

Corso di Laurea magistrale In Chimica e Tecnologie Sostenibili

Tesi di Laurea

Sintesi di benzossazepine e benzossazocine tramite la chimica del dimetilcarbonato

Relatore

Prof. Fabio Aricò

Laureando

Nicolò Meglioli Matricola 854264

Anno Accademico 2018 / 2019

Indice

1. Introduzione	
1.1 Proprietà biologiche degli eterocicli benzofusi a sette e otto membri	1 3 6
1.4 Sintesi di eterocicli attraverso il chimismo dei DACs 2. Scopo della tesi	
3. Risultati e discussione	
3.1 Sintesi delle 1,4-benzossazepine	
4. Conclusioni	28
5. Parte sperimentale	30
5.1 Strumentazione, reagenti e solventi	30
5.2 Sintesi dei precursori	33
5.2 Sintesi degli eterocicli	33
6. Appendice	36

1. Introduzione

1.1 Proprietà biologiche degli eterocicli benzofusi a sette e otto membri

In natura esistono numerosi composti eterocicli incorporati come unità strutturali in molecole più complesse; ne sono esempi l'emoglobina (pirrolo), la clorofilla, i glucidi e i polisaccaridi.

Non è casuale che il 70% delle molecole registrate nel Comprehensive Medical Chemistry (CMC) – un database impiegato per la progettazione e lo studio di farmacofori – includa unità eterocicliche.¹

Oltre al settore farmaceutico (antipiretici, analgesici, penicilline, etc.), i composti eterociclici trovano impiego nell'industria dei coloranti (indaco, tioindaco, cianine), nella preparazione di resine (carbazolo, cumarone) e come solventi organici (tetraidrofurano, diossano, etc.).

Questo studio di tesi è focalizzato su eterocicli a sette e otto termini che – sebbene siano meno comuni in natura dei corrispondenti a 5- o 6-membri – hanno anch'essi un'enorme importanza biologica.

Un esempio di eterocicli a sette membri sono le 1,4-benzossazepine tricicliche arene-fuse, che hanno applicazioni come farmaci biologicamente attivi in varie aree terapeutiche. Infatti, questi composti sono stati impiegate in numerose formulazioni come modulatori nucleari del recettore farnesoide X (FXR) $\mathbf{1}$, inibitori della serina idrossimetiltransferasi $\mathbf{2}$ (SHMT2), antagonisti del recettore 5-HT_{2B} della serotonina $\mathbf{3}$, e inibitori dell'anidrasi carbonica umana (hCA) $\mathbf{4}$ (Figura $\mathbf{1}$.1).

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

² M. E. Welsch, S. A. Snyder, B. R. Stockwell, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2010**, *14*, 347-361.

³ X. Wang, X. Yang, S. Pan, R. Guo, J. Wu, Y. Zhang, C. Cheng, Int Patent Appl. WO 2016127924A1; *Chem. Abstr.*, **2016**, *165*, 286979.

⁴ N. Neamati, S. Xu, S. Tamura, Int. Patent Appl. WO 2016085990A1; Chem. Abstr., **2016**, 165, 62459.

⁵ Y. Zhou, J. Ma, X. Lin; X-P. Huang, K. Wu, N. Huang, *J. Med. Chem.*, **2016**, *5*, 707-720.

⁶ A. Sapegin, S. Kalinin, A. Angeli, C.T. Supuran, M. Krasavin, *Bioorg. Chem.*, **2018**, *76*, 140-146.

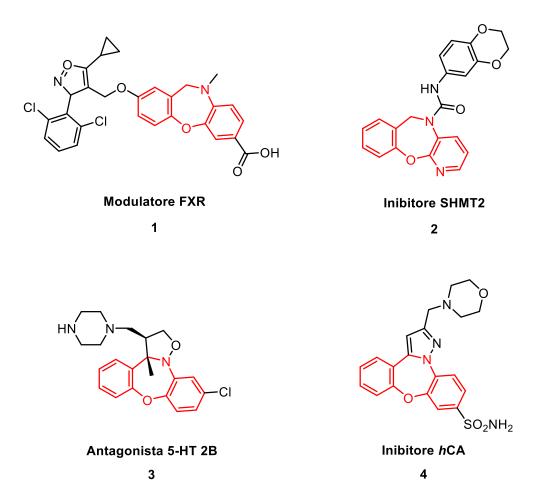


Figura 1.1. Esempi di 1,4-benzossazepinetricicliche con proprietà biologiche.

In genere, le procedure di sintesi riportate in letteratura per gli eterocicli a sette membri prevedono diversi steps di reazione oltre all'impiego di reagenti con sostituenti alogenati, in particolare cloruri, bromuri e gruppi trifluorometilici. L'utilizzo di questa tipologia di composti, insieme all'impiego di trifosgene, rendono queste procedure sintetiche non ecosostenibili.

Anche gli eterocicli benzofusi a otto membri quali benzossazocine hanno note proprietà farmaceutiche, tuttavia la difficoltà nella sintesi di questi prodotti ha limitato lo studio delle loro proprietà biologiche. Un esempio di benzossazocina è la 3-idrossibenzossazocina che ha proprietà β-bloccanti.^{8,9}

Nel 2006 l'Unione Europea ha attuato il regolamento REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), al fine di tutelare la salute dell'uomo e dell'ambiente

⁷ a) A. Sapegin, M. Krasavin, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, *31-32*, 5234 - 5241; b) A. Sapegin, M. Krasavin, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, *31-32*, 5242 - 5246.

⁸B. Basil, E. C J. Coffee, D. L. Gell, D. R. Maxwell, D. J. Sheffield, K. R. H. A. Wooldridge, *J. Med. Chem.*, **1970**, *13*, 403-406. ⁹a) D. L. Klayman, J. P. Scovill, J. F. Bartosevich, C. J. Mason, *J. Med. Chem.*, **1979**, *22*, 1367-1373; b) E. Vedejs, R. J. Galante, P. G. Goekjian, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3613-3622; c) D. Ma, G. Tang, A. P. Kozikowski, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2377-2380; d) D. Stærk, M. Witt, H. A. Oketch-Rabah, J. W. Jaroszewski, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2793-2796.

dai composti chimici. Di conseguenza, le aziende produttrici e/ofornitrici di sostanze chimiche sono tenute a individuare e controllare i rischi relativi a tali sostanze. Da rilevare come molte molecole alogenate, in particolare clorurate e bromurate, siano state proibite dal regolamento REACH, a causa della loro elevata tossicità. ¹⁰ A fronte di questa imposizione lo studio di procedure sintetiche per gli eterociclici che non impieghino sostanze alogenate è un tema molto attuale.

1.2 Principali metodi di preparazione di eterocicli benzofusi a sette e otto membri

Questo progetto di tesi è incentrato sullo sviluppo di nuove procedure sintetiche di eterocicli benzofusi a sette e otto membri, nello specifico 1,4-benzossazepine e 1,5-benzossazocine. Le sintesi delle 1,4-benzossazepine presenti in letteratura prevedono in genere l'impiego di composti alogenati quali il trifosgene.

Nello specifico, A. Sapegin *et al.*8hanno riportato la sintesi della benzo(f)pirazin(2,3-b)(1,4)ossazepin-11(10H)-carbossilato **6** attraverso una procedura multi-step, impiegando come substrato di partenza il 2-idrossibenzonitrile **5**. Il prodotto desiderato **6** è stato ottenuto con resa isolata del 76% relativa allo step di reazione **g** (**Schema 1.1**).

Schema 1.1. Reazione di sintesi dell'eterociclo **6**. Condizioni di reazione: **a.** BnBr, K₂CO₃, DMF, RT, 12 h; **b.** LiAlH₄, THF, riflusso, 5 h; **c.** R'COCl, TEA, DCM, 5-10 °C, 5 h; **d.** Trifosgene, toluene, riflusso, 6 h; **e.** HNR''R''', TEA, RT, 12 h; **f.** HCO₂NH₄, 10% Pd/C, MeOH, 8 h, 60 °C.; **g.** 2,3-dicloropirazina, Cs₂CO₃, DMSO, RT, 4 h.

La stessa metodologia – una volta ottimizzata – è stata applicata ad altri substrati ottenendouna libreria di 1,4-benzossazepine con rese isolate superiori al 60% (**Figura 1.2**).

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

¹⁰ a) https://ec.europa.eu/growth/sectors/chemicals/reach_en;

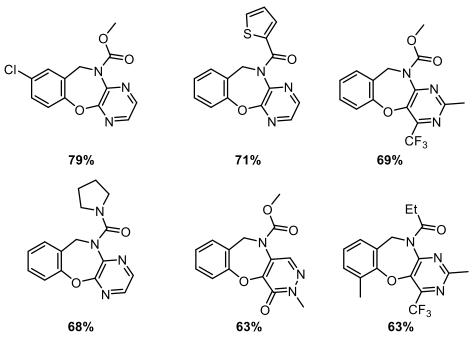


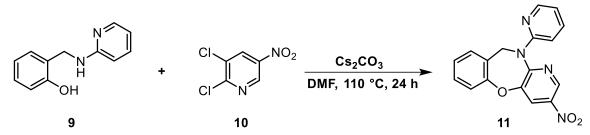
Figura 1.2. Libreria di 1,4-benzossazepine sintetizzate attraverso la metodologia di sintesi riportata nello **Schema 1.1**.

Gli stessi autori hanno successivamente riportato una seconda procedura sintetica per questa classe di eterocicli benzofusi a sette membri⁸ che hanno impiegato per la sintesi del composto di interesse metil8-(pirrolidin-1-carbonil)-2,4-bis(trifluorometil)benzo[f]pirimido[5,4-b][1,4]ossazepin-11(10H)-carbossilato 8. Questa reazione multi-step prevede l'impiego del(4-idrossifenil)(pirrolidin-1-il)metanone 7 come substrato di partenza, ed l'eterociclo benzofuso 8 è stato sintetizzato con una resa isolata dell'85% relativa allo step di reazione i (Schema 1.2).

Schema 1.2. Reazione di sintesi della benzossazepina 8. a. Urotropina, TFA, riflusso, 24 h; b. BnBr, K₂CO₃, DMF, RT, 12 h; c. NaBH₄, MeOH 5-10 °C, 4 h, d. PBr₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h; e. NaN₃, MeCN, 12 h, RT; f. PPh3, 0 °C, 1 h; g. MeOCOCI, TEA, DCM, 5-10 °C, 5 h; h. HCO₂NH₄, 10% Pd/C, MeOH, 8 h, 60 °C; i. 5-bromo-4-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)pirimidina, Cs₂CO₃, DMF, 85 °C, 3 h.

Impiegando un approccio sintetico molto simile, Firsov *et al.*⁸ hanno riportato la sintesi della 3-nitro-11-(piridin-2-il)-10,11-diidrobenzo[f]pirido[3,2-b][1,4]ossazepina **11** per reazione tra 2-

((piridin-2-ilammino)metil)fenolo **9** e 2,3-dicloro-5-nitropiridina **10** in DMF, con resa isolata del 47% (**Schema 1.3**).



Schema 1.3. Reazione di sintesi della 3-nitro-11-(piridin-2-il)-10,11-diidrobenzo[f]pirido[3,2-b][1,4]ossazepina **11**.

Questa metodologia di sintesi è stata applicata ad altri substrati di partenza ottenendo diverse 1,4-benzossazepine con rese isolate superiori al 40% (**Figura 1.3**).

Figura 1.3. 1,4-benzossazepine sintetizzate attraverso la metodologia di sintesi descritta in Schema 1.3.

Invece, le strategie sintetiche per gli eterocicli benzofusi a otto membri riportate in letteratura non sono così ampie, tuttavia prevedono anche in questo caso l'impiego di composti tossici come lo xilene, piridina, e cianuri.¹¹

Nello specifico, B. Roy *et al.*¹⁰ hanno riportato la sintesi del ((3R,4S)-4-fenil-3,4,5,6-tetraidro-2H-benzo[b][1,5]ossazocin-3-il)metanolo **13** attraverso una procedura multi-step, impiegando come substrato di partenza la2-(allilossi)benzaldeide **12**. Mediante questa metodologia sintetica, il prodotto desiderato **13** è stato ottenuto con resa isolata dell'80% relativa allo step **e** (**Schema 1.4**).

_

¹¹ B. Roy, R. N. De, S. Hazra, *Org. Chem.*, **2011**, *8*, 391-400

$$\begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array}$$

Schema 1.4. Reazione di sintesi della benzossazocina **13**. Condizioni di reazione: **a.** NH₂OH.HCl (1.2 eq), Py (3 eq) EtOH, riflusso, 3h; **b.** Na(CN)BH₃ (1 eq), MeOH, pH 3-4, RT, 3h; **c.** Benzaldeide, CH₂Cl₂, MgSO₄ anidro, RT, 5-10 h; **d.** Xilene, riflusso, 9-12 h; **e.** Zn, AcOH, THF-H₂O, 60 °C, 2 h.

Questa procedura sintetica è stata applicata ad altri substrati ottenendouna libreria di 1,5-benzossazocine con rese isolate superiori al 75% (Figura 1.4).

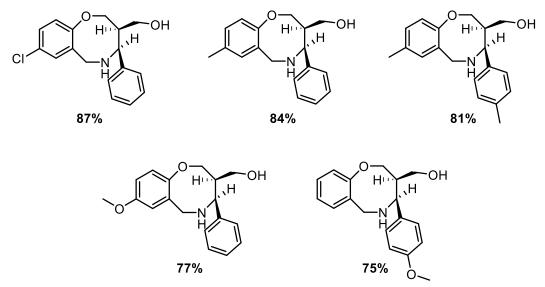


Figura 1.4. Libreria di 1,5-benzossazocine sintetizzate attraverso la metodologia di sintesi riportata nello **Schema 1.4**.

1.3 La chimica dei Dialchilcarbonati (DACs)

Dalla fine degli anni '60, a fronte della maggiore consapevolezza del pubblico delle emissioni di POPs (inquinanti organici persistenti) da parte industrie chimiche e attività urbane, le istituzioni governative hanno iniziato a sostenere leggi a tutela dell'ambiente. Come conseguenza, l'industria chimica ha cominciato a studiare e sviluppare nuove metodologie sintetiche sostenibili ed ecocompatibili.

Nel 1996 Paul Anastas e John Breen, due chimici dell'Environmental Protection Agency (EPA) degli Stati Uniti, coniarono l'espressione "Green Chemistry", introducendo i dodici principi della Chimica Verde come base per lo sviluppo di una chimica più sostenibile a livello ambientale. ¹² Tali principi affermano il bisogno di utilizzare reagenti e solventi ecocompatibili, di evitare la produzione di sotto-prodotti¹³, di sviluppare sintesi efficienti dal punto di vista dell'*atom economy* e dell'*atom efficency*¹⁴, e di limitare lo spreco e la formazione di scarti. ¹⁵

In questo contesto, i carbonati organici o dialchilcarbonati (DACs) rappresentano una categoria di composti alternativaa composti inquinanti come i composti alogenati ampiamente impiegati nell'industria chimica. Il dimetilcarbonato (DMC) – il più semplice dei DACs – è un liquido trasparente dall'odore simile a quello del metanolo. Questo solvente e reagente green può essere impiegato senza particolare precauzioni in quanto la sua esposizione non ha effetti irritanti o mutageni per l'operatore. ¹⁶

Nel corso degli anni, per la preparazione del DMC a livello industriale sono state utilizzate diverse procedure sintetiche, tra cui:

- 1. Reazione del metanolo con fosgene;
- 2. Carbonilazione ossidativa del metanolo;
- 3. Inserzione di anidride carbonicain epossidi e successiva reazione di transesterificazione.

Nella primaprocedura il DMC veniva sintetizzato per reazione tra il fosgene (COCl₂) e due molecole di metanolo (MeOH), utilizzando NaOH come base. La reazione portava alla formazione di una gran quantità di sali inorganici (**Schema 1.5**).

Schema 1.5. Sintesi di DMC attraverso sostituzione nucleofila sul fosgene.

La seconda procedura sintetica, brevettata dall'Enichem, fu la prima sintesi ecosostenibile del DMC ottenuto tramite la carbossilazione ossidativa del metanolo utilizzando ossigeno e monossido

¹² Series on Risk Management No. 10 Proceedings Of The OECD Workshop On Sustainable Chemistry Part 1 Venice, 15-17 October, 1998.

¹³ R. A. Sheldon, *Pure Appl.Chem.*, **2000**, *72*, 1233.

¹⁴ B. M. Trost, *Science*, **1991**, *254*, 1471.

¹⁵ 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.

¹⁶P. Tundo, M. Selva, Acc. Chem. Res., **2002**, 35, 707.

di carbonio come reagenti, e sali di rame come catalizzatore (brevetto Enichem del 1982, **Schema 1.6**).

Schema 1.6. Sintesi del DMC via carbossilazione ossidativa del metanolo.

La terza procedura impiega gli epossidi come substrati di partenza. L'ossirano viene convertito in un carbonato ciclico in presenza di un catalizzatore, in genere ossido di magnesio o di calcio. Il carbonato ciclico viene successivamente fatto reagire con metanolo (o altri alcoli) in presenza di zeoliti. Questa procedura permette di ottenere DMC (o DACs) con ottime rese e ha il vantaggio di non portare alla formazione di miscele azeotropiche DMC/MeOH difficili da separare (Schema 1.7).¹⁷

Schema 1.7. Sintesi di DMC tramite inserzione di anidride carbonica in epossidi e successiva reazione di transesterificazione.

I DACs sono dei noti reagenti green che incorporano tre siti elettrofili, la cui reattività segue generalmente la teoria *Hard-Soft Acid-Base* introdotta da R. Pearson nel 1963.¹⁸

In particolare, l'atomo di carbonio sp² del gruppo carbonilico è un sito elettrofilo *hard*, invece i carboni sp³ dei gruppi alchilici legati agli ossigeni sono dei siti elettrofili *soft*.

Il carbonio del gruppo carbonilico (*hard*) è caratterizzato da una bassa polarizzazione, legata alla presenza di due atomi di ossigeno adiacenti e in più le dimensioni del gruppo sono ridotte a causa della ibridazione sp² del carbonio, che porta ad un'elevata densità di carica.

Al contrario, icarboni dei gruppi alchilici (*soft*) essendo ibridati sp³, hanno dimensioni maggiori e una densità di carica minore.

Di conseguenza, in base alle condizioni di reazioni (temperatura, pressione) e al tipo di nucleofilo impiegato (hard/soft), i DACs mostrano una diversa reattività.

¹⁸a)R. G. J. Pearson, *Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3533; b) R. G. J., Pearson, J. Songstad, *Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1827.

¹⁷ F. Wang, N. Zhao, F. Xiao, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2007**, *46*, 8975.

A temperature di riflusso (90 °C per il DMC) e in presenza di una base, un nucleofilo *hard* reagisce con il carbonio carbonilico *hard* del DMC dando luogo ad una reazione di carbossimetilazione, secondo un meccanismo di reazione di *Acilazione Bimolecolare Base-Catalizzata* (B_{Ac}2). La reazione è termodinamicamente controllata e come sottoprodotto di reazione si forma solo metanolo (**Schema 1.8**).

Schema 1.8. DMC in una generica reazione di Acilazione Bimolecolare Base-Catalizzata (BAc2).

A temperature superiori a 150 °C, in presenza di una base, un nucleofilo *soft* reagisce con il carbonio carbonilico *soft* dando luogo ad una reazione di alchilazione, mediante un meccanismo di reazione di *Alchilazione Bimolecolare Base-Catalizzata* (B_{Al}2). In questo caso la reazione è cineticamente controllata e i sottoprodotti di reazione sono CO₂ e metanolo (**Schema 1.9**).

Schema 1.9. DMC in una generica reazione di Alchilazione Bimolecolare Base-Catalizzata (B_{AI}2).

Il DMC è stato inoltre impiegato in diverse reazioni anche come agente sacrificale, infatti il gruppo alcossicarbonilico dei DACs è un buon gruppo uscente dato che si decompone velocemente in CO₂ e un alcol. Lo **Schema 1.10** mette a confronto delle generiche reazioni di sostituzione nucleofila impiegando composti clorurati (Eq. 1) e DACs (Eq. 2).

Schema 1.10. Inserzione e sostituzione di un alogenuro e di un gruppo alcossicarbonilico.

1.4 Sintesi di eterocicli attraverso il chimismo dei DACs

Gli eterocicli a 5 e a 6 membri contenenti atomi di ossigeno, azoto e zolfo, rappresentano unità strutturali di molecole più complesse con proprietà biologicamente attive.

Alcuni eterocicli a 5 membri di grande importanza, presentano nella loro struttura il ciclo tetraidrofuranico, e si possono trovare incorporati in composti con applicazioni come antibiotici¹⁹, in profumi e prodotti cosmetici.²⁰ Inoltre, alcuni derivati di zuccheri ciclici come l'isosorbitolo **14** o l'isomannitolo **15**, presentano unità strutturali furaniche, e vengono impiegati in campo alimentare, farmacologico e di sintesi di polimeri (**Figura 1.5**).²¹

Figura 1.5. Isosorbitolo 14 e isomannitolo 15.

Alcuni derivati del pirrolo – eterocicli a 5 membri contenenti azoto – costituiscono unità strutturali di ormoni, alcaloidi e vitamine. Inoltre, sono essenziali per la sintesi industriale di farmaci ed erbicidi.²²

Anche gli eterocicli a 6 membri contenenti ossigeno e azoto vengono impiegati in campo farmaceutico e alimentare.²³ Alcune molecole che presentano questo tipo di strutture sono il fluparossano (antidepressivo) e l'andamericanolo A (proprietà neurotrofiche).²⁴

Nel laboratorio di ricerca presso il quale è stato condotto questo lavoro di tesi sono state sviluppate diverse metodologie sintetiche per gli eterocicli a 5 membri all'ossigeno e all'azoto. ²⁵ Strutture furaniche sono state sintetizzate facendo reagire 1,4-dioli alifatici e aromatici con DMC in presenza di una base come il metossido di sodio, alla temperatura di riflusso del DMC (90 °C). La

¹⁹ J. W. Westley, Polyethers Antibiotics: *Naturally Occurring Acid Ionophores, Vol. 1-2*, Marcel Dekker, New York, **1982**²⁰ J. K. Rossiter, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 3201.

²¹P. Fuertes, M. Ibert, E. Josien, F. WO2011/039483 A1, **2011**.

²² 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.

²³T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *In The Chemistry of Heterocycles, 3rd ed.*, Wiley-VHC:Weinheim, **2012**, 297.

²⁴a) 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.

²⁵ P. Tundo, M. Musolino, F. Aricò, *Front. Chem.* **2019**,7:300 doi: 10.3389/fchem.2019.00300

reazione di ciclizzazione procede attraverso un meccanismo B_{Ac}2 seguito da un'alchilazione intramolecolare con meccanismo B_{Al}2. In **Schema 1.11** vengono mostrati alcuni esempi, dove gli eterocicli alifatici e aromatici sono stati ottenuti con rese del 100%.

Schema 1.11. Sintesi di eterocicli a 5 membri all'ossigeno ottenuti partendo 1,4-dioli alifatici e aromatici.

Con la stessa procedura sintetica è stato sintetizzato l'ambroxan 17, un etero ciclo ad alto valore aggiunto, impiegato come fissante in profumi e prodotti cosmetici.²⁰ L'ambroxan è un prodotto naturale presente nell'ambra grigia delle balene che chimicamente viene ottenuto facendo reagire il diolo precursore 16 con DMC utilizzando metossido di sodio alla temperatura di 90 °C (Schema 1.12). Il prodotto ciclico 17 è stato ottenuto con una resa isolata quantitativa senza bisogno di alcuna purificazione.

Schema 1.12. Reazione di sintesi dell'eterociclo a 5 membri all'ossigeno ambroxan 17.

Un altro etero ciclo di interesse industriale sintetizzato via DMC è l'isosorbide **19**, ottenuto facendo reagire il D-sorbitolo **18** con DMC impiegando DBU in quantità sub-catalitica (0.05 eq), in

presenza di metanolo, alla temperatura di riflusso di 90 °C (**Schema 1.13**). Il prodotto desiderato **19** è stato ottenuto con una resa isolata del 98%.

Schema 1.13. Reazione di sintesi dell'isosorbide 19.

Con questa procedura sintetica è stato possibile inoltre sintetizzareeterocicli a 5 membri all'azoto quali pirrolidine, le indoline e le isoindoline. La metil pirrolidin-1-carbossilato **21** è stata sintetizzata facendo reagire il 4-amminobutan-1-olo **20** con DMC in presenza di una base come terz-butossido di potassio (2.00 eq), alla temperatura di 90 °C. Lapirrolidina **21** è stata ottenuta con resa pari all'86% (**Schema 1.14**).

Schema 1.14. Reazione di sintesi dell'eterociclo metil pirrolidin-1-carbossilato 21.

La metil indolin-1-carbossilato **23** è stata sintetizzata impiegando il 2-(2-amminofenil)etan-1-olo **22** con DMC in presenza di una base come TBD (0.50 eq), alla temperatura di 90 °C. Il prodotto ciclico **23** è stato isolato con resa al 97% (**Schema 1.15**).

Schema 1.15. Reazione di sintesi dell'eterociclo metil indolin-1-carbossilato 23.

La metil isoindolin-2-carbosilato **25**è stata sintetizzata con resa isolata del 91% impiegando il (2-(amminometil)fenil)metanolo **24** con DMC in presenza di una base come terz-butossido di potassio (2.5 eq), alla temperatura di 90 °C (**Schema 1.16**).

Schema 1.16. Reazione di sintesi dell'eterociclo metil isoindolin-2-carbosilato 25.

Le reazioni di ciclizzazioneper questi tre eterocicliprocedono attraverso due meccanismi consecutivi di B_{Ac}2, e da un'alchilazione intramolecolare con meccanismo B_{Al}2.

Per gli etrocicli a 6 membri all'ossigeno, è stato sintetizzato il 2,3-diidrobenzo[b]-[1,4]diossano **27**utilizzando come substrato di partenza il 2-(2-idrossietossi)fenolo **26** e DMC, in presenza di DABCO (0.05 eq) e alla temperatura di 90 °C. Il diossano **27** viene ottenuto con resa isolata dell'83%.

Schema 1.17. Reazione di sintesi dell'eterociclo 2,3-diidrobenzo[b]-[1,4]diossano 27.

Sono stati sintetizzati anche carbammati ciclici a 6 membri, impiegando diversi tipi di ammine primarie; in **Schema 1.18** viene mostrato un esempio di queste reazioni. La sintesi del 3-fenil-1,3-ossazinan-2-one **30**, avviene impiegando come substrati di partenza l'anilina **28**, il propan-1,3-diolo **29**, impiegando il diterz-butilmetilcarbonato e come base il terz-butossido di potassio, alla temperatura di 90 °C. La resa del carbammato ciclico ottenuto è del 57%. Le reazioni di ciclizzazione per questi eterocicli procedono attraverso due meccanismi consecutivi di B_{Ac}2,

Schema 1.18. Reazione di sintesi dell'eterociclo3-fenil-1,3-ossazinan-2-one **30**.

Il gruppo di ricerca presso il quale è stato svolto questo studio di tesi ha inoltre riportato una procedura sintetica per eterocicli a sei membri impiegando la chimica dei DACs, senza l'uso di reagenti o solventi alogenati (ad esempio il fosgene). Tale metodologia ha permesso di sintetizzare eterocicli a sei membri benzofusi come 1,4-benzodiossine, 1,4-benzossazine, e 1,4-benzotiazine,

sfruttando la versatilità dei DACs come solventi, agenti alchilanti, carbossialchilanti e molecole sacrificali.

La proposta procedura sintetica per gli eterocicili a sei membri consta di due steps (**Schema 1.19**):

- 1. L'alchilazione selettiva del substrato (2-amminofenolo, catecolo, 2-amminotiofenolo) per reazione con etilencarbonato (EC)in presenza di una base o di un catalizzatore.
- 2. La ciclizzazione dell'intermedio di reazione impiegando DMC in presenza di una base azotata. Il DMC, in questa reazione, svolge la duplice funzione di solvente e di reagente.

STEP 1 STEP 2

$$X = OH \quad Y = NH_2 \qquad X = OH \quad Y = NH \qquad X = N(CO_2CH_3) \quad Y = SH \\ X = OH \quad Y = OH \qquad X = OH \quad Y = OH \qquad X = OH \quad Y = OH$$

Schema 1.19. Procedura di sintesi per eterocicli a sei membri partendo da benzeni 2,3 funzionalizzati.

Questa procedura sintetica è stata ancheimpiegata per altri substrati commerciali come piridine 2,3-bisfunzionalizzate ad esempio la 2-ammino-3-idrossipiridina e la 2,3-diidrossipiridina).

1.4.1 Sintesi della 1,4-benzodiossina

Il precursore ciclico 2-(2-idrossietossi) fenolo **32** è stato preparato facendo reagire il catecolo **31** con l'EC in presenza di DBU come catalizzatore e in aceto nitrile come solvente (**Schema 1.20**). La reazione è stata condotta in autoclave per poter raggiungere temperature elevate facilitando l'alchilazione, come previsto dalla teoria *hard-soft* Acido-Base. Il prodotto è stato quindi isolato come puro tramite colonna cromatografica su gel di silice con una resa del 72%.

La 1,4-benzodiossina **33** è stata quindi sintetizzata facendo reagire il 2-(2-idrossietossi)fenolo **32** con DMC usato sia come solvente che reagente, in presenza di DABCO (1.00 eq); la reazione viene condotta alla temperatura di riflusso del DMC (90 °C) per 3h.

Schema 1.20. Reazione di sintesi della 1,4-benzodiossina 33.

Il prodotto ciclico è stato ottenuto con una resa quantitativa e la sua struttura confermata tramite spettroscopia NMR e massa esatta.

1.4.2 Sintesi dell'1,4-benzossazina

Il 2-((2-idrossietil)ammino)fenolo **35** precursore dell'1,4-benzossazina **36** è stato ottenuto mediante una metilazione chemoselettiva del 2-amminofenolo **34** con EC usando faujasite NaY come catalizzatore. La reazione è stata condotta in autoclave alla temperatura di 150°C per 5 h (**Schema 1.21**). Quindi, il prodotto è stato purificato mediante colonna su gel di silice (resa isolata 80%) oppure tramite cristallizzazione in CH₂Cl₂ (resa isolata 88%).

Schema 1.21. Reazione di sintesi dell'1,4-benzossazina 36.

L'intermedio **35** è stato fatto reagire con DMC (60.00 eq) utilizzando DABCO come base a 90 °C. Il prodotto è stato quindi isolato come puro in seguito a filtrazione su pad di silice ed evaporazione del solvente.

Con uguale metodologia sintetica è stato possibile anche sintetizzare la 1,4-benzotiazina con resa del 71% partendo dal 2-amminotiofenolo.

2. Scopo della tesi

Il laboratorio di ricerca presso il quale è stato condotto questo studio di tesi ha precedentemente riportato l'impiego dei dialchilcarbonati (DACs) come agenti sacrificali - alternativi a derivati alogenati - per la sintesi di eterocicli a cinque e sei membri.

Lo scopo di questo progetto è di esplorare il chimismo del dimetil carbonato (DMC) per la sintesi di eterocicli a sette e otto membri, nello specifico, 1,4-benzossazepine e 1,5-benzossazocine.

I substrati che si intendono impiegare in questo progetto sono derivati dell'aldeide salicilica, e ammino alcoli come 2-ammino-1-etanolo (per i cicli a sette), e 3-ammino-1-propanolo (per i cicli a otto).

La reazione di sintesi delle 1,4-benzossazepine sarà costituita da due steps successivi:

- 1. Una amminazione riduttiva tra aldeide salicilica e amminoetanolo.
- 2. Una ciclizzazione del precursore ottenuto nel primo step impiegando il DMC come solvente e reagente in presenza di una base.

Inizialmente per la sintesi degli eterocicli a sette membri saranno condotte reazioni con diverse basi e catalizzatori per testarne l'efficienza e trovare le condizioni di reazioni ottimali. In particolare, si vogliono testare diverse basi azotate quali DABCO, DBU, e TBD. In seguito, queste condizioni di reazione saranno applicate a derivati dell'aldeide salicilica. Eventualmente, le condizioni migliori ottenute per la sintesi dei cicli a sette membri saranno impiegate per la sintesi dei cicli a otto membri.

3. Risultati e discussione²⁶

Lo studio condotto in questo progetto di tesi è incentrato su nuovi approcci sintetici per la preparazione di eterocicli benzofusi a sette e otto membri, nello specifico 1,4-benzossazepine e 1,5-benzossazocine, sfruttando il chimismo del dimetilcarbonato.

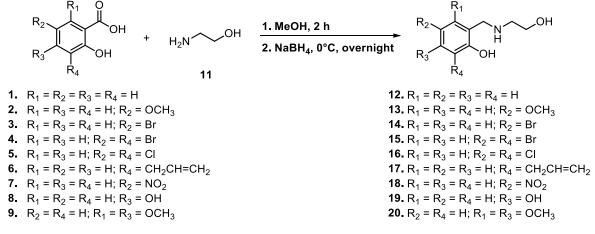
Gli eterocicli a sette membri abbracciano una vasta gamma di composti e farmaci biologicamente attivi in varie aree terapeutiche.³ Tuttavia, come discusso nell'introduzione, in letteratura molti degli approcci sintetici per questi eterocicli impiegano reazioni multi-steps e reagenti alogenati.⁸

Gli eterocicli a otto membri del tipo 1,5-benzossazocine non sono stati ampliamente riportati in letteratura, ad oggi sono presenti solo alcuni esempi di composti che presentano una struttura analoga, molto probabilmente proprio a fronte della loro difficile preparazione.¹⁷

3.1 Sintesi delle 1,4-benzossazepine

Sintesi precursori mediante amminazione riduttiva

La sintesi dei precursori è stata condotta per reazione dell'aldeide salicilica (1.00 eq) o di un suo derivato con 2-amminoetanolo **11** (1.00 eq), in metanolo e successiva riduzione con sodio boroidruro (2.00 eq) (**Schema 3.1**). La miscela di reazione è stata lasciata a temperatura ambiente tutta la notte, quindi il sodio boroidruro in eccesso è stato spento mediante aggiunta di acqua acida, il metanolo evaporato e il residuo purificato per estrazione.



Schema 3.1. Schema generale di sintesi dei precursori delle 1,4-benzossazepine.

17

²⁶Per guestioni di semplicità la numerazione delle molecole ricomincerà da **1**.

Schema 3.2. Reazione di sintesi del precursore1-(((2-idrossietil)ammino)metil)naftalen-2-olo 21.

I reagenti selezionati per questa reazione sono stati: aldeide salicilica **12**, 5-metossi-2-idrossibenzaldeide **13**, 5-bromo-2-idrossibenzaldeide **14**, 3,5-dibromo-2-idrossibenzaldeide **15**, 3,5-dicloro-2-idrossibenzaldeide **16**, 3-allil-2-idrossibenzaldeide **17**, 5-nitro-2-idrossibenzaldeide **18**, 2,4-diidrossibenzaldeide **19**, 4,6-dimetossi-2-idrossibenzaldeide **20**, e 2-idrossi-1-naftaldeide **21**. Questa metodologia sintetica è stata applicata anche al 2-idrossi-1-naftaldeide **10** per sintetizzare il precursore 1-(((2-idrossietil)ammino)metil)naftalen-2-olo **21** (**Schema 3.2**).

Tabella 3.1. Sintesi dei precursori dei cicli a sette membri.

#	Reagente	Precursore ciclico	Resa ^b
1	Aldeide salicilica	12	85%
2	5-metossi-2-idrossibenzaldeide	13	90%
3	5-bromo-2-idrossibenzaldeide	14	73%
4	3,5-dibromo-2-idrossibenzaldeide	15	91%
5	3,5-dicloro-2-idrossibenzaldeide	16	73%
6	3-allil-2-idrossibenzaldeide	17	94%
7	5-nitro-2-idrossibenzaldeide	18	55%
8	2,4-diidrossibenzaldeide	19	-
9	4,6-dimetossi-2-idrossibenzaldeide	20	-
10	2-idrossi-1-naftaldeide	21	-

^a Aldeide salicilica: 2-amminoetanolo 1.00:1.00 eq mol. metanolo 30.00 eq; NaBH₄ (2.00 eq); ^b Resa isolata.

Come riportato in **Tabella 3.1**, i precursori dei prodotti ciclici 2-(((2-idrossietil)ammino)metil)fenolo **12**, 2-(((2-idrossietil)ammino)metil)-4-metossifenolo **13**, 4-bromo-2-(((2-idrossietil)ammino)metil)fenolo **14**, 2-allil-6-(((2-idrossietil)ammino)metil)fenolo **17** e 2-(((2-idrossietil)ammino)metil)-4-nitrofenolo **18** sono stati tutti preparati seguendo la tipica procedura di amminazione riduttiva e isolati in buona resa (55-90%) per estrazione in etilacetato e acqua.

Il 2,4-dibromo-6-(((2-idrossietil)ammino)metil)fenolo **15** è stato isolato come puro per estrazione con diclorometano e acqua (91%) a causa della scarsa solubilità del prodotto in etilacetato.

Il 2,4-dicloro-6-(((2-idrossetil)ammino)metil)fenolo **16** è stato isolato per filtrazione in quanto durante l'estrazione con etilacetato e acqua nella fase organica si è notato un solido bianco che è risultato – una volta recuperato – essere il prodotto desiderato (resa isolata del 73%).

Tutti questi composti sono stati ottenuti puri senza necessità di un'ulteriore purificazione mediante colonna cromatografica; la purezza è stata accertata via NMR (¹H e ¹³C).

Il 4-(((2-idrossietil)ammino)metil)benzen-1,3-diolo 19 non è stato ottenuto mediante questa metodologia sintetica. Dopo la reazione di amminazione riduttiva e la relativa purificazione per estrazione, è stato isolato un prodotto che analizzato via spettroscopica non ha mostrato alcun segnale riconducibile al precursore 19. La reazione è stata ripetuta aumentando la temperaturaa 40°C dopo l'aggiunta del sodioboroidruro, tuttavia anche in questo caso non è stata osservata la formazione del prodotto desiderato 19. È possibile che la presenza dei due gruppi idrossilici conferisca un'elevata polarità alla molecola, e che renda difficile estrarre il prodotto dalla fase acquosa.

Anche il 2-(((2-idrossietil)ammino)metil)-3,5-dimetossifenolo **20** non è stato isolato come puro. Infatti, in questo caso si è ottenuta una miscela di più composti, nella quale non è stato individuato il prodotto desiderato. La reazione di riduzione dell'immina è stata ripetuta aumentando la temperatura fino a 40°C, per favorire la formazione del precursore, ma anche in questo caso è stata ottenuta una miscela analoga a quella precedente.

La sintesi del precursore 1-(((2-idrossietil)ammino)metil)naftalen-2-olo **21** non ha dato risultati conclusivi in quanto la reazione dà una miscela di prodotti. Un primo tentativo di purificazione tramite colonna cromatografia ha portato ad isolare un composto che presenta uno spettro NMR protone associabile al precursore **21**, tuttavia l'identificazione di tale prodotto è ancora in atto.

La sintesi dei precursori non si è limitata solamente all'impiego di derivati dell'aldeide salicilica come substrati di partenza, infatti, in un caso è stata studiata anche l'amminazione riduttiva impiegando l'1-(2-idrossifenil)etan-1-one **22**. Tale substrato, analogamente alla procedura precedente, è stato fatto reagire con 2-amminoetanolo **11**, in metanolo (30.00 eq) e successivamente ridotto con sodio boroidruro (**Schema 3.3**).

Schema 3.3. Schema di sintesi del precursore 2-(1-((2-idrossietil)ammino)etil)fenolo 23.

Il precursore 2-(1-((2-idrossietil)ammino)etil)fenolo **23**, è stato isolato come puro per estrazione con etilacetato e acqua, e infine in diclorometano e acqua, con una resa isolata del 84%. Rispetto alla sintesi del precursore 2-(((2-idrossietil)ammino)metil)fenolo **12** la resa è inferiore; dato imputabile alla minore reattività dei chetoni rispetto alle aldeidi.

Sintesi di eterocicli a sette termini impiegando il DMC come agente sacrificale

In questo progetto di tesi è stato investigato un nuovo approccio sintetico per le 1,4-benzossazepine attraverso la reazione del precursore precedentemente ottenuto con il DMC (60.00 eq) – impiegato come solvente e reagente sacrificale – in presenza di una base/catalizzatore. La ciclizzazione è stata condotta alla temperatura di riflusso del DMC (90°C) per 24 h (Schema 3.4).

Schema 3.4. Schema di sintesi del ciclo N-carbossimetil 2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina25.

Inizialmente per la sintesi del N-carbossimetil 2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina **25** sono state condotte reazioni con diverse basi e catalizzatori per testarne l'efficienza e trovare le condizioni di reazioni ottimali (**Figura 3.1**). In particolare, sono state testate diverse basi azotate quali: diazabiciclottano (DABCO), diazabicicloundecene (DBU), e triazabiciclodecene (TBD). Dove l'ordine di basicità crescente è TBD>DBU>DABCO.

Figura 3.1. Basi impiegate per la sintesi dell'eterociclo benzofuso a sette membri 25.

Una prima reazione (#1, **Tabella 3.1**) è stata condotta facendo reagire il precursore **12** con DMC in presenza di 1.00 eq di DABCO. La miscela è stata tenuta a 90°C per 24h, quindi raffreddata e filtrata su pad di gel di silice per eliminare la base azotata. La benzossazepina **25** è stata così recuperata come pura per semplice evaporazione del solvente in eccesso, con una resa isolata dell'87%.

In seguito, la reazione di ciclizzazione è stata ripetuta impiegando quantità inferiori di DABCO, nello specifico con 0.50 eq di base (#2, **Tabella 3.2**), e con 0.25 eq (#3, **Tabella 3.2**). La prima reazione ha portato alla formazione del prodotto ciclico **25** con una resa dell'86%, risultato confrontabile con la reazione condotta con 1.00 eq di DABCO. Quando la reazione è stata condotta con 0.25 eq di base l'unico prodotto osservato è stato un sottoprodotto, probabilmente un derivato metossicarbonilato del precursore (#3, **Tabella 3.2**).

Oltre al DABCO, sono state testate altre basi azotate come il TBD (#4, **Tabella 3.2**) e il DBU (#5, **Tabella 3.2**), le quali sono risultate meno efficienti nel promuovere la reazione di ciclizzazione.

Si deve menzionare che sia il DBU che il TBD hanno una basicità maggiore del DABCO, ma una minore efficacia nella reazione di nostro interesse. Questo risultato evidenzia un meccanismo di reazione alquanto complesso in cui la basicità del catalizzatore è solo uno dei fattori determinanti, probabilmente anche l'ingombro sterico della base azotata o la solvatazione dell'intermedio di reazione possono incidere sulla formazione del prodotto ciclico.

Tabella 3.2. Reazione di sintesi del N-carbossimetil 2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina 25.ª

#	Base	eq	Selettività % ^b		Resa Isolata %
			Altri		
			Ciclo 25	prodotti	Ciclo 25
1	DABCO	1.00	100	0	87
2	DABCO	0.50	100	0	86
3	DABCO	0.25	46	54	-
4	TBD	0.50	14	86	-
5	DBU	0.50	41	59	-

^a Reazioni condotte in bagno ad olio impiegando 2-((2-idrossietilammino)metil)fenolo **12** (1.00 eq), solvente DMC (60.00 eq), 90 °C, 24 h, conversione del 100%. ^b Calcolata tramite NMR.

In **Figura 3.2** è riportato un possibile meccanismo di reazione di formazione della N-carbossimetil 2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina **25**. La sintesi dell'eterociclo **25** avviene attraverso due reazioni di carbossimetilazione all'ossigeno e all'azoto del precursore **12** mediante meccanismo $B_{Ac}2$, e successivamente un'alchilazione intramolecolare via $B_{Al}2$.

La sintesi del carbammato ciclico a 5 termini – sottoprodotto di reazione osservato in alcuni degli esperimenti – può avvenire attraverso una prima reazione di carbossimetilazione B_{Ac}2, seguita da un attacco nucleofilo da parte dell'azoto amminico al carbonio del gruppo carbossimetilico.

Figura 3.2. Meccanismo di sintesi dell'eterociclo 25.

Dai risultati ottenuti, la reazione condotta con DMC (60.00 eq) e 0.50 eq di DABCO a 90 °C rappresenta le condizioni di reazione ottimizzate per la sintesi dell'eterociclo **25**. Per valutarne l'applicazione generale, queste condizioni sono state impiegate sui precursori **13-22** precedentemente sintetizzati per amminazione riduttiva di derivati dell'aldeide salicilica (**Schema 3.5**).

$$\begin{array}{c} R_1 \\ R_2 \\ R_2 \\ \end{array}$$

Schema 3.5. Schema generale di sintesi delle 1,4-benzossazepine.

Tabella 3.3. Sintesi di 1,4-benzossazepine attraverso il chimismo del DMC.^a

#	Precursoreciclico		Resai solata		
		1,4-benzossazepina		Altri prodotti	%
1	12	25	100	0	86
2	13	26	100	0	74
3	14	27	77	23	47
4	15	28	0	100	-
5	16	29	0	100	-
6	17	30	100	0	75
7 8	18 23	31 33	0 100	100	- 81

^a Reazioni condotte in bagno ad olio impiegando precursori **12-18** (1.00 eq), solvente DMC (60.00 eq), cat./base DABCO (0.50 eq), 90 °C, 24 h, conversione del 100%; ^b Calcolata tramite NMR.

Impiegando la metodologia sintetica sopradescritta, gli eterocicli N-carbossimetil2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina **25**, N-carbossimetil 7-metossi-2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina **26** e N-carbossimetil 9-allil-2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina **30** sono stati ottenuti puri attraverso una semplice filtrazione della miscela di reazione su pad gel di silice, rispettivamente con rese isolate dell'86%, 74% e 75%.

Nel caso del composto N-carbossimetil 7-bromo-2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina **27** la filtrazione su pad di gel di silice con DMC ha permesso di ottenere il prodotto quasi pulito (NMR mostra circa il 5% di impurezze residue) con una resa del 90%. Un campione del prodotto pulito è stato isolato dopo colonna cromatografica su gel di silice (miscela eluente esano:etilacetato 55:45) con una resa finale del 47% (**Figura 3.3**).

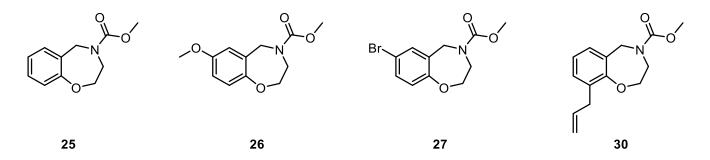


Figura 3.3. 1,4-benzossazepine sintetizzate.

Questa procedura di sintesi applicata al substrato **16** non ha portato all'N-carbossimetil 7,9-dicloro-2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina **29**, ma al carbammato ciclico 3-(3,5-dicloro-2-idrossibenzil)ossazolidin-2-one **32** (**Figura 3.4**). Quest'ultimo è stato identificato tramite spettroscopia NMR (¹H e ¹³C).

Figura 3.4. Struttura del 3-(3,5-dicloro-2-idrossibenzil)ossazolidin-2-one 32.

È possibile che i due clori, essendo gruppi disattivanti, abbiano limitato l'attività nucleofila dell'ossidrile aromatico nei confronti del DMC, favorendo così l'attacco nucleofilo dell'ossidrile alchilico al carbossimetile legato all'azoto.

L'N-carbossimetil 7-nitro-2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina **31** non è stato isolato come puro impiegando questa procedura. Infatti, si è ottenuta una miscela di più composti, nella quale non è stato individuato il prodotto desiderato.

La reazione di ciclizzazione del precursore2-(1-((2-idrossietil)ammino)etil)fenolo **23**, è stata condotta in modo analogo a quelle eseguite con i precursori derivati dall'aldeide salicilica. Il composto 2-(1-((2-idrossietil)ammino)etil)fenolo **23** (1.00 eq) è stato fatto reagire con DMC (60.00 eq), in presenza di DABCO (0.50 eq) e la miscela viene scaldata a temperatura di riflusso del DMC (90°C) per 24 h (**Schema 3.6**).

Schema 3.6. Schema di sintesi del N-carbossimetil 5-metil-2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina 33.

L'eterociclo N-carbossimetil 5-metil-2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina **33** è stato ottenuto puro attraverso una semplice filtrazione su pad gel di silice con DMC, con resa isolata dell'81%. Nonostante la presenza del gruppo metilico nel precursore **23** (rispetto al composto **12**), la resa è

prossima a quella del precursore **12** (87%), inoltre anche in questo caso non sono state necessarie ulteriori purificazioni. Il composto **33** è presente come miscela racemica.

3.2 Sintesi delle 1,5-benzossazocine

Sintesi dei precursori via amminazione riduttiva

La sintesi dei precursori delle 1,5-benzossazocinein esame è stata condotta in modo analogo a quella dei precursori degli eterocicli a sette membri. In questo caso, i derivati dell'aldeide salicilica (1.00 eq) sono fatti reagire con 3-amminopropanolo 37 (1.00 eq) in metanolo (30.00 eq) e la base di Shiff che si forma viene ridotta con sodio boroidruro (2.00 eq) (Schema 3.7). Per queste sintesi sono stati impiegati alcuni dei substrati di partenza che precedentemente hanno portato con successo alla sintesi delle 1,4-benzossazepine.

Schema 3.7. Schema generale di sintesi dei precursori da derivati dell'aldeide salicilica.

Tabella 3.4. Sintesi dei precursori deiciclo a otto membri.

#	Reagente	Precursore ciclico	Resa
1	Aldeide salicilica	38	44 ^b
2	5-metossi-2-idrossibenzaldeide	39	43 ^c
3	5-bromo-2-idrossibenzaldeide	40	44 ^c

^a Reazione condotta impiegando i substrati **1-3** (1.00 eq), 3-amminopropanolo **37** (1.00 eqmol.), solvente metanolo (30.00 eq); NaBH₄ (2.00 eq); ^b Resa isolata; ^c % grezzo di reazione.

Il precursore 2-((3-idrossipropilammino)metil)fenolo **38** è stato isolato puro dalla miscela di reazione per semplice estrazione; in particolare una prima estrazione è stata fatta con etilacetato/acqua e una seconda impiegando etere dietilico/acqua. Il prodotto è stato ottenuto con una resa isolata del prodotto pari al 44%.

Il prodotto desiderato **38** è stato ottenuto puro senza necessità di una ulteriore purificazione mediante colonna cromatografica. La struttura del composto è stata quindi confermata tramite spettroscopia NMR (¹H e ¹³C).

Gli intermedi 2-((3-idrossipropilammino)metil)-4-metossifenolo **39** e 4-bromo-2-((3-idrossipropilammino)metil)fenolo **40** non sono stati isolati a causa della difficoltà di purificazione degli stessi e sono stati utilizzati tal quali per la reazione di ciclizzazione.

Sintesi di 1,5-benzossazocine impiegando il DMC come agente sacrificale

La sintesi delle 1,5-benzossazocine avviene attraverso la ciclizzazione del precursore ottenuto precedentemente impiegando il DMC (60.00 eq) come solvente e reagente, in presenza di DABCO (0.50 eq) e scaldando la miscela a temperatura di riflusso del DMC (90 °C) per 24 h (**Schema 3.8**).

Schema 3.8. Schema generale di sintesi delle 1,5-benzossazocine.

Tabella 3.3. Sintesi di 1,4-benzossazepine attraverso il chimismo del DMC.^a

#	Precursore ciclico	Selettività %b			Resa ^c
		1,5-benzossazocina		Altri prodotti	%
1	38	41	100	0	57
2	39	42	57	43	73
3	40	43	30	70	92 ^d

^a Reazioni condotte in bagno ad olio impiegando precursori 38-40 (1.00 eq), solvente DMC (60.00 eq), cat./base DABCO (0.50 eq), 90 °C, 24 h, conversione del 100%; ^b Tramite NMR; ^c Resa isolata; ^d % grezzo di reazione.

Le 1,5-benzossazocine N-carbossimetil 3,4-diidro-2H-benzo[b][1,5]ossazocina **41**, e N-carbossimetil 8-metossi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,5]ossazocina **42** (**Figura 3.5**) sono state ottenute attraverso purificazione mediante cromatografia su colonna, ottenendo rese rispettivamente pari

a 57% e 73% (**Tabella 3.3**). L'eterociclo N-carbossimetil 8-bromo-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,5]ossazocina **43** non è stato isolato come puro a causa della difficoltà di purificazione.

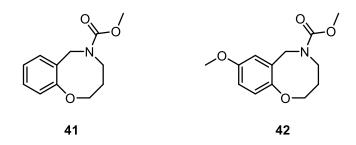


Figura 3.5. 1,5-benzossazocine sintetizzate.

La minore resa nella formazione delle 1,5-benzossazocine rispetto alle 1,4-benzossazepine è probabilmente da imputare alla maggiore flessibilità del precursore ciclico rispetto al precursore dei cicli a sette membri. Energeticamente questo potrebbe corrispondere ad una diminuzione dell'apporto entropico tipico delle reazioni a cinque e sei termini attraverso il chimismo dei DACs.²⁵ Una possibile soluzione per aumentare la resa nelle reazioni di ciclizzazione dei cicli a otto termini potrebbe essere di condurre la reazione a temperatura maggiore in autoclave. Questi esperimenti si stanno al momento conducendo presso i laboratori in cui è stata condotto il seguente studio di tesi.

4. Conclusioni

In questo progetto di tesi si è riusciti ad espandere l'impiego del DMC come molecola sacrificale per la sintesi di eterocicli a sette e otto membri.

È stato possibile sintetizzare una libreria di 1,4-benzossazepine tramite la successione di una amminazione riduttiva e di una ciclizzazione via DMC. L'amminazione riduttiva è risultata efficiente sui substrati quali: aldeide salicilica 1, 5-metossi-2-idrossibenzaldeide 2, 5-bromo-2-idrossibenzaldeide 3, 3,5-dibromo-2-idrossibenzaldeide 4, 3,5-dibromo-2-idrossibenzaldeide 5, 3-allil-2-idrossibenzaldeide 6, 5-nitro-2-idrossibenzaldeide 7 e 1-(2-idrossifenil)etan-1-one 22 (rese 55-91%). Non ha funzionato sui substrati 2,4-diidrossibenzaldeide 8, 4,6-dimetossi-2-idrossibenzaldeide 9, e 2-idrossi-1-naftaldeide 10. La reazione di ciclizzazione è risultata efficiente per la maggior parte dei precursori impiegati; eccezioni riguardano i precursori alogenati 15 e 16 e il nitro derivato 18.

Sono state sintetizzate le seguenti 1,4-benzossazepine: l'N-carbossimetil2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina **25**, l'N-carbossimetil 7-metossi-2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina **26**, l'N-carbossimetil 7-bromo-2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina **27** e l'N-carbossimetil 9-allil-2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina **30**. Le rese della reazione di ciclizzazione sono nel range 47-86%. Solo in un caso è stato necessario purificare il prodotto tramite colonna cromatografica.

La stessa metodologia è stata applicata a substrati selezionati, quali aldeide salicilica **1**, 5-metossi-2-idrossibenzaldeide **2** e 5-bromo-2-idrossibenzaldeide **3**, per sintetizzare le 1,5-benzossazocine, eterocicli a otto membri. In tutti i casi è stato possibile sintetizzare l'intermedio di reazione **38-40** (43-45%) e il relativo composto ciclico con una resa del 57-92%. Nello specifico si è riusciti a sintetizzare l'N-carbossimetil 3,4-diidro-2H-benzo[b][1,5]ossazocina **41** e l'N-carbossimetil 8-metossi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,5]ossazocina **42**.

La differenza sostanziale tra la sintesi dei cicli a sette e otto membri, è che i cicli a sette mostrano sempre una resa isolata elevata. Probabile motivo di questo risultato è che l'effetto entropico che guida la formazione dei cicli a sette è grande abbastanza da favorire la reazione di ciclizzazione – una alchilazione intramolecolare – alla temperatura di riflusso del DMC. Al contrario nella ciclizzazione che porta alla formazione dei cicli a otto membri, che hanno gradi di libertà maggiori, il fattore entropico è minore, e questo probabilmente spiegherebbe il motivo delle rese più basse. Per dimostrare questa teoria in futuro, basterà ripetere queste reazioni in autoclave per vedere se la ciclizzazione avviene più facilmente, aumentando la temperatura a 150 °C, quindi rientrando nelle condizioni tipiche di alchilazione.

5. Parte sperimentale

5.1 Strumentazione, reagenti e solventi

Tutti i reagenti e i solventi sono stati acquistati presso la ditta Sigma-Aldrich e utilizzati tali e quali senza ulteriori purificazioni.

Le reazioni sono state monitorate mediante l'utilizzo di un GC-MS Agilent Technologies (GC System 6890 N; Agilent Technologies Mass Selective Detector 5973) con colonna di silice (HP-5MS). I composti sono stati iniettati tramite micro-siringa Hamilton (10 μ L).

Gli spettri NMR sono stati registrati tramite uno spettrometro Bruker 300MHz e 400MHz in CDCl₃, CD₃OD e DMSO.

5.2 Sintesi dei precursori

I precursori degli eterocicli a sette membri (12-21) e ad otto membri (38-40) sono stati ottenuti attraverso la seguente procedura generale.

Una soluzione di aldeide salicilica $\bf 1$ (3.00 g; 24,57 mmol) e 2-amminoetanolo $\bf 11$ (1,50 g; 24.56 mmol) in MeOH è la lasciata reagire a temperatura ambiente per 2 h. La soluzione è quindi raffreddata a 0 °C e viene aggiunto NaBH₄ (1,86 g; 49,17 mmol). La miscela di reazione è lasciata in agitazione overnight, vengono poi aggiunti 30-40 mL di H₂O e 4-5 gocce di HCl 37 %. Il metanolo viene rimosso tramite evaporazione al rotavapor. In seguito ad estrazioni con EtOAc e H₂O, ed evaporazione del solvente, il composto $\bf 12$ viene isolato puro con resa dell'85 % (3.49 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.17 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.83 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.78 (t, 2H), 2.83 (t, 2H) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 158.03, 128.76, 128.46, 122.42, 119.16, 116.35, 61.11, 52.42, 49.99 ppm.

2-(((2-idrossietil)ammino)metil)-4-metossifenolo 13

Resa isolata del 90%. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 6.75 (d, 2H), 6.58 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.81 (t, 2H) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, DMSO): δ = 152.49, 151.82, 123.11, 116.67, 114.33, 113.58, 61.18, 55.79, 52.40, 50.18 ppm.

4-bromo-2-(((2-idrossietil)ammino)metil)fenolo 14

Resa isolata del 90%. 1 H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.25 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 2.75 (t, 2H) ppm. 13 C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 156.94, 131.54, 130.85, 126.05,

117.25, 109.83, 59.91, 49.82, 49.60 ppm.

2,4-dibromo-6-(((2-idrossietil)ammino)metil)fenolo 15

L'estrazione liquido-liquido per questo composto è stata eseguita con diclorometano e acqua. Resa isolata del 91%. 1 H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.30 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.51 (t, 2H), 2.62 (t, 2H) ppm. 13 C NMR (400 MHz, DMSO):

 δ = 155.43, 127.67, 127.16, 126.03, 120.91, 120.31, 59.52, 51.02, 50.12 ppm.

2,4-dicloro-6-(((2-idrossetil)ammino)metil)fenolo 16

Questo composto è stato isolato mediante estrazioni con etilacetato e acqua e filtrazioni su büchner del solido presente nella fase organica. Resa isolata del 73 %. 1 H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 7.51 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.52 (t, 2H),

2.64 (t, 2H) ppm. 13 C NMR (400 MHz, DMSO): δ = 157.26, 133.00, 130.52, 126.10, 111.36, 107.35, 59.37, 51.03, 49.96 ppm.

2-allil-6-(((2-idrossietil)ammino)metil)fenolo 17

Resa isolata del 94%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.06 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.05 (q, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.41 (d, 2H), 2.84 (t, 2H) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 155.88, 137.17, 120.09, 127.14, 126.47, 122.03, 118.78, 115.19, 61.21, 52.41, 50.19, 33.91 ppm.

2-(((2-idrossietil)ammino)metil)-4-nitrofenolo 18

$$O_2N$$
 OH OH OH

Resa isolata del 55%.¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.60 (t, 2H), 2.85 (t, 2H) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 175.55, 132.09, 127.24, 127.18, 120.69, 118.41, 57.62, 49.31, 48.90 ppm.

2-(1-((2-idrossietil)ammino)etil)fenolo 23

Questo composto è stato isolato puro per estrazione con etilacetato e acqua, e infine in diclorometano e acqua. Resa isolata dell'84%. 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.15(t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 3.97 (q, 1H), 3.78 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.49 (s, 3H) ppm. 13 C NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ = 157.11, 128.37, 128.11, 126.61, 119.18, 116.70, 61.30, 58.90, 49.17, 22.50 ppm.

2-((3-idrossipropilammino)metil)fenolo 38

Questo composto è stato isolato puro per estrazione con etilacetato e acqua, e infine in diclorometano e acqua. Resa isolata del 44 %. 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.17 (d, 1H), 6.99

(d, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.74 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 1.80 (q, 2H) ppm. 13 C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 158.09, 128.74, 128.47, 122.36, 119.04, 116.30, 61.03, 53.56, 46.08, 31.82 ppm.

5.3 Sintesi degli eterocicli

Gli eterocicli a sette membri (25-31) e ad otto membri (41-43) sono stati ottenuti attraverso la seguente procedura generale.

Ad una soluzione di 2-(((2-idrossietil)ammino)metil)fenolo **12** (0.50 g, 2.99 mmol) in DMC (15.10 mL, 179.40 mmol) viene aggiunto DABCO (0.17 g, 1.50mmol). La miscela di reazione viene riscaldata a riflusso (90 °C) per 24 h, e in seguito raffreddata a temperatura ambiente. Il composto **25** 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% (0.54 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.29 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.47 (t, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 158.56, 157.60, 130.09, 129.31, 123.95, 120.78, 110.44, 61.77, 55.36, 44.47, 42.97 ppm.

N-carbossimetil 7-metossi-2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina26

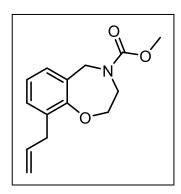
Resa isolata del 74 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.87 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.29 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (t, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 158.60, 153.71, 151.77, 124.97, 115.87, 113.71, 111.54, 61.80, 55.94, 55.79, 44.41, 42.96 ppm.

N-carbossimetil 7-bromo-2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina 27

Ottenuto puro mediante cromatografia su colonna (sistema eluente esano:etilacetato 55:45) con resa isolata del 44 %. 1 H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.32 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (t, 2H) ppm. 13 C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 158.51, 156.64, 132.27, 131.87, 126.86, 112.87, 111.25, 61.83,

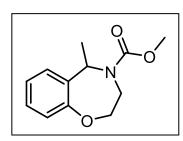
55.69, 44.53, 42.63 ppm.

N-carbossimetil 9-allil-2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina 30



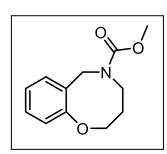
Resaisolatadel 75 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.17 (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.31 (t, 2H), 3.77 (s, 3H),3.45 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 158.66, 156.67, 136.90, 133.44, 130.51, 128.78, 127.87, 124.61, 116.11, 61.80, 61.69, 44.23, 43.05, 33.74 ppm.

N-carbossimetil 5-metil-2,3-diidrobenzo[f][1,4]ossazepina 33



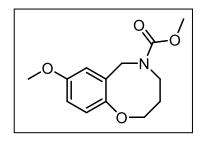
Resaisolata dell'81 %.¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 (m, 2H), 6.97 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.40 (q, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.51 (q, 1H), 3.16 (q, 1H), 1.58 (d, 3H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.62, 157.45, 129.12, 127.69, 127.35, 120.29, 110.68, 61.80, 55.46, 47.08, 41.31, 16.57 ppm.

N-carbossimetil 3,4-diidro-2H-benzo[b][1,5]ossazocina 41



Ottenuto puro mediante cromatografia su colonna (sistema eluente esano:etilacetato 50:50) con resa isolata del 56 %. 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.27 (t, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.02 (q, 2H) ppm. 13 C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 157.56, 153.94, 129.22, 128.70, 124.78, 120.73, 110.32, 66.51, 55.34, 47.17, 44.90, 22.37 ppm.

N-carbossimetil 8-metossi-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,5]ossazocina 42

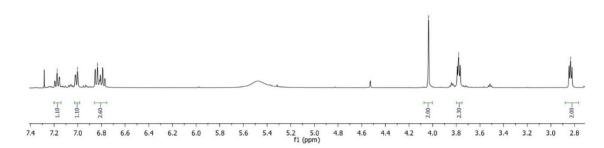


Ottenuto puro mediante cromatografia su colonna (sistema eluente diclorometano:etilacetato 90:10) con resa isolata del 28 %. 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.89 (t, 1H), 6.81(d, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.27 (t, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.28 (t, 3H), 2.02 (q, 2H) ppm. 13 C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 153.95, 153.80, 151.79, 125.96, 115.14,

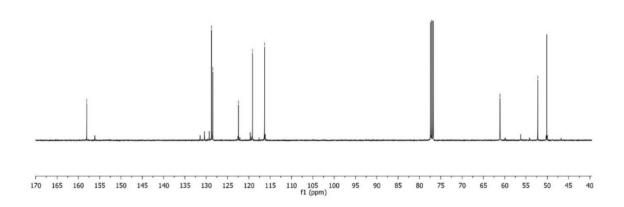
 $113.18,\,111.47,\,66.53,\,55.97,\,55.77,\,47.08,\,44.85,\,22.36\;ppm.$

6. Appendice

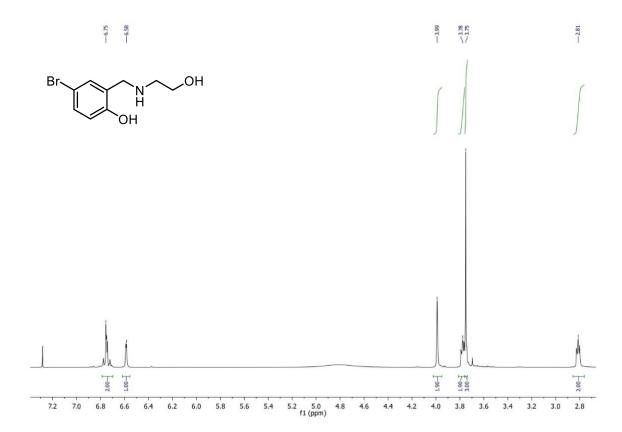
¹H-NMR di **12** (CDCl₃, 400 MHz)



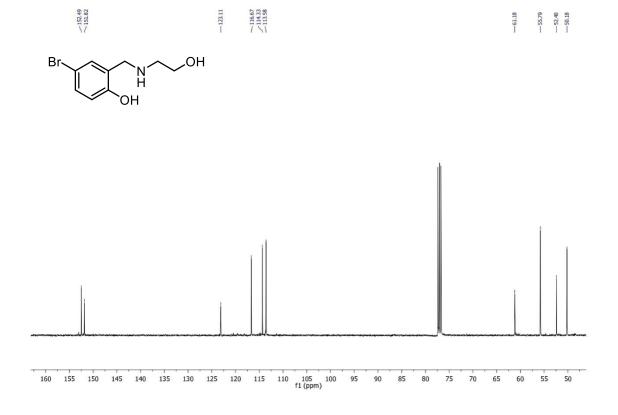
¹³C-NMR di **12** (CDCl₃, 400 MHz)



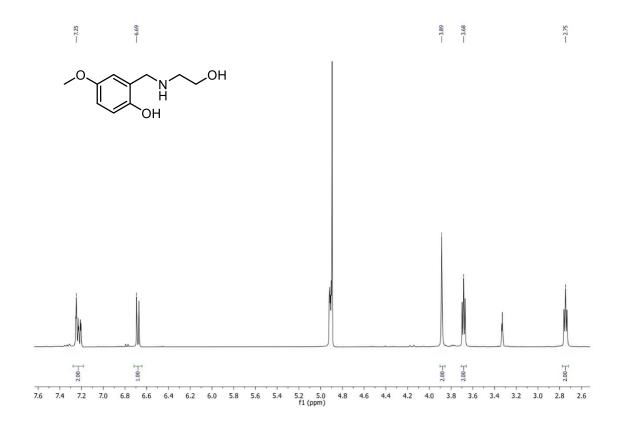
¹H-NMR di **14** (CDCl₃, 400 MHz)



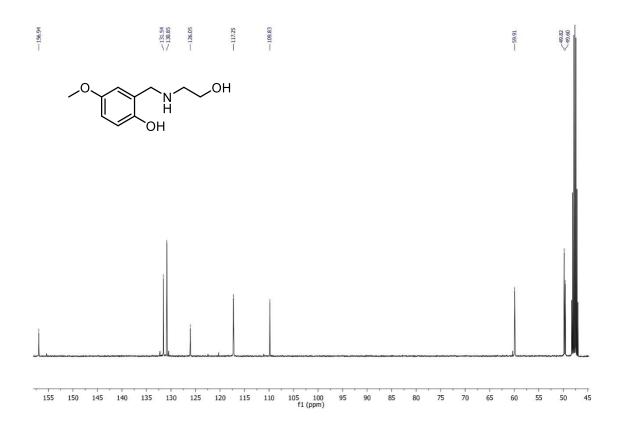
¹³C-NMR di **14** (CDCl₃, 400 MHz)



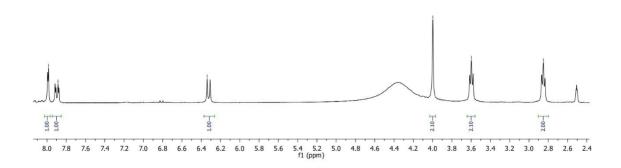
¹H-NMR di **13** (CD₃OD, 400 MHz)



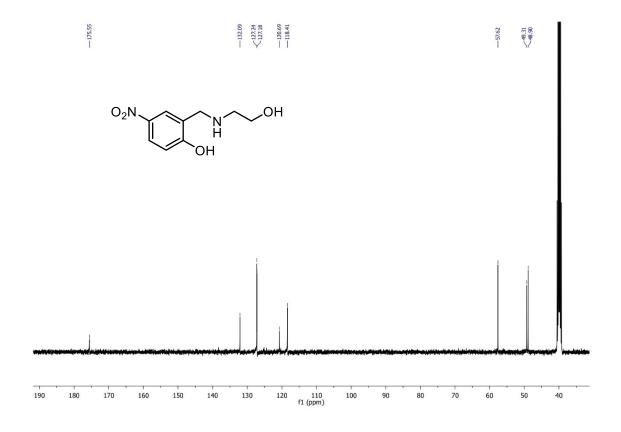
¹³C-NMR di **13** (DMSO, 400 MHz)



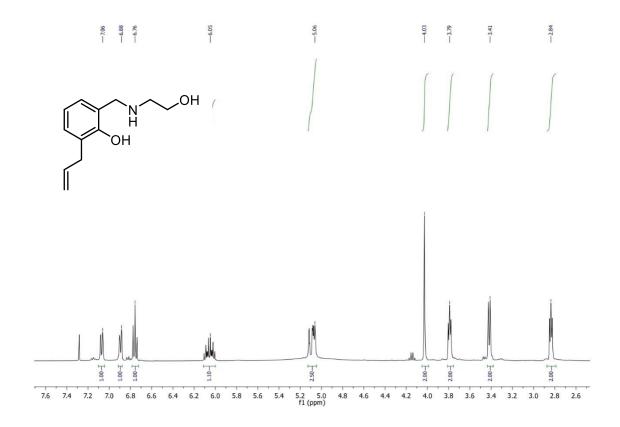
¹H-NMR di **18** (DMSO, 300 MHz)



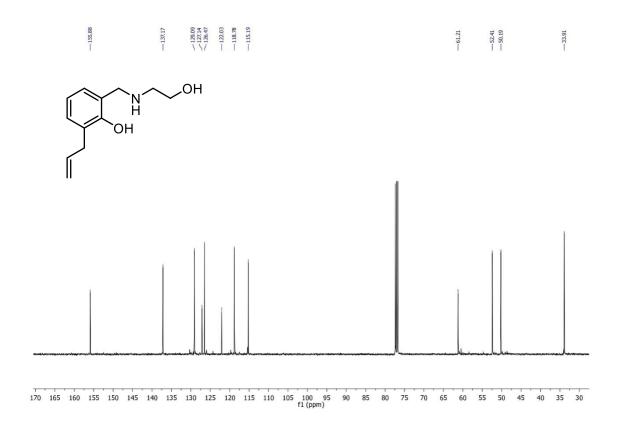
¹³C-NMR di **13** (DMSO, 400 MHz)



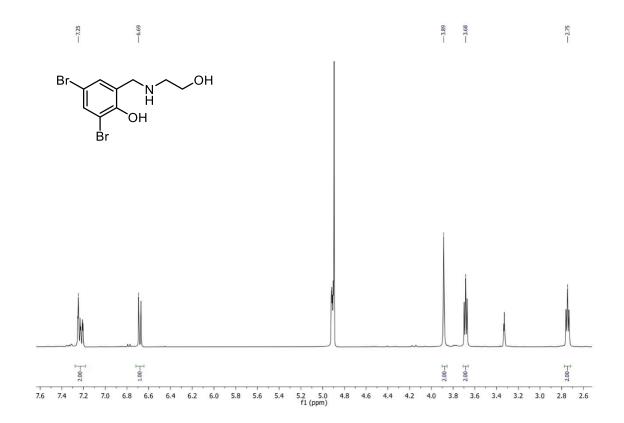
¹H-NMR di **17** (CDCl₃, 400 MHz)



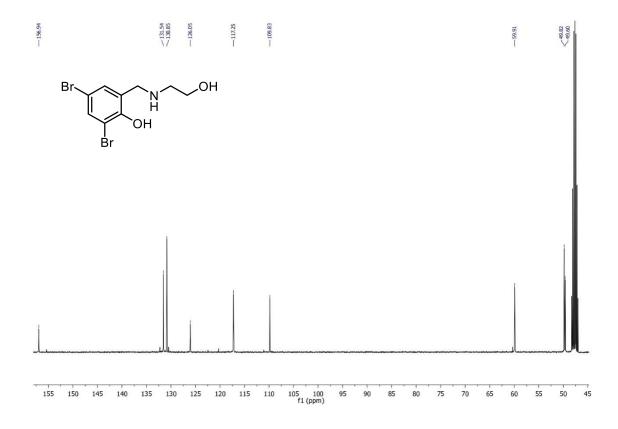
¹³C-NMR di **17** (CDCl₃, 400 MHz)



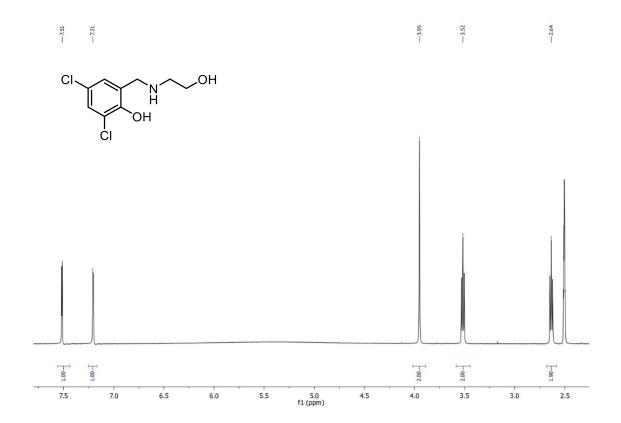
¹H-NMR di **15** (CD₃OD, 400 MHz)



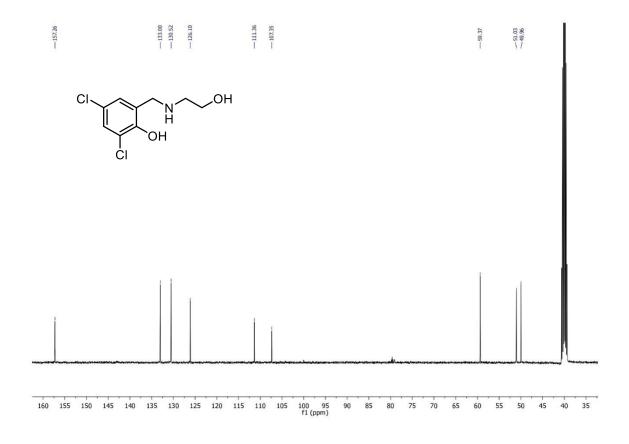
¹H-NMR di **15** (DMSO, 400 MHz)



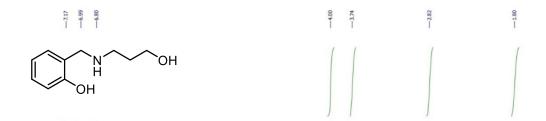
¹H-NMR di **16** (DMSO, 400 MHz)

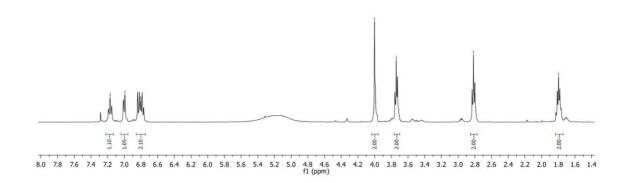


¹³C-NMR di **16** (DMSO, 400 MHz)

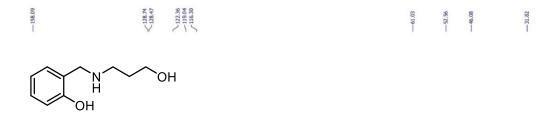


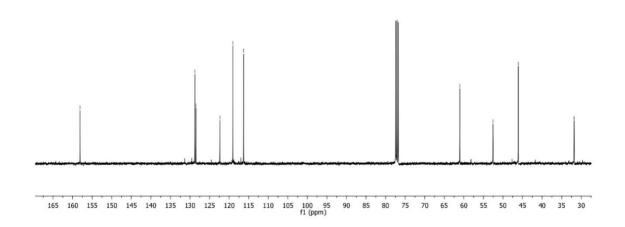
¹H-NMR di **38** (CDCl₃, 400 MHz)



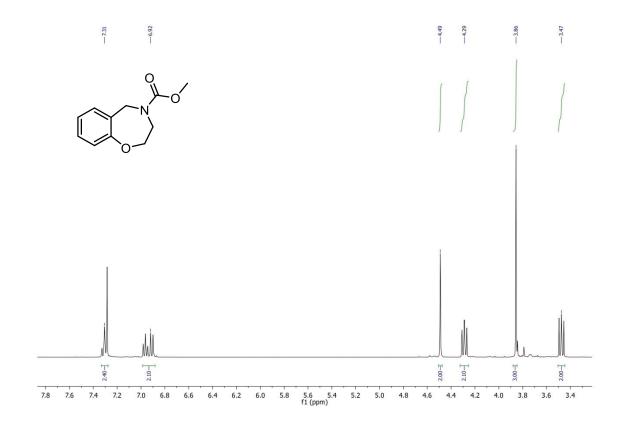


¹³C-NMR di **38** (CDCl₃, 400 MHz)

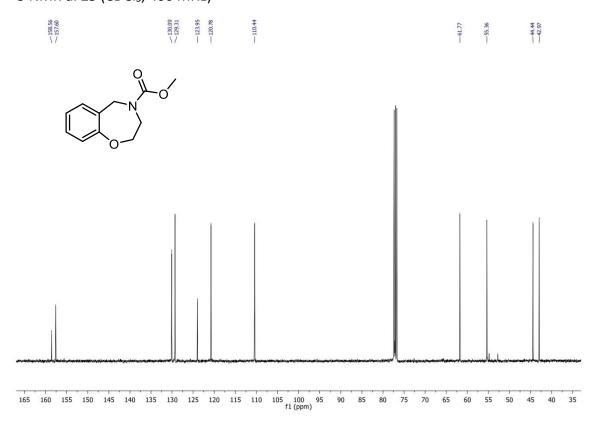




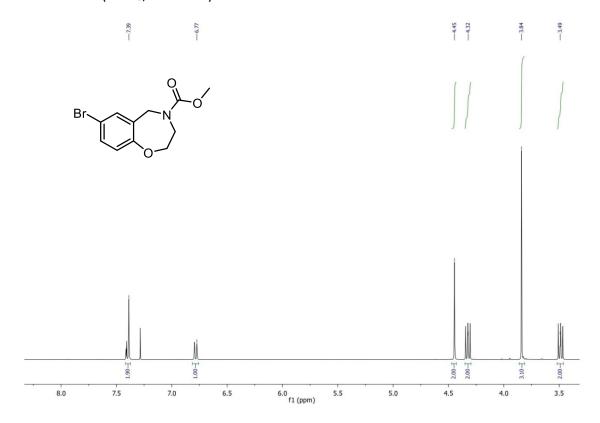
¹H-NMR di **25** (CDCl₃, 400 MHz)



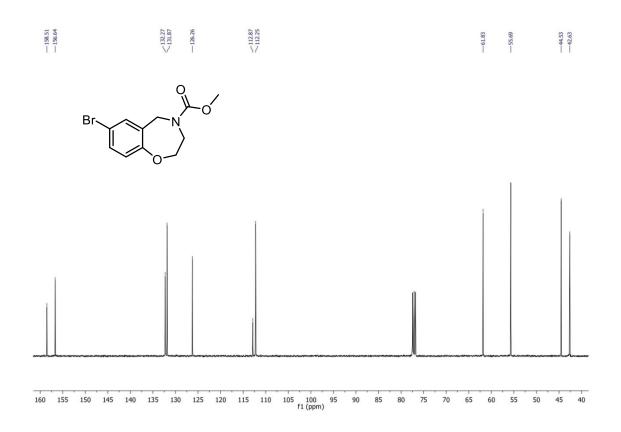
¹³C-NMR di **25** (CDCl₃, 400 MHz)



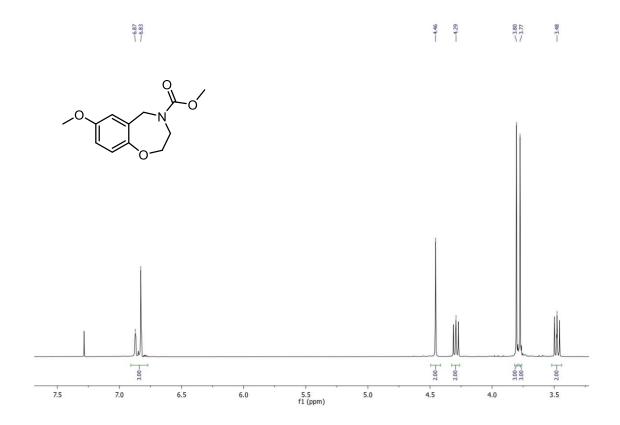
¹H-NMR di **27** (CDCl₃, 400 MHz)



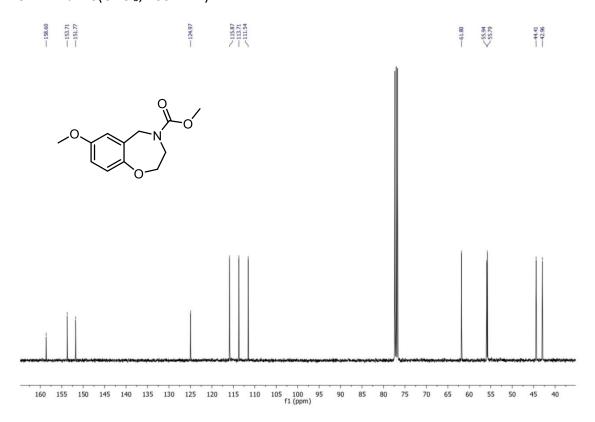
¹³C-NMR di **27** (CDCl₃, 400 MHz)



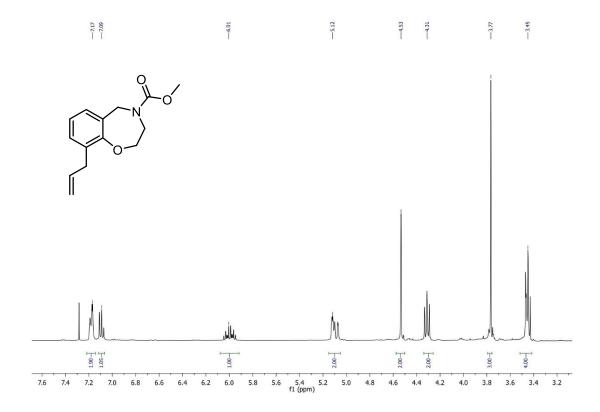
¹H-NMR di **26** (CDCl₃, 400 MHz)



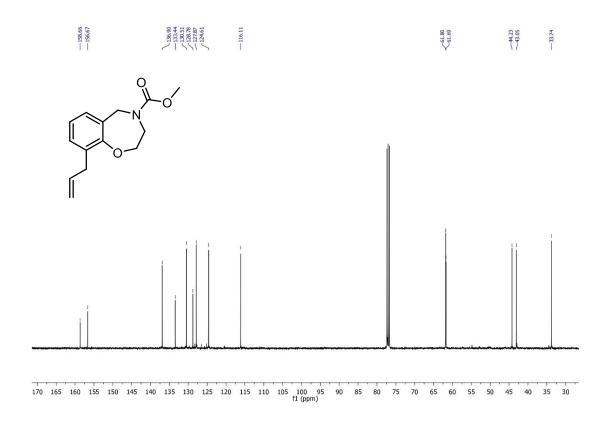
¹³C-NMR di **26**(CDCl₃, 400 MHz)



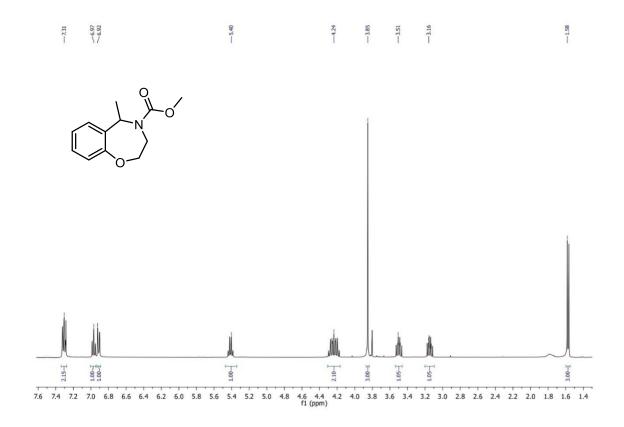
¹H-NMR di **30** (CDCl₃, 400 MHz)



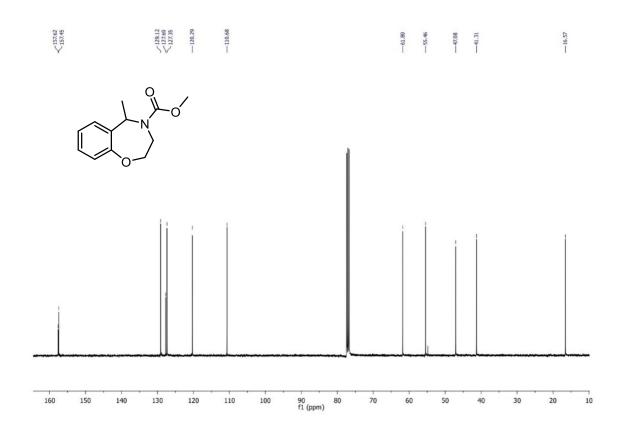
¹³C-NMR di **30** (CDCl₃, 400 MHz)



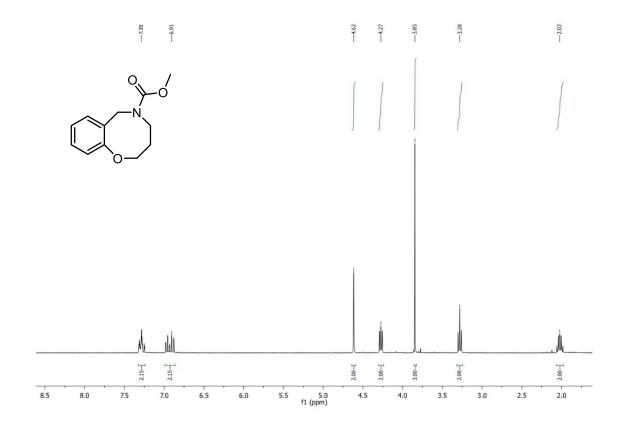
¹H-NMR di **33** (CDCl₃, 400 MHz)



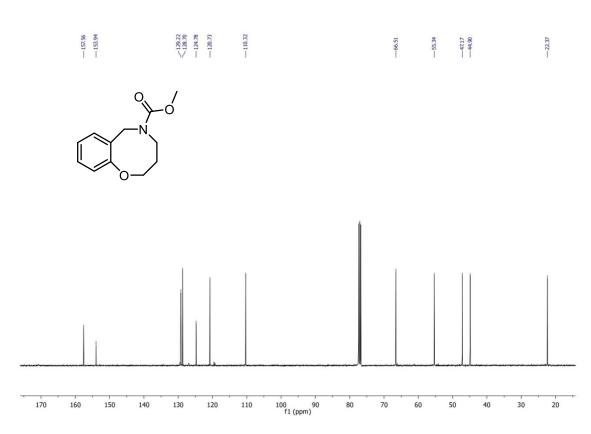
¹³C-NMR di **33** (CDCl₃, 400 MHz)



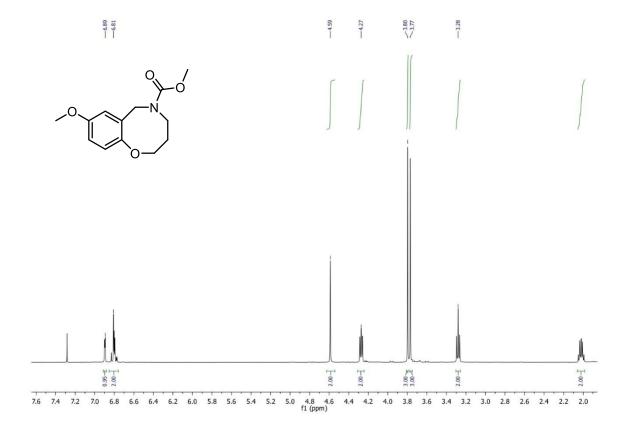
¹H-NMR di **41** (CDCl₃, 400 MHz)



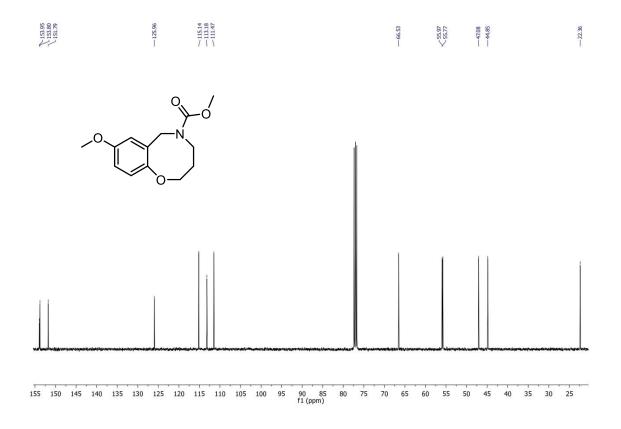
¹³C-NMR di **41** (CDCl₃, 400 MHz)



¹H-NMR di **42** (CDCl₃, 400 MHz)

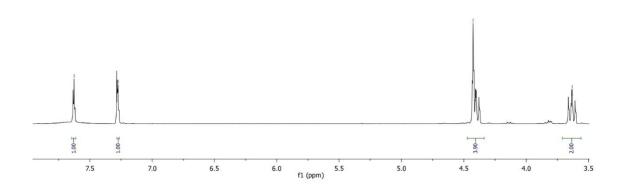


¹³C-NMR di **42** (CDCl₃, 400 MHz)

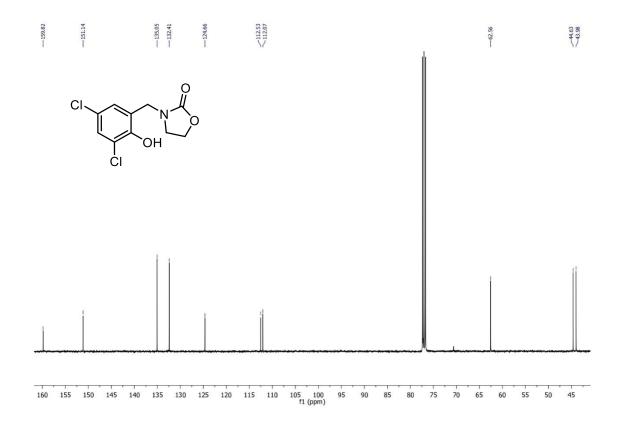


¹H-NMR di **32** (CDCl₃, 300 MHz)





¹³C-NMR di **32** (CDCl₃, 400 MHz)



Questo progetto di tesi è stato presentato durante il VII Workshop Nazionale Gruppo Interdivisionale Green Chemistry (Padova, 5 Luglio 2019).



Padova, 5 luglio 2019

Si attesta la partecipazione del dott./prof.

Nicolo Meglioli

al

VII Workshop Nazionale del Gruppo Interdivisionale di Green Chemistry – Chimica Sostenibile della SCI

> Padova, Archivio Antico del Bo 5 luglio 2019

> > Il Coordinatore del Gruppo GC-CS SCI

Prof. Luigi Vaccard

Soggetto escluso dal campo di applicazione IVA ai sensi dell'articolo 4, dpr 633/72 e successive modifiche.