

SCUOLA DI SCIENZE

Dipartimento di Chimica Industriale “Toso Montanari”

Corso di Laurea Magistrale in

Chimica Industriale

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

**Sintesi riduttiva di 3,3'-azossipiridine a
partire da 3-nitropiridine**

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Dalila Pistilli

RELATORE

Prof. Luca Bernardi

CORRELATORE

Vasco Corti

Riassunto

Il mio lavoro di tesi si focalizza sulla possibilità di sintetizzare azossipiridine dai corrispondenti nitroderivati mediante un approccio sperimentalmente molto semplice che prevede l'utilizzo di una base in combinazione con un alcol come riducente. Nella prima fase del progetto sono state ottimizzate le condizioni di reazione della 3-nitropiridina, in cui si lavora in presenza di un leggero eccesso di base e all'interno di una miscela di solvente/donatore di idruro in rapporto 1:1. Nella seconda fase, le condizioni così ottimizzate sono state applicate ad una serie di derivati sostituiti della 3-nitropiridina, di cui alcuni hanno portato effettivamente all'ottenimento dei corrispondenti prodotti azossipiridinici desiderati. In futuro, sarà necessario condurre ulteriori studi sull'applicabilità della reazione di riduzione ottimizzata ad altri substrati nitropiridinici sostituiti.

Abstract

My thesis work focuses on the possibility of synthesizing azoxy pyridines from the corresponding nitro derivatives through an experimentally very simple approach that involves the use of a base in combination with an alcohol as reducing agent. In the first part of this work, the reaction conditions were optimized using 3-nitropyridine as representative substrate. In the second part of this work, the thus optimised protocol was applied to a series of 3-nitropyridine substituted derivatives. Some of these substrates have actually led to the achievement of the corresponding desired azoxy pyridine products. In future, it will be necessary to carry out further studies on the applicability of the optimized reaction conditions to other substituted nitropyridine substrates.

Sommario

Introduzione.....	1
Scopo della tesi.....	6
Discussione dei risultati.....	7
Sintesi dei substrati di partenza.....	7
Sintesi dei substrati 1e e 1f	7
Sintesi del substrato 1n	9
Sintesi dei substrati 1i e 1l	9
Sintesi riduttiva delle azossipiridine.....	9
Work-up e analisi dell'andamento di reazione.....	11
Quantità di base.....	11
Donatore di idruro.....	12
Temperatura.....	12
Concentrazione del substrato.....	13
Miscele toluene/butanolo.....	13
Tipo di base.....	14
Fine tuning della quantità di base.....	14
Generalità della reazione.....	16
Tentativi di riduzione dei substrati piridinici 1c-1d recanti sostituenti alogenuri in anello.....	16
Reazioni di riduzione dei substrati piridinici 1h-1 recanti sostituenti alcossidici in anello.....	18
Reazioni di riduzione dei substrati piridinici 1m-n recanti sostituenti alchilici ed arilici in anello.....	19
Conclusioni e prospettive.....	21
Parte sperimentale.....	24
Note generali.....	24
Preparazione dei composti 1e, f, i, l, n, o.....	24

Sintesi di 5-bromo-3-nitropiridina 1e e 5-cloro-3-nitropiridina 1f	24
Sintesi di 2-etossi-3-nitropiridina 1i e 2-butossi-3-nitropiridina 1l	25
Sintesi 5-fenil-3-nitropiridina 1n	25
Sintesi di 5-morfolina-3-nitropiridina 1o	26
Procedura generale per la reazione di riduzione di 3-nitropiridine 1 ad azossi piridine 2	26

Introduzione

Il gruppo funzionale azossi, un membro della famiglia degli 1,3-dipoli, è caratterizzato da un insolito legame azoto-azoto-ossigeno. Gli azossibenzeni, anche conosciuti come ossidi di difenildiazene (Figura 1), giocano un ruolo fondamentale nel campo dei cristalli liquidi e dei materiali polimerici grazie alle loro proprietà chimico-fisiche. Inoltre, hanno ricevuto interesse da parte dei chimici farmaceutici per le loro attività retinoidi e, negli ultimi anni, sono stati anche al centro dell'attenzione dei chimici di sintesi per la loro capacità di offrire un gruppo orto-orientante nella funzionalizzazione C-H degli areni.¹

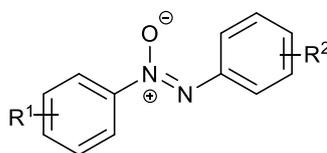


Figura 1 *Struttura di azossibenzeno*

L'ossidazione selettiva di ammine aromatiche e la riduzione di nitroareni sono i metodi più comuni per la preparazione dei composti azossi. In quest'ambito, sono stati fatti numerosi studi sul coupling ossidativo di ammine aromatiche utilizzando diversi ossidanti come H₂O₂, O₂, acido peracetico, sali di mercurio, ecc. È stata, inoltre, sviluppata una varietà di processi di riduzione per ottenere i prodotti desiderati in cui alcoli, H₂ e NH₂NH₂·H₂O sono stati utilizzati come agenti riducenti. Il meccanismo di formazione del gruppo azossi prevede la condensazione di un aril-nitroso con una N-aril-idrossilammina; quindi, le preparazioni di azossibenzeni utilizzano tipicamente l'ossidazione di aniline o la riduzione di nitroareni, per generare in situ entrambe le specie summenzionate per la successiva condensazione (Figura 2).

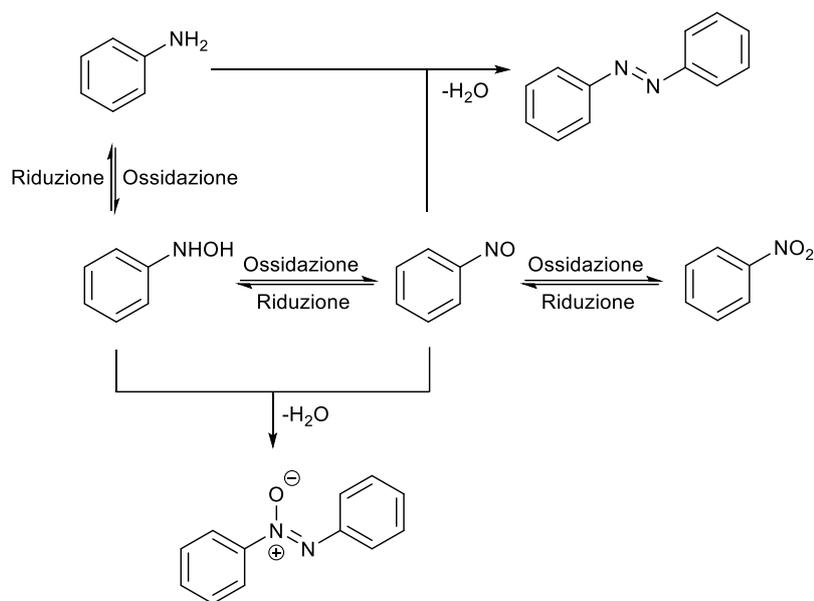


Figura 2 Percorsi di formazione dell'azossibenzene

La complessità dell'ossidazione di ammine aromatiche e dei processi riduttivi dei nitroaromatici rendono molto difficile il raggiungimento di buone selettività ed alte rese. Quindi, nonostante nel tempo siano stati proposti molti metodi per la sintesi degli azossibenzeni, ognuno fa uso di condizioni di reazione piuttosto critiche che ne limitano fortemente la praticabilità.² Di conseguenza, sono tuttora oggetto di studio protocolli che siano in grado di superare queste limitazioni evitando, inoltre, l'utilizzo di catalizzatori metallici troppo costosi. Un metodo recente, che presenta una certa efficacia per la preparazione di questi composti, segue la via della dimerizzazione riduttiva di nitrosobenzeni senza l'uso di catalizzatori, ma semplicemente scaldando in un solvente.¹ La formazione degli azossibenzeni con questa metodologia può essere applicata a numerosi nitrosobenzeni con diversi sostituenti e procede in una buona varietà di solventi, preferendo benzene, dicloroetano ed i solventi alcolici ai solventi polari aprotici che risultano dare rese del prodotto più basse. Materiali di partenza sostituiti con gruppi elettron-attrattori nelle posizioni *ortho*, *meta* o *para* sono convertiti nei corrispondenti prodotti con ottime rese, similmente a quanto accade nel caso dei sostituenti alogeni; al contrario, le controparti con gruppi elettron-donatori danno conversioni minori e richiedono tempi di reazione più lunghi. Oltre alla presenza di sostituenti in *orto*, i gruppi elettron-donatori sui nitrosobenzeni mostrano un effetto di ritardo sulla reazione. Invece, reazioni condotte in condizioni acide, che vedono la trasformazione del gruppo amminico nell'ammonio elettron-povero, portano ad un incremento della sua reattività. Questa maggiore reattività dei nitrosobenzeni elettron-deficienti nella formazione dei

corrispondenti azossibenzeni permette di concludere che i gruppi elettron-attrattori sul nitrosobenzene tendono a favorire la formazione di dimeri in un equilibrio reversibile. Quindi, il dimero è responsabile della successiva riduzione che produce l'azossibenzene. Il meccanismo di dimerizzazione riduttiva del nitrosobenzene per la formazione dell'azossibenzene (Figura 3) prevede, per prima cosa, l'attacco nucleofilo di ROH, che fa da solvente, ad uno dei due atomi di azoto cationici sul dimero per formare l'intermedio **A**. Questo spiega l'origine della migliore reattività del nitrosobenzene elettron povero, poiché i gruppi elettron-attrattori non solo promuovono la formazione del dimero ma ne accrescono anche l'elettrofilicità. La successiva estrazione del protone in α su ROH rompe l'intermedio per formare **B** e l'acetone protonato; poi la protonazione di **B** porta all'intermedio **C** che, in seguito ad eliminazione di acqua, dà l'azossibenzene. Dal momento che le reazioni procedono anche in solventi che non sono considerati donatori di idruro, viene proposto un meccanismo alternativo assumendo la protonazione del dimero del nitrosobenzene da parte dell'acqua (possibile donatrice di protoni); infine l'attacco nucleofilo distacca il gruppo idrossilico formato in precedenza sul substrato **D** per formare l'azossibenzene ed acqua ossigenata come prodotto secondario.

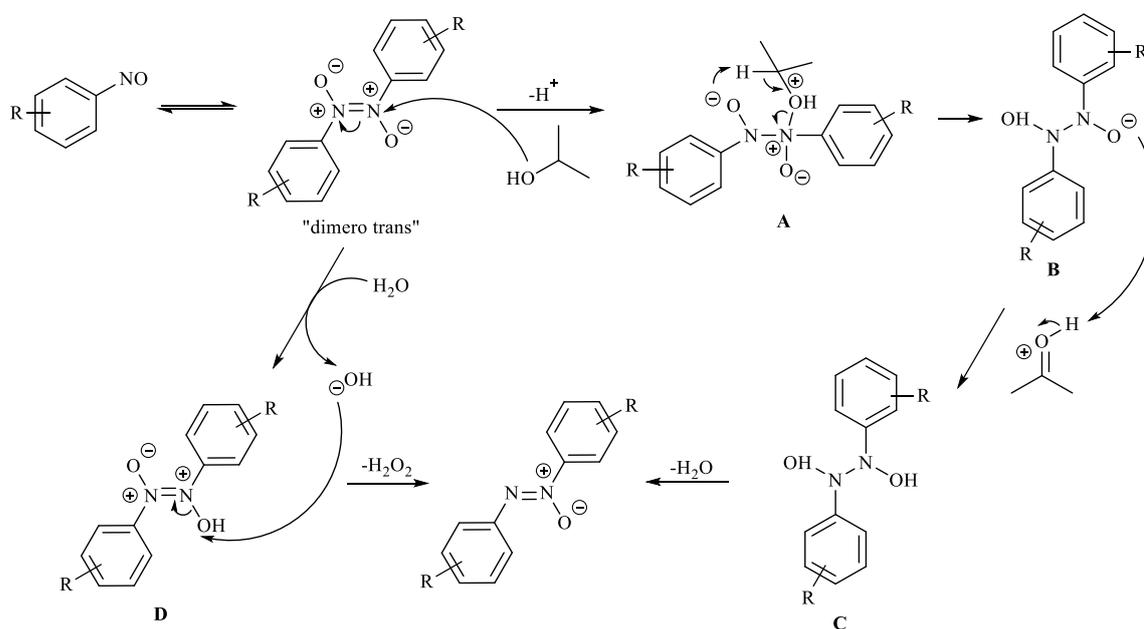


Figura 3 Meccanismo di dimerizzazione riduttiva del nitrosobenzene per formare l'azossibenzene

Questa metodologia può essere estesa ad un processo one-pot per generare azossibenzeni dalle corrispondenti aniline e non richiede catalizzatori/reagenti addizionali.

Tornando ai metodi riduttivi di formazione di azossiareni a partire da nitroareni, uno dei metodi più semplici prevede il trattamento del nitroderivato con una base idrossilica in presenza di alcoli come solventi e donatori di idruro. Questo tipo di approccio è stato sviluppato con PEG-400 come trasferitore di fase supponendo che questo polietere potesse fungere non solo da riducente, con le sue funzionalità alcoliche, ma anche da complessante per il catione sodio della base, facilitandone il trasferimento nella fase organica (benzene) e promuovere così la riduzione. Scaldando una serie di nitroareni in benzene alla temperatura di riflusso, in presenza di otto equivalenti di NaOH e 0.5 equivalenti di PEG 400, i corrispondenti azossibenzeni vengono ottenuti in rese più che discrete (Figura 4).³

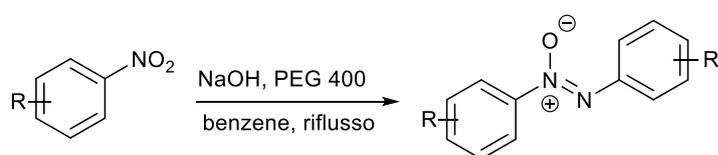
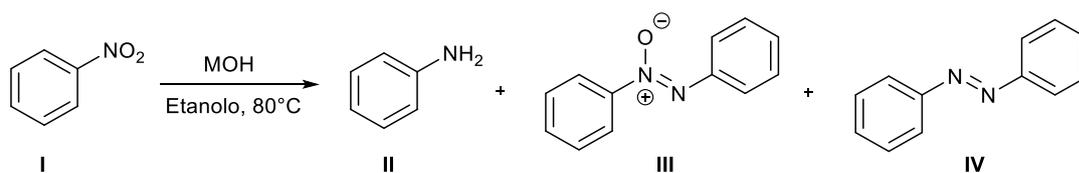


Figura 4 Sintesi riduttiva di azossiareni con NaOH/PEG

Un altro esempio di preparazione di azossiareni in condizioni simili è stato riportato nell'ambito di uno studio riguardante la sintesi di azoareni da nitroareni.⁴ In particolare, se trattando nitrobenzene **I** con un eccesso di NaOH in etanolo l'azo-derivato **IV** viene ottenuto in buone rese, utilizzando KOH o NaOH in minore quantità questo prodotto è accompagnato dalla formazione di azossibenzeni **III** (Tabella 1). In entrambi i casi, si osserva anche la presenza di piccole quantità di anilina **II**.

Tabella 1



Entry	Base	Base (mmol)	Temp. °C	Conv. (%)	Yield (%)		
					II	III	IV
1	NaOH	1	80	100	8	34	58
2	NaOH	5	80	100	7	-	93
3	NaOH	7	80	100	7	-	93
4	KOH	1	80	100	10	90	-

Il meccanismo di reazione proposto dagli autori di questo studio prevede una prima riduzione del nitroderivato **I** da parte dell'alcol, attivato dalla base, mediante donazione di idruro, con conseguente formazione del nitrosoarene. A differenza dello studio precedente, riguardante la dimerizzazione riduttiva dei nitrosoareni (Figura 3), il meccanismo proposto in questo lavoro prevede un'ulteriore riduzione del nitroso ad idrossilammina, da parte del sistema alcol/base, e successivo attacco dell'idrossilammina al nitrosoarene. In seguito a disidratazione si forma il derivato azossi **III**, mentre l'idrossilammina può venire ulteriormente ridotta ad anilina **II** giustificandone la sua presenza alla fine della reazione (Figura 5).

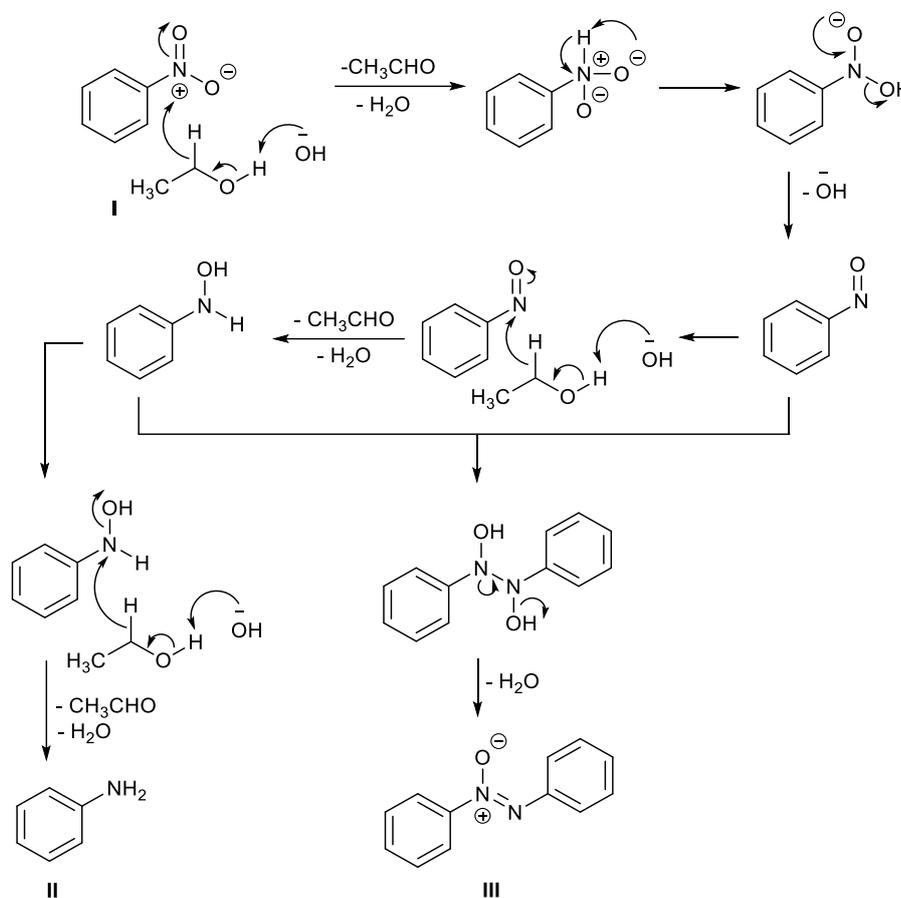


Figura 5 Possibile via meccanicistica per la formazione di azossibenzene con base/alcol

Scopo della tesi

Lo scopo del mio lavoro di tesi si inserisce in questo contesto, concentrandosi però sulla riduzione di nitropiridine ad azossipiridine con alcoli in presenza di basi (Figura 6).

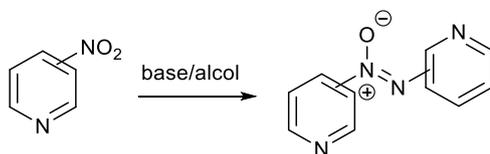


Figura 6 Riduzione di nitropiridine ad azossipiridine promossa da base in alcol

Il sistema anello piridinico è coinvolto nella struttura di molti prodotti naturali, composti farmaceutici ed agrochimici o utili intermedi sintetici. Nonostante ciò, gli studi condotti sulla sintesi delle azossipiridine non hanno ancora prodotto risultati d'importanza rilevante, soprattutto per quanto riguarda l'applicabilità di metodologie semplici come quelle che vedono la riduzione della nitropiridina al corrispondente azossi promossa da base in alcol. Una delle possibili ragioni può essere trovata nella suscettibilità dei nuclei piridinici di dare preferenzialmente reazioni di sostituzione nucleofila aromatica, prevenendo quindi la formazione del gruppo azossi.

In particolare, gli obiettivi del mio lavoro di tesi sono stati:

- verificare l'applicabilità di sistemi base/alcol alla preparazione di azossipiridine da nitropiridine prendendo in esame 2-nitro e 3-nitro piridina come composti modello;
- ottimizzazione della metodologia mediante la variazione dei parametri reazionali (atmosfera inerte, quantità di base, quantità di solvente, temperatura, influenza dell'acqua, ecc.);
- studiare in maniera approfondita la tolleranza di diversi sostituenti in diverse posizioni dell'anello piridinico alle condizioni di reazione; per questo scopo, è stato necessario preparare una serie di nitropiridine commercialmente non disponibili, adattando procedure di letteratura.

Discussione dei risultati

Sintesi dei substrati di partenza

I substrati scelti per la sintesi delle azossipiridine oggetto di questo progetto di ricerca sono le piridine commercialmente disponibili, **1a**, **1b**, **1c**, **1d**, **1g**, **1h** e **1m** (Figura 7) e quelle preparate seguendo specifiche procedure sintetiche, **1e**, **1f**, **1i**, **1l**, **1n** (Figura 8).

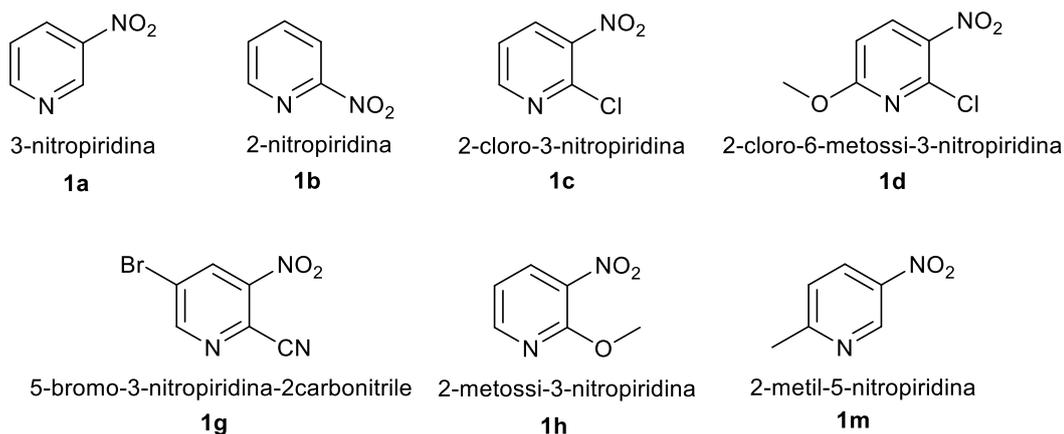


Figura 7 Nitropiridine commerciali

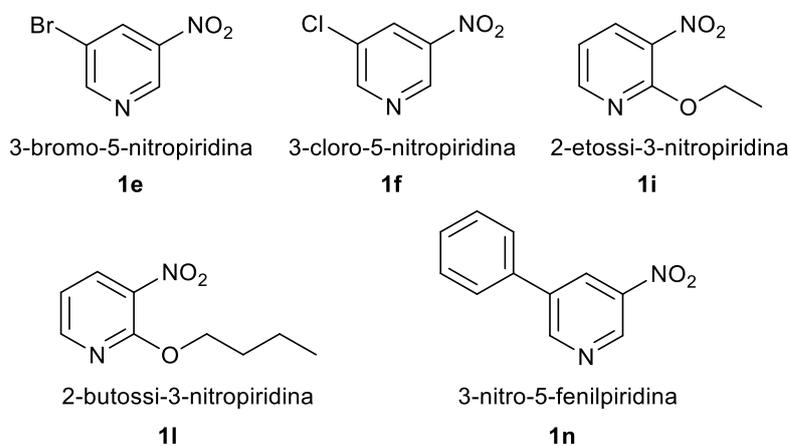


Figura 8 Nitropiridine sintetizzate

Sintesi dei substrati **1e** e **1f**

I substrati 3-bromo-5-nitropiridina **1e** e 3-cloro-5-nitropiridina **1f** sono stati preparati utilizzando la strategia sintetica della reazione di nitratura riportata in letteratura nel caso

della 3-cloropiridina⁵ a partire da 3-bromopiridina e 3-cloropiridina, entrambe commercialmente disponibili (Figura 9).

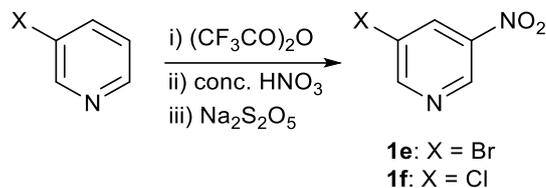


Figura 9 Reazione di nitratura

In entrambi i casi il prodotto è stato ottenuto con una resa decisamente inferiore (10%) al dato di letteratura (76%). È stato possibile accorgersi di un errore nella pubblicazione originale in cui per 17 mmol di substrato vengono utilizzati 10 mL (42 mmol) di anidride trifluoroacetica (TFAA), che invece corrispondono a 71 mmol. Sono stati fatti due tentativi, usando come riferimento le mmol in un caso e il volume nell'altro. Il risultato migliore lo si è ottenuto utilizzando la quantità maggiore di TFAA, in quanto la reazione con meno TFAA non ha neppure portato alla formazione del prodotto di nitratura **1** (la specie maggioritaria era il substrato non reagito).

Pur ripetendo la reazione diverse volte modificando leggermente le condizioni, non si è riusciti a capire quale fosse la ragione della discrepanza fra i nostri risultati e quelli riportati in letteratura. È importante anche considerare che il meccanismo della nitratura segue un percorso piuttosto complesso, per il quale Bakke ha fornito evidenza, per cui risulta difficile capire come intervenire (Figura 10).⁶

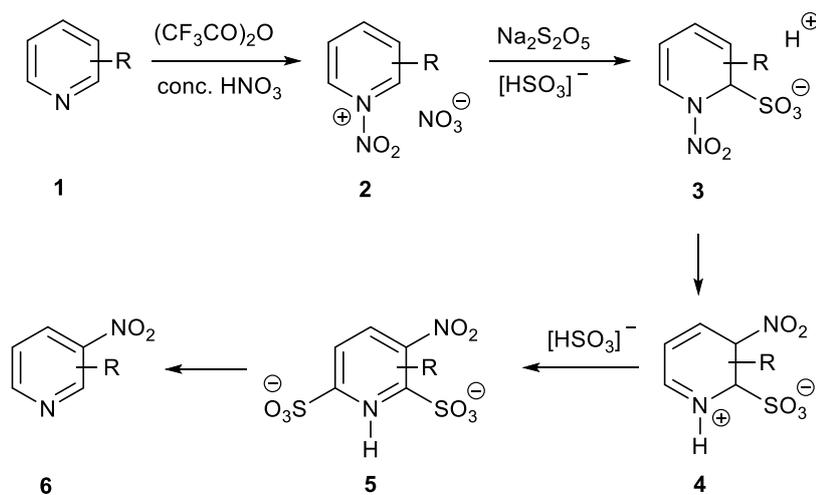


Figura 10 Meccanismo della nitratura secondo Bakke

Sintesi del substrato **1n**

Il substrato 3-nitro-5-fenilpiridina **1n** è stato sintetizzato con una resa discreta (40%) a partire dalla 3-cloro-5-nitropiridina **1f** summenzionata (Figura 11), seguendo la strategia sintetica della reazione di Suzuki riportata in letteratura.⁷

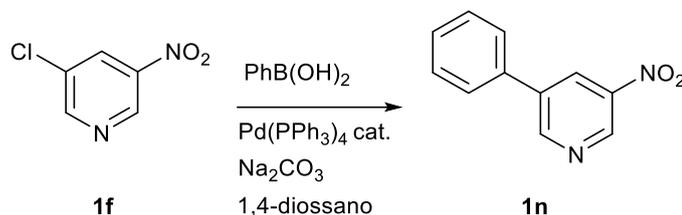


Figura 11 Reazione di Suzuki

Sintesi dei substrati **1i** e **1l**

I substrati 2-etossi-3-nitropiridina **1i** e 2-butossi-3-nitropiridina **1l** sono stati preparati utilizzando la strategia sintetica della reazione di sostituzione nucleofila $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ (Figura 12), riportata in letteratura, della 2-cloro-3-nitropiridina **1c** con rese rispettivamente del 70% e 40%.⁸

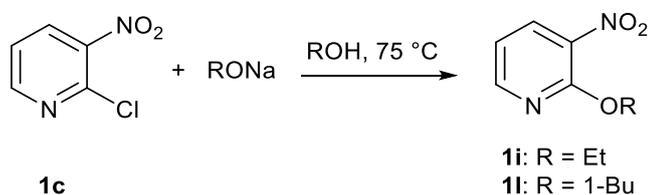


Figura 12 Reazione di sostituzione nucleofila aromatica

Sintesi riduttiva delle azossipiridine

In principio, le condizioni di reazione proposte in letteratura, in grado di ridurre nitrobenzeni ad azossibenzeni utilizzando una base in alcol,⁴ sono state applicate alla 3-nitropiridina **1a** come substrato di riferimento. Questa reazione ha portato effettivamente all'identificazione del rispettivo composto azossi **2a** utilizzando una quantità stechiometrica di NaOH , seppur attraverso un work-up difficile, dimostrando comunque la fattibilità del processo (Figura 13).

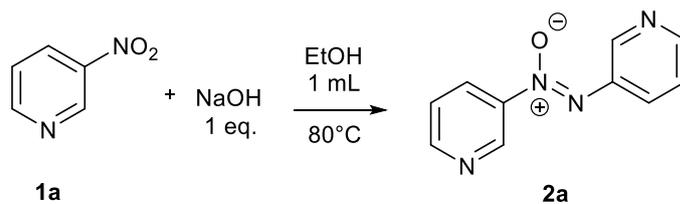


Figura 13 Reazione di riduzione della 3-nitropiridina **1a** al corrispondente azossi **2a**

In un secondo momento, è stato scelto un altro substrato piridinico, 2-nitropiridina **1b**, che non ha portato al prodotto desiderato ma esclusivamente al prodotto di sostituzione nucleofila aromatica 2-etossipiridina (Figura 14).

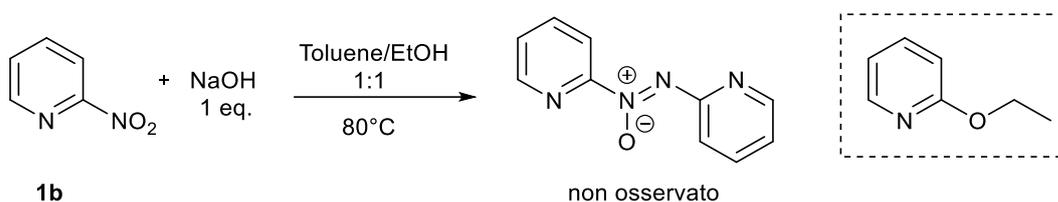


Figura 14 Tentativo di riduzione della 2-nitropiridina **1b** al corrispondente azossi

Questi due esperimenti preliminari hanno dimostrato come 2-nitropiridine non siano substrati utilizzabili per la sintesi delle corrispondenti azossipiridine secondo questo approccio. Al contrario, 3-nitropiridine, in cui il gruppo nitro è sostituibile meno facilmente, sono in grado di essere ridotte ai corrispondenti prodotti azossi. Il lavoro di tesi è stato quindi focalizzato su quest'ultima classe di composti.

Seguendo, quindi, le condizioni di letteratura per la riduzione di nitrobenzene ad azossibenzene, si è deciso di procedere con l'applicazione e l'ottimizzazione di questa reazione a partire dal composto **1a**, che ha dimostrato essere molto veloce, variandone i parametri.

I parametri della reazione di riferimento che sono stati variati per l'ottimizzazione sono stati:

- work-up e analisi dell'andamento di reazione;
- base e sua quantità;
- solvente e sua quantità;
- temperatura di reazione.

Work-up e analisi dell'andamento di reazione

Il primo esperimento è stato fatto per verificare quale fosse il work-up migliore da utilizzare nei prelievi per seguire la reazione, con il dubbio che con un work-up acquoso si perdesse il prodotto desiderato sottostimando, quindi, la resa.

La reazione è stata analizzata via ^1H NMR (utilizzando bibenzile come standard interno) con tre diversi approcci: a) diretto, semplicemente diluendo un prelievo con CDCl_3 ; b) evaporando il prelievo al rotavapor e sciogliendo il residuo in CDCl_3 ; c) mini-work-up $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, filtrazione della fase organica su celite ed evaporazione del solvente. Tutti e tre i work-up hanno dato lo stesso risultato, ovvero circa il 40% di resa e un "bilancio" al protone di circa 70%, con una conversione della 3-nitropiridina di partenza pressoché completa; il bilancio al protone è stato calcolato integrando tutti i segnali aromatici (eccetto quelli dello standard) e confrontando il valore ottenuto con lo standard. Questo significa che, tendenzialmente, non si formano sottoprodotti volatili o solubili in acqua. La perdita di materiale, quindi, è stata attribuita alla formazione di peci (osservabile). Da qui in poi si è deciso di condurre le analisi direttamente sulla miscela di reazione (senza evaporazione).

Una reazione condotta sotto azoto ha dato circa lo stesso risultato, seppur leggermente inferiore dimostrando, quindi, la non sensibilità del processo all'ossigeno atmosferico.

Quantità di base

Ipotizzando una sensibilità della reazione alla quantità di base, è stata verificata prima di tutto l'influenza di questo parametro. Dal confronto con la reazione di riferimento, che prevedeva l'utilizzo di 1 equivalente di NaOH, né reazioni con minori né quelle con maggiori quantità di base hanno portato a miglioramenti in termini di resa: l'esperimento condotto in presenza di 0,5 equivalenti di NaOH non è andato a completezza, mostrando della 3-nitropiridina **1a** non reagita anche dopo tempi di reazione più lunghi, mentre quello condotto in presenza di un eccesso di base (1,5 equivalenti) si è rivelato avere anche uno spettro NMR della miscela di reazione più sporco (Tabella 2).

Tabella 2^a

Reazione	NaOH (equiv.)	t (h)	Resa (%) ^b
1	1	1,5	40
2	0,5	1,5	20 ^c
		18	20 ^c
3	1,5	1,5	20

^a Condizioni di reazione: 3-nitropiridina **1a** (1 mmol), EtOH (1 mL), NaOH (x equiv.), 80 °C. ^b Determinata mediante analisi ¹H NMR di un'aliquota di reazione (standard interno: bibenzile). ^c 50% nitropiridina **1a** non reagita.

Donatore di idruro

Mantenendo 1 equivalente di NaOH come base, sono stati fatti ulteriori esperimenti per verificare quale fosse il solvente alcolico migliore da utilizzare nella reazione di riduzione, considerando anche la sua funzione di donatore di idruro. Quindi, oltre all'etanolo, sono stati testati 1-propanolo, 2-propanolo, metanolo ed 1-butanolo (Tabella 3); è stato proprio quest'ultimo a dare la resa più alta (45%) ed uno spettro NMR della miscela di reazione più pulito rispetto agli altri solventi esaminati. I tempi di reazione non sono significativi, poiché in tutti casi la reazione si è dimostrata estremamente veloce. In linea con i dati di letteratura,⁴ il metanolo non si è dimostrato un solvente utile per questo tipo di reazioni.

Tabella 3^a

Reazione	Solvente (M)	t (h)	Resa (%) ^b
1	EtOH (1)	1,5	40
2	1-PrOH (1)	1,5	40
3	2-PrOH (1)	1,5	20
4	MeOH (1)	1,5	-
5	1-BuOH (1)	45 min	45

^a Condizioni di reazione: 3-nitropiridina **1a** (1 mmol), ROH (1 mL), NaOH (1 equiv.), 80 °C. ^b Determinata mediante analisi ¹H NMR di un'aliquota di reazione (standard interno: bibenzile).

Temperatura

Dal dubbio che la perdita di materiale attribuita alla formazione di peci fosse causata da una temperatura di lavoro non ottimale, si è deciso di studiare la stessa reazione a temperature diverse; queste prove, però, non hanno portato a miglioramenti: la reazione condotta a 60°C è andata a completezza dopo tre ore e trenta minuti con un calo della resa

del 10%, mentre quella a 100 °C è stata più veloce ma anche più sporca, nonostante la resa di circa 45% (Tabella 4). Si è deciso, quindi, di proseguire mantenendo la temperatura a 80 °C.

Tabella 4^a

Reazione	T (°C)	t (h)	Resa (%)^b
1	80	1,5	45
2	60	3,5	35
3	100	45 min	45

^a Condizioni di reazione: 3-nitropiridina **1a** (1 mmol), 1-BuOH (1 mL), NaOH (1 equiv.). ^b Determinata mediante analisi ¹H NMR di un'aliquota di reazione (standard interno: bibenzile).

Concentrazione del substrato

Una volta stabilito il solvente migliore (donatore di idruro) per la reazione di riduzione della 3-nitropiridina, sono stati fatti ulteriori esperimenti in cui ne è stata variata la quantità: dimezzando la quantità di 1-butanolo non si sono osservati cambiamenti rilevanti rispetto alla reazione di riferimento, mentre raddoppiandola si è osservato un calo della resa al 30% (Tabella 5). Per questo motivo, è stato deciso di lavorare preferibilmente alla concentrazione iniziale di 1 M, non concentrando troppo la miscela di reazione ed evitando, quindi, problemi di agitazione.

Tabella 5^a

Reazione	1-BuOH (M)	t (h)	Resa (%)^b
1	1	1,5	45%
2	2	1,5	45%
3	0,5	1,5	30%

^a Condizioni di reazione: 3-nitropiridina **1a** (1 mmol), 1-BuOH (x mL), NaOH (1 equiv.), 80 °C. ^b Determinata mediante analisi ¹H NMR di un'aliquota di reazione (standard interno: bibenzile).

Miscela toluene/butanolo

Prendendo ispirazione dalla letteratura,³ sono state fatte altre prove con alcune miscele di solventi per verificare quale fosse la quantità ideale di donatore di idruro (Tabella 6). L'approccio è stato quello di utilizzare soluzioni toluene/1-butanolo, in modo tale da modulare la quantità di donatore di idruro senza variare la concentrazione del substrato. Questi esperimenti hanno permesso di concludere che può essere effettivamente

vantaggioso lavorare in queste condizioni: la quantità ottimale di 1-butanolo in rapporto al toluene è risultata essere di 1:1.

Tabella 6^a

Reazione	Toluene (mL)	1-BuOH (mL)	t (h)	Resa (%)^b
1	0,5	0,5	45 min	50%
2	1	1	45 min	42%
3	0,25	0,75	45 min	40%

^a Condizioni di reazione: 3-nitropiridina **1a** (1 mmol), toluene/1-BuOH (x mL/x mL), NaOH (1 equiv.), 80 °C. ^b Determinata mediante analisi ¹H NMR di un'aliquota di reazione (standard interno: bibenzile).

Tipo di base

Una volta stabilita la quantità di solvente ed il migliore donatore di idruro per la reazione di riduzione della 3-nitropiridina, è stato possibile studiare anche il comportamento di altre basi simili all'NaOH quali KOH, NaO-1-Bu e KO-t-Bu che, dal confronto con la reazione di riferimento, non hanno portato a miglioramenti in termini di resa (Tabella 7).

Tabella 7

Reazione	Base (1 equiv.)	t (h)	Resa
1	NaOH	45 min	50%
2	KOH	45 min	44%
3	NaO-1-Bu	45 min	35%
4	KO-t-Bu	45 min	40%

^a Condizioni di reazione: 3-nitropiridina **1a** (1 mmol), toluene/1-BuOH (1 mL), MOH (1 equiv.), 80 °C. ^b Determinata mediante analisi ¹H NMR di un'aliquota di reazione (standard interno: bibenzile).

Fine tuning della quantità di base

In un secondo momento, un'analisi accurata degli spettri ¹H NMR ha mostrato come in alcuni casi fossero presenti piccole quantità di substrato piridinico non reagito (5-10%). Supponendo che questo risultato fosse dovuto alla difficoltà riscontrata nell'aggiunta esatta mediante pesata di NaOH in pellets, sono stati condotti ulteriori esperimenti testando se un leggero eccesso di base potesse mandare a completezza la reazione senza pregiudicarne la resa. Effettivamente, reazioni condotte con un leggero eccesso di base hanno portato ad un

lieve miglioramento della resa, fornendo anche profili di reazione leggermente più puliti (Tabella 8). Considerando queste condizioni ottimali, l'esperimento è stato ripetuto più volte per verificarne la riproducibilità che si è dimostrata essere soddisfacente.

Tabella 8

Reazione	NaOH (equiv.)	t (h)	Resa
1	1	45 min	50%
2	1,2	1	52%
3	1,25	1	54%
4	1,25	1	53%
5	1,25	1	60%
6	1,25	1	55%

^a Condizioni di reazione: 3-nitropiridina **1a** (1 mmol), toluene/1-BuOH (1 mL), NaOH (x equiv.), 80 °C. ^b Determinata mediante analisi ¹H NMR di un'aliquota di reazione (standard interno: bibenzile).

Contestualmente, è stata anche determinata la migliore procedura per la lavorazione della reazione. Fra le varie possibilità, i migliori risultati sono stati ottenuti attraverso un work-up acquoso, ovvero aggiungendo CH₂Cl₂ ed acqua alla miscela di reazione a temperatura ambiente seguita da separazione delle fasi, estrazione della componente acquosa con altre porzioni di CH₂Cl₂ (3 x), anidificazione, filtrazione ed evaporazione del solvente.

Di seguito sono riassunte le condizioni di reazione ottimali per la riduzione della 3-nitropiridina al corrispondente prodotto azossi promossa da base in alcol (Figura 15). Il prodotto **2a** è stato isolato e caratterizzato con ¹H e ¹³C NMR. La resa molare del prodotto ottenuto dopo purificazione cromatografica è risultata in linea con i valori determinati all'NMR con lo standard interno.

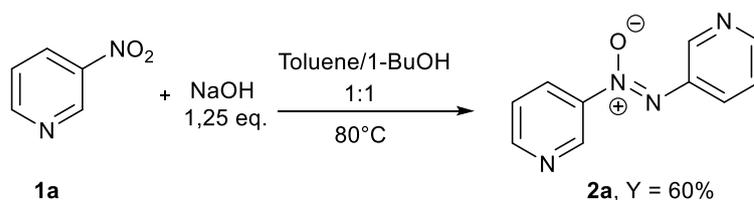


Figura 15 Reazione di riduzione della 3-nitropiridina **1a** al corrispondente azossi **2a**

Infine, è importante sottolineare che in tutte le analisi NMR delle miscele di reazione condotte nel solvente/donatore di idruro 1-butanolo (e non solo) sono stati individuati dei segnali potenzialmente attribuibili alla 3-amminopiridina. Questi segnali, nelle condizioni “ottimali”, integrano circa 15-20% rispetto alla resa del prodotto azossi desiderato. In generale, è sembrato che la quantità di questo composto aumenti all’aumentare della temperatura (100 °C vs 80 °C), della diluizione (0.5 M vs 1 M) e della forza del donatore di idruro (2-PrOH vs alcoli primari). Al contrario, in nessun caso è stata osservata la formazione del derivato azopiridinico.

Generalità della reazione

Ulteriori esperimenti sono stati fatti in modo da verificare se la procedura della reazione ottimizzata fosse o meno efficace anche nel caso della riduzione di substrati diversi dalla 3-nitropiridina, testando la tolleranza di diverse classi di sostituenti in diverse posizioni sull’anello piridinico alle condizioni di reazione.

*Tentativi di riduzione dei substrati piridinici **1c-1d** recanti alogeni come sostituenti in anello*

La miscela di reazione ottenuta a partire dal substrato 2-cloro-3-nitropiridina **1c** non ha dato il prodotto desiderato, ma tracce del materiale di partenza accompagnate dal prodotto di sostituzione nucleofila aromatica (Figura 16).

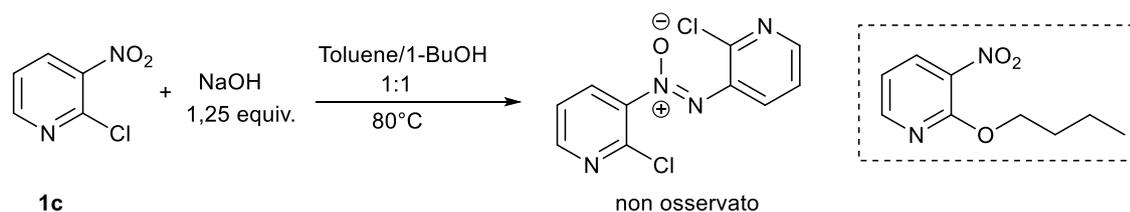


Figura 16 Tentativo di riduzione della 2-cloro-3-nitropiridina **1c** al corrispondente azossi

Da questo risultato sembra che la S_NAr in posizioni attivate sia dal gruppo nitro che dall’anello piridinico sia più veloce rispetto alla reazione di riduzione. In letteratura gli alogeni sono tollerati in questo genere di approcci alla riduzione, ma limitatamente ai sistemi benzenici; nel nostro caso la reazione di sostituzione nucleofila aromatica è doppiamente favorita dall’attivazione del cloro da parte del gruppo nitro e del nucleo piridinico.

Allo stesso modo, nel caso della miscela di reazione ottenuta a partire dal substrato nitropiridinico alogenato **1d**, sostituito anche da un gruppo metossi in posizione attivata dal gruppo nitro, non è stato identificato né il prodotto desiderato né il materiale di partenza (Figura 17).

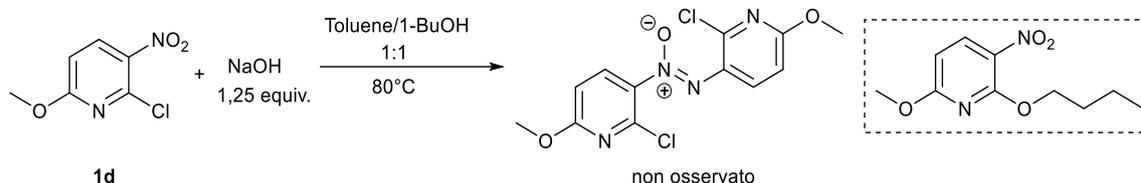


Figura 17 Tentativo di riduzione della 2-cloro-6-metossi-3-nitropiridina **1d** al corrispondente azossi

Le condizioni di reazione hanno favorito la sostituzione nucleofila aromatica dell'alogeno da parte del butanolo piuttosto che la riduzione del gruppo nitro, dimostrando che la presenza sull'anello di un gruppo metossi in una posizione non coniugata con l'atomo di cloro non ha nessuna influenza sulla riuscita della reazione di riduzione promossa da base in alcol.

Per capire se gruppi uscenti in posizioni non attivate dal gruppo nitro fossero o meno tollerati dal sistema riduttivo, le condizioni di reazione ottimizzate sono state quindi applicate anche alla 3-bromo-5-nitropiridina **1e** e al corrispondente cloro-derivato **1f** (Figura 18).

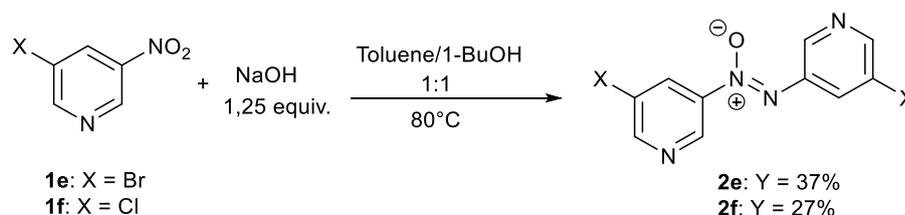


Figura 18. Reazioni di riduzione della 3-cloro-5-nitropiridina **1e** e della 3-cloro-5-nitropiridina **1f** ai corrispondenti azossi **2e** e **2f**

In questi due casi l'esito della riduzione è stato effettivamente positivo. Nonostante i corrispondenti prodotti azossi desiderati **2e** e **2f** siano stati ottenuti in rese moderate, è stato possibile affermare che sostituenti alogeni in posizioni non attivate dal gruppo nitro presentano una certa tolleranza alle condizioni di reazione. Tuttavia, questa tolleranza è apparsa piuttosto limitata nella misura in cui sono state identificate anche piccole quantità dei prodotti di sostituzione nucleofila aromatica in entrambe le miscele di reazione.

Infatti, il substrato 5-bromo-3-nitropiridina-2-carbonitrile **1g**, in cui l'alogeno non è in una posizione attivata dal gruppo nitro ma dal ciano, non ha fornito il corrispondente prodotto azossi **2g** desiderato ma, ancora una volta, esclusivamente quello derivante dalla sostituzione nucleofila aromatica dell'atomo di bromo con il gruppo butossi (Figura 19).

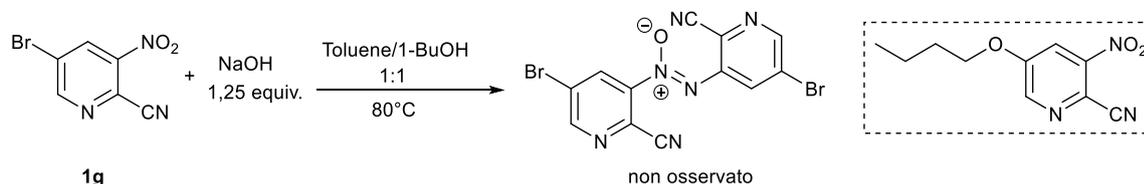


Figura 19. Tentativo di riduzione della 5-bromo-3-nitropiridina-2-carbonitrile **1g** al corrispondente azossi.

Probabilmente, anche se l'alogeno occupa una posizione non attivata dal gruppo nitro, in questo caso particolare il sostituito -CN è sufficiente a promuoverne la S_NAr .

*Reazioni di riduzione dei substrati piridinici **1h-l** recanti alcoli come sostituenti in anello*

In un secondo momento, è stata verificata la tolleranza delle condizioni di reazione ottimizzate da parte di una classe di sostituenti teoricamente meno suscettibile di S_NAr : gli alcoli. I primi esperimenti condotti a partire dalla 2-metossi-3-nitropiridina **1h**, però, non hanno dato i risultati sperati; è stata osservata una miscela di diversi composti (Figura 20), ovvero di una serie di prodotti azossi: quello desiderato **2h** (minoritario), il prodotto di sostituzione nucleofila aromatica che porta due sostituenti 1-butossi al posto dei metossi (maggioritario) ed una miscela di composti azossi in cui uno dei due gruppi metossi è sostituito con uno butossi. Risultati analoghi sono stati ottenuti impiegando sia etanolo che isopropanolo, che si pensava essere un riducente migliore e meno disponibile a dare S_NAr a causa del suo ingombro sterico, al posto dell'1-butanolo.

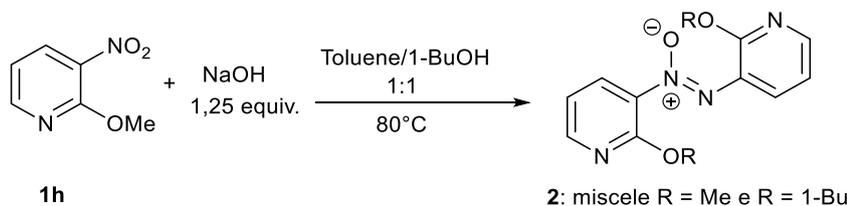


Figura 20. Reazione della 2-metossi-3-nitropiridina **1h** al corrispondente azossi **2h** ed una miscela di prodotti

È importante sottolineare come, a differenza dei derivati alogenati in cui la S_NAr porta alla consumo della base e, quindi, allo spegnimento della reazione di riduzione (si forma NaCl o NaBr), in questo caso la reazione di sostituzione nucleofila aromatica produce un nuovo alcossido in grado di far proseguire la reazione di riduzione. Quindi, è possibile ottenere un singolo prodotto azossi semplicemente utilizzando 3-nitropiridine in cui il sostituente alcossi è lo stesso del solvente alcolico utilizzato come riducente (sostituzione degenere); non potendo utilizzare il metanolo (vedi ottimizzazione della reazione), questa possibilità è stata verificata attraverso la riduzione dei substrati **1i** e **1l**, in combinazione con i corrispondenti alcoli come agenti riducenti (Figura 21). I rispettivi prodotti azossi desiderati **2i** e **2l** sono stati effettivamente ottenuti in rese discrete. Tuttavia, entrambi i prodotti erano accompagnati da quantità notevoli della corrispondente 3-amminopiridina, in rapporto 1:1. Presumibilmente, il sostituente alcossi in posizione *orto* rispetto al gruppo nitro rallenta la reazione di attacco sull'intermedio nitroso a causa del suo ingombro sterico. Tentativi di migliorare la selettività della reazione modificandone le condizioni non hanno portato a risultati positivi.

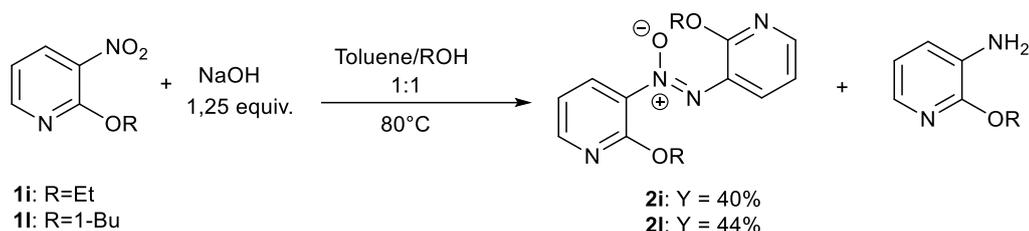


Figura 21. Reazione di riduzione della 2-etossi-3-nitropiridina **1i** e del butossi derivato **1l**

La resa del prodotto **2l** è stata determinata tramite spettroscopia 1H NMR con standard interno (bibenzile).

Reazioni di riduzione dei substrati piridinici **1m-n** recanti sostituenti alchilici ed arilici in anello

Per finire, sono stati eseguiti alcuni esperimenti per verificare la compatibilità di sostituenti alchilici ed arilici con le condizioni di reazione ottimizzate. Il substrato 6-metil-3-nitropiridina **1m**, sottoposto a riduzione, si è totalmente degradato a causa delle condizioni di reazione fortemente basiche ed evidentemente non compatibili con la considerevole acidità dei suoi protoni metilici attivati dal gruppo nitro in *para* e, contemporaneamente, dall'anello piridinico (Figura 22).

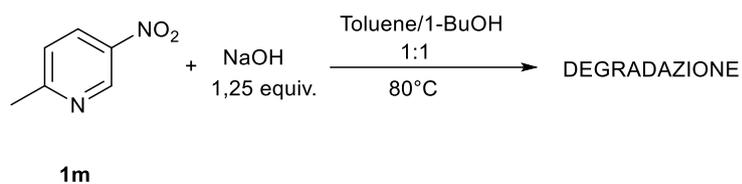


Figura 22. Tentativo di riduzione della 6-metil-3-nitropiridina **1m** al corrispondente azossi

Al contrario, come si poteva prevedere dai numerosi esempi di riduzione dei nitrobenzeni ad azossibenzeni, un sostituente arilico si è dimostrato in grado di tollerare bene le condizioni di reazione ottimizzate. Il substrato **1n**, infatti, ha portato alla formazione del corrispondente azossi desiderato **2n** in rese discrete (Figura 23).

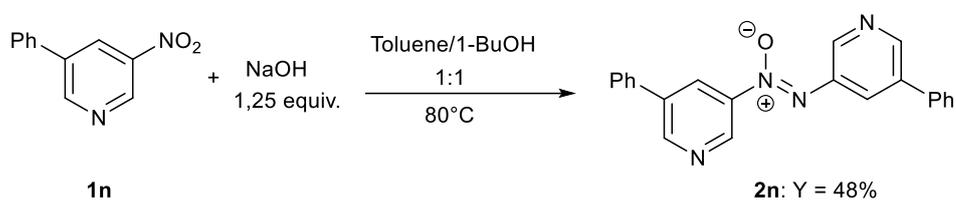


Figura 23. Reazione di riduzione della 3-fenil-5-nitropiridina **1n** al corrispondente azossi **2n**

Conclusioni e prospettive

Nel mio lavoro di tesi è stata verificata la possibilità di sintetizzare azossipiridine dai corrispondenti nitroderivati mediante un approccio sperimentalmente molto semplice, che prevede l'utilizzo di una base in combinazione con un alcol come riducente. I risultati preliminari hanno dimostrato come la via riduttiva scelta sia effettivamente percorribile nel caso della 3-nitropiridina **1a**, mentre non lo è quando il gruppo nitro si trova ad occupare la posizione 2 sull'anello piridinico (Figura 24). Infatti, la reazione con la 2-nitropiridina **1b** ha portato esclusivamente alla sostituzione del gruppo nitro da parte dell'alcol donatore di idruro (S_NAr).

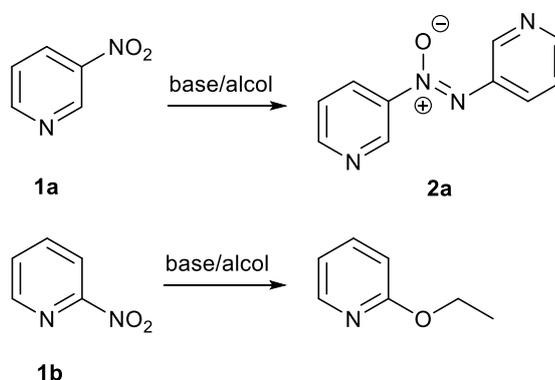


Figura 24 Risultati preliminari della reazione di nitrificazione promossa da base in alcol

In seguito al set di reazioni volto all'ottimizzazione del metodo riduttivo della 3-nitropiridina **1a** al corrispondente prodotto azossi **2a**, è stato possibile concludere che:

- il work-up acquoso è più efficace utilizzando diclorometano come fase organica;
- è necessario lavorare in leggero eccesso di base; fra le basi utilizzate, NaOH (1,25 equiv.) è risultata la più efficiente;
- il miglior mezzo in cui condurre la reazione si è rivelato essere una miscela di solvente/riducente in rapporto 1:1 (toluene/1-butanolo);
- la reazione è molto veloce e risulta essere completa a tempi minori di 45 minuti.

Questi esperimenti hanno permesso di individuare le condizioni ottimali riportate in Figura 25.

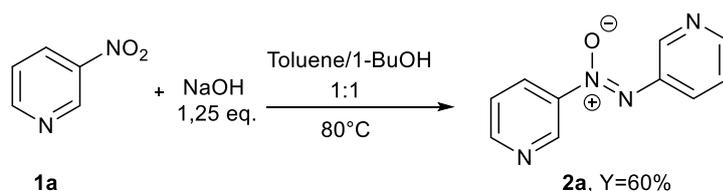


Figura 25 Reazione di riduzione in condizioni ottimizzate

Le condizioni di reazione ottimizzate sono poi state applicate ad una serie di derivati sostituiti della 3-nitropiridina (**1c-n**), permettendo di dedurre che:

- gruppi alogenati in posizioni attivate dal nitro non sono compatibili con le condizioni di reazione;
- gruppi uscenti alogenati in posizione 5, non attivata dal gruppo nitro, sono, invece, tollerati dal sistema;
- sostituenti alcossidi in *orto* al gruppo nitro rallentano la dimerizzazione, portando alla formazione di quantità notevoli del derivato amminopiridinico ed è necessario utilizzare solventi riducenti che coincidano con i sostituenti alcossidi sull'anello per evitare che la reazione di sostituzione nucleofila aromatica porti ad una miscela di prodotti;
- un sostituito alchilico in posizione attivata dal gruppo nitro non può essere utilizzato, in quanto le condizioni di reazione fortemente basiche non consentono l'utilizzo di substrati acidi;
- Un sostituito arilico, invece, viene tollerato bene dal sistema.

In definitiva, sono stati sintetizzati cinque composti azosipiridinici **2**, riportati in Figura 26, caratterizzati con spettroscopia ^1H NMR e ^{13}C NMR.

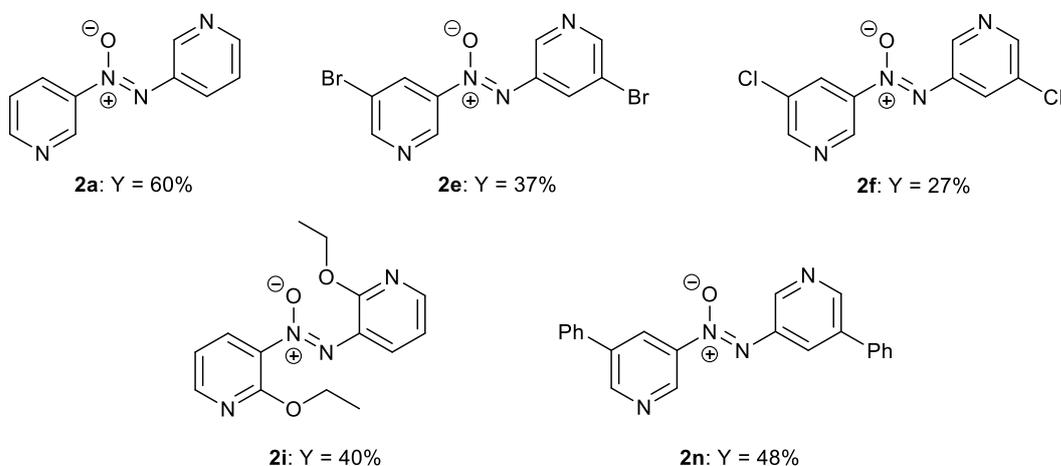


Figura 26 Azosipiridine **2** preparate e caratterizzate

In futuro, per terminare lo studio dell'applicabilità della reazione di riduzione ottimizzata a diverse 3-nitropiridine sarà necessario testare il substrato 4-(5-nitropiridin-3-il)morfolina **1o**, in modo da verificare l'eventuale interferenza o compatibilità di un gruppo amminico con queste condizioni; la preparazione del substrato **1o** è già stata oggetto di studio. Verrà anche preparata e studiata una 6-alcossi-3-nitropiridina **1p** per accertare se le notevoli quantità di prodotto amminico ottenute nelle reazioni con i 2-alcossi derivati fossero dovute ad effetti sterici o elettronici. Inoltre, la reazione ottimizzata verrà applicata al substrato 5-metil-3-nitropiridina **1q**, ipotizzando che la minore acidità degli idrogeni metilici (rispetto al substrato 6-metilico già testato) consenta, in questo caso, di ottenere il prodotto desiderato azossipiridinico (Figura 27).

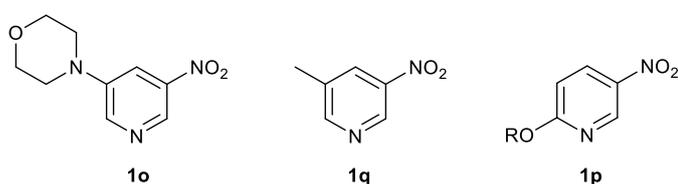


Figura 27 3-nitropiridine sostituite da testare in futuro

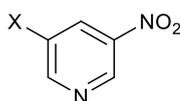
Parte sperimentale

Note generali

Per le seguenti reazioni sono stati utilizzati reagenti e solventi disponibili commercialmente, se non altrimenti specificato. Gli spettri ^1H NMR e ^{13}C NMR sono stati acquisiti rispettivamente con Varian Gemini 300 (300 MHz) e 400 (400 MHz). I chemical shift, riportati su una scala di ppm, sono stati calibrati dal segnale residuo del solvente deuterato, CDCl_3 (7,26 ppm). Il decorso delle reazioni è stato controllato tramite lastrina TLC, mentre le purificazioni dei grezzi di reazione sono state realizzate mediante cromatografia su gel di silice (70-230 mesh).

Preparazione dei composti **1e**, **f**, **i**, **l**, **n**, **o**

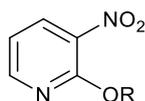
*Sintesi di 5-bromo-3-nitropiridina **1e** e 5-cloro-3-nitropiridina **1f***⁶



1e: X = Br
1f: X = Cl

Anidride trifluoroacetica [10 mL, 71 mmol] è stata refrigerata in un pallone da 50 mL con un bagno di ghiaccio e le piridine sostituite [17 mmol] sono state aggiunte lentamente ed agitate in condizioni refrigerate per 2 ore, seguite dall'aggiunta goccia a goccia di acido nitrico concentrato [60% w/w 1.9 mL, 36 mmol]. Dopo un'agitazione magnetica di 9-10 ore, la soluzione è stata gocciolata lentamente in una soluzione di sodio metabisolfito in un pallone da 100 mL sotto agitazione magnetica [3.2 g, 17 mmol in 25 mL di acqua]. Dopo 24 ore, la soluzione è stata portata a pH 6-7 da pH 2-3 mediante addizione di una soluzione di NaOH al 25% in peso. La fase acquosa è stata estratta con diclorometano, e l'estratto è stato anidrificato con sodio solfato anidro; dopo filtrazione, il solvente è stato evaporato per dare le nitropiridine che sono state purificate da una colonna cromatografica usando esano:etil acetato 8:2 come eluente, portando ai substrati **1e** e **1f** entrambi con il 10% di resa.

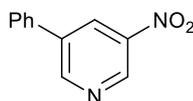
*Sintesi di 2-etossi-3-nitropiridina **1i** e 2-butossi-3-nitropiridina **1l***⁸



1i: R=Et
1l: R=1-Bu

Sodio metallico [0.17 g, 7.2 mmol] è stato aggiunto in piccole porzioni al solvente ROH [25 mL] in un pallone da 50 mL. La risultante soluzione di NaOR è stata aggiunta alle 2-cloro-3-nitropiridine [1.0 g, 6.6 mmol] in ROH [50 mL] in un pallone da 100 mL, a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata scaldata a 75 °C per 1 ora, raffreddata a temperatura ambiente e spenta con acido citrico 1 M [50 mL] e H₂O [50 mL]. ROH è stato rimosso sottovuoto e la fase acquosa è stata estratta con EtOAc [3 x 30 mL], anidrificata [MgSO₄], filtrata ed il solvente evaporato per dare le 2-alcossi-3-nitropiridine grezze. I prodotti **1i** e **1l** sono stati ottenuti in forma spettroscopicamente pura con il 70% e il 40% di resa, rispettivamente, in seguito a purificazione cromatografica su gel di silice usando esano:etil acetato 9:1 come eluente.

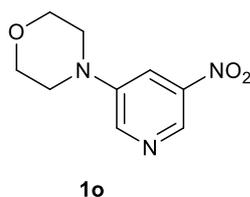
*Sintesi 5-fenil-3-nitropiridina **1n***⁷



1n

3-cloro-5-nitropiridina [279 mg, 1.76 mmol], acido fenilboronico [298.7 mg, 2.45 mmol], palladio(0)tetrakis-(trifenilfosfina) [227.6 mg, 0.197 mmol] e Na₂CO₃ 2M (acquoso) [2.2 mL, 4.41 mmol] sono stati combinati in diossano [61.5 mL] in un pallone da 250 mL. Il pallone è stato flussato con N₂ per 5 minuti e poi scaldato a 90°C overnight. La miscela di reazione è stata raffreddata, diluita con diclorometano [20 mL], filtrata su Celite, lavata con diclorometano e concentrata sottovuoto. Il grezzo è stato purificato con una colonna cromatografica su gel di silice utilizzando esano:etil acetato 8:2 come eluente, portando al prodotto **1n** con il 40% di resa.

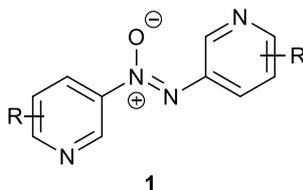
Sintesi di 5-(1-morfolina)-3-nitropiridina **1o**



Ad una soluzione di 5-cloro-3-nitropiridina sotto agitazione magnetica [63.4 mg, 0.40 mmol] in toluene [7.6 mL] sono state sequenzialmente aggiunti morfolina [69.0 μ L, 0.80 mmol], dipalladio(0)tris(dibenzilidenacetone) [26.0 mg, 0.028 mmol], 2-(dicicloesilfosfina)-2,4,6-tri-*i*-propil-1,1-bifenile [SPhos, 24.6 mg, 0.06 mmol] e sodio terbutossido [89.8 mg, 0.80 mmol] in un pallone da 50 mL. La reazione è stata scaldata a riflusso overnight, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata. Al residuo risultante è stato aggiunto EtOAc ed è stato poi lavato con una soluzione acquosa satura di sodio bicarbonato e brine; la fase organica è stata anidrificata (magnesio solfato), filtrata e concentrata. Il prodotto desiderato **1o** è stato identificato nel grezzo di reazione mediante spettroscopia ^1H NMR.

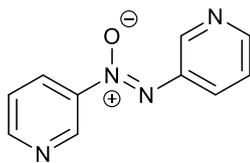
Procedura generale per la reazione di riduzione di 3-nitropiridine **1** ad azossi piridine **2**

Sintesi delle azossipiridine **2a**, **2e**, **2f**, **2i** e **2n**



Una provetta contenente un derivato 3-nitropiridinico **1** [1 mmol] è stata caricata con 1 mL di soluzione toluene/1-BuOH (1:1) e NaOH (circa mezzo pellet, 50 mg, 1.25 mmol); la miscela di reazione è stata scaldata a riflusso (80 °C) per 45 minuti, lasciata raffreddare e poi spenta con H₂O. La soluzione è stata estratta con diclorometano (3 x), le fasi organiche sono state anidificate (magnesio solfato), filtrate e concentrate sottovuoto. Il grezzo di reazione è stato purificato con una colonna cromatografica su gel di silice utilizzando miscele esano:etil acetato come eluente (etil acetato nel caso della 3-nitropiridina) per dare i prodotti azossipiridinici desiderati come solidi bruni.

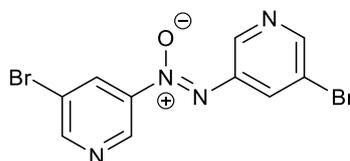
Caratterizzazione dei prodotti azossipiridinici **2a**, **2e**, **2f**, **2i** e **2n**



2a, Y = 60%

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): 9,53 (1H, d, J=2.4 Hz), 9,20 (1H, d, J=2.3 Hz), 8,79 (1H, dd, J=4.8, 1.5 Hz), 8,73 (1H, ddd, J=8.4, 2.4, 1.5 Hz), 8,59 (1H, dd, J=4.8, 1.5 Hz), 8,56 (1H, ddd, J=4.8, 2.6, 1.5 Hz), 7,48 (1H, ddd, J=8.4, 4.8, 0.7 Hz), 7,41 (1H, ddd, J=8.4, 4.8, 0.7 Hz)

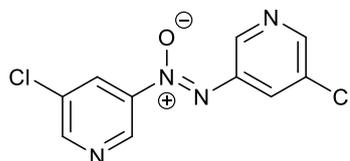
¹³C-NMR (400 MHz; CDCl₃): 152,6 (1C), 150,5 (1C), 148,2 (1C), 144,1 (1C), 143,9 (1C), 139,9 (1C), 131,5 (1C), 129,9 (1C), 123,54 (1C), 123,46 (1C)



2e, Y = 37%

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): 9,48 (1H, d, J= 2,2Hz), 9,14 (1H, s), 8,99 (1H, t, J= 2,1Hz), 8,91 (1H, d, J= 2,0Hz), 8,75 (1H, t, J= 2,2Hz), 8,72 (1H, s)

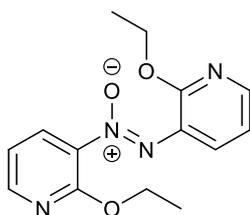
¹³C-NMR (400 MHz; CDCl₃): 154,07 (1C), 151,5 (1C), 146,3 (1C), 144,03 (1C), 142,2 (1C), 140,16 (1C), 133,95 (1C), 132,68 (1C), 120,47 (1C), 123,45 (1C)



2e, Y = 27%

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): 9,45 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,84 (2H, d, J= 12,5 Hz), 8,64 (2H, d, J= 6,4 Hz)

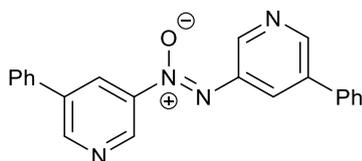
¹³C-NMR (400 MHz; CDCl₃): 151,89 (1C), 149,48 (1C), 146,13 (1C), 143,96 (1C), 141,84 (1C), 139,91 (1C), 132,25 (1C), 131,94 (1C), 131,00 (1C), 129,90 (1C)



2i, Y = 40%

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): 8,52 (1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 8,26 (1H, dd, J=5.0, 1.8 Hz), 8,13 (1H, dd, J=5.0, 1.8 Hz), 7,94 (1H, dd, J=7.7, 1.8 Hz), 6,99 (1H, t, J=7.7 Hz), 6,98 (1H, t, J=7.6 Hz), 4,53 (2H, q, J=7.0 Hz), 4,52 (2H, q, J=7.1 Hz), 1,42 (3H, t, J=7.0 Hz), 1,41 (3H, t, J=7.1 Hz)

¹³C-NMR (400 MHz; CDCl₃): 157,30 (1C), 155,91 (1C), 148,59 (1C), 146,58 (1C), 134,13 (1C), 133,42 (1C), 131,48 (1C), 128,22 (1C), 116,16 (1C), 116,13 (1C), 63,03 (1C), 62,65 (1C), 14,62 (1C), 14,45 (1C)



2n, Y = 48%

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): 9,53 (1H, d, J=2.2 Hz), 9,27 (1H, s), 9,04 (1H, d, J=1.8 Hz), 8,95 (1H, t, J=2.0 Hz), 8,86 (1H, s), 8,77 (1H, t, J=2.2 Hz), 7,70- 7,63 (4H, m), 7,57-7,39 (6H, m)

¹³C-NMR (400 MHz; CDCl₃): 150,93 (1C), 148,88 (1C), 146,52 (1C), 144,14 (1C), 142,49 (1C), 139,96 (1C), 137,05 (1C), 136,92 (1C), 136,77 (1C), 135,92 (1C), 129,85 (1C), 129,47 (1C), 129,37 (1C), 129,17 (1C), 129,02 (1C), 128,51 (1C), 127,95 (1C), 127,29 (1C).

Bibliografia

- ¹ Y.-F. Chen, J. Chen, L.-J. Lin, G J. Chuang, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11626, e riferimenti ivi riportati.
- ² X. Yu, W. Ding, P. Ge, S. Wang, J. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 3150, e riferimenti ivi riportati.
- ³ Y. Liu, B. Liu, A. Guo, Z. Dong, S. Jin, Y. Lu, *Synth. Commun.* **2012**, 42, 2201.
- ⁴ S. H. Gund, R. S. Shelkar, J. M. Nagarkar, *RSC Adv.* **2014**, 4, 42947.
- ⁵ A. R. Katritzky, E F. V. Scriven, S. Majumder, R. G. Akhmedova, A. V. Vakulenko, N. G. Akhmedov, R. Murugan, K. A. Abboud, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 538.
- ⁶ J. M. Bakke, J. Riha, *Acta. Chem. Scand.*, **1999**, 53, 356.
- ⁷ (WO2016/102672, **2016**, A2).
- ⁸ (US2003/236287, **2003**, A1).
- ⁹ (US2010/331293, **2010**, A1).