è stato isolato con ottime rese. Il prodotto può essere purificato per colonna cromatografica su gel di silice (resa 80%) o tramite cristallizzazione in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (resa 88%). La struttura del prodotto è stata confermata tramite spettroscopia NMR e spettrometria GC-MS.

Come precedentemente discusso, la sintesi dell'1,4-benzossazina **9** è già stata riportata in letteratura impiegando chimica degli alogenuri (resa del 73%).<sup>19</sup>

In questo studio di tesi, l'intermedio **5** è stato fatto reagire con DMC (60.00 eq) che svolge la duplice funzione di reagente e solvente (**Schema 3.5**), a temperatura di riflusso (90 °C). Diverse basi e catalizzatori sono stati testati in modo da ottimizzare le rese di reazione (**Tabella 3.5**).



**Tabella 3.5.** Sintesi del ciclo **9** per reazione tra l'intermedio **5** e DMC.<sup>a</sup>

#	base	eq	Selettività % <sup>b</sup>		Resa isolata %
			24	Ciclo 9	9
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.00	100	0	-
2	NaOMe	1.00	100	0	-
3	TEA	1.00	100	0	-
4	DABCO	1.00	0	100	<b>85</b>
5	DBU	1.00	100	0	-
6	TBD	1.00	0	100	<b>51</b>
7	ButOK	1.00	73	27	-

<sup>a</sup> Le reazioni sono state condotte in bagno ad olio impiegando 2-((2-idrossietil)ammino)fenolo **5** (1.00 eq), DMC (60.00 eq), 90 °C, 24 h, conversione 100%;

<sup>b</sup> Calcolata tramite NMR.

L'analisi della miscela di reazione ha evidenziato, oltre alla formazione del ciclo desiderato **9**, la presenza del carbamato ciclico a cinque termini **24** come sottoprodotto di reazione. In particolare, quando la reazione di ciclizzazione è stata testata in presenza di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> come base (#1 **Tabella 3.5**) il sottoprodotto **24** si è formato con una resa quantitativa ed è stato isolato come pure per semplice evaporazione del solvente. La sua struttura è stata confermata tramite spettroscopia NMR e spettrometria GC-MS.

Al contrario, TBD (#6, **Tabella 3.5**) e DABCO (#4, **Tabella 3.5**) sono risultate le basi più efficienti nel promuovere formazione della benzossazina **9** che è stata isolata come solido color giallo con una resa del 85% in seguito a filtrazione su pad di silice ed evaporazione del solvente. Tra le due basi azotate il DABCO ha portato ad una resa isolata maggiore (85%). Per studiare l'efficienza del DABCO sono

state condotte una serie di reazioni di ciclizzazione impiegando quantità decrescente di questa base azotata (**Tabella 3.6**). Dai risultati ottenuti si evince che la reazione condotta con 1.00 eq di DABCO porta al prodotto ciclico già dopo 6 ore (#1, **Tabella 3.6**). Un risultato identico è stato ottenuto impiegando 0.50 eq della base (#2, **Tabella 3.6**).

**Tabella 3.6.** Sintesi della benzossazina **9** utilizzando diverse quantità di DABCO.<sup>a</sup>

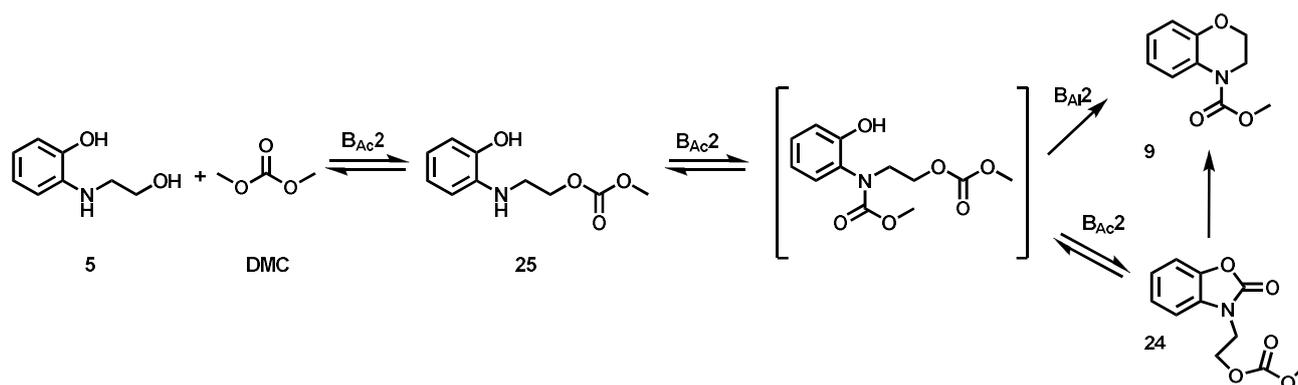
#	DABCO eq	Tempo h	Selettività % <sup>b</sup>			Resa isolata %
			25	24	Ciclo 9	9
1	1.00	6	0	0	100	85
2	0.50	6	0	0	100	76
3	0.25	6	0	75	25	-
4	0.25	24	0	0	100	76
5	0.10	6	68	32	0	-
6	0.10	24	0	100	0	-

<sup>a</sup> Le reazioni sono state condotte in bagno ad olio impiegando 2-((2-idrossietil)ammino)fenolo **5** (1.00 eq), DMC (50.00 eq), 90 °C, conversione 100%;

<sup>b</sup> Calcolata tramite NMR.

Diminuendo ulteriormente la quantità di base e conducendo la reazione per 6 h si osserva la formazione del carbammato ciclico **24** come prodotto principale; la benzossazina **9** è presente nella miscela di reazione con una selettività del 25% (#3; **Tabella 3.6**). E' interessante notare che se la reazione viene ripetuta prolungando il tempo di reazione a 24 h la 2,3-diidro-4H-benzo[b][1,4]ossazina-4-carbossilato **9** è l'unico prodotto osservato (#4; **Tabella 3.6**) Questo indica che il prodotto **24** sia in realtà un intermedio di reazione che si forma sotto controllo termodinamico e può lentamente convertirsi nel prodotto voluto. Come ulteriore conferma, quando il composto **24**, isolato come puro, è stato posto a reagire in DMC (50.00 eq) a riflusso utilizzando DABCO (1.00 eq) come base, ha dato quantitativamente il ciclo 1,4-benzossazina **9** dopo 6 h.

Un ulteriore esperimento di ciclizzazione dell'intermedio 2-((2-idrossietil)ammino)fenolo **5** è stato condotto impiegando 0.10 eq di DABCO per 6 h (#5, **Tabella 3.4**). In questo caso è stato possibile isolare e identificare un altro intermedio di reazione, nello specifico il derivato carbossimetilato **25**. Questo composto si forma per carbossimetilazione del gruppo idrossile (OH) tramite una reazione B<sub>Ac</sub>2 ed è molto probabilmente il precursore chiave sia del carbammato ciclico **24** che del prodotto di reazione desiderato **9** (#6, **Tabella 3.6**).

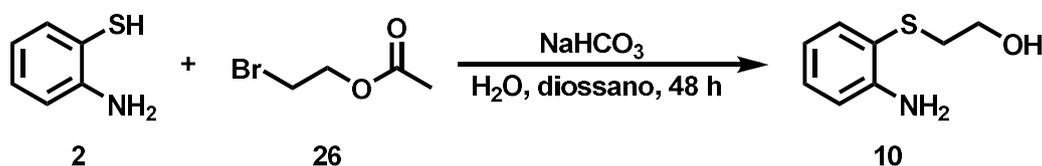


**Schema 3.6.** Meccanismo di reazione proposto per la sintesi dell'eterociclo **9**.

I dati ottenuti ci permettono quindi di ipotizzare il meccanismo di reazione riportato nello **Schema 3.6**. In particolare, si evidenzia come la formazione dell'intermedio **25**, del carbammato ciclico **24** nonché del prodotto bis-carbossimetilato (in parentesi quadre) non isolato durante questo studio, sono frutto di equilibri termodinamici (meccanismo  $B_{Ac}2$ ). L'eterociclo a sei membri di interesse **9** è il prodotto di una alchilazione intramolecolare ( $B_{Al}2$ ), quindi è l'unico prodotto cineticamente stabile del meccanismo proposto e per questo la reazione lentamente porta alla sua formazione in resa quantitativa.

### 3.3 Sintesi del metil 2,3-diidro-4H-benzo[b][1,4]tiazina-4-carbossilato **10**

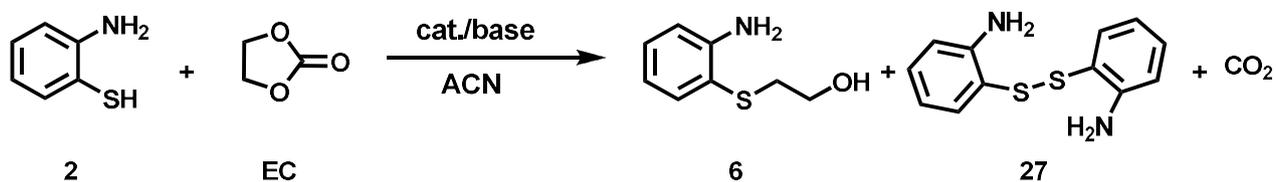
La sintesi del 2-(2-amminotiofenol)etanolo **6** – selezionato come intermedio per la sintesi della benzotiazina **10** – è scarsamente riportata in letteratura e ricorre principalmente all'uso di alogenuri alchilici.<sup>7b,23,44</sup> Un esempio è l'alchilazione del 2-amminotiofenolo **2** per reazione con il 2-bromoetilacetato **26** in una soluzione di  $H_2O$  e diossano e usando  $NaHCO_3$  come base (**Schema 3.7**).<sup>7b</sup>



**Schema 3.7.** Reazione di alchilazione del reagente **2** utilizzando la chimica degli alogenuri alchilici.

<sup>44</sup> J. F. Kerwin, J. E. McCarry, C. A. Vanderwerf, *J. Org. Chem.*, **1959**, 24, 1719.

In questo studio di tesi, basandosi sulle migliori condizioni di reazione impiegate nella sintesi dell'intermedio alchilato **5** (Capitolo 3.2.1), anche il 2-amminotiofenolo **2** è stato fatto reagire con EC in presenza di NaY (# 1, 3 e 4, **Tabella 3.7**), sia a temperatura di riflusso, che in autoclave (**Schema 3.8**).



**Schema 3.8.** Sintesi dell'intermedio **6**.

**Tabella 3.7.** Sintesi dell'intermedio **6** per reazione tra il reagente **2** e EC.<sup>a</sup>

#	cat. / base	eq	T °C	Tempo h	Selettività % <sup>b</sup>		Resa isolata %
					<b>6</b>	<b>27</b>	<b>6<sup>c</sup></b>
1	NaY	1.00 <sup>d</sup>	82 <sup>e</sup>	24	3	97	-
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.00	82 <sup>e</sup>	6	63	37	<b>63</b>
3	NaY	1.00 <sup>d</sup>	120 <sup>f</sup>	5	53	47	-
4	NaY	1.00 <sup>d</sup>	150 <sup>f</sup>	5	84	16	<b>3</b>
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.00	150 <sup>f</sup>	5	100	0	<b>99</b>

<sup>a</sup> Condizioni di reazione: 2-amminotiofenolo **2** (1.00 eq), ACN come solvente, la conversione è sempre del 100%;

<sup>b</sup> Calcolata tramite NMR;

<sup>c</sup> Resa isolata ottenuta mediante purificazione su colonna cromatografica;

<sup>d</sup> 1.00 g di NaY per ogni g di substrato;

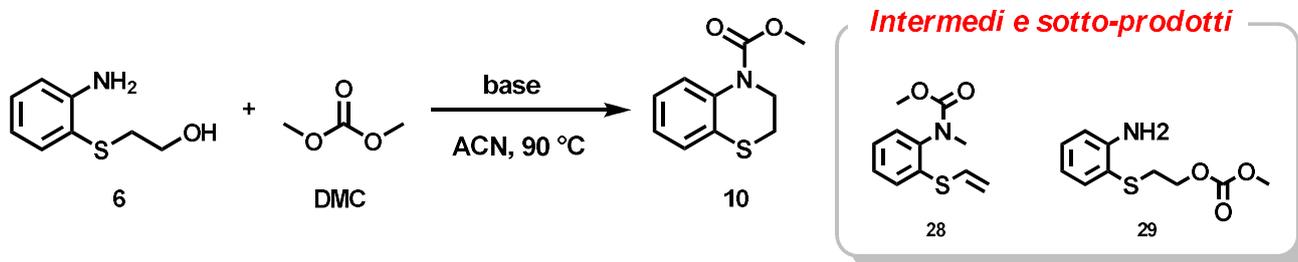
<sup>e</sup> Reazione condotta in bagno ad olio;

<sup>f</sup> Reazione svolta in autoclave in atmosfera d'azoto.

Tuttavia, per questo substrato, l'alchilazione risulta selettiva sull'atomo di zolfo del reagente **2**, a fronte della maggiore nucleofilicità di tale atomo (**Schema 3.8**). Inoltre, in molti degli esperimenti condotti la selettività verso il prodotto alchilato **6** non risulta essere quantitativa a causa della presenza del sottoprodotto dimerico **27**, ottenuto per formazione del ponte disolfuro S-S in condizioni ossidanti (ossigeno nell'ambiente di reazione).

Nelle migliori condizioni di reazione, l'alchilazione del 2-amminotiofenolo prevede l'utilizzo di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in ACN (#5, **Tabella 3.7**). Questa miscela posta in un'autoclave è stata trattata con tre cicli di vuoto/azoto, e quindi riscaldata a 150 °C per 5 ore. A reazione ultimata, il grezzo di reazione viene filtrato su pad di gel di silice e il solvente evaporato, per ottenere il prodotto **6** puro come olio denso nero, senza ulteriori processi di purificazione e con resa quantitativa (#6, **Tabella 3.7**). La struttura del prodotto **6** è stata confermata via spettroscopia NMR (HMBC), spettroscopia IR e spettrometria GC-MS.

Una volta ottenuto il prodotto alchilato **6** si è investigata la sintesi della 1,4-benzotiazina **10** impiegando il DMC come reagente e solvente (60.00 eq), in presenza di diverse basi (**Tabella 3.8**), in modo da ottimizzare la reazione di ciclizzazione riportata in **Schema 3.9**.



**Schema 3.9.** Sintesi del 1,4-benzossitiazina **10**.

**Tabella 3.8.** Sintesi della 1,4-benzossitiazina **10** per reazione tra l'intermedio **6** e DMC.<sup>a</sup>

#	Base	eq	DMC eq	Selettività % <sup>b</sup>			Resa isolata % <b>10</b> <sup>c</sup>
				Ciclo <b>10</b>	<b>28</b>	<b>29</b>	
1	DABCO	1.00	60	8	66	14	-
2	DBU	1.00	60	0	2	93	-
3	TBD	1.00	60	0	85	0	-
4 <sup>d</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.00	60	0	0	100	-
5	NaOMe <sup>e</sup>	1.00	60	0	0	100	-
6 <sup>f</sup>	<i>t</i> -BuOK	1.00	60	0	0	100	-
7	NaH	1.00	60	25	0	75	-
8	NaOMe <sup>g,h</sup>	3.00	60	79	21	0	63
9	NaH	3.00	180	71	29	0	-
10	NaOMe <sup>e</sup>	3.00	180	34	66	0	-
11	DABCO	3.00	180	8	50	25	-
12	NaH	4.00	240	73	27	0	<b>71</b>

<sup>a</sup> Le reazioni sono state condotte su bagno a olio impiegando 2-(2-amminotiofen)etanolo **6** (1.00 eq), 90 °C, 24h, conversione 100%;

<sup>b</sup> Calcolata tramite NMR, possibilità che siano stati identificati prodotti non isolati;

<sup>c</sup> Resa isolata ottenuta mediante purificazione su colonna cromatografica;

<sup>d</sup> Conversione del 90%;

<sup>e</sup> NaOMe commerciale;

<sup>f</sup> Conversione dell'81%;

<sup>g</sup> NaOMe preparato in laboratorio;

<sup>h</sup> Reazione fermata dopo 3 h dopo verifica con TLC.

Per ottenere il prodotto ciclico desiderato **10** sono state testate le migliori condizioni di reazione utilizzate per la sintesi della benzossazina **9** (Capitolo 3.2) e della benzodiossina **11** (Capitolo 3.1). Tuttavia, tale reazione, che prevedono l'utilizzo di DABCO come base ha portato alla formazione dell'intermedio carbosimilato **29** e del sottoprodotto di eliminazione **28** come prodotti maggioritari (#1; **Tabella 3.8**; **Schema 3.9**). La formazione del prodotto ciclico desiderato **23** si è osservata in minime quantità (8%). L'impiego di quantità stechiometriche di una base inorganica più

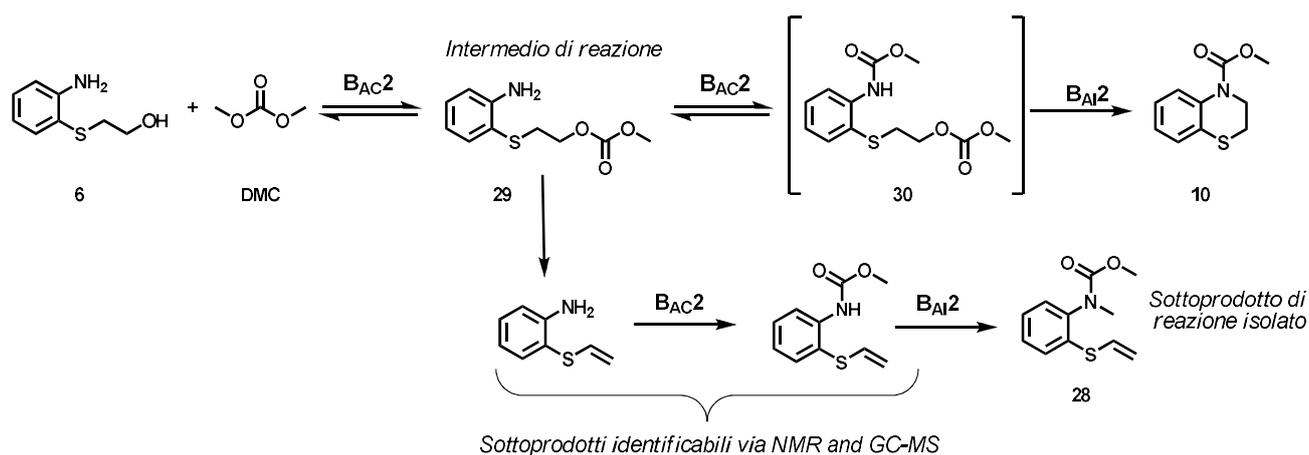
debole come  $K_2CO_3$  (#4, **Tabella 3.8**) ha dato l'intermedio **29** tramite meccanismo di carbossimetilazione ( $B_{Ac}2$ ) con resa quantitativa. Invece l'uso di quantità stechiometriche di una base forte come NaH, scaldando a riflusso per 24 h (#7 **Tabella 3.8**) ha permesso di ottenere la 1,4-benzotioazina **10** con una selettività del 25% in miscela con l'intermedio carbossimetilato **29**.

L'impiego di un eccesso di base forte, nello specifico NaOMe (#8; **Tabella 3.8**) – preparato per reazione di sodio metallico in metanolo – ha permesso di incrementare notevolmente la selettività verso il prodotto ciclico **10**. Il prodotto di reazione **10** è stato quindi isolato come olio denso di colore giallo con resa del 63%, in seguito a purificazione tramite colonna cromatografica su gel di silice (eluente esano:Et<sub>2</sub>O 95:5). La struttura del prodotto ciclico **10** è stata confermata tramite spettroscopia NMR e spettrometria GC-MS.

Si deve tuttavia menzionare che l'eccesso di base impiegato nell'esperimento #8 (**Tabella 3.8**) ha reso la miscela particolarmente viscosa e difficile da trattare. Per questo motivo studi successivi sono stati condotti impiegando condizioni più diluite (180.00 eq di DMC; #9-11; **Tabella 3.8**). In queste condizioni sono state testate tre basi, NaH (#9), NaOMe (#10) ed il DABCO (#11). In tutti gli esperimenti si è osservato la formazione del prodotto voluto, sebbene il NaH sia risultato la base più efficiente (#9, **Tabella 3.8**). La minore reattività del NaOMe impiegato in eccesso stechiometrico (#10, **Tabella 3.8**) rispetto all'esperimento #8 è da attribuire all'impiego di un prodotto commerciale meno reattivo rispetto a quello preparato in laboratorio.

Incrementando ulteriormente la quantità di NaH (4.00 eq) la resa verso il prodotto rimane invariata (73%) (#12, **Tabella 3.8**).

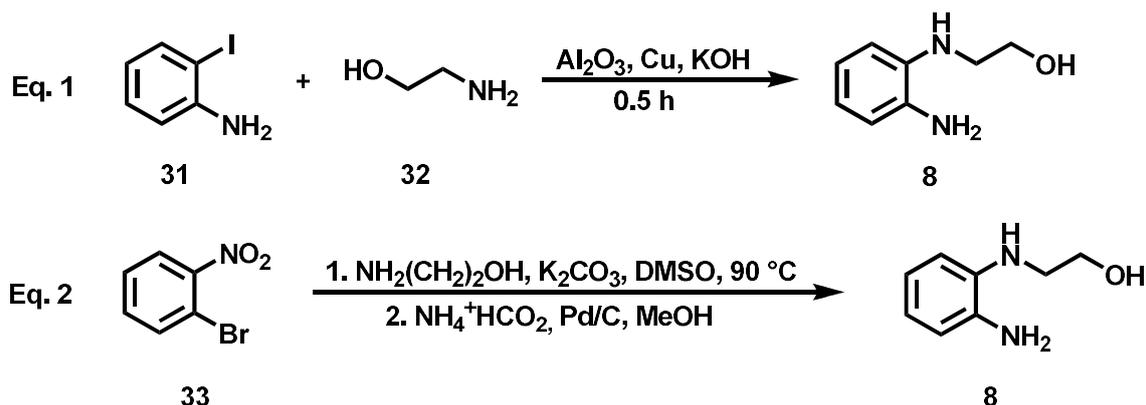
Attraverso i dati raccolti in **Tabella 3.8** è stato inoltre possibile ipotizzare un meccanismo di reazione riportato nello **Schema 3.10**. Il composto alchilato **6** reagisce con DMC, in ambiente basico formando l'intermedio carbossimetilato **29**, attraverso un meccanismo di tipo  $B_{Ac}2$ . In seguito, questo intermedio può subire una seconda carbossimetilazione ( $B_{Ac}2$ ) sull'atomo di azoto (intermedio non isolato **30**) o formare un prodotto di eliminazione che per reazioni successive porta al sottoprodotto **28** osservato in diverse reazioni. La reazione di chiusura dell'anello dell'intermedio **30** attraverso meccanismo  $B_{Al}2$  fornisce il prodotto ciclico **10** cineticamente favorito.



**Schema 3.10.** Meccanismo di reazione proposto per la sintesi del 1,4-benzotiazina **10**.

### 3.4 Prove di ciclizzazione di 2-((2-idrossietil)ammino)anilina per la sintesi della 1,2,3,4-tetraidrochinossalina **12**

La sintesi del 2-((2-idrossietil)ammino)anilina **8** viene riportata in letteratura utilizzando la chimica degli alogenuri alchilici. Ad esempio, Martina *et al.*<sup>45</sup> riportano la preparazione del composto **8** con una resa del 86% per reazione tra la 2-iodoanilina **31** e 2-amminoetanolo **32** in presenza di rame metallico, ossidi di alluminio e KOH (Eq. 1, **Schema 3.11**). Altre reazioni proposte in letteratura procedono con una prima reazione di sostituzione nucleofila su 2-nitrofenilbromuro **33** con 2-amminoetanolo **32** in miscela con  $K_2CO_3$  in DMSO (90 °C) seguita da una riduzione del gruppo nitro con ammonioformiato con catalizzatori al Palladio (Eq.2, **Schema 3.11**).<sup>46</sup>

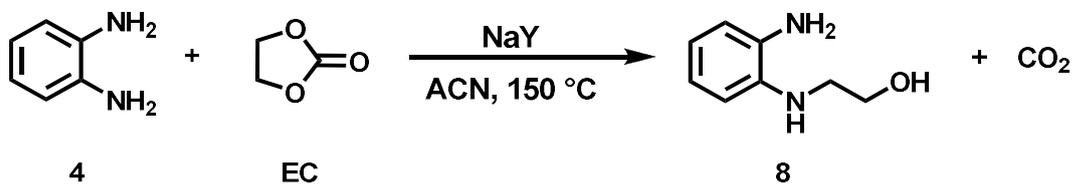


**Schema 3.11.** Reazione di alchilazione di benzene 1, 2 sostituiti utilizzando la chimica degli alogenuri alchilici per sintetizzare l'intermedio **8**.

<sup>45</sup> K. Martina, L. Rinaldi, F. Baricco, *Synlett.*, **2015**, 26, 2789.

<sup>46</sup> W. S. Li, N. Zhang, L. M. Sayre, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4507.

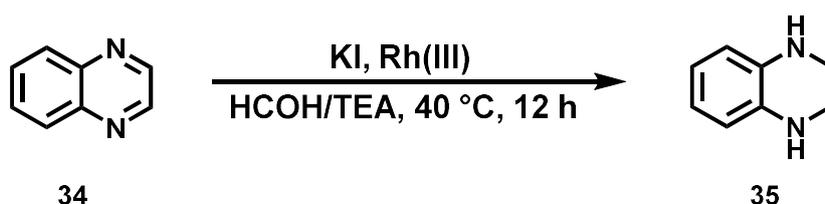
In questo lavoro di tesi, per ottenere il prodotto alchilato **8**, la 2-amminoanilina **4** è stata fatta reagire con EC (1.00 eq) in soluzione di ACN, usando NaY (1.0 g per 1.0 g di substrato) come catalizzatore scaldando a 150 °C per 7 h in autoclave, in atmosfera di azoto (**Schema 3.12**).



**Schema 3.12.** Sintesi dell'intermedio alchilato **8**.

Il composto intermedio **8** è stato isolato con resa quantitativa come olio denso nero dopo filtrazione su pad di silice senza ulteriori processi di purificazione e la sua struttura è stata confermata tramite spettroscopia NMR e spettrometria GC-MS.

In letteratura sono riportate poche vie sintetiche per ottenere il ciclo di interesse 1,2,3,4-tetraidrochinossalina **12**. In un esempio si impiegano chinoline variamente sostituite come substrati di partenza che vengono ridotte utilizzando catalizzatori contenenti metalli pesanti. *Wu et al.*<sup>47</sup> utilizzano un catalizzatore a base di Rh(III), KI, in una miscela azeotropica di formaldeide e trietilammina (TEA) per ottenere il prodotto desiderato con resa quantitativa (**Schema 3.13**).

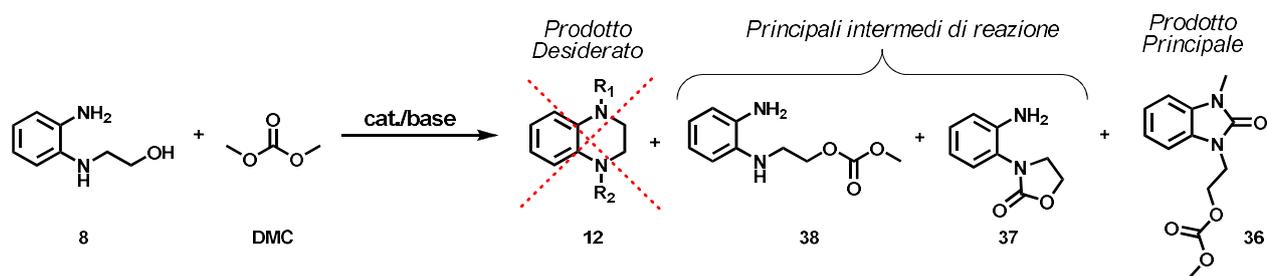


**Schema 3.13.** Reazione di sintesi di una tetraidrochinossalina **35** per riduzione di una chinossalina **34**.

In questo studio, la ciclizzazione dell'intermedio alchilato **8** (**Schema 3.14**) è stata condotta in DMC a riflusso, testando le condizioni di reazione utilizzate per ottenere i cicli benzofusi **9-11** (**Tabella 3.9**). Pur variando le condizioni di reazione (ad es. diluizione e tempi di reazione) la ciclizzazione del

<sup>47</sup> J. Wu, C. Wang, W. Tang, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 9525.

composto **21** in DMC non ha portato alla formazione della 1,2,3,4-tetraidrochinossalina **25** desiderata. I principali prodotti isolati in questi esperimenti sono riportati nello **Schema 3.14**.



**Schema 3.14.** Prodotti ottenuti dalla reazione tra l'intermedio **8** e DMC.

**Tabella 3.9.** Prove di sintesi della 1,2,3,4-tetraidrochinossalina **25** per reazione tra **21** e DMC.

#	cat. / base	DMC eq	Tempo h	Selettività % <sup>b</sup>			Resa isolata %
				<b>36</b>	<b>37</b>	<b>38</b>	
1	DABCO	60.00	24	100	0	0	( <b>36</b> ) 99
2	DABCO	90.00	1	0	100	0	( <b>37</b> ) 98
3	DABCO	90.00	5	47	53	0	-
4	DBU	90.00	5	24	76	0	-
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	90.00	24	0	0	100	( <b>38</b> ) 96
6	DABCO	90.00	24	100	0	0	-
7	DBU	90.00	24	61	39	0	-
8	TBD	90.00	24	30	70	0	-

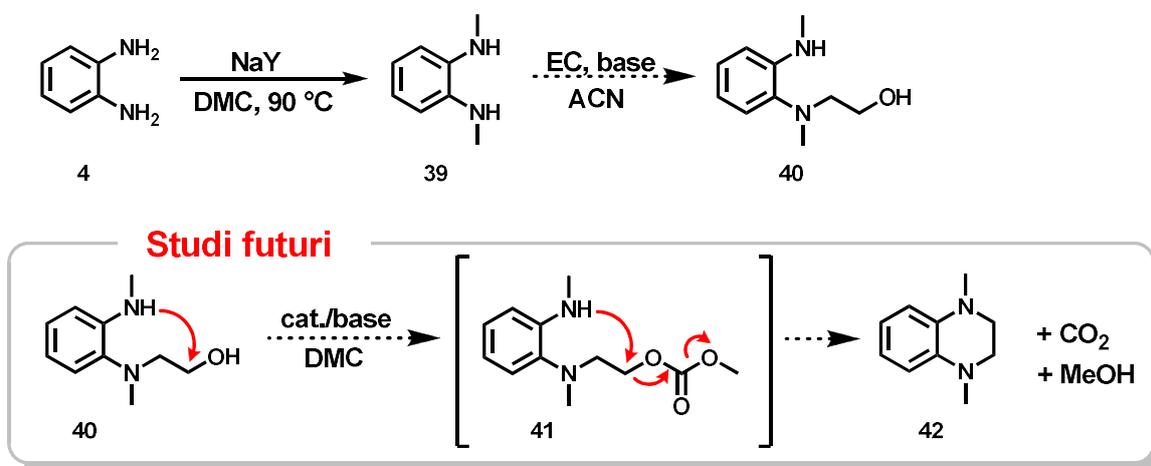
<sup>a</sup> Le reazioni sono state condotte su bagno a olio impiegando 2-((2-idrossietil)ammino)anilina **8** (1.00 eq), cat./base (1.00 eq), 90 °C, conversione 100%;

<sup>b</sup> Calcolata tramite NMR;

La reazione del composto alchilato **8** con DMC (60.00 eq) in presenza di DABCO (1.00 eq) porta alla formazione dell'urea ciclica **36** (#1; **Tabella 3.9**) dopo 24 h alla temperatura di riflusso. Quando la reazione è stata ripetuta in condizioni di reazioni simili (DMC 90.00 eq) e fermata dopo un'ora si è osservato come unico prodotto di reazione il carbammato ciclico a cinque termini **37**. Infine, la reazione tra l'intermedio **8** e DMC usando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> come base (#5, **Tabella 3.9**) ha permesso di sintetizzare e isolare l'intermedio **38** carbossimetilato (B<sub>Ac2</sub>) con resa quantitativa. In nessun esperimento si è osservato la formazione del prodotto ciclico desiderato **12**.

Per ovviare alla formazione dei numerosi sottoprodotti di reazione e favorire la formazione del ciclo di interesse **12**, si è deciso di effettuare una doppia metilazione della 2-amminoanilina **4** via DMC prima di effettuare la reazione di alchilazione con EC. E' stata testata a scopo esplorativo la reazione di metilazione con DMC a riflusso con faujasite ottenendo il prodotto bismetilato **39** (95% resa calcolata via NMR).

Le successive reazioni per arrivare al prodotto ciclico non sono state condotte per mancanza di tempo. In **Schema 3.15** è riportata la strategia sintetica che si intende perseguire in futuro.



**Schema 3.15.** N,N'-bismetilazione del reagente **4** e successiva reazione di sintesi di una N,N-dimetil tetraidrochinossalina **42** .

Pur non avendo ottenuto la tetraidrochinossalina **12** desiderata, si è riscontrato – tramite ricerca bibliografica – un interesse nei composti che incorporano substrutture di tipo benzoimidizal-2-one presente nel composto **36** che possono presentare attività biologica. In letteratura sono riportati diversi casi, dove derivati di queste molecole sono usate in campo farmaceutico<sup>48</sup> e come inibitori batterici.<sup>49</sup>

### 3.5 Sintesi N-carbossimetil 2,3-diidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]ossazina **17**

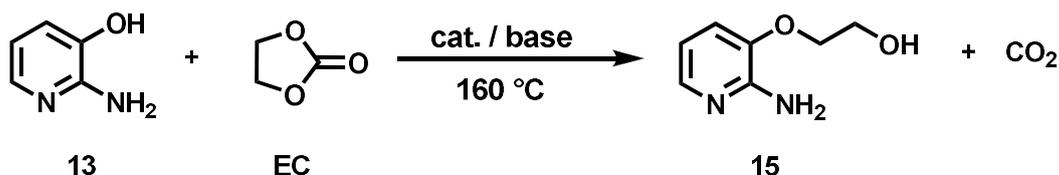
In letteratura sono riportate le alchilazioni di substrati simili alla 2-ammino-3-idrossipiridina **13** utilizzando la chimica del cloro.<sup>50</sup>

In questo studio di tesi il substrato **13** è stato alchilato per la preparazione del 3-(2-idrossietil)-2-amminopiridina **15** tramite reazione in ACN con EC (1.00 eq) in autoclave alla temperatura di 160 °C (**Schema 3.16** e **Tabella 3.10**). L'efficienza di diverse basi/catalizzatori è stata studiata.

<sup>48</sup> B. Szilágyi, P. Kovács, G. G. Ferenczy, *Bioorg. Med. Chem.*, **2018**, 26, 1579.

<sup>49</sup> S. Messoudi, M. Sancelme, V. Polard-Housset, *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, 39, 435.

<sup>50</sup> Grunenthal GMBH, R. Frank, G. Bahrenberg, WO2013/13815, **2013**, A1.



**Schema 3.16.** Sintesi dell'intermedio **15**.

**Tabella 3.10.** Sintesi dell'intermedio **15** per reazione tra il reagente **13** e EC<sup>a</sup>

#	cat./base	Solvente	Tempo h	Conv. %	Selettività % <sup>c</sup> <b>15</b>	Resa isolata <sup>d</sup> %
1	NaY <sup>b</sup>	ACN	5	87	81	<b>43</b>
2	NH <sub>4</sub> Y <sup>b</sup>	ACN	5	84	15	-
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ACN	24	100	82	<b>51</b>
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2-MeTHF	24	84	100	<b>42</b>

<sup>a</sup> Le reazioni sono state condotte in autoclave impiegando 2-ammino-3-idrossi-piridina **13** (1.00 eq), cat./base (1.00 eq), 160 °C;

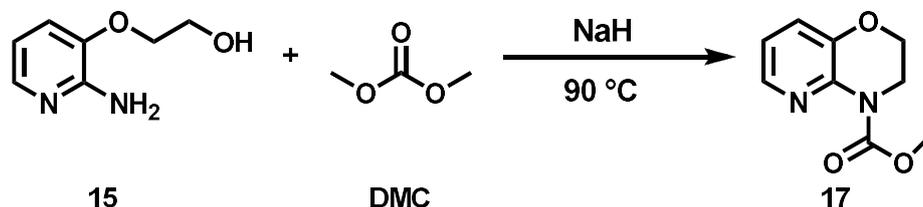
<sup>b</sup> 1.00 g di NaY o NH<sub>4</sub>Y per ogni g di substrato;

<sup>c</sup> Calcolata tramite NMR;

<sup>d</sup> Resa isolata ottenuta mediante purificazione su colonna cromatografica.

Le migliori condizioni di reazione utilizzate per la *N*-alchilazione del 2-amminofenolo **1** (#1, **Tabella 3.10**), che prevedono l'utilizzo di NaY hanno portato all'alchilazione sull'atomo di ossigeno del reagente **13**, come evidenziato da analisi NMR (HMBC). Probabilmente la diversa chemoselettività è dovuta alla vicinanza all'azoto piridinico, il quale riduce la reattività del gruppo amminico e ne inibisce l'alchilazione. Ulteriori esperimenti con NaY non sono stati eseguiti, in quanto tale catalizzatore non è più reperibile in commercio. Al suo posto è stato testato come catalizzatore NH<sub>4</sub>Y supportato su setacci molecolari (fornito da Sigma Aldrich come sostituto, #2, **Tabella 3.10**), ma con scarsi risultati. L'utilizzo di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> come base in ACN – aumentando anche i tempi di reazione – ha portato ad una resa discreta del prodotto voluto **15** (#3, **Tabella 3.10**). Infine, si è deciso di sostituire il solvente di reazione con 2-metil tetraidrofurano (2-MeTHF, #4, **Tabella 3.10**), in quanto dei sottoprodotti di reazione, attribuibili alla reazione in autoclave tra il solvente ACN e **13** sono stati isolati e identificati tramite analisi spettroscopica NMR e spettrometrica GC-MS. In queste condizioni è stato possibile ottenere una buona conversione e selettività quantitativa (calcolata tramite NMR) verso il prodotto alchilato **15**, sebbene la resa isolata del prodotto rimanga moderata. Infatti, il composto di interesse **15** è stato isolato come olio denso color marrone con resa dal 51% in seguito a colonna cromatografica su gel di silice (eluente DCM:MeOH 95:5). La struttura del composto è stata confermata tramite analisi spettroscopiche NMR e di spettrometria GC-MS.

Per ottenere il prodotto ciclico *N*-carbossimetil 2,3-diidro-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]ossazina **17**, l'intermedio **15** è stato sciolto in DMC (240.00 eq) aggiungendo NaH (4.00 eq) come base e la miscela viene scaldata a riflusso (90 °C) per 24 h (**Schema 3.17**).



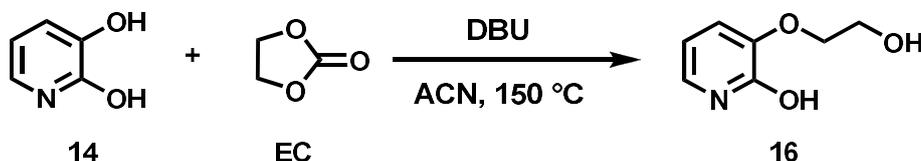
**Schema 3.17.** Sintesi di *N*-carbossimetil 2,3-diidro-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]ossazina carbossilato **17**.

Il composto ciclico di interesse **17** è stato isolato tramite colonna cromatografica su gel di silice (EtOAc:esano 3:2) come olio denso trasparente e con resa isolata del 49%.

### 3.6 Prove di sintesi di 2,3-diidro-[1,4]diossino[2,3-*b*]piridina **18**

In letteratura, reazioni di alchilazione di substrati simili alla 2,3-diidrossipiridina **14** impiegano alogenuri alchilici.<sup>51</sup>

In questo lavoro di tesi, per l'alchilazione del reagente **14** si è deciso di testare le stesse condizioni usate per l'alchilazione del catecolo **3** (Capitolo 3.1.1), sebbene consapevoli della differenza di densità elettronica tra i due substrati (**Schema 3.18**). Quindi in una tipica reazione, il reagente **14** e l'EC (1.00 eq) vengono sciolti in ACN in presenza di DBU (1.00 eq) e la miscela viene scaldata a 150 °C per 24 h.



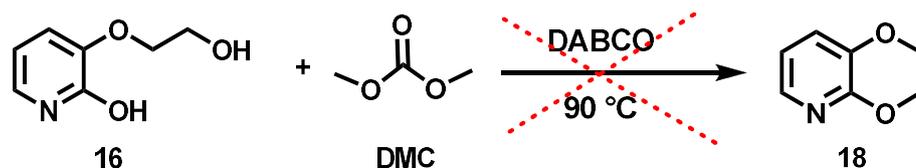
**Schema 3.18.** Sintesi dell'intermedio **16**.

Nonostante le condizioni di reazione non siano state ottimizzate (per mancanza di tempo) è stato possibile isolare il prodotto alchilato **16** come olio denso color marrone e con resa del 27%, in seguito a purificazione tramite colonna cromatografica su gel di silice (eluente DCM:MeOH 95:5). La struttura di **16** è stata confermata tramite analisi spettroscopiche NMR e spettrometriche GC-MS.

<sup>51</sup> B. Joseph, A. Benarab, G. Guillaumet, *Heterocycles*, **1994**, 38, 1355.

Anche in questo caso la chimica degli alogenuri alchilici viene generalmente sfruttata per ottenere l'eterociclo piridofuso 2,3-diidro-[1,4]diossino[2,3-b]piridina **18**.<sup>26,52</sup>

Nel nostro caso studio, per testare l'efficacia del DMC come agente sacrificale, sono state inizialmente testate le migliori condizioni di reazione usate per ottenere la benzodiossina **11**. L'intermedio **16** viene quindi sciolto in DMC (60.00 eq), DABCO (1.00 eq) viene aggiunto e la miscela è scaldata a temperatura di riflusso (90 °C) per 24 h (**Schema 3.19**).



**Schema 3.19.** Prova di ciclizzazione per ottenere l'eterociclo **18**.

Tuttavia, in queste condizioni non è stato possibile ottenere il prodotto ciclico desiderato **18**.

Lo studio di ottimizzazione della alchilazione del reagente **14** e della successiva ciclizzazione dell'intermedio **16** per ottenere l'eterociclo **18** è ancora in corso durante la stesura di questa tesi.

### 3.7 Sintesi di metil 3,5-diidro-2H-1,4-benzossazepina-4-carbossilato **21**

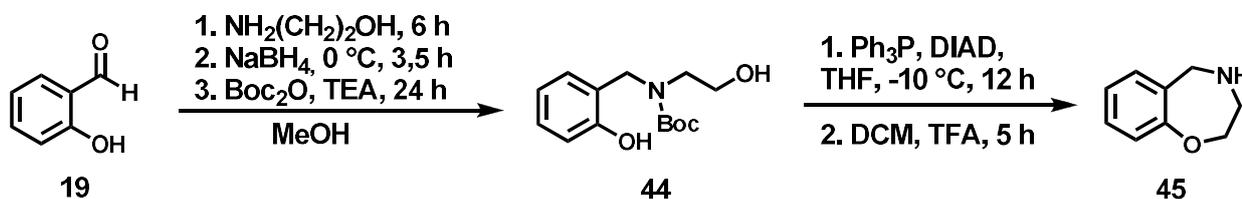
La procedura sintetica per la preparazione di eterocicli attraverso il chimismo dei DACs è stata in fine applicata alla formazione di cicli a sette membri benzofusi la cui reazione di chiusura dell'anello è energeticamente meno favorita rispetto alla formazione di cicli a cinque e sei membri.

Per ottenere l'intermedio necessario per la ciclizzazione è possibile seguire una procedura simile a quella riportata da Liu *et al.*<sup>53</sup> che usano come substrato di partenza l'aldeide salicilica **19** che viene posta a reagire con etanolammina **32** per ottenere l'immina corrispondente. NaBH<sub>4</sub> è usato per la riduzione dell'immina in ammina, che viene protetta come carbammato per reazione con di-*tert*-butil dicarbonato (Boc<sub>2</sub>O) e usando trietanolammina (TEA) come solvente. L'intermedio **44** è isolato dopo work-up acido, con resa del 94% (**Schema 3.20**). Secondo la procedura riportata in letteratura l'intermedio alchilato **44** viene ciclizzato tramite reazione di Mitsunobu, in una miscela di Ph<sub>3</sub>P e diisopropil azodicarbossilato (DIAD) in tetraidrofurano (THF) tra -10 °C e r.t., in agitazione per 12 h.

<sup>52</sup> a) N. Ramakrishna, S. A. Karbhari, M. A. Rasheed, WO2018042362, **2018**; b) W. Bing, C. Daniel, B. A. James, WO2015042397, **2015**; c) K. Minoru, S. Hisashi, K. Sayaka, US2010280013, **2010**.

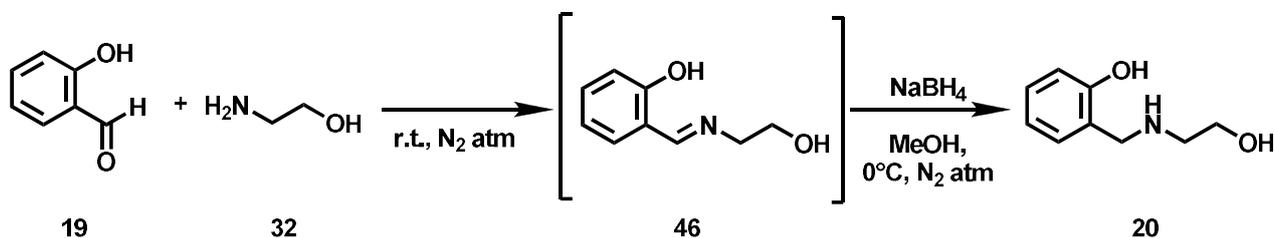
<sup>53</sup> Q. Liu, X. Qiang, Y. Li, *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, 23, 911

L'azoto viene de-protetto dalla funzione Boc in ambiente acido e il ciclo a sette membri 2,3,4,5-tetraidrobenzo[f][1,4]oxazepina **45** viene ottenuto con resa del 92% (**Schema 2.5**).<sup>54</sup>



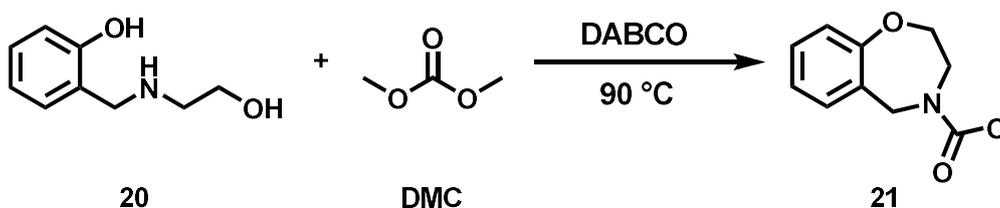
**Schema 3.20.** Sintesi dell'eterociclo a sette membri 2,3,4,5-tetraidro-benzo[f][1,4]oxazepina **45**.

Per poter studiare la sintesi di eterocicli a sette membri attraverso i DACs si è usata una procedura simile per ottenere il precursore aciclico **20**. In particolare, la prima reazione impiegata è stata l'amminazione riduttiva che prevede la formazione dell'immina **46** per reazione dell'aldeide salicilica **19** con il 2-amminoetanololo **32** in MeOH per 2 h, in atmosfera di N<sub>2</sub>. La riduzione del doppio legame imminico avviene per aggiunta di NaBH<sub>4</sub> (2.00 eq) alla miscela di reazione raffreddata a 0 °C.<sup>54</sup> Dopo 5 h in agitazione a r.t., si effettua il work-up acido della miscela di reazione e il composto alchilato **20** (**Schema 3.21**) viene isolato con resa del 89% come olio giallo.



**Schema 3.21.** Sintesi dell'intermedio 2-(((2-idrossietil)amino)metil)fenolo **20**.

La struttura del prodotto alchilato **20** è confermata tramite spettroscopia NMR e spettrometria GC-MS.



**Schema 3.22.** Sintesi di metil 3,5-diidro-2H-1,4-benzossazepina-4-carbossilato **21**.

Il prodotto metil 3,5-diidro-2H-1,4-benzossazepine-4-carbossilato **21** è stato quindi sintetizzato applicando le migliori condizioni di reazione utilizzate per la sintesi della benzossazina **9** (Capitolo 3.2). Il composto **20** viene quindi sciolto in DMC (60.00 eq), DABCO (1.00 eq) viene aggiunto alla miscela di reazione che viene scaldata a riflusso per 24 h. In queste condizioni l'eterociclo **21** è il prodotto principale della reazione ed è stato possibile isolarlo puro con resa del 86% come olio denso color giallo, in seguito a filtrazione su pad di gel di silice e senza ulteriori processi di purificazione. La struttura dell'eterociclo benzofuso **21** è confermata tramite spettroscopia NMR e spettrometria GC-MS.

E' interessante notare che facendo reagire l'aldeide salicilica **19** con amminoalcoli con numero crescente di atomi di carbonio si potrebbe utilizzare questa strategia sintetica per ottenere eterocicli a otto o nove membri.

## 4. Conclusioni

Nel presente studio di tesi si sono investigate nuove metodologie sintetiche per la realizzazione di eterocicli a sei e sette membri benzofusi tramite il chimismo dei carbonati organici.

Una strategia sintetica generale che consta di due steps è stata sviluppata e ottimizzata permettendo di sintetizzare l'1,4-benzodiossano **11**, la 1,4-benzossazina **9** e l'1,4-benzotiazina **10** con ottime rese. Nel primo step della reazione composti commerciali quali il catecolo **3**, il 2-amminofenolo **1** e il 2-amminotiofenolo **2** sono stati alchilati per reazione con EC in presenza di basi o catalizzatori per i relativi composti alchilati: il 2-(2-idrossietossi)fenolo **7**, il 2-((2-idrossi)etilammino)fenolo **5** ed il 2-(2-amminotiofenol)etanolo **6**.

Nel secondo step tali intermedi sono stati ciclizzati utilizzando il DMC come solvente, reagente e agente sacrificale. Inoltre, i principali intermedi carbossimetilati e i sottoprodotti di reazioni sono stati identificati, isolati e caratterizzati (appendice). Nel caso della preparazione via DACs degli eterocicli benzofusi 1,4-benzossazina **9** e l'1,4-benzotiazina **10** è stato inoltre proposto un meccanismo di reazione.

In seguito, questo approccio sintetico è stato testato per la preparazione di una tetraidrochinossalina a partire dalla 2-amminoanilina **4**. Sebbene l'intermedio alchilato 2-((2-idrossietil)ammino)anilina **8** sia stato isolato come puro con resa quantitativa, i tentativi condotti al fine di ottenere la tetraidrochinossalina **12** hanno portato solo alla formazione di diversi prodotti di reazione.

Una sintesi alternativa per questo eterociclo è stata anche preliminarmente investigata. In questa procedura sintetica la 2-amminoanilina **4** è stata convertita in buona resa nel composto bis-metilato **39**. La successiva reazione dell'intermedio alchilato con DMC è al momento in fase di studio.

Studi preliminari di ciclizzazione sono stati condotti anche per la preparazione di eterocicli piridinofuso derivanti da 2-ammino-3-idrossipiridina **13** e 2,3-diidrossipiridina **14**.

L'alchilazione della piridina 2-ammino-3-idrossipiridina **13** è stata ottenuta con una resa del 51%. L'intermedio alchilato così ottenuto è stato ciclizzato mediante l'impiego di una base forte (NaH) in eccesso. Il prodotto ciclico, ossia la *N*-carbossimetil 2,3-diidro-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]ossazina **17** è stato isolato con una resa del 49%.

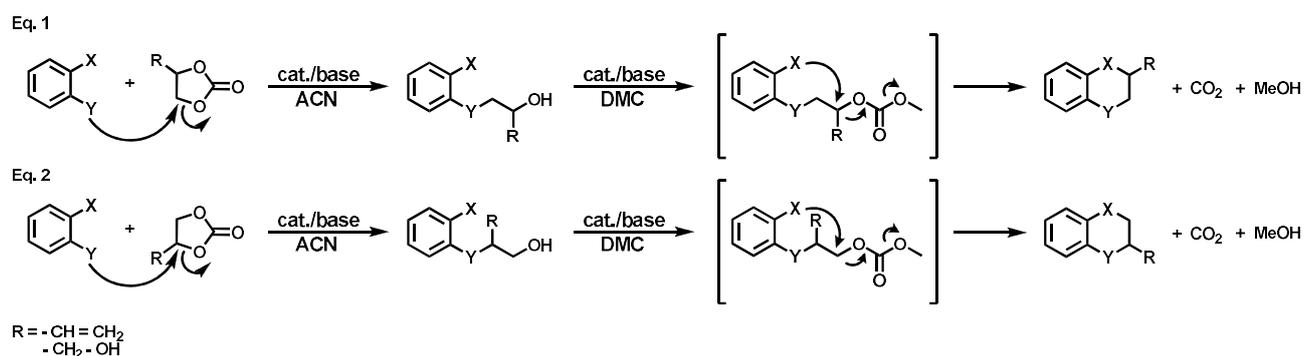
La reazione di alchilazione della 2,3-diidrossipiridina **14** ha portato al prodotto alchilato all'ossigeno **16** con una resa isolata del 27% in seguito purificazione tramite colonna cromatografica su gel di

silice. Si è poi quindi provato ad eseguire la reazione di chiusura d'anello, tuttavia l'eterociclo di interesse non è stato identificato nel grezzo di reazione. Lo studio di ottimizzazione di questa metodologia è ancora in corso durante la stesura di questa tesi.

La procedura sintetica per ottenere gli eterocicli a sei membri benzofusi con DMC è stata usata con successo per la realizzazione di un eterociclo a sette membri **21**. In questo caso l'intermedio di reazione è facilmente sintetizzato a partire dall'aldeide salicilica tramite amminazione riduttiva con una resa del 89%. La reazione di ciclizzazione è stata condotta facendo reagire l'intermedio alchilato a **20** con DMC in presenza di DABCO. Il prodotto ciclico **21** è ottenuto puro con resa dell'86% in seguito a filtrazione su pad di gel di silice ed evaporazione del solvente.

La procedura sintetica descritta in questo lavoro di tesi impiega diverse basi azotate, inorganiche e catalizzatori per massimizzare la resa dei prodotti isolati. Una ulteriore ottimizzazione di tale strategia è al momento mirata ad eliminare processi di purificazione che richiedono l'impiego di grandi quantità di solventi come la cromatografia su gel di silice. In aggiunta sono in corso studi per verificare la possibilità di recuperare e riutilizzare i catalizzatori testati.

Studi futuri saranno anche mirati all'impiego di EC funzionalizzati (**Schema 4.1**). La posizione del gruppo R e di conseguenza la stereochimica dell'etilen carbonato sostituito possono influenzare la struttura dell'eterociclo ottenuto a fine reazione. Il sostituente posto sulla catena può essere per esempio un gruppo vinilico o un idrossile (protetto) derivato come nel glicerol carbonato per poter promuovere polimerizzazioni, addizioni o sostituzioni sugli eterocicli sintetizzati e ottenere così molecole più complesse.



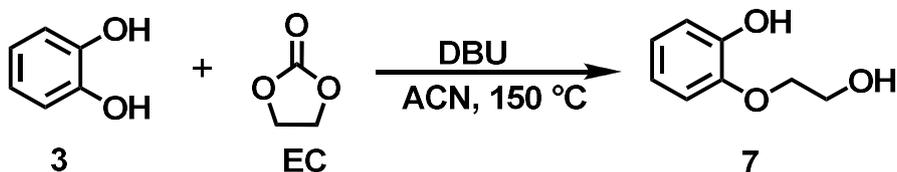
**Schema 4.1.** Meccanismo di reazione proposto per la sintesi di un eterociclo funzionalizzato utilizzando EC sostituiti come agenti alchilanti.

Infine, impiegando come substrati di partenza catecolo, 2-amminofenolo, 2-amminotiofenolo, etc. contenenti ulteriori gruppi funzionali in posizione 3, 4 o 5 come per esempio il 2-ammino-4-

clorofenolo si potrebbero sintetizzare eterocicli con anelli aromatici sostituiti e quindi ulteriormente derivatizzabili.

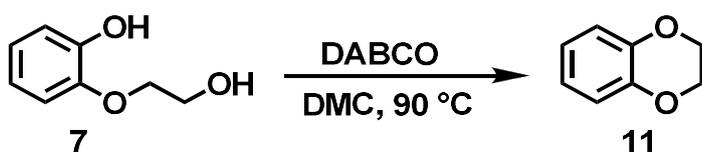
## 5. Parte sperimentale

### Sintesi 2-(2-idrossietossi)fenolo **7**



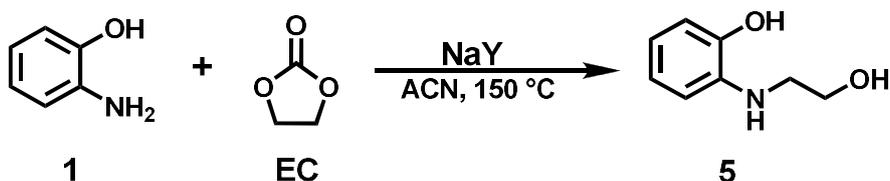
Ad una sospensione di **3** (4.00 g, 36.00 mmol) e di EC (3.20 g, 36.00 mmol) in ACN viene aggiunto DBU (5.53 g, 36.00 mmol). La miscela di reazione viene riscaldata a 150°C in autoclave per 24 h, in atmosfera di N<sub>2</sub>. La miscela di reazione viene quindi raffreddata a r.t., filtrata su pad di gel di silice e il solvente viene rimosso tramite evaporazione al rotavapor. Il composto **7** viene isolato puro come polvere bianca in seguito a colonna cromatografica su gel di silice (eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc 9:1) con resa del 72% (4.00 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 7.04-6.80 (m, 4H), 4.23-4.14 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 146.5, 145.8, 122.5, 120.2, 115.6, 113.4, 70.6, 61.4.

### Sintesi di 2,3-diidrobenzo[b][1,4]diossina **11**



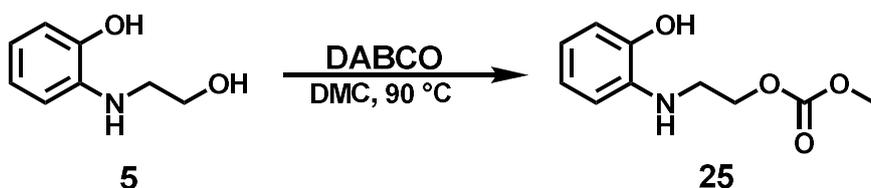
Ad una sospensione di **7** (1.00 g, 6.49 mmol) e DMC (30.00 mL, 350.00 mmol) viene aggiunto DABCO (0.73 g, 6.49 mmol). La miscela di reazione viene riscaldata a riflusso per 3 h, in atmosfera di N<sub>2</sub> e in seguito raffreddata a r.t., filtrata su pad di gel di silice e il solvente viene rimosso tramite evaporazione al rotavapor. Il composto **11** viene isolato puro come olio denso trasparente con resa quantitativa (0.87 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 6.93-6.81 (m, 4H), 4.33-4.25 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 143.6 (2C), 121.4 (2C), 117.3 (2C), 64.3 (2C)

### Sintesi di 2-((2-idrossietil)ammino)fenolo **5**



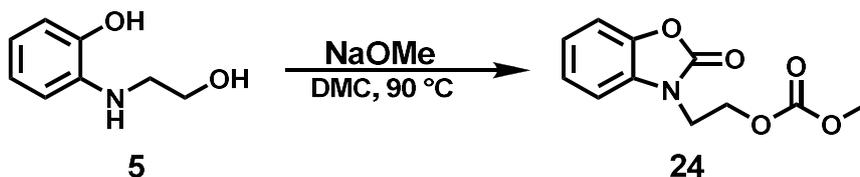
Ad una sospensione di **1** (4.00 g, 36.65 mmol) e di EC (3.20 g, 36.65 mmol) in ACN viene aggiunto NaY (4.00 g). La miscela di reazione viene riscaldata a 150 °C in autoclave per 5 h, in atmosfera di N<sub>2</sub> e in seguito raffreddata a r.t., filtrata su pad di gel di silice e il solvente viene rimosso tramite evaporazione al rotavapor. Il composto **5** viene isolato puro come cristalli gialli in seguito a cristallizzazione in DCM, con resa del 88% (4.94 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm = 6.76-6.64 (m, 3H), 6.58-6.53 (m, 1H), 3.77 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.1, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm = 144.9, 137.6, 119.8, 117.6, 113.5, 111.3, 60.4, 45.8. HRMS: *m/z* [M-H]<sup>-</sup> calcolato per C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>: 152.0717; trovato: 152.0720.

### Sintesi di 2-((2-idrossifenil)ammino)etil metil carbonato **25**



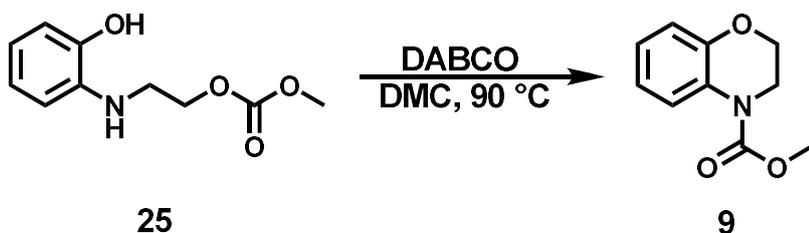
Ad una soluzione di **5** (0.20 g, 1.31 mmol) e DMC (6.00 mL, 0.33 mmol) viene aggiunto DABCO (0.04 g, 0.33 mmol). La miscela di reazione viene riscaldata a riflusso per 40 min e in seguito raffreddata a r.t., filtrata su pad di gel di silice e il solvente viene rimosso tramite evaporazione al rotavapor. Il composto **25** viene isolato puro come olio marrone in seguito a colonna cromatografica su gel di silice (eluente esano:EtOAc 9:1), con resa del 43% (0.12 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 6.91-6.84 (m, 1H), 6.79-6.63 (m, 1H), 4.37 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.47 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 155.9, 144.2, 136.1, 121.5, 118.6, 114.6, 112.8, 66.6, 55.0, 43.3. HRMS: *m/z* [M] calcolato per C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>: 211.0845; trovato: 211.0848.

### Sintesi di (2-(2-ossobenzo[d]ossazol-3(2H)-yl)etil) carbonato **24**



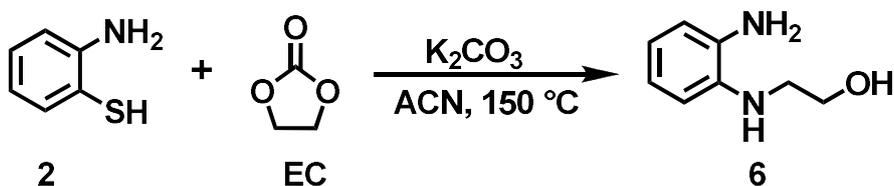
Ad una soluzione di **5** (1.00 g, 6.53 mmol) e DMC (27.50 mL, 326.50 mmol) viene aggiunto NaOMe (0.35 g, 6.53 mmol). La miscela di reazione viene riscaldata a riflusso per 24 h e in seguito raffreddata a r.t., filtrata su pad di gel di silice e il solvente viene rimosso tramite evaporazione al rotavapor. Il composto **24** viene isolato puro come olio giallo senza ulteriori processi di purificazione, con resa del 71% (1.10 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 7.25-7.18 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 4.48 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.14 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.75 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 155.3, 154.4, 142.7, 131.1, 123.9, 122.7, 110.1, 108.5, 64.8, 55.1, 41.3. HRMS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcolato per  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_5$ : 238.0710; trovato: 238.0719.

### Sintesi di 2,3-diidro-4H-benzo[b][1,4]ossazina-4-carbossilato **9**



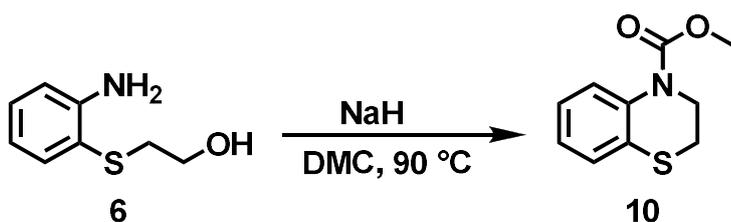
Ad una soluzione di **25** (0.50 g, 3.27 mmol) e DMC (13.76 mL, 163.50 mmol) viene aggiunto DABCO (0.36 g, 3.27 mmol). La miscela di reazione viene riscaldata a riflusso per 4 h e in seguito raffreddata a r.t., filtrata su pad di gel di silice e il solvente viene rimosso tramite evaporazione al rotavapor. Il composto **9** viene isolato puro come solido giallo senza ulteriori processi di purificazione, con resa del 85.4% (0.54 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 7.35-7.31 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 4.46-4.39 (m, 2H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.83 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 157.5, 155.0, 128.9, 128.3, 126.1, 120.9, 112.1, 62.5, 55.6, 47.0.

### Sintesi 2-(2-amminotiofenolo)etanolo **6**



Ad una sospensione del **2** (4.00 g, 32 mmol) ed EC (2.81 g, 32 mmol) in ACN viene aggiunto  $K_2CO_3$  (4.42 g, 32.00 mmol). La miscela di reazione viene riscaldata a  $150\text{ }^\circ\text{C}$  in autoclave per 5h, in atmosfera di  $N_2$  e in seguito raffreddata a r.t., filtrata su pad di gel di silice e il solvente viene rimosso tramite evaporazione al rotavapor. Il composto **6** viene isolato puro come olio denso nero con resa quantitativa (5.36 g).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm = 7.46-7.38 (m, 1H), 7.22-7.11 (m, 1H), 6.81-6.68 (m, 2H), 4.41 (br, 2H), 3.71-3.61 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.98-2.86 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.65 (br, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm = 148.4, 136.6, 130.2, 119.2, 117.0, 115.5, 60.6, 38.3. HRMS:  $m/z$   $[M+H]^+$  calcolato per  $C_8H_{12}NOS$ : 170.0634; trovato: 170.0627. FTIR:  $\nu\text{ cm}^{-1} = 3434 - 3350$  (stretching N-H).

### Sintesi di metil 2,3-diidro-4H-benzo[*b*][1,4]tiazina-4-carbossilato **10**

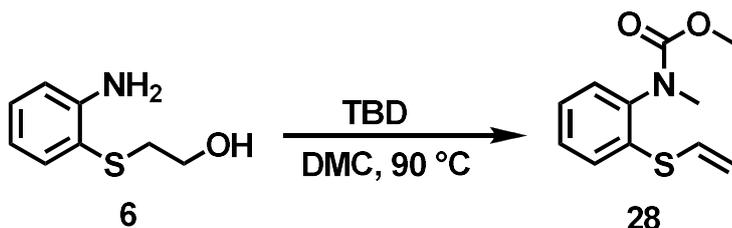


Ad una soluzione di **6** (0.50 g, 2.95 mmol) in DMC (45.00 mL, 534.02 mmol) viene aggiunto NaH (0.21 g, 8.85 mmol). La miscela di reazione viene riscaldata a riflusso per 24 h, in atmosfera di  $N_2$  e in seguito raffreddata a r.t., filtrata su pad di gel di silice e il solvente viene rimosso tramite evaporazione al rotavapor. Il composto **10** viene isolato puro come olio denso color giallo in seguito a purificazione tramite colonna cromatografica su gel di silice (eluente esano:Et<sub>2</sub>O 95:5) con resa del 71% (0.44 g).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm = 7.51-7.34 (m, 1H), 7.23-6.95 (m, 3H), 4.05-3.91 (m,

2H), 3.80 (s, 3H), 3.31-3.15 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 154.9, 136.4, 127.0, 126.6, 126.5, 125.4, 124.0, 53.2, 42.9, 28.3.

HRMS:  $m/z$  [M] calcolato per  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ : 209.0510; trovato: 209.0507.

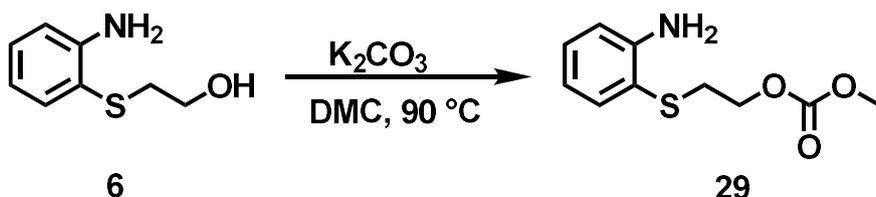
### Sintesi di metil metil(2-(viniltio)fenil)carbammato 28



Ad una soluzione di **6** (0.50 g, 2.95 mmol) in DMC (15.00 mL, 177.00 mmol) viene aggiunto TBD (0.41 g, 2.95 mmol). La miscela di reazione viene riscaldata a riflusso per 24 h, in atmosfera di  $\text{N}_2$  e in seguito raffreddata a r.t., filtrata su pad di gel di silice e il solvente viene rimosso tramite evaporazione al rotavapor. Il composto **28** viene isolato puro come olio denso color giallo chiaro in seguito a purificazione tramite colonna cromatografica su gel di silice con resa del 71% (0.47 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 7.55-7.14 (m, 4H), 6.66-6.45 (m, 1H), 5.55-5.28 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.18 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 156.1, 142.1, 134.1, 131.0, 130.4, 128.4, 128.2, 128.0, 117.3, 53.0, 37.3.

HRMS:  $m/z$  [M] calcolato per  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ : 223.0667; trovato: 223.0669.

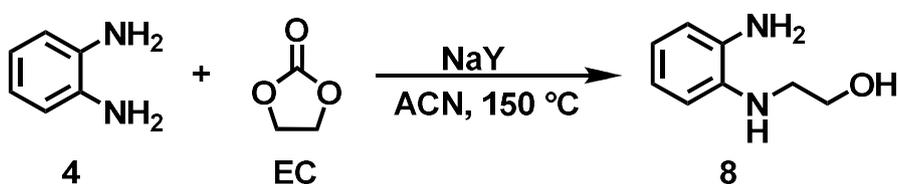
### Sintesi di 2-((2-amminofenil)tio)etil metil carbonato 29



Ad una soluzione di **6** (0.50 g, 2.95 mmol) in DMC (15.00 mL, 177.00 mmol) viene aggiunto  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.41 g, 2.95 mmol). La miscela di reazione viene riscaldata a riflusso per 24 h, in atmosfera di  $\text{N}_2$  e

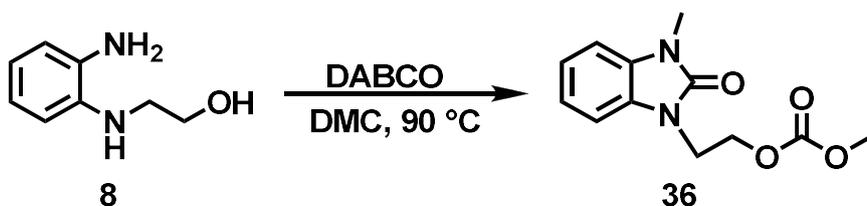
in seguito raffreddata a r.t., filtrata su pad di gel di silice e il solvente viene rimosso tramite evaporazione al rotavapor. Il composto **29** viene isolato puro come olio denso color giallo (0.66 g, 98%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 7.56-7.37 (m, 1H), 7.21-7.10 (m, 1H), 6.79-6.63 (m, 2H), 4.27-4.17 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.06-2.94 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 155.5, 148.7, 136.5, 130.4, 118.6, 116.1, 115.1, 66.2, 54.9, 33.1.  
 HRMS:  $m/z$  [M] calcolato per  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ : 227.0616; trovato: 227.0618.  
 FTIR:  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  = 3455 - 3366 (stretching N-H).

### Sintesi 2-((2-idrossietil)ammino)anilina **8**



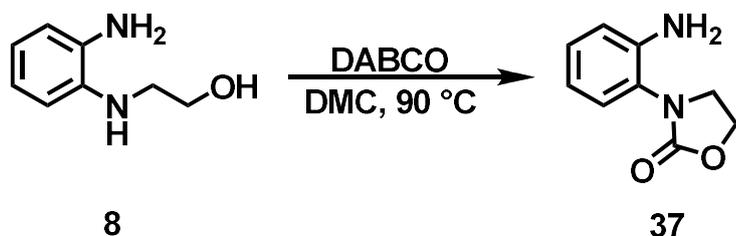
Ad una sospensione di **4** (4.00 g, 37 mmol) ed EC (3.26 g, 37 mmol) in ACN viene aggiunto NaY (4 g). La miscela di reazione viene scaldata a 150°C in autoclave per 5h, in atmosfera di  $\text{N}_2$  e in seguito raffreddata a r.t., filtrata su pad di gel di silice e il solvente viene rimosso tramite evaporazione al rotavapor. Il composto **8** viene isolato puro come olio denso nero con resa quantitativa (5.57 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 6.91-6.65 (m, 4H), 3.95-3.84 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.38-3.28 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 137.2, 134.7, 120.7, 119.3, 116.7, 112.5, 61.2, 46.4.

### Sintesi di metil (2-(3-metil-2-osso-2,3-diidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil) carbonato **36**



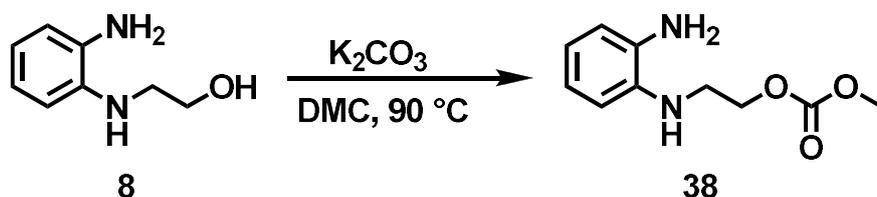
Ad una soluzione di **8** (0.50 g, 3.28 mmol) in DMC (16.58 mL, 196.80 mmol) viene aggiunto DABCO (0.37 g, 3.28 mmol). La miscela di reazione viene riscaldata a riflusso per 24 h, in atmosfera di N<sub>2</sub> e in seguito raffreddata a r.t., filtrata su pad di gel di silice e il solvente viene rimosso tramite evaporazione al rotavapor. Il composto **36** viene isolato puro come olio denso color giallo con resa quantitativa (0.44 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 7.19-6.93 (m, 4H), 4.48-4.40 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.24-4.14 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.44 (s, 3H).  
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 155.5, 154.3, 130.1, 129.4, 121.4, 121.3, 107.7, 107.5, 65.5, 54.9, 40.1, 27.1.

### Sintesi di 3-(2-amminofenil)ossazolidin-2-one **37**



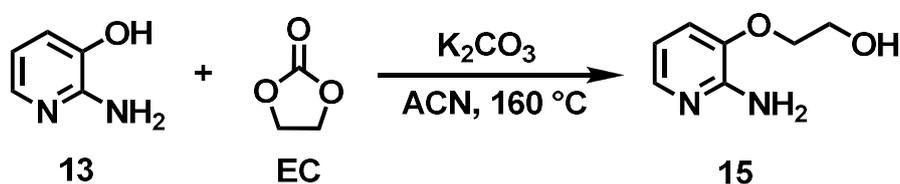
Ad una soluzione di **8** (0.50 g, 3.28 mmol) in DMC (25.15 mL, 298.48 mmol) viene aggiunto DABCO (0.37 g, 3.28 mmol). La miscela di reazione viene riscaldata a riflusso per 1 h, in atmosfera di N<sub>2</sub> e in seguito raffreddata a r.t., filtrata su pad di gel di silice e il solvente viene rimosso tramite evaporazione al rotavapor. Il composto **37** viene isolato puro come olio denso color giallo con resa del 98% (0.57 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 7.20-7.06 (m, 2H), 6.90-6.76 (m, 2H), 4.61-4.49 (m, 2H), 4.06-3.97 (m, 2H).

### Sintesi di 2-((2-amminofenil)ammino)etil metil carbonato **38**



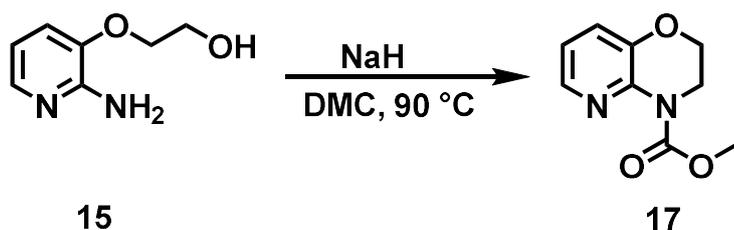
Ad una miscela di **8** (0.50 g, 3.28 mmol) in DMC (25.15 mL, 298.48 mmol) viene aggiunto  $K_2CO_3$  (0.45 g, 3.28 mmol). La miscela di reazione viene riscaldata a refluxo per 24 h, in atmosfera di  $N_2$  e in seguito raffreddata a r.t., filtrata su pad di gel di silice e il solvente viene rimosso tramite evaporazione al rotavapor. Il composto **38** viene isolato puro come olio denso color arancione con resa del 96% (0.66 g).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm = 6.92-6.63 (m, 4H), 4.46-4.35 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.48-3.41 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 3.25 (br, 3H).

### Sintesi 3-(2-idrossietiletere)-2-amminopiridina **15**



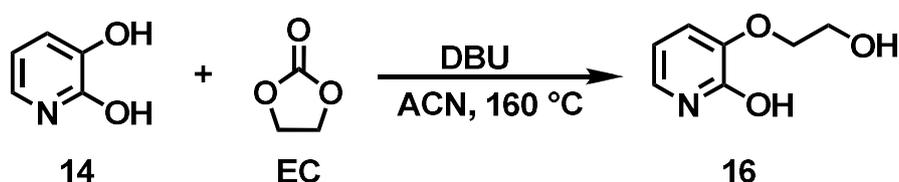
Ad una sospensione di **13** (1.00 g, 9.08 mmol) ed EC (0.80 g, 9.08 mmol) in ACN viene aggiunto  $K_2CO_3$  (1.25 g, 9.08 mmol). La miscela di reazione viene scaldata a  $160^\circ C$  in autoclave per 24 h, in atmosfera di  $N_2$  e in seguito raffreddata a r.t., filtrata su pad di celite e il solvente viene rimosso tramite evaporazione al rotavapor. Il composto **15** viene isolato puro come olio denso color marrone in seguito a purificazione tramite colonna cromatografica su gel di silice (eluente DCM:MeOH 95:5) con resa del 51% (0.71 g).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm = 7.58-7.45 (m, 1H), 7.14-7.02 (m, 1H), 6.66-6.54 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.98-3.87 (m, 2 H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm = 151.0, 142.0, 137.3, 116.5, 112.6, 69.5, 60.1.

### Sintesi di *N*-carbossimetil 2,3-diidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]ossazina **17**



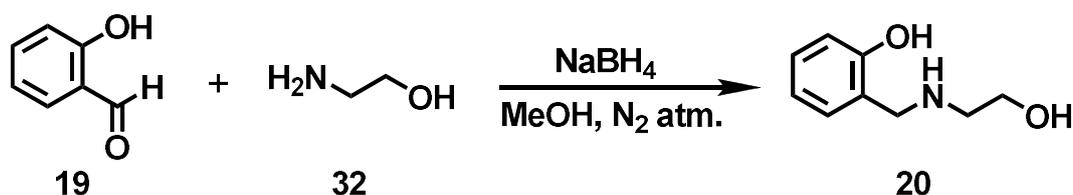
Ad una soluzione di **15** (0.38 g, 2.48 mmol) in DMC (50.22 mL, 595.20 mmol) viene aggiunto NaH (0.24 g, 9.92 mmol). La miscela di reazione viene riscaldata a riflusso per 24 h, in atmosfera di N<sub>2</sub> e in seguito raffreddata a r.t., filtrata su pad di gel di silice e il solvente viene rimosso tramite evaporazione al rotavapor. Il composto **17** viene isolato puro come olio denso trasparente in seguito a purificazione tramite colonna cromatografica su gel di silice (eluente EtOAc:esano 6:4) con resa del 49% (0.24 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 8.11-8.01 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 1H), 7.07-6.95 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.88 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 153.9, 142.3, 140.0, 139.1, 124.6, 120.9, 65.8, 53.6, 42.4.

### Sintesi 3-(2-idrossietilere)-2-idrossipiridina **16**



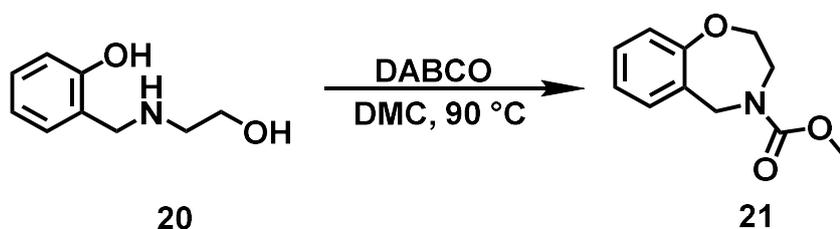
Ad una sospensione di **14** (1.00 g, 9.08 mmol) ed EC (0.80 g, 9.08 mmol) in ACN viene aggiunto DBU (1.38 g, 9.08 mmol). La miscela di reazione viene riscaldata a 160°C in autoclave per 24h, in atmosfera di N<sub>2</sub> e in seguito raffreddata a r.t., filtrata su pad di gel di celite e il solvente viene rimosso tramite evaporazione al rotavapor. Il composto **16** viene isolato puro come olio denso color marrone in seguito a purificazione tramite colonna cromatografica su gel di silice (eluente DCM:MeOH 95:5) con resa del 27% (0.39 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 7.20-7.03 (m, 1H), 6.97-6.77 (m, 1H), 6.35-6.15 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.93-3.75 (m, 2 H).

### Sintesi 2-(((2-idrossietil)amino)metil)fenolo **20**



Una soluzione di **19** (3.00 g, 24.60 mmol) ed **32** (1.50 g, 25.83 mmol) in MeOH è lasciata reagire a r.t. per 2 h, in atmosfera di N<sub>2</sub>. La soluzione è quindi raffreddata a 0 °C e viene aggiunto NaBH<sub>4</sub> (1.86 g, 49.20 mmol). La miscela di reazione è lasciata in agitazione per 5 h; vengono poi aggiunti 30 mL di H<sub>2</sub>O e poche gocce di HCl 2 N e la miscela viene lasciata in agitazione per 1 h. In seguito a estrazione con EtOAc ed evaporazione del solvente, il composto **20** viene isolato puro come sale giallo con resa del 89% (3.66 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 7.23-7.10 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.88-6.73 (m, 2H), 5.31(br, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.81-3.74 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.86-2.78 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 158.1, 128.8, 128.4, 122.3, 119.1, 116.4, 61.2, 53.3, 50.1.

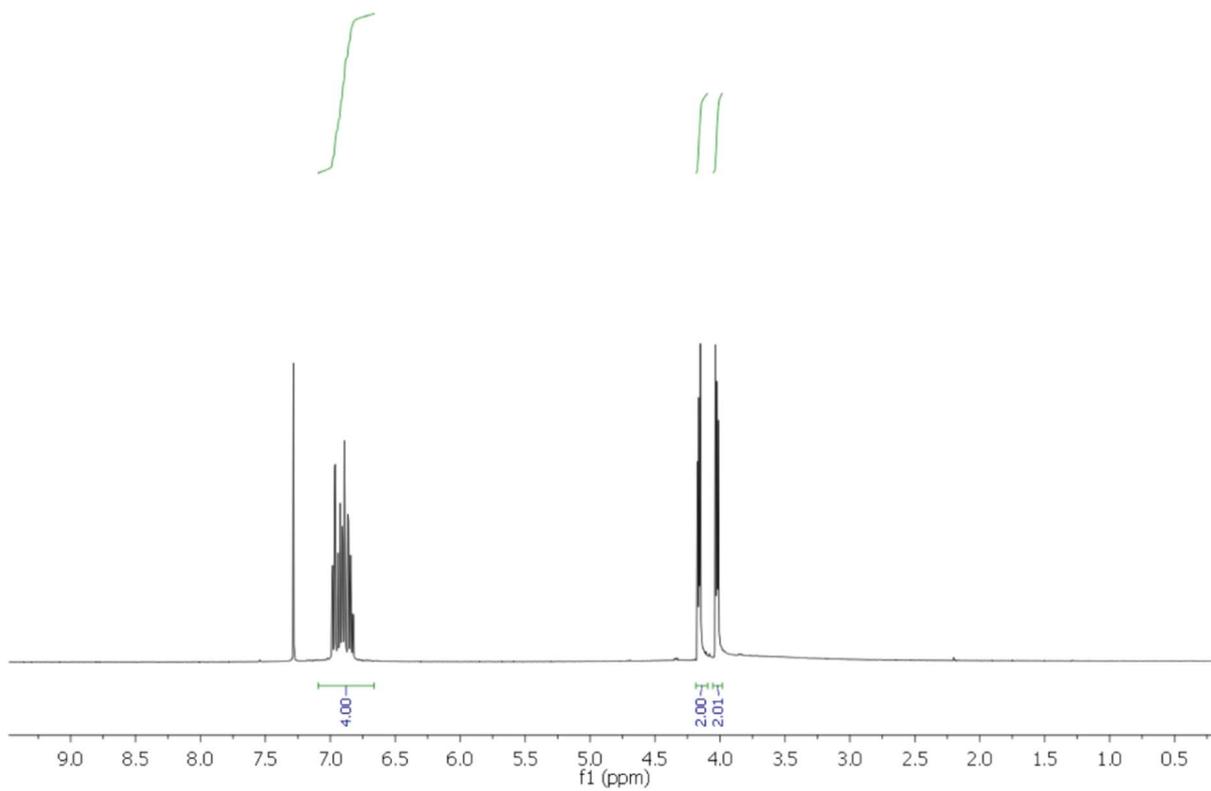
#### Sintesi di metil 3,5-diidro-2H-1,4-benzossazapina-4-carbossilato **21**



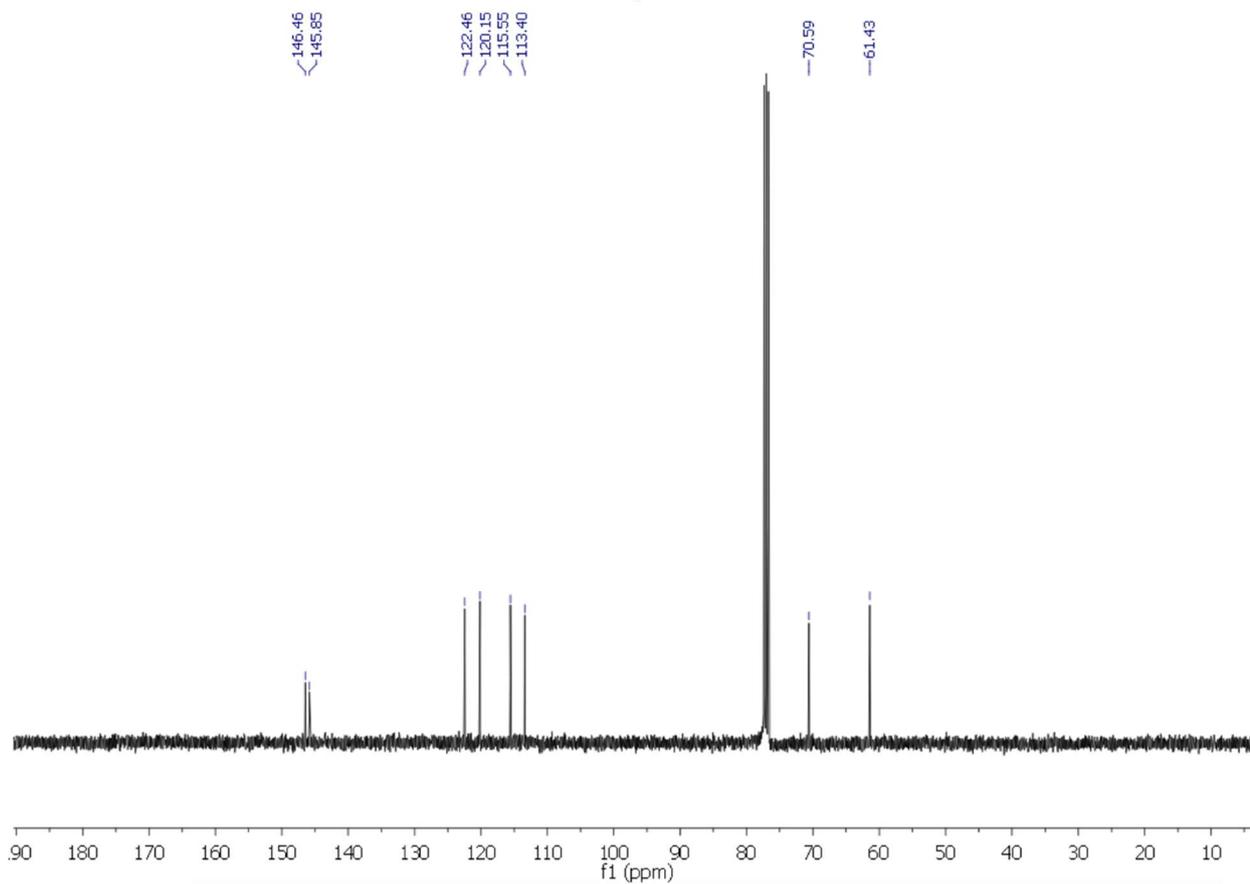
Ad una miscela di **20** (0.50 g, 2.99 mmol) in DMC (15.10 mL, 179.40 mmol) viene aggiunto DABCO (0.33 g, 2.99 mmol). La miscela di reazione viene riscaldata a riflusso per 24 h, in atmosfera di N<sub>2</sub> e in seguito raffreddata a r.t. Il composto **21** viene isolato puro come olio denso color giallo in seguito a filtrazione su pad di gel di silice e rimozione del solvente con resa del 86% (0.53 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 7.36-7.23 (m, 2H), 7.03-6.84 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.35-4.22 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.61-3.37 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 158.6, 157.6, 130.0, 129.3, 123.9, 120.7, 110.5, 61.8, 55.4, 44.4, 42.9.

## 6. Appendice

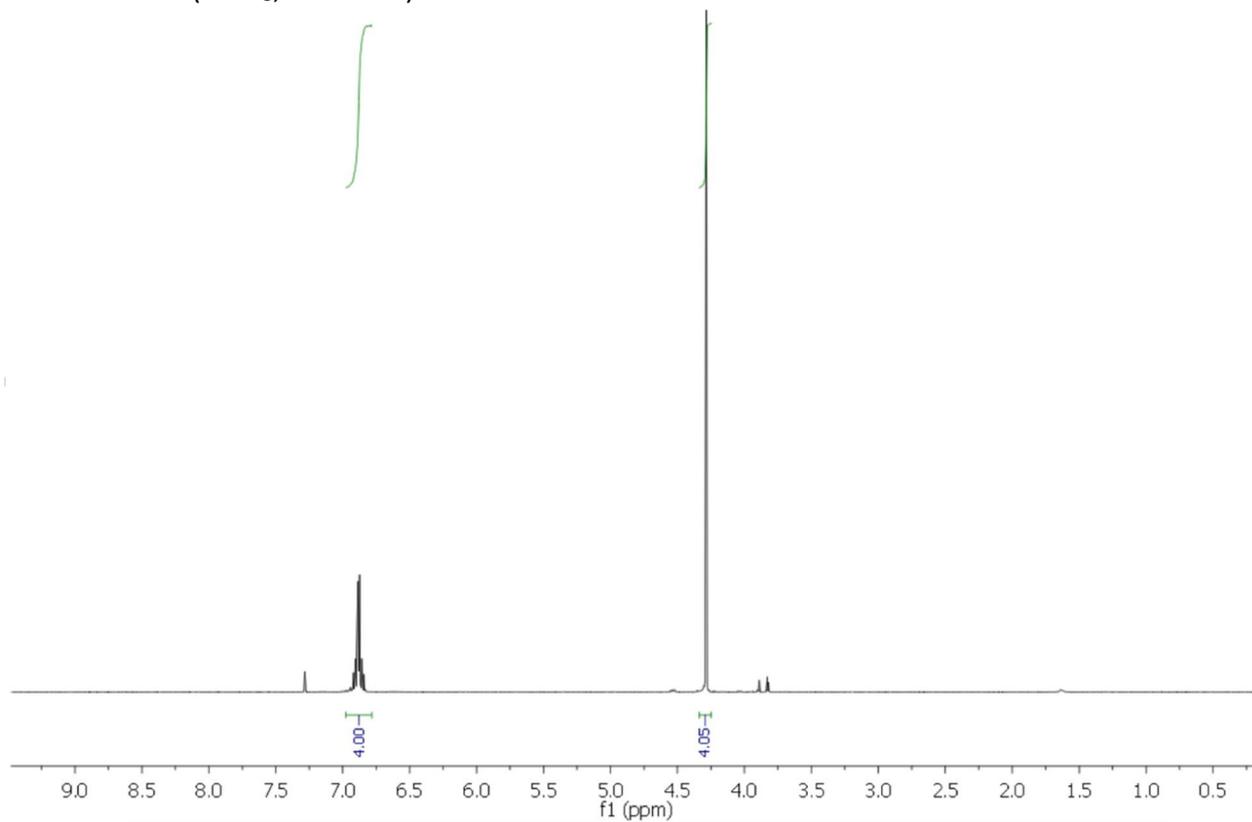
$^1\text{H-NMR}$  di **7** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)



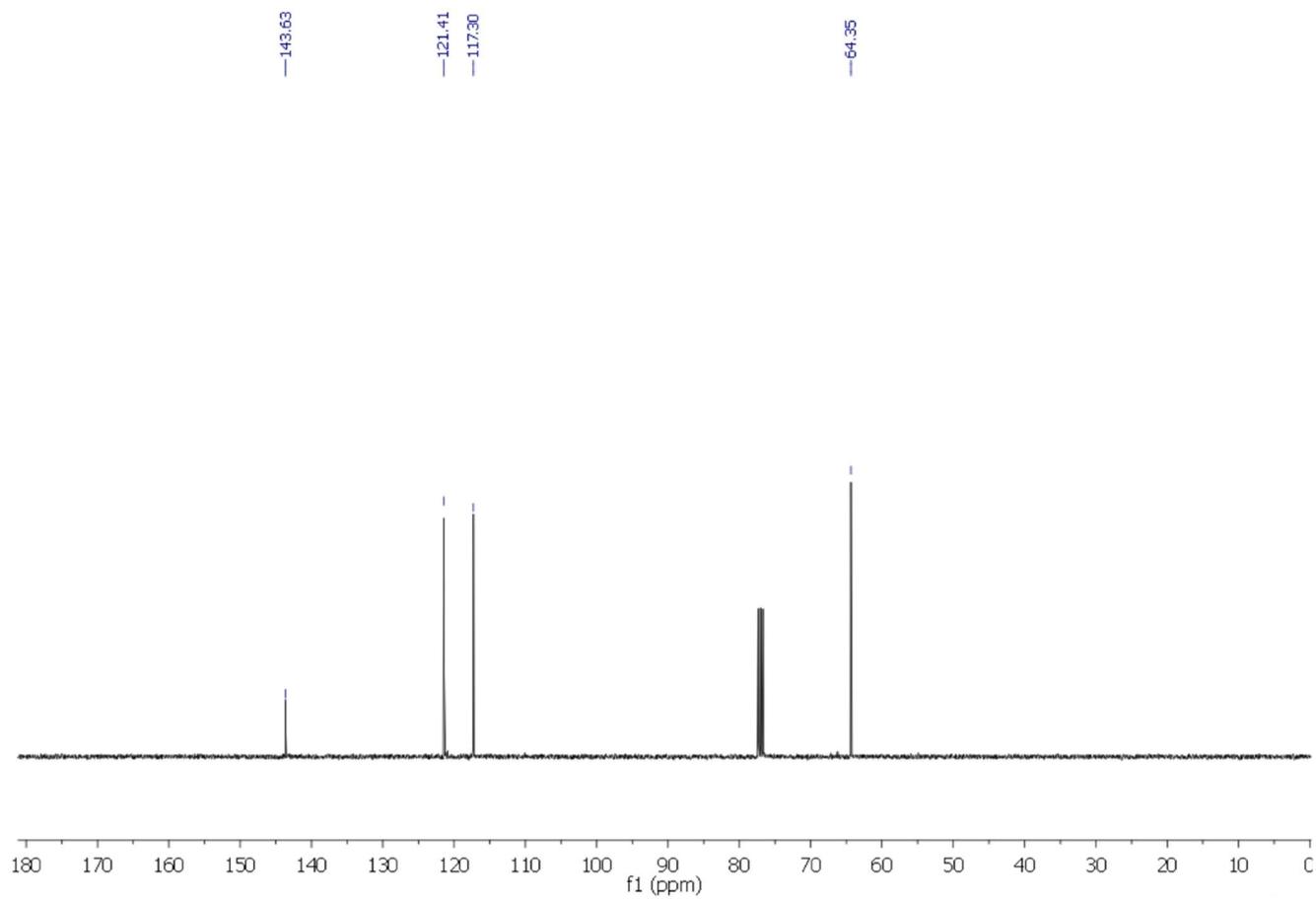
$^{13}\text{C-NMR}$  di **7** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)



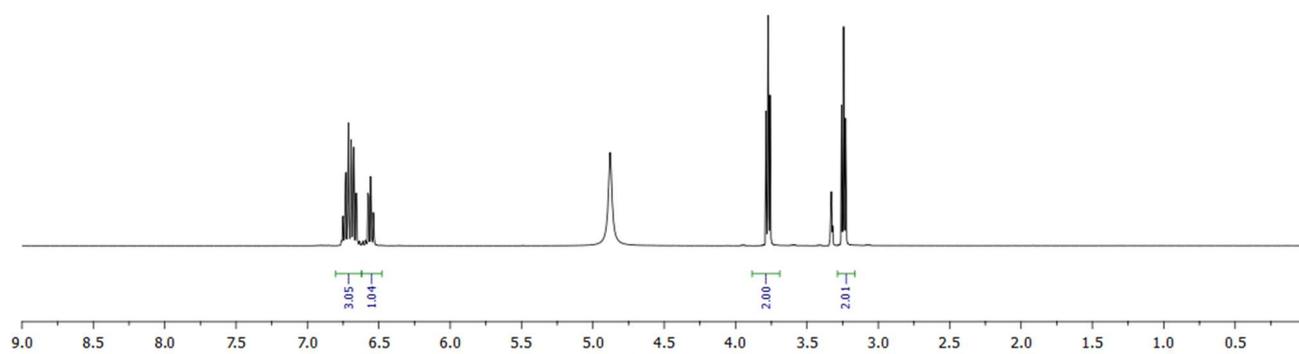
$^1\text{H-NMR}$  di **11** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)



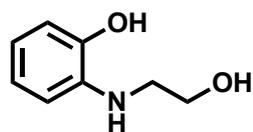
$^{13}\text{C-NMR}$  di **11** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)



$^1\text{H-NMR}$  di **5** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)



$^{13}\text{C-NMR}$  di **5** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)



144.87

137.56

119.81

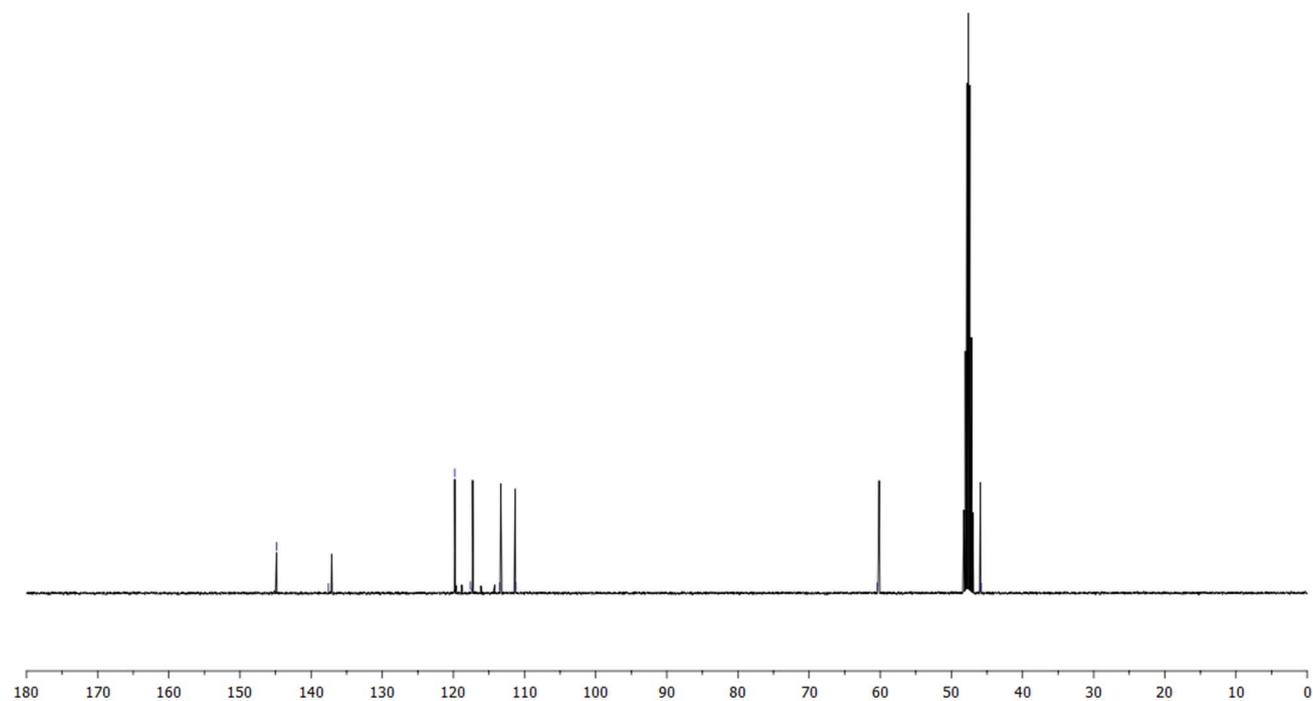
117.62

113.47

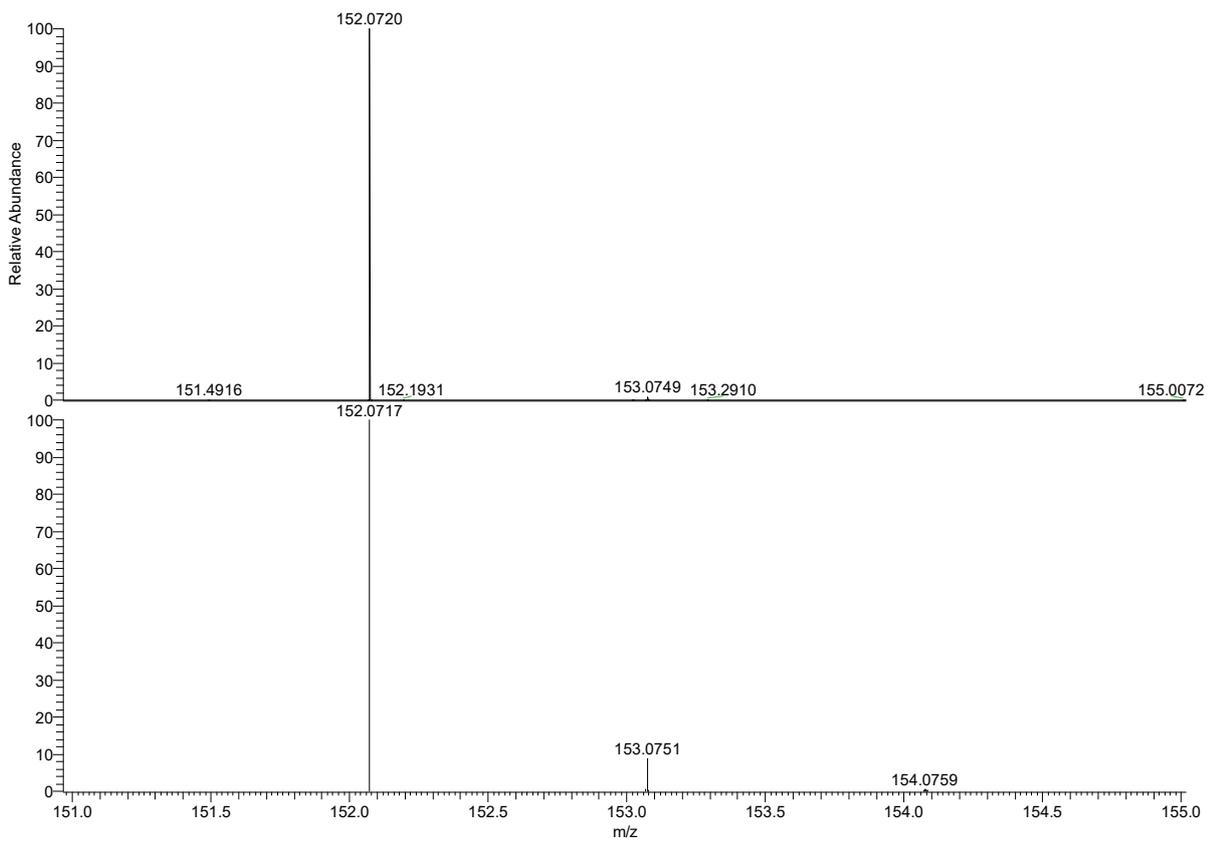
111.25

60.41

46.84



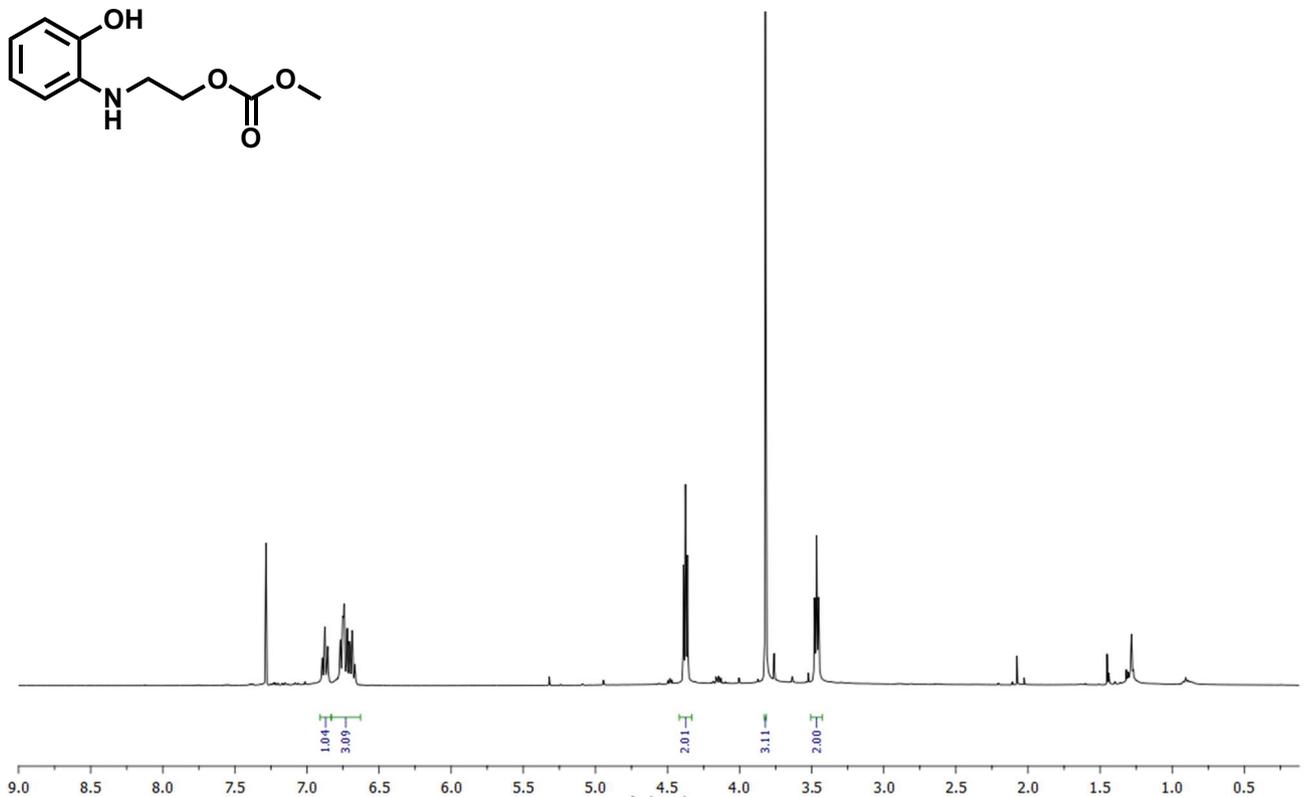
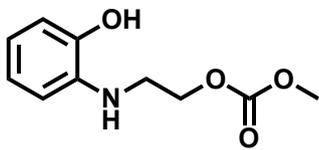
### Analisi HRMS (EI) di 5



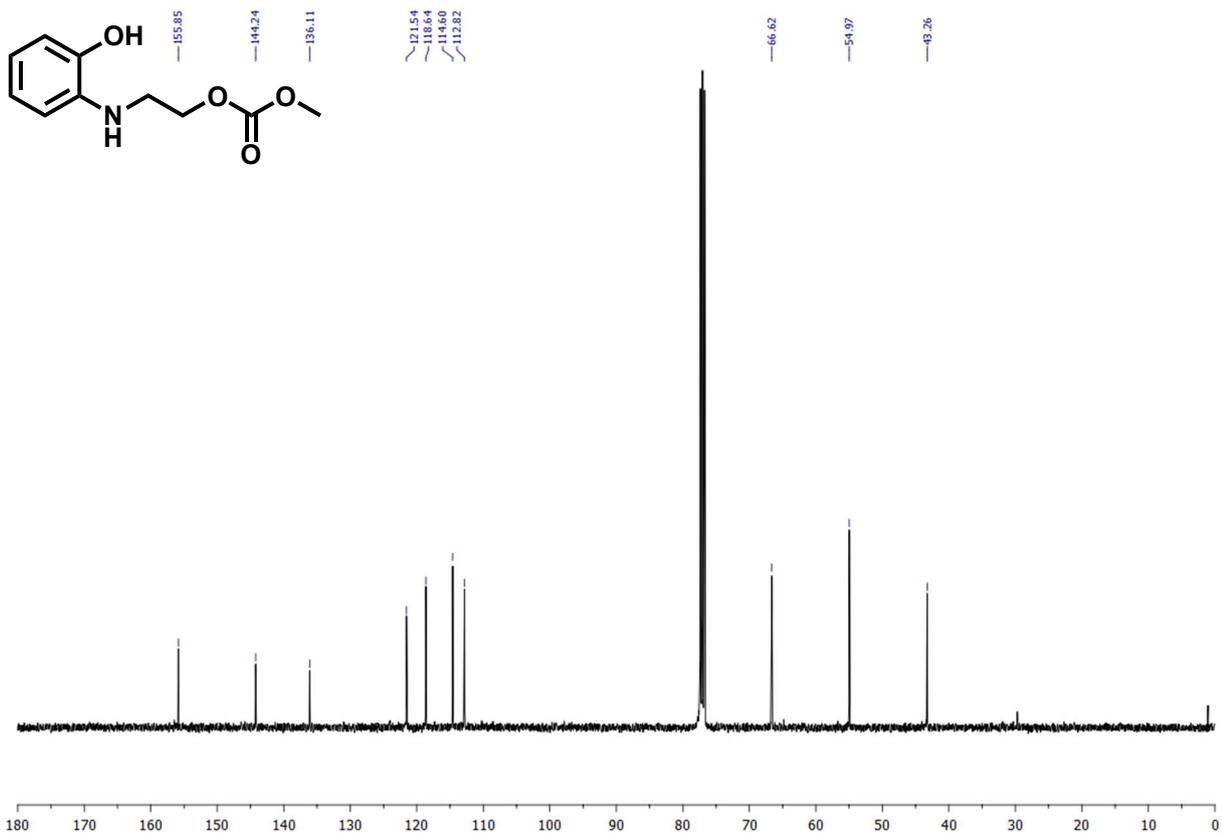
NL:  
6.29E6  
13  
neg\_171204150225  
#1 RT: 0.01 AV: 1  
T: FTMS - p ESI Full  
ms [100.00-200.00]

NL:  
9.09E5  
C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> +H:  
C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>  
pa Chrg -1

### <sup>1</sup>H-NMR di 25 (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz)

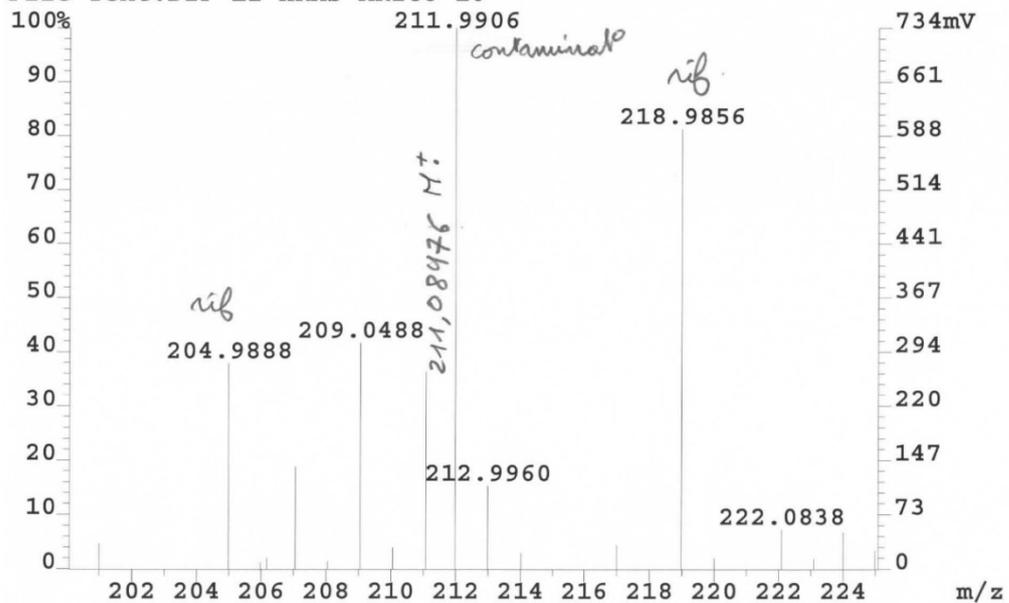


<sup>13</sup>C-NMR di **25** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)



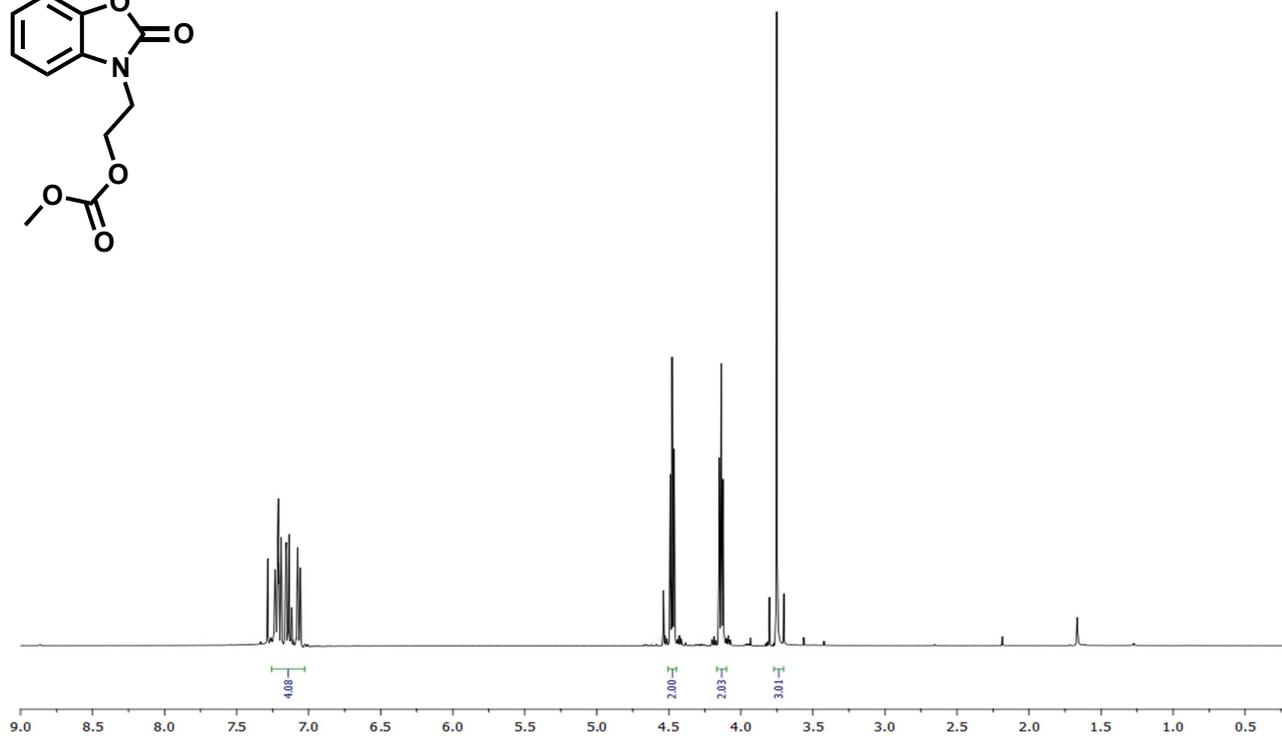
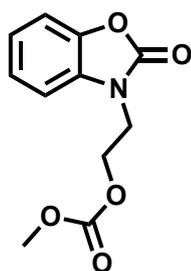
Analisi HRMS (EI) di **25**

File:EW Ident:45\_113 SMO(5,7) PKD(7,3,7,0.50%,0.0,0.00%,F,F) S>  
AutoSpec EI+ Voltage BpM:212 BpI:1155240 TIC:4304452 Flags:NOR>  
File Text:DIP EI-HRMS ARICO 10

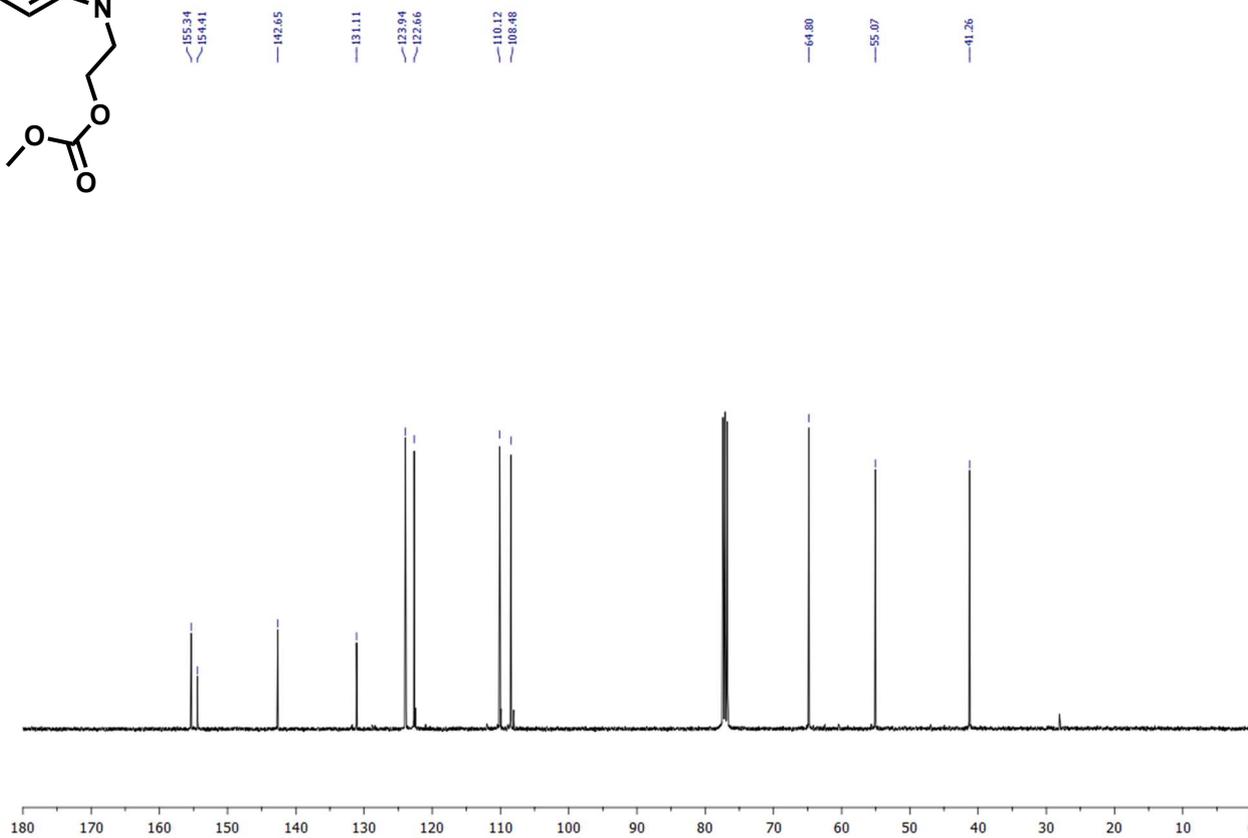
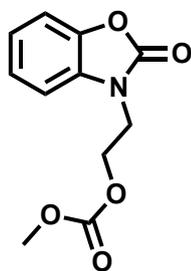


\* 204.9888 e 218.9856 sono i segnali del riferimento della massa esatta della analisi del campione contenente il segnale 211.9906.

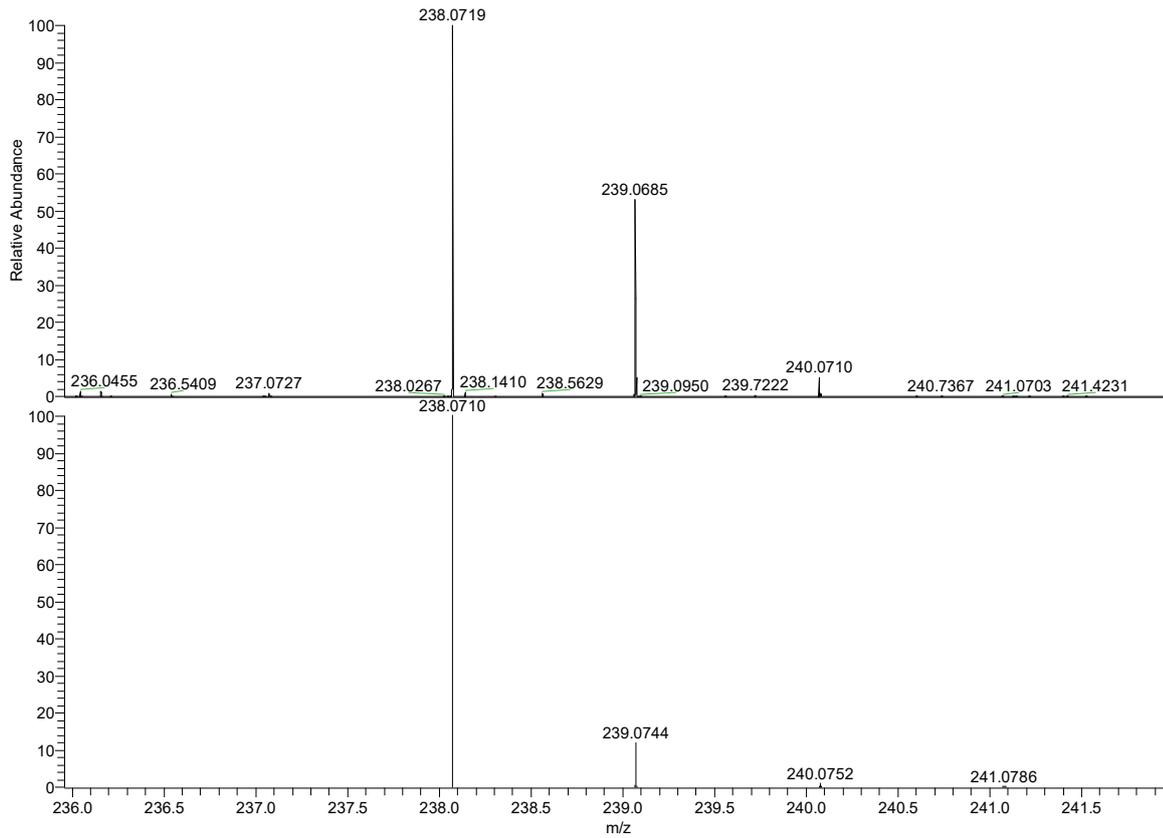
$^1\text{H-NMR}$  di **24** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)



$^{13}\text{C-NMR}$  di **24** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)



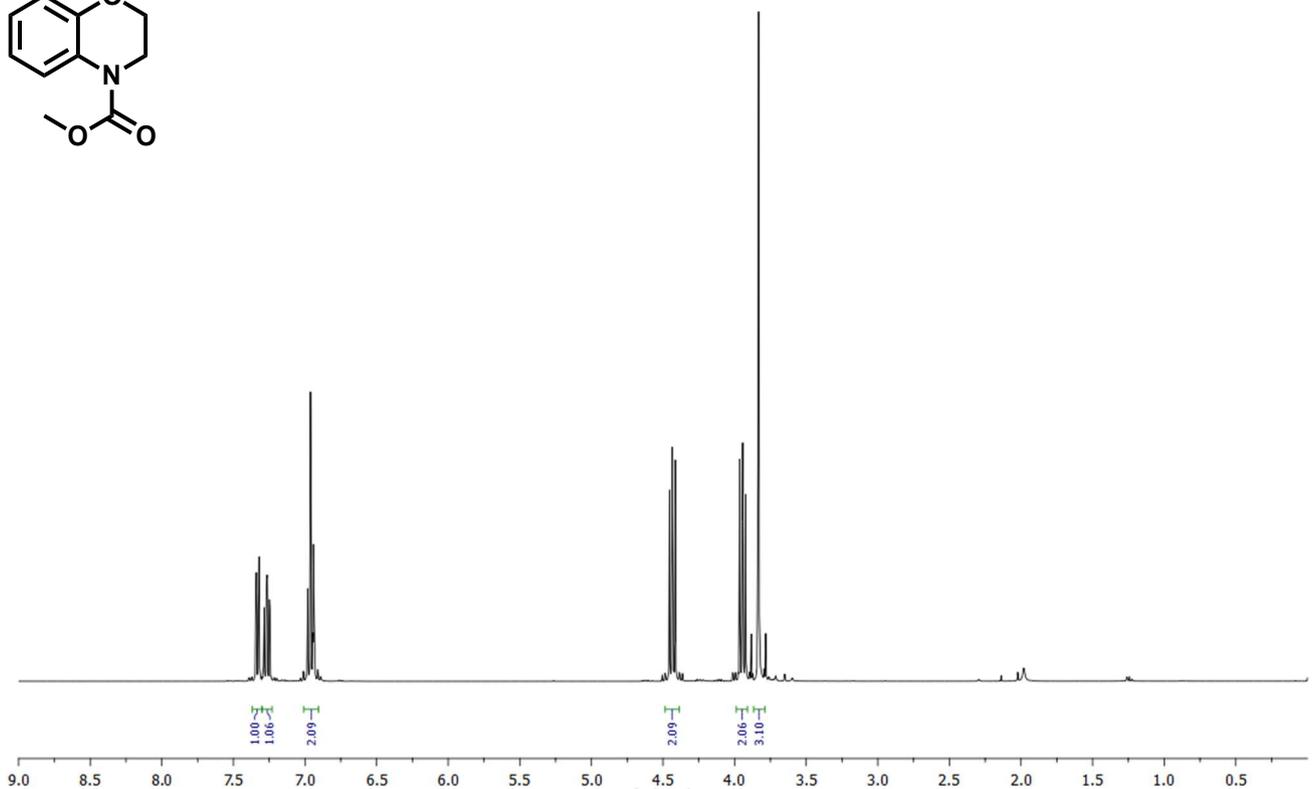
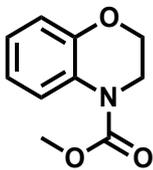
## Analisi HRMS (EI) di 24



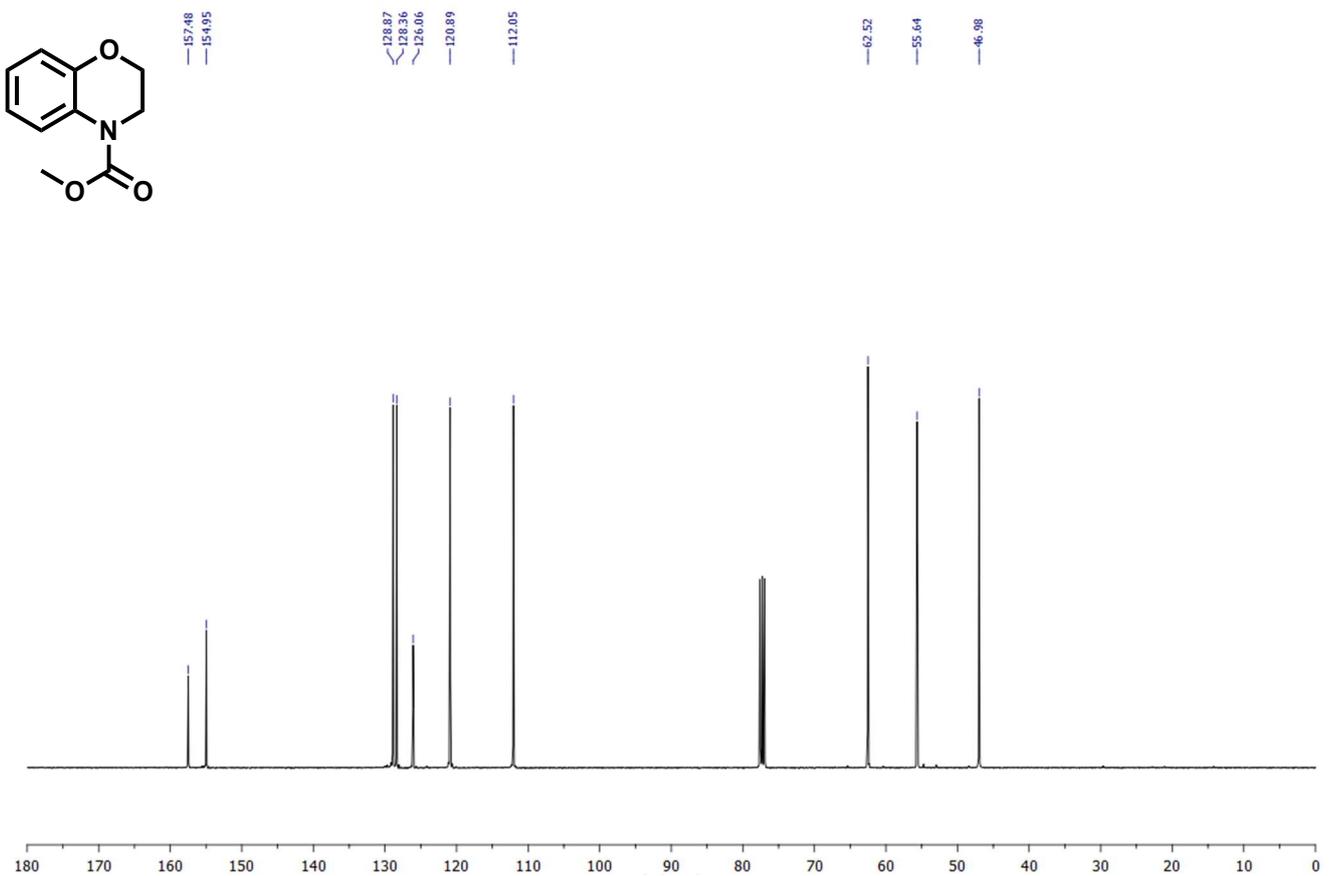
NL:  
1.77E6  
14  
pos. 171204150225#6  
-12 RT: 0.16-0.32  
AV: 7 T: FTMS + p  
ESI Full ms  
[200.00-300.00]

NL:  
8.73E5  
C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub> +H:  
C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>1</sub>O<sub>5</sub>  
pa Chrg 1

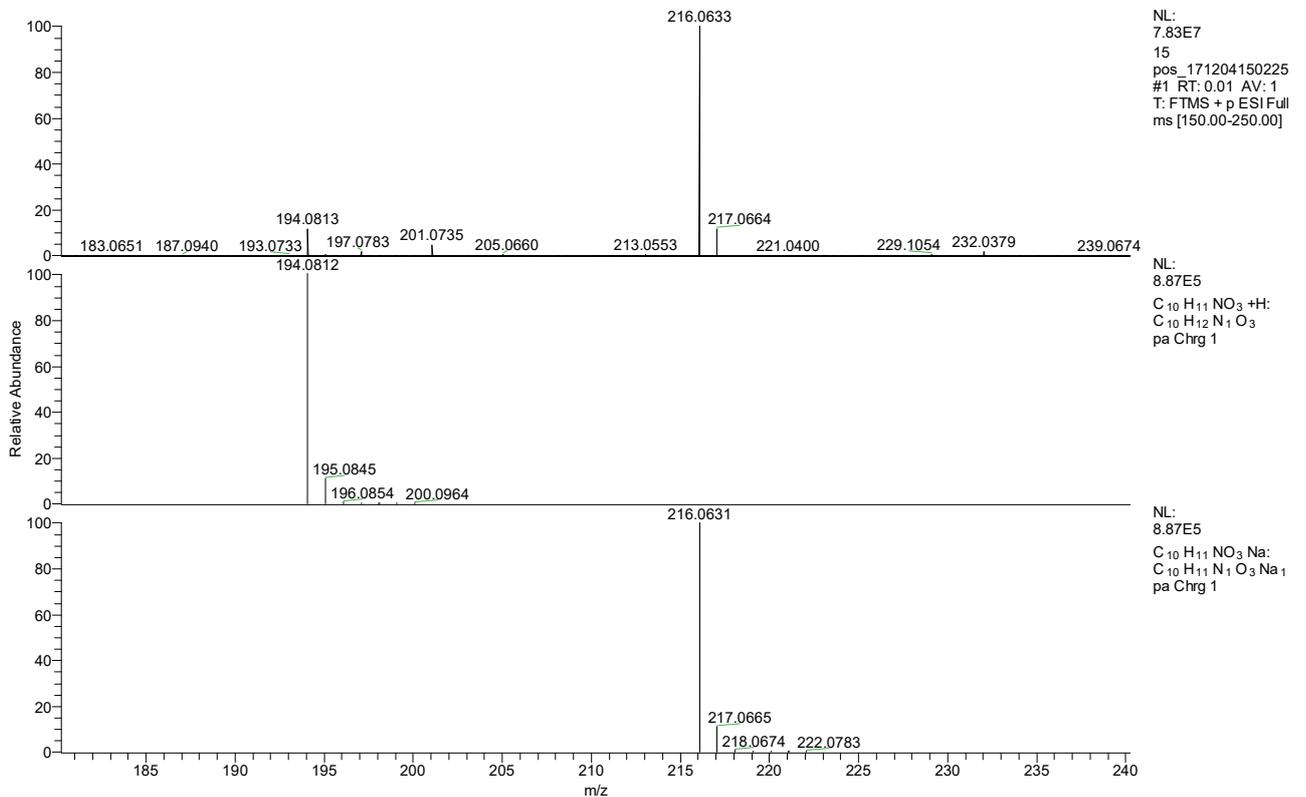
## <sup>1</sup>H-NMR di 9 (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)



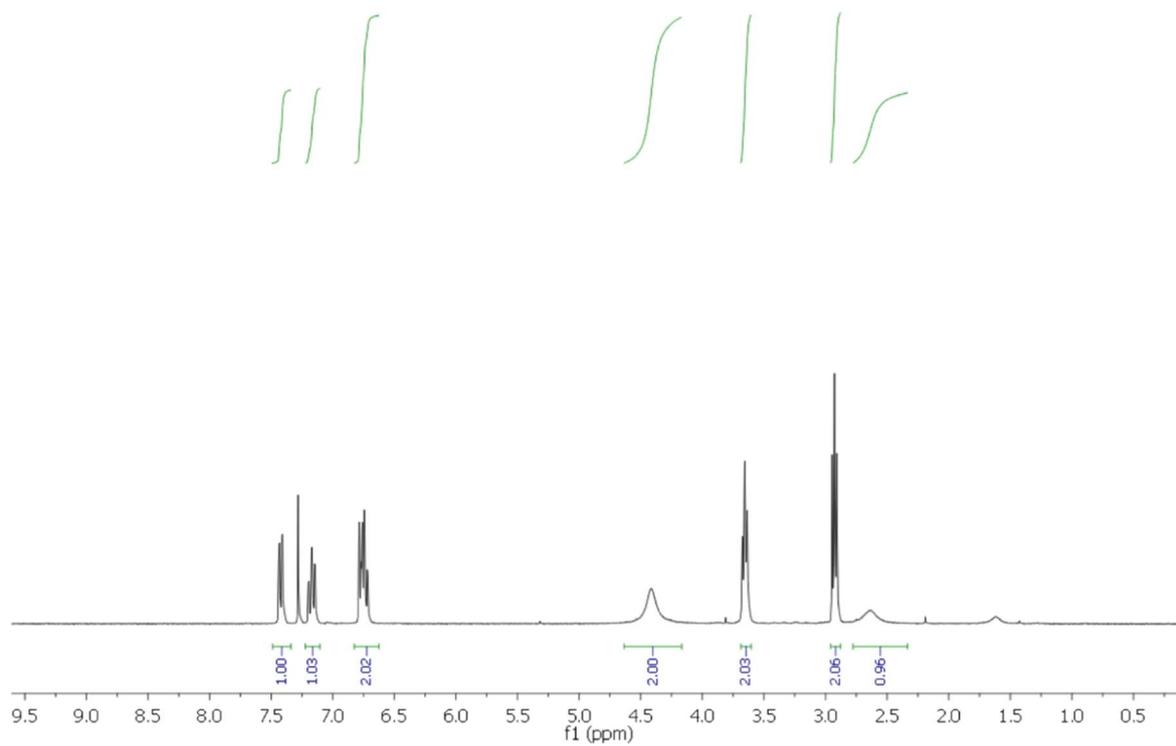
<sup>13</sup>C-NMR di **9** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)



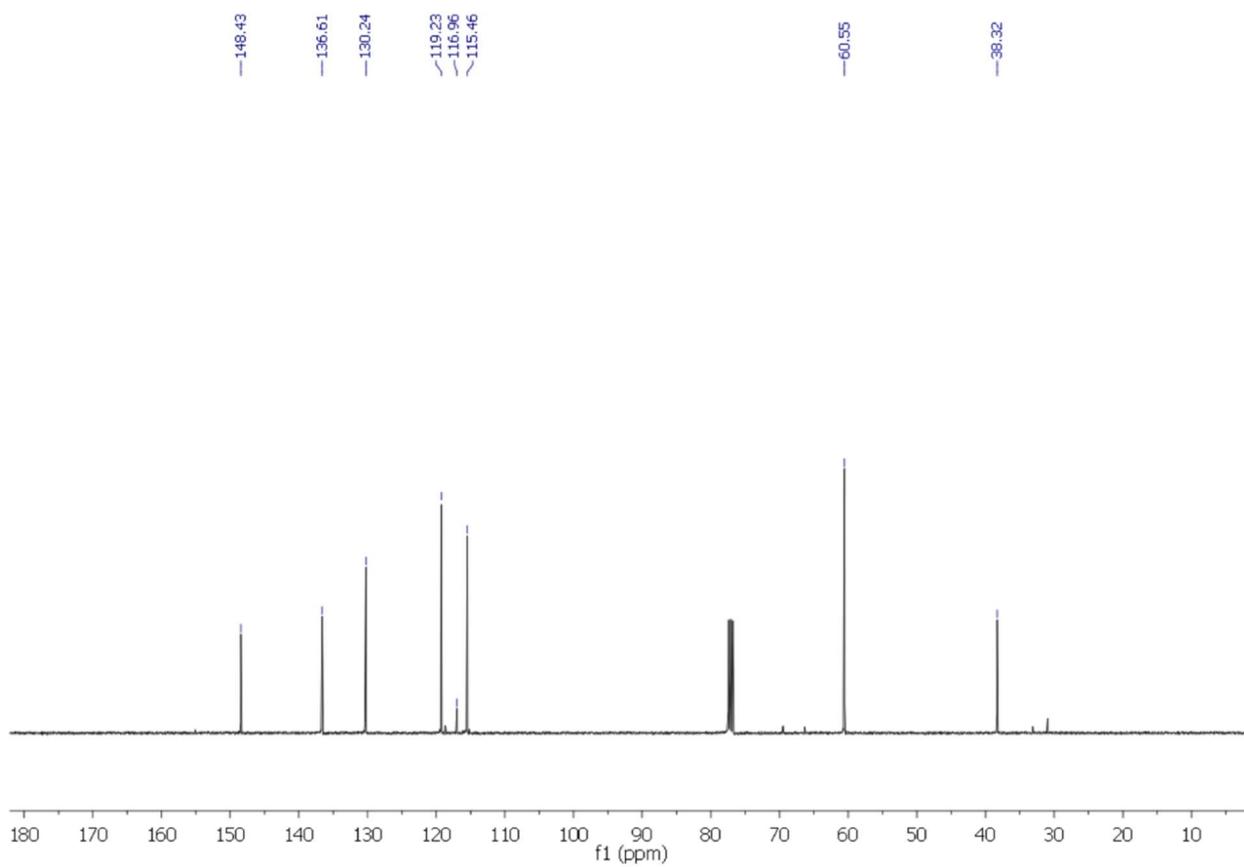
Analisi HRMS (EI) di **9**



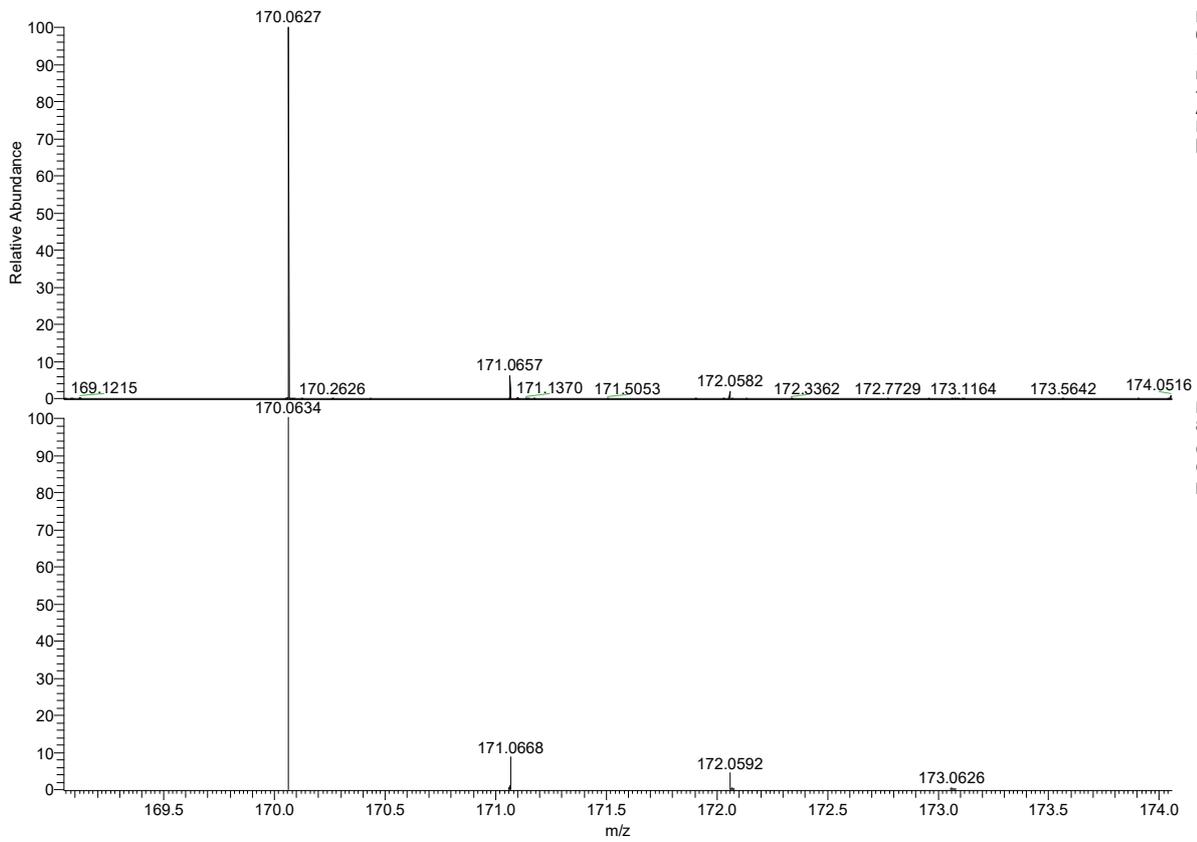
$^1\text{H-NMR}$  di **6** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)



$^{13}\text{C-NMR}$  di **6** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)



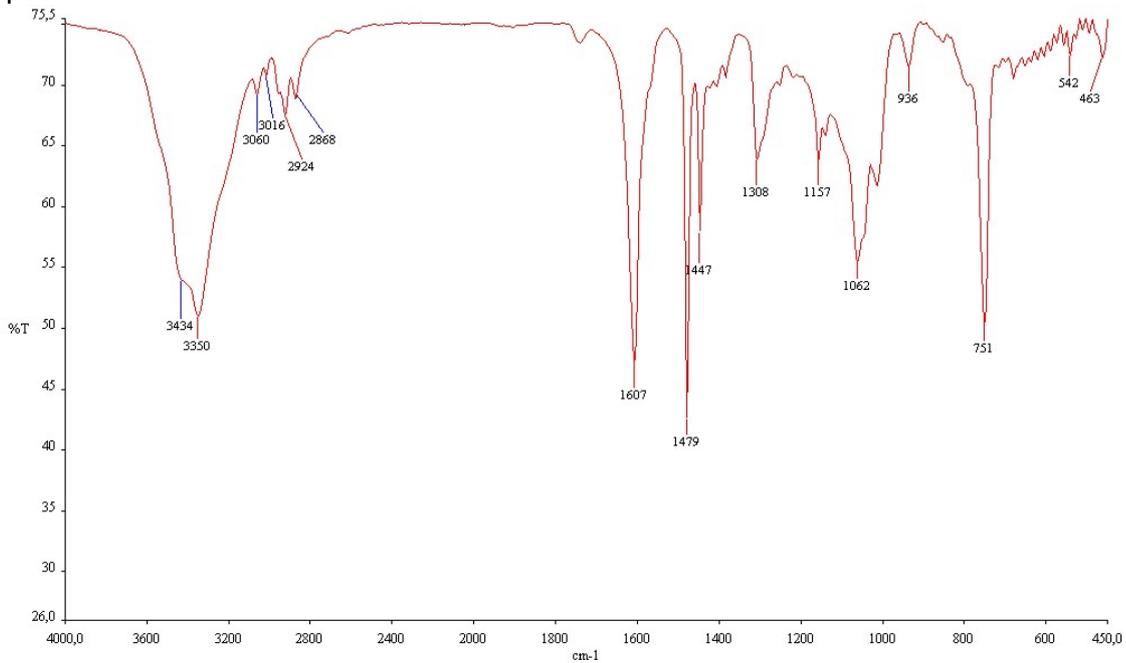
## Analisi HRMS (EI) di 6



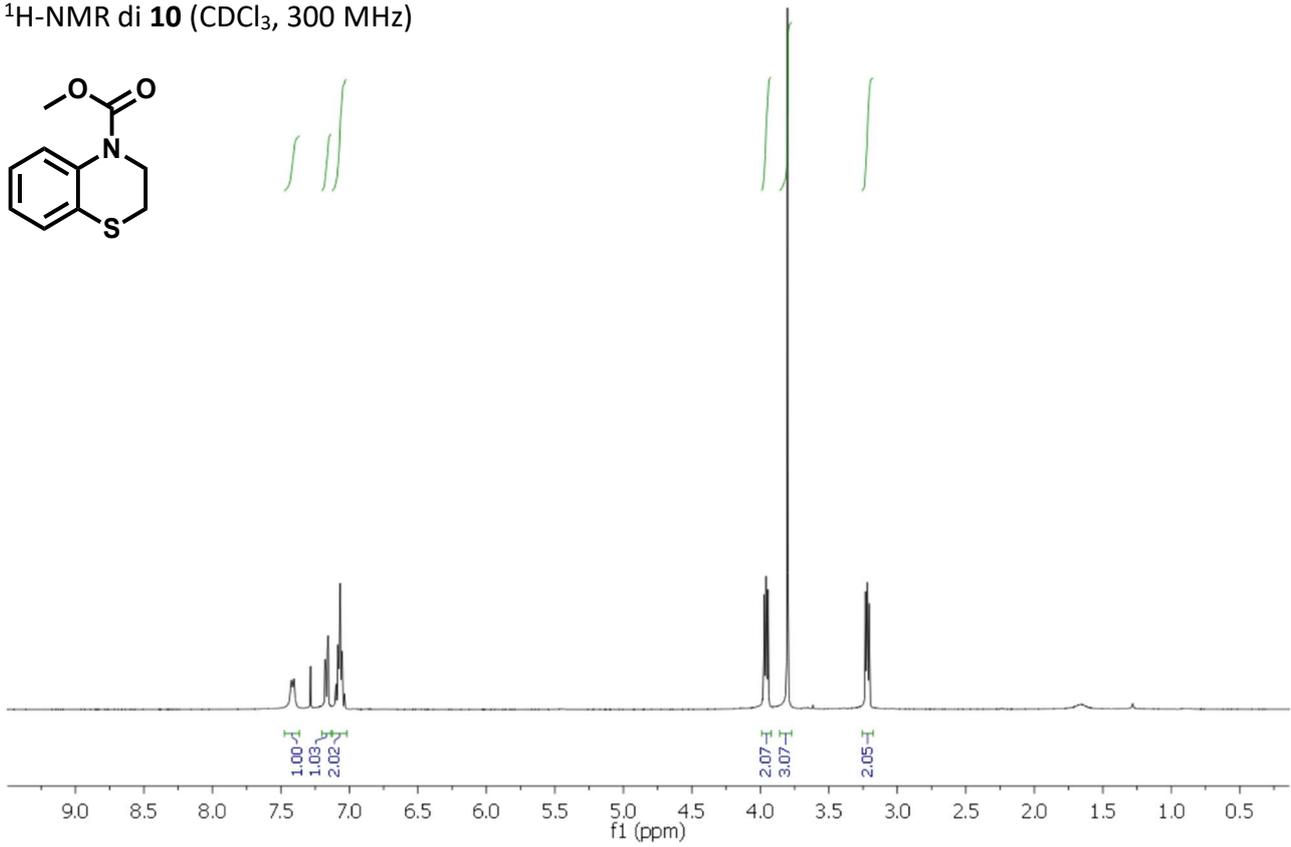
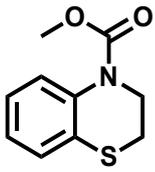
NL:  
6.75E6  
16  
neg\_171205164411#9  
-13 RT: 0.24-0.36  
AV: 5 T; FTMS + p  
ESI Full ms  
[100.00-200.00]

NL:  
8.65E5  
C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NOS +H:  
C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>  
pa Chrg 1

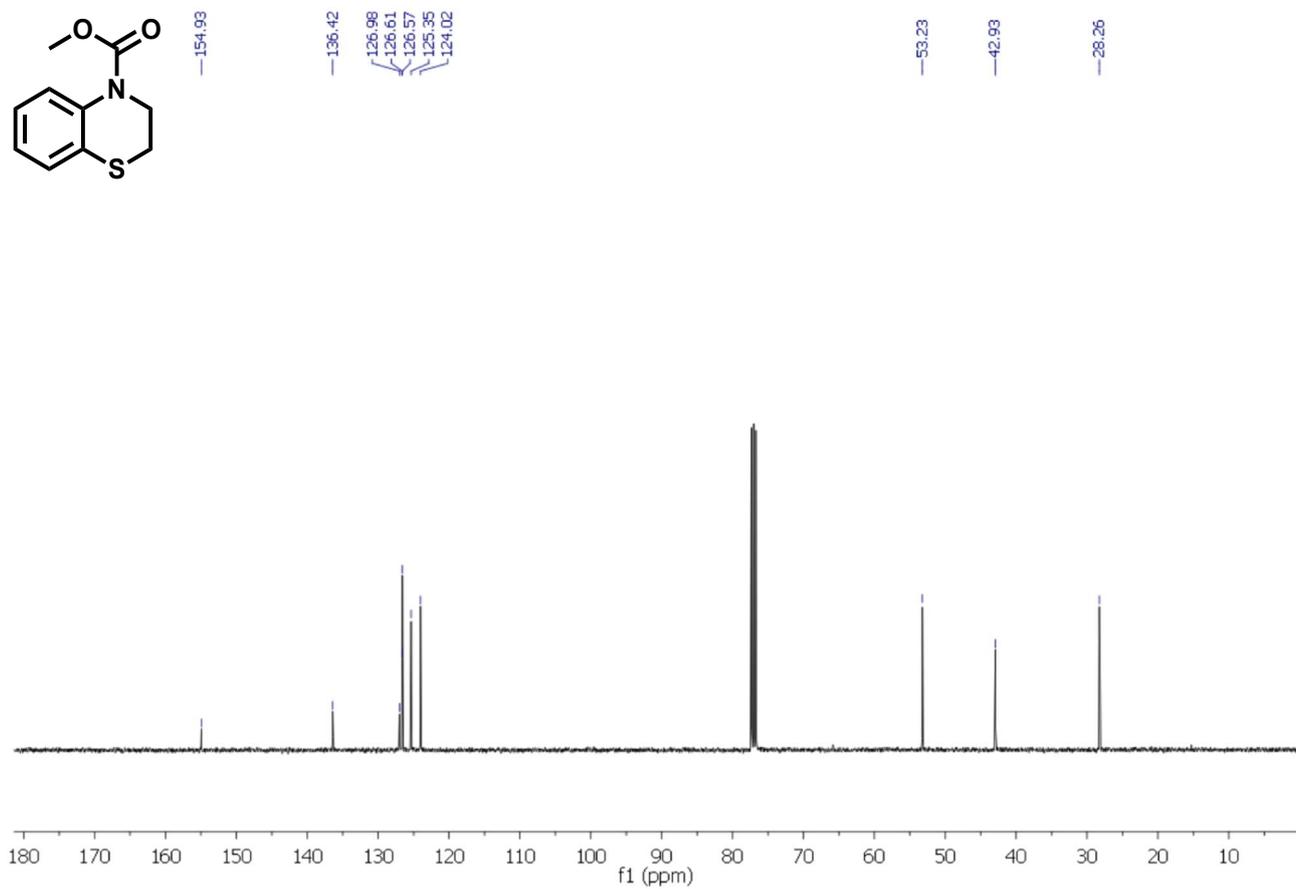
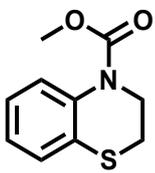
## Spettro IR di 6



$^1\text{H-NMR}$  di **10** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

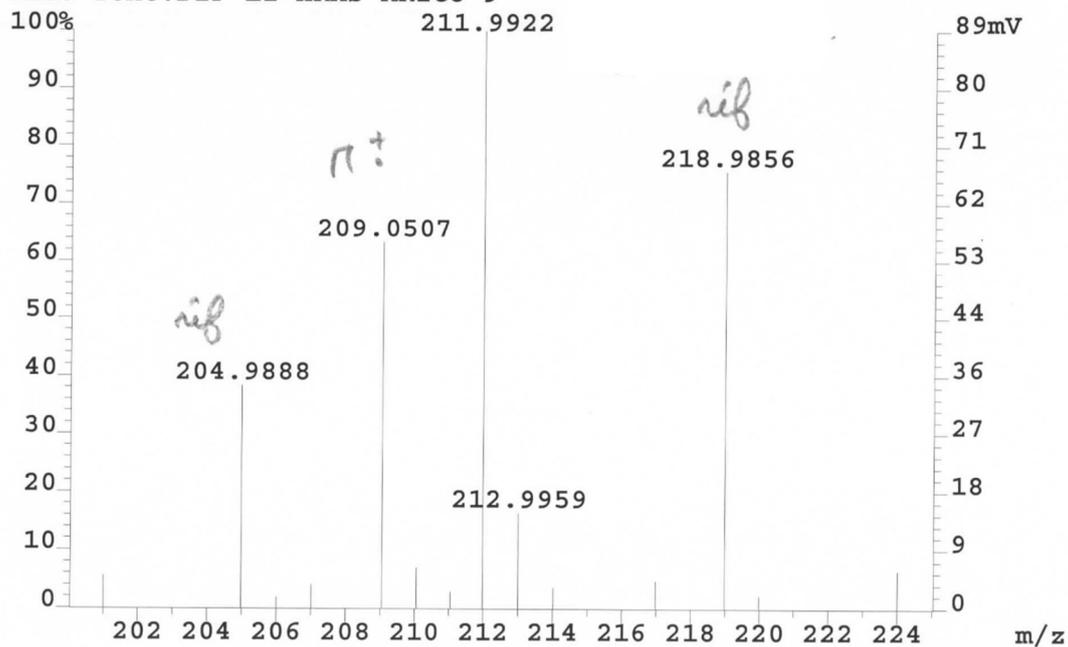


$^{13}\text{C-NMR}$  di **10** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)



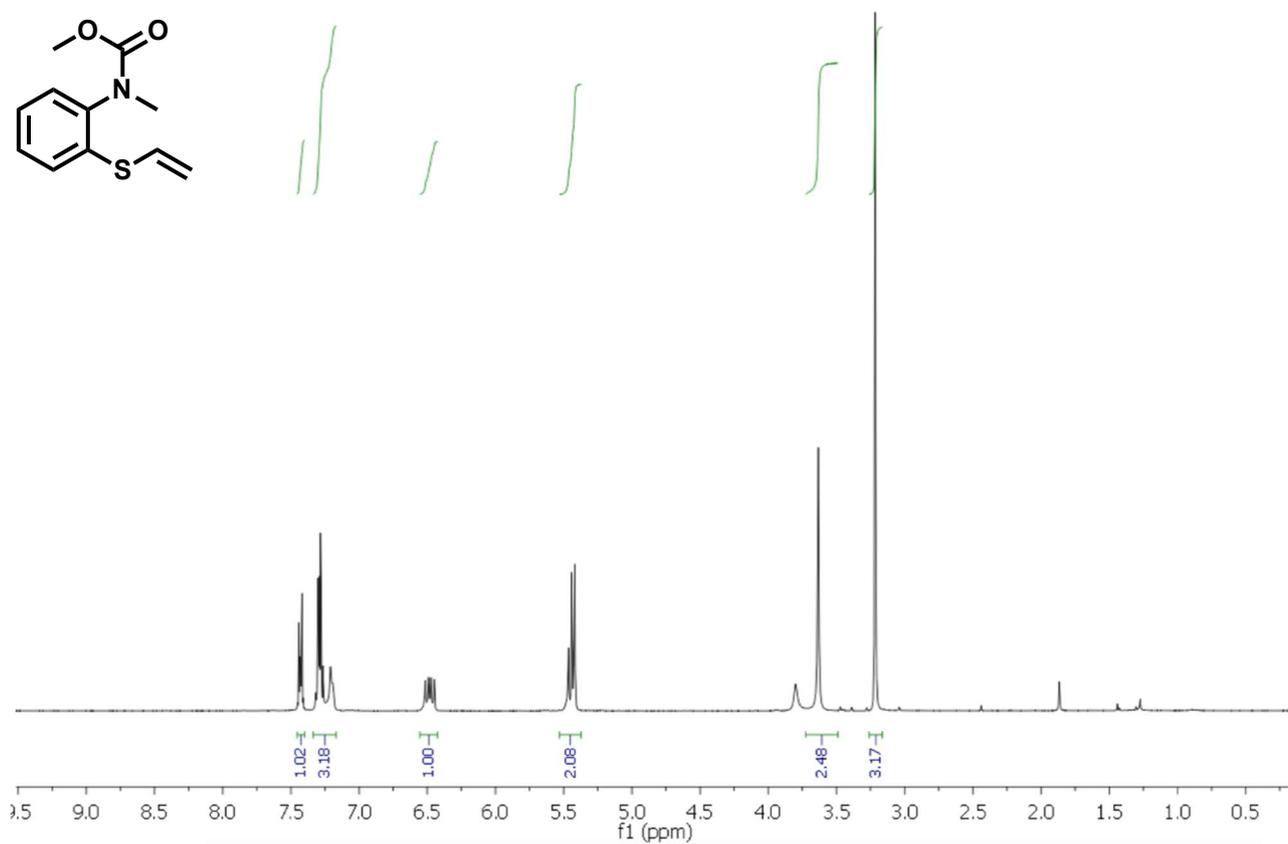
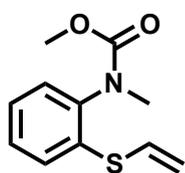
## Analisi HRMS (EI) di **10**

File:EW Ident:32\_36 SMO(5,7) PKD(7,3,7,0.50%,0.0,0.00%,F,F) SP>  
AutoSpec EI+ Voltage BpM:212 BpI:139981 TIC:464520 Flags:NORM  
File Text:DIP EI-HRMS ARICO 9

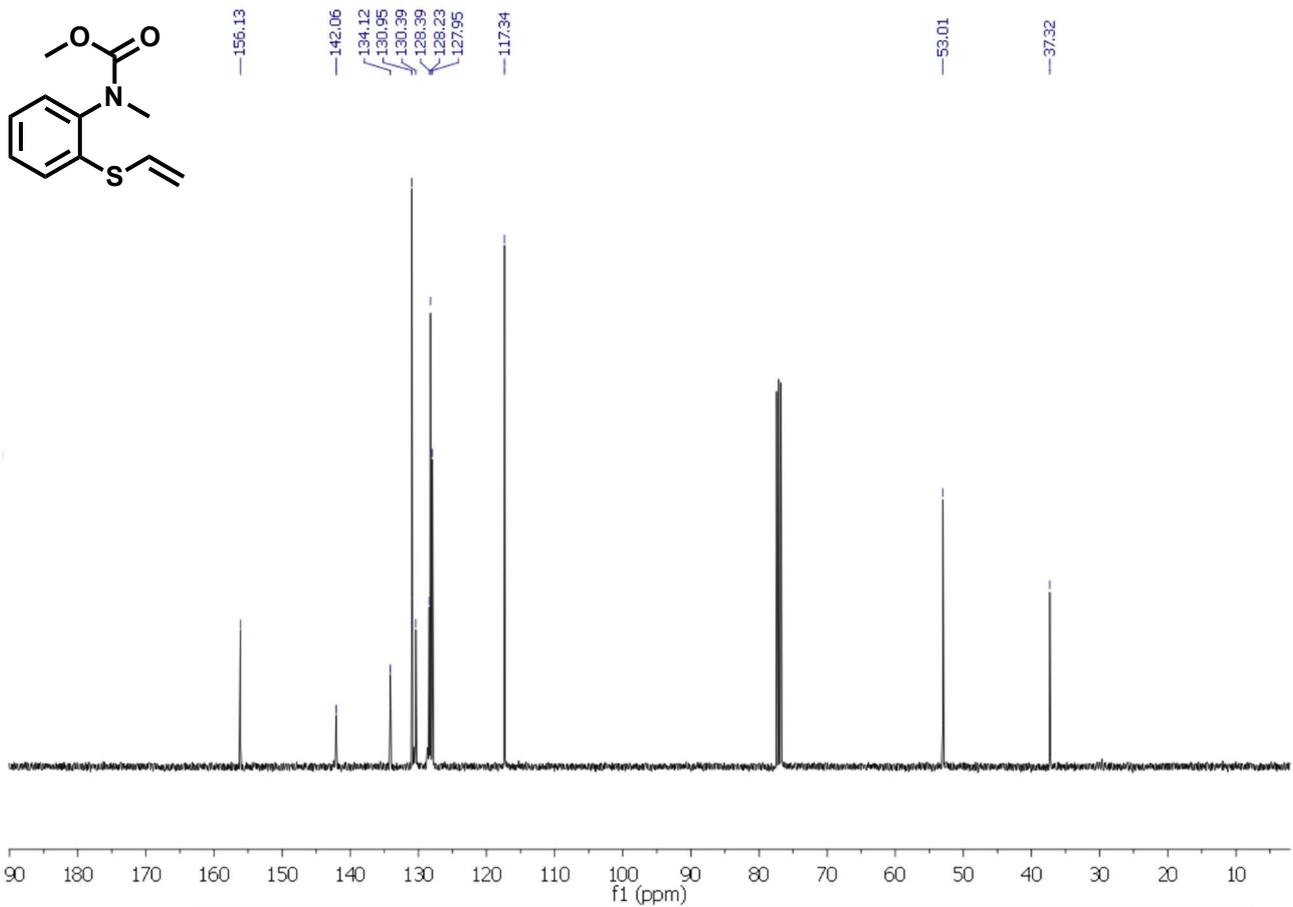


\* 204.9888 e 218.9856 sono i segnali del riferimento della massa esatta della analisi del campione contenente il segnale 211.9922.

## <sup>1</sup>H-NMR di **28** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

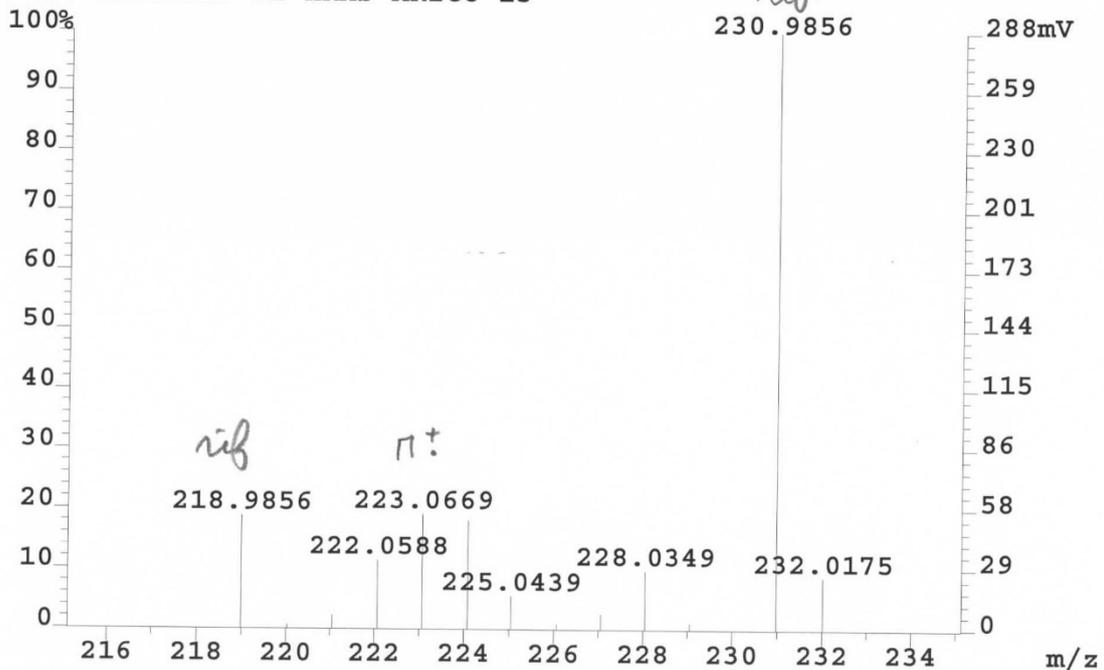


<sup>13</sup>C-NMR di **28** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)



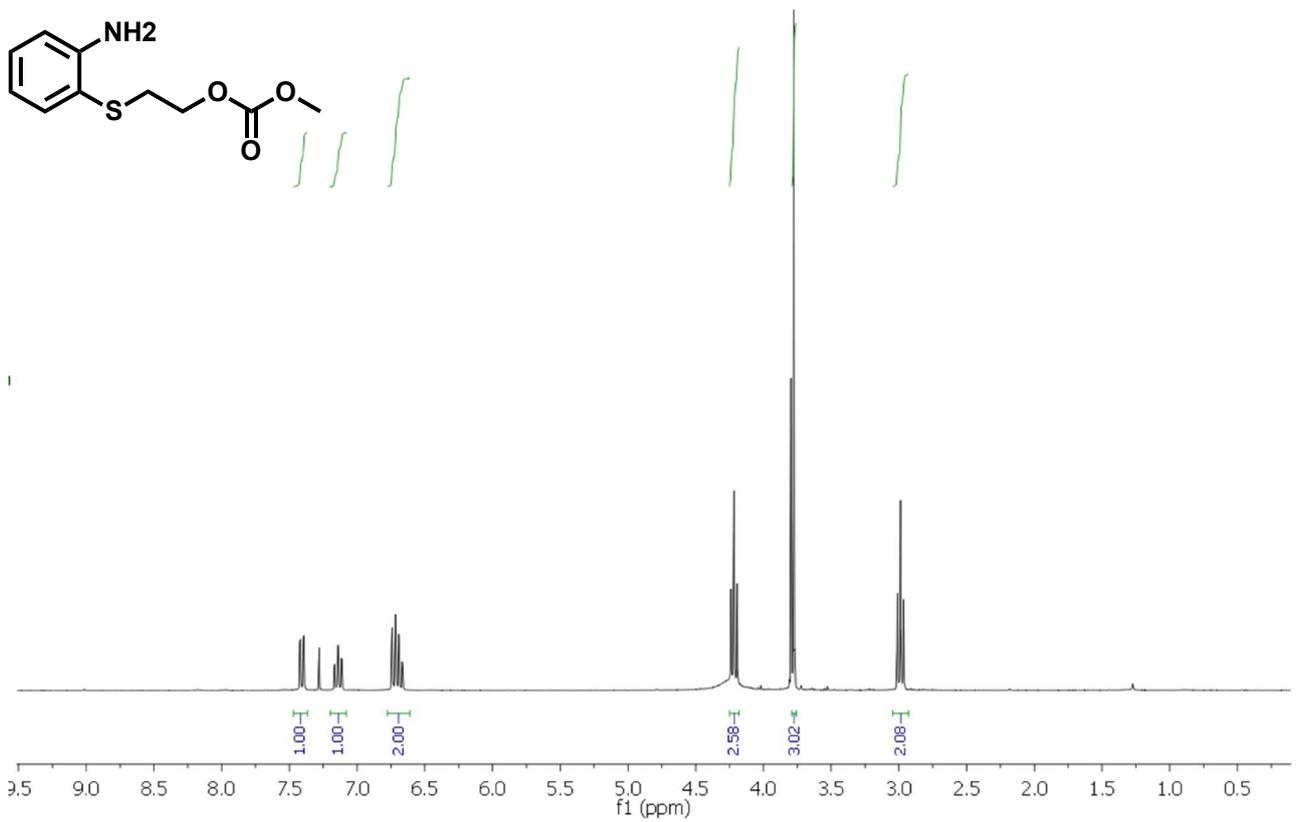
Analisi HRMS (EI) di **28**

File:EW Ident:159\_167 SMO(5,7) PKD(7,3,7,0.50%,0.0,0.00%,F,F) >  
AutoSpec EI+ Voltage BpM:231 BpI:609245 TIC:1207232 Flags:NORM>  
File Text:DIP EI-HRMS ARICO 15

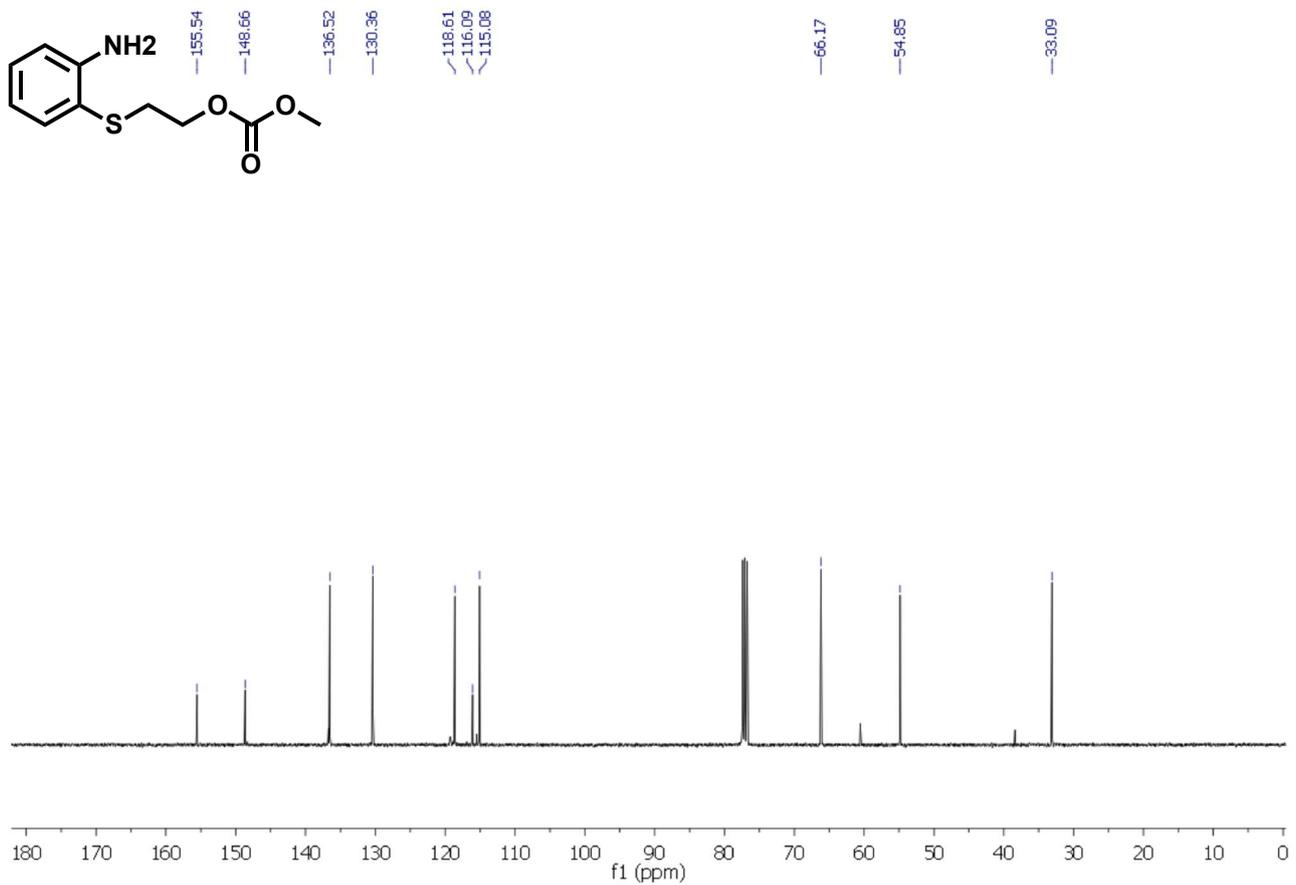


\* 218.9856 e 230.9856 sono i segnali del riferimento della massa esatta.

$^1\text{H-NMR}$  di **29** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

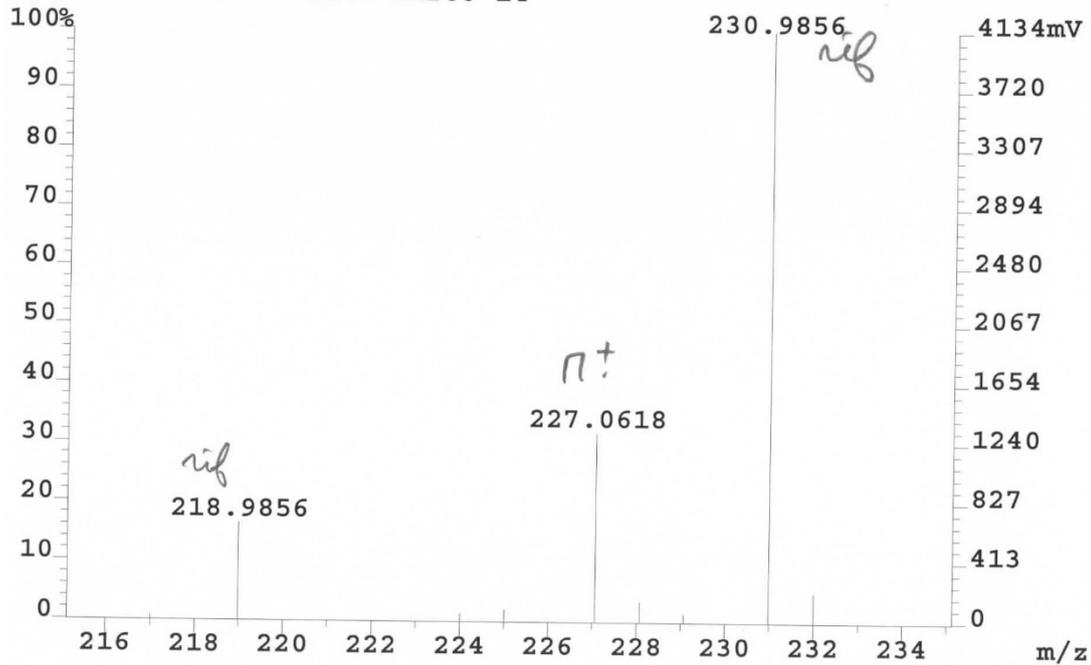


$^{13}\text{C-NMR}$  di **29** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)



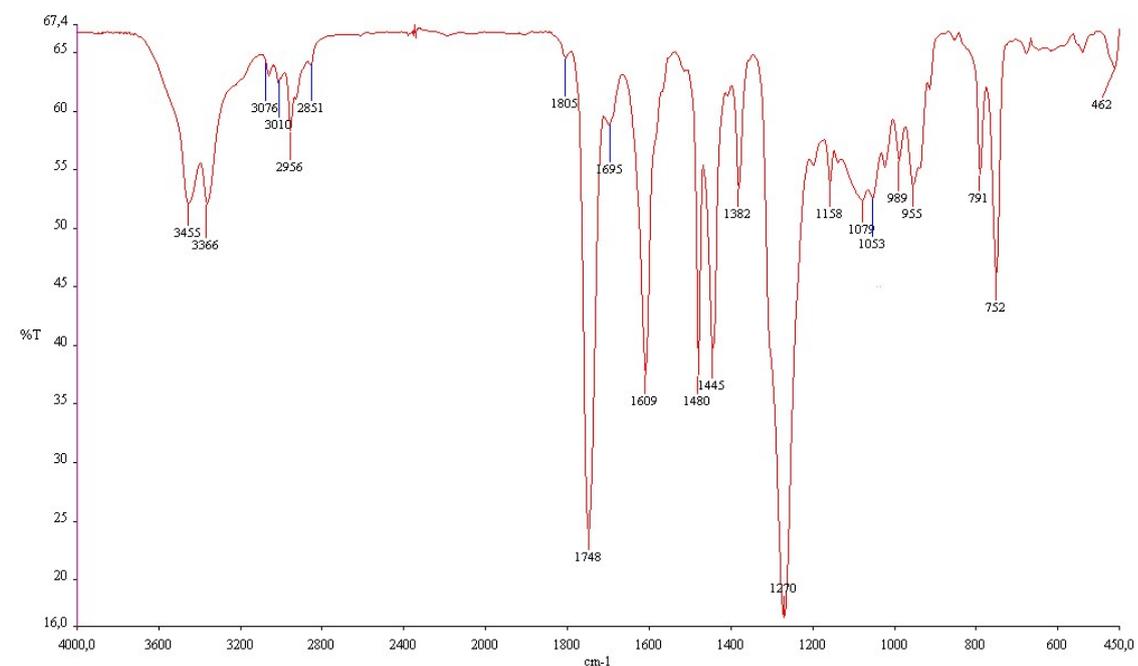
## Analisi HRMS (EI) di 29

File:EW Ident:26\_80 SMO(5,7) PKD(7,3,7,0.50%,0.0,0.00%,F,F) SP>  
AutoSpec EI+ Voltage BpM:231 BpI:8750278 TIC:14150980 Flags:NO>  
File Text:DIP EI-HRMS ARICO 14

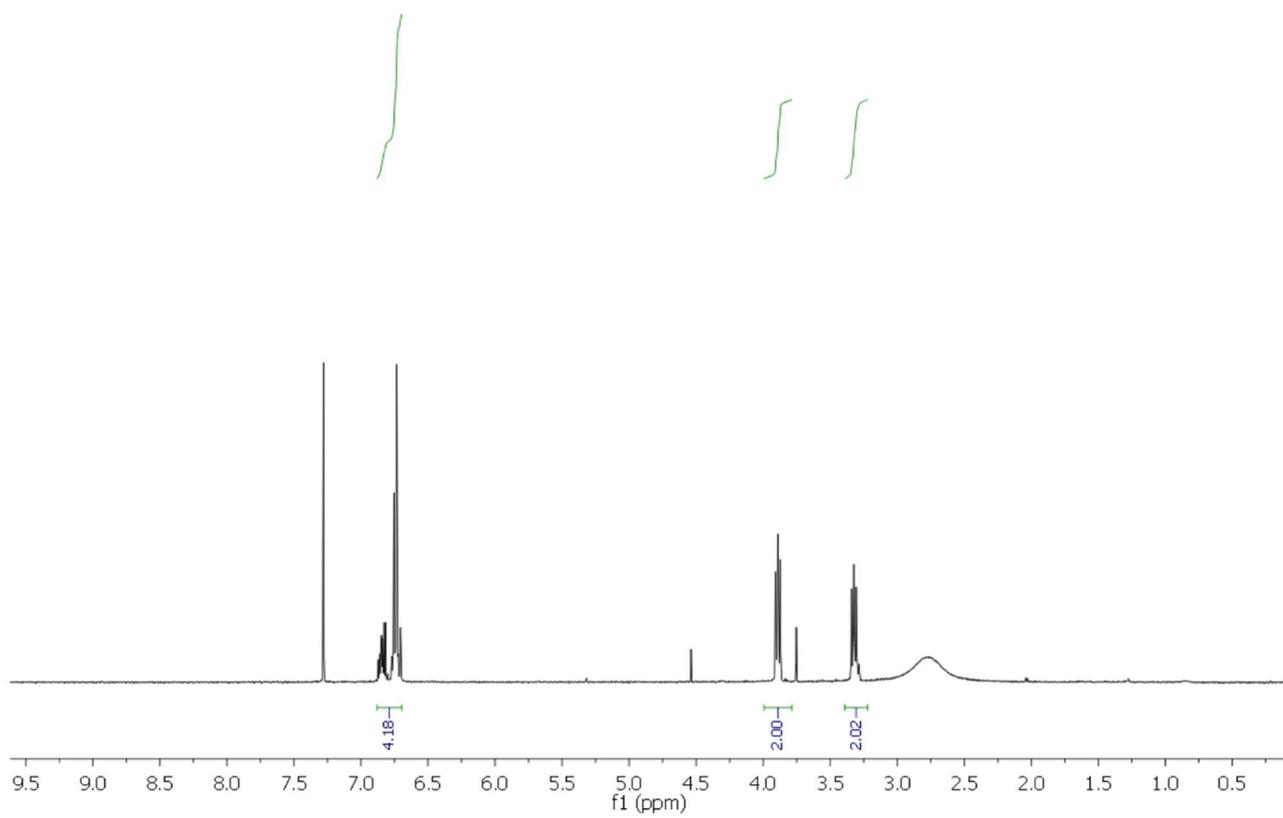


\* 218.9856 e 230.9856 sono i segnali del riferimento della massa esatta.

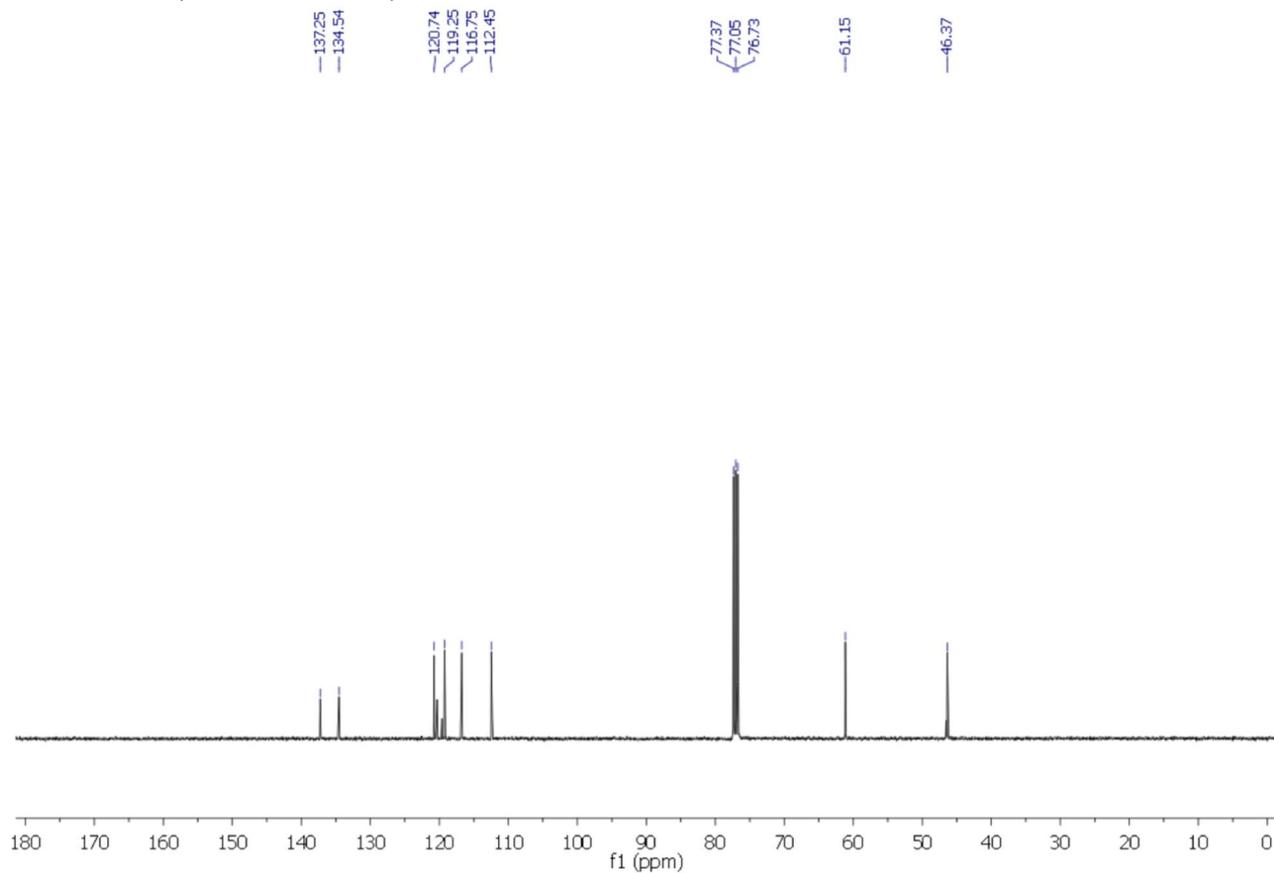
## Spettro IR di 29



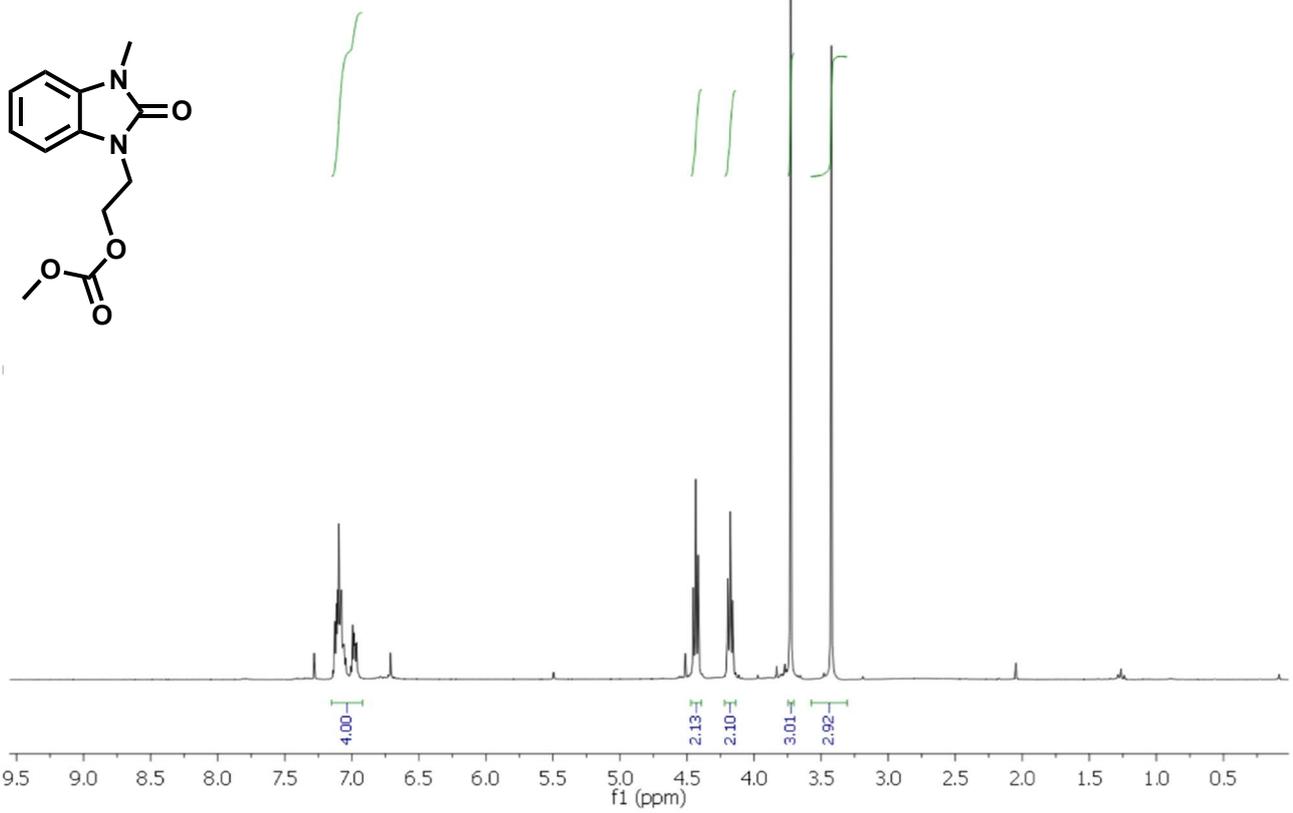
$^1\text{H-NMR}$  di **8** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)



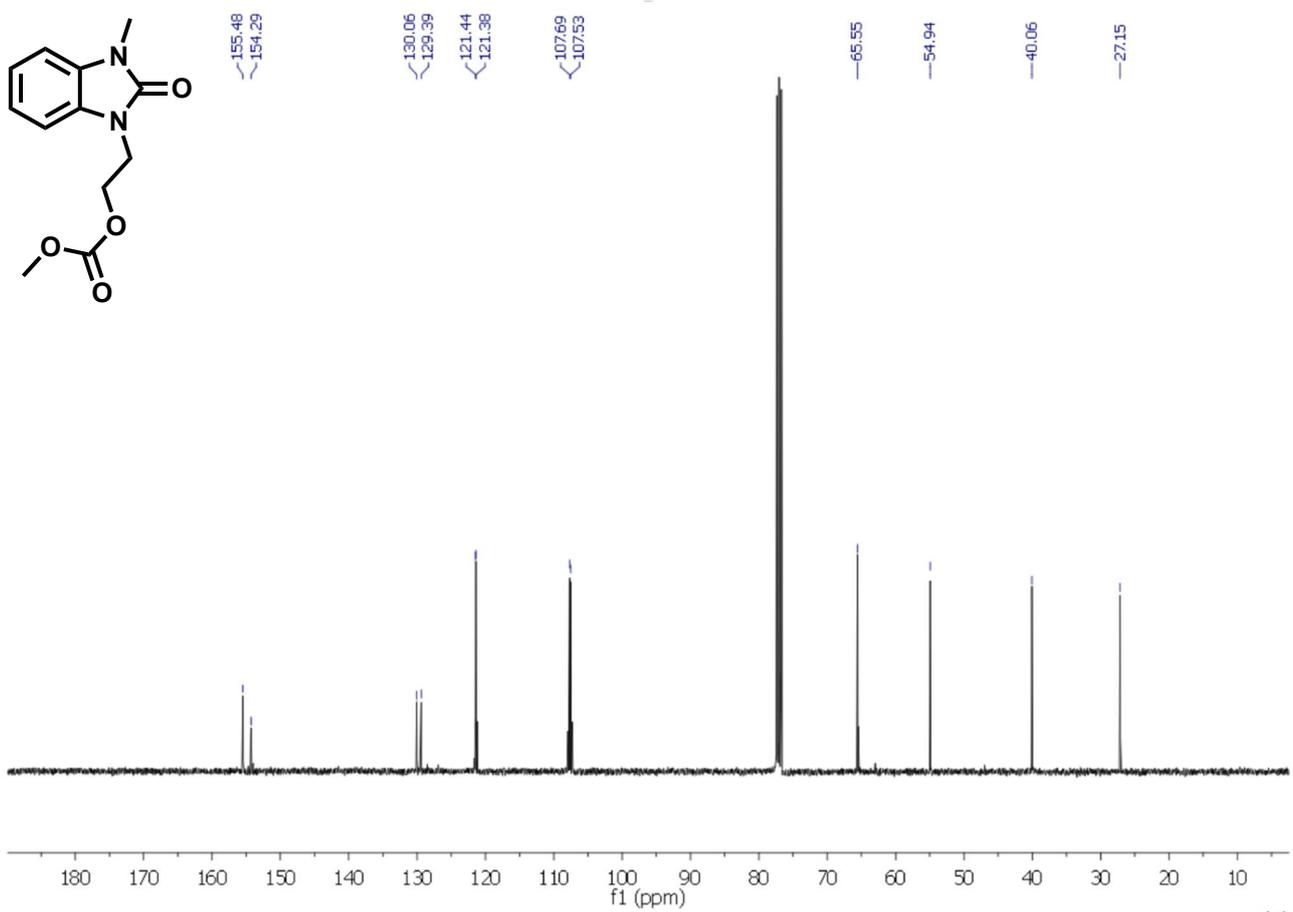
$^{13}\text{C-NMR}$  di **8** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)



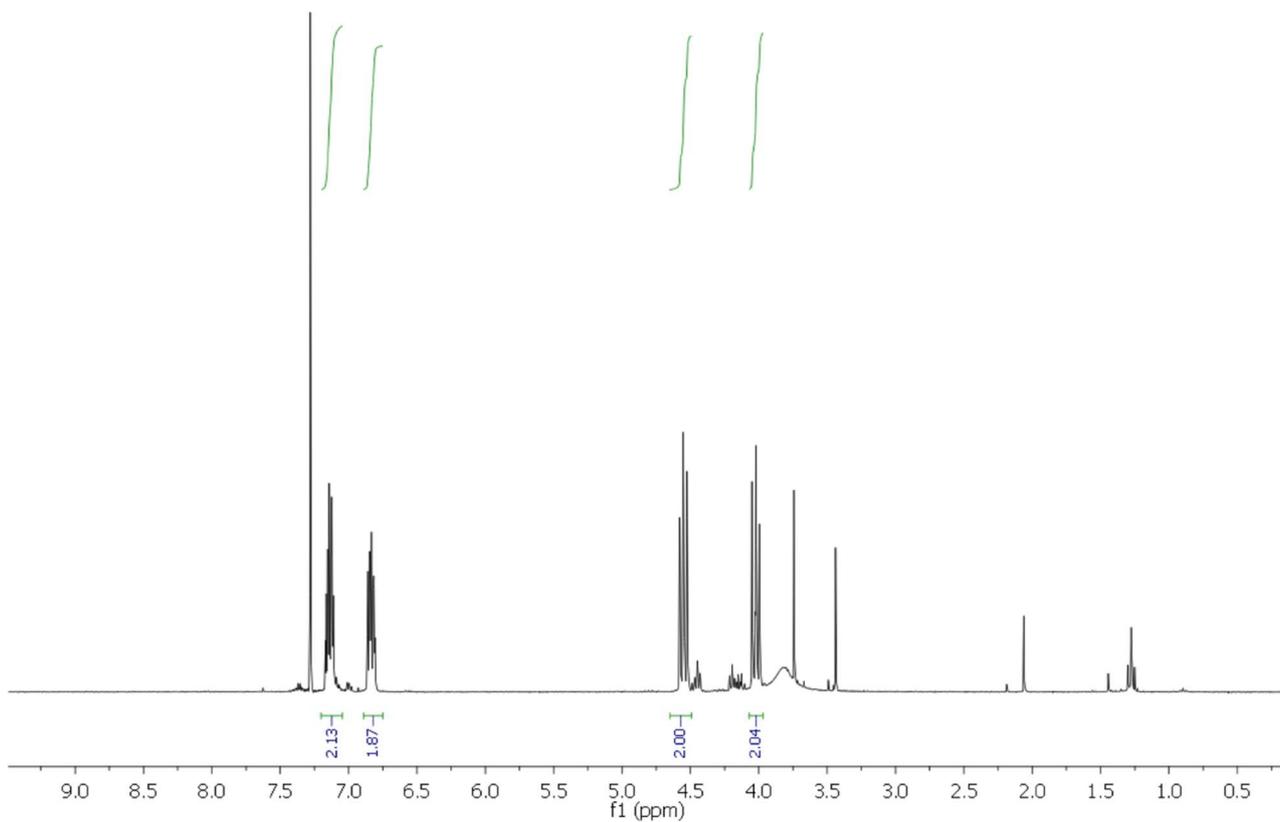
$^1\text{H-NMR}$  di **36** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)



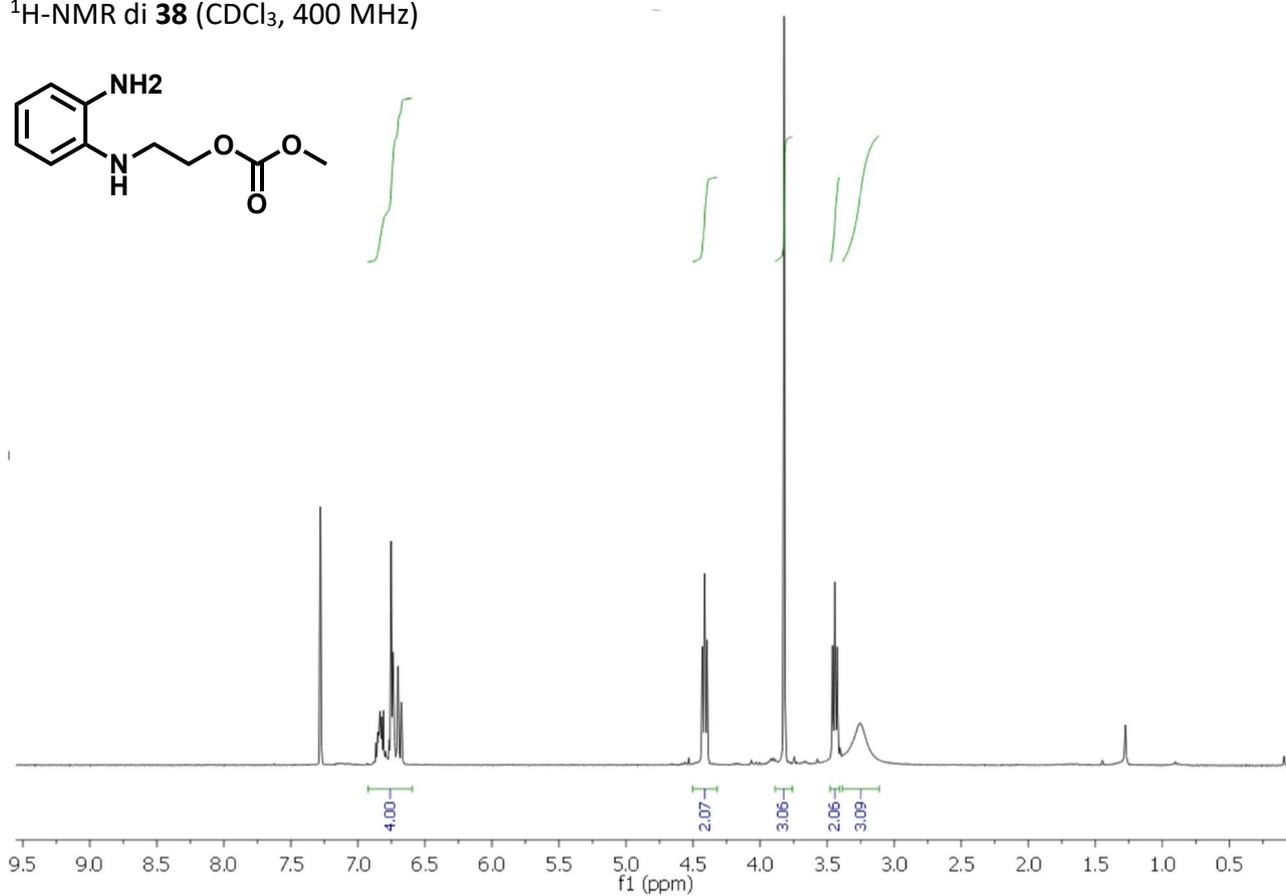
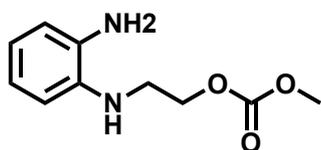
$^{13}\text{C-NMR}$  di **36** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)



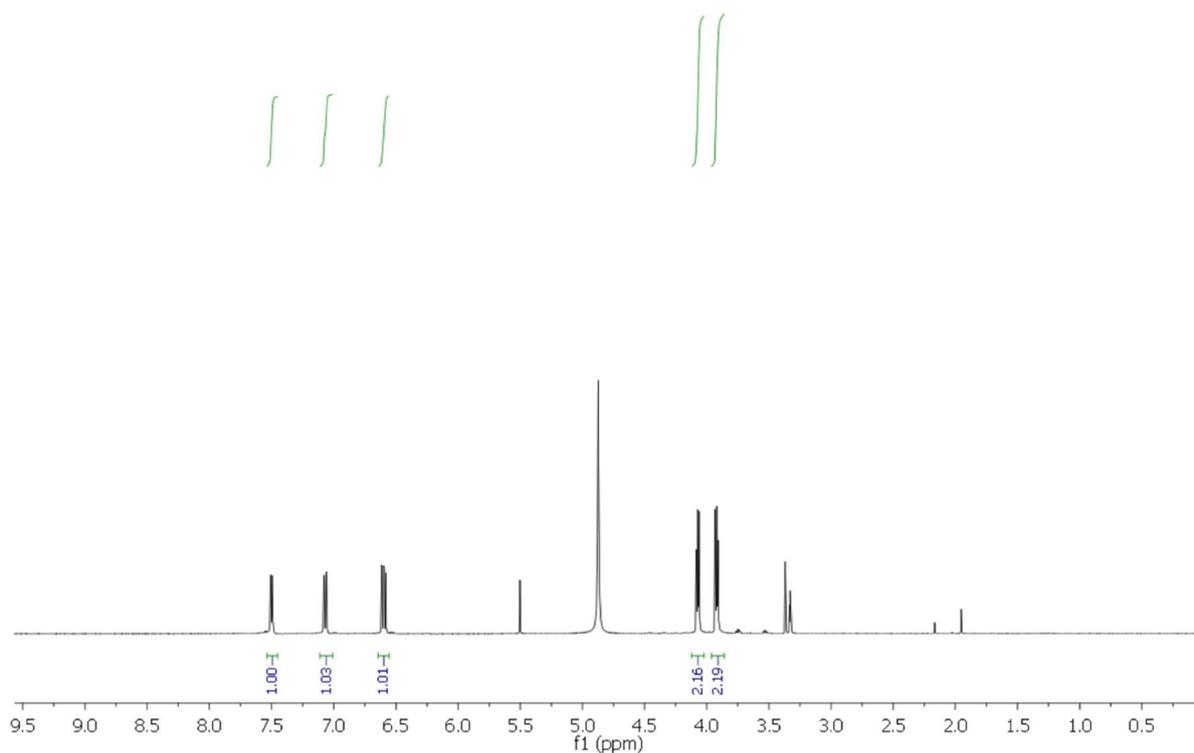
$^1\text{H-NMR}$  di **37** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)



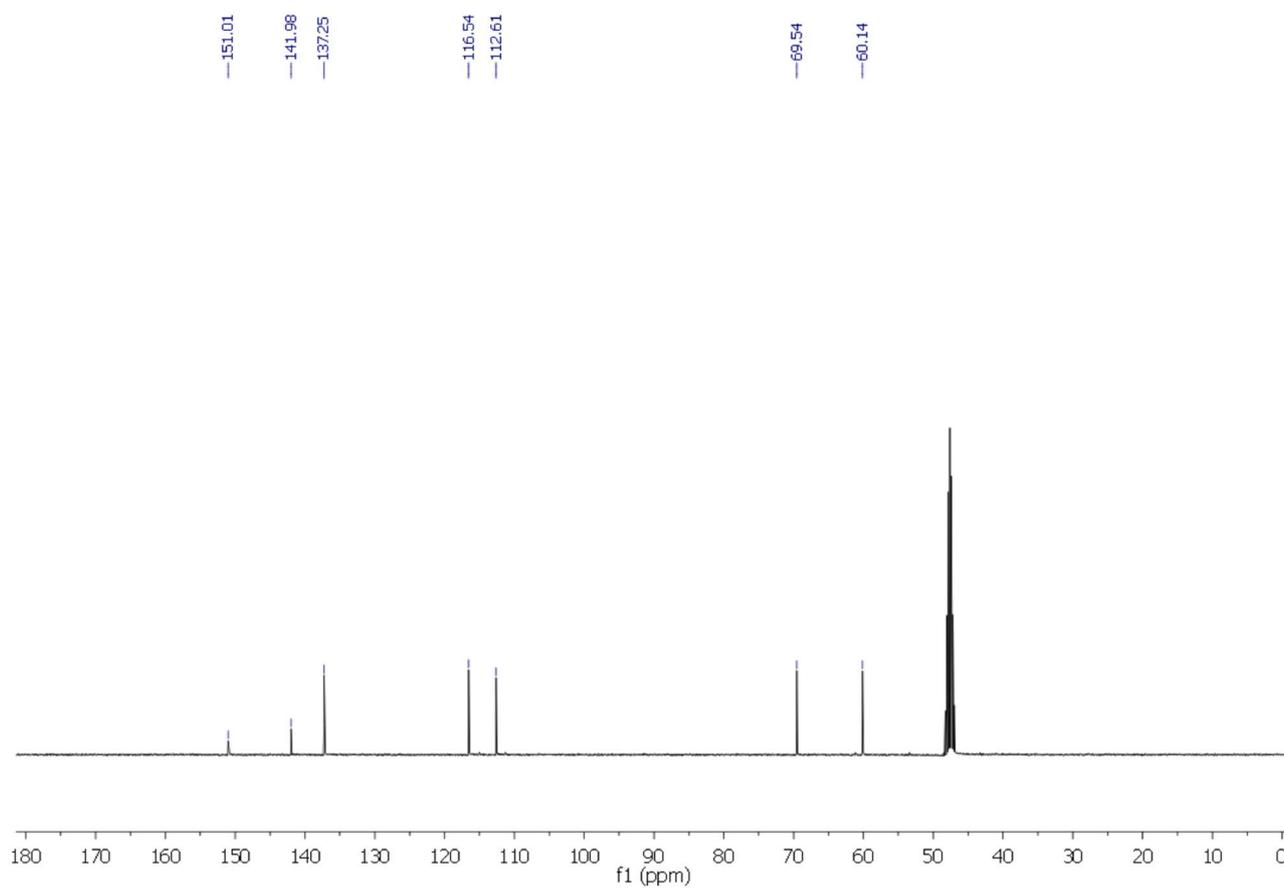
$^1\text{H-NMR}$  di **38** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)



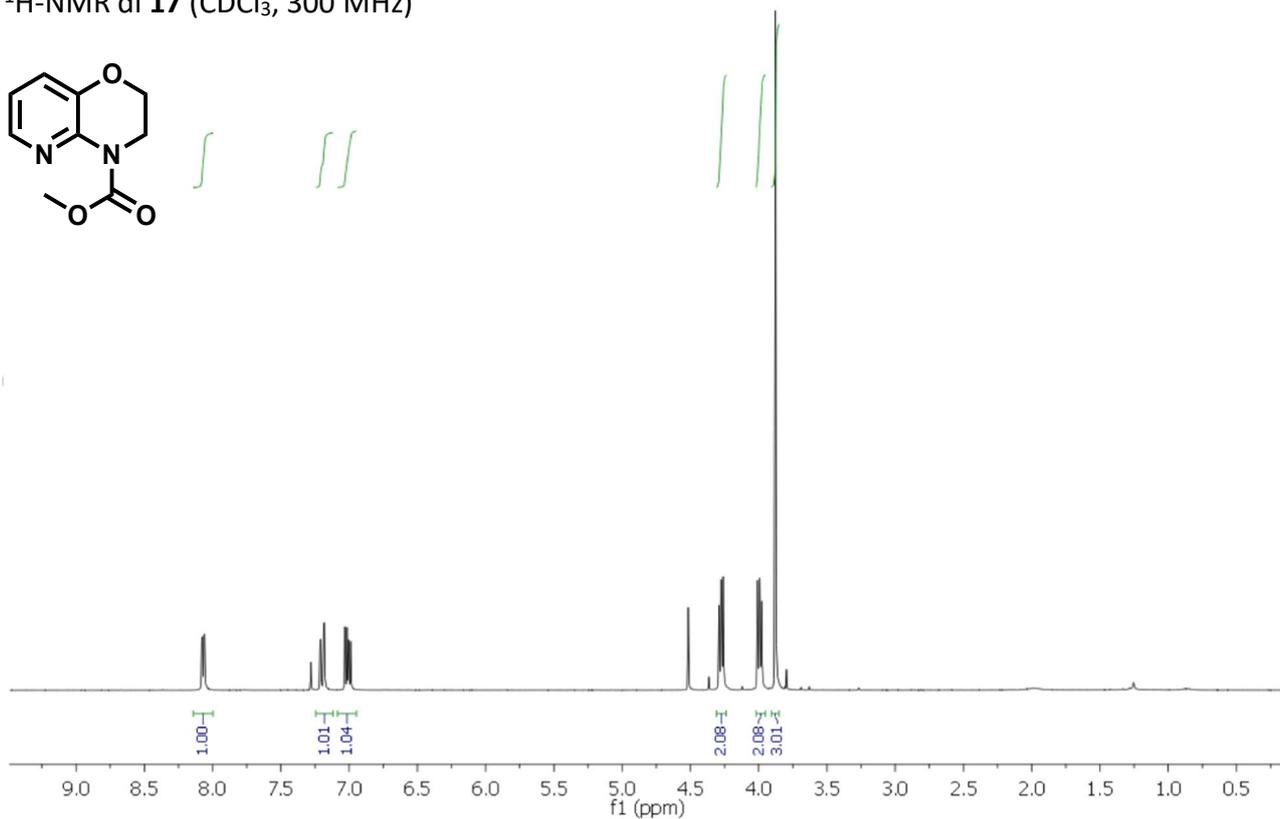
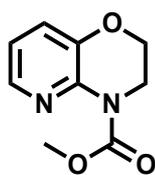
$^1\text{H-NMR}$  di **15** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)



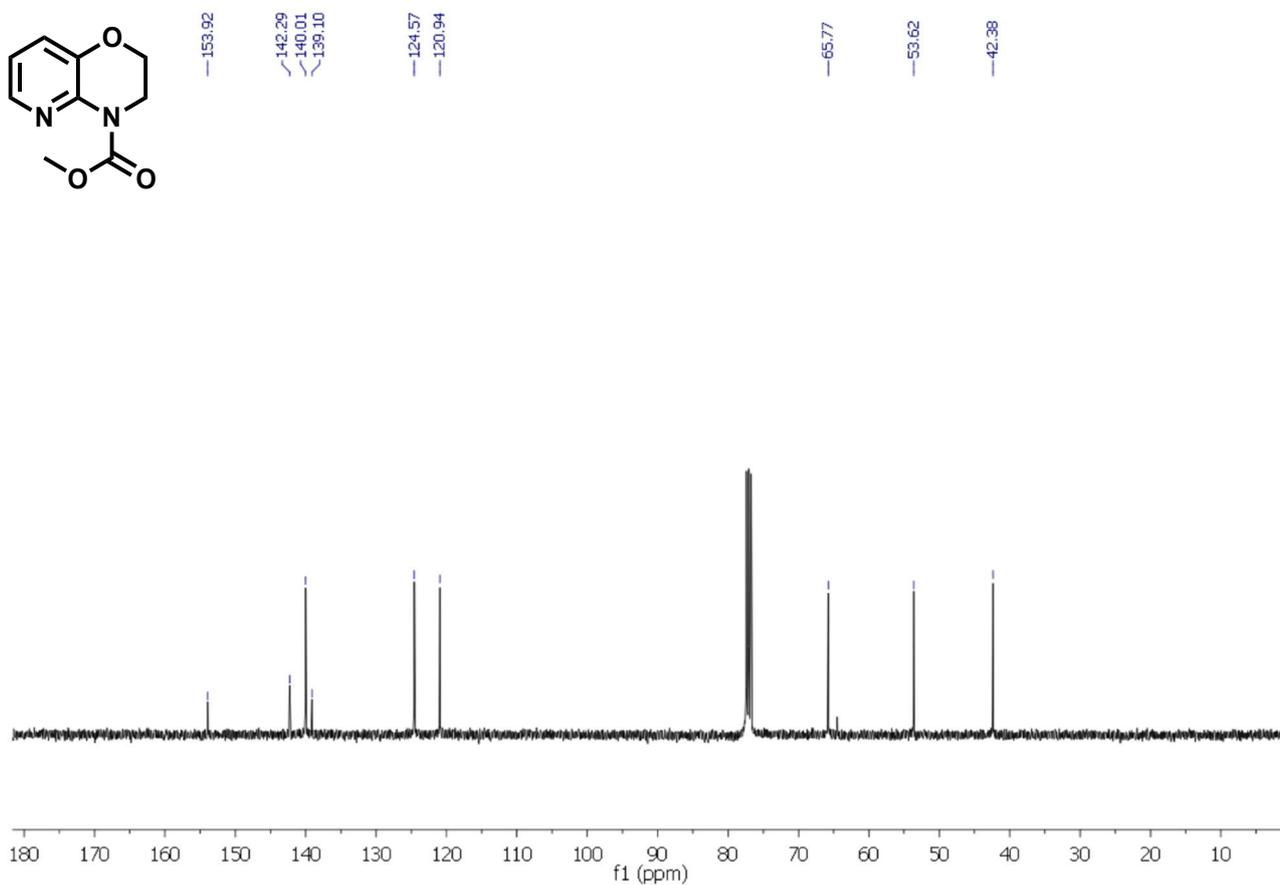
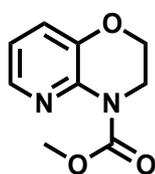
$^{13}\text{C-NMR}$  di **15** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)



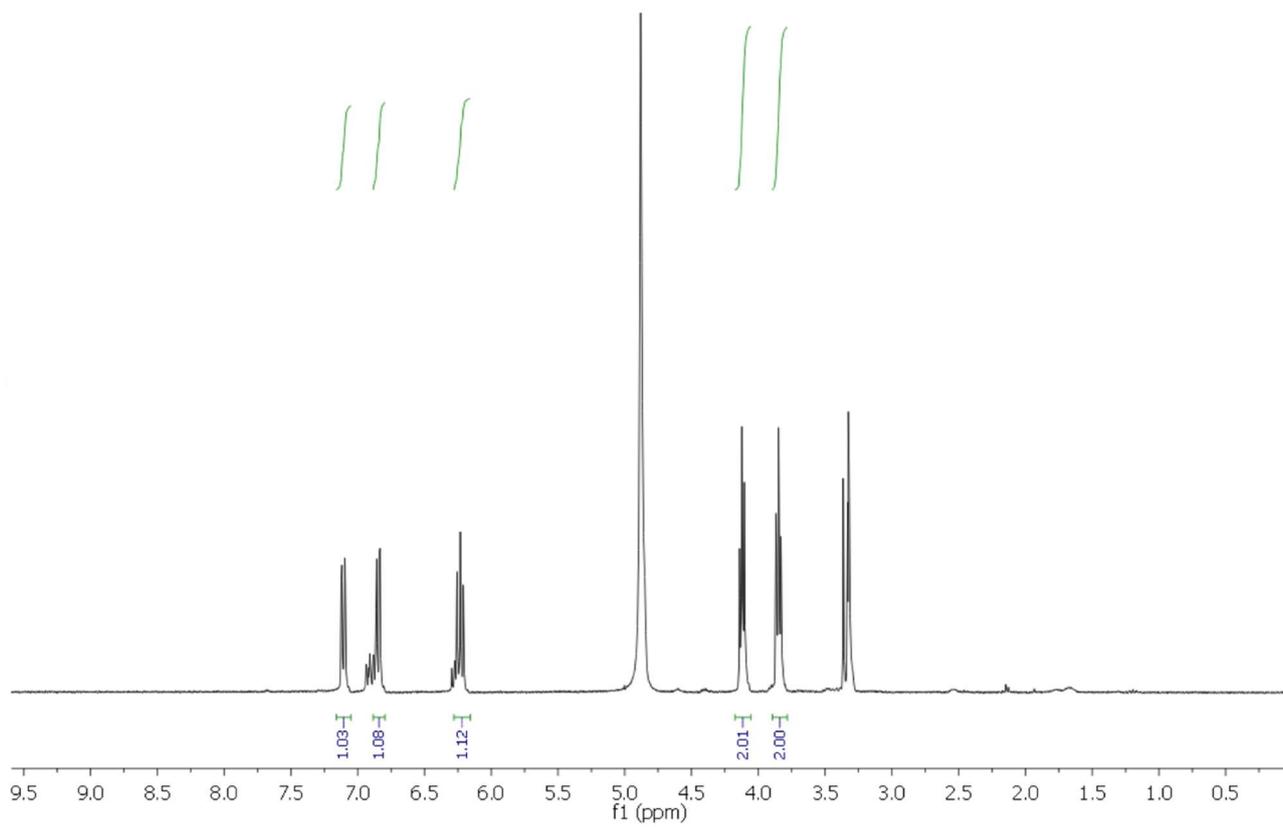
$^1\text{H-NMR}$  di **17** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)



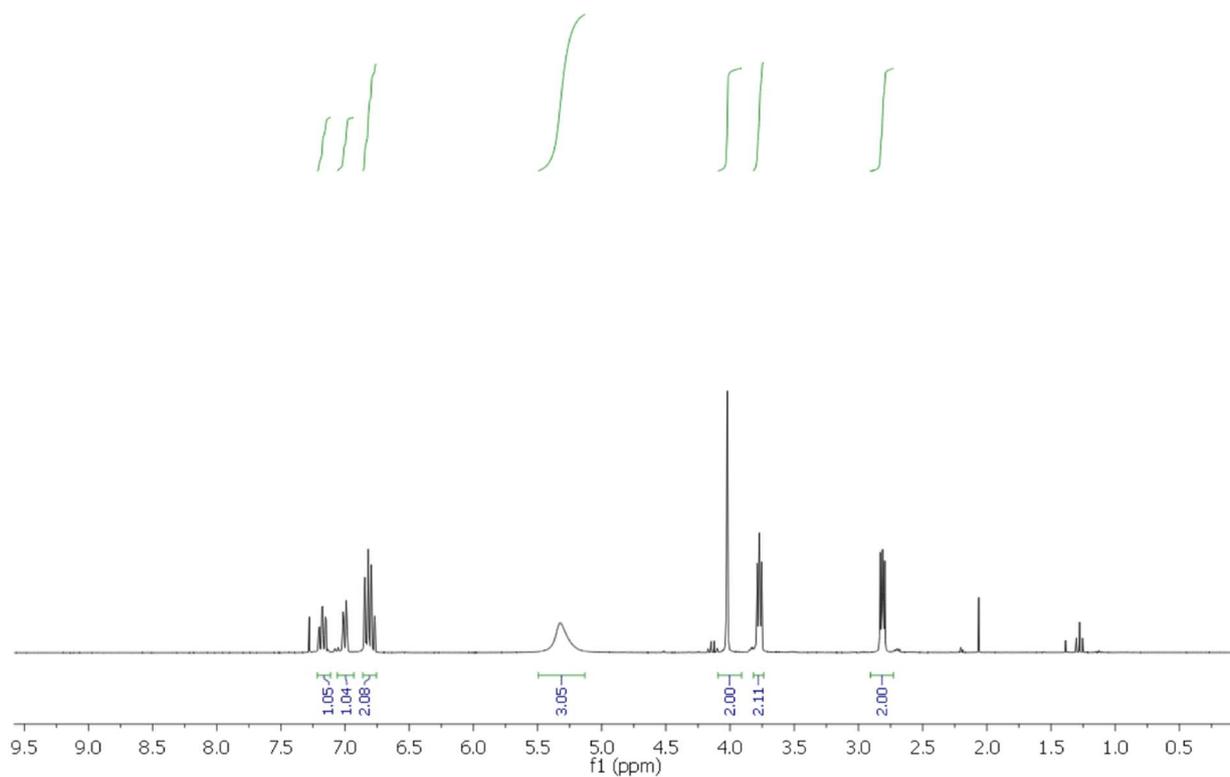
$^{13}\text{C-NMR}$  di **17** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)



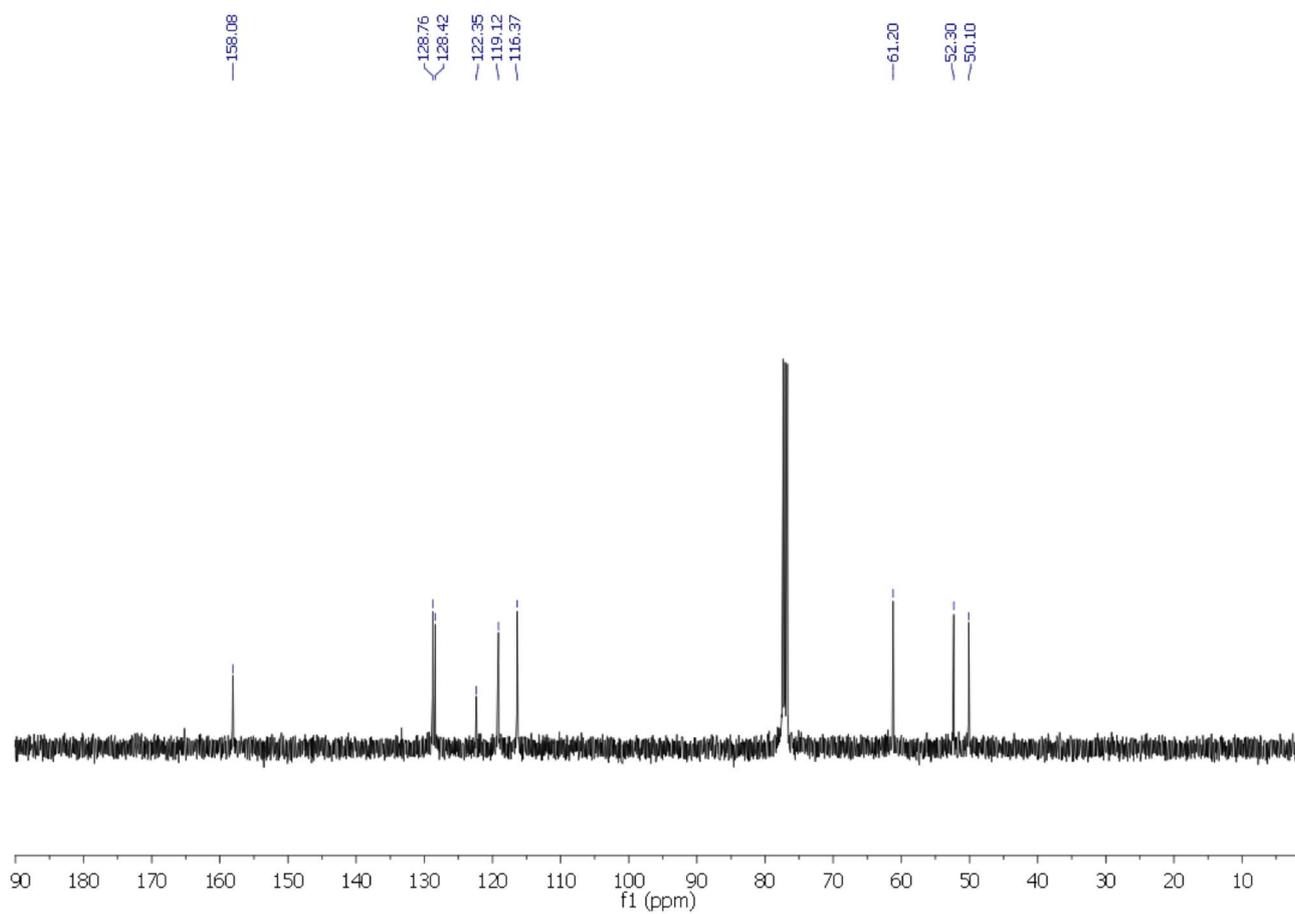
$^1\text{H-NMR}$  di **16** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)



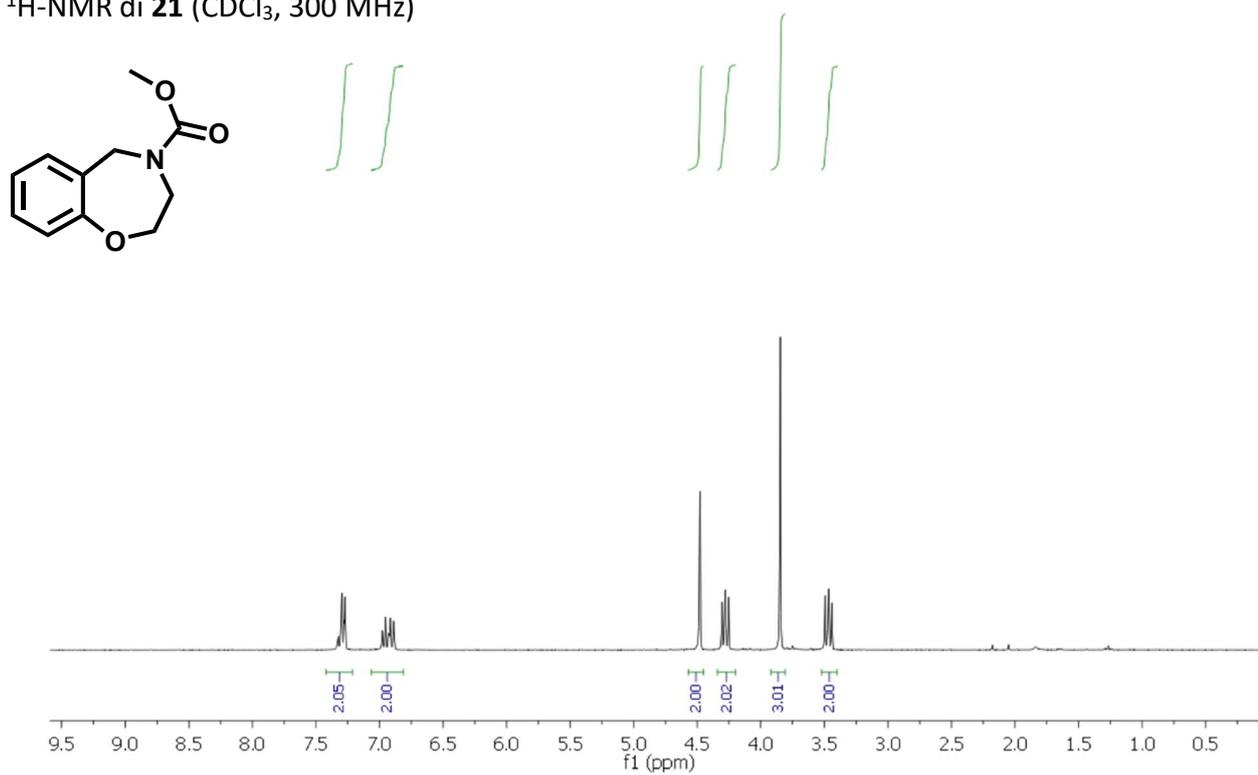
$^1\text{H-NMR}$  di **20** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)



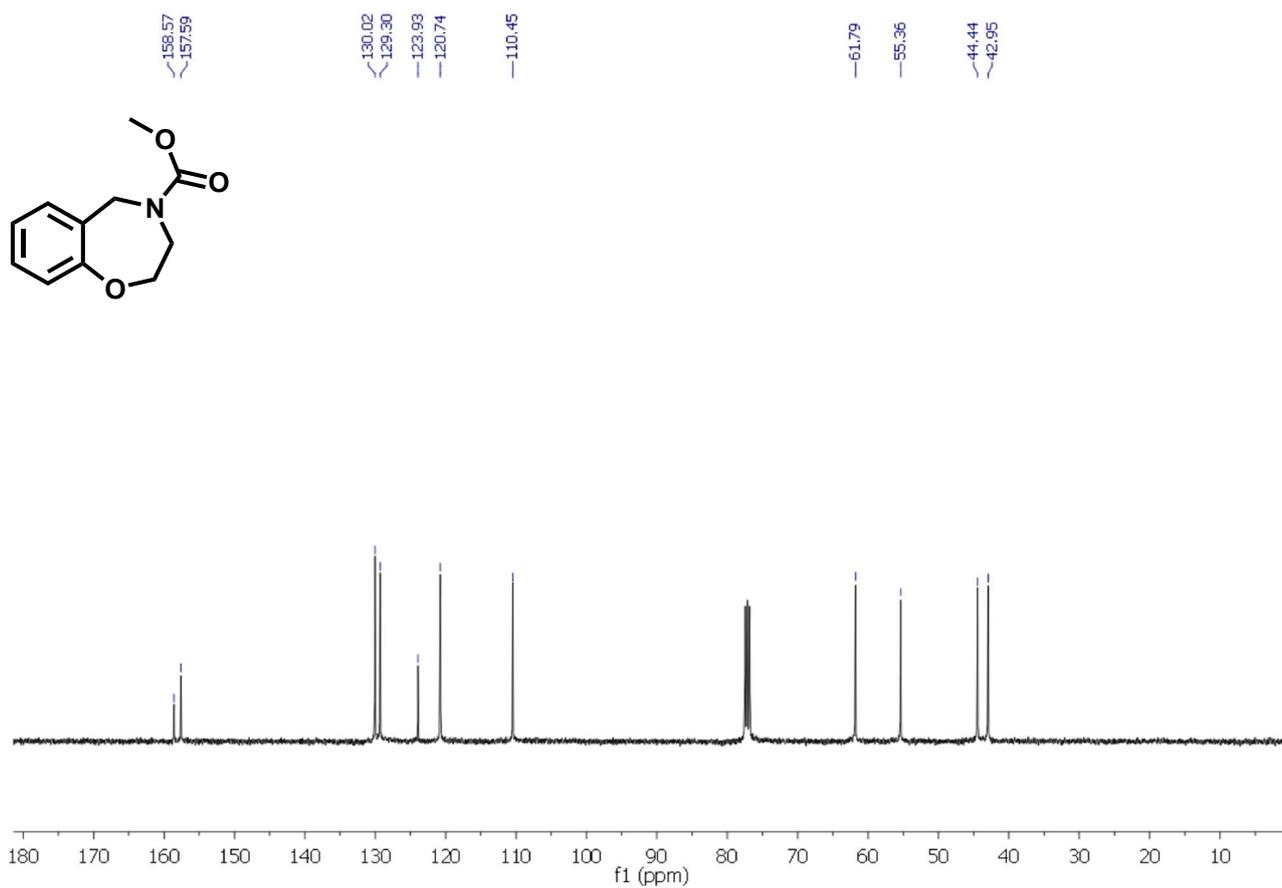
$^{13}\text{C}$ -NMR di **20** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)



$^1\text{H}$ -NMR di **21** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)



<sup>13</sup>C-NMR di **21** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)



## Ringraziamenti

Ringrazio i relatori, il Prof. Aricò e il Doc. Manuele, per la pazienza e il supporto nella stesura di questo lavoro di tesi, ma anche per avermi coinvolto nel progetto della Summer School e per i caffè/spritz offerti. I disegni di progettazione della statua bifronte sono quasi terminati. Resta da decidere quale busto scegliere. Non escluderei in questo senso il busto di Manuele per includere così anche Slash nell'opera.

Un saluto e un ringraziamento speciale vanno ad Alberto che ha illuminato ogni mio pomeriggio passato in laboratorio.

Non dimentico infine l'aiuto di Nicola, Pippo, Ambrogio, Rosaria, Clelia, Pasquale, Michele, Giuseppina, Chiara, Paola e Alice. Spero di rivedervi tutti presto.

