



*Università degli Studi di Firenze*

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CHIMICHE  
SETTORE DISCIPLINARE CHIMICA ORGANICA CHIM/06  
XXIII CICLO

*Sintesi e caratterizzazione spettroscopica di  
derivati chinolinonici e cumarinici  
per studi di attività farmacologica*

*Alessandra Matteucci*

*Tutor Prof. S. Chimichi*

*Coord. Prof. A. Goti*

2008-2010



Parte di questa tesi è stata oggetto delle seguenti pubblicazioni e comunicazioni a congressi e scuole:

## **PUBBLICAZIONI**

S. Chimichi, M. Boccalini, A. Matteucci, S.V. Kharlamov, Sh. Latypov, O.G. Sinyashin "GIAO DFT  $^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$  chemical shifts in regioisomeric structure determination of fused pyrazoles", *Magn. Reson. Chem.*, **48**, **2010**, 607-613

Sh. Latypov, A. Balandina, M. Boccalini, A. Matteucci, K. Usachev, S. Chimichi "Structure Determination of Regioisomeric Fused Heterocycles by Combined Use of 2D NMR Experiments and GIAO DFT  $^{13}\text{C}$  Chemical Shifts", *Eur. J. Org. Chem.*, **27**, **2008**, 4640-4646

## **COMUNICAZIONI**

Stefano Chimichi, Marco Boccalini, Alessandra Matteucci, Sergey V. Kharlamov, Shamil K. Latypov e Oleg G. Sinyashin "Prediction of  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$  chemical shifts by DFT-GIAO QM methods: Application to Structure Elucidation of some Heterocyclic Compounds" Joint EUROMAR 2010 and 17th ISMAR Conference, Firenze, Libro Abstract, 362 (P436)

A. Matteucci, M. Boccalini, S. Chimichi "Sintesi di Nuovi Derivati Diazepinici a partire da 3-Acetil- e 3-Benzoil-chinolinoni" XXXVI "A. Corbella" Summer School, Seminars in Organic Synthesis, Gargnano (BS), 2010, Libro Abstract, O10

S. Chimichi, M. Boccalini, A. Matteucci, Sh. Latypov "Molecular structure elucidation by NMR spectroscopy and quantum mechanical (QM) chemical shift calculations" XXXIX National Congress on Magnetic Resonance, Palermo 2009, Libro Abstract O14

M. Boccalini, S. Chimichi, A. Matteucci "Oxazepinoquinolinones: a new fused seven-membered ring system" XXXVIII National Congress on Magnetic Resonance, Bressanone 2008, Libro Abstract P-39

M. Boccalini, A. Matteucci, S. Chimichi "On the reactivity of 3-acylcoumarin derivatives with 1,2- and 1,4-bisnucleophiles" The 11th RSC-SCI Joint Meeting on Heterocyclic Chemistry, Lerici 2008, Libro Abstract P-23

# Indice

<b>Introduzione .....</b>	<b>1</b>
---------------------------	----------

## CAPITOLO 1 :

### **Studio della reattività di derivati cumarinici con 1,2-dinucleofili**

<b>1.1 Reattività della 3-(dimetilammino)prop-2-enoil-4-idrossicumarina</b>	
1.1.1 La base di partenza .....	7
1.1.2 Reattività dell'enamminone cumarinico 2 .....	10
<b>1.2 Reattività di 3-acil-4-metossi(tosilossi)cumarine</b>	
1.2.1 Stato dell'arte.....	19
1.2.2 I risultati.....	23

## CAPITOLO 2 :

### **Sintesi di derivati chinolinonici e cumarinici contenenti il nucleo 1,4-diazepinico**

<b>2.1 Introduzione.....</b>	<b>31</b>
<b>2.2 Reattività con 1,2-diamminoetano</b>	
2.2.1 Reattività di derivati 3-acetilchinolinonici .....	33
2.2.2 Reattività di derivati 3-benzoilchinolinonici.....	40
2.2.3 Reattività di derivati 3-acetilcumarinici .....	42
2.2.4 Reattività di derivati 3-benzoilcumarinici.....	43
<b>2.3 Reattività con 2(metilammino)etilammina</b>	
2.3.1 Reattività di derivati 3-acetilchinolinonici .....	45
2.3.2 Reattività di derivati 3-benzoilchinolinonici.....	49
2.3.3 Reattività di derivati 3-acetilcumarinici .....	51
2.3.4 Reattività di derivati 3-benzoilcumarinici.....	52

<b>2.4 Reattività con N-(2-amminoetil)anilina</b>	
2.4.1 Reattività di derivati 3-acetilchinolinonici.....	53
2.4.2 Reattività di derivati 3-benzoilchinolinonici .....	57
2.4.3 Reattività di derivati 3-acetil(benzoil)cumarinici.....	58
<b>2.5 Reattività con 1,2-cicloesandiammine</b>	
2.5.1 Reattività di derivati 3-acetilchinolinonici.....	59
2.5.2 Reattività di derivati 3-benzoilchinolinonici .....	63
2.5.3 Reattività di derivati 3-acetil(benzoil)cumarinici.....	63
<b>2.6 Reattività di derivati aldeidici chinolinonici e cumarinici</b>	
2.6.1 Sintesi dei precursori sintetici.....	65
2.6.2 Reattività aldeide cumarinica con 1,2-diamminoetano e analoghi .....	66
2.6.3 Reattività aldeide chinolina con 1,2-diamminoetano e analoghi .....	67
<b>2.7 Studi preliminari di attività farmacologica.....</b>	<b>68</b>

### **CAPITOLO 3 :**

#### **Sintesi di derivati chinolinonici e cumarinici contenenti il nucleo 1,4-ossazepinico**

<b>3.1 Introduzione.....</b>	<b>73</b>
<b>3.2 Reattività con etanolammina</b>	
3.2.1 Reattività di derivati 3-acetilchinolinonici.....	75
3.2.2 Reattività di derivati 3-benzoilchinolinonici.....	80
3.2.3 Reattività di derivati 3-acilcumarinici .....	81
<b>3.3 Reattività con amminoalcoli chirali .....</b>	<b>83</b>
<b>3.4 Studi preliminari di attività farmacologica.....</b>	<b>85</b>

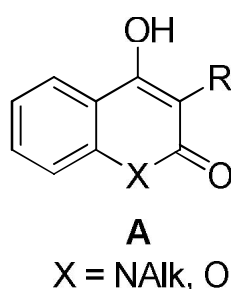
## **CAPITOLO 4:**

### **Determinazione strutturale di eterocicli tramite l'uso combinato di esperimenti NMR e del metodo GIAO-DFT**

<b>4.1 Introduzione.....</b>	<b>87</b>
<b>4.2 Determinazione strutturale di ossaaza-chinolinoni e cumarine .....</b>	<b>89</b>
<b>4.3 Determinazione strutturale di pirazolo-chinolinoni .....</b>	<b>95</b>
<b>4.4 Determinazione strutturale di 1,4-diazepinochinolinoni.....</b>	<b>107</b>
<b>Conclusioni.....</b>	<b>115</b>
<b>Parte Sperimentale .....</b>	<b>119</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>191</b>

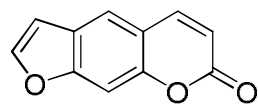
# Introduzione

I 4-idrossiderivati chinolinonici e cumarinici (**A**) rappresentano una classe di composti eterociclici a cui sono state associate svariate applicazioni farmacologiche,<sup>1</sup> mediche e industriali;<sup>2</sup> ad esempio per quanto riguarda gli usi farmacologici, alcuni derivati sono stati usati contro i virus HSV-1 e HSV-2<sup>3</sup> mentre altri inibiscono, in vitro, il virus herpes simplex 2.<sup>4</sup>

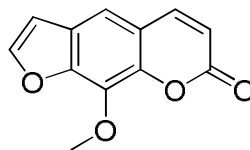


Recentemente l'attenzione si è spostata verso la sintesi di tali derivati chinolinonici e cumarinici fusi però a sistemi eterociclici. Sono stati ad esempio sintetizzati derivati di sostanze naturali quali psoraleni<sup>5</sup> (furocumarine lineari) e angelicine<sup>6</sup> (furocumarine angolari) e loro analoghi chinolinonici<sup>7</sup> che mostrano una potente attività antiproliferativa nei confronti di alcune linee cellulari tumorali in alcuni casi maggiore rispetto a quella dell'8-metossipsoralene (8-MOP), at-

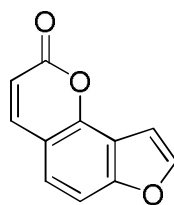
tualmente impiegato in fotochemioterapia. L'attività di tali composti risulta priva di mutagenicità e fototossicità per la pelle.



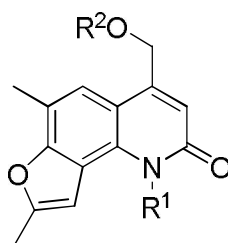
psoralene



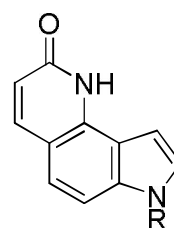
8-MOP



angelicina



furochinolinoni

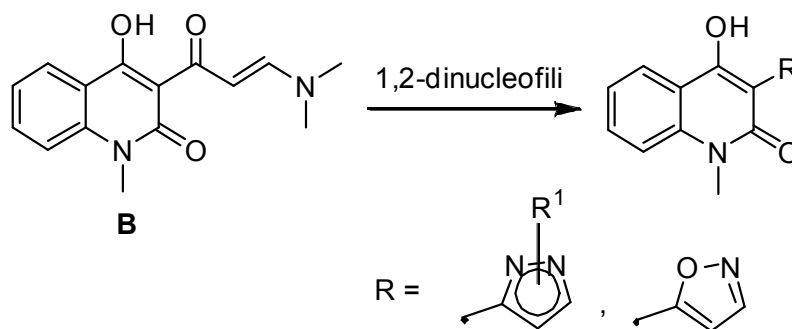


pirrolochinolinoni

La grande importanza di questa categoria di composti ha orientato perciò la nostra attenzione verso la sintesi di una serie di nuovi composti chinolinonici e/o cumarinici fusi con altri sistemi eterociclici quali nuovi possibili agenti antitumorali o composti fotochimicamente attivi.

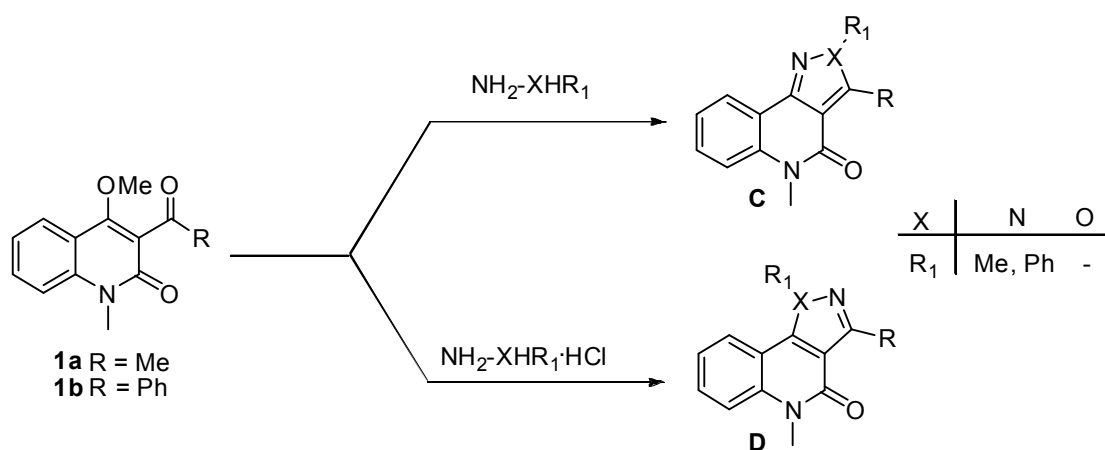
Con questo intento, recentemente, nel laboratorio di ricerca dove ho svolto il progetto di dottorato è stata messa a punto una metodologia sintetica per la formazione di nuovi derivati chinolinonici che contenessero un'unità pirazolica o isossazolica sia come sostituyente in posizione 3,<sup>8</sup> sia condensata al nucleo chinolinonico.<sup>9</sup>

Per la sintesi di tali pirazolil- o isossazolil-chinolinoni è stato impiegato il nuovo enamminone **B**,<sup>8</sup> poiché era noto in letteratura come la funzionalità enamminonica potesse essere impiegata per la sintesi di isossazoli e pirazoli 5- o 3-sostituiti.<sup>10</sup> Messa a punto la sintesi di tale composto, ne è stata studiata la sua reattività verso 1,2-dinucleofili quali idrossilammina, metilidrazina e fenilidrazina verificando come essa conduca alla formazione dei composti desiderati.<sup>8</sup>



1,2-dinucleofili =  $\text{NH}_2\text{OH}$ ,  $\text{R}^1\text{NHNH}_2$  ( $\text{R}^1 = \text{Me, Ph}$ )

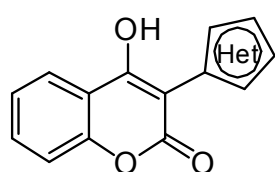
Per l'ottenimento dello stesso tipo di eterocicli, ma a cicli condensati, è stato invece scelto quale opportuno precursore sintetico il 3-acil-4-metossichinolin-2(1H)-one (**1**) la cui sintesi è stata messa a punto nel nostro laboratorio di ricerca.<sup>9</sup> Tale derivato chinolinonico reagendo con gli stessi 1,2-dinucleofili conduce sempre ad un prodotto unico (**C** o **D**, vedi schema):



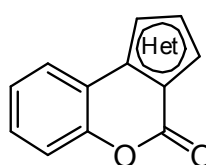
Con questa metodologia sintetica è stato così possibile sintetizzare i derivati chinolinonici desiderati con ottime rese e in maniera regioselectiva semplicemente variando le condizioni di reazione.

Tali sistemi appaiono interessanti quali potenziali inibitori della chinasi P-38,<sup>11</sup> quali leganti dei recettori delle benzodiazepine<sup>12</sup> o anche quali inibitori selettivi della multidrug resistance protein (MRP1).<sup>13</sup>

Vista la convenienza di questa metodologia sintetica ci è parso interessante nel corso del dottorato verificarne l'applicabilità a derivati cumarinici essendo noto come molti composti contenenti questo sistema siano biologicamente attivi.<sup>14</sup> Si è voluto così verificare la possibilità di ottenere composti che combinassero il sistema cumarinico ad unità pirazoliche o isossazoliche; alcuni tra i composti ottenuti sono poi stati testati, con esiti positivi, come ligandi dei recettori dell'adenina.<sup>15</sup>

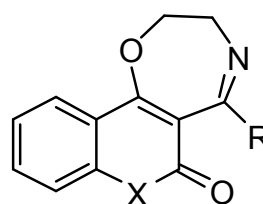
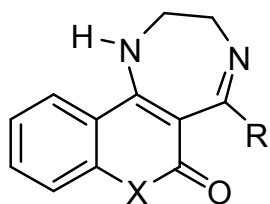


Het = pirazolil-, isossazolil-



Het = pirazolo, isossazolo

Alla luce di quanto sopra, si è passati successivamente allo studio della reattività con 1,4-dinucleofili quali 1,2-diamminoetano, etanolammina e loro derivati con l'intento di sintetizzare nuovi prodotti chinolinonici e cumarinici fusi adesso con cicli a sette termini di tipo 1,4-diazepinico e/o 1,4-ossazepinico:



X = NMe, O

In particolare si fa presente a tale riguardo come il sistema 1,4-diazepinico sia ancora oggi considerato un importante farmacoforo in molte attività biologiche di cui sono esempio le 1,4-benzodiazepine oggetto di studio fin dagli anni sessanta e per le quali molte vie sintetiche sono state già riportate in letteratura.<sup>16</sup> L'interesse verso i derivati 1,4-diazepinici è dovuto ai dimostrati

effetti tranquillizzanti, rilassanti muscolari e anti-convulsivanti posseduti da tali molecole.<sup>17,18</sup> L'uso di questa classe di composti a scopo terapeutico non è solo confinato a stati di ansia e a condizioni di stress, ma essendo stato dimostrato come piccole variazioni strutturali conducano a differenti effetti biologici, tali prodotti trovano sempre maggiori applicazioni.<sup>19</sup> Inoltre, solo recentemente l'attenzione si è spostata verso la sintesi di diazepine fuse con sistemi eterociclici, come ad esempio nuclei pirimidinici<sup>20</sup> o indenici,<sup>21</sup> alcuni dei quali sono risultati particolarmente attivi verso svariati tipi di tumori. Sulla base di rapporti di collaborazione scientifica con ricercatori dell'Università di Padova è stato quindi effettuato uno studio preliminare sull'attività farmacologica dei prodotti ottenuti nei confronti di alcune linee cellulari tumorali.

La determinazione strutturale dei nuovi composti sintetizzati è un punto fondamentale nello studio dell'attività chimica, biologica e farmacologica.<sup>22</sup> La completa determinazione strutturale dei nuovi prodotti ottenuti nel corso di questa ricerca è stata effettuata prevalentemente attraverso l'impiego della spettroscopia NMR (<sup>13</sup>C-, <sup>15</sup>N-NMR) che risulta una delle tecniche di eccellenza in questo campo. A tal fine sono state impiegate le più recenti sequenze bidimensionali che permettono la determinazione strutturale tramite la rivelazione selettiva delle connettività fra nuclei.<sup>23</sup> Vista la difficoltà che si incontra nella determinazione strutturale nel caso di sostanze povere di protoni, è stato poi messo a punto un metodo quantomeccanico che in combinazione con le tecniche NMR permettesse di risolvere in modo relativamente semplice, nei casi in esame, la problematica dell'assegnamento strutturale.

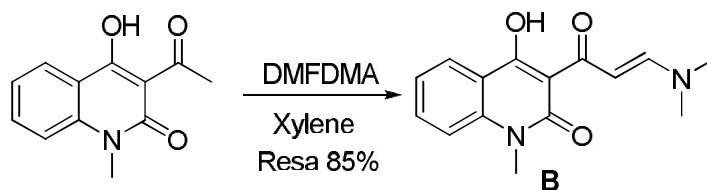


# 1. Studio della reattività di derivati cumarinici con 1,2-dinucleofili

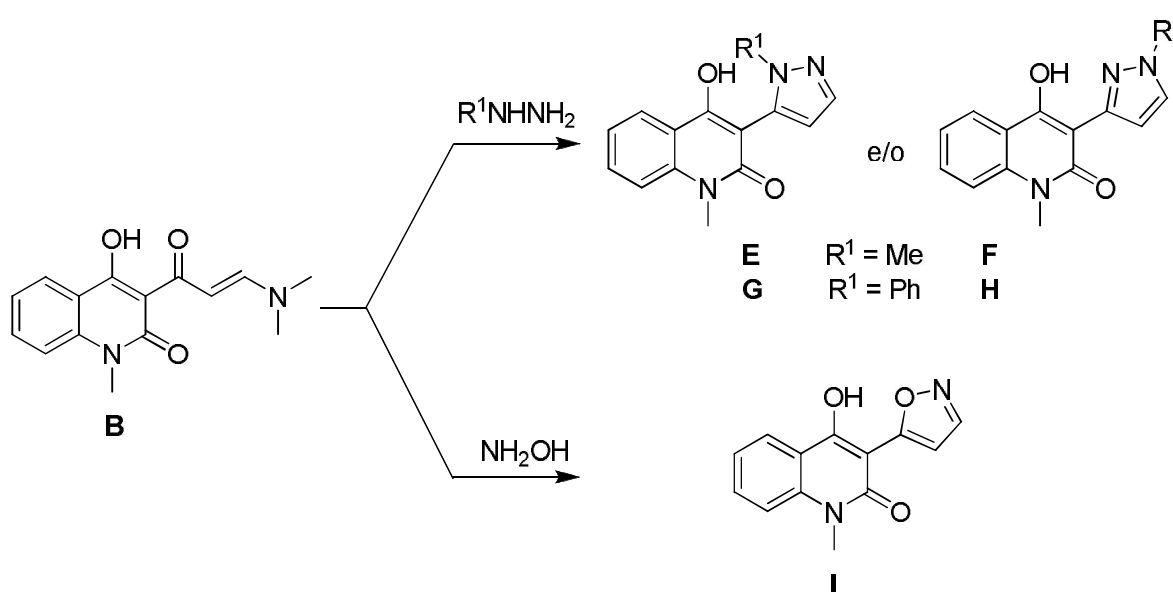
## 1.1 Reattività della 3-(dimetilammino)prop-2-enoil-4-idrossicumarina

### 1.1.1 La base di partenza

Recentemente presso il gruppo di ricerca in cui ho svolto il lavoro di tesi è stato messo a punto un nuovo e conveniente metodo per la preparazione di pirazolil- o isossazolil-chinolinoni<sup>8</sup> a partire dall'enamminone (**B**) per reazione con 1,2-dinucleofili quali idrossilammina, metilidrazina e fenilidrazina. Il composto **B**, non noto in letteratura, è stato convenientemente sintetizzato a partire dal 3-acetil-4-idrossichinolin-2(1*H*)-one per trattamento con dimetilformammide dimetilacetale (DMFDMA) in xylene:



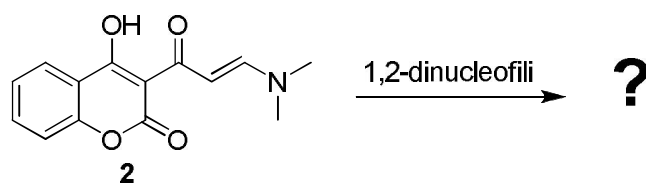
Si deve osservare come dalla reazione di tale enamminone con i suddetti reattivi si possano ottenere due regioisomeri poiché la ciclizzazione può procedere attraverso meccanismi diversi che differiscono nella sequenza delle reazioni di attacco nucleofilo e di sostituzione del gruppo NMe<sub>2</sub>. Su tali basi infatti, l'enamminone conduce all'ottenimento di 5- e/o 3-pirazolil-derivati (**E-H**) ed al 5-isossazolil-derivato (**I**), per reazione rispettivamente con idrazine *N*-sostituite o idrossilammina:



Comp.	R <sup>1</sup>	Resa (%)		Rapporto	
		EtOH	EtOH/H <sup>+</sup>	EtOH	EtOH/H <sup>+</sup>
<b>E, F</b>	Me	86	90	45:55	55:45
<b>G, H</b>	Ph	70	60	0:100	100:0
<b>I</b>	-	84	80	-	-

È stato dimostrato che la regiochimica della reazione con metil- o fenil-idrazina dipende dalle condizioni di reazione, mentre utilizzando idrossilammina si ottiene sempre il solo regioisomero **I**.

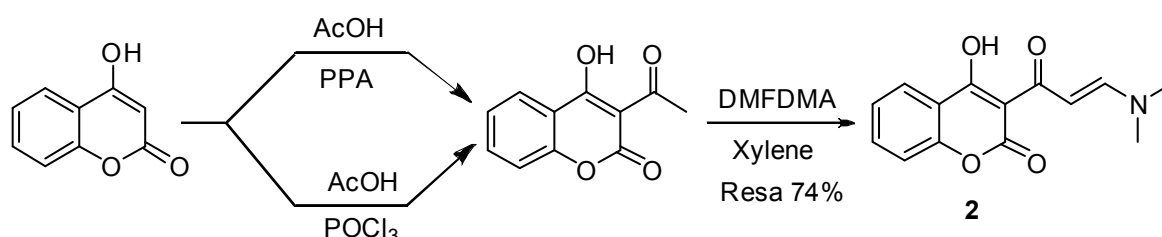
Sulla base dei risultati appena descritti, nel corso del dottorato si è ritenuto interessante prendere in considerazione la reattività dell'analogo composto cumarinico verso gli stessi 1,2-dinucleofili.



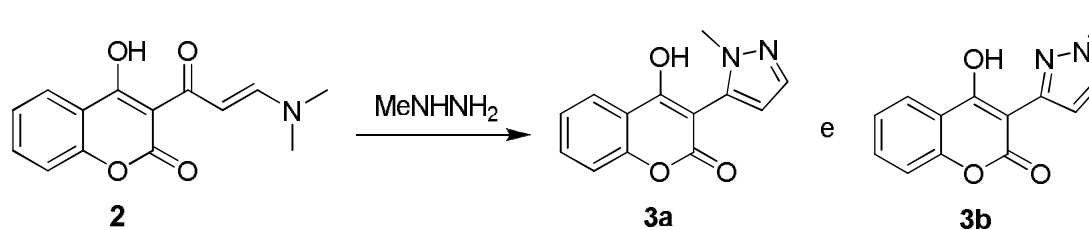
In letteratura è riportato un solo esempio di studio della reattività dell'enamminone **2** con idrazina, fenilidrazina e idrossilammina.<sup>24</sup> In tale articolo gli Autori non prendono mai in considerazione la possibilità di ottenere differenti regioisomeri quando è invece noto (vedi sopra) come la reazione fra enamminoni e 1,2-dinucleofili asimmetrici possa condurre alla formazione di composti diversi. Infatti, come visto per l'analogo derivato chinolinonico, anche il composto **2**, reagendo con idrazine sostituite o idrossilammina, può dar luogo alla formazione rispettivamente di pirazoli o isossazoli 3- o/e 5-sostituiti. È stata per questo rivista la reattività di tale enamminone cumarinico verso la fenilidrazina e l'idrossilammina, mentre per la prima volta è stata presa in considerazione la reattività con metilidrazina.

### 1.1.2 Reattività dell'enamminone cumarinico **2**

La sintesi dell'enamminone cumarinico **2** è riportata in letteratura<sup>25</sup> a partire dal 3-acetil-4-idrossi-2*H*-cromen-2-one (3-acetil-4-idrossicumarina) che è stato a sua volta sintetizzato a partire dalla 4-idrossicumarina, commerciale, con acido acetico in presenza di acido polifosforico (PPA) o cloruro di fosforile;<sup>26</sup> il successivo trattamento con DMFDMA in xylene conduce alla formazione del prodotto desiderato:



Ottenuto così il composto **2**, si è passati allo studio della sua reattività con idrazine sostituite. La reazione con metilidrazina, non riportata in letteratura, fornisce sempre, anche in differenti condizioni sperimentali (AcOH a riflusso, EtOH a riflusso o in assenza di solvente), una miscela di due prodotti analogamente a quanto osservato per il derivato chinolinico:



Condizioni di reazione	Rapporto <b>3a</b> : <b>3b</b> (Resa %)
AcOH/riflusso	75:25 (84)
EtOH/riflusso	68:32 (76)
Assenza di solvente	62:38 (80)

I due prodotti della reazione possono essere separati in modo semplice e rapido senza ricorrere all'uso della flash-chromatography sfruttando le spiccate proprietà acido-base di uno dei due: infatti, mentre il composto **3a** risulta solubile in ambiente alcalino (NaOH) per formazione del corrispondente anione, il **3b** può essere estratto con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (DCM). La successiva acidificazione della soluzione alcalina porta all'isolamento del prodotto previamente solubilizzato.

L'assegnamento strutturale dei composti **3a** e **3b** risulta quindi di fondamentale importanza ed è stato convenientemente raggiunto mediante esperimenti gHMBC e gHSQC. Da un esame teorico dei composti si ricava che questi sono facilmente distinguibili in base alla natura dell'atomo di carbonio in posizione 5' dell'anello pirazolico: nel caso della struttura **3a** esso risulterà essere un atomo di carbonio quaternario mentre nel caso di **3b** esso risulterà di natura metinica. In entrambi i prodotti l'atomo di carbonio in posizione 5' è identificabile grazie alla correlazione long range (gHMBC) con i protoni del gruppo metilico: nel caso del composto solubile in soluzione alcalina il C-5' ( $\delta$  133.3 ppm) è un carbonio quaternario ed al composto è quindi attribuita la struttura **3a**, mentre nel caso del solido estratto con DCM il medesimo atomo di carbonio ( $\delta$  130.7 ppm) è adesso un C-H (esperimento gHSQC), e quindi in perfetto accordo con la struttura **3b**:

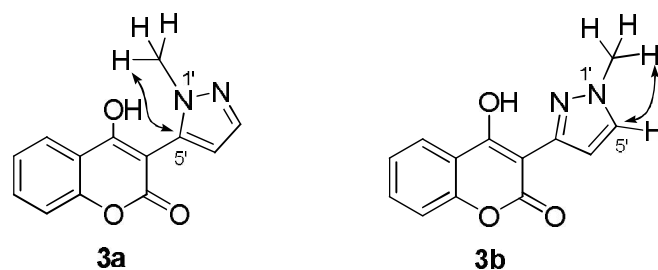


Figura 1. Correlazioni diagnostiche gHMBC

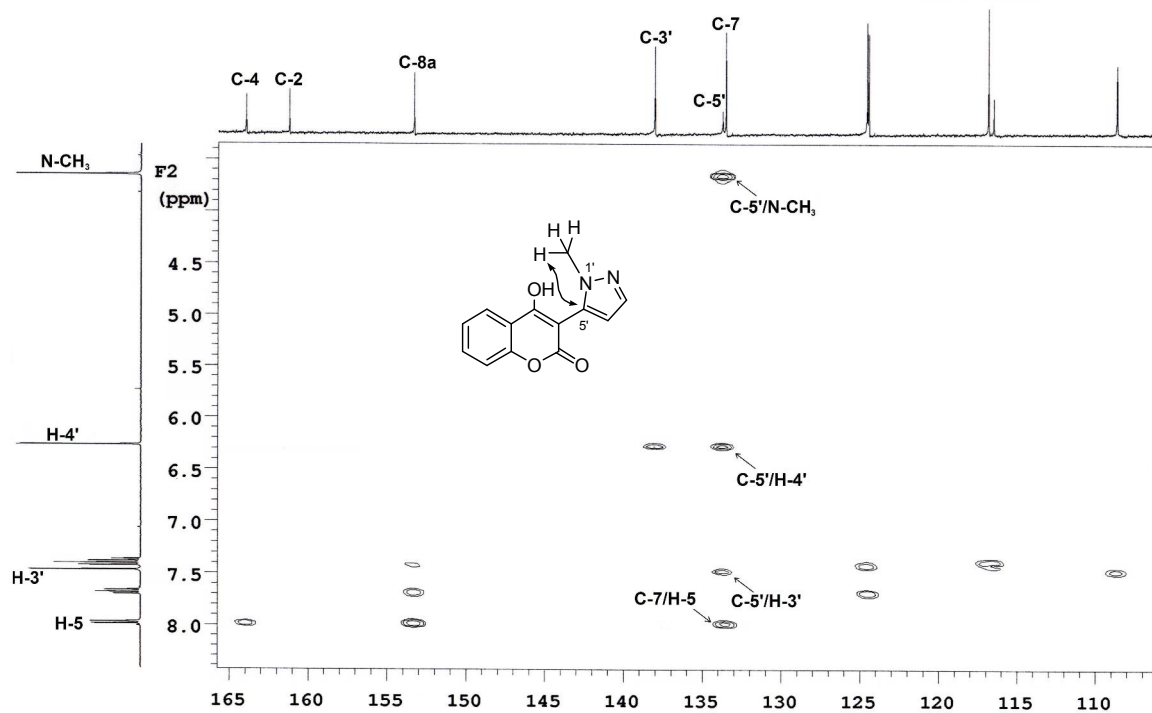


Figura 2. Spettro gHMBC di 3a

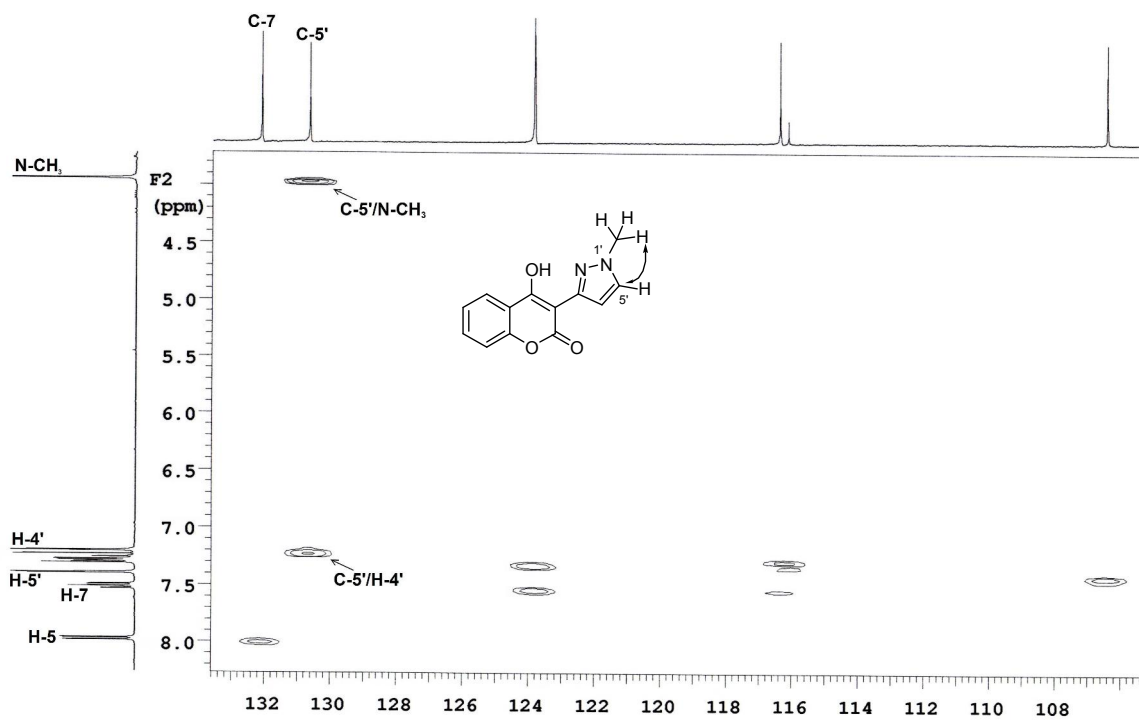
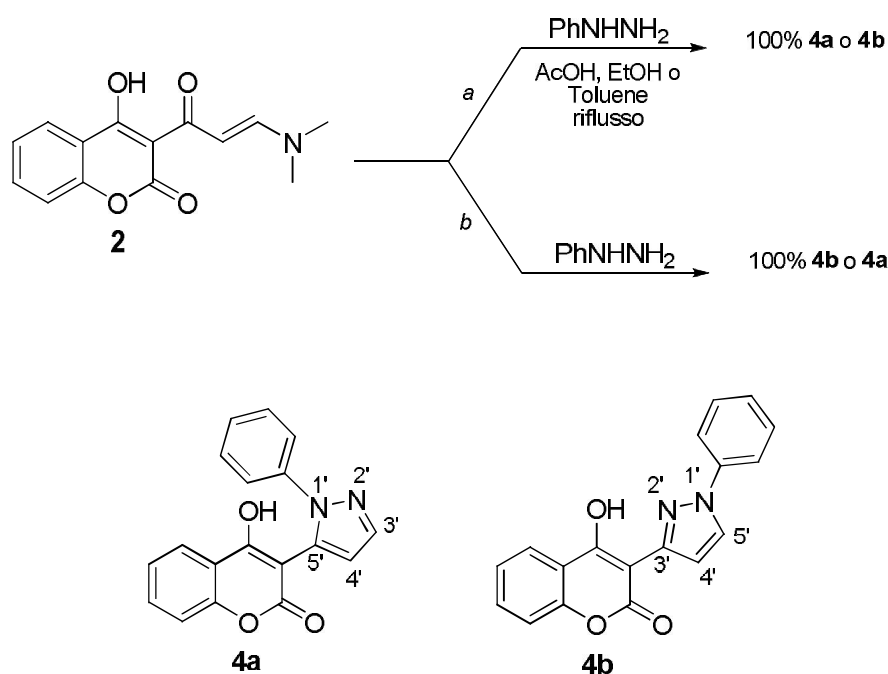


Figura 3. Spettro gHMBC di 3b

Successivamente, alla luce di quanto sopra, si è passati al riesame della reattività del composto **2** con fenilidrazina. L'andamento della reazione, come nel caso del sistema chinolinonico, è risultato regiospecifico nelle tre condizioni riportate per la metilidrazina oltre che in toluene:



La determinazione strutturale dei prodotti isolati è stata effettuata tramite esperimenti NOESY-1D.

Inizialmente sono stati assegnati i segnali dei protoni del nucleo pirazolico H-4' e H-5' (o H-3') di entrambi i composti sulla base dei loro diversi valori di chemical shift. L'irraggiamento del protone risonante a più alte frequenze ( $\delta$  7.76 ppm) del composto ottenuto dalla via *a* produce effetto NOE solo sull'altro protone del sistema pirazolico permettendo l'assegnamento della struttura **4a** al composto in esame. Viceversa, l'irraggiamento del protone a più alte frequenze ( $\delta$  7.99 ppm) del prodotto ottenuto dalla via *b* origina effetto NOE anche sui protoni *orto* del gruppo fenile, confermando la natura pirazol-3'-il del composto (struttura **4b**).

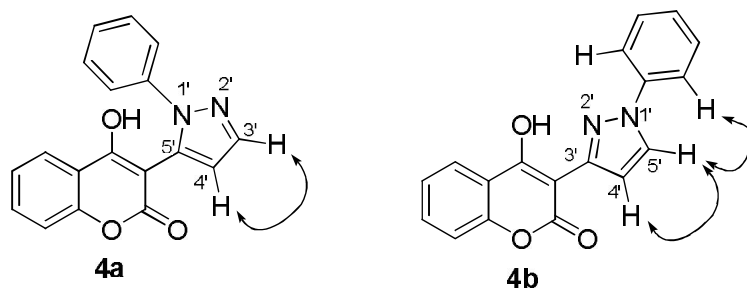
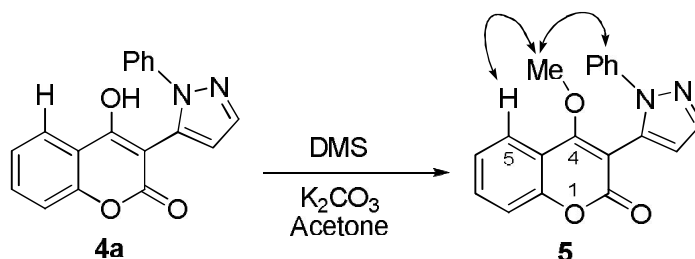


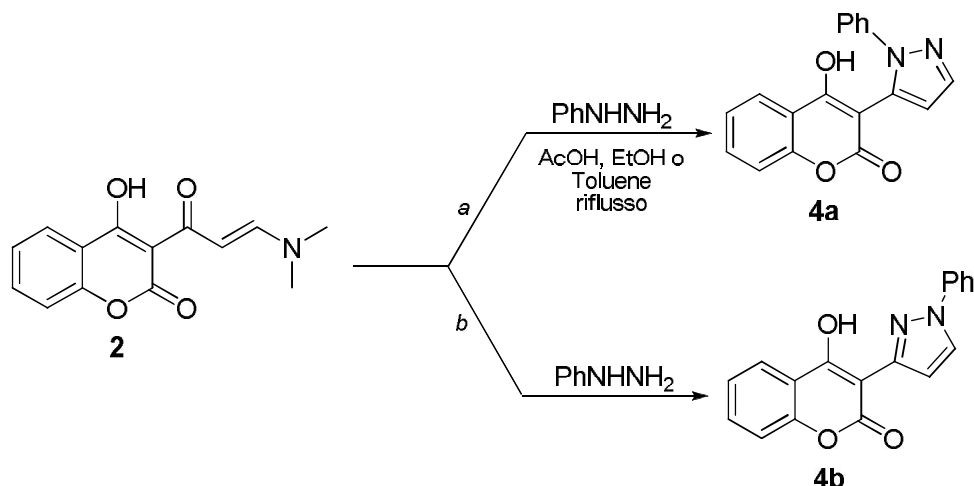
Figura 4. Correlazioni diagnostiche NOESY-1D

La struttura del composto **4a** è stata ulteriormente confermata effettuando esperimenti NOESY-1D sul metossi derivato **5** ottenuto per metilazione del composto con dimetilsolfato (DMS). In questo caso l'irraggiamento del singoletto del gruppo metossi produce effetto NOE sui protoni *orto* e *meta* del gruppo fenile oltre che sul protone in posizione 5 dell'anello cumarinico.

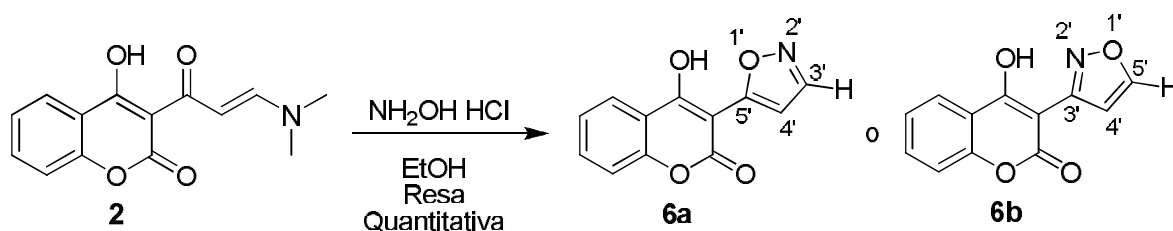


È stato quindi dimostrato come la reazione con fenilidrazina in acido acetico, in etanolo o in toluene fornisca in tutti i casi il prodotto **4a** contrariamente a quanto precedentemente riportato in letteratura (nota <sup>1</sup>),<sup>24</sup> mentre in assenza di solvente si ottiene un unico prodotto che è risultato essere il composto **4b**.

<sup>1</sup> Gli Autori<sup>24</sup> effettuano la reazione con fenilidrazina in toluene a refluxo e riportano erroneamente l'ottenimento del composto 4-idrossi-3-(1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)-2*H*-cromen-2-one (**4b**). La reazione è stata da noi ripetuta più volte nelle condizioni descritte, osservando però la formazione del solo composto **4a**, confermando quindi l'errata determinazione strutturale riportata in letteratura.

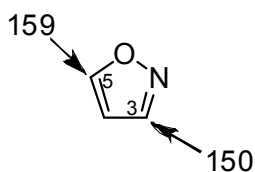


Infine, è stata ripresa in esame anche la reazione dell'enamminone **2** con idrossilammina cloridato: essa porta alla formazione di un unico prodotto. Si deve notare come, pur essendo i prodotti ottenibili unicamente di natura isossazolica, essi possano essere legati al nucleo cumarinico nella posizione 5' o 3' del sistema isossazolico [rispettivamente composti 4-idrossi-3-(isossazol-5'-il)-2*H*-cromen-2-one (**6a**) o 4-idrossi-3-(isossazol-3'-il)-2*H*-cromen-2-one (**6b**)]:

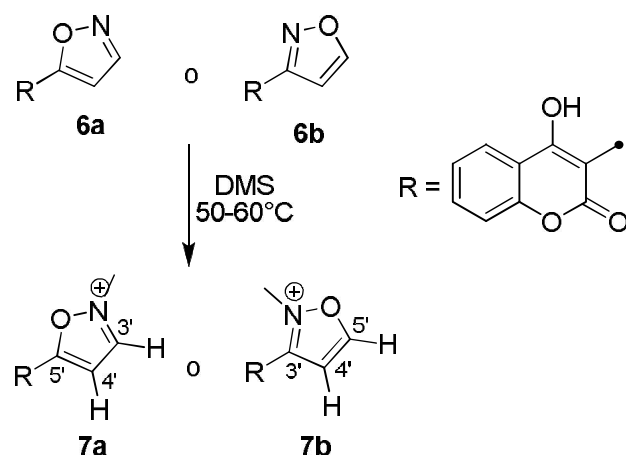


Per poter effettuare l'attribuzione strutturale è sembrato opportuno effettuare considerazioni sul chemical shift dell'atomo di carbonio in posizione 5' (**6a**) o 3' (**6b**) sulla base di quanto ben noto relativamente a tale sistema eterociclico: nel primo caso l'atomo di carbonio in esame risuonerà a frequenze più alte rispetto a quello del regioisomero **6b**:

Chemical shifts ( $\delta$ , ppm) degli atomi di carbonio in un sistema isossazolico



L'atomo di carbonio quaternario di interesse risulta facilmente attribuibile nel composto isolato grazie alle correlazioni con i protoni del nucleo isossazolico osservabili mediante esperimenti gHMBC e risulta avere un chemical shift di  $\delta$  163.9 ppm in buon accordo dunque con la struttura **6a** (ex-posizione 5 del sistema isossazolico). Non sono state effettuate considerazioni sul chemical shift del protone perché esso risulta meno diagnostico rispetto all'atomo di carbonio. A sostegno di tale attribuzione strutturale, il prodotto ottenuto è stato trattato con DMS per ottenere il corrispondente sale di isossazolio **7**.<sup>27</sup> La determinazione della struttura di tale prodotto ci ha permesso di confermare in modo non ambiguo la natura del prodotto **6a**.



La determinazione della struttura di tale sale è ancora una volta possibile grazie ad esperimenti NMR. Dagli esperimenti gHMBC è osservabile la correlazione diagnostica dei protoni del metile con l'atomo di carbonio in posizione 3': nel caso della struttura **7a** tale atomo risulterà essere un CH (riconoscibile grazie ad esperimenti gHSQC) mentre nel caso di **7b** l'atomo sarà di tipo quaternario:

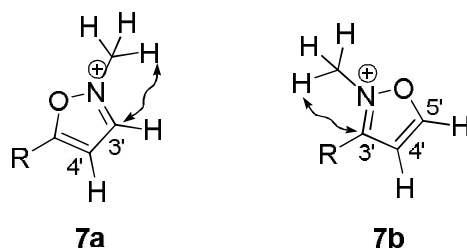


Figura 5. Correlazioni diagnostiche gHMBC

Dallo studio degli esperimenti effettuati sul composto sperimentalmente ottenuto, l'atomo di carbonio che correla con i protoni del gruppo  $N^+-CH_3$  ( $\delta$  4.19 ppm) risulta essere il  $3'$ -CH ( $\delta$  146.9 ppm), in accordo quindi con la struttura **7a**.

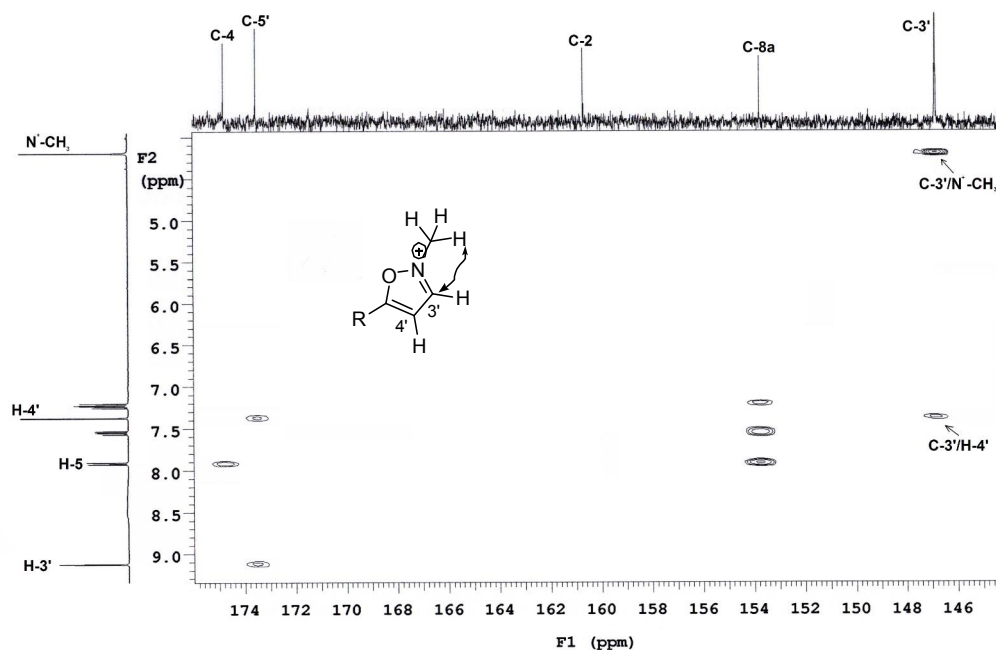


Figura 6. Spettro gHMBC di **7a**

A conferma di tale attribuzione sono stati effettuati anche esperimenti NOESY-1D.

Inizialmente sono stati assegnati i segnali dei protoni  $H-4'$  e  $H-3'$  sulla base del loro valore diagnostico di chemical shift e successivamente è stato irraggiato il protone risonante a più alte frequenze ( $\delta$  9.12 ppm) osservando effetto NOE sia sul protone  $H-4'$  ( $\delta$  7.37 ppm) sia sul gruppo  $N^+-CH_3$  ad ulteriore conferma dell'attribuzione strutturale:

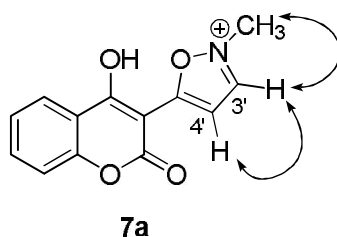
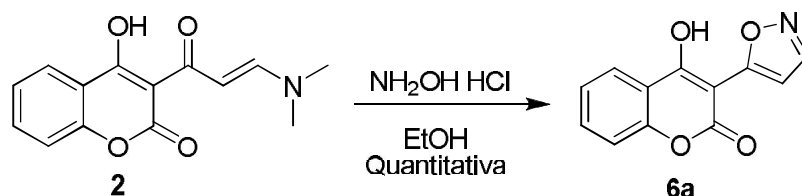


Figura 7. Correlazioni diagnostiche NOESY-1D

In conclusione possiamo quindi affermare che la reazione in esame conduce alla formazione del derivato isossazolico **6a** in analogia a quanto visto per il nucleo chinolinonico e, ancora una volta, contrariamente a quanto riportato in letteratura (nota <sup>2</sup>).<sup>24</sup>



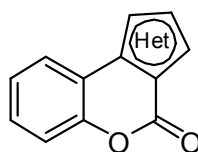
Impiegando idrossilammina base libera si ottiene lo stesso prodotto, ma in tracce, mentre il prodotto principale risulta essere la 4-idrossicumarina. Il composto **6b** non è quindi noto.

<sup>2</sup> Gli Autori<sup>24</sup> effettuano la reazione con idrossilammina in metanolo a refluxo e riportano erroneamente l'ottenimento del 4-idrossi-3-(isossazol-3'-il)-2H-cromen-2-one (**6b**).

## 1.2 Reattività di 3-acil-4-metossi(tosilossi)cumarine

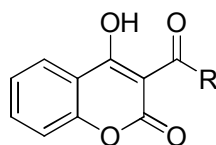
### 1.2.1 Stato dell'arte

La sintesi di derivati cumarinici condensati a eterocicli di natura pirazolica o isossazolica del tipo sotto riportato è stata molto studiata a causa del loro interesse dal punto di vista farmacologico, in particolare come leganti dei recettori delle benzodiazepine.<sup>12</sup>



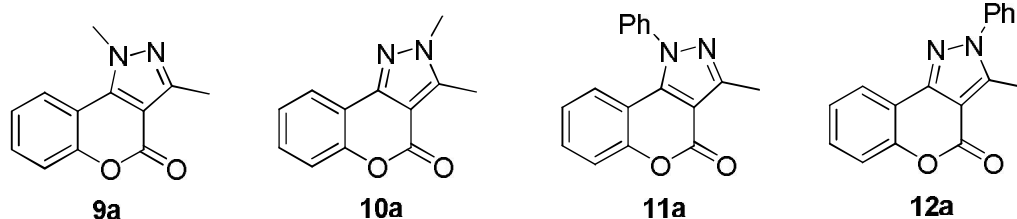
Het = pirazolo, isossazolo

In letteratura sono riportati tentativi di sintesi di tali composti a partire dalle 3-acil-4-idrossicumarine **8a,b** per reazione con 1,2-dinucleofili quali metilidrazina, fenilidrazina e idrossilammina.

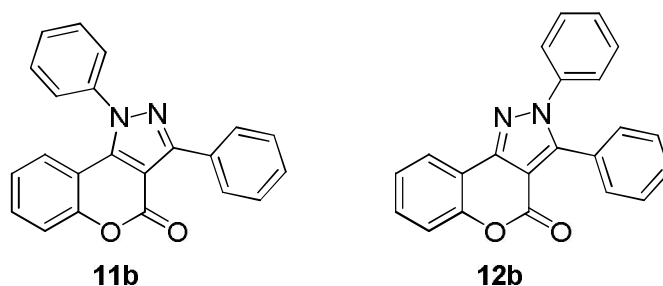


**8a** R = Me  
**8b** R = Ph

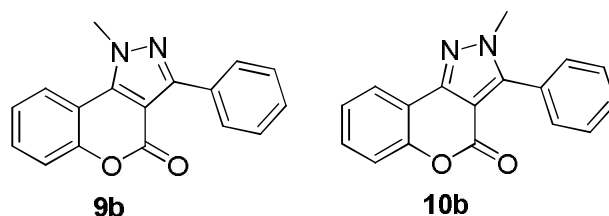
In particolare, studi condotti impiegando quale prodotto di partenza il 3-acetil-derivato **8a** hanno permesso l'ottenimento dei pirazoli 1,3- e 2,3-dimetilsostituiti **9a** e **10a** per reazione con metilidrazina<sup>15</sup> e dei pirazoli 1- e 2-fenil-3-metilsostituiti **11a** e **12a** per reazione con fenilidrazina.<sup>28-30</sup> In tutti i casi i prodotti sono stati ottenuti o con basse rese o in miscela o tramite reazioni a più stadi.



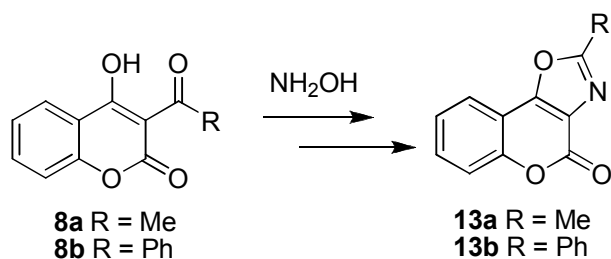
Per quanto concerne il 3-benzoilderivato **8b**, la sua reattività con metilidrazina non è riportata, mentre la reazione con fenilidrazina<sup>29</sup> conduce unicamente al derivato 1,3-difenilsostituito **11b** in due stadi (ottenimento del corrispondente fenilidrazone e sua successiva ciclizzazione):



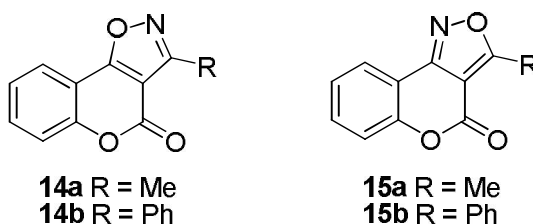
E' interessante notare come a partire da **8b** non si giunga in nessun caso alla formazione del derivato pirazolico 2,3-disostituito **12b**. Non sono inoltre noti i derivati pirazolici 1- o 2-metil-3-fenilsostituiti **9b** e **10b**.



Per quanto concerne poi la reazione dei composti **8a,b** con idrossilammina<sup>31</sup> essa non porta mai all'ottenimento di composti isossazolici, ma esclusivamente a composti di natura ossazolica **13a,b**:

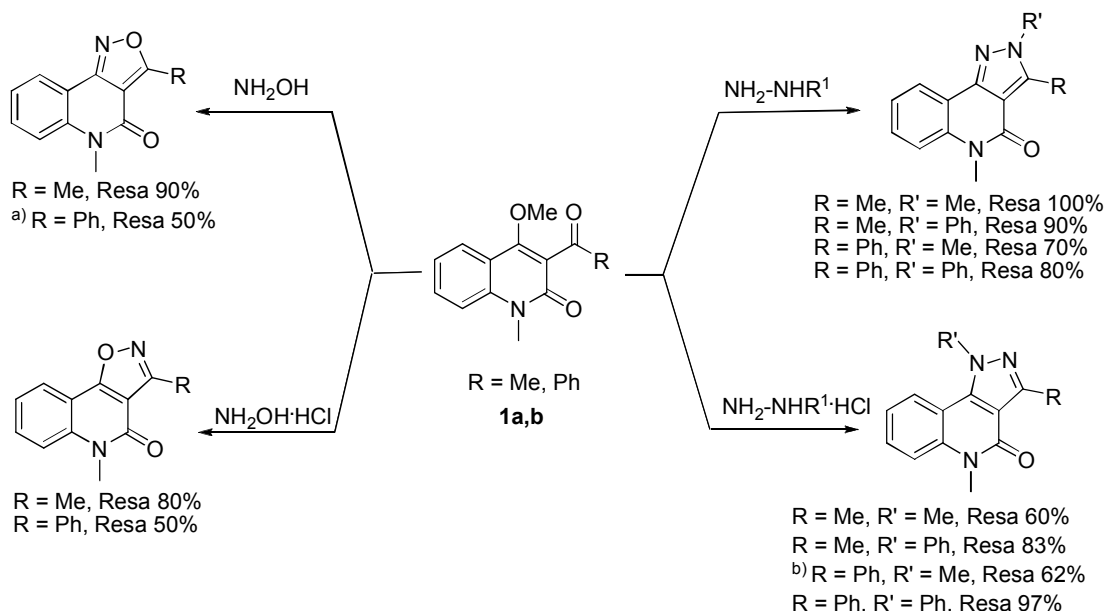


Composti isosazolo-cumarinici **14a,b** con fusione [3,4-*d*] sono stati però ottenuti a partire da altri derivati in più stadi,<sup>31</sup> mentre il derivato isosazolico **15a** con fusione [4,3-*c*] è stato sintetizzato a partire dalla 4-azidocumarina.<sup>32</sup>



Riassumendo non è dunque nota alcuna sintesi del composto **15b**, né sono riportate in letteratura metodologie one pot relativamente ai composti **14a,b**.

Vista l'impossibilità di ottenere tutti i prodotti di interesse sia di natura pirazolica che isosazolica mediante reazione dei composti **8a,b** con 1,2-dinucleofili, ci è parso conveniente impiegare quali precursori sintetici altri derivati cumarinici in cui il gruppo ossidrilico fosse sostituito da un miglior gruppo uscente quale il metossi o il tosilossi, con l'intento di ottenere in maniera selettiva i composti di interesse. L'impiego di precursori sintetici diversi dall'idrossiderivato è stato già da noi precedentemente sfruttato per l'ottenimento di derivati chinolinonici.<sup>9</sup> In particolare lo studio della reattività dei metossi-derivati chinolinonici **1a,b** ci ha permesso di dimostrare come la reazione di 1,2-dinucleofili conduca, nella maggior parte dei casi, alla sintesi selettiva di un unico prodotto:<sup>9</sup>



a) ottenuto in miscela con il prodotto di natura ossazolica

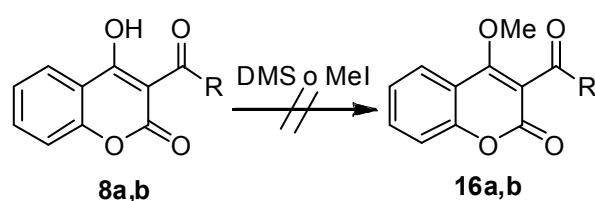
b) ottenuto in miscela con l'altro regioisomero

Preme evidenziare come dalla reazione dei derivati chinolinonici **1a,b** con tali reattivi si possano ottenere due regioisomeri poiché la ciclizzazione può procedere attraverso meccanismi diversi che differiscono nel punto di attacco del nucleofilo: esso ancora una volta può avvenire sull'atomo di carbonio in posizione 4 (sostituzione nucleofila e successiva addizione-eliminazione sul carbonile) o sul carbonile (addizione-eliminazione e successiva eliminazione). È stato possibile dimostrare che la regiochimica della reazione dipende dalle condizioni in cui essa viene condotta: utilizzando il nucleofilo come base libera si ha l'attacco sull'atomo di carbonio in posizione 4, mentre impiegando il cloridrato si ha attacco sul carbonile. Variando le condizioni di reazione è quindi possibile ottenere selettivamente solo uno dei due regioisomeri.<sup>9</sup> Nei casi in cui i prodotti desiderati siano stati ottenuti in miscela o con basse rese è stato impiegato un derivato chinolinonico contenente un miglior gruppo uscente quale il tosilossi che ha permesso così di ottenere selettivamente i prodotti desiderati e di ottimizzare le rese.

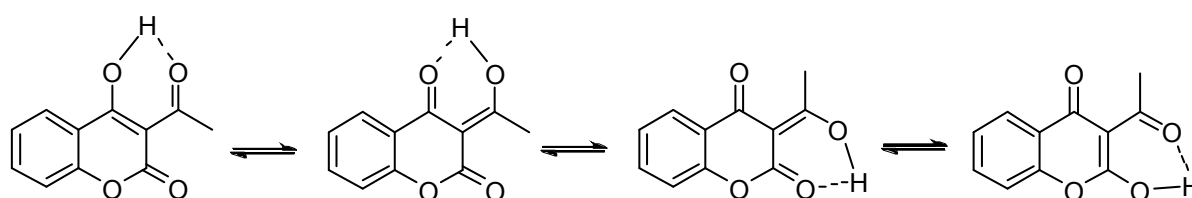
È parso quindi interessante studiare la reattività degli analoghi derivati cumarinici con l'intento di ottenere i derivati pirazolici e isossazolici.

## 1.2.2 I risultati

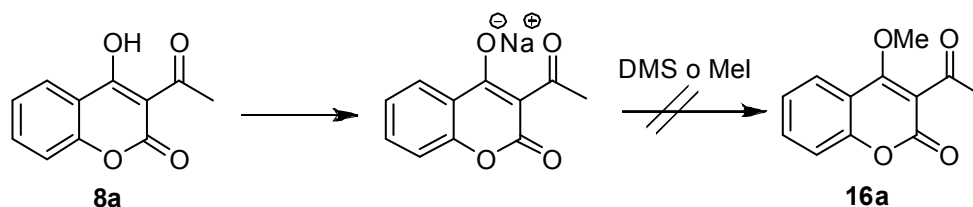
Per raggiungere lo scopo prefisso abbiamo inizialmente proceduto alla sintesi dei 4-metossi- e 4-tosilossi-derivati cumarinici. Per quanto concerne la sintesi dei metossi-derivati, la metodologia precedentemente seguita per l'analogo derivato chinolinonico<sup>9</sup> (DMS in acetone in presenza di carbonato di potassio anidro a riflusso) non fornisce il prodotto desiderato risultando i composti **8a,b** non reattivi sia verso questo agente metilante sia nei confronti di altri reattivi (es. iodometano):



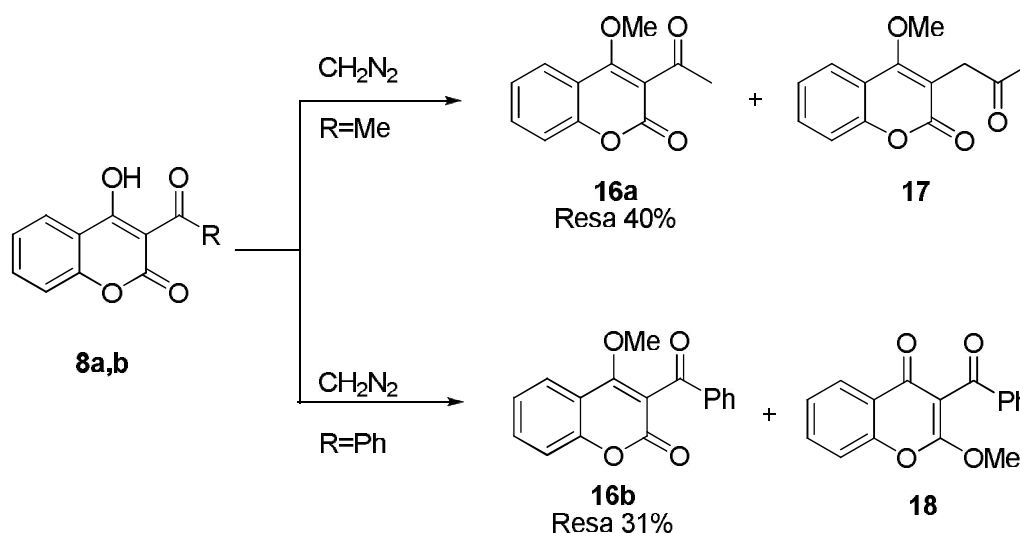
Si nota quindi un diverso comportamento chimico rispetto all'analogo *N*-metilchinolinonico. La scarsa reattività della 4-idrossicumarina può essere giustificata, secondo quanto da noi già precedentemente riportato,<sup>33</sup> considerando la possibilità di formare forti legami a idrogeno tra il gruppo ossidrilico e i gruppi C=O impedendo così la reattività propria del gruppo OH:



In letteratura la sintesi dei derivati della cumarina recanti un sostituito in posizione 4 è descritta a partire dal sale della 3-acetil-4-idrossicumarina, ottenuto per trattamento della stessa con metossido di sodio.<sup>32</sup> Su tale composto è stata quindi tentativamente effettuata la metilazione che però, anche in questo caso, non ha fornito il prodotto desiderato:

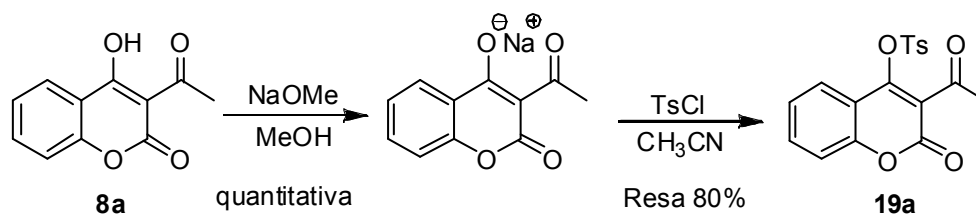


L'ottenimento di tali metossi-derivati è stato recentemente descritto per trattamento di **8a,b** con diazometano.<sup>34</sup> Sfortunatamente l'articolo non riporta alcun dato analitico per tali prodotti. Abbiamo quindi proceduto ad effettuare la reazione e a caratterizzare i prodotti ottenuti secondo lo schema seguente:

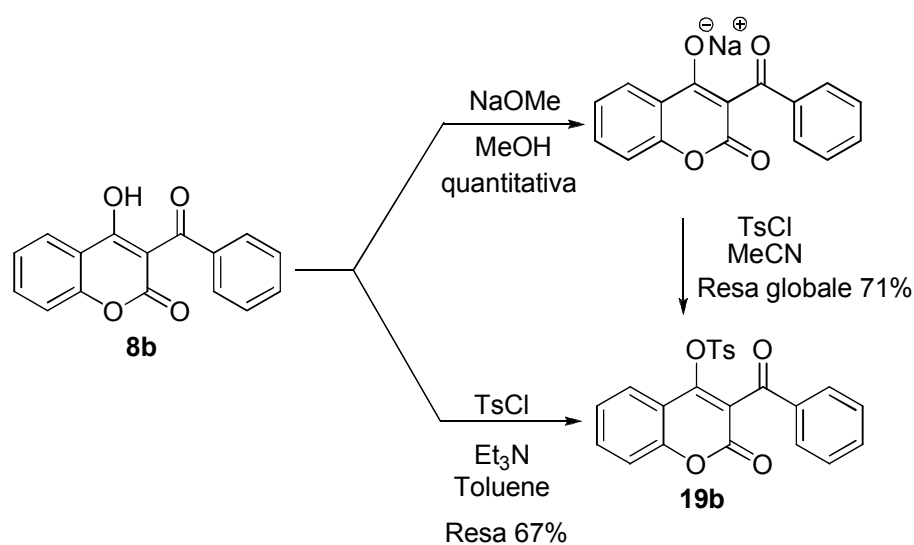


La reazione di metilazione fornisce un sottoprodotto (composti **17** e **18**, rispettivamente) derivanti nel primo caso dall'inserzione di un metilene sul prodotto **16a** e nel secondo dalla metilazione dell'ossidrile in posizione 2 del composto **8b** (a conferma della mobilità del protone ossidrilico in 4, vedi sopra).

La sintesi del tosilossi-derivato **19a**, già noto in letteratura,<sup>32</sup> a partire da **8a**, per quanto precedentemente descritto, deve necessariamente essere effettuata mediante tosilazione del sale sodico:

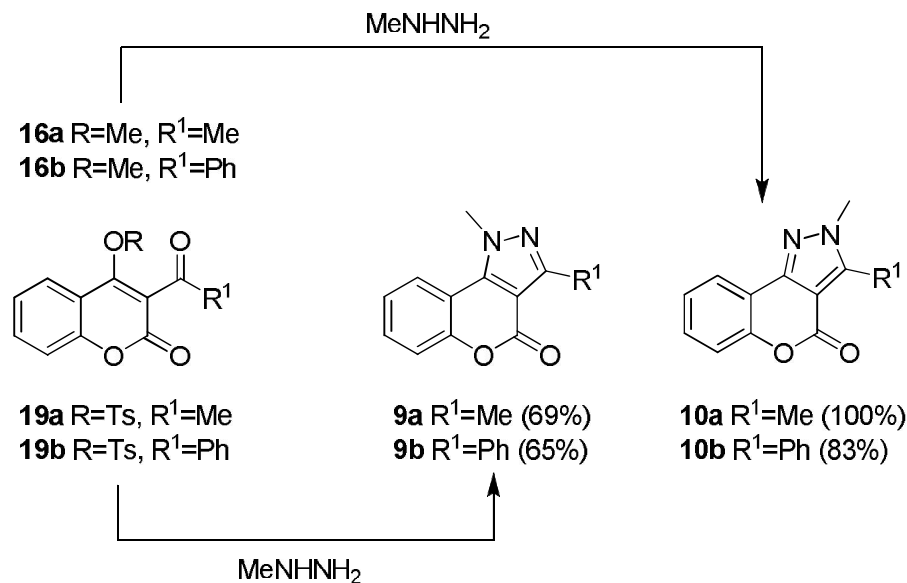


Per l'ottenimento del tosilossiderivato benzoilico **19b**, viceversa non noto in letteratura, sono state impiegate due procedure: la tosilazione è stata effettuata sia sul sale sodico sia sull'idrossicumarina stessa e, anche se la resa della procedura diretta risulta leggermente inferiore, quest'ultima appare comunque più conveniente:



Una volta ottenuti i prodotti **16a,b** e **19a,b** ne è stata studiata per la prima volta la loro reattività nei confronti di 1,2-dinucleofili.

La reazione di questi composti con metilidrazina porta all'ottenimento dei pirazoli 1,3- o 2,3-disostituiti in maniera regioselectiva con buone rese:



La determinazione strutturale dei composti è stata convenientemente raggiunta mediante la tecnica gHMBC, con successiva conferma da parte di esperimenti NOESY-1D. Le coppie di prodotti regioisomerici sono distinguibili in base alle correlazioni diagnostiche tra i protoni del gruppo metilico dell'anello pirazolico con gli atomi di carbonio quaternari C-9b o C-3 dei prodotti in esame.

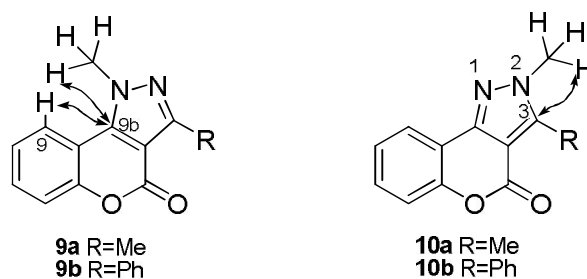


Figura 8. Correlazioni diagnostiche gHMBC

Esperimenti NOESY-1D confermano le attribuzioni strutturali, osservando effetti NOE su protoni diversi in conseguenza dell'irraggiamento del gruppo N-CH<sub>3</sub> dei due regioisomeri:

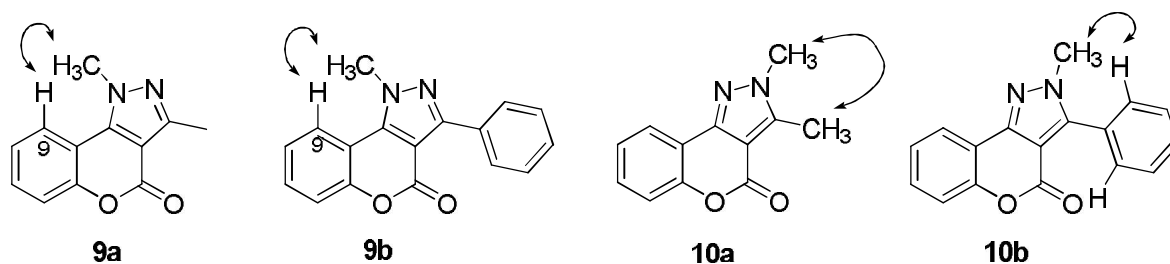
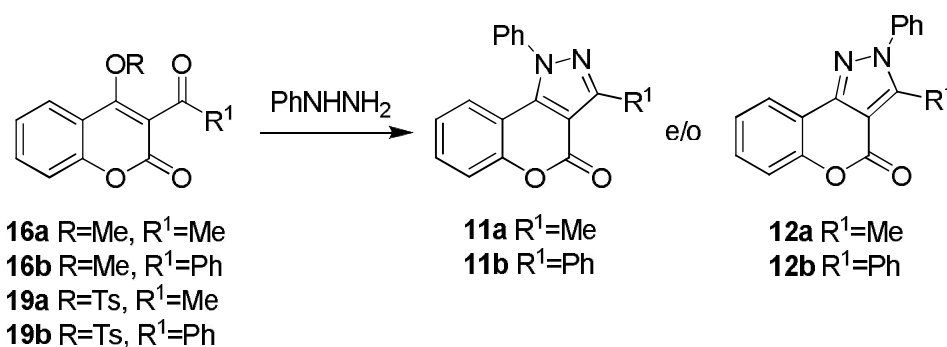


Figura 9. Correlazioni diagnostiche NOESY-1D

Si può concludere affermando come attraverso l'impiego di precursori sintetici contenenti gruppi uscenti diversi è possibile migliorare le rese e la selettività per l'ottenimento dei composti **9a** e **10a**, nonché ottenere per la prima volta i composti **9b** e **10b**.

Successivamente, si è passati allo studio della reattività di **16a,b** e **19a,b** con fenilidrazina. La reazione di tale dinucleofilo (base libera o cloridrato) con **16a,b** o **19b** porta sempre alla formazione dei derivati pirazolici 2,3-disostituiti **12a,b** con ottime rese (70-100%). Nel caso dell'impiego di **19a** con base libera si ottiene una miscela dei due regioisomeri, mentre utilizzando la fenilidrazina cloridrato è possibile ottenere selettivamente il composto 1,3-disostituito **11a**:

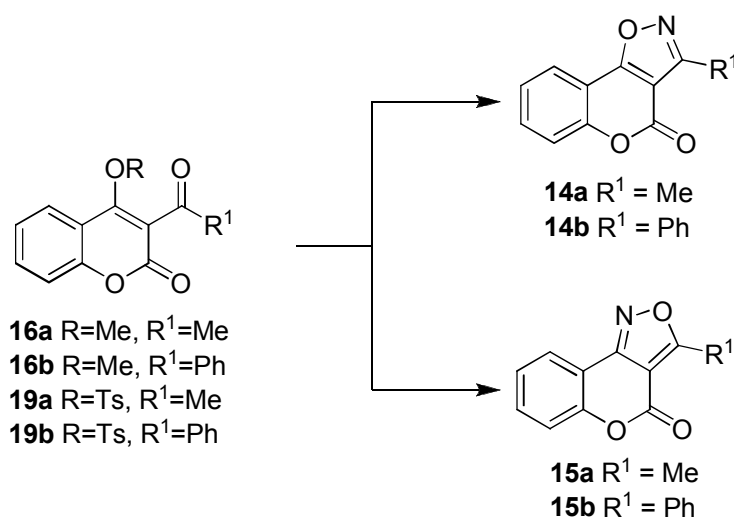


Prodotto partenza	Prodotto(i)	Rapporto <b>11:12</b> (Resa%)	
		PhNHNH <sub>2</sub>	PhNHNH <sub>2</sub> ·HCl
<b>16a</b>	<b>12a</b>	0:100 (100)	0:100 (97)
<b>16b</b>	<b>12b</b>	0:100 (72)	-
<b>19a</b>	<b>11a, 12a</b>	50:50 (71)	100:0 (90)
<b>19b</b>	<b>12b</b>	0:100 (100)	0:100 (70)

La determinazione della struttura dei prodotti è stata ancora una volta possibile grazie ad esperimenti di risonanza magnetica nucleare (gHMBC e NOESY-1D). Mediante questa strategia siamo quindi potuti giungere all'ottenimento del nuovo derivato 2,3-difenilsostituito **12b** a partire da entrambi i derivati cumarinici; non è stato viceversa possibile ottenere il derivato 1,3-difenilsostituito **11b**, del resto già noto in letteratura.<sup>29</sup>

Infine, la reazione dei composti **16a,b** e **19a,b** con idrossilammina permette di ottenere prodotti di tipo isossazolo-cumarinici con fusione [4,3-*c*] o [3,4-*d*] a differenza degli idrossiderivati che conducono unicamente alla formazione dei composti ossazolo-cumarinici.<sup>31</sup>

L'impiego della base libera dà sempre luogo alla formazione del composto isossazolico **15a,b** con fusione [4,3-*c*] mentre l'impiego del cloridrato permette l'ottenimento del solo isossazolo con fusione [3,4-*d*] **14a** a partire da entrambi i precursori acetilici; il composto isossazolico **14b** è stato ottenuto in miscela con l'altro regioisomero.



Prodotto Partenza	Prodotto(i)	Rapporto <b>14:15</b> (Resa %)	
		NH <sub>2</sub> OH	NH <sub>2</sub> OH.HCl
<b>16a</b>	<b>14a, 15a</b>	0:100 (43)	100:0 (40)
<b>16b</b>	<b>15b</b>	0:100 (43)	-
<b>19a</b>	<b>14a, 15a</b>	0:100 (53)	100:0 (44)
<b>19b</b>	<b>14b, 15b</b>	0:100 (18)	67:33 (26)

Le strutture isossazoliche regioisomeriche sono distinguibili grazie a considerazioni relative al chemical shift dell'atomo di carbonio in posizione 9b che in un caso (struttura **14**) risuona a più alte frequenze rispetto a quello del regioisomero **15** (ex-posizioni 5 e 3 rispettivamente del semplice sistema isossazolico).

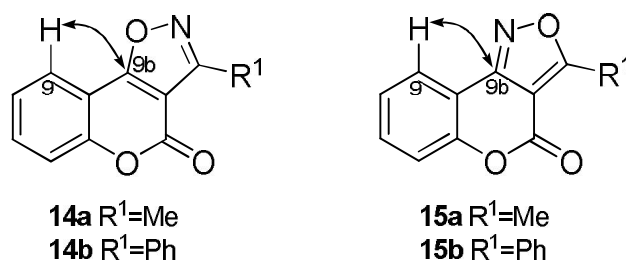


Figura 10. Correlazioni diagnostiche gHMBC

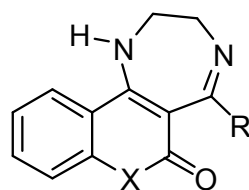


## 2. Sintesi di derivati chinolinonici e cumarinici contenenti il nucleo 1,4-diazepinico

### 2.1 Introduzione

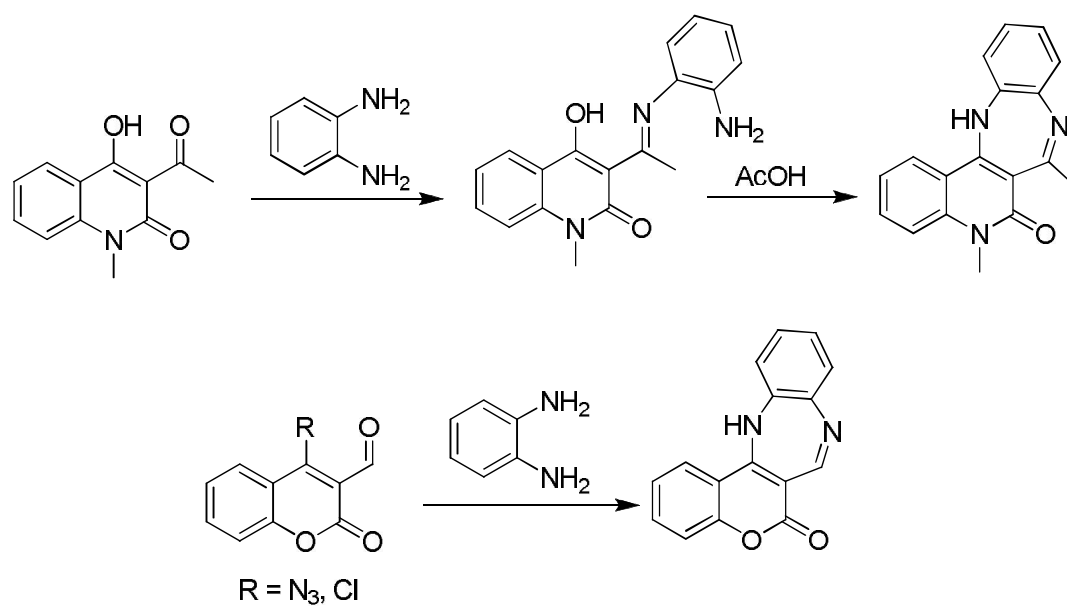
La sintesi di sistemi diazepinici rappresenta un campo di ricerca importante sia nella chimica organica sintetica che nella chimica medicinale a causa dell'interessante attività biologica di questi composti. Recentemente l'attenzione si è spostata verso la sintesi di derivati diazepinici in cui il sistema è condensato ad altri eterocicli poiché è stato visto come variazioni strutturali conducano a differenti effetti biologici.<sup>19</sup>

Continuando i nostri studi sulla reattività di derivati chinolinonici e cumarinici, abbiamo quindi rivolto l'attenzione alla reazione dei composti visti in precedenza con 1,4-dinucleofili allo scopo di ottenere nuovi sistemi 1,4-diazepinici fusi con derivati chinolinonici o cumarinici.



X = NMe, O

In letteratura sono riportati solo pochi esempi di tentativi di sintesi di prodotti di questo tipo. In particolare sono state studiate solo le reazioni di derivati 3-acetil-4-idrossichinolinonici<sup>35</sup> e derivati aldeidici della cumarina<sup>32,36</sup> con 1,2-diamminobenzene (*orto*-fenilendiammina):

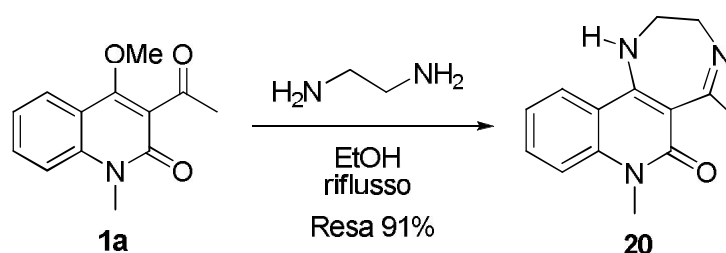


In questo progetto di ricerca, per l'ottenimento dei composti desiderati, è stata impiegata la stessa metodologia messa precedentemente a punto nel nostro laboratorio e illustrata per l'ottenimento di derivati pirazolici e isossazolici.<sup>9</sup> Sono stati per questo utilizzati gli stessi derivati 3-acil chinolinonici e cumarinici contenenti un buon gruppo uscente quale il metossi o il tosilossi ed è stata studiata la loro reattività con 1,4-dinucleofili quali l'1,2-diamminoetano e suoi analoghi.

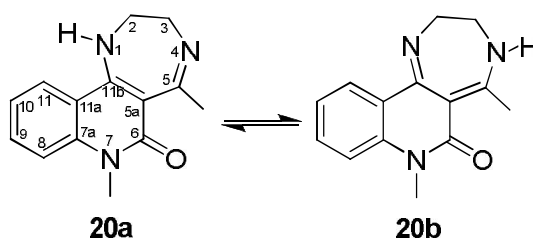
## 2.2 Reattività con 1,2-diamminoetano

### 2.2.1 Reattività di derivati 3-acetilchinolinici

La prima reazione presa in esame è stata quella del 3-acetil-1-metil-4-metossichinolin-2(1*H*)-one (**1a**) con 1,2-diamminoetano (etilendiammina). La reazione condotta in etanolo porta con ottime rese alla formazione di un unico prodotto 1,4-diazepinico **20** la cui struttura è stata determinata in modo non ambiguo mediante spettroscopia di risonanza magnetica nucleare  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}$ .



In particolare è stata osservata la formazione di un solo tautomero fra le due forme possibili **20a,b** (nota <sup>1</sup>) corrispondente a quello che presenta l'atomo di idrogeno legato all'atomo di azoto in posizione 1. La determinazione dell'unica forma tautomerica in soluzione è stata possibile grazie ad esperimenti NMR.



<sup>1</sup> La forma tautomerica che prevede lo shift del protone mobile in posizione 6 (5,7-dimetil-3,7-diidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,5-*c*]chinolin-6-olo) non è stata considerata essendo termodinamicamente meno stabile.

Sia nello spettro  $^{13}\text{C}$  che in quello protonico non si osserva alcuna duplicazione dei segnali ed è ben distinguibile il segnale di un protone mobile a  $\delta$  5.44 ppm, (Fig. 1).

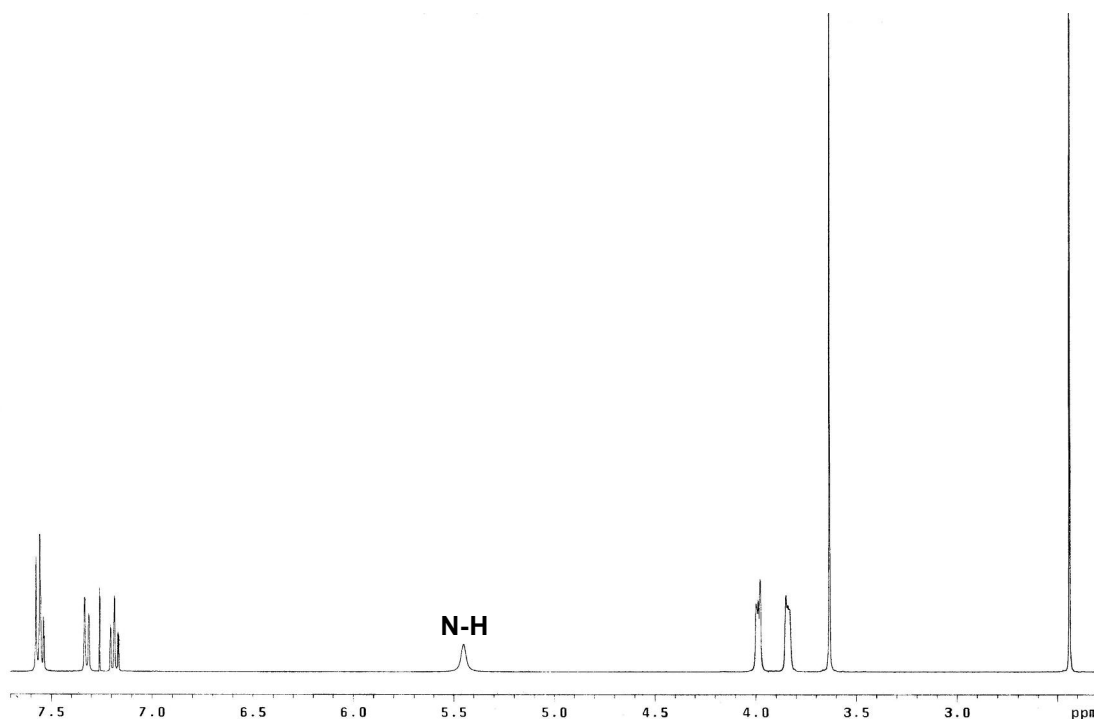


Figura 1. Spettro  $^1\text{H}$ -NMR di **20**

Questo dato suggerisce fortemente la presenza in soluzione di un'unica forma anche se è possibile che i segnali osservati derivino da una media dei segnali attribuibili alle strutture tautomeriche in regime di scambio rapido. Al fine di verificare tale ipotesi e con l'intento di determinare la natura (**20a/20b**) della forma presente, sono stati effettuati esperimenti NOESY-1D. L'irraggiamento selettivo del protone N-H ha permesso di raggiungere lo scopo; infatti, mentre nel caso della struttura **20a** si dovrebbe osservare effetto NOE su H-11, nell'altro caso (**20b**) l'effetto dovrebbe essere sui protoni del metile. Qualora entrambe le forme fossero presenti si osserverebbero entrambi gli effetti o nessuno.

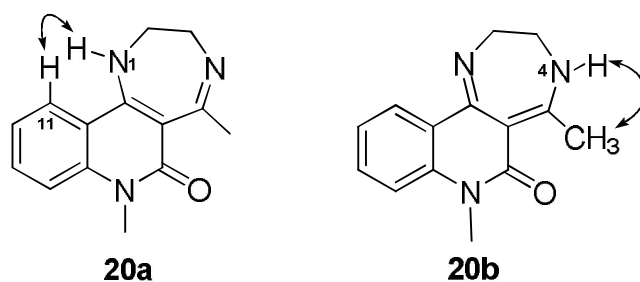


Figura 2. Correlazioni diagnostiche NOESY-1D

Nello spettro NOESY-1D si osserva come l'irraggiamento dell'N-H abbia effetto NOE esclusivamente sul protone H-11, (Fig. 3).

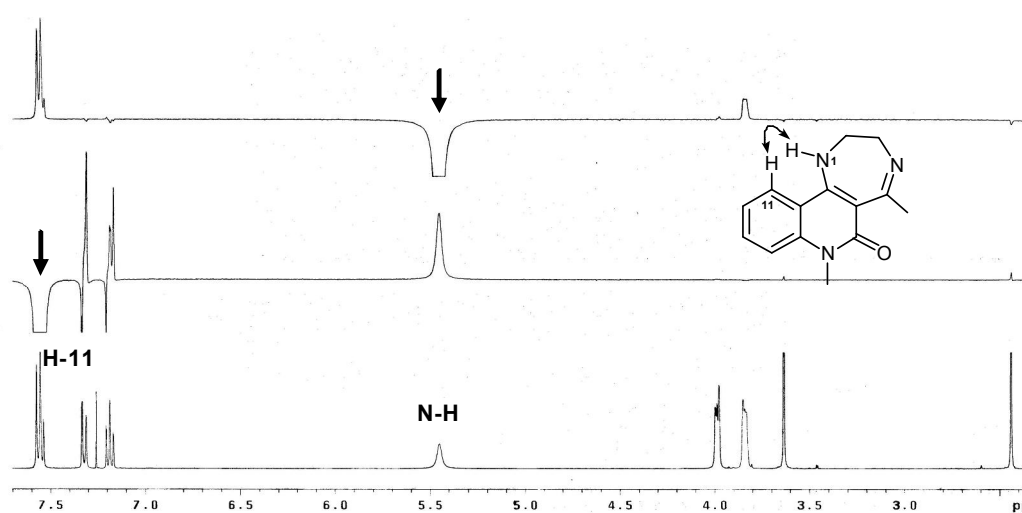


Figura 3. Spettri NOESY-1D di 20a

A conferma, l'irraggiamento selettivo dei protoni del gruppo metilico non produce come atteso alcun effetto:

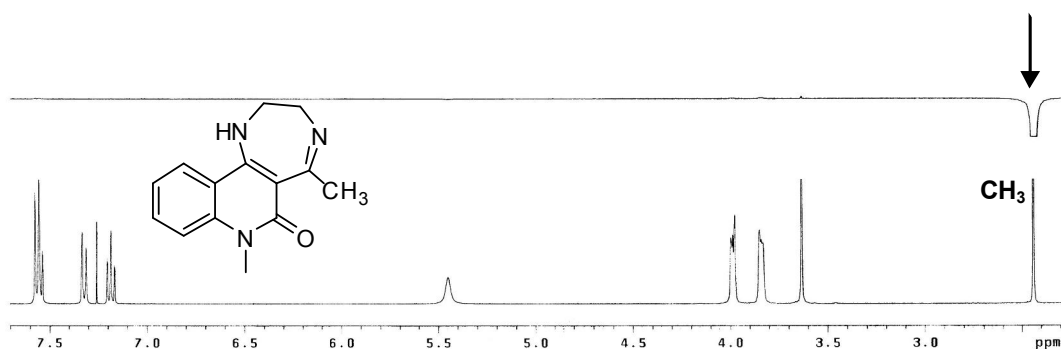


Figura 4. Spettro NOESY-1D di 20a

È quindi confermata la presenza esclusiva in soluzione della forma tautomerica **20a**.

Tramite esperimenti long range gHMBC è possibile confermare ulteriormente i risultati ottenuti determinando i chemical shifts degli atomi di carbonio quaternari in posizione 5 e 11b. A tal fine è stato inizialmente individuato il chemical shift del protone in posizione 11, dopo aver preventivamente assegnato il protone H-8 mediante esperimenti NOESY-1D. La correlazione di H-11 con un atomo di carbonio quaternario permette di stabilire che l'atomo in questione è l'11b (correlazione con 2-CH<sub>2</sub>). Esso risuona a  $\delta$  147.5 ppm mentre l'atomo di carbonio quaternario in posizione 5 (facilmente individuabile grazie alla correlazione con i protoni del metile) appare a chemical shift decisamente maggiore ( $\delta$  171.2 ppm). Questi dati sono in perfetto accordo con la struttura **20a**; infatti, come atteso, il C-5 essendo un C=N risuona a frequenze nettamente maggiori rispetto al C-11b.

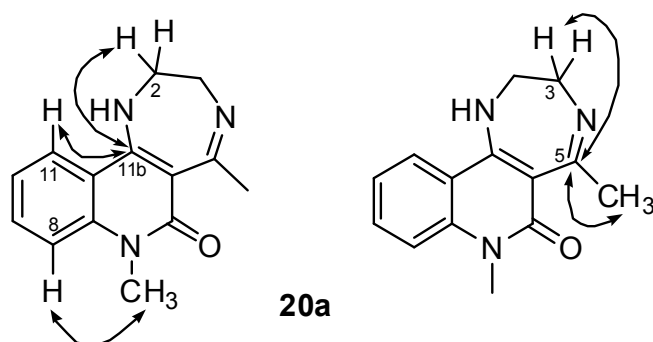


Figura 5. Correlazioni diagnostiche gHMBC in **20a**

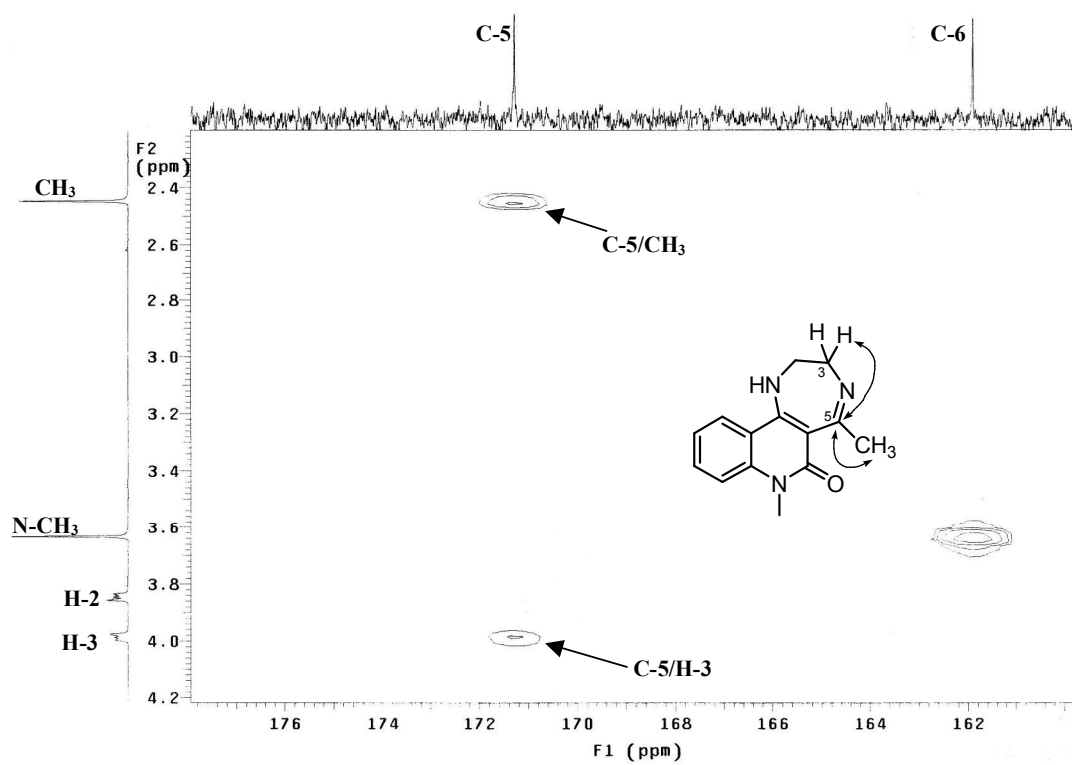
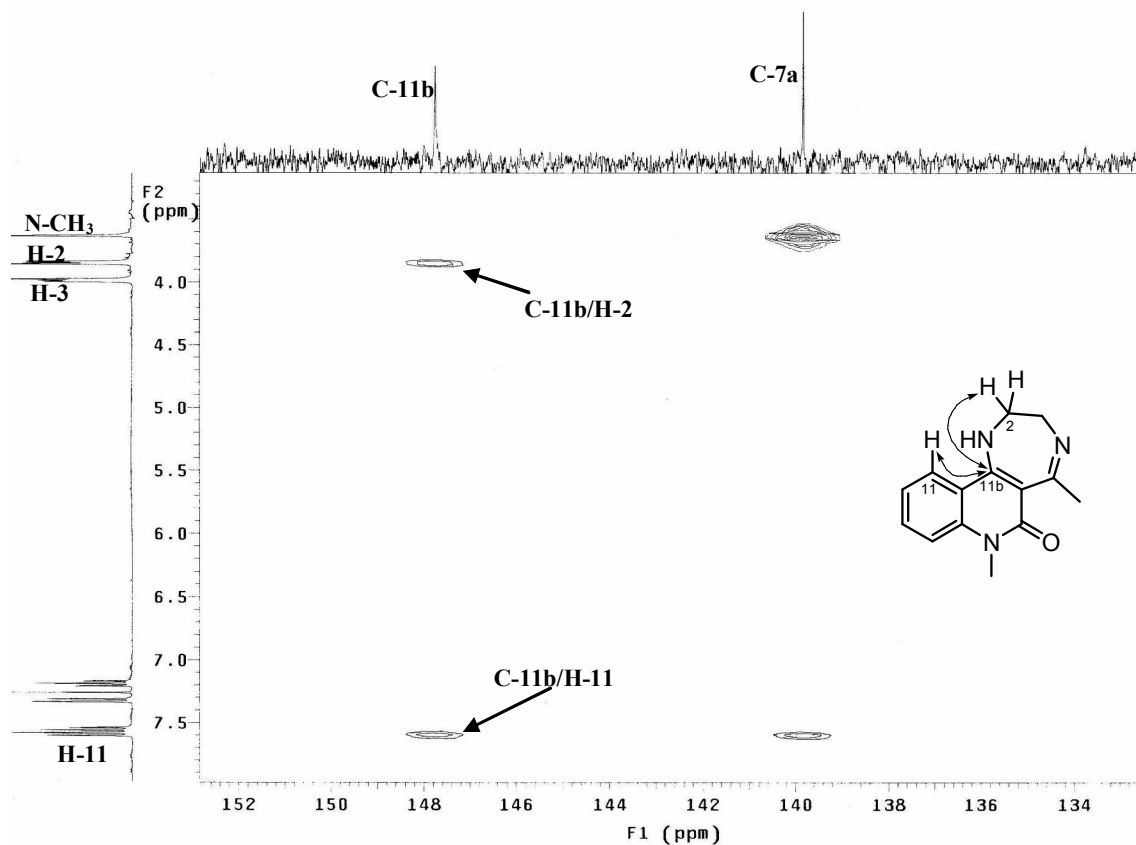


Figura 6. Spettri gHMBC di 20a

La determinazione strutturale è stata confermata anche tramite spettroscopia NMR di azoto: grazie ad esperimenti  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  gHMBC è possibile infatti osservare correlazioni diagnostiche. L'atomo di azoto che ha chemical shift  $\delta$  -51.1 ppm, valore tipico di un sistema NH, correla con i protoni del 3- $\text{CH}_2$  e dunque risulta essere l'atomo in posizione 1, mentre l'atomo con chemical shift di  $\delta$  -295.3 ppm presenta una correlazione con i protoni in posizione 2 e con i protoni del 5- $\text{CH}_3$  in accordo con l'atomo di azoto in posizione 4.

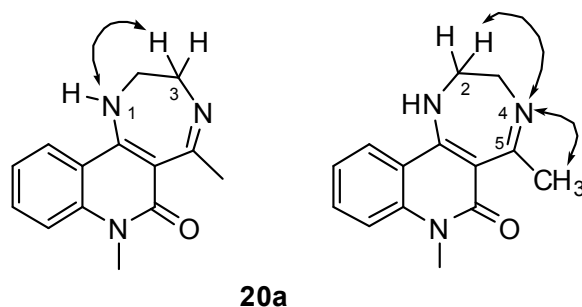
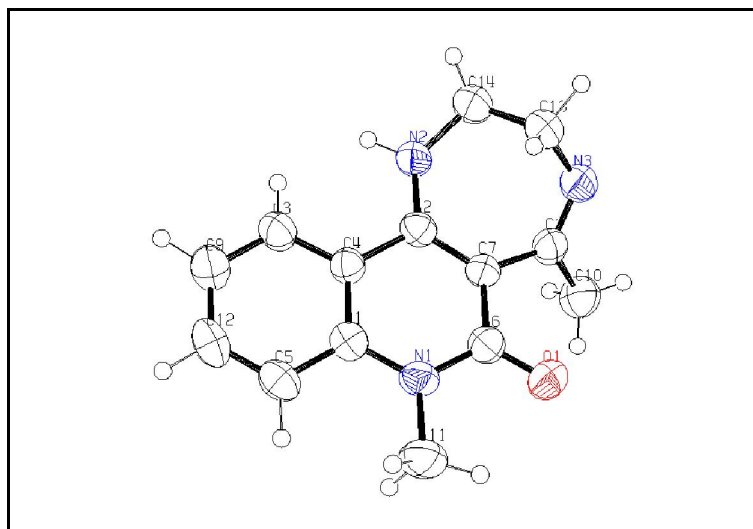


Figura 7. Correlazioni diagnostiche  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  gHMBC in **20a**

Per verificare se la struttura in soluzione fosse analoga o diversa da quella allo stato solido, è stata infine effettuata un'analisi diffrattometrica. Tramite raggi X è stato così possibile verificare come anche allo stato solido al composto compete la struttura **20a**.



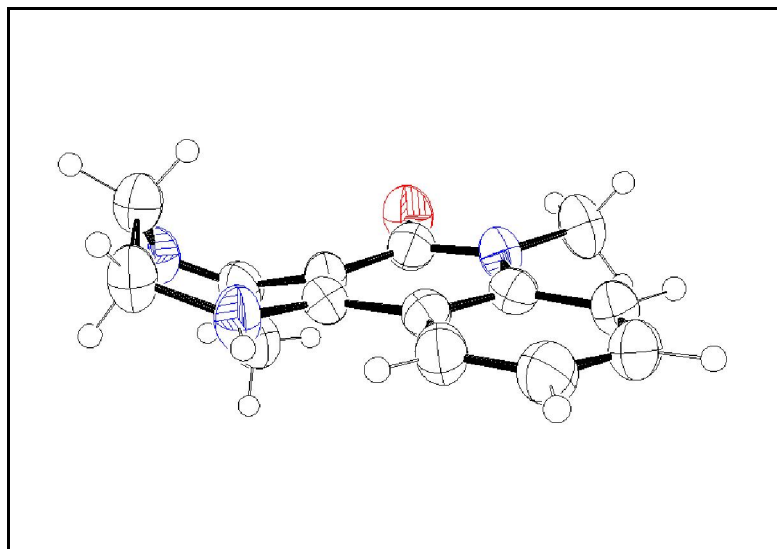
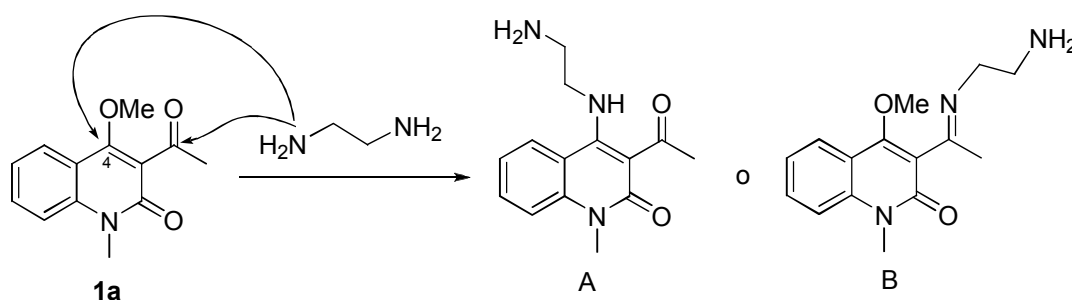


Figura 8. Raggi X di 20a

L'ottenimento di tale prodotto può essere razionalizzato mediante attacco del gruppo amminico sull'atomo di carbonio in posizione 4 o sul gruppo carbonilico dando così luogo rispettivamente ai prodotti **A** o **B** che per successiva ciclizzazione originano il composto diazepinico **20**:

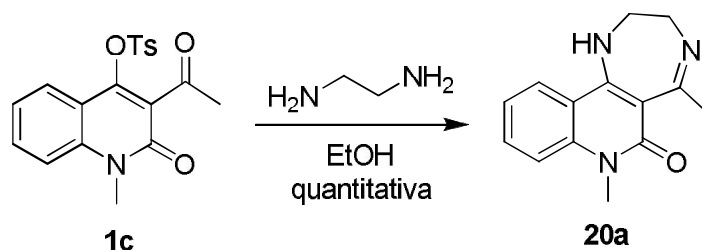


La via seguita dalla reazione non può essere determinata non essendo stato possibile isolare alcun intermedio di reazione; si può comunque ipotizzare che, alla luce di quanto visto nel caso degli 1,2-dinucleofili,<sup>9</sup> il meccanismo più probabile sia quello che prevede l'iniziale attacco sul carbonio recante il gruppo metossi (meccanismo di sostituzione nucleofila al C-4).

La stessa reazione è stata quindi condotta a partire dal tosilossi-derivato chinolinico. La sintesi di questo prodotto è riportata in letteratura in due passaggi,<sup>37</sup> come visto in precedenza per la cumarina, effettuando prima la sintesi del sale sodico e poi la tosilazione. Anche in questo caso abbiamo verificato che è

possibile ottenere lo stesso prodotto in un unico passaggio con rese migliori trattando l'idrossiderivato con tosilcloruro in acetone in presenza di  $K_2CO_3$  anidro.

Come previsto la reazione di **1c** porta alla formazione dello stesso prodotto con un miglioramento della resa che comunque era già buona:

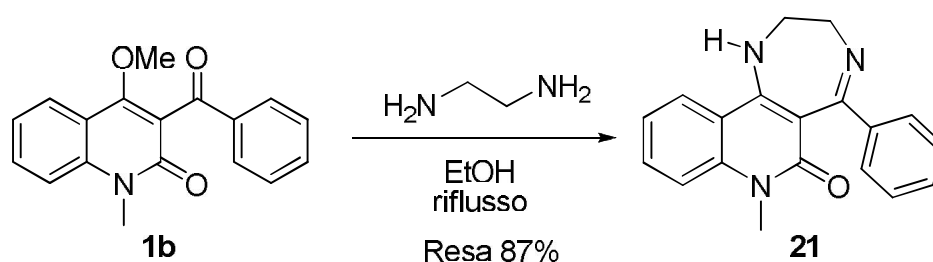


L'aumento della resa variando il gruppo uscente supporta l'ipotesi che il meccanismo di reazione preveda come primo stadio l'attacco dell'ammina sull'atomo di carbonio in posizione 4.

## 2.2.2 Reattività di derivati 3-benzoilchinolinonici

Dopo aver studiato la reattività dei 3-acetilchinolinoni (**1a,c**) siamo passati allo studio della reattività del corrispondente 3-benzoil-derivato **1b** con lo stesso 1,4-dinucleofilo, al fine di verificare l'eventuale effetto di un sostituito diverso sia sulla reattività del prodotto di partenza che sulla struttura del prodotto finale.

Lo studio della reattività del composto **1b** con 1,2-diamminoetano è stato affrontato in maniera analoga a quanto già riportato per il corrispondente **1a**: la reazione condotta in etanolo a refluxo ha portato alla formazione di un unico prodotto che è risultato essere il composto diazepinico **21**:



L'assenza nello spettro  $^1\text{H-NMR}$  di duplicazione di segnali e la presenza del segnale del protone mobile a  $\delta$  5.75 ppm porta a ipotizzare, come visto in precedenza, la presenza di un'unica forma tautomerica in soluzione. Questo dato è confermato dall'irraggiamento selettivo del protone N-H nello spettro NOESY-1D in cui si osserva effetto NOE esclusivamente sul protone H-11.

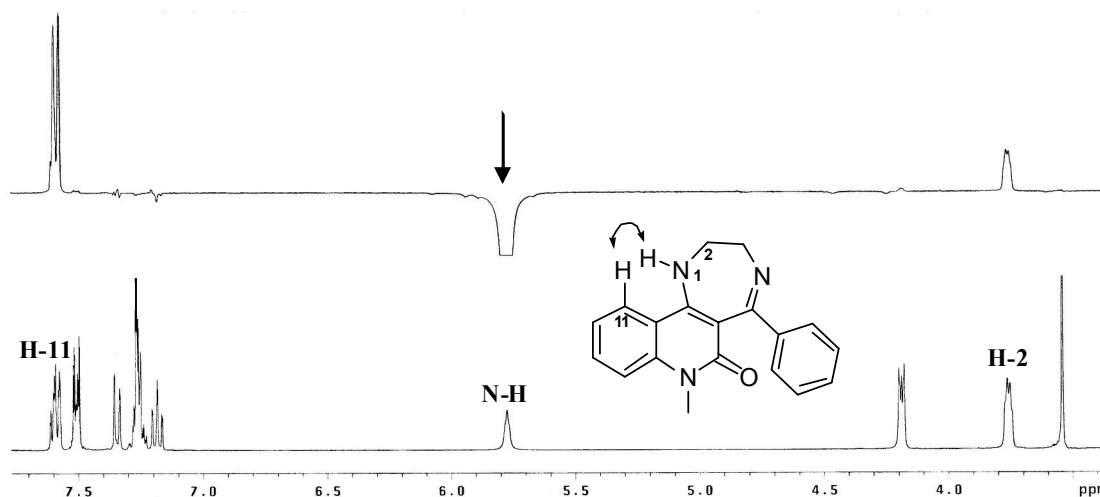
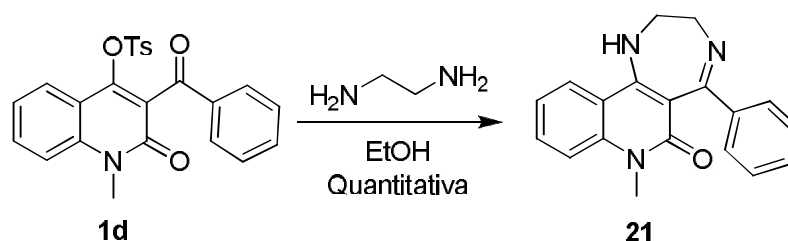


Figura 9. Spettro NOESY-1D di **21**

Tale risultato è poi confermato dalle attribuzioni dei segnali  $^{13}\text{C}$  degli atomi di carbonio in posizione 11b e 5 conseguita tramite esperimenti gHMBC.

Anche in questo caso la stessa reazione è stata condotta a partire dal tosilossiderivato chinolinonico **1d**; la sintesi del prodotto<sup>38</sup> prevede al solito due steps, ma, come visto per l'analogo acetil-derivato **1c**, abbiamo verificato la possibilità di sintesi in un unico passaggio.

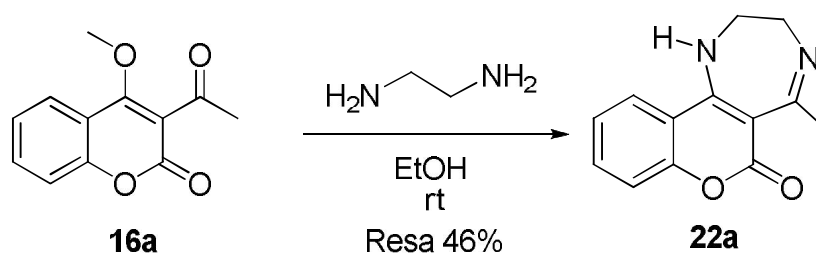
Come previsto la reazione porta alla formazione del prodotto **21** con rese ottimali:



### 2.2.3 Reattività di derivati 3-acetilcumarinici

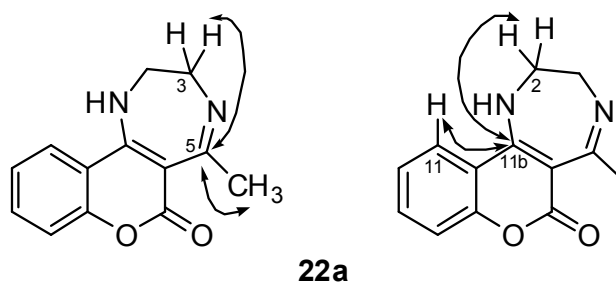
Ottenuti i composti diazepino-chinolinonici si è passati allo studio della reattività di derivati 3-acetilcumarinici con lo stesso 1,4-dinucleofilo in modo da ottenere analoghi sistemi condensati contenenti il nucleo cumarinico.

La reazione del 4-metossiderivato **16a** con 1,2-diamminoetano condotta in etanolo porta alla formazione di un unico prodotto che, in analogia a quanto visto per la chinolina, risulta essere il composto diazepinico **22a**:



In questo caso la reazione deve essere effettuata a temperatura ambiente poiché a riflusso si ottengono miscele di reazione complesse in cui probabilmente il prodotto di partenza si decompone. In ogni caso si nota, come già osservato, un comportamento chimico diverso da parte dei sistemi cumarinici rispetto a quelli chinolinonici.

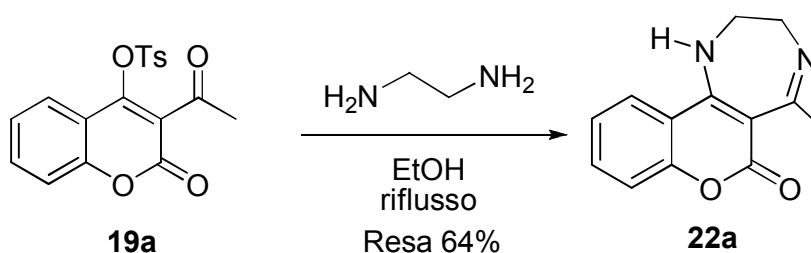
Analogamente ai derivati chinolinonici anche nel caso di questo composto diazepinico non si osserva negli spettri monodimensionali  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -NMR alcun sdoppiamento dei segnali a favore dell'ipotesi della presenza di un'unica forma tautomerica in soluzione. Il segnale del protone mobile N-H è osservabile solo effettuando spettri a basse temperature ( $-20^\circ\text{C}$ ) a  $\delta$  5.24 ppm. Conferma della presenza di un'unica forma si ha grazie ad esperimenti gHMBC; le correlazioni long range con i protoni del gruppo metilico e del protone in posizione 11 permettono l'attribuzione dei segnali degli atomi di carbonio quaternari rispettivamente in posizione 5 e 11b.



**Figura 10.** Correlazioni diagnostiche gHMBC in **22a**

I chemical shifts di questi atomi risultano diagnostici per la determinazione strutturale: il C-5 risuona a  $\delta$  174.5 ppm mentre l'atomo di carbonio quaternario in posizione 11b risuona a chemical shift decisamente inferiore ( $\delta$  153.9 ppm) in analogia a quanto visto per il composto diazepinico della chinolina.

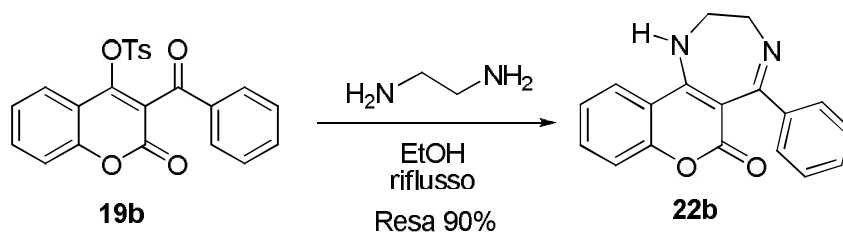
Con l'intento di aumentare la resa anche in questo la reazione è stata effettuata a partire dal tosilossi-derivato **19a**. L'impiego di tale composto dà luogo, come atteso, ad un sostanziale miglioramento della resa:



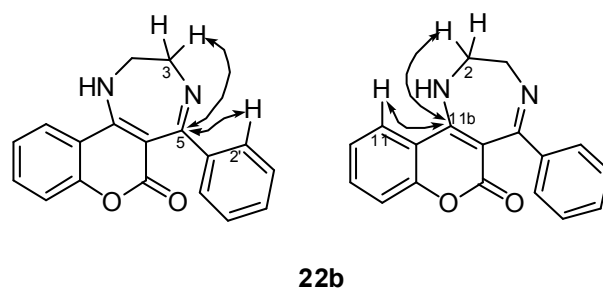
### 2.2.4 Reattività di derivati 3-benzoilcumarinici

Si è infine passati allo studio della reattività dei 3-benzoilderivati cumarinici con 1,2-diamminoetano. Impiegando quale prodotto di partenza il 4-metossiderivato **16b** e conducendo la reazione a temperatura ambiente non si ottiene alcun prodotto, mentre operando in etanolo a refluxo si osserva la formazione di miscele di reazione complesse. Si è quindi passati all'impiego del tosilossi-derivato **19b** quale prodotto di partenza. In questo caso la reazione

condotta in etanolo a refluxo ha portato, con ottime rese, all'ottenimento del composto diazepinico **22b**:



La conferma della struttura deriva ancora una volta dell'individuazione di correlazioni long range diagnostiche (esperimenti gHMBC) di seguito schematizzate:



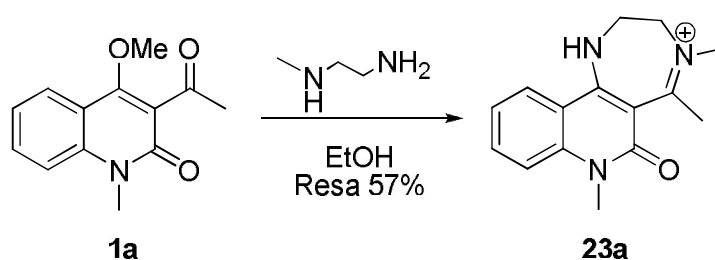
**Figura 11.** Correlazioni diagnostiche gHMBC in **22b**

## 2.3 Reattività con 2(metilammino)etilammina

### 2.3.1 Reattività di derivati 3-acetilchinolinici

Ottenuti i composti 1,4-diazepinici dalla reazione di derivati chinolinici e cumarinici con 1,2-diamminoetano, si è passati all'impiego di derivati *N*-metil- e *N*-fenil-sostituiti dello stesso dinucleofilo in modo da poter ampliare la libreria dei composti diazepinici e di verificare le variazioni di reattività al variare del dinucleofilo.

La reazione effettuata a partire dal composto **1a** con 2(metilammino)etilammina (*N*-metiletilendiammina) in etanolo a refluxo conduce alla formazione di un prodotto principale unitamente a tracce di un sottoprodotto (4%), separabili tramite flash-chromatography. È stata quindi inizialmente determinata la struttura del composto maggioritario. Dall'esame degli spettri <sup>13</sup>C- e <sup>1</sup>H-NMR è possibile determinare che il prodotto è di natura ciclica, diazepinica, ed escludere strutture acicliche derivanti dall'attacco nucleofilo sul gruppo carbonilico o sul carbonio in posizione 4: nello spettro <sup>13</sup>C-NMR infatti non si osserva alcun atomo di carbonio quaternario che risuoni a chemical shift di circa  $\delta$  200 ppm, tipico del gruppo carbonilico, mentre nello spettro <sup>1</sup>H-NMR non si osserva la presenza del diagnostico segnale del gruppo metossilico. Tutti i dati spettroscopici e le proprietà chimico-fisiche portano ad attribuire la struttura salina **23a** al composto maggioritario:



Tramite esperimenti long range gHMBC è possibile osservare correlazioni diagnostiche: infatti, l'atomo di carbonio in posizione 11b correla sia con H-11 che con i protoni del gruppo CH<sub>2</sub> in 2, mentre il C-5 correla sia con i protoni del gruppo metilico in 5 che con quelli del 4-N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>.

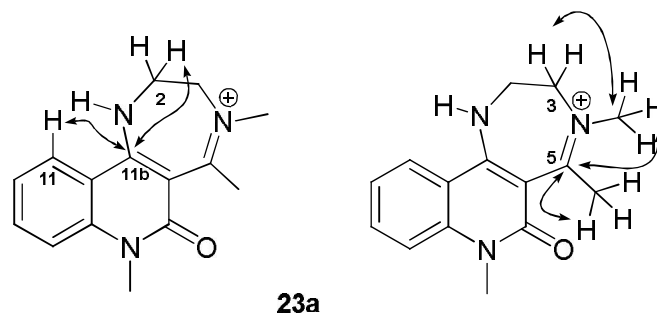


Figura 12. Correlazioni diagnostiche gHMBC

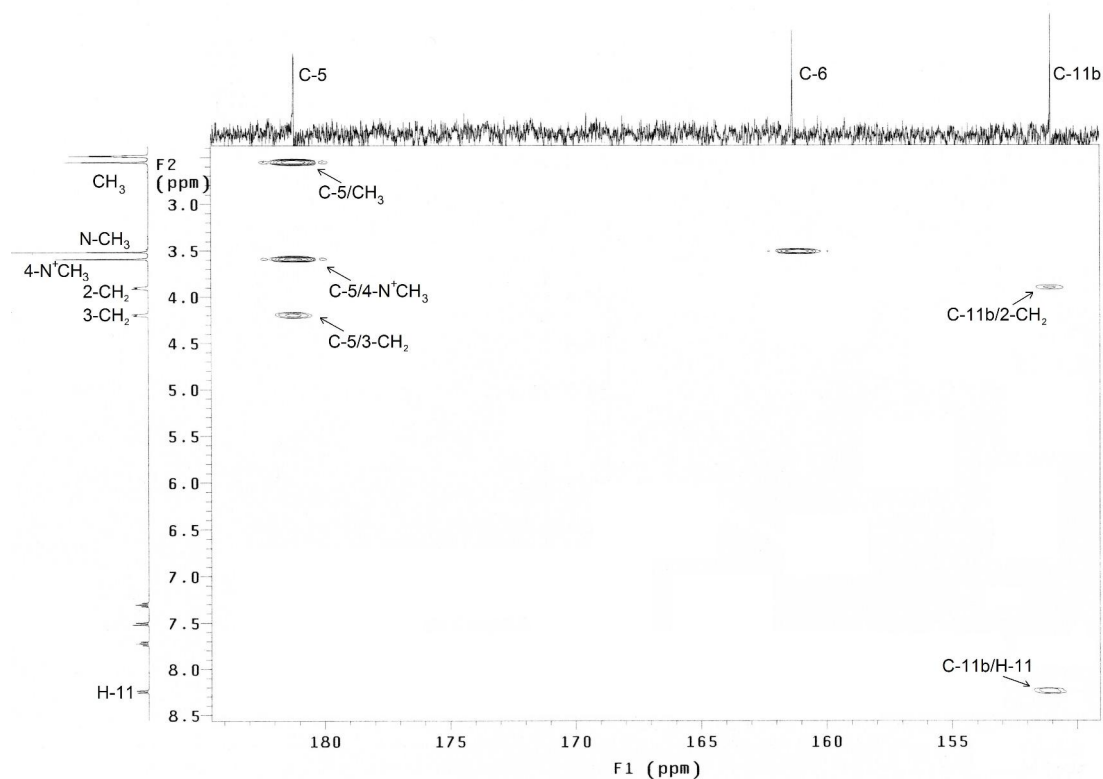
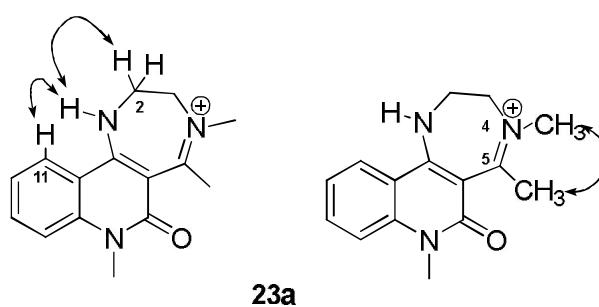


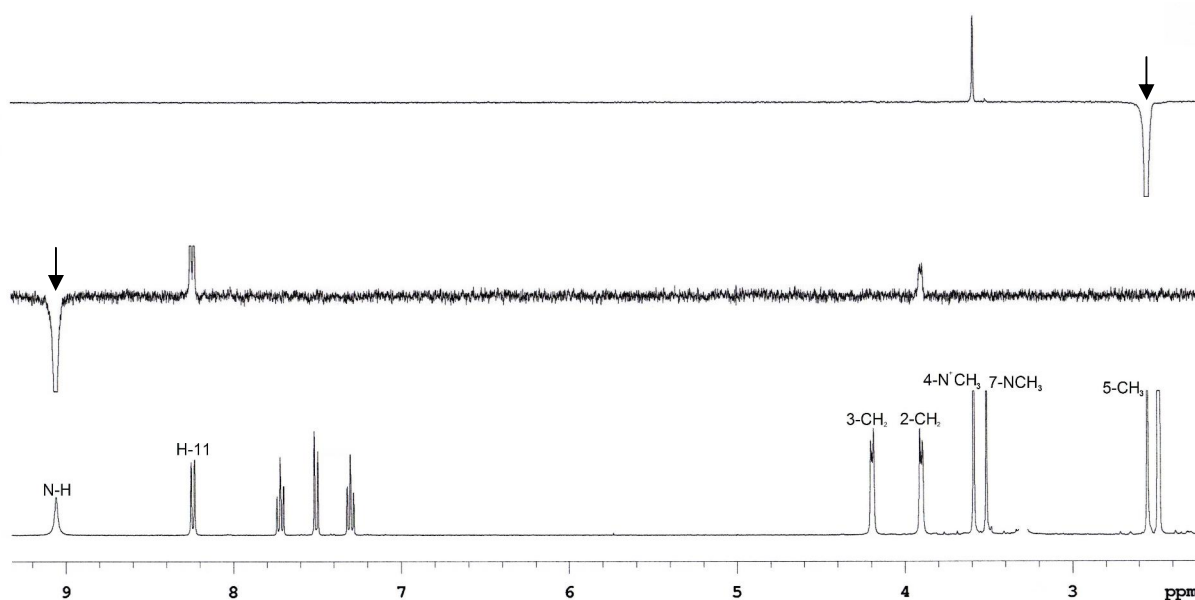
Figura 13. Spettro gHMBC di 23a

Anche i valori di chemical shift del carbonio sono in accordo con la struttura proposta: l'atomo in posizione 11b ha infatti chemical shift  $\delta$  150.8 ppm mentre il C-5 risuona a  $\delta$  181.0 ppm come atteso.

La determinazione strutturale è stata poi confermata da esperimenti NOESY-1D. L'irraggiamento del protone mobile NH, ben distinguibile a  $\delta$  9.06 ppm, ha effetto NOE esclusivamente sul protone H-11 e sul 2-CH<sub>2</sub>, mentre l'irraggiamento del CH<sub>3</sub> ha effetto esclusivamente sui protoni del 4- N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>.



**Figura 14.** Esperimenti NOESY-1D



**Figura 15.** Spettro NOESY-1D di **23a**

Si è successivamente passati allo studio degli spettri NMR relativi al prodotto secondario ottenuto dalla reazione.

Le correlazioni long range osservabili (gHMBC) portano all'attribuzione della struttura 1-*N*-metilsostituita **24a** al composto in esame: i protoni del CH<sub>3</sub> legato all'atomo di azoto correlano con lo stesso atomo di carbonio con cui correla il protone H-11. Inoltre l'irraggiamento del gruppo N-CH<sub>3</sub> ha effetto NOE sul protone H-11 e sui protoni del CH<sub>2</sub> in 2 confermando dunque la struttura ipotizzata:

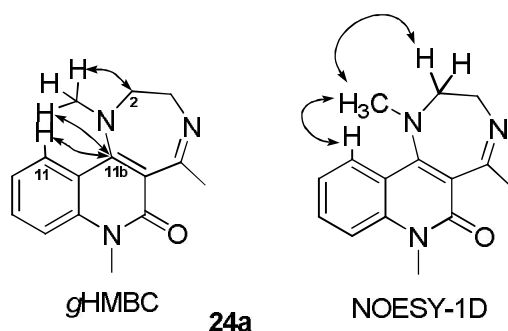
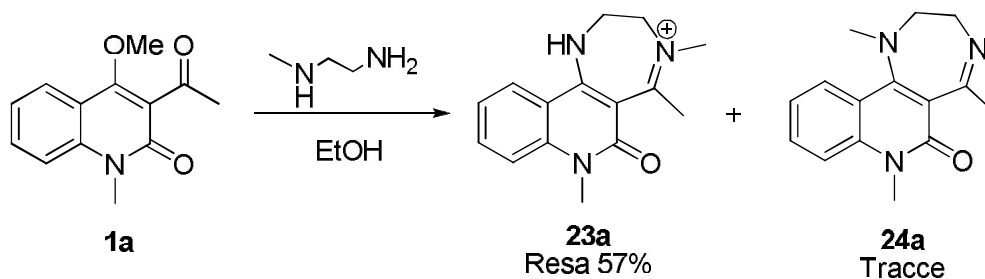


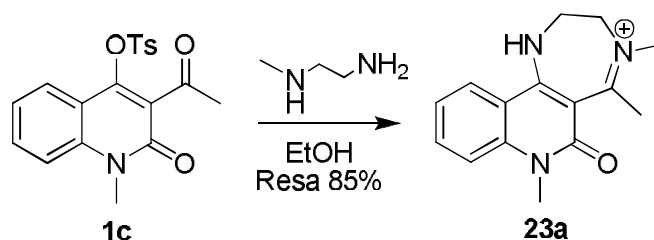
Figura 16. Correlazioni diagnostiche gHMBC e NOESY-1D

Si può quindi concludere affermando che la reazione del derivato acetilico **1a** con *N*-metiletilendiammina conduce alla formazione principalmente del derivato diazepinico 4-*N*-metilsostituito **23a**, e permette di ottenere, in tracce, il prodotto 1-*N*-metilsostituito **24a**:



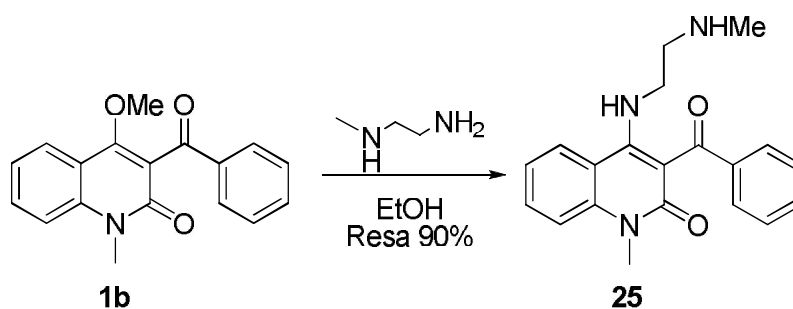
L'ottenimento del prodotto principale può essere spiegato ipotizzando una sostituzione nucleofila sull'atomo di carbonio recante il gruppo uscente da parte dell'atomo di azoto amminico primario e successiva ciclizzazione per attacco sul carbonile.

La reazione è stata effettuata anche sul tosilossi derivato **1c** e in questo caso si ottiene unicamente il prodotto **23a** con rese maggiori rispetto alla reazione precedente:



### 2.3.2 Reattività di derivati 3-benzoilchinolinonici

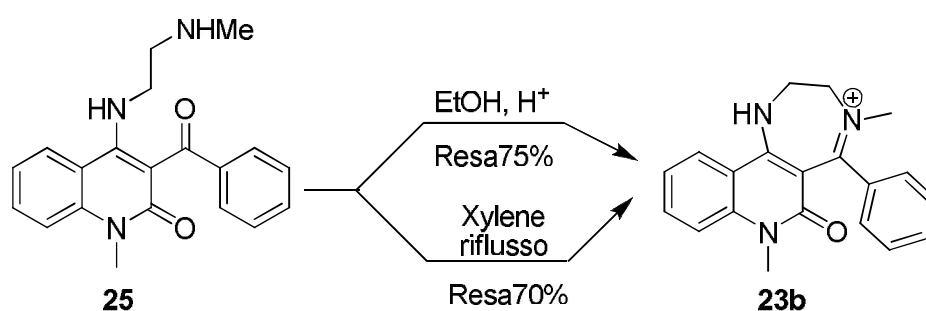
Con l'intento di verificare l'andamento della reazione precedente, nonché l'ipotesi meccanicistica effettuata, essa è stata condotta a partire dal 3-benzoil derivato **1b**; si giunge così all'isolamento del composto aperto **25** la cui struttura è facilmente determinabile mediante esperimenti NMR:



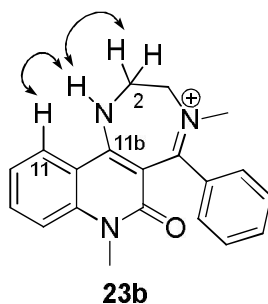
L'isolamento del composto **25** è di sostegno all'ipotesi che il cammino di reazione sia analogo a quello precedentemente dimostrato nel caso degli 1,2-dinucleofili: il primo stadio della reazione consiste nella sostituzione nucleofila da parte dell'atomo di azoto primario al C-4 recante un buon gruppo uscente (metossi o tosilossi).<sup>9</sup> Tale dato ci obbliga a dover formulare un meccanismo di reazione diverso per l'ottenimento in tracce del composto 1-*N*-metilsostituito **24a**, visto in precedenza. Una diversa ipotesi meccanicistica verrà proposta successivamente grazie ad altri dati di reattività.

In questo caso la reazione non è stata effettuata a partire dal tosilossi-derivato avendo già verificato come la reattività dei due precursori sia la stessa e poiché le rese risultano essere già ottime.

Si è quindi proceduto al tentativo di ciclizzazione del composto **25** che, posto in etanolo in condizioni acide o a riflusso in xylene, dà luogo alla formazione di un prodotto di natura salina avente una struttura analoga, **23b**, a quella del composto derivante dalla reazione di **1a** con *N*-metiletilendiammina (composto **23a**).



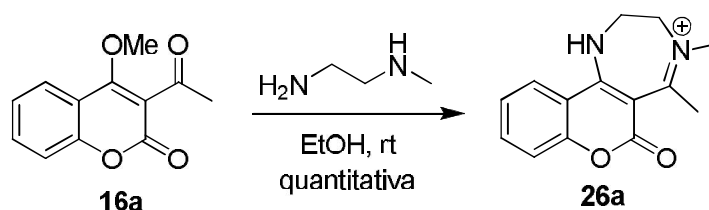
La determinazione strutturale è stata effettuata analogamente a quanto descritto per il derivato acetilico **23a** tramite esperimenti gHMBC in cui sono osservabili correlazioni diagnostiche degli atomi di carbonio in posizione 5 ( $\delta$  153.1 ppm) e 11-b ( $\delta$  177.8 ppm). Anche in questo caso a supporto della determinazione strutturale sono stati effettuati esperimenti NOESY-1D. L'irraggiamento selettivo del protone NH provoca effetto NOE sui protoni del CH<sub>2</sub> in posizione 2 e sul protone H-11.



**Figura 17.** Correlazioni diagnostiche NOESY-1D

### 2.3.3 Reattività di derivati 3-acetilcumarinici

Analogamente a quanto effettuato in precedenza, si è poi passati allo studio della reattività della 3-acetil-4-metossicumarina con *N*-metiletilendiammina. La reazione condotta in etanolo a temperatura ambiente conduce quantitativamente ed unicamente alla formazione del composto diazepinico 4-*N*-metilsostituito **26a** (analogo al composto **23a**):



La determinazione strutturale è stata raggiunta analogamente a quanto descritto per i derivati chinolinonici mediante esperimenti gHMBC che mostrano le correlazioni diagnostiche di seguito riportate:

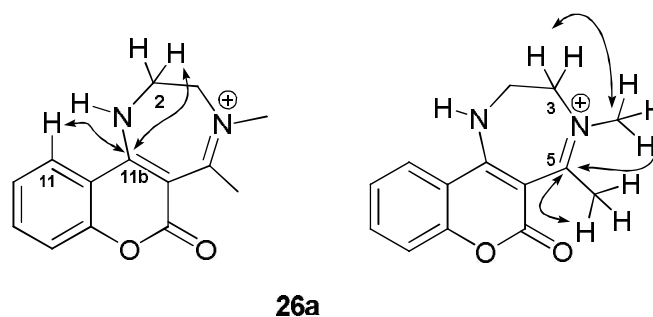


Figura 18. Correlazioni diagnostiche gHMBC in **26a**

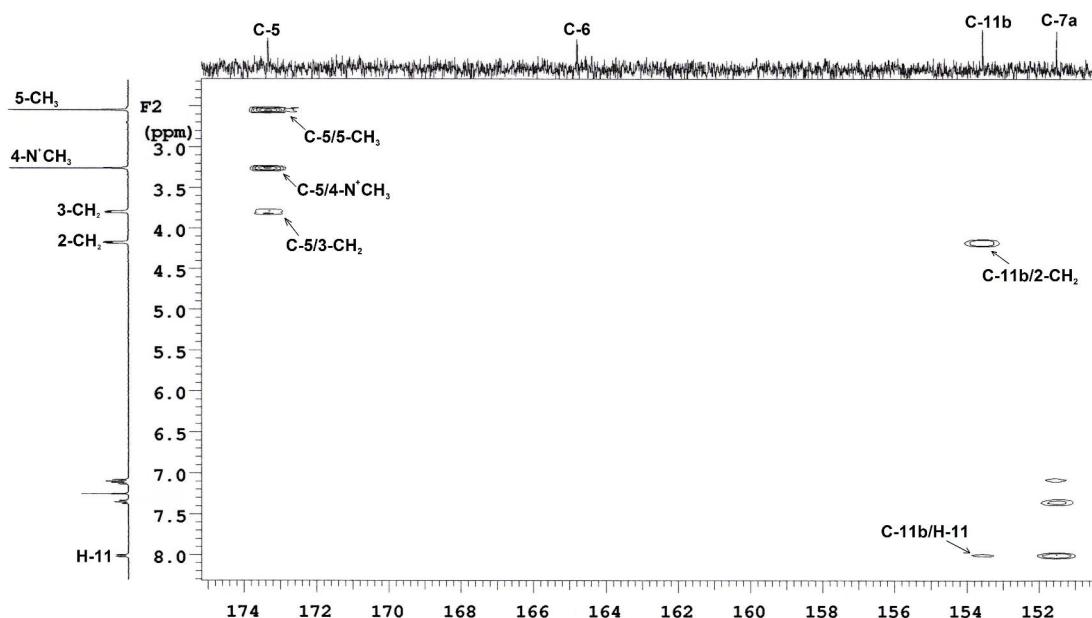
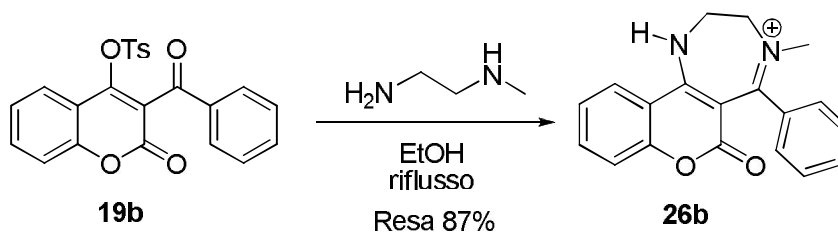


Figura 19. Esperimento gHMBC di 26a

### 2.3.4 Reattività di derivati 3-benzoilcumarinici

Per studiare la reattività del 3-benzoil derivato-cumarinico è stato impiegato il composto contenente il miglior gruppo uscente, ovvero il tosilossi, visti i problemi riscontrati nello studio della reattività del metossi-derivato con l'1,2-diamminoetano. La reazione è stata quindi condotta a partire dal composto **19b** con *N*-metiletilendiammina; essa dà luogo alla formazione del composto salino 4-*N*-metilsostituito con buone rese:

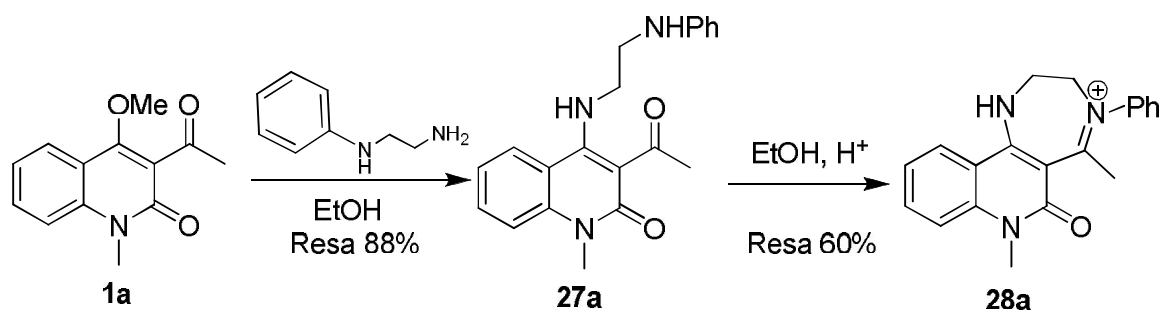


La determinazione strutturale è stata effettuata in modo analogo a quanto descritto per il prodotto **26a**.

## 2.4 Reattività con *N*-(2-amminoetil)anilina

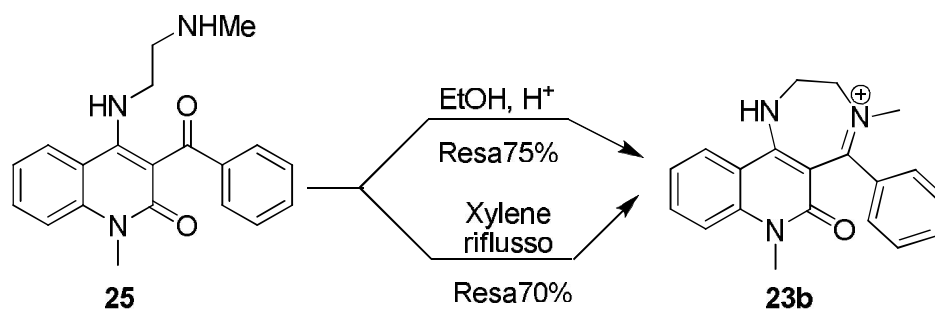
### 2.4.1 Reattività di derivati 3-acetilchinolinonici

Proseguendo lo studio iniziato, siamo passati alle indagini circa la reattività del composto **1a** con *N*-(2-amminoetil)anilina (*N*-feniletildiammina). In questo caso la reazione permette di isolare il composto **27a** derivante dall'attacco del gruppo amminico primario sull'atomo di carbonio in posizione 4. Il trattamento di tale derivato in etanolo in condizioni acide conduce poi, mediante ciclizzazione, alla formazione del prodotto diazepinico 4-*N*-fenilsostituito **28a**:

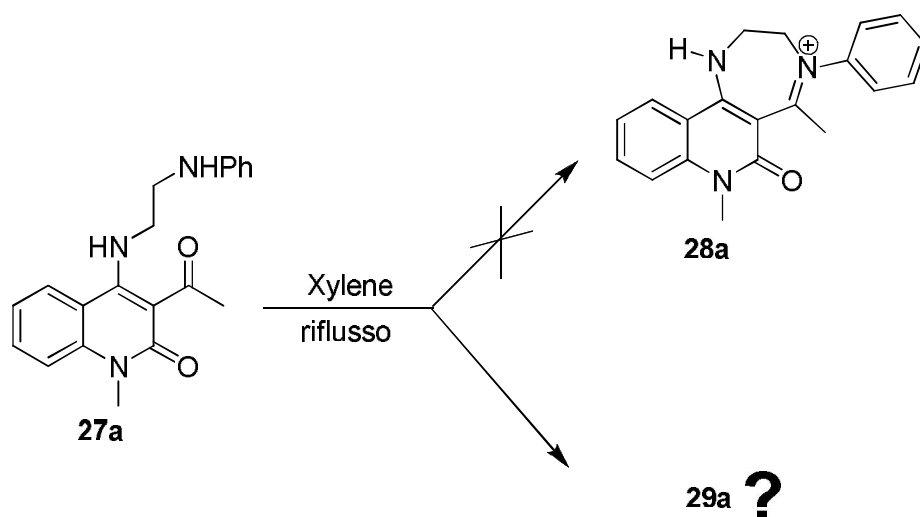


La determinazione strutturale è stata effettuata tramite esperimenti NMR bidimensionale come descritto per i composti visti in precedenza.

È interessante notare come il trattamento del composto **27a** in xylene a riflusso dia adesso luogo alla formazione di un prodotto diverso da **28a** contrariamente a quanto osservato nel caso della ciclizzazione del composto **25** ottenuto per reazione del benzoiderivato **1b** con *N*-metiletildiammina.



Si presenta quindi la problematica di determinare la reale struttura del prodotto formatosi:



In questo caso le correlazioni long range (esperimenti gHMBC) permettono solo di confermare la natura diazepinica del composto: l'atomo di carbonio quaternario in posizione 5 ( $\delta$  169.5 ppm) mostra correlazioni diagnostiche con i protoni del metile e del gruppo CH<sub>2</sub> in 3, mentre il C-11b ( $\delta$  148.2 ppm) correla con H-11 e con il gruppo CH<sub>2</sub> in 2. I valori di chemical shift di questi atomi sono in accordo con un composto di natura diazepinica (in analogia con **20a** e **21**); tali dati non consentono però la distinzione tra i due possibili isomeri **28a** e **29a**:

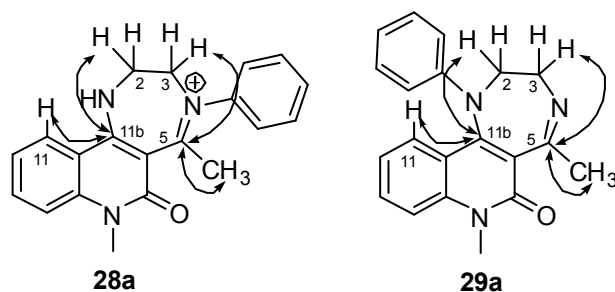


Figura 20. Correlazioni gHMBC

L'attribuzione della struttura **29a** al composto in esame è però resa possibile da esperimenti NOESY-1D: irraggiando infatti i protoni in posizione *orto* del fenile si osserva effetto NOE oltre che sui protoni del gruppo CH<sub>2</sub> in 2 anche sul pro-

tone H-11, a differenza dell'effetto NOE osservato negli esperimenti sul regioisomero **28a**:

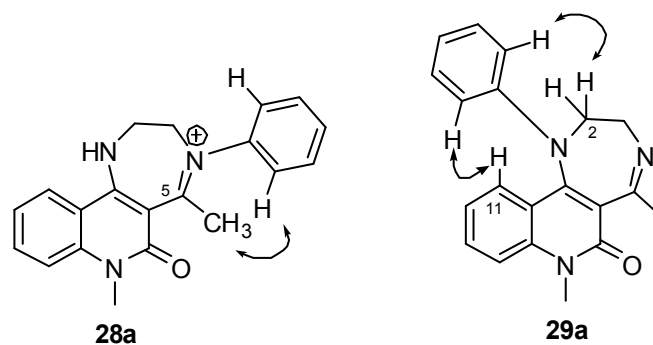


Figura 21. Correlazioni diagnostiche NOESY-1D

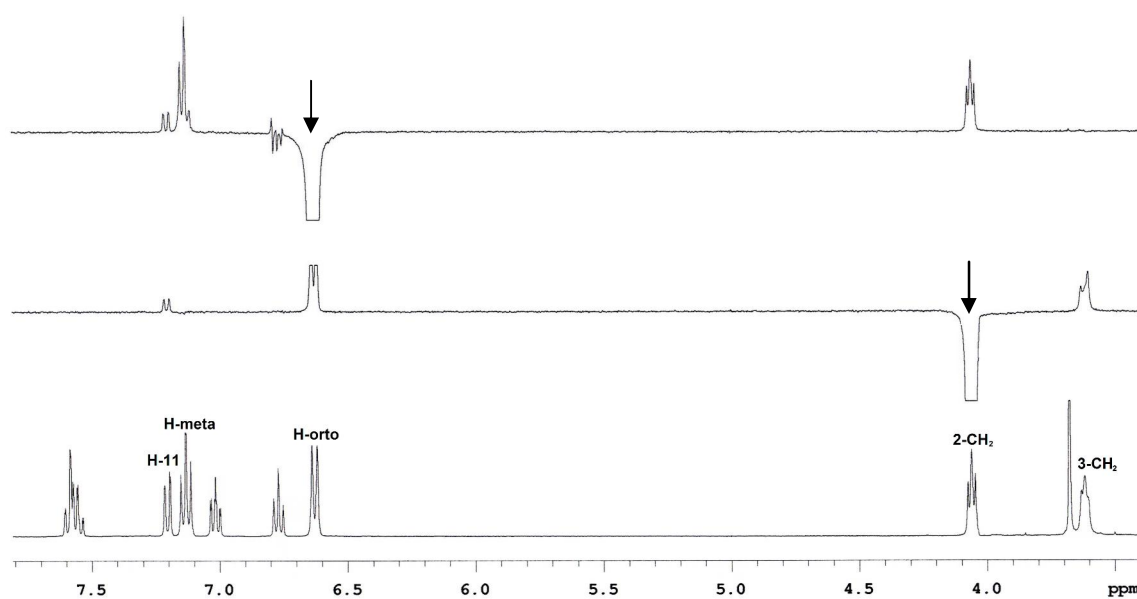


Figura 22. Esperimento NOESY-1D su **29a**

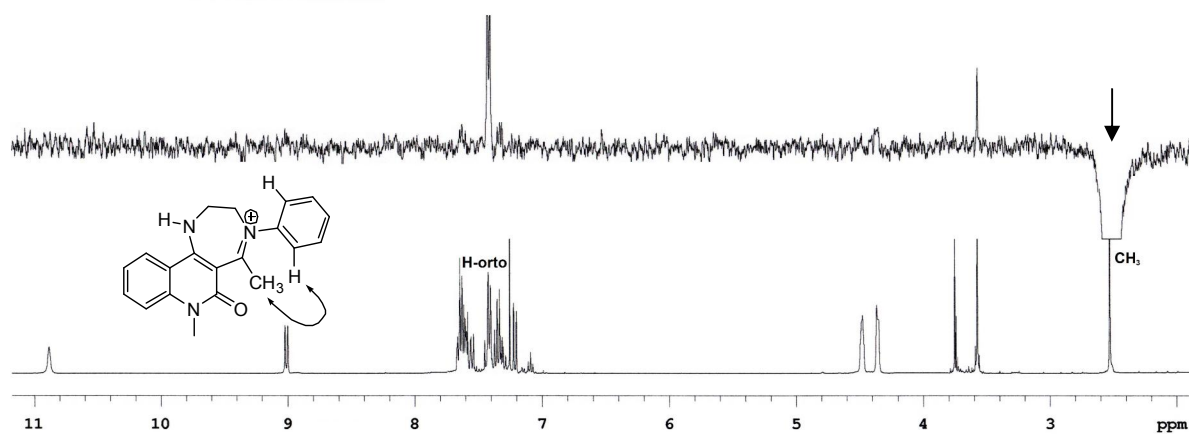
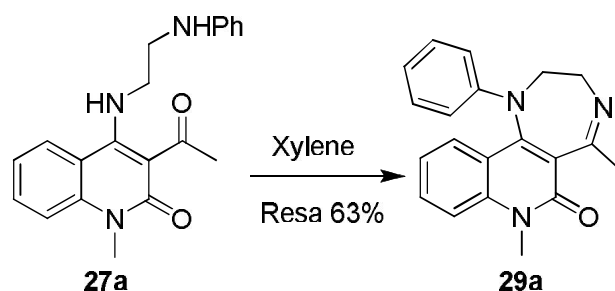


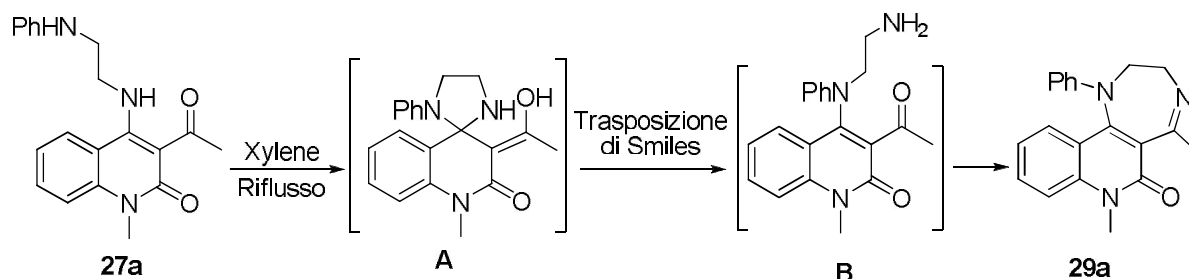
Figura 23. Esperimento NOESY-1D su **28a**

Consegue quindi come dal trattamento a riflusso in xylene di **27a** sia possibile ottenere il composto diazepinico 1-*N*-fenilsostituito **29a**:

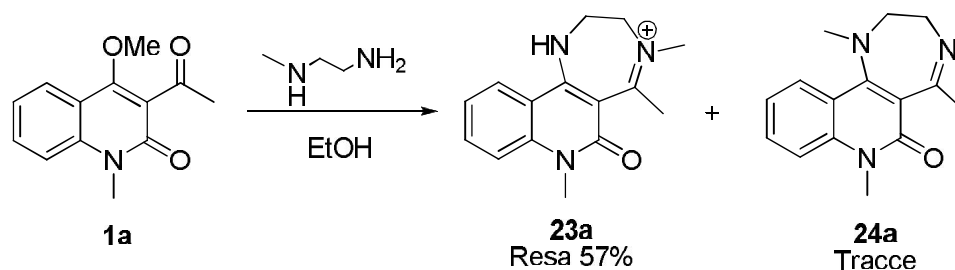


L'ottenimento di questo composto necessita di una interpretazione meccanicistica, non apparendo immediata la razionalizzazione della sua formazione.

Il meccanismo di reazione che si propone presuppone la formazione di un intermedio del tipo spiroimidazolidinico **A**, che, tramite trasposizione di Smiles, porta alla formazione del composto diazepinico per successiva ciclizzazione dell'intermedio **B** (nota <sup>2</sup>):



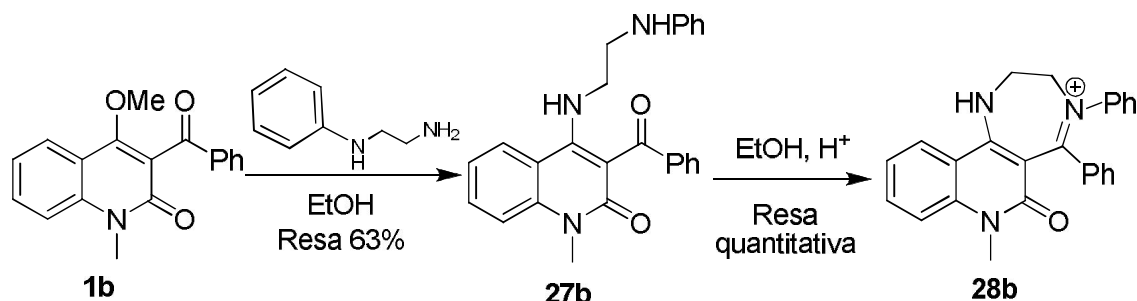
Tale meccanismo giustifica anche la precedentemente riportata formazione in tracce del derivato 1-metilsostituito **24a** ottenuto per reazione dell'acetil derivato **1a** con 2(metilammino)metilamina:



<sup>2</sup> Non è stato possibile isolare gli intermedi **A** e **B**.

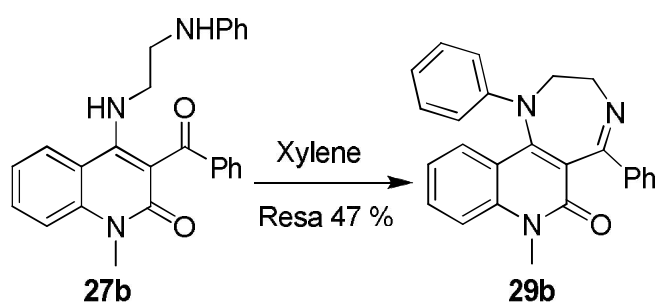
## 2.4.2 Reattività di derivati 3-benzoilchinolinonici

In modo analogo, la reazione del 3-benzoil derivato **1b** porta alla formazione di **27b**; il successivo trattamento di quest'ultimo in etanolo in condizioni acide dà luogo al 'normale' prodotto diazepinico 4-*N*-fenilsostituito **28b** con resa quantitativa:



La determinazione strutturale è stata effettuata sempre tramite esperimenti NMR come descritto in precedenza.

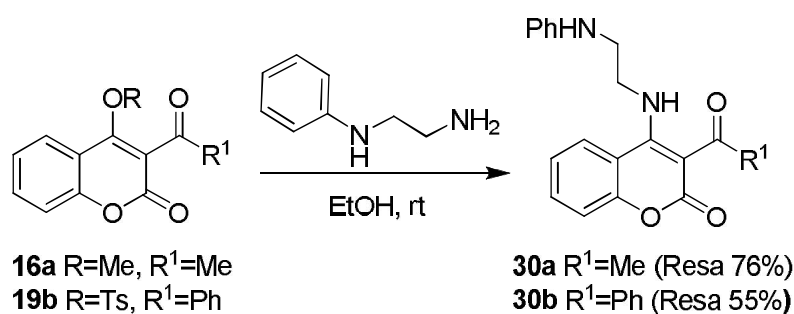
Anche in questo caso si osserva come il trattamento del composto **27b** in xylene a refluxo dia luogo alla formazione di un prodotto diverso da **28b** e che, dalle consuete indagini spettroscopiche, è risultato essere l'isomero 1-*N*-fenilsostituito **29b**:



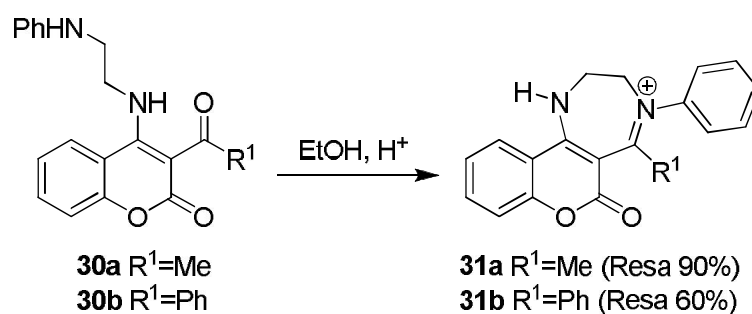
Esperimenti gHMBC e NOESY-1D hanno permesso di determinare la struttura in modo analogo a quanto descritto nel precedente paragrafo.

### 2.4.3 Reattività di derivati 3-acetil(benzoil)cumarinici

Siamo quindi passati ad esaminare la reattività dei derivati cumarinici: le reazioni dei composti **16a** e **19b** con *N*-feniletildiammina conducono anch'esse alla formazione di composti aciclici, **30a,b**, derivanti dall'attacco nucleofilo del gruppo amminico primario sull'atomo di carbonio in posizione 4:



Il trattamento a caldo in condizioni acide dei prodotti isolati dà luogo alla formazione degli attesi composti salini 4-*N*-fenilsostituiti **31a,b**:

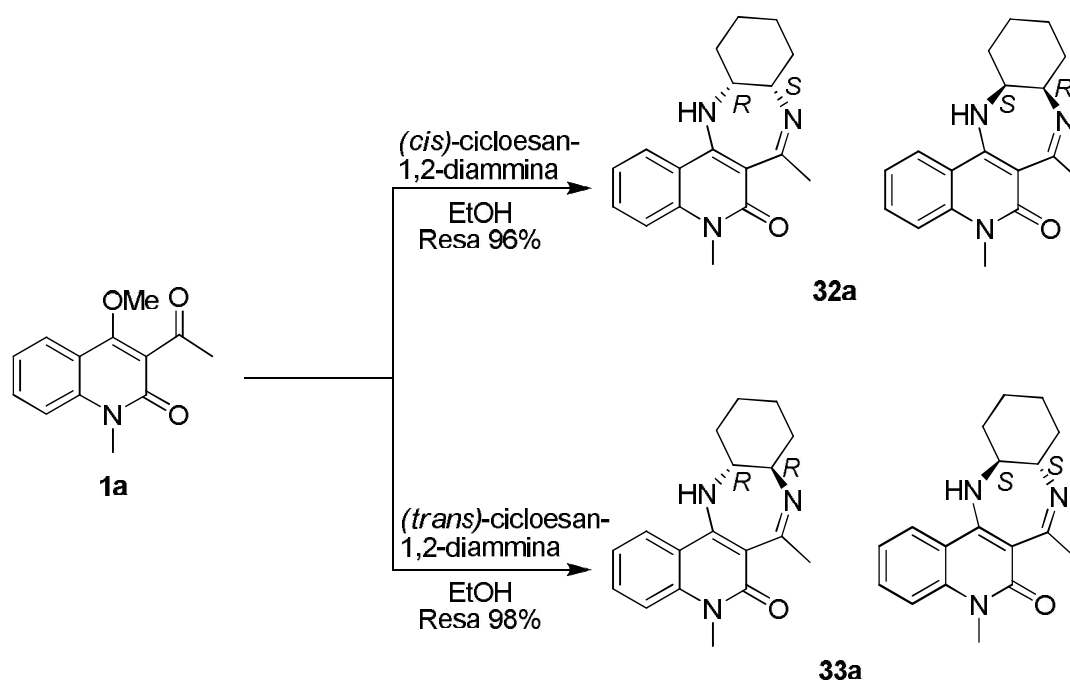


In questo caso il trattamento dei composti **30** in xylene a caldo, anche per lunghi tempi di reazione, non dà luogo alla formazione di prodotti di ciclizzazione.

## 2.5 Reattività con 1,2-cicloesandiammine

### 2.5.1 Reattività di derivati 3-acetilchinolinonici

Successivamente siamo passati all'impiego di 1,2-diammine cicliche in modo da poter ottenere sistemi tetraciclici contenenti il nucleo diazepinico. In questo caso sono stati impiegati gli isomeri *cis* e *trans* della 1,2-cicloesandiammina. In entrambi i casi si ottiene, con ottime rese, la miscela racemica dei composti **32a** e **33a**:



La determinazione delle strutture è stata effettuata ancora una volta mediante esperimenti gHMBC e H2BC.

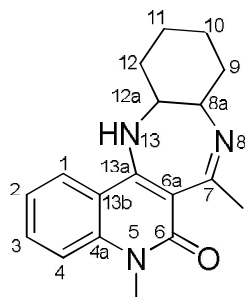


Figura 24. Numerazione nei sistemi tetra ciclici

Dato il meccanismo di reazione, la stereochimica dei prodotti di partenza è mantenuta nei prodotti finali. Si deve notare come gli spettri  $^1\text{H-NMR}$  dei singoli racemi appaiano ben diversi:

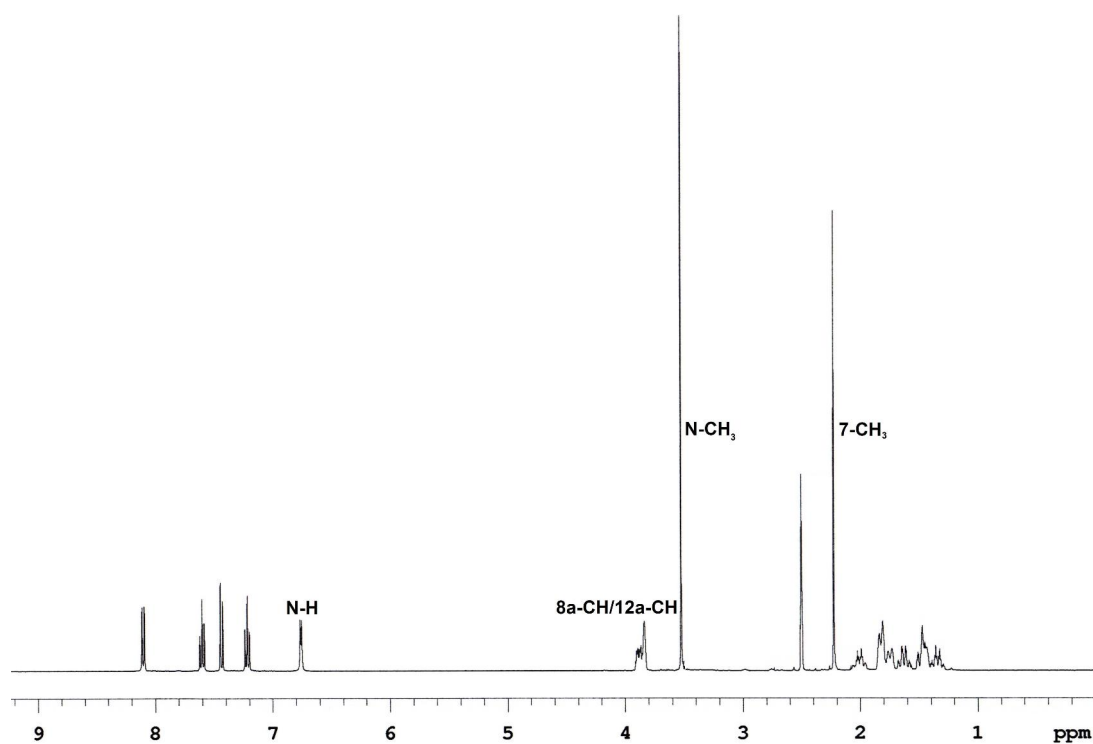


Figura 24. Spettro  $^1\text{H-NMR}$  di **32a** (DMSO)

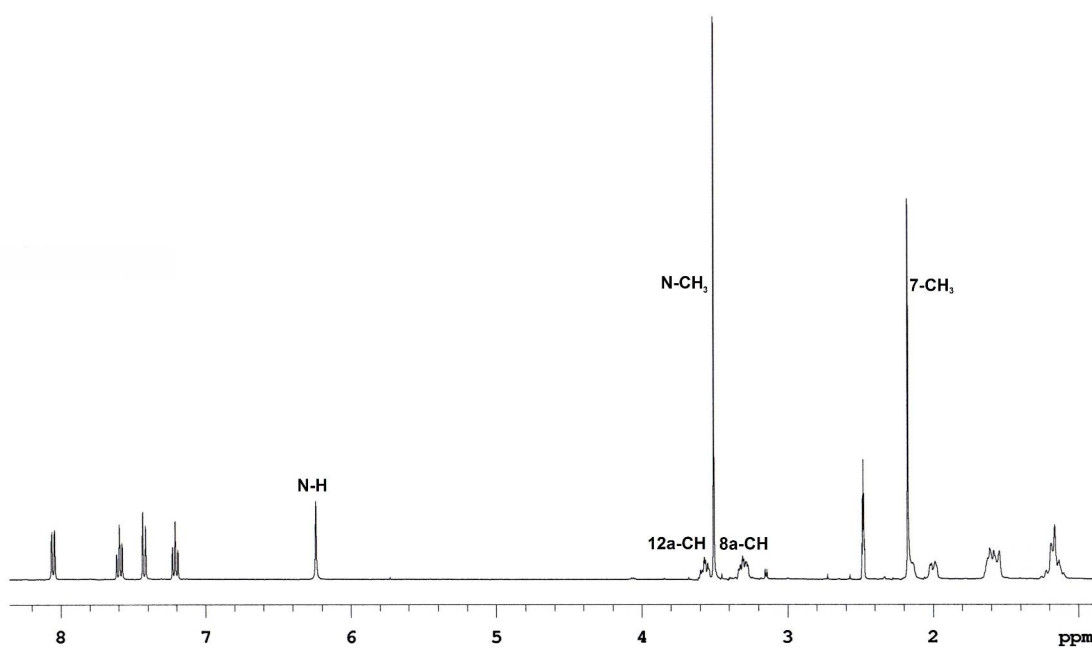


Figura 25. Spettro  $^1\text{H-NMR}$  di **33a** (DMSO)

Nel caso del derivato **33a** i segnali dei protoni CH nelle posizioni 8a e 12a risultano differenziati poiché i cammini di accoppiamento dei due CH nelle cicloesandiammine diastereoisomere (e dunque anche nei prodotti) sono ben diversi. Infatti mentre l'isomero *trans* porta i due sostituenti in posizione equatoriale o assiale, decisamente sfavorita (99:1), (esiste quindi una coppia di enantiomeri), nell'altro, *cis*, i sostituenti occupano una posizione assiale ed una equatoriale originando due conformazioni a sedia equienergetiche in rapido equilibrio (esiste quindi come miscela racemica di due enantiomeri conformazionali non facilmente risolvibili). Da tutto ciò consegue comunque come i sistemi di spin e le costanti di accoppiamento tra i protoni adiacenti siano diverse nei due casi portando all'ottenimento di segnali a diverso chemical shift e diversamente strutturati:

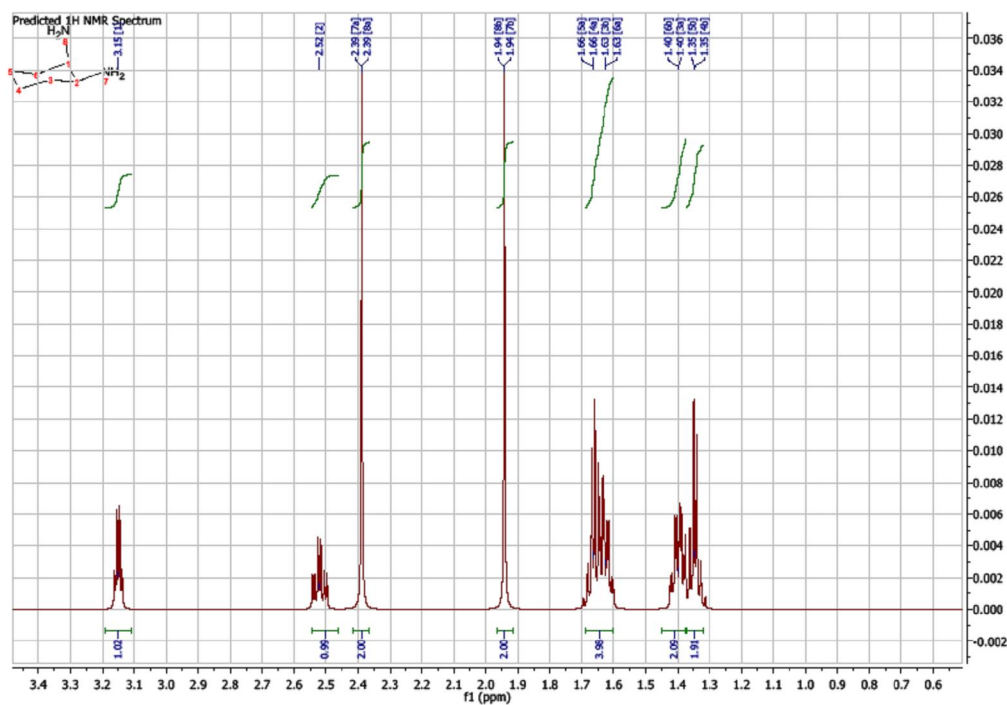


Figura 26. Spettro simulato della *cis*-1,2-cicloesandiammina

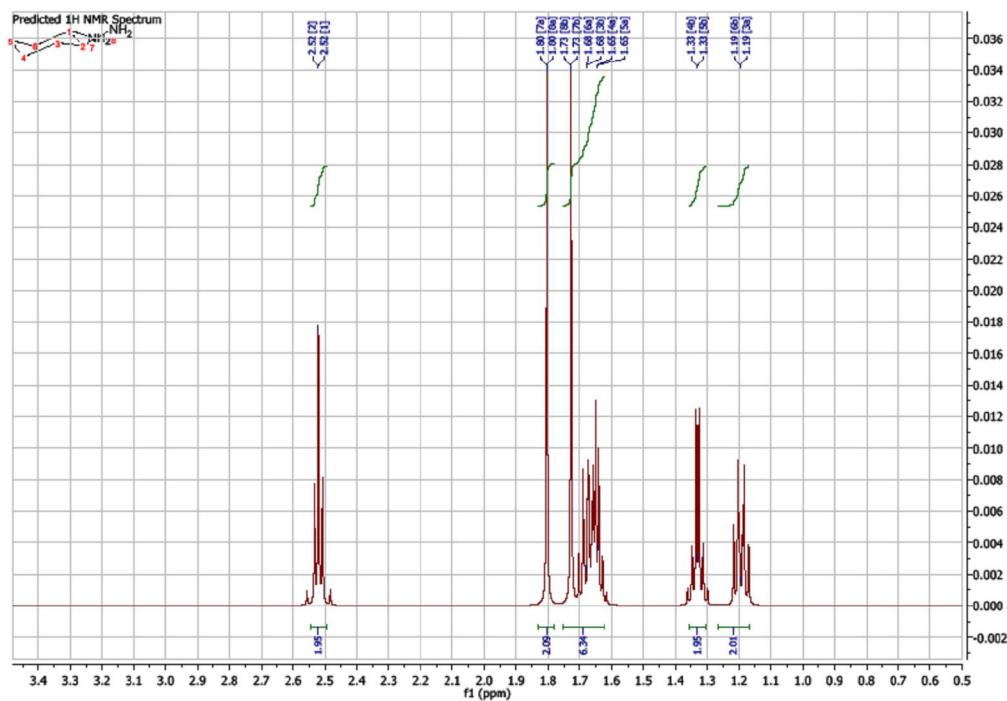
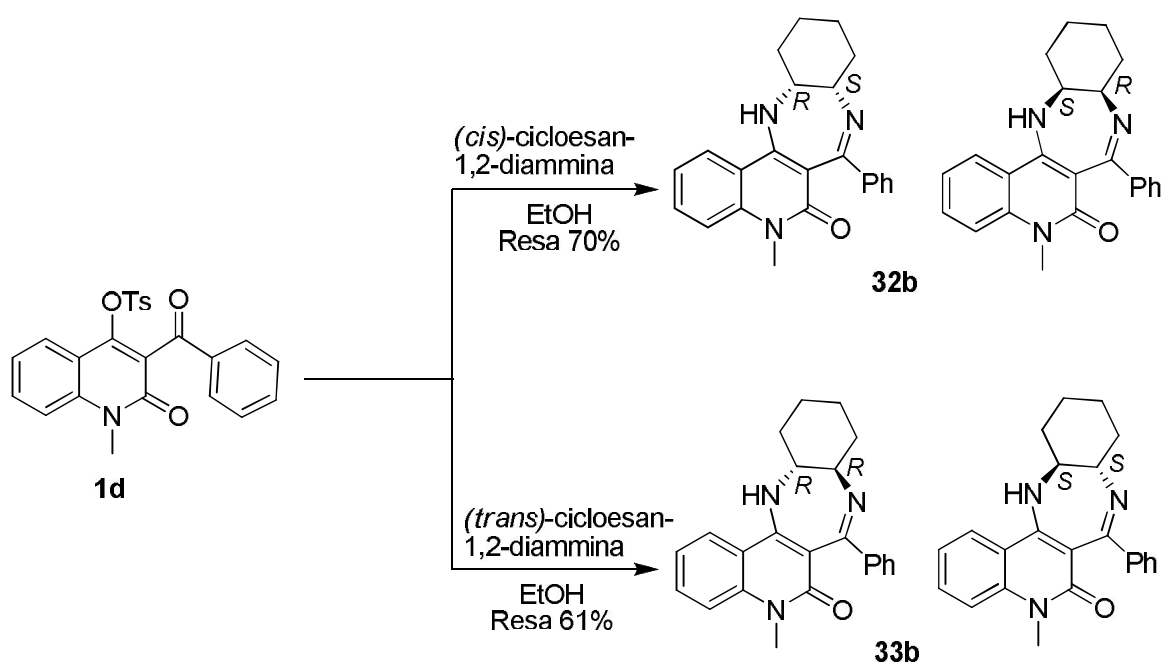


Figura 27. Spettro simulato della *trans*-1,2-cicloesandiammina

### 2.5.2 Reattività di derivati 3-benzoilchinolinonici

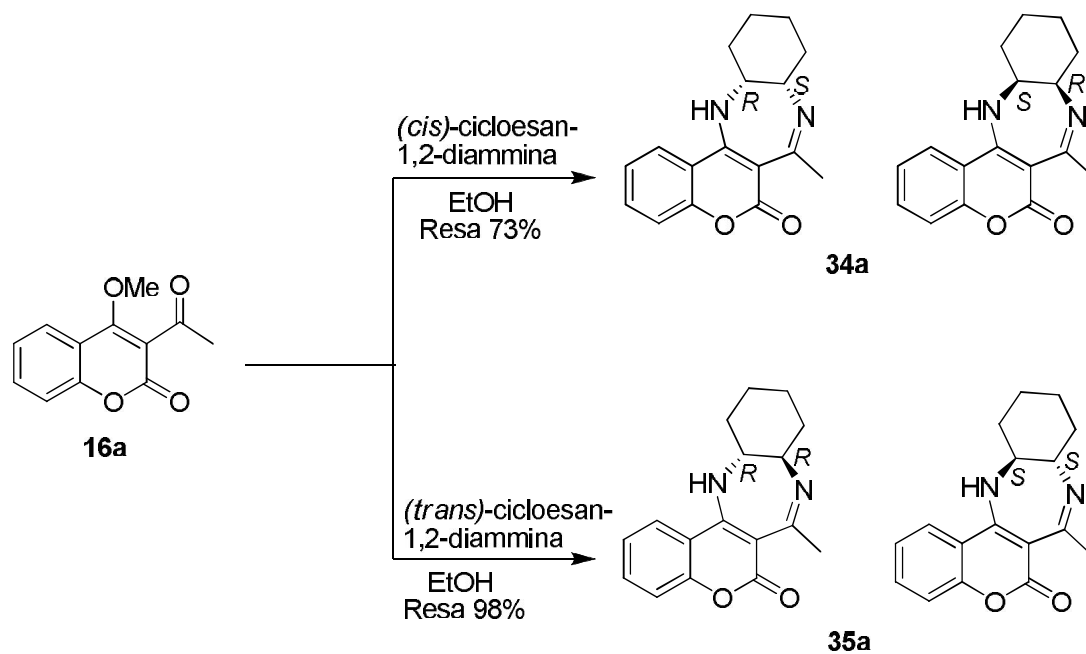
Nel caso in cui la reazione venga effettuata a partire dal metossiderivato **1b** con diammine cicliche non si ha la formazione di alcun prodotto. Si è dunque passati all'impiego del tosilossi-derivato **1d**. In questo caso la reazione conduce alle miscele racemiche attese **32b** e **33b** con buone rese:



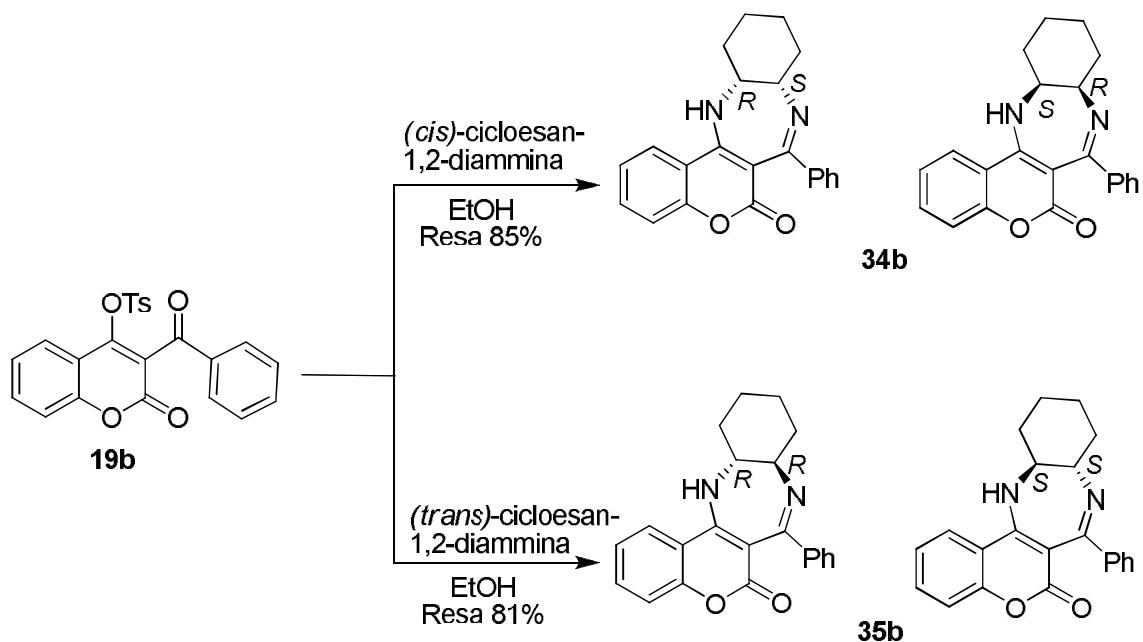
La determinazione strutturale è stata effettuata tramite esperimenti gHSQC, gHMBC e H2BC.

### 2.5.3 Reattività di derivati 3-acetil(benzoil)cumarinici

La reattività dei derivati 3-acilcumarinici risulta analoga a quanto riportato fino ad adesso nei confronti delle diammine esaminate. Nel caso del derivato acetilico la reazione viene effettuata a partire dal metossiderivato **16a** e porta all'ottenimento dei prodotti attesi con buone rese.



Nel caso del benzoil-derivato viene impiegato il precursore **19b** che ancora una volta conduce alla formazione dei prodotti attesi.

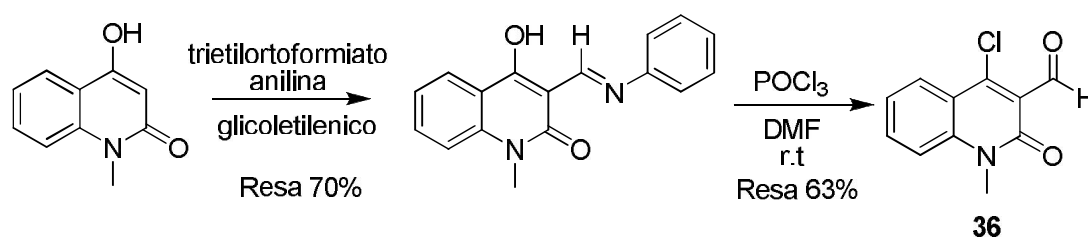


La struttura dei prodotti è stata determinata tramite spettroscopia NMR bidimensionale.

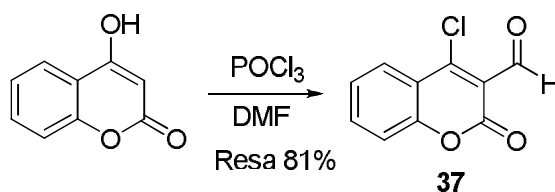
## 2.6 Reattività di derivati aldeidici chinolinonici e cumarinici

### 2.6.1 Sintesi dei precursori sintetici

Per ampliare la libreria dei composti diazepinici ottenibili lo studio è stato esteso alla reattività di derivati aldeidici chinolinonici e cumarinici. In questo caso sono stati impiegati quali precursori sintetici i 4-cloro-derivati di cui è nota la sintesi in letteratura.<sup>39,40</sup>



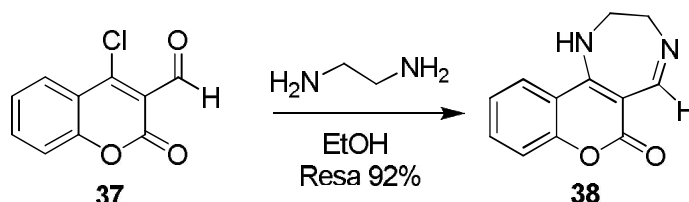
La 4-cloro aldeide (4-cloro-2-oxo-2*H*-cromene-3-carbaldeide) della cumarina è invece ottenibile per semplice trattamento della 4-idrossicumarina commerciale con  $\text{POCl}_3$  e DMF:



La ricerca è iniziata dallo studio della reattività del derivato cumarinico **37** poiché era già nota la sua reattività verso nucleofili all'azoto nella sintesi di sistemi triciclici.<sup>41</sup>

## 2.6.2 Reattività del derivato aldeidico della cumarina con 1,2-diamminoetano e analoghi

La reazione del derivato **37** con 1,2-diamminoetano è stata condotta a riflusso in etanolo e conduce con ottime rese alla formazione di un unico prodotto diazepinico non sostituito:



Ancora una volta la determinazione strutturale è stata effettuata grazie ad esperimenti bidimensionali gHMBC dove sono osservabili le correlazioni diagnostiche sottoriportate:

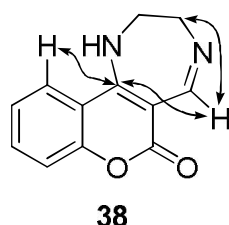
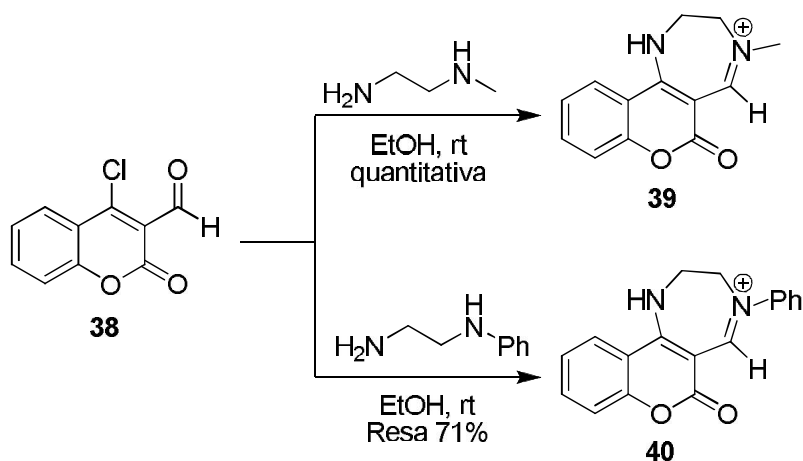


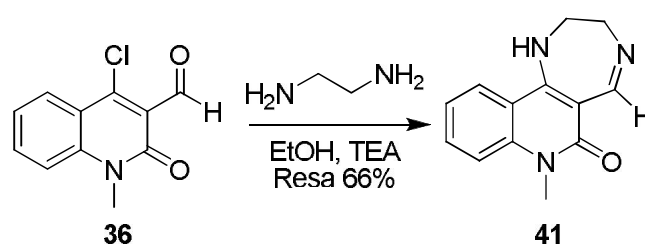
Figura 28. Correlazioni diagnostiche gHMBC

La reazione dello stesso precursore con *N*-metil o *N*-fenil-etilendiammina conduce anche in questo caso alla formazione dei derivati diazepinici 4-sostituiti con buone rese:



### 2.6.3 Reattività del derivato aldeidico della chinolina con 1,2-diamminoetano

La reattività del derivato aldeidico della chinolina (4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide) è stata studiata solo nei confronti dell'1,2-diamminoetano. La reazione porta all'ottenimento del prodotto diazepinico atteso solo se nell'ambiente di reazione viene aggiunta trietilammina (TEA):



Lo studio della reattività di **36** con 1,2-diammine *N*-sostituite ancora non è stato affrontato.

## 2.7 Studi preliminari di attività farmacologica

I composti sintetizzati in questo lavoro di tesi sono stati preparati con l'intento di verificare la loro possibile attività farmacologica; inizialmente sono state prese in esame alcune linee cellulari tumorali mentre successivamente verranno testati quali ligandi dei recettori delle benzodiazepine. Riportiamo quindi i primi dati dei test di citotossicità effettuati grazie alla collaborazione con ricercatori dell'Università di Padova.

Per valutare la vitalità cellulare sono state impiegate tre linee cellulari: HeLa (linee di carcinoma della cervice uterina), A-549 (linee di carcinoma polmonare) e Jurkat (linfoblasti T impiegati per lo studio della leucemia linfocitica).

Le cellule del carcinoma vengono coltivate nel terreno Dulbecco modificato (terreno DMEM), 10% di siero fetale bovino e antibiotici (mezzo DMEM completo). Le cellule sono mantenute a 37 °C in atmosfera di CO<sub>2</sub> al 5% umidificata e trasferite in un terreno fresco due volte a settimana.

Le cellule leucemiche, invece, sono coltivate in RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute medium) addizionato di 115 unità/ml di penicillina, 115 µg/ml di streptomina e 10% di siero fetale bovino (mezzo RPMI-1640 completo). Le cellule sono mantenute a 37 °C in un atmosfera al 5% di CO<sub>2</sub> umidificata e trasferite in un mezzo fresco tre volte a settimana.

Prima di effettuare gli esperimenti di vitalità cellulare, le varie linee vengono inoculate in piastre per culture cellulari contenenti 96-pozzetti. In ciascun pozzetto vengono introdotti 100 µl di mezzo completo contenente 5x10<sup>3</sup> cellule. Le piastre vengono poi incubate a 37 °C in un incubatore umidificato al 5% di CO<sub>2</sub> per 24 h. I composti in esame sono sciolti in DMSO e successivamente diluiti in terreno completo per il saggio di citotossicità. Dopo la rimozione del mezzo di coltura, 100 µl della soluzione di ciascun composto a diverse concentrazioni viene aggiunta ad ogni pozzetto e incubata a 37 °C per 72 ore. Dopo il periodo di incubazione la vitalità delle cellule è valutata tramite il test MTT [(3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5 difeniltetrazolio bromuro)]. In ciascun pozzetto delle pia-

stre vengono aggiunti 10 µl di MTT, 5 mg/ml in PBS (Phosphate Buffered Saline) e le piastre poste in incubatore per 3 o 4 h. MTT è un colorante giallo che può essere assorbito dalle cellule vitali e ridotto dalle deidrogenasi mitocondriali, producendo cristalli blu insolubili. Dopo l'incubazione, i cristalli sono solubilizzati con 100 µl di HCl 0.08 N in isopropanolo e l'assorbanza nei singoli pozzetti delle piastre viene misurata attraverso un lettore di micropiastre Victor<sup>3</sup>TM (Perkin-Elmer) a 570 nm. L'assorbanza di ogni campione è stata corretta dallo strumento che sottrae il valore del bianco, cioè pozzetti nei quali vi sono tutti i componenti del mezzo tranne le cellule.

L'assorbanza è proporzionale alla vitalità della cellula, così le cellule sopravvissute vengono calcolate secondo l'equazione:

$$\% \text{ cellule sopravvissute} = (A_{100\%} - A_{\text{campione}}) / A_{100\%}$$

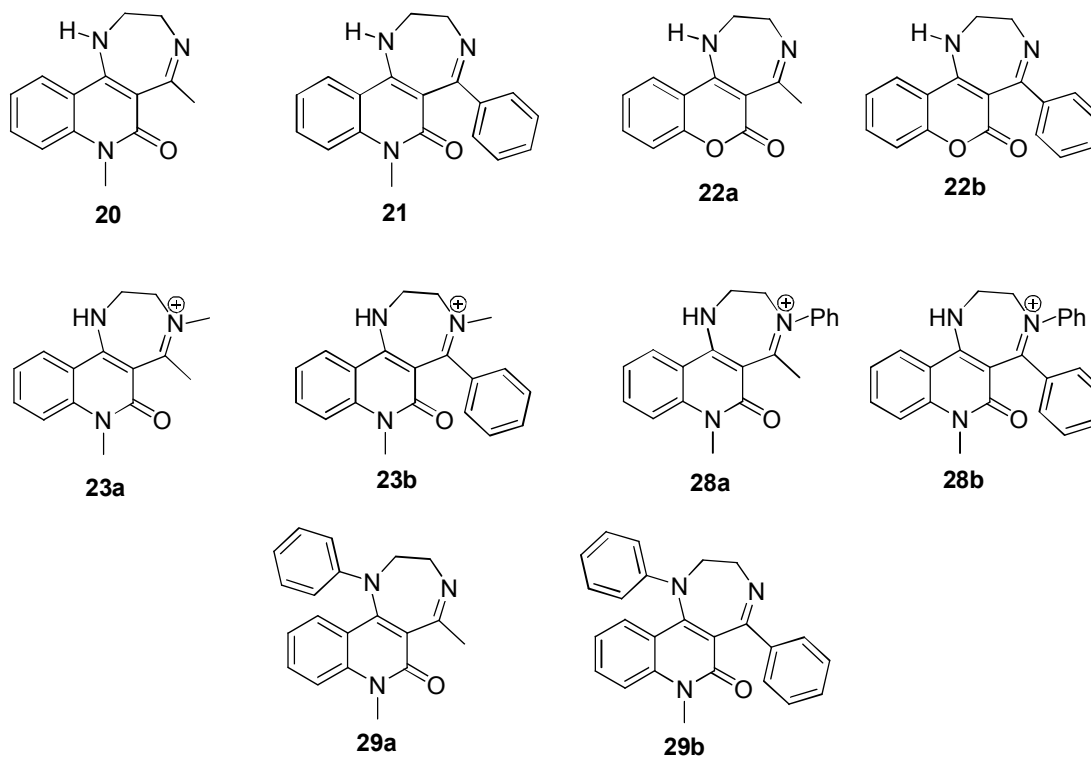
Dove:

$A_{100\%}$  = assorbanza delle cellule non trattate col farmaco che rappresentano il 100% di sopravvivenza.

$A_{\text{campione}}$  = assorbanza dei vari campioni in cui le cellule sono state a contatto con il farmaco.

Per ciascuna linea cellulare e per ciascun composto è stato calcolato il  $GI_{50}$ , ovvero la concentrazione che induce il 50% di inibizione della crescita cellulare delle cellule trattate, mediante il software SigmaPlot<sup>®</sup>. Ciascun esperimento è stato ripetuto almeno tre volte.

I primi studi di attività sono stati effettuati sulle linee cellulari HeLa e A549 sulle seguenti molecole diazepiniche le cui sintesi sono state discusse in questo capitolo:



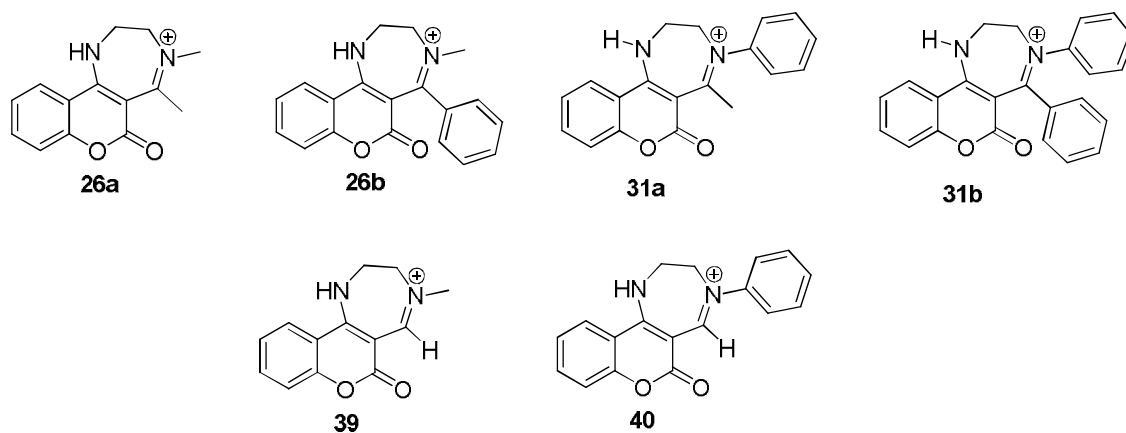
Di seguito riportiamo i valori di  $GI_{50}$  ottenuti:

**Tabella 1.** Valori di  $GI_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) ottenuti per i composti diazepinici verso le linee cellulari HeLa e A549.

Composti	$GI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	
	HeLa	A549
20	56.2 $\pm$ 3.6	>100
21	57.7 $\pm$ 3.1	>100
22a	77.3 $\pm$ 6.5	>100
22b	52.6 $\pm$ 5.4	>100
23a	>100	>100
23b	96.3 $\pm$ 3.7	>100
28a	25.7 $\pm$ 3.8	66.2 $\pm$ 11.8
28b	92.0 $\pm$ 6.1	>100
29a	65.6 $\pm$ 7.5	85.2 $\pm$ 9.6
29b	65.3 $\pm$ 5.6	95.3 $\pm$ 9.8

Come si osserva dai dati riportati, i vari composti non risultano molto attivi verso queste linee cellulari, in particolare sono più attivi nei confronti della linea HeLa rispetto alla A549. La molecola più attiva è la **28a**.

Ulteriori molecole sono invece state testate sulle linee cellulari HeLa e Jurkat:



Di seguito riportiamo i valori di  $GI_{50}$  ottenuti:

**Tabella 2.** Valori di  $GI_{50}$  ( $\mu M$ ) ottenuti per i composti diazepinici verso le linee cellulari HeLa e Jurkat.

Composti	$GI_{50}$ ( $\mu M$ )	
	HeLa	Jurkat
<b>26a</b>	>100	80.3±11.2
<b>26b</b>	>100	>100
<b>31a</b>	>100	>100
<b>31b</b>	56.3±2.7	28.8±8.5
<b>39</b>	>100	>100
<b>40</b>	>100	80.0±7.4

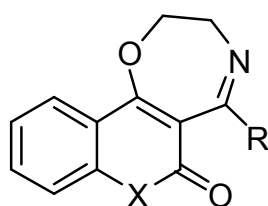
Anche in questi test le molecole non risultano particolarmente attive e in questo caso sono, per alcuni composti, più efficaci verso la linea Jurkat rispetto alla HeLa.

Si può però notare come tutti i composti in esame risultino non citotossici, se non ad alte concentrazioni e ciò costituisce un dato interessante che permette di ipotizzare una possibile applicazione farmacologica, con un ridotto rischio tossicologico, verso altri tipi di patologie.

### 3. Sintesi di derivati chinolinonici e cumarinici contenenti il nucleo 1,4-ossazepinico

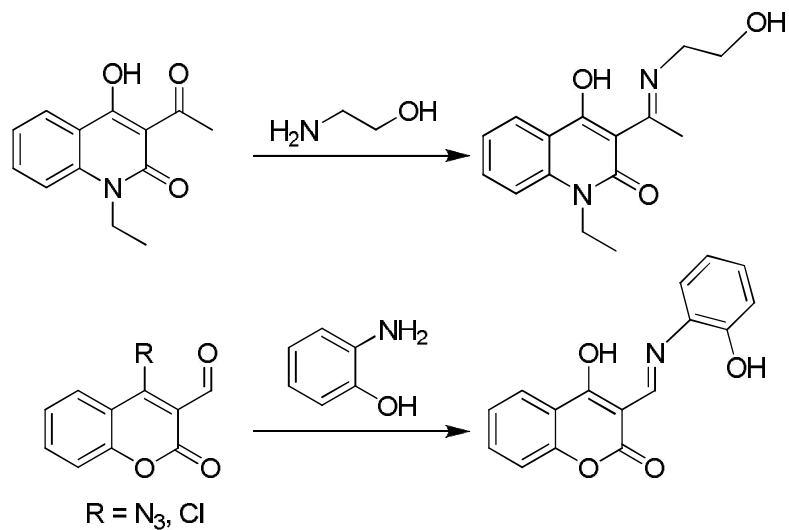
#### 3.1 Introduzione

Ottenuti i prodotti 1,4-diazepinici è parso interessante passare all'impiego di etanolamina e derivati similari con l'obiettivo di giungere a derivati 1,4-ossazepinici del tipo sotto riportato:



X = NMe, O

Anche in questo caso, in letteratura sono noti pochi studi inerenti l'infruttuoso tentativo di sintesi di sistemi ossazepinici fusi con nuclei chinolinonici o cumarinici.<sup>35,36</sup> In particolare sono state studiate le reazioni del 4-idrossi-3-acetilchinolinone con etanolamina<sup>35</sup> e di derivati aldeidici della cumarina con *orto*-amminofenolo<sup>36</sup> che, però, non hanno mai dato luogo a sistemi chinolinon- o cumarino-ossazepinici:

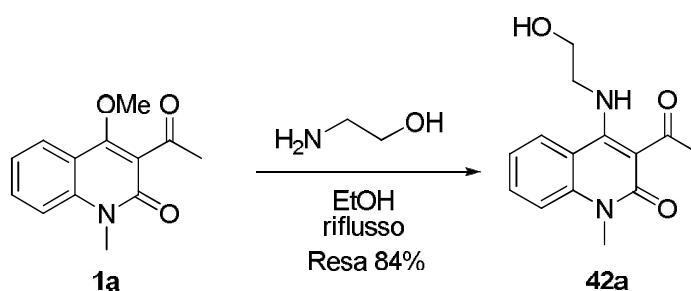


Ancora una volta abbiamo quindi impiegato, quali prodotti di partenza, derivati 3-acil chinolinonici o cumarinici contenenti un buon gruppo uscente (metossi o tosilossi) in analogia a quanto visto per le reazioni con 1,2-diamminoetano e derivati.

## 3.2 Reattività con etanolammina

### 3.2.1 Reattività di derivati 3-acetilchinolinonici

Abbiamo dapprima affrontato lo studio della reattività del 3-acetil-1-metil-4-metossichinolin-2(1*H*)-one (**1a**) con etanolammina. La reazione, effettuata in etanolo, conduce con buone rese alla formazione di un unico composto. In accordo con quanto visto sia per gli 1,2-dinucleofili che per l'1,2-diamminoetano e derivati, l'attacco nucleofilo avviene sull'atomo di carbonio in posizione 4; infatti nello spettro <sup>1</sup>H-NMR del prodotto di reazione non si osserva il segnale dei protoni del gruppo metossilico. Il prodotto risulta essere il composto aciclico **42a** come confermato dallo spettro <sup>13</sup>C in cui tra gli altri si osserva il segnale del carbonio carbonilico a  $\delta$  202.4 ppm.



Esperimenti gHMBC rivelano correlazioni diagnostiche che confermano l'attribuzione strutturale. Nello spettro riportato in Fig. 2 è possibile infatti osservare, ad esempio, la correlazione dei protoni del metile con l'atomo di carbonio carbonilico. Inoltre sia il protone H-5 che i protoni del gruppo CH<sub>2</sub> in alfa rispetto all'atomo di azoto correlano con lo stesso atomo di carbonio quaternario (C-4) che risulta avere chemical shift di tipo enamminico ( $\delta$  160.6 ppm) in accordo quindi con la struttura proposta:

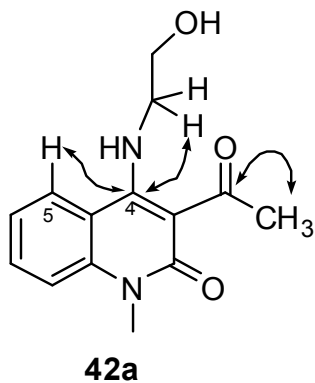


Figura 1. Correlazioni diagnostiche gHMBC

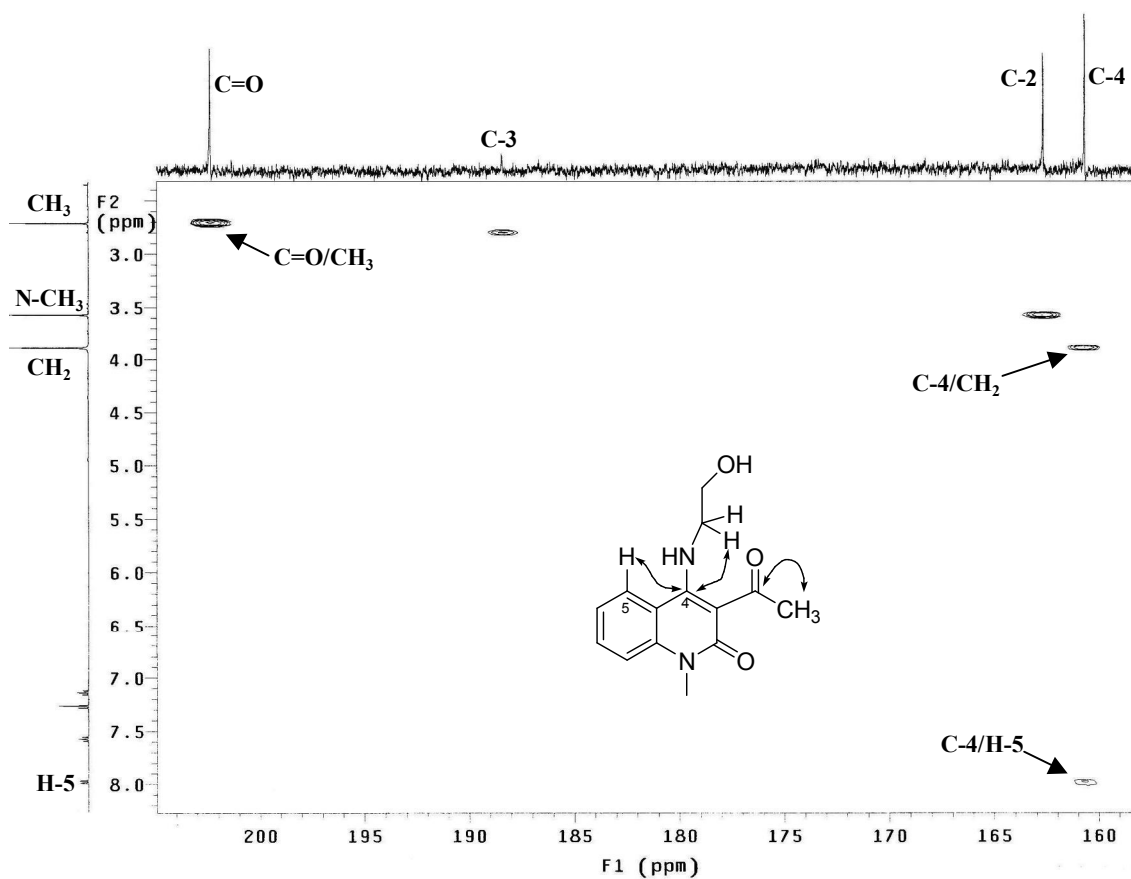
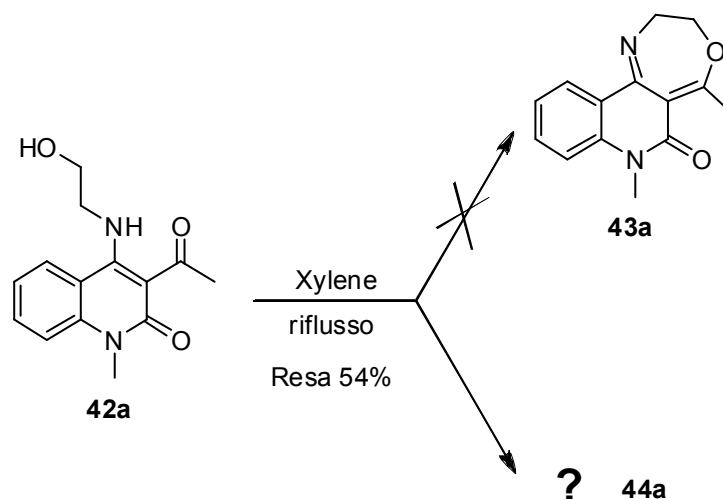


Figura 2. Spettro gHMBC di **42a**

Con l'intento di ottenere il prodotto ossazepinico desiderato, il composto **42a** è stato trattato a refluxo in xylene. Il prodotto atteso era il composto ciclico **43a**,

ma un'attenta analisi degli spettri NMR bidimensionali ne smentisce l'ottenimento.



A differenza di quanto osservato nel composto diazepinico, in questo caso i protoni dei gruppi metilenici appaiono ben differenziati e quindi attribuibili in base al loro chemical shift nello spettro  $^1\text{H-NMR}$  (Fig. 3): i protoni risonanti a frequenze maggiori ( $\delta$  4.80 ppm) sono ragionevolmente assegnati al gruppo  $\text{CH}_2$  legato all'atomo di ossigeno, mentre quelli a frequenze inferiori ( $\delta$  3.88 ppm) sono attribuibili al gruppo  $\text{N-CH}_2$ .

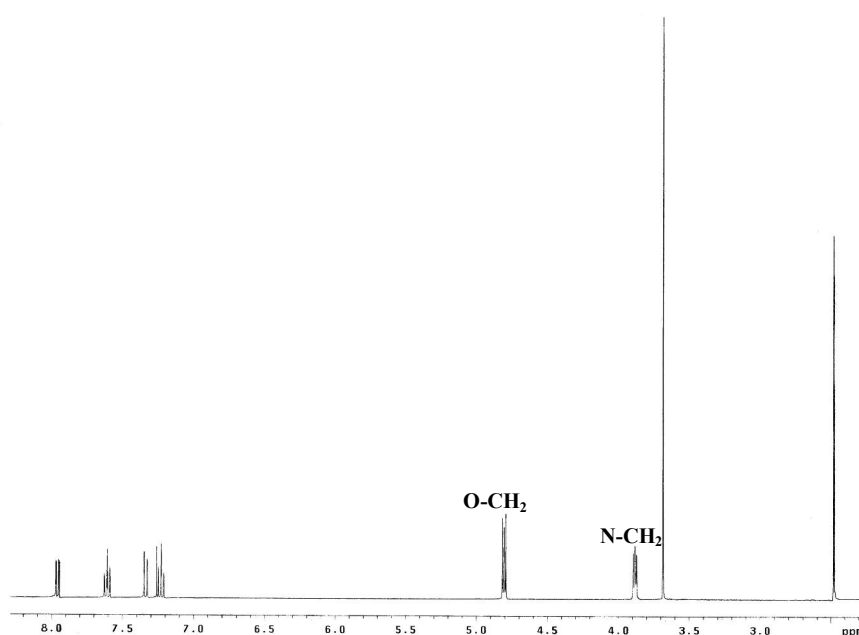


Figura 3. Spettro  $^1\text{H-NMR}$  di **44a**

Tale attribuzione è diagnostica per la successiva individuazione delle risonanze degli atomi di carbonio direttamente legati a tali protoni mediante l'esperimento gHSQC ( $\delta$  O-CH<sub>2</sub> 79.4 ppm,  $\delta$  N-CH<sub>2</sub> 50.4 ppm).

L'analisi delle correlazioni long range tramite esperimenti gHMBC, ottimizzati per valori diversi della  $^nJ$  ( $n = 2, 3$ ), permette di escludere la struttura attesa **43a** poiché l'atomo di carbonio in posizione 11b (facilmente individuabile grazie alla sua connettività con H-11) non correla con il gruppo N-CH<sub>2</sub>. Si presenta quindi la problematica di determinare la reale struttura del prodotto isolato.

Si deve notare come lo stesso C-11b correla però con il gruppo CH<sub>2</sub> legato all'atomo di ossigeno e, allo stesso tempo, l'atomo di carbonio in posizione 5 (facilmente individuabile grazie alla correlazione con i protoni del metile a  $\delta$  2.48 ppm) mostri cross-correlation con i protoni del gruppo N-CH<sub>2</sub>. Tali osservazioni portano ad attribuire la struttura **44a** al prodotto ciclico in esame.

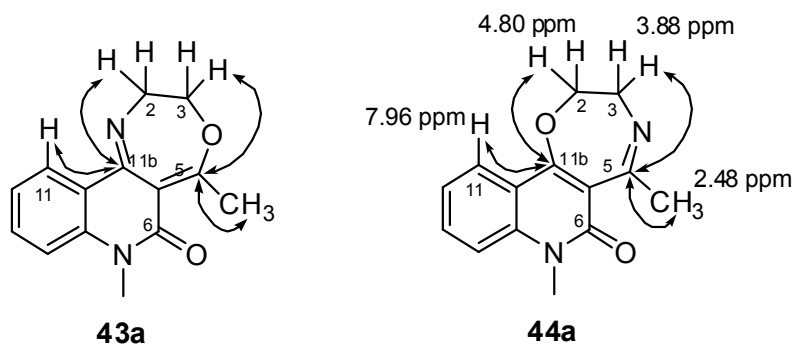


Figura 4. Correlazioni diagnostiche gHMBC

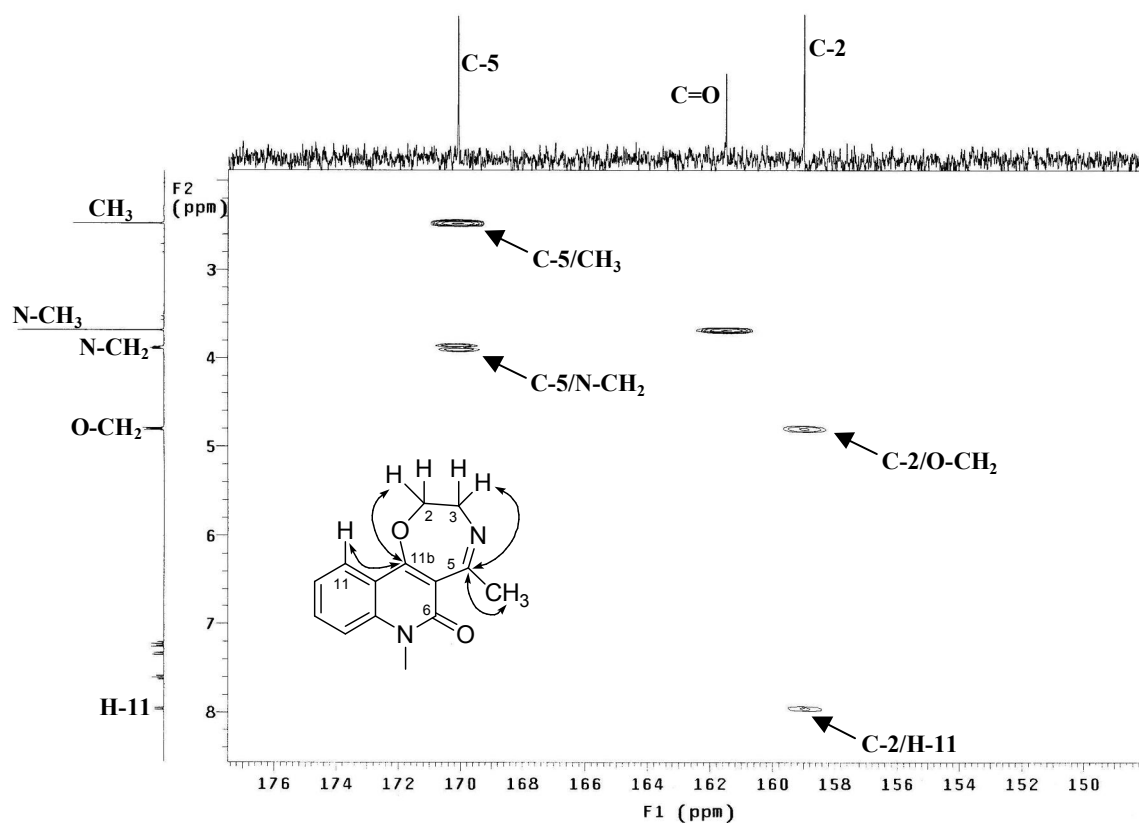
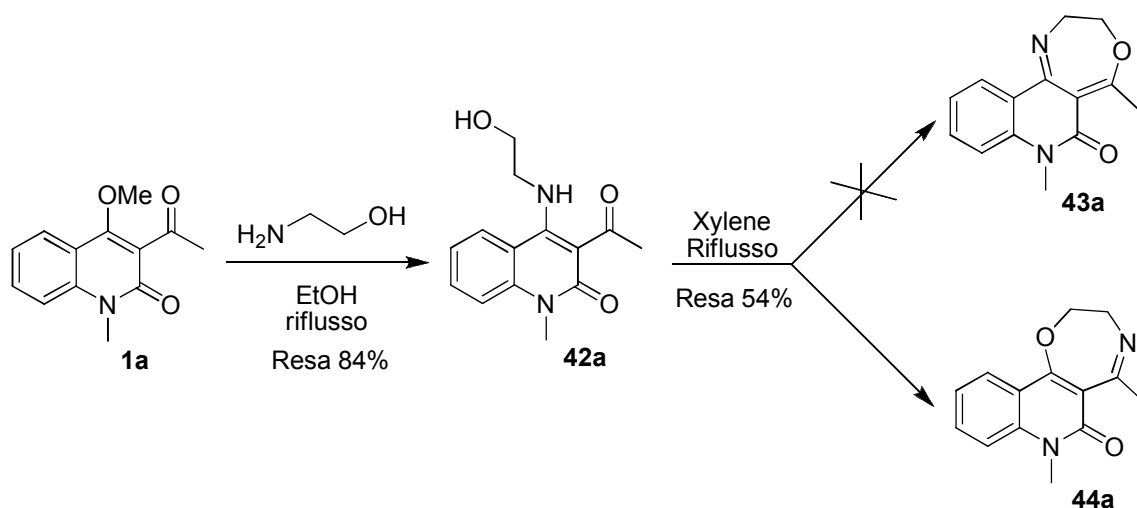
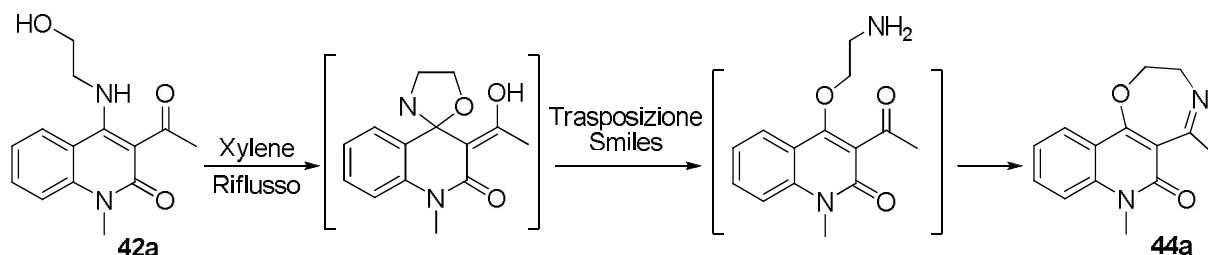


Figura 5. Spettro gHMBC di **44a**

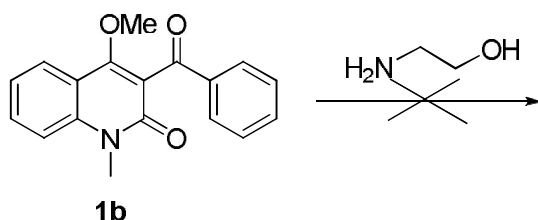
L'ottenimento del composto **44a** necessita di una razionalizzazione, non appa-  
 rendo immediata la sua formazione. Il meccanismo di reazione che si propone è  
 analogo a quello già descritto per la reazione con *N*-feniletildiammina e pre-

suppone il passaggio attraverso un intermedio spiroossazolinico, che, tramite trasposizione di Smiles, porta alla formazione del composto ossazepinico:

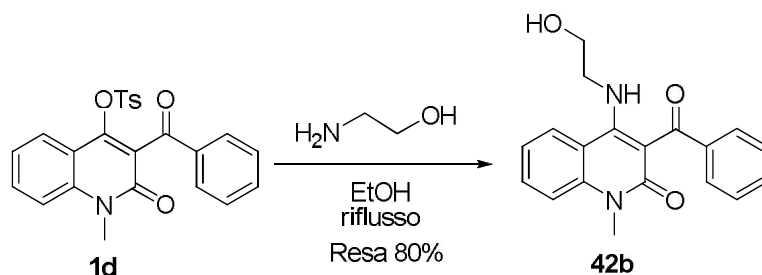


### 3.2.2 Reattività di derivati 3-benzoilchinolinonici

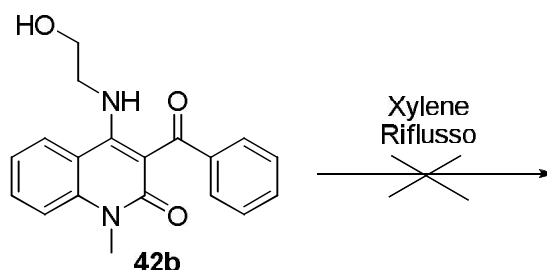
La reazione del 3-benzoil-derivato **1b** con etanolammina non è risultata proficua a causa della completa non reattività osservata sia in etanolo che in solventi altobollenti, quali ad esempio il glicol etilenico.



Si è quindi deciso di impiegare il più reattivo tosilossiderivato **1d**. Lo studio della reattività di **1d** con etanolammina è stato affrontato in maniera analoga a quanto visto per il prodotto **1a**. La reazione in etanolo conduce, analogamente a quanto visto per il metossiderivato **1a**, alla formazione del prodotto aciclico **42b**:



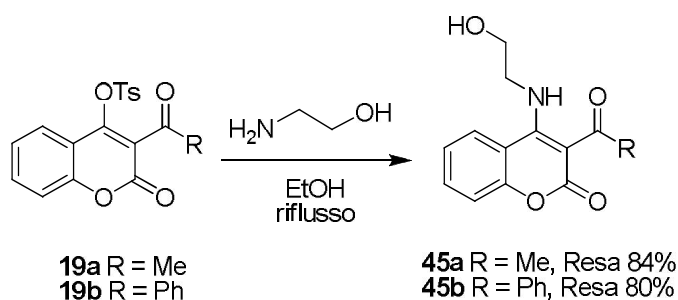
La determinazione strutturale del composto è stata effettuata in modo analogo a quanto visto per il corrispondente acetil-derivato **42a** (H2BC, gHSQC, gHMBC). Sfortunatamente, il successivo trattamento a riflusso in xylene di tale composto non dà luogo ad alcuna ciclizzazione.



Al fine quindi di trovare le condizioni sperimentali utili alla sintesi del composto ossazepinico desiderato, la reazione è stata effettuata nelle condizioni riportate in letteratura per la trasposizione di Smiles.<sup>42</sup> Purtroppo, anche effettuando la reazione in etanolo acido non si ottiene alcun risultato.

### 3.2.3 Reattività di derivati 3-acilcumarinici

Siamo quindi passati a verificare la reattività dei derivati cumarinici iniziando con la reazione dei tosilossi derivati **19a,b** con etanolammina. Come in precedenza, la reazione effettuata in etanolo conduce ad un unico composto che è risultato in entrambi i casi essere di natura aciclica (composti **45a,b**), derivante dall'atteso attacco del nucleofilo sull'atomo di carbonio in posizione 4:



Le correlazioni presenti nello spettro gHMBC confermano l'attribuzione strutturale. Sono infatti osservabili le correlazioni sia dei protoni del metile (o quelli in posizione *orto* del fenile) con l'atomo di carbonio di natura carbonilica ( $\delta$  202.0 ppm in **45a** e  $\delta$  196.6 ppm in **45b**), sia quelle di H-5 e del gruppo N-CH<sub>2</sub> con il C-4 che in entrambi i casi ha chemical shift tipico di un atomo di carbonio di tipo enamminico ( $\delta$  161.5 ppm in **45a** e  $\delta$  156.3 ppm in **45b**):

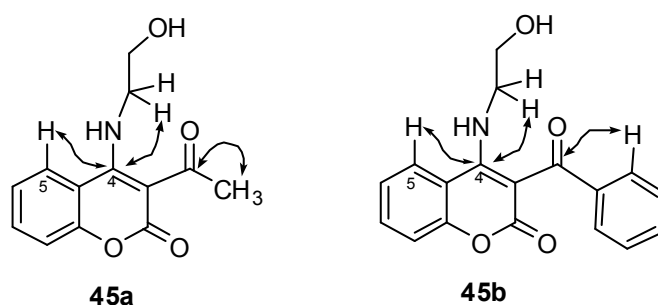
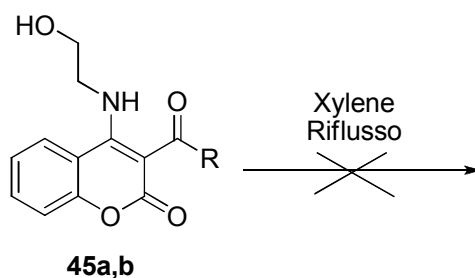


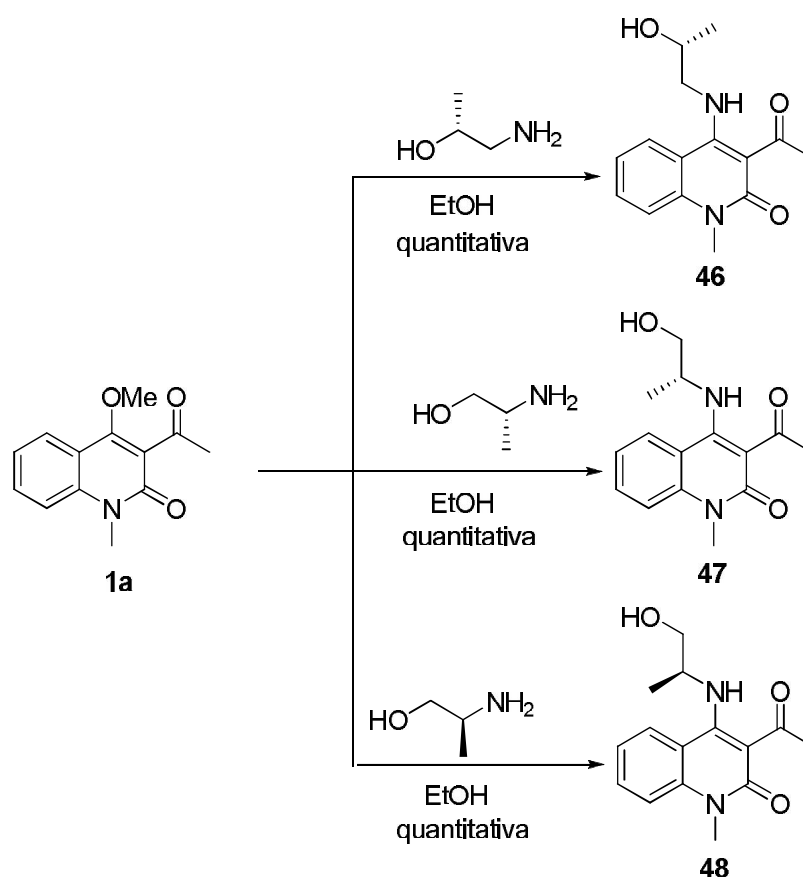
Figura 6. Correlazioni diagnostiche gHMBC

Anche in questo caso, come osservato per il derivato benzoyl-chinolinonico, il trattamento a riflusso in xylene non dà luogo all'ottenimento di alcun prodotto di ciclizzazione:



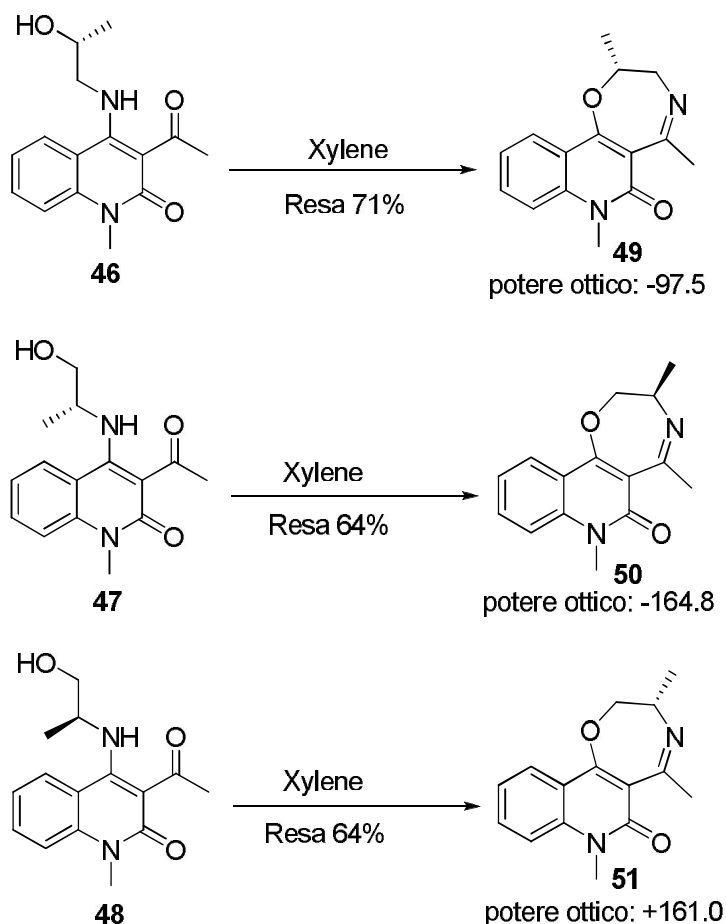
### 3.3 Reattività con amminoalcoli chirali

Al fine di ottenere prodotti otticamente attivi abbiamo esteso il nostro studio alle reazioni con amminoalcoli enantiomericamente puri quali dinucleofili. Abbiamo mirato questa indagine scegliendo quale prodotto di partenza il derivato chinolinonico **1a**, in base alla già dimostrata reattività di tale composto con 1,4-dinucleofili. Gli amminoalcoli scelti sono: (*R*)-(-)-1-amino-2-propanolo (ee 98%), (*R*)-(-)-2-amino-1-propanolo (ee 97%), (*S*)-(+)-2-amino-1-propanolo (ee 99.5%) commerciali. La reazione di tutti questi dinucleofili con **1a** conduce sempre, con rese quantitative, alla formazione dei prodotti aperti derivanti dall'attacco del gruppo amminico sull'atomo di carbonio in posizione 4:



La stereochimica dei prodotti rimane invariata non essendo il centro chirale coinvolto nella reazione.

Per poter ottenere i composti 1,4-ossazepinici, tali intermedi sono stati posti a riflusso in xylene. Come atteso, il trattamento ha condotto alla formazione dei prodotti **49-51** derivanti dalla trasposizione di Smiles dei rispettivi prodotti di partenza:



La determinazione strutturale di tutti i composti è stata effettuata mediante esperimenti NMR mono e bidimensionali. La stereochimica dei prodotti di partenza viene mantenuta e i valori dei poteri ottici rotatori di **50** e **51** confermano l'ottenimento di composti pressoché enantiomericamente puri (ee>97%)(nota <sup>1</sup>).

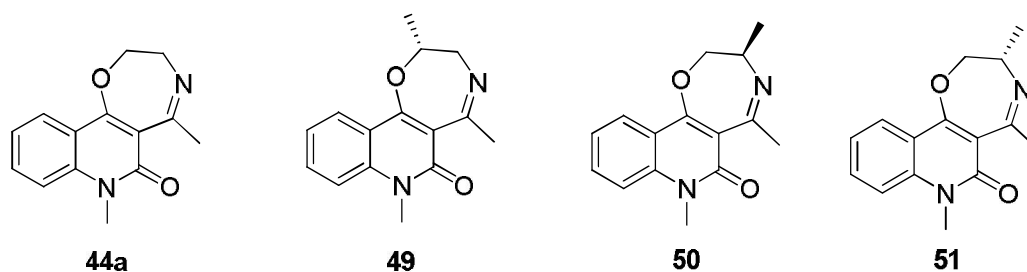
<sup>1</sup> Vedi eccesso enantiomerico dei prodotti di partenza.

### 3.4 Studi preliminari di attività farmacologica

Per alcuni composti ossazepinici la cui sintesi è stata descritta nei paragrafi precedenti è stata verificata la possibile attività farmacologica verso determinate linee cellulari tumorali, come descritto nel capitolo precedente per i composti diazepinici (paragrafo 2.7). Riportiamo qui i primi dati dei test di citotossicità effettuati grazie alla collaborazione con ricercatori dell'Università di Padova.

Per valutare la vitalità cellulare sono state impiegate due linee cellulari viste precedentemente le HeLa (linee di carcinoma della cervice uterina) e le A549 (linee di carcinoma polmonare).

La procedura impiegata è quella descritta nel secondo capitolo, riportiamo dunque solo i dati di  $GI_{50}$  ottenuti dall'impiego delle seguenti molecole ossazepiniche sulle suddette linee cellulari:



Di seguito riportiamo i valori di  $GI_{50}$  (concentrazione che induce il 50% di inibizione della crescita cellulare delle cellule trattate) ottenuti:

**Tabella 1.** Valori di GI<sub>50</sub> (μM) ottenuti per i composti diazepinici verso le linee cellulari HeLa e A549.

Composto	GI <sub>50</sub> (μM)	
	HeLa	A549
<b>44a</b>	87.3±6.7	>100
<b>49</b>	85.2±5.5	>100
<b>50</b>	65.3±9.3	88.9±8.6
<b>51</b>	77.6±8.6	>100

Come si osserva dai dati riportati, i vari composti risultano attivi e poco citotossici verso queste linee cellulari ed in particolare si può osservare come siano più attivi nei confronti della linea HeLa rispetto alla A549.

## 4. Determinazione strutturale di eterocicli tramite l'uso combinato di esperimenti NMR e del metodo GIAO-DFT

### 4.1 Introduzione

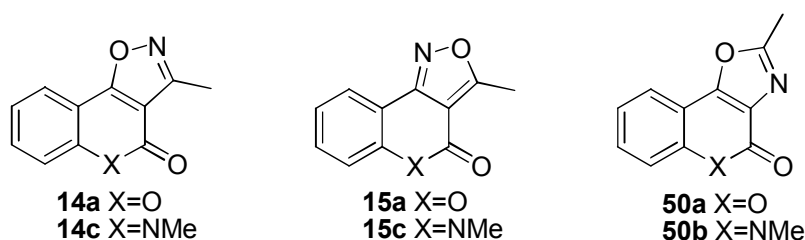
La determinazione strutturale dei composti sintetizzati è di fondamentale importanza nello studio dell'attività chimica, biologica e farmacologica.<sup>22</sup> Come descritto nei capitoli precedenti la completa determinazione strutturale dei nuovi prodotti ottenuti è stata effettuata prevalentemente attraverso l'impiego della spettroscopia NMR di più nuclei (<sup>13</sup>C-, <sup>15</sup>N-NMR) che risulta la tecnica di eccellenza in questo campo. Sono state anche messe in evidenza le difficoltà che si incontrano nella determinazione strutturale nel caso di sostanze povere di protoni in particolare nella distinzione di strutture regioisomeriche di tipo pirazolico, isossazolico e diazepinico. È parso per questo interessante verificare se metodi quantomeccanici, in combinazione con le tecniche NMR, permettessero di risolvere, relativamente ai composti in esame, la problematica dell'assegnamento strutturale.

Si tratta, secondo questo approccio, di “invertire” il classico schema secondo cui dai dati NMR sperimentali (chemical shifts, costanti di accoppiamento, correlazioni a uno o più legami, ecc) si giunge alla determinazione della struttura, procedendo invece a considerare varie strutture ipotetiche (o più frammenti strutturali) e predirne poi lo spettro NMR senza fare ricorso a correlazioni empiriche o all'uso di database. Il successivo confronto statistico tra i dati così ottenuti (predetti) e quelli sperimentali permetterà o meno l'attribuzione strutturale.

A tal fine, recentemente, particolare importanza è stata assunta dai calcoli di chemical shift e delle costanti di accoppiamento mediante il metodo “*gauge including atomic orbital*” (GIAO) combinato alla teoria del funzionale densità (DFT).<sup>43</sup> Tale metodologia potrebbe risultare opportuna per la risoluzione di problematiche di tipo strutturale in particolare nel campo della chimica organica. È però necessario che il metodo quantomeccanico impiegato risulti sufficientemente accurato per apprezzare i diversi effetti magnetici correlati alle differenze strutturali. Un'elevata accuratezza è richiesta soprattutto nei casi in cui non si sia in possesso di tutti i possibili isomeri. Abbiamo quindi proceduto a valutare la bontà e l'efficacia di tale metodo quantomeccanico applicandolo ad alcuni sistemi eterociclici sintetizzati in lavori precedenti la cui struttura era stata non ambigualmente determinata, passando poi all'applicazione sui nuovi composti descritti in questo lavoro di tesi.

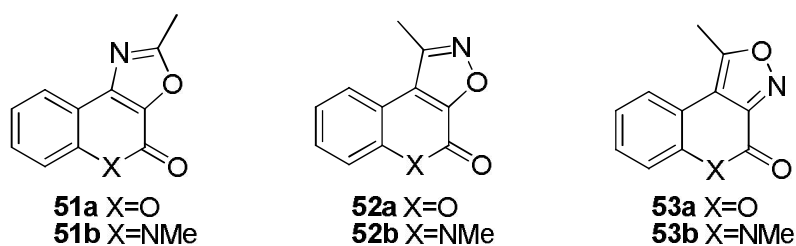
## 4.2 Determinazione strutturale di sistemi ossaazachinolinonici e cumarinici

Onde valutare l'applicabilità del metodo GIAO con il funzionale B3LYP/6-31G(d) per la distinzione dei vari regioisomeri tramite confronto fra i dati teorici e quelli sperimentali, sono stati scelti i seguenti derivati chinolinonici e cumarinici le cui sintesi, da noi realizzate, potevano presentare problemi di regioisomeria dovuti alle diverse possibilità di attacco del dinucleofilo idrossilammina sul substrato:



Per valutare l'approccio computazionale i composti **14a,c,15a,c,50a,b** sono stati quindi separatamente sintetizzati mediante reazione dell'appropriato prodotto di partenza con idrossilammina come da noi riportato in letteratura per i derivati chinolinonici<sup>9</sup> e come descritto nel capitolo 1 di questa tesi per i composti cumarinici. La loro determinazione strutturale è stata effettuata in maniera non ambigua grazie ad esperimenti NMR bidimensionali.

Dalle reazioni è però possibile ottenere, in linea del tutto teorica altri tre regioisomeri (**51a,b-53a,b** non noti) e quindi per ogni composto sintetizzato devono essere considerati sei possibili regioisomeri.



Per ogni prodotto ottenuto dalle reazioni i dati di chemical shift sono stati quindi comparati con i valori calcolati di ognuno dei sei possibili regioisomeri.

In Tabella 1 sono riportati i dati dei chemical shift degli atomi di azoto e di carbonio dei derivati chinolinonici calcolati col metodo GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G confrontati con i dati sperimentali:

**Tabella 1.** Chemical shifts  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}$  NMR sperimentali ( $\text{CDCl}_3$ , 298 K) e calcolati (GIAO B3LYP/6-31G(d)// HF/6-31G) per i derivati chinolinonici.

Atomo	14c		15c		50b		51b	52b	53b
	Sper.	Calc.	Sper.	Calc.	Sper.	Calc.	Calc.	Calc.	Calc.
C-1	-	-	-	-	-	-	-	148.1	157.7
C-2	-	-	-	-	162.7	151.5	156.3	-	-
C-3	158.6	153.2	174.3	167.8	-	-	-	-	-
C-3a	108.75	106.6	107.1	104.1	128.8	128.0	135.4	149.4	144.5
C-4	158.6	150.1	158.7	150.8	157.3	147.5	143.6	143.2	146.6
C-5a	140.3	133.3	140.4	133.4	138.2	131.9	132.0	131.6	131.3
C-6	115.4	107.8	115.5	107.9	115.2	107.7	107.4	108.2	108.4
C-7	132.4	124.0	131.95	123.5	130.1	121.9	121.5	120.5	120.1
C-8	122.8	114.5	123.0	115.0	122.45	114.1	114.9	115.0	114.9
C-9	123.3	118.0	124.8	119.3	121.4	115.3	118.4	116.9	117.8
C-9a	110.65	105.5	112.2	107.5	111.3	105.7	110.2	110.5	110.4
C-9b	167.2	158.8	156.3	148.8	152.3	146.1	137.8	116.2	108.6
CH <sub>3</sub>	10.8	11.8	12.85	11.1	14.2	12.3	12.8	12.8	12.7
N-CH <sub>3</sub>	29.1	27.1	28.7	26.8	29.6	27.4	27.3	27.6	27.5
N(5)	-238.3	-227.7	-	-233.6	-236.6	-225.5	-225.8	-225.0	-229.6
N(x)	-4.0	9.9	-16.0	0.7	-135.0	-115.0	-123.5	7.2	14.7

Da questi dati si nota come vi sia una significativa variazione del chemical shift sia calcolato che sperimentale per gli atomi di carbonio quaternari C-3a e C-9b

mentre risultano praticamente invariati i valori degli atomi di carbonio dell'anello chinolinonico nelle posizioni 6, 7 e 8. Per questa ragione quest'ultimi non sono stati presi in considerazione nelle analisi successive (nota <sup>1</sup>).

In generale, il parametro che viene impiegato per discriminare la "correttezza" delle possibili strutture è rappresentato dal quadrato del coefficiente di correlazione della regressione lineare dei minimi quadrati ( $R^2$ ) dei dati dei chemical shifts degli atomi di carbonio (teorici *versus* sperimentali). Riportiamo di seguito il valore di  $R^2$  ottenuto dal confronto tra i chemical shift teorici e quelli sperimentali per ciascun composto ossaazachinolinonico:

**Tabella 2.** Coefficiente di correlazione della regressione lineare dei minimi quadrati ( $R^2$ ) dei dati di <sup>13</sup>C chemical shifts teorici [GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G] *vs* sperimentali

Composto	<b>14c</b>	<b>15c</b>	<b>50b</b>	<b>51b</b>	<b>52b</b>	<b>53b</b>
<b>14c</b>	<b>0.997</b>	0.890	0.821	0.516	0.028	0.043
<b>15c</b>	0.919	<b>0.998</b>	0.814	0.629	0.090	0.158
<b>50b</b>	0.861	0.870	<b>0.991</b>	0.879	0.307	0.131

E' evidente come  $R^2$  raggiunge valori elevati solo nel caso in cui l'ipotesi strutturale sia "corretta"; nel caso in cui invece l'ipotesi strutturale risulti non congruente ("errata") il valore di  $R^2$  risulta inferiore a 0.920.

La verifica dell'attendibilità di questo approccio quantomeccanico è stata effettuata esaminando anche i regioisomeri cumarinici **14a**, **15a**, **50a-53a**.

Analogamente a quanto descritto in precedenza per i derivati chinolinonici sono stati presi in considerazione tutti i possibili regioisomeri ottenibili dalla reazione con idrossilammina. In Tabella 3 riportiamo i valori dei chemical shift degli atomi di carbonio sia sperimentali che calcolati con il metodo GIAO:

<sup>1</sup> I valori di chemical shifts di tutti gli atomi di carbonio potrebbero essere impiegati nel calcolo della regressione lineare, ma la correlazione risulterebbe in tal modo 'falsata'.

**Tabella 3.** Chemical shifts  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}$  NMR sperimentali ( $\text{CDCl}_3$ , 298 K) e calcolati (GIAO B3LYP/6-31G(d)// HF/6-31G) per i derivati cumarinici.

Atomo	14a		15a		50a		51a	52a	53a
	Sper.	Calc.	Sper.	Calc.	Sper.	Calc.	Calc.	Calc.	Calc.
C-1	-	-	-	-	-	-	-	148.7	158.3
C-2	-	-	-	-	163.6	152.2	157.9	-	-
C-3	158.6	153.2	177.0	169.0	-	-	-	-	-
C-3a	104.7	103.3	103.6	101.8	124.8	121.7	132.0	146.5	142.5
C-4	156.6	147.0	156.6	147.8	155.5	144.4	140.8	140.2	143.4
C-5a	154.2	148.0	153.4	147.4	152.8	147.2	147.6	146.5	145.3
C-6	117.7	109.8	117.9	110.0	117.6	109.7	109.3	110.0	110.4
C-7	133.8	125.2	132.9	124.4	131.4	123.0	122.5	121.7	121.1
C-8	125.0	116.9	125.1	117.1	124.8	116.5	117.1	117.3	117.2
C-9	122.9	117.5	124.4	118.8	121.3	115.6	118.0	116.4	117.2
C-9a	110.7	106.3	111.2	107.4	111.5	106.6	110.8	110.9	109.9
C-9b	169.9	161.4	156.2	149.5	155.8	148.6	141.2	118.9	109.6
CH <sub>3</sub>	10.4	11.2	12.9	11.0	14.2	12.2	12.7	12.3	12.1
N(x)	-2.3	12.8	-13.2	1.6	-127.5	-115.4	-122.4	17.9	12.4

Nella Tabella seguente riportiamo i risultati della regressione lineare ( $R^2$ ):

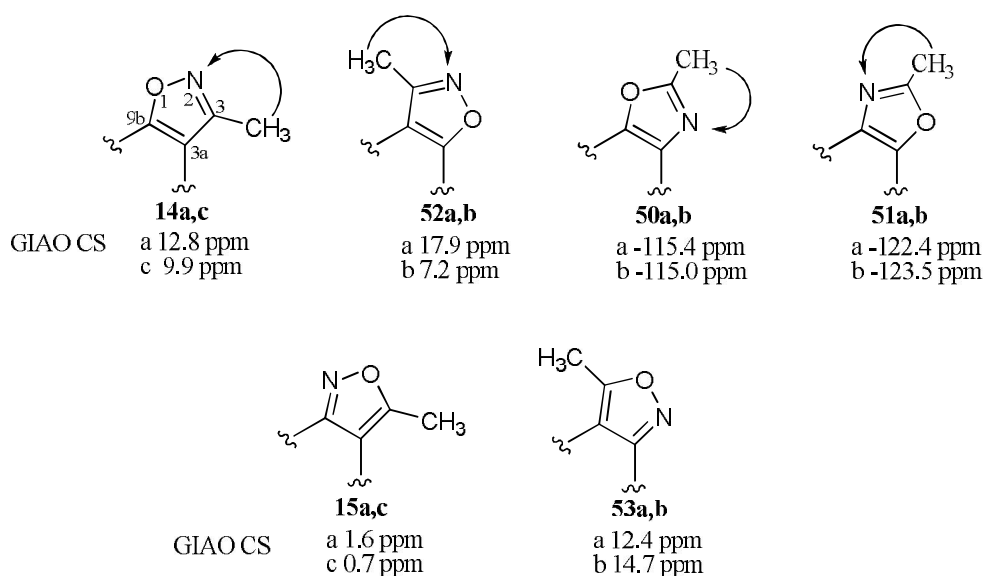
**Tabella 4.** Coefficiente di correlazione della regressione lineare dei minimi quadrati ( $R^2$ ) dei dati di  $^{13}\text{C}$  chemical shifts teorici [GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G] *vs* sperimentali

Composto	14a	15a	50a	51a	52a	53a
<b>14a</b>	<b>0.996</b>	0.879	0.848	0.589	0.061	0.056
<b>15a</b>	0.896	<b>0.998</b>	0.836	0.710	0.154	0.205
<b>50a</b>	0.891	0.901	<b>0.988</b>	0.884	0.324	0.307

Anche in questo caso si osserva come qualora l'ipotesi strutturale sia "corretta" il valore di  $R^2$  sia compreso fra 0.988-0.998, mentre nel caso in cui l'ipotesi strutturale sia "errata" il valore di  $R^2$  risulti inferiore a 0.9.

È parso interessante verificare l'attendibilità del metodo anche relativamente all'atomo di azoto il cui chemical shift potrebbe essere impiegato, sebbene con alcune limitazioni, nella distinzione fra le varie strutture regioisomeriche.

Nei composti in esame gli esperimenti  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC permettono di distinguere, sulla base della costante di accoppiamento  $^3J_{\text{N,H}}$ , le strutture che hanno atomi di azoto vicinali a un gruppo  $\text{CH}_3$  rispetto ai composti **15a,c** e **53a,b** in cui tali correlazioni sono ovviamente assenti:



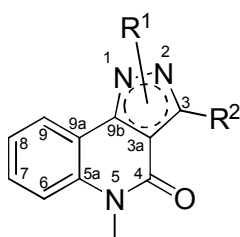
**Figura 1.** Correlazioni diagnostiche  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC.

Il calcolo del chemical shift tramite il metodo GIAO può risultare utile per la distinzione tra le strutture 1,2- e 1,3-ossazoliche **14a,c** e **52a,b** vs **50a,b** e **51a,b**, a causa della diversità nel valore di chemical shift: intorno a  $\delta$  0 ppm nel primo caso e ca.  $\delta$  -120 ppm nel secondo caso.<sup>44</sup> I singoli elementi di una coppia di isomeri (ad es. **15a,c** e **53a,b**) non sono però distinguibili e sono necessari ulteriori dati NMR ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ).

Si può quindi concludere che l'uso combinato di esperimenti NMR bidimensionali con il calcolo del chemical shift dell'atomo di carbonio grazie al metodo GIAO-DFT permette una facile determinazione della struttura del regioisomero ottenibile dalla reazione di derivati chinolinonici o cumarinici con idrossilamina. Nel caso dell'impiego di dati  $^{15}\text{N}$  NMR, se pur utili, sono viceversa necessarie ulteriori indagini spettroscopiche. I dati relativi al protone non sono utilizzabili poiché i cambiamenti di chemical shift non sono significativi per le diverse strutture regioisomeriche.

### 4.3 Determinazione strutturale di sistemi pirazolo-chinolinonici

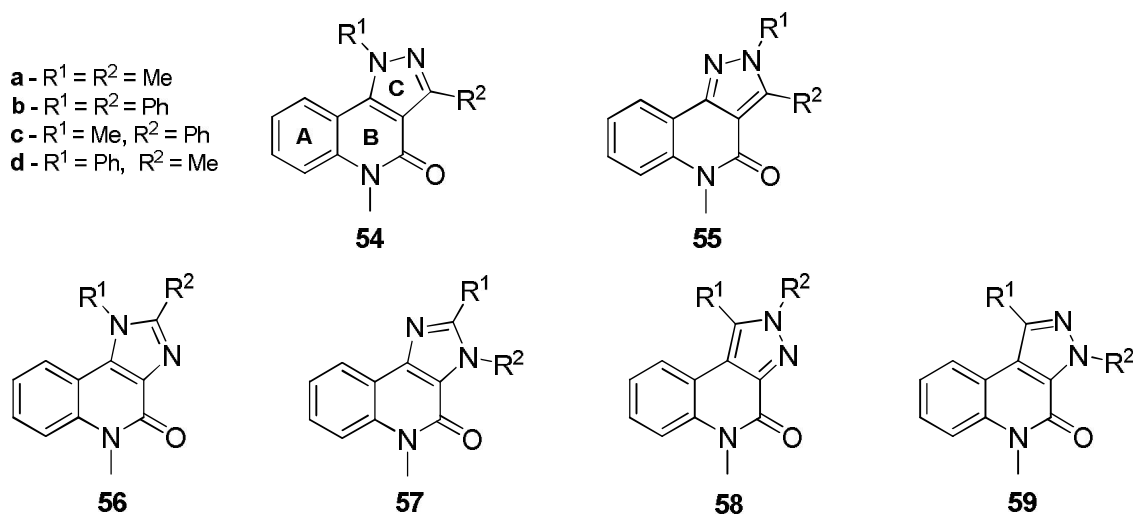
Alla luce dei risultati precedentemente discussi, abbiamo ritenuto possibile e conveniente applicare la stessa metodologia per la distinzione di sistemi pirazolici condensati ottenibili dalle reazioni di derivati chinolinonici con metilidrazina e fenilidrazina. In lavori precedenti<sup>9</sup> abbiamo dimostrato come sia possibile ottenere selettivamente i derivati pirazolici 1,3- o 2,3-disostituiti del tipo di seguito riportato:



- a -  $R^1 = R^2 = \text{Me}$
- b -  $R^1 = R^2 = \text{Ph}$
- c -  $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Ph}$
- d -  $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Me}$

La distinzione fra i regioisomeri ottenuti è stata eseguita tramite esperimenti NMR.

Per valutare la bontà e l'efficacia del metodo quantomeccanico visto per gli ossaazaderivati anche in questo caso sono stati presi in considerazione ulteriori prodotti regioisomerici (**56-59**) in cui è variata la disposizione degli atomi di azoto nel ciclo C:



I valori teorici (GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G) per i sei isomeri di ogni composto sono stati calcolati e confrontati con i dati sperimentali dei prodotti sintetizzati. Nelle Tabelle successive sono riportati i dati relativi al chemical shift degli atomi di carbonio sia sperimentali che calcolati di tutti i composti presi in esame.

**Tabella 5.** Chemical shifts  $^{13}\text{C}$  sperimentali ( $\text{CDCl}_3$ , 298 K) e calcolati (GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G) per i composti **54a-59a**.

Atomo	54a		55a		56a	57a	58a	59a
	Sper.	Calc.	Sper.	Calc.	Calc.	Calc.	Calc.	Calc.
C-1	-	-	-	-	-	-	123.9	132.7
C-2	-	-	-	-	138.7	142.4	-	-
C-3	147.4	140.7	141.1	133.9	-	-	-	-
C-3a	110.9	109.4	109.4	107.3	126.4	116.0	131.3	123.0
C-4	159.3	150.5	160.0	151.8	147.9	147.8	147.8	147.1
C-5a	139.8	132.8	139.0	132.3	131.8	130.2	131.5	130.1
C-6	115.8	108.3	114.9	107.6	108.3	107.2	108.0	107.8
C-7	127.9	121.1	129.0	120.8	119.5	119.8	118.7	118.7
C-8	122.0	113.3	122.0	114.3	112.9	114.9	113.8	115.0
C-9	122.8	116.3	122.5	117.4	113.8	117.6	116.5	117.2
C-9a	112.5	108.0	115.7	110.7	108.8	112.2	112.7	113.1
C-9b	139.7	130.8	144.7	137.7	126.3	136.0	113.8	115.7
CH <sub>3</sub>	12.8	14.1	10.5	9.7	13.0	12.9	11.9	14.7
N-CH <sub>3</sub>	39.9	37.7	36.4	35.3	32.3	29.2	36.4	38.8
5N-CH <sub>3</sub>	28.9	26.9	28.4	26.7	27.4	26.9	27.3	27.2

**Tabella 6.**  $^{13}\text{C}$  chemical shifts sperimentali ( $\text{CDCl}_3$ , 298 K) e calcolati<sup>a,b</sup> per i composti **54b–59b**.<sup>c</sup>

Atomo	54b			55b			56b		57b		58b		59b	
	Sper.	a	b	Sper.	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
C-1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	131.3	131.2	140.4	141.9
C-2	-	-	-	-	-	-	142.9	143.5	145.2	145.9	-	-	-	-
C-3	151.5	144.4	146.3	144.0	138.5	138.7	-	-	-	-	-	-	-	-
C-3a	110.1	107.4	108.2	110.6	107.6	107.9	127.3	128.1	118.8	118.2	133.3	135.6	123.1	123.8
C-4	158.8	150.6	149.0	159.4	151.2	149.4	148.3	147.0	146.7	145.0	148.0	146.8	146.0	144.5
C-5a	139.6	132.5	132.8	139.4	132.5	132.6	132.0	132.4	130.9	131.2	131.7	132.1	130.0	130.5
C-6	115.5	107.9	108.1	115.1	107.6	107.7	108.0	108.1	107.2	107.3	107.9	108.1	107.6	107.8
C-7	130.1	121.5	121.9	129.7	121.4	121.6	119.9	120.0	120.5	120.7	119.4	120.0	119.6	120.2
C-8	121.5	113.1	113.0	122.3	114.3	114.3	112.8	112.7	114.7	114.6	113.8	113.6	114.7	114.5
C-9	123.2	117.1	117.2	123.2	117.7	117.9	115.2	115.2	118.0	118.2	117.0	116.9	117.5	117.8
C-9a	111.9	106.9	106.9	115.8	110.4	110.8	108.2	108.0	111.9	112.2	111.9	111.5	111.8	111.7
C-9b	141.3	134.2	134.4	148.4	140.2	142.0	128.9	129.4	137.4	138.3	115.3	115.8	117.0	116.9
5N-CH <sub>3</sub>	29.4	27.5	27.3	28.9	27.0	26.8	27.5	27.2	27.1	26.8	27.6	27.1	27.6	27.4

<sup>[a]</sup> GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G.

<sup>[b]</sup> GIAO B3LYP/6-31G(d)// B3LYP/6-31G(d).

<sup>[c]</sup> Per il gruppo fenile i dati non sono riportati.

**Tabella 7.** <sup>13</sup>C chemical shifts sperimentali (CDCl<sub>3</sub>, 298 K) e calcolati<sup>a</sup> per i composti **54c-59c**.<sup>b</sup>

Atomo	54c		55c		56c	57c	58c	59c
	Sper.	Calc.	Sper.	Calc.	Calc.	Calc.	Calc.	Calc.
C-1	-	-	-	-	-	-	125.7	135.0
C-2	-	-	-	-	144.1	142.7	-	-
C-3	149.9	143.7	144.4	138.2	-	-	-	-
C-3a	109.9	108.4	109.7	106.3	127.6	119.7	133.2	123.0
C-4	158.7	150.4	159.3	150.9	148.2	146.3	148.1	146.1
C-5a	139.5	132.5	139.2	132.4	132.1	130.8	131.6	130.0
C-6	115.8	108.4	115.1	107.5	108.4	107.1	108.1	107.8
C-7	129.8	121.3	129.5	121.1	119.8	120.0	119.0	119.2
C-8	121.9	113.5	122.3	114.2	113.1	114.6	114.0	114.9
C-9	122.8	116.2	122.9	117.4	114.3	117.7	116.6	117.4
C-9a	112.5	107.6	115.8	110.5	108.8	112.1	112.8	112.4
C-9b	140.6	131.9	147.5	139.3	127.8	136.1	113.8	117.0
CH <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	13.5	12.6	15.0
N-CH <sub>3</sub>	40.7	38.6	37.9	36.2	33.8	-	-	-
5N-CH <sub>3</sub>	29.4	27.5	28.8	27.0	27.4	27.0	27.4	27.5

<sup>[a]</sup> GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G. <sup>[b]</sup> I dati del gruppo fenilico non vengono riportati.

Tabella 8.  $^{13}\text{C}$  chemical shifts sperimentali ( $\text{CDCl}_3$ , 298 K) e calcolati<sup>a</sup> per i composti 54d-59d.<sup>b</sup>

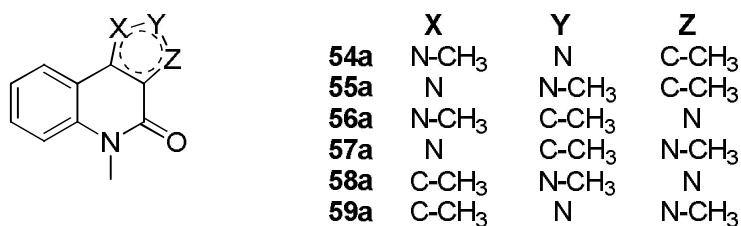
Atomo	54d		55d		56d	57d	58d	59d
	Sper.	Calc.	Sper.	Calc.	Calc.	Calc.	Calc.	Calc.
C-1	-	-	-	-	-	-	130.0	138.4
C-2	-	-	-	-	139.9	145.1	-	-
C-3	149.3	141.8	142.2	135.3	-	-	-	-
C-3a	111.3	108.2	110.6	107.6	126.1	117.1	131.1	123.2
C-4	159.5	150.8	160.4	152.1	148.0	148.1	147.7	147.2
C-5a	139.8	132.9	139.5	132.6	131.7	130.7	131.5	130.3
C-6	115.6	108.0	113.1	107.6	107.8	107.2	107.8	107.8
C-7	130.0	121.1	129.7	121.2	119.6	120.2	119.1	119.6
C-8	121.6	113.0	122.4	114.3	112.6	114.9	113.7	114.8
C-9	123.1	117.0	123.3	117.7	114.8	117.8	117.1	117.3
C-9a	112.1	107.3	115.7	110.7	107.9	112.3	111.7	112.7
C-9b	140.4	133.0	147.8	139.8	128.5	137.1	115.8	115.7
CH <sub>3</sub>	13.2	14.3	12.0	11.3	13.2	-	-	-
N-CH <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	32.9	36.9	39.2
5N-CH <sub>3</sub>	29.0	27.0	28.7	26.8	27.3	27.1	27.2	27.3

<sup>[a]</sup> GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G.<sup>[b]</sup> I dati del gruppo fenilico non vengono riportati.

Da questi dati si nota come in tutti i prodotti i chemical shift degli atomi nelle posizioni 6, 7, 8 e 5N-Me non variano al variare del regioisomero, per questa ragione anche in questo caso tali atomi non sono considerati nelle analisi successive (vedasi precedente nota <sup>1</sup>).

Ancora una volta per discriminare le strutture è stato impiegato il quadrato del coefficiente di correlazione della regressione lineare dei minimi quadrati ( $R^2$ ) dei dati dei chemical shifts degli atomi di carbonio (teorici *versus* sperimentali). Inizialmente abbiamo preso in considerazione i derivati in cui  $R^1=R^2=Me$  (composti (a)) nei quali si osserva come i segnali dei due gruppi metilici sul sistema

pirazolico siano facilmente identificabili negli spettri  $^1\text{H}$  NMR e la loro posizione reciproca sia determinabile mediante esperimenti NOESY.



**Figura 2.** Struttura schematica dei composti **54a-59a**.

Di seguito sono riportati i valori di  $R^2$  per tali composti (**54a** e **55a**):

**Tabella 9.** Coefficiente di correlazione della regressione lineare dei minimi quadrati ( $R^2$ ) dei dati di  $^{13}\text{C}$  chemical shifts teorici [GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G] *vs* sperimentali.

Composto	<b>54a</b>	<b>55a</b>	<b>56a</b>	<b>57a</b>	<b>58a</b>	<b>59a</b>
<b>54a</b>	<b>0.992</b>	0.960	0.728	0.953	0.297	0.613
<b>55a</b>	0.929	<b>0.998</b>	0.617	0.898	0.242	0.499

Il valore di  $R^2$  risulta ottimale (0.99-1.00) solo nel caso in cui l'ipotesi strutturale sia "corretta"; nel caso in cui l'ipotesi strutturale sia "errata" il valore di  $R^2$  risulta inferiore a 0.96. La struttura esatta può quindi essere attribuita in maniera inequivocabile.

Nel caso dei composti in esame, la valutazione del chemical shift dell'atomo di azoto risulta molto conveniente a differenza di quanto visto precedentemente per i derivati ossaazachinolinonici, poiché non è necessario dettagliare l'assegnamento degli atomi e la differenza di chemical shift fra gli isomeri è elevata ( $\Delta\delta$  20-50 ppm). Su queste basi non è necessaria nemmeno un'analisi di regressione lineare, ma risulta sufficiente un confronto diretto tra il chemical shift

calcolato e quello sperimentale. Per valutare l'efficacia di tale metodo sono stati presi in considerazione i derivati pirazolici dimetilsostituiti **54a** e **55a**.

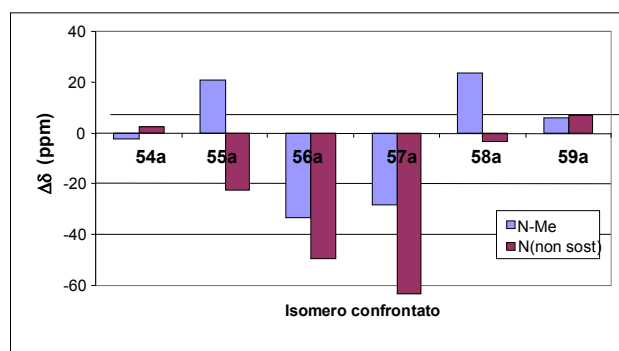
Per quanto concerne il calcolo teorico del chemical shift dell'atomo di azoto esso risulta più difficoltoso rispetto al  $^{13}\text{C}$  ed è necessario fare alcune correzioni in modo da rimuovere gli errori sistematici.<sup>45</sup> La metodologia da noi impiegata porta comunque ad ottimi risultati. In Tabella 10 riportiamo il confronto fra i chemical shifts calcolati e quelli sperimentali per i composti in esame:

**Tabella 10.**  $^{15}\text{N}$  NMR chemical shifts sperimentali ( $\text{CDCl}_3$ , 298 K) e calcolati<sup>a</sup> per composti **54a**–**59a**.

Composto	<b>54a</b>		<b>55a</b>		<b>56a</b>	<b>57a</b>	<b>58a</b>	<b>59a</b>
	Calc.	Sper.	Calc.	Sper.	Calc.	Calc.	Calc.	Calc.
<i>N</i> (sost)	-200.1	-198.1	-177.1	-172.7	-231.1	-226.3	-174.2	-192.0
<i>N</i> (non sost)	-64.6	-67.2	-89.5	-95.8	-116.1	-130.1	-70.4	-60.0
<i>N</i> (5)	-240.4	-243.7	-242.9	-246.0	-237.5	-239.4	-240.0	-239.3

<sup>a</sup> GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G;  $^{15}\text{N}$  CSs sperimentali e calcolati sono referenziati al  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  liquido.

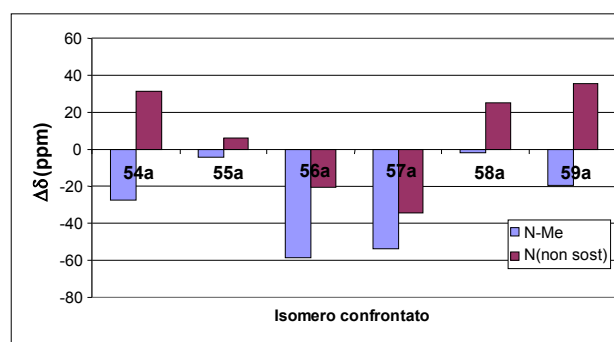
I risultati possono essere semplicemente e convenientemente schematizzati in un grafico (Figura 3) dove sono messi in correlazione i dati del chemical shift dell'atomo di azoto calcolati per tutti gli isomeri confrontati con i dati sperimentali del prodotto **54a** in esame:



**Figura 3.**  $\Delta\delta$  (ppm) fra  $^{15}\text{N}$  CSs calcolati per gli ipotetici regioisomeri e il valore sperimentale di **54a**.

Dall'esame del grafico appare immediatamente la bontà della corrispondenza tra i dati sperimentali e quelli calcolati rispetto all'ipotesi strutturale corretta (**54a**).

Analoghe considerazioni sono state effettuate per il composto **55a**. Riportiamo di seguito il grafico dove sono confrontati i chemical shift calcolati dell'atomo di azoto per tutti i regioisomeri con quelli sperimentali del prodotto in esame:



**Figura 4.**  $\Delta\delta$  (ppm) fra  $^{15}\text{N}$  CSs calcolati per gli ipotetici regioisomeri e il valore sperimentale di **55a**.

Anche in questo caso si ha corrispondenza unicamente con la struttura corretta a conferma della validità e della semplicità del metodo.

Nel caso dunque in cui l'azoto sia sostituito con un gruppo metilico le strutture possono essere distinte sia con valutazioni sul chemical shift del carbonio che dell'azoto.

Per quanto concerne i derivati pirazolici in cui si abbiano sostituzioni miste metile/fenile (composti **54c,d** e **55c,d**) il quadrato del coefficiente di correlazione della regressione lineare dei minimi quadrati ( $R^2$ ) dei dati dei chemical shifts degli atomi di carbonio permette ancora una volta la discriminazione fra le strutture come si osserva dai dati riportati nelle Tabelle successive.

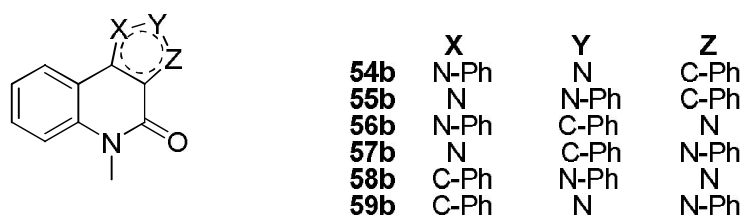
**Tabella 11.** Coefficiente di correlazione della regressione lineare dei minimi quadrati ( $R^2$ ) dei valori di  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts teorici [GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G] *vs* sperimentali.

Composti	54c	55c	56c	57c	58c	59c
54c	<b>0.991</b>	0.963	0.701	0.963	0.226	0.589
55c	0.922	<b>0.999</b>	0.596	0.836	0.147	0.426

**Tabella 12.** Coefficiente di correlazione della regressione lineare dei minimi quadrati ( $R^2$ ) dei valori di  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts teorici [GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G] *vs* sperimentali.

Composti	54d	55d	56d	57d	58d	59d
54d	<b>0.996</b>	0.948	0.765	0.858	0.388	0.634
55d	0.928	<b>0.998</b>	0.649	0.814	0.288	0.458

Per i composti difenil-sostituiti **54b**, **55b** la distinzione dei due regioisomeri è molto complessa da effettuare tramite esperimenti NMR a causa della sovrapposizione dei segnali dei protoni dei due gruppi fenilici; per questo motivo l'impiego del metodo quantomeccanico risulta veramente utile ed efficace.



**Figura 5.** Struttura schematica dei composti **54b-59b**.

Ancora una volta il valore di  $R^2$  permette la distinzione dei prodotti:

**Tabella 13.** Coefficiente di correlazione della regressione lineare dei minimi quadrati ( $R^2$ ) dei valori di  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts teorici [GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G] (B3LYP/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d)) vs sperimentali.

Composti	54b	55b	56b	57b	58b	59b
<b>54b</b>	<b>0.992</b>	0.963	0.734	0.930	0.319	0.649
	<b>0.992</b>	0.951	0.717	0.926	0.269	0.628
<b>55b</b>	0.913	<b>0.997</b>	0.618	0.864	0.230	0.472
	0.913	<b>0.995</b>	0.597	0.860	0.187	0.440

Anche in questo caso  $R^2$  risulta elevato (0.99-1.00) solo per la struttura “corretta” mentre è inferiore a 0.97 per le strutture “errate”.

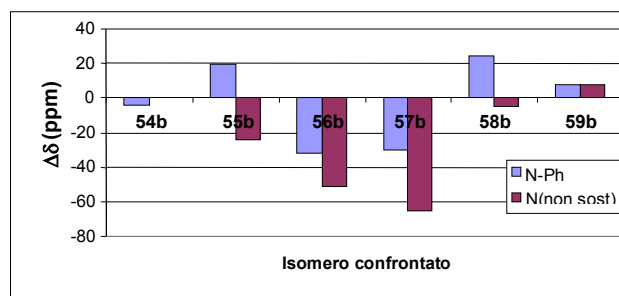
Come nel caso dei composti dimetil-sostituiti anche i dati dei valori di chemical shift dell'atomo di azoto per gli isomeri **54b-59b** permettono una facile distinzione fra i prodotti:

**Tabella 14.**  $^{15}\text{N}$  NMR chemical shifts sperimentali ( $\text{CDCl}_3$ , 298 K) e calcolati<sup>a</sup> per i composti **54b-59b**.

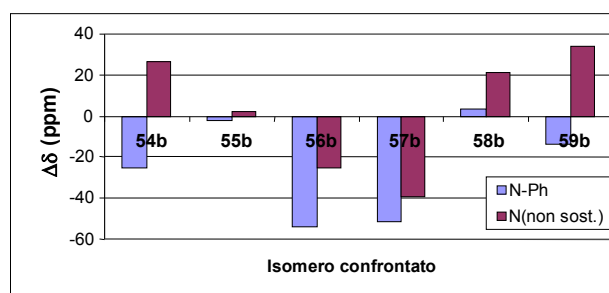
Composto	54b		55b		56b	57b	58b	59b
	Calc.	Sper	Calc.	Sper.	Calc.	Calc.	Calc.	Calc.
<i>N</i> (sost)	-182.5	-178.6	-159.5	-157.2	-210.8	-208.4	-154.0	-170.8
<i>N</i> (non sost)	-64.3	-64.7	-88.6	-90.9	-116.1	-130.1	-69.8	-57.2
<i>N</i> (5)	-239.5	-242.6	-242.5	-245.5	-237.2	-238.7	-239.7	-238.7

<sup>a</sup>GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G; i CS sperimentali e calcolati dell' $^{15}\text{N}$  sono referenziati al  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  liquido.

Come visto precedentemente i risultati possono essere semplicemente e convenientemente schematizzati in un grafico (Figure 6 e 7) dove sono messi in correlazione i dati del chemical shift dell'atomo di azoto calcolati per tutti gli isomeri confrontati con i dati sperimentali dei prodotti in esame (**54b** in Figura 6 e **55b** in Figura 7):



**Figura 6.**  $\Delta\delta$  (ppm) fra  $^{15}\text{N}$  CSs calcolati per gli ipotetici regioisomeri e il valore sperimentale di **54b**.



**Figura 7.**  $\Delta\delta$  (ppm) fra  $^{15}\text{N}$  CSs calcolati per gli ipotetici regioisomeri e il valore sperimentale di **55b**.

Da tali si individua rapidamente la corretta, univoca, corrispondenza fra i dati calcolati e sperimentali per le strutture **54b** e **55b**.

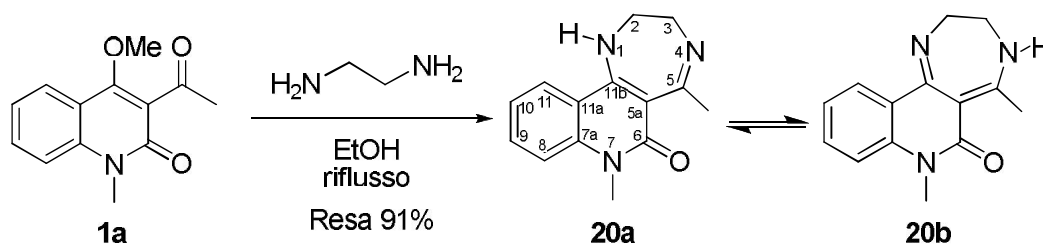
La distinzione fra i vari isomeri difenilici effettuata in base all'impiego del metodo quantomeccanico sia per l'atomo di carbonio sia per quello di azoto risulta molto conveniente poiché può essere raggiunta senza la completa assegnazione dei segnali dei gruppi fenilici.

Questi risultati confermano come anche nel caso di derivati pirazolici l'impiego combinato di dati NMR dell'atomo di carbonio e di azoto e del metodo GIAO permetta di distinguere in modo semplice i vari composti regioisomerici.

## 4.4 Determinazione strutturale di sistemi 1,4-diazepinochinolinonici

La problematica della determinazione strutturale e della distinzione fra strutture tautomeriche o regioisomeriche si presenta anche nella sintesi di derivati diazepinici riportata nel secondo capitolo di questa tesi. Vista l'applicabilità del metodo GIAO sia a sistemi ossaaza- che pirazolo-chinolinonici si è ritenuto conveniente verificarne la funzionalità anche sui sistemi 1,4-diazepinici.

Lo studio è iniziato dai prodotti derivanti dalla reazione del derivato chinolinonico **1a** con 1,2-diamminoetano; come dimostrato in precedenza, la reazione fornisce il composto **20a**. Secondo quanto già illustrato, nel metodo di calcolo GIAO/DFT sono quindi prese in considerazione separatamente entrambe le possibili strutture tautomere **20a** e **20b**:



Sono stati calcolati i chemical shift degli atomi di carbonio e degli atomi di azoto ed effettuato il confronto con i dati sperimentali ottenendo quanto riportato in Tabella:

**Tabella 15.**  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}^{\text{a}}$  chemical shifts sperimentali ( $\text{CDCl}_3$ , 298 K) e calcolati per i composti 20a,b.

Atomo	20a		20b
	Sper.	Calc.	Calc.
C-2	51.3	51.5	51.3
C-3	50.1	47.9	49.1
C-5	171.2	163.8	149.2
C-5a	103.7	104.7	96.7
C-6	161.9	152.5	157.3
C-7a	139.8	132.9	132.2
C-8	115.6	107.5	106.0
C-9	131.2	122.6	121.8
C-10	121.6	112.9	113.8
C-11	121.2	114.3	120.2
C-11a	115.0	111.1	119.8
C-11b	147.5	137.4	152.9
5- $\text{CH}_3$	27.1	27.4	28.6
N- $\text{CH}_3$	29.2	27.1	28.2
N(7)	-249.0	-243.4	-251.2
N(4/1)	-51.1	-48.2	-73.7
N(1/4)(NH)	-295.3	-309	-265.3

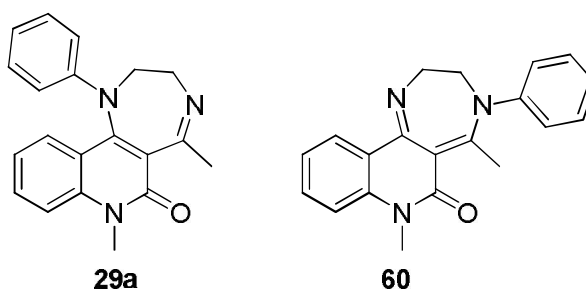
<sup>a</sup>I dati sperimentali e calcolati dei CS del  $^{15}\text{N}$  sono riferiti al  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  liquido.

Dai dati riportati è evidente come nel caso dell'atomo di azoto un semplice confronto fra i dati permetta di attribuire la struttura corretta al composto, mentre per l'atomo di carbonio è stato calcolato il quadrato del coefficiente di correlazione della regressione lineare dei minimi quadrati ( $R^2$ ) dei dati dei chemical shifts (teorici *vs* sperimentali). I valori di  $R^2$  ottenuti sono i seguenti :

**Tabella 16.** Coefficiente di correlazione della regressione lineare dei minimi quadrati ( $R^2$ ) dei valori di  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts teorici [GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G] *vs* sperimentali per i composti **20a,b**.

Composti	20a	20b
20a	0.995	0.963

La metodologia è stata applicata anche al prodotto 1-fenilsostituito **29a** da distinguere dal regioisomero 4-fenilsostituito **60**:



Nella tabella successiva riportiamo i valori sperimentali di chemical shift degli atomi di carbonio confrontati con i dati calcolati con il metodo GIAO:

**Tabella 17.**  $^{13}\text{C}$  chemical shifts sperimentali ( $\text{CDCl}_3$ , 298 K) e calcolati per i composti **29a** e **60**.

Atomo	<b>29a</b>		<b>60</b>
	Sper.	Calc.	Calc.
C-2/3	58.4	59.0	61.7
C-3/2	49.3	48.1	50.0
C-5	169.5	163.9	151.3
C-5a	124.5	123.7	101.0
C-6	160.0	151.9	157.4
C-7a	141.3	133.6	132.4
C-8	115.9	106.9	106.3
C-9	131.8	122.7	121.8
C-10	122.1	114.1	113.9
C-11	127.1	121.5	119.6
C-11a	117.9	113.8	120.4
C-11b	148.2	142.6	155.5
C-1'	148.9	141.8	140.5
5-CH <sub>3</sub>	25.6	25.7	22.6
N-CH <sub>3</sub>	29.2	27.6	28.4

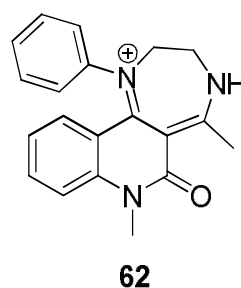
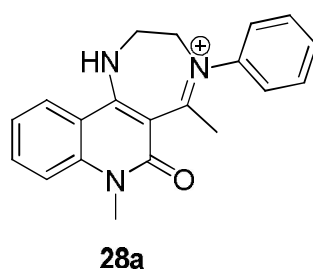
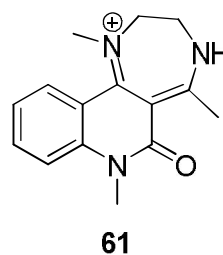
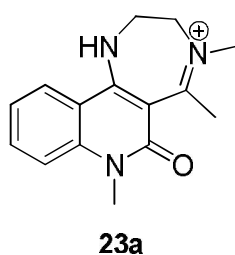
Il metodo più rapido per la determinazione della struttura corretta è ancora una volta il coefficiente di regressione lineare che riportiamo in Tabella:

**Tabella 18.** Coefficiente di correlazione della regressione lineare dei minimi quadrati ( $R^2$ ) dei valori di  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts teorici [GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G] *vs* sperimentali per i composti **29a** e **60**.

Composti	<b>29a</b>	<b>60</b>
<b>29a</b>	<b>0.995</b>	0.941

Ancora una volta, come si vede, il metodo risulta ottimale e di facile applicazione: infatti il valore di  $R^2$  ottenuto per la struttura **29a** (0.995) è decisamente maggiore di quello relativo all'ipotetica struttura **60** (0.941).

Il metodo è stato applicato anche ai composti diazepinici di natura salina 4-metil- (**23a**) o 4-fenil-sostituiti (**28a**). Sono stati presi in esame i possibili composti regioisomerici ottenibili e per tutti i prodotti sono stati calcolati i valori di chemical shift tramite il metodo GIAO che riportiamo nelle tabelle successive confrontati con i dati sperimentali.



**Tabella 19.**  $^{13}\text{C}$  chemical shifts sperimentali ( $\text{CDCl}_3$ , 298 K) e calcolati per i composti **23a**, **61**, **28a** e **62**.

Atomo	<b>23a</b>		<b>61</b>	<b>28a</b>		<b>62</b>
	Sper.	Calc.	Calc.	Sper.	Calc.	Calc.
C-2/3	48.3	47.5	47.2	48.8	48.2	45.4
C-3/2	56.3	55.1	55.1	57.8	55.0	62.2
C-5	181.0	178.9	159.5	182.6	181.0	186.7
C-5a	98.2	97.9	96.5	97.7	97.5	116.5
C-6	161.1	152.1	152.1	161.8	152.4	150.3
C-7a	140.3	134.2	134.0	140.1	134.3	137.1
C-8	116.1	110.5	110.2	114.7	110.4	109.5
C-9	133.8	130.2	130.9	134.1	130.0	131.6
C-10	122.6	117.2	115.8	123.6	117.1	117.9
C-11	124.6	114.4	120.5	127.3	114.4	124.6
C-11a	114.9	105.9	109.4	115.1	106.3	113.2
C-11b	150.8	142.4	164.3	153.5	143.1	154.8
C-1'	-	-	-	143.1	135.3	140.8
5-CH <sub>3</sub>	25.6	27.6	28.9	27.0	27.9	27.0
N(4/1)-CH <sub>3</sub>	44.1	42.8	46.6	-	-	-
7-N-CH <sub>3</sub>	29.5	28.4	29.8	29.7	28.4	28.9

Nella tabella seguente riportiamo i risultati della regressione lineare:

**Tabella 20.** Coefficiente di correlazione della regressione lineare dei minimi quadrati ( $R^2$ ) dei valori di  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts teorici [GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF/6-31G] *vs* sperimentali.

Composti	23a	61	28a	62
23a	<b>0.993</b>	0.961	-	-
28a	-	-	<b>0.991</b>	0.964

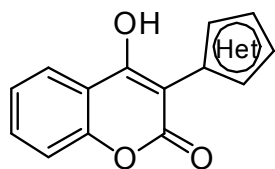
Anche in questo caso si osserva come qualora l'ipotesi strutturale sia "corretta" il valore di  $R^2$  sia maggiore di 0.99, mentre nel caso in cui l'ipotesi strutturale sia "errata" il valore di  $R^2$  risulti inferiore a 0.97.

Si può quindi concludere che l'uso combinato di esperimenti NMR bidimensionali e il calcolo del chemical shift dell'atomo di carbonio grazie al metodo GIAO-DFT permette una facile determinazione della struttura del regioisomero ottenibile anche nel caso delle reazioni di derivati chinolinonici con 1,2-diamminoetano e analoghi.

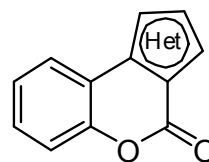


## Conclusioni

Nella prima fase di questo lavoro di tesi sono state messe a punto le sintesi di derivati cumarinici recanti sia un'unità pirazolica o isossazolica sia come sostituito nella posizione 3, sia fusi con gli stessi sistemi eterociclici applicando la metodologia sintetica che il nostro gruppo di ricerca aveva precedentemente messo a punto per i derivati chinolinonici:<sup>9</sup>

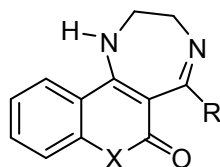


Het = pirazolil-, isossazolil-



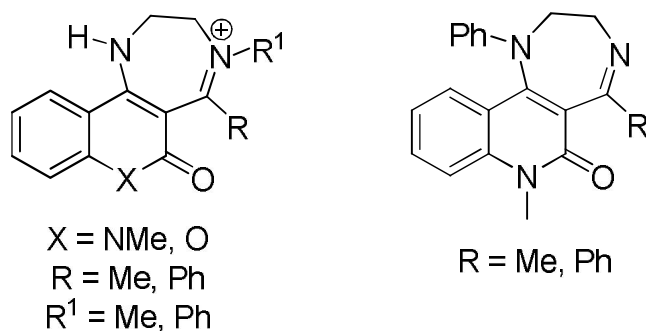
Het = pirazolo, isossazolo

Nella seconda fase si è passati alla sintesi di nuovi prodotti chinolinonici e cumarinici fusi però con cicli a sette termini di tipo 1,4-diazepinico:

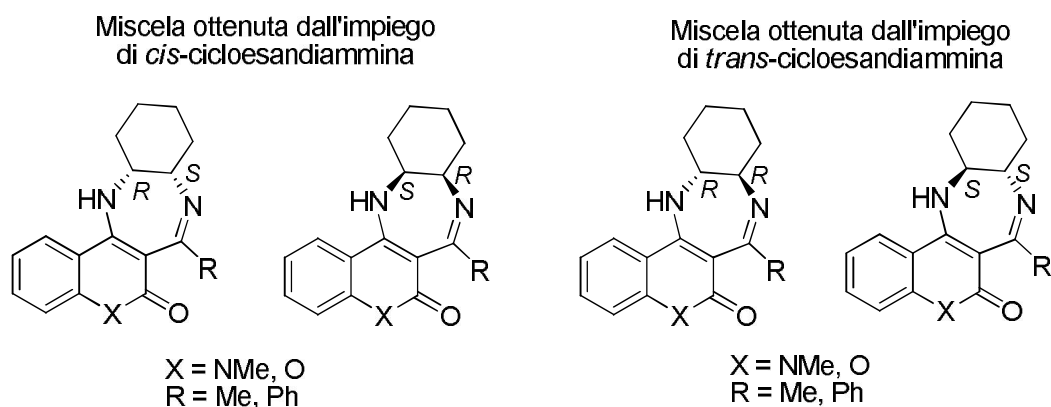


X = NMe, O  
R = Me, Ph

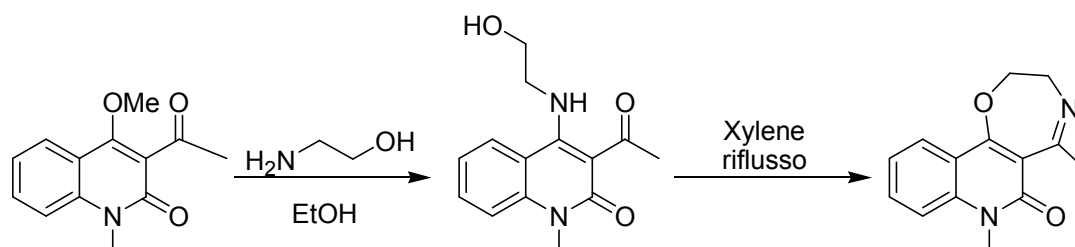
Tali prodotti sono stati ottenuti dalle reazioni di opportuni derivati acetilici e benzoilici sia della chinolina che della cumarina con 1,4-dinucleofili quali 1,2-diamminoetano e derivati. L'impiego di *N*-metiletilendiammina ha condotto all'ottenimento di derivati 4-metilsostituiti mentre le reazioni con *N*-feniletilendiammina hanno permesso, nel caso dei derivati chinolinonici, l'ottenimento selettivo dei composti 1- o 4-fenilsostituiti; nel caso invece dei derivati cumarinici sono stati ottenuti solo i derivati 4-fenilsostituiti:



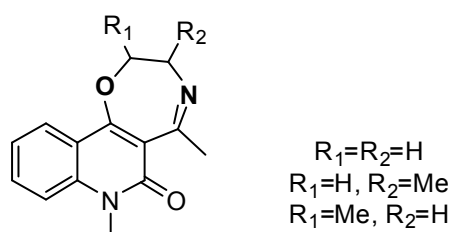
Quali 1,4-dinucleofili sono state impiegate anche 1,2-diammine cicliche (*cis*- e *trans*-1,2-cicloesandiammina) le cui reazioni hanno condotto alla formazione di miscele racemiche di sistemi tetraciclici contenenti il nucleo diazepinico:



Successivamente è stato impiegata l'etanalammina come 1,4-dinucleofilo; in questo caso la reazione ha portato all'ottenimento dell'inatteso prodotto chinolinossazepinico derivante da una trasposizione di Smiles:



L'impiego di derivati chirali dell'etanalammina quali l'(R)-(-)-1-amino-2-propanolo, l'(R)-(-)-2-amino-1-propanolo e l'(S)-(+)-2-amino-1-propanolo ha poi permesso la sintesi di derivati chinolinonici 1,4-ossazepinici chirali:



Si è quindi osservato come i derivati cumarinici, viceversa, non diano mai luogo con questa procedura a sistemi ossazepinici.

Su alcuni composti diazepinici e ossazepinici ottenuti sono stati effettuati primi test di citotossicità verso alcune linee cellulari tumorali grazie alla collaborazione con ricercatori dell'Università di Padova. I risultati mostrano come i composti in esame risultino poco attivi su tali linee cellulari, ma non citotossici, se non ad alte concentrazioni, e ciò costituisce un dato interessante che permette di ipotizzare una possibile applicazione farmacologica, con un ridotto rischio tossicologico verso altri tipi di patologie.

Infine, vista l'importanza della determinazione strutturale dei composti sintetizzati per lo studio della loro attività chimica, biologica e farmacologica<sup>22</sup> è stato verificato come per le classi di composti prese in esame sia possibile a tal fine impiegare metodi quantomeccanici (GIAO-DFT) che, in combinazione con le tecniche NMR, permettono di risolvere la problematica dell'assegnamento strutturale.

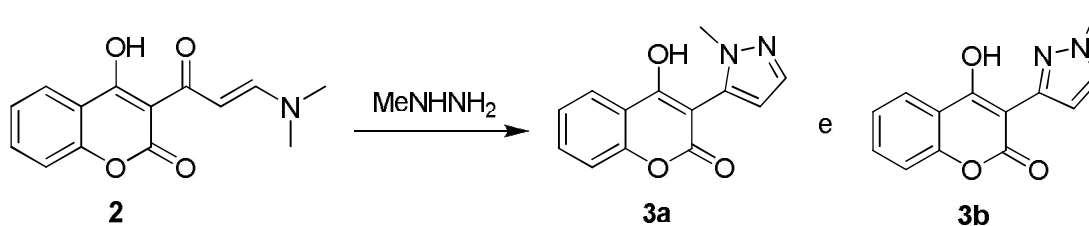
# Parte Sperimentale

## GENERALITÀ

I composti **1a,b**,<sup>9</sup> **2**,<sup>25</sup> e **19a**,<sup>32</sup> sono stati ottenuti come riportato in letteratura. Le TLC sono state effettuate su lastre di gel di silice (Merck F<sub>254</sub>) supportate su vetro; per le flash-chromatography è stato utilizzato gel di silice 60 (Merck 230-400 mesh). Sono stati utilizzati solventi anidri Aldrich (toluene, tetraidrofurano, acetone); la trietilammina è stata anidrificata mediante distillazione su NaOH. I punti di fusione sono stati determinati con un apparecchio Büchi 510. Gli spettri IR sono stati registrati con uno spettrofotometro Perkin Elmer FT-IR Spectrum BX. Per gli spettri gas-massa è stato impiegato uno spettrometro GCMS-QP5050A Gas Chromatograph Mass Spectrometer Shimadzu (ionizzazione a 70 eV). Gli spettri <sup>1</sup>H-NMR e <sup>13</sup>C-NMR sono stati registrati con uno spettrometro Varian Mercuryplus 400 (9.39 T) (399.95 MHz per <sup>1</sup>H, 100.57 MHz per il <sup>13</sup>C e 40.54 per <sup>15</sup>N) con un probe inverso di 5 mm equipaggiato di gradienti, a 298 K e con uno spettrometro INOVA 400 (9.39 T) (399.952 MHz per <sup>1</sup>H, 100.568 MHz per il <sup>13</sup>C). I chemical shifts ( $\delta$  in ppm) sono riportati, dove non specificato, rispetto al solvente CDCl<sub>3</sub>, 7.26 per <sup>1</sup>H e 77.0 per <sup>13</sup>C e nitrometano (0.00) per <sup>15</sup>N NMR. Tutte le costanti di accoppiamento sono in Hz. Gli assegnamenti sono stati effettuati utilizzando esperimenti monodimensionali <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEPT e NOESY-1D ed esperimenti bidimensionali *g*-HSQC, *g*-HMBC, *g*-HMQC, H2BC e *g*-COSY. Tutte le sequenze e i metodi utilizzati sono forniti dalla Varian.



## Sintesi dei composti 3a,b

Procedura

Metodo A. Una soluzione di metilidrazina (0.020 mL, 0.386 mmol) e acido acetico (0.022 mL, 0.386 mmol) in etanolo (8 mL) è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 10 min. Successivamente è stato aggiunto il 3-[(2E)-3-(dimetilammino)prop-2-en-1-yl]-4-idrossi-2H-cromen-2-one (**2**) (100 mg, 0.386 mmol) e la sospensione è stata scaldata a riflusso per 3 h. Dopo raffreddamento il solvente viene rimosso mediante evaporatore rotante; il solido (78 mg) ottenuto viene sospeso in una soluzione acquosa basica (pH 11 con NaOH) e il composto 4-idrossi-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2H-cromen-2-one (**3b**) viene estratto esaustivamente con DCM (20 mg, resa 21%). Il 4-idrossi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2H-cromen-2-one (**3a**) viene ottenuto per acidificazione della soluzione acquosa (59 mg, resa 63%).

Metodo B. Ad una sospensione del composto **2** (100 mg, 0.386 mmol) in etanolo (10 mL) viene aggiunta metilidrazina (0.020 mL, 0.386 mmol) e la miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 3 h. Dopo raffreddamento il solvente viene rimosso e i prodotti sono separati in base alle loro diverse proprietà acido base: **3a** 48 mg, resa 52%, **3b** 23 mg, resa 24%.

Metodo C. Una soluzione di **2** (50 mg, 0.193 mmol) in metilidrazina (5 mL) viene posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 h. Successivamente la soluzione viene trattata con una soluzione acquosa basica (pH 11 con NaOH) e il

composto **3b** viene estratto esaustivamente con DCM (14 mg, resa 30%). L'acidificazione della soluzione basica con HCl permette di ottenere il composto **3a** (23 mg, resa 49%).

#### **4-Idrossi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2H-cromen-2-one (3a)**

**m.p.** (°C): 239-240

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 2943, 1694, 1608, 1524, 1274, 1190, 1104, 1059.

**MS**,  $m/e$  (%): 242 (71) [ $M^+$ ], 121 (100), 93 (16), 77 (6), 65 (22), 51 (8).

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 7.98 (dd, 1H,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-5), 7.68 (ddd, 1H,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-7), 7.47 (d, 1H,  $^3J = 1.9$  Hz, H-3'), 7.43-7.36 (m, 2H, H-6, H-8), 6.27 (d, 1H,  $^3J = 1.9$  Hz, H-4'), 3.65 (s,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 164.0 (s, C-4), 161.2 (s, C-2), 153.3 (s, C-8a), 138.1 (d, C-3'), 133.7 (s, C-5'), 133.5 (d, C-7), 124.6 (d, C-6), 124.5 (d, C-5), 116.9 (d, C-8), 116.5 (s, C-4a), 108.7 (d, C-4'), 95.8 (s, C-3), 37.2 (q,  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$  (P.M. 242.23): calc. C 64.46, H 4.16, N 11.56; trovata C 64.27, H 4.30, N 11.33.

#### **4-Idrossi-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2H-cromen-2-one (3b)**

**m.p.** (°C): 168-169

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 2555, 1699, 1634, 1575, 1519, 1398, 1267, 1196, 1102, 1063.

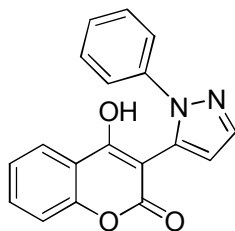
**MS**,  $m/e$  (%): 242 (94) [ $M^+$ ], 122 (100), 107 (9), 93 (18), 77 (4), 65 (16), 51 (11).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 13.71 (s, OH), 8.01 (dd, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H-5), 7.54 (ddd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H-7), 7.42 (d, 1H,  $^3J = 2.4$  Hz, H-5'), 7.33-7.28 (m, 2H, H-6, H-8), 7.23 (d, 1H,  $^3J = 2.4$  Hz, H-4'), 3.97 (s,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 163.4 (s, C-4), 161.1 (s, C-2), 152.5 (s, C-8a), 147.7 (s, C-3'), 132.1 (d, C-7), 130.7 (d, C-5'), 123.9 (d, C-5/C-6), 123.8 (d, C-5/C-6), 116.4 (d, C-8), 116.1 (s, C-4a), 106.4 (d, C-4'), 96.0 (s, C-3), 38.9 (q,  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$  (P.M. 242.23): calc. C 64.46, H 4.16, N 11.56; trovato C 64.16, H 4.33, N 11.45.

### 4-Idrossi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-2H-cromen-2-one (4a)



#### Procedura

Metodo A. Ad una sospensione di 3-[(2E)-3-(dimetilammino)prop-2-enoil]-4-idrossi-2H-cromen-2-one (**2**) (51 mg, 0.197 mmol) in acido acetico (5 mL) viene aggiunta fenilidrazina (31 mg, 0.287 mmol) e la miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 4 h. Il solvente viene successivamente evaporato al rotavapor ed il solido ottenuto viene disciolto in una soluzione basica (NaOH, pH 12); per successiva acidificazione (HCl, pH 4) si ottiene il prodotto **4a** che viene filtrato e seccato (48 mg, resa 83%).

Metodo B. A una sospensione di **2** (100 mg, 0.386 mmol) in etanolo o in toluene (10 mL) viene aggiunta fenilidrazina (56 mg, 0.518 mmol) e la miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 3 h. Dopo raffreddamento della soluzione, il solvente viene allontanato al rotavapor (o per distillazione) e il solido ottenuto viene disciolto in una soluzione basica (NaOH) che per successiva acidificazione con HCl a pH 4 dà luogo al prodotto **4a** che viene filtrato e seccato (111 mg, resa 95%).

**m.p.** (°C): 217-218

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 2808, 1697, 1611, 1498, 1386, 1188, 1163.

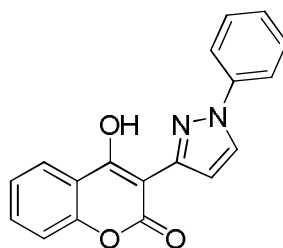
**MS**, m/e (%): 304 (75) [ $\text{M}^+$ ], 287 (12), 184 (59), 121 (100), 93 (17), 77 (22), 65 (23), 44 (74), 39 (16).

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 7.92 (dd, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-5), 7.76 (d, 1H,  $^3J = 1.9$  Hz, H-3'), 7.65 (ddd, 1H,  $^3J = 8.9$  Hz, 7.8 Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, H-7), 7.32-7.24 (m, 5H, Ar-H), 7.41-7.32 (m, 2H, H-6, H-8), 6.52 (d, 1H,  $^3J = 1.9$  Hz, H-4').

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 164.0 (s, C-4), 161.0 (s, C-2), 153.2 (s, C-8a), 140.6 (s, C-1''), 140.4 (d, C-3'), 133.6 (s, C-5'), 133.6 (d, C-7), 129.3 (d, C-2''/C-3''), 127.7 (d, C-4'), 124.7 (d, C-6), 124.5 (s, C-5), 123.8 (d, C-3''/C-2''), 116.9 (d, C-8), 116.2 (s, C-4a), 110.9 (d, C-4'), 96.4 (s, C-3).

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$  (P.M. 304.30): calc. C 71.05, H 3.97, N 9.21; trovato C 70.92, H 4.13, N 9.45.

### 4-Idrossi-3-(1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)-2*H*-cromen-2-one (4b)



#### Procedura

Una soluzione di 3-[(2*E*)-3-(dimetilammino)prop-2-enoil]-4-idrossi-2*H*-cromen-2-one (**2**) (62 mg, 0.239 mmol) in fenilidrazina (4 mL) viene scaldata a riflusso per 2 h. Dopo raffreddamento la soluzione viene sospesa in acqua e il composto **4b** viene filtrato ed essiccato sotto vuoto in presenza di P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Si ottengono 44 mg, resa 60%.

**m.p.** (°C): 190-191

**IR** (KBr), cm<sup>-1</sup>: 2603, 1728, 1634, 1523, 1354, 1197.

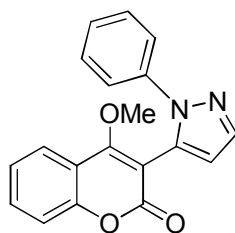
**MS**, m/e (%): 304 (100) [M<sup>+</sup>], 184 (70), 156 (10), 138 (9), 121 (35), 93 (10), 77 (28), 65 (14).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 13.74 (s, OH), 8.03 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, H-5), 7.99 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.7 Hz, H-5'), 7.70-7.64 (m, 2H, H-2''), 7.57 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 7.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, H-7), 7.54-7.48 (m, 2H, H-3''), 7.51 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.7 Hz, H-4'), 7.38-7.30 (m, 3H, H-6, H-8, H-4'').

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 163.9 (s, C-4), 161.0 (s, C-2), 152.7 (s, C-8a), 149.5 (s, C-3'), 138.9 (s, C-1''), 132.5 (d, C-7), 129.7 (d, C-3''), 127.4 (d, C-5'), 127.1 (d, C-4''), 124.0 (d, C-6), 123.9 (d, C-5), 119.0 (d, C-2''), 116.5 (d, C-8), 116.0 (s, C-4a), 108.6 (d, C-4'), 95.8 (s, C-3).

C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (P.M. 304.30): calc. C 71.05, H 3.97, N 9.21; trovato C 70.92, H 4.13, N 9.45.

### 4-Metossi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-2H-cromen-2-one (5)



#### Procedura

Ad una sospensione di 4-idrossi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-2H-cromen-2-one (**4a**) (138 mg, 0.455 mmol) e carbonato di potassio anidro (190 mg, 1.37 mmol) in acetone (6 mL) viene aggiunto dimetilsolfato (0.129 mL, 1.37 mmol) e mantenuta a riflusso per 4 h. Allontanato il solvente all'evaporatore rotante, viene aggiunta acqua (10 mL) ed effettuate estrazioni con DCM (3 x 5 mL). La frazione organica viene lavata con brine ed anidrificata in Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; il solvente viene successivamente evaporato al rotavapor. Si ottiene un grezzo che, purificato via flash-chromatografia (eluente acetato di etile:etere di petrolio, 1:1 v/v, R<sub>f</sub> = 0.45), fornisce un solido di colore giallo paglierino (60 mg, resa 41%).

**m.p.** (°C): 137-138

**IR** (KBr), cm<sup>-1</sup>: 2952, 1712, 1688, 1605, 1519, 1350, 1173.

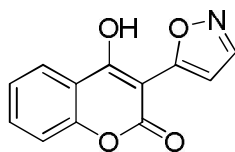
**MS**, m/e (%): 318 (63) [M<sup>+</sup>], 245 (17), 219 (13), 160 (17), 121 (19), 93 (35), 71 (40), 57 (100), 55 (46).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 7.73 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, H-3'), 7.70 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, H-5), 7.50 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 7.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, H-7), 7.45-7.42 (m, 2H, H-2''), 7.32-7.27 (m, 2H, H-3''), 7.27-7.17 (m, 3H, H-6, H-8, H-4''), 6.52 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, H-4'), 3.57 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 164.1 (s, C-4), 162.3 (s, C-2), 152.7 (s, C-8a), 140.5 (d, C-3'), 140.0 (s, C-1''), 133.3 (s, C-5'), 132.9 (d, C-7), 129.3 (d, C-3''), 127.8 (d, C-4''), 124.2 (d, C-5, C-6), 123.8 (d, C-2''), 116.6 (d, C-8), 116.5 (s, C-4a), 112.0 (d, C-4'), 98.3 (s, C-3), 59.7 (q, OCH<sub>3</sub>).

C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (P.M. 318.33): calc. C 71.69, H 4.43, N 8.80; trovato C 71.92, H 4.13, N 9.05.

### 4-Idrossi-3-(isossazol-5-il)-2H-cromen-2-one (6a)



#### Procedura

A una sospensione di 3-[(2E)-3-(dimetilammino)prop-2-enoil]-4-idrossi-2H-cromen-2-one (**2**) (100 mg, 0.386 mmol) in etanolo (8 mL) viene aggiunta idrossilammina cloridrato (33 mg, 0.475 mmol), la sospensione viene scaldata a riflusso per 3 h. Per raffreddamento della soluzione si forma un precipitato bianco che viene filtrato su buckner ed essiccato sotto vuoto in presenza di P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Resa quantitativa (88 mg, 0.386 mmol).

**m.p.** (°C): 195°C (dec)

**IR** (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3181, 1729, 1613, 1540, 1498, 1477, 1322, 1181.

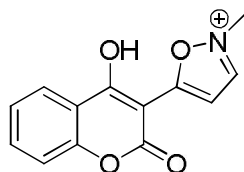
**MS**, m/e (%): 229 (43) [M<sup>+</sup>], 202 (22), 189 (12), 121 (100), 93 (15), 71 (11), 57 (20), 43 (23).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 9.64 (br, OH), 8.40 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, H-3'), 8.07 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, H-5), 7.66 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 6.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, H-7), 7.39-7.36 (m, 2H, H-6, H-8), 7.18 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, H-4').

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 163.9 (s, C-5'), 162.5 (s, C-4), 159.0 (s, C-2), 152.8 (s, C-8a), 150.8 (d, C-3'), 134.1 (d, C-7), 124.6 (d, C-6), 124.5 (d, C-5), 116.7 (d, C-8), 114.8 (s, C-4a), 103.6 (d, C-4'), 94.4 (s, C-3).

C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub> (P.M. 229.19): calc. C 62.89, H 3.08, N 6.11; trovato C 62.67, H 3.13, N 6.13.

### 5-(4-Idrossi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-2-metil-1,2-ossazol-2-io (7a)



#### Procedura

Una soluzione di 4-idrossi-3-(isossazol-5-il)-2H-cromen-2-one (**6a**) (60 mg, 0.262 mmol) in DMS (6 mL) viene scaldata a circa 80°C per 2 h. Dopo raffreddamento della soluzione il solvente viene allontanato tramite distillazione. Il prodotto ottenuto viene cristallizzato da una miscela di EtOH/AcOEt (1:1) ottenendo un solido giallo. Resa 94% (30 mg, 0.123 mmol).

**m.p.** (°C): 215 (dec.)

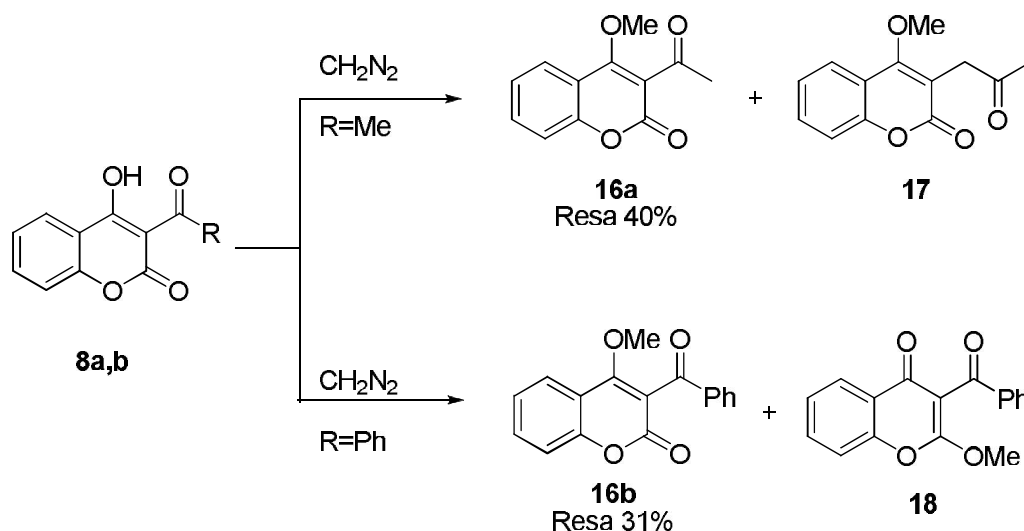
**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3175, 1729, 1622, 1521, 1503, 1466, 1315, 1161.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 9.12 (d, 1H,  $^3J = 2.9$  Hz, H-3'), 7.91 (dd, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-5), 7.55 (ddd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, 7.2 Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-7), 7.37 (d, 1H,  $^3J = 2.9$  Hz, H-4'), 7.25-7.20 (m, 2H, H-6, H-8), 4.19 (s, 3H,  $\text{N}^+\text{-CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 174.8 (s, C-4), 173.5 (s, C-5'), 160.7 (s, C-2), 153.8 (s, C-8a), 146.9 (d, C-3'), 133.3 (d, C-7), 125.9 (d, C-5), 123.7 (d, C-6), 121.6 (s, C-4a), 116.7 (d, C-8), 100.0 (d, C-4'), 89.6 (s, C-3), 39.9 (q,  $\text{N}^+\text{-CH}_3$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_4^+$  (P.M. 244.22): calc. C 63.93, H 4.13, N 5.74; trovato C 64.14, H 4.22, N 5.68.

## Sintesi dei composti 16a,b

Procedura

Una soluzione di diazometano in etere (1.1 mmol) è stata generata dal Diazald® ed aggiunta a una soluzione di 3-acil-4-idrossi-2H-cromen-2-one (8a) o (8b) (1.0 mmol) in DCM (2 mL). La soluzione viene mantenuta sotto agitazione tutta la notte a temperatura ambiente. Dopo allontanamento del solvente si ottiene un solido contenente una miscela di 3-acetil-4-metossi-2H-cromen-2-one (16a) e 4-metossi-3-(2-oxopropil)-2H-cromen-2-one (17) o 4-metossi-3-(fenilcarbonil)-2H-cromen-2-one (16b) e 2-metossi-3-(fenilcarbonil)-4H-cromen-2-one (18) che sono stati separati *via* flash chromatography (eluente vedi singoli prodotti).

**3-Acetil-4-metossi-2H-cromen-2-one (16a)**

R<sub>f</sub> = 0.41 (eluente: acetato di etile: etere di petrolio 40-70 = 1:2 v/v)

Resa = 40%

m.p. (°C): 69-70

IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 1713, 1607, 1450, 1350, 1228.

MS, m/e (%): 218 (16) [M<sup>+</sup>], 203 (100), 133 (8), 104 (9), 92 (9), 76 (15), 63 (15).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 7.88 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, H-5), 7.58 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.6, 7.3 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, H-7), 7.32-7.27 (m, 2H, H-6, H-8), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.69 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 164.0 (s, C-4), 161.3 (s, C-2), 152.5 (s, C-8a), 199.9 (s, C=O), 133.2 (d, C-7), 124.5 (d, C-5), 124.3 (d, C-6), 116.6 (d, C-8) 116.5 (s, C-4a), 109.5 (s, C-3), 61.7 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 32.3 (q,  $\text{COCH}_3$ ).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$  (P.M. 218.21): calc. C 66.05, H 4.62; trovato C 65.94, H 4.68.

#### **4-Metossi-3-(2-oxopropil)-2H-cromen-2-one (17)**

**Rf** = 0.26 (eluente: acetato di etile: etere di petrolio 40-70 = 1:2 v/v)

**Resa** = 4%

**m.p.** ( $^{\circ}\text{C}$ ): 70-71

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 2959, 1716, 1626, 1455, 1353, 1269, 1166.

**MS**, m/e (%): 232 (18) [ $\text{M}^+$ ], 190 (100), 175 (35), 115 (52), 92 (20), 76 (22), 63 (26), 51 (20).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 7.70 (dd, 1H,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-5), 7.53 (ddd, 1H,  $^3J = 8.8$ , 7.3 Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-7), 7.37-7.34 (m, 1H, H-8), 7.32-7.28 (m, 1H, H-6), 3.99 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.75 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 204.7 (s, C=O), 165.2 (s, C-4), 163.4 (s, C-2), 152.9 (s, C-8a), 131.9 (d, C-7), 124.2 (d, C-6), 123.3 (d, C-5), 116.9 (d, C-8), 116.8 (s, C-4a), 111.0 (s, C-3), 62.1 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 39.5 (t,  $\text{CH}_2$ ), 30.1 (q,  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$  (P.M. 232.23): calc. C 67.23, H 5.21; trovato C 67.44, H 5.13.

#### **4-Metossi-3-(fenilcarbonil)-2H-cromen-2-one (16b)**

**Rf** = 0.51 (eluente: acetato di etile: etere di petrolio 40-70 = 1:2 v/v)

**Resa** = 31%

**m.p.** ( $^{\circ}\text{C}$ ): 115-116

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 2953, 1703, 1669, 1609, 1449, 1358, 1247, 1115.

**MS**, m/e (%): 280 (30) [ $\text{M}^+$ ], 263 (30), 251 (38), 203 (29), 189 (35), 175 (17), 105 (100), 92 (12), 77 (96), 63 (8), 51 (38).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 8.03-8.01 (m, 2H, H-2'), 7.92 (dd, 1H,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-5), 7.63-7.58 (m, 2H, H-7, H-4'), 7.52-7.48 (m, 2H, H-3'), 7.37-7.31 (m, 2 H, H-6, H-8), 3.92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 192.5 (s, C=O), 163.3 (s, C-4), 161.5 (s, C-2), 152.7 (s, C-8a), 137.3 (s, C-1'), 134.1 (d, C-4'), 133.0 (d, C-7), 129.6 (d, C-2'), 128.9 (d, C-3'), 124.4 (d, C-6), 124.3 (d, C-5), 116.7 (d, C-8) 116.3 (s, C-4a), 106.0 (s, C-3), 60.6 (q,  $\text{OCH}_3$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_4$  (P.M. 280.27): calc. C 72.85, H 4.32; trovato C 72.92, H 4.41.

**2-Metossi-3-(fenilcarbonil)-4H-cromen-2-one (18)**

**Rf** = 0.22 (eluente: acetato di etile: etere di petrolio 40-70 = 1:2 v/v)

**Resa** = 9%

**m.p.** (°C): composto semisolido

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 2949, 1732, 1644, 1568, 1464, 1385, 1260, 1092.

**MS**, m/e (%): 280 (34) [ $\text{M}^+$ ], 262 (18), 249 (85), 222 (26), 129 (100), 120 (28), 105 (71), 92 (28), 77 (44), 63 (15), 51 (27).

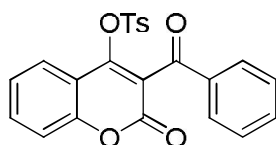
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 8.20 (dd, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-5), 7.93-7.90 (m, 2H, H-7, H-2'), 7.68 (ddd, 1H,  $^3J = 8.6$ , 7.0 Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-7), 7.55-7.53 (m, 1H, H-4'), 7.48-7.41 (m, 4H, H-6, H-8, H-3'), 4.12 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 191.5 (s, C=O), 176.2 (s, C-4), 164.0 (s, C-2), 152.7 (s, C-8a), 137.5 (s, C-1'), 133.5 (d, C-7), 133.4 (d, C-4'), 129.4 (d, C-2'), 128.5 (d, C-3'), 126.5 (d, C-5), 126.1 (d, C-5), 123.0 (s, C-4a), 116.9 (d, C-8), 103.6 (s, C-3), 56.4 (q,  $\text{OCH}_3$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_4$  (P.M. 280.27): calc. C 72.85, H 4.32; trovato C 72.92, H 4.13.

### 3-(Fenilcarbonil)-2-oxo-2H-cromen-4-il 4-metilbenzensolfonato

(19b)



#### Procedura

Metodo A. Ad una sospensione di 3-(fenilcarbonil)-4-idrossi-2H-cromen-2-one (**8b**) (398 mg, 1.5 mmoli) in metanolo anidro (6 mL), viene addizionata una soluzione di NaOMe (80 mg, 1.5 mmoli) in metanolo anidro (4 mL). Si ottiene così una soluzione che viene scaldata per 0.5 h a 60 °C. Il prodotto puro (436 mg), giallo cristallino, si ottiene allontanando il solvente all'evaporatore rotante. Tramite controllo <sup>1</sup>H-NMR il solido risulta sufficientemente puro per poter essere impiegato nelle successive reazioni. Resa Quantitativa.

Una soluzione di *p*-toluensolfonilcloruro (284 mg, 1.5 mmoli) in CH<sub>3</sub>CN anidro (8 mL) viene sgocciolata sul sale sodico precedentemente ottenuto (275 mg, 1.0 mmoli). La sospensione ottenuta è mantenuta a riflusso per 4 h per essere poi trattata con acqua e ghiaccio (20 mL) ed estratta con DCM (3x15 mL). La frazione organica viene anidrificata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e il solvente evaporato al rotavapor. Si ottiene un grezzo che, purificato *via* flash-chromatography (eluente acetato di etile:etere di petrolio 40/70, 1:2 v/v), fornisce un solido cristallino bianco (284 mg, resa: 71%).

Metodo B. Una soluzione contenente **8b** (100 mg, 0.375 mmoli), tosil cloruro (71 mg, 0.375 mmol) e trietilammina (0.052 mL, 0.375 mmoli) in toluene anidro (3 mL) viene riscaldata a riflusso per 4 h. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente si aggiunge DCM (50 mL) e la fase organica viene lavata con HCl 1.2 M (3x10 mL) in un imbuto separatore ed essiccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; si allontana quindi il solvente al rotavapor. Si ottiene così un solido che viene purificato *via* flash

chromatography (eluente: acetato di etile:etere di petrolio 40-70 = 1:2 v/v, Rf = 0.36), 107 mg, resa 67%.

**m.p.** (°C): 155-156

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3691, 3069, 2257, 1727, 1675, 1610.

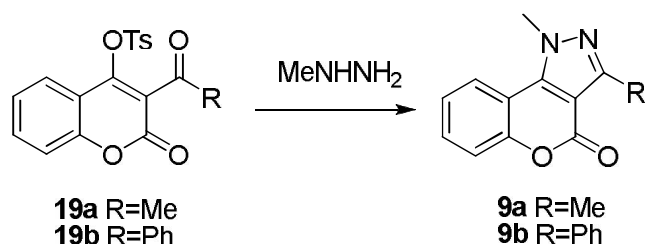
**MS**, m/e (%): 420 (4) [ $\text{M}^+$ ], 265 (52), 155 (44), 105 (43), 91 (100), 77 (50), 65 (20).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 7.97 (dd, 1H,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-5), 7.74-7.67 (m, 3H, Ar- 2',6', H-7), 7.60-7.56 (m, 3H, H-4', Ar-2'',6''), 7.44-7.39 (m, 4H, Ar-3',5', H-6, H-7), 7.17-7.14 (m, 2H, Ar-3'',5''), 2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 187.8 (s, C=O), 159.2 (s, C-2), 155.9 (s, C-4), 153.4 (s, C-8a), 146.4 (s, C-4''), 135.5 (s, C-1'), 134.1 (d, C-4'/C-7), 134.0 (d, C-7/C-4'), 132.0 (s, C-1''), 129.9 (d, C-3'',5''), 129.6 (d, C-2',6'), 128.4 (d, C-3',5'), 128.2 (d, C-2'',6''), 125.7 (d, C-5), 125.1 (d, C-6), 119.3 (s, C-4a), 116.9 (d, C-8), 116.4 (s, C-3), 21.7 (q,  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{S}$  (P.M. 420.43): calc. C 65.70, H 3.84, S 7.63; trovato C 65.54, H 3.93, S 7.58.

## Sintesi dei composti 9a,b



### Procedura

Ad una sospensione di **19** (0.5 mmoli) in etanolo (5 mL) viene aggiunta metilidrazina (0.6 mmol) e la risultante soluzione mantenuta a riflusso per 3 h. Il prodotto **9** cristallizza dalla miscela di reazione e viene filtrato su buckner ed essiccato sotto vuoto su P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

### *1,3-Dimetilcromeno[4,3-c]pirazol-4(1H)-one (9a)*

**Resa** = 69%

**m.p.** (°C): 190-192; Lett.<sup>46</sup> 192.5-193.9

I dati analitici riportati (<sup>1</sup>H- e <sup>13</sup>C-NMR) risultano in accordo con quelli ottenuti.

### *3-Fenil-1-metilcromeno[4,3-c]pirazol-4(1H)-one (9b)*

**Resa** = 65%

**m.p.** (°C): 225-226

**IR** (KBr), cm<sup>-1</sup>: 2344, 1717, 1506, 1456, 1216, 1018.

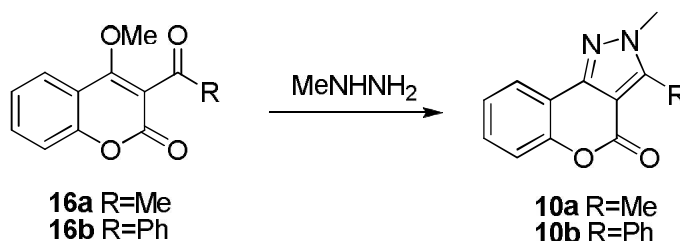
**MS**, m/e (%): 276 (100) [M<sup>+</sup>], 248 (6), 172 (9), 138 (13), 117 (9), 88 (15), 77 (16), 63 (9), 51 (17).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 8.15-8.13 (m, 2H, H-2'), 8.00 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, H-9), 7.57-7.54 (m, 1H, H-7), 7.50-7.43 (m, 4H, H-6, H-3', H-4'), 7.40-7.36 (m, 1H, 8-H), 4.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 157.1 (s, C-4), 152.9 (s, C-5a), 151.2 (s, C-3), 142.2 (s, C-9b), 131.0 (d, C-7), 130.8 (s, C-1'), 129.2 (d, C-4'), 128.9 (d, C-2'), 128.3 (d, C-3'), 124.3 (d, C-8), 122.1 (d, C-9), 118.2 (d, C-6), 112.1 (s, C-9a), 104.6 (s, C-3a), 40.3 (q, CH<sub>3</sub>).

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (P.M. 276.29): calc. C 73.90, H 4.38, N 10.14; trovato C 73.65, H 4.17, N 9.88.

## Sintesi dei composti 10a,b

Procedura

Ad una sospensione di 3-acil-4-metossi-2H-cromen-2-one (**16a**) o (**16b**) (0.25 mmol) in etanolo (4 mL) viene aggiunta metilidrazina (1.2 mmol) e la miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 4 h. Nel caso dell'acetil-derivato dopo raffreddamento a temperatura ambiente il solvente viene rimosso all'evaporatore rotante ottenendo il prodotto **10a**. Nel caso del benzoilderivato **10b** dopo raffreddamento a temperatura si forma un precipitato bianco che viene filtrato su buckner ed essiccato sotto vuoto su P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**2,3-Dimetilcromeno[4,3-c]pirazol-4(2H)-one (10a)**

Resa = quantitativa

m.p. (°C): 210-211; Lett.<sup>46</sup> 208-209

I dati analitici riportati (<sup>1</sup>H- e <sup>13</sup>C-NMR) risultano in accordo con quelli ottenuti.

**3-Fenil-2-metil-cromeno[4,3-c]pirazol-4(2H)-one (10b)**

Resa = 83%

m.p. (°C): 147-148

IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3058, 1726, 1559, 1477, 1327, 1123, 1104.

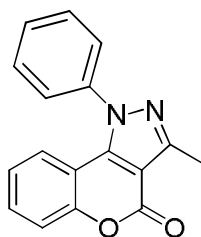
MS, m/e (%): 276 (79) [M<sup>+</sup>], 275 (100), 176 (9), 138 (9), 129 (6), 77 (7), 51 (4).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 8.08 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-9), 7.57-7.53 (m, 5H, Ar-H), 7.48-7.44 (m, 1H, H-7), 7.38-7.35 (m, 1H, H-6), 7.33-7.29 (m, 1H, H-8), 4.00 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 157.7 (s, C-4), 152.9 (s, C-5a), 148.4 (s, C-9b), 146.4 (s, C-3), 130.2 (d, C-7), 130.2 (d, C-2'/C-3'/C-4'), 130.0 (d, C-2'/C-3'/C-4'), 128.7 (d, C-2'/C-3'/C-4'), 127.0 (s, C-1'), 124.3 (d, C-8), 122.4 (d, C-9), 117.4 (d, C-6), 114.8 (s, C-9a), 105.1 (s, C-3a), 38.2 (q, CH<sub>3</sub>).

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (P.M. 276.29): calc. C 73.90, H 4.38, N 10.14; trovato C 74.15, H 4.27, N 10.28.

## 1-Fenil-3-metilcromeno[4,3-c]pirazol-4-(1H)one (11a)



### Procedura

Metodo A. A una soluzione di fenilidrazina (85 mg, 0.786 mmol) in etanolo (5 mL) viene aggiunto 3-acetil-2-oxo-2H-cromen-4-il 4-metilbenzensolfonato (**19a**) (100 mg, 0.279 mmol). La sospensione viene scaldata a riflusso per 3 h. Dopo raffreddamento si forma un precipitato bianco che viene filtrato su buckner ed essiccato sotto vuoto su P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ottenendo così il composto **11a** (27 mg, resa 35%). Il surnatante viene evaporato al rotavapor per ottenere **12a** (27 mg, resa 35%).

Metodo B. A una soluzione di **19a** (80 mg, 0.223 mmol) in etanolo (6 mL) viene aggiunta fenilidrazina cloridrato (41 mg, 0.268 mmol). La soluzione viene scaldata a riflusso per 4 h. Dopo raffreddamento si forma un precipitato bianco che viene filtrato su buckner e essiccato sotto vuoto su P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (55 mg, resa 90%).

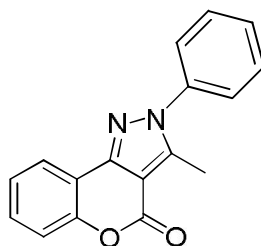
**m.p.** (°C): 219-220; Lett.<sup>29</sup> 220

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 7.62-7.59 (m, 3H, H-3', H-4'), 7.56-7.53 (m, 2H, H-2'), 7.46-7.39 (m, 2H, H-6, H-7), 7.11-7.08 (m, 1H, H-9), 7.04-7.00 (m, 1H, H-8), 2.68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 157.9 (s, C-4), 153.3 (s, C-5a), 150.8 (s, C-3), 141.7 (s, C-9b), 139.4 (s, C-1'), 131.0 (d, C-7), 130.2 (d, C-4'), 129.9 (d, C-3'), 126.9 (d, C-2'), 123.8 (d, C-8), 122.4 (d, C-9), 118.1 (d, C-6), 111.8 (s, C-9a), 106.4 (s, C-3a), 12.9 (q, CH<sub>3</sub>).

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (P.M. 276.29): calc. C 73.90, H 4.38, N 10.14; trovato C 73.76, H 4.53, N 9.82.

## 2-Fenil-3-metil-cromeno[4,3-c]pirazol-4(2H)-one (12a)



### Procedura

Metodo A. Vedi metodo A descritto per il composto **11a**.

Metodo B. A una soluzione di 3-acetil-4-metossi-2H-cromen-2-one (**16a**) (73 mg, 0.335 mmol) in etanolo (5 mL) viene aggiunta fenilidrazina cloridrato (48 mg, 0.335 mmol) o fenilidrazina (36 mg, 0.335 mmol). La soluzione viene scaldata a riflusso per 6 h nel caso dell'impiego del cloridrato e 2 h nel caso della base libera. Dopo raffreddamento il solvente viene evaporato all'evaporatore rotante ottenendo così il prodotto **12a**. Resa (fenilidrazina cloridrato) 90 mg, 97%, resa (fenilidrazina) 93 mg, 100%.

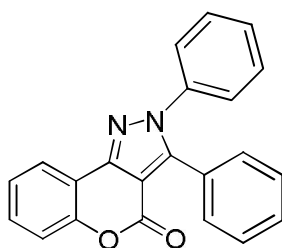
**m.p.** (°C): 155, Lett.<sup>29</sup> 180

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 8.09 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, H-9), 7.59-7.51 (m, 5H, Ar-H), 7.48-7.44 (m, 1H, H-7), 7.37-7.35 (m, 1H, H-6), 7.30-7.26 (m, 1H, H-8).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 158.8 (s, C-4), 153.1 (s, C-5a), 148.6 (s, C-9b), 144.5 (s, C-3), 138.4 (s, C-1'), 130.4 (d, C-7), 129.5 (d, C-2'), 129.4 (d, C-4'), 125.6 (d, C-3'), 124.4 (d, C-8), 122.8 (d, C-9), 117.5 (d, C-6), 114.9 (s, C-9a), 106.4 (s, C-3a), 12.0 (q, CH<sub>3</sub>).

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (P.M. 276.29): calc. C 73.90, H 4.38, N 10.14; trovato C 73.66, H 4.64, N 9.93.

## 2,3-Difenilcromeno[4,3-c]pirazol-4(2H)-one (12b)



### Procedura

Metodo A. A una soluzione di 4-metossi-3-(fenilcarbonil)-2H-cromen-2-one (**16b**) (69 g, 0.246 mmol) in etanolo (6 mL) viene aggiunta fenilidrazina (26 mg, 0.246 mmol). La soluzione viene scaldata a riflusso per 6 h. Dopo raffreddamento si forma un precipitato marrone che viene filtrato su buckner ed essiccato sotto vuoto su P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (60 mg, resa 72%).

Metodo B. A una soluzione di 3-(fenilcarbonil)-2-oxo-2H-cromen-4-il 4-metilbensolfonato (**19b**) (100 mg, 0.238 mmol) in etanolo (6 mL) viene aggiunta fenilidrazina (51 mg, 0.476 mmol) o fenilidrazina cloridrato (42 mg, 0.291 mmol). Nel caso dell'impiego della base libera, la soluzione viene scaldata a riflusso per 4 h e dopo raffreddamento a temperatura ambiente si forma un precipitato marrone che viene filtrato su buckner ed essiccato sotto vuoto su P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (resa quantitativa). Nel caso dell'impiego di fenilidrazina cloridrato la soluzione viene scaldata a riflusso per 3 h e dopo raffreddamento il solvente viene rimosso all'evaporatore rotante; il solido ottenuto viene lavato con acqua ottenendo così il prodotto **12b** successivamente essiccato sotto vuoto su P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (56 mg, resa 70%).

**m.p.** (°C): 213-214

**IR** (KBr), cm<sup>-1</sup>: 2348, 1732, 1559, 1495, 1460, 1203, 1126, 1061.

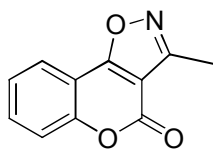
**MS**, m/e (%): 337 (100) [M<sup>+</sup>], 292 (16), 169 (7), 146 (10), 77 (23), 51 (17).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 8.18 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, H-9), 7.52-7.47 (m, 1H, H-7), 7.44-7.31 (m, 12H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 157.8 (s, C-4), 153.0 (s, C-5a), 149.2 (s, C-9b), 146.1 (s, C-3), 139.0 (s, C-1'), 130.6 (d, C-7), 130.5 (d, C-2''), 129.9 (d, C-4''), 129.2 (d, C-2'/3'/3''), 128.8 (d, C-4'), 128.4 (d, C-2'/3'/3''), 127.0 (s, C-1''), 125.8 (d, C-2'/3'/3''), 124.4 (d, C-8), 122.8 (d, C-9), 117.4 (d, C-6), 114.8 (s, C-9a), 106.1 (s, C-3a).

C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (P.M. 338.36): calc. C 78.09, H 4.17, N 8.28; trovato C 78.36, H 4.24, N 8.43.

### 3-Metil-4H-cromeno[3,4-d]isossazol-4-one (14a)



#### Procedura

Metodo A. Una sospensione di 3-acetil-4-metossi-2H-cromen-2-one (**16a**) (50 mg, 0.229 mmol) in etanolo (5 mL) viene addizionata di idrossilammina cloridrato (17 mg, 0.246 mmol) e scaldata a riflusso per 4 h. Dopo raffreddamento il solvente viene rimosso all'evaporatore rotante e il solido ottenuto viene ripreso per aggiunta di xilene (5 mL). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 4 h. Dopo raffreddamento il solvente viene evaporato per distillazione e il solido ottenuto purificato *via* flash-chromatography con acetato di etile/etere di petrolio 40-70 (1:3 v/v) come eluente ( $R_f = 0.56$ ). Resa 18 mg, 40%.

Metodo B. A una sospensione di 3-acetil-2-oxo-2H-cromen-4-il 4-metilbenzensolfonato (**19a**) (200 mg, 0.56 mmol) in glicol etilenico (5 mL) viene aggiunta idrossilammina cloridrato (47 mg, 0.68 mmol) e la miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 2 h. Dopo raffreddamento viene aggiunta acqua (50 mL) e il solido ottenuto viene filtrato e purificato *via* flash-chromatography con acetato di etile/etere di petrolio 40-70 (1:3 v/v) come eluente ( $R_f = 0.56$ ). Resa 50 mg, 44%.

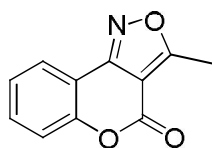
**m.p.** (°C): 177-178 Lett.<sup>31</sup> 175-176

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , ppm: 7.99 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, H-9), 7.68 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 7.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, H-7), 7.48 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.7, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, H-6), 7.42 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 7.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, H-8), 2.65 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , ppm: 169.9 (s, C-9b), 158.6 (s, C-3), 156.6 (s, C-4), 154.2 (s, C.5a), 133.8 (d, C-7), 125.0 (d, C-8), 122.9 (d, C-9), 117.7 (d, C-6), 110.7 (s, C-9a), 104.7 (s, C-3a), 10.4 (q, CH<sub>3</sub>).

C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub> (P.M. 201.18): calc. C 65.67, H 3.51, N 6.96; trovato C 65.46, H 3.24, N 6.73.

### 3-Metil-4H-cromeno[4,3-c]isossazol-4-one (15a)



#### Procedura

Metodo A. A una sospensione di idrossilammina cloridrato (33 mg, 0.475 mmol) in etanolo (7 mL) viene aggiunta trietilammina (0.060 mL, 0.475 mmol) e lasciata sotto agitazione per 10 minuti. Alla soluzione viene poi aggiunto il 3-acetil-4-metossi-2H-cromen-2-one (**16a**) (100 mg, 0.459 mmol) e scaldata a riflusso per 3 h. Dopo raffreddamento il precipitato giallo che si forma viene filtrato ed essiccato sotto vuoto su P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (40 mg, resa 43%).

Metodo B. A una sospensione di idrossilammina cloridrato (47 mg, 0.67 mmoli) in etanolo (7 mL) viene aggiunta trietilammina (0.09 mL, 0.67 mmoli) ottenendo così una soluzione. Dopo qualche minuto sotto agitazione si addiziona il 3-acetil-2-oxo-2H-cromen-4-il 4-metilbensenzolfonato (**19a**) (200 mg, 0.56 mmoli) e la sospensione risultante scaldata a riflusso per 3 h. Allontanato il solvente al rotavapor, il solido giallo ottenuto è stato trattato con una soluzione satura di NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) ed estratto esaustivamente con DCM. La frazione organica viene anidrificata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e il solvente evaporato al rotavapor. Si ottiene un grezzo che viene purificato *via* flash-chromatography (eluente acetato di etile:etere di petrolio 40/70, 1:3 v/v). Il solido cristallino ottenuto (60 mg) è di colore bianco. Resa: 53%.

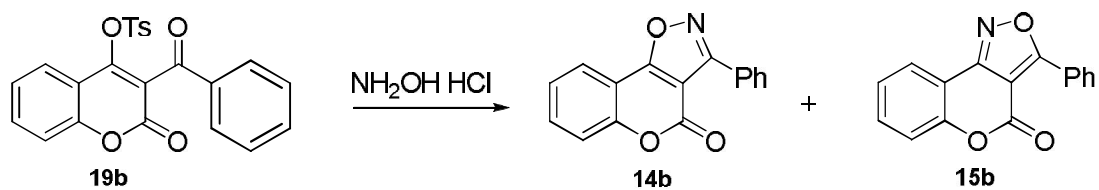
mp (°C): 170-173 Lett.<sup>32</sup> 181-183 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 8.09–8.06 (m, 1H, H-9), 7.60–7.56 (m, 1H, H-7), 7.37–7.33 (m, 1H, H-8), 7.36 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, H-6), 2.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 177.0 (s, C-3), 156.6 (s, C-4), 156.2 (s, C-9b), 153.4 (s, C.5a), 132.9 (d, C-7), 125.1 (d, C-8), 124.4 (d, C-9), 117.9 (d, C-6), 112.1 (s, C-9a), 103.6 (s, C-3a), 12.9 (q, CH<sub>3</sub>).

C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub> (P.M. 201.18): calc. C 65.67, H 3.51, N 6.96; trovato C 65.46, H 3.24, N 7.13.

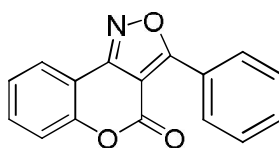
### Reazione di **19b** con idrossilammina cloridrato



#### Procedura

A una sospensione del composto **19b** (148 mg, 0.352 mmol) in glicol etilenico (5 mL) viene aggiunta idrossilammina cloridrato (29 mg, 0.422 mmol) e la miscela di reazione è scaldata a riflusso per 5 h. Dopo raffreddamento, il precipitato viene filtrato su buckner ed essiccato su  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Il precipitato risulta essere una miscela di **14b** (16 mg, 0.061 mmol, resa 17%) e **15b** (8 mg, 0.030 mmol, resa 8%).

### 3-Fenil-4H-cromeno[4,3-c]isossazol-4-one (15b)



#### Procedura

Metodo A. Ad una sospensione di idrossilammina cloridrato (19 mg, 0.273 mmol) in etanolo (5 mL) viene aggiunta trietilammina (0.035 mL, 0.273 mmol) ottenendo così una soluzione. Dopo qualche minuto sotto agitazione si addiziona il 4-metossi-3-(fenilcarbonil)-2H-cromen-2-one (**16b**) (76 mg, 0.273 mmol) e la sospensione risultante viene mantenuta a riflusso per 4 h. Dopo raffreddamento si forma un precipitato bianco che viene filtrato su buckner ed essiccato su P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (31 mg, resa 43%).

Metodo B. A una sospensione di idrossilammina cloridrato (27 mg, 0.388 mmol) in etanolo (5 mL) viene aggiunta trietilammina (0.054 mL, 0.388 mmol) e lasciata sotto agitazione per 10 min. Alla soluzione viene poi aggiunto il 3-acetil-2-oxo-2H-cromen-4-il 4-metilbensolfonato (**19a**) (133 mg, 0.316 mmol) e scaldata a riflusso per 5 h. Dopo raffreddamento il solvente viene evaporato e il solido ottenuto purificato *via* flash-chromatography con acetato di etile/etere di petrolio 40-70 (1:5 v/v) come eluente (R<sub>f</sub> = 0.58). Resa 15 mg, 18%.

**m.p.** (°C): 223-224

**IR** (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3693, 3073, 2258, 1749, 1610, 1570, 1474, 1202.

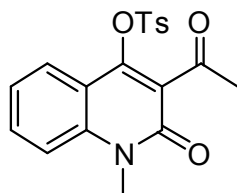
**MS**, m/e (%): 263 (59) [M<sup>+</sup>], 235 (7), 207 (6), 105 (100), 77 (92), 63 (10), 51 (32).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 8.57-8.55 (m, 2H, H-2'), 8.14 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, H-9), 7.62-7.58 (m, 4H, H-7, H-3', H-4'), 7.40-7.37 (m, 2H, H-6, H-8).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 174.4 (s, C-3), 157.3 (s, C-9b), 156.3 (s, C-4), 153.1 (s, C-5a), 133.0 (d, C-7, C-4'), 129.1 (d, C-2'), 125.4 (s, C-1'), 125.1 (d, C-8), 124.2 (d, C-9), 117.6 (d, C-6), 111.1 (s, C-9a), 101.6 (s, C-3a).

C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (P.M. 263.25): calc. C 73.00, H 3.45, N 5.32; trovato C 72.76, H 3.64, N 5.23.

**3-Acetil-1-metil-2-oxo-1,2-diidrochinolin-4-il 4-metilbenzensolfonato (1c)**

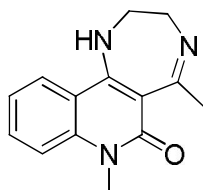


**Procedura**

Una soluzione di 3-acil-4-idrossi-1-metilchinolin-2(1H)-one (500 mg, 2.3 mmoli) in acetone (20 mL) viene addizionata di carbonato di potassio anidro (381 mg, 2.76 mmoli) e *p*-toluensolfonilcloruro (526 mg, 2.76 mmoli); la miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 3 h. Allontanato il solvente all'evaporatore rotante si aggiunge DCM (60 mL) e si effettuano lavaggi con acqua (4 x 10 mL). La frazione organica viene anidrificata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e il solvente evaporato al rotavapor. Il solido ottenuto purificato *via* flash-chromatography con acetato di etile/etere di petrolio 40-70 (1:1 v/v) come eluente (R<sub>f</sub> = 0.47). Resa 606 mg, 71%. Il prodotto è stato controllato mediante confronto con i dati noti<sup>37</sup> ed è risultato sufficientemente puro per poter essere impiegato nelle successive reazioni.

## 5,7-Dimetil-1,2,3,7-tetraidro-6H-[1,4]diazepino[6,5-c]chinolin-6-one

(20)

**Procedura**

**Metodo A.** Ad una soluzione del 3-acetil-1-metil-4-metossichinolin-2(1H)-one (**1a**) (205 mg, 0.886 mmoli) in etanolo (12 mL) viene aggiunta etilendiammina (0.07 mL, 1.0 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 2 h. Allontanato il solvente all'evaporatore rotante, il prodotto è stato purificato *via* flash-chromatography (eluente metanolo). Il solido ottenuto (193 mg) è bianco (resa 91%).

**Metodo B.** Ad una sospensione di **1c** (140 mg, 0.377 mmol) in etanolo (8 mL) viene aggiunta etilendiammina (0.03 mL, 0.452 mmoli) e mantenuta a riflusso per 3 h. Allontanato il solvente al rotavapor si aggiunge DCM (15 mL) e si effettuano lavaggi con acqua (3 x 5 mL). La frazione organica viene anidrificata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e il solvente evaporato al rotavapor. Il solido bianco (86 mg) ottenuto risulta essere il prodotto (resa quantitativa).

**m.p.** (°C): 234-235

**IR** (nujol), cm<sup>-1</sup>: 3345, 1635, 1596, 1542.

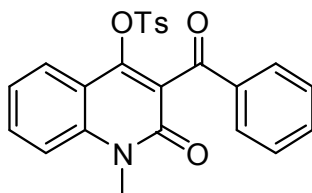
**MS**, m/e (%): 241 (M<sup>+</sup>, 100), 213 (47), 198 (23), 106 (16), 77 (19), 51 (15).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 7.56-7.54 (m, 2H, H-11, H-9), 7.32 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-8), 7.20-7.16 (m, 1H, H-10), 5.44 (s, 1H, N-H), 4.00-3.98 (m, 2H, 3-CH<sub>2</sub>), 3.85-3.84 (m, 2H, 2-CH<sub>2</sub>), 3.64 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.44 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 171.2 (s, C-5), 161.9 (s, C-6), 147.5 (s, C-11b), 139.8 (s, C-7a), 131.2 (d, C-9), 121.6 (d, C-10), 121.2 (d, C-11), 115.6 (d, C-8), 115.0 (s, C-11a), 103.7 (s, C-5a), 51.3 (t, C-2), 50.1 (t, C-3), 29.2 (q, 7-N-CH<sub>3</sub>), 27.1 (q, 5-CH<sub>3</sub>).

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (P.M. 241.29): calc. C 69.69, H 6.27, N 17.41; trovato C 69.76, H 6.04, N 17.23.

**1,2-Diidro-3-(fenilcarbonil)-1-metil-2-oxochinolinon-4-il  
4-metilbensolfonato (1d)**



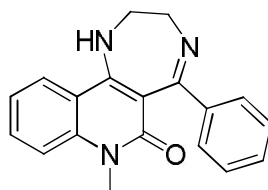
**Procedura**

Una soluzione di 3-benzoil-4-idrossi-1-metilchinolin-2(1*H*)-one (250 mg, 0.9 mmoli) in toluene anidro (6 mL) viene addizionata di trietilammina (0.140 mL, 1.0 mmoli) e *p*-toluensolfonilcloruro (182 mg, 1.0 mmoli); la miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 5 h; successivamente si aggiunge CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) e si effettuano lavaggi con HCl 1,2 M (3 x 10 mL). La frazione organica viene anidrificata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e il solvente evaporato al rotavapor. Il prodotto giallo cristallino viene purificato tramite cristallizzazione da etanolo (309 mg, resa 79%). Il prodotto è stato controllato mediante confronto con i dati noti (<sup>1</sup>H NMR, mp)<sup>38</sup> ed è risultato sufficientemente puro per poter essere impiegato nelle successive reazioni.

**Resa:** 79%

**mp** (°C): 201 dec.; Lett.<sup>38</sup> 213-214 (toluene)

**7-Metil-5-Fenil-1,2,3,7-tetraidro-6H-[1,4]diazepino[6,5-c]chinolin-6-one (21)**



**Procedura**

Metodo A. Ad una sospensione del 3-benzoil-1-metil-4-metossichinolin-2(1H)-one (**1b**) (100 mg, 0.3 mmoli) in etanolo (6 mL) viene aggiunta etilendiammina (0.03 mL, 0.449 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 8 h. Allontanato il solvente all'evaporatore rotante, il prodotto è stato purificato *via* flash-chromatography (eluente metanolo). Il solido ottenuto (90 mg) è bianco (resa 87%).

Metodo B. Ad una sospensione di 1,2-diidro-3-(fenilcarbonil)-1-metil-2-oxochinolinon-4-il 4-metilbenzensolfonato (**1d**) (129 mg, 0.298 mmol) in etanolo (5 mL) viene aggiunta etilendiammina (0.024 mL, 0.357 mmoli); la miscela di reazione è scaldata a riflusso per 5 h. Allontanato il solvente al rotavapor si aggiunge DCM (15 mL) e si effettuano lavaggi con acqua (3 x 5 mL). La frazione organica viene anidrificata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e il solvente evaporato al rotavapor. Si ottiene così un solido bianco (90 mg, resa quantitativa).

**m.p.** (°C): 143-144

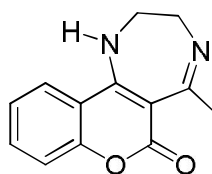
**IR** (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3351, 2950, 2854, 1597, 1544, 1339, 1319.

**MS**, m/e (%): 302 (M<sup>+</sup>, 100), 275 (53), 260 (14), 151 (23), 102 (10), 77 (12).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 7.61-7.57 (m, 2H, H-11, H-9), 7.52-7.50 (m, 2H, H-2',6'), 7.34 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, H-8), 7.28-7.25 (m, 3H, H-3',4',5'), 7.19 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2, 7.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, H-10), 5.75 (s, 1H, N-H), 4.20-4.18 (m, 2H, 3-CH<sub>2</sub>), 3.78-3.75 (m, 2H, 2-CH<sub>2</sub>), 3.54 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 171.2 (s, C-5), 162.0 (s, C-6), 149.6 (s, C-11b), 142.87 (s, C-1'), 140.1 (s, C-7a), 131.4 (d, C-9), 128.7 (d, C-4'), 127.9 (d, C-3'/5'), 126.6 (d, C-2'/6'), 121.7 (d, C-11), 121.6 (d, C-10), 115.6 (s, C-11a), 115.0 (d, C-8), 100.7 (s, C-5a), 51.2 (t, C-2), 51.0 (t, C-3), 29.3 (q, 7-N-CH<sub>3</sub>).  
C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O (P.M. 303.36): calc. C 75.23, H 5.65, N 13.85; trovato C 75.46, H 5.42, N 13.63.

## 2,3-Diidro-5-metilcromeno[4,3-*e*][1,4]diazepin-6(1*H*)-one (22a)



### Procedura

Metodo A. Ad una soluzione di 3-acetil-4-metossi-2*H*-cromen-2-one (**16a**) (156 mg, 0.715 mmoli) in etanolo (10 mL) viene aggiunta etilendiammina (0.047 mL, 0.715 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 2 h. Il solvente viene allontanato all'evaporatore rotante e il solido purificato *via* flash-chromatography (eluente metanolo). Il solido ottenuto (75 mg) è bianco (resa 46%).

Metodo B. Ad una sospensione di 3-acetil-2-oxo-2*H*-cromen-4-il 4-metilbenzensolfonato (**19a**) (88 mg, 0.245 mmol) in etanolo (5 mL), viene aggiunta etilendiammina (0.033 mL, 0.491 mmol). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 2 h. Allontanato il solvente al rotavapor si aggiunge DCM (15 mL) e si effettuano lavaggi con acqua (3 x 5 mL). La frazione organica viene anidrificata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e il solvente evaporato al rotavapor. Il solido bianco (36 mg) ottenuto risulta essere il prodotto desiderato (resa 64%).

**mp** (°C): 238-240

**MS**, *m/e* (%): 228 (M<sup>+</sup>, 100), 200 (26), 156 (17), 77 (26), 51 (23).

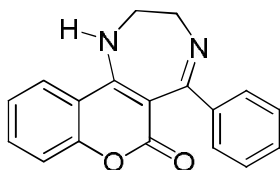
**IR** (KBr), cm<sup>-1</sup>: 2923, 1684, 1635, 1459, 1377.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CD<sub>3</sub>OD) δ, ppm: 7.96 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, H-11), 7.67 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 7.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, H-9), 7.37 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 7.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, H-10), 7.31 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, H-8), 4.00-3.88 (m, 2H, 3-CH<sub>2</sub>), 3.85-3.83 (m, 2H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.42 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CD<sub>3</sub>OD) δ, ppm: 174.5 (s, C-5), 161.6 (s, C-6), 153.9 (s, C-11b), 152.3 (s, C-7a), 133.6 (d, C-9), 124.2 (d, C-10), 122.8 (d, C-11), 117.1 (d, C-8), 114.7 (s, C-11a), 92.1 (s, C-5a), 48.6 (t, C-2), 48.5 (t, C-3), 27.3 (q, 5-CH<sub>3</sub>).

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (P.M. 228.25): calc. C 68.41, H 5.30, N 12.27; trovato C 68.16, H 5.54, N 12.03.

## 2,3-Diidro-5-fenil-cromeno[4,3-*e*][1,4]diazepin-6(1*H*)-one (22b)



### Procedura

Ad una soluzione di 3-(fenilcarbonil)-2-oxo-2*H*-cromen-4-il 4-metilbenzen-solfonato (**19b**) (100 mg, 0.2 mmoli) in etanolo (6 mL) viene aggiunta etilendiammina (0.02 mL, 0.3 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 2 h. Allontanato il solvente all'evaporatore rotante, il grezzo di reazione viene trattato con acqua. Il prodotto ottenuto è bianco (62 mg, resa 90%).

**m.p.** (°C): 252 dec.

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3338, 2920, 1667, 1615, 1556.

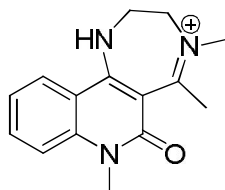
**MS**,  $m/e$  (%): 289 ( $M^+$ , 100), 262 (20), 217 (13), 77 (10), 51 (7).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 7.58-7.52 (m, 4H, H-11, H-9, H-2',6'), 7.43-7.41 (m, 1H, H-4'), 7.35-7.27 (m, 4H, H-8, H-10, H-3',5'), 4.28-4.26 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 3.83-3.82 (m, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 169.8 (s, C-5), 161.2 (s, C-6), 152.9 (s, C-7a), 151.7 (s, C-11b), 141.7 (s, C-1'), 132.7 (d, C-9), 129.2 (d, C-4'), 128.9 (d, C-3',5'), 128.1 (d, C-2',6'), 123.9 (d, C-10), 120.9 (d, C-11), 118.1 (d, C-8), 114.7 (s, C-11a), 93.3 (s, C-5a), 51.2 (t, C-3), 50.4 (t, C-2).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (P.M. 290.32): calc. C 74.47, H 4.86, N 9.65; trovato C 74.66, H 4.64, N 9.83.

**4,5,7-Trimetil-6-oxo-2,3,6,7-tetraidro-1H-[1,4]diazepino[6,5-c]chinolin-4-io (23a)**



**Procedura**

**Metodo A.** Ad una soluzione del 3-acetil-1-metil-4-metossichinolin-2(1H)-one (**1a**) (205 mg, 0.886 mmoli) in etanolo (9 mL) viene aggiunta *N*-metiletilendiammina (0.090 mL, 1.0 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 3 h. Allontanato il solvente all'evaporatore rotante, il prodotto è stato separato dal regioisomero **24a** *via* flash-chromatography (eluente metanolo,  $R_f=0.18$ ). Il solido ottenuto (136 mg) è bianco sporco (resa 57%).

**Metodo B.** Ad una sospensione di 3-acetil-1-metil-2-oxo-1,2-diidrochinolin-4-il 4-metilbenzensolfonato (**1c**) (144 mg, 0.388 mmol) in etanolo (8 mL) viene aggiunta *N*-metiletilendiammina (0.040 mL, 0.466 mmoli) e mantenuta a riflusso per 3 h. Allontanato il solvente al rotavapor si aggiunge DCM (20 mL) e si effettuano lavaggi con acqua (3 x 7 mL). La frazione organica viene anidrificata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e il solvente evaporato al rotavapor. Il solido bianco sporco (90 mg) ottenuto risulta essere il prodotto atteso (resa 85%).

**m.p.** (°C): 289-291

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3520, 3067, 1629, 1557, 1435, 1398, 1326.

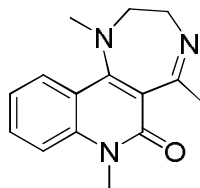
**MS**,  $m/e$  (%): 256 (14), 255 (76), 240 (26), 227 (28), 211 (54), 127 (30), 106 (9), 77 (12), 56 ( $\text{M}^+$ , 100), 36 (25).

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 9.06 (s, N-H), 8.24 (dd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, H-11), 7.72 (ddd, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz, 7.8 Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, H-9), 7.50 (ddd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, 7.8 Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, H-10), 7.30 (dd, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, H-8), 4.20-4.18 (m, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 3.91-3.89 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 3.59 (s, 3H, 4- $\text{N}^+$ - $\text{CH}_3$ ), 3.51 (s, 3H, 7- $\text{N}$ - $\text{CH}_3$ ), 2.55 (s, 3H, 5- $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 181.0 (s, C-5), 161.1 (s, C-6), 150.8 (s, C-11b), 140.3 (s, C-7a), 133.8 (d, C-9), 124.6 (d, C-11), 122.6 (d, C-10), 116.1 (d, C-8), 114.9 (s, C-11a), 98.2 (s, C-5a), 56.3 (t, C-3), 48.3 (t, C-2), 44.1 (q, 4-N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 29.5 (q, 7-N-CH<sub>3</sub>), 25.6 (q, 5-CH<sub>3</sub>).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}^+$  (P.M. 256.32): calc. C 70.29, H 7.08, N 16.36; trovato C 70.56, H 7.24, N 16.53.

**1,5,7-Trimetil -1,2,3,7-tetraidro-6H-[1,4]diazepino[6,5-c]chinolin-6-one (24a)**



**Procedura**

Ad una soluzione del 3-acetil-1-metil-4-metossichinolin-2(1*H*)-one (**1a**) (205 mg, 0.886 mmoli) in etanolo (9 mL) viene aggiunta *N*-metiletilendiammina (0.090 mL, 1.0 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 3 h. Allontanato il solvente all'evaporatore rotante, il prodotto è stato separato dal regioisomero **23a** *via* flash-chromatography (eluente metanolo,  $R_f=0.10$ ). Il prodotto ottenuto in tracce è semisolido.

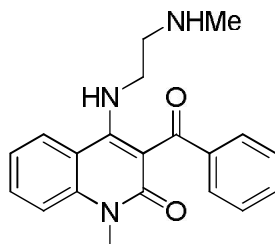
**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3443, 2928, 1625, 1354, 1321.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 7.71 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-11), 7.54 (ddd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz, 7.2 Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-9), 7.34 (dd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, H-8), 7.18 (ddd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, 7.2 Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, H-10), 3.82-3.76 (m, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 3.76-3.73 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 3.66 (s, 3H, 7-N- $\text{CH}_3$ ), 3.08 (s, 3H, 1-N- $\text{CH}_3$ ), 2.39 (s, 3H, 5- $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 171.1 (s, C-5), 161.2 (s, C-6), 154.5 (s, C-11b), 140.9 (s, C-7a), 131.0 (d, C-9), 127.3 (d, C-11), 121.1 (d, C-10), 119.2 (s, C-11a), 117.4 (s, C-5a), 114.5 (d, C-8), 61.9 (t, C-2), 49.5 (t, C-3), 44.4 (q, 1-N- $\text{CH}_3$ ), 29.4 (q, 7-N- $\text{CH}_3$ ), 26.0 (q, 5- $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$  (P.M. 255.31): calc. C 70.56, H 6.71, N 16.46; trovato C 70.36, H 6.94, N 16.63.

**1-Metil-4-[[2-(metilammino)etil]ammino]-3-(fenilcarbonil)chinolin-2(1H)-one (25)**



***Procedura***

Ad una sospensione del 3-benzoil-1-metil-4-metossichinolin-2(1H)-one (**1b**) (174 mg, 0.593 mmoli) in etanolo (7 mL) viene aggiunta *N*-metiletilendiammina (0.060 mL, 0.712 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 6 h. Allontanato il solvente all'evaporatore rotante, il prodotto è stato purificato per cristallizzazione da DCM. Il solido vetroso ottenuto (179 mg) è giallo (resa 90%).

**m.p.** (°C): 214-215

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3348, 2939, 1599, 1547, 1449, 1317.

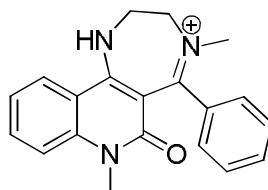
**MS**,  $m/e$  (%): 335 (32), 316(44), 263 (74), 118 (85), 91 (42), 77 ( $M^+$ , 100), 57 (46), 44 (92).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 7.94-7.92 (m, 2H, H-2'/6'), 7.81 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-5), 7.57 (ddd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, 7.2 Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-7), 7.51-7.47 (m, 1H, H-4'), 7.43-7.39 (m, 2H, H-3'/5'), 7.30 (dd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-8), 7.22 (ddd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, 7.2 Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-6), 6.96 (br, NH), 3.56 (s, 3H, 1-N- $\text{CH}_3$ ), 3.87-3.58 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 3.11-3.07 (m, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 2.38 (s, 3H, 2-N $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 197.2 (s, C=O), 161.9 (s, C-2), 149.7 (s, C-4), 140.1 (s, C-8a), 139.8 (s-C-1'), 132.4 (d, C-4'), 131.3 (d, C-7), 129.1 (d, C-2'), 128.4 (d, C-3'), 122.7 (d, C-5), 121.4 (d, C-6), 115.6 (s, C-4a), 114.9 (d, C-8), 105.0 (s, C-3), 49.9 (t, 3- $\text{CH}_2$ ), 44.1 (t, 2- $\text{CH}_2$ ), 35.4 (q, 2-N $\text{CH}_3$ ), 28.8 (q, 1-N- $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$  (P.M. 335.40): calc. C 71.62, H 6.31, N 12.53; trovato C 71.86, H 6.24, N 12.23.

**4,7-Dimetil-6-oxo-5-fenil-2,3,6,7-tetraidro-1H-[1,4]diazepino[6,5-c]chinolin-4-io (23b)**



**Procedura**

**Metodo A.** Una soluzione di 1-metil-4-[[2-(metilammino)etil]ammino]-3-(fenilcarbo-nil)chinolin-2(1H)-one (**25**) (102 mg, 0.304 mmoli) in etanolo (4 mL) viene addizionata di 0.25 mL di HCl 1.2M e scaldata a riflusso per 1 h. Allontanato il solvente all'evaporatore rotante si ottiene un prodotto giallo-arancio (80 mg, resa 75%).

**Metodo B.** Una sospensione di 1-metil-4-[[2-(metilammino)etil]ammino]-3-(fenilcarbonil)chinolin-2(1H)-one (**25**) (50 mg, 0.149 mmoli) in xylene (3 mL) viene scaldata a riflusso per 7 h. Una volta che la soluzione è tornata a temperatura ambiente precipita il solido arancione (33 mg, resa 70%).

**m.p.** (°C): 266-267

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3383, 3225, 1633, 1597, 1562, 1519, 1405, 1316.

**MS**, m/e (%): 318 (8), 316 (48), 289 (19), 274 (19), 159 (13), 118 ( $M^+$ , 100), 77 (16), 44 (22), 36 (41).

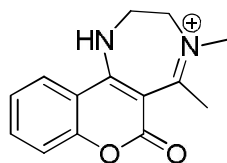
**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 9.61 (s, N-H), 8.37 (d, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz, H-11), 7.73 (dd, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, H-9), 7.53-7.42 (m, 6H, H-8, Ar-H), 7.33 (dd, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, 7.8 Hz, H-10), 4.21-4.20 (m, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 4.10-4.05 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 3.37 (s, 3H, 4- $\text{N}^+\text{-CH}_3$ ), 3.28 (s, 3H, 7- $\text{N-CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 177.8 (s, C-5), 161.0 (s, C-6), 153.1 (s, C-11b), 140.7 (s, C-7a), 136.1 (s, C-1'), 134.1 (d, C-9), 131.5 (d, C-4'), 129.6 (d, C-2'/C-3'), 128.6 (d, C-3'/C-2'), 125.1 (d, C-11), 122.6 (d, C-10), 116.2 (d, C-8), 115.1 (s, C-11a), 97.3 (s, C-5a), 54.9 (t, C-3), 48.5 (t, C-2), 45.6 (q, 4- $\text{N}^+\text{-CH}_3$ ), 29.5 (q, 7- $\text{N-CH}_3$ ).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}^+$  (P.M. 318.39): calc. C 75.45, H 6.33, N 13.20; trovato C 75.66, H 6.24, N 13.43.

## 4,5-Dimetil-6-oxo-1,2,3,6-tetraidrocromeno[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-io

(26a)



### Procedura

Ad una soluzione di 3-acetil-4-metossi-2*H*-cromen-2-one (**16a**) (117 mg, 0.537 mmoli) in etanolo (8 mL) viene aggiunta *N*-metiletilendiammina (0.051 mL, 0.590 mmoli). La soluzione viene scaldata a riflusso per 4 h. Il solvente viene allontanato all'evaporatore rotante e il prodotto ottenuto viene cristallizzato da etere per dare un solido bianco (131 mg, resa quantitativa).

**m.p.** (°C): 154-155

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3025, 2944, 1698, 1619, 1544, 1459, 1408, 1352, 1205, 1103.

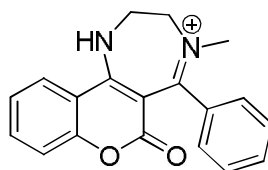
**MS**,  $m/e$  (%): 242 (56), 214 (27), 198 (21), 170 (11), 115 (16), 77 (11), 56 ( $M^+$ , 100), 44 (25), 42 (28).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 8.01 (d, 1H,  $^3J = 8.0$  Hz, H-11), 7.37-7.33 (m, 1H, H-9), 7.13-7.08 (m, 2H, H-10, H-8), 4.18-4.16 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 3.80-3.79 (m, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 3.26 (s, 3H, 4- $\text{N}^+$ - $\text{CH}_3$ ), 2.54 (s, 3H, 5- $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 173.3 (s, C-5), 162.6 (s, C-6), 153.6 (s, C-11b), 151.5 (s, C-7a), 130.7 (d, C-9), 125.6 (d, C-11), 123.5 (d, C-10), 123.2 (s, C-11a), 116.3 (d, C-8), 92.5 (s, C-5a), 58.5 (t, C-3), 51.5 (t, C-2), 41.7 (q, 4- $\text{N}^+$ - $\text{CH}_3$ ), 22.9 (q, 5- $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2^+$  (P.M. 243.28): calc. C 69.12, H 6.21, N 11.51; trovato C 69.32, H 6.24, N 11.73.

**5-Fenil-6-oxo-4-metil-1,2,3,6-tetraidrocromeno[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-io (26b)**



**Procedura**

Ad una soluzione di 3-(fenilcarbonil)-2-oxo-2*H*-cromen-4-il 4-metilbenzen-solfonato (**19b**) (147 mg, 0.350 mmoli) in etanolo (10 mL) viene aggiunta *N*-metiletilendiammina (0.036 mL, 0.420 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 4 h. Allontanato il solvente con l'evaporatore rotante, il grezzo di reazione viene trattato con acqua ed estratto con DCM. Il prodotto è stato purificato *via* flash-chromatography eluente metanolo/trietilammina (5:0.2 v/v,  $R_f=0.45$ ). Il prodotto ottenuto è bianco (107 mg, resa 87%).

**m.p.** (°C): 179-180

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3031, 1694, 1600, 1577, 1538, 1422, 1310, 1206, 1056.

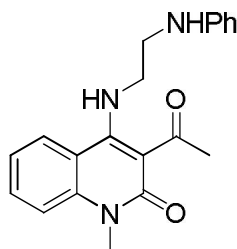
**MS**,  $m/e$  (%): 305 (8), 303 (64), 261 (19), 152 (12), 129 (11), 118 ( $M^+$ , 100), 88 (14), 77 (28), 44 (27).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 8.11 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-11), 7.46-7.33 (m, 6H, H-9, Ar-H), 7.16 (ddd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, 7.0 Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-10), 7.07 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-8), 4.31-4.29 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 3.83-3.81 (m, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 2.94 (s, 3H, 4- $\text{N}^+-\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 172.6 (s, C-5), 163.7 (s, C-6), 154.1 (s, C-11b), 151.8 (s, C-7a), 137.0 (s, C-1'), 131.1 (d, C-9), 130.5 (d, C-4'), 128.8 (d, C-3'), 128.6 (d, C-2'), 125.7 (d, C-11), 123.6 (d, C-10), 122.8 (s, C-11a), 116.6 (d, C-8), 93.2 (s, C-5a), 57.1 (t, C-3), 51.2 (t, C-2), 43.3 (q, 4- $\text{N}^+-\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2^+$  (P.M. 305.35): calc. C 74.74, H 5.61, N 9.17; trovato C 74.52, H 5.34, N 9.43.

**3-Acetil-1-metil-4-[[2-(fenilammino)etil]ammino]chinolin-2(1H)-one (27a)**



**Procedura**

Ad una soluzione del 3-acetil-1-metil-4-metossichinolin-2(1H)-one (**1a**) (180 mg, 0.778 mmoli) in etanolo (8 mL) viene aggiunta *N*-feniletildiammina (0.101 mL, 0.778 mmoli) e scaldata a riflusso per 4 h. Dopo raffreddamento precipita il prodotto giallo (230 mg). Resa 88%.

**m.p.** (°C): 141-143

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3351, 3290, 2833, 1596, 1563, 1498, 1318.

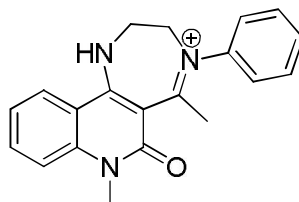
**MS**,  $m/e$  (%): 335 (8), 229 (36), 215 ( $M^+$ , 100), 106 (32), 77 (16).

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 9.94 (s, N-H), 8.10 (dd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-5), 7.63 (ddd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, 7.0 Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-7), 7.42 (dd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-8), 7.19 (ddd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, 7.0 Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-6), 7.07-7.03 (m, 2H, H-3'), 6.59-6.57 (m, 2H, H-2'), 6.54-6.51 (m, 1H, H-4'), 5.73 (pt, N-H), 3.62-3.58 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 3.47 (s, 3H, 1-N- $\text{CH}_3$ ), 3.32-3.28 (m, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 2.51 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 201.6 (s, C=O), 161.7 (s, C-2), 156.2 (s, C-4), 148.9 (s, C-1'), 140.1 (s, C-8a), 132.9 (d, C-7), 129.4 (d, C-3'), 126.9 (d, C-5), 121.2 (d, C-6), 116.5 (d, C-4'), 115.4 (d, C-8), 114.8 (s, C-4a), 112.7 (d, C-2'), 105.1 (s, C-3), 47.4 (t, 2- $\text{CH}_2$ ), 43.4 (t, 3- $\text{CH}_2$ ), 33.3 (q,  $\text{COCH}_3$ ), 29.3 (q, 1-N- $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$  (P.M. 335.40): calc. C 71.62, H 6.31, N 12.53; trovato C 71.42, H 6.53, N 12.33.

**5,7-Dimetil-6-oxo-4-fenil-2,3,6,7-tetraidro-1H-[1,4]diazepino[6,5-c]chinolin-4-io (28a)**



**Procedura**

Una soluzione di 3-acetil-1-metil-4-[[2-(fenilammino)etil]ammino]chinolin-2(1H)-one (**27a**) (110 mg, 0.328 mmoli) in etanolo (6 mL) viene addizionata di 1.0 mL di HCl 1.2 M e scaldata a riflusso per 5 h. Dopo raffreddamento precipita il prodotto. Resa 60% (63 mg).

**m.p.** (°C): 269-270

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3438, 3221, 1605, 1509, 1400, 1358, 1322.

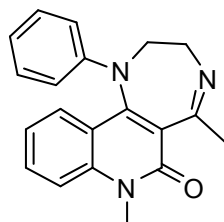
**MS**,  $m/e$  (%): 318 (14), 316 ( $M^+$ , 100), 212 (25), 118 (24), 91 (21), 77 (37), 44 (64), 36 (46).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 10.88 (br, N-H), 9.01 (d, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, H-11), 7.67-7.54 (m, 4H, H-9, H-3', H-4'), 7.45-7.30 (m, 3H, H-10, H-2'), 7.21 (d, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz, H-8), 4.52-4.51 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 4.36-4.34 (m, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 3.57 (s, 3H, 7-N- $\text{CH}_3$ ), 2.53 (s, 3H, 5- $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 182.6 (s, C-5), 161.8 (s, C-6), 153.5 (s, C-11b), 143.1 (s, C-1'), 140.1 (s, C-7a), 134.1 (d, C-9), 131.4 (d, C-3'), 130.8 (d, C-4'), 127.3 (d, C-11), 124.0 (d, C-2'), 123.6 (d, C-10), 115.1 (s, C-11a), 114.7 (d, C-8), 97.7 (s, C-5a), 57.8 (t, C-3), 48.8 (t, C-2), 29.7 (q, 7-N- $\text{CH}_3$ ), 27.0 (q, 5- $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}^+$  (P.M. 318.39): calc. C 75.45, H 6.33, N 13.20; trovato C 75.42, H 6.61, N 13.33.

**5,7-Dimetil-1-fenil-1,2,3,7-tetraidro-6H-[1,4]diazepino[6,5-c]chinolin-6-one (29a)**



***Procedura***

Una sospensione di 3-acetil-1-metil-4-[[2-(fenilammino)etil]ammino]chinolin-2(1H)-one (**27a**) (214 mg, 0.638 mmoli) in xylene (6 mL) viene scaldata a riflusso per 18 h. Allontanato il solvente tramite distillazione, il prodotto è stato purificato *via* flash-chromatography eluente acetato d'etile ( $R_f=0.48$ ). Il prodotto ottenuto è bianco sporco (127 mg, resa 63%).

**m.p.** (°C): 204-205

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 2957, 2870, 1622, 1584, 1495, 1401, 1316.

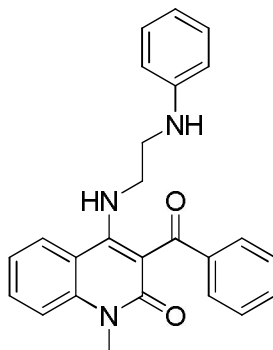
**MS**, m/e (%): 317 (52), 289 ( $M^+$ , 100), 274 (19), 158 (12), 144 (13), 77 (25), 51 (17).

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 7.60-7.53 (m, 2H, H-8, H-9), 7.20 (dd, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-11), 7.15-7.11 (m, 2H, H-3'), 7.02 (ddd, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz, 7.4 Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, H-10), 6.79-6.75 (m, 1H, H-4'), 6.64-6.62 (m, 2H, H-2'), 4.07-4.04 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 3.68 (s, 3H, 7-N- $\text{CH}_3$ ), 3.63-3.62 (m, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 2.24 (s, 3H, 5- $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 169.5 (s, C-5), 160.0 (s, C-6), 148.9 (s, C-1'), 148.2 (s, C-11b), 141.3 (s, C-7a), 131.7 (d, C-9), 129.6 (d, C-3'), 127.1 (d, C-11), 124.5 (s, C-5a), 122.1 (d, C-10), 119.8 (d, C-4'), 117.9 (s, C-11a), 116.0 (d, C-8), 115.9 (d, C-2'), 58.4 (t, C-2), 49.3 (t, C-3), 29.9 (q, 7-N- $\text{CH}_3$ ), 25.5 (q, 5- $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$  (P.M. 317.38): calc. C 75.65, H 6.03, N 13.24; trovato C 75.42, H 6.32, N 13.33.

**1-Metil-4-[[2-(fenilammino)etil]ammino]-3-(fenilcarbonil)chinolin-2(1H)-one (27b)**



**Procedura**

Una soluzione del 3-benzoil-1-metil-4-metossichinolin-2(1H)-one (**1b**) (128 mg, 0.436 mmoli) in etanolo (8 mL) viene addizionata di *N*-feniletildiammina (0.056 mL, 0.463 mmoli) e scaldata a riflusso per 8 h. Allontanato il solvente all'evaporatore rotante, il prodotto è stato purificato *via* flash-chromatography con acetato di etile/etere di petrolio 40-70 (1:1 v/v) come eluente ( $R_f = 0.26$ ). Il prodotto ottenuto è un semisolido verde (109 mg, resa 63%).

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 1662, 1597, 1538, 1320

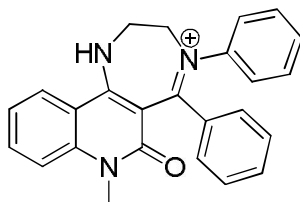
**MS**,  $m/e$  (%): 397 (10), 292 (81), 263 ( $M^+$ , 100), 215 (22), 106 (47), 91 (30), 77 (72).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 7.92-7.90 (m, 2H, H-2'), 7.62 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-5), 7.55 (ddd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, 7.0 Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-7), 7.52-7.49 (m, 1H, H-4'), 7.45-7.40 (m, 2H, H-3'), 7.28 (d, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, H-8), 7.17-7.11 (m, 3H, H-6, H-3''), 6.76-6.72 (m, 1H, H-4''), 6.62-6.60 (m, 2H, H-2''), 3.54 (s, 3H, 1-N- $\text{CH}_3$ ), 3.35-3.34 (m, 4H, 2- $\text{CH}_2$ , 3- $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 197.5 (s, C=O), 161.8 (s, C-2), 150.8 (s, C-4), 147.6 (s, C-1''), 140.2 (s, C-8a), 139.8 (s, C-1'), 132.5 (d, C-4'), 131.5 (d, C-7), 129.4 (d, C-3''), 129.0 (d, C-2'), 128.5 (d, C-3'), 123.1 (d, C-5), 121.4 (d, C-6), 118.4 (d, C-4''), 115.3 (s, C-4a), 114.9 (d, C-8), 113.3 (d, C-2''), 106.0 (s, C-3), 46.1/43.6 (t, C-2), 43.6/46.1 (t, C-3), 28.9 (q, 1-N- $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$  (P.M. 397.47): calc. C 75.54, H 5.83, N 10.57; trovato C 75.32, H 5.54, N 10.33.

**7-Metil-6-oxo-4,5-difenil-2,3,6,7-tetraidro-1H-[1,4]diazepino[6,5-c]chinolin-4-io (28b)**



***Procedura***

Ad una sospensione di 1-metil-4-[[2-(fenilammino)etil]ammino]-3-(fenilcarbonil)-chinolin-2(1H)-one (**27b**) (89 mg, 0.224 mmoli) in etanolo (5 mL) viene aggiunto 1.0 mL di HCl 1.2 M. Si riscalda a riflusso per 2 h. Dopo raffreddamento precipita il prodotto giallo (85 mg, resa quantitativa).

**m.p.** (°C): 282-283

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3053, 1604, 1496, 1399, 1315.

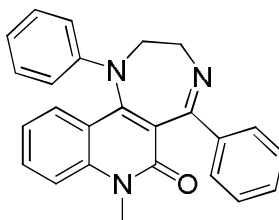
**MS**, m/e (%): 380 (36), 371 (42), 281 (19), 191 (23), 123 (13), 109 (17), 97 (27), 71 (16), 57(M<sup>+</sup>, 100), 43 (80).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , ppm: 11.69 (s br, N-H), 9.21 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, H-11), 7.70 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, H-9), 7.47 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 7.8 Hz, H-10), 7.37-7.34 (m, 4H, H-3', H-4', H-4''), 7.31-7.30 (m, 1H, H-8), 7.20-7.17 (m, 4H, H-2'', H-3''), 7.03-7.01 (m, 2H, H-2'), 4.56-4.50 (m, 2H, 3-CH<sub>2</sub>), 4.42-4.36 (m, 2H, 2-CH<sub>2</sub>), 3.42 (s, 3H, 7-N-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , ppm: 178.3 (s, C-5), 161.7 (s, C-6), 155.3 (s, C-11b), 143.6 (s, C-1'), 140.6 (s, C-7a), 136.1 (s, C-1''), 134.7 (d, C-9), 131.5 (d, C-4''), 130.5 (d, C-3'), 129.9 (d, C-2''/C-3''), 129.5 (d, C-4'), 128.5 (d, C-3''/C-2''), 128.1 (d, C-11), 126.8 (d, C-1'), 124.0 (d, C-10), 115.2 (s, C-11a), 114.9 (d, C-8), 98.2 (s, C-5a), 57.7 (t, C-3), 48.9 (t, C-2), 29.8 (q, 7-N-CH<sub>3</sub>).

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sup>+</sup> (P.M. 380.46): calc. C 78.92, H 5.83, N 11.04; trovato C 78.72, H 5.92, N 11.33.

**7-Metil-1,5-difenil-1,2,3,7-tetraidro-6H-[1,4]diazepino[6,5-c]chinolin-6-one (29b)**



**Procedura**

Una sospensione di 1-metil-4-{[2-(fenilammino)etil]ammino}-3-(fenilcarbonil)-chinolin-2(1H)-one (**27b**) (63 mg, 0.158 mmoli) in xylene (3 mL) viene scaldata a reflusso per 24 h. Allontanato il solvente tramite distillazione, il prodotto è stato purificato *via* flash-chromatography eluente acetato di etile/etere di petrolio 40-70 (2:1 v/v) come eluente ( $R_f = 0.37$ ). Il prodotto ottenuto è giallo (28 mg, resa 47%).

**m.p.** (°C): 218-219

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1645, 1597, 1492, 1393, 1323.

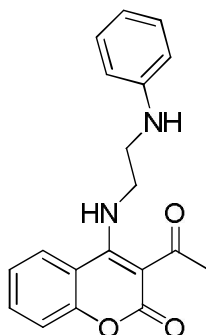
**MS**, m/e (%): 379 (42), 378 (65), 351 ( $M^+$ , 100), 204 (12), 189 (21), 174 (12), 104 (12), 91 (13), 77 (46), 51 (23).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 7.68-7.65 (m, 2H, H-2''), 7.54 (ddd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz, 7.0 Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, H-9), 7.44 (dd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-8), 7.39-7.32 (m, 4H, H-11, H-3'', H-4''), 7.18-7.14 (m, 2H, H-3'), 7.00 (ddd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, 7.0 Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-10), 6.84-6.74 (m, 1H, H-4'), 6.73-6.72 (m, 2H, H-2''), 4.38-4.26 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 4.12-4.02 (m, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 3.72 (s, 3H, 7-N- $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 170.1 (s, C-5), 160.4 (s, C-6), 151.0 (s, C-11b), 148.4 (s, C-1'), 141.5 (s, C-7a), 139.1 (s, C-1''), 131.4 (d, C-9), 129.9 (d, C-4''), 129.2 (d, C-3'), 128.0 (d, C-3''), 127.5 (d, C-11), 126.6 (d, C-2''), 122.3 (s, C-5a), 121.9 (d, C-10), 120.0 (d, C-4'), 118.4 (s, C-11a), 114.8 (d, C-8), 58.7 (t, C-2), 50.2 (t, C-3), 29.7 (q, 7-N- $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$  (P.M. 379.45): calc. C 79.13, H 5.58, N 11.07; trovato C 78.88, H 5.73, N 11.23.

### 3-Acetil-4-[[2-(fenilammino)etil]ammino]-2H-cromen-2-one (30a)



#### Procedura

Una soluzione di 3-acetil-4-metossi-2H-cromen-2-one (**16a**) (156 mg, 0.715 mmoli) in etanolo (10 mL) viene addizionata di *N*-feniletildiammina (0.102 mL, 0.787 mmoli) e scaldata a riflusso per 2 h. Dopo raffreddamento precipita il prodotto bianco sporco (175 mg, resa 76%).

**m.p.** (°C): 186-187

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3370, 2993, 1694, 1598, 1563, 1519, 1470, 1365, 1279.

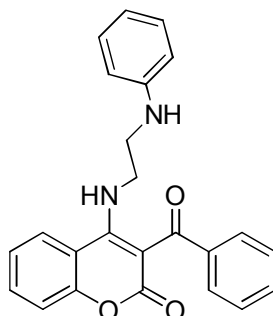
**MS**,  $m/e$  (%): 321 (10), 216 (34), 202 (56), 106 ( $M^+$ , 100), 77 (28), 44 (19).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 13.01 (s, N-H), 7.94 (dd, 1H,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, H-5), 7.56 (ddd, 1H,  $^3J = 8.3$  Hz, 7.0 Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, H-7), 7.30 (dd, 1H,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-8), 7.24-7.18 (m, 3H, H-6, H-3'), 6.82-6.79 (m, 1H, H-4'), 6.76-6.75 (m, 2H, H-2'), 4.13-4.09 (pq, 2H, 2'- $\text{CH}_2$ ), 3.63-3.60 (pt, 2H, 3'- $\text{CH}_2$ ), 2.69 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 202.2 (s, C=O), 161.5 (s, C-2), 161.3 (s, C-4), 154.3 (s, C-8a), 145.8 (s, C-1'), 134.0 (d, C-7), 129.5 (s, C-3'), 127.1 (d, C-5), 123.1 (d, C-6), 119.0 (d, C-4'), 118.2 (d, C-8), 114.1 (s, C-4a), 113.5 (d, C-2'), 97.3 (s, C-3), 46.9 (t,  $\text{CH}_2$ -2'), 44.2 (t,  $\text{CH}_2$ -3'), 33.0 (q,  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$  (P.M. 321.35): calc. C 71.01, H 5.33, N 8.72; trovato C 71.26, H 5.12, N 8.51.

**4-[[2-(Fenilammino)etil]ammino]-3-(fenilcarbonil)-2H-cromen-2-one (30b)**



**Procedura**

Una sospensione di 3-(fenilcarbonil)-2-oxo-2H-cromen-4-il 4-metilbenzen-solfonato (**19b**) (153 mg, 0.364 mmoli) in etanolo (10 mL) viene addizionata di N-feniletildiammina (0.057 mL, 0.437 mmoli) e scaldata a riflusso per 5 h. Allontanato il solvente con l'evaporatore rotante, il grezzo di reazione viene trattato con acqua ed estratto con DCM. Il prodotto è stato purificato *via* flash-chromatography eluente acetato di etile ( $R_f=0.48$ ). Solido marrone (77 mg, resa 55%).

**m.p.** (°C): 143-144

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3376, 3053, 1678, 1643, 1601, 1537, 1470, 1447, 1316, 1289, 1219, 1128.

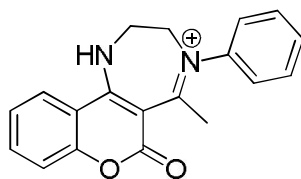
**MS**, m/e (%): 384 (6), 279 (54), 262 (14), 250 (55), 202 (15), 118 (11), 106 ( $M^+$ , 100), 91 (26), 77 (79), 51 (19).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 7.74-7.72 (m, 2H, H-2'), 7.68 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-5), 7.50 (ddd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, 7.4 Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-7), 7.46-7.41 (m, 3H, H-3', H-4'), 7.25 (dd, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-8), 7.16-7.12 (m, 3H, H-6, H-3''), 6.82-6.73 (m, 1H, H-4''), 6.67-6.65 (m, 2H, H-2''), 3.63-3.59 (m, 2H, 2'-CH<sub>2</sub>), 3.46-3.43 (m, 2H, 3'-CH<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 196.7 (s, C=O), 161.1 (s, C-2), 156.4 (s, C-4), 153.8 (s, C-8a), 146.2 (s, C-1''), 140.0 (s, C-1'), 133.2 (d, C-7), 132.2 (d, C-4'), 129.5 (d, C-3''), 128.6 (d, C-2'), 128.3 (d, C-3'), 124.1 (d, C-5), 123.6 (d, C-8), 119.4 (d, C-4''), 118.2 (d, C-8), 114.5 (s, C-4a), 113.9 (d, C-2''), 97.1 (s, C-3), 46.1 (t, 2'-CH<sub>2</sub>), 44.0 (t, 3'-CH<sub>2</sub>).

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  (P.M. 384.43): calc. C 74.98, H 5.24, N 7.29; trovato C 75.16, H 5.47, N 7.01.

**4-Fenil-6-oxo-5-metil-1,2,3,6-tetraidrocromeno[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-io (31a)**



***Procedura***

Una sospensione di 3-acetil-4-[[2-(fenilammino)etil]ammino]-2*H*-cromen-2-one (30a) (80 mg, 0.248 mmoli) in etanolo (3 mL) viene addizionata di 1.0 mL di HCl 1.2 M e scaldata a riflusso per 3 h. Dopo raffreddamento precipita il prodotto giallo (68 mg, resa 90%).

**m.p.** (°C): 274-275

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3404, 3052, 1683, 1623, 1513, 1493, 1392, 1325, 1153.

**MS**,  $m/e$  (%): 305 (14), 304 (73), 276 (17), 217 (14), 198 (12), 118 (80), 105 (50), 91 (42), 77 ( $\text{M}^+$ , 100), 51 (41), 39 (28).

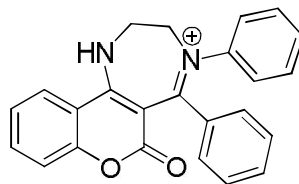
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ , ppm: 8.11 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-11), 7.79 (ddd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, 8.2 Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-9), 7.72-7.62 (m, 3H, H-3', H-4'), 7.57-7.55 (m, 2H, H-2'), 7.45 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, 8.2 Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-10), 7.41 (dd, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-8), 4.59-4.57 (m, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 4.21-4.19 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.51 (s, 3H, 5- $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ , ppm: 160.6 (s, C-6), 154.5 (s, C-11b), 152.5 (s, C-7a), 143.6 (s, C-1'), 135.0 (d, C-9), 130.8 (d, C-3'), 130.4 (d, C-4'), 124.8 (d, C-10), 123.8 (d, C-2'), 123.4 (d, C-11), 117.5 (d, C-8), 114.0 (s, C-11a), 92.3 (s, C-5a), 57.6 (t, C-2), 47.8 (t, C-3), 25.4 (q, 5- $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}^+$  (P.M. 305.35): calc. C 74.74, H 5.61, N 9.17; trovato C 74.52, H 5.82, N 9.23.

## 4,5-Difenil-6-oxo-1,2,3,6-tetraidrocromeno[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-io

(31b)



### Procedura

Una sospensione di 4-{[2-(fenilammino)etil]ammino}-3-(fenilcarbonil)-2H-cromen-2-one (**30b**) (40 mg, 0.104 mmoli) in etanolo (3 mL) viene addizionata di 0.5 mL di HCl 1.2 M e scaldata a riflusso per 3 h. Allontanato il solvente all'evaporatore rotante si ottiene il prodotto (23 mg, resa 60%).

**m.p.** (°C): 271-272

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3361, 3051, 1716, 1605, 1504, 1489, 1396, 1325.

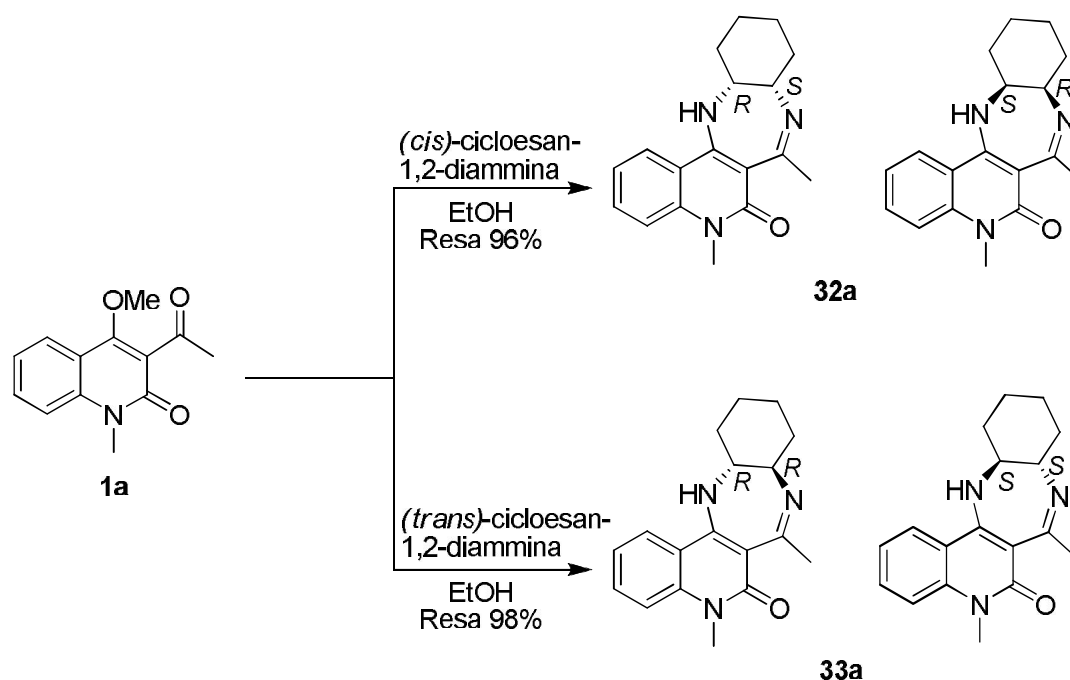
**MS**,  $m/e$  (%): 367 (11), 366 (45), 261 (13), 180 ( $M^+$ , 100), 105 (26), 91 (16), 77 (84), 57 (21), 51 (28).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ , ppm: 8.20 (d, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, H-11), 7.81 (ddd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz, 7.4 Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-9), 7.48-7.45 (m, 1H, H-10), 7.38-7.29 (m, 7H, H-8, Ar-H', H-2'', H-4''), 7.48-7.45 (m, 1H, H-10), 7.23-7.20 (m, 2H, H-3''), 4.79-4.77 (m, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 4.15-4.13 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ , ppm: 178.4 (s, C-5), 160.2 (s, C-6), 155.9 (s, C-11b), 152.7 (s, C-7a), 144.2 (s, C-1'), 135.5 (s, C-1''), 135.4 (d, C-9), 131.2 (d, C-4''), 130.1 (d, C-2'), 129.8 (d, C-3'/C-2''), 129.2 (d, C-4'), 128.0 (d, C-3''), 126.8 (d, C-2''/C-3'), 124.9 (d, C-10), 123.8 (d, C-11), 117.7 (d, C-8), 114.2 (s, C-11a), 92.7 (s, C-5a), 57.4 (t, C-3), 48.1 (t, C-2).

$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2^+$  (P.M. 367.42): calc. C 78.45, H 5.21, N 7.62; trovato C 78.52, H 5.51, N 7.43.

## Reazione di 1a con 1,2-cicloesandiammina



### Procedura

Ad una soluzione del 3-acetil-1-metil-4-metossichinolin-2(1H)-one (**1a**) (161 mg, 0.696 mmoli) in etanolo (9 mL) viene aggiunta *cis*-1,2-cicloesandiammina o *trans*-1,2-cicloesandiammina (0.098 mL, 0.835 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 3 h. Allontanato il solvente all'evaporatore rotante, il prodotto è stato purificato *via* flash-chromatography (eluente metanolo).

### **(8aSR,12aRS)-5,7-dimetil-5,8a,9,10,11,12,12a,13-ottaidro-6H-chino[4,3-b][1,5]benzodiazepin-6-one (32a)**

$R_f = 0.34$

Resa = 96%

m.p. (°C): 223-224

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3349, 2931, 2854, 1604, 1537, 1452, 1361, 1320, 1207.

MS, m/e (%): 295 (98)  $[M^+]$ , 280 (44), 252 (75), 238 (16), 226 (100), 212 (53), 199 (16), 184 (13), 126 (19), 113 (27), 77 (18), 42 (21).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 7.59-7.54 (m, 2H, H-1, H-3), 7.35 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, H-4), 7.20 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 7.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, H-2), 4.79 (s, N-H), 4.00-3.97 (m, 2H, H-8a, H-12a), 3.65 (s, 3H, 5-N-CH<sub>3</sub>), 2.41 (s, 3H, 7-CH<sub>3</sub>), 2.41-1.82 (m, 5H, H-9/H-10/H-11/H-12), 1.77-1.34 (m, 5H, H-9/H-10/H-11/H-12).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 168.9 (s, C-7), 161.6 (s, C-6), 148.1 (s, C-13a), 138.2 (s, C-4a), 131.4 (d, C-3), 121.8 (d, C-2), 121.4 (d, C-1), 116.1 (s, C-13b), 115.3 (d, C-4), 106.9 (s, C-6a), 69.0 (d, C-12a), 56.8 (d, C-8a), 32.3 (t, C-9/C-12), 31.2 (d, C-12/C-9), 29.5 (q, 5-N-CH<sub>3</sub>), 26.9 (q, 7-CH<sub>3</sub>), 25.0 (t, C-10/C-11), 20.9 (t, C-11/C-10).

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O (P.M. 295.38): calc. C 73.19, H 7.17, N 14.23; trovato C 73.02, H 7.06, N 14.36.

**(8aRS,12aRS)-5,7-dimetil-5,8a,9,10,11,12,12a,13-ottaidro-6H-quinolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-6-one (33a)**

**R<sub>f</sub>** = 0.47

**Resa** = 98%

**m.p.** (°C): 253-254

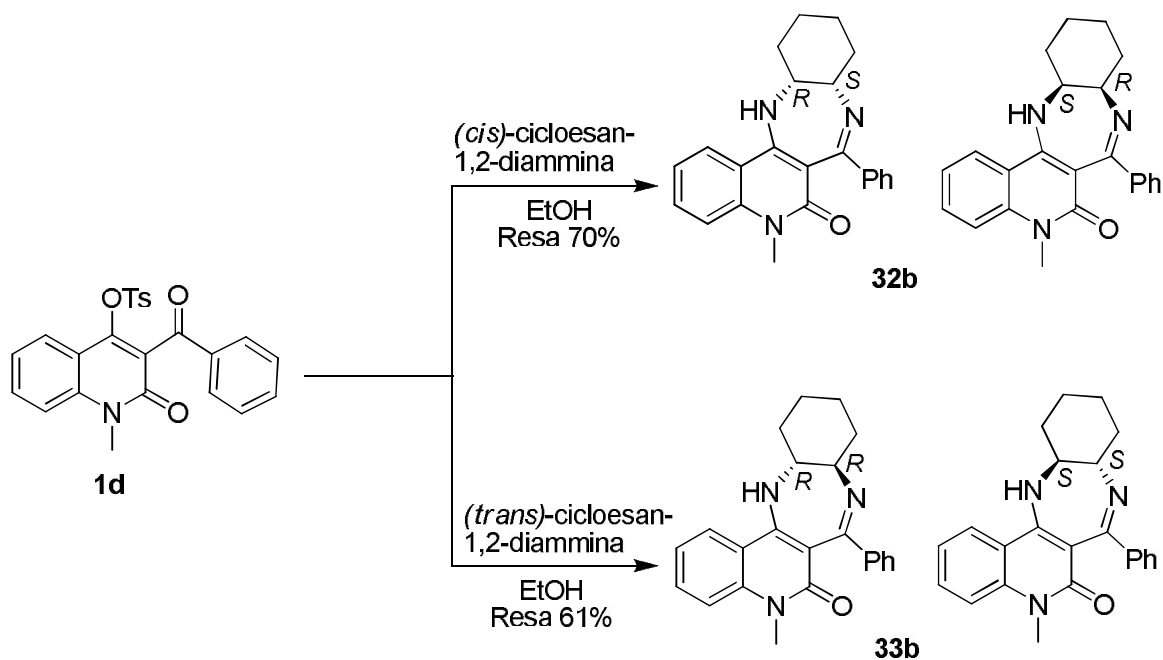
**IR** (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3349, 2931, 1604, 1537, 1452, 1361, 1320, 1207.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO) δ, ppm: 8.05 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, H-1), 7.59 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 7.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, H-3), 7.42 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, H-4), 7.21 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 7.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, H-2), 6.24 (s, N-H), 3.57-3.54 (m, 1H, H-12a), 3.50 (s, 3H, 5-N-CH<sub>3</sub>), 3.34-3.26 (m, 1H, H-8a), 2.17-2.14 (m, 1H, 12-CHH), 2.17 (s, 3H, 7-CH<sub>3</sub>), 2.01-1.99 (m, 1H, 9-CHH), 1.62-1.54 (m, 3H, 9-CHH, H-11/H-10), 1.19-1.13 (m, 3H, 12-CHH, H-10/H-11).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO) δ, ppm: 168.2 (s, C-7), 161.0 (s, C-6), 148.0 (s, C-13a), 139.9 (s, C-4a), 131.7 (d, C-3), 123.4 (d, C-1), 121.7 (d, C-2), 116.5 (s, C-13b), 115.4 (d, C-4), 104.9 (s, C-6a), 66.6 (d, C-12a), 61.5 (d, C-8a), 36.2 (t, C-12), 34.1 (d, C-8a), 29.1 (q, 5-N-CH<sub>3</sub>), 26.5 (q, 7-CH<sub>3</sub>), 24.3 (t, C-10/C-11), 23.8 (t, C-11/C-10).

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O (P.M. 295.38): calc. C 73.19, H 7.17, N 14.23; trovato C 73.42, H 6.96, N 14.46.

## Reazione di 1b con 1,2-cicloesandiammina



### Procedura

Ad una soluzione dell'1,2-diidro-3-(fenilcarbonil)-1-metil-2-oxochinolinon-4-il 4-metilbensolfonato (**1d**) (115 mg, 0.265 mmoli) in etanolo (10 mL) viene aggiunta *cis*-1,2-cicloesandiammina o *trans*-1,2-cicloesandiammina (0.037 mL, 0.318 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 8 h. Allontanato il solvente all'evaporatore rotante, il prodotto è stato purificato *via* flash-chromatography (eluente acetato di etile).

### (8aSR,12aRS)-5-metil-7-fenil-5,8a,9,10,11,12,12a,13-ottaidro-6H-quinolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-6-one (**32b**)

$R_f = 0.33$

Resa = 70%

m.p. (°C): 272-273

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 2929, 1609, 1538, 1361, 1211, 1091.

MS, m/e (%): 357 (51), 356 ( $M^+$ , 100), 288 (6), 253 (6), 143 (12), 91 (6), 77 (14), 43 (15).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 7.62-7.59 (m, 2H, H-1, H-3), 7.56-7.54 (m, 2H, H-2'), 7.34 (dd, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-4), 7.31-7.27 (m, 3H, H-3', H-4'), 7.25-7.21 (m, 1H, H-2), 4.97 (d, 1H,  $^3J = 4.3$

Hz, N-H), 4.17-4.13 (m, 1H, H-8a), 4.07-4.05 (m, 1H, H-12a), 3.59 (s, 3H, 5-N-CH<sub>3</sub>), 2.45-1.27 (m, 4H, H-9/H-10/H-11/H-12).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 167.4 (s, C-7), 161.4 (s, C-6), 150.0 (s, C-13a), 141.8 (s, C-1'), 140.3 (s, C-4a), 131.3 (d, C-3), 128.7 (d, C-4'), 127.8 (d, C-3'), 126.9 (d, C-4'), 121.5 (d, C-2), 121.2 (d, C-1), 116.0 (s, C-13b), 115.1 (d, C-4), 104.1 (s, C-6a), 69.8 (d, C-12a), 57.3 (d, C-8a), 32.3 (t, C-12/C-9), 31.5 (d, C-9/C-12), 29.3 (q, 5-N-CH<sub>3</sub>), 24.8 (t, C-10/C-11), 20.6 (t, C-11/C-10).

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O (P.M. 357.45): calc. C 77.28, H 6.49, N 11.76; trovato C 77.36, H 6.23, N 11.81.

**(8aRS,12aRS)-5-metil-7-fenil-5,8a,9,10,11,12,12a,13-ottaidro-6H-chino[4,3-b][1,5]benzodiazepin-6-one (33b)**

R<sub>f</sub> = 0.35

Resa = 61%

m.p. (°C): 306-307

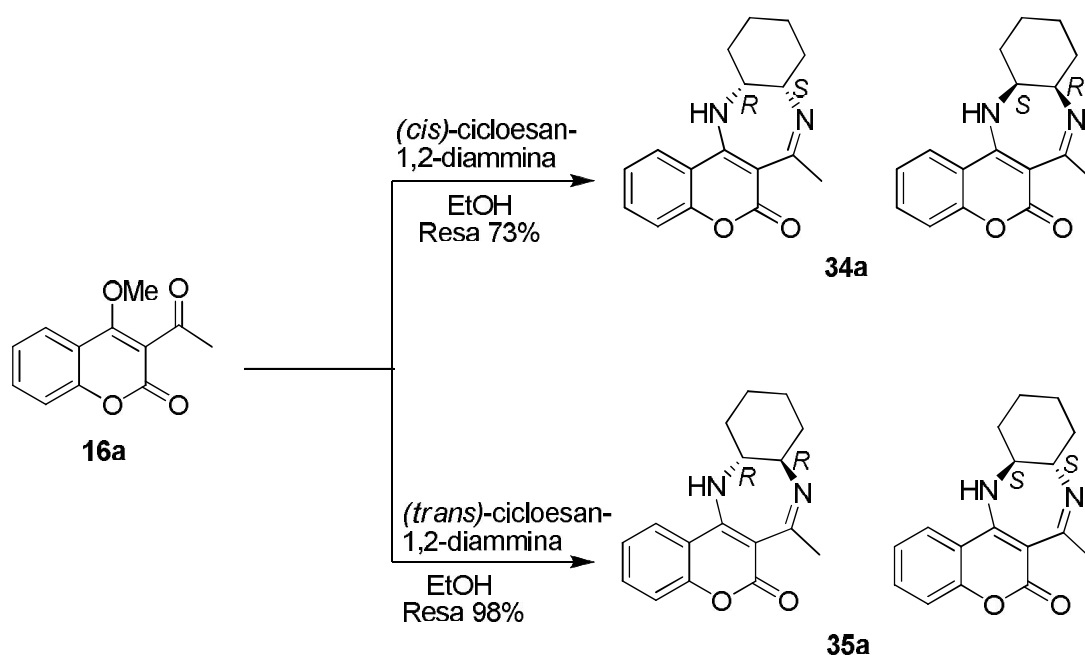
IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3399, 1608, 1526, 1447, 1321, 1205.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 7.62 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 7.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, H-3), 7.56 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, H-1), 7.53-7.50 (m, 2H, H-2'), 7.38 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, H-4), 7.32-7.27 (m, 3H, H-3', H-4'), 7.26-7.23 (m, 1H, H-2), 4.63 (s, N-H), 3.91-3.84 (m, 1H, H-12a), 3.67-3.61 (m, 1H, H-8a), 3.57 (s, 3H, 5-N-CH<sub>3</sub>), 2.00-1.23 (m, 8H, H-9, H-10, H-11, H-12).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 169.1 (s, C-7), 161.4 (s, C-6), 148.9 (s, C-13a), 141.8 (s, C-1'), 140.4 (s, C-4a), 131.4 (d, C-3), 128.9 (d, C-4'), 128.0 (d, C-3'), 126.9 (d, C-2'), 121.6 (d, C-2), 120.8 (d, C-1), 116.1 (s, C-13b), 115.2 (d, C-4), 103.3 (s, C-6a), 66.5 (d, C-12a), 62.2 (d, C-8a), 37.3 (t, C-12), 33.6 (t, C-9), 29.2 (q, 5-N-CH<sub>3</sub>), 24.1 (t, C-10/C-11), 23.9 (t, C-11/C-10).

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O (P.M. 357.45): calc. C 77.28, H 6.49, N 11.76; trovato C 77.06, H 6.73, N 11.63.

## Reazione di 16a con 1,2-cicloesandiammina



### Procedura

Ad una soluzione del 3-acetil-4-metossi-2*H*-cromen-2-one (**16a**) (51 mg, 0.234 mmoli) in etanolo (4 mL) viene aggiunta *cis*-1,2-cicloesandiammina o *trans*-1,2-cicloesandiammina (0.033 mL, 0.281 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 4 h. Allontanato il solvente all'evaporatore rotante, il prodotto è stato purificato *via* flash-chromatography (eluente metanolo).

### *(8aSR,12aRS)*-7-metil-9,10,11,12,12*a*,13-esaidrocromeno[4,3-*b*][1,5]benzodiazepin-6(8*aH*)-one (**34a**)

$R_f = 0.55$

Resa = 73%

m.p. (°C): 215-216

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3328, 2936, 2852, 1661, 1639, 1556, 1535, 1362, 1303, 1219.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 8.05 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-1), 7.59 (ddd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz, 7.1 Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-3), 7.33-7.28 (m, 2H, H-2, H-4), 7.73 (s, N-H), 3.89-3.87 (m, 1H, H-8*a*), 3.86-3.85 (m, 1H, H-12*a*), 2.22 (s, 3H, 7-CH<sub>3</sub>), 2.01-1.35 (m, 8H, H-9/H-10/H-11/H-12).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO)  $\delta$ , ppm: 165.7 (s, C-7), 160.7 (s, C-6), 152.5 (s, C-4a), 150.7 (s, C-13a), 132.9 (d, C-3), 124.1 (d, C-2), 123.3 (d, C-1), 117.4 (d, C-4), 115.6 (s, C-13b), 94.3 (s, C-6a), 66.3 (d, C-12a), 56.2 (d, C-8a), 31.9 (t, C-9/C-12), 31.6 (d, C-12/C-9), 25.1 (t, C-10/C-11), 20.4 (t, C-11/C-10).

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (P.M. 282.34): calc. C 72.32, H 6.43, N 9.92; trovato C 72.52, H 6.26, N 9.86.

**(8aRS,12aRS)-7-metil-9,10,11,12,12a,13-esaidrocromeno[4,3-b][1,5]benzodiazepin-6(8aH)-one (35a)**

R<sub>f</sub> = 0.66

Resa = 98%

m.p. (°C): 235-236

IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3340, 2933, 2857, 1667, 1637, 1532, 1389, 1303, 1221.

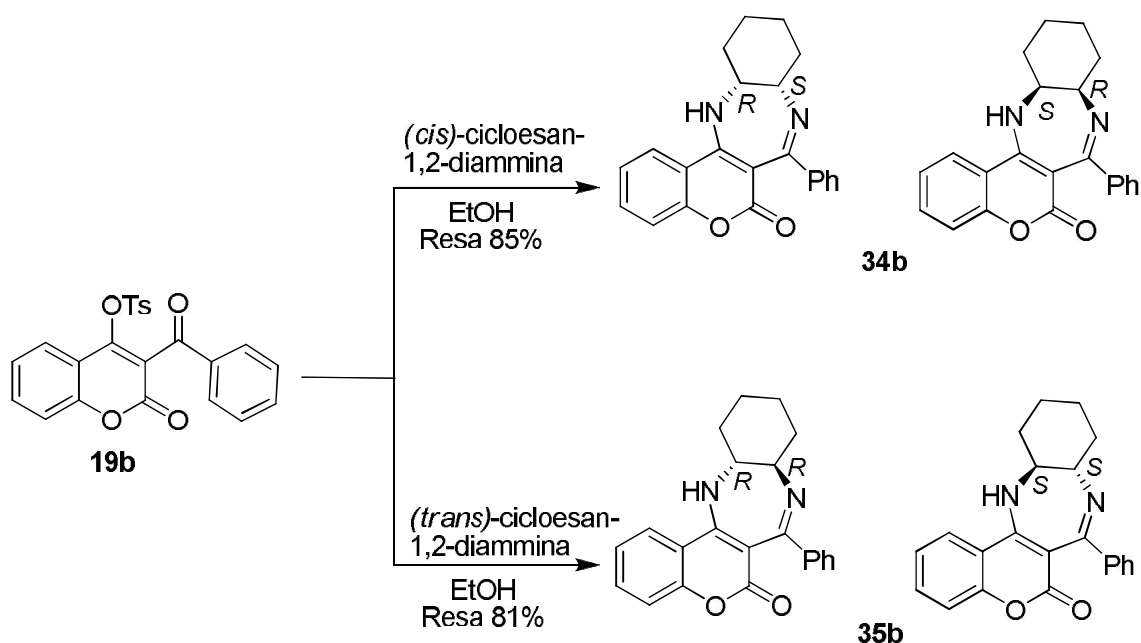
MS, m/e (%): 282 (86), 267 (34), 239 (62), 213 (M<sup>+</sup>, 100), 199 (35), 115 (26), 84 (17), 67 (17), 41 (63).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , ppm: 7.55-7.47 (m, 2H, H-1, H-3), 7.29-7.23 (m, 2H, H-2, H-4), 5.16 (s, N-H), 3.72-3.66 (m, 1H, H-12a), 3.48-3.42 (m, 1H, H-8a), 2.40 (s, 3H, 7-CH<sub>3</sub>), 2.30-1.30 (m, 5H, H-9/H-10/H-11/H-12).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , ppm: 167.7 (s, C-7), 161.0 (s, C-6), 152.8 (s, C-4a), 149.1 (s, C-13a), 132.4 (d, C-3), 123.9 (d, C-1), 120.3 (d, C-1), 117.9 (d, C-4), 115.1 (s, C-13b), 96.5 (s, C-6a), 64.2 (d, C-12a), 61.1 (d, C-8a), 36.6 (t, C-9/C-12), 33.7 (d, C-12/C-9), 23.9 (t, C-10/C-11), 23.6 (t, C-11/C-10).

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (P.M. 282.34): calc. C 72.32, H 6.43, N 9.92; trovato C 72.12, H 6.57, N 9.65.

## Reazione di 19b con 1,2-cicloesandiammina



### Procedura

Ad una soluzione del 3-(fenilcarbonil)-2-oxo-2*H*-cromen-4-il 4-metilbenzen-solfonato (**19b**) (90 mg, 0.214 mmoli) in etanolo (7mL) viene aggiunta *cis*-1,2-cicloesandiammina o *trans*-1,2-cicloesandiammina (0.030 mL, 0.257 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 6 h. Allontanato il solvente all'evaporatore rotante, il prodotto è stato purificato *via* flash-chromatography (eluente acetato di etile).

### *(8aSR,12aRS)*-7-fenil-9,10,11,12,12*a*,13-esaidrocromeno[4,3-**b**][1,5]benzodiazepin-6(8*a*H)-one (**34b**)

$R_f = 0.46$

Resa = 85%

m.p. (°C): 278-279

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3320, 2934, 2855, 1667, 1615, 1537, 1365, 1286, 1219.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO)  $\delta$ , ppm: 8.13 (dd, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-1), 7.63 (ddd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz, 7.4 Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-3), 7.38-7.23 (m, 7H, H-2, H-4, H-2', H-3', H-4'), 4.14-4.13 (m, 1H, H-8a), 3.98-3.97 (m, 1H, H-12a), 2.10-1.37 (m, 4H, H-9/H-10/H-11/H-12).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO)  $\delta$ , ppm: 166.2 (s, C-7), 160.5 (s, C-6), 152.8 (s, C-4a), 152.6 (s, C-13a), 142.2 (s, C-1'), 133.0 (d, C-3), 128.8 (d, C-4'), 128.0 (d, C-3'), 127.3 (d, C-4'), 124.2 (d, C-2), 123.4 (d, C-1), 117.6 (d, C-4), 116.1 (s, C-13b), 91.7 (s, C-6a), 67.0 (d, C-12a), 57.1 (d, C-8a), 32.0 (t, C-12/C-9), 31.9 (d, C-9/C-12), 25.1 (t, C-10/C-11), 20.6 (t, C-11/C-10).

C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (P.M. 344.41): calc. C 76.72, H 5.85, N 8.13; trovato C 76.46, H 5.63, N 8.41.

**(8aRS,12aRS)-7-fenil-9,10,11,12,12a,13-esaidrocromeno[4,3-b][1,5]benzodiazepin-6(8aH)-one (35b)**

R<sub>f</sub> = 0.58

Resa = 81%

m.p. (°C): 267-268

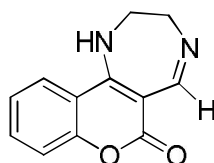
IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3451, 3392, 2939, 1667, 1615, 1537, 1383, 1309, 1216.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO)  $\delta$ , ppm: 8.19 (dd, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, H-1), 7.64 (ddd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz, 7.2 Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, H-3), 7.41-7.24 (m, 7H, H-2, H-4, H-2', H-3', H-4'), 7.18 (s, N-H), 3.68-3.67 (m, 1H, H-8a, H-12a), 2.32-2.20 (m, 2H, H-9/H-12), 1.78-1.63 (m, 3H, H-9/H-10/H-11/H-12), 1.28-1.20 (m, 3H, H-9/H-10/H-11/H-12).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO)  $\delta$ , ppm: 167.1 (s, C-7), 160.4 (s, C-6), 152.9 (s, C-4a), 152.1 (s, C-13a), 141.3 (s, C-1'), 133.1 (d, C-3), 129.1 (d, C-4'), 128.0 (d, C-3'), 127.5 (d, C-4'), 124.2 (d, C-2), 123.4 (d, C-1), 117.6 (d, C-4), 116.1 (s, C-13b), 93.0 (s, C-6a), 65.2 (d, C-8a/C-12a), 62.0 (d, C-12a/C-8a), 35.8 (t, C-12/C-9), 34.4 (d, C-9/C-12), 24.1 (t, C-10/C-11), 23.7 (t, C-11/C-10).

C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (P.M. 344.41): calc. C 76.72, H 5.85, N 8.13; trovato C 76.62, H 5.73, N 8.32.

## 2,3-Diidrocromeno[4,3-*e*][1,4]diazepin-6(1*H*)-one (38)



### Procedura

Ad una sospensione di 4-cloro-2-oxo-2*H*-cromene-3-carbaldeide (**37**) (158 mg, 0.757 mmol) in etanolo (10 mL) viene aggiunta etilendiammina (0.06 mL, 0.908 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 5 h. Allontanato il solvente all'evaporatore rotante si ottiene il prodotto (149 mg, resa 92%).

**m.p.** (°C): 255-257

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3342, 2966, 1678, 1627, 1564, 1456, 1343, 1210.

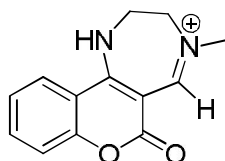
**MS**,  $m/e$  (%): 214 ( $M^+$ , 100), 185 (40), 157 (13), 142 (30), 130 (13), 115 (36), 102 (15), 77 (9), 65 (18), 51 (14), 39 (17).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ , ppm: 8.50 (s, H-5), 7.91 (dd, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-11), 7.54 (ddd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, 7.4 Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-9), 7.25 (ddd, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz, 7.4 Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-10), 7.20 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-8), 3.82-3.80 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 3.71-3.69 (m, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ , ppm: 164.3 (s, C-6), 156.4 (s, C-5), 155.0 (s, C-11b), 152.4 (s, C-7a), 132.2 (d, C-9), 124.1 (d, C-10), 123.2 (d, C-11), 118.5 (s, C-11a), 117.4 (d, C-8), 94.9 (s, C-5a), 52.3 (t, C-3), 51.4 (t, C-2).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  (P.M. 214.22): calc. C 67.28, H 4.71, N 13.08; trovato C 67.52, H 4.92, N 13.23.

### 4-Metil-6-oxo-1,2,3,6-tetraidrocromeno[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-io (39)



#### Procedura

Ad una soluzione di 4-cloro-2-oxo-2*H*-cromene-3-carbaldeide (**37**) (203 mg, 0.973 mmoli) in etanolo (13 mL) viene aggiunta *N*-metiletilendiammina (0.102 mL, 1.17 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 5 h. Allontanato il solvente con l'evaporatore rotante, il prodotto è purificato *via* flash-chromatography eluente metanolo/acetato di etile (1:6 v/v,  $R_f=0.25$ ). Solido bianco (222 g, resa quantitativa).

**m.p.** (°C): 329-330 dec.

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 2926, 1706, 1639, 1524, 1391, 1264.

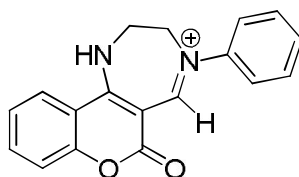
**MS**,  $m/e$  (%): 228 (66), 185 ( $M^+$ , 100), 157 (15), 129 (12), 114 (10), 102 (13), 42 (30), 36 (45).

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 10.16 (br, N-H), 8.76 (s, H-5), 8.54 (d, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, H-11), 7.75 (dd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-9), 7.42 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-10), 7.37 (dd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-8), 4.01-3.96 (m, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 3.95-3.91 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 3.65 (s, 3H, 4- $\text{N}^+\text{-CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 161.5 (s, C-5), 161.2 (s, C-6), 158.3 (s, C-11b), 152.4 (s, C-7a), 135.9 (d, C-9), 125.7 (d, C-11), 125.2 (d, C-10), 117.9 (d, C-8), 114.8 (s, C-11a), 90.7 (s, C-5a), 57.3 (t, C-3), 45.8 (t, C-2), 49.9 (q, 4- $\text{N}^+\text{-CH}_3$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2^+$  (P.M. 229.25): calc. C 68.11, H 5.72, N 12.22; trovato C 68.37, H 5.94, N 12.13.

### 4-Fenil-6-oxo-1,2,3,6-tetraidrocromeno[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-io (40)



#### Procedura

Una soluzione di 4-cloro-2-oxo-2*H*-cromene-3-carbaldeide (**37**) (187 mg, 0.896 mmoli) in etanolo (12 mL) viene addizionata di *N*-feniletildiammina (0.140 mL, 1.075 mmoli) e scaldata a riflusso per 4 h. Allontanato il solvente all'evaporatore rotante, il prodotto è purificato *via* flash-chromatography con metanolo come eluente ( $R_f = 0.46$ ) per fornire un solido arancio (185 mg, resa 71%).

**m.p.** (°C): 290-291 dec.

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 2940, 2839, 1704, 1609, 1548, 1456, 1388, 1190.

**MS**,  $m/e$  (%): 290 (50), 275 (10), 185 (13), 105 ( $M^+$ , 100), 93 (18), 77 (48), 51 (20).

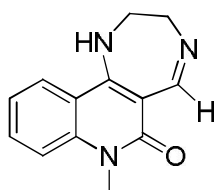
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 8.56 (s, H-5), 8.14 (dd, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-11), 7.47-7.39 (m, 3H, H-9, H-3'), 7.35-7.31 (m, 1H, H-4'), 7.27-7.25 (m, 2H, H-2'), 7.20-7.13 (m, 2H, H-10, H-8), 4.32-4.21 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 4.14-3.92 (m, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 165.4 (s, C-6), 156.6 (s, C-11b), 153.3 (s, C-5), 151.7 (s, C-7a), 146.5 (s, C-1'), 131.5 (d, C-9), 129.8 (d, C-3'), 127.5 (d, C-4'), 125.1 (d, C-11), 124.1 (d, C-10), 122.2 (d, C-2'), 122.1 (s, C-11a), 116.8 (d, C-8), 96.3 (s, C-5a), 56.4 (t, C-3), 54.1 (t, C-2).

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2^+$  (P.M. 291.32): calc. C 74.21, H 5.19, N 9.62; trovato C 74.42, H 5.32, N 9.63.

## 7-Metil-1,2,3,7-tetraidro-6H-[1,4]diazepino[6,5-c]chinolin-6-one

(41)

Procedura

Ad una sospensione di 4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-diidrochinolin-3-carbaldeide (36) (186 mg, 0.839 mmol) in etanolo (10 mL) viene aggiunta etilendiammina (0.07 mL, 1.0 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 4 h. Allontanato il solvente all'evaporatore rotante, il prodotto è stato purificato *via* flash-chromatography (eluente metanolo  $R_f = 0.36$ ). Il solido ottenuto (126 mg) è bianco (resa 66%).

**m.p.** (°C): 221-222

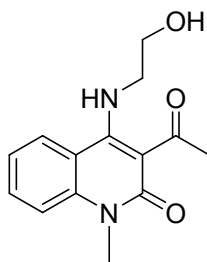
**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3335, 2933, 1608, 1417, 1308

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ , ppm: 8.88 (s, H-5), 8.01 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, H-11), 7.67 (ddd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz, 7.2 Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, H-9), 7.46 (dd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-8), 7.28 (ddd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, 7.2 Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-10), 3.94-3.90 (m, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 3.72-3.68 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 3.67 (s, 3H, 7-N- $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ , ppm: 163.6 (s, C-6), 160.0 (s, C-5), 154.9 (s, C-11b), 139.9 (s, C-7a), 133.0 (d, C-9), 123.3 (d, C-11), 122.3 (d, C-10), 115.3 (d, C-8), 114.69 (s, C-11a), 97.5 (s, C-5a), 53.2 (t, C-3), 47.0 (t, C-2), 28.8 (q, 7-N- $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$  (P.M. 227.26): calc. C 68.70, H 5.77, N 18.49; trovato C 68.62, H 5.92, N 18.33.

### 3-Acetil-4-(2-idrossietilammino)-1-metilchinolin-2(1H)-one (42a)



#### Procedura

Ad una soluzione di 3-acetil-1-metil-4-metossichinolin-2(1H)-one (**1a**) (201 mg, 0.9 mmoli) in etanolo (12 mL) viene aggiunta etanolamina (0.06 mL, 1.0 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 4 h. Il solvente viene evaporato al rotavapor e il prodotto è purificato *via* flash-chromatography (eluente acetato di etile). Il solido ottenuto (190 mg) è bianco (resa 84%).

**mp** (°C): 148-149

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3330, 2926, 2853, 1628, 1592, 1560.

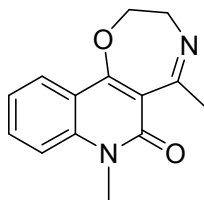
**MS**, m/e (%): 260 ( $\text{M}^+$ , 41), 245 (77), 229 (100), 215 (77), 201 (55), 174 (32), 89 (16), 77 (21), 51 (13).

**$^1\text{H-NMR}$**   $\delta$ , ppm: 11.73 (s br, OH), 7.98 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, H-5), 7.57 (ddd, 1H,  $^3J = 8.4$ , 7.0 Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, H-7), 7.27 (dd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-8), 7.14 (ddd, 1H,  $^3J = 8.2$ , 7.0 Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-6), 3.89 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.57 (s, 3H, N-Me), 2.71 (s, 3H, COMe).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   $\delta$ , ppm: 202.4 (C=O), 162.6 (C-2), 160.6 (C-4), 141.6 (C-8a), 132.8 (C-7), 128.1 (C-5), 120.4 (C-6), 115.0 (C-4a), 114.7 (C-8), 105.2 (C-3), 62.0 (O- $\text{CH}_2$ ), 51.0 (N- $\text{CH}_2$ ), 33.32 (N-Me), 29.43 (Me).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$  (P.M. 260.29): calc. C 64.60, H 6.20, N 10.76; trovato C 64.54, H 5.92, N 10.47.

**5,7-Dimetil-3,7-diidro[1,4]ossazepino[6,7-c]chinolin-6(2H)-one  
(44a)**



**Procedura**

Il 3-acetil-4-(2-idrossietilammino)-1-metilchinolin-2(1H)-one (**42a**) (257 mg, 1.0 mmoli) viene scaldato a riflusso in xylene (23 mL) per 7 h. La soluzione viene lasciata raffreddare a temperatura ambiente e il solvente allontanato per distillazione. Il liquido ottenuto viene purificato *via* flash-chromatography (eluente acetato di etile). Il prodotto ottenuto è semisolido (60 mg, resa 54%).

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 2943, 1634, 1609, 1562, 1498, 1402, 1325, 1117.

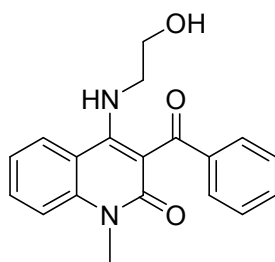
**MS**,  $m/e$  (%): 242 ( $M^+$ , 100), 227 (30), 214 (54), 200 (30), 186 (16), 107 (21), 77 (32), 68 (45), 51 (25).

**$^1\text{H-NMR}$**   $\delta$ , ppm: 7.96 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-11), 7.61 (ddd, 1H,  $^3J = 8.5$ , 7.2 Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-9), 7.34 (dd, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-8), 7.23 (ddd, 1H,  $^3J = 8.2$ , 7.2 Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-10), 4.82-4.79 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 3.89-3.87 (m, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 3.68 (s, 3H, N-Me), 2.48 (s, 3H, 5-Me).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   $\delta$ , ppm: 170.1 (C-5), 161.5 (C-6), 158.95 (C-11b), 140.0 (C-7a), 132.1 (C-9), 124.8 (C-11), 122.1 (C-10), 117.4 (C-11a), 114.0 (C-8), 112.3 (C-5a), 79.4 (C-2), 50.4 (C-3), 29.4 (N-Me), 26.2 (5-Me).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (P.M. 242.27): calc. C 69.41, H 5.82, N 11.56; trovato C 69.61, H 5.77, N 11.76.

**3-Benzoil-4-[(2-idrossietil)ammino]-1-metilchinolin-2(1H)-one**  
**(42b)**



**Procedura**

Ad una soluzione di 1,2-diidro-3-(fenilcarbonil)-1-metil-2-oxochinolin-4-il 4-metilbenzensolfonato (**1d**) (100 mg, 0.2 mmoli) in etanolo (6 mL) viene aggiunta etanolamina (0.02 mL, 0.2 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 3 h. Il solvente viene evaporato al rotavapor e il prodotto giallo ottenuto è cristallizzato da xylene (190 mg, resa 80%).

**mp** (°C): 231-232

**IR** (nujol),  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1650, 1535.

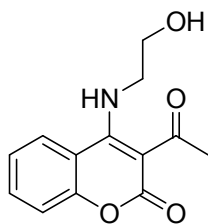
**MS**, m/e (%): 322 ( $\text{M}^+$ , 7), 321 (9), 291 (13), 105 (11), 91 (100), 77 (13), 65 (8), 51 (6).

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 8.17 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-5), 7.84-7.81 (m, 2H, H-2',6'), 7.67-7.63 (m, 1H, H-7), 7.58-7.54 (m, 1H, H-4'), 7.49-7.30 (m, 3H, H-8,H-3',5'), 7.28-7.26 (m, 1H, H-6), 6.68 (pt,1H, N-H), 4.72 (pt, 1H, O-H), 3.46 (s, 3H, N-Me), 2.90-2.85 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO)  $\delta$ , ppm: 196.6 (C=O), 161.4 (C-2), 149.0 (C-4), 139.8 (C-1'), 139.4 (C-4'), 133.0 (C-7), 131.8 (C-7), 129.3 (C-2',6'), 128.9 (C-3',5'), 123.8 (C-5), 121.7 (C-6), 115.5 (C-4a), 104.4 (C-3), 59.6 (O- $\text{CH}_2$ ), 49.1 (N- $\text{CH}_2$ ), 28.8 (N-Me).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  (P.M. 322.36): calc. C 70.79, H 5.63, N 8.69; trovato C 70.81, H 5.89, N 8.67.

### 3-Acetil-4-[(2-idrossietil)ammino]-2H-cromen-2-one (45a)



#### Procedura

Ad una soluzione di 3-acetil-2-oxo-2H-cromen-4-il 4-metilbensolfonato (**19a**) (110 mg, 0.3 mmoli) in etanolo (5 mL) viene aggiunta etanolamina (0.03 mL, 0.5 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 2 h; il solvente viene quindi allontanato al rotavapor. Si ottiene così un grezzo di reazione che viene trattato con acqua per dare un solido bianco (62 mg, resa 84%).

**mp** (°C): 152-153

**IR** (nujol),  $\text{cm}^{-1}$ : 3370, 1675, 1616.

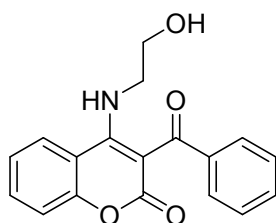
**MS**, m/e (%): 247 ( $\text{M}^+$ , 43), 232 (57), 216 (100), 204 (50), 188 (50), 174 (29), 162 (59), 89 (28), 77 (26), 63 (22).

**$^1\text{H-NMR}$**   $\delta$ , ppm: 7.98 (dd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-5), 7.61-7.56 (m, 1H, H-7), 7.31 (dd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-8), 7.24-7.21 (m, 1H, H-6), 4.40-3.97 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 2.69 (s, 3H, Me).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   $\delta$ , ppm: 202.0 (C=O), 161.5 (C-4), 154.4 (C-8a), 133.8 (C-7), 127.2 (C-5), 123.1 (C-6), 118.3 (C-8), 114.2 (C-4a), 97.2 (C-3), 61.2 (O- $\text{CH}_2$ ), 49.9 (N- $\text{CH}_2$ ), 33.0 (Me).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$  (P.M. 247.25): calc. C 63.15, H 5.30, N 5.67; trovato C 62.98, H 5.53, N 5.54.

### 4-[(2-Idrossietil)ammino]-3-(fenilcarbonil)-2H-cromen-2-one (45b)



#### Procedura

Ad una soluzione di 3-(fenilcarbonil)-2-oxo-2H-cromen-4-il 4-metilbenzen-solfonato (**19b**) (121 mg, 0.3 mmoli) in etanolo (6 mL) viene aggiunta etanolamina (0.02 mL, 0.2 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 4 h. Il solvente viene allontanato al rotavapor e il grezzo di reazione viene trattato con acqua. Il prodotto così ottenuto per precipitazione è bianco (77 mg, resa 80%).

**mp** (°C): 120-122

**MS**, m/e (%): 308 (M<sup>+</sup>, 30), 278 (30), 204 (18), 105 (100), 91 (61), 77 (95).

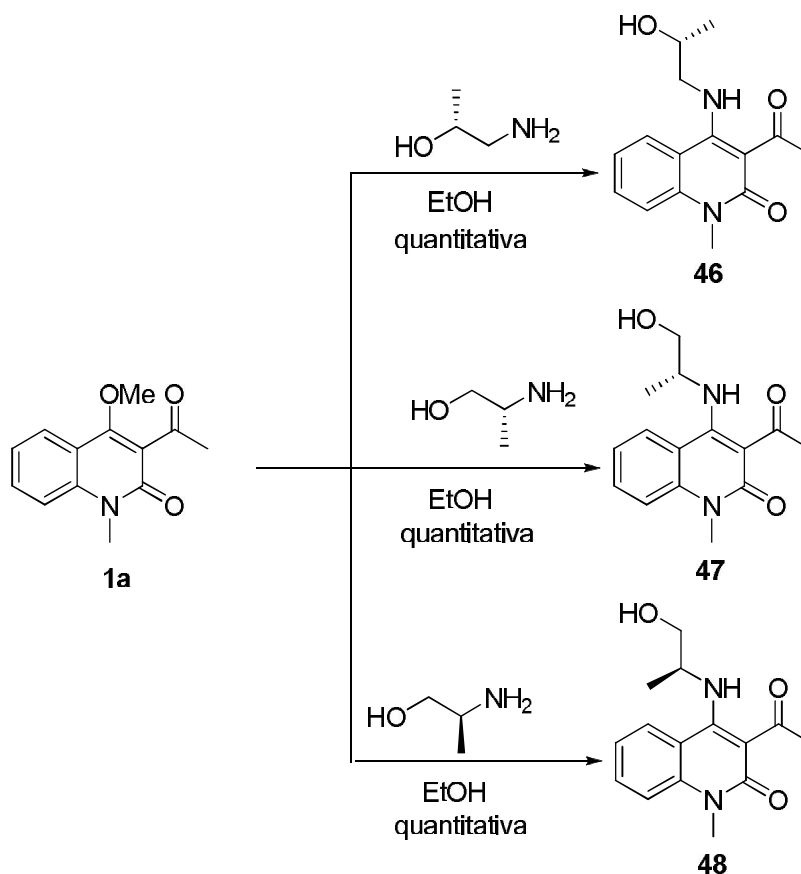
**IR** (nujol), cm<sup>-1</sup>: 3370, 1662, 1635.

**<sup>1</sup>H-NMR** δ, ppm: 7.83 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, H-5), 7.79-7.77 (m, 2H, H-2',6'), 7.55-7.54 (m, 1H, H-7), 7.48-7.46 (m, 1H, H-4'), 7.41-7.37 (m, 2H, H-3',5'), 7.31-7.29 (m, 1H, H-9), 7.26-7.24 (m, 1H, H-6), 3.82-3.80 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.51-3.49 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** δ, ppm: 196.6 (C=O), 161.5 (C-2), 156.3 (C-4), 153.6 (C-8a), 139.9 (C-1'), 133.2 (C-7), 132.3 (C-4'), 129.7 (C-4a), 128.7 (C-2',6'), 128.3 (C-3',5'), 124.1 (C-5), 123.7 (C-6), 118.1 (C-8), 96.7 (C-3), 60.5 (O-CH<sub>2</sub>), 48.1 (N-CH<sub>2</sub>).

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (P.M. 309.32): calc. C 69.89, H 4.89, N 4.53; trovato C 69.63, H 4.76, N 4.72.

## Reazione di 1a con amminoalcoli chirali



### Procedura

Ad una soluzione del 3-acetil-1-metil-4-metossichinolin-2(1H)-one (**1a**) (1.0 mmole) in etanolo (10 mL) viene aggiunto l'amminoalcol chirale (1.2 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 4 h. Il solvente viene evaporato al rotavapor e il prodotto viene purificato per cristallizzazione o *via* flash-chromatography.

### **3-Acetil-4-[(2R)-2-idrossipropil]ammino-1-metilchinolin-2(1H)-one (46)**

Cristallizza da DCM.

Resa: quantitativa.

m.p. (°C): 116-117

IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3453, 2980, 2879, 1634, 1588, 1560, 1440, 1361, 1314, 1142.

**MS**, m/e (%): 274 (8), 259 (9), 241 (8), 229 (M<sup>+</sup>, 100), 215 (44), 201 (28), 175 (17), 130 (9), 89 (7), 77 (9), 51 (5).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 7.92 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, H-5), 7.55 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 7.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, H-7), 7.24 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, H-8), 7.11 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 7.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, H-6), 4.10-4.00 (m, 1H, 3-CH), 3.80-3.60 (m, 2H, 2-CH<sub>2</sub>), 3.54 (s, 3H, 1-N-CH<sub>3</sub>), 2.69 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.27 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 202.3 (s, C=O), 162.6 (s, C-2), 160.6 (s, C-4), 141.7 (s, C-8a), 132.8 (d, C-7), 128.1 (d, C-5), 120.3 (d, C-6), 114.6 (d, C-8), 114.5 (s, C-4a), 104.7 (s, C-3), 67.2 (d, C-3), 56.0 (t, C-2), 33.3 (q, COCH<sub>3</sub>), 29.4 (q, 1-N-CH<sub>3</sub>), 21.0 (q, 3-CH<sub>3</sub>).

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (P.M. 271.32): calc. C 65.68, H 6.61, N 10.21; trovato C 65.48, H 6.76, N 10.42.

### **3-Acetil-4-[(2R)-1-idrossipropan-2-il]amminio}-1-metilchinolin-2(1H)-one (47)**

### **3-Acetil-4-[(2S)-1-idrossipropan-2-il]amminio}-1-metilchinolin-2(1H)-one (48)**

R<sub>f</sub> = 0.4 (eluente acetato di etile)

**Resa:** quantitativa.

**m.p.** (°C): 108-110

**IR** (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3368, 2871, 1633, 1615, 1583, 1445, 1365, 1308, 1287.

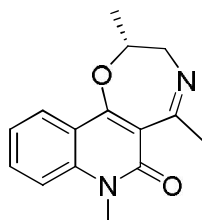
**MS**, m/e (%): 274 (15), 259 (10), 243 (M<sup>+</sup>, 100), 225 (32), 215 (9), 201 (23), 175 (14), 114 (23), 89 (7), 77 (12), 43 (23).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 10.85 (s, N-H), 8.03 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, H-5), 7.56 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 7.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, H-7), 7.25 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, H-8), 7.14 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 7.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, H-6), 4.32-4.25 (m, 1H, 2-CH), 3.72-3.61 (m, 2H, 3-CH<sub>2</sub>), 3.57 (s, 3H, 1-N-CH<sub>3</sub>), 2.70 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.42-2.35 (br, OH), 1.33 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 2-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 202.9 (s, C=O), 162.5 (s, C-2), 160.8 (s, C-4), 141.5 (s, C-8a), 132.8 (d, C-7), 127.9 (d, C-5), 120.7 (d, C-6), 114.8 (s, C-4a), 114.7 (d, C-8), 107.3 (s, C-3), 67.5 (d, C-3), 56.1 (t, C-2), 33.3 (q, COCH<sub>3</sub>), 29.4 (q, 1-N-CH<sub>3</sub>), 18.7 (q, 2-CH<sub>3</sub>).

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (P.M. 274.32): calc. C 65.68, H 6.61, N 10.21; trovato C 65.75, H 6.37, N 10.38.

**(2R)-2,5,7-trimetil-3,7-diidro[1,4]oxazepino[6,7-c]chinolin-6(2H)-one (49)**



**Procedura**

Il 3-acetil-4-[[*(2R)*-2-idrossipropil]ammino]-1-metilchinolin-2(1*H*)-one (**46**) (200 mg, 0.729 mmoli) viene scaldato a riflusso in xylene (5 mL) per 5 h. La soluzione viene lasciata raffreddare a temperatura ambiente e il solvente allontanato per distillazione. Il grezzo di reazione viene purificato *via* flash-chromatography (eluente acetato di etile:metanolo, 10:0.5,  $R_f = 0.37$ ). Il prodotto ottenuto è giallo scuro (89 mg, resa 71%).

**m.p.** (°C): 130-131

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 2972, 1639, 1609, 1500, 1384, 1326, 1153, 1114.

**MS**, m/e (%): 256 ( $M^+$ , 100), 241 (43), 228 (86), 214 (51), 200 (54), 184 (26), 134 (16), 122 (30), 104 (23), 77 (39), 42 (55), 39 (60).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 7.97 (dd, 1H,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-11), 7.63 (ddd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz, 7.0 Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-9), 7.35 (dd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-8), 7.25 (ddd, 1H,  $^3J = 8.0$  Hz, 7.0 Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-10), 5.22-5.14 (m, 1H, 2-CH), 3.91 (dd, 1H,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 2.7$  Hz, 3-CHH), 3.69 (s, 3H, 7-N- $\text{CH}_3$ ), 3.60-3.55 (dd, 1H,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 8.6$  Hz, 3-CHH), 2.54 (s, 3H, CN $\text{CH}_3$ ), 1.46 (d, 1H,  $^3J = 6.4$  Hz, 2- $\text{CH}_3$ ).

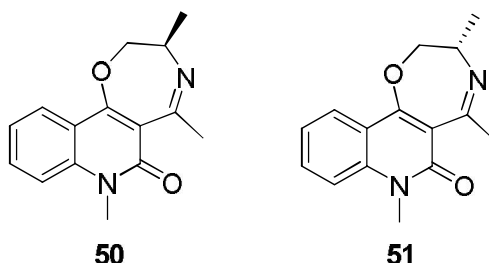
**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 171.1 (s, C-5), 161.3 (s, C-6), 159.2 (s, C-11b), 140.2 (s, C-7a), 132.4 (d, C-9), 125.0 (d, C-11), 122.3 (d, C-10), 117.9 (s, C-11a), 114.0 (d, C-8), 112.1 (s, C-5a), 87.9 (d, C-2), 55.2 (t, C-3), 29.4 (q, 7-N- $\text{CH}_3$ ), 25.8 (q, 5- $\text{CH}_3$ ), 20.7 (q, 2- $\text{CH}_3$ ).

$\alpha = -97.5$

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  (P.M. 256.32): calc. C 70.29, H 6.29, N 10.93; trovato C 70.55, H 6.07, N 11.02.

**(3R)-3,5,7-Trimetil-3,7-diidro[1,4]oxazepino[6,7-c]chinolin-6(2H)-one (50)**

**(3S)-3,5,7-Trimetil-3,7-diidro[1,4]oxazepino[6,7-c]chinolin-6(2H)-one (51)**



***Procedura***

Il 3-acetil-4-[[*(2R)*-1-idrossipropan-2-il]ammino]-1-metilchinolin-2(*1H*)-one (**47**) o il

3-acetil-4-[[*(2S)*-1-idrossipropan-2-il]ammino]-1-metilchinolin-2(*1H*)-one (**48**) (144 mg, 0.388 mmoli) viene scaldato a riflusso in xylene (5 mL) per 5 h. La soluzione viene lasciata raffreddare a temperatura ambiente e il solvente allontanato per distillazione. Il grezzo di reazione viene purificato *via* flash-chromatography (eluente acetato di etile  $R_f = 0.41$ ) per ottenere un prodotto semisolido (85 mg, resa 64%).

**IR** (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 2924, 1675, 1616, 1560, 1461, 1377.

**MS**,  $m/e$  (%): 256 (66), 241 (29), 228 (13), 214 ( $M^+$ , 100), 200 (29), 186 (25), 122 (21), 106 (18), 77 (21).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 7.97 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, H-11), 7.64 (ddd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz, 7.1 Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, H-9), 7.35 (dd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-8), 7.25 (ddd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, 7.1 Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H-10), 4.72 (pt, 1H,  $^2J = 10.4$  Hz, 2-CHH), 4.54 (dd, 1H,  $^2J = 10.4$  Hz,  $^3J = 3.1$  Hz, 2-CHH), 4.06-3.96 (m, 1H, 3-CH), 3.69 (s, 3H, 7-N- $\text{CH}_3$ ), 2.56 (s, 3H, CN $\text{CH}_3$ ), 1.39 (d, 1H,  $^3J = 6.7$  Hz, 3- $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 169.5 (s, C-5), 161.1 (s, C-6), 160.0 (s, C-11b), 140.2 (s, C-7a), 132.6 (d, C-9), 124.9 (d, C-11), 122.3 (d, C-10), 117.1 (s, C-11a), 114.1 (d, C-8), 112.0 (s, C-5a), 83.8 (t, C-2), 54.2 (d, C-3), 29.5 (q, 7-N- $\text{CH}_3$ ), 25.8 (q, 5- $\text{CH}_3$ ), 17.0 (q, 3- $\text{CH}_3$ ).

$\alpha$  (50) = -164.8

$\alpha$  (51) = +161.0

$C_{15}H_{16}N_2O_2$  (P.M. 256.32): calc. C 70.29, H 6.29, N 10.93; trovato C 70.13, H 6.13, N 10.86.



## Bibliografia

1. H. Hayashi, I. Miwa, S. Ichikawa, N. Yoda, I. Miki, A. Ishii, M. Kono, T. Yasuzawa, F. Suzuki *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 617-626; J. J. Kulagowski, R. Baker, N. R. Curtis, P. D. Leeson, I. M. Mawer, A. M. Moseley, M. P. Ridgill, M. Rowely, I. Stansfield, A. C. Foster, S. Grimwood, R. G. Hill, J. A. Kemp, G. R. Marshall, K. L. Saywell, M. D. Tricklebank *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 1402-1405; A. G. Chapman, N. Duermueller, B. L. Harrison, B. M. Baron, N. Parvez, B. S. Meldrum *Eur. J. Pharmacol.*, **1995**, *274*, 83-88; M. Rowely, J. J. Kulagowski, A. P. Watt, D. Rathbone, G. R. Stevenson, R. W. Carling, R. Baker, P. D. Leeson, A. C. Foster, S. Grimwood, J. A. Kemp, G. R. Marshall, K. L. Saywell, M. D. Tricklebank, R. Hargreaves, C. Hurley *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 4053-4068; R. J. DeVita, D. D. Hollings, M. T. Goulet, M. J. Wyvratt, M. H. Fischer, J. L. Lo, Y. T. Yang, K. Cheng, R. G. Smith *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, *9*, 2615-2620; A. Kreimeyer, B. Laube, M. Sturgess, M. Goeldner, B. Foucaud *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 4394-4404
2. T. Stanczyk, W. Kubiak, W. Wawrzynowicz, B. Wenerska PL Patent 134815, 1986, *Chem. Abstr.*, **1991**, *114*, 44453; K. Toritsuka, M. Okaji JP Patent 04204742, 1992, *Chem. Abstr.*, **1993**, *118*, 90831; M. Otsuka EP Patent 640591, 1995, *Chem. Abstr.*, **1995**, *122*, 265263; R. Fisher, A. Ullmann, C. Erdelen, K. H. Kuck, S. Hillebrand, A. Trautwein, J. Konze,

- U. Wachendoff-Neumann, A. Mauler-Machnik WO Patent 2003010145, 2003; *Chem. Abstr.*, **2003**, 138, 153447
3. A. Afonso, J. Weinstein, M. J. Gentles WO Patent 9204326, 1992, *Chem. Abstr.*, **1992**, 117, 26358
  4. A. Afonso, J. Weinstein, M. J. Gentles, J. Margaret, S. B. Rosenblum WO Patent 9204328, 1992, *Chem. Abstr.*, **1992**, 117, 90161
  5. E. C. Row, S. A. Brown, A. V. Stachulski, M. S. Lennard *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 3865-3871; B.-L. Zhang, F.-D. Wang, J.-M. Yue *Synt. Commun.*, **2007**, 37, 63-70; G. Viola, M. Boccalini, E. Fortunato, F. Dall'Acqua, S. Chimichi *Lett. Drug Des. Discovery*, **2008**, 5, 93-103; O. M. Abdel Hafez, K. M. Amin, N. A. Abdel-Latif, T. K. Mohamed, E. Y. Ahmed, T. Maher *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 2967-2974
  6. G. Delogu, C. Picciau, E. Quezada, L. Santana, E. Uriarte *Synlett.*, **2007**, 12, 1951-1953; K. E. Litinas, T. S. Symeonidis *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1289-1293
  7. P. Rodighiero, A. Guiotto, A. Chilin, F. Bordin, F. Baccichetti, F. Carlassare, D. Vedaldi, S. Caffieri, A. Pozzan, F. Dall'Acqua *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 1293-1302; C. Marzano, A. Chilin, F. Bordin, F. Baccichetti, A. Guiotto *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 2835-2844; P. Barraja, P. Diana, A. Montalbano, G. Dattolo, G. Cirrincione, G. Viola, D. Vedaldi, F. Dall'Acqua *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 8712-8728; P. Barraja, L. Caracausi, P. Diana, A. Carbone, A. Montalbano, G. Cirrincione, P. Brun, G. Palù, I. Castagliuolo, F. Dall'Acqua, D. Vedaldi, A. Salvador *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 4830-4843
  8. S. Chimichi, M. Boccalini, M. M. M. Hassan, G. Viola, F. Dell'Acqua, M. Curini *Tetrahedron*, **2006**, 62, 90-96
  9. S. Chimichi, M. Boccalini, A. Matteucci *Tetrahedron*, **2007**, 63, 11656-11660; S. Chimichi, M. Boccalini, A. Matteucci *Tetrahedron*, **2008**, 64, 9275-9279
  10. A.-Z. A. Elassar, A. A. El-Khair *Tetrahedron*, **2003**, 59, 8463-8480; F. M. A. A. El-Taweel, M. H. Elnagdi *J. Heterocycl. Chem.*, **2001**, 38, 981-984; J. D.

- Speake, F. Navas III, M. J. Bishop, D. T. Garrison, E. C. Bigham, S. J. Hodson, D. L. Saussy, J. A. Liacos, P. E. Irving, B. W. Sherman *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 1183–1186; K. M. Al-Zaydi *Molecules*, **2003**, *8*, 541–555; D. J. Pinto, M. J. Orwat, S. Wang, J. M. Fevig, M. L. Quan, E. Amparo, J. Cacciola, K. A. Rossi, R. S. Alexander, A. M. Smallwood, J. M. Luetzgen, L. Liang, B. J. Aungst, M. R. Wright, R. M. Knabb, P. C. Wong, R. R. Wexler, P. Y. Lam *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 566–578; T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 1347–1365
11. T. Melese, E. Perkins, A. T. Q. Nguyen, D. Sun *PCT int. Appl.*, 2003; WO Patent 0335618, *Chem. Abstr.*, **2003**, *138*: 353971; S. A. Laufer, S. Margotti, M. D. Fritz *ChemMedChem*, **2006**, *1*, 197–207
12. V. Colotta, L. Cecchi, F. Melani, G. Filacchioni, G. Martini, G. Giannaccini, A. Lucacchini *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 2649–2651
13. B. H. Norman, J. M. Gruber, S. P. Hollinshead, J. W. Wilson, J. J. Starling, K. L. Law, T. D. Self, L. B. Tabas, D. C. Williams, D. C. Paul, M. M. Wagner, A. H. Dantzig *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 883–886
14. R. D. H. Murray, J. Mendez, S. A. Brown *The Natural Coumarins*, Wiley, Chichester, UK, **1982**; J. R. S. Hoult, M. Paya *Gen. Pharmacol.*, **1996**, *27*, 713–722
15. V. Colotta, L. Cecchi, D. Catarzi, F. Melani, G. Filacchioni, C. Martini, P. Tacchi, A. Lucacchini *Receptors and Channels*, **1993**, *1*, 111–119
16. H. Tucker, D. J. Le Count *In "Comprehensive Heterocyclic Chemistry"*, A. R. Katritzky, Ed.; Pergamon Press, **1996**, p. 151–182; A. R. Katritzky, and C. W. Rees, (Eds.), Pergamon: Oxford, **1984**, p. 166; H. Schutz *Benzodiazepines*, Springer: Heidelberg, **1982**

17. L. O. Randall, *Psychopharmacological Agents*, Vol. 3 M. Gordon, Ed. New York, Academic Press, **1974** p. 175-281; D. J. Greenblatt, R. I. Shader, *Benzodiazepines in Clinical Practice*, New York, Raven Press, **1974** p. 183-196; L. O. Randall, B. Kappell, *The Benzodiazepines*, S. Garattini, E. Mussini, L. O. Randall, Eds. New York, Raven Press, **1973** p. 27-51; *Benzodiazepines Divided: A Multidisciplinary review*, Wiley New York, **1983**; M. G. Block, R. M. DiPardo, B. E. Evans, K. E. Rittle, W. L. Witter, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. M. Freidinger *J. Med. Chem.*, **1989**, *32*, 13-16
18. L. H. Sternbatch, *Drugs Affecting the Central Nervous System*, Vol. 2, New York, Marcel Dekker, **1968** p. 237-264; W. Sneader *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol. 1, C. Hansch, P. G. Sammens, J. B. Taylor, Eds. Pergamon, London, **1990**; G. Moroz *J. Clin. Psychiatry*, **2004**, *65*, 13-18
19. J. A. Robol, M. P. Cimarusti, L. M. Simpkins, B. Brown, D. E. Ryono, J. E. Bird, M. M. Asad, T. R. Schaffer, N. C. Trippodo *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 494-502; T. Wang, A. S. Lui, I. S. Cloudsdale *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1835-1837; F. Novelli, A. Sparatore, B. Tasso, F. Sparatore *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, *9*, 3031-3034; S. C. Wilson, P. W. Howard, P. W. Forrow, J. A. Hartley, L. J. Adams, T. C. Jenkins, L. R. Kelland, D. E. Thurston *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 4028-4041; B. Evans, A. Pipe, L. Clarke, M. Banks *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 1297-2000; P. G. Wyatt, M. J. Allen, G. Hickin, N. D. Miller, P. M. Woollard *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 1301-1305; I. P. Andrews, R. J. Atkins, R. F. Badham, R. K. Bellingham, G. F. Breen, J. S. Carey, S. K. Etridge, J. F. Haneys, N. Hussain, D. O. Morgan, A. C. Share, S. A. C. Smith, T. C. Walsgore, A. S. Weels *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4915-4917; R. G. Sherill, J. M. Berman, L. Birkemo, D. K. Croom, M. Dezube, G. N. Ervin, M. K. Grizzle, M. K. James, M. F. Johnson, K. L. Queen, T. J. Rimele, F. Vanmiddlesworth, E. E. Sugg *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 1145-1148; G. M. Carp *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8156-8160

20. B. Insuasty, F. Orozco, J. Quiroga, R. Abonia, M. Noguerras, J. Cobo *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 1955-1962
21. B. Insuasty, F. Orozco, C. Lizarazo, J. Quiroga, R. Abonia, M. Hursthouse, M. Noguerras, J. Cobo *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 8492-8500
22. A. Albert, *Selective Toxicity and Related Topics*, 4th ed., Methuen, London, **1968**; E. Juaristi, *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*, Wiley, New York, **1991**; E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**
23. S. Berger *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **1997**, *30*, 137-156; T. Parella *Magn. Reson. Chem.*, **1998**, *36*, 467-495; M. Kline, S. Cheatham *Magn. Reson. Chem.*, **2003**, *41*, 307-314; M. Findeisen, S. Berger *Magn. Reson. Chem.*, **2003**, *41*, 431-434; R. A. E. Edden, J. Keeler *J. Magn. Reson.*, **2004**, *166*, 53-68
24. N. Hamdi, M. Saoud, A. Romerosa, R. B. Hassen *J. Heterocycl. Chem.*, **2008**, *45*, 1835-1842
25. W. Löwe *Arch. Pharm.*, **1977**, *310*, 931-935
26. W. Stadlbauer, G. Hojas *J. Heterocycl. Chem.*, **2004**, *41*, 681-690; S. Sukdolak, S. Solujić, N. Manojlović, N. Vuković *J. Heterocycl. Chem.*, **2004**, *41*, 593-596
27. P. DeShong, J. A. Cipollina, N. K. Lowmaster *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1356-1364
28. F. J. Klosa *Arch. Pharm.*, **1955**, *288*, 356-61
29. B. Chantegrel, A. I. Nadi, S. Gelin *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 381-384
30. B. Chantegrel, A. I. Nadi, S. Gelin *Synthesis*, **1983**, *3*, 214-216
31. B. Chantegrel, A. I. Nadi, S. Gelin *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4419-4424
32. T. Steinführer, A. Hantschmann, M. Pietsch, W. Weißenfels *Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 23-28
33. G. Cravotto, S. Tagliapietra, R. Cappello, G. Palmisano, M. Curini, M. Boccalini *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2006**, *339*, 129-132

34. Y.-X. Liao, P.-Y. Kuo, D.-Y. Yang *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 1599-1602
35. A. A. Sayed, S. M. Sami, A. Elfayoumi, E. A. Mohamed *Egypt. J. Chem.*, **1976**, *19*, 811-826
36. A. Sabatiè, D. Végh, A. Loupy, L. Floch *ARKIVOC*, **2001**, 122-128
37. P. Roschger, W. Stadlbauer *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 821-823
38. W. Steinschifter, W. Fiala, W. Stadlbauer *J. Heterocycl. Chem.*, **1994**, *31*, 1647-1652
39. W. Fiala, W. Stadlbauer *J. Prakt. Chem.*, **1993**, *335*, 128-134
40. I. Strakova, M. Petrova, S. Belyakov, A. Strakovs *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2003**, *39*, 1608-1616
41. A. Alberola, L. Calvo, A. González-Ortega, A. P. Encabo, M. C. Sañudo *Synthesis*, **2001**, *13*, 1941-1948; I. Strakova, M. Petrova, S. Belyakov, A. Strakovs *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2007**, *43*, 793-798
42. A. Csampai, K. Körmendy, F. Ruff *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 4457-4464
43. K. W. Wiitala, C. J. Cramer, T. R. Hoye *Magn. Reson. Chem.*, **2007**, *45*, 819-829; M. Barfield *Magn. Reson. Chem.*, **2007**, *45*, 634-646; C. Bassarello, G. Bifulco, P. Montoro, A. Skhirtladze, E. Kemertelidze, C. Pizza, S. Piacente *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 148-154; K. Wolinsky, J. F. Hinton, P. Pulay *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8251-8260; G. Barone, L. Gomez-Paloma, D. Duca, A. Silvestri, R. Riccio, G. Bifulco *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 3233-3239; G. Barone, D. Duca, A. Silvestri, L. Gomez-Paloma, R. Riccio, G. Bifulco *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 3240-3245; A. R. Katritzky, N. G. Akhmedov, J. Doskocz, P. P. Mohapatra, C. D. Hall, A. Güven *Magn. Reson. Chem.*, **2007**, *45*, 532-543; P. Cimino, L. Gomez-Paloma, D. Duca, R. Riccio, G. Bifulco *Magn. Reson. Chem.*, **2004**, *42*, S26-S33; I. Alkorta, J. Elguero *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8683-8686; F. Blanco, I. Alkorta, J. Elguero *Magn. Reson. Chem.*, **2007**, *45*, 797-800; A. Bagno, F. Rastrelli, G. Saielli *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 7373-7381; A. B. Sebag, R. N. Hanson, D. A. Forsyth, C. Y. Lee *Magn. Reson. Chem.*, **2003**, *41*, 246-252; E. Kleinpeter, S. Klod, W.-D. Rudolf *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4317-4329; R. M. Claramunt,

- C. Lopez, M. D. Santa Maria, D. Sanz, J. Elguero *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **2006**, *49*, 169–206; D. Sanz, R. M. Claramunt, A. Saini, V. Kumar, R. Aggarwal, S. P. Singh, I. Alkorta, J. Elguero *Magn. Reson. Chem.*, **2007**, *45*, 513–517; S. Rosselli, M. Bruno, A. Maggio, G. Bellone, C. Formisano, C. A. Mattia, S. Di Micco, G. Bifulco *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, *15*, 2504–2510; G. Bifulco, R. Riccio, C. Gaeta, P. Neri *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 7185–7194; A. R. Katritzky, N. G. Akhmedov, J. Doskocz, C. D. Hall, R. G. Akhmedova, S. Majumder *Magn. Reson. Chem.*, **2007**, *45*, 5–23
44. M. Witanowsky, L. Stefaniak, G. A. Webb, *Annual Reports in NMR Spectroscopy*, Vol. 18, (Ed: G. A. Webb), Academic Press Inc., London, **1986**
45. K. O. Christe, W. W. Wilson, J. A. Sheehy, J. A. Boatz *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2004; A. Kozlov, V. Semenov, A. Mikhailov, A. Aganov, M. Smith, V. Reznik, Sh. Latypov *J. Phys. Chem. B*, **2008**, *112*, 3259; D. A. Forsyth, A. B. Sebag *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 9483; A. E. Aliev, D. Courtier-Murias, S. Zhou *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **2009**, *893*, 1; A. M. Sarotti, S. C. Pellegrinet *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 7254
46. E. Budzisz, M. Malecka, B. Nawrot *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1749–1759