



Tesi di Dottorato
in Scienze Chimiche, XXI Ciclo



presentata da

Silvia SOTTOCORNOLA

per ottenere il titolo di

DOTTORE di RICERCA in SCIENZE CHIMICHE dell'Università
degli Studi dell'Insubria, e

DOCTEUR de l'Université Pierre et Marie Curie - Paris VI - (France)
Spécialité: Chimie Organique

PROCESSI INTRAMOLECOLARI
CATALIZZATI DA PALLADIO PER LA
SINTESI DI SISTEMI ETEROCICLICI

presentata il 19.12.2008

davanti ad una commissione composta da:

Dott. Gianluigi BROGGINI (Università degli Studi dell'Insubria, Como)

Prof. Giovanni POLI (Université Pierre et Marie Curie, Paris)

Prof. Jacques MADDALUNO (Université de Rouen)

Prof.ssa Concetta LA ROSA (Università degli Studi di Milano)

Prof. Louis FENSTERBANK (Université Pierre et Marie Curie, Paris)

Prof.ssa Laurence GRIMAUD (Ecole Nationale Supérieure de Techniques
Avancées, Paris)

Prof. Piero DALLA CROCE (Università degli Studi di Milano)

Prof.ssa Egle M. BECCALLI (Università degli Studi di Milano)

SOMMARIO

INTRODUZIONE.....1

PRIMA PARTE - Processi di ciclizzazione mediati da complessi di palladio(0)

- A. Reazioni di Heck: formazione, isolamento ed impiego dei complessi intermedi.....15
- B. Sintesi dell'acido kainico tramite un'alchilazione allilica intramolecolare palladio-catalizzata.....31

SECONDA PARTE – Processi di ciclizzazione mediati da complessi di palladio(II)

- A. Ciclizzazione di allilammidi di α -amminoacidi per la sintesi di sistemi azotati otticamente attivi.....49
- B. Coupling ossidativi intramolecolari su sistemi eterociclici: ruolo determinante della disponibilità elettronica dell'anello.....58

CONCLUSIONI.....77

PARTE SPERIMENTALE.....79

REFERENZE.....258

RESUME.....266

INTRODUZIONE

Il palladio è un raro e brillante metallo di color bianco-argento scoperto nel 1803 da William Hyde Wollaston, che lo nominò così in onore dell'asteroide Pallas, scoperto un anno prima, che a sua volta è stato chiamato così dall'appellativo scelto dalla dea Atena quando uccise accidentalmente Pallas, una delle figlie di Tritone.

I processi catalizzati da palladio sono diventati strumenti indispensabili in numerose applicazioni che vanno dalla sintesi di composti naturali, polimeri e prodotti farmaceutici. In effetti, il palladio presenta una scarsa tossicità, i suoi composti sono relativamente insensibili ad ossigeno ed umidità e inoltre tollerano molti gruppi funzionali. Di conseguenza, esso può essere impiegato per ottenere numerose trasformazioni di composti organici: esistono diverse reazioni ben note che impiegano questo metallo, come le reazioni di Heck, di Buchwald-Hartwig, di cross-coupling (Suzuki, Stille...), il processo Wacker, l'allilazione di Tsuji-Trost e tante altre.¹ Inoltre, il palladio permette idrogenazioni, idrogenolisi, carbonilazioni, formazione di legami C-C, C-O, C-N e C-S, cicloisomerizzazioni e anche reazioni pericicliche. Le metodiche basate sull'impiego di palladio procedono spesso in condizioni blande e forniscono elevate rese, con eccellenti livelli di stereo-, regio- e chemoselettività. Infine, i processi domino, in cui hanno luogo diverse trasformazioni palladio-catalizzate in un singolo passaggio, sono un'utile estensione di questa chimica.

Il palladio esiste in tre stati di ossidazione facilmente interconvertibili fra loro, ossia Pd(0), Pd(II) e Pd(IV). In sintesi organica i composti più utilizzati sono complessi di Pd(0), impiegati come catalizzatori, e sali di Pd(II), usati principalmente come precursori di Pd(0) o in presenza di agenti ossidanti.

Reazioni catalizzate da Pd(0)

Sin dagli esordi della catalisi mediata dal palladio, il punto focale della ricerca si è basato su complessi di Pd(0). Il palladio 0 è una specie nucleofila che dà origine a diverse reazioni; le più importanti sono riportate in Tabella 1.

Tabella 1

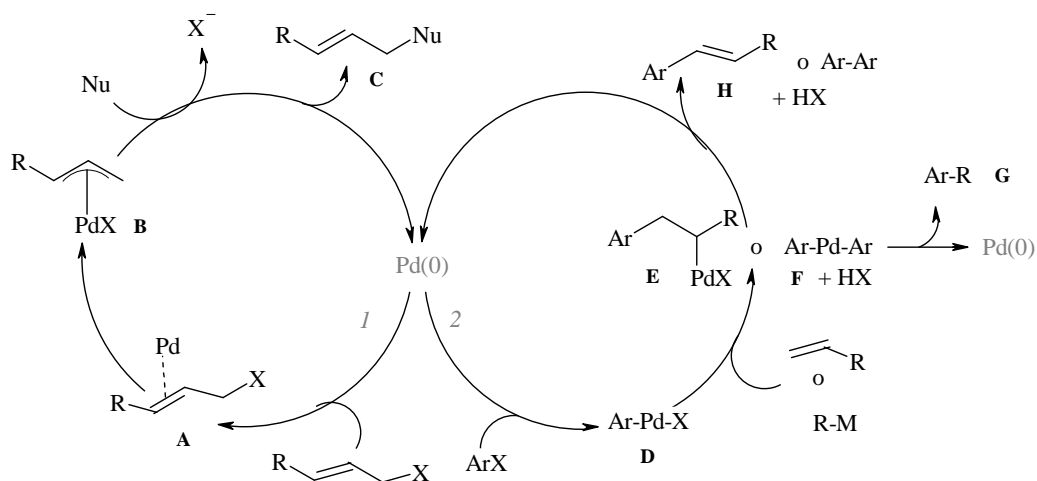
Reazioni catalizzate da Pd(0)	
Tsuji-Trost	Allile-X + NuH
Mizoroki-Heck	R-X + R'(sp ²)
Buchwald-Hartwig	Ar-X + H ₂ NR' / HOAr'
Stille	R-X + R'-SnBu ₃
Kumada	R-X + R'MgX
Hiyama	R-X + R'' ₃ Si-R'
Sonogashira	R-X + R'(sp)
Negishi	R-X + R'-ZnX
Suzuki	R-X + R'-B(OH) ₂

I complessi di Pd(0), essendo nucleofili, vengono facilmente ossidati a Pd(II), cosicché la maggior parte dei processi catalitici che impiegano Pd(0) iniziano con una somma ossidativa, che viene di solito favorita da un aumento della densità elettronica sul metallo.

Un altro tipo di reattività caratteristico del Pd(0) prevede la complessazione del doppio legame C-C di un sistema allilico con un gruppo uscente e la successiva somma ossidativa a dare un complesso π -allilico di Pd(II) (Figura 1, Percorso 1, **A** \rightarrow **B**). Il successivo attacco nucleofilo, che avviene di solito sul carbonio meno ingombrato del complesso π -allilico, porta al prodotto **C** e rigenera la specie Pd(0).

Nelle reazioni di cross-coupling si osserva normalmente un altro decorso. Infatti, la somma ossidativa ad un legame molecolare (ad es. Ar-X) forma un complesso elettrofilo di Pd(II) **D** e a questo punto possono verificarsi diverse reazioni come l'inserzione di un'olefina (**D** \rightarrow **E**) o una transmetallazione (**D** \rightarrow **F**).

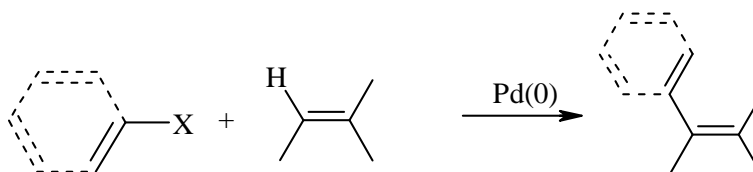
Figura 1



Il Pd(0) è rigenerato tramite un processo di β -eliminazione di **E** a dare **H** e HPdX, che a sua volta in presenza di una base dà eliminazione riduttiva a produrre HX e Pd(0). Analogamente, l'eliminazione riduttiva di **F** produce direttamente il prodotto **G** e la specie attiva Pd(0).

Il processo che porta da **D** a **H** ha rivestito un ruolo di notevole importanza negli ultimi decenni: è la reazione di Mizoroki-Heck.² Infatti, essa permette la formazione di legami C-C in condizioni blande tramite accoppiamento di un alogenuro arilico o vinilico con un'olefina (Figura 2).

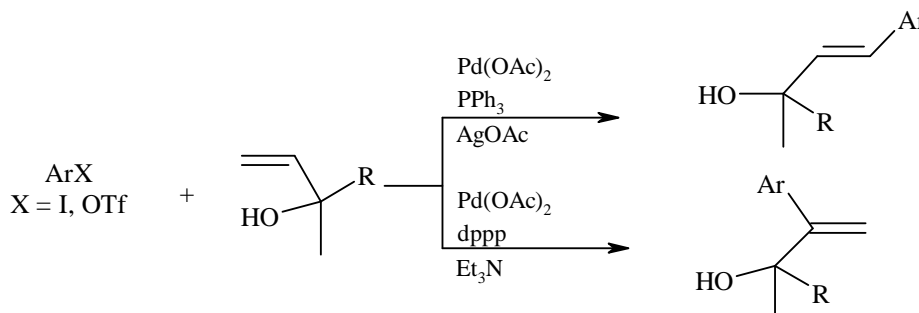
Figura 2



La facilità con cui avviene l'addizione ossidativa del palladio ad ArX dipende dalla natura di X (ArI > ArOTf > ArBr >> ArCl). La reazione richiede un solvente polare aprotico come DMF, DMA, DMSO e CH₃CN. La reazione di Heck può essere altamente regioselettiva (come è mostrato nella Figura 3). A seconda del tipo di sostituenti presenti sull'alchene (elettron-donatori oppure elettrone-accettori) e del

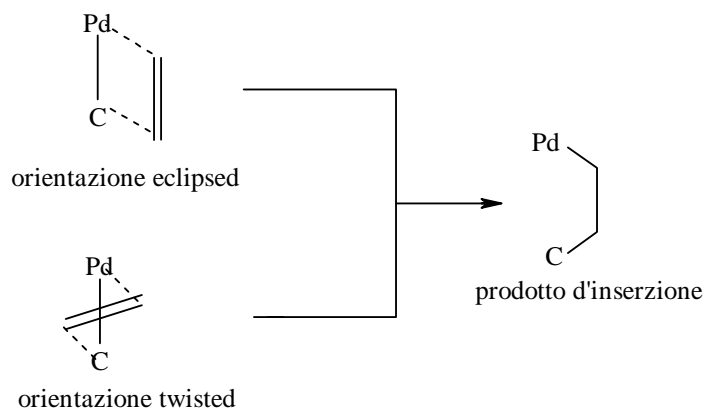
legante utilizzato, si possono formare selettivamente prodotti sostituiti in posizione α o β .

Figura 3



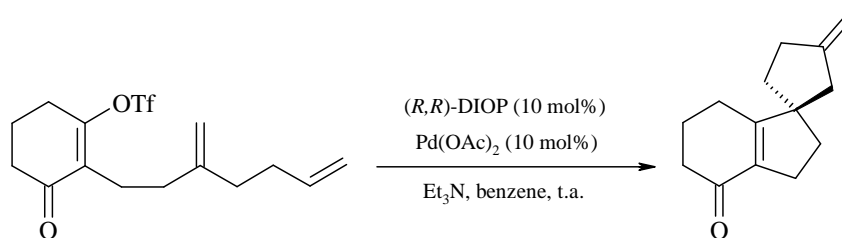
La struttura del substrato influenza il modo in cui l'alchene può avvicinarsi al legame σ Pd-C che può infatti avvenire con due orientazioni diverse, eclissata o twisted (Figure 4). Sebbene entrambe le orientazioni di inserzione possano portare al prodotto d'inserzione, l'orientazione eclissata viene preferita in quanto l'alchene si avvicina al legame σ Pd-C nel piano del legame π .³

Figure 4



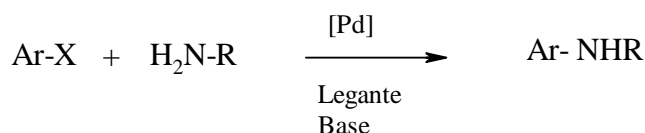
Se in un substrato sono presenti un alogenuro arilico o vinilico e un doppio legame in posizione adatta, la reazione di Heck può avvenire intramolecolarmente. Queste reazioni sono molto utili per la sintesi di sistemi carbo- ed eterocicli, in particolare nella preparazione di prodotti naturali. Anche se generalmente queste reazioni sono regioselettive, si può avere competizione tra la formazione di anelli di diverse dimensioni (ciclizzazione *eso* o *endo*). Se sono presenti più doppi legami in posizione opportuna, il processo può dare origine ad una reazione *domino* portando ad un sistema policiclico, come esemplificato in Figura 5 su un triflato dienico.⁴

Figura 5



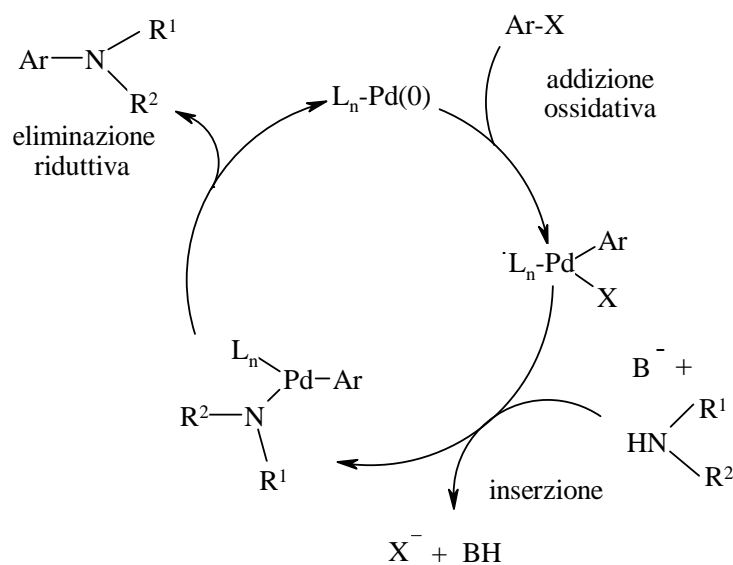
La reazione di Buchwald-Hartwig (Figura 6) costituisce un recente sviluppo delle reazioni di cross-coupling in quanto permette la formazioni di legami C-N a partire da alogenuri arilici e ammine.⁵ Le arilammine sono presenti in moltissimi prodotti farmaceutici e agrochimici, ma la loro sintesi è spesso difficile.

Figura 6



Anche in questo caso, il primo stadio del meccanismo è l'addizione ossidativa del complesso Pd(0)-legante all'alogenuro arilico (Figura 7). Il risultante alogenuro di arilpalladio è poi convertito nel complesso arilpalladioammide in presenza di ammina e di una base. Il ciclo catalitico si conclude con una eliminazione riduttiva per formare il prodotto arilamminico e Pd(0).

Figura 7



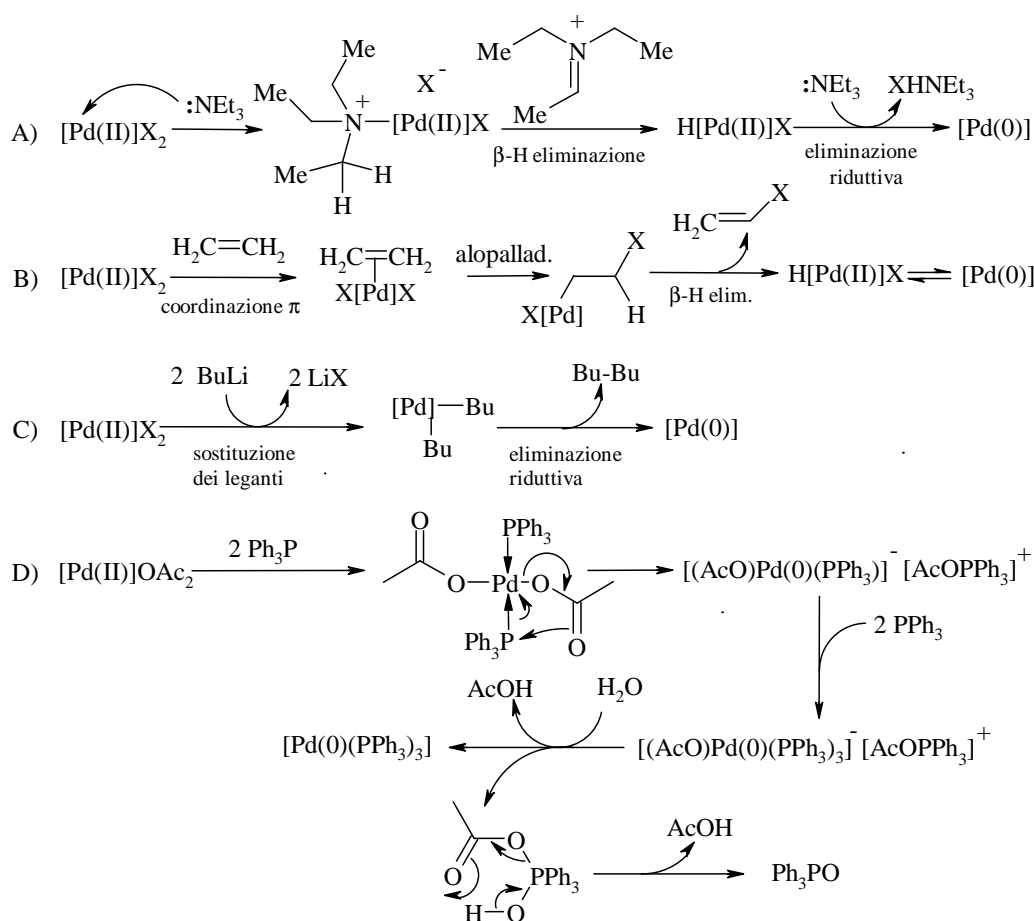
Fonti di Pd(0)

Due complessi di Pd(0) sono disponibili commercialmente:

- Il tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) $[\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4]$ è sensibile alla luce, instabile all'aria, è di un colore giallo-verde ed è un complesso di Pd(0) con una sfera di coordinazione satura. Il complesso è preparato a partire da $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ trattato con Ph_3P , in presenza di un agente riducente come idrazina o un alcossido di metalli alcalini. In soluzione, due molecole di Ph_3P si dissociano a formare specie coordinativamente insature di Pd(0). A volte il $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ è poco reattivo come catalizzatore poichè ha troppi leganti e non permette la coordinazione di alcuni reagenti. Infatti, quando il palladio è coordinato a fosfine ingombranti come PPh_3 , l'energia necessaria per la formazione dello stato di transizione aumenta a causa dell'ingombro sterico attorno all'atomo di palladio.
- Il tris(dibenzilideneacetone)dipalladio ($\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$) è stabile all'aria e si presenta sotto forma di aghi viola. E' ottenuto dalla reazione del PdCl_2 con dba e poi ricristallizzato da CHCl_3 . Nel Pd_2dba_3 , il dibenzilideneacetone si comporta come due leganti monodentati e non come un legante bidentato, in cui ogni Pd è coordinato con tre doppi legami al dba e può essere convertito in PdL_n (dove L è generalmente un legante fosfinico) tramite lo scambio del legante in soluzione.

Tipicamente, i complessi di Pd(0) sono preparati *in situ* tramite la riduzione di sali di Pd(II) ad opera di basi, alcheni, composti organometallici o fosfine (rispettivamente processi A, B, C e D di Figura 8).

Figura 8



Se vengono impiegate fosfine, la riduzione è di solito assistita da forti nucleofili, come ioni idrossido e alcossido, acqua e ioni acetato e, in qualche caso speciale, anche fluoruri in acqua. In questo processo fosfine con gruppi elettron-attrattori aumentano la velocità della reazione. E' interessante notare che ammine e olefine non hanno effetto sulla velocità di reazione in presenza di fosfine.

I composti di palladio(II), come Pd(OAc)₂, PdCl₂ e Pd(acac)₂ sono commercialmente disponibili e ampiamente utilizzati. Il cloruro di palladio(II) è stabile ma è un oligomero, [PdCl₂]_n, e quindi è poco solubile in acqua e nei solventi organici. Comunque, in presenza di leganti, può formare complessi di PdCl₂L₂ che sono solubili nei solventi organici. Per esempio, il trattamento di [PdCl₂]_n con trifenilfosfina porta a un complesso giallo solubile, PdCl₂(PPh₃)₂, che può anche essere usato come precursore dei complessi di Pd(0) se è presente un eccesso di fosfina. Spesso vengono utilizzati anche i complessi con nitrili organici come PdCl₂(RCN)₂ (R = Me, Ph).

Il Pd(OAc)₂ è stabile e solubile in composti organici. Può essere preparato da Pd metallico dissolto in una miscela di AcOH/HNO₃.

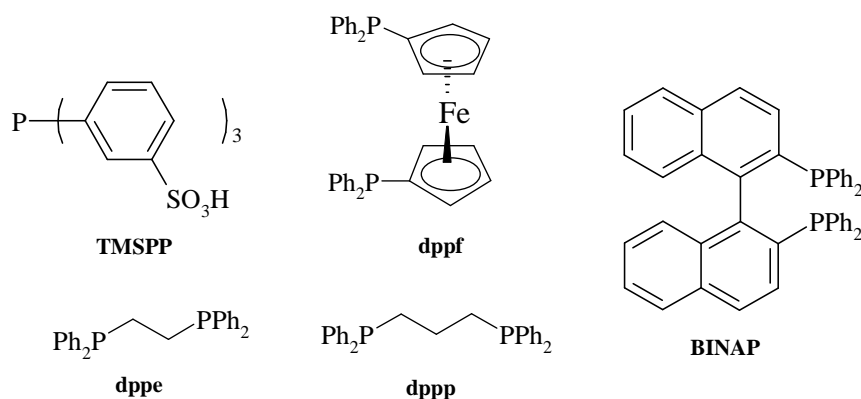
Leganti

Spesso le reazioni catalizzate da palladio richiedono l'impiego di leganti (Figura 9). I più utilizzati sono le fosfine, in particolare la PPh₃. In alcune reazioni, sono preferite alchilfosfine elettrondonatrici, come la tricilosilfosfina, o arilfosfine, come la tri(2,4,6-trimetossifenil)fosfina (TTMPP) o la P(*o*-tol)₃, perché accelerano la velocità dello step di somma ossidativa.

Esistono anche fosfine solubili in acqua come la tri(*m*-solfofenil)fosfina (TMSPP), che coordinano i complessi di palladio rendendoli solubili in acqua.

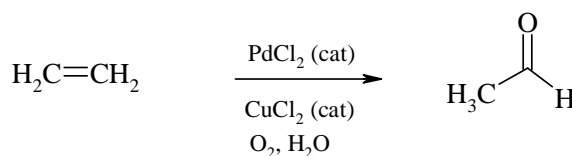
A volte vengono utilizzati leganti fosfinici bidentati come dppe (1,2-bis(difenil)fosfino-etano), dppp (1,3-bis(difenil)fosfino-propano) e dppf (1,1'-bis(difenil)fosfinoferrocene). A seconda della difosfina e delle condizioni di reazione in cui viene utilizzata si ottengono diversi effetti. L'angolo di "bite" è l'angolo legante-metallo-legante che si forma quando un legante bi o pluridentato si coordina al centro metallico: è uno dei parametri sterici legati alle difosfine che può influenzare significativamente la regioselettività. Le fosfine chirali hanno un ruolo fondamentale nella catalisi asimmetrica e tra queste le più utilizzate presentano il gruppo binaftile, come il 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binatfile (BINAP).

Figura 9



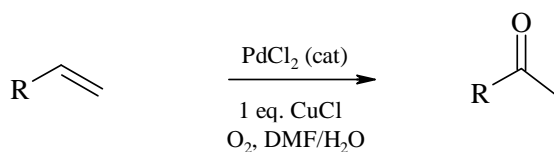
Reazioni catalizzate da Pd(II)

Rispetto ai processi promossi da Pd(0), quelli mediati dal Pd(II) hanno ricevuto nel passato minore attenzione da parte dei chimici organici, sebbene negli ultimi due decenni l'interesse nei loro confronti si sia notevolmente rivitalizzato in quanto possono efficacemente portare alla formazione di legami C-C, C-O e C-N.⁶ In particolare, è importante ricordare il processo Wacker, un metodo industriale per la produzione di acetaldeide, in cui un sale di Pd(II) promuove il coupling fra l'etilene e l'acqua, in presenza del sistema ossidante Cu(II)/O₂ che rigenera la specie catalitica Pd(II) (Figura 10).⁷

Figura 10

Va detto che l'impiego di quantità catalitiche di metallo è indispensabile in un processo industriale dato l'elevato costo dei sali di Pd(II). Pertanto, se la reazione può decorrere cataliticamente ed il metallo al termine del ciclo catalitico risulta nello stato di ossidazione (0), è possibile rigenerare *in situ* la specie catalitica Pd(II) con appropriati ossidanti.

La modifica su scala ridotta, l'ossidazione di Wacker-Tsuji, è utile per la sintesi di vari chetoni (Figura 11).

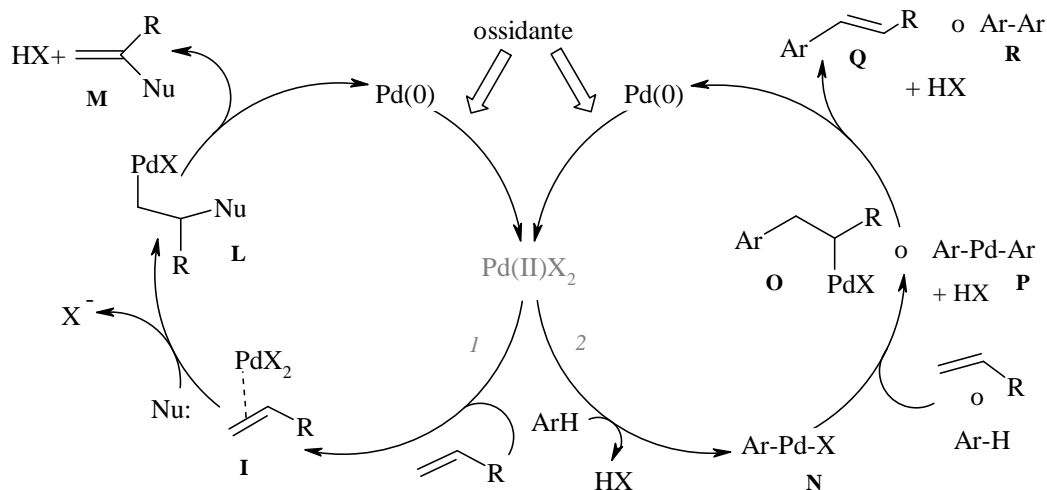
Figura 11

Come si può osservare dalla Tabella 1, le reazioni catalizzate da Pd(0) necessitano di alogenuri arilici o vinilici come substrati di partenza. Al contrario, processi di aminazione e coupling ossidativi mediati dal palladio nello stato di ossidazione (II) richiedono substrati più facilmente accessibili, poiché il metallo agisce su di un legame C-H.

I complessi di Pd(II) sono elettrofili e stabili all'aria e pertanto possono reagire con composti elettronricchi come olefine, alchini e areni.

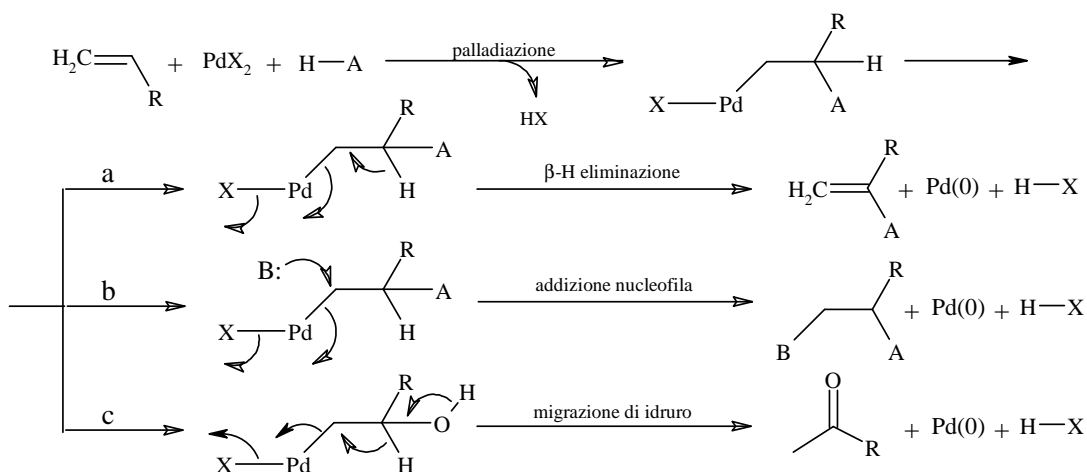
Consideriamo un generico ciclo catalitico riguardante la reazione con un alchene (Figura 12). Inizialmente questo si coordina ai composti di Pd(II) per formare complessi π (Percorso 1, meccanismo Wacker-type): ciò comporta la formazione di un umpolung dell'alchene permettendo l'attacco inter- o intramolecolare di varie specie nucleofile. Questo avviene di solito sul carbonio più sostituito del complesso π -olefina **I** (per contro, alcheni non complessati solitamente subiscono attacchi elettrofili) per dare il complesso di σ -alchil-palladio **L**. L'attacco dei nucleofili con concomitante formazione di un legame σ carbonio-palladio viene definito "palladazione degli alcheni".

Figura 12



Il prodotto finale, in genere, si forma tramite un processo di β -eliminazione, con conseguente riduzione del palladio nello stato di ossidazione 0 (Figura 13, reazione a). Alternativamente, si può avere addizione di un secondo nucleofilo (reazione b) o migrazione di idruro quando il nucleofilo è un ossidrilico (reazione c).

Figura 13



In alternativa, è anche possibile un attacco diretto del complesso Pd(II)X_2 da parte di un nucleofilo, (Percorso 2, meccanismo tipo Friedel-Crafts) come un arene.

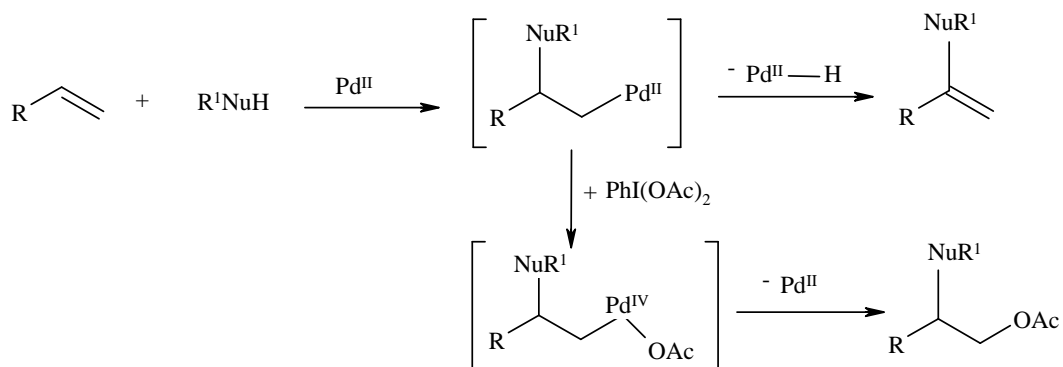
Viene qui coinvolta, infatti, la sostituzione elettrofila di un idrogeno aromatico a dare il composto **N**. Il passaggio successivo consiste nella formazione di un legame σ di un complesso Pd(II) -arile **O** o **P**. Tale intermedio può subire una reazione di omocoupling o, in presenza di alcheni, una reazione di sostituzione vinilica. Anche in questo caso, come per olefine ed alchini, l'ultimo step è comunque l'eliminazione di HPdX e la successiva riossidazione del palladio.

Tra gli agenti ossidanti più utilizzati nelle reazioni catalizzate da Pd(II) vanno annoverati i sali di Ag(I) e Cu(II) , benzochinone, *t*-butilidroperossido, MnO_2 e ossigeno molecolare; quest'ultimo è ovviamente quello più gradito dal punto di vista dell'impatto ambientale.

Se nelle reazioni catalizzate da Pd(0) i leganti (donatori sigma) giocano un ruolo determinante nel modularne la reattività e nell'influenzarne il numero di turnover, così non è per i processi catalizzati da Pd(II) che comportano la presenza di un ossidante. La maggior parte dei leganti, infatti, si decompone rapidamente in condizioni ossidative, e per questo la chimica di tali reazioni richiede l'uso di semplici sali di Pd(II) , come ad esempio Pd(OAc)_2 , PdCl_2 e $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$.

Reazioni catalizzate da Pd(IV)

I processi catalizzati dai complessi di Pd(IV) sono rari. Recentemente la letteratura ha riportato esempi di reazioni che utilizzano il sistema catalitico Pd(II)/Pd(IV) come metodo efficiente nell'attivazione e funzionalizzazione del legame C-H.⁸ Lo studio meccanicistico di queste reazioni che utilizzano Pd(OAc)₂ come catalizzatore e una quantità stechiometrica di PhI(OAc)₂, suggerisce che l'intermedio alchil-Pd(II) viene ossidato *in situ* dallo iodio ipervalente a dare un intermedio alchil-Pd(IV). Alla fine del ciclo catalitico, l'eliminazione riduttiva del Pd(IV) libera il prodotto e rigenera il catalizzatore Pd(II) come mostrato in Figura 14.⁹

Figure 14

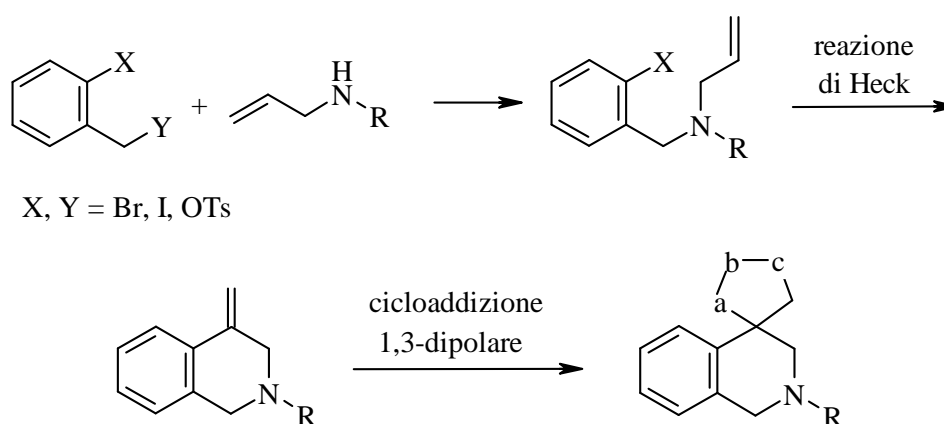
PRIMA PARTE

PROCESSI DI CICLIZZAZIONE MEDIATI DA COMPLESSI DI PALLADIO(0)

A. Reazioni di Heck: formazione, isolamento ed impiego dei complessi intermedi

La prima parte di questa tesi di dottorato ha riguardato la messa a punto della sintesi di tetraidroisochinoline a struttura spiranica, utilizzando una procedura sequenziale che implica una reazione di Heck intramolecolare ed una cicloadizione 1,3-dipolare intermolecolare (Figura 15).¹⁰

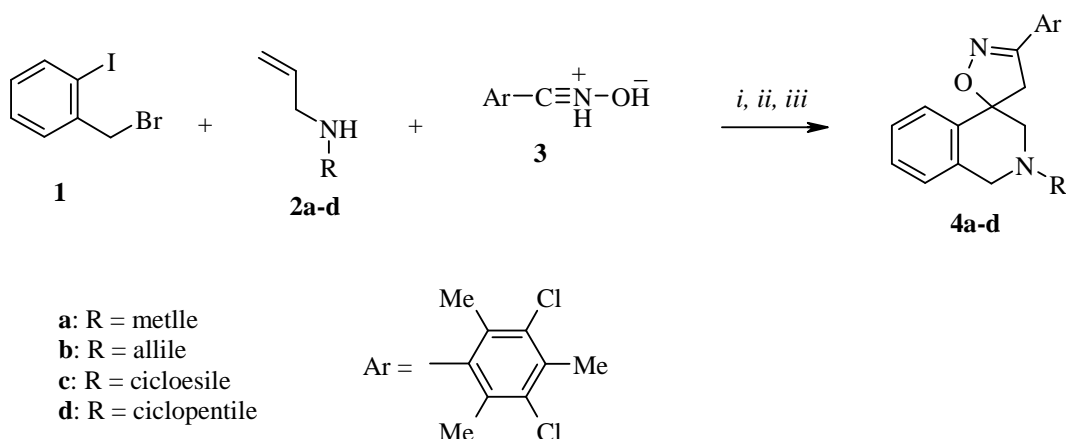
Figura 15



Le spiroisochinoline sono composti interessanti dal punto di vista farmacologico vista la loro attività di antagonisti del neuropeptide Y, di bloccanti dei canali del potassio e di leganti al recettore Mas. Queste proprietà, ampiamente documentate da parecchi brevetti, permettono il loro impiego in varie patologie inerenti il sistema circolatorio e il sistema nervoso centrale.¹¹

Operando nelle condizioni riportate nello Schema 1 mediante un processo *one-pot* a partire da 2-iodobenzil bromuro **1** combinato con le allilammine **2a-d** e il 3,5-dicloro-2,4,6-trimetilbenzonitrilossido¹² **3** sono state ottenute regioselettivamente le 4-spiro-tetraidroisochinoline **4a-d** con rese del 22-28%. La giunzione 4-5' della struttura spiranica è stata assegnata sulla base degli spettri ¹H- e ¹³C-NMR.

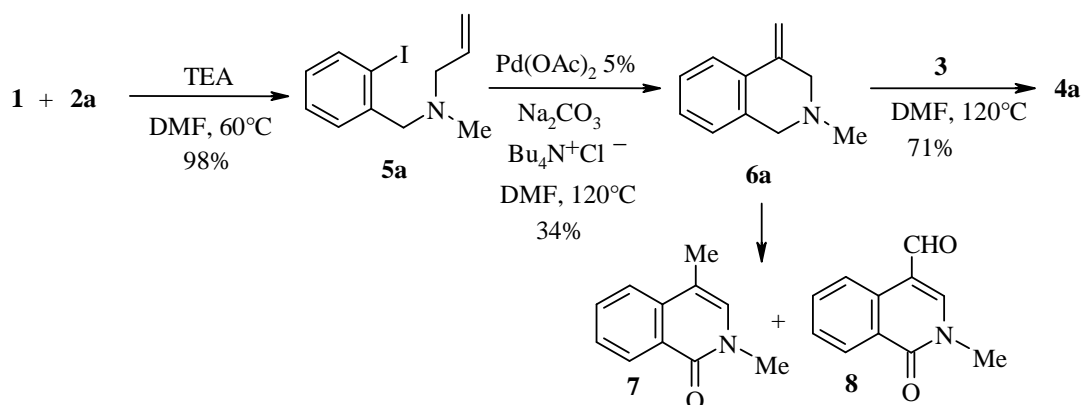
Schema 1



Reagenti e condizioni: *i*) **1** (1 equiv), **2a-d** (1 equiv), TEA (1 equiv), DMF, 60°C, 45 min; *ii*) Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), Na₂CO₃ (2 equiv), Bu₄NCl (1 equiv), 120°C, 6 h; *iii*) **3** (1.2 equiv), 120°C, 18 h.

Per migliorare le rese si è ripetuta la sequenza sintetica a partire dalla allilammina **1a**, isolando i prodotti di ogni singolo step (Schema 2). L'intermedio **5a**, ottenuto in resa quantitativa, ha fornito la 4-esometilenisochinolina **6a** con resa del 34%, mentre il processo cicloadditivo ha avuto un decorso del 71%. In queste condizioni, però, oltre al prodotto ciclizzato **6a** è stata ottenuta una notevole quantità di 2,4-dimetilisochinolin-1-(2*H*)one (**7**) e 4-formil-2-metilisochinolin-1-(2*H*)one (**8**). La formazione dei due sottoprodotti è probabilmente dovuta all'isomerizzazione di **6a** a 1,2-diidro-2,4-dimetilisochinolina, che potrebbe essere suscettibile di ossidazione in presenza di ossigeno atmosferico. A sostegno di ciò, abbiamo dimostrato che il prolungato riscaldamento di **6a** in DMF a 120°C ha portato a una miscela contenente **7** e **8**.

Schema 2



Considerate le rese di isolamento ottenute, sono state testate differenti condizioni per la reazione di Heck.

I risultati sono riportati nella Tabella 2, dove l'entry 1 è riferita alle condizioni iniziali. Le migliori condizioni applicate nel processo *one-pot* corrispondono all'entry 3.

Tabella 2

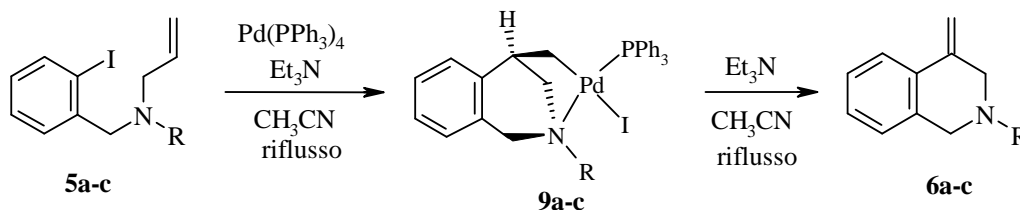
Entry	Catalizzatore ^a	Additivo/ legante ^b	base ^c	Solvente	T (°C)	Tempo (h)	Resa (%)
1	Pd(OAc) ₂	Bu ₄ NCl	Na ₂ CO ₃	DMF	120	6	34
2	Pd(OAc) ₂	Bu ₄ NCl	Na ₂ CO ₃	NMP	120	8	26
3	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	DMF	120	6	55
4	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃	PPh ₃	TEA	DMF	120	5	61
5	Pd(PPh ₃) ₄	-	TEA	CH ₃ CN	riflusso	24	12

^aPd(OAc)₂ 5 mol%; Pd(dba)₃·CHCl₃ 2.5 mol%; Pd(PPh₃)₄ 10 mol%. ^bNa₂CO₃: 2 eq.; Cs₂CO₃: 2 eq; Et₃N: 3 eq.

L'estensione della nuova procedura alle allilammine **2b-d** ha permesso di ottenere i prodotti spiranici con rese totali tra 30 e 45%.

La ciclizzazione intramolecolare di Heck effettuata in presenza di Pd(PPh₃)₄ come catalizzatore ha portato ad un risultato inatteso ed interessante. Oltre a **5a** non reagito (47%) ed al prodotto **6a**, è stato isolato un terzo prodotto i cui dati spettroscopici ed analitici sono in accordo con un complesso di palladio contenente un'unità PPh₃. Lo stesso prodotto è stato ottenuto dalle reazioni ripetute sulle allilammine **5b-c** (Schema 3). Gli esperimenti NMR bidimensionali HETCOR e COSY, effettuati sul prodotto derivante dalla diallilammina **5b**, sono in accordo con la struttura di un singolo diastereoisomero di un complesso σ -alchil-Pd-PPh₃-ioduro.

Schema 3

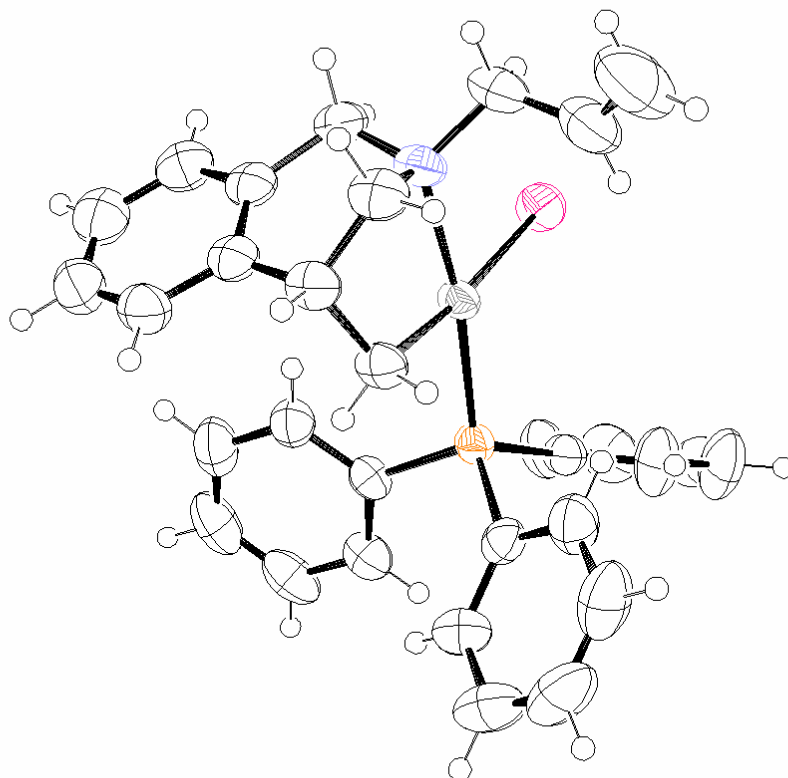


R = **a** = metile; **b** = allile; **c** = cicloesile

L'analisi diffrattometrica ai raggi X indica inequivocabilmente la struttura a ponte **9b**, contenente un palladaciclo azotato a cinque termini (Figura 16). Utilizzando una quantità stechiometrica di Pd(PPh₃)₄ i complessi **9a-c** sono stati isolati con una resa del 55-66%.

L'inibizione della β -eliminazione di idrogeno dall'intermedio di una reazione di Heck con conseguente isolamento e caratterizzazione del complesso di σ -alchilpalladio è un fatto che ha già dei precedenti in letteratura, anche se i casi sono pochi.¹³ Questo risultato, comunque, costituisce il primo esempio di isolamento sistematico di intermedi di σ -alchilpalladio in processi di Heck intramolecolari.

Figura 16



I complessi si sono rivelati altamente stabili all'aria, all'umidità, al riscaldamento (etanolo a refluxo) e alle basi (*i*-Pr₂EtN e piridina in CHCl₃). La marcata stabilità dei complessi **9a-c** potrebbe essere dovuta alla forte costrizione del palladaciclo imposta dalla giunzione pontata che impedisce la conformazione cisoide essenziale per avere una β -eliminazione dell'idruro. Solamente il riscaldamento in

CH₃CN a riflusso, in presenza di TEA, ha promosso la parziale conversione di **9a-c** a **6a-c**.

Sulla base di questi ultimi risultati, è stato poi intrapreso un lavoro articolato in due direzioni:

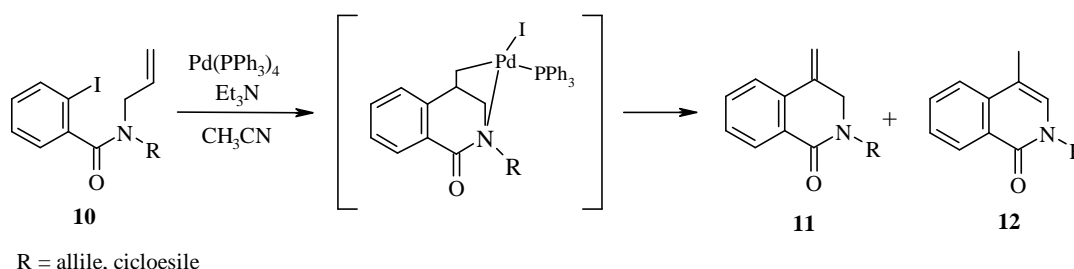
- i) isolamento e caratterizzazione di altri complessi di σ -alchilpalladio;
- ii) studio della potenziale attività catalitica dei complessi in reazioni promosse da palladio;

I risultati verranno presentati in capitoli separati.

i) **Isolamento e caratterizzazione di altri complessi di σ -alchilpalladio**

In prima battuta, per isolare altri complessi di σ -alchilpalladio analoghi a **9**, si è pensato di impiegare substrati aventi la stessa distanza delle ammine **5** tra l'atomo di alogeno ed il legame etilenico. La scelta è caduta sulle *N*-alchil-*N*-allil-2-iodobenzammidi **10**, vale a dire su derivati in cui il gruppo metilenico in posizione benzilica è stato sostituito da un gruppo carbonilico. Il trattamento delle ammidi **10** con Pd(PPh₃)₄ e trietilammina in acetonitrile non ha portato alla formazione di complessi di σ -alchilpalladio stabili, fornendo una miscela del prodotto di Heck **11** e del suo isomero **12**. Questo risultato ha dimostrato che la presenza del gruppo metilenico in posizione benzilica è una condizione necessaria perché si abbia inibizione della β -eliminazione ed il complesso sia sufficientemente stabile da poter essere isolato (Schema 4).

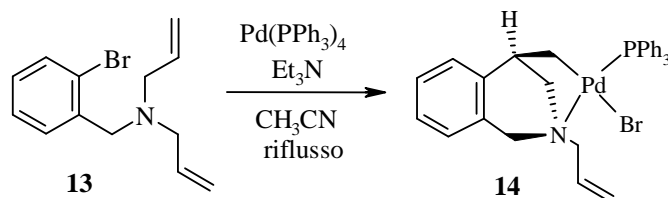
Schema 4



A questo punto, abbiamo provato a modificare l'alogeno, sostituendo lo iodio con il bromo: partendo quindi dal 2-bromobenzilbromuro abbiamo sintetizzato la corrispondente diallilammina **13** e l'abbiamo sottoposta alle condizioni di reazioni

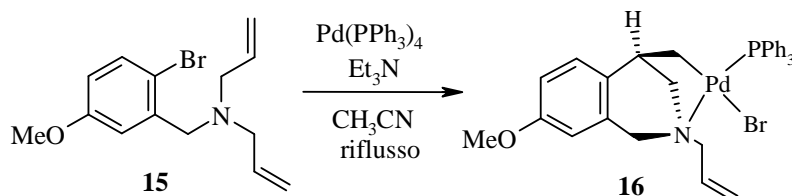
ottimizzate ottenendo il complesso desiderato **14**, anche se in resa inferiore rispetto a quella ottenuta con lo iodio come alogeno (Schema 5).

Schema 5



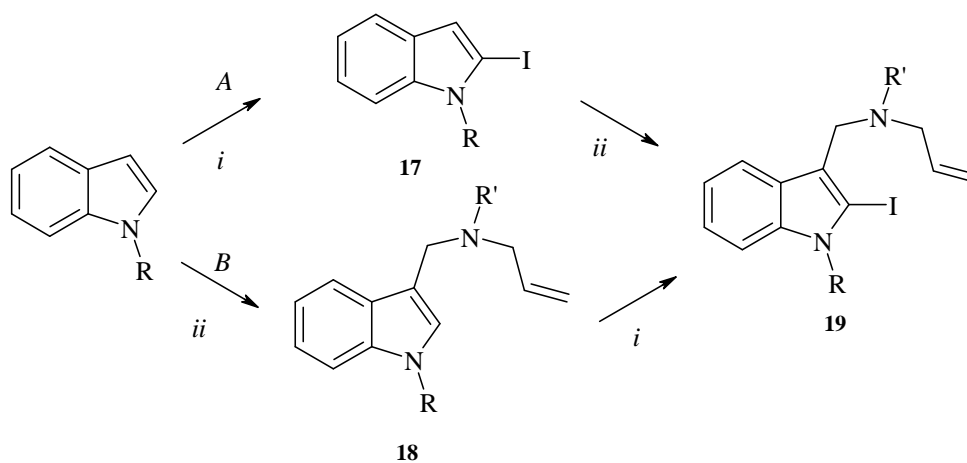
Vista la necessità di operare su allil-(2-alogenobenzil)ammine, si è pensato dunque di modificare il nucleo aromatico. Essendo disponibile in commercio il 5-metossi-2-bromobenzilbromuro, è stata sintetizzata la diallilammina **15** che poi è stata convertita con successo nel corrispondente complesso **16** (Schema 6).

Schema 6



A questo punto siamo passati a studiare il comportamento di substrati contenenti un sistema eteroaromatico anziché benzenico. L'attenzione è stata rivolta al nucleo indolico in quanto è parso ragionevole accedere ai composti **19**, dotati dei requisiti richiesti, impiegando una iodurazione previa deprotonazione ed una amminometilazione di Mannich (Schema 7). Data la regioselettività di queste due reazioni, è a priori indifferente l'ordine di esecuzione su derivati indolici con entrambe le posizioni pirroliche libere. La scelta del percorso sintetico varia in funzione dei sostituenti. Sono stati quindi preparati i composti **19aa'**, **19ba'**, **19bb'** e **19bc'**. Con la diallilammina è preferibile effettuare la reazione di Mannich sui 2-iodoindoli **17**, mentre per le reazioni dell'*N*-metilindolo con la metil- e la cicloesilallilammina è necessario invertire la procedura.

Schema 7



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

R' = **a'** = allile; **b'** = Me; **c'** = cicloesile

i: R = H : BuLi, CO₂, LDA, I₂, THF, -70°C; R = Me : BuLi, I₂, Et₂O, riflusso.

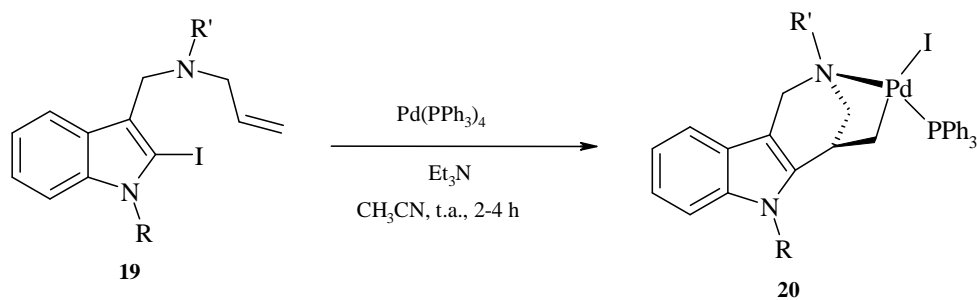
ii: **2**, CH₂O_(aq) 37%, AcOH 60%

Operativamente, la reazione di Mannich è stata effettuata scaldando a riflusso il substrato indolico con un'allilammina in presenza di formaldeide acquosa al 37% ed acido acetico acquoso al 60%.

La iodurazione è stata effettuata in condizioni molto diverse a partire dall'indolo, dall'*N*-metilindolo o dai 3-amminometilindoli **18**. In tutti i casi è necessario deprotonare con una base forte e trattare con iodio molecolare. Le modalità operative dipendono dal tipo di substrato indolico e, in particolare, dalla posizione 1. Se è presente un metile, la deprotonazione selettiva in posizione 2 viene effettuata con BuLi;¹⁴ in mancanza di sostituenti, sono state impiegate le condizioni di Bergman,¹⁵ che prevedono un equivalente di BuLi e trattamento con CO₂ con lo scopo di generare *in situ* un gruppo protettivo per l'atomo di azoto. Il trattamento con un equivalente di LDA permette la deprotonazione in posizione 2, favorendo lo *step* successivo di iodurazione con ripristino dell'atomo di idrogeno all'azoto.

I composti **19**, per trattamento con una quantità stechiometrica di Pd(PPh₃)₄ in presenza di trietilammina in acetonitrile a temperatura ambiente, hanno permesso di isolare e caratterizzare i complessi di σ -alchilpalladio **20**, individuati dall'analisi degli spettri NMR al protone e al carbonio (Schema 8).

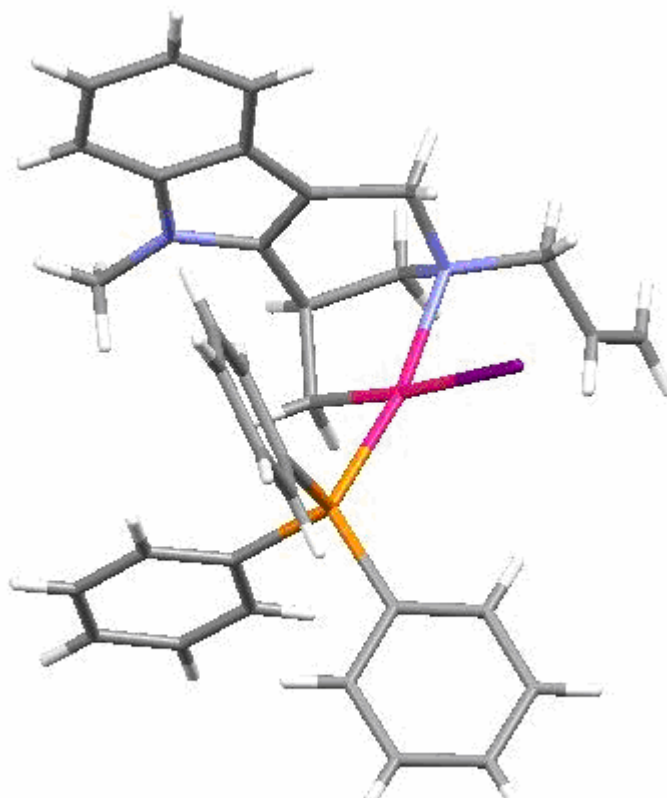
Schema 8



R = **a** = H; **b** = Me
 R' = **a'** = allile; **b'** = Me; **c'** = cicloesile

La conferma della struttura e la prevista regioselettività delle reazioni di funzionalizzazione dei substrati indolici è stata confermata tramite analisi diffrattometrica ai raggi X, effettuata sui cristalli del complesso **20ba'** (Figura 17).

Figura 17



ii) Impiego dei complessi quali catalizzatori di reazioni promosse da palladio

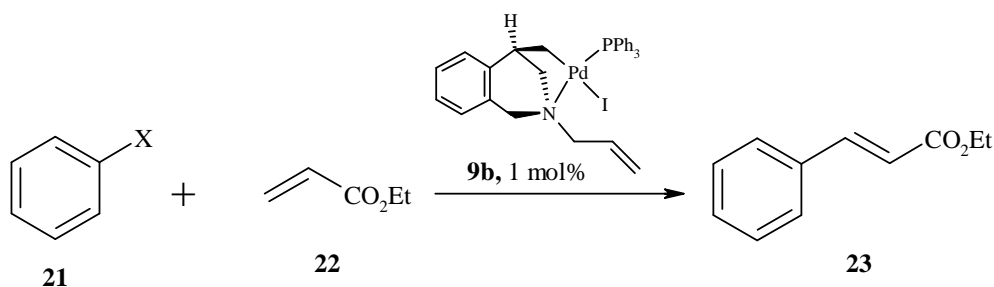
A questo punto del lavoro, i complessi di σ -alchilpalladio **9** e **20** sono stati testati quali catalizzatori in processi promossi da palladio, in particolare in reazioni di Heck, Suzuki e Stille.

La potenziale attività catalitica è stata inizialmente studiata in reazioni di Heck impiegando gli alogenuri arilici **21** e l'acrilato di etile **22** in tre tipologie classiche di condizioni (Schema 9):

- Et₃N in acetonitrile;
- Et₃N in DMF;
- AcONa come base e Bu₄NCl come additivo in DMF.

Inizialmente, è stato utilizzato il catalizzatore **9b** con differenti alogenuri arilici per valutarne il grado di efficacia in funzione del gruppo uscente. Come riportato in Tabella 3 la reazione con lo iodobenzene ha dato risultati positivi operando in condizioni differenti; la conversione del bromobenzene nel cinnamato di etile **23** è stata efficace se attivata con le microonde, dal momento che il riscaldamento tradizionale ha dato rese più basse; in nessuna condizione il complesso **9b** è stato in grado di promuovere la reazione con il clorobenzene.

Schema 9



X = **a** = I; **b** = Br; **c** = Cl

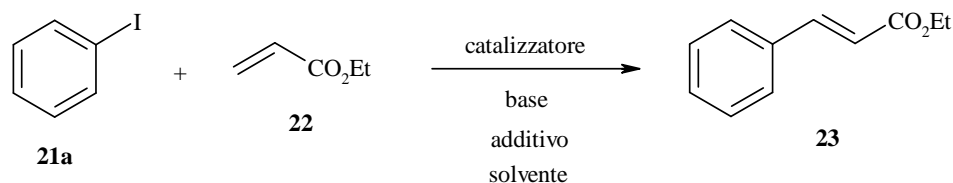
- Et₃N (1 equivalente), CH₃CN
- Et₃N (1 equivalente), DMF
- AcONa (1 equivalente), Bu₄NCl (1 equivalente), DMF

Tabella 3

Entry	Alogeno derivato	Condizioni	Riscaldamento (°C)	Tempo (h)	Resa (%)
1	21a	<i>i</i>	termico (riflusso)	48	67
2	21a	<i>ii</i>	termico (120)	2	76
3	21a	<i>iii</i>	termico (100)	24	63
4	21b	<i>ii</i>	termico (120)	48	25
5	21b	<i>iii</i>	termico (100)	48	--
6	21b	<i>iii</i>	MW 15-20 W (170), 3.0 bar	1	50
7	21c	<i>ii</i>	MW 15-20 W (170), 3.0 bar	2	--
8	21c	<i>iii</i>	termico (100)	48	--
9	21c	<i>iii</i>	MW 15-20 W (170), 3.0 bar	1	--

Valutata l'efficacia dell'attività catalitica, è stato ottimizzato l'impiego dei vari fattori che entrano in gioco, riconsiderando la reazione con lo iodobenzene. I risultati delle prove effettuate sono riepilogate in Tabella 4.

Tabella 4



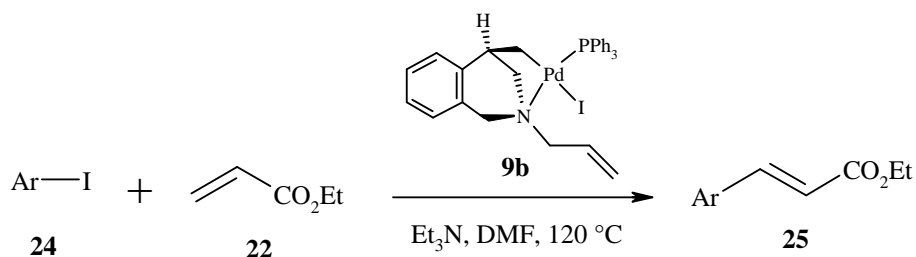
Entry	Cataliz (% mol)	Solvente	Base	Additivo	Tempo (h)	Riscaldamento (°C)	Resa (%)
1	9b (1)	CH ₃ CN	Et ₃ N	–	48	termico riflusso	67
2	9b (1)	DMF	Et ₃ N	–	2	termico 120	76
3	9b (1)	DMF	AcONa	Bu ₄ NCl	24	termico 100	63
10	9b (10 ⁻¹)	DMF	AcONa	Bu ₄ NCl	2	termico 100	63
11	9b (1)	CH ₃ CN	AcONa	Bu ₄ NCl	2	termico riflusso	73
12	9b (1)	CH ₃ CN	AcONa	–	24	termico riflusso	--
13	9b (10 ⁻¹)	CH ₃ CN	AcONa	Bu ₄ NCl	2	termico riflusso	71
14	20ba' (10 ⁻¹)	CH ₃ CN	AcONa	Bu ₄ NCl	2	termico riflusso	61
15	9b (10 ⁻²)	DMF	Et ₃ N	–	2	termico 120	98
16	9b (10 ⁻³)	DMF	Et ₃ N	–	24	termico 120	98
17	9b (10 ⁻⁴)	DMF	Et ₃ N	–	24	termico 120	12

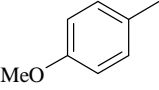
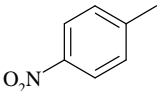
Dall'analisi delle prove effettuate emergono alcune considerazioni:

- risulta più conveniente l'impiego di Et₃N in quanto, operando con AcONa come base, è indispensabile la presenza di Bu₄NCl.
- Le condizioni di *entry* 2 sono risultate le migliori. Su di esse è stata quindi effettuata una serie di prove (*entries* 15-17) da cui è emerso che l'impiego di quantità inferiori di catalizzatore comporta rese più elevate, anche se in tempi più lunghi. In effetti, utilizzando il complesso **9b** in rapporto 10⁻⁴ mol%, il *turnover number* è risultato 120.000.
- Il processo può essere promosso anche dai complessi a struttura indolica **20**.

A questo punto, è stato esteso l'impiego del complesso **9b**, nelle condizioni della *entry* 16, a reazioni con altri ioduri arilici (Tabella 5). La reattività dei composti **24** si è rivelata indipendente dalle proprietà elettroniche dei sostituenti.

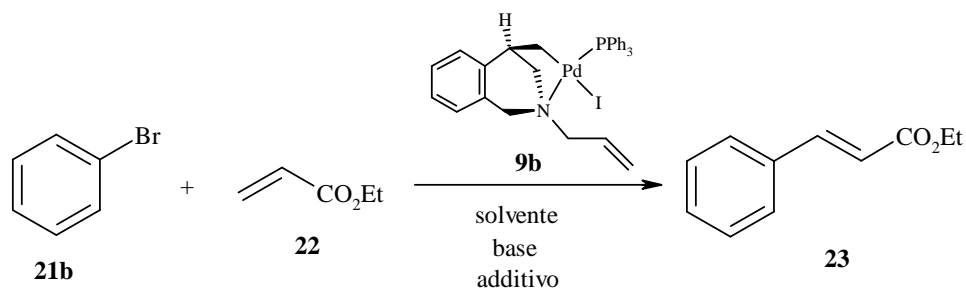
Tabella 5



Entry	Ar	Tempo (h)	Resa (%)
16	Ph	24	98
18		20	72
19		20	74

Come per lo iodobenzene, anche il bromobenzene è stato sottoposto ad una serie di prove mirate a migliorare le condizioni (Tabella 6).

Tabella 6

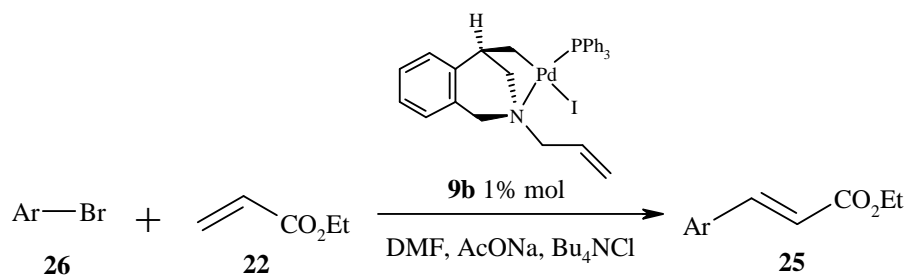


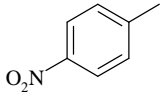




Entry	Cataliz. (%)	Solvente	Base	Additivo	Tempo (h)	Riscaldamento (°C)	Resa (%)
4	1	DMF	Et ₃ N		48	Termico (120)	25
5	1	DMF	AcONa	Bu ₄ NCl	24	Termico (100)	–
6	1	DMF	AcONa	Bu ₄ NCl	1	MW 15-20 W (170), 3.0 bar	50
20	1	CH ₃ CN	AcONa	Bu ₄ NCl	24	Termico (100)	–
21	1	DMF	Et ₃ N		1	MW 15-20 W (170), 3.0 bar	27
22	10 ⁻³	DMF	Et ₃ N		48	Termico (120)	< 5
23	10 ⁻³	DMF	Et ₃ N		4	MW 15-20 W (170), 3.0 bar	< 5

Dai risultati riepilogati in Tabella 6 emerge che operando con AcONa e Bu₄NCl in DMF è indispensabile l'attivazione alle microonde, mentre con Et₃N in DMF è ininfluenza la tecnica di riscaldamento. In ogni caso è essenziale lavorare con il catalizzatore ad una concentrazione dell'1%.

In Tabella 7 sono riportati i risultati ottenuti impiegando altri bromuri arilici nella reazione con l'acrilato di etile, alcuni dei quali di natura eteroaromatica.

Tabella 7

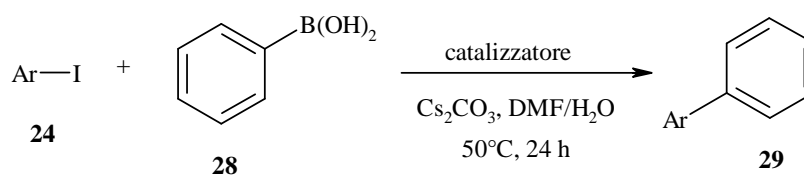


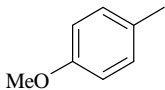
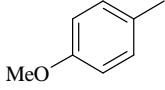
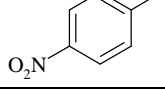
Entry	Ar	Tempo (h)	Riscaldamento (°C)	Resa (%)
6	Ph	1	irraggiamento MW 170, 3.0 bar	50
24		18	termico 100	96
25		1	irraggiamento MW 170, 3.0 bar	87
26		1	irraggiamento MW 170, 3.0 bar	15
27		96	termico 100	--
28		1	irraggiamento MW 170, 3.0 bar	96

L'andamento della reazione è molto variabile e dipende fortemente dal substrato.

A questo punto, è stata studiata l'efficacia dei complessi **9** e **20** in reazioni di Suzuki impiegando gli ioduri arilici **24** e l'acido fenilboronico **28** in DMF/H₂O, in presenza di Cs₂CO₃ (Tabella 8). Entrambi hanno evidenziato attività catalitica promuovendo il processo di cross-coupling tramite riscaldamento tradizionale a 50°C.

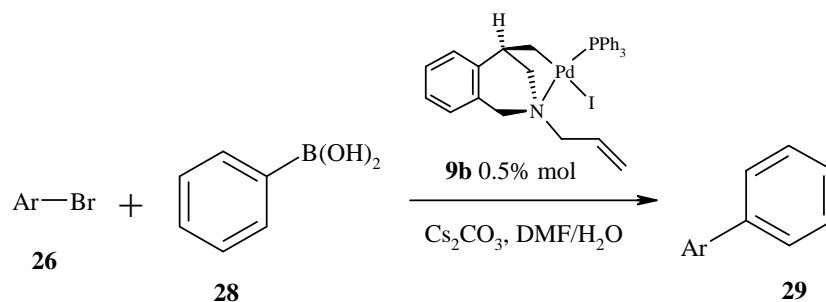
Tabella 8



Entry	Cataliz. (% mol)	Ar	Resa (%)
29	9b (5)		66
30	20ba' (1)		60
31	20ba' (1)		78

Anche nel caso delle reazioni di Suzuki i bromuri arilici sono risultati meno reattivi degli ioduri. Al contrario delle reazioni di Heck, l'attivazione tramite microonde non ha prodotto un decorso migliore rispetto al riscaldamento termico (Tabella 9).

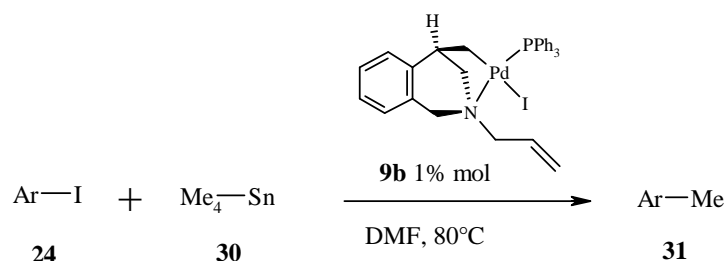
Tabella 9



Entry	Ar	Tempo (h)	Riscaldamento (°C)	Resa (%)
32		72	termico 100	35
33		72	termico 100	62
34		1	irraggiamento MW 170, 3.0 bar	18

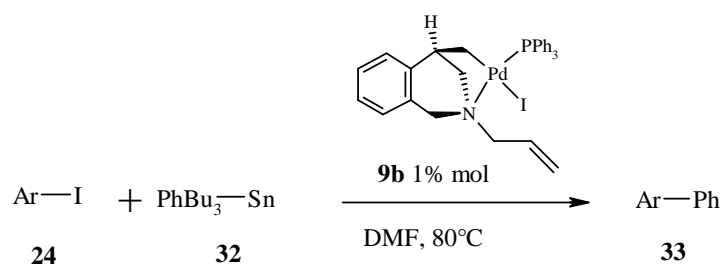
Infine, abbiamo studiato reazioni di Stille trattando gli ioduri arilici **24** con dei tetraalchilstannani, in particolare Me_4Sn **30** o PhBu_3Sn **32**, in DMF in presenza del complesso **9b** (Tabelle 10 e 11).

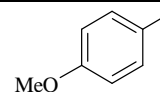
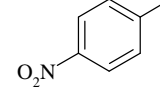
Tabella 10



Entry	Ar	Tempo (h)	Resa (%)
35		48	30
36		8	98

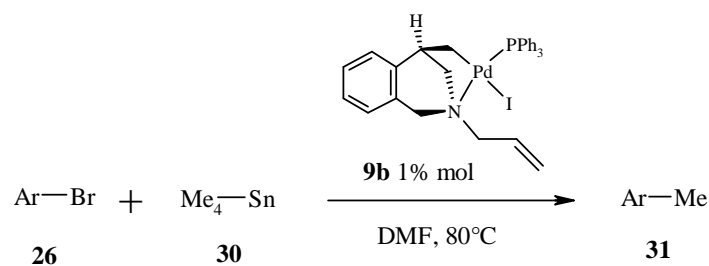
Tabella 11

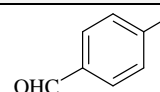


Entry	Ar	Tempo (h)	Resa (%)
37		24	59
38		3	99

Si può osservare che la reazione procede meglio se il sostituito sull'anello aromatico è elettron-attrattore, pertanto abbiamo deciso successivamente di prendere in considerazione bromuri aromatici elettronpoveri **26** (Tabella 12 e 13).

Tabella 12

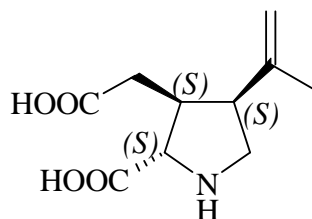


Entry	Ar	Tempo (h)	Resa (%)
39		48	33

B. Sintesi dell'acido kainico tramite un'alchilazione allilica intramolecolare palladio-catalizzata

L'acido (-)-kainico **34** è il capostipite della famiglia dei kainoidi, un'importante classe di amminoacidi naturali non-proteinogenici. Fu isolato per la prima volta nel 1953 dall'alga *Digenea simplex* da Takemoto.¹⁶ Oltre alle sue proprietà insetticide e vermifughe, ha dimostrato di possedere una forte attività neuroeccitatoria nel sistema nervoso centrale, dove agisce come analogo conformazionale del L-glutammato. Per questi motivi, ha trovato importanti applicazioni nello studio di malattie neurodegenerative¹⁷ come l'Alzheimer¹⁸, la corea di Huntington¹⁹ o l'epilessia.²⁰

L'acido kainico è un acido bicarbossilico che presenta un nucleo pirrolidinico ed un frammento isopropilidenico. Possiede 3 centri stereogenici consecutivi C2, C3 e C4 dove i carboni C2 e C3 hanno stereochimica *trans* ed i carboni C3 e C4 stereochimica *cis*. L'attività biologica di questo isomero sembrerebbe dipendere dalla configurazione assoluta di questi 3 centri.

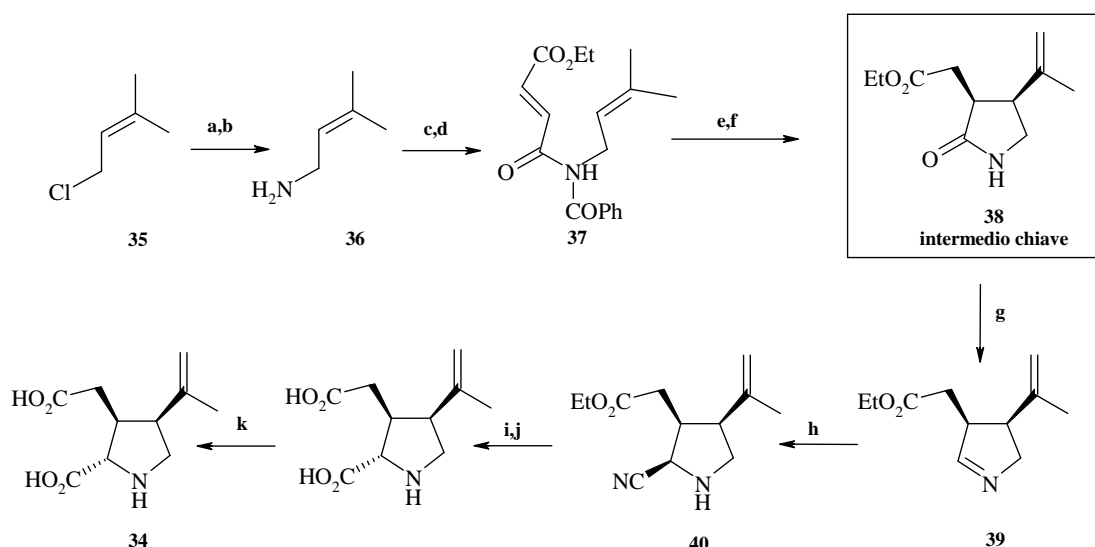


(-)-acido kainico

34

Dalla prima sintesi dell'acido kainico effettuata da Oppolzer²¹ nel 1982, sono state effettuate numerose sintesi, ma poche presentano un rapporto ragionevole tra il numero di stadi e la resa complessiva.^{22,23} Ganem *et al.* hanno effettuato una sintesi efficace dell'acido kainico in 12 passaggi, con una resa globale del 20% utilizzando una reazione ene enantioselectiva (Schema 9).²⁴

Schema 9



Condizioni: **a:** Ftalimmide; **b:** idrolisi; **c:** clorofumarato d'etile (ottenuto a partire dall'anidride maleica in presenza di SOCl_2 , 42%), Et_3N , etere, 0°C , 3 h, 78%; **d:** PhCOCl , setacci molecolari 4\AA , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 60°C , 76%; **e:** $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, difenil-bis-ossazolona, CH_2Cl_2 , t.a., 3 h, 72%; **f:** HCl 4N, EtOH , t.a., 2 h, 89%; **g:** Cp_2ZrHCl , THF, da -30°C a 15°C , 4 h; **h:** TMSCN , CH_2Cl_2 , 1 h, 75%; **i:** HCl 4N, CH_3OH , t.a., 24 h; **j:** KOH 1N, t.a., 20 h, 97%; **k:** (+)-efedrina, EtOH .

Il precursore di ciclizzazione **37** è ottenuto in 5 passaggi a partire dal 1-cloro-3-metilbut-2-ene **35**. Una reazione ene intramolecolare catalizzata dal $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ in presenza di difenil-bis-ossazolona come legante chirale permette l'ottenimento dell'intermedio chiave **38** che in 4 tappe conduce all'acido (-)-kainico **34** con un eccesso enantiomerico del 66%. L'intermedio è ridotto ad ammina dal reattivo di Schwartz (Cp_2ZrHCl). Il gruppo nitrile è introdotto poi sul C2 per addizione di TMSCN . L'idrolisi del gruppo nitrile, seguita da una saponificazione, conduce all'acido kainico.

Un ultimo step, sviluppato da Oppolzer, permette di ottenere l'acido (-)-kainico enantiomericamente puro tramite una risoluzione cinetica cristallizzando la miscela racemica con la (+)-efedrina, seguita da un trattamento acido su resina a scambio ionico e da una cristallizzazione in etanolo.²⁵

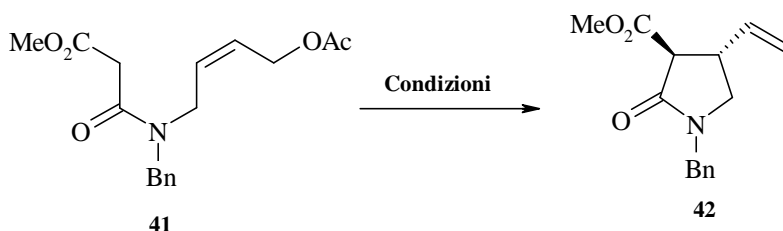
Il nostro interesse si è focalizzato sull'intermedio chiave **38** che abbiamo previsto di ottenere tramite una reazione di alchilazione allilica intramolecolare catalizzata da palladio(0). La sintesi dell'acido kainico che ci siamo proposti di realizzare sfrutta un lavoro effettuato nel laboratorio dell'Université Pierre et Marie

Curie sulla formazione di nuclei di tipo pirrolidin-2-onico **42** a partire da ammidi insature **41**.

Per realizzare delle reazioni di alchilazione allilica intramolecolare palladocatalizzate, sono stati sviluppati differenti sistemi come [BSA/AcOK/Pd₂(dba)₃/PPh₃/THF], [NaH/Pd(OAc)₂/dppe/DMF] o ancora [Ti(OiPr)₄/Pd₂(dba)₃/PPh₃/CH₂Cl₂] (Tabella 1), ma presentavano l'inconveniente di necessitare di un'attivazione termica affinché la reazione procedesse.²⁶

Sono quindi state messe a punto delle nuove condizioni di reazione più blande che utilizzano [KOH/[Pd(C₃H₅)Cl]₂/dppe] nel sistema bifasico CH₂Cl₂/H₂O in presenza di tetrabutylammonio bromuro (TBAB) come agente di trasferimento di fase (Tabella 14, entry 5).²⁷

Tabella 14

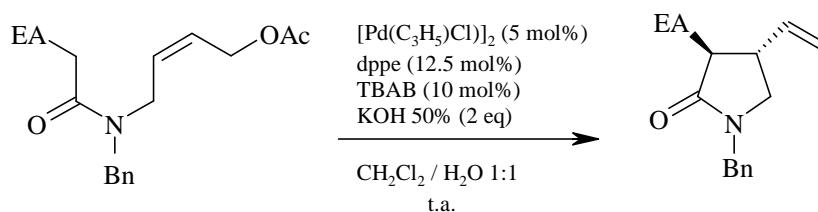


Entry	Condizioni	Solvente	T (°C)	Tempo (h)	Resa (%)
1	Pd ₂ (dba) ₃ 5 mol%, PPh ₃ 50 mol%, BSA 1.2 eq, AcOK 10 mol%	THF	riflusso	12	69
2	Pd ₂ (dba) ₃ 5 mol%, PPh ₃ 50 mol%, Ti(OiPr) ₄ 1.2 eq	CH ₂ Cl ₂	riflusso	12	75
3	Pd(OAc) ₂ 5 mol%, dppe 12.5 mol%, NaH 1.1 eq	DMF	90	2	75
4	Pd(OAc) ₂ 5 mol%, dppe 12.5 mol%, NaH 1.1 eq	DMF	t.a.	24	0
5	[Pd(C ₃ H ₅)Cl] ₂ 5 mol%, dppe 12.5 mol%, KOH 2 eq, TBAB 0.1 eq	CH ₂ Cl ₂ / H ₂ O	t.a.	2	90

Queste nuove condizioni permettono di realizzare efficacemente la ciclizzazione di differenti ammidi insature che possiedono un gruppo acetato in posizione allilica e come gruppo elettronattrattore il gruppo estere, EWG = COOMe,

nitrite, EWG = CN, chetone, EWG = COMe, solfone, EWG = SO₂Ph, solfossido, EWG = SOPh, o tioetere, EWG = SPh, (Tabella 15).

Tabella 15

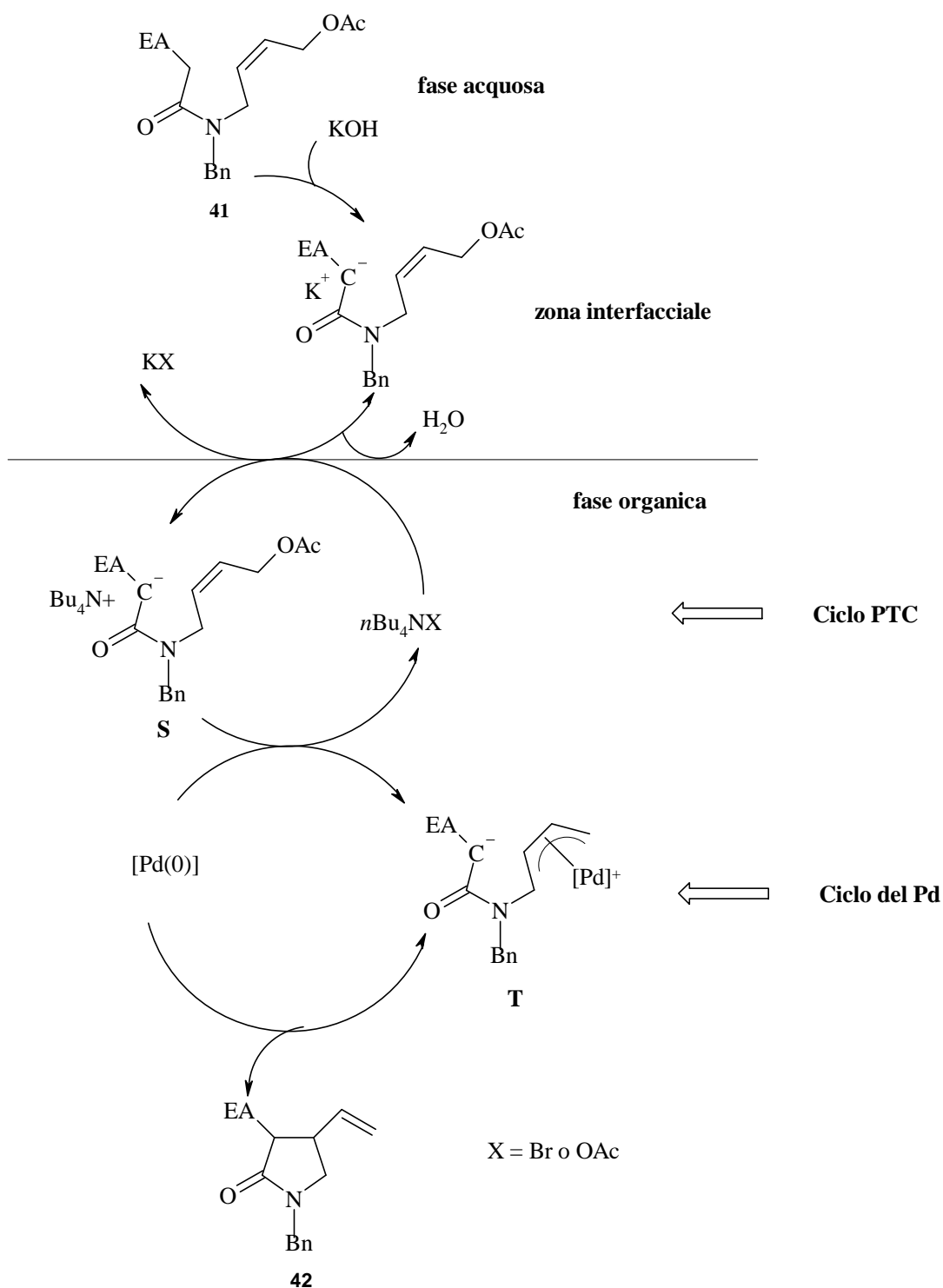


Entry	EA	Tempo (h)	Resa (%)
1	COOMe	2	90
2	CN	2	96
3	COMe	0.5	82
4	SPh	72	72
5	SO ₂ Ph	0.5	94
6	SOPh	2	94

E' da notare che la reazione ha luogo generalmente in meno di 2 ore e porta al prodotto di configurazione *trans*. Tuttavia l'uso del gruppo tioetere (Tabella 15, entry 4) necessita di un tempo di reazione più lungo.

Il meccanismo dell'alchilazione allica intramolecolare catalizzata dal palladio in condizioni bifasiche può essere riassunto nel seguente modo: la base KOH deprotona, in zona interfacciale, il carbonio in α al gruppo elettronattrattore del composto **41**.²⁸ Nella fase organica si forma successivamente un complesso π -allico di palladio(0) **T**, probabilmente zwitterionico, che va a subire un attacco nucleofilo intramolecolare da parte dell'enolato precedentemente formato per condurre ad una ciclizzazione di tipo 5-eso.

Schema 10

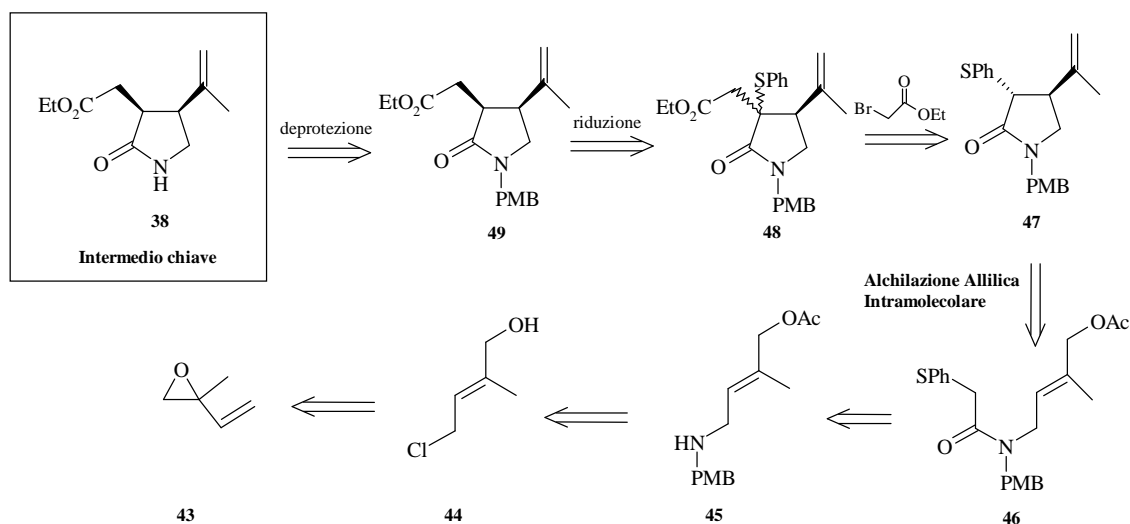


L'obiettivo è stato quello di realizzare una sintesi formale dell'acido (-)- kainico preparando l'intermedio chiave sintetizzato dal gruppo di B. Ganem attraverso una reazione di alchilazione allilica intramolecolare catalizzata da palladio(0).

Prima via di sintesi

Nello Schema 11 è descritta la retrosintesi dell'intermedio chiave di Ganem **38**.

Schema 11



L'intermedio chiave **38** può essere ottenuto dalla deprotezione del gruppo parametossibenzilamminico di **49**. Una riduzione, per esempio per via radicalica, condurrebbe al prodotto **49** a partire dal **48**, eliminando il gruppo tiofenile. Una funzionalizzazione del prodotto ciclizzato **47** utilizzando l'etil-2-bromoacetato permetterebbe di ottenere **48**. Un'alchilazione allilica intramolecolare catalizzata da palladio condurrebbe al prodotto ciclizzato **47** a partire dal precursore di ciclizzazione **46** che sarebbe a sua volta generato dalla reazione tra l'acido feniltioacetico e l'ammina allilica **45**. Quest'ultima sarebbe il risultato della condensazione della parametossibenzilammina con il (*E*)-4-cloro-2-metilbut-2-ene-1-olo **44**, ottenuto a partire dal 2-metil-2-vinil ossirano **43**.

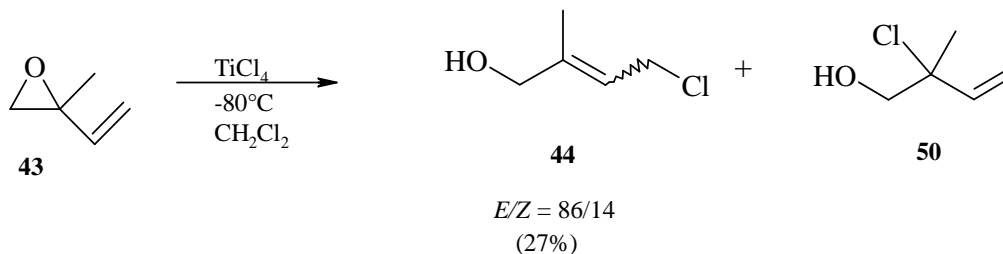
A. Sintesi del precursore di ciclizzazione:

Abbiamo in un primo tempo tentato di sintetizzare il precursore di ciclizzazione **46** utilizzando un primo stadio che permettesse di preparare il cloruro allilico **44** secondo la procedura descritta da F. Rohdich *ed al.*²⁹

Il 2-metil-2-vinil ossirano **43** in presenza di TiCl_4 a -80°C è stato convertito su scala delle millimoli nel 4-cloro-2-metilbut-2-ene-1-olo **44** sotto forma di 2 isomeri

(*E*) e (*Z*) (*E/Z*: 86/14, con una resa del 27%). Tuttavia, durante la reazione è stata osservata la formazione non desiderata del regioisomero **50** (Schema 12).

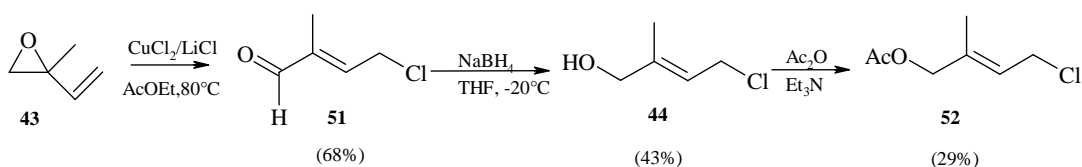
Schema 12



La trasposizione di questa reazione su più grandi quantità ha condotto al prodotto **44**, ma con una resa nettamente inferiore a quella ottenuta inizialmente. Infatti la resa è passata dal 27% a solamente il 9%.

Per ottenere unicamente il (*E*)-4-cloro-2-metilbut-2-ene-1-olo **44** ed in quantità sufficiente per il proseguimento della sintesi è stato provato un nuovo approccio. Il 2-metil-2-vinil ossirano **43** è stato convertito prima nel (*E*)-4-cloro-2-metilbut-2-ene-1-ale **51** in presenza di cloruro di rame (II) e di cloruro di litio a 80°C secondo la procedura descritta da F. Rohdich *et al.*²⁹, poi una riduzione con NaBH₄ e un'acilazione con anidride acetica hanno permesso di ottenere il prodotto **52** con una resa globale del 29% (Schema 13).

Schema 13

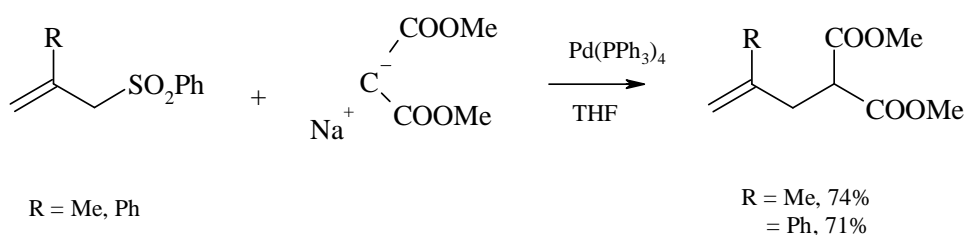


Le basse rese di formazione di **52** hanno spinto ad elaborare una nuova via di sintesi del precursore di ciclizzazione.

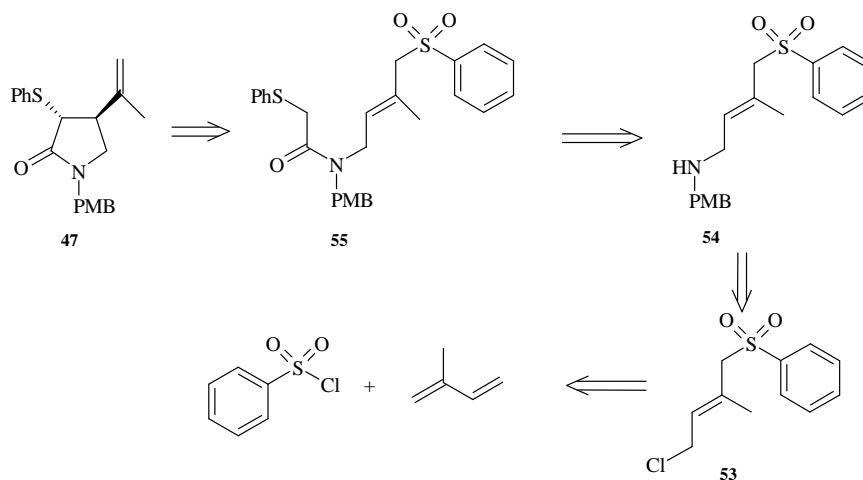
Seconda via di sintesi

Per preparare un substrato allilico sostituito in grado di formare un complesso π -allilico di palladio e facilmente accessibile in grande quantità, abbiamo pensato di sostituire il gruppo acetato in posizione allilica con un gruppo solfone, il quale può fungere da gruppo uscente durante l'alchilazione allilica intramolecolare.

Infatti, i lavori di Trost *ed al.*³⁰ hanno mostrato che il gruppo solfone è un buon gruppo uscente per la formazione di un complesso π -allilico di palladio(0). Gli autori hanno dato degli esempi di alchilazione allilica intermolecolare catalizzata da palladio(0) con nucleofili al carbonio su differenti solfoni allilici (Schema 14).

Schema 14

La sequenza retrosintetica per la nuova strategia di sintesi è descritta nello Schema 15.

Schema 15

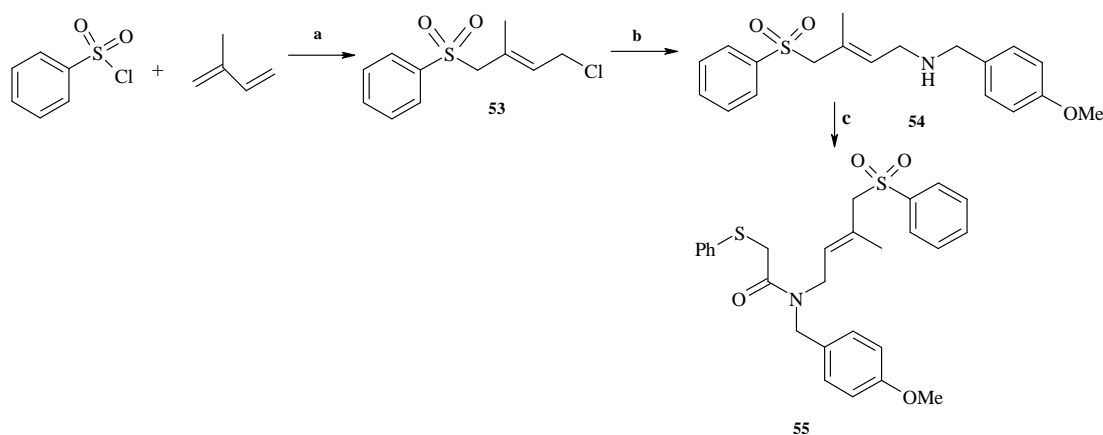
A. Sintesi del precursore di ciclizzazione:

Il solfene allilico **53** è stato preparato secondo la procedura descritta da S. Koo *et al.*³¹, per reazione del cloruro di solfonilbenzene con l'isoprene in presenza di cloruro di rame(I) e di trietilammonio cloruro in quantità catalitica in acetonitrile, ad una temperatura di 60°C. Malgrado la resa media del 61%, la reazione presenta il vantaggio di essere effettuabile su scala più grande: sono stati infatti ottenuti 10 grammi di prodotto puro **53** (Schema 16).

La parametossibenzilammina è stata poi condensata sul composto **53** in acetonitrile, tramite una sostituzione nucleofila. L'ammina allilica **54** è stata ottenuta con una resa del 80%.

La reazione di accoppiamento tra il prodotto amminico **54** e l'acido tiofenilacetico, in presenza di DCC e di DMAP, ha permesso di ottenere il precursore di ciclizzazione **55** con una resa del 47% (Schema 16)

Schema 16

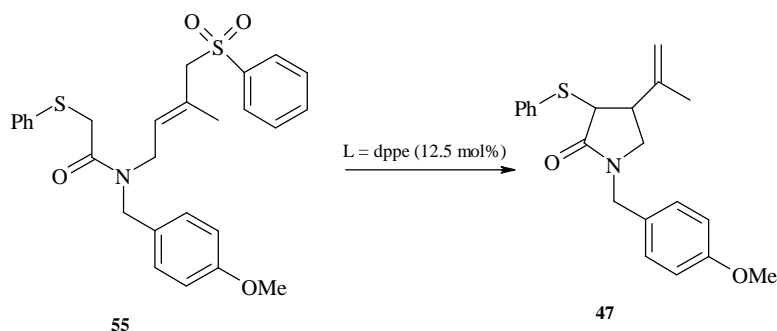


Condizioni: **a:** CuCl (5 mol%), Et_3NHCl (5 mol%), CH_3CN , 60°C, 1 notte, 61%; **b:** parametossibenzilammina, CH_3CN , refluxo, 3 h, 80%; **c:** $\text{PhSCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, DCC, DMAP, THF, 16 h, 47%.

B. Ciclizzazione:

La ciclizzazione tramite alchilazione allilica intramolecolare catalizzata da palladio è stata dunque testata nelle condizioni bifasiche. I risultati sono riportati in Tabella 16.

Tabella 16



Entry	Cataliz. (5 mol%)	Base	Additivo	Solvente	T (°C)	Tempo	Prodotto
1	[Pd(C ₃ H ₅)Cl] ₂	KOH 2 eq	TBAB 0.1 eq	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	t.a.	2 giorni	55
2	[Pd(C ₃ H ₅)Cl] ₂	KOH 10 eq	TBAB 0.1 eq	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	t.a.	4 giorni	55
3	[Pd(C ₃ H ₅)Cl] ₂	KOH 10 eq	TBAB 0.1 eq	Toluene/H ₂ O	t.a. 75°C	1 ora 45min	55
4	Pd(OAc) ₂	NaH 1 eq	–	DMF	80°C	1 notte	Degradazione

Dalle prove effettuate abbiamo visto che:

- la ciclizzazione nelle condizioni bifasiche utilizzando il sistema [KOH/[Pd(C₃H₅)Cl]₂/dppe] è fallita in quanto il prodotto di partenza è inalterato alla fine della reazione (*entry 1*);
- l'aggiunta di 10 equivalenti di KOH ed un tempo di reazione di 4 giorni non ha portato alcun miglioramento (*entry 2*);
- scaldando la reazione a 75°C in una miscela di toluene/H₂O per 45 min, il prodotto di partenza è stato nuovamente recuperato (*entry 3*);
- anche le condizioni [NaH/Pd(OAc)₂/dppe/DMF] a 80°C non hanno permesso di ottenere il prodotto ciclizzato e hanno condotto alla degradazione del precursore di ciclizzazione.

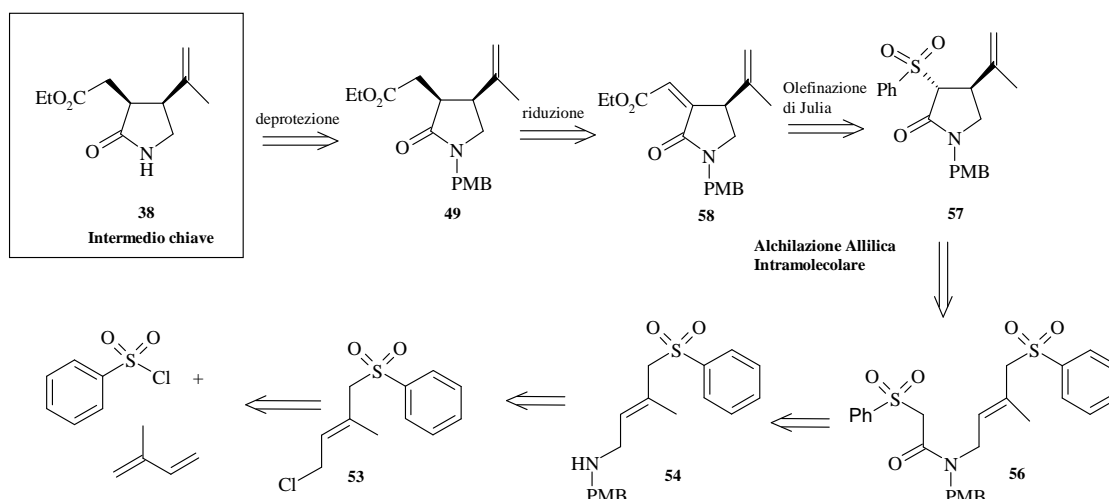
Visto che nessuna delle prove ha condotto al prodotto ciclizzato, abbiamo ipotizzato che la base KOH non fosse sufficiente per deprotonare l'idrogeno in α del gruppo tiofenile la cui pK_a è di circa 20. Abbiamo allora pensato di rendere

l'idrogeno più acido ossidando il gruppo tiofenile del precursore di ciclizzazione **55** a gruppo fenilsolfone. L'ossidazione del gruppo tioetere in solfone diminuirebbe infatti la pK_a di questo idrogeno che passerebbe di un valore di circa 20 a 12. Questa diminuzione di pK_a faciliterebbe la deprotonazione dell'idrogeno e renderebbe più facile la ciclizzazione. L'uso del gruppo solfone ci permette di considerare una nuova via retrosintetica (Schema 17) per preparare l'intermedio chiave di Ganem.

Un'olefinazione di Julia³² permetterebbe di ottenere il prodotto **58** e la condensazione con gliossalato di etile eviterebbe inoltre l'eliminazione in presenza di un'amalgama di sodio.

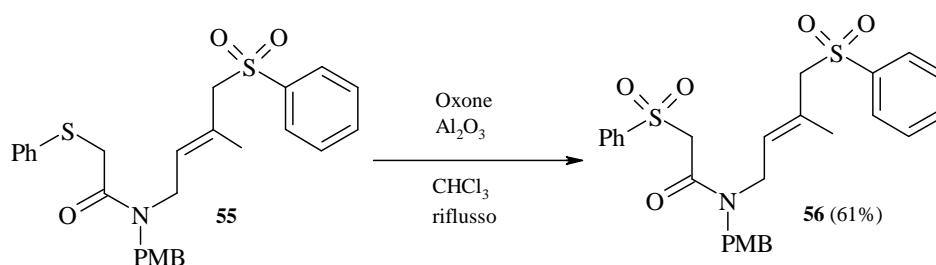
Infine, una riduzione selettiva del doppio legame trisostituito condurrebbe all'intermedio chiave **38**.

Schema 17



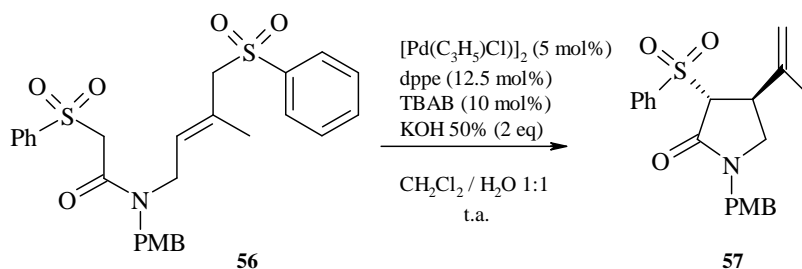
Il precursore di ciclizzazione **56**, che possiede il gruppo fenilsolfone come gruppo elettronattrattore, è ottenuto in un primo tempo a partire dal composto **55** usando l'Oxone® come agente ossidante, in presenza di allumina bagnata, con una resa del 61% secondo le condizioni descritte da R. P Greenhalgh (Schema 18).³³

Schema 18



La ciclizzazione è stata provata su questo nuovo precursore con [KOH/[Pd(C₃H₅)Cl]₂/dppe/TBAB] nel sistema bifasico e ha permesso di ottenere il prodotto ciclizzato **57** con un'eccellente resa del 91% (Schema 19). Il prodotto ciclizzato è ottenuto sotto forma di un solo diastereoisomero, la cui configurazione *trans* è stata attribuita per analogia a risultati precedenti.

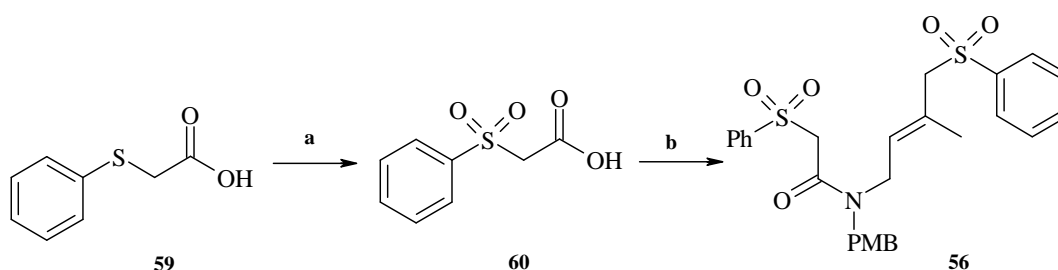
Schema 19



La via di accesso a questo nuovo precursore è stata modificata leggermente per ottenerlo in modo più convergente e se possibile con una migliore resa.

L'acido fenilsolfonilacetico **60**, ottenuto dall'ossidazione dell'acido feniltioacetico **59** secondo la procedura descritta da K. S. Webb,³⁴ è stato fatto reagire con il prodotto amminico **54** per condurre al precursore di ciclizzazione **56** con una resa superiore al 95% (Schema 20).

Schema 20

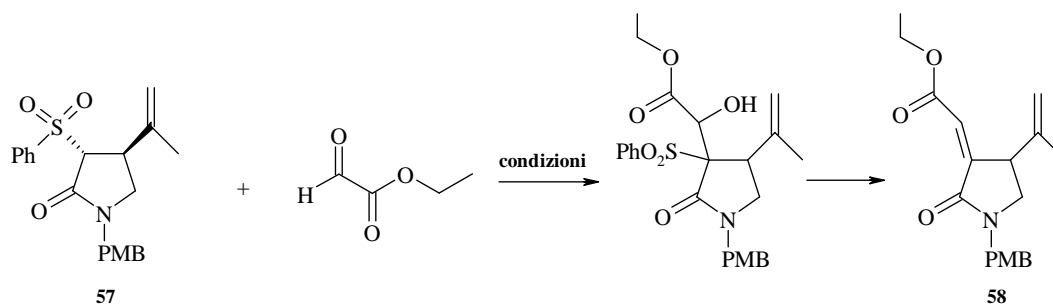


Condizioni: **a:** NaOH aq, NaHCO₃, Oxone[®], acetone, EDTA 10⁻⁴M, H₂O, 96%; **b:** **54**, DCC, DMAP, THF, 3 h, 95%.

Per introdurre il gruppo acido acetico sul carbonio C3 sono state effettuate delle prove di olefinazione di Julia sul prodotto ciclizzato **57** utilizzando il gliossalato di etile.

Purtroppo, nessuna prova ha permesso di ottenere il prodotto desiderato.

Tabella 17



Entry	Base	Additivo	Solvente	Tempo	T (°C)	Prodotto
1	Cs ₂ CO ₃ 2 eq	–	Toluene	2 giorni	50°C	57
2	NaH 0.8 eq	–	THF	1 notte	50°C	57
3	NaH 1.5 eq	–	THF	1 notte	riflusso	57
4	LDA 1.5 eq	HMPA 5 eq	THF	1 notte	riflusso	57

Dalla Tabella 17 si nota che :

- né l'impiego di Cs₂CO₃, né di NaH come base, scaldando a 50°C, ha permesso di introdurre il gliossalato di etile (*entry 1 e 2*);
- l'aumento della quantità di base NaH (1.5 eq) e della temperatura (riscaldamento a riflusso) non ha portato nessuno miglioramento: il prodotto di partenza è sempre presente alla fine della reazione (*entry 3*);
- l'uso di LDA come base, in presenza di HMPA, in THF a riflusso non ha reso possibile la condensazione dell'aldeide (*entry 4*).

Una prova supplementare realizzata con un'aldeide più semplice, il pentanale, in presenza di NaH (1.5 eq) in THF a temperatura ambiente, ha anch'essa portato al recupero del prodotto di partenza. Abbiamo dunque ipotizzato che l'ingombro sterico a livello del prodotto ciclizzato impedisce l'approccio dell'aldeide sull'anione del sulfone. Difatti, la deprotonazione del nostro substrato da parte di NaH ha luogo poiché a livello sperimentale è stata osservata liberazione di idrogeno.

Visto che la condensazione non ha prodotto alcun risultato, ci siamo orientati verso una nuova via di sintesi del prodotto ciclizzato per poter poi introdurre l'aldeide.

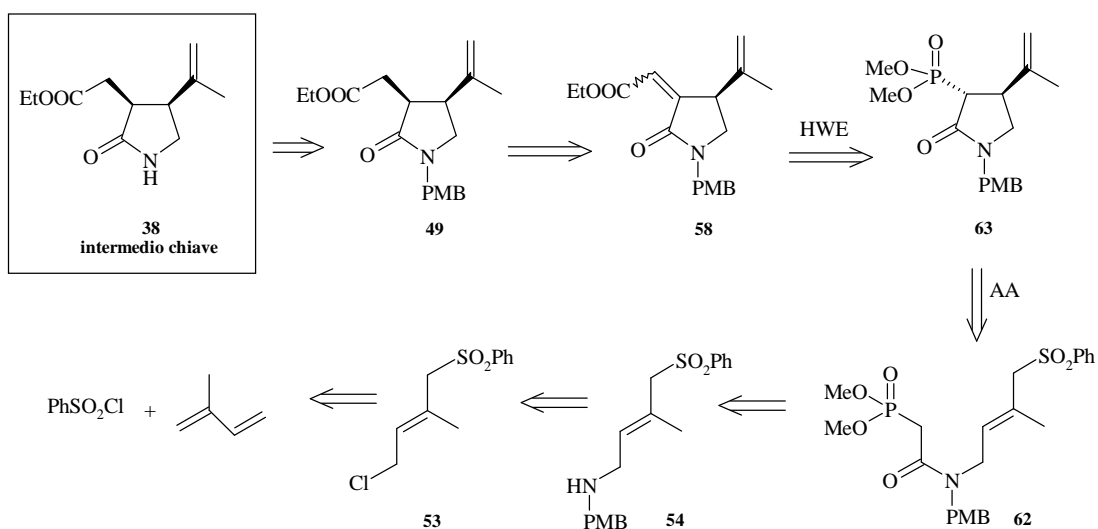
Terza via di sintesi

Per risolvere il problema dell'olefinazione, abbiamo deciso di utilizzare una reazione di Horner-Wadsworth-Emmons³⁵ al posto del metodo di Julia. La sintesi del prodotto ciclizzato è stata modificata in modo da utilizzare dunque un fosfonato come gruppo attivante per la ciclizzazione. Questo permetterebbe di realizzare poi la reazione di Horner-Wadsworth-Emmons desiderata.

Bisogna sottolineare tuttavia che la pK_a dell'idrogeno in α del gruppo fosfonato è stimata a 18. Questa debole acidità potrebbe dare dei problemi di deprotonazione con la KOH acquosa durante la ciclizzazione nel mezzo bifasico.

Lo Schema 21 descrive la nuova strategia retrosintetica.

Schema 21

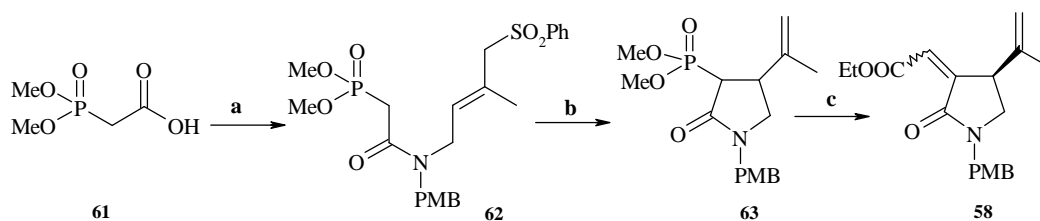


A. Sintesi del precursore di ciclizzazione

L'accoppiamento tra l'acido 2-dimetossifosfinil-acetico **61** e l'ammina **54** in presenza di DCC e di DMAP ha condotto al precursore di ciclizzazione **62**. L'alchilazione allilica intramolecolare è stata poi realizzata col sistema $[\text{KOH}/[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2/\text{dppe}/\text{TBAB}]$ nelle condizioni bifasiche e ha permesso di ottenere il prodotto ciclizzato **63** dopo 16 ore a temperatura ambiente. Il pirrolidone **63** è stato ottenuto con resa quantitativa e un rapporto diastereoisomerico *trans/cis* maggiore di 95/5. La reazione di Horner-Wadsworth-Emmons tra il fosfonato ed il gliossalato di etile, in presenza di NaH come base, ha condotto alla formazione del

pirrolidone 3-alciliden insaturo **58** con una resa del 54% sotto forma di una miscela $E/Z = 1/1$, separabile tramite cromatografia flash (Schema 22).

Schema 22

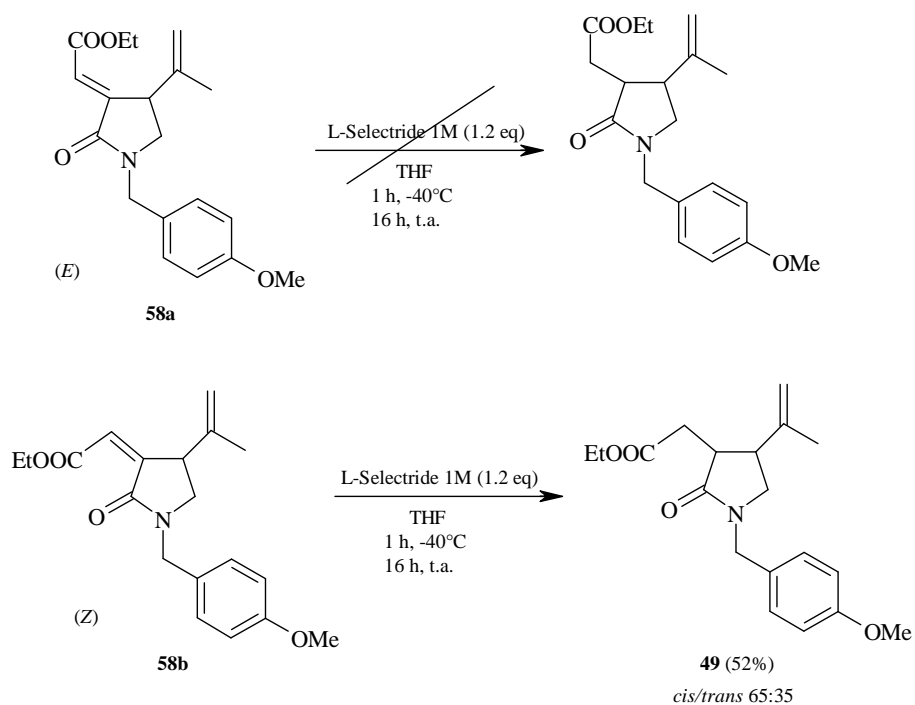


Condizioni: a: **61**, DCC, DMAP, THF, 2 giorni, 98%; b: $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$, dppe, TBAB, KOH aq, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, 16 h, 99%; c: NaH, gliossalato d'etile, 1 h, 54%.

La riduzione del doppio legame coniugato è stata poi provata su ciascun isomero, separatamente.

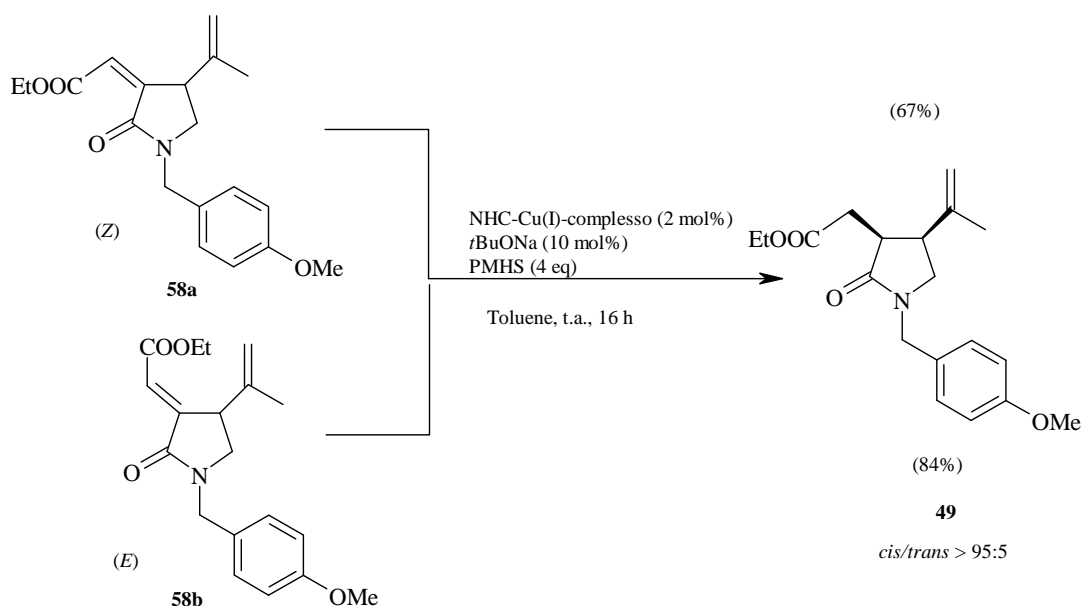
L'uso della L-Selectride³⁶ è stato piuttosto deludente (Schema 23), portando ad una completa degradazione del materiale di partenza nel caso dell'isomero *E* **58a**, ed ad una moderata resa del 52% del prodotto desiderato **49** con l'isomero *Z* **58b**, ma con una scarsa diastereolettività *cis/trans* di 65:35.

Schema 23



Anche complessi carbenici *N*-eterociclici di Cu(I) sono noti compiere addizioni coniugate di idruri su olefine elettronpovere.³⁷ Così, il trattamento degli isomeri con 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilidene (IPr)-CuCl e *t*BuONa catalitici ed un eccesso di poli(metilidrossilossano) (PMHS) come fonte di idruro produce il *cis*-pirrolidone **49** come unico prodotto (Schema 16). La resa è stata del 84% con l'isomero *E* e del 67% con l'isomero *Z*. Un risultato simile è stato ottenuto partendo da una miscela equimolare di *E/Z*, con una resa del 72%.

Schema 24



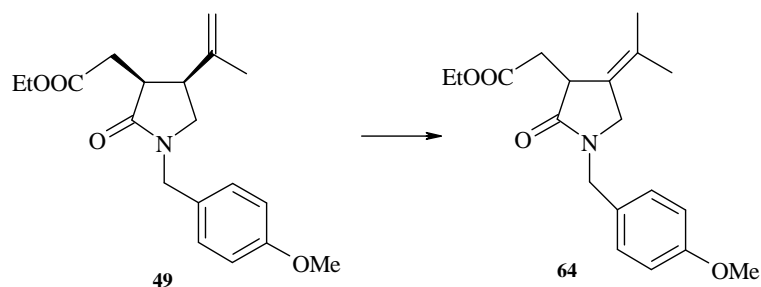
L'ultimo passaggio è stata la deprotezione del gruppo PMB. Le condizioni impiegate sono riassunte in Tabella 18.

Tabella 18

Reagente	Eq.	Solvente	Condizioni	Prodotto
p-TsOH	4	Toluene	Riflusso, 2 h	64
DDQ	1	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O 18:1	t.a., 20 h	–
(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆	4	MeOH	1 h a 0°C, 16 h a t.a.	38

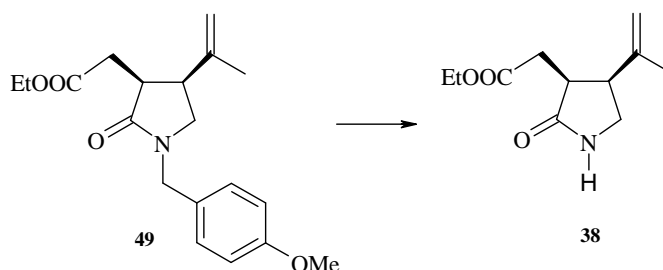
L'uso dell'acido di *p*-toluensolfonico ha provocato un'isomerizzazione del materiale di partenza con formazione del composto **64** (Schema 25).

Schema 25



Usando la DDQ non abbiamo ottenuto alcuna reazione, mentre il trattamento con il CAN in metanolo ha portato alla formazione dell'intermedio di Ganem **38**, i cui dati spettroscopici sono in accordo con quelli riportati in letteratura (Schema 26).²⁴

Schema 26



Da questo punto, seguendo la sintesi di Ganem, è possibile ottenere l'acido kainico in 4 passaggi con una resa del 73%. Inoltre, i due enantiomeri possono essere separati tramite una risoluzione cinetica con (+)-efedrina, in accordo con il protocollo di Oppolzer.²⁵

SECONDA PARTE

PROCESSI DI CICLIZZAZIONE MEDIATI DA COMPLESSI DI PALLADIO(II)

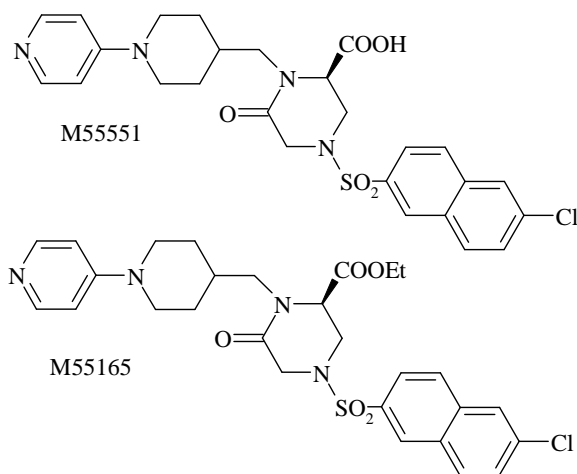
A. Ciclizzazione di allilammidi di α -amminoacidi per la sintesi di sistemi azotati otticamente attivi

Gli α -amminoacidi naturali occupano un ruolo fondamentale sia a livello biologico che in sintesi organica, dove vengono usati come building blocks in diverse tipologie di reazioni. Il loro interesse è dovuto, innanzitutto, al fatto che sono fonte di chiralità, inoltre possiedono un gruppo amminico e uno carbossilico che possono essere facilmente funzionalizzati e per di più sono disponibili ad un costo relativamente ridotto.

Questi composti sono stati impiegati come materiali di partenza per accedere a prodotti otticamente attivi a struttura eterociclica azotata, ottenuti tramite eterociclizzazioni, il cui passaggio chiave prevede la formazione di un legame C-N intramolecolare, sfruttando la nucleofilicità del gruppo amminico *N*-Boc-protetto dell' α -amminoacido. Il centro elettrofilo è inserito in una catena insatura ottenuta funzionalizzando il gruppo carbossilico come ammido terziaria.

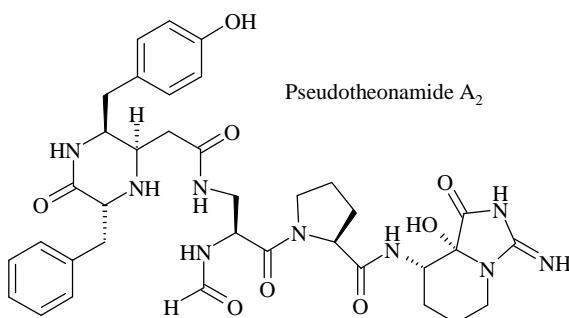
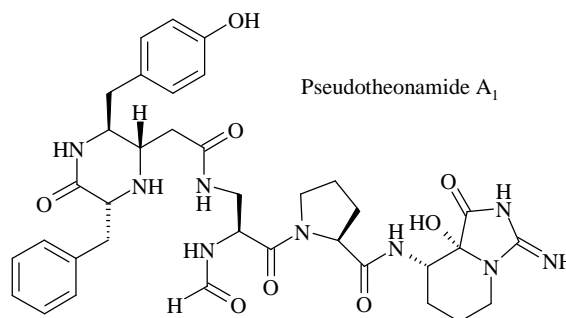
L'obiettivo del lavoro è stato la messa a punto di una procedura sintetica per accedere a derivati piperazinonici variamente funzionalizzati.

Le piperazine e i piperazinoni sono strutture di notevole interesse biologico e farmacologico, infatti, sono presenti in composti dotati di attività antimicotica,³⁸ antidepressiva,³⁹ antiemicrania,⁴⁰ antitrombotica,⁴¹ antistaminica,⁴² antiaggregante⁴³ e nootropica.⁴⁴

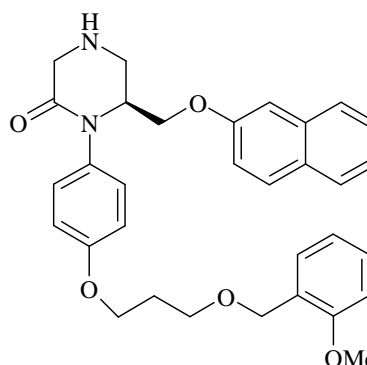


Attività anticoagulante
e antitrombotica

Inibitori dell'attività
della serina proteasi



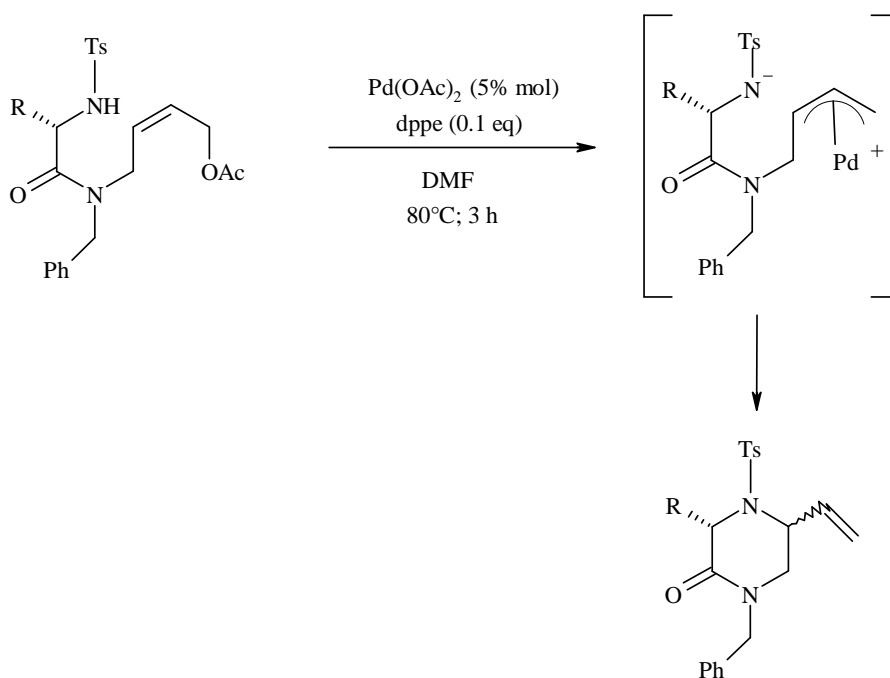
Inibitore dell'attività della renina



L'approccio individuato prevede uno step di ciclizzazione catalizzato da palladio e fornisce una valida alternativa ai due metodi già riportati in letteratura per la sintesi di composti a struttura piperazinica, il cui passaggio chiave è promosso da questo metallo.⁴⁵ In entrambi i metodi, come substrati di partenza sono sempre utilizzate allilammidi di α -amminoacidi protetti all'azoto, recanti però sul carbonio terminale dell'allile un gruppo uscente.

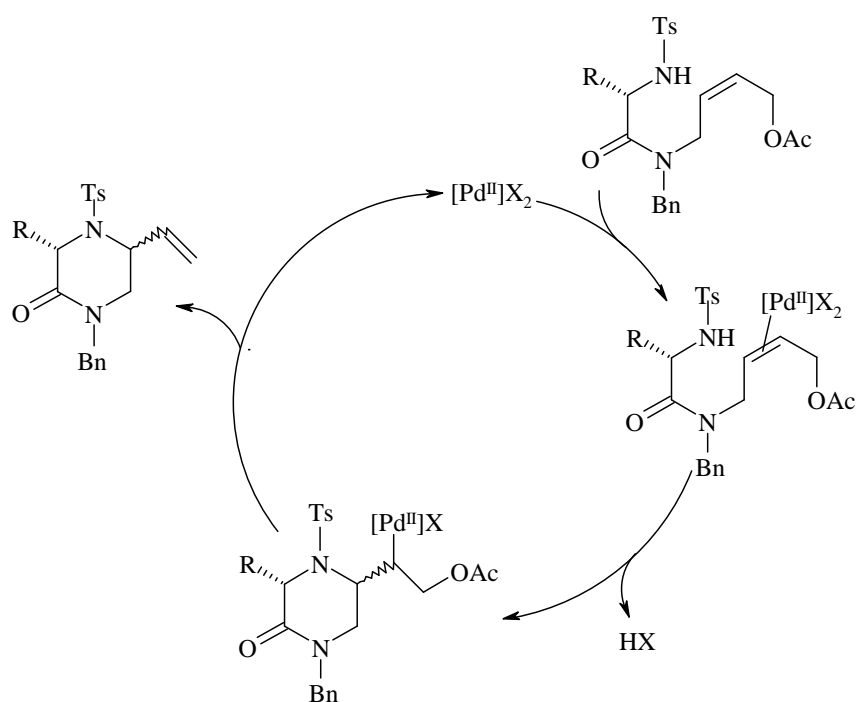
In un caso, la reazione procede via Pd(0) con formazione di un complesso π -allilico (Schema 27).^{45a}

Schema 27



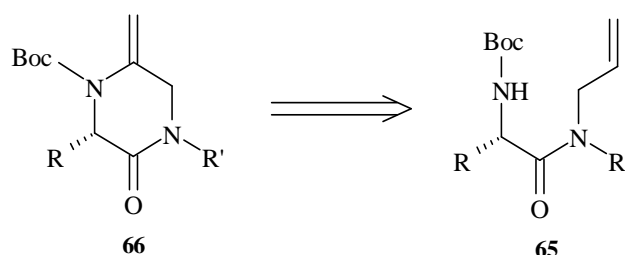
Nel secondo caso riportato in letteratura, il processo richiede la specie Pd(II) ed il gruppo uscente fa sì che il palladio venga eliminato dal complesso di σ -alchilpalladio nello stato di ossidazione (II), ovvero in una situazione adatta per ricominciare il ciclo catalitico (Schema 28).^{45b}

Schema 28



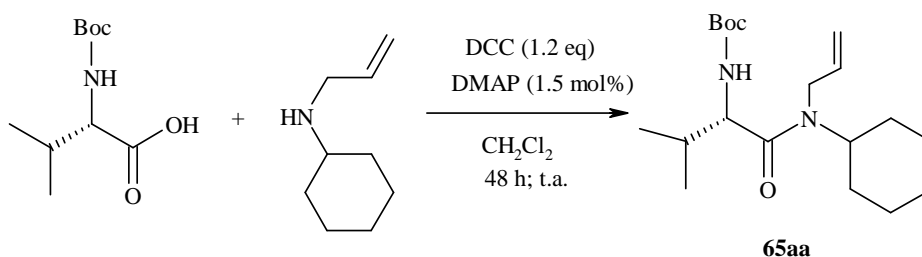
Nell'approccio da noi individuato, abbiamo pensato di agire sulle semplici allilammidi di α -amminoacidi *N*-Boc-protetti **65**, studiando delle condizioni che permettessero la formazione del legame C-N intramolecolare intervenendo direttamente sul legame C-H non attivato dell'olefina (Schema 29).

Schema 29



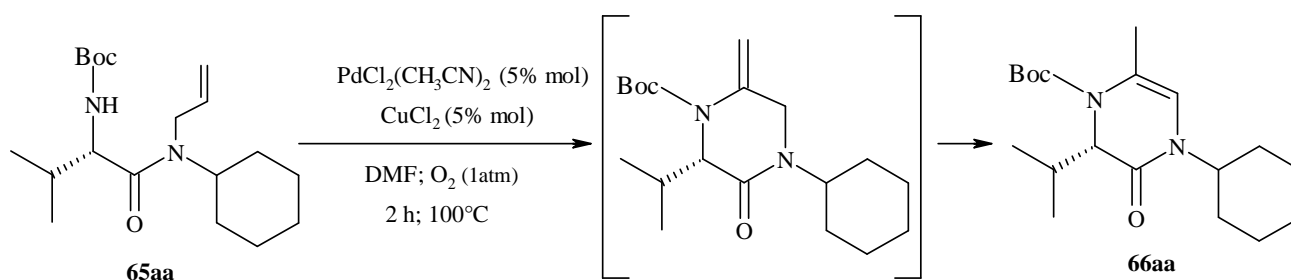
Come primo termine è stata testata la reattività della cicloesilallilammide della *N*-Boc-valina **65aa**, preparata tramite una condensazione dell'amminoacido *N*-Boc protetto con la *N*-allilcicloesilammina, che è commercialmente disponibile. Il processo è stato effettuato in presenza di DCC e catalizzato da DMAP (Schema 30).

Schema 30



Abbiamo quindi ottenuto la ciclizzazione del substrato **65aa**, ma è da notare che il composto isolato deriva dall'isomerizzazione del prodotto primario della reazione, in cui si è verificato lo shift del doppio legame all'interno del ciclo, con conseguente formazione di un 3,4-didro-2-pirazinone. L'obiettivo è stato raggiunto impiegando $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ catalitico in presenza di CuCl_2 come co-catalizzatore, in atmosfera di ossigeno come ossidante e in DMF come solvente (Schema 31).

Schema 31



Queste sono le condizioni ottimali per avere la ciclizzazione e sono state ricavate da una serie di prove riportate nella Tabella 19.

Tabella 19

Condizioni	Solvente	Prodotto	Resa
$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 5 mol%, CuCl_2 5 mol%, O_2 , 100°C , 2 h	DMF	66	82%
$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 10 mol%, CuCl_2 1 eq, N_2 , 100°C , 2 h	DMF	66	5%
$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 5 mol%, CuCl_2 5 mol%, aria, 100°C , 2 h	DMF	66	62%
CuCl_2 5 mol%, O_2 , 100°C , 2 h	DMF	N.R.	-
$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 5 mol%, CuCl_2 5 mol%, O_2 , 80°C , 2 h	CH_3CN	N.R.	-
$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 5 mol%, CuCl_2 5 mol%, O_2 , 100°C , 4 h	DMSO	66	2%
$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 5 mol%, O_2 , 100°C , 2 h	DMF	N.R.	
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 5 mol%, Na_2CO_3 3 eq, Bu_4NCl 1 eq, BQ 1 eq, O_2 , 100°C , 24 h	DMF	N.R.	-
$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 5 mol%, Na_2CO_3 3 eq, Bu_4NCl 1 eq, BQ 1 eq, O_2 , 100°C , 24 h	DMF	N.R.	-
$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 5 mol%, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 5 mol%, O_2 , 100°C , 2 h	DMF	N.R.	-

Dalle prove effettuate si evince che:

- la presenza di ossigeno è risultata essenziale per la riuscita della reazione. Infatti, operando in atmosfera di azoto e con quantità stechiometrica di CuCl_2 , il prodotto è stato isolato con resa minima e con uno scarso grado di purezza;

- operando semplicemente in presenza di aria anziché in atmosfera di ossigeno, si forma il prodotto di ciclizzazione desiderato, anche se in rese leggermente inferiori;
- data la necessità del cloruro di rame in quantità catalitica, abbiamo provato ad effettuare la ciclizzazione in assenza di palladio per verificare che l'attività catalitica non fosse da imputare unicamente al sale di rame. Non si è però ottenuta alcuna conversione del substrato di partenza;
- utilizzando come solvente acetonitrile e dimetilsolfossido anziché dimetilformammide non si ottiene alcun prodotto;
- la reazione non ha avuto alcun esito positivo impiegando altri agenti ossidanti. Operando in presenza di benzochinone o, addirittura, di un altro sale di rame (II) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$ anziché CuCl_2) non si osserva alcuna reazione.

La metodica è stata quindi estesa utilizzando altri quattro L-amminoacidi *N*-Boc-protetti: alanina, valina, leucina, fenilglicina e fenilalanina ed altre *N*-alchilalilammine (Tabella 20 e 21).

Tabella 20

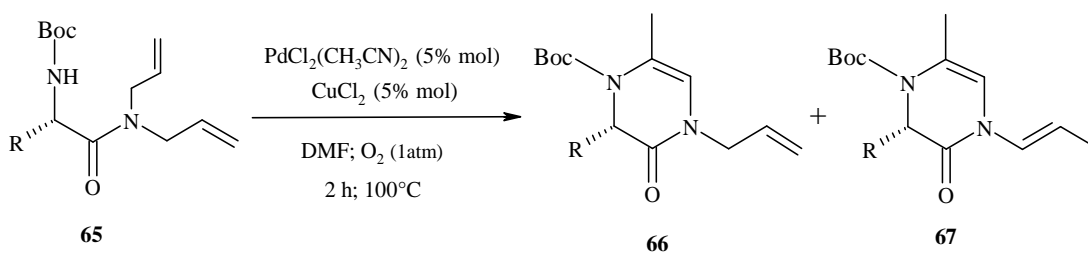
Ammidi	R	R'	Resa
65aa	<i>i</i> -Pr	cicloesile	47%
65ab	<i>i</i> -Pr	metile	56%
65ac	<i>i</i> -Pr	allile	76%
65ba	Me	cicloesile	60%
65bb	Me	metile	84%
65bc	Me	allile	46%
65ca	<i>i</i> -Bu	cicloesile	30%
65cb	<i>i</i> -Bu	metile	52%
65cc	<i>i</i> -Bu	allile	60%
65da	Ph	cicloesile	58%
65db	Ph	metile	98%
65dc	Ph	allile	97%
65ea	Bz	cicloesile	58%
65eb	Bz	metile	74%
65ec	Bz	allile	89%

Tabella 21

Prodotti	R	R'	Resa
66aa	Me	cicloesile	83%
66ab	Me	metile	70%
66ac	Me	allile	29%
67ac	Me	1-propen-1-ile	11%
66ba	<i>i</i> -Pr	cicloesile	82%
66bb	<i>i</i> -Pr	metile	55%
66bc	<i>i</i> -Pr	allile	29%
67bc	<i>i</i> -Pr	1-propen-1-ile	11%
66ca	<i>i</i> -Bu	cicloesile	82%
66cb	<i>i</i> -Bu	metile	72%
66cc	<i>i</i> -Bu	allile	45%
67cc	<i>i</i> -Bu	1-propen-1-ile	13%
66da	Ph	cicloesile	83%
66db	Ph	metile	72%
66dc	Ph	allile	49%
67dc	Ph	1-propen-1-ile	9%
66ea	Bz	cicloesile	71%
66eb	Bz	metile	65%
66ec	Bz	allile	35%
67ec	Bz	1-propen-1-ile	18%

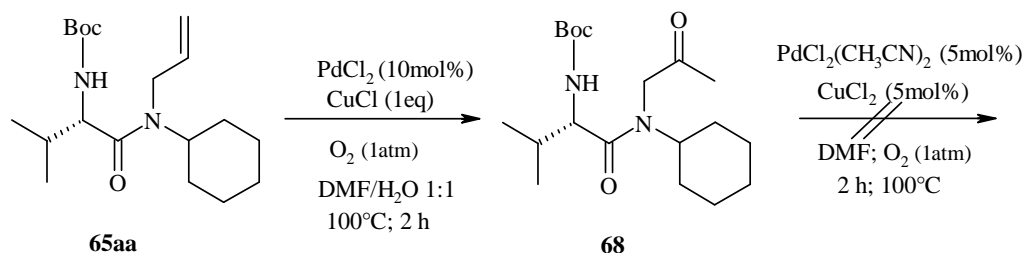
Come evidenziato dalla Tabella 21 i substrati diallilici hanno una resa nettamente inferiore agli altri, questo è dovuto alla contemporanea formazione del composto **67** nel quale si ha isomerizzazione del secondo gruppo allilico (Schema 32).

Schema 32



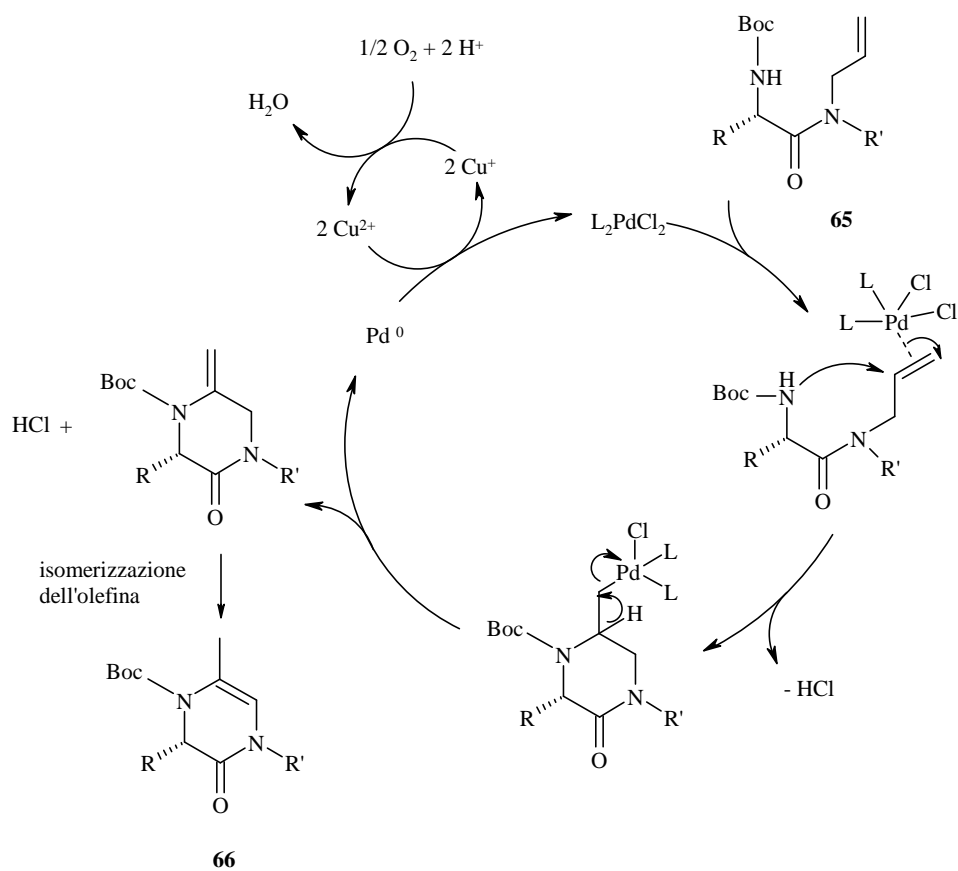
Abbiamo osservato quindi che la presenza di ossidanti classici come benzochinone e rame acetato non ha portato ad alcuna ciclizzazione. Pertanto, abbiamo anche valutato la possibilità che la reazione potesse procedere tramite un meccanismo Wacker, ossia tramite l'iniziale formazione di un chetone sulla porzione allilica, seguita poi dall'attacco nucleofilo dell'ammina *N*-Boc-protetta sul gruppo carbonilico appena generato. Per verificare tale ipotesi abbiamo quindi sintetizzato il chetone **68** a partire dall'ammide **65aa** operando nelle condizioni di Wacker classiche, ossia impiegando palladio cloruro catalitico, CuCl stechiometrico in DMF/H₂O e operando in atmosfera di ossigeno. Il chetone è stato dunque isolato e poi messo a reagire nelle condizioni in cui abbiamo avuto la ciclizzazione, ossia PdCl₂(CH₃CN)₂ e CuCl₂ in DMF e in atmosfera di ossigeno. Tale procedura non ha però portato ad alcun prodotto (Schema 33).

Schema 33



Come conseguenza di questa prova, abbiamo quindi scartato l'ipotesi di un meccanismo di Wacker a favore di una coordinazione del palladio al doppio legame allilico, seguita dalla inserzione dell'azoto e dalla successiva β -eliminazione che genera Pd(0), il quale viene riossidato a Pd(II) per azione della coppia rame (II) e ossigeno (Schema 34). Il prodotto primario di ciclizzazione ottenuto prevede un doppio legame esociclico che subisce isomerizzazione a dare il composto **66**.

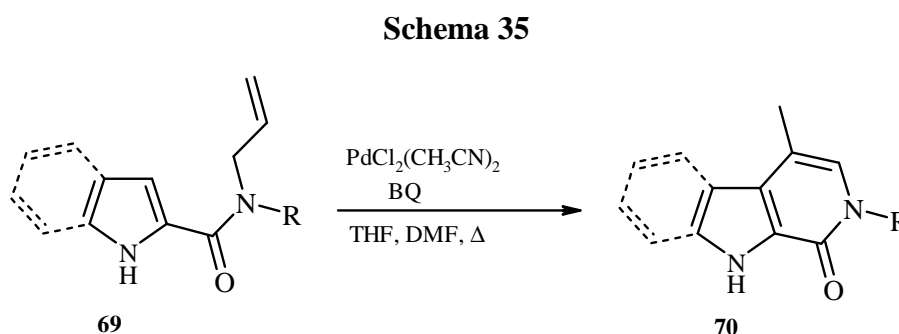
Schema 34



B. Coupling ossidativi intramolecolari su sistemi eterociclici: ruolo determinante della disponibilità elettronica dell'anello

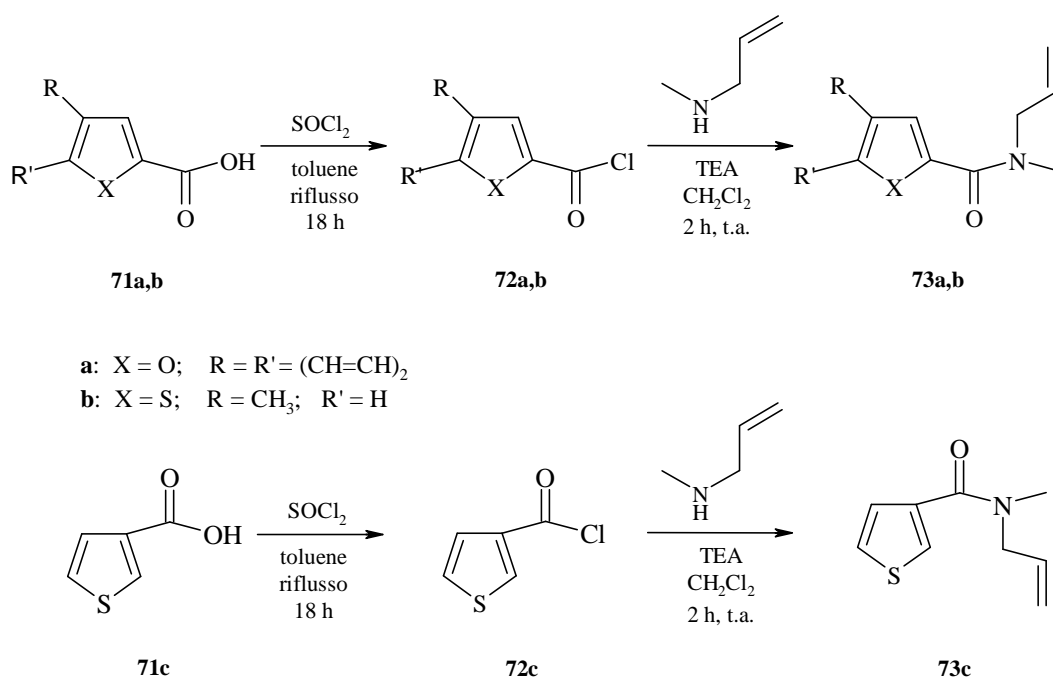
Nell'ambito della formazione di legami C-C tramite processi catalizzati da palladio, un importante ruolo è ricoperto dalle reazioni di omo ed eterocoupling che riguardano alcheni, areni ed eteroareni. In letteratura esistono alcuni esempi di coupling ossidativi tra alcheni ed eteroareni in cui sono coinvolti eterocicli elettronricchi a cinque termini. In particolare, indoli e pirroli sono stati studiati sia in processi intra che intermolecolari, mentre il comportamento di furani e tiofeni è stato investigato solo in reazioni intermolecolari.

La ciclizzazione di allilammidi di indoli e pirroli **69** per accedere a pirido[3,4-*b*]indoli e pirrolo[2,3-*c*]piridine impiegando $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ come catalizzatore e benzochinone come ossidante è stata messa a punto ormai da qualche anno (Schema 35).⁴⁶



Sulla base di questi risultati, è stato intrapreso uno studio di coupling ossidativo su derivati furanici e tiofenici recanti un gruppo ammidico in posizione 2 o 3 (Schema 36).⁴⁷ Le ammidi **73** sono state ottenute per reazione della *N,N*-allilmetilamina (disponibile commercialmente) con i cloruri acilici **72**, generati a loro volta dagli opportuni acidi carbossilici **71**.

Schema 36



In Tabella 22 sono riassunte le varie condizioni in cui è stata studiata la reattività di ciascun substrato. Tali condizioni sono state determinate da combinazioni di variabili quali catalizzatore, ossidante, solvente e temperatura. Purtroppo, in nessun caso le ammidi **73** hanno reagito dando luogo ad un prodotto di coupling ossidativo.

Tabella 22

Substrato	Sistema catalitico	Solvente	T (°C)
73a	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 10 mol%, CuCl ₂ 10 mol%, O ₂ , 4 h	DMF	150
	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 10 mol%, CuCl ₂ 10 mol%, O ₂ , 24 h	DMF	100
	Pd(OAc) ₂ 2 mol%, BQ 2 eq, 24 h	DMSO	100
73b	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 10 mol%, CuCl ₂ 10 mol%, O ₂ , 24 h	DMF	100
	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 10 mol%, CuCl ₂ 3 eq, O ₂ , 24 h	DMF	100

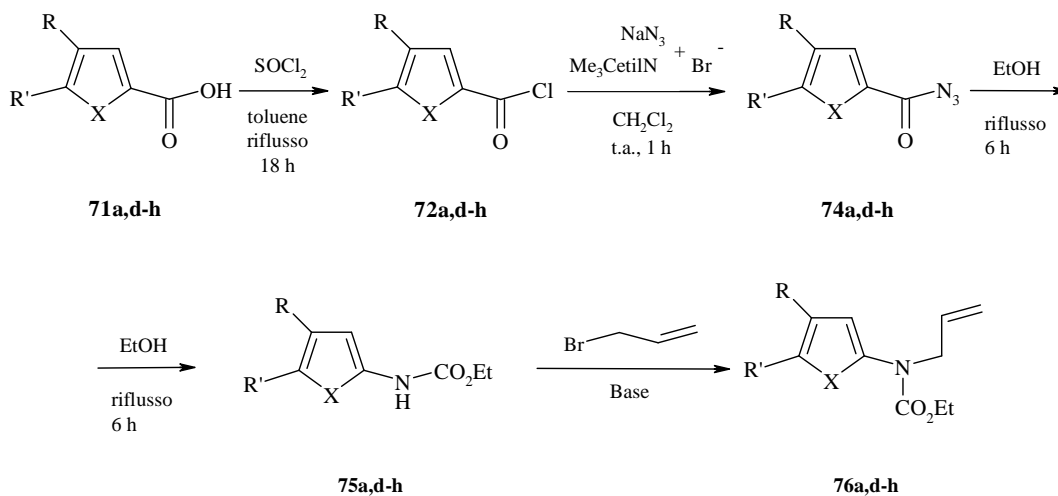
	Pd(OAc) ₂ 2 mol%, Cu(OAc) ₂ 2 eq, O ₂ , 24 h	Diossano / AcOH 4:1	100
73c	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 10 mol%, CuCl ₂ 3 eq, 24 h	DMF	100
	Pd(OAc) ₂ 10 mol%, BQ 2 eq, 24 h	THF / DMF 2:1	80
	Pd(OAc) ₂ 10 mol%, BQ 1 eq, 24 h	DMSO	100

Una possibile spiegazione del comportamento delle ammidi di furano e tiofene, rispetto a quelle di indolo e pirrolo, può derivare dalla minore nucleofilia dei carboni eteroaromatici che avrebbero dovuto portare l'attacco al complesso di σ -alchilpalladio.

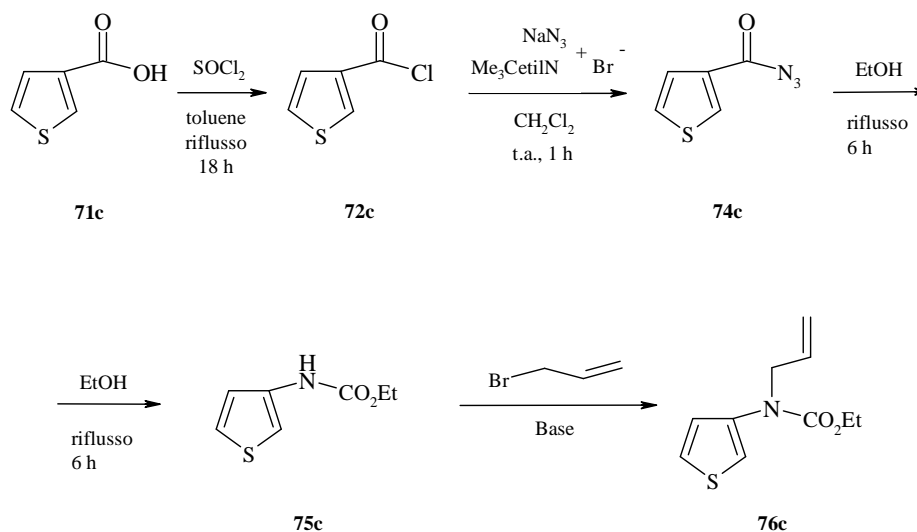
Per verificare quest'ipotesi, abbiamo deciso di variare il substrato di partenza valutando la propensione alla ciclizzazione di allilcarbammati supportati su anelli tiofenici e furanici.⁴⁷ La presenza di un sostituito con proprietà elettroniche opposte rispetto a quelle del gruppo ammidico permette di ottenere substrati con maggior densità elettronica sugli atomi di carbonio dell'anello eteroaromatico, ovviando così al problema della scarsa nucleofilia evidenziato in precedenza. Inoltre, la presenza di un atomo in meno nella catena che unisce il doppio legame etilenico allo scheletro eterociclico fa sì che il coupling possa dar luogo ad un anello a cinque termini, termodinamicamente più stabile di quello a sei.

I carbammati individuati come target sono stati quindi realizzati mediante uno schema di reazione a 4 step (Schema 37).⁴⁸ Gli acidi carbossilici sono stati trasformati dapprima nei corrispondenti cloruri acilici; successivamente questi sono stati convertiti nelle relative acilazidi **74** con NaN₃ in condizioni di trasferimento di fase. Tramite una trasposizione di Curtius in etanolo si è potuto accedere ai carbammati **75**. Previa deprotonazione all'atomo di azoto, è stato infine introdotto il gruppo allilico dando origine ai composti **76**.

Schema 37

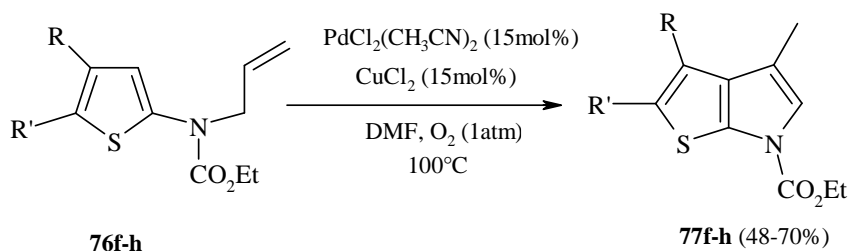


- a: X = O, R = H, R' = Ph
 d: X = O, R = R' = (CH=CH)₂
 e: X = O, R = R' = H
 f: X = S, R = H, R' = Me
 g: X = S, R = R' = H
 h: X = S, R = R' = (CH=CH)₂



Si è passati quindi a studiare il coupling ossidativo sugli allil-carbammati **76a,c-h**. Per prima cosa sono stati presi in considerazione i substrati a struttura tiofenica. In particolare, il carbammato **76f** è stato utilizzato per effettuare una serie di prove esplorative per verificare la fattibilità della ciclizzazione ed, eventualmente, ottimizzare le condizioni (Schema 38). Il processo di ciclizzazione ha avuto effettivamente luogo, comportando il coinvolgimento dell'atomo olefinico interno e quindi dando origine al prodotto a scheletro tieno[2,3-*b*]pirrolico **77f**. In Tabella 23 sono riepilogati i risultati ottenuti.

Schema 38



f: R = H, R' = Me
 g: R = R' = H
 h: R = R' = (CH=CH)₂

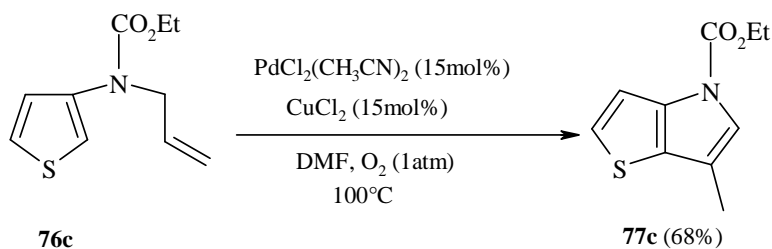


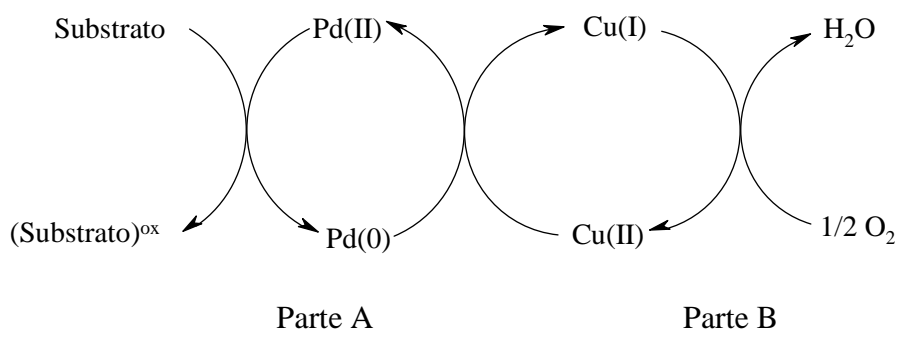
Tabella 23

Sistema catalitico	Solvente	T (°C)	Risultato (resa)
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 10 mol%, BQ 2 eq, O_2 , 4 h	DMSO	100	n. r.
$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 12 mol%, BQ 1 eq, piridina 40 mol%, N_2 , 2h	Alcool amilico/ AcOH 4:1	80	n. r.
$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 10 mol%, BQ 1 eq, 2h	THF/DMF 2:1	60	n. r.
$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 10 mo%, BQ 1 eq, 24 h	THF/DMF 2:1	t.a	n. r.
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 10 mol%, BQ 1 eq, Na_2CO_3 3 eq, 24 h	DMF	150	n. r.
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 10 mol%, Na_2CO_3 3 eq, Bu_4NCl 1 eq, BQ 3 eq, 24 h	DMF	100	n. r.
$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 15 mol%, CuCl_2 15 mol%, O_2 , 2 h	DMF	100	77f (70%)

PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 10 mol%, Cu(OAc) ₂ 10 mol%, O ₂ , 2 h	DMF	100	77f (15%)
PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 10 mol%, CuCl ₂ 3 eq, 2 h	DMF	100	77f (65%)
PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 10 mol%, Cu(OAc) ₂ 10 mol%, trietile ortoformiato 2 eq, 2h	DMF	100	77f (20%)
PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 15 mol%, CuCl ₂ 15 mol%, O ₂ , 8 h	MeOH	t.a	77f (55%)
PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 10 mol%, CuCl ₂ 3 eq, 24 h	MeOH	t.a	77f (20%)

La formazione del prodotto di ciclizzazione ha avuto luogo solamente nel caso in cui venissero utilizzati PdCl₂(CH₃CN)₂ e un sale di rame(II), rispettivamente nei ruoli di catalizzatore e di ossidante; la combinazione più efficace è risultata essere PdCl₂(CH₃CN)₂/CuCl₂, utilizzata convenientemente sia in DMF che in MeOH, anche se il solvente polare aprotico garantisce una resa maggiore. Come si può notare in Figura 18, possono essere operative due tipologie di condizioni. Nel primo caso (parte A + B) la reazione procede con il cloruro di rame(II) che funge da co-catalizzatore, e l'azione ossidante è espletata dall'ossigeno. In alternativa (parte A) la reazione può decorrere, seppur più lentamente, anche utilizzando solamente il CuCl₂ come vero e proprio ossidante.

Figura 18



Sempre dalla Tabella 23, si può anche dedurre che l'aggiunta di una base non comporti modifiche sostanziali in termini di resa della reazione.

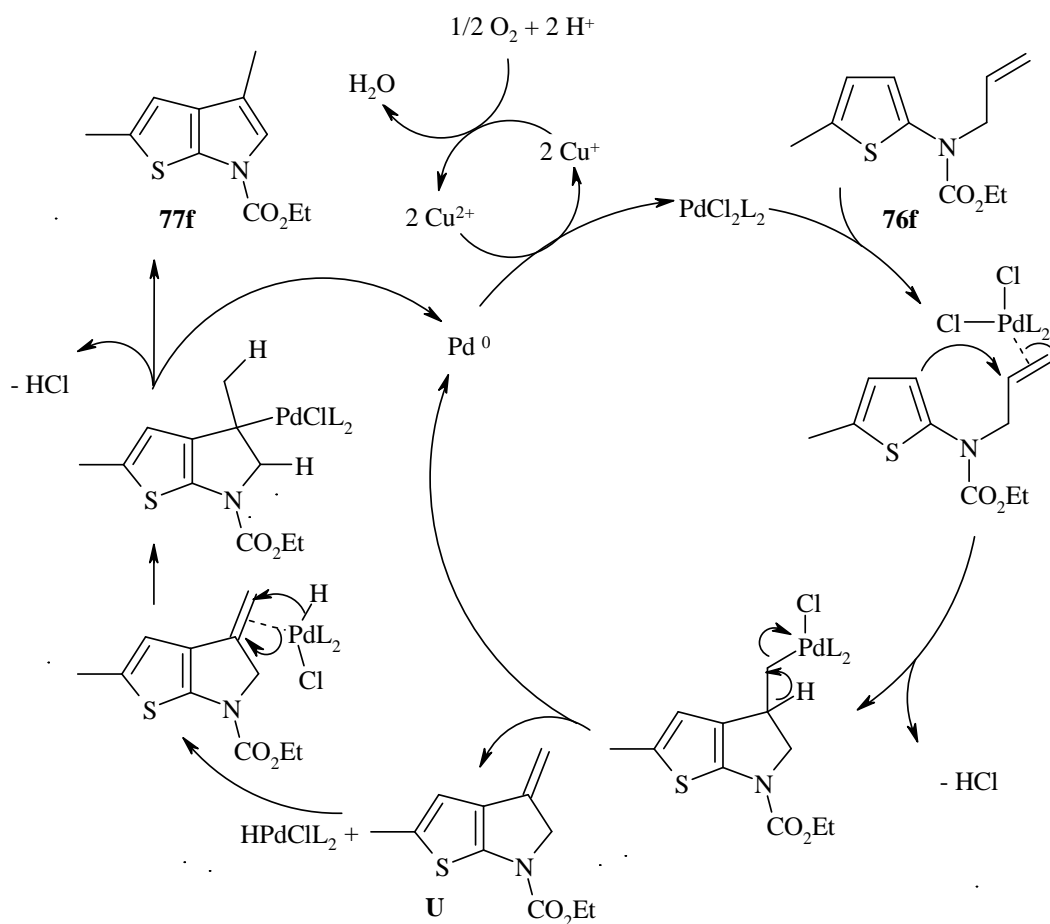
Individuato il protocollo sintetico migliore, vale a dire PdCl₂(CH₃CN)₂ 15 mol%, CuCl₂ 15 mol% in DMF in atmosfera di O₂, lo si è applicato anche agli altri

carbammati a struttura tiofenica **76c** e **76g-h**. Tutti i substrati hanno fornito il prodotto di ciclizzazione **77**, seppur con rese inferiori rispetto a **76f** (Schema 37).

L'ottenimento di derivati a scheletro tieno[2,3-*b*]pirrolico e tieno[3,2-*b*]pirrolico costituisce un target di rilievo in quanto queste strutture sono presenti in composti brevettati dalle proprietà anticoagulanti,⁴⁹ antidiabetiche,⁵⁰ antistaminiche,⁵¹ antinfiammatorie⁵² e antitumorali.⁵³

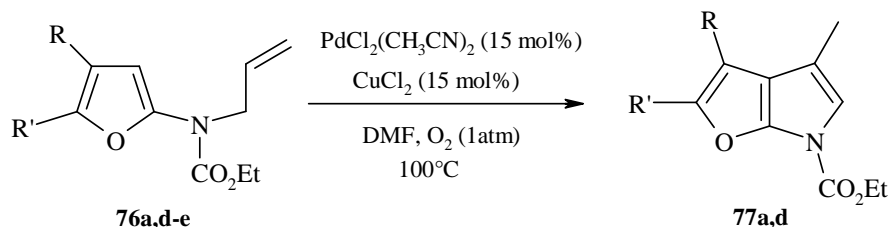
A questo punto, è possibile definire nei dettagli il meccanismo con cui è avvenuta la conversione dei carbammati **76** nei prodotti a struttura condensata **77** (Schema 39, esemplificativo per il prodotto **76f**). Va notato come il prodotto primario di ciclizzazione **U** subisca uno shift del doppio legame esociclico imputabile alla aromatizzazione del nucleo pirrolico o ad una ulteriore coordinazione del palladio al doppio legame con successiva β -eliminazione sul carbonio endociclico.

Schema 39



Le condizioni risultate efficaci per la ciclizzazione dei substrati tiofenici sono state applicate ai carbammati a struttura furanica **76a,d-e** (Schema 40).

Schema 40



a: R = H, R' = Ph;
d: R = R' = (CH=CH)₂;
e: R = R' = H

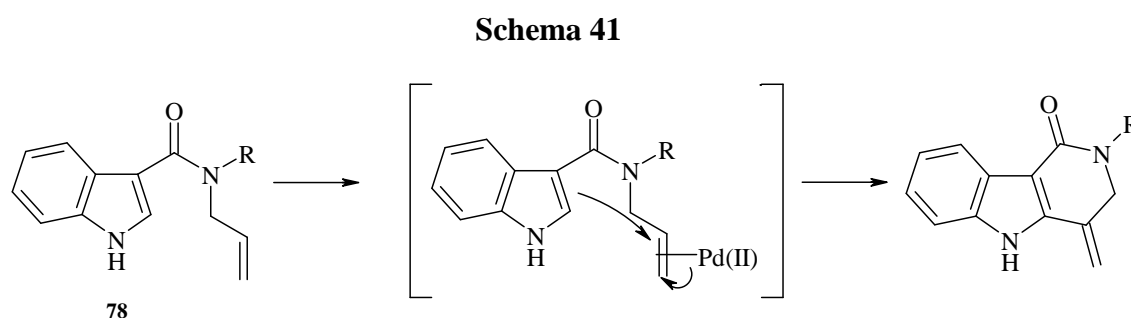
Come si osserva dai risultati riepilogati in Tabella 24, gli allilcarbammati del 5-fenilfurano **76a** e del benzofurano **76d** hanno portato ai furo[2,3-*b*]pirroli **77a,d**. Nel caso, invece, del substrato **76e** la reazione non ha fornito ciclizzati, lasciando inalterato il substrato di partenza o dando luogo a prodotti di degradazione. Il comportamento di **76e** potrebbe dipendere dalla elevata reattività e dall'instabilità nell'ambiente acido che deriva dalla reazione.

Tabella 24

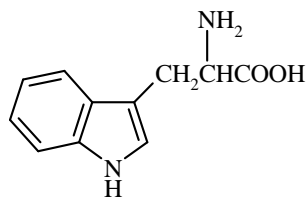
Substrato	Sistema catalitico	Solvente	T (°C)	Risultato (resa)
76a	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 15 mol%, CuCl ₂ 15 mol%, O ₂ , 2 h	DMF	100	77a (41%)
76d	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 15 mol%, CuCl ₂ 15 mol%, O ₂ , 2 h	DMF	100	77d (23%)
76e	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 15 mol%, CuCl ₂ 15 mol%, O ₂ , 2 h	DMF	100	n. r.
	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 15 mol%, CuCl ₂ 3eq, O ₂ , 2 h	DMF	100	n. r.
	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 15 mol%, CuCl ₂ 15 mol%, O ₂ , 2 h	MeOH	60	degradato

Con l'obiettivo di verificare che il grado di nucleofilia degli atomi di carbonio anulari fosse determinante per la ciclizzazione, visti i risultati ottenuti con le 2-indol-allilammidi **69** dove nel coupling ossidativo era coinvolta la posizione 3 del nucleo indolico (Schema 35), si è optato per studiare il comportamento delle 3-indol-allilammidi **78**. In tali substrati, il carbonio che partecipa alla formazione del legame C-C è meno nucleofilo rispetto al caso precedente, essendo coinvolta la posizione 2 dell'indolo.

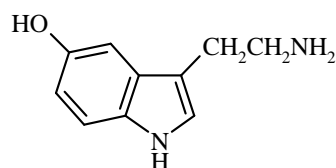
Questa tipologia di reazione può portare all'ottenimento di prodotti a maggiore complessità molecolare, in particolare a carboline (Schema 41).



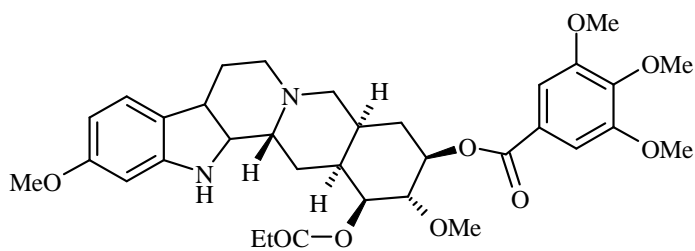
Da diversi anni la sintesi di molecole a scheletro indolico costituisce una delle finalità più avanzate per la produzione di prodotti organici ad alto valore aggiunto. Sostanze naturali e derivati della chimica fine, attivi biologicamente e farmacologicamente, presentano spesso strutture con anelli indolici sostituiti. Tra esse possiamo annoverare il triptofano, uno degli amminoacidi fondamentali, e la serotonina, un neurotrasmettitore di particolare rilievo. Notevole importanza possiedono gli alcaloidi che presentano al loro interno uno scheletro indolico; tra questi possiamo annoverare la reserpina, appartenente alla famiglia della yoimbina, e impiegata come sedativo ed ipotensivo.⁵⁴ La vincamina è invece usata più frequentemente come farmaco antitumorale.⁵⁵ Tra le altre molecole di natura indolica si possono ricordare inoltre potenti allucinogeni come la dietilammide dell'acido lisergico (LSD)⁵⁶ e la stricnina⁵⁷ impiegata per la sua azione eccitante e come antagonista nell'intossicazione acuta da barbiturici.



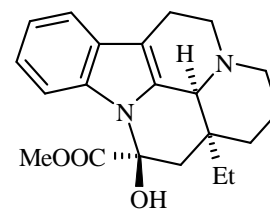
Triptofano



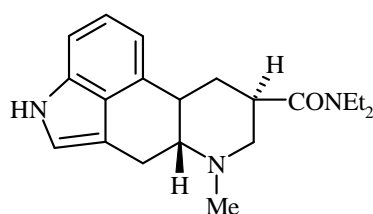
Serotonina



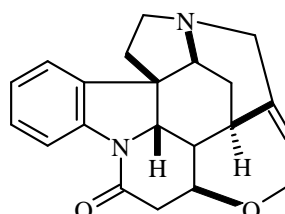
Reserpina



Vincamina



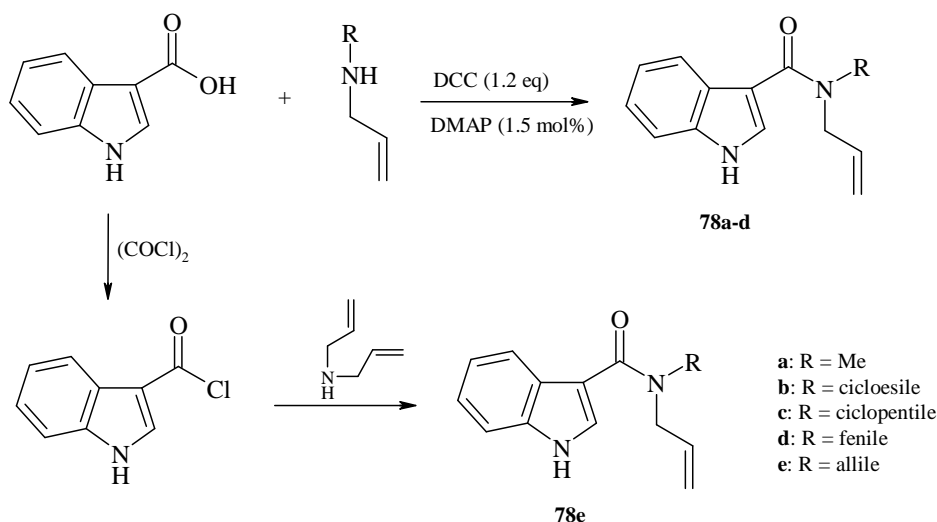
LSD



Stricnina

Le 3-indolcabossiammidi **78** sono state sintetizzate per semplice condensazione dell'acido 3-indol carbossilico con le opportune ammine in presenza di DCC e DMAP. Invece, quando R è un allile, la preventiva trasformazione dell'acido nel corrispondente cloruro permette un miglior rendimento della reazione, in particolare in termini di purificazione del prodotto (Schema 42).

Schema 42



L'ammide **78a** è stata sottoposta a diverse preliminari condizioni di reazione, che hanno dato tutte esito negativo ad eccezione di quella che ha previsto l'impiego di $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ catalitico in presenza di CuCl_2 come co-catalizzatore, in atmosfera di ossigeno come ossidante e DMF come solvente, da cui è stato possibile isolare un prodotto di ciclizzazione (Tabella 25).

Tabella 25

Sistema catalitico	Solvente	T (°C)	Risultato
$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 10 mol% BQ 1 eq, 24 h	THF / DMF 2:1	80	n. r.
$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 10 mol%, CuCl_2 3 eq, O_2 , 24 h	MeOH	60	n. r.
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 2 mol% BQ 2 eq, 24 h	toluene / AcOH 4:1	t.a.	n. r.
$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 15 mol%, CuCl_2 15 mol%, O_2 , 3 h	DMF	100	prodotto ciclizzato

Abbiamo dunque esteso questa procedura alle altre ammidi **78** ottenendo la ciclizzazione dei substrati. Non abbiamo però ottenuto il γ -carbolinone previsto: l'aspetto più sorprendente di questo processo risiede nel fatto che si è verificata una migrazione della porzione ammidica e un'idroalchilazione, con formazione quindi di

tetraidro-1*H*- β -carbolinoni (Schema 43). Le rese non sono elevate in conseguenza della formazione di prodotti di degradazione del substrato di partenza (Tabella 26).

Schema 43

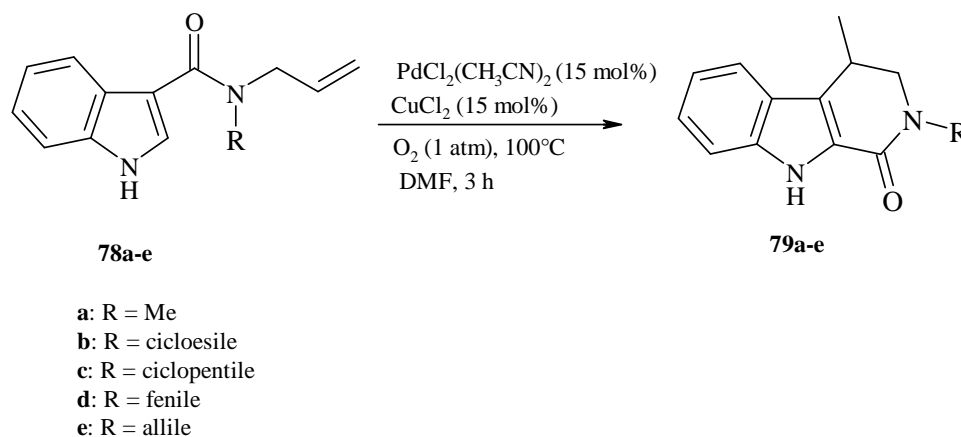
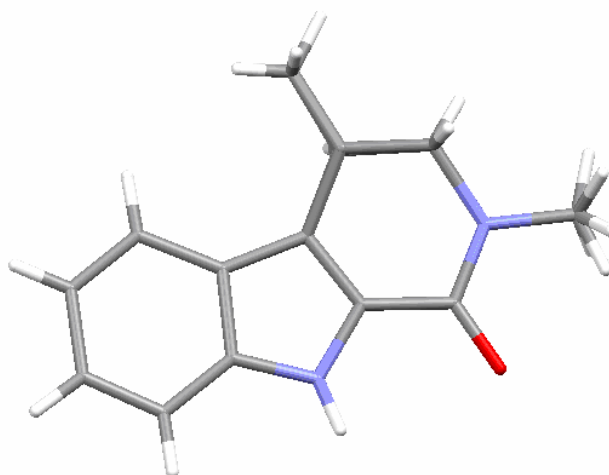


Tabella 26

Substrato	R	Resa di 79 (%)
78a	Metile	45
78b	Cicloesile	33
78c	Ciclopentile	41
78d	Fenile	32
78e	Allile	38

La struttura dei prodotti è stata dedotta da un'analisi diffrattometrica ai raggi X eseguita sul prodotto **79a**, che ha mostrato come la reazione abbia portato all'ottenimento di un prodotto di riarrangiamento avente la porzione ammidica legata alla posizione 2 del nucleo indolico (Figura 19).

Figura 19



Per verificare la generalità del processo abbiamo effettuato prove di ciclizzazione impiegando condizioni differenti. Il trattamento delle ammidi **78a-e** con Pd(OAc)₂ catalitico in presenza di 3 equivalenti di CuCl₂ come ossidante e DMF come solvente ha fornito una miscela di due prodotti: uno derivante dall'inserzione di un atomo di cloro e l'altro in cui, più sorprendentemente, si è inserito un gruppo formiato (Schema 44, Tabella 27).

Schema 44

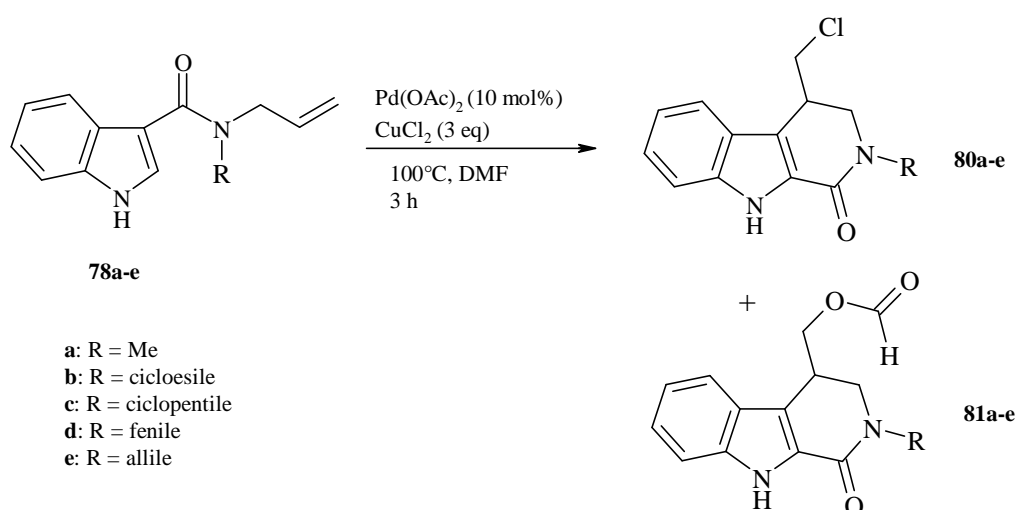
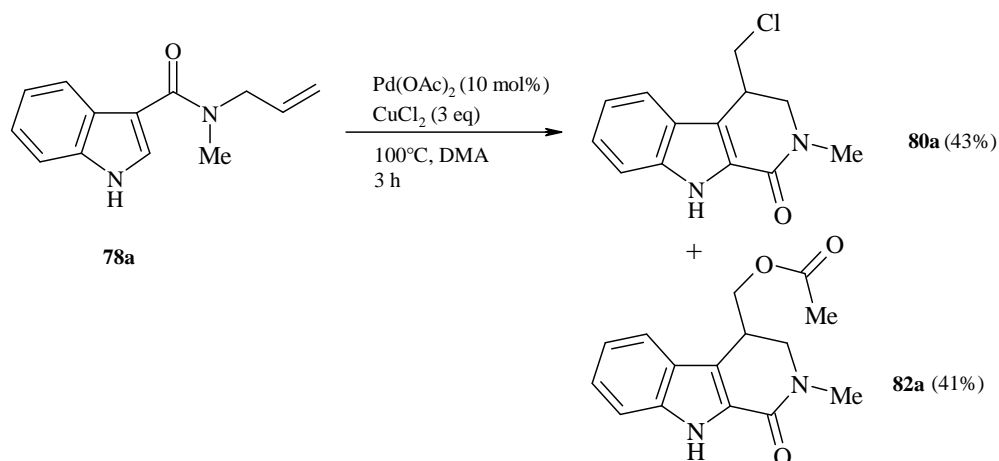


Tabella 27

Substrato	R	Resa di 80 (%)	Resa di 81 (%)
78a	Metile	45	32
78b	Cicloesile	33	42
78c	Ciclopentile	41	41
78d	Fenile	32	39
78e	Allile	38	32

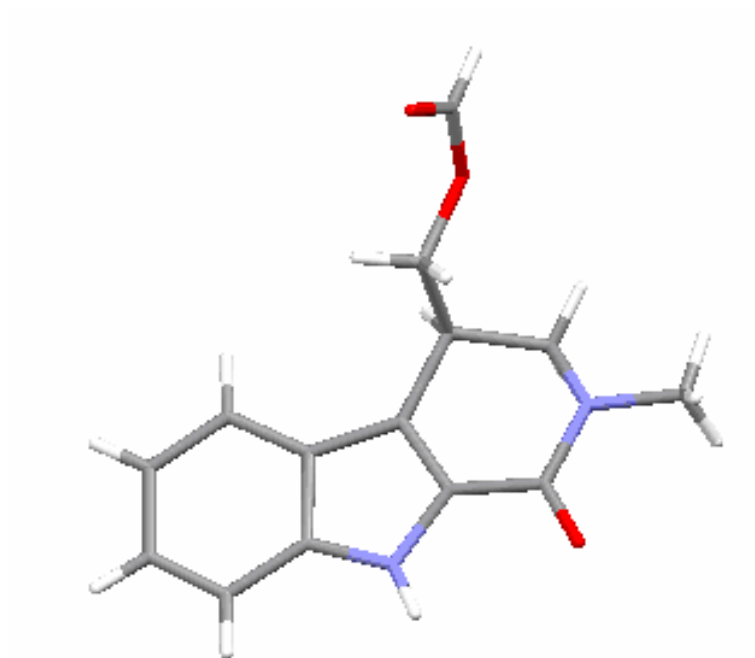
Anche se appare scontata l'origine di tale gruppo, abbiamo provato ad effettuare la reazione dell'ammide **78a** in presenza di dimetilacetammide e, come previsto, si è avuta l'inserzione di un gruppo acetato (Schema 45). A questo punto pare ovvio che, qualunque sia il dettagliato decorso meccanicistico della reazione, si abbia una inserzione del solvente.

Schema 45



Anche in questo caso, abbiamo effettuato l'analisi ai raggi X per verificare se i prodotti avessero subito il fenomeno di riarrangiamento. I dati diffrattometrici del prodotto **81a** confermano un comportamento di questo tipo (Figura 20).

Figura 20



Infine, abbiamo provato ad effettuare una reazione di carbonilazione per ottenere derivati contenenti una funzione esterea. A tale scopo, i substrati sono stati trattati con $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ catalitico in presenza di 3 equivalenti di CuCl_2 , in atmosfera di CO e in metanolo come solvente. La procedura ha portato all'ottenimento di β -carboline-4-metilcarbometossi sostituiti (Schema 46, Tabella 28). C'è solo da notare nel caso del substrato fenilsostituito, oltre al prodotto di ciclizzazione si è ottenuto anche la carbonilazione dell'ammide.

Schema 46

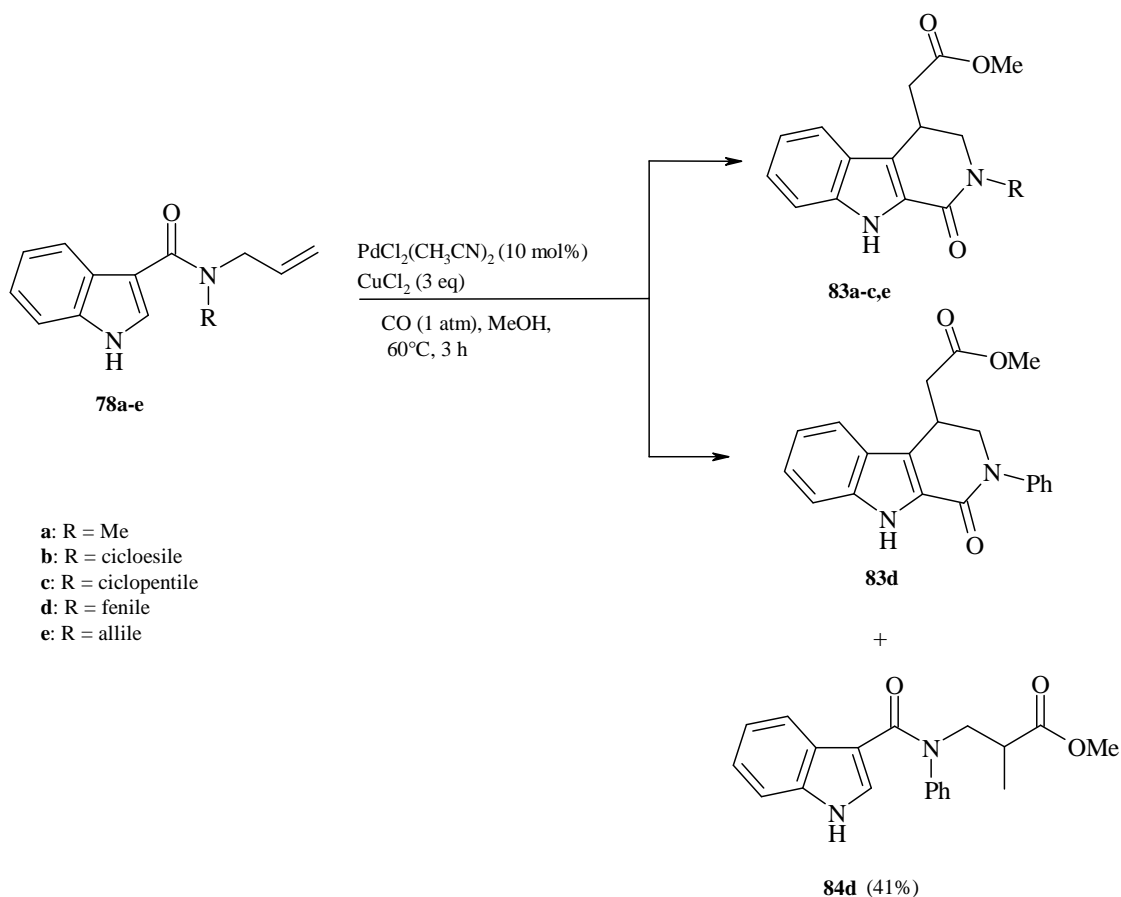


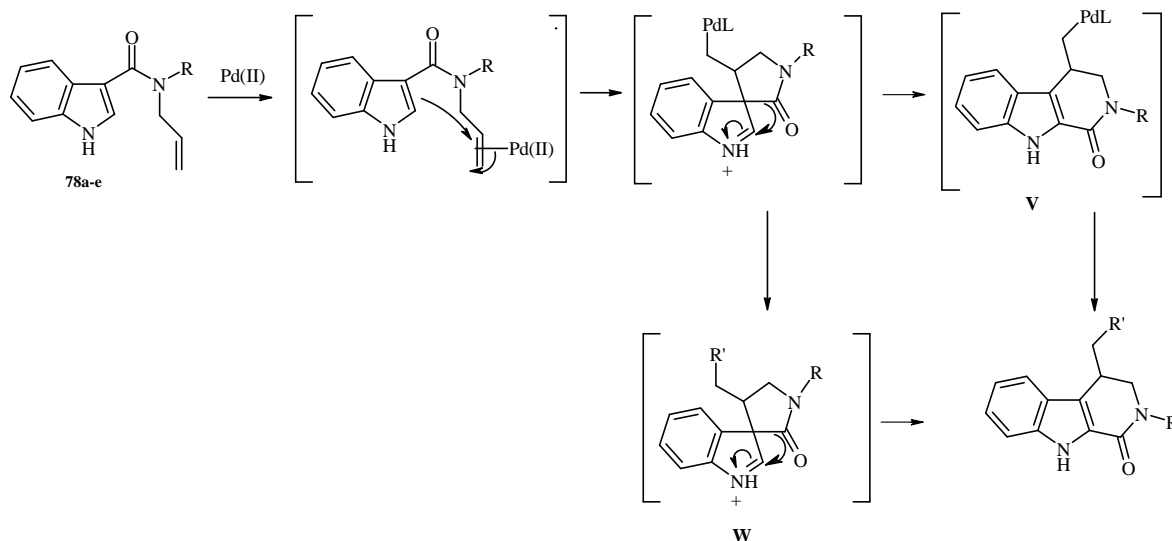
Tabella 28

Substrato	R	Resa di 83 (%)
78a	Metile	94
78b	Cicloesile	68
78c	Ciclopentile	87
78d	Fenile	36
78e	Allile	53

Il meccanismo con cui questa tipologia di reazioni ha luogo non è ancora stato completamente chiarito. In ogni caso pare verosimile un'iniziale coordinazione del palladio(II) al doppio legame allilico con formazione dunque di un complesso π -

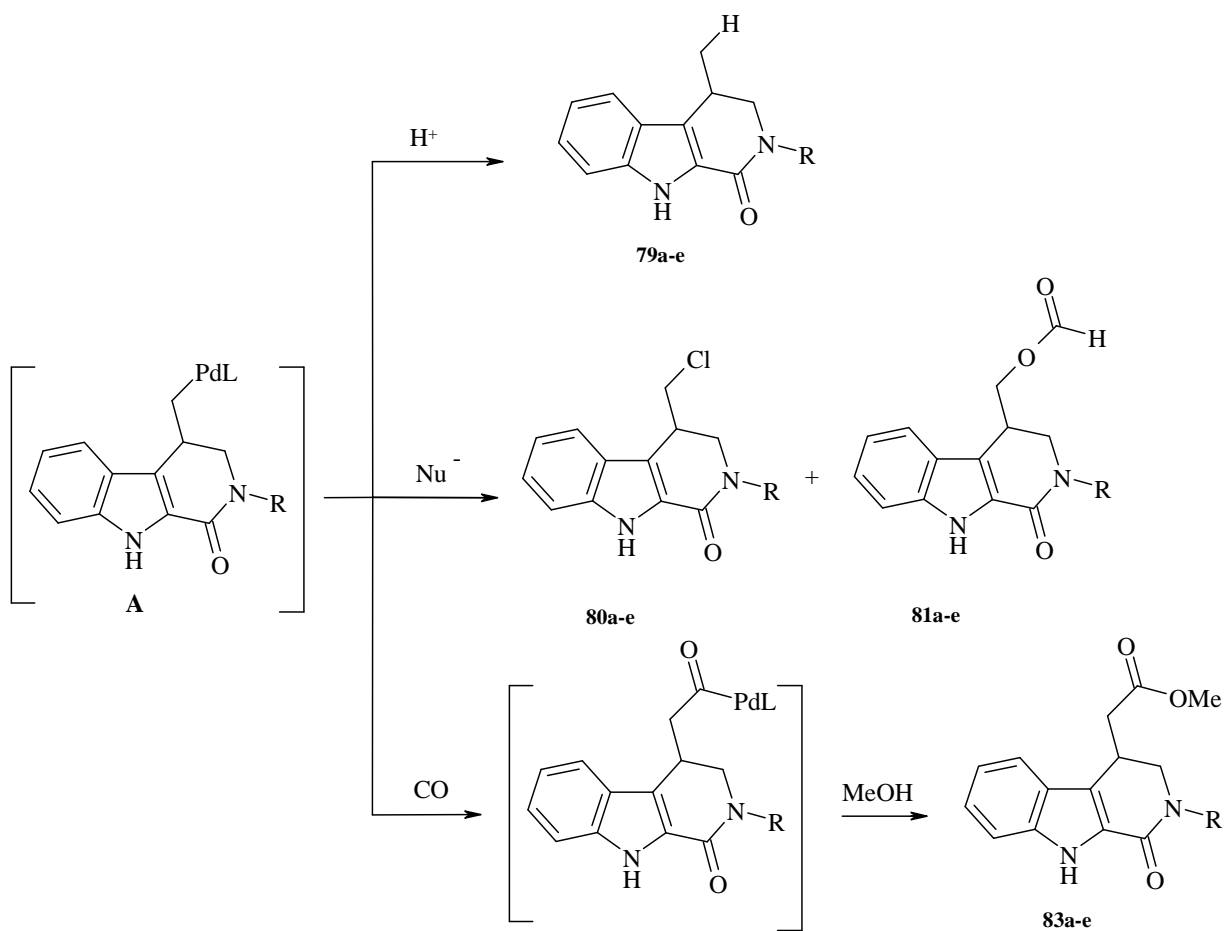
olefinico. Poi verosimilmente si ha un attacco nucleofilo dell'atomo di carbonio in 3 dell'indolo con formazione di un intermedio spiro di σ -alchilpalladio. A questo punto può avvenire prima il riarrangiamento della porzione ammidica a dare un ciclo a 6 e poi l'eliminazione del palladio o viceversa. In ogni caso i prodotti finali sono β -carbolinoni (Schema 47).

Schema 47



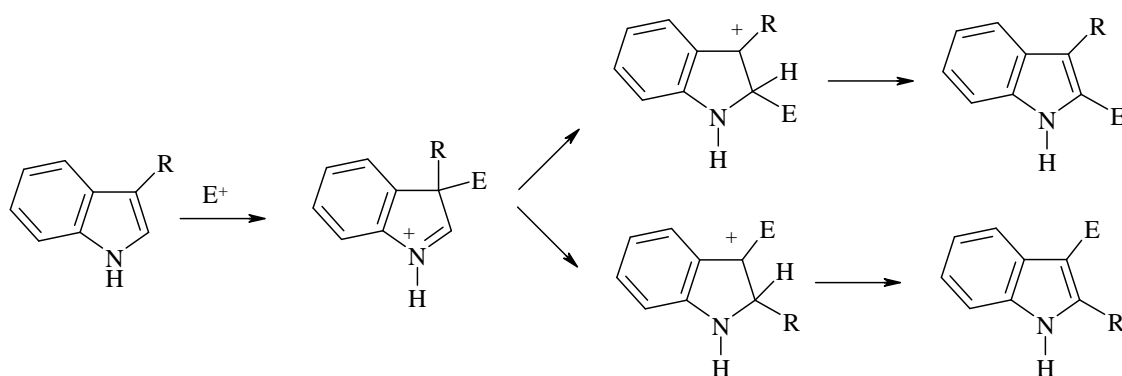
Supponiamo per semplicità che l'intermedio di σ -alchilpalladio sia il **V**. Nel caso dei tetraidro-1*H*- β -carbolinoni, R' è un idrogeno e probabilmente deriva da un processo di protonolisi. I prodotti aventi un cloro o un gruppo formiato invece derivano da un'inserzione di ioni cloruro, presenti in eccesso, o del solvente previa coordinazione al palladio. Nel caso della carbonilazione si ha invece una coordinazione del monossido di carbonio al palladio seguito dalla sua inserzione con formazione di un complesso di acilpalladio(II) che subisce poi l'attacco nucleofilo del metanolo (Schema 48).

Schema 48



In letteratura sono comunque noti esempi di indoli sostituiti in posizione 3 che, a seguito di trattamento con un elettrofilo, subiscono un processo di sostituzione con riarrangiamento attraverso la formazione di un sale di indoleninio che vede la migrazione in posizione 2 del sostituente originariamente presente sull'anello (Schema 49).⁵⁸

Schema 49



Questo comportamento è noto sia in reazioni di sostituzione diretta sia in processi catalizzati da metalli di transizione, quali palladio⁵⁹ e oro.⁶⁰

CONCLUSIONI

In questa tesi di dottorato sono stati raggiunti vari obiettivi in cui il ruolo determinante è stato ricoperto ovviamente dal palladio. Il suo impiego, sempre in processi intramolecolari, ha dato origine sia a legami C-C che a legami C-N che hanno permesso di ottenere una serie di sistemi eterociclici azotati, molti dei quali possiedono una documentata o una potenziale attività biologica e farmacologia.

Vanno sottolineati alcuni aspetti dei risultati ottenuti:

1. Il meccanismo con cui decorre la reazione di Heck è da tempo assodato, anche se in letteratura sono riportati solo un paio di casi in cui casualmente si era riusciti ad isolare il complesso di σ -alchilpalladio intermedio. Con il lavoro descritto nella prima parte della tesi abbiamo per la prima volta isolato e caratterizzato sistematicamente una serie abbastanza ampia di complessi di σ -alchilpalladio, intermedi della reazione di Heck. Questi sono poi risultati efficaci catalizzatori in processi promossi da palladio quali reazioni di Heck, Suzuki e Stille.
2. È stata effettuata una sintesi alternativa dell'acido kainico, in cui il palladio interviene promuovendo la creazione di un legame C-C nel passaggio chiave di formazione dell'anello pirrolidinonico.
3. È stato messo a punto un protocollo sintetico per accedere a strutture piperazinoniche che semplifica le procedure basate sull'impiego di Pd già note in letteratura per questo scopo.
4. È stata studiata la fattibilità di reazioni di coupling ossidativo di alcheni su eterocicli elettronricchi. Dopo l'ottimizzazione delle condizioni, la procedura è stata applicata ad una ampia serie di composti. Particolarmente interessante è risultato l'andamento della reazione su substrati indolici, anche se non è stato ancora chiarito in maniera inequivocabile il meccanismo, dove sono stati isolati prodotti derivanti da un riarrangiamento di Plancher totalmente selettivo.

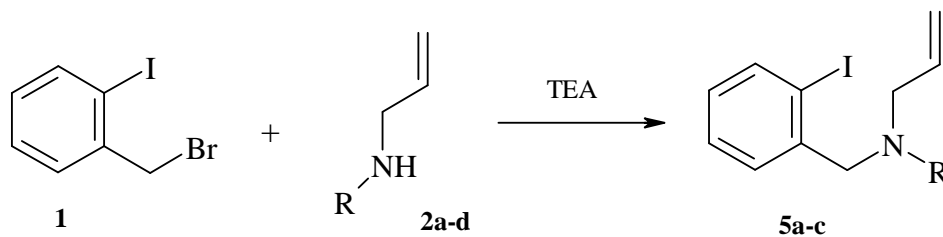
PARTE SPERIMENTALE

Per l'Università dell'Insubria:

Gli spettri ^1H e ^{13}C -NMR sono stati eseguiti con gli strumenti Bruker AVANCE 400. I chemical shifts sono dati in ppm rispetto al SiMe_4 ed i valori delle costanti di accoppiamento in Hz. Le analisi elementari sono state eseguite con uno strumento Perkin-Elmer CHN Analyser Series II 2400. I punti di fusione sono stati determinati su uno strumento Büchi B-540.

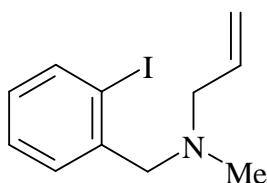
Per l'Université Pierre et Marie Curie:

Gli spettri ^1H e ^{13}C -NMR sono stati eseguiti con gli strumenti Bruker ARX-400. I chemical shifts sono dati in ppm per rapporto al segnale del cloformio residuo non deuterato utilizzato come standard interno (7.27 per ^1H e 77.16 per ^{13}C). I valori delle costanti di accoppiamento sono in Hz. Gli spettri di massa sono stati registrati su uno spettrometro NERMAG R 30.10. Gli spettri IR sono stati realizzati su un BRUCKER TENSOR 27 con punta di diamante (Pike).

Sintesi delle of *N*-alchil-*N*-allil-2-iodo-benzilammine (**5a-d**)

R = **a** = metile; **b** = allile; **c** = cicloesile; **d** = ciclopentile

Una soluzione di allilammina **2a-d** (1 eq) e TEA (0.17 mL, 1.2 eq) in DMF (3 mL) è aggiunta sotto agitazione ad un soluzione di 2-iodo-benzilbromuro **1** (297 mg, 1 eq) in DMF (3 mL). Si scalda a 60°C per 45 minuti, poi la miscela è lavata con salamoia ed estratta con Et₂O (2 x 20 mL). Si anidrifca la fase organica con Na₂SO₄, si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta ottenendo il prodotto **5**.

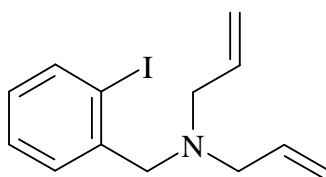
***N*-Allil-*N*-metil-2-iodo-benzilammina (5a)**

Olio arancio

MS: m/z 287 (M⁺)

Resa: 93%

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	2.24 (s, 3H)
		3.12 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H)
		3.53 (s, 2H)
		5.15 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H)
		5.23 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H)
		5.91 (tdd, <i>J</i> = 6.5, 10.1, 17.2 Hz, 1H)
		6.94 (dd, <i>J</i> = 7.3, 8.0 Hz, 1H)
		7.31 (dd, <i>J</i> = 7.3, 7.8 Hz, 1H)
		7.43 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H)
		7.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	42.4 (q), 61.2 (t), 65.9 (t), 100.8 (s), 117.9 (t), 128.4 (d), 129.0 (d), 129.9 (d), 136.2 (d), 139.8 (d), 141.7 (s).

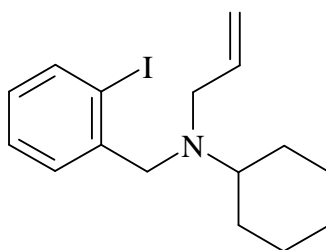
***N,N*-Diallil-2-iodo-benzilammina (5b)**

Olio bruno

MS: m/z 313 (M^+)

Resa: 92%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	3.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H)
		3.46 (s, 2H)
		5.21 (dd, $J = 10.2, 17.2$ Hz, 4H)
		5.92 (tdd, $J = 6.3, 10.2, 17.2$ Hz, 2H)
		6.95 (dd, $J = 7.5, 7.8$ Hz, 1H)
		7.31 (dd, $J = 7.4, 7.5$ Hz, 1H)
		7.56 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H)
		7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	56.9 (t), 62.3 (t), 100.5 (s), 118.0 (t), 128.5 (d), 128.9 (d), 130.5 (d), 135.9 (d), 139.7 (d), 140.2 (s).

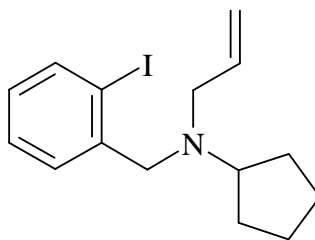
***N*-Allil-*N*-cicloesil-2-iodo-benzilammina (5c)**

Olio arancio

MS: m/z 355 (M⁺)

Resa: 90%

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.12-1.90 (m, 10H)
		2.51-2.56 (m, 1H)
		3.19 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H)
		3.64 (s, 2H)
		5.09 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H)
		5.17 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H)
		5.84 (tdd, <i>J</i> = 6.1, 10.1, 17.1 Hz, 1H)
		6.94 (dd, <i>J</i> = 7.5, 7.8 Hz, 1H)
		7.33 (dd, <i>J</i> = 7.5, 7.7 Hz, 1H)
		7.61 (1H, d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H)
		7.80 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	26.6 (t), 26.8 (t), 29.6 (t), 53.9 (t), 59.0 (t), 59.8 (d), 100.0 (s), 116.5 (t), 128.4 (d), 128.6 (d), 130.3 (d), 138.1 (d), 139.4 (d), 143.5 (s).

***N*-Allil-*N*-ciclopentil-2-iodo-benzilammina (5d)**

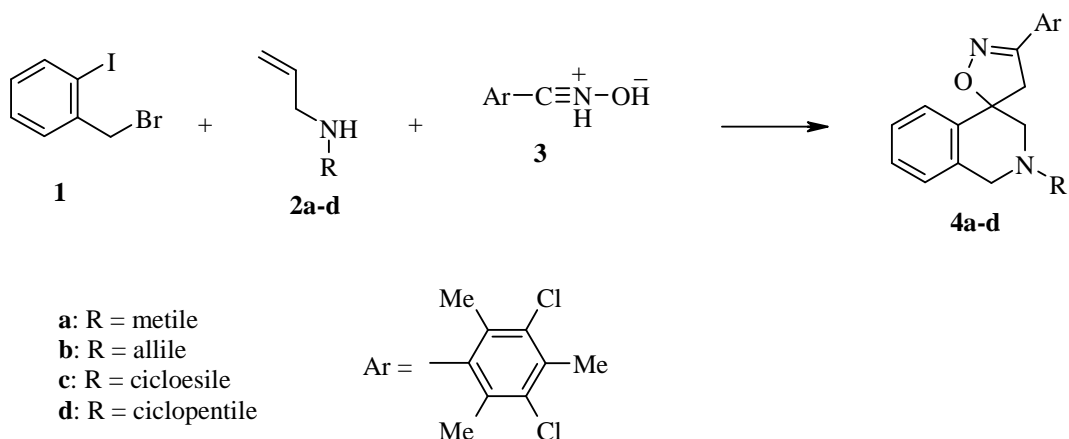
Olio giallo

MS: m/z 341 (M^+)

Resa: 91%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.46-1.81 (m, 8H)
		3.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H)
		3.17-3.20 (m, 1H)
		3.64 (s, 2H)
		5.09 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H)
		5.17 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H)
		5.91 (tdd, $J = 6.5, 10.5, 17.1$ Hz, 1H)
		6.94 (dd, $J = 7.3, 7.8$ Hz, 1H)
		7.32 (dd, $J = 7.3, 7.6$ Hz, 1H)
		7.62 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, 1H)
		7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	24.6 (t), 29.6 (t), 55.6 (t), 60.3 (t), 63.9 (d), 99.9 (s),
		117.2 (t), 128.3 (d), 128.6 (d), 130.5 (d), 136.6 (d),
		139.4 (d), 143.2 (s).

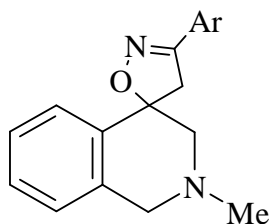
Sintesi dei spiro[isochinoline-4,5'-isossazoli] (4a-d)



Una soluzione di allilammina **2** (1 eq) e TEA (0.17 mL, 1.2 eq) in DMF (3 mL) è aggiunta sotto agitazione ad una soluzione di 2-iodobenzilbromuro **1** (309 mg, 1 eq) in DMF (3 mL). La miscela è scaldata a 60°C per 45 minuti, poi si aggiungono nell'ordine: Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.05 mol%), PPh₃ (52 mg, 0.20 mol%) e Cs₂CO₃ (650 mg, 2 mmol, 2 eq). La reazione è lasciata sotto agitazione a 120°C per 6 h. In seguito si aggiunge il nitrilossido **3** (276 mg, 1.2 eq) e si lascia sotto agitazione a 120°C per 18 h.

Si evapora il solvente a pressione ridotta e poi il grezzo viene purificato mediante separazione cromatografica flash.

3'-(3,5-Dicloro-2,4,6-trimetilfenil)-2-metil-1,2,3,4'-tetraidro-spiro[isochinolina-4,5'-isossazolo] (4a)



Solido

p.f. = 169-170°C (etere isopropilico)

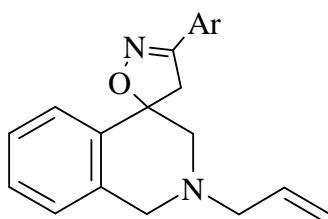
MS: m/z 388 (M⁺)

Resa:30%

Eluente colonna: EtP/AcOEt 15:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	2.10 (s, 6H)
		2.53 (s, 3H)
		2.84, 2.94 (sistema AB, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H),
		3.29, 3.45 (sistema AB, <i>J</i> = 18.4 Hz, 2H)
		3.29, 3.45 (sistema AB, <i>J</i> = 15.0 Hz, 2H)
		7.09 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H)
		7.28 (dd, <i>J</i> = 7.3, 7.5 Hz, 1H)
		7.35 (dd, <i>J</i> = 7.3, 7.6 Hz, 1H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	18.6 (q), 19.4 (q), 46.6 (q), 54.1 (t), 58.2 (t), 63.3 (t),
		85.7 (s), 126.1 (d), 126.4 (d), 127.8 (d), 128.3 (d),
		129.3 (s), 133.6 (s), 134.0 (s), 135.2 (s), 135.9 (s),
		137.2 (s), 156.5 (s).

2-Allil-3'-(3,5-dicloro-2,4,6-trimetilfenil)-1,2,3,4'-tetraidro-spiro[isochinolina-4,5'-isossazolo] (4b)



Solido

p.f. = 132-133°C (etere isopropilico)

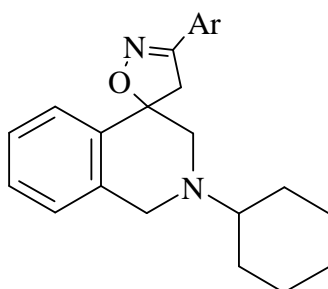
MS: m/z 414 (M⁺)

Resa:32%

Eluente colonna: EtP/AcOEt 15:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	2.39 (s, 6H)
		2.56 (s, 3H)
		2.71 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H),
		3.10-3.17 (m, 2H)
		3.25, 3.46 (sistema AB, <i>J</i> = 18.3 Hz, 2H)
		3.32-3.36 (m, 1H)
		3.61, 3.99 (sistema AB, <i>J</i> = 14.9 Hz, 2H)
		5.27 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H)
		5.31 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H)
		5.85-6.01 (m, 1H)
		7.10 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H)
		7.28 (dd, <i>J</i> = 7.7, 7.8 Hz, 1H)
		7.35 (dd, <i>J</i> = 7.6, 7.8 Hz, 1H)
		7.57 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H)
	¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ
		85.9 (s), 85.9 (s), 119.3 (t), 126.1 (d), 126.5 (d),
		127.8 (d), 128.3 (d), 129.4 (s), 133.6 (s), 134.0 (s),
		135.0 (d), 135.4 (s), 135.9 (s), 137.8 (s), 156.7 (s).

**2-Cicloesil-3'-(3,5-dicloro-2,4,6-trimetilfenil)-1,2,3,4'-tetraidro-
spiro[isochinolina-4,5'-isossazolo] (4c)**



Solido

p.f. = 177-178°C (etere isopropilico)

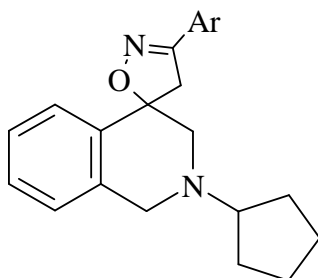
MS: m/z 456 (M⁺)

Resa:45%

Eluente colonna: EtP/AcOEt 15:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.03-1.47 (m, 6H)
		1.65-2.25 (m, 4H)
		2.41 (s, 6H)
		2.50-2.57 (m, 1H)
		2.56 (s, 3H)
		2.82, 3.14 (sistema AB, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H)
		3.22, 3.53 (sistema AB, <i>J</i> = 18.4 Hz, 2H)
		3.85, 3.92 (sistema AB, <i>J</i> = 15.0 Hz, 2H)
		7.09 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H)
		7.26 (dd, <i>J</i> = 7.4, 7.7 Hz, 1H)
		7.32 (dd, <i>J</i> = 7.4, 7.5 Hz, 1H)
		7.55 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H)
	¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ

2-Ciclopentil-3'-(3,5-dicloro-2,4,6-trimetilfenil)-1,2,3,4'-tetraidrospiro[isochinolina-4,5'-isossazolo] (4d)



Solido

p.f. = 191-192°C (etere isopropilico)

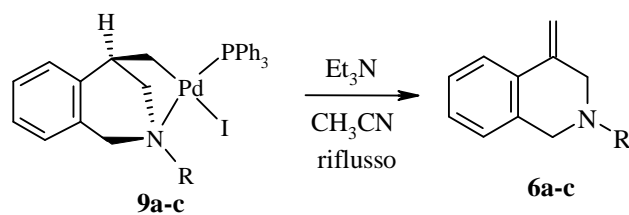
MS: m/z 442 (M⁺)

Resa:41%

Eluente colonna: EtP/AcOEt 15:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.42-1.56 (m, 2H)
		1.57-1.78 (m, 4H)
		1.80-2.05 (m, 2H)
		2.41 (s, 6H)
		2.56 (s, 3H)
		2.82-2.90 (m, 1H)
		2.73, 3.21 (sistema AB, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H)
		3.25, 3.51 (sistema AB, <i>J</i> = 18.4 Hz, 2H)
		3.59, 3.98 (sistema AB, <i>J</i> = 14.9 Hz, 2H)
		7.10 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H)
		7.27 (dd, <i>J</i> = 7.3, 7.5 Hz, 1H)
		7.34 (dd, <i>J</i> = 7.3, 7.6 Hz, 1H)
		7.56 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	18.6 (q), 19.4 (q), 24.4 (t), 24.5 (t), 30.7 (t), 31.1 (t),
		54.2 (t), 55.7 (t), 59.0 (t), 66.8 (d), 86.0 (s), 126.0
		(d), 126.6 (d), 127.7 (d), 128.2 (d), 129.4 (s), 133.6
		(s), 134.0 (s), 135.7 (s), 135.9 (s), 137.9 (s), 156.7
		(s).

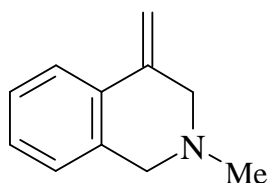
Sintesi delle 4-metilen-1,2,3,4-tetraidroisochinoline (6a-c) dai palladacicli (9a-c)



Una soluzione del complesso **9a-c** (1 eq) e TEA (0.42 ml, 3 eq) in CH₃CN (10 mL) è lasciata sotto agitazione a refluxo per 48 h.

Si evapora il solvente, si aggiunge H₂O (10 mL) e si estrae la fase acquosa con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). Le fasi organiche riunite vengono andifricate con Na₂SO₄, filtrate e portate a secco. Il grezzo viene purificato mediante cromatografica flash a dare i prodotti **6a-c**.

2-Metil-4-metilen-1,2,3,4-tetraidro-isochinolina (6a)



Olio

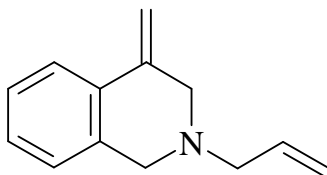
MS: m/z 159 (M⁺)

Resa:38%

Eluente colonna: EtP/AcOEt 15:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	2.46 (s, 3H)
		3.35 (s, 2H)
		3.68 (s, 2H)
		5.04 (s, 1H)
		5.64 (s, 1H)
		7.06-7.09 (m, 1H)
		7.18-7.24 (m, 2H)
		7.69-7.72 (M, 1H)

¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	45.6 (q), 59.0 (t), 60.7 (t), 108.1 (t), 123.8 (d), 127.0 (d), 127.1 (d), 128.2 (d), 132.2 (s), 135.2 (s), 140.0 (s).

2-Allil-4-metilen-1,2,3,4-tetraidro-isochinolina (6b)

Olio

MS: m/z 185 (M⁺)

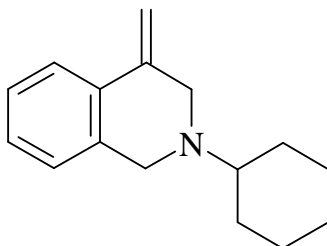
Resa:41%

Eluente colonna: EtP/AcOEt 15:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	3.19 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H)
		3.42 (s, 2H)
		3.76 (s, 2H)
		5.03 (s, 1H)
		5.23 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H)
		5.27 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H)
		5.64 (s, 1H)
		5.95 (tdd, <i>J</i> = 6.5, 10.2, 17.2 Hz, 1H)
		7.06-7.10 (m, 1H)
		7.19-7.23 (m, 2H)
	7.68-7.72 (m, 1H)	

¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	56.8 (t), 58.4 (t), 60.7 (t), 108.4 (t), 118.6 (t), 123.8
		(d), 127.0 (d), 127.3 (d), 128.3 (d), 132.6 (s), 135.0
		(s), 135.5 (d), 139.6 (s).

2-Ccloesil-4-metilen-1,2,3,4-tetraidro-isochinolina (6c)



Olio

MS: m/z 227 (M⁺)

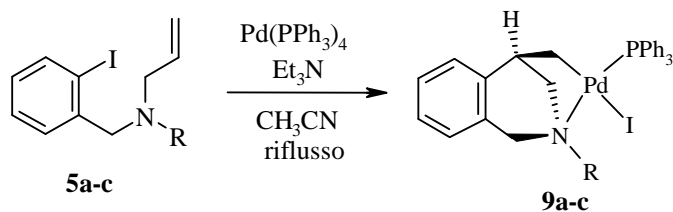
Resa:46%

Eluente colonna: EtP/AcOEt 15:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.10-2.05 (m, 10H)
		2.47-2.53 (m, 1H)
		3.51 (s, 2H)
		3.89 (s, 2H)
		5.01 (s, 1H)
		5.60 (s, 1H)
		7.07-7.11 (m, 1H)
		7.17.7.24 (m, 2H)
		7.66-7.71 (m, 1H)

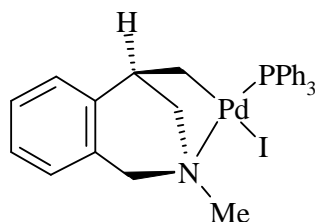
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	26.2 (t), 26.7 (t), 29.5 (t), 53.0 (t), 55.1 (t), 62.4 (d),
		107.7 (t), 123.9 (d), 126.8 (d), 127.3 (d), 129.1 (d),
		132.9 (s), 135.9 (s).

Sintesi dei complessi di σ -alchilpalladio (**9a-c**) con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ stechiometrico



R = **a** = Me; **b** = allile; **c** = cicloesile

Ad una soluzione di **5a-c** (1 eq) in CH_3CN (10 mL) è aggiunto $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.15 g, 1 eq) e TEA (0.42 mL, 3 eq). La miscela è lasciata sotto agitazione a riflusso per 24 h. Si evapora il solvente, si aggiunge H_2O (10 mL) e si estrae la fase acquosa con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). Si anidrifca la fase organica con Na_2SO_4 , si filtra, si evapora il solvente e si esegue una separazione cromatografica flash.

Complesso di σ -alchilpalladio 9a

Solido arancio

p.f. = 128-130°C (etere isopropilico)

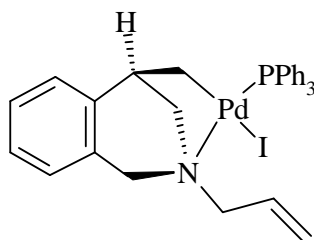
MS: m/z 655 (M^+)

Resa: 55%

Eluente colonna: EtP/AcOEt 7:3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	
	1.56	(m, 1H)
	1.84	(dd, $J = 3.0, 9.2$ Hz, 1H)
	2.62	(m, 1H)
	2.71	(d, $J = 10.2$ Hz, 1H)
	3.01	(d, $J = 10.2$ Hz, 1H)
	3.28	(d, $J = 2.8$ Hz, 3H)
	3.62	(dd, $J = 5.8, 14.8$ Hz, 1H)
	5.11	(d, $J = 14.8$ Hz, 1H)
	6.98	(d, $J = 7.3$ Hz, 1H)
	7.18-7.39	(m, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	
	45.6	(d), 50.7 (t), 53.1 (q), 63.2 (t), 65.3 (t), 126.7 (d), 127.1 (d), 127.4 (d), 128.1 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 130.4 (d), 132.2 (s), 132.5 (s), 132.6 (s), 135.0 (d), 135.1 (d), 140.2 (s).

Complesso di σ -alchilpalladio 9b

Solido arancio

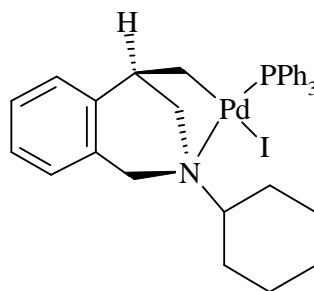
p.f. = 163-165°C (etere isopropilico)

MS: m/z 681 (M^+)

Resa:66%

Eluente colonna: EtP/AcOEt 7:3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.49-1.53 (m, 1H)
		1.83 (dd, $J = 3.2, 9.1$ Hz, 1H)
		2.43 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H)
		2.61-2.64 (m, 1H)
		3.13-3.22 (m, 1H)
		3.23 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H)
		3.81 (dd, $J = 5.5, 14.7$ Hz, 1H)
		4.89 (dd, $J = 2.8, J = 9.9$ Hz, 1H)
		5.17 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H)
		5.43 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H)
		5.47 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H)
		6.65-6.71 (m, 1H)
		6.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H)
		7.20-7.38 (m, 18H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	45.4 (d), 50.4 (t), 60.2 (t), 62.0 (t), 64.9 (t),
		121.0 (t), 126.7 (d), 127.2 (d), 127.4 (d), 128.1
		(d), 128.2 (d), 128.3 (d), 130.4 (d), 132.3 (s),
		132.8 (s), 134.4 (d), 135.0 (d), 135.1 (d), 140.8
		(s).

Complesso di σ -alchilpalladio 9c

Solido marrone

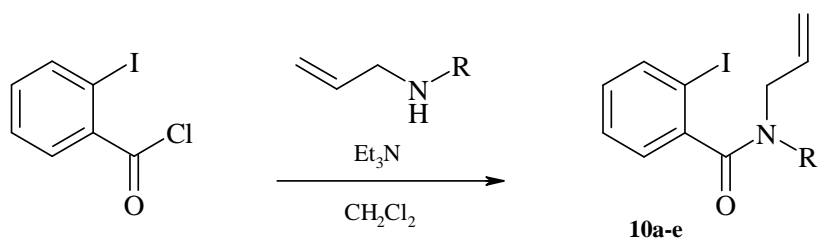
p.f. = 158-160°C (etere isopropilico)

MS: m/z 723 (M^+)

Resa: 59%

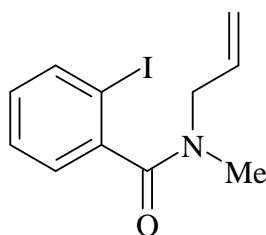
Eluente colonna: EtP/AcOEt 7:3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.10-1.93 (m, 10H)
		2.13 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H)
		2.57 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H)
		2.65-2.68 (m, 1H)
		2.97 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H)
		3.18-3.24 (m, 1H)
		3.93-4.00 (m, 1H)
		4.32 (dd, $J = 6.2, 14.6$ Hz, 1H)
		4.89 (dd, $J = 2.8, J = 9.9$ Hz, 1H)
		5.03 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H)
		6.95 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H)
		7.15-7.39 (m, 18H)
	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ
		49.1 (t), 54.7 (t), 58.4 (t), 65.3 (d), 126.6 (d), 127.1
		(d), 127.4 (d), 127.9 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 130.3
		(d), 132.5 (s) 133.0 (s), 133.6 (s), 134.9 (d), 135.0
		(d), 140.9 (s).

Sintesi delle *N*-alchil-*N*-allil 2-iodo-benzammidi (10a-e)

R = **a** = metile; **b** = allile; **c** = cicloesile; **d** = ciclopentile; **e** = fenile

In una soluzione di 2-iodo-benzoil cloruro (1.0 g, 3.8 mmol, 1 eq) e TEA (0.63 mL, 4.5 mmol, 1.2 eq) in CH_2Cl_2 anidro (6 mL) si gocciola una soluzione di allilammina (3.8 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 anidro (6 mL). Si lascia sotto agitazione per una notte. Si diluisce con CH_2Cl_2 (30 mL), si lava con HCl 5% (30 mL), poi con NaHCO_3 saturo (30 mL) e infine con H_2O . Si anidrifca la fase organica con Na_2SO_4 , si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta.

***N*-Allil-*N*-metil 2-iodo-benzammide (10b)**

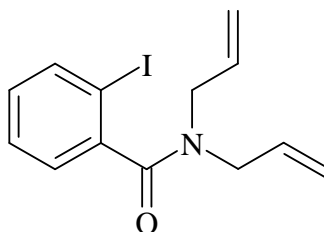
Olio bruno

MS: m/z 301 (M^+)

Resa: 87%

Miscela di due invertomeri

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ	2.79 (s, 3H)
		3.10 (s, 3H)
		3.71-4.40 (m, 4H)
		5.16 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H)
		5.21 (dd, $J = 10.1$ Hz, 1H)
		5.28 (dd, $J = 10.1$ Hz, 1H)
		5.33 (dd, $J = 17.1$ Hz, 1H)
		5.72 (ddt, $J = 5.5, 10.1, 17.1$ Hz, 1H)
		5.94 (ddt, $J = 6.3, 10.1, 17.1$ Hz, 1H)
		7.06-7.11 (m, 2H)
		7.20-7.25 (m, 2H)
		7.36-7.41 (m, 2H)
		7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ	32.7 (q), 36.1 (q), 49.8 (t), 53.8 (t), 92.7 (s), 93.1 (s),
		118.5 (t), 118.6 (t), 127.4 (d), 127.5 (d), 128.6 (d),
		128.8 (d), 130.5 (d), 130.6 (d), 132.7 (d), 132.9 (d),
		139.5 (d), 139.7 (d), 142.8 (s), 143.0 (s), 170.8 (s),
		171.2 (s).

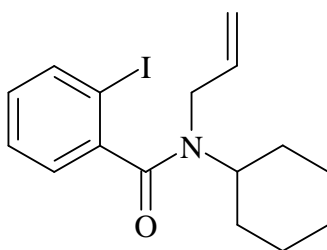
***N,N*-Diallil 2-iodo-benzammide (10b)**

Olio bruno

MS: m/z 327 (M^+)

Resa: 89%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	3.72 (s, 2H)
		3.81 (s br, 1H)
		4.57 (s br, 1H)
		5.12 (dd, $J = 1.4, 17.1$ Hz, 1H)
		5.20 (dd, $J = 1.4, 10.1$ Hz, 1H)
		5.28 (dd, $J = 1.3, 10.1$ Hz, 1H)
		5.33 (dd, $J = 1.3, 17.1$ Hz, 1H)
		5.69 (ddt, $J = 5.7, 10.1, 17.1$ Hz, 1H)
		5.96 (ddt, $J = 6.2, 10.1, 17.1$ Hz, 1H)
		7.09 (ddd, $J = 1.7, 7.6, 7.8$ Hz, 1H)
		7.22 (dd, $J = 1.7, 7.6$ Hz, 1H)
		7.38 (ddd, $J = 1.1, 7.8, 8.0$ Hz, 1H)
		7.84 (dd, $J = 1.1, 8.0$ Hz, 1H)
	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ

***N*-Allil-*N*-cicloesil 2-iodo-benzammide (10c)**

Olio bruno

MS: m/z 369 (M^+)

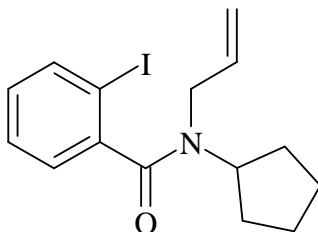
Resa: 73%

Miscela di due invertomeri

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ	0.81-2.10 (m, 20H)
		3.14-3.24 (m, 1H)
		3.59-3.83 (m, 2H)
		3.99 (dd, $J = 5,1, 15.4$ Hz, 1H)
		4.23 (dd, $J = 5,1, 15.4$ Hz, 1H)
		4.45-4.51 (m, 1H)
		4.91 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H)
		5.01 (dd, $J = 10.3$ Hz, 1H)
		5.28 (dd, $J = 10.3$ Hz, 1H)
		5.34 (dd, $J = 17.1$ Hz, 1H)
		5.69 (ddt, $J = 5.1, 10.3, 17.1$ Hz, 1H)
		6.06 (ddt, $J = 5.1, 10.3, 17.1$ Hz, 1H)
		7.04-7.11 (m, 2H)
		7.18-7.21 (m, 2H)
		7.33-7.41 (m, 2H)
		7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)
	7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ	25.5 (t), 26.0 (t), 26.1 (t), 26.4 (t), 32.2 (t), 32.4 (t),
		44.4 (t), 48.3 (t), 54.8 (d), 59.7 (d), 92.9 (s), 93.3 (s),
		116.8 (t), 117.2 (t), 126.8 (d), 127.9 (d), 128.3 (d),

128.6 (d), 130.2 (d), 130.4 (d), 135.5 (d), 135.7 (d),
139.3 (d) 139.7 (d), 143.4 (s), 143.5 (s), 170.8 (s),
171.2 (s).

***N*-Allil-*N*-ciclopentil 2-iodo-benzammide (10d)**



Olio bruno

MS: m/z 355 (M⁺)

Resa: 82%

Miscela di due invertomeri in rapporto 2:1

Invertomero maggioritario

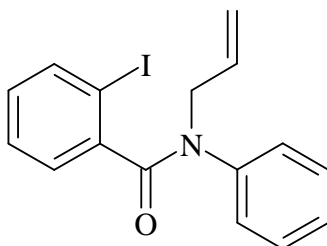
¹ H-NMR (CDCl ₃):	δ	1.37-1.51 (m, 2H)
		1.54-1.82 (m, 5H)
		1.88-1.99 (m, 1H)
		3.73-3.86 (m, 1H)
		3.94 (dd, <i>J</i> = 5.8, 15.6 Hz, 1H)
		4.21 (dd, <i>J</i> = 5.8, 15.6 Hz, 1H)
		5.21 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H)
		5.36 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H)
		6.10 (ddt, <i>J</i> = 5.8, 10.3, 17.3 Hz, 1H)
		7.08 (dd, <i>J</i> = 7.4, 7.9 Hz, 1H)
		7.21 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H)
		7.39 (dd, <i>J</i> = 7.4, 7.5 Hz, 1H)
		7.85 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 24.1 (t), 30.2 (t), 44.4 (t), 60.9 (d), 92.9 (s), 116.4 (t),
127.0 (d), 128.6 (d), 130.3 (d), 135.2 (d), 139.6 (d),
143.6 (s), 170.8 (s).

Invertomero minoritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.37-1.51 (m, 2H)
1.54-1.82 (m, 5H)
2.05-2.15 (m, 1H)
3.63-3.72 (m, 2H)
4.72-4.84 (m, 1H)
5.01 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H)
5.08 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H)
5.69 (ddt, $J = 5.9, 10.3, 17.1$ Hz, 1H)
7.05 (dd, $J = 7.4, 7.8$ Hz, 1H)
7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)
7.35 (dd, $J = 7.4, 7.6$ Hz, 1H)
7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 24.6 (t), 30.2 (t), 49.0 (t), 57.0 (d), 93.2 (s), 117.0 (t),
127.7 (d), 128.3 (d), 130.3 (d), 135.3 (d), 139.2 (d),
143.4 (s), 171.4 (s).

***N*-Allil-*N*-fenil 2-iodo-benzamide (10e)**

Olio bruno

MS: m/z 363 (M^+)

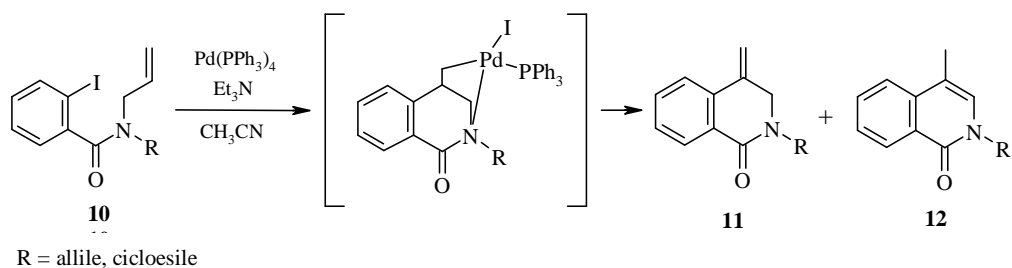
Resa: 67%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

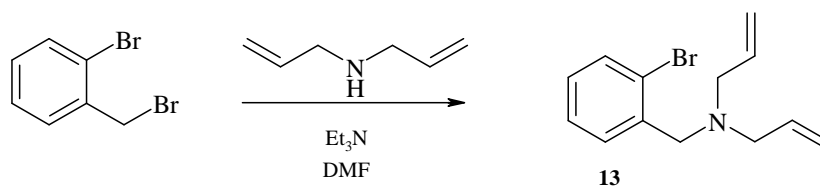
δ	4.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H)
	5.18 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H)
	5.22 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H)
	6.03 (ddt, $J = 6.0, 10.6, 19.0$ Hz, 1H)
	6.79 (dd, $J = 7.3, 7.8$ Hz, 1H)
	6.99-7.19 (m, 6H)
	7.28-7.48 (m, 1H)
	7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)

δ	52.7 (t), 94.2 (s), 118.8 (t), 127.7 (d), 127.8 (d),
	128.4 (d), 128.9 (d), 129.3 (d), 130.1 (d), 133.1 (d),
	139.5 (d), 142.2 (s), 142.6 (s), 170.1 (s).

Reazione di Heck sulle *N*-alchil-*N*-allil 2-iodo-benzammidi (**10**)

In una soluzione di Pd(PPh₃)₄ (200 mg, 0.18 mmol, 30 mol%), TEA (0.25 mL, 1.8 mmol, 3 eq) in CH₃CN (6 mL) si gocciola una soluzione di **10** (0.6 mmol, 1 eq) in CH₃CN (2 mL). Si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 h e 30 minuti. Si evapora il solvente, si riprende con H₂O (20 mL), si estrae la fase acquosa con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) Si anidrifca la fase organica con Na₂SO₄, si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. Si ottiene una miscela di reazione grezza il cui spettro ¹H-NMR ha rivelato la presenza dei prodotti **11** e **12** in rapporto 1:2.

Sintesi di *N,N*-diallil 2-bromo-benzilammina (**13**)

Si gocciola una soluzione di 2-bromo-benzilbromuro (1000 mg, 3.9 mmol, 1 eq) in DMF (10 mL) in una soluzione di diallilammina (0.49 mL, 3.9 mmol, 1 eq) e TEA (0.66 mL, 4.7 mmol, 1.2 eq) in DMF (10 mL). Si scalda a 60°C e si lascia sotto agitazione per 1 h e 30 minuti. Si raffredda a temperatura ambiente, si diluisce con salamoia (15 mL) e si estrae con Et₂O (3 x 20 mL). Si anidrifica la fase organica con Na₂SO₄, si filtra, si evapora il solvente a pressione ridotta.

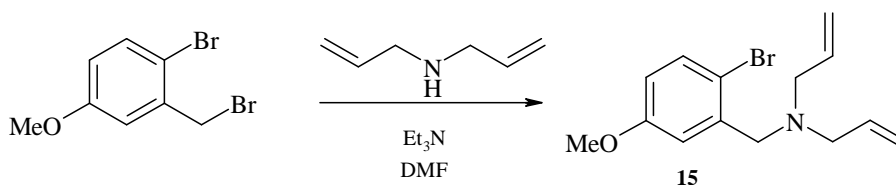
Si ottengono 905 mg di **13**.

Olio bruno

MS: m/z 266 (M⁺)

Resa: 87%

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	3.18 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 4H)
		3.72 (s, 2H)
		5.19 (dd, <i>J</i> = 1.4, 10.2 Hz, 2H)
		5.27 (dd, <i>J</i> = 1.4, 17.0 Hz, 2H)
		5.95 (ddt, <i>J</i> = 6.3, 10.2, 17.0 Hz, 2H)
		7.12 (dd, <i>J</i> = 1.2, 7.8 Hz, 1H)
		7.32 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H)
		7.56 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H)
		7.40 (dd, <i>J</i> = 1.2, 7.6 Hz, 1H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	57.2 (t), 57.4 (t), 117.8 (t), 124.6 (s), 127.6 (d), 128.5 (d), 130.8 (d), 133.0 (d), 136.1 (d), 139.4 (s).

Sintesi di *N,N*-diallil 2-bromo-5-metossi-benzilammina (**15**)

Si gocciola una soluzione di 2-bromo-5-metossi-benzilbromuro (500 mg, 1.8 mmol, 1 eq) in DMF (5 mL) in una soluzione di diallilammina (0.22 mL, 1.8 mmol, 1 eq) e TEA (0.30 mL, 2.1 mmol, 1.2 eq) in DMF (5 mL). Si scalda a 60°C e si lascia sotto agitazione per 1 h e 30 minuti. Si raffredda a temperatura ambiente, si diluisce con salamoia (15 mL) e si estrae con Et_2O (3 x 20 mL). Si anidrifca la fase organica con Na_2SO_4 , si filtra, si evapora il solvente a pressione ridotta.

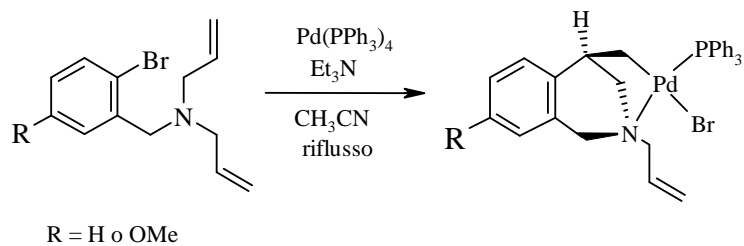
Si ottengono 441 mg di **15**.

Olio bruno

MS: m/z 296 (M^+)

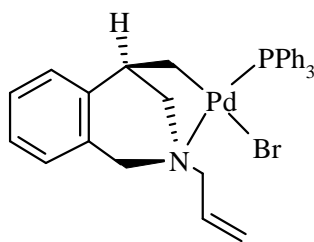
Resa: 83%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	3.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 4H)
		3.63 (s, 2H)
		3.81 (s, 3H)
		5.16 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H)
		5.24 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H)
		5.91 (ddt, $J = 6.2, 10.2, 17.2$ Hz, 2H)
		6.68 (dd, $J = 3.1, 8.7$ Hz, 1H)
		7.22 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H)
		7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	55.8 (q), 57.2 (t), 57.5 (t), 114.5 (d), 114.8 (s), 115.9 (d), 117.7 (t), 133.4 (d), 136.2 (d), 140.5 (s), 159.5 (s).

Sintesi dei complessi di σ -alchilpalladio **14** e **16**

In una soluzione di $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 mol%) e TEA (3 eq) in CH_3CN anidro (3 mL) si gocciola una soluzione di **13** o **15** (1 eq) in CH_3CN (2 mL). Si lascia sotto agitazione a refluxo per 2 h. Si evapora il solvente, si riprende con acqua e si estrae la fase acquosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Si anidrifca la fase organica con Na_2SO_4 , si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta.

Si purifica il grezzo di reazione così ottenuto mediante colonna cromatografica flash.

Complesso di σ -alchilpalladio 14

Solido giallo scuro

p.f.= 145-147°C

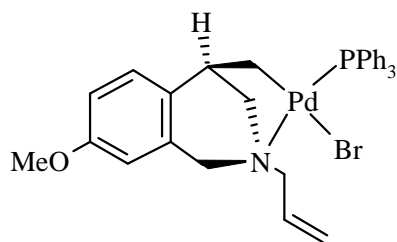
MS: m/z 634 (M^+)

Resa: 25%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.58-1.60 (m, 1H)
		1.72 (dd, $J = 3.2, 12.5$ Hz, 1H)
		2.40-2.42 (m, 1H)
		2.58 (s br, 1H)
		3.04-3.11 (m, 1H)
		3.20 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H)
		3.78 (dd, $J = 5.5, 14.7$ Hz, 1H)
		4.71 (dd, $J = 3.7, 12.5$ Hz, 1H)
		5.07 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H)
		5.40 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H)
		5.44 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H)
		6.64-6.69 (m, 1H)
		6.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H)
		7.25-7.36 (m, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	45.0 (d), 45.9 (t), 60.3 (t), 60.8 (t), 63.8 (t), 121.0 (t),
		126.6 (d), 127.2 (d), 127.4 (d), 128.1 (d), 128.3 (d),
		128.4 (d), 130.4 (d), 131.7 (s), 132.2 (s), 132.9 (s),
		134.4 (d), 134.9 (d), 135.0 (d), 141.3 (s).

Complesso di σ -alchilpalladio 16



Solido giallo

p.f.= 156-158°C

MS: m/z 667 (M^+)

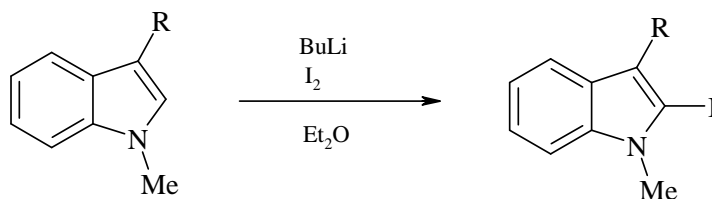
Resa: 28%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.53-1.59 (m, 1H)
		1.71 (dd, $J = 3.2, 9.2$ Hz, 1H)
		2.37-2.40 (m, 1H)
		2.52 (s br, 1H)
		3.03-3.10 (m, 1H)
		3.18 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H)
		3.75 (dd, $J = 5.5, 14.7$ Hz, 1H)
		3.88 (s, 3H)
		4.69 (dd, $J = 3.9, 12.6$ Hz, 1H)
		5.02 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H)
		5.40 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H)
		5.44 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H)
		6.63-6.67 (m, 1H)
		6.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H)
		6.82 (dd, $J = 2.5, 8.3$ Hz, 1H)
		6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)
		7.27-7.37 (m, 15H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	44.2 (d), 46.4 (t), 55.8 (q), 60.6 (t), 60.9 (t), 63.7 (t), 111.1 (d), 114.4 (d), 121.0 (t), 128.3 (d), 128.4 (d), 129.0 (d), 130.5 (d), 131.7 (s), 132.2 (s), 133.5 (s), 133.9 (s), 134.4 (d), 134.9 (d), 135.0 (d), 158.5 (s).

2-Iodoindolo (17a)

Il prodotto si prepara come descritto in letteratura,⁶¹ impiegando LDA anziché *t*-BuLi.

Sintesi degli 1-metil-2-iodoindoli (17b), (19bb') e (19bc')

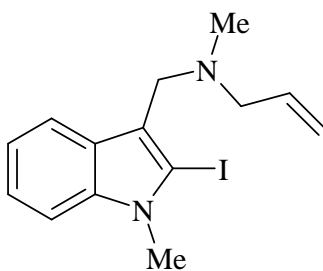


I prodotti si preparano come descritto in letteratura.⁶²

2-Iodo-1-metilindolo (17b)

Il prodotto è noto in letteratura⁶²

N-Alлил-1,*N*-dimetil-2-iodo-3-metilamminoindolo (19bb')



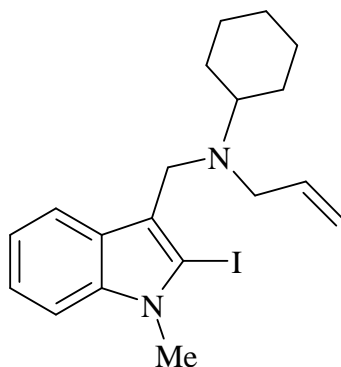
Olio bruno

MS: m/z 340 (M⁺)

Resa: 34%

Eluente colonna: EdP/AcOEt 4:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	2.25 (s, 3H)
		3.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H)
		3.67 (s, 2H)
		3.80 (s, 3H)
		5.17 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H)
		5.24 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H)
		6.00 (ddt, $J = 6.5, 10.2, 17.2$ Hz, 1H)
		7.10 (dd, $J = 7.1, 7.9$ Hz, 1H)
		7.19 (dd, $J = 7.1, 8.2$ Hz, 1H)
		7.32 (d, $J = 8.2$, 1H)
		7.75 (d, $J = 7.9$, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	34.7 (q), 42.7 (q), 54.9 (t), 61.4 (t), 90,1 (s), 110.4 (d), 117.7 (t), 118.2 (s), 119.5 (d), 120.1 (d), 122.4 (d), 128.8 (s), 137.0 (d), 139.1 (s).

***N*-Allil-*N*-cicloesil-2-iodo-1-metil-3-metilamminoindolo (19bc')**

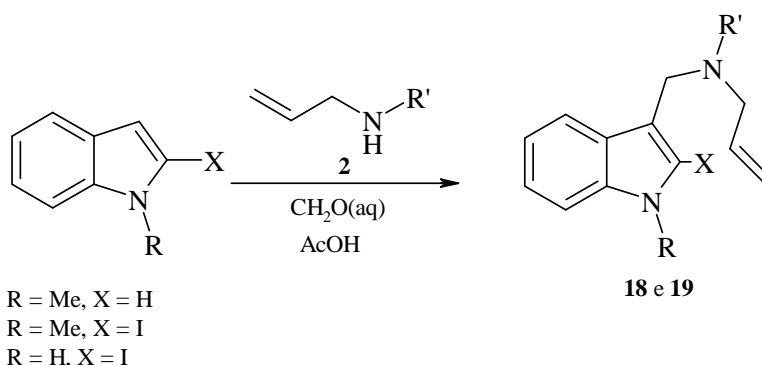
Olio bruno

MS: m/z 408 (M⁺)

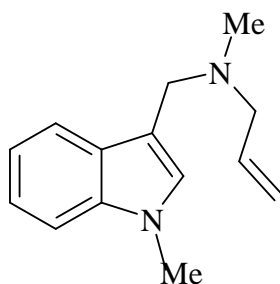
Resa: 69%

Eluente colonna: EdP/AcOEt 4:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.15- 1.92 (m, 10H)
		2.48-2.62 (m, 1H)
		3.14 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H)
		3.78 (s, 3H)
		3.79 (s, 2H)
		5.05 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H)
		5.19 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H)
		5.89 (ddt, <i>J</i> = 6.3, 10.1, 17.2 Hz, 1H)
		7.11 (dd, <i>J</i> = 7.0, 7.9 Hz, 1H)
		7.23 (dd, <i>J</i> = 7.0, 8.2 Hz, 1H)
		7.30 (d, <i>J</i> = 8.2, 1H)
		7.85 (d, <i>J</i> = 7.9, 1H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	22.8 (t), 27.1 (t), 29.2 (t), 34.6 (q), 48.1 (t), 53.3 (t),
		58.6 (d), 89.4 (s), 109.8 (d), 116.3 (t), 119.9 (s),
		119.8 (d), 120.0 (d), 121.8 (d), 128.9 (s), 139.1 (d),
		139.4 (s).

Sintesi dei 3-metilamminoindoli *N*-alchil-*N*-allilsostituiti (18 e 19)

Si scioglie l'allilammina **2** (10.5 mmol, 1.2 eq), formaldeide acquosa al 37% (0.76 mL, 10.1 mmol, 1.2 eq) in CH_3COOH acquoso al 60% (2.11 mL, 22.6 mmol, 2.7 eq) e si raffredda fino a 0°C . Si gocciola una soluzione di substrato indolico (8.5 mmol, 1 eq) in EtOH assoluto (8 mL) raffreddato a 0°C . Si porta a temperatura ambiente e si lascia sotto agitazione per 25 minuti, quindi si scalda a riflusso e si lascia reagire 2 h. Si raffredda a temperatura ambiente, si tratta con NaOH 1N fino a pH basico e si estrae con Et_2O (3 x 25 mL). Le fasi organiche vengono lavate con salamoia (25 mL) e anidificate con Na_2SO_4 . Si filtra, si evapora il solvente a pressione ridotta e si purifica il grezzo di reazione così ottenuto mediante colonna cromatografica.

***N*-Allil-1,*N*'-dimetil-3-metilamminoindolo (18bb')**

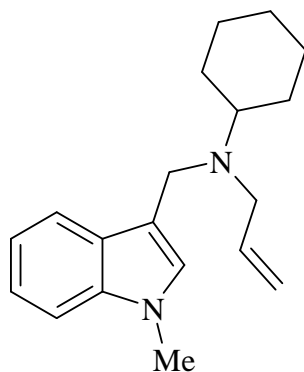
Olio bruno

MS: m/z 214 (M^+)

Resa: 94%

Eluente colonna: EdP/AcOEt 2:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	2.28 (s, 3H)
		3.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H)
		3.74 (s, 2H)
		3.80 (s, 3H)
		5.19 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H)
		5.25 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H)
		5.99 (ddt, $J = 6.3, 10.2, 17.2$ Hz, 1H)
		7.03 (s, 1H)
		7.12-7.35 (m, 3H)
		7.74 (d, $J = 7.8$, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	33.0 (q), 42.6 (q), 52.7 (t), 60.9 (t), 109.8 (d), 111.8 (s), 118.1 (t), 119.7 (d), 120.1 (d), 122.2 (d), 129.1 (s), 136.8 (d), 137.7 (s).

***N*-Allil-*N*-cicloesil-1-metil-3-metilamminoindolo (18bc')**

Olio bruno

MS: m/z 282 (M^+)

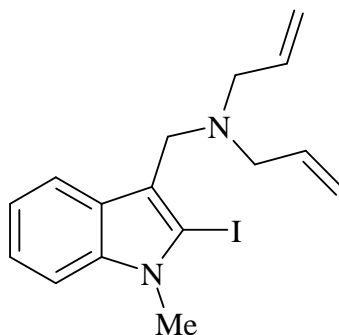
Resa: 70%

Eluente colonna: EdP/AcOEt 2:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.13-1.38 (m, 5H)
		1.60-1.68 (m, 1H)
		1.78-1.83 (m, 2H)
		1.87-1.92 (m, 2H)
		2.66 (tt, $J = 3.3, 11.5$ Hz, 1H)
		3.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H)
		3.77 (s, 3H)
		3.82 (s, 2H)
		5.07 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H)
		5.19 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H)
		5.89 (ddt, $J = 6.2, 10.2, 17.2$ Hz, 1H)
		6.98 (s, 1H)
		7.11 (dd, $J = 6.9, 7.9$ Hz, 1H)
		7.23 (dd, $J = 6.9, 8.2$ Hz, 1H)
		7.30 (d, $J = 8.2$, 1H)
		7.77 (d, $J = 7.9$, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	26.9 (t), 27.2 (t), 29.4 (t), 33.1 (q), 45.6 (t), 53.5 (t), 58.9 (d), 109.6 (d), 114.3 (s), 116.3 (t), 119.2 (d), 120.5 (d), 122.0 (d), 128.4 (d), 128.8 (s), 137.9 (s), 139.0 (d).
---	----------	---

***N,N*-Diallil-1-metil-2-iodo-3-metilamminoindolo (19ba')**



Olio bruno

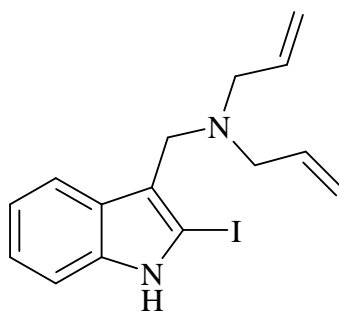
MS: m/z 366 (M^+)

Resa: 72%

Eluente colonna: EdP/AcOEt 1:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	3.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H) 3.75 (s, 2H) 3.79 (s, 3H) 5.18 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H) 5.24 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H) 5.98 (ddt, $J = 6.4, 10.2, 17.2$ Hz, 2H) 7.11 (dd, $J = 7.2, 7.9$ Hz, 1H) 7.20 (dd, $J = 7.2, 8.2$ Hz, 1H) 7.32 (d, $J = 8.2$, 1H) 7.83 (d, $J = 7.9$, 1H)
--------------------------------------	----------	--

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	34.7 (q), 51.8 (t), 57.0 (t), 89.7 (s), 109.8 (d), 117.6 (t), 118.4 (s), 119.6 (d), 119.8 (d), 122.4 (d), 128.8 (s), 136.8 (d), 139.2 (s).
---	----------	--

***N,N*-Diallil-2-iodo-3-metilamminoindolo (19aa')**

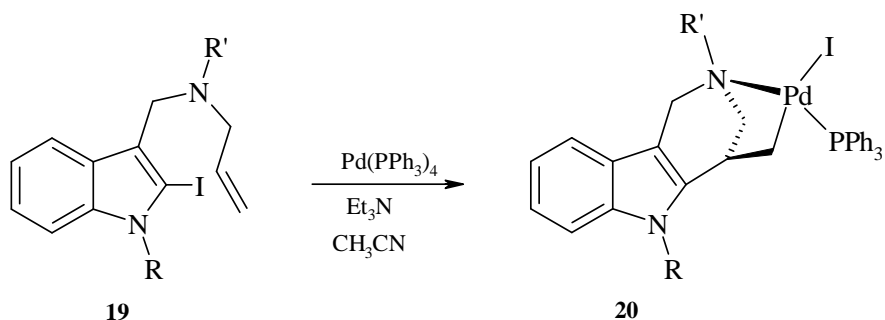
Olio bruno

MS: m/z 352 (M^+)

Resa: 52%

Eluente colonna: EdP/AcOEt 85:15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	3.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H)
		3.69 (s, 2H)
		5.16 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H)
		5.23 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H)
		5.96 (ddt, $J = 6.4, 10.2, 17.2$ Hz, 2H)
		7.11 (dd, $J = 6.3, 7.8$ Hz, 1H)
		7.15 (dd, $J = 6.3, 7.7$ Hz, 1H)
		7.30 (d, $J = 7.8$, 1H)
		7.82 (d, $J = 7.7$, 1H)
		8.06 (br, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	51.8 (t), 57.1 (t), 89.8 (s), 110.7 (d), 117.8 (t), 119.6 (s), 119.7 (d), 119.8 (d), 122.4 (d), 128.9 (s), 136.8 (d), 139.2 (s).

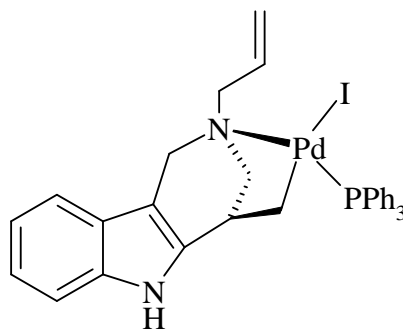
Sintesi dei complessi di σ -alchilpalladio (20)

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

R' = **a'** = allile; **b'** = Me; **c'** = cicloesile

In una soluzione di $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (658 mg, 0.57 mmol, 1 eq) e TEA (0,24 mL 1.7 mmol, 3 eq) in CH_3CN anidro (5 mL) si gocciola una soluzione di *N*-allil-2-iodo-3-metilamminoindolo **19** (0.57 mmol, 1 eq) in CH_3CN (3 mL). Si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per 3 h. Si evapora il solvente, si riprende con acqua e si estrae la fase acquosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Si anidrifca la fase organica con Na_2SO_4 , si filtra, si evapora il solvente a pressione ridotta. Si purifica il grezzo di reazione così ottenuto mediante colonna cromatografica.

Complesso σ -alchilpalladio (20aa')



Solido scuro

p.f. = 79-81 °C

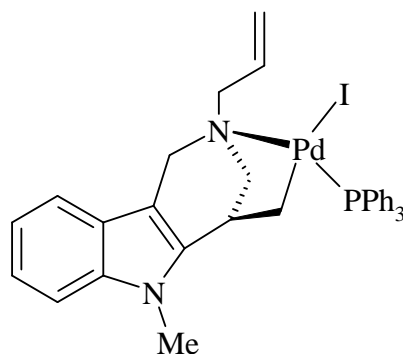
MS: m/z 723 (M^+)

Resa: 45%

Eluente colonna: EdP/AcOEt 4:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.44-1.61 (m, 1H)
		1.84-1.87 (m, 1H)
		2.59-2.66 (m, 2H)
		3.23-3.35 (m, 2H)
		3.86 (dd, $J = 6.9, 13.2$ Hz, 1H)
		4.93 (dd, $J = 2.8, 11.6$ Hz, 1H)
		5.31 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H)
		5.43 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H)
		5.48 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H)
		6.74-6.79 (m, 1H)
	7.12-7.76 (m, 20H)	

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	40.3 (d), 47.3 (t), 57.1 (t), 61.0 (t), 64.7 (t), 106.8 (s),
		111.2 (d), 114.5 (s), 119.1 (d), 120.4 (d), 120.8 (t),
		122.0 (d), 126.3 (s), 128.1 (d), 128.3 (d), 128.6 (d),
		130.5 (d), 132.3 (s), 132.8 (s), 134.9 (d), 135.0 (d),
		135.2 (d), 135.5 (d), 136.2 (s), 139.0 (s).

Complesso σ -alchilpalladio (20ba')

Solido scuro

p.f. = 179-181 °C

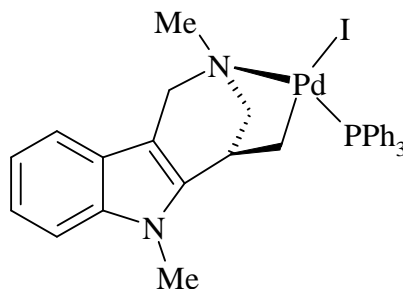
MS: m/z 737 (M^+)

Resa: 27%

Eluente colonna: EdP/AcOEt 2:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.51-1.56 (m, 1H)
		1.88 -1.91 (m, 1H)
		2.60 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H)
		2.67 (br, 1H)
		3.30-3.41 (m, 2H)
		3.39 (s, 3H)
		3.84-3.89 (m, 1H)
		4.93 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H)
		5.31 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H)
		5.45 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H)
		5.49 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H)
		6.75-6.80 (m, 1H)
		7,12-7.73 (m, 19H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	29.2 (q), 39.0 (d), 46.0 (t), 57.2 (t), 61.2 (t), 64.6 (t),
		105.6 (s), 109.3 (d), 114.8 (s), 119.1 (d), 120.0 (d),
		120.8 (t), 121.5 (d), 125.7 (s), 128.2 (d), 128.3 (d),
		128.6 (d), 130.5 (d), 132.5 (s), 133.0 (s), 134.9 (d),
		135,0 (d), 135.2 (d), 135.6 (d), 137.4 (s), 140.3 (s).

Complesso σ -alchilpalladio (20bb')

Solido scuro

p.f. = 132-133 °C

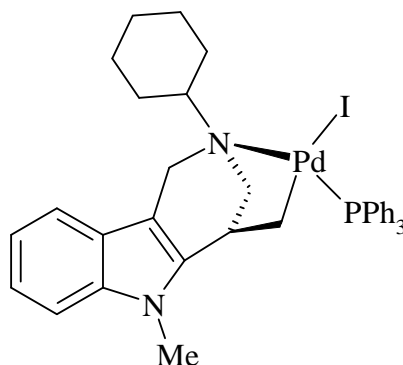
MS: m/z 711 (M^+)

Resa: 64%

Eluente colonna: EdP/AcOEt 1:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.54-1.66 (m, 1H)
		1.89-1.92 (m, 1H)
		2.68 (br, 1H)
		2.89 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H)
		3.12 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H)
		3.36-3.41 (m, 6H)
		3.64-3.69 (m, 1H)
		5.25 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H)
		7.11-7.56 (m, 19H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	29.2 (q), 39.1 (d), 46.5 (t), 53.1 (q), 58.5 (t), 66.5 (t),
		105.4 (s), 109.3 (d), 114.7 (s), 119.1 (d), 120.0 (d),
		121.5 (d), 125.6 (s), 128.2 (d), 128.3 (d), 128.4 (d),
		130.5 (d), 132.4 (s), 132.9 (s), 134.9 (d), 135.0 (d),
		135.1 (d), 137.5 (s), 139.8 (s).

Complesso σ -alchilpalladio (20bc')

Solido scuro

p.f. = 68-70 °C

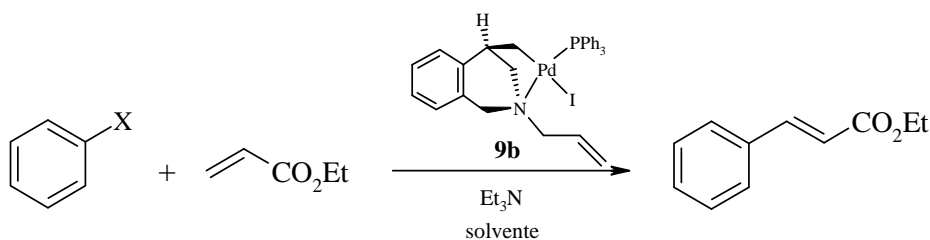
MS: m/z 779 (M^+)

Resa: 66%

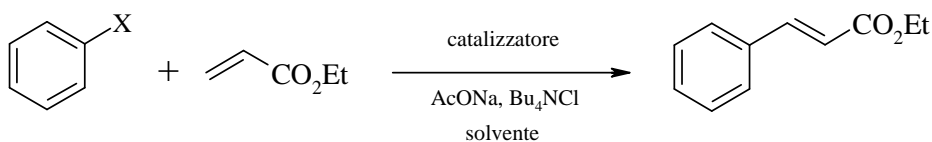
Eluente colonna: EdP/AcOEt 2:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.20-1.37 (m, 9H)
		1.90-1.99 (m, 2H)
		2.24 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H)
		2.71 (br, 1H)
		3.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)
		3.30 (br, 1H)
		3.37 (s, 3H)
		4.01 (br, 1H)
		4.36-4.41 (m, 1H)
		5.17 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H)
7.11-7.57 (m, 19H)		

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	23.1 (t), 26.1 (t), 26.9 (t), 29.2 (q), 30.1 (t), 34.1 (t),
		39.5 (d), 44.7 (t), 53.3 (t), 56.0 (t), 65.5 (d), 106.0
		(s), 109.3 (d), 114.7 (s), 119.1 (d), 120.0 (d), 121.4
		(d), 126.0 (s), 128.1 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 130.4
		(d), 132.8 (s), 133.3 (s), 134.8 (d), 134.9 (d), 135.0
		(d), 137.4 (s), 140.2 (s).

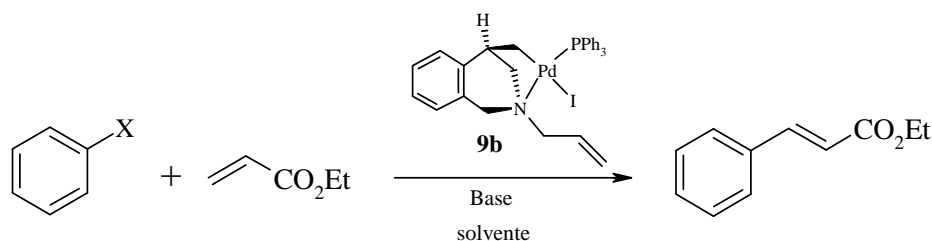
Reazione di Heck tra acrilato di etile e alogenuri arilici**(Et₃N, cat = 1%, 0.1%, 0.01%, 0.001%, 0.0001%) termica**X = **a** = I; **b** = Br; **c** = Cl

Si sospende la TEA (7.00 mL, 50 mmol, 1 eq), il catalizzatore **9b** (1, 10⁻¹, 10⁻², 10⁻³, 10⁻⁴ mol %), l'alogenuro arilico (50 mmol, 1 eq) e l'acrilato di etile (5.00 mL, 50 mmol, 1 eq) in 25 mL di solvente. Si scalda alla temperatura adeguata. Si raffredda, si diluisce con salamoia e si estrae con Et₂O (3 x 10 mL). Si anidrifca la fase organica con Na₂SO₄, si filtra, si evapora il solvente a pressione ridotta. Si purifica su gel di silice mediante colonna cromatografica.

Reazione di Heck tra acrilato di etile e alogenuri arilici**(AcOEt/Bu₄NCl, cat = 1%) termica**X = **a** = I; **b** = Br; **c** = Cl

Si sospende l'AcONa (82 mg, 1 eq), Bu₄NCl (278 mg, 1 eq) il catalizzatore **9b** o **20ba'** (1 mol%), l'alogenuro arilico (1 eq) e l'acrilato di etile (0.1 mL, 1 eq) in 5 mL di solvente. Si scalda alla temperatura adeguata. Si raffredda, si diluisce con salamoia e si estrae con Et₂O (3 x 10 mL). Si anidrifca la fase organica con Na₂SO₄, si filtra, si evapora il solvente a pressione ridotta. Si purifica su gel di silice mediante colonna cromatografica.

**Procedura per la reazione di Heck tra acrilato di etile e alogenuri arilici
(microonde)**



X = **a** = I; **b** = Br; **c** = Cl

Si sospende la base (1 eq), ed eventualmente l'additivo Bu₄NCl (278 mg, 1 eq), il catalizzatore **9b** (1 mol%), l'alogenuro arilico (1 eq) e l'acrilato di etile (0.1 mL, 1 eq) in 5 mL di solvente. Si irraggia alle microonde per 1 h, fino alla temperatura di 170°C o alla pressione di 3 bar. Si raffredda, si diluisce con salamoia e si estrae con Et₂O (3 x 10 mL). Si anidrifica la fase organica con Na₂SO₄, si filtra, si evapora il solvente a pressione ridotta. Si purifica su gel di silice mediante colonna cromatografica.

I dati spettroscopici dei prodotti ottenuti sono riportati in letteratura:

Cinnammato di etile⁶³

4-Metossi-cinnammato di etile⁶⁴

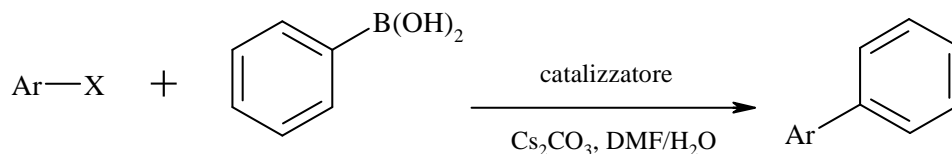
4-Nitro-cinnammato di etile⁶⁵

(E)-3-(2-Tienil)acrilato di etile⁶⁶

(E)-3-(2-Piridinil)acrilato di etile⁶⁷

(E)-3-(3-Piridinil)acrilato di etile⁶⁸

Reazione di Suzuki tra acido fenilboronico e alogenuri arilici



Si scioglie l'alogenuro arilico (1 eq), l'acido fenilboronico (121 mg, 1 eq), $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(\text{aq})}$ 2M (2.5 mL, 5 eq) e il catalizzatore **9b** o **20ba'** (0.05 -0.01 mmol) in 10 mL di DMF. Si scalda a 50°C per 24 h. Si raffredda, si diluisce con salamoia e si estrae con Et_2O (3 x 20 mL). Si anidrifca la fase organica con Na_2SO_4 , si filtra, si evapora il solvente a pressione ridotta. Si purifica su gel di silice mediante colonna cromatografica.

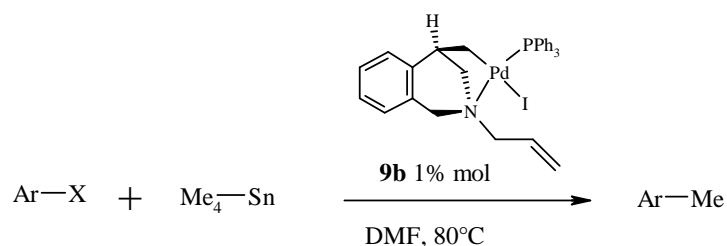
I dati spettroscopici dei prodotti ottenuti sono riportati in letteratura.

4-Fenil-anisolo⁶⁹

2-Fenil-tiofene⁶⁹

2-Fenil-piridina⁶⁹

Reazione di Stille tra tetrametilstannano e alogenuri arilici



Si scioglie l'alogenuro arilico (1 eq), Me_4Sn (1 eq) e il catalizzatore **9b** (1 mol%) in DMF. Si scalda a 80°C per il tempo necessario. Si raffredda, si diluisce con salamoia e si estrae con Et_2O (3 x 20 mL). Si anidrifca la fase organica con Na_2SO_4 , si filtra, si evapora il solvente a pressione ridotta. Si purifica su gel di silice mediante colonna cromatografica.

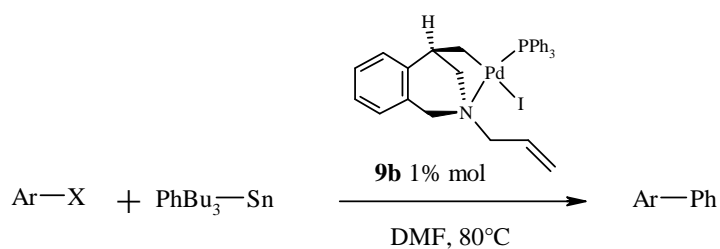
I dati spettroscopici dei prodotti ottenuti sono riportati in letteratura.

4-Metil-anisolo⁷⁰

2-Nitro-toluene⁷¹

4-Metil-benzaldeide⁷²

Reazione di Stille tra tributilfenilstannano e alogenuri arilici



Si scioglie l'alogenuro arilico (1 eq), Bu₃PhSn (1 eq) e il catalizzatore **9b** (1 mol%) in DMF. Si scalda a 80°C per il tempo necessario. Si raffredda, si diluisce con salamoia e si estrae con Et₂O (3 x 20 mL). Si anidrifca la fase organica con Na₂SO₄, si filtra, si evapora il solvente a pressione ridotta. Si purifica su gel di silice mediante colonna cromatografica.

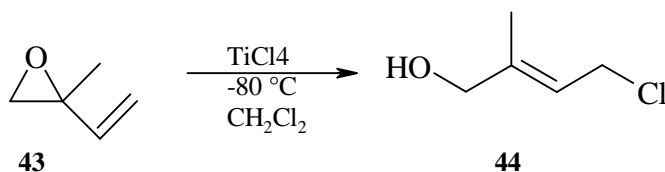
I dati spettroscopici dei prodotti ottenuti sono riportati in letteratura.

4-Fenil-anisolo⁶⁹

p-Nitro-bifenile⁶⁹

4-Fenil-benzaldeide⁷³

3-Fenil-piridina⁷⁴

Sintesi del (*E*)-4-cloro-2-metilbut-2-en-1-olo (**44**)²⁹

A una soluzione di TiCl_4 (164.5 μL , 1.5 eq) in CH_2Cl_2 distillato (3 mL) è aggiunto a 80°C , goccia a goccia e sotto atmosfera d'argon, una soluzione di 2-metil-2-vinil ossirano **43** (100 μL , 1 eq) in CH_2Cl_2 distillato (0.4 mL).

La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione per 90 minuti a -80°C .

La soluzione è in seguito idrolizzata con una soluzione acquosa di HCl 1N (5 mL) a -80°C .

Una volta raggiunta la temperatura ambiente, si separano le fasi e si estrae la fase acquosa con Et_2O (4 x 20 mL). Le fasi organiche sono riunite, anidificate su MgSO_4 , filtrate e poi il solvente è evaporato sotto pressione ridotta.

Si purifica il grezzo su gel di silice mediante colonna cromatografica: si ottengono 32.5 mg di prodotto puro **44**.

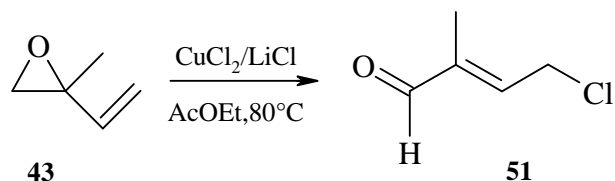
Olio

MS: m/z 121 (M^+)

Resa: 27%

Eluente colonna: Pentano/ Et_2O 1:1

Caratterizzazione del composto presente in letteratura.²⁹

Sintesi del (*E*)-4-cloro-2-metil-2-butenale (**51**)²⁹

Ad una soluzione di 2-metil-2-vinil ossirano **43** (2.35 mL, 24 mmol, 1 eq) in AcOEt (20 mL) sono aggiunti sotto atmosfera d'argon il CuCl₂ (3.22 g, 24 mmol, 1 eq) e il LiCl (1.02g, 24 mmol, 1 eq). La miscela di reazione è scaldata a 80°C per 30 min, poi è aggiunto del ghiaccio (50 g). La miscela è filtrata sotto vuoto e dopo si addiziona del CH₂Cl₂ (100 mL).

Dopo ritorno a temperatura ambiente, si separano le fasi e si estrae la fase acquosa con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). Le fasi organiche sono riunite, anidificate su MgSO₄, filtrate e poi il solvente è evaporato sotto pressione ridotta.

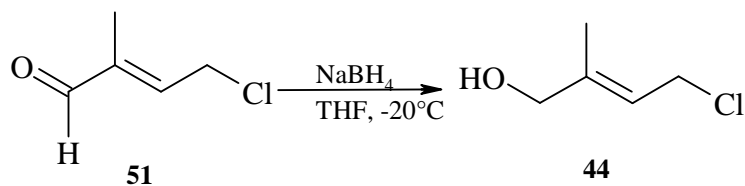
Si ottengono 1.9 g di prodotto grezzo **51**.

Olio

MS: m/z 118 (M⁺)

Resa: 68%

Caratterizzazione del composto presente in letteratura.²⁹

Sintesi del (*E*)-4-cloro-2-metilbut-2-en-1-olo (**44**)²⁹

Ad una sospensione di NaBH₄ (827 mg, 22 mmol, 1 eq) in THF distillato (18 mL), è aggiunta goccia a goccia e a -20°C, sotto atmosfera d'argon, una soluzione di (*E*)-4-cloro-2-metil-2-butenale **51** (2.638 g, 22 mmol, 1 eq) in THF distillato (6.5 mL).

Dopo 2 h d'agitazione a -20°C, del MeOH ghiacciato (2.5 mL) è aggiunto alla miscela di reazione. La miscela è filtrata su silice e lavata con Et₂O, il solvente è poi evaporato sotto pressione ridotta.

Il prodotto grezzo è cromatografato su gel di silice e si ottengono 1.14 g di prodotto puro **44**.

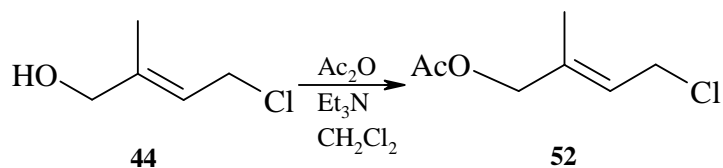
Olio

MS: m/z 120 (M⁺)

Resa: 43%

Eluente colonna: Cicloesano/AcOEt 7:3

Caratterizzazione del composto presente in letteratura.²⁹

Sintesi del (*E*)-4-cloro-2-metilbut-2-enil acetato (**52**)

Ad una soluzione di (*E*)-4-cloro-2-metilbut-2-en-1-olo **44** (100.0 mg, 0.83 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ distillato (3.3 mL) è aggiunta, sotto atmosfera d'argon, della TEA (175 μL, 1.24 mmol, 1.5 eq). In seguito, si aggiunge dell'anidride acetica (101 μL, 1.08 mmol, 1.3 eq) a 0°C. La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte.

Si aggiunge una soluzione acquosa satura di NH₄Cl (2.5 mL) e si estrae la fase acquosa con Et₂O (3 x 20 mL). Le fasi organiche sono riunite, lavate con una soluzione acquosa satura di NaHCO₃, anidrificate su MgSO₄, filtrate e poi il solvente è evaporato sotto pressione ridotta.

Il prodotto grezzo è cromatografato su gel di silice: si ottengono 38.9 g di prodotto puro **52**.

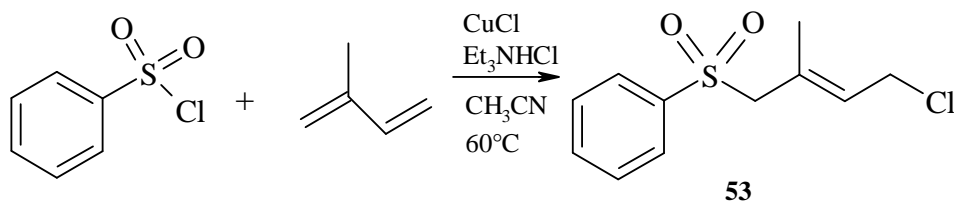
Olio

MS: m/z 151 (M⁺)

Resa: 29%

Eluente colonna: Cicloesano/AcOEt 8:2

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.75 (s, 3H)
		2.09 (s, 3H)
		4.10 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H)
		4.50 (s, 2H)
		5.71 (tq, <i>J</i> = 1.2, 7.8 Hz, 1H)

Sintesi del (*E*)-4-cloro-2-metil-1-fenilsolfonil-2-butene (**53**)⁷⁵

Ad una soluzione di cloruro di solfonil benzene (12.8 mL, 100 mmol, 1 eq) e d'isoprene (20.2 mL, 200 mmol, 2 eq) in CH₃CN (50 mL) sono aggiunti successivamente, sotto atmosfera d'argon, del CuCl (0.5 g, 5 mmol, 0.05 eq) e del Et₃NHCl (0.7 g, 5 mmol, 0.05 eq). La miscela di reazione è scaldata a 60°C per una notte.

Dopo ritorno a temperatura ambiente, si aggiungono del CH₂Cl₂ e una soluzione acquosa satura di NH₄Cl. Si separano le fasi e la fase organica è anidrificata su MgSO₄, filtrata e poi il solvente è evaporato sotto pressione ridotta.

Il prodotto grezzo è purificato per cristallizzazione con EtOH 95%: si ottengono 2 g di prodotto puro **53**.

Cristalli bianchi

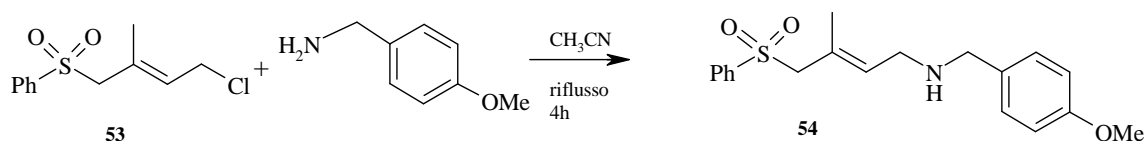
MS: m/z 245 (M⁺)

Resa: 61%

Caratterizzazione del composto presente in letteratura.⁷⁵

Sintesi della (*E*)-*N*-4-metossibenzil-3-metil-4-fenilsolfonil but-2-en-1-ammina

(54)



Ad una soluzione di (*E*)-4-cloro-2-metil-1-fenilsolfonil-2-butene **53** (2 g, 8.19 mmol, 1 eq) in CH₃CN (20 mL) è aggiunta, sotto atmosfera d'argon, della 4-metossibenzilammina (3.2 mL, 54.59 mmol, 3 eq). La miscela di reazione è scaldata a riflusso per 4 h e poi, dopo raffreddamento, è filtrata su Celite e ripresa con Et₂O. Il solvente viene quindi evaporato sotto pressione ridotta

Il prodotto grezzo è cromatografato su gel di silice: si ottengono 2.27 g di prodotto puro **54**.

Olio incolore

MS: m/z 346 (MH⁺)

IR (cm⁻¹): 1134, 1244, 1304, 1510, 2835, 2914

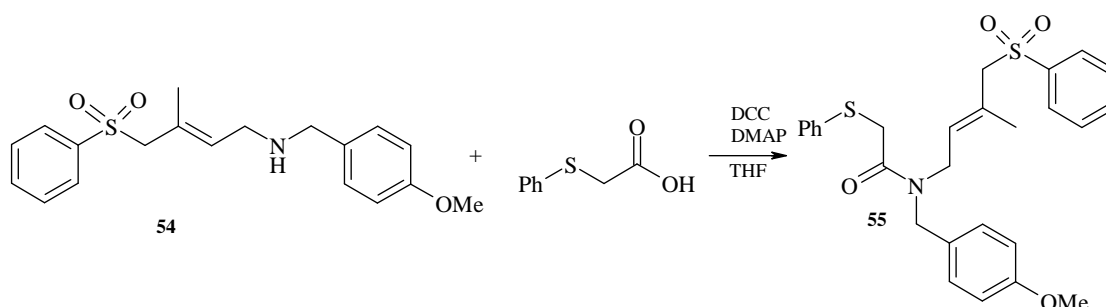
Resa: 80%

Eluente colonna: AcOEt/MeOH 98:2

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.78 (s, 3H)
		3.17 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H)
		3.57 (s, 2H)
		3.75 (s, 2H)
		3.80 (s, 3H)
		5.21 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H)
		6.85 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H)
		7.16 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H)
		7.52 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H)
		7.60 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H)
		7.85 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	17.1 (q), 46.3 (t), 52.7 (t), 55.3 (q), 66.1 (t), 113.8 (d), 125.6 (s), 128.5 (d), 129.1 (d), 129.4 (d), 132.1 (s), 133.8 (d), 134.7 (d), 138.5 (s), 158.7 (s).
---	----------	---

Sintesi del precursore di ciclizzazione (**55**)



Ad una soluzione della (*E*)-*N*-4-metossibenzil-3-metil-4-fenilsolfonil but-2-en-1-ammina **54** (200 mg, 0.579 mmol, 1 eq) e d'acido feniltioacetico (97.5 mg, 0.579 mmol, 1 eq) in THF distillato (5 mL) sono aggiunti sotto atmosfera d'argon la DCC (179.4 mg, 0.869 mmol, 1.5 eq) poi la DMAP (3.5 mg, 0.028 mmol, 0.05 eq).

La miscela è lasciata sotto agitazione per 2 giorni a temperatura ambiente, poi è filtrata e ripresa con THF.

Una cromatografia su gel de silice permette di ottenere 137 mg di precursore di ciclizzazione **55**, sotto forma di due rotameri in rapporto 1:1.

Olio

MS: m/z 496.1 (MH^+), 518 (MNa^+), 534 (MK^+)

IR (cm^{-1}): 1246, 1306, 1512, 1643, 2927

Resa:47%

Eluente colonna: cicloesano/AcOEt 3:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.69 (s, 50% 3H)
		1.75 (s, 50% 3H)
		3.61 (s, 50% 2H)
		3.73 (s, 50% 2H)
		3.74 , (s, 50% 2H)
		3.76 (s, 50% 2H)

3.78 (d, $J = 6.5$ Hz, 50% 2H)

3.80 (s, 50% 3H)

3.81 (s, 50% 3H)

3.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 50% 2H)

4.31 (s, 50% 2H)

4.34 (s, 50% 2H)

5.01 (t, $J = 5.8$ Hz, 50% 1H)

5.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 50% 1H)

6.81(d, $J = 6.6$ Hz, 50% 2H)

6.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 50% 2H)

7.04 (d, $J = 5.6$ Hz, 50% 2H)

7.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 50% 2H)

7.25 (m, 50% 2H)

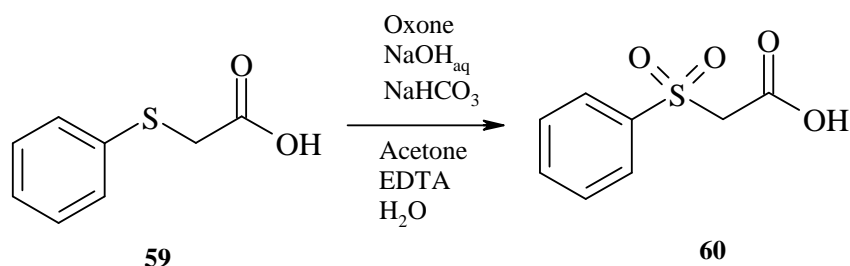
7.30 (m, 50% 4H)

7.44 (m, 50% 4H)

7.57 (m, 50% 4H)

7.66 (m, 50% 2H)

7.87 (m, 50% 4H)

Sintesi dell'acido fenilsolfonil-acetico (**60**)³⁴

Ad una soluzione di NaOH (0.57 g, 14.43 mmol, 1.2 eq) in H₂O distillata (30 mL) è aggiunto, sotto atmosfera d'argon, dell'acido feniltioacetico **59** (2.01 g, 11.9 mmol, 1 eq). La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 20 minuti.

Si aggiunge poi del NaHCO₃ (8.0 g) e dell'acetone (10 mL). Una soluzione d'Oxone[®] (9.70 g, 15.77 mmol, 1.3 eq) in EDTA 4 x 10⁻⁴ M è aggiunta goccia a goccia in 5 minuti. La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 h. La reazione è idrolizzata per aggiunta di una soluzione di NaHSO₃ (6 g) in H₂O distillata (12 mL) e lasciata sotto agitazione per 15 minuti. Si aggiunge alla miscela dell'AcOEt (75 mL) e una soluzione acquosa di HCl 6N (18 mL). Si separano le fasi e la fase acquosa è trattata con NaCl (15 g) ed estratta con AcOEt (50 mL). Le fasi organiche sono riunite, lavate con H₂O distillata e poi con salamoia (15 mL), quindi anidrificate su Na₂SO₄, filtrate e poi il solvente è evaporato sotto pressione ridotta.

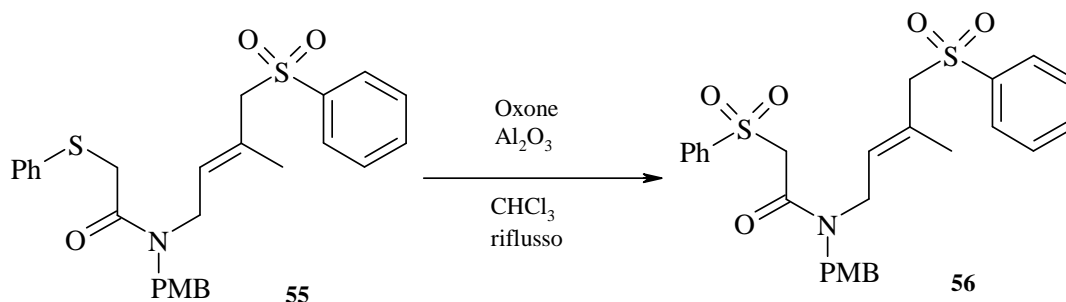
Si ottengono 2.30 g d'acido fenilsolfonil-acetico **60**.

Cristalli bianchi

MS: m/z 200 (M⁺)

Resa:96%

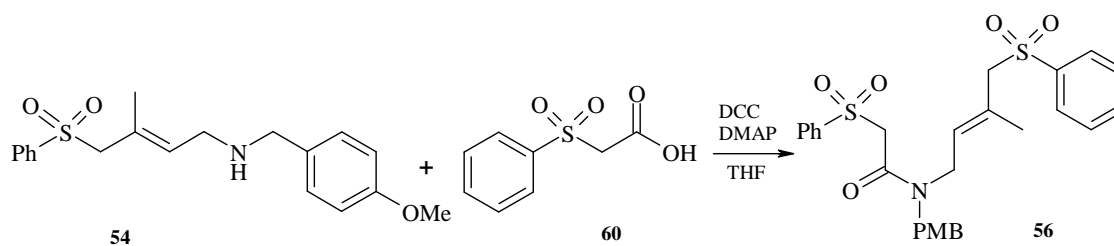
Caratterizzazione del composto presente in letteratura.³⁴

Sintesi del precursore di ciclizzazione (**56**)**Metodo A**

Ad una soluzione di **55** (67 mg, 0.135 mmol, 1 eq) in CHCl_3 (3 mL) sono aggiunti, sotto atmosfera d'argon, dell'Oxone[®] (182 mg, 0.297 mmol, 2.2 eq) e poi dell'allumina umida (135 mg, 1 mL d'acqua per 5 g d'allumina neutra). La miscela è scaldata a riflusso per 4 h. Una TLC indica però ancora la presenza del solfossido, pertanto dell'altro Oxone[®] (182 mg, 0.297 mmol, 2.2 eq) è aggiunto a temperatura ambiente.

La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione per 4 giorni a temperatura ambiente, poi viene filtrata, ripresa con CHCl_3 e il solvente è evaporato sotto pressione ridotta.

Il prodotto grezzo è cromatografato su gel di silice: si ottengono 43.5 mg di prodotto puro **56**, sotto forma di due rotameri in rapporto equimolare.

Metodo B

Ad una soluzione di (*E*)-*N*-4-metossibenzil-3-metil-4-fenilsolfonil but-2-en-1-ammina **54** (1000 mg, 2.89 mmol, 1 eq) e di acido 2-fenilsolfonil-acetico **60** (869 mg, 4.34 mmol, eq) in THF distillato (25 mL) sono aggiunti sotto atmosfera d'argon la DCC (895 mg, 4.34 mmol, 1.5 eq) e poi la DMAP (17 mg, 0.144 mmol, 0.05 eq).

La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione per 3 h a temperatura ambiente, poi viene filtrata, ripresa con THF e il solvente è evaporato sotto pressione ridotta.

Il prodotto grezzo è cromatografato su gel di silice: si ottengono 1.55 g di precursore di ciclizzazione **56** puro, sotto forma di due rotameri in rapporto equimolare.

Olio

MS: m/z 528 (MH⁺)

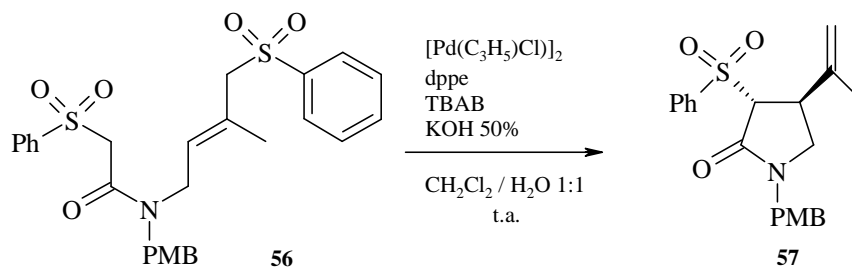
IR (cm⁻¹): 1153; 1306, 1647, 2359, 2923

Resa: 61% (metodo A), >95% (metodo B)

Eluente colonna: Cicloesano/AcOEt 7:3 (metodo A), cicloesano/AcOEt 1:1 (metodo B)

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.68 (s, 50% 3H)
		1.79 (s, 50% 3H)
		3.75 (s, 50% 2H)
		3.76 (s, 50% 2H)
		3.82 (s, 3H)
		3.92 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 50% 2H)
		3.98 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 50% 2H)
		4.09 (s, 50% 2H)
		4.20 (s, 50% 2H)
		4.34 (s, 50% 2H)
		4.46 (s, 50% 2H)
		5.08 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 50% 1H)
		5.16 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 50% 1H)
		6.89 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz 2H)
		7.05 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 50% 2H)
		7.12 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 50% 2H)
	7.60 (m, 4H)	
	7.70 (m, 2H)	
	7.88 (m, 4H)	

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 17.3 (q), 17.4 (q), 43.3 (t), 45.6 (t), 48.4 (t), 50.8 (t),
55.4 (q), 60 (t), 60 (t), 65.5 (t), 65.7 (t), 114.2 (d,
50%), 114.6 (d, 50%), 127.2 (d), 127.8 (d), 128.1 (d,
50%), 128.4 (d, 50%), 128.5 (d, 50%), 128.6 (d,
50%), 129.3 (d, 50%) 129.4 (d, 50%), 129.6 (d,
50%), 130.1 (d, 50%), 130.5 (d, 50%), 134.0 (d,
50%), 134.1 (d, 50%), 134.4 (s), 134.5 (d, 50%),
138.7 (s), 159.3 (s), 159.4 (s), 159.5 (s), 161.3 (s).

Sintesi del prodotto ciclizzato (**57**)

Ad una soluzione di Bu_4NBr (61.0 mg, 0.189 mmol, 10 mol%) in un minimo di CH_2Cl_2 distillato (2 mL) sono aggiunti sotto atmosfera d'argon il cloruro d'allilpalladio dimero (34.6 mg, 0.96 mmol, 5 mol%) e la dppe (94.4 mg, 0.23 mmol, 12.5 mol%).

Una soluzione di **56** (1000 mg, 1.89 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 distillato (8 mL) è cannolata sotto atmosfera d'argon alla soluzione precedente.

Dell' H_2O distillata (10 mL) e una soluzione acquosa di KOH 50% in massa (562 μL , 7.58 mmol, 4 eq) sono in seguito addizionate alla miscela di reazione che è lasciata sotto vigorosa agitazione per 1h e 30 min.

Si separano le fasi e la fase acquosa è estratta con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Le fasi organiche sono riunite, anidificate su MgSO_4 , filtrate e poi il solvente è evaporato sotto pressione ridotta.

Il prodotto grezzo è cromatografato su gel di silice: si ottengono 670.7 mg di prodotto ciclizzato **57**.

Olio

MS: m/z 386 (MH^+)

IR (cm^{-1}): 1147, 1246, 1513, 1696, 2925

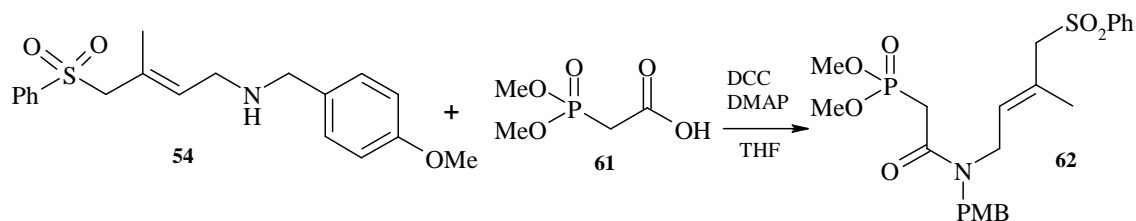
Resa: 91%

Eluente colonna: cicloesano/AcOEt 8:2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.61 (s, 3H)
		3.05 (dd, $J = 7.1, 14.4$ Hz, 1H)
		3.59 (dd, $J = 8.2, 13.7$ Hz, 1H)
		3.59 (m, 1H)

3.80 (s, 3H)
3.83 (d, $J = 3.04$ Hz, 1H)
4.32 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H)
4.48 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H)
4.75 (s, 1H)
4.81 (s, 1H)
6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)
7.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H)
7.59 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H)
7.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H)
7.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 19.5 (q), 38.9 (d), 46.6 (t), 49.4 (t), 55.4 (q), 71 (d),
113 (t), 114.2 (d), 129.1 (d), 129.4 (d), 129.7 (d),
134.3 (d), 127.3 (s), 137.8 (s), 143.3 (s), 159.4 (s),
164.8 (s).

Sintesi del precursore di ciclizzazione (**62**)

Ad una soluzione di **54** (580 mg, 1.68 mmol, 1 eq) e di acido 2-dimetossifosfinil-acetico **61** (338 mg, 2.01 mmol, 1.2 eq) in THF distillato (14.5 mL) sono aggiunti sotto atmosfera d'argon la DCC (520 mg, 2.52 mmol, 1.5 eq) e la DMAP (10 mg, 0.08 mmol, 0.05 eq).

La miscela è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 16 h, poi è filtrata e ripresa con THF.

Il prodotto grezzo è cromatografato su gel di silice: si ottengono 1.32 g di precursore di ciclizzazione **62** puro, sotto forma di due rotameri in rapporto equimolare.

Olio incolore

MS: m/z 496 (MH⁺)

IR (cm⁻¹): 1029, 1247, 1642, 2955

Resa: 98%

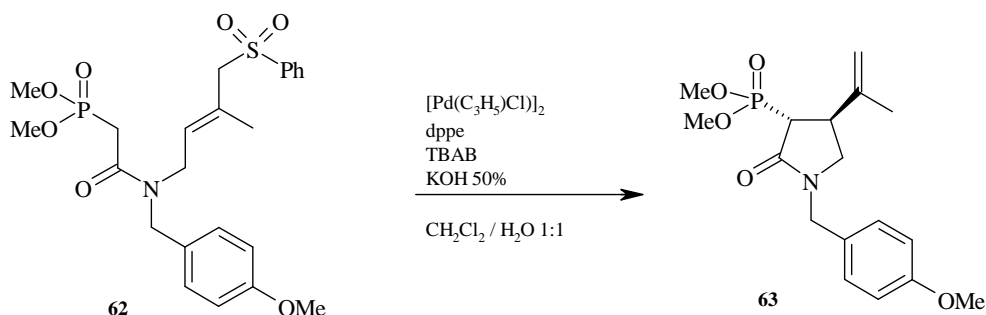
Eluente colonna: AcOEt/MeOH 98:2

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.69 (s, 50% 3H)
		1.76 (s, 50% 3H)
		2.94 (d, J= 22 Hz, 50% 2H)
		3.05 (d, J= 22 Hz, 50% 2H)
		3.72 (s, 50% 2H)
		3.74 (s, 50% 2H)
		3.80 (m, 9H)
		3.89 (d, J= 6.0 Hz, 50% 2H)
		3.95 (d, J= 6.5 Hz, 50% 2H)
		4.37 (s, 50% 2H)

4.42 (s, 50% 2H)
5.06 (t, $J = 6.3$ Hz, 50% 1H)
5.18 (t, $J = 6.3$ Hz, 50% 1H)
6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 50% 2H)
6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 50% 2H)
7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 50% 2H)
7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 50% 2H)
7.57 (m, 2H)
7.67 (m, 1H)
7.88 (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 17.2 (q, 50%), 17.3 (q, 50%), 32.9 (t, $J = 133$ Hz),
43.1 (t, 50%), 45.6 (t, 50%), 48.1 (t, 50%), 50.9 (t,
50%), 55.3 (q), 55.4 (q), 65.5 (t, 50%), 65.8 (t, 50%),
114.1 (d, 50%), 114.4 (d, 50%), 133.8 (s, 50%),
134.0 (s, 50%), 127.6 (d, 50%), 127.9 (d, 50%),
128.3 (d, 50%), 128.4 (d, 50%), 128.6 (d), 129.2 (d,
50%), 129.4 (d, 50%), 130.7 (d, 50%), 131.0 (d,
50%), 138.7 (s), 159.1 (s), 159.3 (s), 161.4 (s).

Sintesi del prodotto ciclizzato (63)



Ad una soluzione di tetrabutylammonio bromuro (13.0 mg, 0.04 mmol, 10 mol%) in un minimo di CH_2Cl_2 distillato (0,5 mL) sono aggiunti sotto atmosfera d'argon il cloruro d'allilpalladio dimerico (7.39 mg, 0.02 mmol, 5 mol%) e la dppe (20 mg, 0.05 mmol, 12.5 mol%).

Una soluzione di **62** (200 mg, 0.4 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 distillato (3 mL) è cannulata sotto atmosfera d'argon alla soluzione precedente.

Dell' H_2O distillata (3 mL) e una soluzione acquosa di KOH 50% in massa (119 μL , 1.6 mmol, 4 eq) sono in seguito addizionate alla miscela di reazione che è lasciata sotto vigorosa agitazione per 16 h.

Le fasi sono separate e la fase acquosa è estratta con CH_2Cl_2 . Le fasi organiche sono riunite, anidificate su MgSO_4 , filtrate e poi il solvente è evaporato sotto pressione ridotta.

Il prodotto grezzo è cromatografato su gel di silice: si ottengono 670.7 mg di prodotto ciclizzato **63**.

Olio incolore

MS: m/z 354(MH^+), 376 (MNa^+), 392 (MK^+)

IR (cm^{-1}): 1031, 1247, 1513, 1688, 2360, 2955

Resa: >99%

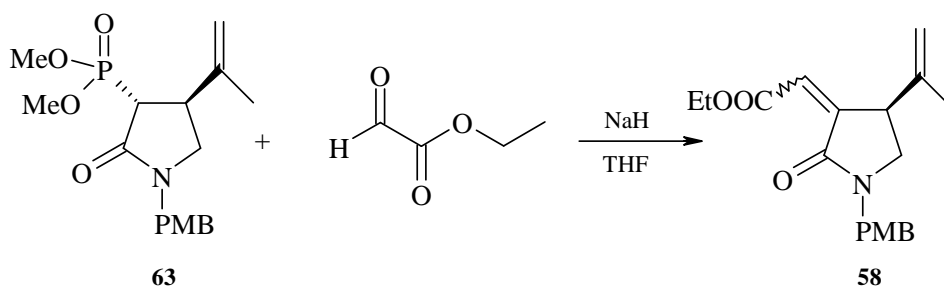
Eluente colonna: AcOEt/MeOH 98:2

$^1\text{H-NMR}$ (CHCl_3)	δ	1.63 (s, 3H)
		2.94 (dd, $J = 4.5, 22.8$ Hz, 1H)
		2.98-3.07 (m, 1H)

3.20-3.32 (m, 1H)
3.55 (dd, $J = 8.3, 9.6$ Hz 1H)
3.80 (s, 3H)
3.81 (d, $J = 10.8$ Hz, 3H)
3.87 (d, $J = 10.8$ Hz, 3H)
4.40 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H)
4.46 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H)
4.78 (br s, 2H)
6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)
7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 19.2 (q), 39.7 (d), 46.0 (d, $J = 140$ Hz), 46.4 (t), 50.1 (t), 53.5 (q), 54.0 (q), 55.3 (q), 112.3 (t), 114.1 (d), 127.7 (d), 144.3 (s), 159.2 (s), 168.2 (s), 168.3 (s).

Sintesi del prodotto di Horner-Wadsworth-Emmons



Ad una soluzione di **63** (250 mg, 0.70 mmol, 1 eq) in THF distillato (15 mL) è aggiunta sotto atmosfera d'argon del NaH 60% in massa (34 mg, 0.84 mmol, 1.2 eq), a 0°C.

Si aggiunge poi alla soluzione del glicosilato d'etile 50% in massa in toluene (280 μ L, 1.4 mmol, 2 eq), a temperatura ambiente. Dopo 1 h d'agitazione, si aggiunge qualche goccia di metanolo e poi dell'acqua. Si separano le fasi e la fase acquosa è estratta 3 volte con Et₂O. Le fasi organiche sono riunite, anidificate su MgSO₄, filtrate e poi il solvente è evaporato sotto pressione ridotta.

Il prodotto grezzo è cromatografato su gel di silice: si ottengono 438 mg di prodotto puro **58**, sotto forma di due isomeri *E* e *Z* in rapporto equimolare.

Olio incolore

MS: m/z 330(MH⁺)

Resa: 54%

Eluente colonna: cicloesano/AcOEt 7:3

ISOMERO E

IR (cm⁻¹): 1035, 1248, 1514, 1692, 1719, 2934

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.28 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)
		1.63 (s, 3H)
		3.03 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H)
		3.50 (dd, <i>J</i> = 8.3, 10.0 Hz, 1H)

3.80 (s, 3H)
 4.10 (bd, $J = 7.6$ Hz, 1H)
 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H)
 4.48 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H)
 4.58 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H)
 4.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H)
 6.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)
 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)
 7.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 14.3 (q), 20.5 (q), 42.4 (d), 46.9 (t), 50.6 (t), 55.4 (q), 60.7 (t), 111.8 (t), 114.3 (d), 121.6 (d), 127.8 (s), 130.0 (d), 144.8 (s), 150.2 (s), 165.6 (s), 166.8 (s).

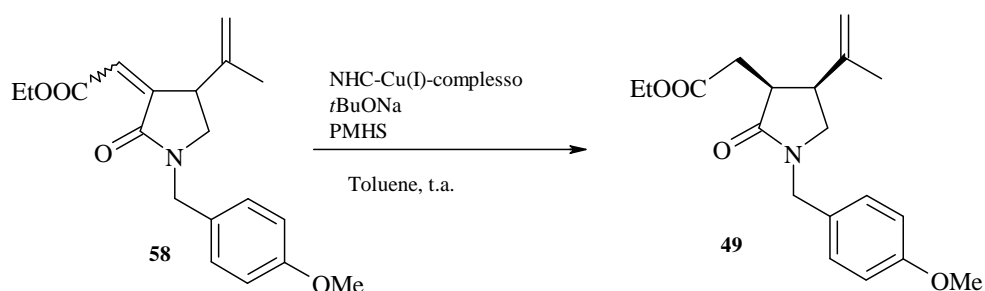
ISOMERO Z

IR (cm^{-1}): 1032, 1246, 1514, 1693, 1730, 2934

^1H -NMR (CDCl_3) δ 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)
 1.59 (s, 3H)
 3.03 (dd, $J = 4.5, 10.0$ Hz, 1H)
 3.39-3.40 (m, 1H)
 3.54-3.57 (m, 1H)
 3.80 (s, 3H)
 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H)
 4.43 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H)
 4.49 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H)
 4.87 (s, 2H)
 6.01 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H)
 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)
 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 14.3 (q), 18.0 (q), 44.3 (d), 46.5 (t), 48.1 (t), 55.4 (q), 61.4 (t), 114.2 (d), 115.2 (t), 123.6 (d), 127.9 (s), 130.0 (d), 140.6 (s), 143.1 (s), 150.2 (s), 159.4 (s), 164.8 (s), 166.9 (s).

Sintesi del prodotto di riduzione (49)



In un pallone si caricano, sotto atmosfera d'argon, IPr-CuCl (2 mol%), $t\text{-BuONa}$ (10 mol%) e toluene anidrido (1 mL). Si lascia sotto agitazione per 10 minuti a temperatura ambiente, quindi si aggiunge il PMHS (90 μL , 1 eq) e la risultante soluzione arancio viene agitata per altri 5 minuti. Poi si aggiunge ancora toluene (1 mL) e il restante PMHS (270 μL , 3 eq). Una soluzione di **58** (miscela *E/Z* equimolare, 508 mg, 1.54 mmol, 1 eq) in toluene (8 mL) è cannulata al sistema riducente precedentemente generato e la miscela di reazione è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 16 h.

Si aggiunge dell'acqua e poi la fase acquosa è estratta 3 volte con AcOEt , le fasi acquose riunite sono lavate con salamoia, anidificate su MgSO_4 e il solvente è evaporato sotto pressione ridotta.

Il prodotto grezzo è cromatografato su gel di silice: si ottengono 367 mg di prodotto **16**.

Olio incolore

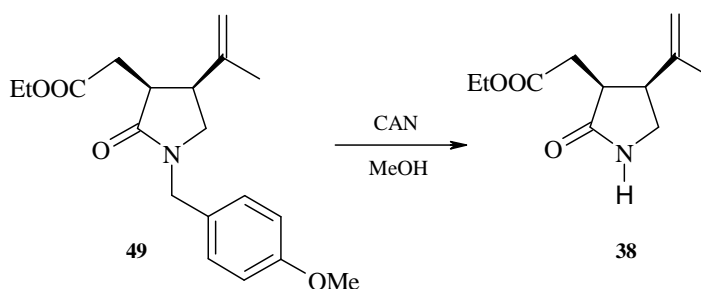
MS: m/z 332 (MH^+)

IR (cm^{-1}): 1032, 1175, 1246, 1513, 1687, 1731, 2936

Resa: 72%

Eluente colonna: Cicloesano/AcOEt 65:35

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.23 (t, $J= 7.1$ Hz, 3H) 1.42 (s, 3H) 2.83 (dd, $J= 3.5, 17.2$ Hz, 1H) 3.03 (dd, $J= 1.3, 10.1$ Hz, 1H) 3.10-3.15(m, 2H) 3.36-3.42 (m, 1H) 3.77 (s, 3H) 4.11 (q, $J= 7.1$ Hz, 2H) 4.39 (d, $J=14.2$ Hz, 2H) 4.65 (br s, 1H) 4.74 (br s, 1H) 6.01 (d, $J= 2.5$ Hz, 1H) 6.83 (d, $J= 8.6$ Hz, 2H) 7.16 (d, $J= 8.6$ Hz, 2H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	14.3 (q), 19.8 (q), 31.0 (t), 41.6 (d), 42.0 (d), 46.3 (t), 49.0 (t), 55.3 (q), 60.6 (t), 114.0 (d), 114.9 (t), 128.1 (s), 130.0 (d), 143.1 (s), 150.2 (s), 159.2 (s), 172.5 (s), 174.1 (s).

Sintesi dell'intermedio chiave di Ganem (**38**)

Si scioglie **49** (75.5 mg, 0.23 mmol, 1 eq) in MeOH (5 mL) e si aggiunge $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (503 mg, 0.91 mmol, 4 eq) a 0°C e si lascia sotto agitazione a questa temperatura per 1 h e poi a temperatura ambiente per 16 h. Si evapora il solvente, si riprende il residuo con CH_2Cl_2 (10 mL) e si lava la fase organica con H_2O (10 mL) e poi con salamoia (10 mL). La fase organica è anidrificata su MgSO_4 , filtrata e il solvente evaporato sotto pressione ridotta.

Il prodotto grezzo è cromatografato su gel di silice: si ottengono 22.4 mg di prodotto **38** puro.

Olio incolore

MS: m/z 212 (MH^+)

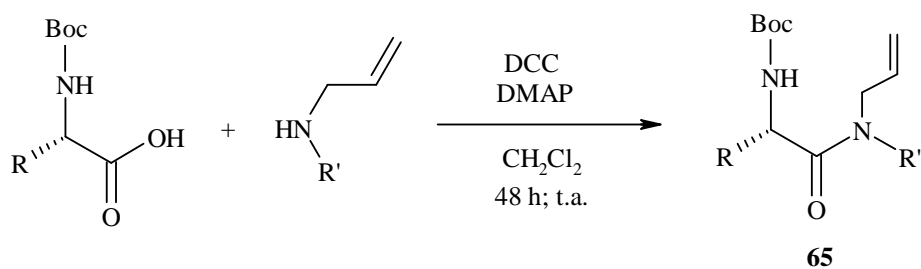
Resa: 47%

Eluente colonna: Cicloesano/AcOEt 45:55

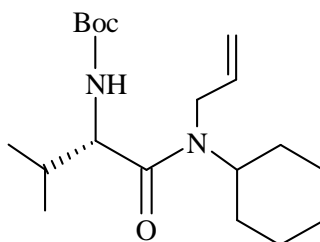
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.18 (t, $J= 7.3$ Hz, 3H)
		1.58 (s, 3H)
		2.23-2.10 (m, 1H)
		2.70-2.65 (m, 1H)
		3.03-2.98 (m, 1H)
		3.20-3.18 (m, 2H)
		3.49-3.47 (m, 1H)
		4.10-4.04 (m, 2H)
		4.69 (s, 1H)
		4.77 (s, 1H)
		7.40 (br s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 14.1 (q), 20.1 (q), 30.5 (t), 40.6 (d), 44.5 (d), 44.8 (t), 60.5 (t), 114.8 (t), 128.1 (s), 143.0 (s), 172.3 (s), 178.6 (s).

Sintesi delle allil-amminoammidi (65)



Si scioglie l'amminoacido *N*-Boc-protetto (4.6 mmol, 1.2 eq) in CH₂Cl₂ anidro (20 ml), si raffredda a 0°C e si aggiunge gradualmente la DCC (949.1 mg, 4.6 mmol, 1.2 eq). Si aggiunge in sequenza l'ammina (3.8 mmol, 1 eq) e la DMAP (0.058 mmol, 1.5 mol%). Si lascia sotto vigorosa agitazione temperatura ambiente per 48 h. Si filtra su Celite e si evapora il solvente a pressione ridotta. Il grezzo di reazione è purificato mediante colonna cromatografica.

***N',N'*-Allilcicloesilammide della *N*-Boc-valina (65aa)**

Olio incolore

MS: m/z 338 (M^+)

Resa: 47%

IR (CH_2Cl_2): 1635, 1709 cm^{-1}

$[\alpha]_D$ (c=1.128, CHCl_3): -12.2

Eluente colonna: EdP/AcOEt 4:1

Rapporto invertomeri: 6/1

Invertomero maggioritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	0.89-0.93 (m, 6H)
		1.08-1.96 (m, 10H)
		1.44 (s, 9H)
		3.75-4.16 (m, 2H)
		4.29-4.35 (m, 1H)
		4.50-4.51 (m, 1H)
		5.08-5.26 (m, 2H)
		5.29-5.31 (m, 1H)*
		5.78-5.84 (m, 1H)

* scompare dopo deuterazione

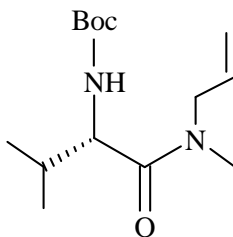
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	17.3 (q), 20.0 (q), 25.7 (t), 26.0 (t), 26.2 (t), 28.5 (q), 30.5 (t), 31.9 (d), 32.1 (t), 44.4 (t), 54.3 (d), 57.4 (d), 79.2 (s), 115.9 (t), 135.7 (d), 156.0 (s), 171.6 (s).
---	----------	---

Invertomero minoritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	0.98-1.00 (m, 6H) 1.08-1.96 (m, 10H) 1.44 (s, 9H) 3.75-4.16 (m, 2H) 4.29-4.35 (m, 1H) 4.50-4.51 (m, 1H) 5.08-5.26 (m, 2H) 5.29-5.31 (m, 1H)* 5.78-5.84 (m, 1H)
--------------------------------------	----------	--

* scompare dopo deuterazione

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	17.8 (q), 19.8 (q), 25.4 (t), 26.0 (t), 26.2 (t), 28.5 (q), 31.0 (t), 32.3 (t), 32.4 (d), 45.9 (t), 53.7 (d), 56.0 (d), 79.2 (s), 116.9 (t), 135.5 (d), 155.7 (s), 172.8 (s).
---	----------	---

***N',N'*-Allilmetilammide della *N*-Boc-valina (65 ab)**

Olio incolore

MS: m/z 270 (M^+)

Resa: 56%

IR (CH_2Cl_2): 1635, 1709 cm^{-1}

$[\alpha]_D$ ($c=1.385$, CHCl_3): 3.7

Eluente colonna: EdP/AcOEt 9:1

Rapporto invertomeri: 3/1

Invertomero maggioritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	0.75-0.85 (m, 6H)
		1.29 (s, 9H)
		1.82-1.84 (m, 1H)
		2.92 (s, 3H)
		3.92-3.98 (m, 2H)
		4.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H)
		4.99-5.18 (m, 2H)
		5.38-5.44 (m, 1H)*
		5.54-5.63 (m, 1H)

* scompare dopo deuterazione

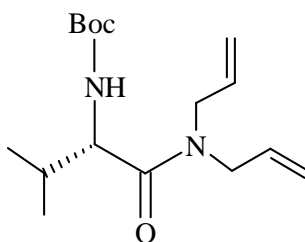
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	14.3 (q), 19.6 (q), 28.4 (q), 31.3 (d), 17.6 (q), 50.4 (t), 55.3 (d), 79.2 (s), 117.5 (t), 132.6 (d), 155.9 (s), 172.4 (s).
---	----------	---

Invertomero minoritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	0.75-0.85 (m, 6H) 1.29 (s, 9H) 1.82-1.84 (m, 1H) 2.78 (s, 3H) 3.75-3.86 (m, 2H) 4.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H) 4.99-5.18 (m, 2H) 5.38-5.44 (m, 1H)* 5.54-5.63 (m, 1H)
--------------------------------------	----------	---

* scompare dopo deuterazione

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	14.3 (q), 19.6 (q), 28.4 (q), 31.6 (d), 17.6 (q), 52.3 (t), 55.4 (d), 79.2 (s), 117.5 (t), 132.9 (d), 156.1 (s), 174.3 (s).
---	----------	---

***N',N'*-Diallilammide della *N*-Boc-valina (65 ac)**

Olio incolore

MS: m/z 296 (M^+)

Resa: 76%

IR (CH_2Cl_2): 1639, 1707 cm^{-1}

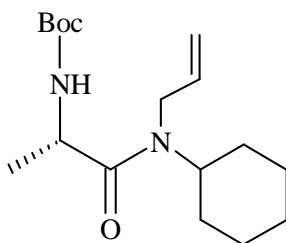
$[\alpha]_D$ (c=0.895, CHCl_3): -64.7

Eluente colonna: EdP/AcOEt 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	0.67-0.71 (m, 6H)
		1.19 (s, 9H)
		1.75-1.79 (m, 1H)
		3.63-3.75 (m, 2H)
		3.83-3.89 (m, 2H)
		4.12-4.16 (m, 1H)
		4.87-4.99 (m, 4H)
		5.28-5.30 (m, 1H)
		5.46-5.59 (m, 2H)

* scompare dopo deuterazione

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	17.3 (q), 19.9 (q), 28.5 (q), 31.7 (d), 47.8 (t), 49.4 (t), 55.4 (d), 57.4 (d), 79.2 (s), 117.4 (t), 117.6 (t), 133.1 (d), 133.3 (d), 155.9 (s), 172.3 (s).
---	----------	---

***N',N'*-Allilcicloesilammide della *N*-Boc-alanina (65ba)**

Olio giallo

MS: m/z 310 (M^+)

Resa: 60%

IR (CH_2Cl_2): 1641, 1709 cm^{-1}

$[\alpha]_D$ (c=0.845, CHCl_3): -7.5

Eluente colonna: EdP/AcOEt 7:3

Rapporto invertomeri: 4/3

Invertomero maggioritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.25-1.29 (m, 3H)
		1.37-1.80 (m, 10H)
		145 (s, 9H)
		3.82-4.16 (m, 2H)
		4.35 (s br, 1H)
		4.65-4.67 (m, 1H)
		5.08-5.15 (m, 2H)
		5.62-5.63 (m, 1H)*
		5.77-5.86 (m, 1H)

* scompare dopo deuterazione

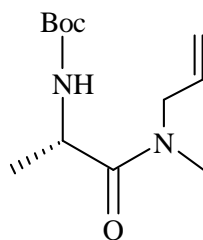
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	19.6 (q), 25.3 (t), 25.5 (t), 25.9 (t), 28.3 (q), 30.6 (t),
		31.9 (t), 45.4 (t), 46.5 (d), 54.0 (d), 78.9 (s), 116.3 (t), 135.7 (d), 155.0 (s), 171.8 (s).

Invertomero minoritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.32-1.35 (m, 3H) 1.37-1.80 (m, 10H) 1.45 (s, 9H) 3.82-4.16 (m, 2H) 4.35 (s br, 1H) 4.48-4.52 (m, 1H) 5.20-5.24 (m, 2H) 5.32-5.34 (m, 1H)* 5.77-5.86 (m, 1H)
--------------------------------------	----------	--

* scompare dopo deuterazione

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	19.3 (q), 25.3 (t), 25.5 (t), 25.9 (t), 28.3 (q), 30.4 (t), 32.1 (t), 44.2 (t), 46.7 (d), 56.8 (d), 78.9 (s), 115.5 (t), 135.3 (d), 155.0 (s), 173.4 (s).
---	----------	---

***N',N'*-Allilmetilammide della *N*-Boc-alanina (65bb)**

Olio incolore

MS: m/z 242 (M⁺)

Resa: 84%

IR (CH₂Cl₂): 1649, 1709 cm⁻¹

[α]_D (c=0.880, CHCl₃): -49.5

Eluente colonna: EdP/AcOEt 7:3

Rapporto invertomeri: 2/1

Invertomero maggioritario

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.11-1.18 (m, 3H)
		1.29 (s, 9H)
		2.88 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 3H)
		3.78-3.94 (m, 2H)
		4.34-4.51 (m, 1H)
		4.98-5.18 (m, 2H)
		5.19-5.20 (m, 1H)*
		5.48-5.64 (m, 1H)

* scompare dopo deuterazione

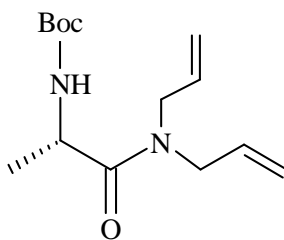
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	19.1 (q), 28.6 (q), 34.7 (q), 46.6 (d), 50.5 (t), 79.6 (s), 117.7 (t), 132.7 (d), 155.4 (s), 172.9 (s).
--	---	---

Invertomero minoritario

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.11-1.18 (m, 3H)
		1.29 (s, 9H)
		2.77 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 3H)
		3.78-3.94 (m, 2H)
		4.34-4.51 (m 1H)
		4.98-5.18 (m, 2H)
		5.19-5.20 (m, 1H)*
		5.48-5.64 (m, 1H)

* scompare dopo deuterazione

¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	19.8 (q), 28.6 (q), 33.9 (q), 46.3 (d), 52.1 (t), 79.6
		(s), 117.7 (t), 132.7 (d), 155.3 (s), 175.5 (s).

***N',N'*-Diallilammide della *N*-Boc-alanina (65bc)**

Olio incolore

MS: m/z 268 (M^+)

Resa: 46%

IR (CH_2Cl_2): 1633, 1711 cm^{-1}

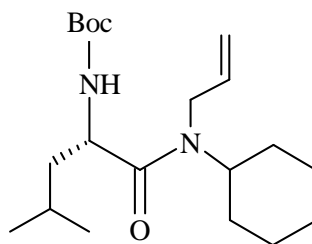
$[\alpha]_D$ ($c=0.854$, CHCl_3): -10.3

Eluente colonna: EdP/AcOEt 8:2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)
		1.28 (s, 9H)
		3.72-3.99 (m, 4H)
		4.42-4.46 (m, 1H)
		4.96-5.10 (m, 4H)
		5.42-5.29 (m, 1H)*
		5.54-5.71 (m, 1H)

* scompare dopo deutrazione

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	19.3 (q), 28.6 (q), 46.4 (d), 48.9 (t), 49.3 (t), 79.5 (s), 117.5 (t), 117.6 (t), 132.9 (d), 133.1 (d), 155.3 (s), 173.3 (s).
---	----------	---

***N,N'*-Allilcicloesilammide della *N*-Boc-leucina (65ca)**

Olio giallo

MS: m/z 352 (M^+)

Resa: 30%

IR (CH_2Cl_2): 1639, 1709 cm^{-1}

$[\alpha]_D$ (c=1.940, CHCl_3): -1.2

Eluente colonna: EdP/AcOEt 9:1

Rapporto invertomeri: 3/2

Invertomero maggioritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	0.78-0.92 (m, 6H)
		1.21-1.26 (m, 3H)
		1.30 (s, 9H)
		1.30-1.40 (m, 3H)
		1.54-1.66 (m, 7H)
		3.52-3.58 (m, 1H)
		3.68-4.02 (m, 2H)
		4.54-4.58 (m, 1H)
		4.92-5.12 (m, 2H)
		5.27-5.29 (m, 1H)*
		5.63-5.78 (m, 1H)

* scompare dopo deuterazione

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	22.1 (q), 23.8 (q), 24.9 (d), 25.7 (t), 26.0 (t), 26.3 (t), 28.6 (q), 30.7 (t), 31.8 (t), 43.9 (t),
---	----------	--

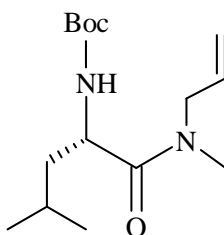
44.4 (t), 49.2 (d), 57.2 (d), 79.4 (s), 115.9 (t),
135.5 (d), 155.7 (s), 172.5 (s).

Invertomero minoritario

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	0.78-0.92 (m, 6H)
		1.21-1.26 (m, 3H)
		1.30 (s, 9H)
		1.30-1.40 (m, 3H)
		1.54-1.66 (m, 7H)
		4.20-4.22 (m, 1H)
		3.68-4.02 (m, 2H)
		4.36-4.40 (m, 1H)
		4.92-5.12 (m, 2H)
		5.27-5.29 (m, 1H)*
		5.63-5.78 (m, 1H)

* scompare dopo deuterazione

¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	22.0 (q), 23.7 (q), 24.9 (d), 25.5 (t), 26.1 (t), 26.3 (t), 28.6 (q), 30.9 (t), 32.4 (t), 43.3 (t), 45.6 (t), 49.6 (d), 54.2 (d), 79.4 (s), 117.0 (t), 135.4 (d), 155.9 (s), 173.9 (s).
--	---	---

***N',N'*-Allilmetilammide della *N*-Boc-leucina (65cb)**

Olio incolore

MS: m/z 284 (M^+)

Resa: 52%

IR (CH_2Cl_2): 1634, 1709 cm^{-1}

$[\alpha]_D$ (c=0.900, CHCl_3): -8.7

Eluente colonna: EdP/AcOEt 9:1

Rapporto invertomeri: 3/2

Invertomero maggioritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	0.83-0.94 (m, 6H)
		1.29 (s, 9H)
		1.31-1.49 (m, 2H)
		1.65-1.67 (m, 1H)
		2.97 (s, 3H)
		3.85-4.08 (m, 2H)
		4.54-4.63 (m, 1H)
		5.07-5.20 (m, 2H)
		5.35-5.40 (m, 1H)*
		5.64-5.79 (m, 1H)

* scompare dopo deuterazione

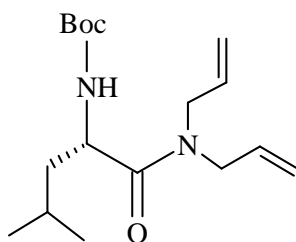
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	22.1 (q), 23.7 (q), 25.1 (d), 28.7 (q), 34.8 (q), 42.4 (t), 49.2 (d), 50.7 (t), 79.7 (s), 117.8 (t), 132.7 (d), 156.1 (s), 173.4 (s).
---	----------	---

Invertomero minoritario

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	0.83-0.94 (m, 6H)
		1.28-1.30 (m, 2H)
		1.29 (s, 9H)
		1.65-1.67 (m, 1H)
		2.86 (s, 3H)
		3.85-4.08 (m, 2H)
		4.54-4.63 (m, 1H)
		5.07-5.20 (m, 2H)
		5.35-5.40 (m, 1H)*
		5.64-5.79 (m, 1H)

* scompare dopo deuterazione

¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	22.1 (q), 23.7 (q), 25.1 (d), 28.7 (q), 34.1 (q), 43.1 (t), 48.8 (d), 52.4 (t), 79.7 (s), 117.8 (t), 132.7 (d), 155.9 (s), 173.4 (s).
--	---	---

***N,N'*-Diallilammide della *N*-Boc-leucina (65cc)**

Olio incolore

MS: m/z 310 (M^+)

Resa: 60%

IR (CH_2Cl_2): 1638, 1708 cm^{-1}

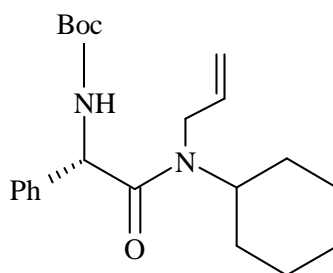
$[\alpha]_D$ (c=1.024, CHCl_3): -24.6

Eluente colonna: EdP/AcOEt 3:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	0.79-0.81 (m, 3H)
		0.83-0.85 (m, 3H)
		1.09-1.15 (m, 1H)
		1.31 (s, 9H)
		1.41-1.48 (m, 1H)
		1.60 (s br, 1H)
		3.46-4.00 (m, 2H)
		4.49 (s br, 1H)
		4.98-5.13 (m, 2H)
		5.25-5.27 (m, 1H)*
		5.60-5.71 (m, 1H)

* scompare dopo deuterazione

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	22.0 (q), 23.7 (q), 24.9 (d), 28.6 (q), 43.1 (t), 48.2 (t), 48.9 (d), 49.4 (t), 79.5 (s), 117.6 (t), 117.7 (t), 133.1 (d), 133.2 (d), 155.8 (s), 173.4 (s).

***N',N'*-Allilcicloesilammide della *N*-Boc-fenilglicina (65da)**

Olio giallo

MS: m/z 372 (M^+)

Resa: 58%

$[\alpha]_D$ (c=0.910, CHCl_3): 64.0

Eluente colonna: EdP/AcOEt 4:1

Rapporto invertomeri: 5/4

Invertomero maggioritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.10-1.66 (m, 10H)
		1.40 (s, 9H)
		3.57 (m, 1H)
		3.84 (m, 2H)
		5.02-5.08 (m, 2H)
		5.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)
		5.71-5.84 (m, 1H)
		6.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)*
		7.23-7.36 (m, 5H)

* scompare dopo deuterazione

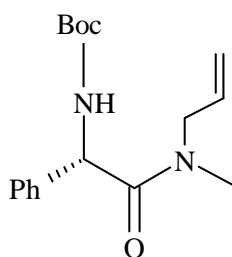
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	25.4 (t), 26.0 (t), 26.3 (t), 28.7 (q), 31.0 (t), 32.1 (t), 44.9 (t), 56.2 (d), 57.2 (d), 79.8 (s), 116.5 (t), 128.0 (d), 128.5 (d), 129.3 (d), 135.1 (d), 139.3 (s), 155.3 (s), 169.4 (s).
---	----------	--

Invertomero minoritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.10-1.66 (m, 10H) 1.40 (s, 9H) 3.67 (m, 2H) 4.32 (m, 1H) 5.14-5.19 (m, 2H) 5.46 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H) 5.52-5.71 (m, 1H) 5.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H)* 7.23-7.36 (m, 5H)
--------------------------------------	----------	--

* scompare dopo deuterazione

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	25.4 (t), 26.0 (t), 26.3 (t), 28.7 (q), 31.0 (t), 32.1 (t), 45.7 (t), 55.0 (d), 56.0 (d), 79.8 (s), 117.3 (t), 128.0 (d), 128.5 (d), 129.3 (d), 135.1 (d), 138.8 (s), 155.2 (s), 170.6 (s).
---	----------	--

***N',N'*-Allilmetilammide della *N*-Boc-fenilglicina (65db)**

Olio incolore

MS: m/z 304 (M⁺)

Resa: 98%

[α]_D (c=0.771, CHCl₃): 158.9

Eluente colonna: EdP/AcOEt 7:3

Rapporto invertomeri: 2/3

Invertomero maggioritario

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.34 (s, 9H)
		2.76 (s, 3H)
		3.89 (dd, <i>J</i> = 5.8, 15.2 Hz, 1H)
		4.01 (dd, <i>J</i> = 5.6, 15.2 Hz, 1H)
		4.96-5.07 (m, 2H)
		5.51 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H)
		5.58-5.77 (m, 1H)
		6.00-6.05 (m, 1H)*
		7.22-7.34 (m, 5H)

* scompare dopo deuterazione

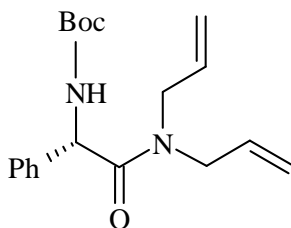
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	28.7 (q), 34.7 (q), 50.9 (t), 55.7 (d), 79.9 (s), 117.8
		(t), 128.1 (d), 128.4 (d), 129.3 (d), 132.5 (d), 138.2
		(s), 155.4 (s), 170.3 (s).

Invertomero minoritario

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.34 (s, 9H)
		2.85 (s, 3H)
		3.67 (dd, <i>J</i> = 5.1, 17.4 Hz, 1H)
		3.81 (dd, <i>J</i> = 5.6, 17.4 Hz, 1H)
		4.96-5.07 (m, 2H)
		5.30-5.35 (m, 1H)
		5.48 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H)
		6.00-6.05 (m, 1H)*
		7.22-7.34 (m, 5H)

* scompare dopo deuterazione

¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	28.7 (q), 33.8 (q), 52.1 (t), 55.6 (d), 79.9 (s), 118.3 (t), 128.1 (d), 128.4 (d), 129.3 (d), 132.1 (d), 138.6 (s), 155.2 (s), 170.4 (s).
--	---	---

***N,N'*-Diallilammide della *N*-Boc-fenilglicina (65dc)**

Solido bianco

p.f. = 51°C

MS: m/z 330 (M⁺)

Resa: 97%

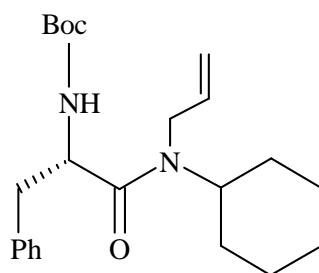
[α]_D (c=0.917, CHCl₃): 107.0

Eluente colonna: EdP/AcOEt 4:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.34 (s, 9H)
		3.65 (dd, <i>J</i> = 4.8, 16.9 Hz, 1H)
		3.75-3.82 (m, 2H)
		4.10 (dd, <i>J</i> = 5.4, 15.8 Hz, 1H)
		4.95-5.09 (m, 4H)
		5.37-5.42 (m, 1H)
		5.49 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H)
		5.61-5.68 (m, 1H)
		6.02 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H)*
		7.23-7.34 (m, 5H)

* scompare dopo deuteraazione

¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	28.6 (q), 48.1 (t), 49.3 (t), 55.7 (d), 79.9 (s), 117.8 (t), 118.3 (t), 128.1 (d), 128.6 (d), 129.2 (d), 132.4 (d), 132.7 (d), 138.5 (s), 155.3 (s), 170.4 (s).
--	---	---

***N',N'*-Allilcicloesilammide della *N*-Boc-fenilalanina (65ea)**

Olio incolore

MS: m/z 386 (M^+)

Resa: 58%

$[\alpha]_D$ (c=1.229, $CHCl_3$): 2.6

Eluente colonna: EdP/AcOEt 4:1

Rapporto invertomeri: 4/5

Invertomero maggioritario

1H -NMR ($CDCl_3$)	δ	1.15-1.30 (m, 5H)
		1.36 (s, 9H)
		1.53-1.52 (m, 5H)
		2,91-2,97 (m, 2H)
		3.33-3.38 (m, 2H)
		3.62-3.66 (m, 1H)
		4.60 (dd, $J = 7.9, 15.0$ Hz, 1H)
		5.00-5.06 (m, 2H)
		5.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)*
		5.54-5.61 (m, 1H)
		7.18- 7.28 (m, 5H)

* scompare dopo deuteraazione

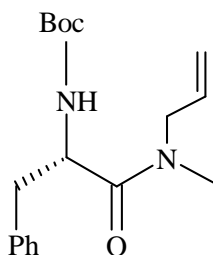
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	25.6 (t), 25.8 (t), 26.2 (t), 28.7(q), 30,7 (t), 31.7 (t), 40.8 (t), 44.7 (t), 52.8 (d), 54.3 (d), 79.7 (s), 116.7 (t), 127,1 (d) 127.7 (d), 128.8 (d), 129.0 (d), 130.0 (d), 135.4 (d), 137.2 (s), 155.2 (s), 171.5 (s)
---	----------	---

Invertomero minoritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.15-1.30 (m, 5H) 1.36 (s, 9H) 1.53-1.52 (m, 5H) 2,91-2,97 (m, 2H) 3.62-3.66 (m, 1H) 3.90 (dd, $J = 5.4, 15.4$ Hz, 1H) 4.27-4.32 (m, 1H) 4.85 (dd, $J = 8.0, 14.7$ Hz, 1H) 5.00-5.06 (m, 2H) 5.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)* 5.65-5.73 (m, 1H) 7.18- 7.28 (m, 5H)
--------------------------------------	----------	--

* scompare dopo deuterazione

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	25.6 (t), 25.8 (t), 26.2 (t), 28.7(q), 30,7 (t), 32.4 (t), 40.8 (t), 45.3 (t), 51.8 (d),57.7 (d), 79.7 (s), 116.3 (t), 127,1 (d) 128.7 (d), 128.8 (d), 129.0 (d), 130.0 (d), 135.5 (d), 137.1 (s), 155.4 (s), 172.6 (s)
---	----------	--

***N',N'*-Allilmetilammide della *N*-Boc-fenilalanina (65eb)**

Olio incolore

MS: m/z 318 (M⁺)

Resa: 74%

[α]_D (c=0.521, CHCl₃): 11.6

Eluente colonna: EdP/AcOEt 7:3

Rapporto invertomeri: 4/5

Invertomero maggioritario

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.31 (s, 9H)
		2.78-2.88 (m, 2H)
		2.84 (s, 3H)
		3.85-3.90 (m, 2H)
		4.56-4.58 (m, 1H)
		5.01-5.13 (m, 2H)
		5.56-5.65 (m, 1H)*
		7.20-7.28 (m, 5H)

* scompare dopo deuterazione

¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	28.7 (q), 34.7 (q), 40.4 (t), 50.7 (t), 52.0 (d), 80.0 (s),
		117.7 (t), 127.2 (d) 128.8 (d), 129.9 (d), 132.7 (d),
		136.8 (s), 155.6 (s), 172.0 (s).

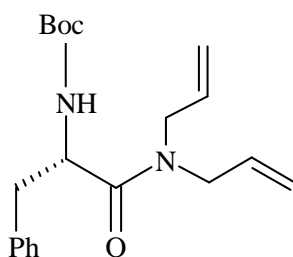
Invertomero minoritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.30 (s, 9H)
		2.78-2.88 (m, 2H)
		2.84 (s, 3H)
		3.85-3.90 (m, 2H)
		4.00-4.05 (m, 1H)
		5.01-5.13 (m, 2H)
		5.56-5.65 (m, 1H)*
		7.20-7.28 (m, 5H)

* scompare dopo deuterazione

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	28.7 (q), 33.9 (q), 40.6 (t), 51.8 (d), 52.3 (t), 80.0 (s), 118.0 (t), 127.3 (d), 128.8 (d), 129.9 (d), 132.7 (d), 137.1 (s), 155.4 (s), 172.4 (s).
---	----------	---

***N,N'*-Diallilammide della *N*-Boc-fenilalanina (65ec)**



Solido bianco

p.f. = 57°C

MS: m/z 344 (M⁺)

Resa: 89%

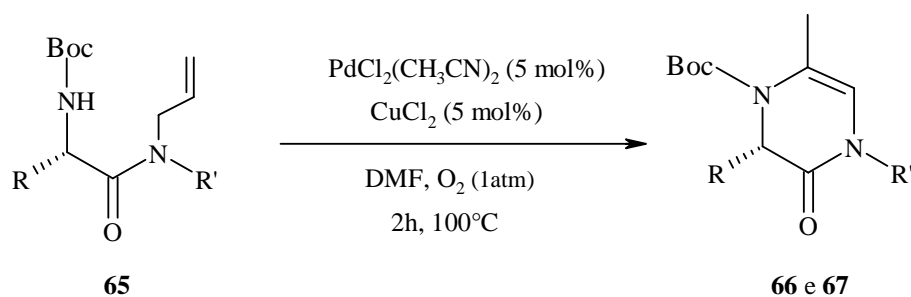
[α]_D (c=1.029, CHCl₃): -14.1

Eluente colonna: EdP/AcOEt 4:1

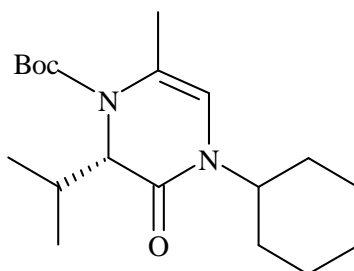
¹ H-NMR (CDCl ₃) 45°C δ	1.38 (s, 9H)
	2.91 (dd, <i>J</i> = 6.5, 13.3 Hz, 1H)
	3.00 (dd, <i>J</i> = 7.8, 13.3 Hz, 1H)
	3.64 (dd, <i>J</i> = 4.2, 17.1 Hz, 1H)
	3.74 (dd, <i>J</i> = 5.0, 17.1 Hz, 1H)
	3.82 (dd, <i>J</i> = 6.0, 15.0 Hz, 1H)
	4.00 (dd, <i>J</i> = 5.6, 15.0 Hz, 1H)
	4.74 (m, 1H)
	5.00-5.10 (m, 4H)
	5.43-5.48 (m, 1H)*
	5.50-5.55 (m, 1H)
	5.63-5.68 (m, 1H)
	7.16-7.25 (m, 5H)

* scompare dopo deuteraazione

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 28.7 (q), 40.5 (t), 48.3 (t), 49.3 (t), 52.0 (d), 79.9 (s),
117.6 (t), 117.9 (t), 127.2 (d), 128.8 (d), 129.9 (d),
133.0 (d), 133.1 (d), 137.0 (s), 155.4 (s), 172.2 (s).

Ciclizzazione delle *N',N'*-alchilallilammidi degli *N*-Boc-amminoacidi

Si scioglie CuCl_2 (2.8 mg, 0.02 mmol, 5 mol%) e $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (5.0 mg, 0.020 mmol, 5 mol%) in DMF anidra (10 ml) e si lascia sotto agitazione in atmosfera di O_2 per 30 minuti a temperatura ambiente. Si aggiunge l'allilamminoammide **65** (0.40 mmol, 1 eq) sciolta in DMF anidra (10 ml) e si lascia sotto agitazione a 100°C per 2 h, in atmosfera di O_2 . Dopo raffreddamento, si aggiunge della salamoia ed si estrae 3 volte con Et_2O . Si anidrifca la fase organica con Na_2SO_4 , si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. Il grezzo così ottenuto viene purificato mediante colonna cromatografica.

(S)-1-Cicloesil-3-isopropil-5-metil-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one (66aa)

Olio giallo

MS: m/z 336 (M⁺)

Resa: 82%

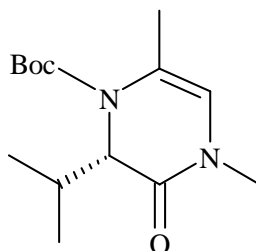
IR (CH₂Cl₂): 1681, 1705 cm⁻¹

[α]_D (0.805, CHCl₃): 71.1

Eluente colonna: EdP/AcOEt 9:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	0.89 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
		0.95 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
		1.23-1.40 (m, 5H)
		1.48 (s, 9H)
		1.63-1.89 (m, 6H)
		2.06 (s, 3H)
		4.32-4.34 (m, 2H)
		5.53 (s, 1H)

¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	18.3 (d), 19.3 (q), 19.4 (q), 25.0 (t), 25.9 (t), 26.0 (t),
		28.3 (q), 28.6 (d), 31.1 (t), 31.8 (t), 51.7 (d), 81.6 (s), 111.8 (d), 120.1 (s), 153.4 (s), 165.5 (s).

(S)-1,5-Dimetil-3-isopropil-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one**(66ab)**

Olio incolore

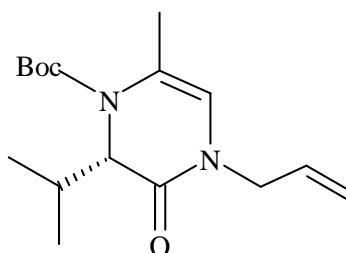
MS: m/z 268 (M⁺)

Resa: 55%

IR (CH₂Cl₂): 1680, 1709 cm⁻¹[α]_D (c=0.686, CHCl₃): 103.0

Eluente colonna: EdP/AcOEt 4:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	0.92 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
		0.98 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
		1.47 (s, 9H)
		1.82-1.84 (m, 6H)
		2.06 (s, 3H)
		3.02 (s, 3H)
		4.32-4.35 (m, 1H)
		5.47 (s, 1H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	18.0 (d), 19.4 (q), 28.3 (q), 28.6 (q), 33.2 (q), 63.8 (d), 81.8 (s), 117.8 (d), 119.7 (s), 153.4 (s), 166.1 (s).

(S)-1-Allil-3-isopropil-5-metil-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one**(66ac)**

Olio incolore

MS: m/z 294 (M^+)

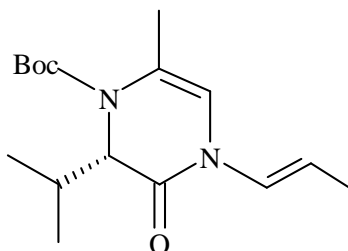
Resa: 29%

IR (CH_2Cl_2): 1682, 1705 cm^{-1} [α]_D (c=0.353, CHCl_3): 124.4

Eluente colonna: EdP/AcOEt 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)
		1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)
		1.48 (s, 9H)
		1.91-1.95 (m, 1H)
		2.07 (s, 3H)
		3.88 (dd, $J = 6.2, 15.4$ Hz, 1H)
		4.27 (dd, $J = 6.2, 15.4$ Hz, 1H)
		4.38-4.41 (m, 1H)
		5.14-5.20 (m, 2H)
		5.49 (s, 1H)
		5.70-5.79 (m, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	17.7 (d), 19.4 (q), 19.5 (q), 28.2 (q), 28.5 (q), 47.3 (t), 63.7 (d), 81.9 (s), 115.2 (d), 117.7 (s), 118.0 (t), 133.2 (d), 153.4 (s), 165.7 (s).

(S)-3-Isopropil-5-metil-1-(1-propenil)-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one (67ac)



Olio giallo

MS: m/z 294 (M^+)

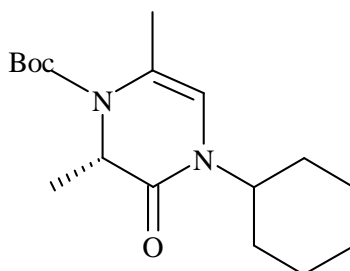
Resa: 11%

IR (CH_2Cl_2): 1682, 1705 cm^{-1}

Eluente colonna: EdP/AcOEt 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	
	0.96	(d, $J = 6.7$ Hz, 3H)
	1.02	(d, $J = 6.7$ Hz, 3H)
	1.50	(s, 9H)
	1.76	(dd, $J = 1.4, 6.7$ Hz, 3H)
	1.94-1.99	(m, 1H)
	2.13	(s br, 3H)
	4.41-4.44	(m, 1H)
	5.29-5.36	(m, 1H)
	5.78	(s, 1H)
	6.97	(d, $J = 14.3$ Hz, 1H)

(S)-1-Cicloesil-3,5-dimetil-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one
(66ba)



Solido bianco

p.f. = 57°C (etere isopropilico)

MS: m/z 308 (M⁺)

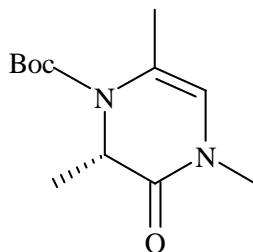
Resa: 83%

IR (CH₂Cl₂): 1681, 1705 cm⁻¹

[α]_D (c=0.112, CHCl₃): 53.1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.20 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)
		1.34-1.43 (m, 5H)
		1.49 (s, 9H)
		1.67-1.82 (m, 6H)
		2.07 (s, 3H)
		4.33-4.36 (m, 1H)
		4.80-4.82 (m, 1H)
		5.58 (s, 1H)

¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	15.0 (q), 18.6 (d), 25.8 (t), 25.9 (t), 26.0 (t), 28.7 (q), 30.8 (t), 31.9 (t), 51.7 (q), 60.0 (d), 81.8 (s), 110.8 (d), 118.8 (s), 152.7 (s), 167.2 (s).
--	---	---

(S)-4-Terbutossicarbonil-1,3,5-trimetil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one (66bb)

Olio incolore

MS: m/z 240 (M^+)

Resa: 70%

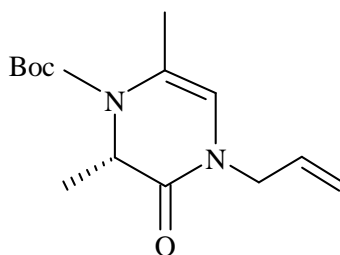
IR (CH_2Cl_2): 1678, 1705 cm^{-1}

$[\alpha]_D$ ($c=0.238$, CHCl_3): -0.9

Eluente colonna: EdP/AcOEt 2:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)
		1.49 (s, 9H)
		2.05 (s, 3H)
		3.04 (s, 3H)
		4.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H)
		5.49 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	15.1 (q), 18.3 (q), 30.9 (q), 53.8 (d), 82.0 (s), 116.2
		(d), 118.8 (s), 152.7 (s), 167.8 (s).

(S)-1-Allil-3,5-dimetil-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one (66bc)

Olio incolore

MS: m/z 266 (M^+)

Resa: 29%

IR (CH_2Cl_2): 1685, 1699 cm^{-1}

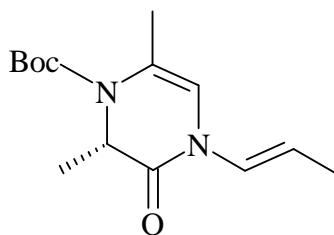
$[\alpha]_D$ (c=0.438, CHCl_3): 165.3

Eluente colonna: EdP/AcOEt 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.21-1.24 (m, 3H)
		1.48 (s, 9H)
		2.04 (s, 3H)
		3.96 (dd, $J = 5.9, 15.5$ Hz, 1H)
		4.15 (dd, $J = 5.9, 15.5$ Hz, 1H)
		4.82-4.84 (m, 1H)
		5.14-5.20 (m, 2H)
		5.48 (s, 1H)
		5.70-5.79 (m, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	15.1 (q), 18.4 (q), 30.1 (q), 47.3 (t), 53.8 (d), 82.0 (s), 114.3 (d), 118.1 (t), 119.1 (s), 132.8 (d), 152.7 (s), 167.5 (s).
---	----------	---

(S)-3,5-Dimetil-1-(1-propenil)-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one
(67bc)



Olio incolore

MS: m/z 266 (M^+)

Resa: 11%

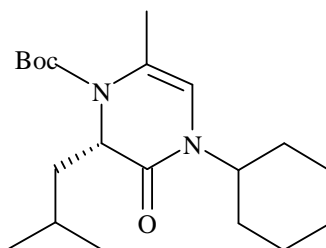
IR (CH_2Cl_2): 1681, 1712 cm^{-1}

$[\alpha]_D$ (c=0.164, CHCl_3): 17.5

Eluente colonna: EdP/AcOEt 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)
		1.50 (s, 9H)
		1.75 (dd, $J = 1.4, 6.7$ Hz, 3H)
		2.10 (s, 3H)
		4.85-4.90 (m, 1H)
		5.29-5.38 (m, 1H)
		5.80 (s, 1H)
		6.95 (dd, $J = 1.4, 14.3$ Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	15.1 (q), 15.6 (q), 20.6 (q), 28.6 (q), 53.5 (d), 82.2
		(s), 110.6 (d), 112.0 (d), 118.6 (s), 124.5 (d), 153.4
		(s), 166.5 (s).

(S)-1-Cicloesil-3-isobutil-5-metil-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one (66ca)

Olio incolore

MS: m/z 350 (M^+)

Resa: 82%

IR (CH_2Cl_2): 1682, 1705 cm^{-1}

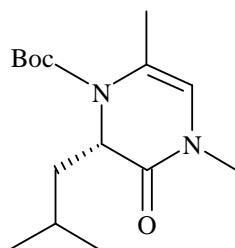
$[\alpha]_D$ (c=0.617, CHCl_3): 82.2

Eluente colonna: EdP/AcOEt 4:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	0.93 (3H, d, $J = 6.6$ Hz)
		0.97 (3H, d, $J = 6.6$ Hz)
		1.24-1.45 (7H, m)
		1.47 (9H, s)
		1.64-1.79 (6H, m)
		2.05 (3H, s)
		4.27-4.32 (1H, m)
		4.74 (1H, m)
		5.61 (1H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	18.3 (q), 22.6 (q), 23.7 (q), 24.7 (d), 25.8 (t), 25.9 (t),
		26.1 (t), 28.6 (q), 30.9 (t), 31.9 (t), 37.7 (t), 51.7 (d),
		56.6 (d), 81.8 (s), 112.0 (d), 119.1 (s), 153.2 (s),
		167.0 (s).

(S)-1,5-Dimetil-3-isobutil-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one
(66cb)



Olio incolore

MS: m/z 282 (M^+)

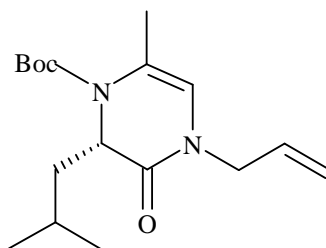
Resa: 72%

IR (CH_2Cl_2): 1681, 1705 cm^{-1}

$[\alpha]_D$ (c=0.229, CHCl_3): 203.7

Eluente colonna: EdP/AcOEt 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)
		0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)
		1.26-1.35 (m, 2H)
		1.49 (s, 9H)
		1.60-1.65 (m, 1H)
		2.06 (s, 3H)
		3.03 (s, 3H)
		4.78 (s br, 1H)
		5.55 (s, 1H)
	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ

(S)-1-Allil-3-isobutil-5-metil-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one**(66cc)**

Olio incolore

MS: m/z 308 (M⁺)

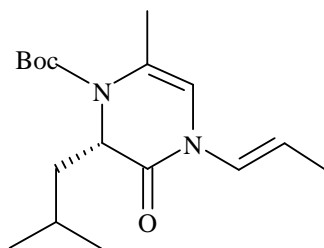
Resa: 45%

IR (CH₂Cl₂): 1682, 1705 cm⁻¹[α]_D (c=0.596, CHCl₃): 139.1

Eluente colonna: EdP/AcOEt 9:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	0.94 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
		0.97 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
		1.23-1.51 (m, 2H)
		1.47 (s, 9H)
		1.59-1.65 (m, 1H)
		2.03 (s, 3H)
		3.90 (dd, <i>J</i> = 6.0, 15.5 Hz, 1H)
		4.19 (dd, <i>J</i> = 6.0, 15.5 Hz, 1H)
		4.79 (s br, 1H)
		5.12-5.18 (m, 2H)
		5.54 (s, 1H)
		5.69-5.76 (m, 1H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	17.9 (q), 22.5 (q), 23.6 (q), 24.8 (d), 28.6 (q), 37.8 (t), 43.7 (t), 56.5 (d), 81.9 (s), 115.5 (d), 118.0 (t), 119.2(s), 132.8 (d), 153.1 (s), 167.2 (s).

(S)-3-Isobutil-5-metil-1-(1-propenil)-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one
(67cc)



Olio giallo

MS: m/z 308 (M⁺)

Resa: 13%

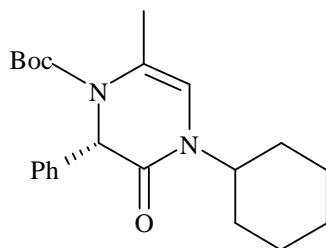
IR (CH₂Cl₂): 1682, 1705 cm⁻¹

[α]_D (c=0.634, CHCl₃): 10.8

Eluente colonna: EdP/AcOEt 9:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	0.95 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
		0.98 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
		1.31-1.53 (m, 2H)
		1.48 (s, 9H)
		1.57-1.63 (m, 1H)
		1.73 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
		2.09 (s, 3H)
		4.81 (s br, 1H)
		5.26-5.35 (m, 1H)
		5.83 (s, 1H)
		6.92 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H)
	¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ

(S)-1-Cicloesil-3-fenil-5-metil-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one
(66da)



Solido bianco

p.f. = 130°C

MS: m/z 370 (M⁺)

Resa: 83 %

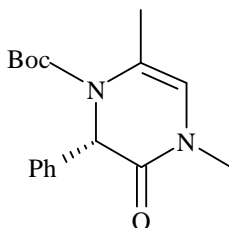
[α]_D (c=1.218, CHCl₃): 49.2

Eluente colonna: EdP/AcOEt 4:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.08-1.82 (m, 10H)
		1.52 (s, 9H)
		2.03 (s, 3H)
		4.42-4.47 (m, 1H)
		5.52 (s, 1H)
		5.91 (s br, 1H)
		7.26-7.32 (m, 5H)

¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	18.5 (q), 25.8 (t), 25.9 (t), 26.1 (t), 28.7 (q), 30.9 (t),
		32.0 (t), 52.2 (d), 60.8 (d), 82.3 (s), 111.8 (d), 120.4
		(s), 126.3 (d), 128.2 (d), 128.9 (d), 136.4 (s), 152.7
		(s), 164.6 (s).

(S)-1,5-Dimetil-3-fenil-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one (66db)



Solido bianco

p.f. = 110 °C

MS: m/z 302 (M⁺)

Resa: 72%

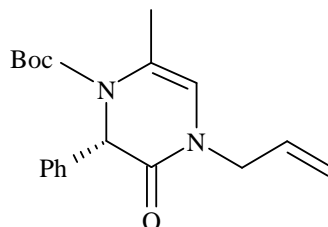
[α]_D (c=0.965, CHCl₃): 128.4

Eluente colonna: EdP/AcOEt 4:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.53 (s, 9H)
		2.06 (s, 3H)
		3.10 (s, 3H)
		5.43 (s, 1H)
		5.98 (s br, 1H)
		7.28-7.33 (m, 5H)

¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	18.2 (q), 28.7 (q), 33.4 (q), 60.8 (d), 82.6 (s), 116.9 (d), 120.1 (d), 126.3 (d), 128.3 (d), 129.0 (d), 136.1 (s), 153.2 (s), 165.2 (s).
--	---	---

(S)-1-Allil-3-fenil-5-metil-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one
(66dc)



Solido bianco

p.f. = 83°C

MS: m/z 328 (M⁺)

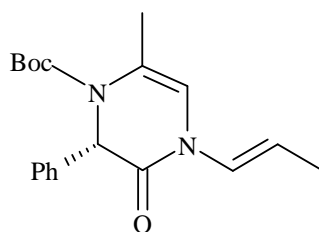
Resa: 49 %

[α]_D (c=1.397, CHCl₃): 123.4

Eluente colonna: EdP/AcOEt 4:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.53 (s, 9H)
		2.05 (s, 3H)
		4.04 (dd, J = 2.8, 15.4 Hz, 1H)
		4.27 (dd, J = 5.4, 15.4 Hz, 1H)
		5.13 (d, J = 17.2 Hz, 1H)
		5.18 (d, J = 10.4 Hz, 1H)
		5.44 (s, 1H)
		5.73-5.80 (m, 1H)
		5.97 (s, 1H)
		7.28-7.36 (m, 5H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	18.4 (q), 28.7 (q), 47.6 (t), 60.8 (d), 82.5 (s), 115.1 (d), 118.4 (t), 120.5 (s), 126.3 (d), 128.3 (d), 129.0 (d), 132.6 (d), 136.1 (s), 153.2 (s), 164.9 (s).

(S)-3-Fenil-5-metil-1-(1-propenil)-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one (67dc)



Solido bianco basso fondente

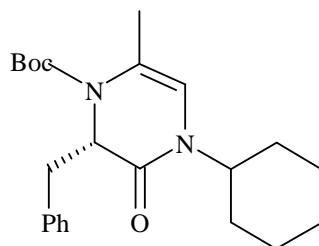
MS: m/z 328 (M⁺)

Resa: 9%

[α]_D (c=0.297, CHCl₃): 16.3

Eluente colonna: EdP/AcOEt 4:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.55 (s, 9H)
		1.77 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
		2.09 (s, 3H)
		5.35-5.40 (m, 1H)
		5.73 (s, 1H)
		6.00 (s br, 1H)
		7.04 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H)
		7.28-7.37 (m, 5H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	16.6 (q), 18.6 (q), 60.6 (d), 82.7 (s), 111.2 (d), 112.8 (d), 119.7 (s), 124.6 (d), 126.4 (d), 128.4 (d), 129.0 (d), 135.7 (s), 163.9 (s), 168.1 (s).

(S)-3-Benzil-1-cicloesil-5-metil-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one (66ea)

Olio incolore

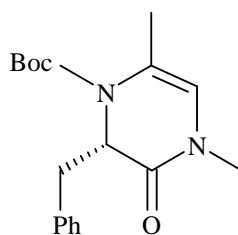
MS: m/z 384 (M^+)

Resa: 71%

$[\alpha]_D$ (c=0.951, CHCl_3): 64.6

Eluente colonna: EdP/AcOEt 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.23 (s, 9H)
		1.35-1.44 (m, 5H)
		1.70-1.85 (m, 5H)
		2.13 (s br, 3H)
		2.76 (dd, $J = 10.6, 13.3$ Hz, 1H)
		2.87-2.91 (m, 1H)
		4.36-4.38 (m, 1H)
		5.31 (s br, 1H)
		5.59 (s br, 1H)
		7.18-7.30 (m, 5H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	18.3 (q), 25.8 (t), 26.0 (t), 26.1 (t), 28.3 (q), 30.9 (t),
		31.9 (t), 35.7 (t), 52.3 (d), 59.8 (d), 81.5 (s), 111.3
		(d), 126.9 (d), 128.4 (d), 130.0 (d), 137.3 (s), 152.7
		(s), 165.9 (s).

(S)-3-Benzil-1,5-dimetil-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one**(66eb)**

Olio giallo

MS: m/z 316 (M^+)

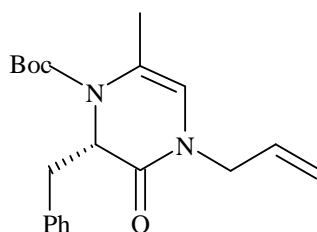
Resa: 65%

 $[\alpha]_D$ (c=0.873, CHCl_3): 123.4

Eluente colonna: EdP/AcOEt 7:3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.23 (s, 9H)
		2.12 (s br, 3H)
		2.78 (dd, $J = 10.9, 13.4$ Hz, 1H)
		2.93 (dd, $J = 2.9, 13.4$ Hz, 1H)
		3.07 (s, 3H)
		4.98-5.02 (m, 1H)
		5.46 (s br, 1H)
		7.18-7.31 (m, 5H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	18.0 (q), 28.2 (q), 33.3 (q), 35.3 (t), 59.9 (d), 81.7 (s), 116.6 (d), 119.3 (s), 127.1 (d), 128.6 (d), 130.1 (d), 137.1 (s), 152.6 (s), 166.6 (s).

(S)-1-Allil-3-benzil-5-metil-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one
(66ec)



Olio giallo

MS: m/z 342 (M^+)

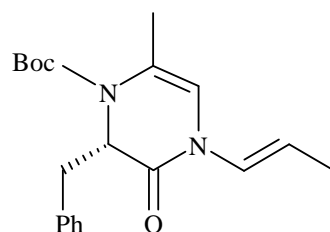
Resa: 35%

$[\alpha]_D$ (c=0.549, $CHCl_3$): 109.0

Eluente colonna: EdP/AcOEt 4:1

1H -NMR ($CDCl_3$)	δ	1.21 (s, 9H)
		2.11 (s br, 3H)
		2.78 (dd, $J = 10.8, 13.3$ Hz, 1H)
		2.93 (dd, $J = 3.1, 13.3$ Hz, 1H)
		4.01 (dd, $J = 6.2, 15.4$ Hz, 1H)
		4.21 (dd, $J = 5.4, 15.4$ Hz, 1H)
		5.00 (s br, 1H)
		5.20-5.24 (m, 2H)
		5.53 (s, 1H)
		5.74-5.83 (m, 1H)
	7.18-7.30 (m, 5H)	
^{13}C -NMR ($CDCl_3$)	δ	18.1 (q), 28.2 (q), 35.4 (t), 47.6 (t), 59.9 (d), 81.7 (s),
		114.7 (q), 118.4 (t), 119.6 (s), 127.1 (d), 128.6 (d),
		130.1 (d), 132.8 (d), 137.0 (s), 166.2 (s).

(S)-3-Benzil-5-metil-1-(1-propenil)-4-terbutossicarbonil-3,4-diidro-1H-pirazin-2-one (67ec)



Olio incolore

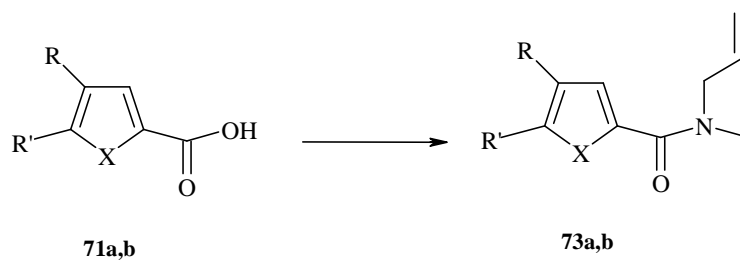
MS: m/z 342 (M⁺)

Resa: 18%

[α]_D (c=0.137, CHCl₃): 7.0

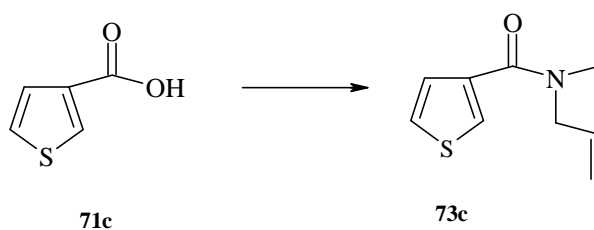
Eluente colonna: EdP/AcOEt 4:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.22 (s, 9H)
		1.78 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
		2.17 (s br, 3H)
		2.80-2.98 (m, 2H)
		5.22-5.25 (m, 1H)
		5.34-5.40 (m, 1H)
		5.81-5.85 (m, 1H)
		6.98 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H)
		7.14-7.32 (m, 5H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	15.6 (q), 18.4 (q), 28.2 (q), 35.4 (t), 59.3 (d), 81.9(s), 111.1(d), 112.4 (d), 120.6 (s), 124.5 (d), 127.1 (d), 128.7 (d), 130.0 (d), 136.9 (s), 165.2 (s), 168.9 (s).

Sintesi delle *N,N*-allilmetilammidi (73a-c)

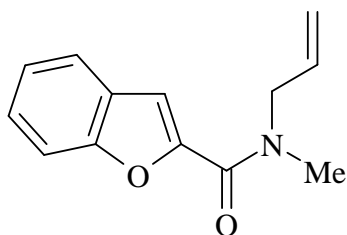
a: X = O; R = R' = (CH=CH)₂

b: X = S; R = CH₃; R' = H



Si scioglie l'acido carbossilico (1 eq) in toluene (30 ml), si aggiunge SOCl₂ (1.5 eq) e si lascia sotto agitazione a riflusso per 18 h. Si evapora il solvente e si scioglie il residuo in CH₂Cl₂ (20 mL). Si aggiungono gocciolando a 0°C la *N*-allilmetilammina (1.5 eq) e la TEA (1.5 eq) sciolti in 5 mL di CH₂Cl₂ (5 mL). Si lascia reagire per 2 h a temperatura ambiente. Si effettuano tre lavaggi con HCl al 5% (3 x 25 mL), un lavaggio con acqua (25 mL) e infine tre lavaggi con NaOH al 5% (3 x 25 mL). Si ottengono i composti **73a-c** che vengono utilizzati senza ulteriori purificazioni.

***N,N*-Allilmetilammide dell'acido 2-benzofurancarbossilico (73a)**

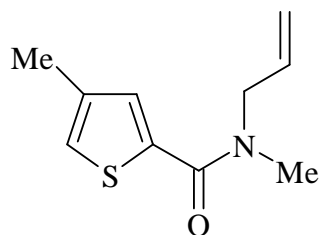


Olio

MS: m/z 215 (M^+)

Resa: 75%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	3.10-3.27 (m, 3H)
		4.21 (s br, 2H)
		5.25-5.29 (m, 2H)
		5.91 (s br, 1H)
		7.28 (dd, $J = 7.4, 7.8$ Hz, 1H)
		7.32 (s br, 1H)
		7.38 (dd, $J = 7.4, 8.2$ Hz, 1H)
		7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)
		7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)

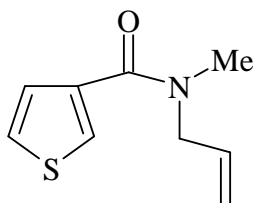
***N,N*-Allilmetilammide dell'acido 4-metiltiofen-2-carbossilico (73b)**

Olio

MS: m/z 195 (M^+)

Resa: 78%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	2.27 (s, 3H) 3.13 (s, 3H) 4.15-4.16 (m, 2H) 5.25-5.31 (m, 2H) 5.83-5.93 (m, 1H) 7.04 (s, 1H) 7.19 (s, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	15.9 (q), 35.2 (q), 53.3 (t), 117.6 (t), 124.8 (d), 131.2 (d), 133.2 (d), 137.6 (s), 137.7 (s), 164.6 (s).

***N,N*-Allilmetilammide dell'acido tiofen-3-carbossilico (73c)**

Olio

MS: m/z 181 (M⁺)

Resa: 76%

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	3.06 (s, 3H)
		4.01 (m, 2H)
		5.25-5.31 (m, 2H)
		5.79-5.92 (m, 1H)
		7.25-7.27 (m, 1H)
		7.32-7.34 (m, 1H)
		7.57-7.58 (m, 1H)

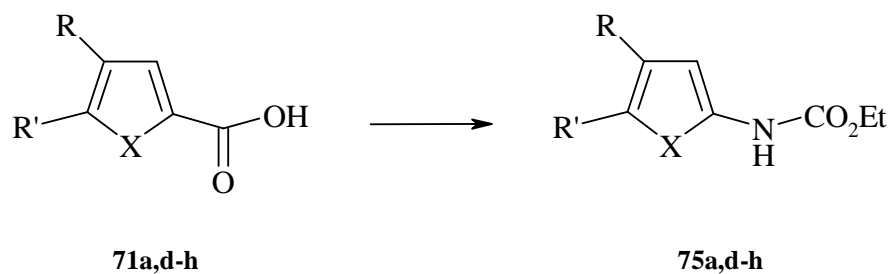
Invertomero maggioritario

¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	35.5 (q), 53.7 (t), 117.1 (t), 125.9 (d), 127.4 (d),
		133.0 (d), 133.5 (d), 136.7 (s), 167.1 (s).

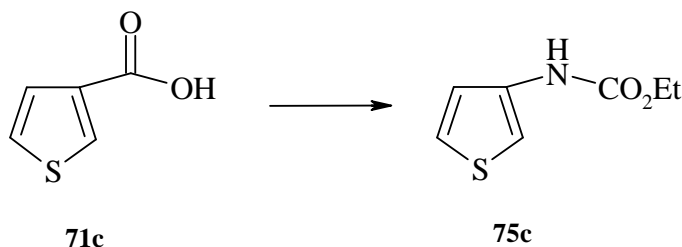
Invertomero minoritario

¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	36.8 (q), 50.3 (t), 117.1 (t), 125.9 (d), 127.4 (d), 133.0 (d),
		133.5 (d), 136.7 (s), 167.1 (s).

Sintesi dei carbammati tiofenici e furanici (75a,c-h)

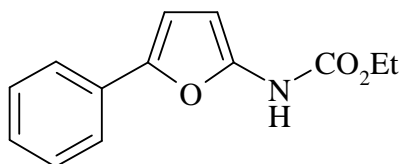


- a:** X = O, R = H, R' = Ph;
d: X = O, R = R' = (CH=CH)₂
e: X = O, R = R' = H;
f: X = S, R = H, R' = Me;
g: X = S, R = R' = H;
h: X = S, R = R' = (CH=CH)₂



Una soluzione di di acido carbossilico (1 eq) e di SOCl₂ (1.5 eq) in toluene (30 mL) è scaldata a riflusso per 18 h. Si evapora il solvente a pressione ridotta e il residuo viene ripreso con 20 mL di CH₂Cl₂. Si aggiungono una soluzione di di NaN₃ (3 eq) e di *N*-esadecil-*N,N,N*-trimetilammonio bromuro (0.1 eq) e si lascia la sotto forte agitazione per 1 h temperatura ambiente. Si aggiunge H₂O e si estrae con CH₂Cl₂ (30 mL x 2), si anidrifca su Na₂SO₄ e si evapora il solvente a pressione ridotta. Si riprende il residuo con EtOH (100 mL) e si scalda a riflusso per 6 h. Si porta a secco e il grezzo viene cromatografato su colonna di gel di silice.

5-Fenil-2-furanil-carbammato di etile (75a)



Solido

p.f. 78-80 °C

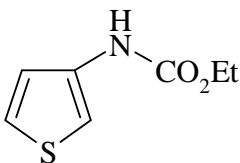
MS: m/z 231 (M^+)

Resa: 88%

IR: 3294, 1695 cm^{-1}

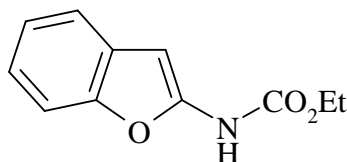
Eluente colonna: EdP/AcOEt 10:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)
		4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H)
		6.20 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H)
		6.63 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H)
		6.92 (br s, 1H)
		7.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)
		7.37 (dd, $J = 7.5, 7.8$ Hz, 2H)
		7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	14.9 (q), 62.4 (t), 107.1 (d), 123.4 (d), 127.2 (d), 129.1 (d), 12.0 (d), 130.9 (s), 139.1 (s), 150.4 (s).

3-Tienil-carbammato di etile (75c)

Resa: 65%

Caratterizzazione del composto presente in letteratura.⁷⁶

2-Benzofuranil-carbammato di etile (75d)

Solido

p.f. 139-140 °C

MS: m/z 205 (M^+)

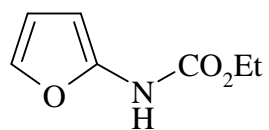
Resa: 92%

IR: 3290, 1711 cm^{-1}

Eluente colonna: EdP/AcOEt 10:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)
		4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H)
		6.51 (br s, 1H)
		7.32 (dd, $J = 7.3, 7.7$ Hz, 1H)
		7.46 (dd, $J = 7.3, 7.9$ Hz, 1H)
		7.55 (s, 1H)
		7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)
		7.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	14.9 (q), 62.2 (t), 88.4 (d), 110.5 (d), 120.1 (d),
		122.4 (d), 123.3 (d), 130.1 (s), 149.7 (s), 150.3 (s),
		153.1 (s).

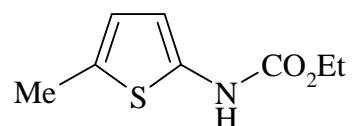
2-Furanil-carbammato di etile (75e)



Resa: 70%

Caratterizzazione del composto presente in letteratura.⁷⁷

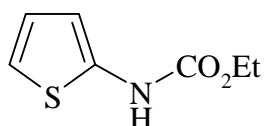
5-Metil-2-tienil-carbammato di etile (75f)



Resa: 35%

Caratterizzazione del composto presente in letteratura.⁷⁸

2-Tienil-carbammato di etile (75g)



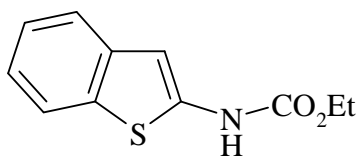
Olio

MS: m/z 171 (M⁺)

Resa: 75%

Eluente colonna: EdP/AcOEt 10:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.33 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)
		4.27 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H)
		6.60-6.62 (m, 1H)
		6.82-6.85 (m, 1H)
		6.88 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H)
		7.09 (s br, 1H)

2-Benzotienil-carbammato di etile (75h)

Solido

p.f. 154-155 °C

MS: m/z 221 (M^+)

Resa: 87%

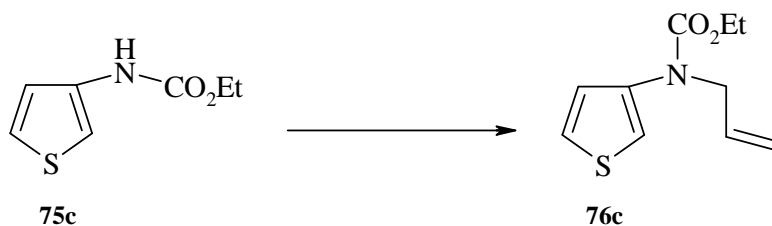
IR: 3300, 1691 cm^{-1}

Eluente colonna: EdP/AcOEt 10:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)
		4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H)
		6.83 (br s, 1H)
		7.24 (dd, $J = 7.3, 7.8$ Hz, 1H)
		7.32 (dd, $J = 7.3, 7.9$ Hz, 1H)
		7.55 (s, 1H)
		7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)
		7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)
	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ
		123.4 (d), 125.0 (d), 135.3 (s), 138.3 (s), 140.4 (s),
		153.6 (s).

Sintesi degli *N*-allil-carbammati di etile (76a,c-h)

- a:** X = O, R = H, R' = Ph;
d: X = O, R = R' = (CH=CH)₂
e: X = O, R = R' = H;
f: X = S, R = H, R' = Me;
g: X = S, R = R' = H;
h: X = S, R = R' = (CH=CH)₂

**Metodo A (9a,d,e,h)**

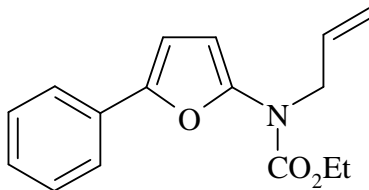
Ad una soluzione di NaH al 60% (150 mg, 3.6 mmol, 1.5 eq) in THF (33 mL) si aggiunge il carbammato **75** (2.4 mmol, 1 eq) sotto flusso di azoto. Si raffredda a -5°C e si gocciola l'allil bromuro (0.42 mL, 4.8 mmol, 2 eq) e si scalda a riflusso per 24 h. Si gocciola dell'H₂O (45 mL) e si estrae con CH₂Cl₂ (60 mL x 2). Si anidrifca la fase organica su Na₂SO₄, si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta.

Il grezzo viene cromatografato su gel di silice: si ottengono i prodotti **76a,d,e,h**.

Metodo B (9c,f,g)

Si scioglie il carbammato **75** (2.4 mmol, 1 eq) in DMF/THF 4:1 (25 mL), si aggiunge il Cs₂CO₃ (2 eq) e si gocciola una soluzione di allilbromuro (1.25 eq) in DMF/THF 4:1 (25 mL). Si lascia sotto agitazione a 80°C per 24 h. Si aggiunge salamoia e si estrae con Et₂O (30 mL x 2). Si anidrifca la fase organica su Na₂SO₄, si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. Si ottengono i prodotti **76c,f,g**.

Allil-(5-fenil-2-furanil)-carbammato di etile (76a)



Olio

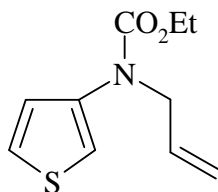
MS: m/z 271 (M^+)

Resa: 85%

Eluente colonna: EdP / AcOEt 10:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)
		4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H)
		4.32 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H)
		5.26 (dd, $J = 1.3, 10.2$ Hz, 1H)
		5.29 (dd, $J = 1.3, 17.1$ Hz, 1H)
		5.97 (tdd, $J = 4.8, 10.2, 17.1$ Hz, 1H)
		6.16 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H)
		6.85 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H)
		7.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)
		7.39 (dd, $J = 7.2, 7.8$ Hz, 2H)
		7.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	14.8 (q), 51.7 (t), 62.6 (t), 106.7 (d), 116.3 (s), 117.7 (t), 123.7 (d), 123.9 (d), 127.6 (d), 128.9 (d), 131.1 (s), 133.7 (d), 147.9 (s), 154.9 (s)

Allil-(3-tienil)-carbammato di etile (76c)



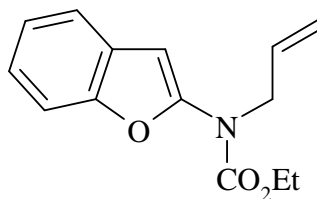
Olio

MS: m/z 211 (M^+)

Resa: 43%

Eluente colonna: EdP / AcOEt 10:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.28 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)
		2.41 (s, 3H)
		4.20-4.28 (4H, overlapping)
		5.18 (dd, $J = 1.5, 17.0$ Hz, 1H)
		5.21 (dd, $J = 1.5, 10.3$ Hz, 1H)
		5.90 (m, 1H)
		6.49 (s, 2H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	14.9 (q), 52.8 (t), 62.2 (t), 116.9 (t), 124.3 (d), 134.2 (d), 141.0 (s), 155.2 (s).

Allil-(2-benzofuranil)-carbammato di etile (76d)

Olio

MS: m/z 245 (M^+)

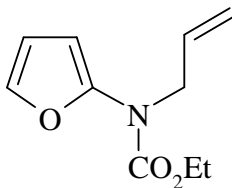
Resa: 58%

IR: 1722 cm^{-1}

Eluente colonna: EdP / AcOEt 10:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)
 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H)
 4.44 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H)
 5.22 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H)
 5.30 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H)
 6.00 (tdd, $J = 5.8, 10.3, 17.1$ Hz, 1H)
 6.57 (s, 1H)
 7.24-7.46 (4H, overlapping)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 14.8 (q), 50.9 (t), 62.9 (t), 111.1 (d), 117.7 (t), 120.9 (d), 122.9 (d), 123.8 (d), 124.9 (d), 129.1 (s), 133.5 (d), 150.9 (s), 152.3 (s), 154.3 (s).

Allil-(2-furanil)-carbammato di etile (76e)

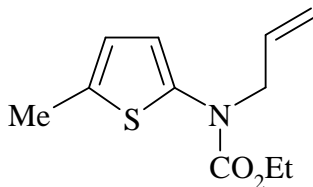
Olio

MS: m/z 195 (M^+)

Resa: 41%

Eluente colonna: EdP / AcOEt 10:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	
	1.24-1.30	(m, 3H)
	4.18-4.24	(m, 4H)
	4.35	(s br, 2H)
	5.17	(d, $J = 10.4$ Hz, 1H)
	5.21	(d, $J = 17.2$ Hz, 1H)
	5.85–5.93	(m, 1H)
	6.06	(s br, 1H)
	6.36-6.37	(dd, $J = 2.3, 2.9$ Hz, 1H)
	7.21	(m, 1H)

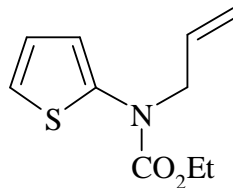
Allil-(5-metil-2-tienil)-carbammato di etile (76f)

Olio

Resa: 79%

Caratterizzazione del composto presente in letteratura.⁷⁵

Allil-(2-tienil)-carbammato di etile (76g)



Olio

MS: m/z 211 (M^+)

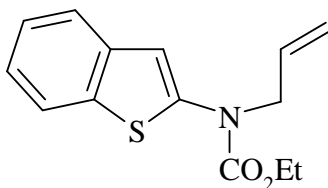
Resa: 62%

Eluente colonna: EdP / AcOEt 10:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.29 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H)
		4.24-4.26 (m, 2H)
		4.35 (s br, 2H)
		5.20 (dd, $J = 0.9, 8.9$ Hz, 1H)
		5.23 (dd, $J = 1.0, 18.8$ Hz, 1H)
		5.87-5.94 (m, 1H)
		6.67 (s br, 1H)
		6.83-6.85 (m, 1H)
		6.96 (s br, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	14.9 (q), 52.5 (t), 62.8 (t), 117.7 (t), 125.0 (d), 133.1
		(d), 144.7 (s), 154.8 (s).

Allil-(2-benzotienil)-carbammato di etile (76h)



Olio

MS: m/z 261 (M^+)

Resa: 69%

Eluente colonna: EdP / AcOEt 10:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)
		4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H)
		4.48 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H)
		5.26 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H)
		5.29 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H)
		5.97 (tdd, $J = 4.8, 10.2, 16.4$ Hz, 1H)
		6.85 (s, 1H)
		7.26 (dd, $J = 7.3, 7.9$ Hz, 1H)
		7.33 (dd, $J = 7.3, 7.8$ Hz, 1H)
		7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)
		7.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)	δ	1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)
		4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H)
		4.49 (br s, 2H)
		5.22 (dd, $J = 1.1, 10.3$ Hz, 1H)
		5.25 (dd, $J = 1.1, 17.1$ Hz, 1H)
		5.96 (tdd, $J = 5.3, 10.3, 17.1$ Hz, 1H)
		6.94 (s, 1H)
		7.24 (dd, $J = 7.1, 7.6$ Hz, 1H)
		7.30 (dd, $J = 7.1, 7.8$ Hz, 1H)

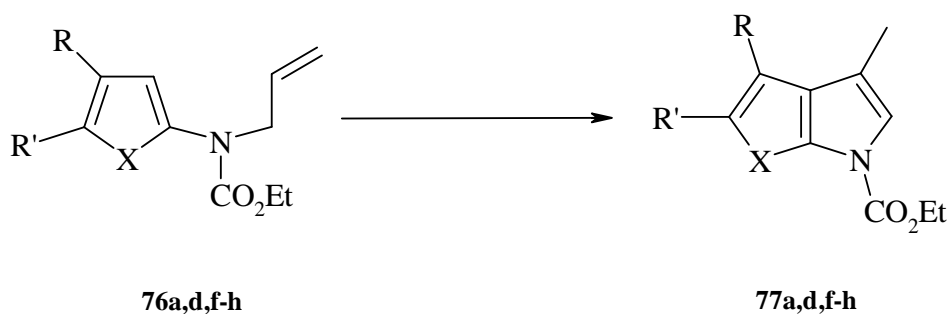
7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)

7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)

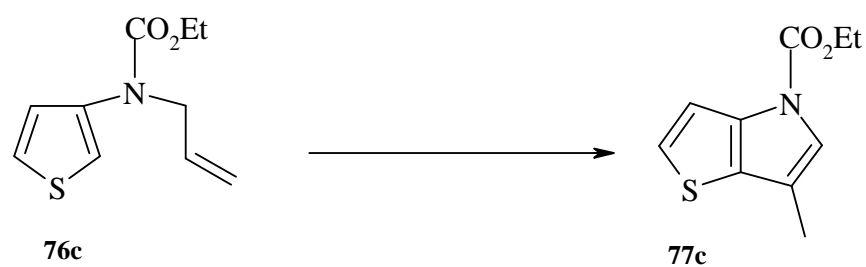
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 14.9 (q), 60.8 (t), 63.3 (t), 117.8 (t), 122.1 (d), 122.9 (d), 123.8 (d), 124.5 (d), 124.8 (d), 132.8 (d), 137.2 (s), 138.1 (s), 144.8 (s), 154.6 (s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) δ 13.8 (q), 52.4 (t), 63.0 (t), 116.7 (t), 121.5 (d), 122.8 (d), 123.7 (d), 124.4 (d), 125.1 (d), 132.8 (d), 137.0 (s), 138.1 (s), 144.3 (s), 154.9 (s).

Sintesi dei furan- e tiofen-pirroli (77a,c,d,f-h)

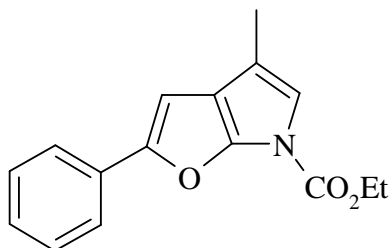


- a:** X = O, R = H, R' = Ph
d: X = O, R = R' = (CH=CH)₂
f: X = S, R = H, R' = Me
g: X = S, R = R' = H
h: X = S, R = R' = (CH=CH)₂



Si sciolgono PdCl₂(CH₃CN)₂ (15 mol%) e CuCl₂ (15 mol%) in DMF (13 mL) e si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente in atmosfera di O₂ per 30 minuti. Si aggiunge l'*N*-allyl-carbammato di etile **76** sciolto in DMF (13 mL) e si lascia sotto agitazione a 100 °C per 2 h in atmosfera di O₂. Dopo raffreddamento, si aggiunge salamoia e si estrae con Et₂O. Si anidifica la fase organica su Na₂SO₄, si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. Si purifica mediante cromatografia su gel di silice.

4-Metil-2-fenil-6H-furo[2,3-b]pirrolo-6-carbossilato di etile (77a)



Olio

MS: m/z 269 (M^+)

Resa: 30%

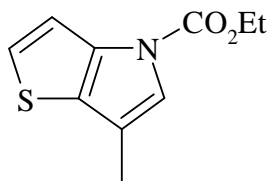
Eluente colonna: EdP / AcOEt 10:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 40 °C) δ

- 1.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)
- 2.19 (s, 3H)
- 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H)
- 6.77 (s, 1H)
- 6.79 (s br, 1H)
- 7.24-7.26 (m, 1H)
- 7.40 (dd, $J = 7.5, 7.8$ Hz, 2H)
- 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ

- 12.0 (q), 14.8 (q), 63.8 (t), 100.2 (d), 115.4 (s), 116.0 (d), 123.6 (d), 127.3 (d), 129.1 (d), 131.7 (s), 147.4 (s), 149.4 (s), 154.5 (s).

6-Metil-4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrolo-4-carbossilato di etile (77c)

Olio

MS: m/z 209 (M^+)

Resa: 21%

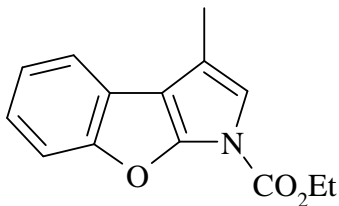
Eluente colonna: EdP / AcOEt 10:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 40 °C) δ

- 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)
- 2.24 (s, 3H)
- 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H)
- 7.19 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H)
- 7.22 (s br, 1H)
- 7.36 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ

11.6 (q), 14.8 (q), 63.6 (t), 115.6 (d), 117.2 (s), 121.4 (d), 125.2 (d), 129.3 (s), 150.6 (s).

3-Metil-1*H*-[1]benzofuro[2,3-*b*]pirrolo-1-carbossilato di etile (77d)

Olio

MS: m/z 243 (M^+)

Resa: 12%

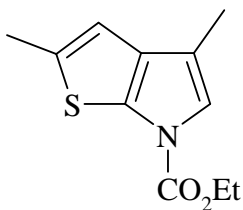
Eluente colonna: EdP / AcOEt 10:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 40 °C) δ

- 1.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)
- 2.36 (s, 3H)
- 4.53 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H)
- 6.84 (s, 1H)
- 7.23-7.32 (m, 2H)
- 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)
- 7.64 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ

- 12.2 (q), 14.8 (q), 64.2 (t), 109.8 (s), 112.8 (d), 115.3 (d), 115.7 (s), 119.3 (d), 123.0 (d), 123.7 (d), 124.3 (s), 149.4 (s), 158.0 (s).

2,4-dimetil-6H-tieno[2,3-b]pirrolo-6H-carbossilato di etile (77f)

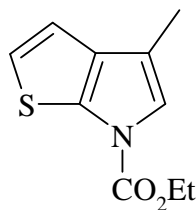
Olio

MS: m/z 223 (M^+)

Resa: 70%

Eluente colonna: EdP / AcOEt 10:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)
		2.20 (s, 3H)
		2.53 (s, 3H)
		4.45 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H)
		6.65 (s, 1H)
		7.11 (s, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	11.4 (q), 14.7 (q), 16.3 (q), 63.8 (t), 114.7 (d), 117.7 (s), 120.3 (d), 136.6 (s), 150.1 (s)

4-Metil-6H-tieno[2,3-b]pirrolo-6-carbossilato di etile (77g)

Olio

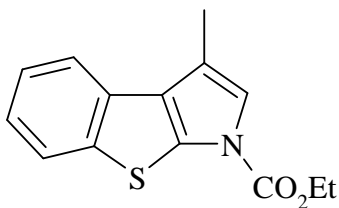
MS: m/z 223 (M^+)

Resa: 40%

Eluente colonna: EdP / AcOEt 10:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.45-1.49 (m, 3H)
		2.25 (s, 3H)
		4.45-4.50 (m, 2H)
		6.97-6.98 (m, 1H)
		7.01-7.02 (m, 1H)
		7.11-7.28 (m, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	11.5 (q), 14.8 (q), 64.0 (t), 116.9 (d), 117.9 (s), 121.9 (d), 125.9 (d), 134.4 (s), 150.2 (s)
---	----------	--

3-Metil-1*H*-[1]-benzotieno[2,3-*b*]pirrolo-1-carbossilato di etile (77h)

Olio

MS: m/z 259 (M^+)

Resa: 10%

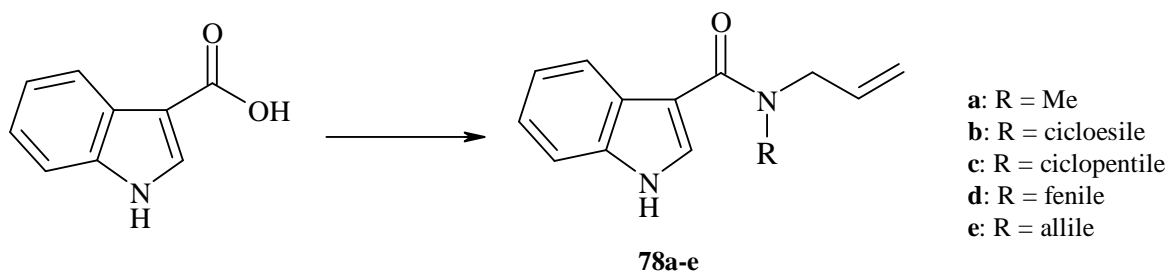
Eluente colonna: EdP / AcOEt 10:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 40 °C) δ

- 1.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)
- 2.36 (s, 3H)
- 4.53 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H)
- 6.84 (s, 1H)
- 6.79 (s br, 1H)
- 7.23-7.33 (m, 2H)
- 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)
- 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ

12.2 (q), 14.8 (q), 64.1 (t), 109.8 (s), 112.8 (d), 115.3 (d), 115.7 (s), 119.3 (d), 123.0 (d), 123.7 (d), 124.3 (s), 149.4 (s), 158.0 (s).

Sintesi delle *N,N*-allilammidi dell'acido 3-indolcarbossilico (78a-e)**Metodo A (78a-d)**

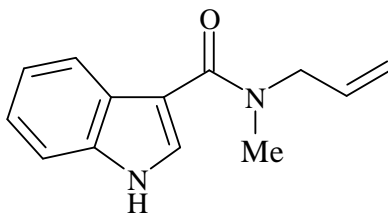
Si scioglie l'acido 3-indolcarbossilico (1.2 eq) in CH_2Cl_2 , si raffredda a 0°C e si aggiunge gradualmente la DCC (1.2 eq), l'opportuna allilammina (1 eq) e la DMAP (1.5 mol%). Si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per 48 h. Si filtra su Celite e si evapora il solvente.

Si esegue una purificazione su colonna impiegando l'opportuna miscela di EdP/AcOEt.

Metodo B (78e)

Si scioglie l'acido 3-indolcarbossilico (1 eq) in CH_2Cl_2 anidro, si aggiunge il cloruro d'ossalile (3 eq) e si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per 16 h. Si evapora il solvente, si riprende il residuo con CH_2Cl_2 anidro, si raffredda a 0°C e si aggiunge la diallilammina (3 eq). Si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 h. Si lava con HCl 1N, poi con una soluzione satura di NaHCO_3 e infine con acqua. Si anidrifca la fase organica con Na_2SO_4 , si filtra e si evapora il solvente.

Il grezzo di reazione è purificato tramite colonna cromatografica.

***N,N*-Allilmetilammide dell'acido 3-indolcarbossilico (78a)**

Solido bianco

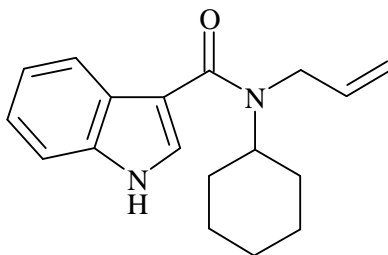
p.f. = 135-137 °C

MS: m/z 214 (M⁺)

Resa: 84%

Eluente colonna: EdP/AcOEt 2:3

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	3.12 (s, 3H)
		4.18 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H)
		5.25-5.32 (m, 2H)
		5.85-5.92 (m, 1H)
		7.19-7.23 (m, 2H)
		7.30-7.33 (m, 2H)
		7.84-7.87 (m, 1H)
		9.17 (s br, 1H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	35.2 (q), 52.8 (t), 110.8 (s), 112.2 (d), 117.6 (t),
		120.9 (d), 121.2 (d), 122.8 (d), 126.5 (s), 133.8
		(d), 136.2 (s), 168.7 (s).

***N,N*-Allilcicloesilammide dell'acido 3-indolcarbossilico (78b)**

Solido giallino

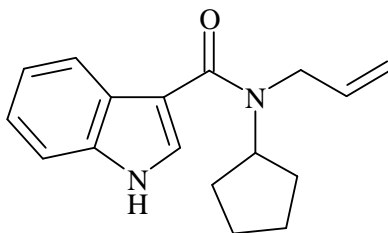
p.f. = 128-130°C

MS: m/z 282 (M⁺)

Resa: 68%

Eluente colonna: EdP/AcOEt 3:2

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	0.85-1.81 (m, 10H) 4.14 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H) 4.25 (s br, 1H) 5.16-5.28 (m, 2H) 5.93 (s br, 1H) 6.82 (s br, 1H) 7.11-7.18 (m, 3H) 7.86 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H) 10.6 (s br, 1H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	25.5 (t), 25.9 (t), 26.0 (t), 26.3 (t), 32.2 (t), 34.1 (t), 49.1 (d), 110.7 (s), 112.5 (d), 116.2 (t), 120.4 (d), 120.8 (d), 122.6 (d), 126.9 (s), 136.4 (s), 169.0 (s).

***N,N*-Allilciclopentilammide dell'acido 3-indolcarbossilico (78c)**

Solido giallino

p.f. = 111-113°C

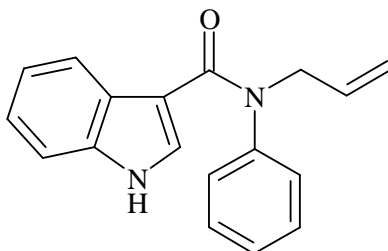
MS: m/z 268 (M⁺)

Resa: 94%

Eluente colonna: EdP/AcOEt 1:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.32-1.94 (m, 8H)
		4.09-4.11 (m, 1H)
		4.64 (m, 1H)
		5.18-5.27 (m, 2H)
		5.94-6.03 (m, 1H)
		7.13-7.25 (m, 4H)
		7.79-7.84 (m, 1H)
		9.43 (s br, 1H)

¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	24.5 (t), 25.4 (t), 26.0 (t), 30.3 (t), 34.3 (t), 49.5 (d),
		112.0 (d), 112.1 (s), 116.0 (t), 120.7 (d), 121.1(d),
		122.9 (d), 125.6 (d), 126.6 (s), 136.1 (s), 136.3 (d),
		168.7 (s).

***N,N*-Allilfenilammide dell'acido 3-indolcarbossilico (75d)**

Solido giallo

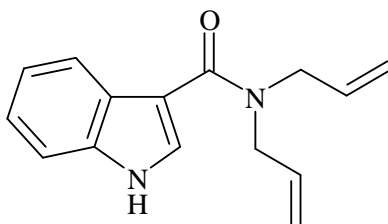
p.f. = 135-137°C

MS: m/z 276 (M⁺)

Resa: 36%

Eluente colonna: EdP/AcOEt 3:2

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	4.54 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H) 5.20 (dd, <i>J</i> = 9.9, 17.0 Hz 2H) 5.97-6.10 (m, 1H) 7.16-7.44 (m, 8H) 8.25-8.27 (m, 1H) 9.19 (s br, 1H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	53.6 (t), 110.8 (d), 117.8 (t), 121.7 (d), 122.2 (d), 123.1 (d), 127.6 (d), 127.8 (s), 128.7 (d), 129.4 (d), 129.7 (d), 134.0 (d), 135.6 (s), 144.6 (d), 155.8 (s), 166.4 (s).

***N,N*-Diallilammide dell'acido 3-indolcarbossilico (78e)**

Solido giallo

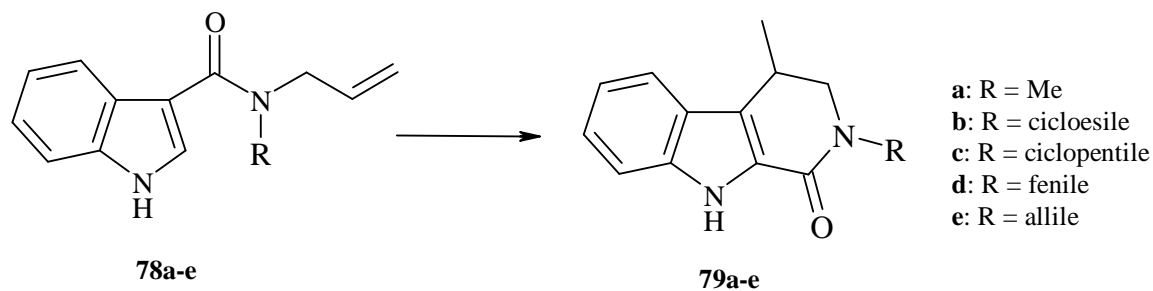
p.f. = 156-158°C

MS: m/z 240 (M⁺)

Resa: 41%

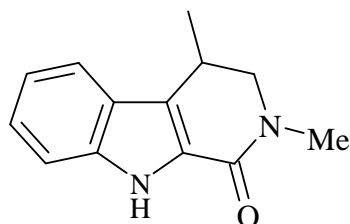
Eluente colonna: EdP/AcOEt 1:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	4.07 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 4H)
		5.18-5.23 (m, 4H)
		5.87-5.96 (m, 2H)
		7.09 (dd, <i>J</i> = 7.3, 8.0 Hz, 1H)
		7.16 (dd, <i>J</i> = 7.3, 8.2 Hz, 1H)
		7.44 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H)
		7.63 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H)
		7.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H)
	11.5 (s br, 1H)	
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	39.8 (t), 110.1 (s), 112.7 (d), 117.6 (t), 121.0 (d),
		121.5 (d), 122.8 (d), 127.3 (d), 127.6 (s), 135.2 (d),
		136.5 (s), 167.1 (s).

Sintesi dei tetraidro-1*H*- β -carbolin-1-oni (**79a-e**)

Si scioglie $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (15 mol%) e CuCl_2 (15 mol%) in DMF e si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente e in atmosfera di O_2 per 30 minuti. Si aggiunge l'ammide **78** sciolta in DMF e si lascia sotto agitazione a 100°C e in atmosfera di O_2 per 3 h. Dopo raffreddamento, si aggiunge salamoia e si estrae con Et_2O . Si anidrifca la fase organica con Na_2SO_4 , si filtra e si evapora il solvente.

Si esegue una separazione cromatografica flash.

2,4-Dimetil-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolin-1-one (79a)

Solido giallo

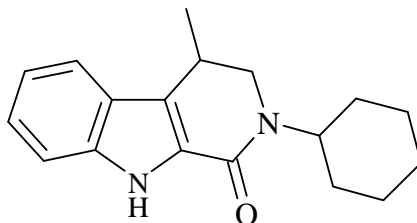
p.f. = 160-162° C

MS: m/z 214 (M⁺)

Resa: 45%

Eluente colonna: EdP/AcOEt 1:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.46 (d, J = 6.5 Hz, 3H)
		3.23 (s, 3H)
		3.37-3.52 (m, 2H)
		3.81 (dd, J = 4.8, 11.5 Hz, 1H)
		7.15 (dd, J = 7.3, 8.0 Hz, 1H)
		7.31 (dd, J = 7.3, 8.2 Hz, 1H)
		7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H)
		7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
		10.5 (s br, 1H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	19.0 (q), 27.9 (q), 37.7 (d), 57.7 (t), 113.2 (d), 120.4 (d), 120.7 (d), 123.2 (s), 124.9 (d), 25.3 (s), 126.6 (s), 138.2 (s), 162.2 (s).

2-Cicloesil-4-metil-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolin-1-one (79b)

Solido giallino

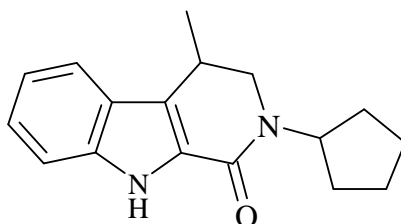
p.f. = 236-238°C

MS: m/z 282 (M^+)

Resa: 33%

Eluente colonna: EdP/AcOEt 3:2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.17-1.29 (m, 1H)
		1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)
		1.53-1.91 (m, 9H)
		3.32-3.99 (m, 2H)
		3.68-3.74 (m, 1H)
		4.74 (s br, 1H)
		7.14 (dd, $J = 7.5, 7.9$ Hz, 1H)
		7.30 (dd, $J = 7.5, 8.3$ Hz, 1H)
		7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)
		7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)
		10.5 (s br, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	18.5 (q), 26.1 (t), 26.3 (t), 27.8 (d), 30.8 (d), 49.4 (t),
		51.8 (d), 113.1 (d), 120.2 (d), 120.6 (d), 122.8 (s),
		125.7 (d), 125.2 (s), 127.4 (s), 138.2 (s), 161.0 (s).

2-Ciclopentil-4-metil-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolin-1-one (79c)

Solido giallo

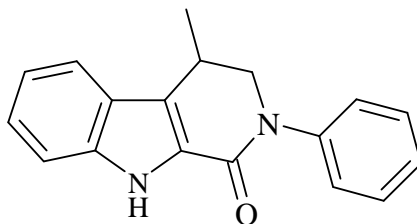
p.f. = 176-178°C

MS: m/z 268 (M^+)

Resa: 41 %

Eluente colonna: EdP/AcOEt 8:2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.41 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H)
		1.69-2.00 (m, 8H)
		3.31-3.97 (m, 2H)
		3.70 (dd, $J = 4.4, 11.6$ Hz, 1H)
		5.26-5.30 (m, 1H)
		7.14 (dd, $J = 7.4, 7.9$ Hz, 1H)
		7.30 (dd, $J = 7.4, 8.2$ Hz, 1H)
		7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)
		7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)
		10.6 (s br, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	18.6 (q), 25.0 (t), 25.2 (t), 27.8 (d), 29.2 (t), 29.3 (t),
		49.5 (t), 53.5 (d), 113.2 (d), 120.3 (d), 120.6 (d),
		122.9 (s), 124.7 (d), 125.1 (s), 127.3 (s), 138.3 (s),
		161.6 (s).

2-Fenil-4-metil-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolin-1-one (79d)

Solido giallo

p.f. = 167-169°C

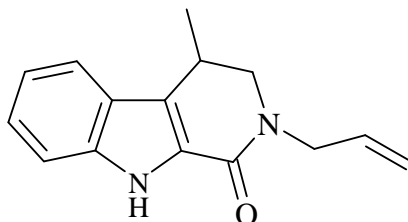
MS: m/z 276 (M^+)

Resa: 32 %

Eluente colonna: EdP/AcOEt 7:3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)
		3.54 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H)
		3.85-3.89 (m, 1H)
		4.28 (dd, $J = 5.2, 12.1$ Hz, 1H)
		7.17 (dd, $J = 7.6, 8.1$ Hz, 1H)
		7.28-7.40 (m, 4H)
		7.46-7.53 (m, 5H)
		7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)
		10.8 (s br, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	18.8 (q), 28.4 (d), 58.8 (t), 113.3 (d), 120.6 (d),
		120.9 (d), 124.4 (s), 125.1 (s), 125.3 (d), 126.0
		(d), 126.7 (d), 126.8 (s), 129.3 (d), 138.4 (s), 143.0
		(s).

2-Allil-4-metil-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolin-1-one (79e)

Solido giallo

p.f. = 115-117°C

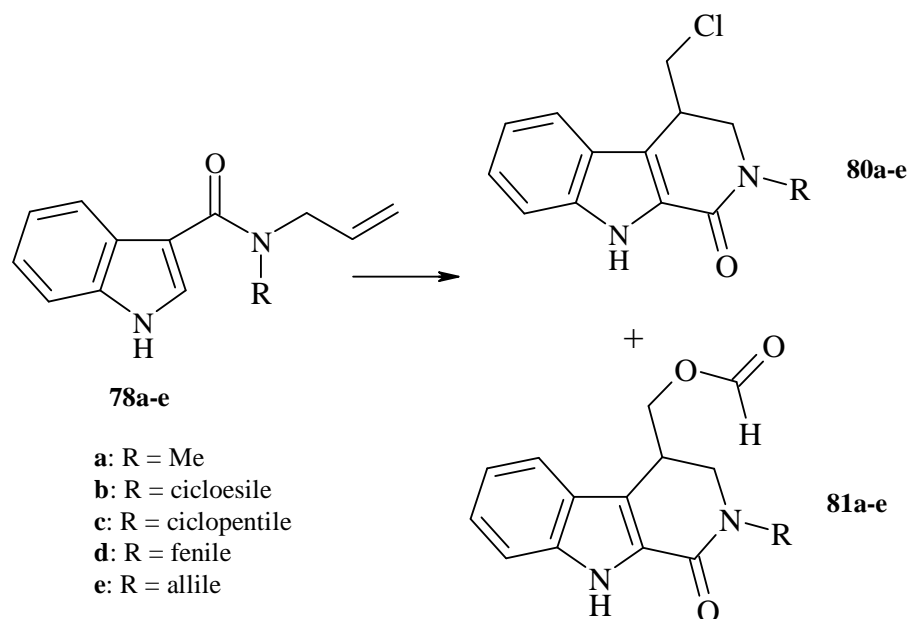
MS: m/z 240 (M⁺)

Resa: 38 %

Eluente colonna: EdP/AcOEt 65:35

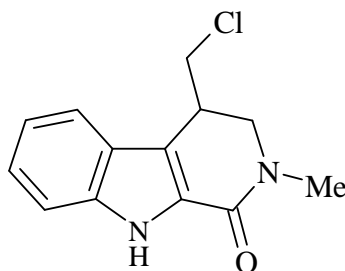
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)
		3.35-3.46 (m, 2H)
		3.77 (dd, $J = 4.8, 11.5$ Hz, 1H)
		4.23 (dd, $J = 6.3, 15.2$ Hz, 1H)
		4.39 (dd, $J = 5.8, 15.2$ Hz, 1H)
		5.30 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H)
		5.36 (dd, $J = 1.3, 17.1$ Hz, 1H)
		5.90-5.97 (m, 1H)
		7.15 (dd, $J = 7.5, 8.0$ Hz, 1H)
		7.32 (dd, $J = 7.5, 8.2$ Hz, 1H)
		7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)
		7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)
		10.80 (s br, 1H)
	¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ

Reazione di ciclizzazione con 3 equivalenti di CuCl_2



Si scioglie l'ammide **78a-e** (1 eq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%) e CuCl_2 (3 eq) in DMF e si lascia sotto agitazione a 100°C per 3 h. Dopo raffreddamento, si aggiunge salamoia e si estrae con Et_2O , si anidrifca la fase organica con Na_2SO_4 , si filtra e si evapora il solvente.

Si esegue una separazione cromatografica flash.

4-(Clorometil)-2-metil-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolin-1-one (80a)

Solido arancio

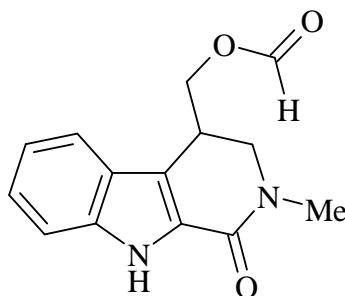
p.f. = 165-167°C

MS: m/z 234 (M⁺)

Resa: 45 %

Eluente colonna: EdP/AcOEt 1:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	3.24 (s, 3H)
		3.49-3.53 (m, 1H)
		3.62 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H)
		3.80 (dd, $J = 3.8, 11.0$ Hz, 1H)
		3.87 (dd, $J = 2.3, 12.9$ Hz, 1H)
		3.97 (dd, $J = 5.3, 12.9$ Hz, 1H)
		7.20 (dd, $J = 7.5, 7.8$ Hz, 1H)
		7.35 (dd, $J = 7.5, 8.2$ Hz, 1H)
		7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)
		7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)
	9.99 (s br, 1H)	
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	34.8 (q), 35.5 (d), 44.7 (t), 52.0 (t), 113.4 (d), 117.7 (s), 120.1 (d), 121.1 (d), 125.0 (s), 125.4 (d), 127.5 (s), 138.1 (s), 161.5 (s).

(2-Metil-1-oxo-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolin-4-il)metil formiato (81a)

Solido arancio

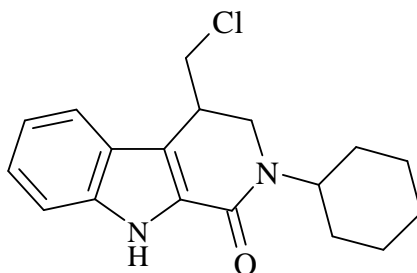
p.f. = 128-130°C

MS: m/z 243 (M^+)

Resa: 32 %

Eluente colonna: EdP/AcOEt 1:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	3.23 (s, 3H)
		3.56-3.65 (m, 1H)
		3.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)
		3.97 (dd, $J = 5.2, 12.7$ Hz, 1H)
		4.26 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H)
		4.53 (dd, $J = 4.7, 11.2$ Hz, 1H)
		7.18 (dd, $J = 7.3, 7.9$ Hz, 1H)
		7.34 (t, $J = 7.3, 8.2$ Hz, 1H)
		7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)
		7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)
		8.15 (s, 1H)
		9.97 (s br, 1H)
	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ

4-(Clorometil)-2-cicloesil-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolin-1-one (80b)

Solido giallino

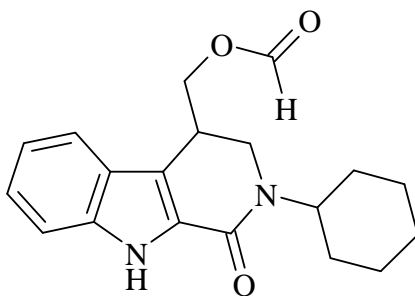
p.f. = 223-225°C

MS: m/z 317 (M^+)

Resa: 33 %

Eluente colonna: EdP/AcOEt 8:2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	0.91-2.00 (m, 10H)
		3.37-3.43 (m, 2H)
		3.61-3.71 (m, 2H)
		3.96 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz)
		4.66-4.72 (m, 1H)
		7.18 (dd, 1H, $J = 7.4, 7.9$ Hz)
		7.32 (dd, 1H, $J = 7.4, 8.3$ Hz)
		7.50 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz)
		7.62 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz)
		10.39 (s br, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	25.9 (t), 26.1 (t), 30.4 (t), 31.1 (t), 35.2 (d), 43.8 (t),
		43.9 (t), 52.1 (d), 113.3 (d), 117.3 (s), 120.0 (d),
		121.0 (d), 124.7 (s), 125.3 (d), 128.1 (s), 138.1 (s),
		160.5 (s).

(2-Cicloesil-1-oxo-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolin-4-il)metil formiato (81b)

Solido giallo

p.f. = 178-180°C

MS: m/z 326 (M^+)

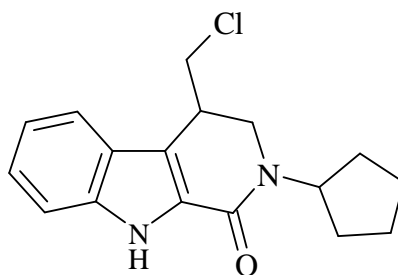
Resa: 42 %

Eluente colonna: EdP/AcOEt 8:2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.17-1.92 (m, 10H)
		3.52-3.56 (m, 1H)
		3.74-3.75 (m, 2H)
		4.11 (t, 1H, $J = 10.2$ Hz, 1H)
		4.51 (dd, $J = 4.7, 11.1$ Hz, 1H)
		4.69-4.71 (m, 1H)
		7.18 (dd, $J = 7.5, 7.8$ Hz, 1H)
		7.33 (dd, $J = 7.8, 8.2$ Hz, 1H)
		7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)
		7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)
		8.16 (s, 1H)
		10.30 (s br, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	26.0 (t), 26.2 (t), 30.5 (t), 31.0 (t), 32.0 (d), 43.8 (t),
		51.9 (d), 63.1 (t), 113.1 (d), 116.3 (s), 120.4 (d),
		121.0 (d), 125.1 (s), 125.2 (d), 128.4 (s), 138.0 (s),
		160.6 (s), 161.1 (d).

4-(Clorometil)-2-ciclopentil-2,3,4,9-tetraidro-1H-β-carbolin-1-one (80c)



Solido rosa

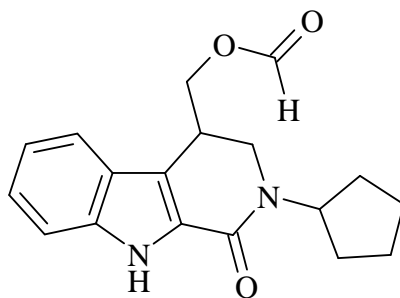
p.f. = 208-210°C

MS: m/z 303 (M⁺)

Resa: 41 %

Eluente colonna: EdP/AcOEt 8:2

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.70-2.07 (m, 8H)
		3.45-3.55 (m, 2H)
		3.74-3.90 (m, 1H)
		3.91 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H)
		5.31-5.35 (m, 1H)
		7.19 (dd, <i>J</i> = 7.5, 8.0 Hz, 1H)
		7.35 (dd <i>J</i> = 7.5, 8.3 Hz, 1H)
		7.55 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H)
		7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H)
		11.08 (s br, 1H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	24.9 (t), 25.2 (t), 28.6 (t), 30.2 (t), 35.3 (d), 43.9 (t),
		44.0 (t), 53.8 (d), 113.5 (d), 117.3 (s), 120.0 (d),
		121.0 (d), 124.8 (s), 125.3 (d), 128.1 (s), 138.3 (s),
		161.2 (s).

(2-Ciclopentil-1-oxo-2,3,4,9-tetraidro-1H-β-carbolin-4-il)metil formiato (81c)

Solido giallo

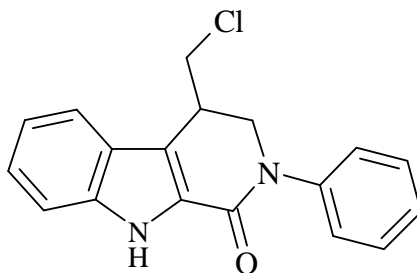
p.f. = 130-132°C

MS: m/z 312 (M⁺)

Resa: 41 %

Eluente colonna: EdP/AcOEt 8:2

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	1.62-2.01 (m, 8H)
		3.55-3.58 (m, 1H)
		3.67 (dd, <i>J</i> = 2.5, 12.9 Hz, 1H)
		3.78 (dd, <i>J</i> = 4.8, 12.9 Hz, 1H)
		4.10 (t, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H)
		4.54 (dd, <i>J</i> = 4.8, 11.2 Hz, 1H)
		5.28 (m 1H)
		7.17 (dd, <i>J</i> = 7.4, 7.8 Hz, 1H)
		7.33 (t, <i>J</i> = 7.4, 8.2 Hz, 1H)
		7.53 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H)
		7.67 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H)
		8.16 (s, 1H)
		10.81 (s br, 1H)
	¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ
		53.8 (d), 63.1 (t), 113.3 (d), 116.4 (s), 120.4 (d),
		120.9 (d), 125.1 (s), 125.2 (d), 128.3 (s), 138.2 (s),
		161.1 (d), 161.3 (s).

4-(Clorometil)-2-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1H-β-carbolin-1-one (80d)

Solido giallo

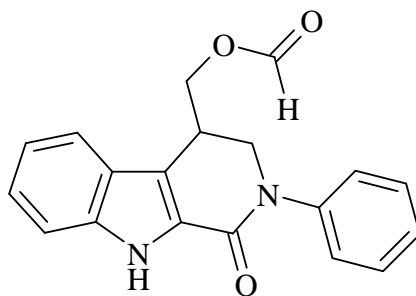
p.f. = 205-207°C

MS: m/z 311 (M⁺)

Resa: 32 %

Eluente colonna: EdP/AcOEt 65:35

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	3.59-3.62 (m, 1H)
		3.80 (t, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H)
		3.89 (dd, <i>J</i> = 4.0, 11.2 Hz, 1H)
		4.32 (dd, <i>J</i> = 1.8, 12.8 Hz, 1H)
		4.41 (dd, <i>J</i> = 4.5, 12.8 Hz, 1H)
		7.21 (dd, <i>J</i> = 7.5, 8.0 Hz, 1H)
		7.37-7.39 (m, 3H)
		7.49-7.54 (m, 4H)
		7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H)
		10.63 (s br, 1H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	35.9 (d), 44.4 (t), 53.6 (t), 113.5 (d), 118.7 (s), 120.3 (d), 121.2 (d), 124.8 (s), 125.8 (d), 126.4 (d), 127.2 (d), 127.7 (s), 129.5 (d), 138.3 (s), 142.4 (s), 160.6 (s).

(2-Fenil-1-oxo-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolin-4-il)metil formiato (81d)

Solido giallo

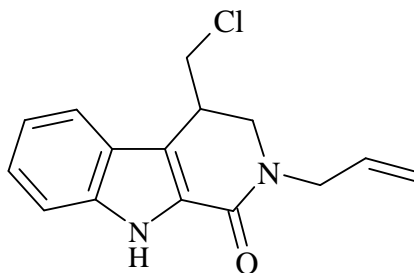
p.f. = 142-144°C

MS: m/z 320 (M^+)

Resa: 39 %

Eluente colonna: EdP/AcOEt 65:35

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	3.66-3.71 (m, 1H)
		4.07 (dd, $J = 2.6, 12.7$ Hz, 1H)
		4.34-4.44 (m, 2H)
		4.65 (dd, $J = 4.8, 11.2$ Hz, 1H)
		7.20 (dd, $J = 7.5, 7.8$ Hz, 1H)
		7.28-7.40 (m, 3H)
		7.46-7.54 (m, 1H)
		7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)
		8.12 (s, 1H)
		10.93 (s br, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	32.8 (d), 53.4 (t), 63.5 (t), 113.5 (d), 117.8 (s), 120.5 (d), 121.1 (d), 125.1 (s), 125.7 (d), 126.2 (d), 127.1 (d), 127.8 (s), 129.5 (d), 138.5 (s), 142.6 (s), 161.0 (s), 161.1 (d).

4-(Clorometil)-2-allil-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolin-1-one (80e)

Solido giallo

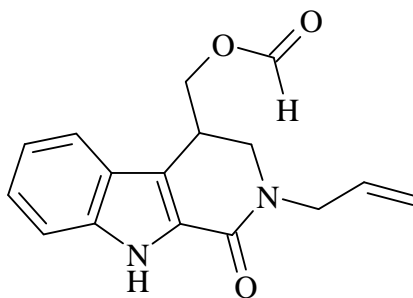
p.f. = 170-172°C

MS: m/z 275 (M^+)

Resa: 38 %

Eluente colonna: EdP/AcOEt 7:3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	3.49-3.54 (m, 1H)
		3.60 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H)
		3.79 (dd, $J = 3.7, 10.8$ Hz, 1H)
		4.18 (dd, $J = 6.4, 15.0$ Hz, 1H)
		4.48 (dd, $J = 6.0, 15.0$ Hz, 1H)
		5.35 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H)
		5.40 (dd, $J = 1.1, 17.1$ Hz, 1H)
		5.92-6.00 (m, 1H)
		7.20 (dd, $J = 7.3, 8.0$ Hz, 1H)
		7.35 (dd, $J = 7.3, 8.3$ Hz, 1H)
		7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)
		7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)
		11.05 (s br, 1H)
	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ

(2-Allil-1-oxo-2,3,4,9-tetraidro-1*H*- β -carbolin-4-il)metil formiato (81e)

Solido giallo

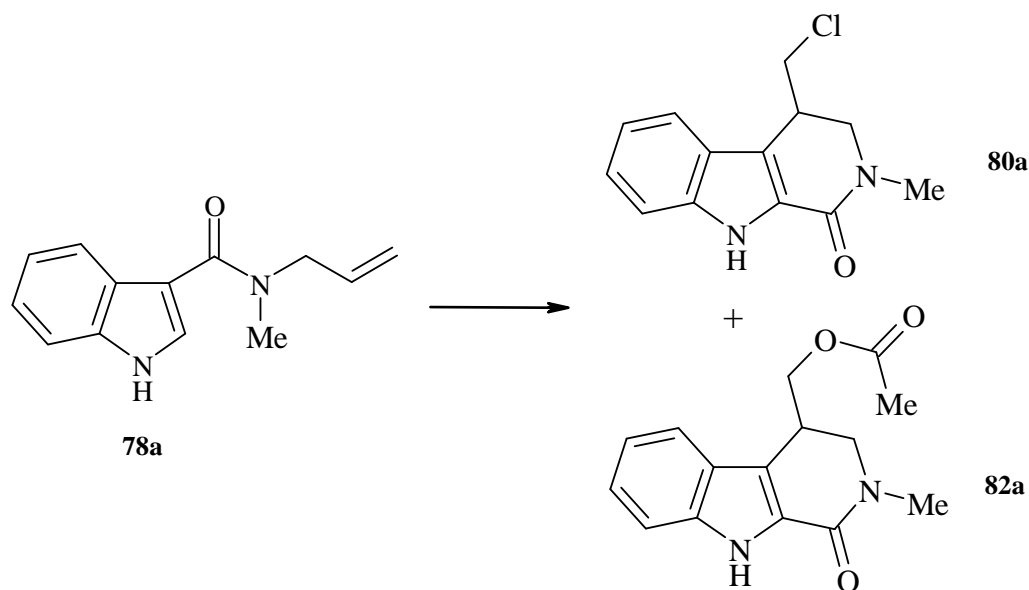
p.f. = 112-114°C

MS: m/z 284 (M^+)

Resa: 32 %

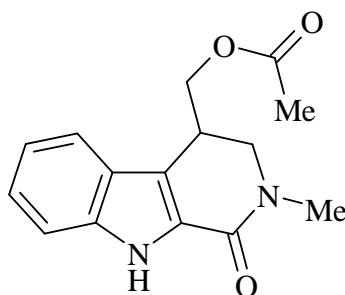
Eluente colonna: EdP/AcOEt 7:3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	3.57-3.61 (m, 1H)
		3.66 (dd, $J = 2.5, 12.8$ Hz, 1H)
		3.91 (dd, $J = 5.2, 12.8$ Hz, 1H)
		4.16 (dd, $J = 6.5, 15.0$ Hz, 1H)
		4.23 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H)
		4.44 (dd, $J = 5.9, 15.0$ Hz, 1H)
		4.51 (dd, $J = 4.8, 11.1$ Hz, 1H)
		5.33 (m, 2H)
		5.88-5.97 (m, 1H)
		7.19 (dd, $J = 7.5, 7.9$ Hz, 1H)
		7.34 (dd, $J = 7.5, 8.2$ Hz, 1H)
		7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)
		7.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)
		8.14 (s, 1H)
		10.91 (s br, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	32.2 (d), 49.2 (t), 63.6 (t), 113.4 (d), 117.0 (s), 118.9 (t), 120.4 (d), 121.0 (d), 125.2 (s), 125.4 (d), 127.7 (s), 133.4 (d), 138.3 (s), 161.1 (s), 161.3 (d).

Reazione di ciclizzazione con 3 equivalenti di CuCl_2 in DMA

Si scioglie l'ammide **78a** (1 eq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%) e CuCl_2 (3eq) in DMA e si lascia sotto agitazione a 100°C per 3 h. Dopo raffreddamento, si aggiunge salamoia e si estrae con Et_2O . Si anidrifca la fase organica con Na_2SO_4 , si filtra e si evapora il solvente.

Si esegue una separazione cromatografica flash.

(2-Metil-1-oxo-2,3,4,9-tetraidro-1*H*- β -carbolin-4-il)metil acetato (82a)

Solido giallo

p.f. = 195-197°C

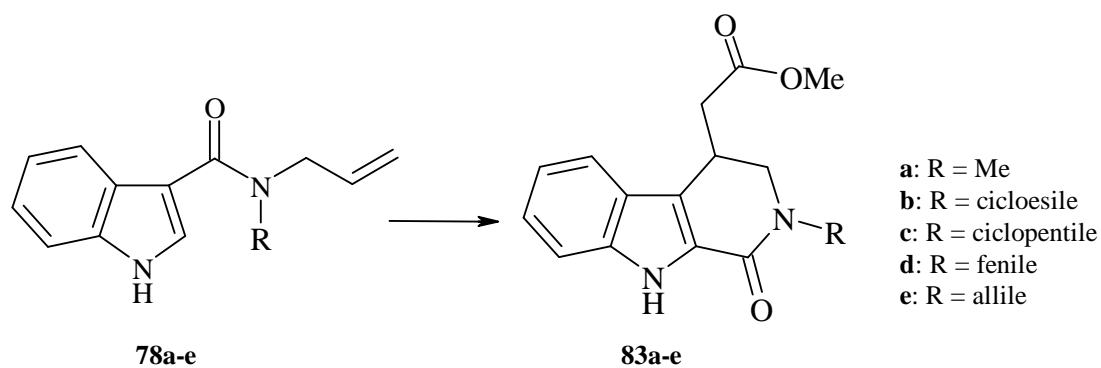
MS: m/z 243 (M⁺)

Resa: 41 %

Eluente colonna: EdP/AcOEt 1:1

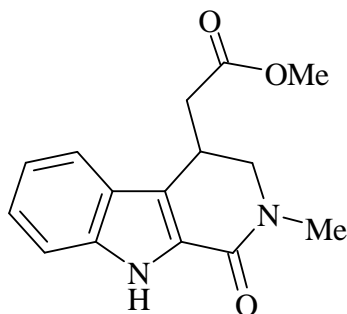
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	2.11 (s, 3H)
		3.21 (s, 3H)
		3.52-3.58 (m, 1H)
		3.60 (dd, <i>J</i> = 2.6, 12.7 Hz, 1H)
		3.96 (dd, <i>J</i> = 5.3, 12.7 Hz, 1H)
		4.18 (dd, <i>J</i> = 9.1, 11.1 Hz 1H)
		4.44 (dd, <i>J</i> = 5.3, 11.1 Hz, 1H)
		7.18 (dd, <i>J</i> = 7.5, 7.8 Hz, 1H)
		7.33 (dd, <i>J</i> = 7.5, 8.2 Hz, 1H)
		7.52 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H)
		7.68 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H)
		10.62 (s br, 1H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	21.4 (d), 32.5 (q), 34.7 (q), 52.2 (t), 64.5 (t), 113.1 (d), 117.3 (s), 120.6 (d), 121.0 (d), 125.3 (s), 125.4 (d), 127.7 (s), 137.9 (s), 161.6 (d), 171.3 (s).

Reazione di carbonilazione



Si scioglie l'ammide **78a-e** (1 eq), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (10 mol%) e CuCl_2 (3 eq) in MeOH e si lascia sotto agitazione in atmosfera di CO a 60°C per 3 h. Dopo raffreddamento, si aggiunge salamoia e si estrae con Et_2O . Si anidrifica la fase organica con Na_2SO_4 , si filtra e si evapora il solvente.

Si esegue una separazione cromatografica flash.

Metil (2-metil-1-oxo-2,3,4,9-tetraidro-1*H*- β -carbolin-4-il)acetato (83a)

Solido bianco

p.f. = 167-169°C

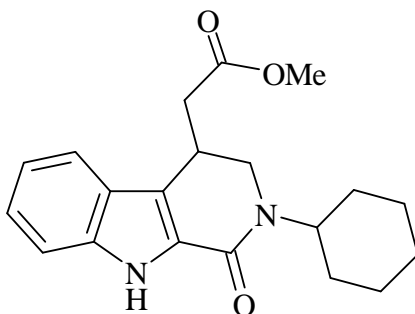
MS: m/z 257 (M⁺)

Resa: 94 %

Eluente colonna: EdP/AcOEt 1:1

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	2.69 (dd, <i>J</i> = 9.4, 15.8 Hz, 1H)
		2.78 (dd, <i>J</i> = 5.0, 15.8 Hz, 1H)
		3.22 (s, 3H)
		3.54 (dd, <i>J</i> = 2.7, 12.7 Hz, 1H)
		3.71 (s, 3H)
		3.74-3.77 (m, 1H)
		4.01 (dd, <i>J</i> = 5.0, 12.7 Hz, 1H)
		7.16 (t, <i>J</i> = 7.6, 8.0 Hz, 1H)
		7.32 (t, <i>J</i> = 7.6, 8.2 Hz, 1H)
		7.53 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H)
		7.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H)
		10.36 (s br, 1H)

¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	29.4 (d), 34.8 (q), 37.6 (t), 52.3 (q), 54.9 (t), 113.2 (d), 120.4 (d), 120.5 (d), 120.7 (s), 124.8 (s), 125.2 (d), 127.1 (s), 138.1 (s), 161.9 (d), 172.9 (s).
--	---	---

Metil (2-cicloesil-1-oxo-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-β-carbolin-4-il)acetato (83b)

Solido bianco

p.f. = 150-152°C

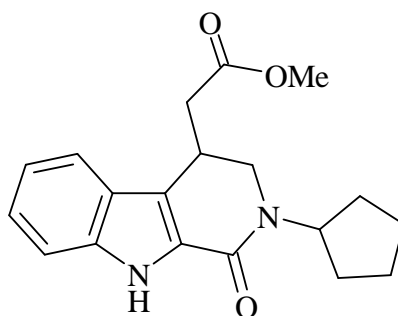
MS: m/z 340 (M⁺)

Resa: 68 %

Eluente colonna: EdP/AcOEt 2:3

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.18-1.92 (m, 10H)
 2.63 (dd, *J* = 9.3, 16.1Hz, 1H)
 2.70 (dd, *J* = 5.0, 16.1 Hz, 1H)
 3.66-3.80 (m, 6H, overlapping)
 4.72-4.77 (m, 1H)
 7.15 (t, *J* = 7.4, 7.8 Hz, 1H)
 7.31 (t, *J* = 7.4, 8.2 Hz, 1H)
 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H)
 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H)
 11.03 (s br, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 26.0 (t), 26.3 (t), 29.1 (d), 30.5 (t), 30.9 (t), 36.7 (t),
 46.7 (t), 51.9 (q), 52.2 (d), 113.2 (d), 120.2 (s), 120.4
 (d), 120.5 (d), 124.6 (s), 125.0 (d), 127.8 (s), 138.3
 (s), 161.1 (s), 173.1 (s).

Metil (2-ciclopentil-1-oxo-2,3,4,9-tetraidro-1*H*- β -carbolin-4-il)acetato (83c)

Solido giallino

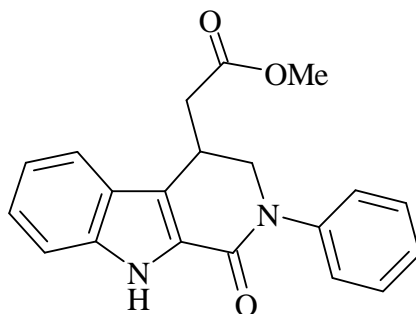
p.f. = 153-155°C

MS: m/z 326 (M^+)

Resa: 87%

Eluente colonna: EdP/AcOEt 1:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	1.62-2.03 (m, 8H)
		2.63 (dd, $J = 0.9, 16.0$ Hz, 1H)
		2.72 (dd, $J = 5.0, 16.0$ Hz, 1H)
		3.60 (dd, $J = 2.2, 12.8$ Hz, 1H)
		3.69-3.72 (m, 2H, overlapping)
		3.72 (m, 3H)
		3.82 (dd, $J = 4.7, 12.8$ Hz, 1H)
		5.31 (m, 1H)
		7.15 (dd, $J = 7.5, 8.0$ Hz, 1H)
		7.31 (t, $J = 7.5, 8.3$ Hz, 1H)
		7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)
		7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)
		11.04 (s br, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	24.8 (t), 25.0 (t), 28.6 (t), 29.2 (d), 29.8 (t), 36.7 (t),
		46.8 (t), 52.2 (q), 53.7 (d), 113.3 (d), 120.2 (s), 120.4
		(d), 120.6 (d), 124.6 (s), 125.0 (d), 138.4 (s), 161.6
		(s), 173.1 (s).

Metil (2-fenil-1-oxo-2,3,4,9-tetraidro-1*H*- β -carbolin-4-il)acetato (83d)

Solido bianco

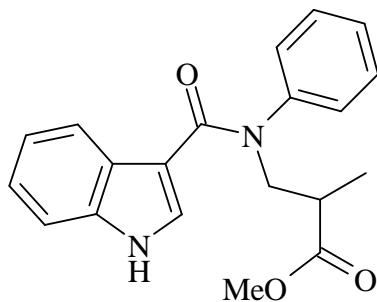
p.f. = 170-172°C

MS: m/z 334 (M^+)

Resa: 36 %

Eluente colonna: EdP/AcOEt 7:3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	2.80-2.91 (m, 2H)
		3.68 (s, 3H)
		3.83-3.88 (m, 1H)
		3.98 (dd, $J = 2.5, 12.6$ Hz, 1H)
		4.47 (dd, $J = 4.7, 12.6$ Hz, 1H)
		7.18 (dd, $J = 7.5, 8.0$ Hz, 1H)
		7.30-7.38 (m, 3H)
		7.46-7.52 (m, 4H)
		7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)
		10.44 (s br, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	29.9 (d), 37.5 (t), 52.3 (q), 56.3 (t), 113.3 (d), 120.7 (d), 120.9 (d), 121.6 (s), 124.6 (s), 125.6 (d), 126.1 (d), 126.9 (d), 127.2 (s), 129.4 (d), 138.4 (s), 142.7 (s), 161.0 (s), 172.8 (s).

Metil 3-[(1*H*-indol-3-ilcarbonil)(fenil)ammino]-2-metilpropanoato (84d)

Olio incolore

MS: m/z 336 (M^+)

Resa: 41 %

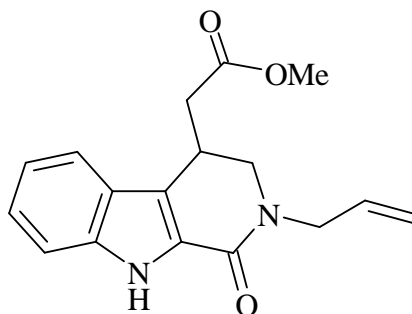
Eluente colonna: EdP/AcOEt 7:3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ	
1.24	(d, 3H, $J = 7.1$ Hz, 3H)
3.00-3.02	(m, 1H)
3.56	(s, 3H)
4.08-4.16	(m, 2H)
6.18	(d, $J = 3.0$ Hz, 1H)
7.17-7.34	(m, 8H)
8.22-8.24	(m, 1H)
8.88	(s br, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)

δ	
15.7	(q), 39.0 (d), 52.1 (q), 53.7 (t), 11.0 (s), 121.7 (d), 122.3 (d), 123.1 (d), 127.7 (d), 127.9 (s), 128.9 (d), 129.1 (d), 129.8 (d), 135.5 (s), 144.4 (s), 166.6 (s), 176.1 (s).

Metil (2-allil-1-oxo-2,3,4,9-tetraidro-1*H*- β -carbolin-4-il)acetato (83e)

Solido giallo

p.f. = 92-94°C

MS: m/z 298 (M⁺)

Resa: 53 %

Eluente colonna: EdP/AcOEt 3:2

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ	2.66 (dd, <i>J</i> = 9.4, 16.0 Hz, 1H)
		2.75 (dd, <i>J</i> = 5.2, 16.0 Hz, 1H)
		3.55 (dd, <i>J</i> = 2.5, 12.8 Hz, 1H)
		3.70 (s, 3H)
		3.74-3.76 (m, 1H)
		3.95 (dd, <i>J</i> = 5.4, 12.8 Hz, 1H)
		4.09 (dd, <i>J</i> = 6.7, 15.0 Hz, 1H)
		4.48 (dd, <i>J</i> = 5.4, 15.0 Hz, 1H)
		5.29 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H)
		5.34 (dd, <i>J</i> = 1.2, 17.2 Hz, 1H)
		5.87-5.97 (m, 1H)
		7.16 (dd, <i>J</i> = 7.4, 7.8 Hz, 1H)
		7.32 (dd, <i>J</i> = 7.8, 8.2 Hz, 1H)
		7.54 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H)
		7.63 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H)
		10.68 (s br, 1H)

¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ	29.3 (d), 37.5 (t), 49.2 (t), 52.0 (t), 52.2 (q), 113.3
--	----------	---

(d), 118.8 (t), 120.5 (d), 120.7 (d), 120.8 (s), 124.7
(s), 125.2 (d), 127.1 (s), 133.5 (d), 138.3 (s), 161.4
(s), 172.9 (s).

REFERENZE

- [1] (a) *Palladium Reagents and Catalysts: new perspectives for the 21st century*; Tsuji, J.; Wiley & Sons: New York, **2003**. (b) *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*; Negishi, E.; Wiley & Sons: New York, **2002**. (c) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley and Sons: New York, **1995**. (d) *Palladium in Organic Synthesis*; Tsuji, J., Ed.; Springer: Berlin, **2005**. (e) Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: New York, **2000**.
- [2] (a) Mirozoki, T.; Mori, K.; Ozaki A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 581. (b) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320. (c) *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Heck, R. F.; Academic Press Ltd: London, 1987. (d) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945. (e) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
- [3] (a) Overman, L. E.; *Pure & Appl. Chem.*, **1994**, *66*, 1423. (b) Overman, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6959
- [4] Carpenter, N. E.; Nucera D. J.; Overmann, L. E. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5846.
- [5] (a) Buchwald, S. L.; Mauger, C.; Mignani, G.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 23. (b) Hartwig, J.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046. (c) Wolfe, J. P.; Wagav, S.; Marcoux, J-F.; Buchwald, S.L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805.
- [6] (a) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Sottocornola, S. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318. (b) Gligorich, K. M.; Schultz, M. J.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2794. (c) Abbiati, G.; Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Paladino, G. *Synlett* **2006**, 73. (d) Brice, J. L.; Harang, J. E.; Timokhin, V. I.; Anastasi, N. R.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2868. (e) Liu, C.; Wang, X.; Pei, T.; Widenhofer, R.A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6343. (f) Trend, R. M.; Ramtohul, Y. K.; Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2892. (g) Sohn Pei, T.; Wang. X.; Widenhofer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 648. (h) Franzén, J.; Bäckvall, J.-E. *J. A. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6056. (i) Fix, S. R.; Brice, J. L.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 164.
- [7] (a) *Palladium Catalyzed Oxidation of Hydrocarbons*, Henry, P. M.; D. Riedel Publishing Co.: Dordrecht, **1980**. (b) *The Organic Chemistry of Palladium*,

- Maitlis, P. M.; Academic Press: New York, **1971**. (c) Cornell, C. N.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2796.
- [8] Per recenti esempi di trasformazioni di Pd(IV): (a) Desai, L. V.; Sanford, M. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5737. (b) Yu, J. Q.; Giri, R.; Chen, X. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4041. (c) Daugulis, O.; Zaitsev, V. G.; Shabasov, D.; Pham, O.-N.; Lazareva, A. *Synlett* **2006**, 3382. (d) Bressy, C.; Alberico, D.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13148.
- [9] (a) Wan, X.; Ma, Z.; Li, B.; Zhang, K.; Cao, S.; Zhang, S.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7416. (b) Kalyani, D.; Dick, A. R.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2523. (c) Hull, K. L.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7134. (d) Kalyani, D.; Deprez, N. R.; Desai, L. V.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330. (e) Desai, L. V.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542. (f) Dick, A. R.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300. (g) Liu, G.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7179. (h) Alexanian, E. J.; Lee, C.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7690. (i) Streuff, J.; Hövelmann, C. H.; Nieger, M.; Muñoz, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14586. (j) Desai, L. V.; Malik, H. A.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1144. (k) Hashmi, A. S. K.; Ruppert, T. L.; Knöfel, T.; Bats, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7295.
- [10] E. M. Beccalli, G. Broggin, M. Martinelli, N. Masciocchi, S. Sottocornola, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4521.
- [11] Beltrame, P.; Veglio, C.; Simonetta, M. *J. Chem. Soc. B* **1967**, 867.
- [12] (a) Boatman, D. P.; Adams, J. W.; Moody, J. V.; Babych, E. D.; Schrader, T. O. PCT Int. Appl. WO 2005063745, 2005; *Chem. Abstr.* **2005**, *143*, 133293. (b) Takamuro, I.; Homma, K.; Ishida, A.; Taniguchi, H.; Onoda, Y. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2004115450, 2004; *Chem. Abstr.* **2004**, *140*, 332509d. (c) Saito, S.; Umemiya, H.; Suga, Y.; Sato, M.; Kawashima, N. PCT Int. Appl. WO 2003095427, 2003; *Chem. Abstr.* **2003**, *139*, 395821z. (d) Fukami, T.; Nonoshita, K.; Sagara, T.; Kishino, H. PCT Int. Appl. WO 2003014083, 2003; *Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 170086. (e) Takamuro, I.; Homma, K.; Ishida, A.; Taniguchi, H.; Onoda, Y. PCT Int. Appl. WO 2002079189, 2002; *Chem. Abstr.* **2002**, *137*, 294881. (f) Fukami, T.; Kanatani, A.; Ishihara, A.; Ishii, Y.; Takahashi, T.; Haga, Y.; Sakamoto, T.; Itoh, T. PCT Int. Appl. WO 2001014376, 2001; *Chem. Abstr.* **2001**, *134*, 207809. (g) Poindexter, G. S.;

- Antal, I.; Giupponi, L. M.; Stoffel, R. H.; Bruce, M. PCT Int. Appl. WO 2001013917, 2001; *Chem. Abstr.* **2001**, *134*, 193416.
- [13] (a) Clique, B.; Fabritius, C.-H.; Couturier, C.; Monteiro, N.; Balme, G. *Chem. Commun.* **2003**, 272. (b) Oestreich, M.; Dennison, P. R.; Kodanko, J. J.; Overman, L. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1439. (c) Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843. (d) McCrindle, R.; Ferguson, G.; McAlees, A. J.; Arsenault, G. J.; Gupta, A.; Jennings, M. C. *Organometallics* **1995**, *14*, 2741. (e) Kwok, D.-I.; Farr, R. N.; Daves, G. D., Jr. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3711.
- [14] J. Bergman, N. Eklund, *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1439.
- [15] J. Bergman, L. Venemalm, *J. Org. Chem.*, **1991**, *57*, 2495.
- [16] Murukami, S.; Takemoto, T.; Shimizu, Z. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1953**, *73*, 1026.
- [17] Hollmann, M.; Heinemann, S. *Annu. Rev. Neurosci.* **1994**, *17*, 31.
- [18] Cantrell, B. E.; Zimmerman, D. M.; Monn, J. A.; Kamboj, R. K.; Hoo, K. H.; Tizzano, J. P.; Pullar, I. A.; Farrell, L. N.; Bleakman, D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3617.
- [19] Coyle, J. T.; Schwarcz, R. *Nature (London)* **1976**, *263*, 244.
- [20] Sperk, G. *Prog. Neurobiol. (Oxford)* **1994**, *42*, 1.
- [21] Oppolzer, S.; Thirring, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4978.
- [22] Per reviews riguardanti precedenti sintesi dell'acido kainico: (a) Parsons, A. F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4149. (b) Clayden, J.; Read, B.; Hebditch, K. R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5713. (c) Rosini, G. *Chim. Ind. (Milan)* **2001**, *83*, 75.
- [23] Per qualche recente sintesi dell'acido kainico: (a) Nakagawa, H.; Sugahara, T.; Ogasawara, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3181. (b) Clayden, J.; Menet, C. J.; Mansfield, D. J. *Chem. Commun.* **2002**, 38. (c) Clayden, J. C.; Menet, C. J.; Tchabanenko, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4727. (d) Trost, B. M.; Rudd, M. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1467. (e) Hoppe, D.; Montserrat Martinez, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3743. (f) Hodgson, D. M.; Hachisu, S.; Andrews, M. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 815. (g) Lautens, M.; Scott, M. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3045. (h) Anderson, J. C.; O'Loughlin, J. M. A.; Tornos, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2741. (i) Morita, Y.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4337. (j) Hodgson, D. M.; Hachisu, S.; Andrews, M. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*,

8866. (k) Poisson, J.-F.; Orellana, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10860. (l) Pandey, S. K.; Orellana, A.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5665. (m) Chalker, J.; Yang, A.; Deng, K.; Cohen, T., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3825.
- [24] Ganem, B.; Xia, Q. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 485.
- [25] Oppolzer, W.; Andres, H. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2282.
- [26] (a) Lemaire, S.; Prestat, G.; Giambastiani, G.; Madec, D.; Pacini, B.; Poli, G. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 291. (b) Poli, G.; Giambastiani, G.; Mordini, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2962.
- [27] Madec, D.; Prestat, G.; Martini, E.; Fristup, P.; Poli, G.; Norrby, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 995.
- [28] (a) Makosza, M. ; Krylowaa, I. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6395. (b) Mason, D. Magdassi, S.; Sasson, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2714. (c) Gobbi, A. ; Landini, D.; Maia, A. ; Petricci, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5356. (d) Lygo, B. ; Andrews, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518.
- [29] Hecht, S.; Amslinger, S; Jauch, J.; Kis, K.; Trentinaglia, V.; Adam, P.; Eizenreich, W.; Bacher, A.; Rohdich, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8929.
- [30] Trost, B. M.; Schmuft, N. R.; Miller, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5979.
- [31] Min, J. H.; Lee, J. S.; Yang, J. D.; Koo, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7925.
- [32] Julia, M., J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4833.
- [33] Greenhalgh, R. P. *Synlett*, **1992**, 235.
- [34] Webb, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3457.
- [35] (a) Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733. (b) Horner, L., Hoffman, H., Wippel, H. G., Klahre, G. *Ber.*, **1959**, 2499.
- [36] (a) Fortunato, J. M.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2194. (b) Oppolzer, W.; Poli, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4717.
- [37] Per lavori riguardanti le reazioni di riduzione tramite idruri di rame: (a) Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291. Per esempi rame-catalizzati che impiegano PMHS come fonte di idruro: (b) Lipshutz, B. H.; Keith, J.; Papa, P.; Vivian, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4627. (c) Lipshutz, B. H.; Chrisman, W.; Noson, K.; Papa, P.; Sclafani, J. A.; Vivian, R. W.; Keith, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2779. (d) Lipshutz, B. H.; Chrisman, W.; Noson, K. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624,

367. (e) Per il primo esempio che riporta l'uso di catalizzatori NHC-rame: (f) Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417.
- [38] Gala, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5655.
- [39] Giannangeli, M. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 336.
- [40] Chambers, M. S.; Street, L. J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 691.
- [41] Matsoukas, J.; Alexopoulos, K. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1033.
- [42] Park Choo, H.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2727.
- [43] Sugihara, H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 489.
- [44] (a) Manetti, D.; Bartolini, F.; Gualtieri, F. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 457.
 (b) Manetti, D.; Ghelerdini, C.; Bartolini, A.; Bellucci, C.; Gualtieri, F.; Romanelli, M. N.; Scapecchi, S.; Teodori, E. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1969.
 (c) Manetti, D.; Ghelerdini, C.; Bartolini, A.; Dei, S.; Galeotti, N.; Gualtieri, F.; Romanelli, M. N.; Teodori, E. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4499.
- [45] (a) Ferber, B.; Lemaire, S.; Mader, M. M.; Prestat, G.; Poli, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4213. (b) Ferber, B.; Prestat, G.; Vogel, S.; Madec, D.; Poli, G. *Synlett* **2006**, *13*, 2133.
- [46] (a) Abbiati, G.; Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Zoni, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7625. (b) Beccalli, E. M.; Broggini, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1919.
- [47] Beccalli, E. M.; Borsini, E.; Broggini, G.; Rigamonti, M.; Sottocornola, S. *Synlett*, **2008**, 1053.
- [48] Broggini, G.; Chiesa, K.; De Marchi, I.; Martinelli, M.; Pilati, T.; Zecchi, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3525.
- [49] Y.; Naito, H.; Mochizuki, A.; Nagata, T.; Kanno, H.; Haginoya, N.; Yoshikawa, K.; Nagamochi, M.; Kobayashi, S.; Ono, M. US 481,269, **2005**; *Chem. Abstr.* 2005, *142*, 176829.
- [50] (a) Nakamura, T.; Takagi, M.; Kiguchi, T.; Ikenogami, T.; Ueda, N. WO 2004113345, **2004**; *Chem. Abstr.* **2005**, *142*, 93672. (b) Bussolotti, D. L.; Gammill, R. B. US2004220229, **2004**; *Chem. Abstr.* **2004**, *141*, 379914. (c) Bussolotti, D. L.; Gammill, R. B. WO 2004092158, **2004**; *Chem. Abstr.* **2004**, *141*, 379911. (d) Bussolotti, D. L.; Gammill, R. B.; Polivkova, J. WO 2004041780, **2004**; *Chem. Abstr.* **2004**, *140*, 406799. (e) Onda, K.; Suzuki, T.; Shiraki, R.; Yonetoku, Y.; Ogiyama, T.; Maruyama, T. Momose, K. WO 2003091213, **2003**; *Chem. Abstr.* **2003**, *139*, 364824. (f) Gammill, R. B. WO 2003072570, **2003**; *Chem. Abstr.* **2003**, *139*, 230757.

- [51] (a) Desai, P. J.; Dunford, P. J.; Hofstra, C. L.; Karlsson, L.; Leung, W.-P.; Ling, P.; Thurmond, R. L. WO 2004021999, **2004**; *Chem. Abstr.* **2004**, *140*, 247611. (b) Cai, H.; Carruthers, N. I.; Dvorak, C. A.; Edwards, J. P.; Kwok, A. K. US 2004048878, 2004; *Chem. Abstr.* **2004**, *140*, 235696.
- [52] Barker, A. J.; Kettle, J. G.; Faull, A. W. WO 9940914, 1999; *Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 170342.
- [53] (a) Gill, A. L.; Harris, W. WO 2002002567, 2002; *Chem. Abstr.* **2002**, *136*, 85755. (b) Osswald, M.; Dorsch, D Mederski, W.; Amendt, C.; Grell, M. WO 2003039539, **2003**; *Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 379204. (c) Rault, S.; Enguehard, C.; Lancelot, J.-C.; Robba, M.; Atassi, G.; Pierre, A.; Caignard, D.-H.; Renard, P. JP 2000 044 572, **2000**; *Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 151677. (d) Bair, K. W. US 4910218, 1990; *Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 6292.
- [54] (a) Ooki, Y.; Kanedo, S.; Maeyama, K. *J. Pharmacol. Sci.*, **2008**, *106*, 197P. (b) Gibbons, S.; Udo, E. E. *Phytother. Res.*, **2000**, *14*, 139.
- [55] Erdö, S. L.; Molnár, P.; Lakis, V.; Bence, J. Z.; Tömösközi, Z. *Euro. J. Pharmacol.*, **1996**, *314*, 69.
- [56] Fusar-Poli, P.; Borgwardt, S. *Neuropsychobiol.*, **2008**, *58*, 53.
- [57] Zona, S. *Economic Botany*, **2008**, *62*, 192.
- [58] Jackson, A. H.; Lynch, P. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1987**, 1215
- [59] Liu, C.; Widenhoefer, R. A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2371
- [60] Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1105.
- [61] Bergman, J.; Venemalm, L. *J. Org. Chem.*, **1991**, *57*, 2495.
- [62] Bergman, J.; Eklund, N. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1439.
- [63] Mahesh, M.; Murphy, J. A.; Wessel, H. P. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4118.
- [64] Mun, S.; Lee, J. E.; Yun, J. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4887.
- [65] (a) Wu, J.; Yue, C. *Synth. Commun.*, **2006**, *36*, 2939 (b) Blakemore, P. R.; Ho, D. K. H.; Nap, W. M. *J. Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 1365.
- [66] Li, Y.; Li, Z.; Li, F.; Wang, Q.; Tao, F. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 6159.
- [67] (a) Heimgärtner, G.; Raatz, D.; Reiser, O. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 643 (b) Robinson, C. N.; Wiseman, L. J. Jr.; Slater, C. D. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4103.
- [68] Lewandowska, E.; Chatfield, D. C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 3297.
- [69] Li, J. -H.; Zhu, Q. -M.; Xie, Y. -X. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10888.
- [70] Makeiff, D. A.; Pope, D. J.; Sherman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1337

- [71] Rojanathanes, R.; Tuntulani, T.; Bhanthumvanim, W.; Sukwattanasinitt, M. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3401.
- [72] Jianh, N.; Ragauskas, A. J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7030.
- [73] Wu, L.; Li, B. -L; Huang, Y. -Y; Zhou, H. -F.; He, Y. -M; Fan, Q. -H. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3605.
- [74] Li, J. -H; Hu, X. -C.; Li, F.; Xie, Y. -X. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 9239.
- [75] Truce, W. E.; Goralski, C. T.; Christensen, L. W.; Bavry, R. H. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 4217.
- [76] Sullivan; McCarthy *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 662.
- [77] Padwa, A.; Brodney, M. A.; Lynch, S. M.; Rashatasakhom, P.; Wang, Q.; Zang, H. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3735.
- [78] Brogini, G.; Chiesa, K.; De Marchi, I.; Martinelli, M.; Pilati, T.; Zecchi, G. *Tetrahedron* **2005**, 61, 3525.

RESUME

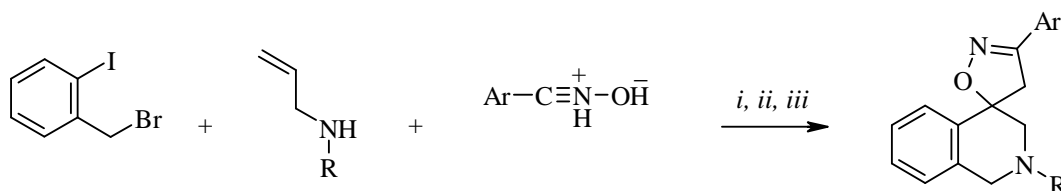
Les réactions catalysées par le palladium occupent un rôle déterminant en chimie organique, puisqu'ils permettent de promouvoir la formation de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome lors de la préparation de composés naturels, de polymères et de produits d'intérêt pharmaceutique. En effet, le palladium présente une faible toxicité, ses composés sont relativement peu sensibles à l'oxygène et à l'humidité et tolèrent en outre beaucoup de groupes fonctionnels. Les méthodes synthétiques faisant intervenir le palladium procèdent souvent en conditions douces et fournissent des rendements élevés, avec d'excellentes chimio-, régio- et stéréosélectivité.

Dans cette thèse de doctorat, divers objectifs ont été atteints grâce à des réactions catalysées au palladium, qui a permis de construire des liaisons C-C et C-N de façon intramoléculaire. Une série de systèmes hétérocycliques azotés a ainsi été obtenue, ces derniers possédant une activité biologique et pharmacologique potentielle.

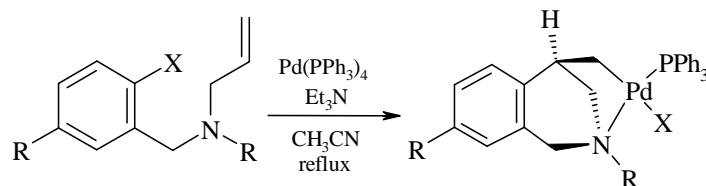
Quelques aspects des résultats obtenus doivent être soulignés.

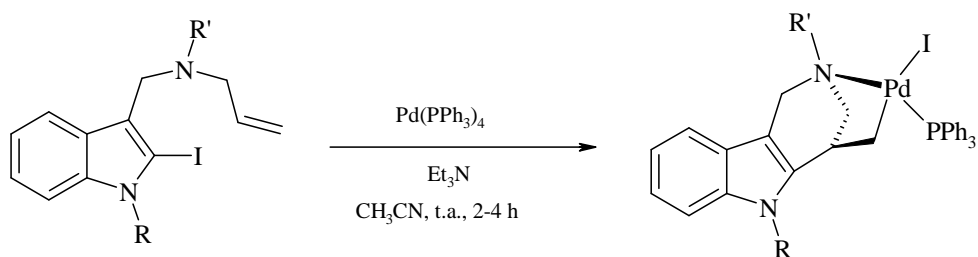
Le premier concerne la réaction de Heck. Le mécanisme de cette réaction est connu depuis longtemps, même si des exemples d'isolation de complexe σ -alkylpalladium ont été rarement reportés dans la littérature. Le travail effectué dans la première partie de la thèse, pour obtenir de tétrahydro-spiroisoquinoléines (Schème 1), a permis pour la première fois d'isoler et de caractériser systématiquement une gamme assez large de complexes σ -alkylpalladium, intermédiaires de la réaction de Heck (Schème 2).

Schème 1



Schème 2

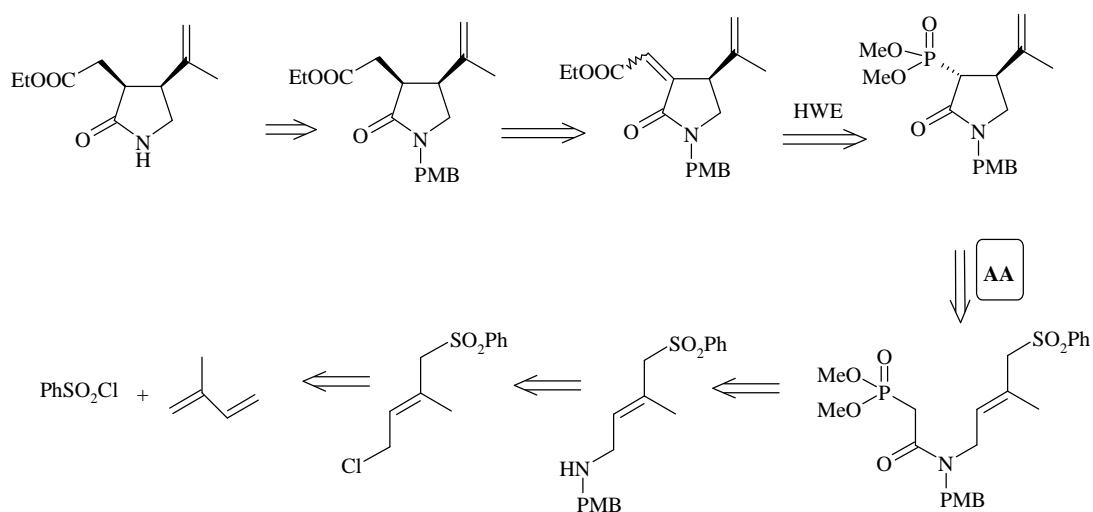




Ceux-ci se sont ensuite révélés des catalyseurs efficaces dans des réactions pallado-catalysées, telles que les réactions de Heck, de Suzuki et de Stille.

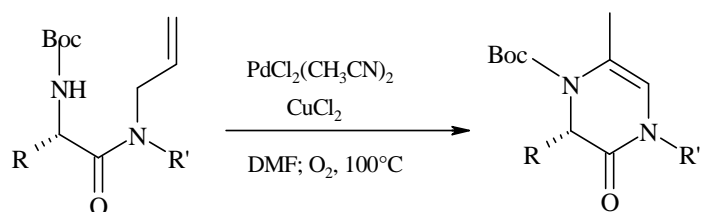
Une synthèse alternative de l'acide kaïnique a ensuite été effectuée. Il fait parti de la famille des kaïnoïdes, une importante classe d'acides aminés naturels non-protéinogéniques. L'acide kaïnique présente un noyau pyrrolidine, deux fonctions acide carboxylique, un fragment isopropylidène et 3 centres stéréogènes consécutifs en positions 2, 3 et 4 du cycle. Le palladium permet la formation d'une liaison C-C lors de l'étape clé de formation du système pyrrolidinone (Schème 3).

Schème 3



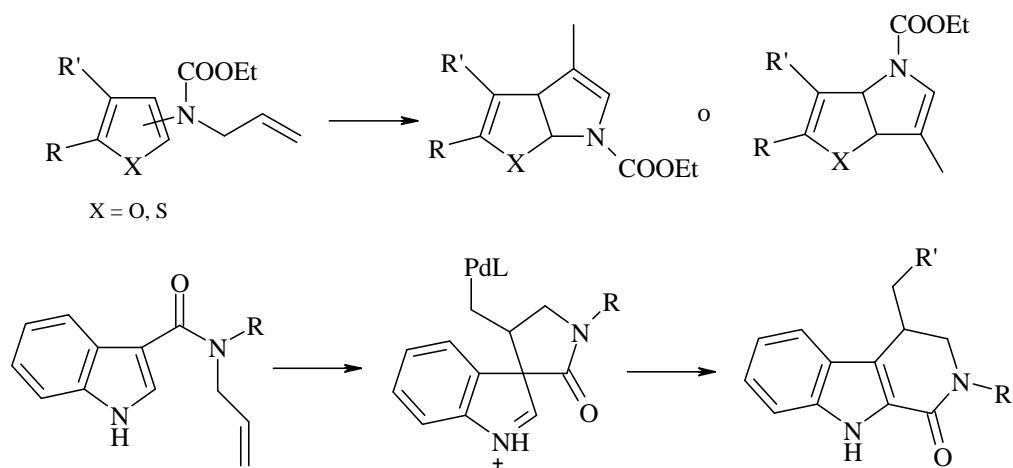
Par la suite, une méthode pallado-catalysée permettant d'accéder à des structures pyperazinoniques a été mise au point, simplifiant considérablement les méthodes de synthèse existantes dans la littérature.

Schème 4



Enfin, la faisabilité de réactions de couplage oxydant d'alcènes avec des hétérocycles électro-enrichis a été étudiée. Après optimisation des conditions réactionnelles, ces dernières ont été appliquées à une vaste gamme de composés. Le comportement des substrats indoliques s'est révélé particulièrement intéressant, ces derniers montrant un réarrangement de Plancher totalement sélectif (Schème 5).

Schème 5



Mots clés: palladium, cyclisations intramoléculaires