



Università degli Studi di Cagliari
Facoltà di Farmacia



Dipartimento Farmaco Chimico Tecnologico

Dottorato di Ricerca in Chimica e Tecnologie
del Farmaco (XX Ciclo)



**Sintesi, studio ed applicazioni di nuovi
derivati cumarinici PEG-supportati e di
dibenzo [d,f] [1,3] dioxepine e 12H dibenzo
[d,g] [1,3] dioxocine.**

Supervisore
Dott.ssa Graziella Tocco

Tesi del
Dott. Gabriele Meli

Coordinatore
Prof. Gianni Podda

Introduzione

Introduzione

In questo lavoro di tesi verranno descritti in maniera dettagliata i seguenti argomenti:

1. Parte Prima

- a. Ancoraggio di tre diverse cumarine sul polietilen glicole, mono metil etere (PEG) di peso molecolare (PM) 5000 Da e sul PEG di PM 4600 Da, con e senza un opportuno spaziatore;
- b. Valutazione dell' attività di fotoluminescenza delle cumarine peghilate;
- c. Sintesi in fase liquida, per la prima volta realizzata direttamente sul polimero, dell' anello cumarinico
- d. Preparazione di nuovi derivati cumarinici mediante l' utilizzo di derivati fenolici agenti allo stesso tempo sia da substrati che da spaziatori;
- e. Sintesi delle cumarine a partire da fenoli di origine naturale come il cardolo;

2. Parte Seconda

- a. Sintesi di derivati dibenzo (d,f) (1,3) dioxepinici e 12H-dibenzo (d,g) (1,3) dioxocinici, a partire da strutture biariliche substrati carbonilici;
- b. Preparazione di derivati dibenzo (d,f) (1,3) dioxepinici utilizzando come substrati vari alchini e due differenti acidi di Lewis;
- c. Studio del comportamento spettrometrico di massa dei composti dibenzo (d,f) (1,3) dioxepinici e 12H-dibenzo (d,g) (1,3) dioxocinici sintetizzati.

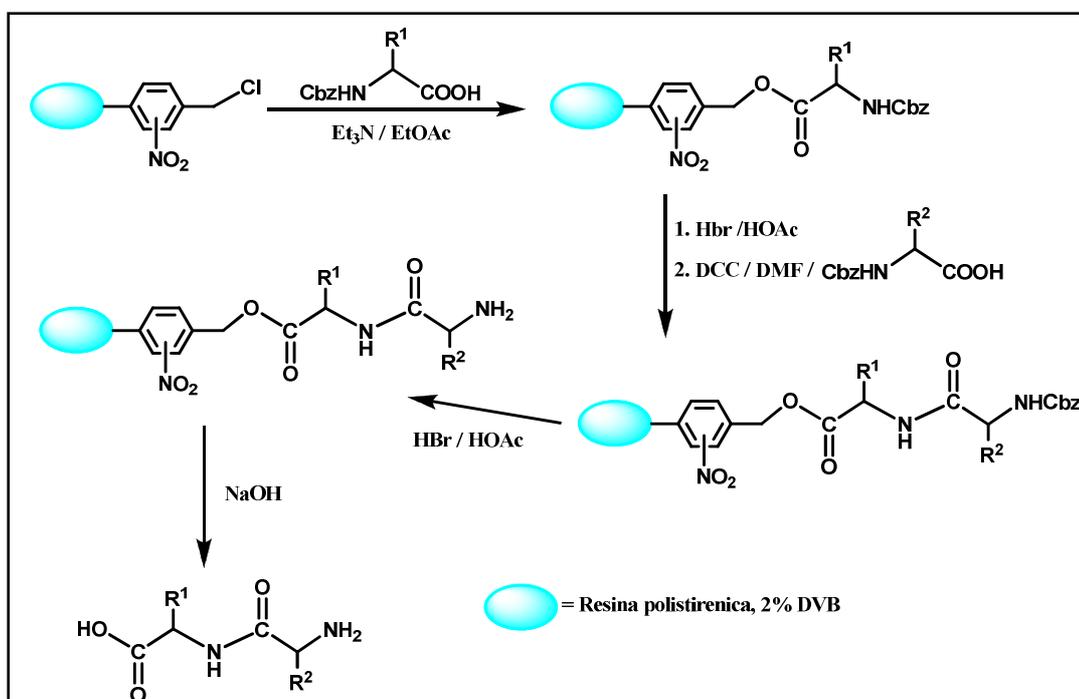
3. Parte Terza

- a. Sintesi di un analogo adenosinico come building-block per la realizzazione di nuovi derivati agonisti od antagonisti A₃ adenosinici.

Parte Prima

- Sintesi su supporti polimerici

L'avvento della sintesi in fase solida si deve a Merrifield che, per la prima volta, ne introdusse il concetto pubblicando, nel 1963, i risultati concernenti la sintesi di un peptide su una resina polimerica¹ (Schema 1).



Schema 1. Sintesi peptidica in fase solida.

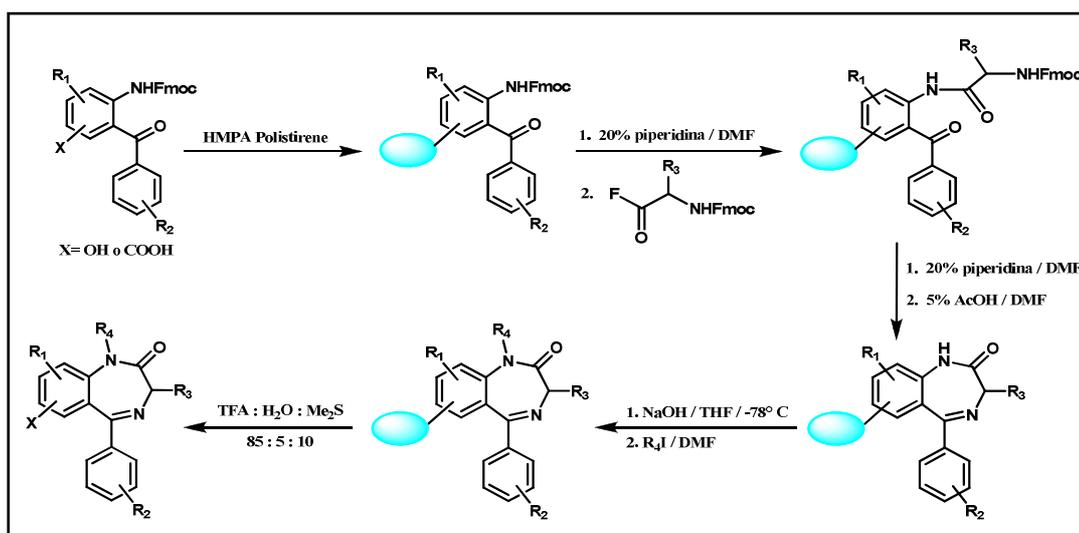
Il supporto polimerico impiegato fu il polistirene con la presenza del 2% di legami crociati con il divinil benzene (DVB), necessari a garantire la giusta rigidità e resistenza.

Questo è stato il primo passo verso l'inizio di una rivoluzione nella sintesi peptidica, grazie alla semplicità ed alla rapidità della tecnica impiegata.

I maggiori benefici risultavano correlati alla facilità di isolamento del prodotto mediante semplice filtrazione, all'uso di un eccesso di reagenti per portare la reazione a completezza ed infine, all'applicabilità ed adattabilità industriale del processo.

Questo nuovo approccio sintetico, utilizzato per diversi anni solo nella sintesi di molecole di derivazione peptidica, ha trovato un suo nuovo sviluppo grazie ad Ellman ed al suo lavoro riguardante la sintesi di alcune 1,4-benzodiazepine ottenute con rese assai elevate² (85-100%).

Il punto di partenza del processo era rappresentato dall'ancoraggio del precursore tramite un suo gruppo fenolico o carbossilico, che al termine della sintesi, veniva ripristinato (*Schema 2*).



Schema 2. Sintesi in fase solida di derivati dibenzodiazepinici.

Da allora l'utilizzo della sintesi in fase solida si è rivolto non solo ai peptidi ma anche ad altre molecole di interesse farmaceutico che difficilmente potevano essere prodotte con i classici metodi sintetici. Sebbene ci siano stati notevoli progressi, purtroppo tali successi furono accompagnati da alcuni problemi che incominciarono a limitarne l'utilizzo.

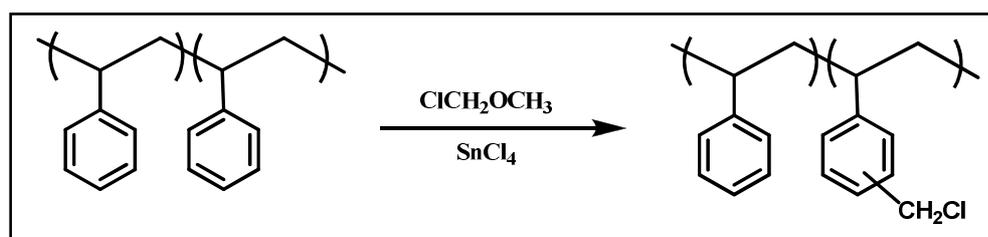
Ancora oggi la sintesi in fase solida, nonostante possieda indubbi vantaggi, continua ad esibire inconvenienti e limiti legati alla natura eterogenea delle condizioni di reazione, ad una cinetica non lineare, ad una diversa distribuzione ed accessibilità della reazione chimica ed a problemi di solvatazione.

Tutto ciò ha indirizzato l'attenzione alla ricerca di metodologie che garantissero condizioni omogenee di reazione. Le resine insolubili hanno incominciato ad essere, in parte, rimpiazzate dai supporti polimerici solubili che consentivano le familiari condizioni di reazione della classica sintesi in soluzione, ma con annessi i vantaggi legati alle proprietà macromolecolari del supporto.

Questa nuova metodologia, chiamata sintesi in fase liquida,³ evita le problematiche della sintesi in fase solida e ne preserva gli aspetti positivi.

Il termine sintesi in fase liquida, o meglio sintesi su supporto solubile, è stato coniato per evidenziare le differenze esistenti con quella in fase solida e per evidenziare le peculiarità sintetiche dei supporti polimerici solubili.

Il primo passo in questa nuova direzione sintetica è stato l'impiego di polistireni solubili al posto delle resine polistireniche cross-linked.⁴ I polimeri utilizzati avevano un peso molecolare nell'ordine dei 20.000 Da e permisero di sintetizzare diverse catene amminoacidiche con rese superiori al 65%. Tali reazioni venivano eseguite con la cloro metilazione del polimero ma, purtroppo, la precipitazione del polistirene avveniva spesso in concomitanza con quella degli altri reagenti e ciò costituiva un grosso inconveniente⁵ (Schema 3).



Schema 3. Clorometilazione del lineare polistirene.

Si impiegarono così polistireni lineari, che però presentavano grossi limiti di solubilizzazione e ciò portò alla ricerca di supporti con migliori proprietà idrofiliche.⁶

I polimeri utilizzati come supporti solubili per la sintesi in fase liquida devono, quindi, possedere alcune caratteristiche:

1. Essere commercialmente disponibili o facilmente, rapidamente e convenientemente preparabili;
2. Dimostrare una buona stabilità chimica e meccanica;
3. Possedere appropriati gruppi funzionali per un facile ancoraggio di molecole organiche;

-
4. Esibire un alto potere solubilizzante capace di dissolvere entità molecolari con scarsa solubilità;
 5. Permettere lo sviluppo di una metodologia sintetica generale indipendente dalle proprietà chimico fisiche del composto da supportare.
 6. Avere un peso molecolare abbastanza elevato per essere solidi o cristallini a temperatura ambiente ma non eccessivamente alto perché ne limiterebbe la solubilità in diversi solventi.

Quando ci si appresta alla scelta del polimero da utilizzare bisogna cercare di raggiungere un giusto compromesso tra la capacità di loading e potere solubilizzante. La prima rappresenta una misura del numero dei siti di ancoraggio per grammo di polimero supportato ed è espresso in mmoli/g.

Un elevata capacità di loading è molto vantaggiosa in quanto permette di ridurre le spese legate al costo del supporto polimerico e ne consente un utilizzo ragionevole per quanto riguarda le applicazioni in media e larga scala.

Il potere solubilizzante può essere definito come l'abilità del supporto polimerico di mantenere in soluzione omogenea la molecola ancorata.

Se questo potere risulta elevato abbiamo la garanzia di eseguire reazioni omogenee ed ottenere rese elevate.

La capacità di loading ed il potere solubilizzante risultano essere inversamente proporzionali e questo significa che man mano che il polimero viene, per così dire, "caricato", la solubilità del sistema

polimero-molecola coniugata va diminuendo e ciò è dovuto alle caratteristiche stesse della molecola. Per questo motivo è importante lavorare con un polimero che risenta il meno possibile delle caratteristiche del composto organico e provveda allo stesso tempo ad una sintesi agevole ed economica. Inoltre un altro inconveniente legato alla capacità di loading può essere dovuto al fatto che se un polimero risulta dotato di siti di ancoraggio multipli questi possono portare ad una distribuzione non omogenea delle molecole ancorate che possono così generare prodotti differenti che risulta poi difficile separare ed isolare singolarmente.

Allo stato attuale il numero di polimeri utilizzati nella sintesi in fase liquida non è elevato e ciò permette lo sviluppo di ulteriori ricerche per ottimizzare tale metodica sintetica⁷ (Figura 1).

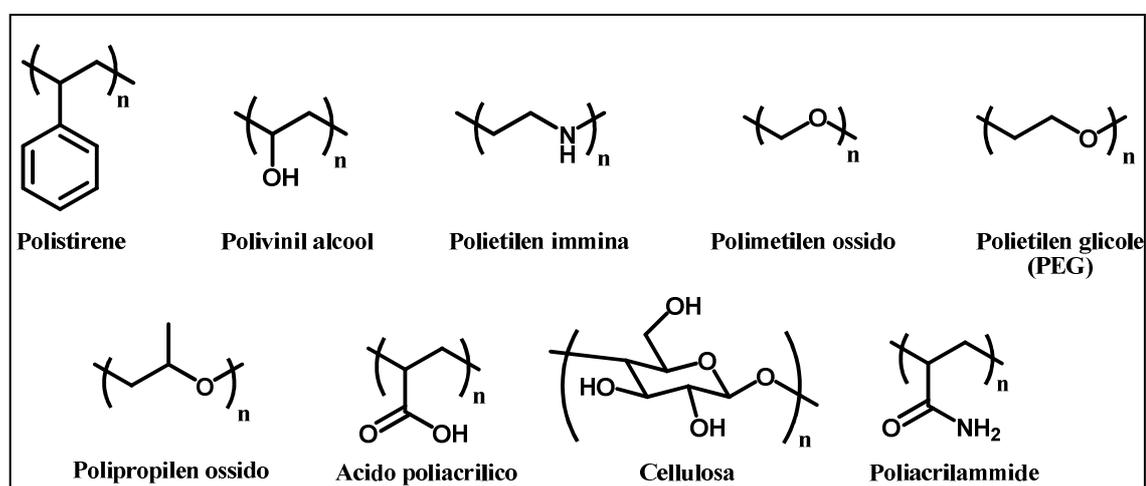


Figura 1. Lista dei polimeri utilizzati nella sintesi in fase liquida.

Solo l' utilizzo di alcuni di questi polimeri è riportato in letteratura mentre altri sono ancora sotto vaglio e comunque promettono buoni risultati. Ad esempio il polietilene esibisce un' ottima omogeneità

in toluene sopra i 90 °C ed è impiegato in reazioni di ciclizzazione,⁸ ciclo-propanazione^{9,10} ed idrogenazione.¹¹

Il maggiore vantaggio risulta nella facilità di isolamento del prodotto finale, sotto forma di precipitato macromolecolare, per semplice filtrazione. Questo rappresenta un esempio di come il polietilene possa fungere da supporto solubile di catalizzatori ed altri reagenti con notevole facilità applicativa.

Tra tutti i supporti polimerici, come si evince anche dalla *Tabella 1*, il polietilen glicole si è dimostrato quello maggiormente versatile ed applicabile alla sintesi in fase liquida.⁷

Tabella 1. Polimeri solubili utilizzati nella sintesi in fase liquida.

Omopolimeri	Applicazioni*				
	A	B	C	D	E
Polistirene (non-cross-linked)	*	*	*		
Polivinil alcool	*	*	*	*	
Polietilen immina	*				
Acido poliacrilico	*				
Polimetilen ossido	*				
Polietilen glicole (PEG)	*	*	*	*	*
Polipropilen ossido	*				
Cellulosa		*			
Poliacrilammide			*		

*Applicazioni: (A) Sintesi peptidica; (B) Sintesi di oligonucleosidi; (C) Sintesi di oligosaccaridi; (D) Sintesi di piccole molecole e altri composti; (E) Veicolazione di molecole biologicamente attive.

Il polietilen glicole (PEG), il polietilen ossido (PEO), il poliossietilene (POE) e il poliossirano rappresentano tutti lo stesso polimero lineare ottenuto dalla polimerizzazione dell'ossido di etilene. Convenzionalmente si parla di PEG quando ci si riferisce a polimeri di peso molecolare inferiore a 20.000 Da, di PEO per polimeri di alto peso molecolare e POE con il poliossirano per polimeri con un ampio raggio di pesi molecolari.¹² Questi limiti di peso del PEG sono stati dettati dalle sue proprietà fisiche. Infatti questi polietilen glicoli sono cristallini a temperatura ambiente e hanno una capacità di loading con range da 0,1 a 1 mmoli/g. A pesi molecolari inferiori si presentano come liquidi ed a pesi più alti hanno una bassa capacità di loading.

Il gruppo terminale di tali polimeri è determinato dalle condizioni di polimerizzazione ed a sua volta può essere diversamente funzionalizzato a seconda degli utilizzi a cui è destinato.

Il PEG commercialmente disponibile viene prodotto tramite polimerizzazione anionica dell'ossido di etilene; la struttura polieterea così ottenuta, può possedere un gruppo idrossilico ad entrambi i terminali oppure un gruppo idrossilico da una parte e uno metossilico dall'altra.⁷

In questo secondo caso si parla di polietilen glicole mono metil etere ed il polimero viene considerato mono funzionale proprio perché il gruppo metossilico rimane inalterato in seguito alle reazioni chimiche effettuate.

La capacità di loading del PEG con due gruppi idrossilici risulta essere due volte quella del PEG mono metil etere e per questo viene considerato simmetrico.

Invece della funzione idrossilica alcuni comuni PEG contengono gruppi amminici e vengono indicati come diammino PEG o monoammino PEG.

Il polietilenglicole è un omopolimero che esibisce ottima solubilità in un ampio spettro di solventi organici e in acqua mentre risulta insolubile in esano, dietil etere, terz-butil metil etere ed alcool isopropilico e quindi tali solventi possono essere utilizzati per indurre la sua precipitazione.

Durante la sintesi in fase liquida il polimero rimane inalterato e la purificazione per cristallizzazione può essere utilizzata per ogni step di reazione.

La caratterizzazione del sistema PEG-molecola è spesso semplice in quanto il polimero non interferisce con i metodi chimici o spettroscopici di analisi. In aggiunta il MeO-PEG contiene un singolo gruppo metossilico ($\delta=3.38$ ppm) ed i protoni etilenici ($\delta=3.64$ ppm) forniscono uno standard interno per un facile monitoraggio delle reazioni con la spettroscopia $^1\text{H-NMR}$.¹³

La sintesi in fase liquida permette la caratterizzazione del prodotto con i classici metodi analitici: UV-visibile, IR e spettroscopia NMR.

Recentemente sono state messe a punto delle metodiche di caratterizzazione strutturale tramite la tecnica spettrometrica di massa Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization (MALDI), che

permette oltre che una precisa caratterizzazione del sistema molecola supportata – polimero, anche un valido strumento per una stima quali – quantitativa dell' eventuale degradazione del polimero durante il processo sintetico.¹⁴

Inoltre, il fatto di non dover procedere preliminarmente al distacco del prodotto dal supporto polimerico, consente di effettuare un monitoraggio della reazione, una valutazione ed uno studio conformazionale usando la spettroscopia ¹H-NMR e ¹³C-NMR. Infine, l'aliquota di campione introdotta per l'analisi può essere completamente recuperata ed utilizzata successivamente.

Molto spesso il supporto polimerico deve fungere solo da tramite per la sintesi di quei composti che altrimenti non sarebbe possibile realizzare nelle normali condizioni sintetiche.

Sebbene con la sintesi in fase liquida si osservi un'alta resa di prodotto legato, il suo maggior svantaggio, rispetto alla sintesi in fase solida, è rappresentato dalla bassa resa delle reazioni di distacco necessarie per ottenere il prodotto desiderato libero.

Molto spesso per incrementare tali rese si utilizzano condizioni di reazione drastiche che possono portare a prodotti indesiderati od all'innescarsi di reazioni competitive, come la racemizzazione, che potrebbero compromettere il lavoro svolto.

Le rese migliori sono state raggiunte utilizzando la transesterificazione, come reazione di ancoraggio e successiva fotolisi del peptide per il rilascio della nuova molecola sintetizzata. L'esterificazione risulta stabile in tutte le fasi della sintesi peptidica e

il rilascio fotolitico viene ottenuto con irradiazione a 350 nm in metanolo anidro o DMF in O₂.¹⁵

In *Figura 2* vengono indicati alcuni esempi di supporti polimerici (PEG fotolabili) utilizzati nella sintesi in fase liquida.^{16,17}

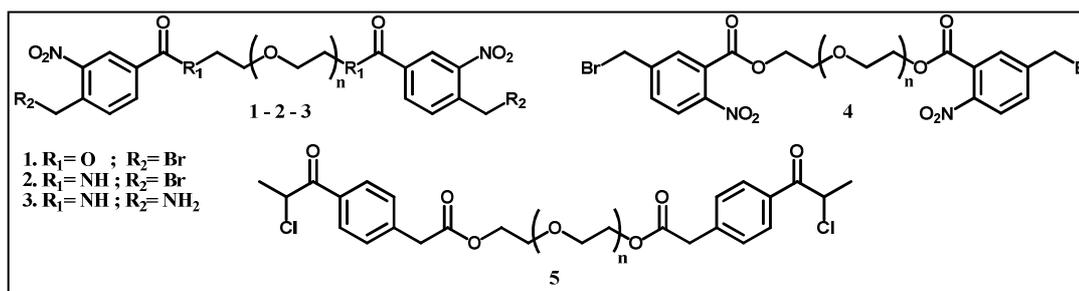


Figura 2. Esempi di PEGs fotolabili.

I supporti polimerici così derivatizzati permettono un rilascio agevole del peptide sintetizzato ed in particolare la resa percentuale della reazione di sblocco, per quanto concerne vari eptapeptidi, sintetizzati sul 3-nitro-4-(bromometil)benzoil-PEG (*Figura 2*, polimero 1) varia dal 87 al 96 %.

Studi comparativi tra il polietilen glicole e il polistirene, con lo stesso tetrapeptide, dimostrano come il primo garantisca, in seguito a fotolisi, una resa vicina al 98% mentre il secondo solo del 69% nonostante i polimeri supportino lo stesso linker.

In alcuni casi è stato sperimentato l'uso di PEGs dotati di linkers che permettessero buone rese di ancoraggio ed un facile rilascio del peptide in seguito a trattamento con acidi o basi in condizioni non drastiche.¹⁸

In *Figura 3* sono riportati alcuni esempi che sfruttano appunto questa metodica.

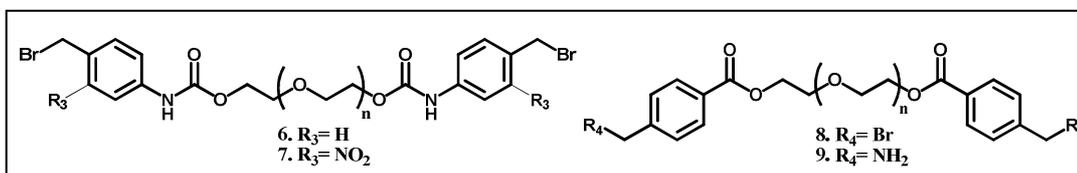


Figura 3. PEGs acidi o base labili.

Un altro esempio è rappresentato dal PEG 6000 Da, opportunamente derivatizzato (*Figura 4*), sul quale l'attacco del peptide è stato possibile attraverso il gruppo tiolico di una cisteina; il suo rilascio risulta agevole in seguito a trattamento con 2-mercapto etanolo in soluzione acquosa a pH 7.

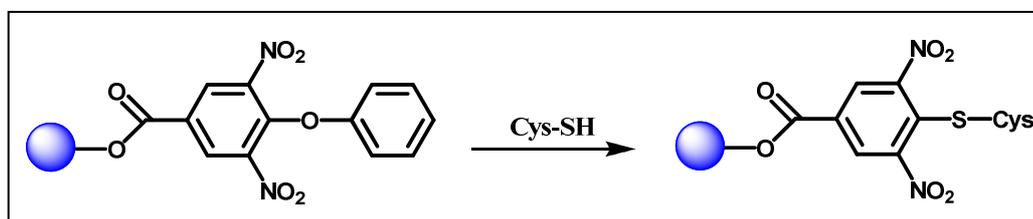


Figura 4. PEGs per semisintesi di peptici.

Da quanto detto finora, risulta chiaro come l'impiego dei supporti polimerici nella sintesi organica sia diventato di uso comune specialmente con il rapido sviluppo della chimica combinatoriale.¹⁹ L'uso di questi polimeri trova impiego principalmente in tre aree in cui il polimero è usato:

1. Come semplice supporto (vedi sintesi peptidica);
2. Come supporto di reagenti e catalizzatori per le reazioni;

3. Come veicolo di molecole ad interesse farmacologico, per ottenere un miglioramento delle caratteristiche chimico-fisiche della molecola ancorata che, come è noto, sono strettamente correlate alle sue proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche.

A conferma di quest' ultimo aspetto ritroviamo in letteratura una vasta serie di lavori che confermano gli ottimi risultati ottenuti dalla coniugazione del PEG con varie molecole di interesse biologico.²⁰

La coniugazione del PEG o "Peghilazione" si deve a Davies e Abuchowsky²¹ che, nel 1977 osservarono l'alterazione delle proprietà immunologiche dell'albumina del siero bovino (BSA) covalentemente legato al polietilen glicole. Questi ricercatori dimostrarono che coniugando il PEG all' L-asparaginasi, un enzima coinvolto nei processi di inibizione della proliferazione dei tumori, isolato nel batterio *Escherichia Coli*, si otteneva il PEG-L-Asparaginasi che oltre a mantenere inalterata la sua attività risultava non-immunogenico.²²

Tale sistema enzimatico, così, ha avuto un rapido sviluppo clinico ed è attualmente commercializzato da Enzon col nome commerciale di Oncaspar® (legame ammidico col PEG 5.000 Da, approvato dall' FDA nel 1994).²³

Probabilmente il più importante aspetto della peghilazione risiede nel fatto che è capace di indurre un incremento dell'emivita della maggior parte delle proteine ed un conseguente aumento della permanenza nel plasma.^{24,25}

Tutto ciò può essere attribuito sia all'incremento del peso molecolare ed ai limiti di filtrazione renale, sia ad una ridotta proteolisi del PEG-Enzima coniugato.

La maggior parte dei sistemi PEG coniugati sono stati realizzati tramite funzionalizzazione dei gruppi idrossilici del PEG simmetrico o del PEG mono metil etere.

Nella speranza di rendere solubili alcuni farmaci antitumorali, nel 1993, ha avuto inizio un programma di drug delivery che utilizzava PEG di basso peso molecolare per rendere più agevole la loro formulazione.²⁶⁻²⁸

L' esempio più interessante è rappresentato dalla coniugazione del Paclitaxel al PEG 5000 Da mediante un legame carbammico col gruppo OH in posizione 7.²⁹

Inoltre si è dimostrato utile inserire come spaziatore, un amminoacido, la glicina, per distanziare in maniera ottimale il composto dal supporto polimerico (*Figura 5*).

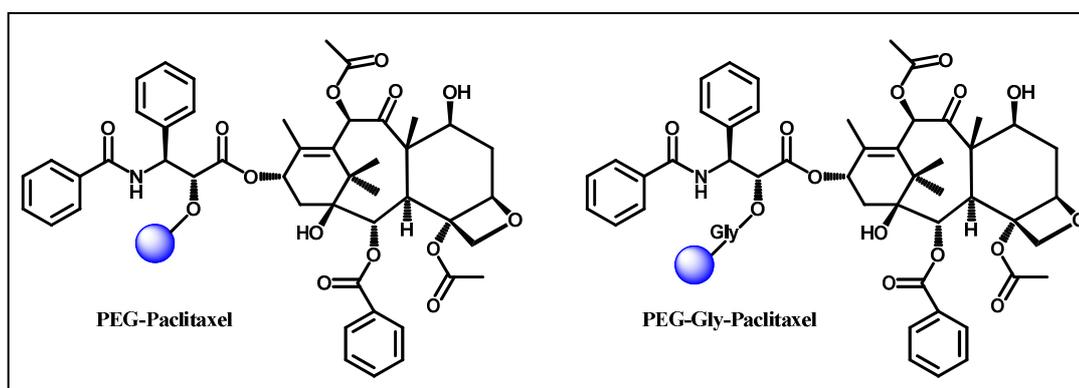


Figura 5. Paclitaxel PEG-coniugato.

In vitro il composto nativo mostrava attività ad una concentrazione nano molare, mentre il suo coniugato a concentrazioni micro molare, senza però esibire, nel ratto, effetti tossici.

Il Paclitaxel alla dose di 75 mg/Kg provoca, in media, la morte degli animali trattati dopo 18,7 giorni, il che equivale ad un incremento del periodo di vita (ILS) del 50% rispetto agli animali non curati.

Mentre con l'impiego del PEG-Paclitaxel e del PEG-Gly-Paclitaxel la morte sopraggiunge dopo 19 e 21,8 giorni rispettivamente.³⁰

In base a quanto detto, si comprende come il PEG abbia riscosso grande interesse, soprattutto per il suo impiego come prodrug, che come è noto, rappresenta un derivato biologicamente inattivo che, tramite una trasformazione enzimatica, porta al rilascio del farmaco vero e proprio.

Sono stati inizialmente preparati PEG-drugs attraverso la formazione di legami esterei perchè in questo modo era possibile una rapida idrolisi che permetteva il ripristino della molecola libera.

La clearance renale decresce al crescere del peso molecolare del polimero e si registra un drastico calo quando viene raggiunto il peso di 30.000 Da. Si può affermare approssimativamente che l'emivita per il PEG va da 18 minuti a 16 ore quando il peso molecolare passa da 6.000 a 50.000 Da.³¹

I tradizionali prodrugs venivano progettati per essere efficacemente e rapidamente distaccati dagli enzimi ($t_{1/2} < 20$ minuti), per non influenzare in maniera determinante la farmacocinetica del principio attivo. Una soluzione alternativa potrebbe essere anche la

modificazione della solubilità in acqua. Con un incremento della permanenza nel sistema circolatorio, infatti, si potrebbe operare un rilascio controllato del farmaco ed in tal modo i livelli terapeutici potrebbero essere raggiunti e mantenuti senza causare tossicità.

Un modo per realizzare tale obiettivo è quello di evitare una rapida escrezione renale, aumentando il peso molecolare del PEG come nel caso della doxorubicina, della daunorubicina e della camptotecina³² (Figura 6).

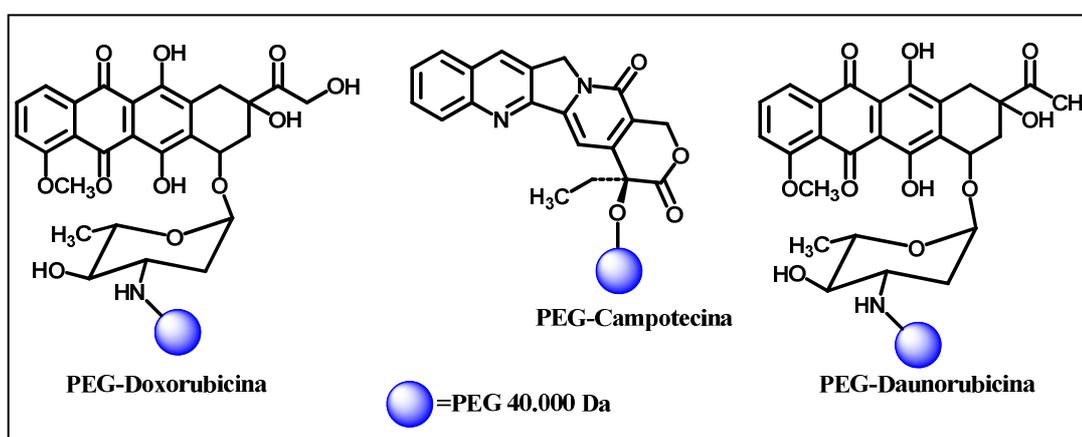


Figura 6. Esempi di Farmaci PEG-coniugati.

Tali molecole possono essere coniugate al polimero tramite legami esterei, carbammici o ammidici con o senza l' introduzione di spaziatori.

L' introduzione di una molecola, solitamente un amminoacido, tra il supporto polimerico ed il composto da supportare si è dimostrata, nella maggior parte dei casi, utile al miglioramento delle proprietà farmacocinetiche.

Questi farmaci anticancro sono notoriamente insolubili in acqua e la bioconiugazione ha risolto appieno questo inconveniente

permettendo di ottenere un aumento notevole del $t_{1/2}$ sia di distribuzione che di eliminazione. I risultati migliori sono stati ottenuti mediante l' introduzione di amminoacidi quali la glicina, l' alanina e la prolina.³³

Analogo discorso può essere fatto nel caso della 6-mercaptopurina, composto analogo alla purina, che viene somministrato oralmente nel caso di leucemia linfatica e dell' amfotericina B, farmaco antimicotico usato nelle polmoniti e nelle infezioni fungine profonde come la candidosi e l' aspergillosi^{34,35} (Figura 7).

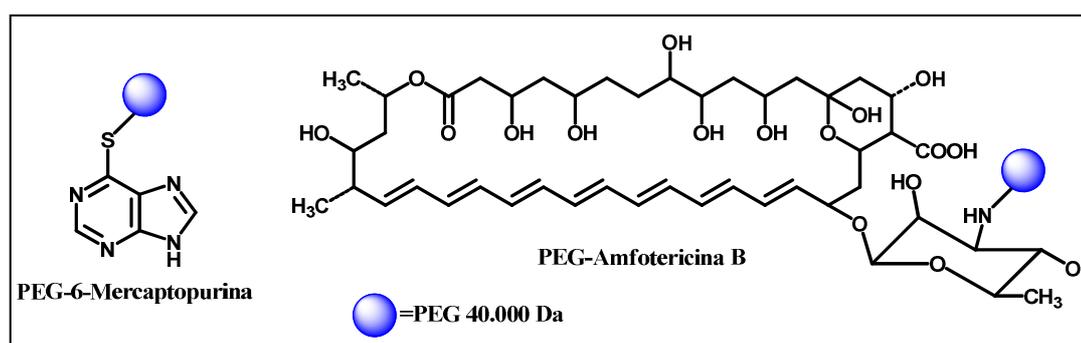


Figura 7. Farmaci PEG-coniugati.

Agli inizi degli anni 2000 la peghilazione ha riscosso notevole successo anche con farmaci antivirali come nel caso del PEG α -interferone (α -IFN, PEG-Intron®) utilizzato nella terapia dell' epatite C e del PEG coniugato ad un fattore stimolante la crescita granulocitica (G-CSF) recentemente approvato dalla FDA (Neulasta™) utilizzato per ridurre la neutropenia comune in seguito alla chemioterapia.

La lista di esempi presenti in letteratura potrebbe continuare a lungo, ma ciò che risulta importante sottolineare è che una

coniugazione permanente, di composti biologicamente attivi, presenta numerose peculiarità e vantaggi:³⁶

- ✓ Una prolungata permanenza nell' organismo;
- ✓ Una riduzione del processo di degradazione metabolica operato dagli enzimi;
- ✓ Una riduzione od addirittura un annullamento del potere immunogenico del farmaco ancorato.

La bioconiugazione permette quindi di modificare drasticamente le proprietà farmacocinetiche della molecola libera ed, oltre ad incrementare la solubilità in acqua, in alcuni casi può portare ad:

- una stabilizzazione di farmaci labili;
- una riduzione dell' immunogenicità;
- una riduzione del riconoscimento anticorpale;
- un aumento del tempo di resistenza in vivo;
- una nuova modalità di prenotazione cellulare;
- nuove possibilità di drug-targeting.

Grazie a queste importanti caratteristiche si comprende come la peghilazione rivesta, attualmente, un ruolo di primaria importanza nel drug-delivery.³⁶

Cumarine

Le cumarine sono state isolate per la prima volta nel 1820 e riconosciute come responsabili dell' aroma dei fagioli di Tonka.³⁷

Da allora sono stati isolati più di 1000 derivati da oltre 800 specie di piante.³⁸ Le cumarine si trovano in forma libera o legata in un gran numero di famiglie di dicotiledoni, incluse le Apiaceae (Amni majus), Asteraceae (Trilisa odoratissima), Fabiaceae (Melilotus officinalis), Rosaceae (Prunus mahaleb), Rubiaceae (Asperula Odorata), Rutaceae (Ruta graveolens), Solanaceae (Atropa belladonna) (*Immagine 1, 2 e 3*).

Immagine 1



Asteraceae

Immagine 2



Rosaceae

Immagine 3

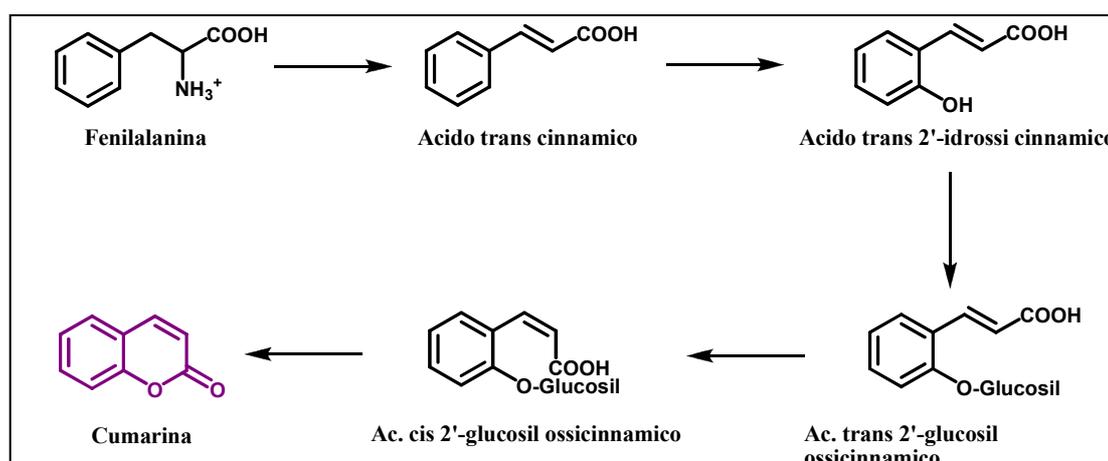


Solanaceae

Molte monocotiledoni, specialmente le Gramineae e le Orchideae, contengono grosse quantità di cumarine. I composti si ritrovano in varie parti della pianta inclusi il tronco, lo stelo, le foglie, i fiori, i frutti e semi e possono essere isolati per estrazione con opportuni solventi. Le cumarine e le diidrocumarine sono frequentemente isolate per distillazione in corrente di vapore.³⁹

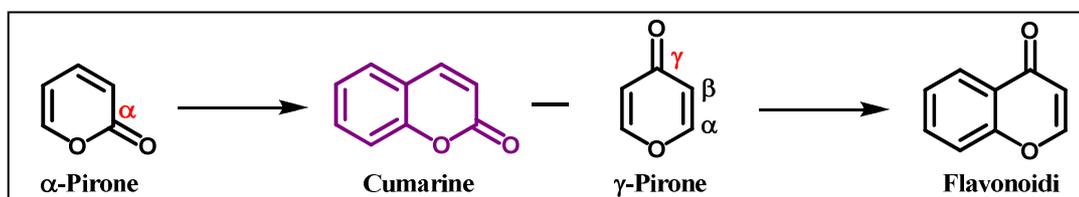
La distribuzione delle cumarine biologicamente attive sembra essere correlata alla loro abilità di inibire la crescita e la sporulazione di funghi patogeni per le piante e per altri alimenti.

La biosintesi dell'anello cumarinico⁴⁰ prevede uno step fondamentale che consiste nella formazione dell'acido orto idrossi cinnamico nella via dell'acido shikimico. L'acido trans 2'-idrossi cinnamico viene poi glicosilato ed in seguito subisce isomerizzazione ad acido cis 2'-glucosil ossicinnamico, che infine ciclizza per formare l'anello cumarinico (*Schema 4*).



Schema 4. Biosintesi dell'anello cumarinico.

Dal punto di vista chimico questo gruppo di composti è conosciuto come benzopirani e tutti consistono in un anello benzenico coniugato con un anello α -piranico. Tale anello a sei membri contiene un ossigeno e cinque carboni ibridati sp^2 . Esistono però sia gli α che i γ pirani, che differiscono per la posizione relativa dell'atomo di ossigeno. I composti del primo gruppo appartengono alla famiglia delle cumarine mentre quelli derivanti dal secondo a quella dei flavonoidi (*Schema 5*).



Schema 5. Cumarine e Flavonoidi.

Molte cumarine possiedono una catena isoprenoidica legata ad uno dei carboni del nucleo o ad un atomo di ossigeno per esempio a quello fenolico. La catena isoprenoidica può consistere di uno, due o tre unità e su questa struttura sono possibili diverse variazioni. L'interazione di un gruppo prenilico con un gruppo orto fenolico può portare alla formazione di un altro anello eterociclico.

Poiché la maggior parte delle cumarine sono ossigenate in C-7, la 7-idrossi cumarina è frequentemente considerata il capostipite di una famiglia di derivati con strutture più complesse.

In natura possono ritrovarsi in combinazione con zuccheri e glicosidi.

Le cumarine, dal punto di vista chimico, possono essere, quindi, classificate nelle seguenti categorie:

- a. Semplici: questi membri sono derivati idrossilati, alcossilati e alchilati delle idrossi cumarine (*Figura 8*);

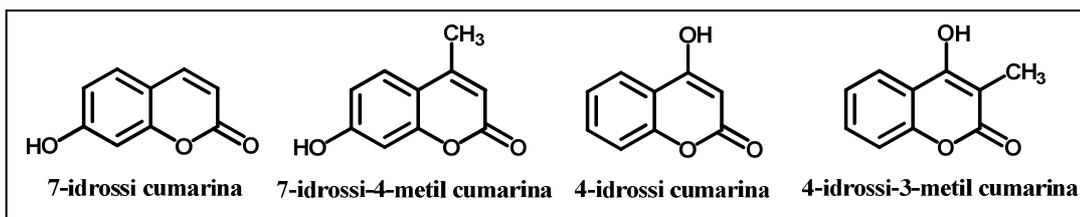


Figura 8. Cumarine semplici.

- b. Furocumarine: questi composti consistono nell' anello furanico a cinque termini condensato con il nucleo cumarinico. La maggior parte dei membri di questo gruppo derivano dal lineare psoralene o dal più stabile isomero angolare angelicina. I termini lineare ed angolare si riferiscono all' orientamento dell'anello furanico con il nucleo cumarinico (*Figura 9*).

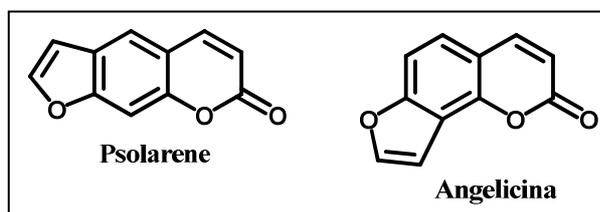


Figura 9. Furocumarine.

c. Piranocumarine: i membri di questo gruppo sono analoghi delle furanocumarine e contengono l'anello piranico, a sei membri, fuso con il nucleo cumarinico. In analogia esistono derivati sia lineari che angolari (*Figura 10*).

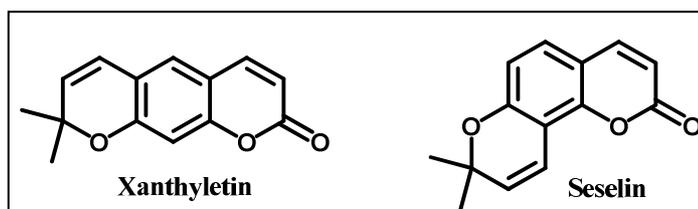


Figura 10. Piranocumarine.

Il composto di sintesi Warfarin, ampiamente utilizzato come rodenticida ed anticoagulante orale, contiene il gruppo 4-idrossilico. Un'altra cumarina contenente questo gruppo è il fenprocumone che si è scoperto avere attività antivirale ed inibitrice della proteasi HIV-1 responsabile della maturazione e del virus di immunodeficienza acquisita⁴¹ (AIDS) (*Figura 11*).

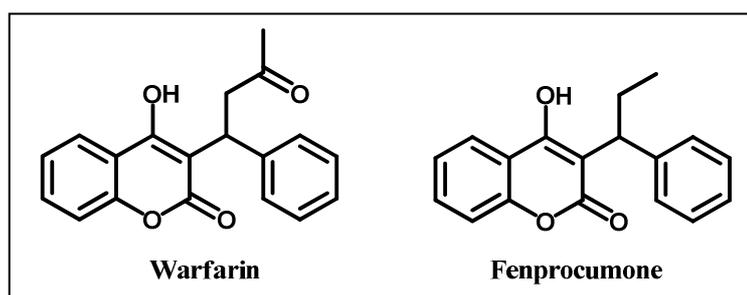


Figura 11. Derivati cumarinici sintetici.

Membri di questo gruppo sono stati largamente utilizzati come fluorofori ed il 4-metil umbelliferone è comunemente impiegato per rilevare la contaminazione batterica delle acque.⁴²

Invece il peptide derivato dalla 7-ammino-4-metil cumarina (AMC) è stato impiegato per investigare l'attività proteasica di vari enzimi.⁴³

I cumestani costituiscono un altro gruppo di derivati di cui fa parte il cumestrol il quale possiede attività estrogenica (*Figura 12*).

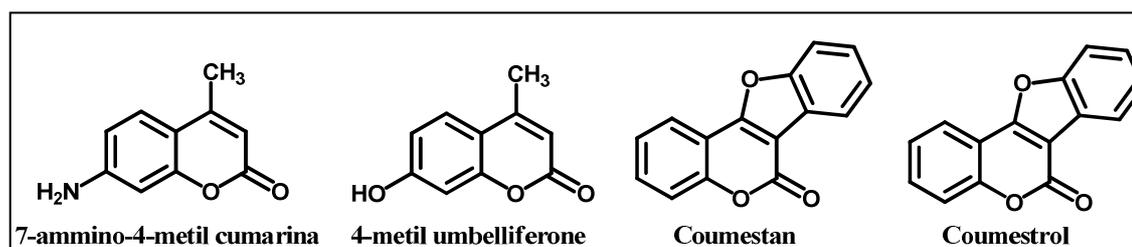


Figura 12. Esempi di cumarine.

Sebbene la maggior parte delle cumarine naturali esistenti siano state isolate dalle piante, alcuni membri della famiglia sono stati scoperti in microorganismi ed animali.

Ad esempio i batteri del genere *Streptomyces*, producono diversi antibiotici come la novobiocina, mentre le aflatossine sono un gruppo di metaboliti fungini molto tossici prodotti dal genere *Aspergillus*. La più comune è rappresentata dall' aflatossina B₁ prodotta da *Aspergillus flavus* e *parasiticus*^{44,45} (*Figura 13*).

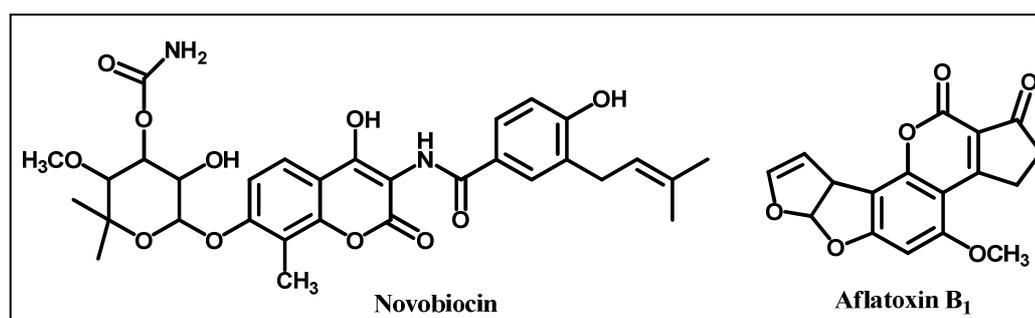


Figura 13. Cumarine prodotte da microorganismi.

Le cumarine sono state citate nel 1992 dal US Food and Drug Administration e dal National Cancer Institute for Toxicity and Carcinogenity a causa della loro larga diffusione in profumi, saponi, prodotti per il corpo, nonché in prodotti ed aromi per uso alimentare. Sino ad allora non era ancora stato effettuato uno studio comparativo completo sulla loro tossicità e carcinogenicità.⁴⁶⁻⁵³

Le cumarine sono attive sul metabolismo vegetale, prendendo parte ai meccanismi regolatori della crescita cellulare, mentre i loro antagonisti, le aucsine, inibiscono la germinazione e la crescita cellulare.^{54,55}

L' introduzione delle cumarine per uso clinico non è semplice e richiede vari tests, anche in relazione ai loro svariati effetti collaterali.⁵⁶

In generale possiedono una bassissima solubilità in acqua, che ne limita la somministrazione orale ed un relativamente alto coefficiente di ripartizione, che ne facilita un rapido assorbimento per diffusione passiva.

I dati farmacocinetici nell' uomo⁵⁷⁻⁵⁹ indicano una diffusa distribuzione nell' organismo. L'assorbimento renale ed intestinale non sono influenzati dalla variazione del pH perché le cumarine sono solitamente neutre e le 7-idrossi cumarine hanno, comunque, un pKa di 7.77.

L'entità del legame alle proteine plasmatiche è ben al di sotto del valore critico di 80% (circa il 35% e il 47% per la 7-metossi e per la 7-idrossi cumarina rispettivamente).

Nei roditori lesioni croniche potrebbero essere dovute ad un'esposizione continua e massiccia durante più mesi all'anno.

Inoltre esistono evidenze di carcinogenicità nei topi maschi ma non nelle femmine, gli effetti genotossici sono rari e vengono riportati alcuni casi di mutazione genica in *Salmonella Typhimurium* ma anche in questo caso ci sono dati discordanti.⁶⁰⁻⁶³

Questa ambivalenza di effetti tossici delle cumarine è legato al pronunciato metabolismo specie dipendente e la procedura di correlazione dei dati dagli animali all'uomo non è facile e richiede molta attenzione.^{64,65}

La biodisponibilità delle cumarine e dei suoi metaboliti è ben conosciuta, sia per quanto riguarda le somministrazioni topiche che per quelle orali.⁶⁶⁻⁶⁸

La farmacocinetica nei topi è caratterizzata da una escrezione biliare poco significativa (circa il 40%); nell'uomo vengono rapidamente e completamente assorbite a livello gastrointestinale e metabolizzate nel fegato. L'emivita dopo somministrazione endovenosa od orale è di circa un'ora e ciò indica come non sia dipendente dalla via impiegata.

Quando vengono somministrate per via orale mostrano però una bassa disponibilità, in quanto risentono di un pronunciato effetto di primo passaggio.

Nonostante tutti questi problemi, gli impieghi terapeutici di tali derivati sono notevoli e richiedono ulteriori studi per consentire di realizzare formulazioni adatte alle crescenti richieste.

Abbiamo già accennato all'uso dei 4-metil umbelliferoni come detector fluorescenti nella contaminazione batterica delle acque, al warfarin che rappresenta tutt'oggi un potente farmaco anticoagulante, alla novobiocina, potente antibiotico e ad alcuni derivati peptidici che sono stati largamente utilizzati nello studio dell'attività proteasica responsabile della proliferazione del virus dell' AIDS.

Infine gli psoraleni naturali e sintetici sono usati da più di 30 anni nella terapia PUVA che rappresenta una tecnica fotochemioterapica contro le malattie iperproliferative cutanee,⁶⁹ come la vitiligine e la psoriasi, che rappresenta ancora oggi una malattia cronica debilitante che spesso è associata a diverse complicazioni e che causa grossi problemi di relazione sociale a chi ne è affetto (*Figura 14*).

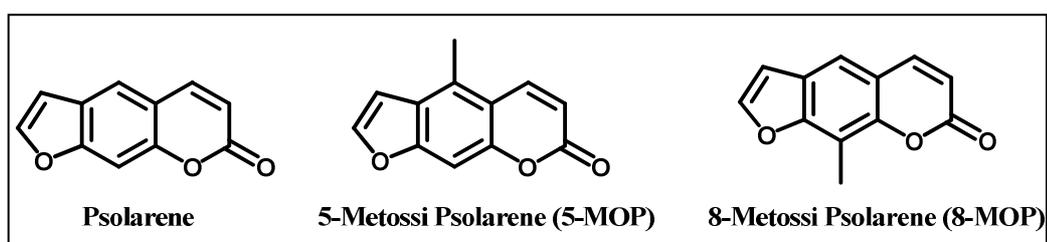


Figura 14. Psoraleni naturali e sintetici.

Questa patologia infiammatoria si manifesta con la comparsa sulla pelle di chiazze rossastre ricoperte di squame (*Immagine 4 e 5*).

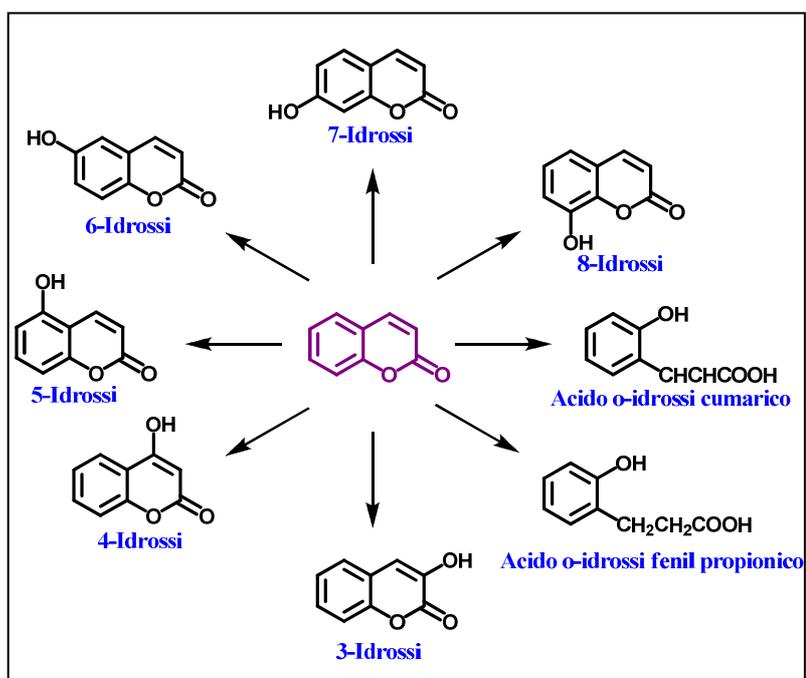


Immagine 4. Vitiligine.



Immagine 5. Psoriasi.

Per quanto concerne il metabolismo delle cumarine, nell' uomo la via di degradazione più frequente prevede una 3 ed una 7 idrossilazione ad opera del Citocromo P450. Il 7-idrossi derivato è escreto poi come glucuronide nelle urine. Dalla 3-idrossi cumarina, per apertura dell' anello α -pironico, si dà inizio ad una cascata che porta alla formazione di composti o-idrossi benzoici eliminati a loro volta in forma coniugata (Schema 6).⁷⁰



Schema 6. Metabolismo delle cumarine.

I rischi potenziali dell'uso delle cumarine nell' uomo risultano legati alla formazione della 3-idrossi cumarina attraverso il 3,4 epossido, con una biotrasformazione probabilmente analoga a quella che avviene nel ratto.

Le cumarine ed i suoi derivati causano significative modificazioni nella regolazione della risposta immune, nella crescita cellulare e nella differenziazione cellulare.^{54,55}

Alcuni derivati, in particolare l'acido orto cumarico, hanno attività citotossica nei confronti del mastocitoma. Questi effetti citotossici sono accompagnati da cambiamenti morfologici per apoptosi.⁷¹

Inoltre le cumarine e le 7-idrossi cumarine esercitano un effetto citostatico in un elevato numero di cellule maligne umane come nel carcinoma delle cellule renali, del colon, della mammella e della prostata.⁷²⁻⁷⁵

Esistono, quindi, diversi meccanismi con i quali le cumarine sono capaci di inibire l'attività proliferativa delle cellule tumorali.

Questi comprendono effetti sul ciclo cellulare, down regulation nell'espressione di oncogeni e induzione di apoptosi.^{76,77}

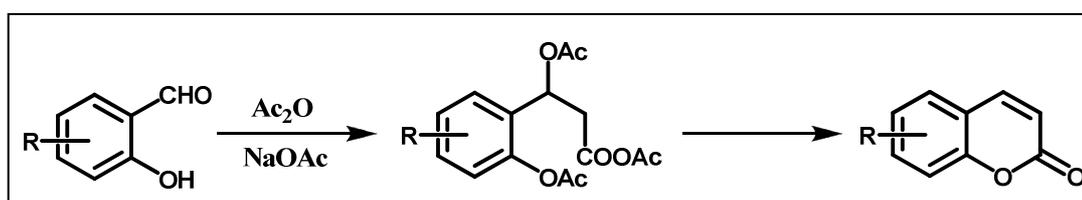
Risulta chiaro da quanto detto che uno dei maggiori problemi connessi all'uso in terapia di queste molecole organiche, risiede nella loro scarsa solubilità nei fluidi biologici e la grossa limitazione all'impiego delle cumarine è data appunto dalla loro scarsissima solubilità in acqua che determina una rapida escrezione e una distribuzione non mirata.⁷⁸

Da tutto ciò si evince come la bioconiugazione potrebbe facilitare la fruizione di tali composti, riducendo, se non eliminando, i problemi connessi alle loro proprietà chimico-fisiche.

Dal punto di vista sintetico i derivati cumarinici furono ottenuti per la prima volta tramite la sintesi di Perkin nel 1868.⁷⁹

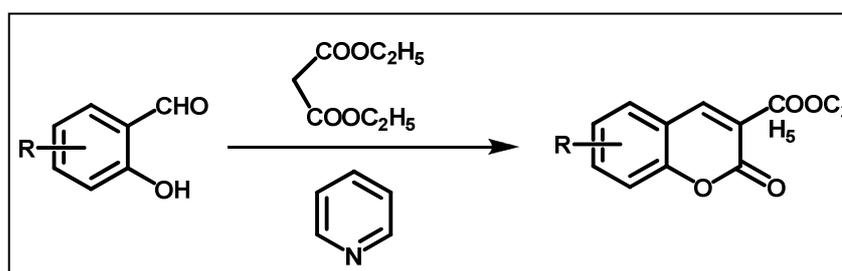
Tale sintesi prevede l'utilizzo della salicilaldeide e dell'anidride acetica in presenza di acetato di sodio anidro a caldo.

La difficoltà di questa metodica risiede nel fatto che è difficile ottenere le appropriate o-idrossi aldeidi a partire dai fenoli sostituiti; inoltre si ottengono cumarine non sostituite nell'anello piranico e le rese sono piuttosto basse (*Schema 7*).



Schema 7. Sintesi di Perkin.

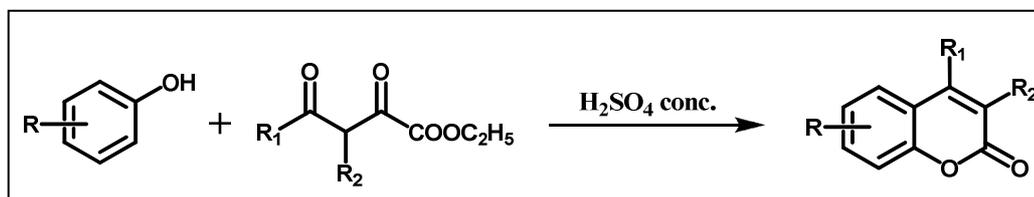
Agli inizi del 1900 Knoevenagel sviluppa un metodo per sintetizzare le cumarine partendo sempre dalla o-idrossibenzaldeide per condensazione con malonato di etile o con acetoacetato di etile in presenza di piridina, piperidina od un'altra base organica⁸⁰ (*Schema 8*).



Schema 8. Sintesi di Knoevenagel.

Il rapido sviluppo della chimica delle cumarine, però, si deve alla sintesi di von Pechmann, che consiste fondamentalmente nel far

reagire fenoli, variamente sostituiti, con β -chetoesteri in presenza di acido solforico concentrato⁸¹⁻⁸³ (Schema 9).



Schema 9. Sintesi di von Pechmann.

Per il decorso di questa reazione sono fondamentali la natura del fenolo, dell' estere e dell' agente condensante impiegato.

Il resorcinolo tra i possibili fenoli mono, bi e tri idrossilati risulta essere il piú reattivo e condensa con molti β -cheto esteri in presenza di diversi catalizzatori.⁸⁴ Il fenolo semplice con l'acetoacetato di etile fornisce solo il 3% di prodotto in presenza di acido solforico e non reagisce con la maggior parte dei β -cheto esteri. Il catecolo non reagisce neanche con l' aceto acetato di etile. Nei fenoli sostituiti si è visto che la loro reattività è legata sia alla natura che alla posizione relativa dei gruppi sostituenti. In generale, i mono fenoli con gruppi alchilici, idrossilici e dialchilamminici nelle posizioni orto o meta portano alle rese migliori.⁸⁵ Gli alogeni nelle stesse posizioni conducono a rese leggermente inferiori; quando invece si introducono gruppi elettronattrattori, come quello carbossilico o nitro, la reazione non ha luogo indipendentemente dalla posizione in cui avviene la sostituzione.⁸⁶

Per quanto riguarda il resorcinolo possiamo affermare che il 2-nitro e il 4-nitro resorcinolo, condensano prontamente con vari β -chetoesteri per dare le corrispondenti 7-idrossi cumarine.⁸⁷

Possiamo asserire come l'acetoacetato di etile risulti essere l'estere maggiorente reattivo e versatile nella sintesi di von Pechmann.⁸⁸

Quando in α sono presenti gruppi alchilici la condensazione viene man mano inibita all'allungarsi della catena, mentre la presenza di gruppi alchilici o metossilici in γ facilita la reazione.⁸⁹

In generale se nei β -cheto esteri sono presenti sostituenti che favoriscono l'enolizzazione, la reattività viene aumentata mentre si verifica il caso contrario se sono presenti gruppi che destabilizzano la forma enolica.

Diversi β -cheto esteri ciclici come il 2-oxo-ciclopentanoato di etile o il 2-oxo-cicloesanoato di etile condensano con vari fenoli solo in presenza di acido solforico.

Variando l'agente condensante ed utilizzando la P_2O_5 Simonis e collaboratori⁹⁰⁻⁹² hanno notato una riduzione delle rese e in alcuni casi la formazione contemporanea di cromoni.

Utilizzando il $POCl_3$ Desai^{93,94} ha dimostrato come nei casi in cui l' H_2SO_4 falliva, tale agente risultava essere efficace.

Il passo successivo fu quello di utilizzare gli acidi di Lewis e anche con questi si ottennero buoni risultati.

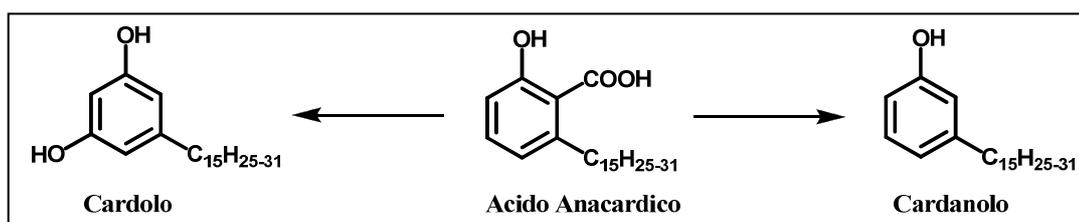
L'impiego dell' $AlCl_3$ anidro, in etere etilico o nitro benzene anidri, non solo si è dimostrato efficace ed anche in grado di cambiare il decorso di alcune reazioni. Se la posizione 4 del resorcinolo è

occupata da un gruppo carbossilico, acilico o nitro, la condensazione porta alla cumarina 8 idrossilata invece della 7 idrossilata.^{95,96}

L' InCl_3 , infine, si è dimostrato un valido catalizzatore anche per la reazione di Pechmann ed ha permesso di sintetizzare diverse cumarine a partire sempre da fenoli e vari β -cheto esteri⁹⁷⁻¹⁰⁰ (l' aceto acetato di etile, il 4,4,4-trifluoroacetoacetato di etile e il 4-cloro aceto acetato di etile).

- **Cardolo e Cardanolo**

Un' altra classe di composti naturali con promettente interesse è rappresentata da una serie di fenoli derivati dall' acido anacardico (Schema 10).



Schema 10. Derivati dell' acido anacardico.

Nei Paesi in cui si produce la noce di anacardio l'impiego industriale del CNSL (Cashew nut shell liquid) contenuto nel guscio della noce rappresenta sia una soluzione ai problemi ambientali correlati alla lavorazione a fini alimentari della noce, sia un'utile fonte rinnovabile di derivati fenolici, che devono altrimenti essere preparati per sintesi o più frequentemente importati da paesi industrializzati (Immagine 6).



Immagine 6.

Negli ultimi anni la pianta dell'Anacardium Occidentale (Immagine 7) è andata acquistando sempre più grande interesse soprattutto nei paesi maggiori produttori, come il Brasile, per i composti estratti dal frutto e dalla noce.

In particolare, Kubo e altri^{101,102} hanno osservato che alcuni componenti estratti dal frutto possedevano un'attività citotossica, che ne faceva dei potenziali agenti antitumorali. È indubbio, però, che la massima attenzione risulta rivolta verso la noce, nel cui olio è possibile



Immagine 7.

Isolare i composti più versatili dal punto di vista applicativo (*Immagine 8*).

Cashew nut shell liquid (CNSL) è il nome internazionale dell'olio alchilfenolico contenuto nel mesocarpo spugnoso del guscio della noce dell'anacardio (*Anacardium occidentale L.*).



Immagine 8.

Quest'olio rappresenta quasi il 25% del peso totale della noce (5-6 g in media). Il CNSL viene ottenuto come sottoprodotto di processi di lavorazione meccanici per l'uso alimentare del gheriglio di anacardio.¹⁰³

L'olio può rappresentare sia un inquinante pericoloso, sia una materia prima, a basso costo, largamente disponibile e rinnovabile per ottenere derivati alchilfenolici utili in processi di chimica fine.¹⁰³ L'acido anacardico è il componente principale (quasi 80- 85%) del CNSL, mentre cardanolo, cardolo e metilcardolo sono presenti in

quantità inferiori. In generale la lunga catena laterale può essere satura, monoolefinica (in posizione 8), diolefinica (in posizione 8 e 11) e triolefinica (in posizione 8, 11 e 14), con una media di due doppi legami per molecola¹⁰⁵ (Figura 15).

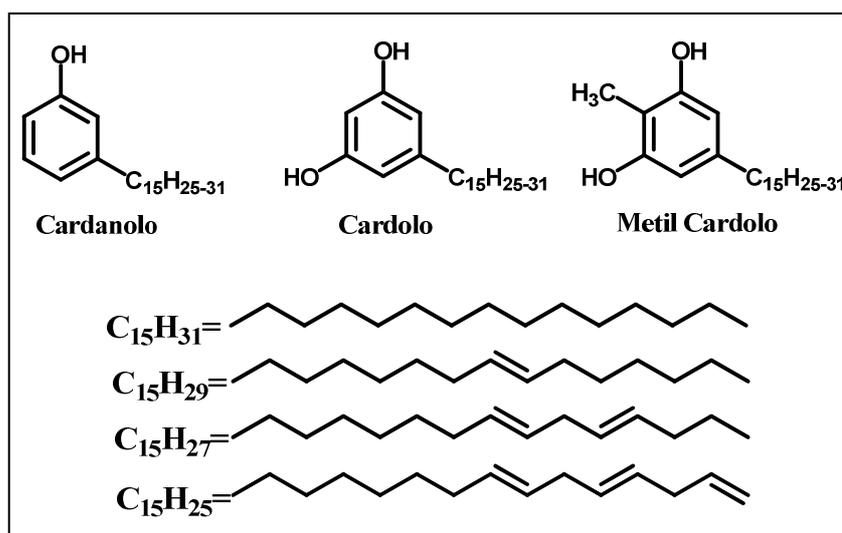


Figura 15. Derivati e rispettive catene laterali.

Il trattamento termico delle noci di anacardio e del CNSL nei più diffusi processi meccanici di tostatura determina la parziale decarbossilazione dell'acido anacardico (Figura 5), che è normalmente completata dalla successiva purificazione per distillazione, con rese fino al 70-80% in cardanolo tecnico, contenente soprattutto cardanolo (fino al 90%), cardolo e metilcardolo, come componenti minoritari (Figura 16). Piccole variazioni nella composizione sia di CNSL sia di cardanolo distillato, possono essere attribuite a fattori che normalmente influenzano la composizione di prodotti naturali (per esempio specie, località, fattori meteorologici, trattamenti ecc.).

I cardoli, 5-alcil-2,3-difenoli, si sono dimostrati tra i componenti più attivi. E' stata dimostrata la relazione esistente tra la lunghezza della catena alchilica, il grado d'insaturazione e la loro attività antibatterica prevalentemente nei confronti dei batteri Gram + e dell' *Helicobacter Piloni*; in particolare catene lunghe permettevano il raggiungimento di un valore ottimale del rapporto tra carattere idrofilico ed idrofobico, necessario per una efficace alterazione della permeabilità cellulare dei batteri.

Il cardolo con una catena alchilica C₁₅, pur essendo tra i componenti minoritari del CNSL, tuttavia è anche risultato essere il composto più interessante come inibitore dell'attività della tirosinasi. Tale capacità può venire sfruttata per il controllo della proliferazione degli insetti e quindi come conservante alimentare.

E' noto, inoltre, che la tirosinasi gioca un ruolo importante nel processo di produzione della melanina, cosicché i suoi inibitori possono essere utilizzati come agenti sbiancanti della cute. Il cardolo, però, a causa del suo notevole potere irritante non può essere impiegato così come tale, pur ritenendo in se una grande attività. Ecco perché, una sua coniugazione con un supporto polimerico biocompatibile ed anallergico come il PEG, potrebbe renderne più agevole il suo impiego in terapia.

Discussione

In considerazione di quanto detto nella parte introduttiva si comprende come la sintesi in fase liquida costituisca un valido strumento per la realizzazione ed il miglioramento delle caratteristiche chimico-fisiche di molte molecole sia di origine naturale che sintetiche.

In letteratura sono presenti una grande varietà di esempi di molecole supportate sul polietilen glicole, polimero biocompatibile approvato dalla Food and Drug Administration, che offre le migliori caratteristiche applicative e sintetiche fra tutti i polimeri attualmente reperibili sul mercato.

Molto spesso la peghilazione coinvolge reagenti (ossidanti¹⁰⁶ o riducenti¹⁰⁷), catalizzatori (achirali, chirali, per trasferimento di fase¹⁰⁰) o anche di molecole di interesse biologico.^{108,109}

In questo lavoro, l'attenzione è stata rivolta alle cumarine che, come accennato in precedenza, costituiscono un'importante famiglia di composti con svariate proprietà farmacologiche.

In particolare l'obiettivo del lavoro consiste nell'utilizzo della tecnica su supporto solubile per l'immobilizzazione e la sintesi di diversi derivati cumarinici.

Per tale scopo sono stati utilizzati polietilen glicoli di diverso peso molecolare quali, il PEG di PM= 4600 Da (simmetrico) e il PEG di PM= 5000 Da (mono metil etere) variamente funzionalizzati con differenti spaziatori e linkers.

Alcuni dei derivati cumarinici ancorati su polimero sono stati testati per verificare se la presenza del PEG, potesse in qualche modo influenzare le caratteristiche di fotoluminescenza delle cumarine libere. A tale scopo, grazie anche alla collaborazione con il Dipartimento di Fisica dell'Università di Cagliari, è stato possibile studiare tali proprietà fotofisiche dei complessi PEG-supportati.

Infine, grazie alla collaborazione con l'Università di Urbino, si è proceduto alla sintesi di nuove cumarine a partire da fenoli derivati dalla noce di *Anacardium Occidentale*. Ciò appare assai interessante sia perché alcuni di questi fenoli hanno dimostrato di possedere interessanti attività antibatteriche,¹⁰¹ molluschicide,¹⁰² citotossiche¹¹⁰ ed antagoniste di enzimi come la prostaglandino sintetasi¹¹¹ e la tirosinasi¹¹² coinvolti nel metabolismo di insetti ed animali, sia perché, per la prima volta, vengono utilizzati come materiale di partenza per la sintesi di composti con comprovata attività farmacologica come sono appunto le cumarine.

Gli aspetti salienti di questo progetto risiedono quindi:

- 1) nell'ancoraggio di differenti cumarine su polietilen glicoli, di diverso peso molecolare e diversamente funzionalizzati, con relativa valutazione delle proprietà di fotoluminescenza;
- 2) nella realizzazione per la prima volta di derivati cumarinici tramite la sintesi in fase liquida;
- 3) nella preparazione di cumarine mediante l'uso di diversi fenoli in grado di fungere contemporaneamente da substrati e da spaziatori;

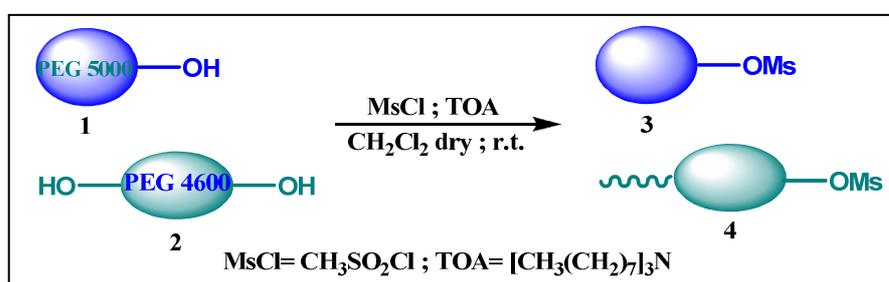
4) nella realizzazione di nuovi derivati cumarinici a partire da fenoli di origine naturale quali quelli isolati dalla noce di Anacardo.

- **Ancoraggio di derivati cumarinici su PEG modificati e studio delle loro proprietà di fotoluminescenza.**

I polietilen glicoli da noi utilizzati sono stati il PEG 5000 (**1**), mono metil etere e il PEG 4600 (**2**), che possiede due funzioni alcoliche libere.

Il primo passaggio necessario ed indispensabile consiste nella funzionalizzazione dei gruppi alcolici mediante l'introduzione di un ottimo gruppo uscente quale il gruppo mesile.

Tale reazione viene effettuata portando a fusione il polimero, per aggiunta di mesil cloruro e triottilammina in diclorometano anidro (*Schema 11*).



Schema 11. Mesilazione del PEG 5000 e 4600 Da.

Tale step operativo sarà alla base di tutte le sintesi in fase liquida da noi effettuate in quanto ci permetterà di realizzare l'ancoraggio delle strutture fenoliche necessarie al proseguo sintetico.

L'ancoraggio delle cumarine è stato effettuato sia in assenza che in presenza di un opportuno spaziatore. La natura dello spacer risulta essere molto importante perché deve permettere un opportuno distanziamento della molecola dal sito di ancoraggio, deve mantenere pressochè inalterate le sue caratteristiche e consentire di ottimizzare le rese chimiche dell'intero processo.

Le cumarine scelte per i nostri esperimenti sono state la 7-idrossi-4-metilcumarina (**a**), la 8-idrossi-4-metil-7-metossi cumarina (**b**) e la 7-idrossi-4-metil-8-nitro cumarina (**c**) (Figura 16).

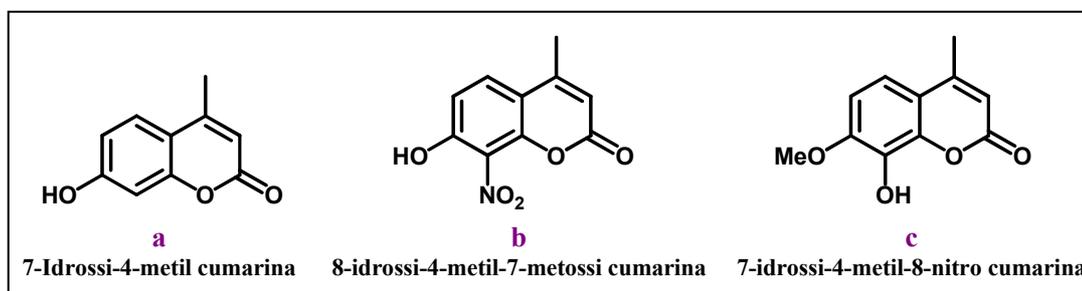
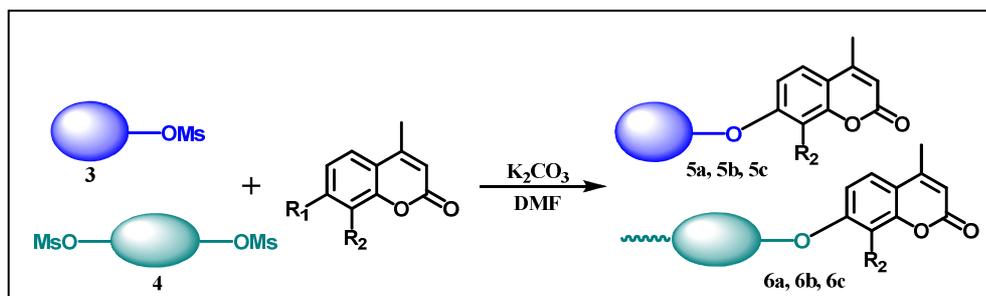


Figura 16. Cumarine utilizzate per la coniugazione.

La metodica consiste in una semplice reazione tra gli intermedi PEG-Mesilati **3** e **4** e la rispettiva cumarina commercialmente disponibile (Schema 12).



Schema 12. Peghilazione delle cumarine **a**, **b** e **c**.

Il processo qui appena descritto appare di assai semplice realizzazione, ma un'attenzione particolare va rivolta alla purificazione dei derivati ancorati. Infatti, come è noto, tutti i derivati PEG supportati vengono solitamente purificati mediante precipitazione in etere etilico e successiva filtrazione; tutto ciò al fine di separare il prodotto supportato dall'eccesso di reagenti che andranno a ritrovarsi nel filtrato. Purtroppo le cumarine da noi scelte, così come la maggior parte di tali derivati, risulta praticamente insolubile in etere ma anche in diclorometano, che invece è il solvente d'elezione del supporto da noi scelto. Quindi, nel work up della reazione di ancoraggio, è necessario, una volta eliminata la DMF per distillazione, riprendere il grezzo reazione con diclorometano portando in soluzione solo il sistema PEG-supportato; le cumarine di partenza potranno quindi essere allontanate per filtrazione della suddetta miscela.

Tale metodica di purificazione è stata applicata a tutte le reazioni di ancoraggio fin qui descritte.

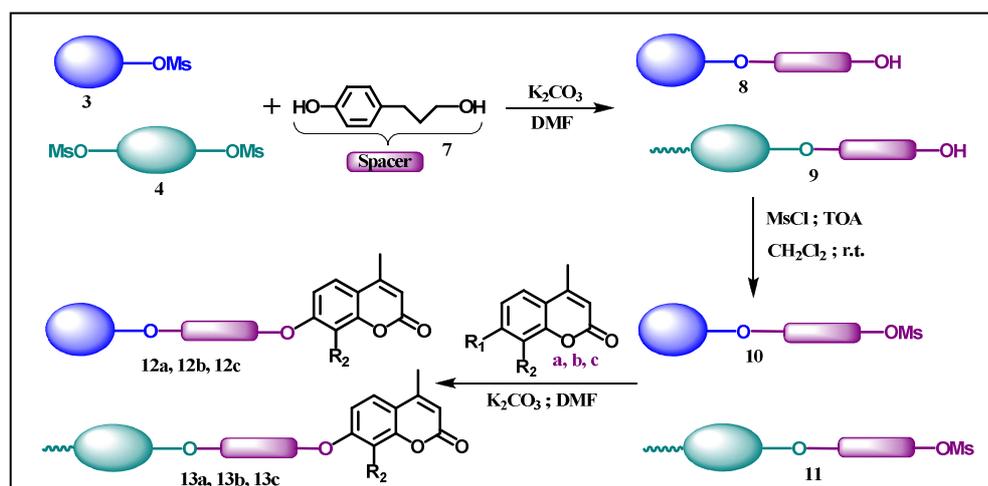
Descriviamo ora l'introduzione degli spacers sul supporto polimerico.

Tale variazione non è stata fatta a caso; infatti, un distanziamento della molecola dal sito di ancoraggio del polimero consente di ottimizzare le rese chimiche dell'intero processo permettendo di mantenere pressochè inalterate le caratteristiche della molecola supportata.

La reazione è del tutto analoga a quella vista precedentemente, con la differenza che questa volta al posto delle cumarine utilizzeremo il 3-(4-idrossifenil)-1-propanolo.

La natura dello spacer, inoltre, è molto importante e quello da noi scelto è sembrato quello ottimale, come dimostrato dalle rese elevate del processo.

I composti andranno successivamente mesilati. A questo punto possiamo ancorare ciascuna cumarina ai rispettivi polimeri dotati dello spaziatore (*Schema 13*).



Schema 13. Introduzione di uno spacer e peghilazione.

Tutti i campioni preparati sono stati sottoposti ad esperimenti di fotoluminescenza (PL). I tests sono stati eseguiti sui campioni allo stato solido. In particolare, poiché è ben noto che la 7-idrossi-4-metilcumarina, mostra una banda di assorbimento in un range di 300-400 nm, con un picco di massima intensità intorno a 320 nm, tutti i prodotti sono stati investigati nel medesimo range di assorbimento.

In *Figura 17* è riportato lo spettro 1 relativo alle cumarine **a** e **c**, eccitate a 337 nm, utilizzando come riferimento una soluzione standard 5×10^{-4} M di 7-dietilammino-4-metilcumarina in metanolo (Q.E. = 0,70) indicata come Rif. 1 ed una soluzione 7×10^{-4} M della stessa sempre in metanolo (Q.E. = 0,55) indicata come Rif.2.

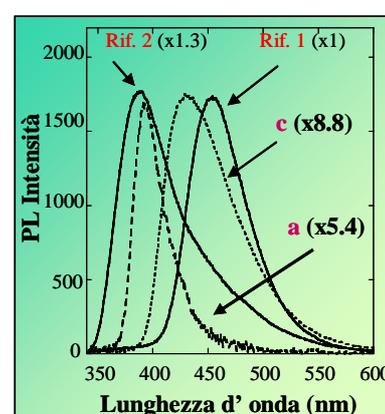


Figura 17.

Dall'analisi dello spettro riportato in *Figura 17* appaiono evidenti i differenti comportamenti dei campioni cumarinici studiati; infatti per la cumarina **a** si osserva un picco massimo a 392 nm (fwhm = 33 nm), mentre per la cumarina **c** si osserva un picco massimo a 425 nm (fwhm = 80 nm).

I dati relativi alla cumarina **b** non sono riportati in quanto non è stato possibile rilevare alcun segnale di PL alla lunghezza d'onda selezionata per gli esperimenti.

D'altra parte, questa assenza di segnale del campione b, nelle condizioni sperimentali applicate, era prevedibile in quanto è noto

che le cumarine con gruppi NH_2 o NO_2 mostrano, rispettivamente, uno spostamento verso il rosso del segnale di assorbimento e un effetto di quenching del segnale stesso.¹¹³

Anche utilizzando una lunghezza d'onda superiore, come la linea a 365 nm di una lampada a mercurio, non è stato possibile mettere in evidenza alcun segnale.

Osservando ancora la *Figura 17* si può notare come il campione **c** mostri un notevole red-shift rispetto alla cumarina **a**; ciò appare in relazione alla presenza di un gruppo a forte rilascio elettronico, come il gruppo $-\text{OCH}_3$, in posizione 7, il cui effetto risulta potenziato dalla contemporanea presenza nell'anello del gruppo OH in posizione 8.^{114,115}

Se comparata con l'efficienza quantica dei campioni di riferimento, la resa quantica dei composti solidi in esame appare ridotta in relazione al noto "concentration quenching effect", tipico di soluzioni altamente concentrate o di campioni allo stato solido.

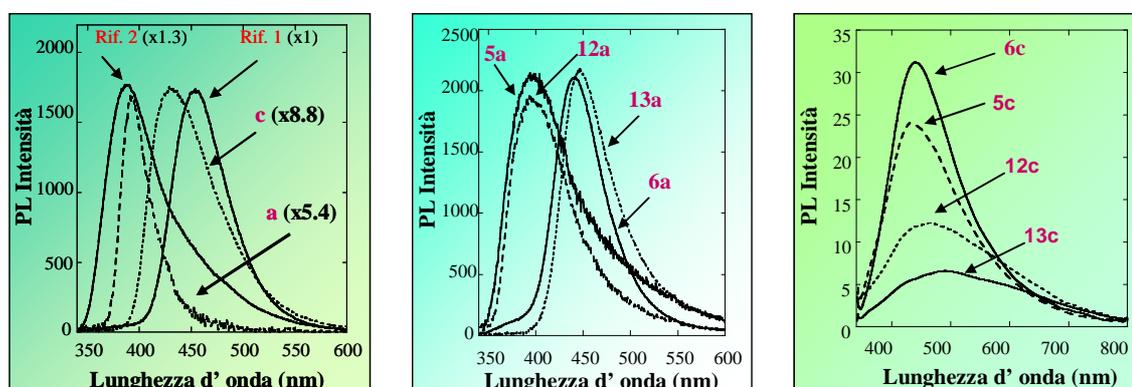


Figura 18. Spettri 1, 2 e 3 relativi alle cumarine libere e peghilate.

In *Figura 18* vengono riportati gli spettri PL relativi ai derivati cumarinici della serie **a** e **c** ed in *Tabella 2* i relativi dati. Come si può notare i derivati supportanti una sola molecola di cumarina, presentano una banda di assorbimento allargata e spostata leggermente verso il rosso rispetto alla cumarina **a** non ancorata, mentre un notevole red-shift si osserva nei derivati double-loading.

Tabella 2. Misure di PL.

Campione	λ_{em} (nm)	fwhm (nm)	QE (%)
Rif. 1	453	62	70
Rif. 2	388	57	55
a	392	33	13
c	430	74	8
5a	397	82	11
5c	435	150	0.4
6a	442	60	17
6c	441	130	0.6
12a	396	74	14
12c	463	240	0.2
13a	447	64	8
13c	488	160	0.1

Poc'anzi abbiamo ricordato come l'effetto della concentrazione possa causare un tale spostamento delle bande¹¹⁶ e nel caso dei derivati con due unità cumariniche, possiamo ipotizzare un analogo fenomeno.

Al contrario, la procedura utilizzata per l'ancoraggio, non influenza in alcun modo l'efficienza di emissione delle PEG-cumarine, in quanto la loro efficienza quantica risulta del tutto paragonabile a quelli delle rispettive cumarine libere.

Comparando le caratteristiche spettrali della cumarina **c** isolata, con i rispettivi suoi derivati peghilati (*Figura 18*), possiamo evidenziare come in questi ultimi sia evidente un progressivo spostamento verso il rosso del segnale, accompagnato da una notevole riduzione dell'efficienza quantica.

Entrambi questi effetti possono essere spiegati con una variazione della distribuzione di densità elettronica dovuta alla presenza, nella posizione 8, della catena O-PEG al posto del gruppo -OH. In questi campioni il fattore che principalmente influenza la distribuzione della densità elettronica è in relazione al forte effetto di rilascio elettronico del gruppo metossilico. A dimostrazione di ciò, quando il campione viene eccitato ad una lunghezza d'onda a minore energia, come quella ottenibile tramite una lampada a mercurio ($\lambda = 365$ nm), si osserva un notevole aumento dell'efficienza quantica ed un red-shift (485 nm) della banda di emissione (*Figura 18, Tabella 3*).

Tabella 3. Misure di PL, cumarine serie c.

Campione	λ_{em} (nm)	QE (%)
c	433	100
5c	485	16
6c	486	17
12c	482	8
13c	492	6

Un'ulteriore osservazione riguarda il fenomeno della fotodimerizzazione,¹¹⁷ tipico dei derivati cumarinici UV-eccitati.

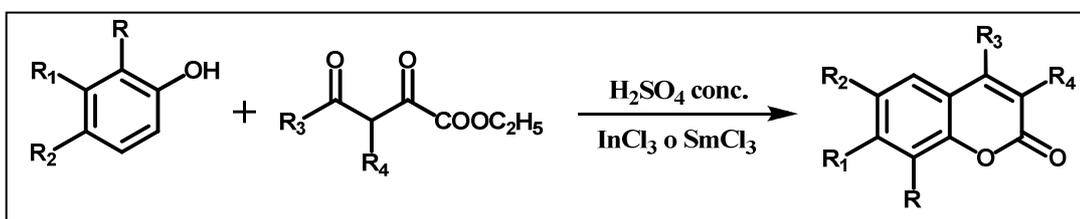
La potenza del laser (circa 1mW) ed il tempo di irradiazione (alcuni minuti) dei nostri esperimenti non permettono l'osservazione del succitato effetto. Infatti, durante tutta la durata dei tests, non è stata evidenziata alcuna riduzione dell'intensità di PL, che invece ci si aspetterebbe nel caso della formazione di dimeri.

Quest'ultima osservazione riguarda i derivati della serie b: sottoponendo tutti i campioni ai tests di PL abbiamo verificato la totale assenza di fenomeni di fluorescenza in un range compreso tra 300 e 800 nm quando eccitati a 337 e 365 nm. Questo, d'altra parte, è un risultato atteso, anche in virtù della totale assenza di segnali per quanto riguarda la cumarina **b** libera.

Infine appare importante ricordare che né i polimeri di supporto né lo spaziatore impiegati, mostrano alcuna attività di PL qualora sottoposti ad irraggiamento UV. Quest'ultimo aspetto appare importante allorchè si pensasse di utilizzare tali polimeri per la conduzione di reazioni fotochimiche in condizioni di fase liquida.

Sintesi in fase liquida di derivati cumarinici

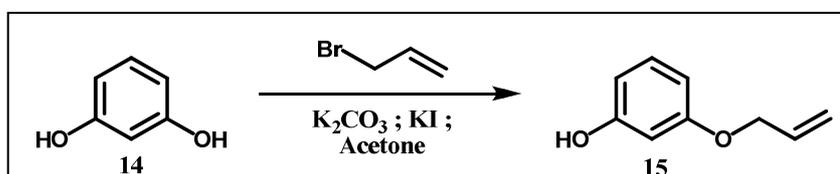
Passiamo ora in rassegna la sintesi in fase liquida dei derivati cumarinici. Nonostante le più svariate tecniche messe a punto, il metodo ancora oggi più utilizzato per sintetizzare il nucleo cumarinico è rappresentato dalla reazione di von Pechmann (*Schema 14*).



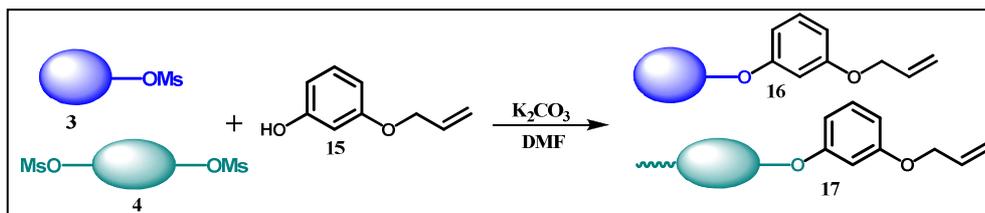
Schema 14. Sintesi di von Pechmann.

In questo lavoro ci siamo posti come obiettivo, quello di condurre la reazione di von Pechmann su supporto polimerico solubile.

Il primo passaggio consiste nell'ancoraggio del substrato fenolico, in questo caso il resorcinolo, previamente mono allilato, per ottenere i composti **16** e **17** (*Schema 15 e 16*).

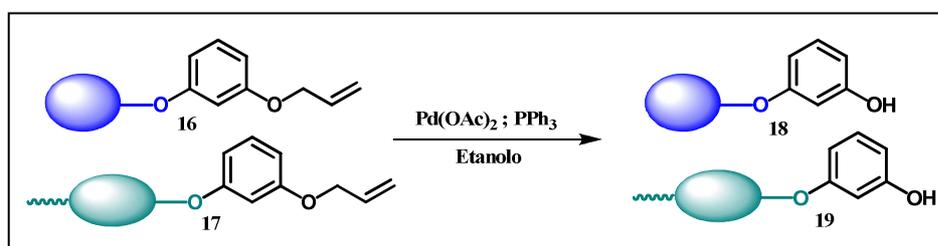


Schema 15. Allilazione del resorcinolo.



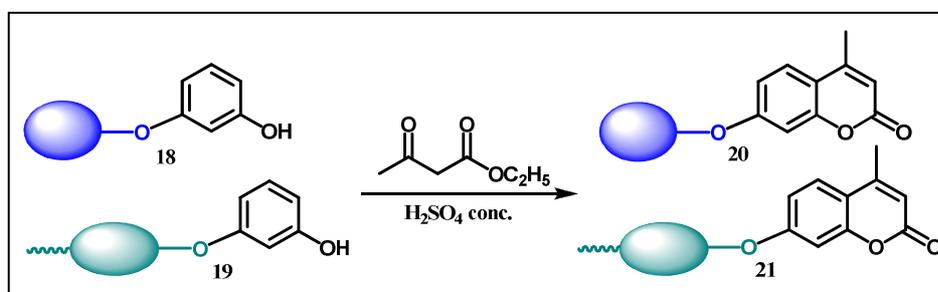
Schema 16. Ancoraggio del resorcinolo mono protetto.

Il secondo passaggio consiste nella deprotezione della funzione fenolica mediante l'impiego di trifenil fosfina ed acetato di palladio in etanolo assoluto ottenendo i composti **18** e **19** (*Schema 17*).



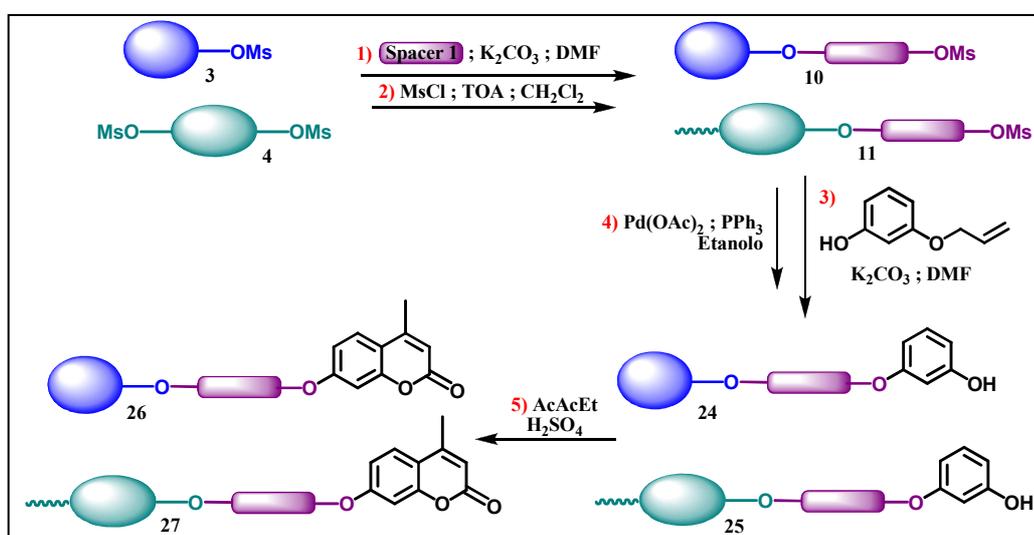
Schema 17. Deprotezione dell' OH fenolico.

Come terzo e conclusivo passaggio si procede alla sintesi di von Pechmann utilizzando l'acetoacetato di etile in acido solforico concentrato (4M) e in questo modo si ottiene l'anello cumarinico direttamente sul supporto polimerico (*Schema 18*).



Schema 18. Sintesi dell' anello cumarinico.

Lo stesso derivato cumarinico è stato poi sintetizzato mediante l'introduzione di uno spaziatore, il 3-(4-idrossifenil)-1-propanolo, tra il polimero e il resorcinolo mono allilato. La sintesi ha utilizzato come composti di partenza i polimeri mesilati e ha richiesto 5 step sintetici che hanno portato all'ottenimento dei composti **26** e **27** (Schema 19).



Schema 19. Sintesi dell' anello cumarinico su PEGs con spacer.

Le rese globali delle reazioni, determinate a partire da PEGs commerciali, sono risultate essere $\geq 65\%$ per i composti **16** e **17** e $\geq 75\%$ per i composti **20** e **26** determinati rispettivamente attraverso tre e cinque passaggi sintetici. Una possibile spiegazione delle maggiori rese viste per i composti **20** e **26** si deve probabilmente ricercare nella presenza dello spaziatore, che va ad agire da sintetico helper, ponendo i siti reattivi ad una distanza ottimale dal supporto polimerico.

Unitamente all'indagine NMR, alcuni prodotti finali, come il composto **20** e **26** sono stati sottoposti ad una serie di esperimenti MALDI/MS,¹¹⁸ allo scopo di dimostrare ulteriormente la resistenza del supporto polimerico alla drastiche condizioni di reazione legate all'impiego dell'acido solforico concentrato. Nelle *Figura 19* è riportat lo spettro Maldi relativo al composto **20**, che mostra come il range di peso molecolare del polimero di partenza venga conservato anche dopo i singoli passaggi sintetici che hanno portato al nucleo cumarinico.

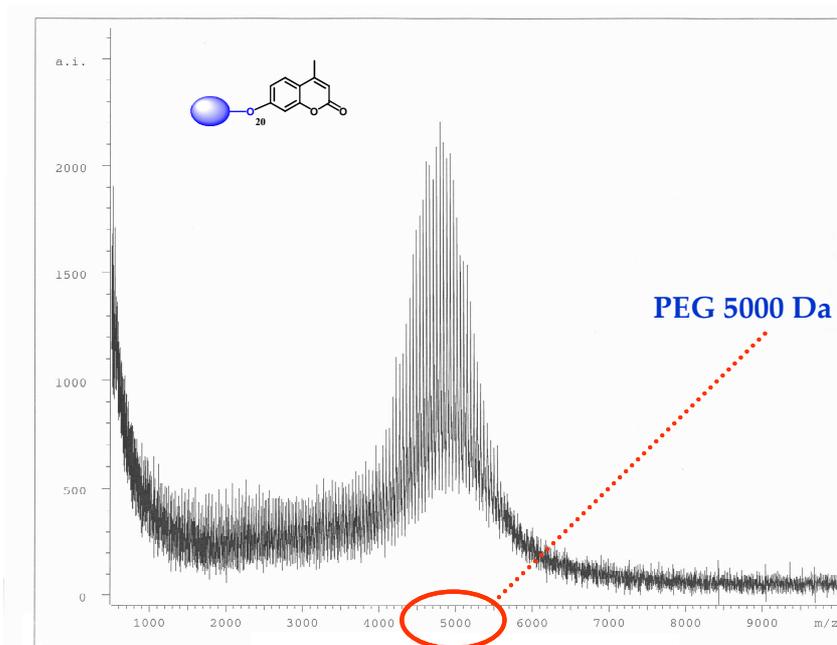


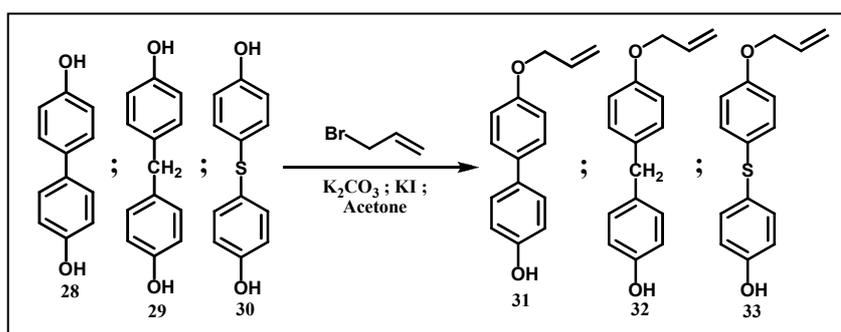
Figura 19. Spettro MALDI relativo al composto 20.

- **Sintesi su PEG modificati di derivati cumarinici**

Questo lavoro è proseguito con la preparazione di nuovi derivati cumarinici mediante l' utilizzo di derivati fenolici che fungessero contemporaneamente da substrati e da spaziatori.

Abbiamo già visto come l'intercalazione di un opportuno spaziatore migliora l'andamento delle reazioni effettuate e per questo stesso motivo ci siamo proposti di valutare in che modo spacers di differente natura potessero modificare il processo sintetico. Uno sviluppo futuro potrebbe consistere nello studio delle variazioni delle proprietà di fotoluminescenza delle cumarine in relazione, appunto, alla natura dello spaziatore.

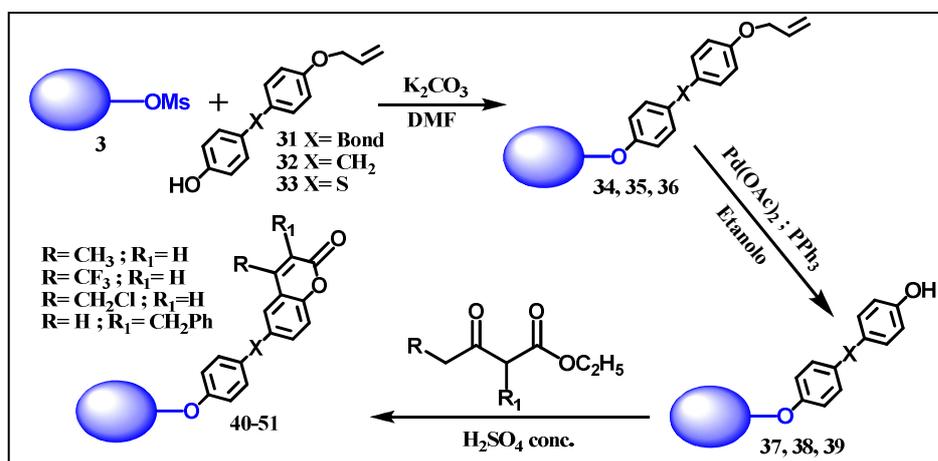
I derivati fenolici impiegati sono stati il 4,4'-diidrossi bifenile (**28**), il 4,4' metilen difenolo (**29**) e il 4,4'-tiodifenolo (**30**) i quali prima di essere ancorati sono stati mono allilati con una metodica del tutto analoga a quella vista in precedenza (*Schema 20*).



Schema 20. Monoallilazione delle strutture bifeniliche.

Il passaggio successivo è stato il loro ancoraggio sul PEG 5000 mesilato per ottenere rispettivamente i composti **34**, **35** e **36**.

Per successiva deprotezione sono stati ottenuti i composti **37**, **38** e **39** che servono da substrato per la costruzione dell' anello cumarinico (Schema 21).



Schema 21. Sintesi di derivati cumarinici su PEGs con Spacers.

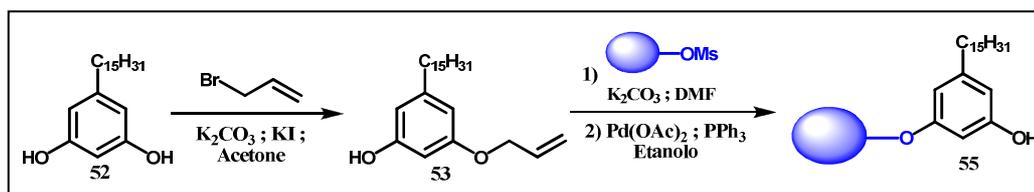
Attraverso la reazione di von Pechmann e l'impiego di quattro differenti β -chetoesteri, l'acetoacetato di etile, il 2-benzil acetoacetato di etile, il 3-cloro acetoacetato di etile e il 3,3,3-trifluorometil acetoacetato di etile, sono state ottenute tre serie di derivati cumarinici (composti **40-51**).

Tutti i prodotti sono stati ottenuti in discrete rese, anche se si è potuto osservare che l'andamento è risultato differente a seconda dello spaziatore impiegato. I maggiori problemi si sono riscontrati con il tiofenolo, con il quale, oltre ad ottenere rese inferiori si sono avuti problemi di purificazione dovuti alla notevole influenza che tale spacer esercitava sulle proprietà di solubilità del supporto polimerico.

- **Sintesi in fase liquida e studio delle cardolo-cumarine**

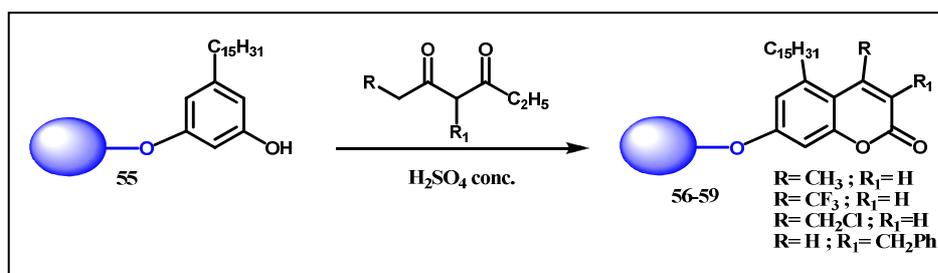
In questo progetto ci intrigava il poter coniugare le proprietà del cardolo con quelle delle cumarine, utilizzando il PEG come synthetic helper ma anche come veicolo di supporto per un miglioramento della farmacocinetica ed una riduzione della tossicità delle molecole ancorate.

La sintesi ha inizio con l' ancoraggio del cardolo monoallilato al PEG 5000 mono metil etere per ottenere l' intermedio 55. A questo punto si procede con la classica deprotezione della funzione allilica con acetato di palladio e trifenilfosfina (*Schema 22*).



Schema 22. Ancoraggio su PEG del cardolo mono protetto.

Il substrato fenolico così ottenuto è stato impiegato per condurre la reazione di von Pechmann utilizzando l' acido solforico come agente condensante e quattro diversi β -chetoesteri, l' acetoacetato di etile, il 2-benzil acetoacetato di etile, il 3-cloro acetoacetato di etile e il 3,3,3-trifluorometil acetoacetato di etile (*Schema 23*).



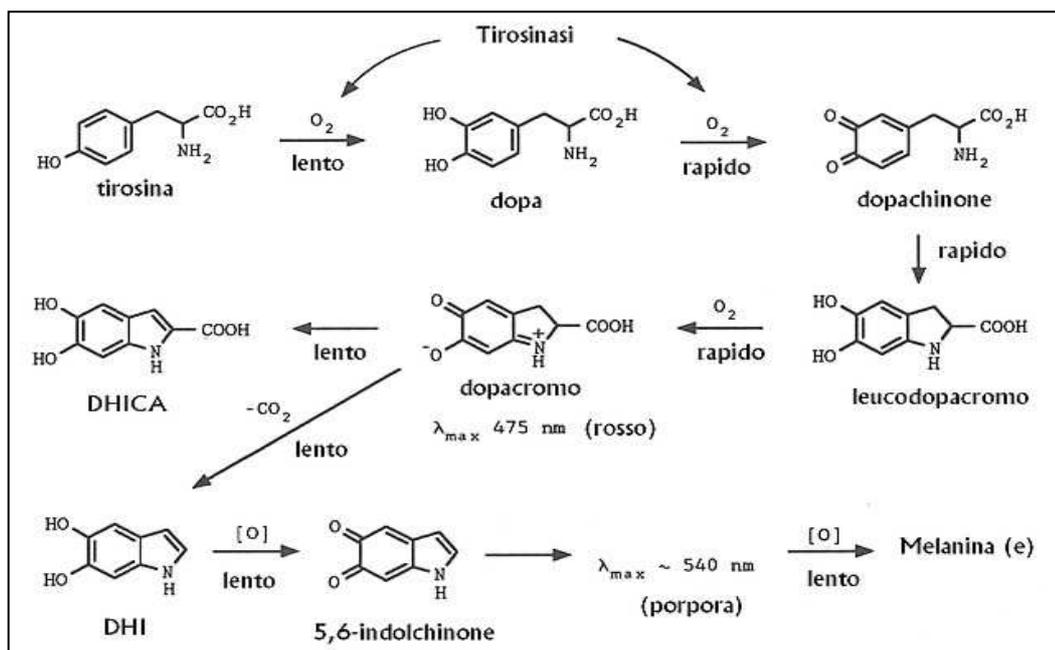
Schema 23. Sintesi di derivati cumarinici sul nucleo del cardolo.

Tale metodica in fase liquida, messa a punto nei nostri laboratori⁹⁹, si è dimostrata assai interessante non solo per la semplicità esecutiva ma anche per l'efficienza del processo e la resa in prodotto finale.

Tutti questi derivati sono stati ottenuti come prodotti tramite la classica tecnica di precipitazione/filtrazione tipica della sintesi in fase liquida.^{119,120} Inoltre, per garantire un grado di purezza ottimale, i composti sono anche stati sottoposti ad una ulteriore cristallizzazione a freddo da alcool isopropilico; è noto, infatti, che i PEGs, in virtù della loro struttura ad avvolgimento elicoidale, mostrano una notevole tendenza a cristallizzare quando trattati con alcuni solventi alcolici a basse temperature.¹²¹

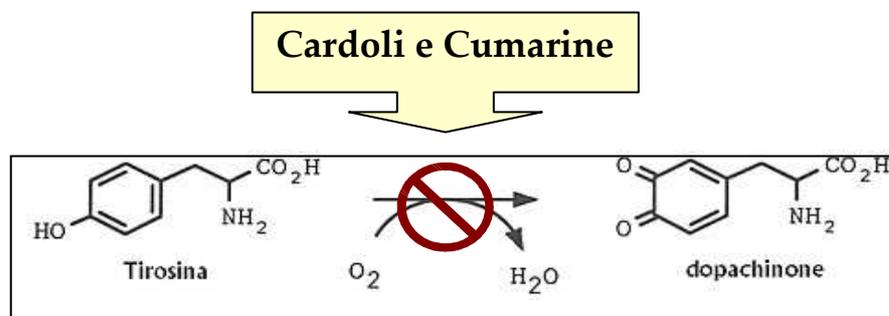
È stato anche sperimentato l'uso di uno spaziatore tra il supporto polimerico ed il cardolo, ma le rese così come la caratterizzazione del prodotto finale non sono state soddisfacenti e per questo motivo tale sintesi è stata accantonata.

I cardoli, 5-alcil-2,3-difenoli, analogamente ad alcuni derivati cumarinici, si sono dimostrati tra i componenti più attivi come inibitori della tirosinasi, enzima chiave nel processo di melanogenesi (Schema 24).



Schema 24. Il classico schema della melanogenesi secondo Raper-Mason

In particolare, la loro attività d'inibizione si esplica nel blocco della conversione ossidativa della DOPA a dopachinone (Schema 25).



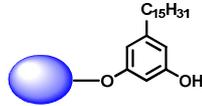
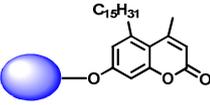
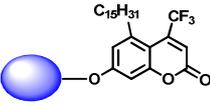
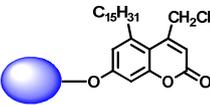
Schema 25. Blocco della conversione aerobica della tirosina.

Per questo motivo, abbiamo supportato il 5-metil-2,3-difenolo ed il cardolo C_{15:0} su un polietilen glicole modificato, osservando un miglioramento delle proprietà di solubilità, specialmente in acqua, e riscontrando ancora un' interessante attività di inibizione della tirosinasi. Analogo comportamento hanno manifestato i derivati

cardolo-cumarinici, da noi preparati tramite l'approccio sintetico in fase liquida (*Schema 25, prodotti 56-59*).

I risultati preliminari qui riportati, ci permettono di affermare che i derivati C1, C2 e C3, sono inibitori diretti della mushroom tyrosinase, poichè tutti inibiscono sensibilmente l'attività dell'enzima durante una preincubazione in assenza di substrato. Al contrario, il composto C4, non mostra alcuna attività di inibizione nelle medesime condizioni sperimentali. In *Tabella 4* viene riportata l'inibizione percentuale dei composti testati ad una concentrazione di 400 µM.

Tabella 4. Risultati dei composti testati.*

Derivati	Composti testati	Inibizione % (0.4 µM)
C1		30
C2		20
C3		25
C4		0

*La percentuale di inibizione di attività della tirosinasi è stata calcolata come: $\text{inibizione (\%)} = (A-B)/A \times 100$, dove A rappresenta la differenza di assorbanza del campione di controllo in un tempo di incubazione compreso tra 0.5 e 1.0 min, mentre B è la differenza di assorbanza del nostro prodotto, misurata nello stesso intervallo di tempo.

Parte Seconda

Sintesi di nuovi derivati dibenzo (d,f) (1,3) dioxepinici e 12H-dibenzo (d,g) (1,3) dioxocinici.

Negli ultimi quindici anni, l'interesse verso gruppi farmacofori dall'elevata versatilità chimica e farmacologica è notevolmente aumentato.

Molte ricerche sono ormai indirizzate all'individuazione di building-blocks che possano essere facilmente modificati e che quindi garantiscano una buona versatilità applicativa.

Queste strutture privilegiate rappresentano una classe di molecole con la prerogativa di poter garantire, attraverso opportune modificazioni strutturali, diverse applicazioni grazie all'ampio spettro di azione di cui dispongono.

Tra queste strutture ha recentemente riscosso un notevole interesse lo scheletro bifenilico o eterobifenilico¹²² (Figura 20).

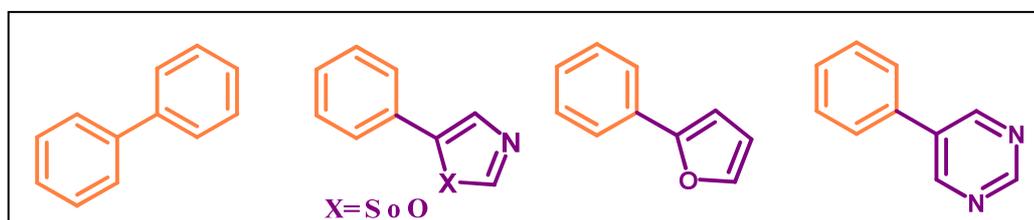


Figura 20. Strutture: Bifenilica ed EteroBifenilica.

La struttura bifenilica è riscontrabile in una serie di farmaci tuttora utilizzati in terapia come antipertensivi e antiinfiammatori non steroidei¹²³ (Figura 21).

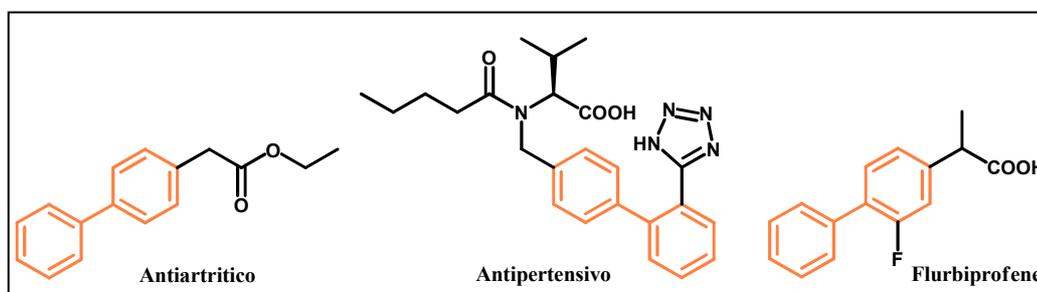


Figura 21. Farmaci col nucleo bifenilico

Recenti lavori apparsi in letteratura hanno messo in evidenza che la presenza della struttura biarilica è essenziale per l'interazione da antagonista selettivo dei recettori istaminergici H₃; mentre quella etero biarilica sia fondamentale per l'azione antiblastica della pirimetamina¹²⁴ (Figura 22).

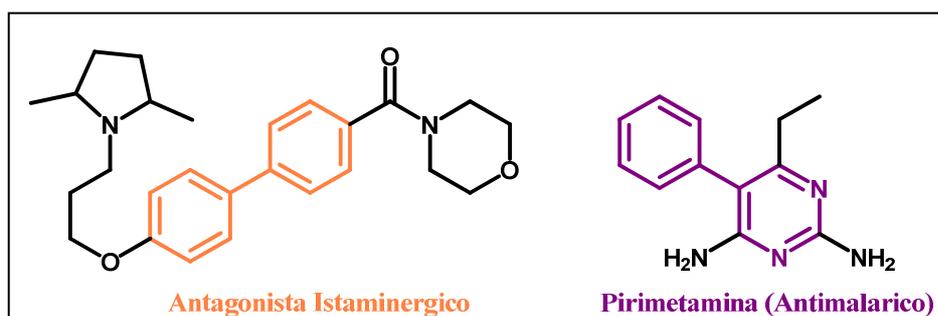


Figura 22. Farmaci col nucleo biarilico ed etero biarilico.

Gli H₃ sono autorecettori a localizzazione presinaptica, presenti principalmente nel sistema nervoso centrale, direttamente interessati in neuropatologie quali il morbo di Alzheimer, il morbo di Parkinson e l'epilessia.¹²² Tale elevata selettività potrebbe aprire la

strada verso nuove strategie terapeutiche per la cura di queste malattie, la cui eziologia è ancora, in parte, poco conosciuta.

L' unità biarilica si ritrova anche in composti che possiedono la capacità di inibire la crescita batterica¹²⁵ sia dei Gram+ che dei Gram- (Figura 23).

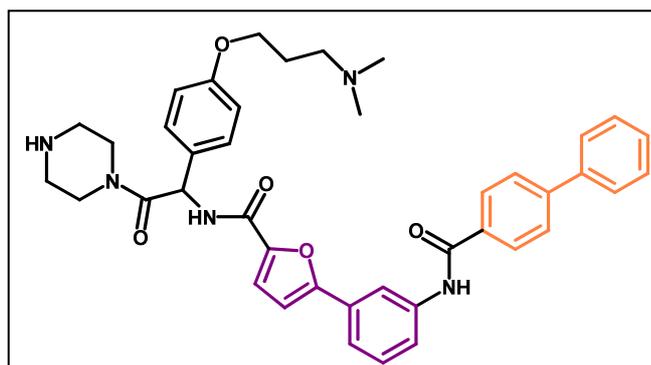


Figura 23. Inibitore Gram + e Gram -.

Il farmaco LFA-1/ICAM-1 è capace di inibire la sovra attivazione dei leucociti nel sito in cui è in atto il processo infiammatorio. Ciò appare assai importante qualora tale processo risulti a carico del cuore, in seguito ad un infarto del miocardio, dove questa sovra attivazione comporterebbe un ulteriore danneggiamento dei tessuti¹²⁶ (Figura 24).

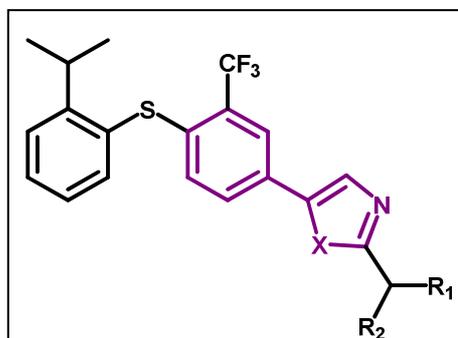


Figura 24. Farmaco LFA-1/ICAM-1.

Va inoltre menzionata la radicata diffusione di tali building-blocks in campo industriale sotto forma di derivati alogenati, come i policlorobifenili (PCB), largamente usati fino alla fine degli anni ottanta, poi banditi (d.P.R. 216/88), poiché rappresentavano dei potenziali contaminanti ambientali.

Attualmente trovano impiego come liquidi dielettrici utilizzati negli apparecchi elettrotecnici (alimentatori e condensatori), come agenti plastificanti di materiali a carattere isolante elettrico (cavi elettrici) o ancora come fluidi ad elevata capacità termica nel trasporto del calore in impianti termici.

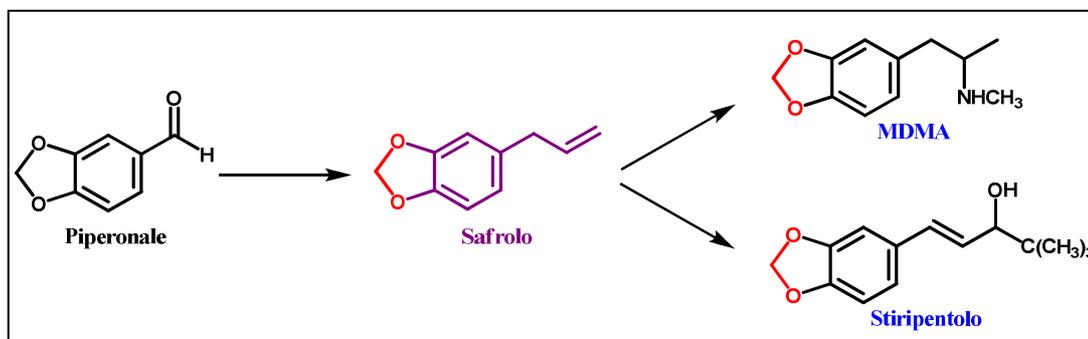
Un' altra recente scoperta è quella concernente l' attività antiprotozoaria di nuovi derivati bifenil-benzoimidazolici impiegabili nella terapia farmacogenetica, vista la loro attività diretta sul DNA.¹²⁵

Molto spesso quando farmaci contenenti l' unità biarilica vanno ad interagire con una struttura proteica, il legame tra i due è dominato dall' interazione tra la porzione aromatica della molecola ed i residui idrofobici della proteina.

Da tutto ciò si deduce il notevole interesse nei confronti di una molecola così versatile, su cui attualmente si continua ad investire alla ricerca di sempre nuove applicazioni.

Un' altra struttura di notevole interesse è quella diossimetilenica che deriva dal 4-allil-1,3-metilendiossibenzene (safrolo), nota molecola naturale impiegata come profumo e aromatizzante che costituisce

anche il precursore nella sintesi del MDMA (metilen-diossi-metanfetamina o ecstasy) (*Schema 26*).



Schema 26. Derivati del safrolo.

In una recente pubblicazione si chiarisce l'importanza dei derivati metilendiossifenilici (MDP) nell'attività biologica legata al complesso enzimatico del citocromo P450.¹²⁶

Questa superfamiglia di enzimi, localizzata nella matrice fosfolipidica del reticolo endoplasmatico cellulare, rappresenta il più efficiente sistema di ossidazione dei farmaci.

Tra i farmaci che contengono nella loro struttura il ponte diossimetilenico, ricordiamo lo stiripentolo (anticonvulsivante) e L-753,037 antagonista recettoriale dell'endotelina, potente vasocostrittore, o ancora l'inibitore dell'HIV proteasi (*Figura 25*).

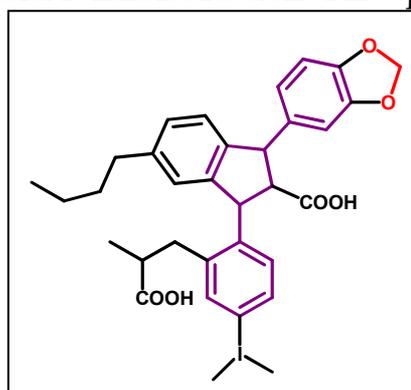


Figura 25. Farnaco L-753,037.

In questo contesto si inseriscono alla perfezione le dibenzo (d,f) (1,3) dioxepine e le 12H-dibenzo (d,g) (1,3) dioxocine, una classe di composti eterociclici, la cui attività biologica risulta in relazione con la presenza di un gruppo diossimetilenico, sebbene modificato, correlato all' unità bifenilica.¹²⁷

Recenti studi dimostrano come la presenza di un gruppo diossimetilenico coniugato ad uno o più anelli aromatici, come appunto negli 1,3-benzodiossoli, nelle dioxepine e nelle dioxocine, risulta un fattore determinante per l' attività biologica di tali molecole.¹²⁸

Alcuni derivati dioxocinici, come l' acido 2,10-dicloro-12H-dibenzo (d,g) (1,3) dioxocin-6-carbossilico ed i suoi esteri, si sono dimostrati potenti antilipidemici (*Figura 26*).

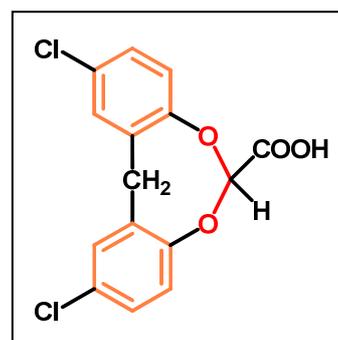


Figura 26. Derivato dioxocinico.

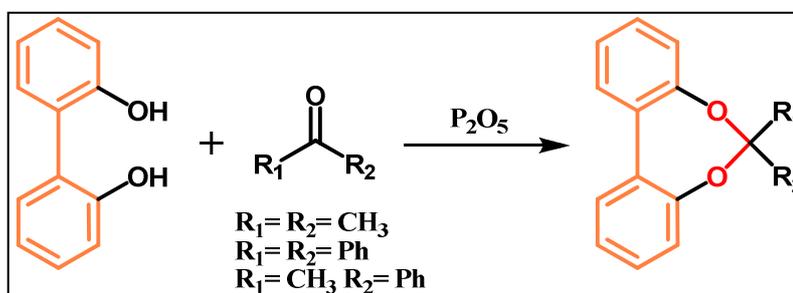
In particolare, alcuni ricercatori hanno dimostrato che il suddetto acido, analogamente al suo estere metilico, il treloxinato, risulta essere otto volte più potente nel ridurre il colesterolo ematico e ben trenta volte più potente nel ridurre il tasso di trigliceridi nel sangue rispetto al clorofibrato che, notoriamente, è uno dei farmaci più potenti attualmente in circolazione.¹²⁹

La scoperta di questi derivati risale al 1957 per opera di due scienziati giapponesi che li isolarono per la prima volta come pigmenti rossi da un fungo chiamato *Cercospora Kikuchii* Matsumoto et Tomoyam.¹³⁰

Da allora, seppure siano trascorsi più di cinquanta anni, i protocolli di sintesi messi a punto per la loro preparazione in laboratorio non sono tanti e soprattutto non sono di facile attuazione.

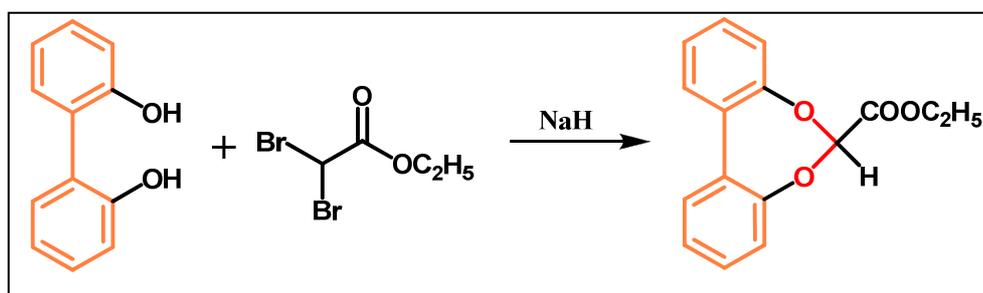
Le più comuni vie di sintesi sinora note, sono rappresentate da:

1. Condensazione di bifenoli con appropriati chetoni, usando come agente condensante, il pentossido di fosforo¹³¹ (*Schema 27*);



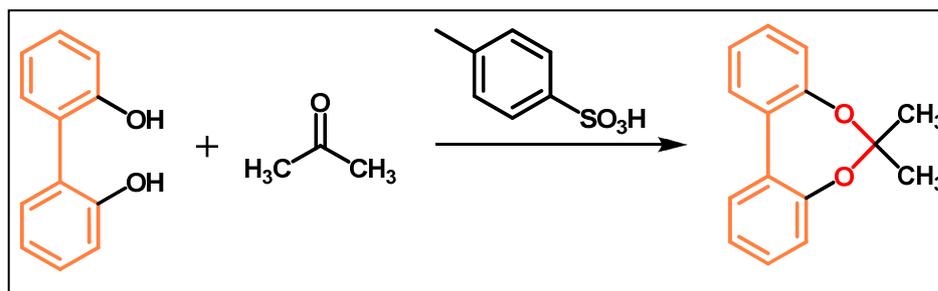
Schema 27. Sintesi col Pentossido di fosforo.

2. Reazione di fenoli con un dibromoacetato in ambiente basico per idruro di sodio¹³² (*Schema 28*);



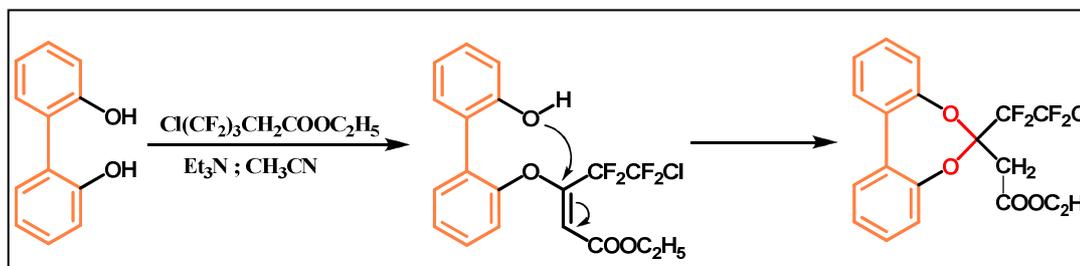
Schema 28. Sintesi in ambiente basico per NaH.

3. Trans - chetalizzazione¹³³ (Schema 29);



Schema 29. Sintesi per trans chetalizzazione.

4. Doppia addizione di Michael¹³⁴ (Schema 30);



Schema 30. Doppia addizione di Michael.

Per quanto riguarda l'impiego degli acidi di Lewis come catalizzatori, l'unico esempio è relativo al boro (III) fluoruro eterato nella preparazione del derivato 6,6-dimetil-dibenzo (d,f) (1,3) dioxepinico¹³⁵ e analogamente, pochissimi esempi di sintesi di dibenzo dioxocine sono stati riportati in letteratura.¹³⁶

Discussione

Nella seconda parte del triennio di Dottorato di Ricerca sono state anche sviluppate innovative strategie sintetiche, volte all'ottenimento di nuovi derivati eterociclici ossigenati a potenziale attività biologica quali le dibenzo (d,f) (1,3) dioxepine e le 12H-dibenzo (d,g) (1,3) dioxocine. Questi composti sono stati ottenuti a partire da bifenoli e substrati carbonilici od acetilenici, in presenza di InCl_3 o ZrCl_4 come catalizzatori.

Recentemente hanno riscosso notevole interesse due blandi acidi di Lewis l' InCl_3 e lo ZrCl_4 . Questi si sono dimostrati efficaci anche per la sintesi di strutture biariliche che, come risulta da recenti lavori, rappresenta una struttura privilegiata capace di interagire con svariati siti recettoriali.¹³⁷

L' InCl_3 è un blando acido di Lewis che si è dimosttrato stabile anche in ambiente acquoso, capace di evitare eventuali reazioni secondarie nel caso in cui si utilizzino substrati sensibili agli acidi.

È ormai assodato che questo acido può essere utilizzato efficacemente come versatile catalizzatore in tutta una serie di reazioni che spaziano dall' acilazione dei fenoli, degli alcoli e delle ammine,¹³⁸ all' alchilazione di Friedel-Crafts,¹³⁹ alle reazioni di Diels-Alder,¹⁴⁰ reazione di Michael,¹⁴¹ reazione alcolica di Mukaiyama.¹⁴² Inoltre in letteratura si ritrovano alcuni esempi di come risultino efficaci nella già citata reazione di von Pechmann che porta alla sintesi delle cumarine.

Il numero di articoli concernenti l' utilizzo di acidi di Lewis dello zirconio risulta assai inferiore a quello di altri elementi appartenenti allo stesso gruppo quali il titanio. Solo recentemente si sta rivalutando l'impiego dello zirconio (IV) cloruro come catalizzatore selettivo in una serie di reazioni che vanno dalla acetalizzazione chemoselettiva di substrati carbonilici,¹⁴³ alle reazioni di alchilazione ed acilazione di Friedel-Crafts¹⁴⁴ e alle cicloaddizioni¹⁴⁵ [2+2].

Passiamo ora in rassegna le reazioni che ci hanno permesso di realizzare una varietà di derivati dioxepinici e dioxocinici. Allo stato attuale si conoscono pochi esempi di debenzo (d,f) (1,3) dioxepine o dibenzo (d,g) (1,3) dioxocine sintetiche ed i loro metodi di preparazione sono risultati deficitari.

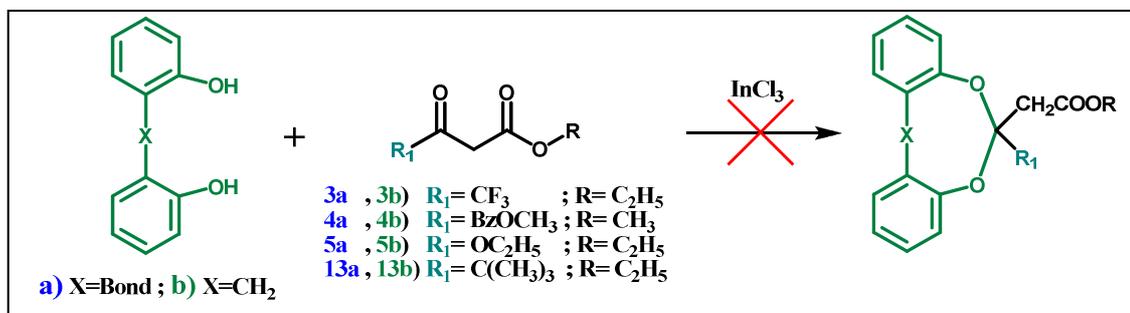
Per iniziare andremo a descrivere il processo sintetico che vede coinvolti il 2,2'- diidrossibifenile o il bis (2-idrossifenil) metano come substrati biarilici diidrossilati che verranno opportunamente fatti reagire con vari β -chetoesteri e chetoni in presenza di quantità catalitiche di InCl_3 ed in assenza di solvente.¹³⁷

Quest' ultimo aspetto appare assai importante se si considera che ciò porta ad una notevole riduzione dell' impatto ambientale del processo.

Tutte le reazioni effettuate hanno mostrato che per una buona riuscita del processo, era necessaria la presenza di almeno un idrogeno in posizione α rispetto al gruppo carbonilico chetonico.

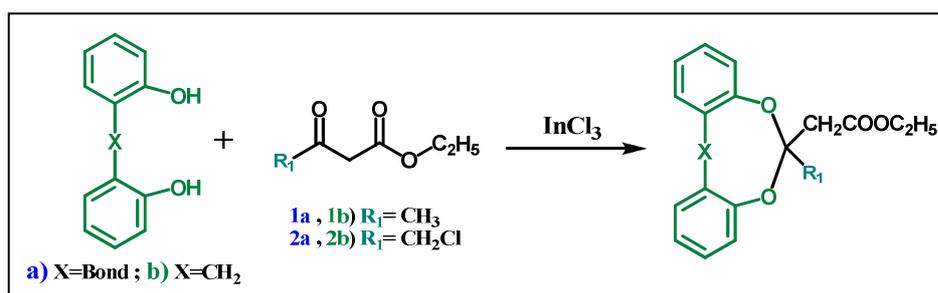
Inizialmente, infatti, è stato osservato che quando venivano impiegati substrati quali il 4,4,4 trifluoro acetoacetato di etile (**3a**), il

4-metilossibenzoil acetato di etile (**4a**), il dietil malonato (**5a**) od il 4,4-dimetil-3-oxopentanoato di metile (**13a**), la reazione non aveva luogo (*Schema 31*).



Schema 31. Utilizzo di β -cheto esteri senza idrogeni in α .

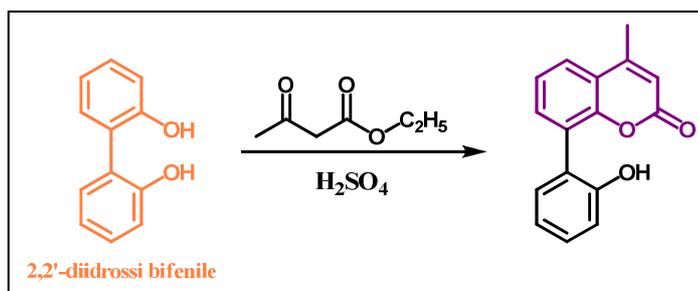
Una possibile spiegazione, appunto, poteva risiedere nel fatto che quando viene usato un β -chetoestere, il gruppo carbonilico coinvolto nella reazione è quello chetonico e che gli idrogeni in α coinvolti sono quelli in posizione 4. A conferma di ciò, quando venivano utilizzati l' acetoacetato di etile o il 4-cloro acetoacetato di etile la reazione portava ai prodotti desiderati (*Schema 32*).



Schema 32. Sintesi con β -cheto esteri con idrogeni in α .

Il meccanismo implicato appare verosimilmente correlato alla formazione di un complesso tra il substrato bifenolico e l' acido di

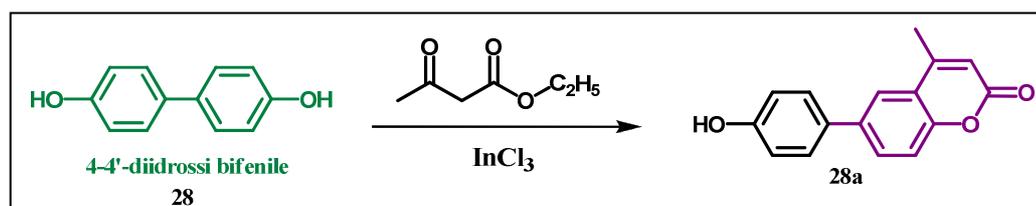
Lewis. Quando, infatti, viene utilizzato un acido protico come l'acido solforico, l'unico derivato isolato risulta essere di tipo cumarinico, ottenuto secondo il meccanismo di von Pechmann (Schema 33).



Schema 33. Importanza del catalizzatore.

Inoltre risulta probabile una coordinazione dell'acido di Lewis all'ossigeno del gruppo carbonilico del chetone, il che porterebbe ad una maggiore stabilizzazione della forma enolica come già accade con i sililenol eteri, permettendo l'ipotesi del coinvolgimento di una tautomeria cheto-enolica nel processo.

Inoltre è interessante mettere in evidenza che qualora venisse impiegato il 4,4'-diidrossi bifenile (28), il prodotto finale (28a) consisterebbe sempre in un derivato cumarinico e ciò dimostra il fatto che anche la rispettiva posizione delle funzionalità fenoliche è un fattore determinante (Schema 34).

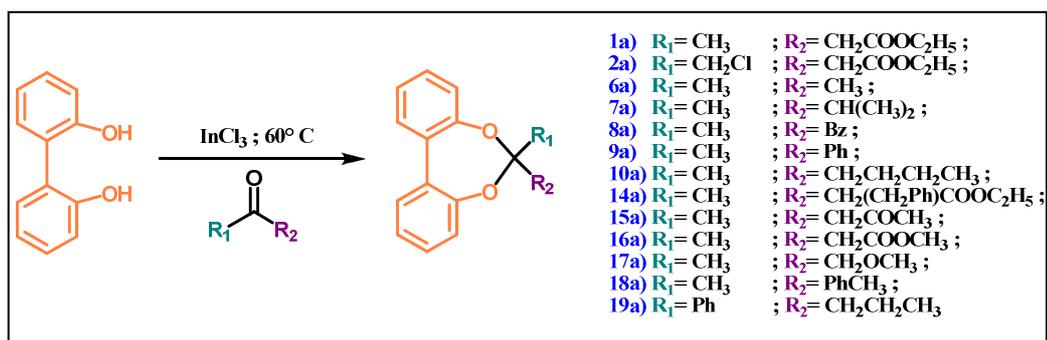


Schema 34. Importanza del substrato bifenolico.

Tutte queste evidenze sperimentali sembrano dar credito anche all'ipotesi di un'interazione sinergica tra i reagenti ed il catalizzatore; infatti, le rese decrescono drammaticamente quando i componenti vengono aggiunti in momenti differenti.

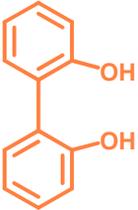
Tutti i derivati ottenuti si sono dimostrati assai stabili anche quando sottoposti a drastiche condizioni, ad esempio mostrano alti picchi relativi allo ione molecolare negli esperimenti di spettrometria di massa EI.

Le reazioni sono state quindi condotte con una serie di chetoni, sia alifatici che aromatici, come mostrato nello (Schema 35).



Schema 35. Sintesi di dioxepine con chetoni.

Tabella 5. Dati analitici dei derivati dioxepinici.

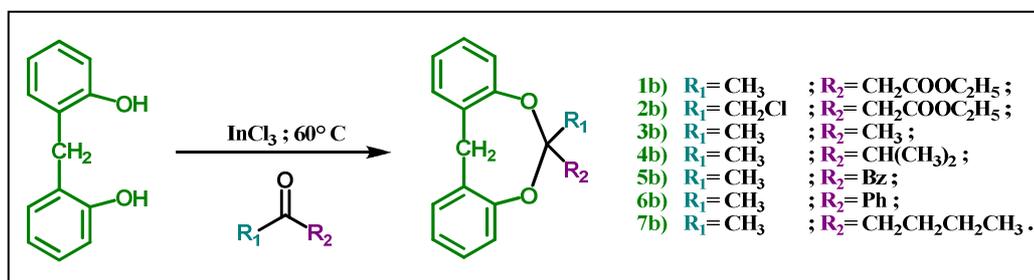
Bifenolo	Substrato	InCl ₃ %	h	°C	Prod.	Resa %
	Aceto acetato di etile	10	0.3	60	1a	25
	4-Cloro aceto acetato di etile	10	0.5	60	2a	20
	4,4,4-Trifluoro aceto acetato di etile	10	3.5	60	3a	-
	4-(4'-metossi)fenil aceto acetato di etile	10	3.5	60	4a	-
	Dietil malonato	10	3.5	60	5a	-
	Acetone	10	0.3	60	6a	30
	Isopropil metil chetone	10	0.5	60	7a	20
	Benzil metil chetone	10	0.5	60	8a	25
	Acetofenone	10	0.5	60	9a	25
	2-Pentanone	10	0.5	60	10a	40
	2,2,2-Trifluoro acetofenone	10	2	60	11a	-
	Benzofenone	10	2	60	12a	-
	4,4,4-Trimetil aceto acetato di etile	10	2	60	13a	-
	2-Benzil aceto acetato di etile	10	0.5	60	14a	30
	2,4-Pentandione	10	1	60	15a	-
	Aceto acetato di metile	10	0.3	60	16a	25
	Metossiacetone	10	1	60	17a	10
	4-Metil acetofenone	10	1.5	60	18a	25
	Propiofenone	10	0.5	60	19a	35
	Aceto acetato di etile	100	0.3	60	1a	25
	Aceto acetato di etile	-	3.5	60	1a	-

Analizzando i risultati riportati nella *Tabella 5*, relativi alle suddette reazioni, appare subito importante sottolineare che nella maggioranza dei casi, le massime rese sono ottenute dopo non più di 20-30 minuti e che, a parte i reagenti, l'unico prodotto isolato è il derivato dibenzo dioxepinico.

La temperatura operativa è stata fissata a 60° C in quanto un suo incremento non ha mai portato ad un miglioramento né dei tempi né delle rese.

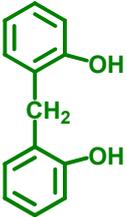
Alcune reazioni, come nel caso dell' aceto acetato di etile, sono state condotte utilizzando quantità stechiometriche di catalizzatore, senza però osservare un aumento della resa. Infine è stato osservato che nessuna delle reazioni procede a temperatura ambiente od in assenza del catalizzatore.

Analogo discorso può essere fatto per quanto concerne le dibenzo dioxocine in cui l' unica differenza è rappresentata dal fatto che il substrato fenolico di partenza è costituito dal bis 2-idrossifenil metano (Schema 36 e Tabella 6).

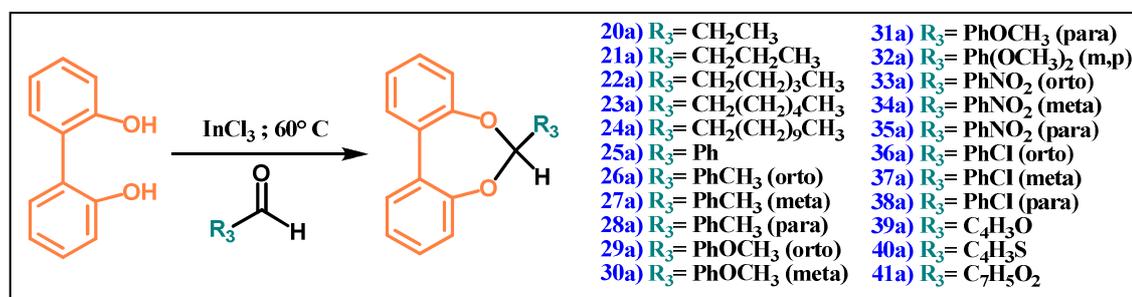


Schema 36. Sintesi delle dioxocine con i chetoni.

Tabella 6. Dati analitici dei derivati dioxocinici.

Bifenolo	Substrato	InCl ₃ %	h	°C	Prodotto	Resa %
	Aceto acetato di etile	10	0.3	60	1b	30
	4-Cloro aceto acetato di etile	10	0.5	60	2b	20
	Acetone	10	0.3	60	3b	30
	Isopropil metil chetone	10	0.5	60	4b	25
	Benzil metil chetone	10	0.5	60	5b	25
	Acetofenone	10	0.5	60	6b	30
	2-Pentanone	10	0.5	60	7b	40
	Aceto acetato di etile	100	0.3	60	1b	30

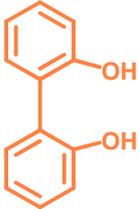
Continuando, quindi, nell' ambito della sintesi di nuovi derivati, abbiamo pensato di condurre analoghe reazioni con varie aldeidi¹⁴⁶ sia alifatiche che aromatiche le quali come sappiamo costituiscono substrati carbonilici più reattivi (*Schema 37*).



Schema 37. Sintesi delle dioxepine con le aldeidi.

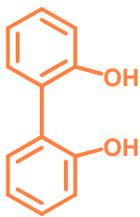
Come era prevedibile, le aldeidi alifatiche possedenti idrogeni in α al gruppo carbonilico, si sono dimostrate molto più reattive dei chetoni,¹⁴⁷ portando all' ottenimento del prodotto finale con rese discrete anche a temperatura ambiente (*Tabella 7*).

Tabella 7. Dibenzo (d,f)(1,3) dioxepine da aldeidi alifatiche.

Bifenolo	Substrato	InCl ₃ %	h	°C	Prodotto	Resa %
	Propanale	10	0.3	60	20a	43
	Propanale	10	0.3	r.t.	20a	36
	Butanale	10	0.3	60	21a	40
	Butanale	10	0.3	r.t.	21a	30
	Esanale	10	0.3	60	22a	45
	Esanale	10	0.3	r.t.	22a	33
	Eptanale	10	0.3	60	23a	60
	Eptanale	10	0.3	r.t.	23a	44
	Eptanale	-	1.5	r.t.	23a	-
	Dodecanale	10	0.3	60	24a	42
	Dodecanale	10	0.3	r.t.	24a	40

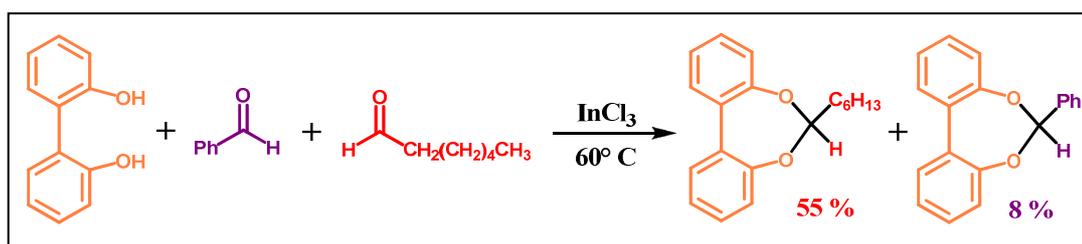
Al contrario, le aldeidi aromatiche mostrano un minimo di reattività solo a temperature elevate, portando ai prodotti finali con rese assai scarse, talvolta determinabili solo tramite analisi GC (*Tabella 8*).

Tabella 8. Dibenzo (d,f)(1,3) dioxepine da aldeidi aromatiche.

Bifenolo	Substrato	InCl ₃ %	h	°C	Prodotto	Resa %
	Benzaldeide	10	0.5	60	25a	15
	<i>o</i> -Tolualdeide	10	0.5	60	26a	9
	<i>o</i> -Tolualdeide	10	1.5	r.t.	26a	-
	<i>m</i> -Tolualdeide	10	0.5	60	27a	13
	<i>m</i> -Tolualdeide	10	1.5	r.t.	27a	-
	<i>p</i> -Tolualdeide	10	0.5	60	28a	8
	<i>o</i> -Anisaldeide	10	0.5	60	29a	trace ^b
	<i>m</i> -Anisaldeide	10	0.5	60	30a	trace ^b
	<i>p</i> -Anisaldeide	10	0.5	60	31a	trace ^b
	3,4-Dimetossi benzaldeide	10	0.5	40 ^a	32a	trace ^b
	<i>o</i> -Nitro benzaldeide	10	0.5	40 ^a	33a	15
	<i>m</i> -Nitro benzaldeide	10	0.5	40 ^a	34a	10
	<i>p</i> -Nitro benzaldeide	10	0.5	40 ^a	35a	20
	<i>o</i> -Cloro benzaldeide	10	0.5	60	36a	19
	<i>m</i> -Cloro benzaldeide	10	0.5	60	37a	10
	<i>p</i> -Cloro benzaldeide	10	0.5	60	38a	18
	Furfuraldeide	10	0.5	60	39a	trace ^b
	Furfuraldeide	10	1.5	r.t.	39a	-
	Tiofenaldeide	10	0.5	60	40a	trace ^b
	Piperonale	10	0.5	40 ^a	41a	10

^aIl CH₂Cl₂ è stato usato come solvente ; ^bRese G.C.

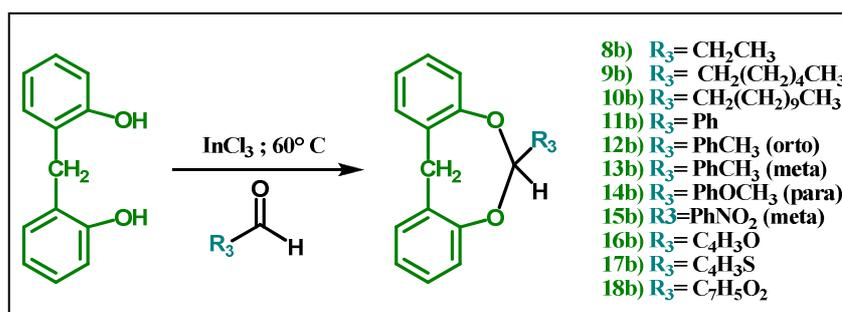
Questo fatto è, probabilmente, in relazione oltre che all' assenza degli idrogeni in α , anche al notevole ingombro sterico sia dell' aldeide che del bifenolo. Un' ulteriore dimostrazione di questo fatto è data dall' esperimento riportato nello schema 38 che mostra la elevata chemoselettività del 2,2'-diidrossi bifenile per le aldeidi alifatiche.



Schema 38. Reattività di aldeidi aromatiche e alifatiche.

È interessante notare, anche, che nel caso delle aldeidi aromatiche i migliori risultati si ottengono con substrati supportanti gruppi ad attrazione elettronica, in quanto capaci di aumentare la reattività del gruppo carbonilico.

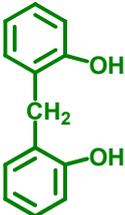
Esperimenti analoghi a quelli sin qui riportati per le dibenzodioxepine, sono stati effettuati con il bis (2-idrossi)fenil metano, per l' ottenimento dei derivati dioxocinici (Schema 39).



Schema 39. Sintesi delle dioxocine da aldeidi.

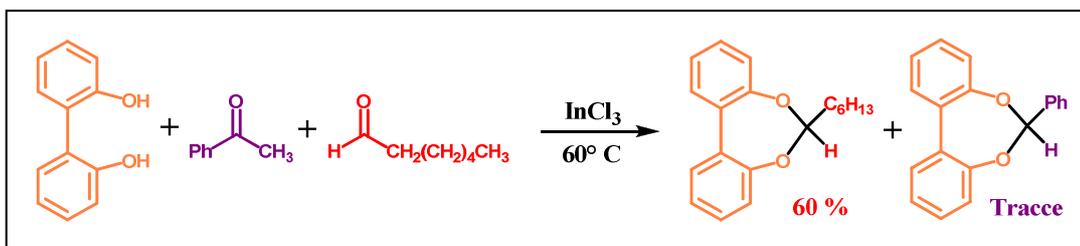
Sfortunatamente, a causa della intrinseca minore reattività di quest'ultimo bifenolo rispetto al 2,2'-diidrossibifenile, le reazioni hanno portato all'ottenimento del prodotto con basse rese (*Tabella 9*).

Tabella 9. Dibenzo dioxocine da aldeidi alifatiche ed aromatiche

Bifenolo	Substrato	InCl ₃ %	h	°C	Prodotto	Resa %
	Propanale	10	0.3	60	8b	12
	Eptanale	10	0.3	60	9b	10
	Eptanale	10	0.3	r.t.	9b	-
	Dodecanale	10	0.3	60	10b	12
	Benzaldeide	10	1.5	60	11b	-
	o-Tolualdeide	10	0.3	60	12b	Tracce^b
	m-Tolualdeide	10	0.3	60	13b	Tracce^b
	p-Anisaldeide	10	0.3	60	14b	Tracce^b
	m-Nitro benzaldeide	10	0.3	60	15b	Tracce^b
	Furaldeide	10	1.5	60	16b	-
	Tiofenaldeide	10	1.5	60	17b	-
	Piperonale	10	1.5	60	18b	-

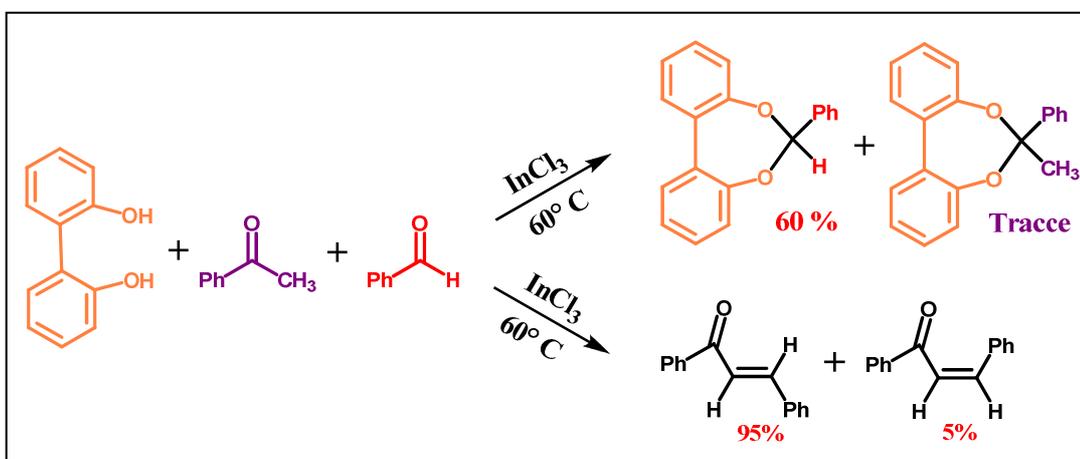
^bRese G.C.

Un altro aspetto assai interessante della nostra ricerca, ha riguardato lo studio della chemoselettività dell'indio (III) cloruro, nella reazione tra il 2,2'-diidrossibifenile con le aldeidi e i chetoni. A questo scopo abbiamo condotto la reazione utilizzando una miscela di eptanale ed acetofenone in rapporto 1 : 1; i prodotti isolati erano costituiti quasi totalmente dalla 6-esil dibenzo (d,f) (1,3) dioxepina al posto della 6-fenil-6-metil dibenzo (d,f) (1,3) dioxepina (*Schema 40*).



Schema 40. Confronto tra chetoni ed aldeidi.

Un' ulteriore esperimento, condotto utilizzando la benzaldeide e l' acetofenone, ha evidenziato che, quando vengono impiegati dei substrati carbonilici stericamente impediti, la reazione predominante non è la formazione del derivato dioxepinico, bensì la condensazione di Claisen-Schmidt, che porta alla formazione dei calconi isomeri cis e trans in un rapporto approssimativo di 5 % a 95 % rispettivamente (Schema 41).



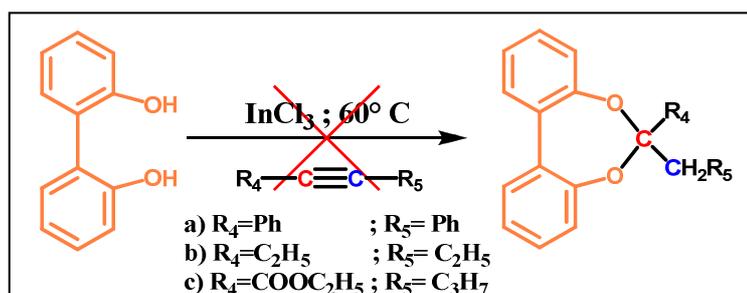
Schema 41. Sintesi con chetoni e aldeidi aromatiche.

Per concludere il discorso riguardante la sintesi di questi nuovi derivati, abbiamo pensato di condurre analoghe reazioni utilizzando, questa volta, come substrati dei derivati acetilenici.¹⁴⁸

Inizialmente le reazioni sono state condotte senza discriminare tra alchini terminali e interni. Il protocollo sintetico usato prevede l'

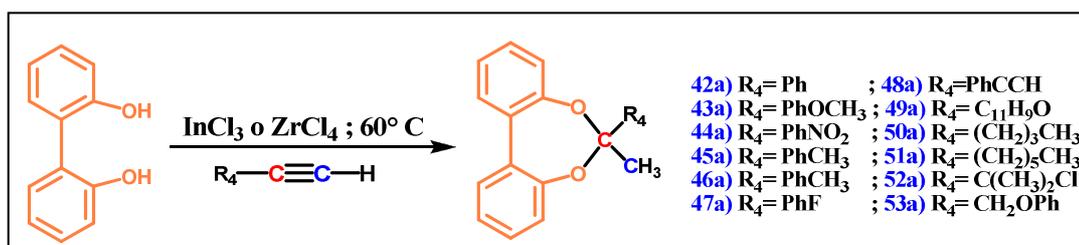
impiego delle medesime condizioni di reazione necessarie con i substrati carbonilici. L' unica aggiunta è stata quella di condurre le stesse reazioni in presenza di un altro acido di Lewis, lo zirconio (IV) cloruro, il quale si è dimostrato essere un catalizzatore più efficace.

Abbiamo subito osservato che utilizzando gli alchini interni come il difenil acetilene (a), il 3-esino (b) od il 2-esinoato di etile (c) la reazione non portava ad alcun prodotto, anche utilizzando tempi e temperature di reazione più elevati (Schema 42).



Schema 42. Sintesi di dioxepine con alchini interni.

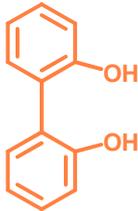
Al contrario, quando, sono impiegati alchini terminali, la reazione procede sino all' ottenimento del derivato dibenzo dioxepinico, dimostrando l' elevata chemoselettività del bifenolo (Schema 43).



Schema 43. Sintesi di dioxepine con alchini terminali.

Come si evince dalla figura, gli esperimenti sono stati condotti utilizzando sia alchini terminali alifatici che aromatici. In entrambi i casi, i risultati sono stati soddisfacenti e hanno portato all'ottenimento del prodotto finale con discrete rese (Tabella 10).

Tabella 10. Dibenzo dioxepine da alchini terminali.

Bifenolo	Substrato	Cat. %	h	°C	Prod.	Resa %	
						InCl ₃	ZrCl ₄
	Fenil acetilene	10	1.5	60	42a	60	73
	Fenil acetilene	10	1.5	r.t.	42a	-	-
	Fenil acetilene	-	1.5	60	42a	-	-
	o-Metossi fenil acetilene	10	1.5	60	43a	45	50
	o-Metossi fenil acetilene	10	1.5	r.t.	43a	-	-
	o-Nitro fenil acetilene	10	1.5	60	44a	-	-
	m-Metil fenil acetilene	10	1.5	60	45a	35	40
	p-Metil fenil acetilene	10	1.5	60	46a	42	45
	m-Fluoro fenil acetilene	10	1.5	60	47a	15	20
	m-Etinil fenil acetilene	10	1.5	60	48a	10	15
	1-etinil-5-metossi naftalene	10	1.5	60	49a	35	44
	1-Esino	10	1.5	60	50a	30	40
	1-Esino	10	1.5	r.t.	50a	-	-
	1-Esino	-	1.5	60	50a	-	-
	1-Ottino	10	1.5	60	51a	30	37
	3-Cloro-3-metil-1-butino	10	1.5	60	52a	-	-
	Fenil propargiletere	10	1.5	60	53a	20	25

Dalla medesima tabella, si nota che le reazioni non avvengono in assenza di catalizzatore e le rese migliori sono raggiunte con l'impiego dello ZrCl₄ e con i derivati fenilacetilenici.

Quest' ultimo aspetto ci ha portato a pensare che nel meccanismo di reazione potesse essere coinvolto un intermedio più stabile, per effetto di risonanza, rispetto a quanto riscontrabile con gli alchini alifatici.

Questa nostra supposizione ha trovato conferma grazie allo studio della cinetica di reazione mediante esperimenti di GC-MS.

In particolare, è stato osservato che quando veniva usato il fenilacetilene, la reazione portava alla formazione di un derivato α -cloro stirenico, la cui presenza andava via via scomparendo a favore del derivato dioxepinico finale.

Abbiamo, quindi, isolato tale derivato per comprendere l' esatto ruolo da esso svolto nel meccanismo della reazione.

In tal modo, grazie all' analisi ^1H NMR, è stato possibile evidenziare che si trattava dell' α -clorostirene e non dell' isomero β . La stessa serie di esperimenti è stata condotta con altri alchini come il 2-metossi fenilacetilene ed il 1-etinil-5-metossi naftalene. Anche in questi casi, è stato individuato, isolato ed analizzato l' intermedio α -clorurato (Figura 27)

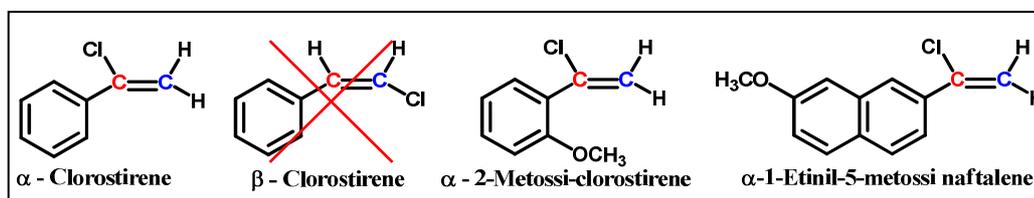
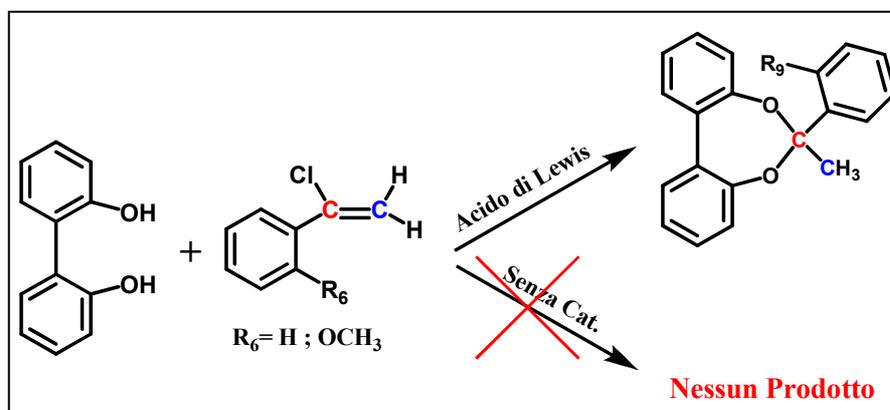


Figura 27. Formazione di α -cloro derivati.

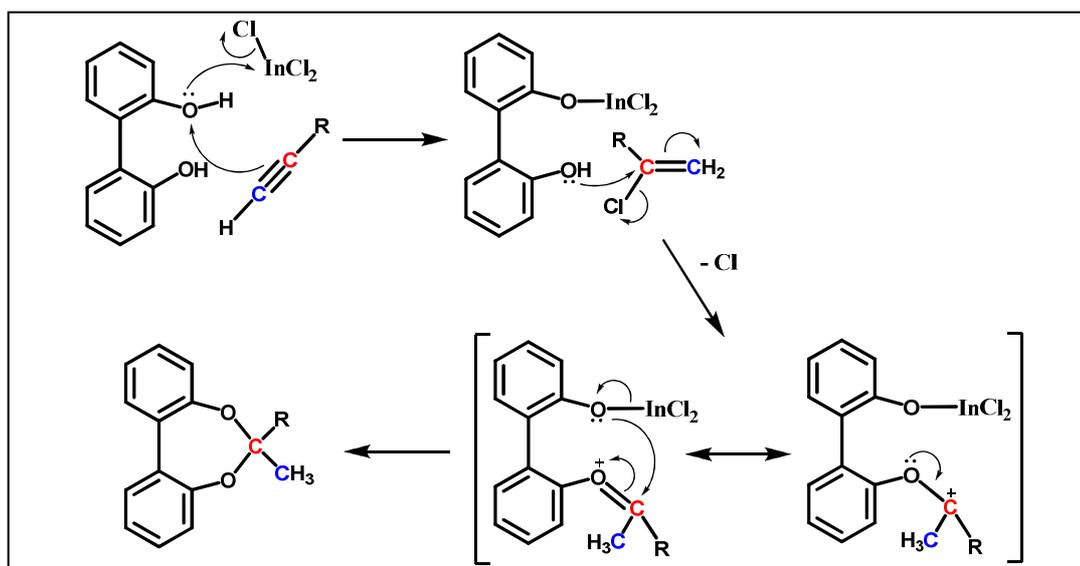
Il passo successivo è consistito nel far reagire l' intermedio clorurato isolato, con il bifenolo, sia in presenza che in assenza di catalizzatore

osservando che il prodotto desiderato veniva ottenuto solo nel primo caso (*Schema 44*).



Schema 44. Reazione con e senza acido di Lewis.

Tutti questi esperimenti ci hanno permesso di ipotizzare il seguente meccanismo che prevede una contemporanea interazione dei reattivi con il catalizzatore (*Schema 45*).

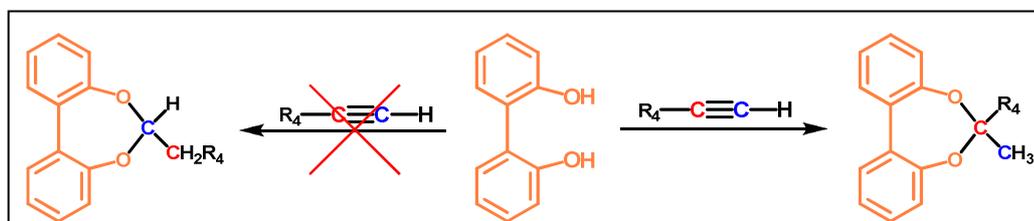


Schema 45. Meccanismo di reazione ipotizzato.

La reazione, probabilmente, va incontro ad uno stato di transizione concertato a sei membri, portando alla formazione degli intermedi A e B dove l'intermedio α -cloro stirenico (B) si forma per addizione elettrofila, secondo Markovnikov, di acido cloridrico derivato dall'interazione nucleofila tra il bifenolo e l' InCl_3 .

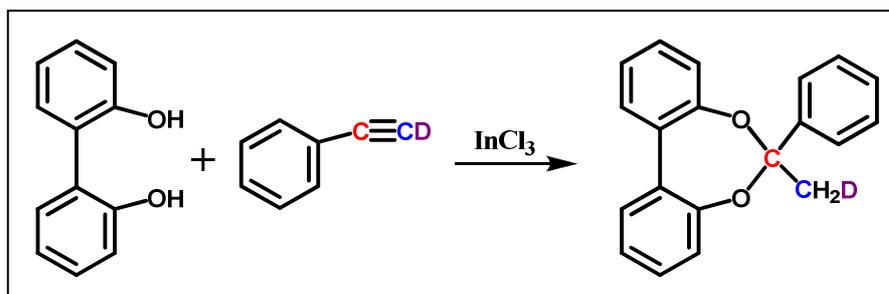
Nello step successivo ipotizziamo la formazione di uno ione oxacarbenio che, tramite un processo di ciclizzazione intramolecolare, originerà la dibenzo dioxepina finale (*Schema 46*).

Un'altra prova a favore di questa ipotesi, risiede nell'isomero dioxepinico formatosi. In tutti i casi, infatti, in posizione 6 è sempre evidenziabile un gruppo metilico la cui presenza non può che derivare dal fatto che il carbonio in 6 dell'anello dioxepinico è quello adiacente al gruppo R (*Schema 46*).



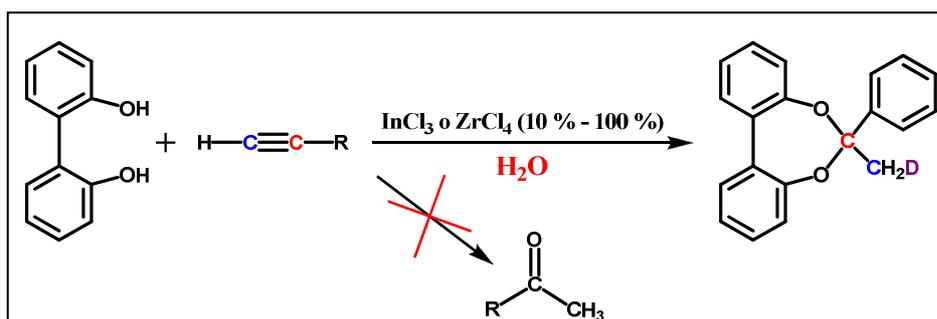
Schema 46. Formazione di un particolare isomero dioxepinico.

Infine le nostre ipotesi sono state confermate grazie anche ad esperimenti condotti utilizzando il fenil acetilene deuterato che ha portato, come prevedibile, all'ottenimento delle 6-metil- d_1 -6-fenil dibenzo (d,f) (1,3) dioxepina (*Schema 47*).



Schema 47. Esperimento condotto col fenilacetilene deuterato.

Inoltre è stata anche investigata la chemoselettività del catalizzatore osservando che, quando la reazione veniva condotta in presenza di acqua, l'unico prodotto ottenuto era il derivato dibenzodioxepinico. Nessuna traccia di chetone era evidenziabile anche in presenza di quantità stechiometriche di catalizzatore (*Schema 48*).

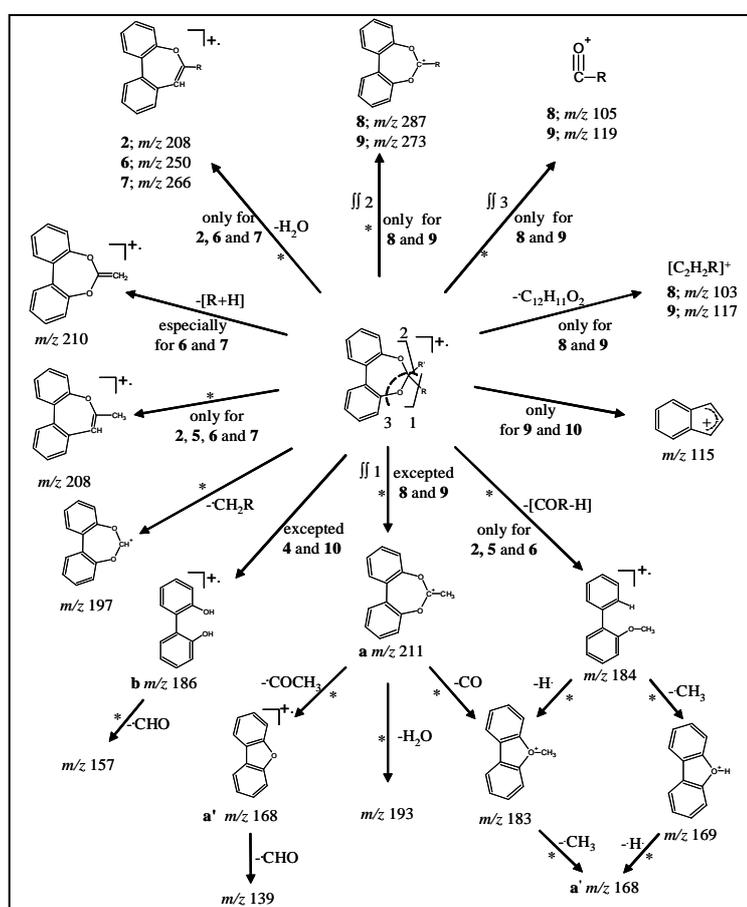


Schema 48. Chemoselettività del catalizzatore.

- Studio spettrometrico di massa dei composti dibenzo (d,f) (1,3) dioxepinici e 12H-dibenzo (d,g) (1,3) dioxocinici sintetizzati.

I composti in esame sono stati pienamente caratterizzati attraverso la spettrometria di massa e la spettrometria di massa multipla (MSⁿ) operando in condizioni di ionizzazione elettronica (EI).

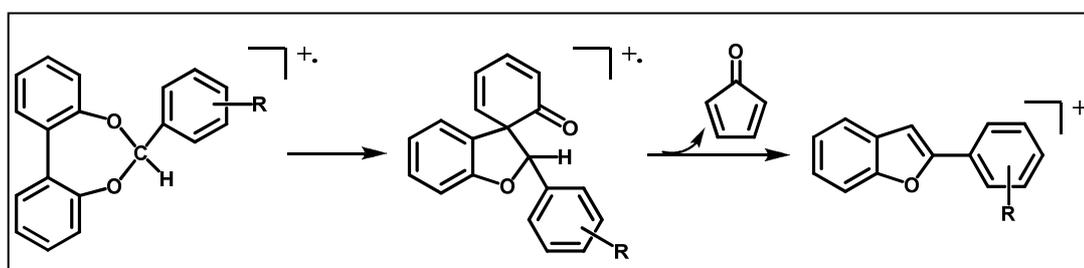
Tramite l'ausilio di queste tecniche sono state delucidate le principali vie di frammentazione che accomunano la classe delle dibenzodioxepine ed è stato messo in evidenza l'effetto di sostituenti diversi su queste stesse vie di frammentazione o sulla attivazione di vie di frammentazione alternative¹⁴⁹ (Schema 49).



Schema 49. Frammentazione delle dibenzo dioxepine.

L'impiego della spettrometria di massa multipla, di misure di massa esatta, di derivati marcati e di composti di riferimento commercialmente disponibili o preparati per via sintetica, ha permesso di definire con precisione sia la struttura degli ioni generati dalla frammentazione delle molecole in esame, sia i meccanismi di reazione coinvolti nella loro formazione.

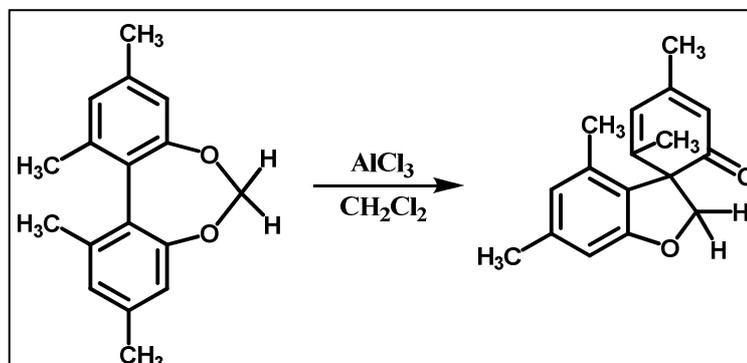
In particolare, gli studi spettrometrici di massa hanno messo in evidenza una parziale conversione dello ione molecolare delle dibenzodioxepine in una struttura spirociclica, indotta dalla elevata energia trasferita nel processo di ionizzazione elettronica (Schema 50). Si è inoltre osservato che l'entità della spirociclizzazione è maggiore nelle 6-alcil-dibenzodioxepine con una catena alchilica più piccola di un butile e nelle 6-fenil-dibenzodioxepine.¹⁵⁰



Schema 50. Spirociclizzazione indotta dalla ionizzazione elettronica.

In forte analogia con quanto avviene in fase gas, tale processo di spirociclizzazione è stato osservato anche in soluzione a seguito del trattamento di derivati dibenzodioxepinici con acidi di Lewis quali AlCl_3 . In quest'ultimo caso, a differenza di quanto descritto in fase gas, la presenza di gruppi metilici sul nucleo bifenilico delle dibenzodioxepine congiuntamente alla presenza di sostituenti poco

ingombranti sul C₍₆₎ costituiscono requisiti imprescindibili perché tale conversione possa verificarsi (*Schema 51*).



Schema 51. Spirociclizzazione in presenza di AlCl₃.

Gli spettri di massa dei composti soggetti a spirociclizzazione sono caratterizzati dalla presenza di uno ione con la struttura del 2-fenil benzofurano. Questo ione si forma verosimilmente in seguito alla frammentazione della struttura spirociclica dello ione molecolare, e può essere considerato un indicatore del grado di conversione dello ione molecolare nell'analogo spirociclico.

La spirociclizzazione degli ioni molecolari e la successiva frammentazione con formazione dello ione 2-fenil benzofuranico si è dimostrata particolarmente utile nella differenziazione degli isomeri *orto*, *meta* e *para* di alcune 6-fenil-dibenzo(*d,f*)(1,3)dioxepine (*Prodotti 26a-28a, 29a-31a, 34a-35a; Figura 40*) che presentano spettri EI identici.

Infatti, esperimenti collisionali effettuati sugli ioni 2-fenilbenzofuranici dei suddetti isomeri posizionali hanno prodotto spettri di massa profondamente diversi sia nelle intensità relative

degli ioni generati che nel loro rapporto massa/carica¹⁵¹ (m/z) (Figura28).

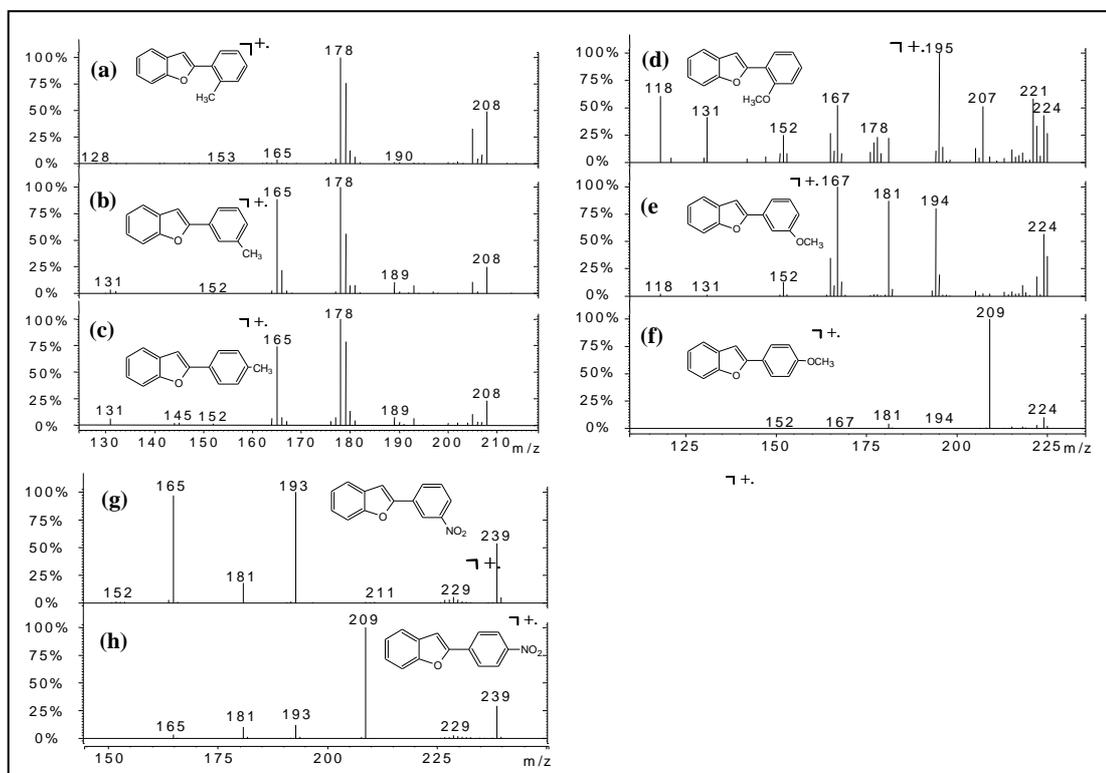


Figura 28. Spettri relativi ad alcuni composti dibenzodioxepinici sintetizzati.

Parte Terza

Sintesi di derivati adenosinici

Oltre alle principali famiglie di neurotrasmettitori, anche altre sostanze endogene possono partecipare al flusso regolare di segnali tra neuroni, anche se secondo modalità che in qualche modo differiscono dal concetto convenzionale di neurotrasmissione. Tali sostanze hanno una notevole importanza potenziale come fattori regolatori e come bersagli per lo sviluppo di nuovi farmaci.

Come sappiamo le quattro basi che costituiscono il DNA sono l'adenina e la guanina (basi puriniche); la timina e la citosina (basi pirimidiniche) (Figura 29).

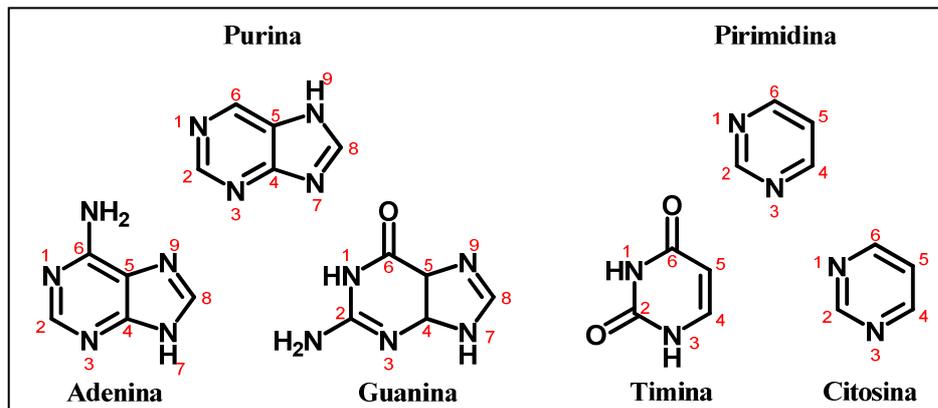
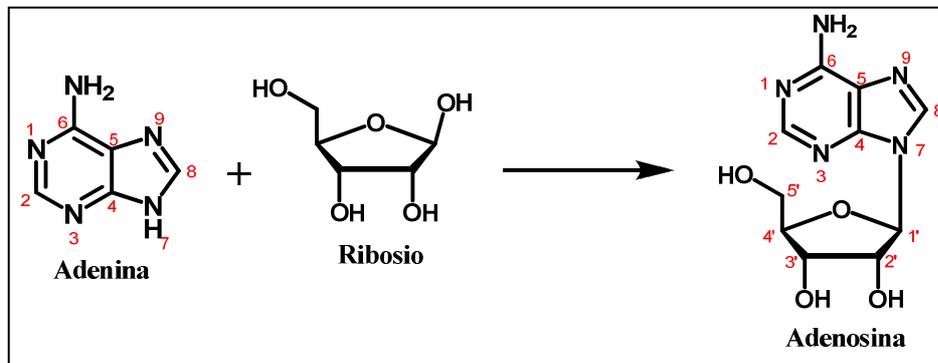


Figura 29. Basi puriniche e pirimidiniche.

Tra i vari nucleosidi l'adenosina ha richiamato l'attenzione di molti ricercatori che hanno investigato a fondo il ruolo indipendente di messaggero neuronale.^{148,149} I nucleosidi sono essenzialmente

costituiti da una base, purinica o pirimidinica, legata ad uno zucchero: il deossiribosio nel caso del DNA e il ribosio nel caso dell' RNA (Schema 53).



Schema 53. Formazione di un nucleoside

Sino ad oggi sono state caratterizzate due grandi famiglie di recettori purinergici: quelli che appartengono alla classe P₁ e quelli della classe P₂.¹⁵⁰

I P₁ sono associati a proteine G e sono suddivisi in quattro sottotipi (A₁, A_{2A}, A_{2B} e A₃) in base alle azioni agoniste dell' adenosina. I recettori per l' adenosina A₁ e A₂ sono antagonizzati dalle xantine, mentre i recettori A₃ non lo sono.

I recettori A₁ sono correlati con l' inibizione dell' adenil ciclasi, l' attivazione del flusso di K⁺, l' attivazione della fosfolipasi C (PLC) e la regolazione di canali ionici.^{151,153}

I recettori A₂, invece, attivano l' adenilato ciclasi. In particolare l' attivazione dei recettori A_{2A} e A_{2B} induce la produzione di inositol trifosfato che porta ad un rilascio intracellulare di Ca⁺⁺ che attiva la protein chinasi C.¹⁵¹

Inoltre è stato recentemente dimostrato che la produzione di acido arachidonico è legata anche all'attivazione dei recettori A_{2b} .

L'attivazione dei recettori A_3 porta all'inibizione dell'adenilato ciclasi ed all'attivazione della PLC con conseguente mobilitazione di calcio.

La classe recettoriale per le purine P_2 è invece composta dai recettori per l'ATP e per gli altri nucleotidi trifosfati come l'UTP. Il sottotipo recettoriale P_{2x} è un canale ionico, ligando dipendente, mentre P_{2y} è un recettore associato a proteine G.¹⁵⁴

L'adenosina può agire a livello presinaptico, nella corteccia cerebrale e nell'ippocampo, andando ad inibire il rilascio di trasmettitori amminoacidici e amminici.

Tali recettori hanno una distribuzione piuttosto ampia nell'organismo e per questo motivo costituiscono un bersaglio di farmaci per disturbi ischemici cerebrali e cardiaci, per i disturbi del sonno e d'ansia, per l'infiammazione e per il cancro. Infine, vista la relazione inversa tra l'espressione dei recettori A_{2A} e D_2 nello striato, essi potrebbero dimostrarsi dei siti bersaglio interessanti della terapia del morbo di Parkinson.¹⁵³

In generale i recettori adenosinici rappresentano il maggior bersaglio delle metil xantine quali la caffeina e la teofillina che vengono considerate come stimolanti generali, non specifici, del sistema nervoso centrale (*Figura 30*).

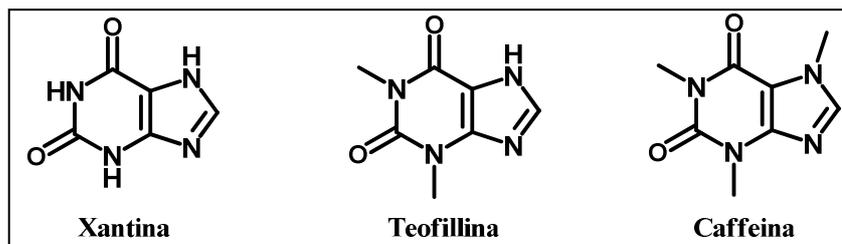


Figura 30. Xantine e metil-xantine

L' approccio migliore per la scoperta di agonisti dei recettori per l' adenosina è stato quello di modificare l' anello nucleosidico.

La maggior parte degli analoghi possiedono delle variazioni sull' atomo di azoto in posizione 6 o nella posizione 2 della molecola dell' adenina oppure nelle posizioni 3', 4' o 5' della molecola del ribosio.

Sono stati anche messi a punto degli antagonisti recettoriali inducendo delle modificazioni sull' anello xantinico come quello della caffeina e della teofillina.¹⁵⁴

Gli agonisti selettivi per i recettori A₁ sono normalmente realizzati mediante una modificazione sull' atomo di azoto in posizione 6 come nel caso del CPA o dell' analogo 2-clorurato CCPA.¹⁵⁵

Tra questi ricordiamo anche il Selodensoson che in aggiunta possiede una modificazione nell' anello del ribosio.

Gli antagonisti, invece, sono 8-aril o 8-cicloalchil derivati delle xantine ed il più interessante è sicuramente il DPCPX¹⁵⁶ (Figura 31).

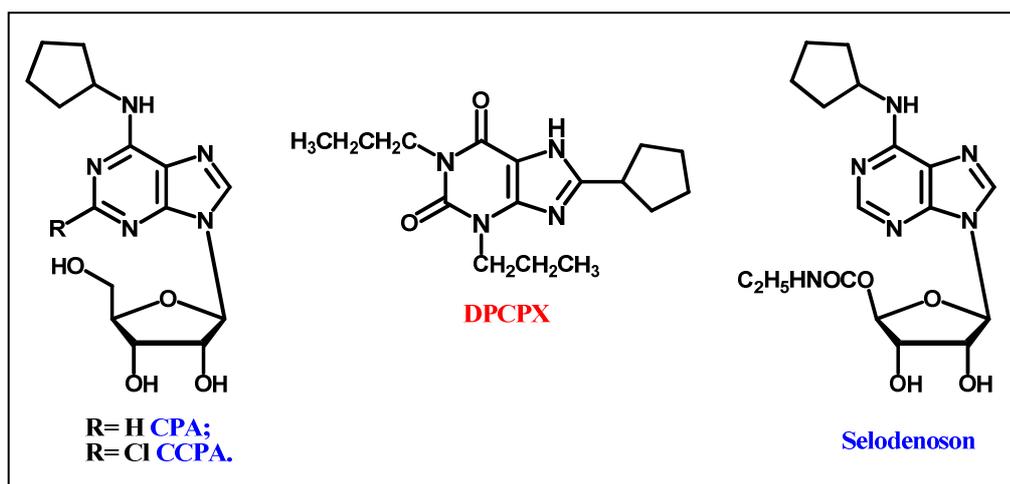


Figura 31. Agonisti e Antagonisti A_1 .

Gli agonisti A_1 trovano impiego come nei disturbi cardiovascolari, in quanto sono in grado di ridurre la contrazione atriale, il lavoro a carico del cuore ed attenuare l'azione stimolatrice delle catecolamine.^{157,158}

Il Selodenoson è in grado di ridurre il carico sul cuore senza provocare un eccessivo calo della pressione sanguigna, effetto indesiderato che si verifica con gli altri agonisti. Inoltre è ormai assodato che tali farmaci abbiano, in generale, un'azione cardioprotettrice e neuroprotettrice.¹⁵⁹

Non sono stati ancora sintetizzati derivati adenosici in grado di discriminare selettivamente tra i recettori A_{2A} e A_{2B} , possiamo affermare che la selettività verso questo tipo di recettori viene raggiunta attraverso una modificazione della posizione 5' dell'adenosina come nel caso del NECA o dei suoi derivati e del DPMA. Bisogna precisare che tali analoghi adenosici mostrano comunque una, se pur minima, attività verso gli altri sottotipi recettoriali. Per quanto riguarda gli antagonisti i più promettenti sono prodotti dalla

Novartis¹⁶⁰ e mostrano una certa attività anche nei confronti dei recettori A₃ (Figura 32).

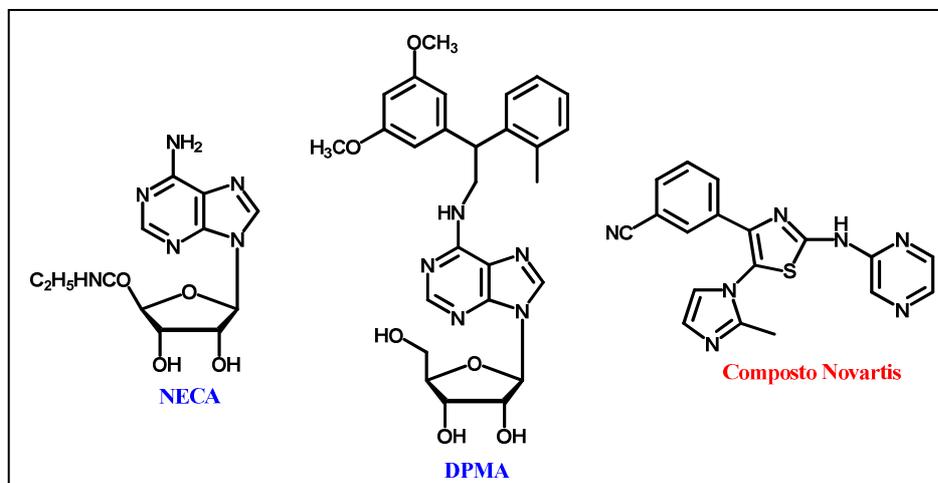


Figura 32. Agonisti ed Antagonisti A₂.

Gli agonisti di tali recettori trovano impieghi analoghi a quelli visti in precedenza, mentre gli antagonisti potrebbero essere efficaci contro la neurodegenerazione delle cellule dopaminergiche in quei pazienti affetti dal morbo di Parkinson.

Dei quattro sottotipi recettoriali, gli A₃ sono quelli identificati più recentemente e per questo motivo quelli ancora meno studiati e conosciuti. Si conoscono alcuni agonisti come l' IB-MECA e il più selettivo CI-IB-MECA¹⁶¹ (Figura 33).

Mentre è stato osservato che farmaci come il CCPA e il DPMA che sono agonisti dei recettori A₁ e A_{2A} rispettivamente, risultano antagonisti del recettore A₃.

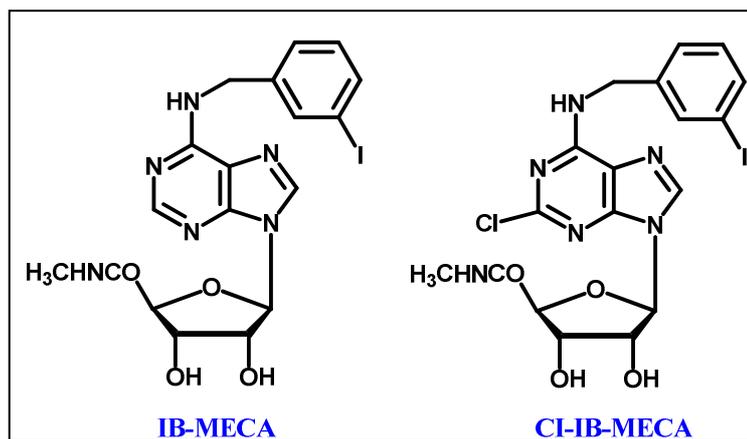


Figura 33. Agonisti A₃.

Discussione

Da quanto detto si comprende bene che sono necessari ulteriori studi per sviluppare farmaci più selettivi e contemporaneamente è necessario conoscere meglio le azioni svolte da questi recettori nei vari distretti per riuscire a mettere a punto nuove strategie terapeutiche.

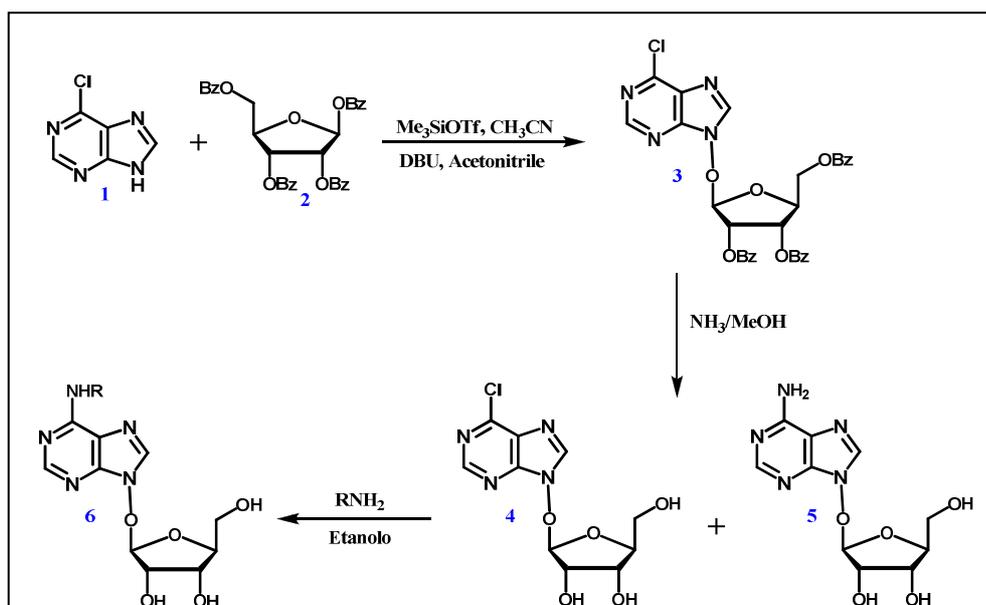
Nel periodo conclusivo di questo Dottorato di Ricerca, svolto presso la Facoltà di Farmacia dell' Università di Porto, lo studio è stato rivolto alla messa a punto di una strategia sintetica alternativa che permettesse di ottenere un precursore utilizzabile per la sintesi di nuovi derivati adenosinici.

Tutte le metodiche sintetiche conosciute sinora sono caratterizzate da bassissime rese che ne ostacolano l' applicabilità su larga scala.

Inoltre i reagenti, necessari alla realizzazione della struttura adenosinica base, sono molto costosi e quindi l' intero processo sintetico risulta dispendioso e poco vantaggioso.

Nello schema 51 viene illustrata una delle metodiche più versatili e vantaggiose sinora conosciute.¹⁶²

La reazione iniziale vede coinvolti l' 1,2,3,5-tetra-O-benzoil ribosio (2) e la 6-cloro purina (1), si ottiene in questo modo la 6-cloro adenosina (3) in cui le funzioni alcoliche zuccherine risultano protette.



Schema 54. Sintesi di derivati adenosinici.

Le rese però risultano molto basse e inoltre l'isolamento del prodotto finale 3, tramite colonna cromatografica, è difficoltosa in quanto quest'ultimo è insolubile nella maggior parte dei solventi organici tra cui lo stesso metanolo.

Lo step successivo consiste nella deprotezione delle funzioni alcoliche utilizzando ammoniaca metanolica. L'inconveniente di questo passaggio è costituito dal fatto che si possono formare 2 prodotti differenti 4 e 5. La separazione, quindi, risulta complicata dal fatto che entrambi sono solubili quasi esclusivamente in acqua e per questo motivo è molto difficile effettuare la purificazione.

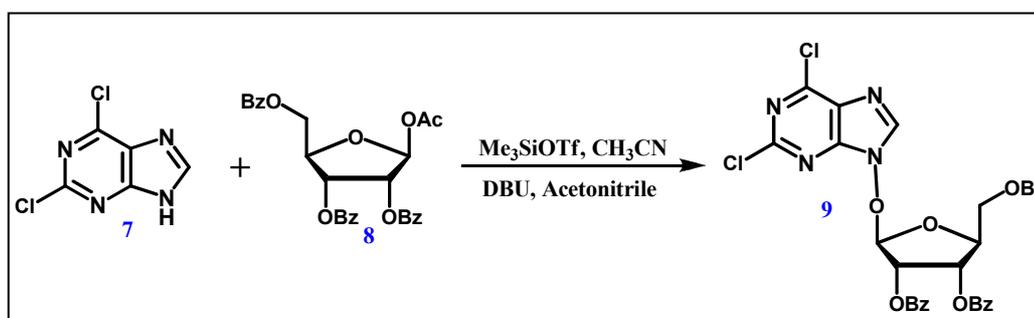
Lo step conclusivo consiste nell'introduzione di vari sostituenti in posizione 6 che come è noto costituisce un punto cruciale per l'azione verso i recettori A₁ e A₂ adenosinici.

Se invece di partire dalla 6-cloro purina (1) si parte dalla 2,6-dicloro purina (7), con una metodica del tutto analoga si riuscirebbero ad

introdurre diversi sostituenti in posizione 2 che è cruciale per l'attività nei confronti dei recettori A₃.¹⁶²

La nostra attenzione si è rivolta in particolare a quest'ultima serie di derivati cercando anche di migliorare le condizioni operative per incrementare le rese complessive.

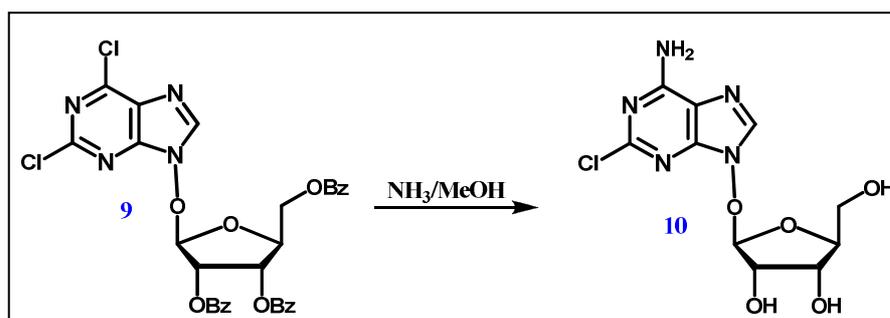
Il primo step sintetico consiste nel far reagire la 2,6-dicloro purina con l'1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil ribosio in presenza di Me₃SiOTf, DBU e acetonitrile (*Schema 55*).



Schema 55. Sintesi della 2,6-dicloro adenosina.

La metodica è del tutto analoga a quella vista in precedenza e l'unica differenza risulta essere la lavorazione che permette di incrementare le rese sino al 92%.

A questo punto si procede direttamente alla deprotezione utilizzando l'ammoniaca metanolica (*Schema 56*).



Schema 56. Deprotezione della parte zuccherina.

Anche in questo caso le modifiche sono state apportate alla metodica di purificazione che ha permesso di isolare quasi esclusivamente il prodotto quattro con rese vicine al 70%.

Tale derivato può essere facilmente funzionalizzato e portare alla realizzazione di composti attivi sui recettori adenosinici A_3 .

Conclusioni

In questo lavoro di tesi è stata messa a punto un efficace metodo per ancorare alcuni derivati cumarinici su Polietilen glicoli di vario peso molecolare e opportunamente modificati.

Siamo così riusciti ad ottenere dei prodotti dotati, grazie alla boiconiugazione, di una notevole solubilità in un' ampia gamma di solventi organici.

Abbiamo messo in evidenza, inoltre, come, nonostante il supporto polimerico, le proprietà di fotoluminescenza non venissero intaccate e quindi come le cumarine peghilate potessero mantenere inalterate tali loro proprietà che come è noto, sono strettamente correlate ad alcune loro applicazioni farmacologiche.

Inoltre siamo riusciti nell' intento di adattare la sintesi di von Pechmann alla metodica in fase liquida e ciò ha permesso di migliorare le rese per l' ottenimento del nucleo cumarinico rispetto alla classica sintesi in soluzione portando anche a dei coniugati potenzialmente utilizzabili come prodrugs.

Durante tale approccio l' uso dei nuovi spaziatori ci ha permesso di confermare l' influenza che tali strutture esercitano sulla cinetica della reazione e di come in alcuni casi possano incrementarne le rese.

Infine possiamo affermare di essere riusciti nel nostro intento di derivatizzare un fenolo di origine naturale, il cardolo,

trasformandolo in strutture cumariniche variamente sostituite e recanti, nell' anello, una lunga catena alchilica.

La PEG-coniugazione costituisce per questa classe di composti una tecnica innovativa che potrebbe certamente rappresentare un utile strumento per l' incremento delle caratteristiche farmacocinetiche, di biodistribuzione, di targeting e di stabilità delle cumarine supportate.

Le cumarine peghilate, infatti, potrebbero agire da sistemi prodrugs, analogamente a quanto dimostrato nel caso di altre molecole biologicamente attive come alcuni antitumorali peptidici, acidi nucleici e anticorpi monoclonali.

Abbiamo inoltre messo a punto delle nuove strategie sintetiche catalizzate da acidi di Lewis per l' ottenimento di nuovi derivati dibenzo dioxepinici e dibenzo dioxocinici, esplorando anche i meccanismi coinvolti.

Nel caso dei substrati carbonilici abbiamo messo in evidenza la necessaria presenza degli idrogeni in α al gruppo carbonilico; la chemoselettività del catalizzatore e del bifenolo per le aldeidi rispetto ai chetoni; la maggiore resa qualora venisse impiegato lo zirconio (IV) cloruro al posto dell' indio (III) cloruro;

Infine è stato osservato come l' InCl_3 promuove reazioni di condensazione quando vengono utilizzati substrati carbonilici stericamente impediti.

Nel caso delle reazioni condotte con gli alchini, possiamo affermare di essere riusciti a realizzare una sintesi altamente regioselettiva di

nuove 6,6-disostituite dibenzo (d,f) (1,3) dioxepine, dimostrando che la reazione procede effettivamente attraverso un intermedio 2-cloro alchenico, la cui formazione rappresenta la chiave della regiochimica della reazione. È stata, inoltre, studiata la chemoselettività dei catalizzatori, l' InCl_3 e lo ZrCl_4 , dimostrando che essi risultano altamente selettivi nei confronti del bifenolo.

Parte Sperimentale

Materiali

Solventi

Cloroformio, diclorometano anidro, N,N-dimetilformammide anidra (DMF), etanolo assoluto, etere etilico, tetraidrofurano anidro (THF), toluene, acetone, etere di petrolio, metanolo e alcool isopropilico, acetonitrile.

Reagenti

Acido solforico 12M, metan solfonil cloruro (MsCl), triottilammina (TOA), carbonato di potassio, carbonato di cesio, acetato di palladio, trifenil fosfina, cloruro di tionile, 4-cloro acetoacetato di etile, acetoacetato di etile, 4,4,4-trifluoro acetoacetato di etile, 4,4,4-trimetil acetoacetato di metile, 4-metossi acetoacetato di etile, 2-benzil acetoacetato di etile, 2-benzil acetoacetato di etile, 7-idrossi-4-metil cumarina, 7-idrossi-4-metil-8-nitro cumarina, 7-idrossi-4-metil-8-metossi cumarina, cardolo, allil bromuro, 4,4'-diidrossibifenile, 4,4'-tiodifenolo, 4,4'-metilendifenolo, polietilen glicole (PEG) 5000 Da, 4600 Da, 2,2'-diidrossibifenile, bis 2-idrossifenil metano, acetofenone, 2,2,2-trifluoro acetofenone, butil metil chetone, benzil metil chetone, isopropil metil chetone, 2,4-pentandione,

benzofenone, propiofenone, 4-metil acetofenone, dietil malonato, propanale, butanale, esanale, eptanale, dodecanale, benzaldeide, o-metil benzaldeide, m-metil benzaldeide, p-metil benzaldeide, o-metossi benzaldeide, m-metossi benzaldeide, p-metossi benzaldeide, 3,4-dimetossi benzaldeide, o-nitro benzaldeide, m-nitro benzaldeide, p-nitro benzaldeide, o-cloro benzaldeide, m-cloro benzaldeide, p-cloro benzaldeide, 2-furaldeide, 2-tiofenaldeide, piperonale, fenilacetilene, 2-metossi fenilacetilene, 2-nitro fenilacetilene, 3-metil fenilacetilene, 4-metil fenilacetilene, 3-fluoro fenilacetilene, 1,3-dietinil benzene, 2-etinil-6-metossi naftalene, 1-esino, 1-ottino, 3-cloro-3-metil-1-butino, fenil-propargil-etere, 2,6-dicloro purina, 1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil ribosio, Me₃SiOTf, DBU, NH₃/MeOH.

Strumenti

Gli spettri ^1H NMR sono stati registrati con uno spettrofotometro Varian EM 360L.

GC-MS: Esperimenti di massa a bassa risoluzione sono stati condotti usando uno strumento Saturn 2000 ion-trap accoppiato ad un gas cromatografo Varian 3800 (Varian, Walnut Creek, CA) operante in condizioni EI.

Le misure di fotoluminescenza (PL) sono state effettuate eccitando i campioni, allo stato solido, con un laser N_2 pulsato a 337.1 nm (PRA Laser inc. mod. LN100C). La durata dell' impulso di eccitazione è stata di 300 ps, la potenza media di 1mW e la velocità di ripetizione di 60 Hz. Il segnale di P1 è stato evidenziato tramite un analizzatore spettrale fotonico multicanale (Hamamatsu PMA-11), in un range spettrale compreso tra i 300 e gli 800 nm e con una larghezza di banda spettrale di 1 nm. Gli spettri qui riportati sono stati registrati impiegando uno short wavelength cutoff filter (GC 400). Una valutazione qualitativa dell' efficienza quantica (QE) dei campioni è stata determinata tramite comparazione con uno standard di riferimento (ref-1 sample, una soluzione 5×10^{-4} M di 7-dietilammino-4-metil cumarina in metanolo, $\text{QE} = 0,73$).¹⁶³

Alcuni derivati sono anche stati analizzati con una lampada a Hg ad una lunghezza d' onda operativa di 365 nm ed i dati sono poi stati registrati tramite uno short wavelength cutoff filter (WG 345).

Tutte le misure di PL sono state effettuate in configurazione front face per ridurre al minimo gli effetti di riassorbimento.¹⁶⁴

Le misure di tipo MALDI¹⁶⁵ (Matrix-assisted laser desorption-ionization) sono state eseguite con uno strumento Reflex in tempo di volo (Brucker-Franzen Analytik, Bremen, Germany) operante in modalità reflectron positive ion.

Gli ioni, formati per irraggiamento con raggio laser UV pulsato (N₂ laser, $\lambda=337$ nm), sono stati accelerati a 25 kV.

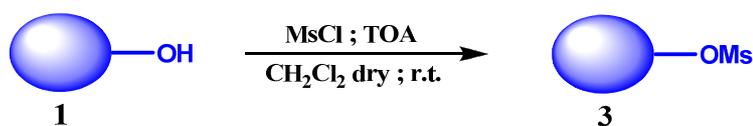
L' estrazione degli ioni pulsanti (PIE) è stata ottenuta applicando un voltaggio di 17 kV alla seconda grata, per 200 ns.

I campioni sono stati disciolti in acqua ad una concentrazione di 1 mg/ml.

La matrice è costituita da acido diidrossibenzoico, saturato in soluzione acquosa di TFA allo 0,1%. 5 μ l di soluzione campione sono stati miscelati con un ugual volume di soluzione di matrice. Circa 1 μ l della soluzione risultante è stato depositato su di un multiprobe di acciaio inox e dopo evaporazione del solvente è stato introdotto nello spettrometro di massa.

Metodiche

Sintesi del composto 3



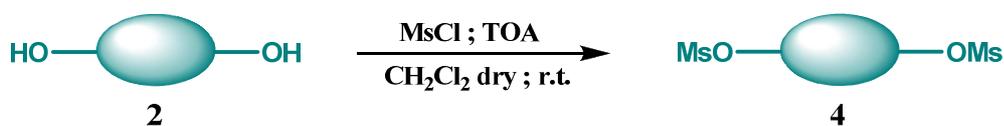
Il MeO-PEG-OH 1 (PM= 5000 Da) (15 g, 3 mmoli) viene portato a fusione sotto vuoto e sotto agitazione, in un bagno d' olio a 100° C per circa un' ora per eliminare l'umidità presente. In seguito si aggiunge lentamente il diclorometano anidro (150 ml) in modo da ottenere una miscela omogenea. Si aggiunge a questo punto la TOA (4.24 g, 5.25 ml, 12 mmoli) ed infine il MsCl (1.03 g, , 0.7 ml, 9 mmoli).

La reazione viene lasciata sotto agitazione, in ambiente di azoto ed a temperatura ambiente per 24 ore. La miscela viene poi concentrata sotto vuoto, il residuo ripreso con diclorometano e quindi versato in etere etilico, raffreddato a zero gradi. Si osserva la precipitazione di un solido bianco che viene poi isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 3.10 (s, -S-CH₃), 3.36 (s, -O-CH₃).

Sintesi del composto 4



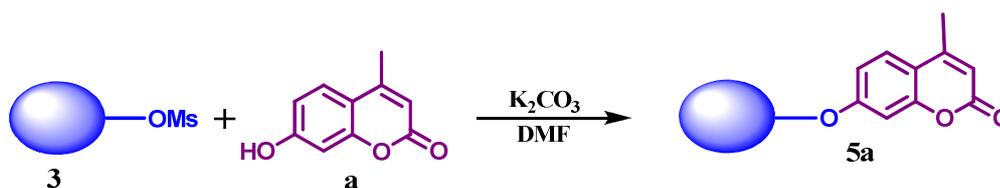
Il MeO-PEG-OH 2 (PM= 4600 Da) (30 g, 6.52 mmoli) viene portato a fusione sotto vuoto e sotto agitazione, in un bagno d' olio a 100° C per circa un' ora per eliminare l'umidità presente. In seguito si aggiunge lentamente il diclorometano anidro (150 ml) in modo da ottenere una miscela omogenea. Si aggiunge a questo punto la TOA (6.92 g, 8,55 ml 19.56 mmoli) e infine il MsCl (4,48 g, 3,04 ml, 39,12 mmoli).

La reazione viene lasciata sotto agitazione, in ambiente di azoto ed a temperatura ambiente per 24 ore. La miscela viene poi concentrata sotto vuoto, il residuo ripreso con diclorometano e quindi versato in etere etilico, raffreddato a zero gradi. Si osserva la precipitazione di un solido bianco che viene poi isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 3.10 (s, -S-CH₃).

Sintesi del composto 5a



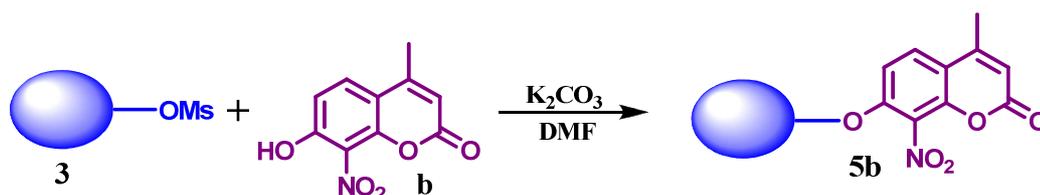
Il composto **3** (4.32 g, 0.85 mmoli) viene portato a fusione sotto vuoto e sotto agitazione, in un bagno d'olio a 100° C per circa un'ora per eliminare l'umidità presente. Si aggiunge poi la DMF (15 ml), il carbonato di cesio (0.55 g, 1.74 mmoli) e infine il composto **a** (0.3 g, 1.74 mmoli).

La miscela viene fatta reagire sotto azoto a 60° C per 36 ore. Al termine si filtra sotto vuoto, per eliminare il sale in eccesso. Il filtrato viene distillato per eliminare il solvente ed il residuo viene poi versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale **5a** che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 2.40 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 6.76 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H), 6.95 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H), 7.91 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H).

Sintesi del composto **5b**



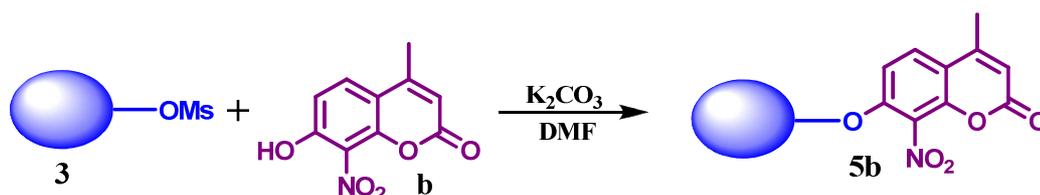
Il composto **3** (1.5 g, 0.3 mmoli) viene portato a fusione sotto vuoto e sotto agitazione, in un bagno d'olio a 100° C per circa un'ora per eliminare l'umidità presente. Si aggiunge poi la DMF (8 ml), il carbonato di potassio (0.08 g, 0.6 mmoli) e infine il composto **b** (0.13 g, 0.6 mmoli).

La miscela viene fatta reagire sotto azoto a 60° C per 36 ore. Al termine si filtra sotto vuoto, per eliminare il sale in eccesso. Il filtrato viene distillato sotto vuoto per eliminare il solvente ed il residuo viene versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale **5b** che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 2.40 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 6.95 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H), 7.91 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H).

Sintesi del composto 5c



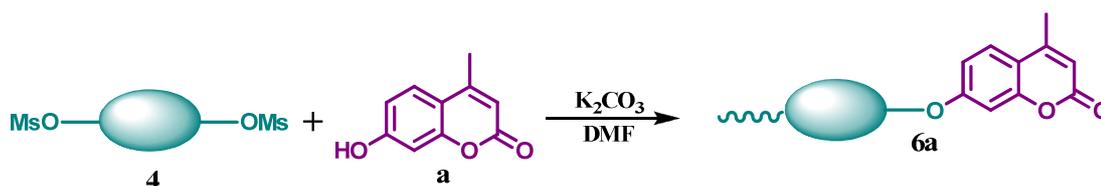
Il composto **3** (1.2 g, 0.24 mmoli) viene portato a fusione sotto vuoto e sotto agitazione, in un bagno d' olio a 100° C per circa un' ora per eliminare l'umidità presente. Si aggiunge poi la DMF (10 ml), il carbonato di potassio (0.07 g, 0.48 mmoli) e infine il composto **c** (0.1 g, 0.48 mmoli).

La miscela viene fatta reagire sotto azoto a 60° C per 36 ore. Al termine si filtra sotto vuoto, per eliminare il sale in eccesso. Il filtrato viene distillato sotto vuoto per eliminare il solvente ed il residuo viene versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale **5c** che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 2.40 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.21 (s, 1H), 6.73 (d, $^3J = 8.50$ Hz, 1H), 7.41 (d, $^3J = 8.50$ Hz, 1H).

Sintesi del composto **6a**



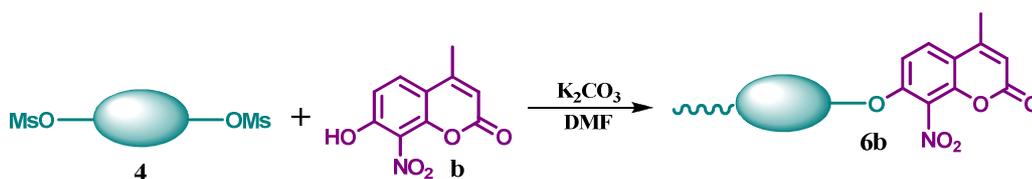
Il composto **4** (2.5 g, 0.52 mmoli) viene portato a fusione sotto vuoto e sotto agitazione, in un bagno d' olio a 100° C per circa un' ora per eliminare l'umidità presente. Si aggiunge poi la DMF (10 ml), il carbonato di potassio (0.29 g, 2.08 mmoli) e infine il composto **a** (0.46 g, 2.6 mmoli).

La miscela viene fatta reagire sotto azoto a 60° C per 36 ore. Al termine si filtra sotto vuoto, per eliminare il sale in eccesso. Il filtrato viene distillato sotto vuoto per eliminare il solvente ed il residuo viene versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale **6a** che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 2.40 (s, 6H), 6.22 (s, 2H), 6.76 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H), 6.90 (d, $^3J = 8.00$ Hz, 2H), 7.93 (d, $^3J = 8.00$ Hz, 2H).

Sintesi del composto **6b**



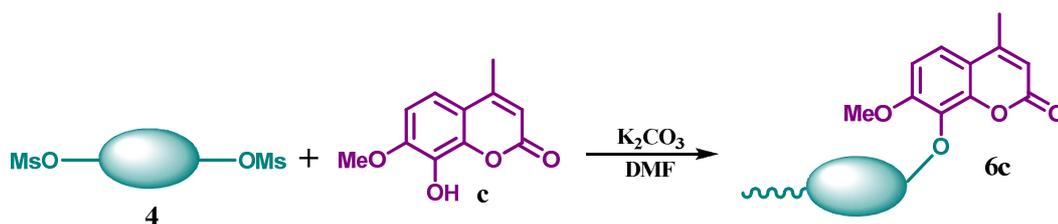
Il composto **4** (1.5 g, 0.32 mmoli) viene portato a fusione sotto vuoto e sotto agitazione, in un bagno d' olio a 100° C per circa un' ora per eliminare l'umidità presente. Si aggiunge poi la DMF (10 ml), il carbonato di potassio (0.18 g, 1.28 mmoli) e infine il composto **b** (0.28 g, 1.28 mmoli).

La miscela viene fatta reagire sotto azoto a 60° C per 36 ore. Al termine si filtra sotto vuoto, per eliminare il sale in eccesso. Il filtrato viene distillato sotto vuoto per eliminare il solvente ed il residuo viene versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale **6b** che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 2.40 (s, 6H), 6.22 (s, 2H), 6.90 (d, $^3J = 8.00$ Hz, 2H), 7.93 (d, $^3J = 8.00$ Hz, 2H).

Sintesi del composto **6c**



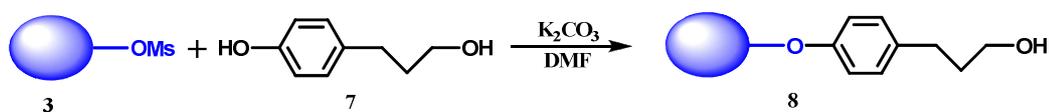
Il composto **4** (0.7 g, 0.15 mmoli) viene portato a fusione sotto vuoto e sotto agitazione, in un bagno d'olio a 100° C per circa un'ora per eliminare l'umidità presente. Si aggiunge poi la DMF (8 ml), il carbonato di potassio (0.08 g, 0.59 mmoli) e infine il composto **c** (0.12 g, 0.59 mmoli).

La miscela viene fatta reagire sotto azoto a 60° C per 36 ore. Al termine si filtra sotto vuoto, per eliminare il sale in eccesso. Il filtrato viene distillato sotto vuoto per eliminare il solvente ed il residuo viene versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale **6c** che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 2.40 (s, 6H), 3.73 (s, 6H), 6.20 (s, 2H), 6.73 (d, $^3J = 8.55$ Hz, 2H), 7.40 (d, $^3J = 8.55$ Hz, 2H).

Sintesi del composto 8

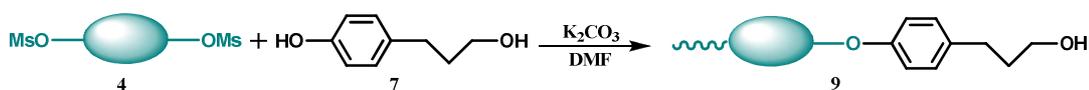


Il composto **3** (10 g, 1.97 mmoli) viene portato a fusione sotto vuoto e sotto agitazione, in un bagno d' olio a 100° C per circa un' ora per eliminare l'umidità presente. Il pallone viene poi posto in un bagno d' olio a 60° C, sotto agitazione e sotto azoto. Si aggiunge la DMF dry (30 ml), il carbonato di cesio (1.92 g, 5.91 mmoli) e il 3-(4-idrossi fenil)-propanolo (0.9 g, 5.91 mmoli). Trascorse 24 ore la reazione viene filtrata sotto vuoto ed il filtrato, previamente concentrato a secchezza, viene ripreso con diclorometano e versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale **8** che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: δ 1.80 (m, $-CH_2-CH_2-OH$), 2.40 (m, $-Ph-CH_2-$), 3.36 (s, $-OCH_3$), 3.60 (m, $-CH_2-OH$), 6.80-7.20 (dd, ArH).

Sintesi del composto 9

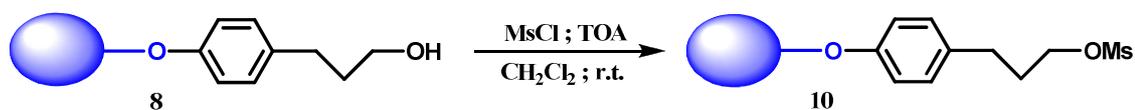


Il composto 4 (5 g, 1.05 mmoli) viene portato a fusione sotto vuoto e sotto agitazione, in un bagno d' olio a 100° C per circa un' ora per eliminare l'umidità presente. Il pallone viene poi posto in un bagno d' olio a 60° C, sotto agitazione e sotto azoto. Si aggiunge la DMF dry (15 ml), il carbonato di potassio (0.87 g, 6.3 mmoli) e il 3-(4-idrossi fenil)-propanolo (0.96 g, 6.3 mmoli). Trascorse 24 ore la reazione viene filtrata sotto vuoto ed il filtrato, previamente concentrato a secchezza, viene ripreso con diclorometano e versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale 9 che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: δ 1.80 (m, -CH₂-CH₂-OH), 2.40 (m, -Ph-CH₂-), 3.60 (m, -CH₂-OH), 6.80-7.20 (dd, ArH).

Sintesi del composto 10



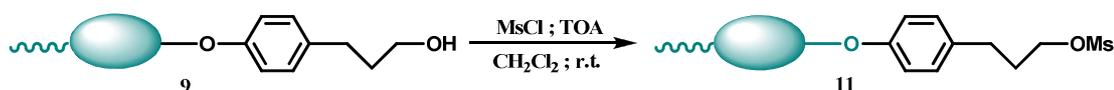
Il composto **8** (8.1 g, 1.58 mmoli) viene portato a fusione sotto vuoto, a 100° C per circa un' ora. Dopo si aggiungono nell' ordine il diclorometano anidro (30 ml), la TOA (2.76 ml, 6.32 mmoli) ed il MsCl (0.37 ml, 4.74 mmoli), quest' ultimo goccia a goccia. Si lascia sotto agitazione per 48 ore.

La miscela viene poi concentrata a secchezza sotto vuoto, il residuo viene ripreso con diclorometano e versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale **10** che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: δ 1.80 (m, -CH₂-CH₂-OMs), 2.40 (m, -Ph-CH₂-), 2.90 (s, -S-CH₃), 3.36 (s, -OCH₃), 3.60 (m, -CH₂-OMs), 6.80-7.20 (dd, ArH).

Sintesi del composto 11



Il composto **9** (5 g, 1.02 mmoli) viene portato a fusione sotto vuoto, a 100° C per circa un' ora. Dopo si aggiungono nell' ordine il diclorometano anidro (20 ml), la TOA (3,57 ml, 8.16 mmoli) ed il MsCl (0.47 ml, 6.12 mmoli), quest' ultimo goccia a goccia. Si lascia sotto agitazione per 48 ore.

La miscela viene poi concentrata a secchezza sotto vuoto, il residuo viene ripreso con diclorometano e versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale **11** che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: δ 1.80 (m, -CH₂-CH₂-OMs), 2.40 (m, -Ph-CH₂-), 2.90 (s, -S-CH₃), 3.60 (m, -CH₂-OMs), 6.80-7.20 (dd, ArH).

Sintesi del composto 12a



Il composto **10** (1 g, 0,12 mmoli) viene portato a fusione in un bagno d' olio a 100° C per circa un ora, sotto agitazione e sotto vuoto. Si aggiunge poi la DMF (5 ml), il carbonato di potassio (0.066 g, 0.48 mmoli) ed infine il composto **a** (0.106 g, 0.6 mmoli).

La miscela viene fatta reagire sotto azoto a 60° C per 36 ore. Al termine si filtra sotto vuoto, per eliminare il sale in eccesso. Il filtrato viene poi distillato per eliminare il solvente, il residuo viene ripreso con diclorometano e versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale **12a** che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 1.81 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 6.10 (d, $^3J = 8.75$ Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.76 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H), 6.89 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H), 6.98 (d, $^3J = 8.75$ Hz, 2H), 7.88 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H).

Sintesi del composto **12b**



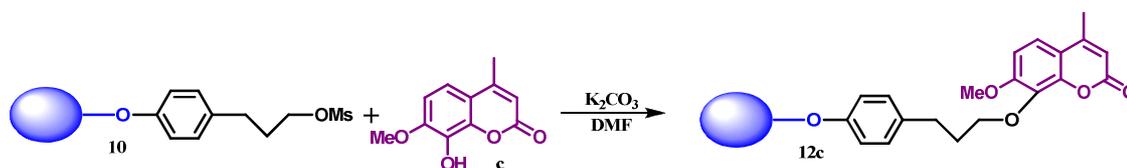
Il composto **10** (1.56 g, 0,3 mmoli) viene portato a fusione in un bagno d' olio a 100° C per circa un ora, sotto agitazione e sotto vuoto. Si aggiunge poi la DMF (8 ml), il carbonato di potassio (0.033 g, 0.6 mmoli) ed infine il composto **b** (0.13 g, 0.6 mmoli).

La miscela viene fatta reagire sotto azoto a 60° C per 36 ore. Al termine si filtra sotto vuoto, per eliminare il sale in eccesso. Il filtrato viene poi distillato sotto vuoto per eliminare il solvente, il residuo viene ripreso con diclorometano e versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale **12b** che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 1.81 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 6.10 (d, $^3J = 8.75$ Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.89 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H), 6.98 (d, $^3J = 8.75$ Hz, 2H), 7.88 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H).

Sintesi del composto **12c**



Il composto **10** (1.27 g, 0,24 mmoli) viene portato a fusione in un bagno d' olio a 100° C per circa un ora, sotto agitazione e sotto vuoto. Si aggiunge poi la DMF (8 ml), il carbonato di potassio (0.07 g, 0.49 mmoli) e infine il composto **c** (0.1 g, 0.49 mmoli).

La miscela viene fatta reagire sotto azoto a 60° C per 36 ore. Al termine si filtra sotto vuoto, per eliminare il sale in eccesso. Il filtrato viene poi distillato sotto vuoto per eliminare il solvente, il residuo viene ripreso con diclorometano e versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale **12c** che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 1.81 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 6.18 (d, $^3J = 8.55$ Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.73 (d, $^3J = 8.45$ Hz, 1H), 6.98 (d, $^3J = 8.55$ Hz, 2H), 7.43 (d, $^3J = 8.45$ Hz, 1H).

Sintesi del composto **13a**



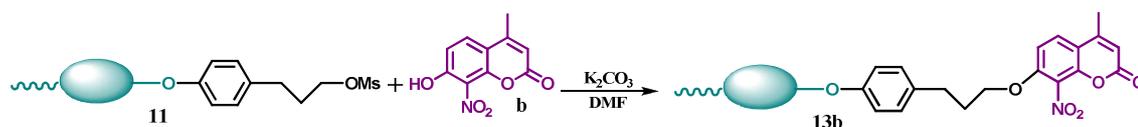
Il composto **11** (3.20 g, 0.63 mmoli) viene portato a fusione in un bagno d'olio a 100° C per circa un ora, sotto agitazione e sotto vuoto. Si aggiunge poi la DMF (15 ml), il carbonato di potassio (0.35 g, 2.52 mmoli) e infine il composto **a** (0.55 g, 3.15 mmoli).

La miscela viene fatta reagire sotto azoto a 60° C per 36 ore. Al termine si filtra sotto vuoto, per eliminare il sale in eccesso. Il filtrato viene poi distillato sotto vuoto per eliminare il solvente, il residuo viene ripreso con diclorometano e versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale **13a** che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 1.84 (m, 4H), 2.40 (s, 6H), 2.75 (m, 4H), 4.03 (m, 4H), 6.17 (s, $^3J = 8.70$ Hz, 2H), 6.30 (s, 2H), 6.76 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H), 6.80 (d, $^3J = 8.05$ Hz, 2H), 6.98 (d, $^3J = 8.70$ Hz, 2H), 7.91(d, $^3J = 8.05$ Hz, 1H).

Sintesi del composto 13b



Il composto **11** (0.89 g, 0,18 mmoli) viene portato a fusione in un bagno d' olio a 100° C per circa un ora, sotto agitazione e sotto vuoto. Si aggiunge poi la DMF (8 ml), il carbonato di potassio (0.10 g, 0.72 mmoli) e infine il composto **b** (0.23 g, 1.6 mmoli).

La miscela viene fatta reagire sotto azoto a 60° C per 36 ore. Al termine si filtra sotto vuoto, per eliminare il sale in eccesso. Il filtrato viene poi distillato sotto vuoto per eliminare il solvente, il residuo viene ripreso con diclorometano e versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale **13b** che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 1.84 (m, 4H), 2.40 (s, 6H), 2.75 (m, 4H), 4.03 (m, 4H), 6.17 (s, $^3J = 8.70$ Hz, 2H), 6.30 (s, 2H), 6.80 (d, $^3J = 8.05$ Hz, 2H), 6.98 (d, $^3J = 8.70$ Hz, 2H), 7.91(d, $^3J = 8.05$ Hz, 1H).

Sintesi del composto **13c**



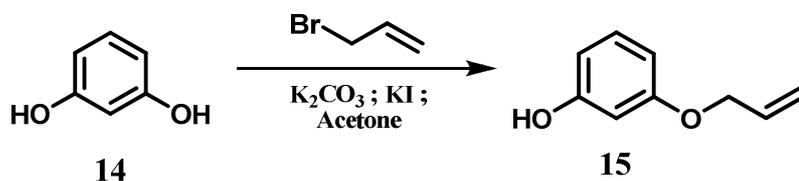
Il composto **11** (0.89 g, 0,18 mmoli) viene portato a fusione in un bagno d' olio a 100° C per circa un ora, sotto agitazione e sotto vuoto. Si aggiunge poi la DMF (8 ml), il carbonato di potassio (0.10 g, 0.72 mmoli) e infine il composto **c** (0.47 g, 3.24 mmoli).

La miscela viene fatta reagire sotto azoto a 60° C per 36 ore. Al termine si filtra sotto vuoto, per eliminare il sale in eccesso. Il filtrato viene poi distillato sotto vuoto per eliminare il solvente, il residuo viene ripreso con diclorometano e versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale **13c** che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 1.81 (m, 4H), 2.40 (s, 6H), 2.70 (m, 4H), 3.75 (s, 6H), 3.93(m, 4H), 6.22 (d, $^3J = 8.75$ Hz, 4H), 6.35 (s, 2H), 6.83 (d, $^3J = 8.55$, 2H), 6.98 (d, $^3J = 8.75$ Hz, 4H), 7.38 (d, $^3J = 8.55$ Hz, 2H).

Sintesi del composto 15



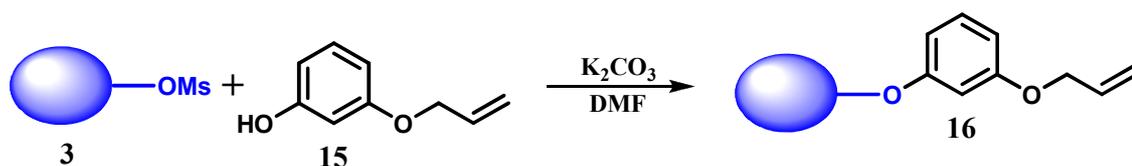
In un pallone sotto agitazione e sotto azoto si pongono il composto 14 (5 g, 45.41 mmoli), il carbonato di potassio (3.32 g, 22.7 mmoli) e lo ioduro di potassio () il tutto in 50 ml di acetone anidro. Aggiungiamo poi goccia a goccia una soluzione costituita dall' allil bromuro (2.75 g, 1.92 ml, 22.7 mmoli), in 30 ml di acetone anidro. Si lascia il tutto sotto agitazione a refluxo per 5 ore, seguendo la reazione tramite TLC.

Al termine la sospensione viene filtrata e concentrata sotto vuoto ottenendo un olio giallo 15. Tale grezzo viene purificato tramite cromatografia su gel di silice, eluendo con diclorometano/etere di petrolio 80/1.

Dati analitici:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 4.50 (s, -O- $\underline{\text{CH}}_2$ -), 5.10 (d, - $\underline{\text{CH}}_2$), 5.70 (d, - $\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 6.20-6.95 (m, Ar $\underline{\text{H}}$).

Sintesi del composto 16

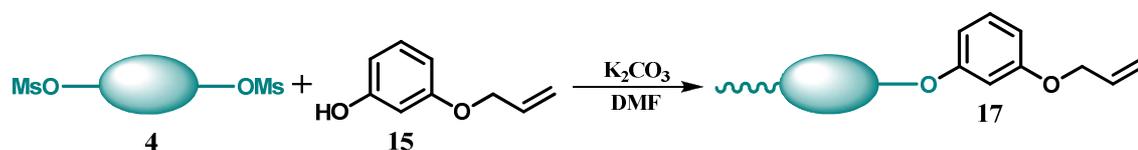


Il composto **3** (2 g, 0.39 mmoli) viene portato a fusione sotto vuoto, in un bagno d'olio a 100° C per un ora. In seguito aggiungiamo nell'ordine la DMF anidra (10 ml), il carbonato di potassio (0.16 g, 1.17 mmoli) ed il composto **15** (0.18 g, 1.17 mmoli). La reazione viene condotta sotto agitazione e sotto azoto a 60° C per 24 ore. Al termine si filtra sotto vuoto per eliminare il sale in eccesso ed il filtrato, previamente distillato, viene ripreso con diclorometano e versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale **16** che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: δ 4.50 (s, -O-CH₂-), 5.10 (d, -CH₂), 5.70 (d, -CH=CH₂), 6.20-6.95 (m, ArH).

Sintesi del composto 17

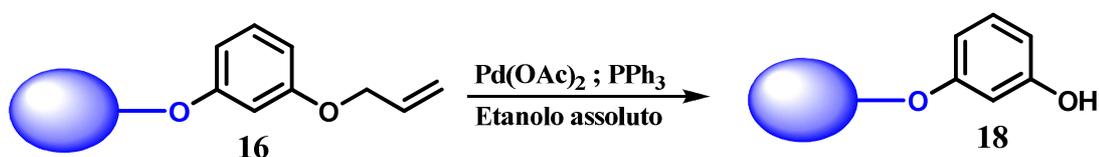


Il composto **4** (2 g, 0.42 mmoli) viene portato a fusione sotto vuoto, in un bagno d'olio a 100° C per un'ora. In seguito aggiungiamo nell'ordine la DMF anidra (10 ml), il carbonato di potassio (0.34 g, 2.46 mmoli) ed il composto **15** (0.37 g, 2.46 mmoli). La reazione viene condotta sotto agitazione e sotto azoto a 60° C per 24 ore. Al termine si filtra sotto vuoto per eliminare i sali in eccesso ed il filtrato, previamente distillato, viene ripreso con diclorometano e versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale **17** che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 4.40 (*d*, $^3J = 5.32$ Hz, 4H), 5.27 (*d*, $^3J = 10.5$ Hz, 2H), 5.50 (*d*, $^3J = 17.1$ Hz, 2H), 6.10 (*m*, $^3J = 5.32$ Hz, $^3J_{trans} = 17.1$ Hz, $^3J_{cis} = 10.5$ Hz, 2H), 6.28 (*d*, $^3J = 8.12$ Hz, 4H), 6.40 (*d*, $^3J = 8.03$ Hz, 2H), 6.58 (*s*, $^4J = 2.57$ Hz with H_{meta} , 2H), 6.99 (*t*, $^3J = 8.12$ Hz and $^3J = 8.03$ Hz, 2H).

Sintesi del composto 18

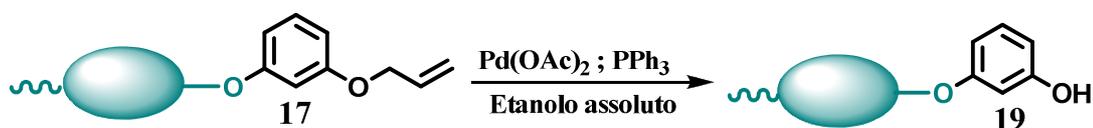


In un pallone si pone il composto 16 (1.75 g, 0.34 mmoli) e 15 ml di etanolo assoluto. Dopo completo discioglimento si aggiunge il palladio acetato (0.015 g, 0.07 mmoli) e la trifenilfosfina (0.02 g, 0.08 mmoli). Si lascia a refluxo per 24 ore e dopo si raffredda a temperatura ambiente. Il grezzo viene filtrato, sotto vuoto, su celite e concentrato. Il solido viene ripreso con diclorometano e versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale 18 che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 2.40 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 6.80 (s, ⁴J = 2.43 Hz, 1H), 6.90 (d, ³J = 8.50 Hz, ⁴J = 2.43 Hz, 1H), 7.60 (s, ³J = 8.50 Hz, 1H).

Sintesi del composto 19

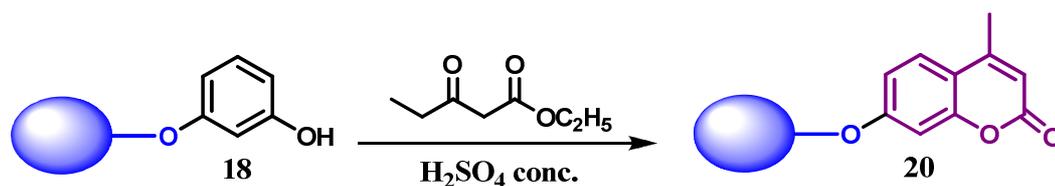


In un pallone si pone il composto **17** (2.70 g, 0.55 mmoli) e 15 ml di etanolo assoluto. Dopo completo discioglimento si aggiunge il palladio acetato (0.025 g, 0.11 mmoli) e la trifenilfosfina (0.12 g, 0.48 mmoli). Si lascia a refluxo per 24 ore e dopo si raffredda a temperatura ambiente. Il grezzo viene filtrato, sotto vuoto, su celite e concentrato. Il solido viene ripreso con diclorometano e versato in etere etilico raffreddato a 0° C, portando alla precipitazione del prodotto finale **19** che viene isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 6.40 (*d*, ³*J* = 8.00 Hz, 2H), 6.53 (*s*, ⁴*J* = 2.59 Hz with H_{meta}, 2H), 7.02 (*t*, ³*J* = 8.17 Hz and ³*J* = 8.00 Hz, 2H).

Sintesi del composto 20

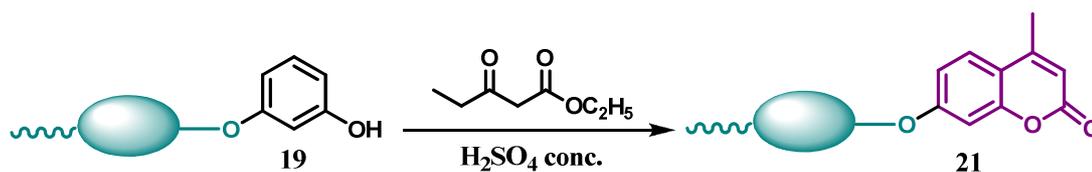


Un pallone contenente il composto **18** (0.88 g, 0.173 mmoli) viene posto in un bagno di ghiaccio e quindi addizionato di acido solforico 12M (10 ml). Dopo completo discioglimento viene aggiunto, goccia a goccia, l' acetoacetato di etile (0.087 ml, 0.09 g, 0.692 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in circa 10 g di ghiaccio e lasciata sotto agitazione sino a completo discioglimento. La miscela ottenuta viene estratta più volte con diclorometano, anidrificata, concentrata e ripresa nuovamente con diclorometano. A questo punto si versa in etere etilico raffreddato a 0°C , ottenendo tramite filtrazione su setto poroso il prodotto **20** come solido bianco.

Dati analitici:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: 2.40 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 6.76 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H), 6.95 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H), 7.91 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H).

Sintesi del composto 21

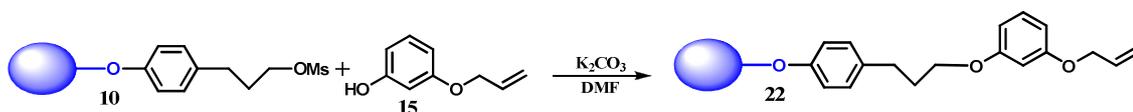


Un pallone contenente il composto **19** (0.9 g, 0.188 mmoli) viene posto in un bagno di ghiaccio e quindi addizionato di acido solforico 12M (10 ml). Dopo completo discioglimento viene aggiunto, goccia a goccia, l' acetoacetato di etile (0.194 ml, 0.2 g, 0.15 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in circa 10 g di ghiaccio e lasciata sotto agitazione sino a completo discioglimento. La miscela ottenuta viene estratta più volte con diclorometano, anidrificata, concentrata e ripresa nuovamente con diclorometano. A questo punto si versa in etere etilico raffreddato a 0°C , ottenendo tramite filtrazione su setto poroso il prodotto **21** come solido bianco.

Dati analitici:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: 2.40 (s, 6H), 6.22 (s, 2H), 6.76 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H), 6.90 (d, $^3J = 8.00$ Hz, 2H), 7.93 (d, $^3J = 8.00$ Hz, 2H).

Sintesi del composto 22

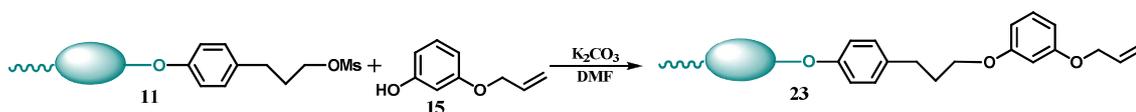


Il composto **10** (3 g, 0.57 mmoli) viene portato a fusione sotto vuoto, in un bagno d' olio a 100° C per un ora. In seguito aggiungiamo nell' ordine la DMF anidra (10 ml), il carbonato di potassio (0.16 g, 1.14 mmoli) ed il composto **15** (0.17 g, 1.14 mmoli). La reazione viene condotta sotto agitazione e sotto azoto a 60° C per 24 ore. Al termine si filtra sotto vuoto per eliminare i sali in eccesso ed il filtrato, previamente distillato, viene ripreso con diclorometano e precipitato con etere etilico raffreddato a 0° C, ottenendo tramite filtrazione su setto poroso il prodotto **22** come solido bianco.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 1.81 (*m*, 2H), 2.55 (*d*, $^3J= 7.50$ Hz, 2H), 3.36 (*s*, 3H), 3.92 (*t*, $^3J= 6.40$ Hz, 2H), 4.51 (*d*, $^3J= 5.27$ Hz, 2H), 5.27 (*d*, $^3J= 10.3$ Hz, 1H), 5.40 (*d*, $^3J= 17.0$ Hz, 1H), 6.15 (*m*, $^3J = 5.27$ Hz, $^3J_{trans}= 17.0$ Hz, $^3J_{cis} = 9.90$ Hz, 1H), 6.50 (*d*, $^3J= 8.75$ Hz, 2H), 6.61 (*s*, 1H), 6.83 (*d*, $^3J= 8.03$ Hz, 2H), 7.09 (*d*, $^3J= 8.75$ Hz, 2H), 7.20 (*d*, $^3J= 8.03$ Hz, 1H).

Sintesi del composto 23

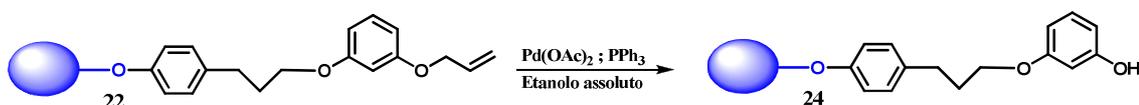


Il composto **11** (1.26 g, 0.25 mmoli) viene portato a fusione sotto vuoto, in un bagno d' olio a 100° C per un ora. In seguito aggiungiamo nell' ordine la DMF anidra (8 ml), il carbonato di potassio (0.14 g, 1 mmoli) ed il composto **15** (1.15 g, 1 mmoli). La reazione viene condotta sotto agitazione e sotto azoto a 60° C per 24 ore. Al termine si filtra sotto vuoto per eliminare i sali in eccesso ed il filtrato, previamente distillato, viene ripreso con diclorometano e precipitato con etere etilico raffreddato a 0° C, ottenendo tramite filtrazione su setto poroso il prodotto **23** come solido bianco.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 1.81 (*m*, 4H), 2.50 (*d*, $^3J= 7.70$ Hz, 4H), 3.92 (*t*, $^3J= 6.42$ Hz, 4H), 4.48 (*d*, $^3J= 5.20$ Hz, 4H), 5.27 (*d*, $^3J= 10.3$ Hz, 2H), 5.50 (*d*, $^3J= 17.27$ Hz, 2H), 6.05 (*m*, $^3J = 5.20$ Hz, $^3J_{trans}= 17.27$ Hz, $^3J_{cis} = 9.90$ Hz, 2H), 6.55 (*d*, $^3J= 8.70$ Hz, 4H), 6.61 (*s*, 2H), 6.83 (*d*, $^3J= 8.01$ Hz, 4H), 7.09 (*d*, $^3J= 8.70$ Hz, 4H), 7.20 (*d*, $^3J= 8.01$ Hz, 2H).

Sintesi del composto 24

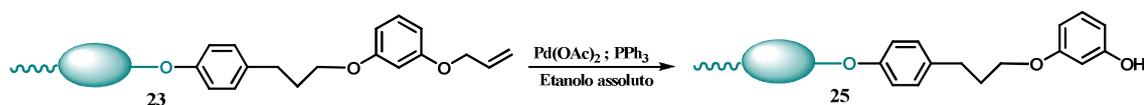


In un pallone si pone il composto **22** (1.64 g, 0.31 mmoli) e 10 ml di etanolo assoluto. Dopo completo discioglimento si aggiunge il palladio acetato (0.014 g, 0.068 mmoli) e la trifenilfosfina (0.071 g, 0.27 mmoli). Si lascia a refluxo per 24 ore e dopo si raffredda a temperatura ambiente. Il grezzo viene filtrato, sotto vuoto, su celite e concentrato. Il solido viene ripreso con diclorometano e precipitato con etere etilico raffreddato a 0° C, ottenendo tramite filtrazione su setto poroso il prodotto **24** come solido bianco.

Dati analitici:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 1.81 (*m*, 2H), 2.55 (*d*, ³J= 7.50 Hz, 2H), 3.36 (*s*, 3H), 3.92 (*t*, ³J= 6.40 Hz, 2H), 6.50 (*d*, ³J= 8.75 Hz, 2H), 6.61 (*s*, 1H), 6.83 (*d*, ³J= 8.03 Hz, 2H), 7.09 (*d*, ³J= 8.75 Hz, 2H), 7.20 (*d*, ³J= 8.03 Hz, 1H).

Sintesi del composto 25

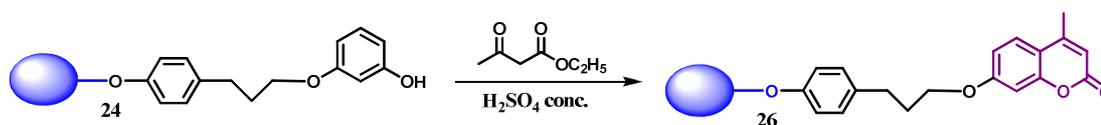


In un pallone si pone il composto **23** (1.02 g, 0.20 mmoli) e 10 ml di etanolo assoluto. Dopo completo discioglimento si aggiunge il palladio acetato (0.009 g, 0.04 mmoli) e la trifenilfosfina (0.012 g, 0.045 mmoli). Si lascia a refluxo per 24 ore e dopo si raffredda a temperatura ambiente. Il grezzo viene filtrato, sotto vuoto, su celite e concentrato. Il solido viene ripreso con diclorometano e precipitato con etere etilico raffreddato a 0° C, ottenendo tramite filtrazione su setto poroso il prodotto **25** come solido bianco.

Dati analitici:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: 1.81 (*m*, 2H), 2.55 (*d*, $^3J= 7.50$ Hz, 2H), 3.92 (*t*, $^3J= 6.40$ Hz, 2H), 6.50 (*d*, $^3J= 8.75$ Hz, 2H), 6.61 (*s*, 1H), 6.83 (*d*, $^3J= 8.03$ Hz, 2H), 7.09 (*d*, $^3J= 8.75$ Hz, 2H), 7.20 (*d*, $^3J= 8.03$ Hz, 1H).

Sintesi del composto 26

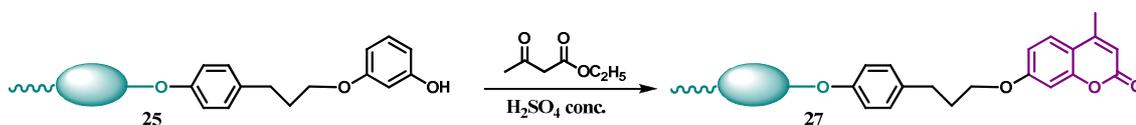


Un pallone contenente il composto **24** (0.6 g, 0.115 mmoli) viene posto in un bagno di ghiaccio e quindi addizionato di acido solforico 12M (10 ml). Dopo completo discioglimento viene aggiunto, goccia a goccia, l' acetoacetato di etile (0.087 ml, 0.09 g, 0.692 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in circa 10 g di ghiaccio e lasciata sotto agitazione sino a completo discioglimento. La miscela ottenuta viene estratta più volte con diclorometano, anidrificata, concentrata e ripresa nuovamente con diclorometano. A questo punto si versa in etere etilico raffreddato a 0°C , ottenendo tramite filtrazione su setto poroso il prodotto **26** come solido bianco.

Dati analitici:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: 1.81 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 6.10 (d, $^3J = 8.75$ Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.76 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H), 6.89 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H), 6.98 (d, $^3J = 8.75$ Hz, 2H), 7.88 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H).

Sintesi del composto 27

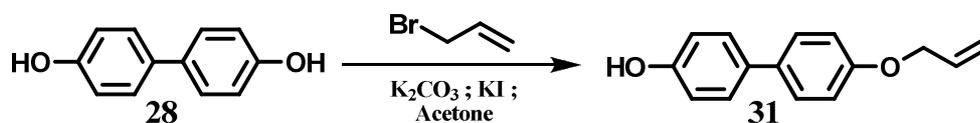


Un pallone contenente il composto **25** (0.4 g, 0.08 mmoli) viene posto in un bagno di ghiaccio e quindi addizionato di acido solforico 12M (5 ml). Dopo completo discioglimento viene aggiunto, goccia a goccia, l' acetoacetato di etile (0.079 ml, 0.08 g, 0.64 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in circa 10 g di ghiaccio e lasciata sotto agitazione sino a completo discioglimento. La miscela ottenuta viene estratta più volte con diclorometano, anidrificata, concentrata e ripresa nuovamente con diclorometano. A questo punto si versa in etere etilico raffreddato a a 0° C, ottenendo tramite filtrazione su setto poroso il prodotto **27** come solido bianco.

Dati analitici:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 1.84 (m, 4H), 2.40 (s, 6H), 2.75 (m, 4H), 4.03 (m, 4H), 6.17 (s, ³J = 8.70 Hz, 2H), 6.30 (s, 2H), 6.76 (d, ³J = 8.09 Hz, 1H), 6.80 (d, ³J = 8.05 Hz, 2H), 6.98 (d, ³J = 8.70 Hz, 2H), 7.91(d, ³J = 8.05 Hz, 1H).

Sintesi del composto 31



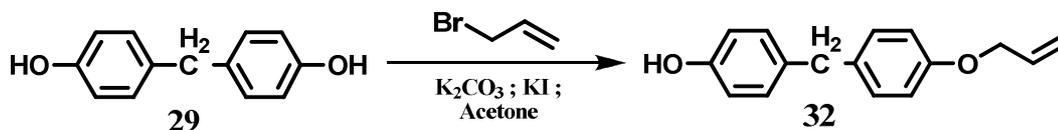
In un pallone sotto azoto e sotto agitazione si pongono: il composto 28 (10 g, 53.70 mmoli), il carbonato di potassio (3.71 g, 26.85 mmoli), lo ioduro di potassio (0.04 g, 0.47 mmoli) in 100 ml di acetone anidro. Aggiungiamo, tramite imbuto sgocciolatore l'allil bromuro (3.24 g, 2.27 ml, 26.85 mmoli) disciolto in 20 ml di acetone anidro. La reazione si lascia andare a refluxo per 4 ore, seguendone l'andamento tramite TLC in gel di silice.

Al termine si filtra la miscela sotto vuoto ed il filtrato, previamente anidrificato, viene concentrato al pulsor. La purificazione è stata effettuata mediante cromatografia, utilizzando gel di silice come fase stazionaria ed eluendo con etere di petrolio/diclorometano in rapporto 4:1.

Dati analitici:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: 4.61 (d, $-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-$, 2H), 5.24 (d, $=\underline{\text{CH}_2}$, 1H), 5.89 (d, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$, 1H), 6.87 (dd, Ar- $\underline{\text{H}}$, 4H), 7.35 (dd, Ar- $\underline{\text{H}}$, 4H).

Sintesi del composto 32



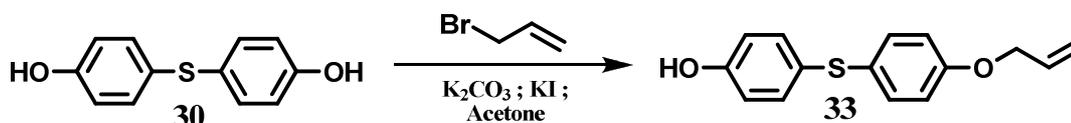
In un pallone sotto azoto e sotto agitazione si pongono: il composto 29 (10 g, 50 mmoli), il carbonato di potassio (3.45 g, 25 mmoli), lo ioduro di potassio (0.05 g, 0.45 mmoli) in 100ml di acetone anidro. Aggiungiamo, tramite imbuto sgocciolatore l'allil bromuro (3.02 g, 2.11 ml, 25 mmoli) disciolto in 20 ml di acetone anidro. La reazione si lascia andare a refluxo per 4 ore, seguendone l'andamento tramite TLC in gel di silice.

Al termine si filtra la miscela sotto vuoto ed il filtrato, previamente anidrificato, viene concentrato al pulsor. La purificazione è stata effettuata mediante cromatografia, utilizzando gel di silice come fase stazionaria ed eluendo con etere di petrolio/diclorometano in rapporto 4:1.

Dati analitici:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: 3.81 (s, Ar-CH₂-Ar, 2H), 4.61 (d, -O-CH₂-, 2H), 5.24 (d, =CH₂, 1H), 5.89 (d, -CH=CH₂, 1H), 6.09 (dd, Ar-H, 4H), 6.93 (dd, Ar-H, 4H).

Sintesi del composto 33



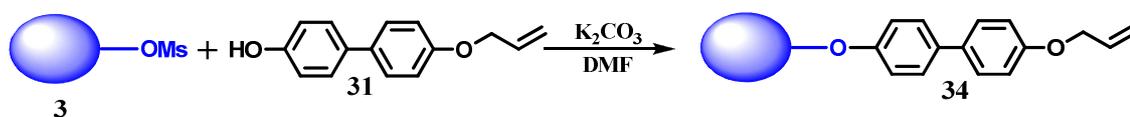
In un pallone sotto azoto e sotto agitazione si pongono: il composto 33 (15 g, 68.72 mmoli), il carbonato di potassio (4.75 g, 34.36 mmoli), lo ioduro di potassio (0.1 g, 0.61 mmoli) in 100ml di acetone anidro. Aggiungiamo, tramite imbuto sgocciolatore l'allil bromuro (4.16 g, 2.9 ml, 34.36 mmoli) disciolto in 20 ml di acetone anidro. La reazione si lascia andare a refluxo per 4 ore, seguendone l'andamento tramite TLC in gel di silice.

Al termine si filtra la miscela sotto vuoto ed il filtrato, previamente anidrificato, viene concentrato al pulsor. La purificazione è stata effettuata mediante cromatografia, utilizzando gel di silice come fase stazionaria ed eluendo con etere di petrolio/diclorometano in rapporto 4:1.

Dati analitici:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: 4.61 (d, $-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-$, 2H), 5.24 (d, $=\underline{\text{CH}_2}$, 1H), 5.89 (d, $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$, 1H), 6.53 (dd, Ar- $\underline{\text{H}}$, 4H), 7.07 (dd, Ar- $\underline{\text{H}}$, 4H).

Sintesi del composto 34

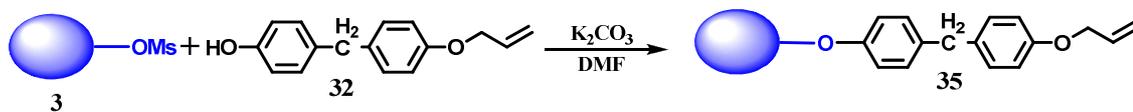


Il composto 3 (6.70 g, 1.32 mmoli) viene portato a fusione alla temperatura di 100° C, sotto vuoto per eliminare l'umidità presente. In seguito si aggiunge nell'ordine: la DMF anidra (20 ml), in modo da ottenere una miscela omogenea; Il carbonato di potassio (0.54 g, 3.97 mmoli) ed il composto 31 (0.90 g, 3.97 mmoli). La reazione viene lasciata sotto agitazione, in ambiente di azoto e a refluxo per 24 ore. La miscela viene poi filtrata sotto vuoto, per eliminare il carbonato di potassio e la DMF distillata sotto vuoto. Il residuo è stato ripreso con diclorometano e quindi versato in etere etilico, raffreddato a zero gradi. Si osserva la precipitazione di un solido bianco 34 che viene poi isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 3.36 (s, -O-CH $\underline{3}$), 4.61 (d, -O-CH $\underline{2}$ -, 2H), 5.24 (d, =CH $\underline{2}$, 1H), 5.89 (d, -CH=CH $\underline{2}$, 1H), 6.87 (dd, Ar-H $\underline{4}$, 4H), 7.35 (dd, Ar-H $\underline{4}$, 4H).

Sintesi del composto 35

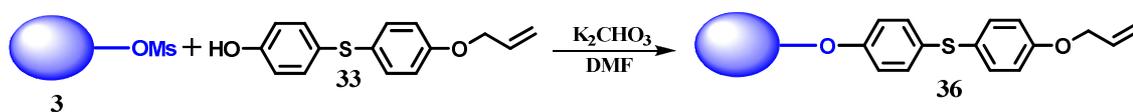


Il composto **3** (4.29 g, 0.97 mmoli) viene portato a fusione alla temperatura di $100^\circ C$, sotto vuoto per eliminare l'umidità presente. In seguito si aggiunge nell'ordine: la DMF anidra (15 ml), in modo da ottenere una miscela omogenea; Il carbonato di potassio (0.4 g, 2.92 mmoli) ed il composto **32** (0.70 g, 2.92 mmoli). La reazione viene lasciata sotto agitazione, in ambiente di azoto e a refluxo per 24 ore. La miscela viene poi filtrata sotto vuoto, per eliminare il carbonato di potassio e la DMF distillata sotto vuoto. Il residuo è stato ripreso con diclorometano e quindi versato in etere etilico, raffreddato a zero gradi. Si osserva la precipitazione di un solido bianco **35** che viene poi isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 3.36 (s, $-O-\underline{CH}_3$), 3.81 (s, $Ar-\underline{CH}_2-$ Ar, 2H), 4.61 (d, $-O-\underline{CH}_2-$, 2H), 5.24 (d, $=\underline{CH}_2$, 1H), 5.89 (d, $-\underline{CH}=\underline{CH}_2$, 1H), 6.09 (dd, $Ar-\underline{H}$, 4H), 6.93 (dd, $Ar-\underline{H}$, 4H).

Sintesi del composto 36

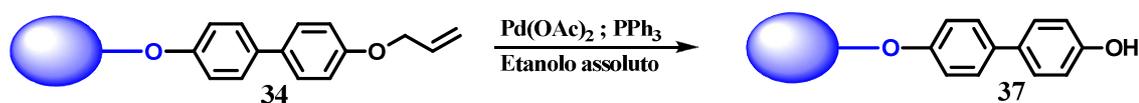


Il composto **3** (5.30 g, 1.04 mmoli) viene portato a fusione alla temperatura di 100° C, sotto vuoto per eliminare l'umidità presente. In seguito si aggiunge nell'ordine: la DMF anidra (20 ml), in modo da ottenere una miscela omogenea; Il carbonato di potassio (0.43 g, 3.12 mmoli) ed il composto **33** (0.80 g, 3.12 mmoli). La reazione viene lasciata sotto agitazione, in ambiente di azoto e a refluxo per 24 ore. La miscela viene poi filtrata sotto vuoto, per eliminare il carbonato di potassio e la DMF distillata sotto vuoto. Il residuo è stato ripreso con diclorometano e quindi versato in etere etilico, raffreddato a zero gradi. Si osserva la precipitazione di un solido bianco **36** che viene poi isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: δ 3.36 (s, -O-CH₃), 4.61 (d, -O-CH₂-, 2H), 5.24 (d, =CH₂, 1H), 5.89 (d, -CH=CH₂, 1H), 6.53 (dd, Ar-H, 4H), 7.07 (dd, Ar-H, 4H).

Sintesi del composto 37

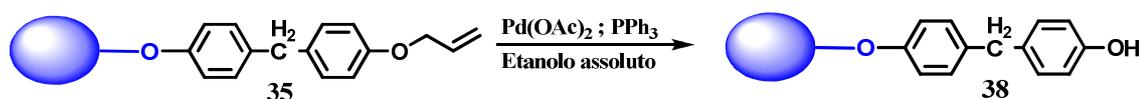


In un pallone si pongono il composto 34 (6.9 g, 1.32 mmoli) e 30 ml di etanolo assoluto. Si aggiungono poi l'acetato di palladio (0.03 g, 0.13 mmoli) e la trifenilfosfina (0.09 g, 0.33 mmoli). Si lascia in agitazione, in ambiente di azoto e a refluxo per 24 ore. Al termine si lascia raffreddare a temperatura ambiente e si filtra, sotto vuoto, su celite. Il filtrato è stato poi concentrato ed il solido ripreso con dlorometano. Infine si precipita in etere etilico raffreddato a zero gradi e si filtra su setto poroso isolando così il composto 37.

Dati analitici:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 3.36 (s, -O-CH₃), 6.87 (dd, Ar-H, 4H), 7.35 (dd, Ar-H, 4H).

Sintesi del composto 38

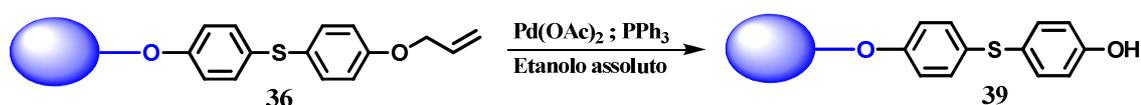


In un pallone si pongono il composto **35** (2.3 g, 0.44 mmoli) e 10 ml di etanolo. Si aggiungono poi l'acetato di palladio (0.02 g, 0.09 mmoli) e la trifenilfosfina (0.06 g, 0.22 mmoli). Si lascia in agitazione, in ambiente di azoto e a refluxo per 24 ore. Al termine si lascia raffreddare a temperatura ambiente e si filtra su celite sotto vuoto. Il filtrato è stato poi concentrato ed il solido ripreso con dlorometano. Infine si precipita in etere etilico raffreddato a zero gradi e si filtra su setto poroso isolando così il composto **38**.

Dati analitici:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: δ 3.36 (s, -O-CH₃), 3.81 (s, Ar-CH₂-Ar, 2H), 6.09 (dd, Ar-H, 4H), 6.93 (dd, Ar-H, 4H).

Sintesi del composto 39

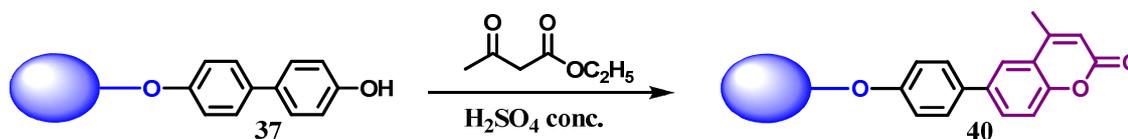


In un pallone si pongono il composto 36 (6.4 g, 1.22 mmoli) e 30ml di etanolo. Si aggiungono poi l'acetato di palladio (0.03 g, 0.15 mmoli) e la trifenilfosfina (0.12 g, 0.45 mmoli). Si lascia in agitazione, in ambiente di azoto e a refluxo per 24 ore. Al termine si lascia raffreddare a temperatura ambiente e si filtra su celite sotto vuoto. Il filtrato è stato poi concentrato ed il solido ripreso con dlorometano. Infine si precipita in etere etilico raffreddato a zero gradi e si filtra su setto poroso isolando così il composto 38.

Dati analitici:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 3.36 (s, -O-CH₃), 6.53 (dd, Ar-H₁, 4H), 7.07 (dd, Ar-H₂, 4H).

Sintesi del composto 40

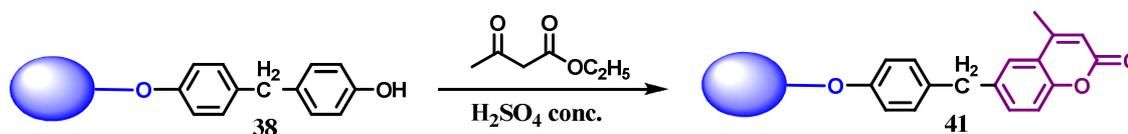


In un pallone contenente il composto **37** (3.42 g, 0.66 mmoli) ed immerso in bagno di ghiaccio, si aggiungono 25 ml di H_2SO_4 , sino a completo di scioglimento e goccia a goccia l'acetoacetato di etile (0.33 ml, 0.34 g, 2.64 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in poco ghiaccio (circa 10 g) e lasciata in agitazione sino a fusione del ghiaccio per circa dieci minuti. La miscela viene ora estratta più volte con diclorometano, anidrificata con solfato di sodio, filtrata per gravità e concentrata sotto vuoto. Si riprende, infine, con poco diclorometano e si versa in etere etilico, raffreddato a zero gradi, ottenendo così la precipitazione del prodotto **40** che viene isolato per filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 1.71 (s, =C- $\underline{\text{CH}_3}$, 3H), 3.36 (s, - $\underline{\text{OCH}_3}$, 3H), 5.90 (s, = $\underline{\text{CH}}$ -, 1H), 6.83 (m, Ar- $\underline{\text{H}}$, 2H), 7.08 (m, Ar- $\underline{\text{H}}$, 1H), 7.40 (m, Ar- $\underline{\text{H}}$, 4H).

Sintesi del composto 41

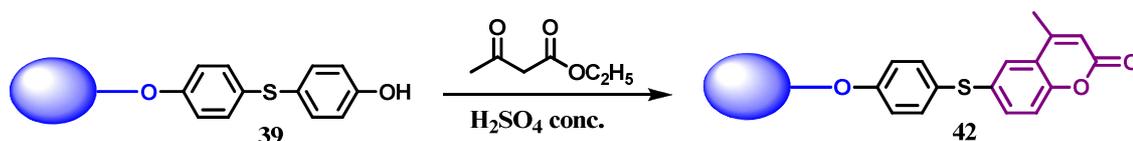


In un pallone contenente il composto **38** (1.4 g, 0.27 mmoli) ed immerso in bagno di ghiaccio, si aggiungono 15 ml di H_2SO_4 , sino a completo di scioglimento e goccia a goccia l'acetoacetato di etile (0.13 ml, 0.14 g, 1.08 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in poco ghiaccio (circa 5 g) e lasciata in agitazione sino a fusione del ghiaccio per circa dieci minuti. La miscela viene ora estratta più volte con diclorometano, anidrificata con solfato di sodio, filtrata per gravità e concentrata sotto vuoto. Si riprende, infine, con poco diclorometano e si versa in etere etilico, raffreddato a zero gradi, ottenendo così la precipitazione del prodotto **41** che viene isolato per filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 1.71 (s, =C-CH₃, 3H), 3.36 (s, -OCH₃, 3H), 3.83 (s, Ar-CH₂-Ar, 2H), 5.90 (s, =CH-, 1H), 6.65 (m, Ar-H, 2H), 6.95 (m, Ar-H, 5H).

Sintesi del composto 42

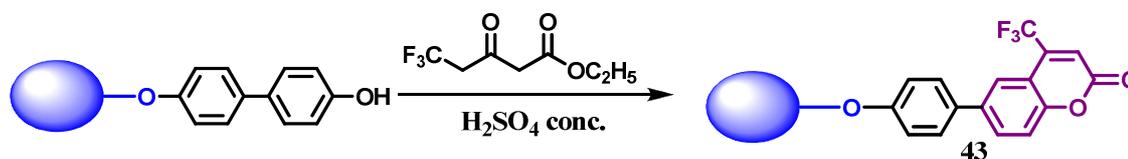


In un pallone contenente il composto **39** (2.98 g, 0.57 mmoli) ed immerso in bagno di ghiaccio, si aggiungono 25 ml di H_2SO_4 , sino a completo di scioglimento e goccia a goccia l'acetoacetato di etile (0.29 ml, 0.30 g, 2.29 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in poco ghiaccio (circa 10 g) e lasciata in agitazione sino a fusione del ghiaccio per circa dieci minuti. La miscela viene ora estratta più volte con diclorometano, anidrificata con solfato di sodio, filtrata per gravità e concentrata sotto vuoto. Si riprende, infine, con poco diclorometano e si versa in etere etilico, raffreddato a zero gradi, ottenendo così la precipitazione del prodotto **42** che viene isolato per filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 1.71 (s, =C- $\underline{\text{CH}}_3$, 3H), 3.36 (s, - $\underline{\text{OCH}}_3$, 3H), 5.90 (s, = $\underline{\text{CH}}$ -, 1H), 6.57 (m, Ar- $\underline{\text{H}}$, 2H), 7.09 (m, Ar- $\underline{\text{H}}$, 5H).

Sintesi del composto 43

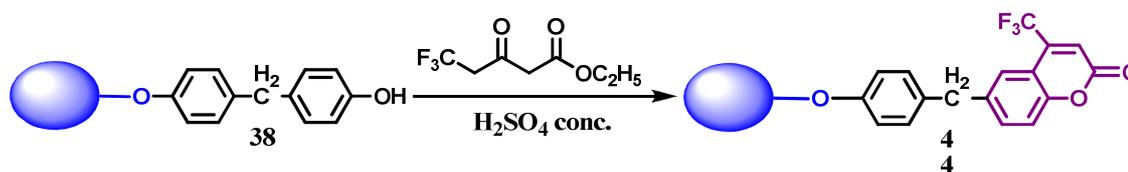


In un pallone contenente il composto **37** (0.8 g, 0.15 mmoli) ed immerso in bagno di ghiaccio, si aggiungono 10 ml di H₂SO₄, sino a completo di scioglimento e goccia a goccia il 4,4,4-trifluoro acetoacetato di etile (0.11 ml, 0.14 g, 0.6 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in poco ghiaccio (circa 5 g) e lasciata in agitazione sino a fusione del ghiaccio per circa dieci minuti. La miscela viene ora estratta più volte con diclorometano, anidrificata con solfato di sodio, filtrata per gravità e concentrata sotto vuoto. Si riprende, infine, con poco diclorometano e si versa in etere etilico, raffreddato a zero gradi, ottenendo così la precipitazione del prodotto **43** che viene isolato per filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: δ 3.36 (s, -OCH₃, 3H), 6.73 (s, =CH-, 1H), 6.83 (m, Ar-H, 2H), 7.08 (m, Ar-H, 1H), 7.40 (m, Ar-H, 4H).

Sintesi del composto 44

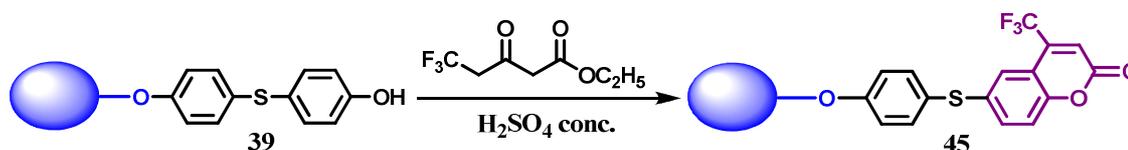


In un pallone contenente il composto **38** (1.10 g, 0.211 mmoli) ed immerso in bagno di ghiaccio, si aggiungono 12 ml di H_2SO_4 , sino a completo di scioglimento e goccia a goccia il 4,4,4-trifluoro acetoacetato di etile (0.12 ml, 0.15 g, 0.84 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in poco ghiaccio (circa 5 g) e lasciata in agitazione sino a fusione del ghiaccio per circa dieci minuti. La miscela viene ora estratta più volte con diclorometano, anidrificata con solfato di sodio, filtrata per gravità e concentrata sotto vuoto. Si riprende, infine, con poco diclorometano e si versa in etere etilico, raffreddato a zero gradi, ottenendo così la precipitazione del prodotto **44** che viene isolato per filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 3.36 (s, $-\text{OCH}_3$, 3H), 3.83 (s, Ar- CH_2 -Ar, 2H), 6.65 (m, Ar-H, 2H), 6.73 (s, $=\text{CH}-$, 1H), 6.95 (m, Ar-H, 5H).

Sintesi del composto 45

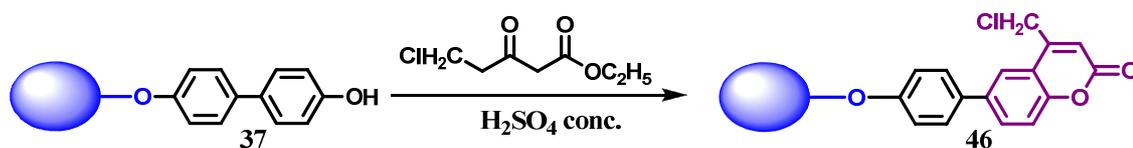


In un pallone contenente il composto **39** (1.10 g, 0.212 mmoli) ed immerso in bagno di ghiaccio, si aggiungono 12 ml di H_2SO_4 , sino a completo di scioglimento e goccia a goccia il 4,4,4-trifluoro acetoacetato di etile (0.12 ml, 0.15 g, 0.84 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in poco ghiaccio (circa 5 g) e lasciata in agitazione sino a fusione del ghiaccio per circa dieci minuti. La miscela viene ora estratta più volte con diclorometano, anidrificata con solfato di sodio, filtrata per gravità e concentrata sotto vuoto. Si riprende, infine, con poco diclorometano e si versa in etere etilico, raffreddato a zero gradi, ottenendo così la precipitazione del prodotto **45** che viene isolato per filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 3.36 (s, $-\text{OCH}_3$, 3H), 6.57 (m, Ar-H, 2H), 6.73 (s, $=\text{CH}-$, 1H), 7.09 (m, Ar-H, 5H).

Sintesi del composto 46

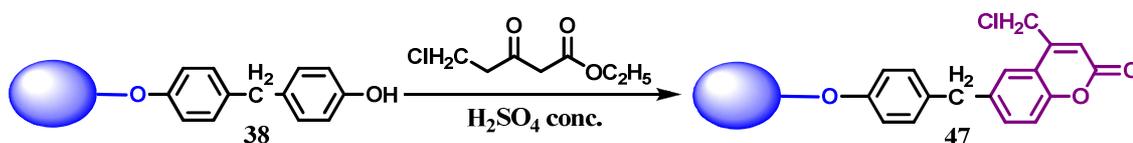


In un pallone contenente il composto 37 (1.10 g, 0.212 mmoli) ed immerso in bagno di ghiaccio, si aggiungono 12 ml di H_2SO_4 , sino a completo di scioglimento e goccia a goccia il 4-cloro acetoacetato di etile (0.12 ml, 0.14 g, 0.84 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in poco ghiaccio (circa 5 g) e lasciata in agitazione sino a fusione del ghiaccio per circa dieci minuti. La miscela viene ora estratta più volte con diclorometano, anidrificata con solfato di sodio, filtrata per gravità e concentrata sotto vuoto. Si riprende, infine, con poco diclorometano e si versa in etere etilico, raffreddato a zero gradi, ottenendo così la precipitazione del prodotto 46 che viene isolato per filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 3.36 (s, $-\text{OCH}_3$, 3H), 4.05 (s, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, 2H), 6.17 (s, $=\text{CH}-$, 1H), 6.83 (m, Ar-H, 2H), 7.08 (m, Ar-H, 1H), 7.40 (m, Ar-H, 4H).

Sintesi del composto 47

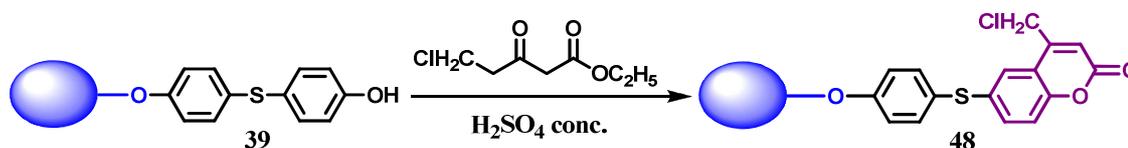


In un pallone contenente il composto **38** (1.10 g, 0.211 mmoli) ed immerso in bagno di ghiaccio, si aggiungono 12 ml di H_2SO_4 , sino a completo di scioglimento e goccia a goccia il 4-cloro acetoacetato di etile (0.12 ml, 0.14 g, 0.84 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in poco ghiaccio (circa 5 g) e lasciata in agitazione sino a fusione del ghiaccio per circa dieci minuti. La miscela viene ora estratta più volte con diclorometano, anidrificata con solfato di sodio, filtrata per gravità e concentrata sotto vuoto. Si riprende, infine, con poco diclorometano e si versa in etere etilico, raffreddato a zero gradi, ottenendo così la precipitazione del prodotto **47** che viene isolato per filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 3.36 (s, $-\text{OCH}_3$, 3H), 3.83 (s, Ar- CH_2 -Ar, 2H), 4.05 (s, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, 2H), 6.17 (s, $=\text{CH}-$, 1H), 6.65 (m, Ar- H , 2H), 6.95 (m, Ar- H , 5H).

Sintesi del composto 48

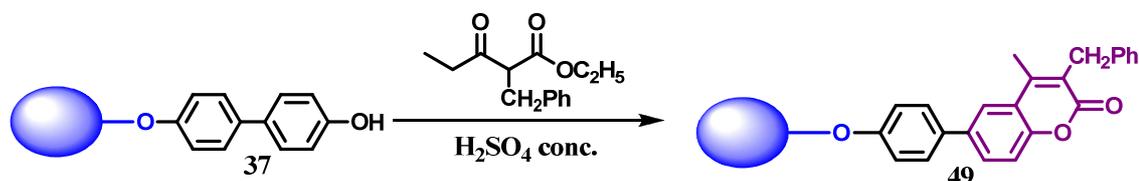


In un pallone contenente il composto **39** (1.10 g, 0.212 mmoli) ed immerso in bagno di ghiaccio, si aggiungono 12 ml di H_2SO_4 , sino a completo di scioglimento e goccia a goccia il 4-cloro acetoacetato di etile (0.12 ml, 0.14 g, 0.84 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in poco ghiaccio (circa 5 g) e lasciata in agitazione sino a fusione del ghiaccio per circa dieci minuti. La miscela viene ora estratta più volte con diclorometano, anidrificata con solfato di sodio, filtrata per gravità e concentrata sotto vuoto. Si riprende, infine, con poco diclorometano e si versa in etere etilico, raffreddato a zero gradi, ottenendo così la precipitazione del prodotto **48** che viene isolato per filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 3.36 (s, $-\text{OCH}_3$, 3H), 4.05 (s, $=\text{C}-\text{CH}_2\text{Cl}$, 3H), 6.17 (s, $=\text{CH}-$, 1H), 6.57 (m, Ar-H, 2H), 7.09 (m, Ar-H, 5H).

Sintesi del composto 49

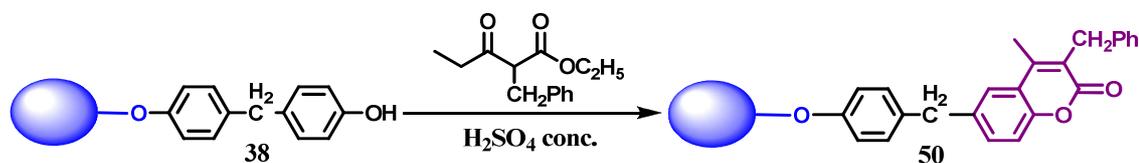


In un pallone contenente il composto **37** (3.42 g, 0.66 mmoli) ed immerso in bagno di ghiaccio, si aggiungono 25 ml di H_2SO_4 , sino a completo di scioglimento e goccia a goccia 2-benzilacetoacetato di etile (0.54 g, 2.64 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in poco ghiaccio (circa 10 g) e lasciata in agitazione sino a fusione del ghiaccio per circa dieci minuti. La miscela viene ora estratta più volte con diclorometano, anidrificata con solfato di sodio, filtrata per gravità e concentrata sotto vuoto. Si riprende, infine, con poco diclorometano e si versa in etere etilico, raffreddato a zero gradi, ottenendo così la precipitazione del prodotto **49** che viene isolato per filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 1.71 (s, =C- CH_3 , 3H), 3.36 (s, - OCH_3 , 3H), 6.57 (m, Ar- H , 2H), 7.09 (m, Ar- H , 5H),), 7.01- 7.24 (m, Ar- H , 5H).

Sintesi del composto 50

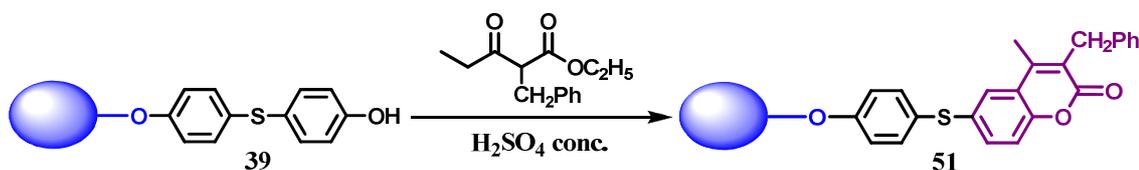


In un pallone contenente il composto **38** (1.4 g, 0.27 mmoli) ed immerso in bagno di ghiaccio, si aggiungono 15 ml di H_2SO_4 , sino a completo di scioglimento e goccia a goccia il 2-benzilacetoacetato di etile (0.22 g, 1.08 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in poco ghiaccio (circa 5 g) e lasciata in agitazione sino a fusione del ghiaccio per circa dieci minuti. La miscela viene ora estratta più volte con diclorometano, anidrificata con solfato di sodio, filtrata per gravità e concentrata sotto vuoto. Si riprende, infine, con poco diclorometano e si versa in etere etilico, raffreddato a zero gradi, ottenendo così la precipitazione del prodotto **50** che viene isolato per filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 1.71 (s, =C-CH₃, 3H), 3.36 (s, -OCH₃, 3H), 3.83 (s, Ar-CH₂-Ar, 2H), 3.22 (s, -CH₂-Ar, 2H), 6.65 (m, Ar-H, 2H), 6.95 (m, Ar-H, 5H), 7.01-7.24 (m, Ar-H, 5H).

Sintesi del composto 51

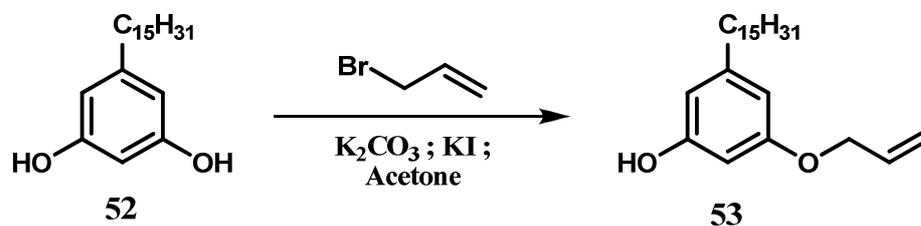


In un pallone contenente il composto **39** (2.98 g, 0.57 mmoli) ed immerso in bagno di ghiaccio, si aggiungono 25 ml di H_2SO_4 , sino a completo di scioglimento e goccia a goccia il 2-benzilacetoacetato di etile (0.47 g, 2.29 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in poco ghiaccio (circa 10 g) e lasciata in agitazione sino a fusione del ghiaccio per circa dieci minuti. La miscela viene ora estratta più volte con diclorometano, anidrificata con solfato di sodio, filtrata per gravità e concentrata sotto vuoto. Si riprende, infine, con poco diclorometano e si versa in etere etilico, raffreddato a zero gradi, ottenendo così la precipitazione del prodotto **51** che viene isolato per filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 1.71 (s, $=\text{C}-\underline{\text{CH}}_3$, 3H), 3.36 (s, $-\text{O}\underline{\text{CH}}_3$, 3H), 3.22 (s, $-\underline{\text{CH}}_2-\text{Ar}$, 2H), 6.57 (m, $\text{Ar}-\underline{\text{H}}$, 2H), 7.09 (m, $\text{Ar}-\underline{\text{H}}$, 5H), 7.01-7.24 (m, $\text{Ar}-\underline{\text{H}}$, 5H).

Sintesi del composto 53



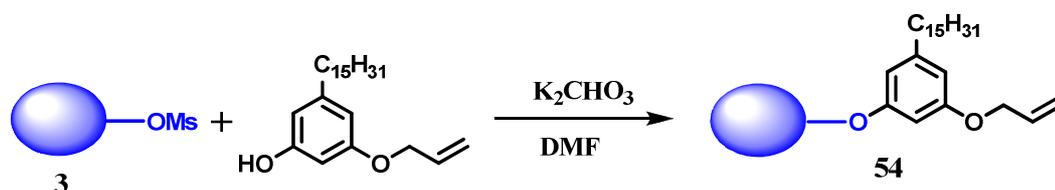
In un pallone sotto azoto e sotto agitazione si pongono: il composto 52 (1.15 g, 3.59 mmoli), il carbonato di potassio (0.25g, 1.79 mmoli), lo ioduro di potassio (0.005 g, 0.03 mmoli) in 15 ml di acetone anidro. Aggiungiamo, tramite imbuto sgocciolatore l'allil bromuro (0.22 g, 0.15 ml, 1.79 mmoli) disciolto in 2 ml di acetone anidro. La reazione si lascia andare a refluxo per 2 ore, seguendone l'andamento tramite TLC in gel di silice.

Al termine si filtra la miscela sotto vuoto ed il filtrato, previamente anidrificato, viene concentrato al pulsor. La purificazione è stata effettuata mediante cromatografia, utilizzando gel di silice come fase stazionaria ed eluendo con etere di petrolio ed diclorometano in rapporto 4:1.

Dati analitici:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 0.96 (t, $-\text{CH}_3$, 3H), 1.29 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 24H), 2.55 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 4.50 (s, $-\text{O}-\text{CH}_2-$), 5.10 (d, $=\text{CH}_2$), 5.70 (d, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.20-6.95 (m, ArH).

Sintesi del composto 54

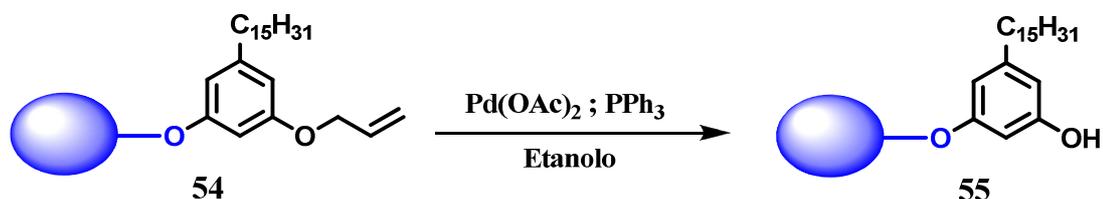


Il composto **3** (4.29 g, 0.97 mmoli) viene portato a fusione alla temperatura di 100° C, sotto vuoto, per circa un' ora per eliminare l'umidità presente. In seguito si aggiunge nell'ordine: la DMF anidra (15 ml), in modo da ottenere una miscela omogenea; Il carbonato di potassio (0.15 g, 1.11 mmoli) ed il composto **53** (0.40 g, 1.11 mmoli). La reazione viene lasciata sotto agitazione, in ambiente di azoto e a refluxo per 24 ore. La miscela viene poi filtrata sotto vuoto, per eliminare il carbonato di potassio e la DMF distillata sotto vuoto. Il residuo è stato ripreso con diclorometano e quindi versato in etere etilico, raffreddato a zero gradi. Si osserva la precipitazione di un solido bianco **54** che viene poi isolato tramite filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: δ 0.96 (t, -CH₃, 3H), 1.29 (m, -CH₂-CH₂-, 24H), 2.55 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 3.36 (s, -O-CH₃), 4.50 (s, -O-CH₂-), 5.10 (d, =CH₂), 5.70 (d, -CH=CH₂), 6.20-6.95 (m, ArH).

Sintesi del composto 55

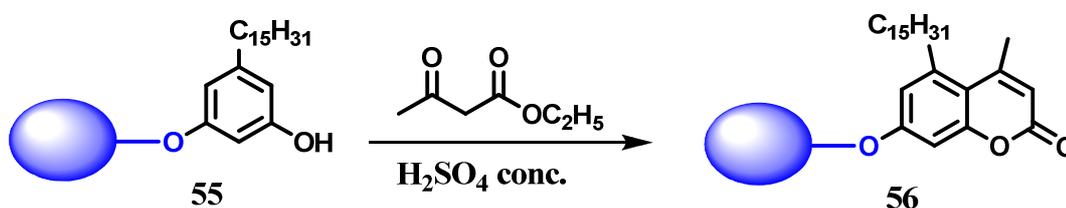


In un pallone si pongono il composto 54 (5.84 g, 1.09 mmoli) e 30 ml di etanolo. Si aggiungono poi l'acetato di palladio (0.06 g, 0.27 mmoli) e la trifenilfosfina (0.21 g, 0.80 mmoli). Si lascia in agitazione, in ambiente di azoto e a refluxo per 24 ore. Al termine si lascia raffreddare a temperatura ambiente e si filtra su celite sotto vuoto. Il filtrato è stato poi concentrato ed il solido ripreso con dlorometano. Infine si precipita in etere etilico raffreddato a zero gradi e si filtra su setto poroso isolando così il composto 55.

Dati analitici:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 0.96 (t, $-\text{CH}_3$, 3H), 1.29 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 24H), 2.55 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.36 (s, $-\text{O}-\text{CH}_3$), 6.20-6.95 (m, ArH).

Sintesi del composto 56

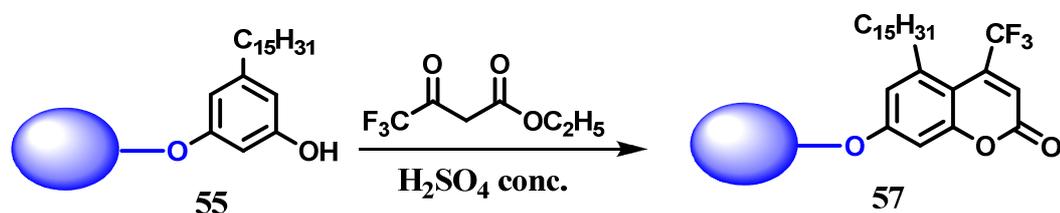


In un pallone contenente il composto **55** (1.5 g, 0.28 mmoli) ed immerso in bagno di ghiaccio, si aggiungono 20 ml di H_2SO_4 , sino a completo di scioglimento e goccia a goccia l'acetoacetato di etile (0.15 ml, 0.15 g, 1.12 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in poco ghiaccio (circa 5 g) e lasciata in agitazione sino a fusione del ghiaccio per circa dieci minuti. La miscela viene ora estratta più volte con diclorometano, anidrificata con solfato di sodio, filtrata per gravità e concentrata sotto vuoto. Si riprende, infine, con poco diclorometano e si versa in etere etilico, raffreddato a zero gradi, ottenendo così la precipitazione del prodotto **56** che viene isolato per filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 0.96 (t, $-\text{CH}_3$, 3H), 1.29 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 24H), 2.55 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.40 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 6.80 (s, $^4J = 2.43$ Hz, 1H), 6.90 (d, $^3J = 8.50$ Hz, $^4J = 2.43$ Hz, 1H), 7.60 (s, $^3J = 8.50$ Hz, 1H).

Sintesi del composto 57

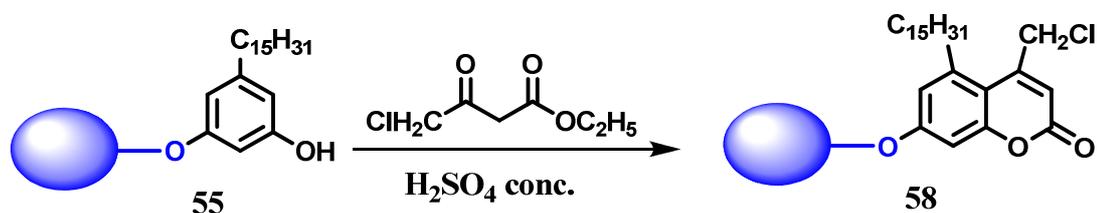


In un pallone contenente il composto 55 (1.10 g, 0.207 mmoli) ed immerso in bagno di ghiaccio, si aggiungono 12 ml di H_2SO_4 , sino a completo di scioglimento e goccia a goccia il 4,4,4-trifluoro acetoacetato di etile (0.12 ml, 0.15 g, 0.84 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in poco ghiaccio (circa 5 g) e lasciata in agitazione sino a fusione del ghiaccio per circa dieci minuti. La miscela viene ora estratta più volte con diclorometano, anidrificata con solfato di sodio, filtrata per gravità e concentrata sotto vuoto. Si riprende, infine, con poco diclorometano e si versa in etere etilico, raffreddato a zero gradi, ottenendo così la precipitazione del prodotto 57 che viene isolato per filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: δ 0.96 (t, $-\text{CH}_3$, 3H), 1.29 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 24H), 2.55 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.40 (s, 3H), 2.90 (s, $-\text{CH}_2-\text{Ar}$, 2H), 3.36 (s, $-\text{OCH}_3$, 3H), 6.36 (s, Ar-H, 1H), 6.62 (s, Ar-H, 1H), 6.73 (s, $=\text{CH}$, 1H).

Sintesi del composto 58

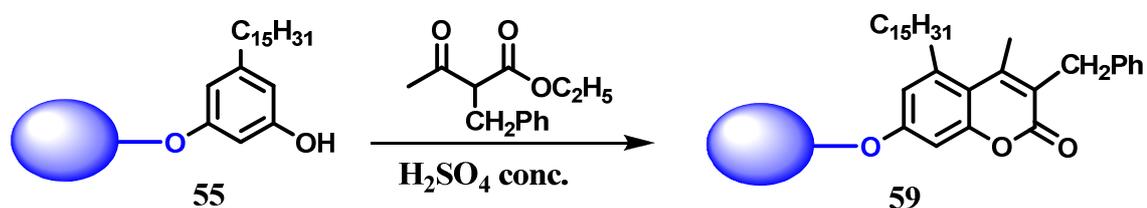


In un pallone contenente il composto 55 (1.10 g, 0.207 mmoli) ed immerso in bagno di ghiaccio, si aggiungono 12 ml di H₂SO₄, sino a completo di scioglimento e goccia a goccia il 4-cloro acetoacetato di etile (0.12 ml, 0.14 g, 0.84 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in poco ghiaccio (circa 5 g) e lasciata in agitazione sino a fusione del ghiaccio per circa dieci minuti. La miscela viene ora estratta più volte con diclorometano, anidrificata con solfato di sodio, filtrata per gravità e concentrata sotto vuoto. Si riprende, infine, con poco diclorometano e si versa in etere etilico, raffreddato a zero gradi, ottenendo così la precipitazione del prodotto 58 che viene isolato per filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: δ 0.96 (t, -CH₃, 3H), 1.29 (m, -CH₂-CH₂-, 24H), 2.55 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 2.90 (s, -CH₂-Ar, 2H), 3.36 (s, -OCH₃, 3H), 4.05 (s, -CH₂Cl, 2H), 6.17 (s, =CH, 1H), 6.36 (s, Ar-H, 1H), 6.62 (s, Ar-H, 1H).

Sintesi del composto 59



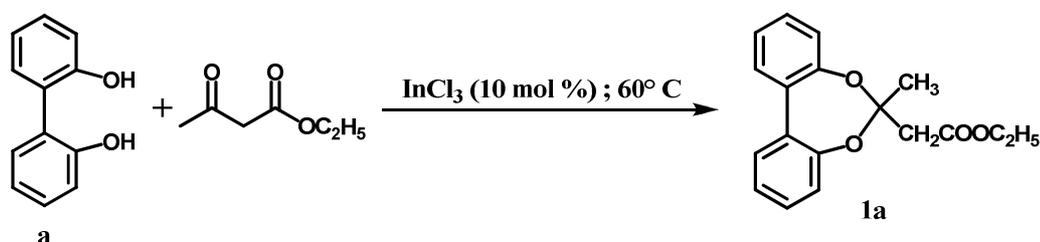
In un pallone contenente il composto 55 (1.5 g, 0.28 mmoli) ed immerso in bagno di ghiaccio, si aggiungono 20 ml di H_2SO_4 , sino a completo di scioglimento e goccia a goccia il 2-benzilacetoacetato di etile (0.23 g, 1.12 mmoli). Il tutto viene lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Al termine la sospensione ottenuta viene versata in poco ghiaccio (circa 5 g) e lasciata in agitazione sino a fusione del ghiaccio per circa dieci minuti. La miscela viene ora estratta più volte con diclorometano, anidrificata con solfato di sodio, filtrata per gravità e concentrata sotto vuoto. Si riprende, infine, con poco diclorometano e si versa in etere etilico, raffreddato a zero gradi, ottenendo così la precipitazione del prodotto 59 che viene isolato per filtrazione su setto poroso.

Dati analitici:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: δ 0.96 (t, $-CH_3$, 3H), 1.29 (m, $-CH_2-CH_2-$, 24H), 2.55 (m, 4H, $-CH_2-CH_2-$), 2.40 (s, 3H), 2.90 (s, $-CH_2-$ Ar, 2H), 3.36 (s, $-OCH_3$, 3H), 6.36 (s, , Ar-H, 1H), 6.62 (s Ar-H, Ar-H, 1H), 7.08-7.21 (m, Ar-H, 5H).

Sintesi delle dibenzodioxepine e delle dibenzodioxocine

Sintesi del composto **1a**



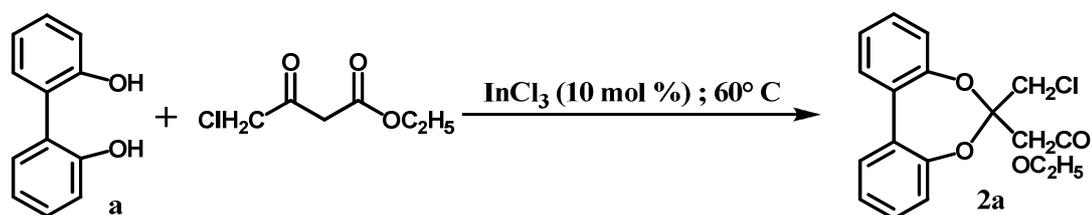
Una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (1 g, 5.37 mmoli) e acetoacetato di etile (2.9 ml, 21.48 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli), viene fatta reagire a 60°C per 90 minuti, sotto agitazione e sotto azoto.

Al termine, la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice, eluendo con una miscela di ETP/ CH_2Cl_2 1:1. Il prodotto desiderato **1a** puro è stato ottenuto come olio giallo viscoso.

Dati analitici:

RESA: 0.42g (25%). IR (NaCl): ν 3050, 1740, 1260, 1220 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.55–7.2 (m, 8H), 4.30 (q, 2H), 3.06 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.15 (t, 3H) ppm. $^{13}\text{CNMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 169.06, 51.10, 133.12, 128.75, 128.39, 125.45, 123.49, 114.39, 60.74, 43.24, 3.06, 14.23 ppm. EI-MS: m/z (%) 298 [M^+] (63). Anal. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$. Calc.: C 72.48, H 6.04. Trov.: C 72.25, H 6.00.

Sintesi del composto **2a**



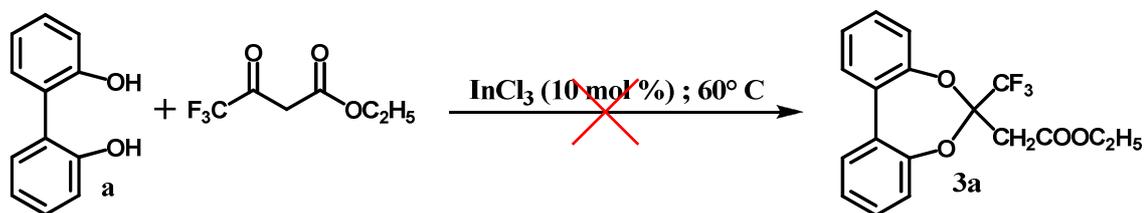
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (1 g, 5.37 mmoli) e cloroaceto acetato di etile (2.9 ml, 21.48 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine, la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela di ETP/ CH_2Cl_2 1:1. Il prodotto desiderato **2a** puro è stato ottenuto come olio giallo viscoso.

Dati analitici:

RESA: 0.36 g (20%). **IR (NaCl):** ν 3070, 1750, 1260, 1220 cm^{-1} . **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.42-7.10 (m, 8H), 4.20 (q, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 1.15 (t, 3H) ppm. **^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ 166.24, 150.02, 132.34, 128.88, 125.78, 122.91, 113.81, 61.43, 48.07, 45.98, 13.76 ppm. **EI-MS:** m/z (%) 332 [M^+] (51). **Anal.** $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClO}_4$. **Calc.:** C 65.06, H 5.12. **Trov:** C 64.98, O 5.05.

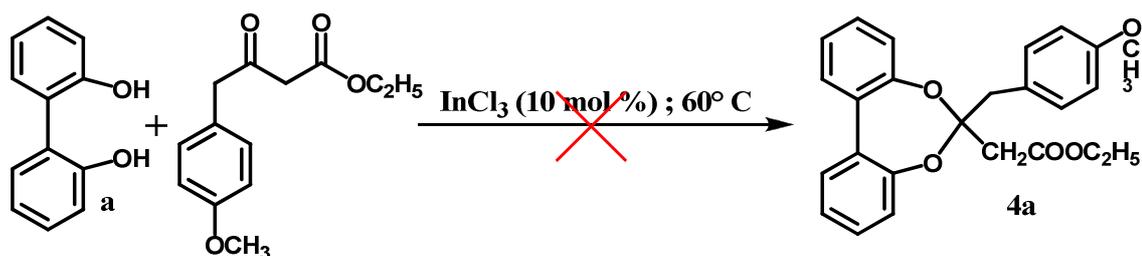
Sintesi del composto 3a



Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (2 g, 10.74 mmoli) e 4,4,4-trifluoroaceto acetato di etile (7.91 g, 42.16 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.24 g, 1.08 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60° C per 3 ore e 30 minuti.

Monitorando in TLC e tramite spettrometria di massa, si può osservare che la reazione non è avvenuta.

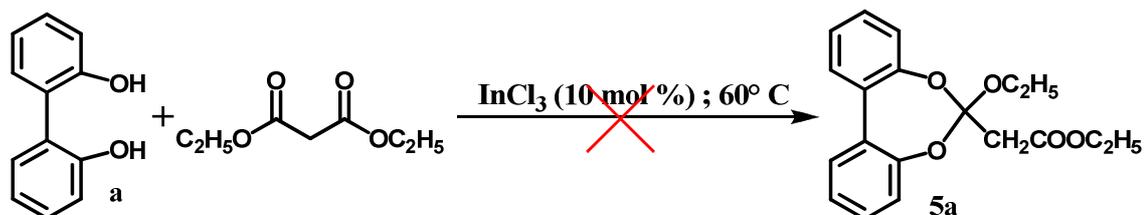
Sintesi del composto 4a



Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (1 g, 5.37 mmoli) e 4-(4'-metossi)fenil acetoacetato di etile (4.1 ml, 21.18 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60° C per 3 ore e 30 minuti.

Monitorando in TLC e tramite spettrometria di massa, si può osservare che la reazione non è avvenuta.

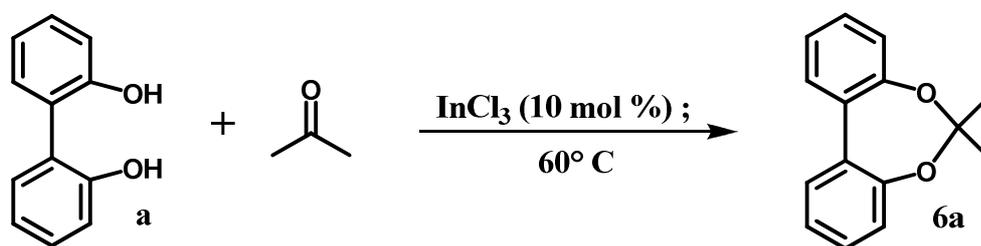
Sintesi del composto 5a



Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (2 g, 10.74 mmoli) e dietil malonato (6.4 ml, 42.16 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.24 g, 1.08 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 3 ore e 30 minuti.

Monitorando in TLC e tramite spettrometria di massa, si può osservare che la reazione non è avvenuta.

Sintesi del composto **6a**



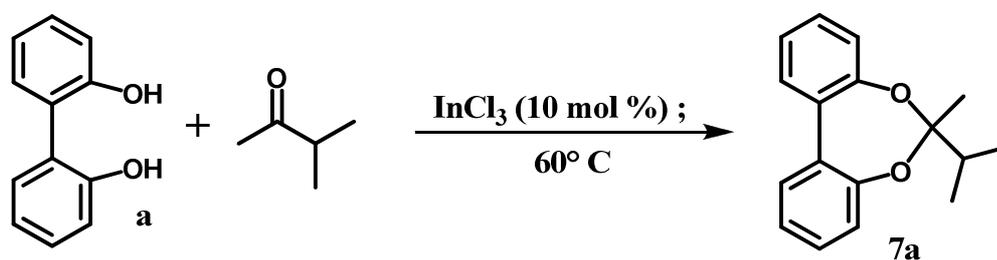
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (1 g, 5.37 mmoli) e acetone (2.84 ml, 21.48 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine, la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela di ETP/ CH_2Cl_2 1:1. Il prodotto desiderato **6a** puro è stato ottenuto come olio giallo viscoso.

Dati analitici:

RESA: 0.49g (40%). **IR (NaCl):** ν 3080, 1210 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.60-7.20 (m, 8H), 1.45 (s, 6H) ppm. **$^{13}\text{CNMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 155.49, 133.54, 125.15, 123.09, 114.56, 101.94, 24.98 ppm. **EI-MS: m/z (%):** 226 [M^+] (80). **Anal.** $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$. **Calc.:** C 79.65, H 6.19. **Trov.:** C 79.23, H 5.98.)

Sintesi del composto **7a**



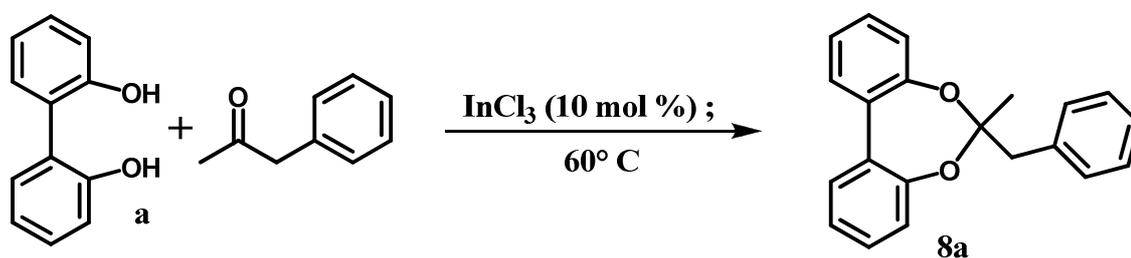
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (1 g, 5.37 mmoli) e isopropil metil chetone (2.3 ml, 21.48 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine, la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela di ETP/ CH_2Cl_2 1:1. Il prodotto desiderato **7a** puro è stato ottenuto come olio giallo viscoso.

Dati analitici:

RESA: 0.27g (20%). **IR (NaCl):** ν 3070, 1210 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.54-7.16 (m, 8H), 2.36 (q, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.29 (d, 6H) ppm. **$^{13}\text{CNMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 155.50, 132.84, 127.11, 125.00, 118.84, 109.81, 103.77, 33.53, 23.79, 18.37 ppm. **EI-MS:** m/z (%) 254 [M^+] (100). **Anal.** $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$. **Calc.:** C 80.31, O 7.09. **Trov.:** C 80.16, H 7.00.

Sintesi del composto **8a**



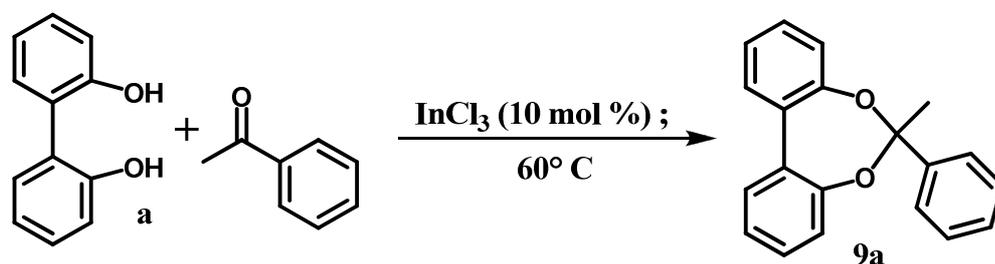
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (1 g, 5.37 mmoli) e benzil metil chetone (2.46 ml, 21.48 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine, la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela di ETP/ CH_2Cl_2 1:1. Il prodotto desiderato **8a** puro è stato ottenuto come olio giallo viscoso.

Dati analitici:

RESA: 0.40g (25%). IR (NaCl): ν 3100, 1270 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (m, 5H), 7.50-7.25 (m, 8H), 3.38 (s, 2H), 1.58 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{CNMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 151.64, 136.60, 133.17, 130.45, 128.57, 128.34, 116.98, 44.80, 22.40 ppm. EI-MS: m/z (%) 302 [M^+] (82). Anal. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Calc.: C 83.44, O 5.96. Trov.: C 83.36, H 5.85.

Sintesi del composto 9a



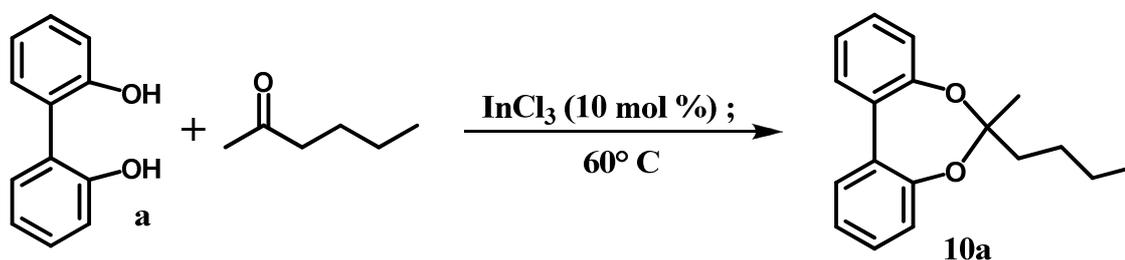
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (1 g, 5.37 mmoli) e acetofenone (2.51 ml, 21.48 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine, la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela di ETP/ CH_2Cl_2 1:1. Il prodotto desiderato **9a** puro è stato ottenuto come olio giallo viscoso.

Dati analitici:

RESA: 0.46g (30%). IR (NaCl): ν 3100, 1270 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (m, 5H), 7.50-7.25 (m, 8H), 1.58 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{CNMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 151.64, 136.60, 133.17, 130.45, 128.57, 128.34, 116.98, 30.10 ppm. EI-MS: m/z (%) 288 [M^+] (80). Anal. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Calc.: C 83.33, O 5.55. Trov.: C 83.36, H 5.23.

Sintesi del composto 10a



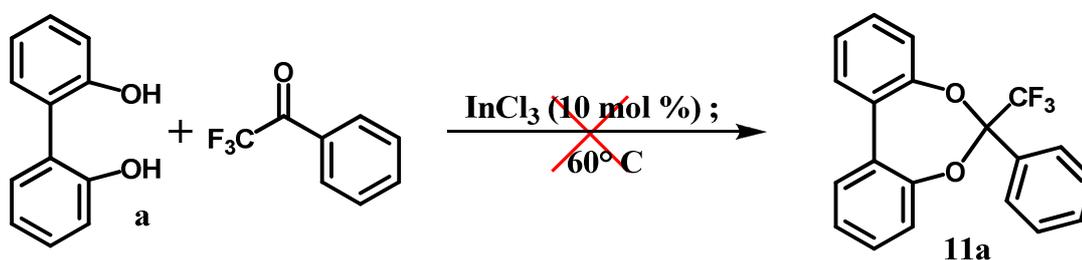
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (1 g, 5.37 mmoli) e metil butil chetone (2.62 ml, 21.48 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine, la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela di ETP/ CH_2Cl_2 1:1. Il prodotto desiderato **10a** puro è stato ottenuto come olio giallo viscoso.

Dati analitici:

RESA: 0.57g (40%). **IR (NaCl):** ν 3080, 1210 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.60-7.20 (m, 8H), 1.63 (d, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.30 (dd, 2H), 0.80 (q, 3H) ppm. **$^{13}\text{CNMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 155.42, 132.84, 127.11, 124.09, 119.57, 103.94, 42.89, 28.40, 23.88, 13.95 ppm. **EI-MS: m/z (%):** 268 [M^+] (75). **Anal.** $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$. **Calc.:** C 80.59, H 7.46. **Trov.:** C 79.96, H 7.25.)

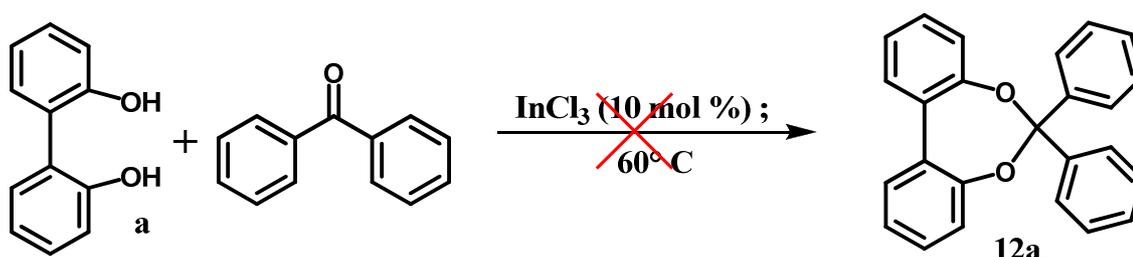
Sintesi del composto 11a



Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (0.7 g-3.76 mmoli) e 2,2,2-trifluoroacetofenone (2.05 ml, 15.04 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.088 g, 0.4 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60° C per 2 ore.

Monitorando in TLC e tramite spettrometria di massa, si può osservare che la reazione non è avvenuta.

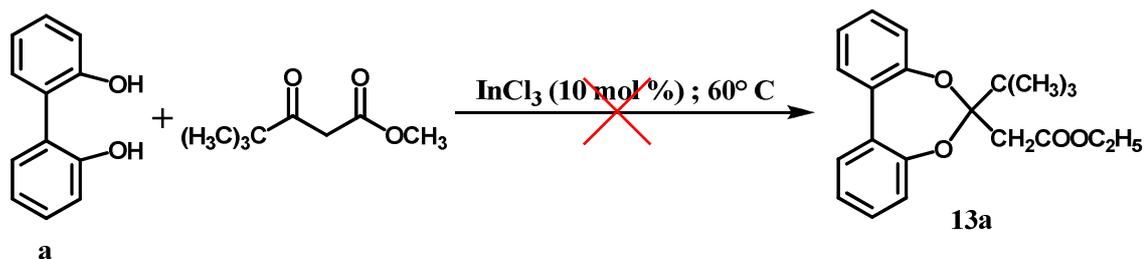
Sintesi del composto 12a



Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (0.5 g, 2.68 mmoli) e benzofenone (1.95 g, 10.72 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.06 g, 0.27 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60° C per 2 ore.

Monitorando in TLC e tramite spettrometria di massa, si può osservare che la reazione non è avvenuta.

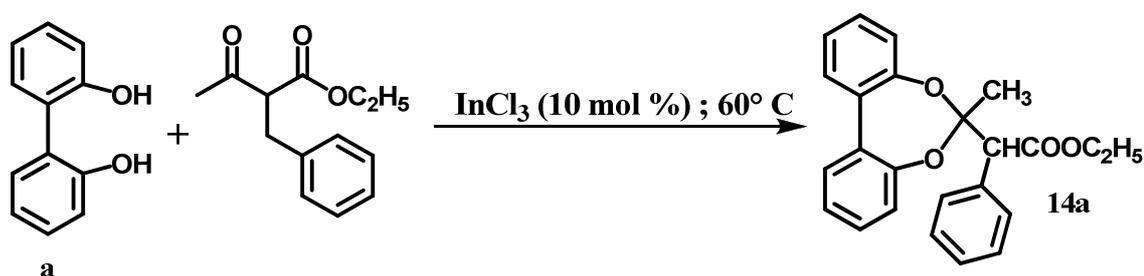
Sintesi del composto 13a



Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (1 g, 5.37 mmoli) e 4,4-dimetil-3-ossipentanoato di metile (3.43 ml, 21.48 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60° per 2 ore.

Monitorando in TLC e tramite spettrometria di massa, si può osservare che la reazione non è avvenuta.

Sintesi del composto **14a**



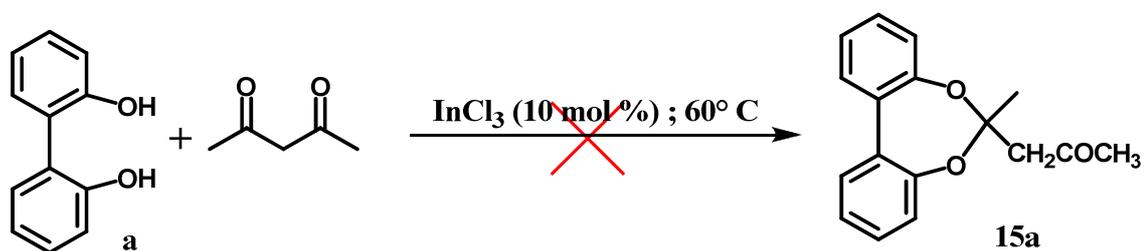
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (0.5 g, 2.68 mmoli) e 2-benzil acetoacetato di etile (2.28 ml, 10.74 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.06 g, 0.27 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine, la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela di ETP/ CH_2Cl_2 1:1. Il prodotto desiderato **14a** puro è stato ottenuto come olio giallo viscoso

Dati analitici:

RESA: 0.62g (30). **IR (NaCl):** ν 3050, 1740, 1260, 1220 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.50-7.10 (m, 13H), 4.53 (q, 2H), 3.20 (t, 1H), 2.30 (d, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.05 (t, 3H) ppm. **$^{13}\text{CNMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 170.50, 156.00, 142.73, 132.69, 130.97, 128.67, 126.96, 119.57, 109.61, 60.56, 40.59, 30.84, 23.29, 14.28 ppm. **EI-MS:** m/z (%) 388 [M^+] (49). **Anal.** $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_4$. **Calc.:** C 77.32, H 6.18. **Trov.:** C 77.00, H 6.05.

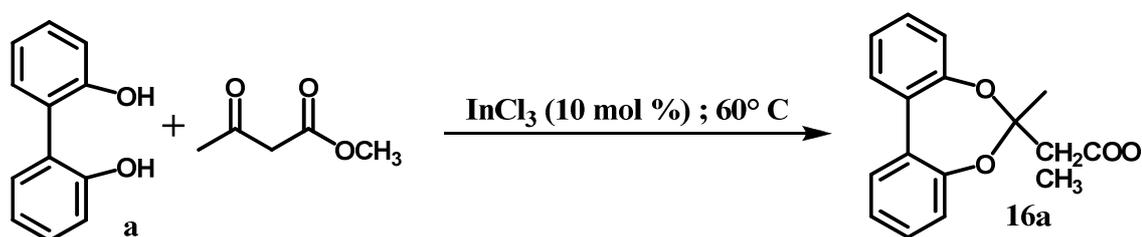
Sintesi del composto 15a



Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (1 g, 5.37 mmoli) e 2,4-pentandione (2.20 ml, 21.48 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 1 ora.

La reazione non è avvenuta, come dimostrano l'analisi spettrometrica di massa ed il controllo in TLC.

Sintesi del composto **16a**



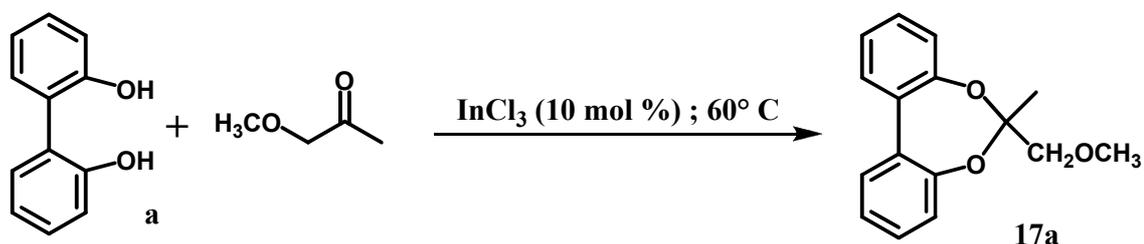
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (0.5 g, 2.68 mmoli) e acetoacetato di metile (1.15 ml, 10.74 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.05 g, 0.26 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 2 ore e 30 minuti.

Al termine, la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela di ETP/ CH_2Cl_2 1:1 Il prodotto desiderato **16a** puro è stato ottenuto come olio giallo viscoso.

Dati analitici:

RESA: 0.42g (25%). **IR (NaCl):** ν 3050, 1740, 1260, 1220 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.55–7.2 (*m*, 8H), 3.68 (*s*, 3H), 3.0 (*s*, 2H), 1.91 (*s*, 3H), 1.15 (*t*, 3H) ppm. **$^{13}\text{CNMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 165.06, 155.65, 132.12, 128.75, 119.39, 109.67, 51.81, 45.52, 27.21 ppm. **EI-MS: m/z (%)** 284 [M^+] (73). **Anal.** $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$. **Calc.:** C 71.83, H 5.63. **Trov.:** C 71.77, H 5.07.

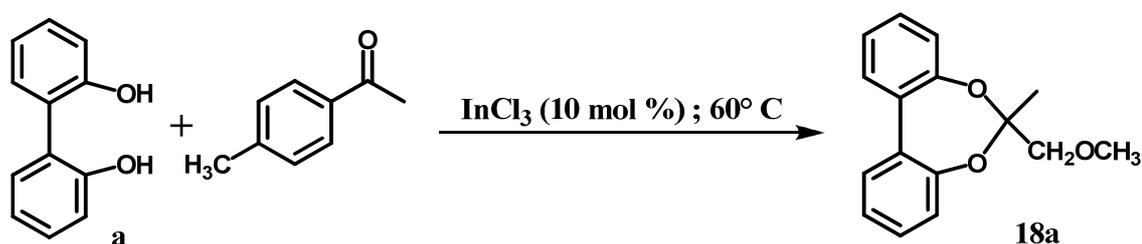
Sintesi del composto 17a



Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (0.5 g, 2.68 mmoli) e metossi acetone (0.98 ml, 10.74 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.05 g, 0.26 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 2 ore.

La reazione è avvenuta con rese tanto scarse da non rendere possibile l'isolamento del prodotto, evidenziabile solo tramite GC-MS.

Sintesi del composto 18a



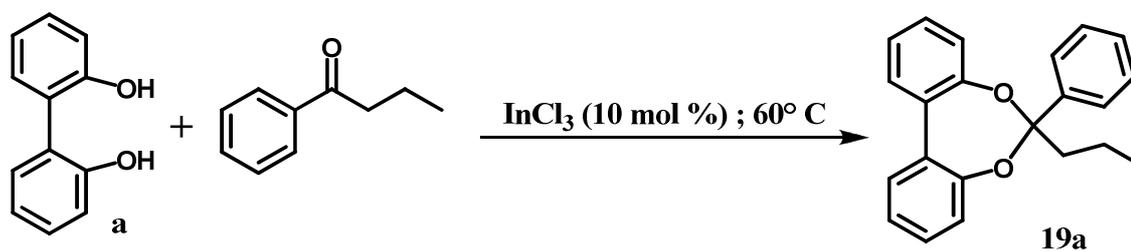
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (1 g, 5.37 mmoli) e 4-metilacetofenone (2.85 ml, 21.48 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60° C per 5 ore e 30 minuti.

La reazione è avvenuta con rese tanto scarse da non rendere possibile l'isolamento del prodotto, evidenziabile solo tramite GC-MS.

Dati analitici:

RESA: 0.41g (25%). **IR (NaCl):** ν 3100, 1270 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.63 (*m*, 5H), 7.50-7.25 (*m*, 8H), 2.17 (*s*, 3H), 1.86 (*s*, 3H) ppm. **¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 151.64, 136.24, 133.17, 130.45, 128.57, 128.34, 116.98, 30.10, 20.95 ppm. **EI-MS: *m/z* (%)** 303 [M⁺] (70). **Anal.** C₂₁H₁₉O₂. **Calc.:** C 83.17, O 6.27. **Trov.:** C 83.12, H 6.23.

Sintesi del composto **19a**



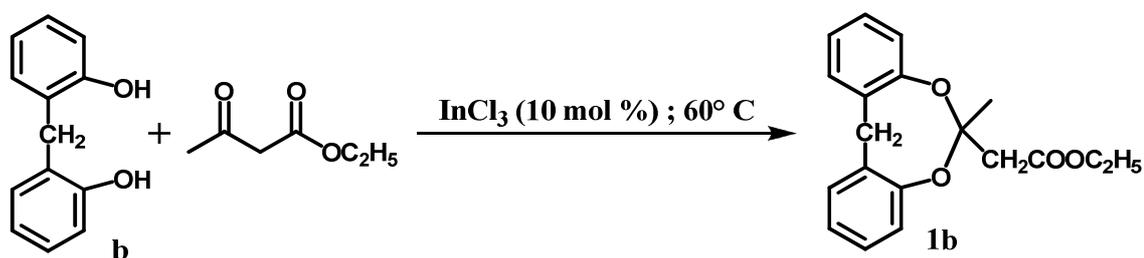
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossi bifenile (1 g, 5.37 mmoli) e propiufenone (2.85 ml, 21.48 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 5 ore e 30 minuti.

La reazione è avvenuta con rese tanto scarse da non rendere possibile l'isolamento del prodotto, evidenziabile solo tramite GC-MS..

Dati analitici:

RESA: 0.57g (35%). **IR (NaCl):** ν 3100, 1270 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.63 (m, 5H), 7.50-7.25 (m, 8H), 1.85 (q, 2H), 1.05 (t, 3H) ppm. **$^{13}\text{CNMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 156.64, 136.24, 133.17, 130.45, 128.57, 118.34, 109.98, 36.51, 9.87 ppm. **EI-MS: m/z (%)** 303 [M^+] (80). **Anal.** $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_2$. **Calc.:** C 83.17, O 6.27. **Trov.:** C 83.15, H 6.36.

Sintesi del composto **1b**



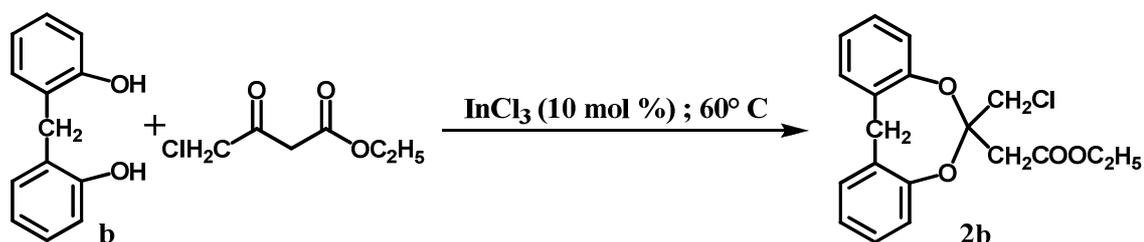
Si fa reagire una miscela di bis 2-idrossifenil metano (0.5 g, 2.50 mmoli) e aceto acetato di etile (1.26 ml, 10 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.5 g, 2.50 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60° C per 120 minuti.

Al termine, la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela di ETP/CH₂Cl₂ 1:1. Il prodotto desiderato **1b** puro è stato ottenuto come olio giallo viscoso

Dati analitici:

RESA: 0.50g (30%). **IR (NaCl):** ν 3060, 1730, 1260, 1220 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.30–7.10 (*m*, 8H), 4.20 (*q*, 2H), 3.06 (*s*, 2H), 2.81 (*s*, 2H), 1.90 (*s*, 3H) 1.15 (*t*, 3H) ppm. **¹³CNMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 165.96, 152.87, 129.77, 128.00, 119.63, 112.45, 60.60, 46.03, 31.22, 27.21, 14.20 ppm. **EI-MS:** *m/z* (%) 312 [M⁺] (23). **Anal.** C₁₉H₂₀ O₄. **Calc.:** C 73.08, H 6.41. **Trov.:** C 72.98, H 6.35.

Sintesi del composto **2b**



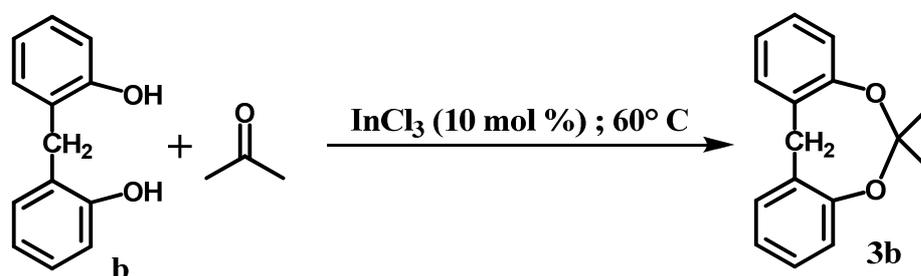
Si fa reagire una miscela di bis 2-idrossifenil metano (0.5 g, 2.50 mmoli) e cloroaceto acetato di etile (2.9 ml, 21.48 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine, la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela di ETP/ CH_2Cl_2 1:1. Il prodotto desiderato **2b** puro è stato ottenuto come olio giallo viscoso.

Dati analitici:

RESA: 0.37 g (20%). **IR (NaCl):** ν 3070, 1750, 1260, 1220 cm^{-1} . **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.32-7.10 (m, 8H), 4.25 (q, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.15 (t, 3H) ppm. **^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ 167.54, 151.00, 132.34, 128.88, 125.48, 122.79, 112.71, 61.43, 50.25, 45.98, 31.22, 13.76 ppm. **EI-MS:** m/z (%) 347 [M^+] (41). **Anal.** $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClO}_4$. **Calc.:** C 65.71, H 5.47. **Trov.:** C 65.98, H 5.29.

Sintesi del composto **3b**



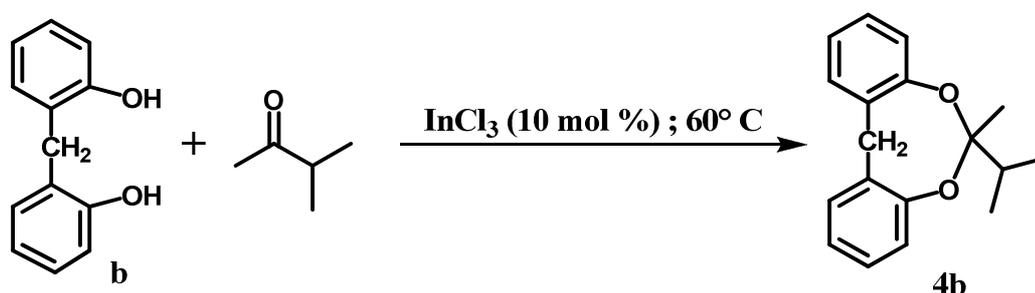
Si fa reagire una miscela di bis 2-idrossifenil metano (0.5 g, 2.50 mmoli) e acetone (0.73 ml, 10 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.055 g, 0.25 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine, la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con CHCl_3 . Il prodotto desiderato **3b** puro è stato ottenuto come olio giallo viscoso.

Dati analitici:

RESA: 0.39g (30%). IR (NaCl): ν 3070, 1210 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.20-7.10 (m, 8H), 2.81 (s, 2H), 1.86 (s, 6H) ppm. $^{13}\text{CNMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 152.50, 130.01, 128.39, 126.02, 119.60, 112.20, 106.00, 31.22, 25.00 ppm. EI-MS: m/z (%) 180 [M^+] (50). Anal. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Calc.: C 80.00, H 6.67. Trov.: C 79.71, H 6.59.

Sintesi del composto **4b**



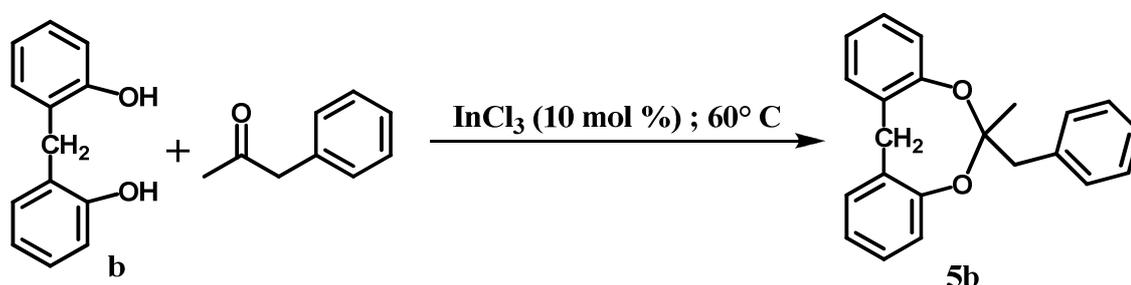
Si fa reagire una miscela di bis 2-idrossifenil metano (0.8 g, 3.99 mmoli) e 3-metile 2-propanone (1.70 ml, 15.96 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.08 g, 0.40 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine, la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela di ETP/ CH_2Cl_2 1:1. Il prodotto desiderato **4b** puro è stato ottenuto come olio giallo viscoso.

Dati analitici:

RESA: 0.36g (25%). **IR (NaCl):** ν 3090, 1210 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.20-7.05 (*m*, 8H), 2.75 (*s*, 2H), 1.91 (*m*, 1H), 1.62 (*s*, 3H), 1.05 (*d*, 6H) ppm. **$^{13}\text{CNMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 152.00, 129.31, 127.35, 125.00, 119.60, 112.00, 108.65, 33.53, 31.18, 23.79, 18.37 ppm. **EI-MS:** *m/z* (%) 268 [M^+] (39). **Anal.** $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$. **Calc.:** C 80.59, H 7.46. **Trov.:** C 80.31, H 7.39.

Sintesi del composto **5b**



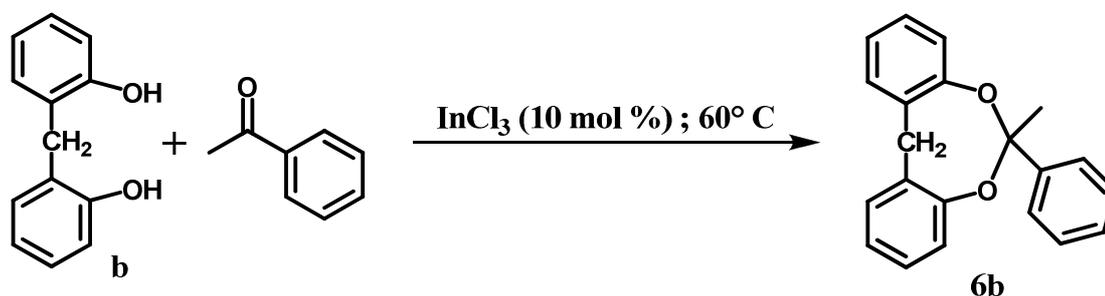
Si fa reagire una miscela di bis 2-idrossifenil metano (0.8 g, 3.99 mmoli) e benzil metil chetone (2.09 ml, 15.96 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.08 g, 0.39 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine, la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con CH_2Cl_2 . Il prodotto desiderato **5b** puro è stato ottenuto come olio giallo viscoso.

Dati analitici:

RESA: 0.42g (25%). IR (NaCl): ν 3100, 1270 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.05 (m, 13H), 3.05, (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 1.79 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{CNMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 152.72, 144.17, 130.15, 128.39, 119.63, 11.35, 36.51, 35.14, 31.22, 25.26, 17.67 ppm. EI-MS: m/z (%) 316[M^+] (25). Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2$. Calc.: C 83.54, H 6.33. Trov.: C 83.35, H 6.30.

Sintesi del composto **6b**



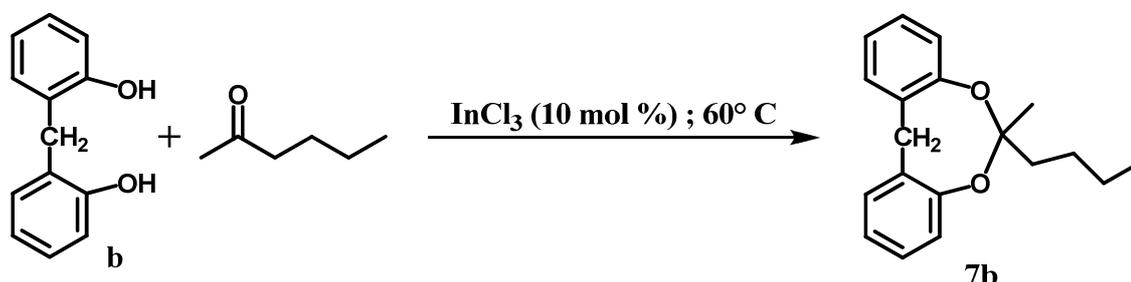
Si fa reagire una miscela di bis 2-idrossifenil metano (0.5 g, 2.50 mmoli) e acetofenone (1.17 ml, 10 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.055 g, 0.25 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine, la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela di CHCl_3 /MeOH 50:1. Il prodotto desiderato **6b** puro è stato ottenuto come olio giallo viscoso.

Dati analitici:

RESA: 0.49g (30%). **IR (NaCl):** ν 3080, 1260 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.50-7.05 (m, 13H), 2.81 (s, 2H), 1.89 (s, 3H) ppm. **$^{13}\text{CNMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 153.16, 142.15, 130.15, 127.39, 119.58, 113.08, 31.19, 30.05, ppm. **EI-MS:** m/z (%) 316[M^+] (30). **Anal.** $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2$. **Calc.:** C 83.44, H 5.96. **Trov.:** C 83.27, H 5.80.

Sintesi del composto **7b**



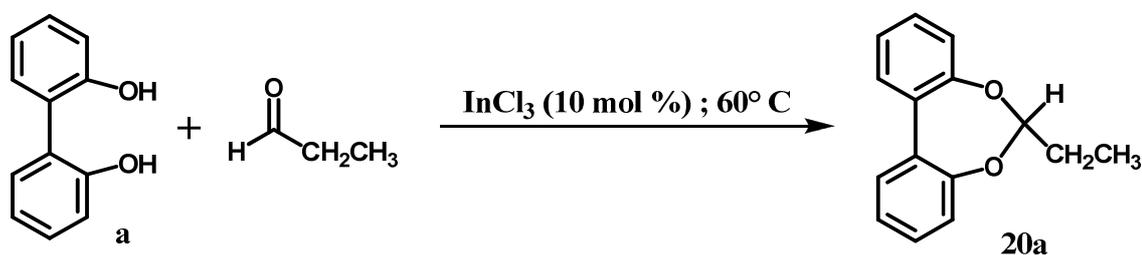
Si fa reagire una miscela di bis 2-idrossifenil metano (0.5 g, 2.50 mmoli) e butil metil chetone (0.21 ml, 10 mmoli) addizionata con l'indio (III) cloruro (0.05 g, 0.25 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60° C per 120 minuti.

Al termine, la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela di CH₂Cl₂ /ETP 1:1. Il prodotto desiderato **7b** puro è stato ottenuto come olio giallo viscoso.

Dati analitici:

RESA: 0.64g (40%). **IR (NaCl):** ν 3080, 1210 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.15-7.00 (*m*, 8H), 2.79 (*s*, 2H), 1.60 (*d*, 2H), 1.50 (*s*, 3H), 1.30 (*m*, 4H), 0.87 (*t*, 3H) ppm. **¹³CNMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 152.03, 130.02, 128.39, 125.90, 116.76, 111.18, 36.96, 31.11, 25.39, 16.16, 14.11 ppm. **EI-MS: *m/z* (%)** 282 [M⁺] (34). **Anal.** C₁₉H₂₂O₂. **Calc.:** C 80.85, H 7.80. **Trov.:** C 80.67, H 7.70.

Sintesi del composto 20a



Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e propanale (1.55 ml, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60° C per 90 minuti.

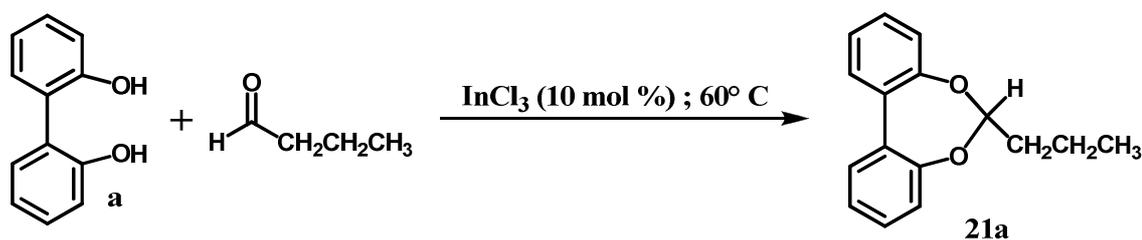
Al termine la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela ETP/CH₂Cl₂ 4:1.

La stessa reazione è stata eseguita anche a temperatura ambiente, osservando che il prodotto **20a** si forma già dopo 15 minuti, ma in quantità minore.

Dati analitici:

RESA: 43% (a 60°C), 36% (a r.t.). **IR (NaCl):** ν 3050, 1220 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 6.80-7.16 (*m*, 8H), 6.44 (*t*, 1H), 1.88 (*q*, 2H), 1.05 (*t*, 3H) ppm **EI-MS: *m/z* (%)** 226 [M⁺] (100). **Anal.** C₁₅H₁₄O₂. **Calc.:** C 79.65, H 6.19. **Trov.:** C 79.77, H 6.07.

Sintesi del composto 21a



Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e butanale (2.60 ml, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 5.37 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60° C per 90 minuti.

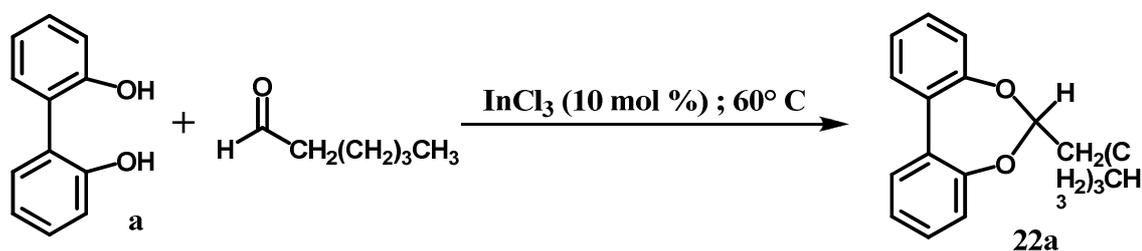
Al termine la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela ETP/CH₂Cl₂ 4:1.

La stessa reazione è stata eseguita anche a temperatura ambiente, osservando che il prodotto 21a si forma già dopo 15 minuti, ma in quantità minore.

Dati analitici:

RESA: 40% (a 60°C), 30% (a r.t.). **IR (NaCl):** ν 3070, 1210 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.00-7.26 (m, 8H), 5.40 (t, 1H), 1.70 (m, 4H), 0.90 (t, 3H) ppm. **EI-MS:** m/z (%) 240 [M⁺] (100). **Anal.** C₁₆H₁₆O₂. **Calc.:** C 80.00, H 6.67. **Trov.:** C 79.89, H 6.39.

Sintesi del composto 22a



Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) ed esanale (2.60 ml, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

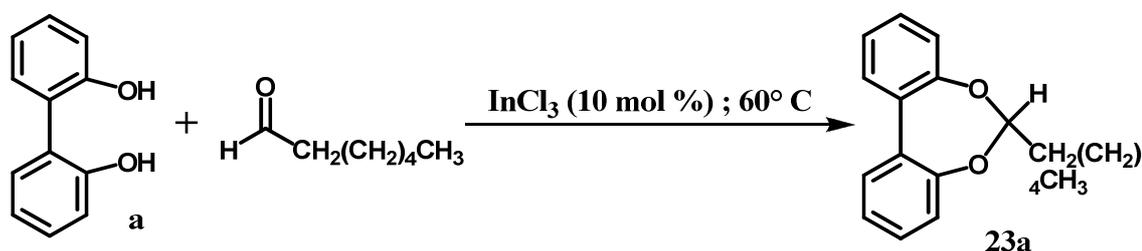
Al termine la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela ETP/ CH_2Cl_2 4:1.

La stessa reazione è stata eseguita anche a temperatura ambiente, osservando che il prodotto **22a** si forma già dopo 5 minuti, ma in quantità minore.

Dati analitici:

RESA: 45% (a 60°C), 33% (a r.t.). **IR (NaCl):** ν 3070, 1210 cm^{-1} . **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.00-7.20 (m, 8H), 5.89 (t, 1H), 1.50 (m, 4H), 1.30 (m, 4H), 0.83 (t, 3H) ppm. **EI-MS: m/z (%)** 268 [M^+] (100). **Anal.** $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$. **Calc.:** C 80.60, H 7.46. **Trov.:** C 80.39, H 7.39.

Sintesi del composto 23a



Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) ed eptanale (3.00 ml, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 5.37 ml, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

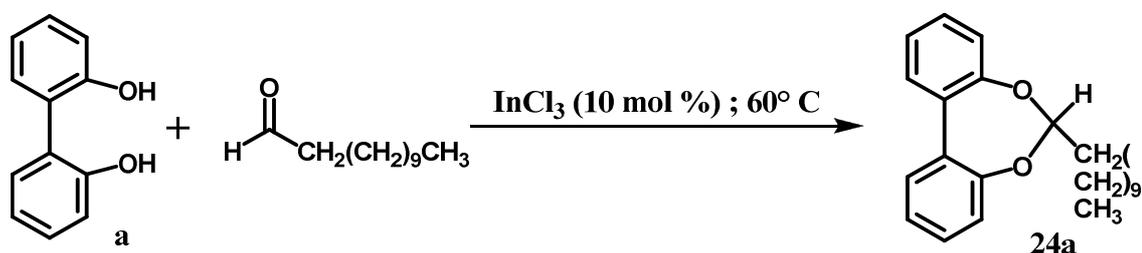
Al termine la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela ETP/ CH_2Cl_2 1:1.

La stessa reazione è stata eseguita anche a temperatura ambiente, osservando che il prodotto **23a** si forma già dopo 20 minuti, ma in quantità minore

Dati analitici:

RESA: 60% (a 60°C), 44% (a r.t.). **IR (NaCl):** ν 3070, 1210 cm^{-1} . **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ 6.97-7.30 (m, 8H), 5.54 (t, 1H), 1.48 (m, 4H), 1.23 (m, 6H), 0.84 (t, 3H) ppm. **EI-MS:** m/z (%) 282 [M^+] (85). **Anal.** $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2$. **Calc.:** C 80.85, H 7.80. **Trov.:** C 80.73, H 7.68.

Sintesi del composto 24a



Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e dodecanale (4.80 ml, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 5.37 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

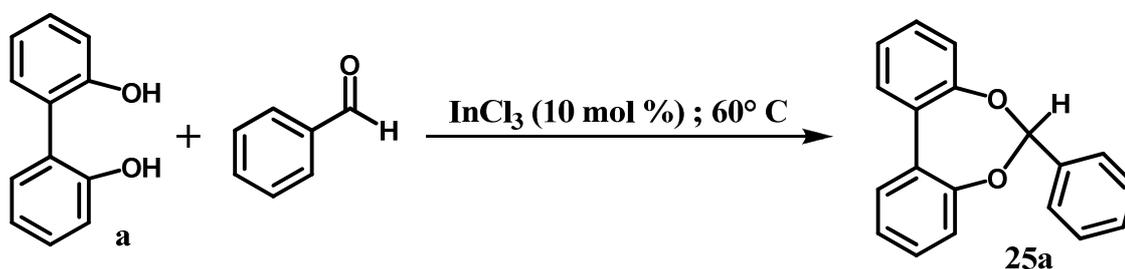
Al termine la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela ETP/ CH_2Cl_2 4:1.

La stessa reazione è stata eseguita anche a temperatura ambiente, osservando che il prodotto **24a** si forma già dopo 20 minuti, ma in quantità minore.

Dati analitici:

RESA: 42% (a 60°C), 40% (a r.t.). **IR (NaCl):** ν 3070, 1210 cm^{-1} . **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ 6.97-7.20 (m, 8H), 5.91 (t, 1H), 1.52 (m, 8H), 1.29 (m, 12H), 0.85 (t, 3H) ppm. **EI-MS: m/z (%)** 352 [M^+] (78). **Anal.** $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_2$. **Calc.:** C 81.82 H 9.10. **Trov.:** C 81.73, H 9.00.

Sintesi del composto 25a



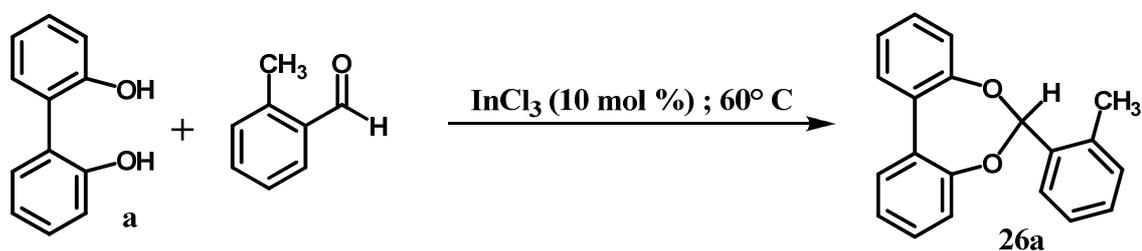
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e benzaldeide (2.18 ml, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela ETP/ CH_2Cl_2 4:1. Il prodotto desiderato **25a** puro è stato ottenuto come olio giallo viscoso.

Dati analitici:

RESA: 10%. **IR (NaCl):** ν 3100, 1270 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.33-7.74 (m, 5H), 6.94-7.19 (m, 8H), 6.60 (t, 1H) ppm. **EI-MS: m/z** (%) 274 [M^+] (88). **Anal.** $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_2$. **Calc.:** C 83.21 H 5.11. **Trov.:** C 82.93, H 5.00.

Sintesi del composto 26a



Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e o-metilbenzaldeide (2.68 ml, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela ETP/ CH_2Cl_2 1:1.

La stessa reazione è stata eseguita anche a temperatura ambiente, osservando che il prodotto **26a** non si forma.

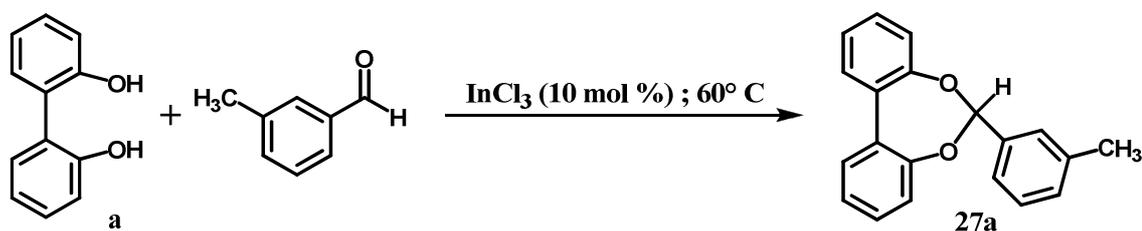
Dati analitici:

RESA: 9%. **IR (NaCl):** ν 3100, 1270 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.68-7.87 (m, 4H), 7.12-7.33 (m, 8H), 6.87 (t, 1H), 2.32 (s, 3H) ppm.

EI-MS: m/z (%) 288 [M^+] (96). **Anal.** $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2$. **Calc.:** C 83.33 H 5.55.

Trov.: C 83.40, H 5.57.

Sintesi del composto 27a



Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e m-metilbenzaldeide (2.63 ml, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

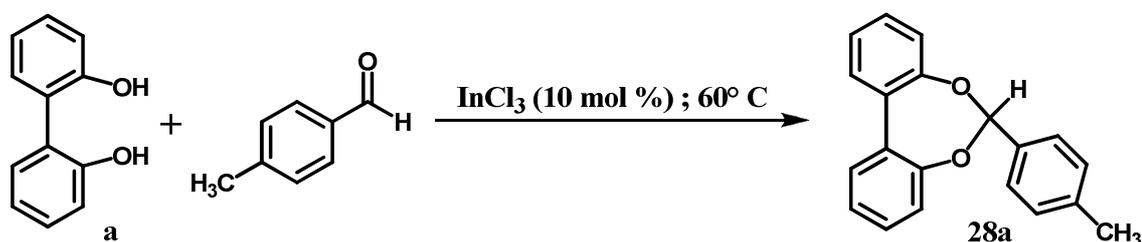
Al termine la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela ETP/ CH_2Cl_2 1:1.

La stessa reazione è stata eseguita anche a temperatura ambiente, osservando che il prodotto **27a** non si forma.

Dati analitici:

RESA: 13%. **IR (NaCl):** ν 3100, 1270 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.73 (s, 1H), 6.94-7.50 (m, 11H), 6.66 (t, 1H), 2.28 (s, 3H) ppm. **EI-MS:** m/z (%) 288 [M^+] (100). **Anal.** $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2$. **Calc.:** C 83.33 H 5.55. **Trov.:** C 83.12, H 5.38.

Sintesi del composto 28a



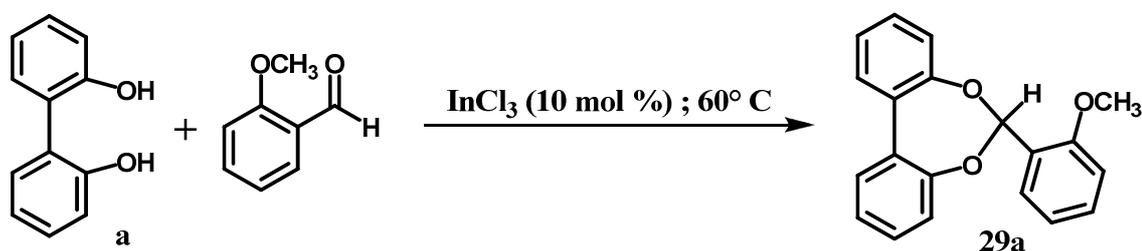
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e p-metilbenzaldeide (2.53 ml, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela ETP/ CH_2Cl_2 1:1. Il prodotto desiderato **28a** puro è stato ottenuto come olio giallo viscoso.

Dati analitici:

RESA: 8%. **IR (NaCl):** ν 3100, 1270 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.01-7.70 (dd, 4H), 6.90-7.50 (m, 8H), 6.60 (t, 1H), 2.15 (s, 3H) ppm. **EI-MS:** m/z (%) 288 [M^+] (100). **Anal.** $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2$. **Calc.:** C 83.33 H 5.55. **Trov.:** C 82.99, H 5.41.

Sintesi del composto 29a



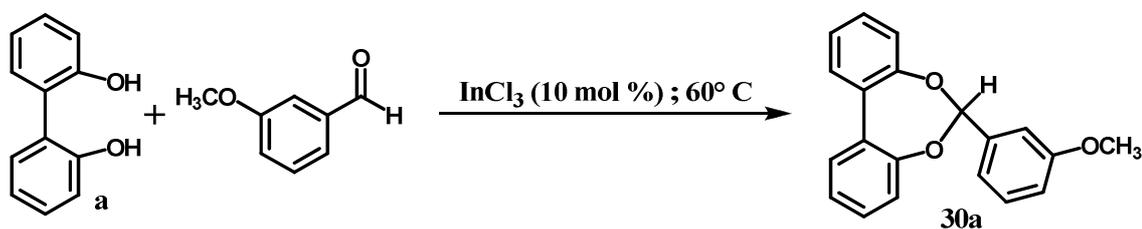
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e o-metossibenzaldeide (2.60 ml, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Già dopo 20 minuti il prodotto si forma in tracce, come evidenziabile tramite GC-MS. La struttura del prodotto **29a** è stata determinata solo tramite indagine spettrometrica di massa condotta in condizioni EI e CI.

Dati analitici:

RESA: tracce. **EI-MS:** m/z (%) 304 [M^+] (100).

Sintesi del composto 30a



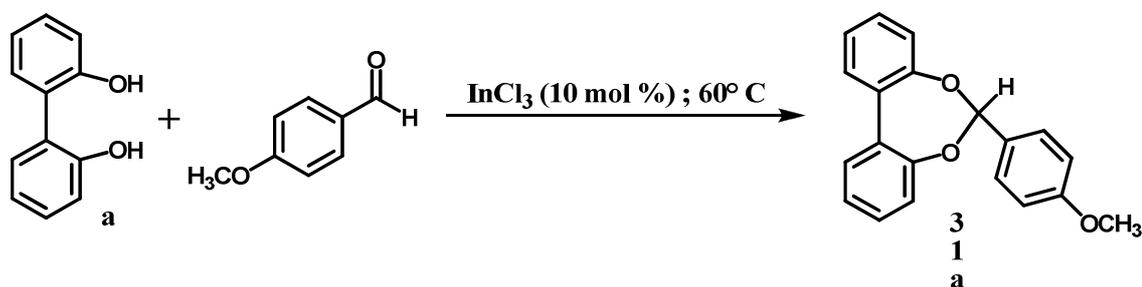
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e m-metossibenzaldeide (2.61 ml, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

La struttura del prodotto **30a** è stata determinata solo tramite indagine spettrometrica di massa condotta in condizioni EI e CI.

Dati analitici:

RESA: tracce. EI-MS: m/z (%) 304 [M^+] (100).

Sintesi del composto 31a



Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (0.50 g, 2.50 mmoli) e p-metossibenzaldeide (1.22 ml, 10 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.06 g, 0.25 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

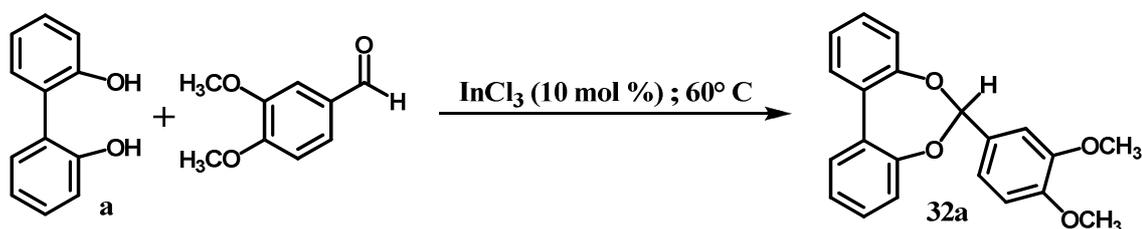
Già dopo 30 minuti il prodotto si forma, ma in tracce, come evidenziabile tramite GC.

La struttura del prodotto **31a** è stata determinata solo tramite indagine spettrometrica di massa condotta in condizioni EI e CI.

Dati analitici:

RESA: tracce. *EI-MS*: m/z (%) 304 [M^+] (100).

Sintesi del composto 32a



Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e 3,4-dimetossibenzaldeide (3.57 g, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si addizionano 5 ml di CH_2Cl_2 e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 45°C per 90 minuti.

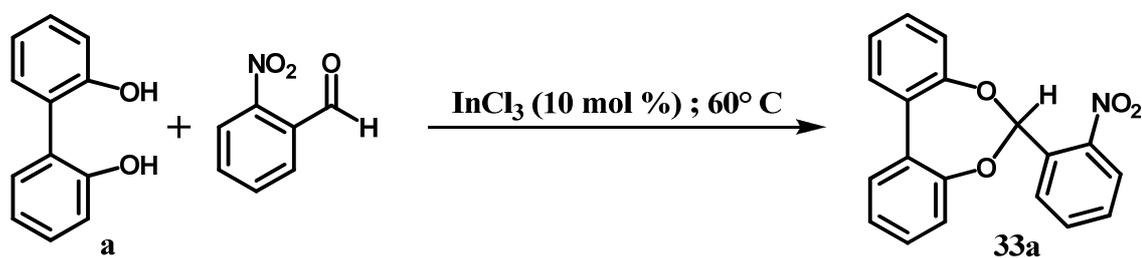
Già dopo 30 minuti il prodotto si forma in piccola quantità come evidenziabile tramite GC.

La struttura del prodotto **32a** è stata determinata solo tramite indagine spettrometrica di massa condotta in condizioni EI e CI.

Dati analitici:

RESA: tracce. EI-MS: m/z (%) 334 [M^+] (100).

Sintesi del composto 33a



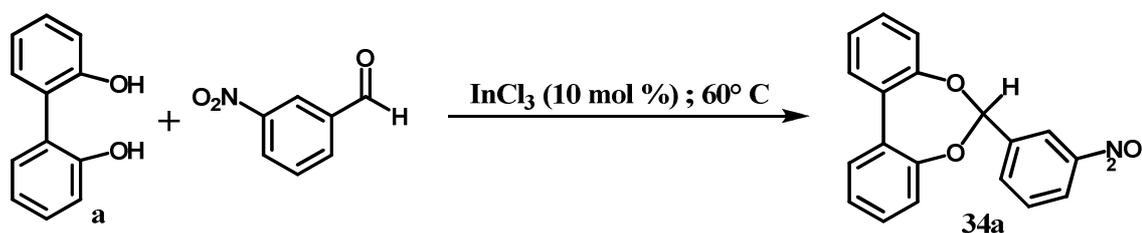
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e o-nitrobenzaldeide (3.24 g, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmol) e si addizionano 5 ml di CH_2Cl_2 e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela ETP/ CH_2Cl_2 4:1. Il prodotto desiderato **33a** puro è stato ottenuto come olio viscoso.

Dati analitici:

RESA: 10%. **IR (NaCl):** ν 3100, 1270 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.59-7.63 (m, 4H), 6.90-7.33 (m, 8H), 5.78 (t, 1H) ppm. **EI-MS:** m/z (%) 319 [M^+] (90). **Anal.** $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. **Calc.:** C 71.47 H 4.07. **Trov.:** C 71.00, H 3.98.

Sintesi del composto 34a



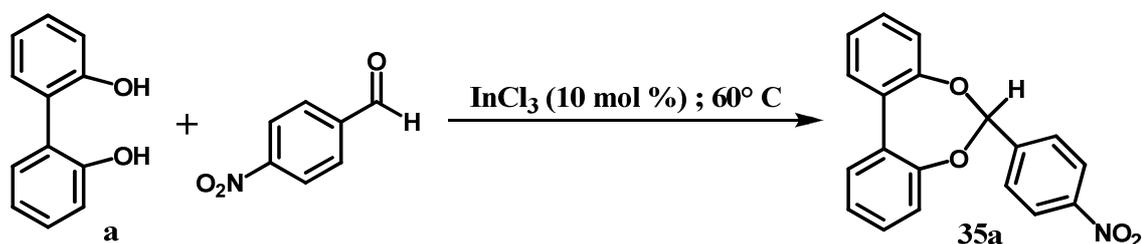
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e m-nitrobenzaldeide (3.24 g, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54mmoli) e si addizionano 5 ml di CH_2Cl_2 e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela ETP/ CH_2Cl_2 1:1. Il prodotto desiderato **34a** puro è stato ottenuto come olio viscoso.

Dati analitici:

RESA: 18%. **IR (NaCl):** ν 3100, 1270 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.59-7.72 (m, 4H), 7.00-7.33 (m, 8H), 5.87 (t, 1H) ppm. **EI-MS:** m/z (%) 319 [M^+] (100). **Anal.** $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. **Calc.:** C 71.47 H 4.07. **Trov.:** C 71.35, H 4.01.

Sintesi del composto 35a



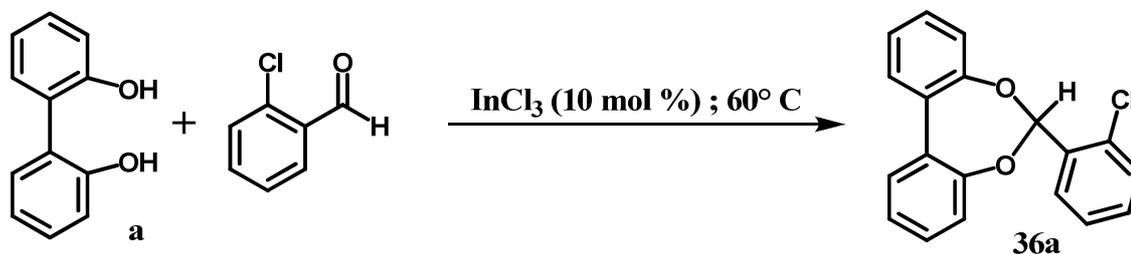
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e p-nitrobenzaldeide (3.24 g, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si addizionano 5 ml di CH_2Cl_2 e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela ETP/ CH_2Cl_2 1:1. Il prodotto desiderato **35a** puro è stato ottenuto come olio viscoso.

Dati analitici:

RESA: 9%. **IR (NaCl):** ν 3100, 1270 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.60-7.80 (dd, 4H), 7.15-7.33 (m, 8H), 5.65 (t, 1H) ppm. **EI-MS: m/z** (%) 319 [M^+] (100). **Anal.** $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. **Calc.:** C 71.47 H 4.07. **Trov.:** C 71.41, H 3.99..

Sintesi del composto 36a



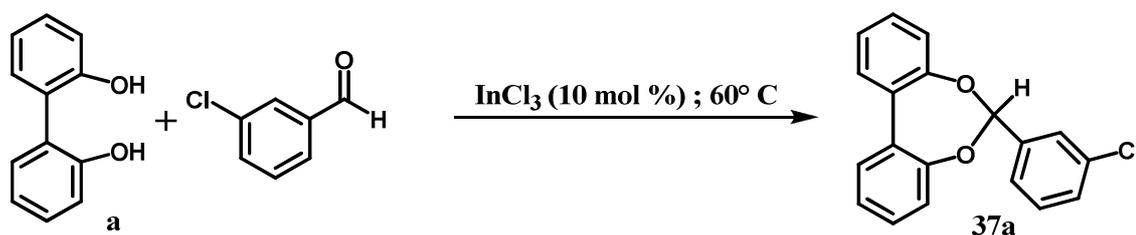
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e o-clorobenzaldeide (1.21 ml, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela ETP/ CH_2Cl_2 4:1. Il prodotto desiderato **36a** puro è stato ottenuto come olio viscoso.

Dati analitici:

RESA: 19%. **IR (NaCl):** ν 3100, 1270 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 6.95-7.10(m, 8H), 7.20 (t, 1H), 7.60-7.80 (m, 4H) ppm. **EI-MS:** m/z (%) 308 [M^+] (100). **Anal.** $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$. **Calc.:** C 74.03 H 4.22. **Trov.:** C 73.41, H 4.10.

Sintesi del composto 37a



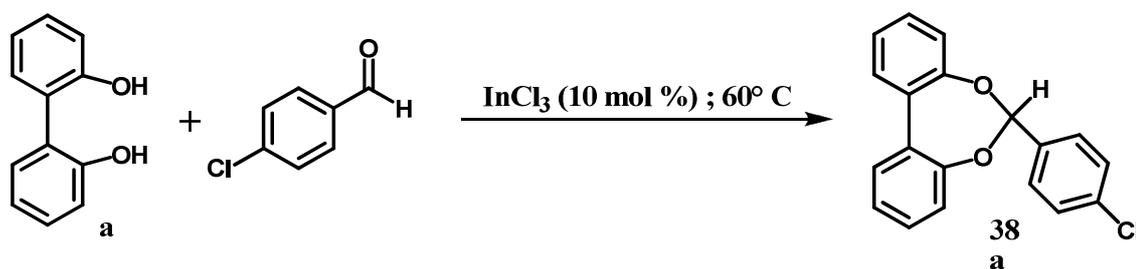
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e m-clorobenzaldeide (2.44 ml, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela ETP/ CH_2Cl_2 4:1. Il prodotto desiderato **37a** puro è stato ottenuto come olio viscoso.

Dati analitici:

RESA: 10%. **IR (NaCl):** ν 3100, 1270 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 6.90-7.30(m, 8H), 7.60-7.80 (m, 4H), 7.60 (t, 1H) ppm. **EI-MS:** m/z (%) 308 [M^+] (100). **Anal.** $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$. **Calc.:** C 74.03 H 4.22. **Trov.:** C 74.00, H 4.18.

Sintesi del composto 38a



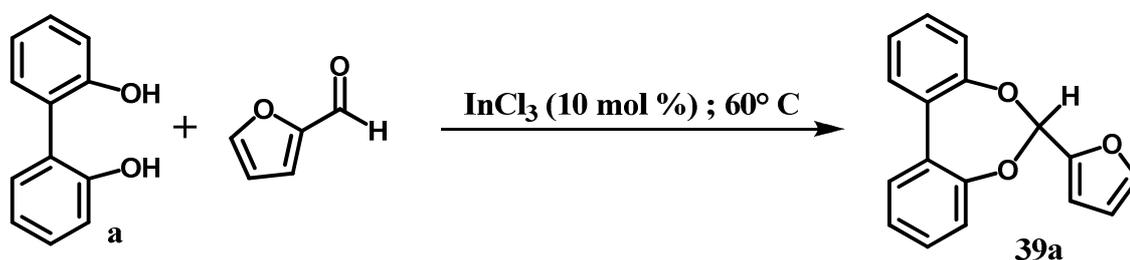
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e p-clorobenzaldeide (2.44 ml, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60° C per 90 minuti.

Al termine la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela ETP/CH₂Cl₂ 4:1. Il prodotto desiderato **38a** puro è stato ottenuto come olio viscoso.

Dati analitici:

RESA: 18%. **IR (NaCl):** ν 3100, 1270 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.67-7.70 (dd, 4H), 7.10-7.30(m, 8H), 6.48(t, 1H) ppm. **EI-MS: m/z (%)** 308 [M⁺] (100). **Anal.** C₁₉H₁₃ClO₂. **Calc.:** C 74.03 H 4.22. **Trov.:** C 73.95, H 4.10.

Sintesi del composto 39a



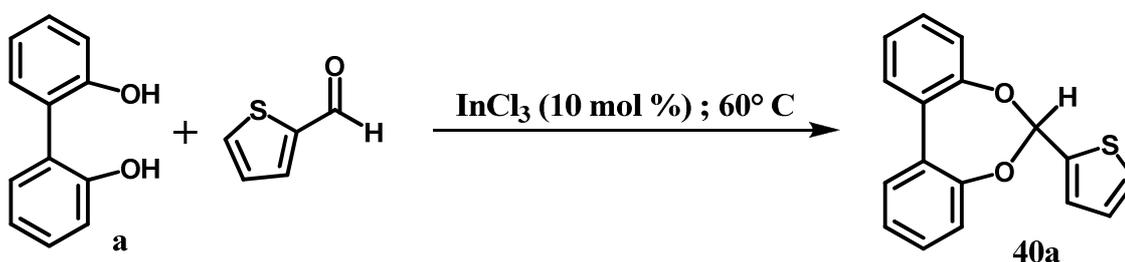
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e 1-furaldeide (1.78 ml, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Già dopo 30 minuti il prodotto si forma, ma in quantità molto bassa, come evidenziabile tramite GC. La struttura del prodotto è stata determinata solo tramite indagine spettrometrica di massa condotta in condizioni EI e CI. La stessa reazione è stata eseguita anche a temperatura ambiente, osservando che il prodotto 39a non si forma

Dati analitici:

RESA: tracce. *EI-MS*: m/z (%) 264 [M^+] (100).

Sintesi del composto 40a



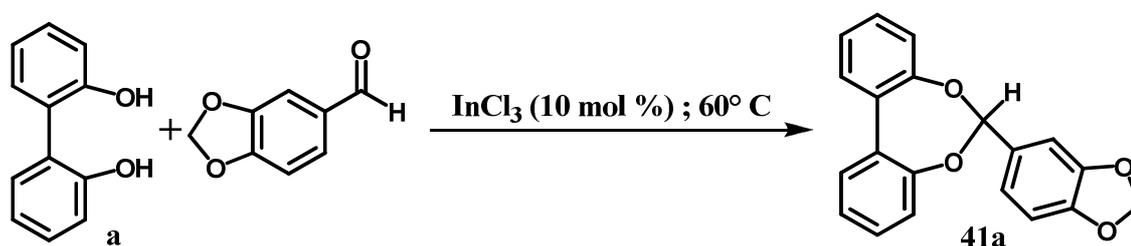
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e 1-tiofenaldeide (2.00 ml, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Già dopo 30 minuti il prodotto si forma in quantità molto bassa, come evidenziabile tramite GC. La struttura del prodotto **40a** è stata determinata solo tramite indagine spettrometrica di massa condotta in condizioni EI e CI.

Dati analitici:

RESA: tracce. **EI-MS:** m/z (%) 280[M^+] (100).

Sintesi del composto **41a**



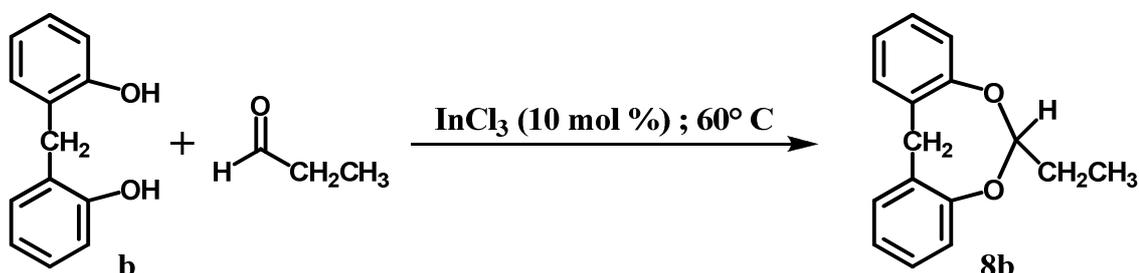
Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e piperonale (3.23 g, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Al termine la miscela di reazione è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela ETP/ CH_2Cl_2 1/1.5. Il prodotto desiderato **41a** puro è stato ottenuto come olio viscoso.

Dati analitici:

RESA: 10%. **IR (NaCl):** ν 3100, 1270 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.31-7 **EI-MS:** m/z (%) 318 [M^+] (100). **Anal.** $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$. **Calc.:** C 75.47 H 4.40. **Trov.:** C 75.23, H 4.29.

Sintesi del composto **8b**



Si fa reagire una miscela di *bis* 2-idrossifenilmetano (0.50 g, 2.50 mmoli) e propanale (0.72 ml, 10 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.06 g, 0.25 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60° C per 90 minuti.

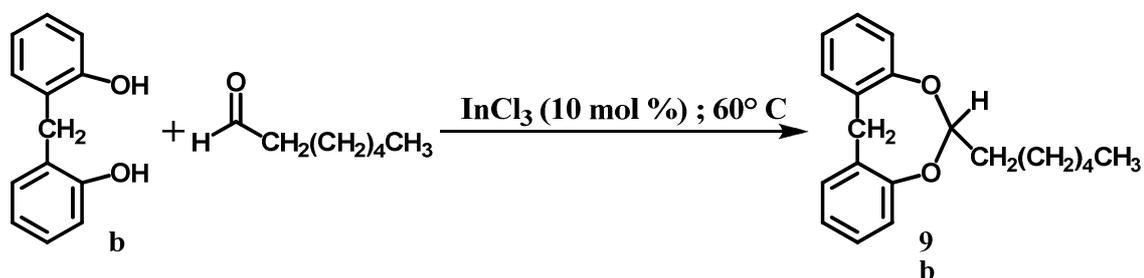
Già dopo 20 minuti il prodotto si forma, come evidenziabile tramite TLC.

Al termine la miscela è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela ETP/ CH₂Cl₂ 2/1. Il prodotto desiderato **8b** puro è stato ottenuto come olio viscoso.

Dati analitici:

RESA: 12%. **IR (NaCl):** ν 3100, 1270 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 6.25-6.90 (*m*, 8H), 5.95(*t*, 1H), 2.81 (*s*, 2H), 1.88(*q*, 4H), 1.02(*t*, 3H) ppm. **EI-MS: *m/z* (%)** 240 [M⁺] (100). **Anal.** C₁₆H₁₆O₂. **Calc.:** C 80.00 H 6.67. **Trov.:** C 79.85, H 6.58.

Sintesi del composto 9b



Si fa reagire una miscela di *bis* 2-idrossifenilmetano (1.07 g, 5.37 mmoli) ed eptanale (3.00 ml, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60° per 2 ore e 30 minuti.

Già dopo 20 minuti il prodotto si forma, come evidenziabile tramite TLC.

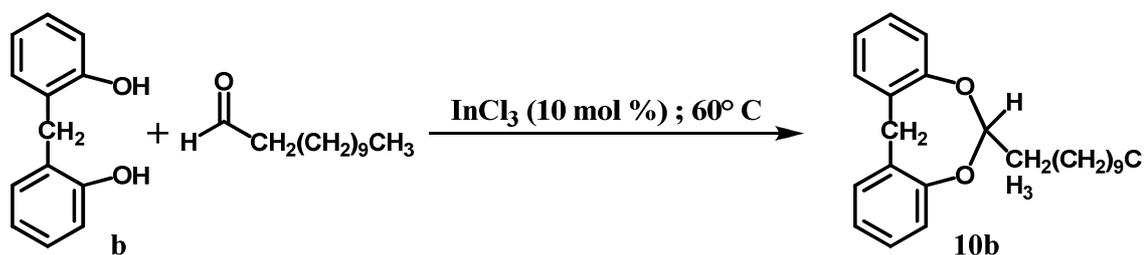
Al termine la miscela è stata purificata mediante cromatografia su colonna di Al₂O₃ eluendo con CH₂Cl₂.

La stessa reazione è stata eseguita anche a temperatura ambiente, osservando che il prodotto **9b** non si forma .

Dati analitici:

RESA: 10%. IR (NaCl): ν 3100, 1270 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.72-6.91 (*m*, 8H), 5.39 (*t*, 1H), 1.84 (*s*, 2H), 1.48(*m*, 10H), 0.84 (*t*, 3H) ppm. EI-MS: *m/z* (%) 296 [M⁺] (100). Anal. C₂₀H₂₄O₂. Calc.: C 81.08 H 8.11. Trov.: C 81.02, H 8.00.

Sintesi del composto **10b**



Si fa reagire una miscela di *bis* 2-idrossifenilmetano (0.50 g, 2,50 mmoli) e dodecanale (2.21 ml, 10 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.06 g, 0.25 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60° C per 2 ore.

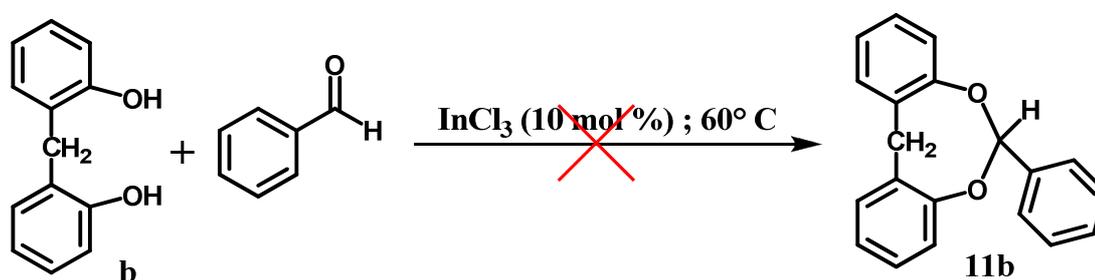
Al termine la miscela è stata purificata mediante cromatografia su colonna in gel di silice eluendo con una miscela ETP/ CH₂Cl₂ 4/1.

Il prodotto desiderato **10b** puro è stato ottenuto come olio viscoso.

Dati analitici:

RESA: 12%. **IR (NaCl):** ν 3100, 1270 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 6.97-7.20 (*m*, 8H), 5.91(*t*, 1H), 2.81(*s*, 2H), 1.29(*m*, 18H), 0.87 (*t*, 3H) ppm. **EI-MS: *m/z* (%)** 366 [M⁺] (100). **Anal.** C₂₄H₃₂O₂. **Calc.:** C 78.69 H 8.74. **Trov.:** C 78.54, H 8.68.

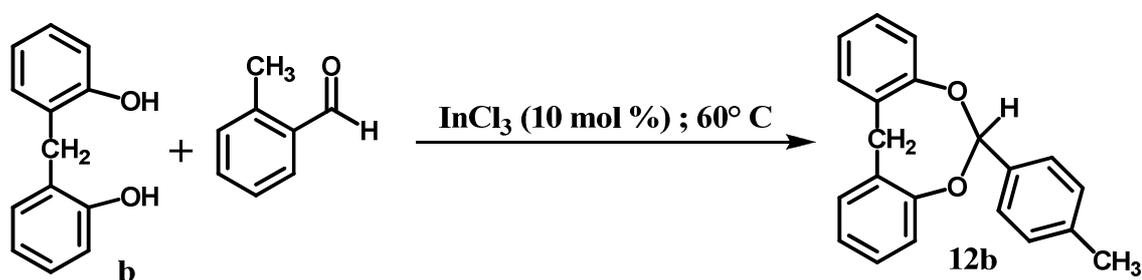
Sintesi del composto 11b



Si fa reagire una miscela di *bis* 2-idrossifenilmetano (0.50 g, 2.50 mmoli) e benzaldeide (1.01 ml, 10 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.06 g, 0.25 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Monitorando in TLC e tramite spettrometria di massa, si può osservare che la reazione non è avvenuta.

Sintesi del composto **12b**



Si fa reagire una miscela di *bis* 2-idrossifenilmetano (0.50 g, 2.50 mmoli) e o-metil benzaldeide (1.15 ml, 10 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.06 g, 0.25 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

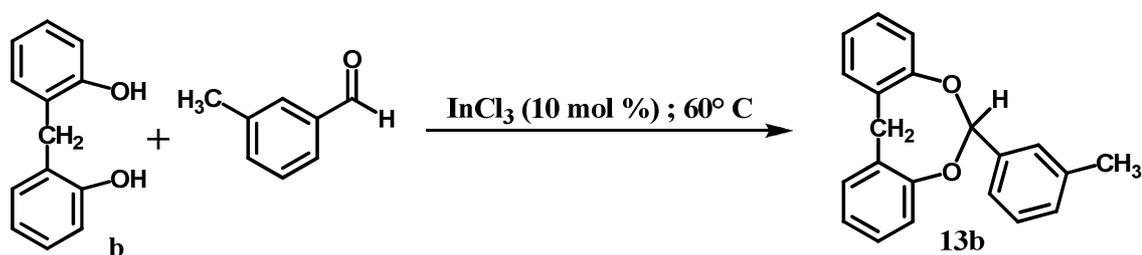
Già dopo 20 minuti il prodotto si forma, ma in tracce.

La struttura del prodotto **12b** è stata determinata solo tramite indagine spettrometrica di massa condotta in condizioni EI e CI.

Dati analitici:

RESA: tracce. EI-MS: m/z (%) 302[M^+] (100).

Sintesi del composto **13b**



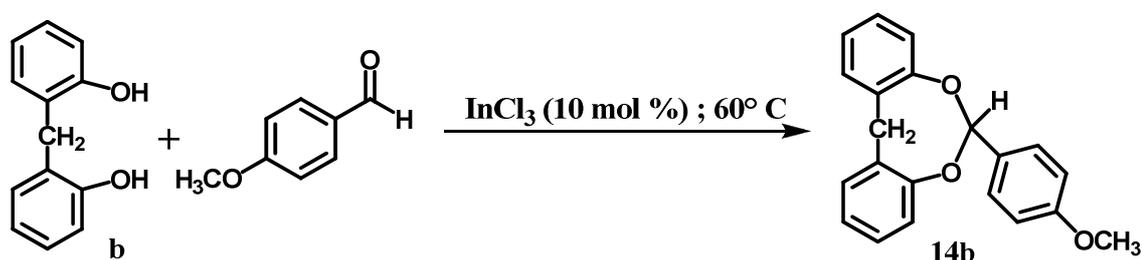
Si fa reagire una miscela di *bis* 2-idrossifenilmetano (0.50 g, 2.50 mmoli) e m-metil benzaldeide (1.17 ml, 10 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.06 g, 0.25 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Il prodotto si forma solo in tracce, come evidenziabile tramite GC. La struttura del prodotto **13b** è stata determinata solo tramite indagine spettrometrica di massa condotta in condizioni EI e CI.

Dati analitici:

RESA: tracce. *EI-MS*: m/z (%) 302[M^+] (100).

Sintesi del composto **14b**



Si fa reagire una miscela di 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli) e p-metossi benzaldeide (2.61 ml, 21.48 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.12 g, 0.54 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

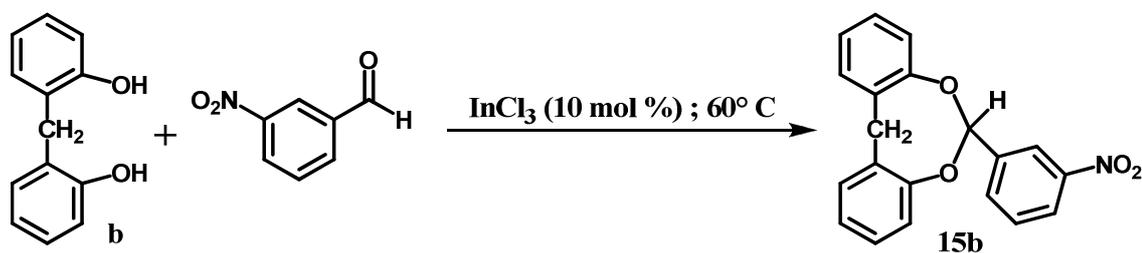
Già dopo 20 minuti il prodotto si forma in quantità molto bassa, come evidenziabile tramite GC.

La struttura del prodotto **14b** è stata determinata solo tramite indagine spettrometrica di massa condotta in condizioni EI e CI.

Dati analitici:

RESA: tracce. *EI-MS*: m/z (%) 318[M^+] (100).

Sintesi del composto **15b**



Si fa reagire una miscela di *bis* 2-idrossifenilmetano (0.50 g, 2.50 mmoli) e m-nitrobenzaldeide (1,51 g, 10 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.06 g, 0.25 mmoli) e si addizionano 5 ml di CH_2Cl_2 e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 2 ore.

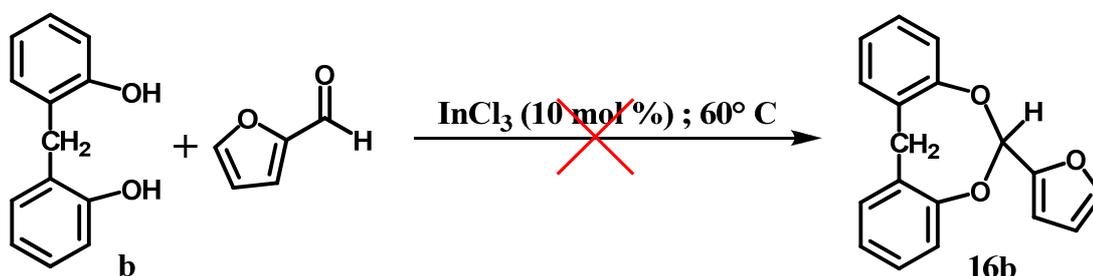
Il prodotto si forma dopo 30 minuti solo in tracce come evidenziabile tramite GC.

La struttura del prodotto **15b** è stata determinata solo tramite indagine spettrometrica di massa condotta in condizioni EI e CI.

Dati analitici:

RESA: tracce. EI-MS: m/z (%) 333[M^+] (100).

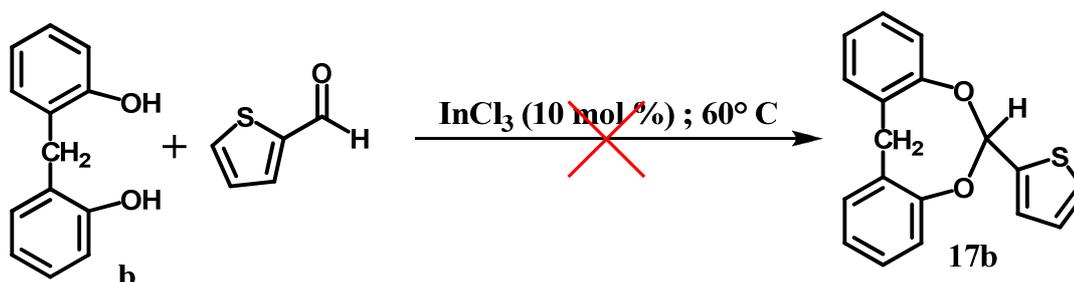
Sintesi del composto 16b



Si fa reagire una miscela di *bis* 2-idrossifenilmetano (0.50 g, 2.50 mmoli) e 2-furaldeide (0.83 ml, 10 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.06 g, 0.25 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 120 minuti.

Monitorando in TLC e tramite spettrometria di massa, si può osservare che la reazione non è avvenuta.

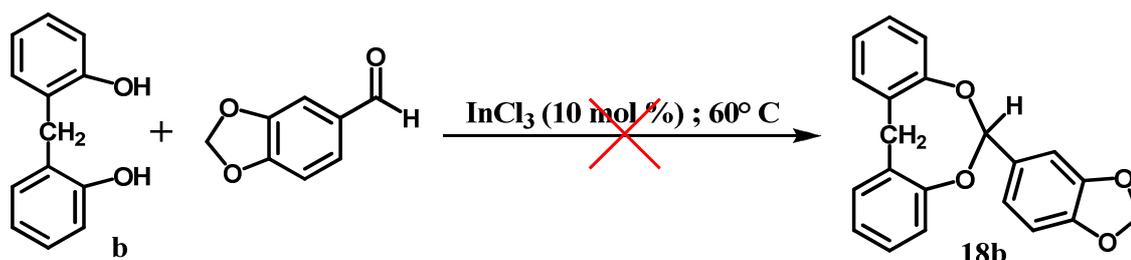
Sintesi del composto 17b



Si fa reagire una miscela di *bis* 2-idrossifenilmetano (0.50 g, 2.50 mmoli) e 2-tiofenaldeide (0.92 ml, 10 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.06 g, 0.25 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 120 minuti.

Monitorando in TLC e tramite spettrometria di massa, si può osservare che la reazione non è avvenuta.

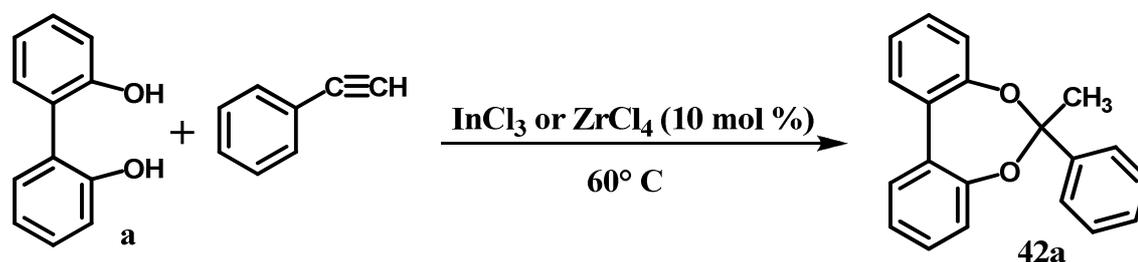
Sintesi del composto 18b



Si fa reagire una miscela di *bis* 2-idrossifenilmetano (0.50 g, 2.50 mmoli) e piperonale (1.50 g, 10 mmoli) addizionata con Indio (III) cloruro (0.06 g, 0.25 mmoli) e si tiene in un pallone sotto agitazione e sotto azoto a 60°C per 90 minuti.

Monitorando in TLC e tramite spettrometria di massa, si può osservare che la reazione non è avvenuta.

Sintesi del composto 42a



In un pallone dotato di refrigerante e tubo per l'immissione dell'azoto, si pongono il 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli), il fenil acetilene (2.19 g, 2.24 ml, 21.48 mmoli) e l'acido di Lewis (0.53 mmoli). Si lascia sotto agitazione a 60° C per il tempo di 1,5 h.

Al termine, la reazione viene purificata mediante colonna cromatografica in Al₂O₃ e il composto viene isolato con una miscela ETP:CH₂Cl₂ 4:1.

La stessa reazione è stata condotta a temperatura ambiente e in assenza dell'acido di Lewis, ma non si ottiene alcun prodotto. Lo stesso risultato si ottiene a 60° C e in assenza dell'acido di Lewis.

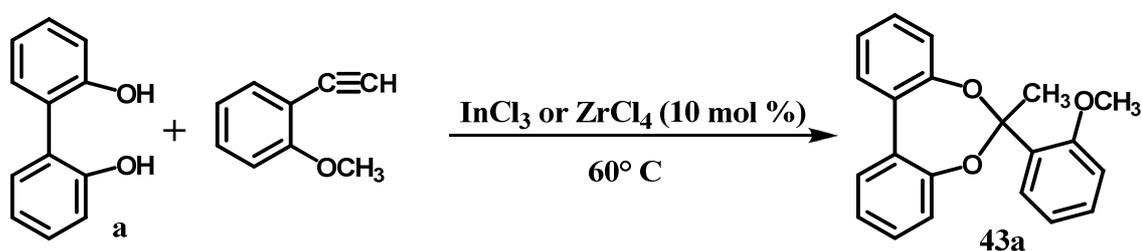
Dati analitici:

¹HNMR (CDCl₃) ppm: 8.07-7.43 (m, 5H); 7.28-7.04 (m, 8H); 3.84 (s, 3H); 1.89 (s, 3H).

MS (m/z): 288

Rese: 60 % con l' indio (III) cloruro e 73 % con lo zirconio (IV) cloruro.

Sintesi del composto 43a



In un pallone dotato di refrigerante e tubo per l'immissione dell'azoto, si pongono il 2,2'-diidrossibifenile (0.21 g, 1.15 mmoli), il 2-metossifenilacetilene (0.61 g, 0.6 ml, 4.6 mmoli) e l'acido di Lewis (0.11 mmoli). Si lascia sotto agitazione a 60°C per il tempo di 1,5 h.

Al termine, la reazione viene purificata mediante colonna cromatografica in Al_2O_3 e il composto viene isolato con una miscela ETP: CH_2Cl_2 1:1.

La stessa reazione è stata condotta a temperatura ambiente, senza ottenere alcun prodotto.

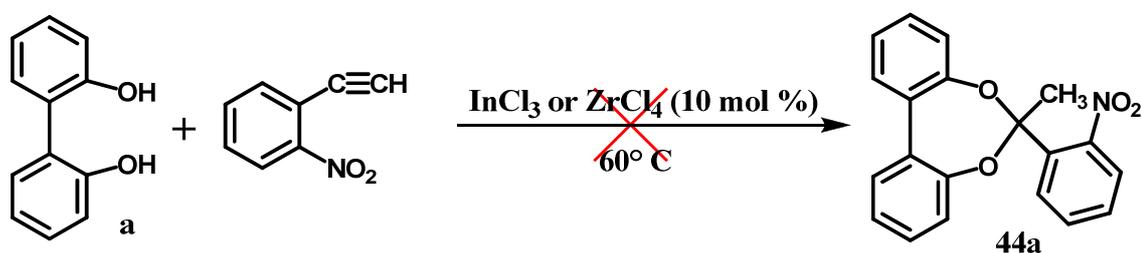
Dati analitici:

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) ppm: 7.74 (m, 1H); 7.28-7.00 (m, 8H); 6.95-9.77 (m, 1H); 3.82 (s, 3H); 1.74 (s, 3H).

MS (m/z): 318

Rese: 45 % con l'indio (III) cloruro e 50 % con lo zirconio (IV) cloruro.

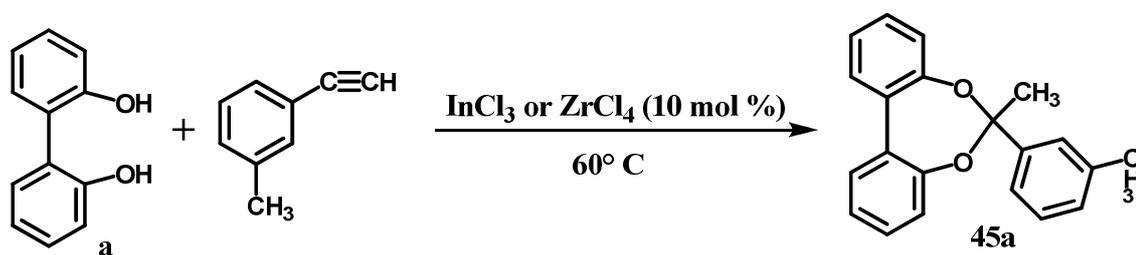
Sintesi del composto 44a



In un pallone dotato di refrigerante e tubo per l'immissione dell'azoto, si pongono il 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli), il 2-nitrofenil acetilene (3.16 g, 3.30 ml, 21.48 mmoli) e l'acido di Lewis (0.53 mmoli) in 10 ml di diclorometano anidro. Si lascia sotto agitazione a 60°C per il tempo 1,5 h.

La presenza del gruppo nitro impedisce la formazione del prodotto.

Sintesi del composto 45a



In un pallone dotato di refrigerante e tubo per l'immissione dell'azoto, si pongono il 2,2'-diidrossibifenile (0.6 g, 3.23 mmoli), il 3-metil fenil acetilene (1.5 g, 1.64 ml, 12.91 mmoli) e l'acido di Lewis (0.32 mmoli). Si lascia sotto agitazione a 60°C per il tempo 1,5 h

Al termine, la reazione viene purificata mediante colonna cromatografica in Al_2O_3 e il composto viene isolato con una miscela di ETP: CH_2Cl_2 1:1.

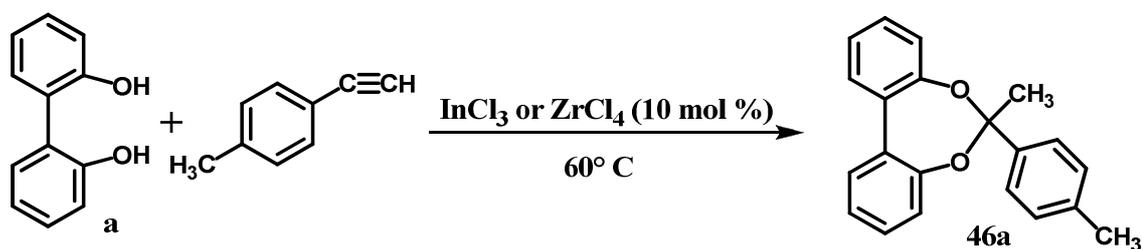
Dati analitici:

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) ppm: 8.05-7.60 (m, 4H); 7.33-7.04 (m, 8H); 2.23 (s, 3H); 1.85 (s, 3H).

MS (m/z): 302

Rese: 35 % con l'indio (III) cloruro e 40 % con lo zirconio (IV) cloruro.

Sintesi del composto 46a



In un pallone dotato di refrigerante e tubo per l'immissione dell'azoto, si pongono il 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli), il 4-metilfenil acetilene (2.50 g, 2.78 ml, 21.48 mmoli) e l'acido di Lewis (0.53 mmoli). Si lascia sotto agitazione a 60° C per il tempo 1,5 h.

Al termine, la reazione viene purificata mediante colonna cromatografica in Al₂O₃ e il composto viene isolato con una miscela di ETP:CH₂Cl₂ 1:1.

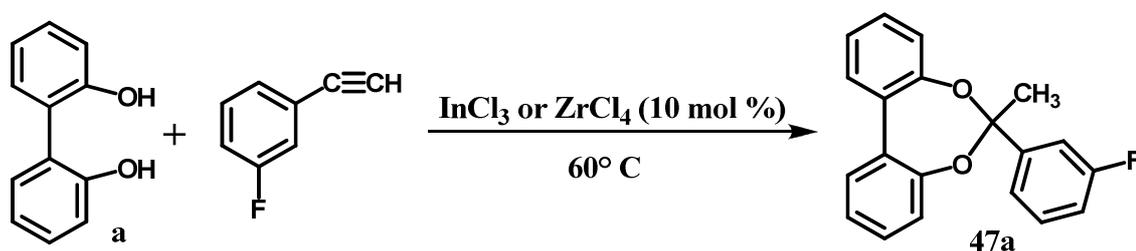
Dati analitici:

¹HNMR (CDCl₃) ppm: 8.01 (m, 2H); 7.36 (m, 2H); 7.12-7.00 (m, 8H); 2.17 (s, 3H); 1.86(s, 3H).

MS (m/z): 302

Rese: 42 % con l' indio (III) cloruro e 45 % con lo zirconio (IV) cloruro.

Sintesi del composto 47a



In un pallone dotato di refrigerante e tubo per l'immissione dell'azoto, si pongono il 2,2'-diidrossibifenile (0.60 g, 3.23 mmoli), il 3-fluoro fenil acetilene (1.55 g, 1.49 ml, 12.91 mmoli) e l'acido di Lewis (0.32 mmoli). Si lascia sotto agitazione a 60°C per il tempo 1,5 h

Al termine, la reazione viene purificata mediante colonna cromatografica in Al_2O_3 e il composto viene isolato con una miscela di ETP: CH_2Cl_2 1:1.

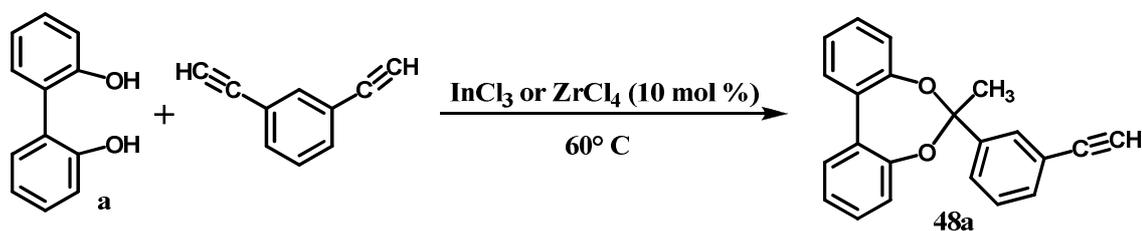
Dati analitici:

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) ppm: 7.86-7.51 (m, 4H); 7.33-6.99 (m, 8H); 1.86(s, 3H).

MS (m/z): 306

Rese: 15 % con l' indio (III) cloruro e 20 % con lo zirconio (IV) cloruro.

Sintesi del composto 48a



In un pallone dotato di refrigerante e tubo per l'immissione dell'azoto, si pongono il 2,2'-diidrossibifenile (2.26 g, 0.42 mmoli), il 3-etinil fenil acetilene (1.14 g, 1.20 ml, 9.03 mmoli) e l'acido di Lewis (0.22 mmoli). Si lascia sotto agitazione a 60°C per il tempo 1,5 h

Al termine, la reazione viene purificata mediante colonna cromatografica in Al_2O_3 e il composto viene isolato con una miscela di ETP: CH_2Cl_2 1:1.

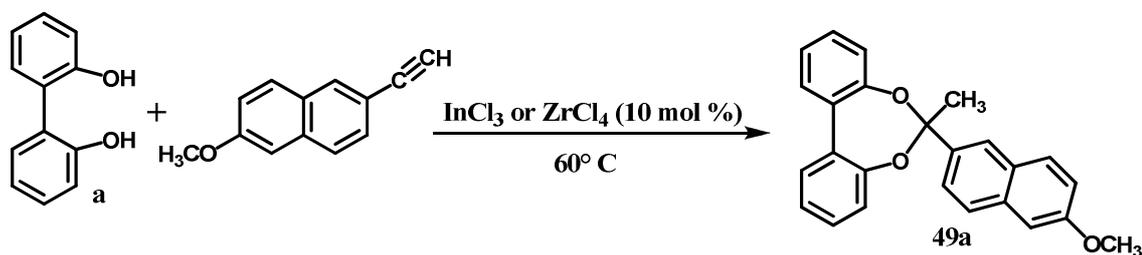
Dati analitici:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) ppm: 8.31(d, 1H); 7.97 (d, 1H); 7.33-6.95 (m, 10H); 3.14 (s, 1H); 1.86(s, 3H).

MS (m/z): 312

Rese: 10 % con l' indio (III) cloruro e 15 % con lo zirconio (IV) cloruro.

Sintesi del composto 49a



In un pallone dotato di refrigerante e tubo per l'immissione dell'azoto, si pongono il 2,2'-diidrossibifenile (0.63 g, 3.43 mmoli), il 1-etinil-5-metossi naftalene (2.5 g, 13.70 mmoli) e l'acido di Lewis (0.34 mmoli) in 10 ml di diclorometano anidro. Si lascia sotto agitazione a 60°C per il tempo di 1,5 h.

Al termine, la reazione viene purificata mediante colonna cromatografica in Al_2O_3 e il composto viene isolato con una miscela di ETP: CH_2Cl_2 1:1.

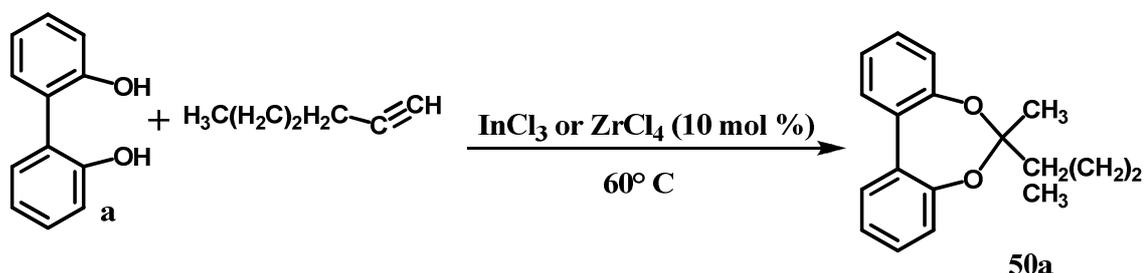
Dati analitici:

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) ppm: 8.39-7.62 (m, 6H); 7.28-7.04 (m, 8H); 3.84 (s, 3H); 1.86 (s, 3H).

MS (m/z): 368

Rese: 35 % con l'indio (III) cloruro e 44 % con lo zirconio (IV) cloruro.

Sintesi del composto 50a



In un pallone dotato di refrigerante e tubo per l'immissione dell'azoto, si pongono il 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli), l' 1-esino (1.76 g, 2.47 ml, 21.48 mmoli) e l'acido di Lewis (0.53 mmoli). Si lascia sotto agitazione a 60°C per il tempo di 1,5 h.

Al termine, la reazione viene purificata mediante colonna cromatografica in Al_2O_3 e il composto viene isolato con una miscela di ETP: CH_2Cl_2 1:1.

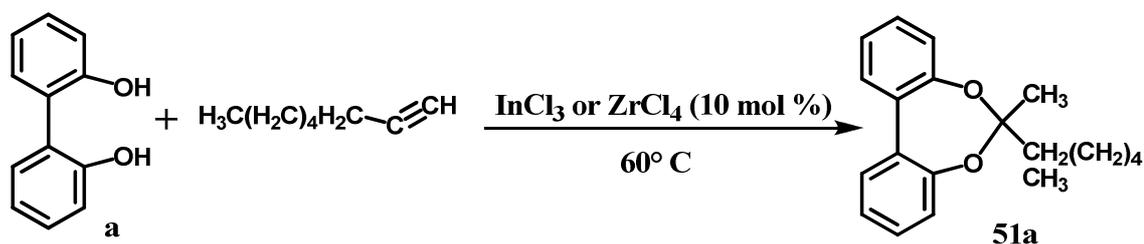
La stessa reazione è stata condotta a temperatura ambiente e in assenza dell'acido di Lewis, ma non si ottiene alcun prodotto. Lo stesso risultato si ottiene a 60°C e in assenza dell'acido di Lewis.

Dati analitici:

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) ppm: 8.06-7.74 (m, 4H); 7.28-7.04 (m, 8H); 1.90(s, 3H).MS (m/z): 333

Rese: 30 % con l' indio (III) cloruro e 40 % con lo zirconio (IV) cloruro.

Sintesi del composto 51a



In un pallone dotato di refrigerante e tubo per l'immissione dell'azoto, si pongono il 2,2'-diidrossibifenile (0.79 g, 4.25 mmoli), l'1-ottino (1.88 g, 2.50 ml, 17.03 mmoli) e l'acido di Lewis (0.42 mmoli). Si lascia sotto agitazione a 60°C per il tempo di 1,5 h.

Al termine, la reazione viene purificata mediante colonna cromatografica in Al_2O_3 e il composto viene isolato con una miscela di ETP: CH_2Cl_2 4:1.

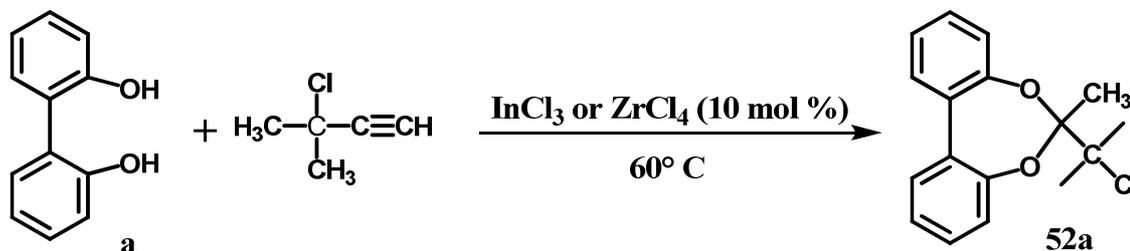
Dati analitici:

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) ppm: 7.13-6.98 (M, 8H); 1.56 (s, 3H); 1.33-1.45 (m, 10H); 0.82 (s, 3H).

MS (m/z): 296

Rese: 30 % con l'indio (III) cloruro e 37 % con lo zirconio (IV) cloruro.

Sintesi del composto 52a



In un pallone dotato di refrigerante e tubo per l'immissione dell'azoto, si pongono il 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli), il 3-cloro-3-metil-1-butino (1.93 g, 2.50 ml, 21.48 mmoli) e l'acido di Lewis (0.53 mmoli). Si lascia sotto agitazione a 60°C per il tempo 1,5 h.

Al termine, la reazione viene purificata mediante colonna cromatografica in Al_2O_3 e il composto viene isolato con una miscela di ETP: CH_2Cl_2 4:1.

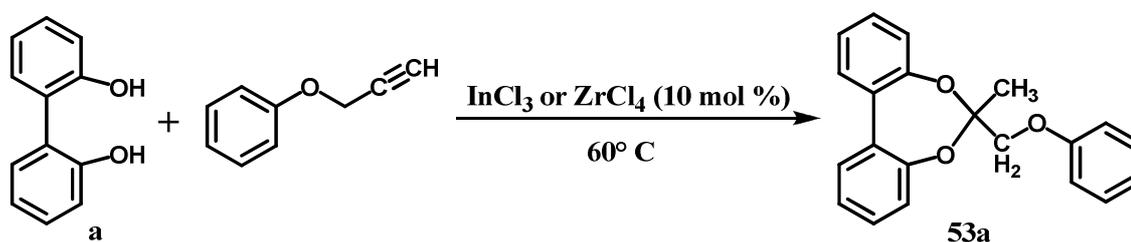
Dati analitici:

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) ppm: 8.39-7.62 (m, 6H); 7.28-7.04 (m, 8H); 3.84 (s, 3H); 1.86 (s, 3H).

MS (m/z): 368

Rese: 35 % con l' indio (III) cloruro e 44 % con lo zirconio (IV) cloruro.

Sintesi del composto 53a



In un pallone dotato di refrigerante e tubo per l'immissione dell'azoto, si pongono il 2,2'-diidrossibifenile (1 g, 5.37 mmoli), il fenil propargil etere (2.83 g, 21.48 mmoli) e l'acido di Lewis (0.53 mmoli). Si lascia sotto agitazione a 60°C per il tempo di 1,5 h.

Al termine, la reazione viene purificata mediante colonna cromatografica in Al_2O_3 e il composto viene isolato con una miscela di ETP: CH_2Cl_2 4:1.

Dati analitici:

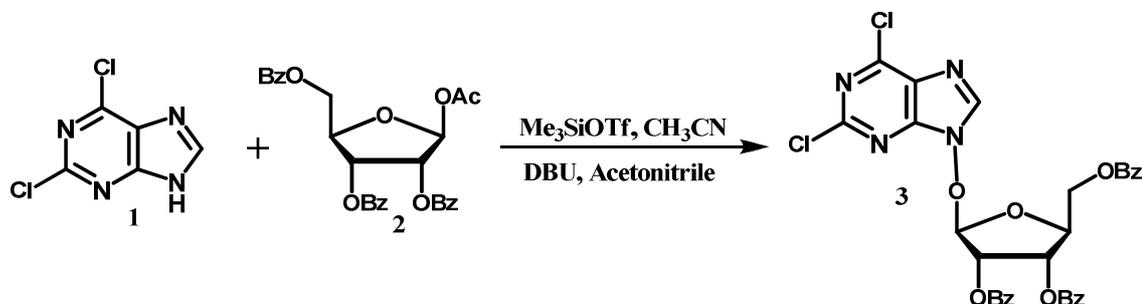
$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) ppm: 7.13-6.98 (M, 8H); 1.56 (s, 3H); 1.33-1.45 (m, 10H); 0.82 (s, 3H).

MS (m/z): 296

Rese: 30 % con l' indio (III) cloruro e 37 % con lo zirconio (IV) cloruro.

Sintesi di un precursore adenosinico

Sintesi del composto 3



In un pallone dotato di refrigerante si pongono nell'ordine la 2,6-dicloro purina (5g, 0,026 mol), l'1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil ribosio (12,24g 0,024 mol) e il DBU (10,76 ml, 0,072 mol) in acetonitrile anidro (100 ml). Il tutto deve essere immerso in un bagno di ghiaccio, lasciato sotto agitazione e in ambiente di azoto. Si aggiunge rapidamente il Me_3SiOTf (17,38 ml, 0,096 mol) per evitare la sua evaporazione. A questo punto si porta alla temperatura di 60°C e si lascia per 24h. La miscela risultante deve essere riportata a temperatura ambiente e addizionata di NaHCO_3 (100 ml, 1 M).

Si procede ora ad una estrazione utilizzando il CH_2Cl_2 (3 x 100ml), si elimina l'acqua col Na_2SO_4 e il solvente evaporato a secchezza.

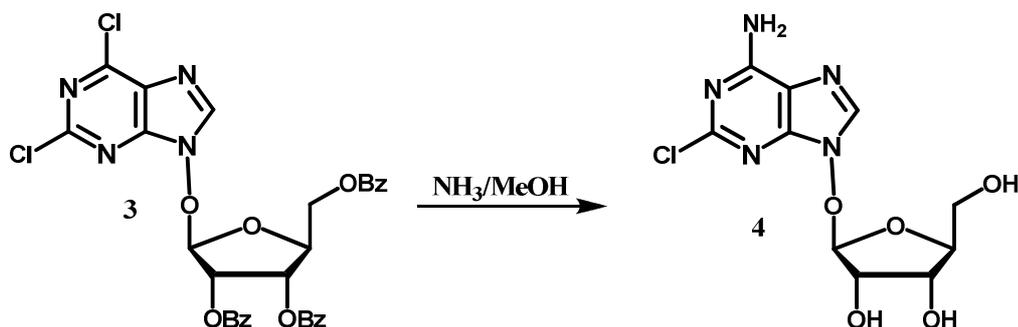
Il prodotto **3** viene ottenuto mediante frizione con mortaio e pestello per aggiunta di acqua (5 x 10 ml) e isolato come solido bianco.

Dati analitici:

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.35 (2m, 2H, H-5'), 4.78 (pseudo t, 1H, H-2'), 4.81 (pseudo t, 1H, H-3'), 4.92 (t, 1H, H-4'), 6.21 (t, 3H, Ph), 6.34 (d, 1H, H-4'), 6.69 (d, 2H, Ph), 7.45 (m, J=8, 6H, Ph), 7.66 (m, J=4,2, 2H, Ph), 7.90 (m, J=8.4, 2H, Ph), 8.97 (s, 1H, H-8).

Resa: 92 %

Sintesi del composto 4



In un pallone si pone il composto **3** (15,15 g, 0,024 mol) e si aggiunge lentamente l' ammoniaca metanolica (100 ml, saturata a 0 °C) e si lascia sotto agitazione e a temperatura ambiente per 48 h.

La miscela risultante viene trattata con CH_2Cl_2 anidro e il solido filtrato ottenendo in questo modo il composto **4** (5 g, 69%).

Dati analitici:

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.58, 3.61 (2m, 2H, H-5'), 3.93 (pseudo t, 1H, H-4'), 4.12 (pseudo t, 1H, H-3'), 4.50 (pseudo t, 1H, H-2'), 5.24 (d, t, 2H, OH), 5.52 (s, 1H, OH), 5.80 (d, 1H, H-1'), 7.83 (br s, 2H, NH_2), 8.38 (s, 1H, H-8).

Bibliografia

1. Merrifield, R. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149.
2. a) Thompson, L. A., Ellmann, J.A., *Chem. Rev.* **1996**, 96, 555; b) Seeberger, P. H., Haase, W. C., *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4349.
3. Dickerson, T. J., Reed, N. N., Janda, K. D., *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3325.
4. Shemyakin, M. M., Ovchinnikov, Y. A., Kiryushkin, A. A., Kozhevnikova, I. V., *Tetrahedron Lett.* **1965**, 2323.
5. Green, B., Garson, L. R., *J. Chem. Soc.* © **1969**, 401.
6. Bayer, E., Mutter, M., *Nature (London)* **1972**, 237, 512.
7. a) Gravert D.J., Janda, K. D., *Chem. Rev.* **1997**, 97, 489 ; b) Wentworth, P. Jr., Janda, K. D., *Chem. Commun.* **1999**, 1917.
8. Phelps, J. C., Berghreither D. E., *Tetrahedron Lett.* **1980**, 30, 3015.
9. Berghreither D. E., Morvant, M., Chen, B., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2731.
10. Doyle, M. P., Fismont, M. Y., Berghreither D. E., Gray, H. N., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6103.
11. Berghreither D. E., Zhang, L., Mariagnanam, V. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9295.
12. Harris, J. M., In *Poly(Ethylene Glycol) Chemistry; Biotechnical and Biomedical Applications*, Harris, J. M., F. d., Plenum Press, New York, **1992** p2.

-
13. Douglas, S. P., Whitfield, D. M., Krepinsky, J. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5095.
 14. a) Fishman, A., Farrah, M. E., Zhong, J. H., Paramanantham, S., Carrera, C., Lee-Ruff, E., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9843; b) Vertes A., Gijbels R., Adams F., *Laser Ionization Mass Spectrometry* (eds.) John Wiley: New York, **1993**.
 15. Tjoeng, F. S., Staines, W., St. Pierre, S., Hodges, R. S., *Biochim. Biophys. Acta* **1977**, 490, 489.
 16. Tjoeng, F. S., Tong, F. K., Hodges, R. S., *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4190.
 17. Pillai, V. N. R., *Synthesis* **1980**.
 18. Pillai, V. N. R., Mutter, M., Bayer, E., Gatfield, I., *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5364.
 19. Gravert, D.J.; Janda, K.D. *Trends Biotechnol.* **1996**, 14, 110.
 20. Greenwald, R. B., Choe, Yun, H., McGuire, J., Conover, C. D., *Advanced Drug Delivery Reviews* **2003**, 55, 217.
 21. Abuchowski, A., T. Van Es., Palczuk. N. C., Davis, F. F., *J. Biol. Chem.* **1977**, 252, 3578.
 22. Abuchowski, A., Kazo, G. M., Verhoest, C. R., T. Van Es., Kafkewitz, Nucci, M. L., Viau, A. T., Davis, F. F., *Cancer Biochem. Biophys.* **1984**, 7, 185.
 23. Greenwald R. B., *Journal of Controlled Release* **2001**, 74, 159.
 24. Martinez, A., Pendri, A., Greenwald R. B., *Macromol. Chem. Phys.* **1997**, 198, 2489.

-
25. Monfardini, C., Schiavon, O., Caliceti, P., Morpungo, M., Harris, J. M., Veronese, F. M., *Bioconjug. Chem.* **1995**, 6, 62.
 26. Herman, S., Hooftman, G., Schacht, E., *J. Bioact. Compat. Polym.* **1995**, 10, 145.
 27. Zalipsky, S., Gilon, C., *Bioconjug. Chem.* **1995**, 6, 150.
 28. Zalipsky, S., Gilon, C., Zilkha A., *Eur. Polym.* **1983**, 19, 1177.
 29. Greenwald R. B., Pendri, A., Bolikal, D., *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 331.
 30. Carl, P. L., Chakravarty, P. K., Katzenellenbogen, J. A., *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 479.
 31. Yamaoka, T., Tabata, Y., Ikada, Y., *J. Pharm. Sci.* **1994**, 83, 601.
 32. Seymour, L. W., Miyamoto, Y., Maeda, H., Brereton, M., Strohal, J., Ulbrich, K., Duncan, R., *Eur. J. Cancer* **1995**, 5, 766.
 33. Soye, H., Schacht, E., Vanderkerken, S., *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 21, 81.
 34. Sedlak M., Buchta, V., Kubicova, L., Simunek, P., Holcapek, M., Kasparova, P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2833.
 35. Zimm, S., Collins, J. M., Riccardi, R., O'Neill, D., Narang, P. K., Chabner, B., Poplack, D. G., *N. Engl. J. Med.* **1983**, 308.
 36. a) Veronese, F.M., Pasut, G. *Drug Discovery Today* **2005**, 10, 1451; b) Molineux, G. *Pharmacotherapy* **2003**, 23, 3; c) Elvira, C., Gallardo, A., San Roman, J., Cifuentes, A. **2005**, *Molecules*, 10, 114; d) Khandare, J., Minko, T. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, 31, 359.

-
37. Yourick, J. J., Bronaugh, R. L., *J. Appl. Toxicol.* **1997**, 17, 153
 38. National Toxicology Program Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis of Coumarin in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Gavage Studies). US Department of Health and Human Services, NIH Publication **1992**, 92, 3153.
 39. Steinegger, E., Hansel, R., *Pharmakognosie*. Berlin: Julius Springer, **1992**, 83, 376.
 40. Bernfeld, P., *Biogenesis of Natural Compounds*. Oxford: Pergamon Press **1967**, 788.
 41. Thaisrivongs, S., Tomich, P. K., Watenpaugh, K. D., Chong, K. T., Howe, W. J., Yang, C. P., Strohbach, J. W., Turner, S. R., McGrath, J. P., Bohanon, M. J., Lynn, J. C., Mulichak, A. M., Spinelli, P. A., Hinshaw, R. R., Pagano, P. J., Moon, J. B., Ruwart, M. J., Wilkinson, K. F., Rush, B. D., Zipp, G. L., Dalga, R. J., Schwende, F. J., Howard, G. M., Padbury, G. E., Toth, L. N., Zhao, Z., Koeplinger, K. A., Kakuk, T. J., Cole, S. L., Zaya, R. M., Piper, R. C., Jeffrey, P., *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3200.
 42. Park, S. J., Lee, E. J., Lee, D. H., Lee, S. H., Kim, S. J., *Appl. Environ. Microbiol.* **1995**, 61, 2027.
 43. Zimmerman, M., Ashe, B., Yurewics, E. C., Patel, G., *Anal. Biochem.* **1977**, 78, 47.
 44. De Iongh, H., Vles, R. O., Pelt, J. G., *Nature* **1964**, 202, 466.
 45. Dalezios, J. I., Wogan, G. N., Weinreb, S. M., *Science* **1971**, 171, 584.
 46. Bar, F., Griepentrog, F., *Medizin Und Ernährung* **1967**, 8, 244.

-
47. Griepentrog, F., *Toxicology* **1973**, 1, 93.
 48. Evans, J. G., Gaunt, I. F., Lake, B. G., *Food Cosmet Toxicol.* **1979**, 17, 187.
 49. Brune, H., Deutsch-Wenzel, R., Board for Preventive Medicine And Environmental Protection Ltd, **1984**, 1-359.
 50. Preuss-Ueberschar, C., Ueberschar, S., *Arzneim-Forsch Drug Res.* **1988**, 38, 1318.
 51. Ueno, I., Hirono, I., *Food Cosmet Toxicol.* **1981**, 19, 353.
 52. Hunter, B., Pulsford, A. M., Heywood, R., Gibson, W. A., Street, A. E., Raed, R., Gopinath, C., Anderson, A., Final Report N° 82493, Huntingdon Res. Centre, Contract Research, (confidential) **1983**.
 53. Hunter, B., Pulsford, A. M., Heywood, R., Gopinath, C., Gibson, W., Anderson, A., Gregson, R. I., Final Report N° 83651, Huntingdon Res. Centre, Contract Research, (confidential) **1984**.
 54. Grigg, G. W., *Mutat. Res.* **1977/78**, 47, 161.
 55. Riordan, D. J., Daly, I., *Ir. J. Med. Sci.* 1954, 6, 157.
 56. Ritschel, W. A., Grummich, K. W., Kaul, S., Hardt, T. J., *Pharmaz. Ind.* **1981**, 43, 271.
 57. Ritschel, W. A., Brady, M. E., Tan, H. S. I., Hoffman, K. A., Yiu, I. M., Grummich, K. W., *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1977**, 12, 457.
 58. Ritschel, W. A., Hoffman, K. A., *J. Clin. Pharmacol.* **1981**, 21, 294.

-
59. Frolich, J. K., Investigational report Med. Hochschule, Hannover **1995**, 1-244.
 60. Stoltz, D. R., Scott, P. M., Can. J. Genet. Cytol. **1980**, 22, 679.
 61. Norman, R. L., Wood, A. W., Drug Metab. Dispos. **1984**, 12, 543.
 62. Haworth St. Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W., Zeiger, E., Environ. Mutagen. Suppl. **1983**, 1, 3.
 63. Yoon, J. S., Mason, J. M., Valencia, R., Woodruff, R. C., Zimmering, S., Environ. Mutagen. **1985**, 7, 349.
 64. Ritschel, W. A., Grummich, K. W., Arzneim-Forsch/Drug Res. **1981**, 31, 643.
 65. Greim, H., Filser, J. G., Risikoabschätzung in der Toxikologie, Fremdstoffmetabolismus und Klinische Pharmacologie **1994**, 141.
 66. Laven, R., Schafer, E. A., Chem-Pharmaz. Fabrik 1988.
 67. Ritschel, W. A., Brady, M. E., Tan, H. S. I., Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. **1979**, 17, 99.
 68. Sharifi, S., Abteilung Klinische Pharmacologie, Gottingen, **1990**.
 69. Dalla Via, L., Gia, O., Viola, G., Bertolini, G., Santana, L., Uriarte, E., Il Farmaco **1998**, 53, 638.
 70. Van Iersel, M. P. L. S., Henderson, C. K., Walters, D. G., Price, R. J., Wolf, C. R., Lake, B. G., Xenobiotica **1994**, 24, 795.
 71. Kerr, J., Wyllie, A. H., Currie, A. R., Br. J. Cancer **1972**, 26, 239.
 72. Thornes, R. D., Lynch, G., Sheehan, M. V., Lancet **1989**, 2, 328.

-
73. Marshall, M. E., Mohler, J. L., *J. Irish Coll. Phys. Surg.* **1993**, 22, 6.
74. Raev, L. D., Voinova, E., Ivanov, I. C., Popov, D., *Pharmazie* **1990**, 45, 696.
75. Maucher, A., Kager, M., Von Angerer, E., *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1993**, 119, 150.
76. Arends, M. J., Morris, R. G., Wyllie, A. H., *Am. J. Pathol.* **1990**, 136, 593.
77. Golstein, P., Ojcius, D. M., Young, J. D., *Immunol. Rev.* **1991**, 121, 29.
78. a) Kurth, M. J., Sammelson, R. E., *Chem. Rev.* **2001**, 101, 137;
b) Wentworth, P. Jr., Janda, K. D., *Chem. Commun.* **1999**, 1917.
79. Jonson, J. R., *Org. React.* **1942**, 1, 210.
80. a) Jones, G., *Org. React.* **1967**, 15, 204; b) Brufola, G., Fringuelli, F., Piermatti, O., Pizzo, F., *Heterocycles* **1996**, 43, 1257.
81. Von Pechmann, H., *Ber.* **1884**, 17, 929.
82. Pechmann and Duisberg, *Ber.* **1913**, 46, 2014.
83. Pechmann and Kraft, *Ber.* **1901**, 34, 421.
84. Shah and Laiwala, *J. Chem. Soc.* **1938**, 1828.
85. Shah and Shah, *J. Chem. Soc.* **1939**, 132.
86. Shah and Shah, *J. Chem. Soc.* **1940**, 245.
87. Clayton, *J. Chem. Soc.* **1908**, 93, 2016.
88. Dey, *J. Chem. Soc.* **1915**, 107, 1606.

-
89. Chakravarti and Banerjee, *J. Indian Chem. Soc.* **1936**, 13, 619.
 90. Petschek and Simonis, *Ber.* **1913**, 46, 2014.
 91. Simonis and Lehmann, *Ber.* **1914**, 47, 692.
 92. Simonis and Remmert, *Ber.* **1914**, 47, 2229.
 93. Ahmad and Desai, *Proc. Indian Acad. Sci.* **1937**, 6A, 6.
 94. Desai and Ekhlās, *Proc. Indian Acad. Sci.* **1938**, 8A, 567.
 95. Deliwala and Shah, *J. Chem. Soc.* **1939**, 1250.
 96. Chudgar and Shah, *J. Indian Chem. Soc.* **1944**, 21, 175.
 97. Bose, D.S.; Rudradas, A.P.; Hari Babu, M.H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9195.
 98. Bahekar, S.S.; Shinde, D.B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7999.
 99. Tocco, G., Begala, M., Delogu, G., Meli, G., Picciau, C., Podda, G., *Synlett* **2005**, 8, 1296.
 100. a) Bonora, G. M., Tocco, G., Caramella, S., Veronese, F. M., Pliasunova, O., Pokorovsky, A., Ivanova, E., Zarytova. *Il Farmaco*, **1998**, 53, 634; b) Annunziata, R., Benaglia, M., Cinquini, M., Cozzi, F., Tocco, G., *Org. Lett.* **2000**, 2, 1737; c) Benaglia, M., Cinquini, M., Cozzi, F., Tocco, G., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3391; d) Danelli, T., Annunziata, R., Benaglia, M., Cinquini, M., Cozzi, F., Tocco, G., *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 461.
 101. a) Himejima, M., Kubo, I. *J. Agric. Food Chem.* **1991**, 39, 418; b) Kubo, I., Muroi, H., Himejima, M. *J. Agric. Food Chem.* **1993**, 41, 1016; c) Kubo, I., Muroi, H., Kubo, A. *Biorganic and Medicinal Chemistry* **1999**, 3, 873.

-
102. Kubo, I., Komatsu, S., Ochi, M. *J. Agric. Food Chem.* **1986**, *34*, 970.
103. Attanasi, O.A., Filippine, P. *Chim. Ind. (Milano)*, **2003**, *85*, 11.
104. Kubo, I., Kinst-Hori, I., Yokokawa, Y. *J. Natural Prod.* **1994**, *57*, 545.
105. a) Tyman, J.H.P. *Synthetic and Natural Phenols*, Elsevier, Amsterdam, **1996** and references cited therein; b) Tyman, J.H.P. *Chem. Soc. Rev.*, **1979**, *8*, 499; c) Attanasi, O.A. et. al., *Chim. Ind. (Milano)*, **1996**, *78*, 693; d) Attanasi, O.A. *Chimica Oggi*, **1983**, *11(8)*; e) Attanasi, O.A. et. al., *Chim. Ind. (Milano)*, **1979**, *61*, 718.
106. Harris, J. M., Liu, Y., Chai, S., Andrews, M. D., Vederas, J. C., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2407.
107. Hallenleben, M. L., *J. Polym. Sci., Polym. Symp.* **1974**, *47*, 1.
108. Annunziata, R., Benaglia, M., Cinquini, M., Cozzi, F., *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 133.
109. Annunziata, R., Benaglia, M., Cinquini, M., Cozzi, F., *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1184.
110. Kubo, I., Ochi, M., Vieira, P., Komatsu, S. *J. Agric. Food Chem.* **1993**, *41*, 1012.
111. Kubo, I., Kim, M., Naya, K., Yamagiwa, Y., Ohashi, K., Sakamoto, Y., Hirakawa, S., Kamikawa, T. *Ch. Lett.* **1987**, 1101.
112. Kubo, I., Kinst-Hori, I., Yokokawa, Y. *J. Natural Prod.* **1994**, *57*, 545.

-
113. a) Schäfer, F.P. Topics in Applied Physics, vol. 1, Dye Lasers, Schäfer, F.P. Ed.; Springer-Verlag, Berlin (Germany), 1990.b) Takadate, A.; Masuda, T.; Murata, C.; Shibuya, M.; Isobe, A. Chem Pharm. Bull. **2000**, 48, 256.
114. a) Erk, C., Gocmen, A., Bulut, M. Supramol. Chem. **2000**, 11, 49; b) Trenor, S.R.; Shultz, A.R.; Love, B.J.; Long, T.E. Chem. Rev. **2004**, 104, 3059; c) Trenor, S.R.; Love, B.J.; Long, T.E. Macromol. Chem. Phys. **2004**, 205, 715.
115. Wheelock, C. J. Am. Chem. Soc. **1959**, 81, 1348.
116. Krasovitskii, B.M.; Bolotin, B.M. Organic Luminescent Materials, VCH: Weinheim, Germany, **1988**.
117. Erk, C., Gocmen, A., Bulut, M. Supramol. Chem. **2000**, 11, 49.
118. a) Fishman, A.; Farrah, M.E.; Zhong, J-H.; Paramanantham, S.; Carrera, C.; Lee-Ruff, E. J.Org.Chem. **2003**, 68, 9843; b) Vertes A., Gijbels R., Adams F. Laser Ionization Mass Spectrometry (eds.) John Wiley: New York, **1993**.
119. a) Zhao,X.; Metz, W.A.; Sieber, F.; Janda, K.D. Tetrahedron Lett. **1998**, 39, 8433; c) Gravert, D.J.; Janda, K.D Current Opinion in Chemical Biology **1997**, 1, 107.
120. Zhao,X.; Metz, W.A.; Sieber, F.; Janda, K.D. Tetrahedron Lett. **1998**, 39, 8433; c) Gravert, D.J.; Janda, K.D Current Opinion in Chemical Biology **1997**, 1, 107.
121. a) Harris, J.M. In Poly(Ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications Harris, J.M Ed.;

-
- Plenum Press, New York, **1992**, p 2; b) Zhao, X.Y.; Metz, W.A.; Sieber, F.; Janda, K.D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8433.
122. Horton, D.A.; Bourne, G.T; Smythe, M.L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893.
123. Faghih, R.; Dwight, W.; Pan, J. B.; Fox, G.B.; Krueger, K.M.; Esbenshade, T.A.; McVey, J.M.; Marsh, K.; Bennani, Y.L.; Hancock, A.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2003**, 13, 1325.
124. Wang, G.T.; Wang, S.; Gentles, R.; Sowin, T.; Leitz, S.; Reilly E.B.; von Geldern, T.W. *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2005**, 15, 195.
125. Ismail MA, Batista-Parra A, Miao Y, Wilson WD, Wenzler T, Brun R, Boykin DW. *Bioorg Med Chem.*, **2005**, 13 (24), 6718.
126. Murray M. Mechanisms of Inhibitory and Regulatory Effects of Methylenedioxyphenyl Compounds on Cytochrome P450-Dependent Drug Oxidation , *Current Drug Metabolism*, **2000**, 1(1), 67-84(18) Bentham Science.
127. Wilkinson, C.F; Murray, M.; Marcus, C.B. *Rev. Biochem. Toxicol* **1984**, 6, 27.
128. Wilkinson, C. F.; Murray, M.; Marcus, C. B. Review *Biochemistry Toxicology*. **1984**, 6, 27.
129. Breslow,R.; Monhacsi, E. *Journal of American Chemical Society.* **1963**,85,431.
130. Kuyanna,s. Tamura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5725.
131. Silcox Yoder, C. M.; Zuckerman, J. J. *Journal of Heterocyclic Chemistry.* **1967**, 4, 166.

132. Hewgill, F. R.; Hewitt, D. G. *Journal of Chemical Society*. **1965**, 1536.
133. Breslow, R.; Monhacsi, E. *Journal of American Chemical Society*. **1963**, 85, 431.
134. Jhonson, R. E.; Bacon, E. R. *Ttrahedron Letters*. **1994**, 35, 9327.
135. Orlando, M.; George, M.; Gross, M. L. *Organic Mass Spectrometry*. **1993**, 28, 1184.
136. a) Grisar, J. M.; Parker, R. A.; Kariya, T.; b) Blohm, T. R.; Fleming, R. W.; Petrow, V. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1972**, 15(12), 1273; c) Anonimova, I. V.; Il'yasov, K. A.; Yakubov, T. E.; Yarkova, É. G.; Safiullina, N. R.; Klochkov, V. V.; Arbuzov, B. A. *Journal General Chemistry USSR (English Translation)*. **1991**, 61, 153.
137. Tocco, G.; Begala, M.; Delogu, G.; Picciau, C.; Podda, G. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 6909.
138. Chakraborti, A.K.; Gulhane, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6749.
139. Miyai, T.; Onishi, Y.; Baba, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6291.
140. Loh, T.P.; Pei, J.; Lin, M.J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 2315.
141. Loh, T.P.; Wei, L.L *Tetrahedron* **1998**, 54, 7615.
142. a) Loh, T.P.; Pei J.; Cao, G.Q. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1819; b) Loh, T.P.; Pei, J.; Ve Koh, K.S.; Cao, G.Q.; Li, X.R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3465.
143. Firouzabadi, H.; Iranpoor, N; Karimi, B. *Synlett* **1999**, 3, 321.

-
144. Segi, M.; Nakajima, T.; Suga, S Bull. Chem.Soc.Jpn. **1980**, 53, 1465.
145. Pivsa-Art, S.; Okuro, K.; Miura, M.; Murata, S.; Nomura, M. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 **1994**, 1703.
146. Tocco G., Begala, M., Meli. G., Podda, G., Heterocycles **2007**, 71, N°3, 635.
147. Tocco G.; Begala, M.; Delogu, G.; Picciau, C.; Podda, G. Tetrahedron Lett., **2004**, 45, 6909.
148. Tocco G.; Begala, M.; Delogu, G.; Picciau, C.; Podda, G. Tetrahedron **2008**, submitted for publication.
149. Begala M,* Tocco G, Delogu G, Meli G, Picciau C and Podda G. Electron ionization-induced fragmentation of some new dibenzo(*d, f*)(1,3)dioxepine derivatives. *J. Mass Spectrom.* **2006**; 41: 577-585.
150. Begala M,* Tocco G, Meli G, Podda G, Urru AMS. 2-Substituted Benzofuran Fragment Ion Formation in the EI mass Spectra of 6-Alkyl and 6-Aryldibenzo (*d,f*)(1,3)dioxepine Derivatives. 1- Spirocyclization of the Molecular Ions in the Gas Phase. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2007**; 21: 1414-1420.
151. Begala M,* Tocco G, Meli G, Podda G, Urru AMS. 2-Substituted Benzofuran Fragment Ion Formation in the EI mass Spectra of 6-Alkyl and 6-Aryldibenzo (*d,f*)(1,3)dioxepine Derivatives. 2- A useful precursor ion for isomer differentiation. *J. Mass Spectrom.* **2008**. Accepted for publication.

-
152. Fredholm, B. B., Uzman, A. P., Jacobson, K. A., Klots, K. N.,
Pharmacol. Rev. **2001**, 53, 527.
153. Moreau, J. L., Huber, G., Brain Res. Rev. **1999**, 31, 65.
154. Williams, M., Kowaluk, E. A., Arneric, S. P., J. Med. Chem.
1999, 42, 1481.
155. Tawfik, M. E., Schnermann, J., Oldenburg, P. J., Mustafa, S.
J., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. **2005**, 288, 1441.
156. Rogel, A., Bromberg, V., Sperling, O., Zoref-Shani, E.,
Neurosci. Lett. **2005**, 373, 218.
157. Baraldi, P. G., Preti, D., Tabrizi, M. A., Fruttarolo, F.,
Saponaro, G., Baraldi, S., Romagnoli, R., Moorman, A. R.,
Gessi, S., Varani, K., Borea, P. A., Bioorg. & Med. Chem. **2007**,
15, 2514.
158. Zimmerman, H., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.
2000, 362, 299.
159. Xu, K., Bastia, E., Schwarzschild, M., Pharmacol. Ther. **2005**,
105, 267.
160. Moro, S., Cao, Z. G., Jacobson, K. A., Spalluto, G., Med. Res.
Rev. **2006**, 26, 131.
161. Cao, Z. G., Blaustein, J., Gross, A. S., Meiman, N., Jacobson, K.
A., Biochem. Pharmacol. **2003**, 65, 1675.
162. Martin, P. L., Wisocki, R. J., Barret, R. J., May, J. M., Linden, J.,
J. Pharmacol. Exp. Ther. **1996**, 276, 490.
163. Zablocki, J. A., Wu, L., Shriock, J., Belardinelli, L., Curr. Top.
Med. Chem. **2004**, 4, 839.

-
164. Fraser, H., Cao, Z., Ozeck, M. J., Belardinelli, L., J. Pharmacol. Exp. Ther. **2003**, 305, 225.
165. Bayes, M., Rabasseda, X., Prous, J. R., Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. **2003**, 25, 831.
166. De Zwart, M., Kourounakis, A., Kooijman, H., Spek, A. L., Link, R., von Frijtag, Drabbe Kunzel, J. K., Ijzerman, A. P., J. Med. Chem. **1999**, 42, 1384.
167. Jacobson, K. A., Trends Pharmacol. Sci. **1998**, 19, 184.
168. Franchetti, P., Cappellacci, L., Marchetti, S., Trincavelli, L., Martini, C., Mazzoni, M. R., Lucacchini, A., Grifantini, M., J. Med. Chem. **1998**, 41, 1708.
169. a) Schäfer, F.P. Topics in Applied Physics, vol. 1, Dye Lasers, Schäfer, F.P. Ed.; Springer-Verlag, Berlin (Germany), 1990.b) Takadate, A.; Masuda, T.; Murata, C.; Shibuya, M.; Isobe, A. Chem Pharm. Bull. **2000**, 48, 256.
170. Del Monte, F.; Levy, D. J. Phys. Chem. B **1998**, 102, 8036.
171. Vertes A., Gijbels R., Adams F. Laser Ionization Mass Spectrometry (eds.) John Wiley: New York, **1993**.