

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA

Dipartimento di Chimica e Chimica Industriale



CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN:  
CHIMICA

Curriculum: organico

CLASSE LM-54: (Scienze e Tecnologie Chimiche)

Elaborato del Tirocinio

*Reazioni di Suzuki su alogenuri stirenici: un primo studio sistematico sulla fattibilità e l'applicabilità in presenza di semplici catalizzatori supportati.*

Relatore Interno: Prof. Adriano Carpita

Controrelatore: Dr.ssa Tiziana Funaioli

Candidato: Federico Gallo

Anno Accademico 2013/2014

*A mio nonno*

*Tuo Guancioli*

# Indice

<b>Riassunto</b>	V
<b>Capitolo 1 Introduzione e scopo di questo lavoro di Tesi</b>	1
1.1 Catalisi omogenea e catalisi eterogenea	2
1.2 Principali caratteristiche della reazione di Suzuki-Miyaura	5
1.3 I principali catalizzatori impiegati nella reazione di Suzuki-Miyaura	8
1.4 Alogenuri Olefinici: stato dell'arte sulla loro reattività nella reazione di Suzuki-Miyaura promossa da catalizzatori supportata	14
1.5 Applicazioni della reazione di Suzuki-Miyaura su alogenuri alchenilici nella sintesi di molecole bioattive	22
1.6 Scopi e obiettivi di questo lavoro di tesi	29
1.6.1 Gli scopi	29
1.6.2 Il punto di partenza	30
1.6.3 Obiettivi specifici e programma del lavoro	32
<b>Capitolo 2 Lavoro effettuato: risultati e discussioni</b>	36
2.1 Prove preliminari su reazioni di Suzuki-Miyaura condotte con catalizzatori su 1-alo-1-alcheni alchil o aril sostituiti	39

2.2 Studio su reazioni di Suzuki-Miyaura condotte con catalizzatori supportati su bromo alcheni arilsostituiti	44
2.2.1 Premessa	44
2.2.2 Ulteriori tentativi di ottimizzazione delle condizioni con il Fibrecat 1007(1)	45
2.2.3 Verifica delle condizioni ottimizzate sui quattro catalizzatori commerciali selezionati.	48
2.3 Progettazione delle sintesi di derivati dello pterostilbene ( <b>5a</b> )	53
2.4 Studi su cross-coupling di Suzuki, promossi da catalizzatori supportati, fra acidi boronici e bromuri stirenici diversi da <b>6a</b> e <b>6b</b>	55
2.5 Ulteriori dettagli, considerazioni e prove sulla sintesi dello pterostilbene ( <b>5a</b> )	67
2.6 Sintesi dei precursori	72
2.6.1 Preparazione degli (E)- $\beta$ -bromostilbeni <b>6b</b> , <b>6d</b> , <b>6e</b> e <b>6f</b>	72
2.6.2 Sintesi degli acidi boronici <b>7b</b> e <b>7d</b>	81
<b>Capitolo 3 Conclusioni</b>	<b>82</b>
<b>Capitolo 4 Parte Sperimentale</b>	<b>86</b>
4.1 Informazioni Generali	86
4.2 Procedure generali per le reazioni di Suzuki-Miyaura	87

4.2.1 Procedura in H <sub>2</sub> O	87
4.2.2 Procedura in DMF/H <sub>2</sub> O	88
4.2.3 Procedura in EtOH/H <sub>2</sub> O	88
4.2.4 Identificazione e caratterizzazione dei prodotti	88
4.2.5 Determinazione della quantità di Pd residuo nel grezzo di reazione	89
4.3 Prodotti isolati e caratterizzati	89
4.4 Preparazione degli acidi boronici	94
4.5 Procedura generale per la bromurazione di acidi cinnamici	96
4.6 Procedura generale per la sililazione dell'acido <i>para</i> -cumarico ( <b>9a</b> )	99
4.7 Sintesi del Pterostilbene	101
<b>Bibliografia</b>	102

# Riassunto

In questi ultimi anni, la ricerca di metodologie il più possibile improntate al rispetto ambientale ed economicamente sostenibili è diventata una delle priorità della chimica moderna. Questa tendenza è particolarmente sentita nell'ambito delle reazioni di *cross-coupling* C-C promosse da metalli di transizione quali il palladio, dove le necessità ambientali ed economiche hanno spinto allo sviluppo di metodologie alternative e più green; tra queste l'impiego di catalizzatori supportati al posto dei classici catalizzatori omogenei. La possibilità di utilizzare sistemi catalitici supportati a basso rilascio di metallo e possibilmente riciclabili è oggi considerata di grande interesse scientifico e applicativo, e può essere determinante da un punto di vista industriale. Infatti questi hanno numerosi vantaggi rispetto ai classici sistemi omogenei: di norma di uso molto più pratico e versatile, permettono di semplificare gli isolamenti dei prodotti e il recupero del catalizzatore, portano a prodotti contenenti quantità trascurabili di metallo e risultano quindi più economici, ambientalmente sostenibili e industrialmente accettabili. Però le loro applicazioni alla sintesi di prodotti naturali e/o bioattivi sono assai scarse e, nonostante il gran numero di sistemi eterogenei oggi sviluppati, sono praticamente usati/studiati solo con accettori arilici.

Scopo di questo lavoro di Tesi è stato quello di sviluppare un primo studio approfondito e sistematico sul comportamento di alogenuri olefinici in reazioni di Suzuki-Miyaura promosse da catalizzatori supportati, cercando così di ovviare ad una carenza riscontrata nella letteratura. E' da rilevare che la reazione di Suzuki-Miyaura su alogenuri olefinici, anche promossa classicamente da catalizzatori omogenei, è sempre più considerata di rilevante interesse applicativo, poiché fulcro di un notevole numero di lavori improntati alla sintesi di molecole bioattive di grande interesse per applicazioni e impieghi anche a livello industriale.

Tenendo conto di tutto ciò, obiettivo primario di questo lavoro di Tesi è stato appunto quello di verificare se basse dosi di catalizzatori supportati commerciali, facilmente disponibili e di costo moderato, fossero in grado di promuovere convenientemente e sotto condizioni di reazione il più possibile semplici e green *cross-coupling* di Suzuki su aloalcheni di varia natura. Un ulteriore obiettivo di questo lavoro era quello di iniziare una verifica della possibilità di applicare le migliori condizioni di reazione individuate alla sintesi di composti di potenziale interesse biologico e applicativo come il pterostilbene (**5a**), un composto naturale isolato per la prima volta nel 1941 dalla *Pterocarpus santalinus* ma anche presente in molte altre piante, tra cui la *Dunguelia Rufescens*. Per questo composto naturale, sono state accertate proprietà anti-infiammatorie, anti-ossidanti e analgesiche, nonché capacità di inibire la proliferazione delle cellule cancerose superiori anche a quelle del più ben resveratolo. Inoltre il pterostilbene (**5a**) è stato inoltre impiegato al fine di disporre quantità di suoi derivati isolati nella *Dunguelia Rufescens* che hanno mostrato capacità inibitorie della germinazione nonché dello sviluppo delle radici e dell'ipocotile di varie piante.

I catalizzatori supportati scelti per questo studio sono stati quattro: il Fibrecat 1007 (**1**), il Pd EnCat 40 (**2**), il PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-PS (**3**) ed il Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-PS (**4**). I quattro sistemi catalitici sono facilmente disponibili, non troppo costosi e di natura completamente diversa fra loro, e/o simili a catalizzatori omogenei fra i più impiegati. Sebbene siano tutti commerciali, gli studi rintracciabili in letteratura sul loro comportamento in reazioni di Suzuki-Miyaura su aloalcheni sono pressoché inesistenti; d'altra parte, anche per quanto riguarda gli alogenuri arilici i primi studi comparativi su questi sistemi sono dovuti al nostro laboratorio.

In primo luogo è stata preparata buona parte dei precursori utilizzati in questo lavoro di Tesi: dai precursori necessari per la sintesi del pterostilbene (**5a**), fino agli alogenuri stirenici e gli acidi boronici non commerciali impiegati negli studi di reattività. Le procedure trovate in letteratura inerenti alla sintesi di alogenuri stirenici a partire da derivati dell'acido cinnamico, e di protezione selettiva tramite

sililcloruri di un gruppo ossidrilico fenolico in presenza di un carbossile, spesso si sono rivelate inesatte e con molte lacune, perciò è stato effettuato un accurato lavoro di ottimizzazione e confronto sulle stesse procedure; è stato così possibile condurre con ottimi risultati le due sopra citate trasformazioni.

Usando anche i precursori così ottenuti, è stata quindi effettuata una serie di prove preliminari di *cross-coupling* fra l'acido fenilboronico e bromoalcheni alchil o aril sostituiti di diversa natura [l' $\alpha$ -bromostirene (**6a**), l'(E)- $\beta$ -bromostirene (**6b**) e il 2-bromo-1-ottene (**6c**)], usando in primo luogo come catalizzatore il Fibrecat 1007 (**1**), quale cioè quello dei 4 scelti che aveva mediamente fornito i migliori risultati nei simili *coupling* con alogenuri arilici recentemente eseguiti in un precedente studio effettuato nel nostro laboratorio; lo scopo principale di quel lavoro era verificare la possibilità di utilizzare basse dosi di catalizzatori commerciali supportati per promuovere efficienti e convenienti reazioni di Suzuki-Miyaura fra acidi boronici e alogenuri arilici, condotte sia in *batch* che in reattori a flusso continuo di tipo *packed bed*. Anche per quanto riguarda le condizioni di reazione, inizialmente sono state impiegate quelle più utilizzate e ottimizzate nei sopra citati studi sui bromuri arilici (DMF/H<sub>2</sub>O 4:1 e EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1), per poi ottimizzarle opportunamente, anche saggiando basi e miscele di solventi diverse. Sulla base dei risultati ottenuti in questa prima parte del lavoro di Tesi sono state scelte le due condizioni da saggiare con gli altri catalizzatori supportati e la decisione di continuare lo studio esclusivamente sugli alogenuri stirenici **6a** e **6b**, tralasciando il 2-bromo-1-ottene (**6c**) sia a causa degli scarsi risultati ottenuti in termini di resa in prodotti isolati (il che avrebbe richiesto una ripartenza da zero dello studio, magari usando anche altri catalizzatori), sia per motivi di tempo necessario rispetto a quello concesso per la preparazione di una Tesi. L'ultima fase dell'ottimizzazione ha comportato uno studio sui bromuri stirenici **6a** e **6b** con i catalizzatori **2**, **3** e **4** nelle condizioni scelte, che ha portato a risultati più che soddisfacenti nelle condizioni che prevedono l'uso come solvente della miscela EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1, mentre per quanto riguarda i catalizzatori solo il Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-PS (**4**) ha dato comunque risultati.

Su questa base è stata quindi effettuata un'opportuna e significativa, anche se non estesa, casistica impiegando come condizioni di reazione esclusivamente reazioni quelle che prevedono come solvente EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1, come base fosfato di potassio e come catalizzatori **1**, **2** o **3**. In queste prove sono stati adoperati, per lo più con risultati soddisfacenti, alogenuri stirenici e acidi boronici di diversa natura.

Infine i tre catalizzatori sono stati saggiati nello stadio di *cross-coupling* secondo Suzuki previsto dal nostro progetto di sintesi del pterostilbene (**5a**). Sulla base delle prove condotte, solo il Fibrecat 1007 (**1**) è stato in grado di promuovere adeguatamente la suddetta reazione con i substrati necessari per la sintesi di (**5a**), permettendo così di ottenerlo in modo soddisfacente anche per quanto riguarda il contenuto residuo di Pd (1.5 ppm).

# Capitolo 1

## Introduzione e scopo di questo lavoro di Tesi

La ricerca di alternative più pulite, sicure e sostenibili economicamente è una delle priorità della chimica moderna, sia in ambito accademico che in quello industriale. La capacità di ridurre gli scarti, l'impiego di reagenti e catalizzatori eco-compatibili, la riduzione dei consumi energetici sono diventati parametri importanti per ottenere processi chimici sempre più concorrenziali e nello stesso tempo sostenibili.<sup>1</sup>

La catalisi omogenea in questi anni ha avuto un'enorme importanza nelle varie reazioni di cross-coupling promosse da metalli di transizione, permettendo l'ottenimento di prodotti mai sintetizzati prima. Inoltre questo tipo di catalisi ha permesso di raggiungere elevate rese e selettività in molti processi chimici già esistenti. D'altra parte la catalisi omogenea ha mostrato una serie di inconvenienti, essenzialmente connessi con la contaminazione da metalli pesanti del prodotto isolato e l'impossibilità di fatto di riciclare il catalizzatore.<sup>2</sup>

Queste problematiche hanno spinto ad adattare a catalizzatori eterogenei reazioni classicamente promosse mediante catalisi omogenea.

In chimica, catalisi eterogenea si riferisce alla forma di catalisi in cui la fase del catalizzatore differisce da quella dei reagenti. Fase qui si riferisce non solo a solido, liquido, o gas, ma anche a liquidi immiscibili.

## 1.1 Catalisi omogenea e catalisi eterogenea

Il successo e l'importanza negli ultimi quarant'anni delle reazioni di cross-coupling promosse da metalli di transizione è da attribuire in grandissima parte all'impiego di catalizzatori omogenei, con cui sono nate e che hanno comportato ottimi risultati in termini di velocità di reazione, di numero di cicli del catalizzatore (TON), di selettività e infine di resa delle reazioni.<sup>1a,3</sup>

Questi ottimi risultati possono essere spiegati in parte con la peculiarità del catalizzatore omogeneo di essere disciolto nella miscela di reazione consentendo un'elevata accessibilità ai siti attivi catalitici da parte dei reagenti in soluzione. D'altra parte la possibilità di modulare le caratteristiche sia elettroniche che di ingombro sterico del sistema catalitico mediante la complessazione del centro metallico con leganti mono o polidentati permette di ottenere un'elevata diversità tra i catalizzatori e la possibilità di scegliere il sistema più idoneo alle varie esigenze.<sup>4</sup>

La presenza del legante permette attraverso le sue capacità di donazione, retrodonazione ed ingombro sterico di attivare e stabilizzare il catalizzatore evitando anche l'aggregazione delle particelle metalliche.<sup>4a,b</sup>

Nelle reazioni di cross-coupling vengono utilizzati vari metalli di transizione ma il palladio è di sicuro il metallo più impiegato, per quanto riguarda i leganti in questi ultimi anni i chimici si sono sbizzarriti nella sintesi di nuovi leganti, che sono diventati quasi onnipresenti nella catalisi omogenea.<sup>5</sup> Questo tipo di catalisi però presenta anche una serie di problemi rilevanti, il più emblematico è sicuramente l'elevato costo e di conseguenza la difficoltà di applicazione in campo industriale. Ciò è determinato da una serie di fattori: in primo luogo il costo del legante che si aggiunge a quello per il suo smaltimento e spesso anche alla difficoltà di separazione dal prodotto.<sup>2,6</sup>

Peraltro i leganti più moderni, in generale più performanti in termini di resa e selettività sono però tra i più costosi e risultano talvolta poco stabili nelle condizioni di reazione rendendo necessario adottare particolari accorgimenti (talvolta con l'impiego di reagenti tossici) che ne permettano la loro manipolazione a discapito della competitività nell'impiego in larga scala.<sup>4c</sup> In risposta a queste problematiche è stato sviluppato un nuovo tipo di catalizzatore omogeneo, il "*ligand-free*", che risponde anche alla richiesta di una maggiore attenzione nei confronti dell'ambiente.<sup>7</sup>

L'eliminazione dei leganti dal sistema catalitico non risolve però quei problemi legati alla natura stessa della catalisi omogenea. Infatti la presenza del metallo in soluzione comporta problemi di separazione dal prodotto (come per i leganti) con conseguente contaminazione da parte del metallo stesso: ciò rappresenta un limite quasi paradossale soprattutto per la chimica farmaceutica.<sup>8</sup> Se grazie alle reazioni di cross-coupling la chimica farmaceutica ha potuto finalmente avere gli strumenti idonei per poter sintetizzare principi attivi ritenuti fino ad allora troppo complessi per la produzione, il rischio di contaminazione da metalli del prodotto di sintesi ha creato un enorme ostacolo per la produzione di nuovi farmaci con queste pur efficienti procedure.

La difficoltà nel recuperare il catalizzatore dai prodotti grezzi di reazione e l'elevata probabilità di disattivarlo a causa delle stesse operazioni di recupero, ha decretato l'impossibilità di riciclare in maniera conveniente il catalizzatore, aumentando ulteriormente i costi della catalisi omogenea.<sup>4a,9</sup>

Per risolvere queste problematiche, negli ultimi quindici anni è stato avviato un ampio studio sull'impiego di catalizzatori supportati nelle reazioni di cross-coupling catalizzate da metalli di transizione. La catalisi eterogenea in cui il catalizzatore e il reagente esistono in due fasi differenti era già impiegata in ambito industriale (ad esempio nel processo Haber per la produzione di ammoniaca<sup>10</sup> e nella raffinazione petrolifera) ma il suo uso in questo tipo di reazioni è esploso solo negli ultimi anni.<sup>11</sup>

I catalizzatori eterogenei impiegati nelle reazioni di cross-coupling sono stati preparati supportando il metallo, in particolare il Pd, su vari tipi di supporti: inorganiche, quali carbone attivato, sistemi zeolitici, ossidi metallici (silice, allumina ecc.) e sali alcalini o alcalino terrosi oppure su polimeri organici.<sup>12</sup>

La semplificazione delle operazioni di recupero del catalizzatore, offerto dal sistema eterogeneo, tramite agevoli estrazioni o centrifugazioni,<sup>11a,b,13</sup> permette il riciclo del catalizzatore in maniera conveniente abbassando la probabilità di disattivare il catalizzatore. Questa caratteristica posseduta dai sistemi eterogenei rende questo tipo di catalisi molto appetibile in campo industriale, consentendo anche di ottenere direttamente prodotti contenenti quantità infime di metallo,<sup>11</sup> aspetto fondamentale per l'intera industria farmaceutica. Naturalmente affinché questa facilità di separazione sia veramente utile, un buon catalizzatore deve in primo luogo rilasciare pochissimo metallo nell'ambiente di reazione: solo in questo caso è davvero facilitata la purificazione dei prodotti e la riciclabilità del catalizzatore. Inoltre i catalizzatori eterogenei di norma sono relativamente stabili, maneggiabili all'aria e utilizzabili in ambiente acquoso,<sup>14</sup> caratteristiche anch'esse decisamente non meno importanti a livello applicativo e idonee ad una visione più rispettosa dell'ambiente. Però di solito con i catalizzatori supportati sono richieste condizioni leggermente più drastiche rispetto ai sistemi omogenei, ma ciò può non creare grossi problemi se la più "bassa" attività catalitica può essere compensata innalzando le temperature di reazione e giocando sul carico di catalitico.<sup>15</sup>

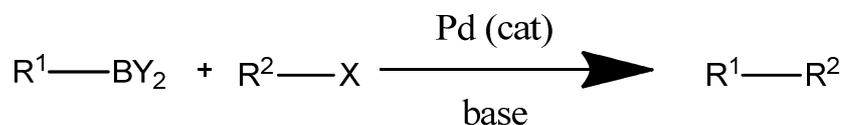
## 1.2 Principali caratteristiche della reazione di

### Suzuki-Miyaura

La reazione di Suzuki-Miyaura<sup>16</sup> utilizza come partner del cross-coupling reagenti organoboro e alogenuri alchenilici (etero)arilici, alchini lici o benzilici riscontrando negli anni un notevole successo che in campo accademico sia in quello industriale. Per capire perché questa reazione è così importante per la Chimica Moderna basta analizzare superficialmente le proprietà degli acidi boronici, i reagenti organoboro più impiegati nel coupling di Suzuki-Miyaura. Gli acidi boronici esibiscono caratteristiche assai vantaggiose rispetto agli altri reagenti organometallici, in termini di stabilità maneggiabilità e scarsa tossicità loro e dei sottoprodotti che ne derivano; inoltre, più di mille derivati di acidi boronici sono commerciali e la stragrande maggioranza di questi mostra stabilità all'aria, umidità e calore. Oltre a questi vantaggi esibiti dagli organoboro la reazione di Suzuki-Miyaura è spesso condotta in condizioni moderate tollerando la presenza di vari gruppi funzionali.

La reazione è catalizzata nella maggioranza dei casi da specie di palladio, in presenza di basi di diversa natura;<sup>5,17</sup> come specie organoboro, oltre ai già citati acidi boronici vengono impiegati borani, boronati e esteri boronici, fatti reagire soprattutto con alogenuri (o solfonati) arilici, alchenilici o alchinilici. (**Schema 1**)

**Schema 1: Reazione di Suzuki-Miyaura**



$\text{R}^1$  = 1-alchenile, (etero)arile, 1-alchinile, alchile

$\text{R}^2$  = (etero)arile, 1-alchenile, benzile, 1-alchinile

X = I, O-SO<sub>2</sub>-R, OP(=O)(OR<sub>2</sub>), Br, Cl

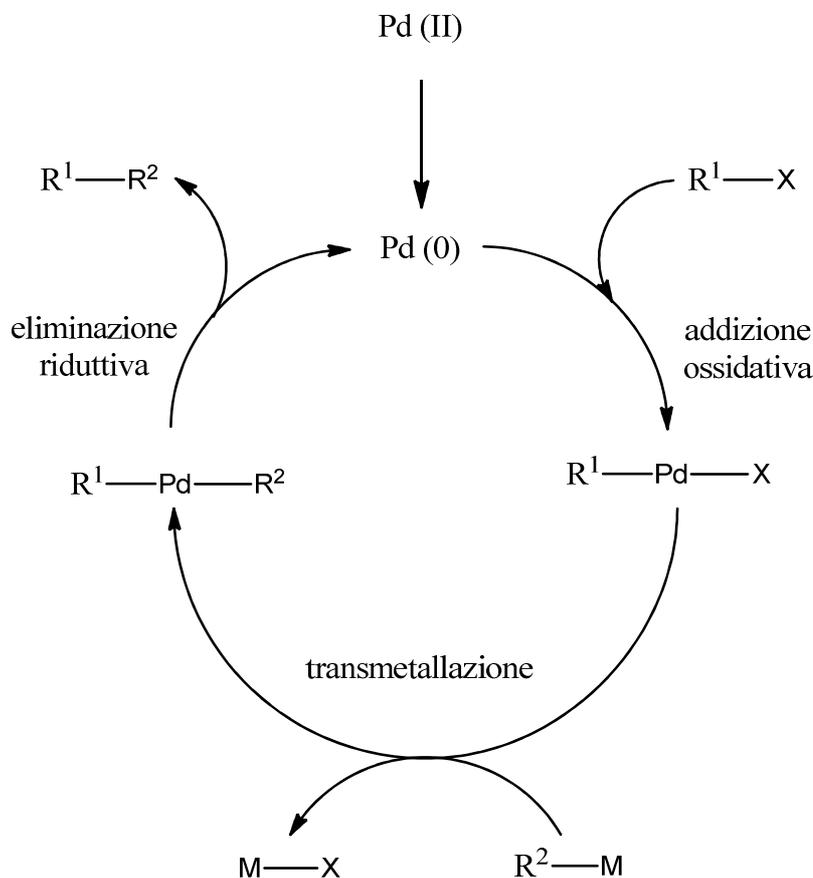
Y = OR, OH, R

Il meccanismo (semplificato) di questa reazione prevede i tre stadi dei processi di cross-coupling carbonio-carbonio effettuati con reagenti organometallici e catalizzati da metalli di transizione:

- 1) Addizione ossidativa dell'alogenuro (o del solfonato) alla specie di palladio (0),
- 2) Transmetallazione fra l'organometallo (nel caso della Suzuki il reagente di organoboro) ed il complesso derivante dall'addizione ossidativa, per dare un composto diorganopalladio
- 3) Eliminazione riduttiva per fornire il prodotto di cross-coupling e ripristinare la specie di palladio (0) iniziale.

La presenza di una base opportuna ha un ruolo fondamentale nello stadio di transmetallazione.<sup>16,18</sup>

**Schema 2 : Ciclo catalitico essenziale delle reazioni di cross-coupling promosse da metalli di transizione**



Il ciclo catalitico costituito dai tre stadi comporta una serie di conseguenze relativamente al comportamento dei vari tipi di substrati accettori. Di norma le reazioni procedono meglio con accettori alchenilici che arilici, mentre alogenuri (o solfonati) elettronpoveri, come alchenili o (etero)arili sostituiti con gruppi elettronattrattori, sono più reattivi di analoghe specie elettronricche. Inoltre, soprattutto per quanto riguarda i meno reattivi alogenuri arilici, può avere un forte peso sull'andamento delle reazioni la scala di reattività ioduri > bromuri > cloruri. Emblematico il caso dei cloruri arilici, che spesso possono risultare non reattivi in questi cross-coupling. Infine, è molto difficile che alogenuri alchilici si sottopongano al primo stadio del ciclo catalitico, l'addizione ossidativa.<sup>16,18</sup>

## 1.3 I principali catalizzatori impiegati nella reazione di Suzuki-Miyaura

Tradizionalmente complessi di Pd con legandi fosfinici sono stati intensivamente impiegati come catalizzatori omogenei nelle reazioni di Suzuki-Miyaura,<sup>16</sup> dove i sistemi più comunemente utilizzati sono appunto specie triarilfosfina/Pd(II) o Pd(0). Nonostante il suo successo, la classica reazione di Suzuki presenta alcuni inconvenienti: effettivamente può procedere efficientemente in condizioni anche molto blande su alogenuri vinilici e ioduri arilici, ma con bromuri arilici poco reattivi (elettronricchi), e tanto più con cloruri arilici, può richiedere temperature elevate (130 °C o più) e alti carichi di Pd; peraltro spesso questi accorgimenti possono risultare del tutto inefficaci.<sup>16,19</sup> Per ovviare a queste problematiche e migliorare la resa e la selettività allo scopo di espandere le possibilità della reazione di Suzuki-Miyaura, sono stati sviluppate, in questi ultimi anni nuove specie catalitiche più attive ed efficienti, in grado di ottenere buoni risultati anche con substrati poco reattivi quali cloruri arilici, sistemi altamente ingombrati e composti eteroarilici elettronricchi. Inoltre lo sviluppo di nuovi sistemi catalitici spesso ha permesso di operare in condizioni più blande abbassando anche il carico catalico.<sup>20</sup>

Tra i sistemi sviluppati è bene ricordare l'introduzione di nuovi e particolari legandi per il palladio, non solo fosfinici e utilizzati anche in altre reazioni di cross-coupling, come ad esempio sistemi carbenici (NHC),<sup>20,21</sup> che combinano una forte capacità  $\sigma$ -donatrice con caratteristiche steriche tali da aumentare la stabilità del centro metallico aumentando la stessa attività catalitica. Sono stati impiegati anche sistemi enantio definiti come XPhos e SPhos;<sup>22</sup> quest'ultimo legando ha permesso di ottenere un'elevata attività catalitica in coupling che coinvolgono cloruri arilici.

Tra i catalizzatori più moderni troviamo anche i palladacicli,<sup>23</sup> cioè eterocicli organometallici contenenti palladio, che esibiscono un'elevata attività catalitica con

bromuri arilici e cloruri attivati, anche se non è ancora stato identificato cosa davvero determina la loro attività.

Gli ottimi risultati ottenuti sviluppando sistemi sempre più efficienti e selettivi non risolvono le problematiche connesse con le catalisi omogenea citate nel paragrafo precedente. Inoltre spesso le soluzioni trovate comportano ulteriori problematiche legate alla difficile disponibilità del catalizzatore, alla precaria stabilità, alla difficile manipolazione e infine all'elevato costo del sistema stesso.

Come già ricordato nel paragrafo precedente, tutte queste difficoltà insieme all'impossibilità di riciclare in maniera semplice il catalizzatore, così come la frequente contaminazione del prodotto di sintesi o l'uso di sistemi catalitici efficienti ma assai costosi, hanno comportato un continuo incremento, per quanto riguarda la reazione di Suzuki-Miyaura, dello studio e dell'impiego di sistemi catalitici supportati, a basso rilascio di palladio e facilmente riciclabili.<sup>24</sup>

Il catalizzatore supportato più studiato e impiegato nella reazione di Suzuki-Miyaura è il Pd/C poiché facilmente disponibile, semplice da maneggiare e in linea di principio facilmente riciclabile.<sup>25</sup> La prima applicazione del palladio su carbone in una Suzuki, datata 1994, è di Mark e collaboratori,<sup>26</sup> questa ha dato inizio a numerosi lavori che descrivono reazioni di questo tipo promosse da Pd/C con successo nelle più svariate condizioni.<sup>20b,25</sup> Le procedure più comuni utilizzano il Pd/C in un dosaggio compreso tra 1 e 5 moli %, con l'aggiunta o no di legandi fosfinici<sup>25,27</sup> più o meno complessi ed in presenza di quantità più che stechiometriche di basi inorganiche oppure ammine; le reazioni sono effettuate in solventi organici (alcoli, DME, NMP, DMF, DMA) sia anidri che acquosi, in atmosfera inerte e a temperature fino a 120 °C, ottenendo ottimi risultati anche con bromuri arilici disattivati.<sup>25,27</sup>

Nuovi protocolli sono stati sviluppati per adoperare il palladio su carbone in sola acqua come solvente,<sup>28</sup> aggiungendo però degli agenti di trasferimento di fase come il tetrabuttilammonio bromuro (TBAB) o il cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB) per poter ottenere buoni risultati. Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi supporti

di carbonio elementare diversi dal carbone; un esempio di questi studi è il lavoro del 2012 di Sokolov e collaboratori,<sup>29</sup> in cui viene sviluppato come supporto una sorta di guscio di grafene, che forma nanocluster più simili a microdiamanti che a microtubi. La preparazione di questo catalizzatore è abbastanza complicata e ancora poco allettante per quanto riguarda uno scale up industriale.<sup>29</sup>

Nella grande mole di esempi presenti in letteratura sull'impiego del Pd/C le informazioni riguardanti la sua effettiva lisciviazione e la tendenza alla lisciviazione sono piuttosto limitati. In genere, per quanto riguarda la riciclabilità del catalizzatore, si evince dai pochi dati presenti in letteratura che il Pd/C può essere riutilizzabile per 4-5 cicli senza drastici cali d'efficienza, ma le quantità in gioco sono piuttosto elevate, nell'ordine delle 1.5 – 3.5 moli %.<sup>20b</sup> Anche i dati sulla lisciviazione sono pochi e spesso approssimativi entrando spesso in contraddizione fra loro; infatti sono riportati alcuni valori abbastanza bassi (< 1%)<sup>30</sup>, ma anche molti casi con valori di lisciviazione del Pd superiori al 3 %. Il Pd/C è un sistema in cui le particelle di Pd sono finemente distribuite, ma debolmente fissate al supporto di carbone, quindi la lisciviazione dipende fortemente dalle condizioni di reazione (temperatura, tipo e quantità di base e/o di solvente).<sup>31</sup>

Oltre al Pd/C sono stati impiegati in reazioni di Suzuki-Miyaura altri catalizzatori eterogenei, costituiti da palladio supportato su ossidi metallici.<sup>12h,20b,32</sup> Il supporto di ossidi metallici più impiegato è senz'altro l'allumina, per la sua stabilità e per il suo basso costo. Altri supporti di questo tipo sono Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> o MgO, miscele di ossidi metallici come Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-ZrO<sub>2</sub>-Eu<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-ZrO<sub>2</sub> e MgO-La<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.<sup>33</sup> Ognuno dei catalizzatori preparati con questi supporti ha caratteristiche ad attività diverse, ma in generale quasi tutti richiedono un dosaggio compreso tra le 0.5 ed le 3 mol %.

Le basi impiegate sono carbonati e anche fluoruri (molto efficienti con supporti a base di Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>); per quanto riguarda i solventi vengono impiegate soluzioni acquose di DMF o di alcoli, oppure xylene, diossano o semplicemente acqua. Relativamente alle possibilità di riciclo, questi sistemi formati da Pd semplicemente depositato e/o adsorbito direttamente su ossidi, pur risultando cataliticamente attivi nella reazione di Suzuki-Miyaura, possono comportare, cali nell'efficienza già dopo pochi cicli,

indotti da perdite di circa il 3 % del Pd iniziale ad ogni ciclo.<sup>34</sup> Il problema dell'efficienza della riciclabilità del catalizzatore è determinato dalla debolezza dell'ancoraggio delle particelle di palladio al supporto, come nel caso del Pd/C.

Nella reazione di Suzuki-Miyaura sono stati impiegati anche catalizzatori supportati porosi, sistemi costituiti da Pd(0) o Pd(II) supportato su zeoliti che hanno mostrato elevata attività catalitica anche a basse temperature con ioduri e bromuri arilici utilizzando carbonati come basi in una miscela solvente composta da DMF (DMA)/H<sub>2</sub>O.<sup>35</sup> Questi sistemi supportati su zeoliti mostrano basse lisciviazioni però la riciclabilità del catalizzatore è possibile solo dopo un'opportuna rigenerazione con ossigeno e/o idrogeno, prevedendo comunque un certo calo d'attività catalitica nel riutilizzo.<sup>36</sup>

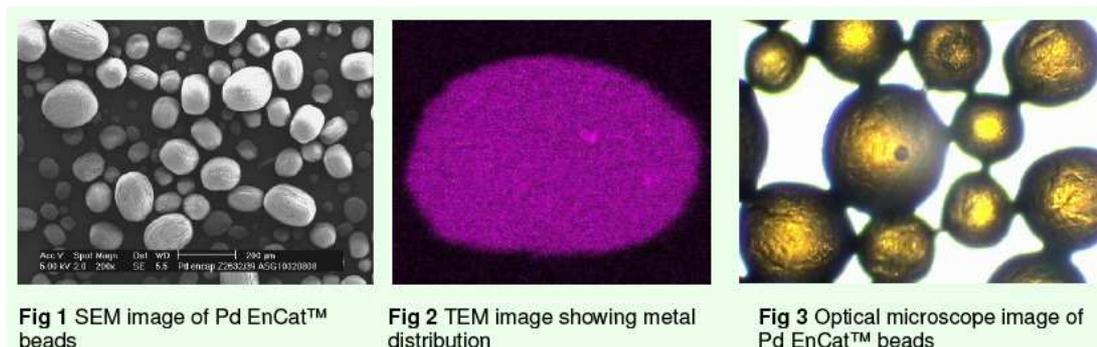
Ultimamente è stato pubblicato un crescente numero di articoli che trattano l'impiego di catalizzatori supportati su polimeri organici; spesso il metallo è complessato ad un legando ancorato alla matrice, oppure incapsulato nella matrice stessa. Un primo esempio di supporto polimerico è il PVP (polivinilpirrolidone) usato già in numerose applicazioni che vanno dall'utilizzo come conservante alimentare alla colla stick. Il PVP ha delle interessanti proprietà, come quella di essere insolubile in solventi organici non polari, mentre risulta solubile in solventi alcolici di basso peso molecolare.<sup>37</sup> Un altro polimero impiegato con successo come supporto è la polianilina (PANI), di soliti utilizzati come conduttore in applicazioni elettroniche e ottiche grazie alla sua enorme disponibilità di doppietti liberi presenti sui vari atomi di azoto che compongono il polimero.

Questa sua proprietà ha comportato l'impiego della PANI come supporto per metalli, sui quali agisce sia da stabilizzante che da riducente. Ottimi risultati sono stati raggiunti dal sistema Pd/PANI nella reazione di Suzuki-Miyaura effettuata in acqua su bromoareni e cloroareni.<sup>38</sup>

Un altro tipo di catalizzatore con supporto polimerico, anche se non organico, è rappresentato da PdEnCat™, sistemi catalitici commerciali che si differenziano dalla maggior parte dei catalizzatori supportati su polimeri poiché il palladio (sotto forma

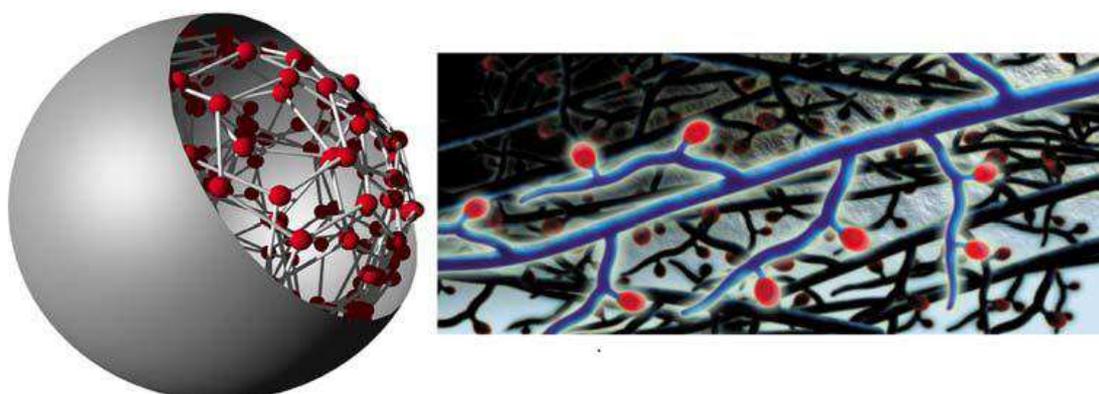
di Pd(II) o di Pd(0), complessato con fosfine o non) è microincapsulato in nanoparticelle di poliurea.<sup>39</sup> (Figura 1)

**Figura 1**



Un altro tipo di sistemi catalitici commerciali è quello dei Fibrecat™<sup>39</sup>, in cui il supporto è costituito da fibre di polipropilene funzionalizzate con opportuni leganti: il metallo è complessato dai leganti ancorati alla matrice polimerica. I monomeri funzionalizzati sono inseriti attivando la fibra mediante fasci di elettroni. Questo tipo di matrice permette di aumentare la superficie disponibile alla catalisi rispetto ad un sferetta. (Figura 2)

**Figura 2**



*Le zone rosse sono i siti attivi del sistema catalitico: si noti la maggiore superficie esposta nella fibra e la maggiore accessibilità rispetto alla sfera*

Entrambi i sistemi hanno esibito ottimi risultati nella reazione di Suzuki-Miyaura sia con bromuri che con cloruri arilici, in condizioni bi/trifasiche, riscontrando buoni risultati anche per quanto riguarda il riciclo del sistema catalitico.<sup>40</sup>

## 1.4 Alogenuri Olefinici: stato dell'arte sulla loro reattività nella reazione di Suzuki-Miyaura promossa da catalizzatori supportati

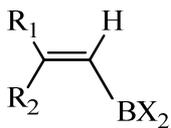
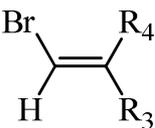
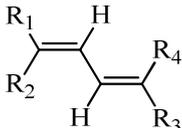
Gli studi che analizzano la reattività di alogenuri olefinici in reazioni di Suzuki-Miyaura, promosse da catalizzatori supportati sono un numero assai ristretto. Infatti nella grandissima maggioranza dei casi con questi catalizzatori vengono impiegati alogenuri arilici, considerati da sempre meno reattivi dei corrispondenti alogenuri olefinici, adagiandosi spesso sull'equazione "una buona reattività con i precursori arilici uguale ottima reattività con i precursori olefinici".<sup>41</sup>

Pertanto non siamo riusciti a rintracciare neanche uno studio dedicato esclusivamente al comportamento di alogenuri olefinici in reazioni tipo Suzuki promosse da catalizzatori supportati, ma solo pochi articoli contenenti un certo numero, talvolta assai limitato di esempi di impieghi in queste reazioni, di substrati olefinici. Peraltro le prove di riciclabilità dei catalizzatori, così come le valutazioni delle lisciviazioni del metallo dai catalizzatori stessi, vengono quasi sempre effettuate solo su reazioni modello che impiegano come precursori alogenuri arilici. Tutto ciò dimostra la necessità di colmare questa lacuna con uno studio più approfondito sulla reattività degli alogenuri alchenilici in queste reazioni.

Il più vecchio di questi lavori, dovuto al gruppo di Jang, è del 1997, e descrive l'impiego di un catalizzatore a base di palladio supportato su polistirene.<sup>42</sup> Come specie organoboro vengono utilizzati alchenildialchilborani, fatti reagire, con una serie di bromuri alchenilici. Particolarmente interessante è il fatto che sono riportate le rese delle stesse reazioni condotte in catalisi omogenea impiegando come catalizzatore il Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>; curiosamente i dati mostrano una migliore reattività del sistema eterogeneo rispetto al sistema omogeneo, con differenze talvolta veramente pesanti (**Schema 3**).<sup>42</sup>

E' comunque da rilevare che gli autori non riportano dati sul leaching del Pd, anche se affermano di poter riciclare il catalizzatore (usato in quantità non basse, equivalente a 1 mole % di Pd) più volte senza perdita di attività.

### Schema 3

Prove <sup>a</sup>						
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Resa <sup>b</sup> (%)
1	Ph	H	BDOB	H	Ph	96 (89)
2	Bu	H	BDOB	Ph	H	91 (80)
3	Bu	H	BDOB	H	Ph	94 (86)
4	Bu	H	Sia	Ph	H	82 (59)
5	Bu	H	BDOB	Hex	H	89 (86)
6	Bu	H	BDOB	H	Hex	84 (88)
7	H	Bu	BDOB	H	Ph	89 (42)
8	H	Bu	Sia	Ph	H	88 (55)
9	H	Bu	Sia	H	Hex	85 (49)
10	Ph	H	BDOB	Me	Me	81 (28)
11	Ph	H	Sia	Me	Me	78 (52)
12	H	Bu	Sia	Phl		81 (58)
13	H	Bu	Cicloesil	Phl		79 (49)

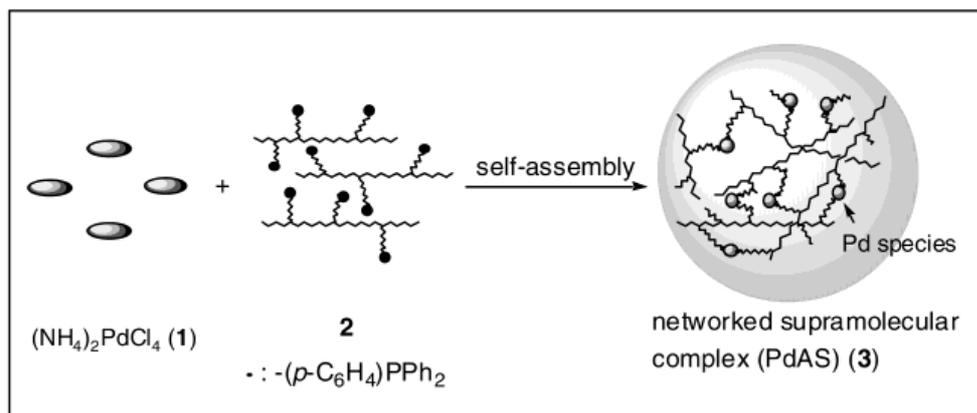
*a* : le reazioni sono state eseguite a 80 °C per 2 ore in atmosfera di azoto, impiegando palladio su polimero (1mol % Pd), NaOEt (2equiv.) alogenuro (1 equiv.) e organoboro (1.2 equiv.) *b*: le rese isolate mentre tra parentesi sono indicate le rese impiegando come catalizzatore il sistema omogeneo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

Più recentemente Yamada e collaboratori, hanno riportato buoni risultati in termini di resa, riciclabilità e dosaggio del catalizzatore, per l'alchilazione copper-free, promossa da catalizzatori supportati, di alogenuri arilici e alchenilici, sotto certi aspetti anche migliori di quelli di Yang.<sup>42,43</sup> In questo caso il catalizzatore impiegato denominato PdAS, e usato in quantità decisamente basse (5.0 x 10<sup>-4</sup> moli % di Pd), è costituito da (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> e dal polimero anfifilico non reticolato poli[(N-isopropilacrilammide)-co-(4-difenilstirilfosfina)]. (**Figura 3**)

Nello **Schema 4** sono riassunti i soli risultati delle prove effettuate su alogenuri alchenilici, che di norma procedono con buone rese; comunque da un confronto tra questi risultati e quelli riportati nello stesso lavoro, a parità di condizioni, su

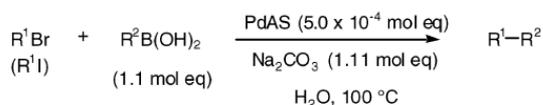
alogenuri arilici, si può ricavare che in generale, la reattività di quelli olefinici appare inferiore (in termini di resa e di velocità) a quella degli arilici.<sup>43</sup>

**Figura 3: Preparazione del PdAS**



E' inoltre da rilevare che gli autori non riportano dati sulla lisciviazione del metallo, anche se eseguono una prova di riciclabilità del catalizzatore (esclusivamente per la reazione fra iodobenzene e acido fenilboronico, con una quantità di catalizzatore pari a  $5 \times 10^{-5}$  moli equivalenti di PdAS, utilizzato per 10 volte con una resa media del 95%); sulla stessa reazione è stata effettuata una verifica della eterogeneità della catalisi, filtrando la miscela di reazione e verificando dopo tale operazione di separazione, l'assenza di attività catalitica del filtrato, nelle stesse condizioni di reazione.

**Schema 4: Prove su alogenuri olefinici**



Entry	Halide	Boronic Acid	Time	Product	Yield
5			6 h		96%
6	 (E : Z (10 : 1))		24 h		91%
7			9 h		90%
8			9 h		92%
9	 (E : Z (6 : 1))		5 h		81% (E : Z (5 : 1))
10 <sup>b</sup>			24 h		70%
11 <sup>b</sup>			9 h		81%

<sup>a</sup> 3.0 mol equiv

<sup>b</sup> The reaction temperature was 80 °C, and 2.0 × 10<sup>-3</sup> mol equiv of PdAS was used.

Nel 2009 il gruppo di Hoshiya e collaboratori<sup>44</sup> ha invece sviluppato un sistema catalitico eterogeneo costituito da palladio supportato su arseniuro di gallio e solfuro allo scopo di ottenere in reazioni di Suzuki-Miyaura un'elevata riciclabilità del catalizzatore e bassi valori di leaching. Le prove effettuate su substrati olefinici hanno riguardato solo due ioduri stirenici, anche se hanno previsto un'accurata verifica della riciclabilità del catalizzatore (**Schema 5**); per quanto concerne la lisciviazione del sistema catalitico, le prove sono state effettuate esclusivamente su ioduri arilici.<sup>44</sup>

**Schema 5**

**Suzuki–Miyaura coupling of *trans*- $\beta$ -iodostyrenes**

$\text{X} = \text{H}$   
 $\text{X} = \text{Cl}$

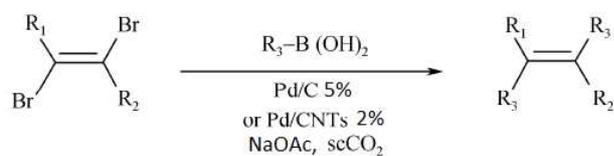
Entry	Iodide	Yield [%] <sup>[a]</sup>										
		1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th	ave.
1	H	95	78	88	71	91	87	84	54	26	22	70
2	Cl	89	91	87	78	58	46	69	44	26	31	62

[a]Yield of isolated product.

I risultati sono discreti, ma la casistica sugli alogenuri alchenilici è troppo limitata e particolare per poter essere significativa.

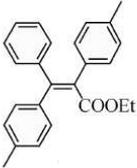
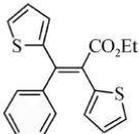
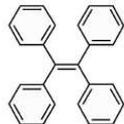
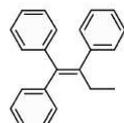
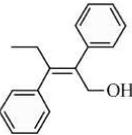
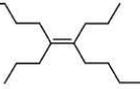
Zhou e collaboratori invece descrivono un metodo molto interessante per la sintesi di olefine tetrasostituite con almeno due sostituenti uguali, basato su doppie reazioni tipo Suzuki fra acidi arilboronici e *trans* 1,2-dibromoeteni variamente sostituiti (**Schema 6**).<sup>45</sup> Come catalizzatore viene utilizzato un sistema costituito da nanoparticelle di palladio supportate su nanotubi al carbonio (Pd/CNTs), che viene usato in CO<sub>2</sub> supercritica; le nanoparticelle di palladio sono state ottenute riducendo il PdCl<sub>2</sub> tramite idrazina e disperdendole successivamente in una soluzione di nanotubi al carbonio. I risultati delle prove eseguite sui dialogenuri olefinici sono state confrontate con quelli ottenuti impiegando come catalizzatore eterogeneo il palladio su carbone, dimostrando la maggiore reattività del palladio supportato su nanotubi al carbonio. (**Schema 6**)<sup>45</sup>

**Schema 6 : Reattività di varie olefine dibromo-sostituite**



Entry	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Conditions	Product	Yield <sup>b</sup> (%)
1 2	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et		12 h/ Pd/C 8 h/ Pd/CNTs		74 82
3 4	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et		12 h/ Pd/C 8 h/ Pd/CNTs		81 89
5	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et		8 h/ Pd/CNTs		80
6 7	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et		12 h/ Pd/C 16 h/ Pd/CNTs		67 72
8 9	Ph	CO <sub>2</sub> Et		12 h/ Pd/C 8 h/ Pd/CNTs		65 86
10	Ph	CO <sub>2</sub> Et		8 h/ Pd/CNTs		82

**Schema 6 : Reattività i varie olefine dibromo-sostituite**

Entry	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Conditions	Product	Yield (%)
11	Ph	CO <sub>2</sub> Et		10 h/ Pd/CNTs		68
12	Ph	CO <sub>2</sub> Et		28 h/ Pd/C		46
13				15 h/ Pd/CNTs		55
14	Ph	Ph		28 h/ Pd/C		15
15				15 h/ Pd/CNTs		72
16	Ph	Ph		30 h/ Pd/C		10
17				15 h/ Pd/CNTs		59
18	Ph	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		20 h/ Pd/C		<10
19				15 h/ Pd/CNTs		35
20	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		36 h/ Pd/C		15
21				30 h/ Pd/CNTs		27
22	CH <sub>2</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		36 h/ Pd/C		NR
23				30 h/ Pd/CNTs		19
24	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	36 h/ Pd/C		NR
25				30 h/ Pd/CNTs		NR

E' comunque da rilevare che anche se i risultati mostrati nello **Schema 6** sono interessanti e le rese spesso (ma non sempre) buone, il tipo di substrati olefinici utilizzati è abbastanza particolare il che non permette di generalizzare tali risultati.

D'altra parte l'esigenza di più approfondita conoscenza sulla reattività degli alogenuri alchenilici in cross-coupling di Suzuki promossi da catalizzatori supportati, nasce dall'importanza sempre maggiore di questa reazione di Suzuki nella sintesi di nuove molecole bioattive, con interessanti risvolti farmacologici e/o industriali.

## 1.5 Applicazioni della reazione di Suzuki-Miyaura su alogenuri alchenilici nella sintesi di molecole bioattive

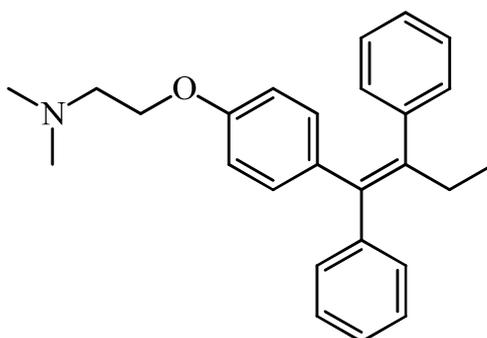
Nel paragrafo precedente è mostrato come gli studi su cross-coupling tipo Suzuki condotti con alogenuri 1-alchenilici e promossi da catalizzatori supportati siano piuttosto limitati e poco approfonditi. Andando poi a cercare, invece che studi di reattività su composti modello, applicazioni di coupling di questo tipo alla sintesi di sostanze di interesse biologico e/o applicativo, non è stato possibile trovare alcun riferimento.

Ciò può sembrare strano, visto che in condizioni omogenee il cross-coupling di Suzuki su 1-alogeno-1-alcheni è stato intensivamente applicato alla sintesi di composti di interesse biologico, farmacologico e/o agrario, anche a livello industriale.<sup>46</sup> D'altra parte l'uso di catalizzatori supportati è utile e conveniente proprio da un punto di vista applicativo e industriale.

Comunque sia, per mostrare l'utilità e l'importanza delle strategie sintetiche effettuabili grazie all'impiego di cross-coupling di Suzuki su 1-alogeno-1-alcheni, qui di seguito è riportata una piccola, ma significativa, scelta di esempi di applicazione di tale reazione alla sintesi, promossa da catalizzatori omogenei, di interessanti composti di origine naturale. Ovviamente tale scelta non vuole essere neanche lontanamente esauriente, ma solo esemplificativa dell'applicabilità e dei possibili impieghi della reazione in oggetto. Doppi legami di-, tri-, tetrasostituiti sono presenti in molti composti bioattivi, e rappresentano il "cuore" di molti farmaci, come ad esempio la (Z)-Tamoxifene.<sup>47</sup> Questo farmaco fa parte della classe dei SERM (*Selective estrogen receptor modulator*), composti che si differenziano dagli agonisti ed antagonisti puri dei recettori poichè a seconda dei vari tessuti dove agiscono, esplicano una differente attività, garantendo la possibilità di fungere da

agonista su alcune funzioni o tessuti, e da antagonista su altri.<sup>48</sup> Il Tamoxifene, venne scoperto per puro caso mentre si cercava di sintetizzare un nuovo farmaco anticoncezionale; inizialmente venne utilizzato nei casi di tumore mammario metastatico con buoni risultati. Successivamente si scoprì che dava ottimi risultati anche per prevenire la ripresa della malattia (ricidiva) in donne già operate per tumore al seno.<sup>47</sup> Il farmaco inibisce gli effetti degli estrogeni, gli ormoni femminili, deacetilando gli istoni, e quindi annullando gli effetti del legame estrogeno-recettore al DNA. Questo è utile in quanto, spesso, le cellule cancerose del tumore al seno traggono giovamento proprio da questi ormoni.<sup>49</sup>

**Schema 7: (Z)-Tamoxifene**



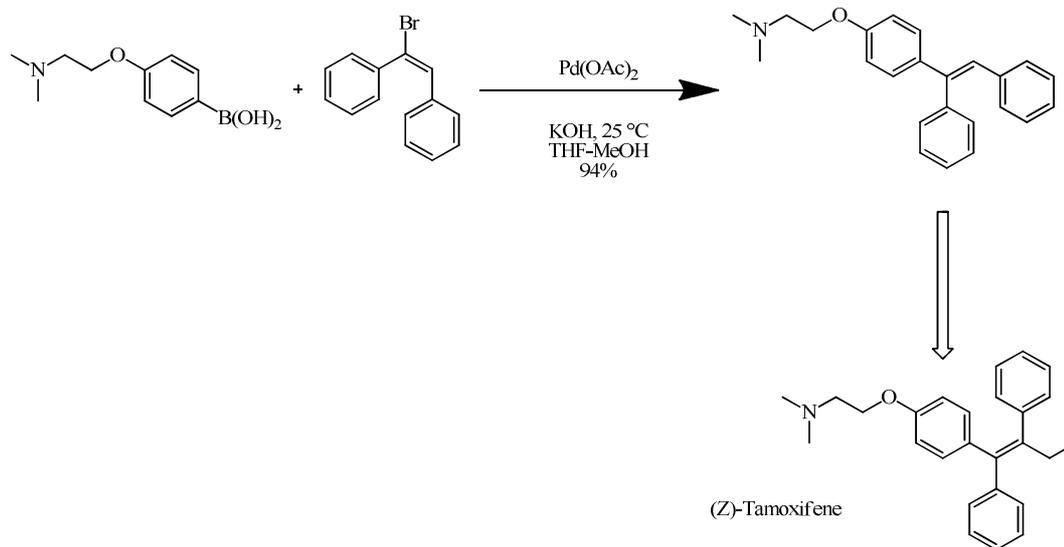
(Z)-2-[4-(1,2-Difenil-1-butenil)fenossi]-N,N-dimetiletanamina

Sebbene esistano vari protocolli sviluppati da anni per la sintesi delle olefine tetrasostituite, questi approcci hanno incontrato seri problemi legati alla stereoselettività nella formazione del doppio legame tetrasostituito. Per ovviare a queste problematiche sono stati sintetizzati alcheni tetrasostituiti attraverso procedure che impiegano reazioni di Suzuki-Miyaura in stadi chiave, utilizzando come precursori alogenuri olefinici.<sup>50</sup>

Ad esempio nel 2009 Nunes e collaboratori<sup>51</sup> hanno presentato una sintesi alternativa dello (Z)-Tamoxifene che prevede una reazione di Suzuki-Miyaura con catalisi omogenea, fra il bromostilbene e un opportuno acido boronico; viene così formata un'olefina trisostituita stereodefinita (che poi viene trasformata in due

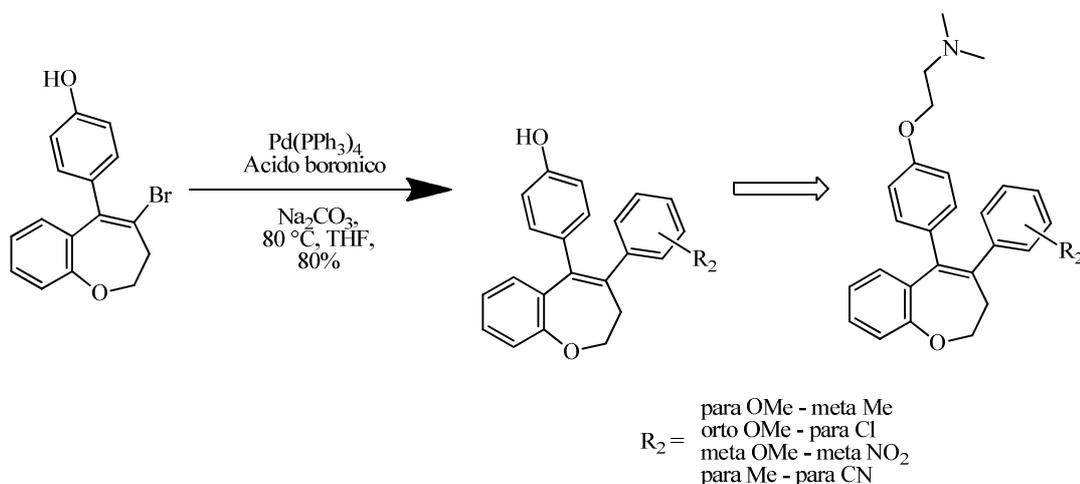
stadi nel prodotto desiderato), ottenendo ottimi risultati sia per quanto riguarda la resa che la stereoselettività (**Schema 8**).<sup>51</sup>

**Schema 8: Suzuki Coupling fra (E)-Bromostilbene e un acido Arilboronico**



La reazione di Suzuki-Miyaura è stata applicata anche alla sintesi di altri potenziali modulatori di estrogeni ispirati al Tamoxifen come ad esempio, le quattro benzoxepine ottenute mediante la sequenza riportata nello **Schema 9**.<sup>52</sup> Lloyd e collaboratori<sup>52</sup> hanno presentato questa “Suzuki route” per la sintesi di tali nuovi modulatori, ovviando grazie a questo approccio ai già citati problemi di stereoselettività.<sup>52</sup> Più in dettaglio la reazione tra il bromuro olefinico ingombrato e l’acido boronico, riportata nello **Schema 9**, è condotta in catalisi omogenea con buoni risultati; interessante sarebbe riproporre la sintesi mostrata da Lloyd, impiegando catalizzatori eterogenei e confrontandone la reattività con quelli classici, omogenei.

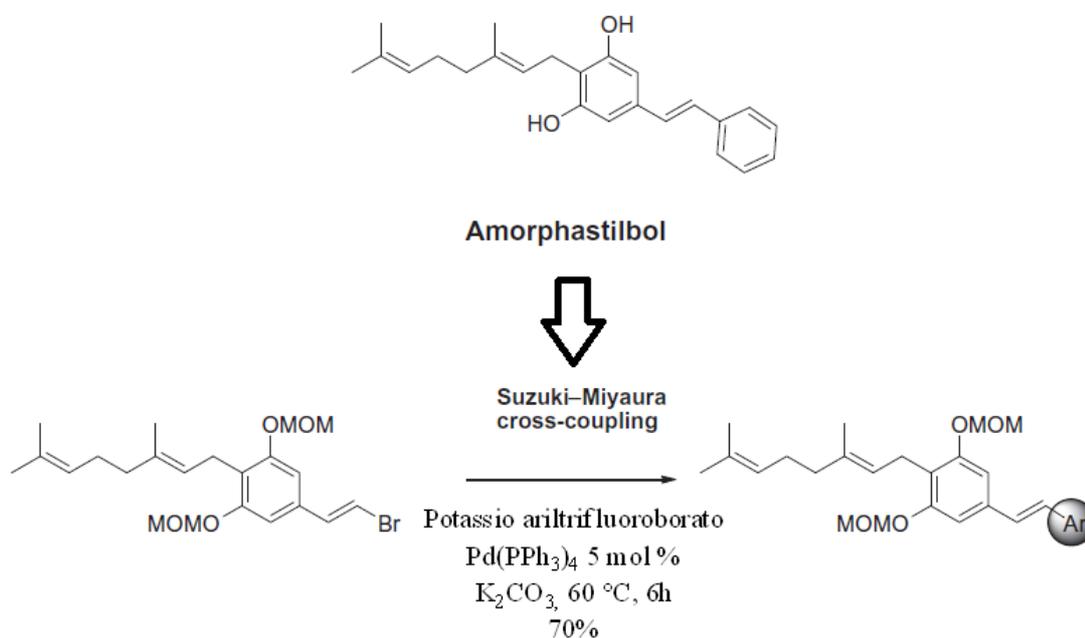
### Schema 9 : Sintesi benzoxepine



Oltre che ad analoghi del Tamoxifen, il cross-coupling di Suzuki è stato recentemente impiegato nella sintesi dell'Amorfastilbolo, un composto bioattivo estratto dalla *Robinia pseudoacacia*. La bioattività di questo composto è molto interessante, poiché interagisce sulle attività della PPAR $\alpha/\gamma$ ; le PPARs sono recettori nucleari che fungono da fattori di trascrizione del DNA. (Rif) Nello specifico la PPAR $\alpha$  opera nel fegato sia come fattore di trascrizione sia come centro di regolazione del metabolismo dei lipidi, mentre la PPAR $\gamma$  regola lo stoccaggio degli acidi grassi e il metabolismo del glucosio, inoltre i geni codificati dalla PPAR $\gamma$  stimolano l'assorbimento dei grassi e regolano il processo di differenziazione delle cellule adipose.<sup>53</sup>

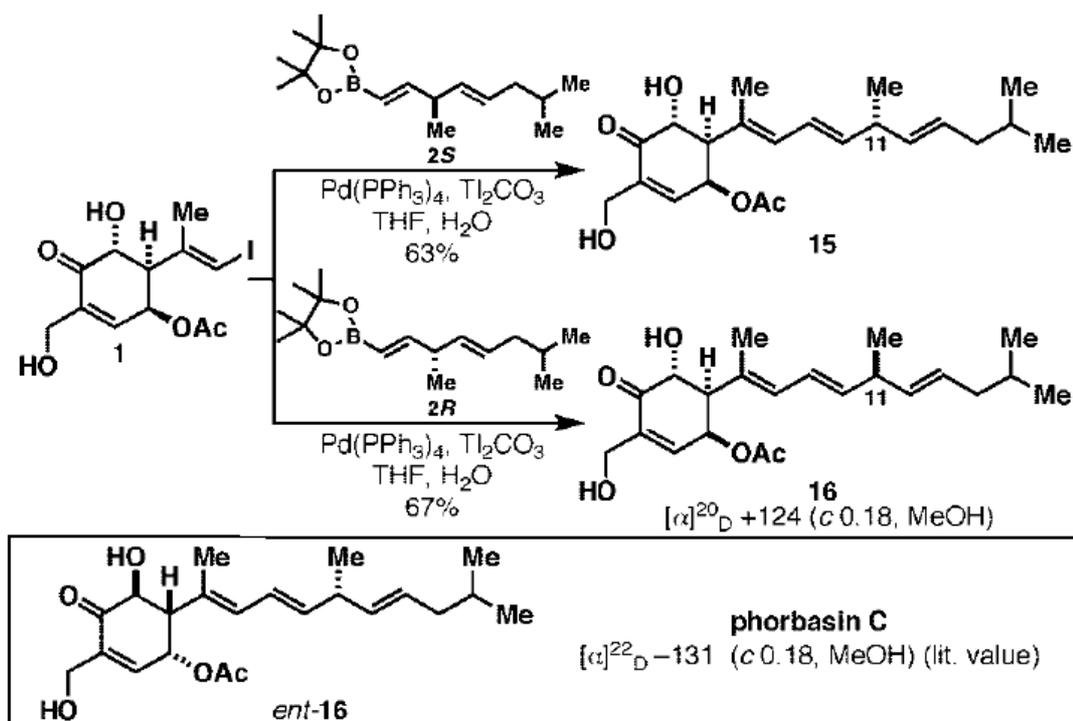
Grazie all'approccio "via" Suzuki gli autori riescono a preparare velocemente e stereoselettivamente sia l'Amorfastilbolo che un'ampia serie di suoi analoghi (che si differenziano da questo per la natura del gruppo Ar), individuandone anche alcuni più efficienti del composto naturale stesso (Schema 10).<sup>54</sup>

### Schema 10 : Sintesi dell'Amorfastilbolo



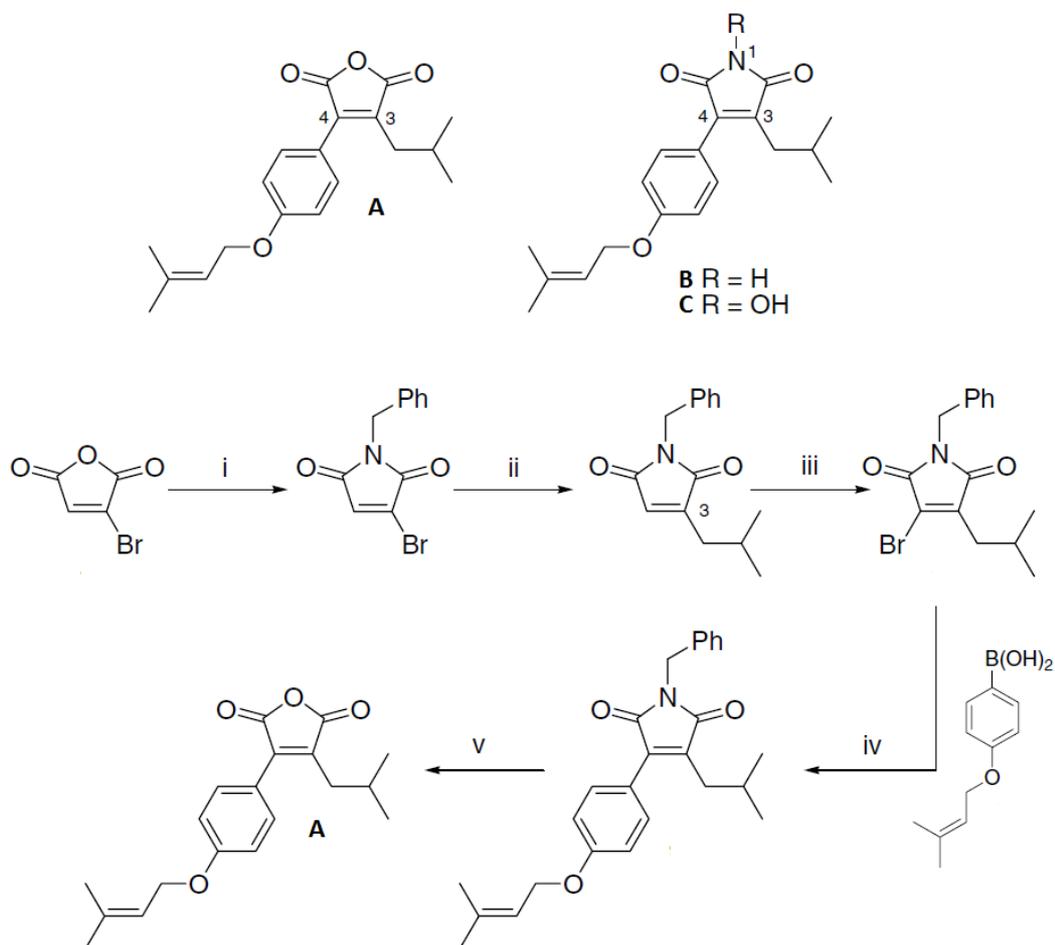
L'importanza del cross-coupling di Suzuki-Miyaura su alogenuri alchenilici è dimostrata anche dalla prima sintesi totale della Phorbasina C (**Schema 11**).<sup>55</sup> Le phorbasine sono una classe di diterpeni isolati dalla spugna marina *Phorbas sp.*, originaria delle coste dell'Australia meridionale; sono state studiate e isolate per la loro capacità di inibire la crescita di batteri Gram positivi come *Staphylococcus auricularis* e *Micrococcus luteas*.<sup>55</sup> Recentemente è stato scoperto che alcune phorbesine possiedono anche proprietà citotossiche con un preciso range di selettività.

**Schema 11 : Coupling di Suzuki-Miyaura nella sintesi della Phorbacina C**



Un'altra applicazione del coupling di Suzuki riguarda la sintesi di due composti, un'anidride maleica (**A**) e due maleimmidi (**B**, **C**) estratti dal micelio del fungo parassita *Antrodia camphorata*, già impiegato in medicina cinese per il trattamento dell'ipertensione, e del cancro al fegato, studi approfonditi hanno dimostrato che i composti **A**, **B** e **C** sono attivi contro il carcinoma ai polmoni di Lewis. Questa nuova procedura, che impiega oltre al coupling di Suzuki-Miyaura anche quello di Negishi (**Schema 12**) permette di diminuire il numero di passaggi con ottime rese rispetto alla primo protocollo di sintesi descritto per questi composti.<sup>56</sup>

**Schema 12 : Composti A, B e C e sintesi di A**



Reagents and conditions: (i)  $\text{BnNH}_2$ , AcOH, 50 °C, 16 h, 83%;  
 (ii)  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (5 mol %),  $t\text{-BuZnBr}$ , THF, 20 °C, 4 h, 49%;  
 (iii)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1 h, 0→20 °C, 55%;  
 (iv) **7**,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (10 mol %),  $\text{HP}(t\text{-Bu})_3\text{BF}_4$  (20 mol %),  $\text{Cy}_2\text{NMe}$ , dioxane, 20 °C, 3 h, 56%;  
 (v) KOH, THF/MeOH (1:2), 78 °C, 12 h then HCl (2 M), 20 °C, 63%.

## 1.6 Scopi e obiettivi di questo lavoro di tesi

### 1.6.1 Gli scopi

La reazione di Suzuki-Miyaura su alogenuri olefinici risulta essere di rilevante interesse applicativo, come dimostrato da quanto riportato nel paragrafo precedente nonché dal notevole numero di applicazioni e impieghi anche a livello industriale.<sup>46</sup> D'altra parte la catalisi eterogenea ultimamente sta avendo un enorme importanza poiché come citato nel paragrafo 1.1 supplisce a problematiche intrinseche della catalisi omogenea. L'idea fulcro di questo lavoro di tesi è stata quella di sviluppare un primo studio approfondito e sistematico sul comportamento di alogenuri olefinici in reazioni di Suzuki-Miyaura, promosse da catalizzatori supportati, cercando così di sopperire ad una carenza riscontrata nella letteratura. E' da considerare inoltre che i vantaggi dell'impiego di catalizzatori supportati sono importanti soprattutto da un punto di vista applicativo e industriale, e quindi sono realmente utili solo in un contesto di greenness, praticità ed economicità. Pertanto scopo primario di questo lavoro di Tesi è stato quello di verificare se basse dosi di catalizzatori supportati commerciali facilmente disponibile e di costo moderato, fossero in grado di promuovere convenientemente e sotto condizioni di reazione il più possibile semplici e green, cross-coupling di Suzuki su 1-alo-1-alcheni di varia natura. Ulteriori scopi di questo lavoro erano quelli di confrontare la reattività in queste reazioni di alogenuri alchenilici e arilici, di individuare specifici limiti e problemi dell'impiego di quelli alchenilici ed infine di iniziare una verifica della possibilità di applicare le migliori condizioni di reazione individuate, alla sintesi di composti di potenziale interesse biologico e applicativo.

## 1.6.2 Il punto di partenza

Recentemente nel nostro laboratorio è stato condotto uno studio sulla possibilità di utilizzare basse dosi di catalizzatori commerciali, semplici e abbastanza economici per promuovere efficienti e convenienti reazioni di Suzuki-Miyaura fra acidi boronici e alogenuri arilici, condotte sia in batch che in reattori a flusso continuo di tipo “packed bed”.<sup>57</sup> Di fatto lo scopo di questo studio è parzialmente simile, a parte il tipo di accettori usati, a quello di questa Tesi e rispondeva anch'esso ad una certa coerenza di studi sistematici e di confronti.<sup>57</sup>

I catalizzatori scelti per questo studio sono stati quattro, appartenenti ai tipi descritti nel paragrafo 1.3: il Fibrecat 1007 (**1**), il Pd EnCat 40 (**2**), il PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-PS (**3**) ed il Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-PS (**4**).

La scelta era caduta su questi sistemi supportati in quanto:

- a) facilmente disponibili,
- b) non troppo costosi (più dei “vecchi” e spesso problematici Pd/C o Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, ma meno di molti sistemi più raffinati anche già commerciali)
- c) sono sistemi di natura completamente diversa fra loro e/o simili a catalizzatori omogenei fra i più impiegati.

Infatti in **1** il Pd(II) è “ancorato” a lunghe fibre attraverso lunghi spaziatori fosfinici mentre in **2** è racchiuso senza leganti nelle cavità di una poliurea. D'altro canto i sistemi **3** e **4**, ben diversi da **1** sebbene anch'essi supportati su polimeri e con il Pd legato a fosfina, sono molto simili a due catalizzatori omogenei più utilizzati in reazioni tipo Suzuki, rispettivamente il PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ed il Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

Come primi substrati modello sono stati usati l'acido fenilboronico e l'elettronirico e impedito a 2-bromofenolo, poi, una volta individuati condizioni efficienti, la casistica è stata estesa con successo a numerosi substrati di diverso tipo anche molto meno reattivi (come ad esempio bromuri eteroarilici o addirittura cloruri arilici).<sup>57</sup>

Più in particolare sono state individuate due set di condizioni, differenziati soprattutto dal tipo di solvente. Quelle più efficienti (sia come rese che come lisciviazione del metallo) prevedono l'impiego di 0.15 equiv. di Pd ma solo sottoforma di Fibrecat 1007 (**1**) o di PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**3**), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> come base in modesto eccesso, di EtOH/H<sub>2</sub>O come solvente e di 90 °C come temperatura di reazione.

In queste condizioni però i sistemi **2** e **4** sono risultati molto poco efficienti nel promuovere le reazioni desiderate. Inoltre queste condizioni di reazioni apparivano adatte a soddisfare uno degli scopi dello studio, quello di individuare condizioni di reazione trasferibili in flusso; infatti operando in questo modo si ottengono di norma miscele di reazione eterogenee (per insolubilità anche a caldo del fosfato), non utilizzabili in un reattore impaccato. Pertanto è stato verificato che sostituendo la DMF/H<sub>2</sub>O 4:1 all'EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1, operando a 100 °C, si ottengono miscele di reazione omogenee e tutti i catalizzatori riescono nel promuovere i coupling desiderati (almeno con bromuri arilici), anche se al prezzo di rese in media leggermente più basse ma perlopiù almeno buone e percentuali di lisciviazione leggermente più alti (ma ancora accettabili). Quindi queste condizioni sono state saggiate e applicate più delle prime, il che ha permesso di verificare alcuni specifici comportamenti e peculiarità dei quattro catalizzatori. Comunque, fra quelli saggiati, il catalizzatore che mediamente ha fornito i migliori risultati, specie con substrati più difficili, è stato il Fibrecat 1007 (**1**): ad esempio è risultato il più efficiente nel promuovere reazioni di Suzuki fra acidi boronici e bromuri eteroarilici, nonché l'unico in grado di promuovere tali reazioni su cloruri arilici.<sup>57b</sup>

E' da rilevare che con questi ultimi substrati è stato anche necessario aumentare la forza della base (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anziché K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) e la temperatura (125 °C contro 100). D'altro

canto, invece, quello fra i catalizzatori saggiati che in media ha fornito i risultati più scadenti e in nessuna situazione è risultato il più conveniente è il Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-PS (**4**).

In ultima analisi quindi, considerati gli scopi del presente lavoro di Tesi descritti nel paragrafo 1.6.1, questo studio su cross-coupling di Suzuki fra acidi boronici e alogenuri arilici, promossi dai catalizzatori supportati **1-4**, è sembrato un ottimo punto di partenza e riferimento anche per il nostro studio su alogenuri alchenilici, per quanto riguarda sia la scelta delle condizioni e dei catalizzatori sia la possibilità di confrontare il comportamento di alogenuri arilici e alchenilici.

### 1.6.3 Obiettivi specifici e programma del lavoro

Tenendo conto degli scopi di questa Tesi (paragrafo 1.6.1) e di quanto riportato nel paragrafo 1.6.2, è stato quindi deciso di procedere in questo lavoro di Tesi così come indicato qui di seguito.

1. In primo luogo è sembrato opportuno effettuare una serie di prove preliminari di cross-coupling fra acidi-boronici e 1-bromo-1-alcheni alchil o aril sostituiti, usando come catalizzatore il Fibrecat 1007 (**1**) (cioè il sistema che mediamente aveva fornito i migliori risultati nei simili coupling con alogenuri arilici, vedi par. 1.6.2); per quanto riguarda le condizioni di reazione, è stato deciso di iniziare con quelle più utilizzate e ottimizzate negli studi sui bromuri arilici descritti nel parag. 1.6.2, (1.2 equiv. di acido boronico rispetto all'alogenuro, 1.5 equiv. di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> come base, 1.33 mL/mmol di DMF/H<sub>2</sub>O 4:1 come solvente, 0.15% di Pd sottoforma di (**1**), 100 °C, atmosfera aerobica), salvo poi cercare di ottimizzarle opportunamente, anche saggiando basi e miscele di solventi diversi. Questa

fase aveva lo scopo di iniziare ad inquadrare il comportamento, le problematiche e le potenzialità dell'uso di alogenuri alchenilici in cross-coupling di Suzuki con catalizzatori supportati, nonché di individuare un primo set di condizioni ottimizzate su questi substrati.

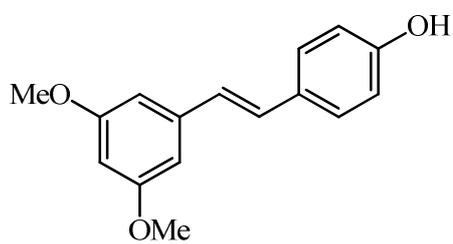
2. Dopo aver eventualmente in qualche modo ristretto, anche sulla base dei risultati ottenuti nella prima fase, la gamma di substrati (alogenuri alchenilici) da studiare (al fine di rendere lo studio fattibile nell'ambito del tempo concesso per la preparazione di una Tesi di Laurea Magistrale), una seconda fase della ricerca doveva prevedere di saggiare come catalizzatori anche il Pd EnCat 40 (**2**) ed il PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-PS (**3**) (gli altri due che mediamente avevano dato buoni risultati negli studi descritti nel par. 1.6.2) al fine di accertare se con alogenoalcheni anziché aloareni questi due catalizzatori potessero fornire risultati migliori di **1**. Inoltre la generalità e la validità delle migliori condizioni individuate doveva essere verificata attraverso la realizzazione di un'opportuna e significativa, anche se non necessariamente estesa, casistica.
3. Una volta individuate convenienti possibilità e condizioni per reazioni di Suzuki-Miyaura promosse da catalizzatori supportati fra acidi boronici e alogenuri arilici, lo studio doveva proseguire individuando una molecola di una certa complessità e di potenziale interesse applicativo che risultava convenientemente sintetizzabile grazie a procedure individuate nel corso degli studi di cui al punto 1 e 2.

Come descritto anche nei paragrafi seguenti, dopo i risultati positivi ottenuti usando (E)-bromostireni e un'opportuna ricerca bibliografica la nostra attenzione è caduta sul pterostilbene, un composto naturale isolato per la prima volta nel 1941 dalla *Pterocarpus santalinus*, oggi sappiamo che è presente nei mirtilli e negli acini d'uva, ma anche presente in molte piante, tra cui la *Dunguelia Rufescens*. Per questo composto naturale, sono state accertate proprietà anti-infiammatorie, anti-ossidanti e analgesiche nonché la capacità di inibire la proliferazione delle cellule cancerose superiori anche al ben noto resveratolo.<sup>58</sup> E' da rilevare che per tale composto sono già descritti metodi di sintesi, le procedure maggiormente note e performanti si basano sulla reazione di Wittig e il coupling di Heck.

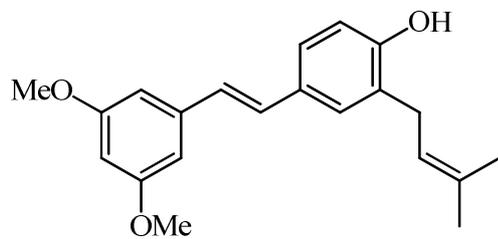
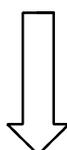
Ogni procedura basata su queste due reazioni permette di ottenere buone rese del pterostilbene (**5a**) ma presentando ognuna problematiche non sottovalutabili; nel caso della reazione di Wittig si riscontrano un basso controllo sul rapporto stereoisomerico cis/trans generato dall'impiego di ilidi semi-stabilizzate mediante derivati trifenilfosfinici, quest'ultimi noti reagenti di difficile maneggiabilità e di difficile rimozione dal mezzo di reazione. Per quanto riguarda la reazione di Heck le problematiche riscontrate sono essenzialmente legate all'utilizzo di quantità elevate di palladio (superiori al 2 mol%) e di precursori commerciali di elevato costo, per ovviare ad una lunga via sintetica, inoltre i protocolli che si basano sulla reazione di Heck sono procedure effettuate esclusivamente in catalisi omogenea con tutte le problematiche che ne conseguono già citate nel paragrafo 1.1.

E' da rilevare che oltre a **5a**, sono presenti nella foglie della *Dunghelia Rufescens* i composti **5b** e **5c**. Nondimeno il composto **5a** è stato inoltre impiegato al fine di disporre quantità di tali composti sufficienti per studiarne l'attività biologica infatti **5b** e **5c** hanno mostrato capacità inibitorie nella germinazione, nello sviluppo delle radici e dell'ipocotile di varie piante.<sup>59</sup>(**Schema 13**)

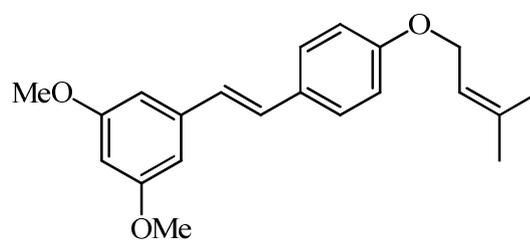
**Schema 13**



Pterostilbene (**5a**)



Composto **5c**



Composto **5b**

# Capitolo 2

## Lavoro effettuato: risultati e discussioni

### 2.1 Prove preliminari su reazioni di Suzuki-Miyaura condotte con catalizzatori su 1-alo-1-alcheni alchil o aril sostituiti

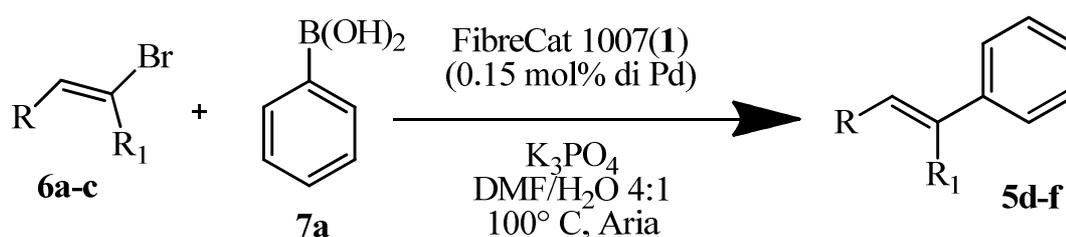
Così come programmato (paragrafo 1.6.3), in primo luogo è stato condotto un primo studio esplorativo sulla reattività di alogenuri olefinici sia alifatici che aromatici in reazioni di Suzuki-Miyaura promosse da catalizzatori supportati, usando in prima istanza le condizioni più studiate e saggiate negli studi su bromuri arilici descritti nel par. 1.6.2, in particolare il catalizzatore scelto è stato il Fibrecat 1007 (**1**) e le condizioni di reazione sono le seguenti: 1.2 equiv. di acido boronico (**7**) rispetto all'alogenuro (**6**), 1.5 equiv. di  $K_3PO_4$  come base, 1.33 mL/mmol di DMF/H<sub>2</sub>O 4:1 come solvente, 0.15% di Pd sottoforma di (**1**), 100 °C, atmosfera aerobica.

E' da rilevare che queste condizioni impiegano una quantità relativamente bassa (1.5 equiv.) di fosfato di potassio, una base abbastanza tollerata da vari gruppi funzionali come potenzialmente labili in ambiente basico, specie se acquoso, quali esteri, chetoni, aldeidi e lattoni.

In queste prove esplorative è stato deciso di impiegare come alogenuri tre bromolefine di diversa natura: l' $\alpha$ -bromo-stirene (**6a**), l'(E)- $\beta$ -bromostirene (**6b**) ed il 2-bromo-1-ottene (**6c**), mentre come specie organoboro è stato scelto l'acido fenilboronico (**7a**).

I risultati delle prime prove, tutte effettuate in ambiente aerobico, sono riportati nella **Tabella 1**, dove si evidenzia un diverso andamento delle reazioni in funzione del tipo di alogenuro.

**Tabella 1: Prove Esplorative**



Substrato	Tempo (h)	Conversione Glc. <sup>b</sup> (%)	Resa <sup>c</sup> (%)
 <b>6a</b>	1	96	76
 <b>6b</b>	1	100	91
 <b>6c</b>	1	88	34

*a*: condizioni di reazione: 2mmol di **6**, 2.4 mmol di **5a**, 3.0 mmol di  $K_3PO_4$ , 0.15 mol% Pd come **1**, DMF/ $H_2O$  4:1 (1.33 mL/mmol), aria; *b*: conversione glc, determinata come rapporto tra l'area del prodotto **5** ottenuto e la somma delle aree dei segnali dell'alogenuro **6**, di **5** e di eventuali altri sottoprodotti derivanti da **6**; *c*: resa in prodotto isolato mediante MPLC.

Infatti, come risulta dalla **Tabella 1**, tutte le prove hanno portato rapidamente (1ora) a conversioni elevate, anche se con rese significativamente minori nel caso dell'alo-alkene alchilsostituito **6c** (cfr. con prove 1 e 2). Però a queste conversioni

elevate hanno corrisposto alte rese solo nelle due prove con bromuri stirenici (prove 1 e 2), mentre nel caso del 2-bromo-1-ottene (**6c**, prova 3) la resa in prodotto isolato è risultante drasticamente inferiore alla conversione. Quindi in realtà la conversione di **6c** in **5f** valutata, era solo apparente e falsata dalla formazione di sottoprodotti ottenuti a partire da **6c** e/o **5f**. Visto che all'analisi GC il prodotto grezzo derivante dalla prova 3 della **Tabella 1** non appariva particolarmente sporco, mentre all'analisi TLC dello stesso grezzo, mostrava grosse macchie con elevati R<sub>f</sub> e difficilmente smuovibili; è ragionevole pensare che nelle condizioni della prova 3 buona parte di **6c** e o di **5f** siano stati consumati da non desiderate polimerizzazioni/resinificazioni.

Più nello specifico, si evince uno scarso risultato per quanto riguarda la resa isolata del prodotto derivante dal 2-bromo-1-ottene (**6c**), in contrasto con i discreti risultati conseguiti con i substrati stirenici.

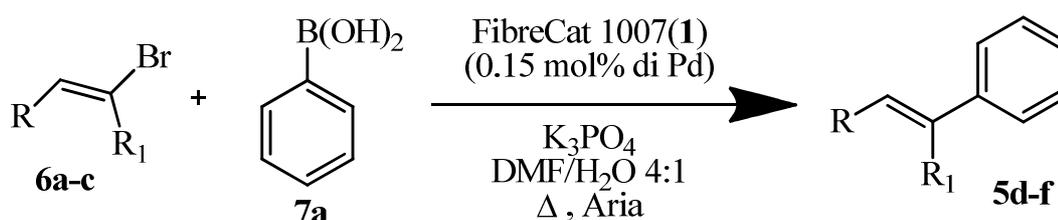
Dopo queste prime prove indicative condotte in quelle che negli studi precedenti erano risultate le migliori condizioni per reazioni tipo Suzuki su alogenuri alchenilici (vedi par. 1.6), è stato deciso di provare ad ottimizzare tali condizioni direttamente sugli alogenuri alchenilici. Questa operazione appariva particolarmente necessaria per quelli come **6c**, cioè alchilsostituiti, con il quale era stato ottenuto un risultato poco soddisfacente nella prova 3 della **Tabella 1**. Inoltre sembrava opportuno saggiare anche l'attività catalitica dei sistemi **2** e **3**; i risultati di queste ottimizzazioni sono riportati nel paragrafo seguente.

## 2.1.2 Prime prove di ottimizzazione delle condizioni

Così come descritto dopo le primissime prove (vedere fine del paragrafo precedente) il lavoro è proseguito cercando di ottimizzare le condizioni di reazione della **Tabella 1**.

In primo luogo è sembrato opportuno provare a giostrare sulla temperatura, a parità delle altre condizioni. Come organoboro è stato usato l'acido fenilboronico (**7a**) e come alogenuri i soliti della **Tabella 1**; come catalizzatore, sempre il Fibrecat 1007 (**1**). I risultati sono riassunti nella **Tabella 2**.

**Tabella 2: Ottimizzazione Temperatura**



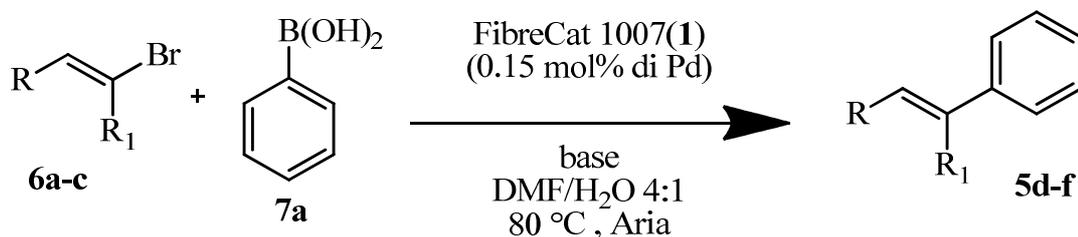
Prove <sup>a</sup>	Temp. (°C)	Substrato	Tempo (h)	Conversione <sup>b</sup> (%)	Resa <sup>c</sup> (%)	Leaching <sup>d</sup> (%)
1	100° C	<b>6a</b>	1	96	76	0.69
2		<b>6b</b>	1	100	91	-
3		<b>6c</b>	1	88	34	-
4	80° C	<b>6a</b>	2	100	65	0.36
5		<b>6b</b>	3	100	56	1.61
6		<b>6c</b>	3	91	32	-

*a*: condizioni di reazione: 2mmol di **6**, 2.4 mmol di **7a**, 3.0 mmol di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 mol% Pd come **1**, DMF/H<sub>2</sub>O 4:1 (1.33 mL/mmol), aria; *b*: conversione glc, determinata come il rapporto tra l'area del prodotto **5** ottenuto e la somma dei segnali dell'alogenuro **6** e di **5** e di eventuali altri sottoprodotti derivanti da **6**; *c*: resa isolata mediante MPLC; *d*: calcolato come rapporto percentuale tra i mg di palladio presenti in soluzione nella fase organica estratta e la quantità di palladio effettivamente utilizzata.

La **Tabella 2** mostra come in ogni caso l'abbassamento della temperatura da 100 °C a 80 °C provochi una diminuzione della velocità di conversione, anche se più ridotte nel caso dell'  $\alpha$ -bromostirene (**6a**, cfr. prove 1-3 della **Tabella 2** con prove 4-6). Nonostante ciò, con il 2-bromo-1-ottene (**6c**), la resa a 80 °C non varia molto da quella ottenuta nella prova a 100° C, rimanendo sempre scarsa intorno al 35% (cfr. prove 3 e 6, **Tab. 2**). Invece nelle prove con l' $\alpha$  ed il (E)- $\beta$ -bromostirene (**6a** e **6b**, rispettivamente il passaggio dai 100 agli 80 °C, oltre a rallentare la reazione, ha comportato una significativa diminuzione delle rese in prodotto isolato, pur avendo ottenuto conversioni apparentemente quantitative (cfr. prove 1 e 2 con prove 4 e 5, rispettivamente). Per quanto riguarda il valore di leaching che già con **6a** alla temperatura di 100° C era inferiore all' 1% possiamo notare un dimezzamento del parametro scendendo a 80 °C (cfr. prove 1 e 4, **Tab. 2**). Invece anche a 80 °C la lisciviazione ottenuta usando **6b** come alogenuro è non trascurabile (prova 5, **Tab. 2**).

In conclusione, provando ad abbassare la temperatura non sono stati ottenuti risultati utili. Sempre al fine di cercare condizioni più efficienti, abbiamo quindi deciso di provare a sostituire il fosfato di potassio con il corrispondente carbonato: è una base leggermente più forte che ha mostrato in un precedente lavoro eseguito nel nostro laboratorio<sup>57b</sup> di riuscire a promuovere reazioni di Suzuki-Miyaura su cloruri arilici, noti substrati particolarmente poco reattivi, se usato in quantità pari a 2.5 equiv. e in 2 mL/moli di DMF/H<sub>2</sub>O 4:1. I risultati usando come base K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> sono riassunti e confrontati nella **Tabella 3**.

**Tabella 3: Prove a 80 °C in K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>**



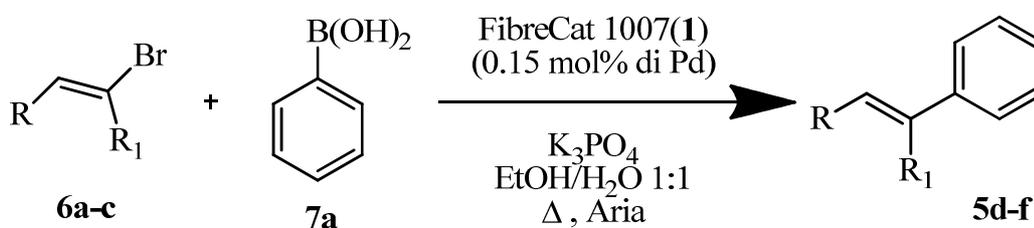
Prove <sup>a</sup>	Base	Substrato	Tempo (h)	Conversione <sup>b</sup> (%)	Resa <sup>c</sup> (%)	Leaching <sup>d</sup> (%)
1	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	<b>6a</b>	2	100	65	0.36
2		<b>6b</b>	3	100	56	1.61
3		<b>6c</b>	3	91	32	-
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>6a</b>	2	100	58	0.21
5		<b>6b</b>	4	90	56	-
6		<b>6c</b>	3	86	29	-

*a*: condizioni di reazione: 2mmol di **6**, 2.4 mmol di **7a**, 3.0 mmol di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o 5.0 mmol di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.15 mol% Pd come **1**, DMF/H<sub>2</sub>O 4:1 (1.33 mL/mmol) o (2.0 mL/mmol), aria; *b*: conversione glc, determinata come il rapporto tra l'area del prodotto **5** ottenuto e la somma dei segnali dell'alogenuro **6** e di **5** e di eventuali altri sottoprodotti derivanti da **6**; *c*: resa isolata mediante MPLC; *d*: calcolato come rapporto percentuale tra i mg di palladio presenti in soluzione nella fase organica estratta e la quantità di palladio effettivamente utilizzata.

Come si può verificare facilmente confrontando le prove 1-3 della **Tab. 3** con le prove 4-6 della stessa tabella, con nessuno dei bromuri saggati la sostituzione del fosfato con il carbonato di potassio ha comportato decisi miglioramenti in termini di velocità di reazione, resa e leaching, anzi, per quanto riguarda il composto **6b** si può notare una certo peggioramento di alcuni parametri (velocità, conversione). E' stato quindi ritenuto opportuno provare a sostituire il solvente, DMF/H<sub>2</sub>O 4:1, con EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1. Infatti questa miscela, oltre ad essere più green, viene spesso usata con successo in reazioni di Suzuki-Miyaura, accompagnata da K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> come basi. Nella **Tabella 4** sono riassunti i risultati conseguiti in EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 con K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> come base, operando sia a 80 che a 70 °C.

Lo studio sui bromuri arilici elettronricchi e ingombrati stericamente, effettuato precedentemente nel nostro laboratorio, aveva saggiato anche l'impiego di una miscela di reazione molto più green quale etanolo/acqua 1:1 con  $K_3PO_4$  come base, esibendo un'ottima velocità di reazione e soprattutto valori di lisciviazione dei catalizzatori inferiori al 1%. E' stato deciso perciò di applicare questa condizione di reazione ai substrati **6a-c** analizzando la loro reattività e ottimizzando, se possibile, le nuove condizioni.

**Tabella 4: Ottimizzazione Temperatura**



Prove <sup>a</sup>	Temp. (°C)	Substrato	Tempo (h)	Conversione <sup>b</sup> (%)	Resa <sup>c</sup> (%)	Leaching <sup>d</sup> (%)
1	70	<b>6a</b>	1	100	76	0.56
2		<b>6b</b>	5	35	-	-
3		<b>6c</b>	2	83	20	-
4	80	<b>6a</b>	0.5	100	95	0.61
5		<b>6b</b>	1	98	55	0.15
6		<b>6c</b>	1.5	83	21	-

*a*: condizioni di reazione: 2mmol di **6**, 2.4 mmol di **7a**, 3.0 mmol di  $K_3PO_4$ , 0.15 mol% Pd come **1**, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol), aria; *b*: conversione glc, determinata come il rapporto tra l'area del prodotto **5** ottenuto e la somma dei segnali dell'alogenuro **6** e di **5** e di eventuali altri sottoprodotti derivanti da **6**; *c*: resa isolata mediante MPLC; *d*: calcolato come rapporto percentuale tra i mg di palladio presenti in soluzione nella fase organica estratta e la quantità di palladio effettivamente utilizzata.

Per quanto riguarda la conduzione delle prove della **Tab. 4**, effettuata in EtOH/H<sub>2</sub>O è da rilevare che rispetto alle prove in DMF/H<sub>2</sub>O finora eseguite è stato necessario aumentare la diluizione della miscela di reazione (1.33 a 3 mL/mole di alogenuro) al fine di permettere una migliore dissoluzione della base (più insolubile in EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 che DMF/H<sub>2</sub>O 4:1).

L'unico dei substrati saggiati con il quale questo cambio di solvente ha portato vantaggi è l' $\alpha$ -bromostirene: in EtOH/H<sub>2</sub>O a 80 °C la velocità di reazione è risultata doppia che in DMF/H<sub>2</sub>O a 100 °C, portando poi ad una resa quasi quantitativa in prodotto isolato (95%, cfr. prova 4, **Tab. 4**, con prova 1, **Tab. 2**); Peraltro nonostante questo aumento di efficienza la lisciviazione del catalizzatore è rimasta ad un livello più che accettabile. D'altra parte in EtOH/H<sub>2</sub>O **6a** anche a 70 °C ha fornito il prodotto desiderato con una velocità ed efficienza analoghe a quelle riscontrate a 100 °C in DMF/H<sub>2</sub>O (cfr. prova 1, **Tab. 4**, con prova 1, **Tab. 2**).

Invece, curiosamente, con l' (E)- $\beta$ -bromostirene **6b** questo cambio di solvente ha avuto effetti tutt'altro che positivi (cfr. prova 2 e 5 **Tab. 2** con prove 2 e 5 **Tab. 4**), mentre con il bromoalchene alchil-sostituito, **6c** le rese sono comunque rimaste poco più che trascurabili (prove 3 e 6, **Tab. 4**).

## 2.2 Studio su reazioni di Suzuki-Miyaura condotte con catalizzatori supportati su bromo alcheni arilsostituiti

### 2.2.1 Premessa

Dai risultati preliminari riportati nel paragrafo 2.1 emerge chiaramente che in presenza di catalizzatori supportati come **1** i cross-coupling di Suzuki su bromuri alchenilici possono portare ad elevate conversioni in tempi di reazione minori che con i bromuri arilici (se confrontiamo i dati riportati nelle tabelle finora mostrate con quelli ottenuti, a parità di catalizzatore e condizioni nei nostri precedenti studi citati nel par. 1.6.2; però le rese ottenute in molti casi non sono molto soddisfacenti, o addirittura assai scadenti, presumibilmente a causa di degradazioni (resinificazioni) dei bromuri e/o dei prodotti di reazione, che apparirebbero dunque più facili in questi casi che quando si usano come precursori bromuri arilici.

Questo fenomeno sulla base delle prove effettuate, appare particolarmente importante quando viene usato come alogenuro un bromoalchene alchilsostituito come **6c**, con il quale in queste prove preliminari sono state sempre ottenute rese scarse nonostante le conversioni apparentemente alte.

Considerando tutto questo, ed anche il fatto che come programmato (par. 1.6.3), appariva comunque opportuno ridurre la portata dell'argomento da trattare in questa Tesi di Laurea, è stato deciso di "limitare" lo studio all'impiego di catalizzatori supportati in cross-coupling tipo Suzuki su bromuri alchenilici arilsostituiti; in altre parole, all'impiego in queste reazioni di bromuri  $\alpha$  - e  $\beta$  - stirenici.

Come descritto nel paragrafo seguente, in primo luogo si è cercato di migliorare ancora le condizioni di reazione con questi bromuri; usando sempre il Fibrecat 1007 (**1**) come catalizzatore, per poi provare anche l'effetto di altri catalizzatori

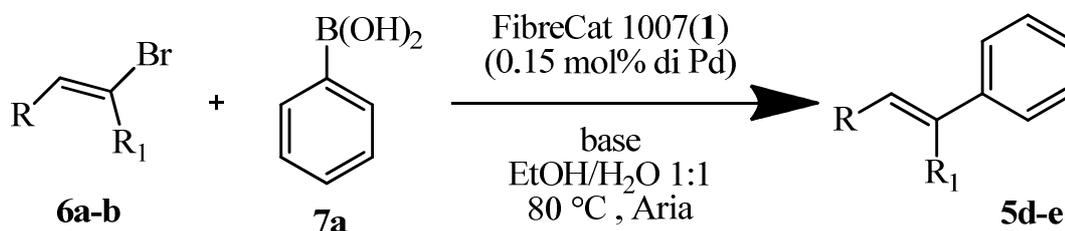
supportati e quindi applicare, le migliori condizioni trovate, a substrati modello (bromuri stirenici, acidi boronici) di varia natura.

## 2.2.2 Ulteriori tentativi di ottimizzazione delle condizioni con il Fibrecat 1007 (**1**)

Così come deciso al termine delle prove preliminari riportate nel par. 2.1, gli studi sono proseguiti usando come accettori solo bromuri  $\alpha$  - o  $\beta$  - stirenici. Sulla base delle prove finora effettuate, almeno in presenza del Fibrecat 1007 (**1**) come catalizzatore, i migliori risultati con l' $\alpha$ -bromostirene (**6a**) erano stati ottenuti usando  $K_3PO_4$  in EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 a 80 °C (95% di resa in 0.5h, bassa lisciviazione, prova 4, **Tabella 4**), mentre con l'(E)- $\beta$ -bromostirene (**6b**) il miglior solvente era risultato la DMF/H<sub>2</sub>O 4:1, usata a 100 °C sempre con  $K_3PO_4$  come base (91% di resa in 1h, prova 2, **Tab. 2**).

E' peraltro da rilevare che usando EtOH/H<sub>2</sub>O come solvente era risultato necessario operare in condizioni più diluite che DMF/H<sub>2</sub>O (3 mL/mmole di **6**, anziché 1.33), a causa della minore solubilità del fosfato. Comunque sia, quello che mancava da verificare era se, sempre in EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 sostituendo il fosfato di potassio con  $K_2CO_3$  potessero essere ottenuti risultati ancora migliori. Pertanto sono state effettuate le prove della **Tabella 5**.

**Tabella 5: Confronto a 80 °C fra K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> come basi**



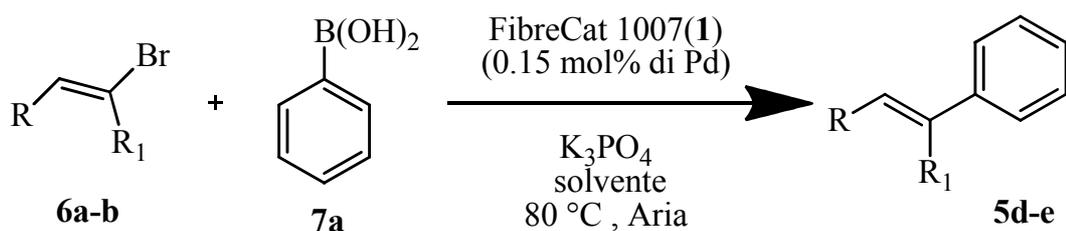
Prove <sup>a</sup>	Base	Substrato	Tempo (h)	Conversione <sup>b</sup> (%)	Resa <sup>c</sup> (%)	Leaching <sup>d</sup> (%)
1	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	<b>6a</b>	0.5	100	95	0.61
2		<b>6b</b>	1	98	55	0.15
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>6a</b>	0.5	100	53	0.19
4		<b>6b</b>	6	66	28	-

*a*: condizioni di reazione: 2mmol di **6**, 2.4 mmol di **7a**, 3.0 mmol di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o 5.0 mmol di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.15 mol% Pd come **1**, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol), aria; *b*: conversione glc, determinata come il rapporto tra l'area del prodotto **5** ottenuto e la somma dei segnali dell'alogenuro **6** e di **5** e di eventuali altri sottoprodotti derivanti da **6**; *c*: resa isolata mediante MPLC; *d*: calcolato come rapporto percentuale tra i mg di palladio presenti in soluzione nella fase organica estratta e la quantità di palladio effettivamente utilizzata.

Purtroppo, come risulta dalla **Tab. 5**, la sostituzione della base ha comportato con entrambi i precursori un dimezzamento della resa, mentre per quanto riguarda il tasso di conversione e la velocità di reazione abbiamo un comportamento opposto tra i due substrati modello; nel caso dell' $\alpha$ -bromo-stirene (**6a**) si nota che la conversione non cambia al variare della base (però se la resa si abbassa significa che con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> si hanno maggiori decomposizioni, cfr. prove 1-4, **Tab. 5**) in contrasto con il tasso di lisciviazione, passato da 0,61% a 0,19%; mentre l'(E)- $\beta$ -bromostirene (**6b**) sembra mostrare un comportamento lineare nei suoi parametri analizzati finora; l'impiego del carbonato di potassio rallenta la reazione, abbassa la conversione con conseguente diminuzione della resa (cfr. prove 2 e 4, **Tab. 5**). In generale comunque queste prove confermano l'effetto negativo che deriva dall'utilizzo del carbonato in sostituzione del fosfato di potassio in entrambi i solventi impiegati sinora: DMF/H<sub>2</sub>O (vedi **Tab. 3**) e EtOH/H<sub>2</sub>O.

Pertanto è stato deciso di continuare questi studi sui bromuri stirenici usando come base il fosfato di potassio. Unico inconveniente delle condizioni finora individuate è che i bromuri studiati, **6a** e **6b**, sulla base delle prime prove sembra che richiedano solventi diversi per fornire buoni risultati, così come meglio spiegato all'interno di questo paragrafo. Per confermare questo dato, abbastanza curioso sono state ripetute alcune prove come riportato nella **Tabella 6**, verificando però la possibilità di fare reagire convenientemente **6b** a 80 °C anziché a 100. Nella seguente tabella sono mostrati i risultati derivanti dalle reazioni sui substrati **6a** e **6b**, condotte nelle due condizioni scelte, impiegando come catalizzatore il FibreCat (**1**); i risultati migliori in termini di resa, tempi di reazione e percentuali di lisciviazione vengono ottenuti in EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1.

**Tabella 6: conferma delle condizioni con 6a e 6b**



Prove <sup>a</sup>	Solvente (mL/mmol)	Substrato	Tempo (h)	Conversione <sup>b</sup> (%)	Resa <sup>c</sup> (%)	Leaching <sup>d</sup> (%)
1	DMF/H <sub>2</sub> O 4:1	<b>6a</b>	2	100	65	0.36
2	1.33 mL/mmol	<b>6b</b>	3	100	56	1.61
1	EtOH/H <sub>2</sub> O 1:1	<b>6a</b>	0.5	100	95	0.61
2	3 mL/mmol	<b>6b</b>	1	98	55	0.15

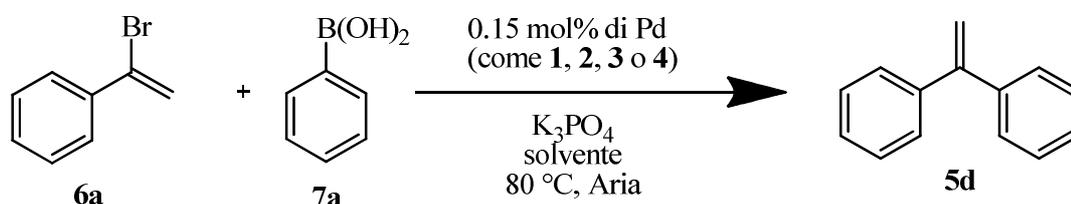
*a*: condizioni di reazione: 2mmol di **6**, 2.4 mmol di **7a**, 3.0 mmol di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 mol% Pd come **1**, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol) o DMF/H<sub>2</sub>O 4:1 (1.33 mL/mmol), aria; *b*: conversione glc, determinata come il rapporto tra l'area del prodotto **5** ottenuto e la somma dei segnali dell'alogenuro **6** e di **5** e di eventuali altri sottoprodotti derivanti da **6**; *c*: resa isolata mediante MPLC; *d*: calcolato come rapporto percentuale tra i mg di palladio presenti in soluzione nella fase organica estratta e la quantità di palladio effettivamente utilizzata.

### 2.2.3 Verifica delle condizioni ottimizzate sui quattro catalizzatori commerciali selezionati.

Come appare evidente da quanto riportato nella **Tabella 6**, la differenza di comportamento tra i due substrati è stata completamente confermata: con andamenti quasi speculari **6a** in queste reazioni lavora bene solo in EtOH/ H<sub>2</sub>O, a 80 °C, mentre **6b** solo in DMF/H<sub>2</sub>O 4:1 a 100 °C (prova 2, **Tab. 2**). A 80 °C, anche in DMF/H<sub>2</sub>O 4:1 **6b** ha dato luogo con il Fibrecat 1007 (**1**) come catalizzatore ad una resa modesta (prova 2, **Tab. 6**). D'altro canto una temperatura di 80 °C è senz'altro più conveniente e green di una di 100 °C. Per questo per le prove del paragrafo seguente è stato deciso di insistere a provare a 80 °C come temperatura di reazione anche con **6b** e DMF/H<sub>2</sub>O come solvente.

Come programmato, le condizioni scelte e precedentemente ottimizzate, DMF/H<sub>2</sub>O 4:1 (1.33 mL/mmol) e EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3 mL/mmol), impiegando come base il fosfato di potassio (1.5 equiv.), alla temperatura di 80 °C sono state applicate ai 3 catalizzatori commerciali precedentemente selezionati e descritti: il Pd EnCat 40 (**2**), il palladio dicloro bistrifenilfosfina cross-linked con il 2% di divinilbenzene supportato su polistirene (**3**) e infine il palladio tetrakistrifenilfosfina (**4**) egualmente supportato su polistirene. In primo luogo è stato analizzato il comportamento dell' $\alpha$ -bromo-stirene (**6a**), così come riassunto in **Tabella 7**.

**Tabella 7: Confronto dei catalizzatori scelti sull' $\alpha$ -bromo-stirene (6a)**



Prove <sup>a</sup>	Solvente (mL/mmol)	Catalizzatore <sup>b</sup>	Tempo (h)	Conversione <sup>c</sup> (%)	Resa <sup>d</sup> (%)	Leaching <sup>e</sup> (%)
1	DMF/H <sub>2</sub> O	FibreCat ( <b>1</b> )	2	100	65	0.36
2	(4:1)	Pd EnCat ( <b>2</b> )	1	100	70	1.41
3	1.33	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -PS ( <b>3</b> ) <sup>b</sup>	1.5	100	71	1.02
4		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> -PS ( <b>4</b> )	2	90	63	0.13
5	EtOH/H <sub>2</sub> O	FibreCat ( <b>1</b> )	0.5	100	95	0.61
6	(1:1)	Pd EnCat ( <b>2</b> )	2.5	100	88	0.21
7	3	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -PS ( <b>3</b> ) <sup>b</sup>	5	100	99	0.095
8		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> -PS ( <b>4</b> )	1	100	66	0.49

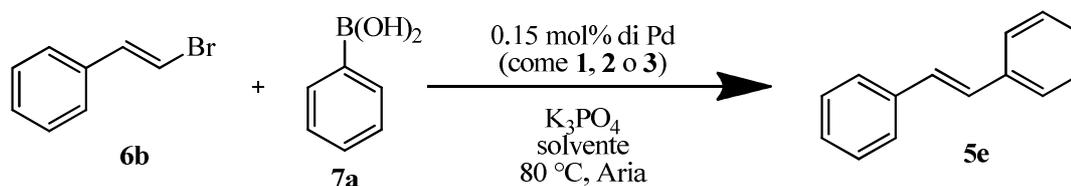
*a*: condizioni di reazione: 2mmol di **6a**, 2.4 mmol di **7a**, 3.0 mmol di  $K_3PO_4$ , 0.15 mol% di Pd, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol) o DMF/H<sub>2</sub>O 4:1 (1.33 mL/mmol), aria; *b*: condizioni di reazione: 4mmol di **6a**, 4.8 mmol di **7a**, 6.0 mmol di  $K_3PO_4$ , 0.15 mol% Pd, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol) o DMF/H<sub>2</sub>O 4:1 (1.33 mL/mmol); *c*: conversione glc, determinata come il rapporto tra l'area del prodotto **5d** ottenuto e la somma dei segnali dell'alogeno **6a** e di **5d** e di eventuali altri sottoprodotti derivanti da **6a**; *d*: resa isolata mediante MPLC; *e*: calcolato come rapporto percentuale tra i mg di palladio presenti in soluzione nella fase organica estratta e la quantità di palladio effettivamente utilizzata.

I risultati ottenuti e riportati nella tabella mostrano come non solo con **1**, ma anche con gli altri catalizzatori saggiati le condizioni migliori in termini di resa e tasso di lisciviazione siano senz'altro quelle che prevedano l'uso come solvente di EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3 mL/mmol); infatti in queste condizioni i catalizzatori **1-3** permettono sempre l'ottenimento di rese superiori all'85 % con leaching anche molto inferiori all' 1 % (prove 5-7, **Tabella 7**: confronta con, nell'ordine, prove 1-3).

Il Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-PS (**4**) invece si differenzia molto dagli altri tre catalizzatori: liscivia molto di più in etanolo/acqua rispetto al valore ottenuto in DMF/H<sub>2</sub>O, mentre i tassi di lisciviazione più elevati vengono raggiunti proprio impiegando quest'ultimo solvente (cfr. prove 4 e 8, **Tabella 7**). Inoltre in entrambe le condizioni, impiegando **4** vengono ottenute le rese più basse (prove 4 e 8 **Tabella 7**). Perciò è stato deciso, anche per motivi di tempo e praticità, di escludere il Pd Tetrakis(trifenil)fosfina **4** dai nostri studi, successivi.

Nella **Tabella 8** sono invece riportati i risultati conseguiti con i tre catalizzatori **1**, **2** e **3** nella reazione fra l'(E)-β-bromostirene (**6b**) e l'acido fenilboronico (**7a**), analizzando il loro comportamento in entrambe le condizioni di reazione.

**Tabella 8: Confronto dei catalizzatori scelti sull' (E)-β-bromostirene (6b)**



Prove <sup>a</sup>	Solvente (mL/mmol)	Catalizzatore <sup>b</sup>	Tempo (h)	Conversione <sup>c</sup> (%)	Resa <sup>d</sup> (%)	Leaching <sup>e</sup> (%)
1	DMF/H <sub>2</sub> O	FibreCat ( <b>1</b> )	3	100	56	1.61
2	4:1	Pd EnCat ( <b>2</b> )	4	100	56	0.063
3	1.33	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -PS ( <b>3</b> ) <sup>b</sup>	2	100	46	4.14
4	EtOH/H <sub>2</sub> O	FibreCat ( <b>1</b> )	1	98	55	0.15
5	1:1	Pd EnCat ( <b>2</b> )	5	100	97	0.016
6	3	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -PS ( <b>3</b> ) <sup>b</sup>	6	97	98	0.31

*a*: condizioni di reazione: 2mmol di **6b**, 2.4 mmol di **7a**, 3.0 mmol di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 mol% Pd, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol) o DMF/H<sub>2</sub>O 4:1 (1.33 mL/mmol), aria; *b*: condizioni di reazione: 4mmol di **6b**, 4.8 mmol di **7a**, 6.0 mmol di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 mol% Pd, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol) o DMF/H<sub>2</sub>O 4:1 (1.33 mL/mmol); *c*: conversione glc, determinata come il rapporto tra l'area del prodotto **5e** ottenuto e la somma dei segnali dell'alogenuro **6b** e di **5e** e di eventuali altri sottoprodotti derivanti da **6b**; *d*: resa isolata mediante MPLC; *e*: calcolato come rapporto percentuale tra i mg di palladio presenti in soluzione nella fase organica estratta e la quantità di palladio effettivamente utilizzata.

Come mostrato chiaramente nella **Tab. 8**, anche con **6b** come alogenuro le rese e le lisciviazioni più favorevoli sono state raggiunte operando a 80 °C in EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1, però non con il Fibrecat 1007 (**1**) come con **6a**. Infatti, confermando quanto già era apparso in alcune prove preliminari (come quelle della **Tab. 6**), **1** come catalizzatore e operando a 80 °C sia in EtOH/H<sub>2</sub>O che in DMF/H<sub>2</sub>O le rese sono state piuttosto modeste (prove 1 e 4, **Tabella 8**). Invece sia con il Pd EnCat (**2**) che con il PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-PS (**3**) sono state ottenute risultati entusiasmanti per quanto riguarda tanto le rese che con il leaching del Pd, ma solo in EtOH/H<sub>2</sub>O (prove 5 e 6 **Tab.8**, da confrontare con prove 2 e 3, rispettivamente).

In conclusione al termine di tutte queste serie di prove era stato individuato un set di condizioni (1.5 equiv. di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> come base, 0.15 mol % di Pd, 3 mL/mmol EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 come solvente, 80 °C, ambiente aerobico) non solo pratico, conveniente e green, ma anche apparentemente in grado di far reagire molto efficientemente (e con basse lisciviazioni del Pd) acidi boronici con bromostireni costituzionalmente diversi come **6a** e **6b**; però a fornire i migliori risultati non era stato sempre lo stesso catalizzatore prospettandosi la necessità di giostrare caso per caso con catalizzatori supportati di diversa natura, quali appunto **1-3**

Al fine di verificare se questo set di condizioni potesse avere una validità più generale, ma anche di studiare meglio l'effetto dei vari tipi di catalizzatori saggiati è stato quindi deciso di effettuare, nelle condizioni ottimizzate, una serie di prove con substrati (acidi boronici, bromuri stirenici) di diversa natura. Inoltre, così come programmato, è stato deciso di verificare se queste Suzuki-Miyaura promosse da catalizzatori supportati potessero essere utili per preparare più convenientemente di quanto finora fatto l'interessante composto naturale **5a** di cui nel paragrafo 1.6 sono descritte l'origine e l'attività biologica.

Pertanto nel prossimo paragrafo è mostrato come a nostro avviso **5a** poteva essere preparato "via" Suzuki-Miyaura, mentre in quello ancora successivo sono descritti gli studi sulla casistica effettuata.

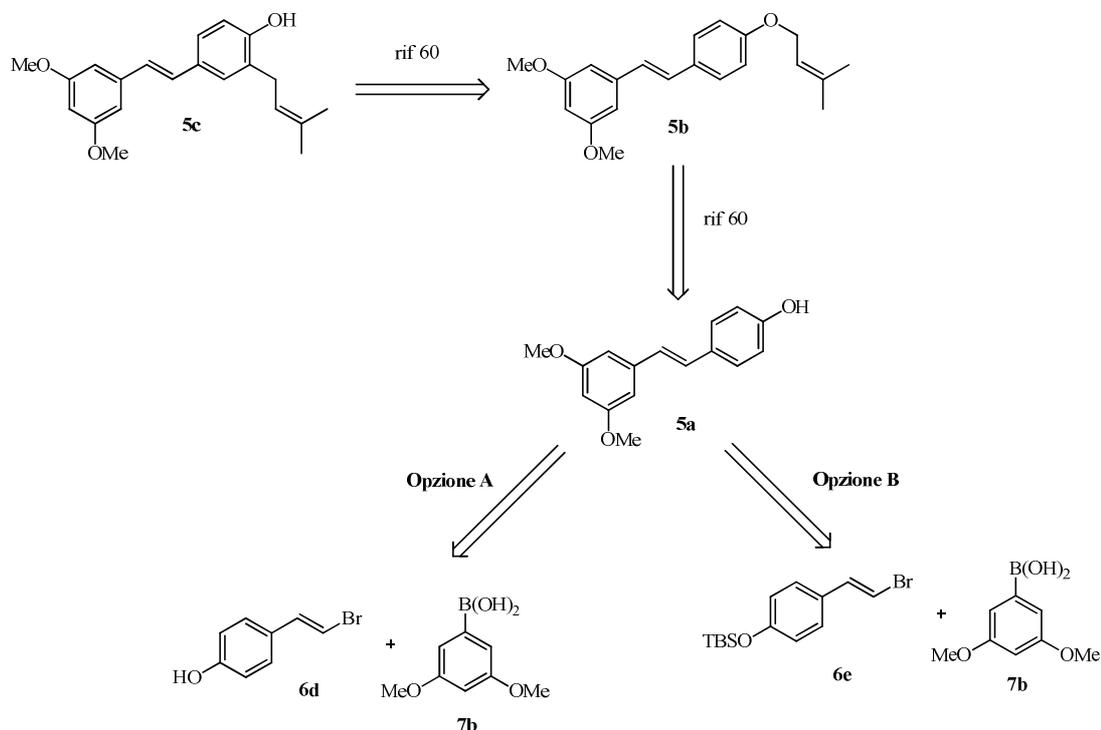
Ancora più avanti saranno effettuate una serie di osservazioni e specificazioni sui risultati finali ottenuti nella sintesi di **5a**, così come saranno riportate le procedure utilizzate per preparare tutti i precursori non commerciali (o difficilmente disponibili) necessari per effettuare la sopracitata casistica e la sintesi di **5a**.

## 2.3 Progettazione delle sintesi di derivati dello pterostilbene (**5a**)

Come meglio specificato nel paragrafo 1.6 e al termine del paragrafo precedente, uno dei nostri obiettivi era applicare le condizioni di reazione e il/i catalizzatori risultati maggiormente performanti, sulla base di quanto ricavato del nostro studio sui bromuri stirenici, nella sintesi dello pterostilbene (**5a**); considerando che è già noto e descritto come convertire derivati del composto **5a** per ottenere le molecole antigerminative naturali **5b** e **5c** (vedi par. 1.6), il nuovo metodo di preparazione di **5a** avrebbe rappresentato anche una nuova sintesi formale per questi composti.<sup>58a,59</sup> La via retrosintetica scelta per la sintesi dei composti **5a-c** è descritta nello **Schema 14**.

Almeno inizialmente, il nostro interesse si è concentrato soprattutto sulla più breve conveniente **opzione A (Schema 14)** che coinvolgeva direttamente il precursore **6d**, non protetto, nello stadio chiave, cioè il cross-coupling con l'acido boronico **7b**. In caso di insuccesso nell'uso di **6d** non protetto, allora l'alternativa era l'**opzione B (Schema 14)** meno conveniente in quanto prevede un maggior numero di passaggi da effettuare, e un grosso "spreco" di atomi.

**Schema 14: Retrosintesi del pterostilbene (5a) e dei suoi derivati 5b-c.**



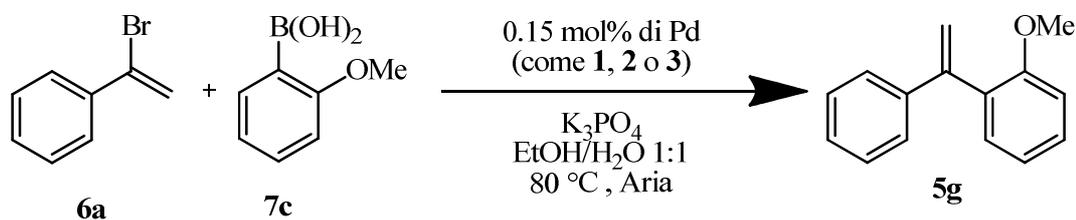
I passaggi successivi al cross-coupling, descritti in letteratura effettuate su esteri cumarici, sono abbastanza semplici.<sup>60</sup> Infatti coinvolgono un'eterificazione del prodotto **5a** con il 3,3-dimetilallil bromuro (**8**) per formare il prodotto **5c**, il quale a sua volta viene orto-allilato per ottenere il composto **5b**.

I precursori **6d** e **6e** non sono commerciali e sono stati sintetizzati entrambi dall'acido paracumarico (**9a**). Anche l'acido boronico **7b** è stato sintetizzato tramite il corrispondente Grignard che a sua volta è stato sintetizzato dal 3,5-Dimetossi-1-bromobenzene (**10**), così come descritto nel par. 2.6; infatti anche se l'acido boronico **7b** è commerciale, è stato prodotto in laboratorio a causa dell'eccessivo costo. (5g 213 euro) Il bromuro allilico **8** è invece commerciale e di basso costo.

## 2.4 Studi su cross-coupling di Suzuki, promossi da catalizzatori supportati, fra acidi boronici e bromuri stirenici diversi da **6a** e **6b**

Come già programmato (par. 1.6.3) la validità delle condizioni di reazione individuate con gli studi descritti nei par. 2.1 – 2.2, con particolare riferimento a quelle in EtOH/H<sub>2</sub>O, nonché dei catalizzatori **1-3** ivi impiegati è stata verificata effettuando reazioni di cross-coupling tipo Suzuki con una limitata ma significativa serie di bromostireni elettronricchi e/o elettroneutri, anche ingombrati, e di acidi arilboronici anch'essi ingombrati stericamente e elettronricchi/neutri o alchilboronici. In particolare, il nostro intento è stato quello di studiare l'efficacia delle nostre Suzuki-Miyaura con precursori potenzialmente meno reattivi rispetto a quelli utilizzati nell'ottimizzazione e infine di testarne l'applicabilità nella sintesi dei prodotti naturali bioattivi prescelti; proprio per questo motivo in questa casistica sono state riportate anche le prove eseguite sui precursori necessari per la sintesi di **5a**. (**Schema 14**) Le prime prove di questa casistica sono state effettuate impiegando un acido boronico elettronricco ma ingombrato stericamente, come l'acido 2-metossifenilboronico (**7c**), e l' $\alpha$ -bromo-stirene commerciale (**6a**). (**Tabella 9**)

**Tabella 9**



Prove <sup>a</sup>	Catalizzatore <sup>b</sup>	Tempo (h)	Conversione <sup>c</sup> (%)	Resa <sup>d</sup> (%)
1	FibreCat ( <b>1</b> )	24	tracce	-
2	Pd EnCat ( <b>2</b> )	2	97	78
3	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -PS ( <b>3</b> ) <sup>b</sup>	3	98	94

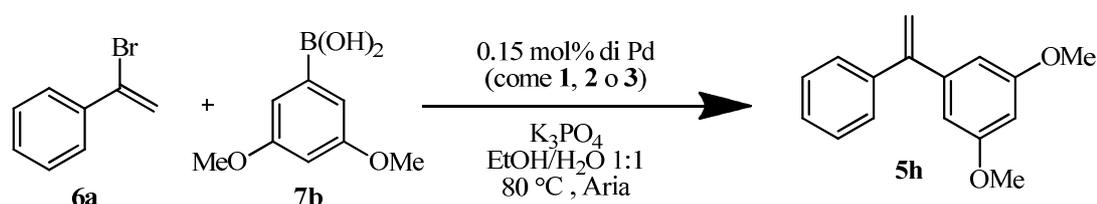
*a*: condizioni di reazione: 2mmol di **6a**, 2.4 mmol di **7c**, 3.0 mmol di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 mol% di Pd, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol) aria; *b*: condizioni di reazione: 4mmol di **6a**, 4.8 mmol di **7c**, 6.0 mmol di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 mol% Pd, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol); *c*: conversione glc, determinata come il rapporto tra l'area del prodotto **5g** ottenuto e la somma dei segnali dell'alogenuro **6a** e di **5g** e di eventuali altri sottoprodotti derivanti da **6a**; *d*: resa isolata mediante MPLC.

Dalle prove, riportate in tabella, si evince che i catalizzatori **2-3** portano ad ottimi risultati non risentendo dell'effetto di ingombro sterico presente, con rese superiori ad 80% in tempi piuttosto brevi (< 3h); mentre ciò non accade per il FibreCat (**1**) che dopo 24h mostra una conversione minima.

Visti gli ottimi risultati ottenuti con **2** e **3** con un acido boronico ingombro è stato ritenuto opportuno di provare i 3 tre catalizzatori, usando ancora l'alogenuro  $\alpha$ -bromo-stirene (**6a**) con anche lo stesso acido boronico necessario per la sintesi dello pterostilbene (**5a**): l'acido 3,5-dimetossifenilboronico (**7b**) (vedi **Schema 14**), formalmente meno ingombro e ancora più elettronrico di **7c** e quindi più reattivo; però in realtà era ragionevole pensare che la doppia sostituzione sull'anello aromatico di **7b**, anche se in meta al carbonio legato al boro potesse disturbare stericamente il coupling sul carbonio vinilico trisostituito di **6a**.

E infatti per quanto concerne i catalizzatori **2-3**, le prove riportate nella **Tabella 9**, se confrontate con quelle a parità di catalizzatore della **Tabella 10** (prove 2-3), mostrano come nel coupling con **6a** e **7b** risulti più lento e meno efficiente di **7c** mentre la reazione promossa dal Fibrecat (**1**) è assai più veloce e più efficiente rispetto alla prova effettuata con l'acido boronico **7c** che aveva dato pessimi risultati. (cfr. prova 1, **Tab. 9** con prova 1, **Tab. 10**)

**Tabella 10**



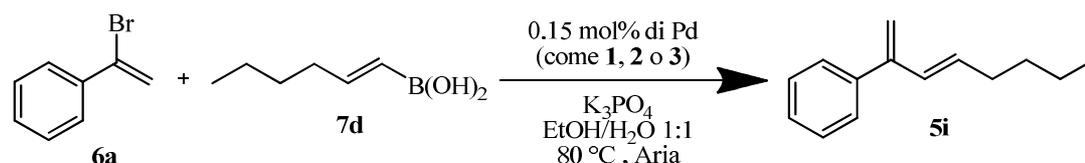
Prove <sup>a</sup>	Catalizzatore <sup>b</sup>	Tempo (h)	Conversione <sup>c</sup> (%)	Resa <sup>d</sup> (%)
1	FibreCat ( <b>1</b> )	7	77	52
2	Pd EnCat ( <b>2</b> )	7	80	59
3	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -PS ( <b>3</b> ) <sup>b</sup>	7	81	60

*a*: condizioni di reazione: 2mmol di **6a**, 2.4 mmol di **7b**, 3.0 mmol di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 mol% di Pd, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol) aria; *b*: condizioni di reazione: 4mmol di **6a**, 4.8 mmol di **7b**, 6.0 mmol di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 mol% Pd, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol); *c*: conversione glc, determinata come il rapporto tra l'area del prodotto **5h** ottenuto e la somma dei segnali dell'alogenuro **6a** e di **5h** e di eventuali altri sottoprodotti derivanti da **5h**; *d*: resa isolata mediante MPLC.

Comunque sia, è da rilevare che tutti e tre i catalizzatori impiegati promuovono il coupling fra **7b** e **6a** con rese accettabili comprese tra il 50 e il 60 %. D'altro canto può anche essere interessante notare che sia con **7b** che **7c** il PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-PS (**3**) sia il catalizzatore che ha permesso di ottenere le più alte rese. (prova 3, **Tab. 9** e prova 3, **Tab. 10**)

Successivamente, è stato ritenuto opportuno andare a verificare la reattività di tali sistemi anche con acidi boronici di diversa natura e non solo aromatici. La prova successiva è stata quindi realizzata impiegando sempre l'  $\alpha$ -bromo-stirene (**6a**) ma utilizzando un acido alchenilboronico come l'acido (E)-1-esenilboronico (**7d**).

**Tabella 11**



Prove <sup>a</sup>	Catalizzatore <sup>b</sup>	Tempo (h)	Conversione <sup>c</sup> (%)	Resa <sup>d</sup> (%)	Leaching <sup>e</sup> (%)
1	FibreCat ( <b>1</b> )	1.5	100	26	0.22
2	Pd EnCat ( <b>2</b> )	2.5	100	42	0.053
3	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -PS ( <b>3</b> ) <sup>b</sup>	4	100	34	0.13

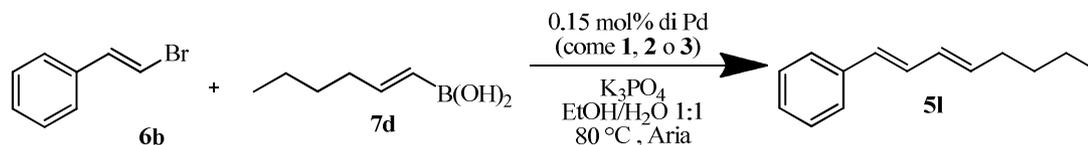
*a*: condizioni di reazione: 2mmol di **6a**, 2.4 mmol di **7d**, 3.0 mmol di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 mol% Pd, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol), aria; *b*: condizioni di reazione: 4mmol di **6a**, 4.8 mmol di **7d**, 6.0 mmol di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 mol% Pd, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol); *c*: conversione glc, determinata come il rapporto tra l'area del prodotto **5i** ottenuto e la somma dei segnali dell'alogeno **6a** e di **5i** e di eventuali altri sottoprodotti derivanti da **6a**; *d*: resa isolata mediante MPLC; *e*: calcolato come rapporto percentuale tra i mg di palladio presenti in soluzione nella fase organica estratta e la quantità di palladio effettivamente utilizzata.

Dalle prove effettuate e riportate nella **Tab. 11** si può osservare che la velocità di reazione è simile a quella con **6a** e **7c** (cfr. **Tab. 11** e **Tab. 9**), cioè con completa sparizione dell'alogeno in meno di 4h. Purtroppo è da evidenziare che nonostante la completa conversione apparente, tutti e 3 i catalizzatori selezionati hanno portato a rese piuttosto scadenti (< 45 %); ciò si può giustificare con il fatto che oltre al coupling desiderato avviene tutta una serie di reazioni secondarie quali ad esempio la completa dealogenazione del precursore **6a** a stirene, così come mostrato da analisi GC e GC-MS sul prodotto grezzo di reazione. Può comunque essere interessante che le lisciviazioni del Pd dai catalizzatori sono state in ogni caso piuttosto basse.

Considerati anche gli scarsi risultati, in termini di resa, ottenuti nella reazione fra l' $\alpha$ -bromostirene e l'acido alchenilboronico **7d**, è sembrato interessante provare a

trattare con **7d** anche l'(E)- $\beta$ -bromostirene, meno reattivo di **6a** (ma anche più stabile) oltre che meno suscettibile a fattori di ingombro sterico (**Tab. 12**).

**Tabella 12**



Prove <sup>a</sup>	Catalizzatore <sup>b</sup>	Tempo (h)	Conversione <sup>c</sup> (%)	Resa <sup>d</sup> (%)	Leaching <sup>e</sup> (%)
1	FibreCat ( <b>1</b> )	1.5	100	87	2.48
2	Pd EnCat ( <b>2</b> )	6	77	32	0.17
3	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -PS ( <b>3</b> ) <sup>b</sup>	5	100	61	0.86

*a*: condizioni di reazione: 2mmol di **6b**, 2.4 mmol di **7d**, 3.0 mmol di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 mol% di Pd, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol), aria; *b*: condizioni di reazione: 4mmol di **6b**, 4.8 mmol di **7d**, 6.0 mmol di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 mol% Pd, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol); *c*: conversione glc, determinata come il rapporto tra l'area del prodotto **5i** ottenuto e la somma dei segnali dell'alogenuro **6b** e di **5i** e di eventuali altri sottoprodotti derivanti da **6b**; *d*: resa isolata mediante MPLC; *e*: calcolato come rapporto percentuale tra i mg di palladio presenti in soluzione nella fase organica estratta e la quantità di palladio effettivamente utilizzata.

Come può mostrare un confronto fra le **Tabelle 11** e **12**, nel coupling fra l'acido alchenilboronico **7d** ed il bromostirene lineare **6b** sono stati ottenuti risultati molto più interessanti che in quello con **6a**, almeno in termini di resa. Nello specifico, sono state osservate conversioni complete ed una ottima resa per quanto riguarda il FibreCat 1007 (**1**) (prova 1, **Tab. 12**). Anche con **3** è stato conseguito un buon risultato, ma il Pd EnCat 40 (**2**) dopo 6h non ha permesso di raggiungere una conversione completa (e quindi è stata ottenuta una resa bassa < 35 %) (prova 3, **Tab. 12**).

E' comunque opportuno rilevare che probabilmente l'ottima resa e l'elevata velocità della prova 1 (**Tabella 12**) sono almeno in parte dovute alla lisciviazione del Pd dal catalizzatore, decisamente più alta (2.48%) che nelle prove della **Tab. 12** e senz'altro al di sopra dell'accettabile (anche se, in ultima analisi dato il basso carico catalitico impiegato, fatti i debiti conti, tale lisciviazione corrisponde a meno di 30

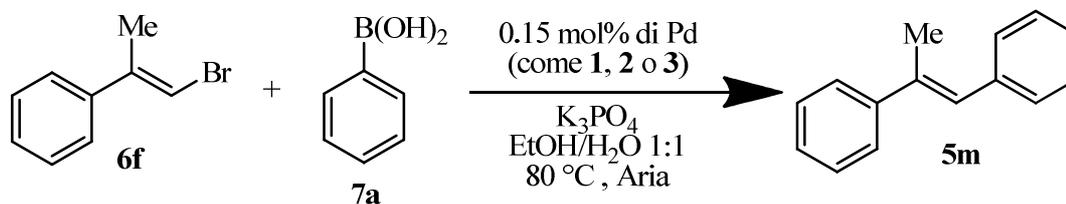
ppm di Pd nel prodotto grezzo di reazione.) Pertanto forse il risultato più interessante delle **Tabella 12** è quello della prova 3, con il catalizzatore **3** (61% di resa in 5h e leaching < 1%)

Comunque, se l'andamento di tutte queste prove con l'acido boronico **7d**, conferma quanto già appariva dalle prove precedenti, ovvero che l'efficienza di queste Suzuki con catalizzatori supportati dipende da una competizione fra velocità della reazione e velocità di reazioni non desiderate, facilitate dalle condizioni più drastiche necessarie con i catalizzatori supportati.

In particolare il problema con l'acido (E)-1-esenilboronico (**7d**) appare dovuto più che ad un ingombro sterico ad una lentezza complessiva della reazione di Suzuki, tale che entrano in gioco, almeno per substrati più reattivi come **6a** (quindi anche più labili), reazioni parassite che consumano competitivamente lo stesso alo-stirene, portando alla fine a conversioni apparenti elevate, ma con rese piuttosto scarse. Allo stesso modo, si osserva che catalizzatori con proprietà strutturali particolari prevedono maggior difficoltà nel poter far avvenire tali reazioni di coupling tra alo-stireni e **7d**, come nel caso del microincapsulato **2**, il quale porta a conversioni non complete, con conseguente bassa resa anche con **6b**.

Dopo aver impiegato gli alogenuri modello **6a** e **6b** abbiamo deciso di utilizzare derivati stirenici diversamente sostituiti, sia con l'acido fenilboronico (**7a**) che con acidi boronici elettronricchi, ma più complessi.

Una prima serie di prove è stata eseguita fra il derivato cinnamico bromurato stericamente ingombrato **6f** e l'acido fenilboronico **7a** (**Tabella 13**).

**Tabella 13**

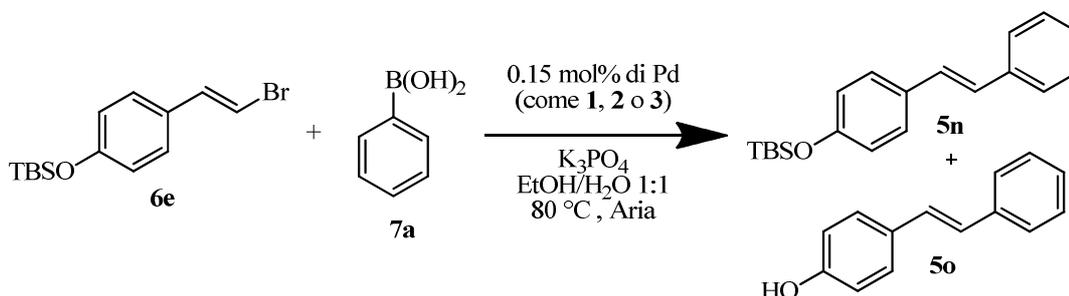
Prove <sup>a</sup>	Catalizzatore <sup>b</sup>	Tempo (h)	Conversione <sup>c</sup> (%)
1	FibreCat ( <b>1</b> )	8	tracce
2	Pd EnCat ( <b>2</b> )	8	tracce
3	$PdCl_2(PPh_3)_2$ -PS ( <b>3</b> ) <sup>b</sup>	8	tracce

*a*: condizioni di reazione: 2mmol di **6f**, 2.4 mmol di **7a**, 3.0 mmol di  $K_3PO_4$ , 0.15 mol% di Pd, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol), aria; *b*: condizioni di reazione: 4mmol di **6f**, 4.8 mmol di **7a**, 6.0 mmol di  $K_3PO_4$ , 0.15 mol% di Pd, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol); *c*: conversione glc, determinata come il rapporto tra l'area del prodotto **5m** ottenuto e la somma dei segnali dell'alogenuro **6f** e di **5m** e di eventuali altri sottoprodotti derivanti da **5m**.

Il bromuro **6f** è appunto caratterizzato da un ingombro sterico generato dal metile in posizione 2 sul doppio legame, il quale gli conferisce un particolare ingombro oltre a causare una particolare distribuzione di carica elettronica. Presumibilmente proprio a causa di queste caratteristiche di **6f**, nelle prove eseguite su tale substrato non è stato possibile ottenere quantità identificabili del prodotto desiderato **5m**, con nessuno dei tre catalizzatori presi in considerazione (**Tabella 13**).

A questo punto, visto il peso che sembrano possedere l'ingombro sterico e la natura dei sostituenti nel successo o meno del coupling, è stato ritenuto opportuno focalizzare lo studio sugli alogenuri **6d** e **6e**, precursori dei nostri composti bioattivi.<sup>58a,59</sup> La prima prova è stata effettuata tra l'alogenuro protetto **6e** e l'acido fenilboronico (**7a**). (**Tabella 14**)

**Tabella 14**

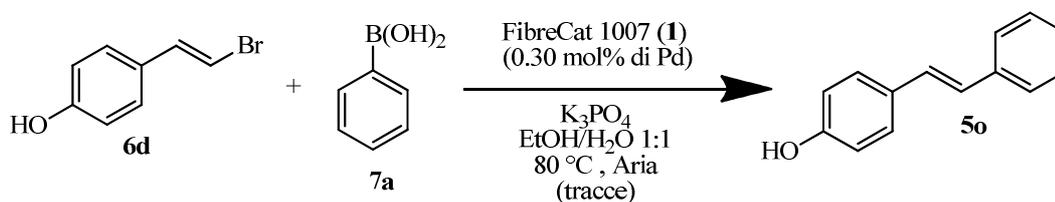


Prove <sup>a</sup>	Catalizzatore <sup>b</sup>	Tempo (h)	Conversione <sup>c</sup> (%)	Resa <b>5n</b> <sup>d</sup> (%)	Resa <b>5o</b> <sup>e</sup> (%)
1	FibreCat ( <b>1</b> )	5	78%	17	50%
2	Pd EnCat ( <b>2</b> )	8	tracce	-	-
3	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -PS ( <b>3</b> ) <sup>b</sup>	8	tracce	-	-

*a*: condizioni di reazione: 2mmol di **6e**, 2.4 mmol di **7a**, 3.0 mmol di  $K_3PO_4$ , 0.15 mol% di Pd, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol), aria; *b*: condizioni di reazione: 4mmol di **6e**, 4.8 mmol di **7a**, 6.0 mmol di  $K_3PO_4$ , 0.15 mol% di Pd, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol); *c*: conversione glc, determinata come il rapporto tra l'area del prodotto **5n** ottenuto e la somma dei segnali dell'alogenuro **6e** e di **5n** e di eventuali altri sottoprodotti derivanti da **6e**; *d,e*: resa isolata mediante MPLC.

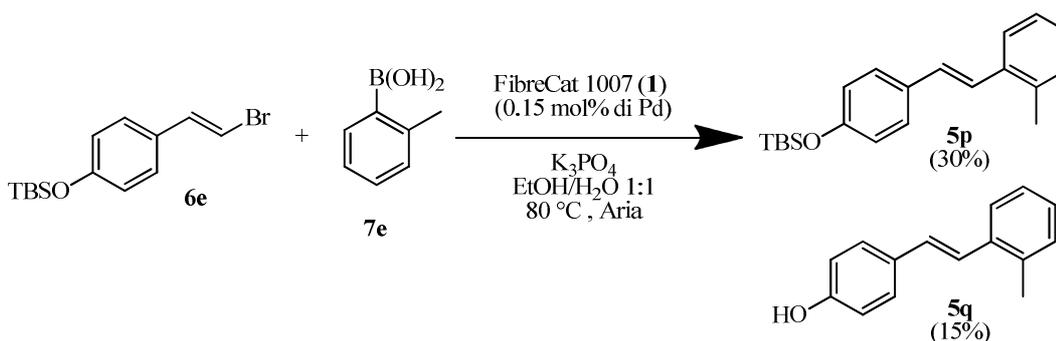
Come risulta dai dati riportati nella **Tab. 14** la reazione desiderata ha proceduto in modo significativo, solo con il FibreCat 1007 (**1**), anche se la conversione non è completa sia perché durante il coupling avviene la desililazione del precursore **6e** producendo l'alogenuro non protetto **6d**, il quale non sembra reagire. Le condizioni di reazione a lungo andare sembrano provocare l'idrolisi del gruppo protettore, per quanto riguarda sia il precursore **6e**, che per l'appunto non risulta più reattivo. Infatti come si può notare dai dati relativi alla resa, è stato così ottenuto sia il prodotto sililato **5n** che quello desililato **5o**. Di fronte a questi risultati ci è sembrato obbligatorio eseguire una prova sul precursore non protetto, impiegando il FibreCat 1007 (**1**), il solo catalizzatore che ha permesso il coupling con l'alogenuro protetto **6e**; inoltre è stata utilizzata una quantità di palladio doppia rispetto alle condizioni ottimizzate. (**Schema 15**)

### Schema 15



La reazione dopo 7 ore ha mostrato una conversione impercettibile, confermando la non reattività di **6d** in queste condizioni, peraltro è stato anche osservato una lenta degradazione dello stesso **6d**. La presenza di una specie elettrondonatrice come il gruppo ossidrilico potrebbe essere la causa della infima conversione: abbiamo ipotizzato che **6d** fosse troppo disattivato per il primo stadio, l'addizione ossidativa, della reazione di Suzuki, poiché è noto in letteratura che alogenuri molto elettronricchi difficilmente subiscono l'addizione ossidativa.<sup>61</sup> Abbiamo quindi deciso di tralasciare il bromuro **6d** e concentrarci invece sul bromuro protetto **6e**. La seguente prova dello **Schema 15** è stata effettuata sul composto **6e**, sempre in presenza del FibreCat 1007 (**1**) ma con un acido boronico ingombrato, quale l'acido *o*-tolilboronico (**7e**), impiegato per studiare anche l'effetto dell'ingombro sterico sul decorso della reazione.

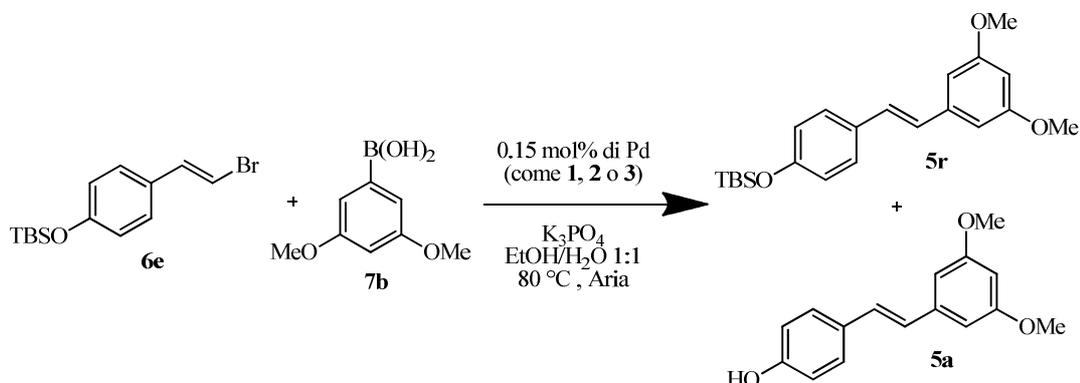
### Schema 16



La reazione dopo 7 ore ha raggiunto un 77% di conversione, con il precursore **6e** totalmente consumato sia dalla reazione di coupling che dalla desililazione, fornendo una resa del 30% nel prodotto sililato **5p**, e del 15%, in quello desililato **5q**. La reazione ha mostrato come l'effetto dell'ingombro sterico rallenti effettivamente il coupling favorendo la reazione di desililazione del gruppo protettore. La reazione dello **Schema 16** è stata monitorata tramite analisi GC e GC-MS, al fine di escludere definitivamente l'ipotesi che **5q** si potesse formare da coupling di **7e** con **6e** desililato. E' stato così verificato che inizialmente si osserva solo la trasformazione di **6e** in **5p** ma che dopo la prima ora, all'aumentare del tempo di reazione, il precursore **6e** e il prodotto **5p** diminuiscono mentre incrementa la quantità dei composti desililati **6d** e **5q**. A conferma di questa ipotesi il grezzo di reazione lasciato a 80 °C in agitazione per 8 ore ha comportato la completa conversione del prodotto **5p** nel prodotto desililato **5q**.

Al termine di tutta questa serie di prove è stata infine verificata la possibilità di effettuare con i nostri catalizzatori supportati lo stadio chiave della sintesi progettata per il pterostilbene (**5a**, vedi **Schema 14**, par. 2.3), ovvero il cross-coupling secondo Suzuki fra **6e** e **7b**, seguito da desililazione. In questo coupling sono stati di nuovo saggiati tutti e tre i catalizzatori supportati in esame, in modo da selezionare il catalizzatore migliore (**Tabella 15**).

**Tabella 15: Coupling Sintesi**



Prove <sup>a</sup>	Catalizzatore <sup>b</sup>	Tempo (h)	Conversione <sup>c</sup> (%)	Resa <b>5a</b> <sup>d</sup> (%)	Pd/ <b>5a</b> <sup>e</sup> (ppm)
1	FibreCat ( <b>1</b> )	3	75	50	1.5
2	Pd EnCat ( <b>2</b> )	5	tracce	-	-
3	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -PS ( <b>3</b> ) <sup>b</sup>	5	tracce	-	-

*a*: condizioni di reazione: 2mmol di **6e**, 2.4 mmol di **7b**, 3.0 mmol di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 mol% Pd, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol), aria; *b*: condizioni di reazione: 4mmol di **6e**, 4.8 mmol di **7b**, 6.0 mmol di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 mol% Pd, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (3.00 mL/mmol); *c*: conversione glc, determinata come il rapporto tra l'area del prodotto **5a** ottenuto e la somma dei segnali dell'alogenuro **6e** e di **5a** e di eventuali altri sottoprodotti derivanti da **6e**; *d*: resa isolata mediante MPLC; *e*: ppm di Pd presenti in **5a** isolato.

Anche in questo caso il coupling è avvenuto solo grazie al FibreCat 1007 (**1**) (prova 1 **Tab. 15**); la reazione è durata 3 ore, accompagnata dalla desililazione sia del precursore **6e** che del prodotto **5r**, fornendo direttamente lo pterostilbene (**5a**). Questo fatto rappresenta quasi un vantaggio, permettendo di oviare allo stadio di deprotezione; anche se il prodotto desiderato è ottenuto con una resa non elevata, del 50%; è pur sempre un buon risultato visto che comprende due stadi. Purtroppo una buona quantità del precursore **6e** viene persa a causa della desililazione.

Per quanto riguarda gli altri due catalizzatori impiegati, i risultati ricalcano le precedenti prove, dove avviene esclusivamente la completa desililazione del precursore **6e**, già dopo 5 ore il precursore **6e** appare completamente convertito nell'alogenuro non protetto **6d** (prove 2 e 3, **Tab. 15**).

E' comunque importante da rilevare che nel prodotto isolato in modo tutto sommato soddisfacente (prova 1, **Tab. 15**) sono presenti solo 1.5 ppm di Pd. Questo dato significa che grazie all'uso di un catalizzatore supportato abbiamo potuto preparare un prodotto di interesse applicativo, anche farmacologico, mediante una reazione promossa da un metallo pesante (Pd) pur ottenendolo direttamente e sufficientemente esente da tale metallo da poter essere utilizzato tal quale per ogni scopo (ad esempio anche usarlo per via iniettiva intravenosa).

Comunque, il FibreCat 1007 (**1**) si è dimostrato un catalizzatore affidabile, riuscendo spesso dove gli altri catalizzatori avevano fallito, dimostrando una maggiore tolleranza nei confronti dell'ingombro sterico ma soprattutto la capacità di operare anche con precursori meno reattivi nel cross-coupling in quanto elettronricchi.

## 2.5 Ulteriori dettagli, considerazioni e prove sulla sintesi dello pterostilbene (**5a**)

Valutate le possibilità dei catalizzatori supportati presi in considerazione, su diversi tipi di partner (vedi par. 2.4), e avendo finalmente a disposizione i precursori necessari (vedi par. 2.6) è stato possibile procedere con le prove di sintesi dello pterostilbene (**5a**).

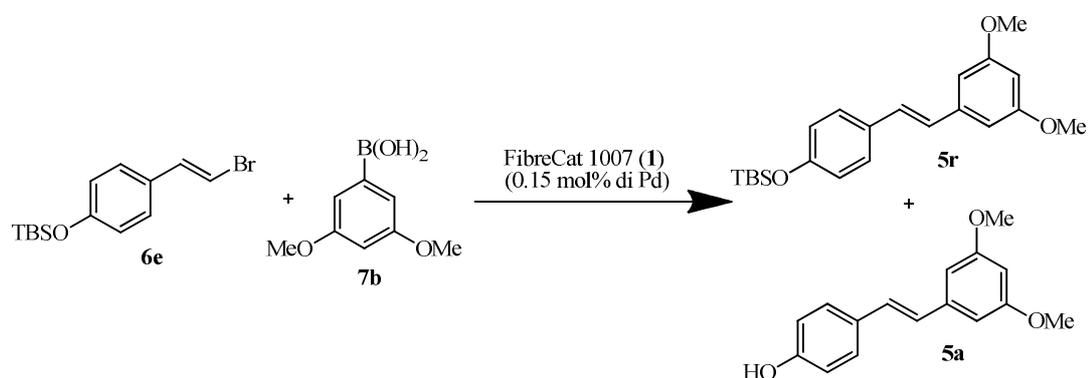
Nel paragrafo precedente (**Tabella 15**) è riportata una prima serie di prove sullo stadio chiave della programmata sintesi dello pterostilbene (**5a**, vedi par. 2.3, **Schema 14**). Ricapitolando i risultati ottenuti, già abbastanza soddisfacenti; ricordiamo che inizialmente è stata effettuata una prova sull'alogenuro protetto **6e** con 0,15 moli% di FibreCat 1007 (**1**) e 1,2 equivalenti dell'acido 3,5-dimetossifenilboronico (**7b**), in presenza di 1,5 equivalenti di fosfato di potassio a 80 °C in etanolo/acqua 1:1 (3 mL/mmol). Dopo 3 ore la reazione è stata fermata poiché le analisi GC e GC-MS avevano mostrato la scomparsa del precursore **6e**. Durante le 3 ore il precursore è stato consumato, dando luogo sia al prodotto protetto **5r**, sia alla formazione dell'alogenuro non protetto **6d**. Come già descritto nel paragrafo 2.4, il bromuro non protetto **6d** non reagisce con l'acido boronico **7b**. Lo svantaggio della desilizione dell'alogenuro **6e** è in parte compensato, da un punto di vista pratico, da un'altra desililazione, quantitativa, che avviene invece sul prodotto **5r**, producendo direttamente il desiderato pterostilbene **5a** con una resa del 50%.

Per cercare di aumentare la resa abbiamo provato a variare le condizioni di reazione al fine di aumentare la velocità del coupling, poiché dalle prove eseguite in precedenza abbiamo notato che le condizioni di reazione scelte non sono in grado di desililare subito il nostro precursore: soltanto dopo la prima ora di reazione inizia a comparire il bromuro non protetto **6e**; pertanto un aumento della velocità di reazione avrebbe potuto permettere di diminuire la quantità di precursore desililato

non più convertibile in prodotto. E' però da sottolineare che il nostro alogenuro protetto **6e** è un bromuro disattivato nello stadio di addizione ossidativa, che può determinare la velocità di reazione complessiva.<sup>61</sup>

Nello **Tabella 16** sono comunque riportate alcuni tentativi di velocizzazione della reazione.

**Tabella 16: Ulteriori prove per aumentare la resa del coupling tra 6e e 7b**



Prove	Condizioni di reazione	Tempo (h)	Temp. (°C)	Conversione <sup>a</sup> (%)	Resa <sup>b</sup> <b>5a</b> (%)
1	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (1.5 equiv.) EtOH/H <sub>2</sub> O 1:1 (3 mL/mmol) Argon	5	80	71	33
2	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (1.5 equiv.) EtOH/H <sub>2</sub> O 1:1 (3 mL/mmol)	5	95	59	24
3	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (1 equiv.) EtOH/H <sub>2</sub> O 1:1 (3 mL/mmol)	22	80	tracce	-
4	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (1.5 equiv.) DMF/H <sub>2</sub> O 1:1 (1.33 mL/mmol)	1	80	tracce	-

*a*: conversione glc, misurando il rapporto tra l'area del prodotto **6e** ottenuto e la somma dei segnali dell'alogenuro **6e** e di **5r** e **5a** e di eventuali altri sottoprodotti derivanti da **6e**; *b*: resa isolata mediante MPLC.

Come prima cosa la reazione è stata condotta come nella prova 1 della **Tab. 16**, ma operando in atmosfera inerte (argon) anziché all'aria: purtroppo il risultato è stato

peggiore sotto argon che all'aria, visto che così è stata ottenuta una resa inferiore al 35% (prova 1, **Tab. 16**).

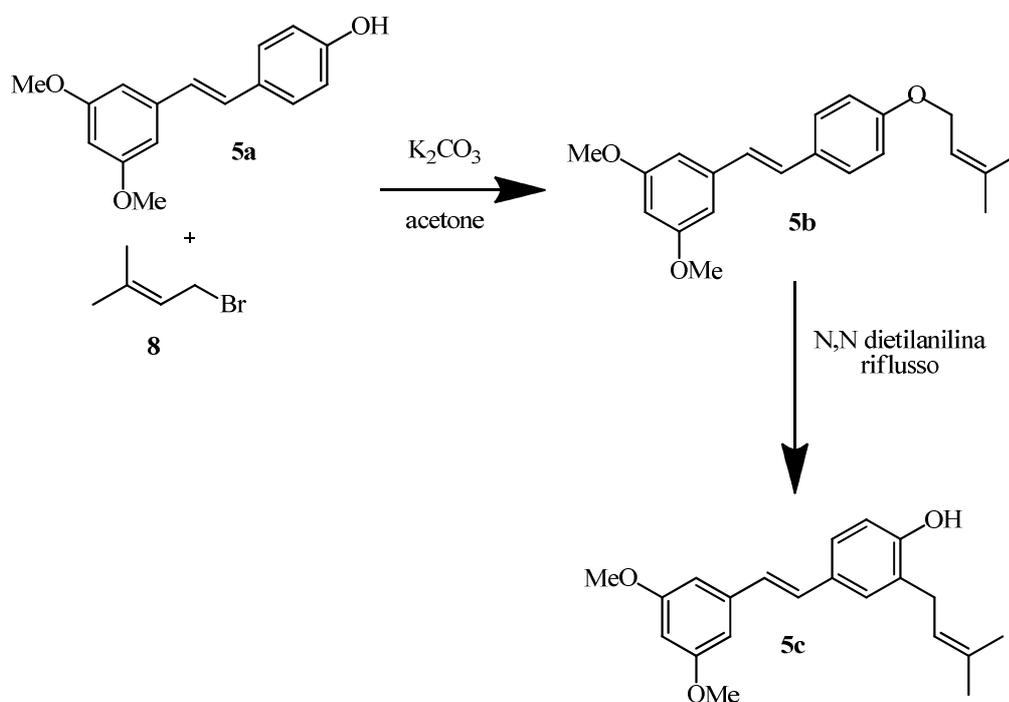
Successivamente è stata eseguita una prova a 95°C, sperando di accelerare la reazione desiderata piuttosto che la desililazione, ma anche in questo caso non si sono avuti i risultati sperati, anzi è stata peggiorata la situazione con una resa inferiore al 25 % (prova 2, **Tabella 16**). In ambedue queste prove quindi le variazioni effettuate non hanno aumentato la velocità del coupling rispetto alla velocità di desililazione del precursore protetto **6e**. Nello specifico è da rilevare come l'esecuzione della prova in atmosfera inerte abbia rallentato la velocità della reazione (da tre ore a cinque) (cfr. prova 1, **Tab. 15** con prova 1, **Tab. 16**) con conseguente aumento dell'alogenuro non protetto **6d** e abbassamento della resa. Per quanto riguarda la prova condotta alla temperatura di riflusso del solvente, si può notare dalla tabella come il valore della resa sia ancora minore rispetto alla reazione eseguita in atmosfera inerte. Dalle analisi GC, GC-MS si rileva esclusivamente un aumento solo della velocità di desililazione del precursore **6e** con una conseguente diminuzione della conversione e infine della resa. Alla luce di questi risultati abbiamo provato a diminuire la quantità di fosfato di potassio passando da 1.5 equivalenti a 1.0 e lasciando inalterate le altre condizioni. Purtroppo tale riduzione ha provocato un enorme decremento della velocità di reazione, dopo ventidue ore la conversione era minore dell' 1% (prova 3, **Tab. 16**).

E' stata effettuata infine anche una prova nelle condizioni scartate, DMF/H<sub>2</sub>O 1:1 (1.33 mL/mmol) ottenendo già dopo un'ora la scomparsa del precursore protetto **6e**, convertito totalmente nel bromuro desililato **6d** a causa probabilmente delle condizioni più concentrate (prova 4, **Tabella 16**). In conclusione, i migliori risultati ottenuti sono stati quelli delle prove 1 delle **Tab. 16**.

Per quanto riguarda i precursori necessari per l'effettuazione di questo coupling e quindi della nostra sintesi dello pterostilbene (**5a**), la loro preparazione è descritta nel paragrafo seguente.

Quindi lo pterostilbene è stato ottenuto con una resa del 50%, isolato e purificato pronto per essere impiegato nella sintesi dei derivati **5b** e **5c**. Per motivi di tempo però non siamo stati in grado di sintetizzare questi composti; comunque ci sembra corretto introdurre la semplice e diretta via sintetica da noi proposta con cui è possibile ottenere questi due composti dal pterostilbene (**5a**): le procedure riportate ricalcano metodologie già descritte in letteratura effettuate su esteri cumarici (**Schema 17**).<sup>60</sup>

**Schema 17: Sintesi dei derivati 5b e 5c dello pterostilbene (5a)**



Come è mostrato nello **Schema 17** il prodotto **5b** può essere sintetizzato direttamente dallo pterostilbene (**5a**) mediante un'eterificazione sul gruppo ossidrilico, impiegando carbonato di potassio e 1-bromo-3-metil-2-butene (**8**).<sup>60</sup> Ottenuto il derivato **5b** è possibile poi convertirlo direttamente in **5c** mediante un' orto-allilazione condotta in N,N-dietilammina a refluxo.<sup>60</sup> Le procedure mostrate

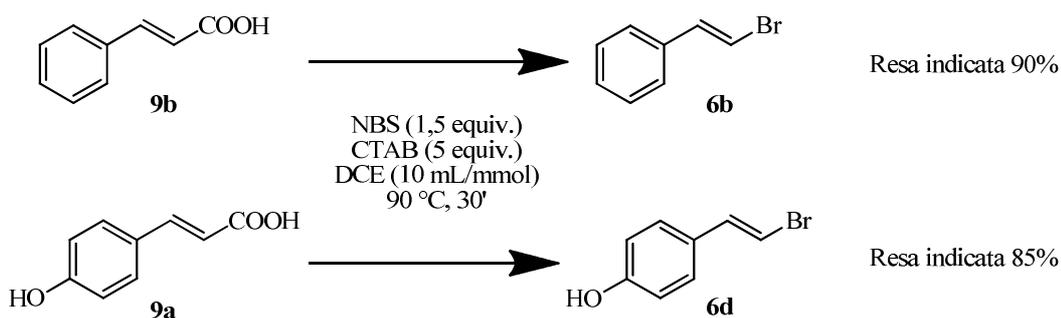
nello **Schema 17** sono effettuate su esteri cumarici, derivanti dallo stesso precursore, l'acido para-cumarico (**9a**), dei nostri prodotti.<sup>59</sup>

## 2.6 Sintesi dei precursori

### 2.6.1 Preparazione degli (E)- $\beta$ -bromostilbeni **6b**, **6d**, **6e** e **6f**

La necessità di disporre degli alogenuri **6d** e **6e** per la sintesi dello pterostilbene (**5a**) e dei suoi derivati **5b** e **5c** ha comportato la ricerca di un protocollo semplice e conveniente che permettesse il loro ottenimento, a partire da reagenti disponibili commercialmente e a basso costo. In letteratura è stato trovato un metodo per la bromurazione decarbossilativa dell'acido cinnamico (**9b**) per formare l'(E)- $\beta$ -bromo-stirene (**6b**) nonché dell'acido para-cumarico (**9a**) ottenendo l'alogenuro **6d**.<sup>62</sup>

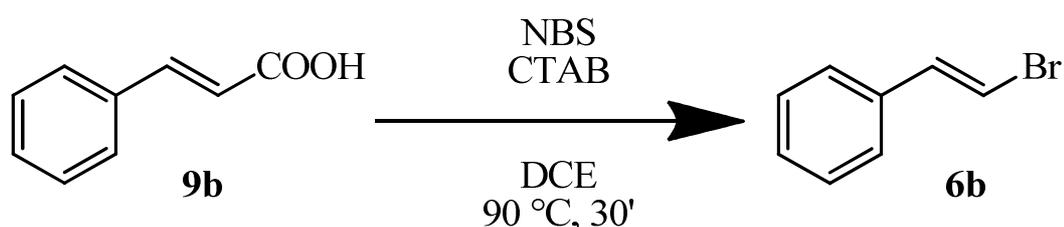
**Schema 18 : Sintesi riportata degli alogenuri stirenici **6b** e **6d****<sup>62</sup>



Questo protocollo di Rajanna<sup>62</sup> mostrato nello **Schema 18** è stato scelto poiché, come scritto nell'articolo da cui è stato estrapolato, rappresenta un metodo nuovo e *green* della reazione di Hunsdiecker-Borodin<sup>63</sup>. Questa reazione di alogenazione degli acidi carbossilici comporta originariamente l'impiego di sali d'argento o di ossido mercurico che reagendo con l'alogeno e l'acido carbossilico tramite un meccanismo di tipo radicalico permettono di ottenere i corrispondenti alogenuri alchilici. Il protocollo di Rajanna non prevede l'impiego di sali metallici ma al loro posto vengono usati agenti di trasferimento di fase, di solito sali d'ammonio quaternari come il cetilammonio bromuro (CTAB). Inizialmente abbiamo provato il metodo di bromurazione di Rajanna sull'acido cinnamico (**9b**) al fine di provarne la reale efficienza (**Tabella 17**).

La prima prova eseguita ha messo in luce la poca praticità (soprattutto nelle operazioni di estrazione del grezzo di reazione) a causa della quantità di CTAB utilizzata nell'articolo di riferimento (prova 1, **Tab. 17**) Perciò abbiamo deciso di ottimizzare la quantità di CTAB impiegata, monitorando la resa isolata.

**Tabella 17: Ottimizzazione CTAB nella reazione di bromurazione dell'acido cinnamico (9b)**



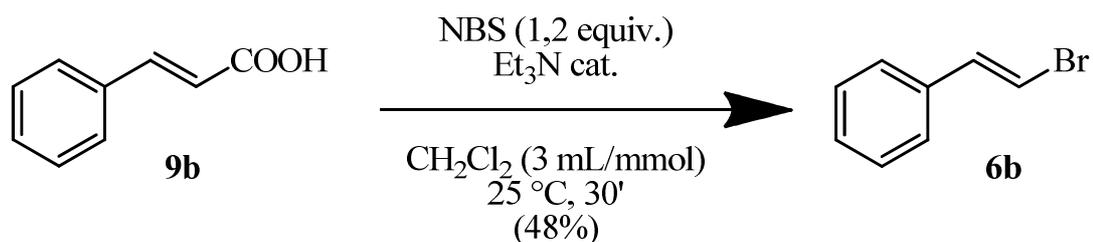
Prove <sup>a</sup>	Rapporto Acido Cinnamico ( <b>9b</b> ) / CTAB	Conversione <sup>b</sup> (%)	Resa <sup>c</sup> (%)
1	1 : 5	100	63
2	1 : 2.5	100	64
3	1 : 1	100	66
4	1 : 0.25	100	67

*a*: condizioni di reazione: 2mmol di **9b**, 3.0 mmol di NBS, 10, 5, 2, 0.50 mmol di CTAB, DCE (10.00 mL/mmol), argon; *b*: conversione glc, determinata come il rapporto tra l'area del prodotto **6b** ottenuto e la somma dei segnali dell'alogenuro **9b** e di **6b** e di eventuali altri sottoprodotti derivanti da **9b**; *c*: resa isolata mediante MPLC.

La **Tabella 17** mostra come al diminuire della quantità di CTAB abbia corrisposto un leggero aumento della resa isolata mentre la velocità della reazione e la conversione non sono variate. D'altra parte non sono state ottenute rese superiori al 70% mentre nel lavoro di Rajanna, per l'(E)-β-bromostirene (**6b**) viene riportata una resa del 90%. Pertanto, vista la non riproducibilità in nostre mani dei risultati di questo lavoro, è sembrato opportuno ricercare altri protocolli che permettessero la bromurazione decarbossilativa di acidi cinnamici.

E' stato così provato un secondo protocollo di bromurazione dell'acido cinnamico (**9b**) (**Schema 19**), anche se nell'articolo di Evans<sup>64</sup> da cui è stato estratto non viene riportata nessuna prova sull'acido para-cumarico, ma solo sull'(E)-β-bromo-4-metossistirene.

**Schema 19 : Protocollo di Evans<sup>64</sup> per la bromurazione dell'acido cinnamico (9b)**

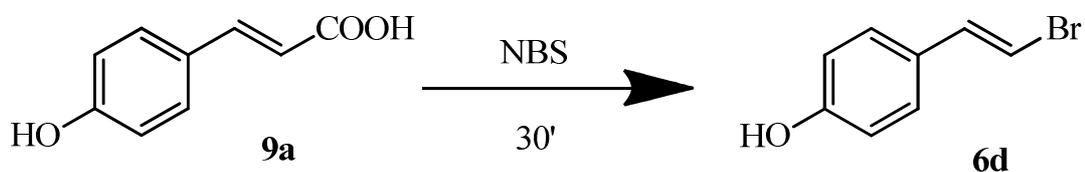


Come risulta dallo **Schema 19**, la resa ottenuta è stata decisamente bassa (48%). Comunque i due protocolli finora presi in esame sono stati saggianti nella reazione di bromurazione dell'acido para-cumarico (**9a**), ma nessuno dei due è riuscito a effettuarla. E' da sottolineare che solo il primo dai noi provato era stato applicato sull'acido para-cumarico (**9a**) con una resa dell'85% nel prodotto **6d**.

Abbiamo così provato un terzo protocollo di bromurazione decarbossilativo di acidi cinnamici riportato in un lavoro, di Georgiades<sup>65</sup>, metodo utilizzato, sul precursore **9d**, composto contenente sull'anello aromatico un gruppo ossidrilico protetto come sililderivato.

Abbiamo deciso di provare questo metodo sul composto direttamente sul composto **9a**, ottenendo una resa del 9% (prova 3, **Tabella 18**); a differenza degli altri due protocolli, in questo caso, anche se con un risultato pessimo, è stato possibile ottenere il corrispondente bromuro **6d** dall'acido para-cumarico (**9a**). Nella **Tabella 18**, sono ricapitolate le prove di conversione di **9a** in **6d** effettuate seguendo i tre protocolli sopra citati.

**Tabella 18 : Confronto protocolli di bromurazione sull'acido para-cumarico (9a)**

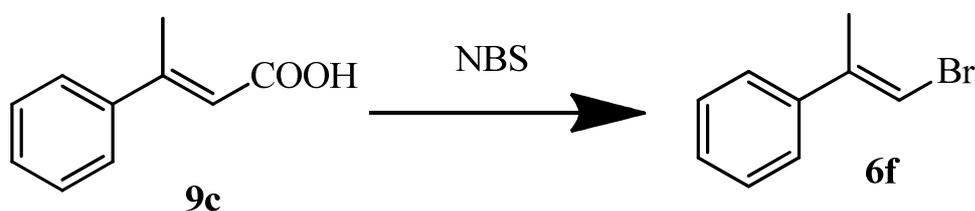


Prove	Protocollo	Condizioni di Reazione	Temp. (°C)	Resa <sup>a</sup> (%)
1	Rajanna Ottimizzato	1.5 equiv. NBS 0.25 equiv. CTAB, DCE (10 mL/mmol)	90	-
2	Evans <sup>64</sup>	1.2 equiv. NBS Et <sub>3</sub> N cat., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (3 mL/mmol)	25	-
3	Georgiades <sup>65</sup>	1.2 equiv. NBS 0.25 equiv. LiOAc, CH <sub>3</sub> CN-H <sub>2</sub> O 7:1 (2.5 mL/mmol)	60	9

*a*: resa isolata mediante MPLC.

Abbiamo quindi deciso di provare i tre protocolli anche su un altro derivato cinnamico, l'acido (E)- $\beta$ -metilcinnamico (9c). In questo caso solo il protocollo di Evans non è riuscito a bromurare il derivato cinnamico 6f (prova 2, **Tabella 19**), mentre quello di Georgiades ha fornito un buon risultato (prova 3, **Tabella 19**).

**Tabella 19: Confronto protocolli di bromurazione sull'acido- $\beta$ -metilcinnamico (9c)**

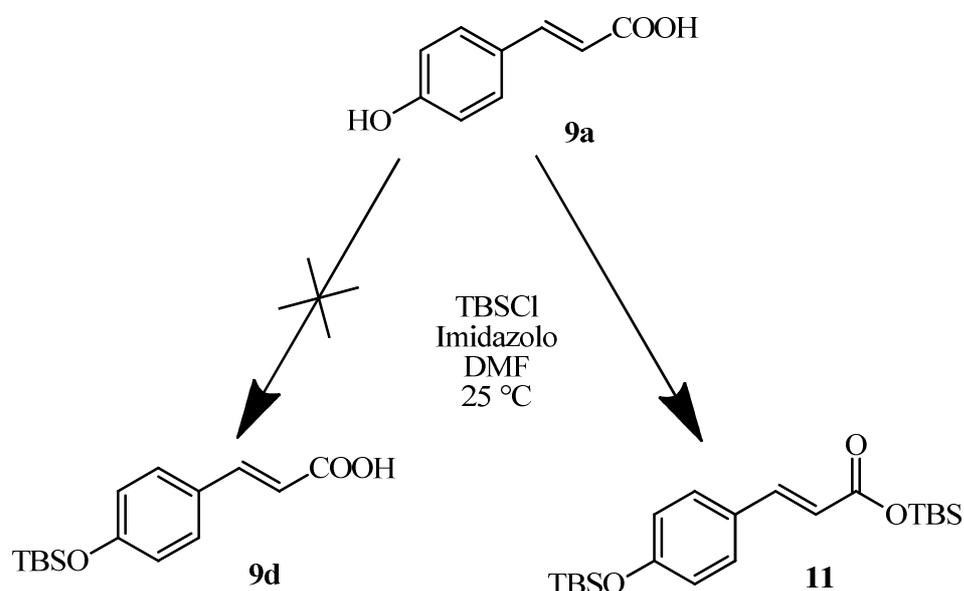


Protocollo	Condizione di Reazione	Tempo (h)	Temp. (°C)	Resa <sup>a</sup> (%)
Rajanna Ottimizzato	1,5 equiv. NBS 0,25 equiv. CTAB, DCE (10 mL/mmol)	0,5	90	12
Evans <sup>64</sup>	1,2 equiv. NBS Et <sub>3</sub> N cat., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (3 mL/mmol)	1,5	25	-
Georgiades <sup>65</sup>	1,2 equiv. NBS 0,25 equiv. LiOAc, CH <sub>3</sub> CN-H <sub>2</sub> O 7:1 (2,5 mL/mmol)	0,5	60	63

<sup>a</sup>: resa isolata mediante MPLC.

Vista l'impossibilità di ottenere **6d** dall'acido cumarico, è stato deciso di provare ad ottenere direttamente l'alogenuro protetto **6e**, così da poter seguire la via retrosintetica **B** per accedere allo pterostilbene (**5a**) (vedi paragrafo 2.3). Come gruppo protettore è stato deciso di utilizzare il <sup>t</sup>Butildimetilsilil etere, e sono stati provati vari protocolli riportati in letteratura per **9a**, previa protezione del suo gruppo fenolico. I protocolli trovati in letteratura per proteggere **9a** impiegano tutti il <sup>t</sup>butildimetilsililcloruro (TBSCl), in presenza di imidazolo come base e di DMF come solvente, in proporzioni diverse.<sup>65-66</sup> Purtroppo, nell'eseguire questi protocolli standard di sililazione, anche utilizzando il TBSCl in quantità equimolari rispetto all'acido cumarico (**9a**), non è mai stato ottenuto l'acido idrossisililato **9d**, bensì la formazione prevalente del corrispondente sililestere **11**, dovuto alla sililazione sia dell'ossidrilico fenolico che di quello carbossilico (**Schema 20**). Fenomeno già sottolineato in alcuni articoli, per quanto riguarda l'acido cumarico (**9a**),<sup>67</sup> e l'altro acido caffeico<sup>68</sup>.

**Schema 20: Sililazione dell'acido para-cumarico (9a)**



Nella **Tabella 20** sono appunto riportate le tre diverse procedure di sililazione sopra citate insieme ai risultati ottenuti.

**Tabella 20: Sililazione dell'acido para-cumarico (9a)**

Prove	Protocollo	<b>17</b> (mmol)	Condizioni	Tempo (h)	Resa in <b>11</b> <sup>a</sup> (%)
1	Oginara <sup>66d</sup>	100	11 equiv. TBSCl, 11 equiv. Imidazolo DMF 2.4 mL/mmol 1.2 equiv. TBSCl,	3	66
2	Georgiades <sup>65</sup>	10	6 equiv. Imidazolo DMF 0.42 mL/mmol 2.5 equiv. TBSCl,	12	54
3	Lee <sup>66c</sup>	40	2.5equiv. Imidazolo DMF 0.83mL/mmol	3	86

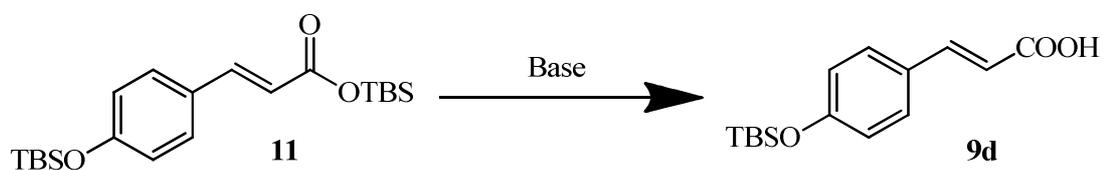
<sup>a</sup>: resa isolata mediante MPLC.

Vista la selettiva formazione del composto esterificato **11**, con una resa anche ottima seguendo la procedura di Lee (prova 3, **Tab. 20**), il nostro obiettivo è diventato quello di trovare un metodo di saponificazione efficiente in condizioni tali

da non desililare l'ossidrile fenolico. In letteratura sono riportati innumerevoli lavori sulla saponificazione di esteri cumarici, con procedure quali l'impiego dell'idrossido di sodio 2M in etanolo ad 80 °C<sup>69</sup>. Provando sul nostro sililestere **11** sono state ottenute sia la completa saponificazione che la desililazione dell'ossidrile fenolico. Quindi è stato deciso di sostituire l'idrossido di sodio con una base più debole come il carbonato di potassio acquoso 2M, in quanto l'uso di questa base in acqua è riportato in alcuni lavori come work-up della reazione di sililazione di simili acidi cumarici, oltre che come step di desililazione sul carbossile per lo stesso **11** e l'acido caffeico negli unici articoli dove viene descritta la completa sililazione degli ossidrili fenolici e carbossilici.<sup>67,68</sup> Però anche questo trattamento ha fornito lo stesso risultato della NaOH.

Fortunatamente ulteriori ricerche bibliografiche ci hanno permesso di rintracciare un interessante articolo<sup>66b</sup> dove viene sililato selettivamente, in opportune condizioni, solo il gruppo carbossilico dell'acido cumarico (**9a**). Ovviamente questo è l'opposto di quello che ci era necessario però poi, alla fine della loro sequenza, dopo varie funzionalizzazioni sull'ossidrile fenolico, gli autori desililano il carbossile mediante un lavaggio con bicarbonato di sodio al 10% v/v, ottenendo il prodotto saponificato.<sup>66b</sup> Pertanto abbiamo effettuato due prove sul nostro sililestere **11**; la prima prova è stata realizzata lasciando in agitazione, a temperatura ambiente, una soluzione acquosa di bicarbonato di sodio al 10% v/v con l'estere **11**, (prova 4, **Tab. 21**) mentre l'altra prova è stata effettuata trattando **11** con una soluzione al 10% v/v di bicarbonato di sodio in etanolo a 80 °C, ottenendo il prodotto desiderato **9d** con buone rese in entrambi i casi. Nella **Tabella 21** sono ricapitolate anche le altre prove di desililazione selettiva sopra citate.

**Tabella 21: Saponificazione dell'estere 11**

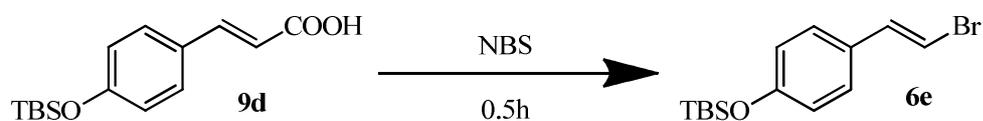


Prove	Condizioni di Reazione	<b>11</b> (mmol)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Resa <sup>a</sup> (%)
1	NaOH 2M (1.1 mL/mmol) EtOH (0.12 mL/mmol)	5.9	80	2	-
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 2M (1.1 mL/mmol) EtOH (0.12 mL/mmol)	10	80	2	-
3	NaHCO <sub>3</sub> 10% v/v (1.1 mL/mmol) EtOH (0.12 mL/mmol)	36	80	0.5	87
4	NaHCO <sub>3</sub> 10% v/v H <sub>2</sub> O (2.5 ml/mmol)	40	25	3	75

<sup>a</sup>: resa isolata mediante MPLC.

Ottenuto finalmente il precursore **9d**, è stato impiegato nella reazione di bromurazione, applicando i protocolli di Rajanna e Georgiades, già precedentemente descritti, e dimostratesi i più efficienti con l'acido cinnamico rispetto al protocollo di Evans. (**Tabella 22**)

**Tabella 22: Bromurazione dell'acido protetto 9d**



Prove	Protocollo	Condizione di Reazione	Temperatura (°C)	Resa <sup>a</sup> (%)
1	Rajanna Ottimizzato	1.5 equiv. NBS 0.25 equiv. CTAB, DCE (10 mL/mmol)	90	46
2	Georgiades <sup>65</sup>	1.2 equiv. NBS 0.25 equiv. LiOAc, CH <sub>3</sub> CN-H <sub>2</sub> O 7:1 (2.5 mL/mmol)	60	58

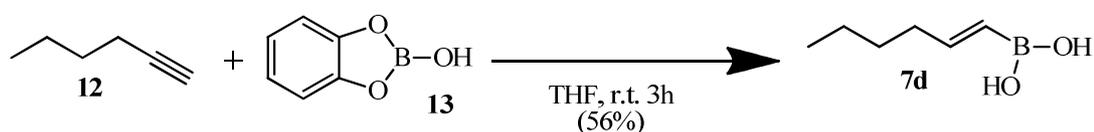
<sup>a</sup>: resa isolata mediante MPLC.

Come risulta dalla **Tabella 22**, ambedue le procedure hanno permesso la bromurazione a **6e**, in tempi molto brevi (30 minuti), anche se con resa mediocre per la procedura di Rajanna (< 50%) (prova 1, **Tab. 22**). Una resa significativamente migliore (60%) è stata invece ottenuta mediante la procedura di Georgiades in CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 7:1 con LiOAc come catalizzatore (prova 2, **Tab. 22**); peraltro anche il rapporto E/Z è risultato ottimo (98:2).

## 2.6.2 Sintesi degli acidi boronici **7b** e **7d**

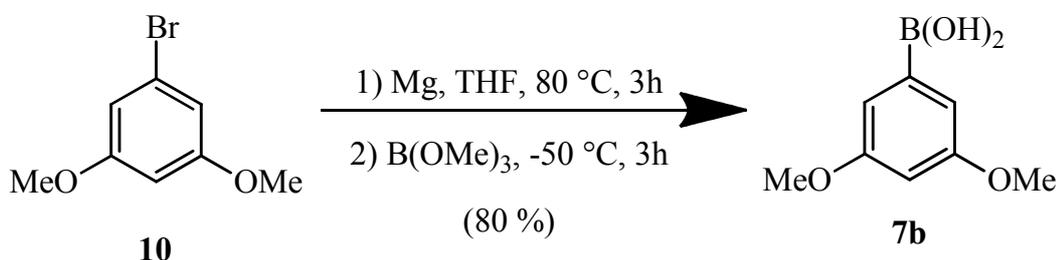
Per l'esecuzione di quanto programmato e descritto, oltre ai bromuri stirenici sono stati sintetizzati anche due tipi di acidi boronici, mediante procedure già descritte in letteratura. Il primo, a essere stato sintetizzato è l'acido (E)-1-esenilboronico (**7d**), preparato tramite idroborazione dell' 1-esino (**12**) con catecolborano (**13**) e seguente idrolisi dell'estere: fornendo **7d** con una resa del 56%<sup>70</sup> (**Schema 21**). Questo poi è stato impiegato nelle prove descritte nelle **Tabelle 11** e **12**

**Schema 21: Idroborazione 1-esino (12)**



Il secondo acido boronico è **7b**, necessario soprattutto per la sintesi del composto **5a** e suoi derivati **5b** e **5c**, ma impiegato anche nella casistica, è stato sintetizzato, anch'esso, con un protocollo già descritto in letteratura<sup>71</sup>, tramite formazione del reagente di Grignard del 3,5-dimetossi-bromobenzene (**10**) e l'aggiunta in una soluzione di trimetossiborano. Dopo opportuna idrolisi acida è stato così ottenuto l'acido 3,5-dimetossifenilboronico (**7b**) con una resa del 80%<sup>71</sup>(**Schema 9**).

**Schema 22: Sintesi dell'acido (3,5-dimetossifenil)boronico (7b)**



# Capitolo 3

## Conclusioni

In conclusione lo scopo principale di questo lavoro di tesi è stato essenzialmente raggiunto. Infatti è stato dimostrato che, in generale, basse dosi di convenienti e facilmente disponibili catalizzatori supportati commerciali (come quelli scelti, **1-4**) possono promuovere reazioni di *cross-coupling* secondo Suzuki anche su alogenuri alchenilici. Inoltre, come programmato, sono state individuate varie possibilità e limitazioni dell'impiego di alogenuri alchenilici in tali reazioni, se promosse da catalizzatori supportati, ed è stato possibile confrontare questi dati con quelli ricavati nel corso di precedenti studi condotti nel nostro laboratorio su reazioni di Suzuki-Miyaura su alogenuri arilici, promosse dagli stessi catalizzatori **1-4**.

E' stato anche individuato un *set* di condizioni che in generale permette ottime prestazioni nelle reazioni studiate, sia come resa in termini di prodotto isolato che come lisciviazione del metallo dal catalizzatore a fine reazione; queste condizioni, piuttosto *green* sono basate sull'impiego come solvente di EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 e di K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> come base, a 80 °C. Un *set* alternativo, talvolta anch'esso abbastanza efficiente ma meno *green*, si differenzia da questo essenzialmente per l'impiego come solvente di DMF/H<sub>2</sub>O 4:1 e per la concentrazione della reazione,

Nello specifico, per quanto riguarda il l'(E)- $\beta$ -bromostirene (**6b**), i risultati migliori sono stati ottenuti adoperando il Pd EnCat 40 (**2**) e il PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-PS (**3**), mentre nel caso dell' $\alpha$ -bromostirene (**6a**) i catalizzatori maggiormente performanti sono stati il Fibrecat 1007 (**1**), Pd EnCat 40 (**2**) e infine il PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**3**). Il Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-PS (**4**) si è dimostrato invece mediamente molto meno efficiente con entrambi gli alogenuri stirenici sia in EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 che in DMF/H<sub>2</sub>O 4:1, portando ai risultati peggiori. Questo primo set di prove ha messo ha confermato la differente reattività dei

substrati studiati: l' $\alpha$ -bromostirene (**6a**) possiede una maggiore reattività e di conseguenza velocità di reazione minori rispetto all'(E)- $\beta$ -bromostirene (**6b**). Dai risultati preliminari si nota anche che le rese ottenute quando viene usato come alogenuro un bromoalchene alchilsostituito come **6c** non sono molto soddisfacenti, o addirittura assai scadenti, presumibilmente a causa di degradazioni (resinificazioni) dei bromuri e/o dei prodotti di reazione, nonostante le conversioni apparentemente alte. D'altra parte anche i maggiori limiti all'efficienza, come accettori nelle reazioni studiate, dei due bromuri stirenici sembrano in generale dipendere, più che da problemi di reattività, dalla instabilità degli alogenuri stessi e dei prodotti nelle condizioni necessarie per condurre le reazioni.

Lo studio effettuato successivamente alla messa a punto delle condizioni che ha visto impiegati, in presenza di **1**, **2** e **3** (in EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 a 80 °C e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> come base) vari alogenuri ingombrati e disattivati e alcuni acidi boronici attivati, anch'essi ingombrati stericamente, ha mostrato un diverso comportamento dei tre sistemi catalitici studiati e ha confermato la competizione che si viene a creare tra la velocità della reazione desiderata e quelle delle reazioni non desiderate. In particolare questo problema può essere causato sia dall'ingombro sterico sia da una maggior lentezza della reazione di Suzuki dovuta a questioni elettroniche; che possono così entrare in gioco, almeno per substrati più reattivi e/o più delicati come **6a** (quindi anche più labili), reazioni parassite che consumano competitivamente il bromuro, o il prodotto desiderato, portando alla fine a conversioni apparenti elevate, ma con rese piuttosto scarse.

La differenziazione maggiore fra i catalizzatori saggiati nel corso dello studio di substrati di diversa natura si è manifestata quando è stato impiegato come alogenuro il bromuro protetto **6e**. Infatti in presenza di questo substrato, essenziale per la programmata sintesi del pterostilbene (**5a**) solo il Fibrecat 1007 (**1**) si è rivelato attivo ai bassi dosaggi impiegati, (0.15 moli % di Pd) risultando l'unico catalizzatore supportato in grado di promuovere il *coupling* fra il bromuro disattivato (**6e**) e l'acido fenilboronico e acidi boronici sia attivati che ingombrati stericamente, mentre Pd EnCat 40 (**2**) e il PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**3**) non sono, in nessun caso,

riusciti a catalizzare la reazione. Probabilmente i due sistemi catalitici **2** e **3** non sono in grado di “lavorare” con substrati disattivati, tuttavia sono attualmente programmate, nel nostro laboratorio, prove volte a permettere una valutazione più fine delle differenze di comportamento dei catalizzatori **1-3** in reazioni di Suzuki su bromuri stirenici disattivati e ingombrati stericamente.

Le migliori condizioni di reazione emerse dagli studi effettuati nel corso della preparazione di questa Tesi sono state applicate nello stadio chiave della sequenza sintetica progettata per la preparazione dello pterostilbene (**5a**), un composto naturale che presenta varie interessanti attività biologiche, la più importante e studiata delle quali è senz'altro quella antitumorale. Il composto infatti è stato sintetizzato abbastanza convenientemente attraverso il *coupling* fra il bromuro **6e** e l'acido boronico **7b**, catalizzato dal Fibrecat 1007 (**1**) come già sopra citato. Il desiderato prodotto **5a**, è stato direttamente ottenuto dal *coupling*, senza l'impiego di uno stadio di deprotezione, con una resa del 50 % e una quantità di palladio residuo nel prodotto purificato pari a 1.5 ppm. Questo dato significa che grazie all'uso di un catalizzatore supportato abbiamo potuto preparare un prodotto di interesse applicativo, anche farmacologico, ottenendolo direttamente da una reazione promossa da Pd ma sufficientemente esente da questo metallo da poter essere utilizzato tal quale per ogni scopo (ad esempio anche usarlo per via intravenosa). Per quanto riguarda la resa del *coupling*, il dato ottenuto è un ottimo punto di partenza per un'ulteriore ottimizzazione delle condizioni di reazione in modo da ottenere rese concorrenziali rispetto alle classiche procedure (una tediosa sequenza basata su di una olefinazione di Wittig e una alchenilazione di Heck con elevate dosi di un catalizzatore omogeneo) con cui finora il pterostilbene (**5a**) è sintetizzato.

Da questo lavoro sull'impiego di bromuri stirenici in *coupling* di Suzuki-Miyaura effettuati in catalisi supportata, emerge in media, per tali composti, una reattività simile, quando non maggiore dei precursori alchenilici rispetto a quella dei bromuri arilici (valutata nei sopra citati precedenti studi condotti nel nostro laboratorio sui catalizzatori **1-4**); però le rese ottenute in molti casi non sono molto soddisfacenti, o

addirittura assai scadenti, presumibilmente soprattutto a causa di degradazioni (resinificazioni) dei bromuri e/o dei prodotti di reazione, che apparirebbero dunque più facili in questi casi che quando si usano come precursori bromuri arilici. Comunque, più in particolare, dalle prove effettuate sembra di poter dedurre (soprattutto sulla base delle velocità di reazione) che, almeno nelle condizioni impiegate, gli  $\alpha$ -bromo stireni siano effettivamente più reattivi dei bromuri arilici, mentre gli (E)- $\beta$ -bromostireni abbiano una reattività analoga a questi (di cui peraltro di fatto sono viniloghi). Però a causa delle reazioni secondarie e delle degradazioni sopra citate le rese sono spesso risultate anche molto inferiori a quelle attese. Dalle analisi TLC e GC-MS abbiamo potuto rilevare che, in generale, le rese migliori fornite dai due tipi di substrati stirenici sono state ottenute in quelle reazioni che andavano a completezza in tempi celeri. Presumibilmente un incremento del tempo di reazione permette l'instaurarsi, appunto, di reazioni di degradazione dei precursori e dei prodotti a causa della loro maggiore labilità (rispetto a quelli arilici) riuscendo ciò anche a spiegare la natura aleatoria di una parte dei dati ottenuti. Probabilmente la necessità di operare in condizioni più drastiche in catalisi supportata rispetto alle condizioni in catalisi omogenea può accentuare la maggiore labilità dei substrati studiati in questa Tesi. Quindi sarebbe interessante come sviluppo futuro di questo lavoro di Tesi ampliare lo studio ad altri catalizzatori supportati commerciali provare che possano permettere di impiegare condizioni più *soft* come ad esempio temperature più basse e/o basi meno forti, in modo tale da potersi avvicinare il più possibile alle condizioni di reazione usate in catalisi omogenea per questo tipo di *cross-coupling*.

# Capitolo 4

## Parte Sperimentale

### 4.1 Informazioni Generali

Tutte le reazioni non eseguite direttamente all'aria sono state effettuate in atmosfera di azoto o argon, trasferendo reagenti liquidi e solventi mediante siringhe ipodermiche; in tutti questi casi tutte le sostanze liquide sono state disareate sotto flusso di argon se non commercialmente già disareate.

I composti commerciali impiegati sono stati utilizzati senza alcuna purificazione. I catalizzatori commerciali adoperati sono stati acquistati dalla Sigma-Aldrich e sono stati conservati e manipolati all'aria salvo quando diversamente indicato. La quantità di palladio nei quattro sistemi catalitici impiegati è: Fibrecat 1007 **(1)** PdEnCat 40 **(2)** 0.42 mmol/g 0.72 mmol/g; PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-PS **(3)** 1.01 mmol/g; Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-PS **(4)** 0.7 mmol/g;

I sottoprodotti delle reazioni sono stati identificati mediante GC-MS e/o confronti con campioni autentici già disponibili nel nostro laboratorio. Il decorso delle reazioni è stato seguito mediante analisi GC e/o GC-MS effettuate su piccoli campioni prelevati dalle reazioni stesse e opportunamente trattati (di norma trattati in modo analogo a quello utilizzato per il successivo work-up delle reazioni a termine).

Le analisi TLC sono state effettuate su lastre di gel di silice *Fluka* 60 F254. Le analisi GC sono state condotte con un gascromatografo *DANI* GC 1000 con iniettore PTV e rivelatori FID, equipaggiato con una data station *DANI* DDS-1000, impiegando due colonne capillari: una *DANI* DN-5 (5% fenile 95% metilpolisilossano) ed una *DANI* DN-20 (20% fenil- e 80% metilpolisilossano), ambeue di 30 m x 0.25 mm, spessore della fase 0.25  $\mu$  m. Le analisi GC-MS sono state eseguite con un gascromatografo *Agilent* 6890 *Network* GC System munito di una colonna capillare *Agilent* MP-5MS

(30m x 0.25 mm, spessore della fase 0.25  $\mu$  m), interfacciato con un rivelatore di massa ad impatto elettronico (*Agilent 5973 Network Mass Selective Detector*). Le purificazioni sono state effettuate sia tramite MPLC su gel di silice (*Aldrich, Silicagel, Grade 9385, 60, 230-400 mesh*) con uno strumento Buchi B680 equipaggiato con un rifrattometro differenziale *Knauer K-2400* come rivelatore, sia mediante cromatografie flash impiegando colonne di dimensioni adeguate e lo stesso tipo di gel di silice. Le analisi di *Inductive Coupled Plasma (ICP)* sono state condotte con un *ICP-OES Spectro Genesis (Spectro Analytical Instrument)*. Le analisi NMR sono state effettuate con uno strumento *Varian Inova 600 MHz*.

## 4.2 Procedure generali per le reazioni di Suzuki-Miyaura

### 4.2.1 Procedura in H<sub>2</sub>O

In una procedura tipica, effettuata in ambiente aerobico, sono stati miscelati nell'ordine l'acido boronico **7** (1.2 equiv.), la base, il catalizzatore **1**, **2**, **3**, o **4** (in quantità in ogni caso pari a 0.15 mol% di Pd rispetto all'alogenuro, se non diversamente specificato) il solvente e l'alogenuro olefinico (1 equiv.) nei rapporti e nelle quantità specificati in ogni tabella. La sospensione così ottenuta, mantenuta sotto agitazione, è stata riscaldata alla temperatura di reazione e per il tempo riportato in ogni prova. I prelievi fatti per seguire la reazione sono stati estratti in una piccola quantità di Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O. Quindi l'agitazione è stata interrotta e la miscela di reazione è stata fredda, versata in H<sub>2</sub>O (10 mL) ed estratta ripetutamente con Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). Le fasi organiche riunite sono state seccate su solfato di sodio anidro e concentrate sotto vuoto. I prodotti grezzi così ottenuti sono stati disciolti e purificati mediante MPLC su gel di silice o tramite cromatografia su colonna (quando è indicato).

In ogni caso in cui è stata misurata la resa cromatografica, in primo luogo è stato determinato il rapporto fra il coefficiente di risposta del prodotto e quello di uno standard (generalmente naftalene salvo quando dichiarato diversamente), quindi è

stata aggiunta una quantità nota di naftalente agli estratti organici riuniti nella miscela di reazione in oggetto.

#### 4.2.2 Procedura in DMF/H<sub>2</sub>O

La procedura seguita è la stessa di quella generale in H<sub>2</sub>O, con le seguenti specifiche: la miscela DMF/H<sub>2</sub>O 4:1 è stata impiegata adoperandone 1.33 mL / mmol di alogenuro quando è stato impiegato come base K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.5 equiv.), mentre con il K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> come base (2.5 equiv.) ne sono stati impiegati 2 mL /mmol (sempre di alogenuro).

#### 4.2.3 Procedura in EtOH/H<sub>2</sub>O

La procedura seguita è la stessa di quella generale in H<sub>2</sub>O, con le seguenti specifiche: la miscela EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 è stata impiegata adoperandone 3 mL / mmol di alogenuro utilizzando come base sia K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.5 equiv. ) che K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.5 equiv.).

#### 4.2.4 Identificazione e caratterizzazione dei prodotti

Durante lo svolgimento delle reazioni la natura dei composti desiderati è stata verificata mediante confronto gas cromatografico dei tempi di ritenzione e degli spettri di massa con quelli dei composti autentici. Quando il composto autentico non era disponibile, al termine delle reazioni da una o più preparazioni riunite è stato isolato il composto puro, che quindi è stato debitamente caratterizzato. In ogni caso in cui è stata misurata la resa cromatografica, al prodotto di reazione grezzo è stato aggiunto una quantità nota di uno standard interno, al fine di valutare il contenuto nel prodotto desiderato. Ovviamente, sono stati misurati i rapporti di risposta fra gli standard interni e i composti in esame (usando gli standard già disponibili o appositamente isolati).

## 4.2.5 Determinazione della quantità di Pd residuo nel grezzo di reazione

Le miscele di reazione sono state fatte raffreddare per 30 minuti sotto agitazione, successivamente sono state sottoposte alla stessa lavorazione descritta nel paragrafo 3. Le soluzioni ottenute sono state trasferite in crogioli di porcellana ed evaporate lentamente ed i residui sono stati sottoposti più volte ad attacco acido, mediante piccole porzioni di acqua regia (5 x 3 mL). Alla fine dell'ultimo attacco il riscaldamento è stato interrotto ed i crogioli sono stati fatti raffreddare. Infine i residui freddi sono stati recuperati con acqua deionizzata, posti in matracci da 5 mL e portati a volume con acqua deionizzata. I campioni così ottenuti sono stati analizzati mediante ICP-OES, determinando in tal modo le quantità di Pd contenute nelle miscele di reazione esaminate.

## 4.3 Prodotti isolati e caratterizzati

### trans-Stilbene (5d)

Il prodotto grezzo ottenuto trattando l'acido fenilboronico (**7a**) con l'(E)- $\beta$ -bromostirene (**6b**) così come descritto nella procedura generale per reazioni di Suzuki-Miyaura condotte in etanolo-acqua e in DMF-acqua, (prova 5, **Tab. 4** e prova 2, **Tab. 1**) è stato purificato mediante MPLC usando esano come eluente ottenendo il prodotto desiderato con una purezza GC del 91% e con una resa del 91%.

P.f. : 124-126 °C (lett. P.f. 126-127 °C)<sup>72</sup>

MS (EI)  $m/z$ : 180 [M<sup>+</sup>] (100), 179 (86), 178 (57), 177 (8), 176 (8), 166 (13), 165 (37), 153 (4), 152 (9), 139 (1), 115 (1), 102 (2), 89 (4), 77 (2), 76 (5), 63 (2), 51 (2).

### 1,1-Difeniletene (5d)

Il prodotto grezzo ottenuto trattando l'acido fenilboronico (**7a**) con  $\alpha$ -bromostirene (**6a**) così come descritto nella procedura generale per reazioni di Suzuki-Miyaura condotte in etanolo-acqua e in DMF-acqua, (prova 4, **Tab. 4** e prova 1, **Tab. 1**) è stato purificato mediante MPLC usando esano come eluente ottenendo il prodotto desiderato con una purezza GC del 96% e con una resa del 65%.

MS (EI)  $m/z$ : 180 (M+, 100), 165 (81), 152 (12), 102 (7), 89 (16), 77 (10), 51 (7).

Le proprietà spettroscopiche del composto così ottenuto sono in accordo con quelle riportate in letteratura per lo stesso composto<sup>73</sup>

### 2-Fenil-1-ottene (5f)

Il prodotto grezzo ottenuto trattando l'acido fenilboronico (**7a**) con il 2-bromo-1-ottene (**6c**) così come descritto nella procedura generale per reazioni di Suzuki-Miyaura condotte in etanolo-acqua e in DMF-acqua (prova 6, **Tab. 4** e prova 2, **Tab. 1**), è stato purificato mediante MPLC usando esano come eluente ottenendo il prodotto desiderato con una purezza GC del 91% e con una resa del 32%.

MS (EI)  $m/z$ : 188 [M+](11), 131 (18), 118 (100), 103 (16), 91 (22), 77 (11), 65 (3).

Le proprietà spettroscopiche del composto così ottenuto sono in accordo con quelle riportate in letteratura per lo stesso composto<sup>73</sup>

### 1-Metossi-2-(1-feniletetil)benzene (5g)

Il prodotto grezzo ottenuto trattando l'acido 2-metossi-fenilboronico (**7c**) con  $\alpha$ -bromostirene (**6a**) così come descritto nella procedura generale per reazioni di Suzuki-Miyaura condotte in etanolo-acqua, (prova 3, **Tab. 9**), è stato purificato mediante MPLC usando esano come eluente ottenendo il prodotto desiderato con una purezza GC del 98% e con una resa del 78%.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.34 (d,  $J = 1$  Hz (1H)), 5.75 (d,  $J = 1$  Hz (1H)), 6.91–6.94 (m, 1H) 6.98–7.02 (m, 1H), 7.25–7.36 (m, 3H).

Le proprietà spettroscopiche del composto così ottenuto sono in accordo con quelle riportate in letteratura per lo stesso composto<sup>74</sup>

#### 1,3-Dimetossi-5-(1-feniletetil)benzene (5h)

Il prodotto grezzo ottenuto trattando l'acido (3,5-dimetossifenil)boronico (**7b**) con l' $\alpha$ -bromostirene (**6a**) così come descritto nella procedura generale per reazioni di Suzuki-Miyaura condotte in etanolo-acqua (prova 3, **Tab. 10**), è stato purificato mediante MPLC usando esano come eluente ottenendo il prodotto desiderato con una purezza GC del 98% e con una resa del 60%.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.79 (s, 6H), 5.49 (s, 2H), 6.48 (t,  $J = 2.44$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 1.95$  Hz, 2H), 7.31-7.40 (m, 5H).

Le proprietà spettroscopiche del composto così ottenuto sono in accordo con quelle riportate in letteratura per lo stesso composto.<sup>75</sup>

#### (E)-(1-metilene-2-eptenil)benzene (5i)

Il prodotto grezzo ottenuto trattando l'acido (E)-1-esenilboronico (**7d**) con l' $\alpha$ -bromostirene (**6a**) così come descritto nella procedura generale per reazioni di Suzuki-Miyaura condotte in etanolo-acqua (prova 2, **Tab. 11**), è stato purificato mediante MPLC usando esano come eluente ottenendo il prodotto desiderato con una purezza GC del 97% e con una resa del 42%.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz  $\text{CCl}_4$ )  $\delta$ : 0.91 (t, 3 H), 1.2-1.5 (m, 4 H), 1.95-2.25 (m, 2 H), 5.02 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz), 5.13 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz), 5.59 (dt, 1 H,  $J = 7$  16 Hz), 6.27 (d, 1 H,  $J = 16$  Hz), 7.24 (s, 5 H).

Le proprietà spettroscopiche del composto così ottenuto sono in accordo con quelle riportate in letteratura per lo stesso composto.<sup>76</sup>

(E,E)-1-fenil-1,3-ottadiene (5l)

Il prodotto grezzo ottenuto trattando l'acido (*E*)-1-esenilboronico (**7d**) con l'(*E*)- $\beta$ -bromostirene (**6b**) così come descritto nella procedura generale per reazioni di Suzuki-Miyaura condotte in etanolo-acqua (prova Tab.), è stato purificato mediante MPLC usando esano come eluente, ottenendo il prodotto desiderato con una purezza GC del 96% e con una resa del 61%

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.27 (m, 5 H), 6.73 (dd,  $J = 15.6, 10.3$  Hz, 1 H), 6.41 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H), 6.18 (dd,  $J = 15.1, 10.3$  Hz, 1 H), 5.80 (dt,  $J = 15.1, 7.5$  Hz, 1 H), 2.12 (m, 2 H), 1.34 (m, 4 H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3 H).

Le proprietà spettroscopiche del composto così ottenuto sono in accordo con quelle riportate in letteratura per lo stesso composto.<sup>76</sup>

(E)-4-[1,1-dimetiletil)dimetilsililossi]-1-(2-feniletetil)benzene (5n)

Il prodotto grezzo ottenuto trattando l'acido fenilboronico (**7a**) con il bromuro sililato (**6e**) così come descritto nella procedura generale per reazioni di Suzuki-Miyaura condotte in etanolo-acqua (prova 1, **Tab. 14**), è stato purificato mediante cromatografia flash usando esano come eluente ottenendo il prodotto desiderato con una purezza GC dell'89% e con una resa del 17%

MS (EI)  $m/z$ : 310 [ $\text{M}^+$ ](100), 255 (10), 254 (39), 253 (96), 235 (6), 179 (11), 178 (20), 177 (6), 152 (7), 151 (8), 73 (6)

Per  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{OSi}$  (P.M. = 310,51): Calc. C% 77.36, H% 8.44; Trovato C% 77.38, H% 8.42.

#### (E)-4-Ildrossistilbene (5o)

Il prodotto grezzo ottenuto trattando l'acido fenilboronico (**7a**) con il bromuro sililato (**6e**) così come descritto nella procedura generale per reazioni di Suzuki-Miyaura condotte in etanolo-acqua (prova 1, **Tab. 14**) è stato purificato mediante cromatografia flash usando la miscela esano-acetato di etile 90:10 come eluente ottenendo il prodotto desiderato con una purezza GC del 94% e con una resa del 50%.

P.f. : 180-183 °C (lett. P.f. 183.5 °C)<sup>77</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ: 7.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H).

Le proprietà spettroscopiche del composto così ottenuto sono in accordo con quelle riportate in letteratura per lo stesso composto.<sup>78</sup>

#### (E)-4[1,1-dimetiletil)dimetilsililossi-1[2(2-metilfeniletenil)benzene (5p)

Il prodotto grezzo ottenuto trattando l'acido 2-metil-1-fenilboronico (**7e**) ed il bromuro sililato (**6e**) così come descritto nella procedura generale per reazioni di Suzuki-Miyaura condotte in etanolo-acqua (**Schema 16**) è stato purificato mediante cromatografia flash usando esano come eluente ottenendo il prodotto desiderato con una purezza GC dell'87% e con una resa del 30%.

MS (EI) *m/z*: 324 [M<sup>+</sup>](100), 268 (41), 267 (94), 265 (6), 191 (8), 178 (18), 165 (7), 161 (6), 151 (8), 133 (7), 115 (10), 91 (6), 75 (8), 73 (9).

Per C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>OSi (P.M. = 325,53): Calc. C% 77.72, H% 8.70; Trovato C% 77.74, H% 8.68

#### 4-[2-(2-metilfenil)etenil]fenolo (5q)

Il prodotto grezzo ottenuto trattando l'acido 2-metil-1-fenilboronico (**7e**) ed il bromuro silitato (**6e**) così come descritto nella procedura generale per reazioni di Suzuki-Miyaura condotte in etanolo-acqua (**Schema 16**), è stato purificato mediante cromatografia flash usando una miscela esano-acetato di etile 90:10 come eluente ottenendo il prodotto desiderato con una purezza GC del 93% e con una resa del 15%.

MS (EI) *m/z*: 210 [M<sup>+</sup>](100), 209 (12), 195 (33), 194 (17), 178 (13), 177 (17), 167 (13), 165 (21), 152 (8), 116 (19), 115 (18), 104 (7), 91 (6).

Per C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>OSi (P.M. = 210,27): Calc. C% 85.68, H% 6.71; Trovato C% 85.70, H% 6.69

## 4.4 Preparazione degli acidi boronici

#### Acido (3,5-Dimetossifenil)boronico (7b)

Ad una miscela di magnesio (2.7 g , 112 mmoli) in 100 mL di THF anidro sono state aggiunte alcune gocce di bromoetano per l'attivazione del magnesio, dopodiché la miscela è stata portata alla temperatura di riflusso del THF e infine è stata aggiunta goccia a goccia in 1 h, la soluzione di 3,5-dimetossibromobenzene (**10**) (15 g, 69 mmoli), in 80 mL di THF anidro. Terminata l'aggiunta, la miscela è stata lasciata in agitazione a riflusso per 1.5 h; dopo il raffreddamento della soluzione, il Grignard così ottenuto è stato aggiunto in 1h, ad una soluzione di trimetilborato (13,20 g, 127 mmoli) in 100 mL di THF anidro, freddato a -50 °C. Infine la miscela di reazione è stata tenuta in agitazione a temperatura ambiente per 18 h, dopodiché la miscela è stata acidificata con HCl (10%) fino a raggiungere pH tra 1 e 2 e quindi è stata

estratta con etil acetato ( 3 x 100 mL). Le fasi organiche riunite sono state seccate su solfato di sodio, filtrate e concentrate sotto vuoto, ottenendo un liquido aranciato. L'acido boronico **7b** è stato poi isolato come solido bianco (9.6 g, 80% di resa) mediante precipitazione in esano, con una purezza GC del 95 %.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO, 600 MHz)  $\delta$ : 3.73 (s, 6H), 6.50 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz 2H), 7.95 (s, 2H).

Le proprietà spettroscopiche di **7e** così ottenuto sono in accordo con quelle riportate in letteratura per lo stesso composto.<sup>71</sup>

#### Acido (E)-1-esenilboronico (7d)

Una soluzione di catecolborano 1 M in THF (35 mL) è stata aggiunta goccia a goccia, a temperatura ambiente e sotto argon, ad una soluzione di 1-esino (3,5 mL, 31 mmol) in THF anidro (5 mL). La miscela di reazione è stata quindi portata a riflusso del THF per 3 ore, dopodiché è stata raffreddata, trattata con acqua (175 mL) e infine lasciata in agitazione a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela lattiginosa ottenuta è stata concentrata sotto vuoto per rimuovere il THF e infine raffreddata con ghiaccio. Il precipitato solido è stato filtrato, lavato con acqua sul filtro e infine seccato sotto vuoto, ottenendo l'acido (E)-1-esenilboronico (**7d**) con una resa del 56% e una purezza GC del 95%.

P.f. : 67-69 °C (lett. P.f. 68-70 °C)<sup>70</sup>

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 0.87 (t, J = 7.2, 3H), 1.24-1.38 (m, 4H), 2.07 (q, J = 6.4, 2H), 5.30 (d, J = 17.9, 1H), 6.42 (dt, J = 17.9, 6.4, 1H), 7.48 (s, 2H).

Le proprietà chimico-fisiche e spettroscopiche di così ottenuto sono in accordo con quelle riportate in letteratura per lo stesso composto.<sup>70</sup>

## 4.5 Procedura generale per la bromurazione di acidi cinnamici

In una procedura tipica, effettuata in atmosfera di argon, sono stati miscelati nell'ordine l'acido cinnamico (**9b**) (1 equiv.), l'NBS (1.2 equiv. o 1.5 equiv.), il solvente e la trietilammina o il LiOAc o il CTAB, nei rapporti specificati (**Tabella 17**, **Schema 19**). La sospensione così ottenuta, mantenuta sotto agitazione, è stata riscaldata alla temperatura di reazione per il tempo riportato in ogni prova (vedi **Tabella 17**, **Schema 19** paragrafo 2.6). I prelievi fatti per seguire la reazione sono stati estratti in una piccola quantità di Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O. Quando la reazione appariva ferma, l'agitazione è stata interrotta e la miscela di reazione è stata fredda, versata in H<sub>2</sub>O (10 mL) ed estratta ripetutamente con Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). Le fasi organiche riunite sono state seccate su solfato di sodio anidro, filtrate e concentrate sotto vuoto. Il prodotto grezzo così ottenuto è stato disciolto e purificato mediante MPLC su gel di silice o tramite cromatografia su colonna (quando necessario).

### 1-Bromo-2-feniletene (6b)

Il prodotto grezzo è stato ottenuto attraverso due protocolli (vedi **Tabella 17**, **Schema 19** paragrafo 2.6):

Il primo protocollo prevede il trattamento di 2 mmoli di acido cinnamico (**9b**) con NBS (1.5 equiv.) e con in diversi rapporti di CTAB, (5 equiv., 2.5 equiv., 1 equiv., 0.25 equiv.) in DCE (10 mL/mmol di **9b**) alla temperatura di 90 °C. Dopo 30' la reazione è stata fermata ed è stato eseguito il work-up così come descritto nella procedura generale; il grezzo infine è stato purificato mediante MPLC usando esano come eluente, ottenendo il prodotto desiderato con una purezza GC dell' 83% e con una resa del 67%.

Il secondo protocollo prevede il trattamento dell'acido cinnamico (**9b**, 10mmol) con NBS (1.2 equiv.) e trietilammina (0.01 mL/mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL/mmol), alla temperatura di 25 °C. Dopo 30' la reazione è stata fermata ed è stato eseguito il work-up così come descritto nella procedura generale; il grezzo infine è stato purificato mediante MPLC usando esano come eluente, ottenendo il prodotto desiderato con una purezza GC dell' 88% e con una resa del 48%.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 (s, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 4H), 7.53-7.62 (m, 4H);

MS (EI) *m/z*: 180 [M<sup>+</sup>](100), 179 (86), 178 (57), 177 (8), 176 (8), 166 (13), 165 (37), 153 (4), 152 (9), 139 (1), 115 (1), 102 (2), 89 (4), 77 (2), 76 (5), 63 (2), 51 (2).

Le proprietà spettroscopiche di così ottenuto sono in accordo con quelle riportate in letteratura per lo stesso composto.<sup>79</sup>

#### (E)-4-(2bromoetenil)fenolo (6d)

Il prodotto grezzo è stato ottenuto dal trattamento dell'acido *para*-cumarico (**9a**, 10mmol) con NBS (1.2 equiv.) e LiOAc (0.25 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL/mmol) alla temperatura di 60 °C (**Tabella 18**). Dopo 30' la reazione è stata fermata ed è stato eseguito il work-up così come descritto nella procedura generale; il prodotto grezzo infine è stato purificato mediante MPLC usando esano come eluente ottenendo il prodotto desiderato con una purezza GC del 91% e con una resa del 9%.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.62 (d, 1H, *J* = 14.0 Hz), 6.81 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.05 (d, 1H, *J* = 14.0 Hz), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz).

Le proprietà spettroscopiche di **6d** così ottenuto sono in accordo con quelle riportate in letteratura per lo stesso composto.<sup>80</sup>

#### (E)-2-bromo-1-metiletenilbenzene (6f)

Il prodotto grezzo è stato ottenuto attraverso due protocolli (vedi **Tabella 19** paragrafo 2.6):

Il primo protocollo prevede il trattamento dell'acido  $\beta$ -metilcinnamico (**9c**) con NBS (1.5 equiv.) e CTAB (0.25 equiv.) in DCE (10 mL/mmol) alla temperatura di 90 °C. Dopo 30' la reazione è stata fermata ed è stato eseguito il work-up così come descritto nella procedura generale. Il prodotto grezzo è stato infine purificato mediante MPLC usando esano come eluente ottenendo il prodotto desiderato con una purezza GC dell' 84% e con una resa del 12%.

Usando invece il secondo protocollo, il prodotto grezzo è stato ottenuto dal trattamento dell'acido  $\beta$ -metilcinnamico (**9c**) con NBS (1.2 equiv.) e LiOAc (0.25 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL/mmol), alla temperatura di 60 °C. Dopo 30' la reazione è stata fermata ed è stato eseguito il work-up così come descritto nella procedura generale; il prodotto grezzo infine è stato purificato mediante MPLC, usando esano come eluente, ottenendo il prodotto desiderato con una purezza GC dell' 81% e con una resa del 63%.

<sup>1</sup>H-NMR (600 Mhz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.2 (s, 3H), 6.4 (s, 1H), 7.3 (m, 5H).

MS (EI) *m/z*: 198[M<sup>+</sup>](70), 196 (65), 117 (60), 115 (100).

Le proprietà spettroscopiche di **6f** così ottenuto sono in accordo con quelle riportate in letteratura per lo stesso composto.<sup>81</sup>

#### (E)-4-[(1,1-dimetiletil)dimetilsililossi]-1-(2-bromoetenil)benzene (6e)

Il prodotto grezzo è stato ottenuto attraverso due protocolli (vedi **Tabella 22** paragrafo 2.6):

Il primo protocollo prevede il trattamento del derivato cinnamico (**9d**, 15mmol) con NBS (1.5 equiv.) e CTAB (0.25 equiv.,) in DCE (10 mL/mmol) alla temperatura di 90 °C. Dopo 30' la reazione è stata fermata ed è stato eseguito il work-up così come descritto nella procedura generale; il prodotto grezzo infine è stato purificato

mediante MPLC usando esano come eluente ottenendo il prodotto desiderato con una purezza GC del 91% e con una resa del 46%.

Il secondo protocollo prevede il trattamento del derivato cinnamico (**9d**, 15mmol) con NBS (1.2 equiv.) e LiOAc (0.25 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL/mmol), alla temperatura di 60 °C. Dopo 30' la reazione è stata fermata ed è stato eseguito il work-up così come descritto nella procedura generale; il grezzo infine è stato purificato mediante MPLC usando esano come eluente ottenendo il prodotto desiderato con una purezza GC del 98% e con una resa del 58%.

<sup>1</sup>H NMR (600 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.22 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 6.59 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

Le proprietà spettroscopiche di **6e** così ottenute sono in accordo con quelle riportate in letteratura per lo stesso composto.<sup>65</sup>

## 4.6 Procedura generale per la sililazione dell'acido *para*-cumarico (**9a**)

### (1,1-dimetiletil)dimetilsilil[4-(1,1-metiletil)dimetilsilil]cinnamato (**11**)

L'acido *para*-cumarico (**9a**, 100mmol) è stato inserito all'interno di un pallone a tre colli sotto atmosfera di argon, dopodiché è stato aggiunto il TBSCl (1.2 equiv., 1.5 equiv. e 2.5 equiv.), l'imidazolo (6 equiv., 2 equiv. e 2.5 equiv.) e infine la DMF (0,42 mL/mmol, 0,84 mL/mmol, 0,83 mL/mmol). La reazione è stata posta a 25 °C dalle 3 alle 12 ore in base al protocollo scelto (vedi **Schema 20** paragrafo 2.6). Quindi l'agitazione è stata interrotta e la miscela di reazione è stata fredda, versata in una soluzione acquosa di NaCl (100 mL) ed estratta ripetutamente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 150 mL). Le fasi organiche riunite sono state seccate su solfato di sodio anidro e

concentrate sotto vuoto. Il prodotto grezzo non è stato purificato ma direttamente sottoposto alla reazione di saponificazione.

Acido-[4-(1,1-metiletil)dimetilsililossi]cinnamico (9d)

Il prodotto grezzo è stato ottenuto attraverso due protocolli (vedi **Tabella 21** paragrafo 2.6):

Il primo protocollo prevede l'aggiunta al prodotto grezzo disililato (**11**, 15g) di una soluzione di NaHCO<sub>3</sub> 10% v/v (1,1 mL/mmol) in EtOH (0,12 mL/mmol), dopodiché la miscela di reazione è stata portata alla temperatura di 80 °C per 30'; i prelievi fatti per seguire la reazione sono stati estratti in una piccola quantità di AcOEt/H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>.

Il secondo protocollo prevede l'aggiunta al prodotto grezzo disililato (**11**, 15g) di una soluzione di NaHCO<sub>3</sub> 10% v/v (2,5 mL/mmol), la miscela di reazione è stata lasciata in agitazione per 3h a temperatura ambiente. I prelievi fatti per seguire la reazione sono stati estratti in una piccola quantità di AcOEt/H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>. La miscela di reazione è stata poi fredda, versata in H<sub>2</sub>O (10 mL) e addizionata di una soluzione di HCl 1M fino all'ottenimento di pH $\cong$  2. La soluzione così ottenuta quindi è stata estratta con AcOEt (3 x 20 mL). Le fasi organiche riunite sono state lavate con una soluzione acquosa satura di NaCl, sono state seccate su solfato di sodio anidro e concentrate sotto vuoto ottenendo un solido bianco. Il precipitato è stato ridisciolti in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e infine purificato mediante cromatografia usando come eluente la miscela 95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH. Il prodotto desiderato, ottenuto tra il primo protocollo con una purezza GC del 97% con una resa del 87% mentre mediante il secondo protocollo **9d** è stato ottenuto con una purezza GC del 95% e con una resa del 75%.

<sup>1</sup>H NMR (600 Mhz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.23 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 6.32 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.74 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H).

Le proprietà spettroscopiche di **9d** così ottenuto sono in accordo con quelle riportate in letteratura per lo stesso composto.<sup>65</sup>

## 4.7 Sintesi del Pterostilbene

### (E)-4-(3,5-Dimetossistiril)fenolo (5a)

Il prodotto grezzo ottenuto trattando l'acido (3,5-Dimetossifenil)boronico (**7b**) e il bromuro protetto (**6e**) così come descritto nella procedura generale per reazioni di Suzuki-Miyaura condotte in etanolo-acqua (prova, Tab. ) è stato purificato mediante cromatografia flash usando la miscela esano- acetato di etile 90:10 come eluente.

P.f. : 84–85 °C (lett. P.f. 85–86°C);

$^1\text{H}$  NMR: (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.74 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 6.36 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.75 (s, 6H);

Le proprietà chimico-fisiche e spettroscopiche di così ottenuto sono in accordo con quelle riportate in letteratura per lo stesso composto.<sup>82</sup>

# Bibliografia

1. (a) Anastas, P. T.; Williamson, T. C.; *ACS Symposium Series*, **1996**, Volume 626, (Green Chemistry; Noyori, R.; *Chem. Commun.*, **2005**, 1807–1811; (b) Anastas, P. T.; Williamson T. C.; Hjeresen, D.; Breen, J. J.; *Environ. Sci. Technol.*, **1999**, 33 (5), pp 116A-119; (c) Li, C. J.; Anastas, P. T.; *Chemical Society reviews*, **2012**, 41, (4), 1413-4
2. (a) C. E. Garrett, K. Prasad, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 889; (b) C. J. Welch, J. Albaneze-Walker, W. R. Leonard, M. Biba, J. DaSilva, D. Henderson, B. Laing, D. J. Mathre, S. Spencer, X. Bu, T. Wang, *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, 9, 198.
3. (a) R. Bates; *Organic Synthesis Using Transition Metals*, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; (b) B. Cornils, W. A. Herrmann; *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
4. (a) S. State; *Acc. Chem. Res.* **1982**, 358, 24; (b) T. Van Leeuwen, W.N.M. Piet; *Homogeneous Catalysis*, **2004**; (c) G. Rothenberg, *Catalysis Concepts*, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2008**
5. (a) A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; (b) L. S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2nd ed., University Science Books, Sausalito, **1999**; (c) E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Ed. Wiley Interscience, New York, **2002**; (d) N. Miyaura, *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*, Ed. Springer, Berlin, **2002** (Series Topics in Current Chemistry, No. 219); (e) A. Suzuki, *In Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, pp 49-97; (f) A. Suzuki, *Modern Arene Chemistry*, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp 53-106; (g) K. C. Nicolaou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442 – 4489; (h) L. Brandsma, S. F. Vasilevsky, H. D. Verkruijsse, *Applications of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*; Springer: Berlin, **1988**; (i) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **1996**, p 582; (l) K. Sonogashira, F. Diederich, P. J. Stang, *In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Eds.; Wiley-VCH: New York, **1998**; pp 203–229; (m) K. Sonogashira, E. Negishi, *In Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Ed. Wiley-VCH: New York, **2002**; (n) F. Babudri, G. M. Farinola, F. J. Naso, *Mater.*

- Chem.*, **2004**, 14, 11–34; (o) J. –P. Carbet, G. Mignani, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 2561.
6. (a) A. M. Rouhi, *Chem. Eng. News* **2004**, 82, 49; (b) M. Pagliaro; V. Pandarus; R. Ciriminna; F. Béland; P. DemmaCarà, *ChemCatChem* **2012**, 4 (4), 432..
  7. (a) B.P. Bandgar, S.V. Bettigeri, J. Phopase, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6959; (b) H. Sajiki, T. Kurita, A. Kozaki, G. Zhang, Y. Kitamura, T. Maegawa, K. Hirota, *Synthesis* **2005**, 852.
  8. (a) A. Zapf, M. Beller, *Top. Catal.* **2002**, 19, 101; (b) J. G. de Vries, *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1086.
  9. B. Cornils, W.A. Herrmann, , *J. Catal.*, **2003** 216, 23.
  10. Modak, M. J.; *Resonance*, **2002**, 7 (9), 69-77.
  11. (a) H.-U. Blaser, A. Indolese, A. Schnyder, H. Steiner, M. Studer, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, 173, 3; (b) A. Biffis, M. Zecca, M. Basato, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, 173, 249. (c) M. Seki, *Synthesis*, **2006**, 2975 (d) F. Zhao, B. M. Bhanage, M. Shirai, M. Arai, *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 843 (e) A. Kirschning, *Polymeric Materials in Organic Synthesis and Catalysis*, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, pp 201-240; (f) J. A. Gladysz, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3215; (g) C. A. McNamara, M. J. Dixon, M. Bradley, *Chem. Comm.*, **2003**, 293; (h) H. U. Blaser, U. Siegrist, H. M. Steiner, *Fine Chemycals through Heterogeneous Catalysis*, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 389; (i) K. U. Schning, N. End, *Immobilized Catalysts*, Ed. *Top. Curr. Chem.*, **2004**, 242, pp 241-273.
  12. (a) A. Biffis, E. Scattolin, N. Ravasio, F. Zaccheria, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 8761; (b) M. B. Thathagar, G. Rothenberg, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 111; (c) M. B. Thathagar, J. Beckers, G. Rothenberg, *Green Chem.*, **2004**, 6, 215; (d) A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.*, **1982**, 15, 178 – 184; (e) B. Clapham, T. S. Reger, K. D. Janda, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4637; (f) D. A. Pears, S. C. Smith, *Aldrichimica Acta*, **2005**, 28, 23-33; (g) A. Corma, H. García, A. Primo, *Journal of Catalysis*, **2006**, 241, 123, (h) L. Yin, J. Liebscher, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 133; (i) J.-P. Corbet, G. Magnani, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 2651; (l) C. E. Garrett, K. Prasad, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 889; (m) C. J. Welch, Albaneze-Walker, W. R. Leonard, M. Biba, J. DaSilva, D. Henderson, B. Laing, D. J. Mathre, S. Spencer, X. Bu, T. Wang, *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, 9, 198.

13. M. Benaglia, *Recoverable and Recyclable Catalysts*, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
14. (a) U. C. Dyer, P. D. Shapland, P. D. Tiffin, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 42, 1765–1767; (b) M. Gruber, S. Chouzier, K. Koehler, L. Djakovitch, *Appl. Catal., A: Gen.* **2004**, 265, 161–169; (c) H. Hagiwara, Y. Shimizu, T. Hoshi, T. Suzuki, M. Ando, K. Ohkubo, C. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4349; (d) F. Zhao, M. Shirai, M. Arai, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2000**, 154, 39.
15. L. Djakovitch, M. Wagner, C. G. Hartung, M. Beller, K. Koehler, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2004**, 219, 121.
16. (a) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, **1985**, 57, 1749; (b) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, **1994**, 66, 213; (c) M. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457; (d) L. Bai, J. –X. Wang, *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, 535–553; (e) F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis*, **2004**, 2419–2440; (f) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 653, 83; (g) N. Yasuda, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 253, 279; (h) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 1359; (i) S. Bräse, J. H. Kirchhoff, J. Köbberling, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 885; (l) A. Suzuki, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B*, **2004**, 80, 359; (m) H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 2013; (n) M. Ruben, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 1461.
17. H. Zhang; F. Kwong; Y. Tian; K. Chan, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63 (20), 6886–6890
18. A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.*, **1982**, 15, 178 – 184.
19. A. Gala, J. Stanford, J. Jenkins, M. Kugelman, *Org. Proc. Res. Dev.*, **1997**, 1, 163.
20. (a) A. Suzuki, *In Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, pp 49–97; (b) N. T. S. Phan, M. Van Der Sluys, C. W. Jones, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 609; (c) S. Liu, J. Xiao, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, 270, 1; (d) O. Navarro, R. A. Kelly, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 16194; (e) L. Botella, C. Najera, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 179; (f) L. Botella, C. Najera, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 663, 46; (g) D. A. Alonso, C. Najera, M. C. Pacheco, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5588; (h) C. Rocaboy, J. A. Gladysz, *New. J. Chem.*, **2003**, 27, 39; (i) C. S. Consorti, M. L. Zanini, S. Leal, G. Ebeling, J. Dupont, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 983; (l) M. R. Buchmeiser, K. Wurst, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 11101; (m) M. Mayr, M. R. Buchmeiser, *Macromol. Rapid*

- Commun.*, **2004**, 25, 231; (n) M. R. Buchmeiser, S. Lubbad, M. Mayr, K. Wurst, *Inorg. Chim. Acta*, **2003**, 345, 145.
21. (a) G. A. Grasa M. S. Viciu, J. Huang, C. Zhang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2002**, 21, 2866; (b) C. Zhang, M. L. Trudell, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 595; (c) W. A. Herrmann, C. W. K. Gstöttmayr, V. P. W. Böhm, E. Herdtweck, M. Grosche, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1363.
22. (a) S. D. Walker, T. E. Border, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 1871; (b) H. N. Nguyen, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 11818; (c) K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 6173; (d) K. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 3358.
23. (a) W. A. Herrmann, C. –P. Reisinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 1844; (b) M. Beller et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 1848.
24. (a) D. Y. Chung, E. H. Kim, *J. Radioanal. Nucl. Chem. Articles*, **1996**, 204, 265; (b) Y. Baba, Y. Kawana, J. Shibata, *Solv. Extr. Res. Jpn.*, **1995**, 2, 93; (c) G. Zuo, M. Muhammed, *Solv. Extr. Ion. Exch.*, **1995**, 13, 879; (d) V. W. Rosso, D. A. Lust, *Org. Proc. Res. Dev.*, **1997**, 1, 311; (e) A. K. De, S. M. Khoper, R. A. Chalmes, *Solvent. Extr. of Metals*, Van Nostrand Co. New York, **1980**; (f) Q. Yang, S. Ma, J. Li, F. Xiao, H. Xiong, *Chem. Commun.*, **2006**, 2495; (g) H. Hagio, M. Sugiura, S. Kobeyashi, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 375; (h) M. L. Kantam, M. S. Subhas, S. Roy, M. Roy, *Synlett*, **2006**, 633; (d) H. S. He, J. J. Yan, R. Shen, S. Zhuo, P. H. Toy, *Synlett*, **2006**, 563.
25. Seki; Masahiko; *Synthesis* **2006**, 18, 2975-2992.
26. G. Mark, A. Villiger, R. Buchecker, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3277.
27. (a) T. Tagata, M. Nishida, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 9412; (b) Y. Mori, M. Seki, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 1571; (c) D. S. Ennis, J. McManus, W. Wood-Kaczmar, J. Richardson, G. E. Smith, A. Carstairs, *Org. Proc. Res. Dev.*, **1999**, 3, 248.
28. (a) H. Sakurai, T. Tsukuda, T. Hirao, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 2721; (b) A. Arcadi, G. Cerichelli, M. Chiarini, M. Correa, D. Zorzan, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4080; (c) M. Lysén, K. Köhler, *Synlett*, **2005**, 1671.
29. Jana, S.; Haldar, S.; Koner, S.; *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 4820-4823.

30. T. Maegawa, Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Sakurai, A. Tanaka, Kobayashi, K. Endo, U. Bora, T. Kurita, A. Kozaki, H. Sajiki, Y. Monguchi, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 5937.
31. C. R. LeBlond, A. T. Andrews, Y. Sun, J. R. Jr. Sowa, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1555.
32. (a) D. Kudo, Y. Masui, M. Onaka, *Chemistry Lett.*, **2007**, *36*, 918; (b) W. Kabalka, R. M. Pagni, *Tetrahedron*, **1997**, *24*, 7999; (c) G. W. Kabalka, R. M. Pagni, C. M. Hair, *Org. Lett.*, **1999**, *9*, 1423; (d) C. M. Crudden, M. Sateesh, R. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 10045; (e) Q. Yang, S. Ma, J. Li, F. Xiao, H. Xiong, *Chem. Commun.*, **2006**, 2495; (f) N. Kim, M. S. Kwon, C. M. Park, J. Park, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 7057; (g) R. B. Bedford, U. G. Singh, R. Walton, S. A. Davis, *Chem. Mater.*, **2005**, *17*, 701; (h) N. Gürbüz, I. Özdemir, T. Seçkin, R. Çetinkaya, *J. Inorg. Organomet. Polym.*, **2004**, *14*, 149; (i) S. Paul, J. H. Clark, *Green Chem.*, **2003**, *5*, 635; (l) E. B. Mubofu, J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *Green Chem.*, **2001**, *3*, 23.
33. A. Gniewek, J. J. Ziolkowski, A. M. Trzeciak, M. Zawadzki, H. Grabowska, J. Wrzyszczyk, *J. of Catal.*, **2008**, *254*, 121.
34. D. Kudo, Y. Masui, M. Onaka, *Chemistry Lett.*, **2007**, *36*, 918.
35. (a) A. Corma, H. García, A. Leyva, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2002**, *236*, 179; (b) H. Koslick, I. Mönnich, E. Paetzold, H. Fuhrmann, R. Fricke, D. Müller, G. Oehme, *Microporous Mater.*, **2001**, *44*, 537; (c) E. Paetzold, G. Oehme, H. Fuhrmann, M. Richter, R. Eckelt, M. M. Pohl, H. Kosslick, *Microporous Mesoporous Mater.*, **2001**, *44*, 517; (d) O. Vassilyev, J. H. Chen, G. S. Hall, J. G. Khinast, *Microporous Mesoporous Mater.*, **2006**, *92*, 101; (e) C. C. Tzschucke, C. Markert, G. Glatz, W. Bannwarth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4500.
36. (a) H. Bulut, L. Artok, S. Yilmaz, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 289; (b) L. Artok, H. Bulut, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3881.
37. Wang, W.; Wang, R.; Wu, F.; Wan, B.; *React. Kinet. Catal. Lett.* **2005**, *85*, *2*, 277-282.
38. Kantam, M.L.; Roy, M.; Roy, S.; Madhavendra, S.S.; Choudary, B.M.; Lal de, R.; *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8002–8009.

39. (a) T. J. Colacot, E. S. Gore, A. Kuber, *Organometallics*, **2002**, 21, 3301; (b) Y. Wang, D. R. Sauer, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2793; (c) W. C. Shien, R. Shekhar, T. Blacklock, A. Tedesco, *Synthetic Commun.*, **2002**, 32, 1059; (d) K. C. Y. Lau, H. S. He, P. Chiu, P. H. Toy, *J. Comb. Chem.*, **2004**, 6, 955; (e) C. A. Lin, F. T. Luo, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 7565; (f) P. Lan, D. Berta, J. Porco, M. S. South, J. J. Parlow, *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 9678; (g) K. Inada, N. Miyaura, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 8661.
40. (a) J. W. Byun, Y. S. Lee, *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45, 1837; (b) S. J. Broadwater, D. T. McQuade, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 2131.
41. (a) W. January, *Chem. Rev.* **1995**, 1, 2457-2483; (b) J. K. Stille, K. S. Y. Lau, *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 434.
42. Su-Bum Jang; *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38, 1793-1796.
43. a Y. Yamada; K. Takeda; *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7733-7741.
44. N. Hoshiya; N. Isomura; *Chem. Cat. Chem.* **2009**, 1, 279-285.
45. Z. Lei; Z. Weide; *Sci. China Chem.* **2008**, 51, 241-247.
46. S. Kotha; K. Lahiri; D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, 58 (625), 9633.
47. The BIG 1-98 Collaborative Group, *N Engl J Med*, **2009**, 20, 361-766.
48. S. Levenson; I. L. Kliakhandler; K. M. Svoboda; K. M. Pease; S. Kaiser; III, J. E. Ward; V. C. Jordan, *Br. J. Cancer* **2002**, 87 (4), 449.
49. (a) Z. Desta; B. Ward; N. V Soukhova; D. Flockhart, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, 310 (3), 1062; (b) D.-Y. Wang; R. Fulthorpe; S. N. Liss; E. Edwards a. *Mol. Endocrinol.* **2004**, 18 (2), 402.
50. C. Zhou; R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (10), 3765.
51. Nunes, N.; Limberger, J.; *Synthesis*, **2009**, 6, 2761-2765.
52. Llyod, D.; Hughes, R.; *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5612-5615.

53. L. Michalik; J. Auwerx; J. P. Berger; V. K. Chatterjee; C. K. Glass; F. J. Gonzalez; P. Grimaldi; T. Kadowaki; M. Lazar; S. O. Rahilly; C. N. Palmer; J.; Reddy, J. K. Plutzky; B. M. Spiegelman; B. Staels *Pharmacol. Rev.* **2006**, 58 (4), 726.
54. T. Kim et al.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 4122-4126.
55. Macklin, T.; Micalizio, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1392-1393.
56. Stewart, S.; Polomska, M.; *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 2241-2244.
57. (a) A. Carpita; A. Gini; Tesi di Laurea Magistrale in Chimica, **2013**; (b) A. Carpita; E. Paltrinieri; Tesi di Laurea Triennale in Chimica, **2012**.
58. (a) S. Ko; S. Kim; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 1176-1179; (b) P. Langcake R. J. Pryce, *Specialia* **1977**, 151; (c) C. S. Mizuno; G. Ma; S. Khan; A. Patny; M. A. Avery; Rimando, A. M. Design, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16 (7), 3800–3808; (d) YS. Chiou; ML. Tsai; K. Nagabhushanam; YJ. Wang; CH. Wu; CT. Ho; MH. Pan; *J Agric Food Chem.* **2011** 6, 2725-33.
59. Lobo, L.; da Silva, G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 1838-1844.
60. H. Hattori et al.; *Bioorg. Med. Chem.*, 19, **2011**, 5392–5401. K. C. Rajanna , N. Reddy , M. R. Reddy , P. K. Saiprakash; *Journal of Dispersion Science and Technology*, 28, 4, **2007**.
61. M. Franceschin; Frasca S.; Alvino A.; Bianco. A.; *Lett. Org. Chem.*, 4, **2007**, 86-91.
62. K. C. Rajanna , N. Reddy , M. R. Reddy , P. K. Saiprakash; *Journal of Dispersion Science and Technology*, 28, 4, **2007**.
63. Johnson, R. G.; Ingham, R. K., *Chem. Rev.*, 56, 2, **1956**, 219–269.
64. T. Evans; *J. Chem. Edu.*, 83, 7, **2006**.
65. S. Georgiades, J. Clardy; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, **2008**, 3117-3121.
66. a) M. B. Dewal, A. S. Wani, C. Vidailac, D. Oupicky, M.J. Rybak, S. M. Firestine; *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 51, 145-153; b) J. S. Lee, Y. Hunseung, G. S. Young, K. J. Jae, K. Jinwoong; *Planta Med*, **2008**, 74, 1481–1487; c) Y. S. Bae, J. H. Lee, M. S. Seo, S. Y. Lee, S. Choi; *Patent WO2011028044 A2*, **2011**; d) Y. Oginara, H. Mizuimori, M. Matzuno, A. Nagatsu; *Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, 49, 1644.

67. a) N. Suzan, F. Fache, O. Piva, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 5261-5266; b) D. R. Brandt, K. M. Pannone, J. J. Romano, E. G. Casillas, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 9994; c) G. Solladie, L. G. Kempf, *Tetrahedron Asymm*, **1996**, 7, 2371-2379.
68. H. Yuan, W. Lu, L. Wang, L. Shan, H. Li, J. Huang, Q. Sun, W. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, 62, 148-57.
69. a) J. Wilken, A. Kanschik-Conradsen, S. Wassmann-Wilken; US20050234261 A1, **2004**; b) M. Abe, H. Fukuda, K. Nakanishi, K. Okuda, *Phytochemistry*, **2012**, 84, 56-67; c) K. R. Desale, S. L. Patil, *Int. J Pharm Bio Sci.*, **2013**, 4, 97-103.
70. Brown et al.; *Org. Chem.*, 54, 26, **1989**
71. B. Rosen, D. Wilson, C. Wilson, M. Peterca; *J. Am. Chem. Soc.*, 131, (47), **2009**, 17500–17521.
72. M. Mahesh; J. Murphy; H. P. Wessel, *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (10), 4118.
73. H. Zeng; R. Hua, *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (2), 558.
74. V. P. Dyadchenko; M. Dyadchenko; V. N. Okulov; D. Lemenovskii, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696 (2), 468.
75. E. N. Bess; M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2013**, 15 (3), 646.
76. N. Miyaura; K. Yamada; H. Suginome; A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 8, 972.
77. J. Theodore W. Lewcock F. Pope *J. Chem. Soc. Trans.*, **1912**, **101**, 604-611.
78. L. Chu; P. Chih; W. Bo-Jian; C. Chou, *Heterocycles*, **2007**, 71, 165.
79. M. Mahesh; J. A. Murphy; H. P. Wessel, *J. Org. Chem* **2005**, 23, 4118.
80. C. Ye; J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (10), 8561.
81. K. van Alem; G. Belder; G. Lodder; H. Zuilhof, *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (1), 179
82. Y. Zou; Q. Huang; T.-K. Huang; Q.-C. Ni; E.-S. Zhang; T.-L. Xu; M. Yuan; J. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11 (40), 696

