



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FIRENZE  
Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali  
Dottorato di Ricerca in Scienze Chimiche – XXIII Ciclo  
Settore CHIM/06 – Chimica organica

**STUDIO E APPLICAZIONE DI UNA  
“BOEKELHEIDE LIKE REACTION” PER LA  
SINTESI DI COMPOSTI ETEROCICLICI**

**Assunta Massaro**

Tutori:

Coordinatore:

Dr. Alessandro Mordini

Prof. Andrea Goti

Dr. Daniele Andreotti

*A tutti i miei cari*

## INDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUZIONE</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>REAZIONE DI BOEKELHEIDE</b>	<b>4</b>
	2.1 Piridine N-ossido	4
	2.2 Meccanismo	4
	2.3 Applicazioni e limiti della reazione di Boekelheide	6
	2.4 Spunto di riflessione e origini del lavoro	7
<b>3</b>	<b>RISULTATI E DISCUSSIONE</b>	<b>10</b>
	3.1 Scelta del nucleofilo: gruppo nitrile	10
	3.2 Sostituzione del nucleofilo: ammine	22
	3.2.1 Catena laterale con 4 atomi di carbonio in posizione 2	22
	3.2.2 Screening delle condizioni di reazione	25
	3.2.3 Studio del meccanismo via NMR	28
	3.2.4 Catena laterale avente 5 e 6 atomi di carbonio	31
	3.2.5 Variazione dell'eterociclo: chinolina	32
	3.2.6 Effetto di un metile in catena laterale	33
	3.3 Sostituzione del nucleofilo: ammine (catena laterale in posizione 4)	36
	3.3.1 Catena laterale con 4 atomi di carbonio	37
	3.3.2 Catena laterale con 5 atomi di carbonio	39
	3.4 Cicli condensati, reazione tipo-Boekelheide	41
	3.4.1 2-Picoline aventi catena laterale in posizione 3	42
	3.4.2 4-Picoline aventi catena laterale in posizione 3 o 5	48
	3.4.3 2,4-Dimetil piridine aventi catena laterale in posizione 3	51
	3.4.4 Regioselettività nella trasposizione di Boekelheide e Boekelheide-type	52
	3.5 Cicli condensati ottenuti mediante attacco diretto sulla piridina	54
	3.5.1 Attivazione delle piridine N-ossido	55
	3.5.2 $\gamma$ -Carboline	64
<b>4</b>	<b>CONCLUSIONI</b>	<b>74</b>

<b>5 PARTE SPERIMENTALE</b>	<b>78</b>
<b>5.1 Materiale e metodi</b>	<b>78</b>
<b>5.2 Nitrili</b>	<b>81</b>
5.2.1 Sintesi delle piridine 2-alcil-nitrili N-ossido	81
5.2.2 Prodotti di trasposizione a partire dal substrato <b>17a</b> (Tabella 1 Parte Generale)	84
5.2.3 Prodotti di trasposizione a partire dal substrato <b>17b</b> (Tabella 2 Parte Generale)	85
5.2.4 Prodotti di trasposizione a partire dal substrato <b>17c</b> (Tabella 3 Parte Generale)	86
<b>5.3 Ammine con catena laterale in posizione 2 della piridina</b>	<b>88</b>
5.3.1 Sintesi di 2-(1-benzilpirrolidin-2-il) piridina <b>40a</b>	88
5.3.2 Sintesi di 2-(1-benzilpiperidin-2-il) piridina <b>40b</b>	92
5.3.3 Sintesi di 2-(6-(benzilamino)esil) piridina 1-ossido <b>39c</b>	95
5.3.4 Sintesi di 2-(1-benzilpiperidin-2-il) chinolina <b>49</b>	96
5.3.5 Sintesi di 2-(1-benzil-5-metilpirrolidin-2-il) piridina <b>52a</b>	99
5.3.6 Sintesi di 2-(1-benzil-4-metilpirrolidin-2-il) piridina <b>52b</b>	100
5.3.7 Sintesi di 2-(1-benzil-3-metilpirrolidin-2-il) piridina <b>52c</b>	101
5.3.8 Sintesi di 2-(5-(benzilamino)pentan-2-il) piridina 1-ossido <b>51d</b>	102
5.3.9 Sintesi di 2-(1-((R)-1-feniletil)pirrolidin-2-il) piridina <b>52e</b>	103
<b>5.4 Ammine con catena laterale in posizione 4 della piridina</b>	<b>105</b>
5.4.1 Sintesi di 4-(1-benzilpirrolidin-2-il) piridina <b>58</b>	105
5.4.2 Sintesi di 4-(1-benzilpiperidin-2-il) piridina <b>65</b>	107
<b>5.5 2-Picoline con catena laterale in posizione 3</b>	<b>110</b>
5.5.1 Sintesi di 3-((benzilamino)metil)-2-metilpiridina 1-ossido <b>71</b>	110
5.5.2 Sintesi di 1-benzil-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina <b>80</b>	112
5.5.3 Sintesi di 1-benzil-5-metil-1,2,3,4-tetraidro-1,6-naftiridina <b>87</b>	115
<b>5.6 4-Picoline con catena laterale in posizione 3 o 5</b>	<b>118</b>
5.6.1 Sintesi di 2-benzil-3,4-diidro-2,6-naftiridin-1(2H)-one <b>94</b>	118
5.6.2 Sintesi di 6-benzil-3-butil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[4,3-c] azepina <b>99</b>	120

<b>5.7 2,4-Dimetil piridine con catena laterale in posizione 3</b>	<b>122</b>
5.7.1 Sintesi di 3-(2-(benzilamino)etil)-2,4-dimetilpiridina 1-ossido	100 122
5.7.2 Sintesi di 6-benzil-1-metil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[4,3-c]azepine	103 123
<b>5.8 2-Etil piridina con catena laterale in posizione 3</b>	<b>124</b>
5.8.1 Sintesi di 1-benzil-4-etil-2,3-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina	108 124
<b>5.9 Piridina con catena laterale in posizione 3</b>	<b>126</b>
5.9.1 Sintesi di 1-benzil-2,3-diidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	114 126
<b>5.10 <math>\gamma</math>-Carboline</b>	<b>127</b>
5.10.1 Sintesi di 5-benzil-5H-pirido[4,3-b]indolo	130 127
5.10.2 Sintesi di 11-benzil-11H-indolo[3,2-c]chinolina	135 130
5.10.3 Sintesi di 5-benzil-5H-pirido[4,3-b]indolo-3-carbonitrile	141 132
5.10.4 Sintesi di 3-(2-((benzilamino)metil)fenil)piridina 1-ossido	145 135
<b>6 BIBLIOGRAFIA</b>	<b>137</b>

## ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI

Bn benzile  
Boc *ter*-butilossicarbonile  
CE cicloesano  
DBU [6.5.0] diaza-biciclo-undecene  
DCM diclorometano  
DEPC dietilfosforo cianuro  
DMAP dimetilamminopiridina  
DIPEA diisopropilatilamina  
DMF dimetilformammide  
dppf difenil-fosfino-ferrocene  
EA etile acetato  
EP etere di petrolio  
eq. equivalenti  
*m*CPBA acido meta cloro perbenzoico  
mw microonde  
TEA trietilamina  
TFA acido trifluoroacetico  
TFAA anidride trifluoro acetica  
TBAI tetrabutilammmonio ioduro  
THF tetraidrofurano  
TMSCN trimetilsililcianuro  
Ts *p*-toluensolfonile

## 1 INTRODUZIONE

Lo sviluppo di nuove metodologie sintetiche ha raggiunto oggi un livello tale da permettere ai chimici organici di programmare ed eseguire quasi ogni tipo di trasformazione da un gruppo funzionale all'altro. Dagli approcci iniziali basati sul trial and error fino alla razionalizzazione tramite analisi retrosintetica,<sup>[1-3]</sup> lo studio di metodologie chimiche sempre più efficienti e selettive ha costituito la parte più importante della ricerca in sintesi organica nel secolo scorso. La necessità di disporre di molecole nuove e sempre più complesse da un punto di vista strutturale ha dato la spinta a questo processo. Grazie alla messa a punto di nuove metodologie è stato possibile progettare e sintetizzare architetture molecolari di complessità impressionante attraverso processi multisteps e di mettere insieme una pletora di conoscenze nel settore, tale da mettere a disposizione del chimico organico una serie enorme di strumenti adatti alla pianificazione di ogni tipo di processo chimico.

Tuttavia, nonostante queste conquiste, ulteriori investigazioni in questo campo sono ancora altamente auspicabili e richieste per risolvere problemi che ora si stanno affrontando nel rispetto di uno sviluppo sostenibile.

Le sintesi multisteps, infatti, essendo caratterizzate da bassa economia atomica<sup>[4]</sup> e da alti indici di impatto,<sup>[5]</sup> sono oggi meno desiderabili in vista della necessità di avere processi economici ed ecologici. Se nel secolo scorso la ricerca in questo settore era orientata alla ricerca di nuovi metodi per far fronte all'esigenza di avere accesso a molecole nuove e complesse, oggi, pur rimanendo questo un obiettivo rilevante, si devono affrontare problematiche diverse legate ad uno sviluppo sostenibile.<sup>[6]</sup> I processi sintetici moderni devono essere progettati in armonia con le risorse di cui si dispone e devono essere pensati in modo da consentire un facile e veloce accesso ad una moltitudine di sostanze in maniera efficiente ed ecocompatibile. Per questo motivo è importante l'individuazione di nuove metodologie che permettano di accedere a strutture diversificate e complesse con

un numero limitato di passaggi sintetici e quindi con una notevole economia atomica.

Un'esigenza di questo tipo si coniuga anche con le più recenti tendenze nel campo della chimica farmaceutica dove, per far fronte alla crescente richiesta di nuove molecole potenzialmente attive, la ricerca è oggi orientata verso la sintesi di librerie mirate di molecole. Per esplorare in tempi brevi zone più ampie dello "spazio chimico" alla ricerca di molecole non note che abbiano effetti farmacologici, le nuove strategie sintetiche devono quindi essere orientate alla diversità, ossia particolarmente adatte alla creazione rapida e "sostenibile" di collezioni ben diversificate. La "Sintesi orientata alla diversità" (DOS)<sup>[7, 8]</sup> è diversa, nei metodi, nelle tecnologie, ma soprattutto nell'approccio mentale e progettuale, rispetto alla "Sintesi orientata al target" (TOS). Mentre quest'ultima necessita di metodologie specifiche affinate per ogni singolo prodotto, la DOS richiede metodi sufficientemente robusti da consentire la preparazione in parallelo di diversi composti. Per aumentare la capacità esplorativa, la DOS suggerisce fra le altre cose, la possibilità di formare molti nuovi legami in un solo stadio. Per raggiungere questo scopo è necessario ideare e sviluppare nuove strategie, nuove metodologie e nuove reazioni. Un metodo generale per migliorare l'efficienza sintetica ed allo stesso tempo dare accesso a molecole diversificate è lo sviluppo di reazioni sequenziali che permettano la formazione di molecole complesse partendo da substrati semplici attraverso una singola trasformazione consistente in diversi passaggi, quali le reazioni domino<sup>[9]</sup> e le sintesi "a telescopio"<sup>[10]</sup> (altrimenti dette "processi one-pot").

La reazione domino è quella sequenza che prevede la formazione di due o più nuovi legami in una singola trasformazione senza che venga isolato un intermedio o vengano cambiate le condizioni o aggiunto un secondo reagente.

Le reazioni "one-pot" invece, consistono in una serie di trasformazioni consecutive che avvengono in un unico recipiente, senza isolamento di intermedi, previa variazione delle condizioni di reazione o aggiunta di un nuovo reagente/catalizzatore.

La ricerca descritta in questo lavoro di tesi, svolta in collaborazione con GlaxoSmithKline di Verona, si inserisce appunto in questa tematica e riguarda lo

studio dettagliato della trasposizione di Boekelheide<sup>[11]</sup> come strumento per l'ottenimento di una nuova ciclizzazione intramolecolare ad eterocicli. Il fine è stato infatti quello di ottenere una metodologia innovativa, applicabile a composti ciclici basati sull'azoto, quali le piridine, per giungere con facilità a quegli scaffolds tanto amati dalle industrie farmaceutiche perché di versatile impiego. In particolare, si tratta dell'ottenimento di molecole cicliche azotate largamente impiegate nell'assemblaggio di farmaci per il Sistema Nervoso Centrale. Diversi infatti sono i principi attivi dotati di tale nucleo, quali ad esempio quelli dei farmaci sedativo-ipnotici (es.: Zaleplon, Zolpidem, Triazolam), degli antiepilettici (es.: Lamotrigina), di alcuni anestetici ad azione centrale (es.: Midazolam), di antipsicotici e antidepressivi (es.: Clozapina e Trazodone) (Figura 1).

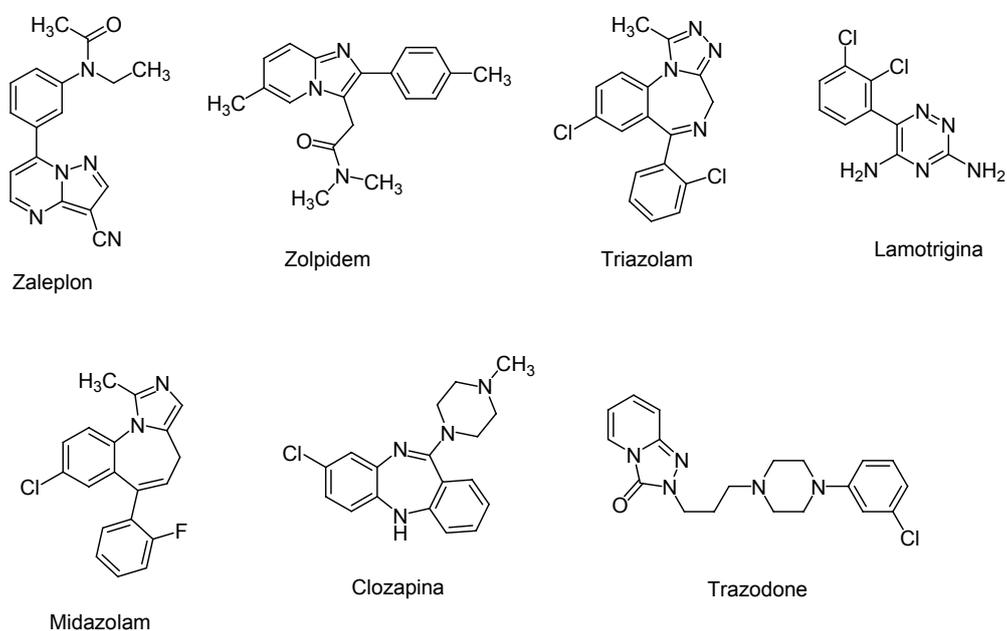
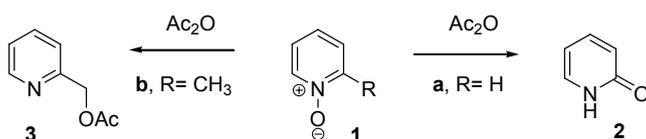


Figura 1

## 2 REAZIONE DI BOEKELHEIDE

### 2.1 Piridine N-ossido

La reattività della piridina N-ossido mediata da vari N-ossido-attivatori, ha attirato l'attenzione di diversi gruppi di ricerca fin dagli anni '40. La reazione della piridina N-ossido (**1**) al corrispondente 2-piridone (**2**) con anidride acetica (Schema 1, via **a**) fu il primo esempio riportato in questo campo.<sup>[12-14]</sup>

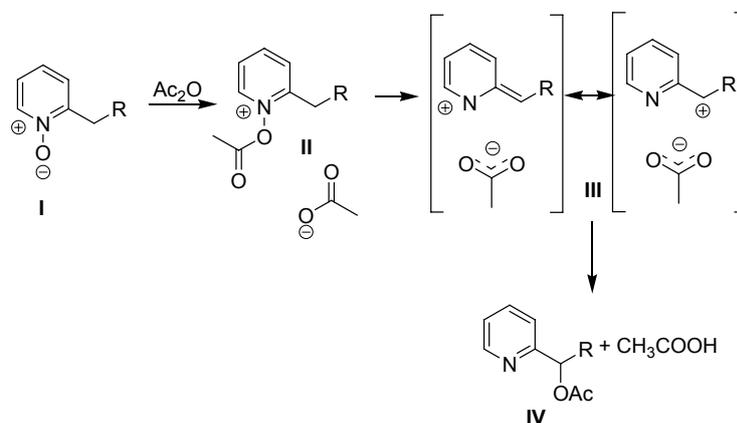


Schema 1.

Pochi anni dopo Boekelheide<sup>[15-17]</sup> stabiliva una differente procedura che permetteva all'ossigeno dell'N-ossido di essere trasferito sul gruppo alchilico presente in posizione 2 dell'anello piridinico (Schema 1, via **b**). Questo processo che è ora conosciuto come trasposizione di Boekelheide, richiede l'attivazione di piridine N-ossido<sup>[18]</sup> attraverso reazione con agenti elettrofili quali anidride acetica, come nell'esempio originale, o altri quali anidride fosforica, acido trifluoroacetico, tosil cloruro. Nonostante i numerosi sforzi, il meccanismo<sup>[19-25]</sup> di questa trasposizione non è stato ancora completamente compreso e la sua interpretazione si è evoluta con il tempo.

### 2.2 Meccanismo

Ad oggi, la spiegazione generalmente accettata coinvolge un meccanismo di tipo ionico<sup>[26,27]</sup>, come mostrato nello schema 2.



Schema 2

Inizialmente si ha l'attacco nucleofilo dell'ossigeno dell'N-ossido sull'anidride acetica con la generazione dello ione 1-acetossi-2-alchilpiridinio (**II**) e un anione acetato. L'estrazione di un protone ad opera dell'anione acetato sul carbonio picolinico dà luogo alla formazione di un intermedio detto "anidrobases" (**III**). È stato dimostrato<sup>[24]</sup> che non si ha accumulo di tale intermedio durante il corso della reazione e che la sua formazione è irreversibile; questi dati indicano che la formazione della coppia ionica è lo step che determina la velocità di reazione e che la seguente trasposizione a 2-piridilalchilacetato (**IV**) è molto veloce. A dimostrazione di ciò, Traynelis e Pacini osservarono che sostituendo lo ione acetato con trietilammina come base, la reazione avveniva più velocemente anche a bassa temperatura (0°C).<sup>[24]</sup> Conferma del passaggio attraverso la coppia ionica **III** piuttosto che la conversione diretta da **II** all'estere **IV** è data invece da studi condotti da Oae<sup>[28]</sup> usando anidride acetica marcata con ossigeno-18 che mostrano come si abbia equilibratura fra i due atomi di ossigeno del gruppo acetossi durante la trasposizione di **II** a **IV**. Il processo non è dunque di tipo concertato. Venne già definito dallo stesso Boekelheide<sup>[17]</sup> che la migrazione del gruppo acetossi verso una catena alchilica laterale è limitato a composti in cui i gruppi alchilici sono situati in posizione 2 o 4 della piridina N-ossido. Nel caso in cui si impieghi la 2-alchilpiridina N-ossido la reazione è di tipo intramolecolare mentre nel caso della 4-alchilpiridina è prevalentemente intermolecolare. In assenza di tali gruppi invece, o nei casi in cui essi siano presenti in posizione 3 o 5, si ha un

semplice attacco sull'anello (che avviene anche nei casi precedenti se pur in bassa percentuale). Venne inoltre stabilito, che questo tipo di trasposizione richiede la presenza di due atomi di idrogeno in posizione  $\alpha$  della piridina<sup>[17]</sup>.

Nonostante le sue potenzialità, la reazione di Boekelheide ha trovato solo un limitato numero di applicazioni finora; causa di ciò è l'incompatibilità dei promotori tanto reattivi quali  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ , TFAA e TsCl con altri gruppi funzionali eventualmente presenti sul substrato.

### 2.3 Applicazioni e limiti della reazione di Boekelheide

La reazione di Boekelheide ha trovato utilità in un discreto numero di applicazioni sintetiche. Ad esempio, è stata impiegata da Nicolaou<sup>[29]</sup> nella sintesi totale del tiopeptide antibiotico Thiostrepton (Figura 2), per dare accesso ad un intermedio avanzato per la sintesi di un agente legante del Fe(II),<sup>[30]</sup> ed è stata usata per la costruzione di vari building blocks utili per le scienze materiali o supramolecolari.<sup>[31]</sup>

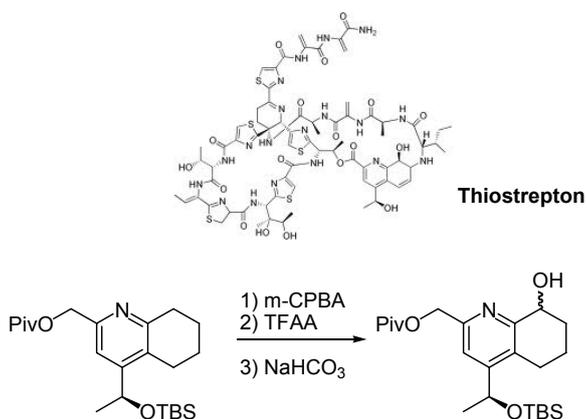


Figura 2

Effettuando poi la reazione di Boekelheide in tandem,<sup>[32]</sup> si può arrivare all'aldeide corrispondente piuttosto che al tipico alcol prodotto dopo idrolisi dell'intermedio trasposto (Figura 3).

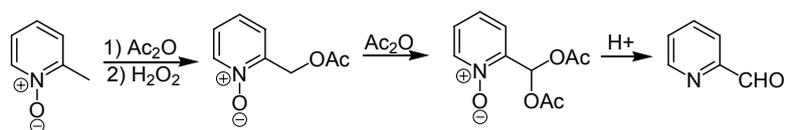


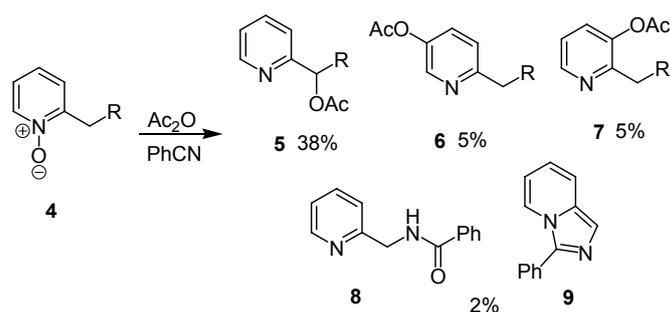
Figura 3

La trasposizione di Boekelheide può essere formalmente considerata come un'attivazione dell'anello piridinico seguita da un attacco nucleofilo, ma, come accennato precedentemente, solo pochi nucleofili, a parte lo ione acetato, sono compatibili con le condizioni di attivazione usualmente impiegate.

Il desiderio di estendere gli studi sulle reazioni nucleofile indotte dalla trasposizione di Boekelheide si sposa con il nostro interesse nello sviluppo di nuove ed efficienti procedure sintetiche e da ciò ha avuto origine il presente lavoro di ricerca.

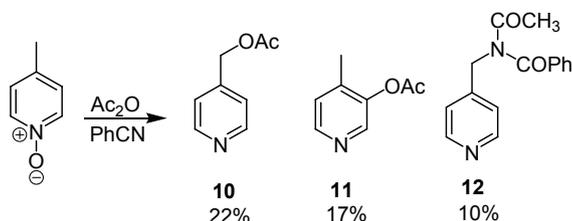
#### 2.4 Spunto di riflessione e origini del lavoro

Un'iniziale osservazione di Cohen dimostrava che se la reazione di Boekelheide veniva effettuata in benzonitrile<sup>[33]</sup> come solvente, venivano originati, oltre i prodotti attesi di trasposizione (**5**) e attacco diretto dell'acetato sull'anello piridinico in posizione 3 e 5 (**6** e **7**), dei prodotti derivanti dall'intrappolamento del catione intermedio con la specie nitrilica (**8** e **9**), sebbene in bassa resa (Schema 3).



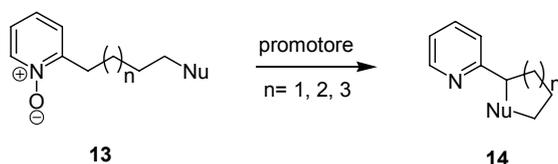
Schema 3

Questo risultato dimostra che specie presenti nell'ambiente di reazione, se pur debolmente nucleofile, sono in grado di attaccare il carbocatione intermedio in competizione con l'anione acetato. Le rese di questi prodotti inattesi sono maggiori quando si effettua la reazione sulla 4-picolina N-ossido in quanto la coppia ionica è meno strettamente associata e quindi l'ingombro sterico causato dal gruppo acetato è inferiore (Schema 4).



Schema 4

Questa osservazione sperimentale ci ha indotto a chiederci se fosse possibile intrappolare il carbocatione intermedio che si forma durante la reazione di Boekelheide attraverso una ciclizzazione intramolecolare, permettendoci così di pianificare una strategia in cui il nucleofilo fosse direttamente legato all'anello piridinico (**13**) come rappresentato dallo schema 5.



Schema 5

L'idea indicata nello schema 5 presenta molti aspetti interessanti da un punto di vista sintetico. La realizzazione di un processo di questo genere consentirebbe infatti di accedere a sistemi eterociclici anche complessi con un solo passaggio a partire dalla piridina N-ossido. La possibilità di variare il nucleofilo permetterebbe di sintetizzare eterocicli diversi, ed eventuali sostituzioni presenti sia sull'anello piridinico che nella catena laterale in posizione 2, allargherebbe le potenzialità

sintetiche della reazione. E' chiaro che la messa a punto di un metodo basato su questo processo richiede però uno studio dettagliato soprattutto per la scelta del reagente necessario ad attivare l'anello piridinico e per le condizioni ottimali di reazione.

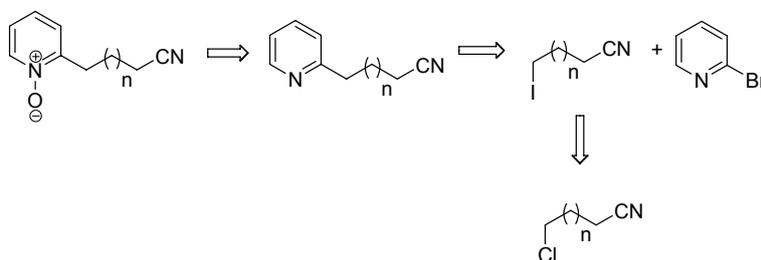
### 3 RISULTATI E DISCUSSIONE

In letteratura non sono presenti ad oggi lavori in cui la reazione di Boekelheide venga impiegata per l'introduzione di un gruppo in catena laterale che non derivi dall'attivatore impiegato. Questo a causa della incompatibilità dei promotori finora utilizzati con i gruppi nucleofili che dovrebbero eseguire l'attacco sul carbonio picolinico. Essi infatti, come già accennato, sono troppo reattivi e andrebbero ad inattivare il nucleofilo reagendo con esso e rendendo impossibile il decorso della reazione desiderata. Da queste considerazioni nasce l'idea di impiegare composti sililati come attivatori della reazione di Boekelheide. Si è ritenuto che la loro natura decisamente ossigenofila sia compatibile con la presenza di nucleofili di tipo amminico in grado di partecipare attraverso una reazione intramolecolare con varie piridine N-ossido. In particolare il di-*ter*-butilsilil-bis-trifluorometansolfonato ( $t\text{Bu}_2\text{SiOTf}_2$ ) è stato il nostro reagente di scelta per vagliare la chiusura intramolecolare progettata, essendo commercialmente disponibile e caratterizzato dalla presenza di un controione non nucleofilo come lo ione triflato. Il trimetilsililtriflato (che è il reagente monotriflato commercialmente disponibile) era stato inizialmente preso in considerazione, ma i primi esperimenti con esso condotti hanno mostrato la sua inefficacia come promotore per una reazione di Boekelheide.

#### 3.1 Scelta del nucleofilo: gruppo nitrile

Considerato che per studiare le reazioni desiderate avevamo bisogno di substrati aventi come nucleo base la piridina e una catena laterale situata in posizione 2 o 4 del ciclo, e che questa dovesse terminare con un gruppo nucleofilo, il primo passo fatto è stato decidere quale nucleofilo facesse al caso nostro. La scelta iniziale è caduta sul gruppo nitrile proprio a causa dei risultati avuti da Cohen durante l'uso del benzonitrile come solvente nelle reazioni di Boekelheide<sup>[33]</sup> e anche considerando la sua compatibilità con i promotori usati normalmente per tale reazione. Inoltre, la sua sintesi avrebbe permesso un facile accesso anche alle ammine e agli acidi carbossilici corrispondenti, fornendo così diversi gruppi

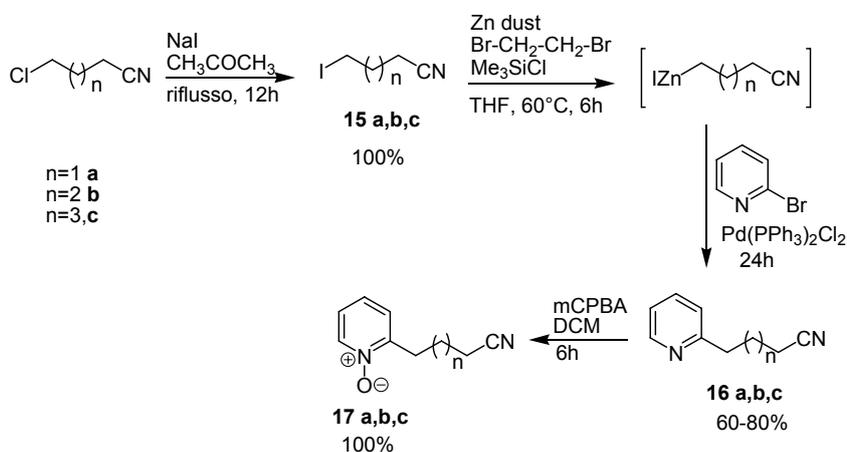
nucleofili da valutare. Ciò che rientrava nei nostri interessi era anche mettere a punto una via sintetica che permettesse di ottenere omologhi superiori senza grandi variazioni nella strategia sintetica. La via retrosintetica considerata (descritta solo per le piridine sostituite in posizione 2, ma valida anche per le sostituzioni in posizione 4) è dunque la seguente:



Schema 6

Precursori delle piridine N-ossido sono evidentemente le piridine non ossidate mentre per l'introduzione della catena laterale si può considerare l'uso di un coupling di Negishi<sup>[34]</sup> tra la 2-bromo piridina e l'alchilzinco derivato, catalizzato da palladio.

La sintesi è stata dunque effettuata a partire dai cloroalchil nitrili commerciali che, per mezzo di uno scambio cloro-iodio,<sup>[35]</sup> ci hanno fornito i corrispondenti iodio alchilnitrili desiderati (**15a,b,c**, Schema 7).

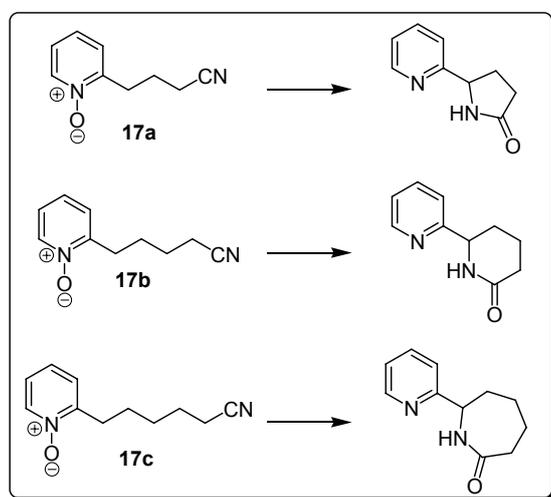


Schema 7

Gli iodio-alchil nitrili **15a,b,c** sono stati fatti reagire con zinco metallico per fornire i corrispondenti iodoalchil zinco derivati che sono stati poi accoppiati con la 2-bromo-piridina in presenza di palladio per dare i prodotti di coupling **16a,b,c**. Questi ultimi, per ossidazione in presenza di acido *meta*-cloroperbenzoico,<sup>[36]</sup> hanno prodotto le piridine N-ossido **17a,b,c** con resa quantitativa.

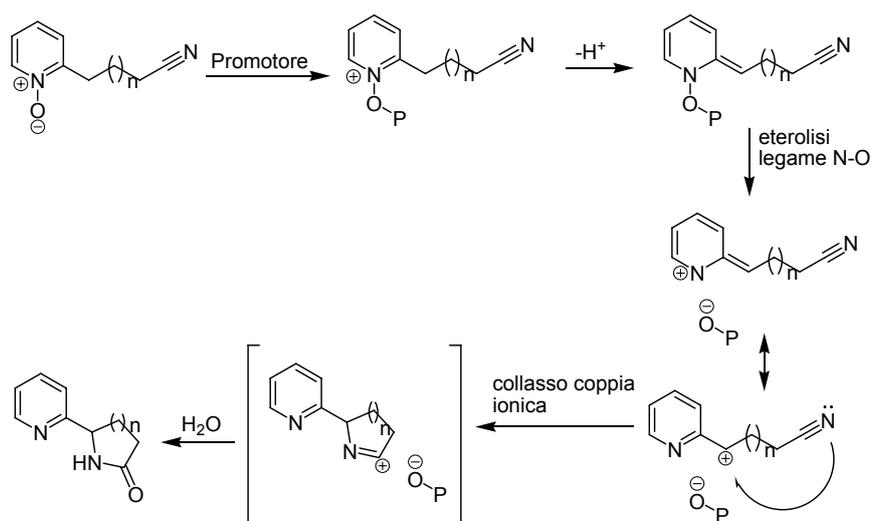
La reazione più delicata è quella del coupling palladio catalizzato<sup>[34]</sup>: inizialmente è necessario attivare lo zinco metallico scaldandolo più volte a 60°C in presenza di dibromoetano; in seguito poi all'aggiunta del trimetilsililcloruro e dell'alchiliododerivato (**15a,b,c**), il riscaldamento della miscela di reazione viene continuato a 60°C in modo da formare *in situ* l'alchilzinco ioduro che viene poi trasferito per mezzo di una siringa dotata di filtro micrometrico in un altro recipiente contenente la bromo-piridina e il catalizzatore di palladio. L'uso di un filtro che impedisca il trasferimento dello zinco è un accorgimento utile sia per evitare una possibile riduzione del gruppo nitrile, sia per evitare una qualche salificazione della piridina con abbassamento conseguente delle rese del coupling (60-80%).

Stabilita la via sintetica da seguire, sono stati sintetizzati i composti di seguito rappresentati (**17a,b,c**), aventi rispettivamente una catena laterale di 3, 4 e 5 atomi di carbonio, che, in caso di ciclizzazione, dopo idrolisi acquosa, avrebbero condotto ad ammidi cicliche di 5, 6 e 7 atomi (Schema 8).



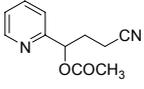
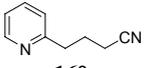
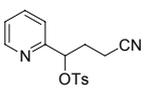
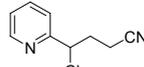
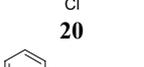
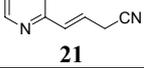
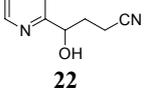
Schema 8

I tentativi effettuati per ottenere le ciclizzazioni sperate sono stati svolti immaginando che la reazione potesse procedere attraverso la formazione di un intermedio anidrobasi come una semplice Boekelheide; la rottura eterolitica del legame N-O avrebbe dato origine alla solita coppia ionica che, piuttosto che collassare dando origine al prodotto di trasposizione, in presenza di un gruppo nitrile in grado di originare un attacco nucleofilo sul carbocatione intermedio, avrebbe condotto ad una reazione di ciclizzazione intramolecolare. In seguito all'idrolisi poi, sarebbero state ottenute le corrispondenti ammidi cicliche (Schema 9).



Schema 9

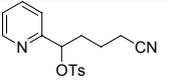
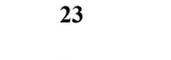
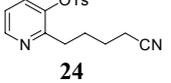
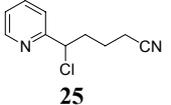
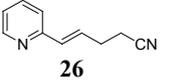
Questo studio iniziale è per noi importante al fine non solo di verificare la possibilità di ottenere prodotti di ciclizzazione ma anche per indagare l'eventuale trasposizione di Boekelheide in presenza di un attivatore alternativo a quelli usuali. I promotori inizialmente utilizzati, sono stati quelli noti in letteratura per il loro impiego nella reazione di Boekelheide, quali  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{TsCl}$ ,  $\text{TFAA}$ ,  $(\text{PhO})_2\text{POCl}$ , con in aggiunta il  $t\text{Bu}_2\text{SiOTf}_2$ , in vari solventi come DCM, THF, DMF, e con diverse modalità di riscaldamento (bagno a olio o microonde). In tutti i casi riportati alla miscela di reazione è stata aggiunta la trietilammina come base. I risultati principali ottenuti impiegando come substrato la piridina N-ossido **17a** sono riportati nella tabella seguente.

Prove	Promotore	Solv.	Temp. (°C)	Tempo	Conv.	Prodotto	Resa
1	( <i>t</i> Bu) <sub>2</sub> Si(OTf) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	12 h	---	Substrato	---
2	Ac <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	12 h	50%	 <b>18</b>	15%
3	Ac <sub>2</sub> O	DMF	100	3 h	100%	<b>18</b>	50%
4	Ac <sub>2</sub> O	THF	60	12 h	50%	<b>18</b>	30%
5	MsCl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	12 h	50%	 <b>16°</b>	35%
6	(PhO) <sub>2</sub> POCl	THF	60	48 h	---	Substrato	---
7	TsCl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	12 h	100%	 <b>19</b>	55%
8	TsCl	THF	60	12 h	100%	<b>19</b>	30%
9	TsCl	DMF	100	3 h	100%	<b>16°</b>	65%
10	TsCl	THF	mw: 65°C 200W	20 min	100%	 <b>19</b>  <b>20</b>  <b>21</b>	19% 15% 6%
11	TFAA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	12 h	100%	 <b>22</b>	58%

<sup>a</sup> prodotto isolato

Tabella 1

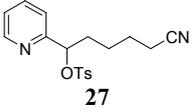
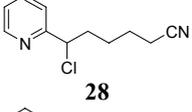
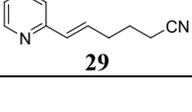
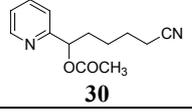
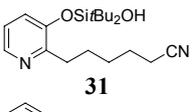
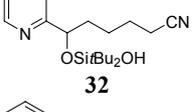
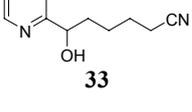
Dai risultati in tabella si può osservare che, come atteso, la trasposizione di Boekelheide avviene nella maggior parte dei casi sebbene con rese variabili. I risultati migliori in termini di trasposizione si hanno con gli attivatori classici come anidride acetica o tosil cloruro mentre l'impiego di  $(\text{PhO})_2\text{POCl}$  o  $t\text{Bu}_2\text{SiOTf}_2$  non dà alcuna reazione. L'uso di mesil cloruro infine porta esclusivamente a deossigenazione della piridina. Poiché il promotore migliore si è rivelato essere il tosil cloruro, quest'ultimo è stato l'unico ad essere impiegato per le reazioni sul substrato **17b** avente un atomo di carbonio in più in catena laterale rispetto al precedente. I risultati (Tabella 2) sono praticamente sovrapponibili a quelli che ritroviamo nella tabella 1: anche in questo caso l'uso del tosil cloruro porta al prodotto di trasposizione con rese accettabili.

Prove	Promotore	Solv.	Temp.	Tempo	Conv.	Prodotto	Resa <sup>a</sup>
1	TsCl	THF	60 °C	12 h	100%	 <b>23</b>	30%
2	TsCl	THF	mw: 70 °C 200W	20 min	100%	 <b>23</b>	6%
						 <b>24</b>	6%
						 <b>25</b>	25%
						 <b>26</b>	10%

<sup>a</sup> prodotto isolato

Tabella 2

Analoghi risultati sono stati ottenuti anche con il substrato avente la catena laterale più lunga ( $n=3$ , **17c**) e riportati in Tabella 3. In questo caso abbiamo riprovato con l'anidride acetica per testare l'effetto delle microonde e anche con il  $t\text{Bu}_2\text{Si}(\text{OTf})_2$ .

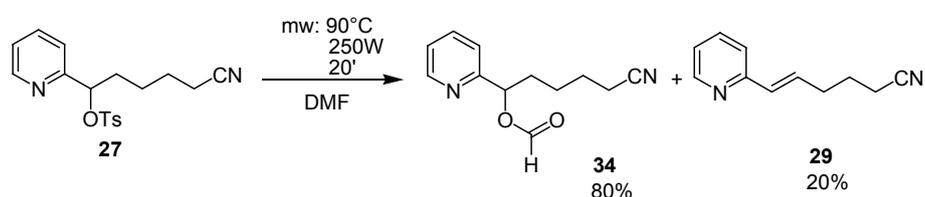
Prove	Promotore	Solv.	Temp. (°C)	Tempo	Conv.	Prodotto	Resa <sup>b</sup>
1	TsCl	DCM	25	96 h	100%	 27	51%
						 28	37%
						 29	12%
2	TsCl	DCM	mw: 50°C, 250W	40 min	100%	27 28 29	50% 34% 16%
3	Ac <sub>2</sub> O	DCM	25	12 h	4%	 30	4%
4	Ac <sub>2</sub> O	DMF	mw: 50°C, 250W	20 min	100%	30	98%
5	<i>t</i> Bu <sub>2</sub> Si(OTf) 2 (1eq)	DMF	mw: 90°C, 250W	40 min	100%	 31	17%
						 32	38%
						 33	20%
						29	23%
6	<i>t</i> Bu <sub>2</sub> Si(OTf) 2 (2eq)	DMF	mw: 90°C, 250W	40 min	100%	vedi 5	---

<sup>b</sup> rapporti calcolati sull'<sup>1</sup>H-NMR del grezzo di reazione

Tabella 3

Come commento generale per tutti i substrati testati, si può osservare che, in nessun caso, sia variando il promotore che la lunghezza della catena, si ha la ciclizzazione intramolecolare sebbene dall'esame dei risultati emergano alcuni aspetti degni di nota. Un risultato molto interessante ad esempio, è l'ottenimento dell'inserzione dello ione cloruro quando la reazione viene effettuata con tosil cloruro come promotore. Tale inserzione si ottiene lasciando per diverse ore la reazione a temperatura ambiente (caso **1**, Tabella 3) oppure sottoponendo la molecola ad irraggiamento con microonde (caso **10**, Tabella 1, caso **2** Tabella 2 e caso **2**, Tabella 3). Questo risultato insieme all'ottenimento del prodotto di eliminazione, dà un'ulteriore conferma del meccanismo di tipo ionico e dimostra che la presenza di specie nucleofile consente addirittura un attacco di tipo intermolecolare.

Nell'ipotesi che il prodotto di trasposizione di Boekelheide potesse dar luogo successivamente ad una reazione di ciclizzazione intramolecolare, i prodotti di trasposizione **19** e **27** ottenuti impiegando il tosil cloruro come promotore (a partire rispettivamente dai substrati **17a** e **17c**) sono stati sottoposti ad irraggiamento con microonde, in DMF come solvente. In queste condizioni si è osservato l'ottenimento di una miscela costituita dal prodotto di eliminazione e da quello di inserzione del gruppo formiato derivante dal solvente, con netta prevalenza di quest'ultimo. Per il composto **27** il risultato della reazione è illustrato nello schema 10.



Schema 10

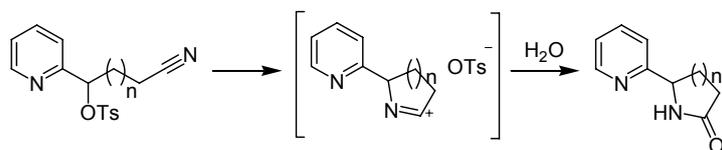
Questo risultato dimostra che, anche in questo caso, così come osservato in presenza del cloruro nell'ambiente di reazione, il gruppo nitrile è un nucleofilo troppo blando per dar luogo alla ciclizzazione. La stessa reazione effettuata in

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ha lasciato il substrato inalterato. La formolisi di tosilati in DMF è peraltro un dato presente in letteratura<sup>[37]</sup> ma costituisce un risultato interessante perché nelle condizioni di reazione usate, ovvero tramite attivazione con le microonde, la reazione decorre velocemente e con buone rese e dimostra ancora una volta, che è possibile, in seguito a trasposizione di Boekelheide, introdurre un gruppo funzionale in posizione picolinica attraverso una sostituzione nucleofila.

In parallelo alle prove sperimentali sono stati avviati degli studi basati su calcoli teorici con i quali è stata investigata l'influenza della lunghezza della catena laterale sulla reazione di ciclizzazione.

Per semplificare lo studio computazionale, la reazione è stata suddivisa concettualmente in due stadi:

- 1) la trasposizione di Boekelheide, con formazione dell'intermedio avente il gruppo OTs in posizione picolinica;
- 2) la ciclizzazione intramolecolare, in presenza di un nucleofilo sulla catena laterale della piridina. Per attacco dell'azoto del nitrile, sul primo carbonio della catena, si otterrebbe un intermedio di tipo imminico che evolverebbe poi ad ammidi con un quench acquoso (Schema 11).



Schema 11

Lo studio computazionale è stato effettuato quindi sul processo indicato nello schema 11 e i relativi intermedi sono stati studiati con il seguente livello di calcolo:

- Metodo DFT ibrido: B3LYP
- Basis set: 6-31G(d,p)
- Programma: Gaussian 03

Per valutare l'energia di attivazione della reazione di ciclizzazione per n=1,2 e 3, sono stati ottimizzati i modelli dei reagenti e dei prodotti e sono state cercate le

strutture e le energie degli stati di transizione ad essi relativi. Per semplicità nei modelli utilizzati, sia la piridina che il gruppo fenilico del tosilato sono stati sostituiti con gruppi metilici.

La struttura dei reagenti è stata ottimizzata senza problemi mentre l'ottimizzazione dei prodotti ha generato qualche sorpresa; le strutture a più bassa energia dei cicli a sei e sette termini sono state infatti individuate senza difficoltà, ma il ciclo a cinque atomi intermedio risulta energeticamente instabile e si individua un minimo di energia per il suo isomero aperto (Figura 4).

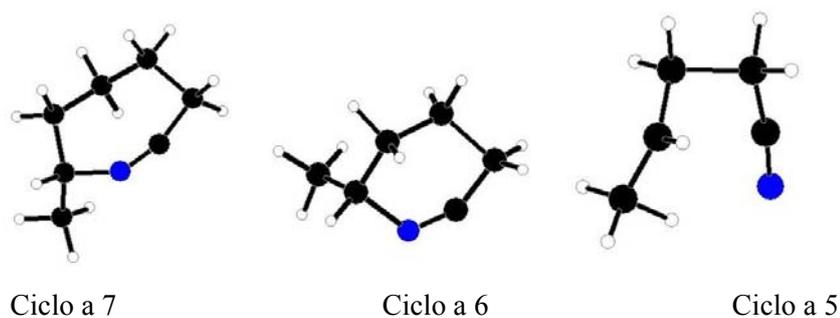


Figura 4

Per le ipotetiche ciclizzazioni 6-*exo* e 7-*exo* è stato poi individuato il relativo stato di transizione; a questo è seguito uno studio IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) al fine di confermare che reagente e prodotto siano effettivamente collegati dallo stato transizione trovato. L'analisi dei relativi risultati indica che:

- nel caso del ciclo a 7 termini ( $n=3$ ), lo stato di transizione trovato (Figura 5) ha energia pari a 54.4 kcal/mol e collega effettivamente il reagente ed il prodotto attesi attraverso il cammino di reazione calcolato.

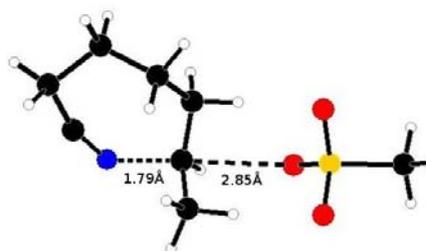


Figura 5

- Nel caso del ciclo a 6 termini ( $n=2$ ), lo stato di transizione trovato (Figura 6) avente energia pari a 47.7 kcal/mol, non è quello che conduce al prodotto ciclico, bensì quello che porta al prodotto di eliminazione come illustrato nella figura 7.

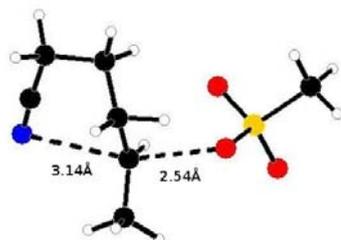


Figura 6

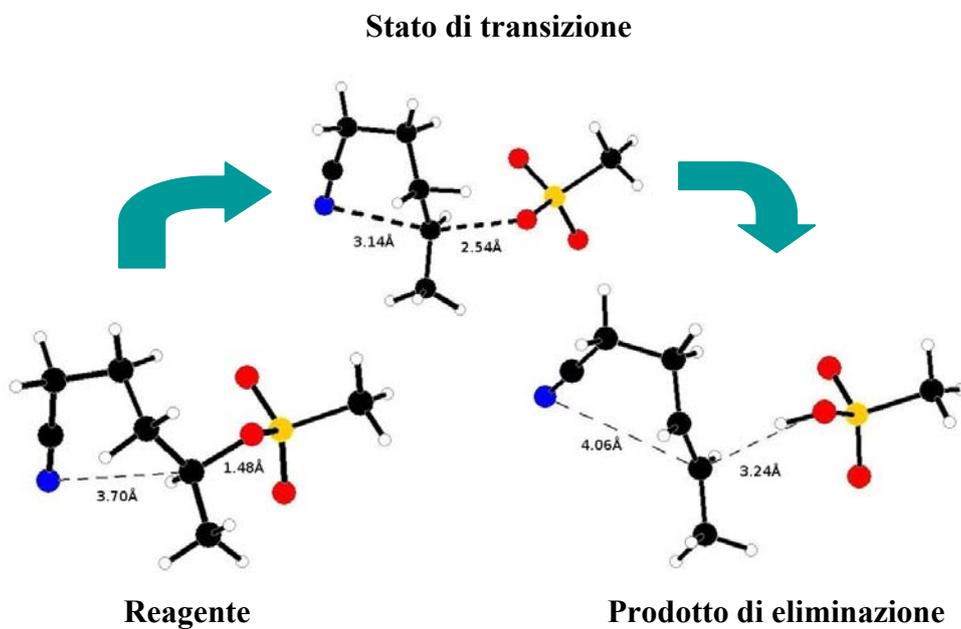


Figura 7

Calcolo IRC per ciclo a 6 termini

Da tali studi è risultato quindi che:

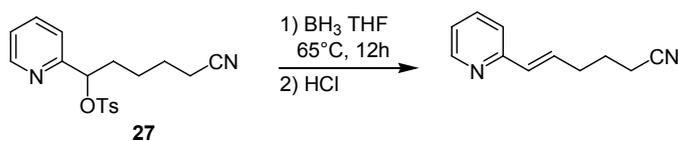
- l'intermedio imminico che si otterrebbe dalla formazione del ciclo a 5 termini (n=1), sarebbe troppo tensionato, perciò instabile rispetto al reagente;
- l'intermedio che si otterrebbe dalla formazione del ciclo a 6 termini (n=2) è stabile rispetto alla dissociazione ma lo stato di transizione trovato porterebbe di preferenza al prodotto di eliminazione (energia minore rispetto alla ciclizzazione);
- l'intermedio che si otterrebbe dalla formazione del ciclo a 7 termini (n=3) è stabile e lo stato di transizione trovato porterebbe al ciclo, se pur con un'energia di attivazione molto elevata (circa 55 kcal/mol).

Sebbene quindi i calcoli teorici effettuati mostrino la possibilità di ottenere una ciclizzazione intramolecolare almeno nel caso della formazione di un ciclo a sette termini, i risultati sperimentali da noi collezionati indicano che tale reazione non avviene quando il nucleofilo è un gruppo nitrile. Dall'esame completo dei dati sperimentali raccolti ed indicati nelle tabelle 1-3, possiamo trarre le seguenti conclusioni riassuntive:

- ✓ la trasposizione di Boekelheide si ottiene in tutti i casi ma il tempo di reazione viene notevolmente ridotto con l'ausilio delle microonde;
- ✓ il promotore migliore di tale trasposizione risulta essere il tosile cloruro;
- ✓ la reazione di ciclizzazione non si ottiene in nessun caso (più spesso si arriva al prodotto di eliminazione) pur variando la lunghezza della catena laterale, probabilmente per motivi sterici o per scarsa nucleofilia del gruppo nitrile.
- ✓ in presenza di nucleofili più forti (ad es. cloruri), si ha un attacco nucleofilo intermolecolare.

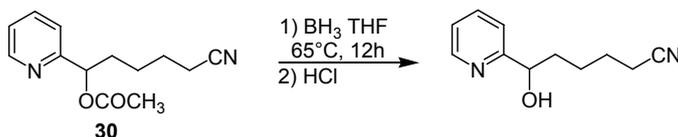
Un ulteriore tentativo è stato quello di ridurre in *situ* il nitrile (usando borano in THF) in seguito all'ottenimento del prodotto di trasposizione dovuto all'impiego del

tosil cloruro come promotore (**27**), nella speranza di ottenere la chiusura ad opera dell'ammina maggiormente nucleofila (Schema 12).



Schema 12

Questo tentativo non ha comunque condotto al prodotto di ciclizzazione voluto in quanto è stato ottenuto il prodotto di eliminazione del tosilato. La stessa reazione è stata poi condotta impiegando il prodotto di trasposizione derivante dall'impiego di  $\text{Ac}_2\text{O}$  come promotore (**30**), ma l'idrolisi dell'acetile è stata più veloce della riduzione del nitrile che, ad ogni modo, si riduce difficilmente con borano anche a caldo (Schema 13).



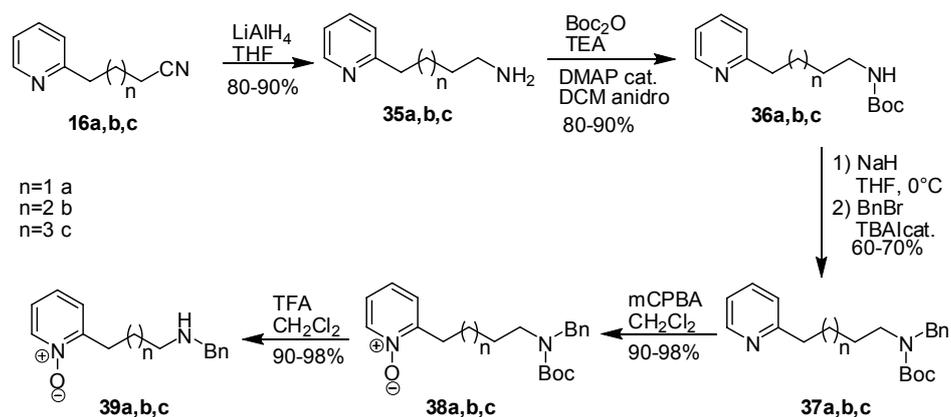
Schema 13

## 3.2 Cambio del nucleofilo: ammine (catena laterale in posizione 2)

### 3.2.1 Catena laterale con 4 atomi di carbonio

I risultati illustrati nel paragrafo precedente hanno messo in evidenza che il gruppo nitrile da noi scelto nello studio iniziale, non ha le caratteristiche necessarie per consentire la messa a punto della reazione telescopica basata sulla trasposizione di Boekelheide, obiettivo della nostra ricerca. Alla luce di questi risultati, ci siamo quindi orientati verso la modifica del gruppo nucleofilo al termine della catena. La scelta è ricaduta sul gruppo amminico che si può ottenere facilmente per riduzione

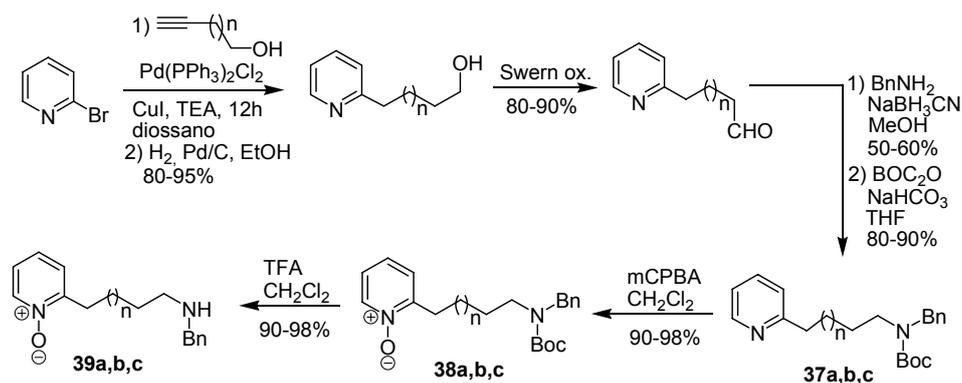
dei nitrili preparati in precedenza e che presenta le caratteristiche steriche ed elettroniche necessarie (Schema 14).



Schema 14

Le ammine primarie (**35a,b,c**) ottenute per riduzione dei relativi nitrili con litio alluminio idruro, sono state protette come Boc-derivati (**36a,b,c**) e poi benzilate; le ammino-piridine derivatizzate (**37a,b,c**) sono state poi ossidate ad N-ossidi (**38a,b,c**) con acido *meta*-cloro perbenzoico ed infine i gruppi amminici sono stati deprotetti con acido trifluoroacetico fornendo i substrati **39a,b,c** adatti per le reazioni di ciclizzazione.

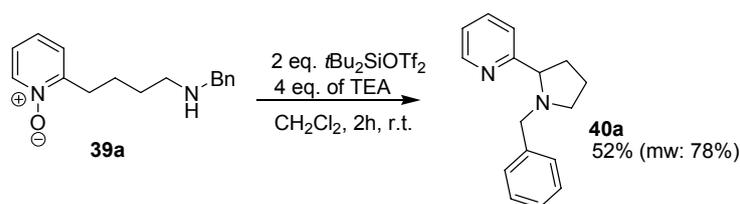
Gli stessi substrati sono stati ottenuti in alternativa partendo dalla 2-bromopiridina ed effettuando un iniziale coupling di Sonogashira<sup>[38]</sup> con gli alchinoli commerciali (Schema 15).



Schema 15

Gli alchini derivanti dal coupling sono stati poi ridotti ad alcani per mezzo di un'idrogenazione palladio catalizzata, e gli alcoli saturi così ottenuti, sono stati ossidati ad aldeidi per mezzo di una reazione di Swern. Un'amminazione riduttiva con benzilammina ed una protezione con Boc<sub>2</sub>O ha infine fornito i composti **37a,b,c**, intermedi comuni con la sintesi illustrata nello schema 14.

Come già accennato in precedenza, la presenza di un gruppo amminico in qualità di nucleofilo, rende impossibile l'uso dei promotori classici per la reazione di Boekelheide che verrebbero impegnati dal gruppo amminico stesso. Da questo momento in poi, il nostro reattivo di scelta è stato dunque il di-*ter*-butilsilil-bis-trifluorometansolfonato, che nel caso dei nitrili avevamo visto essere poco efficace nel promuovere la semplice trasposizione (questa avveniva infatti solo con l'irraggiamento alle microonde, tabella 1 e 3). A maggior ragione allora, abbiamo proseguito le nostre indagini sperimentali, convinti che in tal caso la trasposizione non sarebbe stata in competizione con la reazione di ciclizzazione voluta e che l'attivazione avrebbe quindi condotto all'attacco intramolecolare del nucleofilo. La prima reazione effettuata impiegando il *t*Bu<sub>2</sub>SiOTf<sub>2</sub> e la TEA come base, è stata quella sul substrato **39a** avente catena laterale di 4 atomi di carbonio (Schema 16).



Schema 16

La reazione, effettuata in diclorometano a temperatura ambiente, ha condotto al prodotto ciclico **40a**<sup>[39]</sup> atteso in due ore e con una resa discreta. La resa di prodotto ottenuto è stata ulteriormente migliorata con irraggiamento alle microonde (50°C, 200W, 10 min.).

Si tratta di un risultato molto importante perché dimostra come sia possibile sfruttare una variante della reazione di Boekelheide per l'ottenimento *one pot* di prodotti ciclici per attacco nucleofilo da parte di un azoto amminico presente sulla molecola. Questo è il primo esempio di attacco nucleofilo intramolecolare

nell'ambito delle ricerche sulla Boekelheide ed è reso possibile proprio dall'impiego di un promotore mai utilizzato in precedenza in questo tipo di reazioni. E' utile sottolineare che quando la stessa reazione è stata effettuata sull'ammina primaria non benzilata, non ha portato al risultato voluto originando un grezzo di reazione di difficile analisi.

### 3.2.2 Screening delle condizioni di reazione

Un attento screening delle condizioni di reazione è poi seguito a questo primo risultato. E' stato in primo luogo valutato il rapporto fra promotore e base, a seguire l'uso di vari solventi, infine sono state valutate diverse basi e l'influenza della temperatura. Questa indagine è stata svolta effettuando le reazioni sul substrato **39a** in vials chiuse e in presenza di uno standard interno (difenilettere) in modo da monitorare le reazioni via LC-MS. Le rese sono state calcolate come rapporto fra l'area integrata dei picchi del prodotto desiderato e dello standard interno nel profilo UPLC.

Siamo partiti con l'analisi del rapporto promotore/base impiegando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  come solvente (0.1M) e trietilammina come base (Tabella 4).

$\text{tBu}_2\text{Si}(\text{OTf})_2/\text{TEA}$	20 min (resa%)	1.5 h (resa%)
1/1	substrato	substrato
1/2	substrato	substrato
2/4	55	56
3/6	55	55
4/8	54	56

Tabella 4

Dall'analisi dei risultati si è evinto che sono necessari almeno due equivalenti di promotore per ottenere la ciclizzazione e che un ulteriore aumento non incrementa la resa; la quantità di base deve inoltre essere doppia rispetto al promotore, essendo quest'ultimo dotato di due gruppi triflato.

Lo screening dei solventi è seguito impiegando 2 eq. di  $t\text{Bu}_2\text{SiOTf}_2$  e 4 eq. di TEA. I solventi impiegati sono stati  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMF, toluene, THF e  $\text{CH}_3\text{CN}$  in soluzioni 0.1M (Tabella 5).

Solvente	45 min (resa%)	1.5 h (resa%)	12 h (resa%)
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	55	56	55
DMF	2	2	5
Toluene	47	48	54
THF	56	57	58
$\text{CH}_3\text{CN}$	-	-	-

Tabella 5

In  $\text{CH}_3\text{CN}$  non si è avuta alcuna reazione, mentre in DMF sono state trovate solo tracce del prodotto voluto.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e THF forniscono rese migliori rispetto al toluene. La reazione in THF è stata poi ripetuta scaldando in bagno ad olio a  $60^\circ\text{C}$ , ma non si sono avuti dopo 4h incrementi di resa. Visti i risultati analoghi e a causa del maggior potere solubilizzante del  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , quest'ultimo è stato scelto come solvente d'elezione per la reazione di ciclizzazione.

Lo screening delle basi è stato fatto usando allora  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  come solvente (0.1M) e impiegando 2 eq. di  $t\text{Bu}_2\text{SiOTf}_2$  con 4 eq. di TEA, DMAP, DIPEA, DBU e cesio fluoruro (CsF) (Tabella 6).

Base	20 min (resa%)	1 h (resa%)	3 h (resa%)
TEA	43	57	56
DMAP	40	52	54
DIPEA	42	54	53
DBU	28	30	31
CsF	-	-	-

Tabella 6

Dall'analisi dei risultati si è evinto che non ci sono sostanziali differenze di resa fra le prime tre basi utilizzate, mentre impiegando CsF non si ottiene alcuna reazione. L'impiego della DBU infine, avente forza basica di almeno 10 volte superiore alle precedenti, porta all'ottenimento del prodotto di ciclizzazione con resa inferiore a favore della formazione del sottoprodotto **41a** che è stato isolato ed identificato ripetendo la reazione in scala maggiore. Si tratta evidentemente del risultato della trasposizione di Boekelheide originato dalla migrazione del gruppo attivante sul carbonio picolinico (Figura 8).

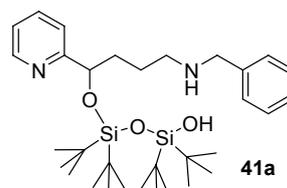
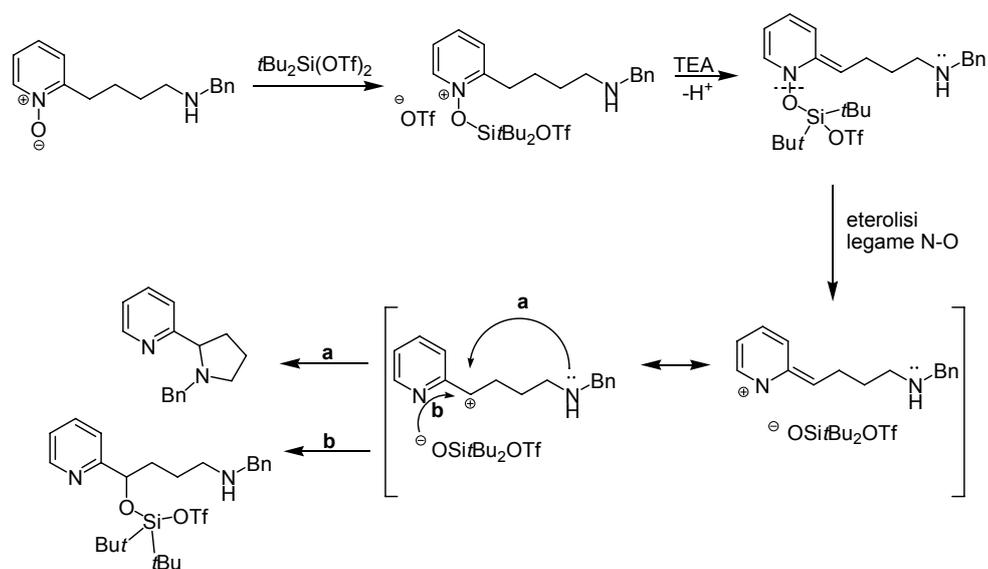


Figura 8

E' dunque vero, come sostenuto da Traynelis e Pacini<sup>[24]</sup>, che una base di forza maggiore riesca a velocizzare lo stadio lento della reazione (la reazione si è infatti innescata velocemente se pur non andando a conversione completa analogamente agli altri casi), ovvero la formazione dell'intermedio "anidrobasi", ma risulta anche evidente che la reazione di trasposizione diventa competitiva con quella di ciclizzazione, tanto da condurre di preferenza a tale sottoprodotto. Un'analisi più accurata dei prodotti di reazione avuti impiegando la TEA, che è stata poi la base di scelta per effettuare tutte le reazioni di ciclizzazione che seguiranno nell'esposizione di questi dati, ha evidenziato anche nel suo caso, l'ottenimento del composto **41a**. Tale composto è molto polare e tende a rimanere ancorato alla silice; per questo inizialmente non è stato isolato. Migliori risultati sono stati ottenuti facendo avvenire la reazione sotto l'azione dell'irraggiamento ad opera delle microonde; la stessa reazione del substrato **39a** con 2 eq. di promotore e 4 eq. di TEA, è stata infatti effettuata irraggiando per 15 minuti a 200W e a 50°C di temperatura (valore massimo consentito per il CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) portando all'ottenimento del prodotto di ciclizzazione **40a** con una resa del 78% e minimizzando invece la formazione del sottoprodotto **41a** ad un valore dell'8%.

### 3.2.3 Studio del meccanismo via NMR

La contemporanea presenza di almeno due meccanismi competitivi che conducono al prodotto di ciclizzazione e di trasposizione, è a questo punto evidente ed è illustrato nello schema 17. La coppia ionica originata dall'eterolisi del legame N-O può evolvere verso la formazione del prodotto di ciclizzazione intramolecolare per attacco dell'azoto amminico sul carbonio picolinico (via **a**, Schema 17) oppure può dare il prodotto di trasposizione per attacco dell'anione all'ossigeno (via **b**, Schema 17).



Schema 17

Nel tentativo di chiarire gli aspetti fondamentali di questa reazione e di individuare gli intermedi coinvolti, abbiamo quindi deciso di effettuare uno studio NMR seguendo la trasformazione sia della semplice 2-picolina N-ossido che del substrato **39a**. Le reazioni sono state condotte in tubo NMR e spettri protonici sono stati registrati in seguito ad ogni aggiunta di reagente prevista dalla sequenza sintetica.

All'aggiunta del primo equivalente di  $t\text{Bu}_2\text{SiOTf}_2$  alla soluzione della picolina e del substrato in solvente deuterato ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  o  $\text{CDCl}_3$ ) si è osservato un istantaneo spostamento di tutti i chemical shifts a campi più bassi (soprattutto per i protoni del

nucleo piridinico) sia per la picolina N-ossido che per il substrato **39a**. Ciò sta ad indicare chiaramente la formazione immediata del legame N-ossido-promotore. Nel caso dello spettro riguardante il substrato **39a** si è osservata anche una variazione significativa dei segnali dei protoni legati ai carboni adiacenti all'azoto in catena (10 e 12, Figura 9), sia come spostamento chimico che come molteplicità, così come del segnale NH che passa da 3.0 ppm a 7.5 ppm.

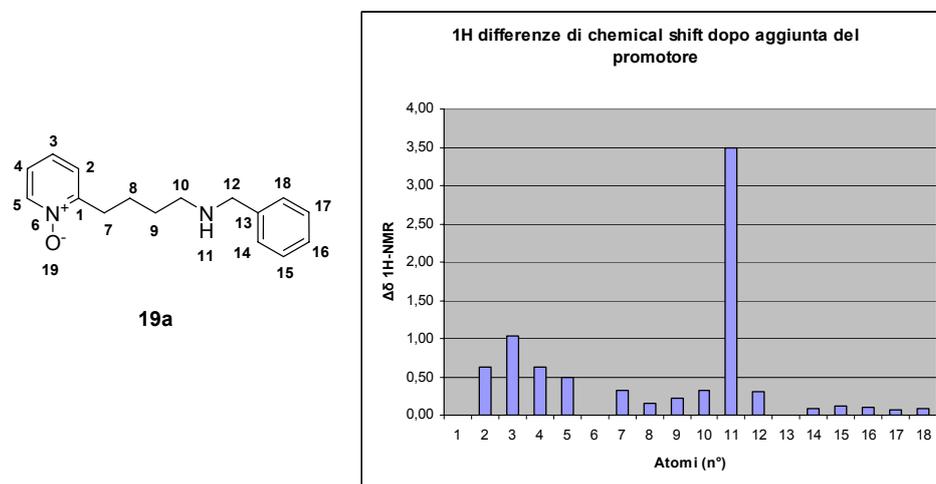
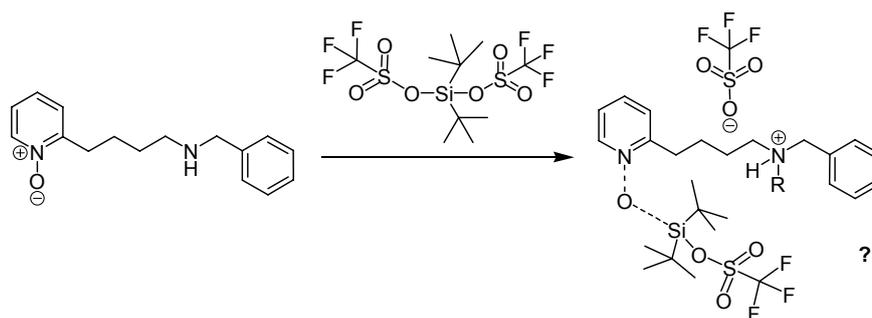


Figura 9

Il segnale del CH<sub>2</sub> (10) passa da tripletto in **39a** a multipletto nella molecola attivata, mentre quello del CH<sub>2</sub> (12) passa da singoletto a tripletto.

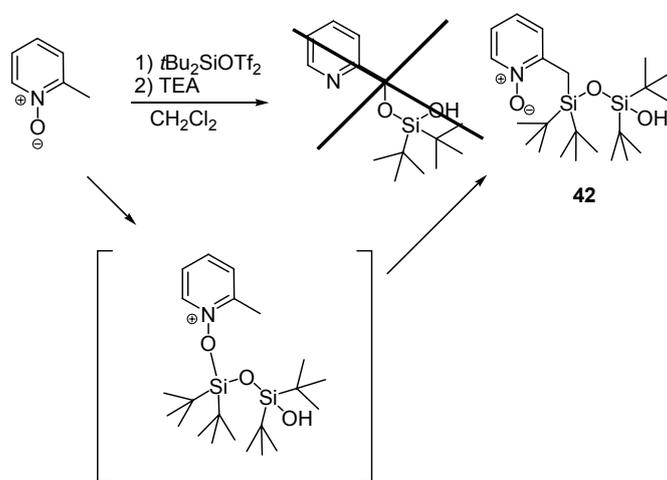
Questi dati sembrano indicare che, oltre al legame tra promotore e ossigeno della piridina N-ossido, si abbia anche la quaternarizzazione dell'azoto amminico (Schema 18).



Schema 18

Il secondo equivalente di promotore non apporta invece alcuna variazione agli spettri registrati, indicando che esso probabilmente ha un qualche effetto solo nella seconda fase della reazione. Dopo pochi minuti sono stati aggiunti due equivalenti di TEA e l'analisi NMR al protone rivela una situazione molto più complicata che non cambia aggiungendo gli ultimi due equivalenti di base. L'assegnazione dei chemical shifts diviene a questo punto più difficile sebbene si comincino ad individuare i segnali del prodotto atteso di ciclizzazione (**40a**) e di quello di trasposizione (**41a**), che diventano via via più intensi, di pari passo con la diminuzione dell'intensità dei segnali del substrato attivato.

La reazione della picolina N-ossido mostra invece un comportamento diverso dopo l'aggiunta della base, e la ripetizione in scala maggiore ha portato all'isolamento di un prodotto che non è quello di trasposizione atteso; ad esso è stata assegnata la struttura **42** indicata nello schema 19.



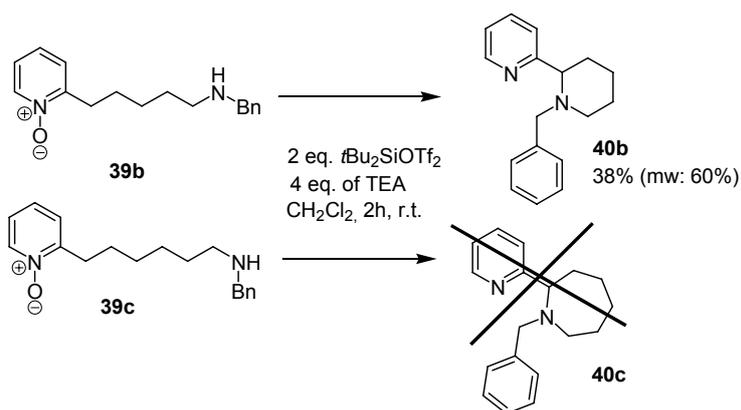
Schema 19

Il prodotto **42** deriva evidentemente dalla migrazione del silicio dall'ossigeno della piridina N-ossido al carbonio picolinico secondo una trasposizione tipo retro-Brook.<sup>[40]</sup> Questo risultato mostra la tendenza della picolina N-ossido a non dare trasposizione di Boekelheide in presenza del promotore sililato. Ritroveremo un risultato analogo nel capitolo sui cicli di tipo condensato.

Dato che ciò che cambia essenzialmente nei due substrati testati è proprio la presenza dell'azoto in catena laterale, questo risultato sembra suggerire che in qualche modo esso prenda parte alla reazione anche quando è la semplice trasposizione di Boekelheide ad avvenire. Si può ipotizzare che si tratti di un'interazione fra il silicio e l'azoto, oppure fra il protone di quest'ultimo e un ossigeno del gruppo triflato che resta in un primo momento legato ancora al silicio, per mezzo di un legame ad idrogeno.

### 3.2.4 Catena laterale avente 5 e 6 atomi di carbonio

Ciò che è seguito agli studi sopra descritti, è stata allora l'applicazione delle condizioni migliori trovate per la reazione di ciclizzazione anche ai substrati **39b** e **39c**, aventi catena laterale rispettivamente di 5 e 6 atomi di carbonio, con l'obiettivo di accedere ai due composti eterociclici a 6 e 7 termini, **40b** e **40c** rispettivamente (Schema 20).



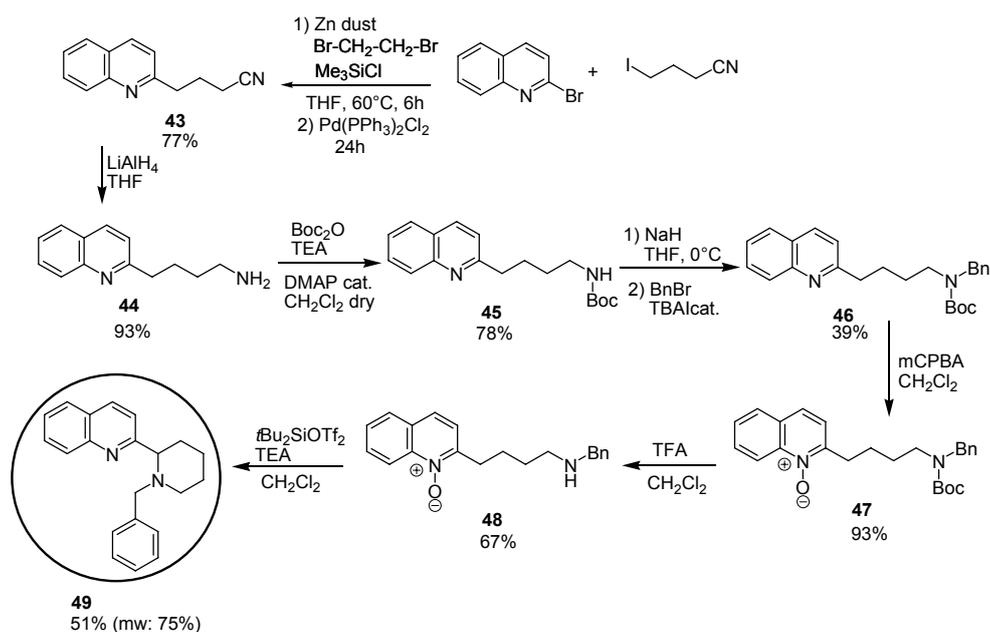
Schema 20

Come si osserva dallo schema sopra, la reazione ha condotto al prodotto voluto solo nel caso del substrato **39b**<sup>[39]</sup>, anche se con una resa più modesta rispetto al precedente. Questo è probabilmente dovuto al fatto che in questo caso il ciclo che si ottiene è a 6 termini, meno favorito rispetto a quello a 5 termini in base alle regole di ciclizzazione di Baldwin.<sup>[41]</sup> Il ciclo a 7 termini **40c**, non è stato invece ottenuto. In analogia a quanto fatto in precedenza con **39a**, anche il substrato **39b** è

stato poi sottoposto ad irraggiamento con microonde mostrando anche in questo caso un aumento della resa di prodotto ciclico **40b** fino al 60%.

### 3.2.5 Variazione dell'eterociclo: chinolina

I risultati del paragrafo precedente mostrano quindi che il proposito di effettuare una ciclizzazione intramolecolare indotta dalla trasposizione di Boekelheide, è stato confortato dai risultati relativi ai substrati aventi una catena amminoalchilica in posizione 2, di lunghezza adeguata. Questi risultati aprono numerose nuove prospettive per la reazione di Boekelheide e richiedono ovviamente studi ulteriori al fine di stabilire quanto la reazione sia generale anche in termini di variazioni strutturali sul substrato piridinico di partenza. In questo senso si è voluta testare la reazione di ciclizzazione su un substrato avente come nucleo base la chinolina. La sintesi del prodotto di partenza è analoga alle precedenti ed è illustrata nello schema 21.



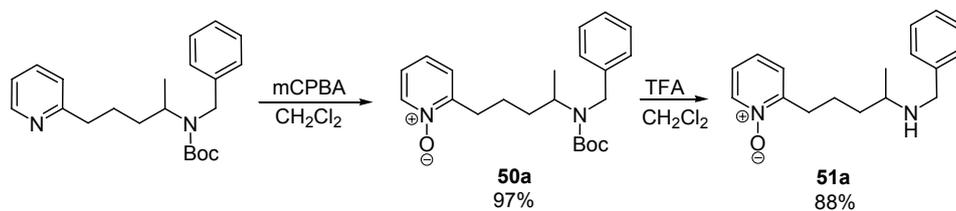
Schema 21

Dal coupling catalizzato da palladio tra la 2-bromo chinolina e lo zinco derivato del 4-iodobutan-nitrile si ottiene con buona resa il 4-(chinolin-2-il-)butanonitrile (**43**) il cui gruppo nitrile viene poi ridotto all'ammina **44** con  $\text{LiAlH}_4$ . L'ammina primaria è stata prima protetta con  $\text{Boc}_2\text{O}$  (**45**) e poi benzilata (**46**). A questo punto è stato possibile ossidare l'azoto chinolinico a N-ossido (**47**) e, deproteggendo l'ammina in catena con TFA, è stato ottenuto il substrato **48** idoneo alla reazione di ciclizzazione. Analogamente al substrato **39a**, anche **48** ha dato il corrispondente prodotto di ciclizzazione 2-(1-benzilpiperidin-2-il)-chinolina<sup>[39]</sup> **49** con buona resa (51%) per trattamento nelle condizioni di reazione messe a punto precedentemente. Anche in questo caso la resa è stata ulteriormente migliorata con l'ausilio dell'irraggiamento con microonde (75%).

### 3.2.6 Effetto di un metile in catena laterale

Abbiamo inoltre voluto investigare l'influenza di un sostituente metilico in tutte le posizioni della catena alchilica laterale per conoscere il suo effetto sia sulla resa della reazione di ciclizzazione, che sulla sua stereoselettività. La presenza di un metile in catena infatti, crea un centro stereogenico che, sommato a quello che si viene a creare nella formazione del ciclo, origina teoricamente una coppia di diastereoisomeri; è quindi interessante osservare l'effetto della presenza di un gruppo metilico nelle varie posizioni sul risultato stereochimico finale. Le ammino piridine da utilizzare nei nostri studi, sono commercialmente disponibili, e la loro successiva funzionalizzazione ricalca quella già vista per i substrati precedenti, pertanto ne viene qui riportata soltanto una a scopo illustrativo.

A partire dall'ammina già protetta con i gruppi Boc e benzile, l'azoto piridinico è stato ossidato (**50a**) e l'azoto amminico poi parzialmente deproteetto seguendo il protocollo già illustrato in precedenza, per dare l'ammina **51a** (Schema 22).

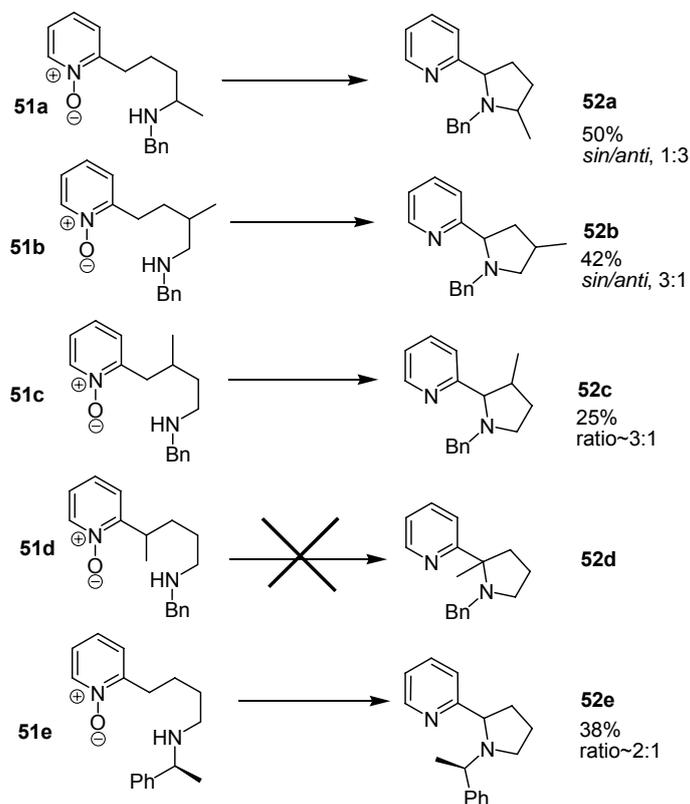


Schema 22

La stessa sequenza applicata alle altre ammino piridine ha fornito i substrati per le reazioni di ciclizzazione rappresentati nello schema 23. Essi differiscono l'uno dall'altro appunto per la posizione del metile in catena: dalla molecola sostituita sulla posizione più vicina all'azoto (**51a**) si arriva al substrato sostituito sul carbonio picolinico (**51d**), ed infine al composto avente il metile in posizione benzilica (**51e**).

Lo schema 23 riporta i dati relativi al tentativo di ciclizzazione effettuato nelle stesse condizioni viste in precedenza<sup>[39]</sup>. Da un esame dei dati ottenuti, si osserva innanzitutto come nel caso del substrato **51d** non si abbia affatto ciclizzazione. Evidentemente, così come avviene per la semplice trasposizione di Boekelheide, è necessario avere due protoni in  $\alpha$  alla piridina<sup>[17]</sup> per permettere alla ciclizzazione di avere luogo.

Si può osservare inoltre che le rese calano man mano che il metile si avvicina alla porzione picolinica.



Schema 23

La stereoselettività della reazione è sempre circa 3:1 a favore alternativamente dell'isomero *sin* o dell'*anti* in dipendenza della posizione del metile sulla catena. Il prodotto **52a**, avente il metile più lontano dalla posizione picolinica, si forma con un rapporto *sin/anti* 1:3 mentre il suo analogo **52b**, avente il metile spostato di una posizione, viene ottenuto con il rapporto inverso. Lo spostamento ulteriore del metile come in **52c**, porta alla stessa selettività sebbene non sia stato possibile attribuire l'identità dei due stereoisomeri. La reazione sul substrato sostituito sulla posizione benzilica **51e** ha invece dato una selettività inferiore.

In tutti i casi si è riscontrata anche la formazione dei sottoprodotti dovuti alla semplice trasposizione di Boekelheide di cui si è già discusso in precedenza (si veda Figura 8).

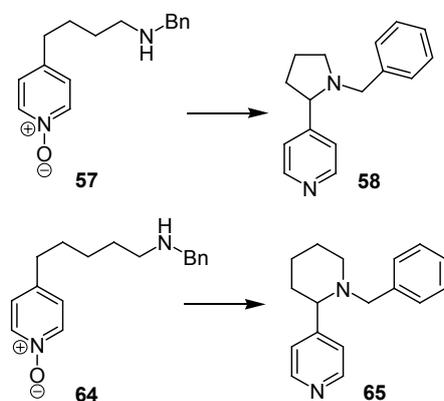
E' quindi evidente che la reazione di ciclizzazione intramolecolare da noi messa a punto, tollera non solo variazioni strutturali sulla porzione piridinica e

relativamente alla lunghezza della catena, ma anche sulla porzione eterociclica che si forma nel processo.

La presenza di uno stereocentro influenza, sebbene in misura non elevata, la formazione del secondo. Un possibile sviluppo futuro per la reazione qui messa a punto potrebbe essere l'impiego di basi chirali in modo da influenzare la stereoselettività del processo in misura maggiore. C'è da notare che per le reazioni effettuate sui composti **51a-e**, le rese potrebbero essere inoltre ottimizzate mediante l'impiego delle microonde, analogamente a quanto già fatto in precedenza.

### 3.3 Sostituzione del nucleofilo: ammine (catena laterale in posizione 4)

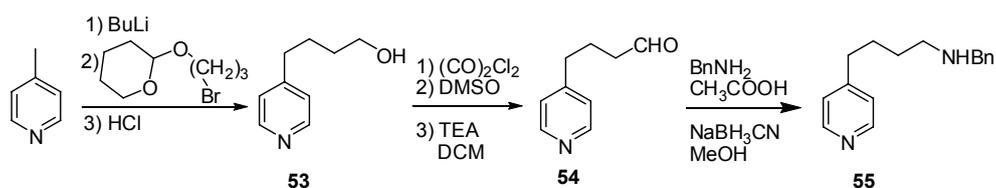
Come già detto nel paragrafo 2.2, la reazione di trasposizione di Boekelheide avviene anche, sebbene solitamente con rese inferiori, su piridine N-ossido alchilsostituite nella posizione 4 dell'anello eteroaromatico. Si è quindi pensato di estendere i nostri studi anche a substrati di questo tipo per verificare se anche la ciclizzazione intramolecolare sia loro applicabile al fine di accedere a pirrolidine o piperidine legate in posizione 4 all'anello piridinico (Schema 24). L'idea di ottenere anche il corrispondente derivato a sette termini è stata a questo punto abbandonata visti i risultati ottenuti con il substrato analogo sostituito nella posizione 2.



Schema 24

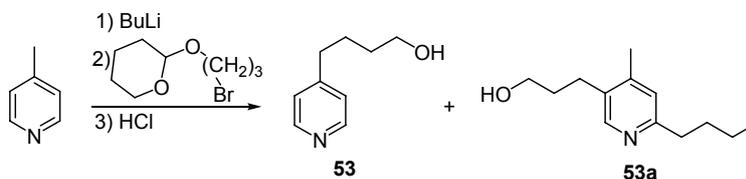
### 3.3.1 Catena laterale con 4 atomi di carbonio

Per la sintesi dei substrati di partenza **57** e **64** si è inizialmente pensato di applicare per entrambi una nuova via sintetica che impieghi un cross-coupling di Suzuki di 9-alkil-9-BBN derivati con la 4-bromopiridina. La reazione di coupling (riportata in dettaglio nel successivo paragrafo per il substrato **64**) non ha dato però un buon esito per l'ottenimento del precursore del prodotto **57**; per la sintesi di quest'ultimo si è allora pensato di partire dalla 4-picolina così come schematizzato nello schema seguente applicando una procedura nota in letteratura:<sup>[42]</sup>



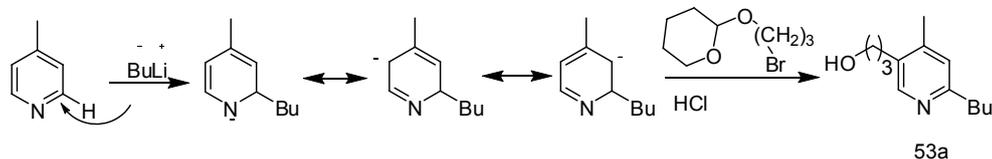
Schema 25

La deprotonazione della 4-metilpiridina con butillitio e la successiva alchilazione con il bromuro sopra rappresentato, seguita dalla deprotezione, avrebbe dovuto fornire il piridin-butanolo **53**, che, per ossidazione e amminazione riduttiva dell'aldeide così ottenuta (**54**), avrebbe prodotto un precursore del substrato **57**. Ci siamo resi conto però, che via via che si procedeva con i passaggi sintetici, il prodotto voluto diminuiva, mentre veniva incrementata la quantità di un sottoprodotto fino alla perdita quasi completa del primo a favore del secondo. Questo a causa della diversa polarità dei due prodotti, il primo dei quali, quello desiderato (Schema 26), più solubile in acqua, si perdeva man mano che i work-up acquosi si succedevano.



Schema 26

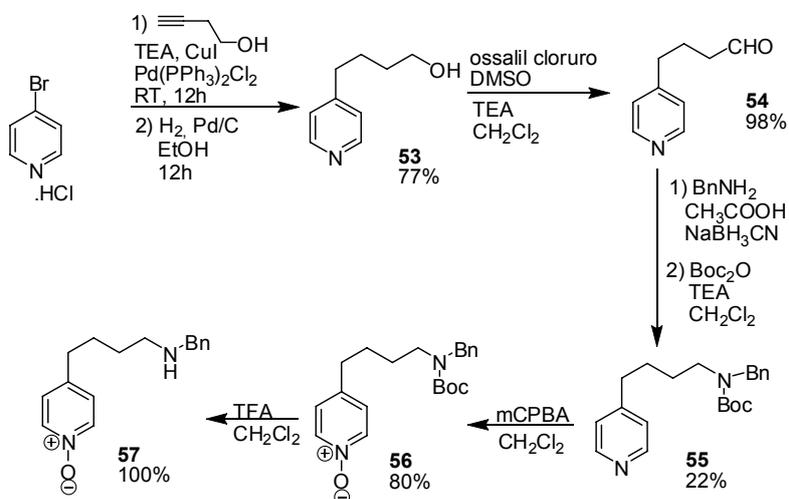
In pratica il trattamento della 4-picolina con butillitio dà luogo sia al prodotto atteso **53** derivante dalla litiazione sulla posizione picolinica, che ad un secondo prodotto (**53a**) originato dall'addizione del butillitio in posizione 2 con successivo intercettamento dell'elettrofilo sulla posizione 5 dell'anello piridinico, meno ingombrata da un punto di vista sterico.



Schema 27

Abbiamo ritenuto di non rendere vano l'ottenimento fortuito di questo prodotto e di portare avanti la sintesi come negli altri casi perché, come vedremo in un prossimo paragrafo, il suo uso come precursore per reazioni di ciclizzazione è comunque interessante.

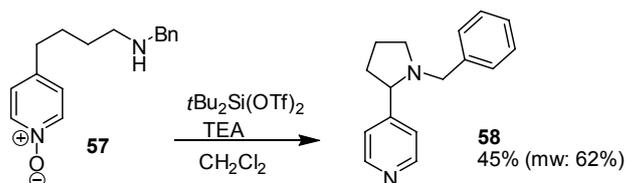
Viste le difficoltà incontrate per ottenere il substrato **57** per questa via, abbiamo quindi pensato di applicare anche in questo caso la procedura di coupling di Sonogashira già menzionata per le piridine corrispondenti con catena laterale in posizione 2 (Schema 28).



Schema 28

In questo caso siamo partiti dalla 4-bromopiridina cloridrato e tramite coupling prima e riduzione poi, entrambe reazioni palladio catalizzate, abbiamo ottenuto il piridin-4-butanolo **53**. L'alcol è stato poi ossidato, l'aldeide (**54**) è stata fatta reagire via amminazione riduttiva con benzilammina e l'ammina ottenuta è stata protetta con Boc-anidride. Il substrato **55** è stato poi ossidato ad N-ossido (**56**), ed infine deprotetto con TFA per dare il prodotto **57**.

Quest'ultimo è stato sottoposto alle usuali condizioni di ciclizzazione e ha fornito il prodotto **58**<sup>[39]</sup> atteso con buona resa (Schema 29).

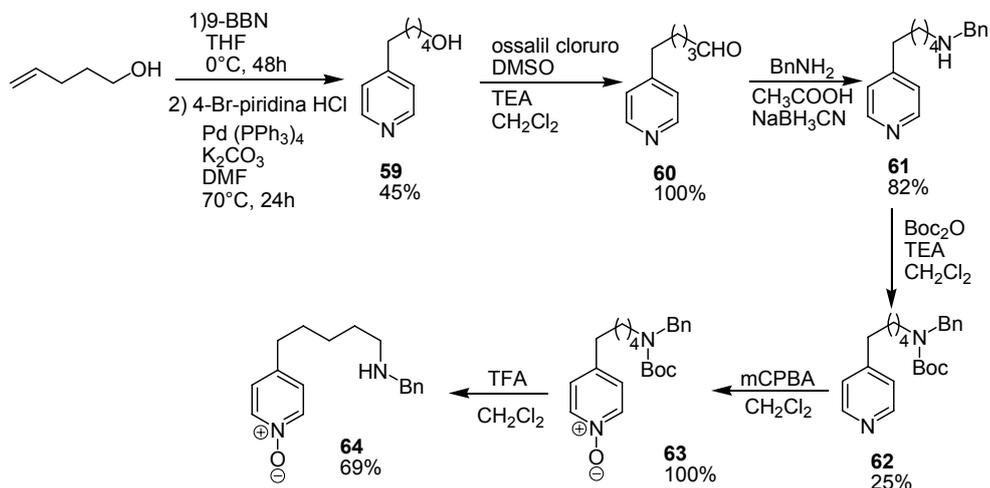


Schema 29

La resa anche in questo caso è stata migliorata con l'impiego delle microonde portandola dal 45% al 62%. Questo risultato conferma che la reazione di ciclizzazione da noi messa a punto segue di pari passo la reattività della reazione di Boekelheide, avvenendo anche in posizione 4 del ciclo piridinico.

### 3.3.2 Catena laterale con 5 atomi di carbonio

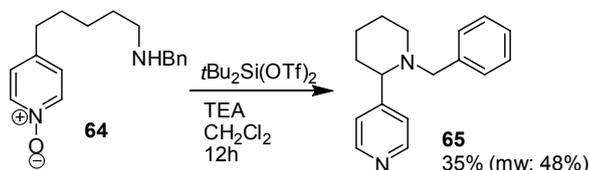
La sintesi del substrato **64**, avente un atomo di carbonio in più nella catena laterale posta in posizione 4 della piridina, è stata eseguita come segue:



Schema 30

Partendo dal pent-4-en-1-olo via idrobrazione<sup>[43]</sup> abbiamo ottenuto il *B*-alchil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano derivato, che è stato fatto reagire in condizioni di coupling palladio-catalizzato, con la 4-bromo piridina cloridrato fornendo così il 5-(piridin-4-il)pentan-1-olo **59**. Questo alcol, analogamente ai precedenti, ha subito ossidazione ad aldeide (**60**) ed amminazione riduttiva. L'ammina benzilata **61** così ottenuta è stata Boc-protetta (**62**), la piridina ossidata (**63**), ed infine la deprotezione ha fornito il substrato **64**.

Questo ultimo è stato sottoposto alla reazione di ciclizzazione originando il prodotto atteso **65**<sup>[39]</sup> con resa più bassa rispetto all'omologo inferiore (Schema 31).

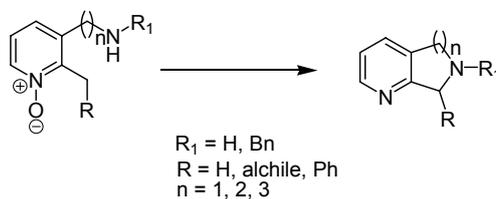


Schema 31

Anche in questo caso, nonostante il ciclo a 6 termini sia meno favorito del ciclo a 5 termini, l'uso delle microonde ha comunque innalzato la resa al 48%.

### 3.4 Cicli condensati, reazione Boekelheide-type

Nei paragrafi precedenti abbiamo visto come sia possibile ottenere una reazione di ciclizzazione intramolecolare partendo da piridine N-ossido dotate di catena laterale terminante con un gruppo amminico in posizione 2 o 4; abbiamo in tal modo ottenuto dei nuovi cicli pirrolidinici e piperidinici con buone rese e con una procedura semplice in singolo step. Ci siamo chiesti allora cosa sarebbe accaduto se le catene laterali portanti il gruppo nucleofilo fossero state legate alla posizione 3 della piridina, sempre in presenza di un metile in posizione 2 o 4, in altre parole se sarebbe stato possibile ottenere dei cicli condensati. Lo schema generale che rappresenta tale quesito per il gruppo alchilico in posizione 2 è illustrato sotto e rappresenta una naturale estensione dei risultati fin qui trovati.



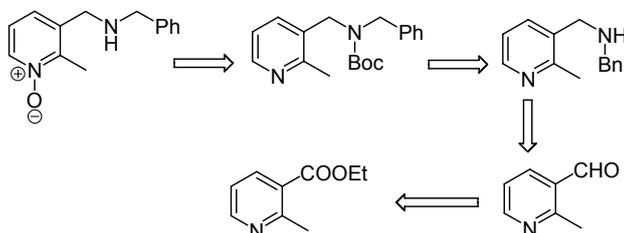
Schema 32

I dati di letteratura già analizzati in precedenza suggeriscono che qualora siano presenti sostituenti alchilici in posizione 3 del nucleo piridinico, la trasposizione di Boekelheide non avviene in tale posizione. Il rischio quindi di avere una miscela di prodotti tra cui quelli dovuti alla semplice trasposizione, già basso per via del tipo di attivatore scelto, non dovrebbe essere più alto in questo caso.

Abbiamo quindi selezionato i substrati necessari per testare la nostra idea, dividendoli in base alla posizione del metile (posizione 2 o 4 della piridina o entrambe le posizioni) e alla lunghezza della catena laterale. In aggiunta è stato anche selezionato un substrato avente in posizione 2 un gruppo etilico al fine di verificare la possibilità di avere l'attacco ad un carbonio metilenico anziché metilico.

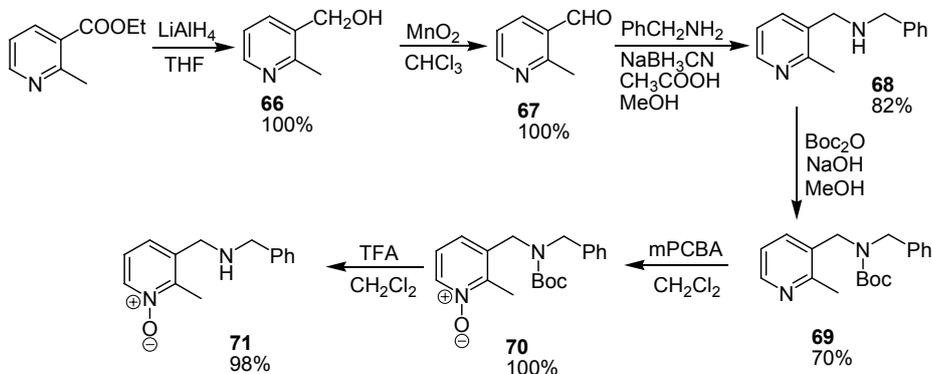
### 3.4.1 2-Picoline aventi catena laterale in posizione 3

Il primo substrato sintetizzato per lo screening è stata la molecola avente il metile in posizione 2 della piridina e catena laterale avente n=1. La retrosintesi individuata è rappresentata nello schema seguente.



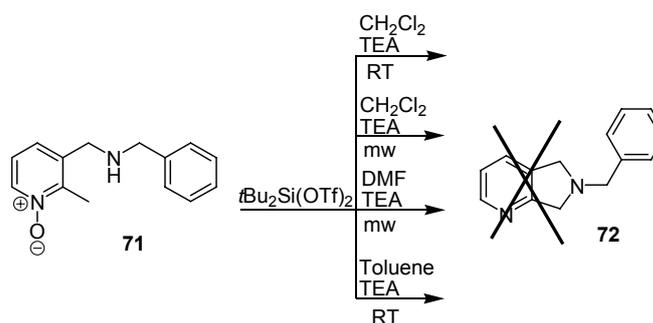
Schema 33

Analogamente ai casi precedenti, il precursore dell’N-ossido è la piridina avente catena laterale Boc-protetta e benzilata. La protezione con Boc-anidride può essere inserita dopo che l’aldeide ha reagito con benzilammina, e l’aldeide necessaria può senz’altro derivare dall’estere commerciale etil 2-metilnicotinato (Schema 34). Siamo allora partiti da tale estere che è stato ridotto ad alcol (**66**) con litio alluminio idruro e ossidato ad aldeide (**67**) con biossido di manganese (la riduzione parziale ad aldeide con DIBAL non ha dato buoni risultati).



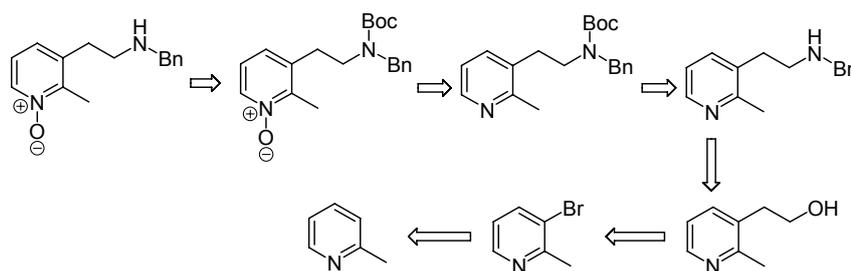
Schema 34

La successiva amminazione riduttiva con benzilammina (**68**) seguita da protezione con Boc<sub>2</sub>O (**69**), ossidazione con acido *meta*-cloro perbenzoico (**70**) e rimozione del gruppo Boc con acido trifluoroacetico, porta al substrato **71** (molto polare e tendente a rimanere in fase acquosa). La piridina N-ossido **71** è stata quindi sottoposta alle condizioni di ciclizzazione già descritte in precedenza, ma i vari tentativi fatti non hanno prodotto il derivato eterociclico voluto (**72**) (Schema 35). In tutti i casi si sono ottenute miscele di prodotti con prevalenza dell’N-ossido di partenza e, anche quando la conversione è stata completa, l’unico prodotto isolato è stato il substrato deossigenato. Tutto questo fa supporre che in questo caso la ciclizzazione non abbia luogo per ragioni essenzialmente steriche.



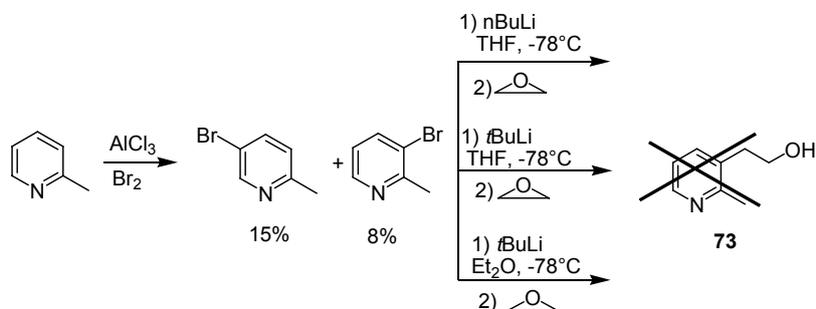
Schema 35

L’allungamento della catena laterale con aggiunta di un ulteriore atomo di carbonio potrebbe rendere la reazione più facile diminuendo l’impedimento sterico presente nel substrato **71**. La sintesi del substrato necessario ha incontrato però molti problemi. La prima pianificazione retrosintetica è stata fatta a partire dalla 3-bromo 2-picolina per ottenere la 3-etanol-2-picolina in base allo schema seguente:



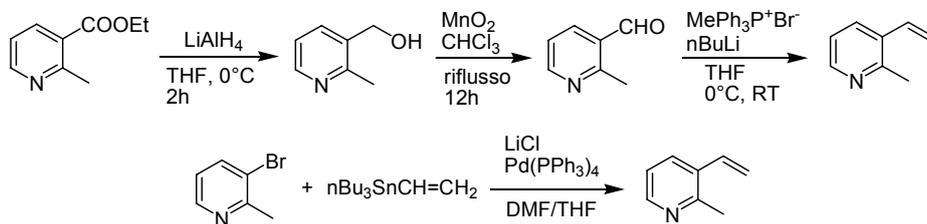
Schema 36

Il primo passaggio è dunque la sintesi della 3-bromo-2-picolina per bromurazione della 2-picolina con bromo e tricloruro di alluminio, seguita da separazione dalla 5-bromo-2-picolina che inevitabilmente si forma nella reazione. La 3-bromo-2-picolina è stata poi sottoposta a scambio bromo-litio e reazione con etilene ossido (Schema 37).



Schema 37

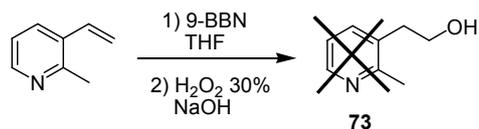
Purtroppo però, anche variando le condizioni di reazione, non è stato possibile ottenere il composto voluto. Una possibile alternativa per arrivare all'alcol **73** è costituita dalla sintesi della 3-vinil-2-picolina e successiva idroborazione; abbiamo perciò tentato di sintetizzare la vinil 2-picolina sia partendo dal 3-etil-estere della 2-picolina che dalla 3-bromo-2-picolina, come rappresentato nello schema seguente:



Schema 38

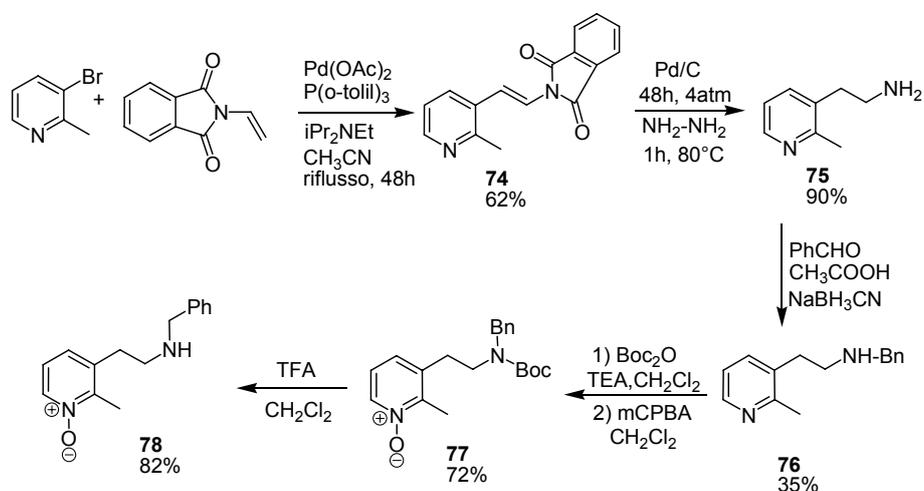
Le reazioni di riduzione dell'estere e ossidazione dell'alcol non hanno dato problemi, mentre la reazione di Wittig con il metil trifenil fosfonio bromuro ha portato ad una miscela complessa di prodotti la cui separazione non ha condotto al prodotto voluto. La reazione della 3-bromo-2-picolina con il tributil vinil stannano è all'apparenza invece quantitativa (consumo completo della bromopicolina) ma ci

è stato impossibile eliminare il tributil stagno bromuro che si forma come sottoprodotto della reazione. I tentativi di purificazione su gel di silice hanno messo in evidenza che la vinil-picolina non è stabile e tende a polimerizzare, e questo è probabilmente anche il motivo per cui non è stato possibile isolare il prodotto nella purificazione dopo reazione di Wittig. Inoltre, né la precipitazione del  $\text{Bu}_3\text{SnBr}$  in etere di petrolio (precipita anche la vinil-picolina), né il trattamento con  $\text{KF}$  ci hanno fornito un prodotto pulito. Abbiamo comunque effettuato l'idroborazione sul grezzo di reazione senza però ottenere l'alcol desiderato (Schema 39).



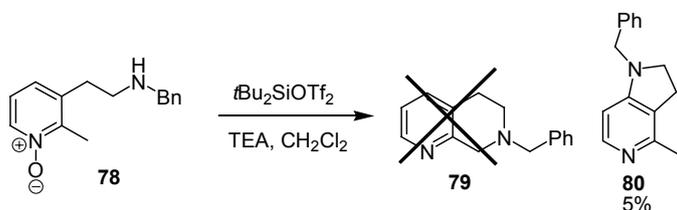
Schema 39

In seguito a tutti questi tentativi non andati a buon fine, abbiamo intrapreso un'altra via sintetica. Questa permette di non passare attraverso l'alcol ma di avere direttamente l'azoto in catena laterale impiegando la N-vinil-ftalimide che viene fatta reagire con la 3-bromo-2-picolina attraverso un coupling palladio-catalizzato (Schema 40).



Schema 40

Il coupling suddetto produce l'intermedio **74** che, dopo riduzione sotto pressione di idrogeno e deprotezione con idrazina, origina la 2-(2-metilpiridin-3-il)etanamina **75**; il gruppo amminico è stato poi benzilato e Boc-protetto, la piridina ossidata ad N-ossido (**77**), e infine la deprotezione con TFA ha fornito il substrato **78**. Quest'ultimo è stato sottoposto alle condizioni di ciclizzazione ma l'atteso ciclo condensato a 6 termini (**79**) non è stato ottenuto (Schema 41).



Schema 41

Nonostante il substrato **78** sia stato fatto reagire a lungo anche scaldando, la conversione è stata minima e l'unico prodotto individuato se pur in piccolissima quantità, è stato il 4-metil-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina **80**, ovvero, il prodotto derivante dall'attacco nucleofilo dell'ammina sulla posizione 4 dell'anello piridinico.

La situazione non è migliorata nemmeno con l'impiego delle microonde. Seguendo la reazione via LC-MS, abbiamo potuto osservare la formazione di un sottoprodotto, che in base alla spettro di massa potrebbe avere la struttura riportata in Figura 10, come peraltro atteso dalle precedenti osservazioni fatte via NMR sulla 2-picolina N-ossido (si veda paragrafo 3.2.3).

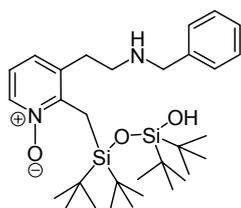
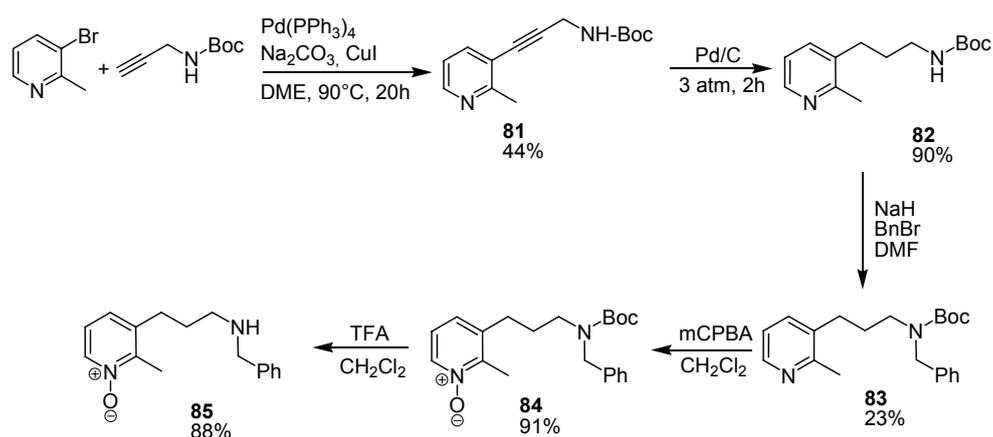


Figura 10

In seguito al work up acquoso invece, è stato possibile isolare solo il substrato di partenza. Dato che riteniamo che l'eccesso di promotore intervenga solo in un secondo momento della reazione, probabilmente per favorire la fuoriuscita del gruppo attivante come disilossano (si veda il paragrafo sugli studi NMR), il fatto che in questa reazione si abbia più velocemente la formazione di tale sottoprodotto e che questo sia in qualche modo stabile, indica che l'azoto non effettua affatto l'attacco nucleofilo.

Siamo passati allora ad esaminare il prodotto con la catena laterale più lunga di un ulteriore atomo di carbonio (Schema 42).

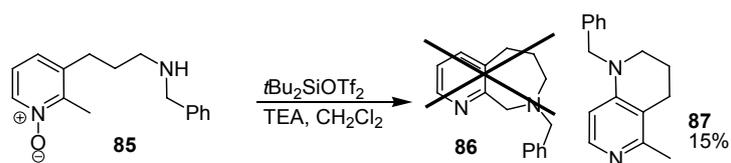


Schema 42

Per ottenere la catena desiderata avente 3 atomi di carbonio e terminante sempre con un gruppo amminico (**81**), abbiamo fatto reagire la 3-bromo-2-picolina con la propargilammina Boc-protetta, effettuando un coupling di Sonogashira<sup>[38]</sup>. Il triplo legame è stato poi ridotto con idrogeno su palladio (**82**), l'ammina benzilata con benzilbromuro (**83**), e la piridina ossidata (**84**). Infine, l'ammina è stata deprotetta con TFA e il substrato **85** così ottenuto è stato sottoposto alla reazione di ciclizzazione.

Il risultato è indicato nello schema 43 e mostra che, anche in questo caso, la reazione sembra preferire un diverso percorso che conduce sì alla formazione di un ciclo condensato (**87**), ma senza passare attraverso il meccanismo tipo-Boekelheide che avrebbe dovuto dare invece il prodotto **86**. Ancora una volta quindi, la

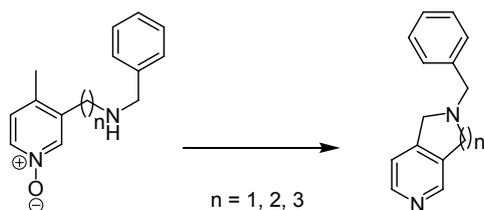
ciclizzazione in posizione 4 dell'anello sembra favorita rispetto alla classica reazione indotta da Boekelheide sul carbonio picolinico.



Schema 43

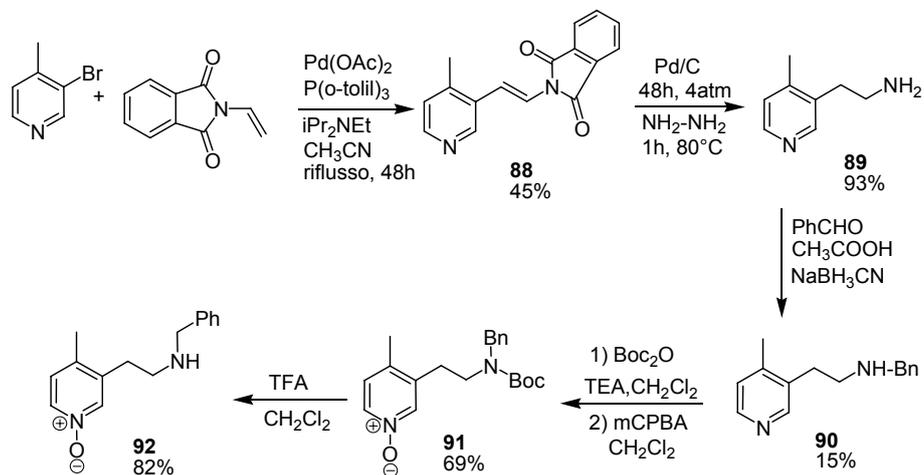
### 3.4.2 4-Picoline aventi catena laterale in posizione 3

Analogamente a quanto fatto per le 2-picoline, sono state applicate le condizioni della reazione di ciclizzazione anche su 4-picoline aventi catena laterale in posizione 3 di lunghezza variabile al fine di ottenere nuovi cicli condensati come rappresentato dallo schema 44.



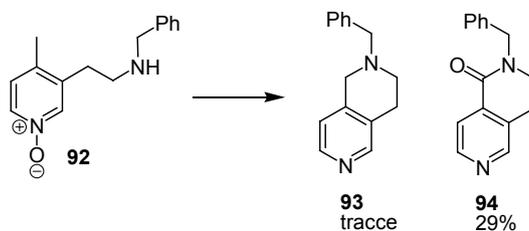
Schema 44

Per la sintesi del primo substrato avente  $n=2$  (quello con catena avente un solo atomo di carbonio è stato scartato in partenza dato il risultato precedente) abbiamo ricalcato lo stesso procedimento utilizzato per l'ottenimento del composto **78**, questa volta partendo dalla 3-bromo 4-picolina commerciale (Schema 45).



Schema 45

Il substrato **92** ottenuto così in buona resa, è stato poi sottoposto alle condizioni della reazione di ciclizzazione come rappresentato nello schema 46.

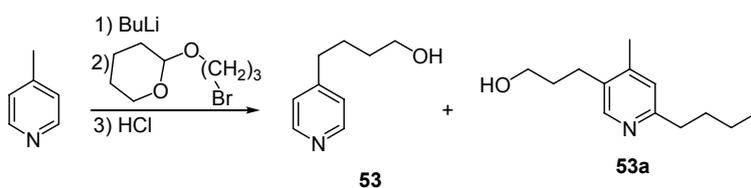


Schema 46

In luogo del prodotto **93** atteso, ottenuto solo in tracce ed individuato via LC-MS, è stato isolato con il 29% di resa il prodotto **94**. Evidentemente in questo caso la reazione di ciclizzazione tipo-Boekelheide ha luogo, ma il prodotto che si ottiene subisce immediatamente ossidazione a **94**, probabilmente ad opera della piridina N-ossido che non ha ancora reagito. Anche in questo caso infatti, la conversione è tutt'altro che completa.

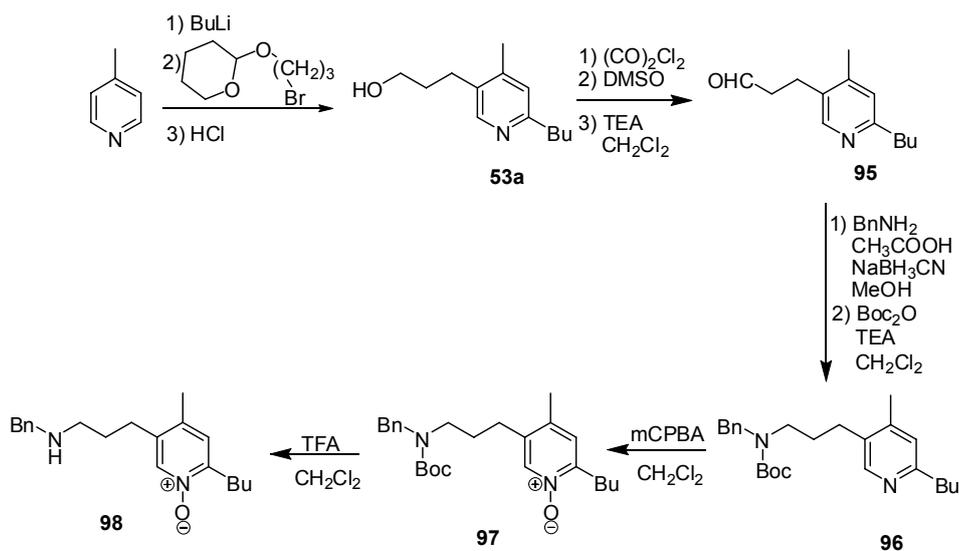
Per effettuare la reazione di ciclizzazione sul substrato avente  $n=3$ , ci è venuto in aiuto un sottoprodotto di cui si è parlato nel paragrafo 3.3.1.

Avevamo infatti ottenuto, effettuando una reazione sulla 4-picolina in presenza di butillitio, l'alcol **53a** inatteso (Schema 26).



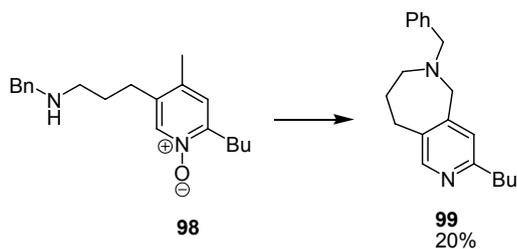
Schema 26

Questo è stato dunque trasformato, in modo analogo agli altri substrati, nell'ammina **98** (Schema 47).



Schema 47

Il substrato **98** così ottenuto è stato poi sottoposto alla reazione di ciclizzazione nelle solite condizioni fornendo il composto eterociclico **99** con una resa del 20% (Schema 48).

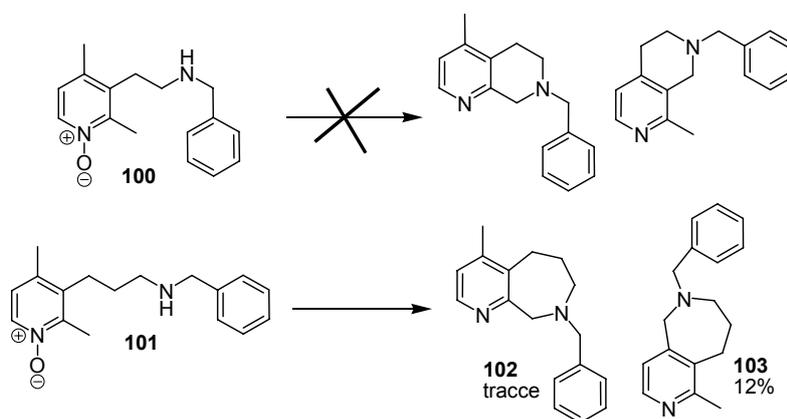


Schema 48

Nonostante la resa non sia molto elevata, questo risultato ha dimostrato come la ciclizzazione tipo-Boeckelheide possa essere impiegata anche per l'ottenimento di un ciclo a 7 termini che, come abbiamo visto nel paragrafo 3.4.1, non si forma quando la catena amminoalchilica è legata alla posizione 3 della 2-picolina (vedi Schema 43). Evidentemente, dato che la lunghezza della catena è identica nei due casi, la posizione 4 della piridina deve essere in qualche modo maggiormente favorita, come dimostrato anche dalla formazione del prodotto ciclico a 6 termini **94**. Inizia così a profilarsi una reattività che, come vedremo, verrà approfondita in seguito. Si può concludere da questa prima serie di risultati che, mentre le ciclizzazioni di 2-picoline-3-amminoalchil sostituite, non avvengono e generano invece quantità ridotte di prodotti di attacco sul carbonio eterociclico in 4, le analoghe reazioni su 4-picoline-3-amminoalchil sostituite, avvengono se pur con rese modeste.

### 3.4.3 2,4-Dimetil piridine aventi catena laterale in posizione 3

Alla luce allora di questo ultimo risultato, abbiamo voluto mettere a confronto le posizioni 2 e 4 della piridina per vedere, nel caso in cui il metile fosse stato presente in entrambe, quale sarebbe stata la prescelta dalla reazione di chiusura. A tal fine sono stati impiegati due substrati i cui intermedi avanzati ci sono stati forniti dalla GlaxoSmithKline con cui abbiamo collaborato per questo progetto. Tali prodotti Boc-protetti e benzilati, sono stati da noi ossidati e deprotetti in modo da fornire i substrati **100** e **101**, pronti per le reazioni di ciclizzazione (Schema 49).

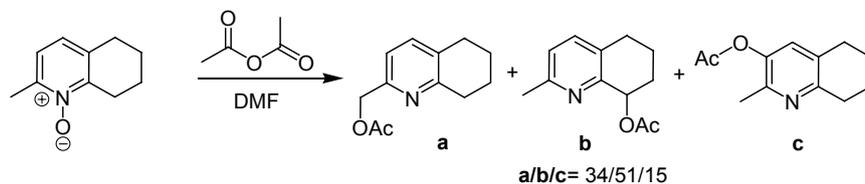


Schema 49

Sotto ponendo entrambi i substrati alle condizioni della reazione di ciclizzazione (2 eq. di promotore e 4 eq. di base), abbiamo potuto constatare che nel primo caso, il substrato **100** non si è convertito in nessuno dei due possibili prodotti di ciclizzazione. Sia che la chiusura fosse avvenuta sul metile in posizione 2 che su quello in posizione 4 della piridina, avremmo ottenuto un ciclo a 6 termini ugualmente favorito secondo le regole di ciclizzazione. Anche in questo caso via LC-MS abbiamo osservato la formazione di un prodotto indesiderato dovuto alla migrazione del gruppo bis-sililato sul carbonio picolinico in posizione 2 (si veda Figura 10), che ha reso possibile solo l'isolamento dell'N-ossido di partenza dopo il work up della miscela di reazione. Questo è accaduto anche nella reazione del substrato **101**, ma questa volta siamo riusciti ad isolare il prodotto **103** se pur con bassa resa, mentre l'isomero **102** è stato visto essere presente via NMR e LC-MS solo in tracce. Continuiamo quindi ad osservare una certa preferenza per la chiusura sul metile in posizione 4 della piridina piuttosto che quella sul metile in 2.

#### 3.4.4 Regioselettività nella trasposizione di Boekelheide e tipo-Boekelheide

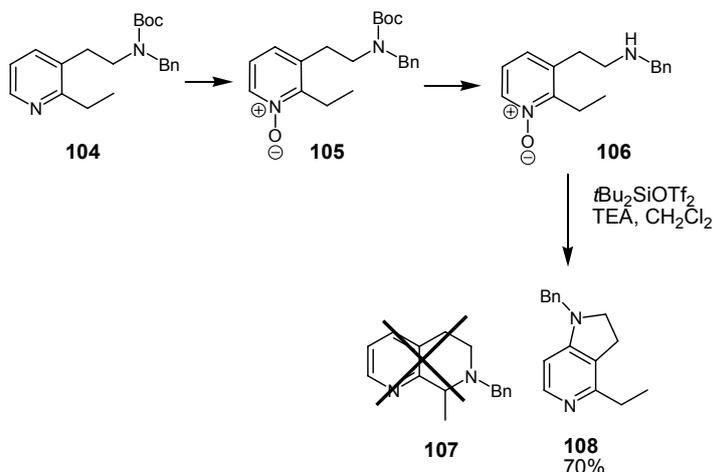
Dopo aver testato la reazione di ciclizzazione su vari substrati dotati di catena laterale portante il gruppo nucleofilo in posizione 3 della piridina e aventi un gruppo metile in posizione 2 o 4, oppure aventi entrambi i gruppi metilici contemporaneamente presenti, è stato anche provato l'attacco ad un carbonio metilenico anziché metilico. Nostra intenzione era valutare se ci fosse una preferenza per il sito di attacco per la reazione tipo-Boekelheide sviluppata. I dati in letteratura riguardanti la regioselettività per la reazione di Boekelheide classica, non sono molto chiari, e da essi non si evince se essa avvenga di preferenza su un carbonio metilico o metilenico. Date le analogie finora riscontrate fra le due reazioni (Boekelheide classica e tipo- Boekelheide), abbiamo perciò effettuato la reazione su un substrato semplice mettendoci nelle condizioni classiche per la reazione di Boekelheide, scegliendo pertanto anidride acetica come promotore (Schema 50).



Schema 50

La 2-metil-5,6,7,8-tetraidrochinolina 1-ossido scelta per la reazione fornisce infatti due siti di migrazione per il gruppo acetato: il carbonio metilico (**a**) e quello etilenico (**b**), oltre che il possibile attacco sull'anello (**c**). Come si osserva dallo schema 49, la trasposizione preferisce leggermente il carbonio metilenico a quello metilico (**b**>**a**).

Per testare se ci fosse una qualche preferenza anche per la nostra reazione di chiusura, abbiamo scelto allora il substrato **106**. Anche in questo caso il suo precursore avanzato **104** ci è stato fornito dalla GlaxoSmithKline ed è stato convertito nel substrato desiderato **106** tramite ossidazione della piridina (**105**) e deprotezione dell'azoto in catena. Abbiamo allora sottoposto alle condizioni di ciclizzazione anche tale substrato e siamo rimasti piacevolmente sorpresi dal risultato (Schema 51).



Schema 51

Come visto precedentemente nell'esperimento rappresentato dallo schema 41, il substrato **78** differisce dal **106** solo per la presenza del metile in luogo dell'etile nella posizione 2 dell'anello piridinico; mentre però in quel caso non si ha pressoché alcuna reazione se non l'attacco diretto sulla piridina in posizione 4, peraltro in bassissima resa, la presenza dell'etile cambia radicalmente la reattività. Nello schema 51 infatti, si osserva ancora la mancanza del prodotto di ciclizzazione tipo-Boekelheide (**107**) a favore dell'attacco diretto sulla posizione 4 della piridina a dare la 4-etil-1-fenil-2,3-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina **108**, in analogia con quanto accaduto per il substrato **78** ma questa volta con buona resa di prodotto isolato e ottima selettività.

Questo risultato, decisamente interessante, ci porta a pensare che nel caso in cui la posizione 4 della piridina sia libera da sostituenti, e la catena portante il gruppo nucleofilo si trovi in posizione 3 o 5, il meccanismo sia di tipo differente da quello finora arguito. La selettività riscontrata, e la buona resa del prodotto eterociclico condensato così ottenuto, portano ad approfondire ulteriormente questa nuova reazione di ciclizzazione intramolecolare.

### 3.5 Cicli condensati ottenuti mediante attacco diretto sulla piridina

Lo schema 51 dimostra come le condizioni di ciclizzazione da noi messe a punto riescano anche ad attivare la piridina nei confronti della sostituzione nucleofila, che viene pertanto effettuata con generazione di un nuovo ciclo aza-indolinico grazie alla presenza del sostituito posizionato ad hoc. In letteratura sono note attivazioni della piridina N-ossido ad opera di vari elettrofili ( $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$ )<sup>[44]</sup> nei confronti della sostituzione, ma, in nessun caso queste risultano in una ciclizzazione intramolecolare *one pot*, soprattutto a causa della incompatibilità dei vari promotori con i diversi possibili nucleofili. Nella reazione da noi messa a punto invece, il di-*ter*-butilsilil-bis-trifluorometansolfonato, è, come abbiamo visto, perfettamente compatibile con la presenza di un gruppo amminico contenuto nella molecola e apre così la possibilità di ottenere in modo telescopico cicli condensati

di tipo aza-indolico, che, una volta ridotti, fornirebbero degli scaffolds molecolari difficilmente ottenibili per altra via.

### 3.5.1 Attivazione delle piridine N-ossido

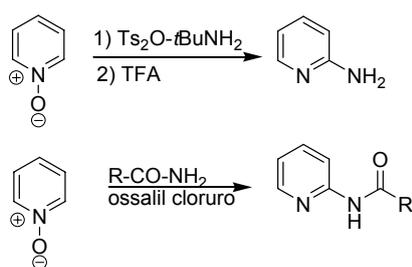
La reattività della piridina N-ossido in presenza di N-ossido attivatori ha attratto l'interesse di diversi gruppi di ricerca nel corso degli anni. Abbiamo già ampiamente discusso della reazione di Boekelheide, e accennato ai primi studi di Katada.<sup>[12]</sup> Le piridine N-ossido sono un importante strumento per la funzionalizzazione dell'anello piridinico in quanto permettono nitratura, alogenazione e cianazione.

Harusawa prima e Fife dopo, hanno riportato l'uso di dietilfosforo cianuro (DEPC)<sup>[45, 46]</sup> e trimetilsilil cianuro (TMSCN)<sup>[47, 48]</sup> rispettivamente, per la preparazione delle 2-ciano piridine (Schema 52).



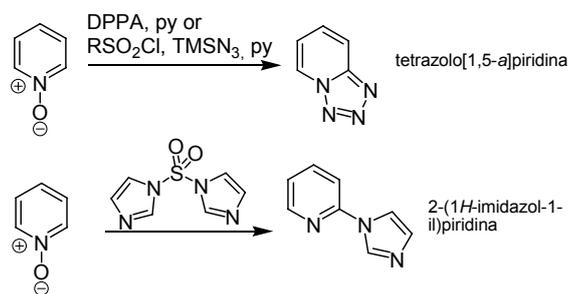
Schema 52

Considerevoli sforzi sono stati recentemente fatti anche nella conversione di N-ossidi in 2-amminopiridine impiegando  $\text{Ts}_2\text{O-tBuNH}_2$  seguita da deprotezione in situ con TFA<sup>[49, 50]</sup>; le 2-amminopiridine ammidi sono state a loro volta ottenute con imidoil cloruro, analogamente alle chinoline N-ossido<sup>[51, 52]</sup> (Schema 53).



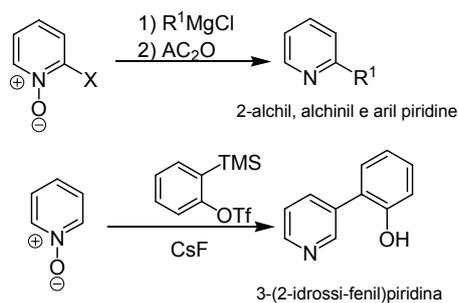
Schema 53

Interessanti risultati sono stati ottenuti anche trasformando le piridine N-ossido in tetrazolo piridine impiegando solfonil- o fosforil-azidi,<sup>[53]</sup> ed in imidazolo piridine con l'uso di sulfuril diimidazolo<sup>[54]</sup> (Schema 54).



Schema 54

La reattività delle piridine N-ossido è stata ulteriormente e ampiamente indagata: nella reazione con reattivi di Grignard,<sup>[55-59]</sup> sono state trasformate in vari derivati di 2-alcil, alchinil e aril-piridine, mentre 3-(2-idrossiaril) piridine sono state ottenute effettuando reazioni con silil-aril triflati<sup>[60]</sup> in presenza di CsF (Schema 55).

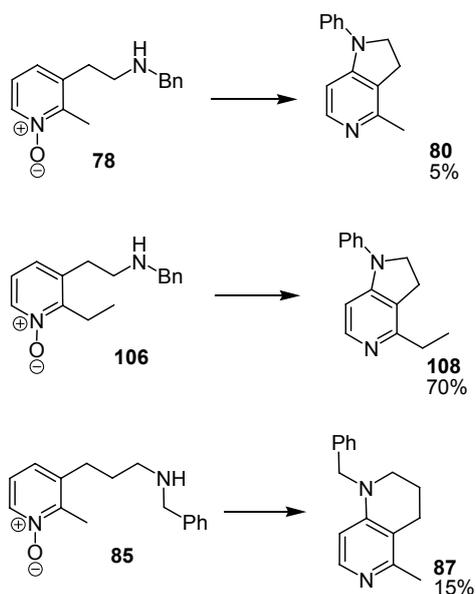


Schema 55

Gli esempi descritti sopra dimostrano che l'attivazione del gruppo N-ossido può permettere una facile introduzione di sostituenti sull'anello piridinico o chinolinico.

Alla luce dei primi esempi di reattività particolare riscontrati nel corso dei nostri studi sulla reazione tipo-Boekelheide, abbiamo a questo punto focalizzato la nostra attenzione sulla possibilità di ottenere cicli condensati sfruttando un attacco diretto

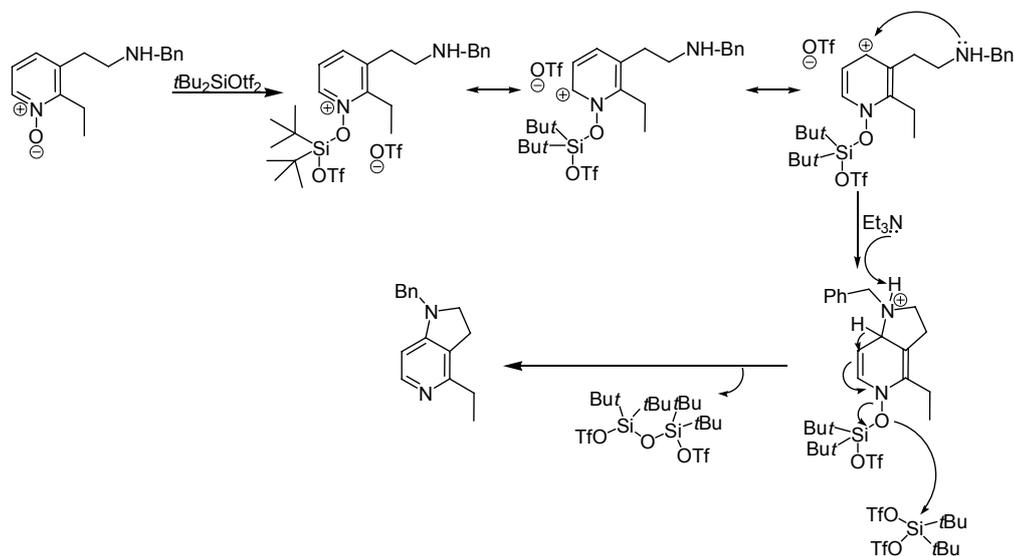
sulla piridina dopo attivazione dell’N-ossido ad opera del nostro attivatore sililato. Ricordiamo che gli esempi di attacco diretto in posizione 4 della piridina da noi ottenuti finora sono i seguenti:



Schema 56

In base a questi risultati, possiamo provare a riassumere le evidenze sperimentali. Nella applicazione della reazione tipo-Boekelheide a piridine N-ossido 2- o 4-alchil sostituite, dotate di catena laterale nucleofila in posizione 3, la tendenza che si profila è che in presenza della posizione 4 libera da sostituenti, l’ammina preferisca attaccare di gran lunga quest’ultima. Nel caso in cui sia la posizione 2 ad essere libera invece (si veda Schema 46 e 48), è solo la chiusura sul metile ad avere luogo. Il ciclo a 6 termini è ovviamente meno favorito del ciclo a 5 [resa<sub>108</sub>>>resa<sub>87</sub>], e resta difficile da spiegare come mai ci sia una tale differenza nella resa dei prodotti **80** e **108**, i quali differiscono solo per il gruppo alchilico in posizione 2 della piridina.

Si può supporre che il meccanismo di reazione proceda secondo lo schema 57.



Schema 57

L'attacco del reattivo sililante sull'ossigeno della piridina porta all'ottenimento di una specie cationica stabilizzata per risonanza. Si può osservare come l'azoto in catena non abbia alcun impedimento di tipo sterico o elettronico ad effettuare l'attacco sul carbonio 4 della piridina. La base aggiunta in un secondo momento va a neutralizzare l'ammina quaternaria, il sistema riaromatizza espellendo un protone, e la fuoriuscita del gruppo attivante è favorita dalla possibilità di formare specie disilossaniche stabili. Abbiamo voluto cercare conferma del fatto che la posizione 4 della piridina N-ossido sia effettivamente quella a subire maggiore attivazione nei confronti di un attacco nucleofilo, effettuando delle misure di variazione del chemical shift al carbonio dopo aggiunta del promotore. Registrando infatti uno spettro al carbonio della 2-picolina prima e dopo l'aggiunta del  $t\text{Bu}_2\text{SiOTf}_2$ , si osserva che la maggiore variazione di chimica shift sia quella relativa al carbonio 4 del ciclo (si veda Figura 11). Come accadeva per gli spettri al protone descritti in precedenza, tutti i segnali si spostano a campi più bassi per valori di chemical shift inferiori a 5 ppm, mentre il solo carbonio in 4 subisce uno spostamento di quasi 20 ppm.

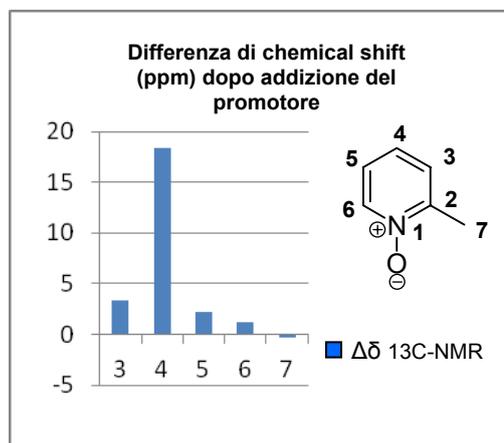


Figura 11

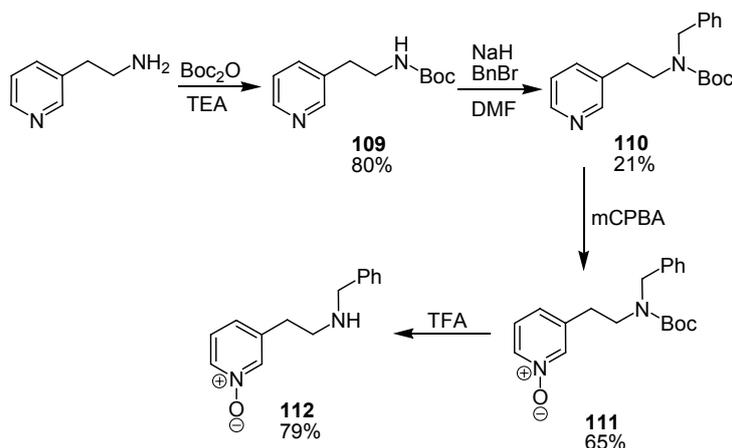
L'attacco quindi del promotore sull'N-ossido impoverisce l'anello piridinico di elettroni, agendo in particolar modo sulla posizione 4, che risulta così maggiormente attivata nei confronti di un attacco nucleofilo.

A questo punto ci siamo chiesti se anche per questo tipo di attivazione fossero necessari due equivalenti di promotore e quattro equivalenti di base. Per verificarlo, abbiamo effettuato nuovamente la reazione sul substrato **106** impiegando un solo equivalente di promotore senza l'aggiunta di base. In queste condizioni non si ha alcuna reazione, ma già aggiungendo un solo equivalente di base abbiamo osservato una conversione del 33% (via LC-MS) che però non aumenta con il secondo equivalente di base. Aggiungendo poi il secondo equivalente di promotore la conversione è salita al 58% che è arrivata all'80% (prodotto non isolato) con gli ultimi due equivalenti di base. Anche in questo caso come per la reazione tipo-Boekelheide, non si ha conversione con il reattivo monotriflato  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$ , nonostante esso sia stato impiegato il largo eccesso. Come è stato in precedenza supposto quindi, evidentemente il primo gruppo triflato è necessario per l'attacco all'ossigeno della piridina, mentre il secondo è indispensabile affinché il sistema riacquisti aromaticità espellendo il promotore come bis-silil derivato.

A questo punto, stabilito che anche per la chiusura diretta sulla posizione 4 della piridina restano valide le stesse condizioni della reazione tipo-Boekelheide, abbiamo voluto impiegare la prima per l'ottenimento di aza-indoline. Queste rappresentano infatti dei target molto attraenti per l'industria chimica e in special

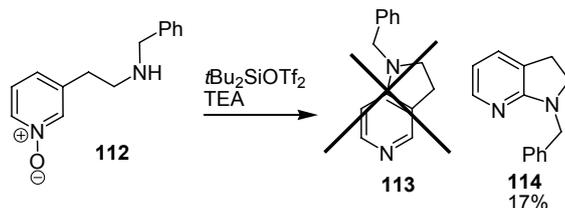
modo per quella chimico-farmaceutica, ma solo recentemente è stato riportato un metodo generale per la sintesi di tutti e quattro gli isomeri;<sup>[61]</sup> in precedenza infatti, mentre erano state preparate e caratterizzate una varietà di 7-azaindoline,<sup>[62-74]</sup> le vie sintetiche per le 5-azaindoline<sup>[75-78]</sup> e le 6-azaindoline<sup>[77, 79-81]</sup> erano limitate, e solo due 4-azaindoline erano state riportate in letteratura.<sup>[82, 83]</sup>

Il substrato scelto per iniziare i nostri studi è stata la 3-(2-(benzilammino)etil)piridina 1-ossido **112** e la sua sintesi è descritta nello schema 58.



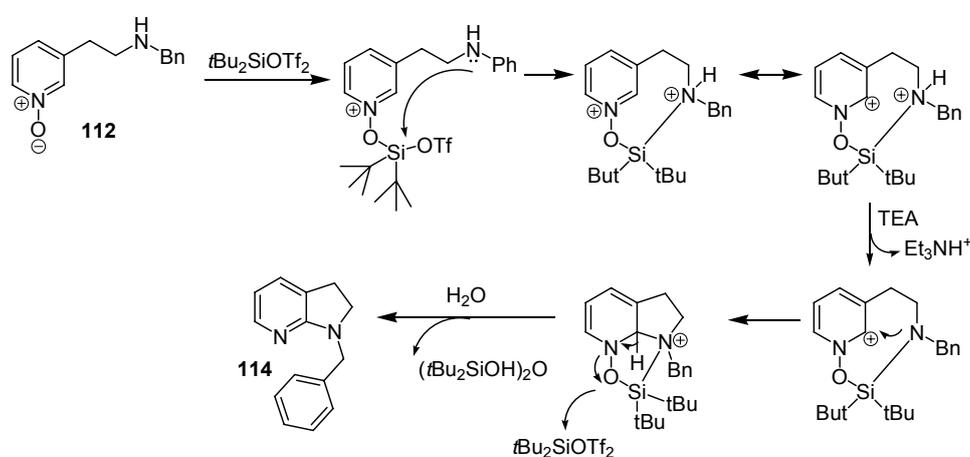
Schema 58

Abbiamo in tal modo sintetizzato un composto avente entrambi i siti di attacco (posizione 2- e 4- della piridina) liberi; ciò che ci si attendeva però, alla luce dei risultati riportati nello schema 56, era la formazione di una 5-azaindolina dovuta alla chiusura sul carbonio 4 della piridina. Sottoponendo il composto **112** alle condizioni di ciclizzazione, si è ottenuto invece un risultato differente:



Schema 59

In luogo infatti di una 5-azaindolina (**113**), abbiamo ottenuto l'isomero **114**, ovvero una 7-azaindolina, con resa scarsa. La conversione è solo parziale, e, nonostante siano visibili entrambi gli isomeri via LC-MS, solo il secondo è stato isolato anche quando la reazione è stata effettuata sotto irraggiamento alle microonde. Questo dato sembra in apparenza minare le convinzioni che stavamo acquisendo sulla reazione di chiusura diretta sulla piridina in posizione 4, la più favorita. Si può tuttavia spiegare questo risultato immaginando che in assenza di un gruppo ingombrante in posizione 2 della piridina, sia operante un effetto di assistenza anchimerica del silicio che, coordinando l'azoto amminico, lo avvicini alla posizione 2 dell'anello piridinico (Schema 60) forzando così la ciclizzazione sulla posizione meno attivata da un punto di vista elettronico.



Schema 60

Un'altra possibile spiegazione potrebbe essere la formazione di un legame a idrogeno fra l'azoto in catena laterale e un ossigeno del gruppo triflato ancora legato al promotore dopo l'attacco all'N-ossido. Questo infatti porterebbe allo stesso risultato di avvicinare l'azoto alla posizione 2 piuttosto che alla posizione 4 della piridina.

Questa seconda ipotesi è stata anche supportata dai risultati di uno studio computazionale. Prendendo in considerazione la reazione rappresentata nello schema 59, sono stati valutati i due possibili cammini di reazione che portano alla ciclizzazione in posizione 2 o 4 dell'anello piridinico. Utilizzando il metodo di

calcolo PBE1PBE e il set di base 6-31G+(d,p), è stata innanzitutto ottimizzata la geometria del substrato di partenza dopo attivazione tramite attacco del di-*ter*-butilsilil-bis-trifluorometansolfonato. Si è visto che la geometria ottimizzata, quindi a più bassa energia, è quella in cui il gruppo triflato ancora legato al silicio, si trova dalla stessa parte della catena amminoalchilica laterale. Per riuscire a discriminare tra le due possibilità di ciclizzazione, sono state poi ottimizzate le strutture degli intermedi in cui si è formato l'anello eterociclico legato alla posizione 2 (Figura 12) o 4 della piridina (Figura 13).

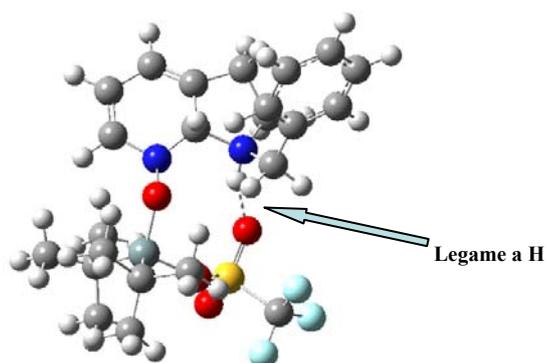


Figura 12

Intermedio **a** dovuto all'attacco in posizione 2

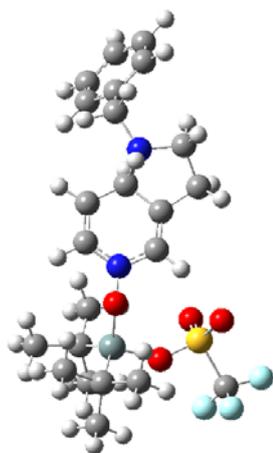


Figura 13

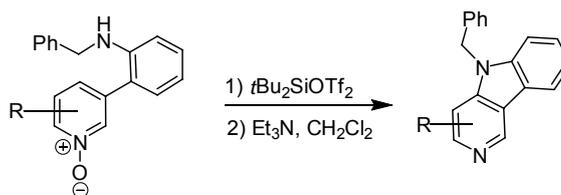
Intermedio **b** dovuto all'attacco in posizione 4

Il sistema **a**, dovuto alla chiusura in posizione 2 dell'anello piridinico, risulta essere più stabile di 3.06 kcal/mol rispetto al sistema **b**, che si forma in seguito all'attacco in posizione 4. Come accennato in precedenza, questa stabilizzazione è in effetti imputabile alla formazione di un legame a idrogeno intramolecolare tra l'NH in catena laterale e un ossigeno del gruppo triflato legato al promotore.

Si può quindi concludere che, affinché la chiusura si ottenga sulla posizione 4 della piridina che è la più attivata, è necessario avere un gruppo ingombrante in posizione 2; in alternativa, in assenza assoluta di sostituenti, è la posizione 2 ad essere attaccata grazie all'assistenza da parte del silicio o di uno dei suoi ossigeni con cui l'azoto può formare un legame a idrogeno.

Il nostro interesse in questo tipo di ciclizzazioni selettive per la posizione 4 dell'anello piridinico, ci ha portato a spingere oltre i nostri studi.

Abbiamo ipotizzato che la presenza di una catena di tipo anilinic in posizione 3, più rigida rispetto a quelle viste finora, avrebbe portato ad adottare di preferenza una conformazione in cui il gruppo amminico si trovasse spazialmente vicino alla posizione 4 della piridina (Schema 61).



Schema 61

La ciclizzazione in tal caso dunque, originerebbe selettivamente delle  $\gamma$ -carboline, composti particolarmente interessanti grazie alle proprietà biologiche che hanno dimostrato di avere. Se confermato, questo risultato andrebbe ad allargare ulteriormente il campo di utilizzo della ciclizzazione sin qui studiata.

### 3.5.2 $\gamma$ -Carboline

L'interesse di chimici e biologi per le  $\gamma$ -carboline è nato alcuni anni fa<sup>[84]</sup> quando questi composti hanno mostrato di possedere attività inibitoria nei confronti degli enzimi monoammino-ossidasi (MAO) e sono risultati attivi nell'influenzare gli effetti causati da neurotrasmettitori molto importanti quali serotonina e istamina.<sup>[85]</sup> Derivati delle  $\gamma$ -carboline (**115**) presenti in cibi fritti e nel tabacco, esibiscono caratteristiche carcinogeniche inibendo l'enzima DNA topoisomerasi che partecipa nella replicazione del DNA<sup>[86, 87]</sup> e danno anche origine all'apoptosi delle cellule neuroblastiche.<sup>[88]</sup> Altri derivati (**116**) aventi un azoto quaternario nodale, esibiscono la proprietà di intercalatori del DNA e possono essere usati nelle terapie antitumorali.<sup>[89]</sup> Le 1-alchilammino-8-idrossi- $\gamma$ -carboline (**117**) esibiscono attività antitumorale verso le cellule proliferanti nella leucemia e nel melanoma, reticolosarcoma, adenocarcinoma e loro metastasi.<sup>[90]</sup> Analogamente, 1-ammino- $\gamma$ -carboline (**118**) possono esibire le caratteristiche del sottotipo II del recettore per l'urotensina, che è coinvolto nell'eziologia di una serie di malattie cardiorenali e disturbi metabolici, inclusa l'ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, aterosclerosi e diabete.<sup>[91]</sup> Derivati di  $\gamma$ -carboline aromatiche (**119**) sono in grado di esibire attività antimicrobica,<sup>[92]</sup> inoltre, la 5-metil- $\gamma$ -carbolina (**120**) mostra proprietà antivirali nei confronti del virus che provoca la diarrea bovina, corrispondente al virus dell'epatite C negli esseri umani, e nei confronti del virus della febbre gialla, possedendo peraltro, una bassa citotossicità.<sup>[93]</sup> La somiglianza fra il virus della diarrea nei bovini e quello dell'epatite C negli esseri umani rende possibile la speranza che promettenti agenti per la profilassi e la terapia dell'epatite C possano essere trovati proprio fra i derivati delle  $\gamma$ -carboline aromatiche. Ci sono anche dati<sup>[94]</sup> indicanti che derivati delle  $\gamma$ -carboline dotate di un acido carbossilico in posizione 3, esibiscono proprietà di agonisti inversi dei recettori delle benzodiazepine; è importante menzionare che gli agonisti inversi non avendo le attività pro-convulsivanti possono stimolare i poteri cognitivi.<sup>[84]</sup> Da tutti gli esempi riportati, si può notare come in ambito chimico e farmacologico le  $\gamma$ -carboline aromatiche rappresentano un interessante classe di derivati dell'indolo in continua evoluzione (Figura 14).

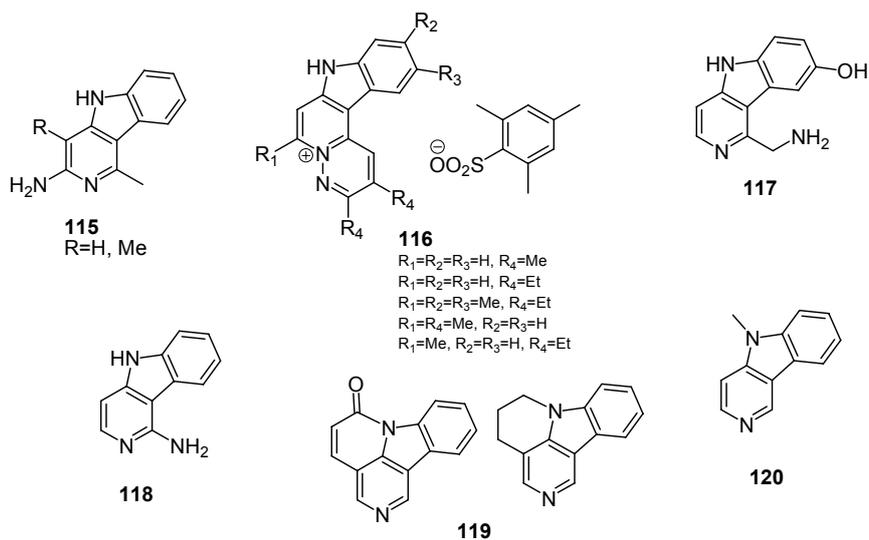


Figura 14

Nonostante le  $\gamma$ -carboline siano state meno studiate delle corrispondenti  $\beta$ -carboline, in letteratura sono stati riportati vari metodi per la loro preparazione, raccolti recentemente in una utilissima review.<sup>[95]</sup> Nella maggior parte delle metodologie sintetiche però, si fa uso di condizioni molto drastiche come elevate temperature e acidi e basi forti, che non tutti i gruppi funzionali sono in grado di tollerare.

Ci sono diversi metodi alternativi per la nomenclatura delle  $\gamma$ -carboline e per la numerazione degli atomi in questi sistemi ciclici. Per semplicità e convenienza noi useremo i numeri impiegati nella figura 15.

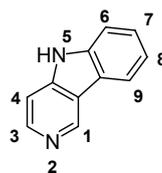
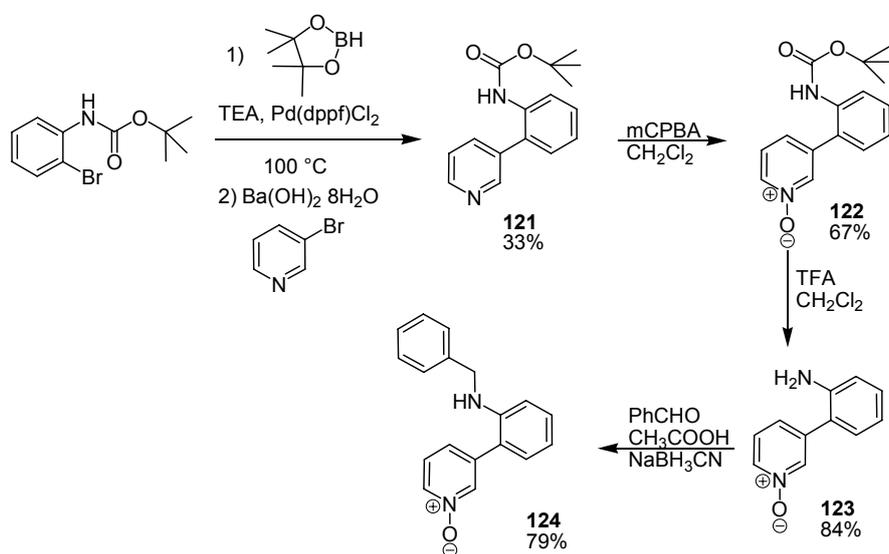


Figura 15

$\gamma$ -carbolina o 5H-pirido[4,3-b]indolo

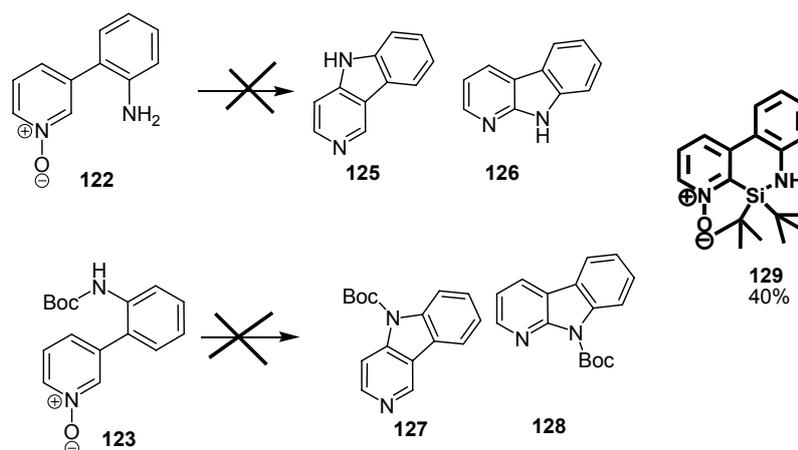
Vista l'importanza applicativa delle carboline abbiamo dunque deciso di verificare la possibilità che la nostra reazione di ciclizzazione intramolecolare si potesse applicare anche alla loro sintesi. Per iniziare l'indagine è stato scelto il substrato **124**, privo di qualsiasi altro gruppo funzionale tranne quelli coinvolti nella creazione del nuovo ciclo. Per la sua preparazione, la necessità di creare un legame carbonio-carbonio fra due anelli aromatici ha reso obbligatorio il passaggio attraverso la reazione di coupling fra la 3-bromo piridina e un estere boronico (coupling di Suzuki). Quest'ultimo è stato sintetizzato a partire dalla 2-bromo-Boc-anilina per reazione con pinacolborano catalizzata da palladio in ambiente basico.<sup>[96]</sup> Effettuato il coupling fra le due porzioni aromatiche, la piridina è stata ossidata ad N-ossido, l'azoto anilino è stato deprotezionato e benzilato via amminazione riduttiva con benzaldeide conducendo così al substrato **124** (Schema 62).



Schema 62

In questa sintesi, rispetto a quelle precedentemente descritte, abbiamo invertito le fasi di protezione e deprotezione perché si è ritenuto che anche il substrato Boc-protetto **122** e l'intermedio completamente libero **123** potessero essere studiati come precursori per la reazione di ciclizzazione. Volevamo capire infatti se anche

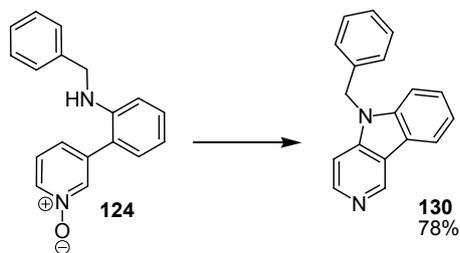
per questo tipo di chiusura fosse necessario avere un'ammina secondaria in catena e se anche un carbammato riuscisse ad effettuare la reazione (Schema 63).



Schema 63

Come si osserva dallo schema sovrastante, la ciclizzazione non si è avuta né nel caso dell'ammina primaria, né nel caso dell'ammina Boc-protetta. In entrambi i casi però, nonostante la conversione non sia completa, è stato isolato con il 40% di resa un prodotto molto particolare, ancora dotato dell'ossigeno sulla piridina, ma ciclico. Così come si osservava per la semplice piridina N-ossido (si veda Schema 19) si è avuta una trasposizione tipo retro- Brook, e questa volta, direttamente sull'anello piridinico. Questo risultato sembra suggerire che ci sia una certa affinità fra il silicio e l'azoto tanto da dare origine ad un prodotto stabile, isolabile e purificabile. L'affinità così osservata, va a confermare l'ipotesi in cui nel meccanismo per la reazione di chiusura (Schema 60) si possa effettivamente avere un'assistenza da parte del silicio nell'avvicinamento dell'azoto alla posizione 2 della piridina.

Abbiamo dunque sottoposto il composto **124** alla reazione di ciclizzazione, il quale ha fornito il 5-benzil-5H-pirido[4,3-b]indolo **130** atteso con ottima resa di prodotto isolato (Schema 64).



Schema 64

Da questo esempio si è dunque evinta la necessità di avere un azoto secondario per l'ottenimento della reazione di chiusura diretta sulla piridina, e il benzile sembra essere proprio il sostituito più adatto per via della possibilità di deprotezione in caso di funzionalizzazioni successive. La reazione va a conversione completa e non abbiamo osservato formazione di sottoprodotti. L'ottenimento di  $\gamma$ -carboline viene in questo modo realizzato con un metodo blando ed estremamente selettivo. La possibile chiusura in 2 a formare  $\alpha$ -carboline infatti non avviene. Peraltro questa elevata selettività è anche confermata da studi computazionali. Dall'ottimizzazione delle strutture degli intermedi di ciclizzazione in 2 (Figura 16) e 4 (Figura 17) si evince infatti, che la formazione del nuovo ciclo in posizione 2 porterebbe addirittura all'apertura del core piridinico.

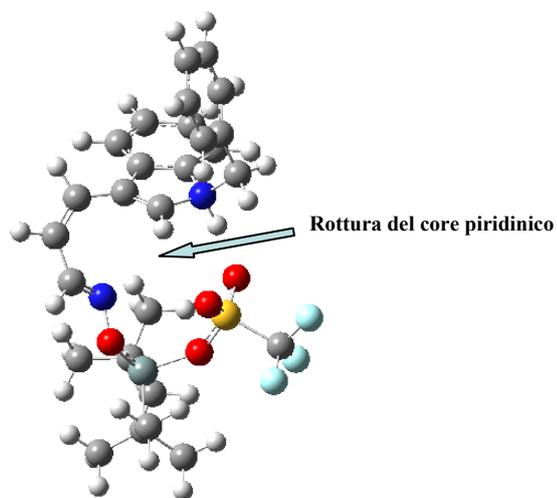


Figura 16

Chiusura in posizione 2 della piridina

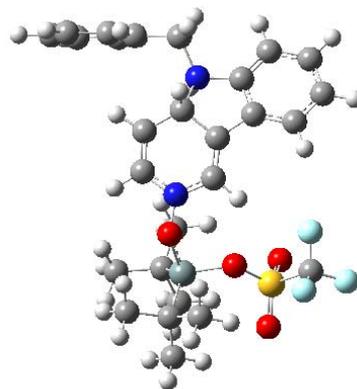
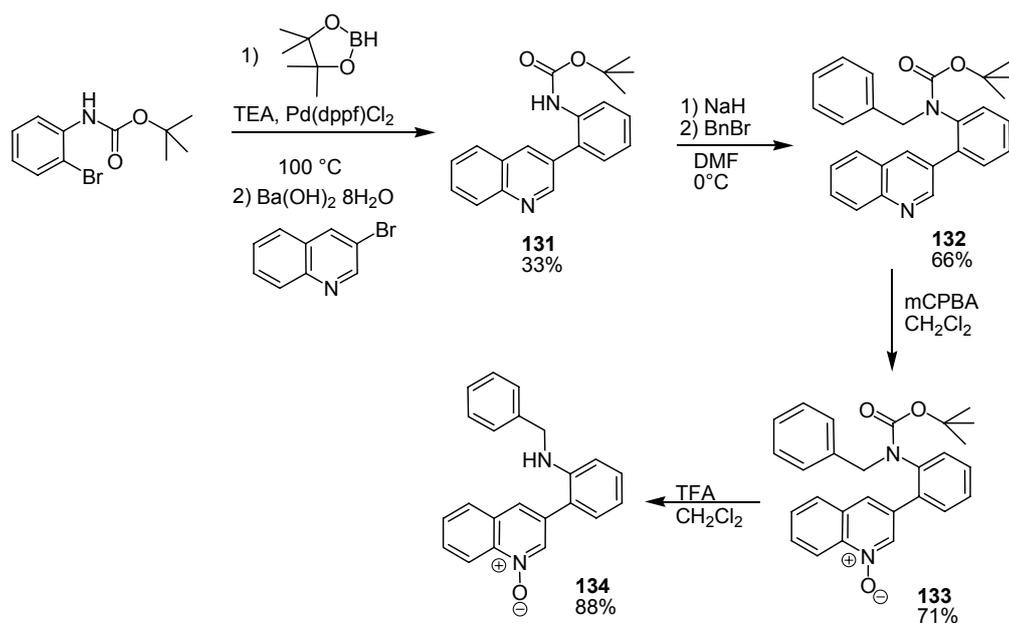


Figura 17

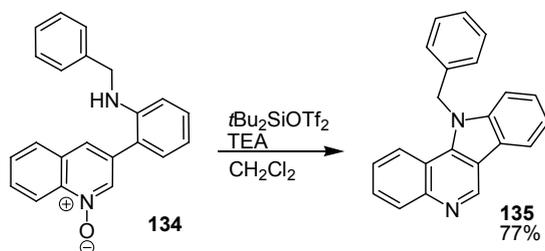
Chiusura in posizione 4 della piridina

Abbiamo quindi voluto allargare il campo di applicazione della reazione cambiando substrato e usando come nucleo base la chinolina. La sintesi del substrato necessario è stata fatta come di seguito riportato:



Schema 65

Dopo il coupling di Suzuki fra l'estere boronico della 2-bromo-Boc-anilina con la 3-bromo-chinolina, il prodotto biarilico così ottenuto (**131**) è stato poi benzilato con benzil bromuro in DMF (**132**) e l'azoto chinolinico ossidato con acido *meta*-cloro-perbenzoico (**133**). La deprotezione dell'azoto anilिनico ha fornito infine il substrato **134**, pronto ad essere sottoposto alla reazione di ciclizzazione (Schema 66).

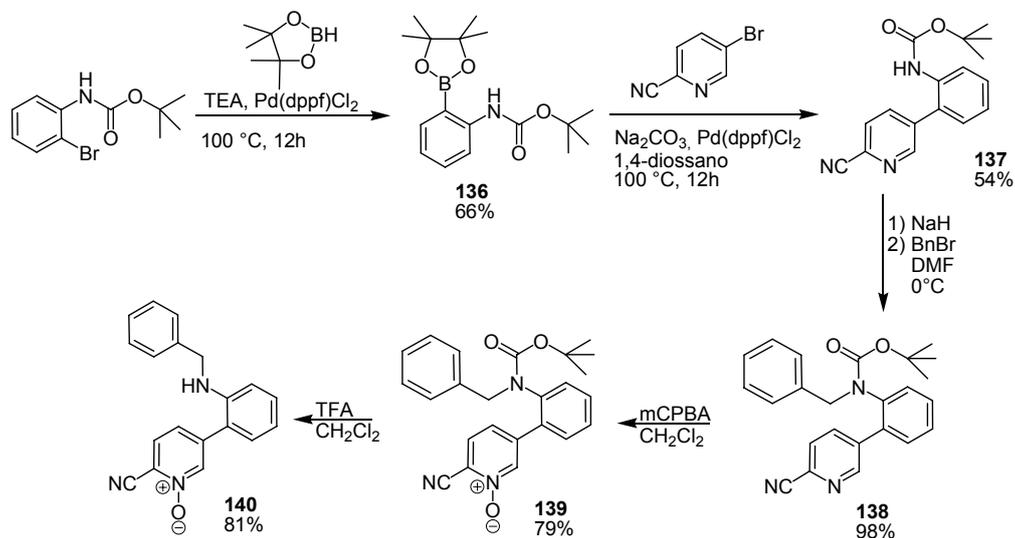


Schema 66

Come si osserva dallo schema sopra riportato, abbiamo ottenuto, di nuovo con ottima resa e in assenza di sottoprodotti, l'1,1-benzil-11H-indolo[3,2-c] chinolina **135** utilizzando le condizioni standard di ciclizzazione.

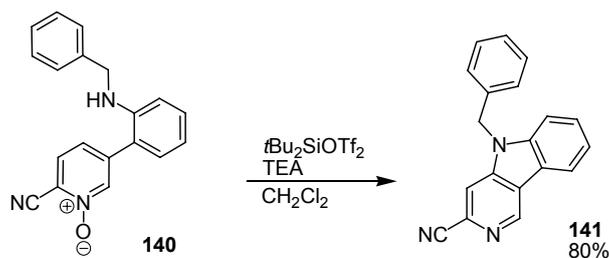
La reazione dunque è applicabile anche alle chinoline, proprio come già mostrato anche nel caso della reazione tipo-Boekelheide.

Per rendere questa reazione ancora più interessante da un punto di vista sintetico, una naturale estensione è quella di verificarne l'applicabilità a substrati sostituiti. A questo scopo la nostra scelta iniziale è ricaduta sul substrato **140**, sintetizzato come descritto nello schema 67.



Schema 67

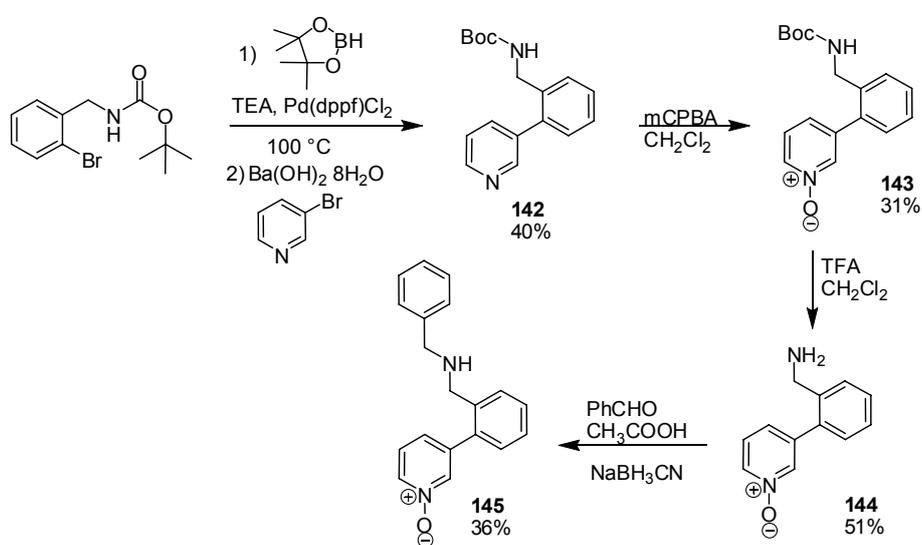
Per la preparazione del derivato biarilico **137**, in questo caso, non abbiamo potuto effettuare la sintesi del boronato e il coupling con la 3-bromopiridina secondo la metodologia *one pot* fin qui utilizzata, in quanto in ambiente basico da bario idrossido, il gruppo nitrile viene idrolizzato ad amide. Abbiamo pertanto sintetizzato il boronato **136** e in seguito fatto reagire quest'ultimo con il 5-bromopicolino nitrile, in condizioni meno basiche; a questo abbiamo fatto seguire i soliti passaggi di benzilazione, ossidazione della piridina e deprotezione del gruppo amminico. Il substrato **140** così ottenuto è stato fatto reagire nelle solite condizioni di ciclizzazione dando il prodotto **141** atteso in ottima resa (Schema 68).



Schema 68

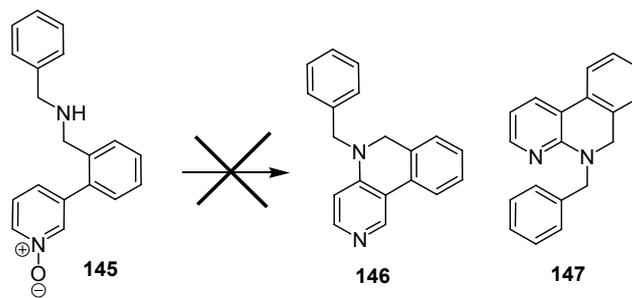
L'ottenimento di tale prodotto senza sottoprodotti di nessun tipo, dimostra allora che la nostra metodologia è applicabile anche in presenza di gruppi sostituenti che potrebbero servire per la funzionalizzazione del core carbolinico. La reazione continua a mostrarsi veloce e pulita, e questo tipo di attivazione si conferma essere un valido metodo per l'ottenimento di composti eterociclici azotati.

Per approfondire ulteriormente la reattività, abbiamo voluto indagare un composto che subendo ciclizzazione avrebbe originato un ciclo a 6 condensato sempre in posizione 4 della piridina. Tale substrato differisce dalla molecola **124** per la presenza di un atomo di carbonio in più che trasforma l'anilina in benzilammina. La sintesi del substrato **145** è riportata nello schema 69 ed è analoga a quella già vista per il composto **124**.



Schema 69

Ciò che ci aspettavamo in questo caso era la possibilità di ottenere entrambi gli isomeri, dati i maggiori gradi di libertà del sistema dovuti appunto alla presenza del carbonio in più. Con nostra sorpresa invece, i due isomeri possibili **146** e **147**, non sono stati ottenuti (Schema 70).



Schema 70

Seguendo la reazione via LC-MS abbiamo infatti trovato solo tracce dei due prodotti, ma in massima parte è stata evidenziata la presenza di specie che, in base al peso molecolare, potrebbero corrispondere a quelle rappresentate in figura 18.

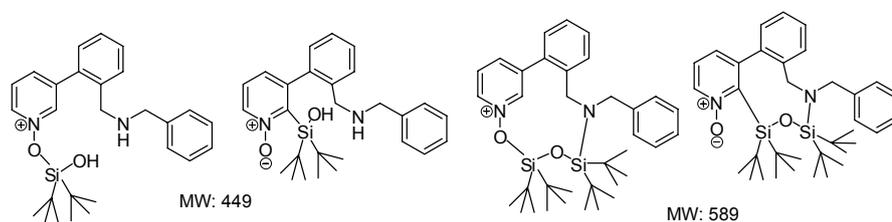


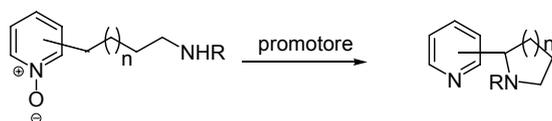
Figura 18

Ancora una volta quindi, notiamo come sia possibile una certa affinità fra silicio e azoto e come, la formazione di un macrociclo del genere, possa impedire il decorso della reazione di ciclizzazione.

## 4 CONCLUSIONI

La chimica organica moderna è orientata fortemente verso la ricerca di nuove strategie sintetiche efficienti e versatili che consentano la preparazione di strutture diversificate in maniera semplice e veloce. Lo richiede la necessità di disporre di librerie di molecole per applicazioni in vari settori, ma principalmente in quello farmaceutico, e la necessità di soddisfare le richieste di uno sviluppo sostenibile. Un posto particolare in questo contesto lo meritano le reazioni domino e quelle *one-pot* o telescopiche perché consentono la realizzazione di processi sintetici spesso anche complessi in pochi passaggi, con ovvi vantaggi da un punto di vista della semplicità e della sostenibilità dei processi.

Questo è il contesto in cui si è mossa la ricerca oggetto di questo lavoro di tesi che ha concentrato l'attenzione sullo sviluppo di una nuova reazione telescopica adatta alla sintesi di librerie di composti eterociclici azotati, tematica di notevole interesse per l'industria farmaceutica. Si è studiata, in collaborazione con GlaxoSmithKline, la reazione di Boekelheide, reazione nota ma poco usata per alcune limitazioni dovute principalmente alla incompatibilità dei reagenti da usare con gruppi funzionali eventualmente presenti. Oggetto della ricerca è stato il tentativo di mettere a punto una versione intramolecolare della reazione di Boekelheide per dare accesso a sistemi eterociclici azotati contenenti il nucleo piridinico ed analoghi (Schema 71).



Schema 71

La messa a punto della procedura sintetica ha richiesto lo sviluppo di un nuovo promotore visto che quelli normalmente usati per la reazione di Boekelheide classica, ovvero acidi di Lewis forti, sono incompatibili con nucleofili di tipo amminico necessari per la realizzazione della ciclizzazione. Si è trovato che il  $t\text{Bu}_2\text{SiOTf}_2$ , reagente sililato disponibile in commercio, è capace di promuovere la

trasposizione di Boekelheide e con questo reagente si è messa a punto la reazione che, dopo un accurato studio sulle migliori condizioni di reazione e sull'andamento meccanicistico, è stata applicata alla sintesi di varie pirrolidine e piperidine legate ad anelli piridinici e chinolinici sulle posizioni 2 e 4. Si è creata in questo modo una piccola libreria di sistemi eterociclici esemplificativa dell'efficienza e della versatilità del metodo e suscettibile di ulteriori sviluppi (Figura 19).

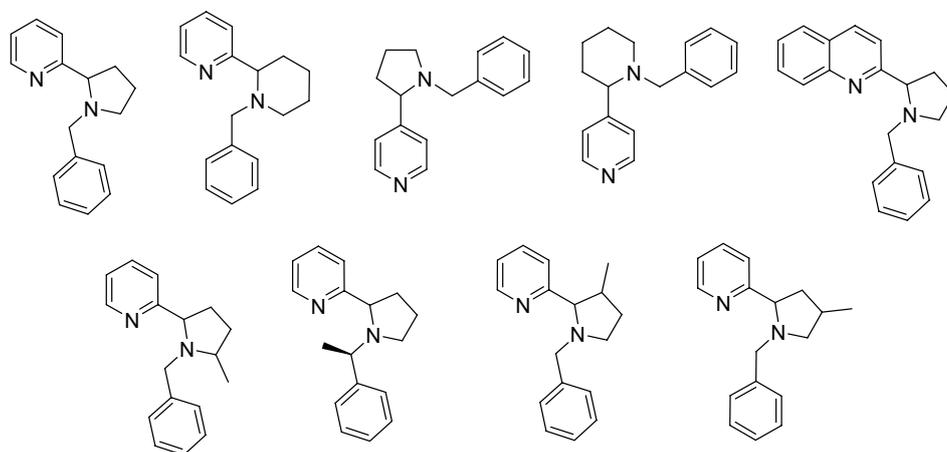
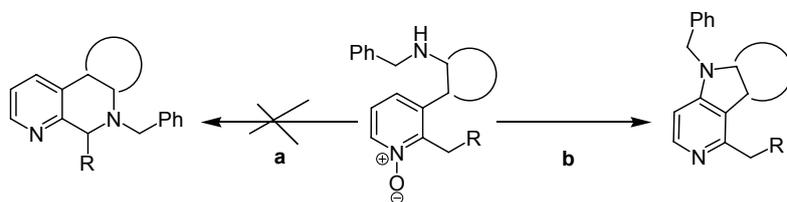


Figura 19

Si è trattato di un risultato di notevole interesse perché è il primo esempio di trasposizione di Boekelheide intramolecolare e apre la strada a numerose ulteriori possibilità sintetiche ed applicative. La reazione sembra infatti sufficientemente generale per consentirne l'estensione a sistemi piridinici e chinolinici recanti vari gruppi funzionali e a catene amminoalchiliche sostituite in varie posizioni e di lunghezza variabile. Si tratta insomma di una reazione che ha tutte le caratteristiche per uno sviluppo nel campo della Diversity Oriented Synthesis, tematica di grande interesse per la moderna industria farmaceutica.

Lo studio accurato della reazione di Boekelheide ci ha poi permesso di individuare e sviluppare, almeno in uno stadio preliminare, una nuova reazione, analoga alla precedente e che abbiamo chiamato trasposizione tipo-Boekelheide. Tale reazione, che avviene quando la catena amminoalchilica è posizionata in 3 dell'anello piridinico, differisce dalla precedente in quanto l'attacco del nucleofilo azotato non avviene, come nella Boekelheide, su una posizione alchilica legata in 2 o in 4

all'anello piridinico (cammino **a**, Schema 72) bensì, direttamente sulle posizioni 2 e 4 dell'anello con prevalenza di quest'ultima (cammino **b**, Schema 72). Si tratta insomma di una sostituzione nucleofila sull'anello della piridina N-ossido attivata dallo stesso promotore.



Schema 72

Anche su questo tipo di reazione sono stati fatti studi approfonditi, sia di tipo meccanicistico che computazionale oltreché di tipo sperimentale per la messa a punto delle migliori condizioni. La reazione risulta generale quando la catena recante l'azoto nucleofilo è di tipo anilinic portando così a  $\gamma$ -carboline ed è applicabile, sebbene con qualche limitazione, anche a substrati con catene alchilamminiche che portano ad azaindoline. Una piccola libreria di questi sistemi eterociclici è stata così ottenuta a riprova della efficienza e della ampia applicabilità della reazione (Figura 20).

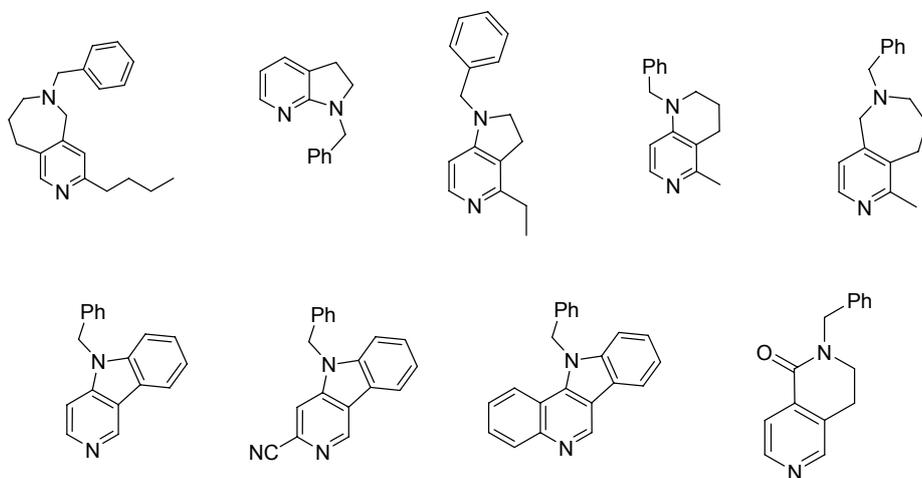


Figura 20

Sia la reazione di Boekeleheide intramolecolare che la tipo-Boekeleheide sono state indagate anche da un punto di vista computazionale oltreché tramite indagini di tipo spettroscopico al fine di chiarire i vari aspetti delle due reazioni. Una razionalizzazione completa di tutti i complessi aspetti correlati con questi processi non è ancora stata ottenuta, ma la comprensione fin qui raggiunta, consente comunque la pianificazione di sintesi di sistemi eterociclici anche complessi usando questi metodi.

L'individuazione di queste due vie sintetiche costituisce una novità importante nel campo delle reazioni telescopiche applicate alla sintesi di eterociclici. Ancora molte indagini sono necessarie al fine di chiarirne tutti gli aspetti e di consentirne una completa e soddisfacente applicazione ma già allo stato attuale si può senz'altro affermare che si tratta di un nuovo potente strumento sintetico da usare e applicare nel campo della sintesi di eterociclici.

## 5 PARTE SPERIMENTALE

### 5.1 Materiale e metodi

#### Purificazione dei solventi

Il tetraidrofurano (THF) è stato anidrificato tramite distillazione su sodio metallico, con indicatore benzofenone, fino alla comparsa di una persistente colorazione blu dovuta alla generazione *in situ* del sodio difenilchetile<sup>[97]</sup>. Esso viene adoperato appena distillato, dopo raffreddamento sotto azoto.

Il pentano è stato distillato e conservato su  $\text{LiAlH}_4$ .

Il diclorometano (DCM) è stato anidrificato e conservato sotto azoto su setacci molecolari attivati (4Å).

I setacci molecolari (4 Å e 3 Å) sono stati attivati per 12 ore sotto vuoto a 180°C.

La dimetilformammide (DMF) è stata anidrificata su setacci molecolari attivati (4Å) e conservata sotto azoto.

#### Reagenti

La trietilammina (TEA) è stata distillata su  $\text{CaH}_2$  e conservata sotto azoto su KOH.

Tutti gli altri reagenti disponibili commercialmente sono stati forniti dalle ditte Sigma-Aldrich e GVK Biosciences; se non specificato diversamente, sono stati usati come tali senza alcun trattamento.

#### Reazioni di derivati sensibili all'aria

L'eliminazione dell'aria dall'ambiente di reazione è stata effettuata con la tecnica Schlenk<sup>[98]</sup> consistente nella ripetizione di cicli di aspirazione sotto vuoto e riempimento con azoto ultrapuro (UPP).

#### Tecniche Cromatografiche

Le analisi cromatografiche sono state eseguite su strato sottile su lastre con supporto in alluminio stratificate con gel di silice Merck 60 F254 (da 0.25 nm).

Le separazioni cromatografiche sono state eseguite secondo la tecnica della Flash Column Chromatography<sup>[99]</sup> utilizzando come fase stazionaria gel di silice 60 Å

(400-300 mesh, Merck Kiesegel 60). Alcune purificazioni sono state eseguite per filtrazione su resine a scambio ionico, in particolare impiegando resine di tipo **scx** (Strong Cation Exchange), ovvero resine a scambio cationico funzionalizzate con gruppi  $-SO_3H$  supportate su gel di silice.

#### Spettroscopia di risonanza magnetica nucleare

Gli spettri NMR,  $^1H$  e  $^{13}C$ , sono stati registrati con uno strumento Varian Gemini 200 (frequenza di lavoro 200 MHz per il protone e 50.4 MHz per il carbonio), con uno spettrometro Varian Mercury 400 (frequenza di lavoro 400 MHz per il protone e 100.6 MHz per il carbonio), oppure con uno strumento Bruker UXMNMR 400 (frequenza di lavoro 400 MHz per il protone e 100.6 MHz per il carbonio). In tutti i casi è stato usato  $CDCl_3$  come solvente e come standard di riferimento (7.26 ppm per  $^1H$  e 77.0 ppm per il  $^{13}C$ ).

I valori di chemical shift sono stati espressi in ppm secondo la scala  $\delta$ . I valori delle costanti di accoppiamento ( $J$ ) sono dati in Hz. Le abbreviazioni usate (ed i loro significati) sono le seguenti: s (singoletto), d (doppietto), t (tripletto), q (quartetto), m (multipletto), br.s (segnale slargato), app (apparente). I multipletti sono indicati come intervalli, i segnali più complessi con il valore medio delle frequenze.

#### Spettrometria di massa

Gli spettri di massa sono stati registrati con un apparecchio SHIMADZU QP5050A, collegato a un gascromatografo SHIMADZU 17°, dotato di colonna Factor FOUR FV-5ms (lunghezza 30.0 m, spessore 0.25  $\mu m$ , diametro interno 0.25 mm).

In alcuni casi sono stati effettuati spettri per iniezione diretta. Il potenziale di ionizzazione è di 70 eV.

Sono riportati i valori  $m/z$  dei picchi più significativi. Tra parentesi è riportata l'abbondanza relativa al picco base, e nel caso di picchi particolarmente diagnostici è stata fornita anche una possibile interpretazione.

Analisi LC-MS sono state eseguite operando in ESI modalità positiva o negativa. Le fasi usate per il *metodo basico* sono: (A) 10 mM soluzione acquosa di  $NH_4HCO_3$  (pH portato a 10 con ammoniaca); (B) acetonitrile. Il gradiente è per  $t=0$

min, 97% A, 3% B; per t=1.06 min, 1% A, 99% B; per t=1.45 min, 1% A, 99% B; per t=1.46 min, 97% A, 3% B, seguito da 1 min di ricondizionamento. Per il *metodo acido* le fasi usate sono: (A) 0.1% v/v soluzione di acido formico in acqua; (B) 0.1% v/v soluzione di acido formico in acetonitrile. Il gradiente è per t=0 min, 97% A, 3% B; per t=1.5 min, 0% A, 100% B; per t=1.9 min, 0% A, 100% B; per t=2 min, 97% A, 3% B, seguito da 1 min di ricondizionamento. I tempi di ritenzione sono indicati in minuti.

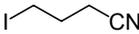
#### Uso delle microonde

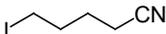
Tutte le reazioni effettuate per irraggiamento di microonde sono state eseguite mediante un apparecchio Self-Tuning single Mode CEM Discover<sup>TM</sup> Focused Synthesizer impostato ad una frequenza di 2.45 GHz. In base alle condizioni e tipologie di reazione vengono variate potenza, temperatura e tempo di irraggiamento.

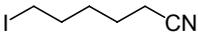
## 5.2 Nitrili

### 5.2.1 Sintesi delle piridine 2-alcil-nitrili N-ossido

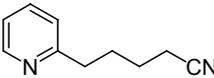
Gli iodio alchil nitrili **15a,b,c** sono stati sintetizzati in accordo con una procedura nota in letteratura<sup>[35]</sup> che viene qui riportata per il substrato **15a**; ciò che cambia è solo il bromuro di partenza avente 3, 4 o 5 atomi di carbonio.

 **4-Iodobutanenitrile 15a**: 4-bromobutirro-nitrile (1.34 ml, 13.52 mmol) e NaI (6.08g, 40.55mmol) vengono solubilizzati in acetone (130 ml) e agitati a riflusso per 48h sotto atmosfera di azoto. Dopo evaporazione del solvente, il residuo viene diluito con acqua ed estratto con EtOAc (3x100ml). Gli estratti organici riuniti vengono lavati con una soluzione 1M di Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e una soluzione satura di NaHCO<sub>3</sub>, anidrificati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrati e distillati sotto pressione ridotta per dare 2.60g (99%) di 4-iodobutanenitrile **15a** come liquido incolore che viene usato senza ulteriore purificazione. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 2.05 - 2.19 (m, 2H), 2.50 (t, *J*=6.80 Hz 2H), 3.26 (t, *J*=6.60 Hz, 2H).

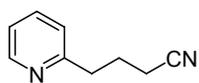
 **5-Iodopentan-nitrile 15b**: <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.54 - 2.12 (m, 4H), 2.24 - 2.49 (m, 2H) 3.07 - 3.31 (m, 2H).

 **6-Iodoesan-nitrile 15c**: <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 3.18 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.35 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H); 1.62 (m, 4H).

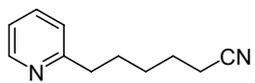
Una procedura nota<sup>[34]</sup> è stata impiegata per la sintesi delle piridine 2-alcil nitrili **16a,b,c**. Riporto di seguito quella relativa al substrato **16b**; seguiranno le caratterizzazioni di **16a**, **16b** e **16c**.

 **5-(Piridin-2-il)pentan-nitrile 16b**: In un pallone a tre colli contenente zinco in polvere (1.30g, 20.0 mmol), viene aggiunto dibromoetano (305 mg, 1.62 mmol) e la miscela risultante viene scaldata a 60 °C e lasciata raffreddare per un minuto. Questo processo di riscaldamento-raffreddamento viene ripetuto tre volte, e in seguito il pallone viene lasciato

raffreddare più a lungo. Segue l'aggiunta di una soluzione di trimetil-sililcloruro (26.5 mg, 0.24 mmol) in THF (20 ml) e la miscela risultante viene nuovamente scaldata a 60 °C. Una soluzione di 6-iodopentanenitrile **15b** (6.5 mmol) in THF (1 ml) viene aggiunta e la reazione viene agitata a 60 °C finché lo ioduro non viene completamente consumato (ca. 4h, controllo via TLC). La risultante soluzione di alchilzinco ioduro viene trasferita attraverso una siringa munita di filtro 0.45  $\mu$ m in un secondo pallone contenente 2-bromopiridina (1.30 mmol) e  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (45 mg, 0.06 mmol). La miscela risultante viene agitata per 18h a 60 °C sotto azoto, raffreddata a temperatura ambiente e la reazione viene bloccata con una soluzione satura di  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . L'agitazione viene continuata per 20 min. ca., e la miscela viene estratta con etil acetato (3x100ml). Gli estratti organici riuniti vengono lavati con una soluzione satura di  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 ml), brine (50 ml) e anidrificati su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Il solvente viene evaporato sotto pressione ridotta e il grezzo di reazione purificato per cromatografia flash su silice usando una miscela etere di petrolio/etil acetato=3/1 fornendo 416 mg (40%) di prodotto **16b** come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 1.52 - 1.98 (m, 2H), 2.22 - 2.48 (m, 2H), 2.80 (t,  $J=6.96$  Hz, 4H), 7.02 - 7.20 (m, 2H), 7.49 - 7.66 (m, 1H), 8.49 (d,  $J=4.76$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 17.0, 24.9, 28.5, 37.2, 121.1, 122.6, 136.3, 137.3, 149.1, 160.7. **GC-MS** ( $m/z$ ): 51 (76%), 78 (100%, Py), 106 (2%), 159 (26%), 160 (2%, M+).



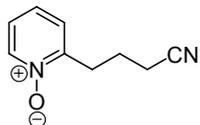
**4-(Piridin-2-il)butan-nitrile 16a:**  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 1.92 - 2.11 (m, 2H), 2.31 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 2.84 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 7.04 - 7.12 (m, 2H), 7.54 (dt,  $J=7.8$  Hz,  $J=1.8$  Hz, 1H), 8.44 (dd,  $J=4.0$  Hz,  $J=0.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C- NMR}$  (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 16.4, 24.8, 36.2, 119.2, 121.2, 122.8, 136.2, 149.0, 159.0. **GC-MS** ( $m/z$ ): 51 (20%), 65 (11%), 78 (13%), 93 (100%), 106 (37%), 118 (4%), 45 (2%), 146 (0.22%, M+).



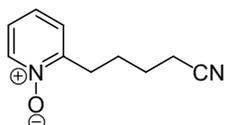
**6-(Piridin-2-il)esan-nitrile 16c:**  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 8.43 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 7.52 (dt,  $J=7.6$  Hz,  $J=1.8$  Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 2.72 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H), 2.26 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.58 (m, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm

161.3, 148.9, 136.1, 122.5, 120.8, 119.5, 37.7, 28.6, 28.1, 25.0, 16.8. **GC-MS** ( $m/z$ ): 51(15%), 65 (15%), 78 (9%, Pyr), 93 (100%), 106 (17%,  $M^+$ -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CN), 120 (17%,  $M^+$ -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN), 134 (12%,  $M^+$ -CH<sub>2</sub>CN), 174 (0.07%,  $M^+$ ).

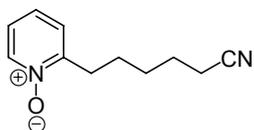
### Sintesi delle piridine 2-alchil-nitrili N-ossido 17a,b,c



**2-(3-Cianopropil)piridina 1-ossido 17a.** La procedura<sup>[36]</sup> applicata alla sintesi del substrato **17a**, analoga per i successivi N-ossidi, è la seguente: Ad una soluzione di 4-(piridin-2-il)butan-nitrile **16a** (1.35 g, 9.26 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (18 ml), viene aggiunto mCPBA (2.49 g, 11.11 mmol) e la miscela di reazione viene agitata per 2h a temperatura ambiente. La reazione viene fermata dall'aggiunta di una soluzione satura di Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e il solvente viene evaporato per essere sostituito da EtOAc. La fase organica viene lavata con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (4x30mL), NaHCO<sub>3</sub> (2x30mL), brine (40ml) e anidrificata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Il solvente viene evaporato a pressione ridotta fornendo 1.47 g (98%) di prodotto **17a** puro come olio giallo. **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.98 - 2.19 (m, 2H), 2.38 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.00 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 7.11 - 7.26 (m, 3H), 8.18 (dd,  $J=5.4$  Hz,  $J=1.8$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):** δ ppm 16.8, 21.8, 29.8, 118.9, 124.1, 125.5, 126.0, 139.6, 149.7. **GC-MS** ( $m/z$ ): 51 (47%), 65 (28%), 78 (50%), 92 (68%), 109 (99%), 122 (100%), 145 (2%), 162 (28%), 163 (2%).



**2-(4-Cianobutil)piridina 1-ossido 17b:** **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.51 - 1.79 (m, 4H), 2.45 (ap.t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 2.76 (ap.t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 6.93 - 7.14 (m, 3H), 8.07 (ap.d,  $J=6.0$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):** δ ppm 16.4, 24.6, 24.8, 29.2, 119.1, 123.4, 125.1, 125.6, 139.1, 150.7.

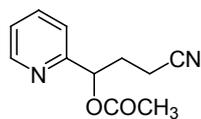


**2-(5-Cianopentil)piridina 1-ossido 17c:** **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 8.11 (d,  $J= 5.8$  Hz, 1H), 7.05 (m, 3H), 2.80 (t,  $J= 8.2$  Hz, 2H), 2.25 (t,  $J= 7.0$  Hz, 2H),

1.55 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 151.4, 139.2, 125.4, 125.2, 123.3, 119.3, 29.9, 27.9, 24.8, 24.7, 16.6.

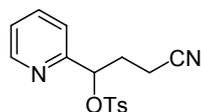
### 5.2.2 Prodotti di trasposizione a partire dal substrato 17a (Tabella 1 Parte Generale)

Le reazioni di Boekelheide sui substrati **17a,b,c** sono state eseguite nei solventi (0.1 M) indicati nelle tabelle relative (Tabella 1, 2 e 3) riportate nella parte generale, impiegando 2 equivalenti di promotore e 4 equivalenti di base nel caso del tosil cloruro. I prodotti sono stati purificati per via cromatografica su gel di silice impiegando la miscela eluente scritta a fianco al nome di ciascun prodotto.



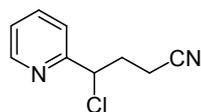
#### **3-Ciano-1-(piridin-2-il)propil acetato 18:** (EtOAc=100%)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 2.11 (s, 3H), 2.28 - 2.39 (m, 4H), 5.83 (app.dt,  $J=5.6$  Hz,  $J=0.8$  Hz, 1H), 7.12 - 7.18 (m, 1H), 7.27 (app.d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.64 (dt,  $J=7.2$  Hz,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.51 - 8.54 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 13.4, 21.0, 30.0, 74.3, 118.9, 121.2, 123.3, 137.0, 149.6, 157.4, 170.1.



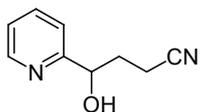
#### **3-Ciano-1-(piridin-2-il)propil 4-metilbensolfonato 19:**

(EP/EtOAc=3/1)  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 2.28 - 2.38 (m, 9H), 5.53 (dt,  $J=5.2$  Hz,  $J=1.4$  Hz, 1H), 7.14 - 7.30 (m, 4H), 7.61 (dt,  $J=7.6$  Hz,  $J=1.8$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J=18.6$  Hz, 2H), 8.44 - 8.47 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 13.2, 21.7, 31.1, 81.1, 118.3, 121.1, 123.4, 127.7, 129.7, 131.4, 136.8, 145.0, 149.1, 155.6.



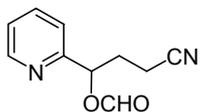
#### **4-Cloro-4-(piridin-2-il)butan-nitrile 20:** (EP/EtOAc=3/1)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 2.61 (m, 4H), 5.08 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.74 (dt,  $J=15.6$  Hz,  $J=3.6$  Hz, 1H), 8.58 (dddd,  $J=9.6$  Hz,  $J=3.6$  Hz,  $J=2.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 14.9, 33.3, 61.0, 119.1, 122.1, 123.4, 137.1, 149.3, 157.7. **GC-MS** ( $m/z$ ): 51 (39%), 65 (12%), 78 (23%,  $\text{M}^+$ -Pyr), 92 (14%), 118 (28%), 127 (100%,  $\text{M}^+$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -CN), 145 (50%,  $\text{M}^+$ -Cl), 181 (7%,  $\text{M}^+$ ).



**4-Idrossi-4-(piridin-2-il)butan-nitrile 22:** (EtOAc=100%)

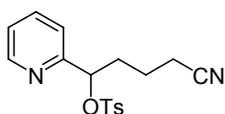
$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.98 - 2.27 (m, 2H), 2.57 - 2.67 (m, 2H), 4.98 (dd,  $J=8.8$  Hz,  $J=4.0$  Hz, 1H), 7.62 (dt,  $J=7.2$  Hz,  $J=0.8$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.18 (dt,  $J=7.6$  Hz,  $J=1.4$  Hz, 1H), 8.60 (app.d,  $J=4.8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (50.4 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 13.7, 34.2, 71.4, 120.5, 123.5, 125.4, 142.7, 146.3, 161.9.



**3-Ciano-1-(piridin-2-il)propil formiato:** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2=100\%$ )

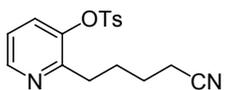
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 2.45 (m, 4H), 6.02 (app.t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.73 (dt,  $J=7.6$  Hz,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.61 (ddd, 1H,  $J=4.8$ ,  $J=1.6$ ,  $J=0.8$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 13.3, 30.0, 73.9, 119.2, 121.4, 123.5, 137.1, 149.7, 156.5, 159.8. **GC-MS** ( $m/z$ ): 52 (43%), 78 (40%, Pyr), 108 (100%), 118 (22%), 137 (48%), 145 (50%,  $\text{M}^+-\text{OCHO}$ ), 161 (1%), 191 (0.2%,  $\text{M}^++\text{H}^+$ ).

5.2.3 Prodotti di trasposizione a partire dal substrato 17b (Tabella 2 Parte Generale)



**4-Ciano-1-(piridin-2-il)butil-4-metilbenzensolfonato 23:**

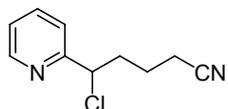
(EP/EtOAc=3/1)  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.59 - 1.78 (m, 2H), 1.99 - 2.18 (m, 2H), 2.26 - 2.35 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 5.48 (dd,  $J=7.4$  Hz,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.11 - 7.29 (m, 5H), 7.59 (dt,  $J=8.2$  Hz,  $J=1.4$  Hz, 1H), 7.65 - 7.71 (m, 2H), 8.42 - 8.46 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 16.7, 21.0, 21.6, 34.4, 82.7, 118.9, 120.8, 123.1, 127.8, 129.6, 136.7, 137.4, 144.8, 149.0, 157.0. **GC-MS** ( $m/z$ ): 55 (34%), 78 (13%), 91 (20%), 106 (100%), 108 (40%), 118 (12%), 160 (13%), 175 (2%), 199 (2%).



**2-(4-Cianobutil)piridin-3-il-4-metilbenzenesolfonato 24:**

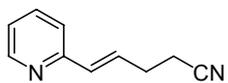
(EP/EtOAc=3/1)  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm

1.53 - 1.70 (m, 3H), 1.74 - 1.90 (m, 1H), 2.28 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 2.42 (2, 3H), 2.85 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.25 - 7.36 (m, 4H), 7.80 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.92 - 8.02 (m, 2H). **GC-MS** ( $m/z$ ): 51 (22%), 65 (72%), 77 (24%), 91 (91%), 118 (14%), 139 (22%), 183 (100%), 196 (73%), 197 (16%), 210 (55%), 211 (10%), 247 (44%), 249 (11%), 250 (17%), 274 (8%), 275 (1%).



**5-Cloro-5-(piridin-2-il)pentan-nitrile 25:** (EP/EtOAc=3/1)

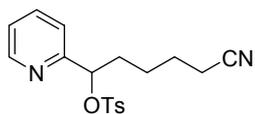
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 2.41 (m, 6H), 4.98 (t,  $J=7.0$  Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.48 (ap.d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.74 (dt,  $J=7.6$  Hz,  $J=1.8$  Hz, 1H), 8.58 (ddd,  $J=4.8$  Hz,  $J=1.8$  Hz,  $J=0.8$  Hz, 1H). **GC-MS** ( $m/z$ ): 51(27%), 65 (12%), 78 (14%, Pyr), 92 (11%), 118 (30%), 127 (100%,  $\text{M}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$ ), 159 (33%,  $\text{M}^+-\text{Cl}$ ), 195 (0.03%,  $\text{M}^+$ ).



**(E)-5-(Piridin-2-il)pent-4-enitrile 26:** (EP/EtOAc=3/1)

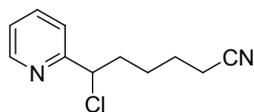
$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 2.53 - 2.66 (m, 2H), 2.33 - 2.38 (m, 2H), 6.64 - 6.78 (m, 2H), 7.09 - 7.35 (m, 2H), 7.72 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.52 - 8.65 (m, 1H). **GC-MS** ( $m/z$ ): 51 (37%), 63 (9%), 79 (21%), 91 (15%), 104 (12%), 118 (100%), 130 (7%), 157 (35%), 158 (47%,  $\text{M}^+$ ).

5.2.4 Prodotti di trasposizione a partire dal substrato 17c (Tabella 3 Parte Generale)



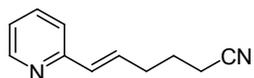
**5-Ciano-1-(piridin-2-il)pentil 4-metilbensensolfonato 27:**

(EP/EtOAc=3/1)  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.32 - 1.67 (m, 4H), 1.77 - 2.05 (m, 2H), 2.52 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 5.47 (t,  $J=5.8$  Hz, 1H), 7.12 - 7.31 (m, 4H), 7.61 (dt,  $J=7.6$  Hz,  $J=1.4$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 8.45 (app.d,  $J=4.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 17.0, 21.6, 24.0, 24.8, 34.8, 83.3, 119.5, 120.8, 123.0, 127.8, 129.6, 136.7, 144.7, 148.9, 157.5.



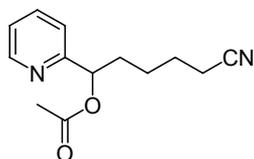
**6-Cloro-6-(piridin-2-il)esan-nitrile 28:** (EP/EtOAc=3/1)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.71 (m, 5H), 2.20 (m, 2H), 2.35 (m, 3H), 4.95 (t, 1H, *J*= 7.2), 7.22 (m, 1H), 7.46 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.72 (t, *J*= 6.4 Hz, 1H), 8.57 (d, *J*= 4.8 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 17.1, 24.9, 25.9, 37.4, 63.1, 119.3, 121.7, 123.1, 137.0, 149.1, 159.5. **GC-MS** (*m/z*): 65 (21%), 78 (22%), 92 (14%), 106 (19%), 118 (25%), 127 (100%), 173 (45%, M<sup>+</sup>- Cl), 209 (0.38%, M<sup>+</sup>).



**(E)-6-(Piridin-2-il)-5-esenenitrile 29:** (EP/EtOAc=3/1)

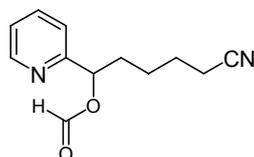
**GC-MS** (*m/z*): 51 (31%), 65 (14%), 78 (15%), 91 (11%), 104 (5%), 117 (100%), 118 (52%), 132 (66%), 143 (35%), 144 (61%), 171 (19%), 172 (25%, M<sup>+</sup>).



**5-Ciano-1-(piridin-2-il)pentil acetato 30:**

(EP/EtOAc=3/1)

**GC-MS** (*m/z*): 53 (9%), 108 (15%), 109 (100%), 122 (12%), 136 (12%), 150 (18%, py-CH-OCOCH<sub>3</sub>), 151 (30%), 164 (1%, M<sup>+</sup>-((CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CN), 178 (1%, M<sup>+</sup>-((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN), 192 (4%, M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CN).



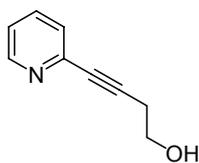
**5-Ciano-1-(piridin-2-il)pentil formiato 34:**

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=100%)

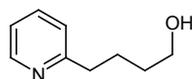
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.29 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 6.02 (app.t, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.73 (dt, *J*=7.6 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.61 (ddd, 1H, *J*=4.8, *J*=1.6, *J*=0.8). **GC-MS** (*m/z*): 52 (19%), 65 (7%), 78 (26%), 93 (7%), 106 (21%), 108 (100%), 109 (19%), 117 (23%), 118 (17%), 132 (28%), 137 (53%), 173 (32%, M<sup>+</sup>-OCHO), 178 (5%), 219 (0.03%, M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>).

### 5.3 Ammine con catena laterale in posizione 2 della piridina

#### 5.3.1 Sintesi di 2-(1-benzilpirrolidin-2-il)piridina **40a**

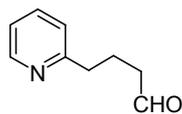


**4-(2-Piridinil)-3-butin-1-olo:** Ad una soluzione di 2-bromopiridina (6.04 ml, 63.3 mmol) in diossano (100 ml), agitata a temperatura ambiente sotto flusso d'azoto, vengono aggiunti CuI (0.603 g, 3.16 mmol), TEA (13.23 ml, 95 mmol),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (1.3 g, 1.85 mmol) e 3-butin-1-olo (5.75 ml, 76 mmol) goccia a goccia. Dopo aggiunta dell'alcol la soluzione gialla diventa prima rossa, poi ritorna al giallo con un precipitato bianco. La miscela di reazione viene agitata tutta la notte, il solvente viene evaporato, il grezzo di reazione sciolto in EtOAc e lavato con acqua. La fase acquosa viene poi estratta più volte con EtOAc (4x40ml), e gli estratti organici riuniti vengono lavati con brine ed anidrificati su sodio solfato. La filtrazione e l'evaporazione del solvente produce un grezzo che viene purificato via cromatografia flash su silice (EtOAc/CE=70/30) fornendo 7.97 g (85%) di prodotto puro come olio giallo. I dati spettrali sono in completo accordo con i corrispondenti dati di letteratura.<sup>[38]</sup>  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 2.72 (t,  $J=6.30$  Hz, 2H), 3.36 (br. s., 1H), 3.87 (t,  $J=6.30$  Hz, 2H), 7.18 - 7.22 (m, 1H), 7.38 (d,  $J=7.78$  Hz, 1H), 7.63 (td,  $J=7.72$ , 1.88 Hz, 1H), 8.51 (dd,  $J=4.80$ ,  $J=1.5$  Hz, 1H). **LC-MS:**  $t_R=0.46$  min.,  $m/z$ : 148 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

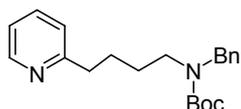


**4-(Piridin-2-il)butan-1-olo:** Ad una soluzione di 4-(2-piridinil)-3-butin-1-olo (7.97 g, 54.2 mmol) in etanolo (108 ml), viene aggiunto palladio su carbone (2.6 g, 2.44 mmol), e la miscela di reazione viene lasciata in agitazione per 18 ore sotto atmosfera di azoto. Si effettua una filtrazione sotto vuoto su celite per eliminare il catalizzatore, e l'evaporazione del solvente fornisce 7.62 g (93%) di alcol ridotto come olio giallo.  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 1.52 - 1.73 (m, 2H), 1.76 - 1.89 (m, 2H), 2.01 - 2.57 (br.s., 1H), 2.84 (t,  $J=7.40$  Hz, 2H), 3.69 (t,  $J=6.40$  Hz, 2H), 7.04 - 7.21 (m, 2H), 7.60 (td,  $J=7.58$ , 1.52 Hz, 1H), 8.50 (d,  $J=4.80$  Hz, 1H).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 25.80, 32.06, 37.43, 62.26, 76.69, 77.32, 121.05, 122.91, 136.48,

148.95, 161.92. **LC-MS**:  $t_R=0.46$  min.,  $m/z$ : 152 (MH<sup>+</sup>).

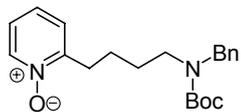


**4-(Piridin-2-il)butanale**: Ad una soluzione di ossalil cloruro (546 mg, 4.30 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), viene aggiunto DMSO (672 mg, 8.60 mmol) ad una temperatura di -78°C. Alla miscela viene aggiunta una soluzione di 4-(piridin-2-il)butan-1-olo (500 mg, 3.31 mmol) sciolto in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) e l'agitazione si lascia proseguire per 1h prima di aggiungere, sempre a -78°C, la TEA (1.7 ml). Dopo circa 30 min., la reazione viene spenta con acqua ed estratta con EtOAc. Gli estratti organici riuniti vengono anidrificati su sodio solfato ed il solvente evaporato per dare 460 mg (95%) di prodotto come olio giallo, usato nella reazione seguente senza ulteriore purificazione. I dati spettrali sono in pieno accordo con i dati di letteratura.<sup>[100]</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  ppm 2.00 - 2.17 (m, 2H), 2.50 (td,  $J=7.30$ , 1.51 Hz, 2H), 2.84 (t,  $J=7.50$  Hz, 2H), 7.01 - 7.21 (m, 2H), 7.50 - 7.69 (m, 1H), 8.53 (d,  $J=5.04$  Hz, 1H), 9.77 (d,  $J=1.51$  Hz, 1H). **LC-MS**:  $t_R=0.48$  min.,  $m/z$ : 150 (MH<sup>+</sup>).



**ter-Butil benzil(4-(piridin-2-il)butil)carbammato 37a**: Ad una soluzione di benzilammina (2.63 ml, 24.13 mmol) in MeOH (160 ml) agitata sotto flusso d'azoto a temp. ambiente, viene aggiunta goccia a goccia, una soluzione di 4-(piridin-2-il)butanale (3.60g, 24.13 mmol) in 20 ml di MeOH. Segue l'aggiunta di acido acetico (4.14 ml, 72.4 mmol), e l'agitazione viene continuata per 4h circa. Infine, anche sodio cianoboroidruro (1.52 g, 24.13 mmol) viene aggiunto alla soluzione e l'agitazione viene protratta per ulteriori 4h. Il metanolo viene poi evaporato sotto pressione ridotta e il grezzo di reazione che a questo punto contiene la N-benzil-4-(piridin-2-il)butan-1-ammina, viene disciolto in una miscela di THF (75 ml) e una soluzione satura di NaHCO<sub>3</sub>. Boc<sub>2</sub>O (17.98 g, 82 mmol) viene quindi aggiunto e la miscela di reazione viene vigorosamente agitata tutta la notte. Seguono le estrazioni in EtOAc (3x40ml) e gli estratti organici riuniti vengono lavati con brine e anidrificati su sodio solfato per dare, dopo evaporazione del solvente 6.66 g di prodotto grezzo. Quest'ultimo viene poi purificato per cromatografia flash su silice (CE/EA=2/1) per dare 2.05 g (25% per due steps) di prodotto puro **37a** come olio giallo. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  ppm 1.48 (br. s., 9H), 1.54 - 1.64 (m, 4H), 1.70

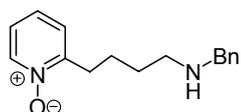
(d,  $J=7.91$  Hz, 2H), 2.79 (t,  $J=7.59$  Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.10 - 7.18 (m, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 3H), 7.32 - 7.39 (m, 2H), 7.58 - 7.65 (m, 1H), 8.49 - 8.54 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 26.96, 27.72, 28.15, 37.80, 44.80, 46.95, 84.60, 120.86, 122.63, 126.93, 128.32, 128.45, 136.14, 136.37, 148.95, 154.29, 161.67. LC-MS:  $t_R=1.00$  min.,  $m/z$ : 341 (MH+).



**2-(4-(Benzil(*ter*-butossicarbonil)amino)butil)piridina 1-**

**ossido 38a:** Alla soluzione di *ter*-butil benzil(4-(piridin-2-il)butil)carbammato **37a** (1.85 g, 5.42 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25

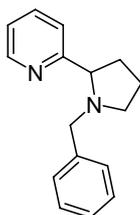
mL), viene aggiunto mCPBA (1.47 g, 5.46 mmol) e la miscela di reazione viene agitata a temperatura ambiente sotto flusso d'azoto per 2 ore. Una soluzione satura di  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  viene aggiunta e il solvente evaporato e sostituito con EtOAc. La miscela viene più volte lavata con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (4x30mL),  $\text{NaHCO}_3$  (2x30mL) e brine. La fase organica viene anidrificata su sodio solfato e il solvente evaporato per dare 1.92g (99%) di prodotto **38a** olio giallo che verrà usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 1.40 - 1.51 (m, 9H), 1.57 - 1.81 (m, 4H), 2.92 (br. s., 2H), 3.19 (br. s., 1H), 3.29 (br. s., 1H), 4.44 (d,  $J=16.4$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H), 7.21 (br. s., 2H), 7.23 - 7.28 (m, 3H), 7.29 - 7.35 (m, 2H), 8.27 (d,  $J=6.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 23.1, 27.6, 27.9, 29.9, 45.9, 49.9, 79.3, 123.1, 125.3, 126.7, 128.1, 128.2, 137.5, 138.2, 139.2, 151.8, 154.4. LC-MS:  $t_R=0.81$  min.,  $m/z$ : 357 (MH+). Anal.  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$  calcol. C, 70.76; H, 7.92; N, 7.86; O, 13.47, trovata C, 70.79; H, 8.01; N, 7.84; O, 13.45.



**2-(4-(Benzilamino)butil)piridina 1-ossido 39a:** Ad una soluzione di 2-(4-(benzil(*ter*-butossicarbonil)amino)butil)piridina 1-ossido **38a** (500 mg, 1.40 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (14

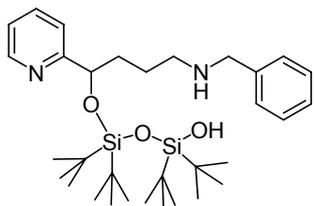
mL) in agitazione sotto flusso d'azoto a temperatura ambiente, viene aggiunto TFA (1.081 mL, 13.03 mmol) e la miscela di reazione viene lasciata in agitazione per 4 ore circa. Il solvente e l'eccesso di TFA vengono eliminati sotto evaporazione, il grezzo disciolto in EtOAc e lavato con una soluzione satura di  $\text{NaHCO}_3$

ulteriormente basificata con NaOH in gocce. La fase organica viene anidrificata su sodio solfato e l'evaporazione del solvente produce 355mg (99%) di prodotto **39a** come olio giallo, usato senza ulteriore purificazione. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.61 - 1.68 (m, 2H), 1.76 - 1.84 (m, 2H), 1.92 (br.s., 1H), 2.72 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.93 - 2.97 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 7.13 - 7.17 (m, 1H), 7.19 - 7.30 (m, 3H), 7.31 - 7.38 (m, 4H), 8.26 (d, *J*=6.4 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 23.7, 28.9, 30.2, 48.4, 53.5, 123.4, 125.4, 125.9, 127.2, 128.3, 128.4, 138.6, 139.5, 152.0. **LC-MS**: *t<sub>R</sub>*=0.46 min., *m/z*: 257 (MH+).



**2-(1-Benzilpirrolidin-2-il)piridina 40a**.<sup>[101]</sup> Ad una soluzione di 2-(4-(benzilamino)butil)piridina 1-ossido **39a** (300 mg, 1.170 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (10 mL) viene aggiunto di-*ter*-butilsilil-bis-trifluorometansolfonato (*t*Bu<sub>2</sub>SiOTf<sub>2</sub>) (0.758 mL, 2.341 mmol) e la miscela viene agitata sotto flusso di azoto per 30 min. a temperatura ambiente. Viene aggiunta anche la TEA (0.652 mL, 4.68 mmol), (la soluzione gialla diventa arancio-rossa) e la reazione viene lasciata in agitazione per altre 2h. Una soluzione satura di NH<sub>4</sub>Cl viene aggiunta per fermare la reazione che viene poi estratta con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x10ml). Le fasi organiche riunite vengono anidificate su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e il solvente evaporato per dare 1.32 g di grezzo che viene purificato con cromatografia flash su gel di silice (CE/EA=5/1) fornendo così 144 mg (52%) di prodotto puro **40a** come olio giallo. La stessa reazione viene ripetuta sotto irradiazione delle microonde (50 °C, 250 W, 20 min) in una vial chiusa per dare **40a** con il 78% resa dopo purificazione. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ ppm 1.68 - 1.99 (m, 3H), 2.25 - 2.38 (m, 2H), 3.10 - 3.17 (m, 1H), 3.24 (d, *J*=10.40 Hz, 1H), 3.66 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.18 (m, 1H), 7.19 - 7.35 (m, 5H), 7.62 - 7.72 (m, 2H), 8.52 - 8.57 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 22.8, 33.8, 53.6, 58.5, 70.6, 121.1, 121.9, 126.7, 128.1, 128.7, 136.8, 139.4, 148.9, 164.1. **LC-MS**: *t<sub>R</sub>*=0.89 min., *m/z*: 239 (MH+).

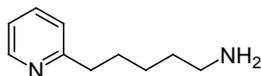
### Prodotto 41a:



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 0.91 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 1.03 (s, 9H), 1.11 (s, 9H), 1.38 - 1.50 (m, 2H), 1.85 - 1.95 (m, 1H), 2.01 - 2.11 (m, 1H), 2.62 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.02 (br. s, 1H), 5.22 (dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=4.4$  Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.25 - 7.33 (m, 5H), 7.51 (ap.d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.70 (dt,  $J=8.0$  Hz,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.44 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 20.6, 20.8, 21.1, 21.2, 24.4, 28.1, 28.3, 36.3, 48.8, 53.5, 75.8, 121.2, 122.5, 127.2, 128.3, 128.4, 136.9, 138.5, 147.9, 163.3. **LC-MS**:  $t_R=1.26$  min.,  $m/z$ : 573 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

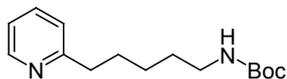
### 5.3.2 Sintesi di 2-(1-benzilpiperidin-2-il)piridina 40b

Per la sintesi di questo prodotto siamo partiti dal 5-(piridin-2-il)pentan-nitrile **16b** già descritto in precedenza.



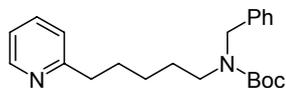
**5-(Piridin-2-il)pentan-1-ammina 35b:** Ad una sospensione di litio alluminio idruro (231mg, 6.09 mmol)

in THF anidro (8ml) raffreddata a  $0^\circ\text{C}$ , viene aggiunta una soluzione di 5-(piridin-2-il)pentan-nitrile **16b** (650 mg, 4.06 mmol) in THF (4 ml), e la miscela viene agitata per 2h in bagno di ghiaccio, poi lasciata raffreddare a temp. ambiente e filtrata su celite. Il solvente viene evaporato per dare 619 mg (93%) di **35b** come olio rosso usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.21 - 1.95 (m, 6H), 2.40 (br.s, 2H), 2.61 - 2.79 (m, 4H), 7.02 - 7.26 (m, 2H), 7.54 (dt,  $J=7.8$  Hz,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 26.6, 29.3, 29.7, 38.3, 42.1, 120.8, 122.6, 136.1, 137.4, 149.0.



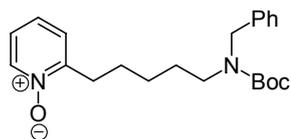
**ter-Butil 5-(piridin-2-il)pentilcarbammato 36b:** Ad una soluzione di 5-(piridin-2-il)pentan-1-ammina **35b** (1.21g, 7.38 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml), raffreddata in

bagno di ghiaccio, viene aggiunta Boc<sub>2</sub>O (1.93g, 8.85 mmol), TEA (1.54 ml, 11.07 mmol) e DMAP (quantità catalitica). La miscela viene lasciata sotto agitazione tutta la notte, in seguito la reazione viene fermata con una soluzione satura di NaHCO<sub>3</sub> ed estratta più volte con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Gli estratti organici riuniti vengono anidrificati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e il solvente evaporato per dare un grezzo di reazione che, dopo purificazione per via cromatografica (DCM/EtOAc=2/1) fornisce 1.40 g (74%) di **36b** puro come olio giallo. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.40 (s, 9H), 1.24 – 1.56 (m, 4H), 1.63 – 1.68 (m, 2H), 2.74 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.02 – 3.12 (m, 2H), 3.52 (br.s, 1H), 7.02 – 7.11 (m, 2H), 7.54 (dt, *J*=7.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.46 – 8.49 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 26.4, 28.4, 29.4, 29.8, 38.1, 40.4, 78.8, 120.8, 122.6, 136.1, 149.0, 155.8, 161.9.



**ter-Butil benzil(5-(piridin-2-il)pentil)carbammato**

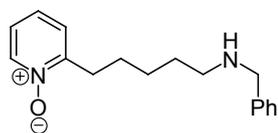
**37b:** Ad una sospensione di NaH (70mg, 1.43 mmol, 50% in olio minerale) in DMF (6 ml) raffreddata in bagno di ghiaccio, viene aggiunta una soluzione di *ter*-butil 5-(piridin-2-il)pentilcarbammato **36b** (315 mg, 1.19 mmol) in DMF (6 ml). La miscela di reazione viene agitata per 2h a 0°C e per altre 2h a temp. ambiente prima dell'aggiunta ulteriore di benzil bromuro (118μl, 0.99 mmol) e TBAI (quantità catalitica). La reazione viene fermata dopo una notte di agitazione aggiungendo una soluzione satura di NH<sub>4</sub>Cl, e il prodotto viene estratto con EtOAc (3x20ml). Gli estratti organici riuniti vengono anidrificati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e il solvente evaporato. Il grezzo di reazione viene poi purificato per cromatografia flash (EP/EA=2/1) fornendo 255 mg di prodotto **37b** (60%) come olio giallo. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.24 – 1.53 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.62 – 1.78 (m, 2H), 2.74 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.05 – 3.25 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.04 – 7.33 (m, 7H), 7.55 (dt, *J*=7.6 Hz, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=4.2 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 26.6, 27.9, 28.4, 29.5, 38.2, 46.4, 50.4, 79.4, 120.8, 122.6, 126.9, 127.1, 128.3, 136.1, 138.6, 149.1, 154.3, 161.9. **GC-MS** (*m/z*): 57 (100%, *t*Bu), 91 (31%, py-CH<sub>2</sub>), 106 (86%, py-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 148 (13%, py-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 163 (36%, py-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 253 (14%, py-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NBn), 354 (3%, M<sup>+</sup>).



### 2-(5-(Benzil(*ter*-butossicarbonil)amino)pentil)piridina

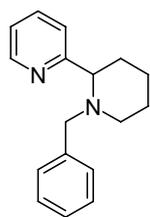
**1-ossido 38b:** La procedura per l'ossidazione della piridina è analoga a quella riportata per **38a**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (98%), viene usato senza

purificazione ulteriore. **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.47 (s, 9H), 1.35 – 1.83 (m, 6H), 2.92 (t, *J*=7.60 Hz, 2H), 3.12 – 3.32 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.12 – 7.38 (m, 8H), 8.25 (d, *J*=5.8 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 25.5, 26.4, 28.2, 29.4, 30.2, 46.1, 50.1, 79.1, 122.9, 124.9, 125.1, 126.5, 127.5, 127.9, 130.2, 138.0, 139.0, 151.7. **GC-MS** (*m/z*): 57 (100%, *t*Bu), 91 (53%, py-CH<sub>2</sub>), 106 (25%, py-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 148 (11%, py-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 163 (9%, py-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 253 (33%, py-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NBn), 354 (3%), 370 (1%, M<sup>+</sup>).



**2-(5-(Benzilamino)pentil)piridina 1-ossido 39b:** La procedura di deprotezione è analoga a quella descritta per il composto **39a**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (63%) viene usato senza purificazione ulteriore. **<sup>1</sup>H NMR**

(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.29 - 1.84 (m, 6H), 2.41 - 2.72 (m, 3H), 2.87 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 6.98 - 7.43 (m, 8H), 8.20 (d, *J*=6.2 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 26.0, 27.0, 29.6, 30.4, 49.0, 53.8, 123.3, 125.3, 125.7, 126.9, 128.1, 128.3, 139.6, 139.8, 152.4. **GC-MS** (*m/z*): 91 (100%, Bzl), 119 (30%), 120 (6%), 158 (56%), 193 (3%), 253 (2%).



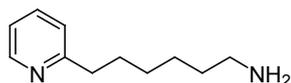
**2-(1-Benzilpiperidin-2-il)piridina 40b<sup>[102]</sup>:** La procedura di ciclizzazione è analoga a quella riportata per il substrato **40a**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica (EP/EA=3/1→EA=100%) fornendo il prodotto **40b** (38%, 60% impiegando le mw) come olio giallo. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,

25°C): δ ppm 1.55 - 1.64 (m, 4H), 1.76 - 1.90 (m, 3H), 2.92 - 3.02 (m, 2H), 3.33 - 3.40 (m, 1H), 3.66 (ap.d., *J*=12.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.22 (m, 2H), 7.25 - 7.27 (m, 4H), 7.59 - 7.69 (m, 2H), 8.51 - 8.54 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ

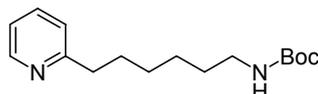
ppm 24.7, 25.8, 35.4, 53.0, 60.0, 70.5, 121.6, 121.9, 126.6, 128.0, 128.7, 136.8, 140.5, 148.9, 165.0. **GC-MS** (*m/z*): 91 (100%, Ph-CH<sub>2</sub>), 106 (89%, py-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 147 (22%, py-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 161 (79%, M-Bzl.), 174 (11%, M-Py), 252(1%, M+).

### 5.3.3 Sintesi di 2-(6-(benzilamino)esil)piridina 1-ossido **39c**

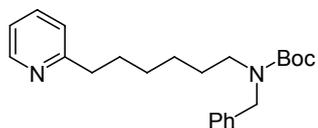
Per la sintesi di questo prodotto siamo partiti dal 6-(piridin-2-il)esan-nitrile **16c** già descritto in precedenza.



**6-(Piridin-2-il)esan-1-ammina 35c:** La procedura è analoga a quella descritta per l'omologo inferiore **35b**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (90%) viene usato senza ulteriore purificazione. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.16 – 1.50 (m, 6H), 1.60 – 1.80 (m, 2H), 2.08 (br.s, 2H), 2.55 – 2.84 (m, 4H), 7.02 – 7.18 (m, 1H), 7.22 – 7.32 (m, 2H), 7.55 (app.t, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.49 (app.s., 1H).

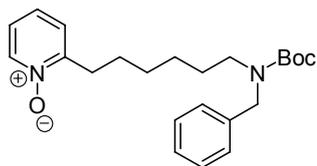


**ter-Butil-6-(piridin-2-il)esilcarbamato 36c:** La procedura è analoga a quella descritta per l'omologo inferiore **36b**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (33%) viene usato senza purificazione ulteriore. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.19 – 1.41 (m, 18H), 1.56 – 1.74 (m, 2H), 2.62 – 2.73 (m, 2H), 2.94 – 3.02 (m, 2H), 4.65 (br.s, 1H), 6.94 – 7.06 (m, 2H), 7.43 – 7.53 (m, 1H), 8.31 – 8.44 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 26.5, 28.3, 28.8, 29.6, 29.8, 38.1, 40.4, 78.7, 120.7, 122.5, 136.0, 148.9, 155.8, 162.0. **GC-MS** (*m/z*): 57 (49%, *t*Bu), 93 (100%), 106 (47%), 120 (14%), 148 (13%, py-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 205 (10%, M+- *t*BuO), 278 (0.27%, M+).



**ter-Butil benzil(6-(piridin-2-il)esil)carbamato 37c:** La procedura è analoga a quella descritta per l'omologo inferiore **37b**. Il grezzo di reazione viene purificato per cromatografia flash (EP/EA=2/1) fornendo il prodotto **17c** (46%) come olio giallo. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,

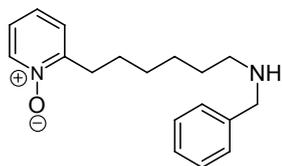
25°C):  $\delta$  ppm 1.91 – 1.58 (m, 18H), 1.60 – 1.76 (m, 2H), 2.74 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 3.05 – 3.32 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.02 – 7.12 (m, 2H), 7.17 – 7.31 (m, 5H), 7.55 (dt,  $J=1.8$  Hz,  $J=7.8$ , 1H), 8.48 (app.d,  $J=5.2$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 26.7, 27.9, 28.5, 29.1, 29.8, 38.3, 46.6, 50.0, 79.3, 120.6, 122.4, 126.8, 128.1, 128.4, 136.0, 136.2, 149.8, 154.3, 158.6. **GC-MS** ( $m/z$ ): 65 (20%), 91 (100%, Bn), 106 (83%,  $\text{pyCH}_2\text{CH}_2$ ), 120 (29%,  $\text{py}-(\text{CH}_2)_3$ ), 160 (32%), 162 (10%,  $\text{py}-(\text{CH}_2)_6$ ), 177 (48%,  $\text{py}-(\text{CH}_2)_6\text{NH}$ ), 268 (1%,  $\text{M}^+-\text{Boc}$ ).



**2-(6-(Benzil(*ter*-butossicarbonil)amino)esil)piridina**

**1-ossido 38c:** La procedura è analoga a quella descritta per l'omologo inferiore **38a**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (98%) viene usato senza

purificazione ulteriore.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 1.20 – 1.58 (m, 18H), 1.61 – 1.76 (m, 2H), 2.88 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 3.02 – 3.28 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 7.10 – 7.39 (m, 8H), 8.24 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 26.0, 26.7, 28.5, 29.1, 30.5, 46.6, 48.7, 50.2, 79.7, 121.4, 123.1, 125.1, 125.3, 126.8, 128.2, 137.5, 139.4, 150.5, 155.3. **GC-MS** ( $m/z$ ): 81 (100%), 91 (63%, Bn), 303 (36%), 384 (M+H).

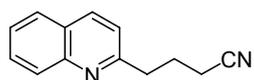


**2-(6-(Benzilamino)esil)piridina 1-ossido 39c:**

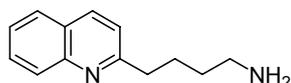
La procedura di deprotezione è analoga a quella descritta per **39a**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (56%) viene usato senza purificazione ulteriore.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 1.26 - 1.46 (m, 6H), 1.60 - 1.80 (m,

2H), 2.95 - 3.18 (m, 4H), 4.13 (s, 2H), 7.30 - 7.40 (m, 5H), 7.55 - 7.63 (m, 1H), 7.92 (app.t,  $J=6.6$  Hz, 1H), 8.24 - 8.44 (m, 1H), 8.57 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 25.2, 26.2, 27.9, 30.3, 47.2, 47.4, 51.8, 124.8, 127.6, 128.4, 128.5, 129.1, 129.5, 137.8, 140.2, 154.0. **GC-MS** ( $m/z$ ): 69 (43%), 91 (100%, Bn), 101 (9%), 118 (10%), 130 (11%), 146 (11%), 156 (20%), 190 (36%), 213 (16%), 227 (14%), 284 (18%, M+).

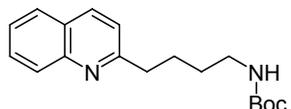
### 5.3.4 Sintesi di 2-(1-benzilpiperidin-2-il)chinolina **49**



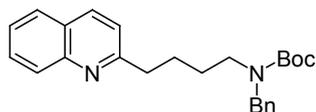
**4-(Chinolin-2-il)butan-nitrile 43:** L'alchil ioduro 4-iodiobutan-nitrile **15a** è stato già descritto nel paragrafo 5.2.1; il coupling è stato effettuato come riportato per **16b**. Il grezzo di reazione è stato purificato per via cromatografica (EP/EtOAc=3/1→1/1) fornendo il prodotto **43** puro (77%) come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 2.11 - 2.23 (m, 2H), 2.42 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.06 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.61 - 7.78 (m, 2H), 7.97 - 8.05 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 16.5, 24.5, 36.8, 119.4, 121.1, 125.8, 126.5, 127.3, 128.5, 129.3, 136.3, 147.5, 159.6. **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.69$  min.  $m/z$ : 197 (MH+).



**4-(Chinolin-2-il)butan-1-ammina 44:** Si veda procedura descritta per il prodotto **35b**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (93%) viene usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.50 - 1.65 (m, 2H), 1.81 - 1.96 (m, 2H), 2.75 (t,  $J=7.03$  Hz, 2H), 2.93 - 3.05 (m, 2H), 7.31 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.44 - 7.56 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.78 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H). **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.59$  min.  $m/z$ : 201 (MH+).

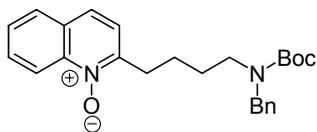


**ter-Butil 4-(chinolin-2-il)butilcarbammato 45:** Si veda procedura descritta per il composto **36b**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica (CE/EtOAc=3/1) per dare il prodotto puro (78%) come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.45 (s, 9H), 1.52 - 1.67 (m, 2H), 1.88 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H), 3.00 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H), 3.18 (d,  $J=6.3$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.43 - 7.55 (m, 1H), 7.69 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J=8.1$  Hz, 1.3 Hz, 1H), 8.07 (t,  $J=8.0$  Hz, 2H). **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.86$  min.  $m/z$ : 301 (MH+).



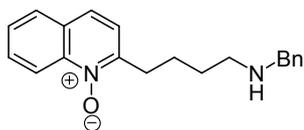
**ter-Butil benzil(4-(chinolin-2-il)butil)carbammato 46:** Si veda procedura descritta per il composto **37b**. Il grezzo di reazione viene purificato per via

cromatografica (CE/EtOAc=3/1) fornendo il prodotto **46** puro (39%) come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.45 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 1.79 (m, 2H) 2.97 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 7.16 - 7.33 (m, 6H), 7.50 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H). **LC-MS**  $t_{\text{R}}=1.15$  min.  $m/z$ : 391 (MH $^+$ ).



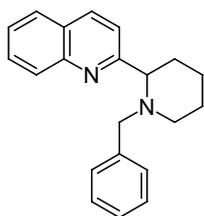
**2-(4-(Benzil (*ter*-butossicarbonil) amino) butil)**

**chinolina 1-ossido 47:** Si veda procedura riportata per il composto **38a**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (93%) viene usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.46 (s, 9H), 1.79 (br. s., 4H), 3.13 (br. s., 2H), 3.30 (br. s., 2H), 4.44 (br. s., 2H), 7.17 - 7.33 (m, 6H), 7.56 - 7.64 (m, 1H), 7.66 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.72 - 7.79 (m, 1H), 7.84 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.78 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H). **LC-MS**  $t_{\text{R}}=1.05$  min.  $m/z$ : 407 (MH $^+$ ).



**2-(4-(Benzilamino)butil)chinolina 1-ossido 48:** Si

veda procedura descritta per **39a**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (67%) viene usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.58 - 1.69 (m, 2H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 1.93 (br.s, 1H), 2.69 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.12 (t,  $J=8.0$ , 2H), 3.76 (s, 2H), 7.18 - 7.25 (m, 1H) 7.26 - 7.37 (m, 5H), 7.50 - 7.58 (m, 1H), 7.62 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.72 (dt,  $J=7.9$  Hz,  $J=1.2$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.74 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  DEPT135 (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 23.9, 30.1, 31.5, 49.1, 54.1, 119.7, 122.0, 125.2, 126.9, 127.8, 127.9, 128.1, 128.4, 130.3. **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.69$  min.  $m/z$ : 307 (MH $^+$ ).

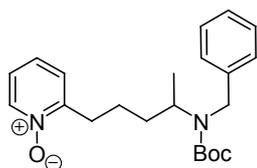


**2-(1-Benzilpiperidin-2-il)chinolina 49:** Si veda procedura

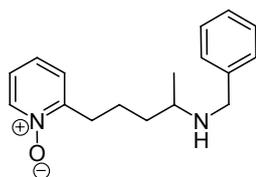
descritta per il composto **40a**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica (CE/EtOAc=5/1) fornendo il prodotto puro **49** (51%, 75% usando le mw) come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.80 - 2.09 (m, 3H), 2.28 - 2.48 (m, 2H), 3.10 - 3.20 (m, 1H), 3.29 (d,  $J=13.3$  Hz, 1H), 3.77 - 3.93 (m, 2H), 7.17 - 7.35 (m, 5H), 7.46 - 7.59 (m, 1H), 7.64 - 7.74 (m, 1H), 7.81 (d,  $J=8.0$

Hz, 1H), 7.86 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 23.0, 33.7, 53.6, 58.5, 71.5, 119.2, 126.0, 126.9, 127.5, 127.5, 128.1, 128.9, 128.9, 129.3, 132.9, 136.9, 147.5, 165.0. LC-MS  $t_{\text{R}}=1.05$  min.  $m/z$ : 289 (MH<sup>+</sup>); Anal.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2$  calcol. C, 83.30; H, 6.99; N, 9.71, trovata C, 83.32; H, 7.02; N, 9.74.

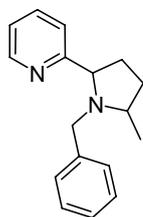
### 5.3.5 Sintesi di 2-(1-benzil-5-metilpirrolidin-2-il)piridina **52a**



**2-(4-(Benzil(*ter*-butossicarbonil)amino)pentil)piridina 1-ossido **50a**:** Si veda procedura descritta per il composto **38a**. Il prodotto voluto è stato ottenuto come miscela di conformeri (97%) come olio giallo e viene usato senza purificazione ulteriore.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.12 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.34 - 1.75 (m, 13H), 2.87 (m, 2H), 4.33 (br.s., 3H), 7.08 - 7.33 (m, 8H), 8.26 (d,  $J=6.3$  Hz, 1H). LC-MS  $t_{\text{R}}=0.84$  min.,  $m/z$ : 371 (MH<sup>+</sup>).



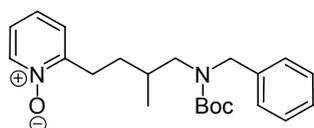
**2-(4-(Benzilamino)pentil)piridina 1-ossido **51a**:** Si veda procedura impiegata per il composto **39a**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (88%) viene usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.15 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 1.41 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.68 (m, 1H), 1.70 (br.s., 1H), 1.75 - 1.90 (m, 2H), 2.79 (dq,  $J=12.4$  Hz,  $J=6.2$  Hz, 1H), 2.87 - 3.02 (m, 2H), 3.76 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 3.86 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 7.06 - 7.45 (m, 8H), 8.28 (d,  $J=6.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 20.1, 22.5, 30.6, 36.5, 51.2, 52.2, 123.4, 125.5, 125.5, 126.9, 128.2, 128.4, 139.7, 140.3, 152.4. LC-MS  $t_{\text{R}}=0.61$  min.,  $m/z$ : 271 (MH<sup>+</sup>).



**2-(1-Benzil-5-metilpirrolidin-2-il)piridina **52a**:** Si veda procedura impiegata per il composto **40a**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografia (CE/EA=4/1) fornendo il prodotto **52a** puro (50%, olio giallo) come miscela di diastereoisomeri (*sin/anti*, 1:3). Per l'isomero *anti* (componente maggiore):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.00 (d, *J*=8.0 Hz, 3H), 1.44 - 1.59 (m, 1H), 1.69 - 1.83 (m, 1H), 2.08 - 2.23 (m, 1H), 2.32-2.53 (m, 1H), 3.40 - 3.51 (m, 1H), 3.51 - 3.59 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.71 (m, 1H), 3.98 - 4.12 (m, 1H), 7.09 - 7.14 (m, 1H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.27 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=8.0, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.60 - 7.68 (m, 1H), 8.52 (d, *J*=4.0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 20.9, 27.9, 31.8, 54.5, 56.2, 66.6, 121.6, 126.5, 127.8, 128.6, 128.5, 129.4, 136.7, 148.9, 164.3. LC-MS *t<sub>R</sub>*=1.00 min., *m/z*: 253 (MH<sup>+</sup>). Anal. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> calcol. C, 80.91; H, 7.99; N, 11.10, trovata C, 80.89; H, 7.97; N, 11.08.

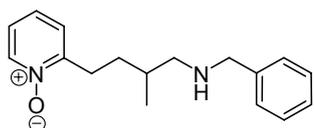
### 5.3.6 Sintesi di 2-(1-benzil-4-metilpirrolidin-2-il)piridina **52b**



#### 2-(4-(Benzil-(*ter*-butossicarbonil)-amino)-3-

metilbutil) piridina 1-ossido **50b**: Si veda procedura descritta per il composto **38a**. Il prodotto voluto è stato

ottenuto come miscela di conformeri (96%) come olio giallo e viene usato senza purificazione ulteriore. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 0.98 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.45 (br. s., 10H), 1.79 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 4.46 (d, *J*=15.7 Hz, 2H), 7.15 - 7.26 (m, 8H), 8.35 (d, *J*=6.3 Hz, 1H). LC-MS *t<sub>R</sub>*=0.85min., *m/z*: 371 (MH<sup>+</sup>).

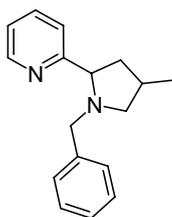


#### 2-(4-(Benzilamino)-3-metilbutil)piridina 1-ossido

**51b**: Si veda procedura impiegata per il composto **39a**.

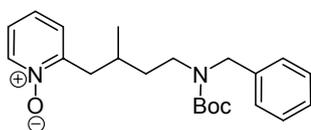
Il prodotto ottenuto come olio giallo (91%) viene usato senza ulteriore purificazione. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.71 - 1.92 (m, 2H), 2.24 (br. s., 1H), 2.56 (dd, *J*=11.5 Hz, *J*=6.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J*=11.8, *J*=6.3 Hz, 1H), 2.79 - 2.93 (m, 1H), 2.93 - 3.09 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 7.10 - 7.39 (m, 8H), 8.25 (d, *J*=6.3 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 18.0, 27.8, 30.9, 32.9, 53.9, 55.1, 123.3,

125.3, 125.7, 127.0, 128.2, 128.4, 139.6, 139.9, 152.7. **LC-MS**  $t_R=0.63\text{min}$ .  $m/z$ : 271 (MH<sup>+</sup>).



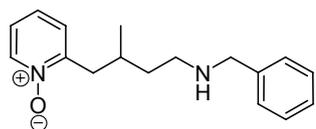
**2-(1-Benzil-4-metilpirrolidin-2-il)piridina 52b:** Si veda procedura impiegata per il composto **40a**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografia (CE/EA=4/1) fornendo il prodotto **52b** puro (42%, olio giallo) come miscela di diastereoisomeri (*sin/anti*, 3:1). Per l'isomero *sin* (componente maggiore): **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  ppm 1.10 (d,  $J=8.0$  Hz, 3H), 1.35 - 1.50 (m, 1H), 2.22 - 2.39 (m, 1H), 2.45 - 2.58 (m, 2H), 2.79 (dd,  $J=9.4$  Hz,  $J=3.8$  Hz, 1H), 3.17 - 3.30 (m, 1H), 3.72 - 3.80 (m, 1H), 3.83 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 7.09 - 7.18 (m, 1H), 7.18 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 4H), 7.62 - 7.77 (m, 2H), 8.46 - 8.59 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** DEPT 135 (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  ppm 21.7, 31.0, 43.4, 58.5, 60.7, 71.8, 120.8, 121.9, 126.7, 128.1, 128.4, 136.9, 148.8. **LC-MS**  $t_R=0.98\text{min}$ .  $m/z$ : 253 (MH<sup>+</sup>). Anal. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> calcol. C, 80.91; H, 7.99; N, 11.10, trovata C, 80.89; H, 7.97; N, 11.08.

### 5.3.7 Sintesi di 2-(1-benzil-3-metilpirrolidin-2-il)piridina **52c**



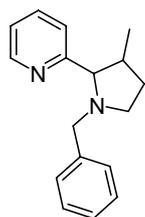
**2-(4-(Benzil(*ter*-butossicarbonil)amino)-2-metilbutil)-piridina 1-ossido 50c:** Si veda procedura descritta per il composto **38a**. Il prodotto voluto è stato ottenuto come miscela di conformeri (78%) come olio giallo e viene usato senza purificazione. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  ppm 0.92 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.40 - 1.51 (m, 10H), 1.61 (br. s., 1H), 2.10 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.95 (br. s., 1H), 3.21 (br. s., 2H), 4.42 (br. s., 2H), 7.11 - 7.34 (m, 8H), 8.27 (d,  $J=6.3$  Hz, 1H). **LC-MS**  $t_R=0.85\text{min}$ .  $m/z$ : 371 (MH<sup>+</sup>).

**2-(4-(Benzilamino)-2-metilbutil)piridina 1-ossido 51c:** Si veda procedura



impiegata per il composto **39a**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (97%) viene usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$

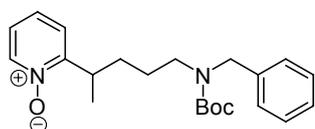
ppm 0.94 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H), 1.47 - 1.66 (m, 2H), 2.05 (br.s, 1H), 2.13 - 2.25 (m, 1H), 2.61 (dd,  $J=13.8$  Hz,  $J=8.2$  Hz, 1H), 2.68 - 2.76 (m, 1H), 2.76 - 2.88 (m, 1H), 3.03 (dd,  $J=13.8$  Hz,  $J=5.4$  Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 7.10 - 7.18 (m, 1H), 7.18 - 7.23 (m, 2H), 7.30 - 7.40 (m, 5H), 8.24 (d,  $J=6.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR APT}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 19.9, 28.1, 36.5, 37.8, 46.7, 53.7, 123.5, 125.3, 126.7, 127.0, 128.2, 128.3, 139.7. **LC-MS**  $t_R=0.61$  min.  $m/z$ : 271 (MH $^+$ ).



**2-(1-Benzil-3-metilpirrolidin-2-il)piridina 52c:** Si veda procedura impiegata per il composto **40a**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografia (CE/EA=5/1) fornendo il prodotto **52c** puro (25%, olio giallo) come miscela di diastereoisomeri (3:1). Per il componente maggiore (sconosciuto):  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,

$25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.09 (d, 3H), 1.39 - 1.52 (m, 1H), 2.08 - 2.21 (m, 2H), 2.32 - 2.42 (m, 1H), 3.08 - 3.15 (m, 1H), 3.15 - 3.23 (m, 2H), 3.72-3.81 (d,  $J=13.1$  Hz, 1H), 7.14 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.23 (m, 1H), 7.25 - 7.31 (m, 4H), 7.60 - 7.65 (m, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 1H), 8.57 (d,  $J=4.1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR gHSQC}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 18.3, 27.9, 31.31, 52.3, 58.7, 78.8, 121.6, 122.4, 127.0, 127.4, 128.5, 136.6, 147.8, 149.1, 164.5. **LC-MS**  $t_R=0.97$  min.  $m/z$ : 253 (MH $^+$ ). Anal.  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2$  calcol. C, 80.91; H, 7.99; N, 11.10, trovata C, 80.92; H, 8.02; N, 11.15.

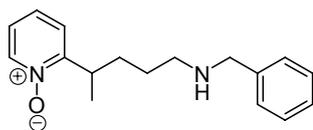
### 5.3.8 Sintesi di 2-(5-(benzilamino)pentan-2-il)piridina 1-ossido **51d**



**2-(5-(Benzil (*ter*-butossicarbonil) amino) pentan-2-il) piridina 1-ossido 50d:** Si veda procedura descritta per il composto **38a**. Il prodotto voluto è stato ottenuto

come miscela di conformeri (78%) come olio giallo e viene usato senza purificazione.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.28 (d,  $J=4.0$  Hz, 3H),

1.43 – 1.59 (m, 13H), 3.05 – 3.30 (m, 2H), 3.70 – 3.85 (m, 1H), 4.40 (br.s, 2H), 7.15 – 7.45 (m, 8H), 8.39 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H). **LC-MS**  $t_R=0.85$ min.  $m/z$ : 371 (MH<sup>+</sup>).

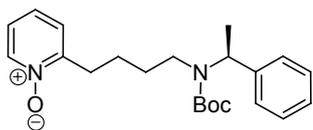


**2-(5-(Benzilamino)pentan-2-il)piridina 1-ossido**

**51d**: Si veda procedura impiegata per il composto **39a**.

Il prodotto ottenuto come olio giallo (65%) viene usato senza ulteriore purificazione. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.28 (d,  $J=4.0$  Hz, 3H), 1.50 - 1.65 (m, 3H), 1.69 – 1.80 (m, 1H), 2.49 (br.s, 1H), 2.70 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 3.70 – 3.80 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 7.10 - 7.18 (m, 1H), 7.20 - 7.40 (m, 7H), 8.25 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR DEPT135 (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 18.9, 27.8, 30.9, 32.9, 54.0, 55.1, 123.3, 125.3, 125.7, 127.0, 128.2, 128.4, 139.6, 139.9, 152.7. **LC-MS**  $t_R=0.61$ min.  $m/z$ : 271 (MH<sup>+</sup>).

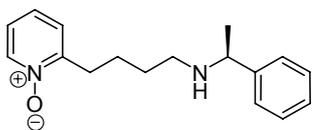
5.3.9 Sintesi di 2-(1-((R)-1-feniletil)prolidin-2-il)piridina 52e



**(S)-2-(4-(ter-Butossicarbonil (1-feniletil)-amino)-butil)piridina 1-ossido 50e**

: Si veda procedura descritta per il composto **38a**. Il prodotto voluto è stato

ottenuto come miscela di conformeri (96%) come olio giallo e viene usato senza purificazione ulteriore. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.48 (s, 9H), 1.55 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.76 (br. s, 4H), 2.79 - 2.89 (m, 2H), 3.00 (br. s., 2H), 5.40 (br. s, 1H), 7.02 - 7.42 (m, 8H), 8.27 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H). **LC-MS**  $t_R=0.84$ min.  $m/z$ : 371 (MH<sup>+</sup>).

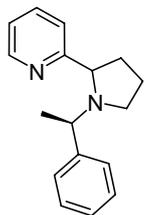


**(S)-2-(4-(1-Feniletilamino)butil)piridina 1-ossido**

**51e**: Si veda procedura impiegata per il composto **39a**.

Il prodotto ottenuto come olio giallo (98%) viene usato senza ulteriore purificazione. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.34 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H), 1.49 - 1.59 (m, 2H), 1.63 - 1.75 (m, 2H), 2.30 (br.s, 1H), 2.40 - 2.50 (m, 1H), 2.51 - 2.60 (m, 1H), 2.81 - 2.89 (m, 2H), 3.75 (q,  $J=6.6$  Hz, 1H), 7.05 - 7.32 (m, 8H), 8.19 (d,  $J=6.3$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR

DEPT135 (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 23.7, 24.0, 29.5, 30.3, 47.2, 58.5, 123.5, 125.5, 125.7, 126.7, 127.1, 128.5, 139.7. **LC-MS**  $t_R=0.61$ min.  $m/z$ : 271 (MH<sup>+</sup>).



**2-(1-((R)-1-Fenilettil)pirrolidin-2-il)piridina 52e:** Si veda procedura impiegata per il composto **40a**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografia (CE/EA=5/1) fornendo il prodotto **52e** puro (42%, olio giallo) come miscela di diastereoisomeri (CH benzilico (R), altro centro stereogenico sconosciuto).

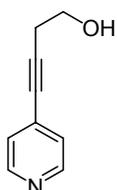
Diastereoisomero 1 (primo eluito (15.2%, olio giallo): **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.20 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.63-1.86 (m, 3H), 2.17 - 2.30 (m, 1H), 2.31 - 2.44 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.66 (q,  $J=6.8$  Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J=9.2$  Hz,  $J=5.4$  Hz, 1H), 7.10 - 7.18 (m, 1H), 7.21 - 7.37 (m, 5H), 7.66 - 7.75 (m, 2H), 8.54 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 14.0, 23.3, 27.8, 29.6, 51.5, 67.1, 121.5, 121.7, 127.1, 127.9, 127.9, 136.6, 137.1, 148.9, 164.0. **LC-MS**  $t_R=0.97$ min.  $m/z$ : 253 (MH<sup>+</sup>). Anal. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> calcol. C, 80.91; H, 7.99; N, 11.10, trovata C, 80.89; H, 7.97; N, 11.08.

Diastereoisomero 2 (secondo eluito, 22.8%, olio giallo):

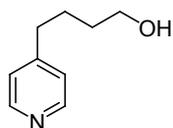
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.37 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.63-1.81 (m, 2H), 1.82 - 1.98 (m, 1H), 2.22 - 2.29 (m, 1H), 2.62 - 2.71 (m, 1H), 3.10 (br.t,  $J=6.9$  Hz, 1H), 3.78 (q,  $J=6.7$  Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J=8.5$  Hz, 5.5 Hz, 1H), 7.00 - 7.14 (m, 1H), 7.17 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 2H), 7.36 - 7.41 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.49 - 7.58 (m, 2H), 8.43 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 16.0, 27.9, 38.6, 49.5, 60.0, 67.5, 121.4, 121.8, 127.7, 127.8, 129.2, 131.4, 136.5, 148.8, 164.3. **LC-MS**  $t_R=0.93$ min.  $m/z$ : 253 (MH<sup>+</sup>). Anal. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> calcol. C, 80.91; H, 7.99; N, 11.10, trovata C, 80.92; H, 7.98; N, 11.12.

## 5.4 Ammine con catena laterale in posizione 4 della piridina

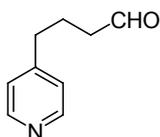
### 5.4.1 Sintesi di 4-(1-benzilpirrolidin-2-il)piridina 58



**4-(Piridin-4-il)but-3-in-1-olo:** La procedura impiegata per questa sintesi è analoga a quella usata per il prodotto 4-(2-piridinil)-3-butin-1-olo (par. 5.3.1) ma partendo dalla 4-bromopiridina. Il grezzo di reazione è stato purificato per via cromatografica (EA/EP=2/1→EA 100%→EA/MeOH=10/1) fornendo il prodotto puro (77%) come olio giallo. I dati spettrali sono in completo accordo con i dati di letteratura.<sup>[103]</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.91 (br.s, 1H), 2.71 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.78 - 3.95 (m, 2H), 7.24 (dd, *J*=4.4 Hz, *J*=1.4 Hz, 2H), 8.51 (dd, *J*=4.4 Hz, *J*=1.4 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 24.0, 60.8, 79.8, 92.2, 125.7, 128.3, 149.4. **GC-MS** (*m/z*): 31 (63%), 63 (41%), 90 (57%), 117 (100%, py-C≡C-CH<sub>3</sub>), 147 (53%, M+).

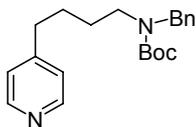


**4-(Piridin-4-il)butan-1-olo 53:** Si veda procedura impiegata per la sintesi di 4-(piridin-2-il)butan-1-olo. Il prodotto ottenuto come olio giallo (90%) viene usato senza ulteriore purificazione. I dati spettrali sono in completo accordo con i dati di letteratura.<sup>[103]</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.46 - 1.79 (m, 4H). 1.93 (br.s, 1H), 2.64 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.66 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.10 (dd, *J*=4.4 Hz, *J*=1.4 Hz, 2H), 8.44 (dd, *J*=4.4 Hz, *J*=1.4 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 26.6, 32.2, 35.0, 62.4, 123.8, 149.3, 151.2. **GC-MS** (*m/z*): 31 (29%), 65 (24%), 93 (22%, py-CH<sub>3</sub>), 105 (100%, py-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 151 (10%, M+).



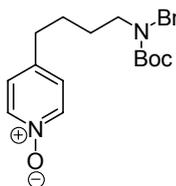
**4-(Piridin-4-il)butanale 54:** Si veda procedura impiegata per la sintesi di 4-(piridin-2-il)butanale (par. 5.3.1). Il prodotto ottenuto come olio rosso (99%) viene usato senza ulteriore purificazione. I dati spettrali corrispondono ai dati di letteratura.<sup>[100]</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.95 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.47 (dt, *J*=8.0 Hz, *J*=1.0 Hz, 2H), 2.64 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.09 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 8.48 (dd, *J*=4.4 Hz, *J*=1.4 Hz, 2H), 9.76 (t,

$J=1.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 22.5, 34.3, 42.9, 149.5, 150.0, 150.2, 201.0. GC-MS ( $m/z$ ): 51 (24%), 65 (32%), 78 (18%, py), 92 (24%, py- $\text{CH}_2$ ), 106 (100%, py- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 149 (14%,  $\text{M}^+$ ).



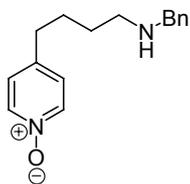
**ter-Butil benzil(4-(piridin-4-il)butil)carbammato 55:** Si veda procedura impiegata per la sintesi del composto **17a**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica (EP/EA=3/1 $\rightarrow$ 1/1) fornendo il prodotto puro (27% per due

passaggi) come olio giallo.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.44 (s, 9H), 1.40 - 1.50 (2H), 1.61 - 1.73 (m, 2H), 2.58 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.05 - 3.25 (m, 2H), 4.40 (br.s, 2H), 7.06 (d,  $J=5.8$  Hz, 2H), 7.18 - 7.38 (m, 5H), 8.46 (d,  $J=5.2$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 27.5, 28.5, 28.5, 34.8, 46.1, 50.3, 79.7, 123.8, 127.1, 127.5, 128.4, 138.4, 146.6, 149.5, 151.1. GC-MS ( $m/z$ ): 41 (36%), 57 (100%, *t*Bu), 91 (67%, Bn), 106 (50%, py- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 120 (28%, py- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 240 (6%,  $\text{M}^+\text{-Boc}$ ), 340 (1%,  $\text{M}^+$ ).



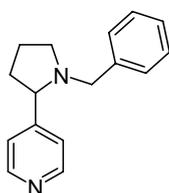
**4-(4-(Benzil(ter-butossicarbonil)amino)butil)piridina 1-ossido 56:** Si veda procedura usata per il composto **38a**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (80%) viene usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$

ppm 1.45 (s, 9H), 1.40 - 1.58 (m, 4H), 2.50 - 2.62 (m, 2H), 3.10 - 3.32 (m, 2H), 4.40 (br.s, 2H), 7.04 (d,  $J=6.2$  Hz, 2H), 7.18 - 7.38 (m, 5H), 8.13 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 27.4, 27.9, 28.5, 34.0, 46.1, 50.5, 79.8, 125.8, 127.1, 127.1, 128.3, 132.0, 138.7, 141.4, 154.2. GC-MS ( $m/z$ ): 57 (100%, *t*Bu), 91 (76%, Bn), 106 (54%, py- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 120 (27%, py- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 240 (7%,  $\text{M}^+\text{-Boc}$ ), 284 (8%,  $\text{M}^+\text{-tBu-Boc}$ ), 340 (1%).



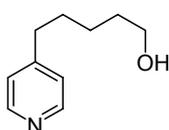
**4-(4-(Benzilamino)butil)piridina 1-ossido 57:** Si veda procedura usata per il composto **39a**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (99%) viene usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.50 - 1.57 (m, 2H), 1.63 - 1.70 (m, 3H), 2.60 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 2.65 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H),

3.77 (s, 2H), 7.06 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 7.22 - 7.38 (m, 5H), 8.11 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 27.9, 29.5, 34.2, 48.8, 54.0, 125.9, 127.0, 128.1, 128.4, 138.8, 140.3, 142.1. GC-MS ( $m/z$ ): 91 (100%, Bn), 106 (8%, py-  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 120 (22%, py-  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 240 (1%).



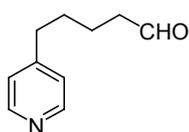
**4-(1-Benzilpirrolidin-2-il)piridina 58:** Si veda procedura impiegata per il composto **40a**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica (EP/EA=3/1  $\rightarrow$  EP/EA=1/1) fornendo il prodotto puro **58** (45%, 62% via mw) come olio giallo.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 1.38 - 1.43 (m, 1H), 1.55 - 1.90 (m, 2H), 2.18 - 2.34 (m, 2H), 3.10 - 3.18 (m, 2H), 3.42 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 3.80 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H), 7.21 - 7.31 (m, 5H), 7.39 (d,  $J=5.2$  Hz, 2H), 8.55 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  ppm 23.7, 35.0, 53.4, 58.2, 68.2, 122.7, 127.1, 128.2, 128.6, 134.9, 149.8, 155.0. ESI-MS: 239.17 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Anal.  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2$  calcol. C, 80.63; H, 7.61; N, 11.75, trovata C, 80.61; H, 7.58; N, 11.78.

#### 5.4.2 Sintesi di 4-(1-benzilpiperidin-2-il)piridina 65

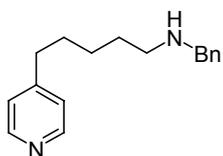


**5-(Piridin-4-il)pentan-1-olo 59:** Ad una soluzione di 4-penten-1-olo (1.0g, 11.61 mmol) in THF (10 ml) raffreddata in bagno di ghiaccio viene aggiunta lentamente una soluzione di 9-BBN (0.5 M in THF, 34.83 mmol). La miscela viene riscaldata a temperatura ambiente e lasciata in agitazione per il fine settimana per dare una soluzione di *B*-alchil-9-BBN derivato. Questa soluzione viene trasferita in un tubo Schlenk contenente 4-bromopiridina cloridrato (2.71g, 13.93 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1.26g, 1.16 mmol), e potassio carbonato (32 ml, 3M in  $\text{H}_2\text{O}$ , 92.90 mmol) in DMF (80 ml). La miscela viene agitata a 70°C per 24h, diluita con EtOAc e acqua. La fase acquosa viene estratta con EtOAc (3x50 ml), gli estratti organici riuniti vengono lavati con brine, anidrificati ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) ed il solvente evaporato per dare 4.30g di prodotto grezzo.

Questo grezzo viene purificato per via cromatografica (EtOAc 100%) per dare 870 mg di alcol puro (45%) come olio giallo. I dati spettrali sono in completo accordo con i dati di letteratura.<sup>[18]</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.40 - 1.75 (m, 7H), 2.65 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 3.66 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 7.09 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 8.48 (d, *J*=5.8 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 25.2, 29.8, 32.3, 34.9, 61.8, 123.8, 149.0, 151.8.

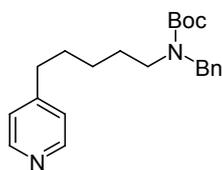


**5-(Piridin-4-il) pentanale 60**<sup>[22]</sup>: Si veda procedura impiegata per la sintesi di 4-(piridin-2-il)butanale (par.5.3.1). Il prodotto ottenuto come olio giallo (96%) viene usato senza ulteriore purificazione. **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.55 - 1.75 (m, 4H), 2.38 - 2.45 (m, 2H), 2.46 - 2.62 (m, 2H), 7.02 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 8.38 (dd, *J*=4.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 2H), 9.67 (t, *J*=1.6 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 21.4, 29.5, 34.8, 43.4, 123.5, 149.3, 150.4, 201.4. **GC-MS** (*m/z*): 106 (100%, py-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 92 (31%, py-CH<sub>2</sub>), 120 (7%, py-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

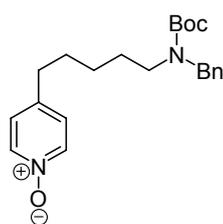


**N-Benzil-5-(piridin-4-il)pentan-1-ammina 61**: Ad una soluzione di 5-(piridin-4-il) pentanale **60** (680 mg, 4.17 mmol) in MeOH anidro (40 ml), viene aggiunta benzilammina (0.54 mL, 5.00 mmol), seguita da acido acetico (0.71 mL, 12.51 mmol) e sodio ciano boro idruro (soluzione 1M in THF, 4.17 mmol). La miscela di reazione viene agitata a temperatura ambiente tutta la notte, il solvente viene poi evaporato, il grezzo disciolto in EtOAc e lavato con una soluzione satura di NaHCO<sub>3</sub>. La fase organica viene poi anidrificata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrata e il solvente evaporato per dare 864 mg (82%) di prodotto **61** come olio giallo, che viene usato senza ulteriore purificazione. **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.20 - 1.62 (m, 6H), 2.40 - 2.78 (m, 5H), 3.74 (s, 2H), 7.03 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 7.18 - 7.40 (m, 5H), 8.40 (d, *J*=5.6 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 26.8,

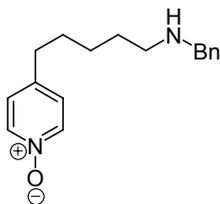
29.8, 30.1, 35.2, 49.1, 53.9, 123.8, 126.8, 127.9, 128.2, 140.1, 149.3, 151.6. Anal. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> calcol. C, 80.27; H, 8.72; N, 11.01, trovata C, 80.24; H, 8.69; N, 10.98.



**ter-Butil benzil(5-(piridin-4-il)pentil)carbamato 62:** Si veda procedura impiegata per la sintesi di **36b**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica (EP/EA=2/1) fornendo il composto **62** (25%) come olio giallo. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.22 - 1.38 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.42 - 1.65 (m, 2H), 1.80 - 1.98 (m, 2H), 2.57 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.09 - 3.18 (m, 2H), 4.41 (br.s., 2H), 7.07 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 7.19 - 7.38 (m, 5H), 8.47 (d, *J*=5.8 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 26.4, 27.8, 28.5, 29.9, 35.1, 46.4, 50.4, 79.5, 123.7, 126.9, 127.9, 128.2, 138.3, 149.3, 149.8, 151.2. **GC-MS** (*m/z*): 175 (10%, M<sup>+</sup>-Ph-Boc); 174 (100%); 91 (95%, Ph-CH<sub>2</sub>). Anal. C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> calcol. C, 74.54; H, 8.53; N, 7.90; O, 9.03, trovata C, 74.51; H, 8.49; N, 7.94; O, 9.00.

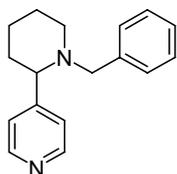


**4- (5- (Benzil (ter-butossicarbonil) amino) pentil) piridina 1-ossido 63:** Si veda procedura impiegata per la sintesi del composto **38a**. Il prodotto viene ottenuto come olio giallo (99%) e viene usato senza ulteriore purificazione. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.38 - 1.64 (m, 15H), 2.58 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.05 - 3.13 (m, 2H), 4.20 (br.s., 2H), 7.08 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 7.20 - 7.38 (m, 5H), 8.17 (d, *J*=6.6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 21.1, 26.3, 28.5, 29.8, 34.4, 46.3, 50.4, 79.9, 125.8, 126.8, 128.3, 134.4, 135.9, 138.5, 153.7, 161.2. **GC-MS** (*m/z*): 57 (100%, *t*Bu), 91 (95%, Ph-CH<sub>2</sub>), 106 (30%), 253 (33%, M<sup>+</sup>-Boc-O); 354 (2%, M<sup>+</sup>-O). Anal. C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> calcol. C, 71.32; H, 8.16; N, 7.56; O, 12.96, trovata C, 71.29; H, 8.14; N, 7.53; O, 13.00.



**4-(5-(Benzilamino)pentil)piridina 1-ossido 64:** Si veda procedura usata per il composto **39a**. Il prodotto **64** ottenuto come olio giallo (69%) viene usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.12 - 1.65 (m, 7H), 2.58 (ap.q,  $J=7.0$  Hz, 4H), 3.76 (s, 2H),

7.03 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 7.17 - 7.34 (m, 5H), 8.07 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 26.7, 29.8, 30.0, 34.3, 49.1, 54.0, 125.7, 126.7, 127.8, 128.1, 138.5, 140.1, 141.8. **GC-MS** ( $m/z$ ): 32 (100%), 91 (78%, Ph- $\text{CH}_2$ ), 106 (25%), 120 (12%), 254 (2%,  $\text{M}^+-\text{O}$ ). Anal.  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$  calcol. C, 75.52; H, 8.20; N, 10.36; O, 5.92, trovata C, 75.49; H, 8.18; N, 10.38; O, 5.89.



**4-(1-Benzilpiperidin-2-il)piridina 65:** Si veda procedura impiegata per l'ottenimento del composto **40a**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica (EP/EA=3/1 $\rightarrow$ EP/EA=1/1) fornendo il prodotto puro **65** (35%,

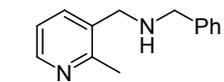
48% impiegando le mw) come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.25 - 1.64 (m, 4H), 1.73 - 1.82 (m, 2H), 1.95 (dt,  $J=11.6$  Hz,  $J=3.6$  Hz, 1H), 2.87 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H), 2.94 - 3.10 (m, 1H), 3.14 (dd,  $J=11.2$  Hz,  $J=2.8$  Hz, 1H), 3.68 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H), 7.25 - 7.32 (m, 5H), 7.41 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H), 8.55 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 24.8, 25.7, 36.6, 52.9, 59.9, 68.1, 122.7, 126.8, 128.10, 128.5, 138.8, 149.8, 155.0. **GC-MS** ( $m/z$ ): 252 (9%,  $\text{M}^+$ ); 175 (17%,  $\text{M}^+-\text{Ph}$ ); 174 (100%); 161 (15%,  $\text{M}^+-\text{Bn}$ ); 91 (72%, Bn); 65 (15%). Anal.  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2$  calcol. C, 80.91; H, 7.99; N, 11.10, trovata C, 80.89; H, 7.97; N, 11.14.

## 5.5 2-Picoline con catena laterale in posizione 3

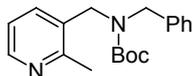
### 5.5.1 Sintesi di 3-((benzilamino)metil)-2-metilpiridina 1-ossido **71**

 **(2-Metilpiridin-3-il)metanolo**<sup>[104]</sup> **66**: Una soluzione di etil 2-metilnicotinato (3.0 g, 18.16 mmol) in THF anidro (20 ml) viene aggiunta lentamente ad una sospensione di LiAlH<sub>4</sub> (1.38 g, 36.32 mmol) in THF (40 ml) raffreddata in bagno di ghiaccio, e la miscela di reazione viene agitata a temperatura ambiente fino a scomparsa dell'estere di partenza. La reazione viene spenta aggiungendo MeOH (4.41 ml, 108.96 mmol) e il grezzo di reazione viene filtrato attraverso uno strato di celite. Il solvente viene evaporato per dare il prodotto **66** (2.23 g, 100%) come olio giallo che viene usato senza ulteriore purificazione. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 2.45 (s, 3H), 4.73 (s, 2H), 7.15 (dd, *J*=7.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J*=4.8 Hz, 1.6 Hz, 1H).

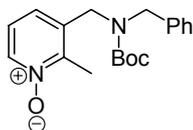
 **2-Metilnicotinaldeide**<sup>[104]</sup> **67**: Ad una soluzione del composto **66** (2.24 g, 18.19 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (200 ml) viene aggiunto MnO<sub>2</sub> (16.0 g, 181.9 mmol) e la miscela di reazione viene agitata a riflusso per 6 ore. Il tutto viene filtrato su carta per dare, dopo evaporazione del solvente, l'aldeide **67** (2.20 g, 100%) come olio giallo che viene usata senza ulteriore purificazione. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 2.82 (s, 3H), 7.19 - 7.35 (m, 1H), 8.03 (dd, *J*=7.7 Hz, 1.83 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J*=5.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 10.26 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 22.1, 121.2, 128.8, 137.6, 152.6, 159.6, 190.7.

 **N-Benzil(2-metilpiridin-3-il)metanamina**<sup>[105]</sup> **68**: Una soluzione di aldeide **67** (1.12 g, 9.24 mmol) in MeOH anidro (10 ml) viene aggiunta lentamente ad una soluzione di benzilammina (1.51 ml, 3.86 mmol) in MeOH anidro (70 ml). Segue l'aggiunta di acido acetico glaciale (1.58 ml, 27.72 mmol) e di NaBH<sub>3</sub>CN (soluzione 1M in THF, 9.24 mmol). La miscela di reazione viene agitata sotto flusso di azoto per 12 ore, il solvente viene poi evaporato e sostituito da EtOAc. Si effettuano alcuni lavaggi con una soluzione

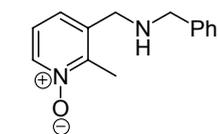
satura di NaHCO<sub>3</sub> e la fase organica viene inoltre lavata con brine e anidrificata su sodio solfato per dare l'ammina grezza **68** (1.60 g, 80%) come olio giallo, usato poi senza purificazione ulteriore. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 2.53 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 7.02 (dd, *J*=7.5 Hz, *J*=4.5 Hz, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.54 (dd, *J*=7.5 Hz, *J*=2.0, 1H), 8.35 (dd, *J*=4.5 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H).



**ter-Butil benzil((2-metilpiridin-3-il)metil)carbammato 69:** Ad una soluzione dell'ammina **68** (1.60 g, 7.50 mmol) in MeOH (30 ml), viene aggiunta Boc<sub>2</sub>O (4.91 g, 22.5 mmol) e una soluzione di NaOH 1M (75 ml). La miscela viene agitata per 12 ore a temperatura ambiente, il solvente viene evaporato e la fase acquosa viene estratta più volte con EtOAc. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica (EtOAc/MeOH=10/1) fornendo il prodotto **69** (1.64 g, 70%) come olio giallo. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.48 (br. s., 9H) 2.43 (s, 3H) 4.38 (br. s., 4H) 7.01 - 7.24 (m, 2H) 7.24 - 7.45 (m, 5H) 8.39 (d, *J*=5.13 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 22.1, 28.4, 46.5, 49.5, 60.3, 80.4, 121.1, 127.2, 128.3, 128.4, 137.3, 147.4, 147.6, 155.1, 155.6. **GC-MS** (*m/z*): 57 (100%, *t*Bu), 93 (31%, py-CH<sub>2</sub>), 106 (42%, py-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 121 (23%, py-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 212 (4%, M<sup>+</sup>-Boc), 256 (16%, M<sup>+</sup>-*t*Bu).



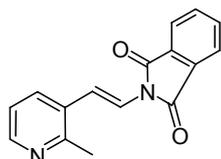
**3-((Benzil(ter-butossicarbonil)amino)metil)-2-metilpiridina 1-ossido 70:** Si veda procedura descritta per il composto **17a**. Il prodotto **70** ottenuto come olio giallo (100%), viene usato senza ulteriore purificazione. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm ppm 1.48 (br. s., 9H), 2.42 (s, 3H), 4.38 (br. s., 4H), 6.94 - 7.41 (m, 7H), 8.21 (d, *J*=6.23 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 24.9, 28.3, 46.5, 49.7, 71.6, 80.8, 122.1, 127.2, 127.4, 128.4, 128.5, 136.8, 137.8, 152.2, 155.3. **GC-MS** (*m/z*): 57 (100%, *t*Bu), 107 (83%, CH<sub>3</sub>-py-CH<sub>2</sub>), 123 (96%), 256 (46%, M<sup>+</sup>-Boc-O), 272 (45%, M<sup>+</sup>-*t*Bu).



**3-((Benzilamino)metil)-2-metilpiridina 1-ossido 71:** Si veda procedura descritta per il composto **39a**. Il prodotto **71**

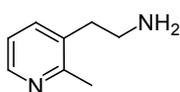
ottenuto come olio giallo (98%) viene usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 2.41 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.98 (br.s., 1H), 7.04 (app.t,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.26 – 7.38 (m, 6H), 8.09 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 13.4, 49.9, 53.4, 121.2, 126.1, 127.3, 128.1, 128.5, 137.2, 137.9, 150.6.

#### 5.5.2 Sintesi di 1-benzil-4-metil-2,3-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina **80**



#### **(E)-2-(2-(2-Metilpiridin-3-il)vinil)isoindolina-1,3-dione**

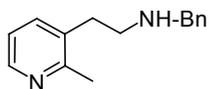
**74:** Ad una soluzione di 3-bromo-2-metilpiridina (1.672 mL, 14.53 mmol) in acetonitrile (3 ml), vengono aggiunti N-vinilftalimmide (2.52 g, 14.53 mmol), palladio acetato (0.098 g, 0.436 mmol), tri-*orto*-tolilfosfina (0.442 g, 1.453 mmol) e N,N-diisopropilettilammina (3.33 mL, 19.08 mmol). La miscela di reazione viene agitata a riflusso per 48 ore in seguito alle quali viene filtrata su celite; il solvente viene evaporato per dare 7.05 g di prodotto grezzo che viene tritato con EtOAc fornendo 5.82 g di prodotto come solido giallo. Quest'ultimo contiene 0.75% mol di  $i\text{Pr}_2\text{EtN}$  (rapporto calcolato via NMR), ovvero circa 2.35 g del composto **74** (62%) come isomero *trans*.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 2.65 (s, 3H), 7.16 (dd,  $J=7.8$  Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J=15.2$  Hz, 1H), 7.74 - 7.88 (m, 4H), 7.93 (dd,  $J=5.5$  Hz, 3.0 Hz, 2H), 8.42 (dd,  $J=4.8$ , 1.5 Hz, 1H). **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.59$  min. (metodo acido)  $m/z$ : 265 [MH $^+$ ].



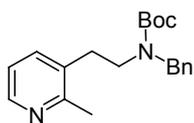
**2-(2-Metilpiridin-3-il)etanamina 75:** Ad una soluzione del composto **74** (5.82 g, 9.03 mmol) in THF (60 ml) viene aggiunto palladio su carbone (0.96 g, 0.90 mmol) e la miscela di reazione

viene agitata sotto pressione di idrogeno (4 atm) per 48 ore. Segue una filtrazione su celite e l'evaporazione del solvente per dare 5.70 g di intermedio ridotto come solido giallo. Questo composto viene disciolto in EtOH (20 ml) e trattato con idrazina idrata (0.85 ml, 27.1 mmol) scaldando ad  $80^\circ\text{C}$  per 90 minuti. La miscela di reazione viene poi filtrata e il solvente rimosso per dare 3.66 g di prodotto

grezzo come solido giallo. Sul residuo viene effettuata una triturazione con EtOAc e una purificazione attraverso una colonna sex fornendo 1.15 g (90%) di ammina pura come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 1.71 (br. s., 2H), 2.56 (s, 3H), 2.77 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.97 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.08 (dd,  $J=7.6$  Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J=7.6$  Hz, 1.3 Hz, 1H), 8.37 (dd,  $J=4.8$  Hz, 1.3 Hz, 1H). **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.14$  min. (metodo acido)  $m/z$ : 136 [ $\text{MH}^+$ ].

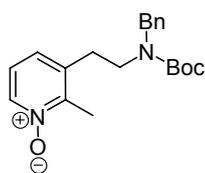


**N-Benzil-2-(2-metilpiridin-3-il)etanamina 76:** Ad una soluzione del composto **75** (1.12 g, 7.89 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 ml) viene aggiunta benzaldeide (0.800 mL, 7.89 mmol) e acido acetico (1.356 mL, 23.68 mmol) e la soluzione viene agitata per 12 ore a temperatura ambiente. Viene aggiunto sodio triacetossi boro idruro (3.35 g, 15.79 mmol) e l'agitazione viene protratta per ulteriori due ore. Una soluzione satura di bicarbonato di sodio viene aggiunta per spegnere la reazione e il prodotto viene estratto in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . L'evaporazione del solvente fornisce un prodotto grezzo che viene purificato per via cromatografica su gel di silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20/1 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9/1$ ) per dare 625 mg (35%) di prodotto puro **76** come solido giallo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 2.54 (s, 3H), 2.87 (m, 4H), 2.92 (br.s., 1H), 3.85 (s, 2H), 7.08 (dd,  $J=7.6$  Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.39 (m, 5H), 7.44 (dd,  $J=7.6$  Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.37 (dd,  $J=4.8$  Hz, 1.5 Hz, 1H). **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.26$  min. (metodo acido)  $m/z$ : 227 [ $\text{MH}^+$ ].

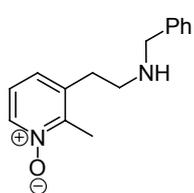


**ter-Butil benzil(2-(2-metilpiridin-3-il)etil)carbammato:** Ad una soluzione del composto **76** (595 mg, 2.63 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml), vengono aggiunte Boc-anidride (0.732 mL, 3.15 mmol) e TEA (0.550 mL, 3.94 mmol), e la miscela di reazione viene agitata per 12 ore. La reazione viene fermata con aggiunta di acqua, e il prodotto estratto in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Gli estratti organici riuniti vengono anidrificati con sodio solfato e il solvente evaporato. Il grezzo di reazione così ottenuto viene poi purificato per via cromatografica su gel di silice ( $\text{CE}/\text{EtOAc}=4/1$ ) per dare 649 mg (76%) di prodotto puro come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.47 (s, 9H), 2.51 (s, 3H), 2.74 - 2.82 (m, 2H), 3.32 - 3.37 (m, 2H), 4.34 - 4.46 (m, 2H), 7.04

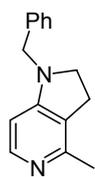
(dd,  $J=7.6$  Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.20 (br.s., 1H), 7.23 - 7.44 (m, 5H), 8.36 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H). **LC-MS**  $t_R=0.77$  min. (metodo acido)  $m/z$  327 [MH<sup>+</sup>].



**3-(2-(Benzil(tert-butossicarbonil)amino)etil)-2-metilpiridina 1-ossido 77:** Si veda procedura impiegata per la sintesi del composto **38a**. Il prodotto grezzo ottenuto come olio giallo (95%) viene usato senza ulteriore purificazione. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  ppm 1.48 (s, 9H), 2.49 (br.s., 3H), 2.74 - 2.85 (br.s., 2H), 3.32 - 3.37 (br.s., 2H), 4.34 - 4.47 (br.s., 2H), 6.96 - 7.10 (m, 1H), 7.23 - 7.42 (m, 6H), 8.18 - 8.24 (m, 1H). **LC-MS**  $t_R=0.93$  min. (acid method)  $m/z$ : 343 [MH<sup>+</sup>].

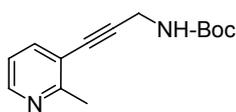


**3-(2-(Benzilamino)etil)-2-metilpiridina 1-ossido 78:** Per la deprotezione si veda procedura applicata per il substrato **39a**. Il prodotto **78** viene ottenuto come olio giallo (82%) ed impiegato senza ulteriore purificazione. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  ppm 2.52 (s, 3H), 2.82 - 2.90 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 6.97 - 7.11 (m, 2H), 7.21 - 7.41 (m, 5H), 8.12 - 8.24 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  ppm 13.4, 33.5, 48.4, 53.5, 121.9, 126.5, 126.8, 127.7, 128.1, 136.9, 137.1, 139.7, 148.1. **LC-MS**  $t_R=0.35$  min. (metodo acido)  $m/z$ : 243 [MH<sup>+</sup>].



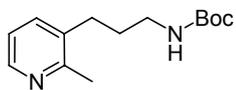
**1-Benzil-4-meti-2,3-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina 80:** Si veda procedura impegnata per la sintesi del composto **40a**. Il grezzo di reazione è stato purificato per via cromatografica su gel di silice (colonna amminica) (CE/EtOAc=10/1→EtOAc 100%) fornendo il prodotto **80** (5%) non perfettamente puro. Tentativo di assegnazione: **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  ppm 2.35 (s, 3H), 2.98 (t,  $J=8.6$  Hz, 2H), 3.49 (t,  $J=8.6$  Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 6.25 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.22 - 7.38 (m, 5H), 8.1 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  ppm 21.2, 26.3, 51.4, 52.8, 105.6, 123.1, 127.3, 128.5, 129.0, 137.0, 146.0, 152.2, 157.9. **LC-MS**  $t_R=0.62$  min. (metodo acido)  $m/z$ : 225 [MH<sup>+</sup>].

### 5.5.3 Sintesi di 1-benzil-5-metil-1,2,3,4-tetraidro-1,6-naftiridina **87**



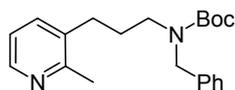
#### **ter-Butil 3-(2-metilpiridin-3-il)prop-2-inilcarbammato**

**81:** Ad una soluzione di 3-bromo-2-metilpiridina (3.01 ml, 26.2 mmol) in DME (19 ml) viene aggiunto Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.907 g, 0.785 mmol) e sodio carbonato (aq) (26.2 ml, 52.3 mmol). Segue l'aggiunta di una soluzione di N-Boc-propargilammina (4.06 g, 26.2 mmol) in DME (30 ml). Il recipiente di reazione viene raffreddato a 0°C, e viene aggiunto rame (I) ioduro (0.797 g, 4.19 mmol); il bagno di ghiaccio viene rimosso e la soluzione viene agitata 12 ore a 90 °C. La reazione viene fermata per aggiunta di una soluzione satura di bicarbonato di calcio e il prodotto di coupling viene estratto con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. In seguito ad anidificazione e ad evaporazione del solvente, il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato per via cromatografica su gel di silice (CE/EtOAc=4/1) fornendo 3.01 g (44%) di prodotto **81** puro come olio rosso. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.48 (s, 9H), 2.65 (s, 3H), 4.20 (d, *J*=5.3 Hz, 2H), 4.83 (br.s., 1H), 7.07 (dd, *J*=7.8 Hz, 5.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J*=4.9 Hz, 1.6 Hz, 1H). LC-MS *t<sub>R</sub>*=0.65 min. (metodo acido) *m/z*: 246 [MH<sup>+</sup>].



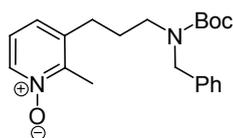
#### **ter-Butil 3-(2-metilpiridin-3-il)propilcarbammato **82:****

Ad una soluzione del composto **81** (3.01g, 12.22 mmol) in EtOH (25 mL) viene aggiunto Pd/C (1.30 g, 1.22 mmol) e la miscela di reazione viene agitata sotto pressione di idrogeno (3 atm) per 2 ore. La sospensione viene filtrata su celite e il solvente evaporato per fornire 3.0 g (90%) di prodotto **82** come olio giallo, usato senza ulteriore purificazione. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.46 (s, 9H), 1.78 (dt, *J*=15.0 Hz, 7.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.61 – 2.65 (m, 2H), 3.20 - 3.25 (m, 2H), 4.59 (br.s., 1H), 7.07 (dd, *J*=7.6 Hz, 4.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 1H), 8.34 (dd, *J*=4.8 Hz, 1.5 Hz, 1H). LC-MS *t<sub>R</sub>*=0.52 min. (metodo acido) *m/z*: 251 [MH<sup>+</sup>].



**ter-Butil benzil(3-(2-metilpiridin-3-il)propil)carbammato**

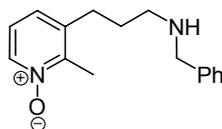
**83:** Ad una sospensione di NaH (0.57 g, 14.38 mmol) in DMF (30 ml) agitata sotto flusso d'azoto e raffreddata a 0°C, viene aggiunta una soluzione del composto **82** (3.00g, 11.98 mmol) in DMF (30 ml), e la miscela viene agitata a temperatura ambiente per 6 ore. In seguito anche benzil bromuro (1.57 mL, 13.18 mmol) e TBAI (0.44 g, 1.20 mmol) vengono aggiunti alla soluzione la cui agitazione verrà continuata per 12 ore. La reazione viene fermata con aggiunta di una soluzione satura di ammonio cloruro e il prodotto viene estratto in Et<sub>2</sub>O. Le fasi organiche riunite vengono anidrificate e il solvente evaporato per dare un grezzo di reazione che viene purificato per via cromatografica (CE/EtOAc=5/1→CE/EtOAc=1/1) fornendo 938 mg (23%) di prodotto **83** come olio rosso. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.47 (s, 9H), 1.77 (br.s., 2H), 2.49 (s, 3H), 2.50 - 2.60 (m, 2H), 3.31 (br.s., 2H), 4.45 (br.s., 2H), 7.04 (dd, *J*=7.5 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.43 (m, 6H), 8.34 (d, *J*=3.5 Hz, 1H). LC-MS t<sub>R</sub>=0.79 min. (metodo acido) *m/z*: 341 [MH<sup>+</sup>].



**3- (3 - (Benzil (ter-butossicarbonil) amino) propil) -2-**

**metilpiridina 1-ossido 84:** Si veda procedura impiegata per il composto **38a**. Il prodotto ottenuto come olio arancione (91%) viene usato senza ulteriore purificazione.

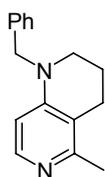
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.47 (s, 9H), 1.79 - 1.95 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.48 - 2.62 (m, 2H), 3.29 (br.s., 2H), 4.73 (s, 2H), 6.86 - 7.12 (m, 1H), 7.18 - 7.38 (m, 6H), 8.17 (d, *J*=7.5 Hz, 1H). LC-MS t<sub>R</sub>=0.98 min. (metodo acido) *m/z*: 357 [MH<sup>+</sup>].



**3-(3-(Benzilamino)propil)-2-metilpiridina 1-ossido 85:**

Si veda procedura impiegata per il composto **39a**. Il grezzo di reazione viene purificato per filtrazione su colonna scx fornendo il prodotto **85** come olio giallo (88%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 1.64 (br. s., 2H) 1.71 - 1.88 (m, 2H) 2.53 (s, 3H) 2.62 - 2.81 (m, 2H)

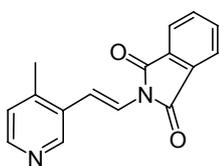
3.80 (s, 2H) 7.00 - 7.13 (m, 2H) 7.23 - 7.45 (m, 5H) 8.17 (dd,  $J=4.77, 2.76$  Hz, 1H). **LC-MS**  $t_R=0.40$  min. (metodo acido)  $m/z$ : 257 [MH<sup>+</sup>].



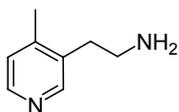
**1-Benzil-5-metil-1,2,3,4-tetraidro-1,6-naftiridine 87:** Si veda procedura impiegata per il composto **40a**. Il grezzo di reazione viene purificato per filtrazione su colonna scx seguita da cromatografia flash su gel di silice (colonna amminica) (EtOAc/CE=3/1) per dare il prodotto **87** (15%) come olio giallo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  ppm 1.99 - 2.10 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.67 - 2.71 (m, 2H), 3.39 - 3.42 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.29 (d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 5H), 7.91 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  ppm 21.4, 21.5, 24.8, 48.8, 53.8, 104.3, 121.1, 126.7, 126.8, 128.4, 136.3, 145.9, 152.4, 155.0. **LC-MS**  $t_R=0.67$  min. (metodo acido)  $m/z$ : 239 [MH<sup>+</sup>].

## 5.6 4-Picoline con catena laterale in posizione 3 o 5

### 5.6.1 Sintesi di 2-benzil-3,4-diidro-2,6-naftiridin-1(2H)-one **94**

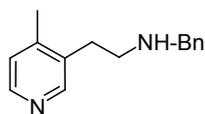


**(E)-2-(2-(4-Metilpiridin-3-il)vinil)isoindolina-1,3-dione 88:** Si veda procedura usata per il composto **74**. Il grezzo di reazione viene tritato in EtOAc per dare 2.5 g (45% di resa calcolando via NMR la quantità di iPr<sub>2</sub>NEt presente) di prodotto **88** come solido giallo che viene usato senza ulteriore purificazione. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  ppm 7.11 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H) 7.77 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 8.39 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 8.68 (s, 1H). **LC-MS**  $t_R=0.64$  min. (metodo acido)  $m/z$ : 264 [MH<sup>+</sup>].

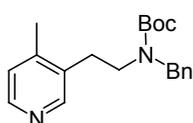


**2-(4-Metilpiridin-3-il)etanamina 89:** Si veda procedura usata per il composto **75**. Il prodotto **89** ottenuto con il 93% di resa viene usato senza ulteriore purificazione. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  ppm 2.34 (s, 3H), 2.79 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.96 (t,  $J=7.3$  Hz,

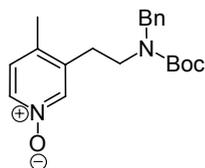
2H), 7.07 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 8.33 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 8.36 (s, 1H). **LC-MS**  $t_R=0.15$  min. (metodo acido)  $m/z$ : 136 [MH<sup>+</sup>].



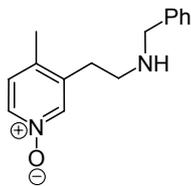
**N-Benzil-2-(4-metilpiridin-3-il)etanamina 90:** Si veda procedura impiegata per il composto **76**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica su gel di silice (CE/EtOAc=2/1 → MeOH +5% NH<sub>3</sub>), per dare il prodotto **90** (15%) come olio giallo. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  ppm 1.70 (br.s., 1H), 2.31 (s, 3H), 2.81 - 2.92 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 7.05 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 7.23 - 7.37 (m, 5H), 8.32 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 8.36 (s, 1H). **LC-MS**  $t_R=0.28$  min. (metodo acido)  $m/z$ : 226 [MH<sup>+</sup>].



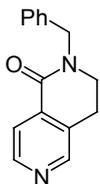
**ter-Butil benzil(2-(4-metilpiridin-3-il)etil)carbammato:** Si veda procedura impiegata per *ter*-butil benzil(2-(2-metilpiridin-3-il)etil)carbammato (par. 5.5.2). Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica su gel di silice (CE/EtOAc=2/1) per dare il prodotto (74%) come olio giallo. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  ppm 1.49 (s, 9H), 2.27 (br.s., 3H), 2.75 (br.s., 1H), 2.83 (br.s., 1H), 3.28 (br.s., 1H), 3.37 (br.s., 1H), 4.34 (br.s., 1H), 4.47 (br.s., 1H), 7.03 (d,  $J=5.05$  Hz, 1H), 7.16 - 7.39 (m, 5H), 8.24 (m, , 1H), 8.31 (d,  $J=5.05$  Hz, 1H). **LC-MS**  $t_R=0.79$  min. (metodo acido)  $m/z$ : 326 [MH<sup>+</sup>].



**3-(2-(Benzil(*ter*-butossicarbonil)amino)etil)-4-metilpiridina 1-ossido 91:** Si veda procedura impiegata per il composto **38a**. Il prodotto ottenuto **91** come olio giallo (94%) viene usato senza ulteriore purificazione. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  ppm 1.48 (s, 9H), 2.31 (br.s., 3H), 2.72 (br.s., 2H), 3.37 (br.s., 2H), 4.39 (br.s., 2H), 7.01 (d,  $J=6.57$  Hz, 1H), 7.18 - 7.39 (m, 5H), 7.89 - 7.97 (m, 1H), 8.00 (dd,  $J=6.57$  Hz, 1.77 Hz, 1H). **LC-MS**  $t_R=0.92$  min. (metodo acido)  $m/z$ : 343 [MH<sup>+</sup>].



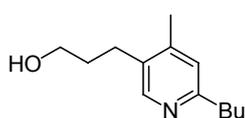
**3-(2-(Benzilamino)etil)-4-metilpiridina 1-ossido 92:** Si veda procedura usata per il composto **39a**. Il grezzo di reazione viene purificato per filtrazione attraverso una colonna di tipo scx per dare il prodotto **92** (82%) come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 2.26 (s, 3H), 2.74 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.86 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 7.01 (d,  $J=6.3$  Hz, 1H), 7.18 - 7.35 (m, 5H), 7.97 (dd,  $J=6.3$  Hz, 1.52 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H). **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.37$  min. (metodo acido)  $m/z$ : 243 [MH<sup>+</sup>].



**2-Benzil-3,4-diidro-2,6-naftiridin-1(2H)-one<sup>[106]</sup> 94:** Si veda procedura impiegata per il composto **40a**. Il grezzo di reazione viene purificato per filtrazione su colonna scx seguita da cromatografia su gel di silice (colonna amminica) (CE/EtOAc=10/1→4/1) per dare il prodotto **94** (29%) come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 2.97 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 3.55 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.29 - 7.42 (m, 5H), 7.96 (d,  $J=5.05$  Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.69 (d,  $J=5.05$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 25.0, 45.2, 50.7, 121.4, 128.2, 128.5, 128.9, 132.1, 136.2, 137.5, 148.8, 149.5, 162.9. **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.63$  min. (metodo acido)  $m/z$ : 239 [MH<sup>+</sup>].

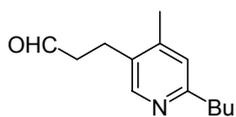
### 5.6.2 Sintesi di 6-benzil-3-butil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[4,3-c]azepina **99**

L'alcol **53a**, precursore del prodotto **99** è stato prodotto accidentalmente durante il tentativo di sintesi del composto **58**. Esso era presente in miscela con l'alcol **53**, ed in miscela erano anche i suoi derivati, fino all'ottenimento del prodotto **96**. L'impossibilità di separare gli isomeri nei vari passaggi non consente ora di poter definire le rese delle reazioni.



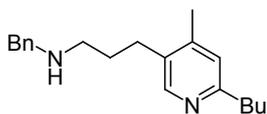
**3-(6-Butil-4-metilpiridin-3-il)propan-1-olo 53a:** Ad una soluzione di 4-picolina (195  $\mu\text{l}$ , 2.0 mmol), in THF (5 ml) raffreddata a  $-40^\circ\text{C}$  viene aggiunto butillitio, e la miscela viene lasciata tornare a temperatura ambiente per 2 ore. Si raffredda nuovamente a

-78°C e viene aggiunto il 2-(3-bromopropossi)tetraidro-2H-pirano (374 µl, 2.2 mmol); dopo 30 minuti la miscela viene riportata a temperatura ambiente e lasciata in agitazione per 12 ore. La reazione viene spenta con acqua e il prodotto estratto con EtOAc. Dopo anidificazione della fase organica ed evaporazione del solvente si ottengono 594 g di alcol protetto grezzo, che vengono posti in una soluzione di HCl 3N (10 ml) in agitazione tutta la notte. La fase acquosa acida viene lavata con EtOAc per eliminare le impurezze eventualmente presenti, per essere poi basificata con NaOH in gocce, e riestratta con EtOAc per ottenere l'alcol deprotetto (nel nostro caso una miscela di **53** e **53a**). <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 0.79 - 0.99 (m, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.53 - 1.94 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.67 (m, 4H), 3.68 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 14.0, 18.8, 22.6, 26.4, 32.2, 32.9, 37.4, 61.6, 123.9, 132.8, 145.3, 148.6, 159.5.



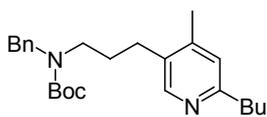
**3-(6-Butil-4-metilpiridin-3-il)propanale 95:** Si veda la procedura impiegata per la sintesi di 4-(piridin-2-il)butanale (par. 5.3.1). <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 0.86

- 0.93 (m, 3H), 1.56 - 1.71 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.52 - 2.92 (m, 6H), 6.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.82 (t, *J*=2.0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 14.1, 18.7, 22.5, 32.1, 37.5, 43.8, 45.9, 124.0, 131.2, 145.1, 148.7, 149.6, 200.6.



**N-Benzil-3-(6-butil-4-metilpiridin-3-il)propan-1-ammina:** Si veda procedura impiegata per il composto **68**.

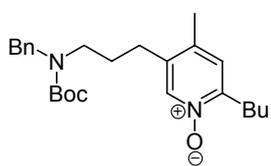
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 0.94 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.29 - 1.49 (m, 2H), 1.58 - 1.86 (m, 4H), 2.28 (s, 3 H), 2.57 - 2.79 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 6.91 (s, 1 H), 7.17 - 7.40 (m, 5 H), 8.23 (s, 1 H).



**ter-Butilbenzil(3-(6-butil-4-metilpiridin-3-il)propil)carbammato 96:** Si veda procedura impiegata per il composto **69**. Il grezzo di reazione viene purificato

per via cromatografica su gel di silice (EP/EtOAc=6/1) per dare il prodotto **96** come olio giallo. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ ppm 0.92 (t, *J*=7.2 Hz,

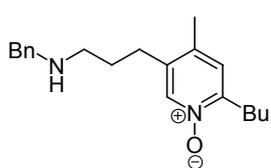
3H), 1.25 – 1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.59 – 1.74 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.48 (app.t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.69 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.22 (br.s, 2H), 4.43 (br.s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.18 – 7.35 (m, 5H), 8.15 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 14.0, 18.7, 22.6, 27.5, 28.4, 32.2, 33.7, 37.5, 46.6, 50.2, 79.6, 123.8, 127.0, 127.4, 128.3, 133.4, 138.0, 144.8, 148.7, 155.4, 159.7.



**5-(3-(Benzil(*ter*-butossicarbonil)amino)propil)-2-butil-**

**4-metilpiridina 1-ossido 97:** Si veda procedura impiegata per il prodotto **17a**. Il prodotto ottenuto con il 98% di resa come olio giallo, viene usato senza ulteriore purificazione.

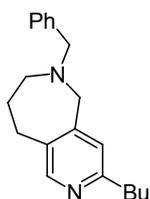
$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 0.93 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.32 – 1.43 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.57 – 1.72 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.38 (app.t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 2.83 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.22 (br.s, 2H), 4.40 (br.s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.16 – 7.29 (m, 5H), 7.95 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 14.2, 17.9, 22.6, 27.6, 27.8, 28.4, 29.7, 46.3, 50.3, 50.6, 79.8, 126.1, 127.1, 128.3, 135.4, 135.6, 138.2, 149.1, 151.6, 155.4. LC-MS  $t_{\text{R}}=0.96$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 413 [MH $^+$ ].



**5-(3-(Benzilamino)propil)-2-butil-4-metilpiridina 1-**

**ossido 98:** Si veda procedura impiegata per il composto **39a**. Il grezzo di reazione viene purificato per mezzo di una filtrazione su colonna scx per dare il prodotto **98**

(89%) come olio giallo.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 0.97 (t,  $J=8.0$  Hz, 3H), 1.38 – 1.48 (m, 2H), 1.66 – 1.80 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.58 (t,  $J=8.0$  Hz, 2H), 2.71 (t,  $J=8.0$  Hz, 2H), 2.87 (t,  $J=8.0$  Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.23 – 7.35 (m, 5H), 8.07 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR DEPT135 (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 13.9 (CH $_3$ ), 18.0 (CH $_3$ ), 22.6 (CH $_2$ ), 27.9 (CH $_2$ ), 28.5 (CH $_2$ ), 29.5 (CH $_2$ ), 29.7 (CH $_2$ ), 48.5 (CH $_2$ ), 53.9 (CH $_2$ ), 126.4 (CH), 127.1 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 138.8 (CH). LC-MS  $t_{\text{R}}=0.76$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 313 [MH $^+$ ].



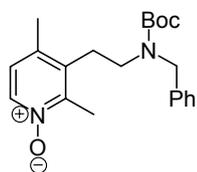
**6-Benzil-3-butil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[4,3-c]azepina 99:**

Si veda procedura impiegata per il substrato **40a**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica su gel di silice

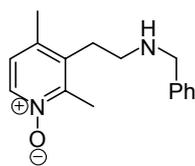
(CE/EtOAc=4/1) per dare il prodotto **99** (20%) come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 0.87 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H), 1.25 – 1.35 (m, 2H), 1.55 – 1.64 (m, 2H), 1.65 – 1.73 (m, 2H), 2.74 (t,  $J=8.0$  Hz, 2H), 2.89 (t,  $J=4.0$  Hz, 2H), 3.14 – 3.17 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.23 – 7.35 (m, 5H), 8.29 (s, 1H).  $^{13}\text{C NMR DEPT135}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 37.6 ( $\text{CH}_2$ ), 57.7 ( $\text{CH}_2$ ), 58.4 ( $\text{CH}_2$ ), 58.8 ( $\text{CH}_2$ ), 123.3 (CH), 127.1 (CH), 128.3 (CH), 128.9 (CH), 148.5 (CH). LC-MS  $t_{\text{R}}=1.03$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 295 [MH $^+$ ].

## 5.7 2,4-Dimetil piridine con catena laterale in posizione 3

### 5.7.1 Sintesi di 3-(2-(benzilamino)etil)-2,4-dimetilpiridina 1-ossido **100**



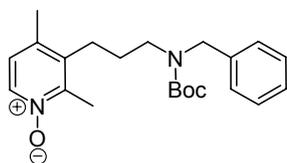
**3-(2-(Benzil(*ter*-butossicarbonil)amino)etil)-2,4-dimetilpiridina 1-ossido:** Si veda procedura impiegata per il substrato **38a**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (98%) viene usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.51 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.82 (br.s., 2H), 3.10 - 3.36 (m, 2H), 4.37 (br.s., 1H), 4.50 (br.s., 1H), 6.87 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 7.12 - 7.37 (m, 5H), 8.06 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR DEPT135}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 19.1 ( $\text{CH}_3$ ), 28.5 ( $\text{CH}_3$ ), 45.0 ( $\text{CH}_2$ ), 45.9 ( $\text{CH}_2$ ), 51.9 ( $\text{CH}_2$ ), 124.3 (CH), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.7 (CH), 136.8 (CH). LC-MS  $t_{\text{R}}=0.79$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 357 [MH $^+$ ].



**3-(2-(Benzilamino)etil)-2,4-dimetilpiridina 1-ossido **100**:** Si veda procedura impiegata per il composto **39a**. Il grezzo di reazione viene purificato per filtrazione su colonna scx per dare il prodotto **100** (98%) come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.96 (br.s., 1H), 2.29 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.67 - 2.80 (m, 2H), 2.80 - 2.93 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 6.90 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 7.20 - 7.37 (m, 5H), 8.07 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR DEPT135}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 19.4 ( $\text{CH}_3$ ), 30.7 ( $\text{CH}_3$ ), 47.8 ( $\text{CH}_2$ ), 53.8 ( $\text{CH}_2$ ), 124.3 (CH), 127.2

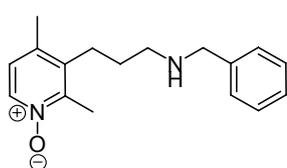
(CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 136.7 (CH). **LC-MS**  $t_R=0.56$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 257 [MH+].

### 5.7.2 Sintesi di 6-benzil-1-metil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[4,3-c]azepine **103**



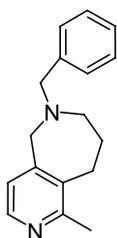
**3-(3-(Benzil(*ter*-butossicarbonil)amino)propil)-2,4-dimetilpiridina 1-ossido:** Si veda procedura impiegata per il substrato **38a**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (100%) viene usato senza ulteriore

purificazione.  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.48 (br.s., 9H), 1.59 (br.s., 2H), 2.22 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.49 - 2.66 (m, 2H), 3.32 (br.s., 2H), 4.45 (br.s., 2H), 6.91 (d,  $J=6.5$  Hz, 1H), 7.17 - 7.39 (m, 5H), 8.12 (d,  $J=6.5$  Hz, 1H).  **$^{13}\text{C NMR DEPT135}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 13.9, 19.1, 27.3, 28.5, 46.8, 124.4, 127.4, 127.9, 128.6, 129.4, 129.9, 132.2, 136.6. **LC-MS**  $t_R=0.82$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 371 [MH+].



**3-(3-(Benzilamino)propil)-2,4-dimetilpiridina 1-ossido **101**:** Si veda procedura impiegata per il substrato **39a**. Il grezzo di reazione viene purificato per filtrazione su colonna scx per dare il prodotto **101**

puro (67%) come olio giallo.  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.54 - 1.77 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.64 - 2.82 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 6.90 (d,  $J=6.5$  Hz, 1H), 7.20 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 4H), 8.07 (d,  $J=6.5$  Hz, 1H).  **$^{13}\text{C NMR DEPT135}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 14.1, 19.1, 27.6, 29.4, 49.0, 54.1, 124.3, 127.1, 128.1, 128.5, 136.4. **LC-MS**  $t_R=0.61$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 271 [MH+].

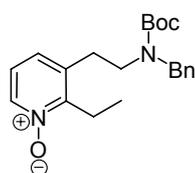


**6-Benzyl-1-metil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[4,3-c]azepine **103**:** Si veda procedura impiegata per il composto **40a**. Il grezzo di reazione viene purificato per cromatografia flash su gel di silice (colonna amminica) (CE/EtOAc=7/1) per dare il prodotto **103** (12%)

come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.69 - 1.82 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.92 - 3.02 (m, 2H), 3.07 - 3.17 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 6.70 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 7.18 - 7.39 (m, 5H), 8.22 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 19.9, 23.2, 29.5, 53.2, 58.3, 62.8, 123.1, 127.5, 128.4, 128.7, 130.7, 139.9, 146.4, 147.3, 157.2. **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.33$  min. (metodo acido)  $m/z$ : 253  $[\text{MH}^+]$ .

## 5.8 2-Etil piridina con catena laterale in posizione 3

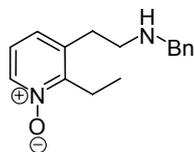
### 5.8.1 Sintesi di 1-benzil-4-etil-2,3-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina **108**



#### **3-(2-(Benzil(*ter*-butossicarbonil)amino)etil)-2-etilpiridina**

**1-ossido 105:** Si veda procedura impiegata per il substrato **38a**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (89%) viene usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,

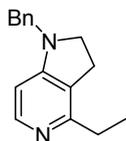
$25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 1.20 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 2.72 (m, 2H), 2.85 - 2.98 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 4.48 (br.s., 2H), 7.01 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 7.15 - 7.41 (m, 5H), 8.13 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H). **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.81$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 357  $[\text{MH}^+]$ .



#### **3-(2-(Benzilamino)etil)-2-etilpiridina 1-ossido 106:**

Si veda procedura seguita per il composto **39a**. Il grezzo di reazione viene purificato attraverso filtrazione su colonna *sex* per dare il prodotto **106** (90%) come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,

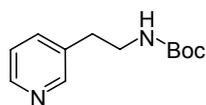
$\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.23 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 2.74 - 2.94 (m, 4H), 3.00 (q,  $J=7.3$  Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 6.96 - 7.13 (m, 2H), 7.20 - 7.39 (m, 5H), 8.14 (dd,  $J=6.3$ , 1.3 Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  DEPT135 (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 10.8 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 49.4 ( $\text{CH}_2$ ), 53.9 ( $\text{CH}_2$ ), 122.4 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 137.8 (CH). **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.58$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 257  $[\text{MH}^+]$ .



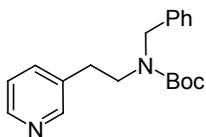
**1-Benzil-4-etil-2,3-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina 108:** Si veda procedura impiegata per il composto **40a**. Il grezzo di reazione viene purificato per filtrazione su colonna scx seguita da una cromatografia su colonna amminica (CE/EtOAc=2/1) per dare il prodotto **108** (70%) puro come olio rosso.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  ppm 1.26 (t,  $J=7.58$  Hz, 3 H) 2.64 (q,  $J=7.58$  Hz, 2 H) 3.01 (t,  $J=8.72$  Hz, 2 H) 3.49 (t,  $J=8.72$  Hz, 2 H) 4.34 (s, 2 H) 6.26 (d,  $J=5.31$  Hz, 1 H) 7.25 - 7.42 (m, 5 H) 8.12 (d,  $J=5.56$  Hz, 1 H).  $^{13}\text{C NMR DEPT135}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 12.6 ( $\text{CH}_3$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 50.9 ( $\text{CH}_2$ ), 51.5 ( $\text{CH}_2$ ), 99.4 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 128.4 (CH), 148.6 (CH).  $^{13}\text{C NMR}$  (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 12.8, 25.8, 28.2, 51.2, 51.8, 99.7, 121.6, 127.4, 127.6, 128.6, 137.1, 148.9, 156.9, 157.8. **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.63$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 239 [MH<sup>+</sup>].

## 5.9 Piridina con catena laterale in posizione 3

### 5.9.1 Sintesi di 1-benzil-2,3-diidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **114**

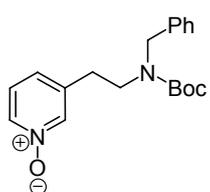


**ter-Butil 2-(piridin-3-il)etilcarbammato 109:** Si veda procedura impiegata per la sintesi degli altri prodotti Boc-protetti. Il prodotto **109** (80%) ottenuto come olio giallo viene usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 1.43 (s, 9H), 1.80 (br.s., 2H), 2.81 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.29 - 3.45 (m, 2H), 7.24 (dd,  $J=7.4$ , 5.2 Hz, 1H), 7.54 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.42 - 8.53 (m, 2H). **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.64$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 223 [MH<sup>+</sup>].

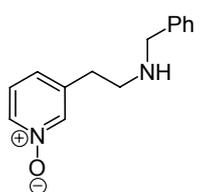


**ter-Butil benzil(2-(piridin-3-il)etil)carbammato 110:** Si veda procedura impiegata per la sintesi del composto **37a**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica su gel di silice (CE/EtOAc=2/1) per dare il prodotto **110** (21%) come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 1.41 - 1.55 (m, 9H), 2.75 (br.s., 2H), 3.37

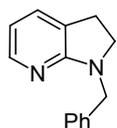
(br.s., 2H), 4.34-4.42 (m, 2H), 7.12 - 7.39 (m, 7H), 8.39 (br.s., 1H), 8.46 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H). **LC-MS**  $t_R=0.90$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 313 [MH+].



**3-(2-(Benzil(ter-butossicarbonil)amino)etil)piridina 1-ossido 111:** si veda procedura impiegata per il substrato **38a**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (65%) viene usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 1.38 - 1.59 (m, 9H), 2.73 (br.s., 2H), 3.42 (br.s., 2H), 4.38 (br.s., 2H), 7.10 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.43 (m, 5H), 7.99 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H). **LC-MS**  $t_R=0.72$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 329 [MH+].



**3-(2-(Benzilamino)etil)piridina 1-ossido 112:** Si veda procedura impiegata per il composto **39a**. Il grezzo di reazione di reazione viene purificato per filtrazione su colonna scx per dare il prodotto **112** (79%) come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 2.74 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 2.88 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.36 (m, 5H), 8.06 (d,  $J=6.3$  Hz, 1H), 8.12 (s, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (DEPT135) (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 33.3 ( $\text{CH}_2$ ), 49.2 ( $\text{CH}_2$ ), 53.8 ( $\text{CH}_2$ ), 125.5 (CH), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 137.1 (CH), 139.3 (CH). **LC-MS**  $t_R=0.50$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 229 [MH+].

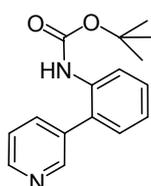


**1-Benzil-2,3-diidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 114:** Si veda procedura impiegata per il composto **40a**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica su gel di silice (CE/EtOAc=4/1) per dare il prodotto **114** (17%) come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 2.96 (t,  $J=8.41$  Hz, 2 H), 3.39 (t,  $J=8.41$  Hz, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 6.46 (dd,  $J=7.03$ , 5.27 Hz, 1 H), 7.20 (dd,  $J=6.90$ , 1.38 Hz, 1 H), 7.29 - 7.39 (m, 5 H), 7.91 (d,  $J=5.27$  Hz, 1 H).  $^{13}\text{C NMR}$  (DEPT135) (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 49.1 ( $\text{CH}_2$ ), 49.5 ( $\text{CH}_2$ ), 112.3 (CH), 127.1 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 130.9 (CH), 145.9 (CH).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 25.8,

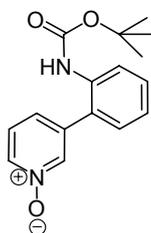
49.1, 49.5, 112.3, 122.8, 127.1, 128.2, 128.4, 130.9, 138.1, 145.8, 163.2. **LC-MS**  
 $t_R=0.85$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 211 [MH<sup>+</sup>].

## 5.10 $\gamma$ -Carboline

### 5.10.1 Sintesi di 5-benzil-5H-pirido[4,3-b]indolo **130**

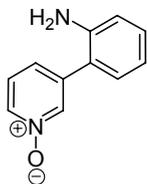


**ter-Butil 2-(piridin-3-il)fenilcarbammato 121:** Ad una soluzione di *ter*-butil 2-bromofenilcarbammato (1.12 mL, 5.51 mmol) in 1,4-diossano (12 ml) in agitazione sotto flusso di azoto, vengono aggiunti TEA (3.07 ml, 22.05 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.20 g, 0.28 mmol) e 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano (2.40 ml, 16.54 mmol) goccia a goccia. La miscela di reazione viene agitata a 100°C per 6 ore, poi raffreddata a temperatura ambiente; acqua (2.42 ml), Ba(OH)<sub>2</sub> 8H<sub>2</sub>O (5.22 g, 16.54 mmol) e 3-bromopiridina (0.54 mL, 5.51 mmol) vengono aggiunte successivamente. L'agitazione viene continuata per 12 ore a 100°C prima dell'aggiunta di acqua (55 ml). La miscela viene filtrata sotto vuoto su celite e la fase organica viene separata e anidrificata. L'evaporazione del solvente fornisce un grezzo che viene purificato per via cromatografica su gel di silice (CE/EtOAc=3/1) per dare il prodotto **121** puro (33%) come olio giallo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  ppm 1.46 (m, 9H), 6.30 (br.s., 1H), 7.11 - 7.25 (m, 2H), 7.34 - 7.47 (m, 2H), 7.72 (dt,  $J=7.9$  Hz,  $J=1.9$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.57 - 8.75 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR DEPT135 (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  ppm 28.3 (CH<sub>3</sub>), 121.2 (CH), 123.7 (CH), 123.8 (CH), 129.2 (CH), 130.4 (CH), 136.7 (CH), 149.0 (CH), 150.1 (CH). **LC-MS**  $t_R=0.77$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 271 [MH<sup>+</sup>].

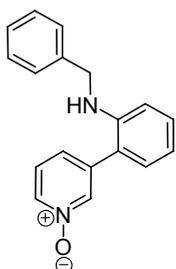


**3-(2-(ter-Butossicarbonilamino)fenil)piridina 1-ossido 122:** Si veda procedura impiegata per il composto **38a**. Il prodotto **122** ottenuto come olio giallo (67%) viene usato senza ulteriore purificazione. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  ppm 1.45 (s, 9H), 6.42 (br.s., 1H), 7.19 (d,  $J=4.3$  Hz, 2H), 7.29 - 7.47 (m, 4H),

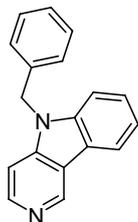
7.95 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.22 - 8.26 (m, 1H), 8.27 (br.s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 28.2, 50.8, 100.0, 116.3, 119.2, 124.4, 125.9, 126.0, 126.8, 126.9, 129.9, 130.2, 138.2, 139.4. ). LC-MS  $t_{\text{R}}=0.59$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 287 [MH+].



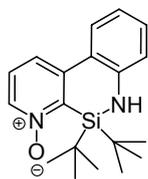
**3-(2-Aminofenil)piridina 1-ossido 123:** Si veda procedura usata per il composto **39a**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (84%) viene usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 3.71 - 3.89 (m, 1H), 6.79 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.85 (td,  $J=7.5$ , 1.0 Hz, 1H), 7.05 - 7.10 (m, 1H), 7.22 (td,  $J=7.8$ ,  $J=1.5$  Hz, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 1H), 7.39 - 7.46 (m, 1H), 8.13 - 8.25 (m, 1H), 8.35 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 116.3, 119.1, 125.9, 126.8, 130.1, 130.3, 137.7, 139.4. LC-MS  $t_{\text{R}}=0.44$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 187 [MH+].



**3-(2-(Benzilammino)fenil)piridina 1-ossido 124:** Ad una soluzione del substrato **123** (150 mg, 0.806 mmol) in MeOH (8 mL) in agitazione sotto flusso di azoto, viene aggiunta benzaldeide (85 mg, 0.806 mmol) e acido acetico (0.12 ml, 2.14 mmol). La miscela di reazione viene agitata per 2 ore, poi l'immina intermedia viene ridotta per aggiunta di sodio ciano boro idruro (0.806 mL, 0.806 mmol). Il solvente viene evaporato e il residuo viene sospeso in una soluzione satura di  $\text{NaHCO}_3$  ed estratto con EtOAc. Gli estratti organici riuniti vengono lavati con brine, anidrificati su sodio solfato ed il solvente evaporato per dare 195 mg di prodotto **124** (87%) come olio giallo, usato senza purificazione ulteriore.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 4.30 (s, 2H), 6.66 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.76 (t,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J=7.4$  Hz,  $J=1.4$  Hz, 1H), 7.14 - 7.33 (m, 7H), 7.34 - 7.44 (m, 1H), 8.13 (d,  $J=6.3$  Hz, 1 H), 8.29 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR DEPT135 (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 48.1 ( $\text{CH}_2$ ), 111.7 (CH), 117.4 (CH), 126.1 (CH), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 128.7 (CH), 130.1 (CH), 131.5 (CH), 132.1, 137.8 (CH), 139.6 (CH). LC-MS  $t_{\text{R}}=0.73$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 277 [MH+].

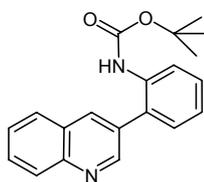


**5-Benzil-5H-pirido[4,3-b]indolo 130:** Si veda procedura impiegata per il composto **40a**. Il grezzo di reazione viene purificato per filtrazione su colonna scx fornendo il prodotto **130** puro come olio giallo (78%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 5.52 (s, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.25 - 7.33 (m, 4H), 7.36 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 1H), 8.20 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 8.53 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H), 9.35 (s, 1H).  $^{13}\text{C NMR DEPT135}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 46.8 ( $\text{CH}_2$ ), 104.5 (CH), 109.6 (CH), 120.9 (CH), 121.0 (CH), 126.4 (CH), 127.1 (CH), 127.9 (CH), 129.0 (CH), 142.4 (CH), 144.6 (CH).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 46.7, 104.4, 109.6, 119.9, 120.8, 120.9, 121.5, 126.4, 127.1, 127.9, 128.9, 135.9, 140.6, 142.4, 144.7, 144.9. **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.73$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 259 [MH $^+$ ].



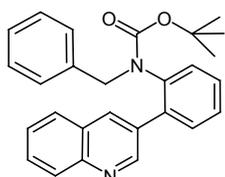
**Prodotto 129:** Questo prodotto è stato isolato dopo aver sottoposto alle condizioni di ciclizzazione i substrati **122** e **123**. In entrambi i casi è stato isolato con circa il 40% di resa dopo purificazione per via cromatografica su gel di silice (CE/EtOAc=3/1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 1.06 (s, 3H), 1.11 (s, 15H), 4.15 (br.s, 1H), 6.79 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.18 (dt,  $J=10.0$  Hz,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J=10.0$  Hz,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.74 (app.d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR DEPT135}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 5.8, 26.0, 117.1, 118.0, 120.1, 120.2, 125.8, 129.9, 130.5, 134.0, 142.3, 145.7, 146.5. **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.98$  min. (metodo basico)  $m/z$ : 327 [MH $^+$ ].

### 5.10.2 Sintesi di 11-benzil-11H-indolo[3,2-c]chinolina **135**

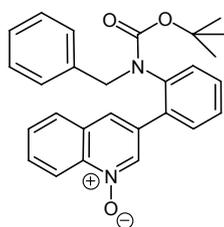


**ter-Butil 2-(chinolin-3-il)fenilcarbammato 131:** Si veda procedura impiegata per l'ottenimento del prodotto **121**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica su gel di silice (EP/EtOAc=3/1) per dare il prodotto **131** (33%) come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 1.43 (s, 9H), 6.32

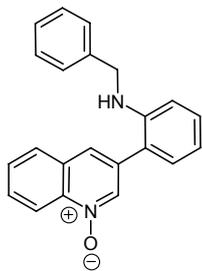
(br.s, 1H), 7.20 (dt,  $J=7.6$ ,  $J=0.8$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J=7.2$ ,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.43 (dt,  $J=10.8$ ,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.63 (dt,  $J=8.0$ ,  $J=1.2$  Hz, 1H), 7.77 - 7.81 (m, 1H), 7.88 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.17 - 8.19 (m, 2H), 8.95 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C)  $\delta$  ppm 28.1, 80.4, 121.7, 123.7, 126.1, 126.8, 127.4, 127.5, 128.9, 129.0, 129.4, 130.3, 131.3, 135.4, 135.5, 146.8, 150.6, 152.7. **GC-MS** ( $m/z$ ): 57 (100%, tBu), 219 (64%, M-Boc), 246 (8%, M-tBuOH), 264 (17%, M-tBu), 320 (4%, M+).



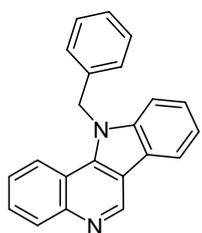
**ter-Butil benzil(2-(chinolin-3-il)fenil)carbammati 132:** Si veda procedura impiegata per il composto **37a**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica su gel di silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EP}=3/1 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2$  100%) per dare il prodotto **132** (66%) come olio giallo.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C)  $\delta$  ppm 1.35 (br.s, 9H), 4.05 - 4.18 (m, 1H), 4.58 - 4.82 (m, 1H), 7.01 - 7.10 (m, 3H), 7.12 - 7.19 (m, 4H), 7.40 - 7.42 (m, 2H), 7.57 (dt,  $J=6.8$ ,  $J=1.2$  Hz, 1H), 7.73 (dt,  $J=8.4$ ,  $J=1.2$  Hz, 2H), 8.10 - 8.18 (m, 2H), 8.87 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C)  $\delta$  ppm 28.2, 53.5, 80.6, 121.1, 126.5, 126.8, 127.3, 127.7, 127.8, 128.0, 128.2, 128.8, 129.2, 129.5, 129.9, 130.9, 132.6, 134.8, 136.1, 147.1, 150.4, 150.8, 155.1. **GC-MS** ( $m/z$ ): 41 (100%), 57 (15%, tBu), 91 (5%, Bzl), 218 (3%, M-Boc-Bzl), 310 (10%, M-Boc), 411 (31%, M+H+).



**3-(2-(Benzil(ter-butossicarbonil)ammino)fenil)chinolina 1-ossido 133:** Si veda procedura impiegata per il composto **38a**. Il prodotto ottenuto come olio giallo (71%) viene usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C)  $\delta$  ppm 1.40 (s, 9H), 4.23 - 4.49 (m, 1H), 4.50 - 4.62 (m, 1H), 6.99 (app.d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.0 - 7.15 (m, 4H), 7.37 (app.t,  $J=7.2$  Hz, 4H), 7.65 (dt,  $J=8.0$ ,  $J=1.2$  Hz, 2H), 7.75 (dt,  $J=10.4$ ,  $J=1.6$  Hz, 2H), 8.41 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C)  $\delta$  ppm 28.0, 53.7, 80.7, 119.3, 124.9, 124.9, 125.1, 127.2, 127.7, 127.9, 128.0, 128.6, 129.5, 129.6, 129.9, 130.2, 133.0, 135.7, 136.8, 139.8, 139.9, 154.7. **GC-MS** ( $m/z$ ): 41 (100%), 57 (7%, tBu), 91 (2%, Bzl), 311 (4%), 355 (14%), 411 (8%), 427 (0.1%, MH+).

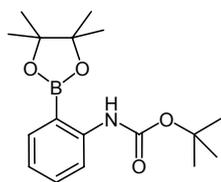


**3-(2-(Benzilammino)fenil)chinolina 1-ossido 134:** Si veda procedura impiegata per il substrato **39a**. Il prodotto **134** viene ottenuto come olio giallo (88%) e usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 1.82 (br.s, 1H), 4.37 (s, 2H), 6.72 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 6.83 (t,  $J=4.8$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J=5.0$ ,  $J=1.0$  Hz, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 6H), 7.65 (dt,  $J=5.4$ ,  $J=0.8$  Hz, 1H), 7.75 (dt,  $J=5.6$ ,  $J=1.0$  Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.86 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 8.67 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H), 8.72 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 48.03, 111.55, 117.61, 119.53, 121.83, 126.04, 126.98, 127.14, 128.02, 128.59, 128.91, 130.14, 130.29, 130.37, 133.36, 136.62, 138.82, 140.27, 145.06. **ESI-MS:** 327.2 (MH $^+$ )



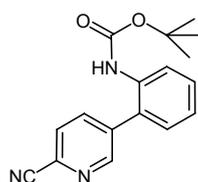
**11-Benzil-11H-indolo[3,2-c]chinolina 135:** Si veda procedura impiegata per il composto **40a**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica su gel di silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}=10/1$ ) per dare il prodotto **135** puro (77%) come olio giallo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 5.99 (s, 2H), 7.17 (ap.d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.26 - 7.34 (m, 3H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.50 - 7.53 (m, 2H), 7.66 (dt,  $J=8.4$ ,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.33 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 9.59 (s, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (50.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 49.34, 109.70, 115.41, 117.68, 119.85, 121.64, 121.73, 121.96, 125.78, 125.80, 126.06, 127.74, 127.82, 129.19, 130.38, 136.24, 139.79, 140.76, 144.29, 146.71.  
**GC-MS** ( $m/z$ ): 65 (20%), 91 (100%), 154 (2%), 190 (4%), 217 (6%), 308 (20%, M $^+$ ), 309 (4%, M+H $^+$ ).

### 5.10.3 Sintesi di 5-benzil-5H-pirido[4,3-b]indolo-3-carbonitrile **141**

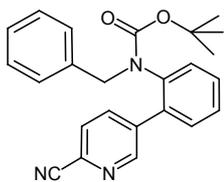


**ter-Butil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenilcarbammato 136:** Ad una soluzione di *ter*-butil 2-bromofenilcarbammato (1.49 ml, 7.34 mmol) in 1,4-diossano

(20 ml), vengono aggiunti TEA (4.0 ml, 29.36 mmol) e PdCl<sub>2</sub>(ddpf) (269 mg, 0.37 mmol). 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano (soluzione 1M in THF, 14.7 ml) viene aggiunto goccia a goccia a questa miscela di reazione che viene scaldata a 100°C e lasciata in agitazione per 12 ore. La temperatura viene riportata al valore ambiente e gradualmente viene aggiunta dell'acqua per spegnere il reattivo in eccesso. La miscela viene estratta con EtOAc (3x30ml), le fasi organiche riunite vengono anidrificate su sodio solfato e il solvente evaporato. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica su gel di silice (EP/EtOAc=20/1) per dare 1.55 g di prodotto (66%) come olio giallo. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ ppm 1.36 (s, 12H), 1.52 (s, 9H), 6.94 - 7.02 (m, 1H), 7.24 - 7.45 (m, 1H), 7.71 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.68 (br.s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ ppm 24.8, 28.3, 79.7, 84.1, 117.6, 121.5, 123.0, 128.9, 132.7, 136.1, 153.12. GC-MS (*m/z*): 32 (100%), 57 (71%), 119 (23%), 146 (10%), 162 (26%), 205 (16%), 219 (16%), 263 (12%), 319 (4%, M+).



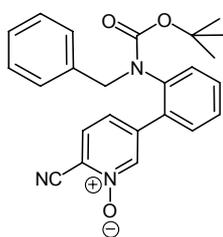
**ter-Butil 2-(6-cianopiridin-3-il)fenilcarbammato 137:** Ad una soluzione di substrato **136** (1.0 g, 3.13 mmol) in 1,4-diossano (16 ml), vengono aggiunti 5-bromopiridina-2-carbonitrile (630 mg, 3.44 mmol), PdCl<sub>2</sub>(ddpf) (115 mg, 0.16 mmol) e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.8 ml, solution 1M). La miscela viene agitata per 24 ore scaldando a 100°C, poi riportata a temperatura ambiente. Viene aggiunta poi una soluzione di Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1M) e vengono effettuate tre estrazioni con EtOAc. Gli estratti organici riuniti vengono anidrificati ed il solvente evaporato. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica su gel di silice (EP/EtOAc=3/1) per dare 500 mg di prodotto **137** puro (54%) come olio giallo. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ ppm 1.45 (s, 9H), 6.29 (br.s, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.84 (dt, *J*=8.1 Hz, *J*=0.6 Hz, 1H), 7.91 (dt, *J*=8.1 Hz, *J*=2.4 Hz, 2H), 8.79 (dd, *J*=2.1 Hz, *J*=0.6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ ppm 28.1, 81.1, 117.1, 123.2, 125.0, 128.3, 128.4, 130.1, 130.2, 132.6, 135.0, 137.3, 138.4, 151.3, 152.7. GC-MS (*m/z*): 41 (29%), 57 (100%), 139 (2%), 194 (29%), 222 (4%), 239 (5%), 295 (1%).



**ter-Butil benzil(2-(6-cianopiridin-3-il)fenil)carbammato**

**138:** Si veda procedura impiegata per il composto **37a**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica su gel di silice (PE/EtOAc=6/1→4/1) per dare il prodotto **138** (98%) come un olio giallo denso. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

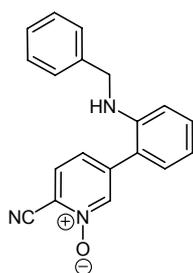
CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ ppm 1.35 (br.s, 9H), 4.50 (q. AB, 2H), 7.00 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 6H), 7.35 - 7.39 (m, 2H), 7.59 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.52 (br.s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ ppm 27.7, 53.9, 80.4, 116.9, 127.1, 127.2, 127.5, 127.9, 127.9, 128.9, 129.7, 129.9, 131.5, 136.1, 136.7, 138.5, 139.6, 150.3, 154.2. **GC-MS** (*m/z*): 44 (10%), 65 (16%), 91 (100%), 194 (9%), 206 (3%), 284 (10%), 285 (22%).



**5-(2-(Benzil(ter-butossicarbonil)ammino)fenil)-2-cianopiridina 1-ossido 139:**

Si veda procedura impiegata per il composto **38a**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica su gel di silice (PE/EtOAc=3/1→1/1) per dare il prodotto **139** puro (79%) come solido giallo. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ ppm 1.46 (br.s, 9H), 4.58 (q. AB, 2H),

6.97 - 7.04 (m, 3H), 7.18 - 7.32 (m, 5H), 7.36 - 7.52 (m, 3H), 7.97 (d, *J*=0.8 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ ppm 28.1, 54.5, 81.3, 111.7, 123.7, 124.7, 127.6, 128.0, 128.2, 128.5, 129.5, 129.6, 129.8, 130.9, 136.5, 139.3, 139.7, 141.9, 144.2, 154.6. **GC-MS** (*m/z*): 41 (26%), 57 (88%), 91 (100%), 206 (11%), 284 (13%), 301 (19%), 328 (1%), 357 (1%), 401 (0.5%).

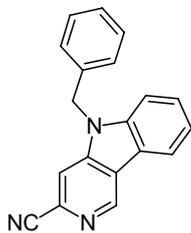


**5-(2-(Benzilammino)fenil)-2-cianopiridina 1-ossido 140:**

Si veda procedura descritta per il composto **39a**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica su gel di silice (PE/EtOAc=3/1→CHCl<sub>3</sub> 100%) per dare il prodotto **140** puro

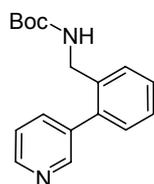
(81%) come solido giallo. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ ppm 4.34 (s, 2H), 6.72 - 6.86 (m, 2H), 7.05 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.39 (m, 6H), 7.45 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ ppm 48.2, 111.7, 112.2,

118.2, 119.9, 125.7, 127.2, 127.5, 128.4, 128.8, 130.0, 130.9, 131.4, 138.3, 140.2, 142.5, 144.8. **MS (ID EI) (*m/z*):** 65 (18%), 91 (100%), 206 (9%), 284 (7%), 285 (6%), 301 (9%).

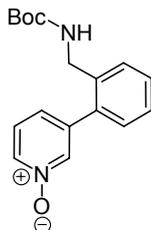


**5-Benzil-5H-pirido[4,3-b]indolo-3-carbonitrile 141:** Si veda procedura descritta per il composto **40a**. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica su gel di silice (PE/EtOAc=6/1) per dare il prodotto **141** puro (80%) come solido giallo. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ ppm 5.54 (s, 2H), 7.08 - 7.15 (m, 2H), 7.29 - 7.33 (m, 3H), 7.43 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (50.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ ppm 47.1, 100.1, 100.3, 118.5, 120.7, 121.5, 121.8, 122.0, 126.3, 128.1, 128.3, 128.7, 129.2, 135.1, 141.5, 143.5, 143.6. **MS (ID EI) (*m/z*):** 65 (13%), 91 (100%), 283 (15%), 284 (3%).

#### 5.10.4 Sintesi di 3-(2-((benzilammino)metil)fenil)piridina 1-ossido **145**

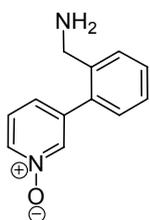


**ter-Butil 2-(piridin-3-il)benzilcarbammato 142:** Si veda procedura impiegata per l'ottenimento del composto **121** partendo però dal *ter*-butil 2-bromobenzilcarbammato. Il grezzo di reazione viene purificato per via cromatografica su gel di silice (EP/EtOAc=3/1) per dare il prodotto **142** puro (40%) come olio giallo. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ ppm 1.43 (s, 9H), 4.26 (m, 2H), 4.66 (bs, 1H), 7.24 (dd, *J*=7.4, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.63 - 7.70 (m, 1H), 8.59 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J*=4.8 Hz, *J*=1.5 Hz, 1H). **LC-MS** *t<sub>R</sub>*=0.73 min. (metodo acido) *m/z*: 285 [MH<sup>+</sup>].

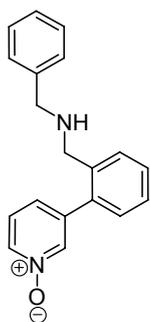


**3-(2-((*ter*-Butossicarbonilammino)metil)fenil)piridina 1-ossido 143:** Si veda procedura impiegata per il composto **37a**. Il

prodotto **143** viene ottenuto come olio giallo (62%) e usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 1.43 (s, 9H), 4.23 - 4.30 (m, 2H), 4.75 (br.s, 1H), 7.21 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.24 - 7.41 (m, 3H), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 8.18 - 8.27 (m, 2H). **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.75$  min. (metodo acido)  $m/z$  301 [MH+].



**3-(2-(Amminometil)fenil)piridina 1-ossido 144:** Si veda procedura di deprotezione descritta per il composto **39a**. Il prodotto **144** viene ottenuto come olio giallo (51%) e usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 1.89 - 2.18 (br.s, 2 H), 3.80 (s, 2H), 7.21 (dd,  $J=7.6$  Hz,  $J=1.1$  Hz, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 8.23 (dt,  $J=5.5$  Hz,  $J=1.8$  Hz, 1H), 8.36 (s, 1H). **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.32$  min. (metodo acido)  $m/z$ : 201 [MH+].



**3-(2-((Benzilammino)metil)fenil)piridina 1-ossido 145:** Si veda procedura di amminazione riduttiva descritta per il composto **124**. Il prodotto **145** viene ottenuto come olio giallo (36%) e usato senza ulteriore purificazione.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 3.69 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 7.20 - 7.47 (m, 10H), 7.53 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J=6.5$  Hz, 1H), 8.41 (s, 1 H).  $^{13}\text{C NMR DEPT135}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  ppm 50.7 ( $\text{CH}_2$ ), 53.6 ( $\text{CH}_2$ ), 125.1 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 129.2 (CH), 129.8 (CH), 130.0 (CH), 137.6 (CH), 139.4 (CH). **LC-MS**  $t_{\text{R}}=0.43$  min. (metodo acido)  $m/z$ : 291 [MH+].

## 6 BIBLIOGRAFIA

- [1] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis.*, Wiley, New York, **1995**.
- [2] E. J. Corey, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 111.
- [3] E. J. Corey, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1991**, *30*, 455.
- [4] B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259.
- [5] R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233.
- [6] in *Agenda 21*,  
[http://www.un.org/esa/dsd/agenda21/res\\_agenda21\\_00.shtml](http://www.un.org/esa/dsd/agenda21/res_agenda21_00.shtml), Rio de Janeiro, **1992**
- [7] S. L. Schreiber, *Nature* **2009**, *457*, 143.
- [8] R. J. Spandl, et al., *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1149.
- [9] L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
- [10] A. Padwa, et al., *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5341.
- [11] J.-J. Li, John Wiley & Sons., Hoboken, New Jersey, **2005**, pp. 340.
- [12] M. Katada, *J. Pharm. SOC. Jpn.* **1947**, *67*, 15.
- [13] A. McKillop, M. K. Bhagrath, *Heterocycles* **1985**, *23*, 1697.
- [14] E. Ochiai, *J. Org. Chem.* **1953**, *28*, 534.
- [15] V. Boekelheide, D. L. Harrington, *Chem. Ind.* **1955**, 1423.
- [16] V. Boekelheide, W. L. Lehn, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 428.
- [17] V. Boekelheide, W. J. Linn, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1286.
- [18] A. R. Katritzky, J. N. Lam, *Heterocycles* **1992**, *33*, 1011.
- [19] G. Kobayashi, S. Furukawa, *Pharm. Bull. Jpn.* **1953**, *1*, 347.
- [20] C. W. Muth, R. S. Dallak, M. L. DeMatte, G. F. Chovenec, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2762.
- [21] S. Okuda, *Pharm. Bull. Jpn.* **1955**, *3*, 316.
- [22] S. Tamagaki, S. Kozuka, S. Oae, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4765.
- [23] V. J. Traynelis, R. F. Martello, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6590.
- [24] V. J. Traynelis, P. Pacini, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4917.
- [25] V. J. Traynelis SR., A. I. Gallagher I.H.M., R. F. Martello, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4365.
- [26] R. Bodalski, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc. (B)* **1968**, 831.
- [27] R. Bodalski, A. R. Katritzky, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 257.
- [28] S. K. Oae, T.; Kitaoka, Y., *J.A.C.S.* **1962**, *84*, 3359.
- [29] K. C. Nicolaou, B. S. Safina, C. Funke, M. Zak, F. J. Zecri, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1937.
- [30] P. N. Collier, A. D. Campbell, I. Patel, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6117.
- [31] U. S. Schubert, J. L. Kersten, A. E. Pemp, C. D. Eisenbach, G. R. Newkome, *Eur. J. Chem.* **1998**, 2573.
- [32] S. Ginsburg, I. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 481.
- [33] T. Cohen, G. L. Deets, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 932.

- [34] R. T. Skerlj, Y. Zhou, T. Wilson, G. J. Bridger, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1407.
- [35] K. Yasui, K. Fugami, S. Tanaka, Y. Tamaru, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1365.
- [36] T. Mori, Y. Satouchi, H. Tohmiya, S. Higashibayashi, K. Hashimoto, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6417.
- [37] S. C. Suri, S. L. Rodgers, K. V. Radhakrishnan, V. Nair, *Synthetic Communications* **1996**, *26*, 1031.
- [38] M. Lautens, M. Yoshida, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 762.
- [39] A. Massaro, A. Mordini, D. Andreotti, A. Mingardi, J. Klein, *J. Euro J.O.C.* **2010**, *Early View DOI: 10.1002/ejoc.201000936*
- [40] R. West, R. Lowe, H. F. Stewart, A. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 282.
- [41] J. E. Baldwin, *J. C. S. Chem. Comm.* **1976**, 734.
- [42] L. Désaubry, S. Riché, P. Laeuffer, J. P. Cazenave, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2028.
- [43] B. Iglesias, R. Alvarez, A. R. de Lera, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3125.
- [44] D. V. Dar'in, S. I. Selivanov, P. S. Lobanov, A. A. Potekhin, *Chemistry of Heterocyclic compounds* **2008**, *44*, 451.
- [45] S. Harusawa, Y. Hamada, T. Shioiri, *Heterocycles* **1981**, *15*, 981.
- [46] H. Susuki, C. Iwata, K. Sajurai, K. Tokumoto, H. Takahashi, M. Hanada, Y. Yokoyama, Y. Murakami, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1593.
- [47] W. K. Fife, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1375.
- [48] W. K. Fife, *Heterocycles* **1984**, *22*, 1121.
- [49] Y. V. Kurvatov, M. A. Solekhova, *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1696.
- [50] J. Yin, B. Xiang, M. A. Huffman, C. E. Raab, I. W. Davies, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4554.
- [51] P. J. Manley, M. T. Bilodeau, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3127.
- [52] M. Couturier, L. Caron, S. Tumidajski, K. Jones, T. D. White, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1929.
- [53] J. M. Keith, *J. Org. Chem.*, *71*, 9540.
- [54] J. M. Keith, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 327.
- [55] H. Anderson, M. Gustafsson, D. Bostrom, R. Olsson, F. Almqvist, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3288.
- [56] X. F. Duan, Z. Q. Ma, F. Zhang, Z. B. Zhang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 939.
- [57] H. Andersson, F. Almqvist, R. Olsson, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1335.
- [58] H. Andersson, X. Wang, M. Bjorklund, R. Olsson, F. Almqvist, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6941.
- [59] J. Y. L. Chung, R. J. Cvetovich, M. McLaughlin, J. Amato, F.-R. Tsay, M. Jensen, S. Weissman, D. Zewge, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8602.
- [60] C. Raminelli, Z. Liu, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4689.

- [61] W. F. Bailey, P. D. Salgaonkar, J. D. Brubaker, V. Sharma, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1071.
- [62] R. E. Willette, in *Adv. In Heterocyclic Chemistry, Vol. 9*, Academic Press ed. (Eds.: A. R. Katreitzky, A. J. Boulton), New York, **1968**, p. 27.
- [63] E. C. Taylor, J. L. Pont, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 379.
- [64] E. C. Taylor, J. E. Marcor, J. L. Pont, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5145.
- [65] E. C. Taylor, J. C. Warmer, J. L. Pont, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 800.
- [66] A. E. Frissen, A. T. M. Marcelis, H. C. van der Plas, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1589.
- [67] A. E. Frissen, A. T. M. Marcelis, H. C. van der Plas, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 803.
- [68] E. J. Ciganek, *Org. Chem.* **1992**, *57*, 4521.
- [69] T. Ly, B. Quiclet-Sire, B. Sortais, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533.
- [70] J. N. Johnston, M. A. Plotkin, R. Viswanathan, E. N. Prabhakaran, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1009.
- [71] R. Viswanathan, D. Mutnick, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7266.
- [72] E. Bacque', M. E. Qacemi, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3671.
- [73] A. J. Davies, K. M. Brands, C. J. Cowden, U. H. Dolling, D. R. Liebermann, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1721.
- [74] W. J. Sanders, X. Zhang, R. Wanger, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4527.
- [75] L. N. Yakhontov, V. A. Azimov, E. I. Lapan, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *24*, 1909.
- [76] T. Kauffmann, H. Fischer, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 220.
- [77] D. Hands, B. Bishop, M. Cameron, J. S. Edwards, I. F. Cottrell, S. H. Wright, *Synthesis* **1996**, 877.
- [78] A. C. Spivey, T. Fekner, S. E. Spey, H. Adams, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9430.
- [79] M. Dekhane, P. Potier, R. H. Dodd, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8139.
- [80] D. A. De Bie, A. Ostrowicz, G. Geurtsen, H. C. Van Der Plas, *Tetrahedron* **1998**, *44*, 2977.
- [81] A. Fayol, J. Zhu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 239.
- [82] D. Donati, S. Fusi, F. Ponticelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4211.
- [83] C. Leroi, D. Bertin, P. E. Dufils, D. Gigmes, S. Marque, P. Tordo, J. L. Couturier, O. Guerret, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4943.
- [84] P. Venault, G. Chapouthier, L. Prado De Cavalho, J. Simiand, M. Moore, R. H. Dodd, J. Rossier, *Nature (London)* **1986**, 321.
- [85] P. Nantka-Namirski, *Acta Pol. Pharm.* **1961**, *18*, 391.
- [86] A. Molina, J. J. Vaquero, J. L. Garcia-Navio, J. Alvarez-Builla, B. de Pascual-Teresa, F. Gago, M. M. Rodrigo, M. Ballesteros, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5587.

- [87] Y. Funayama, K. Nishio, K. Wakabayashi, M. Nagao, K. Shimoi, T. Ohira, S. Hasegawa, N. Saijo, *Mutation Res.* **1996**, 349, 183.
- [88] T. Uezono, W. Maruyama, K. Matsubara, M. Naoi, K. Shimizu, O. Saito, K. Ogawa, H. Mizukami, N. Hayase, H. Shiono, *J. Neural. Transm.* **2001**, 108, 943.
- [89] Y. L. Janin, D. Carrez, J.-F. Riou, E. Bisagni, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 892.
- [90] E. Bisagni, C. H. Nguyen, O. Pépin, *Vol. US Pat. 4835160*, p. <http://www.espacenet.com>.
- [91] Y. Wang, Z. Wu, B. F. Cuida, S. K. Lawrence, M. J. Neeb, R. A. Rivero, S. A. Douglas, J. Jin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4936.
- [92] S. A. Snyder, D. A. Vosburg, M. G. Jarvis, J. H. Markgraf, *Tetrahedron* **2000**, 56, 5329.
- [93] K. Sako, H. Aoyama, S. Sato, Y. Hashimoto, M. Baba, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 3780.
- [94] M. S. Allen, Y.-C. Tan, M. L. Trudell, K. Narayanan, L. S. Schindler, M. J. Martin, C. Schultz, T. J. Hagen, K. F. Koehler, P. W. Coddling, P. Skolnick, J. M. Cook, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2343.
- [95] R. S. Alekseyev, A. V. Kurkin, M. A. Yurovskaya, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2009**, 45, 889.
- [96] A.-S. Rebstock, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3064.
- [97] W. Schlenk, E. Bergann, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 464, 22.
- [98] D. F. Shriver, M. A. Dredzon, *The manipulation of Air Sensitive Compounds*, Wiley Interscience, New York, **1986**.
- [99] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
- [100] R. Kitbunnadaj, O. P. Zuiderveld, I. J. P. de Esch, R. C. Vollinga, R. Bakker, M. Lutz, A. L. Spek, E. Cavoy, M.-F. Deltent, W. M. P. B. Menge, H. Timmerman, R. Leurs, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5445.
- [101] G. Chelucci, M. Falorni, G. Giacomelli, *Synthesis* **1990**, 1121.
- [102] A. Noole, K. Lippur, A. Metsala, M. Lopp, T. Kanger, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1313.
- [103] B. Capuano, I. T. Crosby, E. J. Lloyd, A. Podloucka, D. A. Taylor, *Aust. J. Chem.* **2008**, 61, 930.
- [104] N. Ueyama, T. Yanagisawa, T. Kawai, M. Sonogawa, H. Baba, S. Mochizuki, K. Kosakai, T. Tomiyama, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1841.
- [105] A. Shiozawa, Y. Ichikawa, C. Komuro, S. Kurashige, H. Miyazaki, H. Yamanaka, T. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 2522.
- [106] H. J. Bryant, M. S. Chambers, P. Jones, A. M. Macleod, R. J. Maxey, *PCT Int. Appl.* (**2001**), WO 2001044250 A1 20010621.