

## INDICE

|   |       |
|---|-------|
| <b>1. INTRODUZIONE</b>  | pg.1  |
| <i>PARTE A – Sintesi di Derivati Eterociclici Mediante formazione di</i>            |       |
| <i>Legami Carbonio-Eteroaomo Metallo catalizzata.</i>                               | pg.1  |
| <b>1.1 Molecole eterocicliche ottenute per formazione del legame Y-C a</b>          |       |
| <i>partire dai corrispondenti derivati aciclici. Reazione intramolecolare</i>       |       |
| <i>di alcheni, alleni e alchini aventi gruppi N-H, O-H, C=O e C=N.</i>              | pg.4  |
| 1.1.1-Alcheni.  | pg.5  |
| 1.1.2-Alleni.   | pg.10 |
| 1.1.3-Alchini.  | pg.14 |
| 1.1.3.1-Reazione intramolecolare degli alchini con gruppi funzionali                |       |
| <i>O-H ed N-H.</i>  | pg.14 |
| 1.1.3.2-Reazione intramolecolare di alchini con gruppi funzionali                   |       |
| <i>C=O e C=N.</i>   | pg.16 |
| <b>1.2 Eterocicloaddizione: Cicloaddizione Intramolecolare e Intramolecolare</b>    |       |
| <i>diComposti aventi Legami Insaturi Carbonio-Carbonio e</i>                        |       |
| <i>Carbonio-Eteroaomo.</i>  | pg.19 |
| 1.2.1-Etero-Cicloaddizione[2+2].  | pg.19 |
| 1.2.2-Etero-Cicloaddizione[2+2+1].  | pg.21 |
| 1.2.3-Etero-Cicloaddizione[2+2+2].  | pg.22 |
| 1.2.4-Etero-Cicloaddizione[3+2].  | pg.23 |
| 1.2.5-Etero-Cicloaddizione[4+2].  | pg.24 |
| 1.2.6-Etero-Cicloaddizione[5+2].  | pg.25 |
| 1.2.7-Carbonilazione.   | pg.26 |
| <b>1.3 Reazione Intramolecolare di Aril e Vinil Alogenuri. Formazione di Legami</b> |       |
| <i>Carbonio-Eteroaomo.</i>  | pg.27 |
| 1.3.1-Reazione di coupling intramolecolare con un                                   |       |
| <i>eteroaomo.</i>   | pg.28 |

|  |        |
|--|--------|
| 1.3.2-Reazione di Ammino-Heck.   | pg. 29 |
| 1.3.3-Reazione di inserimento di un legame C-C insaturo e coupling con un eteroatomo.  | pg.29  |
| 1.3.4-Reazione di coupling Cassan-Heck-Sonogashira di alchini terminali seguita da ciclizzazione.  | pg.30  |
| <b>PARTE B – Recenti Sviluppi nella Sintesi di Derivati Eterociclici Mediante l' Uso del Sistema Catalitico PdI<sub>2</sub>/KI.</b>                            |        |
| 1.1 Sintesi di eterocicli mediante cicloisomerizzazione PdI <sub>2</sub> –catalizzata di (Z)-2-en-4-in-1-oli, (Z)-2-en-4-in-1-tioli e (Z)-(2-en-4-inil)ammine. | pg.32  |
| 1.2 Sintesi di eterocicli mediante reazione di carbonilazione ossidativa PdI <sub>2</sub> -catalizzata di alchini funzionalizzati.                             | pg.35  |
| 1.2.1-Ciclocarbonilazione ossidativa PdI <sub>2</sub> -catalizzata di alchini semplici e funzionalizzati.  | pg.36  |
| 1.2.2-Ciclizzazione Dialcossicarbonilazione Ossidativa PdI <sub>2</sub> -catalizzata di 1,5-diini.   | pg.39  |
| 1.2.3-Ciclizzazione Alcossicarbonilazione Ossidativa PdI <sub>2</sub> -catalizzata di alchini funzionalizzati 1,5-diini.                                       | pg.39  |
| 1.2.4-Ciclizzazione-Monoamminocarbonilazione Ossidativa PdI <sub>2</sub> -catalizzata di alchinoli.  | pg.44  |
| 1.2.5-Ciclocarbonilazione ossidativa PdI <sub>2</sub> -catalizzata di amminoalcooli, 2-amminofenoli e diammine aromatiche.                                     | pg.47  |
| 1.3 Sintesi di eterocicli per reazione di carbonilazione riduttiva e additiva PdI <sub>2</sub> -catalizzata.   | pg.50  |
| 1.3.1-La carbonilazione riduttiva e additiva.  | pg.50  |
| 1.3.2-Sintesi di eterocicli per reazione di carbonilazione additiva PdI <sub>2</sub> -catalizzata.   | pg.50  |
| 1.3.3-Sintesi di eterocicli per reazione di carbonilazione riduttiva PdI <sub>2</sub> -catalizzata.  | pg.54  |

|   |        |
|---|--------|
| <b>PARTE C – Importanza Generale dei Nuclei Eterociclici.</b>   | pg.55  |
| <b>2. RISULTATI E DISCUSSIONE</b>   | pg.57  |
| <b>2.1 Introduzione.</b>  | pg.57  |
| <b>2.2 Sintesi di derivati Benzofuranici-2-Acetici mediante Catalisi Omobimetallica Sequenziale</b>   | pg.58  |
| 2.2.1- <i>Ipotesi di lavoro.</i>  | pg.60  |
| 2.2.1- <i>Reazione di Carbonilazione PdI<sub>2</sub>-catalizzata dell'1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1-olo.</i>   | pg.63  |
| 2.2.2- <i>Reazione di Carbonilazione PdI<sub>2</sub>-catalizzata di 1-(2-allilossifenil)-2-in-1-oli, variamente sostituiti, per la sintesi di derivati benzofuran-2-acetici.</i>                                    | pg.72  |
| <b>2.3 Sintesi di derivati Benzofuran-2-Ammidici mediante Amminocarbonilazione PdI<sub>2</sub>-catalizzata.</b>   | pg.79  |
| 2.3.1- <i>Reazione di amminocarbonilazione PdI<sub>2</sub>-catalizzata dell'1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1-olo in presenza di morfolina.</i>  | pg. 81 |
| 2.3.2- <i>Reazione di amminocarbonilazione PdI<sub>2</sub>-catalizzata di 1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1-oli, variamente sostituiti, in presenza di morfolina per la sintesi di derivati benzofuran-2-ammidici.</i> | pg.85  |
| 2.3.3- <i>Reazione di Amminocarbonilazione PdI<sub>2</sub>-catalizzata dell'1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1-olo in presenza di ammine secondarie diverse dalla morfolina.</i>  | pg.88  |
| 2.3.4- <i>Reazione di Amminocarbonilazione PdI<sub>2</sub>-catalizzata dell'1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1-olo in presenza di ammine primarie.</i>  | pg.91  |
| <b>2.4 Sintesi di composti chinolinici mediante reazione di Eterociclizzazione metallo-catalizzata di 1-(2-amminoaril)-2-in-1-oli.</b>  | pg.96  |
| 2.4.1- <i>Importanza farmacologia dei nuclei chinolinici.</i>   | pg.98  |
| 2.4.2- <i>Reazione di Eterociclizzazione metallo-catalizzata</i>  |        |

|   |               |
|---|---------------|
| <i>del 2-(2-amminofenil)oct-3-in-2-olo.</i>   | <i>pg.100</i> |
| <b>2.4.3-Reazione di Eterociclizzazione Pd-catalizzata e Cu-catalizzata</b>                                   |               |
| <i>dei 2-(2-amminofenil)oct-3-in-2-oli variamente sostituiti, per la sintesi di derivati Chinolinici.</i>     | <i>pg.104</i> |
| <b>2.5 Sintesi di derivati Chinolin-3-acetici ottenuti per reazione di</b>                                    |               |
| <i>Eterociclizzazione-Carbonilazione PdI<sub>2</sub>-catalizzata.</i>   | <i>pg.112</i> |
| <b>2.5.1-Reazione di eterociclizzazione-carbonilazione PdI<sub>2</sub>-catalizzata di</b>                     |               |
| <i>2-(2-amminofenil)oct-3-in-2-oli, variamente sostituiti, per la sintesi di derivati chinolin-3-acetici.</i> | <i>pg.117</i> |
| <b>3. CONCLUSIONI</b>   | <i>pg.121</i> |
| <b>4. PARTE SPERIMENTALE</b>  | <i>pg.122</i> |
| <b>4.1 Strumenti Utilizzati.</b>  | <i>pg.122</i> |
| <b>4.2 Preparazione degli 1-(2-Allilossifenil)-2-in-1-oli (1).</b>  | <i>pg.122</i> |
| <b>4.2.1-Preparazione degli 1-(2-Allilossifenil)-2-in-1-oli (1a, 1a', 1c-1r)</b>                              |               |
| <i>e del 2-(1-idrossi-3-fenil-2-inil)fenolo (10h).</i>  | <i>pg.122</i> |
| <b>4.2.1.1-Preparazione dell'alchinilmagnesio bromuro.</b>  | <i>pg.122</i> |
| <b>4.2.1.2-Allilazione delle 1-(2-Idrossifenil)aldeidi o chetoni seguita</b>                                  |               |
| <i>dall'addizione dell'alchinilmagnesio bromuro.</i>  | <i>pg.123</i> |
| <b>4.2.1.3-Allilazione del metil 2-Idrossibenzoato seguita dall'addizione</b>                                 |               |
| <i>dell'esinilmagnesio bromuro.</i>   | <i>pg.124</i> |
| <b>4.2.1.4-Addizione di feniletinilmagnesio bromuro alla</b>  |               |
| <i>2-Idrossibenzaldeide.</i>  | <i>pg.125</i> |
| <b>4.2.2-Preparazione del 2-(2-Allilossifenil)-prop-2-in-1-olo (1b).</b>                                      | <i>pg.125</i> |
| <b>4.2.2.1-Preparazione dell'etinilmagnesio bromuro.</b>  | <i>pg.125</i> |
| <b>4.2.2.2-Allilazione della 2-Idrossibenzaldeide seguita dall'addizione</b>                                  |               |
| <i>di etinilmagnesio bromuro.</i>   | <i>pg.126</i> |
| <b>4.3 Procedura Generale di Carbonilazione per la Sintesi dei Derivati</b>                                   |               |

- Benzofuran-2-acetici (2) e Separazione dei Prodotti.* pg.127
- 4.3.1-Carbonilazione dell'1-(2-Allilossifenil)-ept-2-in-1-olo (**1a**) per l'ottenimento della miscela dell'estere metilico dell'acido 2-Benzofuran-2-il-esanoico (**2a**), dell' 1-Allilossi-(1-metossiept-2-inil)benzene (**4a**) e dell'estere metilico dell'acido 4-(2-Allilossifenil)-2-butilbuta-2,3-dienoico(**5a**). pg.128
- 4.3.2-Carbonilazione del 2-(2-allilossifenil)-ott-3-in-2-olo (**1e**) per l'ottenimento della miscela dell'estere metilico dell'acido 2-(3-Metilbenzofuran-2-il)-esanoico (**2e**), e del 2-(1-metil-eneept-2-inil)fenolo(**6e**) pg.128
- 4.3.3-Carbonilazione del 2-(2-Allilossifenil)-5,5-dimetil-3-in-2-olo (**1f**) per l'ottenimento della miscela dell'estere metilico dell'acido 3,3-Dimetil-2-(3-Metilbenzofuran-2-il)-butanoico (**2f**), e del 2-(4,4-Dimetil-1-metileneept-2-inil)fenolo(**6f**). pg.129
- 4.3.4-Carbonilazione del 2-(2-Allilossifenil)-4-fenilbut-3-in-2-olo (**1g**) per l'ottenimento della miscela dell'estere metilico dell'acido (3-Metilbenzofuran-2-il)-fenilacetico (**2g**), e del 2-(Metossifenilmetil)-3-metilbenzofurano (**7g**). pg.129
- 4.3.5-Carbonilazione del 1-(2-Allilossifenil)-1,3-difenilprop-2-in-2-olo (**1i**) per l'ottenimento della miscela dell'estere metilico dell'acido Fenil-(3-fenilbenzofuran-2-il)-acetico (**2i**), e del 2-(Metossifenilmetil)-3-metilbenzofurano (**7i**). pg.130
- 4.4 Procedura Generale di Amminocarbonilazione per la Sintesi dei Derivati Benzofuran-2-ammidici (9) e Separazione dei Prodotti.** pg.130
- 4.4.1 Procedura generale di amminocarbonilazione condotta in presenza di Morfolina (8a) e separazione dei prodotti ottenuti. pg.130
- 4.4.2-Carbonilazione del 1-(2-Allilossi-5-fenilprop-2-inil)fenolo (**10h**) in presenza di morfolina per la sintesi del 2-Benzofuran-2-il-1-morfolin-4-il-2-fenil-etanone (**9da**). pg.131

|   |               |
|---|---------------|
| <i>4.4.3-Procedura generale di amminocarbonilazione condotta in presenza di ammine secondarie (8b, 8c, 8d, 8e) e separazione dei prodotti ottenuti.</i>   | <i>pg.131</i> |
| <i>4.4.4-Procedura generale di amminocarbonilazione condotta in presenza di ammine primarie (11a, 11b, 11c, 11d) e separazione dei prodotti ottenuti.</i>   | <i>pg.132</i> |
| <b>4.5 Procedura Generale per la Sintesi dei Derivati Chinolinici</b>   | <i>pg.132</i> |
| <i>4.5.1- Cicoisomerizzazione del prodotto crudo 14ac per l'ottenimento della miscela del 2-tert-Butil-4-metilchinolina (15ac) e del 2-(1-metossi-1,4,4-trimetilpent-2-inil)fenilammina (16ac).</i> | <i>pg.134</i> |
| <b>4.6 Procedura Generale per la Sintesi di Derivati Chinolin-3-Acetici</b>   | <i>pg.135</i> |
| <b>4.7 Caratterizzazione dei prodotti</b>   | <i>pg.137</i> |
| <i>4.7.1-Caratterizzazione substrati</i>  | <i>pg.138</i> |
| <i>4.7.2-Caratterizzazione Prodotti</i>   | <i>pg.158</i> |
| <b>5. BIBLIOGRAFIA</b>  | <i>pg.223</i> |