



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**SCUOLA DI DOTTORATO IN SCIENZE MOLECOLARI**

Indirizzo: Scienze chimiche

*XXVII ciclo*

## **SINTESI ORGANICHE IN FLUSSO CONTINUO**

DIRETTORE DELLA SCUOLA: *Prof. A. Polimeno*

TUTOR: *Prof. M. Maggini*

*Dr. M. Galvagni (F.I.S: s.p.a)*

*DOTTORANDO: Christian Corrado De Filippo*

*(Matricola 1040086)*

**2011-2014**



# INDICE

Riassunto.....	9
Abstract .....	11
1. Introduzione.....	13
1.1 Concetti chiave della microfluidica: la meccanica dei fluidi reali e ideali .....	13
1.2 La diffusione del calore nei fluidi: il numero di Péclet e Prandtl .....	19
1.3 I reattori fluidici e i processi chimici industriali .....	19
1.3.1 I reattori <i>batch</i> .....	20
1.3.2 I reattori fluidici .....	23
1.3.2 Il controllo della temperatura nei processi in flusso continuo.....	24
1.3.3 Il trasferimento di materia e il mescolamento in un reattore fluidico .....	25
1.3.4 Il controllo della stechiometria e dei tempi di reazione per un processo in condizioni di flusso continuo .....	27
1.3.5 Il controllo dei tempi di reazione: Il tempo di residenza .....	28
1.3.6 Confronto con i sistemi batch e CSTR: La space time yield .....	30
1.4 La chimica in flusso e le aziende: Il progetto di dottorato e la collaborazione con F.I.S. ....	31
1.5 Bibliografia .....	37
<b>PARTE I: LA TECNOLOGIA FLUIDICA APPLICATA ALLA SINTESI DI COMPOSTI FARMACOLOGICAMENTE ATTIVI .....</b>	<b>39</b>
<b>CAPITOLO 2/A: LA REAZIONE DI SUZUKI-MYAURA E LA SUA APPLICAZIONE NEL CAMPO DELLA SINTESI DI STRUTTURE BIFENILICHE .....</b>	<b>41</b>
2A.1 Introduzione .....	41
2A.2 Risultati e discussione .....	43
2A.2.1 Coupling di Suzuki in condizioni <i>batch</i> : sistemi modello .....	43
2A.2.2 Coupling di Suzuki in condizioni di flusso continuo: Sistemi modello.....	45
2A.2.3 Sintesi di active pharmaceutical ingredients - API.....	47
2A.3 Conclusioni .....	52

2A.4 Parte sperimentale .....	53
2A.4.1 Sintesi di acido 4-tolilboronico .....	53
2A.4.2 Sintesi di acido 4-metossiboronico.....	53
2A.4.3 Sintesi di 4-bromobenzaldeide protetta .....	54
2A.4.4 Sintesi di acido 4-formilfenilboronico .....	54
2A.4.5 Metodo generale per la sintesi di sistemi bifenilici modello in <i>batch</i> .....	55
2A.4.5.1 4-metilbifenile .....	55
2A.4.5.3 4-formilbifenile.....	55
2A.4.6 Sintesi di 4-formilbifenile in condizioni di flusso continuo:Sistema binario	56
2A.4.7 Sintesi di sistemi bifenilici in condizioni di flusso continuo:Sistema ad una pompa.....	57
2A.4.7 Sintesi del lattame 2 .....	58
2A.4.8 Sintesi <i>batch</i> del derivato 4: metodo con MeOH/toluene.....	58
2A.4.9 Sintesi <i>batch</i> del derivato 4: metodo con DMF/H <sub>2</sub> O .....	59
2A.4.10 Sintesi in condizione di flusso continuo del derivato 4 in MeOH/toluene .	59
2A.4.11 Sintesi in condizione di flusso continuo del derivato 4 in DMF/H <sub>2</sub> O.....	60
2A.5 Appendice .....	63
2A.6 Bibliografia.....	67
<b>CAPITOLO 2/B: STUDIO PER LA SINTESI DI LAPATINIB .....</b>	<b>69</b>
2B.1 Introduzione.....	69
2B.2 Risultati e discussione.....	71
2B.2.1 Studio della reazione in condizioni <i>batch</i> .....	71
2B.2.2 Coupling di Suzuki in flusso continuo .....	74
2B.3 Conclusioni.....	75
2B.4.1 Sintesi <i>batch</i> .....	77
2B.4.1.1 Sintesi di LAP2 metodo in MeOH/toluene .....	77
2B.4.1.2 Reazione di cross-coupling di Br-LAP1 .....	78
2B.4.1.3 Reazione di cross-coupling di a .....	78
2B.4.1.4 Reazione di cross-coupling di b.....	79

2.4.2 Sintesi in condizioni di flusso continuo .....	79
2B.5 Appendice .....	81
2.6 Bibliografia .....	85
<b>CAPITOLO 3: LA REAZIONE DI MICHAEL, ORGANOCATALISI IN CONDIZIONI DI FLUSSO CONTINUO.....</b>	<b>87</b>
3.1 Introduzione all'organocatalisi.....	87
3.2 I catalizzatori tioureici.....	89
3.3 La chimica in flusso continuo e l'organocatalisi: sintesi organocatalizzata del Baclofen® .....	92
3.4 Conclusioni.....	102
3.5 Parte sperimentale .....	103
3.5.1 Reattori fluidici impiegati.....	103
3.5.1.1 Microreattore ChemtrixLabrtix® <i>standard platform</i> .....	103
3.5.1.2 Reattore mesofluidico da 400 µL.....	103
3.5.2 Procedura generale per la sintesi dei derivati 7 e 4 in condizioni <i>batch</i> .....	104
3.5.3 Procedura generale per la sintesi dei derivati 7 e 4 in condizioni di flusso continuo nel microreattore da 10µL.....	105
3.5.4 Procedura generale per la sintesi del derivato 4 in condizioni di flusso continuo nel mesoreattore da 400 µL .....	105
3.6 Appendice.....	106
3.7 Bibliografia .....	110
<b>PARTE II: L'APPLICAZIONE DEI REATTORI FLUIDICI ALLA SINTESI DI MATERIALI NANOSTRUTTURATI E CROMOFORI PER LA CONVERSIONE DELL'ENERGIA LUMINOSA.....</b>	<b>115</b>
<b>CAPITOLO 4 A: SINTESI IN CONDIZIONI DI FLUSSO CONTINUO DI EMISQUARATI .....</b>	<b>117</b>
4.1 Introduzione.....	117
4A.2 Risultati e discussione .....	120
4A.2.1 Sintesi <i>batch</i> di emisquarati .....	120
4.2.2 Sintesi di emisquarati in flusso continuo .....	123
4.3 Conclusioni.....	124

4.4 Parte sperimentale.....	125
<b>SINTESI BATCH</b> .....	125
4.4.1 Sintesi di N-etilbenzotiazolio ioduro.....	125
4.4.2 Sintesi di N-carbossipropilbenzotiazolio ioduro.....	125
4.4.3 Sintesi di N-(3-buten)benzotiazolio triflato.....	126
4.4.4 Sintesi di N-(3-butin)benzotiazolio triflato.....	126
4.4.5 Sintesi batch di etil-N-(etil)benzotiazolo emisquarato 1B .....	127
4.4.6 Sintesi di etil-N-(carbossipropil)benzotiazolo emisquarato 2.....	127
4.4.7 Sintesi di etil-N-(buten)benzotiazolo emisquarato 3.....	128
4.4.8 Sintesi di etil-N-(butin)benzotiazolo emisquarato 4.....	128
<b>SINTESI IN CONDIZIONI DI FLUSSO CONTINUO</b> .....	129
4.4.9 Metodo generale di sintesi degli emisquarati in condizioni di flusso continuo .....	129
4.5 Appendice.....	131
<b>Parte B: FUNZIONALIZZAZIONE DI 1,2-SQ: SINTESI DI EMISQUARAIMMINE</b> .....	139
4.6 Introduzione .....	139
4.7 Risultati e discussione .....	140
4.8 Conclusioni .....	147
4.9 Parte sperimentale.....	149
4.9.1 Sintesi di N-etilbenzotiazolio ioduro.....	150
4.9.2 Sintesi di 1,2-SQ.....	150
4.9.3 Metodo generale di sintesi dei derivati SQUIM -1, -2 e -3.....	151
4.9.4 Sintesi di SQUIM 1 .....	151
4.9.5 Sintesi di SQUIM 2 .....	151
4.9.6 Sintesi di SQUIM 3 .....	151
4.10 Appendice.....	153
4.11 Bibliografia .....	162
<b>CAPITOLO 5: FUNZIONALIZZAZIONE DI NANOSTRUTTURE DI CARBONIO</b> .....	167
5.1 Introduzione: Le nanostrutture di carbonio .....	167

5.2 I nanotubi di carbonio e la loro funzionalizzazione.....	168
5.3 Introduzione alla caratterizzazione delle nanostrutture di carbonio .....	170
5.4 Funzionalizzazione in flusso continuo di CNT .....	175
5.7 Conclusioni.....	179
5.8 Parte sperimentale .....	181
5.8.1 Generale.....	181
5.8.2 Procedura generale per la funzionalizzazione in flusso continuo di SWCNT .....	181
5.9 Appendice.....	183
6. Funzionalizzazione di materiali grafenici.....	185
6.1 Conclusioni.....	193
6.2 Parte sperimentale .....	195
6.2.1 Sintesi di 7-nitro-2-metilbenzotiazolo .....	195
6.2.2 Sintesi di 7-ammino-2-metilbenzotiazolo.....	196
6.2.3 Sintesi di 7-bocammino-2-metilbenzotiazolo .....	196
6.2.4 Sintesi di N-metil-7-bocammino-2-metilbenzotiazolio triflato .....	197
6.2.5 Sintesi di N-metil-2-metilbenzotiazolio triflato .....	197
6.2.6 Sintesi di N-etilbenzotiazolio ioduro .....	197
6.2.7 Sintesi di N-etilbenzotiazolo emisquarato di etile.....	198
6.2.8 Sintesi 1,2 squaraina di riferimento .....	198
6.2.9 Sintesi 1,2 squaraina NH <sub>2</sub> .....	198
6.2.10 Sintesi di N-butil-2,3,3-trimetilindoleninio ioduro .....	199
6.2.11 Sintesi di N-butil-2,3,3-trimetilindoleninio emisquarato dietile .....	199
6.2.12 Sintesi di N-butil-2,3,3-trimetilindoleninio emisquaraina.....	200
6.2.13 Sintesi 1,3 squaraina NH <sub>2</sub> -Boc protetta.....	200
6.2.14 Sintesi 1,3 squaraina NH <sub>2</sub> .....	201
6.2.15 Sintesi 1,3 squaraina di riferimento .....	201
6.3 ESPERIMENTI IN FLUSSO CONTINUO .....	202

6.3.1 Procedura generale per la preparazione della sospensione di r-GO (soluzione A).....	202
6.3.2 Procedura generale per la preparazione della soluzione di derivato anilिनico (soluzione B) .....	202
6.3.3 Procedura generale per gli esperimenti in flusso continuo .....	202
6.4 Bibliografia .....	204
6.5 Appendice.....	209
Caratterizzazione dei materiali grafenici funzionalizzati .....	224
<b>PARTE III: L'USO DEI MICROREATTORI NELLE REAZIONI DI OSSIDAZIONE DI OLEFINE .....</b>	<b>229</b>
<b>CAPITOLO 7: EPOSSIDAZIONE DI OLEFINE CON DERIVATI DIOSSIRANICI GENERATI IN SITU.....</b>	<b>231</b>
7.1 Introduzione alle reazioni di epossidazione di olefine .....	231
7.2 La reazione di epossidazione di olefine in condizioni di flusso continuo .....	235
7.3 Conclusioni .....	239
7.4 Parte sperimentale .....	241
7.4.1 Reattore fluidico impiegato: Microreattore ChemtrixLabrtix® <i>standard platform</i> .....	241
7.4.2 Metodo generale per la sintesi in flusso continuo dei derivati epossidici 1-5 .....	242
7.5 Bibliografia .....	245
<b>CONCLUSIONI GENERALI.....</b>	<b>247</b>
<b>RINGRAZIAMENTI.....</b>	<b>251</b>



## Riassunto

Il presente lavoro di Tesi riporta le attività svolte nel periodo compreso tra l'A.A. 2011/2012 a l'A.A. 2014/2015 nei laboratori del Dipartimento di Scienze Chimiche (DiSC) dell'Università di Padova, nel gruppo di ricerca del prof. Michele Maggini. La tematica principale che lega gli argomenti affrontati nella Tesi, è la sintesi organica in condizioni di flusso continuo all'interno di reattori costituiti da una rete di canali di volume compreso tra pochi microlitri e alcuni millilitri. Grazie ai vantaggi associati all'elevato controllo dello scambio termico e del trasferimento di massa all'interno dei reattori fluidici è possibile controllare la cinetica e la selettività delle trasformazioni chimiche, incrementandone la sicurezza, l'efficienza e la produttività. Questa Tesi affronta lo sviluppo e l'ottimizzazione di alcuni processi chimici concordati con Fabbrica Italiana Sintetici SpA di Montecchio Maggiore (VI) che ha erogato la borsa di dottorato, nell'ambito di una collaborazione con il DiSC. La prima parte della Tesi è focalizzata sulla reazione di Suzuki applicata alla sintesi di sistemi bifenilici e derivati anilino chinazolinici che sono i precursori chiave dell'antitumorale Lapatinib<sup>®</sup>. Nella stessa parte viene riportato anche lo studio della reazione di Michael, catalizzata da tiouree, utilizzata per preparare l'antiepilettico Baclofene<sup>®</sup>. La seconda parte della Tesi è dedicata alla funzionalizzazione di cromofori a base squarainica. In particolare è stata affrontata la sintesi in flusso continuo di emisquarati N-sostituiti che ha permesso di ottimizzare la preparazione delle emisquarimmine; un nuovo gruppo di squaraine funzionalizzate che possiedono interessanti proprietà per la conversione dell'energia solare. Nella seconda parte della Tesi è stata inoltre affrontata la funzionalizzazione in flusso continuo di nanostrutture di carbonio (nanotubi e grafene) attraverso l'addizione di sali di diazonio generati *in situ* per reazione di un'anilina sostituita e isopentil nitrito. Nella terza parte della Tesi viene riportata la reazione di epossidazione di olefine con diossirani. E' stato studiato un sistema che impiega acqua ossigenata, acetonitrile e trifluoroacetofenone per epossidare una serie di alcheni alifatici e aromatici in condizioni difficili da realizzare nelle condizioni *batch*.



## Abstract

This PhD Thesis reports the collaborative work with F.I.S. SpA (Fabbrica Italiana Sintetici) who sponsored a general project on organic syntheses under continuous flow conditions. The study began with the synthesis of a biphenyl compound; a key intermediate for the preparation of the antidepressant drug SB-245570 and a quinazoline intermediate for the synthesis of the anticancer active principle Lapatinib. For both preparations, the flow approach gave a general increase of productivity and a reduction of reaction times. Metal-free stereoselective additions of activated nucleophiles to  $\beta$ -nitrostyrenes were also investigated under continuous-flow conditions in microreactors, in the presence of a chiral bifunctional catalyst. Optimization of the experimental set up gave excellent enantioselectivities (up to 85% e.e.) and higher productivities if compared to the flask syntheses. The potential of this flow chemistry approach was demonstrated by the successful synthesis of an advanced intermediate for the preparation of the GABAB receptor agonist Baclofen. In the second part of the Thesis the synthesis, photophysical and electrochemical properties of the first imine derivatives of symmetric 1,2-squaraines, prepared from ethylbenzothiazole, has been reported. 1,2-Hemisquarimines carrying one phenylimine group were synthesized from the corresponding 1,2-diketones by microwave irradiation and in the presence of a Lewis acid. In  $\text{CH}_3\text{CN}$  the reported hemisquarimines exhibit high molar absorption coefficients and fluorescence in the visible region. From the electrochemical measurements, the redox potential of the lowest excited state is substantially higher than the conduction band of  $\text{TiO}_2$ ; an important property for photovoltaic applications. The synthesis of 1,2-hemisquarimines has been complemented by the optimization, under continuous flow conditions, of the preparation of hemisquarates intermediates.

The flow approach was also extended to the controlled functionalization of carbon nanotubes and graphene that gave soluble materials, mostly retaining the original electronic properties of the starting carbon nanostructure.

The last section of this Thesis deals with the study for the synthesis of epoxides using dioxiranes. It has been demonstrated that oxydation of alkenes, such as cyclohexene, 1-octene or a styrene derivative, proceed with good to excellent yields and reduced reaction times under continuous flow conditions.



## 1. Introduzione

Il termine “microfluidica” è stato coniato per indicare una tecnologia che si occupa della movimentazione di fluidi in opportuni reattori dotati di microcanali di volume compreso fra i millilitri e i microlitri.<sup>1</sup> La possibilità di trattare volumi ridotti di fluido in condizioni controllate e altamente riproducibili rende tali reattori di elevato interesse applicativo nel campo della chimica analitica, della chimica organica di sintesi e della microbiologia.<sup>1</sup> La crescente necessità di sviluppare processi chimici “green”, efficienti e il più possibile sicuri ed eco-compatibili, ha spinto le aziende ad investire nel settore della microfluidica, trasformando in appena 60 anni una tecnologia di interesse accademico in un importante *business* tecnologico; si stima infatti che nel 2017 il mercato delle tecnologie microfluidiche arriverà a sfiorare la cifra record di circa 3.5 miliardi di dollari.<sup>2</sup> Oggi la tecnologia microfluidica riveste un ruolo sempre più importante nel mondo della chimica, in particolar modo nel mondo della chimica organica di sintesi,<sup>3a,3b</sup> dove la sicurezza di processo e lo *scale up* sono di fondamentale importanza.<sup>4</sup> La possibilità di controllare fattori critici come lo scambio termico ed il mescolamento rendono possibile l’uso di reagenti pericolosi anche su grande scala, facilitando l’implementazioni di processi ad elevato rischio.<sup>4,5,6</sup>

### 1.1 Concetti chiave della microfluidica: la meccanica dei fluidi reali e ideali

Di seguito saranno brevemente introdotte alcune proprietà generali dei fluidi e il loro comportamento in microcanali, ponendo l’accento su alcuni parametri di cruciale importanza per il controllo della fluidodinamica e dello scambio termico; fattori basilari per il corretto funzionamento di un dispositivo fluidico. E’ possibile distinguere tra fluidi reali ed ideali. I fluidi ideali sono caratterizzati dalla totale assenza di forze di attrito dinamico e possiedono un coefficiente di attrito viscoso  $\eta$  pari a zero. Viceversa, i fluidi reali esibiscono forze di tipo dissipativo dovute all’attrito degli elementi di fluido in movimento. Considerando la seconda legge di Newton è possibile ricavare l’equazione fondamentale che descrive i fluidi ideali, detta anche equazione dinamica (equazione 1).

$$\vec{F}_V - \vec{\nabla}_p = \rho \frac{d\vec{v}}{dt}$$

**Equazione 1.** Equazione dinamica dei fluidi ideali dove  $\vec{F}_V$  rappresenta la somma delle forze di volume,  $\vec{\nabla}_p$  rappresenta il gradiente della pressione agente su un elemento V di fluido e  $\rho$  è la densità.

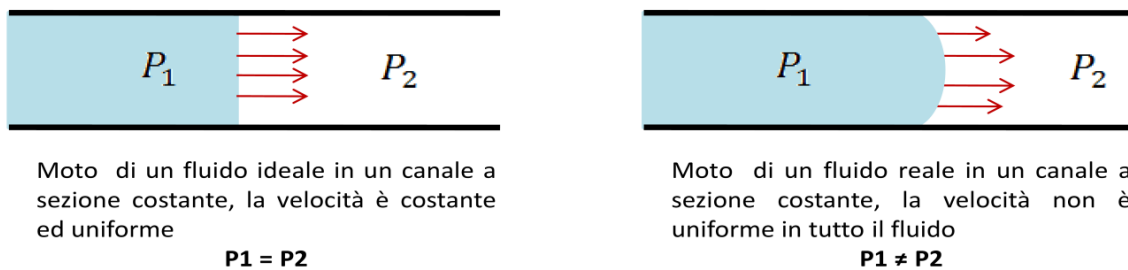
La pressione rappresenta la totalità delle forze conservative che agiscono sulla superficie del fluido ideale; quando  $\vec{F}_V - \vec{\nabla}_p$  è pari a 0 allora la risultante delle forze è nulla e quindi il fluido si trova in condizione di equilibrio idrostatico. Dall’equazione dinamica dei fluidi è possibile ricavare le leggi fondamentali che descrivono il

comportamento dei fluidi reali quali il teorema di Bernoulli e di Torricelli, la legge di Stevino e il principio di Archimede. Se si considerano invece i fluidi reali è necessario introdurre altre forze in gioco come la forza di attrito dinamico sopra citata. (equazione 2)

$$\overrightarrow{F}_{visc.} = \eta A \frac{dv}{dy}$$

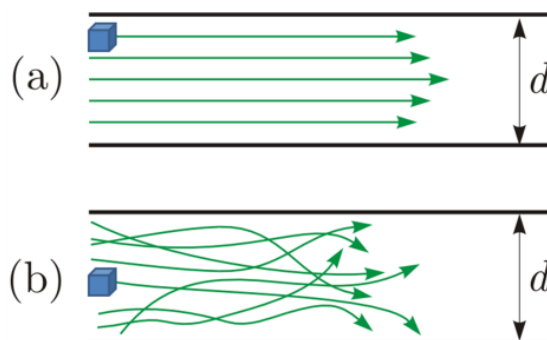
**Equazione 2.** La forza di attrito dinamico, A è l'area dell'elemento di fluido considerato mentre  $\eta$  è la viscosità.

La presenza di fenomeni dissipativi modifica notevolmente il comportamento dei fluidi reali rispetto a quelli ideali, rendendo necessari all'introduzione di ulteriori parametri descrittivi come il numero di Reynolds. La presenza di forze di attrito interne al liquido e fra il fluido e le pareti del canale modifica il comportamento del fluido reale rispetto a caso ideale, introducendo un differente profilo di moto come mostrato in figura 1.



**Figura 1.** Nell'immagine a sinistra viene riportato il moto di un fluido ideale in un canale mentre a destra di un fluido reale.<sup>9</sup>

La presenza di fenomeni di attrito porta a differenti velocità di spostamento degli elementi di fluido  $dV$  in funzione della distanza dalle pareti del canale, che si traduce in un profilo di spostamento di tipo convesso. (dx, figura 1) Analizzando la meccanica dei fluidi reali è possibile distinguere due differenti tipi di moto, il moto laminare caratterizzato dallo scorrimento ordinato di elementi di fluido uno sull'altro ed il moto turbolento dovuto allo spostamento disordinato degli elementi di fluido  $dV$ .<sup>8</sup> (figura 2)



**Figura 2.** (a) moto laminare, (b) moto turbolento;  $d$  è il diametro del canale.<sup>8</sup>

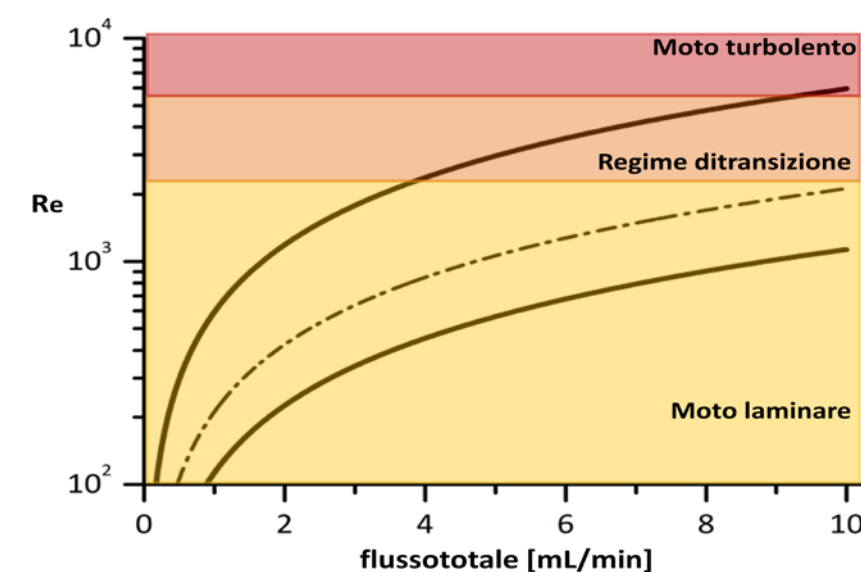
All'aumentare della velocità degli elementi di volume i fenomeni associati all'inerzia e perciò alla quantità di moto degli elementi  $dV$ , superano le forze di attrito viscoso e portano al mescolamento disordinato (b, fig. 2). Il passaggio da un moto ordinato e

perciò laminare ad un moto turbolento viene indicato dal numero di Reynolds, parametro adimensionale che fisicamente rappresenta il rapporto tra le forze d'inerzia e quelle viscosi agenti su un elemento di fluido  $dV$  che si muove con velocità  $V$  all'interno dello stesso fluido. (equazione 3)

$$Re = \frac{\rho[v]d}{\mu}$$

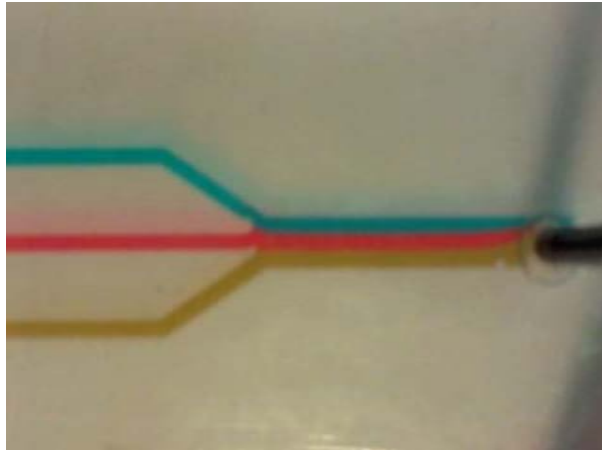
**Equazione 3.** Il numero di Reynolds, dove  $\rho$  è la densità,  $v$  è la velocità dell'elemento di fluido,  $d$  è la larghezza del canale e  $\mu$  è la viscosità dinamica ossia la resistenza del fluido allo scorrimento.

Per valori di  $Re$  uguali o inferiori a 2000 si ha un flusso laminare, per valori compresi fra 2000 e 4000 il moto è detto di transizione mentre per  $Re$  maggiore di 4000 si ha il moto turbolento. (figura 3)



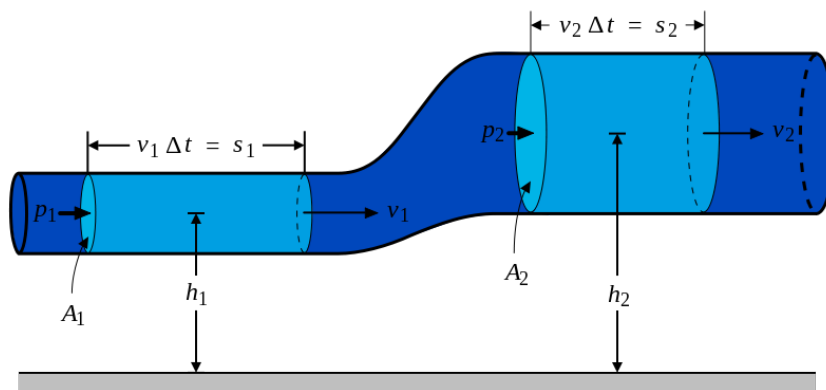
**Figura 3.** Andamento del numero di Reynolds ( $Re$ ) in funzione del flusso presente nel canale. Nella simulazione è stato considerato un canale di lunghezza infinita con diametro di 250  $\mu\text{m}$ . La curva punteggiata rappresenta i valori di  $Re$  per l'acqua a 25  $^{\circ}\text{C}$ .<sup>9</sup>

Dalla figura 3 è possibile notare come, in condizioni microfluidiche, difficilmente si arrivi a situazioni di moto turbolento; anche imponendo flussi elevati il regime di moto che caratterizza il fluido nel circuito fluidico è di tipo laminare. Il numero di Reynolds dipende dalla temperatura, dalla geometria del canale entro il quale scorre il fluido e dalla densità del fluido stesso: a parità di temperatura, velocità di flusso e geometria del canale, la diversa densità del liquido può comportare differenti valori del numero di Reynolds. (figura 3) Bassi numeri di Reynolds sono preferibili in quanto il regime laminare produce minori turbolenze, quindi una minore pressione all'interno del canale fluidico e uno scambio di materia di tipo diffusivo, limitando fenomeni quali il *back-mixing*, problematica che può incidere notevolmente sull'efficienza dei processi chimici in flusso continuo. (figura 4)



**Figura 4.** Giunzione a tre vie dove si incontrano tre soluzioni diverse, costituite da tre differenti coloranti sciolti in acqua. La presenza di un moto laminare evita il mescolamento rapido dei tre flussi.<sup>9</sup>

Considerando un fluido ideale in un canale è possibile ricavare la relazione fra la pressione e la velocità di quest'ultimo analizzando le forze conservative agenti sul sistema (figura 4)



**Figura 4.** Immagine di un condotto a diverse altezze  $h_1$  e  $h_2$ , gli elementi di fluido (in azzurro chiaro) sono soggetti solo alla pressione e alla forza di gravità.<sup>8b</sup>

Essendo presenti solo forze non dissipative il bilancio energetico del sistema deve essere costante, cioè la somma dell'energia potenziale e cinetica è costante in tutti i punti del canale; in queste condizioni si deriva dunque l'equazione 4.

$$p + \rho gh + \rho \frac{v^2}{2} = \text{costante}$$

**Equazione 4.** L'equazione di Bernoulli, dove  $p$  è la pressione, ossia la forza che agisce sul liquido per unità di area  $A$ ,  $\rho gh$  è l'energia potenziale e  $\rho \frac{v^2}{2}$  è l'energia cinetica dell'elemento di fluido.

Nel caso dei fluidi reali l'equazione 4 assume una forma leggermente differente in quanto è necessario considerare la presenza delle forze dissipative associate alla viscosità del fluido, che si producono in fenomeni di perdita di energia dette perdite di carico ed indicate con il simbolo  $\Delta$ . Se consideriamo il caso riportato in figura 3 ed

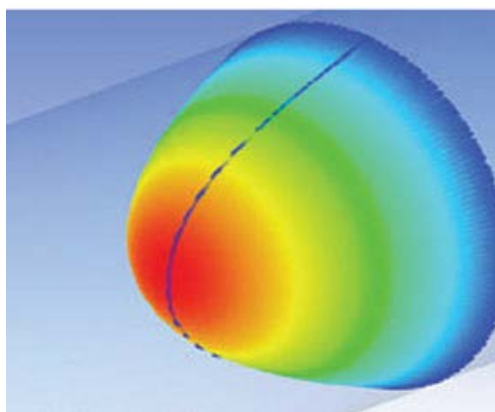


introduciamo il fattore  $\Delta$ , possiamo scrivere una seconda equazione nota come legge di Bernoulli per i fluidi reali. (equazione 5)

$$p_1 + \rho gh_1 + \rho \frac{v_1^2}{2} = p_2 + \rho gh_2 + \rho \frac{v_2^2}{2} + \Delta$$

**Equazione 5.** L'equazione di Bernoulli per i fluidi reali, dove  $p$  è la pressione, ossia la forza che agisce sul liquido per unità di area  $A$ ,  $\rho gh$  è l'energia potenziale,  $\rho \frac{v^2}{2}$  è l'energia cinetica dell'elemento di fluido e  $\Delta$  è la perdita di carico totale.

La relazione di Bernoulli consente di calcolare la velocità di spostamento del fluido nel canale e costituisce un valido strumento per il dimensionamento dei reattori fluidici e più in generale dei sistemi di movimentazione dei fluidi. L'equazione di Bernoulli restituisce tuttavia solo un valore di velocità medio del fluido e non considera le differenti velocità con il quale il fluido si sposta all'interno del canale, velocità che mostrano una dipendenza di tipo radiale dalla distanza della parete del canale stesso. (figura 5)



**Figura 5.** Profilo di velocità locale di un fluido in un canale a sezione circolare di raggio  $R$ .<sup>9</sup>

E' possibile calcolare la velocità locale di spostamento del fluido considerando l'equazione di Poiseuille; imponendo condizioni di moto laminare (equazione 6).

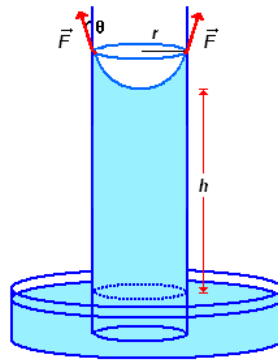
$$|\vec{v}(r)| = -\frac{\rho}{4\mu} \frac{\Delta p}{\Delta x} (R^2 - r^2)$$

**Equazione 6.** L'equazione di Poiseuille, dove  $\rho$  e  $\mu$  sono rispettivamente la densità e la viscosità cinematica del fluido,  $R$  è il raggio del canale e  $\frac{\Delta p}{\Delta x}$  è il gradiente della pressione lungo il condotto.

La relazione di Poiseuille evidenzia come la velocità del fluido tenda ad un massimo al centro del canale mentre sia vicina a zero in prossimità delle pareti, in pieno accordo con quanto mostrato in figura 5.

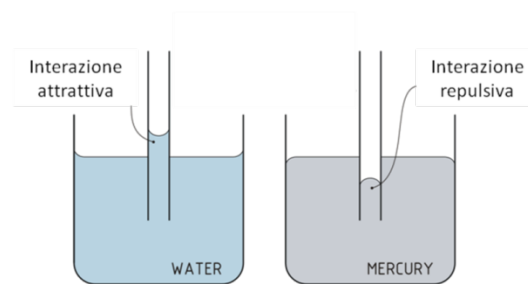
Quando le dimensioni del canale divengono molto piccole si può osservare la presenza di un ulteriore fenomeno detto capillarità. La capillarità è un fenomeno associato alle forze di interazione fra le molecole che compongono il fluido, che si traduce in una vera e propria forza agente sulla superficie di separazione (liquido-liquido, liquido-aria,

liquido-pareti del canale). L'esempio più evidente della presenza di queste forze è riportato in figura 6.



**Figura 6.** Le forze di interazione fra le pareti del recipiente e il liquido portano quest'ultimo a risalire il capillare.

Quando le forze di adesione al recipiente sono maggiori rispetto alle forze di interazione fra le molecole che compongono il fluido si ha una risalita del liquido lungo il capillare, viceversa il livello del fluido all'interno del capillare è inferiore al livello del recipiente (figura 7)



**Figura 7.** Esempi di diversa interazione fra i fluidi e il materiale che costituisce il capillare.

Nell'esempio di figura 7 si osserva il caso dell'acqua dove si ha che le forze di interazione capillare-fluido sono superiori alle forze di interazione intermolecolari, mentre nel caso del mercurio la situazione è opposta e si nota la presenza del menisco convesso ad un livello inferiore rispetto al pelo del mercurio nel recipiente. E' possibile calcolare la quota h del liquido nel capillare sfruttando la seguente relazione (equazione 6)

$$h = \frac{2\gamma\cos\theta}{\rho gr}$$

**Equazione 6.** Relazione per calcolare l'altezza h del liquido in un capillare di raggio r,  $\rho$  rappresenta la densità del fluido,  $\gamma$  è la tensione superficiale e  $\theta$  è l'angolo di contatto fra la superficie del liquido e la parete del capillare.

## 1.2 La diffusione del calore nei fluidi: il numero di Péclet e Prandtl

Nel campo della fisica dei fluidi giocano un ruolo fondamentale non solo i fenomeni meccanici associati al moto ma anche lo scambio termico. In tale senso è possibile descrivere la diffusione dell'energia termica sfruttando un numero adimensionale noto come numero di Péclet (equazione 7)

$$P_e = \frac{\rho C_p L [v]}{k}$$

**Equazione 7.** Il numero di Péclet dove  $\rho$ ,  $C_p$ ,  $[v]$  e  $k$  sono rispettivamente la densità, il calore specifico a pressione costante, la velocità media e la capacità termica del fluido mentre  $L$  rappresenta il diametro interno del canale.

Il numero di Péclet è un parametro di fondamentale importanza in quanto esprime il rapporto fra il calore scambiato per convezione e per diffusione all'interno di un fluido. Lo scambio di calore all'interno del fluido è legato al tipo di moto che lo caratterizza, è quindi possibile esprimere il numero di Péclet come funzione del numero di Reynolds (equazione 8)

$$P_e = R_e P_r$$

**Equazione 8.** Il numero di Péclet espresso come funzione del numero di Reynolds;  $P_r$  rappresenta il numero di Prandtl.

Osservando l'equazione 8 si nota la comparsa di un altro parametro cruciale nella descrizione della diffusione del calore da parte dei fluidi in moto, ossia il numero di Prandtl ( $P_r$ ). Il numero di Prandtl è un numero anch'esso adimensionale che correla il moto del fluido con lo scambio termico. (equazione 9)

$$P_r = \frac{\mu C_p}{k}$$

**Equazione 9.** Il numero di Prandtl:  $\mu$  è la viscosità dinamica;  $C_p$  e  $k$  sono rispettivamente il calore specifico a pressione costante e la capacità termica del fluido.

Come si osserva dalle equazioni 7,8 il moto del fluido nel canale e la diffusione del calore sono strettamente correlati e costituiscono dei parametri di vitale importanza nella progettazione di reattori a flusso continuo. La possibilità di variare il comportamento dei fluidi in un canale in modo oculato influisce sulla capacità di controllare parametri critici come lo scambio termico, ponendo perciò rimedio ad uno dei problemi fondamentali nel campo delle reazioni chimiche e più in generale di tutti processi industriali dove si libera calore.

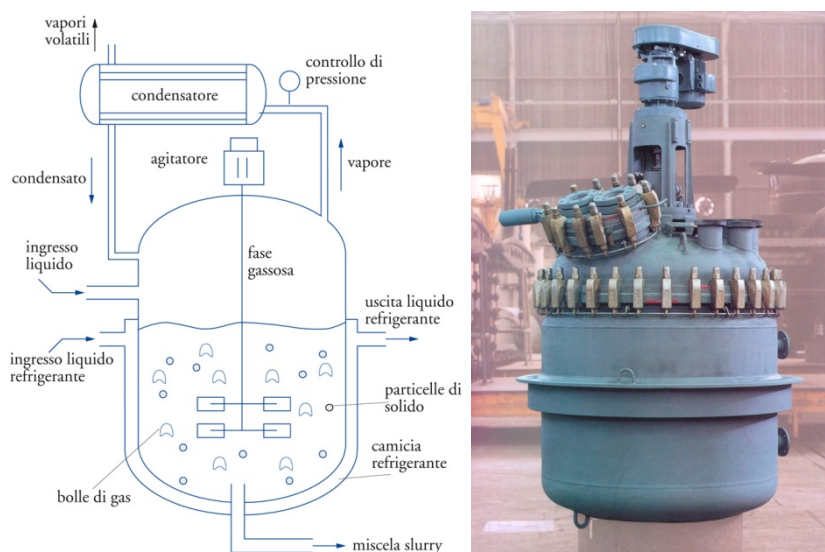
## 1.3 I reattori fluidici e i processi chimici industriali

Nel campo della chimica organica di sintesi e soprattutto della chimica fine i concetti di efficienza, economicità e sicurezza sono oggi dei parametri cardine con i quali sviluppare i processi chimici industriali. La crescente necessità di sviluppare processi caratterizzati

da elevata efficienza e sicurezza sta spingendo l'industria a cambiare il tipo di approccio ingegneristico alla base della progettazione di un impianto chimico, in tale senso stanno prendendo sempre più piede i reattori fluidici a discapito del tradizionale reattore *batch*.

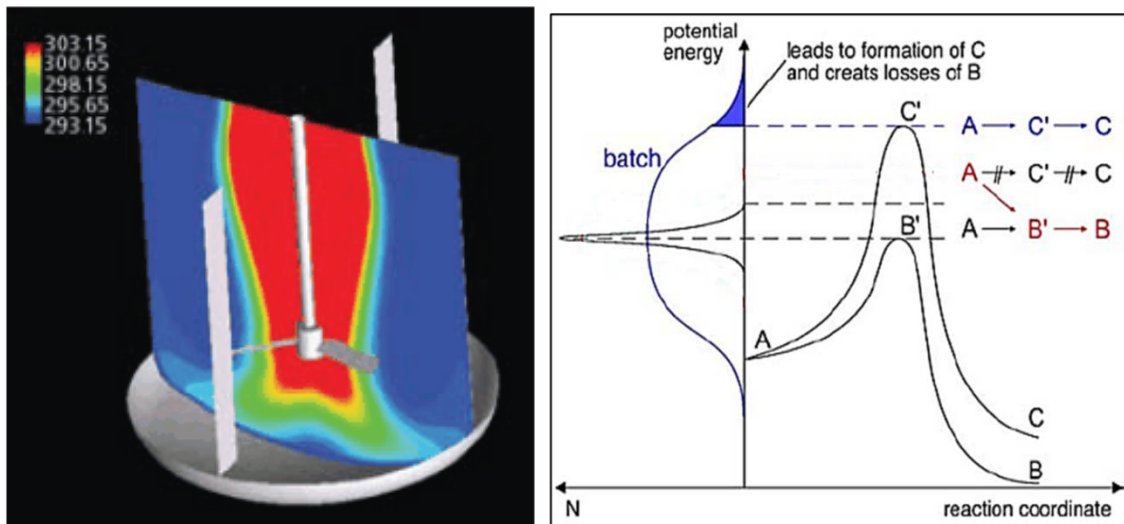
### 1.3.1 I reattori *batch*

Il reattore in discontinuo o *batch* costituisce ancora oggi il principale dispositivo con il quale vengono condotte le trasformazioni chimiche, esso consiste in un cilindro chiuso con un volume che può variare da poche centinaia fino ad alcune migliaia di litri, dotato di una camicia in grado di scambiare calore con la miscela di reazione e di un sistema di mescolamento costituito nel più semplice dei casi da un dispositivo a pale. (figura 8)



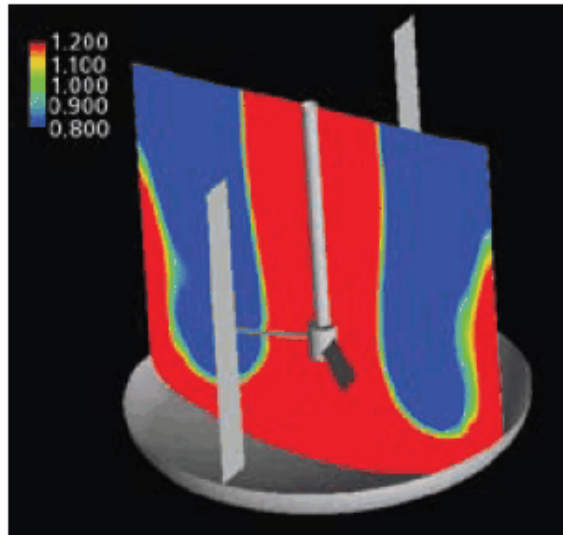
**Figura 8.** A sinistra lo schema semplificato di un tipico reattore *batch*, a destra la foto del reattore.

Questa tipologia di reattori prevede il caricamento dei reagenti e del solvente di reazione attraverso un sistema di movimentazione e, una volta terminato il processo chimico, lo svuotamento del dispositivo. Uno dei problemi principali associati ai reattori *batch* è la bassa omogeneità di temperatura presente nella miscela di reazione, dovuta alla bassa efficienza di scambio termico. La presenza di un gradiente di temperatura rende possibile reazioni parassite e quindi la formazione di sottoprodotti indesiderati.<sup>10,11</sup> (figura 9)



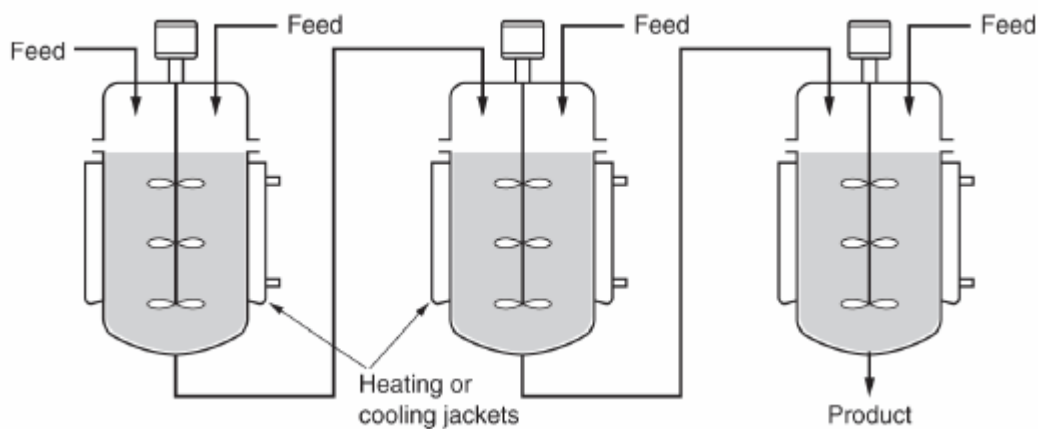
**Figura 9.** A sinistra è riportato il profilo di temperatura in un reattore *batch* raffreddato; a destra è riportato un diagramma energia/coordinata di reazione per un generico processo che da A porta a B, nel grafico viene mostrata anche un'ipotetica reazione che porta alla formazione del sottoprodotto C.<sup>10,11</sup>

Nella figura 9 (a sinistra) si osserva come vi sia un elevato gradiente di temperatura fra la soluzione a contatto con le pareti raffreddate del reattore e il centro di quest'ultimo. La presenza di differenti temperature può rendere accessibili processi chimici parassiti caratterizzati da differente energia di attivazione come nel caso a destra di figura 9, dove la maggior temperatura rende disponibile un'energia sufficiente ad attivare il processo parassita che dal reagente A porta al sottoprodotto C. La bassa omogeneità di temperatura porta ad una diminuzione della resa di processo e quindi dell'efficienza di quest'ultimo e, in taluni casi, può essere una fattore limitante nell'implementazione su scala industriale di reazioni estremamente esotermiche e quindi pericolose. Un'ulteriore problematica riscontrata nell'approccio *batch* risiede nella difficoltà di controllo del mescolamento, spesso si osservano problemi legati al trasferimento di materia all'interno della miscela di reazione e quindi stechiometria variabile all'interno del reattore stesso. La problematica del trasferimento di materia è particolarmente evidente in reattori di elevata capacità, dove la messa a punto di sistemi di mescolamento adeguati richiede un notevole sforzo economico e l'introduzione di ulteriori dispositivi detti frangi vortice. La differente stechiometria presente nei diversi punti del reattore porta ad un decorso di reazione con variabilità puntuale all'interno del reattore, provocando significativi problemi di controllo di processo e una diminuzione dell'efficienza della trasformazione chimica in oggetto.<sup>11</sup> (figura 10)



**Figura 10.** Immagine schematica rappresentante il gradiente di concentrazione all'interno di un reattore *batch*.<sup>11</sup>

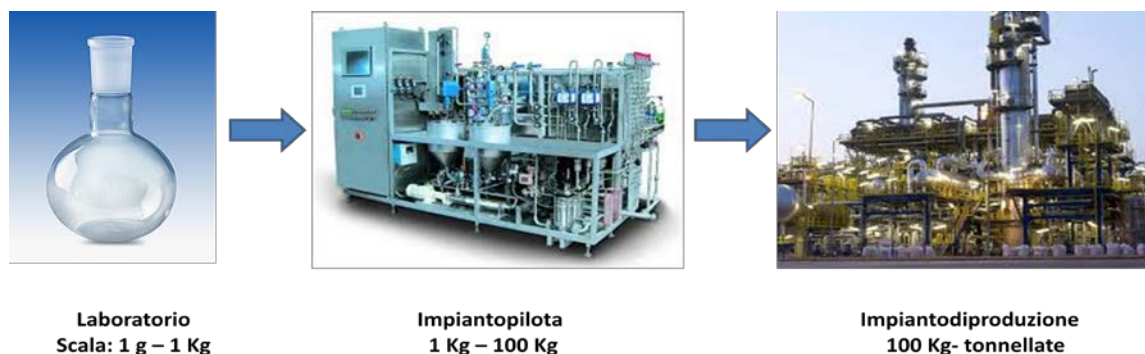
Una soluzione alternativa al reattore *batch* è il sistema CSTR (*Continuous-flow Stirred-Tank Reactor*), un reattore costituito da un serbatoio alimentato da un flusso costante di materia in entrata (reagenti e/o catalizzatori) e un flusso costante di materia in uscita (prodotti, intermedi di reazione e/o catalizzatori). (figura 11)



**Figura 11.** Tre reattori CSTR in serie.

Il reattore CSTR è dotato di un sistema di agitazione in grado di garantire una composizione omogenea all'interno del dispositivo, tale assunzione si traduce in una perfetta omogeneità fra la miscela di reazione presente nel reattore e la soluzione in uscita. La possibilità di controllare minuziosamente il tempo di residenza nel reattore, tramite il controllo dei flussi in entrata e in uscita dal sistema, produce un miglior controllo del tempo di reazione limitando la formazione di sottoprodotti e incrementando perciò l'efficienza della reazione. Tuttavia anche nel caso dei reattori CSTR si evidenziano i problemi di omogeneità, di concentrazione e di temperatura palesati dai reattori *batch*, dovuti alla non idealità del sistema di mescolamento e di scambio termico.

Le lacune manifestate dai reattori *batch* in discontinuo e CSTR incidono significativamente sulla sicurezza ed efficienza del processo; problematiche come la diffusione di materia e calore sopra descritte sono strettamente legate alle dimensioni del reattore stesso, rendendo indispensabile una fase di ottimizzazione intermedia fra la reazione *batch* studiata su scala di laboratorio e l'effettivo processo industriale finale che prende il nome di *scale up*.<sup>12,13,14</sup>(figura 12)

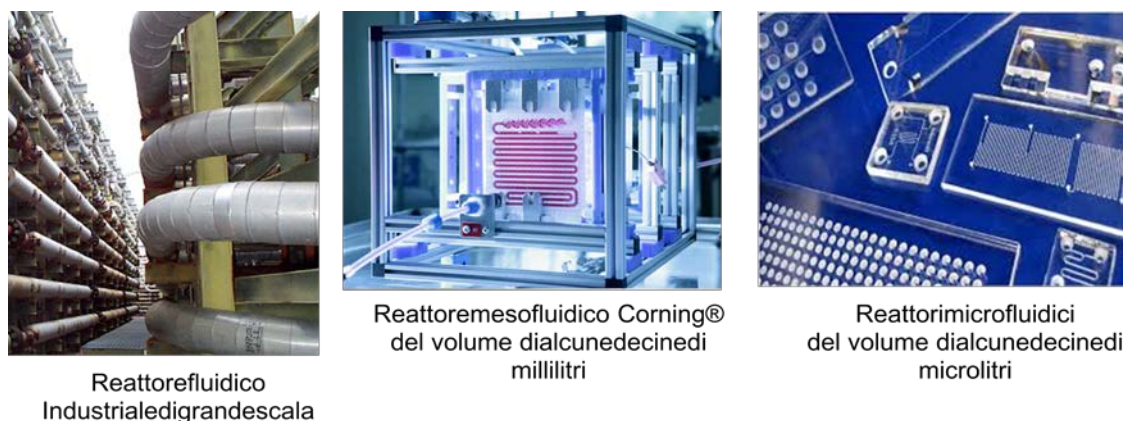


**Figura 12.** Rappresentazione schematica dello sviluppo di un processo chimico.

Lo sforzo economico associato allo *scale up* incide pesantemente sui costi di processo e quindi sul costo del prodotto finito.<sup>13,14</sup>

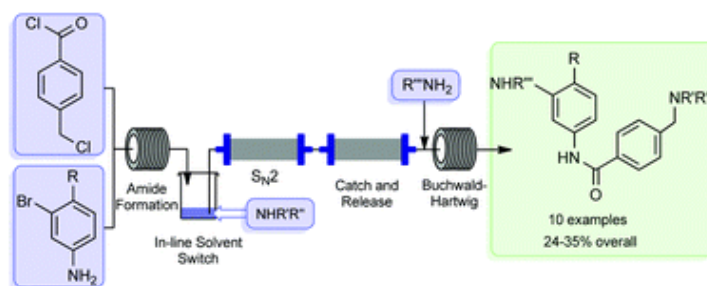
### 1.3.2 I reattori fluidici

Con il termine reattori fluidici ci si riferisce a dispositivi tecnologici costituiti da un rete di canali e camere del volume complessivo compreso fra alcune centinaia di litri (reattore fluidico industriale) fino ad un volume minimo di qualche decina di microlitri (microreattore). (figura 13)



**Figura 13.** Confronto fra differenti reattori fluidici.

L'approccio tecnologico in un reattore fluidico risulta differente rispetto ai sistemi *batch*. I reattori fluidici sono dei dispositivi al cui interno scorrono i reagenti dissolti nel solvente di reazione; la trasformazione decorre nel flusso di soluzione e restituisce all'uscita del reattore i prodotti finali, come nel caso riportato in figura 14.<sup>15</sup>



**Figura 14.** Esempio di un processo chimico in condizione di flusso continuo per la sintesi di ammidi aromatiche, scheletri molecolari di fondamentale importanza nella “chimica” dei principi attivi farmaceutici.<sup>15</sup>

Nell'esempio di figura 14 si ha il mescolamento di due flussi contenenti rispettivamente un derivato anilिनico e un cloruro acilico relativamente alla sintesi di precursori dell'Imatinib®, i quali vengono mescolati e immediatamente reagiscono per dare un'ammide intermedia. Successivamente, grazie all'introduzione di una ammina secondaria indicata con NHR'R'', si ha una reazione di sostituzione nucleofila S<sub>N</sub>2 e in fine una reazione di *Buchwald-Hartwig* che fornisce il prodotto finale indicato in figura.<sup>14</sup> I vantaggi derivanti dall'uso di questa tipologia di reattori sono la possibilità di controllare minuziosamente parametri come temperatura, diffusione di materia, tempo di residenza e stechiometria.

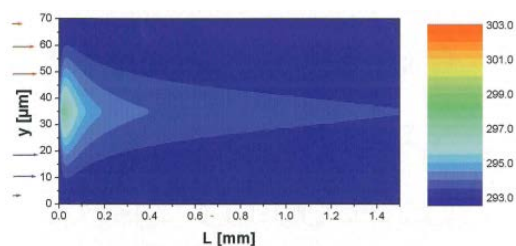
### 1.3.2 Il controllo della temperatura nei processi in flusso continuo

Il controllo della temperatura e dello scambio di calore costituisce un fattore importante nel campo della chimica di sintesi, come riportato nel caso dei reattori *batch* lo scambio di calore che coinvolge grandi volumi di fluidi può risultare problematico. Il trasporto di calore fra due differenti mezzi può essere descritto con la relazione generale riportata sotto (equazione 10)

$$\frac{dq}{dt} = h_q a \Delta T$$

**Equazione 10.** Trasporto di calore attraverso una superficie di area specifica  $a$ ;  $h_q$  rappresenta il coefficiente di conduttanza termica.

Se consideriamo quali mezzi coinvolti nello scambio termico: la miscela di reazione e le pareti del canale entro cui quest'ultima scorre, abbiamo un'area specifica  $a$  molto elevata e, a parità di  $\Delta T$ , un elevato scambio di calore. (figura 15)



**Figura 15.** Distribuzione di calore in un canale microfluidico a valle di un mescolamento a T, in una reazione di neutralizzazione acido-base.



come si osserva in figura 15 la distribuzione di temperature, anche nel caso di reazioni molto esotermiche e quindi di grandi quantità di calore prodotte, risulta molto minore rispetto al caso del reattore *batch* riportato in figura 9.

### 1.3.3 Il trasferimento di materia e il mescolamento in un reattore fluidico

Il trasferimento di materia costituisce tematica interessante nello studio della reattoristica industriale. I fenomeni di trasferimento di materia sono pesantemente correlati al moto del fluido nel sistema; in particolare in un dispositivo fluidico la presenza di un regime laminare limita i fenomeni di trasferimento di materia a fenomeni di tipo diffusivo. E' possibile descrivere in modo del tutto generale tali fenomeni introducendo l'equazione 11, nota come la prima legge di Fick.

$$J = D \frac{dc}{dx}$$

**Equazione 11.** La prima legge di Fick; dove J è la fluenza della specie considerata, D è il coefficiente di diffusione.

Dall'equazione 11, introducendo la variabile temporale, si può derivare una relazione generale che descrive i fenomeni di diffusione di massa in condizioni non stazionarie, detta seconda legge di Fick. (equazione 12)

$$\frac{d\theta}{dt} + \nabla \vec{J} = 0$$

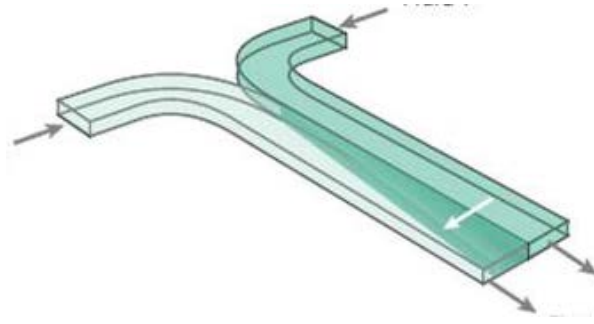
**Equazione 12.** Seconda legge di Fick o legge di Fick non stazionaria; dove  $\frac{d\theta}{dt}$  è il flusso di materia e J la fluenza della specie considerata calcolata con la prima legge di Fick.

Considerando un sistema molto semplice ove si pone l'attenzione su due elementi di fluido infiniti, con area specifica di contatto *a* e supponendo che il coefficiente di diffusione sia costante in tutte le direzioni, è possibile ricavare un versione semplificata della seconda legge di Fick. (equazione 13)

$$\frac{d\theta}{dt} = h_c a \Delta C$$

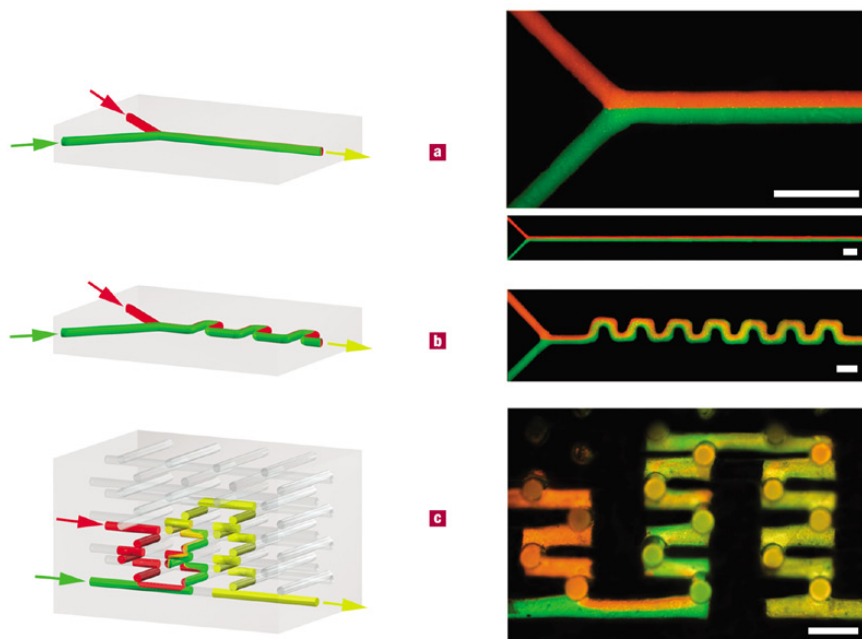
**Equazione 13.** Equazione semplificata per il trasporto di materia in sistemi isotropi, dove  $h_c$  è il coefficiente di trasferimento di materia, *a* l'area specifica attraverso la quale vi è lo scambio di materia (interfaccia) e  $\Delta C$  è la differenza di concentrazione all'interfaccia stessa.

La presenza nei reattori fluidici del solo trasporto di materia diffusivo limitato all'interfaccia fra i due flussi, rende necessario lo studio di dispositivi e geometrie atte ad incrementare i fenomeni di trasporto come la *T-Junction* riportata in figura 16.



**Figura 16.** Immagine schematica di un semplice sistema di mescolamento flussi, la *T-Junction*.

Come si osserva dalla figura 16 la presenza di fenomeni puramente diffusivi limita il *mixing* dei due flussi, i quali risultano totalmente mescolati solo a valle della giunzione.<sup>16</sup> (figura 17)



**Figura 17.** Mescolamento dovuto alla diffusione di due diversi flussi in un microcanale.<sup>16</sup>

La necessità di garantire un perfetto mescolamento dei due flussi ha spinto verso lo sviluppo di dispositivi di *mescolamento* tecnologicamente avanzati (*mixer* o *micro-mixer*) a seconda delle dimensioni, come il sistema riportato in figura 18.



**Figura 18.** Micromixer in acciaio in grado di garantire elevato grado di mescolamento.

Il micro-mixer è in grado di offrire una elevata superficie di contatto fra i due fluidi e garantire la presenza di turbolenze locali che facilitano il mescolamento dei due fluidi in entrata.<sup>17</sup> (figura 19)

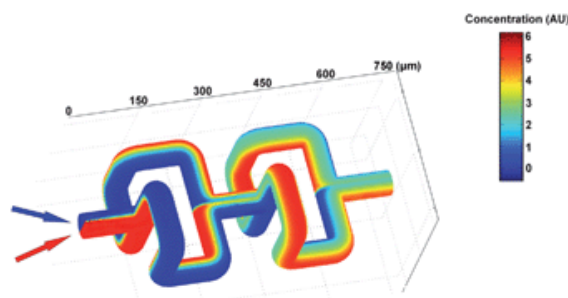


Figura 19. Esempio di un sistema di mescolamento ad alta efficienza.<sup>17</sup>

L'ottimizzazione della geometria del reattore e dei dispositivi di mescolamento sono fondamentali al fine di garantire un perfetto funzionamento del sistema, tuttavia a differenza dei reattori *batch*, tale processo di ottimizzazione può essere effettuato su ciascun modulo che compone l'intero reattore detto *chip* fluidico. (figura 20)

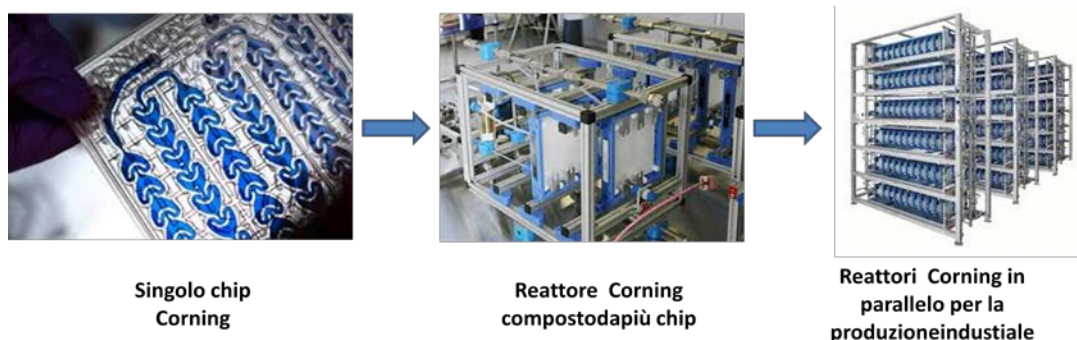


Figura 20. Reattori Corning® impiegati per la sintesi organica, da sinistra a destra vengono mostrati il singolo reattore (*chip*), il reattore Corning mesofluidico e all'estrema destra il reattore Corning per la produzione industriale.

Nella figura 20 viene schematizzato il cosiddetto “*numbering up*”, dove l'aumento della scala produttiva passa attraverso l'aumento del numero di *chip* dedicati alla sintesi in esame. Ciascun *chip* che compone il dispositivo finale rappresenta un piccolo reattore o parte di un reattore ottimizzato, dove la fluido-dinamica e scambio termico sono state scrupolosamente studiate e dimensionate. Con questa tipologia di approccio viene diminuito l'impatto che la scala produttiva ha sull'efficienza della trasformazione chimica, consentendo un aumento di scala più rapido e meno dispendioso.

### 1.3.4 Il controllo della stechiometria e dei tempi di reazione per un processo in condizioni di flusso continuo

Il controllo della stechiometria risulta basilare in un processo chimico, lo sviluppo di dispositivi in grado di fornire un preciso controllo della stechiometria è di prioritaria

importanza; in tale senso la tecnologia fluidica è in grado di offrire, attraverso il controllo della fluidodinamica e del mescolamento, un elevato controllo della concentrazione di tutte le specie in entrata nel reattore e quindi della stechiometria. In un tipico reattore fluidico vengono pompate le soluzioni contenenti i reagenti sciolti nel solvente di reazione alla concentrazione C: conoscendo il valore della concentrazione C e il flusso di pompaggio è possibile calcolare il numero di moli per unità di tempo in entrata.

$$n \text{ moli/min} = FC$$

**Equazione 14.** Calcolo del numero di moli al minuto fluenti nel reattore. F è il flusso in L/min. mentre C è la concentrazione in moli/L.

Il rapporto fra le moli/minuto dei diversi reagenti fluenti nel reattore equivale al rapporto molare fra i reagenti e quindi alla stechiometria di reazione. A differenza dei sistemi *batch* ove il controllo della stechiometria passa esclusivamente attraverso il controllo della concentrazione C dei reagenti nella soluzione, nel caso processo in flusso continuo è possibile agire sui flussi di reagenti in entrata nel reattore per modificare agevolmente la stechiometria di processo.

### 1.3.5 Il controllo dei tempi di reazione: Il tempo di residenza

Per una reazione in condizioni di flusso continuo il tempo di reazione è il tempo impiegato dall'elemento di fluido dV per attraversare il reattore fluidico (tempo di residenza,  $T_r$ ). E' possibile stimare  $T_r$  come il rapporto fra il flusso totale in entrata nel reattore e il volume del reattore stesso. (equazione 15)

$$T_r = \frac{V_{reattore}}{Q}$$

**Equazione 15.** Calcolo del tempo di residenza medio, Q è la portata totale (flusso totale) in entrata nel reattore.

L'equazione 15 fornisce il valore medio di  $T_r$  senza tenere conto dei fenomeni fluidodinamici che caratterizzano il moto del fluido nel canale. Per  $T_r$  lunghi si considera una distribuzione statistica<sup>9,18</sup> (RTD, *Residence Time Distribution*) degli elementi di fluido dV che percorrono il reattore con differenti velocità v, quest'ultime dipendenti dalla distanza dell'elemento dV in oggetto dalla parete del canale. (equazione 16)

$$E(t) = \int_{t_1}^{t_2} E(t) dt = \frac{1}{2} \left( \frac{B_0}{\pi \frac{t}{\tau}} \right)^{1/2} e^{-\left( \frac{B_0 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^2}{4 \left(\frac{t}{\tau}\right)} \right)}$$

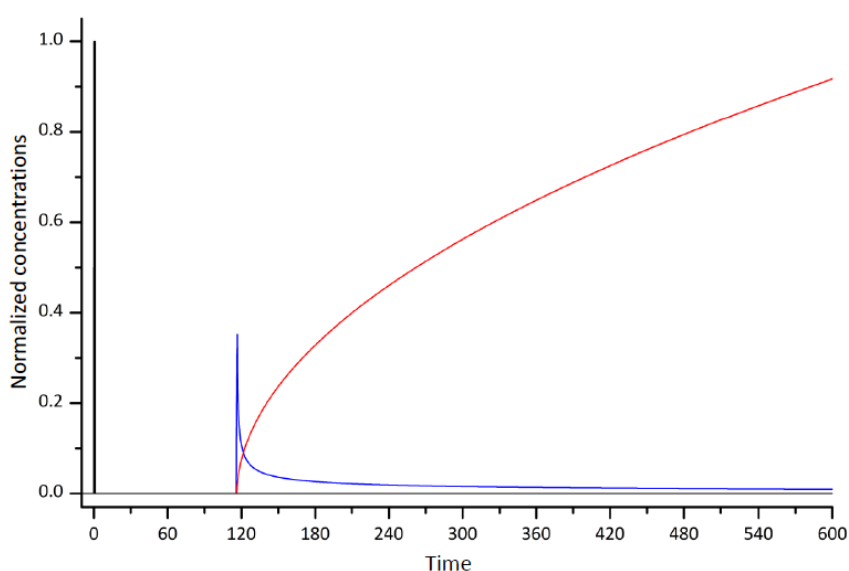
**Equazione 16.** Funzione che descrive i tempi di residenza veri in un reattore fluidico, dove  $B_0$  rappresenta un valore adimensionale detto numero di Bodenstein, definito come l'inverso del numero di Péclet ( $P_e$ ). La relazione è stata determinata per un canale a sezione circolare del raggio di 500  $\mu\text{m}$  e lunghezza 50 mm.<sup>9,18</sup>

Considerando la relazione riportata in equazione 16 è possibile stimare la distribuzione reale del tempo di residenza monitorando la concentrazione in uscita  $C_{out}(t)$  e in entrata  $C_{in}(t)$  di una specie  $i$ -esima che attraversa il reattore. (equazione 17)

$$C(t)_{out} = \int_0^t x(t-t')E(t')dt' = \int_0^t x(t')E(t-t')dt'$$

**Equazione 17.** Andamento della concentrazione in uscita di una specie  $i$ -esima in un reattore tubolare in PTFE.<sup>9,18</sup>

Comparando la concentrazione in entrata della specie  $i$ -esima con il profilo della concentrazione in uscita ( $C(t)_{out}$ , equazione 17) è possibile notare una sensibile distribuzione di tempi di residenza, che mette in luce una differenza significativa fra il tempo di residenza calcolato con l'equazione 15 e la situazione reale. (figura 21)



**Figura 21.** RDT per l'acqua in un canale di sezione circolare lungo 1 m con diametro interno di 250 µm e flusso di 100µL/minuto. In nero la concentrazione normalizzata della specie in entrata, in blu il profilo di concentrazione normalizzato all'uscita del reattore, in rosso la frazione di materiale iniettato che esce dal tubo in funzione del tempo. I parametri utilizzati nella simulazione per  $E(t)$  sono  $t_1 = 0$  e  $\tau = 117.8$ ,  $C_{in} = 55.5$  mol/L.<sup>9</sup>

Sebbene il tempo di residenza nominale calcolato con l'equazione 15 sia di 120 secondi, si può osservare dalla figura 21 che la specie  $i$ -esima esce dal reattore con un profilo di concentrazione quasi esponenziale, in un tempo compreso fra 120 secondi e 600 secondi. La presenza di un profilo di uscita della specie  $i$ -esima pseudo-esponenziale può causare problemi nella determinazione del tempo di residenza effettivo e quindi del tempo di reazione. Per processi chimici in condizioni di flusso continuo è possibile immaginare il reattore come un sistema in stato stazionario; per tale approssimazione l'effetto del profilo di concentrazione delle specie in uscita dal reattore è trascurabile, è perciò possibile calcolare il *residence time* come rapporto fra il volume del reattore e la portata totale in entrata nel dispositivo (equazione 15).

### 1.3.6 Confronto con i sistemi batch e CSTR: La space time yield

Al fine di valutare a pieno l'efficacia dell'approccio microfluidico è necessario definire un parametro utile per confrontare il medesimo processo chimico condotto in condizioni *batch* o in un dispositivo fluidico, tale parametro è la resa spazio-temporale (*Space Time Yield*, STY). La STY è definita come il numero di moli di prodotto generato per unità di tempo e volume di reattore. (equazione 18)

$$STY = \frac{n \text{ moli prodotto}}{V_{reattore} T_r}$$

**Equazione 18.** La *space time yield* (STY),  $T_r$  è il tempo di residenza.

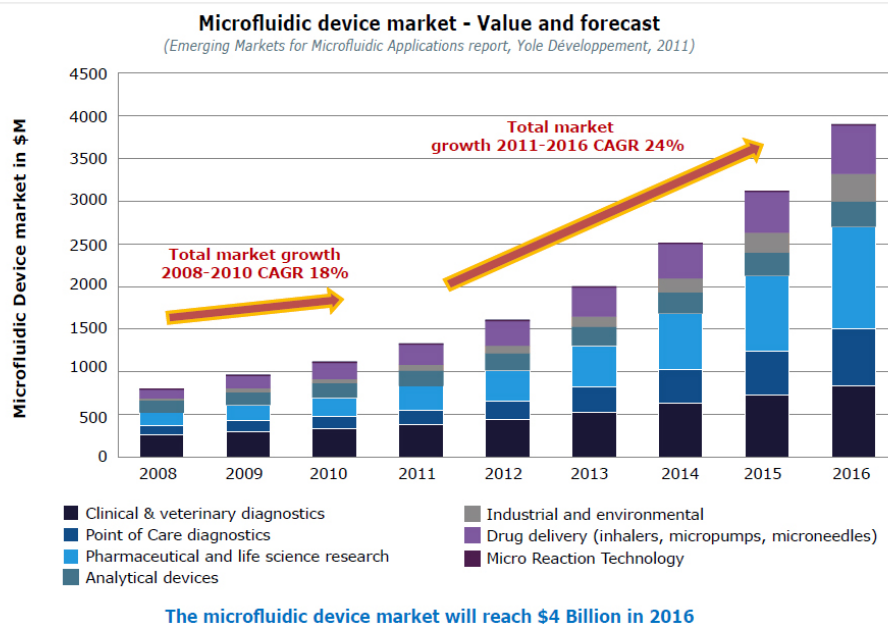
La STY rappresenta una misura della produttività del processo chimico in analisi ed è indipendente dal tipo di reattore impiegato (fluidico o *batch*) in quanto nel calcolo della STY ci si riferisce al volume del generico reattore. Nell'implementazione di processi chimici in condizioni di flusso continuo si osserva una diminuzione notevole dei tempi di reazione nel passaggio da *batch* a flusso continuo, che unito al volume ridotto del reattore impiegato ( $V_{reattore \text{ batch}} > V_{reattore \text{ fluidico}}$ ) restituisce un valore di STY e quindi di produttività molto elevata. L'unione di più reattori fluidici indipendenti, caratterizzati da alta riproducibilità e grande STY genera un sistema di grande dimensione e produttività e costituisce uno dei punti di forza dell'approccio fluidico e più in generale dei reattori fluidici. (figura 21)



**Figura 21.** Reattore fluidico modulare costituito da singoli moduli indipendenti (reattore 1, reattore 2) collegati in parallelo a formare il reattore fluidico finale.

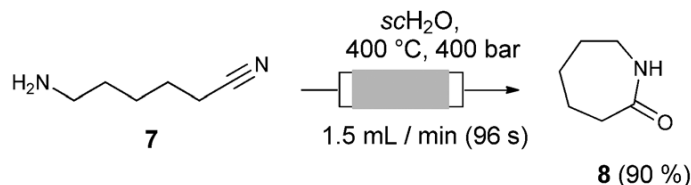
## 1.4 La chimica in flusso e le aziende: Il progetto di dottorato e la collaborazione con F.I.S.

Negli ultimi anni la necessità crescente di incrementare l'efficienza e la sicurezza dei processi chimici ha spinto numerose aziende verso sostanziali investimenti nel campo della chimica in flusso continuo.<sup>20</sup> (figura 22)



**Figura 22.** Diagramma illustrante gli investimenti da parte di aziende di diverso tipo verso le tecnologie microfluidiche; si osserva in azzurro chiaro il notevole incremento degli investimenti operati dalle industrie farmaceutiche nei confronti delle tecnologie fluidiche.<sup>20</sup>

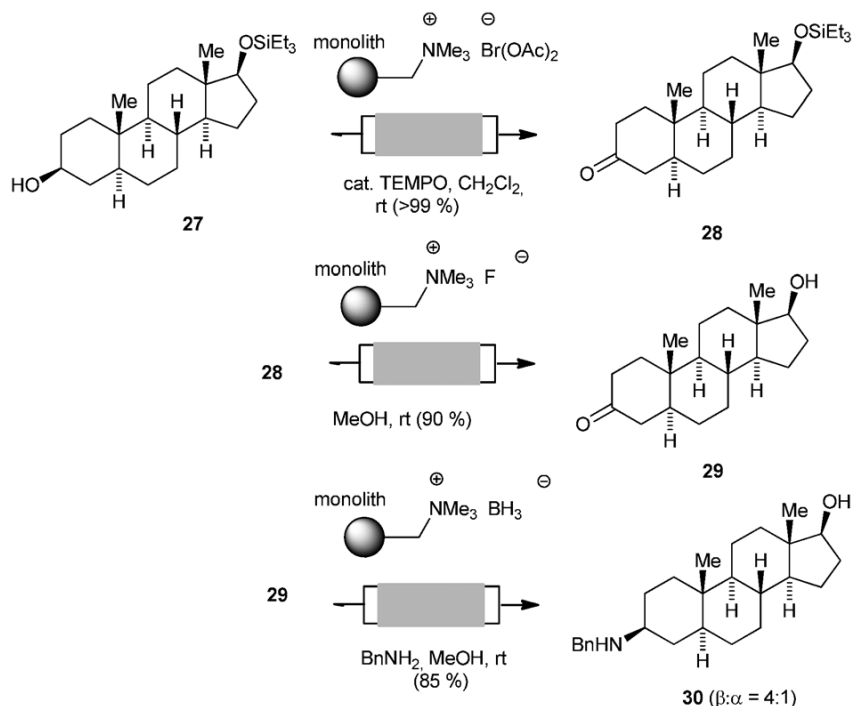
L'interesse dell'industria verso le tecnologie fluidiche ha avuto come conseguenza lo sviluppo di nuovi processi chimici e l'introduzione di nuove metodologie sintetiche anche in condizioni estreme, che nel tipico approccio *batch* ponevano serie problematiche di sicurezza ed efficienza. Il maggior controllo dei parametri di reazione offre la possibilità di operare in condizioni critiche come nel caso di figura 23 e costituisce un'interessante prospettiva nel campo della chimica industriale e della chimica organica di sintesi, ponendo le basi verso l'applicazione su grande scale di nuovi processi.<sup>21</sup>



**Figura 23.** Sintesi del capro lattone **8** importante precursore nella sintesi del Nylon, condotta in condizioni supercritiche impiegando un reattore fluidico.<sup>21</sup>

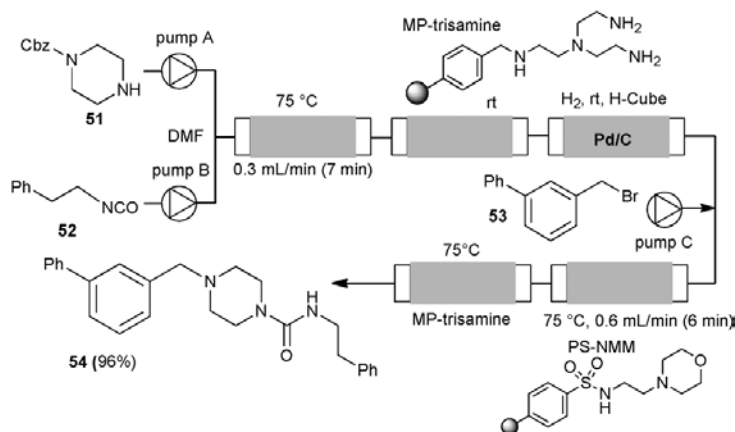
L'ambiente confinato che caratterizza i dispositivi fluidici consente di operare in presenza di sostanze altamente tossiche e/o reattive e costituisce caratteristica stringente nei

processi di sintesi di principi attivi farmaceutici definiti “*high potency*”<sup>22</sup> come gli antitumorali o i derivati steroidei.<sup>22,21</sup> (figura 24)



**Figura 24.** Funzionalizzazione di strutture steroidee condotta in condizione di flusso continuo impiegando reattori fluidicia letto impaccato: la fase impaccata è costituita da un catalizzatore supportato su matrice polistirenica.<sup>21</sup>

L'uso di reattori fluidici rende possibile condurre reazioni multistadio sequenziali utilizzando un sistema in flusso di tipo lineare come nell'esempio di figura 25

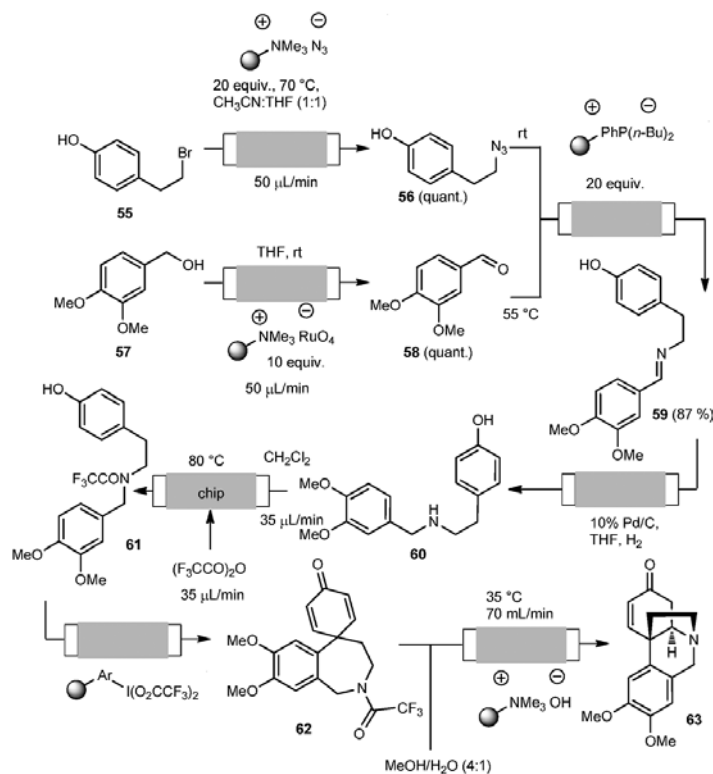


**Figura 25.** Sintesi in condizioni di flusso continuo di composti antinfiammatori di tipo piperazinico. Nel primo stadio si ha l'attacco della piperazina **51** all'isocianato **52**, seguito dallo sblocco selettivo del gruppo carbossibenziile (Cbz) via idrogenolisi e alchilazione dell'ammina con il benzil bromuro **53**, per dare il prodotto **54**.<sup>21,23</sup>

L'approccio fluidico *multistep* può essere applicato alla sintesi di differenti scheletri molecolari come quello dell'alcaloide osomaritidina **63**.<sup>24</sup> (figura 26) Nell'esempio di figura 26 vi è la presenza di un primo stadio di formazione della benzilazide **56** e di



ossidazione dell'alcool benzilico **57** a benzaldeide **58**. I composti **56** e **58** reagiscono attraverso una reazione di Wittig nel reattore fluidico successivo a formare l'immina **59**, che viene poi ridotta con Pd/C e H<sub>2</sub> ad ammina **60** e protetta con anidride trifluoroacetica per generare l'*N*-trifluoroacetammia **61**. Il composto **61** viene ciclizzato, ossidato a dare il chinone **62** e quindi trasformato nell'osomaritidina **63**.<sup>21,24</sup>



**Figura 26.** Sintesi *multistep* della ( $\pm$ ) osomaritidina **63** in condizioni di flusso continuo.<sup>21,24</sup>

La possibilità di condurre reazioni multistadio costituisce uno dei punti di forza dell'approccio fluidico; grazie alla flessibilità offerta dai reattori fluidici e alla possibilità di assemblare un sistema fluidico modulare composto da diversi dispositivi è possibile condurre reazioni multistadio caratterizzate da elevata resa e selettività.<sup>21</sup>

Il presente progetto di Tesi è nato dalla collaborazione fra F.I.S. (Fabbrica Italiana Sintetici), azienda *leader* nel settore della sintesi di principi attivi farmaceutici, e il Dipartimento di Scienze Chimiche di Padova. Il progetto ha riguardato lo studio in condizioni di flusso continuo di alcune reazioni per la sintesi di intermedi di interesse farmaceutico e strutture molecolari funzionali, secondo lo schema seguente:

- 1- reazione di Suzuki applicata alla sintesi di sistemi bifenilici e derivati chinazolinici.
- 2- funzionalizzazione di nanostrutture di carbonio (nanotubi di carbonio e sistemi grafenici) e sintesi di cromofori organici di tipo squarainico.
- 3- ossidazione di olefine con diossirani.

Ciascuna trasformazione è stata affrontata partendo da uno studio dello stato dell'arte, sia dal punto di vista chimico che di processo, per valutare la fattibilità della trasposizione della sintesi da *batch* a *flow* e comprendere le eventuali criticità da affrontare. La sperimentazione è stata centrata sul confronto fra l'approccio sintetico tradizionale e quello fluidico allo scopo di mettere in luce le potenzialità di quest'ultimo.

Il presente lavoro di Tesi si è concretizzato in cinque pubblicazioni ed è stato presentato a cinque congressi attraverso comunicazioni orali e poster.

### **Pubblicazioni**

1. C.C. De Filippo, F. Fontana, E. Rossi; *patent*: MI2012A001390 A1, **2012**.
2. Synthesis and electronic properties of 1,2-hemisquarimines and their encapsulation in a CB[7] host; C. C. De Filippo, H. Tang, L. Ravotto, G. Bergamini, P. Salice, M. Mba, P. Ceroni, E. Galoppini, M. Maggini; *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20 (21), 6412-6420.
4. Efficient functionalization of carbon nanotubes: an opportunity enabled by flow chemistry; Salice, P.; Fenaroli, D.; De Filippo, C. C.; Menna, E.; Gasparini, G.; Maggini, M.; *Chemistry Today*, **2012**, 30, 37-39.
5. Continuous-flow stereoselective synthesis in microreactors: nucleophilic additions to nitrostyrenes organocatalyzed by a chiral bifunctional catalyst; S. Rossi, M. Benaglia, A. Puglisi, Christian C. De Filippo, M. Maggini, *J. Flow Chem.*, **2014**
6. Improving optical limiting of cw lasers with fullerene functionalized gold nanoparticles; Frare M. C., De Filippo C.C., Weber V., R. Signorini, Maggini M., Bozio R., *PCCP*, **2014**.

### **Elenco partecipazione a scuole e/o congressi**

1. e-Wispoc (*European Winter School on Physical Organic Chemistry*), **2012**, poster presentation: *Microstructured glass reactors and LED illumination: photochemistry ad good as it can get*
2. A. Corbella summer school, ISOS (*International Summer School on Organic Synthesis*), 18-22 giugno **2012**, poster presentation: *Microstructured glass reactors and LED illumination: photochemistry ad good as it can get*
3. *Nanosolar meeting*, 28-29-30 gennaio **2013**, oral presentation: Synthesis of Emisquaraimine: A New family of organic dyes
4. XXXV convegno nazionale della divisione di chimica organica della SCI, 9-13 settembre **2013**, poster presentation: 1,2-hemisquarimines
5. A. Corbella summer school, ISOS (*International Summer School on Organic Synthesis*), 15-19 giugno **2014**, oral presentation: Synthesis and characterization of 1,2-

Hemisquarimines: A new class of squaraine derivatives; poster presentation: 1,2-hemisquaraimines

6. *Nanosolar meeting*, 1-5 Luglio **2014**, oral presentation: Activity at UniPD on photo-harvesting materials and photocatalysts screening through bubble/droplet microfluidics



## 1.5 Bibliografia

1. George M. Whitesides, *Nature*, **2006**, 442, 368-373.
2. Pharma report; Microfluidic Technologies: Biopharmaceutical and Healthcare Applications, 2013-2023, 25/5/2013, pp 151.
3. a) Laia Malet-Sanz and Flavien Susanne; *J. Med. Chem.*, **2012**, 55 (9), 4062–4098; b) C. Wiles, P. Watts; *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 1655–1671.
4. T. Laird, *Chem. Ind. Digest.*, **2010**, 51-56.
5. G. Panke, T. Schwalbe, W. Stirner, S. Taghavi-Moghadam; *Synthesis*, **2003**, (18), 2827-2830.
6. Amol A. Kulkarni, Beilstein, *J. Org. Chem.*, **2014**, 10, 405–424.
7. E. Rossi, P. Woehl, and M. Maggini; *Org. Process Res. Dev.*, **2012**, 16 (5), 1146–1149.
8. a) [it.wikipedia.org/wiki/Regime\\_laminare](http://it.wikipedia.org/wiki/Regime_laminare); b) [it.wikipedia.org/wiki/Equazione\\_di\\_Bernoulli](http://it.wikipedia.org/wiki/Equazione_di_Bernoulli)
9. S. Silvestrini, Tesi di dottorato, Università degli Studi di Padova.
10. Schwalbe, *Chimica*, **2002**, 56, 11, 636 – 646.
11. Matthias Junkers, *ChemFiles*, 9, Article 4.
12. M. Kozempel, A. McAloon, and L. Roth; *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, **1997**, 68, 229-235.
13. W. De Soete, L. Boone, F. Willemse, E. De Meyer, B. Heirman, H. Van Langenhove, J. Dewulf; *Res. Conserv. and Rec.*, **2014**, 91, 82–88.
14. D. Thoenes, Chemical Reactor Development: From Laboratory Synthesis to Industrial Production, *Springer Science & Business Media*, **1994**.
15. Mark D. Hopkin, Ian R. Baxendale, and Steven V. Ley, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 1822.
16. D. Therriault, Scott R. White, and Jennifer A. Lewis, *Nature Materials*, **2003**, 2, 265 – 271.
17. Y. Liao, J. Song, E. Li, Y. Luo, Y. Shen, D. Chen, Y. Cheng, Z. Xu, K. Sugioka and K. Midorikawa; *Lab Chip*, **2012**, 12, 746-749.
18. Gunther, M. et al., *Chem. Eng. J.*, **2004**, 101 (1-3), 373-378.
19. Department of Chemical Engineering and Biotechnology, University of Cambridge.
20. [memsblog.wordpress.com](http://memsblog.wordpress.com).

21. Jens Wegner, Sascha Ceylan and Andreas Kirschning, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 4583-4592.
22. [www.pharmacopeia.cn/.../usp29nf24s0\\_general-notice-1-1\\_viewall.html](http://www.pharmacopeia.cn/.../usp29nf24s0_general-notice-1-1_viewall.html)
23. T. P. Petersen, A. Ritzen and T. Ulven, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 5134.
24. I. R. Baxendale, J. Deeley, C. M. Griffiths-Jones, S. V. Ley, S. Saaby and G. K. Tranmer, *Chem. Commun.*, **2006**, 2566.

**PARTE I: LA TECNOLOGIA FLUIDICA APPLICATA  
ALLA SINTESI DI COMPOSTI  
FARMACOLOGICAMENTE ATTIVI**

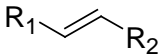





## CAPITOLO 2/A: LA REAZIONE DI SUZUKI-MYAURA E LA SUA APPLICAZIONE NEL CAMPO DELLA SINTESI DI STRUTTURE BIFENILICHE

### 2A.1 Introduzione

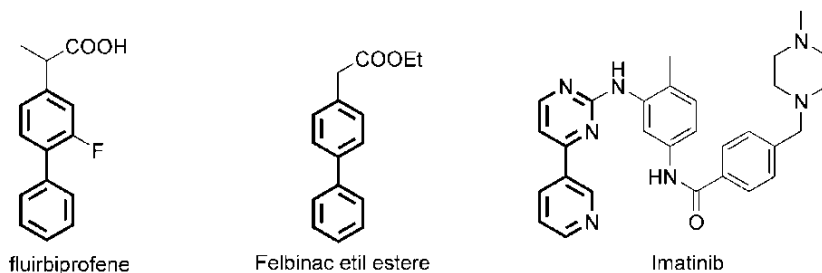
Le reazioni di *cross-coupling* sono reazioni frequentemente utilizzate in sintesi organica per generare legami C-C, C-N, C-S su strutture molecolari anche molto complesse e dotate di una grande varietà di sostituenti. Le specie coinvolte in tali reazioni sono: un alogenuro di natura arilica o vinilica, riportato generalmente come RX, dove X è usualmente cloro, bromo o iodio e di volta in volta un diverso partner di reazione. (tabella 1)

Partner di Coupling	Tipologia di reazione
R-B(OH) <sub>2</sub> R-B(OR) <sub>2</sub>	Reazione di Suzuki
R-Sn(Bu) <sub>3</sub>	Reazione di Stille
	Reazione di Heck
	Reazione di Sonogashira

**Tabella 1.** Esempi di differenti partner di *coupling* per l'alogenuro arilico o vinilico: a seconda del differente partner di reazione si hanno differenti reazioni di accoppiamento palladio catalizzate.

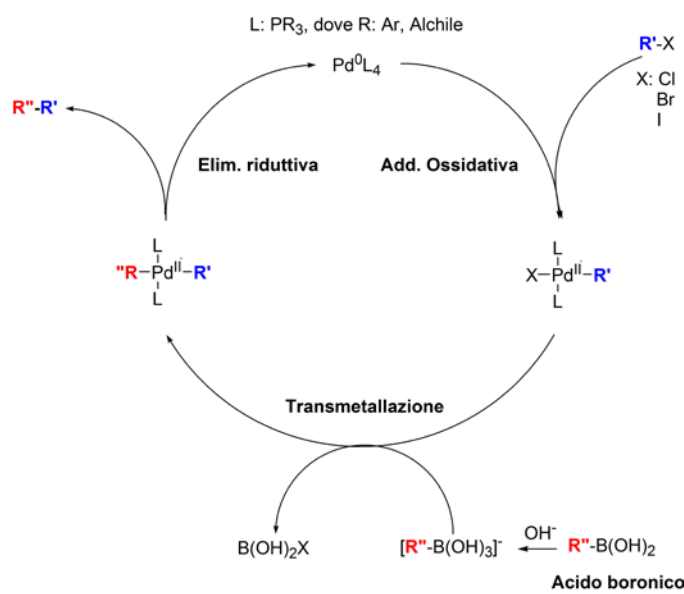
Generalmente le reazioni di *cross-coupling* presentano problemi associati all'instabilità del catalizzatore di palladio che tende a precipitare sotto forma di palladio metallico. L'impiego di microreattori consente di ridurre il contatto fra la miscela di reazione e l'ambiente esterno, riducendo quindi l'instabilità del catalizzatore e incrementando l'efficienza della reazione.<sup>1</sup>

La reazione di *Suzuki* o *accoppiamento di Suzuki* è una tipologia di reazione di *cross-coupling* palladio-catalizzata molto utilizzata che impiega come partner di accoppiamento per RX un acido o un estere boronico e costituisce il metodo più efficace per la preparazione di sistemi bifenilici, unità strutturali comuni in moltissimi principi attivi farmaceutici,<sup>4a,4b,4c</sup> alcuni dei quali riportati in figura 1,



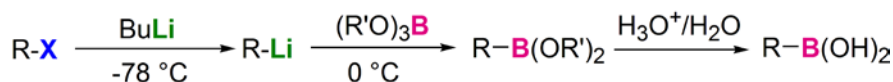
**Figura 1.** Esempio di alcuni principi attivi farmaceutici basati su strutture bifeniliche utili nella terapia di stati infiammatori (flurbiprofene, felbinac) e anti-tumorali (Imatinib).

Nella reazione di Suzuki possiamo identificare quattro *passaggi* principali: l'addizione ossidativa dell'alogenuro arilico o vinilico (Ar-X), la *trans*-metallazione ad opera del derivato boronico o del suo anione anch'essi arilici o vinilici e l'eliminazione riduttiva a dare il nuovo legame C-C.<sup>2,4</sup> (figura 2)



**Figura 2.** Ciclo catalitico della reazione di Suzuki.<sup>2</sup>

Generalmente gli alogenuri arilici o vinilici sono dei bromuri o ioduri, questo perché lo *step* di addizione ossidativa è legato alla forza del legame Ar-X; più debole è tale legame e più l'addizione ossidativa è veloce. Gli acidi boronici sono di diversa natura e principalmente di tipo arilico. Essi vengono sintetizzati a partire da bromuri o ioduri per scambio litio-alogeno e spegnimento con alcossi-borato.<sup>3</sup> (schema 1)



X: Cl, Br, I  
R: Ar, Alchilico  
R': Me, i-Pr, Bu

**Schema 1.** Sintesi diacidi boronici.<sup>3</sup>

E' risultato di particolare interesse lo studio e la messa a punto di un sistema in flusso continuo per la costruzione di scheletri bifenilici, focalizzando l'attenzione sulla molecola

**1**, derivato in fase di studio per la terapia di patologie depressive. (figura 3) In particolare il *core* bifenilico, evidenziato in rosso, può essere sintetizzato sfruttando la reazione di Suzuki.

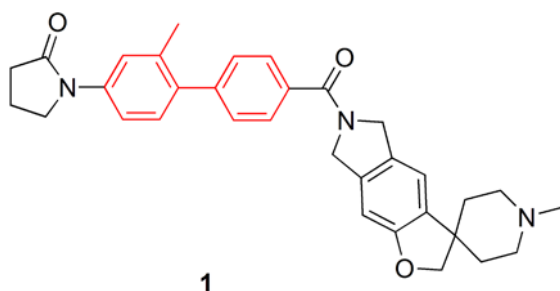


Figura 3. SB-245570, composto in fase di sperimentazione clinica per il trattamento della depressione. <sup>21</sup>

## 2A.2 Risultati e discussione

### 2A.2.1 Coupling di Suzuki in condizioni *batch*: sistemi modello

Sono stati inizialmente studiati alcuni sistemi modello allo scopo di individuare il protocollo di Suzuki più efficiente per condurre reazioni di *cross-coupling* in presenza di acidi boronici recanti gruppi funzionali di diversa natura: quali funzionalità aldeidiche, residui alchilici ed eterici (tabella 1).<sup>5,6</sup> Inizialmente ci si è focalizzati sulla sintesi degli acidi boronici impiegati poi in un secondo momento nella preparazione dei derivati bifenilici oggetto di studio.

 <b>CH<sub>3</sub></b>  <b>B(OH)<sub>2</sub></b> <b>a</b>	 <b>CHO</b>  <b>B(OH)<sub>2</sub></b> <b>b</b>	 <b>OMe</b>  <b>B(OH)<sub>2</sub></b> <b>c</b>
---	--	--

Composto	Resa isolata (%)
<b>a</b>	60
<b>b</b>	70
<b>c</b>	54

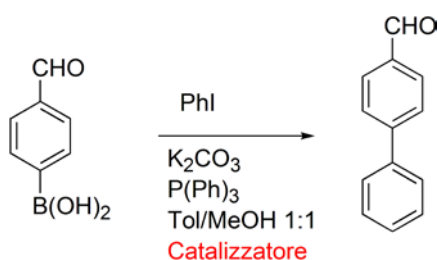
Tabella 1. Risultati ottenuti nella sintesi degli acidi boronici.

La procedura sperimentale utilizzata nella preparazione dei derivati boronici di tabella 1 è ispirata alla tradizionale via di sintesi di questi composti, precedentemente riportata nello schema 1. A seguito della preparazione dei derivati boronici **a**, **b** e **c** si è passati allo studio della reazione di Suzuki, impiegando come alogenuro arilico lo iodobenzene (PhI). Lavorare con diversi acidi boronici e un substrato così reattivo permette infatti di valutare al meglio l'effetto della struttura dell'acido boronico sul processo di sintesi. La scelta del catalizzatore, e in particolare dei leganti del palladio, è un fattore centrale nello studio della reazione di Suzuki. Fra i numerosi catalizzatori disponibili in commercio si è

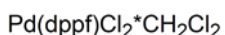
scelto di utilizzare un complesso di palladio dotato di una fosfina bidentata. La scelta di fosfine chelanti come l'1,2-bis(difenilfosfino)propano (dppp), 1,2-bis(difenilfosfino)butano (dppb), 1,2-bis(difenilfosfino)ferrocene (dppf) è normalmente subordinata alla velocità del processo di eliminazione riduttiva, essendo la reciproca distanza dei due gruppi R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> fortemente influenzata dal *bite-angle* della fosfina e dalle sue proprietà coordinanti.<sup>7,8</sup> Questa accortezza permette di facilitare l'eliminazione riduttiva tanto che lo stadio di trans-metallazione diventa lo stadio lento della reazione. Questo passaggio è fortemente influenzato dalla temperatura, dal solvente e dal tipo di base utilizzata. Di seguito vengono riportati i risultati *batch* ottenuti utilizzando il palladio dppf ([1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio (II)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (figura 4) come catalizzatore e lo iodobenzene come alogenuro arilico. (tabella 2)

Prodotto	Tempo di reazione (ore)	Resa isolata %*
Metilbifenile	2,5	81
Formilbifenile	2,5	97
Metossibifenile	1,5	91

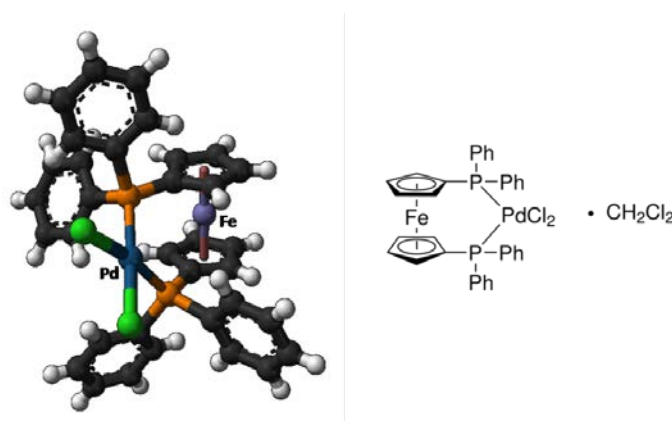
\*Per resa isolata ci si riferisce alla resa dopo purificazione cromatografica.



Catalizzatore:



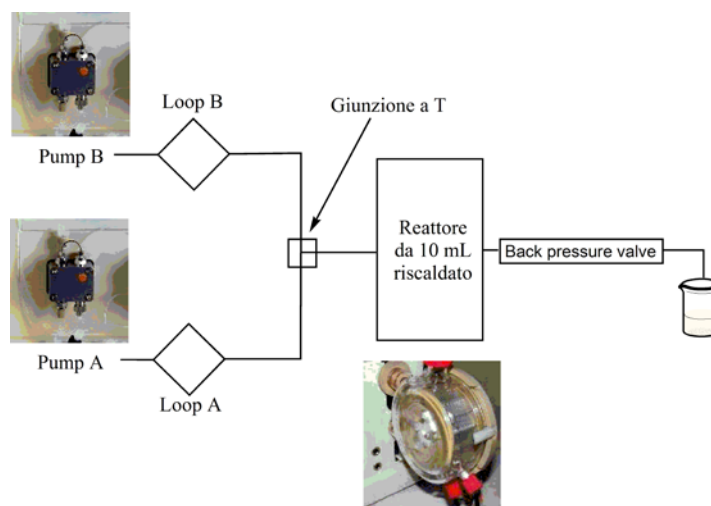
**Tabella 2.** Sintesi dei sistemi bifenilici e rese ottenute in *batch*.



**Figura 4.** Il "palladio dppf", catalizzatore impiegato nelle reazioni di Suzuki studiate.

## 2A.2.2 Coupling di Suzuki in condizioni di flusso continuo: Sistemi modello

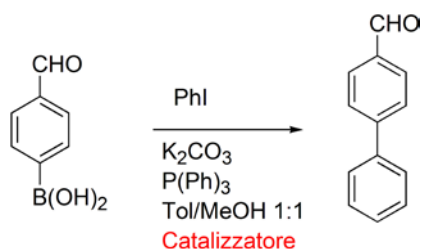
A seguito degli esperimenti in condizioni *batch* si è passati ad un *setup* sperimentale in flusso continuo, riportato nello schema 2.



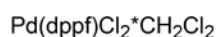
**Schema 2.** Struttura del sistema a flusso continuo impiegato per i primi test.

In un tipico esperimento i reagenti sono stati caricati in due diversi *loop* da 200  $\mu\text{L}$ ; due pompe HPLC sono state usate per spingere il fluido di trasporto attraverso i *loop* stessi e mandare i reagenti verso una giunzione a “T” in acciaio dove avviene il mescolamento. Da qui la miscela di reazione è stata fatta passare attraverso un reattore a chiocciola riscaldato in PTFE (*Vapourtec R*) dal volume interno di 10mL. La pressione del sistema è stata mantenuta da una valvola di contropressione (*back pressure valve*, BPV) da 40 psi.

Per valutare le potenzialità di questo apparato sperimentale è stato impiegato come modello il *coupling* dell'acido *p*-formilboronico con iodobenzene, catalizzato da  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ossia la reazione che nei *test* in *batch* ha fornito le rese migliori (schema 3).

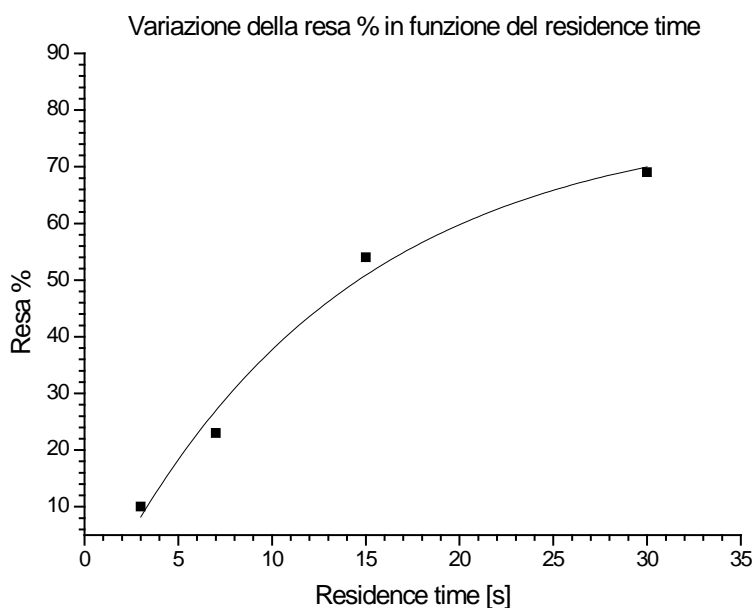


Catalizzatore:



**Schema 3.** Reazione di *cross-coupling* utilizzata come modello nelle prime prove in flusso continuo.

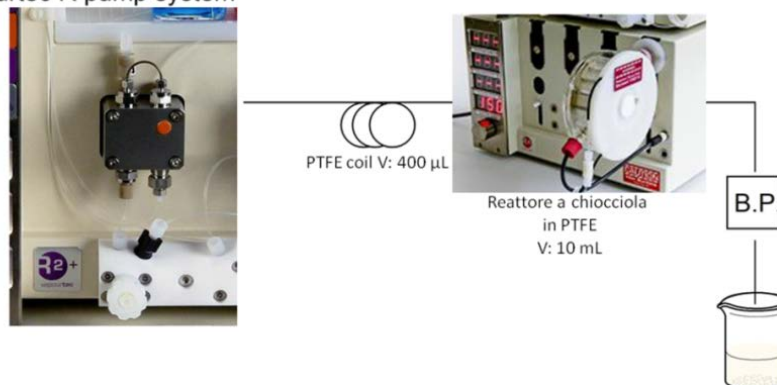
I due *loops* sono stati caricati rispettivamente con la miscela dei reagenti e con la sospensione del catalizzatore (miscele metanolo-toluene 1:1 sono state usate come solventi e come fluidi di trasporto). Sono stati condotti differenti esperimenti a temperatura costante (70°C) al fine di valutare l'incidenza del tempo di residenza sulla resa del processo. Il bifenile prodotto è stato quantificato via GC-MS nei crudi ottenuti a diversi tempi di reazione e i dati sono riportati nel grafico 1



**Grafico 1.** Andamento della resa di reazione del 4-formilbifenile in funzione del tempo di residenza; tutte le prove sono state condotte a 70 °C.

Dai dati sperimentali raccolti risulta che la reazione non va a completamento in 30 minuti nelle condizioni sperimentali utilizzate. La conversione dell'acido (4-formil)fenilboronico in prodotto cresce di pari passo all'aumento dei tempi di reazione fino ad arrivare ad un 70% circa in 30 minuti. Per aumentare la resa mantenendo un tempo di reazione contenuto è comunque possibile aumentare la temperatura. La principale problematica emersa da questi primi studi in flusso è associata alla non omogeneità delle due soluzioni miscelate nella giunzione a T in quanto le due soluzioni caricate nei *loop* risultano essere delle sospensioni molto fini che tendono a sedimentare lentamente. Al fine di eliminare questo problema e favorire la riproducibilità del processo, il mescolamento delle due sospensioni è stato effettuato in atmosfera inerte e alla temperatura di 0 °C; in queste condizioni esso produce una soluzione omogenea e più facile da trattare. La movimentazione dei fluidi può essere effettuata da una singola pompa HPLC equipaggiata con un *coil* di carica da 800 µL e un reattore riscaldato da 5 mL.

Vapurtec R pump system



**Figura 5.** Sistema fluidico ad una pompa impiegato per la sintesi dei sistemi bifenilici modello.

Con il *setup* sperimentale di figura 5 è stato possibile ottimizzare i parametri di reazione, in particolare il tempo di reazione e la temperatura. In questo caso sono state condotte le sintesi di tutti e tre i bifenili già sintetizzati in condizioni *batch*, ottenendo i risultati riportati in tabella 4. Un aumento di 20 °C della temperatura di esercizio ha permesso di raggiungere una conversione quantitativa in soli 15 minuti, mantenendo un'ottima selettività verso i prodotti di interesse (tabella 3) Durante gli esperimenti è stato osservato, mediante analisi GC-MS, la presenza di prodotti di *homo-coupling* dell'acido boronico. I processi di *homo-coupling* sono attribuibili alla reattività del catalizzatore, probabilmente associata alle proprietà del solvente e alla velocità degli *step* di addizione ossidativa ad opera e di trans-metallazione.

Prodotto	Temperatura (°C)	Tempo di reazione (min)	Conversione	Homo-coupling	Resa GC
Metilbifenile	90	15	100%	3.39%	100%
Formilbifenile	90	15	98.8%	0%	98.8%
Metossibifenile	90	15	100%	0%	100%

N.B.

Tutti gli esperimenti sono stati condotti utilizzando un rapporto stechiometrico acido boronico/iodobenzene di 1,15 : 1.

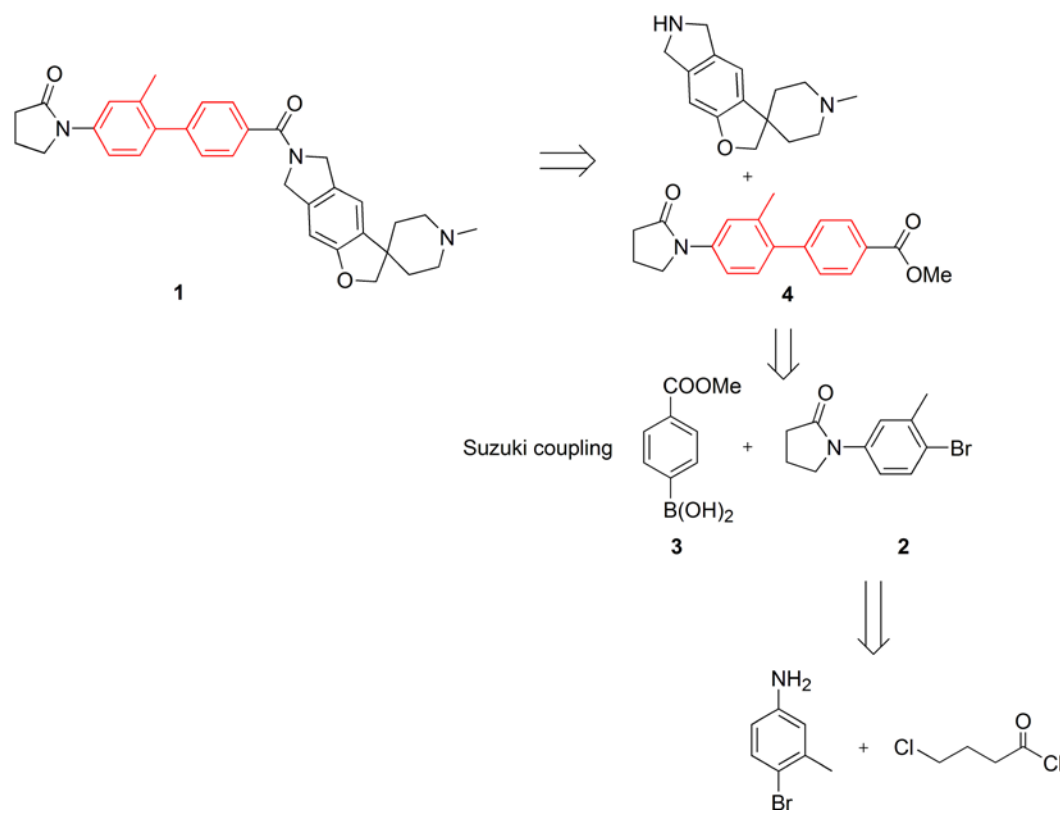
Condizioni GC: Vinj 1.0 µL, T iniz. 65 °C, 15°C/min., 265 °C per 30 min., colonna: fase HP-5MS, 30 m X 0.25 mm X 0.25 µm, *carrier* : He.

**Tabella 3.** Risultati ottenuti sui diversi sistemi modello.

### 2A.2.3 Sintesi di active pharmaceutical ingredients - API

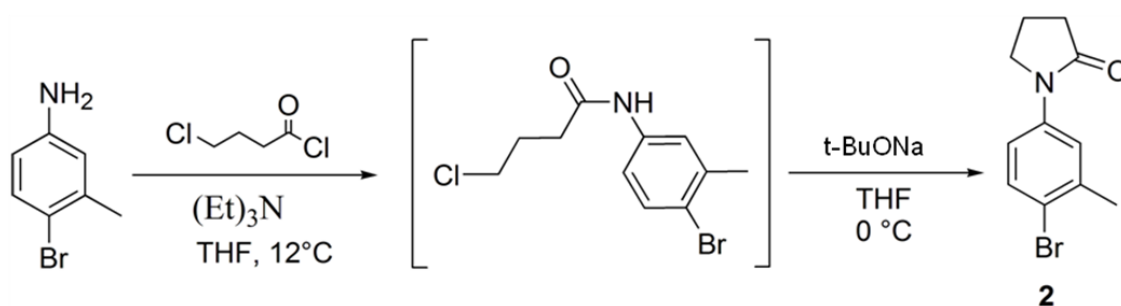
Dopo gli studi di base sui *coupling* di Suzuki condotti su molecole semplici presentati in precedenza, è stata studiata la sintesi del composto **1** (SB-245570)<sup>9</sup> già riportato in figura 3. In particolare, il *core* bifenilico, evidenziato in rosso, può essere sintetizzato sfruttando le condizioni sperimentali già ottimizzate sui sistemi modello. Lo schema 4 riporta l'approccio retrosintetico alla sintesi di **1**, con un primo passaggio per la formazione dell'anello  $\gamma$ -lattamico (composto **2**), seguito dalla formazione del sistema bifenilico (**4**)

attraverso la reazione di Suzuki con l'acido boronico commerciale **3**. L'attenzione è stata posta sullo stadio di *coupling* cercando di ottimizzare il processo in condizioni di flusso continuo come già fatto nel capitolo precedente per i substrati modello.



**Schema 4.** Retrosintesi per la preparazione di **1**.<sup>9</sup>

Inizialmente è stato sintetizzato il derivato **2**, alogenuro arilico partner di *coupling* dell'acido boronico **3**. Il processo di sintesi dell'alogenuro arilico **2** è riportata nello schema 5.

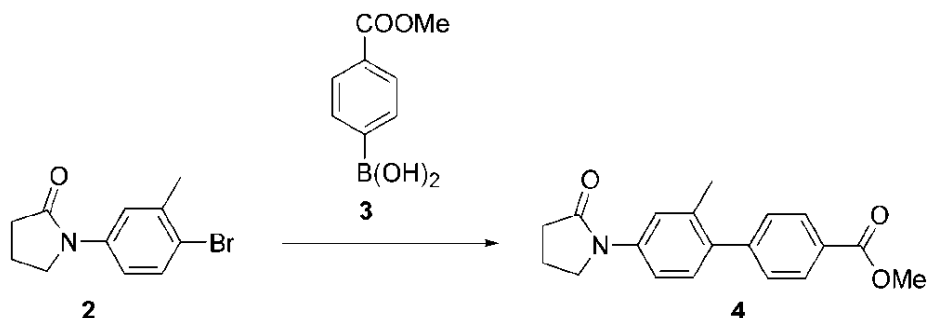


**Schema 5.** Sintesi dell'alogenuro arilico.<sup>9</sup>

La reazione passa attraverso due stadi, l'addizione del cloruro acilico all'anilina e la successiva ciclizzazione a dare l'anello lattamico. In questo secondo passaggio è normalmente utilizzato potassio *tert*-butoxido come base per promuovere l'attacco dell'azoto sul carbonio elettrofilo che reca il legame C-Cl. Durante il lavoro sperimentale è stato osservato come le rese in questo stadio non superassero mai il 40 %, a causa della formazione di grandi quantità di sottoprodotti dovuti all'eccessiva reattività della



base che promuove reazioni di eliminazione e idrolisi dell'ammide. Si è perciò deciso di utilizzare il sodio *tert*-butossido, specie meno solubile e perciò meno reattiva; questo ha portato ad una sensibile diminuzione della quantità dei sottoprodotti e un incremento della resa che si attesta al 90 %. Dopo la sintesi del derivato **2** ci si è focalizzati sullo studio della reazione di *coupling* fra **2** e **3**. La reazione, riportata nello schema 6, è stata dapprima studiata in condizioni *batch* per valutare l'efficienza del sistema catalitico. Sono stati impiegati diversi solventi, basi e temperature, e un tempo di reazione medio pari a 45 minuti.



**Schema 6.** Reazione di Suzuki per la sintesi del derivato bifenilico **4**.<sup>9</sup>

I crudi di reazione sono stati analizzati con tecniche gas-cromatografiche GC-MS e spettroscopie di massa ESI-MS. Dato che l'impiego di basi più forti accelera la formazione del boronato e quindi lo *step* di trans-metallazione, si è utilizzato, oltre che il potassio carbonato, anche il potassio fosfato. Per esaltare l'effetto della base si è deciso di cambiare anche il solvente, studiando l'apporto della solvatazione alla reattività della base. A tale scopo sono state utilizzate due basi differenti nel sistema solvente di riferimento (MeOH/toluene), per poi passare ad acetonitrile, DMF e toluene. A titolo di confronto viene riportata anche la metodica di letteratura.<sup>21</sup> Si è imposto come limite massimo la temperatura di 105 °C, alla quale si osservano i primi fenomeni di decomposizione dell'acido boronico. Dopo aver determinato le caratteristiche generali di stabilità e reattività del sistema di reazione, si è scelto di utilizzare le condizioni riportate nella tabella 4.

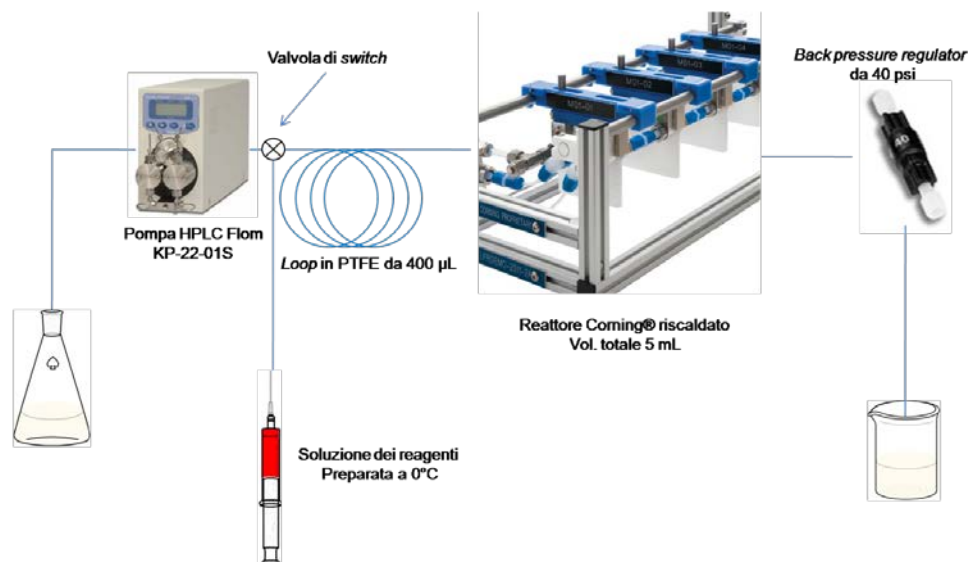
Rapporto AB/RX	Solvente	Temperatura (°C)	Catalizzatore	Tempo di reazione (min)
1,15:1	MeOH/Tol 1:1	69	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> *CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	45

Condizioni: Vinj 1.0 µL, T iniz. 65 °C, 15°C/min., 265 °C per 30 min., colonna: fase HP-5MS, 30 m X 0.25 mm X 0.25 µm, *carrier*: He.

**Tabella 4.** Condizioni sperimentali impiegate nello studio della reazione di sintesi del derivato **4**.

Dopo lo studio in condizioni *batch* della reazione di Suzuki per la sintesi del derivato **4** si è passati all'approccio in condizioni di flusso continuo (schema 6), utilizzando come sistema fluidico un reattore *Corning*<sup>®</sup> riscaldato, sistema dotato di *chip* in vetro del

volume di 0.50 mL e caratterizzato da un efficace scambio termico dovuto al sistema di riscaldamento alimentato da una miscela glicole/acqua. Negli esperimenti in flusso è stato impiegato un dispositivo costituito da dieci moduli del volume totale di 5 mL riscaldati; da una valvola di contropressione e da un *loop* di iniezione come riportato schematicamente in figura 5. Come solvente di spinta è stata utilizzata una miscela degassata MeOH/Toluene 1:1 pompata da un sistema HPLC (Flom KP-22-01S).

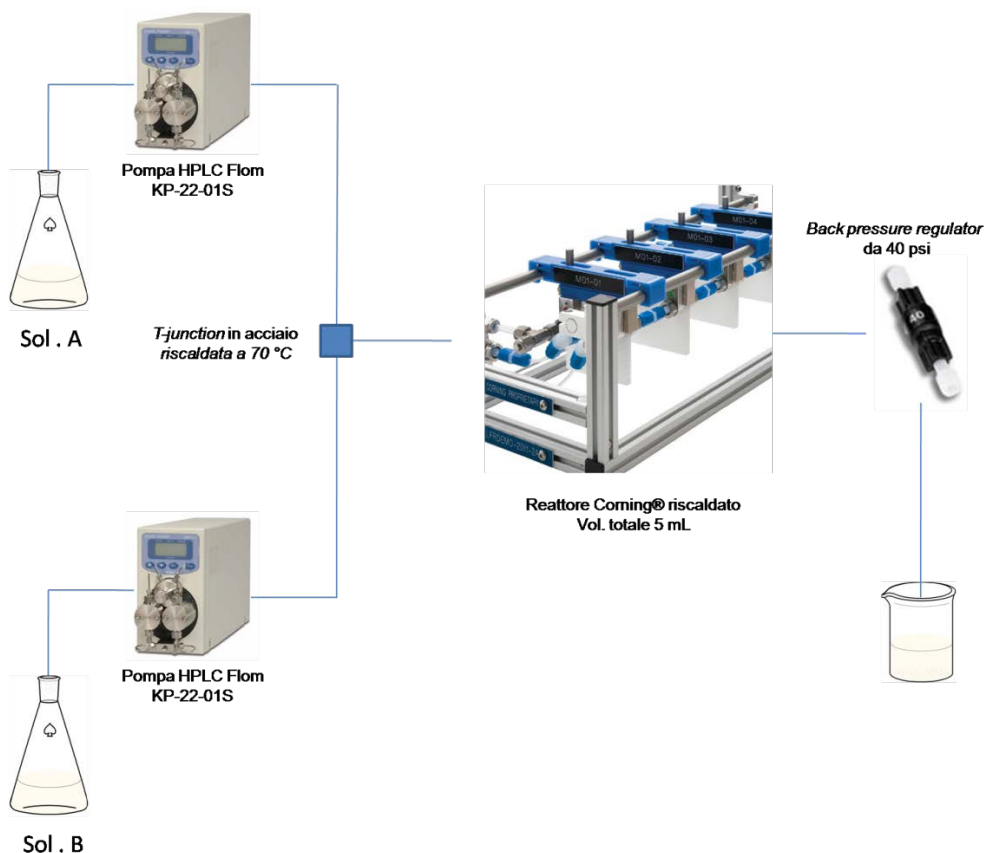


**Figura 5.** Schema del sistema fluidico utilizzato.

Il metodo fluidico sviluppato per la sintesi dei sistemi modello prevede la premiscelazione di reagenti e catalizzatore a 0°C, seguita dal caricamento nel *loop* e successivamente nel reattore a flusso. Con questo *setup* sperimentale sono stati condotti studi sui tempi di reazione che hanno evidenziato come si ottenga una conversione completa con un tempo di residenza di 15 minuti. La reazione presenta una resa isolata del 63 %. Come per la reazione condotta in condizioni *batch* si osserva la presenza di prodotti di dealogenazione del composto **2** e di deborurazione dell'acido boronico, che da GC-MS è stimabile rispettivamente attorno al 5 % e al 2%.

Il fenomeno della dealogenazione è legato alla reattività del sistema catalitico e viene esaltato quando lo *step* di transmetallazione ad opera dell'acido boronico risulta lento rispetto all'addizione ossidativa dell'alogenuro arilico. È noto come lo *step* cruciale, che precede il processo di transmetallazione, sia la formazione del boronato ad opera di una base presente nel sistema che possa addizionare al boro. Spesso questa reazione viene condotta in presenza di acqua e in tal caso la specie che addiziona al boro è OH<sup>-</sup>. La formazione del boronato è comunque legata alla reattività della base e dal solvente utilizzato. È possibile che la miscela solvente metanolo/toluene deprima questa reattività e che i *couplings* fra alogenuri arilici particolarmente ingombrati e acidi boronici poco attivati risentano in maniera particolare di questo effetto. In sede di ottimizzazione in

flusso del processo di *cross-coupling* sono emersi i medesimi problemi di solubilità evidenziati nello studio dei sistemi modello. Per superarli è deciso di modificare il sistema solvente passando ad una miscela 3:1 DMF/H<sub>2</sub>O, e ottenere un sistema perfettamente omogeneo. Una volta individuato il sistema solvente che rende la reazione omogenea è stato condotto uno studio *batch* con il nuovo sistema di reazione, utilizzando gli stessi rapporti stechiometrici del sistema MeOH/Toluene. In queste condizioni, a fronte di un tempo di reazione di 90 minuti ed una temperatura di 105 °C, la reazione presenta una resa del 75 %. In questo caso non è stato osservato alcun prodotto di dealogenazione, conferma che la bassa reattività dell'acido boronico e quindi l'inefficienza dello *step* di transmetallazione è legata al solvente utilizzato. Disponendo di un sistema solvente in grado di sciogliere completamente i reagenti, è stato possibile evitare l'uso di *loop* di caricamento e passare alle pompe HPLC per spingere direttamente i reagenti attraverso il reattore *Corning* secondo lo schema riportato in figura 6. Negli esperimenti condotti con questa nuova miscela di solventi, i rapporti stechiometrici sono stati mantenuti invariati rispetto al caso del sistema MeOH/toluene (sistema non omogeneo). Le due pompe HPLC sono state innescate rispettivamente con la miscela di tutti i reagenti (sol. A) e con il catalizzatore Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (sol. B) secondo quanto riportato nella tabella 5.



**Figura 6.** Schema del sistema fluidico utilizzato.

Soluzione A	Conc. (mol/L)	Soluzione B	Conc. (mol/L)
Acido boronico	0.087	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> *CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.011
Alogenuro arilico	0.085		
Potassio carbonato	0.300		
trifenil fosfina	0.019		

**Tabella 5.** Soluzioni caricate nelle pompe a siringa per l'esperimento in flusso continuo.

Le due soluzioni sono state mescolate mediante una *T-junction* in acciaio (volume interno 10  $\mu$ L), riscaldata a 70 °C per evitare possibili fenomeni di precipitazione. Anche in questo caso la reazione è stata condotta ad una temperatura di 95 °C e ha mostrato una conversione di **2** pari al 100%, a fronte di un tempo di residenza di 10 minuti. La resa isolata è dell'80% dopo cromatografia su gel di silice e non è stata osservato alcun prodotto di dealogenazione di **2**, a conferma che l'efficienza dello *step* di transmetallazione sia legato al solvente utilizzato.

In conclusione, passando dal metodo classico in *batch* a quello fluidico, è stato possibile migliorare la resa in prodotto **4** dal 54 al 63%. In seguito a un'ulteriore ottimizzazione del solvente di reazione, passando da una miscela metanolo:toluene ad una DMF:acqua è stato osservato un ulteriore aumento della resa dal 63 all'80%. La produttività dei sistemi in flusso, ovvero la *space time yield*, subisce un notevole incremento passando dagli 14.6 g/L\*h del sistema di figura 7 operante con MeOH/toluene, a 104.8 g/L\*h del sistema di figura 6 impiegante DMF/H<sub>2</sub>O 3:1 come solvente.

## 2A.3 Conclusioni

In questo capitolo sono state affrontate le reazioni di *cross-coupling*, focalizzando l'attenzione sulla reazione di Suzuki. Sono stati affrontati differenti aspetti della reazione di Suzuki, dalla sintesi degli acidi boronici in condizioni *batch* fino alla messa a punto di un protocollo di sintesi per la reazione di *cross-coupling* in condizione di flusso continuo. Il protocollo ottimizzato è stato applicato alla sintesi del derivato **4**, molecola chiave nella sintesi del principio attivo **1**. Sono stati testati differenti sistemi fluidici e due diversi protocolli; in particolare il protocollo che impiega DMF/H<sub>2</sub>O come solvente di reazione in condizioni omogenee, produce un incremento della produttività del derivato **4** di 10 volte. L'uso di un solvente come l'acqua costituisce inoltre un valore aggiunto potenziale al protocollo di sintesi. I metodi di sintesi in flusso continuo presentati precedentemente risultano di elevato interesse applicativo e vantano ottime prospettive applicative anche su sistemi eterociclici variamente sostituiti come i sistemi di tipo purinico o chinazolinico.

## 2A.4 Parte sperimentale

Tutti i solventi impiegati e i reagenti sono stati acquistati dalla *Sigma Aldrich* e impiegati senza ulteriori purificazioni. I solventi deuterati ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  7.26 ppm,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$   $\delta$  5.32 ppm e  $\text{DMSO-d}_6$   $\delta$  2.50 ppm) sono stati acquistati dalla *Sigma Aldrich* e impiegati senza ulteriori purificazioni. Tutti i prodotti sintetizzati sono stati purificati via cromatografia su gel di silice  $\text{SiO}_2$  Kaiser gel 60 (230 – 400 mesh) seccata in stufa a 130 °C per 1 h e caratterizzati via  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR con uno spettrometro FT-NMR Bruker *Advance III* 300 MHz o uno spettrometro Bruker *Advance II* operante a 250 MHz, utilizzando il segnale del sovente residuo per calibrare lo spettro. Le analisi di massa sono state condotte via ESI-MS impiegando uno strumento Agilent serie 6400. Le analisi GC-MS sono state effettuate impiegando uno strumento Agilent 6850 (GC system) e Agilent 5973 (mass system); i parametri utilizzati sono i seguenti :  $V_{\text{inj}}$ . 1.0  $\mu\text{L}$ ,  $T_{\text{iniz}}$ . 65 °C, 15°C/min, 265 °C per 30 min, colonna: fase HP-5MS, 30 m X 0.25 mm X 0.25  $\mu\text{m}$ , carrier : He.

### 2A.4.1 Sintesi di acido 4-tolilbronico

In un pallone da 500 mL si sciolgono in atmosfera inerte 2.37 g ( $1.09 \cdot 10^{-2}$  mol) di 4-iodotoluene in 60 mL di THF anidro. La soluzione viene raffreddata a -78°C e si aggiungono 10.2 mL ( $1.43 \cdot 10^{-2}$  mol) di una soluzione 1.4 M di n-butillitio in esano. Terminata l'aggiunta si lascia la sospensione sotto agitazione per 40 minuti, trascorsi i quali si aggiungono lentamente 3.3 mL ( $1.43 \cdot 10^{-2}$  mol) di triisopropil borato e si lascia rinvenire a temperatura ambiente per 2 ore. Al termine delle due ore si aggiungono 100 mL di HCl 1M e si lascia la sospensione sotto agitazione per 20 minuti. Si evapora il THF a pressione ridotta e si filtra il solido formatosi. Il solido viene lavato con due aliquote da 20 mL di HCl 1M e seccato a pressione ridotta alla temperatura di 55 °C per 6 ore ottenendo 780 mg di un solido bianco (resa 53 %).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 – 8.13 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.33-7.30 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 2.46 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.9 (s), 136.7 (s), 128.8 (s), 21.9 (s);  $^{11}\text{B-NMR}$  (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.3 (s); ESI-MS calc. per  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{BO}_2^+$  137 ( $[\text{M-H}]^+$ ), trovato 137.

### 2A.4.2 Sintesi di acido 4-metossiboronico

In un pallone da 500 mL si sciolgono in atmosfera inerte 2.02 g ( $6.25 \cdot 10^{-3}$  mol) di 1-bromo-4-metossibenzene in 55 mL di THF anidro. La soluzione viene raffreddata a -78°C e si aggiungono 9.4 mL ( $1.32 \cdot 10^{-2}$  mol) di una soluzione 1.4 M di n-butillitio in esano. Terminata l'aggiunta si lascia la sospensione sotto agitazione per 40 minuti, trascorsi i quali si aggiungono lentamente 3.3 mL ( $1.43 \cdot 10^{-2}$  mol) di triisopropil borato e

si lascia rinvenire a temperatura ambiente per 2 ore. Al termine delle due ore si aggiungono 100 mL di HCl 1M e si lascia la sospensione sotto agitazione per 20 minuti. Si evapora il THF a pressione ridotta e si filtra il solido formatosi. Il solido viene lavato con due aliquote da 20 mL di HCl 1M e seccato a pressione ridotta alla temperatura di 55 °C per 6 ore ottenendo 930 mg di un solido bianco (resa 53 %). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, file) δ <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.77-7.72 (m, 2 H), 6.88-6.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (62.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 160.9 (s), 136.8 (s), 112.8 (s), 54.8 (s); <sup>11</sup>B-NMR(96 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 28.4 (s); ESI-MS calc. per C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>BO<sub>3</sub><sup>+</sup> 153 ([M-H]<sup>+</sup>), trovato 153.

### 2A.4.3 Sintesi di 4-bromobenzaldeide protetta

In un pallone da 500 mL munito di apparato *dine-stark* si sciolgono 7.28 g (3.93\*10<sup>-2</sup> mol) di 4-bromo-benzaldeide in 250 mL di toluene. Alla soluzione si aggiungono 13 mL (2.33\*10<sup>-1</sup> mol) di glicole etilenico anidro e 2.5 g (1.45\*10<sup>-2</sup> mol) di acido p-toluensolfonico. Si porta la soluzione a riflusso vigoroso per 40 ore, trascorse le quali si aggiungono 3 g (2.11\*10<sup>-2</sup> mol) di Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Si lascia la sospensione in condizione di riflusso vigoroso per ulteriori 24 ore. Al termine della reazione si lava la miscela di reazione con due aliquote da 100 mL di NaOH 1M. Si filtra la soluzione e si rimuove il solvente a pressione ridotta. Il residuo viene distillato a pressione ridotta (122-125 °C a 7 mbar) ottenendo 7.35 g di un olio incolore (resa 82 %) <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.39-7.58 (m, 4 H), 5.77 (s, 1H), 4.02-4.10 (m, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (62.5 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 137.8 (s), 131.7 (s), 128.7 (s), 123.3 (s), 103.7 (s), 66.7 (s); ESI-MS calc. per C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrO<sub>2</sub><sup>+</sup> 230 ([M-H]<sup>+</sup>), trovato 230.

### 2A.4.4 Sintesi di acido 4-formilfenilboronico

In un pallone da 500 mL si sciolgono in atmosfera inerte 2.027 g (6.25\*10<sup>-3</sup> mol) di 4-bromobenzaldeide protetta in 50 mL di THF anidro. La soluzione viene raffreddata a -78°C e si aggiungono 9.4 mL (1.32\*10<sup>-2</sup> mol) di una soluzione 1.4 M di n-butillitio in esano. Terminata l'aggiunta si lascia la sospensione sotto agitazione per 3 minuti, trascorsi i quali si aggiungono lentamente 3.3 mL (1.43\*10<sup>-2</sup> mol) di triisopropil borato e si lascia rinvenire a temperatura ambiente per 2 ore. Al termine delle due ore si aggiungono 50 mL di HCl 2M e si lascia la sospensione sotto agitazione per 1 ora. Si evapora il THF a pressione ridotta e si filtra il solido formatosi. Il solido viene lavato con due aliquote da 20 mL di HCl 1M e seccato a pressione ridotta alla temperatura di 55 °C per 6 ore ottenendo 1.07 g di un solido bianco (resa 71 %). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.08 (s, 1H), 8.36 (s, br, 2H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.83-7.84 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (62.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 194.6 (s), 138.2 (s), 135.7 (s), 129.4 (s); <sup>11</sup>B-NMR (98 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 28.04 (s); ESI-MS calc. per C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>BO<sub>3</sub><sup>+</sup> 151 ([M-H]<sup>+</sup>), trovato 151.

## 2A.4.5 Metodo generale per la sintesi di sistemi bifenilici modello in batch

In un tubo schlenk da 10 mL munito di ricadere vengono sciolti in atmosfera inerte 1 eq. di iodobenzene e 1.14 eq. di acido boronico in 2 mL di una miscela 1:1 MeOH/toluene. Alla soluzione si aggiungono nell'ordine 2 eq. di potassio carbonato e 0.12 eq. di trifenilfosfina. Si riscalda la sospensione a riflusso e si aggiungono 0.1 eq. di Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Si lascia la soluzione a riflusso vigoroso per 2.5 ore monitorandone il decorso via GC-MS. Alla scomparsa dello iodobenzene si aggiungono 50 mL di EtOAc e si spegne la miscela di reazione con 10 mL di HCl 1M, la fase organica viene lavata con due aliquote da 10 mL di acqua deionizzata. Si anidrificala fase organica viene con sodio solfato, si filtra il solido e si rimuove il solvente a pressione ridotta fino a residuo. Il residuo viene purificato via cromatografia su gel di silice (SiO<sub>2</sub>).

### 2A.4.5.1 4-metilbifenile

Iodobenzene 72.3 μL, acido toliboronic 100.3 mg, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 178 mg, P(Ph)<sub>3</sub> 20.4 mg. La purificazione cromatografica viene condotta su SiO<sub>2</sub>, eluendo con etere di petrolio. Si ottengono 85.8 mg di un olio incolore (resa 80 %). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33-7.71 (m, 9H), 2.49 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.10 (s), 138.30 (s), 137.0 (s), 129.4 (s), 128.7 (s), 127.0 (s), 126.9 (s), 126.8 (s), 21.1 (s).; ESI-MS calc. per C<sub>13</sub>H<sub>13</sub><sup>+</sup> 169 ([M-H]<sup>+</sup>), trovato 169.

### 2A.4.5.2 4-metossibifenile

Iodobenzene 72.3 μL, acido 4-metossifenilboronico 98.2 mg, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 178.3 mg, P(Ph)<sub>3</sub> 20.5 mg. La purificazione cromatografica viene condotta su SiO<sub>2</sub>, eluendo con etere di petrolio per tre volumi di colonna poi etere di petrolio/EtOAc 10:1. Si ottengono 108.7 mg di un olio incolore (resa 91 %). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58-7.51 (m, 4H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 3.86 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (72 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.3 (s), 141.0 (s), 133.7 (s), 128.9 (s), 128.3 (s), 126.9 (s), 126.8 (s), 114.4 (s), 55.5 (s); ESI-MS calc. per C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sup>+</sup> 185 ([M-H]<sup>+</sup>), trovato 185.

### 2A.4.5.3 4-formilbifenile

Iodobenzene 72.3 μL, acido 4-formilfenilboronico 98.9 mg, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 178.2 mg, P(Ph)<sub>3</sub> 20.3 mg. La purificazione cromatografica viene condotta su SiO<sub>2</sub>, eluendo con etere di petrolio/EtOAc 10:1. Si ottengono 115.4 mg di un olio incolore (resa 98 %). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.01 (s, 1H), 7.93-7.37 (m, 9 H); <sup>13</sup>C-NMR (74 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.9 (s), 147.2 (s), 139.7 (s), 136.3 (s), 130.3 (s), 129.1 (s), 128.5 (s), 127.7 (s), 127.4 (s); ESI-MS calc. per C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sup>+</sup> 183 ([M-H]<sup>+</sup>), trovato 183.

## 2A.4.6 Sintesi di 4-formilbifenile in condizioni di flusso continuo:

### Sistema binario

Per gli studi in condizione di flusso continuo è stata impiegata la piattaforma *Vapourtec R*, costituita da due pompe HPLC alimentante da un solvente di spinta (MeOH/toluene 1:1), ciascuna connessa ad un *loop* di caricamento costituita da un tubo in PTFE del diametro interno di 0.8 mm di volume complessivo pari a 200  $\mu$ L. I due *loop* sono connessi mediante una *T-Junction* in acciaio ad un reattore a chiocciola in PTFE (*Vapourtec R*) del volume di 10 mL riscaldato con aria calda ed equipaggiato con una valvola di contropressione (*back pressure valve*) da 40 psi. (figura 7)

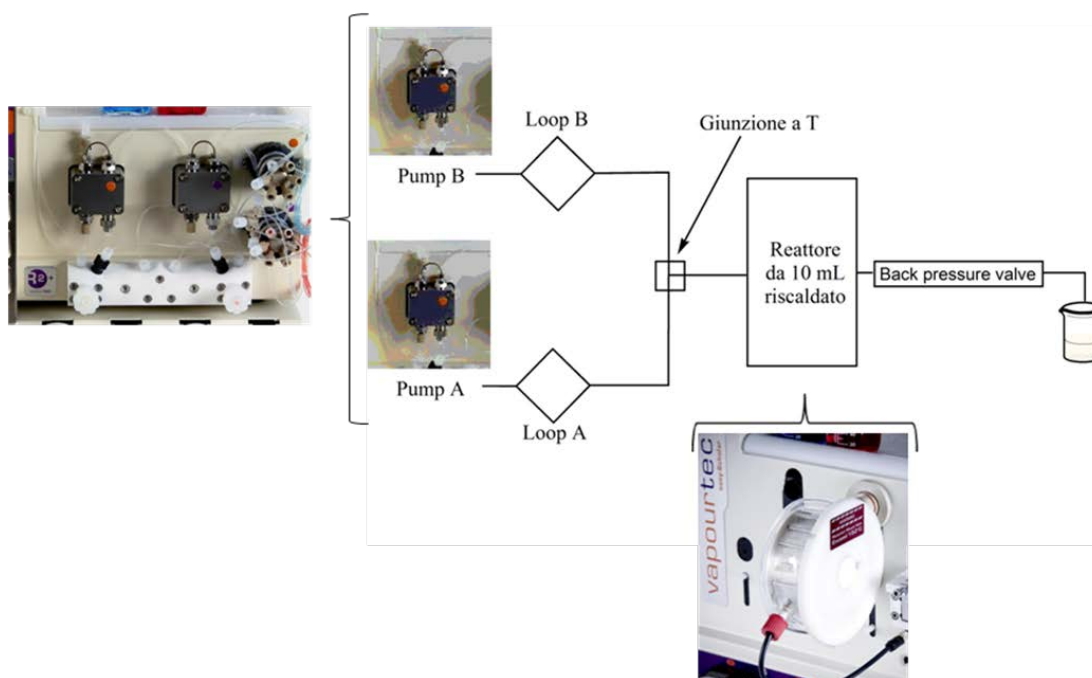


Figura 7. Sistema in flusso continuo impiegato nell'ottimizzazione della sintesi di 4-formilbifenile.

Nei *loop* vengono caricate le sospensioni A e B dei reagenti preparate in atmosfera inerte

- Sospensione A: Iodobenzene 115.0 mg, acido 4-formilfenilboronico 50.2 mg, P(Ph)<sub>3</sub> 10.2, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 89 mg in 1 mL di MeOH/toluene 1:1.
- Sospensione B: 28.1 mg di Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in 1 mL di MeOH/toluene 1:1.

Sono stati testati differenti tempi di residenza (grafico 1), tabella 7

Flusso pompa A [mL/min.]	Flusso pompa B [mL/min.]	tempo di residenza [min.]	Temperatura [°C]
0,166	0,166	30	70
0,332	0,332	15	70
0,714	0,714	7	70
2,5	2,5	2	70

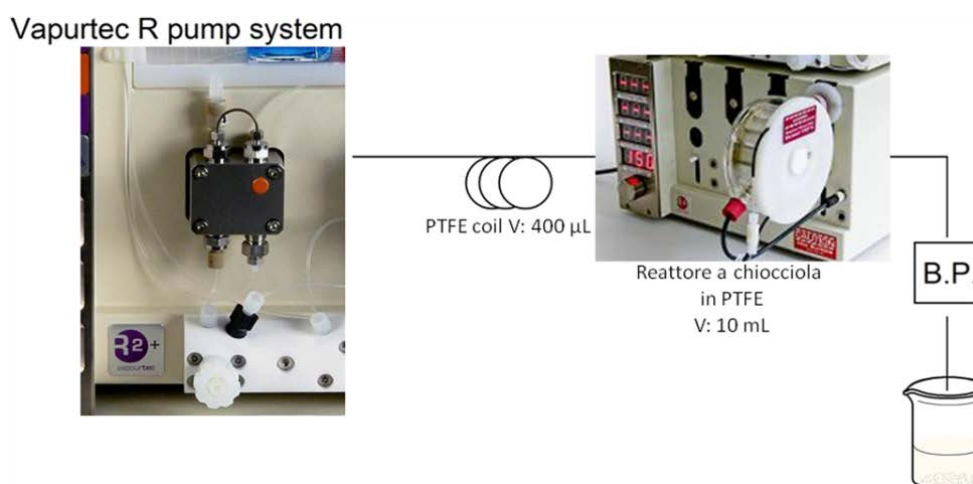
Tabella 6. Condizioni sperimentali impiegati nello studio della reazione di sintesi di 4-formilbifenile.



La soluzione raccolta viene campionata per un tempo noto alla temperatura di 0°C e analizzata via GC-MS per determinare la resa e la conversione della reazione. Condizioni  $V_{inj}$ . 1.0  $\mu$ L,  $T_{iniz}$ . 50 °C per 3 min., 20°C/min, 275 °C per 30 min, colonna: fase HP-5MS, 30 m X 0.25 mm X 0.25  $\mu$ m, *carrier* : He.

### 2A.4.7 Sintesi di sistemi bifenilici in condizioni di flusso continuo: Sistema ad una pompa

Per gli studi in condizione di flusso continuo è stata impiegata la piattaforma *Vapurtec R*, costituita da una pompa HPLC alimentata da un solvente di spinta (MeOH/toluene 1:1), connessa ad un *loop* di caricamento costituito da un tubo in PTFE del diametro interno di 0.8 mm di volume complessivo pari a 400  $\mu$ L. Il *loop* è connesso ad un reattore a chiocciola in PTFE (*Vapurtec R*) del volume di 10 mL riscaldato con aria calda ed equipaggiato con una valvola di contropressione (B.P., *back pressure valve*) da 40 psi. (figura 8)



**Figura 8.** Sistema in flusso impiegato per la sintesi dei bifenili.

Nel *loop* di caricamento da 400  $\mu$ L viene caricata la miscela di reazione ottenuta sciogliendo 1 eq. di iodobenzene e 1.14 eq. di acido boronico, 2 eq. di potassio carbonato, 0.12 eq. di trifenilfosfina e 0.1 eq. di  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  in 2 mL di una miscela 1:1 MeOH/toluene alla temperatura di 0 °C. La sospensione viene sonicata per 5 minuti alla potenza di 0.1 W/mL alla temperatura -15 °C, quindi iniettata nel *loop* di caricamento. La soluzione in uscita viene collezionata in un *vial* alla temperatura di 0°C, diluita a 20 mL con EtOAc e lavata con 20 mL di HCl 0.1M e 2 aliquote da 20 mL di acqua deionizzata. Si anidrifca la fase organica con sodio solfato, si filtra il solido e si elimina il solvente a pressione ridotta. Il crudo viene purificato via cromatografia su gel di silice (vedi sintesi *batch*).

#### 2A.4.7 Sintesi del lattame 2

In un pallone a quattro colli da 100 mL si sciolgono in atmosfera inerte 1.5 g ( $8.1 \cdot 10^{-3}$  mol) di 4-bromo-3-metilanilina in 23 mL di THF anidro. Si raffredda la soluzione a  $0^\circ\text{C}$  e si aggiungono 930  $\mu\text{L}$  ( $8.23 \cdot 10^{-3}$  mol) di 4-clorobutirril cloruro e 1.6 mL ( $1.15 \cdot 10^{-2}$  mol) di  $\text{Et}_3\text{N}$  distillata di fresco. La sospensione viene lasciata sotto agitazione per 2 ore a  $0^\circ\text{C}$ , trascorse le quali si aggiungono nell'ordine 18 mL di THF anidro e 1.89 g ( $1.97 \cdot 10^{-2}$  mol) di sodio *tert*-butossido. La sospensione viene lasciata sotto agitazione per 3 ore a temperatura ambiente ( $25^\circ\text{C}$ ). Al termine della reazione si diluisce la miscela con 100 mL di EtOAc. La fase organica viene lavata con 100 mL di HCl 1M e 100 mL di acqua deionizzata. La fase organica viene anidrificata con sodio solfato, filtrata e il solvente allontanato a pressione ridotta. Il crudo viene purificato via cromatografia su gel di silice ( $\text{SiO}_2$ ) eluendo con EtOAc/etere di petrolio 3:1 ottenendo 1.86 g di un solido bianco (resa 85 %).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 3.82 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.60 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 – 2.04 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.5 (s), 132.8 (s), 122.5 (s), 119.1 (s), 49.1 (s), 33.0 (s), 23.5 (s), 18.3 (s); ESI-MS calc. per  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrNO}^+$  255 ( $[\text{M-H}]^+$ ), trovato 255.

#### 2A.4.8 Sintesi *batch* del derivato 4: metodo con MeOH/toluene

In un tubo schlenk da 10 mL si sciolgono in atmosfera inerte 59.2 mg ( $3.29 \cdot 10^{-4}$  mol) di acido *p*-carbrossimetilfenilboronico **3**, 59.3 mg ( $2.33 \cdot 10^{-4}$  mol) di lattame **2**, 13.3 mg ( $5.07 \cdot 10^{-5}$  mol) di  $\text{P}(\text{Ph})_3$  e 174 mg ( $1.26 \cdot 10^{-3}$  mol) di  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in 4 mL di MeOH/toluene 1:1. Si riscalda la sospensione a riflusso e si aggiungono 25 mg ( $3.06 \cdot 10^{-5}$  mol) di  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La soluzione viene lasciata in condizioni di riflusso vigoroso per 40 minuti, trascorsi i quali si diluisce la miscela di reazione con 50 mL di EtOAc. La soluzione viene quindi lavata con 50 mL di HCl 0.1 M e 50 mL di acqua deionizzata. La fase organica viene anidrificata con sodio solfato, filtrata e il solvente allontanato a pressione ridotta. Il crudo viene purificato via cromatografia su gel di silice ( $\text{SiO}_2$ ) eluendo con toluene/EtOAc 1:1 ottenendo 39.1 mg di un solido bianco (resa 54 %).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 – 8.00 (m, 2H), 7.55 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J = 2.3$ , 0.5 Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 2.3$ , 0.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 – 3.85 (m, 2H), 2.62 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.6 (s), 167.4 (s), 146.6 (s), 139.3 (s), 137.5 (s), 136.2 (s), 130.3 (s), 129.8 (s), 129.6 (s), 128.9 (s), 122.3 (s), 117.9 (s), 52.4 (s), 49.2 (s), 33.1 (s), 21.0 (s), 18.4 (s); ESI-MS calc. per  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3^+$  310 ( $[\text{M-H}]^+$ ), trovato 310.

### 2A.4.9 Sintesi *batch* del derivato 4: metodo con DMF/H<sub>2</sub>O

In un tubo schlenk da 10 mL si sciolgono in atmosfera inerte 60.2 mg ( $3.35 \cdot 10^{-4}$  mol) di acido 4-(carbossimetil)fenilboronico **3**, 60.7 mg ( $2.39 \cdot 10^{-4}$  mol) di lattame **2**, 13.8 mg ( $5.26 \cdot 10^{-5}$  mol) di P(Ph)<sub>3</sub> e 173 mg ( $1.25 \cdot 10^{-3}$  mol) di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 4 mL di DMF/H<sub>2</sub>O 3:1. Si riscalda la soluzione a 78 °C e si aggiungono 25.5 mg ( $3.12 \cdot 10^{-5}$  mol) di Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La soluzione viene lasciata alla temperatura di 105°C per 90 minuti, trascorsi i quali si diluisce la miscela di reazione con 50 mL di EtOAc. La soluzione viene quindi lavata con 50 mL di HCl 0.1 M e 50 mL di acqua deionizzata. La fase organica viene anidrificata con sodio solfato, filtrata e il solvente allontanato a pressione ridotta. Il crudo viene purificato via cromatografia su gel di silice (SiO<sub>2</sub>) eluendo con toluene/EtOAc 1:1 ottenendo 55.5 mg di un solido bianco (resa 75 %). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 – 8.00 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 2.3, 0.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 2.3, 0.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 – 3.85 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.6 (s), 167.4 (s), 146.6 (s), 139.3 (s), 137.5 (s), 136.2 (s), 130.3 (s), 129.8 (s), 129.6 (s), 128.9 (s), 122.3 (s), 117.9 (s), 52.4 (s), 49.2 (s), 33.1 (s), 21.0 (s), 18.4 (s); ESI-MS calc. per C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> 310 ([M-H]<sup>+</sup>), trovato 310.

### 2A.4.10 Sintesi in condizione di flusso continuo del derivato 4 in MeOH/toluene

Per gli studi in condizione di flusso continuo della sintesi del derivato **4** in MeOH/toluene è stata impiegata la piattaforma *Corning*<sup>®</sup>. Il sistema fluidico è dotato di una pompa HPLC *Flom* KP-22-01S alimentata da un solvente di spinta (MeOH/toluene 1:1) e connessa tramite una valvola di *switch* ad un *loop* di caricamento costituito da un tubo in PTFE del diametro interno di 0.8 mm e del volume complessivo di 400 µL. Il *loop* è connesso al reattore *Corning* riscaldato, dotato di 10 moduli in vetro del volume di 0.5 mL (volume totale 5 mL) ed equipaggiato con una valvola di contropressione (B.P., *back pressure valve*) da 40 psi. (figura 9 e 5)

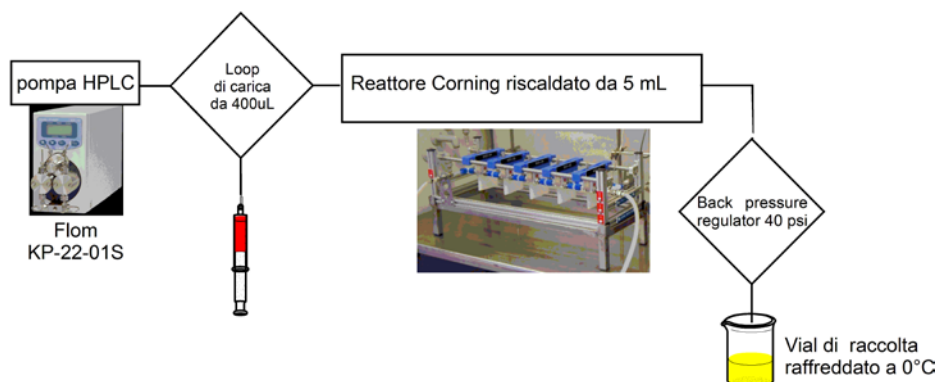


Figura 9. Sistema in flusso continuo per la sintesi del derivato 4.

Nel *loop* di caricamento da 400  $\mu\text{L}$  viene caricata la miscela di reazione ottenuta sciogliendo 1 eq. di lattame **4** e 1.14 eq. di acido 4-(carbossimetil)fenilboronico **3**, 2 eq. di potassio carbonato, 0.12 eq. di trifenilfosfina e 0.1 eq. di  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  in 2 mL di una miscela 1:1 MeOH/toluene alla temperatura di 0 °C. La sospensione viene sonicata per 5 minuti alla potenza di 0.1 W/mL alla temperatura -15 °C, quindi iniettata nel *loop* di caricamento. La miscela di reazione viene spinta nel reattore tramite un flusso di solvente costituito da una miscela metanolo/toluene 1:1 con un flusso di 0.33 mL/min pari ad un tempo di residenza di 15 minuti. La soluzione in uscita viene collezionata in un *vial* contenente 5 mL di EtOAc e 5 mL di HCl acquoso 0.01M alla temperatura di 0°C. Dopo aver collezionato la soluzione in uscita si diluisce il campione con 15 mL con EtOAc; la fase organica viene separata e lavata con 2 aliquote da 20 mL di acqua deionizzata. Si anidrifica la soluzione in etile acetato (fase organica) con sodio solfato, si filtra il solido e si elimina il solvente a pressione ridotta. Il crudo viene purificato via cromatografia su gel di silice ( $\text{SiO}_2$ ) eluendo con toluene/EtOAc 1:1.

#### 2A.4.11 Sintesi in condizione di flusso continuo del derivato **4** in DMF/H<sub>2</sub>O

Per gli studi in condizione di flusso continuo della sintesi del derivato **4** in DMF/H<sub>2</sub>O è stata impiegata la piattaforma *Corning*<sup>®</sup>. Il sistema fluidico è dotato di due pompe HPLC *Flom* KP-22-01S alimentate da due soluzioni A e B. (tabella 7)

Soluzione A	Conc. (mol/L)	Soluzione B	Conc. (mol/L)
acido boronico	0.087	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	0.011
alogenuro arilico	0.085		
potassio carbonato	0.300		
trifenil fosfina	0.019		

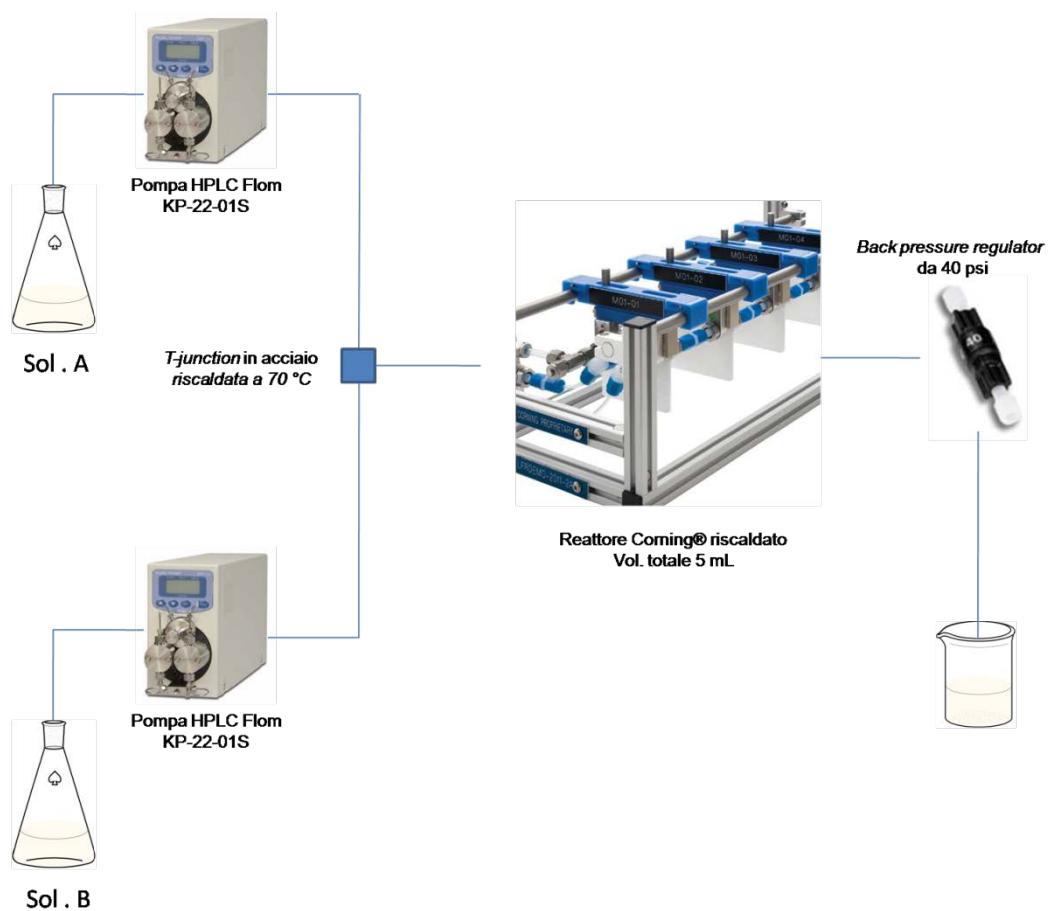
**Tabella 7.** Soluzioni impiegate per gli esperimenti in condizioni di flusso continuo.

I due flussi vengono mescolati in una *T-Junction* in acciaio riscaldata a 70 °C e connessa ad un reattore *Corning*<sup>®</sup> dotato di 10 chip in vetro del volume di 0.5 mL ciascuno ( $V_{\text{tot}}$ : 5 mL) munito di una valvola di contropressione da 40 psi. Il reattore fluidico è riscaldato a 95 °C mediante un fluido di riscaldamento costituito da una miscela acqua/glicole. (figura 10)

La miscela di reazione in uscita dal reattore viene raccolta in un *vial* raffreddato a 0°C contenente 5 mL di EtOAc e 5 mL di una soluzione acquosa di HCl 0.01M. Per il campionamento si scartano 15 mL di soluzione processata, corrispondenti a 3 volumi di reattore e quindi si procede alla raccolta del campione.

La fase organica raccolta viene separata, lavata con 5 mL di H<sub>2</sub>O e quindi anidrificata su sodio solfato. Si filtra il solido e si rimuove il solvente a pressione ridotta fino a residuo. Il

residuo viene purificato mediante cromatografia su gel di silice ( $\text{SiO}_2$ ) eluendo con toluene/EtOAc 1:1.

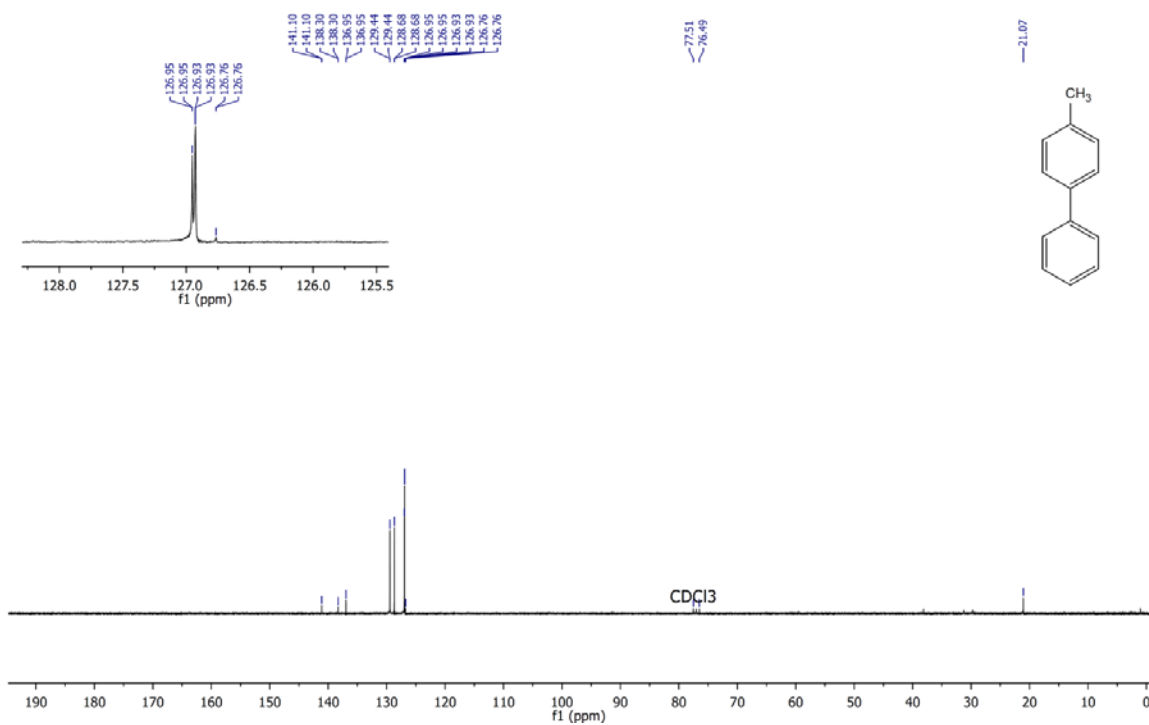


**Figura 10.** Sistema in flusso continuo per la sintesi del derivato 4 utilizzando DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  come miscela solvente.

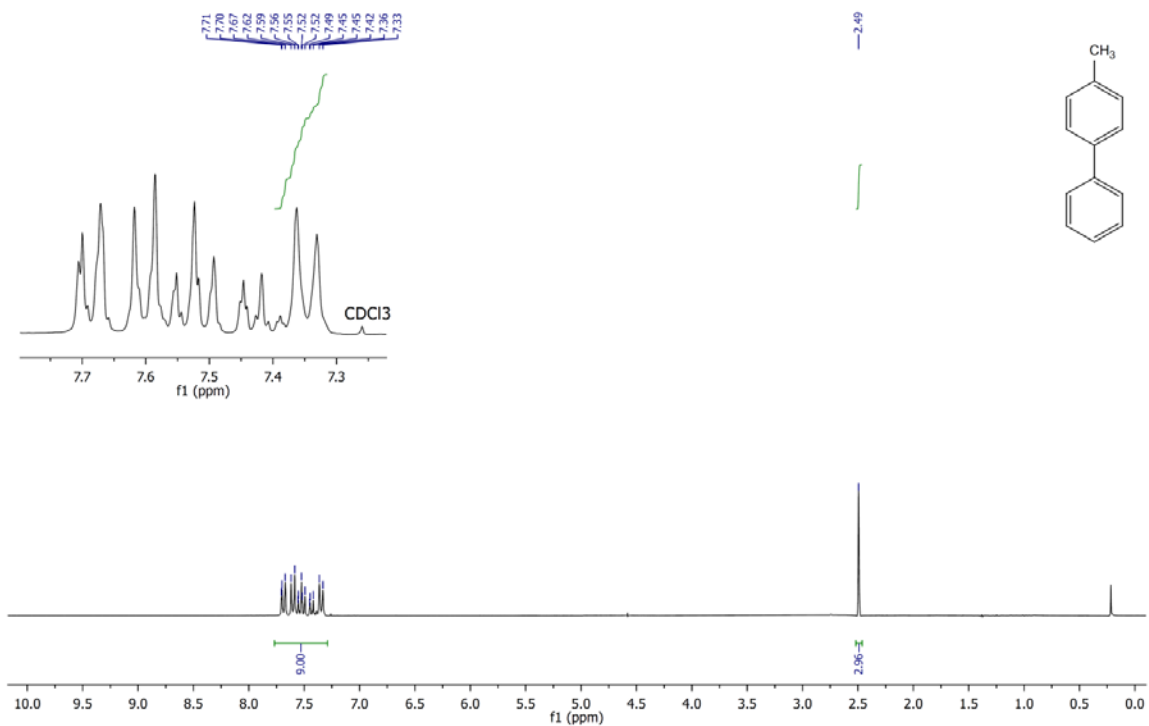


## 2A.5 Appendice

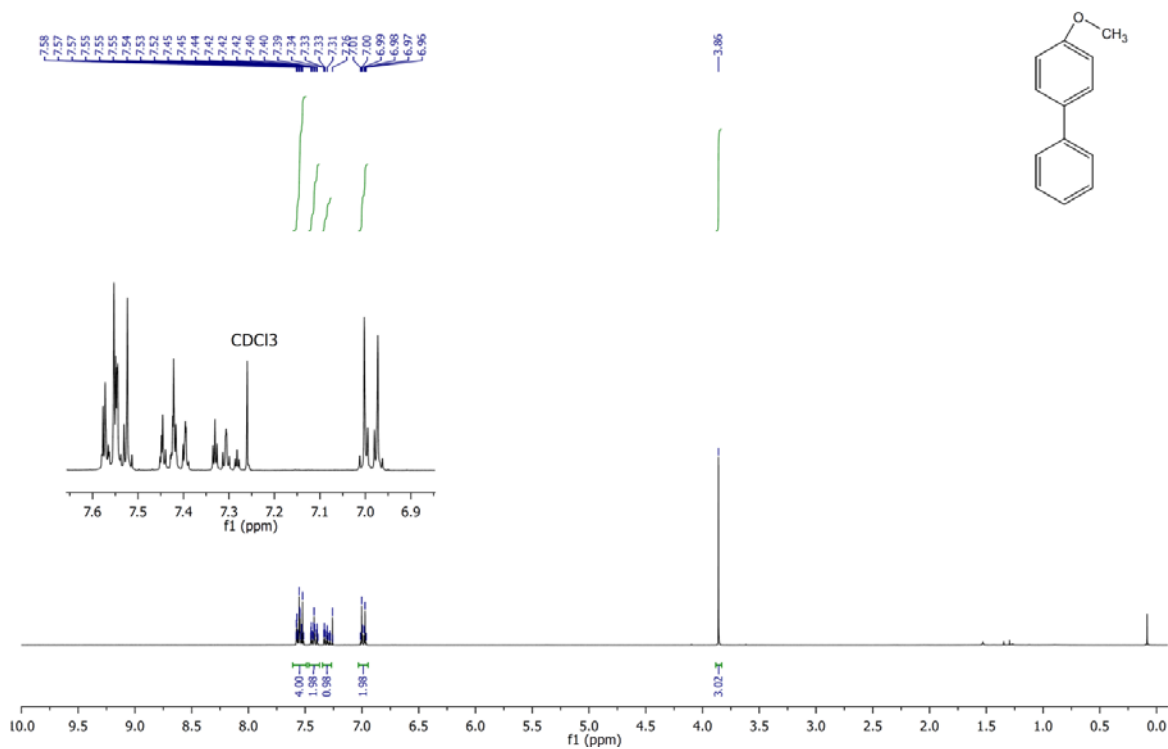
$^{13}\text{C}$ -NMR 72.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 4-metilbifenile



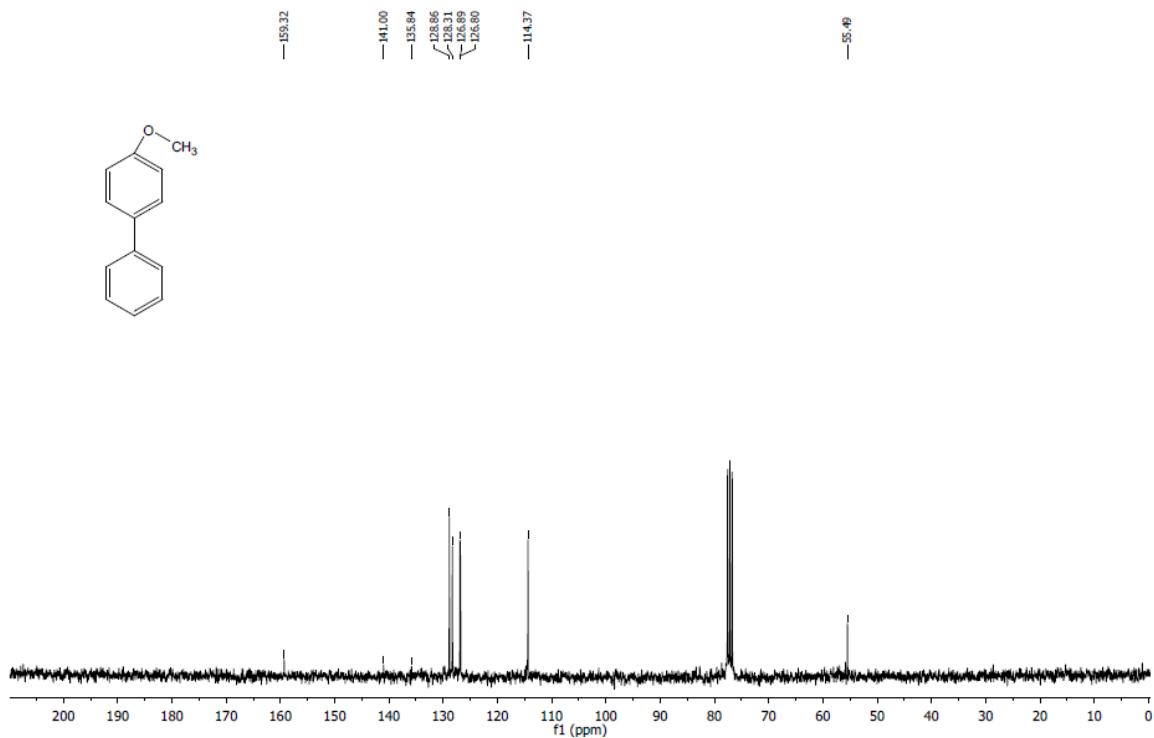
$^1\text{H}$ -NMR 250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 4-metilbifenile



$^{13}\text{H-NMR}$  300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 4metossifenile

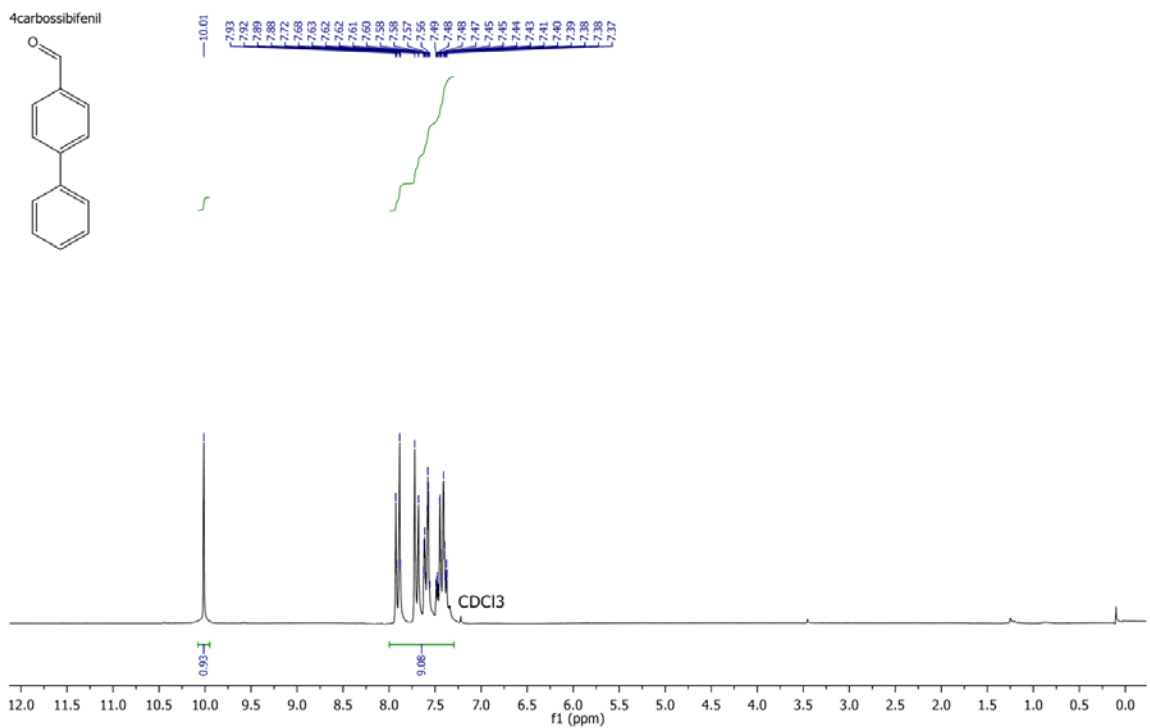


$^{13}\text{C-NMR}$  75 MHz  $\text{CDCl}_3$  metossifenile

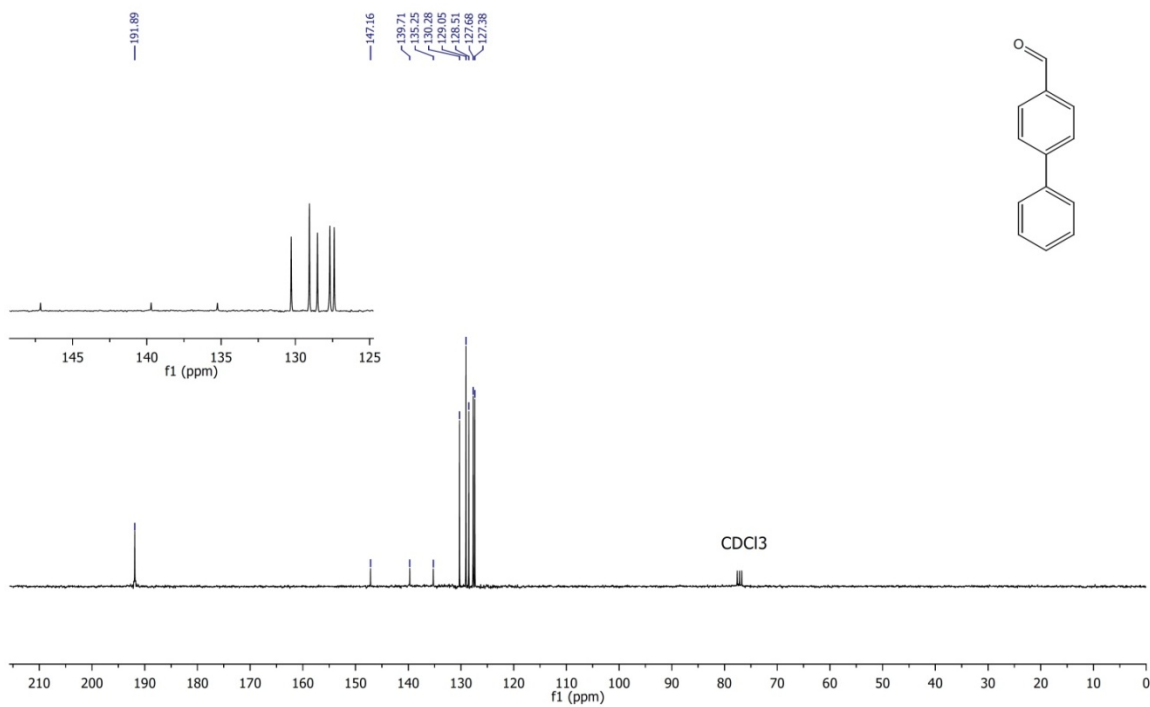




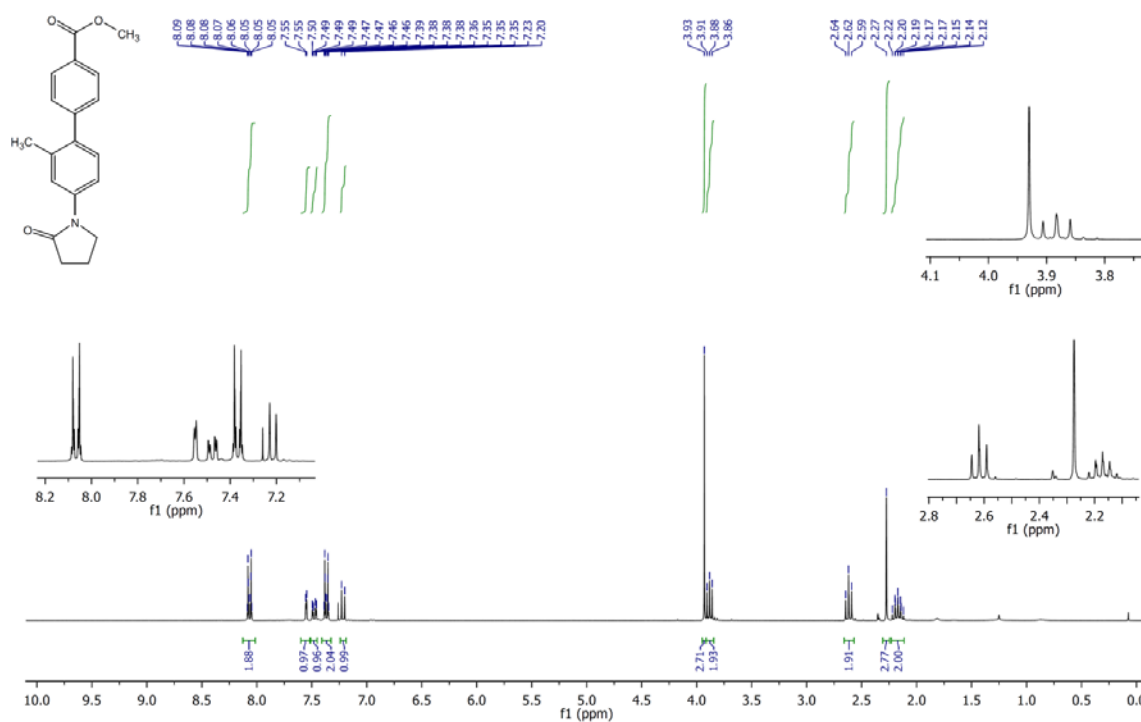
<sup>1</sup>H-NMR 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 4-carbossibifenil



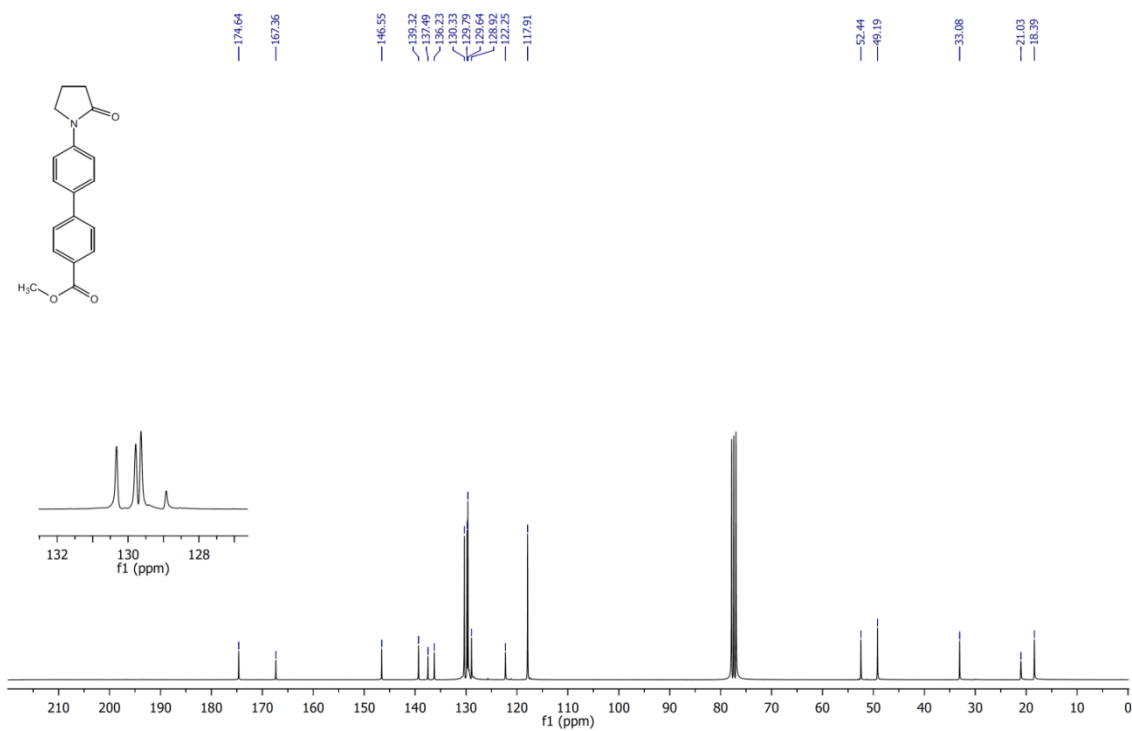
<sup>13</sup>C-NMR 74 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 4-carbossibifenil



<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz CDCl<sub>3</sub> derivato 4



<sup>13</sup>C-NMR 75 MHz CDCl<sub>3</sub> derivato 4



## 2A.6 Bibliografia

1. Ian R. Baxendale, Charlotte M. Griffiths-Jones, Steven V. Ley, and Geoffrey K. Tranmer, *Chem. Eur. J.*; **2006**, 12, 4407 – 4416.
2. A. Suzuki; *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 147–168.
3. James R. White, Gareth J. Price, Stefanie Schiffers, Paul R. Raithby, Pawel K. Plucinski, Christopher G. Frost; *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 3913–3917.
4. a) Christine E. Garrett, Kapa Prasad; *Adv. Synth. Catal.*; **2004**, 346, 889-900. b) M. Pagliaro, V. Pandarus, R. Ciriminna, B. FranAois, P. Demma Carà; *Chem. Cat. Chem*, **2012**, 4, 432 – 445, c) C. Torborg, M. Beller; *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 3027-3043.
1. Timo Leermann, Frédéric R. Leroux, and Franc-oise Colobert; *Org. Lett.*, **2011** 13, 17, 4479-4481.
2. Domanda di Brevetto nr. MI2012A001390, 19/8/2012.
3. Mandy-Nicole Birkholz, Zoraida Freixab, and Piet W. N. M. van Leeuwen; *Chem. Soc. Rev.*; **2009**, 38, 1099-1118.
4. D. Rivillo, H. Gulyás, J. Benet-Buchholz, Eduardo C. Escudero-Adán, Zoraida F; *Angw. Chem.*, **2007**, 119, 7385-7388.
5. David S. Ennis, J. McManus, W. Wood-Kaczmar, J. Richardson, Gillian E. Smith, and A. Carstairs; *Org. Process Res. Dev.*, **1999**, 3, 248-252.



## Ministero dello Sviluppo Economico Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Domanda numero **MI2012A001390** Tipologia **Invenzioni**

*N.B. Non tutte le schede riportano la medesima struttura, essendo questa strettamente correlata alla tipologia.  
Dati aggiornati al 19 agosto 2012 (fonte: [www.uibm.eu](http://www.uibm.eu))*

Data Deposito <b>06 agosto 2012</b>	N. Brevetto -	Data Brevetto -
Stato Domanda <b>non assegnata</b>	Anticipata accessibilità <b>no</b>	Data di Pubblicazione <b>07 febbraio 2014</b>
Titolo <b>procedimento per la preparazione di acido 2-cianofenilboronico e suoi esteri, intermedi del perampanel o di e2040</b>		
Richiedente <b>F.I.S. FABBRICA ITALIANA SINTETICIS.P.A.   UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA  </b>	<b>MONTECCHIO MAGGIORE   PADOVA  </b>	Inventori <b>(VI)   DE FILIPPO CHRISTIAN (PD)   CORRADO   FONTANA FRANCESCO ROSSI EMILIANO</b>
Domicilio elettivo <b>JACOBACCI &amp; PARTNERS S.P.A.</b>	Indirizzo <b>VIA SENATO, 8 - 20122 MILANO (MI)</b>	
Centro raccolta colture microrganismi -		
<i>CLASSI</i>		
Codice Classi -		
<i>PRIORITÀ</i>		
Nazione -	Numero domanda -	Data domanda -

*CCP/CCPF*

**Nel database non sono state trovate domande di CCP o CC PF**

*CONVERSIONE DELLA DOMANDA*

**Nel database non risultano pervenute domande di trasformazione o di deposito contemporaneo.**

*ANNOTAZIONI*

**Nel database non sono state trovate annotazioni per questa domanda**

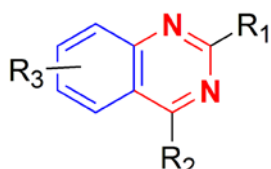
*TRASCRIZIONI*

**Nel database non sono state trovate trascrizioni per questa domanda**

## CAPITOLO 2/B: STUDIO PER LA SINTESI DI LAPATINIB

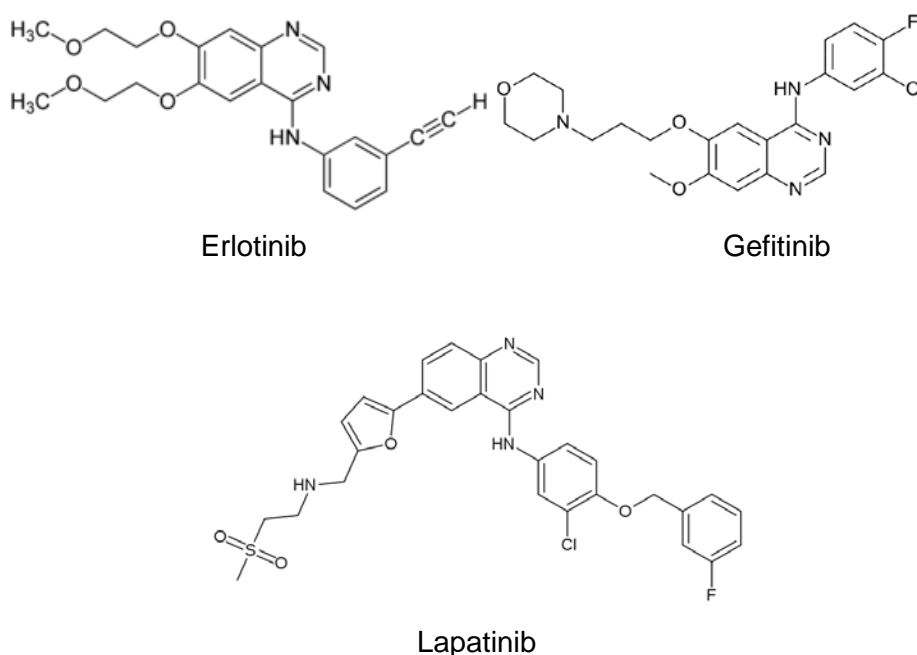
### 2B.1 Introduzione

Fra le differenti strutture eterocicliche note per la loro azione antitumorale possiamo trovare gli inibitori della chinasi come i sistemi anilino-chinazolinici, scheletri molecolari il cui *core* è costituito da un anello benzenico e un anello pirimidinico fusi in un'unica struttura.<sup>1,2</sup> (figura 11)



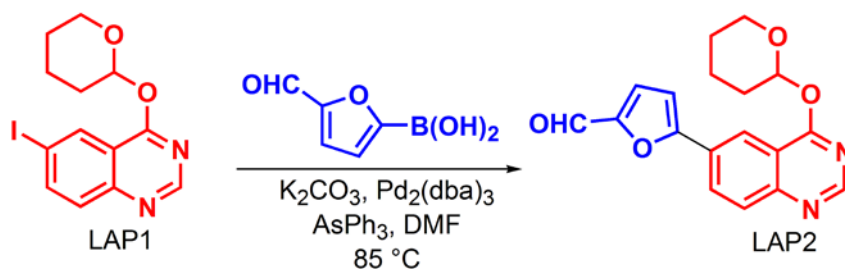
**Figura 11.** Struttura di un sistema chinazolinico: in blu l'anello benzenico e in rosso l'anello pirimidinico.

Della famiglia delle chinazoline fanno parte derivati come l'erlotinib, il gefitinib e il lapatinib, riportati in figura 12 e commercializzati con i nomi di Tarceva® (erlotinib), Iressa® (gefitinib) Tykerb/Tyverb® (lapatinib).<sup>4</sup>



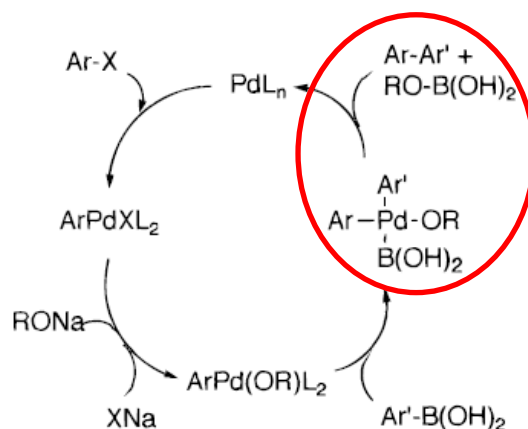
**Figura 12.** Principali derivati chinazolinici.

Il Lapatinib, in particolare, è stato messo al centro dell'indagine sperimentale in quanto importante API usato nel trattamento dei tumori al seno<sup>1,2</sup> e molecola di grande valore commerciale. La sintesi del Lapatinib prevede la reazione di formazione di un legame C-C come mostrato nello schema 7.<sup>3</sup> La reazione di *coupling* avviene fra l'acido (4-formil)furanil boronico e il substrato, iodochinazolina (LAP1), a dare il LAP2, intermedio chiave dell'intero processo di sintesi.



**Schema 7.** Reazione di Suzuki per la sintesi di LAP 2.<sup>3</sup>

Attualmente, per questo *coupling* vengono utilizzati  $Pd_2(dba)_3$  e  $AsPh_3$  come catalizzatori,<sup>4</sup> in presenza di potassio carbonato come base (dba: dibenzilidenacetone). L'arsina è in grado di promuovere lo stadio di eliminazione riduttiva, evidenziato nello schema 8 come stadio particolarmente lento nel caso di alogenuri arilici elettron-poveri quali le chinazoline.



**Schema 8.** Ciclo catalitico tipico della reazione di Suzuki. Lo step di eliminazione riduttiva è evidenziato in rosso.

La trifenilarsina si comporta come un legante competitivo al dba. Tuttavia, a differenza del dba e delle tradizionali fosfine, le arsine sono leganti debolmente  $\sigma$ -donatori e forti  $\pi$ -accettori. L'effetto della coordinazione dell'arsina sul palladio è un indebolimento della densità elettronica sul centro metallico, con conseguente aumento di velocità nello stadio lento. I problemi fondamentali di questo metodo sono l'uso di potassio carbonato in significativo eccesso che rende difficile lo *scale-up*, nonché l'impiego dell'arsina stessa, specie tossica per l'uomo e per l'ambiente che impone severi e costosi processi di isolamento e purificazione di LAP 2. (schema 7)

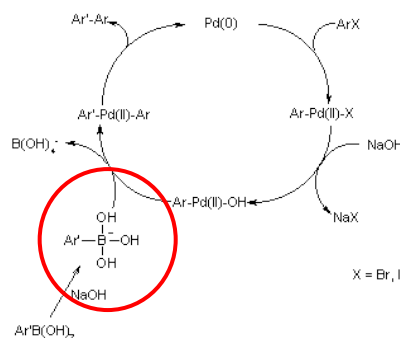
Lo scopo dello studio è stato quello di mettere a punto un protocollo di sintesi alternativo in grado di risolvere i problemi legati all'uso di trifenilarsina e dell'isolamento grandi quantità di potassio carbonato. Il prodotto della reazione di *cross-coupling*, LAP2 (schema 7), è una struttura chinazolinica potenzialmente tossica che richiede speciali tecniche di confinamento e manipolazione. La necessità di ridurre il contatto operatore-sostanza e di incrementare l'efficienza della reazione di *coupling* hanno inoltre spinto, a

seguito di ottimizzazione di un nuovo protocollo *batch*, verso l'implementazione del processo in condizione di flusso continuo. La possibilità di operare a temperature elevate migliorando la cinetica della reazione e limitando il contatto fra l'operatore e l'intermedio LAP2 costituiscono senza dubbio un valore aggiunto che hanno orientato lo studio verso l'impiego della tecnologia fluidica alla sintesi di LAP2.

## 2B.2 Risultati e discussione

### 2B.2.1 Studio della reazione in condizioni *batch*

Inizialmente è stata posta l'attenzione alla sostituzione della triferniarsina. Si è deciso di impiegare la trifenilfosfina in sostituzione alla trifenilarsina senza successo. La bassa reattività e stabilità del catalizzatore ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ ) hanno reso il complesso di palladio poco efficiente nel promuovere il *coupling*. Alla luce dei *test* preliminari si è deciso di modificare radicalmente il protocollo di Suzuki, optando per sistemi catalitici come  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; complesso di palladio noto per possedere elevata flessibilità sintetica e maggiore stabilità all'aria rispetto a  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  impiegato nel metodo di letteratura.<sup>3</sup> Al fine di massimizzare le reattività del nuovo catalizzatore e dell'acido 4-(formil)furilboronico (schema 7) è stato operato un cambio di solvente, data la sensibilità di sistemi chinazolinici quali LAP1 all'idrolisi è stato deciso di escludere l'acqua come solvente e/o co-solvente in favore di miscele totalmente organiche. In particolare sistemi alcoli/toluene sono risultati particolarmente efficienti nel promuovere reazioni di *cross-coupling* in presenza di acidi boronici e substrati arilici eteroaromatici.<sup>5</sup>



**Schema 9.** Ciclo catalitico della reazione di Suzuki, caso specifico con l'uso di basi acquose o in presenza di acqua; in rosso lo stadio di formazione del boronato a seguito dell'aggiunta dello ione  $\text{OH}^-$ .

Molti studi evidenziano come, in presenza di solventi protici ossigenati (alcoli, trietanolamina ecc...), la quantità di ioni  $\text{OH}^-$  presente nell'ambiente di reazione sia sensibilmente più elevata rispetto ai sistemi che impiegano solventi aprotici non ossigenati.<sup>5</sup> L'incremento della concentrazione di ioni ossidrilici rende la formazione dell'anione boronato molto più efficiente e accelera dunque lo stadio di transmetallazione e perciò l'intero processo catalitico. Per facilitare la rimozione della base dall'ambiente di reazione e quindi agevolare le procedure di purificazione si è scelto di sostituire il

potassio carbonato con la trietilammina, base organica poco costosa e di facile rimozione in fase di *work-up*. In questa nuova forma, la reazione è stata testata sia in presenza che in assenza di trifenilfosfina. Quest'ultima risulta fondamentale per generare il Pd(0) colloidale; vera specie reattiva del ciclo catalitico quando l'ambiente di reazione non sia intrinsecamente riducente. I risultati dimostrano come la presenza della fosfina non fosse necessaria, in quanto la presenza di etanolo nel sistema solvente (EtOH/Toluene 1:1) ha garantito un carattere riducente alla miscela di reazione.<sup>6</sup> Gli esperimenti, condotti in etanolo a refluxo utilizzando solventi HPLC degassati mediante gorgogliamento con azoto, con un *loading* di catalizzatore compreso fra il 2 e lo 0.5% molare rispetto a LAP1, hanno dato i risultati riportati in tabella 8.

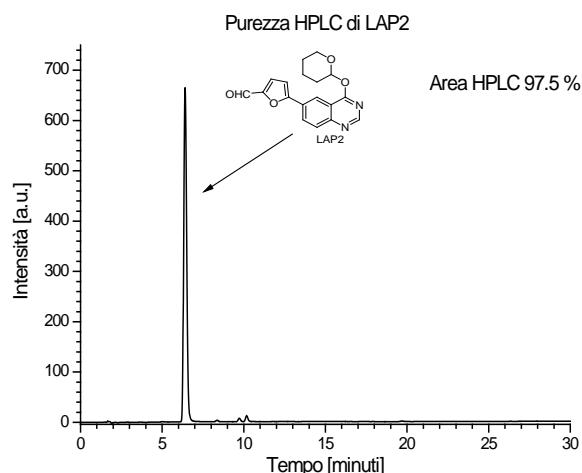
Catalizzatore	% mol	tempo di reazione (minuti)	T (°C)	resa HPLC	resa isolatata totale (%)	Purezza (area HPLC) (%)	S.T.Y. (mmol/mL* h)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	75	78	90	87.9	97.5	7.90*10 <sup>-2</sup>
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.5	200	78	97.6	95	97.7	3.20*10 <sup>-2</sup>
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> /AsPh <sub>3</sub> /K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> in DMF **	0.05	200	85	91	87	97.3	2.93*10 <sup>-2</sup>

Stechiometria: LAP1 1 eq., acido (4-formilfuril)boronico 1.15 eq, Et<sub>3</sub>N 5.3 eq., [LAP 1] 1g/12 mL, solvente Toluene/EtOH 1:1. Tutti i test condotti a partire da 1 g di LAP1.

\*\* : Metodo FIS

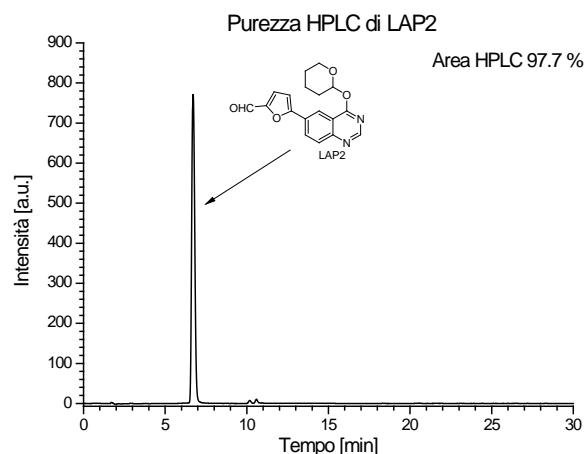
**Tabella 8.** Risultati ottenuti.

Il prodotto (LAP2) può essere convenientemente cristallizzato rimuovendo circa il 10% dell'etanolo presente nella miscela di reazione e raffreddando a 0 °C. Dopo lavaggio con acqua distillata ed etanolo freddo (-20 C) LAP2 è stato isolato con una purezza del 97.5% nel caso del prodotto ottenuto con il 2% di catalizzatore, e del 97.7% nel caso del prodotto ottenuto con lo 0.5 % catalizzatore (figure 13 e 14).



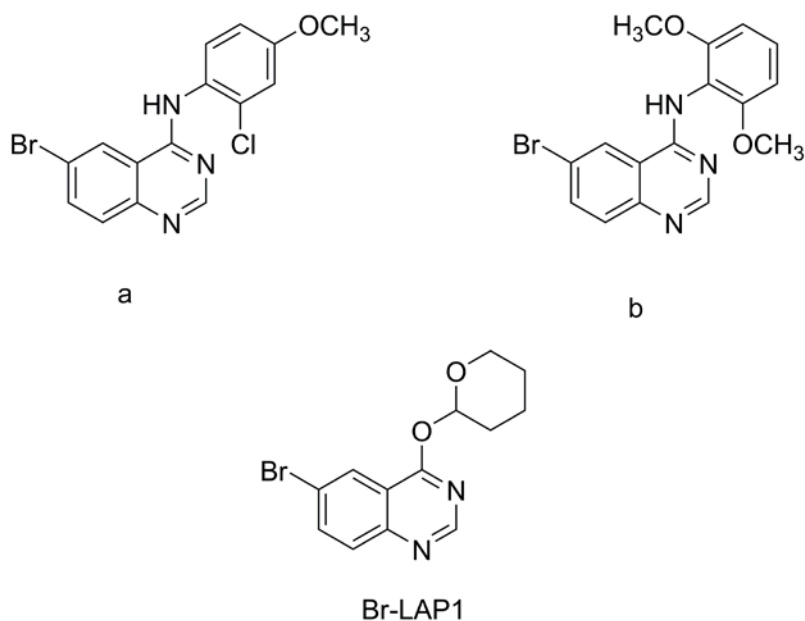
**Figura 13.** Cromatogramma HPLC eseguito sul LAP2 filtrato e lavato con acqua ed etanolo, 2% di catalizzatore.





**Figura 14.** Cromatogramma HPLC eseguito sul LAP2 filtrato e lavato con acqua ed etanolo, 0.5% di catalizzatore.

Le condizioni di sintesi proposte hanno fornito rese paragonabili a quelle del metodo tradizionale (schema 7), utilizzando solventi e catalizzatore di impatto economico e ambientale inferiore. Il protocollo sintetico già ottimizzato nella reazione LAP1-LAP2 (schema 7) è stato applicato ai derivati anilinochinazolininici **a** e **b**, oltre che a una variante di LAP1, meno reattiva ma molto più economica, chiamata **Br-LAP1**. Tutti i substrati d'interesse sono presentati in figura 15 e in tutti i casi l'acido boronico utilizzato per il *coupling* è stato l'acido (4-formilfenil)boronico.



**Figura 15.** Derivati chinazolinici su cui è stato esteso lo studio con Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Lo studio è stato condotto in condizioni *batch* e ha fornito rese comprese fra l'85 e il 91% (per **Br-LAP1**) con purezze del 98-99 %. (tabella 9)

Chinazolina	% mol di cat.	tempo di reazione (min)	T (°C)	resa isolata %	Purezza (area HPLC) %	S.T.Y. (mmol/mL*h)
a	2	55	78	85	98	$1.01 \cdot 10^{-1}$
b	2	80	78	87	99	$7.15 \cdot 10^{-2}$
Br-LAP1	2	110	78	96	99	$5.57 \cdot 10^{-2}$

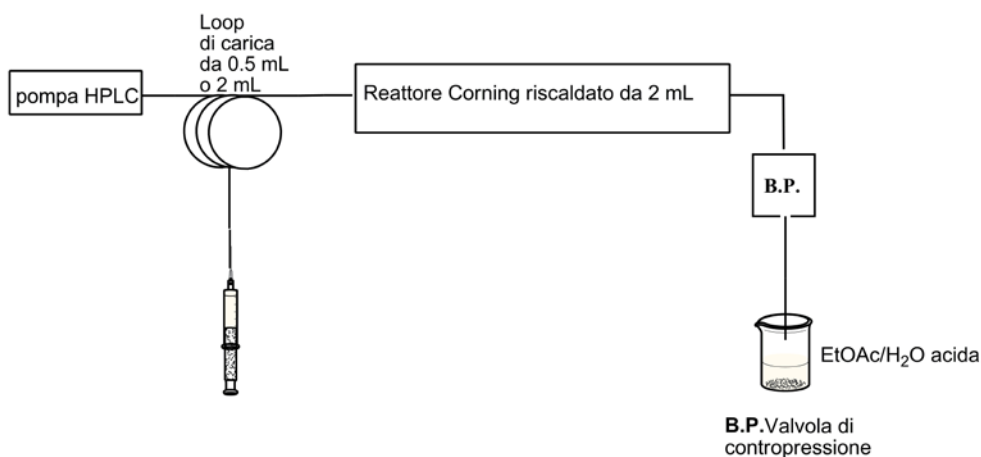
**Stechiometria:** LAP1 1 eq., acido (4-formilfuril)boronico 1.15 eq, Et<sub>3</sub>N 5.3 eq., [chinazolina] 1g/12 mL, solvente Toluene/EtOH 1:1. Tutti i test condotti a partire da 1 g di bromochinazolina.

**Tabella 9.** Risultati ottenuti impiegando Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in sistema EtOH/toluene, impiegando Et<sub>3</sub>N come base.

Questi esperimenti hanno confermato la flessibilità sintetica del sistema catalitico e la sua affinità per i substrati chinazolinici.

### 2B.2.2 Coupling di Suzuki in flusso continuo

Gli studi in flusso continuo sono stati condotti utilizzando come reazione di riferimento il *coupling* di Suzuki LAP1-LAP2. Il problema principale di cui è affetto il catalizzatore è la sua scarsa solubilità a temperatura ambiente. Ciò costituisce senza dubbio un limite tecnologico all'implementazione della reazione in flusso continuo. Si è cercato di sopperire a questo problema adottando un approccio fluidico di tipo semidiscontinuo con un *setup* mostrato nello schema 10. Il sistema è composto da una pompa HPLC Flom<sup>®</sup> connessa ad un *loop* di carica da 0.5 mL in PTFE. Il *loop* è a sua volta connesso ad un reattore Corning<sup>®</sup> del volume totale di 2 mL equipaggiato con una valvola di contropressione da 75 psi.



**Schema 10.** Sistema in flusso di tipo semicontinuo utilizzato per condurre le reazioni di *cross-coupling* in condizioni di flusso continuo, utilizzando il sistema cat./solvente Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Toluene/NMP.

La miscela di reazione caricata nel *loop* viene preparata in atmosfera inerte alla temperatura di 0°C mescolando rispettivamente alochinazolina (1 eq.), acido (4-formilfuril)boronico (1.15 eq), Et<sub>3</sub>N (5.3 eq.), [chinazolina] 1g/12 mL, solvente: Toluene/EtOH 1:1 + 10 % N-metil-2-pirrolidone, NMP.

L'aggiunta di NMP favorisce la completa dissoluzione del catalizzatore Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Dopo il mescolamento a 0°C in atmosfera inerte, la sospensione viene sonicata per 5 minuti alla potenza di 1W/mL e alla temperatura di -15°C al fine di massimizzare la dispersione e/o dissoluzione del catalizzatore. Con il sistema in flusso presentato nello schema 10 e il nuovo protocollo di sintesi è stata messa a punto dapprima la sintesi di LAP2 e successivamente la reazione di *cross-coupling* a partire dagli alogenuri **Br-LAP1**, **a** e **b**. (tabella 10).

Alochinazolina	% mol di cat.	tempo di residenza (min)	T (°C)	resa isolata (%)*	S.T.Y.(mmol/ml*h)
LAP 1	2	6	110	87	5.09*10 <sup>-1</sup>
a	2	12	110	90	2.57*10 <sup>-1</sup>
b	2	7	110	85	4.22*10 <sup>-1</sup>
Br-LAP1	2	10	110	89	3.60*10 <sup>-1</sup>

\*per resa isolata ci si riferisce alla resa dopo purificazione cromatografica del crudo in uscita dal reattore.

**Tabella 10.** Risultati ottenuti nell'implementazione in flusso continuo dei *coupling* di Suzuki.

La reazione mostra rese paragonabili a quelle osservate in *batch* a fronte di un tempo di reazione sensibilmente inferiore. L'impiego di un reattore microfluidico ha consentito di lavorare a temperature superiori a 78 °C (temperatura di ebollizione dell'etanolo) in tutta sicurezza e ha prodotto un incremento sensibile della produttività del sistema che si attesta ad un ordine di grandezza. In particolare nel caso del processo LAP1-LAP2 la produttività del sistema cresce di circa sei volte.

## 2B.3 Conclusioni

Il catalizzatore Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> si è dimostrato una valida alternativa al Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> tipicamente utilizzato nel *coupling* per produrre LAP2, grazie al suo basso costo, alla sua stabilità e flessibilità sintetica. Esso permette di usare solventi economici e caratterizzati da una bassa tossicità, senza impiegare specie nocive come la trifenilarsina. Durante questo studio, la base tradizionale, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> è inoltre stata sostituita con trietilammina, base organica volatile ed a basso costo. Queste interessanti caratteristiche hanno spinto F.I.S., che ha finanziato la borsa di dottorato, a implementare nei suoi impianti di produzione il metodo sviluppato, utilizzando Br-LAP1 per la sintesi su larga scala di LAP2.

L'implementazione in flusso continuo del sistema Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/Toluene ha richiesto l'introduzione di un co-solvente (NMP) e l'impiego di un protocollo di sonicazione. Modificando leggermente la procedura sintetica è stato possibile implementare in flusso continuo le reazioni di *cross-coupling* non solo di **LAP1** ma anche di **Br-LAP1** e dei derivati **a** e **b** in buone rese e buona produttività. Nel caso del processo

LAP1-LAP2 la produttività cresce di circa sei volte passando da  $7.90 \cdot 10^{-2}$  mmol/mL\*h a  $5.09 \cdot 10^{-1}$  mmol/mL\*h.

## 2B.4 Parte sperimentale

Tutti i solventi impiegati e i reagenti sono stati acquistati dalla *Sigma Aldrich* e impiegati senza ulteriori purificazioni. I solventi deuterati ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  7.26 ppm,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$   $\delta$  5.32 ppm e  $\text{DMSO-d}_6$   $\delta$  2.50 ppm) sono stati acquistati dalla *Sigma Aldrich* e impiegati senza ulteriori purificazioni. Le chinazoline **LAP1**, **Br-LAP1**, **a** e **b** sono state sintetizzate secondo quanto riportato in letteratura.<sup>3</sup> La sintesi di LAP2 via  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{AsPh}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$  è stata condotta sfruttando il metodo noto in letteratura.<sup>3</sup> Tutti i prodotti sintetizzati sono stati purificati via cromatografia su gel di silice  $\text{SiO}_2$  Kaiser gel 60 (230 – 400 mesh) seccata in stufa a 130 °C per 1 h e caratterizzati via  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR con uno spettrometro FT-NMR Bruker *Advance III* 300 MHz o uno spettrometro Bruker *Advance II* operante a 200 MHz, utilizzando il segnale del sovente residuo per calibrare lo spettro. Le analisi di massa sono state condotte via ESI-MS impiegando uno strumento Agilent serie 6400. Le analisi HPLC sono state effettuate impiegando uno strumento HPLC un sistema *Shimadzu LC-10 AD VP*, equipaggiato con un detector UV-Vis SPD 10A VP.

### 2B.4.1 Sintesi *batch*

#### 2B.4.1.1 Sintesi di LAP2 metodo in MeOH/toluene

In un pallone da 25 mL a due colli munito di ricadere si sospendono in atmosfera inerte 1.01 g ( $3.27 \cdot 10^{-3}$  mol) di LAP1, 526.1 mg ( $3.76 \cdot 10^{-3}$  mol) di acido 4-(formil)furlboronico in 6 mL di toluene degassato. Alla sospensione si aggiungono 1.1 mL ( $7.91 \cdot 10^{-3}$  mol) di  $\text{Et}_3\text{N}$  distillata di fresco. Si riscalda la miscela di reazione a 78 °C per 5 minuti trascorsi i quali si aggiungono 50.5 mg ( $6.18 \cdot 10^{-5}$  mol) di  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  aiutandosi con 6 mL di etanolo. Si lascia la soluzione in condizioni di riflusso vigoroso per 75 minuti, trascorsi i quali si raffredda la miscela di reazione a 0°C e si filtra il solido giallo paglierino ottenuto. Il solido viene lavato con 10 mL di  $\text{H}_2\text{O}$  deionizzata alla temperatura di 0°C e 10 mL di etanolo freddo (-15 °C). Il solido viene lasciato seccare a pressione ridotta a 55 °C per otto ore, ottenendo 805.6 mg di un solido giallo paglierino (resa 87.9 %).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.66 (s, 1H), 8.54 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 5.88 (dd,  $J = 7.4, 5.3$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.71 (td,  $J = 11.4, 3.2$  Hz, 1H), 2.11 – 1.43 (m, 6H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  177.93 (s), 158.54 (s), 156.59 (s), 152.01 (s), 147.65 (s), 144.82 (s), 130.95 (s), 128.25 (s), 127.26 (s), 124.93 (s), 122.20 (s), 121.53 (s), 109.84 (s), 80.97 (s), 68.40 (s), 30.42 (s), 24.33 (s), 22.32 (s); ESI-MS ( $m/z$ ): calc. per  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4^+$  ( $[\text{M-H}]^+$ ) 325; trovata, 325  $[\text{M-H}]^+$ ; HPLC colonna: phenomenex gemini C18,  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  da 60:40 a 40:60 in 10 min., 40:60 mantenuti per 5 min., poi gradiente fino a 20:80 in 20 min., flusso 1 mL/min,  $\lambda_{\text{analisi}}$  254 nm;  $t = 6.4$  min. (LAP2).

### 2B.4.1.2 Reazione di cross-coupling di Br-LAP1

In un pallone da 25 mL munito di ancoretta magnetica e ricadere a bolle si sospendono, in atmosfera inerte ( $N_2$ ), 878.6 mg ( $2.702 \times 10^{-3}$  mol) di Br-LAP1, 434.8 mg ( $3.108 \times 10^{-3}$  mol) di acido 4-(formil)furilboronico in 6 mL di toluene. Alla sospensione si aggiungono 1.40 mL (1.02 g,  $1.01 \times 10^{-2}$  mol) di trietilamina distillata di fresco e si porta la miscela a 70 °C. Vengono poi aggiunti 51.6 mg ( $6.32 \times 10^{-5}$  mol) di  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  seguiti da 6 mL di etanolo assoluto. La miscela viene scaldata a riflusso vigoroso per 110 minuti e la reazione seguita via TLC. Dopo aver raffreddato a 0°C si filtra il solido che viene lavato con 15 mL di  $H_2O$  distillata fredda (4°C) e 15 mL di etanolo freddo (-20 °C). Si secca a 55°C sotto vuoto per 12 ore ottenendo 702.3 mg di LAP2 (resa1 = 80.1 %). Le acque madri contenenti LAP2 vengono trattate con 50 mL di  $H_2O$  a pH = 3 ed estratte con  $CH_2Cl_2$  (3 x50 mL). Gli estratti vengono riuniti e lavati con sodio bicarbonato e successivamente con  $H_2O$ . La fase organica, dopo anidificazione con sodio solfato, viene filtrata e il sovente evaporato a pressione ridotta. Il LAP2 residuo viene purificato per cromatografia su gel di silice (eluente: acetato di etile/etere di petrolio 3:1, poi acetato di etile/etere di petrolio 4:1). Si ottengono ulteriori 139.1 mg di LAP2 (resa 2 = 15.9%). Si ottengono in totale 841.4 mg di LAP2 con una resa totale del 96 %.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.66 (s, 1H), 8.54 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 5.88 (dd,  $J = 7.4, 5.3$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.71 (td,  $J = 11.4, 3.2$  Hz, 1H), 2.11 – 1.43 (m, 6H).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  177.93 (s), 158.54 (s), 156.59 (s), 152.01 (s), 147.65 (s), 144.82 (s), 130.95 (s), 128.25 (s), 127.26 (s), 124.93 (s), 122.20 (s), 121.53 (s), 109.84 (s), 80.97 (s), 68.40 (s), 30.42 (s), 24.33 (s), 22.32 (s); ESI-MS ( $m/z$ ):  $[M]^+$  calc. per ( $C_{18}H_{16}N_2O_4$ ) 324; trovato 325  $[M+H]^+$ .

### 2B.4.1.3 Reazione di cross-coupling di a

In un pallone da 25 mL a due colli munito di ricadere si sospendono in atmosfera inerte 999.5 mg ( $2.74 \times 10^{-3}$  mol) di alochinazolina **a**, 465.1 mg ( $3.32 \times 10^{-3}$  mol) di acido 4-(formil)furlboronico in 6 mL di toluene degassato. Alla sospensione si aggiungono 1.1 mL ( $7.91 \times 10^{-3}$  mol) di  $Et_3N$  distillata di fresco. Si riscalda la miscela di reazione a 78 °C per 5 minuti trascorsi i quali si aggiungono 50.5 mg ( $6.18 \times 10^{-5}$  mol) di  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  aiutandosi con 6 mL di etanolo. Si lascia la soluzione in condizioni di riflusso vigoroso per 55 minuti, trascorsi i quali si raffredda la miscela di reazione a 0°C e si filtra il solido giallo paglierino ottenuto. Il solido viene lavato con 10 mL di  $H_2O$  deionizzata alla temperatura di 0°C e 10 mL di etanolo freddo (-15 °C). Il solido viene lasciato seccare a pressione ridotta a 55 °C per otto ore, ottenendo 884.3 mg di un solido giallo paglierino (resa 85 %).  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.08 (s, 1H), 9.78 – 9.63 (m, 1H), 8.96

(s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.79 – 7.65 (m, 2H), 7.40 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  177.76 (s), 157.86 (s), 157.64 (s), 155.35 (s), 152.07 (s), 151.23 (s), 150.16 (s), 132.31 (s), 128.77 (s), 126.29 (s), 124.61 (s), 122.91 (s), 120.32 (s), 119.54 (s), 119.46 (s), 115.28 (s), 112.59 (s), 109.75 (s), 56.22 (s).; ESI-MS ( $m/z$ ): calc. per  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}_3^+$  ( $[\text{M-H}]^+$ ) 381; trovato 381  $[\text{M-H}]^+$ .

#### 2B.4.1.4 Reazione di cross-coupling di b

In un pallone da 25 mL a due colli munito di ricadere si sospendono in atmosfera inerte 985.2 mg ( $2.74 \cdot 10^{-3}$  mol) di alochinazolina **b**, 453.2 mg ( $3.24 \cdot 10^{-3}$  mol) di acido 4-(formil)furlboronico in 6 mL di toluene degassato. Alla sospensione si aggiungono 1.1 mL ( $7.91 \cdot 10^{-3}$  mol) di  $\text{Et}_3\text{N}$  distillata di fresco. Si riscalda la miscela di reazione a 78 °C per 5 minuti trascorsi i quali si aggiungono 50.1 mg ( $6.13 \cdot 10^{-5}$  mol) di  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  aiutandosi con 6 mL di etanolo. Si lascia la soluzione in condizioni di riflusso vigoroso per 80 minuti, trascorsi i quali si raffredda la miscela di reazione a 0°C e si filtra il solido giallo paglierino ottenuto. Il solido viene lavato con 10 mL di  $\text{H}_2\text{O}$  deionizzata alla temperatura di 0°C e 10 mL di etanolo freddo (-15 °C). Il solido viene lasciato seccare a pressione ridotta a 55 °C per otto ore, ottenendo 893.6 mg di un solido giallo paglierino (resa 87 %).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.76 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.97 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (dd,  $J = 8.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J = 9.0, 3.1$  Hz, 1H), 3.74 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  177.72 (s), 158.88 (s), 157.54 (s), 155.61 (s), 152.83 (s), 151.90 (s), 151.88 (s), 150.03 (s), 147.91 (s), 128.57 (s), 127.43 (s), 126.00 (s), 119.62 (s), 115.09 (s), 113.82 (s), 112.56 (s), 111.17 (s), 109.48 (s), 55.93 (s), 55.37 (s).; ESI-MS ( $m/z$ ): calc. per  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4^+$  ( $[\text{M-H}]^+$ ) 376; trovato 376  $[\text{M-H}]^+$ .

#### 2.4.2 Sintesi in condizioni di flusso continuo

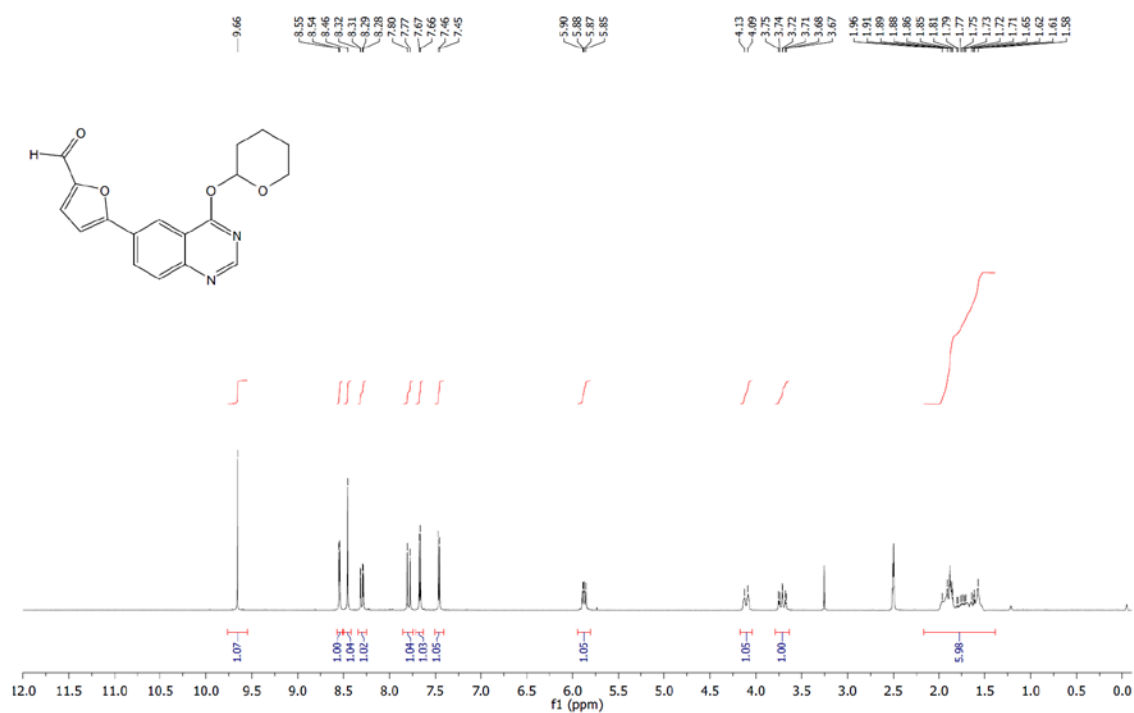
Per gli studi in condizione di flusso continuo della reazione di cross-coupling di **LAP1**, **Br-LAP1**, **a** e **b** è stata impiegata la piattaforma *Corning*<sup>®</sup>. Il sistema fluidico è dotato di una pompa HPLC *Flom* KP-22-01S alimentata da un solvente di spinta (MeOH/toluene 1:1) e connessa tramite una valvola di *switch* ad un *loop* di caricamento costituito da un tubo in PTFE del diametro interno di 0.8 mm e del volume complessivo di 500  $\mu\text{L}$ . Il *loop* è connesso al reattore Corningriscaldato, dotato di 4 moduli in vetro del volume di 0.5 mL (volume totale 2 mL) ed equipaggiato con una valvola di contropressione (B.P., *back pressure valve*) da 75 psi. (schema 10)

Nel *loop* di caricamento da 500  $\mu$ L viene caricata la miscela di reazione ottenuta sciogliendo 1 eq. di alochinazolina e 1.14 eq. di acido 4-(formil)furilboronico, 5.3 eq. di  $\text{Et}_3\text{N}$  e 0.1 eq. di  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  in 2 mL di una miscela 1:1 MeOH/toluene alla temperatura di 0 °C, [chinazolina] 1g/12 mL. La sospensione viene sonicata per 5 minuti alla potenza di 0.1 W/mL alla temperatura -15 °C, quindi iniettata nel *loop* di caricamento. La miscela di reazione viene spinta nel reattore tramite un flusso di solvente costituito da una miscela metanolo/toluene 1:1. La soluzione in uscita viene collezionata in un vial contenente 5 mL di EtOAc e 5 mL di HCl acquoso 0.01M alla temperatura di 0°C. Dopo aver collezionato la soluzione in uscita si diluisce il campione con 15 mL con EtOAc; la fase organica viene separata e lavata con 2 aliquote da 20 mL di acqua deionizzata. Si anidrifca la soluzione in etile acetato (fase organica) con sodio solfato, si filtra il solido e si elimina il solvente a pressione ridotta. Il crudo viene ricristallizzato con una miscela toluene/metanolo.

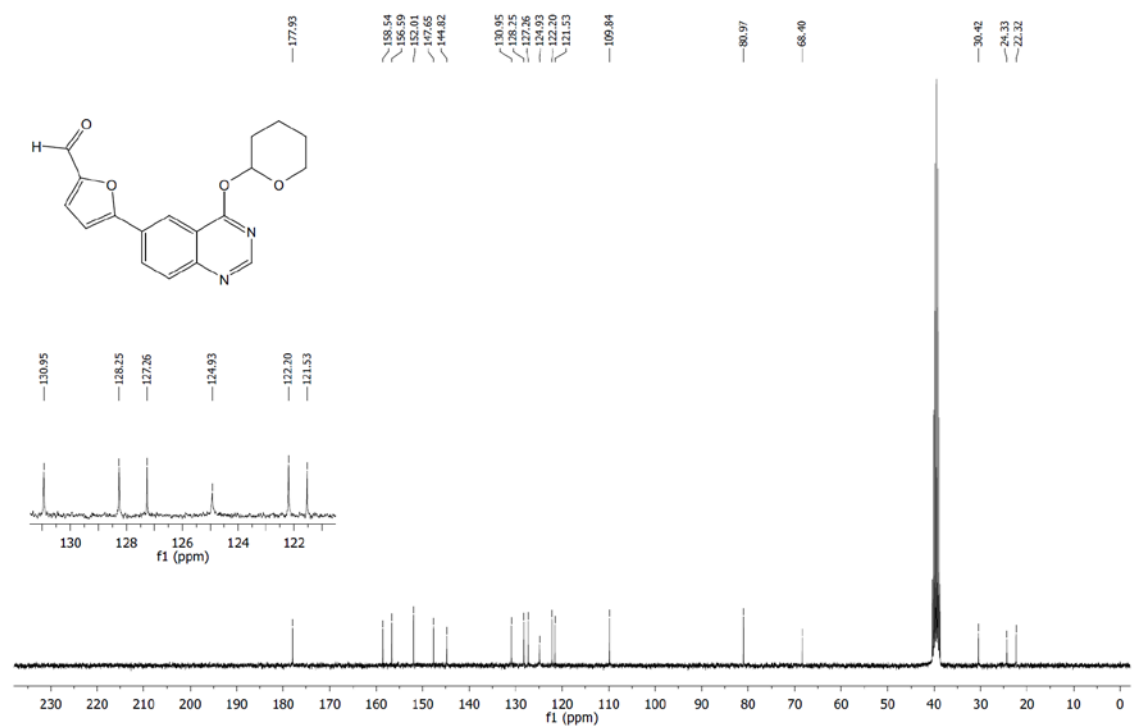


## 2B.5 Appendice

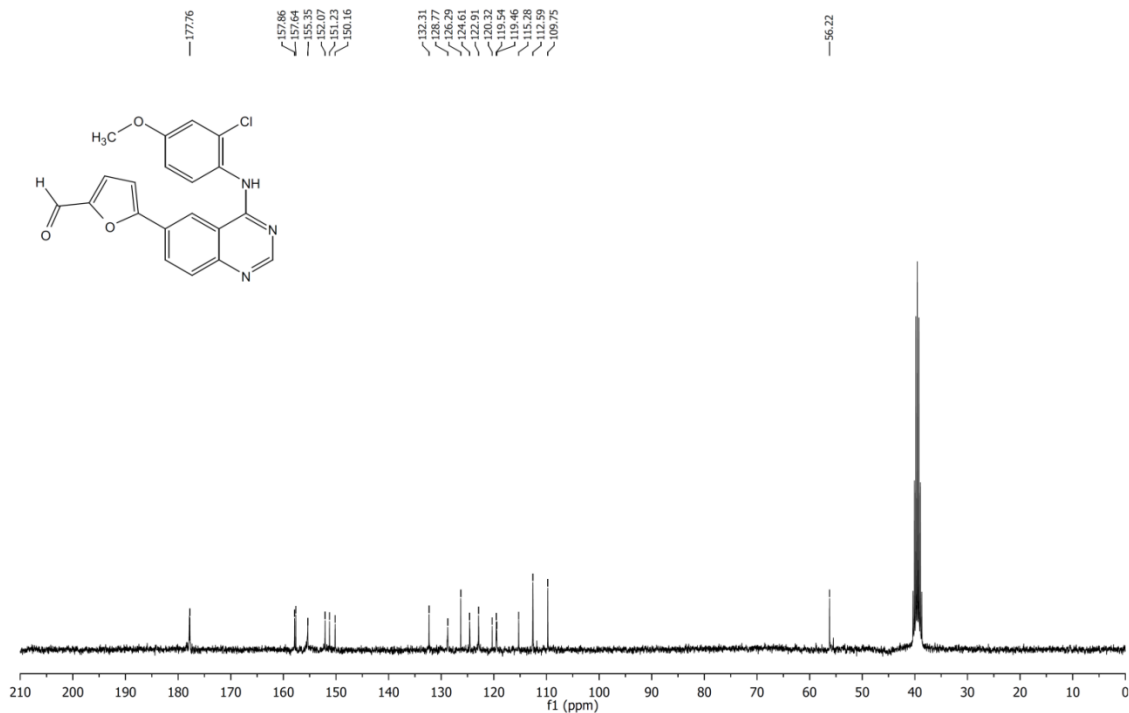
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) LAP2



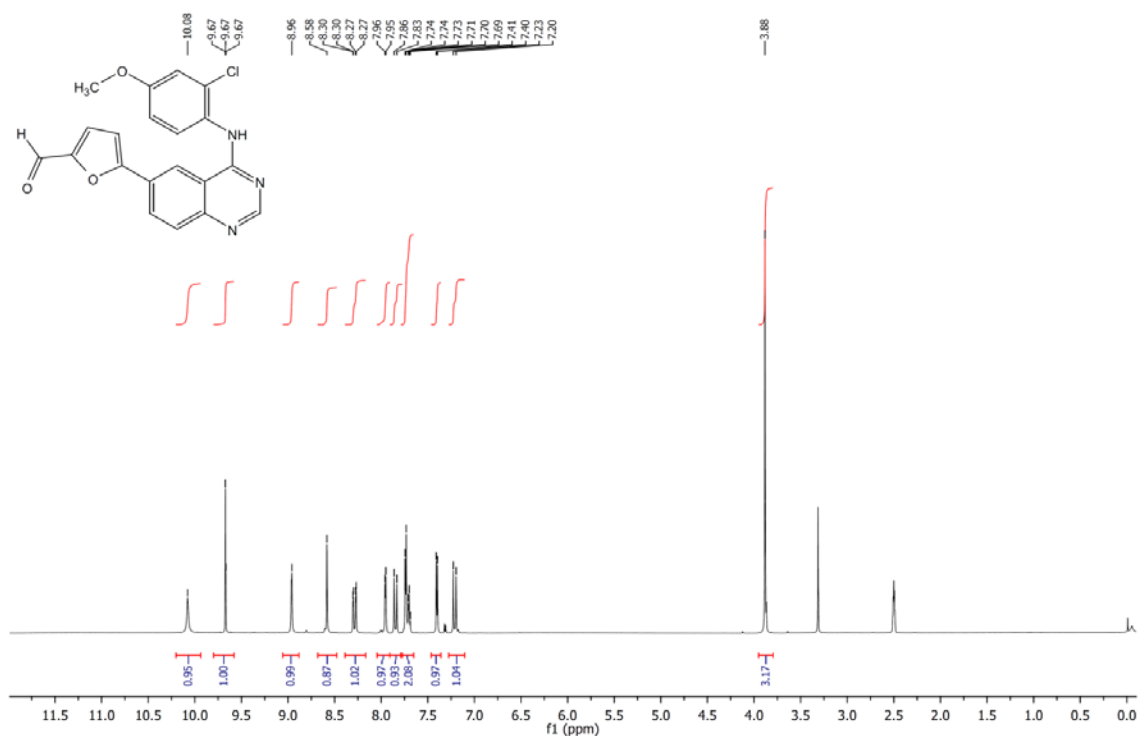
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) LAP2



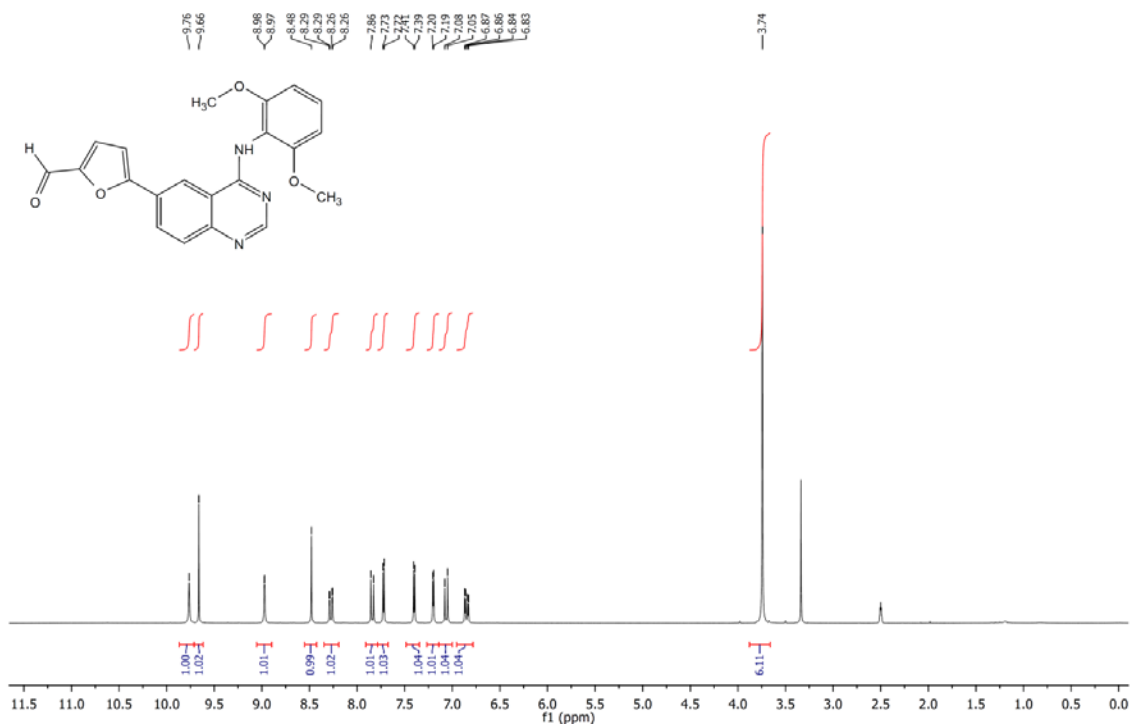
<sup>13</sup>C-NMR 75 MHz DMSO-d<sub>6</sub>



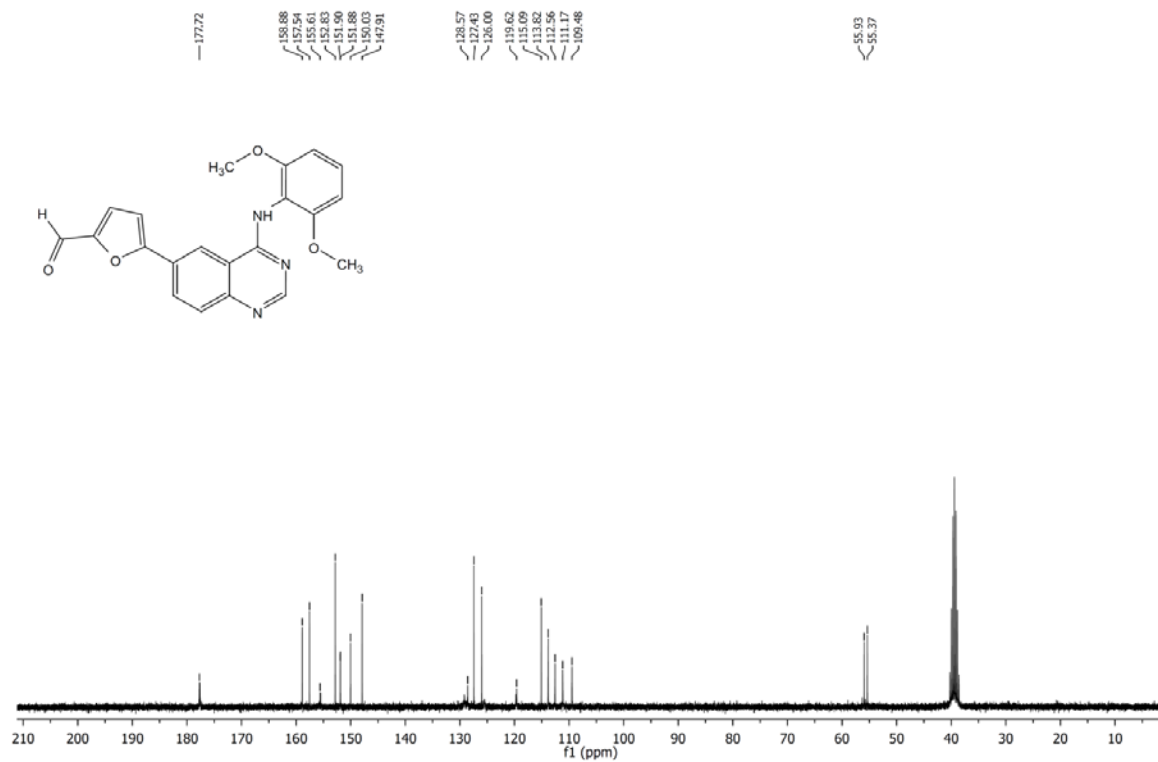
<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz DMSO-d<sub>6</sub>



<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz DMSO-d<sub>6</sub>



<sup>13</sup>C-NMR 75 MHz DMSO-d<sub>6</sub>





## 2.6 Bibliografia

1. David S. Ennis, Julie McManus, Wladyslaw Wood-Kaczmar, John Richardson, Gillian E. Smith, and Alexis Carstairs, *Org. Process Res. Dev.*, **1999**, 3, 248-252.
2. Burris, HA. (2004). *Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ErbB-2 inhibitor lapatinib.*, *Oncologist* 9 Suppl 3: 10-5.
3. Patent: EP 2 468 745 A1
4. Robin B. Bedford, Catherine S. J. Cazin, Simon J. Coles, Thomas Gelbrich, Michael B. Hursthouse and Véronique J. M. Scordia, *Dalton Trans.*, **2003**, 3350-3356 .
5. Liu, L.-F.; Zhang, Y.-H.; Xin, B.-W., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 3994.
6. Teranishi, T.; Miyake M., *Chem. Mater*, **1998**, 10, 594.

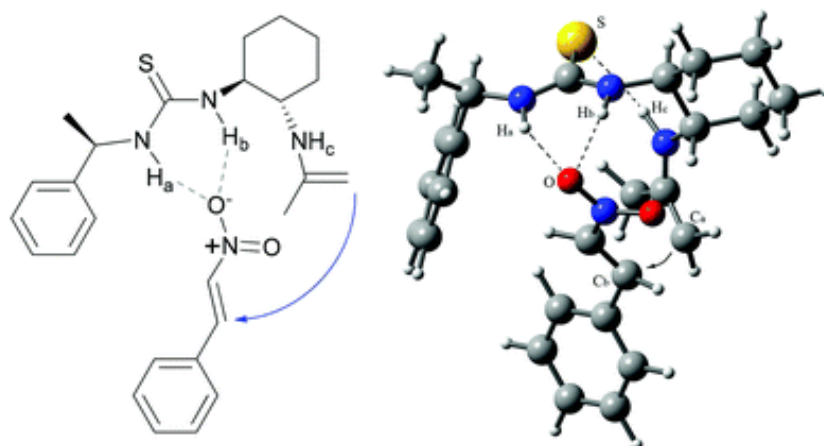


## CAPITOLO 3: LA REAZIONE DI MICHAEL, ORGANOCATALISI IN CONDIZIONI DI FLUSSO CONTINUO

### 3.1 Introduzione all'organocatalisi

La catalisi riveste un ruolo determinante nei processi chimici. Lo sforzo dei ricercatori negli anni si è spesso focalizzato nel mettere a punto molecole in grado di catalizzare svariate tipologie di reazioni chimiche, fra i catalizzatori più conosciuti possiamo trovare i complessi di ferro impiegati fin dai primi anni del XX° secolo nella sintesi dell'ammoniaca,<sup>1</sup> i catalizzatori di *Ziegler-Natta*,<sup>2a,2b</sup> complessi metallici in grado di catalizzare la reazione di polimerizzazione delle olefine e produrre dunque polimeri isotattici cristallini, i complessi di palladio in grado di favorire la generazione di legami carbonio-carbonio.<sup>3a,b,c</sup> Tutti questi catalizzatori e molti altri ancora hanno contribuito senza dubbio allo sviluppo della società moderna così come la conosciamo, tuttavia nell'ultimo ventennio la comunità scientifica si è orientata sempre più verso lo studio di metodi catalitici alternativi a quelli che impiegano metalli, come ad esempio i metodi basati sull'organocatalisi.<sup>4a,4b</sup> L'organocatalisi si occupa dello studio di reazioni stereoselettive<sup>4c,9b</sup> che impiegano catalizzatori completamente organici senza l'uso di alcun centro metallico. L'uso di centri metallici come rodio, palladio, platino, iridio, rame e oro viene limitato sensibilmente dal prezzo di questi metalli e dalla loro tossicità.<sup>5</sup>

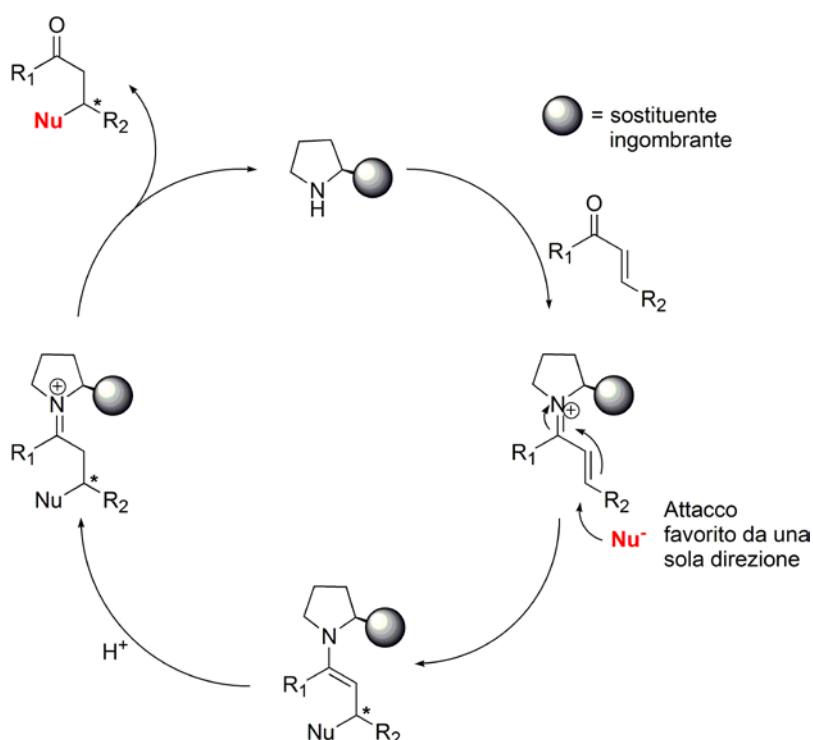
Il vantaggio nell'uso di un catalizzatore organico risiede nella sua maggior eco-compatibilità e nella possibilità di modulare facilmente l'attività catalitica agendo sulla struttura intima del catalizzatore stesso.<sup>6</sup> (figura 1)



**Figura 1.** Studio computazionale sul meccanismo di funzionamento di un organocatalizzatore tioureico utile nella catalisi di reazioni di addizione nucleofila a sistemi  $\alpha,\beta$ -insaturi, a sinistra viene evidenziato il ruolo dei gruppi NH e dello zolfo  $sp^2$  nella coordinazione del substrato.<sup>6</sup>

La possibilità di introdurre agevolmente centri stereogenici all'interno dello scheletro molecolare ha consentito lo sviluppo di organocatalizzatori in grado di promuovere reazioni stereospecifiche aprendo la via all'organocatalisi asimmetrica, settore di grande importanza nel campo della sintesi di composti otticamente puri e di principi attivi farmaceutici.<sup>7</sup>

L'azione di un organocatalizzatore si esplica tramite due differenti vie: la via covalente e la via non covalente. Nel caso di interazioni covalenti il catalizzatore lega il substrato tramite legami covalenti reversibili come riportato nell'esempio di schema 1.

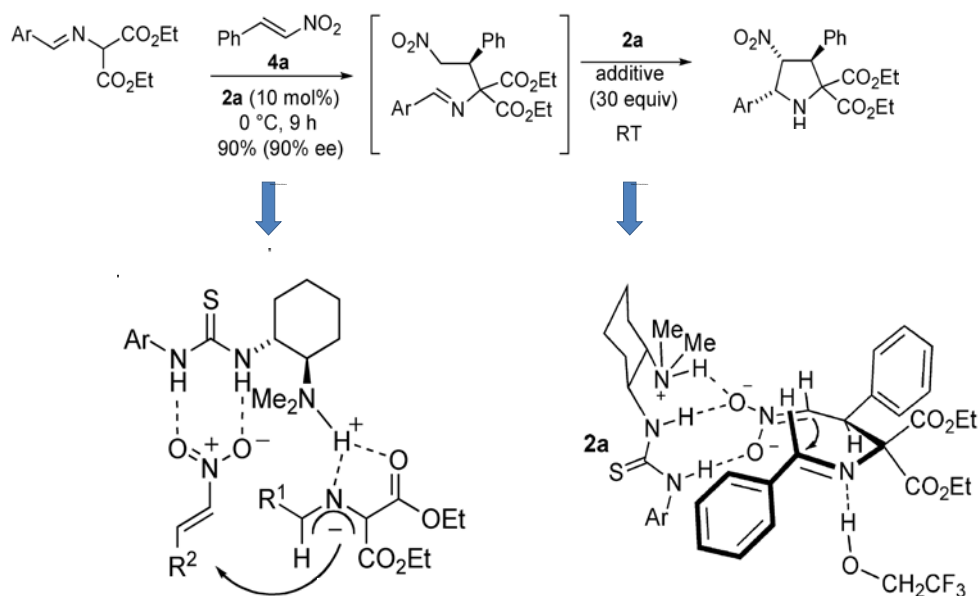


**Schema 1.** Ciclo catalitico del catalizzatore di MacMillan in una reazione di Michael; la presenza di un sostituente ingombrante (schema 1) limita la direzione d'attacco del generico nucleofilo Nu<sup>-</sup> al carbonio in β, schermando una delle facce del doppio legame, favorendo perciò la formazione di un solo enantiomero.<sup>8</sup>

Nel caso riportato nello schema 1 il catalizzatore prolinico lega il reagente, chetone α,β-insaturo, generando un sale di imminio grazie alla formazione di un legame covalente C=N. La presenza di una carica positiva incrementa la reattività del carbonio in posizione β, il quale immediatamente subisce un attacco nucleofilo a dare un carbonio sp<sup>3</sup> chirale indicato con un asterisco nello schema 1. La direzione di attacco del generico nucleofilo (Nu<sup>-</sup>) è influenzata dalla presenza di un sostituente ingombrante che scherma una delle due facce del doppio legame α,β-insaturo, producendo un eccesso enantiomerico nel prodotto finale. A seguito della formazione del centro stereogenico vi è l'idrolisi del legame catalizzatore-prodotto e quindi il ripristino del derivato prolinico.



I catalizzatori basati su interazioni deboli viceversa esplicano la loro funzione attraverso interazioni supramolecolari catalizzatore-substrato, come nel caso riportato nella figura 2.<sup>9</sup>



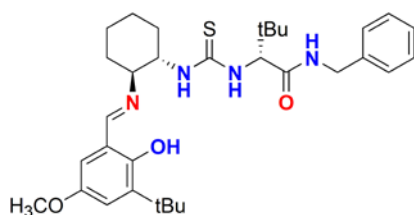
**Figura 2.** Esempio di reazione di Michael catalizzata da una tiourea, nella parte in basso sono evidenziati gli stati di transizione (Dx) e il meccanismo di attacco (Sx).<sup>9</sup>

Nell'esempio di figura 2 il catalizzatore tioureico coordina i due reagenti: il  $\beta$ -nitrostirene e l'imminoestere, favorendo la generazione di un nitroanione e successivamente l'attacco nucleofilo di quest'ultimo al carbonio in  $\beta$  del nitrostirene. La presenza di legami deboli ma direzionati nello spazio come i legami idrogeno, presenti fra il catalizzatore e il substrato, favoriscono l'attivazione dei reagenti e la loro corretta orientazione generando a seguito dell'attacco nucleofilo, tre centri stereogenici di configurazione definita con conseguente eccesso diastereoisomerico.<sup>9a,9b</sup>

### 3.2 I catalizzatori tioureici

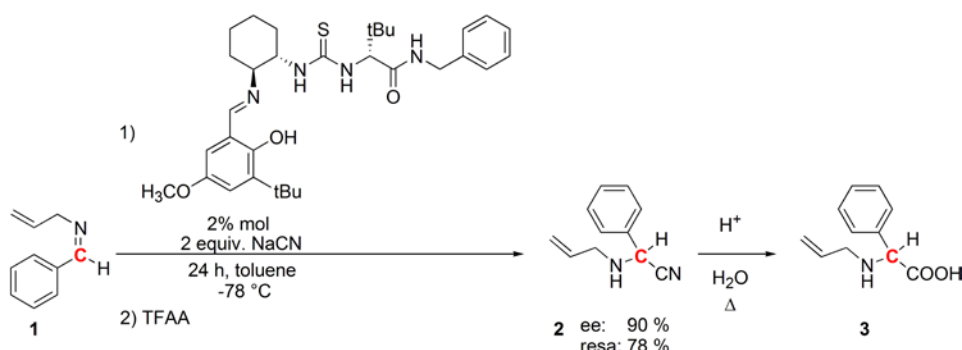
Fra le differenti tipologie di organocatalizzatori riportati in letteratura risultano di particolare interesse i catalizzatori tioureici, molecole di facile sintesi che esibiscono una elevata flessibilità chimica e sono in grado di promuovere svariate tipologie di reazioni.

Questa classe di organocatalizzatori basa il proprio funzionamento su interazioni deboli e contiene differenti siti di coordinazione che fungono da accettori e donatori di legami a idrogeno, come nel caso della tiourea riportata in figura 3 e nota come catalizzatore di Jakobsen.<sup>10</sup>



**Figura 3.** Il catalizzatore di Jacobsen: in rosso e in blu sono evidenziati i siti di coordinazione dei reagenti al catalizzatore, in particolare i siti in blu rappresentano i gruppi in grado di fungere da donatori di legami a idrogeno mentre in rosso i siti che si comportano da accettori.<sup>10</sup>

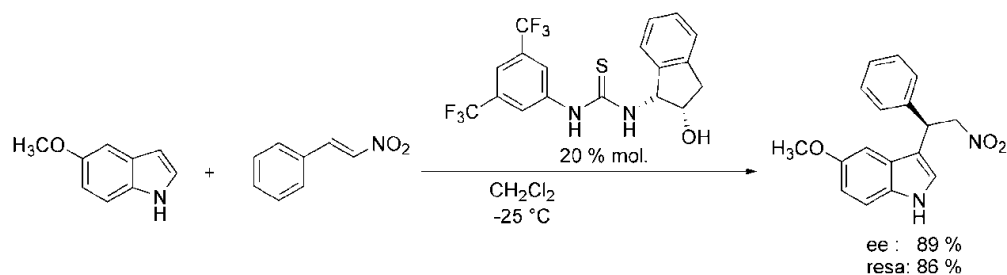
Il catalizzatore riportato in figura 3 è stato impiegato per condurre reazioni di attacco nucleofilo stereoselettive dello ione cianuro su un carbonile imminico, per generare un  $\alpha$ -amminoacido otticamente puro in una reazione di addizione nota come la reazione di Streker.<sup>10</sup>(schema 2)



**Schema 2.** Sintesi di Streker catalizzata dalla tiourea di Jacobsen, il passaggio chiave è l'addizione stereoselettiva dello ione cianuro al carbonile imminico a dare il derivato **2**.<sup>10</sup>

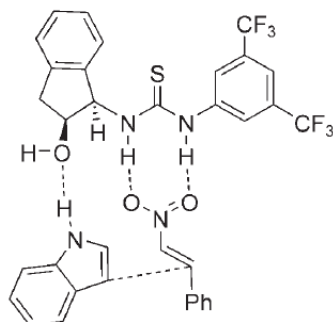
La presenza di siti donatori di legami a idrogeno-direzionati nello spazio rende possibile una geometria di coordinazione ben definita della specie imminica **1** al catalizzatore e, a seguito dell'addizione dello ione  $\text{CN}^-$ , la generazione dell'ammino nitrile **2** otticamente puro che, una volta idrolizzato, porta all'amminoacido N-allilprotetto **3**.

Il caso riportato per la tiourea di figura 3 rappresenta solo un esempio di reazione organo catalizzata da tiouree, in letteratura si possono rinvenire molteplici trasformazioni chimiche che sfruttano l'uso di tiouree in processi di diverso tipo come la reazione di alchilazione di Friedel-Crafts<sup>11</sup> riportata nello schema 3, la reazione di Baylis-Hilman<sup>12</sup> o la reazione di Petasis.<sup>13</sup>



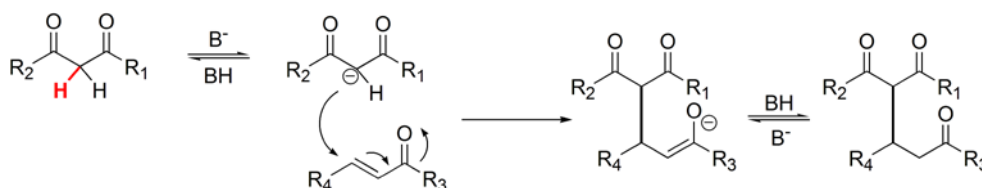
**Schema 3.** Reazione di alchilazione di Friedel-Crafts organocatalizzata dalla tiourea di Ricci.<sup>11</sup>

Il catalizzatore riportato da Ricci è in grado di coordinare la specie indolica e il  $\beta$ -nitrostirene portando ad un attacco del sistema  $\pi$  elettron ricco dell'indolo alla posizione  $\beta$  del nitrostirene, generando quindi l'addotto di alchilazione finale in alte rese ed elevato eccesso enantiomerico.(figura 4)



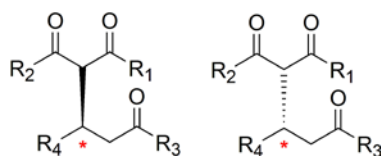
**Figura 4.** Meccanismo di azione del catalizzatore proposto dal gruppo di Ricci.<sup>11</sup>

Una particolare classe di reazioni catalizzata da tiouree è la reazione di addizione di Michael. (figura 5)



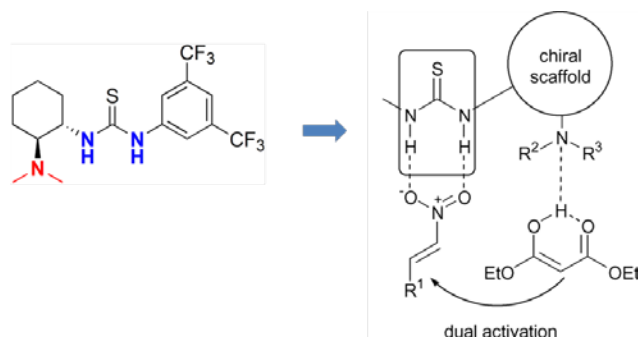
**Schema 4.** Meccanismo della reazione di Michael.

La reazione di condensazione aldolica di Michael costituisce uno dei punti focali nella sintesi di sistemi eterociclici, di derivati chetonici ed esterei nonché uno dei cardini della sintesi organica. La reazione di Michael (schema 4) è una particolare addizione nucleofila a sistemi carbonilici  $\alpha,\beta$ -insaturi dove il nucleofilo è un carbanione prodotto dalla deprotonazione di un derivato dicarbonilico. Il prodotto, mostrato in figura 5 è noto come addotto di Michael, può presentare uno stereocentro la cui configurazione è di cruciale importanza nel campo della sintesi di principi attivi farmaceutici.<sup>14</sup>



**Figura 5.** Stereo-isomeria degli addotti di Michael.

la configurazione di tale stereocentro è legata alla direzione d'attacco del nucleofilo sul carbonio in  $\beta$  al carbonile come riportato nello schema 4. Il controllo dell'attacco dell'anione malonato può essere esercitato tramite l'uso di un opportuno organocatalizzatore come riportato da Tekemoto.<sup>15</sup>(figura 6)



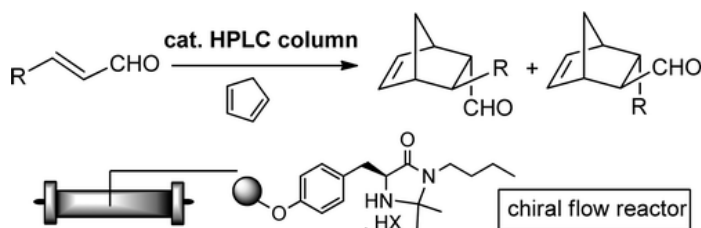
**Figura 6.** Meccanismo di azione del catalizzatore tioureico chirale di Takemoto in una reazione di Michael: in blu e rosso i siti di coordinazione dei reagenti al catalizzatore.<sup>15</sup>

Le condizioni di reazione sviluppate da Tekemoto prevedono l'uso di solventi poco polari come il toluene, di temperature non superiori ai 30°C con tempi di reazione dell'ordine delle 20-40ore, al fine di favorire le interazioni tra catalizzatore e reagenti, esaltando dunque la stereo-selettività della reazione. Il successo del catalizzatore di Takemoto, e più in generale degli organocatalizzatori, viene frenato dagli elevati tempi di reazione, dall'alto *loading* di catalizzatore impiegato (dal 20% al 45%) e dal significativo costo dovuto alla sintesi di catalizzatori organici otticamente puri. In tale senso l'implementazione in flusso continuo di questa classe di reazioni potrebbe portare significativi vantaggi in termini di tempi di reazione ed efficienza di processo, aprendo la strada ad una futura implementazione su larga scala di questa tipologia di processi.

### 3.3 La chimica in flusso continuo e l'organocatalisi: sintesi organocatalizzata del Baclofen®

Fra i rari esempi di organocatalisi in condizione di flusso continuo oggi presenti in letteratura è possibile riconoscere due differenti approcci di ottimizzazione:

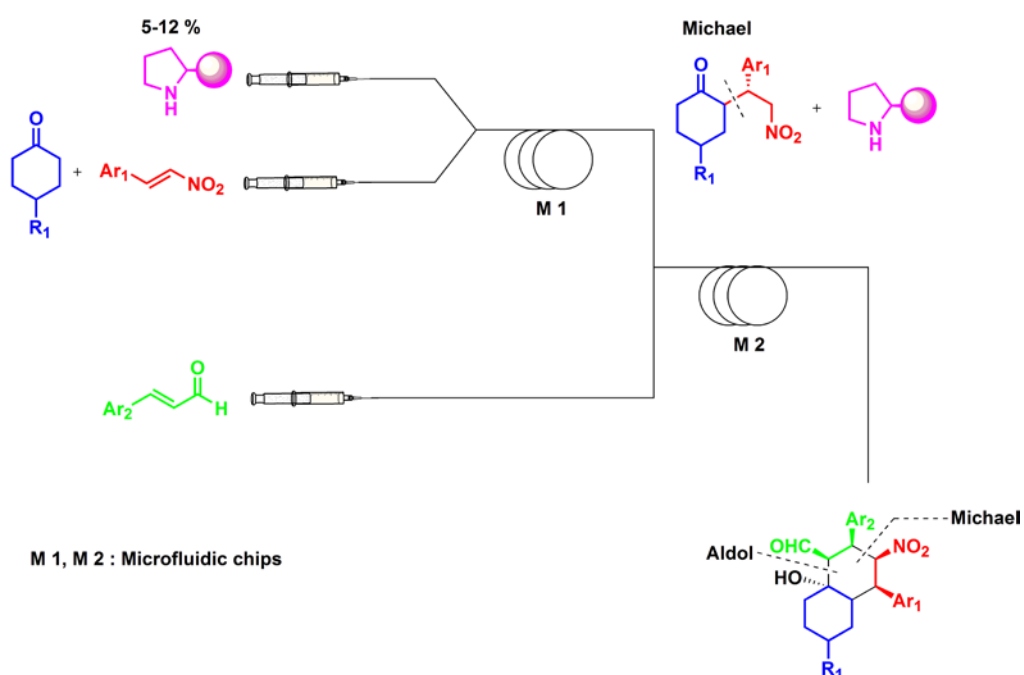
- reazione eterogenea, in cui il catalizzatore è ancorato ad una matrice polimerica inerte come il polistirene<sup>16,17,18</sup> o a materiali inerti di tipo inorganico come riportato nell'esempio di schema 5.<sup>19</sup>
- un approccio in fase omogenea dove il catalizzatore è disciolto nella miscela di reazione è preferibile, non essendo presenti i problemi fluidodinamici e di reattività del catalizzatore prima accennati (figura 7).<sup>20</sup>



**Schema 5.** Reazione di cicloadizione Diels-Alder catalizzata da un derivato prolinico: il catalizzatore è ancorato a particelle di silice.<sup>19</sup>

Nell'esempio riportato in schema 5 il catalizzatore è legato covalentemente ad un supporto inorganico costituito da silice di dimensione nanometrica impaccata in un cartuccia metallica. Il flusso di reagenti contenente l'aldeide  $\alpha,\beta$ -insatura e il ciclopentadiene viene pompato all'interno della cartuccia mediante una pompa a siringa. L'ancoraggio della specie prolinica sulla superficie di un materiale inerte è vantaggiosa in quanto permette il recupero del catalizzatore, tuttavia la presenza di una fase solida impaccata può porre problemi dovuti alla presenza di contropressioni o cammini di percolazione preferenziali che rendono difficile la stima del tempo di residenza effettivo e limitano il contatto fra i reagenti e il catalizzatore. L'ancoraggio del catalizzatore ad un supporto può inoltre modificare sensibilmente la struttura tridimensionale di quest'ultimo, variandone notevolmente l'attività catalitica e la stereoselettività.

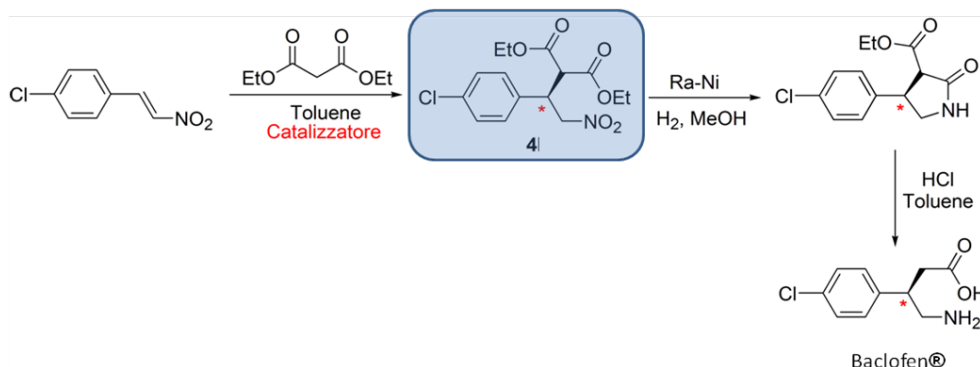
L'unico esempio oggi noto in letteratura di reazione di addizione di Michael organocatalizzata in condizioni omogenee, condotta in flusso continuo, è stato riportato dai gruppi di Luisi<sup>21</sup>. (figura 7)



**Figura 7.** Condensazione aldolica tandem condotta in condizioni di flusso continuo per la sintesi di derivati biciclici, il catalizzatore impiegato per entrambe le reazioni di Michael è un derivato della prolina.<sup>20</sup>

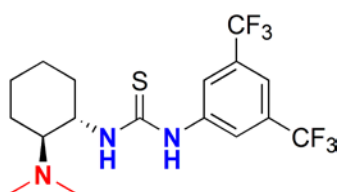
L'esempio di figura 7 rappresenta un esempio in flusso continuo di un processo tandem addizione di Michael/condensazione aldolica organocatalizzata.<sup>20</sup> Nel primo stadio (M1) si ha l'addizione di Michael stereoselettiva al  $\beta$ -nitrostirene e successivamente la ciclizzazione via condensazione aldolica nel reattore M2. In entrambi gli step il derivato prolinico (in viola, fig. 7) funge da organocatalizzatore producendo un elevato eccesso diastereoisomerico nel prodotto finale.<sup>20</sup> L'applicazione della microfluidica all'organocatalisi

conta pochi esempi noti, in particolare l'uso di catalizzatori tiureici per condurre reazioni di condensazione di Michael stereoselettive in condizioni di flusso continuo risulta ad oggi inesplorato. Per questo motivo è stato studiato un protocollo di sintesi microfluidico per condurre la condensazione di Michael enantioselettiva, illustrata nello schema 6, in presenza di un catalizzatore derivato dalla tiourea, che ha portato alla sintesi del derivato **4** coinvolto nella sintesi dell'antiepilettico Baclofen®.<sup>22</sup>



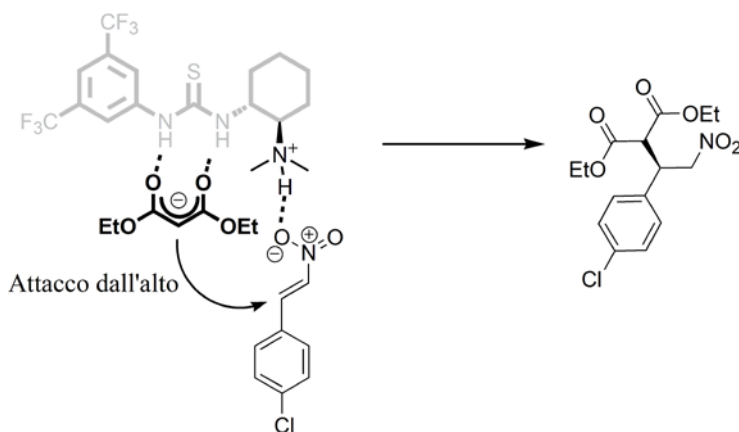
**Schema 6.** Sintesi del Baclofen®, nel riquadro è evidenziato l'intermedio chiave di tutta la sintesi.<sup>22</sup>

La sintesi di Baclofen® ha come passaggio chiave la reazione di condensazione stereoselettiva a dare l'intermedio **4**; questa è stata condotta in presenza del catalizzatore di Takemoto. (figura 8)



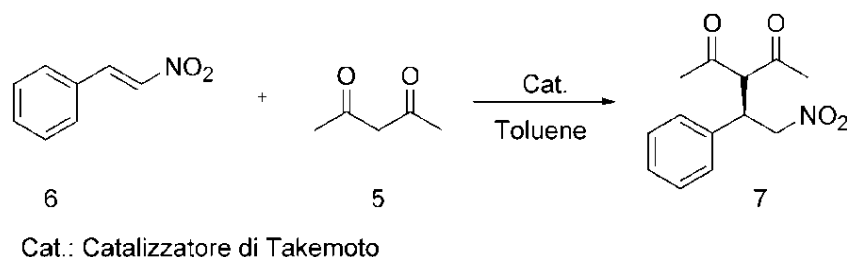
**Figura 8.** Il catalizzatore di Takemoto impiegato nella reazione di sintesi del derivato **4**.

La coordinazione dei reagenti all'organocatalizzatore avviene grazie ai legami idrogeno fra l'anione malonato e gli NH ureici, oltre al nitrogruppo del *trans*-4-cloronitrostirene e il gruppo N,N-dimetilammonio, generato dalla deprotonazione del malonato da parte del gruppo N,N-dimetilammino del catalizzatore stesso. (figura 9)



**Figura 9.** Direzione di attacco del malonato dovuta alla presenza della tiourea (in grigio).

Per valutare i parametri di reazione e condurre uno studio preliminare della reazione di sintesi del derivato **4** è stata presa come modello l'addizione dell'acetilacetone **5** al  $\beta$ -nitrostirene **6** per ottenere l'addotto di Michael **7**. (schema 7)



**Schema 7.** Reazione modello usata come riferimento nei primi studi in flusso continuo.

La reazione è stata studiata dapprima in condizioni *batch*. In tabella 1 sono riportati i due esperimenti di riferimento condotti a 25 °C (*batch 1*) e alla temperatura di 70 °C (*batch 2*). La reazione è stata condotta in atmosfera inerte, sciogliendo 1 eq. di trans- $\beta$ -nitrostirene, 0.1 eq. di fenantrene (standard interno), 2 eq. di acetilacetone e 0.1 eq. di catalizzatore tioureico (figura 8) in 0.4 mL di toluene anidro.

Exp.	Tempo (min.)	T °C	Resa %	ee %	Produttività <sup>a</sup>	Space time yield <sup>b</sup>
<i>Batch 1</i>	60	RT (25 °C)	80	89	8000	400
<i>Batch 2</i>	20	70	37	81	11100	555

**Tabella 1.** Esperimenti *batch* condotti sul sistema modello di schema 5.<sup>a</sup>La produttività è definita secondo questa relazione: [mmol(prodotta)/(mmol(catalizzatore) x ora)] x 1000, <sup>b</sup>La *spacetimeyield* è calcolata come quantità di prodotto in mmol per unità di volume per unità di tempo [mmol\*mL<sup>-1</sup>\*h<sup>-1</sup>]. N.B. Il *batch 1* è riferito ai risultati noti in letteratura, mentre il *batch 2* è l'esperimento eseguito alla stessa temperatura e concentrazione del sistema in flusso continuo.

La reazione in flusso continuo è stata condotta utilizzando la piattaforma Labtrix<sup>®</sup>, dotata di reattore microfluidico in vetro da 10  $\mu$ L riscaldato e due pompe a siringa equipaggiate con siringhe *gastight* Hamilton del volume di 500  $\mu$ L. (vedi parte sperimentale, figura 10)

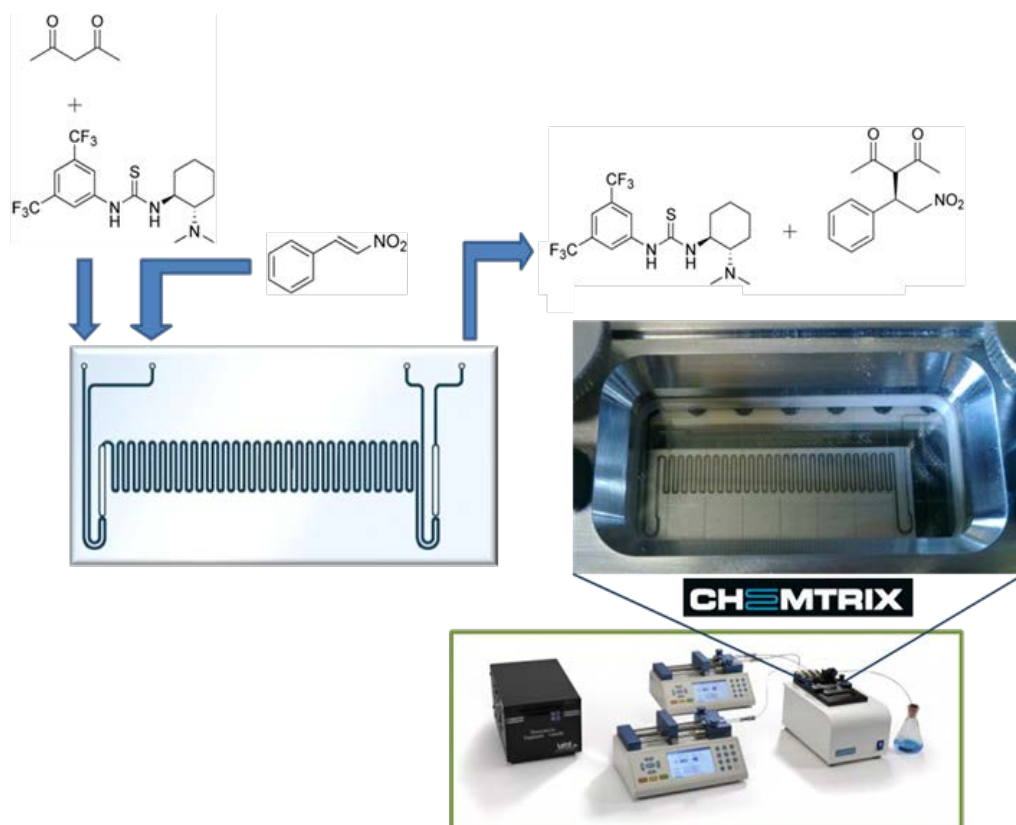


Figura 10. Setup sperimentale utilizzato per gli esperimenti in flusso continuo.<sup>22</sup>

La reazione è stata condotta utilizzando toluene anidro come solvente, preparando due soluzioni in atmosfera inerte:

**Soluzione A:** *trans*-β-nitrostirene 1 M e standard interno (fenantrene, 0.05 M).

**Soluzione B:** catalizzatore di Takemoto 0.1 M e acetilacetone 2 M.

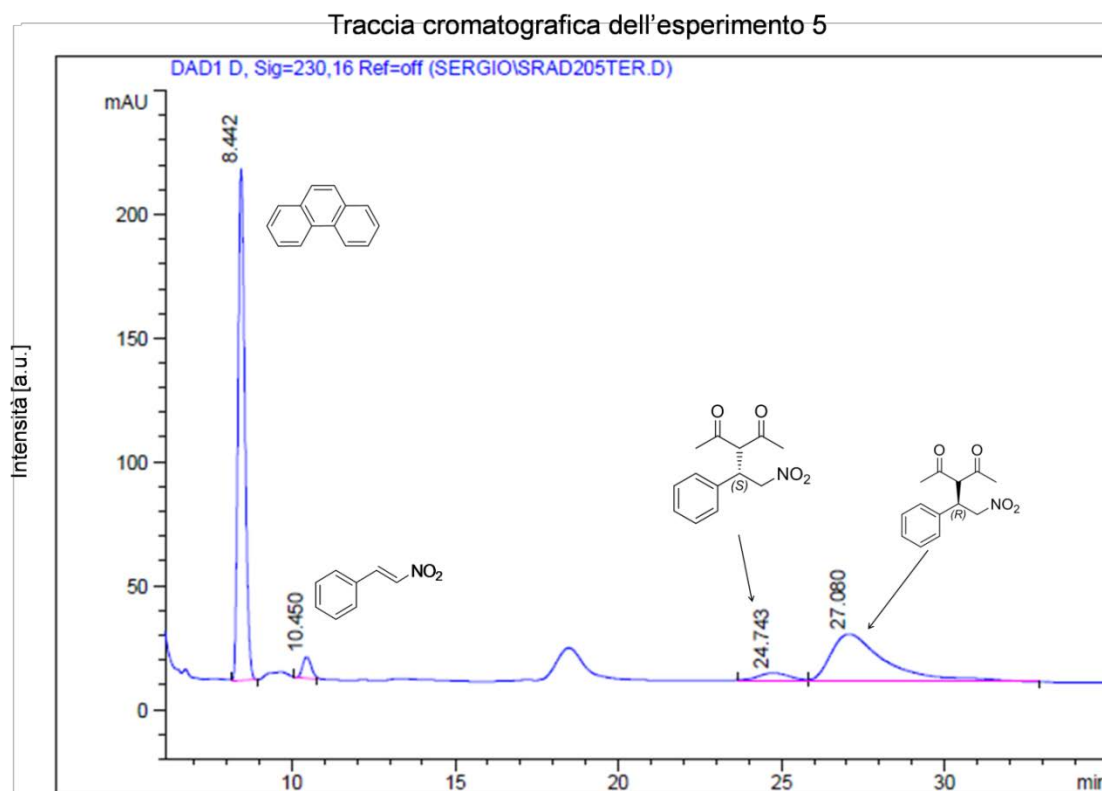
Sono state testate differenti temperature di reazione determinando conversione ed eccesso enantiomerico via HPLC su colonna chirale come riportato in tabella 2 e nella figura 11.

Exp.	[6]mol/l (equiv)	[5]mol/l (equiv)	[Cat]mol/l (equiv)	Flusso totale (μl/min)	T (°C)	Resa HPLC (%)	e.e. (%)	Space time yield <sup>b</sup>
1	0.5 (1)	1 (2)	-	10	25	0	nd	0
2	0.5 (1)	1 (2)	0.05 (0.1)	10	90	12	nd	3600
3	0.5 (1)	1 (2)	0.05 (0.1)	2	25	32	47	1920
4	0.5 (1)	1 (2)	0.05 (0.1)	2	60	47	71	2820
5	0.5 (1)	1 (2)	0.05 (0.1)	2	70	91	80	5460



6	0.5 (1)	1 (2)	0.05 (0.1)	2	90	92	70	5520
7	0.5 (1)	1 (2)	0.05 (0.1)	2	100	95	60	5700
8 <sup>e</sup>	0.5 (1)	1 (2)	0.05 (0.1)	2	70	91	62	5460
9 <sup>f</sup>	0.5 (1)	1 (2)	0.05 (0.1)	2	70	91	66	5460
10	1.0 (1)	2 (2)	0.1 (0.1)	2	70	88	70	5280
11	1.0 (1)	2 (2)	0.05 (0.05)	2	70	60	70	3600

**Tabella 2.** Esperimenti in flusso condotti sul sistema modello acetilacetone/ $\beta$ -nitrostirene. La resa e l'eccesso enantiomerico sono stati determinati via HPLC utilizzando il metodo dello standard interno (fenantrene). N.B. le concentrazioni riportate in tabella si riferiscono alla concentrazione delle specie in reattore dopo il mescolamento, dove i flussi di A e B sono uguali  $F_a=F_b= F_{tot}/2$ .<sup>b</sup>La *space time yield* è calcolata come quantità di prodotto in mmol per unità di volume di soluzione processata ed unità di tempo [ $\text{mmol}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ].



**Figura 11.** Esempio di traccia cromatografica, nel caso sopra riportato il cromatogramma è riferito all'esperimento 5 descritto in tabella 2.

La reazione condotta in condizioni di flusso continuo mostra rese ottimali a tempi di reazione di 5 minuti, con eccessi enantiomerici che oscillano fra il 70 % e l'80%. È sorprendente notare come sia possibile incrementare sensibilmente la temperatura di

reazione fino a 70 °C, riducendo i tempi di reazione di un ordine di grandezza rispetto ai processi *batch* testati come riferimento (risultati riportati in tabella 2). Rese ed eccessi enantiomerici risultano confrontabili, se non addirittura superiori, nel caso delle sintesi in flusso continuo, con produttività fino a 3.4 volte superiore. (tabella 3)

Exp.	Tempo (min.)	T °C	Resa %	ee %	Produttività <sup>a</sup>	Space time yield <sup>b</sup>
Batch 1	60	RT (25 °C)	80	89	8000	400
Batch 2	20	70	37	81	11100	555
Flusso	5	70	91	80	27300	5460

**Tabella 3.** Confronto fra *batch* e flusso continuo, <sup>a</sup>La produttività è definita secondo questa relazione [mmol(prodotta)/(mmol(catalizzatore) x ora)] x 1000, <sup>b</sup>La *space time yield* è calcolata come quantità di prodotto in mmol per unità di volume di soluzione processata ed unità di tempo [mmol\*mL<sup>-1</sup>\*h<sup>-1</sup>]. **.N.B.** Il *batch* 1 è riferito ai risultati noti in letteratura, mentre il *batch* 2 è l'esperimento eseguito alla stessa temperatura e concentrazione del sistema in flusso continuo.

Dopo aver verificato la fattibilità della reazione in condizioni di flusso continuo e constatato gli effettivi vantaggi ottenuti in termini di produttività e tempi di reazione, si è passati allo studio della sintesi dell'intermedio 4 del Baclofen® (schema 6), operando nelle medesime condizioni esplorate per il sistema modello. Inizialmente è stato effettuato uno studio della reazione in condizioni *batch*, a 25 °C e a 60 °C (tabella 4). La reazione è stata condotta lavorando nelle stesse condizioni viste per il sistema modello, ossia in atmosfera inerte, sciogliendo 1 eq. di *trans*-4-cloronitrostirene, 0.1 eq. dello standard interno fenantrene, 2 eq. di dietil malonato e 0.1 eq. di catalizzatore tioureico (figura 8) in 0.4 mL di toluene anidro.

Exp.	Tempo (min.)	T °C	Resa %	ee %	% cat.	Space time yield <sup>a</sup>
Batch 1	1440	RT (25 °C)	80	94	10	333
Batch 2	30	60	76	83	20	7600

**Tabella 4.** Esperimenti *batch* condotti sul sistema modello di schema 5, <sup>a</sup>La *space time yield* è calcolata come quantità di prodotto in mmol per unità di volume di soluzione processata ed unità di tempo [mmol\*mL<sup>-1</sup>\*h<sup>-1</sup>]. **.N.B.** Il *batch* 1 è riferito ai risultati noti in letteratura, mentre il *batch* 2 è l'esperimento eseguito alla stessa temperatura e concentrazione del sistema in flusso continuo.

Per gli esperimenti in flusso continuo è stato necessario diminuire la concentrazione del 4-cloro-nitrostirene data la sua spiccata tendenza a cristallizzare.

**Soluzione A:** *trans*-4-cloronitrostirene 0.66 M, standard interno (fenantrene) 0.05 M in toluene anidro.

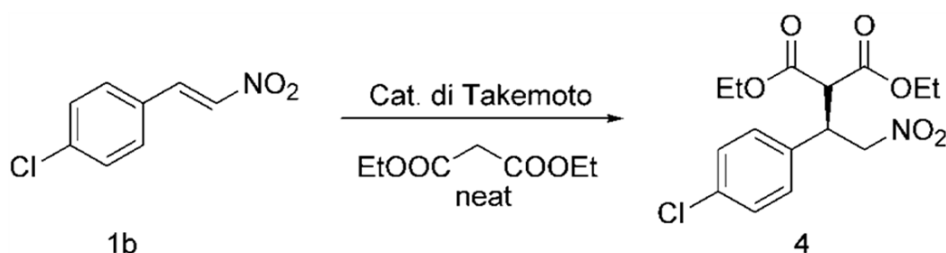
**Soluzione B:** catalizzatore di Takemoto 0.268 M – 0.134 M, dietilmalonato 1.34 M in toluene anidro.

I risultati sono riportati in tabella 5.

Exp.	[1b] mol/l <sup>a</sup> (equiv)	[2b]mo l/l <sup>a</sup> (equiv)	[Cat] mol/l <sup>a</sup> (equiv)	Flusso totale ( $\mu$ l/min)	T (°C)	Resa HPLC (%)	e.e. (%)	Space time yield <sup>b</sup>
1	0.33 (1)	0.67 (2)	-	2	60	0	-	0
2	0.33 (1)	0.67 (2)	0.067 (0.2)	2	60	7	nd	277
3	0.33 (1)	0.67 (2)	0.067 (0.2)	1	60	17	79	1346
4	0.33 (1)	0.67 (2)	0.067 (0.2)	1	80	17	72	1346
5	0.33 (1)	0.67 (2)	0.134 (0.4)	1	60	13	85	1030
6	0.33 (1)	1.34 (4)	0.067 (0.2)	1	80	12	74	950
7	0.33 (1)	1.34 (4)	0.067 (0.2)	1	110	30	68	2376
8	0.33 (1)	2.01 (6)	0.067 (0.2)	1	60	13	79	1030
9	0.33 (1)	2.01 (6)	0.067 (0.2)	1	80	15	74	1188

**Tabella 5.** La resa e l'eccesso enantiomerico sono stati determinati via HPLC utilizzando il metodo dello standard interno (fenantrene) ; N.B. le concentrazioni riportate in tabella si riferiscono alla concentrazione delle specie in reattore dopo il mescolamento, dove i flussi di A e B sono uguali  $F_a=F_b= F_{tot}/2$ . <sup>b</sup>La *space time yield* è calcolata come quantità di prodotto in mmol per unità di volume di soluzione processata ed unità di tempo [ $\text{mmol}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ].

A causa della scarsa reattività del dietilmalonato e la minor elettrofilicità del *trans*-4-cloronitrostirene le rese ottenute sono risultate sensibilmente più basse rispetto al sistema modello studiato in precedenza. Si è deciso pertanto di lavorare in assenza di solvente, sciogliendo il catalizzatore di Takemoto e il *trans*-4-cloronitrostirene direttamente nel dietilmalonato (schema 8).



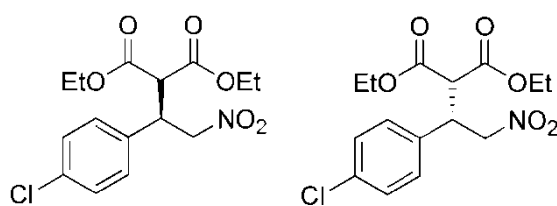
**Schema 8.** Sintesi del derivato 4 in condizione *neat*, utilizzando il dietil malonato direttamente come solvente.

Come riportato in tabella 6 si osserva, a parità di temperature e tempi di residenza, un deciso incremento della resa HPLC ed eccessi enantiomerici in linea con quanto riportato nel caso degli esperimenti *batch* di riferimento in tabella 4.

Exp.	[1b] mol/l <sup>a</sup> (equiv)	[Cat] mol/l <sup>a</sup> (equiv)	Flusso totale ( $\mu$ l/min)	T ( $^{\circ}$ C)	Resa HPLC (%)	e.e. (%)	Space time yield <sup>b</sup>
1	0.33 (1)	0.033 (0.1)	1	60	56	76	1109
2	0.33 (1)	0.033 (0.1)	1	80	79	73	1564
3	0.33 (1)	0.067 (0.2)	1	60	82	79	1623
4	0.33 (1)	0.067 (0.2)	1	70	80	77	1584
5	0.33 (1)	0.067 (0.2)	1	80	98	85	1940
6	0.50 (1.5)	0.067 (0.2)	1	80	86	74	1702
7	0.50 (1.5)	0.067 (0.2)	2	80	85	81	3366
8	0.58 (1.75)	0.067 (0.2)	2	80	89	70	3524
9	0.33 (1)	0.067 (0.2)	20	200	36	61	7130

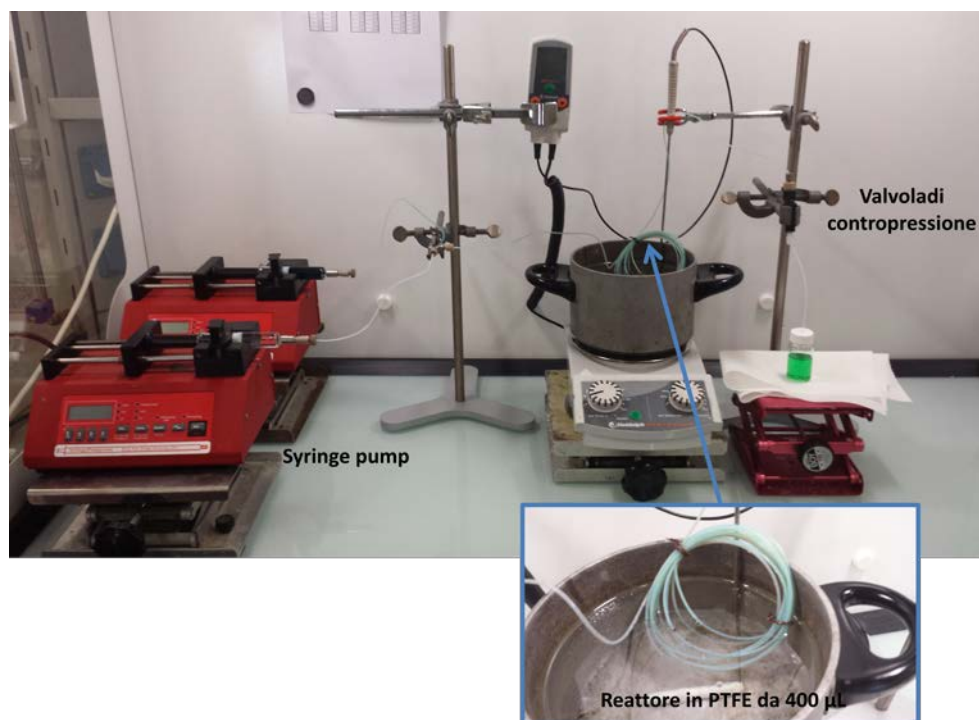
**Tabella 6.** La resa e l'eccesso enantiomerico sono stati determinati via HPLC utilizzando il metodo dello standard interno (fenantrene) ; N.B. le concentrazioni riportate in tabella si riferiscono alla concentrazione delle specie in reattore dopo il mescolamento, dove i flussi di A e B sono uguali  $F_a=F_b= F_{tot}/2$ ,<sup>9</sup>La *space time yield* è calcolata come quantità di prodotto in mmol per unità di volume di soluzione processata ed unità di tempo [ $\text{mmol}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ].

Risulta particolarmente interessante la presenza di un modesto eccesso enantiomerico anche alla temperatura di 200  $^{\circ}$ C. (figura 12)



**Figura 12.** I due enantiomeri dell'addotto 4.

Nell'ottica di uno sviluppo futuro su larga scala della reazione illustrata nello schema 8, ne è stato studiato l'andamento in condizioni di flusso continuo in un reattore di volume maggiore (400  $\mu$ l, figura 12) rispetto a quello descritto in figura 10 da 10  $\mu$ L.



**Figura 12.** Sistema mesofluidico impiegato per lo *scale-up* della reazione di condensazione, in dettaglio il reattore tubolare in PTFE riscaldato.<sup>22</sup>

La reazione di schema 8 è stata condotta a diverse temperature al fine di valutare l'effetto che lo *scale-up* potesse avere sui parametri critici, in particolare sulla temperatura e sul tempo di residenza. In tabella 7 vengono riassunti i risultati ottenuti.

Exp	[1b] mol/l (equiv)	[Cat.] mol/l (equiv)	Flusso totale ( $\mu$ l/min)	T (°C)	Resa HPLC (%)	e.e. (%)	Space time yield <sup>a</sup>
1	0.33 (1)	0.067 (0.2)	40.00	80	84	77	$1.53 \cdot 10^3$
2	0.33 (1)	0.067 (0.2)	13.33	60	90	81	546
3	0.33 (1)	0.067 (0.2)	13.33	80	98	81	594
4	0.33 (1)	0.067 (0.2)	13.33	100	98	73	594
5	0.33 (1)	0.033 (0.1)	13.33	80	55	70	333

**Tabella 7.** La resa e l'eccesso enantiomerico sono stati determinati via HPLC utilizzando il metodo dello standard interno (fenantrene) ; N.B. le concentrazioni riportate in tabella si riferiscono alla concentrazione delle specie in reattore dopo il mescolamento, dove i flussi di A e B sono uguali  $F_a = F_b = F_{tot}/2$ .<sup>23</sup> La *space time yield* è calcolata come quantità di prodotto in mmol per unità di volume di soluzione processata ed unità di tempo [ $\text{mmol} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ].

Dai risultati sperimentali ottenuti, riassunti in tabella 7, si osserva come con un tempo di residenza di 30 minuti si ottenga una resa HPLC quantitativa a fronte di un eccesso enantiomerico dell'81 %. Questo risultato è simile a quelli ottenuti nell'esperimento condotto con il reattore Chemtrix da 10  $\mu$ L. Confrontando i dati riportati in tabella 7 con i risultati ottenuti in *batch* (tabella 6) si può notare come anche in questo caso vi sia un sensibile aumento della produttività del processo in flusso continuo (*space time yield*) a fronte di un ottimo eccesso enantiomerico, confermando dunque la validità dell'approccio fluidico all'organocatalisi.

Exp.	Tempo (min.)	T °C	Resa %	ee %	Space time yield <sup>a</sup>
<i>Batch 1</i>	1440	25	80	94	14.49
<i>Batch 2</i>	30	60	76	83	505
Flusso	30	60	90	81	594

**Tabella 6.** Confronto fra *batch* e flusso continuo, <sup>a</sup>La *spacetimeyield* è calcolata come quantità di prodotto in mmol per unità di volume di soluzione processata ed unità di tempo [ $\text{mmol} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ]. N.B. Il *batch 1* è riferito ai risultati noti in letteratura, mentre il *batch 2* è l'esperimento eseguito alla stessa temperatura e concentrazione del sistema in flusso continuo.

### 3.4 Conclusioni

La sintesi enantioselectiva di 3-[2-nitro-1-(4-clorofenil)etil]pentano-2,4-dione **4** attraverso condensazione di Michael è stata studiata in condizioni di flusso continuo, utilizzando come organocatalizzatore una tiourea capace di indurre un eccesso enantiomerico della forma R. I dati raccolti dimostrano come, all'interno di reattori micro- e meso-fluidici la reazione presenti una produttività marcatamente più alta rispetto alle condizioni *batch*, mantenendo alte rese ed elevati eccessi enantiomerici. Questi risultati configurano la tecnologia microfluidica come un'utile strumento nella conduzione di reazioni organocatalizzate, con potenziali ricadute nell'industria farmaceutica.<sup>22</sup>

### 3.5 Parte sperimentale

Il *trans*- $\beta$ -nitrostirene (**6**) e il *trans*-4-cloronitrostirene (**1b**) sono stati purificati via cristallizzazione mentre l'acetilacetone (**5**) e il dietilmalonato (**2b**) sono stati distillati prima dell'uso. Il catalizzatore (*R,R*)-*trans*-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(*N,N*-dimetilamino)cicloesil]tiourea, le miscele racemiche del 3-(2-nitro-1-feniletil)pentan-2,4-dione **7** e del dietil 2-(1-(4-clorofenil)-2-nitroetil)malonato **4** sono state sintetizzate in accordo con il protocollo di letteratura.<sup>15</sup> I solventi anidri sono stati acquistati dalla *Sigma Aldrich* e conservati in atmosfera inerte su setacci molecolari. Le reazioni sono state monitorate mediante cromatografia su strato sottile TLC usando gel di silice 60 F254 (spessore 0.25 mm). La purificazione cromatografica è stata effettuata usando gel di silice Kaiser gel 60 (230-400 mesh). L'<sup>1</sup>H-NMR e il <sup>13</sup>C-NMR sono stati raccolti utilizzando uno spettrometro *Bruker Advance 300*, i chemical shifts sono stati determinati usando il TMS (tetrametilsilano) come standard interno o il segnale del solvente (CDCl<sub>3</sub>  $\delta$  = 7.26 ppm). L'eccesso enantiomerico e la resa sono state determinate via cromatografia liquida ad alte prestazioni utilizzando un HPLC *Agilent 1100* e un sistema *Shimadzu LC-10 AD VP*, equipaggiati con un detector SPD 10A VP.

#### 3.5.1 Reattori fluidici impiegati

##### 3.5.1.1 Microreattore Chemtrix Labrtix<sup>®</sup> standard platform

Il sistema Chemtrix Labrtix<sup>®</sup> è dotato di un sistema di riscaldamento in grado di lavorare in un range di temperature fra i -20 °C e i 195 °C con pressioni interne al reattore di 25 bar. Il sistema è munito di due *syringe pumps chemix fusion 100* equipaggiate con due *gastight* Hamilton da 500  $\mu$ L. Il reattore impiegato è un *chip* in vetro mod. 3223 del volume di 10  $\mu$ L con canali di larghezza 300  $\mu$ m e altezza 120  $\mu$ m. Le connessioni al reattore sono state effettuate impiegando un tubo in PTFE del diametro interno di 0.5 mm.

##### 3.5.1.2 Reattore mesofluidico da 400 $\mu$ L

Il reattore fluidico (*coil*) è stato assemblato impiegando un tubo in PTFE con diametro interno 0.5 mm e diametro esterno 0.8 mm, di lunghezza 2.037 m corrispondente ad un volume effettivo di 400  $\mu$ L. Il reattore viene termostato grazie alla presenza di un bagno riscaldato contenente olio diatermico. I reagenti vengono pompati nel reattore grazie a due *syringe pumps* New Era NE 300 munite di due *gastight* Hamilton da 10 mL. Il mescolamento dei due flussi di reagente avviene a temperatura ambiente in una *T-Junction* in acciaio del volume interno di 10  $\mu$ L. La pressione all'interno del reattore è mantenuta costante grazie alla presenza di una *back pressure valve* da 40 psi a monte del reattore tubolare. (figura 13)

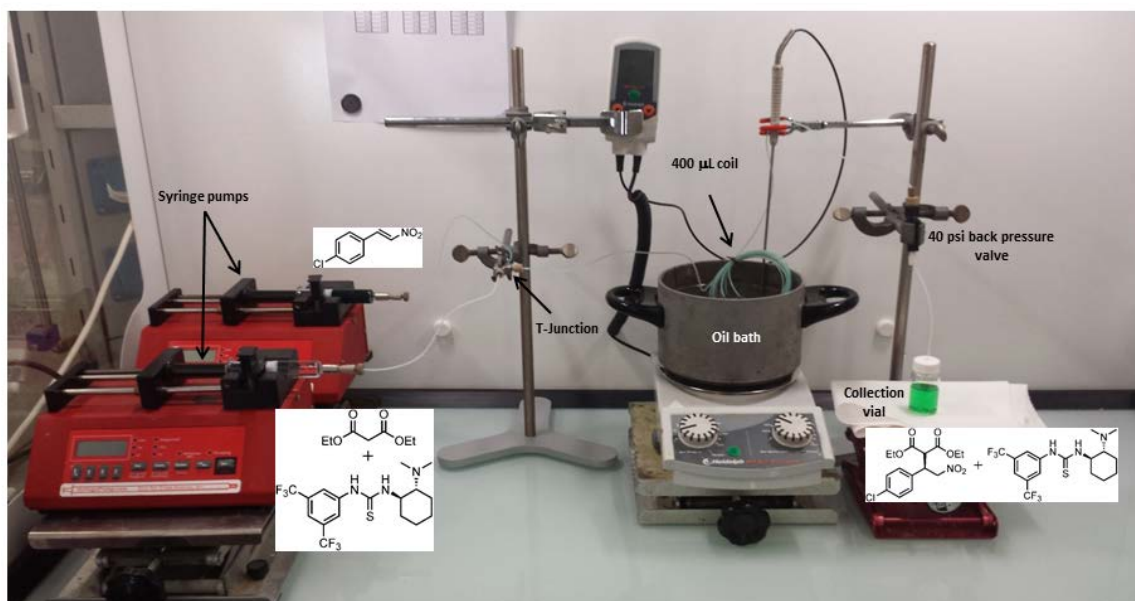


Figura 13. Immagine del dispositivo mesofluidico da 400 µL impiegato.

### 3.5.2 Procedura generale per la sintesi dei derivati 7 e 4 in condizioni *batch*

In un tubo schlenk da 1 mL vengono disciolti in atmosfera inerte 0.2 mmol (1 equiv.) di *trans*-β-nitrostirene, 0.02 mmol (0.1 equiv.) di fenantrene (standard interno) e 0.02 mmol di catalizzatore tioureico (0.1 equiv.) in 0.4 mL di toluene anidro. A questa soluzione vengono aggiunti 0.4 mmol (2 equiv.) di acetilacetone. La soluzione viene lasciata sotto agitazione per 1 ora a temperatura ambiente (nel casodella reazione condotta a 70 °C per 5 minuti, il tubo schlenk è stato immerso in un bagno termostatico a olio). La reazione è stata monitorata via HPLC chirale, prelevando una campione del volume di 10 µL e diluendoli a 1mL con una miscela n-esano/EtOH 95:5 preraffreddata a 0°C.<sup>22</sup>

#### Derivato 7

**HPLC:** Chiralcel OD-H n-esano:EtOH 95:5, flusso 1 mL/min,  $\lambda_{\text{analisi}}$  230 nm;  $t_1$ = 4.07 min (acetilacetone),  $t_2$ = 7.8 min (fenantrene, standard interno),  $t_3$ = 9.7 min (*trans*-β-nitrostirene non reagito);  $t_4$ = 24.9 min (S)-7 (minoritario),  $t_5$ =27.0 min (R)-7(maggioritario).<sup>22</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.25-4.29 (m, 1H), 4.38 (d, J = 10.7Hz, 1H), 4.60-4.69 (m, 2H), 7.09-7.21 (m, 2H), 7.21-7.39 (m, 3H).<sup>22</sup>



#### Derivato 4

**HPLC** : Chiralcel OD-H n-Esano:EtOH 9:1, flusso 1 mL/min,  $\lambda_{\text{analisi}}$  210 nm;  $t_1$  = 8.1 min (fenantrene, standard interno),  $t_2$  = 12.8 min (*trans*-4-cloro- $\beta$ -nitrostirene non reagito);  $t_3$  = 15.1 min (*S*)-**4b** (minoritario),  $t_4$  = 16.2 min (*R*)-**4a** (maggioritario).<sup>22</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 7.22 Hz, 2H), 4.23-4.25 (m, 3H), 4.85-4.91 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H).<sup>22</sup>

#### **3.5.3 Procedura generale per la sintesi dei derivati 7 e 4 in condizioni di flusso continuo nel microreattore da 10 $\mu$ L**

In un tipico esperimento la siringa *gastight* Hamilton da 500  $\mu$ L **A** è stata caricata con una soluzione ottenuta sciogliendo 0.8 mmol di *trans*- $\beta$ -nitrostirene e 0.04 mmol di fenantrene in 800  $\mu$ L di toluene anidro. La siringa *gastight* Hamilton da 500  $\mu$ L **B** è stata caricata con una seconda soluzione ottenuta sciogliendo 0.08 mmol di catalizzatore tioureico e 1.6 mmol di acetilacetone in 800  $\mu$ L di toluene anidro. (N.B. le concentrazioni delle specie in siringa sono doppie rispetto a quelle della reazione in *batch*: dopo il mixing dei due flussi in entrata nel reattore si ha un dimezzamento delle concentrazioni delle specie in quanto  $F_A + F_B = F_{\text{tot}}$ , dove  $F_A = F_B$ ). Le due soluzioni vengono pompate nel microreattore ( $V_{\text{chip}} = 10 \mu\text{L}$ ) con un flusso di 1  $\mu\text{L}/\text{min}$  (flusso totale 2  $\mu\text{L}/\text{min}$ ) al fine di avere un tempo di residenza di 5 minuti. Il campionamento viene eseguito dopo aver scartato tre volumi di reattore. Il campione in uscita dal reattore viene raccolto in 990  $\mu\text{L}$  di una miscela 95:5 esano/EtOH raffreddata a 0°C e analizzata direttamente via HPLC.

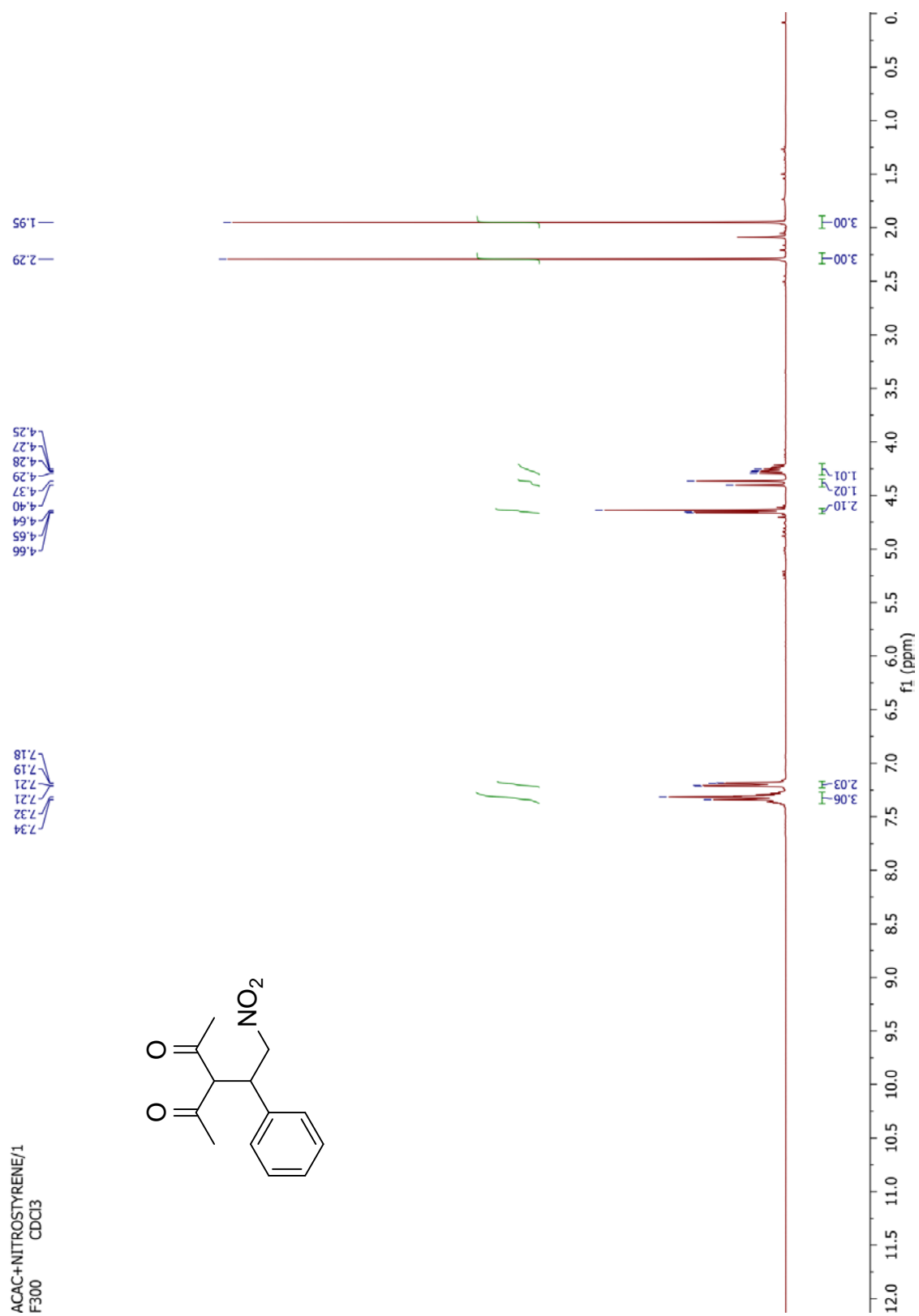
#### **3.5.4 Procedura generale per la sintesi del derivato 4 in condizioni di flusso continuo nel mesoreattore da 400 $\mu$ L**

Le soluzioni dei reagenti sono preparate in accordo con la procedura **3.5.3**; nel caso dell'esperimento *neat* le concentrazioni del catalizzatore e del derivato stirenico rimangono uguali mentre il malonato sostituisce il toluene in qualità di solvente.<sup>22</sup>

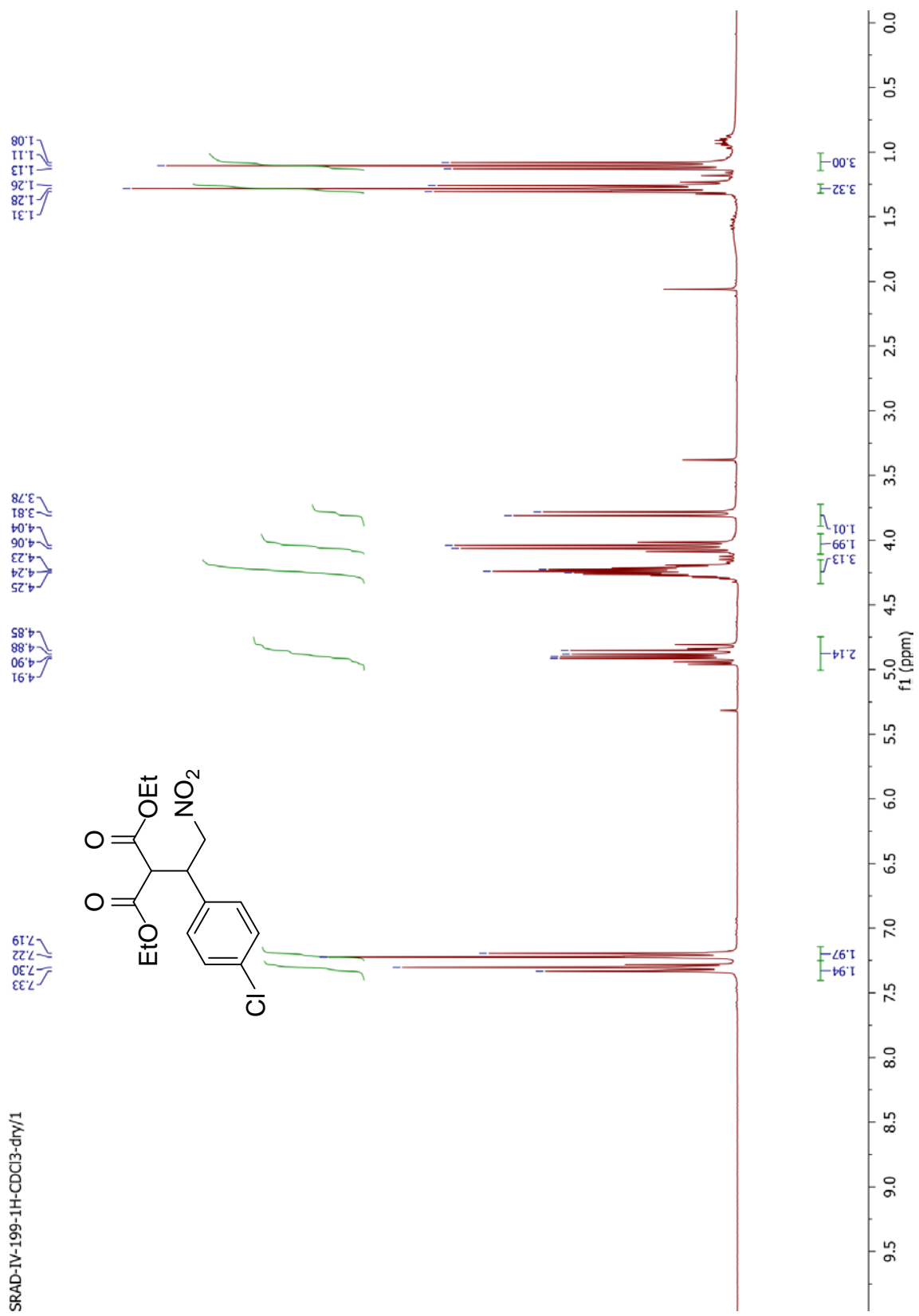
Le soluzioni **A** e **B** vengono flussate nel reattore in PTFE riscaldato rispettivamente a 8.89  $\mu\text{L}/\text{min}$ . (**A**) e 4.44  $\mu\text{L}/\text{min}$ . (**B**), con un flusso totale di 13.33  $\mu\text{L}/\text{min}$ . corrispondente ad un tempo di residenza di 30 minuti. Il campionamento viene eseguito dopo aver scartato tre volumi di reattore. Il campione in uscita dal reattore viene raccolto in 990  $\mu\text{L}$  di una miscela 9:1 esano/*i*-PrOH raffreddata a 0°C e analizzata direttamente via HPLC.<sup>22</sup>

### 3.6 Appendice

#### <sup>1</sup>H-NMR



SRAD-IV-199-1H-CDCI3-dry/1

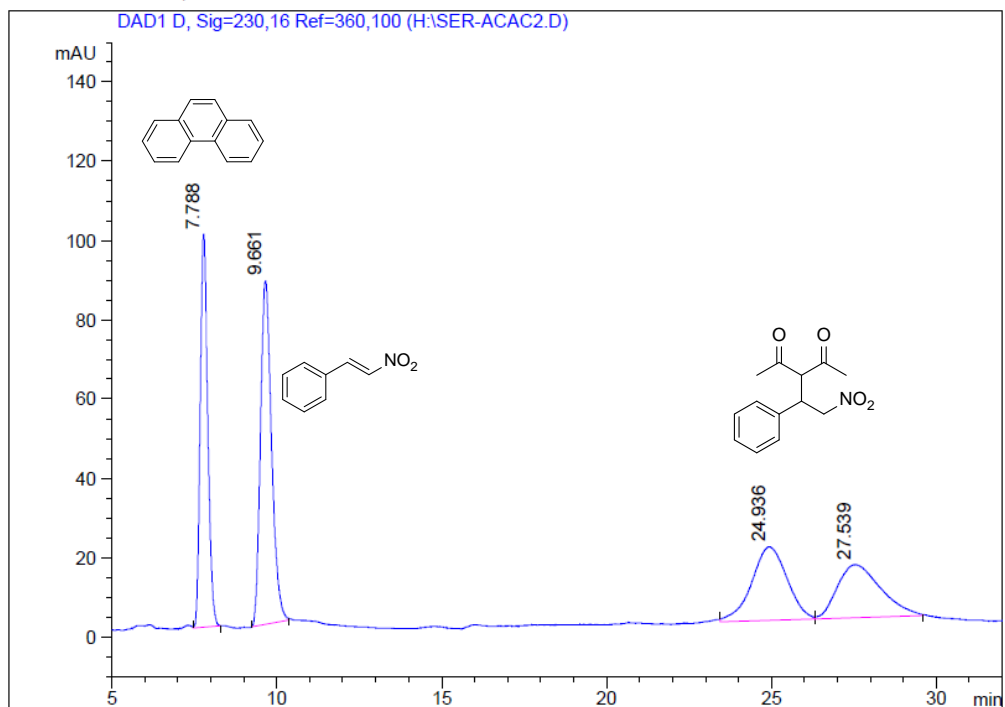


## HPLC

a) Miscela reacemica contenente il derivato **7**.

CHIRALCEL OD-H, HEX/EtOH 95:5 1 mL/ min 41 bar

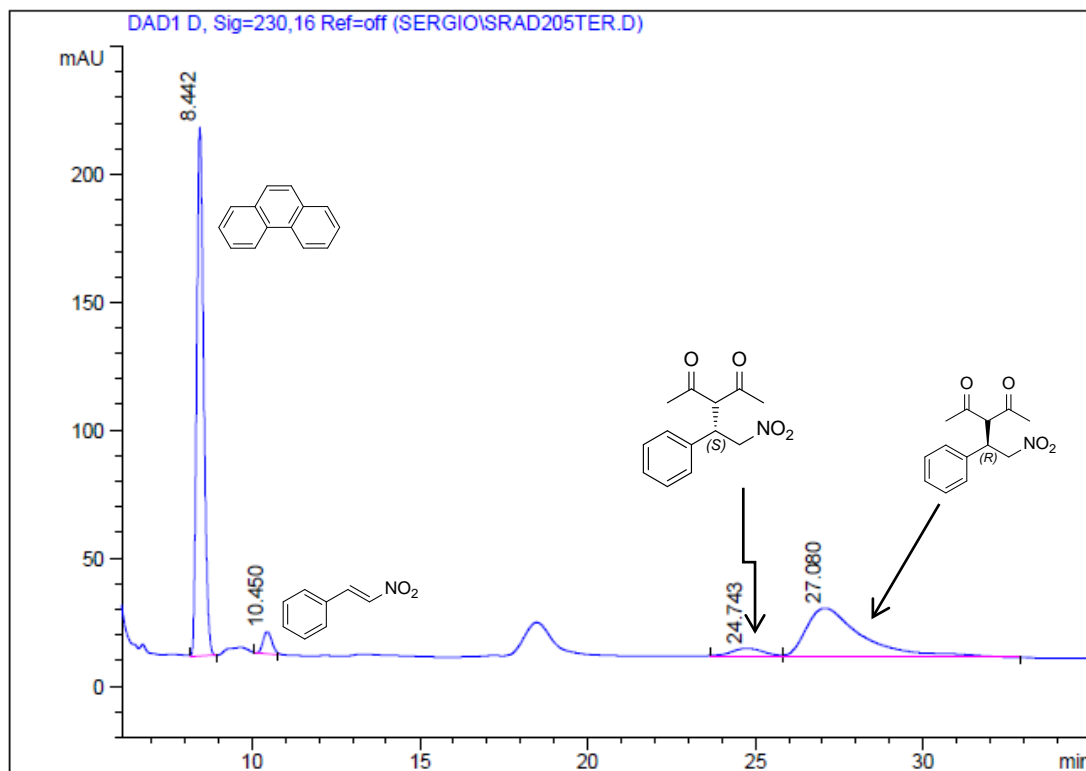
->



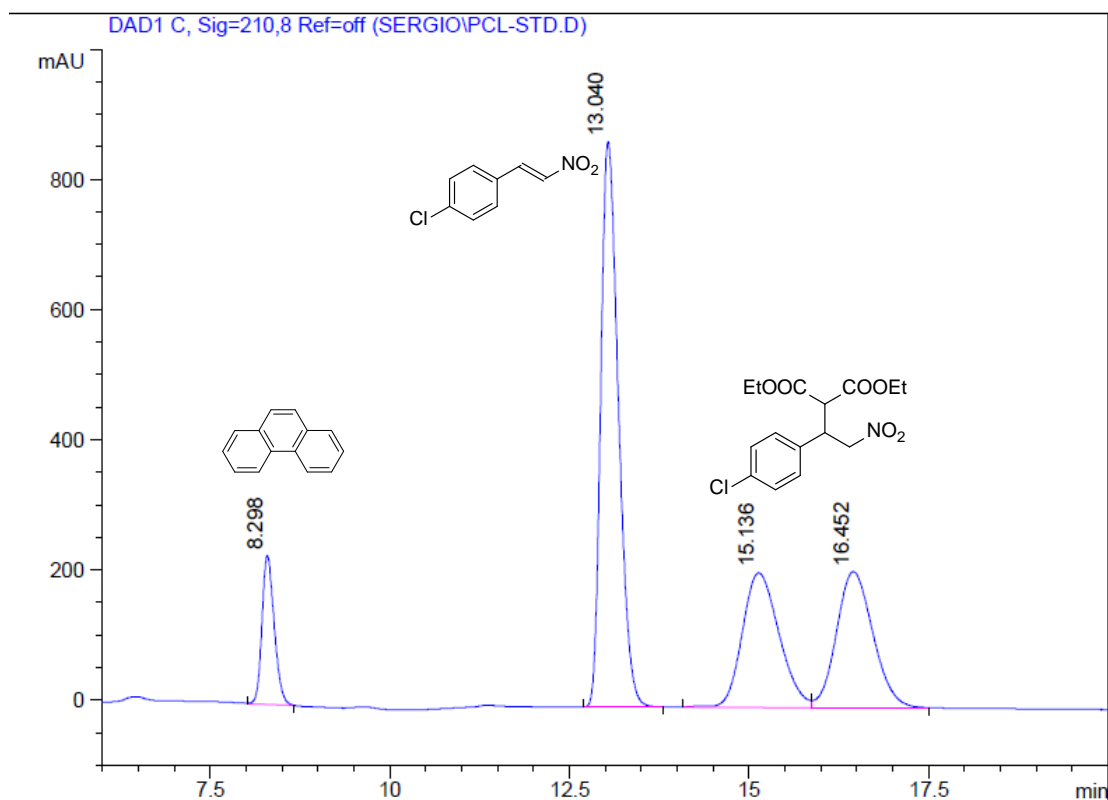
b) Miscela contenente il derivato **7** arricchito nell'enantiomero R (la traccia cromatografica si riferisce all'esperimento 5, tabella 2).

CHIRALCELL OD-H Hex:EtOH 95:5 1ml/min 45bar

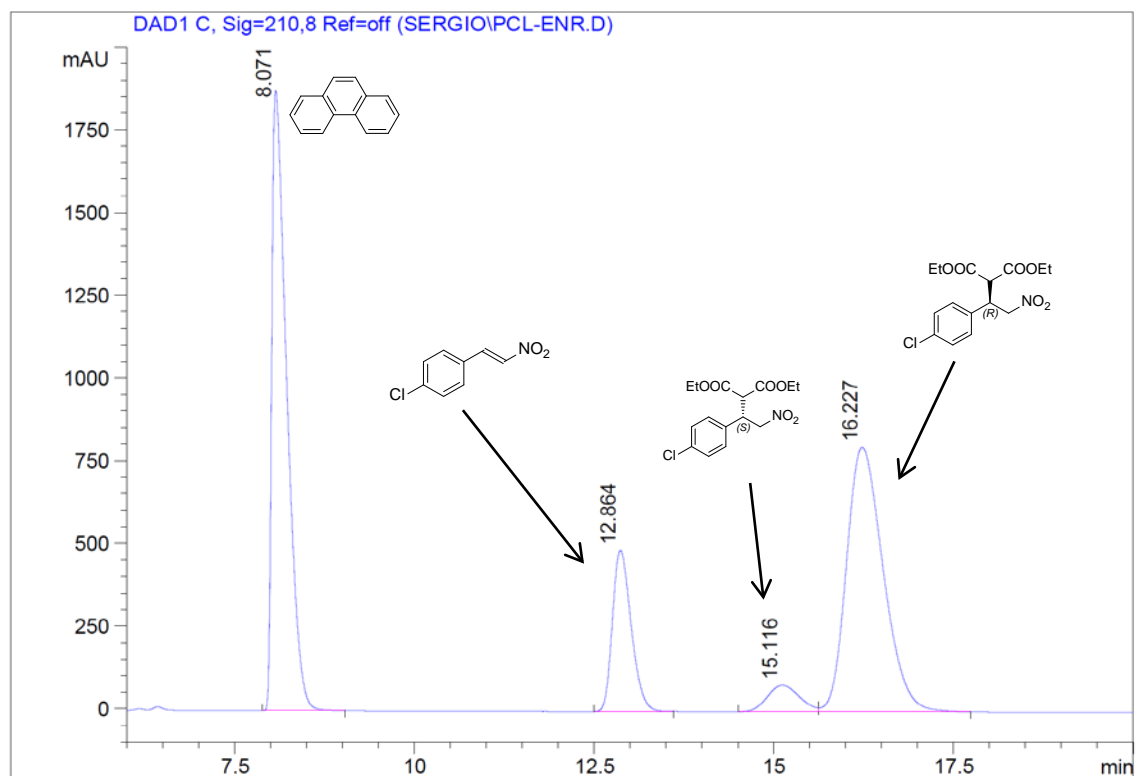
->



c) Miscela contenente il derivato **4** in forma racemica.



d) Miscela contenente il derivato **4** arricchito nell'enantiomero R.



### 3.7 Bibliografia

1. J. William Erisman, Mark A. Sutton, J. Galloway, Z. Klimont, and W. Winiwarter; *Nature Geoscience*, **2008**, 1, 636-639.
2. a) G. Natta, F. Danusso, eds. *Stereoregular Polymers and Stereospecific Polymerizations*, Pergamon Press, 1967. b) K. Ziegler, *Angw. Chem.*, **1967**, 76, 545-553.
3. a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Letters* , **1979**, 20 (36), 3437–3440 b) Richard F. Heck, *Org. React.*, **2005**, doi:10.1002/0471264180.or027.02, c) Anthony O. King, N.Okukado and Ei-ichi Negishi, *Journal of chemical society chemical communications*, 1977, 19, 683.
4. a) Eric N. Jacobsen, and David W. C. MacMillan; *PNAS*, **2010**, 107, 20618-20619. b) Puglisi,A.; Benaglia,M.; Chiroli,V; *Green Chem.*,**2013**, 15, 1790 – 1813. c) Dalko,P. I. Ed.; Wiley VCH, Weinheim, **2007**.
5. J. Alemán, and S. Cabrera; *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 774-793.
6. Olga V. Serdyuk, Christina M. Heckel and Svetlana B. Tsogoeva; *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 7051-7071.
7. Y. Wei, M. Shi; *Chem. Rev.*, **2013**, 113 (8), 6659–6690.
8. Carroccia,L.; Musio,B.; Degennaro,L.; Romanazzi,G.; Luisi,R.; *J. Flow Chem.*, **2013**, 3, 29 – 33.
9. a) Y. Takemoto; *Chem. Pharm. Bull.*, **2010**,58(5) 593—601 b) P. I Dalko, “*Comprehensive enantioselective Ogranocatalysis*”, Wiley WCH, **2013**.
10. Sigman, Matthew S., Eric N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4901-492.
11. Herrera Raquel P., V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci; *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 6576-6579.
12. W. Lukas; C. Cabrele, M. Vanejews, Peter R. Schreiner; *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 9, 1474-1490.
13. Y. Yousuke, H. Miyabe, Y. Takemoto; *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 6686-6687.
14. Chen,M.; Buchwald, and Baxendale,I. R.; Ley,S. V.; Mansfield,A. C.;*Angew. Chem. Int. Ed.*,**2013**, 52, 4247 – 4250.
15. Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* , **2005**, 3, 4299 – 4306.
16. Opalka, S. M., Longstreet, A. R., McQuade, D. T.; *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, 7, 1671 – 1679.
17. Porta R., Benaglia M., Chiroli V., Coccia F., PuglisiA.; *Isr. J. Chem.*, **2014**, 54, 381-394.

18. Chiroli, V., Benaglia, M., Puglisi, A., Porta, R., Jumde, R. P., Mandoli, A.; *Green Chem.*, **2014**, *16*, 2798 – 2806.
19. Chiroli V., Benaglia M., Cozzi F., Puglisi A., Annunziata R., Celentano G.; *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3590 – 3593.
20. Carroccia L., Musio B., Degennaro L., Romanazzi G., Luisi R.; *J. Flow Chem.*, **2013**, *3*, 29 – 33.
21. *Sumitomo Chem. Company*, patent nr: EP2298730 A1.
22. S. Rossi, M. Benaglia, A. Puglisi, Christian C. De Filippo, M. Maggini, *J. Flow Chem.*, **2014**.





**Continuous-flow stereoselective synthesis in microreactors: nucleophilic additions to nitrostyrenes organocatalyzed by a chiral bifunctional catalyst**

Sergio Rossi,<sup>a</sup> Maurizio Benaglia,<sup>a,\*</sup> Alessandra Puglisi,<sup>a</sup> Christian C. De Filippo,<sup>b</sup> Michele Maggini<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>*Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Milano, via Golgi 19, 20133 Milano, Italy;*

<sup>b</sup>*Dipartimento di Scienze Chimiche, Università degli Studi di Padova, via Marzolo, 1, 35131 Padova, Italy.*

**ABSTRACT**

Metal-free stereoselective additions of activated nucleophiles to  $\beta$ -nitrostyrenes were investigated under continuous-flow conditions in microreactors, in the presence of a chiral bifunctional catalyst. Optimization of the experimental set up gave excellent enantioselectivities (up to 85% e.e.) and higher productivities if compared to the flask syntheses. The potential of this flow chemistry approach was demonstrated by the successful synthesis of an advanced intermediate for the preparation of the GABA<sub>B</sub> receptor agonist Baclofen.

*Keywords:* nitrostyrenes; organocatalysis; microreactors; bifunctional catalyst; flow chemistry

**1. Introduction**

Continuous manufacturing has attracted attention of academia and, even more, of industry for its many possible advantages:<sup>[1]</sup> lower costs, increased safety, better process sustainability, possibility to explore new synthetic pathways are industry key strategies to improve efficiency and safety of chemical processing, under the pressure of ever rising costs. The transformation of a batch production into a continuous process may be not only economically convenient,<sup>[2]</sup> allowing a faster response to market changes and limited storing of potentially hazardous intermediates, but also it may offer the opportunity to develop greener production processes.<sup>[3]</sup> Over the last two decades *Green Chemistry* has become firmly established as an approach to designing new products and manufacturing processes in the pharmaceutical industry. To this end, the launch of a second generation process research program to develop environmentally favorable active pharmaceutical

---

\* Corresponding authors. Tel: +39 02 50314171; fax: +39 02 50314159.  
*E-mail address:* maurizio.benaglia@unimi.it (M. Benaglia).  
Tel: +39 049 8275662; fax: +39 049 8275792.  
*E-mail address:* michele.maggini@unipd.it (M. Maggini).



**PARTE II: L'APPLICAZIONE *DEI* REATTORI  
FLUIDICI ALLA SINTESI DI MATERIALI  
NANOSTRUTTURATI E CROMOFORI PER LA  
CONVERSIONE DELL'ENERGIA LUMINOSA**



## CAPITOLO 4 A: SINTESI IN CONDIZIONI DI FLUSSO CONTINUO DI EMISQUARATI

### 4.1 Introduzione

Le squaraine sono una grande famiglia di cromofori organici che conta numerose sottoclassi differenti come le squaraine 1,2-, 1,3-, 1,2,3-sostituite e le squarammidi.<sup>1a,1b,2</sup>

La caratteristica peculiare di questo genere di cromofori è la presenza di un anello a quattro termini derivato dall'acido squarico, come riportato in figura 8.

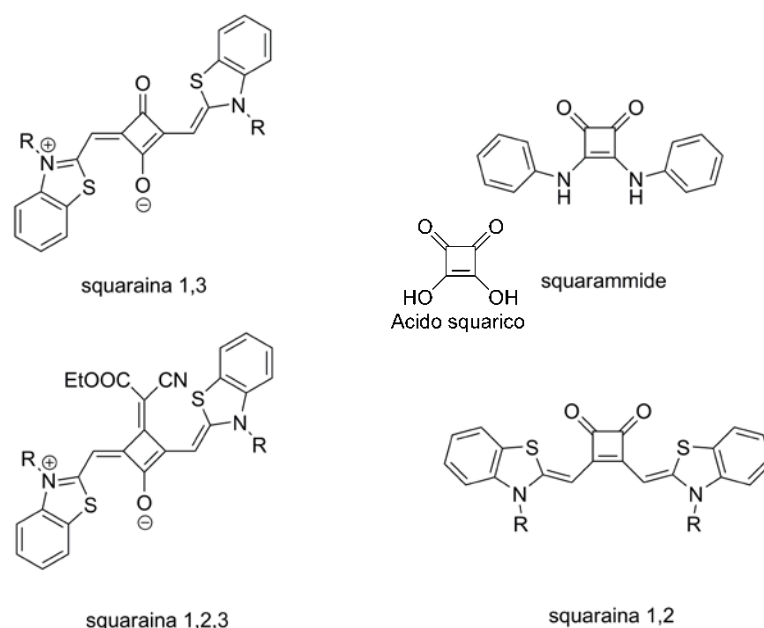
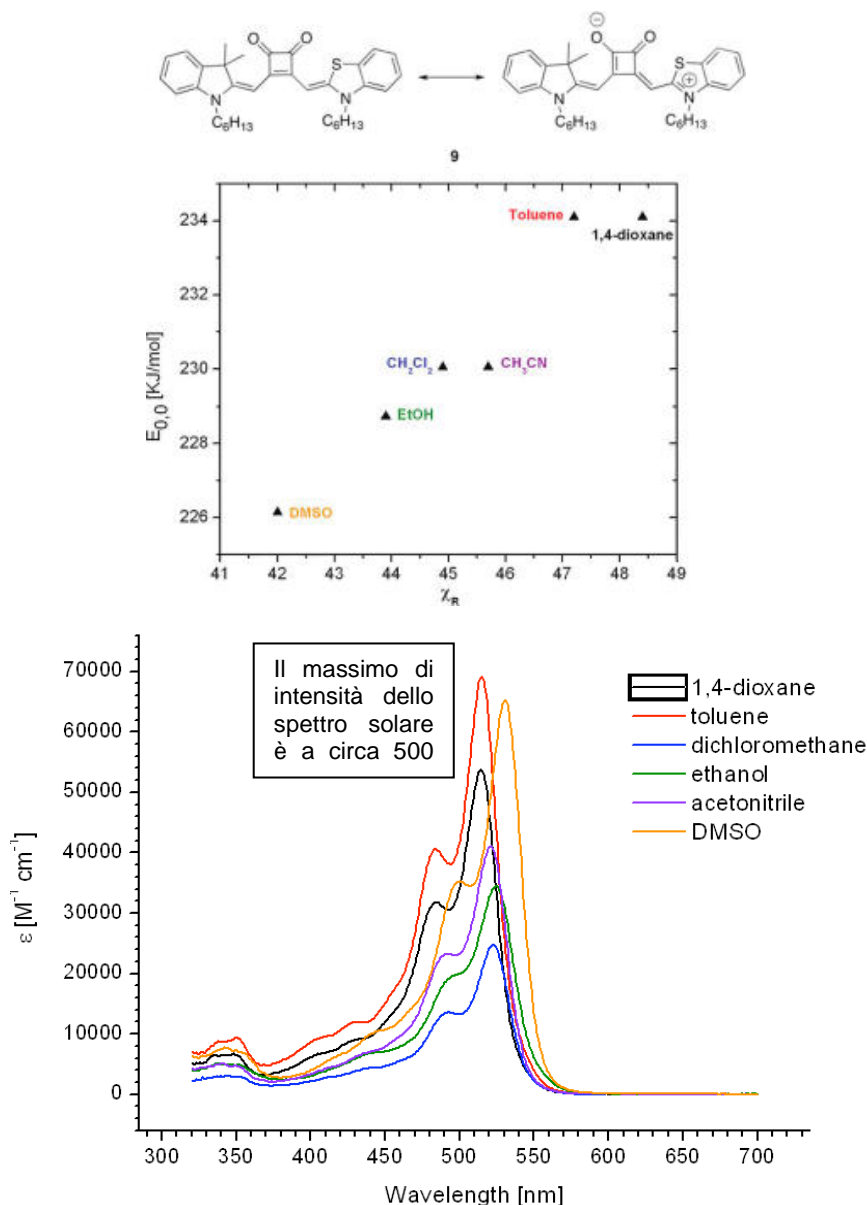


Figura 1. Derivati di tipo squarainico.

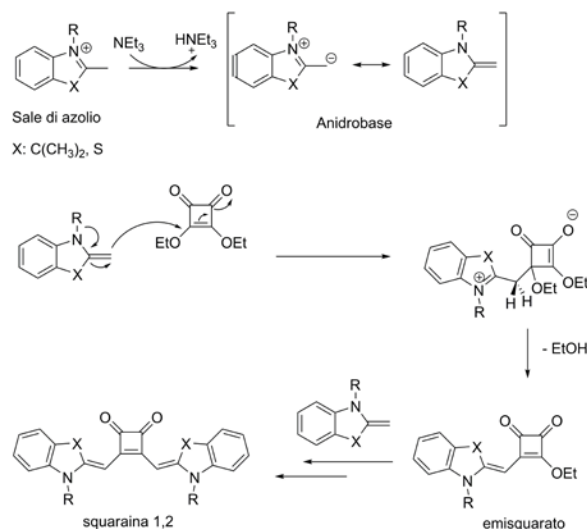
Il campo di applicazione dei cromofori a base squarainica è ampio e comprende l'*imaging*,<sup>3</sup> la sensoristica<sup>4</sup> e la conversione della radiazione solare in energia elettrica (celle solari a colorante fotosensibilizzatore<sup>5</sup> e celle solari polimeriche<sup>6a,6b</sup>).

L'alta flessibilità applicativa rende queste strutture di elevato valore tecnologico; in particolare risultano molto interessanti i derivati 1,2 squarainici (1,2-SQ);<sup>2</sup> strutture di tipo merocianico con forte carattere dipolare che sembrano possedere caratteristiche di assorbimento della luce solare ottimali per l'applicazione nel campo del fotovoltaico, come evidenziato dallo studio solvatocromico e dagli spettri di assorbimento UV-Visibile riportati in figura 2. L'andamento lineare dell'energia della transizione  $E_{0,0}$  al variare della costante dielettrica  $\chi_R$  del solvente (figura 2 in alto), all'interno della scala di solventi di *Brooker*, è sintomo del carattere merocianinico della struttura D- $\pi$ -A.<sup>2</sup> Dallo spettro di assorbimento (figura 2 in basso) si osserva inoltre che il massimo di assorbimento del cromoforo giace nelle vicinanze del massimo di intensità dello spettro solare.



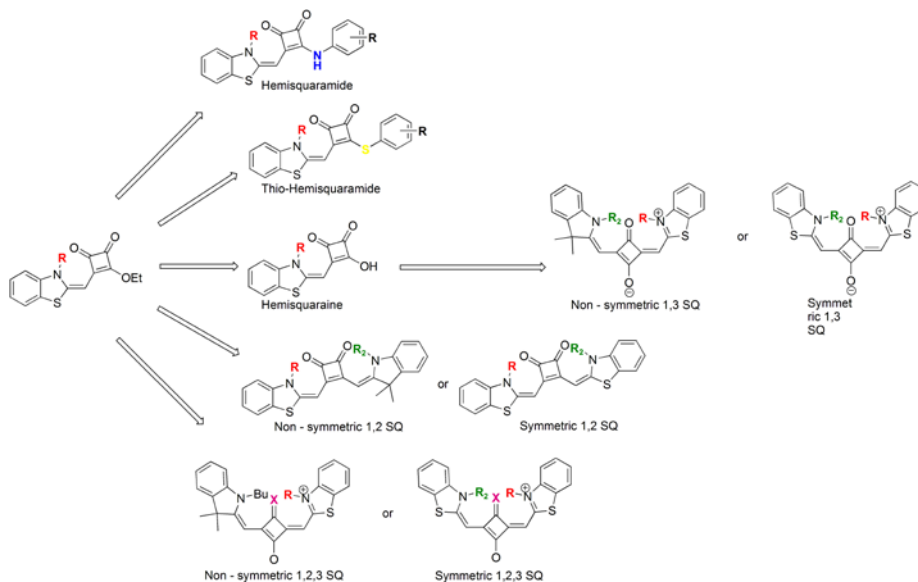
**Figura 2.** In alto: solvatochromismo della squaraina-1,2 **9**. In basso: spettro di ABS della squaraina-1,2 **9** in diversi solventi.

Le 1,2-SQ sono le meno studiate fra i derivati dell'acido squarico, con un totale di circa 10 derivati noti. La sintesi chemoselettiva di questa classe di derivati è stata messa a punto solo di recente.<sup>2</sup> Essa sfrutta l'estere etilico dell'acido squarico, il dietilsquarato ( $\text{Et}_2\text{SQ}$ ), come *starting material* per condurre la reazione di condensazione con una anidrobasi generata *in situ*, secondo quanto mostrato nello schema 1. La reazione di condensazione consiste in uno *step* di attacco nucleofilo da parte dell'anidrobasi, seguita da eliminazione di etanolo. Variabili importanti del processo sono la temperatura, che incide particolarmente sullo *step* di eliminazione, e il solvente che deve essere in grado di promuovere sia lo stadio di generazione dell'anidrobasi, sia lo *step* di attacco nucleofilo sul dietilsquarato.



**Schema 1.** Meccanismo di formazione di una 1,2-SQ.

La reazione mostra rese non molto elevate, tipicamente attorno al 60%.<sup>2</sup> Uno dei sottoprodotti sempre presenti nella miscela di reazione è l'emisquarato di etile, intermedio di reazione che si genera dall'aggiunta di un solo equivalente di anidrobasa al dietilsquarato. L'emisquarato di etile, e più in generale gli emisquarati, sono derivati molto importanti per la chimica delle squaraine perché costituiscono il punto di partenza per la sintesi di molti scheletri squarainici come le squaraine 1,3-, 1,2- non simmetriche e le emisquarammidi secondo lo schema 2.



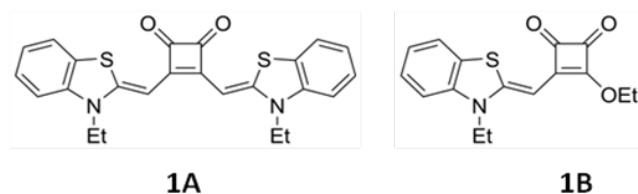
**Schema 2.** Esempi di derivati squarainici non simmetrici ottenibili a partire dagli emisquarati.

La sintesi chemoselettiva di emisquarati variamente sostituiti può risultare ostica per via della scarsa selettività della reazione che genera come prodotto principale il derivato 1,2 squarainico. La possibilità offerta dall'approccio in flusso continuo consente di controllare minuziosamente parametri critici come la temperatura e dunque modulare la selettività della reazione, incrementando la resa e la produttività della sintesi.

## 4A.2 Risultati e discussione

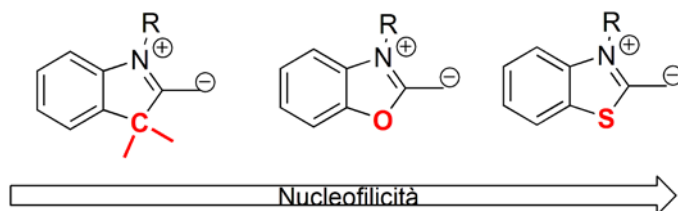
### 4A.2.1 Sintesi *batch* di emisquarati

Il lavoro è iniziato dallo sviluppo di un nuovo protocollo sintetico per ottenere gli emisquarati di etile, alternativo a quello proposto in letteratura.<sup>1,2</sup> la nuova procedura di sintesi utilizza il DMSO come solvente in sostituzione dell'etanolo. Il cambio di solvente consente di esaltare le caratteristiche nucleofile dell'anidrobasi e assicura una perfetta solubilità, sia ai reagenti di partenza che ai prodotti di reazione. Inizialmente si è studiata la conversione di Et<sub>2</sub>SQ nella squaraina 1,2 del benzotiazolo N-etil sostituito al corrispondente emisquarato (figura 3).



**Figura 3.** A sinistra: squaraina 1,2 **1A** e a destra l'emisquarato di etile **1B**, substrati scelti come modello per lo *screening* delle condizioni di reazione.

La scelta del sostituente benzotiazoloico è stata dettata dalla maggior nucleofilicità associata a questo tipo di anidrobasi, rispetto al derivato della trimetilindolenina o del benzoossazolo (figura 4).



**Figura 4.** Comuni anidrobasi impiegate nella sintesi di squaraine.

Oltre al DMSO sono state testate anche la DMF e miscele DMF/etanolo per valutare la reattività del sistema; i risultati di questi studi sono riportati nelle tabelle 1a e 1b.

<b>a</b>	<b>Solvente</b>	<b>T (°C)</b>	<b>tempo di reazione (ore)</b>	<b>Resa % 1,2 SQ 1A**</b>
	etanolo*	78	4	65
	DMF	78	4	68
	DMF/etanolo 1:4	78	4	70
	DMSO	78	4	72

\* Metodo di letteratura, \*\*la resa riportata è riferita al prodotto purificato per via cromatografica.

**a:** stechiometria: dietilsquarato 0.52 g (1 eq), sale di N-etilbenzotiazolio ioduro 2.45 g (2.6 eq), Et<sub>3</sub>N 1.2 mL (2.8 eq), Volume di solvente 70 mL. **b:** stechiometria: dietilsquarato 0.52 g (1 eq), sale di N-etilbenzotiazolio ioduro 1.23 g (1.3 eq), Et<sub>3</sub>N 0.6 mL (1.4 eq). Volume del solvente: 70 mL.

**Tabella 1a** Solventi testati durante lo studio della reazione di sintesi selettiva di 1,2-SQ1A.



<b>b</b>	<b>Solvente</b>	<b>T (°C)</b>	<b>tempo di reaz. (ore)</b>	<b>Resa % Em-SQ 1B</b>	<b>Resa % 1,2 SQ 1A**</b>
	etanolo*	78	4	55	22
	DMF	78	4	41	35
	DMF/etanolo 1:4	78	4	53	24
	DMSO	78	4	45	38

\* Metodo di letteratura, \*\*la resa riportata è riferita al prodotto purificato per via cromatografica.

**a:** stechiometria: dietilsquarato 0.52 g (1 eq), sale di N-etilbenzotiazolio ioduro 2.45 g (2.6 eq), Et<sub>3</sub>N 1.2 mL (2.8 eq), Volume di solvente 70 mL. **b:** stechiometria: dietilsquarato 0.52 g (1 eq), sale di N-etilbenzotiazolio ioduro 1.23 g (1.3 eq), Et<sub>3</sub>N 0.6 mL (1.4 eq). Volume del solvente: 70 mL.

**Tabella 1b.** Solventi testati durante lo studio della reazione di sintesi selettiva di Em-SQ1B (tabella 1b).

Il sistema in DMSO risulta perfettamente omogeneo, a differenza del metodo che impiega etanolo o DMF/etanolo in cui i prodotti di reazione (1,2-SQ 1A ed emisquarato di etile1B) precipitano. Le rese finali risultano dell'ordine del 40 %. Ciò è dovuto alla bassa selettività della reazione che porta alla formazione del prodotto di doppia addizione 1,2 squaraina 1A (tabella1b). E' possibile modulare la selettività della reazione dal prodotto 1,2-SQ 1A (disostituito) verso l'intermedio emisquarato (monosostituito) 1B, agendo sul rapporto stechiometrico Et<sub>2</sub>SQ:anidrobasi e sulla temperatura di reazione. Lavorando con un equivalente di anidrobasi a temperatura ambiente è infatti possibile convertire quasi quantitativamente lo *starting material* (dietilsquarato Et<sub>2</sub>SQ) in emisquarato1B, in particolare lavorando in etanolo, come riportato in tabella 2.

<b>Solvente</b>	<b>T (°C)</b>	<b>Tempo di reazione (ore)</b>	<b>Resa % isolata 1B**</b>
EtOH*	20	6	99
DMSO	20	22	74

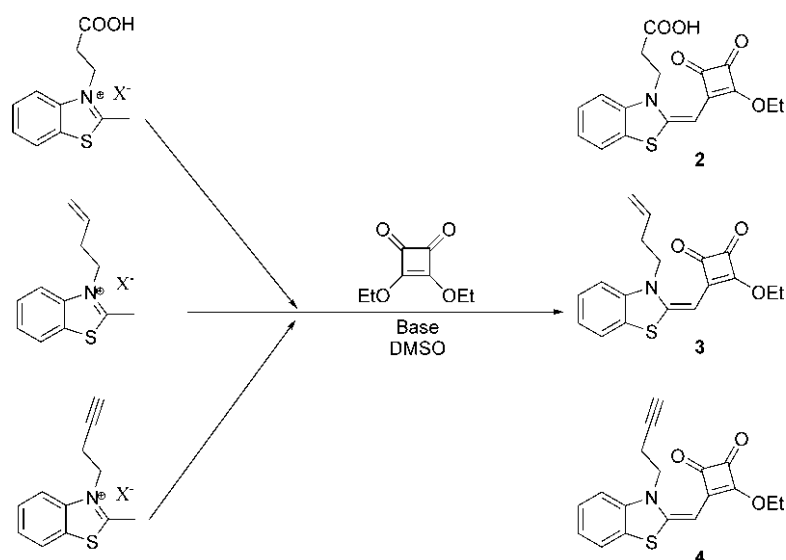
\* solvente di letteratura

N.B.

Rapporto stechiometrico dietilsquarato/sale di BT 1:1, V: 35 mL, Et<sub>3</sub>N 2.5 eq.; \*\*la resa riportata è riferita al prodotto purificato per via cromatografica

**Tabella 2.** Risultati ottenuti nella sintesi dell'emisquarato di etile dell'N-etilbenzotiazolo1B.

Sebbene la sintesi condotta in etanolo presenti una resa nettamente superiore, la scarsa solubilità del prodotto nel solvente di reazione rende il processo difficilmente implementabile in flusso continuo. Il metodo di sintesi scelto è quindi quello che usa DMSO come solvente, sostituendo la trietilammina con la N,N-diisopropilettilammina (DIPEA), base più forte che presenta un punto di ebollizione superiore (126 °C) e quindi più adatta alla sintesi in reattore fluidico. Il protocollo in DMSO è stato esteso a derivati N-sostituiti con gruppi funzionali d'interesse come il gruppo carbossilico, utile nell'ancoraggio di cromofori sulla superficie della ossidi metallici semiconduttori, come ad esempio la titania,<sup>7</sup> o gruppi alchenilici e alchilici fondamentali in reazioni di addizione radicalica di tioli,<sup>8</sup> di idruri di silicio<sup>9</sup> o in reazioni di cicloadizione 1,3-dipolare di azidi.<sup>10</sup>(figura 5)



**Figura 5.** Emisquarati N-sostituiti oggetto di studio, dove X<sup>-</sup> corrisponde allo ione ioduro o trifluorometansolfonato.

I risultati ottenuti sono riassunti in tabella 3.

Derivato	Temperatura (°C)	Tr (ore)	Resa isolata %**	STY (mmol/min.*mL)
1B	20	22	74	9.189*10 <sup>-6</sup>
2	20	22	65	8.068*10 <sup>-6</sup>
3	20	22	74	8.790*10 <sup>-6</sup>
4	20	25	64	6.946*10 <sup>-6</sup>

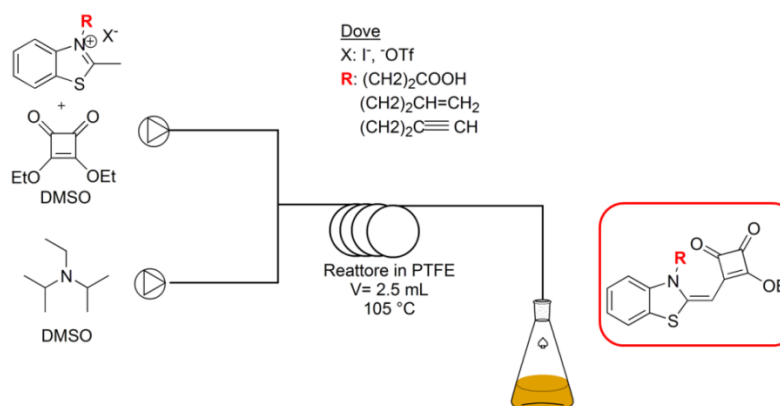
\*\*la resa riportata è riferita al prodotto purificato per via cromatografica.

**Tabella 3.** Risultati ottenuti nella sintesi dei diversi emisquarati.

Dallo studio della reazione di sintesi dei derivati **1B-4** condotta in *batch* si ricava che la produttività del processo, la *space time yield*, risulta molto modesta e dell'ordine di 9\*10<sup>-6</sup> mmol/min\*mL. La bassa produttività evidenziata dal processo di sintesi in condizioni discontinue (*batch*) potrebbe limitare l'applicazione degli emisquarati, e dei loro derivati, su larga scala.

## 4.2.2 Sintesi di emisquarati in flusso continuo

Sono stati condotti studi sulle temperature e sui tempi di reazione utilizzando come reazione modello la sintesi del derivato **1B**. Il *setup* fluidico utilizzato, mostrato nello schema 3, è composto da due pompe HPLC, una *T-junction* in acciaio, un reattore tubolare in PTFE da 2.5 mL immerso in un bagno termostatico ad olio.



**Schema 3.** *Setup* fluidico utilizzato per gli esperimenti in flusso di sintesi degli emisquarati **1A-4**.

I risultati degli esperimenti, riportati in tabella 4, permettono di indicare come condizioni ottimali quelle con un tempo di residenza di 5 minuti e una temperatura di reazione di 105 °C. Con questi parametri la reazione mostra una resa isolata pari a 91 %, per una conversione del dietilsquarato praticamente quantitativa (99.8%).

T (°C)	Tempo di residenza (min.)	Solv.	Resa% 1B**	Conversione tot. Et <sub>2</sub> SQ %
105	5	DMSO	91	99.8
140	5	DMSO	75.6	100
180	5	DMSO	decomp. (0)	100

\*\*la resa riportata è riferita al prodotto purificato per via cromatografica.

**Tabella 4.** Risultati ottenuti nella sintesi in flusso dell'emisquarato di N-etilbenzotiazolo**1B**.

E' interessante notare come l'elevata temperatura a cui è condotta la sintesi non influenzi la chemoselettività della reazione. La possibilità di condurre la reazione a 105°C porta ad una netta diminuzione dei tempi di reazione. Terminata la fase di ottimizzazione il protocollo di sintesi in flusso continuo è stato esteso anche ai derivati **2,3** e **4**. (tabella 5)

Derivato	Temperatura (°C)	Tempo di residenza (min.)	Resa isolata %**	STY (mmol/min.*mL)
1B	105	5	91	1.36*10 <sup>-1</sup>
2	105	5	86	1.29*10 <sup>-1</sup>
3	105	10	69	6.04*10 <sup>-2</sup>
4	105	10	67	5.88*10 <sup>-2</sup>

\*\*la resa riportata è riferita al prodotto purificato per via cromatografica.

**Tabella 5.** Risultati ottenuti nella sintesi in flusso continuo degli emisquarati.

Le rese ottenute sono in linea con quanto ottenuto in condizioni *batch* (tabella 4), tuttavia si nota una decisa diminuzione dei tempi di reazione che passano dalle 22 ore circa a 5-10 minuti con un *space time yield* (STY) cinque ordini di grandezza superiore. L'utilizzo di un reattore fluidico e quindi di un sistema caratterizzato da un elevato controllo di temperatura permette di condurre la reazione a 105 °C con una selettività paragonabile al processo in *batch* condotto a 20 °C (tabella 3 e tabelle 1a e 1b).

### **4.3 Conclusioni**

In questo lavoro è stato messo a punto un protocollo alternativo per la sintesi di emisquarati in buone rese, dimostrando la validità dell'approccio fluidico applicato alla sintesi di unità cromoforiche d'interesse per la scienza dei materiali. E' stata messa in luce la possibilità di sintetizzare emisquarati di etile variamente sostituiti con elevata produttività, molecole fondamentali per la costruzione di scheletri squarainici complessi, ponendo le basi per una futura applicabilità su grande scala della famiglia delle squaraine.

## 4.4 Parte sperimentale

Il 2-metilbenzotiazolo, l'iodoetano, l'acido 4-iodopropanoico, il 3-buten-1-olo, il 3-butin-1-olo, l'anidride triflica, il dietilsquarato ( $\text{Et}_2\text{SQ}$ ), la trietilammina e la N,N-diisopropiletilammina (DIPEA) sono stati acquistati dalla *Sigma Aldrich* e utilizzati direttamente come ricevuti. Il dimetilsolfossido (DMSO), la DMF e tutti i solventi impiegati nelle purificazioni cromatografiche sono stati acquistati dalla *Sigma Aldrich* e usati come ricevuti. I solventi deuterati sono stati acquistati dalla *Sigma Aldrich* e utilizzati senza ulteriori purificazioni. Tutti i prodotti sintetizzati sono stati purificati via cromatografia su gel di silice Kaiser gel 60 (230 – 400 mesh) seccata in stufa a 130 °C per 1 h e caratterizzati via  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR con uno spettrometro FT-NMR Bruker *Advance III* da 300 MHz o uno spettrometro Bruker *Advance II* da 200 MHz, utilizzando il segnale del sovente residuo per calibrare lo spettro ( $\delta = 7.26$  ppm  $\text{CDCl}_3$  e 2.5 ppm per  $\text{DMSO-d}_6$ ). Le analisi di massa sono state condotte via ESI-MS impiegando uno strumento Agilent serie 6400. Gli spettri UV-Vis sono stati raccolti impiegando uno spettrofotometro Cary 5000 UV-Vis-NIR munito di cuvette in quarzo con cammino ottico da 1 cm, la caratterizzazione IR è stata effettuata lo spettrometro FT-IR Nicolet 5700.

## SINTESI BATCH

### 4.4.1 Sintesi di N-etilbenzotiazolio ioduro

In un pallone a due colli da 200 mL si caricano in atmosfera inerte 10 g ( $6.74 \cdot 10^{-2}$  mol) di 2-metilbenzotiazolo e 21.1 g ( $1.35 \cdot 10^{-1}$  mol) di iodoetano. la soluzione viene riscaldata a riflusso per 8.5 ore e successivamente raffreddata a 20 °C. Alla sospensione raffreddata si aggiungono 30 mL di etere dietilico quindi si filtra il solido in sospensione e lo si lava con due aliquote da 20 mL di etanolo freddo (0 °C) e due aliquote da 20 mL di etere dietilico. Il solido risultante viene seccato a pressione ridotta per 6 ore ottenendo 6.09 g di una polvere bianca (resa 30 %). p.f. 193.4-193.8 (lit. p.f. 190-192 °C),  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.48 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.93-7.87 (ddd,  $J = 8.5, 7.3, 1.3$  Hz, 1H), 7.83-7.78 (ddd,  $J = 8.1, 7.3, 1$  Hz, 1H), 4.77 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 3.23 (s, 3H), 1.46 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  177.7, 141.3, 130.2, 129.9, 128.9, 125.5, 117.5, 45.6, 17.6, 14.0.; ESI-MS  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NS}^+$  calc. per (178 [M] $^+$ ), trovato 178.

### 4.4.2 Sintesi di N-carbossipropilbenzotiazolio ioduro

In un pallone a tre colli da 100 mL si caricano in atmosfera inerte 8 mL ( $6.29 \cdot 10^{-2}$  mol) di 2-metilbenzotiazolo e 24.08 g ( $1.204 \cdot 10^{-1}$  mol) di acido 3-iodo-propanoico. La miscela viene riscaldata a 100 °C per 1 ora. Si aggiungono 15 mL di acetonitrile anidro e si lascia la sospensione a riflusso vigoroso per 7 ore. Alla sospensione raffreddata si aggiungono

30 mL di 2-butanone e si riscalda a riflusso vigoroso per 15 minuti. Si filtra la sospensione a caldo e si lava il solido bianco con 10 mL di 2-butanone e 40 mL di acetronitrile. Il solido risultante viene seccato a pressione ridotta per 6 ore ottenendo 17.63 g di una polvere bianca (resa 80 %).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.4 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 8.35 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.92-7.72 (m, 2H), 4.90 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 3.29 (s, 3H), 3.00 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$  (50 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  178.1 (s), 171.4 (s), 140.4 (s), 129.3 (s), 128.9 (s), 127.9 (s), 124.8 (s), 116.9 (s), 45.1 (s), 31.9 (s), 17.3 (s).; ESI-MS  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NS}^+$  calc. per (222  $[\text{M}]^+$ ), trovato 222.

#### 4.4.3 Sintesi di N-(3-buten)benzotiazolio triflato

In un pallone a due colli da 250 mL si sciolgono in atmosfera inerte 10.1 mL ( $1.213 \cdot 10^{-1}$  mol) di 3-buten-1-olo in 70 mL diclorometano anidro. Alla soluzione si aggiungono lentamente 21 mL ( $1.252 \cdot 10^{-1}$  mol) di N,N-diisopropiletilammina anidra. La soluzione viene raffreddata a  $-78$  °C e si gocciolano lentamente 20.3 mL ( $1.212 \cdot 10^{-1}$  mol) di anidride triflica. Terminata l'aggiunta si lascia la soluzione sotto agitazione per 5 minuti a  $-78$  °C, trascorsi i quali si porta il tutto a temperatura ambiente. Si lascia la miscela di reazione a temperatura ambiente per 1.5 ore. La soluzione ottenuta viene rapidamente lavata con 30 mL di HCl 0.1 M e 3 aliquote di acqua deionizzata. La fase organica viene quindi anidrificata con sodio solfato, filtrata e il solvente evaporato a pressione ridotta. L'olio ottenuto viene disperso in 35 mL di toluene anidro e trasferito in un pallone da 250 mL a due colli contenente una soluzione preparata sciogliendo in atmosfera inerte 13.8 mL ( $1.086 \cdot 10^{-1}$  mol) di 2-metilbenzotiazolo in 35 mL di toluene anidro alla temperatura di 0°C. Terminata l'aggiunta della soluzione si lascia la sospensione sotto agitazione per 20 ore a temperatura ambiente, trascorse le quali si filtra il solido ottenuto e lo si lava con tre aliquote da 30 mL di toluene raffreddato a 0°C e tre aliquote da 40 mL di etere dietilico freddo ( $-10$  °C). Il solido ottenuto viene seccato in stufa a 55 °C per 8 ore, ottenendo 23.9 g di un solido bianco (resa 62 %).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.38 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 5.92 (m, 1 H), 5.03 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H) 4.84 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 3.24 (s, 3H), 2.06 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$  (50 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  177.7 (s), 141.2 (s), 133.7 (s), 129.8 (s), 129.4 (s), 128.6 (s), 124.9 (s), 124.4 (s), 119.4 (s), 118.0 (s), 117.5 (s), 48.9 (s), 32.5 (s), 17.4 (s).; ESI-MS  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NS}^+$  calc. per (201.9  $[\text{M}]^+$ ), trovato 201.9.

#### 4.4.4 Sintesi di N-(3-butin)benzotiazolio triflato

In un pallone a due colli da 100 mL si sciolgono in atmosfera inerte 3.8 mL ( $5.02 \cdot 10^{-2}$  mol) di 3-butin-1-olo in 30 mL diclorometano anidro. Alla soluzione si aggiungono lentamente 8.5 mL ( $5.05 \cdot 10^{-2}$  mol) di N,N-diisopropiletilammina anidra. La soluzione viene raffreddata a  $-78$  °C e si gocciolano lentamente 8.2 mL ( $4.89 \cdot 10^{-2}$  mol) di anidride triflica. Terminata l'aggiunta si lascia la soluzione sotto agitazione per 5 minuti a  $-78$  °C,

trascorsi i quali si porta il tutto a temperatura ambiente. Si lascia la miscela di reazione a temperatura ambiente per 1 ora. La soluzione ottenuta viene rapidamente lavata con 30 mL di HCl 0.1 M e 3 aliquote di acqua deionizzata. La fase organica viene quindi anidrificata con sodio solfato, filtrata e il solvente evaporato a pressione ridotta. L'olio ottenuto viene disperso in 35 mL di toluene anidro e trasferito in un pallone da 100 mL a due colli contenente una soluzione preparata sciogliendo in atmosfera inerte 5.6 mL ( $4.38 \cdot 10^{-2}$  mol) di 2-metilbenzotiazolo in 15 mL di toluene anidro alla temperatura di 0°C. Terminata l'aggiunta della soluzione si lascia la sospensione sotto agitazione per 19 ore a temperatura ambiente, trascorse le quali si filtra il solido ottenuto e lo si lava con tre aliquote da 30 mL di toluene raffreddato a 0°C e tre aliquote da 40 mL di etere dietilico freddo (-10 °C). Il solido ottenuto viene seccato in stufa a 55 °C per 8 ore, ottenendo 10.3 g di un solido bianco (resa 67 %).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.43 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 4.98 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 3.31 (s, 2H) 3.00-2.91 (m, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  178.7 (s), 141.2 (s), 129.9 (s), 129.3 (s), 128.7 (s), 125.1 (s), 124.6 (s), 117.9 (s), 117.5 (s), 80.0 (s), 75.1 (s), 54.1 (s), 47.6 (s), 42.0 (s), 34.9 (s), 13.0 (s).; ESI-MS  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NS}^+$  calc. per (224[M] $^+$ ), trovato 224.

#### 4.4.5 Sintesi batch di etil-N-(etil)benzotiazolo emisquarato 1B

In un pallone a due colli da 100 mL si sciolgono 0.25 mL ( $1.64 \cdot 10^{-3}$  mol) di dietil squarato ( $\text{Et}_2\text{SQ}$ ) in 35 mL di DMSO HPLC *grade*. Alla soluzione si aggiungono 0.518 g ( $1.69 \cdot 10^{-3}$  mol) di N-etilbenzotiazolio ioduro e 1.13 mL ( $6.5 \cdot 10^{-3}$  mol) di N,N-diisopropiletilammina. La soluzione risultante viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 22 ore. Trascorse le 22 ore si diluisce la miscela di reazione a 150 mL con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la soluzione metilenica viene lavata con tre aliquote da 40 mL di una soluzione acquosa di HCl 0.01 M e 40 mL di acqua deionizzata. La fase organica viene anidrificata con sodio solfato, filtrata e il solvente viene rimosso a pressione ridotta. Il residuo viene purificato via cromatografia su gel di silice eluendo con toluene/ $\text{EtOAc}$  3:1. Si ottengono 0.365 g di un solido giallo (resa 74 %).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.84 (m, 1H), 7.53-7.41 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.78 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 4.24 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.46 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.27 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  185.4 (s), 172.9 (s), 159.7 (s), 141.3 (s), 126.8 (s), 124.4 (s), 112.7 (s), 79.5 (s), 70.0 (s).; ESI-MS  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NS}^+$  calc. per (302 [M-H] $^+$ ), trovato 302.

#### 4.4.6 Sintesi di etil-N-(carbossipropil)benzotiazolo emisquarato 2

In un pallone a due colli da 100 mL si sciolgono 0.25 mL ( $1.64 \cdot 10^{-3}$  mol) di dietil squarato ( $\text{Et}_2\text{SQ}$ ) in 35 mL di DMSO HPLC *grade*. Alla soluzione si aggiungono 0.590 g ( $1.69 \cdot 10^{-3}$  mol) di N-carbossipropilbenzotiazolio triflato e 1.13 mL ( $6.5 \cdot 10^{-3}$  mol) di N,N-diisopropiletilammina. La soluzione risultante viene lasciata sotto agitazione a

temperatura ambiente per 22 ore. Trascorse le 22 ore si diluisce la miscela di reazione a 150 mL con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la soluzione metilenica viene lavata con tre aliquote da 40 mL di una soluzione acquosa di HCl 0.01 M e 40 mL di acqua deionizzata. La fase organica viene anidrificata con sodio solfato, filtrata e il solvente viene rimosso a pressione ridotta. Il residuo viene purificato via cromatografia su gel di silice eluendo con toluene/EtOAc 2:1. Si ottengono 0.368 g di un solido giallo (resa 65 %). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.79 (m, 1H), 7.51-7.35 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.74 (q, J= 7.0 Hz, 2H), 4.36 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 2.64 (t, J= 7.1 Hz, 2H), 1.43 (t, J= 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR δ (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 172.6 (s), 159.5 (s), 141.1 (s), 127.6 (s), 126.2 (s), 124.0 (s), 122.8 (s), 112.6 (s), 79.7 (s), 69.8 (s), 41.9 (s), 32.0 (s), 16.2 (s); ESI-MS C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NS<sup>+</sup> calc. per (346[M-H]<sup>+</sup>), trovato 346.

#### 4.4.7 Sintesi di etil-N-(buten)benzotiazolo emisquarato 3

In un pallone a duce colli da 100 mL si sciolgono 0.25 mL (1.64\*10<sup>-3</sup> mol) di dietil squarato (Et<sub>2</sub>SQ) in 35 mL di DMSO HPLC *grade*. Alla soluzione si aggiungono 0.596 g (1.69\*10<sup>-3</sup> mol) di N-butenbenzotiazolio triflato e 1.13 mL (6.5\*10<sup>-3</sup> mol) di N,N-diisopropiletilammina. La soluzione risultante viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 22 ore. Trascorse le 22 ore si diluisce la miscela di reazione a 150 mL con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la soluzione metilenica viene lavata con tre aliquote da 40 mL di una soluzione acquosa di HCl 0.01 M e 40 mL di acqua deionizzata. La fase organica viene anidrificata con sodio solfato, filtrata e il solvente viene rimosso a pressione ridotta. Il residuo viene purificato via cromatografia su gel di silice eluendo con toluene/EtOAc 3:1. Si ottengono 0.390 g di un solido giallo (resa 74 %). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.74 (m, 1H), 7.44-7.31 (m, 2H), 5.92 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.02 (dd, J=22.6, 5.6, 1H), 4.71 (t, J= 7.0 Hz, 2H), 4.20 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 2.42 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 192.3 (s), 184.9 (s), 184.4 (s), 171.7 (s), 159.1 (s), 140.8 (s), 134.2 (s), 127.0 (s), 125.7 (s), 123.4 (s), 122.3 (s), 117.9 (s), 112.1 (s), 105.5 (s), 79.1 (s), 69.2 (s), 44.3 (s), 30.7 (s), 15.7 (s); ESI-MS C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NS<sup>+</sup> calc. per (328 [M-H]<sup>+</sup>), trovato 328.

#### 4.4.8 Sintesi di etil-N-(butin)benzotiazolo emisquarato 4

In un pallone a duce colli da 100 mL si sciolgono 0.25 mL (1.64\*10<sup>-3</sup> mol) di dietil squarato (Et<sub>2</sub>SQ) in 35 mL di DMSO HPLC *grade*. Alla soluzione si aggiungono 0.593 g (1.69\*10<sup>-3</sup> mol) di N-butinbenzotiazolio triflato e 1.13 mL (6.5\*10<sup>-3</sup> mol) di N,N-diisopropiletilammina. La soluzione risultante viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 25 ore. Trascorse le 25 ore si diluisce la miscela di reazione a 150 mL con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la soluzione metilenica viene lavata con tre aliquote da 40 mL di una soluzione acquosa di HCl 0.01 M e 40 mL di acqua deionizzata. La fase organica



viene anidrificata con sodio solfato, filtrata e il solvente viene rimosso a pressione ridotta. Il residuo viene purificato via cromatografia su gel di silice eluendo con toluene/EtOAc 3:1. Si ottengono 0.339 g di un solido giallo (resa 64 %).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.80 (m, 1H), 7.55-7.38 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.75 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 4.36 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.88 (t,  $J=2.6$  Hz, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.43 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz, DMSO)  $\delta$  178.24 (s), 140.70 (s), 129.40 (s), 128.88 (s), 128.25 (s), 124.61 (s), 117.07 (s), 79.57 (s), 74.69 (s), 53.67 (s), 47.15 (s), 41.92 (s), 18.05 (s), 17.72 (s), 17.19 (s), 16.70 (s), 12.45 (s), ESI-MS  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NS}^+$  calc. per (326 [M-H] $^+$ ), trovato 326.

## SINTESI IN CONDIZIONI DI FLUSSO CONTINUO

### 4.4.9 Metodo generale di sintesi degli emisquarati in condizioni di flusso continuo

Il reattore impiegato per le reazioni è costituito da un coil in PTFE del volume di 2.5 mL immerso in un bagno termostatico ad olio, le soluzioni vengono pompate nel reattore mediante un sistema di pompe a siringa reciprocanti *Asia Syrris Siringe pump* equipaggiate di siringhe in vetro da 0.5 mL. Le connessioni fra il reattore e il sistema di pompaggio sono costituite da tubi in PTFE del diametro di 0.5 mm. La connessione dei due flussi è assicurata da una *T-Junction* in acciaio del volume interno di 10  $\mu\text{L}$ . Per ciascun esperimento si raccolgono 100 mL di soluzione in uscita dal reattore, dopo aver scartato tre volumi di reattore corrispondenti a 7.5 mL. In un tipico esperimento le due pompe HPLC *Asia Syrris Siringe pump* vengono innescate rispettivamente con:

- Una soluzione di dietilsquarato  $\text{Et}_2\text{SQ}$  0.25 M e sale di benzotiazolio 0.26 M in DMSO HPLC grade
- Una soluzione di N,N-diisopropiletilammina 1.04 M di DMSO HPLC grade. (figura 6)

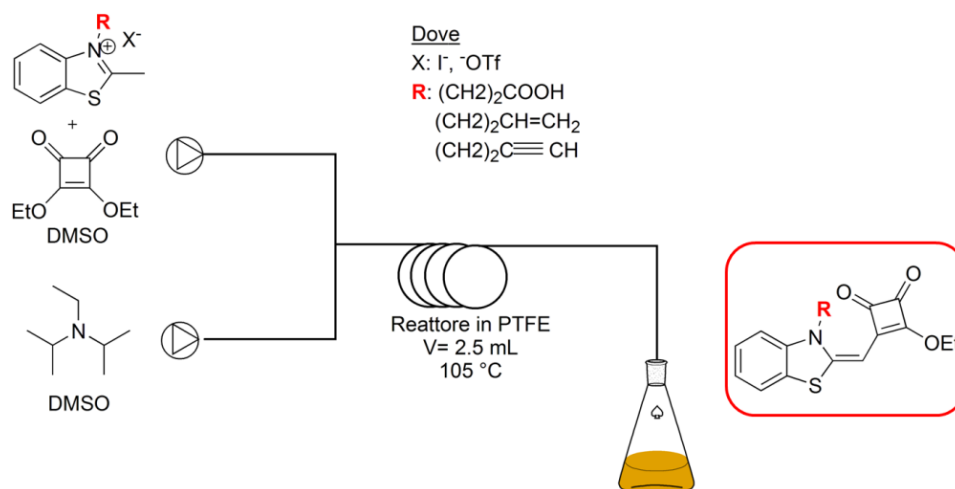


Figura 7. Versione schematica del setup fluidico impiegato.

Le soluzioni vengono pompate a differenti flussi nel reattore tubolare da 2.5 mL (tabella 6)

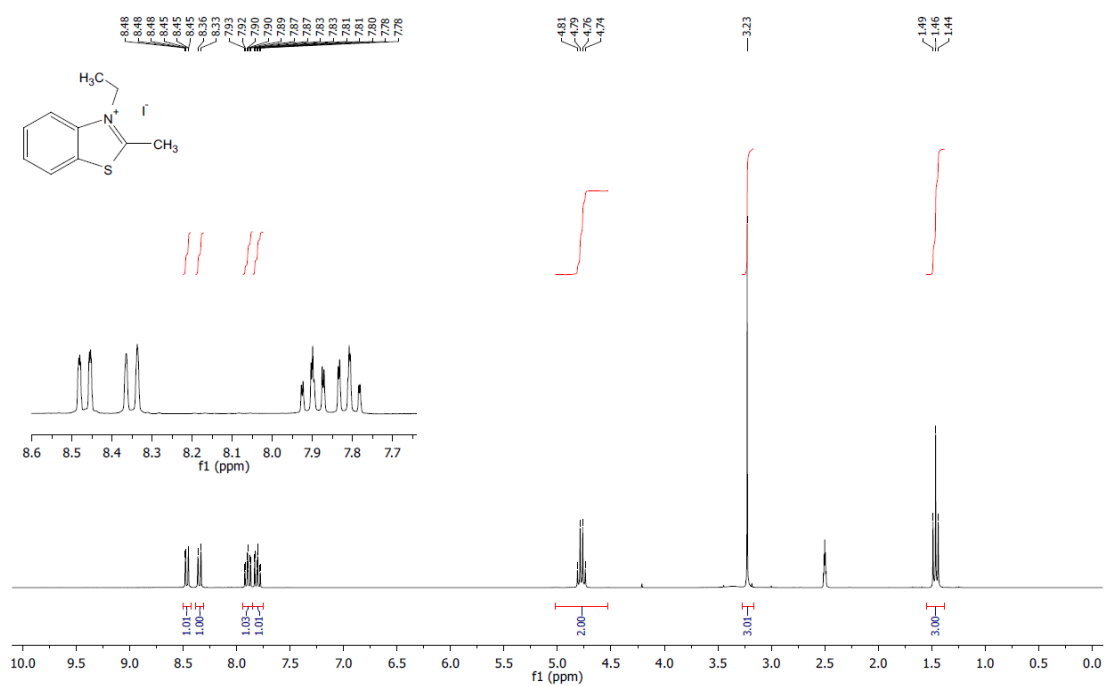
Deriv.	Temperatura (°C)	Tempo di res. (min.)	Flusso Sol. A (mL/min)	Flusso Sol. B (mL/min)	Resa isolata %**	STY (mmol/min.*mL)
1B	105	5	0.25	0.25	91	$1.364 \cdot 10^{-1}$
2	105	5	0.25	0.25	86	$1.290 \cdot 10^{-1}$
3	105	10	0.125	0.125	69	$6.040 \cdot 10^{-2}$
4	105	10	0.125	0.125	67	$5.876 \cdot 10^{-2}$

**Tabella 6.** Condizioni di reazione per la sintesi in flusso continuo dei derivati **1B**, **2**, **3** e **4**.

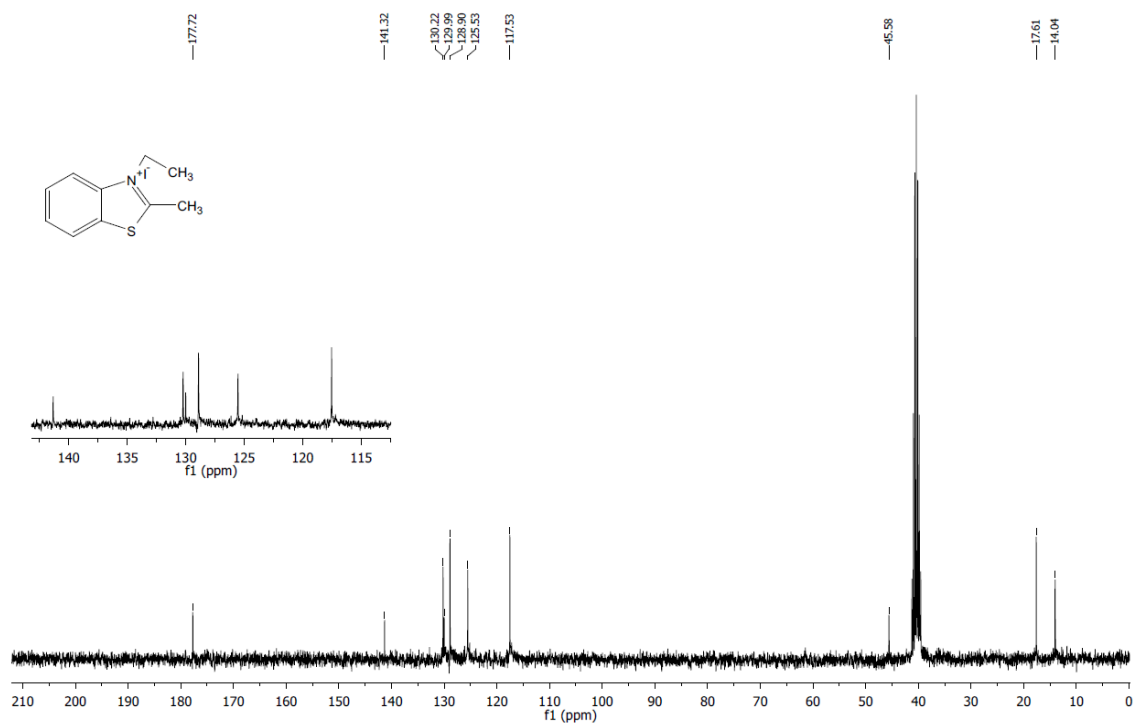
Per ciascun esperimento vengono raccolti 100 mL della miscela di reazione in uscita dal reattore dopo aver preventivamente scartato 7.5 mL di soluzione, equivalenti a tre volumi di reattore. La soluzione viene diluita a 150 mL con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavata con tre aliquote di una soluzione acquosa di HCl 0.01 M e 40 mL di acqua deionizzata. La fase organica viene anidrificata con sodio solfato, filtrata e ridotta a residuo a pressione ridotta. Il residuo viene purificato via cromatografia su gel di silice (Kaiser gel 60) eluendo con toluene/EtOAc 3:1 o 2:1 (vedi sintesi *batch*).

## 4.5 Appendix

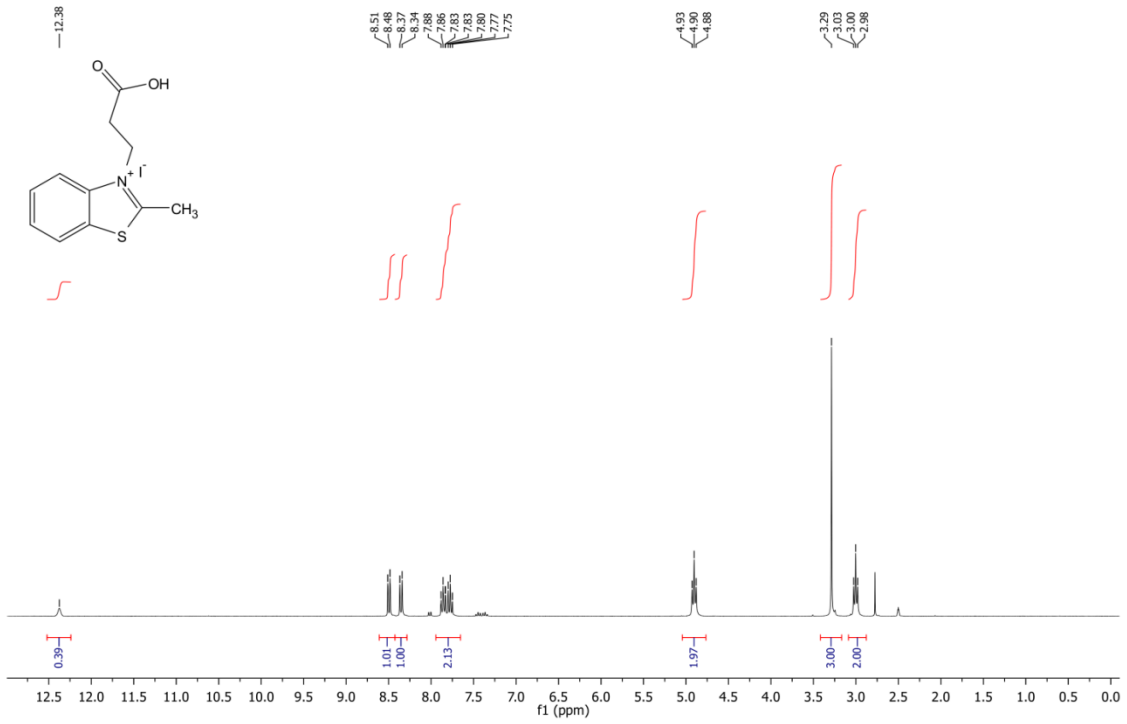
$^1\text{H-NMR}$  300 MHz, DMSO- $d_6$ , N-ethyl-benzothiazolium iodide 1



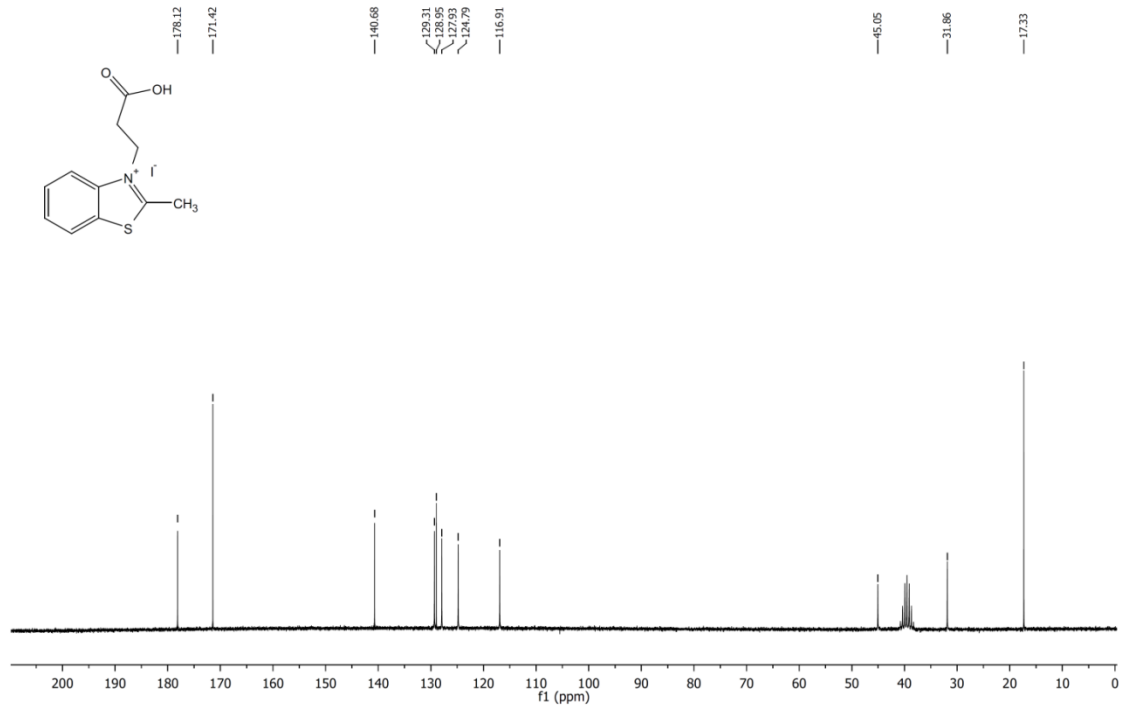
$^{13}\text{C-NMR}$  75 MHz, DMSO- $d_6$ , N-ethyl-benzothiazolium iodide 1



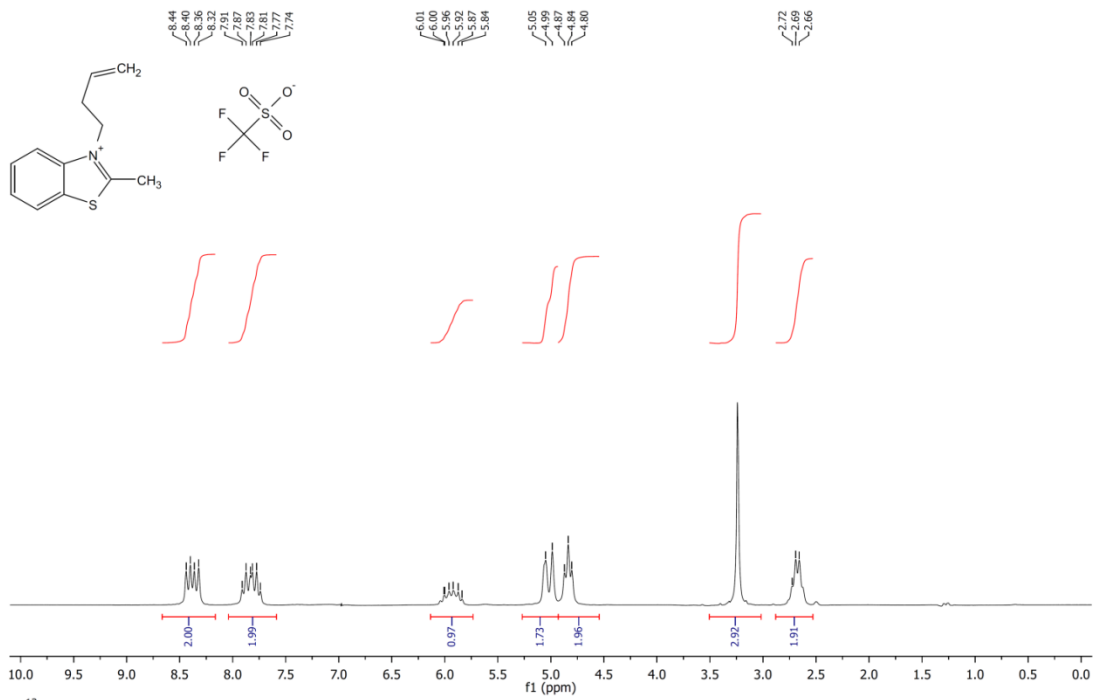
<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, N-carbossipropilbezotiazolio ioduro



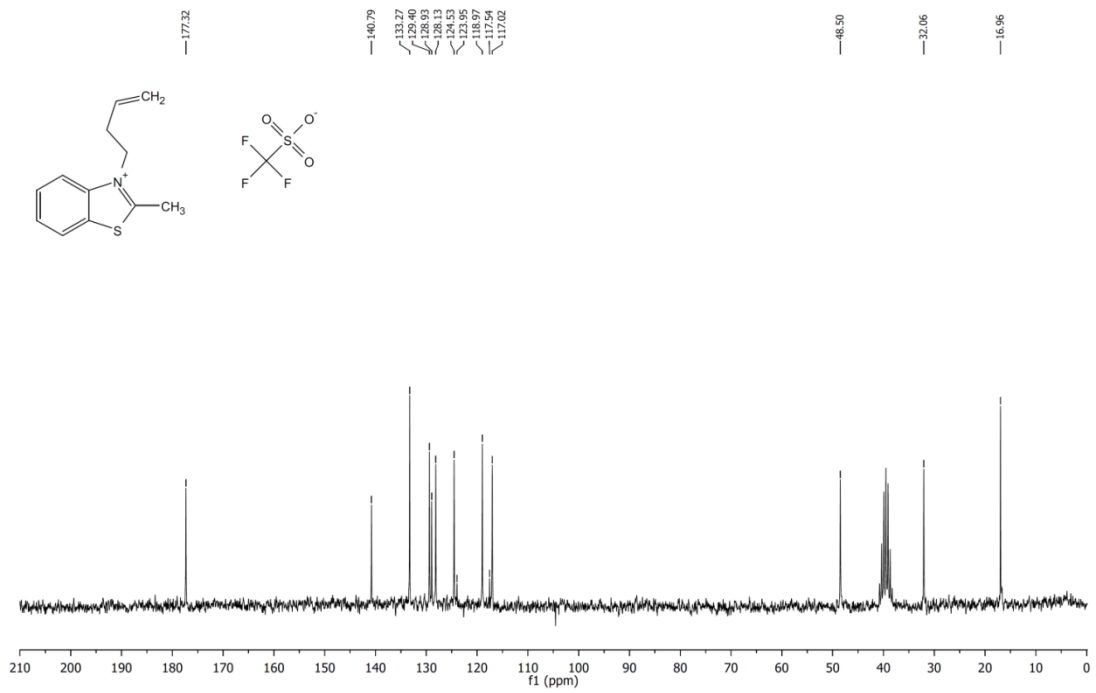
<sup>13</sup>C-NMR 50 MHz DMSO-d<sub>6</sub> N-(1-carbossibutil)bezotiazolio ioduro



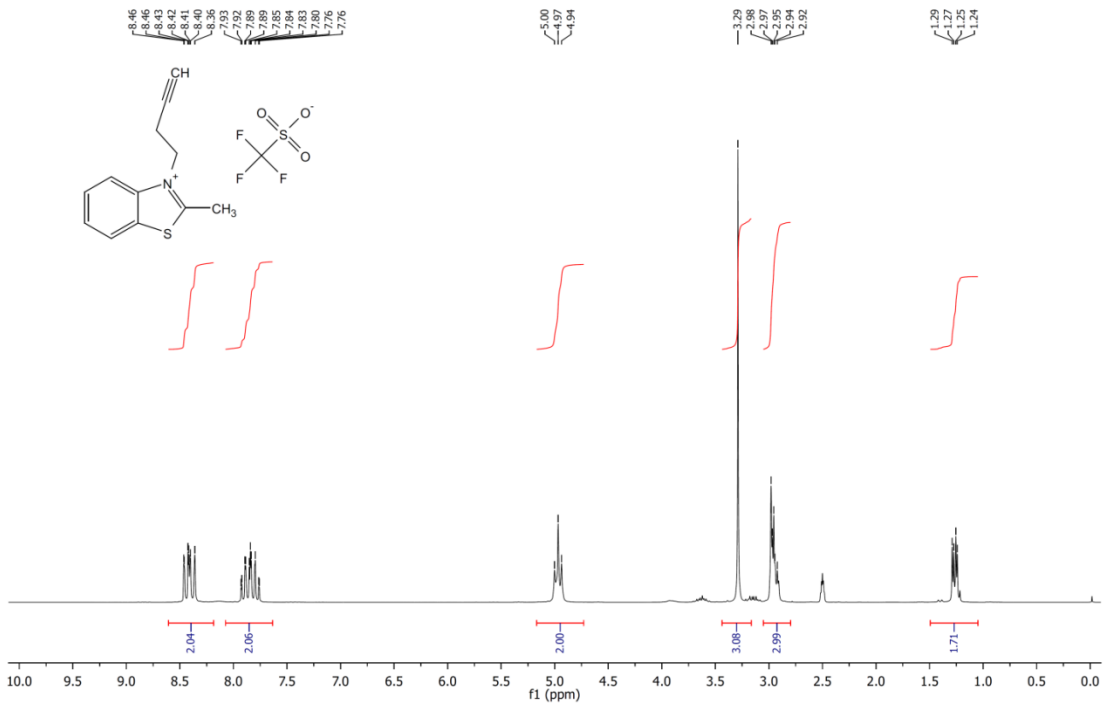
<sup>1</sup>H-NMR 200 MHz DMSO-d<sub>6</sub> N-butenbenzotiazolio triflato



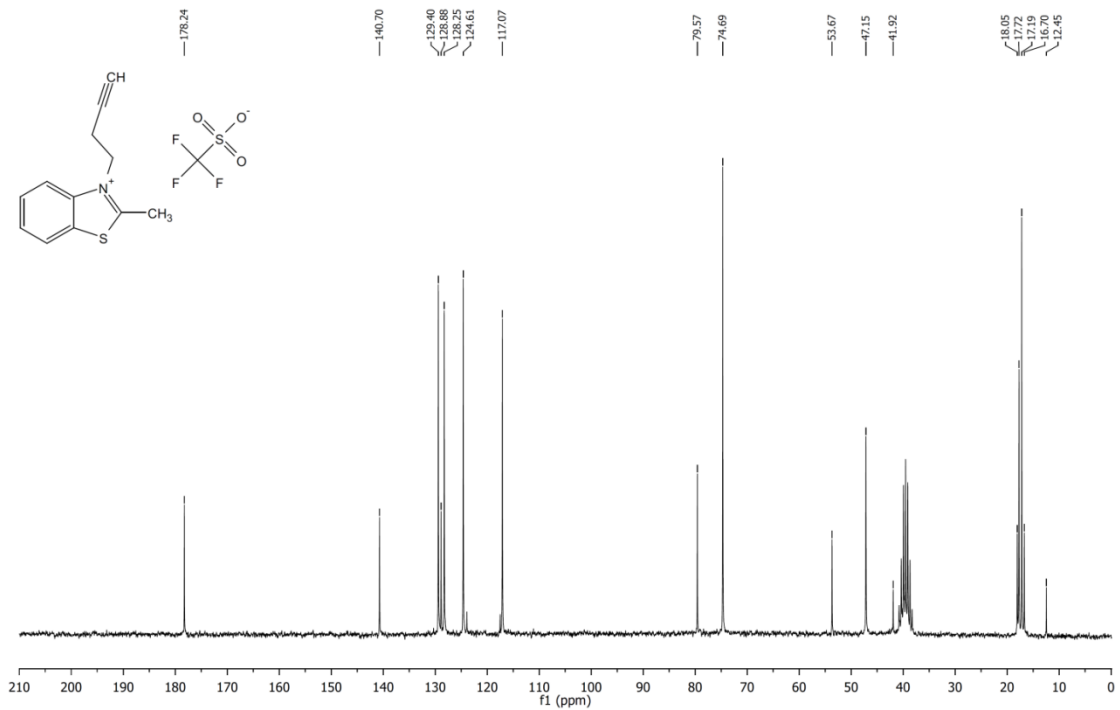
<sup>13</sup>C-NMR 50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> N-butenbenzotiazolio triflato



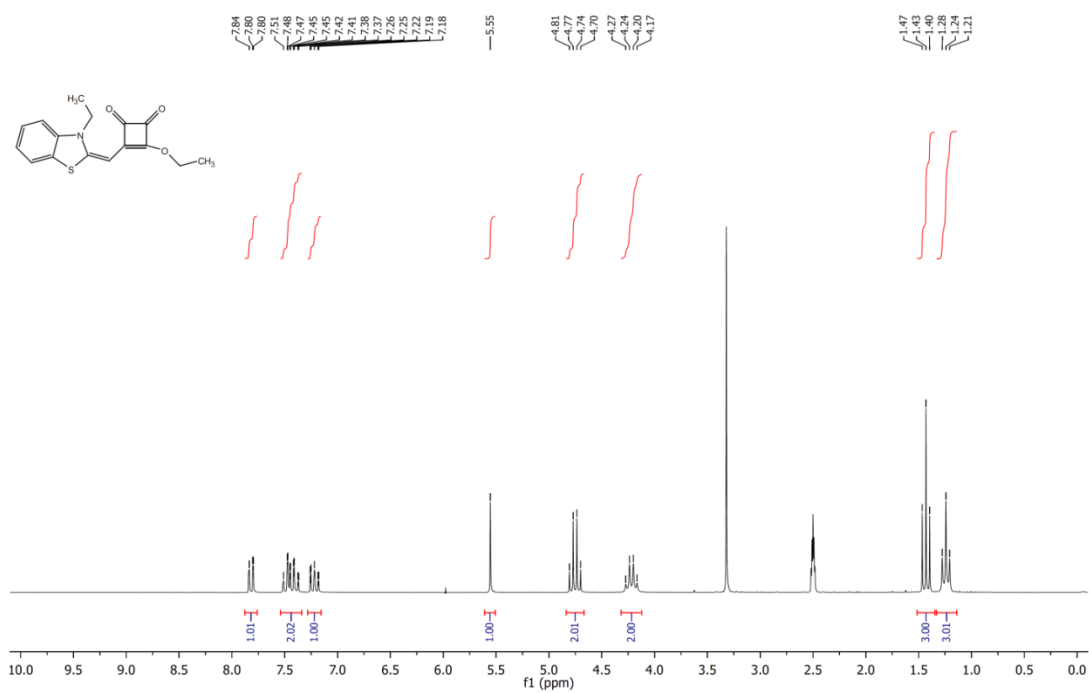
<sup>1</sup>H-NMR 200 MHz DMSO-d<sub>6</sub> N-butenbenzotiazolio triflato



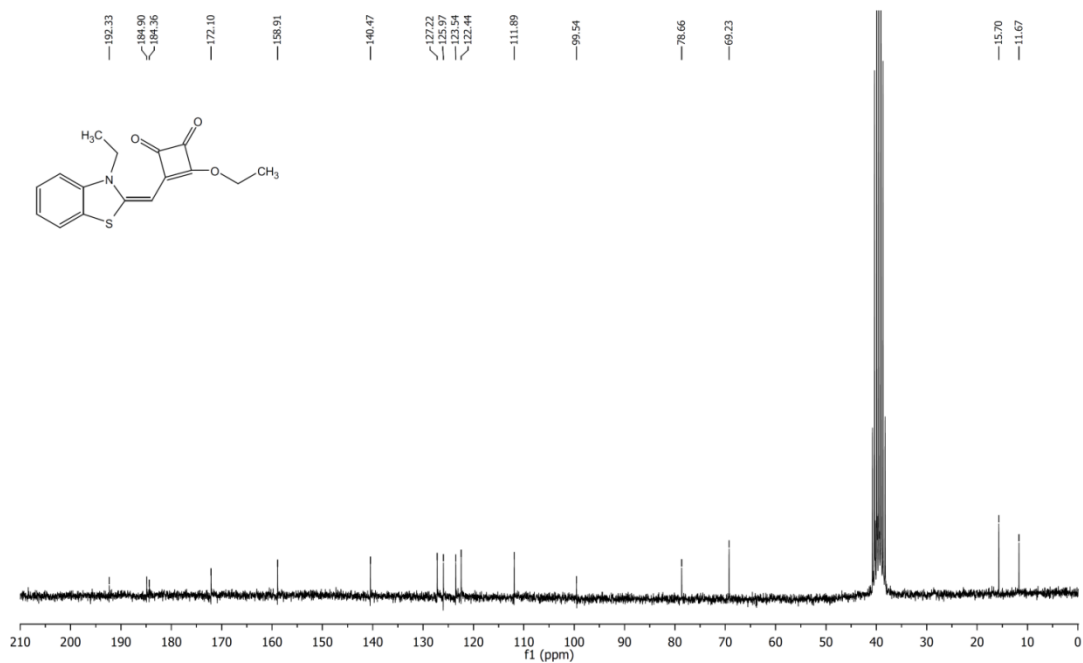
<sup>13</sup>C-NMR 50 MHz DMSO-d<sub>6</sub> N-butenbenzotiazolio triflato



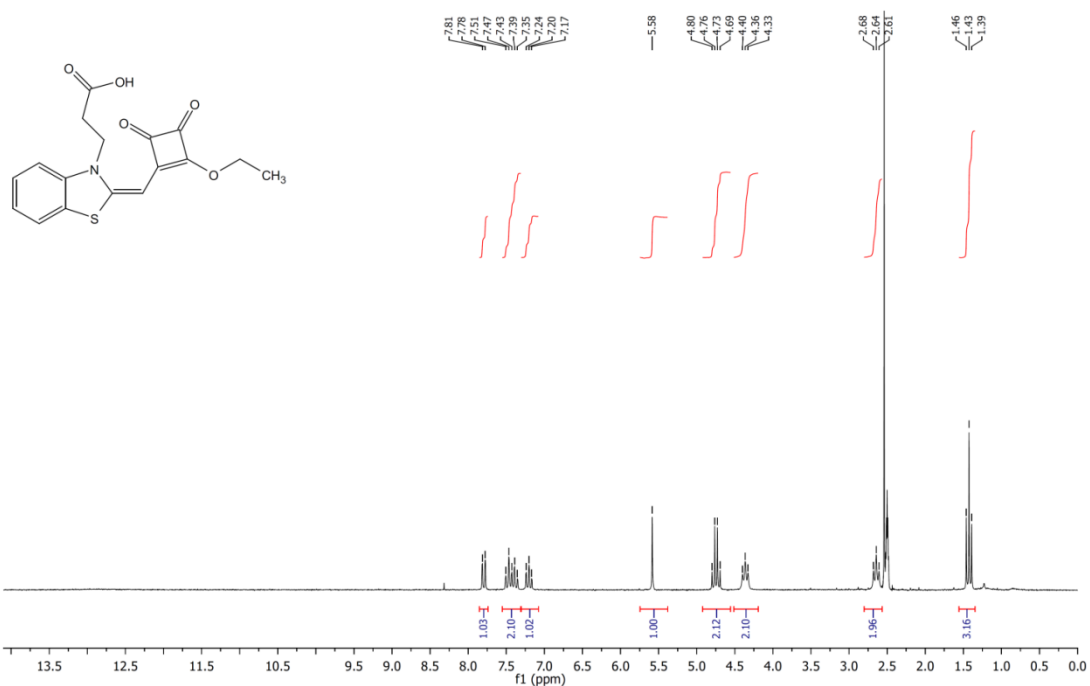
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)



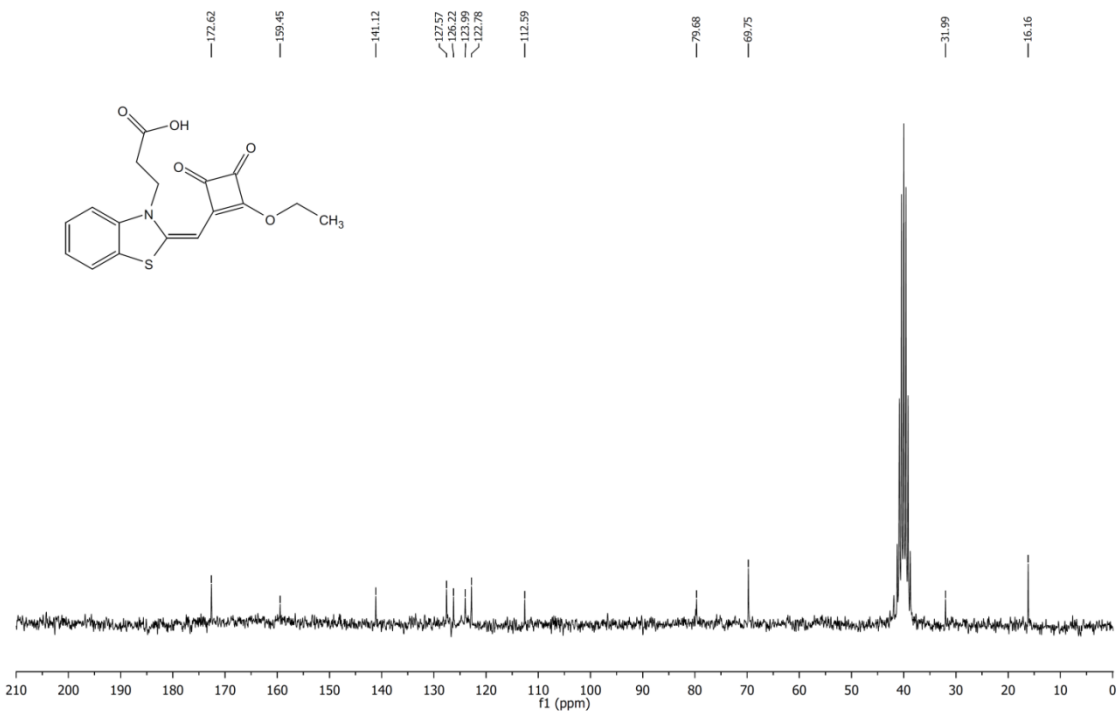
<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) N-ethyl benzotiazole emisquarate



<sup>1</sup>H-NMR 200 MHz DMSO-d<sub>6</sub>, derivato 2

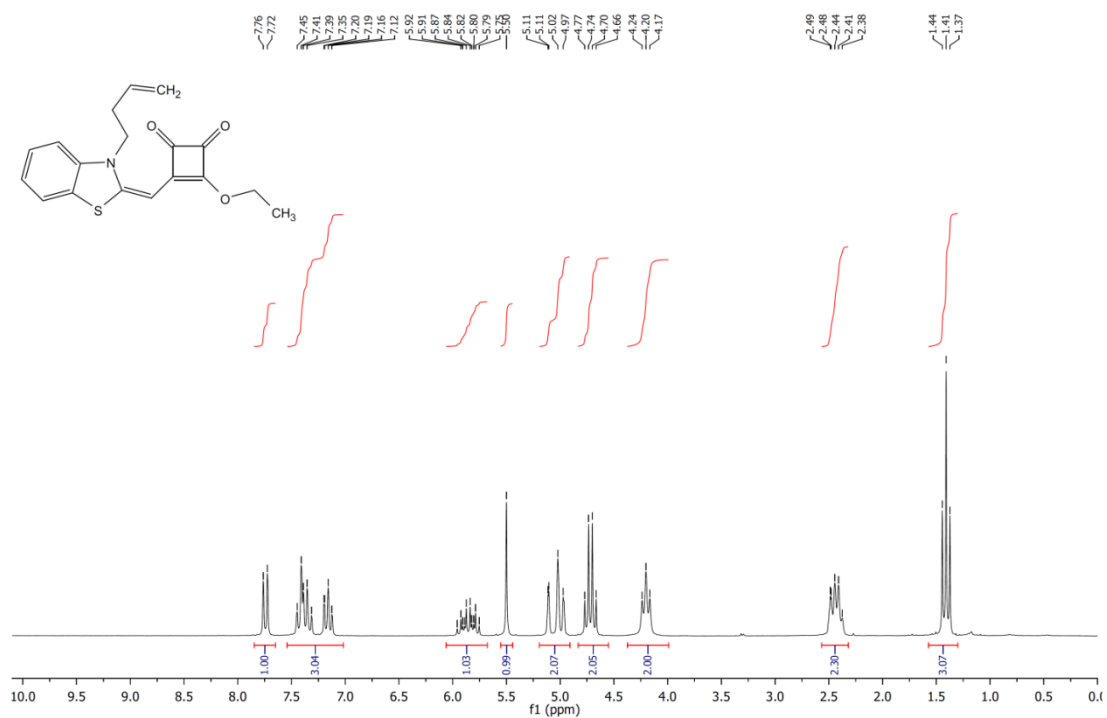


<sup>13</sup>C-NMR 50 MHz DMSO-d<sub>6</sub>, derivato 2

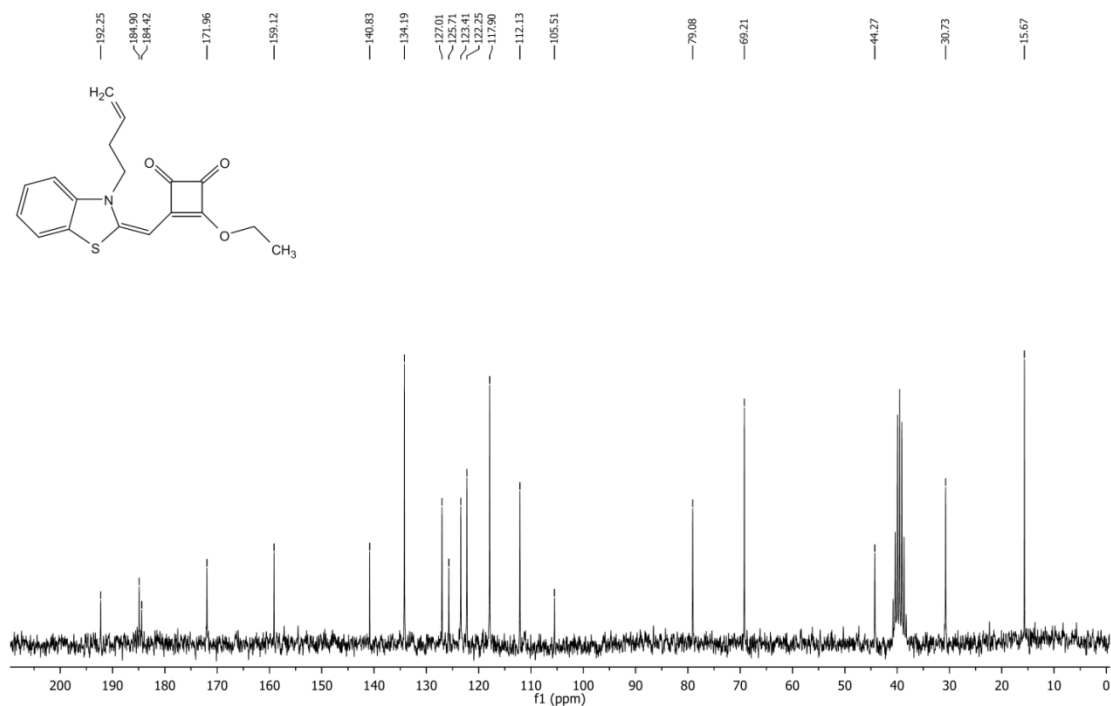




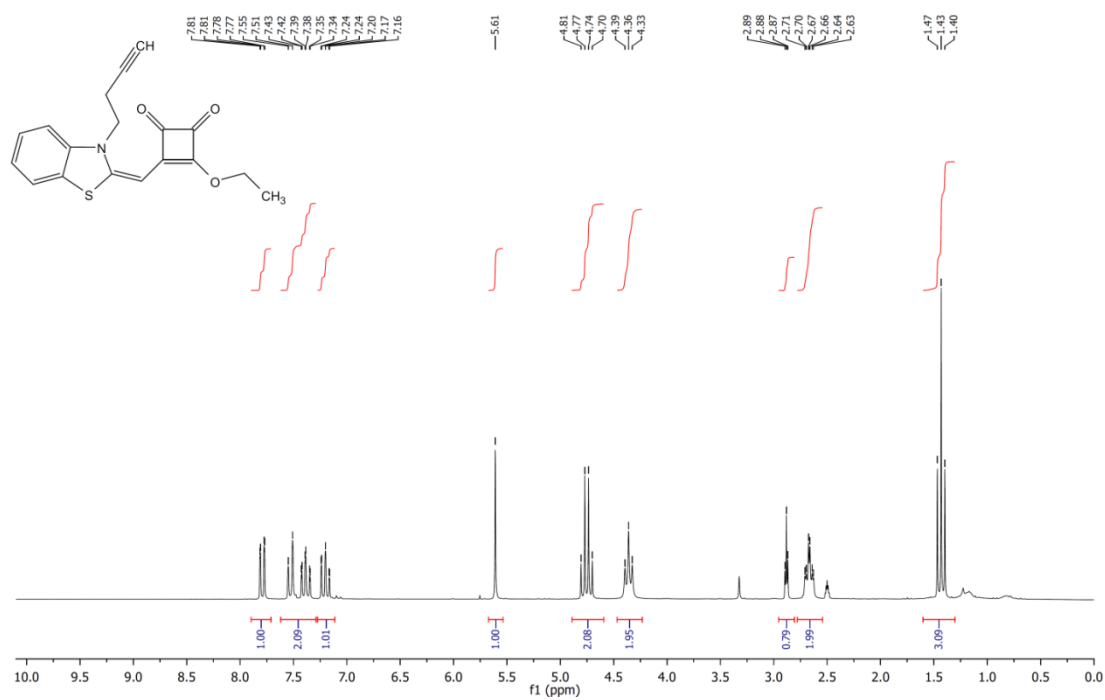
<sup>1</sup>H-NMR 200 MHz DMSO-d<sub>6</sub> derivato 3



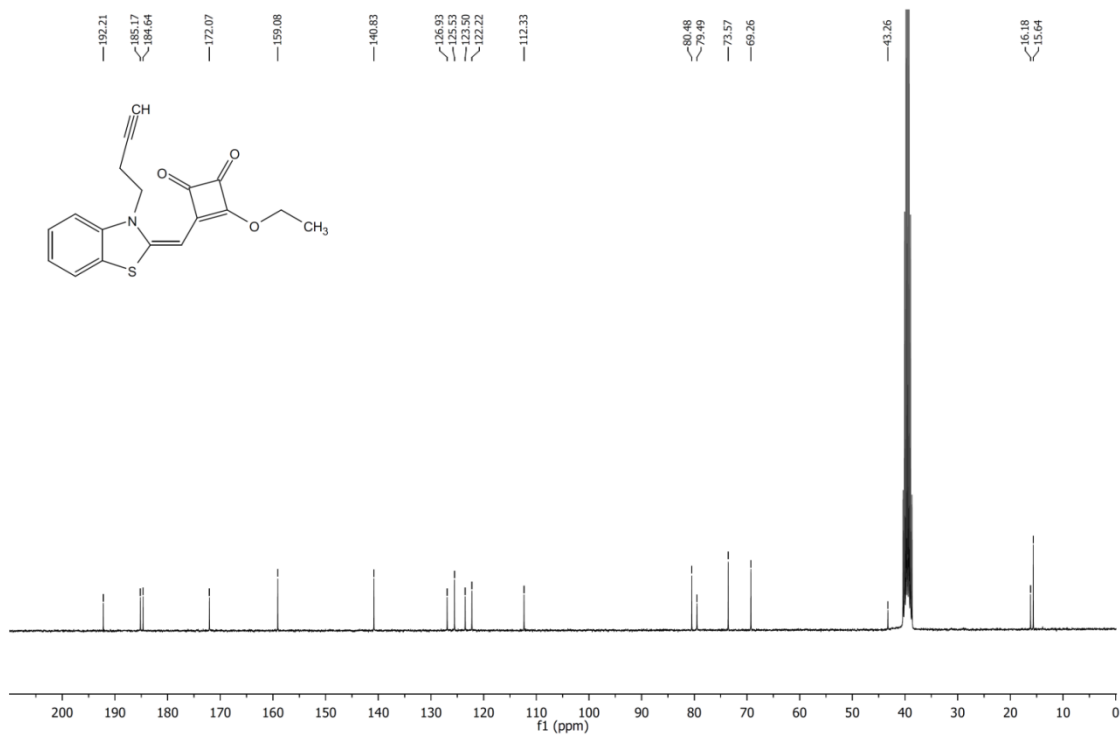
<sup>13</sup>C-NMR 50 MHz DMSO-d<sub>6</sub> derivato 3



<sup>1</sup>H NMR 200 MHz DMSO-d<sub>6</sub> derivato 4



<sup>13</sup>C-NMR 50 MHz DMSO-d<sub>6</sub> derivato 4



## Parte B: FUNZIONALIZZAZIONE DI 1,2-SQ: SINTESI DI EMISQUARAIMMINE

### 4.6 Introduzione

La struttura 1,2-squarainica presentata nel capitolo 4 e riportata nella figura 8 può essere ulteriormente funzionalizzata sfruttando il sistema dicarbonilico accettore, punto chiave dell'interosistema cromoforico.

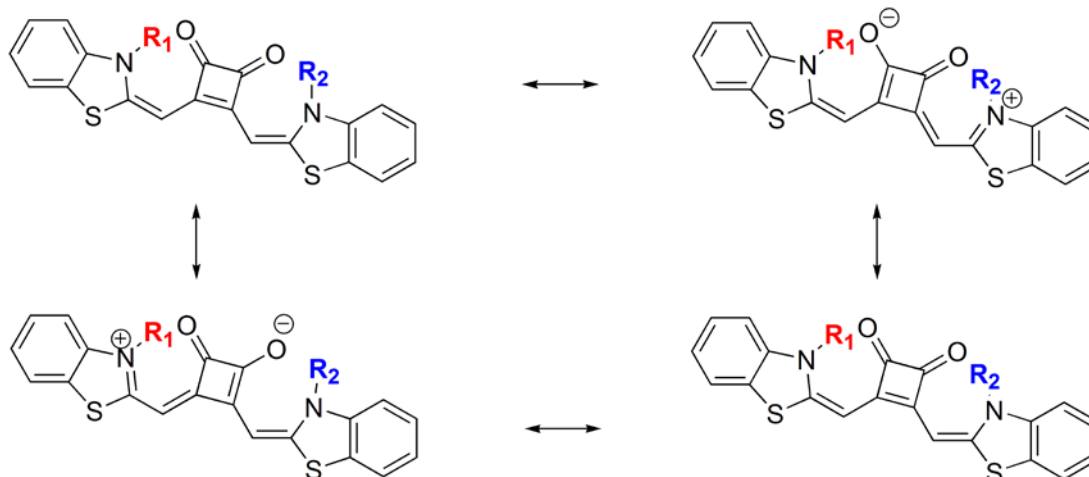
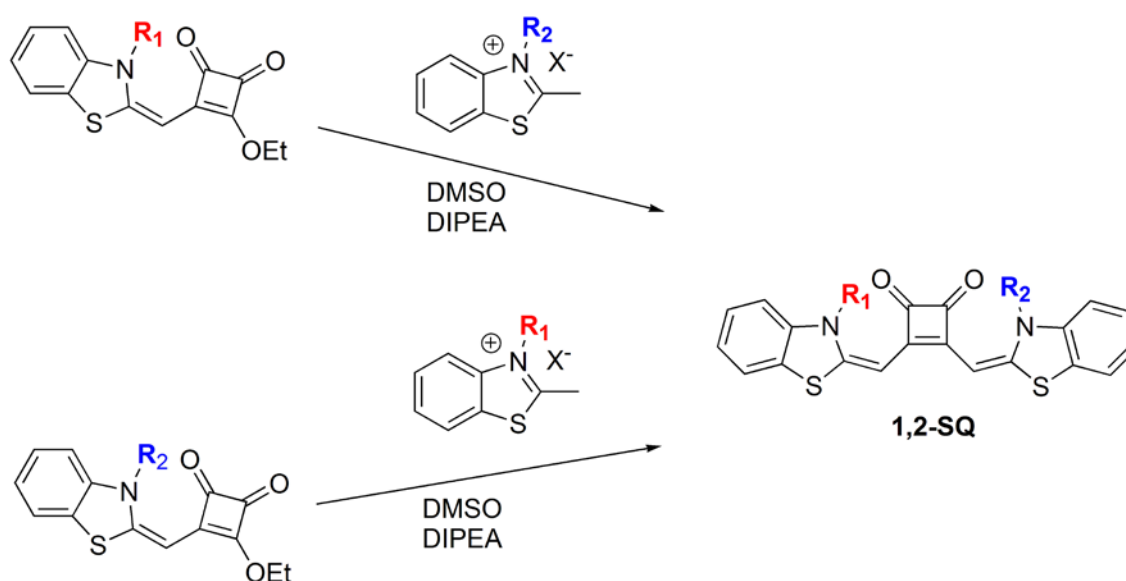


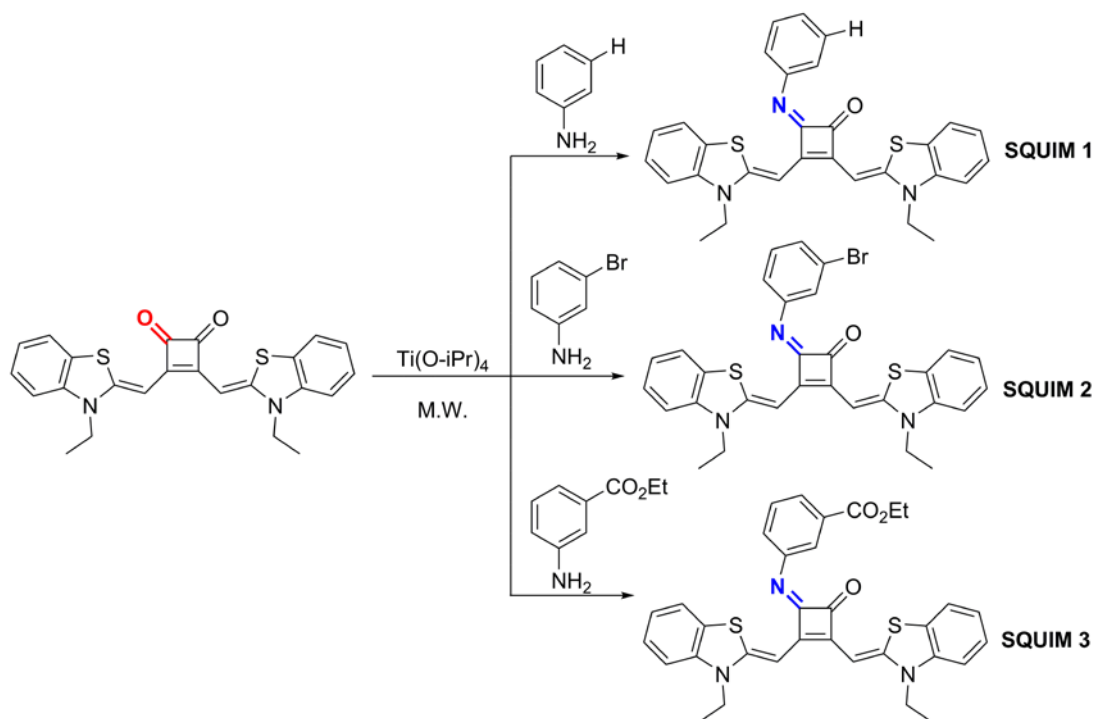
Figura 8. Formule di risonanza di una squaraina 1,2.

La sintesi di sistemi squarainici 1,2 di tipo simmetrico e non simmetrico può essere agevolmente condotta a partire dal corrispondente emisquarato di etile (schema 4), molecola la cui sintesi è stata studiata in condizione di flusso continuo con alte rese ed elevata produttività., come descritto in precedenza.



Schema 4. Sintesi di una squaraina 1,2 a partire dagli emisquarati.

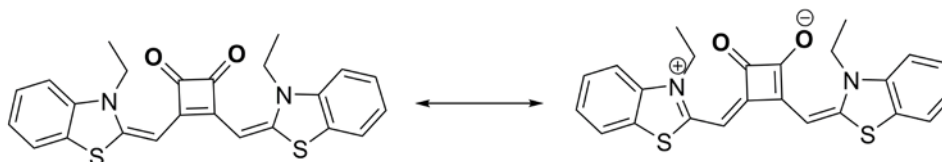
Si è scelto di inserire nel sistema cromoforico della 1,2-SQ una funzione imminica in grado di introdurre sostituenti di natura aromatica come anelli fenilici sostituiti. I derivati squarainici ottenuti sono stati denominati emisquarimmine. Le reazioni di funzionalizzazione sono state condotte secondo quanto riportato nello schema 5, utilizzando aniline *m*-sostituite in presenza di un acido di Lewis con marcato carattere oxofilo come  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ .<sup>11</sup>



**Schema 5.** Derivati emisquarimminici sintetizzati.

## 4.7 Risultati e discussione

L'attivazione del sistema  $\alpha$ -dicarbonilico richiede il riscaldamento con microonde e la presenza di un eccesso di  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ . La forte coniugazione fra l'azoto azolico delle unità benzotiazoliche e il sistema dicarbonilico, razionalizzabile con la formula di risonanza riportata nello schema 6, deprime drasticamente l'elettrofilicità di quest'ultimo rendendolo quasi del tutto inerte verso attacchi nucleofili.<sup>12,13</sup>



**Schema 6.** Formule di risonanza della squaraina 1,2 utilizzata nella reazione di funzionalizzazione.

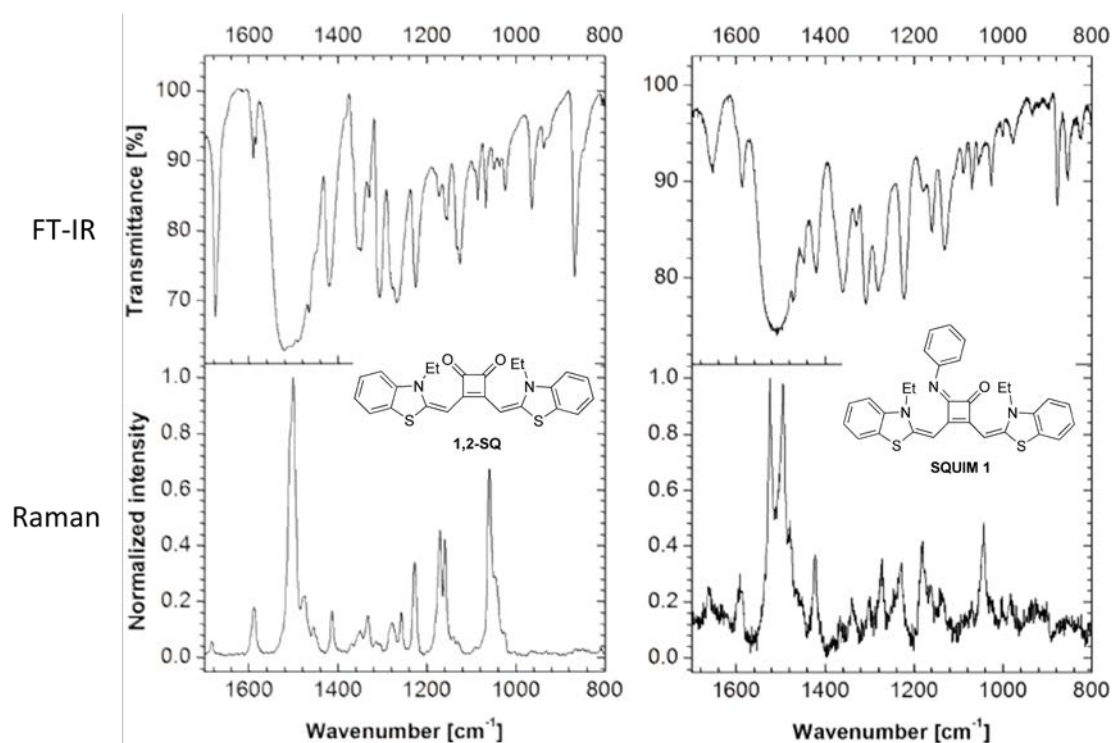
Il titanio (IV) è una specie dall'elevato carattere "hard", in grado di coordinare efficacemente atomi elettronricchi come gli ossigeni delle 1,2-SQ, promuovendo le reazioni di addizione al carbonile con perdita di ossigeno.<sup>11</sup> La reazione è stata condotta in atmosfera inerte, utilizzando l'anilina meta-sostituita come solvente di reazione. Al fine

di promuovere la reazione di condensazione si è reso necessario adottare sistemi di riscaldamento altamente efficienti come le microonde, operando ad una temperatura compresa fra i 70 e gli 80 C. Le rese isolate si sono attestate attorno al 25 %, come riportato nella tabella 7.

Composto sintetizzato	Resa isolata %
SQUIM-1	21
SQUIM-2	24
SQUIM-3	29

**Tabella 7.** Rese isolate dei derivati emisquarimminici.

Le basse rese isolate riportate in tabella 7 sono conseguenza della già citata inerzia chimica del sistema dicarbonilico, che ha come effetto collaterale la presenza di cammini cinetici competitivi come l'apertura dell'anello ciclobutenilico o l'inserzione del Ti(IV) nei doppi legami olefinici dello scheletro squarainico. L'avvenuta funzionalizzazione viene confermata dagli spettri  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -NMR che evidenziano la desimmetrizzazione della molecola e la comparsa di due differenti atomi di carbonio di tipo carbonilico (vedi appendice), confermata anche dalla spettroscopia raman che fornisce in modo inequivocabile la conferma dell'avvenuta formazione del gruppo imminico (figura 9)

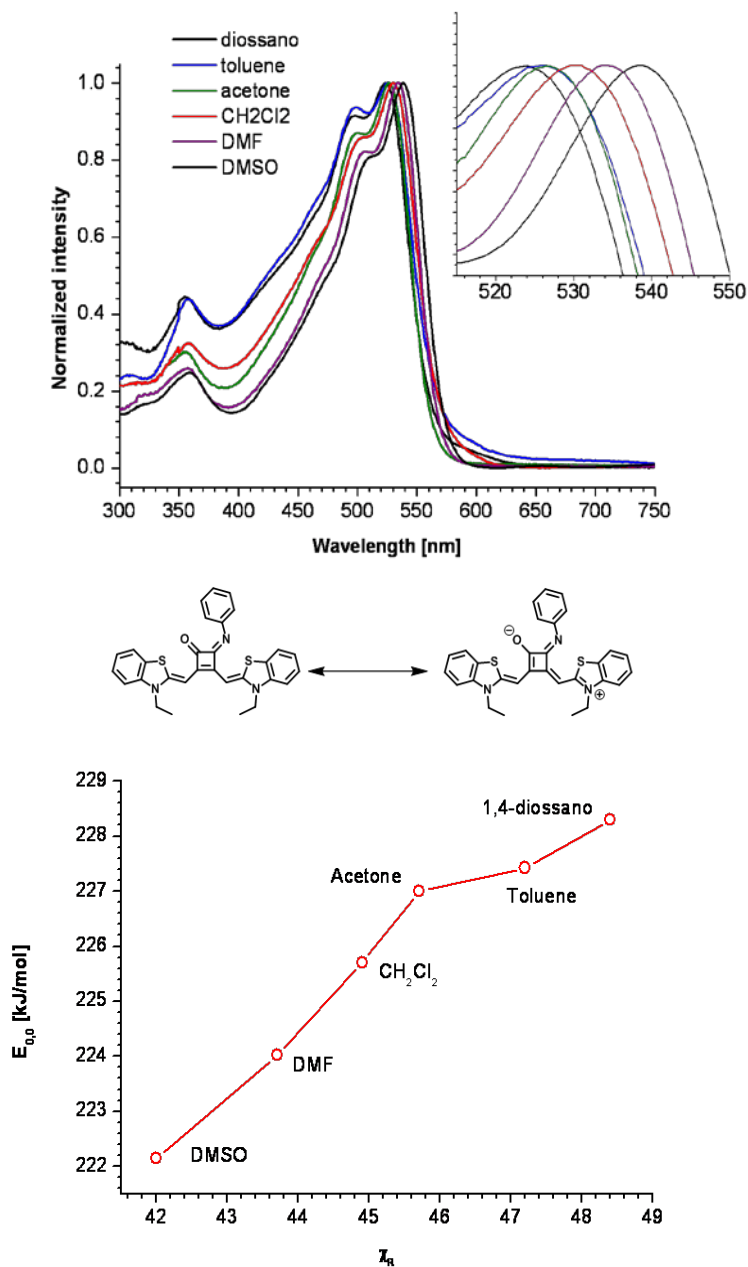


**Figura 9.** Spettri FT-IR e Raman di 1,2-SQ e SQUIM 1.<sup>6b</sup>

Dal confronto fra gli spettri raman di 1,2-SQ e SQUIM1 si osserva lo sdoppiamento del segnale del gruppo carbonilico a circa 1500  $\text{cm}^{-1}$ , riconducibile alla presenza di due differenti gruppi carbonilici nel derivato SQUIM1; in particolare si può notare la presenza

di un gruppo chetonico a  $1490\text{ cm}^{-1}$ , il cui segnale è riscontrabile anche nella 1,2-SQ, e di un gruppo imminico a  $1520\text{ cm}^{-1}$  generato dalla reazione con l'anilina.

Dagli studi fotofisici riportati in figura 10 si osserva un forte carattere polare e merocianinico, evidenziato dall'andamento linearmente crescente dell'energia della transizione  $S_{0v=0} \rightarrow S_{1v=0}$  al crescere della costante dielettrica del solvente.



**Figura 10.** Spettri UV-Vis (sinistra) e proprietà solvatocromiche (destra) di SQUIM-1.

Il forte solvatocromismo osservato è in linea con quanto previsto dai calcoli teorici per il momento di dipolo, che si attesta a circa 10 debye. L'introduzione della funzionalità imminica diminuisce la delocalizzazione dell'orbitale molecolare LUMO, il quale risulta principalmente localizzato sull'anello ciclobutenilico come riportato in figura 11.<sup>6b</sup>

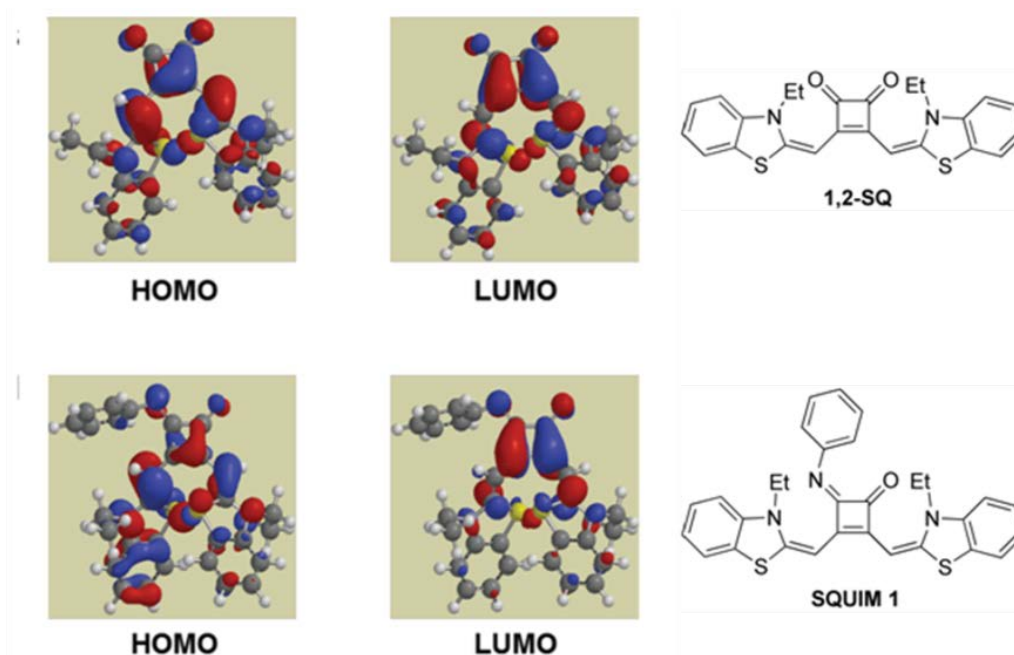


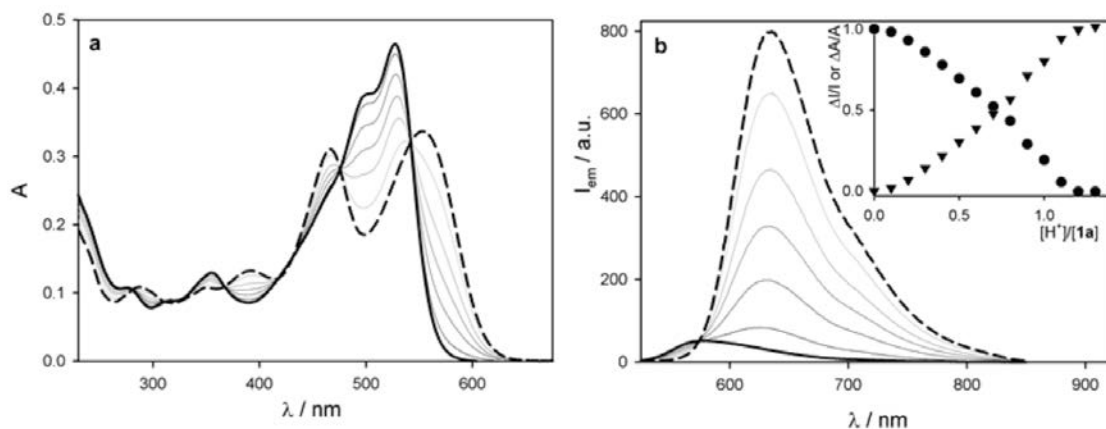
Figura 11. a) HOMO e LUMO di 1,2-SQ, b) HOMO e LUMO di SQUIM 1.<sup>6b</sup>

Le misure spettroscopiche condotte in acetonitrile mettono in luce come i derivati SQUIM1,-2 e 3 posseggano proprietà di assorbimento simile alla squaraina di partenza (1,2-SQ) e non esibiscano tendenza all'aggregazione (tabella 8).

Composto	$\lambda_{\text{abs}}$ [nm]	$\epsilon_{\text{max}}/10^4$ [cm <sup>-1</sup> M <sup>-1</sup> ]	$\lambda_{\text{em}}$ [nm]	$\Phi_{\text{em}}$	$\tau$ [ns]
<b>SQUIM1</b>	527	5.0	574	$1.4 \times 10^{-3}$	< 0.1
	466	3.3	635	$1.7 \times 10^{-2}$	0.4
<b>SQUIM1 * H+</b>	556	3.6			
<b>SQUIM2</b>	531	6.3	572	$1.7 \times 10^{-3}$	< 0.1
	466	4.5	640	$1.4 \times 10^{-2}$	0.4
<b>SQUIM2 * H+</b>	551	3.9			
<b>SQUIM3</b>	529	6.2	572	$2.1 \times 10^{-3}$	< 0.1
	467	4.2	639	$9.7 \times 10^{-3}$	0.4
<b>SQUIM3 * H+</b>	552	4.0			
<b>1,2-SQ</b>	519	11.1	542	$7.2 \times 10^{-3}$	< 0.1

Tabella 8. Misure di assorbimento UV-Vis e emissione di fluorescenza condotte sui derivati SQUIM; vengono riportate anche le misure di assorbimento eseguite in presenza di acido trifluorometansolfonico.<sup>6b</sup>

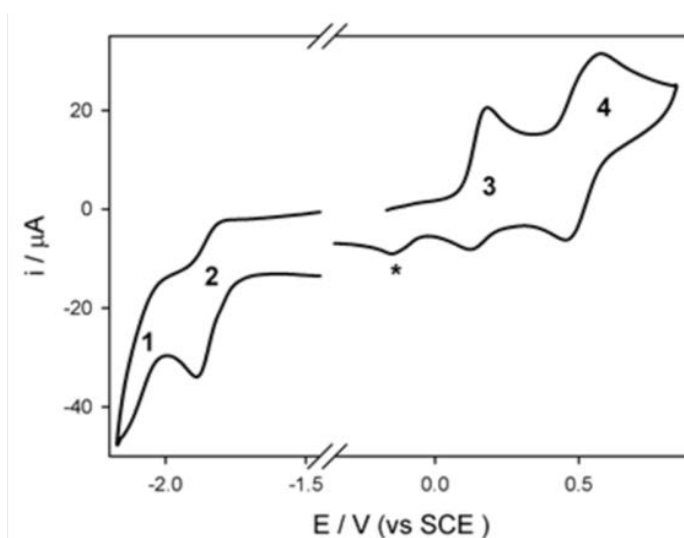
Gli spettri di assorbimento di SQUIM1, -2 e 3 mostrano un progressivo decremento del principale picco di assorbimento e di emissione seguito di aggiunta di acido trifluorometansolfonico, in particolare il composto modello SQUIM1 mostra una diminuzione vistosa del picco di assorbimento a 527 nm e la comparsa di due picchi a circa 460 e 570 nm (figura12).<sup>6b</sup>



**Figura 12.** Spettri di assorbimento **(a)** e emissione ( $\lambda_{\text{ecc.}}=367$  nm) **(b)** del derivato SQUIM 1 in  $\text{CH}_3\text{CN}$  durante la titolazione acido base.<sup>6b</sup>

La presenza di alcuni punti isobestici nello spettro di assorbimento suggerisce che i fenomeni acido/base esibiti dai derivati emisqarimminici sono compatibili con un singolo *step* di protonazione e formazione di un derivato monoprotonato. Le analisi dei dati di assorbimento con il software SPECFIT forniscono un valore di pKa per SQUIM1 pari a 6.3.<sup>6b</sup>

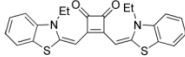
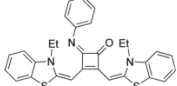
Sono stati eseguiti studi voltammetrici sul sistema modello SQUIM1 (figura13) al fine di determinare le proprietà redox generali di questa nuova classe di cromofori.



**Figura 13.** Voltammetria ciclica (CV) di SQUIM1 ottenuta in acetonitrile a temperatura ambiente, in presenza di  $\text{TEAPF}_6$  0.1 M come elettrolita supporto. Dalla curva voltammetrica è possibile notare la presenza di quattro processi redox reversibili e un processo irreversibile indicato con un asterisco.<sup>6b</sup>

Dalle curve ciclovoltammetriche (CV) è possibile ricavare i potenziali redox di ossidazione e riduzione dell'unità cromoforica. (tabella 9)



Composto	Ox	Red
	+ 0.52	- 1.82
	+ 0.16	- 2.07
	+ 0.75	- 1.80
	+ 0.28	

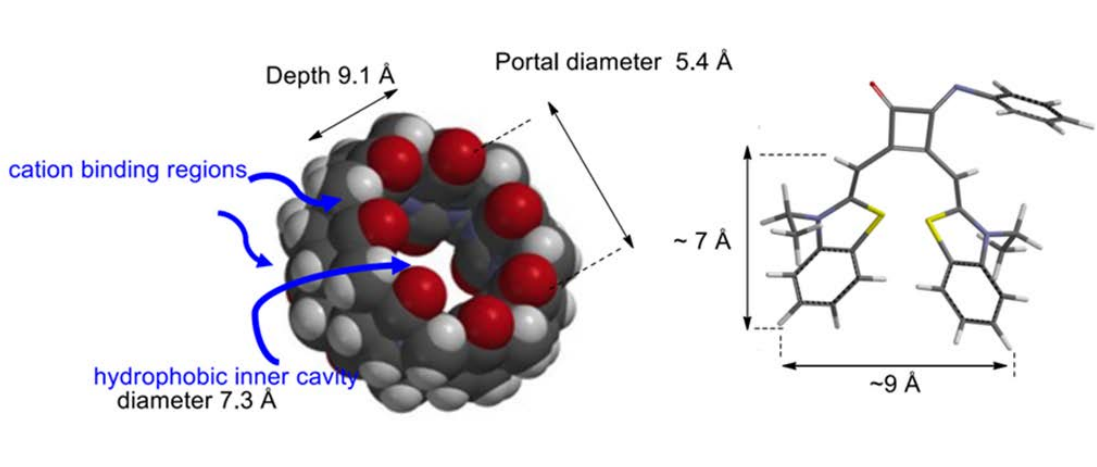
**Tabella 9.** Potenziali redox ( $E_{1/2}$  in volt vs. SCE) di 1,2-SQ e SQUIM 1 ottenuti in acetonitrile a temperatura ambiente, in presenza di un tampone TEAPF<sub>6</sub> 0.1 M.<sup>6b</sup>

Dai potenziali redox misurati per via elettrochimica è possibile stimare il potenziale redox di ossidazione allo stato eccitato per il composto di riferimento SQUIM1 impiegando la relazione riportata in equazione 1.

$$E_{ox}^* = E_{ox} - E_{0,0}$$

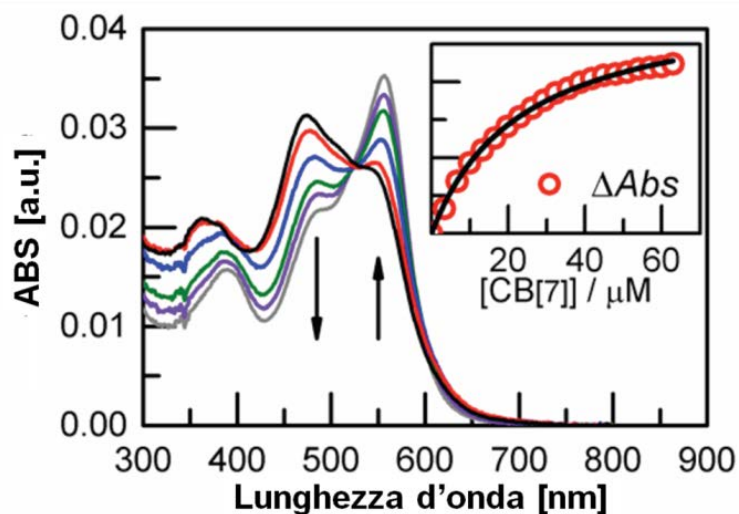
**Equazione 1.** Stima del potenziale di ossidazione di SQUIM 1 allo stato eccitato;  $E_{ox}$  è il potenziale di ossidazione misurato tramite voltammetria ciclica mentre  $E_{0,0}$  è l'energia della transizione HOMO-LUMO ricavata dalle misure spettroscopiche.

Il valore stimato di  $E_{ox}^*$  per SQUIM 1 risulta pari a -1.82 V vs SCE, potenziale che risulta maggiore rispetto al livello energetico della banda di conduzione della titania che costituisce un materiale elettrodico molto utilizzato nel campo delle celle a colorante fotosensibilizzatore.<sup>6b</sup> In vista dell'applicazione delle squarimmine in dispositivi per la conversione dell'energia solare è stato condotto uno studio di complessazione con il cucurbiturile CB[7], spesso impiegato per incapsulare cromofori organici sulla superficie della titania limitando fenomeni di fotodegradazione e aggregazione.<sup>14,6b</sup> (figura 14)



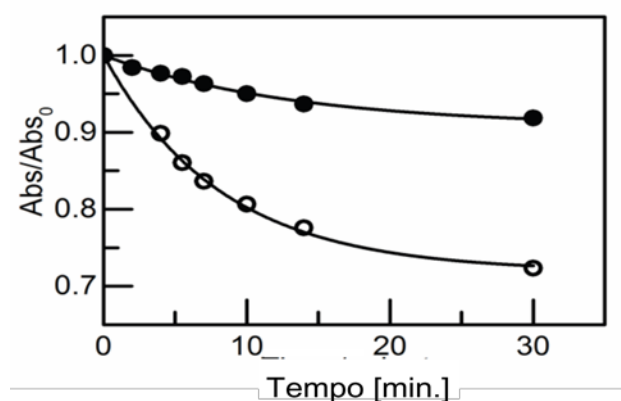
**Figura 14.** (Sx) struttura del cucurbiturile CB[7], (Dx) struttura di minima energia del composto modello SQUIM 1.<sup>6b</sup>

Negli studi di complessazione *host-guest* è stato impiegato il derivato SQUIM1 come riferimento; il processo di incapsulamento è stato studiato attraverso titolazione UV-Vis. (figura 15)



**Figura 15.** Titolazione UV-Vis di una soluzione in  $\text{CH}_3\text{CN}$   $2.5 \mu\text{M}$  di SQUIM 1 con CB[7] a temperatura ambiente.<sup>6b</sup>

I dati ottenuti nella titolazione UV-Vis sono in linea con un processo di incapsulamento che vede un rapporto SQUIM1/CB [7] pari a 1:1 con una costante di complessazione di  $(4.18 \pm 0.08) \cdot 10^4$ .<sup>6b</sup> Il complesso CB[7]/SQUIM1 mostra una resistenza alla fotodegradazione nettamente superiore rispetto al cromoforo libero come riportato nel grafico di figura 16.<sup>6b</sup>



**Figura 16.** (●) Stabilità di una soluzione del complesso CB[7]/SQUIM 1  $2.5 \mu\text{M}$  in  $\text{CH}_3\text{CN}$  all'irraggiamento a  $430 \text{ nm}$ , (○) Stabilità di una soluzione del cromoforo SQUIM 1 libero alla concentrazione di  $2.5 \mu\text{M}$  in  $\text{CH}_3\text{CN}$  all'irraggiamento a  $430 \text{ nm}$ .<sup>6b</sup>

## 4.8 Conclusioni

È stata messa a punto una nuova metodologia di funzionalizzazione di gruppi carbonilici disattivati, potenzialmente estendibile ad altri sistemi di interesse come le perilenimmidi o i carbonili altamente coniugati. Questo approccio è stato validato su sistemi 1,2-squarainici con l'introduzione di gruppi funzionali quali alogeni e funzioni esteree, sfruttabili in reazioni di post-funzionalizzazione covalente. L'uso del titanio tetraisopropossido e del riscaldamento a microonde ha reso possibile la sintesi di una nuova famiglia di cromofori organici a base squarainica che sono state denominate emisquarimmine. Questi cromofori presentano caratteristiche interessanti e sembrano preservare le proprietà tipiche dello scheletro squarainico 1,2-disostituito, suggerendone l'impiego nel campo della conversione dell'energia solare e in particolar modo come *sensitizer* in celle solari di tipo DSSC.



## 4.9 Parte sperimentale

Tutti i solventi e i reagenti sono stati impiegati come ricevuti da *Sigma Aldrich*. Il cucurbiturile CB[7] è stato sintetizzato secondo la procedura di letteratura.<sup>16</sup> Le purificazioni cromatografiche sono state eseguite usando gel di silice SiO<sub>2</sub> Kaiser gel 60 M 230-400 *mesh* seccata in stufa a 130 °C per 60 minuti o Allumina neutra *Across Organics* 50-200 mm (attività I), seccata a 130 °C per 30 minuti. Il titolo delle soluzioni di CB[7] è stata misurata utilizzando una soluzione standard di cobaltocenio esafluorofosfato in accordo con il metodo sviluppato da Yi e Kaifer.<sup>17</sup>

Gli spettri<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C NMR sono stati raccolti usando uno spettrometro FT-NMR Bruker *avance III* operante a 300 MHz e 75 MHz, tutti gli spettri sono stati collezionati a 300 K. Gli spettri IR sono stati raccolti usando il metodo del film sottile su finestra di NaCl, impiegando uno spettrometro *Thermo Scientific Nicolet 6700 FT-IR*. Gli spettri raman sono stati misurati impiegando uno spettrometro *Invia Renishaw Raman microspectrometer* equipaggiato con un laser He-Ne a 633 nm, operando a temperatura ambiente. Gli spettri di massa alta risoluzione (HRMS ESI-TOF) sono stati misurati impiegando uno strumento *Mariner Perceptive Biosystem*. I punti di fusione sono stati determinati impiegando un sistema DSC *Thermo Scientific Q20*. Le reazioni di sintesi dei derivati SQUIM -1, -2 e -3 sono state condotte impiegando uno strumento *CEM Discover* equipaggiato con un sistema di raffreddamento ad aria.

Le misure fotofisiche sono state compiute in CH<sub>3</sub>CN degassato alla temperatura di 298 K. Gli spettri UV-Vis sono stati raccolti impiegando uno spettrofotometro *Perkin Elmer λ650* o *Varian Cary 5000 UV-Vis-NIR spectrophotometer*. Le misure di emissione di fluorescenza sono state ottenute utilizzando un *Varian Cary Eclipse spectrofluorimeter*, equipaggiato con un fototubo *Hamamatsu R928 phototube*. Le misure di resa quantica di fluorescenza sono state eseguite seguendo il metodo di Demas e Crosby,<sup>18</sup> impiegando come standard il perilene in soluzione di etanolo ( $\Phi = 0.92$ ).<sup>19</sup>

I tempi di vita di fluorescenza sono stati misurati con uno strumento *Edinburgh FLS920* equipaggiato con una *TCC 900 card* per l'acquisizione in *time-correlated single-photon counting experiments*, un detector *Hamamatsu H5773-04* e un laser a diodi *LDH-P-C-405* con risoluzione di 1 ns. Le misure elettrochimiche sono state condotte in atmosfere inerte (argon) utilizzando soluzioni CH<sub>3</sub>CN preventivamente degassate con argon. Nelle misure di voltammetria ciclica (V), è stato impiegato in qualità di elettrodo di lavoro, un elettrodo di *glassy carbon* di area (0.08 cm<sup>2</sup>) e un contro elettrodo di platino, il riferimento è costituito da un elettrodo AgQRE. I valori di potenziali sono stati riportati in riferimento all'SCE misurando il potenziale di AgQRE rispetto al ferrocene (Fc) (E<sub>1/2</sub> = 0.39 V vs SCE per Fc<sup>+</sup>/Fc). Le concentrazioni delle soluzioni impiegate sono dell'ordine

di  $1 \cdot 10^{-3}$  M per in derivato SQUIM e 0.1M per l'elettrolita di supporto tetraetilammonio esafluorofosfato (TEAPF<sub>6</sub>). La velocità di scansione impiegata è compresa fra 0.05 e 10 V/s con un errore sperimentale stimato di  $\pm 10$ mV.

I calcoli DFT riportati sono stati eseguiti impiegando il *software* di calcolo Spartan10; per la determinazione della struttura di minima energia di SQUIM 1 è stato impiegato un funzionale densità B3LYP 6-31G\* in condizioni di vuoto.

#### 4.9.1 Sintesi di N-etilbenzotiazolio ioduro

In un pallone a due colli da 200 mL si caricano in atmosfera inerte 10 g ( $6.74 \cdot 10^{-2}$  mol) di 2-metilbenzotiazolo e 21.1g ( $1.35 \cdot 10^{-1}$  mol) di iodoetano. la soluzione viene riscaldata a riflusso per 8.5 ore e successivamente raffreddata a 20 °C. Alla sospensione raffreddata si aggiungono 30 mL di etere dietilico quindi si filtra il solido in sospensione e lo si lava con due aliquote da 20 mL di etanolo freddo (0 °C) e due aliquote da 20 mL di etere dietilico. Il solido risultante viene seccato a pressione ridotta per 6 ore ottenendo 6.09 g di una polvere bianca (resa 30 %). p.f. 193.4-193.8 (lit. p.f. 190-192 °C), <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.48 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.93-7.87 (ddd,  $J = 8.5, 7.3, 1.3$  Hz, 1H), 7.83-7.78 (ddd,  $J = 8.1, 7.3, 1$  Hz, 1H), 4.77 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 3.23 (s, 3H), 1.46 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  177.7, 141.3, 130.2, 129.9, 128.9, 125.5, 117.5, 45.6, 17.6, 14.0.; ESI-MS C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NS<sup>+</sup> calc. per (178 [M]<sup>+</sup>), trovato 178.

#### 4.9.2 Sintesi di 1,2-SQ

In un pallone a due colli da 100 mL si sciolgono 2.17 g ( $7.11 \cdot 10^{-3}$  mol) di N-etilbenzotiazolio ioduro in 70 mL di DMSO. Alla soluzione si aggiungono 453  $\mu$ L ( $2.31 \cdot 10^{-3}$  mol) di dietilsquarato e 1.3 mL ( $1.77 \cdot 10^{-2}$  mol) di Et<sub>3</sub>N. La soluzione gialla viene riscaldata a 80 °C per 3 ore. Alla scomparsa del dietilsquarato (Rf 0.9, toluene/EtOAc 1:1) si diluisce la miscela di reazione con 150 mL di etile acetato e 150 mL di acqua deionizzata, il pH della fase acquosa viene corretto a pH = 6 con HCl 1 M. La fase organica viene lavata con tre aliquote da 50 mL di acqua deionizzata. Si anidrifica la fase organica con MgSO<sub>4</sub> per 30 minuti, si filtra il solido e si rimuove il solvente a pressione ridotta. Il crudo viene purificato via cromatografia sul gel di silice eluendo con toluene/EtOAc per ottenere 956 mg di un solido rosso rubino (resa 73 %). p.f. 260 °C dec., <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  7.74 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2 H), 7.37 (d,  $J = 3.9$  Hz, 4 H), 7.21 – 7.09 (m, 2H), 5.87 (s, 2 H), 4.28 (q,  $J = 6.7$  Hz, 4 H), 1.29 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  190.3, 173.5, 156.3, 140.7, 126.8, 126.2, 122.8, 122.1, 111.1, 81.7, 11.7, ESI-MS calc. per C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> (433, [M-H]<sup>+</sup>), trovato 433.

### 4.9.3 Metodo generale di sintesi dei derivati SQUIM -1, -2 e -3

In un tubo per microonde si caricano in atmosfera inerte la squaraina 1,2-SQ e il derivato anilिनico d'interesse. Alla soluzione si aggiunge  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ . La sospensione risultante viene riscaldata a 80-90°C in condizioni di irraggiamento microonde a temperatura controllata per 2.5-8 min. La sospensione risultante viene spenta con una soluzione di  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturo ed estratta con tre porzioni da 75 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le fasi organiche riunite sono lavate con 30 mL di una soluzione acquosa 2M di  $\text{HCl}$ , anidificate con  $\text{MgSO}_4$  ed evaporate a residuo. Il residuo viene purificato via cromatografia su gel di silice o allumina neutra.

### 4.9.4 Sintesi di SQUIM 1

1,2-SQ (130.1 mg, 0.301 mmol), anilina (2.6 mL),  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (260  $\mu\text{L}$ , 0.924 mmol). 90 °C, 100 W, 5 min. Lapurificazione viene condotta via cromatografia *flash* con  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (eluente: toluene/EtOAc 9:1) e fornisce un solido rosso scuro con riflessi metallici verdi (31.6mg, 20.5 %).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.71 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.58 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.44 – 7.20 (m, 8 H), 7.20 – 7.12 (m, 1 H), 7.10 – 6.99 (m, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 5.76 (s, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 2 H), 4.24 – 4.10 (m, 2 H), 1.38 – 1.25 (m, 6 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}d_6$ )  $\delta$  183.3, 169.5, 166.1, 159.7, 155.9, 151.6, 148.1, 141.1, 140.6, 137.4, 128.8, 128.2, 128.1, 126.9, 126.7, 126.6, 125.9, 125.3, 123.2, 122.9, 122.8, 121.9, 121.7, 119, 111.1, 110.2, 82.4, 81.5, 11.6, 11.4; FT-IR (NaCl, film sottile)  $\nu$  3058 – 2852, 1719, 1653, 1586  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS ESI-TOF ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calc. per ( $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{OS}_2^+$ ) 508.151; trovato, 508.149.

### 4.9.5 Sintesi di SQUIM 2

1,2-SQ (160.4 mg, 0.371 mmol), 3-bromoanilina (3.3 mL),  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (245  $\mu\text{L}$ , 0.871 mmol). 84 °C, 65 W, 8 min. Lapurificazione viene condotta via cromatografia *flash* con  $\text{SiO}_2$  (eluente: toluene/EtOAc 1:1 e successivamente 1:3), fornendo un solido rosso scuro con riflessi metallici verdi (45.9 mg, 21 %)  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.73 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.50 – 7.05 (m, 10H), 5.95 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.32 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 4.19 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.38 – 1.25 (m, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  182.58, 170.30, 165.40, 160.76, 156.24, 152.53, 149.76, 140.96, 140.54, 129.95, 128.86, 128.17, 126.81, 126.70, 126.64, 125.97, 125.54, 125.15, 122.79, 122.30, 121.99, 121.79, 121.12, 112.66, 111.13, 110.36, 82.19, 81.58, 11.61, 11.43; 586 ; FT-IR (NaCl, film sottile)  $\nu$  3062 – 2871, 1720, 1651, 1582  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS ESI-TOF ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calc. per ( $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{BrN}_3\text{OS}_2^+$ ) 586.062; trovato, 586.074.

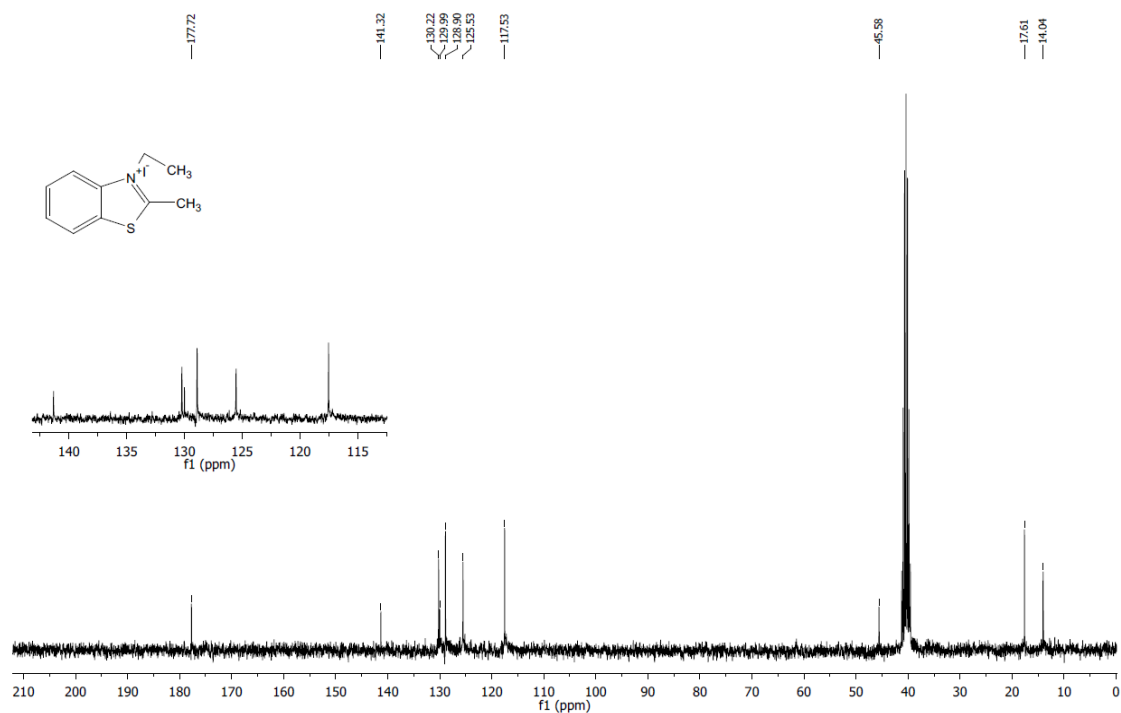
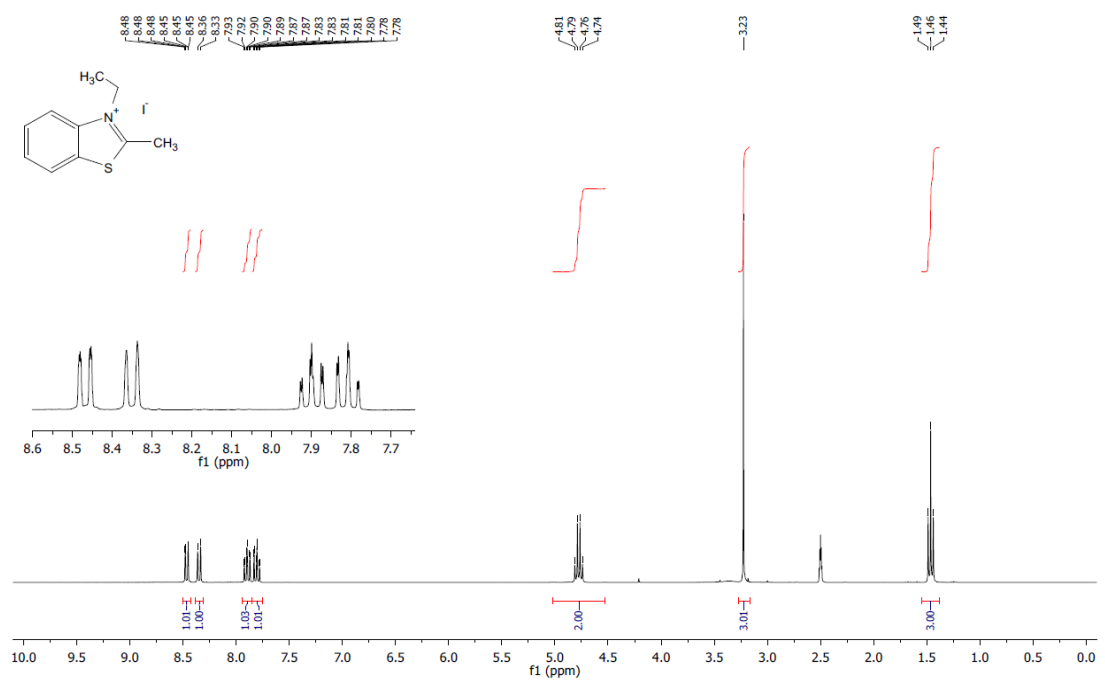
### 4.9.6 Sintesi di SQUIM 3

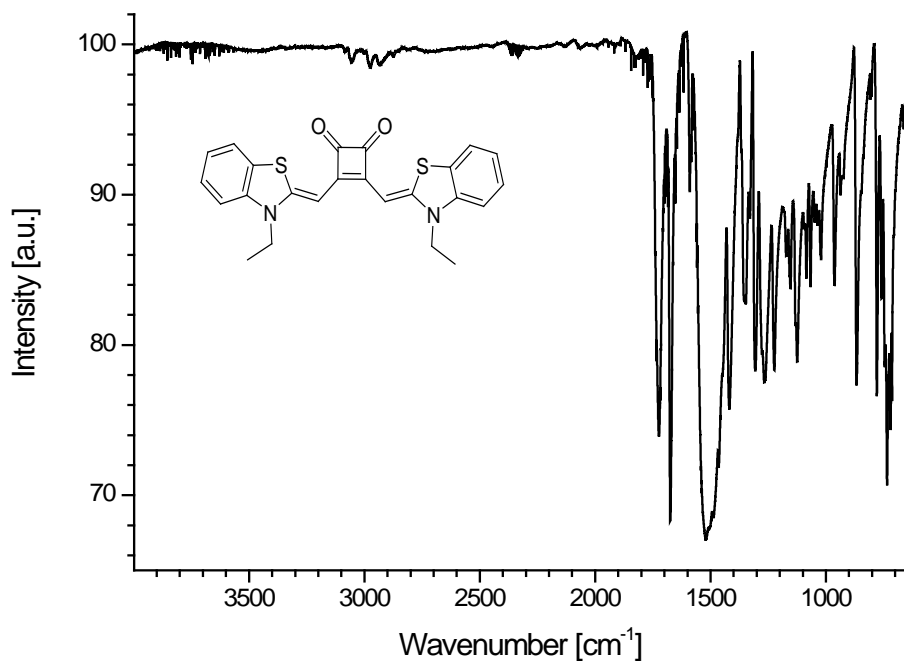
1,2-SQ (112.1 mg, 0.259 mmol), etil3-amminobenzoato (3.1 mL) a 45°C,  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (245  $\mu\text{L}$ , 0.871 mmol). 82 °C, 30 W, 2.5 min. Lapurificazione viene condotta via cromatografia

*flash* con SiO<sub>2</sub> (eluente: toluene/EtOAc9:1, successivamente 1:1 e in fine con 1:3 + 5% MeOH), fornendo un solido rosso scuro con riflessi metallici verdi (53.1 mg, 35.4 %). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.80 – 7.71 (m, 3H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.45 – 7.24 (m, 5H), 7.15(t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.36 - 4.18 (m,6H), 1.36 – 1.25 (m, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 182.1, 169.9, 165.9, 160.9, 156,152.9, 148.1, 140.9, 140.6, 130, 128.9, 128.5, 128.2, 127.1, 126.9, 126.7, 126.5, 126.0 ,123.7, 123.0, 122.8, 122.3, 122.0, 121.8, 111.2, 110.5, 82.2, 60.6, 14.2, 14.1, 11.6, 11.5,11.4.; FT-IR (NaCl, film sottile) ν 3062 – 2872, 1715, 1652, 1587 cm<sup>-1</sup>; HRMS ESI-TOF(*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calc. per (C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>), 580.172; trovato, 580.167.

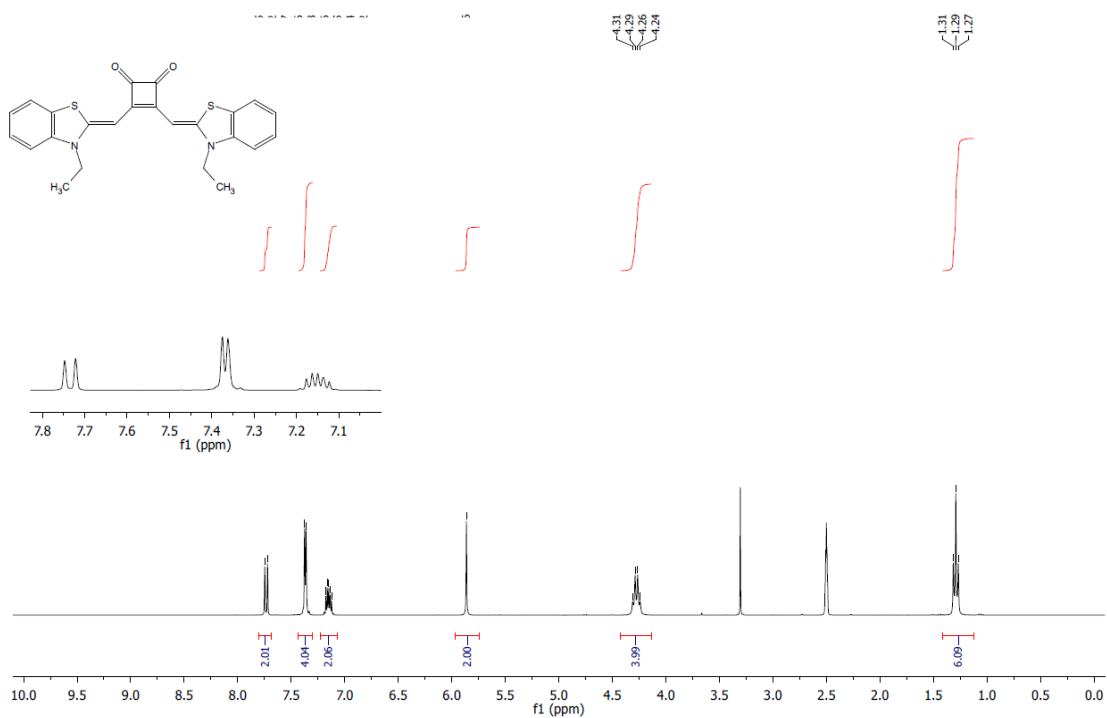


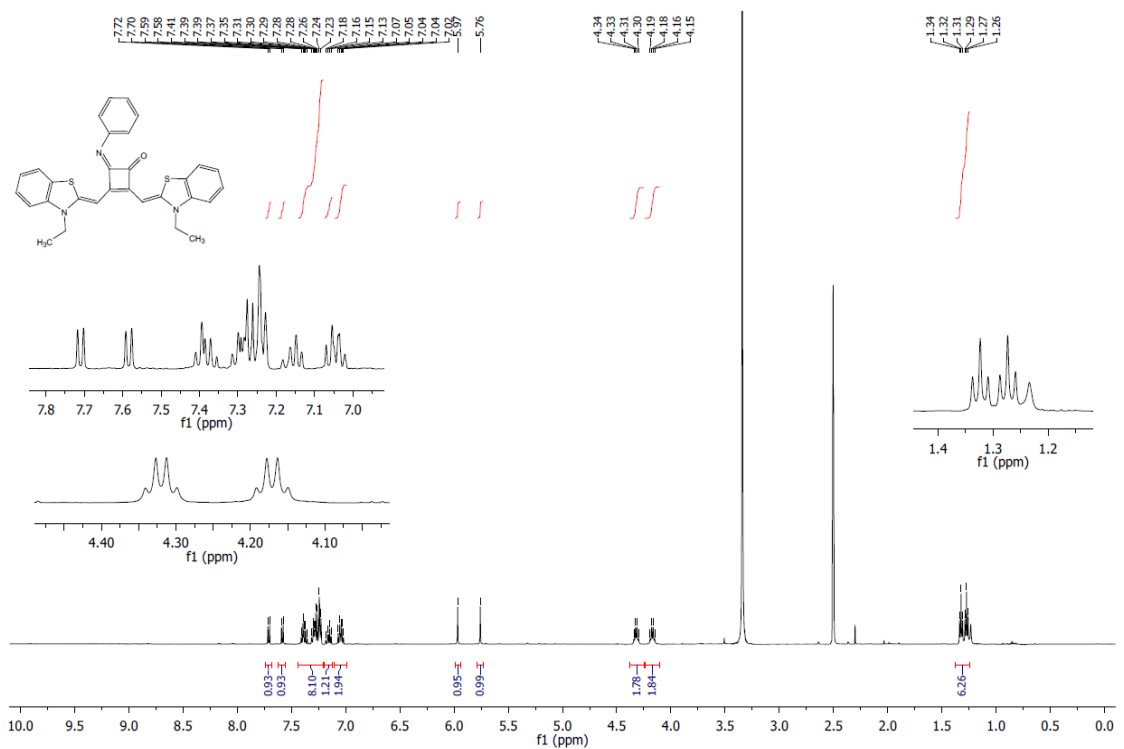
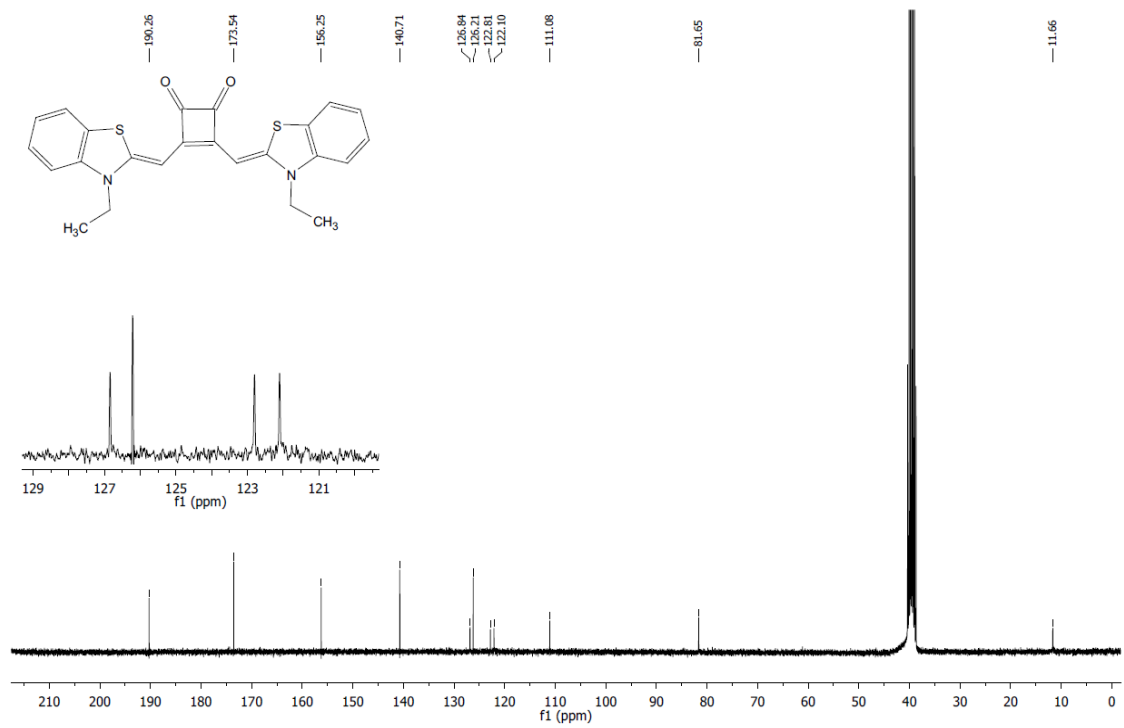
## 4.10 Appendice

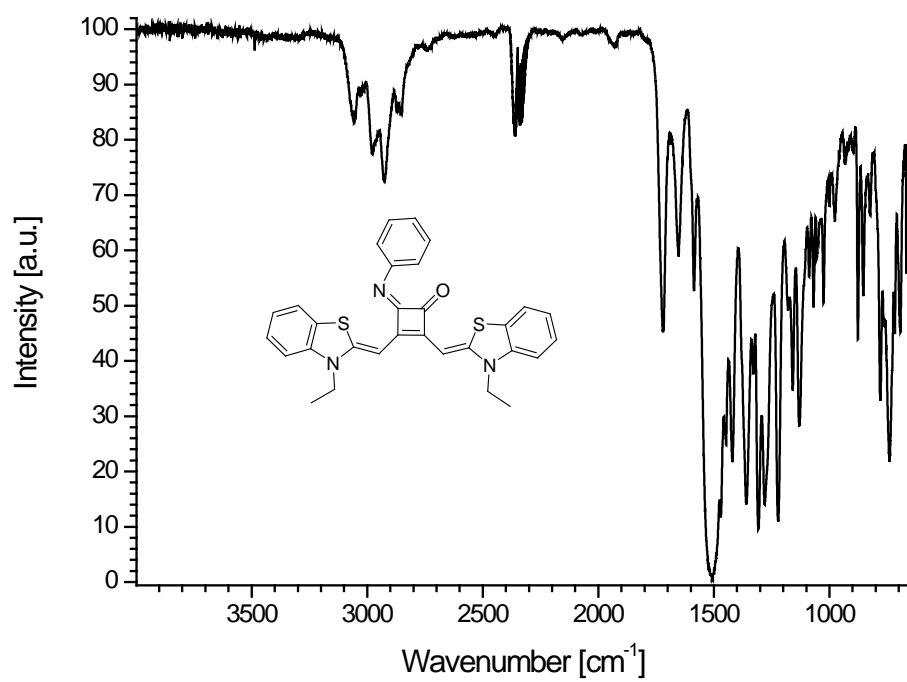
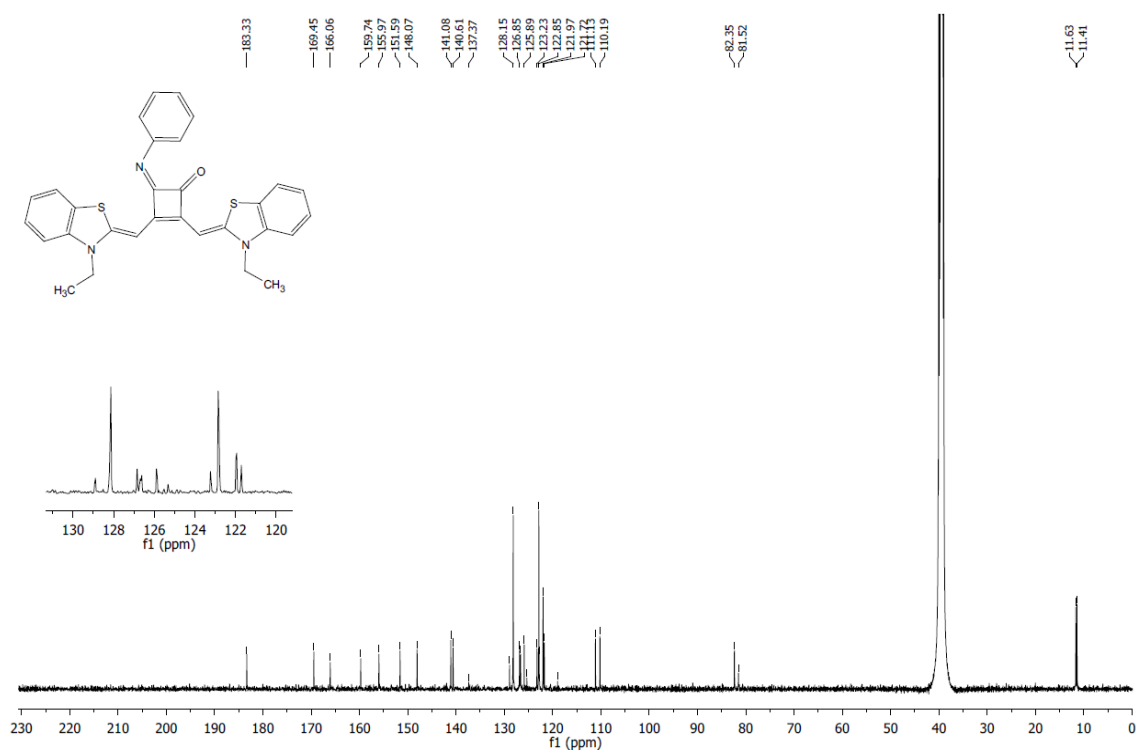


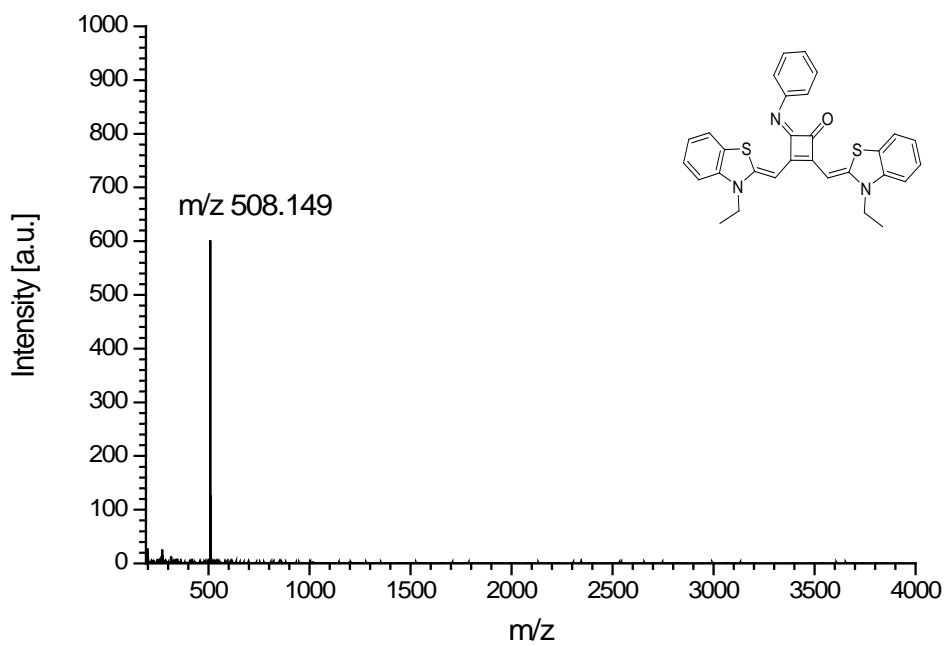


<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz DMSO-d<sub>6</sub>, 1,2-squaraine derivative 4

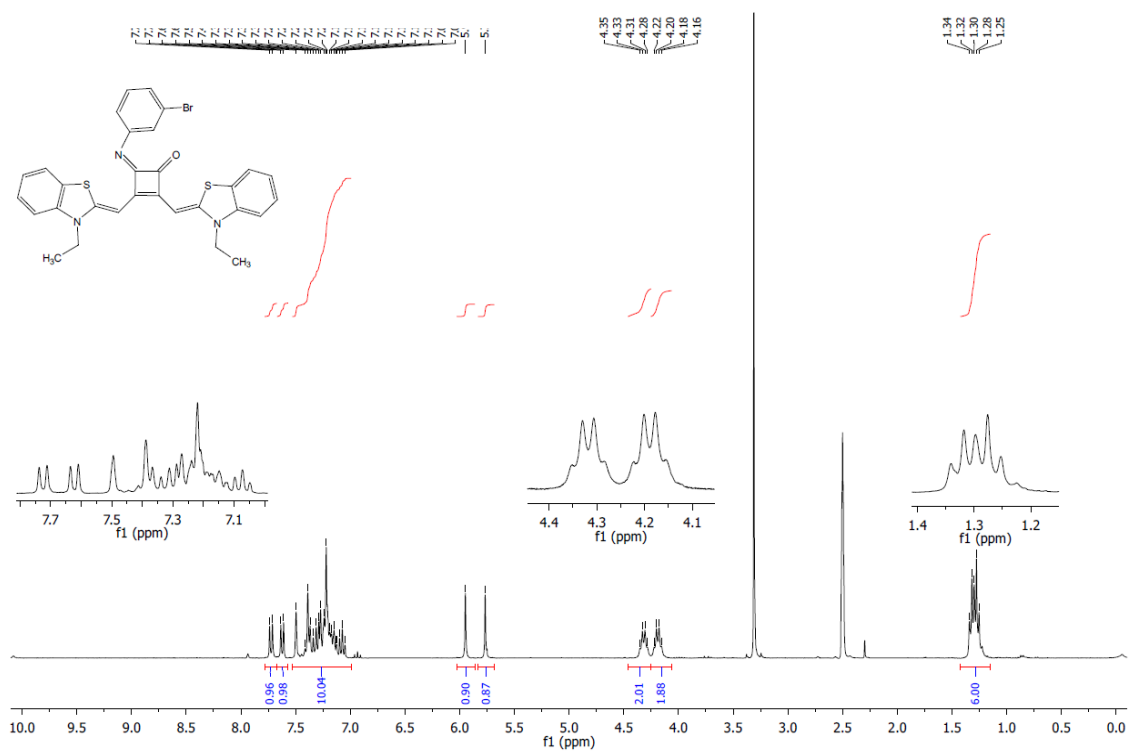


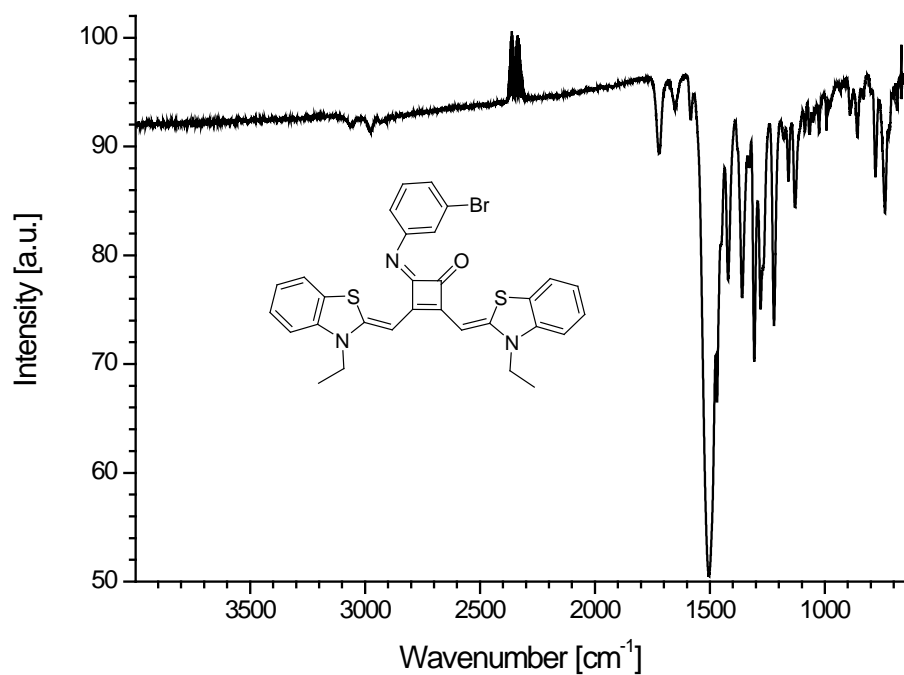




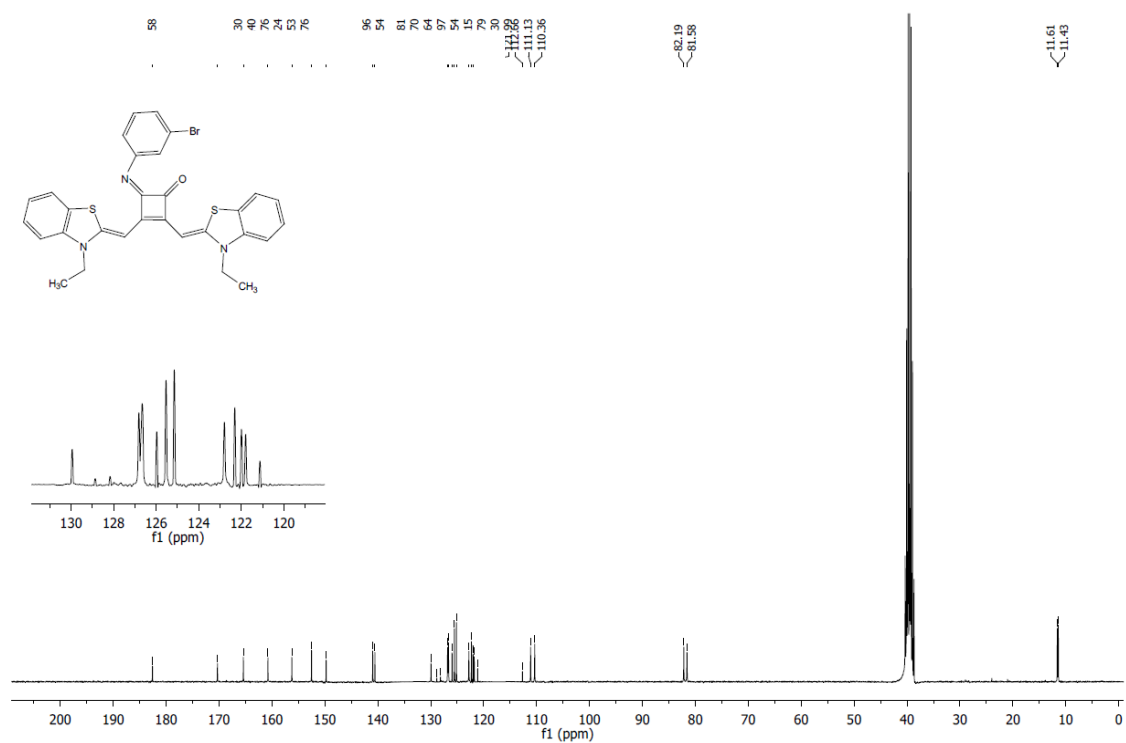


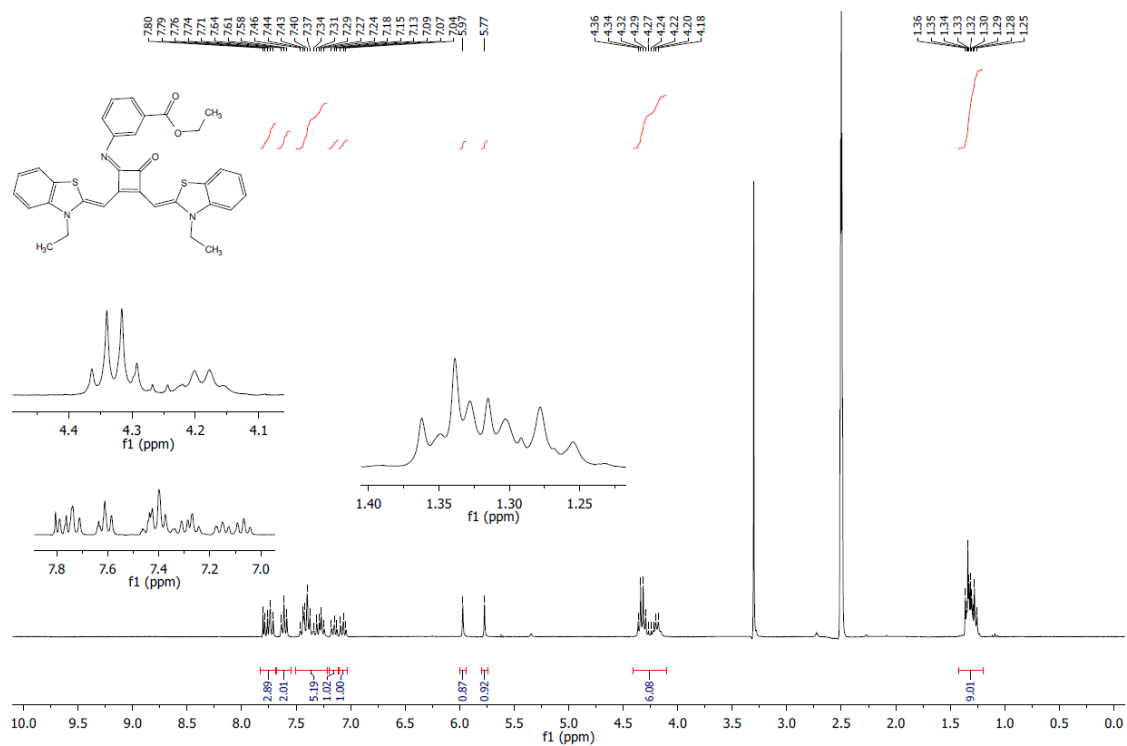
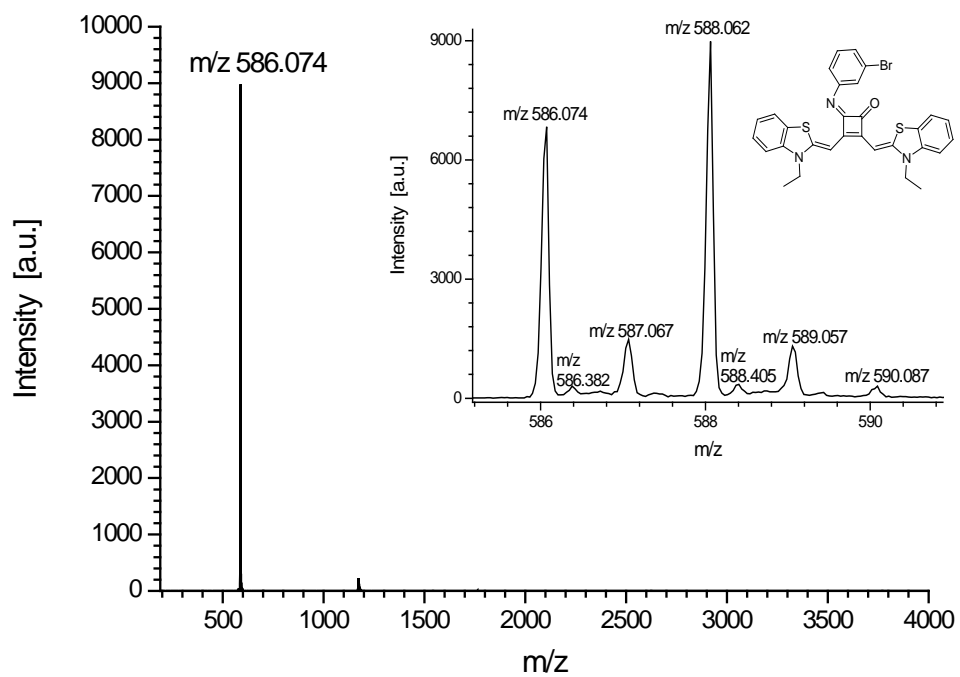
1

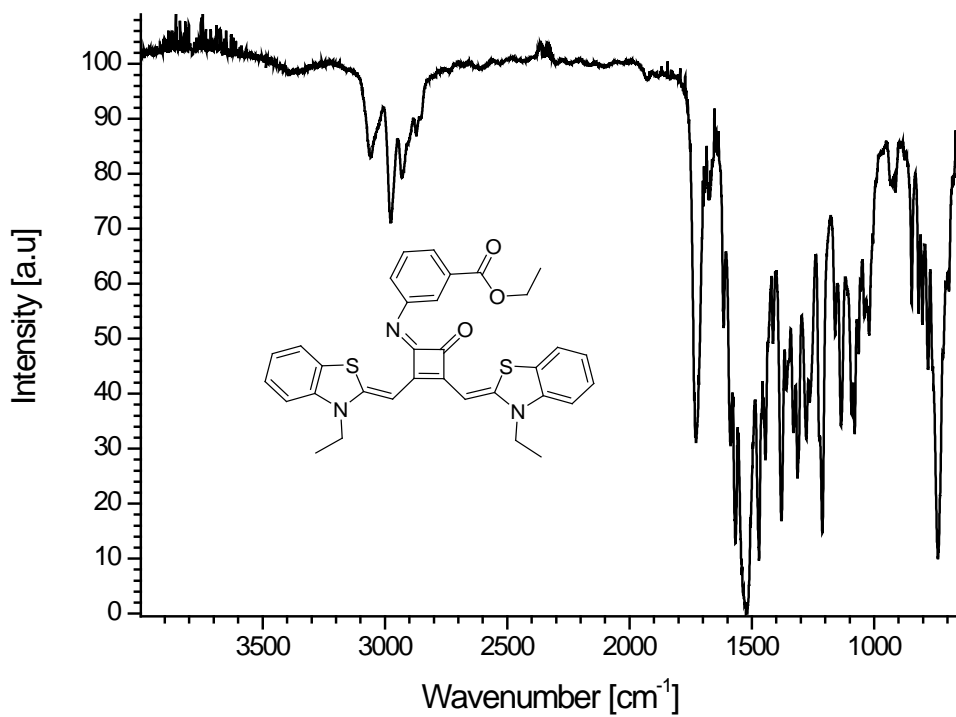
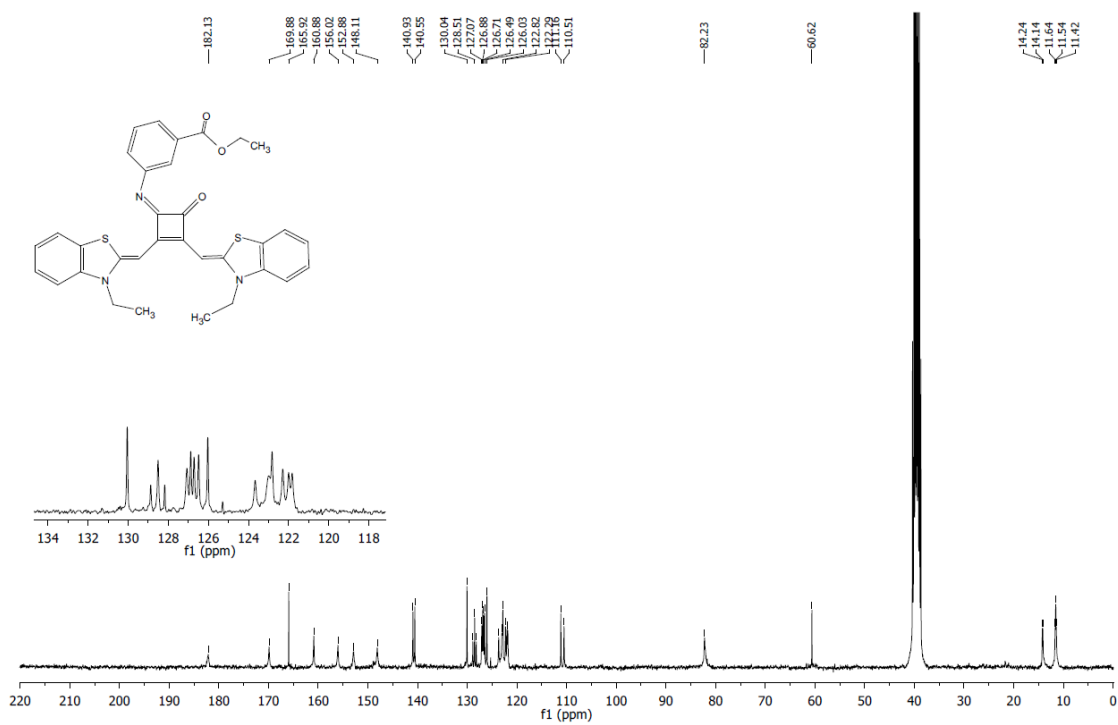




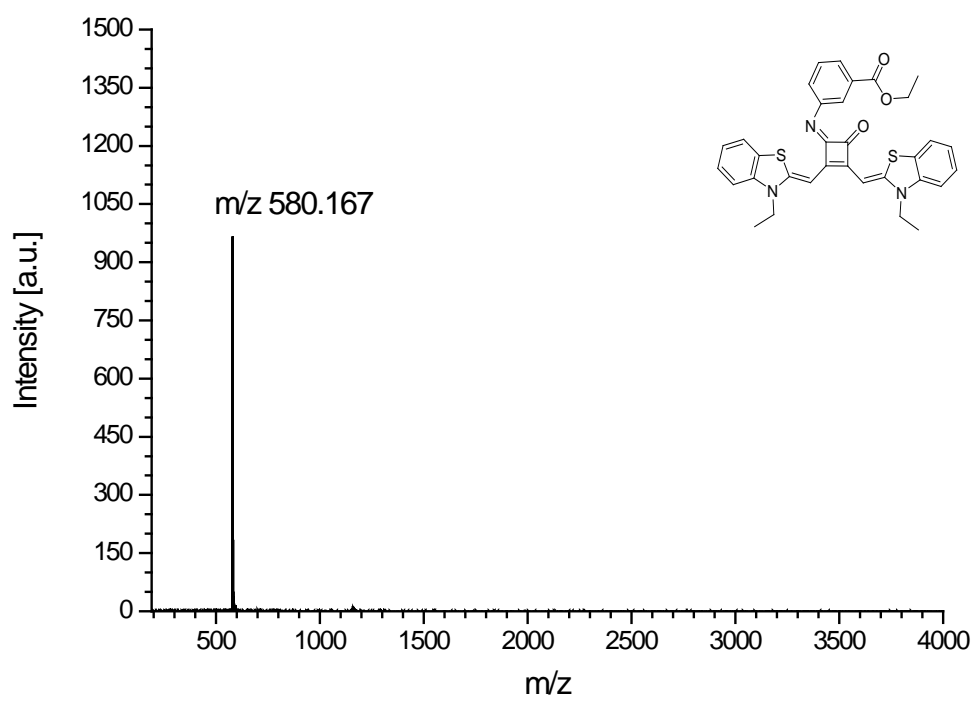
<sup>13</sup>C-NMR 75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 1,2-squaraine derivative 1b











## 4.11 Bibliografia

1. a) L. Beverina and P. Salice, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 1207–1225. b) E. Ronchi, R. Ruffo, S. Rizzato, A. Albinati, L. Beverina, and Giorgio A. Pagani, *Org. Lett.*, **2011**, 13 (12), 3166–3169.
2. Y. Zhu, J., P. Malerich, Viresh H. Rawal, *Angew. Chem.*, **2010**, 122, 157–160.
3. James R. Johnson, N. Fu, E. Arunkumar, W. Matthew Leevy, Seth T. Gammon, D. Piwnica-Worms, Bradley, D. Smith, *Angew. Chem.*, **2007**, 119, 5624–5627.
4. C. Chen, R. Wang, L. Guo, N. Fu, H. Dong, and Y. Yuan, *Org. Lett.*, **2011**, 13 (5), 1162–1165.
5. K. Funabiki, H. Mase, Y. Saito, A. Otsuka, A. Hibino, N. Tanaka, Miura, Y. Himori, T. Yoshida, Y. Kubota, and M. Matsui, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 1246–1249.
6. a) F. Silvestri, Michael D. Irwin, L. Beverina, A. Facchetti, Giorgio A. Pagani, Tobin J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130 (52), 17640–17641. b) De Filippo C.C., Tang H., Ravotto L., Bergamini G., Salice P., Mba M., Ceroni P., Galoppini E., Maggini M.; *Eur. J. Org. Chem.*; **2014**; 20(21), 6412–6420.
7. M Nilsing, P Persson, L Ojamäe ; *Chem. phys. lett.*, **2005**, 415, iss. 4-6, 375-380.
8. F. Dénès, M. Pichowicz, G. Povie, and P. Renaud; *Chem. Rev.*, **2014**, 114 (5), pp 2587–2693.
9. Jason C. Sanchez, and William C. Trogler; *Macr. Chem. and Phy.*, **2008**, 209, 1527-1540.
10. H. Hiroki, K. Ogata, S.-i. Fukuzawa, *Synlett*, **2013**, 24, 843-846.
11. R. Carlson, U. Larsson, L. Hansson, *Acta chem. Scand.*, **1992**, 46, 1211-1214.
12. Scott E. Denmark, Jiping Fu, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 2763–2793.
13. Y. Chi, Yong-Gui Zhou, and X. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68 (10), 4120–4122.
14. M. Freitag, E. Galoppini, *Langmuir*, **2010**, 26 (11), 8262–8269.
15. M. Freitag, E. Galoppini, *Energy Environ. Sci.*, **2011**, 4, 2482-2494.
16. J. Zhao, H.-J. Kim, J. Oh, S.-Y. Kim, J. W. Lee, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, 40, 4233-4235.

17. S. Yi, A. E. Kaifer, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 10275-10278.
18. G. A. Crosby, J. N. Demas, *J. Phys. Chem.*, **1971**, 75, 991-1024.
19. *Handb. Photochem.*, 3rd ed. / ed., Boca Raton, CRC/Taylor & Francis, **2006**.

## Host–Guest Systems

## Synthesis and Electronic Properties of 1,2-Hemisquarimines and Their Encapsulation in a Cucurbit[7]uril Host

Christian C. De Filippo,<sup>[a]</sup> Hao Tang,<sup>[b]</sup> Luca Ravotto,<sup>[c]</sup> Giacomo Bergamini,<sup>[c]</sup> Patrizio Salice,<sup>[a]</sup> Miriam Mba,<sup>[a]</sup> Paola Ceroni,<sup>\*,[c]</sup> Elena Galoppini,<sup>\*,[b]</sup> and Michele Maggini<sup>\*,[a]</sup>

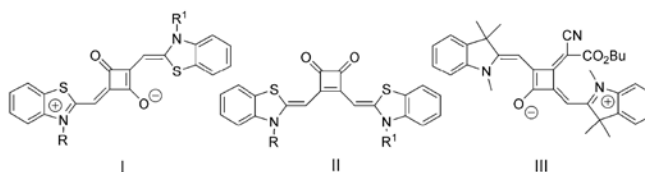
**Abstract:** The synthesis of a new class of robust squaraine dyes, colloquially named 1,2-hemisquarimines (1,2-HSQiMs), through the microwave-assisted condensation of aniline derivatives with the 1,2-squaraine core is reported. In CH<sub>3</sub>CN, 1,2-HSQiMs show a broad absorption band with a high extinction coefficient and a maximum at around  $\lambda = 530$  nm, as well as an emission band centered at about  $\lambda = 574$  nm, that are pH dependent. Protonation of the imine nitrogen

causes a redshift of both absorption and emission maxima, with a concomitant increase in the lifetime of the emitting excited state. Encapsulation of the chromophore into a cucurbit[7]uril host revealed fluorescence enhancement and increased photostability in water. The redox characteristics of 1,2-HSQiMs indicate that charge injection into TiO<sub>2</sub> is possible; this opens up promising perspectives for their use as photosensitizers for solar energy conversion.

## Introduction

Squaraines (SQs) **I** and **II** are organic chromophores that are derivatives of squaric acid. Among the most common SQ structures are the 1,3-regioisomers<sup>[1]</sup> (**I**) obtained by condensation of anhydrobases with squaric acid. These 1,3-SQ derivatives, which belong to the family of cyanine dyes, have been used as light harvesters or photosensitizers in organic<sup>[2]</sup> and hybrid organic–inorganic solar cells (DSCs)<sup>[3]</sup> or photodetectors<sup>[4]</sup> for their wide and highly tunable absorption range, as well as other favorable photophysical and electrochemical properties.

Specifically, 1,3-SQ dyes exhibit intense light absorption bands in the visible/near-infrared (NIR) region of the spectrum, NIR fluorescence with high quantum yields and nanosecond lifetimes,<sup>[4,5]</sup> and excited-state reduction potentials negative



enough to allow electron transfer to acceptors such as fullerenes<sup>[6]</sup> or the TiO<sub>2</sub> conduction band.<sup>[7]</sup> In addition, the spectroscopic and redox properties of SQ dyes, in particular, the HOMO–LUMO levels, are tunable by varying the substituents on the squaric acid moiety.<sup>[8]</sup> 1,3-SQs also have a broad range of applications in different areas, such as imaging, nonlinear optics, and photodynamic therapy.<sup>[1]</sup> The 1,2-SQ regioisomers (**II**) have two cross-conjugated  $\pi$ -electron systems spanning from the heteroaromatic donor to the carbonyl acceptors and, for this reason, are regarded as merocyanine-type chromophores. 1,2-SQs can be prepared in excellent yields by condensing suitable precursors (i.e., the anhydrobase of the immonium salt **2**; Scheme 1) with squarate ester **3**.<sup>[9]</sup> The synthetic methods to access 1,2-SQs selectively, however, were developed only very recently and, to date, remain limited to a few reports.<sup>[9,10]</sup> For this reason, 1,2-SQs have not yet been studied as extensively as their 1,3-SQ counterparts, despite their attractive properties, including high electrochemical reversibility; increased solubility; absorption in the  $\lambda = 550$  nm region, which is complementary to that of the 1,3-SQs; and low-lying HOMO levels, which are potentially useful to increase the open-circuit voltage ( $V_{oc}$ ) of solar cells. Another class of compounds related structurally to 1,3-SQs are the core-substituted 1,3-SQs (**III**) that

[a] C. C. De Filippo, Dr. P. Salice, Dr. M. Mba, Prof. M. Maggini  
Department of Chemical Sciences, University of Padova  
Via Marzolo 1, 35131 Padova (Italy)  
Fax: (+) 30498275050  
E-mail: michele.maggini@unipd.it

[b] Dr. H. Tang, Prof. E. Galoppini  
Department of Chemistry, Rutgers University  
73 Warren Street, Newark, NJ - 07102 (USA)  
E-mail: galoppin@rutgers.edu

[c] L. Ravotto, Dr. G. Bergamini, Prof. P. Ceroni  
Department of Chemistry "G. Ciamician"  
Via Selmi 2, 40126 Bologna (Italy)  
E-mail: paola.ceroni@unibo.it

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201400039>.

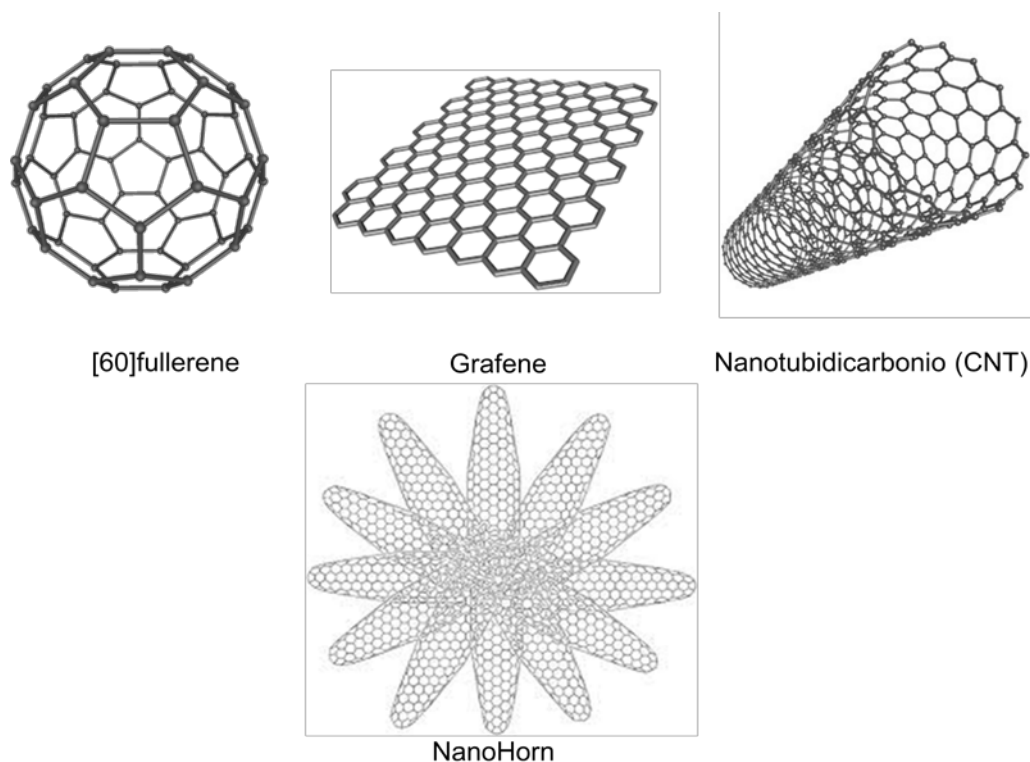




## CAPITOLO 5: FUNZIONALIZZAZIONE DI NANOSTRUTTURE DI CARBONIO

### 5.1 Introduzione: Le nanostrutture di carbonio

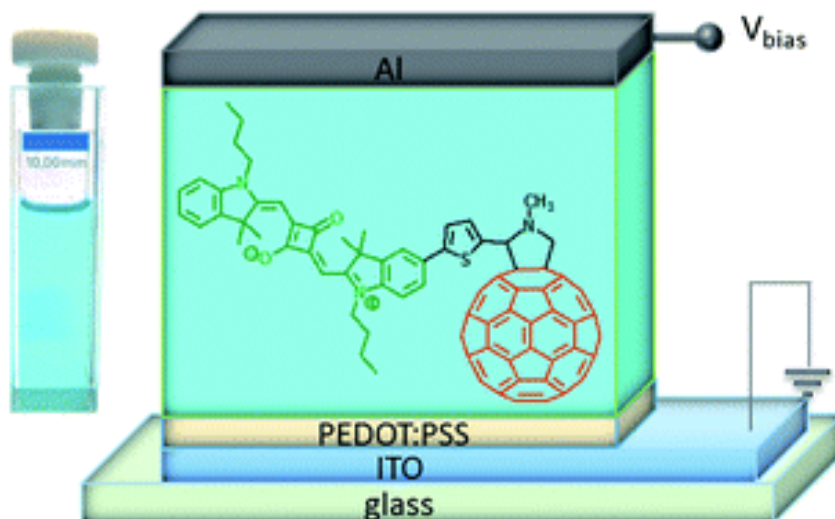
Con il termine generale “nanostrutture di carbonio” (CNS) si indica una famiglia di materiali a base carboniosa che presentano interessanti caratteristiche elettroniche, ottiche e meccaniche,<sup>1</sup> legate alla struttura assunta dall'insieme di atomi di carbonio a ibridazione  $sp^2$  da cui sono formati. Alcuni esempi di nanostrutture di carbonio sono mostrati in figura 1. Le prime CNS a essere studiate, i fullereni, presentano un numero di atomi di carbonio ben definiti (60, 70, 84...) arrangiati nello spazio secondo una geometria sferica.<sup>2a,2b,2c</sup> Esse sono caratterizzate da un comportamento sostanzialmente molecolare. I nanotubi di carbonio (CNT), i materiali grafenici e i cosiddetti nano-corni (nanohorns) presentano invece caratteristiche assimilabili piuttosto a quelle delle strutture macromolecolari.<sup>3</sup>



**Figura 1.** Esempi di nanostrutture di carbonio, nell'ordine [60]fullerene, grafene, un nanotubo di carbonio, carbon nano-horns.

Le CNS presentano basse solubilità nei comuni solventi organici.<sup>4</sup>Questo ne riduce notevolmente il campo di applicazione, rendendo costoso e poco accessibile lo sfruttamento delle proprietà elettrochimiche e fotofisiche. Uno dei principali obiettivi della funzionalizzazione chimica delle CNS è quello di aumentarne la solubilità. L'introduzione di gruppi funzionali nella struttura carboniosa ha inoltre importanti effetti sulle proprietà

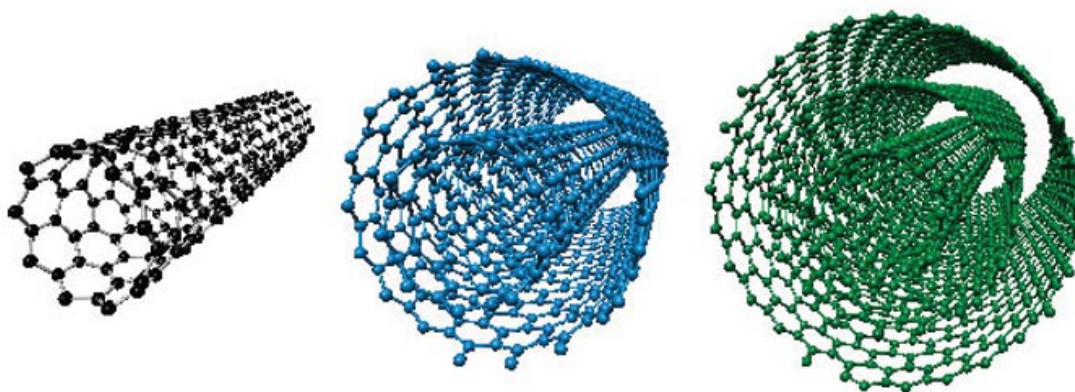
elettroniche delle CNS e permette di realizzare nanosistemi destinati ad applicazioni come, ad esempio, il fotovoltaico organico,<sup>5</sup> la sensoristica (figura 2),<sup>6,7</sup> l'elettronica molecolare e la compatibilizzazione con matrici di tipo polimerico per realizzare materiali compositi ad alte prestazioni.<sup>8,9a,9b</sup>



**Figura 2.** Diade donatore-accettore in cui un derivato 1,3 squarainico è legato al fullerene per applicazione nel campo dei foto-detector organici.<sup>7</sup>

## 5.2 I nanotubi di carbonio e la loro funzionalizzazione

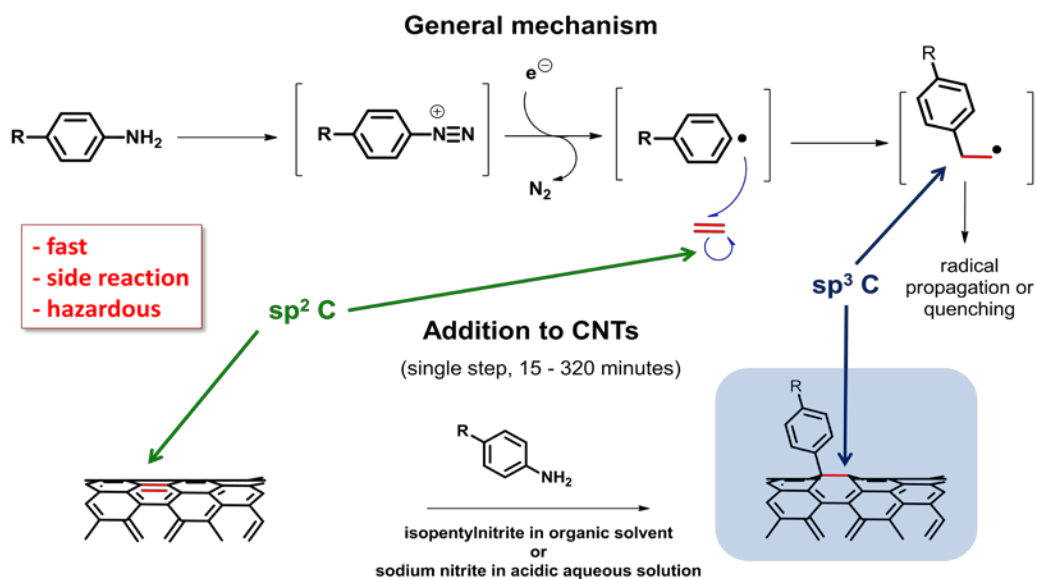
I nanotubi di carbonio (CNT) sono CNS caratterizzate da una struttura cilindrica della lunghezza dell'ordine dei micrometri e un diametro compreso fra il nanometro e i 50 nm. Esistono diverse tipologie di CNT: quelli a parete singola (SWCNT), a parete doppia (DWCNT) e a parete multipla (MWCNT, figura 3).



**Figura 3.** Procedendo da sinistra a destra sono riportate le strutture 3D di: SWCNT (*single wall*CNT), DWCNT (*double wall* CNT) e MWCNT (*multi wall* CNT).

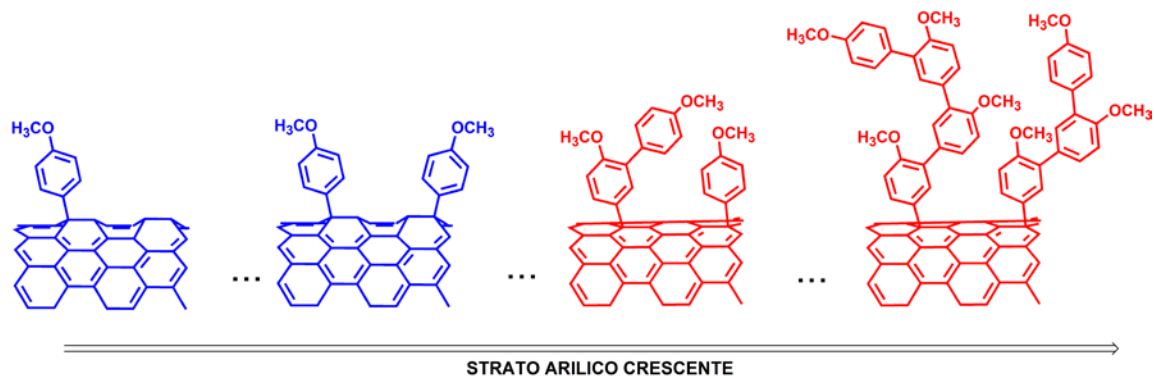
Esistono diverse metodologie di funzionalizzazione dei CNT, tra le quali l'aggiunta di sali di diazonio, riportata nello schema 1, riveste una particolare importanza.<sup>10</sup>





**Schema 1.** La reazione di addizione dei sali di diazonio ai nanotubi di carbonio.<sup>10</sup>

La reazione di addizione dei sali di diazonio ai CNT, nota come reazione di *Tour*,<sup>10</sup> rappresenta uno dei metodi più rapidi ed efficienti per funzionalizzare i CNT. Essa è in grado di conferire al prodotto finale un alto grado di funzionalizzazione (FG, inteso come il numero di gruppi funzionali legati sulla superficie  $sp^2$  per coppia di atomi di carbonio). I prodotti della reazione di *Tour* sono nanostrutture che presentano un alto grado di funzionalizzazione, il cui scheletro  $sp^2$  può risultare tuttavia eccessivamente degradato, tanto da comportare la perdita di proprietà chimico-fisiche desiderabili, come ad esempio, la conducibilità elettrica. D'altra parte, la reattività dei radicali arilici è tale che essi possono reagire anche con unità ariliche precedentemente addizionate allo scheletro carbonioso, dando luogo alla crescita di oligomeri,<sup>11</sup> schematizzati in figura 4. La presenza di questo strato arilico limita le interazioni del nanotubo con l'ambiente circostante schermandone la superficie; effetto potenzialmente dannoso qualora si intenda sfruttare tali interazioni, ad esempio per realizzare sistemi donatore-accettore tipicamente utilizzati nel campo del fotovoltaico organico.<sup>12a,12b</sup>



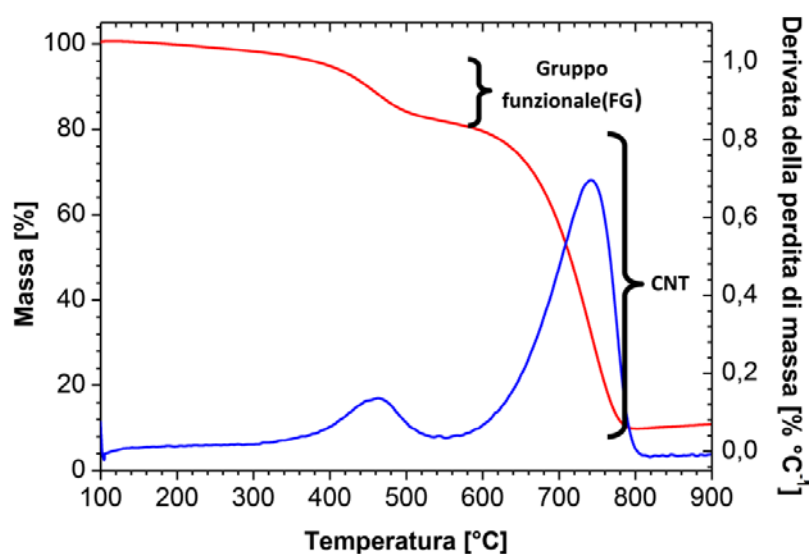
**Figura 4.** Formazione dello strato arilico che avvolge un CNT a seguito dell'addizione non selettiva e incontrollata dei radicali arenici.<sup>11</sup>

Al fine di ottenere un materiale con la solubilità desiderata risulta necessario controllare opportunamente i parametri di reazione quali temperatura e il tempo di reazione attraverso i quali si possono limitare i fenomeni di crescita dello strato arilico e aumentare notevolmente la riproducibilità del processo. Per risolvere le problematiche di controllo della reazione di *Tour* ai CNT l'approccio in flusso continuo sembra offrire la miglior soluzione, potendo controllare minuziosamente parametri critici come la temperatura, il tempo di reazione ed il mescolamento.<sup>13,14</sup> L'approccio fluidico potrebbe rappresentare un valido strumento per estendere la processabilità di queste CNS su scale sensibilmente maggiori rispetto a quelle di laboratorio, e quindi rendere la tecnologia di funzionalizzazione applicabile alla produzione di materiali per dispositivi tecnologici di uso comune.<sup>14</sup>

### 5.3 Introduzione alla caratterizzazione delle nanostrutture di carbonio

Ad eccezione dei fullereni, i cui derivati funzionalizzati possono essere caratterizzati con le tecniche comunemente impiegate per piccole molecole (NMR, MS, HPLC), la caratterizzazione dei derivati di CNT, grafene, nano-coni ha bisogno di metodologie tipiche della scienza dei materiali, quali le analisi termogravimetriche o quelle che si basano sullo scattering della luce (DLS, *Dynamic light scattering*).<sup>15a,15b,15c</sup>

**L'analisi termogravimetrica (TGA)** è una tecnica di che misura il cambiamento chimico o fisico di un campione in funzione di una variazione di temperatura<sup>16a,16b</sup>(figura5)



**Figura 5.** Termogramma di nanotubi di carbonio (CNT) funzionalizzati (in blu è riportata la derivata della perdita di massa rispetto alla temperatura).<sup>17</sup>

Dal termogramma riportato in figura 5 è possibile notare come i gruppi funzionali legati ai CNT e i CNT stessi presentino differenti temperature di decomposizione.<sup>16a</sup>Ciò rende possibile la determinazione dei gruppi funzionali legati (*Functional group*, FG) alla nanostruttura rispetto alla massa del campione.<sup>16b,17</sup>

Se  $P_{CNT,500}$  è il peso residuo dei CNT a 500 °C prima della combustione e  $PM_C$  è il peso atomico del C, le moli di atomi di carbonio nei CNT ( $mol_C$ ) risultano:

$$mol_C = \frac{P_{CNT,500}}{PM_C}$$

**Equazione 1.** Calcolo delle moli di carbonio appartenenti ai nanotubi di carbonio presenti in un campione di CNT funzionalizzati.

Le moli dei gruppi funzionali ( $mol_{FG}$ ) si ricavano dal valore della perdita di peso fino a 400 °C diviso la massa molecolare del gruppo funzionale ( $PM_{FG}$ ). (equazione 2)

$$mol_{FG} = \frac{(P_{CNT,100} - P_{CNT,400})}{PM_{FG}}$$

**Equazione 2.** Calcolo delle moli di gruppo funzionale (FG) presenti sulla superficie  $Sp^2$  dei CNT.

Conoscendo le moli di gruppo funzionale FG è possibile calcolare il grado di funzionalizzazione della nanostruttura di carbonio (FD), parametro importante per valutare le proprietà del materiale nanostrutturato finale. (equazione 3)

$$FD = \frac{mol_{FG}}{mol_C}$$

**Equazione 3.** Calcolo del grado di funzionalizzazione dei CNT, la relazione è valida per tutte le nanostrutture di carbonio.

**La spettroscopia Raman** è un ulteriore strumento molto importante per caratterizzare i nanotubi.<sup>15b</sup> Infatti le nanostrutture di carbonio essendo strutture omonucleari, non presentano modi di vibrazione che portino a variazioni del momento di dipolo e quindi sono scarsamente attive all'IR. Tuttavia, essendo il reticolo  $sp^2$  altamente coniugato, le vibrazioni strutturali portano elevate variazioni della polarizzabilità e quindi sono caratterizzati da modi Raman molto attivi. La spettroscopia ottica Raman permette di misurare quelle transizioni non-lineari tra stati vibrazionali a diversa energia associate a una variazione della polarizzabilità del sistema molecolare in esame, evidenziando transizioni vibrazionali caratterizzate da variazioni nulle del momento di dipolo elettrico di legame e perciò non visibili con la spettroscopia IR. I fotoni incidenti sul campione vengono riflessi con un'energia uguale (*scattering* elastico o di tipo *Rayleigh*) oppure con

energia maggiore (*scattering* tipo Stokes) o inferiore (*scattering* anti-Stokes) rispetto ai fotoni incidenti. (figura 6)

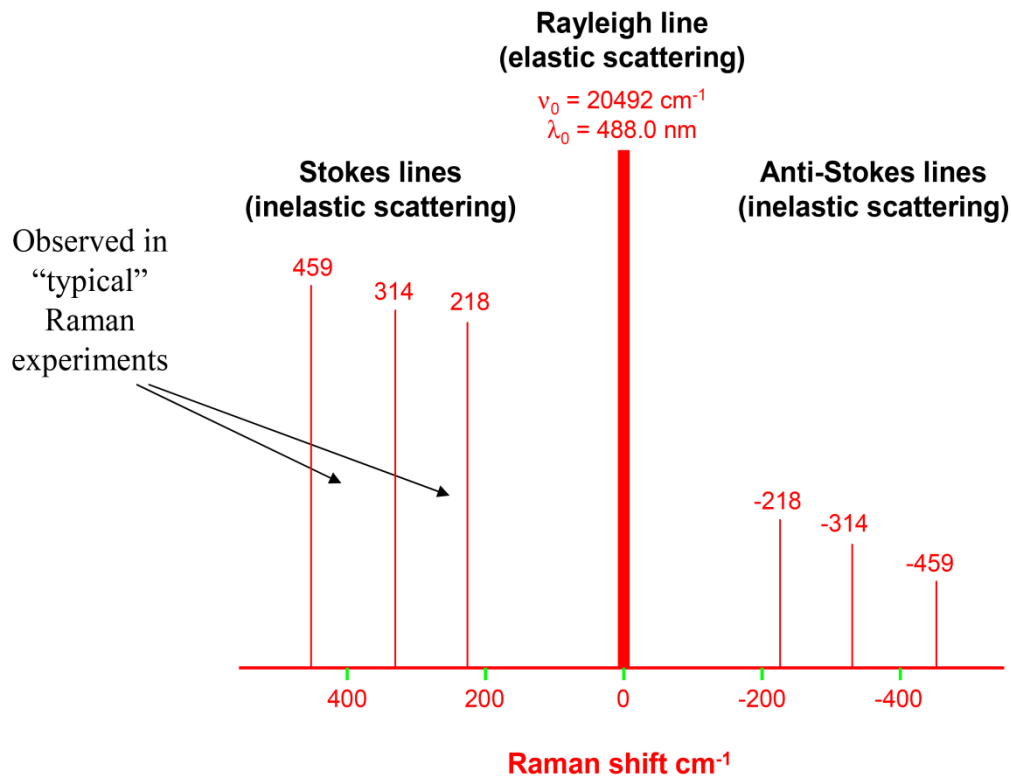


Figura 6. Spettro raman di CCl<sub>4</sub>.<sup>15d</sup>

La differenza di energia osservata nei fotoni riflessi dal campione, detta *shift* Raman (equazione 4) è legata alla differenza di energia fra gli stati vibrazionali coinvolti nella transizione e direttamente proporzionale alla variazione della polarizzabilità della struttura molecolare in esame.

$$\Delta\omega_{scattering} = \left( \frac{1}{\lambda_0} - \frac{1}{\lambda_1} \right)$$

**Equazione 4.** Calcolo dello *shift* raman dove  $\lambda_0$  corrisponde alla lunghezza d'onda della radiazione incidente mentre  $\lambda_1$  corrisponde alla lunghezza d'onda dei fotoni che subiscono *scattering* a seguito dell'interazione con il campione.

Nel caso specifico delle nanostrutture di carbonio, la spettroscopia Raman fornisce diversi tipi di indicazioni qualitative:

Le RBM (*radial breathing mode*): rappresentano le vibrazioni radiali delle strutture a simmetria cilindrica o sferica (CNT e Buckminster fullereni) in particolare nella regione a basse frequenze, solitamente al di sotto dei 400 cm<sup>-1</sup>, sono presenti i segnali associati alle RBM di SWCNT, segnali inversamente proporzionale al diametro del nanotubo stesso.<sup>17,18,19</sup> (equazione 5)

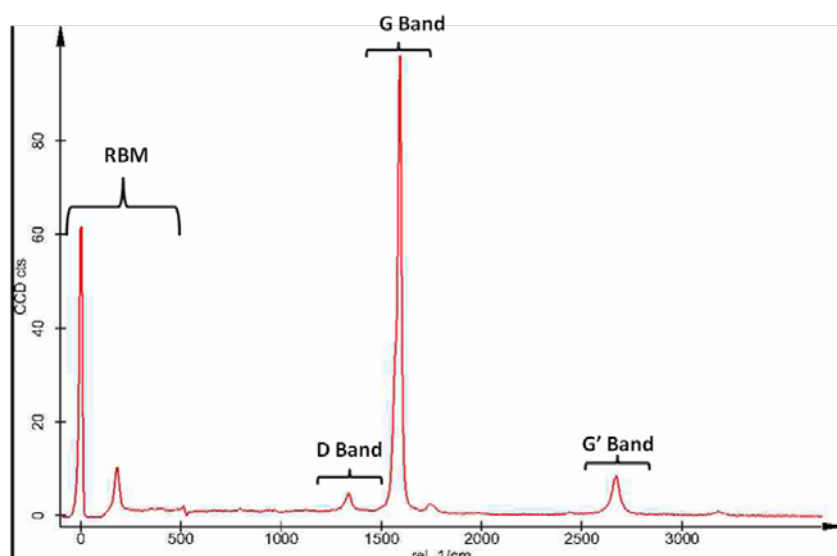
$$\omega = \frac{C}{d_t}$$

**Equazione 5.** Relazione fra la frequenza delle RBM e il diametro nel nanotubo  $d_t$ .<sup>18,19</sup>

**Zona D (diamond):** centrata nell'intervallo tra 1250 e 1450  $\text{cm}^{-1}$ , banda derivante dai difetti del reticolo  $\text{sp}^2$ , ad esempio le vibrazioni associate alla presenza di atomi di C ibridizzati  $\text{sp}^3$ . Per basse densità di difetti, la banda D cresce d'intensità all'aumentare del grado di funzionalizzazione covalente.<sup>17</sup>

**Zona G (graphite):** centrata nell'intervallo tra 1550 e 1650  $\text{cm}^{-1}$ , rappresenta le vibrazioni del reticolo degli atomi di carbonio ibridizzati  $\text{sp}^2$ .

**Zona G':** tra 2500 e 2900  $\text{cm}^{-1}$ , banda spettrale indotta dalle vibrazioni non longitudinali lungo la CNS. (Figura 7) Tipicamente, la perdita delle caratteristiche elettroniche a seguito di un'eccessiva funzionalizzazione porta ad una perdita in intensità della banda G'.

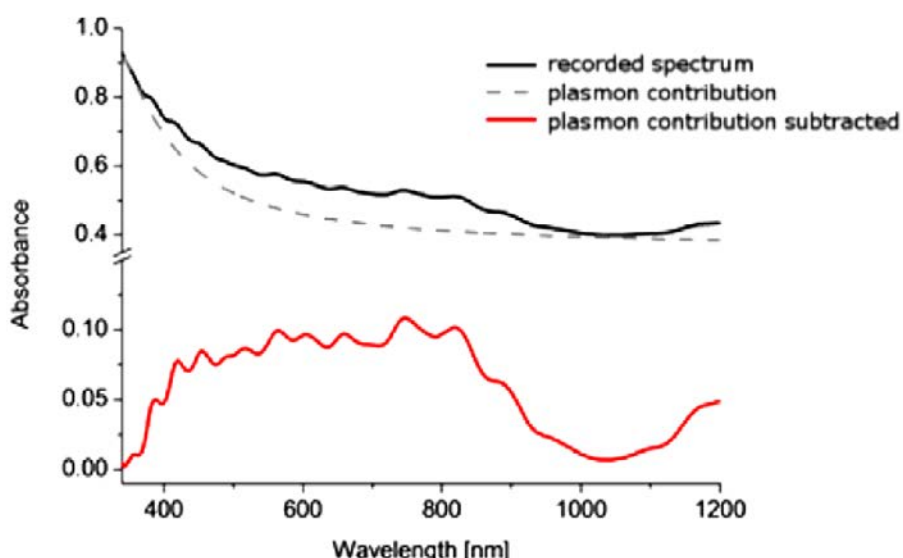


**Figura 7.** Spettro Raman di SWCNT prima della funzionalizzazione, la banda D relativa i difetti reticolari è poco intensa, come atteso per nanotubi non funzionalizzati e purificati.

L'introduzione di gruppi funzionali porta ad un incremento nella densità dei difetti del sistema e quindi del numero di atomi di carbonio  $\text{sp}^3$  presenti sulla CNS, effetto che viene evidenziato dall'incremento del rapporto fra le bande Raman D e G dopo la reazione di funzionalizzazione.

**La spettroscopia UV-Vis-NIR** è spesso utilizzata nello studio delle nanostrutture di carbonio: le nanostrutture di carbonio sono caratterizzate dall'avere un ampio spettro di assorbimento che copre l'intero spettro UV-vis-NIR e per questa ragione gli spettri sono riportati nell'intervallo 260-1400 nm. Ciò è dovuto dalla presenza di un assorbimento di tipo plasmonico centrato nell'UV. Tuttavia, la densità ottica rilevabile nel visibile non è particolarmente intensa e quindi la presenza di unità cromoforiche che presentano

elevati assorbimenti nella regione del visibile è facilmente rilevabile da semplici misure spettrofotometriche, misure che possono fornire una stima del grado di funzionalizzazione della CNS quando si è a conoscenza del coefficiente di estinzione del gruppo funzionale, nell'ipotesi che lo stesso non subisca variazioni a seguito dell'interazioni con il reticolo  $sp^2$ . Nel caso particolare dei SWCNT, emergono bande quantizzate come conseguenza del confinamento della densità degli stati, risultando nelle cosiddette singolarità di Van Hove nella struttura a bande. Tali transizioni sono sovrapposte al contributo plasmonico e sono specifiche per i SWCNT.<sup>17,20</sup> (figura 8)



**Figura 8.** Spettro UV-Vis-NIR di SWCNT: In nero è riportato lo Spettro di assorbimento di un campione di SWNT con una concentrazione di  $0.02\text{mg mL}^{-1}$ . La linea tratteggiata rappresenta il contributo plasmonico e la linea rossa lo spettro di assorbimento con le bande di Van Hove dopo sottrazione del contributo plasmonico.<sup>20</sup>

Il **Dynamic light scattering** è una tecnica utilizzata nel determinare il profilo di distribuzione delle dimensioni di molecole o particelle in soluzione o sospensione. In particolare consente di misurare il diametro solvodinamico di aggregati in soluzione, in base ad un modello matematico che correla l'intensità della luce, diffusa dall'interazione con le particelle che si muovono in soluzione, con il loro volume. I parametri che determinano il diametro solvodinamico sono correlati mediante l'equazione di Stokes-Einstein

$$d_s = \frac{K_B T}{6\pi\eta D}$$

**Equazione 6.** L'equazione di Stokes-Einstein, dove  $K_B$  è la costante di Boltzmann,  $T$  la temperatura espressa in Kelvin,  $d_s$  il diametro solvo dinamico,  $\eta$  la viscosità cinematica del solvente e  $D$  è il coefficiente di diffusione.

La relazione di Stoke-Einstein è ricavata nell'approssimazione di particelle perfettamente sferiche, nel caso delle CNS, eccezion fatta per le cosiddette “buckyballs” come il fullerene[60], questa approssimazione è piuttosto grossolana e i valori di  $d_s$  ricavati vengono considerati in maniera qualitativa, confrontandoli con quelli del materiale non funzionalizzato (pristino).

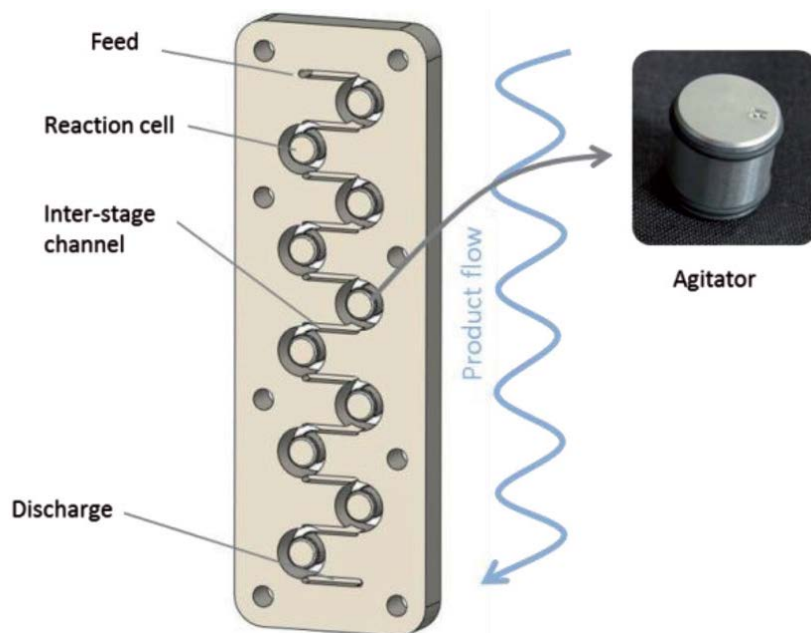
## 5.4 Funzionalizzazione in flusso continuo di CNT

L'obiettivo del lavoro è stato quello di mettere a punto un protocollo in flusso continuo per la funzionalizzazione di SWCNT caratterizzato da elevata riproducibilità, facilmente attuabile da personale non esperto nel campo delle tecnologie fluidiche ed in grado di produrre campioni funzionalizzati con le proprietà desiderate. La reazione di funzionalizzazione scelta come reazione modello è stata l'addizione ai SWCNT del sale di 4-(metossifenil) diazonio generato *in situ* tramite reazione fra la 4-metossianilina e l'isopentilnitrito. Per fare questo si è deciso di impiegare come dispositivo fluidico un reattore commerciale prodotto dalla AM *Technology* chiamato Coflore®.<sup>14</sup> (figura 9)



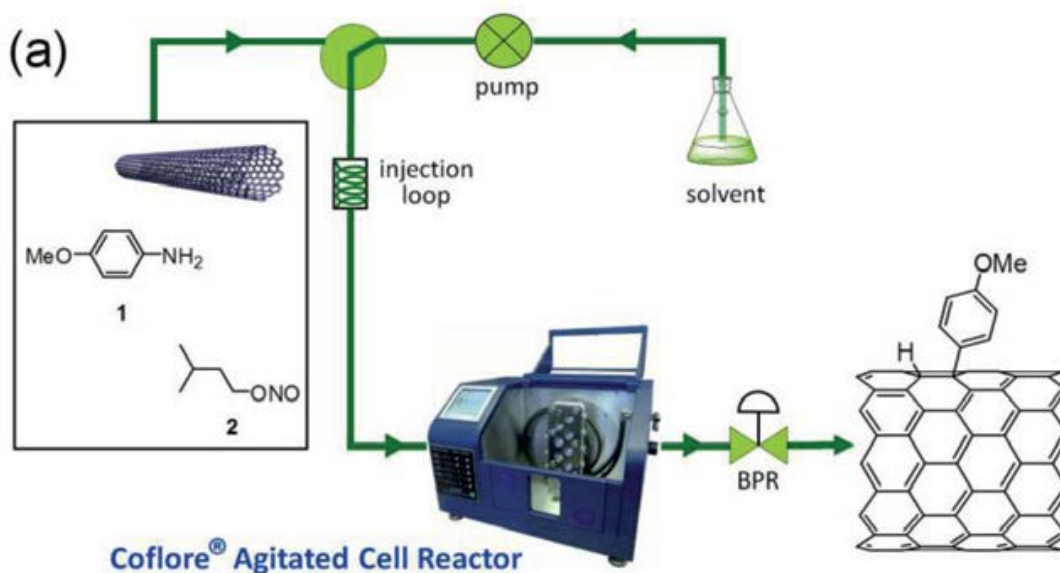
**Figura 9.** Il reattore Coflore® impiegato per gli esperimenti in flusso continuo.<sup>14</sup>

Il sistema, mostrato in figura 5, è progettato per trattare sospensioni e sistemi eterogenei con elevata riproducibilità. Consiste in una serie di celle riscaldate in PTFE del volume totale nominale di 20 mL ( $V_{reale}$  14 mL) al cui interno vengono inseriti degli agitatori metallici (figura 10) che si muovono grazie ad un sistema pneumatico che produce una oscillazione a frequenza variabile, rendendo possibile il trattamento di reagenti in sospensione.<sup>14</sup>



**Figura 10.** Schema del dispositivo fluidico agitato, in dettaglio uno degli agitatori cilindrici.<sup>14</sup>

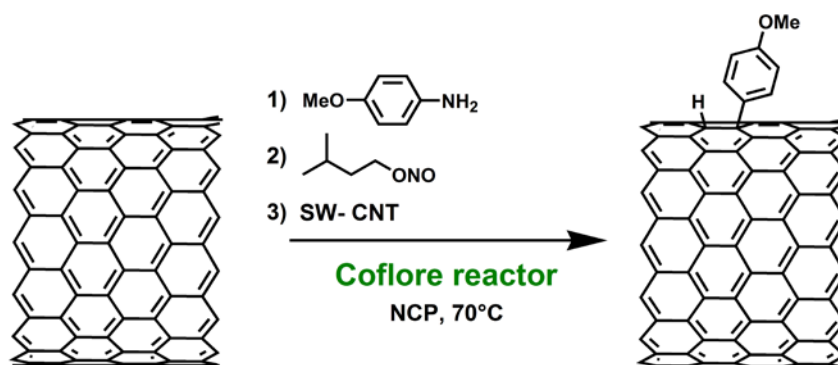
Il reattore è stato interfacciato ad un sistema costituito da una pompa Flom<sup>®</sup>, in grado di produrre un flusso massimo di 10 mL/min e dotato di *loop* di caricamento del volume di 5 mL per facilitare il *loading* della dispersione di SWCNT contenente l'anilina e l'isopentilnitrito (schema 2).<sup>14</sup>



**Schema 2.** Struttura schematica del sistema fluidico impiegato. a) rappresenta la soluzione caricata nel *loop* da 5 mL, BPR è la valvola di contropressione.

La reazione è stata condotta a 70 °C in NCP (N-cicloesil-2-pirrolidone), che si è rivelato un ottimo solvente per condurre reazioni di funzionalizzazione delle CNS (schema 3).<sup>4</sup>





**Schema 3.** Reazione modello usata per lo studio del processo di addizione del sale di diazonio in condizioni di flusso continuo.

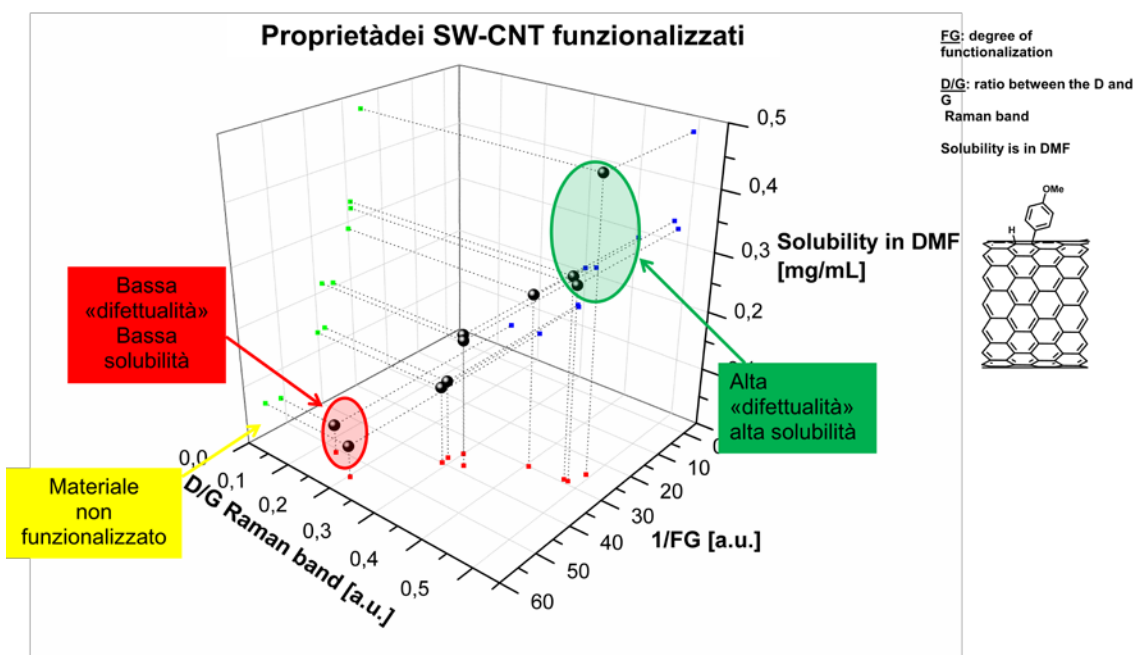
Le proprietà dei diversi campioni di nanotubi funzionalizzati, ottenuti in diverse condizioni (tempo di residenza ed equivalenti di anilina), sono state studiate mediante spettroscopia Raman, TGA e DLS.

I valori ottenuti per ogni campione (rapporto fra le bande raman D e G, il grado di funzionalizzazione FG e il raggio idrodinamico) sono quindi stati correlati ai parametri sperimentali utilizzati (tempo di residenza, rapporti stechiometrici) come riportato in tabella 1.

Run	$f_{ACR}$ [sec <sup>-1</sup> ]	Flow mL/min.	Residence time (min.)	eq.	[CNT]mg/mL	D/G	FD	$d_s$ [nm]
Non funz. (pristine)	/	/	/	/	0.02	0.06	/	/
1	9	0.12	120	1	0.13	0.29	1/40	350
2	9	0.12	120	5	0.32	0.48	1/29	250
3	4	0.47	30	5	0.29	0.41	1/30	250
4	4	0.30	47	3	0.21	0.30	1/35	300
5	9	0.30	47	3	0.05	0.20	1/55	350
6	9	0.47	30	1	0.05	0.13	1/51	>1000
7	4	0.12	120	5	0.48	0.49	1/25	<100
8	4	0.47	30	1	0.14	0.29	1/38	>1000
9	9	0.47	30	5	0.33	0.47	1/29	250
10	4	0.12	120	1	0.21	0.32	1/38	250

**Tabella 1.** Risultati ottenuti negli esperimenti in flusso continuo; *Prist.* il materiale di riferimento SW-CNT (evidenziato in verde) e in arancione il materiale funzionalizzato presentante la maggior solubilità (Run 7). Nella tabella sono riportate anche le frequenze di agitazione del reattore  $f_{ACR}$  e la concentrazione in DMF del materiale finale  $C_{CNT}$ .<sup>14</sup>

Dai dati riportati in tabella 1 è possibile osservare come sia possibile controllare la solubilità del materiale trattato in NCP da 0.05 mg/mL a 0.48 mg/mL, con un incremento della solubilità stessa di circa 24 volte rispetto a quella dei SWCNT non funzionalizzati (pari a 0.02 mg/ml in DMF). Si nota come diminuendo il tempo di residenza da 120 minuti (Run 7) a 30 minuti (Run 3), a parità degli altri parametri, la solubilità dei SWCNT passi da 0.48 mg/mL a 0.29 mg/mL e il grado di funzionalizzazione (FD) da 1/25 a 1/30. E' stata inoltre studiata la dipendenza della solubilità dal numero di equivalenti di anilina impiegati. Si è osservato come la diminuzione del numero di equivalenti di anilina e di isopentilnitrito provochi una diminuzione del FD e della solubilità che decresce sensibilmente fino a 0.21 mg/mL (Run 10). La crescita del rapporto fra le bande Raman D/G, che passa da un minimo di 0.06 (SWCNT non funzionalizzati) ad un massimo di 0.47/0.48, è sintomo dell'introduzione di difettualità  $sp^3$  nello scheletro della nanostruttura; difetti associati alla funzionalizzazione. (Figura 11)



**Figura 11.** Rappresentazione grafica dei risultati ottenuti in condizioni di flusso continuo: La spettroscopia Raman restituisce una misura della difettualità della CNS, la difettualità rappresentata dal rapporto delle bande raman D/G è correlabile alla solubilità, poiché al crescere del grado di funzionalizzazione nel prodotto finale si ha un incremento della solubilità della CNS.

## 5.7 Conclusioni

È stata studiata la reazione di funzionalizzazione dei nanotubi di carbonio a parete singola in condizioni di flusso continuo, impiegando un reattore fluidico commerciale e dimostrando la possibilità di controllare le proprietà del materiale finale agendo sui parametri di processo. Il sistema fluidico utilizzato ha permesso di diminuire i tempi di funzionalizzazione, passando da 15 ore per il processo in *batch* a 30 minuti del processo in flusso continuo. La produttività osservata è di 1 mg/h\*mL, valore che è due ordini di grandezza maggiore rispetto al processo *batch*.<sup>14</sup>



## 5.8 Parte sperimentale

### 5.8.1 Generale

L'1-cicloesil-2-pirrolidone (NCP), la 4-metossianilina, la N,N-dimetilformammide (DMF), il metanolo e l'isopentilnitrito sono stati acquistati da *Sigma Aldrich* e utilizzati direttamente come ricevuti, i SWCNT sono stati acquistati dalla Carbon Nanotechnologies (lotto P2150) e impiegati senza ulteriori purificazioni. I SWCNT vengono sonicati impiegando un sonicatore a punta Misonix 3000 alla temperatura di 0 °C. La centrifugazione della soluzione campionata viene eseguita con una centrifuga dotata di rotore in carbonio della Thermoscientific modello *Megafuge 16*, le analisi TGA sono state effettuate con una termobilancia Q5000 della TA *instruments*. Le misure delle dimensioni degli aggregati di SWCNT funzionalizzati sono state compiute con un DLS *Zsizer nanoS* della *Malvern Instruments*. Le misure UV-Vis dei materiali attenuati vengono effettuati in atmosfera normale impiegando una cuvetta con cammino ottico da 1 cm e uno spettrofotometro UV-Vis-NIR Cary 5000.

Il reattore impiegato per le reazioni è il Coflore® fornito dalla AM technology, equipaggiato con una cella riscaldata del volume massimo di 20 mL dotata di *agitatori cilindrici in acciaio* ( $V_{reale\ reattore} = V_{nominale} - V_{agitatori} = 20 - 6 = 14\ mL$ ). Il reattore è munito di valvola di contropressione da 75 psi ed equipaggiato con un *loop* di caricamento di PTFE del volume di 5 mL connesso al sistema fluidico mediante una valvola di by-pass e una pompa HPLC Flom® KP-22- 01S che impiega DMF HPLC grade come solvente di spinta.

### 5.8.2 Procedura generale per la funzionalizzazione in flusso continuo di SWCNT

Una sospensione di SWCNT (3.0 mg, 0.25 mmol) e 4-metossianilina in 3 mL di NCP viene sonicata con un sonicatore a punta 3000 (Misonix a intervalli di 3 secondi) per un tempo totale di 10 minuti alla potenza di 6-9 W (2-3W/mL). Alla soluzione si aggiunge l'isopentilnitrito. La soluzione così ottenuta viene caricata rapidamente nel un *loop* di iniezione e pompata nel reattore Coflore® con un flusso compreso fra 0.12 e 0.47 mL/min, corrispondente ad un tempo di residenza compreso fra 120 e 30 minuti.

<i>Run</i>	$f_{ACR}$ [sec <sup>-1</sup> ]	<i>Flow</i> mL/min.	<i>Residence time</i> (min.)	<i>eq. isopentil nitrito</i>	[CNT]mg/mL
1	9	0.12	120	1	0.13
2	9	0.12	120	5	0.32
3	4	0.47	30	5	0.29
4	4	0.30	47	3	0.21
5	9	0.30	47	3	0.05

6	9	0.47	30	1	0.05
7	4	0.12	120	5	0.48
8	4	0.47	30	1	0.14
9	9	0.47	30	5	0.33
10	4	0.12	120	1	0.21

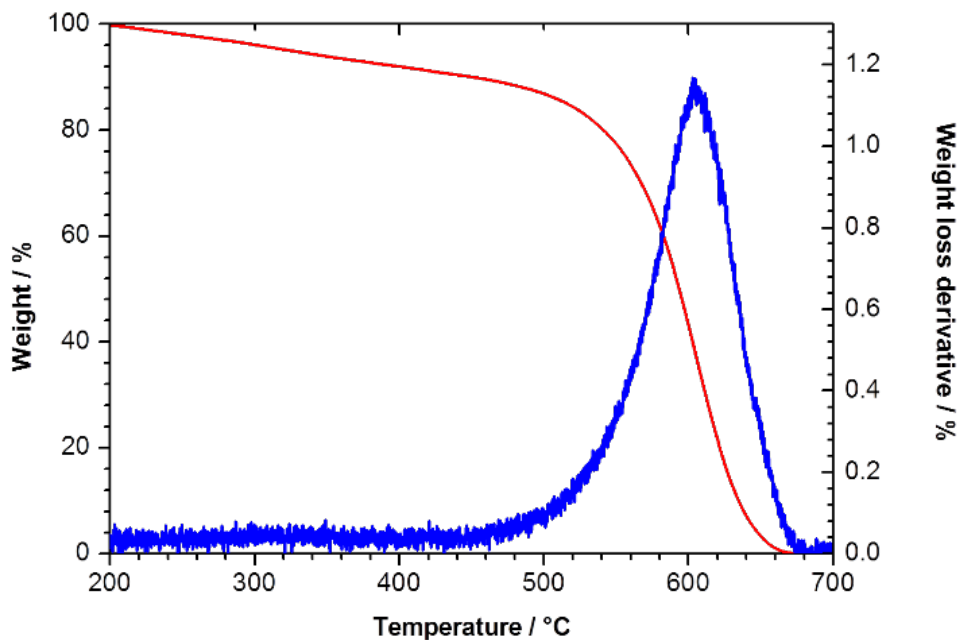
**Tabella 2.** Condizioni sperimentali impiegate nella funzionalizzazione di SW-CNT in condizioni di flusso continuo.

I campioni di SWCNT funzionalizzati vengono raccolti in un vial raffreddato a 0°C e trattati con metanolo HPLC grade per rimuovere l'NCP presente e i sottoprodotti della reazione e quindi filtrati su filtro Fluoropor® (porosità 0.1 µm). La soluzione viene quindi sospesa via sonicazione in 7 mL di DMF HPLC grade e centrifugata a 3500 rpm X 5 min. allo scopo di rimuovere i nanotubi pristini rimasti e le frazioni meno solubili.<sup>13</sup> La soluzione ottenuta, contenente i SWCNT funzionalizzati viene analizzata via TGA, raman, UV-Vis-NIR e DLS.

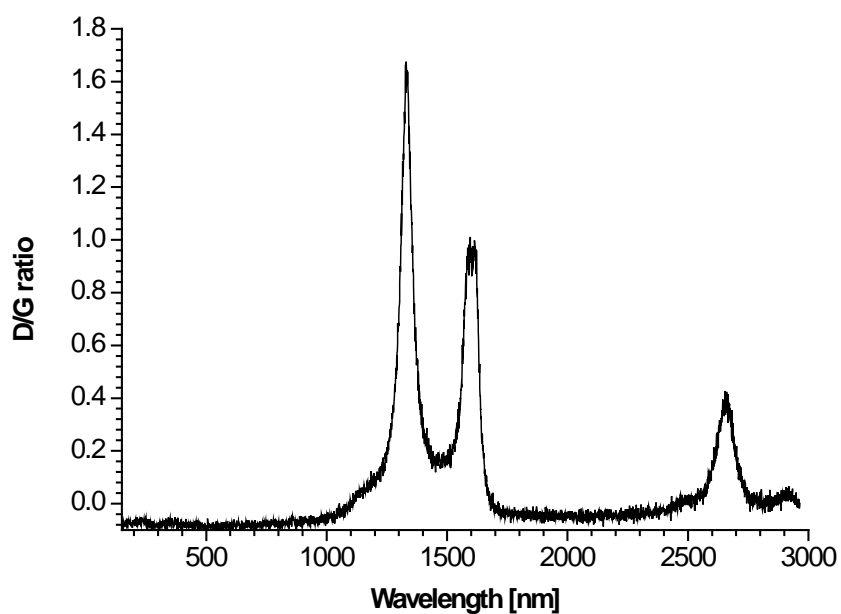
## 5.9 Appendice

Di seguito vengono riportati a titolo di esempio le analisi TGA (azoto, rampa 10 °C/min.), Raman e UV-Vis- NIR riferite all'esperimento 7 in tabella 1.

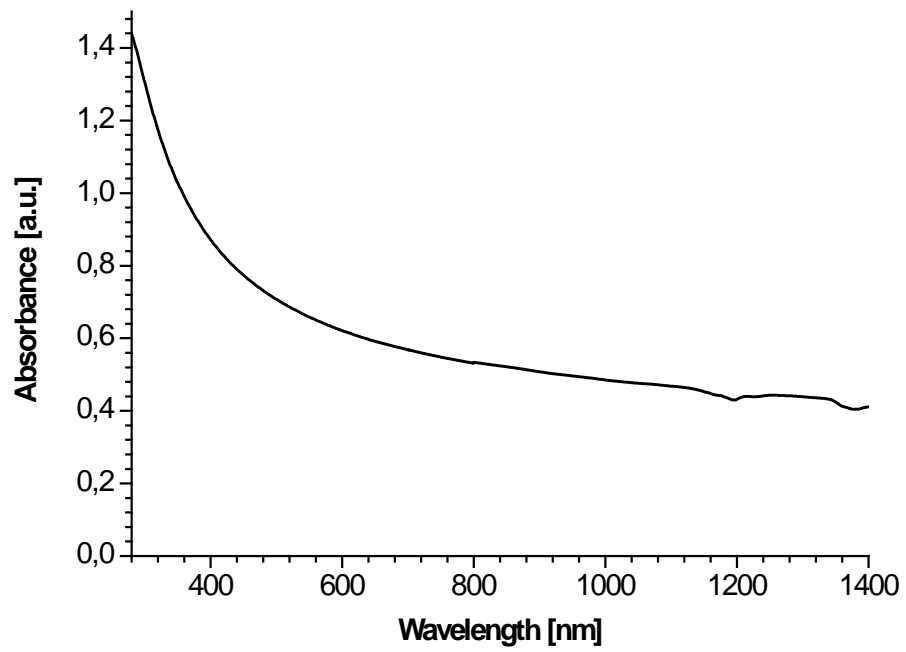
### ANALISI TGA



### ANALISI RAMAN



## ANALISI UV-VIS-NIR





## 6. Funzionalizzazione di materiali grafenici

Il grafene è costituito da un foglio di spessore atomico di atomi di carbonio  $sp^2$  disposti a formare esagoni regolari (figura 12).

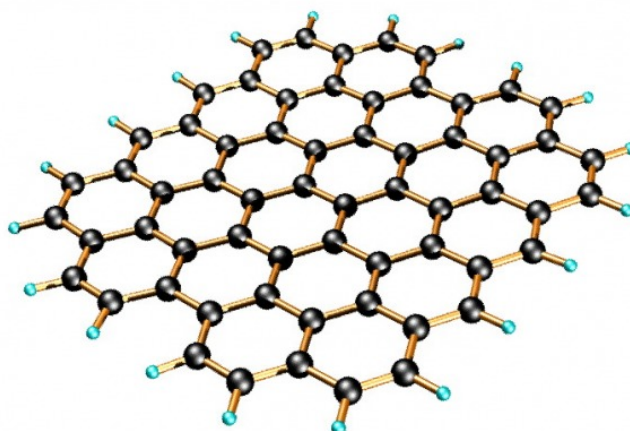


Figura 12. Struttura del grafene.

Il grafene può essere prodotto chimicamente per esfoliazione ossidativa della grafite e successiva riduzione chimica,<sup>21</sup> generando strutture costituite mediamente da 1-10 foglietti grafenici. Grafene di ottima qualità può essere prodotto mediante tecnica CVD (*deposizione da fase vapore*)<sup>22a</sup> che sfrutta la deposizione di precursori su superfici metalliche monocristalline ad alta temperatura, catalizzatori per la crescita del *layer* grafenico (figura 13).<sup>22b</sup>

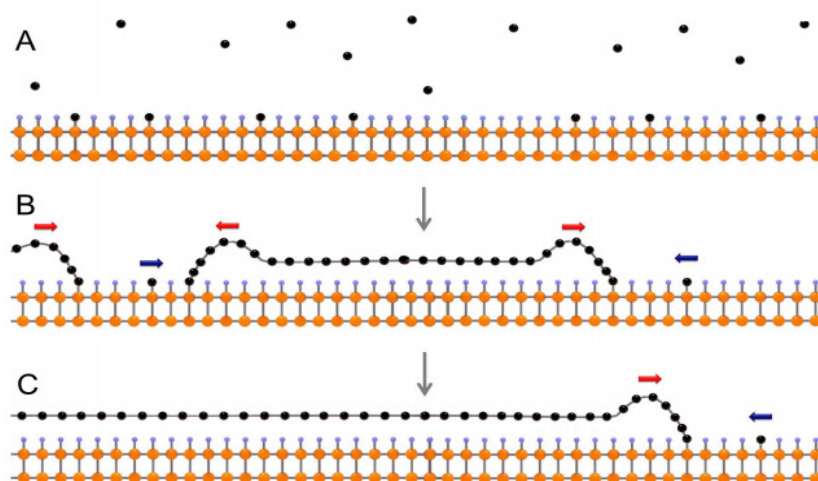
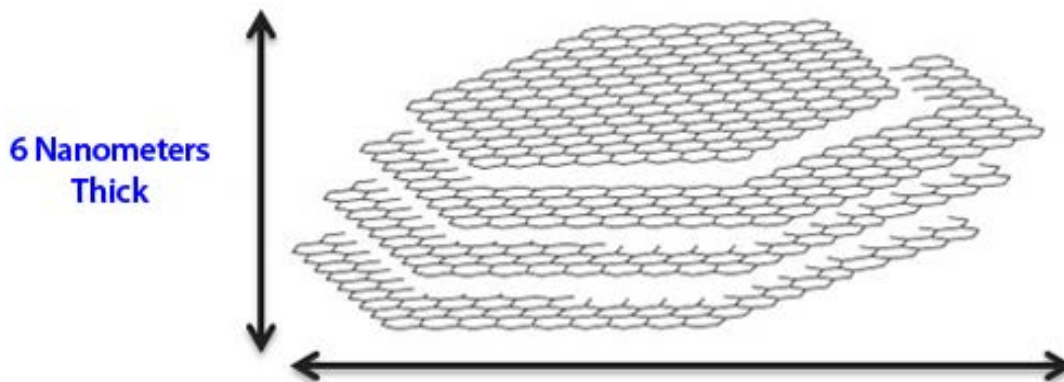


Figura 13. Crescita dello mono *layer* di grafene. A: inizio della deposizione del precursore, B: crescita di isole locali di carbonio  $sp^2$ , C: unione di isole "grafeniche" e generazione del *layer* grafenico finale.<sup>22</sup>

Tra i materiali grafenici di maggior interesse vi è il graphene ossido ridotto (r-GO), nanostruttura costituita mediamente da sei piani grafenici che viene prodotta a costi accessibili (figura 14).



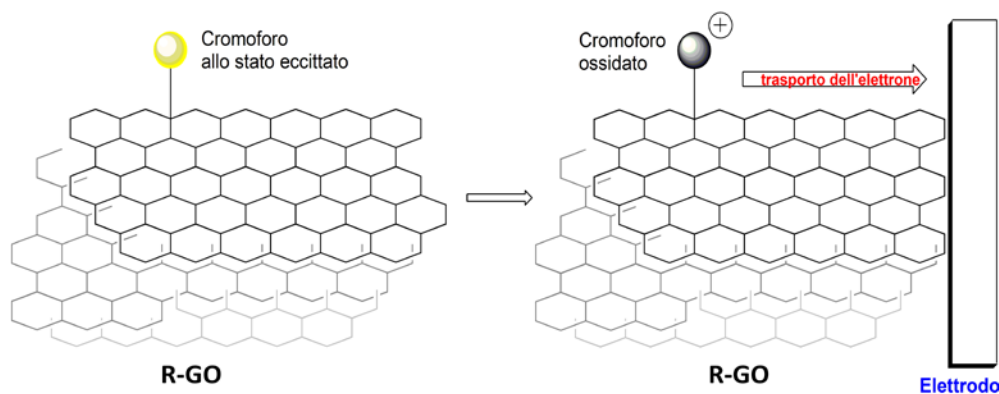
**Figura 14.** Struttura delle graphene nanoplateles (r-GO).

Il grafene r-GO presenta interessanti proprietà quali la conducibilità elettrica (80000 S/m), la conducibilità termica e la resistenza meccanica che lo rendono interessante come filler nel campo dei compositi polimerici, come componente per la stampa di microcircuiti o come additivo nello strato attivo di dispositivi fotovoltaici (figura 15).



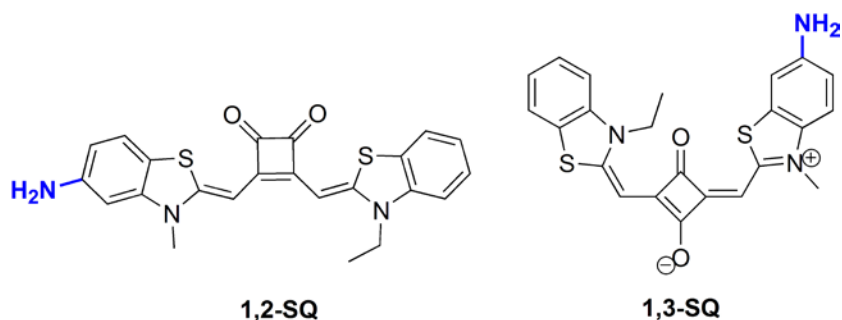
**Figura 15.** Esempio di stampa con inchiostro a base di grafene ossido ridotto (r-GO) disperso in solvente organico: La stampa risulta conduttiva.

Una recente applicazione vede l'uso del grafene quale supporto conduttore con proprietà accettrici, in grado di interagire con cromofori di varia natura e generare sistemi a carica separata. (schema10).<sup>23</sup>



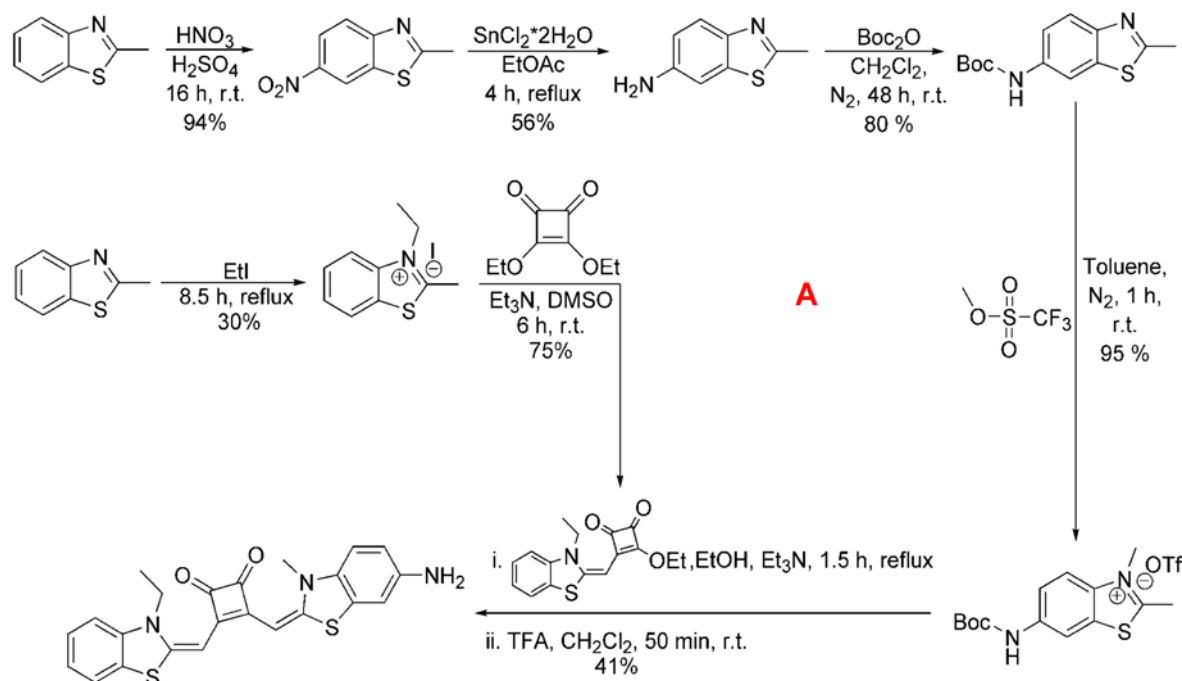
**Schema10.** Applicazione di r-GO come supporto conduttore.

Lo scopo di questa parte del lavoro di Tesi è stato l'impiego della tecnologia fluidica per funzionalizzare le strutture grafeniche con cromofori organici. Si è trattato per il momento di uno studio con il quale si è potuto dimostrare la fattibilità dell'approccio sintetico e l'utilità della tecnologia fluidica per il controllo della funzionalizzazione di r-GO. Come cromofori sono state scelte due diverse squaraine riportate in figura 16. Esse sono stabili all'ossidazione e possiedono interessanti proprietà fotofisiche che si possono modulare mediante sintesi chimica. La funzionalizzazione di r-GO è stata condotta attraverso la reazione di *Tourgià* studiata nel caso dei CNT.

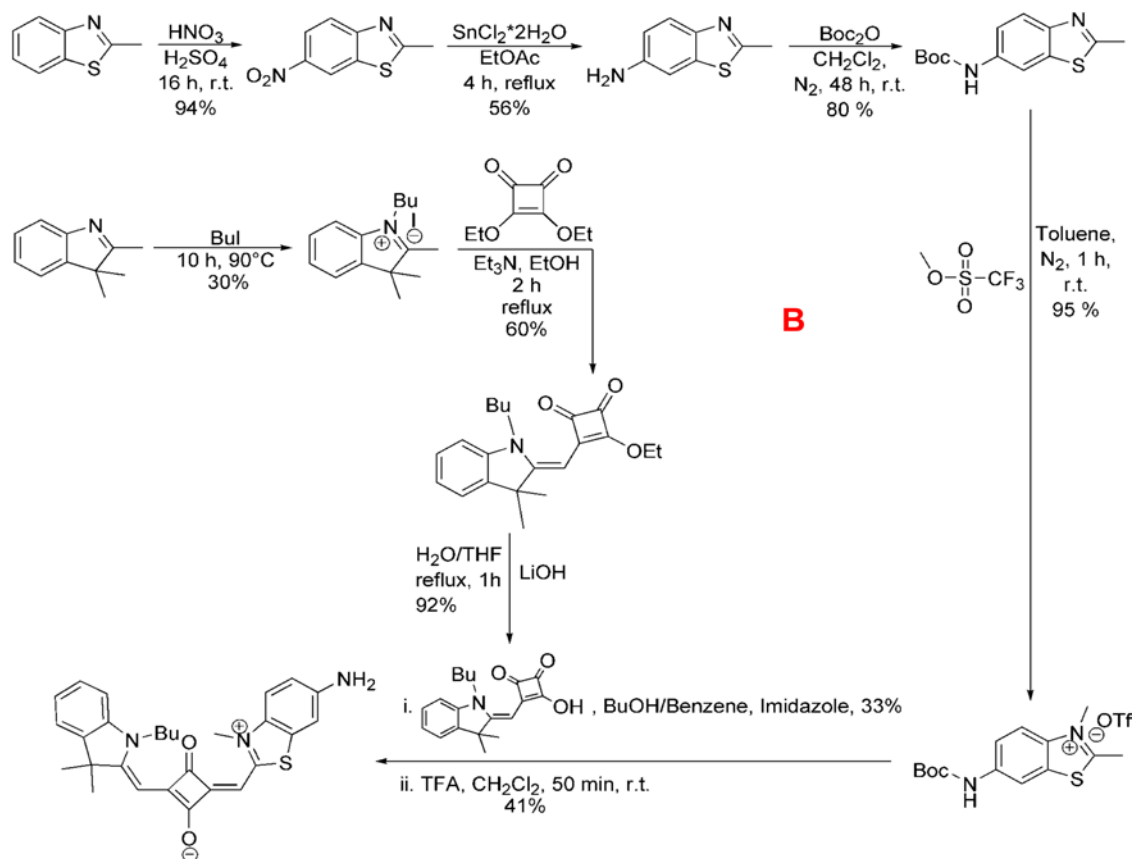


**Figura 16.** A sinistra la squaraina 1,2 e a destra la squaraina 1,3; cromofori impiegati nella reazione di funzionalizzazione del grafene ossido ridotto (r-GO).

La sintesi dei cromofori di figura 16 viene riportata nella figura 17A: **1,2-SQ** e 17B:**1,3-SQ**.



**Figura 17A.** Sintesi della squaraina 1,2 (**1,2-SQ**).



**Figura 17B.** Via di sintesi della squaraina 1,3 (**1,3-SQ**).

L'introduzione di un gruppo amminico nella struttura squarainica avviene tramite riduzione di un gruppo nitro, inserito attraverso una reazione di sostituzione elettrofila aromatica sull'anello bezotiazolico. L'amminobenzotiazolo è stato successivamente protetto con un gruppo *tert*-butossi carbonilico (Boc) e alchilato con metil trifluosolfonato producendo il sale di benzotiazolio che è stato impiegato nella reazione di sintesi della squaraina 1,2 o 1,3. Nella reazione di formazione delle due diverse squaraine il sale Boc-amminobenzotiazolio è stato fatto reagire con l'emisquarato di etile (figura 16 A) per avere selettività verso la squaraina 1,2, e con l'emisquaraina per ottenere la squaraina 1,3 (figura 16 B). In entrambe le sintesi lo *step* finale consiste nello sblocco selettivo del gruppo protettore per ottenere l'ammina libera. Con i cromofori così ottenuti sono state condotte le reazioni di funzionalizzazione in flusso continuo, impiegando isopentilnitrito per generare il sale di diazonio *in situ* dalla 4-metossianilina. Il dispositivo fluidico utilizzato è stato un reattore commerciale Labtrix® già impiegato negli studi sull'organocatalisi (ved cap. 3, parte I) (figura 18).



**Figura 18.** La piattaforma Labtrix®; in immagine si notano le due Syringe pumps e la cella pletier impiegata per riscaldare il reattore.

Il reattore impiegato è un *chip* in vetro del volume di 10  $\mu\text{L}$  caratterizzato da tre entrate e un'uscita con una sezione di mescolamento interna (figura 19)



Sezione di mescolamento

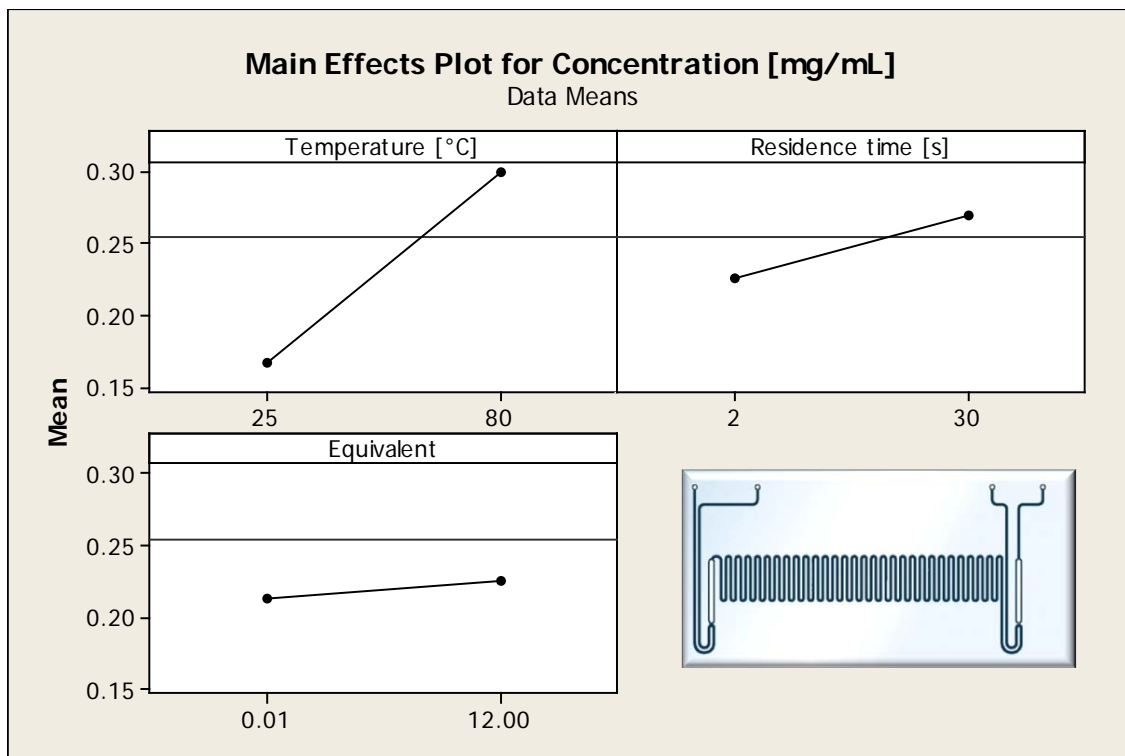


**Figura 19.** A sinistra è riportata l'immagine schematica del reattore utilizzato; a destra è riportata la foto del dispositivo in funzione.

Due pompe a siringa sono state usate per introdurre la sospensione di grafene in NCP e la soluzione di 4-metossialina, squaraina 1,2 (oppure 1,3) e isopentilnitrito. La reazione è stata condotta in diverse condizioni, valutando l'incidenza della temperatura, degli equivalenti di anilina e del tempo di residenza sulla solubilità in solvente organico del materiale finale. (tabella 2 e figura 20)

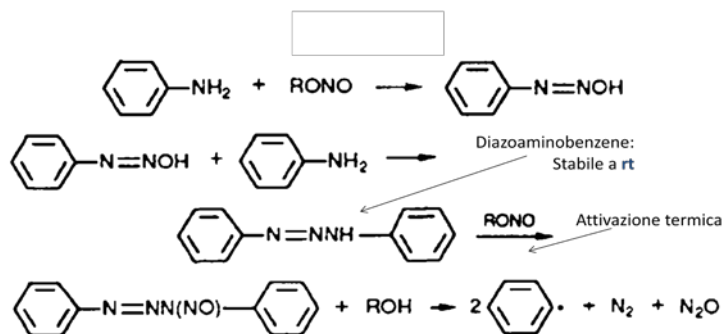
Exp.	Temperatura [°C]	Equiv. di anilina	Tempo di residenza (sec.)	Solubilità (mg/mL)
1	25	0.01	2	0.16
2	80	0.01	2	0.30
3	80	0.01	2	0.22
4	80	12.00	2	0.23
5	80	0.01	2	0.22
6	80	0.01	30	0.27

**Tabella 2.** Esperimenti condotti nello studio dei parametri di reazione: per "Equiv. di anilina" si intende il numero di equivalenti per mole di carbonio della CNS.



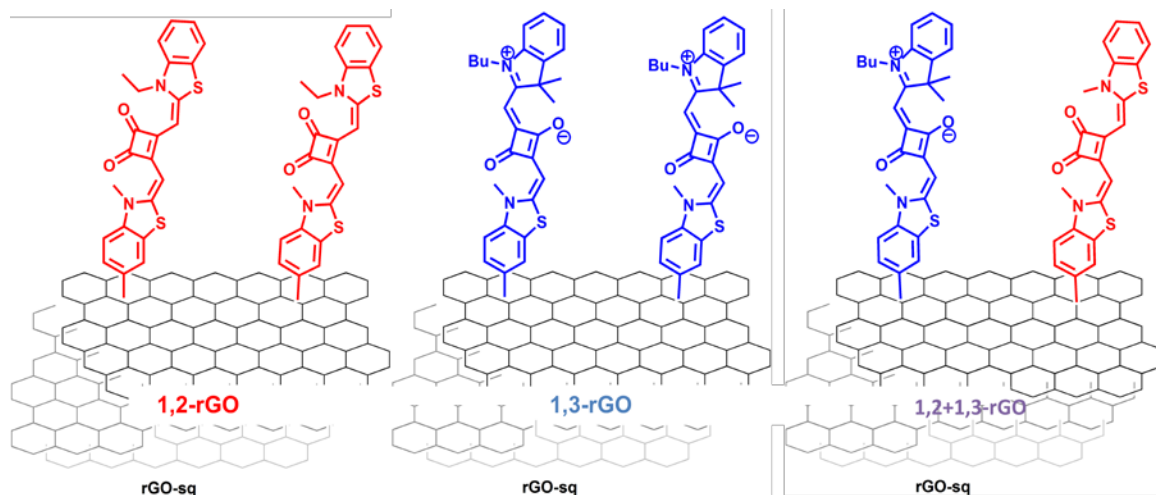
**Figura 20.** Rappresentazione schematica dell'incidenza dei parametri di reazione sul processo in flusso, per "Equivalent" si intendono gli equivalenti di anilina rispetto alle moli di carbonio della nanostruttura. La linea orizzontale a 0.26 mg/mL rappresenta il valore di solubilità finale di riferimento.

Come si può osservare dalla figura 19, la temperatura è il parametro la cui variazione incide in maggior misura sulla solubilità del materiale finale (schema 11).<sup>24</sup>



**Schema 11.** Meccanismo proposto per la generazione dei radicali arenio ad opera di nitriti organici.<sup>24</sup>

Come si può osservare dallo schema 11, una possibile spiegazione alla forte incidenza della temperatura sulla reazione può essere associata ad un meccanismo competitivo di addizione, dove la generazione del radicale arenio (specie reattiva che aggiunge alla CNS) è subordinata alla rottura eterolitica dell'intermedio diamminoazobenzene, scissione che avviene solo a temperature superiori ai 50 °C.<sup>24</sup> Il controllo della generazione del radicale arenio passa quindi attraverso il controllo della temperatura. Le condizioni ottimali scelte per condurre la reazione di funzionalizzazione di r-GO con i cromofori sintetizzati (**1,2-SQ** e **1,3-SQ**), che consentono il raggiungimento di un'elevata solubilità sono: 80 °C, 35 secondi di tempo di residenza, in presenza di 1 equivalente di anilina e di isopentilnitrito. Dopo aver individuato le condizioni ottimali per la funzionalizzazione si è passati alla sintesi dei grafeni recanti i cromofori di interesse: i risultati sono riassunti in tabella 3.

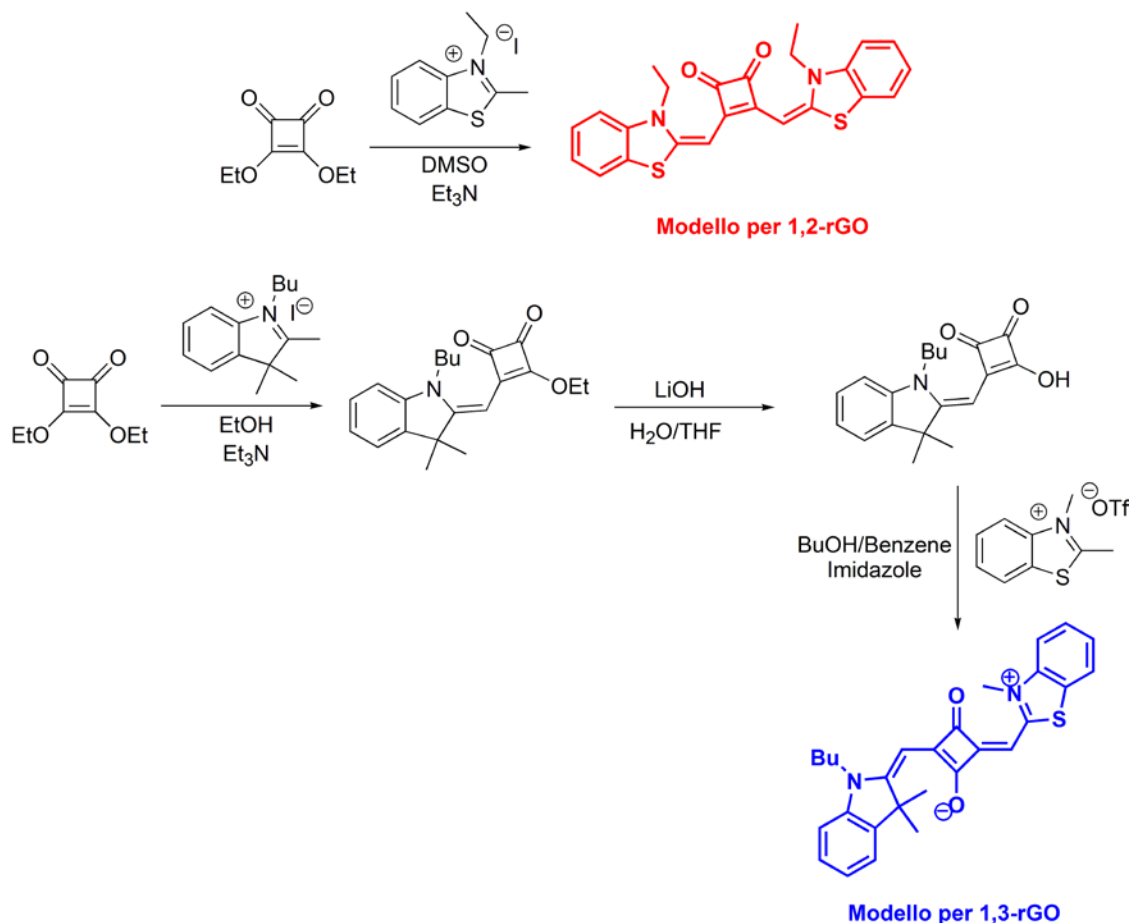


Exp.	Anilina	T (°C)	Tempo di residenza (sec.)	Flusso tot. (µL/min.)	solubilità (mg/mL)	FD	d <sub>s</sub> (nm)
1	4-metossianilina	80	35	17	0.30	1/45	400
2	1,2-SQ	80	35	17	0,52	1/110	200
3	1,3-SQ	80	35	17	0,66	1/65	350
4	1,2-SQ + 1,2 SQ	80	35	17	0,56	1/60	800

**Tabella 3.** Risultati ottenuti nella funzionalizzazione in flusso continuo del r-GO, l'EXP 1 costituisce il sistema modello sfruttato nello studio della reazione in condizione di flusso continuo.

I materiali ottenuti sono stati caratterizzati mediante TGA, spettroscopia Raman e DLS, nonché con la tecnica UV-Vis-NIR con la quale è stato possibile evidenziare la presenza del cromoforo legato sulla superficie della CNS (figura 19). Al fine di ottenere un valido confronto fra gli spettri di assorbimento fra cromofori in soluzione e i cromofori ancorati

sulla superficie dei derivati grafenici sono stati sintetizzati due derivati squarainici (**1,2** e **1,3**) che presentano la medesima struttura delle unità cromoforiche ancorate all'r-GO. (figura 21)

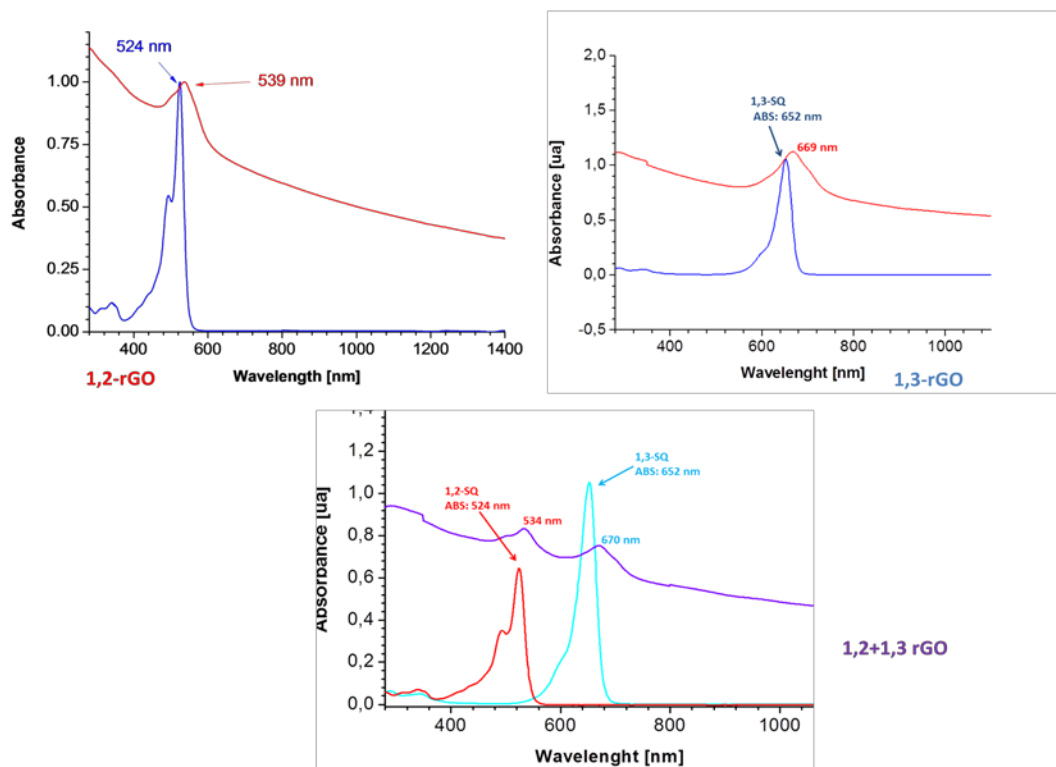


**Figura 21.** Sintesi dei composti modello impiegati nell'analisi degli spettri UV-Vis.

Negli spettri di assorbimento dei derivati 1,2- e ,1,3- e 1,2+1,3-rGO si osserva la presenza della banda tipica delle squaraine a 524 nm (squaraina 1,2) e a 652 nm per la squaraina 1,3. Si nota inoltre un leggero spostamento del massimo di assorbimento(10-15 nm) riconducibile all'interazione presente fra il sistema  $\pi$  del cromoforo e la struttura aromatica estesa di r-GO.

Si può osservare come nel caso del campione "1,2+1,3-rGO" siano presenti le bande di assorbimento di entrambi i cromofori usati per la funzionalizzazione. Questo indica come sia possibile funzionalizzare le CNS in modo controllato inserendo contemporaneamente gruppi funzionali diversi sulla superficie grafenica. (figura 22)





**Figura 22.** Spettri di assorbimento delle r-GO funzionalizzate. In alto a sx sono riportati gli spettri di assorbimento sovrapposti del cromoforo libero di riferimento in blu (**squaraina 1,2**, figura 19) e in rosso della nanostruttura funzionalizzata **1,2-rGO**. In alto a dx sono riportati gli spettri di assorbimento sovrapposti del cromoforo libero di riferimento in blu (**squaraina 1,3**, figura 19) e in rosso della nanostruttura funzionalizzata **1,3-rGO**. Al centro in basso viene riportata il caso della co-funionalizzazione, dove in rosso è mostrato lo spettro della **squaraina 1,2** e in azzurro quello della **squaraina 1,3**; gli spettri dei due cromofori di riferimento in soluzione (figura 19) vengono sovrapposti con lo spettro della nanostruttura funzionalizzata (**1,2+1,3-rGO**) in viola.

## 6.1 Conclusioni

E' stato studiata la reazione di addizione dei sali di diazonio al grafene ossido ridotto (r-GO) in condizione di flusso continuo, sviluppando un protocollo per funzionalizzare materiali grafenici in microreattori commerciali. L'approccio fluidico si è dimostrato efficace nel controllare la funzionalizzazione di r-GO offrendo un valido strumento per sintetizzare sistemi anche multi-cromoforici a base grafenica le cui applicazioni come materiali elettrodi sono in fase di sperimentazione.



## 6.2 Parte sperimentale

L'1-cicloesil-2-pirrolidone (NCP), la 4-metossianilina, l'isopentilnitrito e tutti i solventi impiegati sono stati acquistati da *Sigma Aldrich* e utilizzati direttamente come ricevuti, i solventi deuterati sono stati acquistati dalla *Sigma Aldrich* e utilizzati senza ulteriori purificazioni. L'r-GO è stato acquistato dalla ACS material e impiegato senza ulteriori purificazioni. Tutti i prodotti sintetizzati sono stati purificati via cromatografia su gel di silice Kaiser gel 60 (230 – 400 mesh) seccata in stufa a 130 °C per 1 h e caratterizzati via <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C NMR con uno spettrometro FT-NMR Bruker *Advance III* da 300 MHz o uno spettrometro Bruker *Advance II* da 200 MHz, utilizzando il segnale del sovente residuo per calibrare lo spettro ( $\delta = 7.26$  ppm CDCl<sub>3</sub> e 2.5 ppm per DMSO-d<sub>6</sub>). Le analisi di massa sono state condotte via ESI-MS impiegando uno strumento Agilent serie 6400, mentre le analisi di massa ad alta risoluzione (HRMS ESI-TOF) sono state effettuate utilizzando uno spettrometro di massa ESI/TOF *Mariner Perceptive Biosystem*. Gli spettri UV-Vis sono stati raccolti impiegando uno spettrofotometro Cary 5000 UV-Vis-NIR munito di cuvette in quarzo con cammino ottico da 1 cm, la caratterizzazione IR è stata effettuata lo spettrometro FT-IR Nicolet 5700. I punti di fusione sono stati determinati utilizzando la DSC Q20 della TA *instruments* mentre le analisi TGA sono state effettuate con una termobilancia Q5000 della TA *instruments*. Le misure delle dimensioni degli aggregati di r-GO postfunzionalizzati sono state compiute con un DLS *Zsizer nanoS* della *Malvern Instruments*. L'r-GO viene sonicato impiegando un sonicatore a punta Misonix 3000 alla temperatura di 0 °C. Il reattore impiegato per le reazioni è il Labtrix<sup>®</sup> fornito dalla Chemtrix, munito di un chip in vetro da 10  $\mu$ L riscaldato mediante una cella peltier. Il reattore è munito di valvola di contropressione (*back pressure valve*) da 50 psi. Le soluzioni vengono pompate nel reattore mediante due syringe pump dotate di due siringhe *gastight* Hamilton del volume di 1 mL e 5 mL.

### 6.2.1 Sintesi di 7-nitro-2-metilbenzotiazolo

In un pallone a tre colli da 500 mL munito di ancorotta e imbuto gocciolatore da 100 mL di sciolgono 46.8 mL (40 g, 0.268 mol) in 200 mL di H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 95%. Si raffredda la soluzione a 0 °C e si gocciola lentamente una soluzione ottenuta sciogliendo 20 mL di H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 95% in 35 mL di HNO<sub>3</sub> 65 %. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione per 16 ore. Trascorse le 16 ore si spegne la miscela di reazione in 300 g di ghiaccio, si neutralizzano lentamente gli acidi nitrico e solforico con una soluzione satura di NaOH, monitorando attentamente la temperatura durante la procedura di *quenching* (T max 40 °C, pH<sub>finale</sub> = 8). Si filtra il solido in sospensione e lo si lava con 3\*800 mL di acqua deionizzata fredda (0-5 °C) e 4\*200 mL di metanolo. Si ottengono 48.7 g di un solido bianco avorio (resa: 93.7 %), <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.06 (d, *J* = 2.4 Hz,

1H), 8.27 (dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 2.87 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  174.96 (s), 157.23 (s), 144.52 (s), 136.38 (s), 122.73 (s), 121.78 (s), 119.50 (s), 99.99 (s), 20.70 (s), ESI-MScalc. per  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$  (195,  $[\text{M}-\text{H}]^+$ ), trovato 195  $[\text{M}-\text{H}]^+$ .

### 6.2.2 Sintesi di 7-ammino-2-metilbenzotiazolo

In un pallone a tre colli da 500 mL munito di ancoretta e agitatore magnetico si sciolgono 3.92 g ( $2.02 \cdot 10^{-2}$  mol) in 200 mL di EtOAc. Si porta la soluzione a riflusso e si aggiungono 27.9 g ( $1.24 \cdot 10^{-1}$  mol) di  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Si lascia la sospensione lattiginosa a riflusso per 4 ore. Trascorse le 4 ore si spegne la miscela di reazione in 300 mL di NaOH 2M, si filtra su celite la sospensione formatasi aiutandosi con  $2 \cdot 200$  mL di EtOAc. La miscela bifase filtrata viene separata e le fasi acquose basiche ( $\text{pH} = 10$ ) vengono estratte con  $3 \cdot 75$  mL di EtOAc. Le fasi organiche riunite vengono lavate con 200 mL di NaOH 1M e con  $2 \cdot 200$  mL di acqua deionizzata. Al termine dei lavaggi si anidrifca la fase organica con  $\text{MgSO}_4$  e si allontana il solvente a pressione ridotta. Il solido ottenuto viene sciolto in 5 mL di isopropanolo e precipitato con n-esano. Si ottengono 1.84 g di un solido marrone chiaro (resa: 56 %).  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.65 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  159.92 (s), 146.61 (s), 144.60 (s), 136.78 (s), 122.08 (s), 114.32 (s), 104.04 (s), 19.35 (s); ESI-MS calc. per  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{S}^+$  (165,  $[\text{M}-\text{H}]^+$ ), trovato 165.

### 6.2.3 Sintesi di 7-bocammino-2-metilbenzotiazolo

In un pallone da 50 mL a due colli munito di agitatore magnetico si sciolgono in atmosfera inerte 699.4 mg ( $4.26 \cdot 10^{-3}$  mol) di 7-ammino-2-metilbenzotiazolo in 8 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro. Si raffredda la soluzione a  $0^\circ\text{C}$  e si gocciola una soluzione ottenuta sciogliendo 1.29 g ( $5.91 \cdot 10^{-4}$  mol) di Boc anidride in 5 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro. La soluzione viene lasciata in atmosfera inerte e sotto agitazione per 48 ore a temperatura ambiente. Alla scomparsa del reagente si spegne la miscela di reazione in 100 mL di sodio bicarbonato saturo e si estrae con  $3 \cdot 50$  mL di etile acetato. Le fasi organiche riunite vengono lavate con acqua deionizzata e anidrifcate con magnesio solfato. Si rimuove il solvente a pressione ridotta ottenendo un solido marrone (crudo di reazione). Il crudo viene purificato via cromatografia su gel di silice eluendo con EtOAc/Tol 1:2 ( $R_{f\text{prod.}}$  0.61), il solido ottenuto viene tritato in n-esano, filtrato e seccato a pressione ridotta. Si ottengono 897.9 mg di un solido bianco (Resa: 80 %);  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.57 (s, 1H), 8.19 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 8.8, 2.1$  Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.49 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164.63 (s), 152.87 (s), 148.31 (s), 136.74 (s), 135.88 (s), 121.76 (s), 117.58 (s), 109.91 (s), 79.25 (s), 28.10 (s), 19.56 (s)., ESI-MS calc. per  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$  (265  $[\text{M}-\text{H}]^+$ ), trovato 265.

#### 6.2.4 Sintesi di N-metil-7-bocammينو-2-metilbenzotiazolio triflato

In un pallone a due colli da 100 mL si sciolgono in atmosfera inerte 2.03 g ( $7.68 \cdot 10^{-3}$  mol) di 7-Bocammينو-2-metilbenzotiazolo in 30 mL di toluene anidro. Alla soluzione si aggiungono 1.4 mL (2.03 g,  $1.24 \cdot 10^{-2}$  mol) di metil trifluorometansolfonato. Si lascia la sospensione bianca sotto agitazione a 20 °C per 1 ora. Al termine della reazione si filtra il solido e lo si lava con 30 mL di toluene e 30 mL di Et<sub>2</sub>O. Si lascia a seccare il prodotto a 70 °C in vuoto per 4 ore, ottenendo 3.14 g di un solido bianco (resa 95 %). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.01 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 9.1, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.52 (s, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 174.74 (s), 152.67 (s), 139.66 (s), 136.59 (s), 129.84 (s), 120.22 (s), 116.85 (s), 111.41 (s), 80.08 (s), 35.99 (s), 28.02 (s), 16.68 (s); ESI-MS calc. per C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>(279 [M]<sup>+</sup>), trovato 279.

#### 6.2.5 Sintesi di N-metil-2-metilbenzotiazolio triflato

In un pallone a 2 colli da 100 mL si sciolgono in atmosfera inerte 983 μL (1.15 g,  $7.73 \cdot 10^{-3}$  mol) di 2-Metilbenzotiazolo in 20 mL di toluene anidro. Alla soluzione raffreddata a 0°C si aggiungo lentamente 1.4 mL (2.03 g,  $1.24 \cdot 10^{-2}$  mol) di metil trifluorometansolfonato. La sospensione bianca risultante viene lasciata sotto agitazione alla temperatura di 20 °C per 90 minuti e quindi filtrata. Il filtrato viene lavato con due porzioni da 20 mL di toluene freddo (0°C) e 20 mL di n-esano. Il solido bianco ottenuto seccato a pressione ridotta per 4 ore ottenendo 2.34 g di una polvere bianca (resa 98 %). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.96 – 7.66 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.19 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 177.10 (s), 141.48 (s), 129.12 (s), 128.57 (s), 127.95 (s), 124.15 (s), 117.44 (s), 116.56 (s), 35.96 (s), 16.78 (s); ESI-MS calc. per C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>NS<sup>+</sup>: (164 [M]<sup>+</sup>), trovato 164.

#### 6.2.6 Sintesi di N-etilbenzotiazolio ioduro

In un pallone a due colli da 200 mL si caricano in atmosfera inerte 10 g ( $6.74 \cdot 10^{-2}$  mol) di 2-metilbenzotiazolo e 21.1g ( $1.35 \cdot 10^{-1}$  mol) di iodoetano. la soluzione viene riscaldata a riflusso per 8.5 ore e successivamente raffreddata a 20 °C. Alla sospensione raffreddata si aggiungono 30 mL di etere dietilico quindi si filtra il solido in sospensione e lo si lava con due aliquote da 20 mL di etanolo freddo (0 °C) e due aliquote da 20 mL di etere dietilico. Il solido risultante viene seccato a pressione ridotta per 6 ore ottenendo 6.09 g di una polvere bianca (resa 30 %). p.f. 193.4-193.8 (lit. p.f. 190-192 °C), <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.93-7.87 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.83-7.78 (ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1 Hz, 1H), 4.77 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3H), 1.46

(t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  177.7, 141.3, 130.2, 129.9, 128.9, 125.5, 117.5, 45.6, 17.6, 14.0.;  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NS}^+$  calc. per (178 [M] $^+$ ), trovato 178.

### 6.2.7 Sintesi di N-etilbenzotiazolo emisquarato di etile

In un pallone a due colli da 100 mL vengono sciolti 250  $\mu\text{L}$  di dietilsquarato ( $1.64 \cdot 10^{-3}$  mol) e 0.518 g ( $1.69 \cdot 10^{-3}$  mol) di N-etilbenzotiazolio ioduro in 35 mL di DMSO. Alla soluzione vengono aggiunti 860  $\mu\text{L}$  di trietilammina ( $6.45 \cdot 10^{-3}$  mol). La soluzione viene lasciata sotto agitazione per 22 ore a 20 °C. Trascorse le 22 ore si diluisce la miscela di reazione con 150 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 50 mL di HCl 1M. La fase organica viene successivamente lavata con tre aliquote da 40 mL di  $\text{H}_2\text{O}$ , anidrificata con  $\text{MgSO}_4$  per 30 minuti, filtrata e il solvente viene allontanato a pressione ridotta. Il crudo viene purificato via cromatografia su gel di silice eluendo con toluene/EtOAc 3:1, ottenendo 365 mg di un solido giallo (resa 74 %).  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.48 (m, 1H), 7.53-7.41 (m, 2H), 5.58 (s, 1 H), 4.78 (q, 2H), 4.24 (q, 2H), 1.46 (t, 3H), 1.27 (t, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  185.4, 172.9, 159.7, 141.3, 126.8, 124.4, 112.7, 79.5, 70.0., ESI-MS cacl. per  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}^+$  (302, [M-H] $^+$ ), trovato 302.

### 6.2.8 Sintesi 1,2 squaraina di riferimento

In un pallone a due colli da 100 mL si sciolgono 2.17 g ( $7.11 \cdot 10^{-3}$  mol) di N-etilbenzotiazolio ioduro in 70 mL di DMSO. Alla soluzione si aggiungono 453  $\mu\text{L}$  ( $2.31 \cdot 10^{-3}$  mol) di dietilsquarato e 1.3 mL ( $1.77 \cdot 10^{-2}$  mol) di  $\text{Et}_3\text{N}$ . La soluzione gialla viene riscaldata a 80 °C per 3 ore. Alla scomparsa del dietilsquarato ( $R_f$  0.9, toluene/EtOAc 1:1) si diluisce la miscela di reazione con 150 mL di etile acetato e 150 mL di acqua deionizzata, il pH della fase acquosa viene corretto a pH = 6 con HCl 1 M. La fase organica viene lavata con tre aliquote da 50 mL di acqua deionizzata. Si anidrifca la fase organica con  $\text{MgSO}_4$  per 30 minuti, si filtra il solido e si rimuove il solvente a pressione ridotta. Il crudo viene purificato via cromatografia sul gel di silice eluendo con toluene/EtOAc per ottenere 956 mg di un solido rosso rubino (resa 73 %). p.f. 260 °C dec.,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  7.74 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2 H), 7.37 (d,  $J = 3.9$  Hz, 4 H), 7.21 – 7.09 (m, 2H), 5.87 (s, 2 H), 4.28 (q,  $J = 6.7$  Hz, 4 H), 1.29 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6 H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  190.3, 173.5, 156.3, 140.7, 126.8, 126.2, 122.8, 122.1, 111.1, 81.7, 11.7, ESI-MS calc. per  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2^+$  (433, [M-H] $^+$ ), trovato 433.

### 6.2.9 Sintesi 1,2 squaraina $\text{NH}_2$

In un pallone a due colli da 100 mL vengono sospesi 127.3 mg ( $4.42 \cdot 10^{-4}$  mol) di N-benzotiazolo emisquarato di etile in 15 mL di etanolo, si raffredda la sospensione a 0 °C e si aggiungono 468.9 mg ( $1.09 \cdot 10^{-3}$  mol) di N-metil-7-bocammino-2-metilbenzotiazolio triflato e 300  $\mu\text{L}$  (2.18 g,  $2.16 \cdot 10^{-3}$  mol) di trietilammina. Terminata l'aggiunta la

sospensione viene lasciata sotto agitazione per 5 minuti a 0 °C e quindi porta a riflusso vigoroso per 1.5 ore. Al termine della reazione si filtra il precipitato formatosi e lo si lava con 10 mL di etanolo freddo (-20 °C) e 10 mL di toluene. Il solido asciutto viene poi triturato in acqua deionizzata, filtrato e seccato a pressione ridotta alla temperatura di 60 °C per 10 ore. Si ottengono 193.2 mg di un solido rosso mattone (resa 81 %). Il solido viene disciolto con 70 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro in un pallone a due colli da 250 mL in atmosfera inerte. Alla soluzione si aggiungono 35 mL di acido trifluoroacetico. La soluzione risultante viene lasciata sotto agitazione per 50 minuti a temperatura ambiente. Al termine della reazione la soluzione organica viene neutralizzata con NaOH 1 M, il pH viene poi aggiustato a 8 con una soluzione satura di sodio bicarbonato. La miscela viene estratta con 4\*100 mL di diclorometano, anidrificata con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e il solvente viene rimosso a pressione ridotta. Si ottengono 91.2 mg di un solido rosso scuro (resa sblocco 51%, resa totale 41 %). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.20 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.30 (t, J = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 190.78 (s), 189.01 (s), 173.00 (s), 172.06 (s), 156.83 (s), 155.12 (s), 145.58 (s), 140.83 (s), 132.30 (s), 127.09 (s), 126.73 (s), 126.22 (s), 122.51 (s), 121.98 (s), 113.21 (s), 112.14 (s), 110.78 (s), 106.01 (s), 81.70 (s), 80.76 (s), 32.62 (s), 11.61 (s), 0.07 (s).; FT-IT (KBr) ν cm<sup>-1</sup> 3432, 3335, 3214, 3053, 2958, 2922, 2852, 1724, 1650, 1625, 1604, 1588, 1507; HRMS-ESI/TOF calc. for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>(434.0991 [M-H<sup>+</sup>]), trovato 434.115.

### 6.2.10 Sintesi di N-butil-2,3,3-trimetilindoleninio ioduro

In un pallone da 250 mL a due colli si caricano in atmosfera inerte 10 mL (9.92 g, 6.23\*10<sup>-2</sup> mol) di 2,3,3-trimetilindolenina e 17.2 g (9.34\*10<sup>-2</sup> mol) di 1-idobutano. La soluzione marrone scuro viene lasciata sotto agitazione alla temperature di 90 °C per 10 ore, trascorse le quail si aggiungono 50 mL di toluene anidro e si porta la sospensione a riflusso vigoroso per 30 minuti. Si filtra la sospensione, il solido ottenuto di aspetto gommoso viene ricristallizzato con 2-butanone per ottenere 6.56 g di un solido bianco (resa 30 %) <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO) δ 8.15 – 7.94 (m, 1H), 7.95 – 7.77 (m, 1H), 7.72 – 7.51 (m, 2H), 4.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.02 – 1.74 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.51 – 1.22 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, DMSO) δ 196.31 (s), 141.79 (s), 140.97; ESI-MS calc. per C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sup>+</sup> (216,[M]<sup>+</sup>), trovato 216.

### 6.2.11 Sintesi di N-butil-2,3,3-trimetilindoleninio emisquarato dietile

In un pallone a due colli da 25 mL si sospendono in atmosfera inerte 2.7 g (7.86\*10<sup>-3</sup> mol) di N-butil-2,3,3-trimetilindoleninio ioduro in 7 mL di etanolo anidro. La sospensione viene scaldata a riflusso, raggiunto il quale si aggiungono 1.4 mL (1.92 g, 1.9\*10<sup>-4</sup> mol) di

trietilammina anidra. Al termine dell'aggiunta si lascia la soluzione gialla a riflusso per 8 minuti, trascorsi i quali si aggiungono 870  $\mu\text{L}$  ( $5.88 \cdot 10^{-3}$  mol) di dietilsquarato. La soluzione viene mantenuta a riflusso per 2 ore. Al termine della reazione si raffredda la soluzione e si aggiungono 300 mL di EtOAc e 300 mL di HCl 1M, la fase organica viene poi lavata con tre aliquote da 50 mL di acqua deionizzata, anidrificata con  $\text{MgSO}_4$  per 30 minuti, filtrata e il solvente rimosso a pressione ridotta. Il crudo ottenuto viene purificato via cromatografia su gel di silice, eluendo con EtOAc/Tol 1:4 per ottenere 1.2 g di un solido arancione (resa 60 %).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.42 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.28 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.81 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.98 – 1.11 (m, 13H), 0.91 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.17 (s), 187.67 (s), 186.24 (s), 172.54 (s), 167.70 (s), 142.42 (s), 140.30 (s), 127.82 (s), 123.88 – 122.57 (m), 121.90 (s), 121.07 (s), 109.15 (s), 80.66 (s), 69.71 (s), 47.39 (s), 41.95 (s), 28.03 (s), 26.47 (s), 19.56 (s), 15.63 (s), 13.66 (s), ESI-MS calc. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3^+$  (340 [M-H] $^+$ ), trovato 340, 378 (M-K $^+$ ).

### 6.2.12 Sintesi di N-butyl-2,3,3-trimetilindoleninio emisquaraina

In un pallone a due colli da 100 mL si sciolgono 900.4 mg ( $2.66 \cdot 10^{-3}$  mol) di N-butyl-2,3,3-trimetilindoleninio emisquarato di etile in 20 mL di THF HPLC *grade*. Alla soluzione si aggiungono 20 mL di acqua deionizzata e 281.4 mg ( $6.70 \cdot 10^{-3}$  mol) di litio idrossido monoidrato. La miscela bi-fase risultate viene riscaldata a riflusso vigoroso per 50 minuti. Al termine della reazione si rimuove il THF a pressione ridotta e si corregge il pH della fase acquosa rimanente a 1 con HCl 1M. Il precipitato giallo che si forma viene filtrato e lavato con 50 mL di HCl 1M e due aliquote da 100 mL di acqua deionizzata. Il solido viene quindi seccato a pressione ridotta alla temperatura di 60 °C per 10 ore ottenendo 762.3 mg di una polvere giallo chiaro (resa 92 %).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.28 – 7.06 (m, 2H), 6.91 – 6.76 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 3.90 – 3.52 (m, 2H), 1.76 – 1.09 (m, 11H), 0.90 (t, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  208.28 (s), 195.48 (s), 178.85 (s), 158.96 (s), 144.35 (s), 140.34 (s), 127.78 (s), 122.05 (s), 120.19 (s), 107.36 (s), 84.32 (s), 46.39 (s), 41.81 (s), 41.09 (s), 28.46 (s), 27.99 (s), 20.22 (s), 14.33 (s).; ESI-MS calc. per  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3^+$  (312 [M-H] $^+$ ), trovato 312.

### 6.2.13 Sintesi 1,3 squaraina $\text{NH}_2$ -Boc protetta

In un pallone da 100 mL equipaggiato con un apparato di Dine-Stark si sciolgono 288.3 mg ( $9.26 \cdot 10^{-4}$  mol) di N-butyl-2,3,3-trimetilindoleninio emisquaraina in 40 mL di una miscela butanolo/benzene 3:1. La soluzione viene riscaldata a riflusso vigoroso raggiunto il quale si aggiungono 524.8 mg ( $1.22 \cdot 10^{-3}$  mol) di 7-bocammino-2-metilbenzotiazolio triflato e 116.3 mg ( $1.71 \cdot 10^{-3}$  mol) di imidazolo. La miscela di reazione viene lasciata a riflusso vigoroso, in condizione di distillazione azeotropica per 17 ore. Al



termine delle 17 ore si raffredda la miscela di reazione e si aggiungono 100 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la soluzione metilenica viene lavata con due porzioni da 200 mL di HCl 1M e 100 mL di acqua deionizzata. La fase organica viene anidrificata con MgSO<sub>4</sub> per 30 minuti, filtrata e il solvente rimosso a pressione ridotta. Il crudo viene purificato via cromatografia su gel di silice, eluendo con CHCl<sub>3</sub> + 10 % MeOH per ottenere 174.7 mg di un solido blu scuro con riflessi metallici rossi (resa 33%). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.18 – 6.99 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.92 (s br, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.75 (s, 9H), 1.55 – 1.33 (m, 10H), 0.96 (t, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 183.08 (s), 181.33 (s), 178.59 (s), 174.39 (s), 167.92 (s), 161.18 (s), 152.86 (s), 142.96 (s), 142.04 (s), 136.87 (s), 136.35 (s), 129.54 (s), 127.70 (s), 122.90 (s), 122.25 (s), 118.52 (s), 111.95 (s), 108.88 (s), 86.20 (s), 81.08 (s), 48.79 (s), 43.23 (s), 33.24 (s), 29.12 (s), 28.44 (s), 27.44 (s), 20.45 (s), 14.00 (s); ESI-MS calc. per C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup> (572, [M-H]<sup>+</sup>), trovato 572.

### 6.2.14 Sintesi 1,3 squaraina NH<sub>2</sub>

In un pallone a due colli da 100 mL vengono disciolti in atmosfera inerte 115.6 mg (2.02\*10<sup>-4</sup> mol) di 1,3 squaraina NH<sub>2</sub>-Boc protetta in 10 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. Alla soluzione risultante si aggiungono 10 mL di acido trifluoroacetico. La soluzione arancione risultante viene lasciata sotto agitazione al buio per 80 minuti. Alla scomparsa del reagente si diluisce la miscela di reazione con 100 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e si lava la soluzione metilenica risultante con 100 mL di NaOH 2M e 100 mL di acqua deionizzata (pH<sub>finale acqua</sub> = 7). La fase organica viene seccata con MgSO<sub>4</sub> per 30 minuti, filtrata e il solvente viene rimosso a pressione ridotta per ottenere 40.3 mg di un solido blu scuro con riflessi metallici rossi (resa 42 %). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.39 – 7.18 (m, 2H+solvent residual peak), 7.05 (dd, *J* = 7.9, 5.0 Hz, 2H), 6.99 – 6.82 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.87 (s br, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.21 (s br, 2H), 1.75 (s, 8H), 1.42 (dt, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 183.40 (s), 181.21 (s), 166.89 (s), 160.92 (s), 144.63 (s), 143.20 (s), 143.15 (s), 142.70 (s), 142.01 (s), 134.12 (s), 134.05 (s), 132.47 (s), 127.73 (s), 127.64 (s), 122.48 (s), 122.30 (s), 122.22 (s), 115.35 (s), 112.84 (s), 108.63 (s), 108.55 (s), 107.43 (s), 48.53 (s), 43.08 (s), 33.33 (s), 31.07 (s), 29.09 (s), 27.54 (s), 20.51 (s), 14.06 (s); FT-IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup> 3422, 3235, 3053, 2966, 2922, 2875, 2850, 1717, 1585, 1457, 1409, 1346, 1301, 1237, 1220; HRMS-ESI-TOF calc. per C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 472.2053; trovato 472.2052.

### 6.2.15 Sintesi 1,3 squaraina di riferimento

In un pallone da 100 mL equipaggiato con un apparato di Dine-Stark si sciolgono 580.3 mg (1.85\*10<sup>-3</sup> mol) di N-metil-2-metilbenzotiazolio triflato e 127.2 mg (1.87\*10<sup>-3</sup> mol) di imidazoloin 40 mL di una miscela butanolo/benzene 3:1. La soluzione viene riscaldata a

riflusso vigoroso raggiunto il quale si aggiungono 291.5 mg ( $9.36 \cdot 10^{-4}$  mol) di N-butil-2,3,3-trimetilindoleninio emisquaraina. La miscela di reazione viene lasciata a riflusso vigoroso, in condizione di distillazione azeotropica per 15 ore. Al termine delle 15 ore si raffredda la miscela di reazione e si aggiungono 100 mL di  $\text{CHCl}_3$ , la soluzione organica viene lavata con due porzioni da 200 mL di HCl 1M e 100 mL di acqua deionizzata. La fase organica viene anidrificata con  $\text{MgSO}_4$  per 30 minuti, filtrata e il solvente rimosso a pressione ridotta. Il crudo viene purificato via cromatografia su gel di silice, eluendo con  $\text{CHCl}_3 + 5\% \text{ MeOH}$  per ottenere 221.3 mg di un solido blu scuro con riflessi metallici rossi (resa 52%).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.59 – 7.20 (m, 4H), 7.20 – 6.96 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.97 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.65 (s, 8H), 1.53 – 1.32 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.50 (s), 180.31 (s), 179.66 (s), 172.39 (s), 165.36 (s), 161.90 (s), 142.75 (s), 141.35 (s), 140.88 (s), 127.99 (s), 127.74 (s), 127.55 (s), 124.74 (s), 122.77 (s), 122.29 (s), 122.01 (s), 113.43 (s), 109.17 (s), 86.75 (s), 85.19 (s), 47.80 (s), 42.17 (s), 33.54 (s), 29.00 (s), 28.49 (s), 26.96 (s), 19.64 (s), 13.77 (s); ESI-MS calc. per  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$  (457,  $[\text{M-H}]^+$ ), trovato 457.

## 6.3 ESPERIMENTI IN FLUSSO CONTINUO

### 6.3.1 Procedura generale per la preparazione della sospensione di r-GO (soluzione A)

11.0 mg di grafene vengono sospesi in 7 mL di NCP e sonicati per 30 minuti a  $0^\circ\text{C}$  con cicli di 3 secondi ad una potenza di 1W/mL. La sospensione viene lasciata a riposo per 12 ore a temperatura ambiente ( $20^\circ\text{C}$ ) prima dell'uso.

### 6.3.2 Procedura generale per la preparazione della soluzione di derivato anilino (soluzione B)

$2.16 \cdot 10^{-5}$  moli di anilina vengono sciolti in 750  $\mu\text{L}$  di NCP, alla soluzione si aggiungono  $2.23 \cdot 10^{-5}$  moli di isopentilnitrito.

### 6.3.3 Procedura generale per gli esperimenti in flusso continuo

In un tipico esperimento la siringa *gastight* Hamilton da 1mL è stata caricata con la soluzione di derivato anilino **B** mentre la siringa *gastight* Hamilton da 5mL viene caricata con 3.5 mL della sospensione di r-GO **A**. Le due soluzioni vengono pompate nel reattore Labtrix<sup>®</sup> da 10  $\mu\text{L}$  riscaldato a  $80^\circ\text{C}$  con un flusso rispettivamente di 3  $\mu\text{L}/\text{min}$  per la soluzione **B** e 14  $\mu\text{L}/\text{min}$  per la soluzione **A** per un flusso totale di 17  $\mu\text{L}/\text{min}$ , corrispondente a un tempo di residenza di 35 secondi. Il campionamento viene eseguito dopo aver scartato cinque volumi di reattore. Il campione in uscita dal reattore

viene raccolto in 5 mL di metanolo HPLC *grade* per un tempo di 240 minuti. La sospensione raccolta di r-GO funzionalizzato viene filtrata su filtro Fluoropor® con porosità 0.1 µm, il campione viene lavato con 3 porzioni da 50 mL di metanolo HPLC *grade* e successivamente seccato con una lampada IR per 20 minuti. Il filtro viene quindi immerso in una provetta contenente 7 mL di DMF HPLC *grade* e sonicato per 5 minuti a 0°C con una potenza di 1W/mL a cicli di 3 secondi per rimuovere quantitativamente il campione purificato dal filtro. La soluzione in DMF contenente l'r-GO funzionalizzato viene analizzata via TGA, DLS, spettroscopia Raman e UV-Vis-NIR.

## 6.4 Bibliografia

1. Hongjie Dai, Eric W. Wong, Charles M. Lieber, *Science*, **1996**, 272, 5261, 523-526.
2. a) W. I. F. David, R. M. Ibberson, T. J. S. Dennis, J. P. Hare, and K. Prassides; **1992**, *Europhys. Lett.*, 18, 219. b) Marilyn M. Olmstead, David A. Costa, K. Maitra, Bruce C. Noll, Shane L. Phillips, Pamela M. Van Calcar, and Alan L. Balch; *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121 (30), 7090–7097. c) M. Sprik, A. Cheng, Michael L. Klein; *J. Phys. Chem.*, **1992**, 96 (5), 2027–2029.
3. M. S. Dresselhaus, G. Dresselhaus, P. C. Eklund; “Science of fullerenes and carbon nanotubes”; Academic press, **1996**.
4. Jonathan N. Coleman *et al.*, *Adv. Mater.*, **2008**, 20, 1876–1881.
5. S. Cataldo, P. Salice, E. Menna, and B. Pignataro; *Energy Environ. Sci.*, **2012**, 5, 5919-5940.
6. P. Hu, J. Zhang, L. Li, Z. Wang, W. O'Neill, and P. Estrela, *Sensor*, **2010**, 10, 5133-5159.
7. P. Salice, E. Ronchi, Antonio I., M. Binda, D. Natali, W. Gomulya, M. Manca, M. Antonietta Loi, M. Iurlo, F. Paolucci, M. Maggini, Giorgio A. Pagani, Luca Beverina, and Enzo Menna; *J. Mater. Chem. C*, **2014**, 2, 1396.
8. S. Lee, E. Cho, S. Jeon, J. Youn; *Carbon*, **2007**, 45, 2810-2822.
9. a) Z. Spitalsky, D. Tasis, K. Papagelis, C. Galiotis; *Prog. Pol. Sci.*, **2010**, 35, 357-401. b) P. Salice, M. Mauri, M. Castellino, M. De Marco, A. Bianchi, A. Virga, A. Tagliaferro, R. Simonutti, E. Menna; *Chem Commun.*; **2013**; 49(73); 8048-8050. c) P. Salice, C. Sartorio, A. Burlini, R. Improta, B. Pignataro, and E. Menna; *J. Mater. Chem. C*, **2015**, Advance Article, doi: 10.1039/C4TC01350F.
10. Jeffrey L. Bahr, J. Yang, Dmitry V. Kosynkin, Michael J. Bronikowski, Richard E. Smalley, and James M. Tour, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 6536-6542.
11. Salice, P.; Fabris, E.; Sartorio, C.; Fenaroli, D.; Figà, V.; Casaletto, M. P.; Cataldo, S.; Pignataro, B.; Menna, E.; *Carbon*, **2014**, 74, 73-82.
- 12 a) Dirk M. Guldi, G. M. A. Rahman, F. Zerbetto, and Maurizio Prato, *Acc. Chem. Res.*, **2005**, 38 (11), 871–878. b) G. Bottari, O. Trukhina, M. Ince, T. Torres; *Coordination Chemistry Reviews*; **2012**, 2453–2477.

13. P. Salice, P. Maity, E. Rossi, T. Carofiglio, E. Menna, and M. Maggini; *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 9092-9094.
14. Salice, P.; Fenaroli, D.; De Filippo, C. C.; Menna, E.; Gasparini, G.; Maggini, M., *Chemistry today*, **2012**, 30, 37-39.
15. a) I. W. Chiang, B. E. Brinson, A. Y. Huang, P. A. Willis, M. J. Bronikowski, J. L. Margrave, R. E. Smalley, and R. H. Hauge; *J. Phys. Chem. B*, **2001**, 105 (35), 8297–8301. b) A.G. Rinzler, J. Liu, H. Dai, P. Nikolaev, C.B. Huffman, F.J. Rodríguez-Macías, P.J. Boul, A.H. Lu, D. Heymann, D.T. Colbert, R.S. Lee, J.E. Fischer, A.M. Rao, P.C. Eklund, R.E. Smalley, *Applied Physics A*, **1998**, 67, Issue 1, 29-37. c) T. Belin, F. Epron; *Mat. Sci. and Eng. B*, **2005**, 119, Issue 2, 105–118 d) P. Strommen, K. Nakamoto; *Amer. lab.*, **1981**, 43(10), 72.
16. a) A. W. Coats, J. P. Redfern; *Analyst*, **1963**, 88, 906-924. b) Louis S. K. Pang, John D. Saxby, S. Peter Chatfield; *J. Phys. Chem.*, **1993**, 97 (27), 6941–6942.
17. N. Vicentini, *Tesi di laurea, Università degli Studi di Padova*, **2014**.
18. Dresselhaus, M. S.; Dresselhaus, G.; Saito, R.; Jorio, A., Raman; *Physics Reports*, **2005**, 409 (2), 47-99.
19. Sergei M. Bachilo, Michael S. Strano, Carter Kittrell, Robert H. Hauge, Richard E. Smalley, R. Bruce Weisman; *Science*, **2002**, 298 (5602), 2361-2366.
20. P. Pan, Y. Inoue, *Pro. Pol. Science*, **2009** 34, Issue 7, 605-640.
21. S. Stankovich, Dmitriy A. Dikin, Richard D. Piner, Kevin A. Kohlhaas, A. Kleinhammes, Y. Jia, Y. Wu, SonBinh T. Nguyen, Rodney S. Ruoff, *Carbon*, **45** (2007), 1558–1565.
22. a) Dale A. C. Brownson, Craig E. Banks; *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2012**, 14, 8264-8281 b) X. Li, W. Cai, J. An, S. Kim, J. Nah, D. Yang, R. Piner, A. Velamakanni, I. Jung, E. Tutuc, S. K. Banerjee, L. Colombo, Rodney S. Ruoff; *Science*, **2009**, 324, 1312-1314.
23. Rubén D. Costa, J. Malig, W. Brenner, N. Jux, and Dirk M. Guldi; *Adv. Mater.* **2013**, 25, 2600–2605.
24. Smith, W. B.; Ho, O. C., *Journal of Organic Chemistry*, **1990**, 55 (8), 2543-2545.





Gilda Gasparini



Michele Maggini

# Efficient functionalization of carbon nanotubes: an opportunity enabled by flow chemistry



PATRIZIO SALICE<sup>1</sup>, DAVIDE FENAROLI<sup>1</sup>, CHRISTIAN C. DE FILIPPO<sup>1</sup>, ENZO MENNA<sup>1</sup>, GILDA GASPARINI<sup>2\*</sup>, MICHELE MAGGINI<sup>1\*</sup>

\*Corresponding authors

1. Università di Padova and ITM-CNR, Dipartimento di Scienze Chimiche, via Marzolo 1, Padova, 35131, Italy

2. AM Technology, The Heath Business & Technical Park, Runcorn, Cheshire, WA7 4QX, United Kingdom

## KEYWORDS

Carbon nanotubes, microfluidics, flow chemistry, carbon nanostructures.

## ABSTRACT

The covalent chemistry of carbon nanotubes has put forth a wide variety of interesting derivatives that widen the potential of these carbon allotropes in nanomedicine and materials science. However, the functionalization protocols often require long reaction times and frequently harsh conditions. This paper reports a flow approach to the functionalization of carbon nanotubes enabled by a Coflore ACR reactor that allows a precise reaction control through efficient heat and mass transfer. With the ACR setup we investigated the addition of an aryldiazonium salt to the mentioned carbon nanostructures and demonstrated that the solubility of the functionalized material is similar to that obtained with the flask synthesis, but can be achieved in shorter times with the potential advantage of a quick response when new solvents or the addition of new functional groups are explored.

us (4) opening opportunities for the effective scale-up of the functionalization processing. In that paper we investigated the cycloaddition of azomethine ylides to CNTs with a simple flow-reactor setup, made of readily available components, and demonstrated that the same productivity of the flask synthesis could be achieved in much shorter times (7.5 h instead of 72 h at 140 °C) (4). Solubility and degree of functionalization of the resulting material were comparable in both flask and flow processing. But running the functionalization in a flow reactor offers the advantage of a quick response when new solvents or new functional groups are explored for the covalent modification of CNTs. The benefits of flow chemistry in micro/meso-structured reactors have received increased interest in the synthetic organic chemistry community over the past decade, following demonstration that in such systems large surface-area-to-volume ratios allow precise reaction control through efficient heat and mass transfer (5).

In this paper, we report the use of a Coflore Agitated Cell Reactor (ACR, Figure 1) for the diazonium-based functionalization of single wall CNTs (SWNTs) in 1-cyclohexylpyrrolid-2-one (CHP). The Coflore reactor has been specifically designed to tackle one of the drawbacks of flow chemistry: the processing of complex mixtures containing gaseous, liquid and solid (G/L/S) components, without reactor fouling (6). This challenge is illustrated by the well-known addition of aryldiazonium salts to SWNTs (7) that involves the processing of a solid carbon material (the tubes) dispersed in a solvent with nitrogen evolution.

## INTRODUCTION

Carbon nanotubes (CNTs) are carbon allotropes characterized by a cylindrical structure with diameters between one and 50 nm, and typical lengths in the micrometre range. Their one-dimensional structure can be seen as derived from graphite layers rolled-up with a specific geometry. Depending on the number of concentric layers it is possible to distinguish between single-, double-, and multi-wall carbon nanotubes that, depending on the chiral angle, show semiconductor or metallic behaviour (1). For their strong intertube interactions, CNTs are scarcely soluble in common solvents and require demanding chemical and physical processing to be functionalized and fully exploited for practical applications (2). However, it has been found that the use of microwave irradiation reduces reaction times for chemical modifications, yielding soluble materials with good degrees of functionalization (3).

A complementary enabling technology to microwave-assisted organic synthesis, namely, the continuous-flow approach to CNTs functionalization, has been recently reported by some of

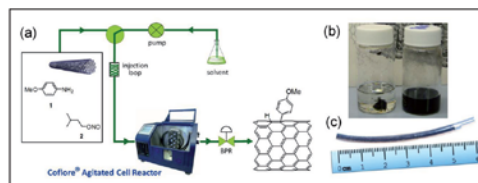


Figure 1. a) Functionalization of CNTs in a Coflore ACR reactor; b) Photo of pristine (left) and functionalized (right) CNTs dispersed in DMF; c) Photo of the reaction mixture.

## EXPERIMENTALS

Figure 2 shows the schematic core of the Coflore ACR used for the functionalization of CNTs: a Hastelloy C-276 block mounted on a laterally shaking platform.

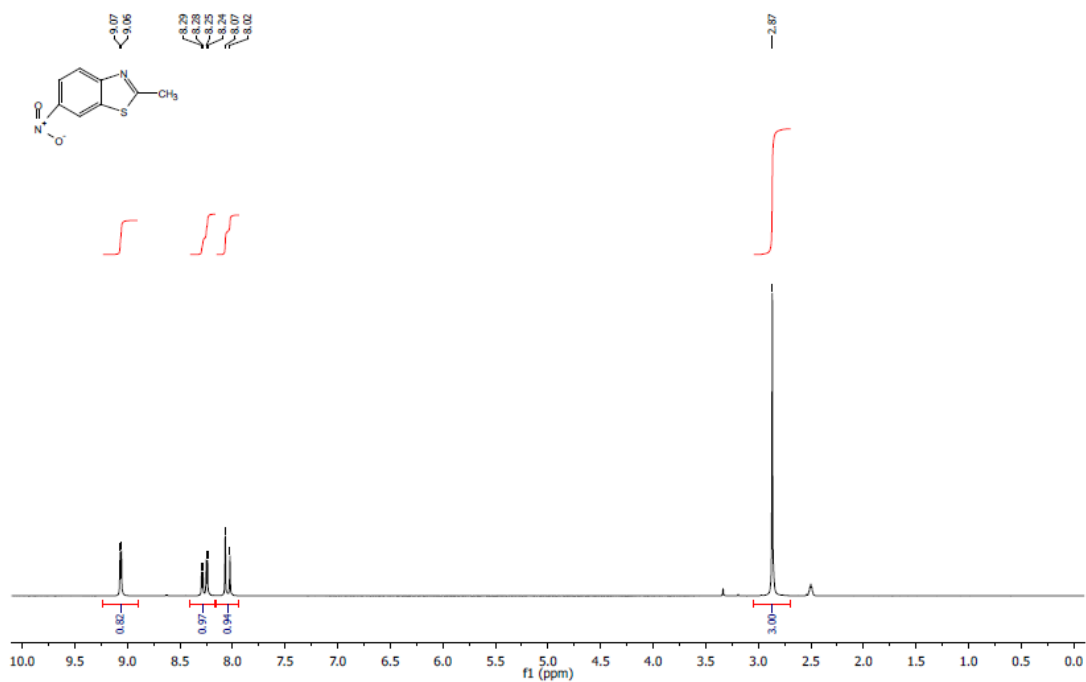




## 6.5 Appendice

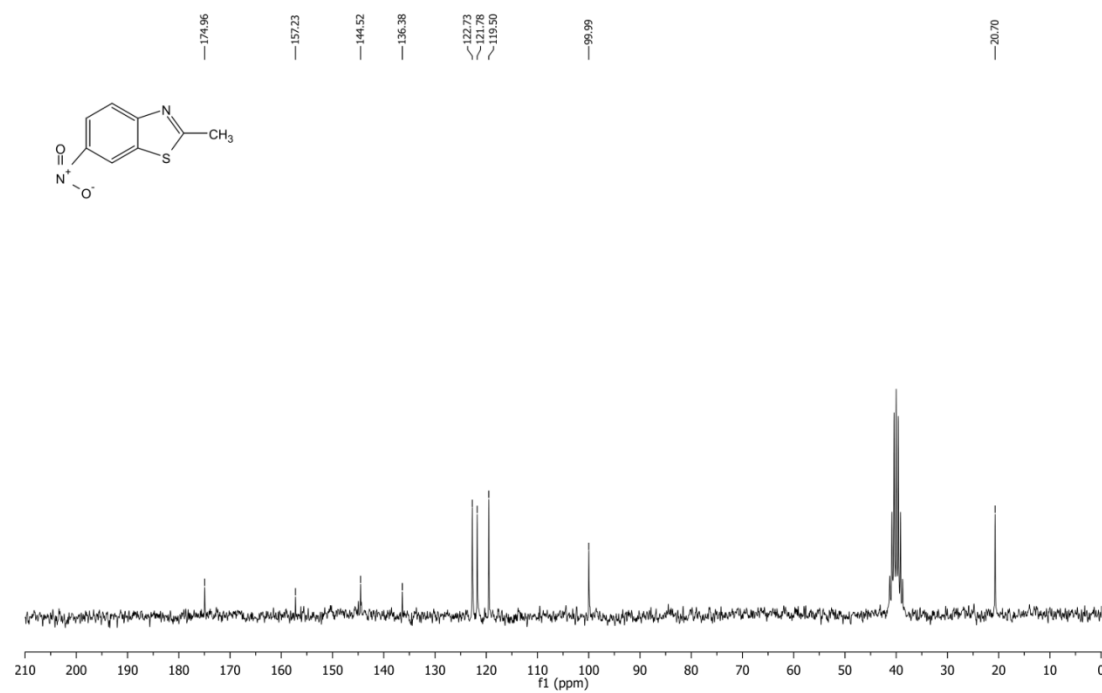
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2-metil-6-nitrobenzotiazolo  
File: 1 HNMR Benzotiazolo nitrato crist DMSO

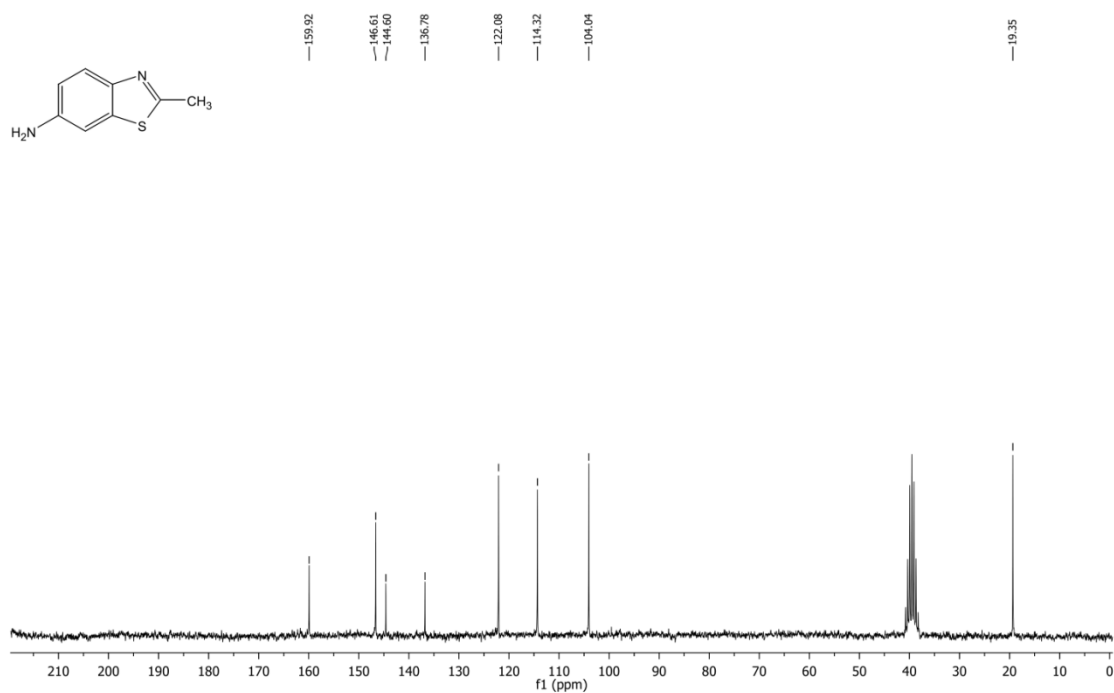
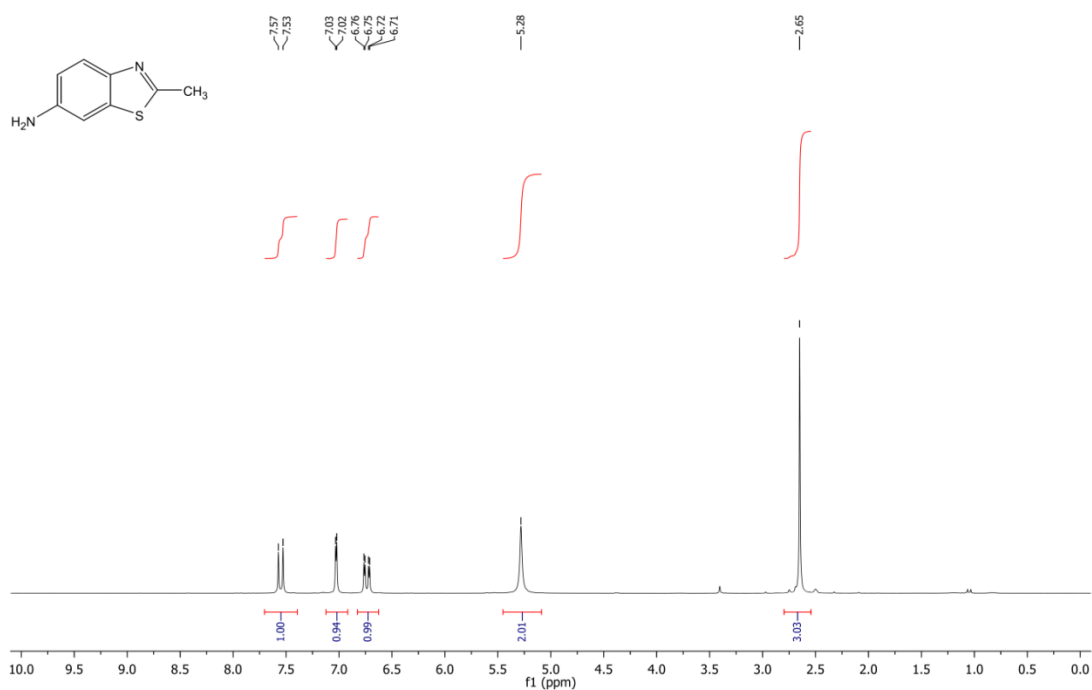
14/3/2014



<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2-metil-6-nitrobenzotiazolo  
File: CNMR DMSO Nitrato benzotiazolo

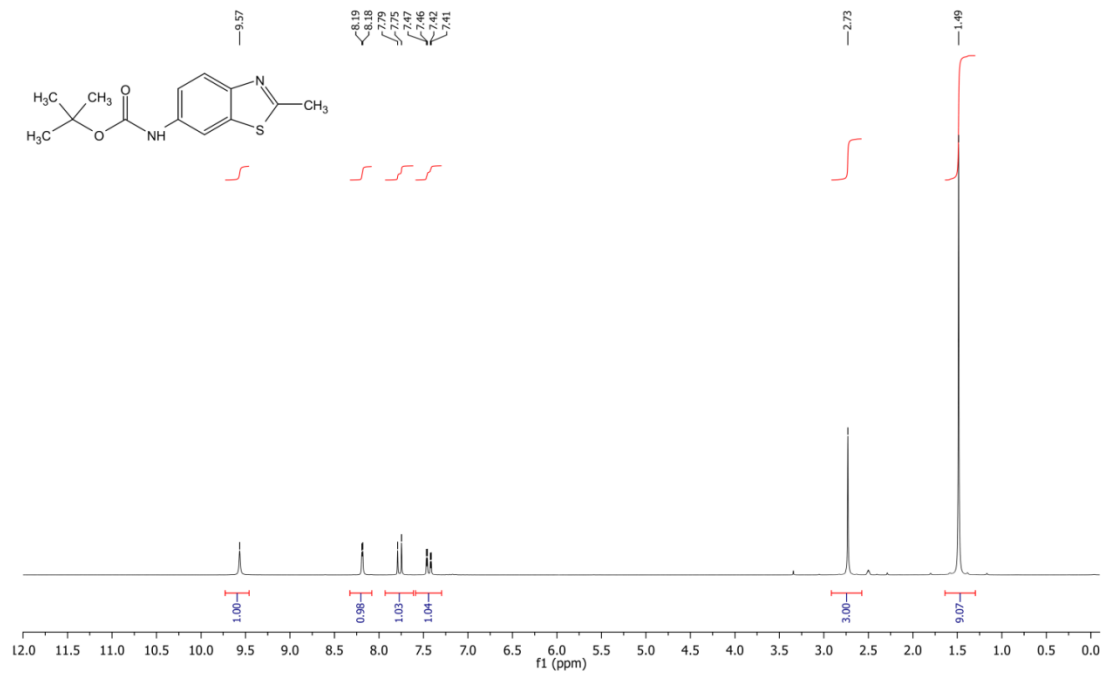
14/3/2014





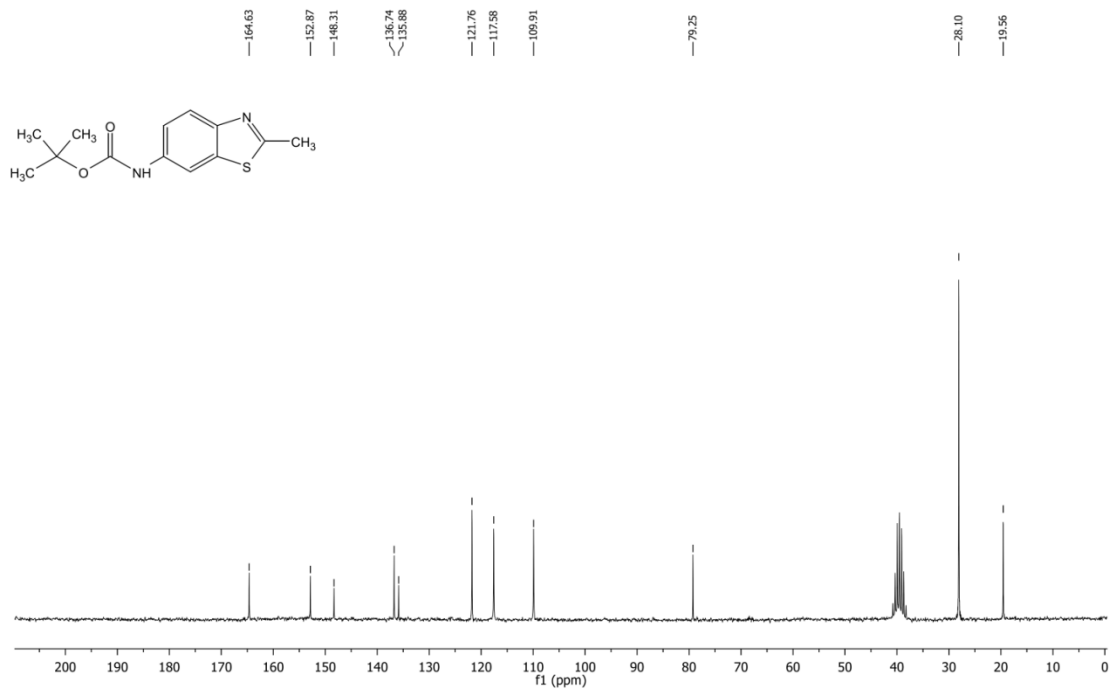
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 4-bocammino-2-metilbenzotiazolo  
File: christian, 1

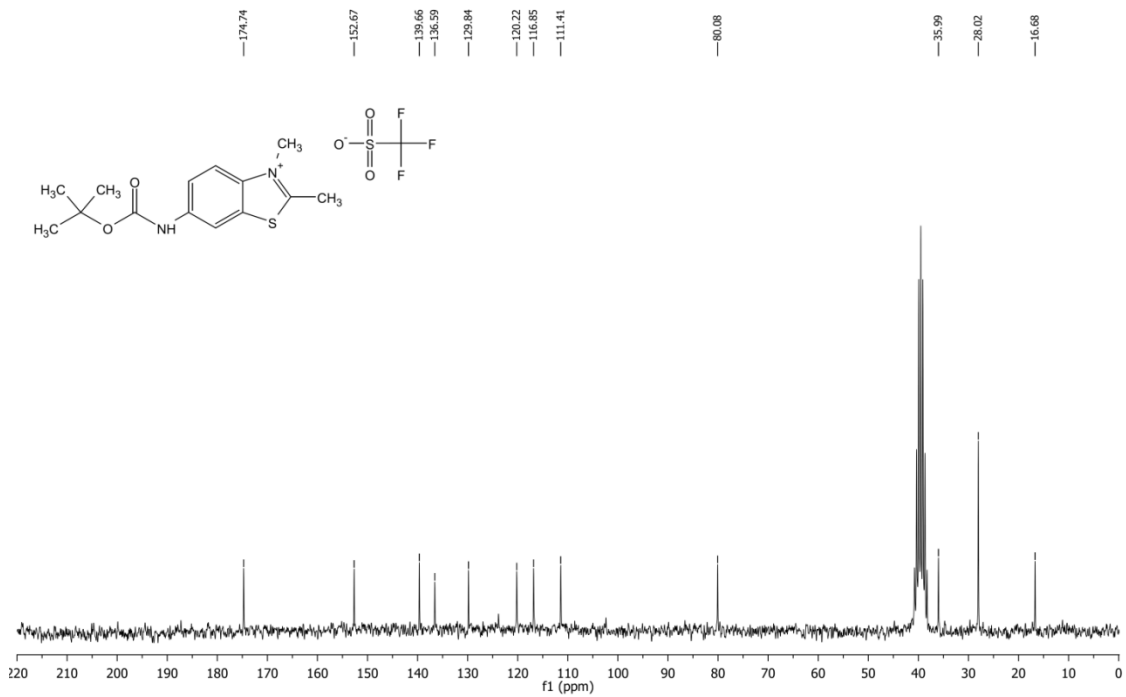
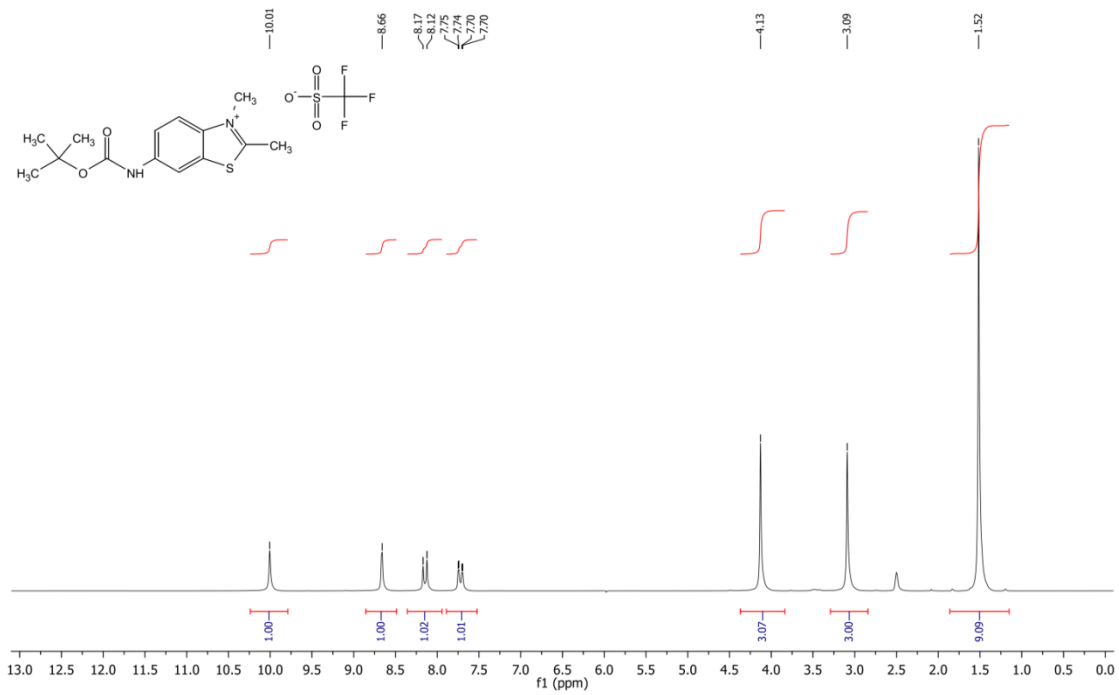
18/3/2014



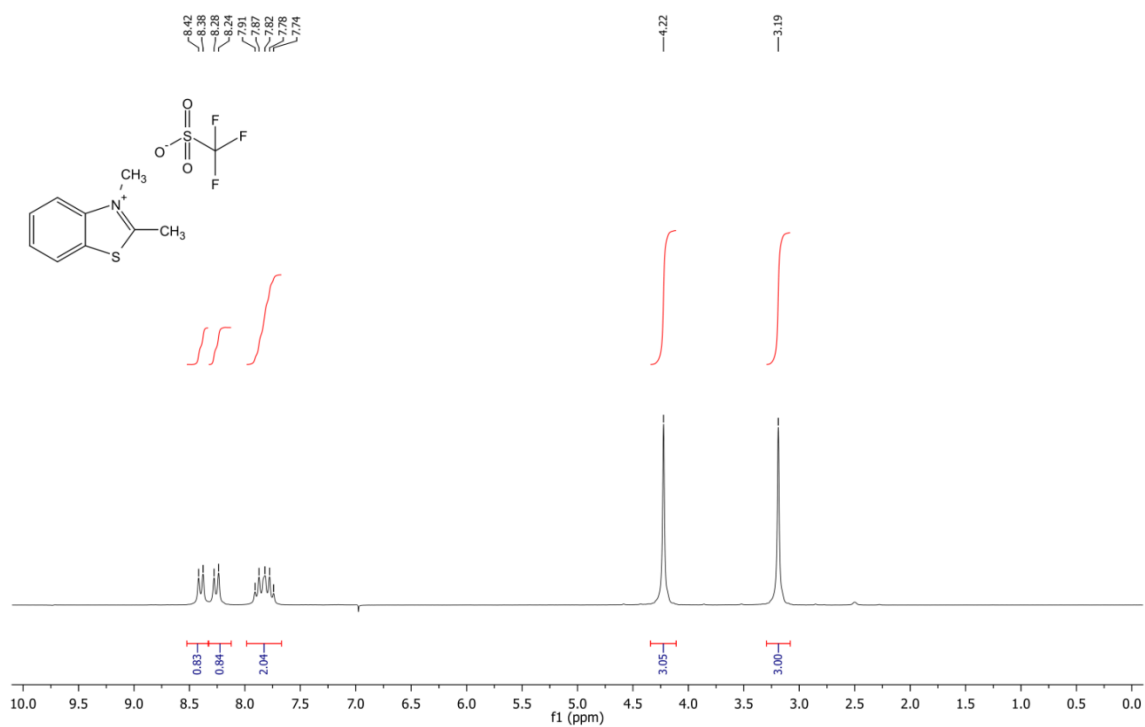
<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 4-bocammino-2-metilbenzotiazolo  
File: Christian, 3

18/3/2014

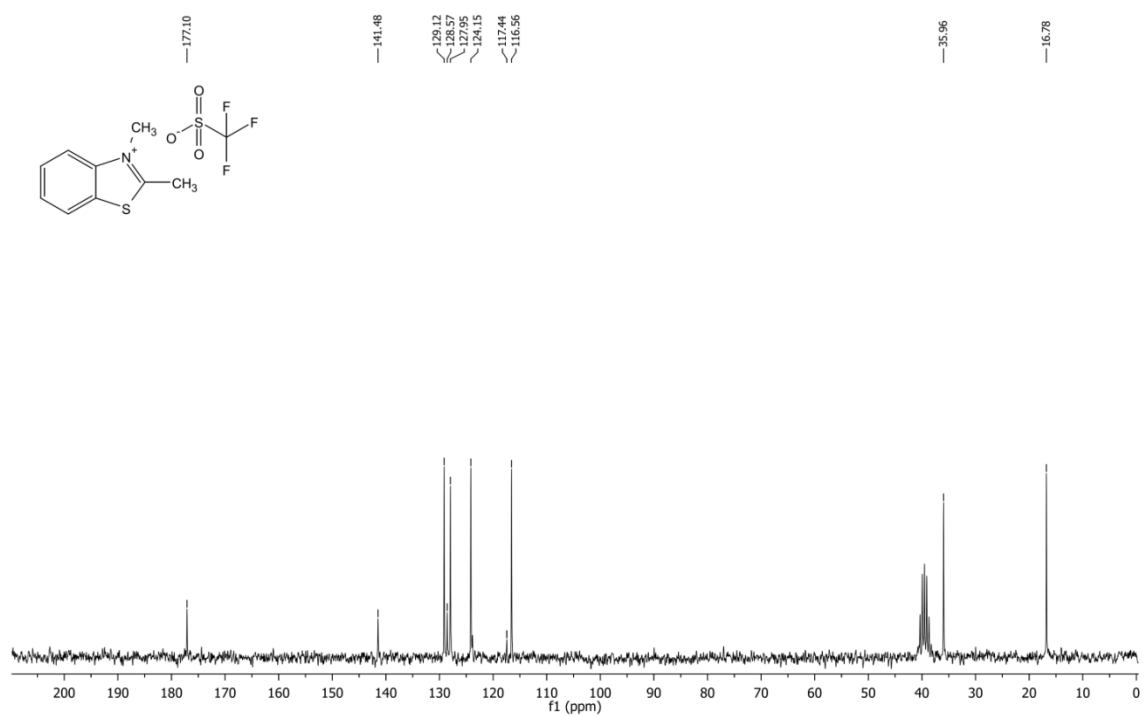




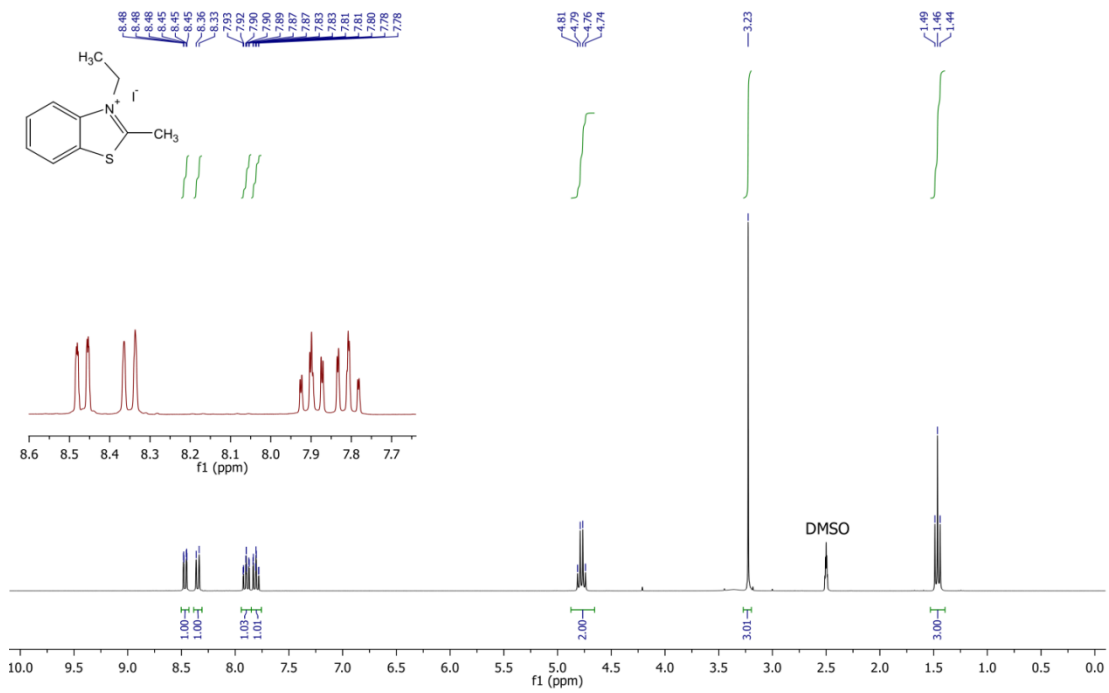
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) N-methylbenzothiazolio trifluoromethansulfonate  
 File: 1 HNMR DMSO N metilbenzotiazolio triflato



<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) N-methylbenzothiazolium trifluoromethansulfonate  
 File: CNMR DMSO N metilbenzotiazolio triflato

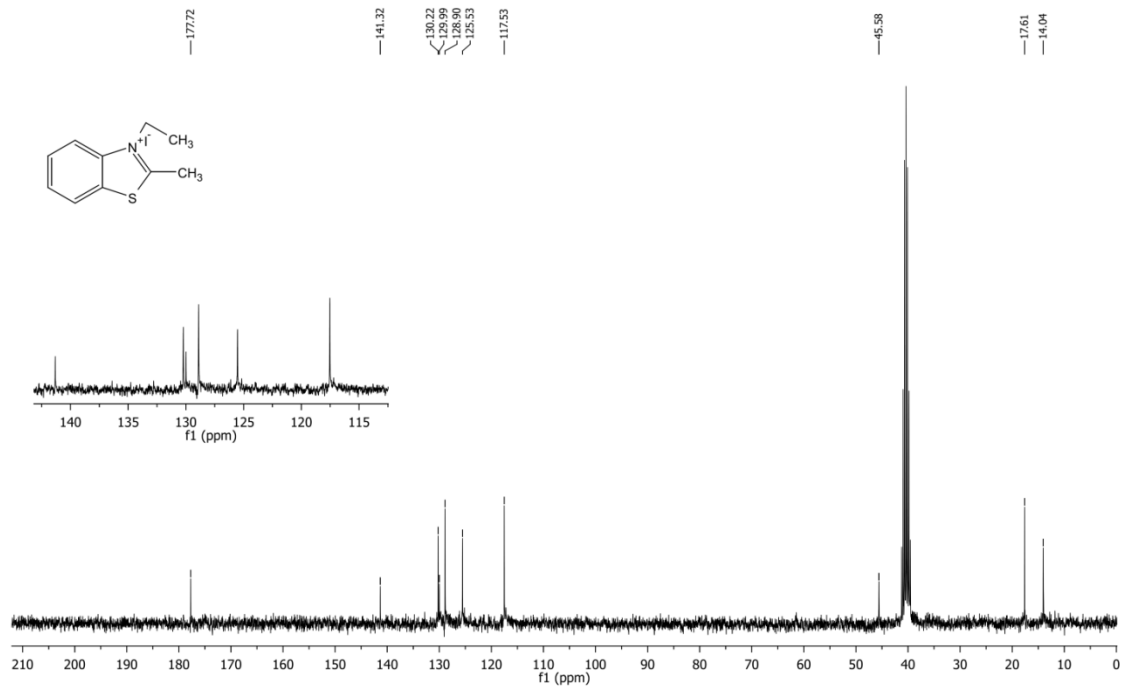


1H-NMR 300 MHz, DMSO-d6, 3-etil-2-metiliodobenzotiazolato

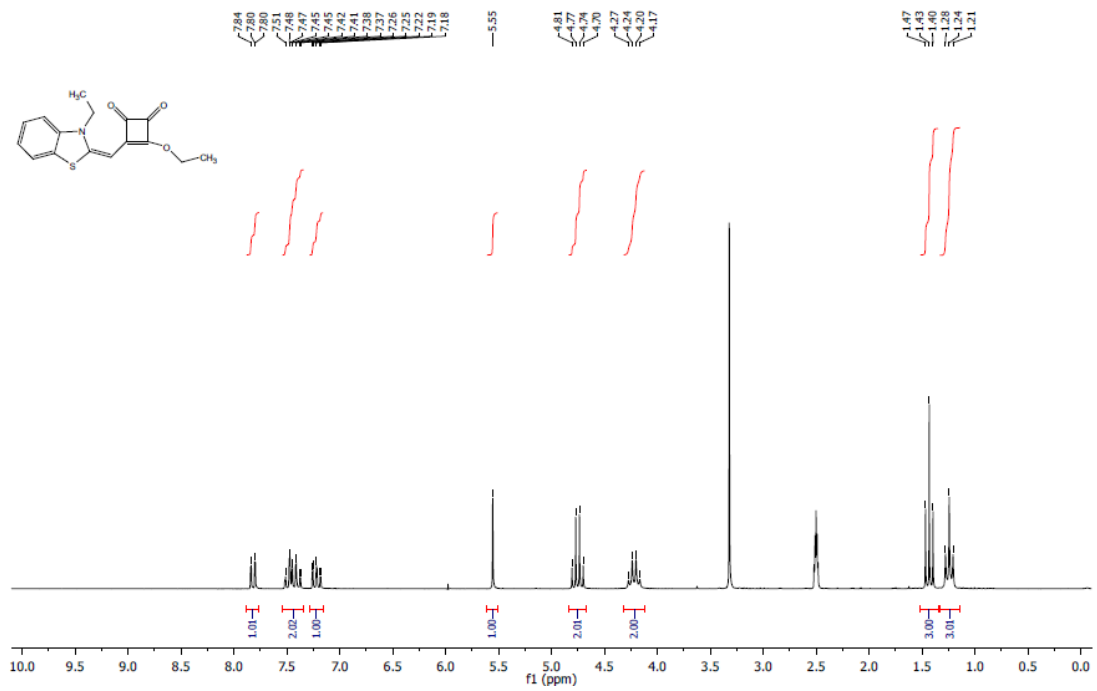


13C-NMR 75 MHz, DMSO-d6, 3 Etil-2-metiliodobenzotiazolato  
File: N etil 2metilbenzotiazolo CNMR dms0

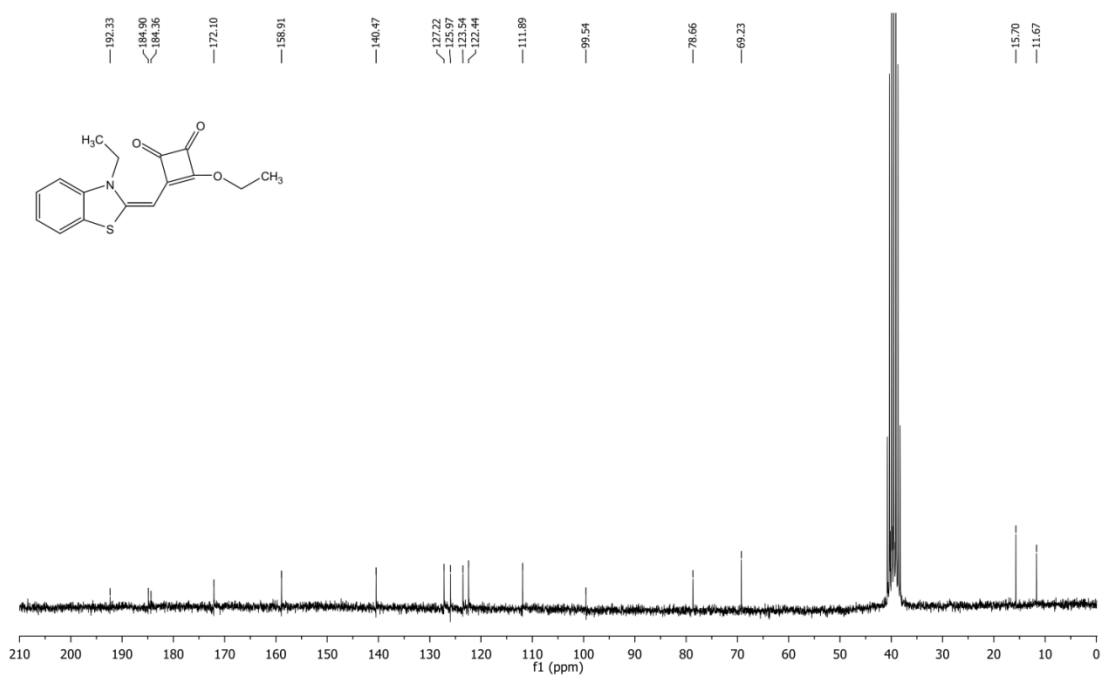
7/6/2012



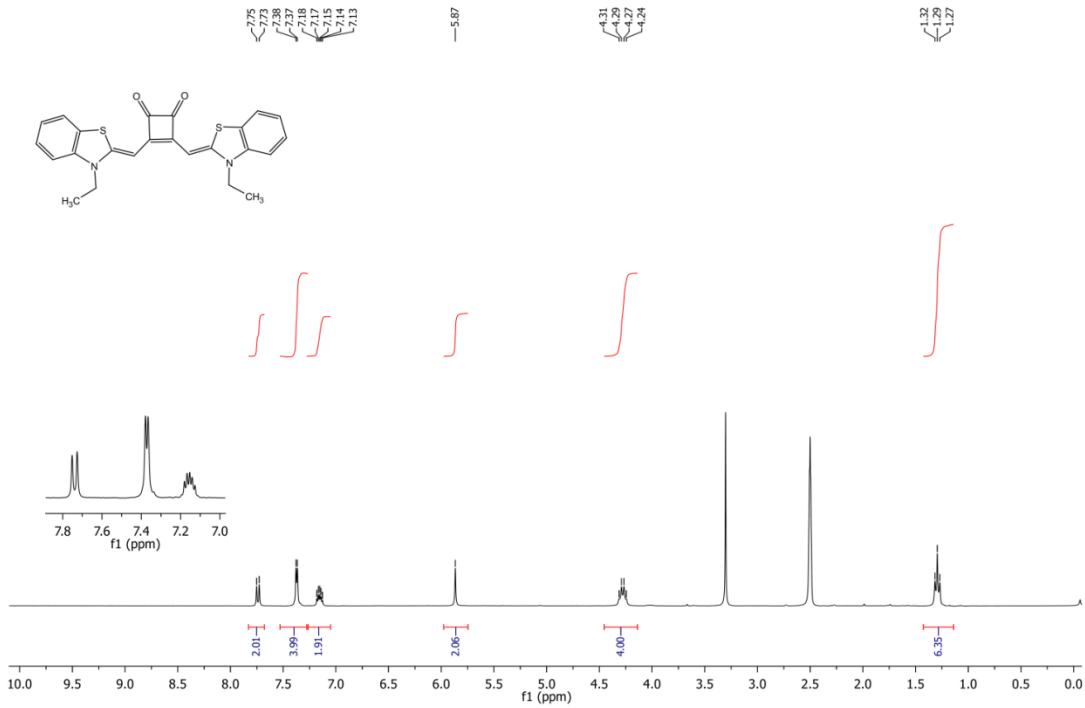
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)



<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) N-ethyl benzotiazole emisquarate

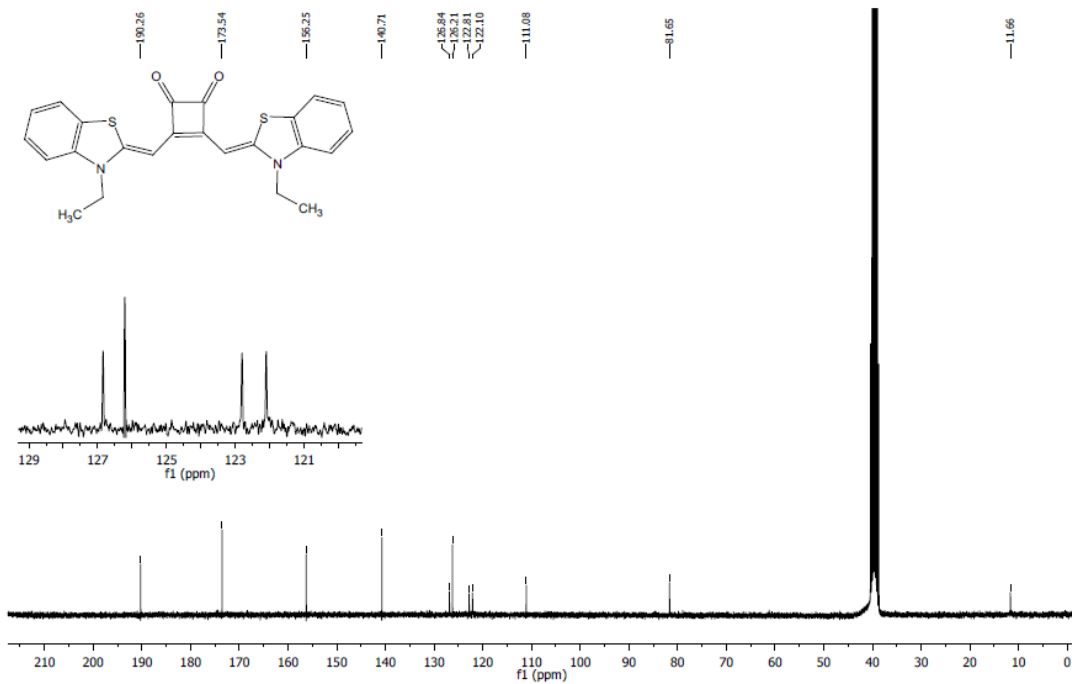


<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 1,2 squaraina



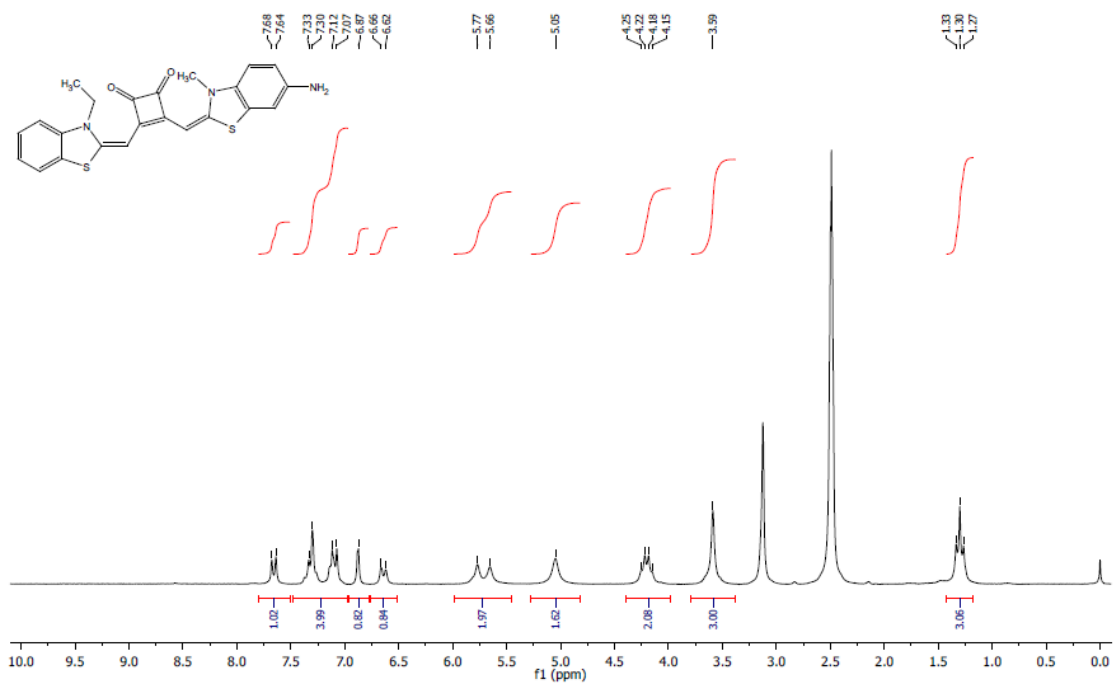
C-NMR 75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Squaraina 1,2  
File: Carbonio squaraina 1,2 DMSO

11/6/2012

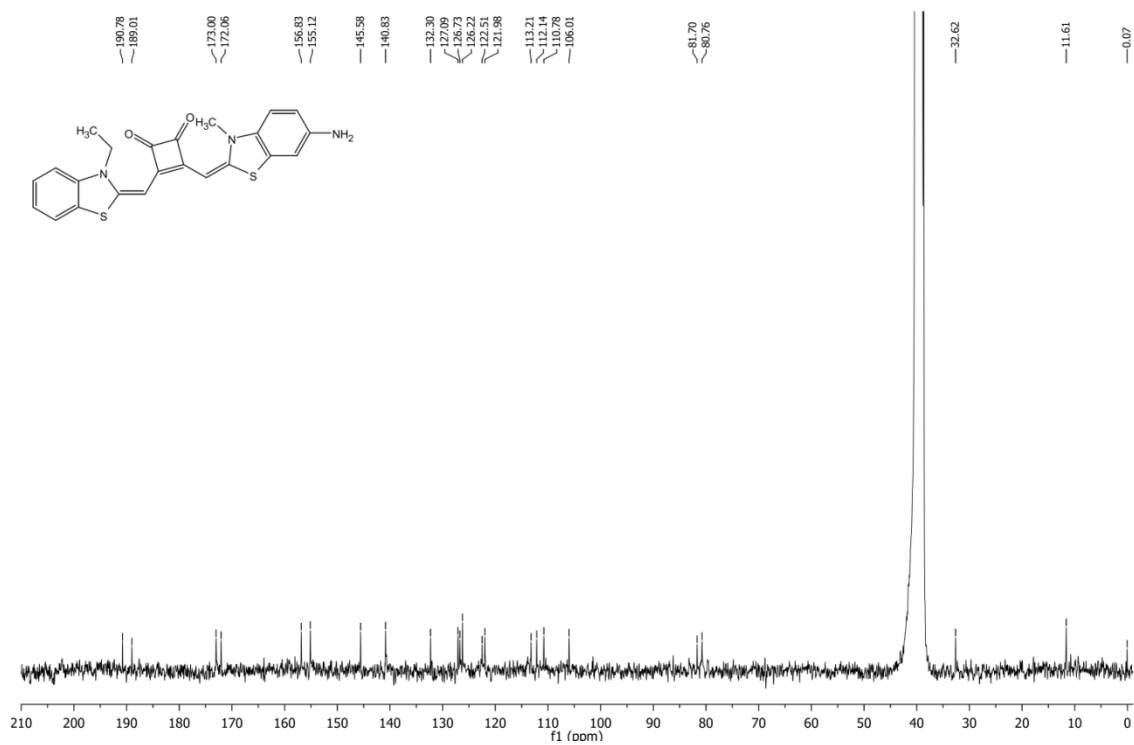




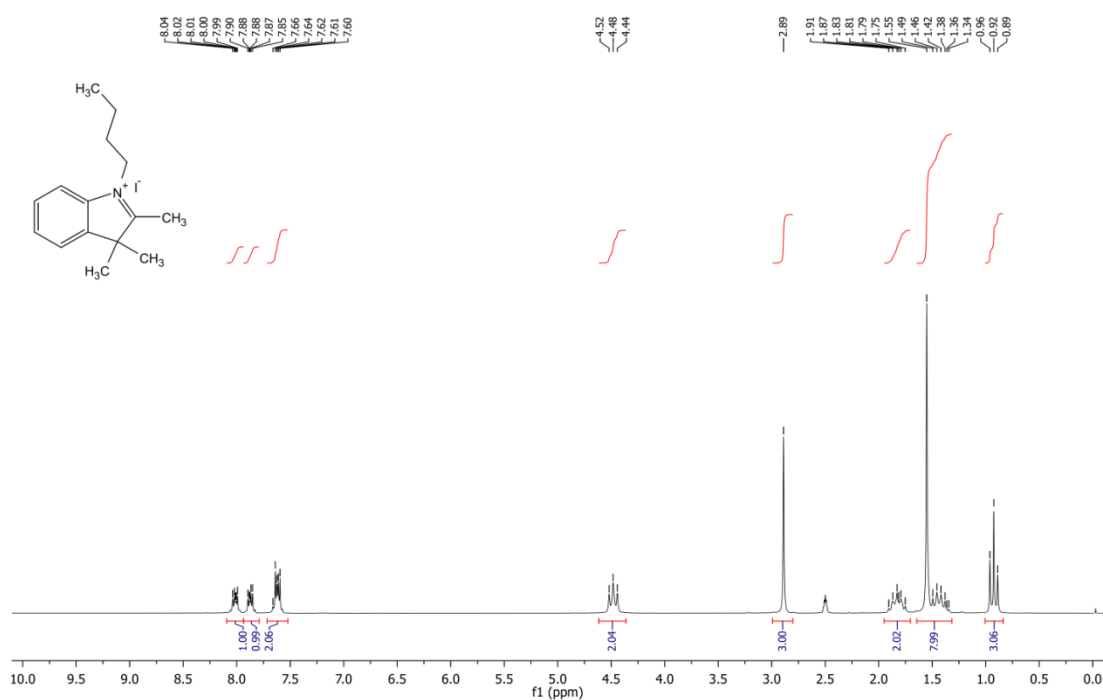
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,2 squaraine



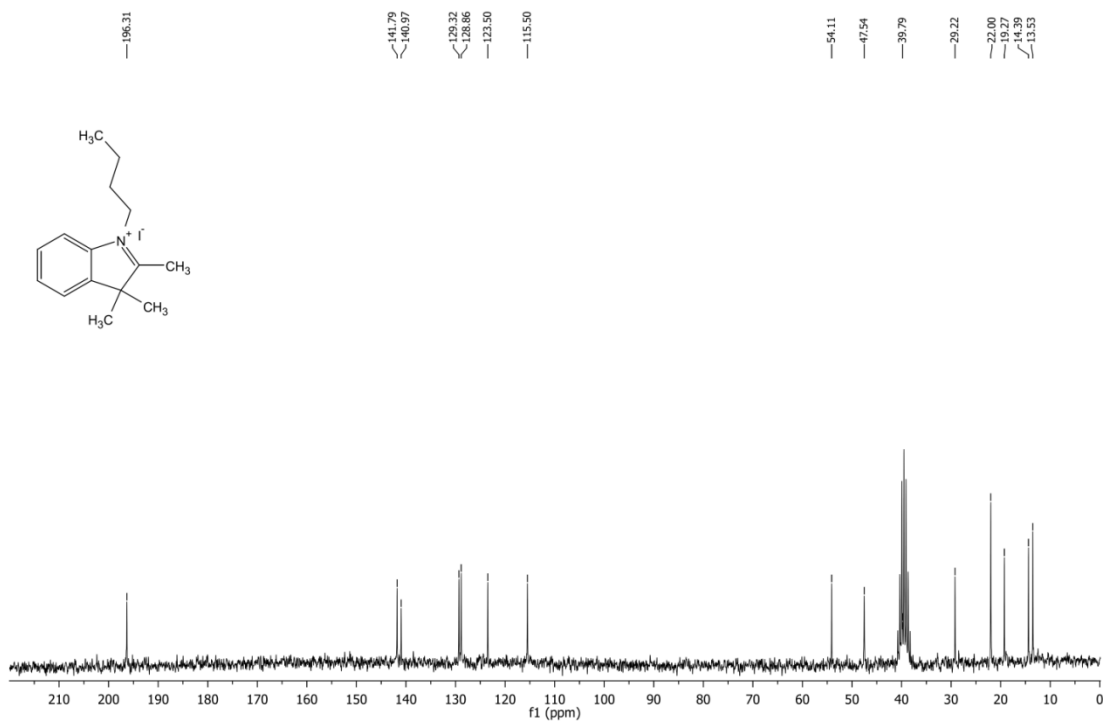
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,2 Squaraina-NH<sub>2</sub>



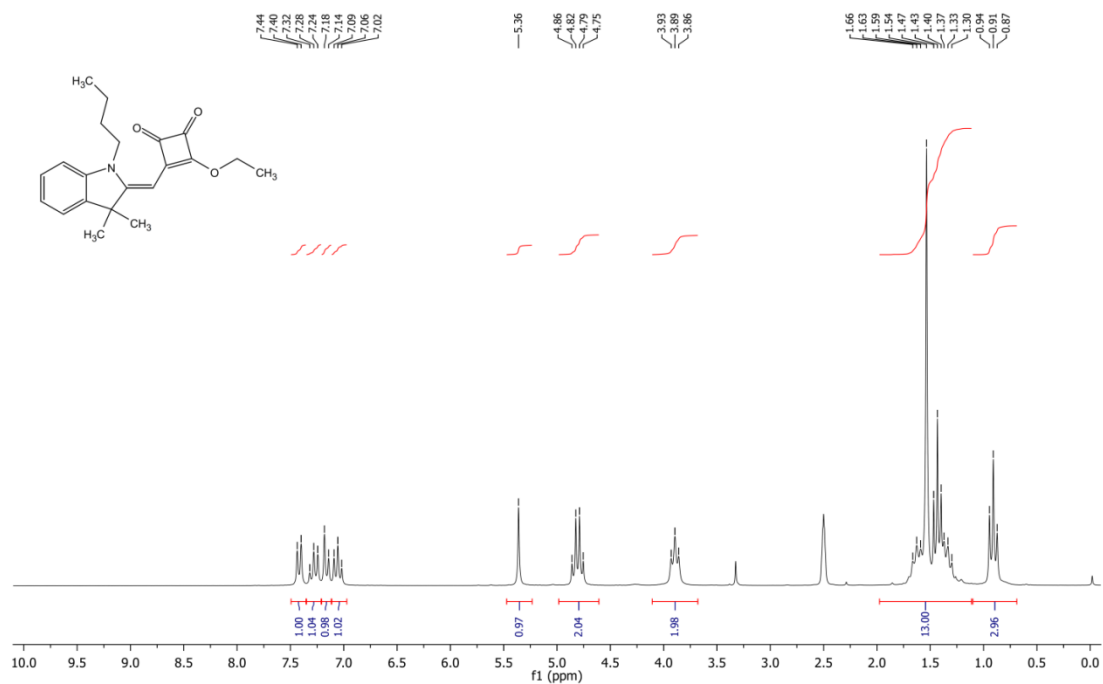
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) N-butyl-2,2,3-trimethylindoleninium iodide



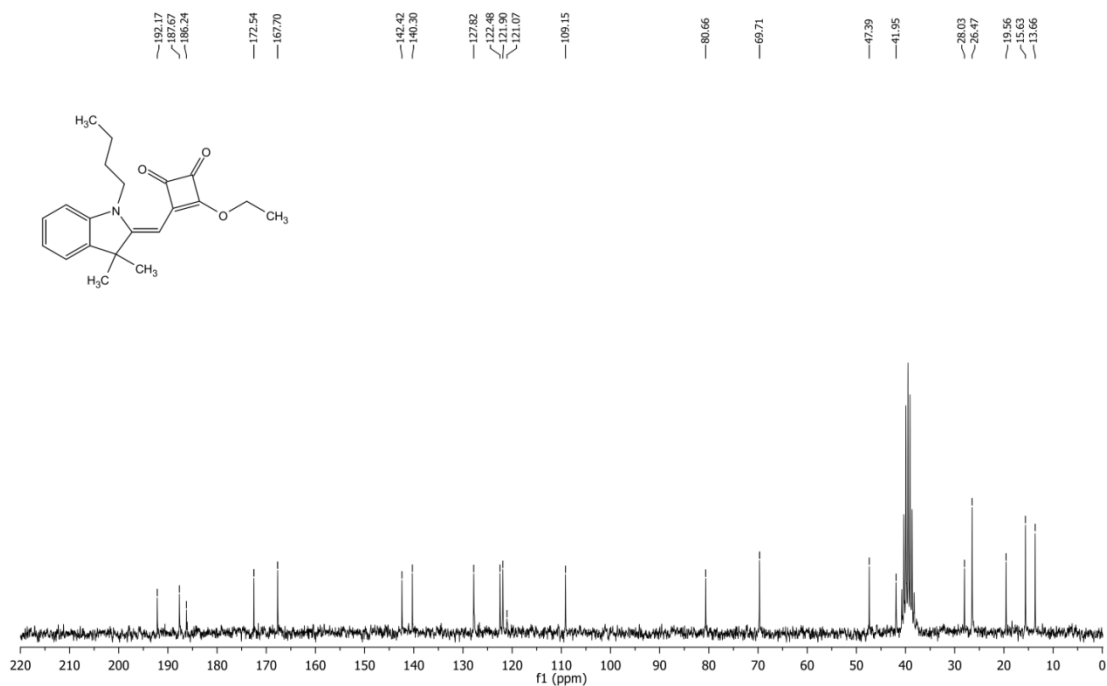
<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) N-Butyl-2,2,3-trimethylindoleninium iodide



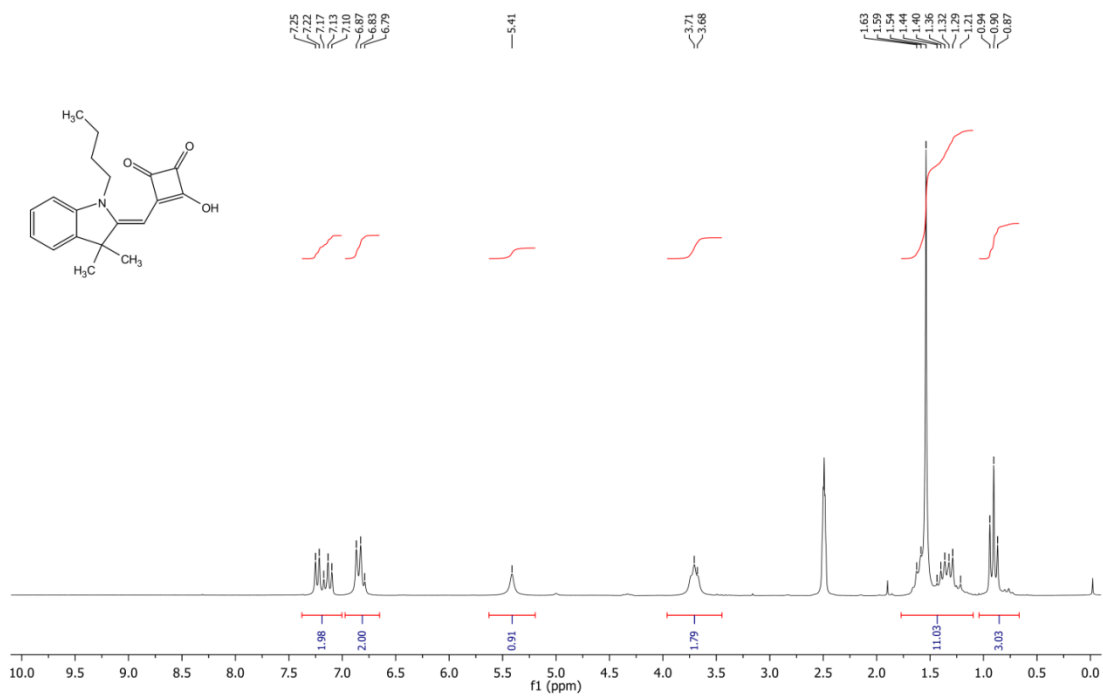
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) Nbutylindolenine ethyl emisquarate  
 File: 1 HNMR Nbutilindolenina squarato di etile DMSO



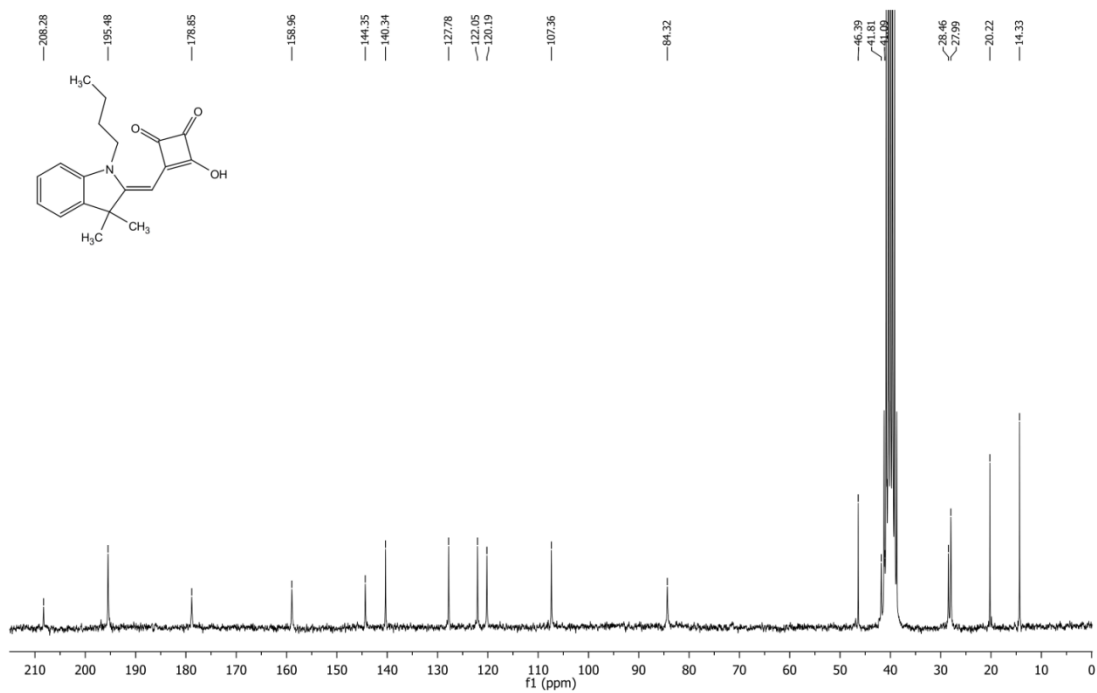
<sup>13</sup>CNMR (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) Nbutylindolenine ethyl emisquarate  
 File: CNMR DMSO Nbutilindoleninaemisquarato di etile



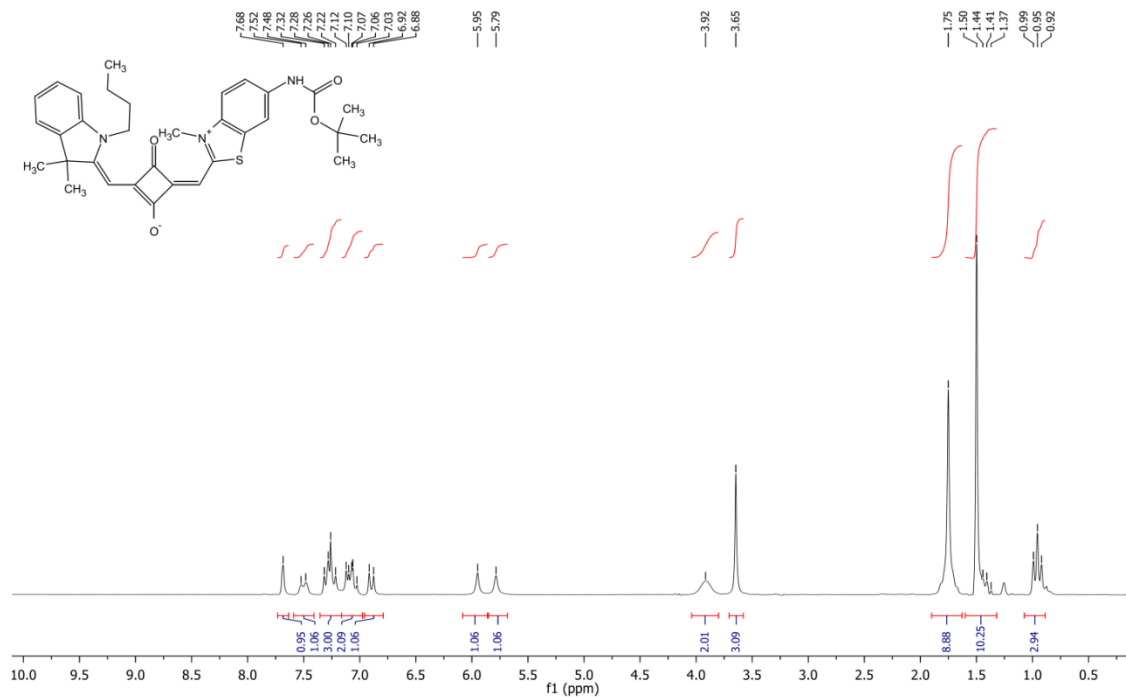
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) N-butyl-3,3-trimethylindolenium emisquaraine  
 File: HNMR DMSO emisquaraina indol



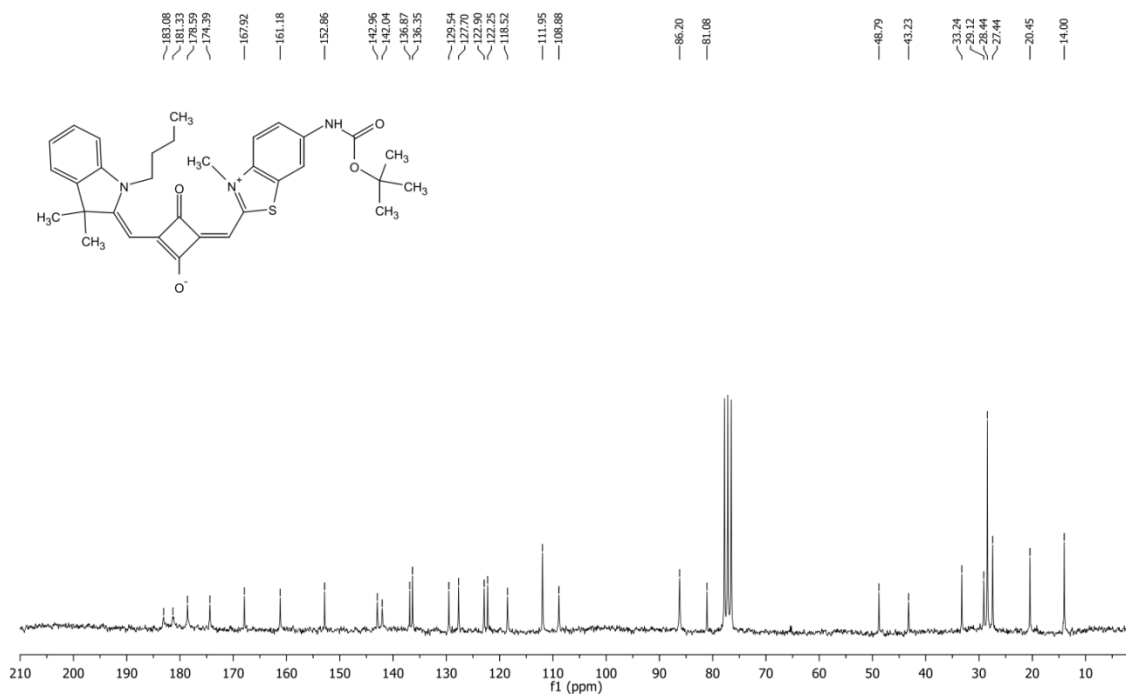
<sup>13</sup>CNMR (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) N butyl-3,3-trimethylindolenium emisquaraine  
 file: CNMR DMSO emisquaraina indolenina



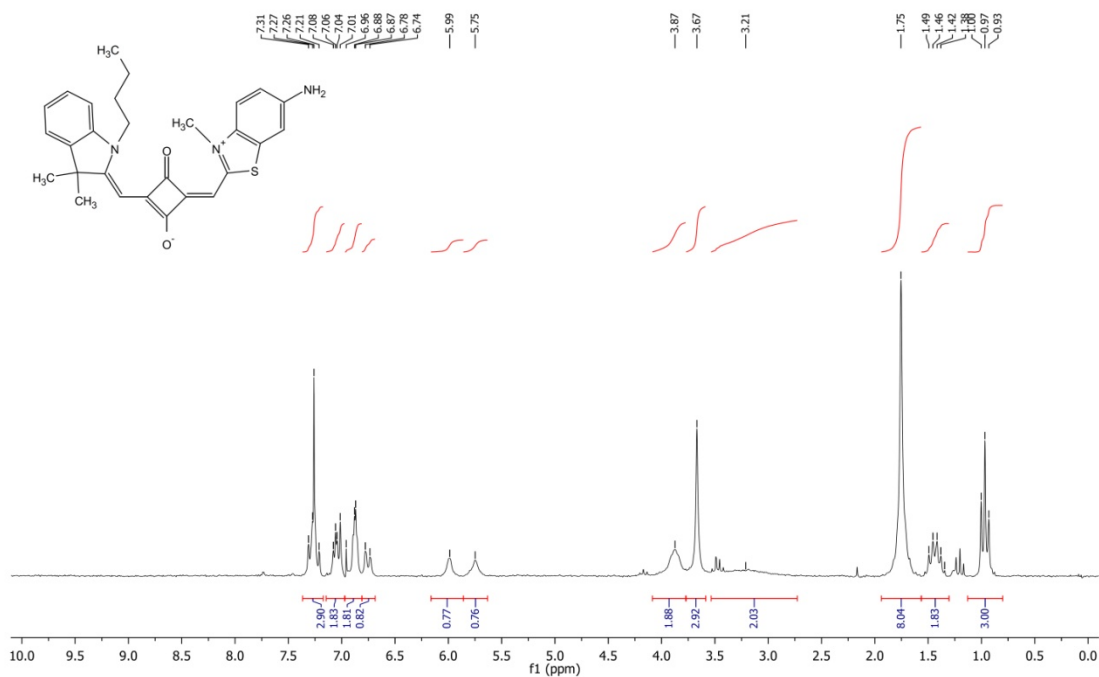
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,3Squaraine NHBOC  
File:1 HNMR 1,3SQ bt ind NH-BOC pura



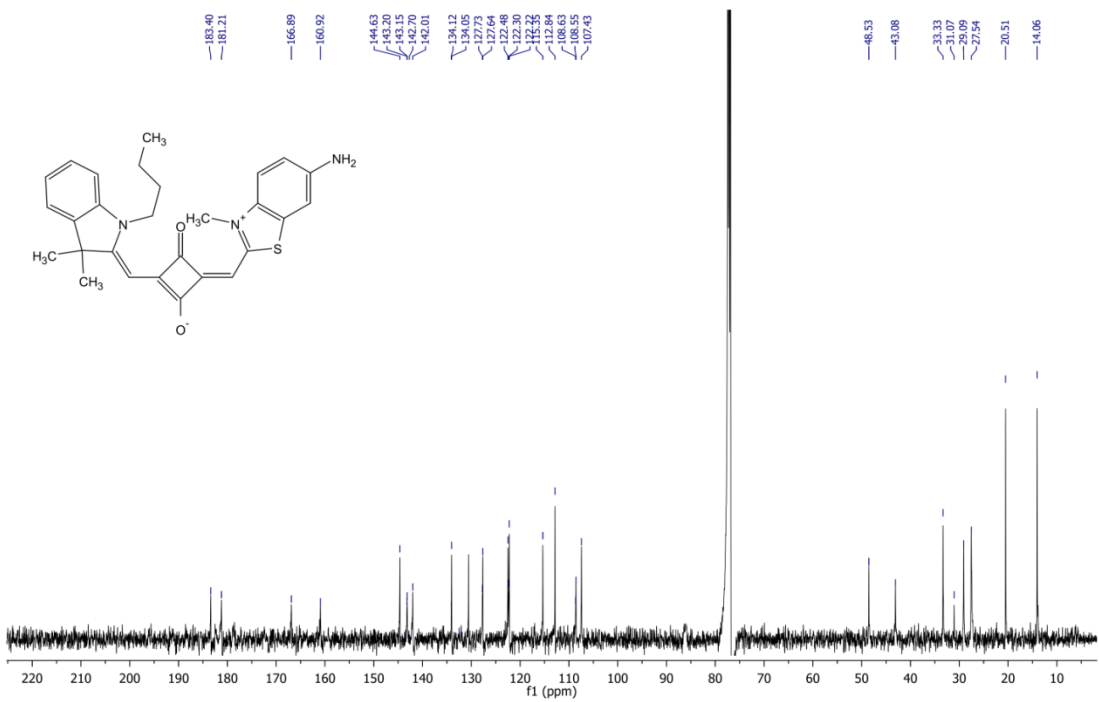
<sup>13</sup>CNMR (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,3SQ bT indolenina NHBOC  
File: CNMR CDCl3 1,3SQ BT ind NHBOC pura



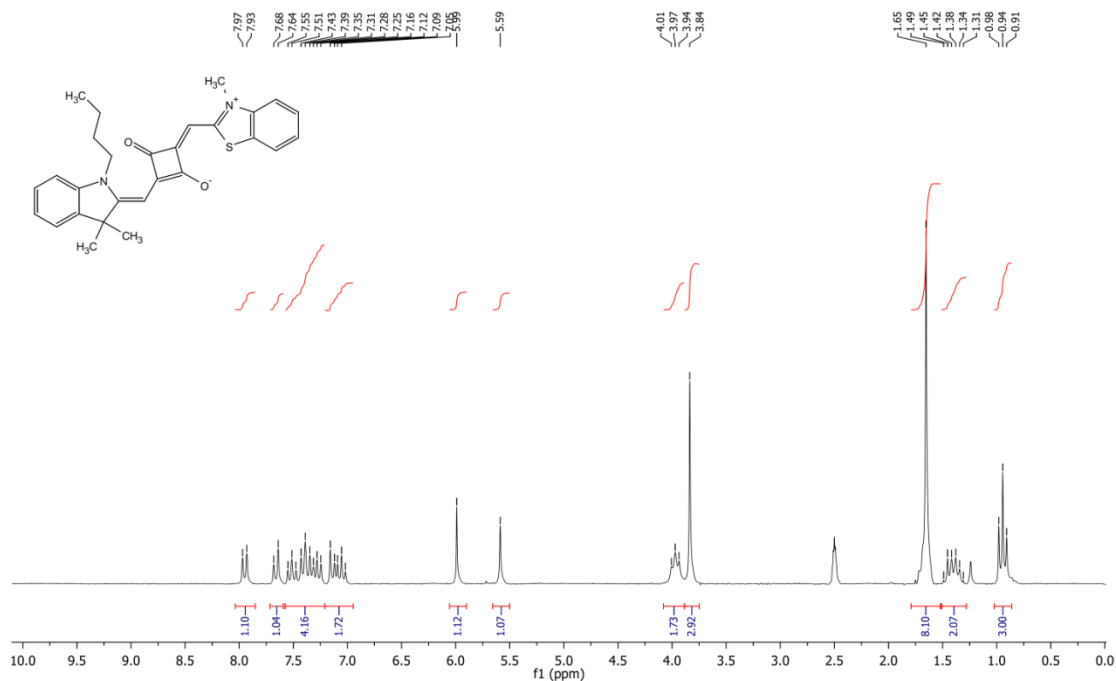
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,3-squaraine NH<sub>2</sub>  
 File: 1 HNMR 13sqBT ind NH2 CDCl3 bis



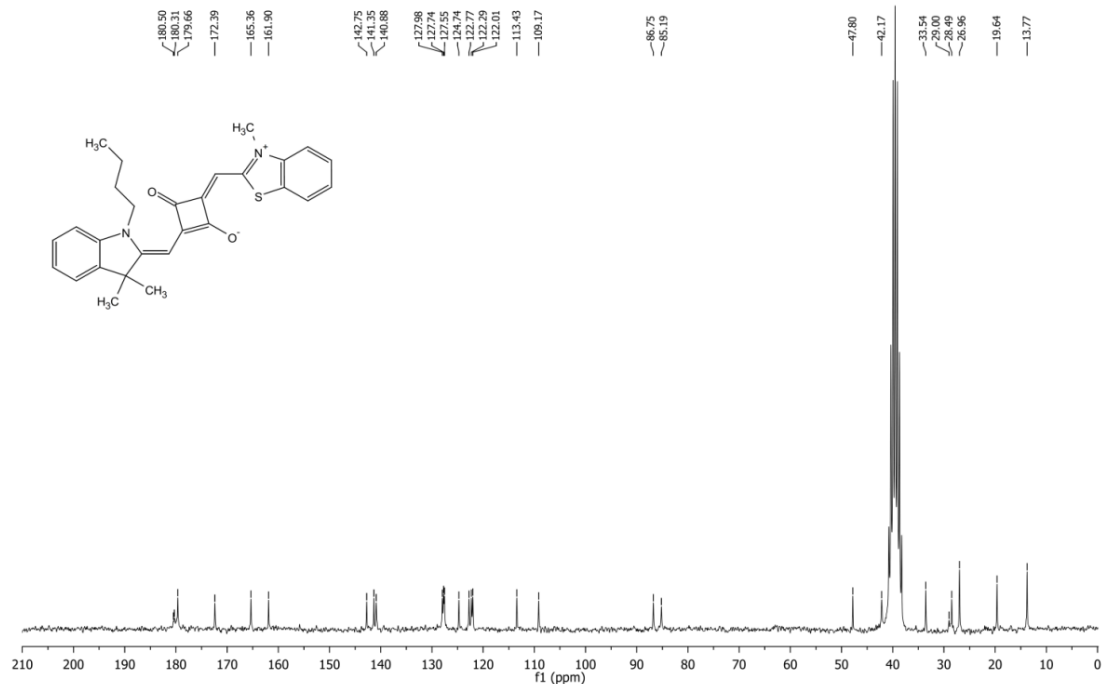
<sup>13</sup>CNMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) squaraine 1,3-NH<sub>2</sub>  
 File: Carbon exp\_21052014



<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,3 SQ BT indolenine riferimento  
 File : 1HNMR 13SQ BT indolenina SENZA NH2 DMSO



<sup>13</sup>CNMR (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,3 Squaraine BT indolenine riferimento  
 File: CNMR DMSO 1,3SQ BT ind SENZA NH2

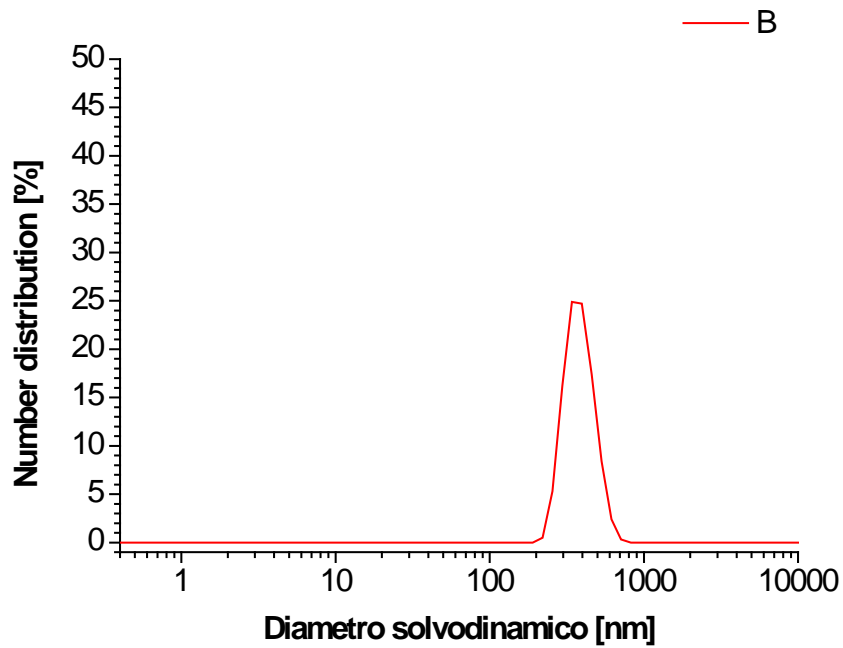


## Caratterizzazione dei materiali grafenici funzionalizzati

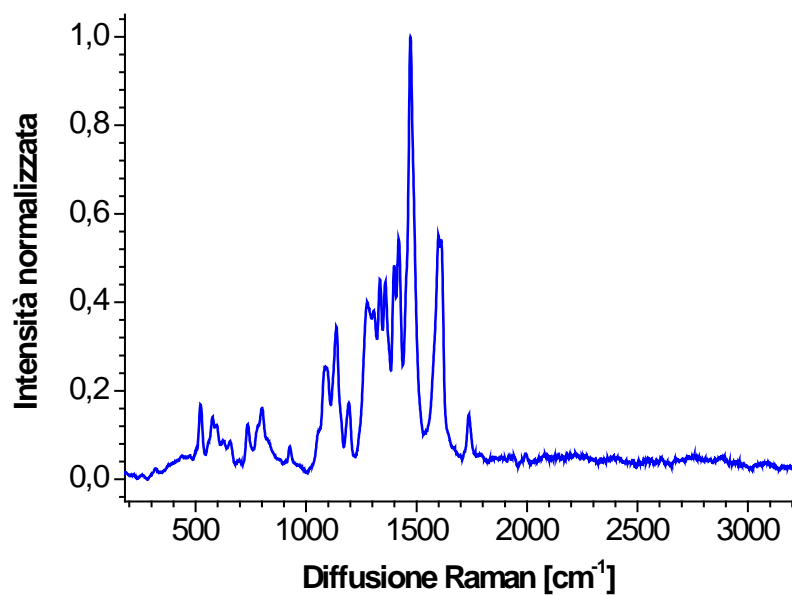
A titolo di esempio vengono riportate le caratterizzazioni di 1,3+1,2-rGO.

### 1,3-rGO

#### DLS

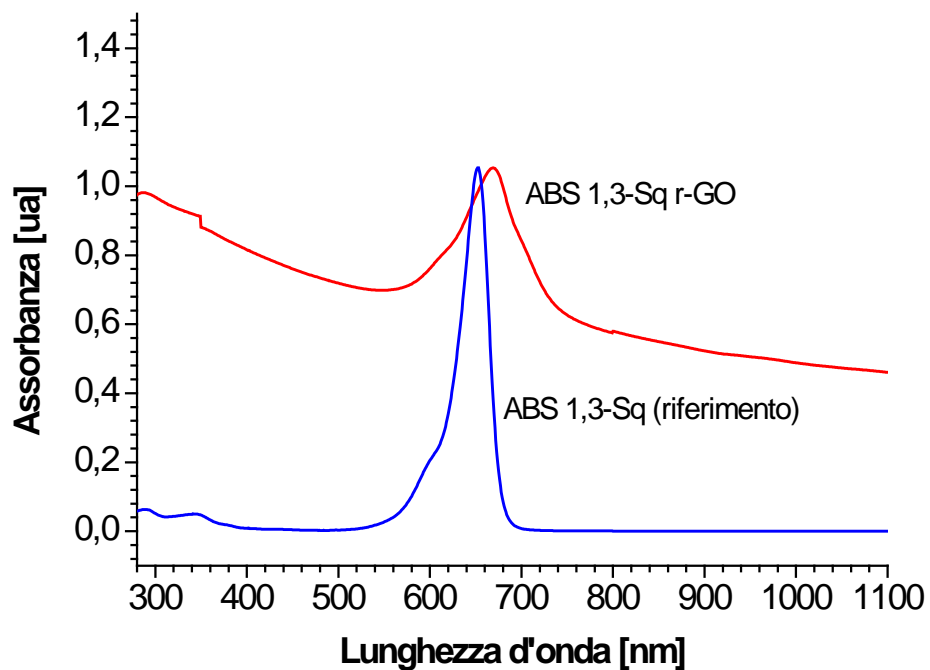


#### SPETTROSCOPIA RAMAN

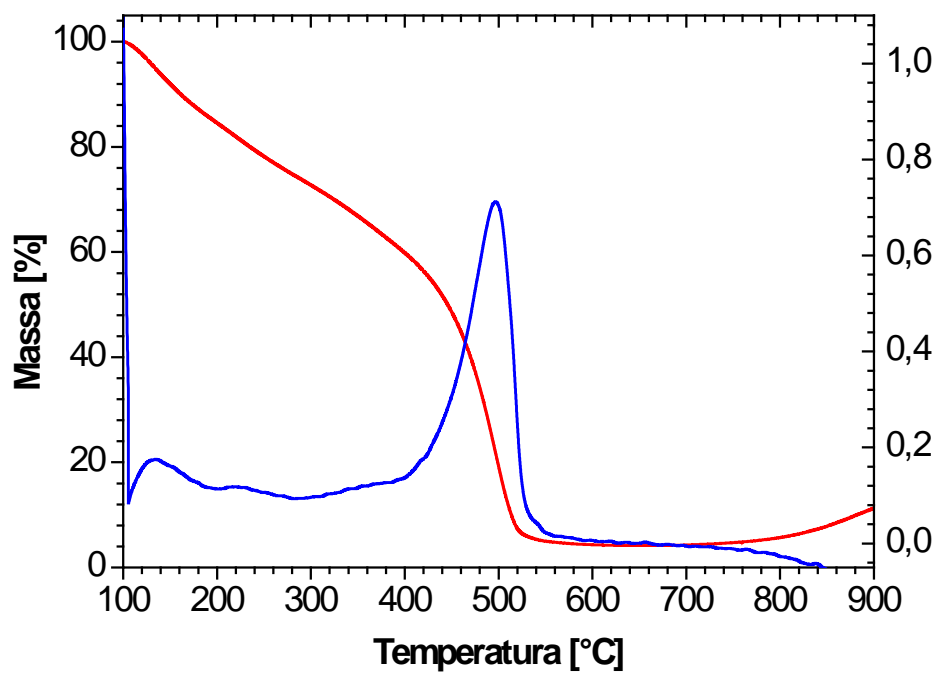




## UV-Vis-NIR

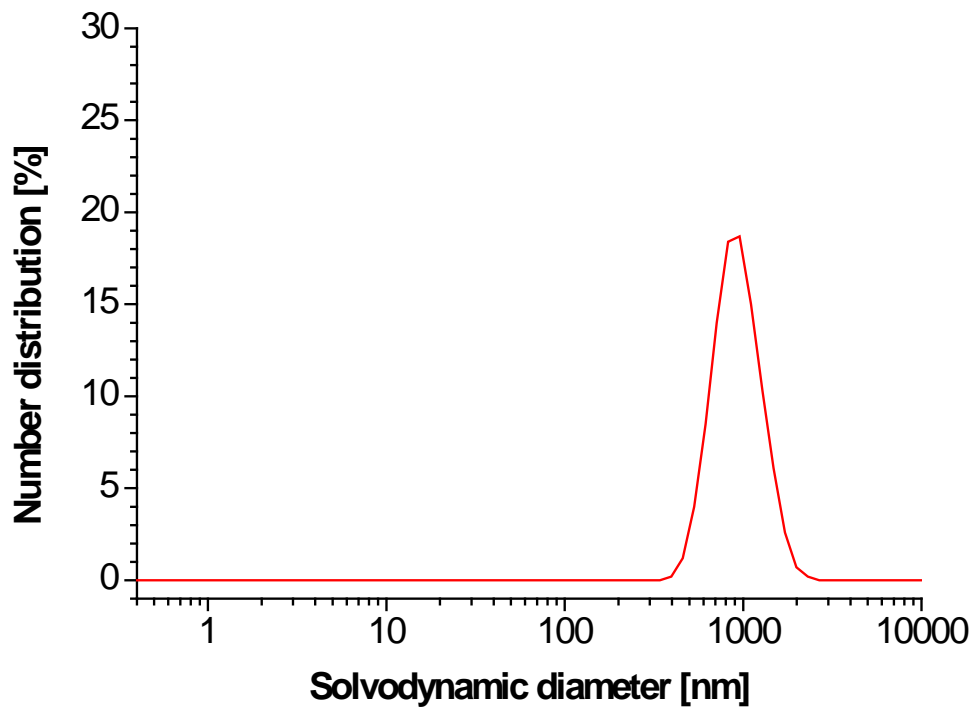


## ANALISI TGA(azoto, rampa 10°C/min)

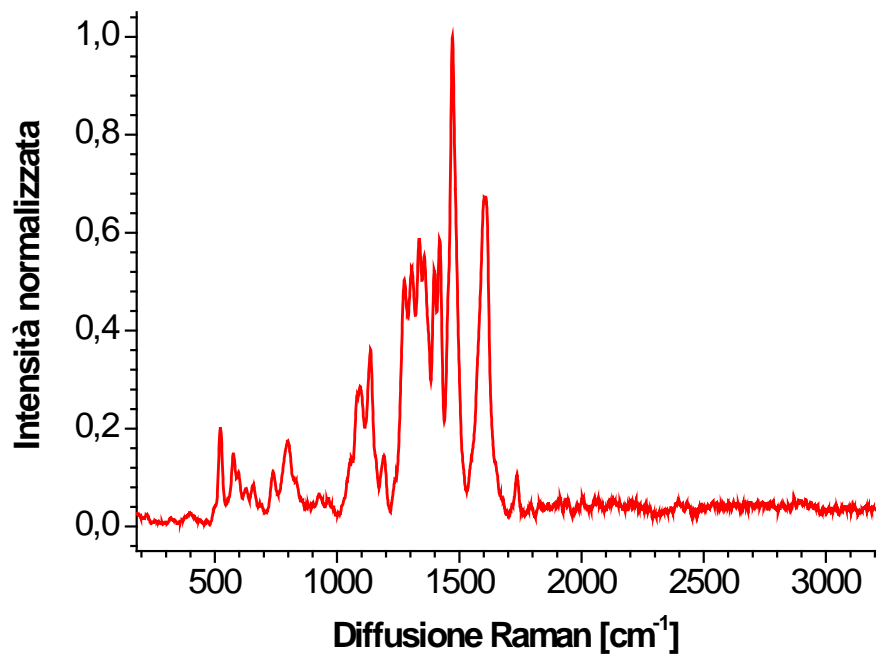


## 1,3+1,2-rGO

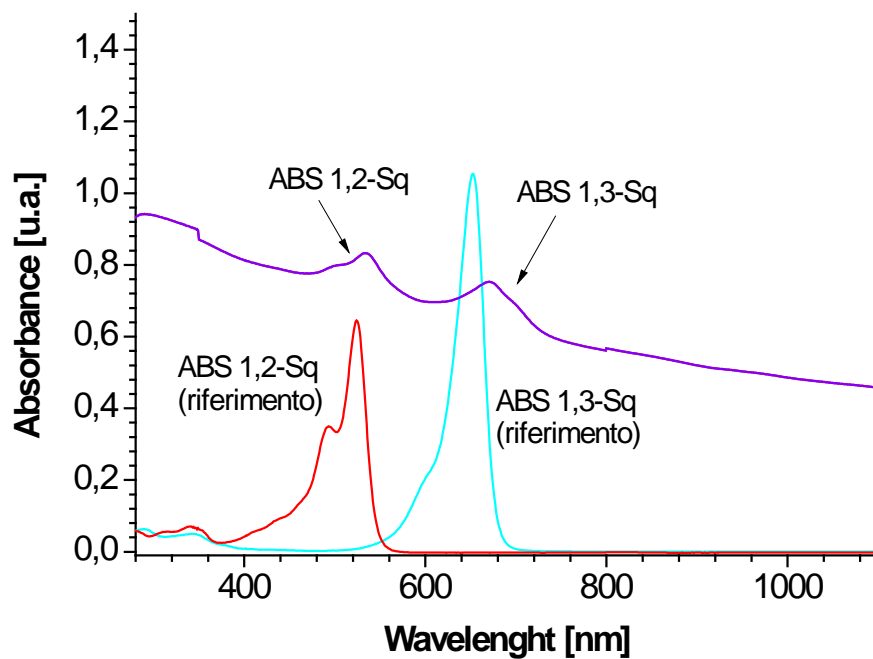
DLS



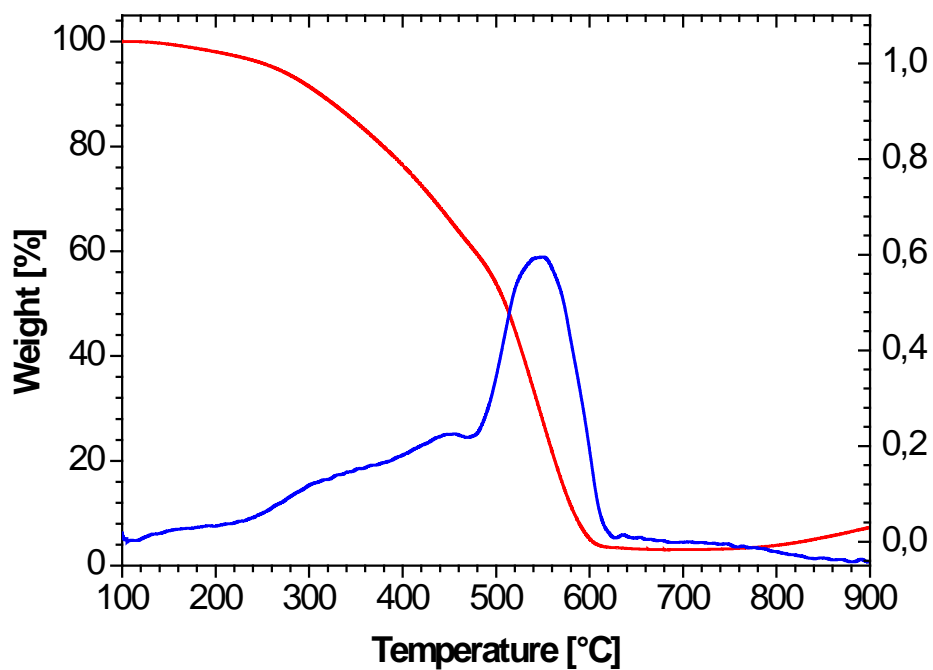
SPETTROSCOPIA RAMAN



## UV-Vis-NIR



## ANALISI TGA(azoto, 10°C/min)





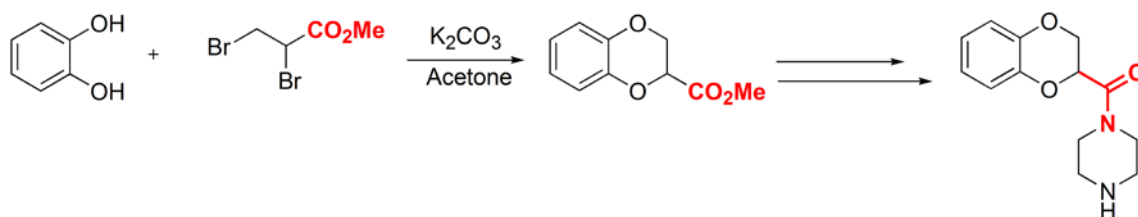
**PARTE III: L'USO DEI MICROREATTORI NELLE  
REAZIONI DI OSSIDAZIONE DI OLEFINE**



## CAPITOLO 7: EPOSSIDAZIONE DI OLEFINE CON DERIVATI DIOSSIRANICI GENERATI IN SITU

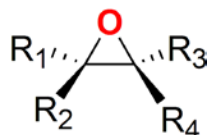
### 7.1 Introduzione alle reazioni di epossidazione di olefine

Le reazioni di ossidazione rivestono una notevole importanza nel panorama chimico, molti prodotti ad alto stato di ossidazione come acidi carbossilici e derivati carbonilici costituiscono gruppi funzionali basilari per la chimica fine e la sintesi organica. (schema 1)



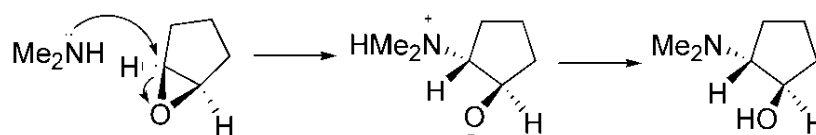
**Schema 1.** Sintesi del farmaco Cordura<sup>®</sup> prodotto dalla *Pfizer*.<sup>1</sup>

Tra gli innumerevoli composti contenenti ossigeno vi sono gli epossidi (figura 1)



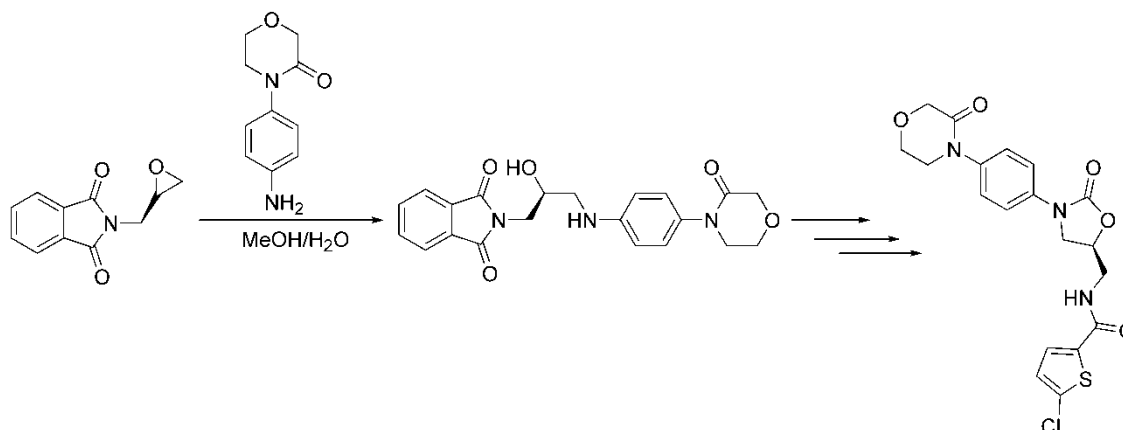
**Figura 1.** Generica struttura di un ossirano sostituito.

Gli epossidi sono delle molecole cicliche a tre termini dove uno degli atomi costituenti il ciclo è un atomo di ossigeno. (figura 1) Il sistema ciclico del diossirano è soggetto ad elevata tensione sterica che si traduce in un indebolimento della densità elettronica  $\sigma$  dei legami C-O e quindi alla presenza di due atomi di carbonio di natura elettrofila.<sup>1</sup> Gli epossidi reagiscono con nucleofili di diversa specie, anche azotati come la di metilammina nella reazione di schema 2, generando alcoli di diversa natura.<sup>1</sup>



**Schema 2.** Apertura dell'anello epossidico ad opera della dimetilammina.<sup>1</sup>

Gli epossidi costituiscono degli *starting material* di elevata importanza per la sintesi di composti di interesse farmaceutico (schema 3),<sup>2a,2b</sup> di carbonati ciclici,<sup>3a,3b</sup> in qualità di stabilizzanti negli insetticidi,<sup>4</sup> di ritardanti di fiamma nei materiali<sup>5</sup> o come monomeri in reazioni di polimerizzazione.<sup>6</sup>



**Schema 3.** Sintesi dell'anticoagulante Rivaroxaban prodotto dalla Bayer.<sup>2b</sup>

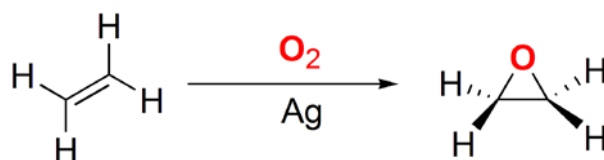
Le vie di sintesi degli ossirani sono numerose e fanno uso di differenti reagenti come la reazione di ciclopropanazione nota come reazione di *Corey-Chaykovsky*.<sup>7a,7b</sup>

Fra le differenti reazioni di formazione di ossirani rivestono un ruolo cruciale le reazioni di addizione elettrofila di ossigeno alle olefine.<sup>1</sup> (schema 4)



**Schema 4.** Reazione di epossidazione di un'olefina.

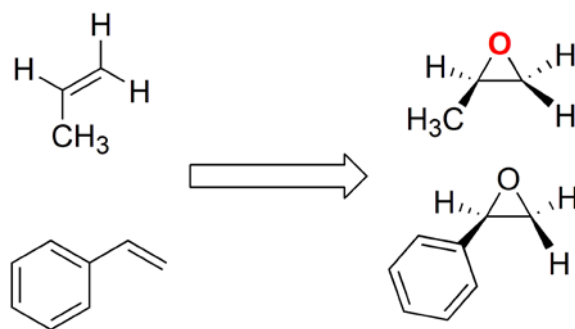
Sono stati sviluppati innumerevoli ossidanti di natura organica ed inorganica come l'acido *m*-cloroperbenzoico<sup>8a,8b</sup> o il perossido di idrogeno<sup>9</sup> in grado di introdurre selettivamente un atomo di ossigeno nel doppio legame, generando cosiossirani di diversa natura a partire da olefine sostituite. La ricerca di sistemi di ossidazione economici e a basso impatto ambientale risulta quindi di fondamentale importanza. Fra gli innumerevoli ossidanti noti la specie più economica e abbondante è sicuramente l'ossigeno. L'uso dell'ossigeno come ossidante risulta difficoltoso per via della sua scarsa reattività, tuttavia esistono diversi catalizzatori metallici in grado di attivare l'ossigeno molecolare.<sup>10</sup> (schema 5)



**Schema 5.** Reazione di ossidazione dell'etilene con ossigeno e argento metallico.

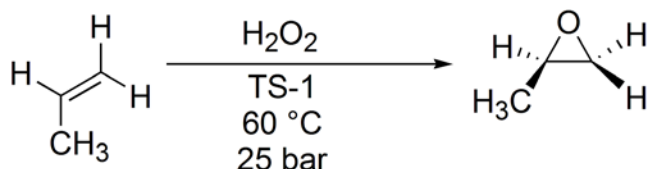
La reazione di ossidazione riportata nello schema 5 rappresenta il metodo oggi utilizzato per produrre l'ossido di etilene, che costituisce un reagente di fondamentale importanza la cui produzione annua sfiora le 15 milioni di tonnellate.<sup>10</sup> L'ossigeno è impiegato nell'ossidazione di altri derivati di interesse come il propilene a dare 2-metilossirano e lo stirene per la sintesi del 2-fenilossirano.<sup>11,12</sup> (schema 6)





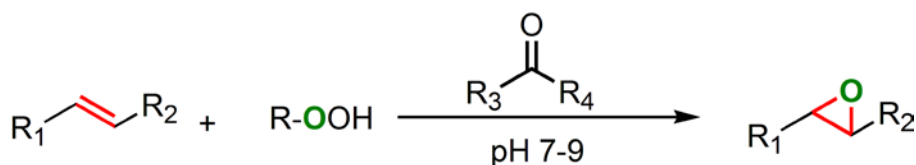
**Schema 6.** Ossidazione di propilene e stirene con ossigeno molecolare.

Fra le innumerevoli alternative all'ossigeno atmosferico vi sono i processi che usano il perossido di idrogeno in presenza di un opportuno catalizzatore come il processo HPPO,<sup>13a,13b</sup> che consiste nell'ossidazione del propilene a 2-metilossirano ad opera del perossido di idrogeno, attivato da un sistema inorganico a base zeolitica noto come catalizzatore TS-1.<sup>13a,13b</sup> (schema 7)



**Schema 7.** Processo HPPO di ossidazione del propilene ad opera del perossido di idrogeno.<sup>13a,13b</sup>

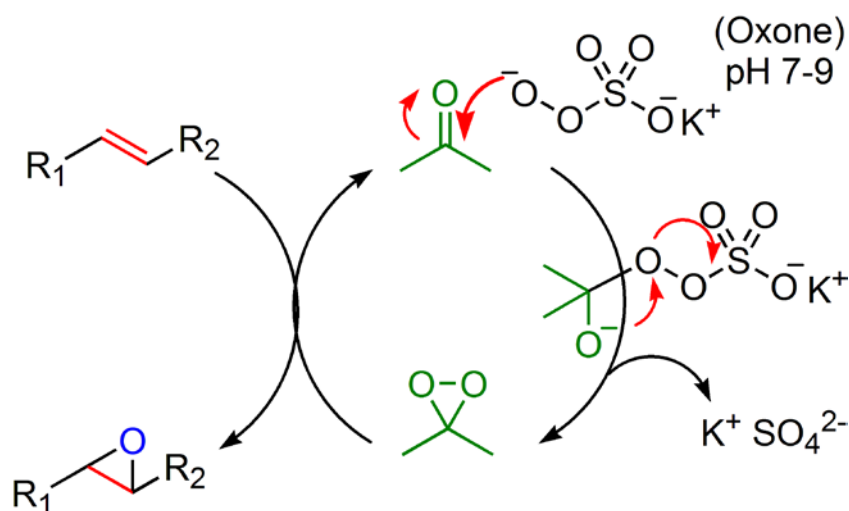
L'uso della zeolite TS-1 e di un ossidante economico e bio-compatibile come il perossido di idrogeno costituisce senza dubbio un punto di forza del processo HPPO. L'attivazione del perossido di idrogeno ad opera di TS-1 avviene a 60 °C mentre nei processi che impiegano ossigeno molecolare la temperatura usuale di attivazione di O<sub>2</sub> da parte del catalizzatore metallico (Ag, Mn, Fe, Rh)<sup>13c</sup> risulta piuttosto elevata e talvolta dell'ordine di 150 °C, con conseguenti problemi di selettività chimica ed elevati costi di processo.<sup>13a,13b</sup> Fra i diversi esempi di ossidazione selettiva di olefine ad epossidi risulta interessante il metodo sviluppato nel 1980 dal gruppo del professor *Curci*.<sup>14</sup> Il metodo di *Curci* è basato sulla generazione *in situ* di un perossido ciclico denominato diossirano (schema 8).<sup>14</sup>



**Schema 8.** Epossidazione di olefine catalizzata da diossirani, nel primo esempio riportato da *Curci* l'ossidante ROOH principale è il potassio monopersolfato (KHSO<sub>5</sub>).

Il diossirano si forma ad opera di un ossidante come, ad esempio, il potassio monopersolfato che ossida la specie chetonica (più comunemente acetone, schema 9). pH basici (7-9) agevolano l'attacco nucleofilo del persolfato al gruppo carbonilico chetonico; il perossido risultante riarrangia producendo il dimetildiossirano e potassio

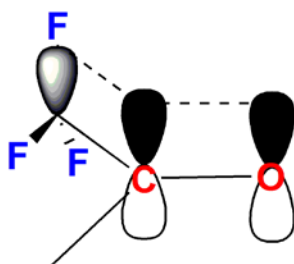
solcato come prodotto di scarto. Come si può osservare dallo schema 9, il ruolo della specie carbonilica è un ruolo pseudo-catalitico in quanto a seguito dell'eossidazione del doppio legame olefinico si rigenera l'acetone di partenza.<sup>14</sup>



**Schema 9.** Meccanismo della reazione di eossidazione, nel caso sopra riportato la specie carbonilica che funge da catalizzatore è l'acetone.<sup>14</sup>

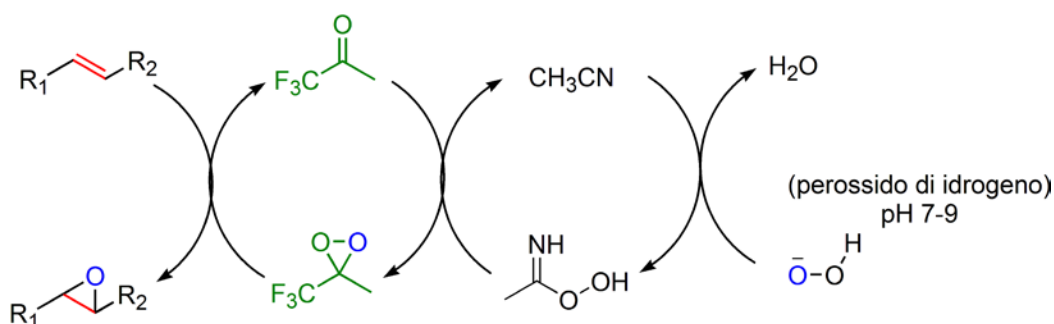
La reazione illustrata nello schema 8 produce una mole di solfato di potassio per mole di eossido e non si dimostra adatta a olefine particolarmente idrofobiche, dato che queste risultano spesso insolubili nelle miscele solventi contenenti acqua, co-solvente necessario a solubilizzare il persolfato. Recentemente sono stati sviluppati dei metodi *batch* che impiegano ossidanti più puliti ed economici come H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in presenza di acetonitrile<sup>16</sup> e trifluorochetoni.<sup>15a,15b</sup>

L'utilizzo di trifluorochetoni accelera notevolmente la reazione di ossidazione favorendo lo stadio di addizione nucleofila dell'anione persolfato al carbonile. L'addizione viene accelerata dalla maggior elettrofilicità del carbonile dovuta alla presenza di un gruppo elettron-attrattore come il trifluorometile.<sup>15a</sup>(figura 2)



**Figura 2.** Iperconiugazione fra l'orbitale  $\sigma$  di antilegame C-F e il sistema  $\pi$  carbonilico: tale interazione produce un indebolimento della densità elettronica  $\pi$  e quindi un incremento dell'elettrofilicità del carbonile chetonico.

L'impiego del perossido di idrogeno come ossidante costituisce un ulteriore valore aggiunto del processo in quanto l'unico sottoprodotto generato è l'acqua. (schema 10)

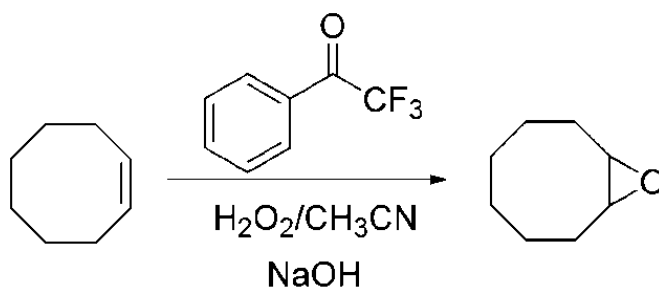


**Schema 10.** Meccanismo della reazione di epossidazione, nel caso sopra riportato la specie carbonilica che funge da catalizzatore è il 1,1,1,-trifluoroacetone mentre l'ossidante è l'acqua ossigenata; l'acetonitrile partecipa al processo di ossidazione generando una perosso-immina, mediatrice nel processo di generazione del diossirano.

Le specie diossiraniche godono di elevata reattività e rappresentano degli ottimi ossidanti e trasferitori di ossigeno. In particolare la presenza di gruppi elettron-attrattori come il trifluorometile incrementano sensibilmente la reattività di questi perossidi ciclici, rendendo possibile l'epossidazione di olefine altamente elettron-povere.<sup>15a,15b</sup> Tuttavia le specie diossiraniche fluorurate come l'1-trifluorometil-1-metildiossirano risultano altamente reattive e potenzialmente esplosive, rendendo il processo di epossidazione *batch* rischioso. l'1,1,1-trifluoroacetone, precursore dell'1-trifluorometil-1-metildiossirano, risulta volatile ed instabile a causa della spiccata tendenza a polimerizzare attraverso una reazione di condensazione aldolica. L'utilizzo di trifluorochetoni alternativi a quelli menzionati sopra come, ad esempio, il 2,2,2-trifluoroacetofenone (TFAF) che è un chetone stabile e non soggetto a reazioni di condensazione aldolica, ed il confinamento della reazione in reattori microfluidici può porre rimedio ai problemi da cui è affetta la reazione di epossidazione con diossirani, consentendo una sua potenziale applicazione su larga scala in modo sicuro.

## 7.2 La reazione di epossidazione di olefine in condizioni di flusso continuo

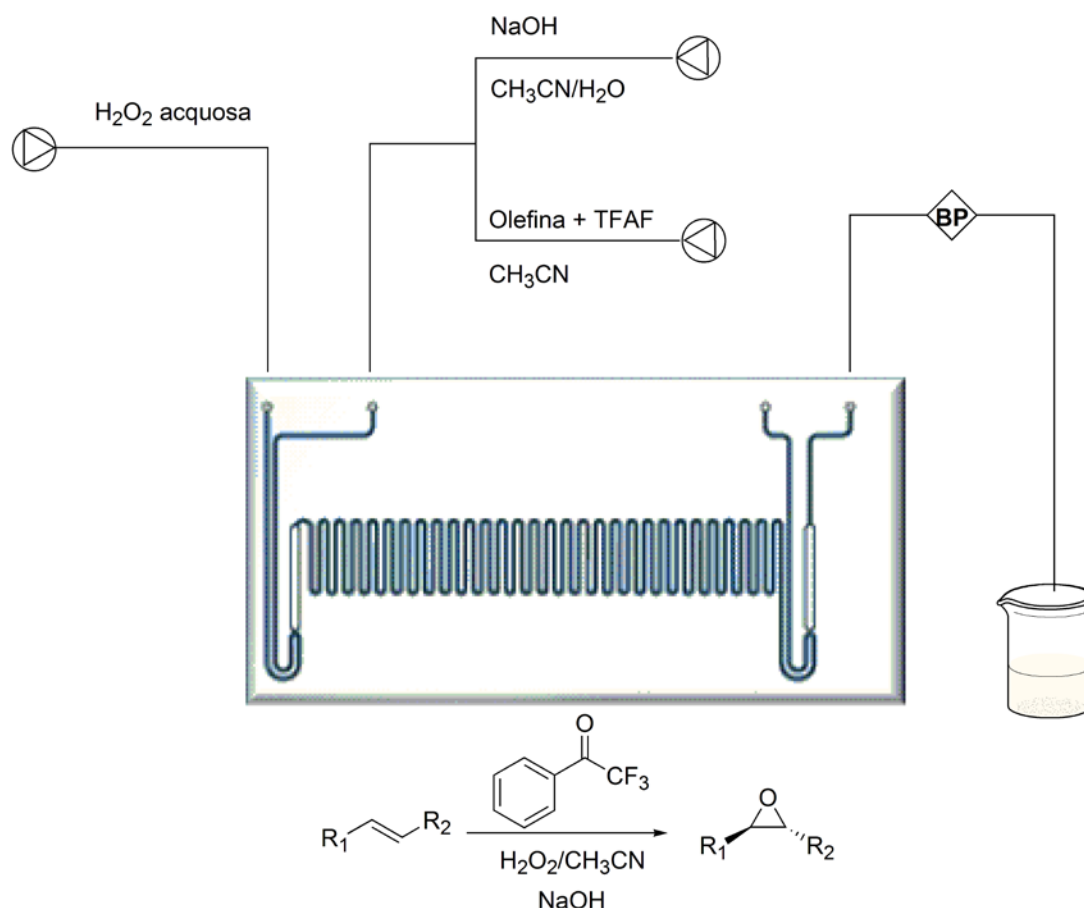
La reazione di epossidazione con TFAF è stata studiata utilizzando come olefina modello il cicloottene, nota per essere molto reattiva verso le specie perossidiche (schema 11).



**Schema 11.** Reazione modello di epossidazione del cicloottene via TFAF.

La reazione è stata implementata in un reattore microfluidico Labtrix® (v. parte sperimentale). Il sistema fluidico impiegato è schematizzato nella figura 3. Esso è composto da un reattore riscaldato in vetro del volume di 10 µL equipaggiato con pompe a siringa caricate rispettivamente con:

- Soluzione A: NaOH 0.216 M in miscela acetonitrile HPLC/acqua 1:1.
- Soluzione B: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acquosa 35 % diluita con acqua milliQ alla concentrazione di 0.4 - 2.3 mol/l.
- Soluzione C: Olefina (0.16 M) e TFAF (0.14 M o 0.28 M) in acetonitrile HPLC grade.



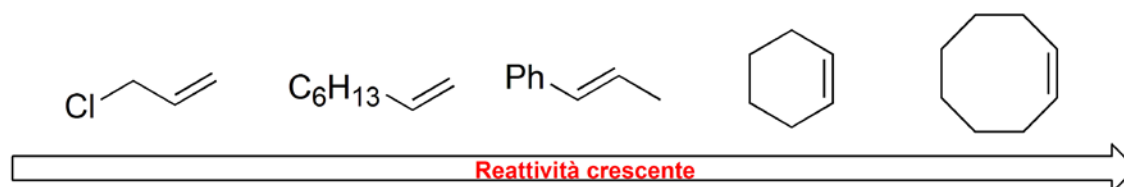
**Figura 3.** Sistema fluidico impiegato, dove BP è la *back pressure valve*.

Sono stati testati l'effetto della temperatura, degli equivalenti di TFAF e del tempo di residenza, come riassunto nella tabella 1.

Exp.	Tempo di residenza (min.)	Temperatura (°C)	Eq. di TFAF	Eq. di NaOH	Eq. di H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Resa (%)*
1	0.5	60	0.93	1.42	5.2	41
2	1	20	0.93	1.42	5.2	48
3	1	40	0.93	1.42	5.2	90
4	1	60	0.93	1.42	5.2	86
5	2	20	0.93	1.42	5.2	74
6	2	40	0.93	1.42	5.2	98
7	2	60	0.93	1.42	5.2	88
10	1	60	0.465	1.42	5.2	25
11	2	60	0.465	1.42	5.2	26
12	1	60	0	1.42	15.3	8
13	2	60	0	1.42	30.6	24











**Tabella 1.** In arancione l'effetto della temperatura e del tempo di residenza, in azzurro quello del *loading* di catalizzatore e in rosso le prove eseguita in totale assenza di TFAF con un eccesso rispettivamente di 3 volte (exp. 12) e 6 volte (exp. 13) di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.\*la resa è quella gas-cromatografica calcolata con il metodo dello *standard* interno (dodecano).

Le prove evidenziate in rosso e in azzurro nella tabella mostrano come, in assenza o a basse concentrazioni di TFAF, la perossimmina generata dall'aggiunta dell'acqua ossigenata all'acetonitrile (schema 10) non sia in grado di sostenere la reazione di ossidazione, anche in forte eccesso di ossidante. Gli esperimenti 1-7 (arancione) permettono di individuare le migliori condizioni di reazione: 40 °C, in presenza di 0.93 eq. di TFAF e 5.2 eq. di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a fronte di un tempo di residenza di 2 minuti (esperimento n.6, tabella 1). A seguito dell'ottimizzazione della reazione modello e dello studio dei parametri di reazione, il protocollo di sintesi è stato esteso ad altre olefine testando l'1-ottene, il ciclottene, il cicloesene, il β-metilstirene e il cloruro di allile. Si è resa necessaria una ulteriore ottimizzazione di processo in quanto la reattività delle singole olefine varia sensibilmente, come nel caso delle olefine sostituite che risultano più reattive rispetto alle olefine terminali. La presenza di sostituenti al doppio legame di natura aromatica e o eteroatomi (Cl, Br, S, O) abbatta notevolmente la reattività del sistema π. (figura 4)



**Figura 4.** Andamento della reattività delle diverse olefine, a sx la classe delle olefine cicliche e più reattive mentre a dx le olefine terminali e/o recanti eteroatomi.

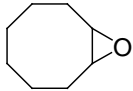
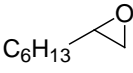
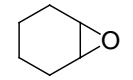
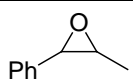
I migliori risultati ottenuti con le diverse olefine sono riassunti in tabella 2.

Exp.	Starting material	Prodotto	T °C	Tempo di residenza	Resa %	Eq. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Eq. TFAF
1			40	2	98	5.2	0.93
2			50	1	90	6.6	0.89
3			85	1	65	29.6	1.80
4			70	1	93	29.4	1.78
5			70	1	0	29.1	1.76

**Tabella 2.** Tabella con i risultati relativi alle differenti olefine studiate. La resa è calcolata via GC con il metodo dello standard interno (dodecano).

Le olefine cicliche risultano notevolmente più reattive, richiedono tempi di residenza e temperature inferiori e mostrano rese comprese fra il 90 % e il 98 %. Se si considerano olefine terminali come l'1-ottene (esperimento n. 3, tabella 2) è necessario aumentare gli equivalenti di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e la temperatura di reazione al fine di ottenere rese discrete. Nel caso dell'olefina aromatica (esperimento n. 4, tabella 2) è stato necessario operare nelle medesime condizioni ottimizzate per l'1-ottene al fine di ottenere una resa elevata ed in linea con quanto visto per le olefine cicliche. Risulta tuttavia evidente come la reazione di epossidazione del cloruro di allile (esperimento n. 5, tabella 2) non risulti fattibile con il metodo studiato a causa dell'eccessiva inerzia chimica che lo caratterizza.

Se si confrontano i risultati ottenuti con il sistema in flusso con i dati di letteratura<sup>16,17</sup> (tabella 3) possiamo osservare come la reazione di ossidazione condotta in condizioni di flusso continuo presenti una resa paragonabile a fronte di un tempo mediamente 1000 volte inferiore.<sup>16</sup>

	Prodotto	tempo di reazione (min)	resa %	tempo di reazione di letteratura (min) <sup>a</sup>	resa di letteratura <sup>a</sup>
1		2	98	1440	98
2		1	65	1440	97
3		1	90	1440	98
4		1	93	1440	98

N.B.: Per resa ci si riferisce alla resa GC-MS calcolata mediante l'uso di standard interno.

a: D. Limnios, Christoforos G. Kokotos, J. Org Chem., **2014**.

**Tabella 3.** Confronto fra i risultati ottenuti in condizione di flusso continuo e i risultati delle sintesi *batch* riportate in letteratura.

### 7.3 Conclusioni

E' stata studiata la possibilità di condurre reazioni di epossidazione catalizzata dal 2,2,2-trifluoroacetofenone (TFAF), impiegando l'acqua ossigenata come ossidante. Il processo in flusso si presta particolarmente all'eossidazione di olefine di tipo ciclico e aromatico mentre sembra non essere efficace nel caso di olefine estremamente disattivate come il cloruro di allile. La possibilità di condurre reazioni di eossidazione impiegando acqua ossigenata costituisce senza dubbio un importante valore aggiunto del processo, inoltre la specie carbonilica (TFAF) può essere facilmente recuperata tramite semplice distillazione e non presenta problemi di instabilità dovuti alle reazioni di condensazione aldolica. Il sistema in flusso presenta indubbi vantaggi in termini di sicurezza; i ridotti volumi in gioco e l'elevata cinetica di reazione assicurano un accumulo nullo delle specie perossidiche e diossiraniche, garantendo una maggior sicurezza di processo rispetto alle usuali condizioni *batch*. Dal confronto con i dati di letteratura si osserva come le rese ottenute nel processo in flusso siano perfettamente in linea rispetto a quanto noto a fronte di un tempo di reazione fino a 1400 volte minore rispetto all'esperimento *batch*.<sup>7</sup>





## 7.4 Parte sperimentale

L'1,1,1-trifluoroacetofenone è stato acquistato dalla *Sigma Aldrich* e impiegato senza ulteriori purificazioni. Tutti i reagenti impiegati, i prodotti di riferimento e i solventi sono stati acquistati dalla *Sigma Aldrich* e utilizzati senza ulteriori purificazioni. Le analisi GC-MS sono state effettuate utilizzando un sistema Agilent (6850Series GC System) interfacciato con un rivelatore a spettrometria di massa Agilent5973 *Network Mass Selective Detector*; carrier: He, colonna: (HP-5MS)difenilsilossano/dimetilsilossano (5:95) 0.25  $\mu\text{m}$  x 0.25 mm x 30 m.; temperatura iniettore 250°C, rapporto di *splitting* 50, portata in colonna 1 mL/min, portata allo *splitter* 20 mL/min.,  $E_{\text{ionizzazione}}$  70 eV. La resa viene determinata con il metodo dello standard interno, utilizzando come composto di riferimento il dodecano.

### 7.4.1 Reattore fluidico impiegato: Microreattore

#### ChemtrixLabrtix® *standard platform*

Il sistema ChemtrixLabrtix® è dotato di un sistema di riscaldamento in grado di lavorare in un range di temperature fra i -20 °C e i 195 °C con pressioni interne al reattore di 25 bar. Il sistema è munito di due *syringe pumpschemix fusion 100* equipaggiate con due *gastight* Hamilton da 500  $\mu\text{L}$  e una *gastight* Hamilton da 1 mL. Il reattore impiegato è un *chip* in vetro mod. 3223 del volume di 10  $\mu\text{L}$  con canali di larghezza 300  $\mu\text{m}$  e altezza 120  $\mu\text{m}$ . Le connessioni al reattore sono state effettuate impiegando un tubo in PEEK del diametro di 1/32" mm.

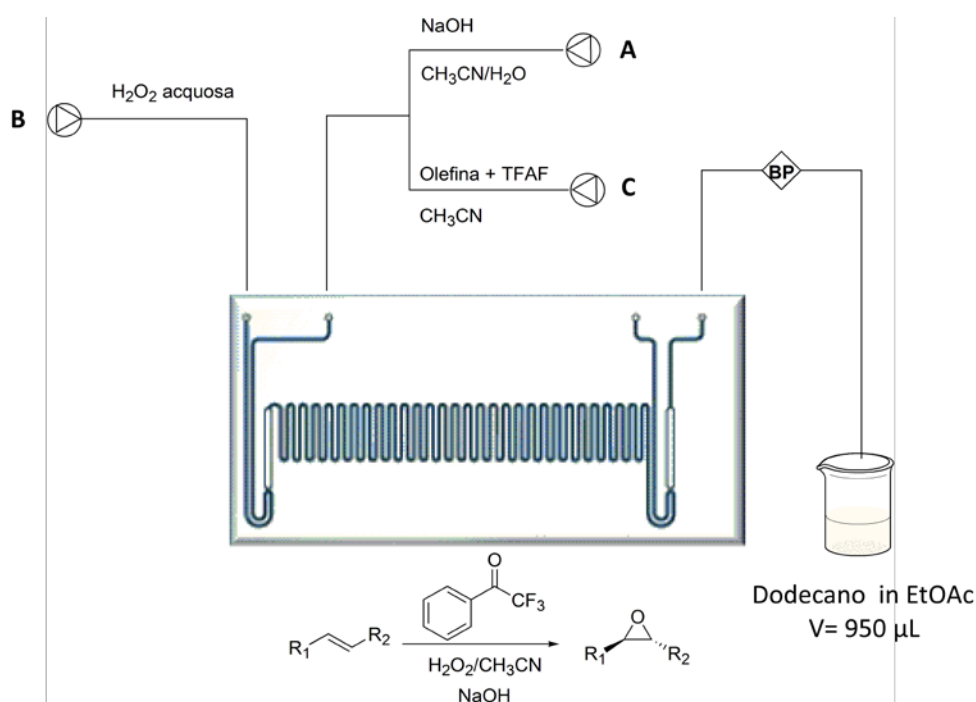


Figura 5. Schema del sistema fluidico impiegato.

## 7.4.2 Metodo generale per la sintesi in flusso continuo dei derivati epossidici 1-5

In un tipico esperimento la siringa *gastight* Hamilton da 500  $\mu\text{L}$  **A** è stata caricata con una soluzione ottenuta sciogliendo NaOH in una miscela solvente  $\text{CH}_3\text{CN}$  HPLC *grade*/ $\text{H}_2\text{O}$  1:1 in concentrazione 0.218 M. La siringa *gastight* Hamilton da 1 mL **B** è stata caricata con una seconda soluzione ottenuta diluendo con acqua milliQ l'acqua ossigenata al 35 % m/m alla concentrazione di 0.4 – 2.3 M. La terza siringa *gastight* Hamilton da 500  $\mu\text{L}$  **C** è stata caricata con una soluzione di olefina 0.16 M e TBAF 0-14 – 0.28 Min  $\text{CH}_3\text{CN}$  HPLC *grade*. Le tre soluzioni vengono fatte fluire nel reattore variando il flusso totale  $F_{\text{tot}} = F_{\text{A}} + F_{\text{B}} + F_{\text{C}}$  per modificare il tempo di residenza in reattore. I diversi rapporti stechiometrici vengono variati modificando la concentrazione delle specie in siringa. Il campionamento viene eseguito dopo aver scartato tre volumi di reattore, raccogliendo 50  $\mu\text{L}$  di campione in un vial contenente 950  $\mu\text{L}$  di EtOAc e il dodecano (*standard interno*) alla concentrazione di  $9.098 \cdot 10^{-3}$  mol/L.

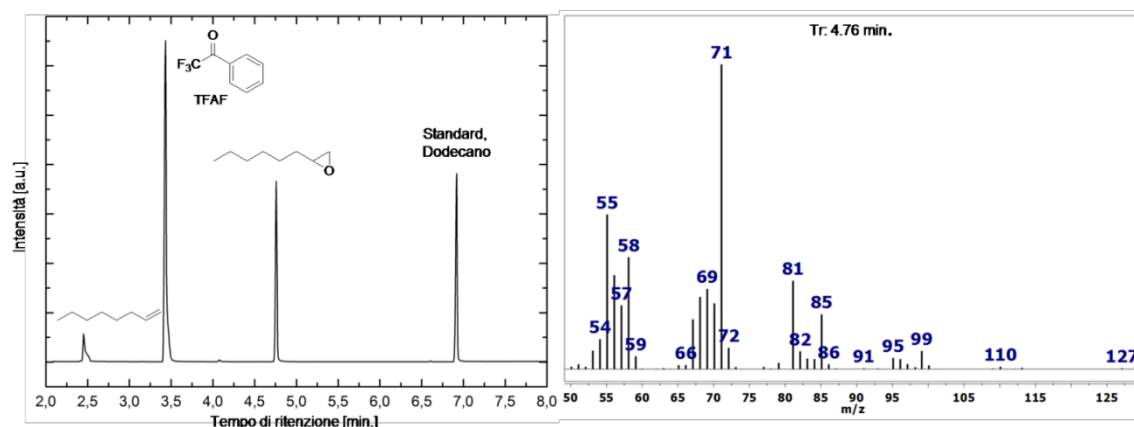
Olefina	mmol	mol/L
1-ottene	3.92	0.16
cicloottene	3.80	0.15
cicloesene	4.00	0.16
<i>trans</i> 1-fenil-1-propene	3.96	0.16

**Tabella 4.** Quantità di olefina impiegate negli esperimenti in flusso continuo.

Olefina	mmol $\text{H}_2\text{O}_2$	mol/L $\text{H}_2\text{O}_2$	mmol TFAF	mol/L TFAF
1-ottene	23.26	2.326	7.05	0.282
cicloottene	3.98	0.398	3.53	0.141
cicloesene	3.98	0.398	3.56	0.142
<i>trans</i> 1-fenil-1-propene	23.26	2.326	7.05	0.282

**Tabella 5.** Quantità di TFAF e perossido di idrogeno impiegate negli esperimenti in flusso.

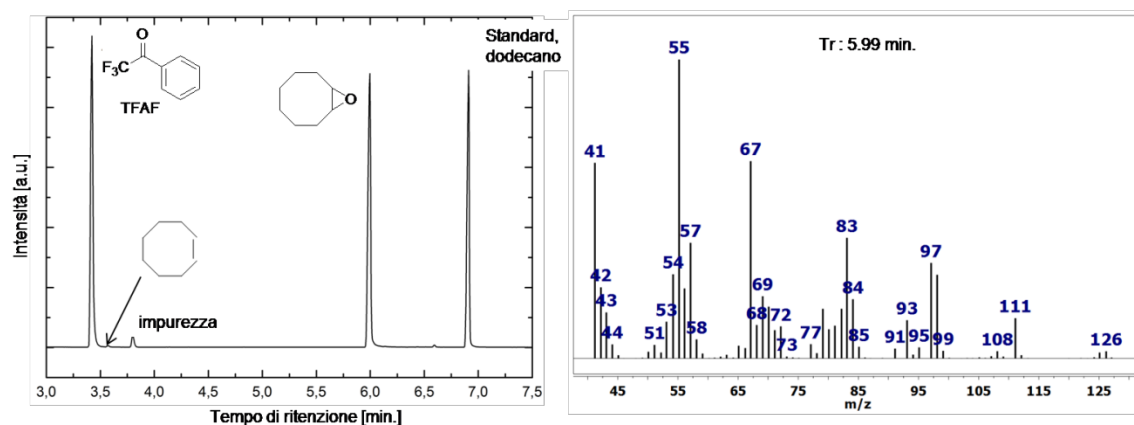
## 1,2-epossiottano



**GC/MS:** Programma di temperatura: 70°C (2 min) rampa a 15°C/min. fino a 170°C (1 min);

1-ottene 2.45 min., TFAF 3.43 min., 1,2-epossiottano 4.76 min., dodecano 6.92 min.; m/z (4.76 min.): 127 (100 %).

## 1,2-epossicicloottano

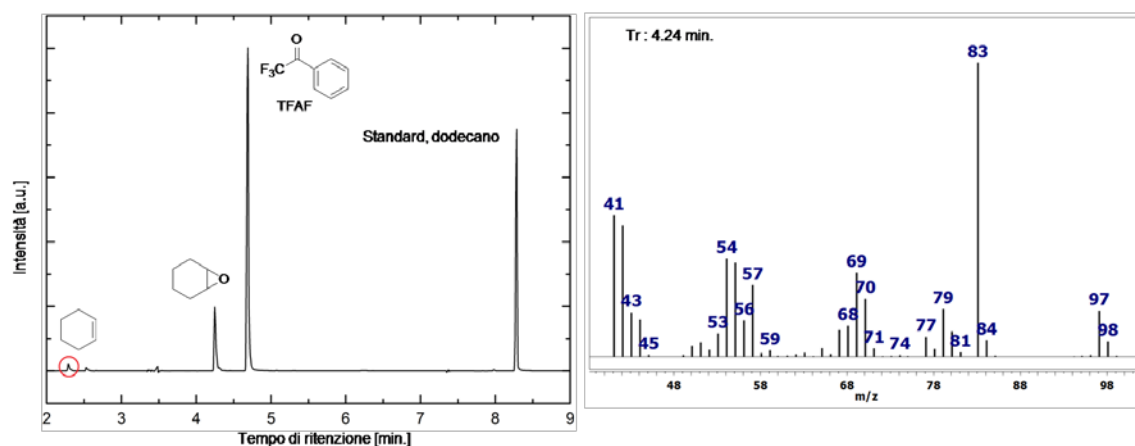


**GC/MS:** Programma di temperatura: 70°C (2 min) rampa a 15°C/min. fino a 170°C (1 min);

TFAF 3.42 min., cicloottene 3.57 min., 1,2-epossicicloottano 5.99 min., dodecano 6.91 min.;

m/z (5.99 min.): 124 (14.4 %), 125 (81.0 %), 126 (100.0 %), 127 (9.6 %).

## 1,2-epossicicloesano

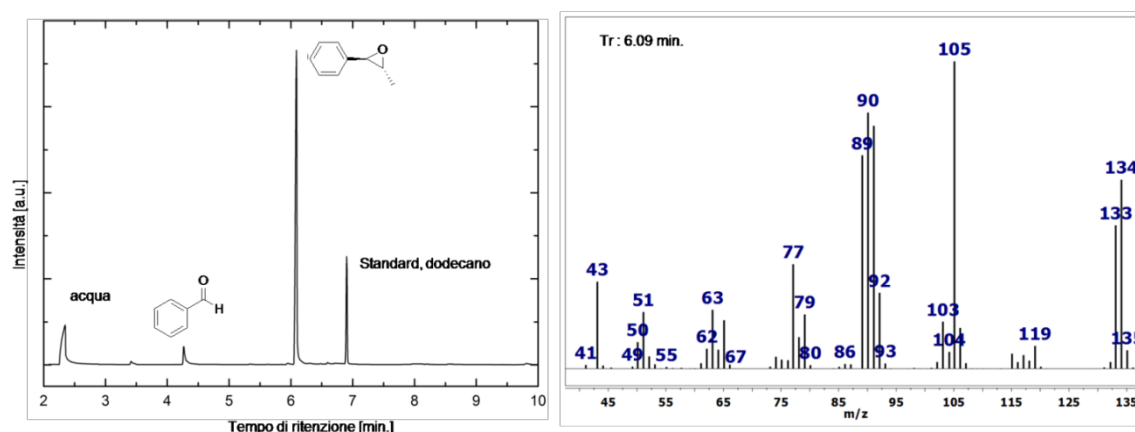


**GC/MS:** Programma di temperatura: 50°C (2 min) rampa a 15°C/min. fino a 170°C (1 min);

cicloesene 2.28 min., 1,2-epossicicloesano 4.24 min., TFAF 4.68 min., dodecano 8.30 min.;

m/z (4.24 min.):94 (0.7 %), 95 (1.9 %), 96 (3.4 %), 97 (100.0 %), 98 (32.8 %), 99 (1.8 %).

## 1,2-epossi-1-fenilpropano



**GC/MS:** Programma di temperatura: 70°C (2 min) rampa a 15°C/min. fino a 170°C (1 min);

TFAF 3.43 min., benzaldeide 4.29 min. (sottoprodotto), trans-1-fenil-1-propene 5.04 min., 1,2-epossi-1-fenilpropano 6.09 min., dodecano 6.92 min.;

m/z (5.04 min.):131 (0.8 %), 132 (4.3 %), 133 (76.7 %), 134 (100.0 %), 135 (9.2 %), 136 (0.5 %).

## 7.5 Bibliografia

1. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren e P. Wothers. *Organic Chemistry*. Oxford University Press, **2001**.
2. a) Patent, US 8673971 B2; b) Patent, WO2010124385A1.
3. a) H. Li, A. Spannenberg, H. Neumann, M. Beller, and X. Wu; *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 2114-2116. b) M. Mulzer, and Geoffrey W. Coates; *J. Org. Chem.*, **2014**, doi: 10.1021/jo501899e.
4. US 3984541 A.
5. Y. Liu, G. Hsiue, Yie, S. Chiu, R. Jeng, and Perng; *J. App. Pol. Sci.*, **1996**, 61, Issue 4, 613-621.
6. <http://www.dow.com/propyleneoxide/app/index.htm>.
7. a) B. S. Kumar, V. Venkataramasubramanian, A. Sudalai, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 2468-2471 b) D. J. Phillips, A. E. Graham, *Synlett*, **2010**, 769-773.
8. a) R. Mello, A. Alcalde-Aragonés, M. E. González Núñez, G. Asensio, *J. Org. Chem.*, 2012, 77, 6409-6413. b) R. S. Porto, M. L. A. A. Vasconcellos, E. Ventura, F. Coelho, *Synthesis*, **2005**, 2297-2306.
9. I. Garcia-Bosch, X. Ribas, M. Costas, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 351, 348-352.
10. P. Bassler e M. W. Hans-Georg-Gobbel., *Chem. Eng.*, **2010**, 21, 571-575.
11. Y. Kalvachev, T. Hayashib, S. Tsubotaa, M. Haruta; *Studies in Surface Science and Catalysis*, **1997**, 110, 965-972.
12. X. Deng, and Cynthia M. Friend; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127 (49), 17178-17179
13. a) A. W. Nelson.; (**1948**) US Patent 2434094. b) V. Russo, R. Tesser, E. Santacesaria e M. Di Serio.; *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **2013**, 52, 1168-1178. c) J. Backvall, "Modern oxidation methods", **2010**, Wiley-VCH.
14. R. Curci, M. Fiorentino, L. Troisi, J. O. Edwards e R. H. Pater. *The Journal of Organic Chemistry*, **1980**., 45: 4758-4760.
15. a) D. Yang, M.-K. Wong e Y.-C. Yip. *The Journal of Organic Chemistry*, **1995**, 60:

3887–3889. b) R. Mello, L. Cassidei, M. Fiorentino, C. Fusco, W. Hiimmer, V. Jager, and R. Curci; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 2205-2208.

16. D. Limnios, Christoforos G. Kokotos, *J. Org Chem.*, **2014**.

17. X. Shen, W. Fan, Y. He, P. wu, J. Wang, T. Tatsumi; *App. cat. A*, **2011**, *401*, 37-45.

## CONCLUSIONI GENERALI

Il progetto di dottorato ha avuto come obiettivo l'applicazione dei reattori fluidici alla sintesi di sistemi molecolari d'importanza chiave nel campo dei principi attivi farmaceutici, della scienza dei materiali e della chimica dei processi di ossidazione "green". E' stata riportata la sintesi in flusso continuo del derivato bifenilico **4**, (figura 1)

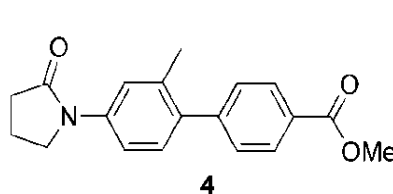


Figura 1. Bifenile oggetto di studio nel capitolo 2A.

intermedio chiave nella sintesi di SB-245570, farmaco in fase di sperimentazione per la terapia della depressione. Il sistema in flusso continuo sviluppato è in grado di garantire una produttività 10 volte superiore rispetto al metodo *batch* tradizionale ponendo le basi per la prerazione del derivato **4** e perciò di SB-245570 su vasta scala. Nella prima sezione di questa Tesi è stato inoltre descritto lo sviluppo un nuovo protocollo *batch* per la sintesi di LAP2, intemedio di tipochinazolinico di fondamentale importanza nella sintesi dell'antitumorale Lapatinib. (figura 2)

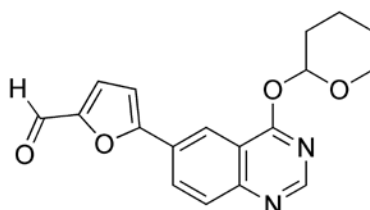
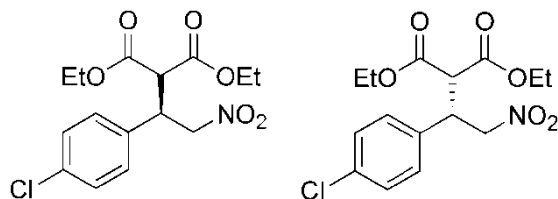


Figura 2. Il LAP2.

A seguito degli studi condotti in *batch* è stata affrontata l'implementazione in flusso continuo della reazione di sintesi di LAP2, estendendo il processo in flusso continuo ad altri derivati di interesse sempre appartenenti alla famiglia delle chinazoline. La produttività esibita dal sistema in flusso sviluppato risulta 6 volte superiore rispetto al tradizionale approccio *batch* e consente di incrementare sensibilmente la scala produttiva di questa famiglia di derivati, candidandosi come una valida alternativa al processo di sintesi *batch*. Nell'ultima parte della prima sezione è riportato il primo esempio di reazione di Michael organocatalizzata di tiouree chirali in condizioni di flusso continuo. E' stato sviluppato un nuovo approccio in flusso che consente di operare in condizioni di elevata temperatura a fronte di elevato eccesso enantiomerico, prospettiva impensabile nel tipico approccio *batch*, dove le temperature di processo sono generalmente vicine ai 20 °C e i tempi di reazione elevati, in alcuni casi anche dell'ordine di giorni. A seguito di ottimizzazione, il protocollo in flusso continuo è stato impiegato

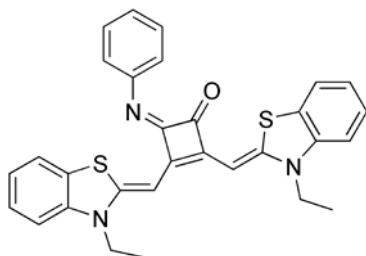
nella sintesi di 3-[2-nitro-1-(4-clorofenil)etil]pentano-2,4-dione, molecola chiave nella sintesi del farmaco Baclofene®. (figura 3)



**Figura 3.** Il 3-[2-nitro-1-(4-clorofenil)etil]pentano-2,4-dione, precursore del Baclofene®.

La reazione condotta in reattore fluidico esibisce elevati eccessi enantiomerici e una produttività sensibilmente superiore rispetto all'approccio in batch. Nella seconda sezione di questo elaborato sono state trattate tematiche inerenti l'applicazione della tecnologia fluidica alla scienza dei materiali. Nella prima parte di questa sezione è stata riportata la sintesi in flusso continuo di cromofori a base squarainica, in particolare è stato messo a punto un nuovo metodo per la sintesi di emisquarati N-sostituiti, molecole chiave nella preparazione di cromofori squarainici. La reazione condotta in flusso continuo mostra rese elevate e una notevole produttività.

Lo sviluppo di una metodologia di sintesi in flusso continuo, in grado di produrre in alte rese ed elevata chemoselettività emisquarati N-sostituiti ha favorito lo sviluppo di una nuova classe di cromofori organici, appartenenti alla famiglia delle squaraine, i cui membri sono stati ribattezzati 1,2-emisquaraimmine. (figura 4)

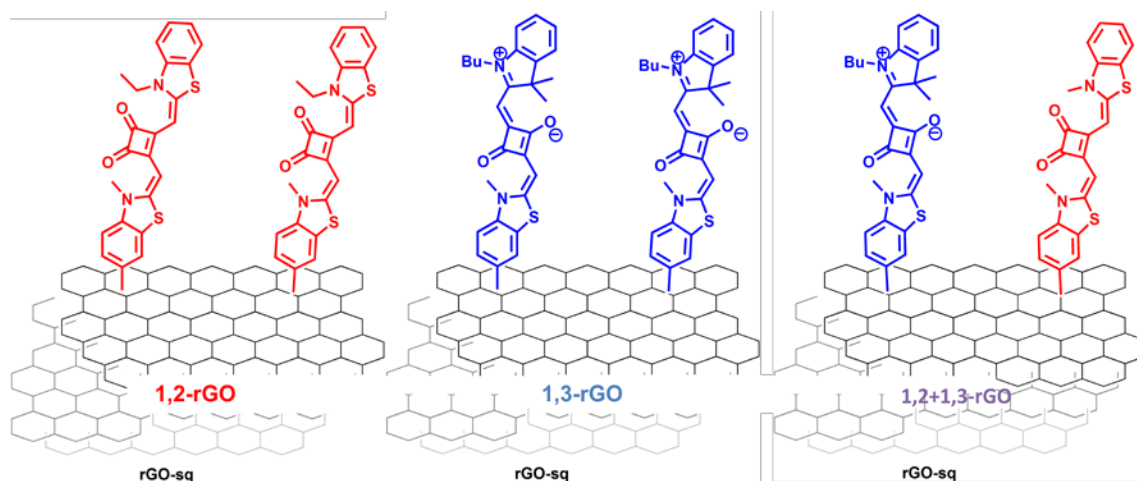


**Figura 4.** L'emisquaraimmina SQUIM1, capostipite della famiglia delle 1,2-emisquaraimmine.

Durante il lavoro di Tesi è stato messo a punto il primo metodo noto per la funzionalizzazione del sistema dicarbonilico di derivati 1,2-squarainici con aniline meta sostituite. I cromofori ottenuti mostrano interessanti proprietà fotofisiche tutt'ora oggetto di studio.

I reattori fluidici sono stati impiegati per funzionalizzare nanotubi di carbonio e materiali grafenici, in maniera controllata. In particolare sono stati preparati grafeni funzionalizzati con cromofori squarainici che sono stati caratterizzati e sono tutt'ora oggetto di studio per la conversione dell'energia solare. (figura 5)





**Figura 5.** Grafeni funzionalizzati con 1,2- e 1,3- squaraine.

Nella terza e ultima parte è stato trattato l'uso dei reattori fluidici nel processo di epossidazione di olefine catalizzata da diossirani. In particolare è stato studiato l'impiego in condizioni di flusso continuo del sistema ossidante  $H_2O_2/CH_3CN$ /trifluoroacetofenone con il quale è stato possibile epossidare olefine alifatiche in elevata resa e selettività. La produttività osservata in condizione di flusso continuo è di circa 1400 volte maggiore rispetto al tradizionale processo *batch*, rendendo il sistema in flusso sviluppato di elevato interesse.



## RINGRAZIAMENTI

La lista delle persone da ringraziare è quanto mai lunga, il primo pensiero va alla famiglia: a voi mamma, papà, nonna e a mio fratello thomas, il vostro supporto e il vostro affetto mi ha sostenuto durante tutto il mio cammino scolastico e accademico; ora mi trovo alla fine di un lungo percorso ricco di soddisfazioni e risultati positivi e lo devo in larga parte a voi.

Un bacio va a Ilaria, mio amore e mio angioletto che con i suoi sorrisi e il suo amore mi cambia la vita rendendo le mie giornate straordinarie.

Un ringraziamento al Professor Michele Maggini, guida scientifica e fonte di ispirazione lungo il mio percorso di tesi prima e di dottorato poi. Un saluto a Simone, collega sempre pronto ad aiutarmi con i suoi consigli. Un ringraziamento speciale a Patrizio detto Patty, AMICO e collega insostituibile con la tua barba da tavarisch. Grazie a tutti i miei compagni di laboratorio: Elisa (15 dita), Nicola (Patatofobo o ciccinoooo), Silvia (madre), Hyacinta, Miki (pdor), Carlo (crick) e a tutti coloro che durante questi tre anni mi hanno sopportato ☺. Si ringrazia F.I.S. (Fabbrica Italiana Sintetici) per il finanziamento della borsa di dottorato, i gruppi della professoressa E. Galoppini e del professor M. Benaglia per la preziosa collaborazione, MIUR (FIRB project *NANOSOLAR* RBAP11C58Y), l'Università degli studi di Padova (*Progetto Strategico HELIOS* STPD08RCX5) e la *Regione del Veneto* (SMUPR n. 4148, *Polo di ricerca nel settore fotovoltaico*). In fine un ringraziamento va al Dr. M. Galvagni per la continua collaborazione, a M. Sandri, G. Gennari e a M. Tibaldo (detto semplicemente "Tiba") per il prezioso contributo dato nello "strappare il protone all'OH" e a tutto il team 7 dell'R&D di F.I.S. per il sostegno e la collaborazione durante i mesi passati in azienda.