



SardiniaChem 2006

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA ALLA CHIMICA ORGANICA
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

5 Giugno 2006, Complesso Universitario di Monserrato, Cagliari



COMITATO ORGANIZZATORE:

Salvatore Cabiddu - Università di Cagliari, Giovanna Delogu - CNR Sassari,
Pier Paolo Piras - Università di Cagliari, Giampaolo Giacomelli - Università di Sassari

HANNO CONTRIBUITO ALLA REALIZZAZIONE DEL CONVEGNO:

UNIVERSITÀ DI CAGLIARI; UNIVERSITÀ DI SASSARI-Dipartimento di Chimica; CNR-Istituto di
Chimica Biomolecolare, Sezione di Sassari; SIGMA-ALDRICH Srl; EXACTA+OPTTECH Sardegna S.r.l.,
CARLO ERBA REAGENTI; VWR INTERNATIONAL s.r.l.

SINTESI STEREOSELETTIVA DI PIRIDILAMMINE

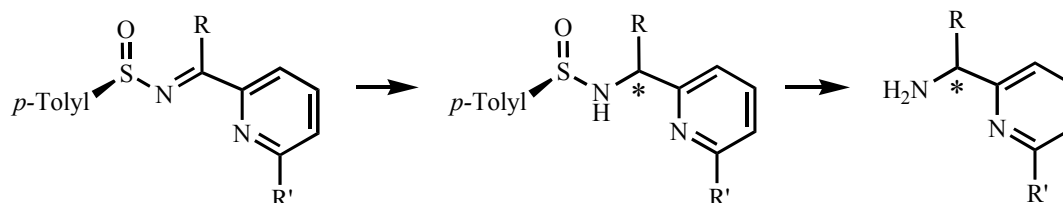
Giorgio Chelucci,^a Salvatore Baldino,^a Gerard A. Pinna,^b Franco Soccolini^a

^aDipartimento di Chimica, Università di Sassari, via Vienna 2, I-07100 Sassari

^bDipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Università di Sassari, Via Muroni 23, I-07100 Sassari

Ammino piridine chirali non-raceme sono importanti composti sia dal punto di vista accademico che da quello commerciale dal momento che questa classe di composti costituisce la struttura portante sia di molte sostanze naturali come gli alcaloidi del tabacco (nicotina, nornicotina, anabatina, etc.)¹ e della famiglia delle naftiridine (Jaminina e Jasminidina, etc.)¹ che di frammenti chiave in composti utilizzati come farmaci.² Inoltre, ammino piridine chirali hanno dimostrato la loro validità come leganti per la formazione di complessi metallici utilizzati nella catalisi asimmetrica.³

Tra i possibili approcci alla sintesi di questi composti noi abbiamo investigato la riduzione diastereoselettiva di *N*-sostituite (*p*-tolil e *tert*-butil) piridil chetimmine con una serie di agenti riducenti (NaBH₄, L-Selectride, DIBAL, 9-BBN) in diverse condizioni di reazione (Schemi 1 e 2).⁴



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 al 34% 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.

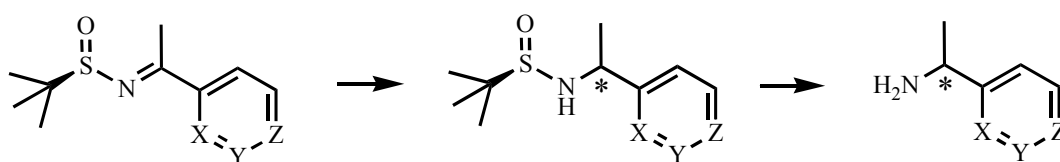
n: R = Ph, R' = Ph; sino al 86% di e.d.

Schema 1

Abbiamo inoltre condotto una serie di esperimenti miranti a dimostrare la possibilità di convertire *N*-*p*-tolilsulfinil 1-(6-bromopiridil-2-il)metilammine in una varietà di ammino

piridine più complesse con mantenimento del gruppo protettivo toluenesulfinil sull'atomo di azoto amminico.

Abbiamo anche preparato un complesso tridentato di Rutenio contenente la (*R*)-2,2-dimetil-1-(piridin-2-il)propan-1-ammina, ottenuta per idrolisi della relativa *N-p*-tolilsulfinil-ammina. Questo complesso, utilizzato come catalizzatore nella riduzione di chetoni per trasferimento di idrogeno ha fornito i relativi alcoli con un'eccezionale velocità di reazione ed un eccesso enantiomerico che ha raggiunto il 90%.⁵



- a: X=N, Y=Z=CH; R = Me, sino al 98% di e.d.
 b: Y=N, X=Z=CH; R = Me, sino al 98% di e.d.
 c: Z=N, X=Y=CH; R = Me, sino al 98% di e.d.
 d: X=N, Y=Z=CH; R = *i*-Pr, sino al 74% di e.d.
 e: X=N, Y=Z=CH; R = *t*-Bu, sino al 74% di e.d.
 f: X=N, Y=Z=CH; R = Ph, sino al 62% di e.d.
 g: X=N, Y=Z=CH; R = 2-furyl, sino al 50% di e.d.
 h: X=N, Y=Z=CH; R = 2-thienyl, sino al 70% di e.d.

Schema 2

Bibliografia

1. Per una review, vedi: Chelucci, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 2353.
2. Lawson, E. C.; Hoekstra, W. J.; Addo, M. F.; Andrade-Gordon, P.; Damiano, B. P.; Kauffman, J. A.; Mitchell, J. A.; Maryanoff, B. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2619. Wu, J. H.; Zamir, L. O. *Anti-Cancer Drug Des.* **2000**, 15, 73. Costanzo, M. J.; Hoekstra, W. J.; Marjanoff, B. E. PTC Appl. Wo 98/50575, 1998. Kawata, S.; Ashzawa, S.; Hiram, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12012.
3. Baratta, W.; Herdtweck, E.; Siega, K.; Toniutti, M.; Rigo, P. *Organometallics* **2005**, 24, 1160. Haas, J.; Piguel, Wirth, T. *Organic Lett.* **2002**, 4, 297. Brunner, H.; Markus, N. *Monatsh. Chem.* **2002**, 133, 115. Chelucci, G.; Pinna, G. A.; Saba, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2571. Canary, J. W.; Allen, C. S.; Castagnetto, J. M.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8484. Chelucci, G., Conti, S.; Falorni, M., Giacomelli, G. *Tetrahedron* **1991**, 38, 8251.
4. Chelucci, G., Baldino, S., Solinas, R., Baratta, W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5555. Chelucci, G., Baldino, S., Chessa, S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 619.
5. Baratta, W.; Chelucci, G.; Gladiali, K.; Siega, M.; Toniutti, M.; Zanette, M.; Zangrando, E.; Rigo, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 6214.