DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CHIMICHE

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SASSARI

DIPARTIMENTO DI CHIMICA

SINTESI ED APPLICAZIONE IN CATALISI ASIMMETRICA DI DERIVATI PIRIDINICI CHIRALI E NON: FENANTROLINE, AMINO-PIRIDINE, AMINO-CHINOLINE E FOSFINO-PIRIDINE

Tesi di Dottorato di:

Dott. Salvatore Baldino

Il Supervisore

Dott. Giorgio Chelucci

Il Coordinatore

Prof. Giampaolo Giacomelli

XXI CICLO

2005-2008

PARTE TEORICA

INTRODUZIONE

Una definizione appropriata per la sintesi organica potrebbe essere questa: "La sintesi organica è il processo che permette di preparare una molecola complessa a partire da composti di facile reperibilità, attraverso una serie di trasformazioni multistadio eventualmente selettive che coinvolgono reagenti e gruppi protettori, e porta a significative variazioni nello scheletro della molecola iniziale con la variazione e/o l'interconversione dei gruppi funzionali presenti nelle strutture che si formano a ogni passaggio". Generalmente con il termine "sintesi organica" si intende la "sintesi totale", ovvero alla preparazione di molecole dotate di particolare complessità, come prodotti naturali bioattivi o composti dotati di proprietà farmacologiche particolarmente interessanti. Se la sintesi totale costituisce l'area più sofisticata e complessa nell'ambito della chimica, ciò è dovuto alle nuove molecole che vengono continuamente scoperte e che presentano sempre nuovi problemi nella costruzione di strutture sempre più complesse. Per risolvere il problema di una sintesi totale si deve seguire un piano operativo che tiene conto sia della struttura della molecola da preparare che dei metodi sintetici a disposizione. La sintesi organica è la costruzione di molecole organiche attraverso processi chimici. perciò la sintesi di composti organici è via via diventata uno dei più importanti aspetti della chimica organica.
La sintesi totale può essere divisa in due filoni: la sintesi *lineare* e la sintesi *convergente*.
In una sintesi lineare vengono percorsi una serie di passaggi uno dopo l'altro, fino all'ottenimento della molecola desiderata. I composti chimici ottenuti prima del prodotto finale sono detti *intermedi di sintesi*. Per molecole più complesse, si preferisce spesso una sintesi convergente. In questo caso, si sintetizzano separatamente diversi intermedi chiave del prodotto finale, che poi vengono uniti insieme verso la fine della sintesi.
Nel corso degli ultimi cinquant'anni, sono stati fatti grandi passi avanti nei campi della strategia e delle metodologie sintetiche.[6] L'impegno da parte dei chimici nella sintesi di nuove molecole e nella sperimentazione di nuovi approcci alla sintesi, risiede in diverse esigenze: confermare la struttura molecolare di sostanze isolate da fonti naturali, produrre molecole naturali biologicamente attive presenti in natura solo in piccolissime quantità, costruire nuovi composti strutturalmente correlati a molecole naturali biologicamente attive, per valutarne l'attività e studiare la relazione struttura-attività, migliorare la sequenza sintetica che porta ad un determinato prodotto

(selettività, resa, economia di processo, ecc.). Risulta quindi chiaro l'interesse dei chimici nella sperimentazione di strategie sintetiche alternative.

Nella sintesi organica un'area di notevole interesse è quella delle molecole chirali non-racemiche, le quali giocano un ruolo importante nel contesto delle attività biologiche; infatti l'interazione di stereoisomeri diversi di uno stesso composto con un recettore molto spesso causa una differente attività biologica. La maggiore comprensione della farmacocinetica e del meccanismo d'azione dei composti chimici chirali in sistemi biologici ha condotto allo sviluppo di farmaci (la letteratura riporta che piu' del 50% dei farmaci in commercio nel mondo hanno centri stereogenici), composti per l'agricoltura e di addittivi per cibi in forma otticamente attiva. Conseguentemente sia laboratori accademici che industriali hanno investito gran parte delle loro risorse nella ricerca di metodi che possano permettere l'ottenenimento di una grande quantità di molecole chirali.

Mentre all'inizio si pensava che composti otticamente puri potessero essere ottenuti esclusivamente attraverso metodi biologici, enzimatici o di risoluzione, è ora convinzione comune che con l'avvento di nuovi metodi basati su sintesi asimmetriche, moltissime molecole organiche potranno essere preparate in quantità discrete, in forma enantiomericamente pura. Infatti alcuni di questi metodi, come i processi di idrogenazione asimmetrica, di ciclopropanazione, di epossidazione asimmetrica e di diidrossilazione, hanno attualmente raggiunto un grado di efficenza e selettività comparabile a quella di sistemi biologici (enzimi) rendendo così possibile il loro impiego su larga scala.

Tra i nuovi metodi sintetici stereodifferenzianti sono di estremo interesse quelli che prevedono l'uso di catalizzatori metallici chirali.[1] Infatti questi consentono la preparazione di una grande quantità di molecole enantiomericamente pure utilizzando minime quantità di composti chirali. L'informazione chirale nei prodotti organici preparati attraverso trasformazioni asimmetriche catalizzate da metalli di transizione deriva dai leganti otticamente attivi legati al metallo di transizione.

Per anni i chimici sono intervenuti nel tentativo di migliorare la chemo, regio e stereoselettività di un determinato processo catalitico, modificando le proprietà elettroniche e steriche del legante.

Per quanto riguarda il primo punto, la densità elettronica sul metallo può essere modulata a) cambiando la natura dell'eteroatomo, b) modificando le proprietà donatrici o accettrici del legante attraverso un'appropriata scelta dei sostituenti legati ad esso e c) nel caso in cui l'atomo donatore appartenga ad un sistema eteroaromatico, tramite l'introduzione nell'anello eterociclico di sostituenti capaci di modificare la densità elettronica nell'anello e quindi le proprietà donatrici del legante.

Per quanto riguarda il secondo punto un semplice e sicuro accorgimento è costituito dall'uso di leganti chirali dotati di simmetria C_2. Infatti la presenza di simmetria nel legante consente di rimuovere stati di transizione competitivi che possono ridurre la stereoselettività del processo.[2a]
Tuttavia bisogna notare che le eccezioni a questa regola si sono fatte sempre più numerose e negli ultimi anni è stato addirittura messo in luce che leganti bidentati con due centri donatori non equivalenti e quindi privi di simmetria possano essere più adatti per ottenere alte stereoselettività in alcune reazioni enantioselettive.[2b]

Un particolare interesse è stato rivolto verso leganti aventi atomi donatori differenti dal momento che la natura del legame che essi possono formare con il metallo è relazionata alla caratteristica *soft* o *hard* di questi atomi.

Il diverso comportamento associato a ciascun atomo donatore fornisce una reattività particolare ai loro complessi metallici.[3a,b] L'atomo donatore *hard* si coordina al centro metallico in maniera debole permettendo in soluzione una facile dissociazione del legame che fornisce di conseguenza un sito vacante sul metallo quando questo è richiesto, mentre il suo effetto chelante conferisce stabilità al precursore della reazione in assenza del substrato.[3c,e]
Appare quindi evidente l'interesse dei chimici per la sintesi di nuovi leganti.

FINALITÀ DELLA TESI

Questo lavoro di tesi si inserisce nel contesto dei leganti a base piridinica e si prefiggeva la sintesi e l'utilizzo in processi catalitici stereodifferenzianti di leganti CNN e P,N. In particolare, la ricerca svolta ha avuto come obbiettivo primario quello di preparare i leganti aventi le strutture **I**, **II** e **IV** riportate nella Figura 1. Pur trattandosi di molecole profondamente diverse, sono accomunate dalla loro abilità a formare complessi con metalli del blocco d.

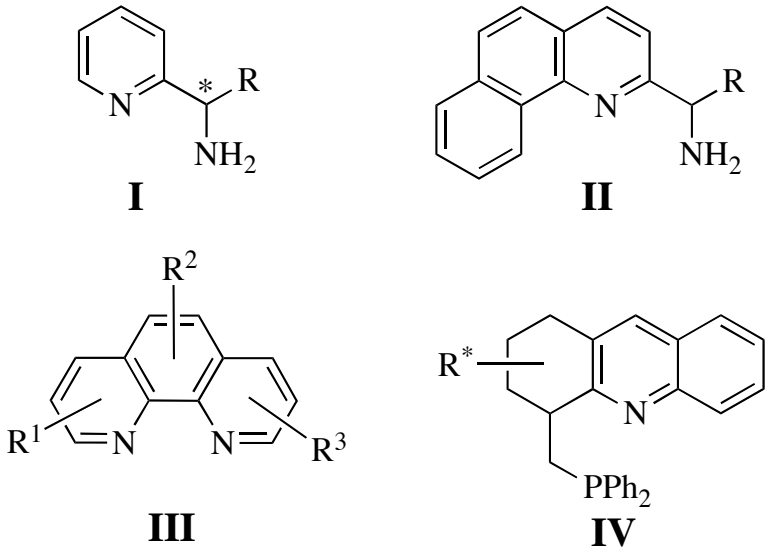


Figura 1

Riportiamo in questa tesi i risultati ottenuti nella sintesi di nuovi leganti dei tipi **II** e **IV** e nel loro applicazione in processi asimmetrici catalizzati da metalli di transizione. I primi si comportano da leganti terdentati tipo *pincer* con diversi metalli di transizione (es. Pd, Ru, Os), gli altri da leganti eterobidentati (es. Pd, Cu).

Inoltre, sono state studiate strategie inesplorate per l'ottenimento dei composti dei tipi **I** e **III**.

COMPOSTI DEL TIPO I: 1-(PIRIDIN-2-IL)METILAMINE 1-SOSTITUITE

Aminopiridine chirali non raceme sono interessanti composti non solo perché possono essere utilizzati come leganti per la catalisi asimmetrica, ma anche perché costituiscono la struttura portante sia di molti composti naturali[4] come gli alcaloidi del tabacco (nicotina, nornicotina, anatabina, etc, Figura 2) o della famiglia delle naftiridine (Jaminina e Jasminidina, Figura 2) che di frammenti chiave in composti candidati per essere utilizzati come farmaci (Figura 3).

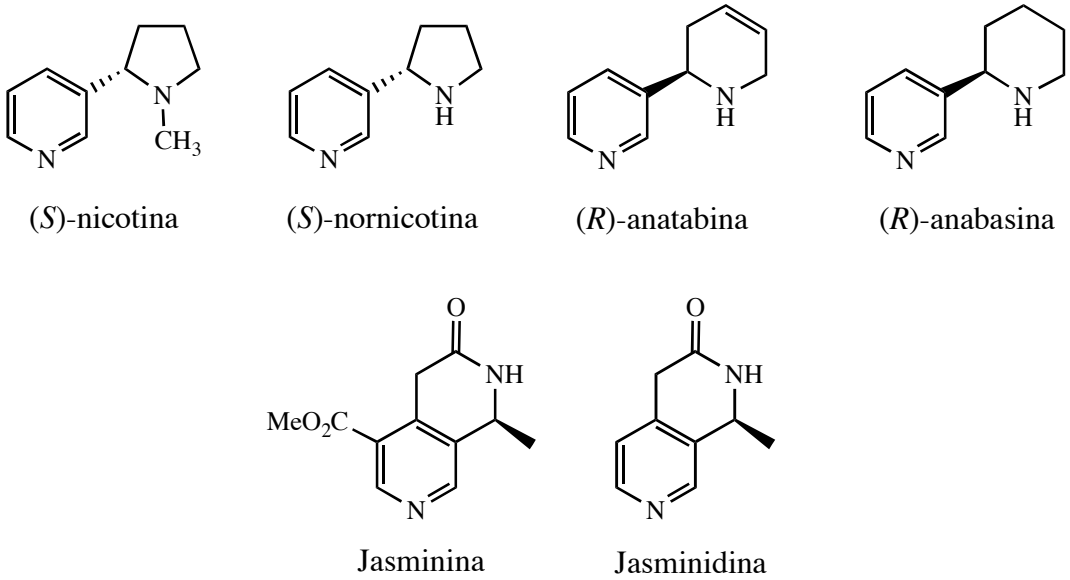
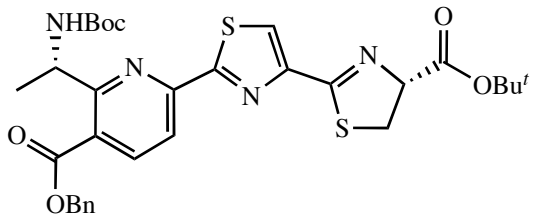
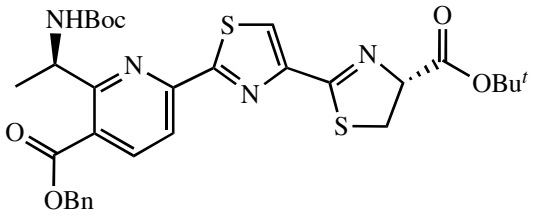
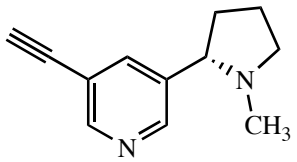


Figura 2

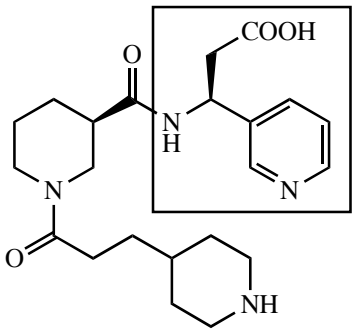




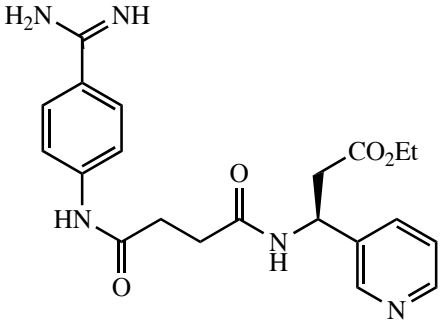
Frammenti dell' antibiotico ciclotiazomicina



SIB-1508Y (nAChR agonista)



RWJ-53308 (farmaco)



antiplatelet agent

Figura 3

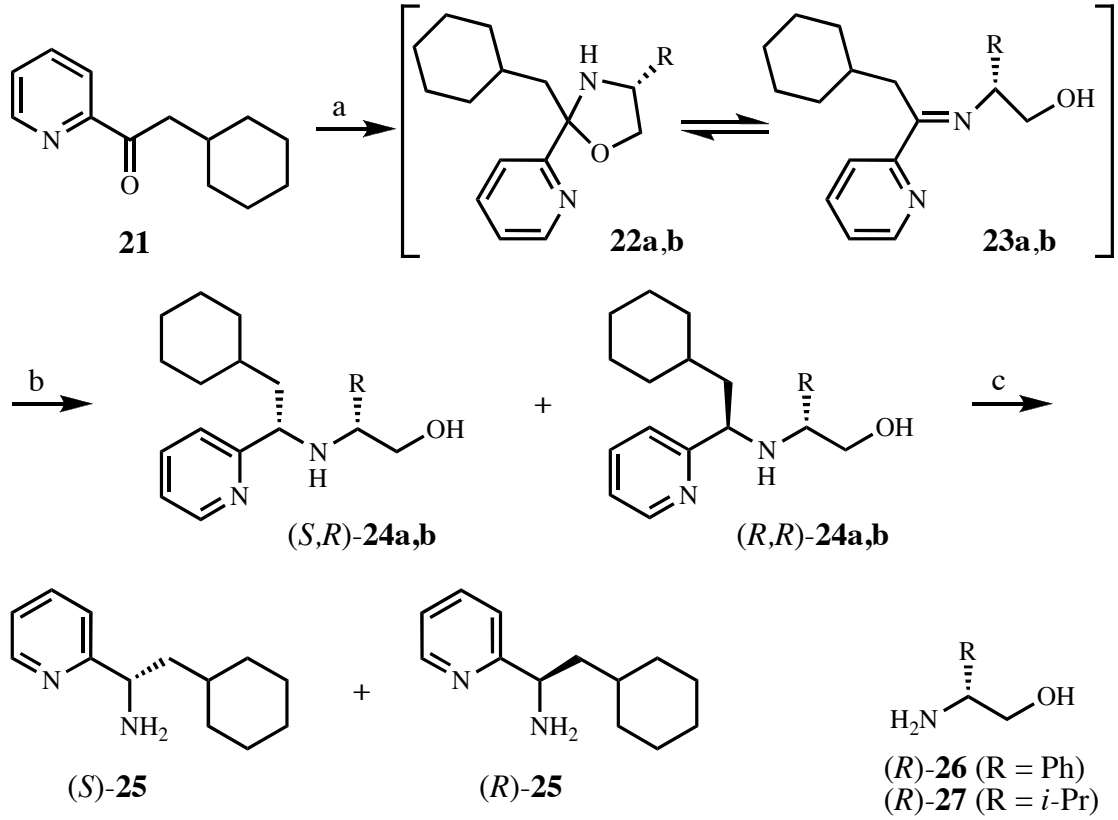
Appare quindi evidente l'interesse del nostro gruppo di ricerca per la sintesi di 1-(piridin-2-il)metilammine sostituite in posizione 1 ed eventualmente anche nella posizione 6 dell'anello piridinico, con una resa buona e con alta purezza enantiomerica.

Per la sintesi di questi composti il nostro gruppo di ricerca ha individuato come possibile approccio la riduzione stereoselettiva di piridil chetimmine, dal momento che questo tipo di strategia era già stata affrontata con relativo successo da altri gruppi di ricerca.

Di seguito sono riportati i risultati descritti in letteratura sulla riduzione stereoselettiva di piridil immine ed enammine chirali.

Stato dell'arte nella riduzione diastereoselttiva di piridil imine ed enamine chirali.

Miao e collaboratori investigarono la preparazione della (*S*)-2-cicloesil-1-(piridin-2-il)etilammina (**25**) (Schema 16).[5] Tra vari approcci, essi esaminarono la riduzione stereoselettiva di una miscela di 2-(piridin-2-il)-1,3-ossazoline chirali **22a**,**b** e 2-piridil immine **23a**,**b** ottenute per condensazione del chetone **21** con gli (*R*)-amminoalcoli **26** e **27** (Schema 6).

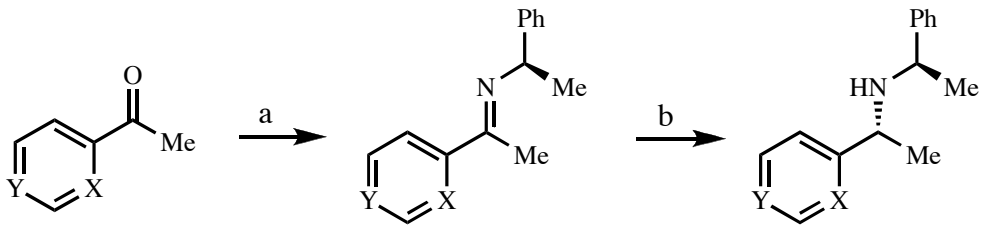


a: (*R*)-**26** o (*R*)-**27**, $MgSO_4$, $CHCl_3$, riflusso, 2 giorni, 95%; b: 10% Pd/C, H_2, THF, t.a., 4 h, 85-90%; c: $NaIO_4$, THF/H_2O/HCl, t.a., una notte, 35-40%.

Schema 6

Questa miscela fu idrogenata cataliticamente (Pd/C, temperatura ambiente, 85-90%) dando una selettività diastereomerica alta per **24** (R=Ph, *SR*:*RR*=98:2; R=*i*-Pr, *SR*:*RR*=90:10). Rimozione ossidativa dell'ausiliare chirale con $NaIO_4$ del diastereomero **24** diede l'ammina desiderata (*S*)-**25** con 96% di e.e. quando R=Ph e 80% di e.e. quando R=*i*-Pr, ma con rese basse (35-40%).

Recentemente è stata effettuata la riduzione con zinco boroidruro di immine enantiopure derivanti dalla (*R*)-α-metilbenzilammina e dalle 2 e 4-acetilpiridine **29a**,**b** (Schema 7).[6] Le ammine secondarie **30a**,**b** sono state ottenute con rese discrete (52 e 53%, rispettivamente) e diastereoselettività moderate (57 e 68%, rispettivamente). Il diastereomero prevalente risultò essere quello avente configurazione (*R,R*).



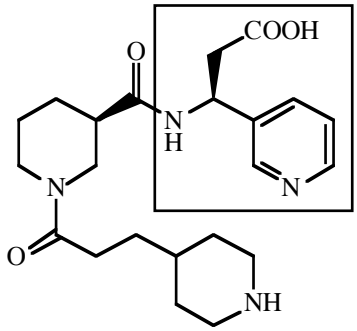
28a,**b** (*R*)-**29a**,**b** (*R*,*R*)-**30a** (57% de) (*R*,*R*)-**30b** (68% de)

a: X=N, Y=H; **b**: X=H, Y=N

a: (*R*)-1-feniletilammina; b: $Zn(BH_4)_2$,THF, 0 °C, 25-30 min, 52-53%.

Schema 7

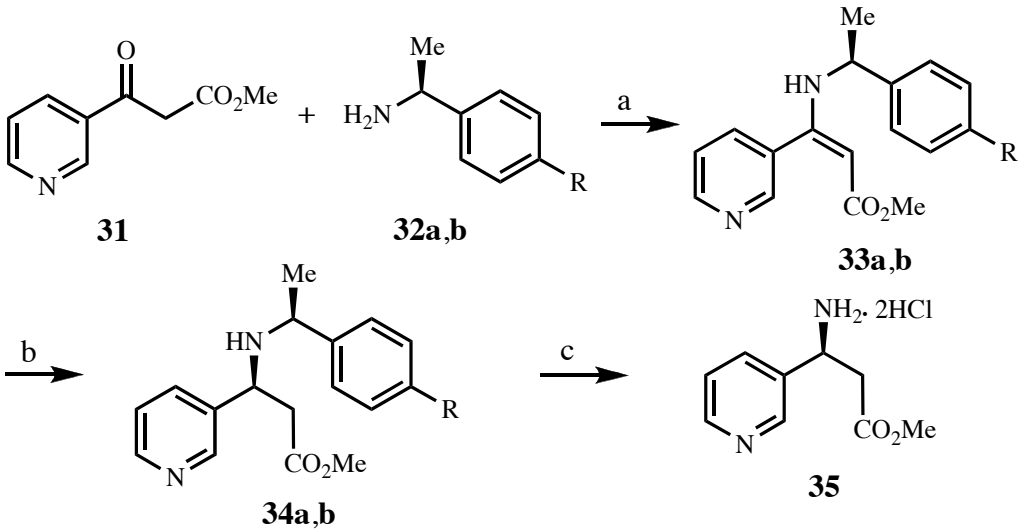
Zhong e collaboratori impegnati in una ricerca per la preparazione della farmaco RWJ-53308 (Figura 11) indirizzarono il loro interesse verso lo (*S*)-3-ammino-3-(piridin-3-il)propanoato (**35**) (Schema 8), composto di partenza chiave in questa sintesi.[7]



RWJ-53308

Figura 11

Per la sintesi di **35** presero in considerazione la riduzione diastereoselettiva dell'enammina **33a**, ottenuta dalla reazione della (*S*)-α-metilbenzilammina **32a** col chetone **31**. La riduzione di **33a** fu condotta in diverse condizioni. La riduzione con $NaBH_4$ o $NaB(OAc)_3H$ diede una diastereoselettività medio bassa (fino al 46% di e.d.) mentre l'idrogenazione catalizzata da Palladio [H_2 (1 atm), 10% $Pd(OH)_2$ (20% su C), MeOH/AcOH, resa 79%] diede la diastereoselettività migliore (76% di e.d.). Il diastereomero desiderato fu più tardi isolato con e.d. >98%. per cristallizzazione del suo sale con acido cloridrico. Tuttavia, poiché la rimozione del gruppo α-metil benzilico da **34a** si dimostrò piuttosto difficile (condizioni migliori: 100% $Pd(OH)_2$ (20% su C), 1,4-cicloesadiene, AcOH, resa 50%), quest'ammina fu sostituita dalla (*S*)-1-(4-metossifenil)etilammina (**32b**) con la speranza che la più alta densità elettronica sull'anello aromatico facilitasse la rimozione dell'ausiliario chirale. Quindi, utilizzando le condizioni ottimali usate per **33a**, fu ottenuto il diastereomero **34b** con un eccesso diastereoisomerico del 66-88% aumentato successivamente a >99% per cristallizzazione. Alla fine, la rimozione del ausiliario chirale fu effettuata con successo usando $HCOOH/Et_3SiH$ (90-100 °C, 1 h, resa 94%) senza compromettere la purezza enantiomerica.



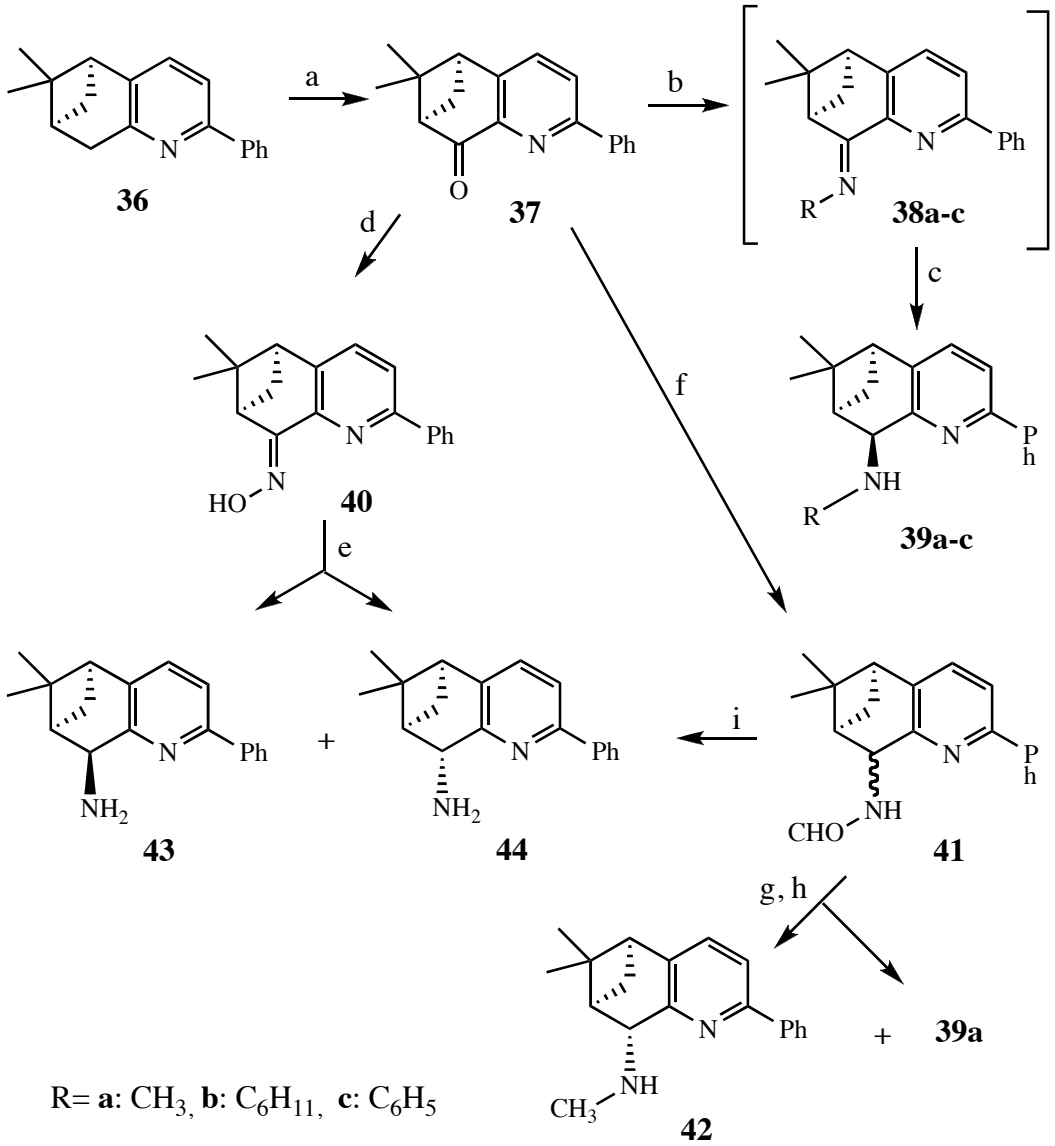
a: R= H; **b**: R= OMe

a: AcOH, toluene, 65 °C, pressione ridotta; b: $Pd(OH)_2/C$, H_2 (1 atm), MeOH, t.a., 22 h, 60%; c: $HCOOH/Et_3SiH$, quindi HCl/EtOAc/MeOH, 90-95%.

Schema 8

Chelucci e collaboratori, tra le diverse vie seguite per ottenere delle 2-fenil-

5,7-metano-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetraidrochinoline 8-ammino sostituite diastereomericamente pure, valutarono la riduzione diastereoselettiva di immine ed ossime.[8] La sintesi iniziò dal 2-fenil-5,7-metano-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetraidrochinolone (**37**) facilmente ottenibile a partire dalla tetraidrochinolina **36** (Schema 19). Quindi, la reazione dell'ammina opportuna con il chetone **37**, seguita dalla riduzione con $NaBH_4$ della corrispondente immina non isolata diede le ammine secondarie **39a-c** con rese soddisfacenti (52-76%). La reazione fu stereospecifica e si ottenne in ciascun caso lo stereoisomero *cis*. Per ottenere entrambe le ammine epimeriche primarie, dalle quali poi ottenere i derivati *N*-alchilammino desiderati, la sintesi delle ammine primarie **43** e **44** fu effettuata in due modi. Il trattamento del chetone **37** con idrossilammina cloridrata diede l'ossima corrispondente **40** che per riduzione con $LiAlH_4$ diede una miscela 8:2 delle ammine *cis* e *trans* **43** e **44**, rispettivamente. Questa miscela fu separata per cromatografia su silice per dare rispettivamente le ammine **43** e **44** diastereomericamente pure con rese del 48 e 12%. Anche in questo caso prevalse l'epimero *cis*. Nell'approccio successivo il chetone **37** fu trasformato con acido formico e formammide (Leuckart reaction) in una miscela diastereomerica 8:2 delle formammidi **41** (resa 51%). Questa miscela non fu separabile e fu usata come tale nello stadio successivo senza ulteriore caratterizzazione. L'idrolisi di **41** in condizioni basiche, per rimuovere il gruppo *N*-formile, diede le ammine primarie **43** e **44** in un rapporto diastereomerico circa 2:8, ma con rese molto basse (7 e 27%, rispettivamente). Anche se questa via non si dimostrò molto utile nell'ottenere le ammine primarie **43** e **44**, aprì un rapido accesso all'ottenimento della *trans*-*N*-metilammina **42** che non poteva essere ottenuta con le procedure di amminazione riduttiva descritte sopra. Infatti, la riduzione con $LiAlH_4$ di **41** diede la metilammina **42** insieme al suo epimero **39a**. Il rapporto tra **42**:**39a** fu di 65:35 abbastanza differente da quello delle formammidi **41**. Verosimilmente, equilibrazione delle ammidi **41**, via i loro enolo tautomeri, avvenne durante le condizioni basiche della riduzione con $LiAlH_4$ (Schema 9).

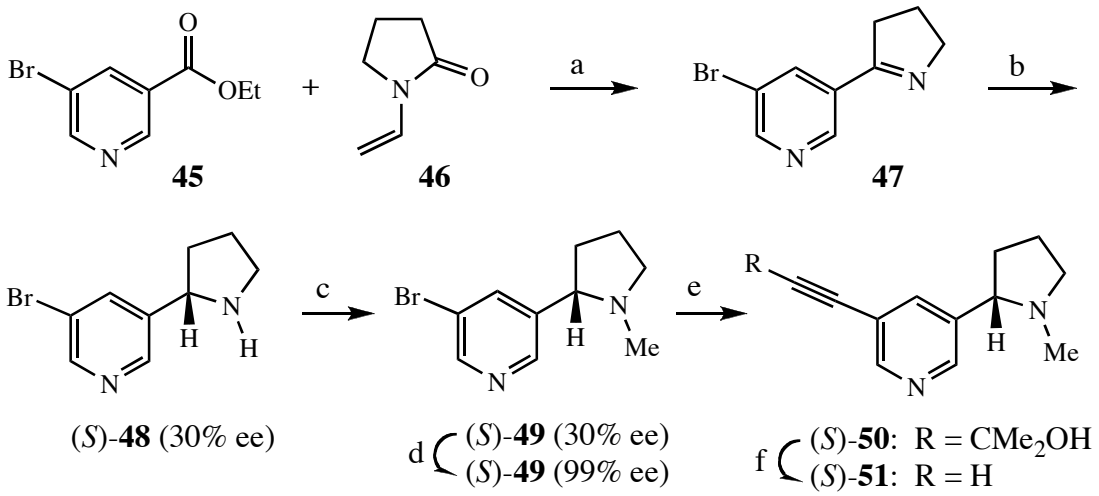


a: diversi stadi; b: R-NH_2 , BF_3 catalitico, benzene, reflusso; c: $NaBH_4$, EtOH, t.a.; d: NH_2OH, EtOH; e: $LiAlH_4$, Et_2O, reflusso;
f: HCOOH/$HCONH_2$, 120 °C, 7 h; g: $LiAlH_4$, THF, reflusso;
h: separazione cromatografica; i: KOH, EtOH, reflusso, 4 h.

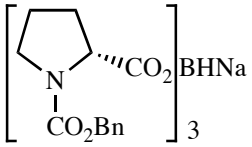
Schema 9

Durante uno studio mirante la sintesi del farmaco (*S*)-(-)-5-etinil-3-(1-metil-2-pirrolidinil)piridina maleato [(*S*)-**51**, SIB-1508Y], Cosford e collaboratori svilupparono una sintesi efficace del suo precursore [(*S*)-**51** (Schema 10).[9] Lo stadio chiave nel processo fu la combinazione della riduzione enantioselettiva dell'immina **47** e cristallizzazione della (*S*)-(-)-5-bromo-3-(1-metil-2-pirrolidinil)piridina (**49**) enantiomericamente arricchita come sale dell'acido dibenzoil-*L*-tartarico. Acilazione mediata da litio bis(trimetilsilil)ammide del *N*-metilpirrolidone con 5-bromo nicotinato di etile, seguita da rimozione del gruppo *N*-vinil fornì l'immina **47** con resa

alta. La riduzione enantioselettiva di **47** fu effettuata impiegando un reagente formato dalla reazione di $NaBH_4$ (1 equivalente) con benzilossicarbonil-*D*-prolina (3 equivalenti).[10] La reazione fornì l'ammina secondaria **48** con una resa di 98% e un eccesso enantiomerico di 30%. Il composto **48** arricchito enantiomericamente fu inizialmente *N*-metilato e quindi convertito nel relativo sale dell'acido dibenzoil-*L*-tartarico che tramite due cristallizzazioni diede la (*S*)-**49** con un eccesso enantiomerico >99%. Reazione di *cross-coupling* di (*S*)-**49** con 2-metil-3-butin-2-olo (K_2CO_3), 10% CuI, Pd/C, PPh_3, DME-H_2O, 92-98% di resa), seguita dalla deprotezione (NaH, toluene, 111 °C) della etinilpiridina (*S*)-**50** intermedia fornì (*S*)-**51** con resa del 97%.



a: (i) **45**, LiHMDS, THF, -22 °C; (ii) **46**, *t*-BuOMe, t.a., 18 h, 94-99%; (iii) HCl (12 M), H_2O, carbone, 98 °C, 2 h, 71%; b: **52**, CH_2Cl_2, 25 °C, 48 h, 98%; c: HCO_2H, HCHO-H_2O, 80 °C, 3 h, 71%; d: acido dibenzoil-*L*-tartarico, EtOH-EtOAc, quindi cristallizazione; e: K_2CO_3, CuI, 10% Pd/C, PPh_3, DME-H_2O, 25°C, 30 min,quindi 2-metil-3-butin-2-olo, riflusso, 16 h, 92%; f: NaH, toluene, 111 °C, distillazione, 97%.

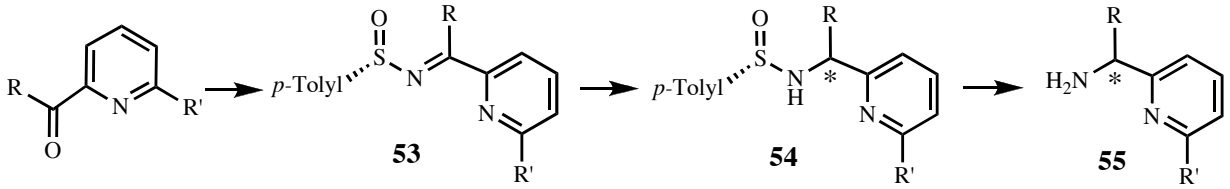


52

Schema 10

Sintesi di amino piridine otticamente attive per riduzione diastereoselettiva di piridil chetimine enantiopure.

Durante il mio lavoro di tesi di laurea, con lo scopo di ottenere ottenere 1-(piridin-2-il)metilammine sostituite in posizione 1[11a] e nella posizione 6 dell'anello piridinico,[11b] abbiamo esaminato la riduzione diastereoselettiva di *N*-*p*-toluensulfinil sostituite piridil chetimmine enantiopure con una serie di agenti riducenti ($NaBH_4$ a 25 °C, L-Selectride a –78 °C, DIBAL-H a –78 °C)[1] (Schema 11). Il metodo, ha permesso di ottenere piridil ammine **55** con eccessi enantiomerici che hanno raggiunto il 99%.



a: R = Me, R' = H; sino al 68% di e.d.
b: R = *i*-Pr, R' = H; sino al 94% di e.d.
c: R = *t*-Bu, R' = H; sino al 92% di e.d.
d: R = Ph, R' = H; sino al34% di e.d.
e: R = 2-furyl, R' = H; sino al 42% di e.d.
f: R = 2-thienyl, R' = H; sino al 50% di e.d.
g: R = Me, R' = Me; sino al 96% di e.d.
h: R = Me, R' = Br; sino al 96% di e.d.
i: R = Me, R' = Ph; sino al 42% di e.d.
j: R = *t*-Bu, R' = Br; sino al 96% di e.d.
k: R = *t*-Bu, R' = Ph; sino al 98% di e.d.
l: R = Ph, R' = Me; sino al 84% di e.d.
m: R = Ph, R' = Br; sino al 76% di e.d.
n: R = Ph, R' = Ph; sino al 86% di e.d.

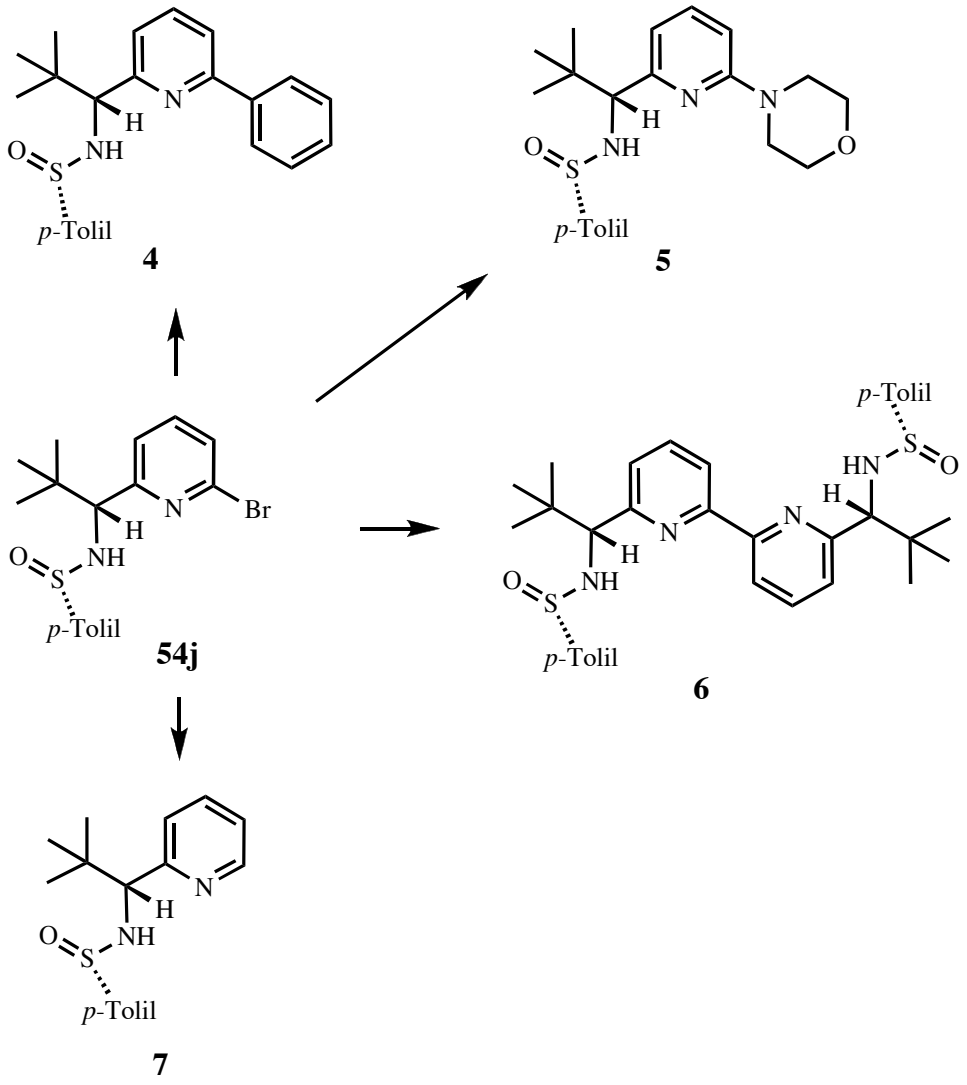
Schema 11

Nello stesso lavoro di tesi abbiamo inoltre condotto una serie di esperimenti miranti a realizzare la conversione di 6-bromo *N*-*p*-tolilsulfinil amminoalchilpiridine in una serie di amminopiridine più complesse con mantenimento del gruppo protettivo toluensulfinil sull'atomo di azoto amminico[11b] (Schema 12).

Usando la (S_S,*R*)-*N*-[2,2-dimetil-1-(6-bromopiridin-2-il)propil]-4-metilbenzene sulfinamide (S_S,*R*)-**54j** come composto modello, abbiamo ottenuto tutta una serie di derivati, riportati nello Schema 12, con mantenimento dell'integrità configurazionale della piridina di partenza. [11b]

E' interessante notare che l'alta diastereoselettività ottenuta nella riduzione delle *N*-toluenesulfinil 1-(6-bromopiridin-2-il)metilammine, unita alla possibilità di rimuovere l'atomo di bromo per idrodealogenazione con mantenimento dell'integrità configurazionale della bromopiridina di partenza lascia intravedere la possibilità di ottenere le piridine non sostituite in

posizione 6 con una purezza diastereoisomerica maggiore di quanto non possa essere ottenuta per riduzione delle immine **53a-g**.



Schema 12

Costituiscono parte di questa tesi di dottorato i risultati, complementari al lavoro precedente, ottenuti nella sintesi delle amminopiridine monosostituite **2a-e** e **1a-c** per riduzione diastereoselettiva di *N*-*t*-butilsulfinil piridil chetimmine enantiopure (Figura 6).

2a-f **1a-c**

a: R = *i*-Pr
b: R = *t*-Bu
c: R = Ph
d: R = 2-furil
e: R = 2-tienil.

a: X=N, Y=Z=CH
b: Y=N, X=Z=CH
c: Z=N, X=Y=CH;

Figura 6

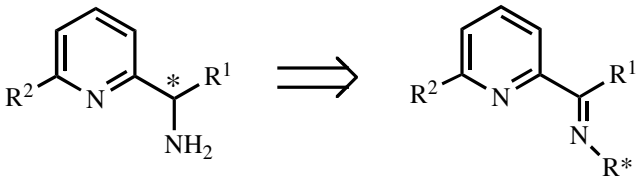


Figura 7

Il lavoro intrapreso è concettualmente uguale a quello precedente, ma prevede la sostituzione dell'ausiliare chirale *N*-*p*-toluensulfino con il gruppo *t*-butilsulfino. Infatti, le caratteristiche fondamentali che il gruppo chirale R* legato all'atomo di azoto imminico dovrebbe possedere sono quelle di (a) conferire all'immina un'alta capacità diastereofaccia differenziante, (b) poter essere facilmente rimosso una volta ridotta l'immina ad ammina ed infine (c) essere preparabile in modo semplice (Figura 7).[12] Sia l'ausiliare chirale *N*-*p*-toluensulfino, sia il gruppo *t*-butilsulfino possiedono queste caratteristiche, tuttavia i risultati riportati in letteratura dimostrano che la loro capacità stereodifferenziante è in diversi casi substrato-dipendente.

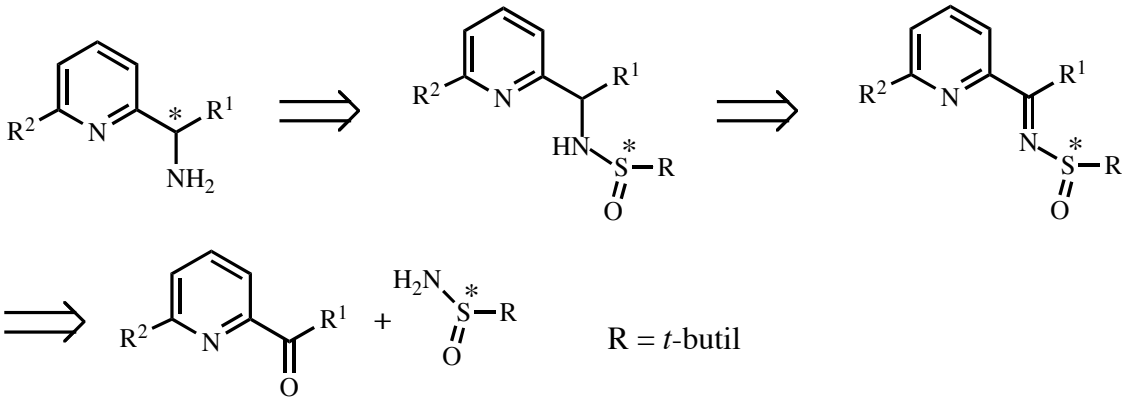


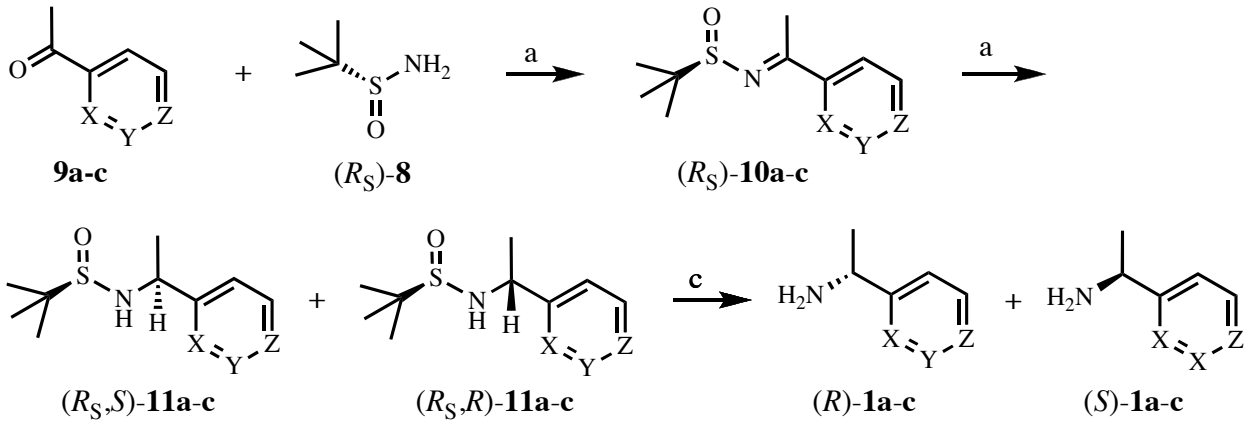
Figura 8

Poiché i risultati più interessanti ottenuti nel mio lavoro di tesi di laurea con l'ausiliare chirale *p*-toluensulfinile riguardavano piridil amine recanti sostituenti ingombranti sul carbonio stereogenico o con un sostituente nella posizione 6 dell'anello piridinico,[11b] nella speranza di incrementare la stereoselettività anche per i sostituenti stericamente meno impediti, abbiamo deciso di esaminare la riduzione di chetimmine recanti il sostituente *N*-*tert*-butilsulfinile. In commercio sono disponibili entrambi gli enantiomeri della *tert*-butilsulfinilammide (Figura 8). Per poter verificare i nostri scopi, abbiamo deciso di usare la (+)-*tert*-butilsulfinilammide come ausiliare chirale.

Per verificare la nostra idea, abbiamo inizialmente investigato la riduzione delle chetimmine **10a-c** ottenute per condensazione di (R_S)-**8** commercialmente disponibile con **9a**-**c**. Tutte le immine sono state ottenute come singoli isomeri. La riduzione di (R_S)-**10a-c** è stata effettuata con diversi agenti riducenti: $NaBH_4$ a 25°C, L-Selectride a –78°C, DIBAL-H a –78°C, 9-BBN a 0 e 25°C (Schema 1).

Il grado di stereoselezione è stato determinato direttamente registrando lo spettro ^{1}H-NMR del grezzo di reazione.

Le riduzioni furono inizialmente condotte con $NaBH_4$ ottenendo buone rese ma basse diastereoselettività. Le prove effettuate con gli altri agenti riducenti hanno fornito alte diastereoselettività sino ad un e.d. >99% Interessantemente, entrambi il 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (9-BBN) e il tri-*sec*-butilboroidruro (L-Selectride) hanno dato le sulfinammidi **11a-c** in forma diastereopura, ma con completa inversione di configurazione al carbonio stereogenico. Abbiamo determinato l'estensione dell'induzione asimmetrica attraverso lo spettro ^{1}H-NMR della miscela delle sulfinilammine **11a-c** (Tabella 1).



a: X=N, Y=Z=CH; **b**: Y=N, X=Z=CH; **c**: Z=N, X=Y=CH;

a: $Ti(OEt)_4$, CH_2Cl_2, 40 °C, 14-60 h, 36-60%; b: riduzione, 30-90%; c: HCl 6M, MeOH, 25°C , 1-3 h, 70-90%.

Schema 1

Tabella 1. Riduzione delle imine R_S-**10a-c**.

Prova	Imina	Agente riducente/ condizioni	Tempo (h)	Rapporto[a] (R_S,R):(R_S,S)-**11**	Resa[b] (%)

1	**10a**	$NaBH_4$, MeOH, 25 °C[c]	1	32:68	93
2	**10a**	L-Selectride, THF, -78 °C[d]	6	1:99	31
3	**10a**	DIBAL, THF, -78 °C[e]	8	88:12	72
4	**10a**	9-BBN, THF, 0 °C[f]	22[g]	99:1	20[g]
5	**10a**	9-BBN, THF, 25 °C[e]	11	99:1	50
6	**10b**	$NaBH_4$, MeOH, 25 °C	1	30:70	94
7	**10b**	L-Selectride, THF, -78 °C	6	<5:>95	92
8	**10b**	DIBAL, THF, -78 °C	6	99:1	88
9	**10b**	9-BBN, THF, 0 °C[h]	30	99:1	55
10	**10b**	9-BBN, THF, 25 °C[h]	15	99:1	62
11	**10c**	$NaBH_4$, MeOH, 25 °C	1	30:70	93
12	**10c**	L-Selectride, THF, -78 °C	3	1:99	82
13	**10c**	DIBAL, THF, -78 °C	6	99:1	90
14	**10c**	9-BBN, THF, 0 °C[h]	20	99:1	52
15	**10c**	9-BBN, THF, 25 °C[h]	14	99:1	71

[a]Il rapporto diastereomerico è stato determinato dal grezzo di reazione tramite ^{1}H-NMR.

[b]Rese isolate.

[c]Eccesso di agente riducente.

[d]Rapporto Imina/agente riducente di 1/1.3.

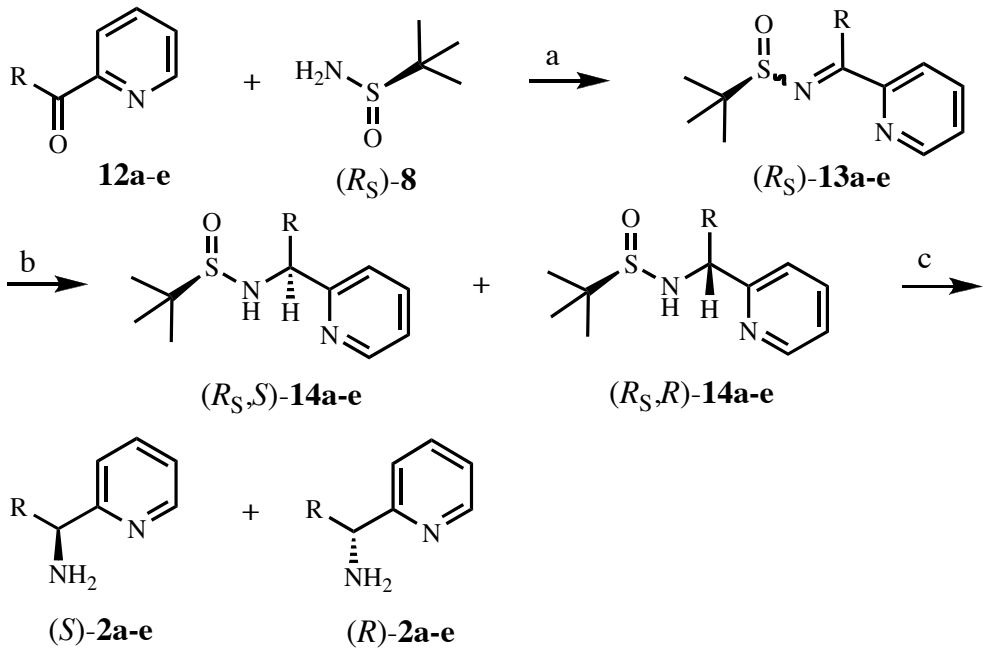
[e]Rapporto Imina/agente riducente di 1/3.3.

[f]Rapporto Imina/agente riducente di 1/2.2.

[g] Conversione del 50% e relativa resa.

[h]Rapporto Imina/agente riducente di 1/4.4.

Incoraggiati dai risultati riportati nella Tabella 1 abbiamo valutato la possibilità di estendere questa metodologia alla sintesi di piridilammine più complesse sostituite nella posizione 2 dell'anello piridinico; infatti, 1-sostituite 1-(piridin-2-il)metilammine sono interessanti composti dal nostro punto di vista, vale a dire come leganti nella catalisi asimmetrica. Abbiamo quindi sintetizzato le chetimmine (R_S)-**13a-e** recanti al carbonio prochirale gruppi R con caratteristiche steriche ed elettroniche differenti (Schema 2). Le riduzioni sono state condotte come sopra.



a: R = *i*-Pr, **b**: R = *t*-Bu, **c**: R = Ph, **d**: R = 2-furil, **e**: R = 2-tienil.

a: THF, (70 °C), 24-36 h, 34-75%; b: riduzione; c: HCl 6M, MeOH, 25°C, 1-3 h.

Schema 2

Le stereoselettività vanno da moderate a buone: dal 53 al 76% di e.d. (Tabella 2). Nel caso di piridilimmine con gruppi alchilici (**10a**, **13a** e **13b**) la diastereoselettività è risultata essere inversamente proporzionale all'aumento dell'ingombro sterico del gruppo R. Nel caso di chetimmine con sostituenti aromatici L-Selectride si è dimostrato il miglior riducente, sebbene il senso dell'induzione asimmetrica si inverta completamente passando da **13c** a **13d** e **13e**. Quindi, nelle stesse condizioni di reazione, i risultati stereochimici ottenuti appaiono essere un compromesso tra i requisiti sterici del gruppo R e del sostituente sull'atomo di zolfo.

Tabella 2. Riduzione delle imine R_S-**13a-e**.

Prova	Imina	Agente riducente/ condizioni	Tempo (h)	Rapporto[a] (R_SR):(R_SS)-**14**	Yield[b] (%)
1	**13a**	$NaBH_4$, MeOH, 25 °C[c]	1	40:60	90
2	**13a**	L-Selectride, THF, -78 °C[d]	24	No reaction	
3	**13a**	L-Selectride, THF, -40 °C[e]	8	12:88	69
4	**13a**	DIBAL, THF, -78 °C[f]	4	42:58	87
5	**13a**	9-BBN, THF, 0 °C[d]	4	34:66	67
6	**13b**	$NaBH_4$, MeOH, 25 °C[c]	1	1:1	94
7	**13b**	L-Selectride, THF, -40 °C[d]	24	No reaction	
8	**13b**	DIBAL, THF, -78 °C[d]	8	13:87	92
9	**13b**	9-BBN, THF, 0 °C[g]	11	35:65	50
10	**13c**	$NaBH_4$, MeOH, 25 °C[c]	1	32:68	95
11	**13c**	L-Selectride, THF, -78 °C[e]	12	19:81	50
12	**13c**	DIBAL, THF, -78 °C[g]	10	23:77	75
13	**13c**	9-BBN, THF, 0 °C[g]	21	48:52	50
14	**13d**	$NaBH_4$, MeOH, 25 °C[c]	1	55:45	91
15	**13d**	L-Selectride, THF, -78 °C[d]	5	77:23	27
16	**13d**	DIBAL, THF, -78 °C °C[d]	12	68:32	85
17	**13d**	9-BBN, THF, 0 °C[e]	12	25:75	77
18	**13e**	$NaBH_4$, MeOH, 25 °C[c]	1	56:44	90
19	**13e**	L-Selectride, THF, -78 °C[e]	8	15:85	30
20	**13e**	DIBAL, THF, -78 °C[f]	10	66:34	90
21	**13e**	9-BBN, THF, 0 °C[d]	10	1:1	75

[a]Il rapporto diastereomerico è stato determinato dal grezzo di reazione tramite ^{1}H-NMR.

[b]Rese isolate.

[c]Eccesso di agente riducente.

[d]Rapporto Imina/agente riducente di 1/2.2.

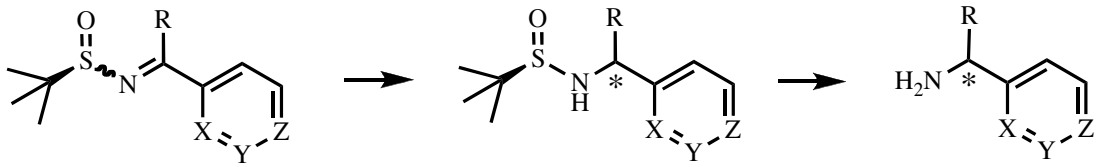
[d]Rapporto Imina/agente riducente di 1/4.4.

[f]Rapporto Imina/agente riducente di 1/1.1.

[g]Rapporto Imina/agente riducente di 1/3.3.

Abbiamo quindi dimostrato che la riduzione di *N-tert*-butilsulfinil chetimmine enantiopure derivate da piridilchetoni forniscono le relative sulfinilammine con diastereoselettività che vanno da moderate ad alte, dando i migliori risultati stereochimici con sostituenti R poco ingombrati (Schema 4). Ciò lascia intravedere la possibilità che i gruppi S-*p*-toluensulfino ed S-*tert*-butilsulfino siano considerati complementari e scelti a seconda dell'ammina desiderata.

Le configurazioni al carbonio dei diastereomeri **11a-11c** sono state attribuite mediante correlazione del segno del potere rotatorio con la configurazione assoluta di miscele enantiomericamente arricchite **1a-1c**, note in letteratura. È stato così possibile determinare negli spettri ^{1}HNMR che i singoletti relativi al gruppo *t*-butilico sull'atomo di zolfo, per gli (R_S,*R*)-**11a** e (R_S,*R*)-**14a** (R= alchile) giacciono a campi più bassi rispetto a quelli di (R_S,*S*)-**11a** e (R_S,*S*)-**14a**, mentre il segnale di (R_S,*R*)-**14c** (R= fenile) è situato a campi più alti rispetto a quello di (R_S,*S*)-**15c**. Per analogia le configurazioni dei diastereomeri **11b**, **14d** e **14e** sono state assegnate a titolo di prova.



10a-c e **13a-e** → **11a-c** e **14a-e** → **1a-c** e **2a-e**

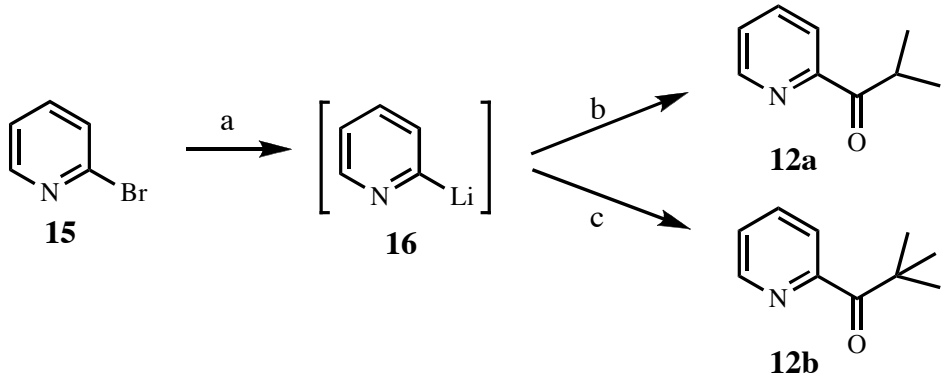
11a: X=N, Y=Z=CH; R = Me, fino al 98% di e.d.
11b: Y=N, X=Z=CH; R = Me, fino al 98% di e.d.
11c: Z=N, X=Y=CH; R = Me, fino al 98% di e.d.
14a: X=N, Y=Z=CH; R = *i*-Pr, fino al 74% di e.d.
14b: X=N, Y=Z=CH; R = *t*-Bu, fino al 74% di e.d.
14c: X=N, Y=Z=CH; R = Ph, fino al 62% di e.d.
14d: X=N, Y=Z=CH; R = 2-furil, fino al 50% di e.d.
14e: X=N, Y=Z=CH; R = 2-tienil, fino al 70% di e.d.

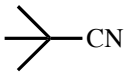
Schema 3

Sintesi di piridil chetoni.

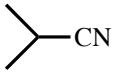
La preparazione delle *N*-*t*-butilsulfinil immine richiede la disponibilità degli appropriati piridil chetoni. Mentre alcuni di questi sono commercialmenteaccessibili e precisamente il metil piridil chetone (2-acetilpiridina) **9a** ed il fenil piridil chetone (2-benzoilpiridina) **12c**, gli altri sono stati preparati seguendo procedure riportate in letteratura.

Lo *iso*-propil piridil chetone **12a** ed il *tert*-butil piridil chetone **12b** sono stati preparati per reazione della 2-litiopiridina, ottenuta a sua volta per reazione di scambio alogeno-metallo della 2-bromopiridina (**15**) con *n*-butillitio a –78 °C, rispettivamente con isobutirronitrile e pivalonitrile, seguita da idrolisi con acido cloridrico dell'immina intermedia non isolata (Schema 4)



a: *n*-BuLi, Et_2O, -78 °C, 1 h; b: 

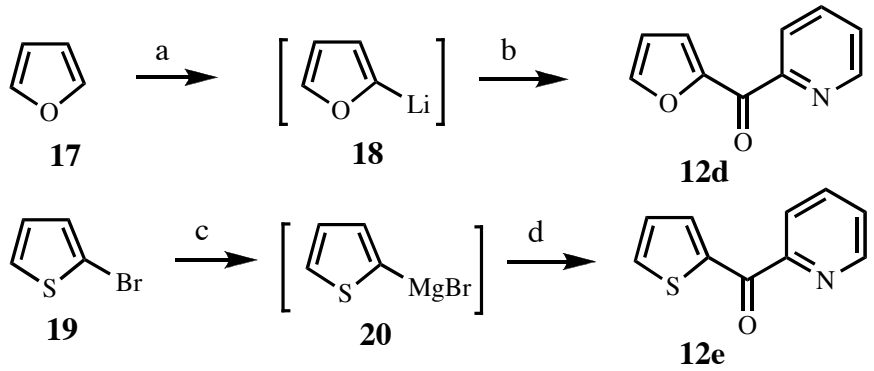
, Et_2O quindi HCl, riflusso;

c: 

, Et_2O quindi HCl, riflusso.

Schema 4

Con la stessa stategia sono stati preparati i furil e tienil piridil chetoni **12d** e **12e** (Schema 5). In questo caso il litio derivati del furano ed il reagente di Grignard derivante dal 2-bromotiofene sono stati trattati con la 2-cianopiridina.



a: *n*-BuLi, Et_2O, -78 °C, 1 h; b: 2-cianopiridina, Et_2O quindi HCl, riflusso;
c: Mg, Et_2O, t.a.; d: 2-cianopiridina, Et_2O quindi HCl, t.a.

Schema 5

COMPOSTI DEL TIPO II: 1-(CHINOLIN-2-IL)METILAMINE 1-SOSTITUITE

Da qualche anno abbiamo intrapreso una collaborazione con il professori P. Rigo e W. Baratta dell'Università di Udine, allo scopo di estendere una ricerca mirante all'utilizzazione di ammino piridine chirali[13] come leganti per la formazione di complessi di Rutenio da utilizzare come catalizzatori nella reazione di riduzione con idrogeno molecolare e trasferimento di idrogeno di chetoni ad alcoli secondari in 2-propanolo.

Lo studio sin qui sviluppato dal gruppo di Udine ha permesso di evidenziare che il legante 2-(amminometil)piridina permette di ottenere a complessi di rutenio dotati di elevatissima attività catalitica nella riduzione di chetoni ad alcoli secondari mediante 2-propanolo. Si sono rivelati particolarmente interessanti i sistemi di rutenio(II) quali il $RuCl[(2\text{-}CH_2\text{-}6\text{-}MeC_6H_3)PPh_2](CO)(L)$[14] (**A** in Figura 12) e il *trans,cis*-$RuCl_2(PPh_3)_2(L)$[4] (**B** in Figura 12) (L= 2-(amminometil)piridina) con cui è possibile ridurre una grande varietà di chetoni (diachil, diaril e alchil-aril) nei corrispondenti alcoli in maniera quantitativa con valori di TOF rispettivamente sino a 63.000 h^{-1} e 400.000 h^{-1}) (TOF = moli di chetone convertiti ad alcol per moli di catalizzatore per ora al 50% di conversione).

Impiegando complessi di rutenio simili a quelli di tipo **B,** ma con difosfine chirali aventi struttura generale $RuCl_2(P\text{-}P)(L)$[15] (P-P=difosfina chirale; L=2-(amminometil)piridina) (**C** in Figura 12), è stato anche possibile ottenere numerosi alcoli con purezza enantiomerica fino al 96% a partire da alchilaril chetoni, in tempi molto brevi (minuti) e utilizzando rapporti sub/cat. fino a 10000.

Come estensione di questa ricerca abbiamo osservato che impiegando la 6-fenil-2-(amminometil)piridina è possibile ottenere una nuova classe di catalizzatori ortometallati con leganti tridentati di formula generale RuCl(P-P)(*CNN*)[16] (**D** in Figura 12) che presentano un'altissima attività (TOF fino a $2x10^6$ h^{-1}) e che possono essere impiegati in quantità estremamente ridotta (0.001 mol %) fornendo conversione completa in pochi minuti.

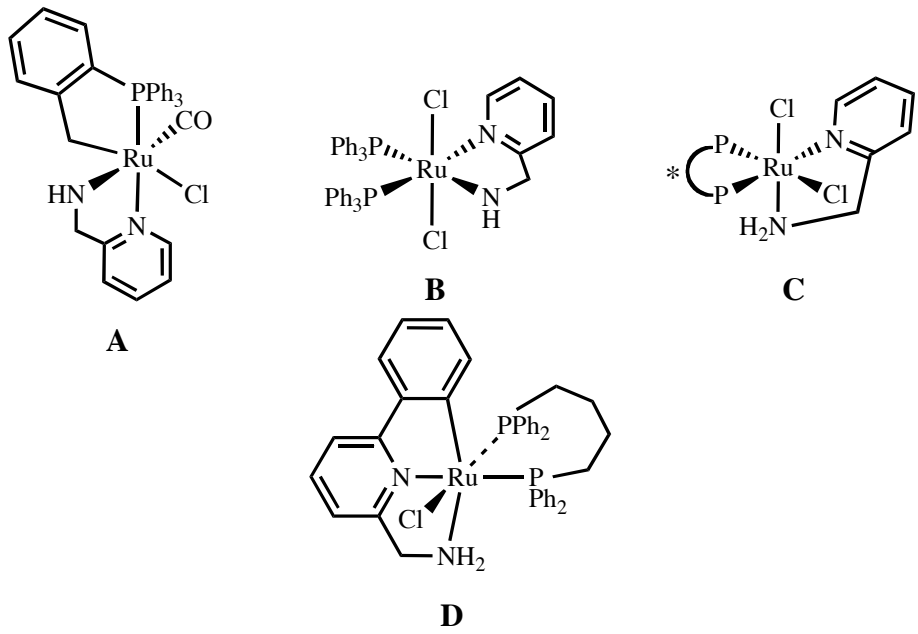


Figura 12

Risulta evidente che l'utilizzo di ammino piridine chirali non-raceme dotate di strutture che possono essere ricondotte alla 6-fenil-2-(amminometil)piridina avrebbe permesso di ottenere complessi chirali con i quali effettuare reazioni catalitiche stereoselettive.

Di particolare interesse sono essere i corrispondenti complessi di rutenio(II) da utilizzare nelle reazioni di riduzione per trasferimento di idrogeno[6] in quanto le condizioni di reazioni blande e l'impiego di 2-propanolo, che è un solvente non tossico, non pericoloso e a basso impatto ambientale, rende questo procedimento particolarmente interessante per la sintesi su piccola e media scala di *fine chemicals*, cioè prodotti commerciali di elevato valore aggiunto.

La riduzione di chetoni prochirali per la sintesi di alcoli otticamente attivi è una delle aree di maggior interesse nel campo della catalisi omogenea. Fra i metodi messi a punto per compiere questa reazione, l'idrogenazione enantioselettiva con idrogeno molecolare (HY)[17] e il trasferimento di idrogeno (TH),[18] sono in continuo sviluppo e rappresentano una tematica attuale di ricerca, sia accademica che industriale. Le ricerche pionieristiche di Noyori e collaboratori, hanno portato allo sviluppo dei sistemi catalitici molto efficienti [RuCl(η^6-arene)(H_2NCHPhCHPhNTs)] e *trans*-[$RuCl_2$(PP)(1,2-diamina)] (PP=difosfina) per i TH e HY asimmetrici di

chetoni, rispettivamente.[19]

È apparso chiaro che l'uso di leganti ancillari recanti un gruppo NH è cruciale per l'ottenimento di risultati eccellenti, sia in termini di attività catalitica, sia di enantioselettivià (catalisi bifunzionale).[20] In questo contesto, il gruppo di ricerca dei professori Rigo e Baratta, ha trovato che la sostituzione della diamina nel complesso [$RuCl_2$(PP)(1,2-diamina)] con il legante bidentato 1-(piridin-2-il)metanamina (Pyme), o con l'analogo 1-sostituito (RPyme), fornisce complessi altamente efficienti nella reazione di trasferimento di idrogeno (Figura 13).[21]

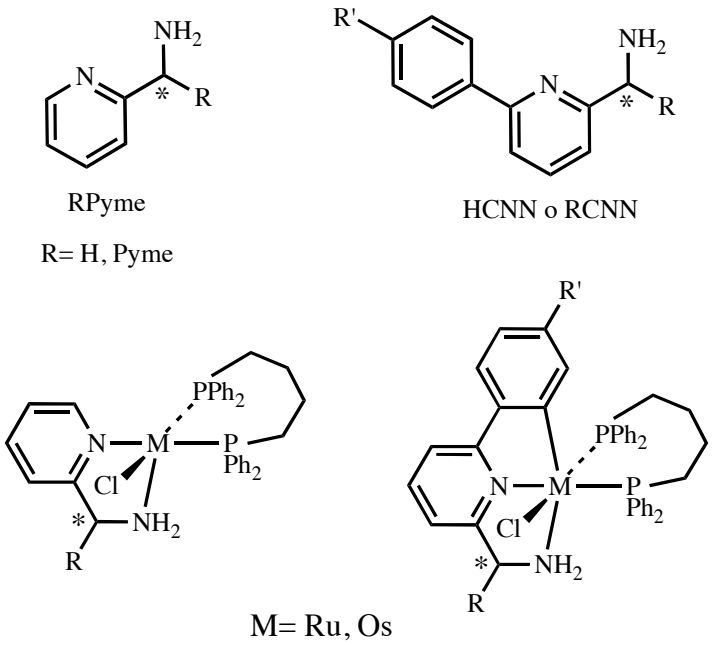


Figura 13

Inoltre, questi nuovi complessi sono risultati molto efficienti anche nella reazione di riduzione con idrogeno molecolare di diversi chetoni, fra i quali substrati stericamente ingombrati e scarsamente reattivi (es. *tert*-alchil chetoni).[22]

L'accelerazione osservata nel TH è stata ben documentata dall'elevata attività dei sistemi di rutenio con fosfine ciclometallate e carbeni *N*-eterociclici.[23] In seguito, il gruppo di Udine ha testato l'efficienza catalitica dei *pincer* CNN del tipo [RuCl(CNN)(PP)], ottenuti per *orto*-metallazione del legante HCNN 1-[6-(4-metilfenil)piridin-2-il]metanamina, recante due tipi di atomi di N donatori: uno sp^2 e uno sp^3 (Figura 13).[24]

Al meglio delle nostre conoscenze, questi complessi sono i catalizzatori più efficienti per il trasferimento di idrogeno di chetoni e aldeidi finora riportati

(TOF fino a $2x10^6$ h^{-1}), richiedendo inoltre, bassissime quantità di catalizzatore (0.005-0.001 mol%). Il legante tridentato CNN era stato pensato per fondere le strutture della Pyme con quella 2-fenilpiridina, la quale dava facilmente orto-metallazione CN con le specie di rutenio.[25]

Di recente, l'equipe di Udine, ha dimostrato che, facendo reagire la Pyme e la 1-[6-(4-metilfenil)piridin-2-il]metanamina con sali di osmio, si ottengono i complessi [$OsCl_2$(PP)(RPyme)] e [OsCl(CNN)(PP)],[26] che hanno mostrato attività catalitica e selettività comparabili con gli analoghi di rutenio in entrambi i processi TH e HY. Inoltre, dato il numero relativamente basso di sistemi catalitici a base di osmio,[27] questi risultati danno aprono nuove possibilità in questo campo. I complessi *pincer* del tipo [M(CNN)(PP)], dove M=Ru o Os, appaiono molto attraenti per applicazioni pratiche, poiché la presenza di un legame metallo-carbonio che conferisce a questi composti un'elevata stabilità termica, evitandone la loro facile disattivazione, e quindi conservando un catalizzatore altamente produttivo.
Nell'ultimo decennio, in maniera complementare alla riduzione con idrogeno molecolare, il trasferimento di idrogeno è emerso come mezzo potente e versatile per la produzione di alcoli chirali su piccola e media scala.[28]

Considerate le eccellenti performance nel TH dei derivati difosfinici [RuCl(CNN)(PP)] e [OsCl(CNN)(PP)], Baratta e collaboratori hanno deciso di esaminare la chimica di coordinazione e le potenzialità catalitiche di una nuova classe di complessi CN'N, basati sulla struttura della 2-aminometilbenzo[*h*]chinolina (Figura 14).

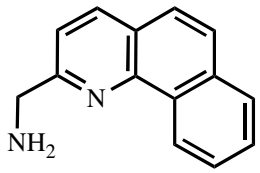


Figura 14

I complessi CN di Ru e Os derivati dalla benzo[*h*]chinolina sono stati estensivamente descritti[29] e alcuni di questi hanno trovato applicazione in fotochimica e fotofisica.[30] È però noto un solo esempio di complesso di Ru CNN contenente il frammento benzo[*h*]chinolinico, derivante dalla 2-(piridin-2-il)benzo[*h*]chinolina.[31] I complessi derivanti da questo tipo di

leganti possiedono un più alto grado di rigidità, paragonati a quelli basati sulla 2-fenilpiridina, a causa della presenza del sistema anulare planare. Inoltre, il grande interesse nel voler estendere la famiglia dei leganti tipo *pincer* CNN, nasce dalla grande stabilità dei loro complessi metallici, che porta alla formazione di specie cataliticamente attive, in grado di rimanere tali anche per lungo tempo.

Sintesi della 2-aminometilbenzo[*h*]chinolina e di 1-(chinolin-2-il)metilamine-1-sostituite.

Una variante chirale dei leganti CNN, può essere ottenuta incorporando un centro stereogenico sull'atomo di carbonio benzilico della 2-aminometilbenzo[*h*]chinolina (Figura 15).

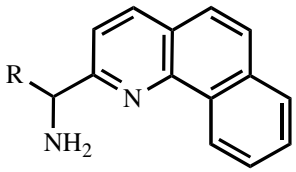


Figura 15

In questo lavoro di tesi abbiamo quindi intrapreso la sintesi di nuovi derivati benzo[*h*]chinolinici, con lo scopo di verificare l'efficienza catalitica e l'enantioselettività dei relativi complessi di Ru e Os, rispetto a quelli privi di rigidità derivati dalla 2-fenilpiridina (Figura 16).

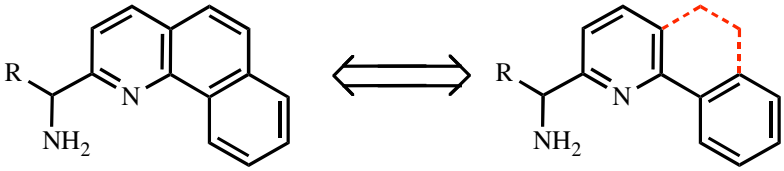
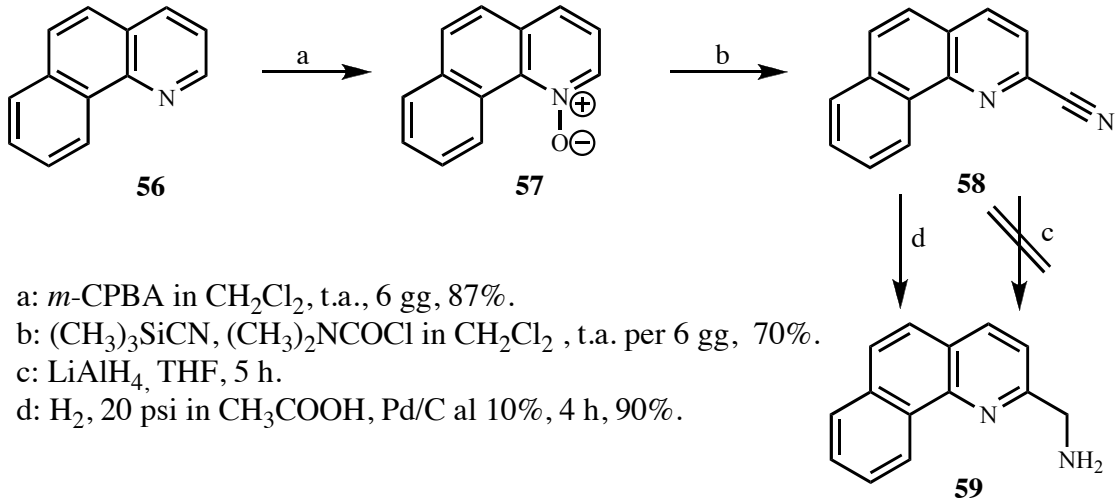


Figura 16

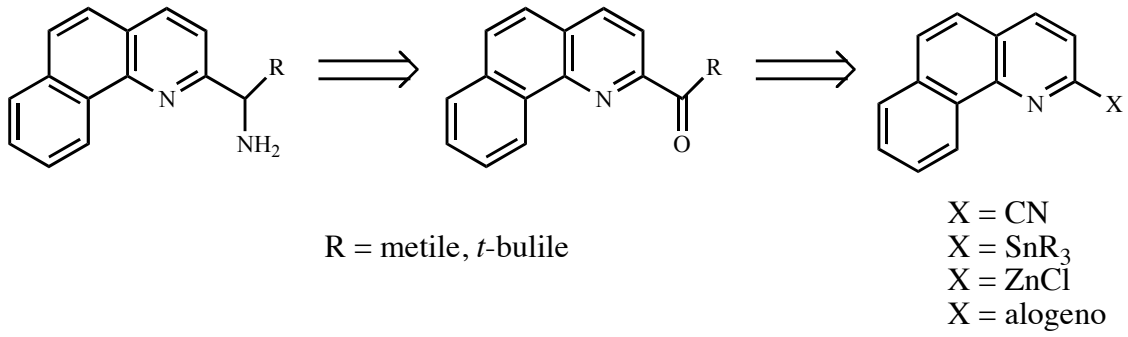
Inizialmente abbiamo perseguito la sintesi del derivato achirale **59** (Schema 13), adottando un protocollo già utilizzato con successo per la sintesi del corrispondente derivato conformazionalmente libero 6-(4-metilfenil)-2-aminometilpiridina.[xx] Così, abbiamo sintetizzato la cianochinolina **58**[26] per deossicianazione dello *N*-ossido **57**, facilmente accessibile per ossidazione con acido *m*-cloroperbenzoico della benzo[*h*]chinolina **56** (Schema 13).[27] Inaspettatamente, la successiva riduzione con $LiAlH_4$ di **58**[xx] ha fornito una miscela intrattabile di prodotti, dalla quale non è stato possibile isolare l'attesa amina **59** (Schema 13). Quindi, poiché era stato riportato in letteratura che la riduzione catalitica con H_2 sotto pressione della 2-ciano-1,10-fenantrolina, forniva la corrispondente amina con una resa del 90%,[26] abbiamo deciso di stendere questa procedura alla cianochinolina **58**. Così, abbiamo fatto reagire **58** in una sospensione di acido acetico e Pd/C al 10% sotto 20 psi di idrogeno. Siamo stati gratificati nel trovare che in questo caso

il metodo ha avuto successo ottenendo l'aminochinolina **59** con il 90% di resa (Schema 13).



Schema 13

Abbiamo poi deciso di sintetizzare altri due derivati (R = metile, R = *t*-butile; Figura 15), allo scopo di studiare l'effetto sterico dei sostituenti sul carbonio stereogenico nella catalisi del trasferimento di idrogeno. Poiché 1-[6-(4-metilfenil)piridin-2-il]metanamine 1-sostituite sono state ottenute per riduzione delle relative chetossime. Anche per la sintesi dei nostri leganti abbiamo deciso di perseguire questa strategia (Schema 14).

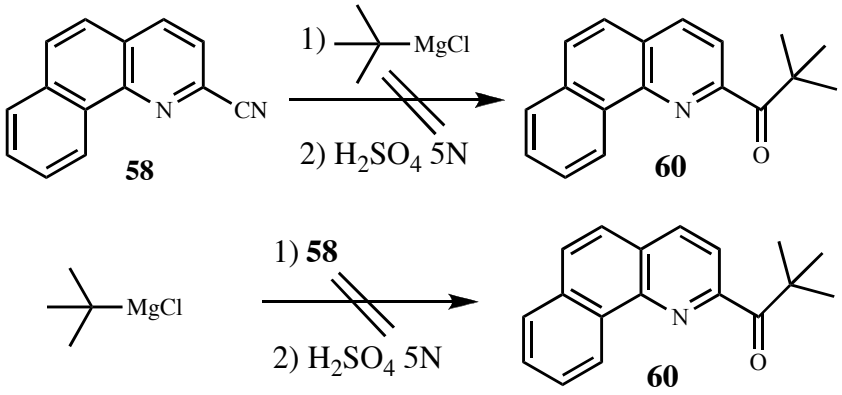


Schema 14

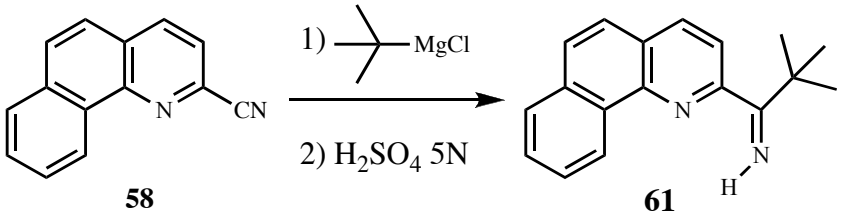
Inaspettatamente, nessuno dei due chetoni cercati era noto in letteratura, ed abbiamo indagato sulla sintesi del *t*-butilchetone, poiché, una volta trovata la procedura adatta per questo derivato, essa sarebbe stata presumibilmente efficiente anche per gruppi meno ingombrati.

Poiché era noto in letteratura che la 3-cianoisochinolina, per addizione del *t*-butilmagnesiocloruro e successiva idrolisi acida forniva la 3-

pivaloilisochinolina.[28] Incoraggiati da questo fatto, abbiamo condotto la stessa reazione sulla 2-cianobenzo[*h*]chinolina **58** disponibile nei nostri laboratori, sia per aggiunta diretta del Grignard al nitrile, sia per aggiunta inversa, ma sfortunatamente non siamo riusciti ad isolare il chetone **60** (Schema 15). Nel primo caso siamo riusciti a isolare, anche dopo prolungata idrolisi (10 h) e purificazione cromatografica, un solo composto con bassa resa (<30%), al quale abbiamo attribuito la struttura del derivato iminico **61** (Schema 16).

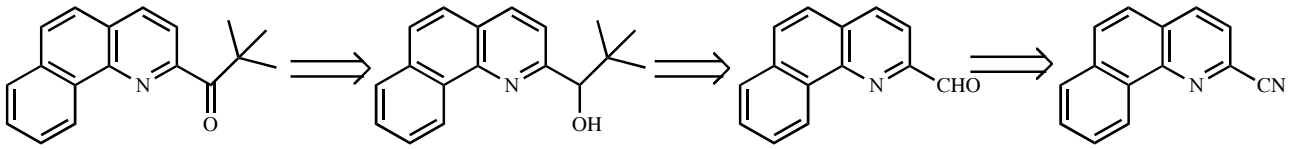


Schema 15

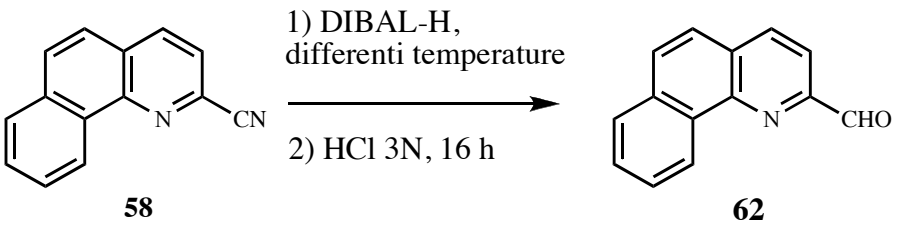


Schema 16

Poiché il *t*-butilchetone avrebbe potuto anche essere sintetizzato per ossidazione dell'alcol ottenibile per addizione del *t*-butilmagnesiocloruro alla benzo[*h*]chinolina-2-carbossialdeide, ottenibile per riduzione con DIBAL-H del nitrile **58** in toluene a –15 °C (Schema 17),[29] abbiamo seguito questa strategia. Tuttavia, il metodo è risultato impraticabile, dal momento che non siamo riusciti ad ottenere con resa soddisfacente l'aldeide desiderata **62**. Infatti, conducendo la reazione di riduzione di **58** a diverse temperature (–78, –40 e 0 °C) e utilizzando CH_2Cl_2 come solvente, riuscivamo a isolare l'intermedio **62** con rese molto basse (10-20%; Schema 18).



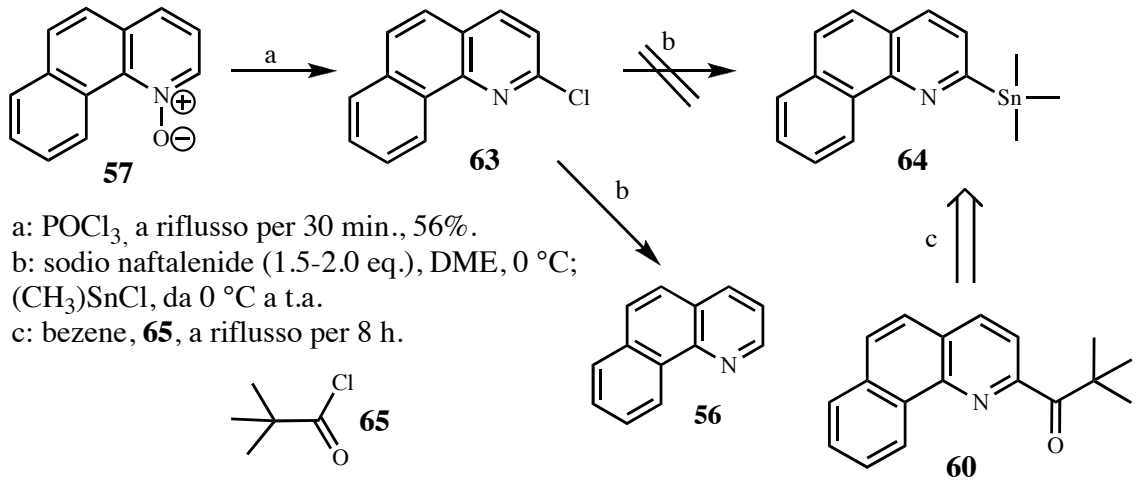
Schema 17



Schema 18

Questi inattesi risultati ci hanno spinto ad esaminare alternative strategie. Tra queste abbiamo valutato la possibilità dell'addizione di una 2-metallata benzo[*h*]chinolina, ottenibile da un 2-alogeno derivato (alogeno= cloro, bromo, iodo) per scambio alogeno-metallo, ad un opportuno elettrofilo. Poiché tra gli alogeno derivati della benzo[*h*]chinolina solo la 2-cloro è facilmente accessibile con rese soddisfacenti, abbiamo deciso di utilizzare la 2-clorobenzo[*h*]chinolina **63** questa come composto di partenza. In via ipotetica avremmo potuto preparare da **63** i correspondenti derivati di litio, zinco e stagno, ma tra questi solo i derivati di organostagno risultano essere appetibili dal momento che in genere sono abbastanza stabili e quindi anche facilmente isolabili. Inoltre, a conforto della nostra scelta era riportato in letteratura che *t*-butilchetoni aventi strutture simili a **60**, sono stati ottenuti per addizione di organostagno (Schema 14, X = SnR_3) al pivaloil cloruro **65**.[30]

Così, abbiamo preparato la 2-clorobenzo[*h*]chinolina **63** con resa soddisfacente (56%) per trattamento dello *N*-ossido **57** con $POCl_3$.[31] Il composto **63** è stato quindi trattato con sodio naftalenide e successivamente con trimetilstannilcloruro. Inaspettatamente, non siamo riusciti ad isolare l'attesa 2-(trimetilstannil)benzo[*h*]chinolina **64**, ma solo il prodotto di riduzione **56** (Schema 19).

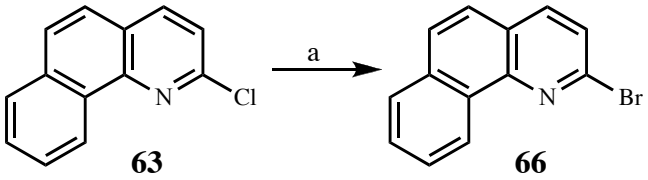


Schema 19

Abbiamo quindi deciso di esaminare lo stesso processo, ma utilizzando la 2-litiobenzo[*h*]chinolina come composto organometallico. Tuttavia, bisogna notare che questo derivato non può essere convenientemente ottenuto dalla 2-clorobenzo[*h*]chinolina, ma solamente dalla 2-bromo- o 2-iodobenzo[*h*]chinolina. Tra questi due composti, solo il secondo è noto, sebbene sia stato ottenuto con basse rese (~20%).[xx]

Su queste basi abbiamo deciso di esaminare la possibilità di convertire la 2-clorobenzo[*h*]chinolina nella corrispondente 2-bromobenzo[*h*]chinolina. A questo scopo, abbiamo messo a punto una sintesi usata per ottenere con alta resa la 2-bromochinolina dalla 2-clorochinolina.[32]

Così per trattamento della 2-clorochinolina **63** con trimetilsililbromuro in propionitrile a riflusso,[32] è stato possibile ottenere il corrispondente bromoderivato **66** con una resa superiore al 90% (Schema 20).

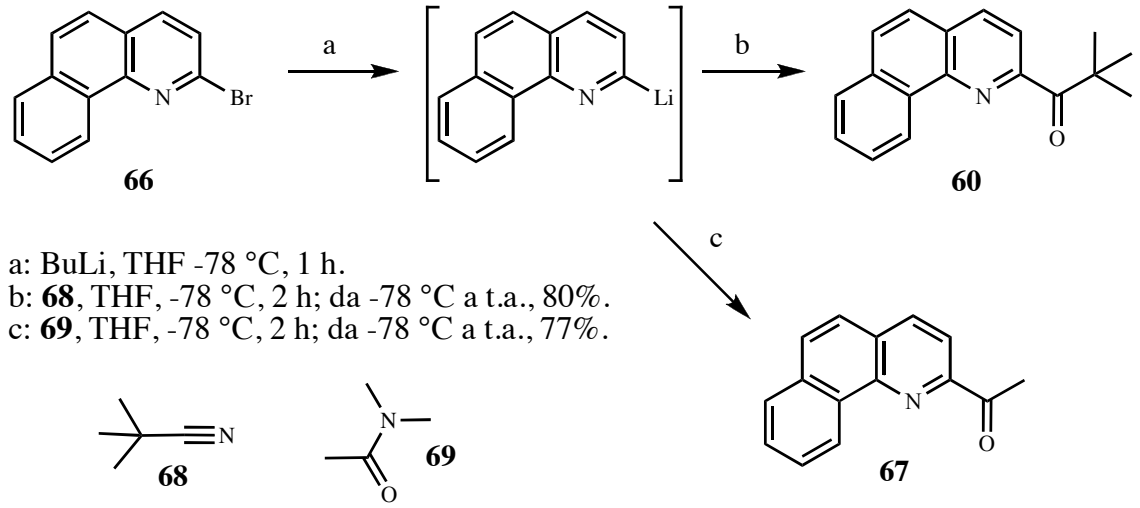


a: TMS-Br, propionitrile, a riflusso per 111 h, >90%.

Schema 20

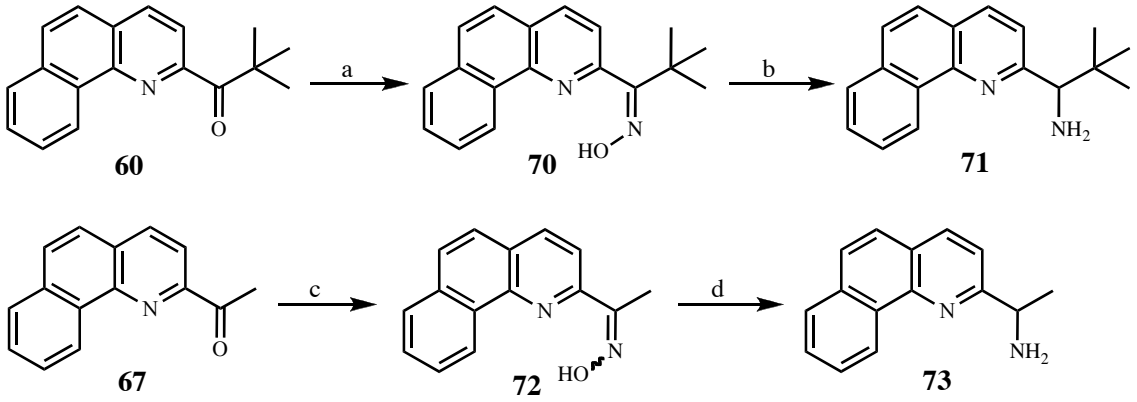
Avendo ora a disposizione una buona procedura per **66**, abbiamo preparato per trattamento con *n*-butillitio, il relativo composto organolitio intermedio, che è stato trattato con l'opportuno elettrofilo. Reazione della 2-litiobenzo[*h*]chinolina con il pivalonitrile **68** ha permesso di ottenere il

chetone **60** con una resa del 80%, mentre l'uso dell'acetamide **69** ha fornito il chetone **67** con una resa del 77% (Schema 21).[33]



Schema 21

I chetoni **60** e **67** sono stati convertiti nelle corrispondenti chetossime **70** e **72**, per trattamento con idrossilamina cloridrato in etanolo a temperatura ambiente.[xx] Le ossime **70** e **72** sono state ridotte con zinco in una soluzione di ammoniaca/etanolo in presenza di acetato d'ammonio,[xx] per fornire le relative amine **71** e **73**, rispettivamente con rese totali del 39% e 70% a partire dai chetoni **60** e **67** (Schema 22).

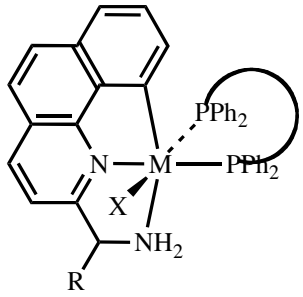


a: NH_2OH-HCl in EtOH, t.a. 36h, 77%.
b: $AcONH_4/NH_3$ conc./EtOH, 30 min. a t.a.; Zn; poi 4h a riflusso, 50%
c: NH_2OH-HCl in EtOH, t.a. 30h, 90%.
d: $AcONH_4/NH_3$ conc./EtOH, 30 min. a t.a.; Zn; poi 4h a riflusso, 77%

Schema 22

Applicazioni della 2-aminometilbenzo[*h*]chinolina e di 1-(chinolin-2-il)metilamine-1-sostituite nella catalisi asimmetrica.

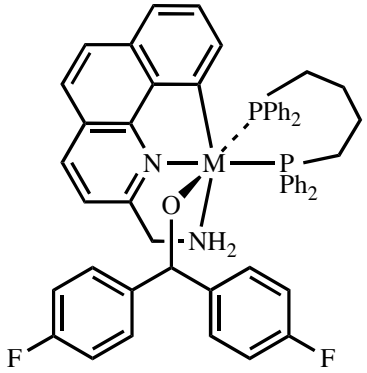
I composti **59**, **71** e **73** sono stati utilizzati per la sintesi dei relativi complessi del tipo [MX(CN'N)(P_2)] (M= Ru, Os, X= Cl, H, OR; P=PPh_3 or P_2= difosfina) (Figura 17), i quali si sono dimostrati catalizzatori molto efficienti per la reazione di trasferimento di idrogeno di chetoni (Figura 18) in 2-propanolo basico (Tabella 3), con TOF fino a $1.8x10^6$ h^{-1} e con l'uso di bassissime quantità di complesso (0.02-0.001 mol %).



74

[MX(CN'N)(P_2)]a-n

a: M= Ru; R= H; X= Cl; P= PPh_3.
b: M= Ru; R= H; X= Cl; P_2= dppb.
c: M= Ru; R= Me; X= Cl; P_2= dppb.
d: M= Ru; R= *t*Bu; X= Cl; P_2= dppb.
e: M= Ru; R= *t*Bu; X= H; P_2= dppb.
f: M= Ru; R= H; X= OR; P_2= dppb.
g: M= Ru; R= H; X= H; P_2= dppb.
h: M= Os; R= H; X= Cl; P_2= dppb.
i: M= Os; R= H; X= OR; P_2= dppb.
j: M= Os; R= H; X= H; P_2= dppb.
k: M= Ru; R= H; X= Cl; P_2= (*R*,*S*)-Josiphos.
l: M= Ru; R= H; X= Cl; P_2= (*S*,*R*)-Josiphos.
m:M= Ru; R= H; X= Cl; P_2= (*S*,*S*)-Skewphos.
n: M= Ru; R= H; X= Cl; P_2= (*S*)-MeO-Biphep.



75

[M(OR)(CN'N)(dppb)]a,b

a: M= Ru.
b: M= Os.

Figura 17

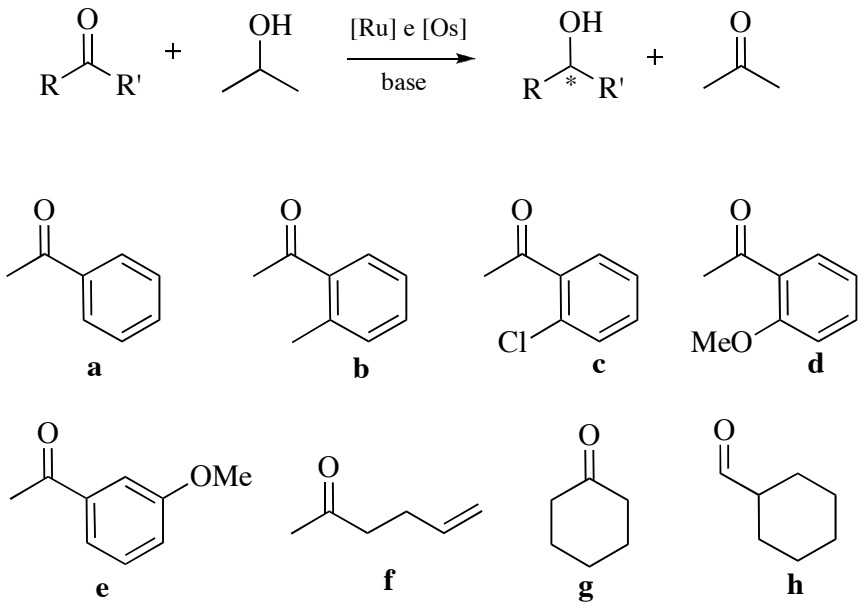


Figura 18

Tabella 3. TH catalitico di composti carbonilici (0.1 M) nei corrispondenti alcoli con [MX(CN'N)P_2] (M= Ru, Os; X= Cl, H, OR) ed NaO*i*Pr (2 mol%) in 2-propanolo a 82 °C.

Complesso	Loading mol %	Chetone	Conversione[a] %	min	TOF (h^{-1})
74a	0.02	**a**	94	15	70000
74b	0.005	**a**	97	2	1200000
74b[b]	0.005	**a**	97	10	270000
74b	0.005	**c**	99	2	1800000
74b	0.005	**e**	97	2	1800000
74b	0.005	**f**	99	5	1100000
74b	0.005	**g**	97	2	1200000
74b[c]	0.01	**h**	>99	5	200000
74c	0.005	**a**	98	5	830000
74d	0.005	**a**	98	5	1100000
74g	0.005	**a**	97	2	1300000
75a	0.005	**a**	98	2	1400000
74h	0.005	**a**	96	5	1300000
74h	0.001	**a**	94	30	430000
74h	0.005	**d**	99	2	1800

					000
74h	0.005	**f**	97	10	3000
					00
74h	0.005	**g**	98	5	7000
					00
74j	0.005	**a**	97	5	6100
					00
75b	0.005	**a**	99	5	8100
					00

[a] La conversione è stata determinata tramite analisi GC.

[b] Reazione condotta a 60 °C.

[c] K_2CO_3 5% mol.

Il complesso **74a** (0.02 % mol) con P_2= PPh_3, in presenza di NaO*i*-Pr (2% mol), catalizza la riduzione dell'acetofenone in 15 min., con un TOF = $7.0x10^4$ h^{-1}. Il complesso **74b** (0.005% mol) recante P= 1,4-bis(difenilfosfino)butano, fornisce la completa conversione in 1-feniletanolo in 2 min., con un TOF di $1.2x10^6$ h^{-1}, un valore leggermente più grande di quello osservato quando veniva utilizzato l'analogo complesso CNN derivato dalla piridina [Ru(CNN)(dppb)] TOF= $1.1x10^6$ h^{-1}.[xx] Con il complesso **74b**, il 2'-cloroacetofenone e il 3'-metossiacetofenone vengono velocemente ridotti a relativi alcoli in 2 min. con un TOF= $1.8x10^6$ h^{-1}. La riduzione chemoselettiva *via* trasferimento di idrogeno in isopropanolo del substrato alifatico 5-esen-2-one ha fornito in 5 min. (TOF= $1.1x10^6$ h^{-1}), mentre il cicloesanone è stato ridotto con un TOF= $1.2x10^6$ h^{-1}. Il complesso **74b** catalizza la riduzione dell'aldeide z con K_2CO_3 (5 mol %) come base debole (TOF= $2.0x10^5$ h^{-1}) senza che nessuna rezione (es. condensazione aldolica) o disattivazione del catalizzatore (es. attraverso decarbonilazione) siano state osservate. [xx] Anche per i derivati **74c** e **74d**, recanti il sostituente CHR–NH_2 (R= Me e *t*Bu) al posto di CH_2–NH_2, è stata osservata elevata attività catalitica. Recentemente, Milstein e collaboratori hanno riportato che un complesso tipo *pincer* PNN di rutenio, catalizza la deidrogenazione di alcoli.[xx] Interessantemente, il gruppo metilenico legato alla posizione 2 del legante piridinico, subisce facilmente la rottura del legame C–H manifestando dearomatizzazione-aromatizzazione reversibile dell'anello

piridinico. È degno di nota che anche l'idruro **74g** e l'alcossido **75a**, in presenza di base, catalizzano in maniera efficiente il trasferimento di idrogeno dell'acetofenone, con valori di TOF di $1.3x10^6$ h^{-1} e $1.4x10^6$ h^{-1}, rispettivamente, che sono valori leggermente più alti rispetto al precursore **74b**. Questo risultato suggerisce che, in condizioni catalitiche, i complessi **74b**, **74g** e **75a** portano velocemente al sistema attivo **74f**/**74g**, attraverso le reazioni di sostituzione da parte del legante e di inserzione da parte del chetone nel legame Ru–H.[xx]

Per quanto riguarda i complessi di osmio, è interessante notare che il complesso **74h** catalizza la reazione con una velocità leggermente più alta ($1.3x10^6$ h^{-1}) rispetto all'analogo complesso di rutenio **2**, in accordo con i recenti studi di Baratta e collaboratori sui complessi CNN a base piridinica.[xx] Inoltre, il catalizzatore **74h** ha mostrato una elevata produttività, convertendo l'acetofenone nel relativo alcol in 30 min. e con l'uso di solo il 0.001% mol di complesso (Tabella 3). Questo è un risultato interessante, dal momento che un serio inconveniente dei catalizzatori comunemente impiegati nella reazione di trasferimento di idrogeno è la loro facile disattivazione che richiede l'uso di quantità di superiori allo 0.01% mol, limitandone quindi le applicazioni industriali. Come per i sistemi a base di rutenio, **74h** catalizza la rapida e chemoselettiva conversione di alchil ed aril chetoni con valori di TOF di $1.8x10^6$ h^{-1}. È degno di nota che l'idruro **74j** e l'alcossido **75b** portano alla riduzione dell'acetofenone con una velocità più bassa (TOF= $6.1x10^5$ h^{-1} e $8.1x10^5$ h^{-1}, rispettivamente), rispetto al cloruro **74h**. In contrasto con i risultati ottenuti col rutenio, alte prestazioni sono state raggiunte con l'osmio, attraverso la formazione *in situ* delle specie Os–H e Os–OR, nonostante la loro elevata affinità nei confronti dell'ossigeno rispetto agli analoghi complessi di rutenio.

Poiché la riduzione asimmetrica di arilmetil chetoni via trasferimento di idrogeno è stata ottenuta impiegando complessi di rutenio derivanti da leganti CNN 1-(6-fenilpiridin-2-il)metanamine 1-sostituite e difosfine chirali, e dato che **74b** ha dimostrato elevata attività catalitica nella riduzione dell'acetofenone (TOF= $2.7x10^5$ h^{-1}, Tabella 3), i complessi chirali di rutenio derivanti dai leganti 1-(benzo[*h*]chinolin-2-il)metanamine 1-sostituite e difosfine chirali, sono stati testati a questa temperatura con la speranza di ottenere eccessi enantiomerici più elevati.

Tabella 4. TH catalitico enantioselettivo di chetoni (0.1 M) con 5-8 eil sistema $[MCl_2(PPh_3)_3]$/PP*/ CN'N (M= Ru, Os) ed NaO*i*Pr (2% mol) in 2-propanolo a 60 °C, usando lo 0.005% mol di catalizzatore.

Complesso	PP*	CN'N	Chetone	Conv. % min.		TOF (h^{-1})	ee %[a]
74k			**a**	97	30	130000	86 *R*
74k			**c**	97	60	64000	89 *R*
74k			**a**	98	40	100000	96 *S*
74l			**b**	96	60	60000	94 *S*
74l			**c**	98	40	120000	97 *S*
74m			**a**	95	30	110000	73 *S*
74n			**a**	97	30	190000	26 *R*
$RuCl_2(PPh_3)_3$[b]	(*S*,*R*)-Josiphos	**b**	**a**	98	30	170000	90 *S*
$RuCl_2(PPh_3)_3$[c]	(*S*,*R*)-Josiphos	**c**	**a**	98	30	120000	93 *S*
$RuCl_2(PPh_3)_3$[c]	(*S*,*R*)-Josiph	**c**	**c**	99	30	110000	98

	os						*S*
$RuCl_2(PPh_3)_3$[c]	(*S*,*R*)-Josiphos	**c**	**d**	95	30	100000	97 *S*
$OsCl_2(PPh_3)_3$[d]	os (*S*,*R*)-Josiphos	**a**	**a**	69	10	210000	80 *S*
$OsCl_2(PPh_3)_3$[d]	os (*S*,*R*)-Josiphos	**a**	**a**	96	10	220000	90 *S*
	os						

[a] L'eccesso enantiomerico è stato determinato tramite analisi GC.

I derivati **74k-n** (0.005% mol) hanno catalizzato la riduzione completa dell'acetofenone in 30-40 min. con valori di TOF fino a $1.9x10^5$ h^{-1}. Quando **74k** è stato impiegato usando (*R*,*S*)-Josiphos, (*R*)-1-fenletanolo è stato ottenuto con 86% ee, mentre l'uso di **74l**, con la più ingombrata (*S*,*R*)-Josiphos, ha portato ad un incremento dell'enantioselettività (96% ee dell'(*S*)-carbinolo). I complessi **74m** e **74n** con (*S*,*S*)-Skewphos and (*S*)-MeO-Biphep, hanno fornito, rispettivamente, lo (*S*)- e lo (*R*)-1-fenletanolo, con moderata e scarsa stereoselettività (73% e 26% ee). Con **74k**, il 2'-cloroacetofenone è stato ridotto allo (*R*)-alcol con l'89% ee, mentre con **74l** i substrati 2'-cloroacetofenone e 2'-metilacetofenone sono stati trasformati nei corrispondenti (*S*)-alcoli con valori di TOF fino a $1.2x10^5$ h^{-1} ed elevate enantioselettività (94 e 97% ee).

Recentemente, Baratta e collaboratori hanno riportato che catalizzatori di rutenio molto attivi nella riduzione per il TH asimmetrico, possono essere preparati, attraverso una reazione diastereoselettiva, combinando una miscela racemica di RPyme ed una difosfina chirale (es. Josiphos), evitando così di usare il legante in forma enantiopura.[xx] In accordo con questa strategia, il catalizzatore generato *in situ* da $RuCl_2(PPh_3)_3$ e (*S*,*R*)-Josiphos (2-propanolo, 1 h, riflusso) e quindi (*rac*)-1-(benzo[*h*]chinolin-2-il)etanamina (1 h, riflusso), ha promosso la riduzione dell'acetofenone nel corrispondente (*S*)-carbinolo con valori di TOF= $1.7x10^5$ h^{-1} ed ee del 90%, utilizzando solo lo 0.005 mol% di complesso (Tabella 4). Quando è stata usata la 1-(benzo[*h*]chinolin-2-il)-2,2-dimetilpropanamina, l'(*S*)-alcol è ottenuto con il

93% ee, invece nel caso dei 2'-cloroacetofenone e 2'-metossiacetofenone, i corrispondenti (*S*)-alcoli sono stati formati rispettivamente con il 98 e 97% di ee (TOF fino a $1.1x10^5$ h^{-1}). Interessantemente, le specie generate *in situ* hanno mostrano la stessa velocità dei complessi isolati $[MCl(CN'N)(P_2)]$ nella conversione dei chetoni e, attraverso la combinazione delle benzo[*h*]chinoline alchil-sostituite con la Josiphos stericamente ingombrata, possono essere ottenute elevate enantioselettività.

I complessi di osmio preparati *in situ* da $OsCl_2(PPh_3)_3$, (*S*,*R*)-Josiphos e 2-aminometilbenzo[*h*]chinolina, hanno fornito nella riduzione dell'acetofenone il corrispondente (*S*)-alcol velocemente, paragonato all'analogo complesso di rutenio (TOF= $2.1x10^5$ h^{-1} a 60 °C, 80% di ee). Inoltre, l'uso della (*S*,*R*)-Josiphos ingombrata ha portato ad un aumento dell'enantioselettività (90% ee dell'(*S*)-alcol).

Tenendo conto della robustezza della struttura generata dal sistema CNN/difosfina, i sistemi di rutenio e osmio qui descritti hanno mostrato una velocità notevole (TOF= 10^5 h^{-1} a 60 °C) con un basso *loading* di catalizzatore (0.005% mol), rappresentando un progresso significativo nell'impiego di catalizzatori più efficienti nel TH asimmetrico di chetoni. Inoltre, i complessi benzo[*h*]chinolinici **74b** e **74h** hanno dato prova di attività catalitica anche nell'idrogenazione di chetoni a bassa pressione di H_2 in solventi alcolici.[xx]

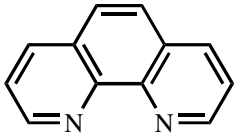
È comune convinzione che la reazione di trasferimento di idrogeno catalizzata da complessi di metalli di transizione avvenga via una specie metallo-idrurica, che reagisce con il substrato per fornire un complesso metallo-alcossido (meccanismo "inner-sphere") o una specie metallo-amide, quando è presente un gruppo NH_2 (meccanismo "outer-sphere"). Recentemente, Baratta e collaboratori hanno suggerito che con i complessi CNN tridentati di rutenio, i Ru-alcossidi sono specie chiave del ciclo catalitico del TH ed il ruolo della funzione NH_2 è quello di favorire una rete di legami ad idrogeno, implicanti l'alcossido e l'alcol.[xx] In accordo con il presente studio, che mostra che in alcol basico i cloruri **74b** e **74h** forniscono M–OR (M= Ru, Os), in equilibrio con i complessi M–H, si può dedurre che queste specie contenenti la funzione NH_2 sono implicate nel TH.[xx] In altre parole, $[MH(CNN)(P_2)]$ è una specie chiave che fornisce l'alcossido $[M(OR)(CNN)(P_2)]$, per reazione con il chetone. La successiva protonazione da parte dello *i*-propanolo porta al prodotto di riduzione e al complesso

[M(O*i*Pr)(CNN)(P_2)], il quale è in equilibrio con [MH(CNN)(P_2)] che chiude il ciclo.

L'elevata attività catalitica di questi complessi tipo *pincer*, può essere ascritta sia alla parte del complesso M–NH_2, che è coinvolta nelle interazioni a ponte di idrogeno col chetone e l'alcol, sia al sistema planare benzo[*h*]chinolinico, che appare cruciale per il facile accesso del substrato al centro metallico. In più, un'alta produttività viene aggiunta dalla combinazione del robusto *pincer* CNN con la difosfina.

SINTESI DEI COMPOSTI DEL TIPO III: 1,10-FENANTROLINE

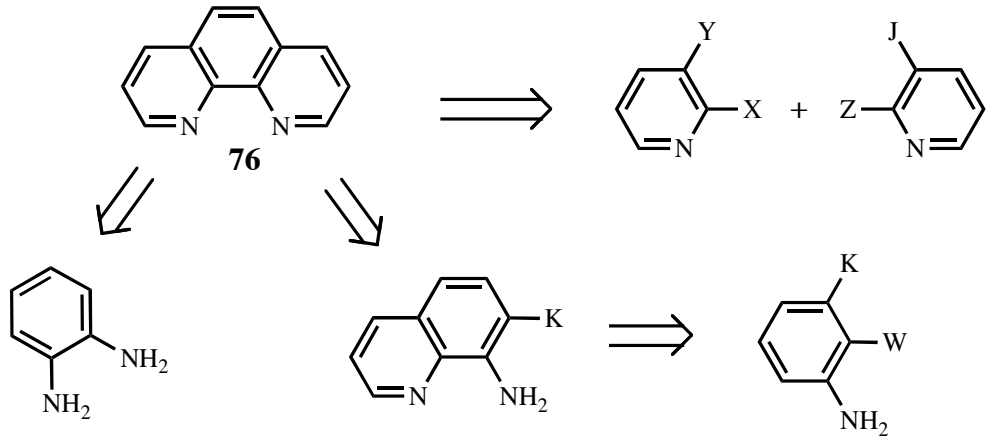
Derivati della 1,10-fenantrolina **76** devono il loro interesse alla capacità di poter dare vita ad una molititudine di composti di coordinazione con vari ioni metallici.[1] L'esteso uso di derivati fenantrolinici che viene attualmente fatto scaturisce dalle loro proprietà chelanti, redox e fotoredox, dall'attività biologica e dalla chimica supramolecolare.[2] Inoltre, questi eterocicli si sono dimostrati utili leganti per la formazione di complessi metallici utilizzati in catalisi. Tra questi, quelli derivanti da 1,10-fenantroline chirali non-raceme hanno fornito interessanti risultati stereochimici nella catalisi asimmetrica.[3]



1,10-fenantrolina **76**

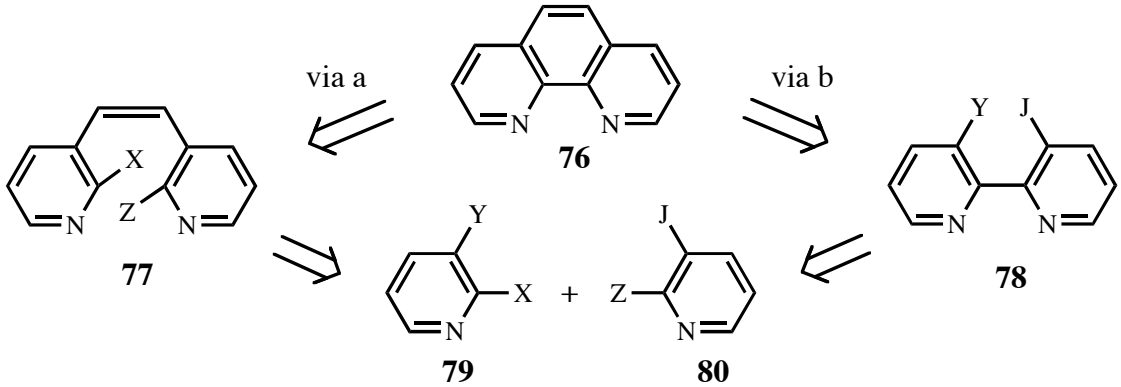
Dal momento che la 1,10-fenantrolina può essere considerata come una molecola tricliclica nella quale due anelli piridinici sono fusi su un anello centrale benzenico, per la sintesi de novo di questo eterociclo possono essere immaginate due strategie. Si potrebbe partire da un benzene opportunamente funzionalizzato su cui costruire due anelli piridinici in un solo passaggio o in sequenza via formazione di un'opportuna chinolina intermedia (Schema 23 e capitolo successivo). Alternativamente, l'anello centrale potrebbe essere sintetizzato partendo da due anelli piridinici (Schema 23). Il primo approccio è stato ampiamente utilizzato,[4] mentre il secondo è sorprendentemente sconosciuto.

Da quanto esposto brevemente appare chiaro che è di notevole interesse poter disporre di metodi alternativi a quelli riportati sino ad ora.



Schema 23

Proseguendo il nostro lavoro sulla chimica dei derivati fenantrolinici[5] abbiamo intrapreso uno studio per sintetizzare 1,10-fenantroline a partire da piridine. Nell'affrontare questo tema abbiamo pensato che avremmo potuto perseguire due strategie (Schema 24). Nel primo approccio si dovrebbe preparare un conveniente (*Z*)-1,2-di(3-piridil)alchene **77** e quindi unire le piridine (*via a* nello Schema 24). Nel secondo si dovrebbe sintetizzare un'appropriata 2,2'-bipiridina 3,3'-disostituita **78** e quindi elaborare i sostituenti in modo da formare l'anello centrale (*via b* nello Schema 24).



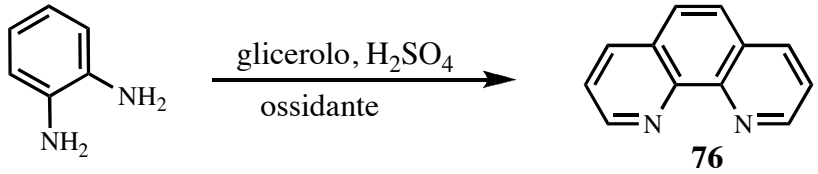
Schema 24

Costituiscono l'oggetto di questa seconda parte della tesi i risultati ottenuti affrontando la sintesi di 1,10-fenantroline a partire da piridine.

Principali sintesi di 1,10-fenantroline.

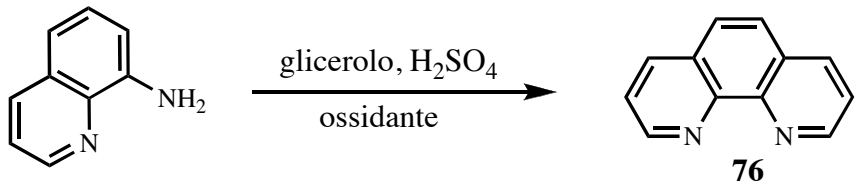
1,10-Fenantroline variamente sostituite possono essere sintetizzate modificando l'esistente struttura per mezzo di sostituzioni aromatiche di tipo elettrofilo e nucleofilo o attraverso la *de novo* costruzione dell'eterociclo. In questa sezione intendiamo fare un breve resoconto delle principali strategie che sono state utilizzate per la sintesi di 1,10-fenantroline che comportano la costruzione parziale o totale dell'eterociclo.[3,4]

Il più rapido accesso a 1,10-fenantroline è costituito dalla doppia reazione di Skraup tra la *o*-amminoanilina con glicerolo e acido solforico in presenza di un agente ossidante (Schema 25).



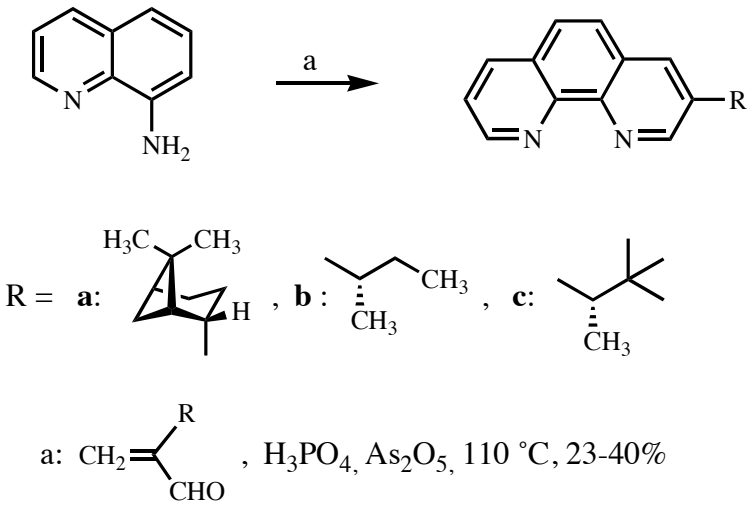
Schema 25

Allo scopo di ottenere fenantroline sostituite è stato tentato di estendere la doppia reazione di Skraup ad altri componente che non siano il glicerolo, tuttavia è apparso subito chiaro che le rese in questi casi non sono soddisfacenti. Perciò, la singola reazione di Skraup o modificazioni ed estensioni di questa (Conrad-Limpach, Doebner-Miller, ecc.) alla 8-amminochinolina è diventata la reazione di scelta (Schema 26).[4]



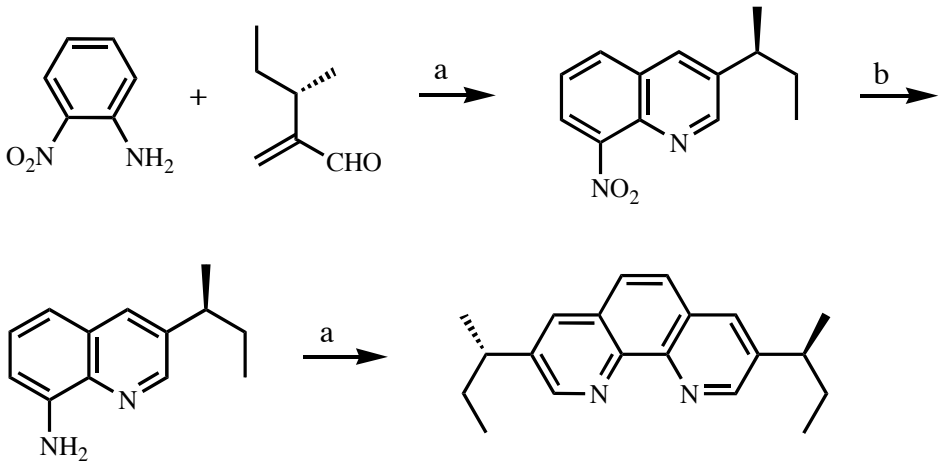
Schema 26

Nello Schema 27 è riportato un esempio dell'utilizzazione di questa strategia alla sintesi di una varietà di 1,10-fenantroline 3-sostituite chirali per reazione della 8-amminochinolina con una serie di aldeidi a-metileniche.[6]



Schema 27

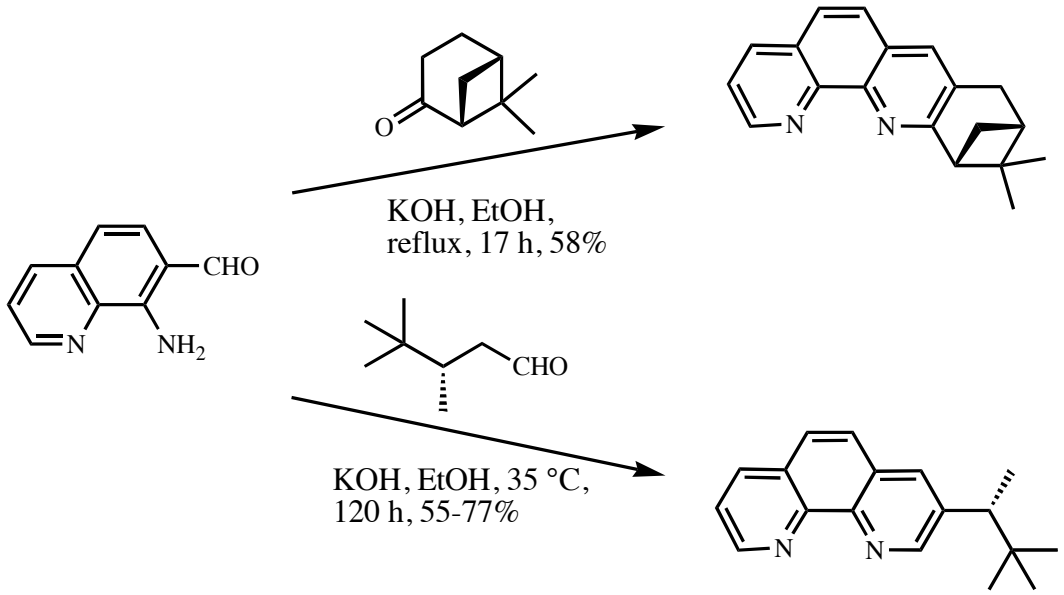
Nello Schema 28 è descritta la sintesi della fenantrolina 3,5-disostituita dotata di simmetria C_2 attraverso due consecutive reazioni tipo Doebner-Miller.[7] La necessaria 8-amminochinolina 3-sostituita è stata ottenuta in due passaggi per condensazione della 2-nitroanilina con il (*S*)-3-metil-2-metilenepentanale seguita da idrogenazione della 8-nitrochinolina ottenuta.



a: H_3PO_4, As_2O_5, 110 °C, 20 h; b: H_2, Pd/C, 3 h, 89%.

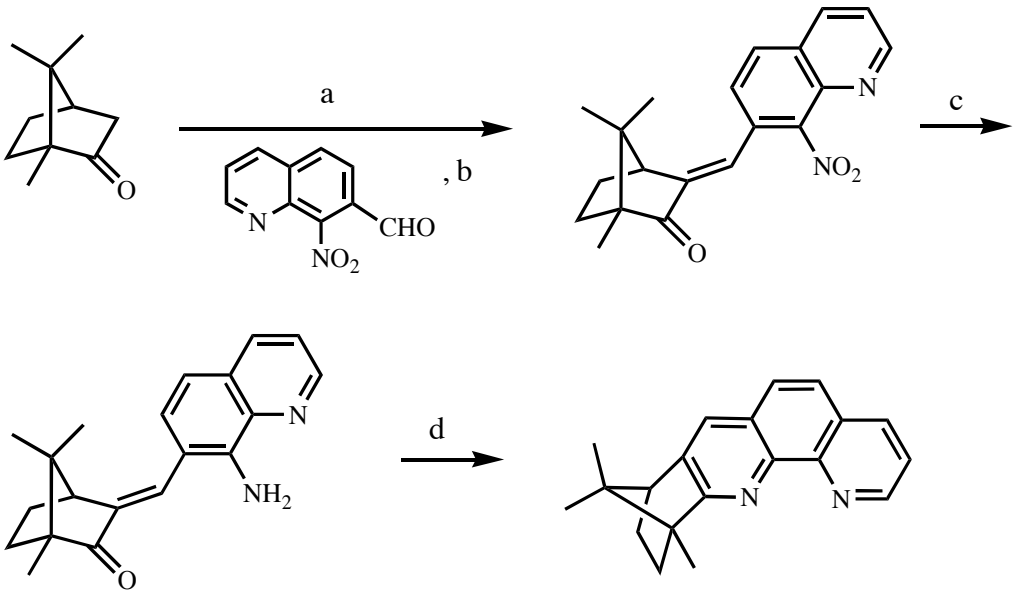
Schema 28

Un'altra reazione che si è dimostrata utile per la sintesi di fenantroline è la reazione di Friedländer in cui la 8-ammino-7-carbossichinolina è condensata con un composto carbonilico enolizabile (chetone od aldeide). Due esempi di questa reazione sono riportati nello Schema 29.[8]



Schema 29

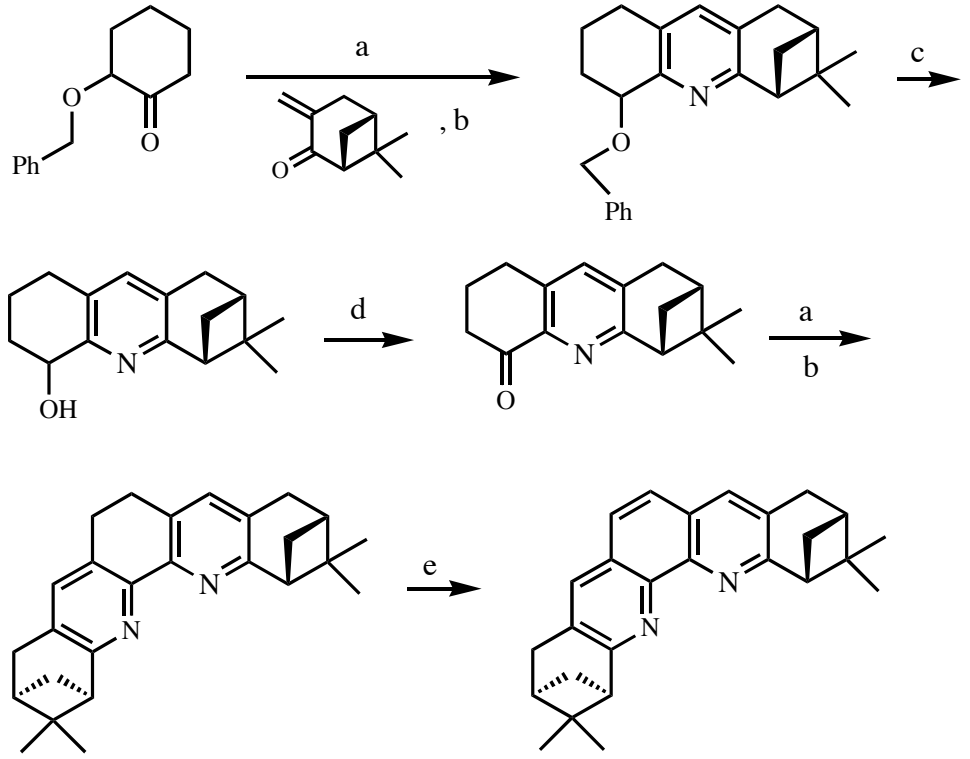
Un'interessante modifica alla reazione di Friedländer è stata escorgitata dal nostro gruppo di ricerca per ottenere la fenantrolina in cui la struttura della (*R*)-canfora è fusa alla faccia b dell'eterociclo (Schema 30).[9] In questo caso, la 7-carbossi-8-nitrochinolina è stata condensata con la canfora e quindi il gruppo nitro presente sul prodotto formatosi è stato ridotto per dare la relativa amminochinolina. Questa, per riscaldamento in carbetolo, ha infine fornito la fenantrolina.



a: LDA, THF, -78 °C, 2 h, 87 %; b: THF/HMPA (1:1), -78 °C to rt, 83%;
c: Fe, CH_3COOH, HCl; d: carbetolo, riflusso 4 h, 71%.

Schema 30

Infine descriviamo un approccio generale alla sintesi di fenantroline che permette la formazione di uno od entrambi gli anelli piridinici a partire da un nucleo centrale. In questo caso, a differenza della doppia reazione di Skraup che utilizza come composto di partenza la *o*-amminoanilina, si impiega un cicloesanone sostituito nella posizione α. Nello Schema 31 è esemplificata questa strategia che ha permesso di ottenere una fenantrolina dotata di simmetria C_2.[10]



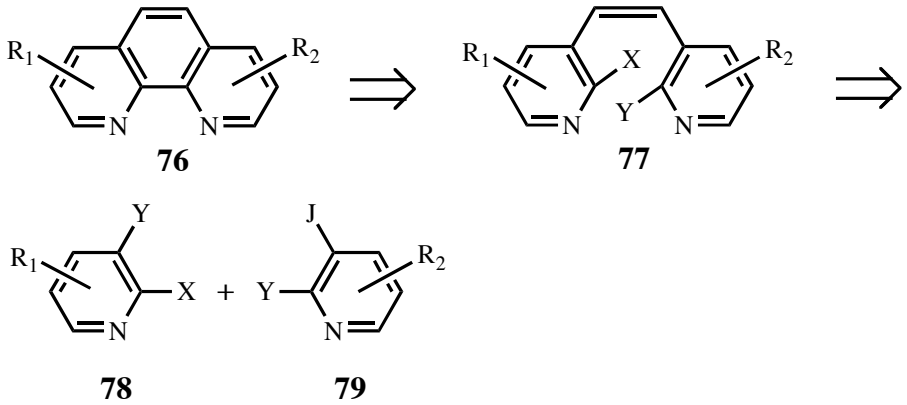
a: LDA, THF, -78 °C, 2 h; quindi da -78 °C a t.a.; b: AcOH, AcO NH_4, THF, riflusso, 2 h; c: Pd/C, MeOH, 3 atm.; d: ossidazione di Swern; e: 10% Pd/C, decalina, riflusso, 3 h

Schema 31

Analisi retrosintetica per la sintesi di 1,10-fenantroline a partire da piridine.

In questo capitolo intendiamo affrontare in maggior dettaglio le nostre strategie, tracciate a grandi linee nello Schema 24, per la sintesi di 1,10-fenantroline a partire da piridine.

Iniziamo la nostra analisi per l'ottenimento dell'eterociclo, esaminando la *via a* dello Schema 24 (riporta per chiarezza nello Schema 32 introducendo anche dei sostituenti).



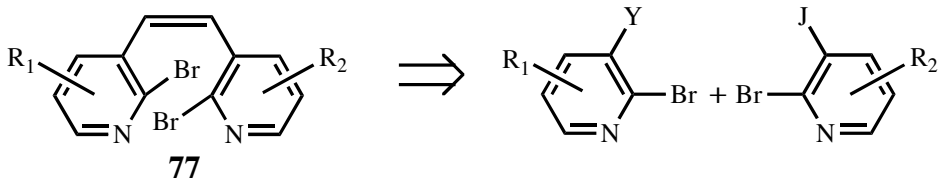
Schema 32

Appare chiaro che i punti cruciali del progetto sono due. Esaminando l'ultimo passaggio ci si chiede quale debba essere il sostituente X più adatto per ottenere la formazione dell'anello benzenico centrale attraverso una reazione di coupling intramolecolare. Dal momento che a nostra conoscenza non sono stati riportati casi di coupling intramolecolare di piridine, abbiamo esaminato quanto riportato in letteratura per lo homocoupling di piridine. I dati riportati sembrano indicare che in questa reazione la reattività degli alogenuri segue il seguente ordine I>Br>Cl. Tuttavia, la facilità di preparazione di 2-alogenopiridine segue l'ordine inverso Cl>Br>I. Su queste basi abbiamo pensato che un giusto compromesso potesse essere quello di utilizzare come sostituente il bromo.

Bisogna per correttezza osservare che un altro gruppo ampiamente utilizzato con successo nelle reazioni di coupling di piridine è il triflato (X = OTf) che tuttavia abbiamo scartato dal momento che questo gruppo o il suo genitore OH ci avrebbe creato problemi sia nella sintesi delle piridine di partenza e

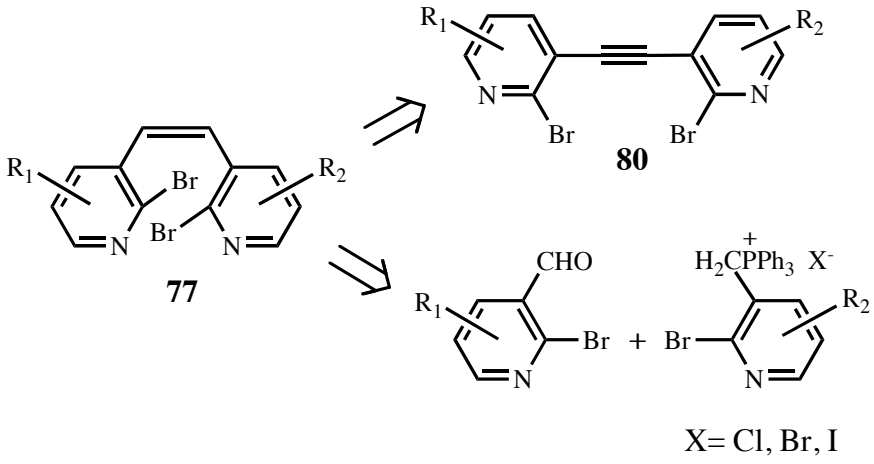
nella stessa reazione di formazione del legame etilenico.

Definito il sostituente X sull'anello piridinico, rivolgiamo l'attenzione alla sintesi dell'alchene **77** a partire da 2-bromopiridine (Schema 33).



Schema 33

Appare evidente che l'alchene **77** non solo debba essere formato da due piridine ma deve avere la ben definita stereochimica *cis*. In altre parole la sintesi di **77** a partire da due piridine deve essere stereoselettiva. Tra le sintesi stereoselettive di (*Z*)-alcheni, due sono sicuramente quelle più importanti e cioè l'idrogenazione catalitica di alchini e la reazione di Wittig di non-stabilizzate ilidi di fosforo (Schema 34). Noi abbiamo esaminato entrambe le possibilità.

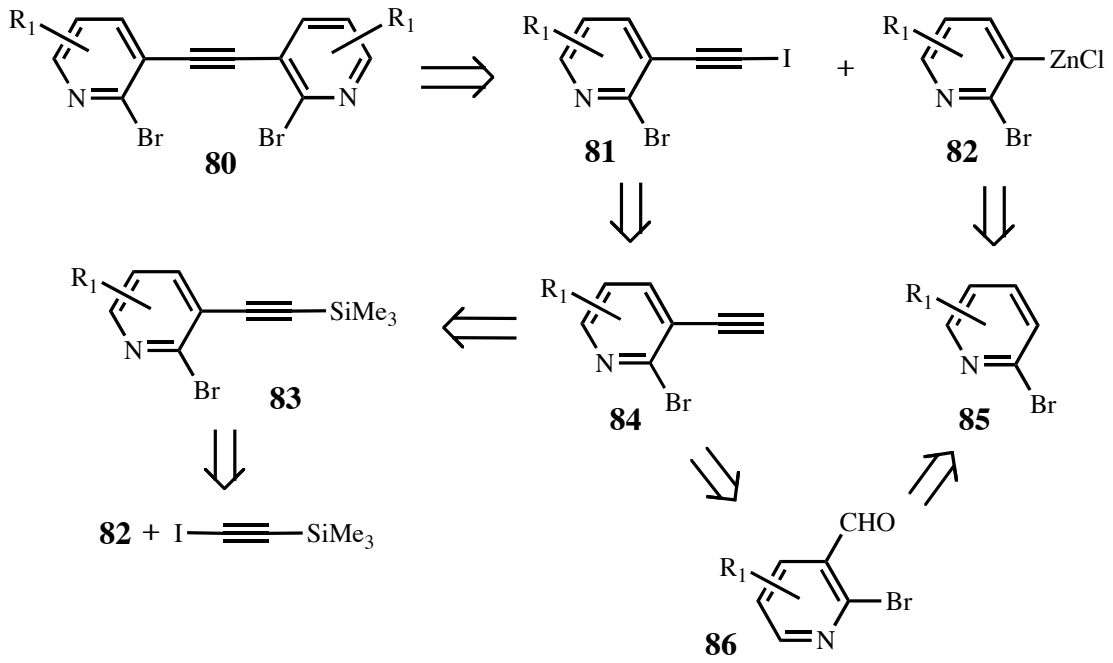


Schema 34

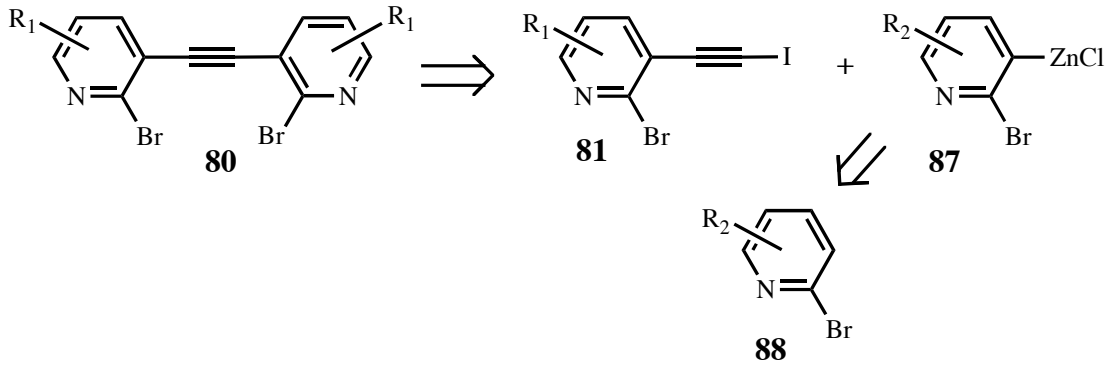
Bisogna inoltre notare che restando invariato lo schema generale (Schema 34), la modalità per perseguirlo possono cambiare a secondo che la fenantrolina sia simmetrica o meno. Infatti, sebbene rimangono invariate le modalità del coupling intramolecolare, cambiano (aumentando) le possibilità di formazione del doppio legame etilenico a partire dalle opportune piridine. Così ad esempio nello Schema 34, pur mantenendo invariata la struttura base delle due piridine per la reazione di Wittig, i due sostituenti R_1 e R_2 sugli anelli piridinici possono essere scambiati in funzione della facilità della loro

preparazione.

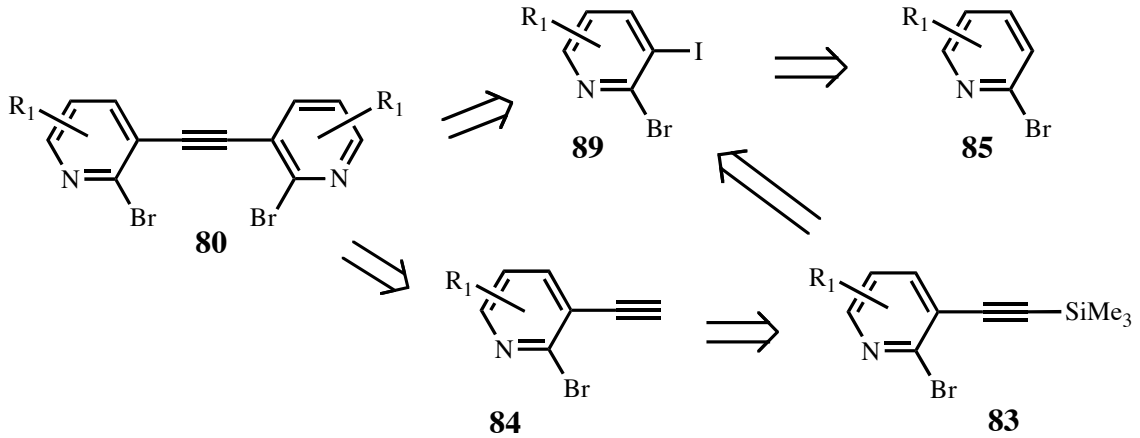
Negli Schemi 35 e 36 sono riportate le nostre analisi retrosintetiche per la sintesi del dipiridilacetilene **80**, rispetivamente nel caso in cui questo sia C_2-simmetrico o non. Negli Schemi 37 e 38 sono riportate altre varianti per la sintesi di **80**. Tutte le sintesi hanno in comune la 2-bromopiridina come composto di partenza ed il fatto che le reazioni di alchinilazione sono basate sulla reazione di Sonogashira (Pd(0), CuI, base) (**80** da **81** nello Schema 35 e nello Schema 36) o modificazioni di questa (**80** da **89** nello Schema 37).



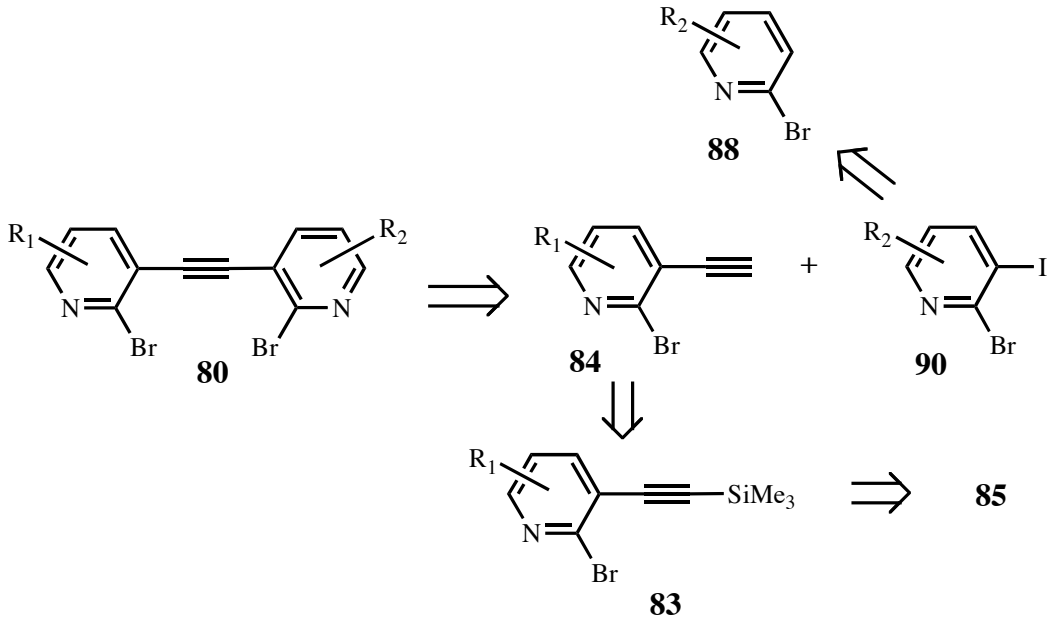
Schema 35



Schema 36

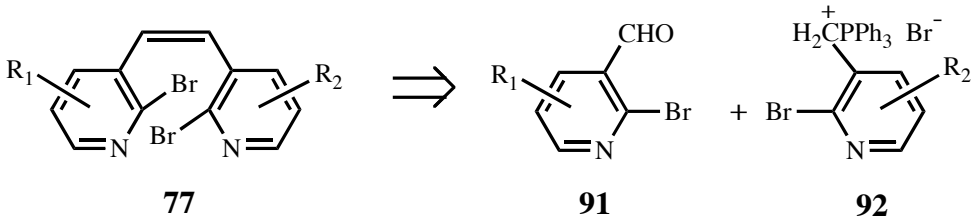


Schema 37



Schema 38

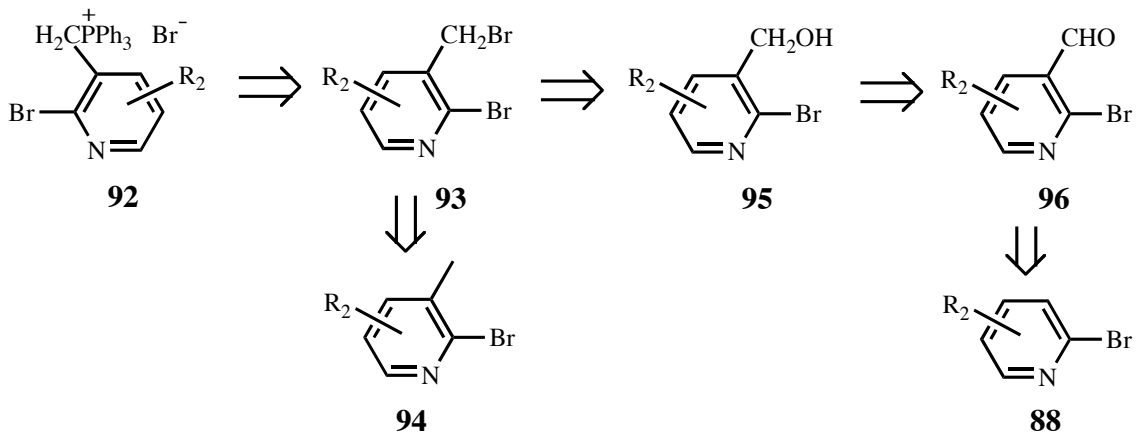
Poiché è riportato che la reazione di Wittig di non-stabilizzate ilidi di fosforo con composti carbonilici conduce prevalente alla formazione dell'alchene avente configurazione *Z*, abbiamo immaginato che **77** avrebbe potuto essere preparato per reazione dell'aldeide **91** con il sale di fosfonio **92** (Schema 39) entrambi ottenibili da una 2-bromopiridina (Schema 40).



Schema 39

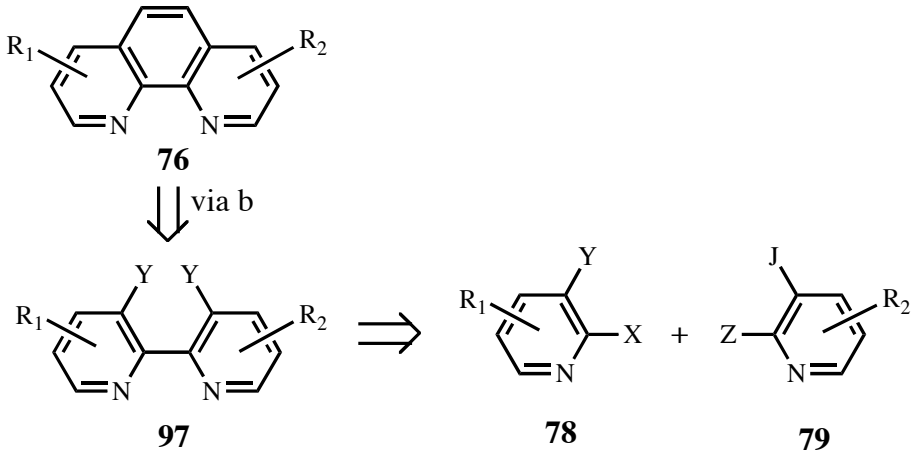
Interessantemente, quando **77** è C_2-simmetrico ($R_1 = R_2$) il sale di fosfonio

può essere ottenuto dall'aldeide **91** (Schema 39). Alternativamente, in relazione alle caratteristiche del sostituente R_1, il sale di fosfonio potrebbe essere preparato dalla 2-bromo-3-metilpiridina opportunamente sostituita (Schema 40).



Schema 40

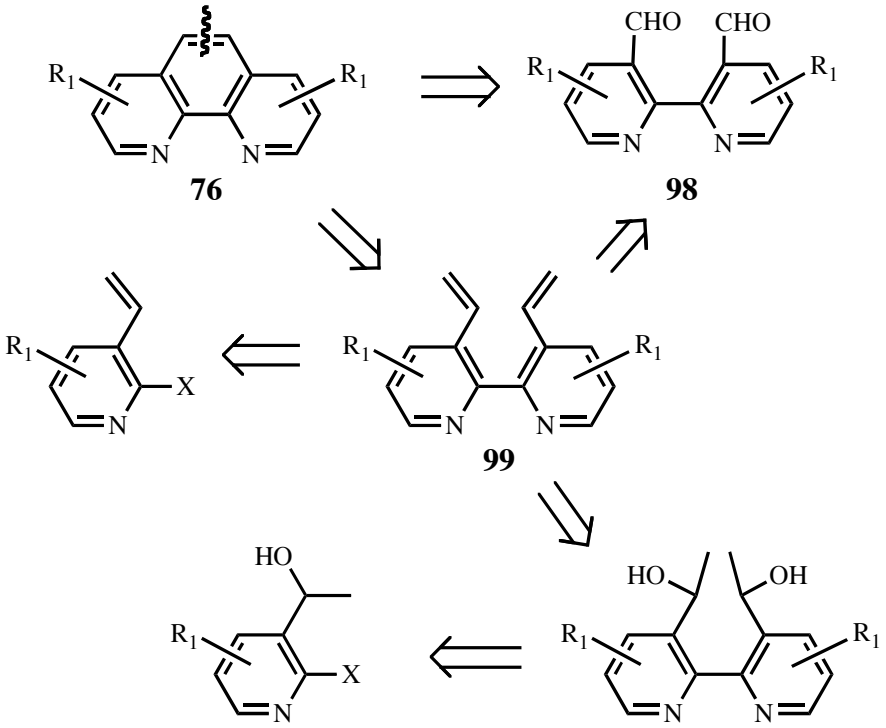
Passiamo ora ad esaminare la sintesi di 1,10-fenantroline secondo la *via b* dello Schema 24 (riporta per chiarezza nello Schema 41).



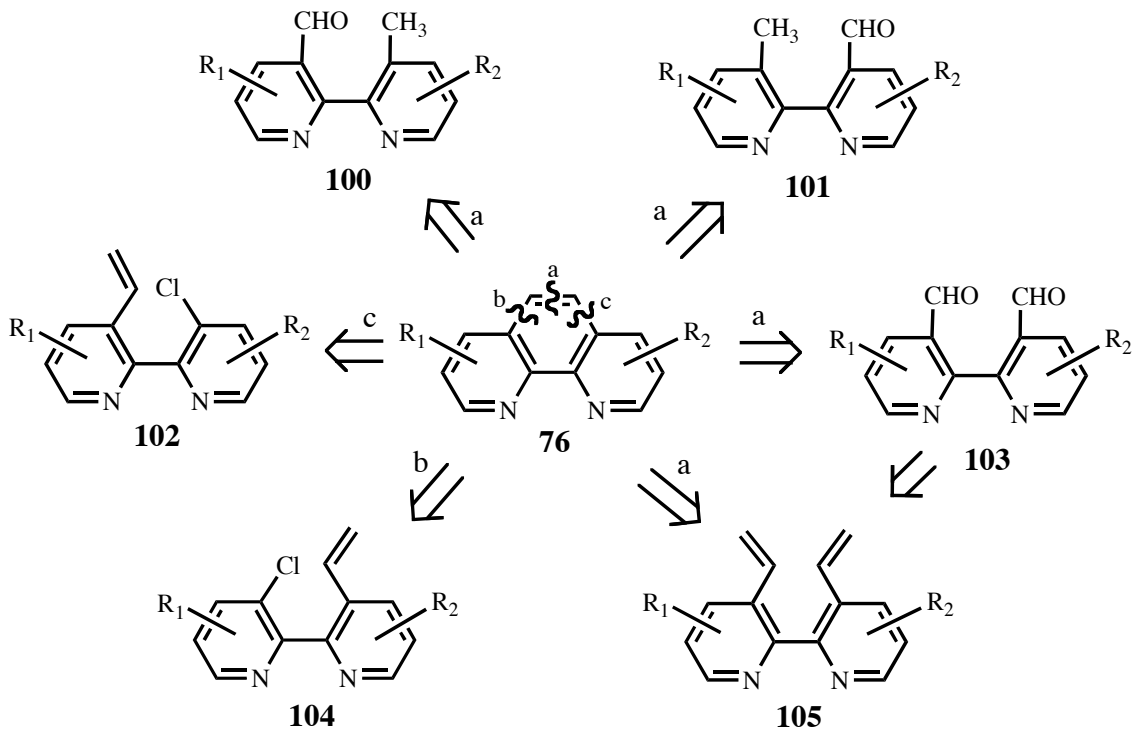
Schema 41

In questo caso, pur rimanendo invariato lo schema generale (Schema 41), la modalità per perseguirlo cambia profondamente a secondo che la fenantrolina sia simmetrica ($R_1 = R_2$) o meno ($R_1 \neq R_2$). Infatti, non solo varia il tipo di accoppiamnento tra le due piridine (homo o heterocoupling) ma, allo stesso tempo, potrebbero essere differenti le modalità di formazione del doppio legame in posizione 5,6 dell'anello fenantrolinico e quindi le caratteristiche dei due gruppi Y e J presenti nei due anelli piridinici.

Per rendere il problema più chiaro prendiamo in considerazione i due casi distintamente. Per sintetizzare una fenantrolina simmetrica la maniera più semplice e quella di accoppiare tra loro due piridine uguali e quindi provvedere alla formazione del legame etilenico (non si può escludere la possibilità di ottenere una fenantrolina simmetrica a partire da due diverse piridine. In questo caso tuttavia, differirebbero sia il modo di accoppiamento delle piridine che quello di formazione del legame etilenico; *vedi infra*).
L'analisi retrosintetica ci ha portato ad intravvedere due reazioni per la formazione del ciclo fenantrolinico. Vale a dire la reazione di McMurry intramolecolare tra due aldeidi o la reazione di Grubbs intramolecolare tra due olefine terminali. Si può notare che quest'ultima diolefina può essere preparata dalla stessa dialdeide (Schema 42).



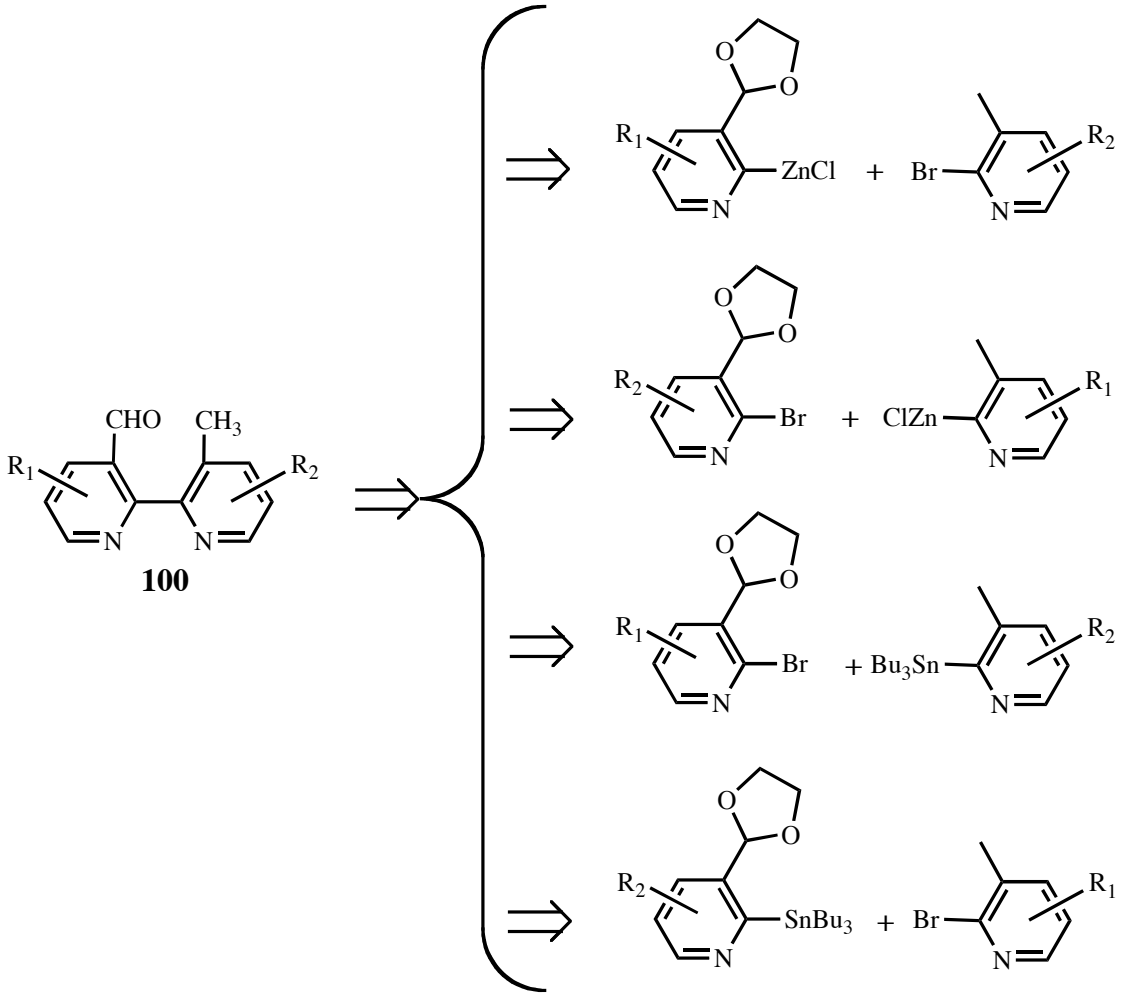
Schema 42



Schema 43

Nel caso di fenantroline non simmetriche le modalità di formazione del nucleo centrale sono indubbiamenti superiori (Schema 43). Infatti, a parità di modalità di coupling le possibilità possono raddoppiare (ad esempio **100** versus **101**, Schema 43).

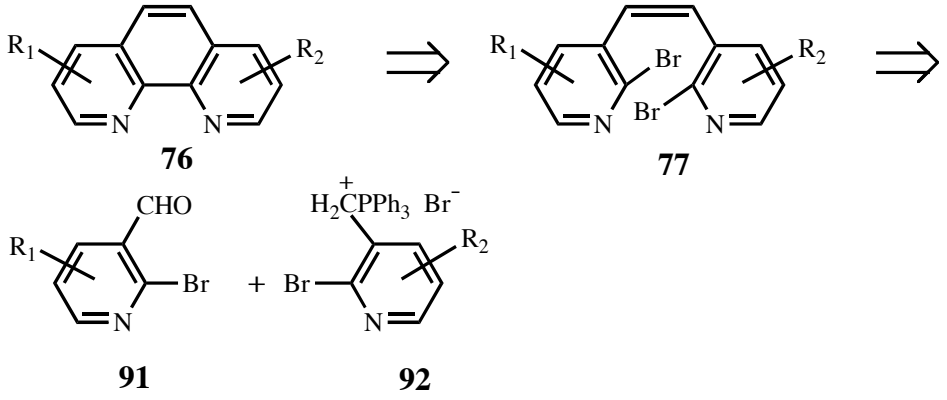
D'altra parte, l'accoppiamento di piridine diverse (*heterocoupling*) allo scopo di ottenere le bipiridine corrispondenti (come **100-105** nello Schema 43) appare oggettivamente più complicato e perciò più difficilmente generalizzabile. Ad esempio di ciò, riportiamo nello Schema 44 un possibile approccio alla sintesi della bipiridina **100**.



Schema 44

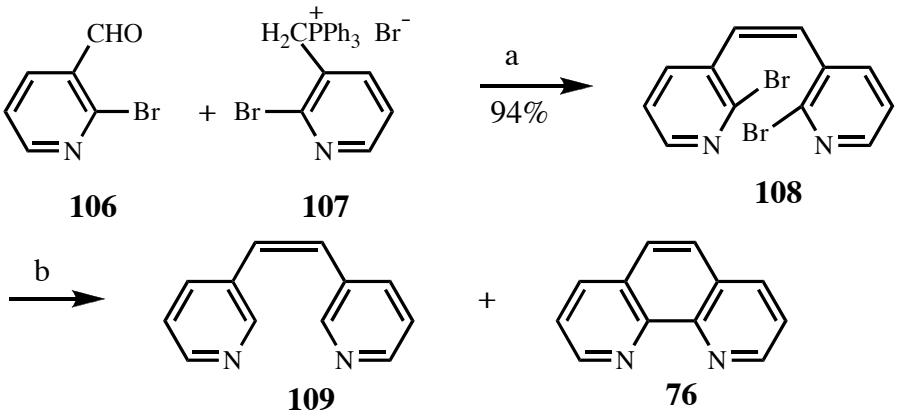
RISULTATI E DISCUSSIONE

Iniziando il nostro studio sulla sintesi di fenantroline a partire da piridine, abbiamo valutato la *via a* descritta nello Schema 23.



Schema 45

Per verificare la fattibilità di questo progetto abbiano deciso di sintetizzare l'alchene **108**, cioè il più semplice esponente degli alcheni di tipo **77** ($R_1 = R_2$ = H nello Schema 45), tramite la reazione di Wittig tra la 2-bromonicotinaldeide **106** ed il sale di fosfonio **107** derivante dalla 2-bromo-3-bromometilpiridina (per la sintesi di questi reagenti *vedi infra*). Conducendo la reazione di Wittig in condizioni classiche (1.2 equiv. di **107**, 2.2 equiv. di $KOBu^t$, THF, temperatura ambiente, 18 ore) si è ottenuto l'atteso alchene **106** con elevata resa (94%) e stereoselettività (rapporto isomerico *Z/E*=9/1) (Schema 46).



a: $KOBu^t$, THF, t.a., 18 ore; b: Tabella 1

Schema 46

Avendo ottenuto l'alchene *cis* desiderato abbiamo esaminato la reazione di coupling intramolecolare impiegando una serie di sistemi catalitici basati su

complessi di Nickel(0) e Palladio(0) che sono stati utilizzati con successo per il coupling intermolecolare di 2-alogenopiridine[11-15] (Tabella 5). Tra questi sistemi solo quello che utilizza $Pd(PPh_3)_4$ in presenza di $(Me_3Sn)_2$ ha fornito la desiderata fenantrolina. Tuttavia, la resa di questa reazione è stata bassa (22%) a causa dell'ottenimento di una notevole quantità (66%) di (*Z*)-1,2-di(3-piridil)etene **109** che si è formato per debromurazione di **108**. Alcuni tentativi di ridurre la quantità di prodotto di dealogenazione riducendo la temperatura di reazione sono risultati infruttuosi.

A questo punto abbiamo deciso di provare la reazione di Ullmann che prevede il riscaldamento di un alogenuro arilico in presenza di rame metallico o di ioduro di rame.[16] Riscaldando a temperartura di riflusso una soluzione di **108** in *N*,*N*-dimetilformammide (DMF) con rame in polvere si osserva la scomparsa di **108** (5 ore) e la formazione di un nuovo composto. Noi siamo rimasti gradevolmente compiaciuti nel trovare che questo prodotto è la fenantrolina **76** che è stata isolata con una resa del 50%. Ottimizzazione della reazione, rivolta soprattutto al recupero del prodotto di reazione ci ha permesso di incrementare la resa della fenantrolina sino al 67%.

Avendo ora a disposizione un metodo sufficientemente efficace e molto economico per la formazione dell'anello benzenico centrale della fenantrolina abbiamo deciso di determinarne la validità estendendo questo protocollo ad una serie di fenantroline diversamente sostituite (Tabella 7).

Per ottemperare a questo compito abbiamo preparato le 2-bromo-3-carbossipiridine **110a**,**b** ed i sali di fosfonio derivanti dalla 2-bromo-3-bromometil-6-metilpiridina e 2-bromo-3-bromometilchinolina.

Le bromoaldeidi sono state preparate seguendo diversi approcci sintetici in funzione della loro struttura e dell'accessibilità dei composti di partenza.

Tabella 5. *Coupling* intramolecolare di **108**.

Reagente (riferimenti)	Procedura[a]	Temperatura (°C)	Tempo di reazione (ore)	Resa di **76** (%)
$NiCl_2$, Zn, PPh_3 (11)	A	riflusso	24	0
$Ni(CO)_2(PPh_3)_2$ (12)	B	70	24	0
$Pd(PPh_3)_4$, $(Me_3Sn)_2$ (13)	C	100 or 80	24	22

$Pd(PPh_3)_4$, $(Me_3Sn)_2$ (13)	D	riflusso	24	20
$Pd(OAc)_2$, Bu_4NBr (14)	E	115	48	0
Pd/C, HCOONa (15)	F	riflusso	168	0
Cu (16)	G	riflusso	5	67

[a]Procedura A: $NiCl_2.6H_2O$ (0.5 mmol), PPh_3 (2 mmol) e Zn in polvere (0.5 mmol) in DMF (2.5 mL) furono riscaldati a 60 °C per 1 ora sotto argon; quindi **31** (0.55 mmol) fu aggiunto e la mistura fu riscaldata a 70 °C. Procedura B: **31** (0.5 mmol) e $Ni(CO)_2(PPh_3)_2$ (0.0135 mmol) in toluene/DMF=1/1 (1.5 mL) furono riscaldati a 70 °C sotto argon.

Procedura C: **31** (0.5 mmol), $Pd(PPh_3)_4$, (0.05 mmol) e $(Me_3Sn)_2$ (0.6 mmol) in diossano (2 mL) furono riscaldati in un tubo chiuso.

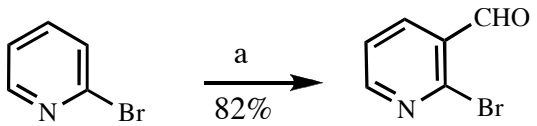
Procedura D: **31** (0.5 mmol), $Pd(PPh_3)_4$, (0.05 mmol) e $(Me_3Sn)_2$ (0.05 mmol) in benzene (5 mL) furono riscadati a riflusso sotto argon.

Procedura E: **31** (0.5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.025 mmol), Bu_4NBr (0.25 mmol) e K_2CO_3 (0.5 mmol) in DMF (1 ml) furono agitati sotto argon a 115 °C per alcuni minuti, quindi fu aggiunto isopropanolo (0.5 mmol) ed il riscaldameno fu continuato.

Procedura F: **31** (0.5 mmol), 10% Pd/C (3 mg), HCOONa (0.062 mmol), $BnNEt_3Cl$ (0.0062 mmol) in H_2O (1,6 ml) e 10M NaOH (0.45 ml) furono riscaldati a riflusso per 7 giorni.

Procedura G: **31** (0.1 mmol) e Cu (0.56 mmol) in DMF (2 mL) furono riscaldati a riflusso sotto argon.

La più semplice aldeide **106** è stata ottenuta dalla 2-bromopiridina **15** via *orto*-metallazione con litiodiisopropilammide (LDA) a -78 °C, seguita da trattamento con *N*,*N*-dimetilformammide (Schema 47).



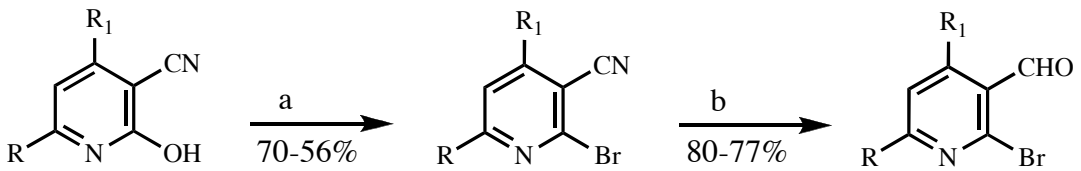
15 **106**

a: LDA, THF, -78 °C, quindi DMF.

Schema 47

Per la sintesi delle piridine 2-bromo-3-carbossi-6-metilpiridina **110a** e 2-bromo-3-carbossi-4,6-dimetilpiridina **110b** abbiamo utilizzato come

composti di partenza la 3-ciano-2-idrossi-6-metilpiridina **111a** e 3-ciano-2-idrossi-4,6-dimetilpiridina **111b**, dal momento che queste piridine sono composti commerciali. Le idrossipiridine sono state convertite nei corrispondenti bromuri **112a** e **112b** per trattamento con Bu_4NBr e P_2O_5 in toluene a riflusso con una resa rispettivamente del 70 e 56%. Infine, il gruppo ciano è stato ridotto ad aldeide per trattamento con diisobutilalluminioidruro (DIBAL) in CH_2Cl_2 a –78 °C (80-77% di resa) (Schema 48).



111a,**b** **112a**,**b** **110a**,**b**

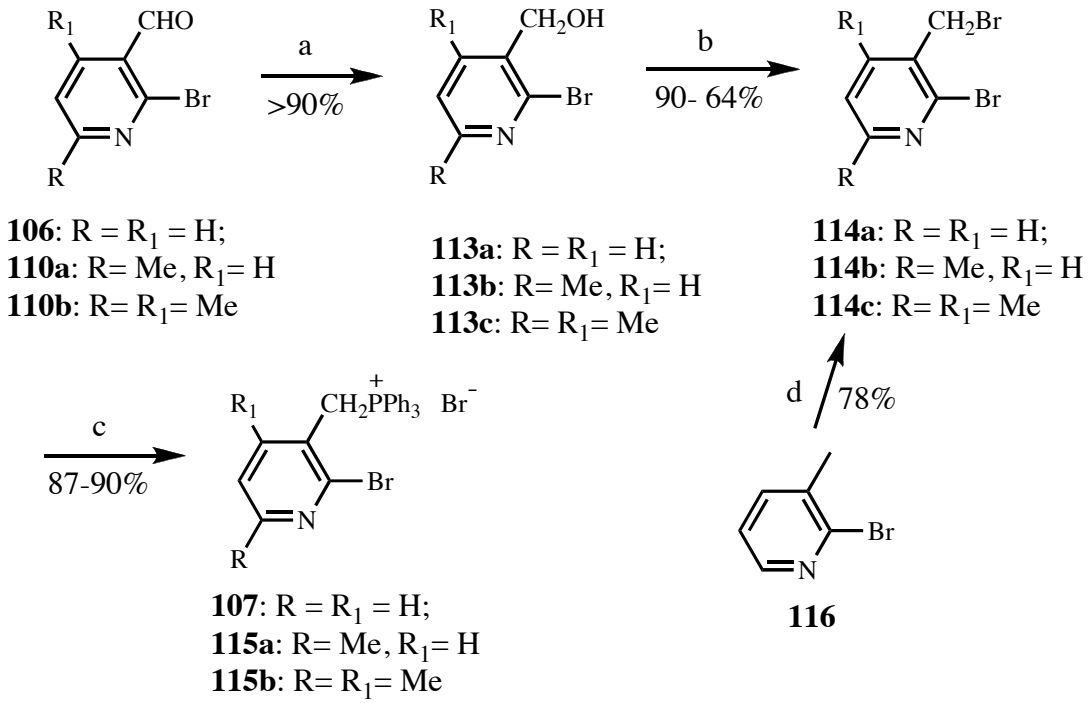
a: R = Me, R_1 = H; **b**: R = R_1 = Me

a: Bu_4NBr, P_2O_5, toluene, riflusso, 4 ore; b: DIBAL, CH_2Cl_2, -78 °C, 4 ore quindi lentamente a -10 °C.

Schema 48

Per la sintesi dei sali di fosfonio abbiamo utilizzato una strategia che utilizza le aldeidi **106** e **110a**,**b** come composti di partenza (Schema 49). Il gruppo aldeidico è stato ridotto con $NaBH_4$ per dare i relativi alcoli (resa >90%) che, per trattamento con CBr_4 in CH_2Cl_2 o PBr_3, hanno fornito i corrispondenti bromuri in 64-90% di resa. Questi alogenuri sono stati infine convertiti nei sali di fosfonio per riscaldamento con un eccesso di trifenilfosfina in tetraidrofurano.

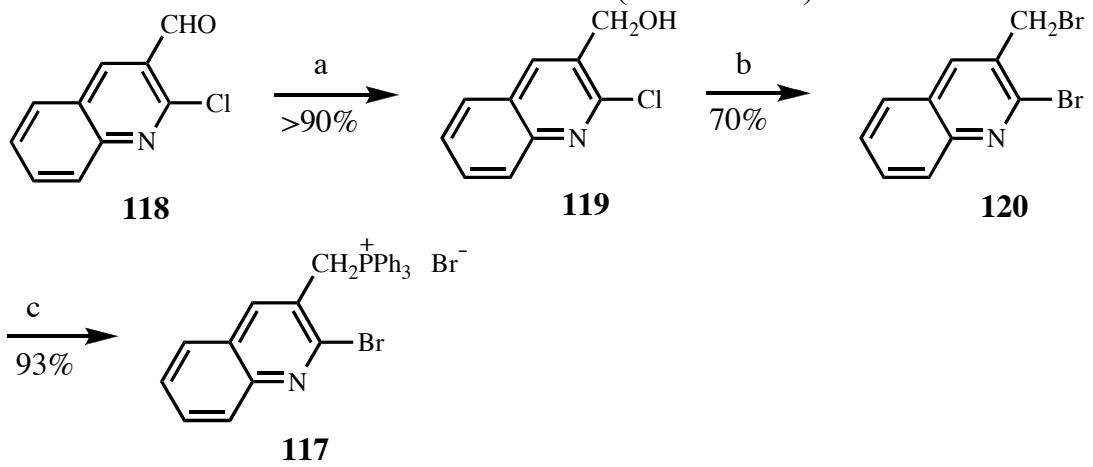
La 2-bromo-3-bromometilpiridina **114a** è stata anche preparata per trattamento della 2-bromo-3-metilpiridina **116**, composto commerciale, con *N*-bromosuccinnimide in CCl_4 a riflusso (78% di resa) (Schema 49).



a: $NaBH_4$, MeOH, t.a; b:CBr_4, PPh_3, CH_2Cl_2, -10 °C oppure PBr_3, 100 °C, 2 ore; c: PPh_3, THF, riflusso, 24-60 ore; d: NBS, CCl_4, riflusso, 48 ore.

Schema 49

Il sale di fosfonio **117** è stato invece ottenuto a partire dalla 2-cloro-3-carbossichinolina **118**, composto commerciale, il cui gruppo aldeidico è stato ridotto con $NaBH_4$ per dare l'alcool **119** con una resa maggiore del 90% (Schema 50). Questo alcool è stato quindi direttamente convertito nel dibromuro **120** per trattamento con PBr_3 a 100 °C per 12 ore (73% di resa). Infine, il sale di fosfonio **117** è stato ottenuto per riscaldamento con un eccesso di trifenilfosfina in tetraidrofurano (93% di resa).

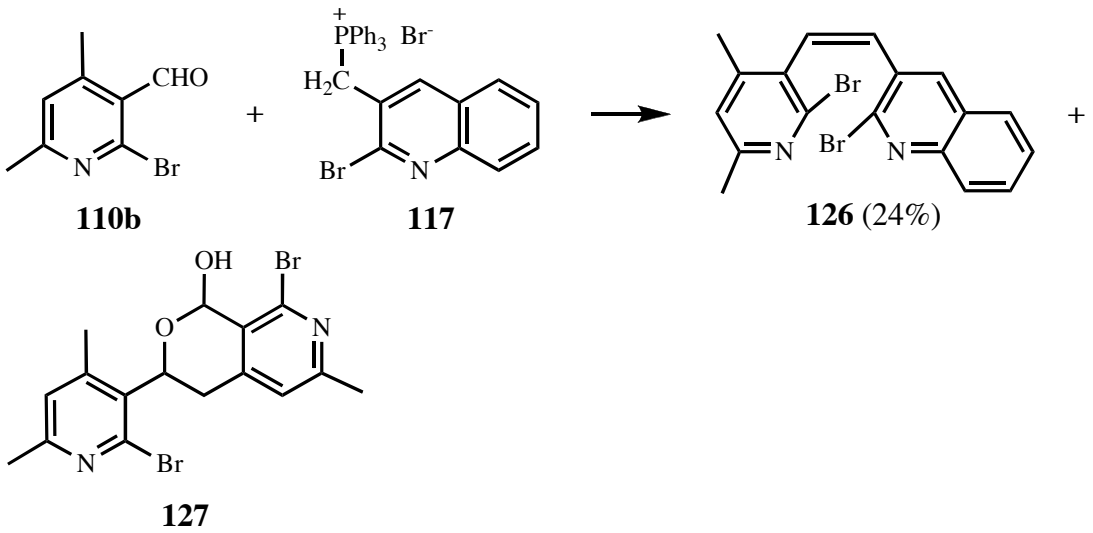


a: $NaBH_4$, MeOH, t.a.; b: PBr_3, 100 °C, 12 ore; c: PPh_3, THF, riflusso

Schema 50

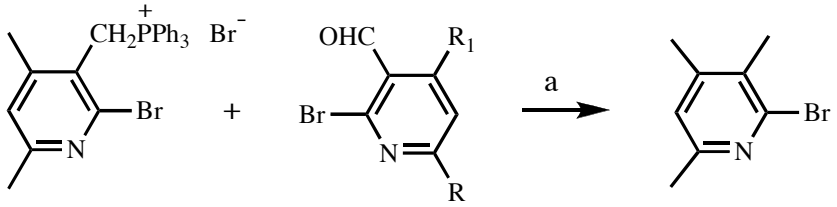
Le reazioni di Wittig tra le tre aldeidi **110a**,**b** ed i sali di fosfonio **115a** e **117**, condotte in condizioni classiche (1.2 equiv. di sale di fosfonio, 2.2 equiv. di $KOBu^t$, temperatura ambiente per 18 ore), hanno fornito gli attesi alcheni con rese buone (65-97%) con un'unica eccezione nel caso dell'alchene **126** che è stato isolato con una resa del 32%. La bassa resa osservata in questa circostanza è dovuta alla formazione di una quantità rilevante di un prodotto che abbiamo identificato come 8-bromo-3-(2-bromo-4,6-dimetillpiridin-3-il)-6-metil-3,4-diidro-1*H*-pirano[3,4-*c*]piridin-1-olo **127** (Schema 51). Questo composto si è formato per iniziale deprotonazione del gruppo metilico in posizione 4 della piridina **110b** che quindi attacca il gruppo aldeidico di un'altra molecola di **110b** con formazione di un alcolato intermedio che infine ciclizza con formazione d'emiacetale **127**.

La stereoselettività è risultata essere dipendente dalla struttura sia dell'aldeide che del sale di fosfonio. Il rapporto isomerico *Z/E* è risultato essere sempre maggiore di 9/1 eccetto che nei casi di **123** e **124** che sono stati ottenuti con un rapporto isomerico rispettivamente di 74/26 e 67/33 (Tabella 6). Le miscele di alcheni così ottenute sono state usate nel passaggio successivo senza ulteriori purificazioni, eccetto che nel caso di **126** i cui isomeri sono stati separati per cromatografia su colonna.



Schema 51

Oltre ai sali di fosfonio riportati nella Tabella 6 abbiamo anche provato ad utilizzare nella reazione di Wittig il sale di fosfonio **115b**. Tuttavia, tentativi di condensare **115b** sia con l'aldeide **110a** che **110b** hanno portato in entrambi i casi alla formazione della 2-bromo-3,4,6-trimetilipiridina che deriva dalla riduzione di **115b** con perdita del gruppo fosfinico (Schema 52).



115b **110a**,**b**

a: R = Me, R_1 = H; **b**: R = R_1 = Me

a: KOBu^t, THF, t.a., 18 ore.

Schema 52

Tabella 6

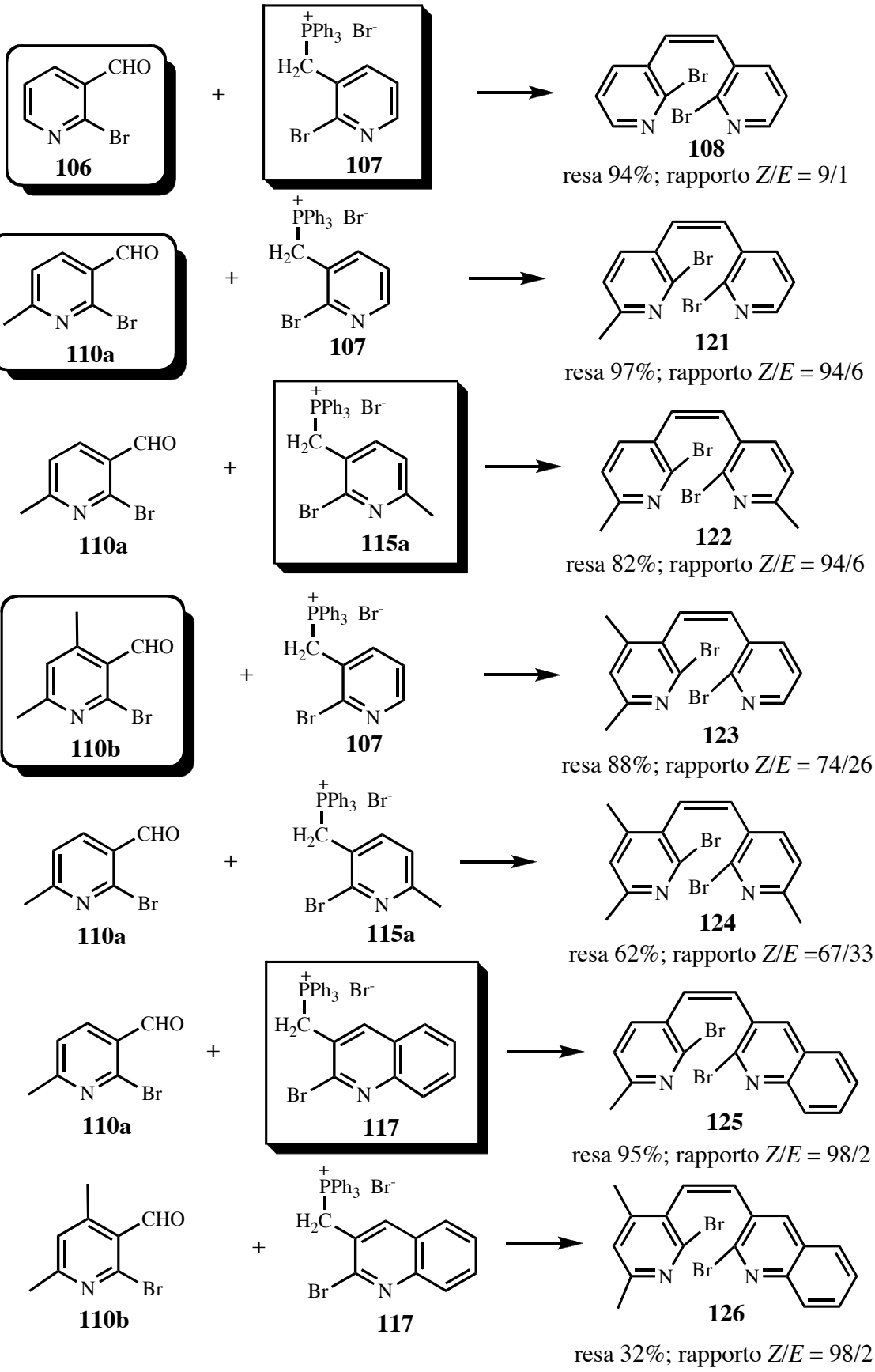
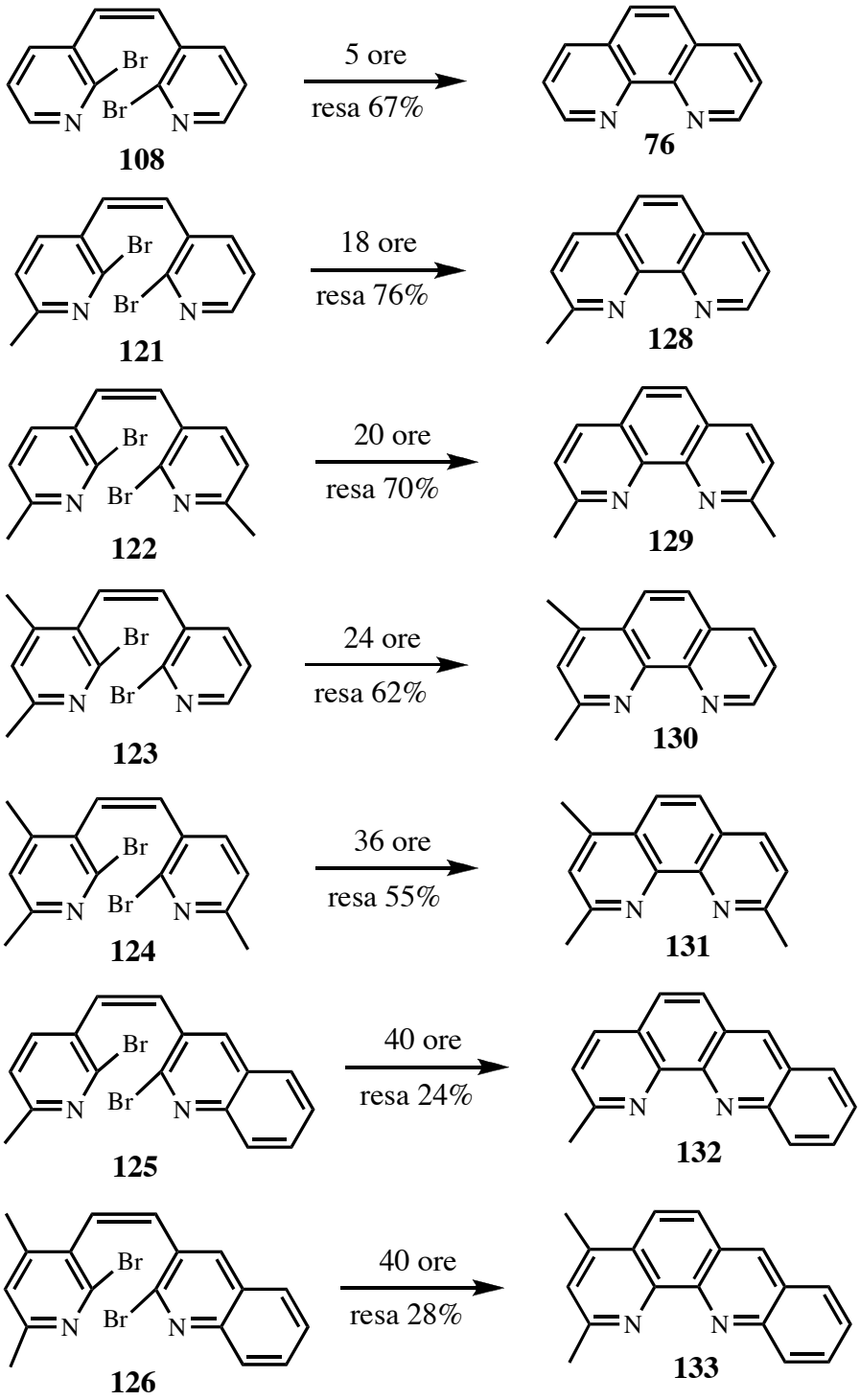

106
107
108
resa 94%; rapporto Z/E = 9/1
110a
107
121
resa 97%; rapporto Z/E = 94/6
110a
115a
122
resa 82%; rapporto Z/E = 94/6
110b
107
123
resa 88%; rapporto Z/E = 74/26
110a
115a
124
resa 62%; rapporto Z/E =67/33
110a
117
125
resa 95%; rapporto Z/E = 98/2
110b
117
126
resa 32%; rapporto Z/E = 98/2

Tabella 7a

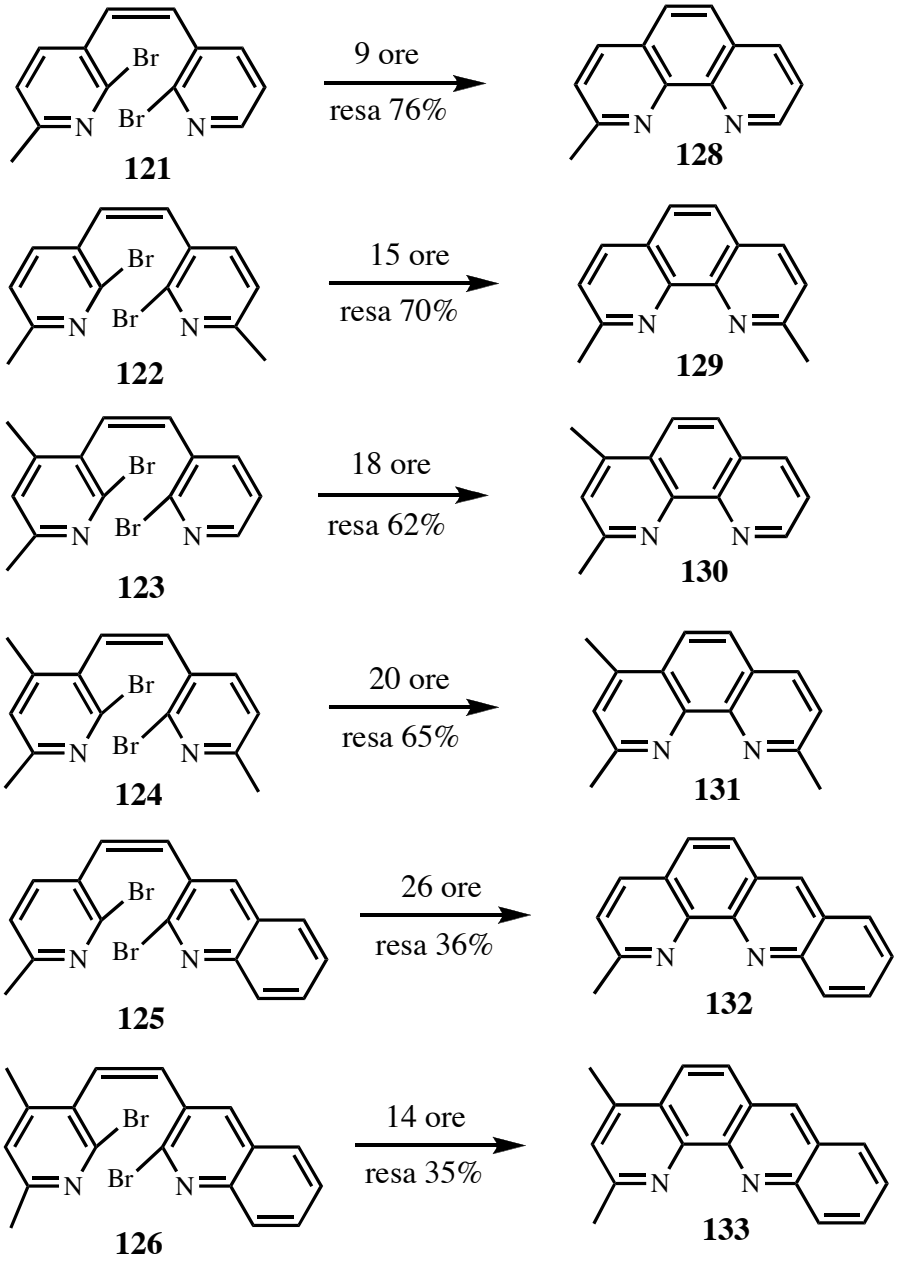


Gli alcheni **121-126** sono stati sottoposti a *coupling* intramolecolare per riscaldamento a temperartura di riflusso in una soluzione di DMF in presenza di Cu in polvere. I tempi necessari per la completa conversione dell'alchene e le rese delle fenantroline ottenute sono riportate nella Tabella 7a. Le rese variano tra 24% nel caso dell'alchene **125** a 76% nel caso di **121**.

Nella speranza di abbreviare i tempi di conversione degli alcheni **121-126**

nelle corrispondenti fenantroline rispetto a **108**, i *coupling* intramolecolari degli alcheni **121-126** sono stati condotti alla temperatura di riflusso dell'1-metil-2-pirrolidone (NMP), in presenza di Cu in polvere (Tabella 7b).

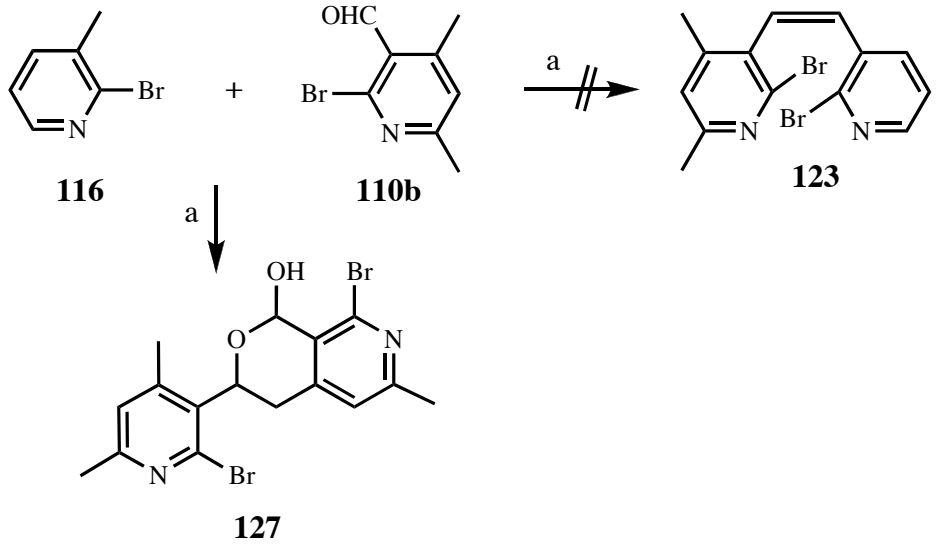
Tabella 7b



Siamo stati gratificati nello scoprire che si era verificato un incremento sia nella velocità di reazione, sia nella resa (Tabella 7b).

Allo scopo di ottenere piridil-alcheni non-simmetrici come l'alchene **123** in maniera più diretta abbiamo anche fatto alcuni tentativi per condensare la 2-bromo-3-metilpiridina **116** con l'aldeide **110b**. Sfortunatamente la reazione ha dato un'intrattabile miscela di prodotti da cui siamo riusciti ad isolare

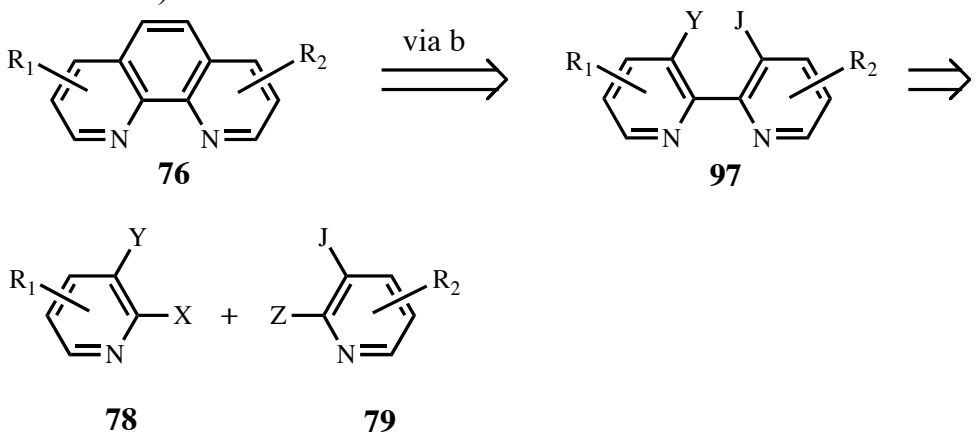
solamente l'emichetale **127**.



a: **116**, LDA, THF, -78 °C, 1 ora, quindi **110b** da - 78 °C a t.a.

Schema 53

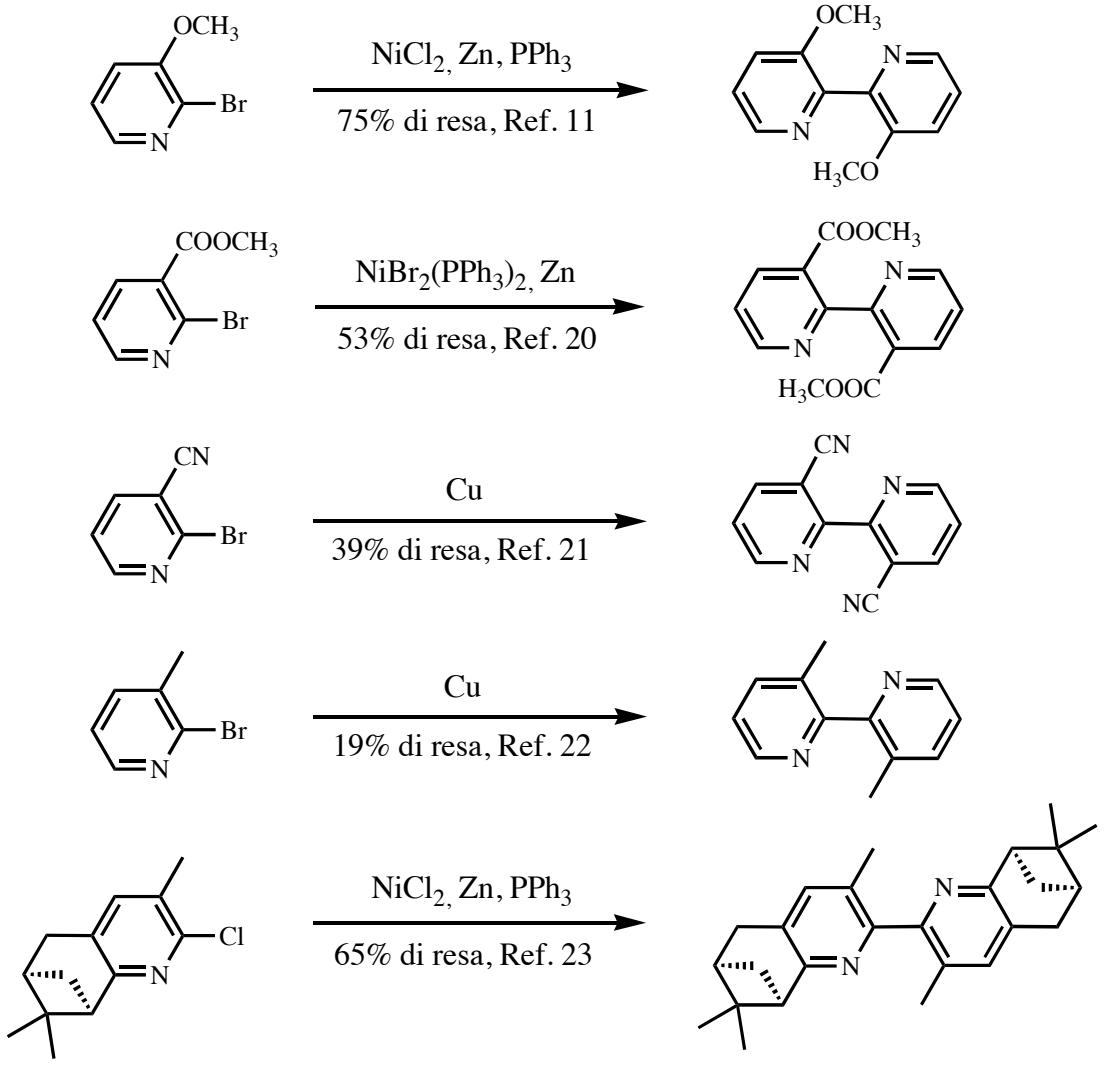
Dopo essere riusciti a preparare fenantroline a partire da piridine secondo la *via a*, abbiamo indirizzato i nostri sforzi per ottenere lo stesso fine ma seguendo la *via b* dello Schema 24 (riportato parzialmente per chiarezza nello Schema 54).



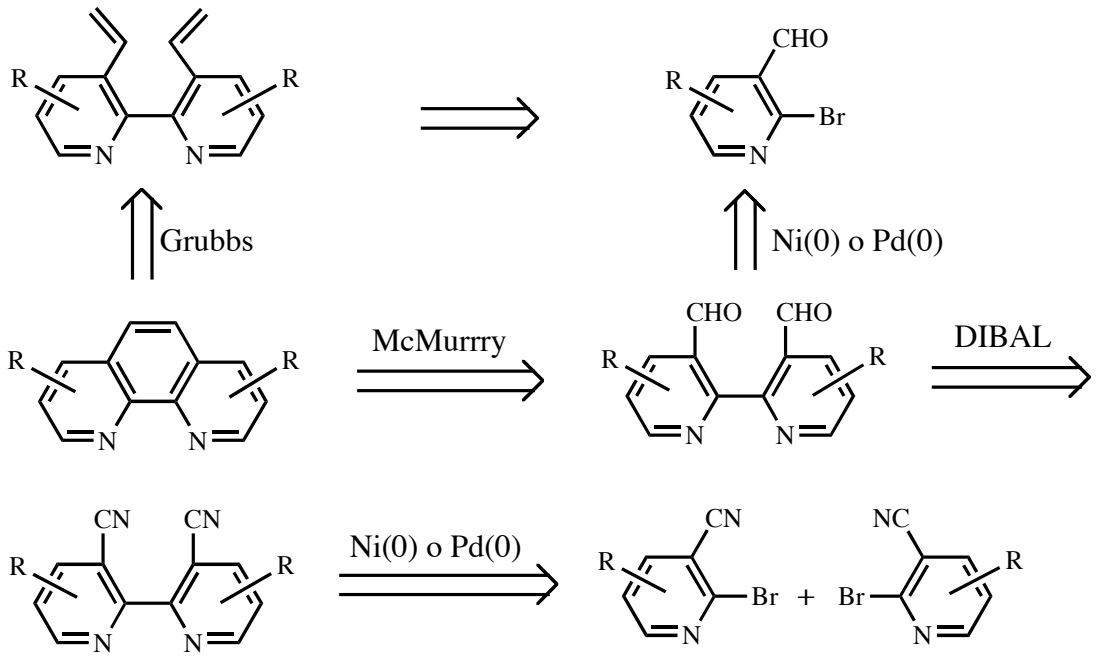
Schema 54

Nell'affrontare questa sfida abbiamo deciso di sintetizzare inizialmente una fenantrolina simmetrica. Infatti, questa sintesi sembrava a prima vista mostrare meno problemi sia per quanto riguarda la formazione dell'anello fenantrolinico centrale (via una reazione intramolecolare di McMurry tra due aldeidi[17] o di Grubbs tra due olefine[18]), ma suprattutto, per quanto concerne la formazione del dipiridile intermedio (Schema 55). Infatti, la preparazione di bipiridine C_2-simmetriche (via *homocoupling* di piridine) appare più semplice di quella di questi eterocicli non-simmetrici (via heterocoupling). Bisogna notare che i casi riportati in letteratura di *homocoupling* di 2-alogenopiridine sostituite in posizione 3 sono rari (Tabella 8), mentre non è mai stato riportato un solo caso di heterocoupling in cui entrambe le piridine fossero sostituite in posizione 3.[19]

Tabella 8

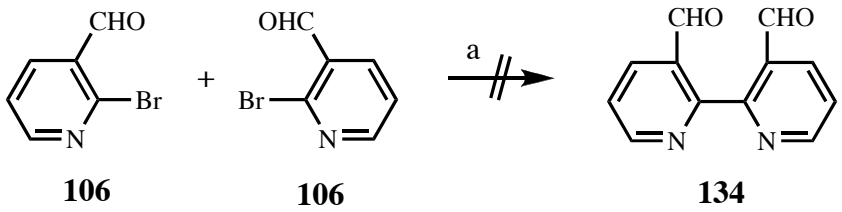


Il nostro progetto prevedeva innanzitutto di verificare la possibilità di homocoupling di una 2-bromo-3-carbossipiridina o, in caso di insuccesso, lo homocoupling di una 2-bromo-3-cianopiridina i cui gruppi ciano sarebbero stati successivamente ridotti con DIBAL ad aldeidi (Schema 55).



Schema 55

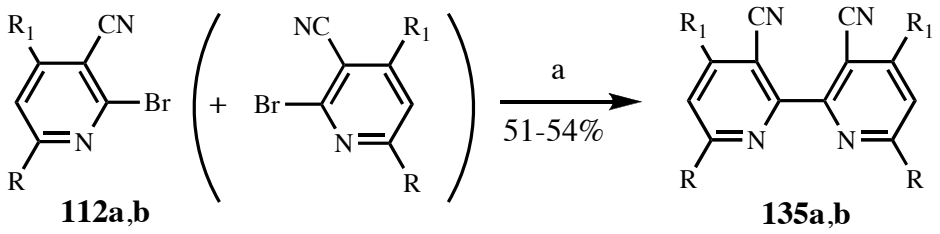
Su queste basi abbiamo sottoposto a *homocoupling* la 2-bromo-3-carbossipiridina **106** utilizzando come catalizzatore un complesso di nickel (Schema 56). Sfortunatamente, la reazione non ha dato i risultati attesi, anche operando con differenti sistemi catalitici (Schema 56).



a: $NiCl_2 \cdot 6H_2O$, Zn, Bu_4NI, DMF, 60 °C, 48 ore.

Schema 56

Così, abbiamo sottoposto a *homocoupling* la 2-bromo-3-ciano-6-metilpiridina **112a** in presenza di complessi di nickel (Schema 57). In questo caso la reazione ha avuto successo ed il dipiridile **135a** è stato ottenuto con una resa del 51%. La stessa reazione è stata quindi ripetuta con successo utilizzando 2-bromo-3-ciano-4,6-metilpiridina **112b**, il cui relativo dipiridile **135b** è stato ottenuto con una resa del 54% (Schema 57).

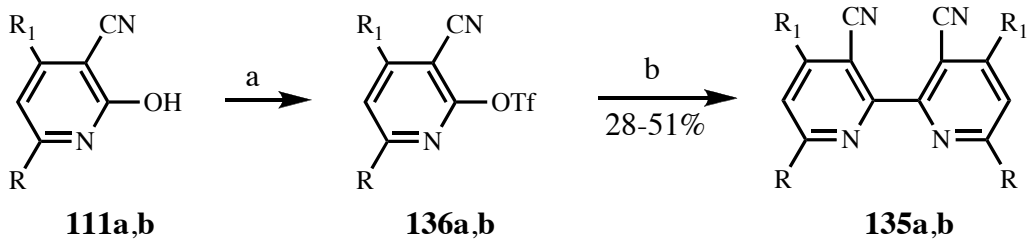


a: R= Me, R_1= H; **b**: R= R_1= Me

a: $NiCl_2 \cdot 6H_2O$, Zn, Bu_4NI, DMF, 60 °C, 72 ore.

Schema 57

Essendo riusciti ad accoppiare con successo le bromopiridine **112a**,**b**, abbiamo verificato la possibilità di ottenere i dipiridili **135a**,**b** in maniera più diretta. A questo scopo abbiamo convertito la 3-ciano-2-idrossi-6-metilpiridina **111a** (composto di partenza del bromuro **112a**, Schema 58) nel corrispondente triflato che abbiamo sottoposto a coupling in presenza di Ni(0) (Schema 58). La reazione di coupling ha avuto successo ed il dipiridile **135a** è stato ottenuto con una resa del 51%. La stesso protocollo è stato quindi ripetuto utilizzando la 3-ciano-2-idrossi-4,6-metilpiridina **111b**. Anche in questo caso il dipiridile **135b** è stato ottenuto, ma con una resa molto più bassa (28%) (Schema 58).

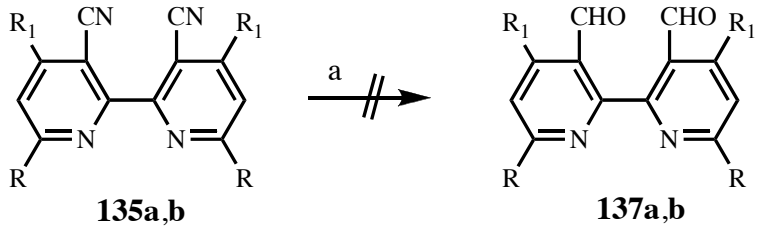


a: R= Me, R_1= H; **b**: R= R_1= Me

a: $(TfO)_2O$, CH_2Cl_2; b: $NiCl_2 \cdot 6H_2O$, Zn, Bu_4NI, DMF, 60 °C, 14 ore.

Schema 58

Con queste due dipiridine a disposizione abbiamo esaminato la conversione dei loro gruppi diciàno nelle corrispondenti dialdeidi via riduzione con DIBAL. Tuttavia, nonostante ripetuti tentativi usando anche diverse condizioni di reazione non siamo riusciti ad isolare il desiderato prodotto di riduzione (Schema 59).



a: R= Me, R_1= H; **b**: R= R_1= Me

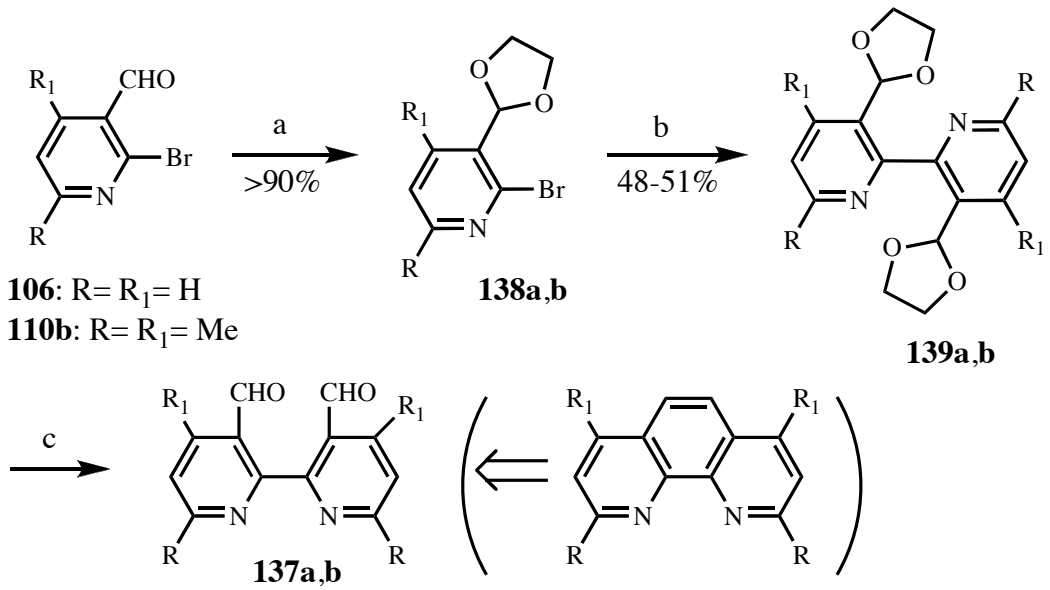
a: DIBAL, THF o CH_2Cl_2, da -78 °C a -40 °C

Schema 59

Vista l'incapacità di ridurre il gruppo ciano ad aldeide, abbiamo deciso di modificare leggermente il nostro approccio alla sintesi allo scopo di avere un sostituente in posizione 3 sulla piridina che fosse più facilmente convertibile nel gruppo aldeidico. Per verificare questa possibilità, abbiamo convertito il gruppo formile della 2-bromo-3-carbossipiridina **106** nel corrispondente diossolano per trattamento con 1,2-etandiolo (TsOH, benzene, riflusso, (Schema 60). La nuova bromopiridina **138a** è stata quindi sottoposta a reazione di homocoupling catalizzata da complessi di Nickel(0) per dare il bipiridile **139a** con una resa del 48%. Ripetendo questa procedura utilizzando la 2-bromo-3-carbossi-4,6-dimetilpiridina **110b** si è ottenuto la 2-bromo-3-(1,3-dissolan-2-il)-4,6-dimetilpiridina **138b** (resa >90%) che è stata infine convertita nel bipiridile **139b** (51% di resa) (Schema 60).

L'idrolisi della funzione acetalica di questi dipiridili, condotta in presenza di acido H_2SO_4 o acido *p*-toluenesolfonico in THF o acetone ha fornito le corrispondenti dialdeidi con rese moderate (Schema 60).

Attualmente stiamo esaminando la conversione di **137a** e **137b** nelle corrispondenti fenantroline.

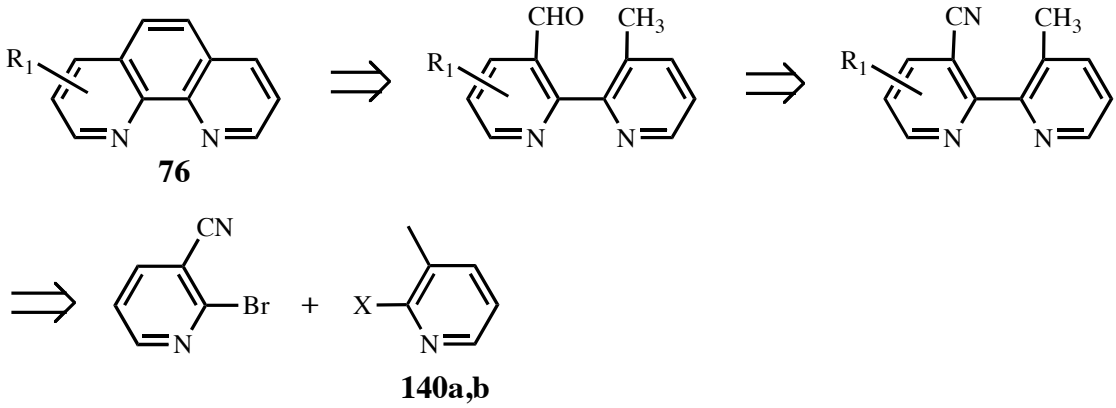


a: R= R_1= H; **b**: R= R_1= Me

a: $HOCH_2CH_2OH$, TsOH, benzene, riflusso, 12 ore; b: $NiCl_2 \cdot 6H_2O$, Zn, Bu_4NI, DMF, 60 °C, 14 ore: c: H_2SO_4, acetone/H_2O, t.a., 2 ore o TsOH, THF/H_2O, t.a., 24 ore.

Schema 60

Contemporaneamente alla sintesi di fenantroline simmetriche, abbiamo esaminato la possibilità di ottenere quelle non-simmetriche. Tra le varie vie possibili riportate negli Schemi 43 e 44, abbiamo pensato di seguire quella riportata di seguito (Schema 61).



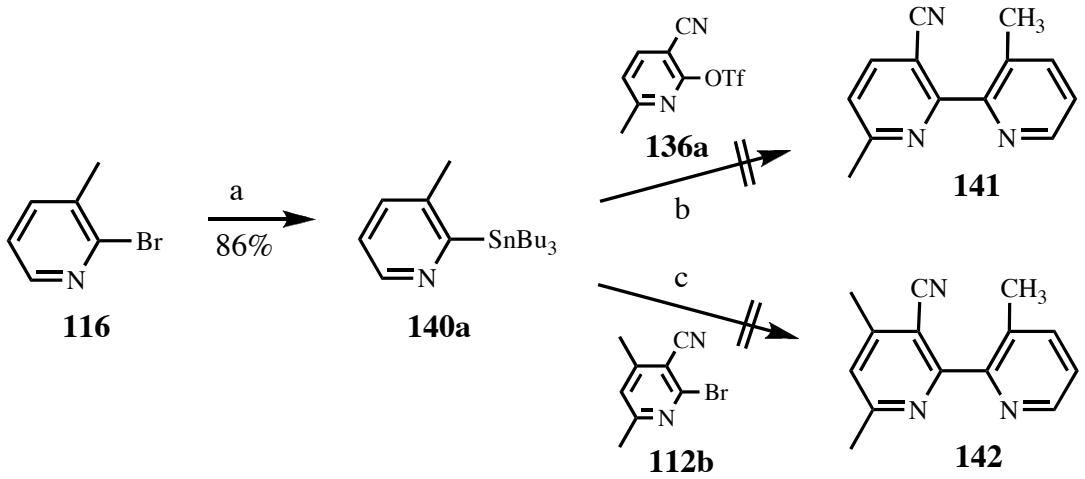
a: X= $SnBu_3$ o **b**: X= ZnCl

Schema 61

Così, la 3-metil-2-(tributilstannil)piridina **140a** è stata preparata per trattamento della 2-bromo-3-metilpiridina con *n*-butillitio (BuLi) a -78 °C seguito da tributilclorostannano (86% di resa) (Schema 62). La piridina **140a**

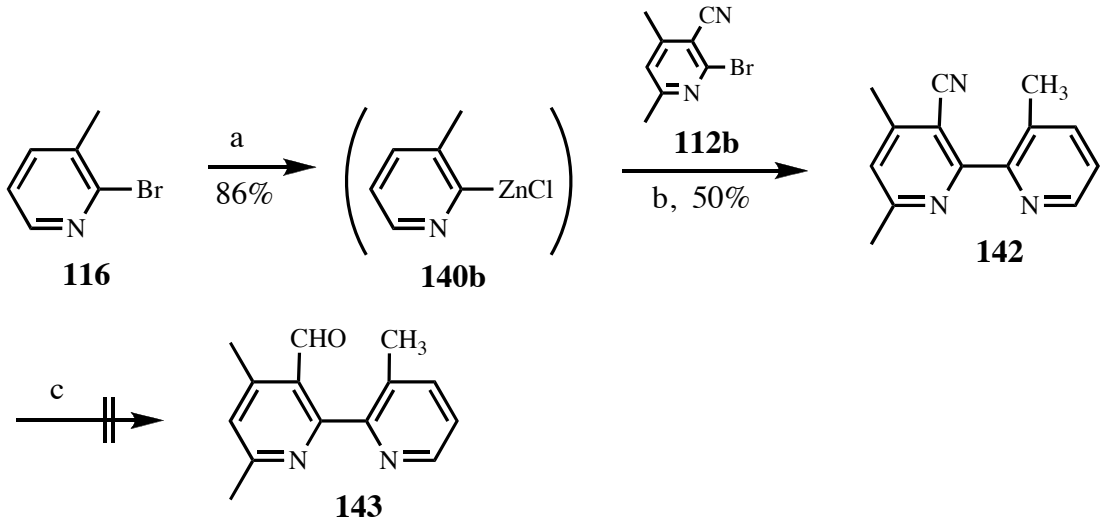
è stata quindi sottoposta ad *homocoupling* con 3-ciano-6-metilpiridin-2-il trifluorometanesulfonato **136a** in presenza di $Pd(PPh_3)_4$, ma nessun prodotto di reazione è stato ottenuto. Abbiamo allora tentato l'accoppiamento di **140a** con la 2-bromo-3-ciano-4,6-dimetilpiridina **112b** sempre in presenza di $Pd(PPh_3)_4$ (Schema 62). Tuttavia, nonostante ripetuti tentativi, anche in questo caso non siamo riusciti ad ottenere il desiderato dipiridile. Questo risultato non è stato del tutto inatteso in quanto in letteratura non era stato riportato nessun esempio di coupling di 2-(tributilstannil)piridina 3-sostituite con 2-bromo o 2-trifluorometansulfonilpiridine 3-sostituite.

Abbiamo allora deciso di esaminare la possibilità di utilizzare lo zinco derivato analogo a **140a**. Così, trattamento della 2-bromo-3-metilpiridina con *n*-butillitio (BuLi) a -78 °C seguito da una soluzione di $ZnCl_2$ in THF ha fornito una soluzione tetraidrofuranica della piridina **140b** (Schema 63). La piridina **140b** non è stata isolata, ma direttamente trattata con la 2-bromo-3-ciano-4,6-dimetilpiridina **112b** in presenza di $Pd(PPh_3)_4$. In questo caso, la reazione ha avuto successo ed il desiderato dipiridile **142** è stato ottenuto con una resa del 50%. Sfortunatamente, diversi tentativi di ridurre il gruppo ciano ad aldeide con DIBAL ha dato esito negativo.



a: *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1 ora quindi SnBuCl da - 78 °C (1 ora) a t.a.; b: $Pd(PPh_3)_4$, LiCl, diossano, 100 °C, 17 ore; c: $Pd(PPh_3)_4$,LiCl, toluene,riflusso, 4 giorni.

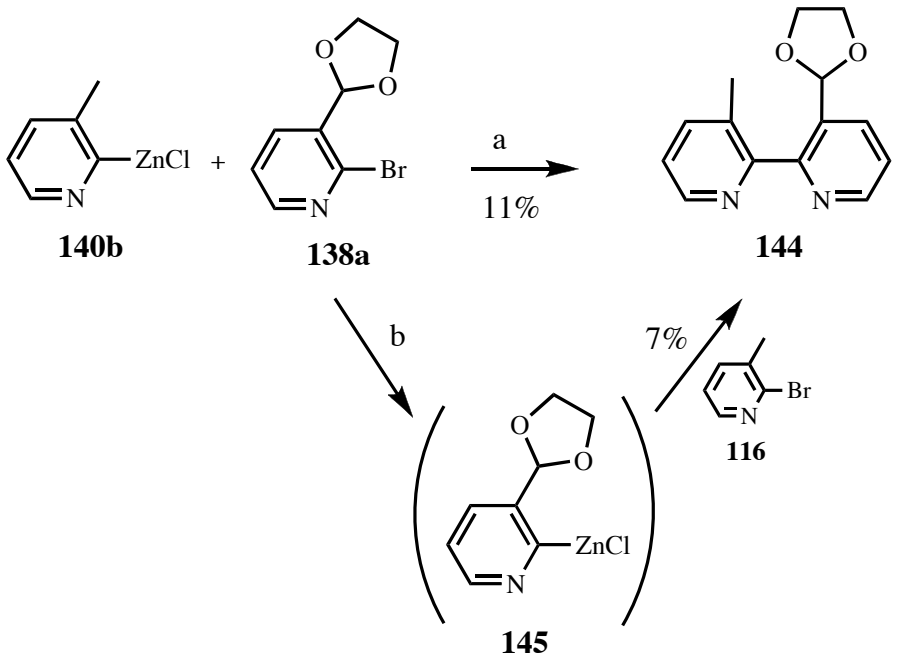
Schema 62



a: *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1 ora quindi $ZnCl_2$ da - 78 °C a t.a. (1 ora), quindi **112b**, $Pd(PPh_3)_4$, 60 °C, 40 ore; c: DIBAL, CH_2Cl_2, -78 °C.

Schema 63

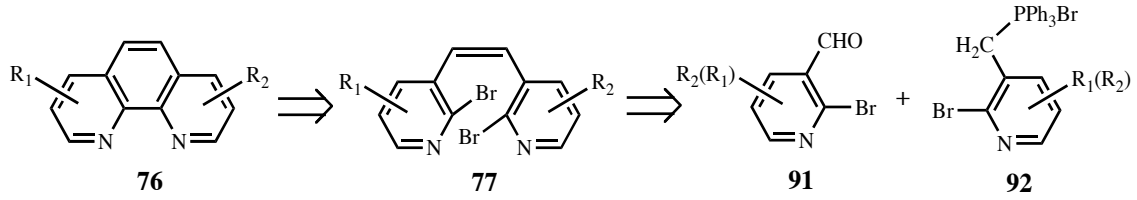
Vista l'impossibilità di ridurre il gruppo ciano abbiamo deciso anche in questo caso di cercare di sintetizzare un bipiridile che avesse un sostituente in posizione 3 più facilmente convertibile nel gruppo aldeidico. Per verificare questa possibilità, abbiamo sottoposto a reazione di coupling la piridina **138a** con la zinco-piridina **140b** in presenza di $Pd(PPh_3)_4$ (Schema 64). Questa strategia ha permesso di ottenere l'attesa bipiridina **144**, ma la resa è stata molto bassa (11%). Abbiamo allora deciso di riprovare questo tipo di coupling ma invertendo le funzioni che si accoppiano nelle piridine. Così, la piridina **138a** per trattamento con *n*-butillitio (BuLi) a -78 °C, seguita da una soluzione di $ZnCl_2$ in THF ha fornito una soluzione tetraidrofuranica della piridina **145** (Schema 64). La piridina **145** non è stata isolata ma direttamente trattata con la 2-bromo-3-metilpiridina in presenza di $Pd(PPh_3)_4$. Anche in questo caso il bipiridile **144** è stato ottenuto, ma la resa è stata ugualmente bassa (7%).



a: da - 78 °C a t.a. (1 ora), quindi **138a**, $Pd(PPh_3)_4$, 60 °C, 40 ore;
b: *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1 ora quindi $ZnCl_2$ da - 78 °C a t.a. (1 ora), quindi **116**, $Pd(PPh_3)_4$, 60 °C, 50 ore.

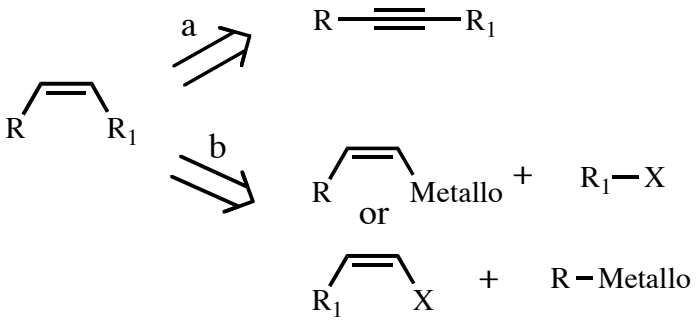
Schema 64

L'approccio della *via a* è basato sulla reazione di *coupling* intramolecolare di Ullmann di *cis*-1,2-bis(2-bromopiridin-3-il)eteni **77**, ottenuti con la reazione di Wittig delle 2-bromo nicotinaldeidi **91** con i sali di fosfonio **92**, preparati da 2-bromo-3-(bromometil)piridine (Schema 65).



Schema 65

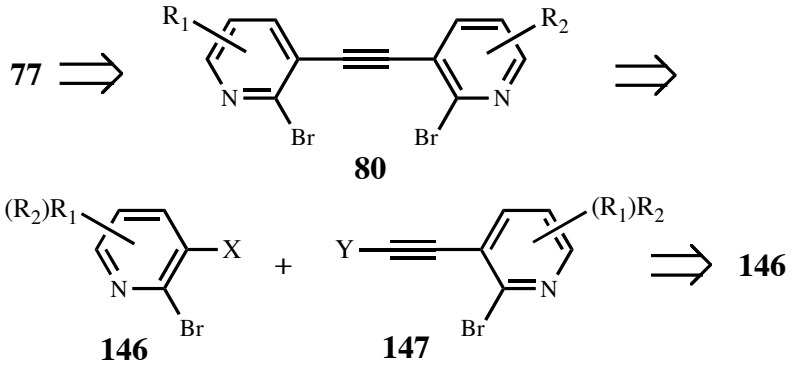
L'ottenimento degli appropriati (*Z*)-eteni diventava quindi il punto cruciale di quest'approccio sintetico. Era quindi auspicabile una strada alternativa alla reazione di Wittig, che forniva **77** con alte rese, ma non sempre con un alto rapporto *cis*/*trans*. In più, i sali di fosfonio **92** non sono agevolmente ottenibili. Oltre alla Wittig e a reazioni affini,[3] le vie principali per la preparazione di (*Z*)-alcheni sono la *cis*-idrogenazione di alchini[4] (Schema 66, percorso a) e le reazioni di *cross-coupling* catalizzate da metalli di transizione (Suzuki-Miyaura, Stille) di alcheni sostituiti in maniera stereodefinita[5] (Schema 66, percorso b).
In questo lavoro di tesi abbiamo affrontato la *sintesi* di (Z)-alcheni sostituiti sia sui due anelli piridinici che sul legame etelenico, rivolgendo inizialmente i nostri sforzi alla sintesi del (Z)-1,2-bis(2-bromopiridin-3-il)etene che è l'esponente più semplice del sistema che abbiamo deciso di studiare.



Schema 66

Con lo scopo di preparare gli (*Z*)-alcheni **77** attraverso la semiidrogenazione di alchini, avevamo bisogno di un metodo efficiente per la preparazione di eteroarilacetileni **80**. Lo Schema 67, riassume le possibilità da noi

considerate (vedi anche schemi retrosintetici 35-38). Fra i metodi riportati in letteratura,[6] abbiamo rivolto la nostra attenzione alle reazioni di *cross-coupling* palladio-catalizzate di derivati metallati, di triflati o di alogenuri eteroarilici del tipo **146** (Schema 67) con eteroarilalchini del tipo **147**, ottenibili da **146**. Infatti, questo tipo di reazioni hanno dato prova di decorrere con alte rese e, in genere, di essere tolleranti verso una grande varietà di gruppi funzionali.[5]



146: X= alogenuro, triflato; **147**: Y= H, metallo;
146: X= metallo; **147**: Y= alogenuro, triflato.

Schema 67

A questo punto è indispensabile far notare che la sintesi della 3-etinilpiridina avente un alogeno in posizione 2 era stata già affrontata da altri gruppi di ricerca. Infatti, la 2-bromo-3-[(trimetilsilil)etinil)]piridina **149** (Schema 68) era stata preparata con una resa del 38%, utilizzando la reazione di *cross-coupling* palladio-catalizzata di Sonogashira tra il 2-bromo-3-piridinil triflato con trimetilsililacetilene [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$, LiCl, Et_3N, DMF, 55 °C, 2 h].[9] Inoltre, era noto che la 2-cloro-3-iodopiridina ed un eccesso di trimetilsililacetilene [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI, Et_3N, DMF, 25 °C, 5 h] aveva fornito quantitativamente la 2-cloro-3-[2-(trimetilsilil)-etinil]piridina.[10] In questo caso, l'alta resa e regioselettività ottenute nella reazione di etinilazione, non deve meravigliare dal momento che sono dovute alla grande differenza di reattività dei due alogeni presenti sull'anello piridinico.[11] Infatti, la scala di reattività degli alogeni nelle reazioni di coupling è I>Br>>Cl. A questi punti bisogna aggiungere il fatto che le posizioni *orto* e *para* rispetto all'azoto piridinico sono abbastanza reattive con il cloro e danno di solito rese accettabili dei prodotti di *coupling*, mentre le posizioni *meta* richiedono bromo, iodio o triflato per mostrare sufficiente reattività.[9]

Su queste basi, abbiamo deciso di esaminare la reazione di Sonogashira della 2-bromo-3-iodopiridina **150**, consapevoli che avremmo potuto incontrare problemi di regioselettività nella formazione del legame C-C.

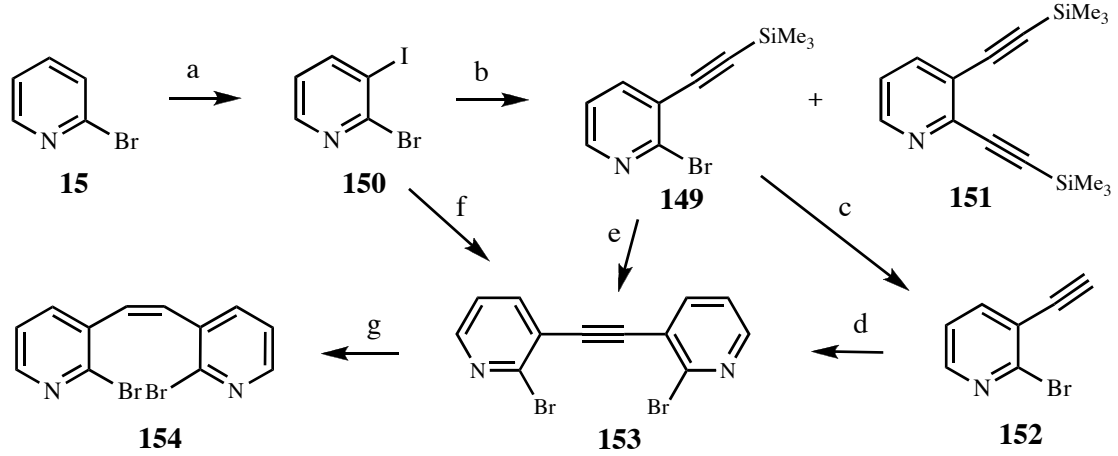
La 2-bromo-3-iodopiridina **150** è stata facilmente ottenuta con alta resa (82%) via metallazione della 2-bromopiridina **15** con LDA a –95°C seguita da trattamento con iodio.[12] Per reazione di **150** con un eccesso di TMS-acetilene in presenza del sistema catalitico $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI e Et_3N a 25 °C, è stato possibile isolare dopo 18 h soltanto l'addotto diacetilenico **151** con una resa del 65% (Schema 68). Tuttavia, quando la reazione è stata interrotta dopo 1.5 h, è stato isolato solo l'addotto monoacetilenico **149** con una resa dell'85%. Questi risultati indicano chiaramente che la reazione di inserzione del complesso di palladio avviene selettivamente prima sul legame C-I e quindi su quello C-Br. La rimozione del gruppo trimetilsilile di **149** è stata quindi effettuata con KOH metanolica per dare la 2-bromo-3-etinilpiridina **152** con alta resa (83%). Questa è stata fatta reagire con **150** nelle condizioni di reazione precedentemente utilizzate ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI, Et_3N, 25 °C, 2.5 h) per dare il dipiridiletino **153** con una resa del 70%.

Poiché un recente articolo ha descritto un'interessante variante della reazione di Sonogashira che permette di ottenere direttamente diarilacetileni da alogenuri arilici in un processo "one-pot," abbiamo deciso di sperimentare questo protocollo sul nostro substrato. In questo processo l'uso di 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) e H_2O sub-stechiometrica permette la deprotezione *in situ* del TMS-etinilene formatosi dopo reazione di coupling, evitando così lo stadio di isolamento del derivato intermedio trimetilsililacetilenico.

Su queste basi, abbiamo deciso di provare inizialmente la conversione diretta di **149** in **153**. La reazione ha avuto successo, così per trattamento di **149** con **150** in presenza del sistema $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, Cu e DBU-H_2O (benzene, 25 °C, 7 h) il composto **153** è stato ottenuto con una resa del 76%. Incoraggiati da questo risultato, abbiamo deciso di verificare la possibilità di ottenere direttamente **153** da **150** in una procedura "one-pot" che prevede due *cross-coupling* in sequenza. Queste reazioni, ottenute per trattamento di **150** con TMS-acetilene con le stesse condizioni di reazione seguite per la conversione di **149** in **153** [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI, DBU-H_2O, benzene, 25 °C, 7 h] hanno

fornito **153** con una resa del 65% (Schema 68).

La semiidrogenazione di **153** (Schema 68) è stata inizialmente condotta usando il catalizzatore di Lindlar a pressione atmosferica, ma sebbene sono state esaminate una serie di condizioni (rapporto substrato/catalizzatore = da 1/0.1 a 1/1; MeOH o benzene; da 25 a 50 °C), non è stata osservata nessuna reazione. La reazione è stata allora condotta usando palladio su $BaSO_4$ a pressione atmosferica. Usando metanolo come solvente si è osservata completa idrogenazione dopo 3.5 h, mentre con benzene la reazione è risultata molto lenta anche quando è stata impiegata una grande quantità di catalizzatore. A questo punto abbiamo deciso di provare a condurre la reazione sotto pressione, usando un idrogenatore Parr. Dopo diversi tentativi abbiamo potuto appurare che le migliori condizioni per l'idrogenazione(51% di resa) sono l'uso di benzene come solvente per 24 h a 4 atm e l'impiego di un rapporto substrato/catalizzatore = 1/2

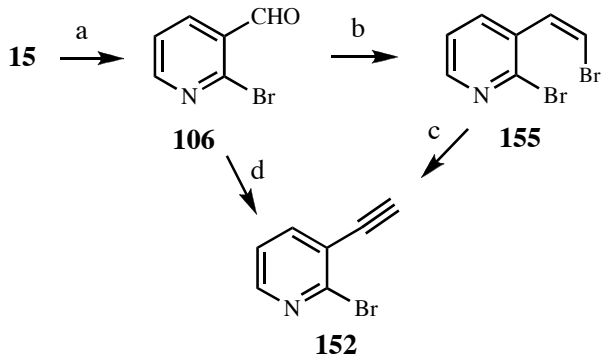


a: LDA, THF, -95 °C, poi I_2-THF, 82%; b: $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, TMS-acetilene, CuI, Et_3N, 1.5 h, 85%; c: KOH, MeOH, 1.5 h, 83%; d: **150**, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI, Et_3N, r.t., 2.5 h, 46%; e: **150**, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI, DBU, H_2O, benzene, 7 h, 70%; f: $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI, DBU, H_2O, benzene, 7 h, 65%; g: H_2 (4 atm), 5% Pd su $BaSO_4$, benzene, 24 h, 51%.

Schema 68

Abbiamo anche esaminato una via alternativa alla precedente per accedere all'etinilpiridina **152** (Schema 69). Così, facendo reagire la 2-bromonicotinaldeide **106**, facilmente accessibile da **15**,[14] con il sale di fosfonio $^{+}PPh_3CH_2Br\ Br^{-}$ è stato ottenuto il bromoalchene **155** (72% di resa)[15] che è stato infine deidrobromurato per trattamento con *t*-BuOK a dare **152** con una resa del 92%. In seguito, abbiamo anche sperimentato un processo "one-pot" che partendo da **106** [$Br^{-}\ ^{+}PPh_3CH_2Br$, *t*-BuOK (1 equiv), THF, -78 °C, 10 h; quindi *t*-BuOK (2.5 equiv), da -78 °C a temperatura

ambiente] ha fornito l'alchino **152** con 81% di resa.



a: LDA, THF, -78 °C, poi Me_2NCHO, 80%; b: Br- $^+PPh_3CH_2Br$, *t*-BuOK (1 equiv), THF, -78 °C, 72%; c: *t*-BuOK, THF, r.t., 92%; d: Br- $^+PPh_3CH_2Br$, *t*-BuOK (1 equiv), THF, -78 °C, 5 h, poi *t*-BuOK (2.5 equiv), da -78 °C a t.a., 81%.

Schema 69

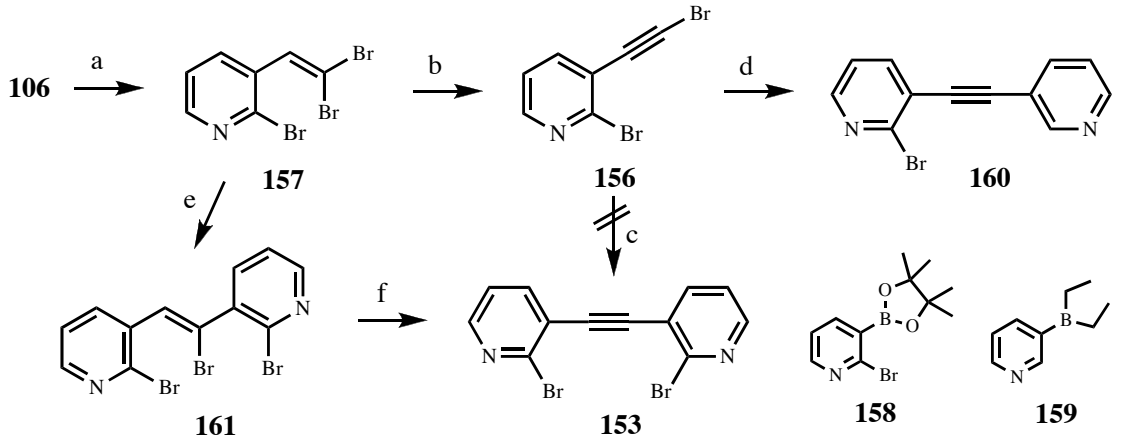
Messo a punto un conveniente metodo di preparazione del dipiridiletino **153** mediante la reazione di Sonogashira, abbiamo deciso di sintetizzare seguendo un differente approccio, che consisteva in una reazione di *cross-coupling* di un 1-aloalchino con un reagente del tipo piridilmetallo (Schema 68). Fra le possibili 2-bromopiridine-3-metallate, abbiamo deciso di esplorare i derivati del boro, poiché essi erano stati efficientemente usati nelle reazioni di *coupling* del tipo Suzuki-Miyaura.[16] Inoltre, i 2-bromopiridin-3-il acidi o esteri borbonici sono ora facilmente ottenibili tramite scambio alogeno-metallo oppure tramite *orto*-metallazione diretta.[17]

Il primo passo in questa direzione era la preparazione della 2-bromo-3-(2-bromoetinil)piridina **156** che per deidrobromurazione dell'1,1-dibromoalchene **157** [*t*-BuOK, THF, da 0 °C a t.a., 3 h, 95%], ottenuto a sua volta per dibrometilenazione di **106** in accordo con la procedura di Corey e Fuchs [CBr_4, PPh_3, CH_2Cl_2, da 0 °C a t.a., 1 h, 85%] (Schema 70).[17]

A questo punto abbiamo quindi esaminato in diverse condizioni il *coupling* di **156** con il piridilboronato **158**[21] che ora è un prodotto commerciale (Aldrich). All'inizio, abbiamo seguito la procedura utilizzata da Terashima e collaboratori per la reazione palladio-catalizzata della 3-(dietilboril)piridina **159** con lo 1-(2-bromoetinil)benzene [$Pd(PPh_3)_4$, KOH, Bu_4NBr, THF, riflusso, 6h, 70%].[19] In queste condizioni abbiamo constatato la scomparsa del prodotto di partenza, ma sfortunatamente non siamo riusciti ad osservare

la formazione del dipiridilacetilene **153**. Altri tentativi, come cambiare la base o il solvente [$Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3, THF-H_2O (o 1,4-diossano-H_2O), riflusso, fino a 72 h], hanno portato a risultati altrettanto scoraggianti (Schema 70).

Per determinare se i fallimenti fossero imputabili al bromoalchino **156** o al piridilboronato **158**, abbiamo esaminato il *cross-coupling* di **156** con **159** seguendo la procedura di Terashima. In queste condizioni la reazioni non ha dato **160**, che d'altra parte è stato ottenuto con una resa del 17% usando Cs_2CO_3 come base [$Pd(PPh_3)_4$, Cs_2CO_3, 1,4-diossano-H_2O, 65 °C, 72 h]. Risultati simili (resa = 20%) sono stati ottenuti quando è stata impiegata una quantità catalitica di Bu_4NBr (schema 70).



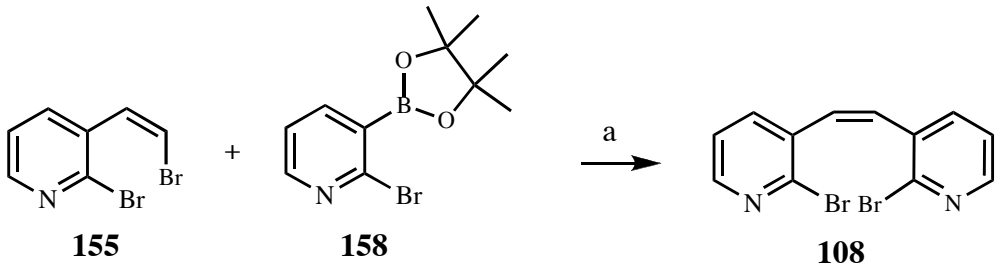
a: CBr_4, PPh_3, CH_2Cl_2, da 0 °C a t.a., 85%; b: *t*-BuOK, THF, da 0 °C a t.a., 3 h, 95%;
c: **158**, $Pd(PPh_3)_4$, KOH, Bu_4NBr, THF, riflusso, 6h o **158**, $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3, H_2O, THF (o 1,4-diossano), riflusso, 72 h; d: **159**, $Pd(PPh_3)_4$, Cs_2CO_3, H_2O, THF , 65 °C, 6 h, 21%;
e: Pd_2dba_3 (2.5%), TFP (15%), 1,4-diossano, Cs_2CO_3 (2.0 equiv), H_2O, 65 °C, 4 h, 90%;
f: DBU (2.0 equiv), THF-DMSO, r.t., 1 h, 95%.

Schema 70

Di successo è stata invece una procedura alternativa che, partendo da **157**, invertiva la sequenza degli steps deidrobromurazione-*coupling* (Schema 70). Così, facendo reagire **157** con **158** in condizioni di reazione ottimizzate, stabilite da Shen per il *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura di 1,1-dibromoalcheni con acidi arilboronici,[20] l'atteso composto monoarilato **161** è stato ottenuto con una resa del 90% [Pd_2dba_3, TFP, Na_2CO_3, 1,4-diossano, H_2O, 65 °C, 8 h]. Successiva deidrobromurazione di **161** con DBU [DBU (2.0 equiv), THF-DMSO, t.a., 1 h][21] ha fornito il corrispondente

etinilderivato **153** con resa >95% (86% da **157**).

Per ottenere l'alchene **108** abbiamo anche esaminato in diverse condizioni la reazione di *cross-coupling* palladio-catalizzata di **155** con **158** (Schema 71). In generale è stata osservata una conversione parziale del materiale di partenza, anche con lunghi tempi di reazione (Tabella 9). D'altra parte, prolungando il tempo di reazione, è stata ottenuta solo una diminuzione della resa. La resa migliore di **108** (51%) è stata ottenuta utilizzando come catalizzatore il *trans*-$PdCl_2(PPh_3)_2$ (riga 6, Tabella 9). In nessun caso è stata osservata l'inversione della configurazione del'alchene di partenza.



a: *trans*-$PdCl_2(PPh_3)_2$, Cs_2CO_3, toluene/H_2O, 90 °C, 60 h, 51%.

Schema 71

Tabella 9. *Cross-coupling* di **155** con **158**.

Reagente	Metodo[a]	Solvente	t (°C)	Tempo di reaz. (h)	Conv.[b] (%)	Resa[c] (%)
$Pd(PPh_3)_4/K_2CO_3$	A	1,4-diossano	80	60	73	40
$Pd(PPh_3)_4/K_2CO_3$	A	1,4-diossano	80	100	84	36
$Pd(PPh_3)_4/K_2CO_3$	A	toluene EtOH	100	84	100	24
$Pd_2(dba)_3$/TFP Na_2CO_3	B	1,4-diossano H_2O	65	36	50	37
$Pd(dppf)/Cs_2CO_3$	C	toluene-H_2O	90	48	81	22
$(PPh_3)_2PdCl_2/Cs_2CO_3$	C	toluene-H_2O	90	48	70	51

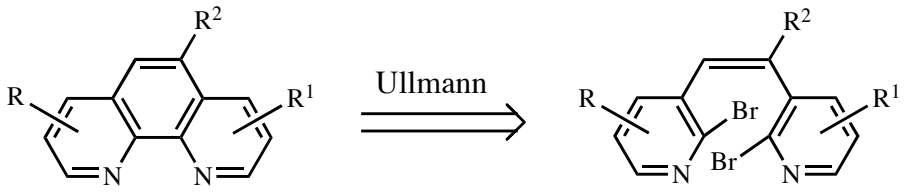
[a] Metodo A: Una miscela di **155** (1.0 mmol), **158** (1.05 mmol) e K_2CO_3 (3.0 mmol) in 1,4-diossano (5 mL) o toluene-EtOH (7 mL + 0.7) fu degasata sotto agitazione insufflandovi Ar per 10 min.; quindi, $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 mmol) fu aggiunto e la misclea risultante scaldata alla temperatura voluta sotto Ar. Metodo B: Una miscela di **155** (1.0 mmol), **158** (1.05 mmol), tris(2-furil)fosfina (TFP, 0.15 mol) e Na_2CO_3 (2.0 mmol) in 1,4-diossano-H_2O (5 mL + 2 mL) fu degasata sotto agitazione insufflandovi Ar per 10 min.; quindi, Pd_2dba_3 (0.05 mmol) fu aggiunto e la miscela risultante scaldata a 65 °C sotto Ar. Metodo C: Una miscela di **155** (1.0 mmol), **158** (1.05 mmol) e Cs_2CO_3 (3.0 mmol) in toluene-H_2O (3 mL + 1 mL) fu degasata sotto agitazione insufflandovi Ar per 10 min.; quindi, Pd(dppf) (0.05 mmol) or *trans*-$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.05 mmol) fu aggiunto e la miscela risultante scaldata a 90 °C sotto Ar.

[b] Determinata dagli spettri ^{1}H NMR.

[c] Resa basata sulla conversione del prodotto di partenza e flash cromatografia (etere di petrolio/EtOAc = 7/3).

Nell'intraprendere la nostra ricerca eravamo consapevoli del fatto che il dibromo alchene **157** conteneva non solo due atomi di bromo geminali dotati di reattività differente, ma anche il legame Br-piridina altamente elettrofilo. Sebbene fosse noto che nelle reazioni di *cross-coupling* palladio-catalizzate di 1,1-dibromo-1-alcheni l'atomo di bromo in *trans* reagisce più velocemente dell'atomo di bromo in *cis* verso l'inserzione del metallo, non vi erano dati sulla loro relativa reattività nel caso in cui nela stessa molecola ci fossero altri legami carbonio-alogeno potenzialmente reattivi.
I risultati da noi ottenuti nelle reazioni di *cross-coupling* del piridilboronato **158** sia con il dibromoalchene **157** e che con il (*Z*)-bromoalchene **155**, ci avevano suggerito che la sostituzione, tramite reazioni di Suzuki-Miyaura, degli atomo di bromo nel composto **157** sarebbero dovute avvenire sequenzialmente e stereoselettivamente sui due atomo di bromo geminali ed infine sul legame Br-piridina, permetendo così di ottenere un alchene trisostituito di stereochimica definita.

Poichè l'ottenimento di alcheni stereodefiniti del tipo **163** avrebbe aperto la possibilità di ottenere 5-sostituite-1,10-fenantroline del tipo **162** mediante *coupling* intramolecolare di Ullmann (Schema 72),[xx] abbiamo rivolto la nostra attenzione alla possibilità di utilizzare reazioni di *cross-coupling* per ottenere questo tipo di alcheni.



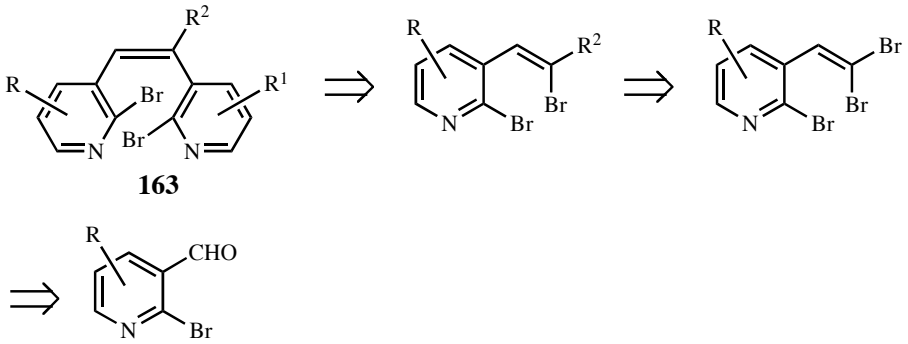
162 **163**

Schema 72

La letteratura riporta numerosi esempi di selettivita *trans*-monoarilazione palladio-catalizzata di 1,1-dibromoalcheni con una grande varietà di metalloarili contenenti Zn,[2] Sn[3] e B[4]. Tuttavia, con nostra grande sorpresa, la seconda sostituzione sul rimanente atomo di bromo del inizialmente formato (*Z*)-1-bromo-1-ariletene per fornire alcheni trisostituiti stereodefiniti, era limitata a pochi esempi. In particolare, al meglio delle nostre conoscenze, un solo esempio di seconda arilazione selettiva Pd-catalizzata era noto e questa procedura prevedeva l'uso di organostannani.[3]

I composti di organoboro usati nella reazione di Suzuki-Miyaura[5] rappresentano una valida alternativa all'uso dei composti a base di stagno usati nel cross-coupling di Stille.[6] Questi ultimi, infatti, presentano un'elevata tossicità e sono difficilmente eliminabili dalla miscela di reazione. Al contrario, gli acidi boronici sono scarsamente tossici ed ora spesso commercialmente disponibili o facilmente preparabili, tramite reazioni di transmetallazione o idroborazione.[5]

Dato che la reazione di Suzuki-Miyaura era già stata applicata con successo nella *trans*-monoarilazione e nella diarilazione simmetrica di 1,1-dibromo-1-alcheni a dare rispettivamente (*Z*)-1-bromo-1-arileteni[4] ed eteni trisostituiti,[3,7] abbiamo deciso di esplorare le potenzialità di questa reazione per l'ottenimento di alcheni stereodefiniti del tipo **163** a partire da 1,1-dibromoalcheni (Schema 73).



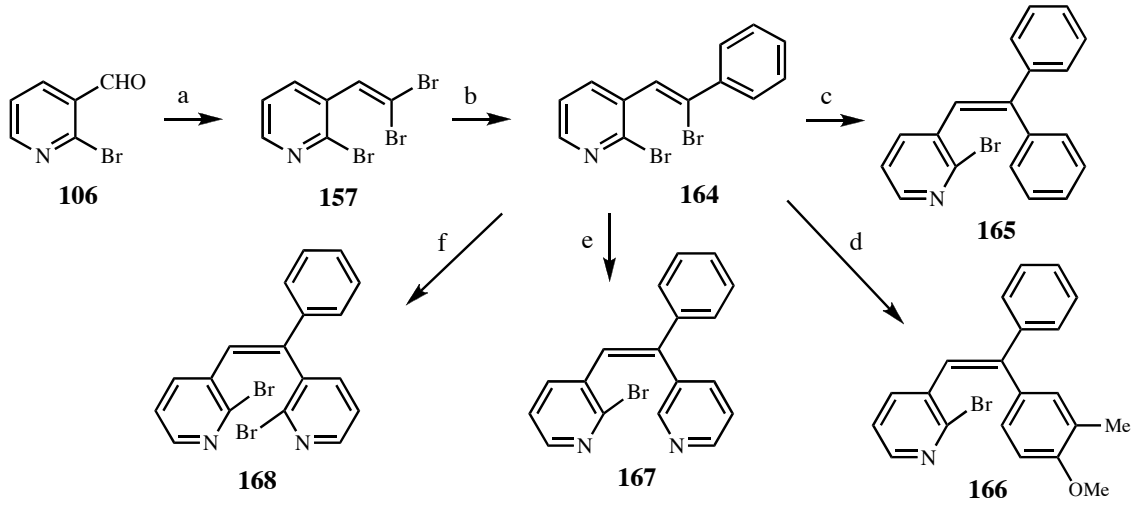
Schema 73

Con queste considerazioni in mente, l'1,1-dibromoalchene **157** ottenuto dall'aldeide **106**, è stato fatto reagire, seguendo la procedura di Shen,[4] con 1.05 eq. di acido fenilboronico in presenza di 2.5% mol di Pd_2dba_3, 15.0% mol di tris(2-furil)fosfina (TFP) e 2.0 eq. di Cs_2CO_3 in 1,4-diossano/H_2O (5 + 2 mL) a 65 °C per 14 h, fornendo l'aspettato (*Z*)-2-bromo-3-(2-bromo-2-fenilvinil)piridina **164** con una resa dell'87% (Schema 74). Soddisfattti del risultato ottenuto, non sono stati esaminati altri sistemi catalitici o condizioni di reazione.

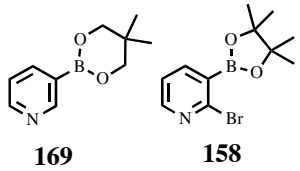
Per valutare la reattività dei due atomi di bromo rimanenti, l'alchene **164** è stato sottoposto a un secondo *coupling* con l'acido fenilboronico, usando 5.0% mol di Pd_2dba_3 [TFP (30.0 % mol), Cs_2CO_3 (2.0 eq.) in 1,4-diossano/H_2O (5 + 2 mL), 65 °C]. Siamo stati soddisfatti nel trovare che l'alchene trisostituito **165** è stato ottenuto con il 74% di resa dopo 14 h.

Stabilita la più alta reattività dei due atomi di bromo geminali rispetto a quello sull'anello piridinico, la stereoselettività della reazione è stata esaminata facendo reagire **164** con lo acido 4-metossi-3-metilboronico ed il piridilboronato **169**. In entrambi i casi, la reazione di *cross-coupling* è stata stereoconservativa, fornendo gli alcheni trisostituiti **166** e **167** con lo 80 e il 70% di resa, rispettivamente.

Avendo stabilito sia la regio- che la stereoselettività della reazione del tribromuro **157** con acidi boronici, abbiamo infine esaminato l'accoppiando di **164** con il piridilboronato **158** nelle usuali condizioni (Schema 74). Come atteso, il composto *target* 1,2-bis(2-bromopiridin-3-il)-1-feniletene **168** è stato ottenuto con buona resa (77%)



a: CBr_4, PPh_3, CH_2Cl_2, 0 °C to r.t., 85%; b: $PhB(OH)_2$ (**170**), Pd_2dba_3 (2.5%), TFP (15%), 1,4-diossano, Cs_2CO_3 (2.0 equiv), H_2O, 65 °C, 14 h, 87%; c: $PhB(OH)_2$, Pd_2dba_3 (5%), TFP (30%), 1,4-diossano, Cs_2CO_3 (2.0 equiv), H_2O, 65 °C, 24 h, 74%; d: condizioni di c, 3-Me-4-$MeOC_6H_3B(OH)_2$, 14 h, 85 %; e: condizioni di c, **169**, 24 h, 70%; f: condizioni di c, **158**, 24 h, 77 %.



Schema 74

I risultati ottenuti ed illustrati negli Schemi 74 e 70, dimostrano chiaramente che nel tribromuro **157** l'inserzione del complesso di palladio-(0) nel legame dello (*E*)-bromo è più veloce che nel legame dello (*Z*)-bromo, che a sua volta è più veloce dell'addizione ossidativa sul legame Br-piridina (Figura 19). Le nostre osservazioni sono molto interessanti, giacché sembrano essere in contrasto con i risultati ottenuti nelle reazioni di *cross-coupling* palladio-

catalizzate dello (*Z*)-2-bromo-5-(2-bromovinil)furano **171**, nel quale il metallo attacca inizialmente il legame alogeno-furanico e successivamente quello sulla funzione vinilica. Infatti, dato che il legame Br-piridina è più elettrofilo di quello Br-furano, ci saremmo dovuti aspettare che nel coupling di **164** l'addizione ossidativa sarebbe dovuta avvenire più velocemente sul legame Br-piridina che sul legame dello (*Z*)-bromoalchene (Figura 19).

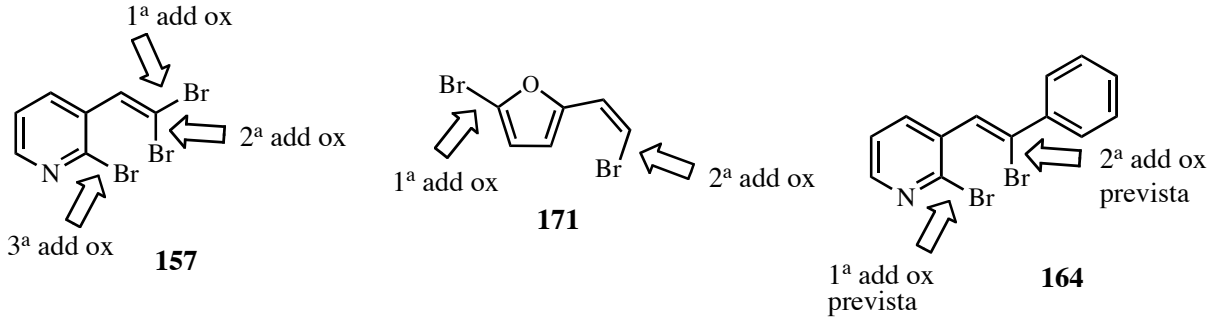
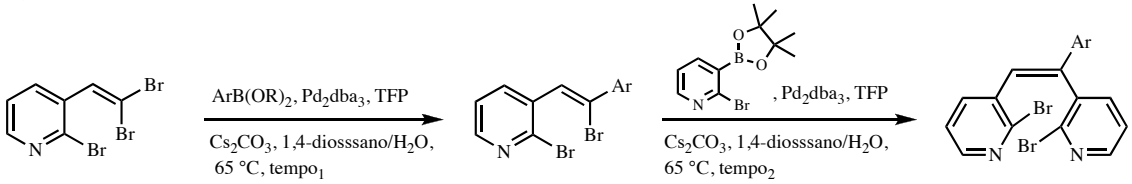
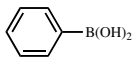
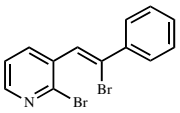
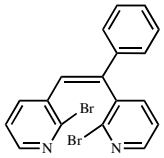
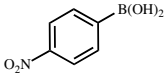
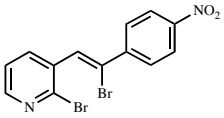
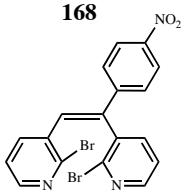
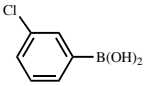
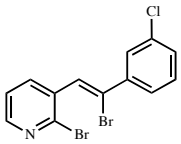
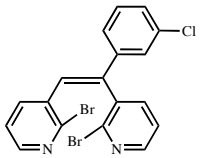
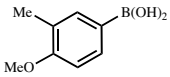
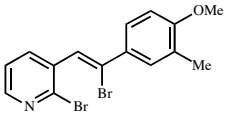
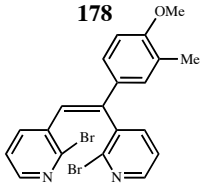
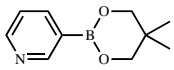
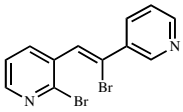
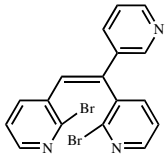
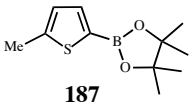
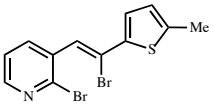
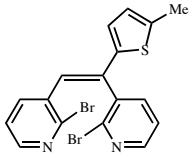


Figura 19

Su queste basi, la validità del metodo per la sintesi palladio-catalizzata di 1-aril(eteroaril) sostutiti 1,2-bis(2-bromopiridin-3-il)eteni **163** è stata valutata usando una varietà di acidi ed esteri boronici. I risultati ottenuti sono stati uniformemente soddisfacienti per lo step di monoarilazione di **157** (Tabella 10), sia con derivati di organoboro elettron-deficienti (prove 2 e 3), che con elettron-ricchi (prova 4), per dare i corrispondenti (*Z*)-1-bromo-1-aril(eteroaril)-1-alcheni con rese soddisfacienti (68-84%). Non sono stati osservati cambiamenti sostanziali quando sono stati usati reagenti eteroaromatici sia π-deficienti sia π-eccessivi (prove 5 e 6, rese = 64-70%).
Il successivo *cross-coupling* degli alcheni **172-176** con il boronato **158** ha fornito rese adeguate (52-77%) dei tristituiti alcheni stereodefiniti **177-181** (Tabella 10).

Tabella 10. Sintesi di 1-aril(eteroaril) sostituiti 1,2-bis(2-bromopiridin-3-il)eteni.

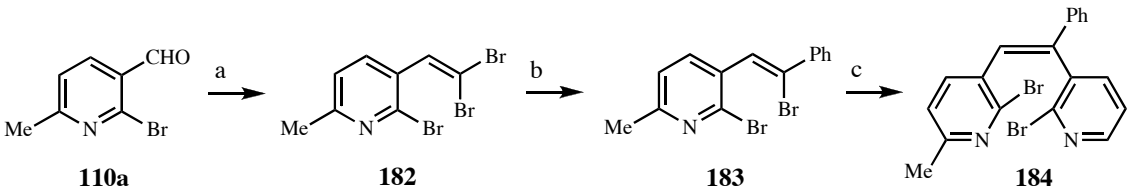


	ArB(OR)$_2$	Bromoalchene[a]	Tempo$_1$ (h)	Resa[b] (%)	Alchene trisostituito[c]	Tempo$_2$ (h)	Resa[b] (%)
1	 **170**	 **164**	14	87	 **168**	30	77
2	 **183**	 **172**	15	68	 **177**	30	53
3	 **184**	 **173**	15	80	 **178**	30	66
4	 **185**	 **174**	10	84	 **179**	30	71
5	 **186**	 **175**	14	70	 **180**	40	63
6	 **187**	 **176**	17	65	 **181**	30	52

[a]Condizioni di reazione: 1,1-dibromoalkene (1.0 mmol), boronic acid or ester (1.05 equiv), Pd$_2$dba$_3$ (2.5 mol%), TFP (15.0 mol%), Cs$_2$CO$_3$ (1.0 M in H$_2$O, 2.0 mL, 2.0 equiv), 1,4-dioxane (5 mL), 65 °C. [b]Rese determinate dopo cromatografia. [c]Condizioni di reazione: **164**,**172-176** (1.0 mmol), **158** (1.05 equiv), Pd$_2$dba$_3$ (5.0 mol%), TFP (30.0 mol%), Cs$_2$CO$_3$ (1.0 M in H$_2$O, 2.0 mL, 2.0 equiv), 1,4-dioxane (5 mL), 65 °C.

Avendo ottenuto questi interessanti risultati e con lo scopo di dimostrare la

validità di questo metodo per la sintesi di alcheni di tipo **163** aventi un sostituente sull'anello piridinico, è stata preparata la 2-bromo-3-(2,2-dibromovinil)-6-metilpiridina **182** dall'aldeide **110a**,[10] nelle condizioni di reazione usuali (Schema 75). Il dibromuro **182** è stato quindi fatto reagire, nelle condizioni di Shen,[4] con l'acido fenilboronico per dare il prodotto di *mono-coupling* **183** con resa alta (86%). Infine, conducendo Il successivo *cross-coupling* di **183** con **158** è stato condotto nelle condizioni usuali per dare il derivato **184** con il 51% di resa.

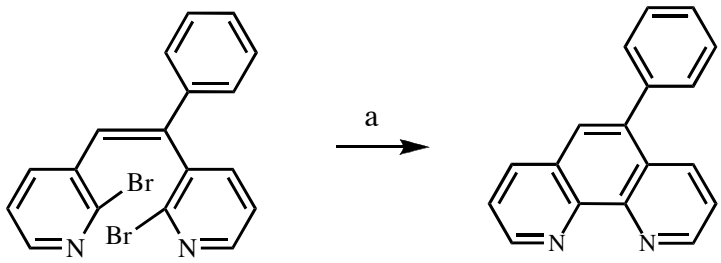


a: CBr_4, PPh_3, CH_2Cl_2, 0 °C to r.t., 85%; b: $PhB(OH)_2$, Pd_2dba_3 (2.5%), TFP (15%), 1,4-dioxane, Na_2CO_3 (2.0 equiv), H_2O, 65 °C, 14 h, 87%; c: **158**, Pd_2dba_3 (5%), TFP (30%), 1,4-dioxane, Na_2CO_3 (2.0 equiv), H_2O, 65 °C, 24 h, 51%.

Schema 75

E' stata anche brevemente esaminata la possibilità di ottenere i derivati del tipo **163** con una procedura "one-pot" di *coupling* sequenziali direttamente dal dibromuro **157**. Quindi, la reazione di **157** con l'acido fenilboronico in presenza del 2.5% di Pd_2dba_3, è stata prima condotta nelle usuali condizioni ed in seguito sono stati aggiunti, direttamente nel pallone di reazione, 1.05 eq. di piridilboronato **158** e 5.0 % mol di Pd_2dba_3 [TFP (30.0 mol%), Cs_2CO_3 (2.0 equiv) in 1,4-dissano/H_2O (5 + 2 mL)] e continuato a scaldare a 65 °C per 24 h.[11] L'atteso (*Z*)-1,2-dipiridiletene **168** è stato isolato con il 65% di resa, molto vicina a quella ottenuta con la procedura in due step (67% da **157**).

Infine, con lo scopo di dimostrare le potenzialità del metodo per l'ottenimento di 5-sostituite-1,10-fenantroline, abbiamo tentato di ciclizzare il dipiridiletene **15** mediante *coupling* intramolecolare di Ullmann (Schema 76). Quindi, scaldando a riflusso una soluzione di **168** in DMF in presenza di rame in polvere per 1 h,[1] è stata ottenuta la 5-fenilfenantrolina **185** con il 72% di resa.



168 **185**

a: Cu, DMF, reflux, 1 h, 72%.

Schema 76

Gratificati e incoraggiati da questo risultato, abbiamo sottoposto a *coupling* intramolecolare gli alcheni stereodefiniti **177-181**. I risultati vanno da moderati a buoni (Tabella 11).

In conclusion, we have reported the first example of stereoselective tandem arylation-arylation of 1,1-dihalo-1-alkenes to give trisubstituted alkenes under Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions. The new protocol has been exploited to obtain stereodefined 1-aryl(heteroaryl) substituted *cis*-1,2-bis(2-bromopyridin-3-yl)ethenes. It is worthy to note in the sequential cross-coupling processes the palladium insertion occurs selectively on the Br-C bond on the alkene moiety notwithstanding the high electrophilicity of the Br-pyridine bond. The value of this strategy to obtain a new entry to 5-aryl-1,10-phenanthrolines has also been demonstrated. Further studies on this subject are currently in progress.

COMPOSTI DEL TIPO IV

Derivati monoterpenici otticamente attivi ottenuti da prodotti naturali, sono largamente usati come ausiliari chirali per la sintesi stereoselettiva e come leganti in catalisi asimmetrica.[1]

Fra i monoterpeni chirali non racemi direttamente disponibili, una posizione prominente è occupata dalla canfora, la cui struttura portante è presente in una grande varietà di leganti chirali, recanti atomi omo- o etero-donatori.[2] In questo contesto, sono riportati molti esempi di composti recanti uno o più anelli piridinici *N*-donatori, come 2,2'-bipiridine,[3] 1,10-fenantroline,[4] 2,2':6',2''-terpiridine,[5] fosfino-piridine,[6] piridil-tioeteri[7] e piridil-alcoli.[8]

Questi leganti a base piridinica possono essere divisi in due tipi: quelli in cui la canfora è direttamente condensata nelle posizioni 2,3 sulla faccia β dell'anello piridinico, come la 2,2'-bipiridina **191**[3] o la 1,10-fenantrolina **192**[4b] (Figura 20) e quelli del secondo tipo in cui la piridina è direttamente legata al C2 come sostituente. Fanno parte di questo gruppo l'idrossi-piridina **193**,[8d,e] la fosfino-piridina **194**[6b] ed il piridil-tioetere **195**[5b] (Figura 20). Interessantemente, solo quest'ultimo gruppo di leganti reca un altro atomo donatore sul C2 o sul C3 dello scheletro terpenico.

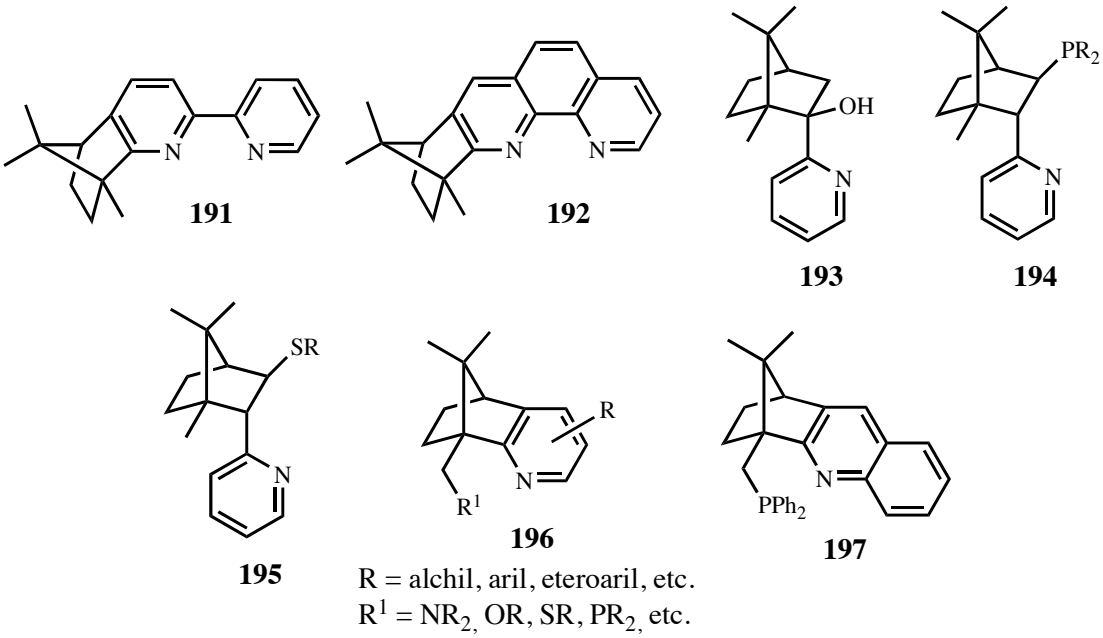


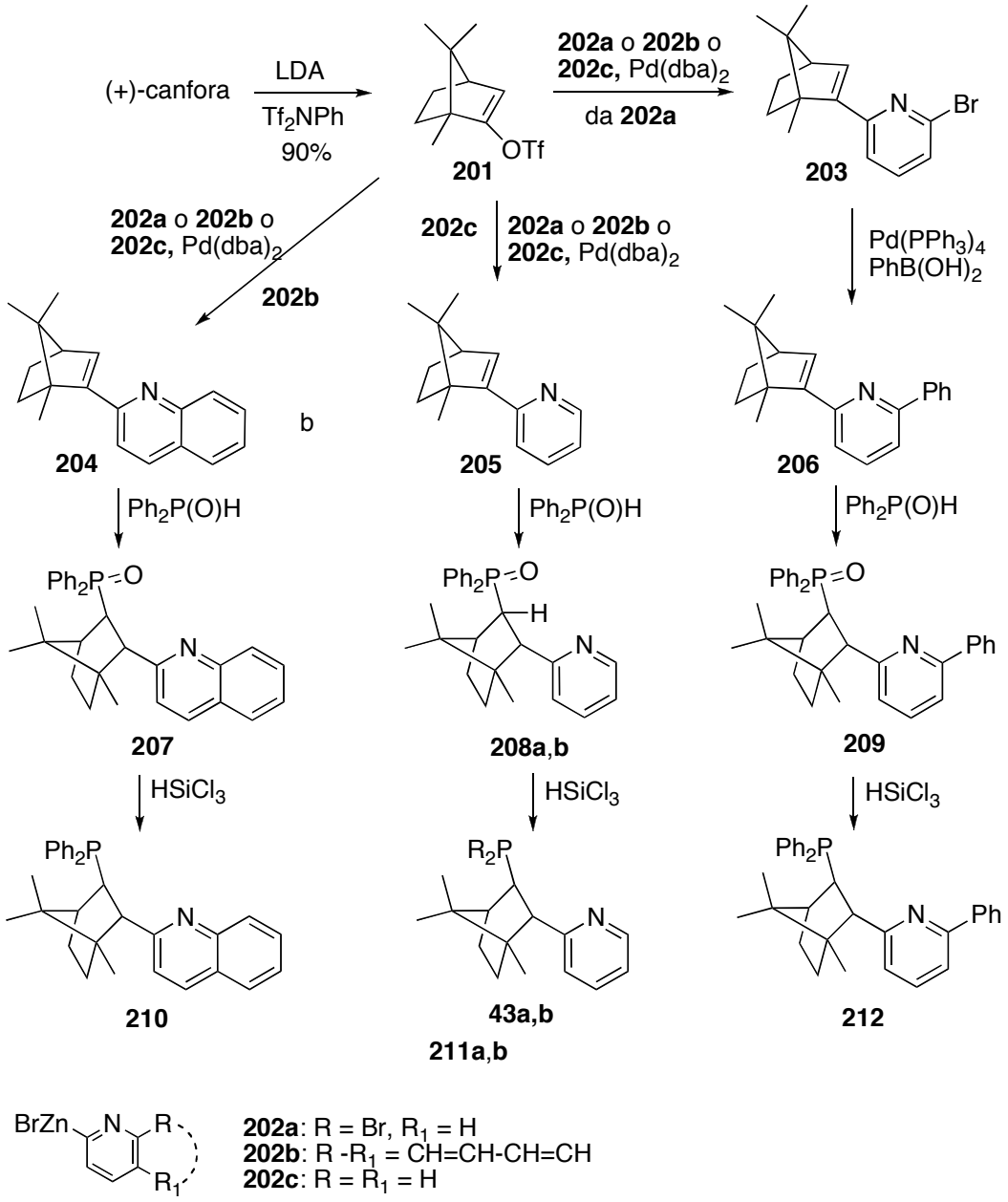
Figura 20

Di seguito sono descritte brevemente le sintesi e l'applicazione in catalisi asimmetrica dei leganti di tipo N,P derivanti dalla (+)-canfora

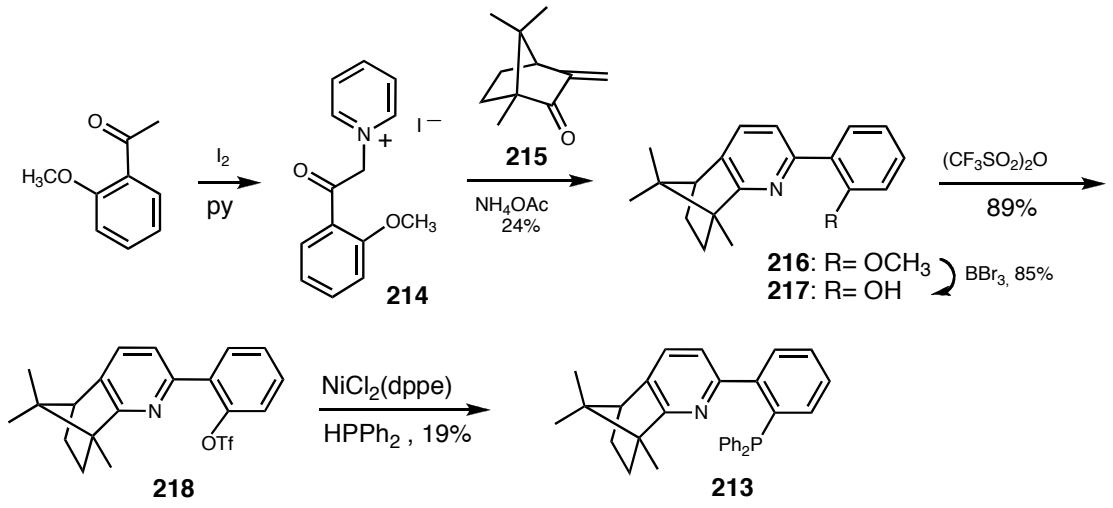
Sintesi di leganti N,P derivanti dalla (+)-canfora

Knochel e collaboratori[11] hanno riportato la sintesi dei leganti N,P chirali **198-200** del tipo **194** (Figura 20) (Schema 77). Per la sintesi di questi leganti il composto di partenza è stato il triflato **201**, che era stato preparato per trattamento del litio enolato della (+)-canfora con *N*-feniltrifluorometansulfonamide (Tf_2NPh) in THF a 0 °C. Il triflato **201** è stato quindi sottoposto a reazione di *cross-coupling* di Negishi con gli zinco-derivati **202a-c** per fornire le 2-alchenil piridine **203**, **204** e **205** con buone rese. La bromopiridina **203** è stata accoppiata con l'acido fenilboronico in presenza di $Pd(PPh_3)_4$ per fornire **206** con una resa del 35% a partire da **201**. Il trattamento delle 2-alchenil piridine **204**, **205** e **206** con difenilfosfina, dicicloesilfosfina o difenilfosfinossido in DMSO o *N*-metilpirrolidinone, in presenza di *t*-BuOK catalitico, ha fornito i fosfinossidi **207**, **208** e **209** (55-93% di resa). Infine, i fosfinossidi ottenuti sono stati ridotti con $HSiCl_3/Et_3N$ in toluene per dare i desiderati leganti di tipo N,P **210**, **211** and **212**.

Chelucci e collaboratori, per la sintesi del legante N,P **213**, hanno seguito la via descritta nello Schema 78.[21] Condensazione del sale di pirdinio **214**, derivato dal 2-metossiacetofenone, con **215** ha fornito la tetraidrochinolina **216**, che è stata demetilata per trattamento con BBr_3 per fornire il fenolo **217** (85% di resa). Questo è stato poi convertito nel triflato **218** [$(CF_3SO_2)_2$, piridina, 79%], che, per trattamento con difenilfosfina in presenza di $NiCl_2$(dppe) (10% mol) e due equivalenti di 1,4-diazabiciclo[2.2.2]ottano (DABCO) in DMF a 100 °C, ha fornito l'atteso legante **213** con il 19% di resa. La bassa resa dell'ultimo passaggio è dovuta alla formazione del fosfinossido di **213** e della fenilpiridina derivata dalla riduzione del gruppo triflato.

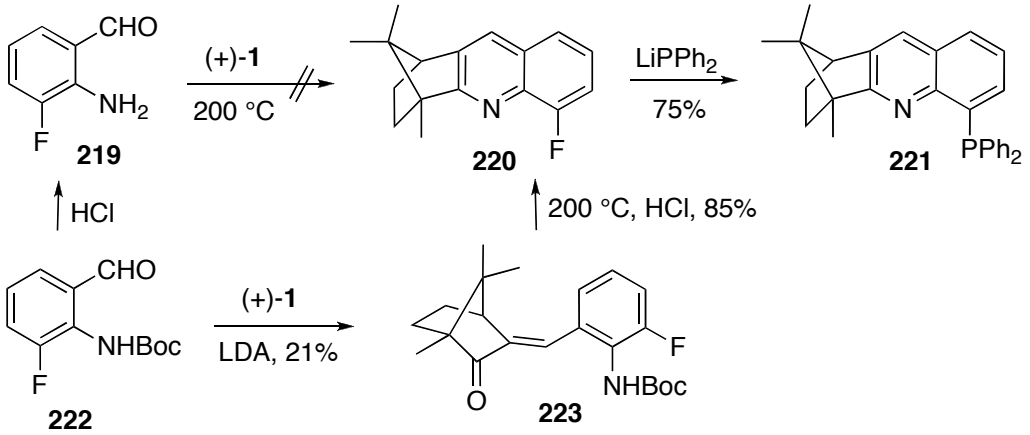

(+)-canfora
LDA
Tf2NPh
90%
201
OTf
202a o 202b o
202c, Pd(dba)2
da 202a
203
N
Br
202a o 202b o
202c, Pd(dba)2
202b
202c
202a o 202b o
202c, Pd(dba)2
Pd(PPh3)4
PhB(OH)2
204
b
205
206
Ph
Ph2P(O)H
Ph2P(O)H
Ph2P(O)H
Ph2P
O
H
207
208a,b
209
HSiCl3
HSiCl3
HSiCl3
Ph2P
R2P
210
43a,b
211a,b
212
BrZn
R
R1
202a: R = Br, R1 = H
202b: R -R1 = CH=CH-CH=CH
202c: R = R1 = H

Schema 77


H3CO
O
I2
py
N+
I−
OCH3
214
215
O
NH4OAc
24%
N
R
(CF3SO2)2O
89%
216: R= OCH3
217: R= OH
BBr3, 85%
N
OTf
218
NiCl2(dppe)
HPPh2 , 19%
Ph2P
213

Schema 78

Un altro legante di tipo N,P derivante dalla canfora è stato preparato da Chelucci e collaboratori (Schema 79). Nella sintesi del legante **221** i primi tentativi miranti ad ottenere l'intermedio chiave fluoroacridina **220**, via condensazione della (+)-canfora con la fluoro-*o*-aminoaldeide **219**, hanno avuto esito negativo a causa della resistenza della canfora a subire la reazione di condensazione di Friedländer. In questo caso l'ostacolo è stato scavalcato facendo reagire la (+)-canfora con la *N*-Boc aldeide **222** (21% di resa) e quindi scaldando per un'ora a riflusso il prodotto formatosi **223**.[26] In questo modo gli step di rimozione del gruppo protettivo all'azoto, l'azaanellazione e aromatizzazione, risultano sequenziali e forniscono fluoroacridina **220** con un'alta resa (85%). Infine, il trattamento di **220** con litio difenilfosfinuro ha fornito l'atteso legante N,P **221** con una buona resa (75%).

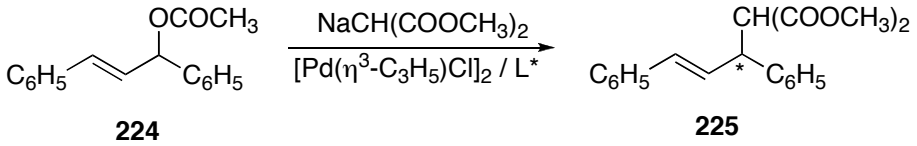


Schema 79
Catalisi enantioselttiva con leganti N,P derivanti dalla (+)-canfora

I leganti N,P derivanti dalla (+)-canfora di cui abbiamo appena descritto la sintesi sono stati utilizzati in due processi catalitici enantioselettivi, cioè la reazione di sostituzione allilica e quella di idrogenazione di olefine.

Sostituzione allilica. Sono parecchi i leganti piridinici che hanno fornito alti livelli di stereocontrollo in rezioni di sostituzioni alliliche catalizzate da complessi palladio.[30] L'alchilazione dello 1,3-difenilprop-2-enil acetato **224** è stata usata come reazione modello di sostituzione allilica per comparare le proprietà dei leganti esaminati (Schema 80). Al meglio delle nostre conoscenze, sono noti solo due esempi di alchilazione allilica catalizzata leganti fosfino-piridinici basati sullo scheletro della canfora. I risultati ottenuti con i leganti **213** e **221** sono riportati nella

Tabella 12.[31]



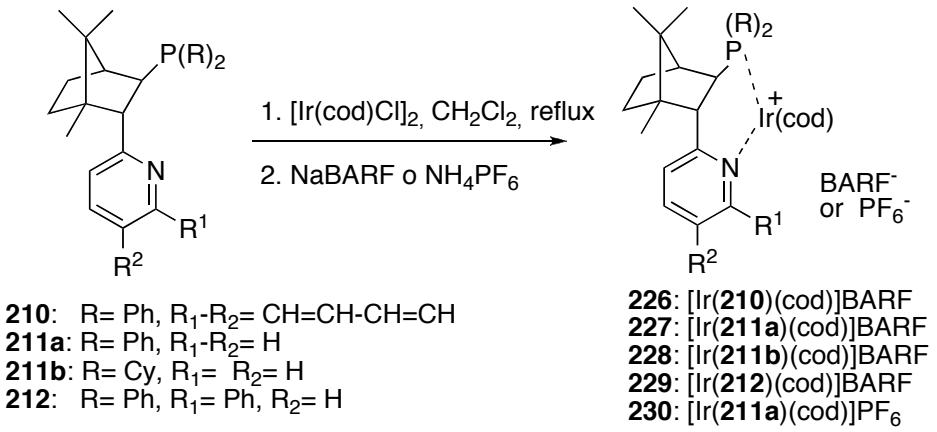
Schema 80

Tabella 12. Alchilazione allilica dell'1,3-difenilprop-2-enil acetato con dimetil malonato catalizzata da complessi di palladio(0).

Legante	tempo (h)	resa (%)	ee (%)	conf.	ref.
213 12	96	50	S	21	
221 1	96	69	S	26	

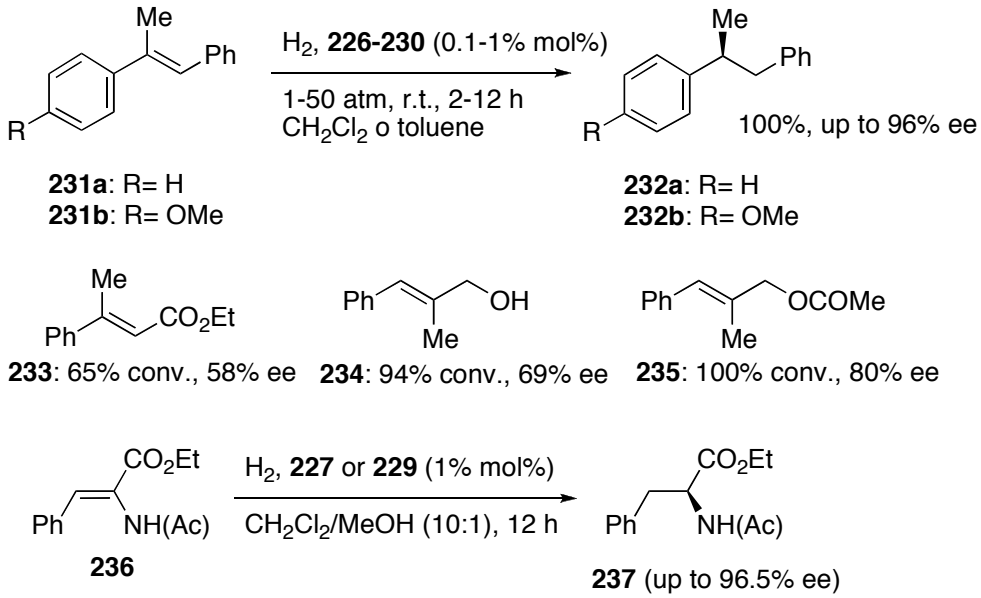
Sebbene le rese ottenute nelle reazioni con entrambi i leganti **213** e **221** siano molto buone, l'enantioselettività è modera con **213** (50% ee) e moderatamente buona (69% ee) con **221**. Inoltre anche l'attività catalitica migliora passando da **213** e **221** con tempi di reazione di 1 e 12 h, rispettivamente. La migliore attività catalitica e stereoselettività della reazione mostrata dal legante N,P **221**[26] rispetto al **123**, è dovuta ad una variazione strutturale del legante **213**. Infatti, nel composto **221** il gruppo 2-difenilfosfinofenil è legato in posizione-2 dell'anello tetraidrochinolinico, mentre nel legante **221**, il gruppo fenile del sostituente 2-difenilfosfinofenil è fuso all'anello piridinico della tetraidrochinolina. Questa modificazione strutturale fa sì che i due atomi donatori, azoto e fosforo, siano disposti sempre verso la stessa direzione, in modo tale da formare un complesso più resistente, in cui il legante ha un assetto più rigido attorno al centro metallico. Infine, è importante notare che il legante **213** forma col metallo un ciclo chelato a sei termini, mentre il legante **221** porta a un ciclo chelato a cinque termini.

Idrogenazione. Nell'idrogenazione asimmetrica i complessi di iridio **226-230** derivati da **210**, **211a**,**b** e **212** hanno mostrato alta enantioselettività (Schema 81).



Schema 81

L'idrogenazione catalizzata dell'(*E*)-1,2-difenilpropene **231a** e del 2-(4-metossifenil)-1-fenilpropene **231b** (Schema 82) è stata condotta a temperatura ambiente in presenza dei complessi **226-230** (0.1-1% mol) per dare i corrispondenti prodotti di riduzione con alte rese e enantioselettività (fino al 96% ee). Gli altri substrati **232-235** (Schema 82) sono stati idrogenati [1% mol, H_2 (50 bar)] in presenza del miglior catalizzatore **229** (58-80% ee). Infine, gli Ir-complessi **228** e **229** sono stati provati nell'idrogenazione dell'enamide insatura **236** (Schema 82). Nelle condizioni ottimizzate [1 mol%, CH_2Cl_2/MeOH (10:1), H_2 (50 bar), 50 °C, 12 h] il complesso **227** ha fornito l'alanina derivato **237** con il 100% di conversione e con un eccellente eccesso enantiomerico (96.5%).

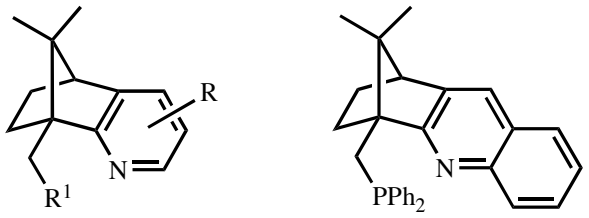


Schema 82

Risultano quindi pochi gli esempi in cui i leganti N,P derivati dalla canfora sono stati usati in processi catalitici stereodifferenzianti.

Sintesi del legante 4-(difenilfosfinometil)-1,4-metano-11,11-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina 197.

Proseguendo la nostra ricerca sulla sintesi ed applicazione leganti piridinici derivati da terpeni naturali[9] abbiamo recentemente indirizzato il nostro interesse verso composti del tipo **196** e, fra i derivati possibili, abbiamo concentrato i nostri sforzi sulla sintesi del composto **197** che, al meglio delle nostre conoscenze, risultava essere il primo esempio di legante recante basato sulla struttura della canfora con un sostituente coordinante sul gruppo metilico in posizione 1 ed un anello pirdinico condensato (Figura 21).

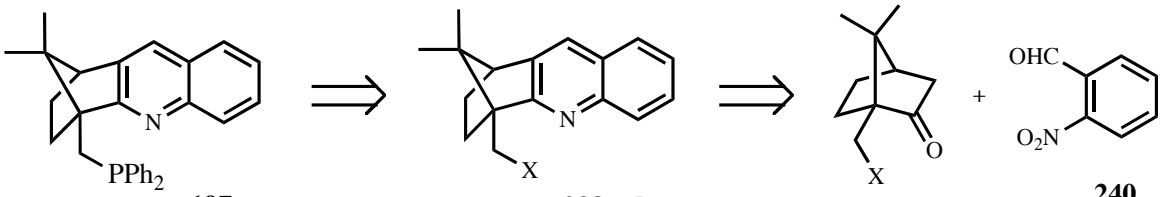


196 **197**

R = alchil, aril, eteroaril, etc.
R^1 = NR_2, OR, SR, PR_2, etc.

Figura 21

Abbiamo pensato che un approccio conveniente avrebbe potuto utilizzare la sostituzione di un appropriato gruppo sul metile in posizione 4 della tetraidroacridina **197**, con il gruppo difenilfosfino. L'analisi retrosintetica mostrava che il composto **238** avrebbe potuto essere ottenuto per condensazione di Frieländer modificata[10] fra il derivato **239** e la 2-nitrobenzaldeide **240** (Schema 83).



197 **238a-d** **239a-d** **240**

a: X= OH, **b**: X= Br, **c**: X= I, **d**= OTf

Schema 83

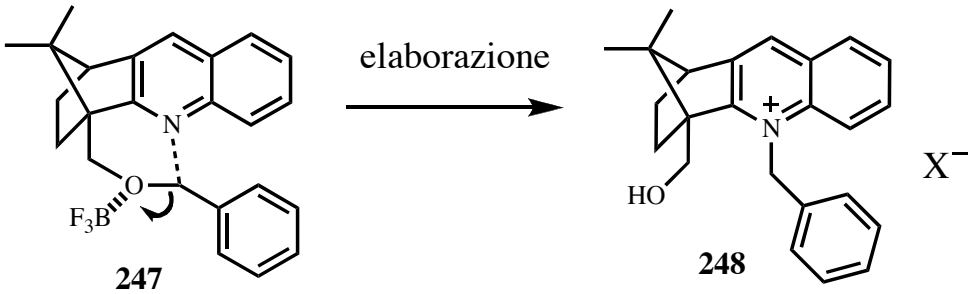
Abbiamo esaminato la possibilità di introdurre il gruppo difenilfosfino mediante una reazione sostituzione nucleofila di un triflato (Schema 84, **238d**: X= OTf), con

il difenilfosfinuro.

Abbiamo quindi preparato la 10-idrossicanfora **239a** dalla (+)-canfora in tre passaggi che sono: (i) riarrangiamento di Tf_2O promosso da base, seguita da (ii) riduzione con $LiAlH_4$ del 2-metilenenorbor-1-il triflato ottenuto, ed infine (iii) riarrangiamento promosso da *m*-CPBA del 2-metilenebornan-1-olo. (Schema 85).[11] Alternativamente abbiamo anche ottenuto **239a** dalla 10-iodocanfora **239c,** facilmente ottenibile dall'acido 10-canforsolfonico **241** commercialmente disponibile[13] per sostituzione dello ioduro ad opera dello ione acetato e successiva idrolisi.[12]

Il gruppo idrossile di **239a** è stato protetto come benzil derivato (NaH, BnBr, THF, riflusso, 2 h, 95%) ed il risultante prodotto **243** è stato trattato con litiodiisopropilamide (LDA, –40 °C, 2 h). Il litio enolato è quindi stato fatto reagire *in situ* con la 2-nitrobenzaldeide **240** per fornire il prodotto di condensazione **244** come singolo isomero geometrico e con 72% di resa (Schema 85). Il nitro gruppo di **244** è stato ridotto con polvere di ferro in una miscela 2:2:1 di acido acetico/etanolo/acqua,[14] per dare in buona resa (87%), la corrispondente amina **245** che, per riscaldamento in carbetolo (quantità catalitica di H_2SO_4 o HCl, 200 °C, 10 h, 89%), ha infine fornito la tetraidroacridina **246** (Schema 85).

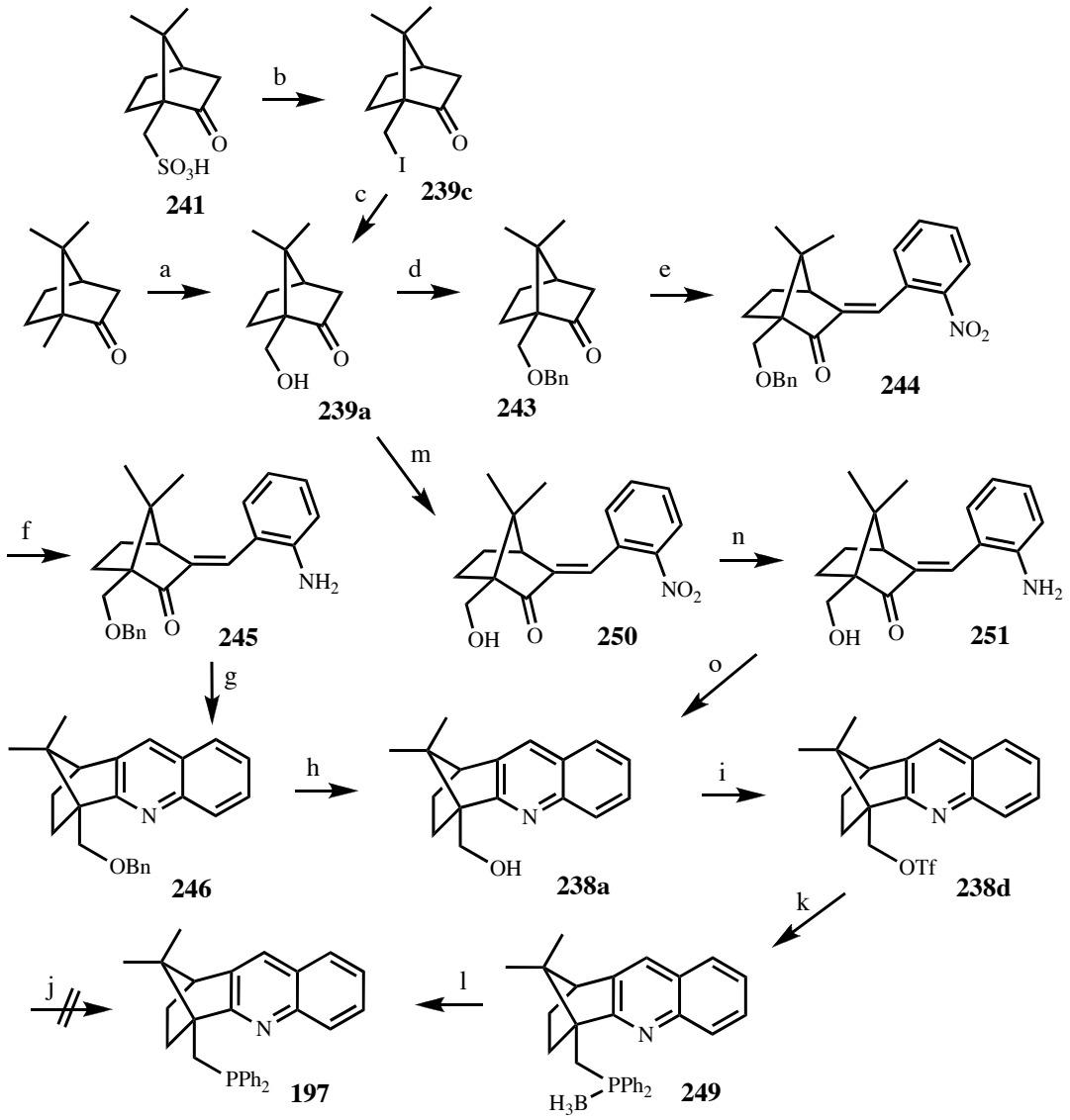
Inaspettatamente, la rimozione del gruppo benzilico da **16** si è rivelata molto ostica; infatti, dopo diversi tentativi falliti [(H_2, Pd/C, EtOH, t.a.), (Me_3SiI, CH_2Cl_2, t.a. o 60 °C, 48 h)[15] e ($SnCl_4$, CH_2Cl_2 o benzene, t.a., 48 h)[16]], l'alcol **238a** è stato ottenuto con una resa del 26%, per trattamento di **246** con trifluoruro di boro e ioduro di sodio (MeCN, t.a., 24 h).[17] Il metodo è risultato infruttuoso a causa della formazione di un prodotto a cui abbiamo attribuito la struttura del sale di piridinio **248**, formatosi per migrazione intramolecolare del catione benzilico dell'intermedio **247** sull'azoto della tetraidroacridina (Schema 84).



Schema 84

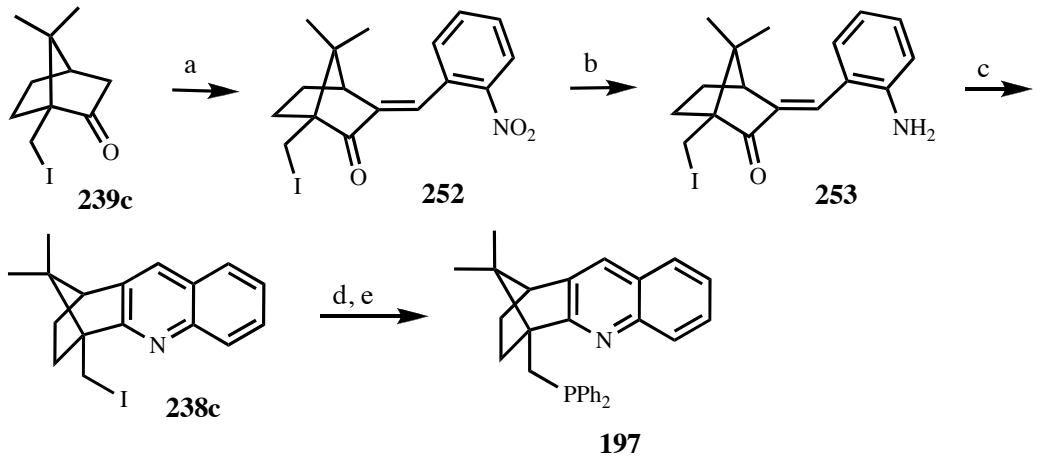
Abbiamo allora preso in considerazione la possibilità di ottenere **238a** direttamente dall'alcol **239a**: questa procedura avrebbe avuto il vantaggio di evitare gli step di protezione e deprotezione. Il trattamento di **239a** con due equivalenti di LDA ed il trattamento del dianione corrispondente con l'aldeide **240**, ha fornito il prodotto di condensazione **250** (Schema 85). La resa della reazione è stata bassa (37%), ma i due steps successivi, effettuati nelle condizioni precedenti, hanno avuto esito positivo (81% di resa nei due passaggi). L'alcol desiderato **238a** è stato quindi convertito nel triflato **238d** [(Tf_2O, Et_3N, da –45 °C a t.a., 95%] che è stato trattato con litiodifenilfosfinuro [$LiPPh_2$, da –60 °C a t.a., 24 h]. Inaspettatamente, la fosfina attesa **197** non è stata ottenuta (Schema 85). Quindi, per ovviare a questo problema, abbiamo esaminato la temporanea protezione dell'atomo di fosforo con BH_3.[18]
Il trattamento di **238d** con sodio difenilfosfinuro–borano [Na(PPh_2–BH_3), THF, da –30 °C a t.a., 12 h)] ha fornito con buona resa (77%) l'addotto fosfina–borano **249** che è stato quindi sottoposto a rimozione del gruppo protettivo BH_3 (morfolina, 70 °C, 2 h) per fornire la fosfina **197** con il 96% di resa (Schema 85).

Sebbene avessimo ottenuto il legante N,P desiderato **197**, la bassa resa nella sintesi di **238a** rappresentava uno svantaggio. Perciò, dal momento che un'alternativa possibile al gruppo uscente triflato avrebbe poteva essere costituita dallo ioduro, abbiamo esaminato la possibilità di ottenere **8c** dalla 10-iodocanfora **239c** seguendo la procedura collaudata (Schema 85). Interessantemente, nonostante le severe condizioni delle reazioni di riduzione e anellazione, la iodometiltetraidroacridina **238c** è stata ottenuta con buona resa (58% da **239c**). Il trattamento di **238c** con sodio difenilfosfinuro–borano [Na(PPh_2–BH_3), THF, da –30 °C a t.a., 12 h)], si è dimostrato efficace, ottenendo il derivato **249** con una resa del 76%, che deprotetto, ha infine fornito l'attesa fosfino-piridina **197** (Schema 86).



a: (i) Tf_2O, CH_2Cl_2, MTBMP, 95%, (ii) $LiAlH_4$, Et_2O, quindi idrolisi, 95%, (iii) *m*-CPBA, CH_2Cl_2, r.t., 24 h, 78%; b: (i) I_2, PPh_3, toluene, riflusso, 16 h, 92%, (ii) KOH, MeOH, riflusso, 6 h, 69%; c: KOAc, AcOH, 180 °C, 1.5 h, 88%; d: NaH, BnBr, THF, riflusso, 2 h, 95%; e: LDA, THF, -40 °C, 2 h, quindi 2-nitrobenzaldeide, 72%; f: Fe, AcOH/EtOH/H_2O (2:2:1), HCl catalitico, riflusso, 15 min, 87%; g: carbetolo, H_2SO_4 catalitico o HCl catalitico, riflusso, 10 h, 89%; h: BF_3, NaI, CH_3CN, t.a., 24 h, 26%; i: Tf_2O, Et_3N, CH_2Cl_2, da -45 °C a t.a., 12 h, 95 %; j: $LiPPh_2$, THF, da -60 °C a t.a., 24 h; k: $LiPPh_2(BH_3)$, THF, t.a., 48 h, 76%; l: morfolina, 70 °C, 2 h, 96%; m: LDA (2.2 equiv), THF, -40 °C, 2 h, quindi 2-nitrobenzaldeide, 37%; n: Fe, AcOH/EtOH/H_2O (2:2:1), HCl catalitico, riflusso, 15 min, 92%; o: carbetolo, H_2SO_4 catalitico o HCl catalitico, riflusso, 88%.

Schema 85



a: LDA, THF, -40 °C, 2 h, quindi 2-nitrobenzaldeide, 72%; b: Fe, $CH_3COOH/EtOH/H_2O$ (2:2:1), HCl catalitico, riflusso, 15 min, 87%; c: carbetolo, H_2SO_4 catalitico, riflusso, 1 h, 92%; d: $NaPPh_2(BH_3)$, THF, t.a., 48 h, 76%; e: morfolina, 70 °C, 2 h, 96%.

Schema 86

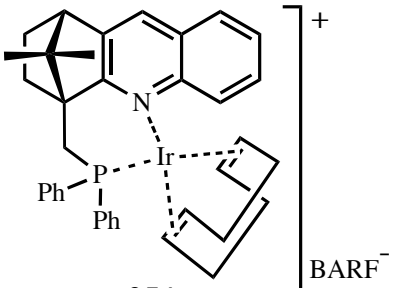
Applicazione del legante 197 in alcune reazioni catalitiche stereodifferenzianti

L'attività catalitica del legante **197**[19] è stata testata in due reazioni: la sostituzione allilica palladio-catalizzata e l'drogenazione di olefine prochirali con complessi cationici di iridio.

Sostituzione allilica. Come reazione modello per la sostituzione allilica è stata presa in esame l'alchilazione dell'1,3-difenilprop-2-enil acetato **224** (vedi Schema 80), usando come nucleofilo il dimetil malonato in presenza di *N*,*O*-bis(trimetilsilil)acetamide (BSA) e potassio acetato in CH_2Cl_2. L'uso del complesso formato in situ tra 2.5% di bis(π-allilpalladiocloruro) ed il legante **197** (rapporto Pd/legante = 1:4), ha fornito un'efficiente catalizzatore che ha dato il dimetil (*R*)-1,3-difenilprop-2-enil malonato **225** con buone rese (>90%) e tempi di reazione ragionevoli (<20 h), sebbene con modesto eccesso enantiomerico (44%). Quando l'alchilazione è stata condotta usando un più alto rapporto Pd/legante (1:2 e 1:1), sia i tempi di reazione, che le rese ed enantioselettività sono risultate simili (43% e 42% ee, rispettivamente). Per completare lo studio preliminare sull'attività catalitica di questo tipo di leganti, la reazione di alchilazione allilica è stata eseguita con il composto borano-protetto **249** in presenza di 10 mol % di palladio acetato (rapporto Pd/legante = 1:1), che è stato usato simultaneamente sia per rimuovere il borano dall'atomo di fosforo che come sorgente di palladio(0) per la reazione.[20] In questo caso i risultati, comparati con il legante **197**, sono stati peggiori. Il composto (*R*)-**225** è stato ottenuto in un tempo di reazione maggiore (60 h) e con una resa ed un

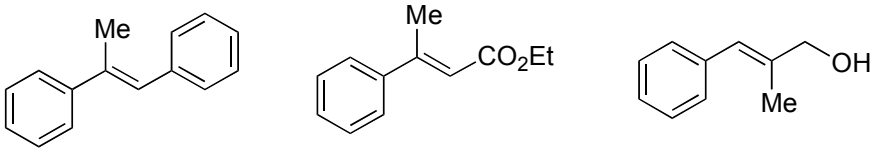
eccesso enantiomerico inferiori (rispettivamente del 66 % e 34 %).

Idrogenazione. Recentemente abbiamo intrapreso una collaborazione con i professori Andrei V. Malkov e Pavel Kočovský della Glasgow University, allo scopo di sintetizzare nuovi leganti N-P a base terpenica e testare l'efficienza dei relativi complessi di iridio in differenti reazioni catalitiche. In particolare abbiamo preparato il complesso di iridio **254** (Figura 21) per reazione del legante N,P **197** con $[(COD)IrCl]_2$ in CH_2Cl_2, seguita da reazione di scambio con $NaBAr_F$ (Schema 88). Il complesso è stato ottenuto con una buona resa (85%) ed è risultato essere stabile all'aria ed in soluzione.[xx] Il complesso di iridio **254** per è stato quindi testato in reazioni di idrogenazione di olefine ed in particolare sono state effettuate alcune prove preliminari sulle olefine **255-257** (Figura 23). I dati riassunti nella Tabella 13, mostrano che il complesso di iridio **254** presenta una discreta attività catalica con le olefine **255** e **256**, mentre si è dimostrato inativo con il substrato **257**. Interessantemente, i migliori risultati stereochimici sono stati ottenuti quando le idrogenazioni sono state condotte a 10 atm. di idrogeno piuttosto che a 50 atm. Il risultato migliore è stato ottenuto con l'alchene **255** che è stato ridotto al relativo alcano con una conversione del 97% ed un eccesso enantiomerico del 94%



254

Figura 21



255 **256** **257**

Figura 22

Tabella 13. Idrogenazione delle olefine **255-257** catalizzata dallo Ir-complesso **254**.[a]

prova	substrato	pressione (atm)	tempo (h)	temperatura (°C)	conv. (%)[b]	% ee[c,d] (config.)
1	**255**	50	24	25	69	62 (*S*)
2	**255**	10	24	25	**97**	**94 (*S*)**
3	**256**	50	72	25	90	69 (*S*)
4	**256**	10	48	25	97	77 (*S*)
5	**257**	50	72	25	n.r.	n.d.
6	**257**	10	72	25	n.r.	n.d.

[a]Reazione condotta su 0.2 mmol di substrato in CH_2Cl_2 (n.r. = nessuna reazione; n.d. = non determinato).

[b]Conversione determinata tramite ^{1}HNMR del grezzo di reazione.

[c] Ee determinati tramite HPLC chirale.

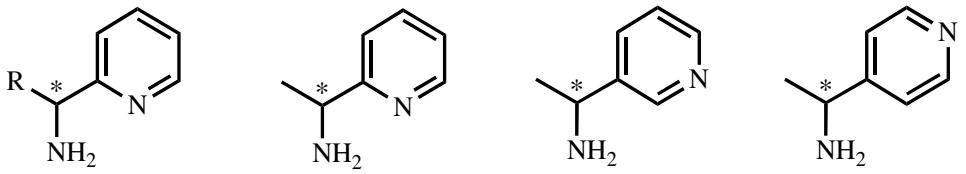
[d]La configurazione assoluta è stata stabilita paragonando i tempi di ritenzione registrati con quelli riportati in letteratura.

General Procedure for the Hydrogenation of Alkenes 41-44 and Imine 45. A solution of the alkene 41-44 (0.2 mmol, 1 equiv), or imine 45 (45 g, 0.2 mmol, 1 equiv) and the appropriate iridium catalyst (4.0 µmol, 2 mol%) in CH_2Cl_2 (2 mL) was sealed in an autoclave and the hydrogenation was performed at room temperature under hydrogen gas; for the pressure, temperature, and duration, see Table 1). The hydrogen was then released, the autoclave was purged with nitrogen, and the reaction mixture was directly passed through a short silica gel plug and flashed with a mixture of petroleum ether and ethyl acetate (4:1). The filtrate was evaporated and the residue was analyzed by ^{1}H-NMR to obtain the conversion of the reaction; chiral HPLC was used to determine the enantiomeric excess.

CONCLUSIONI

Ammino piridine chirali non-raceme sono interessanti composti non solo perché possono essere utilizzati come leganti per la catalisi asimmetrica, ma anche perché costituiscono la struttura portante sia di molti composti naturali come gli alcaloidi del tabacco (nicotina, nornicotina, anabatina, etc.) o della famiglia delle naftiridine (Jaminina e Jasminidina, etc.) che di frammenti chiave in composti candidati per essere utilizzati come farmaci.

Allo scopo di ottenere 1-(piridin-2-il)metilammine sostituite in posizione 1 abbiamo intrapreso uno studio per individuare un metodo per ottenere questo tipo di composti con una resa buona e con alta purezza enantiomerica.



2a-e **1a** **1b** **1c**

a: R = *i*-Pr, **b**: R = *t*-Bu, **c**: R = Ph, **d**: R = 2-furil, **e**: R = 2-tienil.

Figura 9

In questo lavoro di tesi abbiamo messo a punto una procedura per la sintesi stereoselettiva delle amminopiridine monosostituite **2a-f**, esteso con successo anche all'ottenimento di 1-piridiniletanamine **1a-c** (Figura 9). Il metodo, basato sulla riduzione diastereoselettiva di sulfinilimmine enantiopure (Figura 10), ci ha permesso di ottenere piridil ammine con eccessi enantiomeri che hanno raggiunto il 99%.

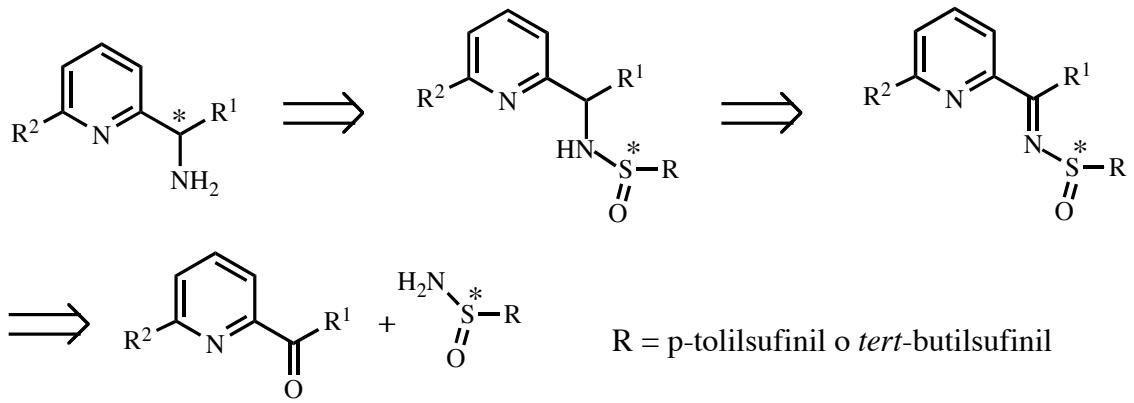


Figura 10

In conclusione, la ricerca da noi sviluppata sulle amminopiridine, ha portato

a stabilire un metodo per ottenere questo tipo di composti con alta purezza enantiomerica. E' nostro obiettivo quello di utilizzare questa strategia per la sintesi di composti naturali quali la nicotina, la Jasminidina, etc.

Abbiamo riportato la preparazione di nuovi leganti basati sulla struttura portante della 2-aminometilbenzo[*h*]chinolina (HCN'N), che reagiscono facilmente con precursori di rutenio e osmio per dare i complessi tridentati del tipo [MCl(CN'N)(P_2)] (M= Ru, Os). Questi complessi promuovono il TH di composti carbonilici in 2-propanolo basico con valori di TOF fino a $1.8x10^6$ h^{-1} e basse quantità di catalizzatore (fino a 0.001% mol). Queste *performance* risultano essere fra le migliori per un catalizzatore per il trasferimento di idrogeno riportate finora. Interessantemente, con questa nuova classe di leganti i complessi i rutenio ed osmio mostrano produttività e attività catalitiche simili. I derivati recanti difosfine chirali (es. Josiphos), hanno dato prova di catalizzare il TH di chetoni con alte produttività (*loading* di 0.005 mol %) ed enantioselettività (fino al 98% ee). Quest'ultimo punto è particolarmente rilevante, poiché promuove il TH asimmetrico a valido metodo di sintesi di alcoli in alternativa all'uso di H_2 sotto pressione.
Gli esperimenti condotti con gli Os- e Ru-cloruri in alcol basico, hanno mostrato che il derivato idrurico del tipo [MH(CN'N)(dppb)] reagisce reversibilmente con i chetoni per portare all'alcossido [M(OR)(CN'N)(dppb)]. Questi risultati suggeriscono che il TH catalizzato da complessi CN'N di Ru e Os, basati sulla struttura della benzo[*h*]chinolina, comporti la formazione di specie del tipo M–H ed M–OR, contenenti la funzione NH_2.
Sono in corso di svolgimento ulteriori studi sia per estendere l'applicazione di questi complessi in altre reazioni catalitiche, che sviluppare nuovi catalizzatori omogenei basati sui leganti benzo[*h*]chinolinici.

La nostra indagne su alcuni degli approcci alternativi alla reazione di Wittig per ottenere *cis*-1,2-bis(2-bromo-3-piridil)eteni **77**, intermedi chiave nelle sintesi di 1,10-fenantroline, ha dimostrato che lo (*Z*)-1,2-bis(2-bromopiridin-3-il)etene **108** viene ottenuto per *cis*-idrogenazione del bis(2-bromopiridin-3-il)etino **153**, fornito a sua volta via *cross-coupling* di Sonogashira o, alternativamente, via *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura seguito da deidrobromurazione. L'etene **108** viene anche ottenuto con la reazione di

Suzuki-Miyaura della (*Z*)-2-bromo-3-(2-bromovinil)piridina **155**. Inoltre, la disostituzione sequenziale stereoselettiva dei due atomi di bromo della 2-bromo-3-(2,2-dibromovinil)piridina **157** attraverso reazioni di Suzuki-Miyaura fornisce un etene del tipo **108** recante un sostituente sul doppio legame. Infine, si deve notare l'alta selettività osservata in tutte le reazioni di *cross-coupling* esaminate, in cui l'inserzione del palladio avviene nel legame carbonio-bromo del doppio legame, nonostante l'elevata elettrofilicità del legame carbonio-bromo nella posizione-2 dell'anello piridinico. Entrambi i protocolli permettono di ottenere l'intermedio chiave **149** dallo stesso composto di partenza **15** con rese simili (50-60% partendo da **15**), ma l'approccio basato sulla Sonogashira richiede meno step di quello che utilizza la Suzuki-Miyaura (2 vs 3). Sebbene il risultato finale della nostra ricerca abbia fornito solo **14**, il più semplice esponente degli alcheni di tipo **2**, queste procedure possono essere estese anche a *cis*-1,2-dipiridileteni più complessi. In questo caso, la scelta del metodo è dettata sia dalla disponibilità dei prodotti di partenza (nello specifico i derivati iodo o formilpiridinici), sia dalla simmetria del prodotto finale che si vuole ottenere. In generale, a parità di reperibilità di prodotti di partenza, il protocco "Sonogashira" appare preferibile se il dipiridilalchino da sintetizzare è simmetrico, mentre il protocollo "Suzuki-Miyaura" diviene più appetibile quando il composto desiderato reca un sostituente su uno dei due anelli piridinici.

Abbiamo infine messo a punto una procedura per la preparazione di nuovi derivati aventi la canfora condensata all'anello chinolinico, recanti differenti sostituenti sulla posizione 10 dello scheletro terpenico (OBn, OH, I, PPh_2). Sono in fase di sviluppo ulteriori studi per chiarire la reattività e la possibilità di trasformare lo iodo-derivato **238c** e l'alcol **238a** in altri leganti basati sulla canfora.

BIBLIOGRAFIA

1. (a) Ojiama, I. *Catalytic Asymmetric synthesis*, 2nd ed., Wiley, New York, 2000. (b) Nogradi, M. (Ed.), *Stereoselective Synthesis*, VCH, New York, 1995. (c) Noyori, R. (Ed.), *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley, New York, 1994.

2. Per una review, vedi: Chelucci, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, in corso di stampa.

3. Baratta, W.; Del Zotto, A.; Esposito, G.; Sechi, A.; Toniutti, M.; Zangrando, E.; Rigo, P. *Organometallics* **2004**, *23*, 6264.

4. Baratta, W.; Herdtweck, E.; Siega, K.; Toniutti, M.; Rigo, P. *Organometallics* **2005**, *24*, in stampa.

5. Baratta, W.; Chelucci, G.; Gladiali, S.; Siega, K.; Toniutti, M.; Zanette, M.; Zangrando, E.; Rigo, P. *articolo in preparazione.*

6. Gladiali, S.; Mestroni, G. *Transfer hydrogenation in Comprensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berli, **1999**; Vol. 2, Charter 21, pp. 97-119. Zassinovich, G.; Mestroni, G.; Gladiali, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051.

7. (a) Ellman, J., Owens, T., Tang, T. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984-995. (b) Zhou, P.; Chen, B. C.; Davis, F. A.; Synthesis and Reactions of Sulfinimines. In *Advances in Sulfur Chemistry*; Raynor, C. M., Ed.; JAl Press: Stamford, CT, 2000; vol. 2, pp 249-282.

10. Kikolajczyk, M.; Drabowicz, J.; Bujnicki, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 568.

11. Yamada, K.; Takeda, M.; Iwakuma, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 265.

12. Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fox, D. J.; Gianotti, M.; Kelly, P. M.; Pierres, C.; Savory, E. D.; Smith, A. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1858.

13. (a) Hose, D. R. J.; Mahon, M. F.; Molly, K. C.; Raynham, T.; Wills, M. *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 681. (b) Hua, D. H.; Miao, S. W.; Chen, J. S.; Iguchi, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4.

14. (a) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schultz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359. (b) Suzuki, A. In *Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F.; Stang, P. J.; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; Chapter 2. (c) Miyamura, N, In *Advances in Metal-Organic Chemistry*, Liebeskind, L. S., Ed.; JAI Press: Stanford, CT, 1998; Vol. 6, Chapter 5.

15. Wagaw, S.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7240.

16. Wei, B., Li, S., Kee Lee, H., Hor, T. S. A. *J. Mol. Catal.,* **1997**, *126*, L83-L88.

17. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *Synthesis* **1984**, 736.

18. Leadbeater, N. E.; Resouly, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4243.

19. Siemanowski, W.; Witzel, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, *10*, 1731.

20. Mohrbacher, R. J.; Almond, H. R.; Carson, E. L.; Rosenau, J. D.; Poos, G. I. *J. Org. Chem* **1966**, *31*, 2149.

21. Bolm, C.; Ewald, M.; Felder, M.; Schlingloff, G. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1169.

22. Case, F. H.; McMenamin, P J. *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 161.

23. Hassan, B. A.; Taylor, R. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1979**, 624.

24. Miao, C. K.; Sorcek, R.; Jones, P.-J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2259.

25. Cimarelli, C.; Palmieri, G. Tetrahedron: Asymmetry **2000**, *11*, 2555.

26. Zhong, H. M.; Cohen, J. H.; Abdel-Magid, A. F.; Kenney, B. D.; Maryanoff,

C. A.; Shah, R. D.; Villani. F. J.; Zhang, F.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **1999**, **40**, 7721.

27. Chelucci, G., Pinna, G. A.; Saba, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2571.

28. Bleicher, L. S.; Cosford, N. D. P.; Herbaut, A.; McCallum, J. S.; McDonald, I. A. *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 1109.

29. Yamada, K.; Takeda, M.; Iwakuma, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 265.

PARTE SPERIMENTALE

Metodologia sperimentale generale

Tutti i solventi e i reagenti sono stati comprati dalla *Aldrich A.G.* e usati senza ulteriore purificazione se non indicato diversamente. I solventi sono stati purificati e anidrificati secondo i metodi standard.

Le cromatografie analitiche su strato sottile (TLC) sono state effettuate su lastre di plastica ricoperte di silice (Kieselgel 60 F_{254}, spessore 0.20 mm) fornite dalla Merck.

Le cromatografie flash su colonna sono state condotte secondo la procedura descritta da Still (Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923), utilizzando come fase stazionaria gel di silice con una granulometria 0.040-0.063 mm (Gel di silice 60) fornita dalla Fluka.

I punti di fusione sono stati determinati con il *Büchi 510*.

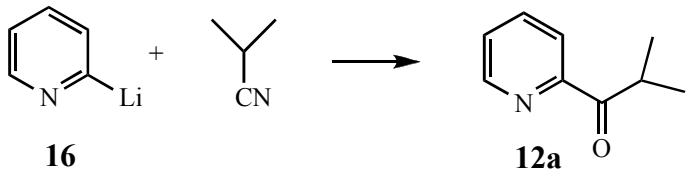
Gli spettri NMR sono stati ottenuti con uno spettrometro Varian VXR-300 a 300 MHz per il ^{1}H, a 75.4 MHz per il ^{13}C e a 101.4 MHz per il ^{31}P.

I valori di chemical shift (d), riportati in parti per milione, sono riferiti direttamente al tetrametilsilano (TMS) come standard interno e vengono espressi in ordine decrescente. Le costanti di accoppiamento J sono espresse in Hertz (Hz). I dati sono stati riportati secondo la seguente sequenza: 1) chemical shift (ppm); 2) molteplicità del segnale (s= singoletto, d= doppietto, dd= doppietto di doppietti, t= tripletto, q= quadrupletto, bs= singoletto allargato, ecc.); 3) integrazione; 4) costante di accoppiamento J (Hz). Le misure di attività ottica sono state effettuate con un polarimetro *Jasco P1010*, utilizzando una cella da 1 dm ed alla lunghezza d'onda di 589 nm (corrispondente alla riga D del sodio). I valori di $[a]^{25}_{D}$ sono stati riportati in unità $10^{-1} \cdot deg \cdot cm^{2} \cdot g^{-1}$.

Le analisi elementari sono state ottenute con un analizzatore *Perkin-Elmer 240 B*.

Le analisi GC sono state eseguite con un gascromatografo Varian GP-3380 equipaggiato di colonna chirale MEGADEX-ETTBDMS-β.

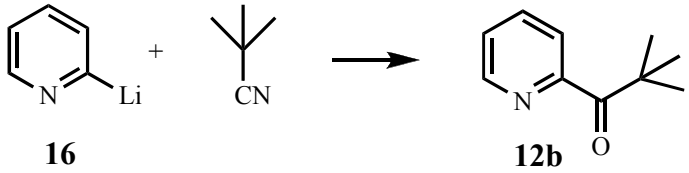
2-Metil-1-(piridin-2-il)propanone (12a)



In un pallone a due colli da 50 ml, dotato di agitatore magnetico, serum cap e rubinetto collegato ad un battente di argon, viene preparata una soluzione di 2-bromopiridina **15** (1.38 g, 0.85 ml, 0.0087 mol) in etere anidro (37 ml). Il pallone viene posto in un bagno raffreddato a -78 °C e dopo qualche minuto viene aggiunta, goccia a goccia una soluzione di *n*-BuLi (3.84 ml di una soluzione 2.5 M in esano, 0.0096 mol). La soluzione diventa rosso vino. Dopo un'ora viene aggiunto goccia a goccia l'isobutirronitrile (0,724 g, 0,94 ml, 0,0105 mol). Dopo un'ora il criostato viene spento e il tutto viene fatto rinvenire lentamente a temperatura ambiente. Si forma un precipitato. La miscela di reazione dopo aver aggiunto H_2SO_4 2 N (32 ml) viene fatta riscaldare per 2.5 h ca a 60° C. Dopo raffreddamento, le due fasi presenti nella miscela vengono separate e la fase acquosa viene estratta con etere (3 x 50 ml). Le fasi organiche vengono riunite e lavate con una soluzione molto diluita di NaOH, essiccate su Na_2SO_4 anidro e filtrate. Per evaporazione del solvente viene ottenuto un residuo che dopo purificazione per cromatografia flash, eluendo con etere di petrolio/AcOEt = 8:2, fornisce **12a** sotto forma di un solido: 1.0 g (54%); pf 179-180 °C.

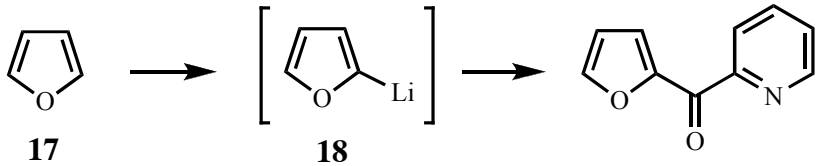
Le caratteristiche spettroscopiche risultano identiche a quelle riportate in letteratura.

2,2-Dimetil-1-(piridin-2-il)propanone (12b)



In un pallone a due colli da 250 ml, dotato di agitatore magnetico, serum cap e rubinetto collegato ad un battente di argon, viene preparata una soluzione di 2-bromopiridina **15** (7.90 g, 4.77 ml, 0.05 mol) in etere anidro (110 ml). Il pallone viene posto in un bagno raffreddato a –78 °C e dopo qualche minuto viene aggiunta, goccia a goccia una soluzione di *n*-BuLi (22 ml di una soluzione 2,5 M in esano, 0.055 mol). La soluzione diventa rosso vino. Dopo un'ora viene aggiunto goccia a goccia il pivalonitrile (4.98 g, 6,6 ml, 0,060 mol). Dopo un'ora il criostato viene spento e il tutto viene fatto rinvenire lentamente a temperatura ambiente. Si forma un precipitato. La miscela di reazione dopo aver aggiunto H_2SO_4 2 N (120 ml) viene fatta riscaldare per due ore a 60 °C. Dopo raffreddamento, le due fasi presenti nella miscela vengono separate e la fase acquosa viene estratta con etere (3 x 50 ml). Le fasi organiche vengono riunite e lavate con una soluzione molto diluita di NaOH, essiccate su Na_2SO_4 anidro e filtrate. Per evaporazione del solvente viene ottenuto un residuo che viene purificato per distillazione sotto vuoto fornendo **12b** sotto forma di un olio incolore: 4.5 g (55%); pe 105-115 °C a 10 mm Hg. ^{1}H-NMR: δ 8.62 (d, 1H, J= 4.8 Hz), 7.89 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 7.78 (dt, 1H, J= 7.8, 1.8 Hz), 7.37 (ddd, 1H, J= 7.8, 4.8, 1.2 Hz), 1.46 (s, 9H).

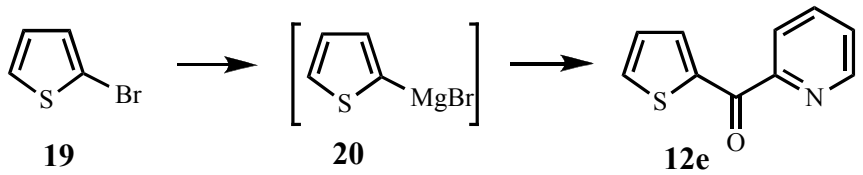
2-Furil-2-piridilmetanone (12d)



17 **18** **12d**

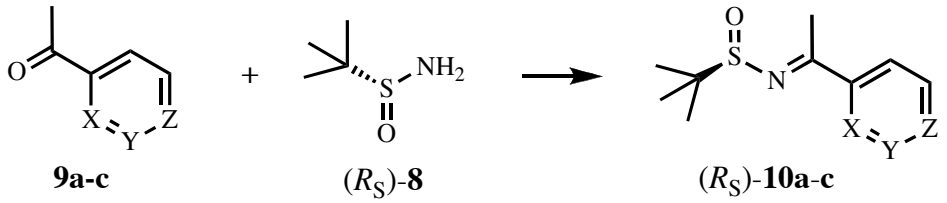
In un pallone da 250 ml, dotato di agitatore magnetico, refrigerante a bolle, serum cap le rubinetto collegato all'azoto si pone il *n*-BuLi (7 ml di una soluzione 2.5 M in esano, 0.0176 mol). Si aggiunge a 0 °C la soluzione di furano **17** (2.04 g, 2.18 ml, 0.03 mol) in etere anidro (20 ml). Si fa rifluire il tutto per tre ore e si fa rinvenire a temperatura ambiente; **18** viene poi portato a -60°C e viene aggiunta la 2-cianopiridina (1.77g, 0.017 mol). Dopo quattro ore viene riportato a temperatura ambiente; si forma un grumo di colore marrone scuro che viene idrolizzato per due ore con HCl al 10% (20 ml). Si tratta il tutto con NaOH al 10% (30 ml). Si separano le fasi, la fase eterea viene essiccata su Na_2SO_4 e filtrata. Per evaporazione del solvente si ottiene un residuo che viene purificato per cromatografia flash, eluendo con etere di petrolio:AcOEt in rapporto 6:4. Si ottiene **12d** come liquido giallo: 2.0 g (72%); ^{1}H-NMR: δ 8.76-8.65 (m, 1H), 8.14 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.86 (dt, 1H, J= 7.8 Hz, 1.8 Hz), 7.78 (dt, 1H, J= 1.8 Hz, 0.9 Hz) 7.53-7.40 (m, 1H), 6.62 (dd, 1H, J= 3.6, 1.5 Hz).

2-Piridil-2-tienilmetanone (12e)



In un pallone a due colli da 100 ml, dotato di agitatore magnetico, refrigerante a bolle collegato ad un battente di argon, viene preparata una soluzione di magnesio (0.4 g, 0.0165 mol) in etere anidro (15 ml). Il pallone viene posto su una piastra agitante e dopo qualche minuto viene aggiunto, mediante gocciolatore, una soluzione di **19** (2.7 g, 1.6 ml, 0.0164 mol**)** in etere anidro (15 ml), facendo attenzione al riscaldamento dato dalla formazione del reattivo di Grignard **20**. Dopo pochi minuti la soluzione diventa omogenea e si aggiunge, goccia a goccia, la 2-cianopiridina (1.71 g, 0.0164 mol). Il tutto viene fatto agitare per tre ore. Viene aggiunto, mediante gocciolatore, cloruro d'ammonio saturo (20 ml). Si forma un precipitato bianco nella fase acquosa. Allo stesso modo si aggiunge HCl al 10% (20 ml). Il precipitato si scioglie e la fase acquosa si colora di verde e dopo qualche minuto di amaranto, come la fase eterea. Si separano le fasi e si estrae la fase acquosa con etere (2 x 30 ml). Le fasi organiche vengono riunite, essiccate su Na_2SO_4 anidro e filtrate. Per evaporazione del solvente viene ottenuto un residuo che viene purificato per cromatografia flash, eluendo con etere di petrolio:AcOEt in rapporto 8:2. Si ottiene **12e** come olio giallo: 2.08 g (resa 67%); pe 148-153 °C a 0.5 mm Hg; ^{1}H-NMR: δ 8.45 (d, 1H, J= 4.2 Hz), 8.39 (dd, 1H, J= 4.2, 1.2 Hz), 8.16 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 7.85 (dt, 1H, J= 7.5, 1.5 Hz), 7.74 (dd, 1H, J= 4.8, 0.9 Hz), 7.47 (ddd, 1H, J= 7.8, 4.8, 0.9 Hz), 7.17 (t, 1H, J= 4.8 Hz).

Procedura generale per la preparazione delle sulfinil immine 10a-c.



a: X=N, Y=Z=CH; **b**: Y=N, X=Z=CH; **c**: Z=N, X=Y=CH;

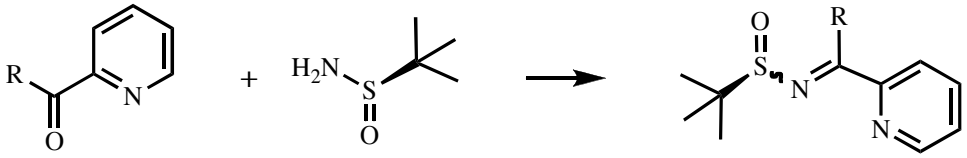
In un pallone da 10 ml, dotato di refrigerante a ricadere collegato ad un battente di argon o azoto ed agitatore magnetico, vengono posti 0.55 mmol del chetone **9a-c** (*R*)-(+)-2-metilpropan-2-sulfinammide (60.5 mg, 0.5 mmol), e $Ti(OEt)_4$ (0.228 g, 0.21 ml, 0.2 mmol) in CH_2Cl_2 anidro (2 ml). La soluzione risultante viene riscaldata a 40° C per 24 ore. La miscela di reazione viene fatta rinvenire a temperatura ambiente e trasferita in una beuta contenente AcOEt (15 ml). Quindi viene aggiunto, goccia a goccia, sotto vigorosa agitazione, 1 ml di una soluzione satura di NaCl. Dopo 15 minuti la sospensione formatasi viene filtrata sotto vuoto su di un Bückner contenente un sottile strato di celite. La celite viene lavata con AcOEt. Le due fasi del filtrato vengono separate e la fase organica viene essiccata su Na_2SO_4 anidro. Per evaporazione del solvente viene ottenuto un residuo che viene purificato mediante cromatografia flash.

(R_S)-*N*-[1-(Piridin-2-il)etiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamide (10a): tempo di reazione: 14 h; eluente cromatografico: etere di petrolio/AcOEt = 1/1; resa: 43 %; pf 46-47 °C; $[\alpha]_D$ -49.5 (*c* = 0.075 $CHCl_3$). Spettro ^{1}H-NMR: δ 8.66 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.78 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.41–7.36 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.34 (s, 9H). ^{13}C NMR: δ 183.6, 154.2, 147.7, 135.4, 122.6, 121.8, 57.5, 22.4, 19.3. Analisi Elementare Calcolata per $C_{11}H_{16}N_2OS$: C, 58.90; H, 7.19; N, 12.49. Analisi Elementare Trovata: C, 59.05; H, 7.18; N, 12.51.

(R_S)-*N*-[1-(Piridin-3-il)etiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamide (10b): tempo di reazione: 60 h; eluente cromatografico: etere di petrolio/AcOEt = 2/8; resa: 40 %; olio giallo; $[\alpha]_D$ -11.2 (*c* = 0.040 $CHCl_3$). Spettro ^{1}H-NMR: δ 9.10 (d, 1H, J = 1.8, Hz), 8.71 (dd, 1H, J = 4.8, 1.8 Hz), 8.17 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.39 (dd, 1H, J = 8.1, 4.8 Hz), 2.81 (s, 3H), 1.34 (s, 9H). ^{13}C NMR: δ 174.2, 152.1, 148.5, 134.3, 134.1, 123.3, 57.7, 22.4, 19.5. Analisi Elementare Calcolata per $C_{11}H_{16}N_2OS$: C, 58.90; H, 7.19; N, 12.49. Analisi Elementare Trovata: C, 58.79; H, 7.20; N, 12.45.

(R_S)-*N*-[1-(Piridin-4-il)etiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamide (10c): tempo di reazione: 40 h; eluente cromatografico: AcOEt; resa: 91 %; olio giallo; $[\alpha]_D$ -20.1 (*c* = 0.141 $CHCl_3$). Spettro ^{1}H-NMR: δ 8.74 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 2.78 (s, 3H), 1.34 (s, 9H). ^{13}C NMR: δ 173.9, 150.3, 145.2, 120.4, 58.0, 22.4, 19.1. Analisi Elementare Calcolata per $C_{11}H_{16}N_2OS$: C, 58.90; H, 7.19; N, 12.49. Analisi Elementare Trovata: C, 58.77; H, 7.21; N, 12.53.

Procedura generale per la preparazione delle sulfinil immine 13a-e.



12a-e (R_S)-**8** (R_S)-**13a-e**

a: R = *i*-Pr, **b**: R = *t*-Bu, **c**: R = Ph, **d**: R = 2-furil, **e**: R = 2-tienil.

(R_S)-*N*-[2-Metil-1-(piridin-2-il)propiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamide (13a): tempo di reazione: 72 h; eluente cromatografico: etere di petrolio/AcOEt = 1/1; resa: 30%; olio giallo; $[\alpha]_D$ -171:0 (c 0.074 $CHCl_3$). ^{1}H NMR: δ 8.64 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.74 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.46 (br m, 1H), 7.31 (dd, 1H, J = 7.8, 4.8 Hz), 3.42–3.18 (br m, 1H), 1.25 (s, 15H). ^{13}C NMR: δ 185.1, 155.1, 148.4, 135.5, 123.6, 122.4, 56.5, 21.9, 21.7, 19.3. Analisi Elementare Calcolata per $C_{13}H_{20}N_2OS$: C, 61.87; H, 7.99; N, 11.10. Analisi Elementare Trovata: C, 61.76; H, 7.93; N, 11.12.

(R_S)-*N*-[2,2-Dimetil-1-(piridin-2-il)propiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamide (13b): tempo di reazione: 72 h; eluente cromatografico: etere di petrolio/AcOEt = 1/1; resa: 14%; p.f = 55-57 °C; $[\alpha]_D$ -179.7 (c 0.028 $CHCl_3$). ^{1}H NMR: δ 8.63 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.71 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.46 (br m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 3.42–3.18 (br m, 1H), 7.20 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 1.26 (s, 9H), 1.22 (s, 9H). ^{13}C NMR: δ 185.1, 155.1, 148.4, 135.5, 123.6, 122.4, 56.5, 21.9, 21.7, 19.3. Analisi Elementare Calcolata per $C_{14}H_{22}N_2OS$: C, 61.87; H, 7.99; N, 11.10. Analisi Elementare Trovata: C, 61.76; H, 7.93; N, 11.12.

(R_S)-*N*-[2-Fenil(piridin-2-il)metilen]-2-metilpropan-2-sulfinamide (13c): tempo di reazione: 43 h; eluente cromatografico: etere di petrolio/AcOEt = 1/1; resa: 68%; olio giallo; $[\alpha]_D$ -123.6 (c 0.071 $CHCl_3$). ^{1}H NMR: δ 8.72 (br s, 1H), 7.80 (dt, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.63 (br s, 2H), 7.52–7.48 (m, 5H), 1.33 (s, 9H). ^{13}C NMR: δ 154.8, 149.1, 137.1, 135.9, 132.0, 129.2, 128.2, 123.9, 57.7, 22.5. Analisi Elementare Calcolata per $C_{16}H_{18}N_2OS$: C, 67.10; H, 6.33; N, 9.78. Analisi Elementare Trovata: C, 67.36; H, 6.35; N, 9.80.

(R_S)-*N*-[2-Metil-1-(piridin-2-il)propilidene]-2-metilpropan-2-sulfinamide (13d): tempo di reazione: 60 h; eluente cromatografico: etere di petrolio/AcOEt =

4/6; resa: 63%; olio; $[\alpha]_D$ -211.6 (c 0.029 $CHCl_3$). ^{1}H NMR: δ 8.71 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 7.81 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.42–7.48 (m, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.54 (s, 1H), 1.32 (s, 9H). ^{13}C NMR: δ 162.5, 148.9, 146.9, 136.0, 124.4, 123.9, 112.4, 57.8, 22.4. Analisi Elementare Calcolata per $C_{14}H_{16}N_2O_2S$: C, 60.85; H, 5.84; N, 10.14. Analisi Elementare Trovata: C, 66.77; H, 5.87; N, 10.17.

(*R*$_S$)-*N*-[2-Metil-1-(piridin-2-il)propilidene]-2-metilpropan-2-sulfinamide (13e): tempo di reazione: 72 h; eluente cromatografico: etere di petrolio/AcOEt = 1/1; resa: 50%; olio giallo; $[\alpha]_D$ -83.5 (c 0.074 $CHCl_3$). ^{1}H NMR: δ 8.72 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.82 (dt, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.63 (dd, 1H, J = 4.8, 1.2 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.40 (ddd, 1H, J = 7.8, 4.8 Hz, J = 1.2 Hz), 7.08 (br s, 1H), 7.04 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 1.30 (s, 9H). ^{13}C NMR: δ 168.2, 153.8, 149.0, 135.9, 133.5, 133.0, 127.9, 124.1, 123.6, 57.7, 22.3. Analisi Elementare Calcolata per $C_{14}H_{16}N_2OS_2$: C, 57.50; H, 5.51; N, 9.58. Analisi Elementare Trovata: C, 57.36; H, 5.53; N, 9.56.

Procedura generale per la riduzione delle (R_S)-*N-tert*-butilsulfinilimine 10a-c e 13a-e con $NaBH_4$.

In un pallone da 10 ml, dotato di agitatore magnetico viene preparata una soluzione della *N-t*-butilsulfinilimina dell'opportuno chetone (0.2 mmol) in metanolo (2 ml). Una punta di spatola di $NaBH_4$ (eccesso) viene aggiunta alla soluzione che quindi viene lasciata agitare a temperatura ambiente per trenta minuti. Il decorso della reazione viene monitorizzato tramite TLC (silice), utilizzando come eluente acetato di etile o AcOEt/MeOH in rapporti variabili. Dopo 30 minuti viene aggiunta un'altra punta di spatola di $NaBH_4$. Dopo 30 minuti il solvente viene allontanato per evaporazione sotto vuoto. Il residuo viene ripreso con H_2O ed estratto con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Le fasi organiche vengono riunite ed essiccate su Na_2SO_4 anidro. Per evaporazione del solvente viene ottenuta la sulfinamide praticamente pulita.

Procedura generale per la riduzione delle (R_S)-*N-tert*-butilsulfinilimine 10a-c e 13a-e con DIBAL-H.

In un pallone a due colli da 10 ml, dotato di agitatore magnetico, serum cap e rubinetto collegato ad un battente di argon, viene preparata una soluzione di (R_S)-*N-tert*-butilsulfinilimina (0.20 mmol) in THF anidro (2 ml). Alla miscela raffreddata a –78 °C viene aggiunto, goccia a goccia, DIBAL (0.45 ml di una soluzione 1,0 M in THF, 0.45 mmol) lasciando agitare per un tempo compreso fra le sei e le ventiquattro ore. Il decorso della reazione viene monitorizzato mediante TLC su silice, usando come eluente acetato di etile o AcOEt/MeOH in rapporti variabili. Quindi viene aggiunto CH_3OH (2 ml) e si lascia agitare per 10 minuti. La miscela di reazione viene quindi fatta rinvenire a temperatura ambiente. Il solvente viene evaporato ottenendo un residuo che viene ripreso con AcOEt, alcalinizzato con NaOH al 10% ed estratto con AcOEt (3 x 5 ml). Le fasi organiche vengono riunite ed essiccate su Na_2SO_4 anidro. Per evaporazione del solvente viene ottenuto un residuo che viene purificato per cromatografia flash.

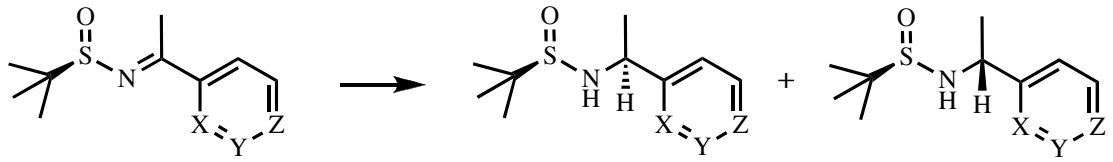
Procedura generale per la riduzione delle (R_S)-*N-tert*-butilsulfinilimine 10a-c e 13a-e con L-Selectride.

In un pallone da 10 ml a due colli dotato di agitatore magnetico, serum cap e

rubinetto collegato ad un battente di argon, viene preparata una soluzione di (R_S)-*N*-*tert*-butilsulfinilimina (0,2 mmol), in THF (2 ml) a temperatura ambiente. Alla miscela raffreddata a -78 °C viene aggiunto goccia a goccia L-selectride (0.4 ml di una soluzione 1.0 M in THF, 0.40 mmol). Si lascia agitare il tutto alla stessa temperatura. Il decorso della reazione viene monitorizzato tramite TLC su silice, utilizzando come eluente acetato di etile o AcOEt/MeOH in rapporti variabili. Viene aggiunto NH_4Cl (1 ml). La miscela di reazione viene quindi fatta rinvenire a temperatura ambiente. Il solido formatosi viene filtrato sotto vuoto, su di un Buckner contenente un sottile strato di celite. La celite viene lavata con AcOEt. Le due fasi presenti nell'eluato vengono separate e la fase organica viene essiccata su Na_2SO_4 anidro. Per evaporazione del solvente viene ottenuto un residuo che viene purificato per cromatografia flash.

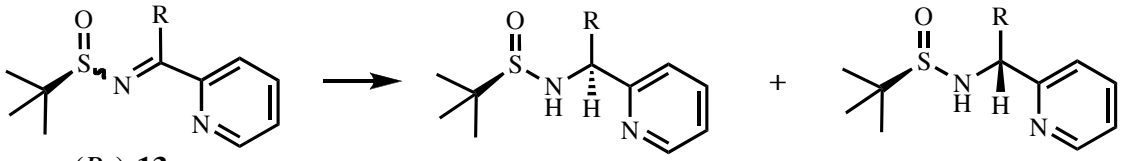
Procedura generale per la riduzione delle (R_S)-*N*-*tert*-butilsulfinilimine 10a-c e 13a-e con 9-BBN.

In un pallone da 10 ml a due colli dotato di agitatore magnetico, serum cap e rubinetto collegato ad un battente di argon, viene preparata una soluzione di (R_S)-*N*-*tert*-butilsulfinilimina (0.2 mmol), in THF (2 ml) a temperatura ambiente. Alla miscela raffreddata a 0 °C viene aggiunto goccia a goccia 9-BBN (0.8 ml di una soluzione 0.5 M in THF, 0.40 mmol). Si lascia agitare il tutto alla stessa temperatura. Il decorso della reazione viene monitorizzato tramite TLC su silice, utilizzando come eluente acetato di etile o AcOEt/MeOH in rapporti variabili. Quindi viene aggiunto CH_3OH (2 ml) e si lascia agitare per 10 minuti. La miscela di reazione viene quindi fatta rinvenire a temperatura ambiente. Il solvente viene evaporato ottenendo un residuo che viene ripreso con AcOEt, alcalinizzato con NaOH al 10% ed estratto con AcOEt (3 x 5 ml). Le fasi organiche vengono riunite ed essiccate su Na_2SO_4 anidro. Per evaporazione del solvente viene ottenuto un residuo che viene purificato per cromatografia flash.



(R_S)-**10a-c** (R_S,*S*)-**11a-c** (R_S,*R*)-**11a-c**

a: X=N, Y=Z=CH; **b**: Y=N, X=Z=CH; **c**: Z=N, X=Y=CH;



(R_S)-**13a-e** (R_S,*S*)-**14a-e** (R_S,*R*)-**14a-e**

a: R = *i*-Pr, **b**: R = *t*-Bu, **c**: R = Ph, **d**: R = 2-furil, **e**: R = 2-tienil.

(R_S,*R*)-*N*-[1-(Piridin-2-il)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamide (11a): il composto si ottiene come unico diastereomero: (R_S,*R*)-**11a**; eluente cromatografico: AcOEt/MeOH = 9/1; resa: vedi Tabella 1; olio giallo; $[\alpha]_D$ -55.1 (c 0.092 $CHCl_3$). ^{1}H-NMR: δ 8.55 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.67 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 4.8, 1.8 Hz), 4.84 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 4.65–4.55 (m, 1H), 1.51 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.26 (s, 9H). ^{13}CNMR: δ 161.8, 149.0, 136.8, 122.3, 121.0, 55.6, 55.2, 23.3, 22.7. Analisi Elementare calcolata per $C_{11}H_{18}N_2OS$: C, 58.37; H, 8.02; N, 12.38. Analisi Elementare Trovata: C, 58.44; H, 8.05; N, 12.40.

(R_S,*S*)-*N*-[1-(Piridin-2-il)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamide (11a): il composto si ottiene come unico diastereomero: (R_S,*S*)-**11a**; eluente cromatografico: AcOEt/MeOH = 9/1; resa: vedi Tabella 1; olio giallo; $[\alpha]_D$ -41.3 (c 0.052 $CHCl_3$). ^{1}H-NMR: δ 8.57 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.67 (dt, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 4.8, 1.8 Hz), 4.75–4.55 (m, 1H), 4.00 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 1.62 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.21 (s, 9H). ^{13}CNMR: δ 162.2, 149.3, 136.7, 122.3, 121.0, 56.6, 55.9, 24.1, 22.5. Analisi Elementare calcolata per $C_{11}H_{18}N_2OS$: C, 58.37; H, 8.02; N, 12.38. Analisi Elementare Trovata: C, 58.31; H, 8.04; N, 12.35.

(R_S,*R*)-*N*-[1-(Piridin-3-il)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamide (11b): il composto si ottiene come unico diastereomero: (R_S,*R*)-**11b**; eluente cromatografico: AcOEt/MeOH = 8/2; resa: vedi Tabella 1; olio giallo; $[\alpha]_D$ -33.2 (c 0.032 $CHCl_3$). ^{1}H-NMR: δ 8.57 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.67 (dt, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 4.8, 1.8 Hz), 4.75–4.55 (m, 1H), 4.00 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 1.62 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.21 (s, 9H). ^{13}CNMR: δ 162.2, 149.3, 136.7, 122.3, 121.0, 56.6, 55.9, 24.1, 22.5. Analisi Elementare calcolata per $C_{11}H_{18}N_2OS$: C,

58.37; H, 8.02; N, 12.38. Analisi Elementare Trovata: C, 58.47; H, 8.04; N, 12.39.

(R_S,*R*) e (R_S,*S*)-*N*-[1-(Piridin-3-il)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamide (11b): Il composto si ottiene come miscela di epimeri dove (R_S,*S*)-**11b** risulta esere il diastereomero prevalente; eluente cromatografico: AcOEt; olio; ^{1}H-NMR: δ 8.60 (d, 1H, J = 2.1 Hz, isomero maggioritario), 8.60 (d, 1H, J = 2.1 Hz, isomero minoritario), 8.55 (dd, 1H, J = 4.8, 1.5 Hz, isomero maggioritario), 8.55 (dd, 1H, J = 4.8, 1.5 Hz, isomero minoritario), 7.70 (dt, 1H, J = 3.6, 1.5 Hz, isomero maggioritario), 7.70 (dt, 1H, J = 3.6, 1.5 Hz, isomero minoritario), 7.30 (dd, 1H, J = 7.8, 4.8 Hz, isomero maggioritario), 7.30 (dd, 1H, J = 7.8, 4.8 Hz, isomero minoritario) 4.54-4.68 (m, 1H, isomero maggioritario), 4.54-4.68 (m, 1H, isomero minoritario), 3.50 (s, 1H, isomero minoritario), 3.39 (s, 1H, isomero maggioritario), 1.58 (d, 3H, J = 6.6 Hz, isomero maggioritario) 1.56 (d, 3H, J = 6.6 Hz, isomero minoritario), 1.24 (s, 9H, isomero minoritario), 1.21 (s, 9H, isomero maggioritario). Analisi Elementare calcolata per $C_{11}H_{18}N_2OS$: C, 58.37; H, 8.02; N, 12.38. Analisi Elementare Trovata: C, 58.53; H, 8.00; N, 12.36.

(R_S,*R*)-*N*-[1-(Piridin-4-il)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamide (11c): il composto si ottiene come unico diastereomero: (R_S,*R*)-**11c**; eluente cromatografico: AcOEt/MeOH = 7/3; olio rosso; $[\alpha]_D$ -32.4 (c 0.094 $CHCl_3$). ^{1}H-NMR: δ 8.58 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 4.58-4.47 (m, 1H), 3.68 (br s, 1H), 1.52 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.25 (s, 9H). ^{13}C NMR: δ 152.7, 149.9, 121.5, 55.7, 53.3, 22.5, 22.4. Analisi Elementare calcolata per $C_{11}H_{18}N_2OS$: C, 58.37; H, 8.02; N, 12.38. Analisi Elementare Trovata: C, 58.43; H, 8.05; N, 12.36.

(R_S,*R*)-*N*-[1-(Piridin-4-il)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamide (11c): il composto si ottiene come unico diastereomero: (R_S,*S*)-**11c**; eluente cromatografico: AcOEt/MeOH = 7/3; resa: vedi Tabella 1; olio rosso; $[\alpha]_D$ -50.0 (c 0.036 $CHCl_3$). ^{1}H-NMR: δ 8.58 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.64-4.52 (m, 1H), 3.42 (d, 1H, J = 3.3 Hz) 1.54 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.23 (s, 9H). ^{13}CNMR: δ 152.6, 149.9, 121.9, 55.9, 53.7, 24.6, 22.5. Analisi Elementare calcolata per $C_{11}H_{18}N_2OS$: C, 58.37; H, 8.02; N, 12.38. Analisi Elementare Trovata: C, 58.41; H, 8.02; N, 12.41.

(R_S,*R*) e (R_S,*S*)-*N*-[2-Metil-1-(piridin-2-il)propil]-2-metilpropan-2-sulfinamide (14a): il composto **14a** si ottiene come miscela di epimeri dove (R_S,*S*)-**14a** risulta

essere il diastereomero prevalente; eluente cromatografico: AcOEt; olio; ^{1}H-NMR: δ 8.57 (dd, 1H, J = 4.8, 0.6 Hz, isomero maggioritario), 8.54 (dd, 1H, J = 4.2, 0.6 Hz, isomero minoritario), 7.68-7.59 (m, 1H, isomero minoritario), 7.68–7.59 (m, 1H, isomero maggioritario), 7.24-7.12 (m, 2H, isomero minoritario), 7.24-7.12 (m, 2H, isomero maggioritario), 5.11 (d, 1H, J = 5.4 Hz, isomero minoritario), 4.32 (d, 1H, J = 4.8 Hz, isomero maggioritario), 4.24 (t, 1H, J = 4.8 Hz, isomero maggioritario), 4.16 (t, 1H, J = 4.8 Hz, isomero minoritario), 2.19 (m, 1H, isomero maggioritario), 2.05 (m, 1H, isomero minoritario), 1.29 (s, 9H, isomero minoritario), 1.15 (s, 9H, isomero maggioritario), 0.99 (d, 6H, J = 5.4 Hz, isomero minoritario), 0.88 (d, 6H, J = 5.1 Hz, isomero maggioritario). Analisi Elementare calcolata per $C_{13}H_{22}N_2OS$: C, 61.38; H, 8.72; N, 11.01. Analisi Elementare Trovata: C, 61.44; H, 8.75; N, 10.99.

(R_S,*R*) e (R_S,*S*)-*N*-[2,2-Dimetil-1-(piridin-2-il)propil]-2-metilpropan-2-sulfinamide (14b): il composto **14b** si ottiene come miscela di epimeri dove (R_S,*S*)-**14b** risulta essere il diastereomero prevalente; eluente cromatografico: AcOEt; olio; ^{1}H-NMR: δ 8.57 (d, 1H, J = 4.2 Hz, isomero maggioritario), 8.54 (d, 1H, J = 4.8 Hz, isomero minoritario), 7.68–7.55 (m, 1H, isomero maggioritario), 7.68-7.55 (m, 1H, isomero minoritario), 7.23-7.10 (m, 2H, isomero maggioritario), 7.23-7.10 (m, 2H, isomero minoritario), 5.33 (d, 1H, J = 8.1 Hz, isomero minoritario), 4.65 (d, 1H, J = 6.6 Hz, isomero maggioritario), 4.17 (d, 1H, J = 6.6 Hz, isomero maggioritario), 4.05 (d, 1H, J = 8.1 Hz, isomero minoritario), 1.29 (s, 9H, isomero minoritario), 1.09 (s, 9H, isomero maggioritario), 0.98 (s, 9H, isomero minoritario), 0.91 (s, 9H, isomero maggioritario). Analisi Elementare calcolata per $C_{14}H_{24}N_2OS$: C, 62.64; H, 9.01; N, 10.44. Analisi Elementare Trovata: C, 62.55; H, 9.04; N, 10.41.

(R_S,*R*) e (R_S,*S*)-*N*-[Fenil(piridin-2-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamide (14c): il composto **14c** si ottiene come miscela di epimeri dove (R_S,*S*)-**14c** risulta essere il diastereomero prevalente; eluente cromatografico: AcOEt; olio; ^{1}H-NMR: δ 8.56 (d, 1H, J = 4.2 Hz, isomero maggioritario), 8.55 (d, 1H, J = 4.8 Hz, isomero minoritario), 7.64 (dt, 1H, J = 7.5, 1.5 Hz, isomero minoritario), 7.57 (dt, 1H, J = 7.5, 1.5 Hz, isomero maggioritario), 7.46–7.23 (m, 5H, isomero maggioritario), 7.46–7.23 (m, 5H, isomero minoritario), 7.41 (t, 1H, J = 7.5 Hz, isomero minoritario), 7.15 (ddd, 1H, J = 7.5, 6.0, 0.9 Hz, isomero maggioritario), 7.15 (ddd, 1H, J = 7.5, 6.0, 0.9 Hz, isomero minoritario), 7.05 (d, 1H, J = 8.1 Hz,

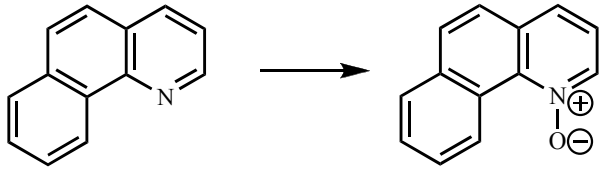
isomero maggioritario), 5.77 (d, 1H, J = 2.7 Hz, isomero maggioritario), 5.71 (d, 1H, J = 4.8 Hz, isomero minoritario), 5.64 (d, 1H, J = 3.0 Hz, isomero maggioritario), 4.85 (d, 1H, J = 4.8 Hz, isomero minoritario), 1.27 (s, 9H, isomero maggioritario), 1.22 (s, 9H, isomero minoritario). Analisi Elementare calcolata per $C_{16}H_{20}N_2OS$: C, 66.63; H, 6.99; N, 9.71. Analisi Elementare Trovata: C, 66.54; H, 7.01; N, 9.74.

(R_S,*R*)- e (R_S,*S*)-*N*-[Furan-2-il(piridin-2-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamide (14d): il composto **14d** si ottiene come miscela di epimeri dove (R_S,*S*)-**14d** risulta essere il diastereomero prevalente; eluente cromatografico: AcOEt; olio; ^{1}H-NMR: δ 8.58 (ddd, 1H, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, isomero maggioritario), 8.58 (ddd, 1H, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, isomero minoritario), 7.69 (td, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz, isomero minoritario) 7.66 (td, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz, isomero maggioritario), 7.41 (d, 1H, J = 7.8 Hz, isomero minoritario), 7.38 (dd, 1H, J = 1.8, 0.6 Hz, isomero maggioritario) 7.26-7.18 (m, 2H, isomero maggioritario), 7.26-7.18 (m, 2H, isomero minoritario), 6.37–6.22 (m, 2H, isomero maggioritario), 6.37–6.22 (m, 3H, isomero minoritario), 5.72 (d, 1H, J = 4.2 Hz, isomero maggioritario), 5.53 (d, 1H, J = 3.9 Hz, isomero maggioritario), 4.85 (d, 1H, J = 6.0 Hz, isomero minoritario), 1.28 (s, 9H, isomero maggioritario), 1.22 (s, 9H, isomero minoritario). Analisi Elementare calcolata per $C_{14}H_{18}N_2O_2S$: C, 60.41; H, 6.52; N, 10.06. Analisi Elementare Trovata: C, 60.33; H, 6.44; N, 10.03.

(R_S,*R*)- e (R_S,*S*)-*N*-[Piridin-2-il(tiofen-2-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamide (14e): il composto **14e** si ottiene come miscela di epimeri dove (R_S,*S*)-**14e** risulta essere il diastereomero prevalente; eluente cromatografico: AcOEt; olio; ^{1}H-NMR: δ 8.58 (d, 1H, J = 4.8 Hz, isomero maggioritario), 8.58 (d, 1H, J = 4.8 Hz, isomero minoritario), 7.68 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz, isomero maggioritario), 7.68 (dt, 1H, J = 7.5, 1.5 Hz, isomero minoritario), 7.73–7.52 (m, 1H, isomero minoritario), 7.42 (d, 1H, J = 7.8 Hz, isomero maggioritario), 7.28–7.16 (m, 2H, isomero maggioritario), 7.28–7.16 (m, 2H, isomero minoritario), 7.05–7.01 (m, 2H, isomero maggioritario) 7.00–6.90 (m, 1H, isomero maggioritario), 7.08–6.90 (m, 1H, isomero minoritario), 5.95 (d, 1H, J = 5.4 Hz, isomero maggioritario), 5.91 (d, 1H, J = 3.9 Hz, isomero minoritario), 5.75 (d, 1H, J = 3.9 Hz, isomero minoritario), 4.82 (d, 1H, J = 5.4 Hz, isomero maggioritario), 1.30 (s, 9H, isomero minoritario), 1.23 (s, 9H, isomero maggioritario). Analisi Elementare calcolata per $C_{14}H_{18}N_2OS_2$: C, 57.11; H, 6.16; N, 9.51. Analisi Elementare Trovata: C, 57.22;

H, 6.18; N, 9.49.

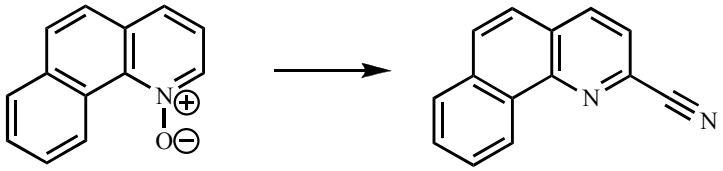
N-ossido della benzo[*h*]chinolina (57)



56 **57**

Una soluzione di acido *m*-cloroperbenzoico (3.0 g, 15 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) è stata aggiunta per lento gocciolamento ad una soluzione a 0 °C di benzo[*h*]chinolina (1.8 g, 10.0 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL). La miscela risultante è stata lasciata sotto agitazione per 4 giorni a temperatura ambiente. Così fu lavata con una soluzione di 5% Na_2CO_3 (6 x 60 mL). La fase oganica è stata anidrificata su Na_2SO_4 anidro e il solvente evaporato. Il solido risultante è stato ripreso con dietil etere e filtrato per fornire **57**: 1.7 g (87 % yield): mp 120 °C. Analisi Elementare calcolata per $C_{13}H_9NO$: C, 79.98; H, 4.65; N, 7.17. Analisi Elementare Trovata: C, 79.72; H, 4.68; N, 7.17.

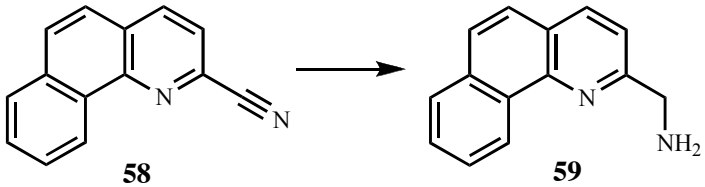
Benzo[*h*]chinolina-2-carbonitrile (58)



57 **58**

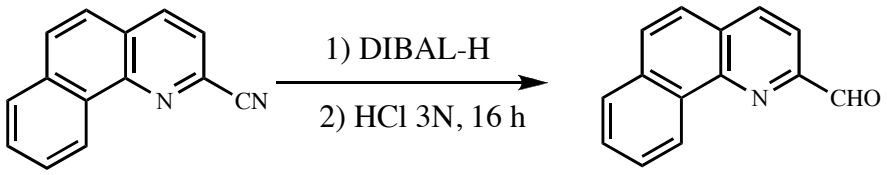
Dimetilcarbamoil cloruro (1.44 g, 13.5 mmol) è stato gocciolato dentro una soluzione di benzo[*h*]chinolina *N*-ossido (2.63 g, 13.5 mmol) e trimetilsililcianuro (1.59 g, 14.8 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL). Il tutto è stato lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 3 giorni, quindi scaldato per 18 h. Dopo questo periodo è stata aggiunta una soluzione di 10% Na_2CO_3 e lasciata sotto vigorosa agitazione per 15 min. La fase organica è stata separata e lo strato acquoso estratto con CH_2Cl_2 (2x20 ml). La fasi organiche riunite sono state anidrificate Na_2SO_4 anidro e il solvente è stato evaporato, fornendo un residuo che è stato ripreso con dietil etere e il solido formatosi è stato filtrato per dare su Buchner fornendo **58**: 2.07 g (75 %); mp 161-162 °C; ^{1}H-NMR δ 9.27 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.94 (m, 2H), 7.87-7.74 (m, 3H), 7.70 (d, 1H, J= 9.0 Hz). ^{13}C-NMR δ 147.0, 136.5, 133.7, 131.6, 131.0, 130.5, 129.4, 128.0, 127.9, 127.7, 124.7, 124.6, 124.3, 118.0. Analisi Elementare calcolata per $C_{14}H_8N_2$: C, 82.33; H, 3.95; N, 13.72. Analisi Elementare Trovata: C, 82.14; H, 3.98; N, 13.75.

Benzo[*h*]chinolin-2-ilmetanamina (59)



Una soluzione di 2-cianobenzo[*h*]chinolina **58** (2.04 g, 10.0 mmol) in acido acetico (120 ml) è stata sottoposta a 20 psi di idrogeno a temperatura ambiente in presenza di Pd/C al 10% (0.40 g) in un idrogenatore Parr. L'assorbimento di H_2 è cessato dopo circa 4 h. La miscela è stata filtrata su celite, lavata tre volte con piccole aliquote di acido acetico bollente e la soluzione è stata evaporata sotto vuoto. L'olio ottenuto è stato ripreso con dietil etere e la soluzione risultante lavata fino a pH alcalino con una soluzione di NaOH al 10%. La fase organica è stata anidrificata su Na_2SO_4, il solvente evaporato ed il residuo ottenuto purificato per flash cromatografia (MeOH), fornendo **59** sotto forma di un solido rossastro bassofondente: 1.87 g (90 %). ^{1}H-NMR: δ 9.58 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 8.11-7.71 (m, 7H), 4.37 (s, 2H), 2.90 (s, 2H); ^{13}C-NMR: δ 158.5, 143.9, 134.4-118.2 (11C), 46.3. Analisi Elementare calcolata per $C_{14}H_{12}N_2$: C, 80.74; H, 5.81; N, 13.45. Analisi Elementare Trovata: C, 80.55; H, 5.91; N, 13.66.

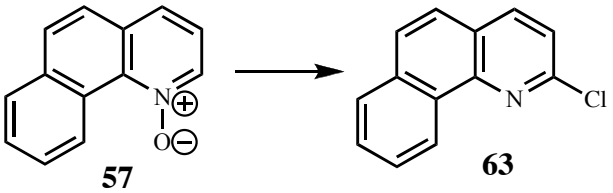
2-Carbossibenzo[*h*]chinolina (62)



58 **62**

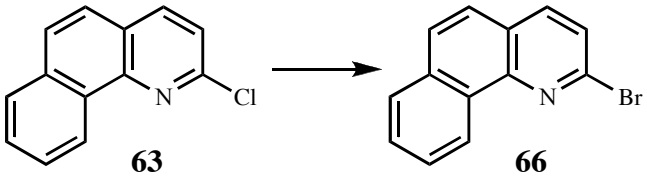
In un pallone a due colli da 250 ml, dotato di agitatore magnetico, setto di gomma e rubinetto collegato ad un battente di argon, vengono posti la 2-cianobenzo[*h*]chinolina **58** (2 g, 9.8 mmol) e CH_2Cl_2 anidro (75 ml).[28] Il pallone di reazione viene immerso in un bagno refrigerato a –78 °C, quindi una soluzione 1.4M in toluene di DIBAL (8.7 ml, 12.2 mmol) viene aggiunta goccia a goccia. La miscela viene lasciata sotto agitazione per 4 ore a –78 °C. Dopo tale periodo il criostato viene spento, si attende che la temperatura abbia raggiunto il valore di –10 °C e viene aggiunto HCl 3N (78 ml). La miscela viene lasciata sotto agitazione tutta la notte, dopo di che viene aggiunto NaOH al 10% fino a pH basico. L'emulsione formatasi viene rotta mediante filtrazione su celite. La fase organica viene separata, anidrificata con Na_2SO_4 anidro ed evaporata sotto vuoto. Il residuo viene purificato mediante flash cromatografia eluendo con una miscela di etere di petrolio/acetato di etile = 8/2 per dare **62** sotto forma di solido giallo: 0.22 g (11%), pf 113-115 °C. ^{1}H-NMR: δ 10.36 (s, 1H), 9.45-9.38 (m, 1H), 8.30 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 8.15 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.83-7.72 (m, 3H). Analisi Elementare calcolata per $C_{14}H_9NO$: C, 81.14; H, 4.38; N, 6.76; O, 7.72. Analisi Elementare Trovata: C, 80.95; H, 6.86; N, 7.83.

2-Clorobenzo[*h*]chinolina (63)



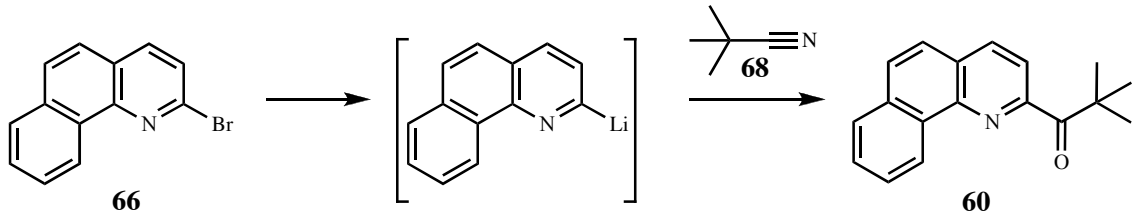
^{13}C-NMR δ 149.7, 146.5, 138.5, 133.8, 130.4, 128.7, 128.1, 127.7, 127.2, 124.9, 124.7, 124.4, 122.6.

2-Bromobenzo[*h*]chinolina (66)



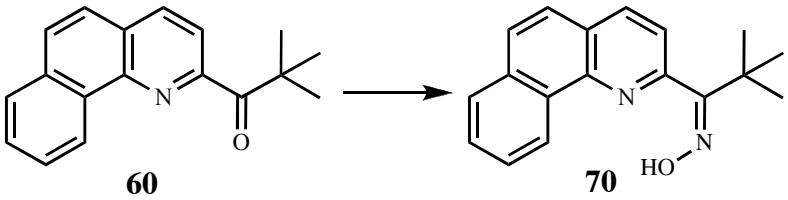
Una mistura di 2-clorobenzo[*h*]chinolina **63** (2.43 g, 11.4 mmol), bromotrimetilsilano (3.00 ml, 22.8 mmol) e propionitrile (12 ml) è stata riscaldata a riflusso per 111 h. La reazione è stata quindi versata in una soluzione di NaOH al 10% contenente ghiaccio. La fase organica è stata separata e la fase acquosa è stata estratta con Et_2O (3 x 15 ml). Le fasi organiche sono state riunite, anidrificate con Na_2SO_4 anidro ed il solvente è stato evaporato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato per cromatografia (SiO_2, etere di petrolio/acetato = 9/1) per dare **66** come solido giallo: 2.82 g (96 %); pf 113-114 °C; ^{1}H-NMR: δ 9.35-9.15 (m, 1H), 7.96 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.81 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.61 (dd, 2H, J= 8.4 Hz, J= 1.5 Hz). ^{13}C-NMR: δ 147.1, 140.7, 138.0, 133.7, 130.4, 128.7, 128.2, 127.7, 127.3, 126.1, 125.1, 124.7, 124.5. Analisi Elementare calcolata per $C_{13}H_8BrN$: C, 60.49; H, 3.12; N, 5.43. Analisi Elementare Trovata: C, 60.33; H, 3.25; N, 5.38.

1-(benzo[*h*]chinolin-2-il)-2,2-dimetilpropanone (60)



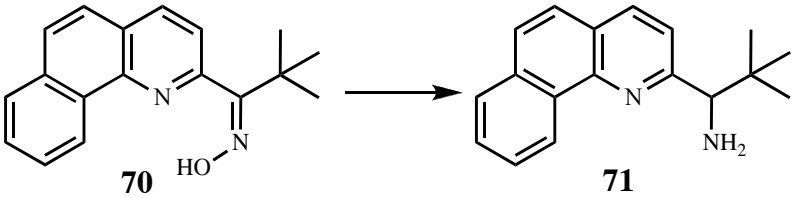
Una soluzione di 2-bromobenzo[*h*]chinolina **66** (1.52 g, 5.89 mmol) in THF (36 ml) è stata raffreddata a -78 °C. Dopo 10 min è stata aggiunta una soluzione 2.5 M di *n*-butillitio in *n*-esano (6.19 mmol, 2.47 ml). La risultante soluzione rosso scuro è stata agitata a tale temperatura per 1 h e quindi una soluzione di pivalonitrile **68** (7.07 mmol, 0.78 ml) in THF (5 ml) è stata aggiunta per gocciolamento lento. La soluzione è stata agitata per un'ulteriore ora a -78 °C e infine lasciata rinvenire lentamente a temperatura ambiente. E' stata quindi aggiunta una soluzione 2N di H_2SO_4 (25 ml) e la risultante mistura è stata riscaldata a riflusso per 3 h. Dopo raffreddamento la fase organica è stata separata e la fase acquosa è stata estratta con Et_2O (2 x 15 ml). Le fasi organiche sono state riunite, anidrificate con Na_2SO_4 anidro ed il solvente è stato evaporato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato per cromatografia flash (etere di petrolio/acetato = 9/1) per dare **60** come solido giallo: 1.24 g (80%); mp 88-90 °C. ^{1}H-NMR δ: 9.20 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 8.13 (s, 2H), 7.84 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.73-7.62 (m, 1H), 7.56 (d, 1H, J= 9 Hz), 1.67 (s, 9H). ^{13}C-NMR δ: 206.7, 152.1, 144.5, 136.3, 133.7, 131.8, 129.5, 128.4, 127.9, 127.5, 124.9, 124.5, 121.2, 44.3, 28.0. Analisi Elementare calcolata per $C_{18}H_{17}NO$: C, 82.10; H, 6.51; N, 5.32. Analisi Elementare Trovata: C, 82.10; H, 6.51; N, 5.32.

(Benzo[*h*]chinolin-2-il)-*t*-butil chetossima (70)



Una soluzione di 1-(benzo[*h*]chinolin-2-il)-2,2-dimetilpropanone **60** (1.30 g, 4.94 mmol), cloridrato di idrossilammina (0.63 g, 9.13 mmol) in 96% etanolo (45 ml) è stata agitata per 36 h a temperatura ambiente. La reazione è stata monitorizzata per TLC (SiO_2, (etere di petrolio/acetato = 9/1). La maggior parte del solvente è stata evaporata sotto vuoto. Il residuo è stato ripreso con CH_2Cl_2 ed una soluzione satura di $NaHCO_3$. La mistura risultante è stata agitata vigorosamente per 30 min e quindi la fase organica è stata separata e la fase acquosa è stata estratta con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Le fasi organiche sono state riunite, anidrificate con Na_2SO_4 anidro ed il solvente è stato evaporato per dare **70** come solido marroncio chiaro che è stato usato nello stadio successivo senza ulteriore purificazione: 0.69 g (50%); mp 234-236 °C. Analisi Elementare calcolata per $C_{18}H_{18}N_2O$: C, 77.67; H, 6.52; N, 10.06. Analisi Elementare Trovata: C, 77.55; H, 6.55; N, 10.02.

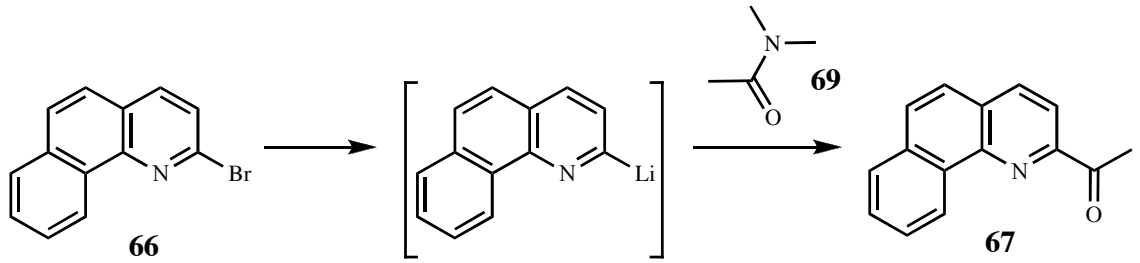
1-(benzo[*h*]chinolin-2-il)-2,2-dimetilpropanamina (71)



Una sospensione dell'ossima **70** (1.3 g, 4.68 mmol) (0.447 g, 5.80 mmol) in una soluzione costituita da 30% NH_3/H_2O/EtOH 96% (16.8/11.2/11.2 ml) ed acetato di ammonio è stata agitata per 30 min a temperatura ambiente. Quindi è stato aggiunto a temperatura ambiente in piccole porzioni, durante un periodo di 2 h, zinco in polvere (1.68 g). La risultante mistura è stata riscaldata a riflusso 4 h e dopo raffreddamento la miscela è stata trattata con una soluzione acquosa di HCl al 36% sino pH=l. La risultante mistura è stata concentrata sotto vuoto. L'ammina è stata infine liberata per trattamento con una soluzione di KOH al 50% e quindi la mistura è stata estratta con con Et_2O (4 x 25 ml). Le fasi organiche sono state

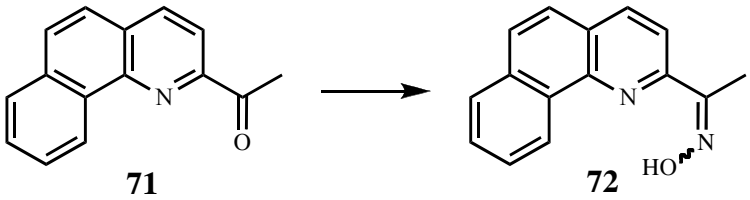
riunite, anidrificate con Na_2SO_4 anidro ed il solvente è stato evaporato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato per cromatografia flash usando MeOH come eluente per dare **71** come olio color arancio: 0.59 g (48%). ^{1}H-NMR: δ 9.31 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.98 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.84 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 7.76-7.55 (m, 4H), 7.34 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 3.88 (s, 1H), 2.65 (s, 2H), 0.99 (s, 9H). ^{13}C-NMR: δ 161.1, 145.1, 134.8, 133.4, 131.4, 127.8, 127.5, 126.8, 126.6, 125.0, 124.8, 124.3, 122.2, 65.8, 35.5, 26.5. Analisi Elementare calcolata per $C_{18}H_{20}N_2$: C, 81.78; H, 7.63; N, 10.60. Analisi Elementare Trovata: C, 81.66; H, 7.67; N, 10.63.

1-(Benzo[*h*]chinolin-2-il)etanone (67)



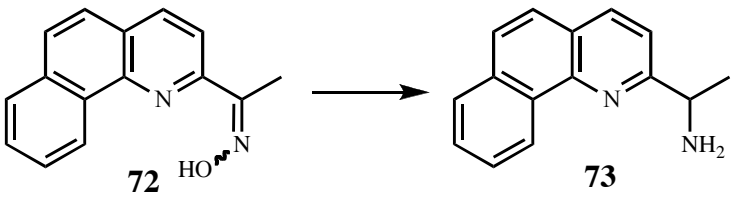
Una soluzione di 2-bromobenzo[*h*]chinolina **66** (1.52 g, 5.89 mmol) in THF (36 ml) è stata raffreddata a -78 °C. Dopo 10 min è stata aggiunta una soluzione 2.5 M di *n*-butillitio in *n*-esano (6.19 mmol, 2.47 ml). La risultante soluzione rosso scuro è stata agitata a tale temperatura per 1 h e quindi *N*,*N*-dimetilacetamide **69** (6.48 mmol, 0.60 ml) è stata aggiunta per gocciolamento. La soluzione è stata agitata per un'ulteriore ora a -78 °C e quindi lasciata rinvenire lentamente a temperatura ambiente. E' stata quindi aggiunta una soluzione 1N di HCl (7.4 ml), la fase organica è stata separata e la fase acquosa è stata estratta con Et_2O (2 x 15 ml). Le fasi organiche sono state riunite, anidrificate con Na_2SO_4 anidro ed il solvente è stato evaporato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato per flash cromatografia (etere di petrolio/acetato = 95/5) per dare **67** come solido giallo: 1.00 g (77 %); mp 113-115 °C. ^{1}H-NMR: δ 9.08 (dd, 1H, J= 8.1 Hz, J= 1.5 Hz), 8.02 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.92 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.69-7.55 (m, 3H), 7.39 (d, 1H, J= 9 Hz), 2.83 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 200.2, 151.0, 144.8, 135.9, 133.3, 131.1, 129.5, 128.2, 127.8, 127.6, 127.1, 124.5, 124.1, 118.3, 25.4. Analisi Elementare calcolata per $C_{15}H_{11}NO$: C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33. Analisi Elementare Trovata: C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33.

(Benzo[*h*]chinolin-2-il)metil chetossima (72)



Una soluzione di 1-(benzo[*h*]chinolin-2-il)etanone **71** (2.62 g, 11.85 mmol) e cloridrato di idrossilammina (1.52 g, 21.88 mmol) in etanolo al 96% (100 ml) è stata agitata per 30 h a temperatura ambiente. La reazione è stata monitorizzata per by TLC (SiO_2, (etere di petrolio/acetato = 9/1). La maggior parte del solvente è stata evaporata sotto vuoto ed il residuo è stato ripreso con CH_2Cl_2 ed una soluzione satura di $NaHCO_3$. La mistura risultante è stata agitata vigorosamente per 30 min e quindi la fase organica è stata separata e la fase acquosa è stata estratta con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Le fasi organiche sono state riunite, anidrificate con Na_2SO_4 anidro ed il solvente è stato evaporato per dare **72** come solido giallo che è stato usato nello stadio successivo senza ulteriore purificazione: 2.7 g (96%); mp 200-202 °C. Analisi Elementare calcolata per $C_{15}H_{12}N_2O$: C, 76.25; H, 5.12; N, 11.86. Analisi Elementare Trovata: C, 76.44; H, 5.15; N, 11.89.

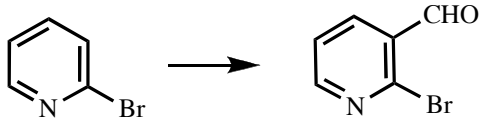
1-(Benzo[*h*]chinolin-2-il)etanamina (73)



Una sospensione dell'ossima **72** (2.6 g, 11.0 mmol) (1.05 g, 13.6 mmol) in una soluzione costituita da 30% NH_3/H_2O/ EtOH 96% (39.5/26.3/26.3 ml) ed acetato di ammonio è stata agitata per 30 min a temperatura ambiente. Quindi è stato aggiunto a temperatura ambiente in piccole porzioni durante un periodo di 2 h zinco in polvere (3.95 g) e la risultante mistura è stata riscaldata a riflusso 3 h. Il precipitato grigio è stato filtrato usando un Bucker sotto vuoto e le acque madri sono state alcalinizzate con 10% NaOH e quindi estratte con con Et_2O (2 x 15 ml) (3 x 30 ml). Le fasi organiche sono state riunite, anidrificate con Na_2SO_4 anidro ed il solvente è stato evaporato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato per

cromatografia flash usando MeOH come eluente per dare **73** come olio color arancio: 1.88 g (77%). ^{1}H-NMR: δ 9.36 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 8.08 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.88 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.80-7.59 (m, 4H), 7.47 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 4.37 (q, 1H, J= 6.6 Hz), 2.26 (s, 2H), 1.56 (d, 3H, J= 6.6 Hz). ^{13}C-NMR: δ 164.2, 145.5, 136.3, 133.6, 131.3, 127.9, 127.7 127.0, 126.7, 125.1, 124.9, 124.3, 119.0, 52.8, 24.8. Analisi Elementare calcolata per $C_{15}H_{14}N_2$: C, 81.05; H, 6.35; N, 12.60. Analisi Elementare Trovata: C, 81.24; H, 6.38; N, 12.58.

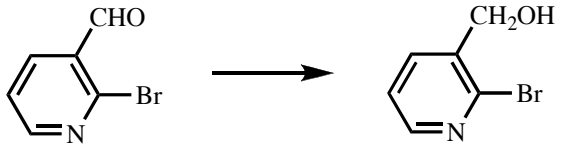
2-Bromonicotinaldeide (106)



15 **106**

In un pallone a due colli da 250 ml, dotato di agitatore magnetico, setto di gomma e rubinetto collegato ad un battente di argon, è stata preparata una soluzione di LDA per aggiunta di *n*-butillitio (31.92 ml, 0.0798 mol) ad una soluzione di diisopropilammina (11.16 ml, 0.0798 mol) in THF anidro (150 ml) raffreddata a –78 °C e quindi mamtenuta sotto agitazione per 30 minuti a 0 °C. A tale soluzione è stata aggiunta goccia a goccia 2-bromopiridina **15** (2.6 ml, 0.0266 mol) a –78 °C ed il tutto è stato lasciato agitare per un'ora alla stessa temperatura. Dopo tale periodo DMF anidro (8.2 ml, 0.1064 mol) è stato aggiunto goccia a goccia e la soluzione è stata lasciata sotto agitazione per un'ora a –78 °C. La miscela è stata quindi versata in una soluzione acquosa degasata di KH_2PO_4 al 10% (420 ml), lasciata rinvenire a temperatura ambiente ed estratta con acetato di etile (4 x 100 ml). Le fasi organiche riunite sono state lavate con una soluzione acquosa satura di NaCl (3x150 ml), anidrificate su Na_2SO_4 anidro ed il solvente è stato infine evaporato. Il residuo viene purificato mediante flash cromatografia eluendo con una miscela di etere di petrolio/acetato di etile = 8/2 per dare **106**: 4.06 g, (82%); pf 73-74 °C. ^{1}H-NMR: δ 10.35 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H, J= 4.0, 2.0 Hz), 8.20 (dd, 1H, J= 7.5, 2.0 Hz), 7.45 (dd, 1H, J= 7.5, 4.0 Hz). I dati di **106** sono consistenti con quelli riportati in letteratura.[24]

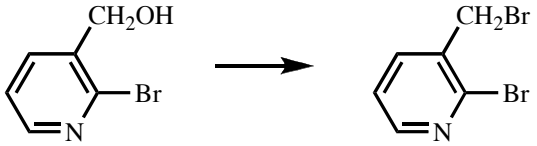
2-Bromo-3-idrossimetilpiridina (113a)



106 **113a**

In un pallone da 100 ml dotato di agitatore magnetico vengono introdotti la 2-bromonicotinaldeide **106** (3.1 g, 15.5 mmol) e metanolo (50 ml). Quindi, a questa soluzione viene aggiunto $NaBH_4$ (0.177 g, 4.65 mmol) in piccole porzioni. Dopo 1 ora il metanolo viene evaporato ed il residuo viene ripreso con acqua e CH_2Cl_2. Le fase acquosa viene separata ed estratta CH_2Cl_2. Le fasi organiche riunite vengono anidrificate su Na_2SO_4 anidro ed il solvente viene evaporato sotto vuoto per dare **113a** sotto forma di olio quasi incolore: 1.79 g, 97%. Il composto **113a** è risultato sufficientemente puro da essere usato nello stadio successivo senza ulteriore purificazione. ^{1}H-NMR: δ 8.29 (d, 1H, J= 4.8 Hz), 7,85 (d, 1H, J= 6.3 Hz), 7,32 (td, 1H, J= 4.8, 2.1 Hz), 4.75 (d, 2H, J= 2.4 Hz).

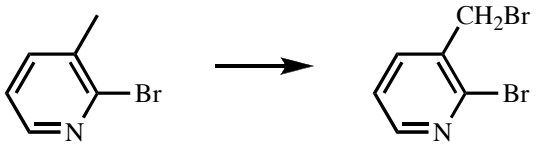
2-Bromo-3-bromometilpiridina (114a)



113a **114a**

In un pallone a due colli da 250 ml, dotato di agitatore magnetico, setto di gomma e rubinetto collegato ad un battente di argon, vengono introdotti la 2-bromo-3-idrossimetilpiridina **113a** (1.79 g, 9.51 mmol) e CH_2Cl_2 anidro (100 ml). Il pallone di reazione viene immerso in un bagno refrigerato a -10 °C e dopo qualche minuto viene aggiunto tetrabromuro di carbonio (3.78 g, 11.4 mmol). Dopo 10 minuti a –10 °C viene aggiunta trifenilfosfina (2.99 g, 11.4 mmol) in piccole porzioni durante un periodo di 15 minuti. La soluzione viene lasciata agitare per 30 minuti alla stessa temperatura (il progresso della reazione viene monitorizzato tramite TLC (SiO_2, etere di petrolio/acetato di etile= 8/2)). Dopo tale periodo si lascia rinvenire la temperatura a 0 °C e si decompone la miscela con una soluzione acquosa satura di NaCl (60 ml). La fase organica viene separata e quella acquosa viene estratta con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con una soluzione acquosa satura di NaCl, anidrificate con Na_2SO_4 anidro e filtrate. Il solvente viene quindi evaporato sotto vuoto. Il residuo viene purificato mediante flash cromatografia eluendo con una miscela di etere di petrolio/acetato di etile = 8/2. Viene ottenuto **114a** (1.85 g, 90%) sotto forma di olio poco colorato che solidifica se lasciato una notte in frigo: pf 33-34 °C; ^{1}H-NMR: δ 8.32 (dd, 1H, J= 4.8, 1.8 Hz), 7.78 (dd, 1H, J= 7.5, 1.9 Hz), 7.29 (dd, 1H, J= 7.5, 4.7 Hz), 4.56 (s, 2H). I dati di **114a** sono consistenti con quelli riportati in letteratura.[25]

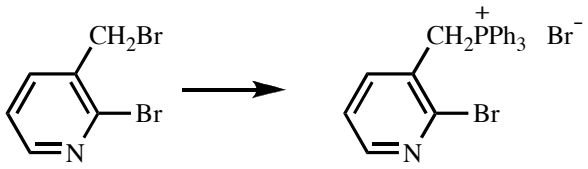
2-Bromo-3-bromometilpiridina (114a)



116 **114a**

In un pallone da 250 ml dotato di agitatore magnetico e refrigerante a ricadere vengono messi la 2-bromo-3-metilpiridina **116** (2.5 g, 14.5 mmol), *N*-bromosuccinimmide (5.04 g; 30.3 mmol) e CCl_4 (80 ml). La miscela viene lasciata a riflusso per 48 ore. La succinimmide solida viene rimossa per filtrazione e la fase organica viene lavata due volte con acqua. Il solvente viene anidrificato con Na_2SO_4 anidro, filtrato ed evaporato. Il residuo viene purificato mediante flash cromatografia eluendo con una miscela di etere di petrolio/acetato di etile = 8/2 per dare **114a** (2.84 g, 78%). I dati di **114a** sono identici a quelli del composto precedente.[25]

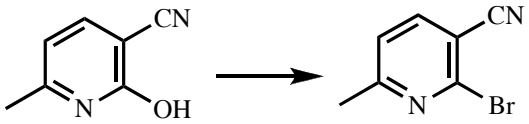
Sale di fosfonio della 2-bromo-3-bromometilpiridina (107)



114a **107**

In un pallone da 100 ml, dotato di agitatore magnetico e di refrigerante a ricadere, vengono posti la 2-bromo-3-bromometilpiridina **114a** (1.6 g, 6.3 mmol), trifenilfosfina (1.93 g, 7.3 mmol) e THF anidro (30 ml). La miscela viene riscaldata a riflusso per 24 ore. Dopo raffreddamento il solido formatosi viene filtrato su Buckner sotto vuoto e lavato con etere etilico anidro per dare **107** (2.82 g, 87%) sotto forma di solido bianco: pf 232-235 °C. ^{1}H-NMR: δ 8.27 (m, 1H, J=2.1 Hz), 8.12 (dt, 1H, J= 7.8, 2.1 Hz), 7.86-7.64 (br m,15 H), 7.20 (dd, 1H, J= 7.8, 4.5 Hz), 5.77 (d, 2H, J=14.4 Hz).

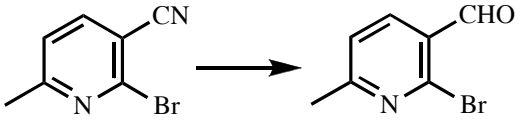
2-Bromo-3-ciano-6-metilpiridina (112a)



111a **112a**

In un pallone da 250 ml dotato di agitatore magnetico, refrigerante a ricadere e valvola al cloruro di calcio vengono introdotti la 6-metil-3-ciano-2-idrossipiridina **111a** (4.8 g, 36 mmol), tetrabutilammoniobromuro (13.84 g; 43 mmol), anidride fosforica (5.14 g, 36.2 mol) e toluene (80 ml). La miscela così ottenuta viene fatta rifluire per 4 ore. La miscela viene fatta rinvenire a temperatura ambiente ed addizionata con cautela (agitando e raffreddando) di acqua (50 ml). La miscela viene tenuta sotto agitazione per 2 ore e quindi filtrata su celite. Le fasi vengono separate e quella organica viene lavata con una soluzione acquosa satura di NaCl. La fase organica viene anidrificata con Na_2SO_4 anidro, filtrata ed evaporata sotto vuoto per dare **112a** (4.97 g, 70.4%) sotto forma di un solido bianco. Il composto **112a** è risultato sufficientemente puro per poter essere usato nello stadio successivo senza ulteriore purificazione: pf 114-116 °C. ^{1}H-NMR: δ 7.83 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 7.27 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 2.64 (s, 3H). I dati analitici di **112a** sono consistenti con quelli riportati in letteratura.[27]

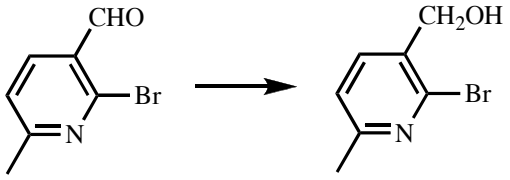
2-Bromo-6-metil-3-carbossipiridina (110a)



112a **110a**

In un pallone a due colli da 250 ml, dotato di agitatore magnetico, setto di gomma e rubinetto collegato ad un battente di argon, vengono posti la 2-bromo-3-ciano-6-metilpiridina **112a** (2 g, 10.2 mmol) e CH_2Cl_2 anidro (80 ml).[28] Il pallone di reazione viene immerso in un bagno refrigerato a –78 °C, quindi una soluzione 1.4M in toluene di DIBAL (8.7 ml, 12.2 mmol) viene aggiunta goccia a goccia. La miscela viene lasciata sotto agitazione per 4 ore a –78 °C. Dopo tale periodo il criostato viene spento, si attende che la temperatura abbia raggiunto il valore di –10 °C e viene aggiunto HCl 3N (78 ml). La miscela viene lasciata sotto agitazione tutta la notte, dopo di che viene aggiunto NaOH al 10% fino a pH basico. L'emulsione formatasi viene rotta mediante filtrazione su celite. La fase organica viene separata, anidrificata con Na_2SO_4 anidro ed evaporata sotto vuoto. Il residuo viene purificato mediante flash cromatografia eluendo con una miscela di etere di petrolio/acetato di etile = 8/2 per dare **110a** (1.64 g, 80.4%) sotto forma di solido bianco bassofondente: pf 65-66 °C; ^{1}H-NMR: δ 10.30 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 7.28 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 2.64 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 191.0, 165.6, 144.8, 138.0, 128.1, 123.1, 24.7

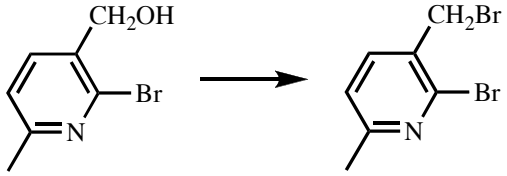
2-Bromo-3-idrossimeti-6-metilpiridina (113b)



110a **113b**

In un pallone da 100 ml dotato di agitatore magnetico vengono introdotti la 2-bromo-6-metil-3-carbossipiridina **110a** (3.1 g, 15.5 mmol) e metanolo (50 ml). Quindi $NaBH_4$ (0.177 g, 4.65 mmol) viene aggiunto in piccole porzioni. Dopo 1 ora il metanolo viene evaporato ed il residuo viene ripreso con acqua e CH_2Cl_2. Le fase acquosa viene separata ed estratta con CH_2Cl_2. Le fasi organiche riunite vengono anidrificate su Na_2SO_4 anidro ed il solvente viene evaporato sotto vuoto per dare **113b** (2.68 g, 85.6%) sotto forma di olio poco colorato. Il composto **113b** è risultato sufficientemente puro per poter essere usato nello stadio successivo senza ulteriore purificazione: ^{1}H-NMR: δ 7.71 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 7.13 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 4.7 (s, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.52 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 158.3, 140.6, 137.1, 134.0, 122.6, 63.1, 23.5.

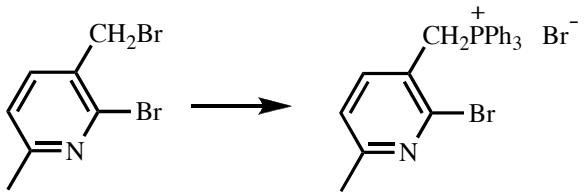
2-Bromo-3-bromometil-6-metilpiridina (114b)



113b **114b**

In un pallone da 25 ml, dotato di agitatore magnetico e refrigerante a ricadere viene posto 2-bromo-3-idrossimetil-6-metilpiridina **113b** (1.21 g, 6 mmol) e tribromuro di fosforo (3 ml) viene aggiunto lentamente. La miscela viene riscaldata in un bagno ad olio a 100 °C per 2 ore. La miscela viene quindi cautamente versata in ghiaccio, riprendendo il solido del pallone con acqua. La soluzione acquosa viene neutralizzata cautamente con NaOH al 10% portandola a pH leggermente basico. La miscela viene quindi estratta con CH_2Cl_2 e le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 anidro, filtrate ed evaporate sotto vuoto per dare **114b** (1.01 g, 63.5%) sotto forma di solido bianco. Il composto **114b** è risultato sufficientemente puro per poter essere usato nello stadio successivo senza ulteriore purificazione: pf 91-93 °C ^{1}H-NMR: δ 7.64 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 7.13 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 4.54 (s, 2H,), 2.55 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 159.8, 142.7, 139.4, 131.3, 122.8, 31.7, 23.9.

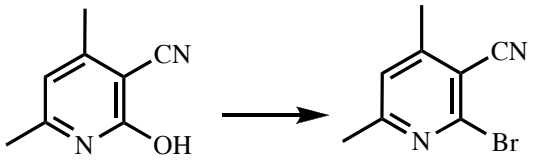
Sale di fosfonio della 2-bromo-3-bromometil-6-metilpiridina (115a)



114b **115a**

In un pallone da 100 ml, dotato di agitatore magnetico e di refrigerante a ricadere, vengono posti la 2-bromo-3-bromometil-6-metilpiridina **114b** (1.36 g, 5.13 mmol), trifenilfosfina (1.61 g, 6.16 mmol) e THF anidro (35 ml). La miscela viene riscaldata a riflusso per 60 ore. Dopo raffreddamento il solido formatosi viene filtrato su Buckner sotto vuoto e lavato con etere etilico anidro per dare **115a** (2.4 g, 88.7%) sotto forma di un solido bianco: pf 228-229 °C. ^{1}H-NMR: δ 7.95 (dd, 1H, J= 7.8, 2.4 Hz), 7.85-7.64 (m, 15H), 7.04 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 5.67 (d, 2H, J= 14.4), 2.47 (s, 3H).

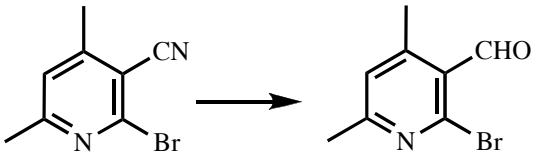
2-Bromo-3-ciano-4,6-dimetilpiridina (112b)



111b **112b**

In un pallone da 250 ml dotato di agitatore magnetico, refrigerante a ricadere e valvola al cloruro di calcio vengono introdotti la 3-ciano-4,6-dimetil-2-idrossipiridina **111b** (7.4 g, 50 mmol), tetrabutilammoniobromuro (19.32 g, 60 mmol), anidride fosforica (7.17 g, 50.5 mmol) e toluene (100 ml). La miscela così ottenuta viene fatta rifluire per 4 ore. La miscela viene fatta rinvenire a temperatura ambiente ed addizionata con cautela (agitando e raffreddando) di acqua (50 ml). La miscela viene tenuta sotto agitazione per 2 ore e quindi filtrata su celite. Le fasi vengono separate e quella organica viene lavata con una soluzione acquosa satura di NaCl. La fase organica viene anidrificata con Na_2SO_4 anidro, filtrata ed evaporata sotto vuoto per dare **112b** (5.86 g, 55.5%) sotto forma di un solido bianco. Il composto **112b** è risultato sufficientemente puro per poter essere usato nello stadio successivo senza ulteriore purificazione: pf 114-116 °C. ^{1}H-NMR: δ 7.11 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.54 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 162.9, 154.1, 143.3, 123.5, 115.31, 111.5, 24.4, 20.6.

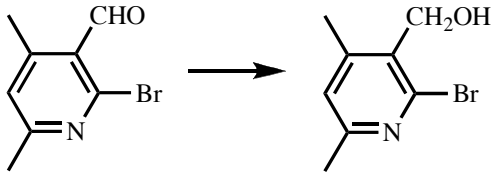
2-Bromo-4,6-dimetil-3-carbossipiridina (110b)



112b **110b**

In un pallone a due colli da 50 ml, dotato di agitatore magnetico, setto di gomma e rubinetto collegato ad un battente di argon, vengono posti la 2-bromo-3-ciano-4,6-dimetilpiridina **112b** (0.52 g, 2.48 mmol) e CH_2Cl_2 anidro (10 ml). Il pallone di reazione viene immerso in un bagno refrigerato a –78 °C, quindi una soluzione 1.4M in toluene di DIBAL (2.1 ml, 2.91 mmol) viene aggiunta goccia a goccia. La miscela viene lasciata sotto agitazione per 4 ore a –78 °C. Dopo tale periodo il criostato viene spento, si attende che la temperatura abbia raggiunto il valore di –10 °C e viene aggiunto HCl 3N (20 ml). La miscela viene lasciata sotto agitazione tutta la notte, dopo di che viene aggiunto NaOH al 10% fino a pH basico. L'emulsione formatasi viene rotta mediante filtrazione su celite. La fase organica viene separata, anidrificata con Na_2SO_4 anidro ed evaporata sotto vuoto. Il residuo viene purificato mediante flash cromatografia eluendo con una miscela di etere di petrolio/acetato di etile = 8/2 per dare **110b** (0,41 g; 77.3%) sotto forma di solido bianco bassofondente: pf 52-53 °C. ^{1}H-NMR: δ 10.46 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 193.7, 163.1, 152.6, 146.6, 126. 4, 126.3, 24.3, 20.7.

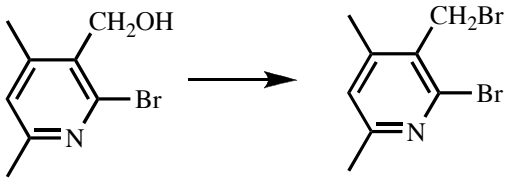
2-Bromo-4,6-dimetil-3-idrossimetilpiridina (113c)



110b **113c**

In un pallone da 100 ml dotato di agitatore magnetico vengono introdotti la 2-bromo-4,6-dimetil-3-carbossipiridina **110b** (2.9 g, 13.5 mmol) e metanolo (40 ml). Quindi $NaBH_4$ (0.167 g, 4.4 mol) viene aggiunto in piccole porzioni. Dopo 1 ora il metanolo viene evaporato ed il residuo viene ripreso con acqua e CH_2Cl_2. Le fase acquosa viene separata ed estratta CH_2Cl_2. Le fasi organiche riunite vengono anidrificate su Na_2SO_4 anidro ed il solvente viene evaporato sotto vuoto per dare **113c** (2.28 g, 78.5%) sotto forma di olio giallino. Il composto **113c** è risultato sufficientemente puro per poter essere usato nello stadio successivo senza ulteriore purificazione. ^{1}H-NMR: δ 6.95 (s, 1H), 4.80 (d, 2H, J= 4.8 Hz), 2.48 (s, 3H,), 2.45 (s, 3H), 2.11 (broad, 1H). ^{13}C-NMR: δ 158.3, 150.1, 143.8, 131.7, 124.9, 60.8, 23.2, 19.3.

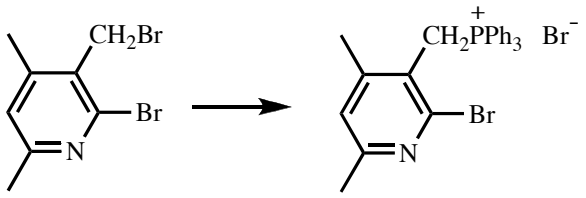
2-Bromo-3-bromometil-4,6-dimetilpiridina (114c)



113c **114c**

In un pallone a due colli da 250 ml, dotato di agitatore magnetico, setto di gomma e rubinetto collegato ad un battente di argon, vengono introdotti la 2-bromo-4,6-dimetil-3-idrossimetilpiridina **113c** (2.16 g, 10 mmol) e CH_2Cl_2 anidro (100 ml). Il pallone di reazione viene introdotto in un bagno refrigerato a -10 °C e dopo qualche minuto viene aggiunto tetrabromuro di carbonio (3.99 g, 12 mmol). Dopo 10 minuti a –10 °C viene aggiunta trifenilfosfina (3.14 g, 12 mmol) in piccole porzioni durante un periodo di 15 minuti. La soluzione viene lasciata agitare per 30 minuti alla stessa temperatura (il progresso della reazione viene monitorizzato tramite TLC (SiO_2, etere di petrolio/acetato di etile= 8/2)). Dopo tale periodo si lascia rinvenire la temperatura a 0 °C e si decompone la miscela con una soluzione acquosa satura di NaCl (60 ml). La fase organica viene separata e quella acquosa viene estratta con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con una soluzione acquosa satura di NaCl, anidrificate con Na_2SO_4 anidro e filtrate. Il solvente viene quindi evaporato sotto vuoto. Il residuo viene purificato mediante flash cromatografia eluendo con una miscela di etere di petrolio/acetato di etile = 8/2. Viene ottenuto **114c** (1.86 g, 66.7%) sotto forma di olio poco colorato. ^{1}H-NMR: δ 6.96 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

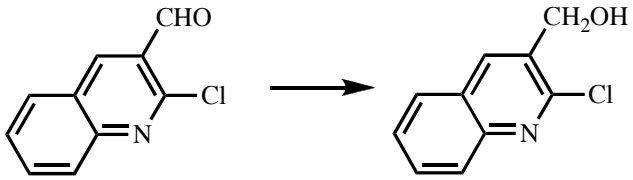
Sale di fosfonio della 2-bromo-3-bromometil-4,6-dimetilpiridina (115b)



114c **115b**

In un pallone da 100 ml, dotato di agitatore magnetico e di refrigerante a ricadere, vengono posti la 2-bromo-3-bromometil-4,6-dimetilpiridina **114c** (1.81 g, 6.5 mmol), trifenilfosfina (2.04 g, 7.8 mmol) e THF anidro (30 ml). La miscela viene riscaldata a riflusso per 40 ore. Dopo raffreddamento il solido formatosi viene filtrato su Buckner sotto vuoto, lavato con etere etilico anidro per dare **115b** (3.39 g, 96.6%) sotto forma di un solido bianco: pf 252-254 °C. ^{1}H-NMR: δ 7.85-7.62 (m br, 15H), 6.93 (s, 1H), 5.58 (d, 2H, J= 14.1 Hz), 2.23 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

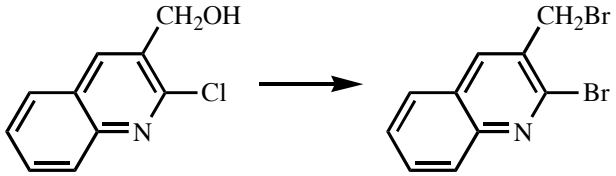
2-Cloro-3-idrossimetilchinolina (119)



118 **119**

In un pallone da 100 ml dotato di agitatore magnetico vengono introdotti 2-cloro-3-carbossichinolina **118** (3.21 g, 16.75 mmol), THF (25.13 ml) e acqua (1.7 ml). A questa soluzione viene aggiunto lentamente $NaBH_4$ (0.64 g, 16.8 mmol) a piccole porzioni. Dopo 1 ora, la miscela viene versata in 45 g di ghiaccio sotto vigorosa agitazione. Il precipitato formatosi viene filtrato su Buckner sotto vuoto ed il solido così ottenuto viene essiccato sotto vuoto. Dopo ulteriore cristallizzazione da acetato di etile si ottiene infine **119** (3.18 g, 98%) come un solido bianco: pf 162-163 °C. ^{1}H-NMR: δ 8.32 (s, 1H), 8-7.4 (m, 4H), 5.55 (t, 1H), 4.67 (d, 2H, J= 5.5 Hz).

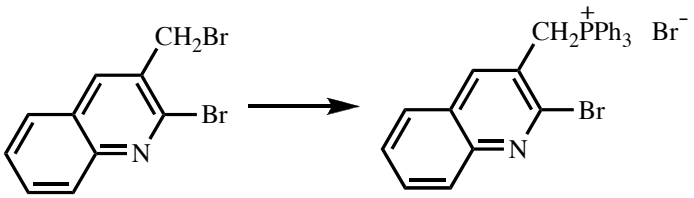
2-Bromo-3-bromometilchinolina (120)



42 **43**

In un pallone da 25 ml, dotato di agitatore magnetico e refrigerante a ricadere viene posto 2-cloro-3-idrossimetilchinolina **119** (2.895 g, 15 mmol) e tribromuro di fosforo (8 ml) viene aggiunto lentamente. La miscela ottenuta (il solido non si scioglie) viene riscaldata in un bagno ad olio a 100 °C per una notte (12 ore). La miscela viene quindi cautamente versata in ghiaccio, riprendendo il solido del pallone con acqua. La soluzione acquosa viene prima neutralizzata cautamente con NaOH al 10% e quindi portata a pH basico con una soluzione satura di Na_2CO_3. La miscela viene quindi estratta con CH_2Cl_2 e le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 anidro, filtrate sotto vuoto ed evaporate per dare **120** (2.0 g; 44%). Questo composto è risultato sufficientemente puro per poter essere usato nello stadio successivo senza ulteriore purificazione: pf 136-138 °C. ^{1}H-NMR: δ 8.20 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J= 6.3 Hz), 7.80 (d, 1H, J= 5.7 Hz), 7.74 (td, 1H, J= 6.3, 1.2 Hz), 7.60 (d, 1H, J= 6.6 Hz), 4.73 (s, 2H).

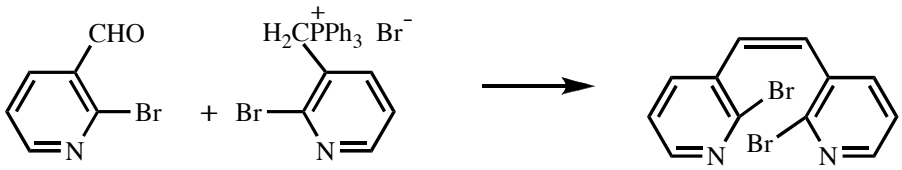
Sale di fosfonio della 2-bromo-3-bromometilchinolina (117)



120 **117**

In un pallone da 100 ml, dotato di agitatore magnetico e di refrigerante a ricadere, vengono posti la 2-bromo-3-bromometilchinolina **120** (2.34 g, 7.774 mmol), trifenilfosfina (2.44 g, 9.33 mmol) e THF anidro (30 ml). La miscela viene riscaldata a riflusso per 40 ore. Dopo raffreddamento il solido formatosi viene filtrato su Buckner sotto vuoto, lavato con etere etilico anidro per dare **117** (4.09 g, 93.5%) sotto forma di un solido bianco: pf 236-238 °C. ^{1}H-NMR: δ 8.6 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 7.94-7.5 (br m, 19H), 5.94 (d, 2H, J= 14.1 Hz).

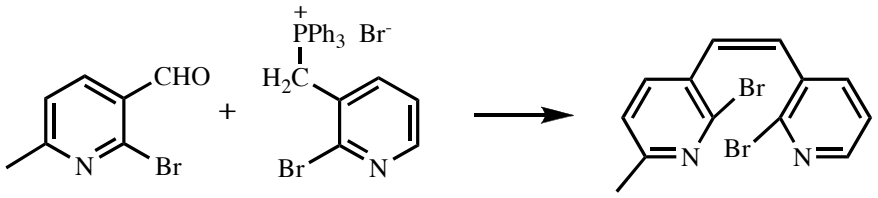
2-Bromo-3-[(*Z*)-2-(2-bromopiridin-3-il)vinil]piridina (108)



106 **107** **108**

In un pallone a due colli da 50 ml, dotato di agitatore magnetico e rubinetto collegato ad un battente di argon vengono introdotti il sale di fosfonio della 2-bromo-3-bromometilpiridina **107** (0.615 g, 1.2 mmol), *tert*-butossido di potassio (0.247 g, 2.2 mmol) e THF anidro (20 ml). La miscela viene tenuta sotto agitazione per 1 ora e quindi viene aggiunta la 2-bromonicotinaldeide **106** (0.186 g, 1 mmol). Dopo 18 ore la miscela viene trasferita in un pallone da 100 ml e vengono aggiunti 20 ml di acqua. La miscela viene evaporato sotto vuoto per allotanare il THF. La fase acquosa residua viene estratta con acetato di etile (2 x 20 ml) e le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 anidro, filtrate ed evaporate sotto vuoto. Il residuo viene purificato mediante flash cromatografia eluendo con una miscela di etere di petrolio/acetato di etile = 8/2 per dare l'olefina **108** (avente un rapporto *Z*/*E*=9/1) (0.32 g, 94%) sotto forma di cristalli bianchi: pf 149-152 °C. ^{1}H-NMR: δ 8.24 (dd, 2H, J= 4.5, 2.1 Hz), 7.22 (dd, 2H, J= 7.8, 2.1 Hz), 7.04 (dd, 2H, J= 7.8, 4.5 Hz) 6.83 (s, 2H). ^{13}C-NMR: δ 149.0, 143.2, 138.6, 133.5, 130.3, 122.4.

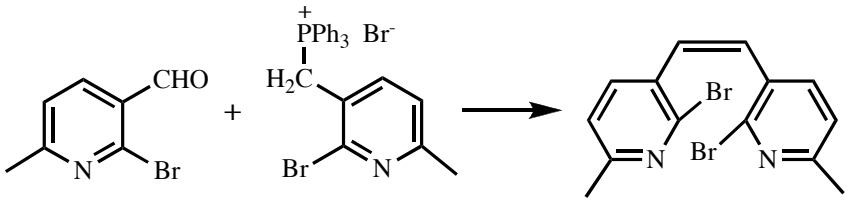
2-Bromo-3-[(*Z*)-2-(2-bromopiridin-3-il)vinil]-6-metilpiridina (121)



110a **107** **121**

In un pallone a due colli da 100 ml, dotato di agitatore magnetico e rubinetto collegato ad un battente di argon vengono introdotti il sale di fosfonio della 2-bromo-3-bromometilpiridina **107** (1.6 g, 3.12 mmol) *tert*-butossido di potassio (0.64 g, 5.7 mmol) e THF anidro (40 ml). La miscela viene tenuta sotto agitazione per 1 ora e quindi viene aggiunta la 2-bromo-6-metil-3-carbossipiridina **110a** (0.52 g, 2.6 mmol). Dopo 24 ore la miscela viene trasferita in un pallone da 250 ml e vengono aggiunti 40 ml di acqua. La miscela viene evaporato sotto vuoto per allotanare il THF. La fase acquosa residua viene estratta con acetato di etile (2 x 30 ml) e le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 anidro, filtrate ed evaporate sotto vuoto. Il residuo viene purificato mediante flash cromatografia eluendo con una miscela di etere di petrolio/acetato di etile = 8/2 per dare l'olefina **121** (miscela di isomeri *Z*/*E*=94/6) (0.89 g, 97%) sotto forma di cristalli bianchi: pf 123-125 °C. ^{1}H-NMR: δ 8.24 (dd, 1H, J= 4.8, 1.8 Hz), 7.22 (dd, 1H, J= 7.8, 1.8 Hz), 7.10 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 7.04 (dd, 1H, J= 7.8, 4.8 Hz), 6.88 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 6.79 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.50 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 159.0, 148.9, 143.3, 142.3, 138.8, 138.7, 133.8, 130.5, 130.3, 129.8, 122.5, 122.1, 23.8.

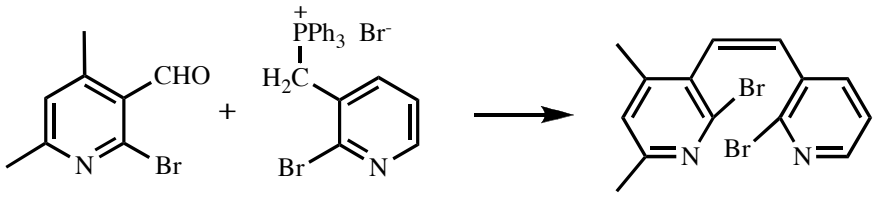
2-Bromo-3-[(*Z*)-2-(2-bromo-6-metilpiridin-3-il)vinil]-6-metilpiridina (122)



110a **115a** **122**

In un pallone a due colli da 50 ml, dotato di agitatore magnetico e rubinetto collegato ad un battente di argon vengono introdotti il sale di fosfonio della 2-bromo-3-bromometil-6-metilpiridina **110a** (0.63 g, 1.2 mmol), *tert*-butossido di potassio (0.24 g, 2.2 mmol) e THF anidro (20 ml). La miscela viene tenuta sotto agitazione per 1 ora e quindi viene aggiunta la 2-bromo-6-metil-3-carbossipiridina **110a** (0.2 g, 1 mmol). Dopo 72 ore la miscela viene trasferita in un pallone da 100 ml e vengono aggiunti 25 ml di acqua. La miscela viene evaporato sotto vuoto per allotanare il THF. La fase acquosa residua viene estratta con acetato di etile (3 x 30 ml) e le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 anidro, filtrate ed evaporate sotto vuoto. Il residuo viene purificato mediante flash cromatografia eluendo con una miscela di etere di petrolio/acetato di etile = 8/2 per dare l'olefina **122** (0.3 g, 81.5%) sotto forma di solido bianco: pf 171-173 °C. ^{1}H-NMR: δ 7.12 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 6.88 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 6.74 (s, 2H), 2.50 (s, 6H). ^{13}C-NMR: δ 158.8, 142.3, 138.8, 130.5, 129.8, 122.1, 23.8.

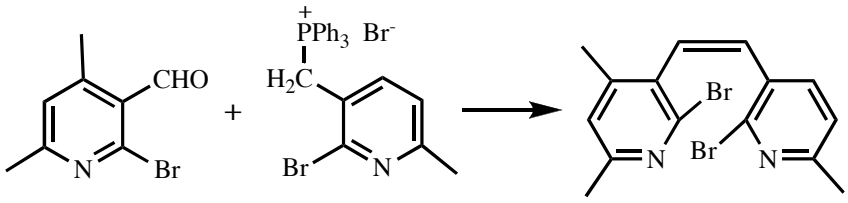
2-Bromo-3-[(*Z*)-2-(2-bromopiridin-3-il)vinil]-4,6-dimetilpiridina (123)



110b **107** **123**

In un pallone a due colli da 50 ml, dotato di agitatore magnetico e rubinetto collegato ad un battente di argon vengono introdotti il sale di fosfonio della 2-bromo-3-bromometilpiridina **107** (0.745 g, 1.45 mmol) *tert*-butossido di potassio (0.298 g, 2.66 mmol) e THF anidro (20 ml). La miscela viene tenuta sotto agitazione per 1 ora e quindi viene aggiunta la 2-bromo-4,6-dimetil-3-carbossipiridina **110b** (0.259 g, 1.21 mmol). Dopo 48 ore la miscela viene trasferita in un pallone da 100 ml e vengono aggiunti 20 ml di acqua. La miscela viene evaporato sotto vuoto per allotanare il THF. La fase acquosa residua viene estratta con acetato di etile (2 x 20 ml) e le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 anidro, filtrate ed evaporate sotto vuoto. Il residuo viene purificato mediante flash cromatografia eluendo con una miscela di etere di petrolio/acetato di etile = 8/2 per dare l'aldeide di partenza non reagita (0.1 g, 0.47 mmol) e una miscela di isomeri *Z*/*E*=3/1 (0.32 g, 0.87 mmol) che viene cromatografata su allumina neutra eluendo con una miscela etere di petrolio/etere etilico= 6/4 per dare **123** (isomero *Z* ancora leggermente sporco di *E*) (0.24 g, conversione= 61.4%, resa= 88%) sotto forma di solido bianco: pf 81-83 °C. ^{1}H-NMR: δ 8.20 (d, 1H, J= 4.5 Hz), 7.13 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 6.98 (dd, 1H, J= 7.5, 4.5 Hz), 6.87 (d, 1H, J= 12 Hz), 6.85 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, J= 12 Hz), 2.47 (s, 3H), 1.95 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 158.1, 148.9, 148.0, 143.1, 142.8, 137.4, 133.9, 130.9, 130.2, 129.3, 124.4, 122.5, 23.6, 20.0.

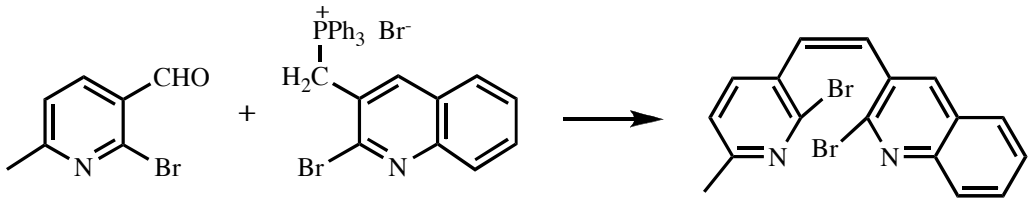
2-Bromo-3-[(*Z*)-2-(2-bromo-6-metilpiridin-3-il)vinil]-4,6-dimetilpiridina (124)



110b **115a** **124**

In un pallone a due colli da 50 ml, dotato di agitatore magnetico e rubinetto collegato ad un battente di argon vengono introdotti il sale di fosfonio della 2-bromo-3-bromometil-6-metilpiridina **115a** (0.745 g, 1.45 mmol) *tert*-butossido di potassio (0.298 g, 2.66 mmol) e THF anidro (20 ml). La miscela viene tenuta sotto agitazione per 1 ora e quindi viene aggiunta la 2-bromo-4,6-dimetilpiridin-3-carbaldeide **110b** (0.34 g, 1.6 mmol). Dopo 24 ore la miscela viene trasferita in un pallone da 100 ml e vengono aggiunti 25 ml di acqua. La miscela viene evaporata sotto vuoto per allotanare il THF. La fase acquosa residua viene estratta con acetato di etile (3 x 30 ml) e le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 anidro, filtrate ed evaporate sotto vuoto. Il residuo viene purificato mediante flash cromatografia eluendo con una miscela di etere di petrolio/acetato di etile = 8/2 per dare **124** (0.55 g) sotto forma di solido bianco. Tale solido è risultato essere una miscela di isomeri *Z*/*E*= 67/33. Dal momento che l'isomero desiderato è lo *Z*, tale miscela di isomeri è stata sottoposta a cromatografia su allumina neutra eluendo con una miscela etere di petrolio/etere etilico= 6/4 per dare **124** (isomero *Z*) (0.43 g, 71%) sotto forma di solido bianco, più il suo isomero *E* (0.13 g, 21%), che viene poi ricristallizzato da dietil etere: pf 138-140 °C. ^{1}H-NMR: δ 7.02-6.94 (m, 1H), 6.87-6.76 (m, 3H), 6.63-5.54 (m, 1H,), 2.45 (s, 6H), 1.93 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 158.9, 158.0, 148.1, 142.9, 142.1, 137.5, 131.0, 130.7, 130.5, 128.6, 124.4, 122.1, 23.9, 23.6, 20.1.

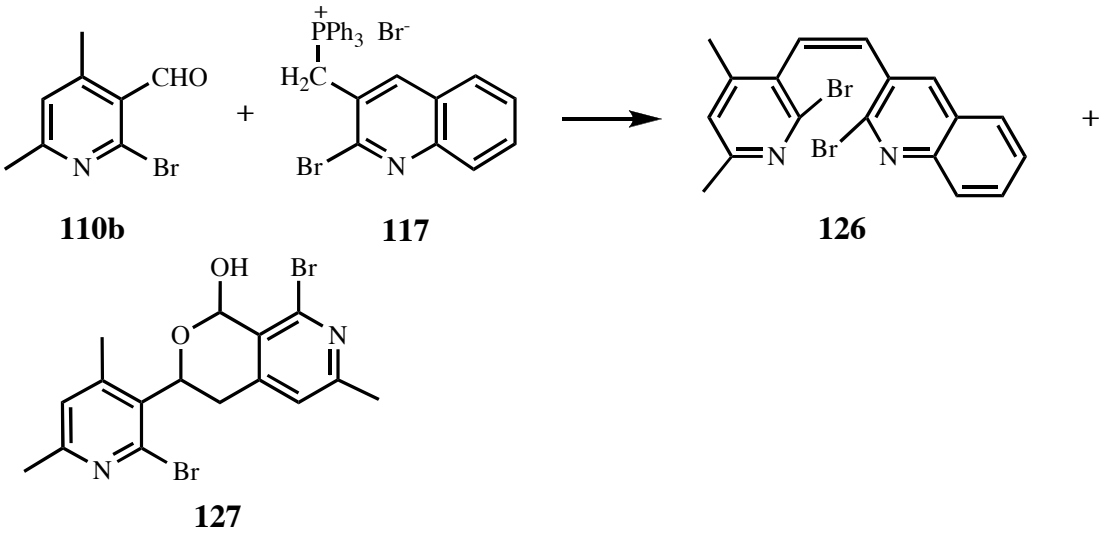
2-Bromo-3-[(*Z*)-2-(2-bromo-6-metilpiridin-3-il)vinil]chinolina (125)



110a **117** **125**

In un pallone a due colli da 100 ml, dotato di agitatore magnetico e rubinetto collegato ad un battente di argon vengono introdotti il sale di fosfonio della 2-bromo-3-bromometilchinolina **117** (1.02 g, 1.8 mmol) *tert*-butossido di potassio (0.37 g, 3.3 mmol) e THF anidro (23 ml). La miscela viene tenuta sotto agitazione per 1 ora e quindi viene aggiunta la 2-bromo-6-metil-3-carbossipiridina **110a** (0.3 g, 1.5 mmol). Dopo 15 ore la miscela viene trasferita in un pallone da 100 ml e vengono aggiunti 25 ml di acqua. La miscela viene evaporato sotto vuoto per allotanare il THF. La fase acquosa residua viene estratta con acetato di etile (3 x 30 ml) e le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 anidro, filtrate ed evaporate sotto vuoto. Il residuo viene purificato mediante flash cromatografia eluendo con una miscela di etere di petrolio/acetato di etile = 8/2 per dare **125** (miscela di isomeri *Z*/*E*=94/6) (0.6 g, 99%) sotto forma di solido giallo: pf 144-147 °C. ^{1}H-NMR: δ 7.98 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.68 (dt, 1H, J= 15.3, 1.2 Hz); 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.49 (dd, 1H, J= 6.6, 0.9), 7.12 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 6.89 (d, 1H, J= 11.4 Hz), 6.86 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 6.78 (d, 1H, J= 7.8 Hz). ^{13}C-NMR: δ 158.8, 147.3, 143.0, 142.4, 138.6, 137.6, 130.8, 130.5, 130.3, 130.2, 129.9, 128.1, 127.5, 127.2, 126.7, 122.1, 23.7.

2-Bromo-3-[(*Z*)-2-(2-bromo-4,6-dimetilpiridin-3-il)vinil]chinolina (126)

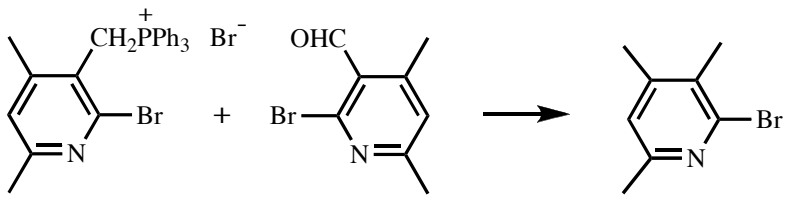


In un pallone a due colli da 50 ml, dotato di agitatore magnetico e rubinetto collegato ad un battente di argon vengono introdotti il sale di fosfonio della 2-bromo-3-bromometilchinolina **117** (1.02 g, 1.8 mmol) *tert*-butossido di potassio (0.37 g, 3.3 mmol) e THF anidro (23 ml). La miscela viene tenuta sotto agitazione per 1 ora e quindi viene aggiunta la 2-bromo-4,6-dimetil-3-carbossipiridina **110b** (0.321 g, 1.5 mmol). Dopo 36 ore la miscela viene trasferita in un pallone da 100 ml e vengono aggiunti 25 ml di acqua. La miscela viene evaporato sotto vuoto per allotanare il THF. La fase acquosa residua viene estratta con acetato di etile (3 x 30 ml) e le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 anidro, filtrate ed evaporate sotto vuoto. Il residuo viene purificato mediante flash cromatografia eluendo con una miscela di etere di petrolio/acetato di etile = 7/3 per dare **126** (0.24 g, 38%) sotto forma di solido bianco. Sono stati inoltre ottenuti 0.1 g (31%) di un solido a cui abbiamo attribuito la struttura **127** (vedi Parte Teorica pag. 67).

126: pf 152-154 °C; ^{1}H-NMR: δ = 7.97 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 7.67 (td, 1H, J= 6.3, 2.1 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.51-7.45 (br m, 2H), 7.00 (d, 1H, J= 12 Hz), 6.79 (s, 1H), 6.70 (d, 1H, J= 12 Hz), 2.45 (s, 3H), 1.95 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 158.0, 147.9, 147.4, 143.0, 142.9, 136.7, 131.1, 130.9, 130.5, 130.2, 129.1, 128.2, 127.8, 127.2, 126.8, 124.4, 23.6, 20.1

127: pf 225-226 °C; ^{1}H-NMR: δ 6.93 (d, 2H, 4.8 Hz), 6.20 (s, 1H), 6.07 (dd, 1H, J= 12, 4.2 Hz), 4.44 (s, 1H), 3.07 (dd, 1H, J= 17.7, 12 Hz), 2.91 (dd, 1H, J= 17.7, 4.2 Hz), 2.51 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

2-Bromo-3,4,6-trimetilpiridina

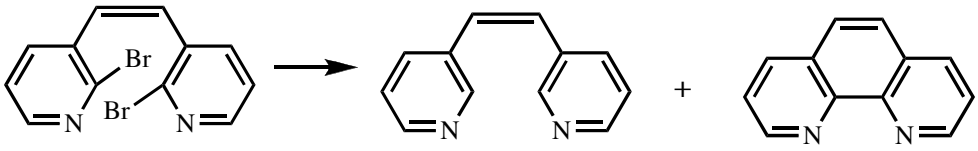


115b **110b**

La 2-bromo-3,4,6-trimetilpiridina è stata ottenuta nel tentativo di ottenere la 2-bromo-3-[(*Z*)-2-(2-bromo-4,6-dimetilpiridin-3-il)vinil]-4,6-dimetilpiridina.

In un pallone a due colli da 50 ml, dotato di agitatore magnetico e rubinetto collegato ad un battente di argon vengono introdotti il sale di fosfonio della 2-bromo-4,6-dimetilpiridin-3-carbaldeide **115b** (1.16 g, 2.16 mmol) tert-butossido di potassio (0.44 g, 3.96 mmol) e THF anidro (30 ml). La miscela viene tenuta sotto agitazione per 1 ora e quindi viene aggiunta la 2-bromo-3-carbossi-4,6-dimetilpiridina **110b** (0.38 g, 1.78 mmol). Dopo 24 ore la miscela viene trasferita in un pallone da 100 ml e vengono aggiunti 20 ml di acqua. La miscela viene evaporato sotto vuoto per allotanare il THF. La fase acquosa residua viene estratta con acetato di etile (2 x 20 ml) e le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 anidro, filtrate ed evaporate sotto vuoto. Il residuo viene purificato mediante flash cromatografia eluendo con una miscela di etere di petrolio/acetato di etile = 8/2 per dare un prodotto differente rispetto a quanto atteso, la 2-bromo-3,4,6-trimetilpiridina (0.31 g, 72%). ^{1}H-NMR: δ 6.87 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

1,10-Fenantrolina (76)



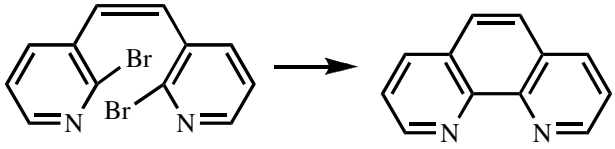
108 **109** **76**

In un contenitore di vetro Pirex da 10 ml dotato di agitatore magnetico e tappo a vite vengono introdotti 2-bromo-3-[(*Z*)-2-(2-bromopiridin-3-il)vinil]piridina **108** (0.17 g, 0.05 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0.116 g, 0.1 mmol), $(Me_3Sn)_2$ (0.124 ml) e diossano anidro (5 ml). Il contenitore viene chiuso ermeticamente ed immerso in un bagno ad olio riscaldato a 100 °C (la reazione è stata anche condotta a 80 °C) e quindi tenuto sotto agitazione per 24 ore. Dopo tale tempo il contenitore viene riportato a temperatura ambiente e viene aggiunto HCl al 10% (5 ml) e quindi NaOH 10% sino a pH basico. La soluzione acquosa viene estratta con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml) e le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 anidro, filtrate ed evaporate sotto vuoto. Il residuo viene cromatografato su allumina neutra eluendo con acetato d'etile. Si ottiene la fenantrolina **76** (0.02 g, 22%) come solido bianco ed il prodotto di idrodebromurazione **109**[32] (0.05 g) come olio incolore.

I dati di **76** sono risultati perfettamente sovrapponibili a quelli di un campione autentico commercialmente accessibile.[31]

109: pe 115 °C a 0.2 mmHg. ^{1}H-NMR: δ 8.50-8.44 (m, 4H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.16 (dd, 2H, J= 11.0, 6.0 Hz), 7.65 (s, 2H). I dati di **109**: sono consistenti con quelli riportati in letteratura.[32]

1,10-Fenantrolina (76)

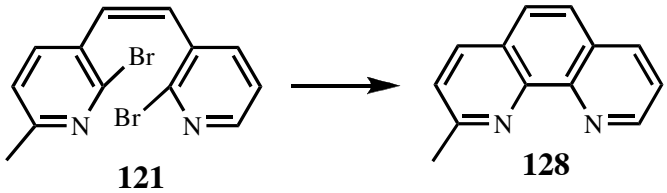


108 **76**

Un pallone a due colli da 10 ml dotato di rubinetto e agitatore magnetico viene flambato sotto vuoto (0.01 mmHg) e quindi lasciato rinvenire a temperatura ambiente sempre sotto vuoto. Quindi viene introdotto rame in polvere (0.13 g, 2 mmol,) e l'operazione di flambatura viene nuovamente ripetuta. Il pallone viene collegato ad un battente di argon e quindi dotato di refrigerante a ricadere. Dopo l'aggiunta di DMF anidra (2 ml), la miscela viene riscaldata a riflusso per 15 minuti e quindi viene aggiunto **108** (0.115 g, 0.34 mmol). La mistura viene mantenuta a riflusso per 3 ore finchè assume una colorazione rosso-cupo. Il pallone viene lasciato rinvenire a temperatura ambiente ed il contenuto viene diluito con HCl 6N. La mistura così ottenuta viene filtrata su Buckner sotto vuoto (eventualmente utilizzando altro HCl 6N) . Il pH del filtrato viene reso leggermente alcalino per aggiunta di NaOH al 10% e quindi viene aggiunta NH_3 al 30% fino a che la soluzione assume una colorazione verde-blu. Questa soluzione acquosa viene estratta con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml) e le fasi organiche riunite vengono essiccate con Na_2SO_4 anidro, filtrate ed evaporate sotto vuoto. Il residuo viene cromatografato su colonna di allumina neutra eluendo con acetato di etile per dare la fenatrolina **76** (0.04 g, 67%).

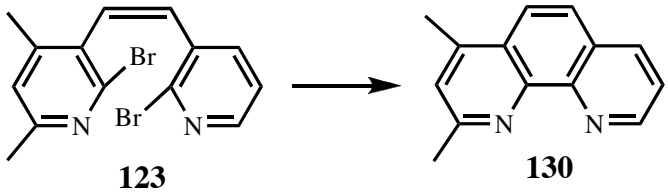
I dati di **76** sono risultati perfettamente sovrapponibili a quelli di un campione autentico commercialmente accessibile.[31]

2-Metil-1,10-fenantrolina (128)



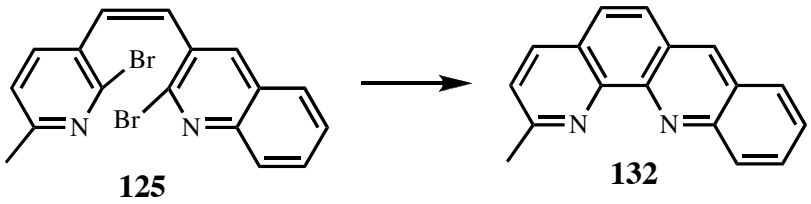
Un pallone a due colli da 10 ml dotato di rubinetto e agitatore magnetico viene flambato sotto vuoto (0.01 mmHg) e quindi lasciato rinvenire a temperatura ambiente sempre sotto vuoto. Quindi viene introdotto rame in polvere (0.36 g, 5.7 mmol) e l'operazione di flambatura viene nuovamente ripetuta. Il pallone viene collegato ad un battente di argon e quindi dotato di refrigerante a ricadere. Dopo l'aggiunta di DMF anidra (2 ml), la miscela viene riscaldata a riflusso per 15 minuti e quindi viene aggiunto **121** (0.36 g, 1.027 mmol). La mistura viene mantenuta a riflusso per 18 ore finchè assume una colorazione rosso-cupo. Il pallone viene lasciato rinvenire a temperatura ambiente ed il contenuto viene diluito con HCl 6N. La mistura così ottenuta viene filtrata su Buckner sotto vuoto (eventualmente utilizzando altro HCl 6N) . Il pH del filtrato viene reso leggermente alcalino per aggiunta di NaOH al 10% e quindi viene aggiunta NH_3 al 30% fino a che la soluzione assume una colorazione verde-blu. Questa soluzione acquosa viene estratta con CH_2Cl_2 (3 x 25 ml) e le fasi organiche riunite vengono essiccate con Na_2SO_4 anidro, filtrate ed evaporate sotto vuoto. Il residuo viene cromatografato su colonna di allumina neutra eluendo con una miscela etere di petrolio/acetato di etile= 2/8 per dare la fenantrolina **128** (0.15 g, 76%). ^{1}H-NMR: δ 9.20 (dd, 1H, J= 4.2, 1.5 Hz), 8.20 (dd, 1H, J= 8.1, 1.5 Hz), 8.08 (dd, 1H, J= 8.1, 3.3 Hz), 7.67 (br s, 2H), 7.57 (dd, 1H, J= 7.5, 4.2 Hz), 7.48 (dd, 1H, J= 8.1, 3.0 Hz), 2.95 (s, 3H).

2,4-Dimetil-1,10-fenantrolina (130)



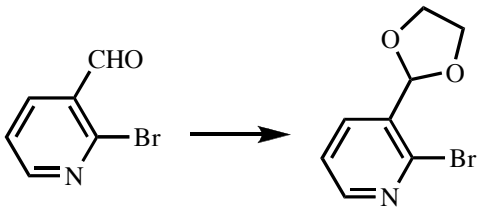
Un pallone a due colli da 10 ml dotato di rubinetto e agitatore magnetico viene flambato sotto vuoto (0.01 mmHg) e quindi lasciato rinvenire a temperatura ambiente sempre sotto vuoto. Quindi viene introdotto rame in polvere (0.163 g, 2.56 mmol) e l'operazione di flambatura viene nuovamente ripetuta. Il pallone viene collegato ad un battente di argon e quindi dotato di refrigerante a ricadere. Dopo l'aggiunta di DMF anidra (2 ml), la miscela viene riscaldata a riflusso per 15 minuti e quindi viene aggiunta la 2-bromo-3-[(*Z*)-2-(2-bromo-4,6-dimetilpiridin-3-il)vinil]piridina **123** (0.16 g, 0.435 mmol). La mistura viene mantenuta a riflusso per 23 ore finchè assume una colorazione rosso-cupo. Il pallone viene lasciato rinvenire a temperatura ambiente ed il contenuto viene diluito con HCl 6N. La mistura così ottenuta viene filtrata su Buckner sotto vuoto (eventualmente utilizzando altro HCl 6N) . Il pH del filtrato viene reso leggermente alcalino per aggiunta di NaOH al 10% e quindi viene aggiunta NH_3 al 30% fino a che la soluzione assume una colorazione verde-blu. Questa soluzione acquosa viene estratta con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml) e le fasi organiche riunite vengono essiccate con Na_2SO_4 anidro, filtrate ed evaporate sotto vuoto. Il residuo viene cromatografato su colonna di allumina neutra eluendo con acetato di etile per dare la fenatrolina **130** (0.05 g, 62%, resa basata su una conversione del 88%): pf 116-118 °C. ^{1}H-NMR: δ 9.2 (dd, 1H, J= 4.2, 1.5 Hz), 8.22 (dd, 1H, J= 8.1, 1.5 Hz), 7.96 (d, 1H, J= 9 Hz), 7.73 (d, 1H, J= 9 Hz), 7.59 (dd, 1H, J= 8.1, 4.5 Hz), 7.36 (s, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.73 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 158.8, 150.1, 146.0, 145.4, 144.1, 135.8, 128.2, 126.2, 124.9, 124.7, 122.5, 122.4, 25.5, 18.9.

2-Metilbenzo[*b*]fenantrolina (132)



Un pallone a due colli da 10 ml dotato di rubinetto e agitatore magnetico viene flambato sotto vuoto (0.01 mmHg) e quindi lasciato rinvenire a temperatura ambiente sempre sotto vuoto. Quindi viene introdotto rame in polvere (0.3 g, 4.77 mmol) e l'operazione di flambatura viene nuovamente ripetuta. Il pallone viene collegato ad un battente di argon e quindi dotato di refrigerante a ricadere. Dopo l'aggiunta di DMF anidra (2 ml), la miscela viene riscaldata a riflusso per 15 minuti e quindi viene aggiunta la 2-bromo-3-[(*Z*)-2-(2-bromo-6-metilpiridin-3-il)vinil]chinolina **125** (0.28 g, 0.69 mmol). La mistura viene mantenuta a riflusso per 40 ore finchè assume una colorazione rosso-cupo. Il pallone viene lasciato rinvenire a temperatura ambiente ed il contenuto viene diluito con HCl 6N. La mistura così ottenuta viene filtrata su Buckner sotto vuoto (eventualmente utilizzando altro HCl 6N) . Il pH del filtrato viene reso leggermente alcalino per aggiunta di NaOH al 10% e quindi viene aggiunta NH_3 al 30% fino a che la soluzione assume una colorazione verde-blu. Questa soluzione acquosa viene estratta con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml) e le fasi organiche riunite vengono essiccate con Na_2SO_4 anidro, filtrate ed evaporate sotto vuoto. Il residuo viene cromatografato su colonna di allumina neutra eluendo con una miscela etere di petrolio/acetato d'etile= 1/1 per dare la fenantrolina **132** (0.04 g, 24%) come olio viscoso. ^{1}H-NMR: δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (dd, 1H, J= 8.7, 0.9 Hz), 8.03 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 7.85 (td, 1H, J= 6.6, 1.5 Hz), 7.79 (d, 1H, J= 9 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.54 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 3.0 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 159.2, 148.2, 146.8, 146.2, 136.2, 135.7, 131.1, 129.8, 127.5, 127.3, 127.2, 126.9, 126.6, 126.0, 125.8, 124.1, 25.7.

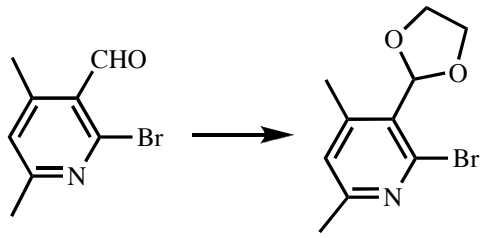
2-Bromo-3-(1,3-diossolan-2-il)piridina (138a)



106 **138a**

In un pallone da 100 ml dotato di agitatore magnetico e collegato ad un apparato Dean-Stark, vengono posti la 2-bromonicotinaldeide **106** (1.5 g, 8.06 mmol), glicol etilenico (2 ml), acido p-toluensolfonico (0.1 g) e benzene anidro (60 ml). La miscela viene riscaldata a riflusso finchè non si osserva più la formazione (per rimozione azeotropica) di acqua (circa 12 ore). La miscela viene quindi lasciata rinvenire a temperatura ambiente ed il solvente viene evaporato sotto vuoto. Il residuo viene purificato per flash-cromatografia eluendo con una miscela etere di petrolio/acetato di etile= 8/2 per dare **138a** (1.64 g, 90%) sotto forma di solido vetroso poco colorato: pf 35-40 °C. ^{1}H-NMR: δ 8.38 (dd, 1H, J= 4.7, 2.0 Hz), 7.90 (dd, 1H, J= 7.5, 2.0 Hz), 7.32 (dd, 1H, J= 7.5, 4.7 Hz), 6.04 (s, 1H), 4.18-4.08 (m, 4H). ^{13}C-NMR: δ 150.4, 142.3, 136.4, 134.2, 122.7, 101.6, 65.5.

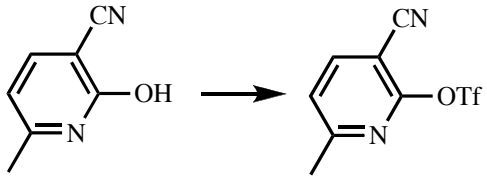
2-Bromo-3-(1,3-diossolan-2-il)-4,6-dimetilpiridina (138b)



110b **138b**

In un pallone da 100 ml dotato di agitatore magnetico e collegato ad un apparato Dean-Stark, vengono posti la 2-bromo-4,6-dimetilpiridin-3-carbaldeide **110b** (1.55 g, 7.24 mmol), glicol etilenico (1.8 ml), acido p-toluensolfonico (0.1 g) e benzene anidro (50 ml). La miscela viene riscaldata a riflusso finchè non si osserva più la formazione (per rimozione azeotropica) di acqua (circa 12 ore). La miscela viene quindi lasciata rinvenire a temperatura ambiente ed il solvente viene evaporato sotto vuoto. Il residuo viene purificato per flash-cromatografia eluendo con una miscela etere di petrolio/acetato di etile= 8/2 per dare **138b** (1.7 g, 91%) sotto forma di solido vetroso poco colorato: pf 94-97 °C. ^{1}H-NMR: δ 6.93 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.26-4.00 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 159.9, 151.4, 143.6, 126.4, 126.3, 116.5, 104.6, 65.2, 23.7, 19.4.

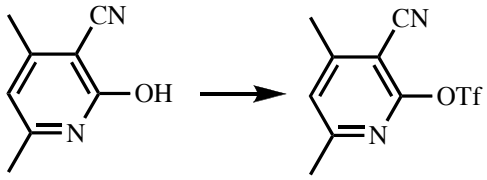
3-Ciano-6-metilpiridin-2-il trifluorometansolfonato (136a)



111a **136a**

In un pallone a due colli da 100 ml dotato di agitatore magnetico, setto di gomma e rubinetto collegato ad un battente di argon vengono posti la 6-metil-3-ciano-2-idrossipiridina **111a** (1.34 g, 10 mmol), trietilammina anidra (1.66 ml, 12 mmol) e CH_2Cl_2 anidro (distillato su P_2O_5) (50 ml). Il pallone di reazione viene immerso in un bagno refrigerato a –45 °C e l'anidride trifluorometansolfonica (2.52 ml, 14.99 mmol, 4.226 g) viene aggiunta lentamente. Dopo 1.5 ore (il progresso della reazione viene monitorizzato tramite TLC (SiO_2, etere di petrolio/acetato d'etile= 8/2) la miscela viene versata in ghiaccio. La fase organica viene separata e lavata con NaOH al 10%. La fase acquosa viene estratta con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con una soluzione acquosa satura di NaCl, anidrificate con Na_2SO_4 anidro ed evaporate sotto vuoto. Il grezzo viene filtrato su uno strato sottile di silice eluendo con una miscela etere di petrolio/acetato di etile= 7/3 per dare **136a** (2.18 g, 82%) come olio giallino. ^{1}H-NMR: δ 8.03 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.39 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 2.64 (s, 3H).

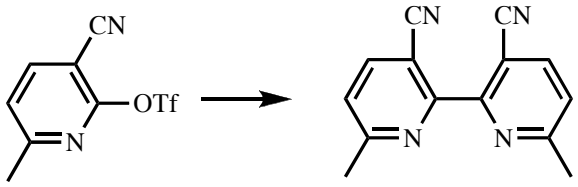
3-Ciano-4,6-dimetilpiridin-2-il trifluorometansolfonato (136b)



111b **136b**

In un pallone a due colli da 100 ml dotato di agitatore magnetico, setto di gomma e rubinetto collegato ad un battente di argon vengono posti 4,6-dimetil-3-ciano-2-idrossipiridina **111b** (2.47 g, 16.7 mmol), trietilammina anidra (2.77 ml, 20 mmol) e CH_2Cl_2 anidro (distillato su P_2O_5) (60 ml). Il pallone di reazione viene introdotto in un bagno refrigerato a –45 °C e l'anidride trifluorometansolfonica (4.2 ml, 24.9 mmol, 7.014 g) viene aggiunta lentamente. Dopo 1.5 ore (il progresso della reazione viene monitorizzato tramite TLC (SiO_2, etere di petrolio/acetato d'etile= 8/2)) la miscela viene versata in ghiaccio. La fase organica viene separata e lavata con NaOH al 10%. La fase acquosa viene estratta con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con una soluzione acquosa satura di NaCl, anidrificate con Na_2SO_4 anidro ed evaporate sotto vuoto. Il grezzo viene filtrato su uno strato sottile di silice eluendo con una miscela etere di petrolio/acetato di etile= 7/3 per dare **136b** (4.53 g, 97%) sotto forma di olio marroncino. ^{1}H-NMR: δ 7.32 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

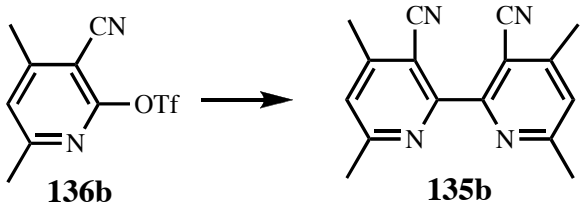
2-(3-Ciano-6-metilpiridin-2-il)-3-ciano-6-metilpiridina (135a)



136a **135a**

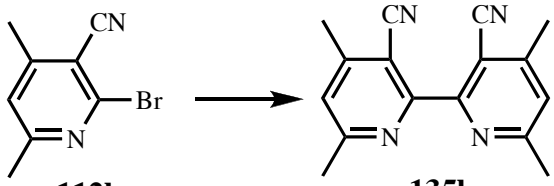
In un pallone a due colli da 100 ml, dotato di agitatore magnetico, setto di gomma e rubinetto collegato ad un battente di argon vengono introdotti $(Ph_3P)_2NiCl_2$ (0.75 g, 1.15 mmol), polvere di zinco (0.195 g, 3 mmol), tetrabutilammonio ioduro (1.55 g, 4.2 mmol) e THF anidro (45 ml). La miscela viene degasata facendovi gorgogliare argon per 15 minuti. La miscela viene quindi lasciata agitare a temperatura ambiente finchè assume una colorazione rosso-marrone (circa 30 minuti). Una soluzione di 3-ciano-6-metilpiridin-2-il trifluorometansolfonato **136a** (0.72 g, 2.7 mmol) in THF viene aggiunta e la miscela viene lasciata agitare per 72 ore a 50 °C (il progresso della reazione viene monitorizzato tramite TLC (SiO_2, etere di petrolio/acetato di etile= 1/1)). La miscela viene lasciata rinvenire a temperatura ambiente e versata in una soluzione di NH_3 2M (40 ml). Il precipitato viene filtrato su Buckner sotto vuoto e lavato con CH_2Cl_2. La fase acquosa viene ulteriormente estratta con CH_2Cl_2. Le fasi organiche riunite vengono lavate con una soluzione acquosa satura di NaCl, anidrificate con Na_2SO_4 anidro ed evaporate sotto vuoto. Il residuo ottenuto viene purificato per flash-cromatografia eluendo con una miscela etere di petrolio/acetato d'etile= 7/3 per dare **135a** (0.16 g, 51%): pf 191-193 °C. ^{1}H-NMR: δ 8.07 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.41 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 2.75 (s, 3H).

2-(3-Ciano-4,6-dimetilpiridin-2-il)-3-ciano-4,6-dimetilpiridina (135b)



In un pallone a due colli da 250 ml, dotato di agitatore magnetico, setto di gomma e rubinetto collegato ad un battente di argon vengono introdotti $(Ph_3P)_2NiCl_2$ (2.63 g, 4 mmol), polvere di zinco (0.781 g, 12.3 mmol), tetrabutilammonio ioduro (5.54 g, 15 mmol) e THF anidro (75 ml). La miscela viene degasata facendovi gorgogliare argon per 15 minuti. La miscela viene quindi lasciata agitare a temperatura ambiente finchè assume una colorazione rosso-marrone (circa 30 minuti). Una soluzione di 3-ciano-4,6-dimetilpiridin-2-il trifluorometansolfonato **136b** (2.8 g, 10 mmol) in THF viene aggiunta e la miscela viene lasciata agitare per 14 ore a 50 °C (il progresso della reazione viene monitorizzato tramite TLC (SiO_2, etere di petrolio/acetato di etile= 1/1)). La miscela viene lasciata rinvenire a temperatura ambiente e versata in una soluzione di NH_3 2M (64 ml). Il precipitato viene filtrato su Buckner sotto vuoto e lavato con CH_2Cl_2. La fase acquosa viene ulteriormente estratta con CH_2Cl_2. Le fasi organiche vengono riunite e lavate con una soluzione acquosa satura di NaCl, anidrificate con Na_2SO_4 anidro ed evaporate sotto vuoto. Il residuo ottenuto viene flash-cromatografato eluendo con una miscela etere di petrolio/acetato d'etile= 7/3 per dare **135b** (0.36 g, 28%): pf 198-199 °C. ^{1}H-NMR: δ 7.27 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 161.3, 157.1, 152.8, 124.7, 115.5, 107.1, 24.4, 20.5.

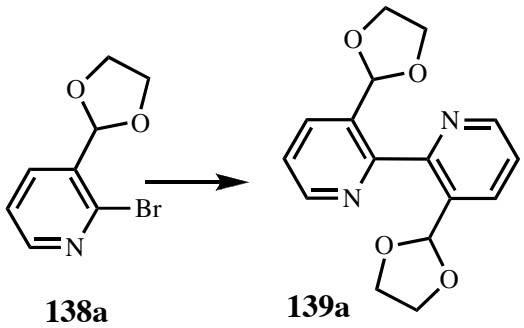
2-(3-Ciano-4,6-dimetilpiridin-2-il)-3-ciano-4,6-dimetilpiridina (135b)



112b **135b**

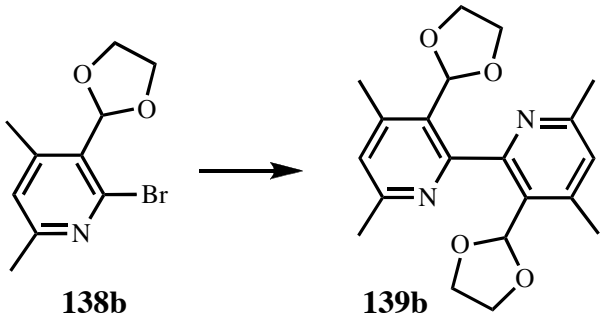
In un pallone a due colli da 25 ml, dotato di agitatore magnetico, setto di gomma e rubinetto collegato ad un battente di argon vengono introdotti cloruro di nichel esaidrato (0.123 g, 0.52 mmol), polvere di zinco (0.044 g, 0.67 mmol), trifenilfosfina (0.54 g, 2.1 mmol) e DMF anidra (10 ml). La miscela viene degasata facendovi gorgogliare argon per 15 minuti. La miscela viene quindi lasciata sotto agitazione per 1 ora a 80 °C finchè assume una colorazione rossa. La 2-bromo-3-ciano-4,6-dimetilpiridina **112b** (1.08 g, 5.1 mmol) viene aggiunta e la miscela viene lasciata sotto agitazione per 6 giorni alla stessa temperatura (il progresso della reazione viene monitorizzato tramite TLC (SiO_2, etere di petrolio/acetato di etile= 1/1)). La miscela viene lasciata rinvenire a temperatura ambiente e le viene aggiunta una soluzione di NH_3 al 10%. La risultante sospensione viene lasciata sotto agitazione per 5 minuti, e quindi viene estratta con cloruro di metilene. Le fasi organiche combinate sono state lavate con una soluzione acquosa satura di NaCl, anidrificate con Na_2SO_4 anidro ed evaporate sotto vuoto. Il residuo ottenuto viene purificato mediante flash cromatografia eluendo con una miscela etere di petrolio/acetato d'etile= 1/1 per dare il prodotto di partenza non reagito **112b** (0.5 g) ed il prodotto desiderato **135b** (0.17 g, 47.2% basato sulla conversione del 54%).

2-(3-(1,3-Diossolan-2-il)piridin-2-il)-3-(1,3-diossolan-2-il)piridina (139a)



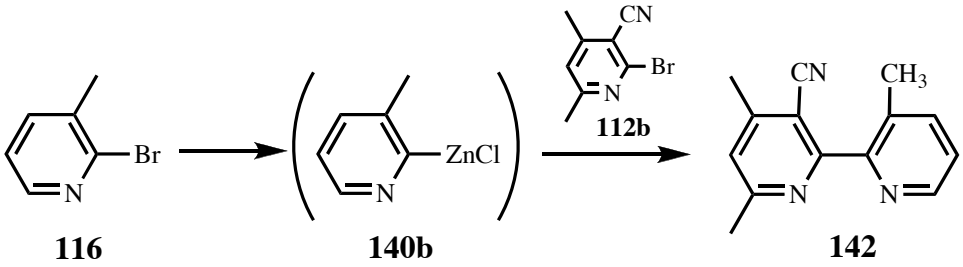
In un pallone a due colli da 25 ml, dotato di agitatore magnetico, setto di gomma e rubinetto collegato ad un battente di argon vengono introdotti $(Ph_3P)_2NiCl_2$ (0.39 g, 0.6 mmol), polvere di zinco (0.196 g, 3 mmol), tetrabutilammonio ioduro (0.603 g, 3.1 mmol) e THF anidro (15 ml). La miscela viene degasata facendovi gorgogliare argon per 15 minuti. La miscela viene quindi lasciata agitare a temperatura ambiente finchè assume una colorazione rosso-marrone (circa 30 minuti). La 2-bromo-3-(1,3-diossolan-2-il)piridina **138a** (0.45 g, 1.96 mmol) viene aggiunta e la miscela viene lasciata agitare per 72 ore a 50 °C (il progresso della reazione viene monitorizzato tramite TLC (SiO_2, etere di petrolio/acetato di etile= 1/1)). La miscela viene lasciata rinvenire a temperatura ambiente e versata in una soluzione di NH_3 2M (25 ml). Il precipitato viene filtrato su Buckner sotto vuoto e lavato con CH_2Cl_2. La fase acquosa viene ulteriormente estratta con CH_2Cl_2. Le fasi organiche riunite vengono lavate con una soluzione acquosa satura di NaCl, anidrificate con Na_2SO_4 anidro ed evaporate sotto vuoto. Il residuo viene purificato mediante flash cromatografia eluendo con acetato di etile per dare **139a** (0.14 g, 48%) più il prodotto di idrodebromurazione (0.11 g,): pf 154-157 °C. ^{1}H-NMR: δ 8.67 (dd, 1H, J= 4.8, 1.5 Hz), 8.06 (ddd, 1H, J= 7.8, 1.5, 0.3 Hz), 7.39 (ddd, 1H, J= 7.8, 4.8, 0.3 Hz), 5.87 (s, 1H), 4.05-3.85 (m, 4H). ^{13}C-NMR: δ 156.2, 149.0, 135.2, 132.7, 123.0, 100.2, 65.2.

2-(3-(1,3-Diossolan-2-il)-4,6-dimetilpiridin-2-il)-3-(1,3-diossolan-2-il)-4,6-dimetilpiridina (139b)



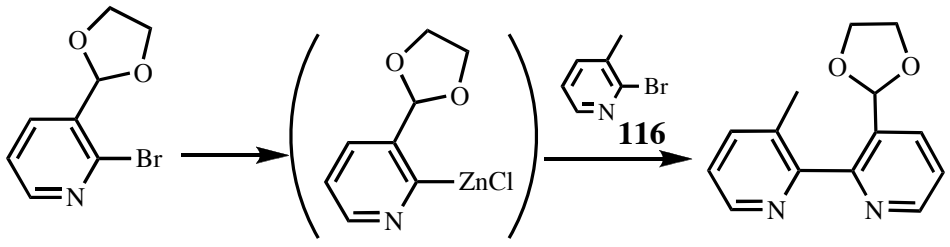
In un pallone a due colli da 250 ml, dotato di agitatore magnetico, setto di gomma e rubinetto collegato ad un battente di argon vengono introdotti $(Ph_3P)_2NiCl_2$ (0.39 g, 0.6 mmol), polvere di zinco (0.196 g, 3 mmol), tetrabutilammonio ioduro (0.603 g, 3.1 mmol) e THF anidro (15 ml). La miscela viene degasata facendovi gorgogliare argon per 15 minuti. La miscela viene quindi lasciata agitare a temperatura ambiente finchè assume una colorazione rosso-marrone (circa 30 minuti). La 2-bromo-3-(1,3-diossolan-2-il)-4,6-dimetilpiridina **138b** (0.51 g, 1.96 mmol) viene aggiunta e la miscela viene lasciata agitare per 24 ore a 50 °C (il progresso della reazione viene monitorizzato tramite TLC (SiO_2, etere di petrolio/acetato di etile= 1/1)). La miscela viene lasciata rinvenire a temperatura ambiente e versata in una soluzione di NH_3 2M (30 ml). Il precipitato viene filtrato su Buckner sotto vuoto e lavato con CH_2Cl_2. La fase acquosa viene ulteriormente estratta con CH_2Cl_2. Le fasi organiche riunite vengono lavate con una soluzione acquosa satura di NaCl, anidrificate con Na_2SO_4 anidro ed evaporate sotto vuoto. Il residuo viene purificato mediante flash cromatografia eluendo con acetato di etile per dare **139b** (0.18 g, 51%): pf 220-221 °C con decomposizione. ^{1}H-NMR: δ 6.99 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.98-3.81 (m, 8H), 2.52 (s, 6H), 2.46 (s, 6H). ^{13}C-NMR: δ 157.9, 157.7, 148.7, 125.71, 125.68, 102.1, 65.1, 64.9, 24.2, 19.5.

3-Ciano-4,6-dimetil-2-(3-metilpiridin-2-il)piridina (142)



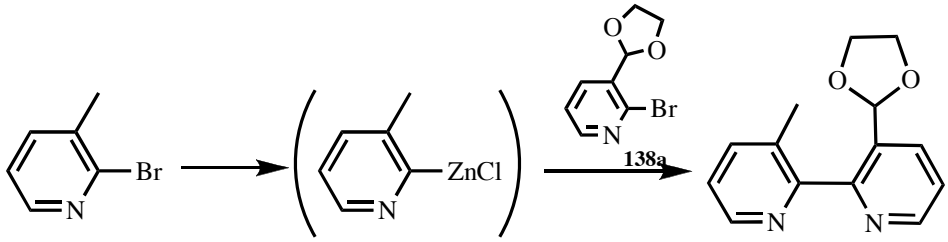
In un pallone a due colli da 25 ml, dotato di agitatore magnetico, setto di gomma e rubinetto collegato ad un battente di argon vengono introdotti 2-bromo-3-metilpiridina **116** (0.48 g, 0.31 ml, 2.8 mmol) e THF anidro (10 ml). Il pallone di reazione viene introdotto in un bagno refrigerato a –78 °C e una soluzione di *n*-butillitio (1.1 ml, 2.72 mmol) viene aggiunta goccia a goccia in 15 minuti. La risultante soluzione viene agitata per 1 ora a –78 °C e quindi una soluzione di cloruro di zinco (9.9 ml, 4.96 mmol) viene aggiunta. Il bagno freddo viene rimosso e la miscela viene agitata per 4 ore a 25 °C (il colore della soluzione cambia da rossiccio a giallo a causa della formazione di **140b**). La 2-bromo-3-ciano-4,6-dimetilpiridina **112b** (0.59 g, 2.8 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (0.167 g, 0.14 mmol, 5 mol%) vengono aggiunte in sequenza e la risultante miscela viene riscaldata a 60 °C per 40-50 ore. Dopo raffreddamento, viene aggiunta una soluzione acquosa di EDTA (3.45 g in 29 ml) e la miscela di reazione viene agitata per 15 minuti. Il pH della miscela di reazione viene aggiustato a 8 con una soluzione acquosa satura di $NaHCO_3$ e la miscela viene estratta con cloruro di metilene (3 x 20 ml). Le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 anidro e il solvente viene evaporato sotto vuoto. Il residuo viene trattato con poco acetato e filtrato su buchner lasciando un solido giallo. Le acque madri vengono cromatografate su silice eluendo con una miscela etere di petrolio/acetato di etile= 1/1 a dare **142** (0.32 g, 51%) come olio giallo: ^{1}H-NMR: δ 8.57 (d, 1H, J= 4.8 Hz), 8.66 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 7.31 (dd, 1H, J= 7.5, 4.8 Hz), 7.18 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 161.1, 160.9, 154.4, 151.9, 146.7, 138.8, 132.0, 124.0, 123.3, 115.8, 107.4, 24.6, 20.3, 18.6.

2-(3-(1,3-Diossolan-2-il)piridin-2-il)-3-metilpiridina (144)



In un pallone a due colli da 25 ml, dotato di agitatore magnetico, setto di gomma e rubinetto collegato ad un battente di argon vengono introdotti la 2-bromo-3-(1,3-diossolan-2-il)piridina **138a** (0.57 g, 2.48 mmol) e THF anidro (10 ml). Il pallone di reazione viene immerso in un bagno refrigerato a –78 °C ed una soluzione di *n*-butillitio (1.1 ml, 2.72 mmol) viene aggiunta goccia a goccia. La risultante soluzione viene agitata per 1 ora a –78 °C e quindi una soluzione di cloruro di zinco (9.9 ml di na soluzione 0.5M in THF, 4.96 mmol) viene aggiunta. Il bagno freddo viene rimosso e la miscela viene agitata per 4 ore a 25 °C (il colore della soluzione cambia da rossiccio a giallo a causa della formazione di **145**). La 2-bromo-3-metilpiridina **116** (0.425 g, 0.27 ml, 2.48 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (0.148 g, 0.12 mmol, 5 mol%) vengono aggiunti in sequenza e la risultante miscela viene riscaldata a 60 °C per 50 ore. Dopo raffreddamento, viene aggiunta una soluzione acquosa di EDTA (3.45 g in 29 ml) e la miscela di reazione viene agitata per 15 minuti. Il pH della miscela di reazione viene aggiustato a 8 con una soluzione acquosa satura di $NaHCO_3$ e la miscela viene estratta con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 anidro ed il solvente viene evaporato sotto vuoto. Il residuo viene cromatografato su allumina neutra eluendo con una miscela etere di petrolio/acetato d'etile= 1/1 per dare **144** (0.04 g, 7%) come olio giallino: ^{1}H-NMR: δ 8.68 (dt, 1H, J= 4.8, 0.9 Hz), 8.51 (dd, 1H, J= 4.8, 0.6 Hz), 8.06 (dd, 1H, J= 6.6, 1.2 Hz), 7.62 (dt, 1H, J= 7.8, 0.9 Hz), 7.39 (ddd, 1H, J= 7.8, 4.8, 0.9 Hz), 7.25 (dd, 1H, J= 7.5, 4.8 Hz), 5.76 (s, 1H), 4.07-3.86 (m, 4H), 2.21 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 157.5, 156.5, 149.4, 146.2, 138.2, 135.2, 132.5, 132.2, 100.3, 65.6, 18.8.

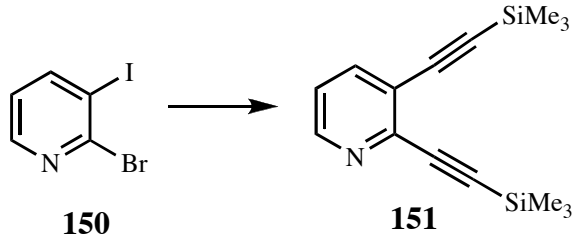
2-(3-(1,3-Diossolan-2-il)piridin-2-il)-3-metilpiridina (144)



116 **140b** **144**

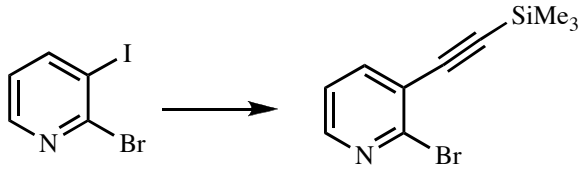
In un pallone a due colli da 25 ml, dotato di agitatore magnetico, setto di gomma e rubinetto collegato ad un battente di argon vengono introdotti 2-bromo-3-metilpiridina **116** (0.425 g, 0.27 ml, 2.48 mmol) e THF anidro (10 ml). Il pallone di reazione viene immerso in un bagno refrigerato a –78 °C e una soluzione di *n*-butillitio (1.1 ml, 2.72 mmol) viene aggiunta goccia a goccia in 15 minuti. La risultante soluzione viene agitata per 1 ora a –78 °C e quindi una soluzione di cloruro di zinco (9.9 ml di na soluzione 0.5M in THF, 4.96 mmol) viene aggiunta. Il bagno freddo viene rimosso e la miscela viene agitata per 4 ore a 25 °C (il colore della soluzione cambia da rossiccio a giallo). La 2-bromo-3-(1,3-diossolan-2-il)piridina **138a** (0.57 g, 2.48 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (0.148 g, 0.12 mmol, 5 mol%) vengono aggiunti in sequenza e la risultante miscela viene riscaldata a 60 °C per 50 ore. Dopo raffreddamento, viene aggiunta una soluzione acquosa di EDTA (3.45 g in 29 ml) e la miscela di reazione viene agitata per 15 minuti. Il pH della miscela di reazione viene aggiustato a 8 con una soluzione acquosa satura di $NaHCO_3$ e la miscela viene estratta con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 anidro ed il solvente viene evaporato sotto vuoto. Il residuo viene purificato per cromatografia su allumina neutra eluendo con una miscela etere di petrolio/acetato d'etile= 1/1 per dare **144** (0.06 g, 11%) come olio giallino.

2,3-Bis[(trimetilsilil)etinil)]piridina (151)



Ad una soluzione di trietilamina (TEA, 20 ml) precedentemente disareata contenente la 2-bromo-3-iodopiridina **150** (0.511 g, 1.79 mmol), trimetilsililacetilene (0.5 ml, 3.61 mmol) e CuI (35 mg, 0.18 mmol) viene aggiunto il complesso $(PPh_3)_2PdCl_2$ (65 mg, 0.09 mmol) e il tutto è stato lasciato agitare a temperatura ambiente sotto atmosfera inerte, avvolto in un foglio di alluminio per evitare il contatto con la luce. La reazione viene monitorizzzata tramite TLC (etere di petrolio/AcOEt = 8:2). Dopo 18 h si è notato che era presente una macchia significativa con lo stesso r.f. (rapporto frontale) del prodotto di partenza ma con un assorbimento differente alla luce u.v. con λ= 366 nm. È stato quindi aggiunto etere di petrolio e si è notata la formazione di un precipitato. Dopo filtrazione per rimuovere il solido, il solvente è stato evaporato per fornire un residuo che è stato purificato per flash cromatografia a dare **151** sotto la forma di un olio rossastro: 0.32 g (65%); ^{1}H-NMR: δ 8.48 (dd, 1H, J= 4.8, 1.8 Hz), 7.74 (dd, 1H, J= 7.8, 1.8 Hz), 7.17 (dd, 1H, J= 7.8, 4.8 Hz), 0.30 (s, 9H), 0.29 (s, 9H).

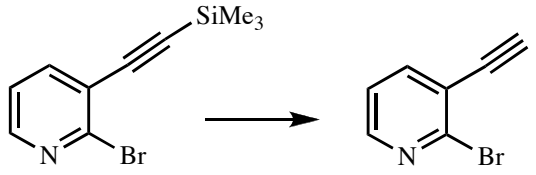
2-Bromo-3-trimetilsililetinilpiridina (149)



150 **149**

Ad una soluzione di trietilamina (TEA, 20 ml) precedentemente disareata contenente la 2-bromo-3-iodopiridina **150** (0.511 g, 1.79 mmol), trimetilsililacetilene (0.32 ml, 2.33 mmol) e CuI (35 mg, 0.18 mmol) viene aggiunto il complesso $(PPh_3)_2PdCl_2$ (65 mg, 0.09 mmol) e il tutto è stato lasciato agitare a temperatura ambiente sotto atmosfera inerte, avvolto in un foglio di alluminio per evitare il contatto con la luce. La reazione viene monitorizzzata tramite TLC (etere di petrolio/AcOEt = 8:2). Dopo 1.5 h è stato aggiunto etere di petrolio e si è notata la formazione di un precipitato. Dopo filtrazione per rimuovere il solido, il solvente è stato evaporato per fornire un residuo che è stato purificato per flash cromatografia a dare **149** sotto forma di un liquido giallo: 0.39 g (85%); ^{1}H-NMR: δ 8.29 (dd, 1H, J= 4.8, 1.8 Hz), 7.74 (dd, 1H, J= 7.8, 1.8 Hz), 7.22 (dd, 1H, J= 7.8, 4.8 Hz), 0.29 (s, 9H).

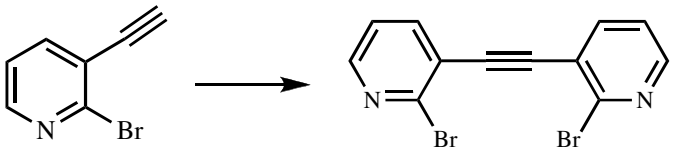
2-Bromo-3-etinilpiridina (152)



149 **152**

Ad una soluzione di **149** (0.39, 1.53 mmol) in MeOH (4 ml) è stato aggiunto KOH 1N in H_2O (1.53 ml, 1.53 mmol) ed il tutto lasciato agitare per 1.5 h. Il metanolo viene evaporato sotto vuoto ed il residuo ripreso con etere e la fase organica lavata con H_2O. La fase eterea è stata essiccata su Na_2SO_4 anidro ed il solvente evaporato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato per flash cromatografia (etere di petrolio/AcOEt = 8:2) per fornire **152** sotto forma di un solido biancastro: 0.23 g (83%); pf 98-99 °C. ^{1}H-NMR: δ 8.34 (dd, 1H, J= 4.8, 1.8 Hz), 7.79 (dd, 1H, J= 7.8, 1.8 Hz), 7.26 (dd, 1H, J= 7.8, 4.8 Hz), 3.52 (s, 1H). ^{13}C-NMR: δ 149.1, 144.5, 141.8, 122.5, 122.1, 84.7, 79.8.

2-Bromo-3-(2-(2-bromopiridin-3-il)etinil)piridina (153)

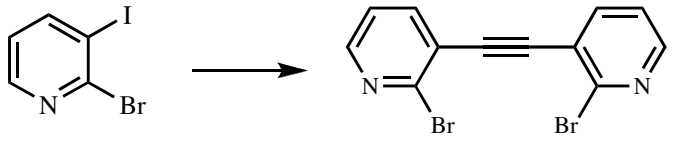


152 **153**

Ad una soluzione di trietilamina (TEA, 20 ml) precedentemente disareata contenente la 2-bromo-3-etinilpiridina **152** (0.230 g, 1.64 mmol), la 2-bromo-3-iodopiridina **150** (0.360 g, 1.64 mmol) e CuI (35 mg, 0.18 mmol) è stato aggiunto il complesso $(PPh_3)_2PdCl_2$ (65 mg, 0.09 mmol) e il tutto è stato lasciato agitare a temperatura ambiente sotto atmosfera inerte, avvolto in un foglio di alluminio per evitare il contatto con la luce. La reazione viene monitorizzzata tramite TLC (etere di petrolio/AcOEt = 8:2). Dopo 2.5 h è stato aggiunto etere di petrolio e si è notata la formazione di un precipitato. Dopo filtrazione per rimuovere il solido, il solvente è stato evaporato per fornire un residuo che è stato purificato per flash cromatografia a dare **150** (0.160 g) e **153** (0.11 g) sotto forma di un solido che, una volta evaporato il solvente in cui era disciolto, si è rivelato praticamente insolubile in solventi di uso comune (CH_2Cl_2, acetone, THF, MeOH). Resa del

46% di resa basata sul 72% di conversione dello iododerivato **150**; pf 195-197 °C. ^{1}H-NMR: δ 8.40-8.35 (m, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H). ^{13}C-NMR: δ 149.3, 144.4, 141.2, 122.8, 122.2, 92.3.

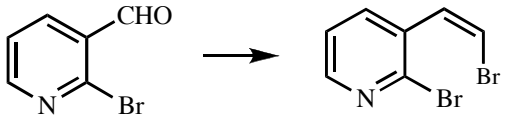
2-Bromo-3-(2-(2-bromopiridin-3-il)etinil)piridina (153)



150 **153**

In un pallone munito di setto di gomma, precedentemente flambato sotto vuoto e riempito di argon sono stati messi in sequenza $PdCl_2(PPh_3)_2$ (16.8 mg, 6% mol), CuI (15.2 mg, 10% mol) e 2-bromo-3-iodopiridina **150** (0.228 g, 0.80 mmol in soluzione 0.20 M in benzene anidro). Mentre la miscela era sotto agitazione è stato aggiunto benzene anidro (4.0 ml) per mezzo di una siringa. È stato successivamente aggiunto DBU (718 μL, 6 equiv) via siringa ed il reattore nuovamente riempito di argon. Trimetilsililacetilene (57 μL, 0.50 equiv) poi subito acqua distillata (5.8 μL, 40% mol) sono stati aggiunti alla miscela di reazione. Il reattore è stato coperto da un foglio di alluminio e la mistura lasciata agitare a tempeatura ambiente per 7 h. Dopo questo periodo sono stati aggiunti dietil etere e acqua distillata (50 mL per ognuno) alla miscela di reazione. Lo strato organico è stato lavato con salamoia (1 x 75 ml), essiccato su Na_2SO_4, il solvente evaporato per dare un residuo che viene purificato per flash cromatografia (etere di petrolio/AcOEt= 8/2 poi 1/1) per fornire **153** (70%).

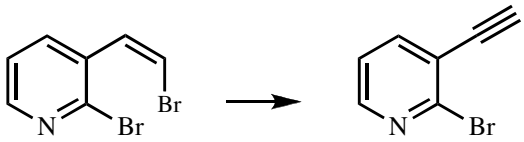
(*Z*)-2-Bromo-3-(2-bromovinil)piridina (155)



106 **155**

Ad una sospensione del sale di fosfonio $Br^{-}\ {}^{+}PPh_3CH_2Br$ (1.31 g, 0.003 mol) in THF (4 ml) a –78 °C è stata aggiunta via siringa una soluzione di *t*-BuOK (0.353 g, 0.00315 mol) in THF (4 ml) e lasciate agitare per 1 h alla stessa tempeatura. Una soluzione dell'aldeide **106** (0.558 g, 0.003 mol) in THF (3 ml) è stata aggiunta lentamente a –78 °C ed il tutto è stato mantenuto a questa temperatura per 10 h. Il criostato è stato spento e quando il bagno era rinvenuto alla temperatura di –50 °C etere di etilico (15 ml) e acqua (5 ml) venivano aggiunti alla miscela. Separate le fasi la frazione eterea viene essiccata su Na_2SO_4, il solvente evaporato per dare un residuo che viene purificato per flash cromatografia (etere di petrolio/AcOEt= 8/2) per fornire **155** (77%): solido bassofondente; ^{1}H-NMR: δ 8.25 (dd, 1H, J= 4.8, 1.8 Hz), 8.03 (dd, 1H, J= 7.8, 1.8 Hz), 7.24 (dd, 1H, J= 7.8, 4.8 Hz), 7.09 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 6.63 (d, 1H, J= 7.8 Hz). ^{13}C-NMR: δ 149.2, 143.0, 138.5, 132.5, 130.2, 122.2, 111.2.

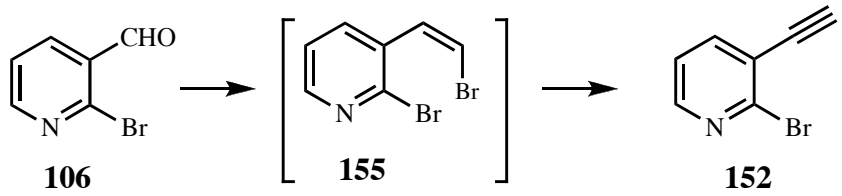
2-Bromo-3-etinilpiridina (152)



155 **152**

Ad una soluzione di **155** (0.41 g, 1.56 mmol) in THF anidro (10 ml) viene aggiunto il *t*-BuOK (0.44 g, 3.90 mmol). La miscela è stata fatta agitare a temperatura ambiente. Il monitoraggio della rezione è stato eseguito per TLC (etere di petrolio/AcOEt= 8/2), che ha mostrato il completo consumo del prodotto di partenza in 2 h. È stata aggiunta acqua e, separate le fasi, lo strato acquoso è stato estratto con dietil etere (2x10 ml) e le fase organica combinata essiccata su Na_2SO_4, il solvente evaporato per dare un solido che dallo spettro ^{1}HNMR è risultato essere **152** puro (0.26 g, 92%).

2-Bromo-3-etinilpiridina (152)



Ad una sospensione del sale di fosfonio $Br^{-}\ {}^{+}PPh_3CH_2Br$ (1.31 g, 0.003 mol) in THF (4 ml) a –78 °C è stata aggiunta via siringa una soluzione di *t*-BuOK (0.353 g, 0.00315 mol) in THF (4 ml) e lasciate agitare per 1 h alla stessa tempeatura. Una soluzione dell'aldeide **106** (0.558 g, 0.003 mol) in THF (3 ml) è stata aggiunta lentamente a –78 °C ed il tutto è stato mantenuto a questa temperatura per 10 h. Il criostato è stato spento e quando il bagno era rinvenuto a temperatura ambiente veniva aggiunta alla miscela una soluzione di *t*-BuOK (0.353 g, 0.00315 mol) in THF (4 ml). Separate le fasi la frazione eterea è stata essiccata su Na_2SO_4, il solvente evaporato per dare un residuo che viene purificato per flash cromatografia (etere di petrolio/AcOEt= 8/2) per fornire **152** (80.5%).

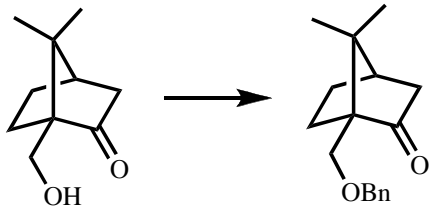
2-Bromo-3-(2,2-dibromovinil)piridina (157)

Procedura generale per la *trans*-monoarilazione della 2-bromo-3-(2,2-dibromovinil)piridina 157

(*Z*)-2-Bromo-3-(2-(2-bromopiridin-3-il)-2-fenilvinil)piridina

(65%); olio; ^{1}H-NMR: δ 8.69 (dd, 1H, J= 4.8, 1.8 Hz), 8.42 (dd, 1H, J= 4.8, 1.8 Hz), 8.17 (ddd, 1H, J= 7.8, 1.8, 0.9 Hz), 7.73 (dd, 1H, J= 7.8, 1.8 Hz), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.39-7.28 (m, 4H), 6.94 (s, 1H). ^{13}C-NMR: δ 155.5, 149.8, 148.6, 141.8, 139.5, 139.4, 137.9, 137.5, 132.3, 129.3, 128.8, 128.4, 127.6, 125.9, 123.0, 122.6.

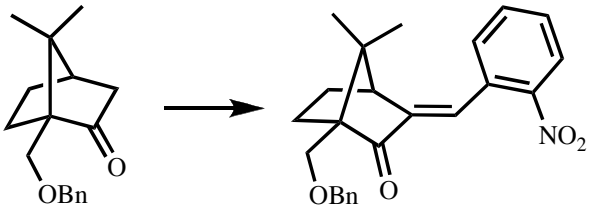
(1*R*,4*R*)-1-(Benzilossimetil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]eptan-2-one (243)



239a **243**

La 10-idrossicanfora **239a** (2.16 g, 12.9 mmol) è stata aggiunta per lento gocciolamento ad una sospensione di NaH (0.324 g, 13.5 mol) in THF anidro (100 mL). Dopo 3 h, vi è stato gocciolato lentamente benzil bromuro (2.3 g, 13.5 mmol). La miscela fu lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 h e quindi scaldata a riflusso per 2 h. Il solvente fu evaporato sotto pressione ridotta ed il residuo ripreso con H_2O ed estratto con Et_2O (2 x 50 mL). Le frazioni organiche riunite furono anidrificate su Na_2SO_4 e il solvente fu rimosso. La purificazione del residuo mediante distillazione sotto vuoto ha fornito **243**: 3.1 g (95%), bp 150 °C a 0.1 mm Hg; $[a]^{25}_{D}$ +38.0 (*c* 1.77 $CHCl_3$); ^{1}H-NMR: δ 2.34-2.22 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.64 (d, 1H, J= 10.5 Hz), 3.59 (d, 1H, J= 10.5 Hz), 2.39 (dddd, 1H, J= 18.3, 7.2, 4.2, 2.4 Hz), 2.15-2.92 (m, 3H), 1.84 (d, 1H, J= 18.3 Hz), 1.35 (d, 2H, J= 9.0 Hz), 1.07 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). Analisi Elementare calcolata per $C_{17}H_{22}O_2$: C, 79.03; H, 8.58. Analisi trovata: C, 79.32; H, 8.61.

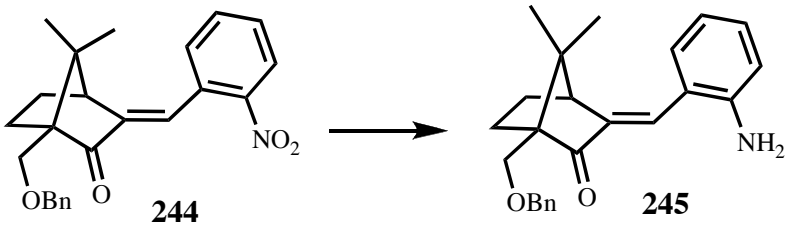
(1*R*,4*S*)-3-(2-Nitrofenil-2-il)-metilen-1-benzilossimetil-7,7-dimetil[2.2.1] bicicloeptan-2-one (244)



243 **244**

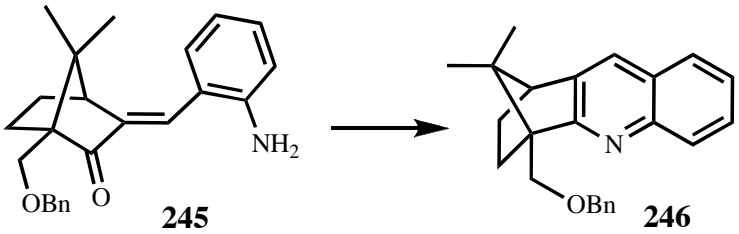
Una soluzione di **243** (1.55 g, 6 mmol) in THF (5 mL) è stata aggiunta in un intervallo di 15 min ad una soluzione di LDA (6.6 mmol) in THF (90 mL) a –40 °C sotto argon. La soluzione risultante è stata lasciata sotto agitazione per 2 h a –78 °C e quindi una soluzione di 2-nitrobenzaldeide (0.91 g, 6 mmol) in THF (10 mL) è stata aggiunta in un intervallo di 10 min. Dopo un'altra ora sotto agitazione a –40 °C, il tutto è stato lasciato rinvenire a temperatura ambiente per tutta la notte. Quindi acqua (5 mL) è stata aggiunta ed il THF evaporato sotto vuoto. Il residuo è stato posto in acqua (50 mL) e la miscela risultante è stata estratta con acetato di etile (3 x 50 mL). La soluzione degli strati organici riuniti è stata anidrificata ed evaporata. Il solido risultante è stato purificato per flash cromatografia (etere di petrolio/EtOAc = 8/2) fornendo **244** (1.69 g, 72%): mp 107-109 °C; ^{1}H-NMR: δ 8.08 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.64 (t, 1H, J= 7.8 Hz), 7.57-7.22 (m, 7H), 7.34 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.77 (d, 1H, J= 10.5 Hz), 3.71 (d, 1H, J= 10.5 Hz), 2.69 (d, 1H, J= 3.9 Hz), 2.30-2.11 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.96 (s, 3H). Analisi Elementare calcolata per $C_{24}H_{25}NO_4$: C, 73.64; H, 6.44; N, 3.58. Analisi trovata: C, 73.85; H, 6.48; N, 3.56.

(1*R*,4*S*)-3-(2-Aminofenil-2-il)-metilen-1-benzilossimetil-7,7-dimetil[2.2.1]bicicloeptan-2-one (245)



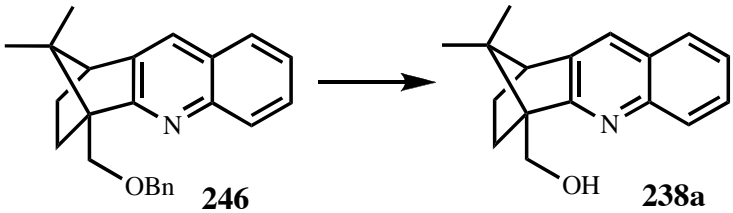
Una soluzione di **244** (0.78 g, 2 mmol), Fe in polvere (0.826 g, 14.9 mmol), HCl conc. (2 gocce) ed EtOH/AcOH/H_2O (2:2:1, 20 mL) è stata scaldata a riflusso per 15 min e quindi lasciata agitare a temperatura ambiente per 20 min. La mistura è stata filtrata, diluita con H_2O (200 mL) ed estratta con etil acetato (3 x 100 mL). La fase organica risultante è stata lavata con una soluzione acquosa 5% NaOH (50 mL) e di seguito con H_2O (50 mL), separata, anidrificata su Na_2SO_4 e il solvente evaporato per ottenere un residuo che, cromatografato (etere di petrolio/EtOAc = 8/2) ha fornito il prodotto **245** (0.63 g, 87%): mp 97-99 °C; ^{1}H-NMR: δ 7.37-7.19 (m, 6H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 6.77 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 6.70 (d, 1H, J= 7.5), 4.57 (s, 2H), 3.87 (s, broad, 2H), 3.77 (d, 1H, J= 10.5 Hz), 3.70 (d, 1H, J= 10.5 Hz), 2.94 (d, 1H, J= 3.3 Hz), 2.28-2.13 (m, 2H), 1.53-1.42 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). Analisi Elementare calcolata per $C_{24}H_{27}NO_2$: C, 79.74; H, 7.53; N, 3.87. Analisi trovata: C, 79.91; H, 7.55; N, 3.84.

(1*S*,4*S*)-4-(Benzilossimetil)-1,4-metano-11,11-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (246)



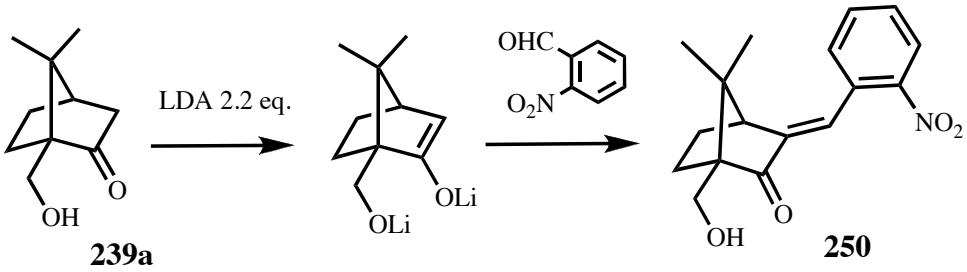
Una soluzione di **245** (0.72 g, 2 mmol) in carbetolo degassato (9 mL) è stata scaldata a riflusso sotto argon per 10 h. La soluzione è stata fatta rinvenire a temperatura ambiente e posta in H_2O (250 mL). La mistura risultante è stata estratta con Et_2O (3 x 100 mL). Gli strati eterei riuniti sono stati lavati con H_2O (5 x 100 mL), essiccati su Na_2SO_4 anidro e il solvente evaporato per fornire un olio, il quale è stato purificato per flash cromatografia (etere di petrolio/EtOAc = 7/3), fornendo **246**: 0.61 mg (89%); olio; $[a]^{25}_{D}$ +50.7 (*c* 3.22 $CHCl_3$); ^{1}H-NMR: δ 8.04 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.67 (dd, 1H, J= 7.5, 1.2 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.56 (dt, 1H, J= 7.5, 1.5 Hz), 7.46-7.22 (m, 6H), 4.71 (s, 2H), 4.33 (d, 1H, J= 10.5), 4.10 (d, 1H, J= 10.5), 2.87 (d, 1H, J= 3.9), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.59-2.30 (m, 1H), 1.32-1.20 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). Analisi Elementare calcolata per $C_{24}H_{25}NO$: C, 83.93; H, 7.34; N, 4.08. Analisi trovata: C, 83.73; H, 7.37; N, 4.06.

(1*S*,4*S*)-4-(Idrossimetil)-1,4-metano-11,11-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (238a)



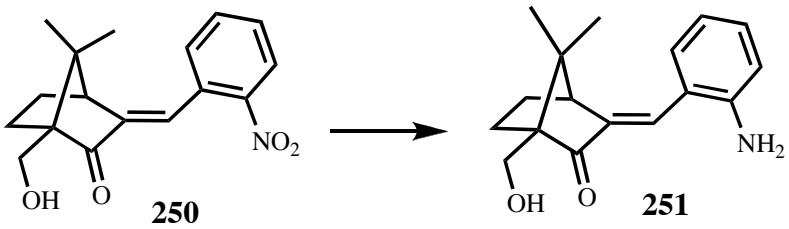
Trifluoruro di boro eterato (1.46 g, 10.3 mmol) distillato di fresco è stato aggiunto per lento gocciolamento ad una soluzione di **246** (1.41 g, 4.1 mmol) e ioduro di sodio (1.54 g, 10.3 mmol) in acetonitrile (20 mL). La mistura è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 h e quindi versata in acqua ghiacciata (40 mL). La miscela risultante è stata basificata con una soluzione acquosa 5% NaOH ed estratta con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). La fase organica combinata è stata lavata prima con H_2O (3 x 20 mL) e successivamente con salamoia (2 x 20 mL). Il grezzo ottenuto dall'evaporazione del solvente è stato purificato per flash cromatografia (etere di petrolio/EtOAc = 7/3) e ha fornito **238a**: 0.27 g (26%); olio, $[a]^{25}_{D}$ +21.3 (*c* 0.72 $CHCl_3$); ^{1}H-NMR: δ 7.97 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.57 (dt, 1H, J= 6.9, 0.9 Hz), 7.45 (dt, 1H, J= 6.9, 0.9 Hz), 4.76 (s, broad, 1H), 4.37 (d, 1H, J= 11.4 Hz), 4.01 (dd, 1H, J= 11.4, 6.3 Hz), 2.93 (d, 1H, J= 3.9 Hz), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.07 (dt, 1H, J= 12.6, 3.6 Hz), 1.61 (ddd, 1H, J= 12.6, 9.0, 3,6 Hz), 1.17-1.11 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 171.5, 145.6, 139.6, 128.3, 127.7, 127.4, 127.4, 126.5, 125.3, 61.9, 57.4, 54.8, 51.7, 28.1, 25.8, 20.8, 19.0. Analisi Elementare calcolata per $C_{17}H_{19}NO$: C, 80.60; H, 7.56; N, 5.53. Analisi trovata: C, 80.81; H, 7.53; N, 5.54.

(1*R*,4*S*)-3-(2-Nitrofenil-2-il)-metilen-1-idrossimetil-7,7-dimetil[2.2.1]bicicloeptan-2-one (250)



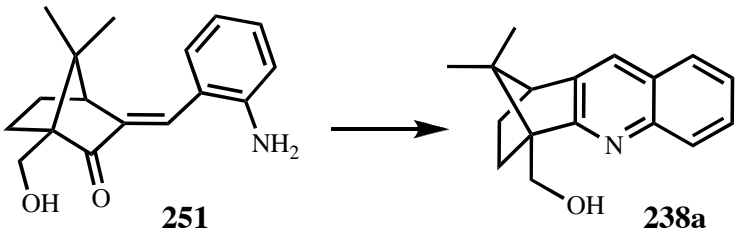
La procedura usata è la stessa della preparazione di **244**, ma abbiamo usato 2.2 equivalenti di LDA rispetto a **239a**. In questo modo il composto **250** è stato ottenuto dopo flash cromatografia (etere di petrolio/EtOAc = 7:3 poi 1/1) con una resa del 37%: mp 134-136 °C, ^{1}H-NMR: δ 8.10 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 7.67 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 7.41 (t, 1H, J= 7.8 Hz), 4.01 (d, 1H, J= 12.0 Hz), 3.76 (d, 1H, J= 12.0 Hz), 2.73 (d, 1H, J= 3.9 Hz), 2.64 (s, broad, 1H), 2.24-2.09 (m, 1H), 1.96 (dt, 1H, J= 12.9, 3.6 Hz), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H). Analisi Elementare calcolata per $C_{17}H_{19}NO_4$: C, 67.76; H, 6.36; N, 4.65. Analisi trovata: C, 67.85; H, 6.35; N, 4.68.

(1*R*,4*S*)-2-Aminofenil-2-il)-metilen-1-idrossimetil-7,7-dimetil[2.2.1]bicicloeptan-2-one (251)



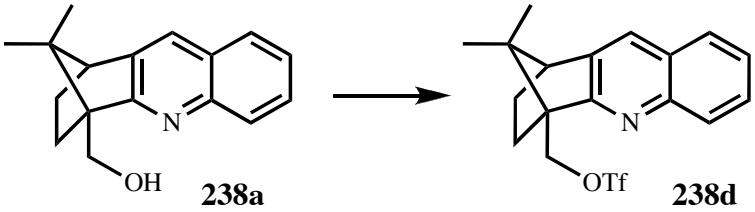
Abbiamo seguito la procedura per la preparazione di **245**, ottenendo **251** dopo flash cromatografia (etere di petrolio/EtOAc = 7:3) con una resa del 92%. Solido schiumoso; ^{1}H-NMR: δ 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 7.15 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 6.76 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 7.71 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 4.02 (s, broad, 2H), 3.98 (d, 1H, J= 12.0 Hz), 3.75 (d, 1H, J= 12.0 Hz), 2.98 (d, 1H, J= 4.2 Hz), 2.94 (s, broad, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.94 (dt, 1H, J= 13.2, 3.3 Hz), 1.76-1.58 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H). Analisi Elementare calcolata per $C_{17}H_{21}NO_2$: C, 75.25; H, 7.80; N, 5.16. Analisi trovata: C, 75.25; H, 7.80; N, 5.16.

(1*S*,4*S*)-4-(Idrossimetil)-1,4-metano-11,11-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (238a)



In questo caso è stata seguita la procedura usata per la preparazione di **246**. L'amina **251** è stata scaldata a rifusso di carbetolo per 1 h ottenendo un grezzo che per flash cromatografia (etere di petrolio/EtOAc = 7:3) ha fornito **238a** con una resa dello 88%. I dati spettroscopici del prodotto sono risultati identici a quelli del composto **238a** ottenuto utilizzando la procedura precedente.

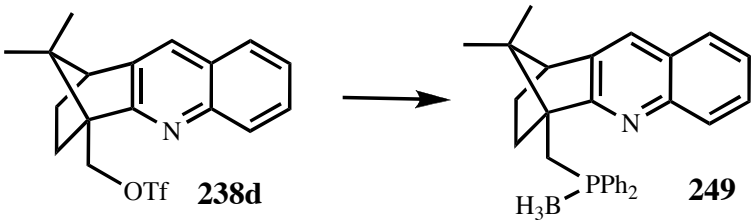
(1*S*,4*S*)-4-(trifluorometansulfonilossimetil)-1,4-metano-11,11-dimethyl-1,2,3,4-tetraidroacridina (238d)



Ad una soluzione di **238a** (1.25 mmol) e Et_3N (0.21 ml, 1.5 mmol) in CH_2Cl_2 anidro (6 ml) raffreddata a –45 °C sotto atmosfera inerte di azoto, è stata gocciolata anidride triflica (0.31 ml, 1.88 mmol). La soluzione risultante è stata fatta rinvenire a temperatura ambiente e lasciata agitare per tutta la notte. La miscela è stata trattata con una soluzione acquosa satura di Na_2CO_3 ed estratta con CH_2Cl_2. La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata su Na_2SO_4 anidro ed il solvente evaporato. Il residuo ottenuto è stato purificato per flash cromatografia (etere di petrolio/EtOAc = 8:2) ed ha fornito **238d**: 0.460 g (95%); olio giallo; ^{1}H-NMR: δ 8.01 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.58 (t, 1H, J= 6.9 Hz), 7.45 (t, 1H, J= 6.9 Hz), 5.40 (d, 1H, J= 12.0 Hz), 5.15 (d, 1H, J= 12.0 Hz), 2.96 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 2.40-2.18 (m, 2H), 1.35-1.17 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). Analisi Elementare calcolata per $C_{18}H_{18}F_3NO_3S$: C, 56.10; H, 4.71; N, 3.63. Analisi trovata: C, 56.32; H, 4.75; N,

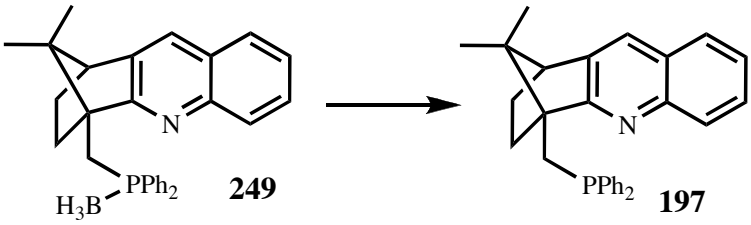
3.66.

Addotto P-borano di (1*S*,4*S*)-4-(difenilfosfinometil)-1,4-metano-11,11-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (249)



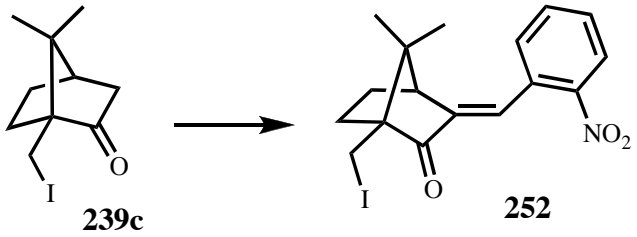
Una soluzione dell'addotto difenilfosfina-borano (0.224 g, 1.22 mmol) in THF anidro (3 mL) è stata aggiunta ad una miscela di NaH "oil-free" (36.6 mg, 1.22 mmol) in THF anidro (7 mL) a –30 °C, durante un intervallo di 30 min. La miscela è stata lentamente lasciata rinvenire a temperatura ambiente e lasciata successivamente agitare per 1 h. In seguito è stata nuovamente riportata alla temperatura di –30 °C e vi è stata lentamente gocciolata una soluzione di **238d** (0.229 g, 0.61 mmol) in THF anidro (3 mL), in un intervallo di 30 min. Terminata l'aggiunta il bagno freddo è stato rimosso e, una volta che la mistura era rinvenuta a temperatura ambiente, è stata lasciata sotto agitazione per 12 h. Il solvente è stato evaporato sotto pressione ridotta ed il residuo ripreso con H_2O (10 mL) ed estratto con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). La fase organica combinata è stata anidrificata su Na_2SO_4 ed il solvente evaporato. Il solido ottenuto è stato purificato per cromatografia su allumina neutra (etere di petrolio/EtOAc = 98/2) ed ha fornito **249**: 0.204 g (77%); mp 146-148 °C; $[a]^{25}_{D}$ -13.4 (*c* 0.65 $CHCl_3$); ^{1}H-NMR: δ 8.35-8.26 (m, 2H), 8.02 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.84-7.56 (m, 5H), 7.50-7.36 (m, 7H), 3.93 (t, 1H, J= 16.8 Hz), 2.91 (d, 1H, J= 3.9 Hz), 2.60 (dt, 1H, J= 13.8, 3.5 Hz), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.40-0.70 (m, 3H, "broad signals" del BH_3), 1.20 (s, 3H), 1.09 (dt, 1H, J= 12.9, 3.5 Hz), 0.89-0.80 (m, 1H), 0.56 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 170.0, 146.3, 139.4, 133.5-128.5 (m, PPh_2), 128.4, 127.9, 127.7, 127.4, 126.2, 125.4, 57.6, 55.2, 50.3, 28.0, 26.6, 22.6, 22.2, 20.1. ^{31}P-NMR: δ 15.8-13.5 (br s). Analisi Elementare calcolata per $C_{29}H_{31}BNP$: C, 80.01; H, 7.18; N, 3.22; Analisi trovata: C, 80.12; H, 7.19; N, 3.20.

(1*S*,4*S*)-4-(Difenilfosfinometil)-1,4-metano-11,11-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (197)



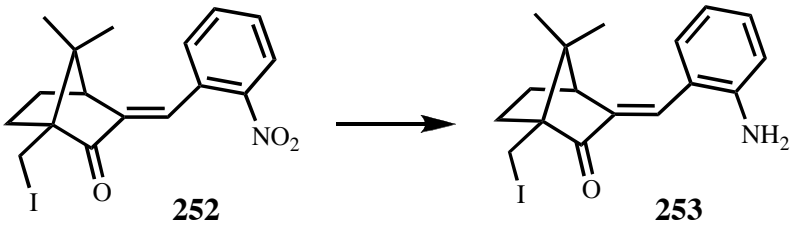
Una soluzione dell'addotto P-borano **249** (130.5 mg, 0.3 mmol) in morfolina (2 mL) è stato scaldato a 70 °C per 2 h in atmosfera di argon. Dopo il raffreddamento della mistura l'eccesso di morfolina è stato eliminato sotto pressione ridotta ed il residuo purificato per flash cromatografia (etere di petrolio/EtOAc = 95/5) ed ha fornito la fosfina **197**: 0.120 g, (96%); mp 47-52 °C (sticky solid); $[a]^{25}_{D}$ +29.4 (*c* 0.48 $CHCl_3$); ^{1}H-NMR: δ 8.00 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.76-7.52 (m, 8H), 7.45-7.26 (m, 6H), 3.15 (d, 1H, J= 15.0, 3.6 Hz), 2.90 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 2.45 (dd, 1H, J= 15.0, 2.7 Hz), 2.21-2.02 (m, 2H), 1-46-1.38 (m, 1H), 1.32-1.21 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 171.2, 146.6, 139.6, 133.,4-132.6 (m), 129.1, 128.4-127.3 (m), 125.8, 125.2, 56.7, 56.3, 56.1, 51.2, 29.7, 26.6, 20.1, 20.0. ^{31}P-NMR: d -21.6. Analisi Elementare calcolata per $C_{29}H_{28}NP$: C, 82.63; H, 6.70; N, 3.32. Analisi trovata: C, 82.81; H, 6.74; N, 3.31.

(1*R*,4*S*)-3-(2-Nitrofenil-2-il)-metilen-1-iodometil-7,7-dimetil[2.2.1]bicicloeptan-2-one (252)



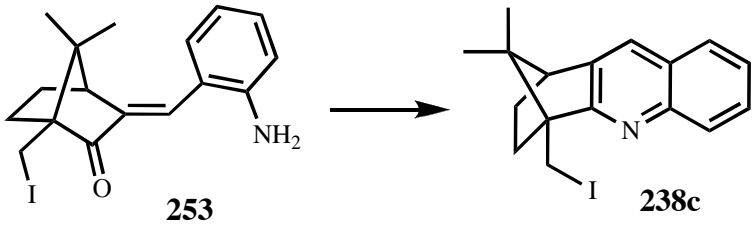
È stata seguita la procedura usata per la preparazione di **244**. Il composto **252** è stato ottenuto dalla 10-iodocanfora **239c** dopo purificazione cromatografica su allumina neutra (etere di petrolio/EtOAc = 9/1): 62%; mp 84-86 °C; ^{1}H-NMR: δ 8.08 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.65 (t, 1H, J= 7.8 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.39 (t, 1H, J= 7.8 Hz), 7.37 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 3.44 (d, 1H, J= 10.5 Hz), 3.21 (d, 1H, J= 10.5 Hz), 2.78 (d, 1H, J= 3.9), 2.22-2.09 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). Analisi Elementare calcolata per $C_{17}H_{18}INO_3$: C, 49.65; H, 4.41; N, 3.41. Analisi trovata: C, 49.83; H, 4.43; N, 3.44.

(1*R*,4*S*)-3-(2-Aminofenil-2-il)-metilene-1-iodometil-7,7-dimetil[2.2.1]bicicloeptan-2-one (253)



Seguendo la procedura usata per la preparazione di **245**, compound **253** è stato ottenuto con una resa del 73% dopo purificazione cromatografica su allumina neutra (etere di petrolio/EtOAc = 9/1): olio; ^{1}H-NMR: δ 7.31 (s, 1H), 7.23-7.08 (m, 2H), 6.80-6.66 (m, 2H), 4.00 (s, broad, 2H), 3.41 (d, 1H, J= 10.5 Hz), 3.05 (d, 1H, J= 10.5 Hz), 3.01 (d, 1H, J= 3.9 Hz), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). Analisi Elementare calcolata per $C_{17}H_{20}INO$. Analisi trovata C, 53.56; H, 5.29; N, 3.67; C, 53.75; H, 5.31; N, 3.69.

(1*S*,4*S*)-4-(Iodometil)-1,4-metano-11,11-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (238c)



È stata seguita la procedura usata per la preparazione di **246**. Così, scaldando l'amina **253** a riflusso in carbetolo per 1 h è stato ottenuto un grezzo che per purificazione cromatografia su allumina neutra (etere di petrolio/EtOAc = 95/5) ha fornito **238c** con una resa del 92%: mp 100-102 °C, $[a]^{25}_{D}$ -49.3 (*c* 0.13 $CHCl_3$); ^{1}H-NMR: δ 8.06 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.76-6.69 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (dt, 1H, J= 6.9, 1.5 Hz), 7.45 (dt, 1H, J= 6.9, 1.2 Hz), 4.02 (d, 1H, J= 10.5 Hz), 3.61 (d, 1H, J= 10.5 Hz), 3.01 (d, 1H, J= 3.9 Hz), 2.38-2.18 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.63 (s, 3H). ^{13}C-NMR: δ 168.9, 146.4, 138.9, 129.1, 127.8, 127.7, 127.4, 126.2, 125.5, 65.8, 56.7, 55.4, 52.3, 32.4, 26.3, 20.3,

20.4. Analisi Elementare calcolata per $C_{17}H_{18}IN$: C, 56.21; H, 4.99; N, 3.86. Analisi trovata: C, 56.42; H, 4.97; N, 3.89.