

FACOLTÀ DI CHIMICA INDUSTRIALE

Corso di Laurea Magistrale in:

CHIMICA INDUSTRIALE

Dipartimento di Chimica Organica "A. Mangini"

Departamento de Farmacología y Química Terapéutica

Sintesi di 4-bromo-pirazoli quali precursori di sistemi eterociclici condensati.

Sintesi della 3a,4,5,6,7,7a-esaidro-N-metil-1H-1,4,6-(epietano-1,1,2-triil)indeno-4,8-dicarbossimide e di composti relazionati tramite reazione Diels-Alder intramolecolare.

TESI DI LAUREA SPERIMENTALE

Presentata da:

CLAUDIO MONASTEROLO

Relatore:

Dott. MAURO COMES FRANCHINI

Co-Relatore:

Prof. PELAYO CAMPS GARCIA

II sessione

Anno Accademico 2010-2011

Indice.

I° parte:

Sintesi di 4-bromo-pirazoli quali precursori di sistemi eterociclici condensati.

1.1 Introduzione	p. 5
1.2 Obiettivo del progetto	p. 9
1.3 Svolgimento del progetto	p. 11
1.4 Conclusioni	p. 25
1.5 Bibliografia	p. 29
1.6 Parte sperimentale	p. 30
1.7 Spettri	p. 41

II° parte:

Sintesi della 3a,4,5,6,7,7a-esaidro-N-metil-1H-1,4,6-(epietano-1,1,2-triil)indeno-4,8-dicarbossimmide e di composti relazionati tramite reazione Diels-Alder intramolecolare.

2.1 Introduzione	p. 51
2.2 Obiettivo del progetto	p. 54
2.3 Svolgimento del progetto	p. 57
2.4 Conclusioni	p. 70
2.5 Bibliografia	p. 73
2.6 Parte sperimentale	p. 75
2.7 Spettri	p. 101

I° parte:

Sintesi di 4-bromo-pirazoli quali precursori di sistemi eterociclici condensati.

1.1 Introduzione:

Nel periodo di tesi svolto presso il dipartimento di Chimica Organica “A. Mangini” della facoltà di Chimica Industriale di Bologna è stato portato avanti un progetto riguardo la sintesi di nuovi composti eterociclici contenenti uno scheletro pirazolico e loro successiva funzionalizzazione.

I pirazoli sono una classe di composti eterociclici a cinque membri, contenenti due atomi di azoto adiacenti.

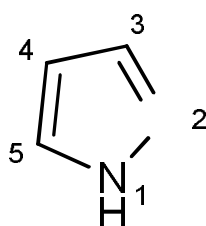


Figura 1: Convenzione per la numerazione degli anelli pirazolici.

Sono aromatici dal momento che la molecola presenta sei elettroni π delocalizzati sull'anello e soddisfano la regola di Huckel $[4n+2]$; presentano quindi una struttura planare, in cui però i legami sono di lunghezza differente. Come si può notare in figura 2, essendoci 6 elettroni distribuiti su cinque atomi, la densità elettronica π su ogni atomo dell'anello è maggiore di uno e questo rende il pirazolo un eterociclo π -eccessivo ¹.

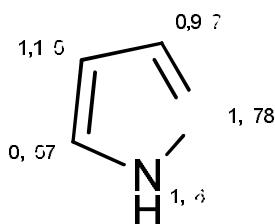
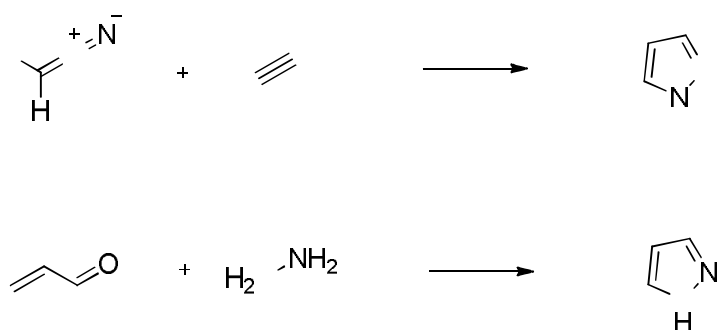


Figura 2: Densità elettronica π sugli atomi del pirazolo.

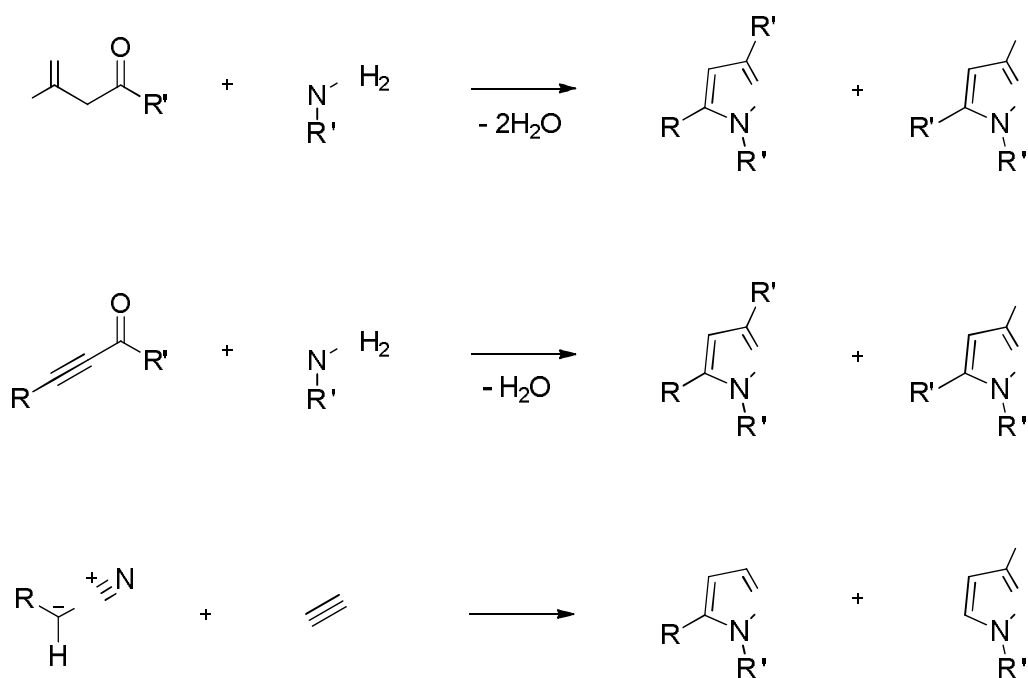
In letteratura sono presenti numerosi metodi per sintetizzare pirazoli. Una delle prime sintesi di un pirazolo non sostituito, sviluppata da Hans von Pechmann nel 1898, prevede l'utilizzo di acetilene e diazometano ². In alternativa si può far reagire un'aldeide α,β -insatura con idrazina.

Schema 1. Sintesi del pirazolo non sostituito.



Attualmente sono state riportate solo due strade di importanza generale per la sintesi di pirazoli 3- e 5-sostituiti. La prima consiste nella chiusura d'anello tra un β -dichetone e un'idrazina, mentre la seconda è la cicloaddizione 1,3-dipolare (1,3-DC) tra un diazoalcano e un acetilene non funzionalizzato, che porta alla formazione di pirazoli semplici e con scarso controllo della regiochimica.

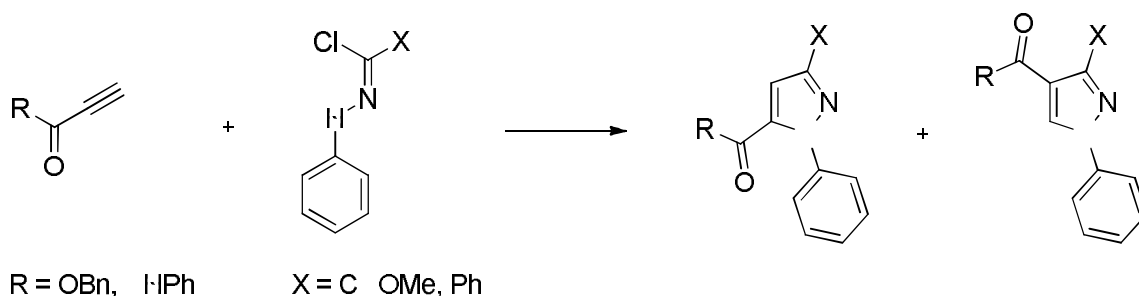
Schema 2. Sintesi di pirazoli 1,3- e 1,5-disostituiti e 1,3,5-trisostituiti.



In un vecchio lavoro di Huisgen è stata riportata la sintesi di pirazoli 1,3,5-trisostituiti tramite 1,3-DC tra una nitrilimmina generata *in situ* a partire da un idrazonoil cloruro ed

un acetilene funzionalizzato, per esempio la reazione tra fenilacetilene e difenilnitrilimmina che porta alla formazione di 1,3,5-trifenilpirazolo³. Nel caso in cui i sostituenti siano di natura diversa, come prodotti della reazione si possono formare differenti isomeri strutturali a seconda delle caratteristiche chimiche dell'acetilene e della nitril immina: è stato infatti notato come alchini con sostituenti elettron-attrattori abbiano una tendenza maggiore a formare pirazoli 4-sostituiti. In un recente lavoro del gruppo di ricerca in cui ho svolto la tesi è stato inoltre dimostrato come sia possibile controllare la regioselettività della 1,3-DC di una C-carbossimetil-N-aril-nitrilimmina con un acetilene funzionalizzato (benzilpropiolato e N-fenilpropiolammide), tramite l'utilizzo di un acido di Lewis, Sc(OTf)₃, come catalizzatore⁴.

Schema 3. Sintesi regioselettiva di pirazoli trisostituiti.



Sebbene i pirazoli siano prodotti relativamente rari da trovare in natura, tuttavia molti di quelli creati sinteticamente possiedono attività biologica e questo li rende una classe di molecole molto importante a livello di ricerca&sviluppo e industriale. Attualmente diversi composti contenenti uno scheletro pirazolico vengono utilizzati in vari campi, dal settore farmaceutico e quello agrochimico. Alcuni esempi sono riportati in figura 3. Tra i farmaci pirazolici attualmente commercializzati si trovano: difenamizole **A**, dalle proprietà analgesiche, anti-infiammatorie e anti-piretiche; betazole **B** in grado di bloccare selettivamente i recettori H₂; celecoxib **C**, farmaco anti-infiammatorio non steroideo (FANS), inibitore COX-2 selettivo, analgesico e anti-artrite; sildenafil **D**, meglio noto come Viagra, usato nella terapia della disfunzione erettile.

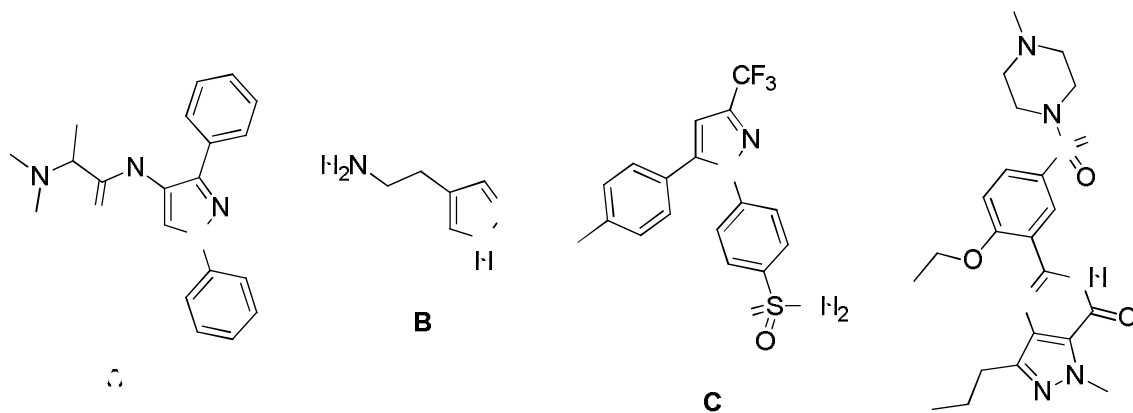


Figura 3. Pirazoli utilizzati in campo farmaceutico.

In campo agrochimico si trovano invece il difenzoquat **E**, dalle proprietà erbicide e il dimetilam **F** usato come insetticida.



Figura 4. Pirazoli utilizzati in campo agrochimico.

Si capisce dunque come nuove strade in grado di portare alla sintesi di pirazoli funzionalizzati siano continuamente cercate e occupino un posto importante nella ricerca accademica e nel mondo industriale.

1.2 Obiettivo del progetto.

Nel proseguimento del lavoro sui pirazoli portato avanti dal gruppo di ricerca in cui ho lavorato, è stata pianificata una sequenza sintetica per giungere ad un composto eterociclico contenente uno scheletro pirazolico **T**, caratterizzato da tre cicli fusi insieme: un pirazolo, un indolo e un fenile.

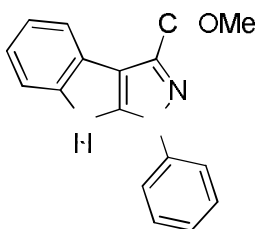


Figura 5. Target del progetto di tesi

La strategia impostata per ottenere il composto **T** ha previsto la creazione di alcuni importanti intermedi sintetici, quali la inammide **Y**, precursore del pirazolo 1,3,5-trisostituito **P** e il suo derivato bromurato in posizione 4 dell'anello pirazolico, **B**.

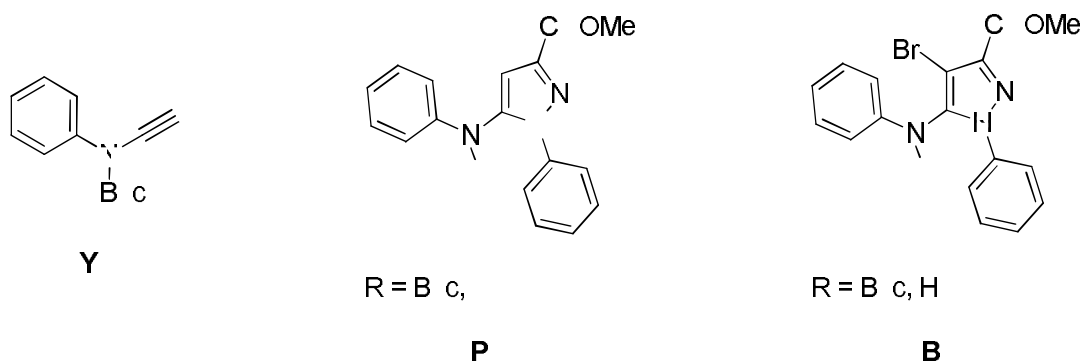


Figura 6. Intermedi sintetici, precursori del composto **T**.

La inammide **Y** consiste in un acetilene NR_2 -sostituito, una classe di molecole che negli ultimi anni ha attirato molto l'attenzione a livello sintetico essendo importanti intermedi per la creazione di una vasta serie di composti più complessi^{5,6,7}. Sono infatti state sviluppate metodologie che utilizzano le inammidi come *building block* per la sintesi di gruppi funzionali, carbocicli ed eterocicli.

Y è un precursore diretto del composto eterociclico **P**, tramite reazione di cicloaddizione 1,3-dipolare con una nitril immina. E' da notare come in letteratura scarseggino i lavori che prevedono la sintesi di pirazoli sostituiti tramite 1,3-DC tra un'inammide e una nitril immina generata *in situ* a partire da un idrazonoil cloruro, in contrasto con la grande quantità di lavori in cui si utilizzano alcheni come dipolarofili.

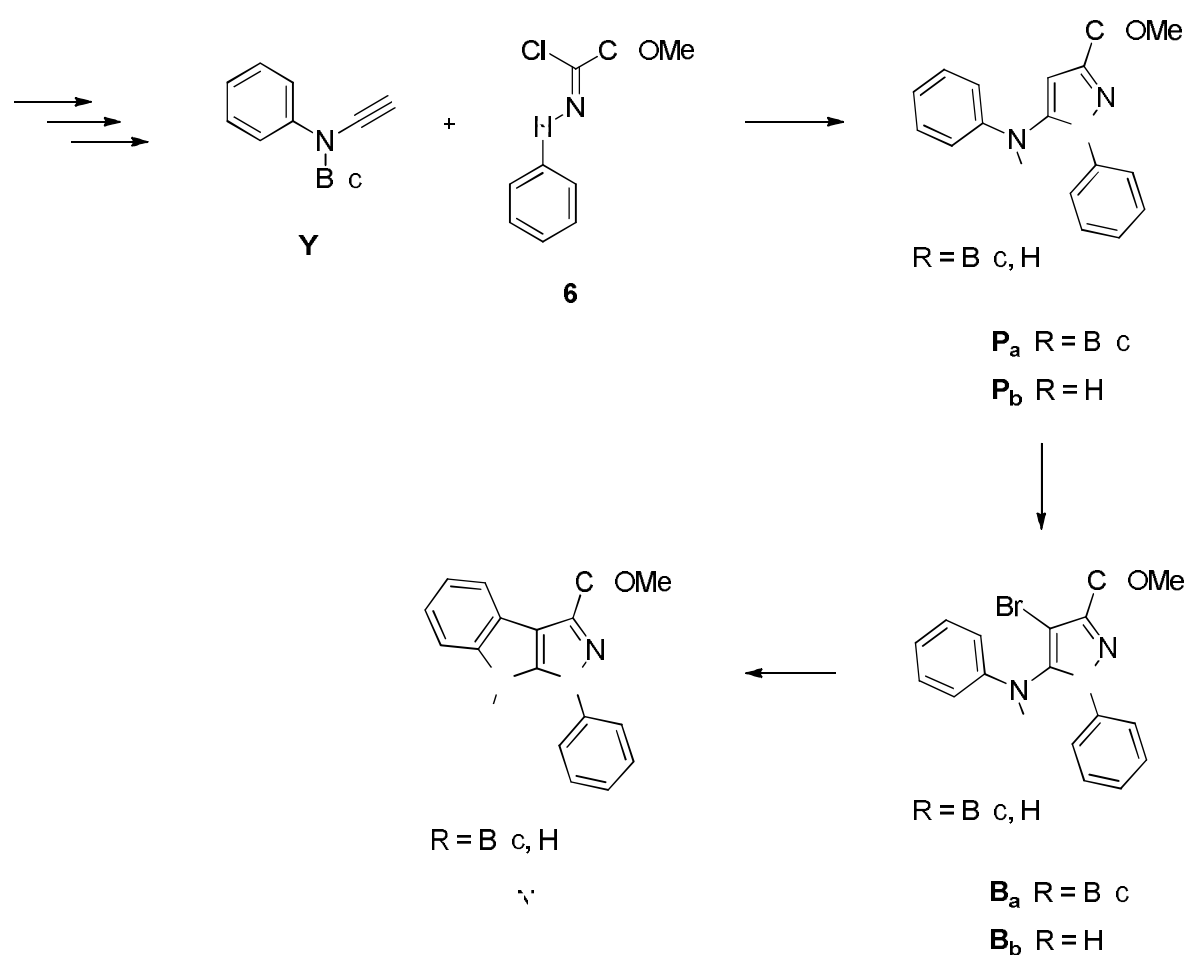
Il composto **P** è un pirazolo 1,3,5-trisostituito che presenta in posizione 5 dell'anello pirazolico un sostituyente fenilamminico, il quale è stato utilizzato per studiare la reazione di *C-H activation* del carbonio del fenile in orto all'ammina, in una reazione di ciclizzazione intramolecolare. A questo scopo si è pensato di sintetizzare il derivato bromurato del pirazolo, **B**, col fine di attivare il carbonio in posizione 4 dell'anello pirazolico.

Il composto **B** rappresenta un importante intermedio sintetico poiché permette di accedere a una vasta serie di pirazoli 4-sostituiti tramite reazioni di *cross-coupling* (Heck, Suzuki, Stille, Sonogashira) con l'utilizzo di catalizzatori al palladio. La presenza dell'atomo di bromo può inoltre attivare quella posizione del pirazolo in reazioni di sostituzione nucleofila aromatica, caratteristica che potrebbe essere sfruttata nel caso si usassero analoghi dell'inammide **Y**, funzionalizzati in posizione orto dell'anello fenilico con gruppi nucleofili come -NH₂, -OH, -SH, per reazioni di ciclizzazione intramolecolare.

1.3 Svolgimento del progetto:

In primo luogo la sintesi è stata rivolta all'ottenimento di un pirazolo 1,3,5-trisostituito **P** [1-fenil-3-carbossimetil-5-(*N*-Boc-*N*-fenil)-pirazolo]. In particolare si è partiti sintetizzando i suoi precursori: l'inammide **Y** (*tert*-butil-etinil-fenilcarbammato) e l'idrazonoil cloruro **6** (*C*-carbossimetil-*N*-fenil-idrazonoil cloruro), che sono stati fatti reagire in una cicloaddizione 1,3-dipolare portando alla formazione del pirazolo **P**.

Schema 4. Impostazione della sintesi del target del progetto, **T**.



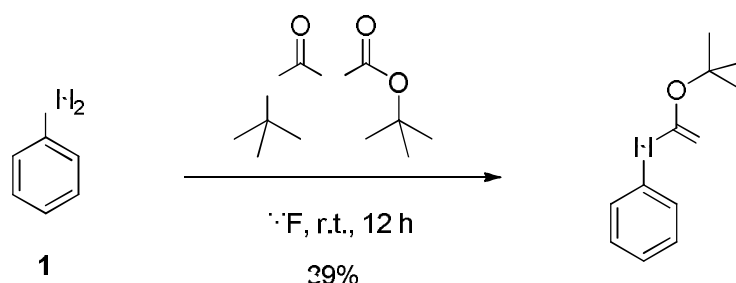
Il pirazolo ottenuto è stato funzionalizzato introducendo un atomo di bromo in posizione 4 dell'anello pirazolico, ottenendo il composto **B**. In questa fase del progetto sono stati provati diversi metodi di bromurazione e si sono ottimizzate le condizioni per giungere alla migliore resa e chemo-selettività. L'introduzione del bromo in posizione 4 è stata

pensata col fine di rendere possibile una successiva reazione di ciclizzazione intramolecolare tramite una reazione di *cross-coupling* catalizzata da elementi di transizione, in particolare palladio, per giungere al composto triciclico **T**.

Preparazione dell'acetilene:

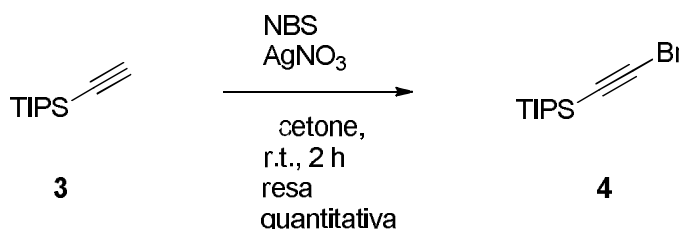
Il primo passaggio della sintesi dell'acetilene prevede la protezione dell'anilina con il gruppo protettore *tert*-butilcarbonato (Boc), tramite reazione dell'ammina aromatica con di-*tert*-butil-dicarbonato in THF a temperatura ambiente per 12 h, che porta al prodotto *tert*-butil-fenilcarbammato **2** con una resa del 89%⁸.

Schema 5. Protezione dell'anilina con il gruppo Boc.



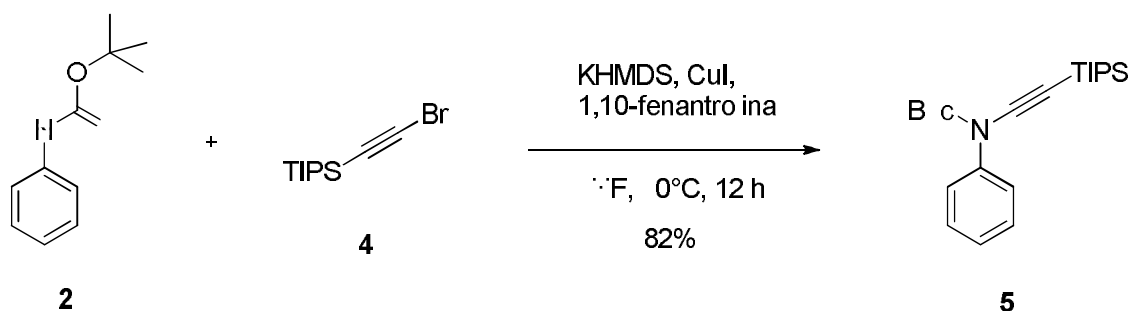
L'acetilene di partenza, triisopropilsilil-acetilene (TIPS-acetilene) è stato bromurato tramite reazione con *N*-bromo-succinimide (NBS) e argento nitrate in acetone a temperatura ambiente per 2 h⁹, ottenendo il prodotto bromo(triisopropilsilil)acetilene **4**.

Schema 6. Bromurazione del TIPS-acetilene.



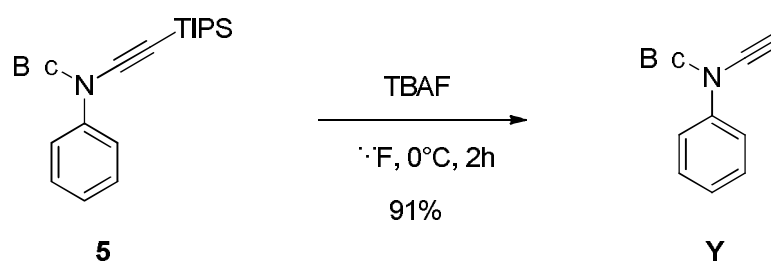
Il prodotto **4** viene utilizzato senza purificazione nella successiva reazione di alchilazione dell'anilina protetta **2**, con potassio esametildisilazano (KHMDS), ioduro di rame, 1,10-fenantrolina in THF a 90°C per 12 h. La reazione procede tramite deprotonazione dell'ammina da parte del KHMDS e successivo attacco dell'anione, stabilizzato dalla presenza dell'anello aromatico, con fuoriuscita dello ione bromuro. Si ottiene il prodotto, *tert*-butil-(triisopropilsilil)etnil-fenilcarbammato **5**, con una resa dell' 82%^{10,11}.

Schema 7. Alchilazione dell'anilina protetta **2** con l'acetilene **4**.



Il prodotto **5** viene desililato seguendo la procedura classica per la rimozione di gruppi protettivi sililati, che prevede l'utilizzo di tetrabutylammoniofluoruro (TBAF) in THF a 0°C, ottenendo il prodotto *tert*-butil-etnil-fenilcarbammato **Y**, resa 91%¹².

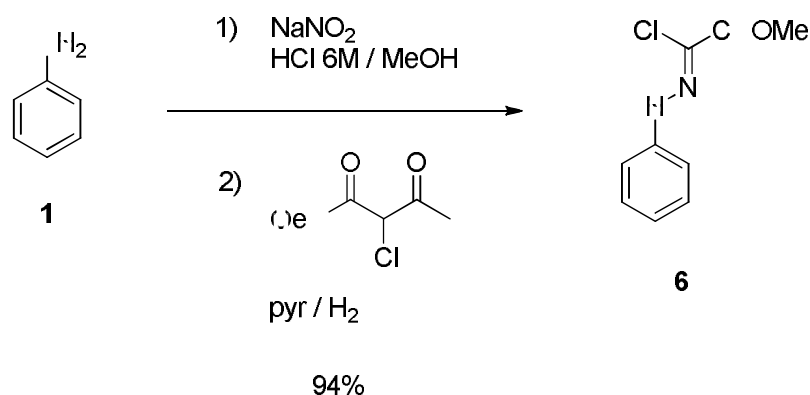
Schema 8. Desililazione dell'inammde **5**.



Sintesi dell'idrazonoil cloruro:

Parallelamente viene sintetizzato l'idrazonoil cloruro **6**, mediante reazione di diazotazione tra anilina, nitrito di sodio e 2-cloro-acetoacetato di metile, con una resa del 94%^{13,14}.

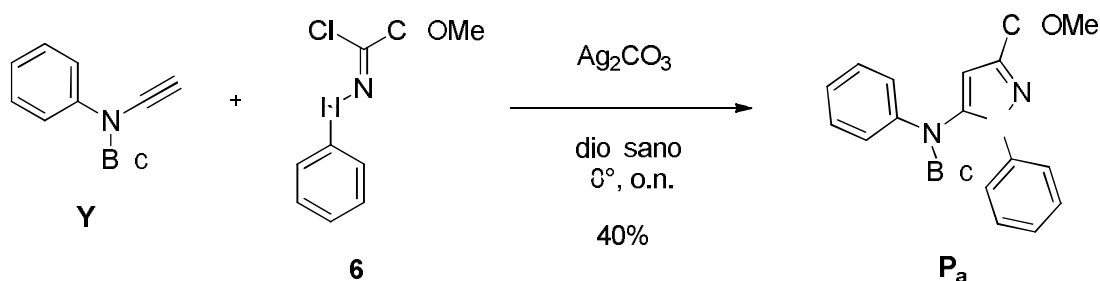
Schema 9. Sintesi dell'idrazonoil cloruro **6**.



La reazione inizia con la formazione di acido nitroso da nitrito di sodio in ambiente acido per la presenza di HCl, che viene protonato e perde acqua formando uno ione nitrosonio ($\text{O}=\text{N}^+$), il quale viene attaccato dall'ammina e per successiva protonazione e perdita d'acqua si forma il sale di diazonio ($\text{Ph-N}=\text{N}^+$). Il sale di diazonio viene quindi fatto reagire con il 2-cloro-acetoacetato in ambiente basico con la formazione del prodotto **6** e fuoriuscita di acetato.

L'inammide **Y** e l'idrazonoil cloruro **6** sono stati quindi fatti reagire in una reazione di cicloaddizione 1,3-dipolare, con argento carbonato in diossano, a 80°C per 18 h, ottenendo come prodotto il pirazolo trisostituito **P_a**, con una resa del 40%, sotto forma di un unico regioisomero^{15,16}. E' da notare il fatto che l'utilizzo dell'inammide **Y** e l'idrazonoil cloruro **6** in una 1,3-DC non è mai stato riportato in letteratura.

Schema 10. Sintesi del pirazolo trisostituito **P_a** tramite 1,3-DC.

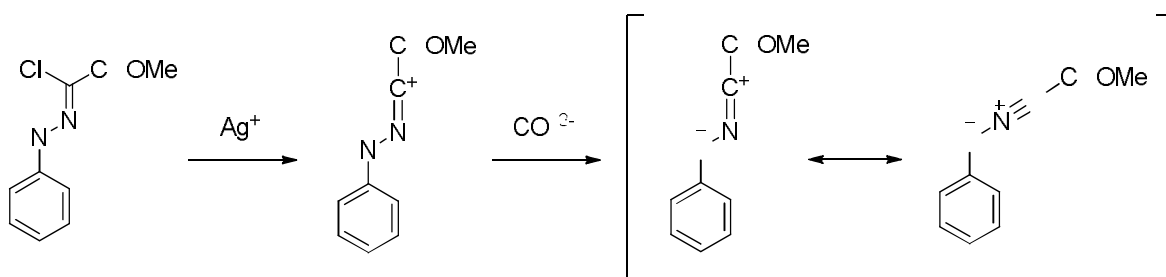


La cicloaddizione 1,3-dipolare è una reazione periciclica concertata tra un 1,3-dipolo con un sistema π -deficiente e un dipolarofilo, in cui vengono coinvolti 2 elettroni π del dipolarofilo e 4 elettroni π del dipolo. Nella reazione si creano due nuovi legami σ con la formazione di un ciclo a cinque la cui tipologia dipende dal dipolo e dipolarofilo utilizzati. La regioselettività dipende da fattori sterici ed elettronici.

Nel nostro caso il dipolarofilo è un'inammide, acetilene NR_2 -sostituito, **Y**, mentre il dipolo è una nitril immina creata *in situ* dall'idrazonoil cloruro **6**.

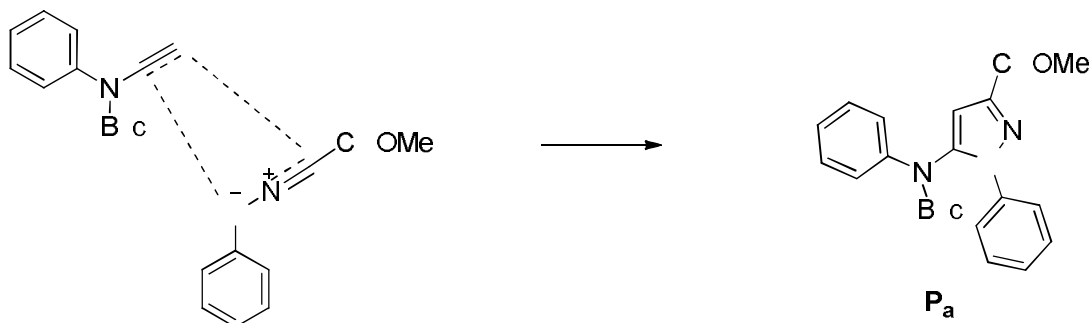
Il primo passaggio della reazione prevede la formazione *in situ* del dipolo tramite dealogenazione promossa dallo ione argento, che porta alla formazione di un intermedio carbocationico nitrilico. Successivamente l'ammina viene deprotonata dal carbonato creando il dipolo.

Schema 11. Meccanismo della dealogenazione promossa dallo ione Ag^+ e formazione del dipolo.



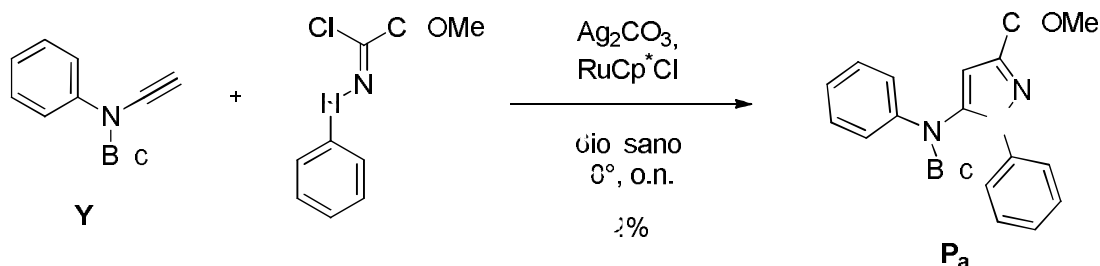
Il dipolo reagisce quindi con l'acetilene regiospecificamente, portando alla formazione di un pirazolo 1,3,5-trisostituito come unico regioisomero, 1-fenil-3-carbossimetil-5-(N-Boc,N-fenil)-pirazolo, **P_a**.

Schema 12. Stato di transizione periciclico della 1,3-DC.



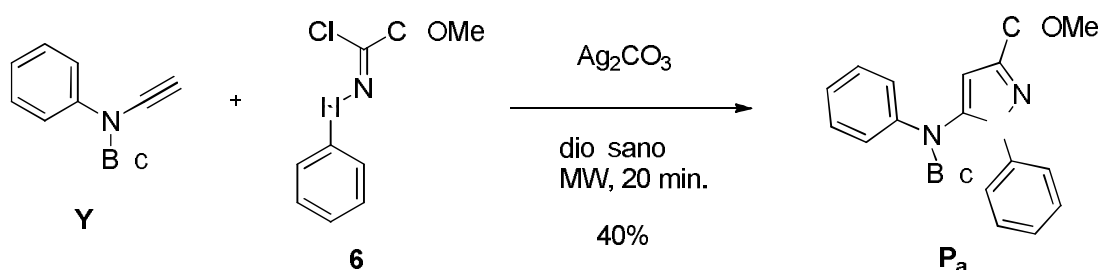
Si è provato a cambiare le condizioni della cicloadizione, aggiungendo un catalizzatore al rutenio, cloro(pentametilciclopentadienil)-rutenio(II) tetramero, ma si è ottenuto solo un leggero aumento della resa (42%).

Schema 13. Sintesi di **P_a** catalizzata da RuCp*Cl.



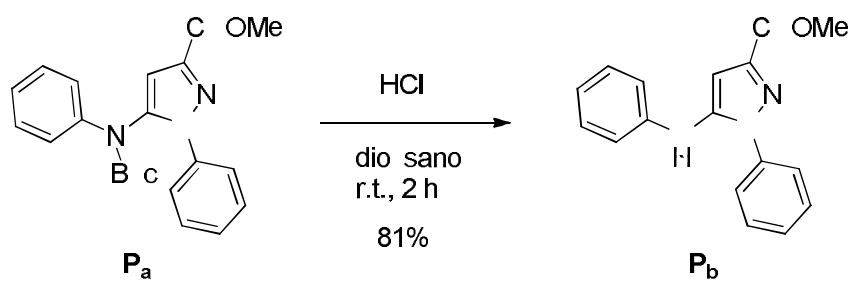
Si è inoltre provato ad effettuare la reazione di cicloadizione utilizzando un reattore a microonde al posto del riscaldamento termico, ottenendo una resa comparabile con la reazione svolta con riscaldamento termico (40%). E' da notare però la notevole diminuzione del tempo di reazione, che passa da 18 h della reazione con riscaldamento termico a 20 minuti con le microonde.

Schema 14. Sintesi di **P_a** con riscaldamento a microonde.



Il prodotto ottenuto N-Boc-pirazolo **P_a**, è stato deproteetto seguendo la procedura riportata in letteratura, che prevede l'utilizzo di HCl in diossano a temperatura ambiente per 2 h, ottenendo il prodotto **P_b** (81% di resa).

Schema 15. Deprotezione dell'ammina del composto **P_a**.



Si è passati dunque a funzionalizzare il pirazolo, introducendo un atomo di bromo sul C-4 dell'anello pirazolico, in modo da attivare la molecola per una chiusura intramolecolare.

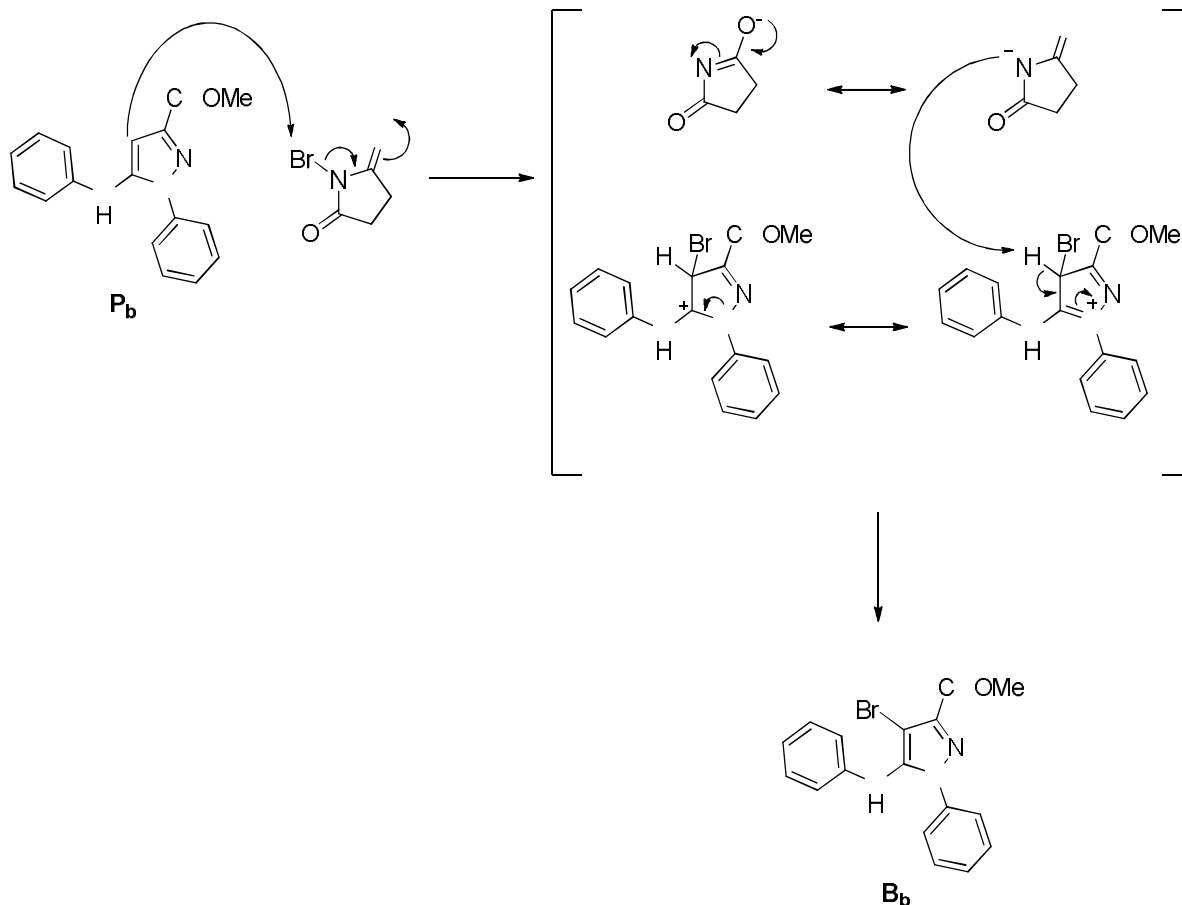
Sono stati provati tre agenti bromuranti differenti: N-bromosuccinimide (NBS), 1,3-dibromo-5,5-dimetilidantoina (DBDMH) e Br₂.



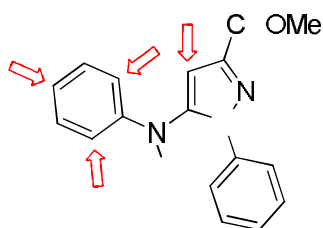
Figura 7. Agenti bromuranti testati per la bromurazione di **P**.

Questi reagenti agiscono come fonti di ione bromonio (Br⁺) che reagisce tramite sostituzione elettrofila aromatica sul C-4 dell'anello pirazolico.

Schema 16. Meccanismo della sostituzione elettrofila aromatica.



La reazione di bromurazione è stata provata sia sul pirazolo con l'ammina protetta dal gruppo Boc P_a , sia sul pirazolo deprotetto P_b . I problemi principali riscontrati in questa fase sono stati due: in primo luogo la selettività della bromurazione, in quanto il pirazolo presenta oltre al C-4 reattivo, due gruppi fenilici, uno dei quali attivato, dalla presenza dell'ammina, alla sostituzione elettrofila in posizione *orto* e *para*.



R = H, B c

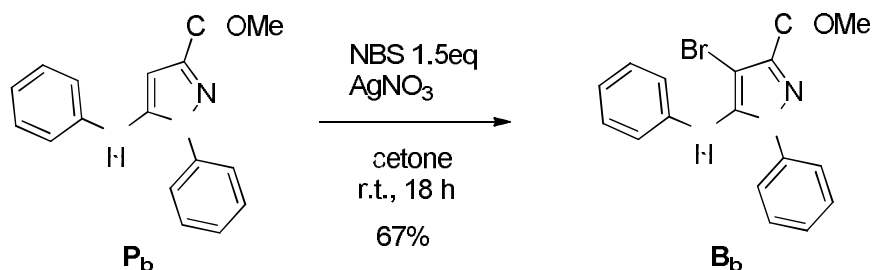
Figura 8. Posizioni di P attivate alla sostituzione elettrofila aromatica.

In secondo luogo la presenza del gruppo protettore Boc rallenta notevolmente la velocità di reazione. Questo effetto è dovuto a motivi sterici ed elettronici; infatti la voluminosità del gruppo *tert*-butossi può ingombrare la posizione C-4 dell'anello pirazolico, mentre la presenza dell'amide rende l'anello pirazolico meno elettronico rispetto al caso con l'ammina libera.

Bromurazione N-H-pirazolo:

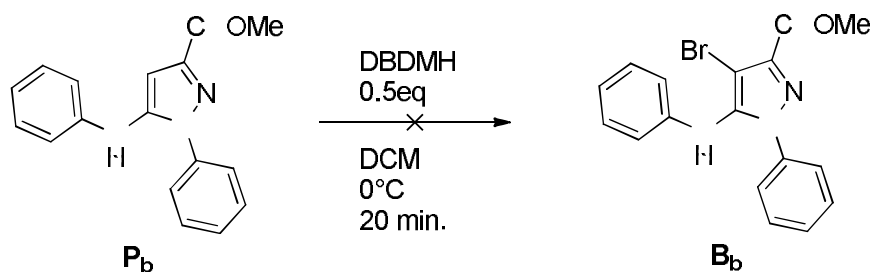
L'*N*-H-pirazolo **P_b** è stato bromurato utilizzando NBS 1.5 eq., AgNO₃ 0.1 eq., in acetone a temperatura ambiente *overnight*, ottenendo il prodotto **B_b** con una resa del 67%¹⁷.

Schema 17. Bromurazione di **P_b** con NBS.



Si è provato a cambiare agente bromurante, utilizzando DBDMH 0.5 eq., in DCM a 0°C per 20 minuti, ottenendo però una miscela del prodotto mono- e polibromurato che non è stato possibile separare.

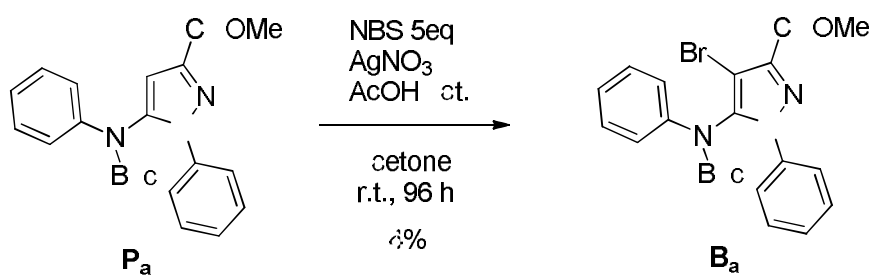
Schema 18. Bromurazione di **P_b** con DBDMH.



Bromurazione N-Boc-pirazolo:

L'N-Boc-pirazolo **P_a** è stato bromurato con NBS 5 eq., 0.1 eq. di AgNO₃, AcOH catalitico, in acetone a temperatura ambiente per 96 h, ottenendo il prodotto **B_a** (46% resa).

Schema 19. Bromurazione di **P_a** con NBS.



Si è provato con DBDMH 0.65 eq. in DCM a temperatura ambiente per 72 h, ottenendo il prodotto **B_a** (52% resa) e recuperando il prodotto di partenza (42%).

Schema 20. Bromurazione di **P_a** con DBDMH.



Si è infine provato a bromurare utilizzando bromo molecolare 1 eq. in acetone a temperatura ambiente per 4 h, ottenendo però una miscela di prodotti polibromurati.

Schema 21. Bromurazione di **P_a** con Br₂.

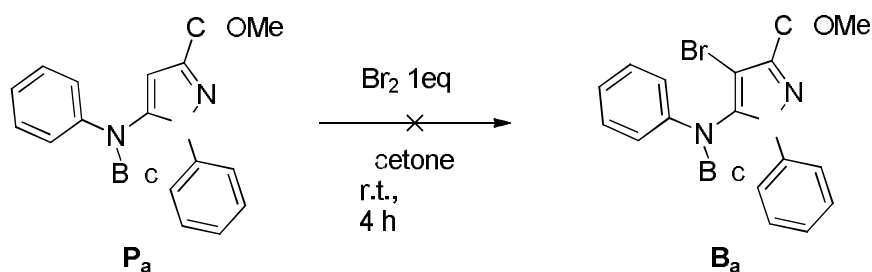


Tabella 1: Prove di bromurazione eseguite con relative condizioni di reazione.

	Reagente	ag. Br ⁺	eq.	cat.	solvente	T(°C)	tempo	Resa
1	P_a	NBS	1.5		acetone	r.t.	18 h	0%
2	P_a	NBS	5	AcOH	acetone	r.t.	96 h	46%
3	P_a	DBDMH	0.65		DCM	0°C - r.t.	72 h	52%
4	P_a	Br ₂	1		acetone	r.t.	4 h	0%
5	P_b	NBS	1.5		acetone	r.t.	18 h	67%
6	P_b	NBS	5		acetone	r.t.	72 h	0%
7	P_b	DBDMH	0.5		DCM	0°C - r.t.	20 min.	0%

Come si può notare dai risultati riportati in Tabella 1, il risultato migliore è stato ottenuto utilizzando 1.5 eq. di NBS, 0.1 eq. di AgNO₃, in acetone a temperatura ambiente sul NH-pirazolo **P_b** (67%), prova **5**.

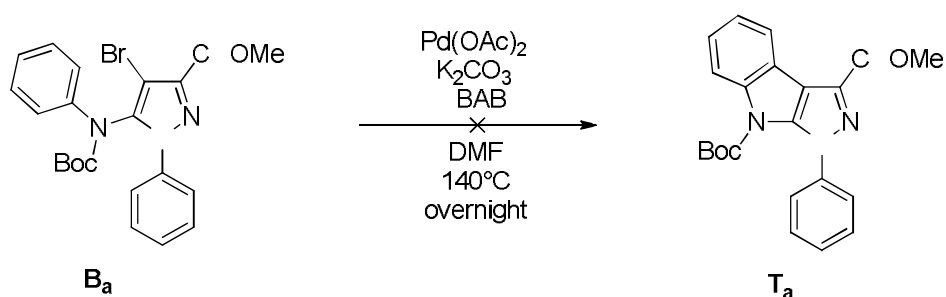
Per l'*N*-Boc-pirazolo **P_a** il risultato migliore è stato ottenuto con l'utilizzo di DBDMH 0.65 eq. in DCM a temperatura ambiente per 72 h (52%), reazione che ha permesso di recuperare buona parte del prodotto di partenza non reagito (41%), prova **3**.

Ottenuti i derivati bromurati in posizione 4 del pirazolo, **P_a** e **P_b**, si è passati a provare la ciclizzazione intramolecolare, con l'obiettivo di giungere al prodotto triciclico **T**, tramite una reazione di *cross-coupling* tra il C-4 dell'anello pirazolico e l'atomo di carbonio in *para* all'ammina dell'anello fenilico, con l'utilizzo di un catalizzatore al palladio.

Sono state realizzate numerose prove variando le condizioni di reazione, sia su **B_a** che su **B_b**, ma nessuna di queste ha portato al prodotto desiderato.

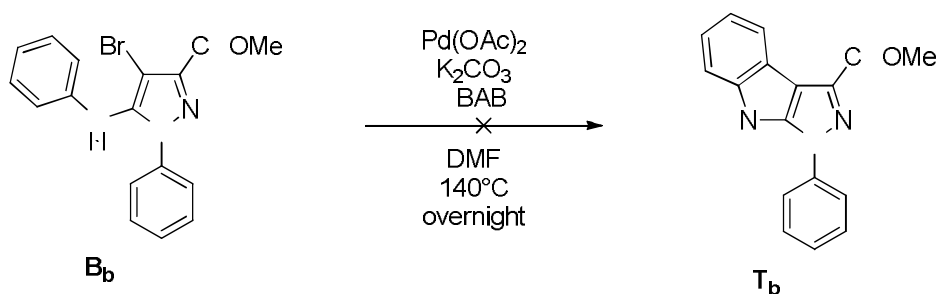
Si è effettuata la reazione sul 4-bromo-pirazolo protetto **B_a** utilizzando come catalizzatore acetato di palladio (Pd(OAc)₂), in presenza di carbonato di potassio, tetrabuttilammonio bromuro (TBAB), in dimetilformammide a 140°C *overnight*. Si sono ottenuti diversi prodotti: il pirazolo debromurato e deprotetto, quello deprotetto ma ancora contenente il bromo e parte di prodotto di partenza non reagito. Si è inoltre notata la formazione di un carbammato ciclico, in cui il gruppo Boc interviene nella reazione chiudendo il ciclo sul C-4 ^{18,19,20}.

Schema 22. Tentativo di chiusura intramolecolare di **B_a**.



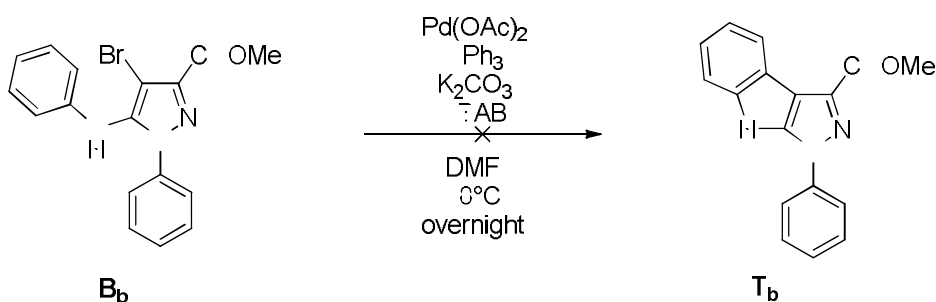
Si è quindi provato a eseguire la stessa reazione sul 4-bromo-pirazolo deprotetto **B_b**, mantenendo le condizioni invariate, per vedere se in assenza del Boc la reazione procede diversamente. Anche in questo caso però il prodotto desiderato non è stato ottenuto, in quanto al termine della reazione è stato possibile isolare solo prodotto debromurato e parte del prodotto di partenza non reagito, oltre alla presenza di piccole quantità di prodotti non identificati.

Schema 23. Tentativo di chiusura intramolecolare di **B_b**.



Si è provato a utilizzare condizioni di reazione più blande, effettuando la reazione sul 4-bromo-pirazolo deprotetto **B_b** a 80°C in THF con Pd(OAc)₂, PPh₃, K₂CO₃ e TBAB e lasciando reagire *overnight*. Anche in questo caso non si è ottenuto il prodotto desiderato, isolando come nelle altre prove il prodotto debromurato, quello di partenza e in aggiunta si è notata la formazione del dimero del pirazolo in posizione 4.

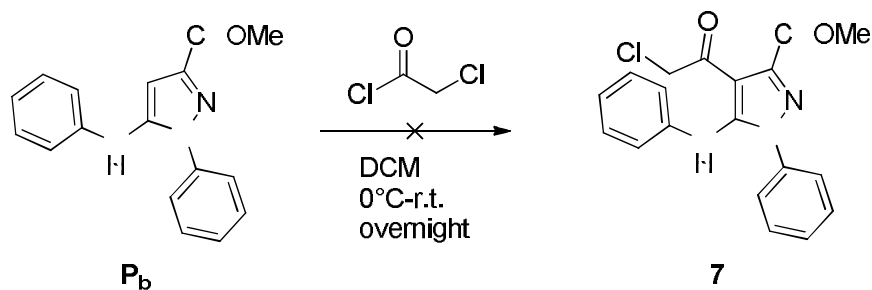
Schema 24. Tentativo di chiusura intramolecolare di **B_b**.



Dall'andamento delle reazioni eseguite si può dedurre che il C-4 dell'anello pirazolico è reattivo nei confronti dell'addizione ossidativa del palladio, come dimostra la formazione di prodotto debromurato, la ciclizzazione con il gruppo Boc e la formazione del dimero. Probabilmente l'atomo di carbonio del fenile in *para* all'ammina non è abbastanza reattivo da riuscire a chiudere il ciclo e necessita di essere attivato.

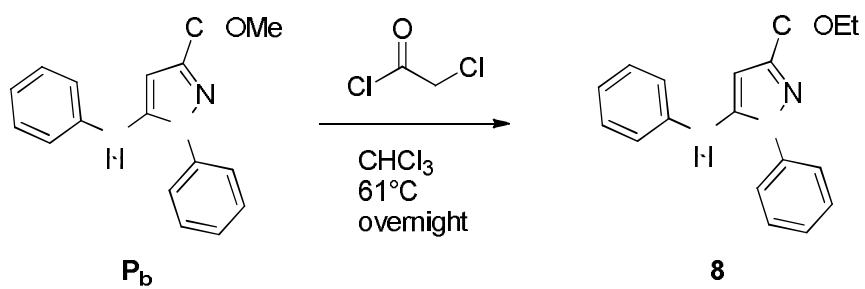
Si è inoltre provato a funzionalizzare in posizione 4 il pirazolo 1,3,5-trisostituito deprotetto **P_b** facendolo reagire con cloroacetil cloruro in una reazione di acilazione Friedel-Crafts con alluminio tricloruro in DCM a temperatura ambiente, ottenendo solo prodotto di partenza dopo 18 h di reazione²¹.

Schema 25. Tentativo di acilazione Friedel-Crafts di **P_b** con cloroacetil cloruro.



Si è allora provato a cambiare solvente usando cloroformio e portando la reazione a riflusso. Dopo un giorno non è stato ottenuto il derivato cloroacetilico in posizione 4 ma l'estere etilico del prodotto di partenza.

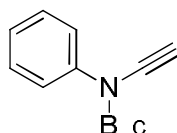
Schema 26. Tentativo di acilazione Friedel-Crafts di **P_b** con cloroacetil cloruro.



1.4 Conclusioni:

Nel lavoro svolto durante il periodo di tesi si è stato possibile sintetizzare un pirazolo 1,3,5-trisostituito **P_a** (1-fenil-3-carbossimetil-5-(N-fenil-N-carbossimetil)-pirazolo) e la forma deprotetta **P_b** (1-fenil-3-carbossimetil-5-(N-fenil-N-H)-pirazolo), tramite l'utilizzo di una cicloaddizione 1,3-dipolare tra un'inammide e un idrazonoil cloruro.

I reagenti della 1,3-DC sono stati ottenuti con ottime rese: l'inammide, *tert*-butil-etinil-fenilcarbammato, è stata conseguita con una resa globale del 67% su quattro passaggi, mentre il C-carbossimetil-N-fenilidrazonoil cloruro con una resa del 94% in un'unica reazione.



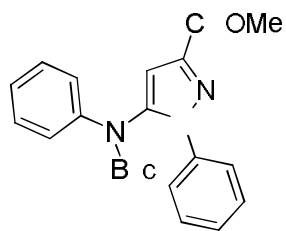
Y

*tert*but i-etin i-
fen i carba mato

resa (4 passaggi) = 67%

Figura 9. Inammide **Y**, precursore del pirazolo **P**.

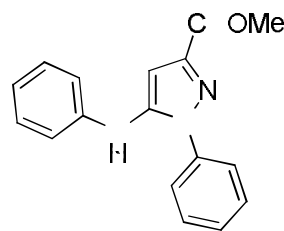
Il pirazolo protetto **P_a** è stato ottenuto con una resa del 40%, mentre il pirazolo deprotetto **P_b** con una resa del 33% su due passaggi (1,3-DC seguita da deprotezione).



P_a

1-fen i-3- orbo simet i-
5-(N-fen i-N- orbo sifer tbut i)-pir zolo

r sa = 40%



P_b

1-fen i-3- orbo simet i-
5-(N-fen i-N-H)-pir zolo

r sa = 3%

(2 pa sa gi: 1,3-DC + deprotezio e)

Figura 10. Pirazolo 1,3,5-trisostituito ottenuto dalla 1,3-DC, forma protetta **P_a** e deprotetta **P_b**.

E' da notare come la 1,3-DC avvenga regiospecificamente e porti alla formazione solo del regioisomero 1,3,5-trisostituito con una resa del 40%.

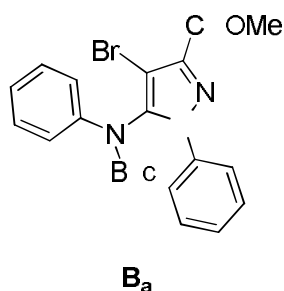
Sono state studiate alcune modifiche alle condizioni di reazione della 1,3-DC:

1. l'utilizzo di un catalizzatore al rutenio (cloro(pentametilciclopentadienil)-rutenio(II) tetramero) che ha portato ad ottenere il prodotto 1,3,5-trisostituito con una resa del 42%.
2. il riscaldamento della miscela di reazione con microonde, che ha portato allo stesso valore di resa del riscaldamento termico, ma con un tempo di reazione notevolmente inferiore.

E' stata studiata la bromurazione in posizione 4 dell'anello pirazolico mediante una reazione di sostituzione elettrofila aromatica. A questo scopo sono state provate differenti condizioni di reazione e agenti bromurati, quali N-bromosuccinimide, 1,3-dibromo-5,5,-dimetilidantoina e Br₂, che agiscono come fonti di ione bromonio (Br⁺), col fine di ottimizzare la reazione in termini di resa e di chemoselettività. E' stata studiata la reattività del pirazolo con l'ammina protetta dal gruppo Boc e del pirazolo con l'ammina libera.

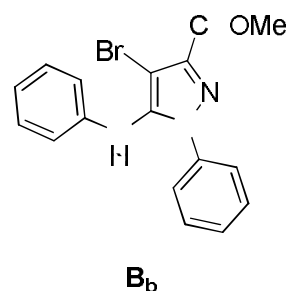
In entrambi i casi si è riusciti ad ottenere il prodotto mono bromurato in posizione 4 con un buon rendimento:

1. Il 1-fenil-3-carbossimetil-4-bromo-5-(N-fenil-N-carbossi-*tert*-butil)-pirazolo **B_a** è stato ottenuto con una resa del 52% utilizzando DBDMH 0.65 eq. in DCM a temperatura ambiente per 72 ore.
2. Il 1-fenil-3-carbossimetil-4-bromo-5-(N-fenil-N-H)-pirazolo **B_b** è stato ottenuto con una resa del 67% utilizzando 1.5 eq. di NBS, 0.1 eq. di AgNO₃, in acetone a temperatura ambiente per 18 ore.



1-fenil-3-carbossimetil-4-bromo-5-(N-fenil-N-carbossi-*tert*-butil)-pirazolo

resa = 52%



1-fenil-3-carbossimetil-4-bromo-5-(N-fenil-N-H)-pirazolo

resa = ?%

Figura 11. Pirazolo bromurato in posizione 4, forma protetta **B_a** e deprotetta **B_b**.

Si è infine studiata la reattività del prodotto bromurato col fine di realizzare una ciclizzazione intramolecolare usando come catalizzatore palladio acetato. Sono state provate differenti condizioni di reazione, ma con le prove effettuate non è stato possibile ottenere il prodotto triciclico desiderato **T**.

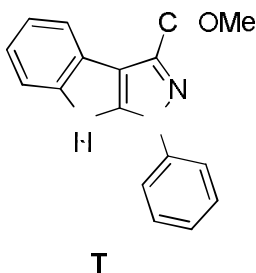


Figura 12. Target del progetto di tesi, **T**.

I risultati ottenuti hanno però fornito alcune informazioni riguardo la reattività pirazolo bromurato nelle reazioni di cross-coupling:

1. La presenza del gruppo protettore Boc interferisce nella reazione, in quanto è stato rilevato tra i prodotti un carbammato ciclico dovuto alla chiusura dell'ossigeno del Boc sul C-4 del pirazolo, con perdita del gruppo *tert*-butilico.
2. La presenza fra i prodotti, in tutte le prove effettuate, di pirazolo debromurato suggerisce che l'addizione ossidativa del Pd tra il C-4 e l'atomo di bromo, primo passaggio della reazione, avvenga effettivamente, senza che però il C-*para* del fenile riesca successivamente a chiudere il ciclo portando alla formazione del prodotto desiderato. Questo è dimostrato anche dalla formazione del dimero in posizione 4, ottenuto fra i prodotti di una delle prove.

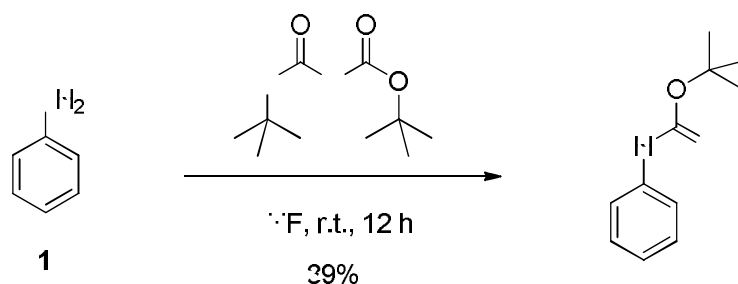
Si può quindi ipotizzare che la difficoltà nel ciclizzare intramolecolarmente debba essere ricercata in altre cause, quali ad esempio la scarsa reattività dell'anello fenilico non sostituito, fattore che sarà da prendere in considerazione e sul quale sarà necessario intervenire nel proseguimento del progetto.

1.5 Bibliografia.

1. Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*, **2003**, Wiley-VCH.
2. Pechmann, H. V. *Berichte der deutschenchemischenGesellschaft*, **1898**, 31 (3), 2950-2951.
3. Huisgen, R.; Seidel, M.; Wallbillich, G.; Knupfer, H. *Tetrahedron*, **1962**, 17, 3.
4. Bonini, B., F.; Comes Franchini, M.; Gentilini, D.; Locatelli, E.; Ricci, A. *SYNLETT*, No.14, **2009**, 2328-2332.
5. Riddel, N.; villeneuve, K.; Tam, W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3681.
6. Kurtz, K. C. M.; Hsung, R. P.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 231.
7. Dunetz, J. R.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5776.
8. Green, T.W.; Wutz, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience, New York, **1999**.
9. Leroy, J. *SyntheticCommunication*, Vol. 22, 4, **1992**, 567-572.
10. Zhang, X.; Huang, J. Hsung, R. P. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4170-4177.
11. Wei, L.-L.; Mulder, J. A.; Xiong, H.; Zifcsak, C. A.; Douglas, J.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2001**, 57, 459.
12. Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6192.
13. Stieber, F.; Grether, U.; Waldmann, H. *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 3270.
14. Padwa, A. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, J. Wiley and Sons, New York, **1984**.
15. Huisgen, R.; Seidel, M.; Wallbillich, G.; Knupfer, H. *Tetrahedron*, **1962**, 17, 3.
16. Padwa, A; Pearson, W. H. *Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products*. J. Wiley, **2003**, New Jersey.
17. Nath, M.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, Vol. 125, 11484-11485.
18. Sarvesh, K.; Hiriyakkanavar, I.; Hiriyakkanavar, J. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 7046-7051.
19. Panteleev, J.; Geyer, K.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2010**, Vol. 12, No. 22, 5092-5095.
20. Tselikhovsky, D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14048-14051.
21. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32 (8), 3066-3074.

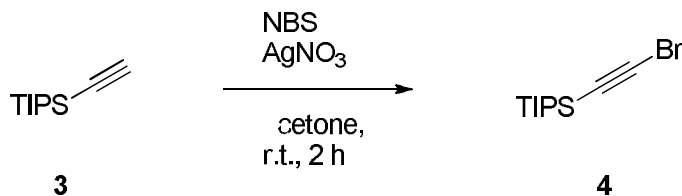
1.6 Parte sperimentale.

Sintesi del tert-butil-fenilcarbammato, 2.



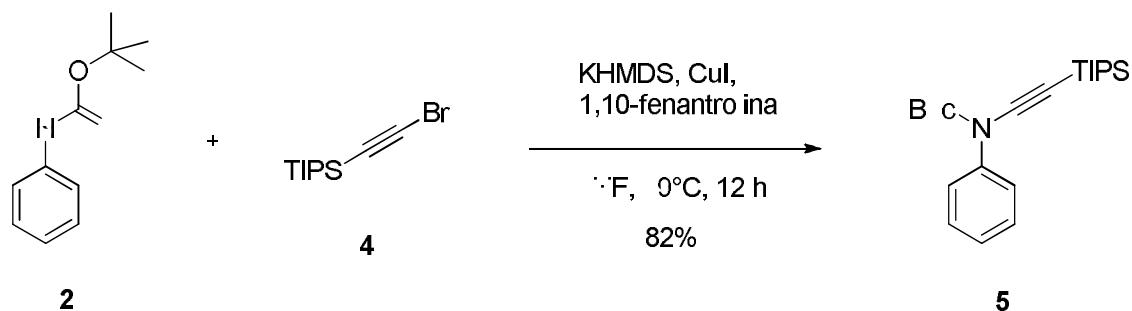
In un pallone da 250 mL dotato di agitazione magnetica e atmosfera inerte si prepara una soluzione di anilina (4.12 g, 43.0 mmol) in THF anidro (60 mL). Si aggiunge di-*tert*-butil-dicarbonato (10.3 g, 47.3 mmol) e si lascia reagire a temperatura ambiente per 12 h. Al termine della reazione si evapora il solvente a pressione ridotta, si ridiscioglie il grezzo in esano e si filtra, ottenendo un solido bianco. Il prodotto viene purificato mediante ricristallizzazione da esano/DCM e si ottiene il prodotto **2** (7.39 g, 38.26 mmol, 89% di resa), sotto forma di solido bianco.

Sintesi del bromo-triisopropilsilil-acetilene, 4.



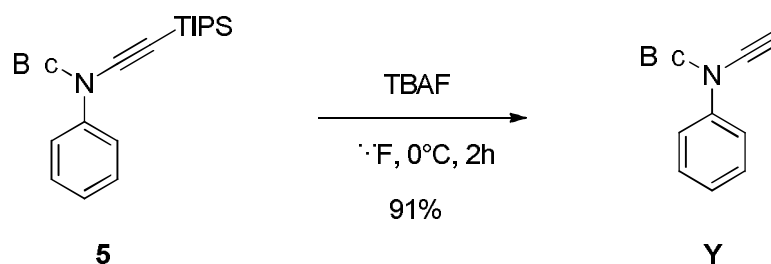
In un pallone da 250 mL dotato di agitazione magnetica e atmosfera inerte, si prepara una soluzione di triisopropilsililacetilene **3** (9.31 g, 51.0 mmol) in acetone anidro (76 mL). Si aggiunge N-bromosuccinimide (10.9 g, 61.3 mmol) e nitrato di argento (849 mg, 5 mmol) e si lascia reagire per 2 ore a temperatura ambiente, facendo attenzione a mantenere la miscela di reazione al buio. Si diluisce con pentano (100 mL) e acqua (100 mL) e si lascia agitare per altri 30 minuti. Si separano le fasi e si estrae la fase acquosa con pentano (2 x 200 mL). Le frazioni organiche riunite si lavano con acqua e brine, si anidrificano con MgSO₄, si filtrano e si evapora il solvente a pressione ridotta. Si ottiene il prodotto **4** (12.2 g, 92% di resa) sotto forma di olio incolore e si utilizza nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

Sintesi del *tert*-butil-(triisopropilsilil)etnil-fenilcarbammato, 5.



In un pallone a tre colli da 250 mL dotato di agitazione magnetica, atmosfera inerte, refrigerante e termometro, si prepara una soluzione di *tert*-butil-fenilcarbammato **2** (2.94 g, 15.2 mmol), bromo-triisopropilsilil-acetilene **4** (5.25 g, 20.0 mmol), ioduro di rame (868 mg, 4.56 mmol), 1,10-fenantrolina (1.01 g, 5.62 mmol) in toluene anidro (30 mL) e si scalda a 90°C. Si prepara una soluzione 1 M di potassio esametildisilazide (KHMDS) (4.00 g, 20.0 mmol) in toluene anidro (20 mL) e la si addiziona, goccia a goccia, con una siringa temporizzatrice in tempo di 2 ore. Si lascia reagire a 90°C per 12 ore. Si diluisce la miscela di reazione con etere (40 mL) e si lava con una miscela 2:1 di una soluzione di NaCl satura e una soluzione di NH₄OH concentrata (60 mL). Si estrae la fase acquosa con etere etilico (3 x 50 mL) e le frazioni organiche riunite si anidrificano con MgSO₄, si filtrano e si concentrano a pressione ridotta. Si purifica il grezzo ottenuto con cromatografia su colonna (gel di silice flash, EtPet:EtOAc 20:1) ottenendo il prodotto **5** (4.65 g, 12.46 mmol) sotto forma di olio giallo.

Sintesi del *tert*-butil-etinil-fenilcarbammato, Y.

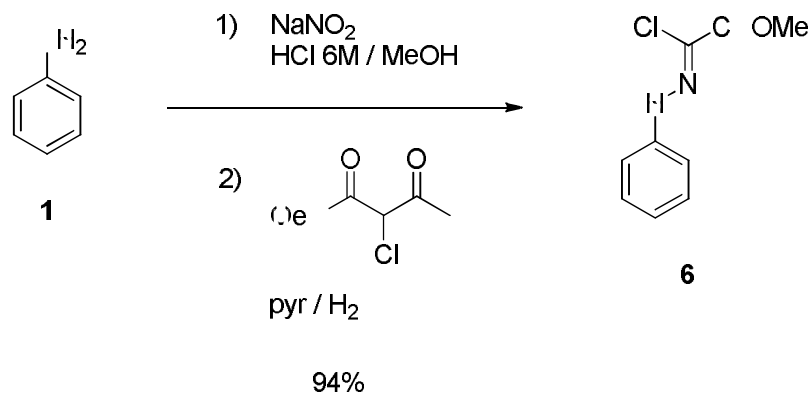


In un pallone a due colli da 100 mL, dotato di agitazione magnetica e atmosfera inerte, si prepara una soluzione di *tert*-butil-(triisopropilsilil)etinil-fenilcarbammato **5** (4.4 g, 11.78 mmol) in THF anidro (40 mL) e la si raffredda a 0°C con un bagno di ghiaccio. Si addiziona, goccia a goccia, una soluzione 1M di tetrabuttilammonio fluoruro in THF (27 mL) e si lascia reagire per un'ora. Si riporta la soluzione a temperatura ambiente e si addiziona acqua (30 mL). Si separano le fasi e si estrae la fase acquosa con etere etilico (3 x 30 mL). Si anidrificano le fasi organiche riunite con MgSO₄, si filtrano e si concentrano a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto viene purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice, EtPet/EtOAc 25:1) ottenendo il prodotto **Y** (2.33 g, 10.71 mmol, 91% di resa).

Dati spettroscopici di Y:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.10 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 2.88 (s, 1H, C_{sp}-H), 7.19-7.25 (m, 1H, Ar *para*), 7.33-7.39 (m, 2H, Ar *meta*), 7.47-7.50 (m, 2H, Ar *orto*).

Sintesi del C-carbossimetil-N-fenil-idrazonoil cloruro, 6.

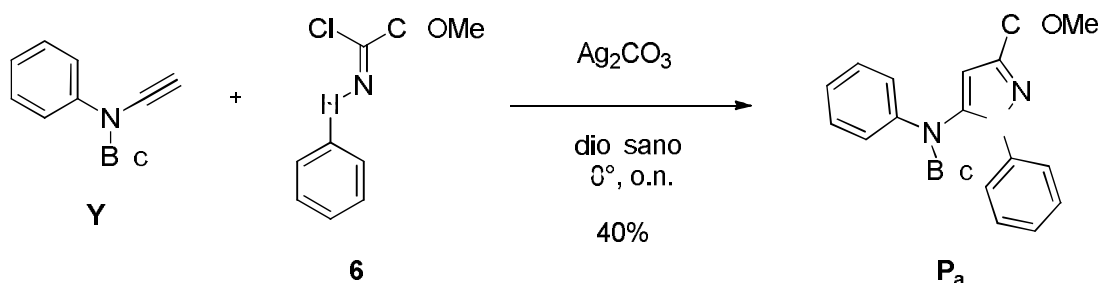


In una beuta da 250 mL si prepara una miscela di HCl 6M (50 mL) e MeOH (50 mL), si addiziona anilina **1** (4.9 mL, 53.7 mmol) e si raffredda a -10°C con un bagno di ghiaccio e NaCl. Si addiziona nitrito di sodio (7.41 g, 107.4 mmol) in porzioni successive, facendo attenzione che la temperatura non superi 0°C. Si lascia reagire per 15 minuti. Si prepara in un pallone da 500 mL una miscela di acqua (35 mL) e piridina (35 mL), la si raffredda a -10°C e si addiziona 2-cloro-acetoacetato (6.6 mL, 53.7 mmol). Si addiziona, goccia a goccia, la soluzione contenente il sale di diazonio dell'anilina alla soluzione di 2-cloro-acetoacetato, facendo attenzione che la temperatura non superi 0°C. Terminata l'aggiunta si mantiene la miscela di reazione a 0°C per 2 ore. Si filtra la miscela di reazione su un filtro Buchner e si lava il solido con acqua ghiacciata. Il prodotto viene anidrificato a pressione ridotta ottenendo l'idrazonoil cloruro **6** (10.7 g, 50.3 mmol, 94% di resa), sotto forma di solido bianco, che viene utilizzato senza ulteriore purificazione nello step successivo.

Dati spettroscopici di 6:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.94 (s, 3H, COOMe), 7.02-7.08 (m, 1H, Ar *para*), 7.20-7.25 (m, 2H, Ar *orto*), 7.31-7.38 (m, 2H, Ar *meta*), 8.34 (s, 1H, N-H).

Sintesi di 1-fenil-3-carbossimetil-5-(N-fenil-N-carbossi-*tert*-butil)-pirazolo, **P_a**:

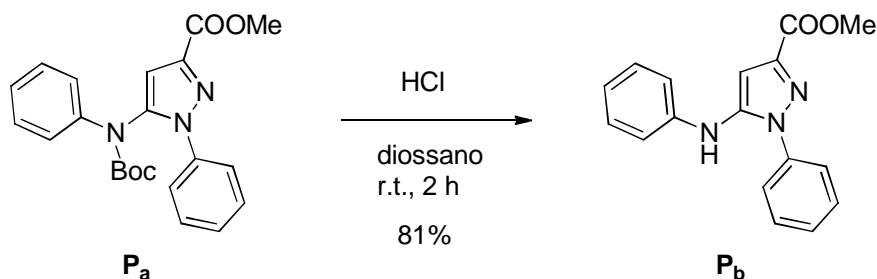


In un pallone a tre colli da 25 mL dotato di agitazione magnetica, atmosfera inerte, condensatore e termometro, si prepara una soluzione di *tert*-butil-etinil-fenilcarbammato **Y** (100 mg, 0.46 mmol), C-carbossimetil-N-fenilidrazonoil cloruro **6** (98 mg, 0.46 mmol), argento carbonato (317 mg, 1.15 mmol) in diossano (4 mL). Si porta la miscela di reazione a riflusso e si lascia reagire per 18 ore, facendo attenzione a mantenerla al buio. Il giorno seguente si filtra la miscela su celite lavando con DCM e si concentra il filtrato a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto (206 mg) viene purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice flash, 10 g; EtPet/EtOAc 9:1, #1-25; EtPet/EtOAc 7:3, #26-60; prodotto #28-46), ottenendo il prodotto **P_a** (71.2 mg, 0.181 mmol, 40% di resa) sotto forma di olio giallo.

Dati spettroscopici di P_a:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$); 3.94 (s, 3H, COOMe); 6.85 (s, 1H, 4-H); 7.13-7.17 (m, 3H, Ar); 7.24-7.30 (m, 2H, Ar); 7.38-7.43 (m, 3H, Ar); 7.48-7.51 (m, 2H, Ar).

Sintesi di 1-fenil-3-carbossimetil-5-(N-fenil-N-H)-pirazolo, **P_b**.

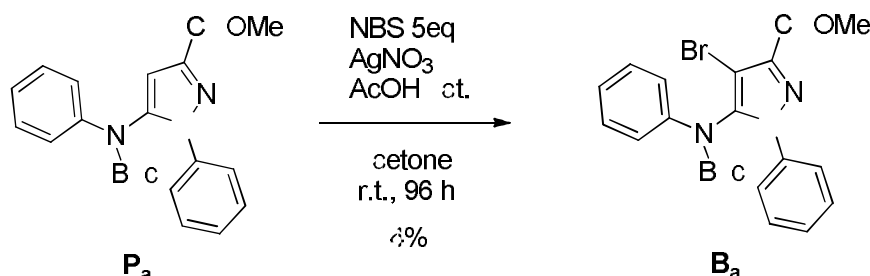


In un pallone da 25 mL dotato di agitazione magnetica, si prepara una soluzione di 1-fenil-3-carbossimetil-5-(N-fenil-N-carbossi-*tert*-butil)-pirazolo **P_a** (150 mg, 0.38 mmol) in diossano (5 mL) e la si raffredda a 0°C con un bagno di ghiaccio. Si addiziona, goccia a goccia, una soluzione di HCl concentrato (1 mL, 12.0 mmol) e si lascia reagire per 2 ore a temperatura ambiente. Al termine della reazione si concentra la miscela a pressione ridotta e il grezzo ottenuto (110 mg) viene purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice flash, 8 g, EtPet/EtOAc 8:2) ottenendo il prodotto **P_b** (90 mg, 0.31 mmol, 81% di resa) sotto forma di olio giallo.

*Dati spettroscopici di **P_b**:*

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.94 (s, 3H, COOMe); 5.60 (s, 1H, N-H); 6.70 (s, 1H, 4-H); 6.94-6.99 (m, 3H, Ar); 7.25-7.31 (m, 2H, Ar); 7.40-7.52 (m, 3H, Ar); 7.55-7.60 (m, 2H, Ar).

Sintesi di 1-fenil-3-carbossimetil-4-bromo-5-(N-fenil-N-carbossi-*tert*-butil)-pirazolo, **B_a**.



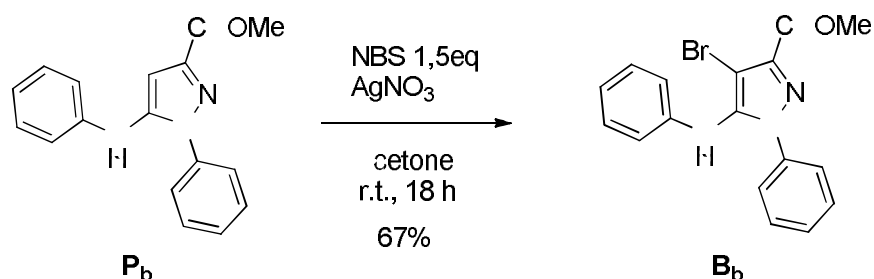
In un pallone a due colli da 50 mL dotato di agitazione magnetica e atmosfera inerte, si prepara una soluzione di 1-fenil-3-carbossimetil-5-(N-fenil-N-carbossi-*tert*-butil)-pirazolo **P_a** (200 mg, 0.51 mmol) in acetone anidro (8 mL). Si aggiunge N-bromosuccinimide (452 mg, 2.54 mmol), argento nitrato (9 mg, 0.051 mmol) e acido acetico (0.5 mL). Si lascia reagire a temperatura ambiente per 96 ore, mantenendo la miscela di reazione al buio e controllando l'andamento della reazione con TLC. Si diluisce la soluzione con DCM (15 mL) e acqua (15 mL) e si separano le fasi. Si estrae la fase acquosa con DCM (2 x 15 mL) e le fasi organiche riunite si anidrificano con MgSO₄, si filtrano e si concentrano a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto (381 mg) si purifica mediante cromatografia su colonna (gel di silice flash, 20 g, EtPet/DCM/EtOAc 14:6:1) ottenendo il prodotto **B_a** (110 mg, 0.23 mmol, 46% di resa) sotto forma di olio giallo.

*Dati spettroscopici di **B_a**:*

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 3.92 (s, 3H, COOMe); 6.96 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, CH Ar); 7.03-7.17 (m, 3H, CH Ar); 7.30-7.36 (m, 5H, CH Ar).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 28.13 (3CH₃, COOC(CH₃)₃), 52.53 (CH₃, COOMe), 83.40 (C, COOC(CH₃)₃), 97.09 (C, C(4)-Br), 124.62 (CH, Ar), 124.79 (CH, Ar), 126.54 (CH, Ar), 129.07 (CH, Ar), 129.52 (CH, Ar), 129.61 (CH, Ar), 138.21 (C, Ar), 139.62 (C, Ar), 140.48 (C, Ar), 140.70 (C, Ar), 152.08 (C, COOC(CH₃)₃), 161.74 (C, COOMe).

Sintesi di 1-fenil-3-carbossimetil-4-bromo-5-(N-fenil-N-H)-pirazolo, **B_b**.



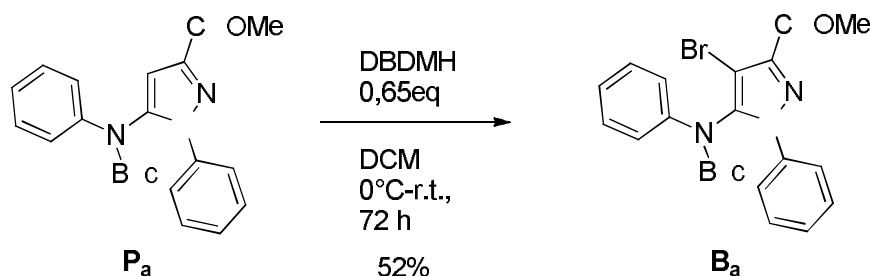
In un pallone a due colli da 25 mL dotato di agitazione magnetica e atmosfera inerte, si prepara una soluzione di 1-fenil-3-carbossimetil-5-(N-fenil-N-H)-pirazolo **P_b** (100 mg, 0.34 mmol) in acetone anidro (5 mL). Si aggiunge N-bromosuccinimide (91 mg, 0.51 mmol) e argento nitrate (6 mg, 0.034 mmol) e si lascia reagire a temperatura ambiente per 18 ore, mantenendo la miscela di reazione al buio. Il giorno seguente si diluisce la soluzione con DCM (10 mL) e acqua (10 mL) e si separano le fasi. Si estrae la fase acquosa con DCM (2 x 10 mL) e le fasi organiche riunite si anidrificano con MgSO₄, si filtrano e si concentrano a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto (167 mg) si purifica mediante cromatografia su colonna (gel di silice flash, 9 g, EtPet/DCM/EtOAc 14:6:1) ottenendo il prodotto **B_b** (85 mg, 0.23 mmol, 67% di resa) sotto forma di olio giallo.

*Dati spettroscopici di **B_b**:*

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.90 (s, 3H, COOMe); 5.35 (s, 1H, N-H); 6.70 (s, 1H, 4-H); 6.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar); 6.82 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, Ar); 7.10-7.21 (m, 2H, Ar); 7.24-7.33 (m, 3H, Ar); 7.39-7.46 (m, 2H, Ar).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 52.50 (CH₃, COOMe), 94.91 (C, C(4)-Br), 115.28 (CH, Ar), 121.34 (CH, Ar), 124.21 (CH, Ar), 129.06 (CH, Ar), 129.48 (CH, Ar), 129.71 (CH, Ar), 138.23 (C, Ar), 140.19 (C, Ar), 140.63 (C, Ar), 142.94 (C, Ar), 161.74 (C, COOMe).

Sintesi di 1-fenil-3-carbossimetil-4-bromo-5-(N-fenil-N-carbossi-*tert*-butil)-pirazolo, **B_a**.



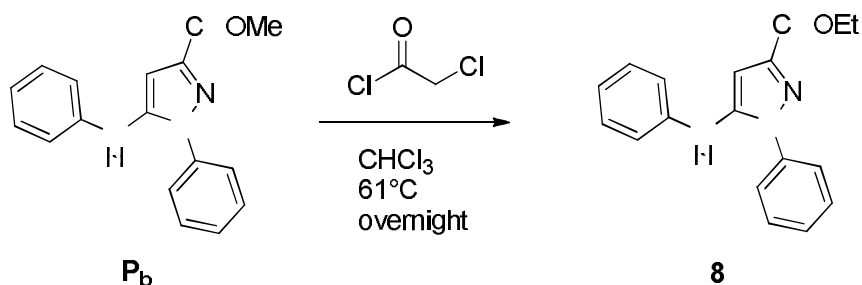
In un pallone a due colli da 25 mL dotato di agitazione magnetica e atmosfera inerte, si prepara una soluzione di 1-fenil-3-carbossimetil-5-(N-fenil-N-carbossi-*tert*-butil)-pirazolo **P_a** (189 mg, 0.48 mmol) in DCM (6 mL). Si raffredda a 0°C con un bagno di ghiaccio, si aggiunge in porzioni 1,3-dibromo-5,5-dimetilidantoina (DBDMH) (89 mg, 0.31 mmol) e si lascia reagire per 72 ore. Si diluisce con DCM (10 mL) e si lava con H₂O (8 mL), una soluzione di NaHCO₃ satura (8 mL) e una soluzione di sodio tiosolfato al 10% (Na₂S₂O₃) (8 mL). Le fasi organiche riunite vengono anidricate con MgSO₄, filtrate e concentrate a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto (263 mg) si purifica mediante cromatografia su colonna (gel di silice flash, 15 g, EtPet/DCM/EtOAc 14:6:1) ottenendo il prodotto **B_a** (118 mg, 0.25 mmol, 52% di resa) e recuperando il prodotto di partenza non reagito **P_a** (77 mg, 0.20 mmol, 41%).

*Dati spettroscopici di **B_a**:*

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 3.92 (s, 3H, COOMe); 6.96 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, CH Ar); 7.03-7.17 (m, 3H, CH Ar); 7.30-7.36 (m, 5H, CH Ar).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 28.13 (3CH₃, COOC(CH₃)₃), 52.53 (CH₃, COOMe), 83.40 (C, COOC(CH₃)₃), 97.09 (C, C(4)-Br), 124.62 (CH, Ar), 124.79 (CH, Ar), 126.54 (CH, Ar), 129.07 (CH, Ar), 129.52 (CH, Ar), 129.61 (CH, Ar), 138.21 (C, Ar), 139.62 (C, Ar), 140.48 (C, Ar), 140.70 (C, Ar), 152.08 (C, COOC(CH₃)₃), 161.74 (C, COOMe).

Sintesi del 1-fenil-3-carbossietil-5-(N-fenil-N-H)-pirazolo, 8.



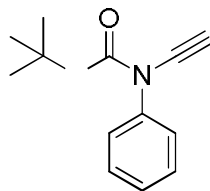
In un pallone a due colli da 10 mL dotato di agitazione magnetica, atmosfera inerte e condensatore, si prepara una soluzione di 1-fenil-3-carbossimetil-5-(N-fenil-N-H)-pirazolo **P_b** (87 mg, 0.30 mmol) e tricloruro di alluminio (119 mg, 0.89 mmol) in CHCl₃ anidro (5 mL). Si aggiunge clorocetil cloruro (78 μ L, 0.98 mmol) e si porta la miscela di reazione a riflusso. Si lascia reagire per 18 ore. Al termine si aggiunge acqua ghiacciata, si acidifica con HCl e si estrae con EtOAc (3 x 10 mL). Il grezzo ottenuto (152 mg) si purifica mediante cromatografia su colonna (gel di silice flash, 8 g, EtPet/EtOAc 8:2) ottenendo il prodotto **8** (50 mg, 0.16 mmol, 55% di resa) sotto forma di olio giallo.

Dati spettroscopici di 8:

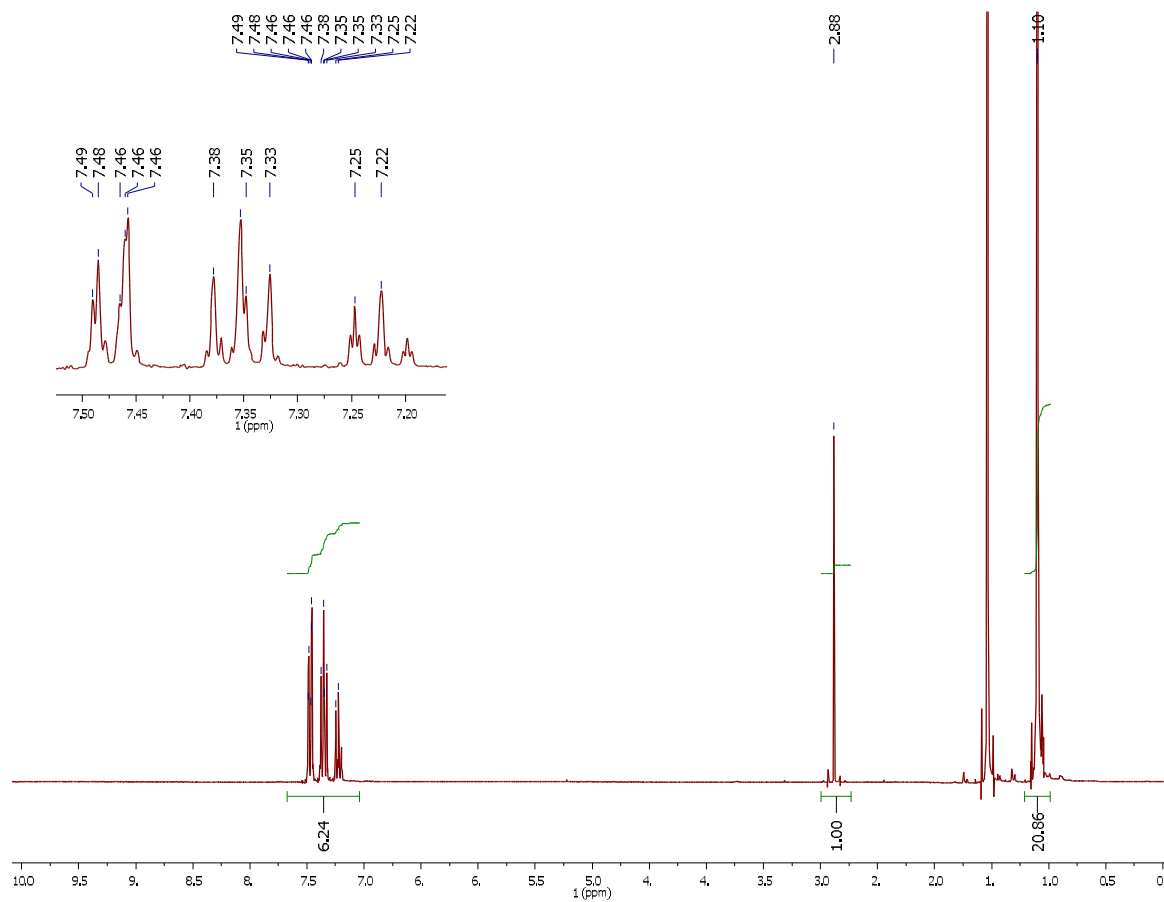
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, COOCH₂CH₃), 4.43 (q, 2H, $J_1 = 7.2$; $J_2 = 14.4$ Hz, COOCH₂CH₃), 5.59 (s, 1H, N-H), 6.69 (s, 1H, 4-H), 6.95-6.99 (m, 3H, CH Ar), 7.26-7.31 (m, 2H, CH Ar), 7.42-7.52 (m, 3H, CH Ar), 7.57-7.60 (m, 2H, CH Ar).

1.7 Spettri.

Tert-butil-etinil-fenilcarbammato.

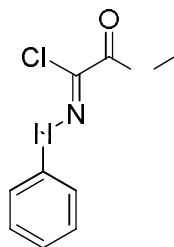


Y

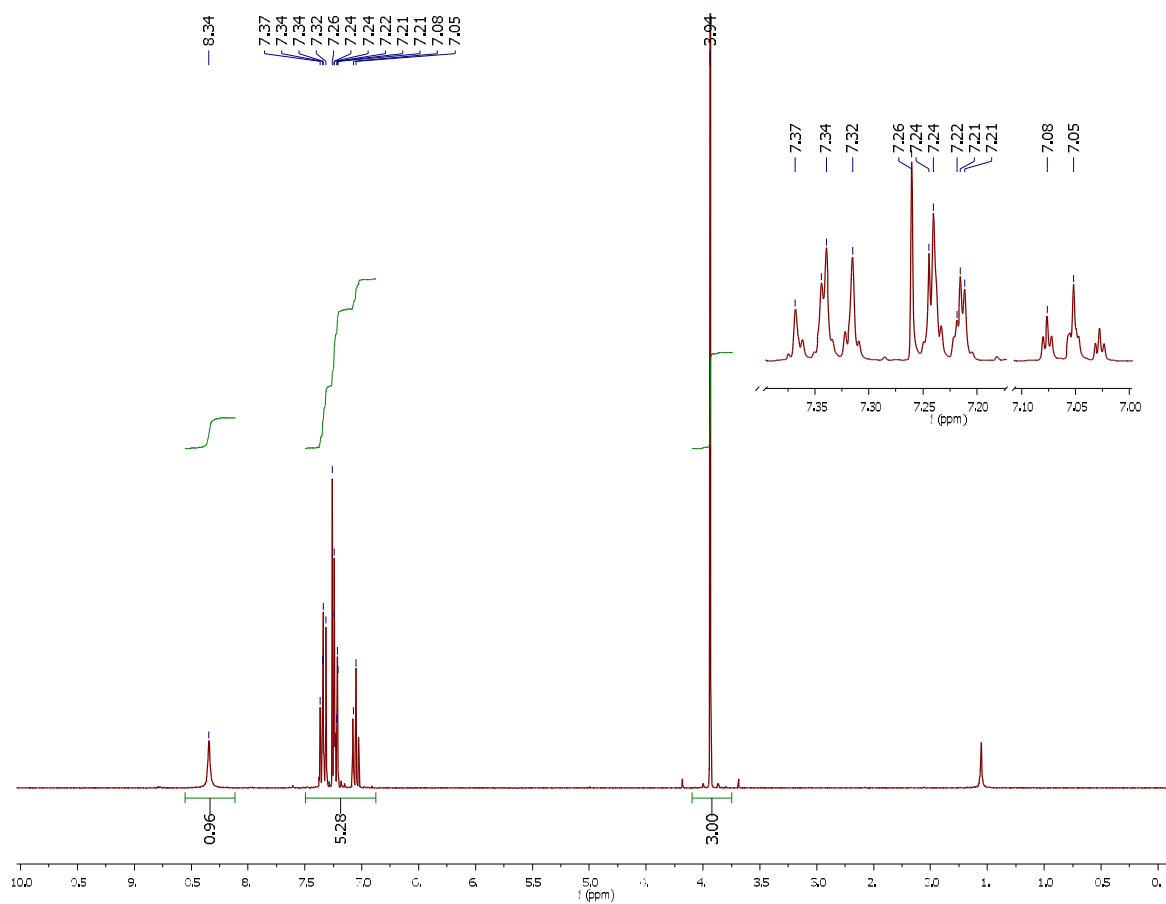


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

C-carbossimetil-N-fenil-idrazonoil cloruro.

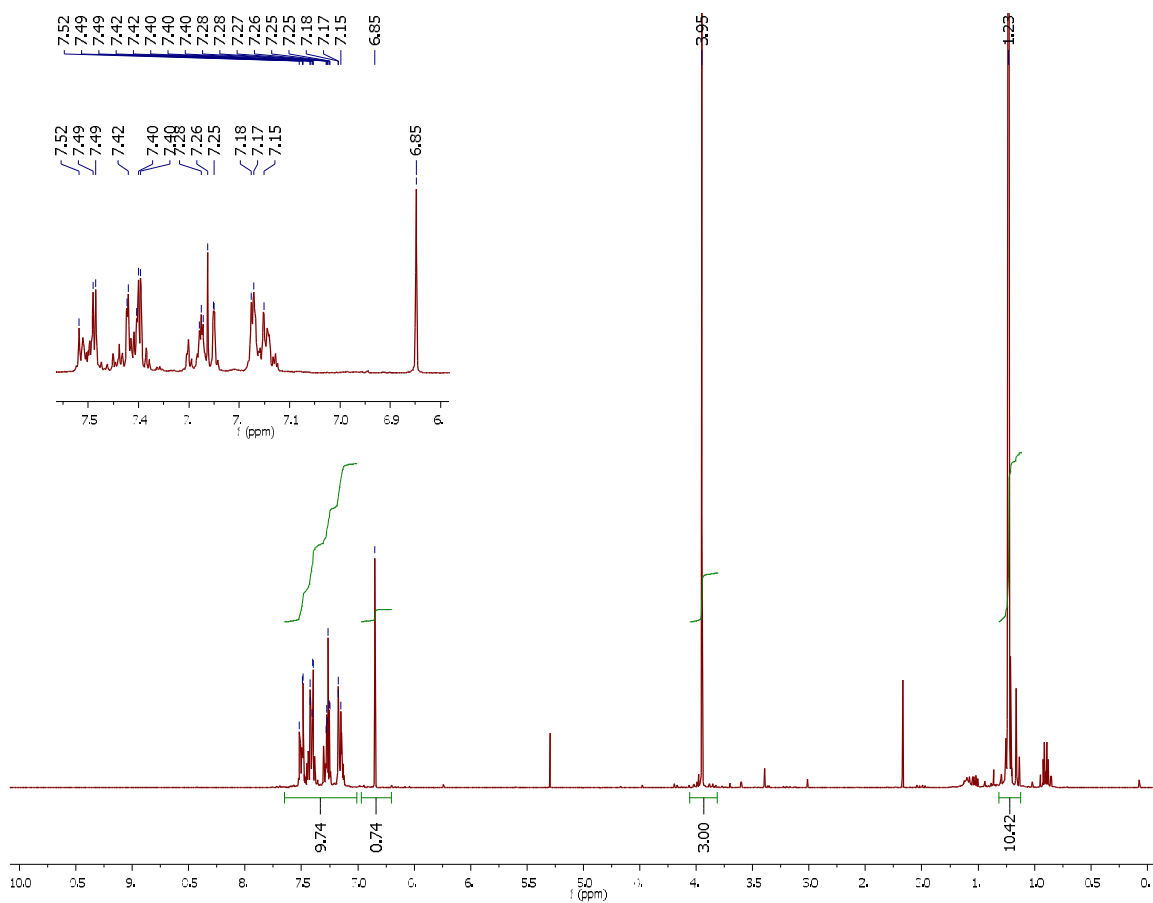
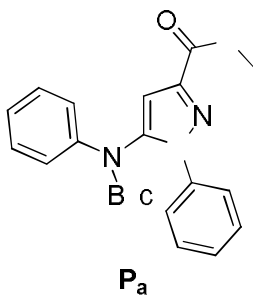


6



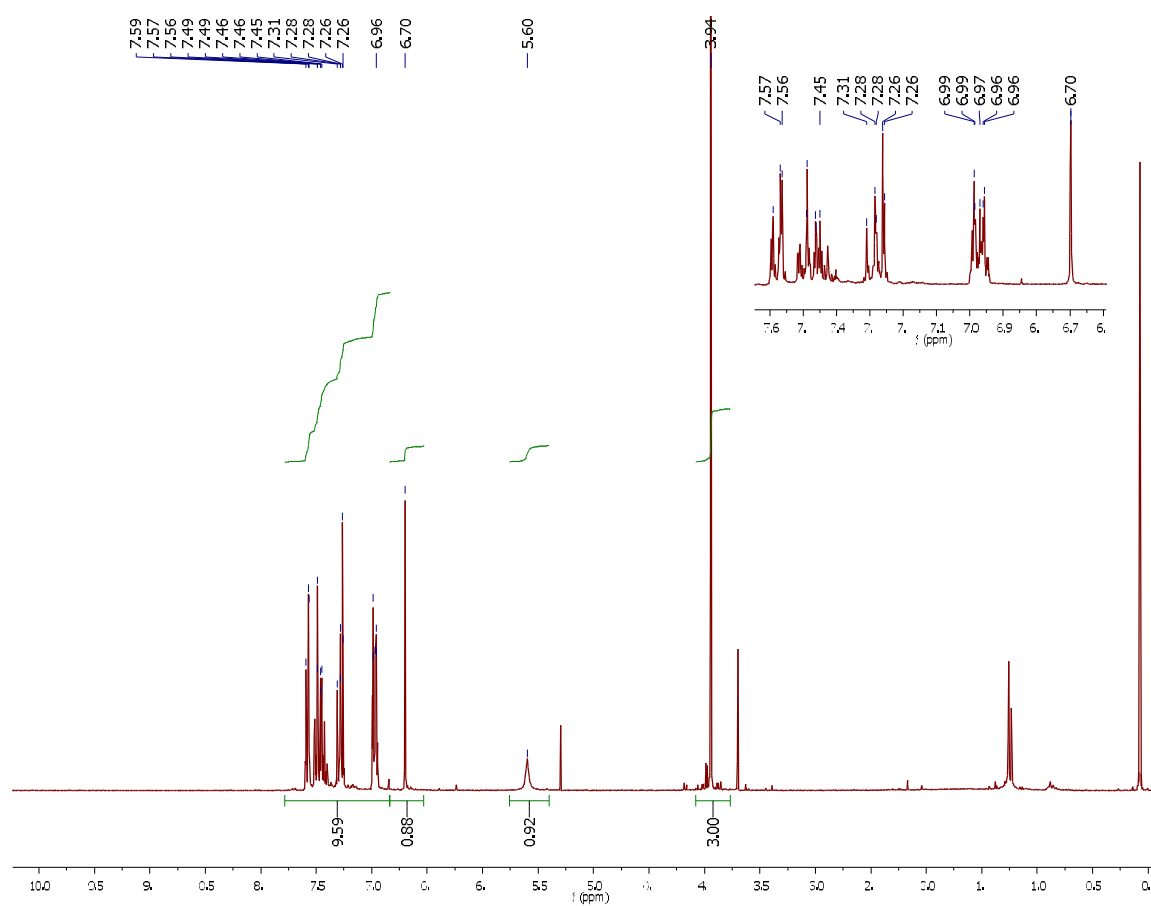
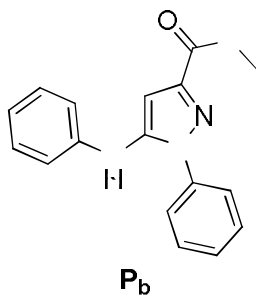
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

1-fenil-3-carbossimetil-5-(N-fenil-N-carbossi-*tert*-butil)-pirazolo:



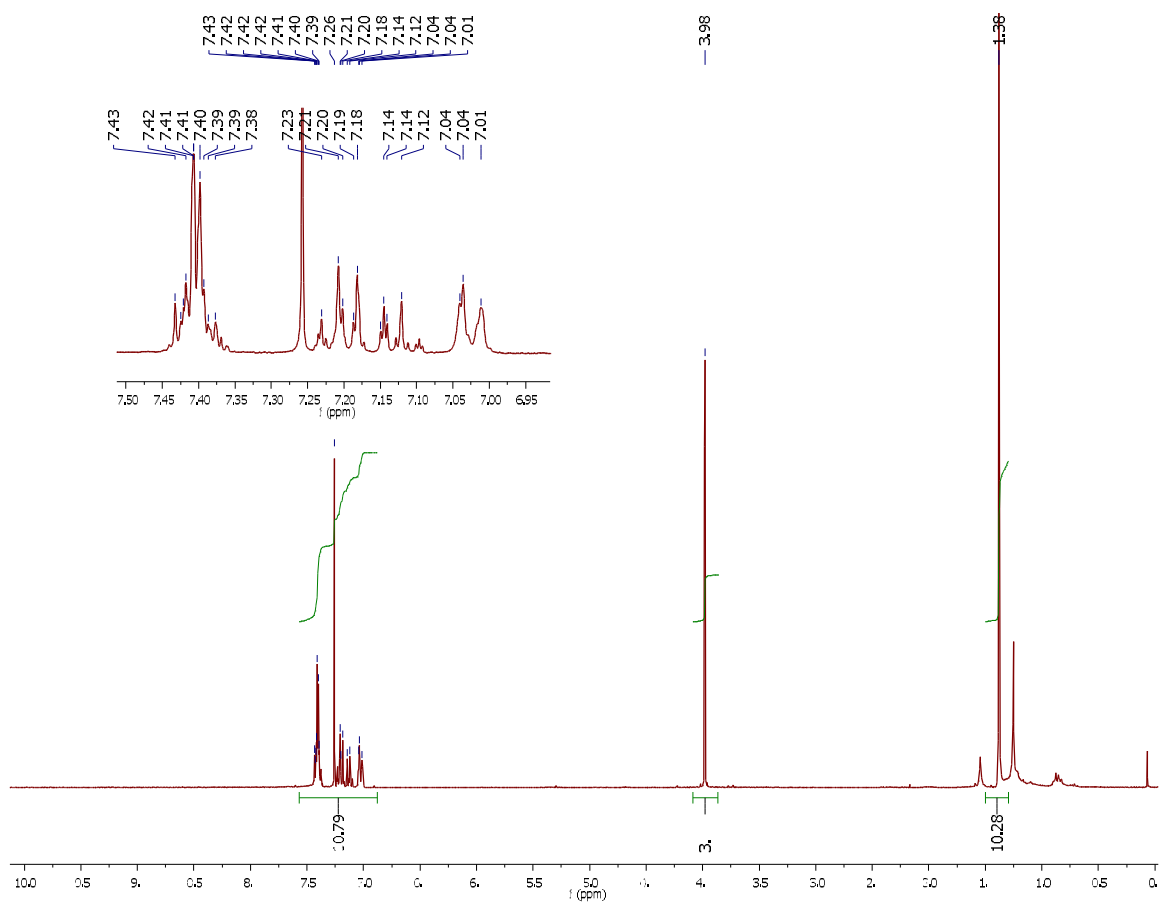
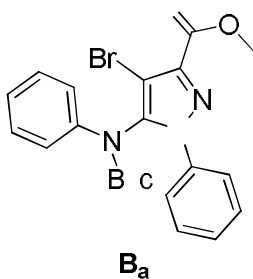
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

1-fenil-3-carbossimetil-5-(N-fenil-N-H)-pirazolo:

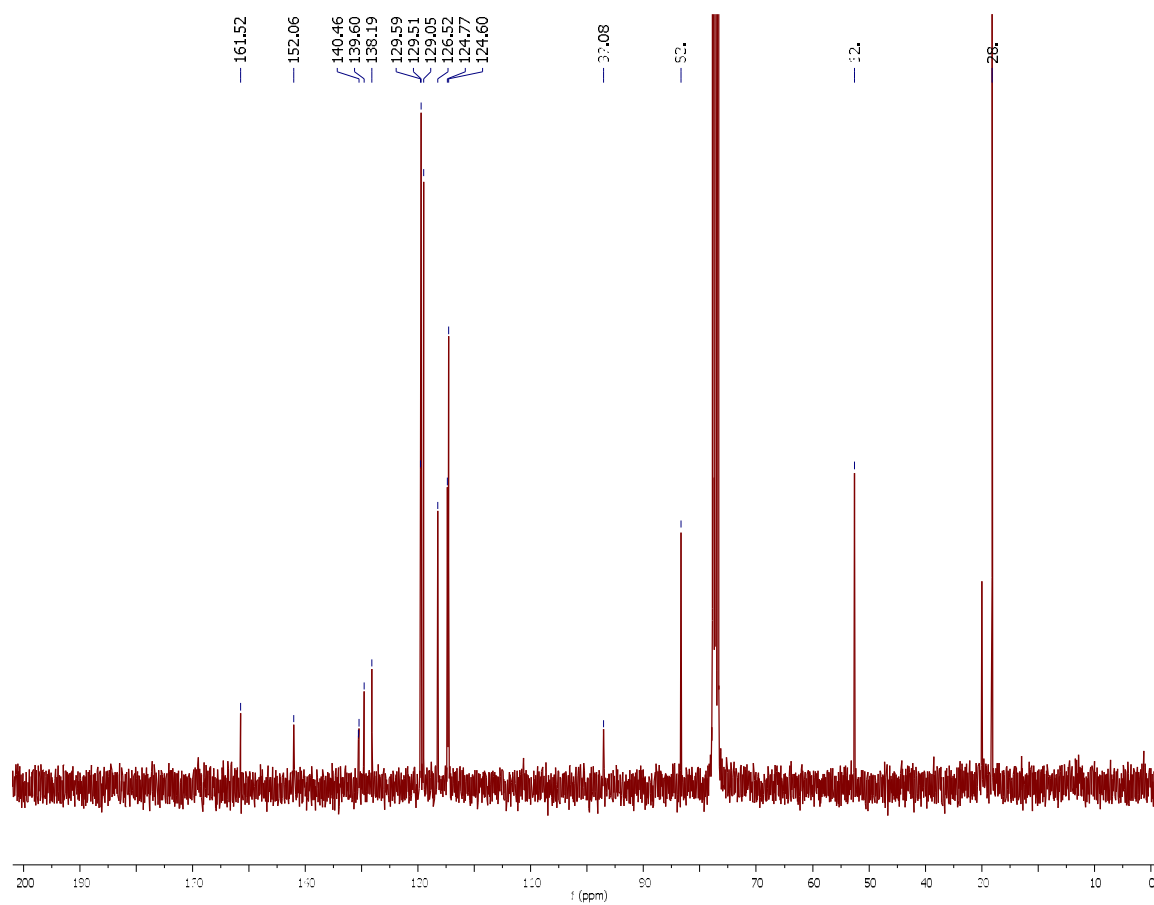


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

1-fenil-3-carbossimetil-4-bromo-5-(N-fenil-N-carbossitert-butil)-pirazolo:

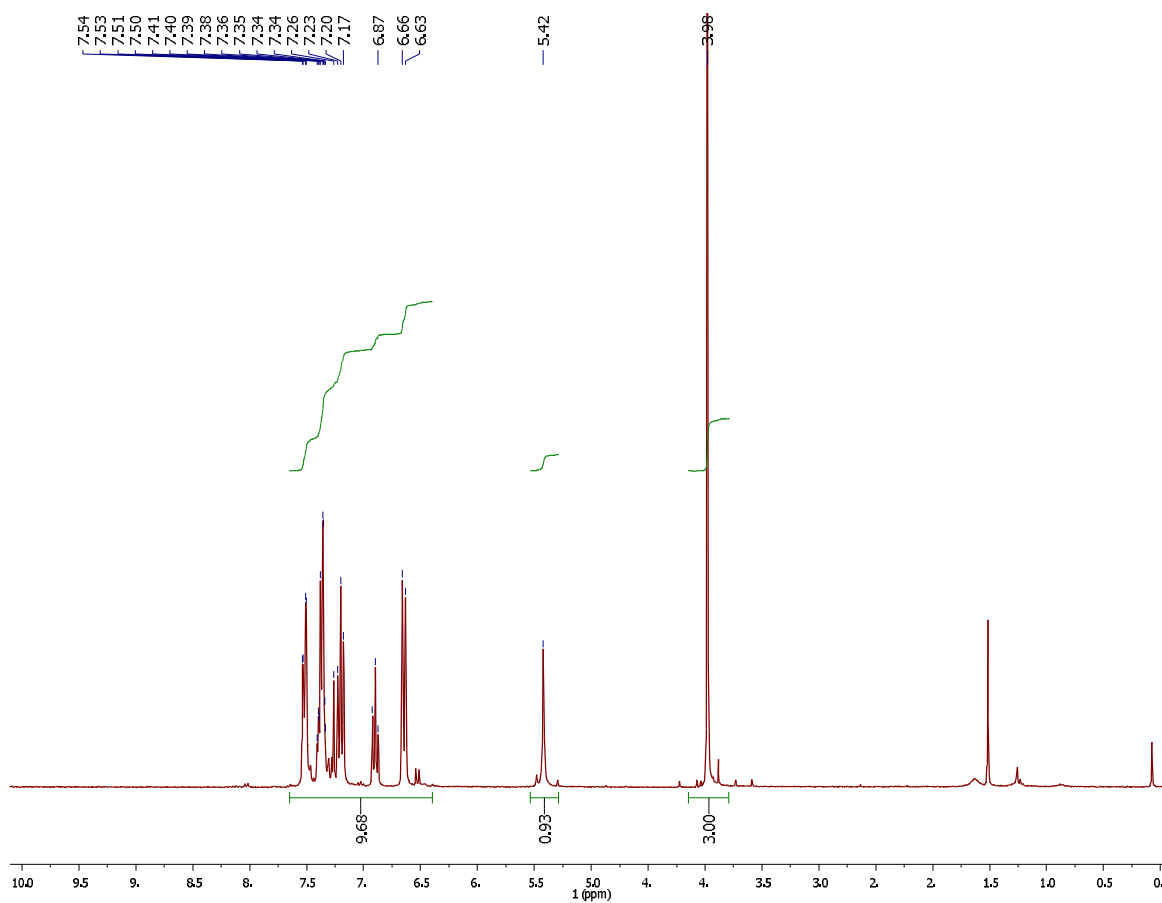
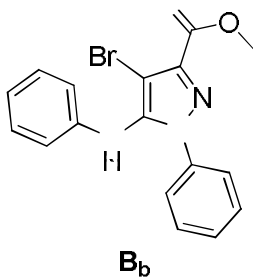


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

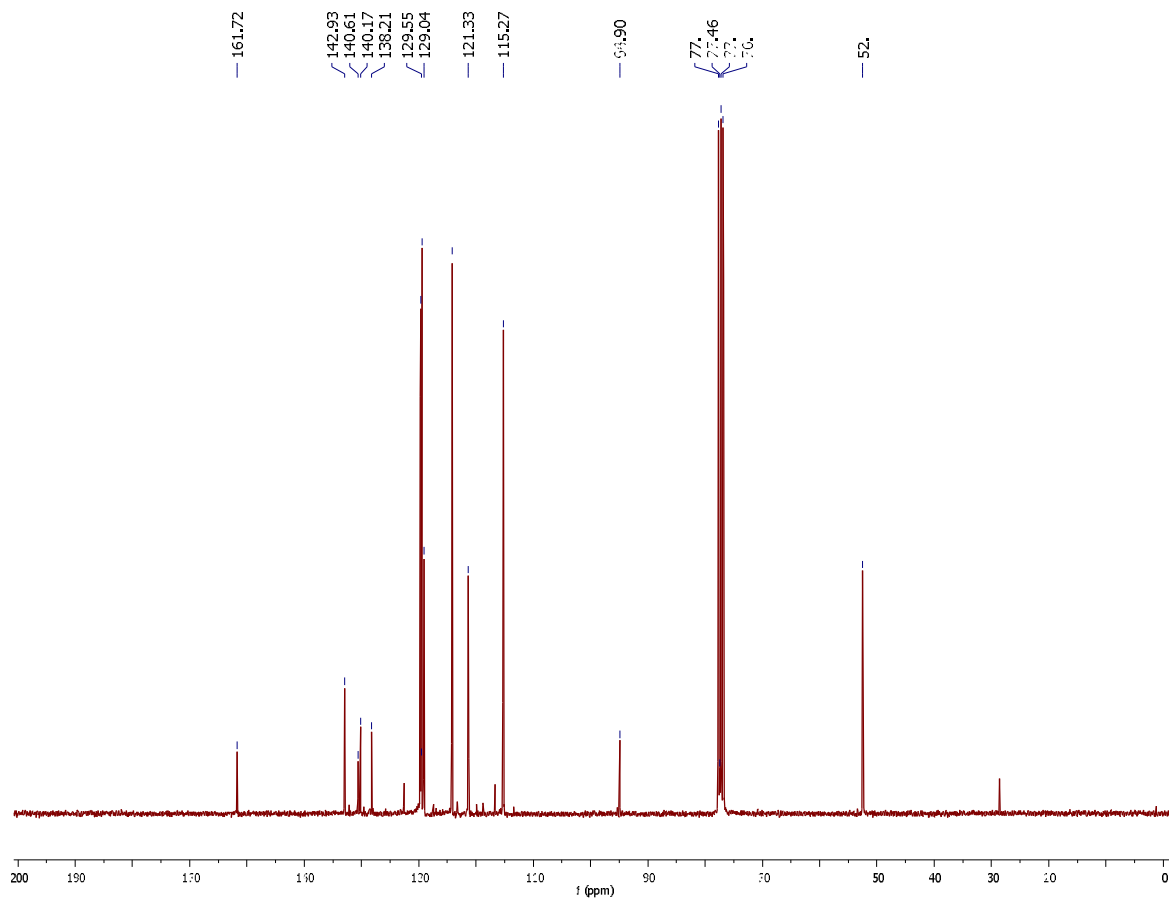


^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3).

1-fenil-3-carbossimetil-4-bromo-5-(N-fenil-N-H)-pirazolo:

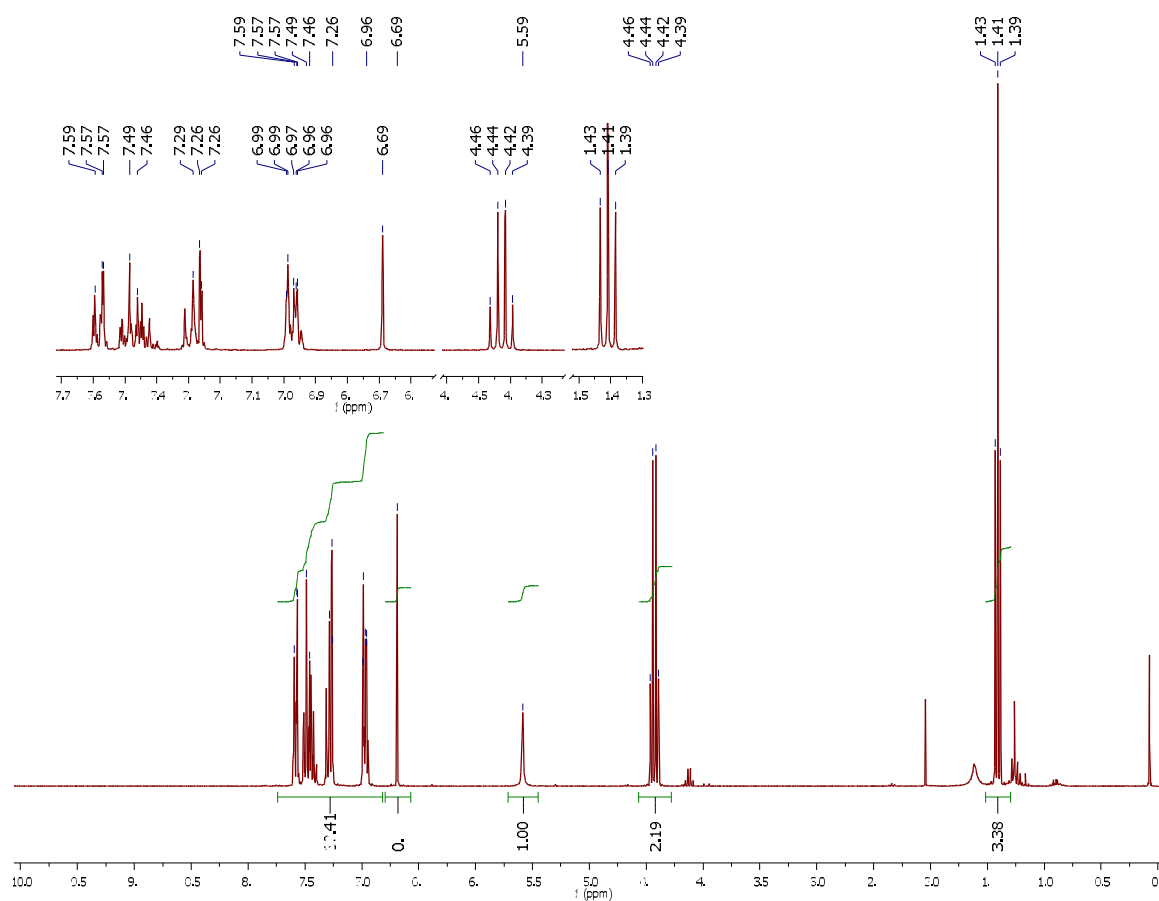
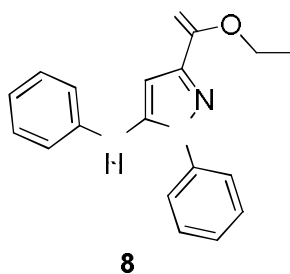


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).



^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3).

1-fenil-3-carbossietil-5-(N-fenil-N-H)-pirazolo:



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

II° parte:

Sintesi della 3a,4,5,6,7,7a-esaidro-N-metil-1H-1,4,6-(epietano-1,1,2-tril)indeno-4,8-dicarbossimide e di composti relazionati tramite reazione Diels-Alder intramolecolare.

2.1 Introduzione.

Gli alcheni piramidalizzati sono molecole contenenti uno o più doppi legami carbonio-carbonio nelle quali uno o entrambi gli atomi di carbonio del doppio legame non giacciono nel piano definito dagli altri tre atomi attaccati ad esso. Sebbene nella maggior parte dei *trans* alcheni la deviazione dalla planarità sia molto piccola, in molecole, come i composti a gabbia, in cui un doppio legame è situato a testa di ponte di una struttura policiclica si presentano deviazioni importanti dalla geometria planare ¹.



Figura 1. Alcheni piramidalizzati con una struttura policiclica a gabbia.

La piramidalizzazione permette agli orbitali atomici 2s dei due carboni olefinici di ibridizzarsi parzialmente con gli orbitali 2p responsabili del legame π . Questa reibridizzazione porta ad un aumento del carattere s degli orbitali molecolari di legame e di antilegame π e π^* , stabilizzandoli e al contempo diminuisce la sovrapposizione dei due orbitali ibridi, se confrontati con la sovrapposizione di due orbitali p paralleli. La diminuzione di sovrapposizione comporta effetti differenti sull'orbitale molecolare di legame π e quello di antilegame π^* . Nel primo caso la perdita di sovrapposizione destabilizza l'orbitale di legame π , mentre nel secondo caso la riduzione di sovrapposizione di antilegame porta ad un'ulteriore stabilizzazione dell'orbitale π^* . Quindi al crescere della piramidalizzazione l'orbitale molecolare di legame HOMO mantiene un'energia costante, mentre quello di antilegame LUMO cala in energia ². La piramidalizzazione cambia notevolmente il tipico comportamento chimico dei doppi legami: la dimerizzazione di alcheni altamente piramidalizzati avviene rapidamente, mentre quelli che non dimerizzano a temperatura ambiente reagiscono con ossigeno atmosferico ³ e con agenti nucleofili in reazioni di addizione nucleofila ⁴.

Inoltre presentano una maggiore facilità di riduzione e la possibilità di formare complessi stabili con metalli di transizione, tipo Pt(0), che possono donare densità elettronica nel LUMO. Queste caratteristiche peculiari li rendono quindi interessanti oggetto di studio.

Il grado di piramidalizzazione può essere misurato per mezzo di un parametro geometrico, l'angolo di piramidalizzazione Φ , definito come l'angolo esistente tra il piano che contiene uno dei carboni che costituiscono il doppio legame e i due atomi ad esso attaccati con l'estensione del doppio legame.

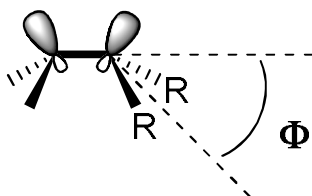


Figura 2. Angolo di piramidalizzazione Φ .

In molecole policicliche a gabbia con un doppio legame a ponte il valore di Φ aumenta all'aumentare della tensione strutturale dei policicli condensati.

Nel corso degli ultimi trent'anni il gruppo di ricerca col quale ho lavorato nel periodo di tesi svolto presso la *Unitat de Química Farmacèutica de la Facultat de Farmàcia, Barcelona*, ha portato avanti numerosi lavori sulla sintesi di composti policiclici a gabbia contenenti un doppio legame carbonio-carbonio piramidalizzato ⁵. Ad esempio uno studio sulla serie di alcheni altamente piramidalizzati contenenti lo scheletro del triciclo[3.3.n.0^{3,7}]alch-3(7)-ene, figura 3, ha dimostrato un aumento dell'angolo di piramidalizzazione passando da **C** a **F**, con un conseguente allungamento del doppio legame.

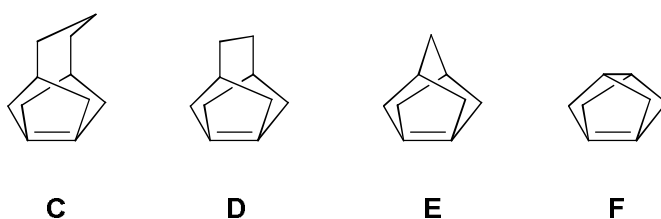


Figura 3. Alcheni piramidalizzati contenenti lo scheletro del triciclo[3.3.n.0^{3,7}]alch-3(7)-ene.

In un'altra serie di studi sono stati sintetizzati composti a gabbia derivati del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]ottano ⁶, **G**, e del tetraciclo[5.2.1^{2,6}.0^{3,8}]decano, **H**, col fine di creare i rispettivi alcheni, **I** e **L**, contenenti un doppio legame altamente piramidalizzato e studiarne la dimerizzazione a derivati del dodecaedrano ^{7,8}, figura 4 e 5.

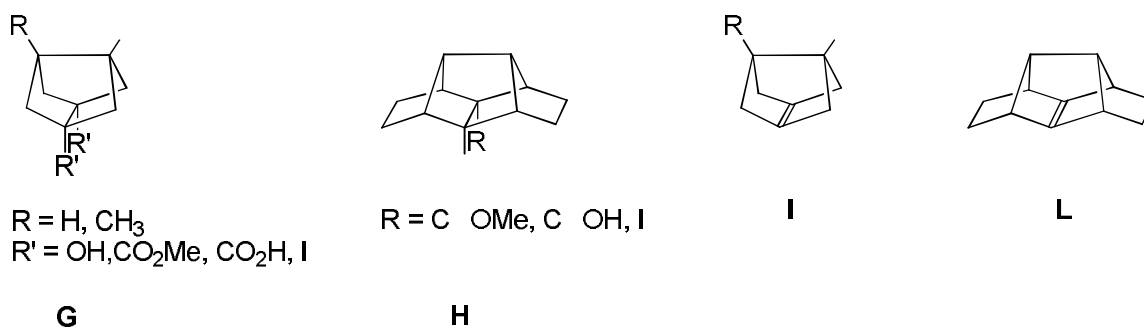


Figura 4. Derivati del tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]ottano, **G**, e del tetracyclo[5.2.1^{2,6}.0^{3,8}]decano, **H**.

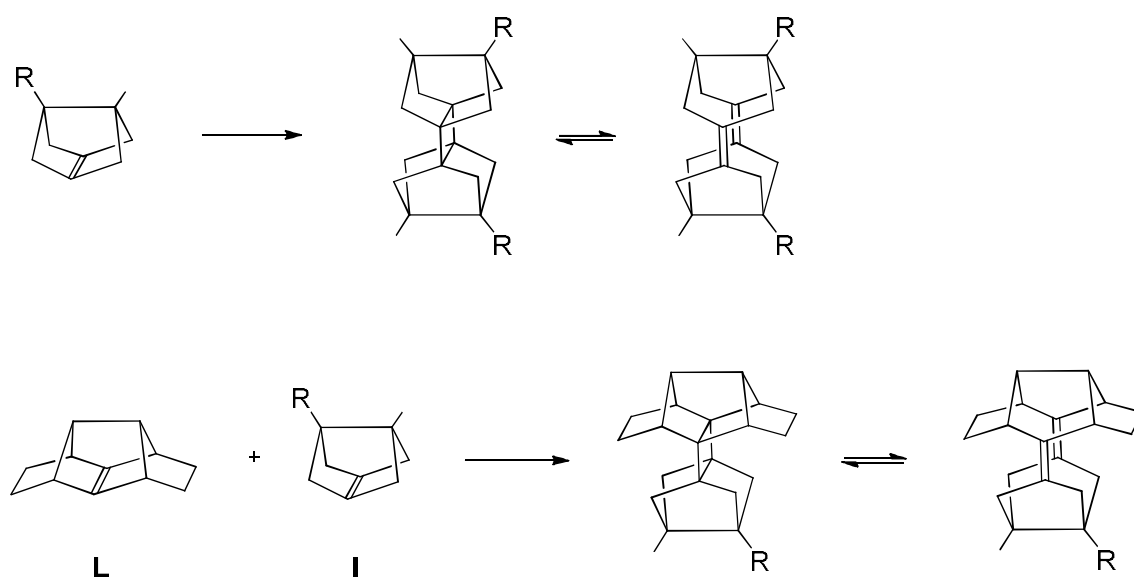


Figura 5. Dimerizzazione dei composti **I** e **L**.

2.2 Obiettivo del progetto.

Nel proseguimento del lavoro sulla sintesi di alcheni piramidalizzati, portato avanti negli anni dal gruppo di ricerca del Prof. Pelayo Camps, è stata progettata una via sintetica con il fine di giungere alla formazione delle dicarbossimmidi tricicliche **1** e **2**, potenziali intermedi sintetici per la generazione di un derivato del triquinaceno con un doppio legame carbonio-carbonio piramidalizzato, **3**, e studiare la sua possibile dimerizzazione a un derivato del dodecaedrano.

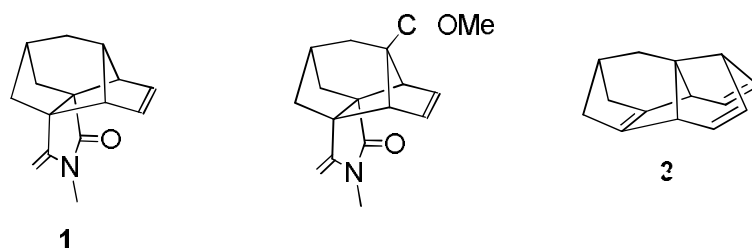
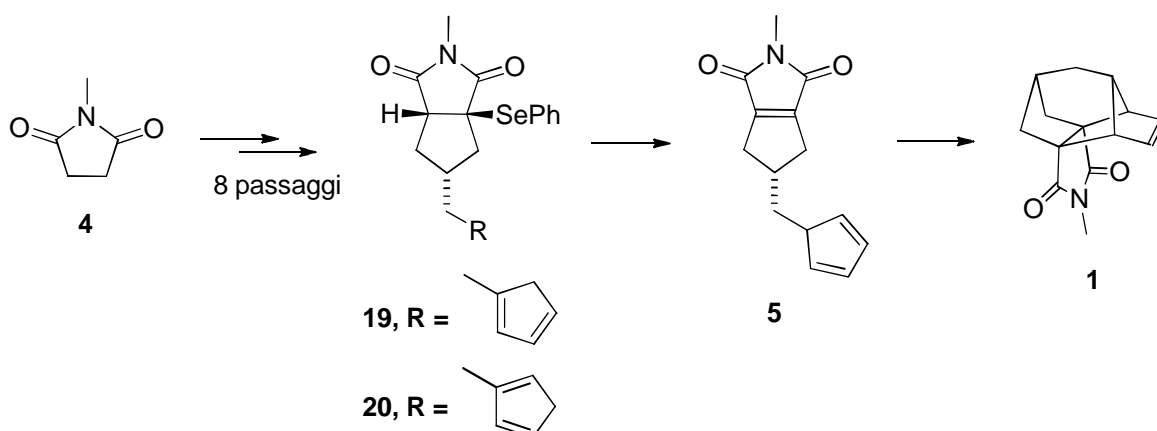


Figura 6. Strutture dei composti obiettivo di questo lavoro.

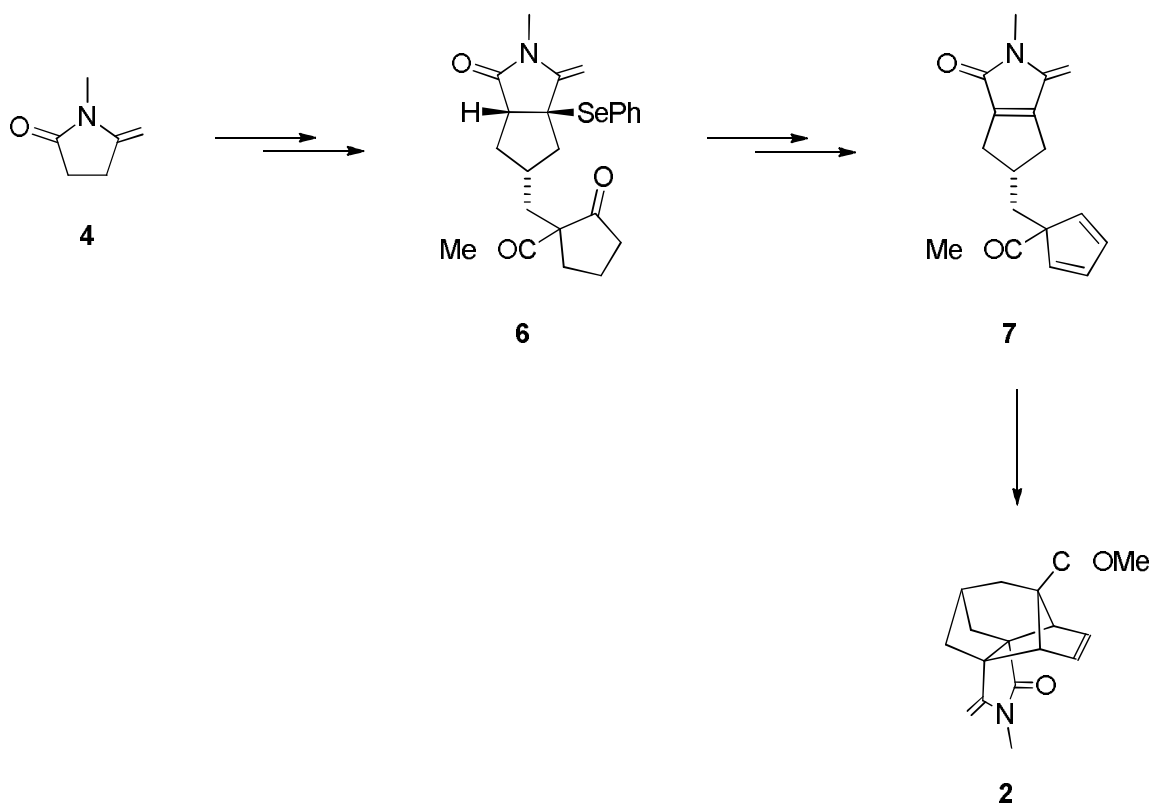
La strategia sintetica prevede l'utilizzo come reagente di partenza di una semplice dicarbossimide, la *N*-metilsuccinimide **4**, dalla quale è possibile giungere al composto **19** (**20**) e da questo a **5**, precursore di **1**, la 3a,4,5,6,7,7a-esaidro-*N*-metil-1*H*-1,4,6-(epietano-1,1,2-triil)indeno-4,8-dicarbossimide. E' da notare il fatto che i prodotti **19**(**20**), **5** e **1** non sono mai stati riportati in letteratura. La sintesi di **1** è stata pianificata con l'obiettivo di utilizzarla come modello per la successiva preparazione del composto **2**. In particolare si è focalizzata l'attenzione sullo studio del passaggio chiave della sua formazione, costituito da una ciclizzazione tramite una reazione di Diels-Alder intramolecolare, come è indicato nello schema 1.

Schema 1. Impostazione della sintesi di **1**.



In secondo luogo si intende estendere questo modello alla preparazione del composto **7**, precursore di **2**. In questo caso il gruppo ciclopentadienico è funzionalizzato in posizione 1 con un gruppo carbossimetilico e può essere ottenuto partendo dal ciclopentanone carbossilato di metile, come descritto in un recente lavoro del nostro gruppo di ricerca⁹.

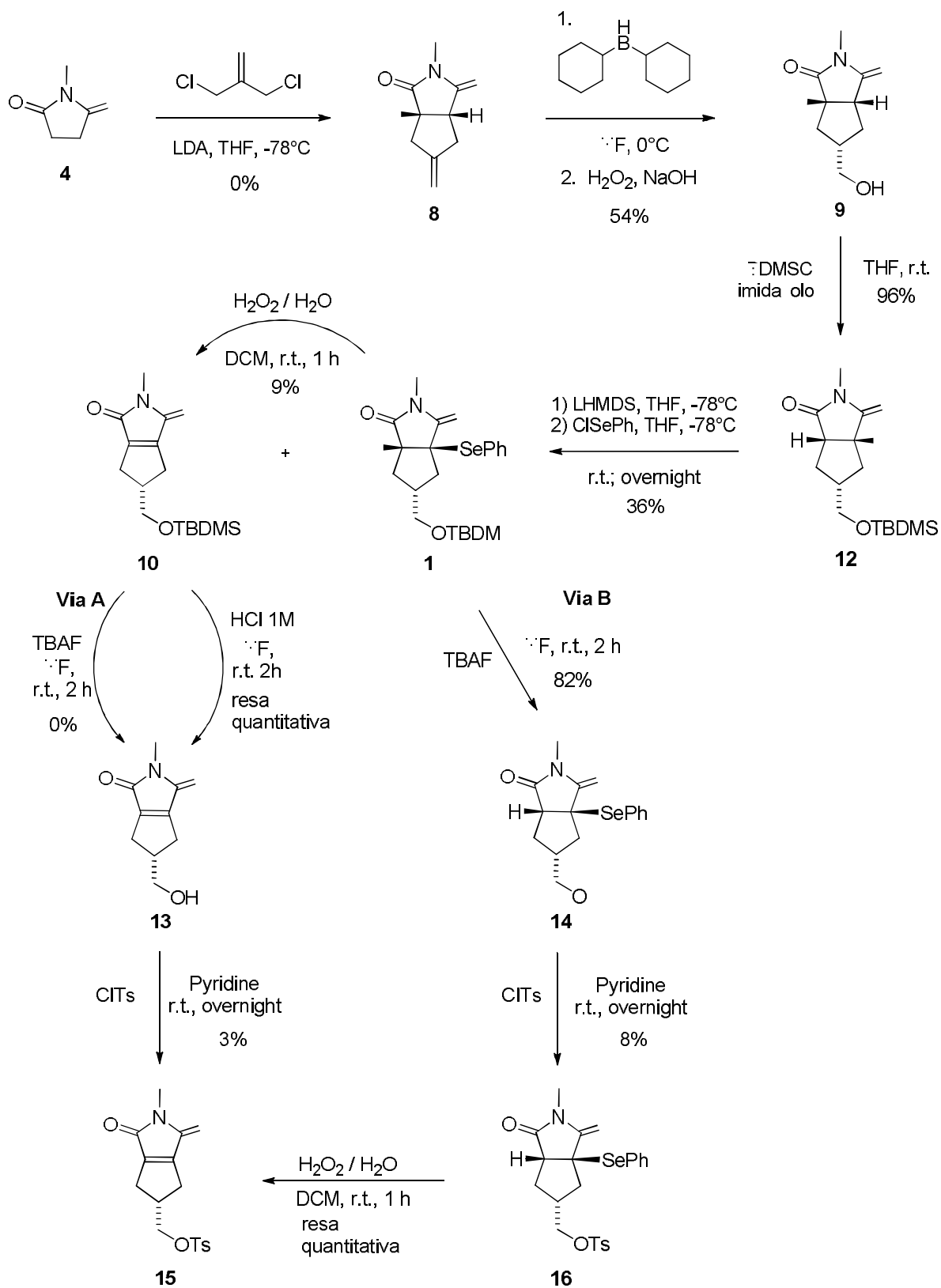
Schema 2. Impostazione della sintesi di **2**.

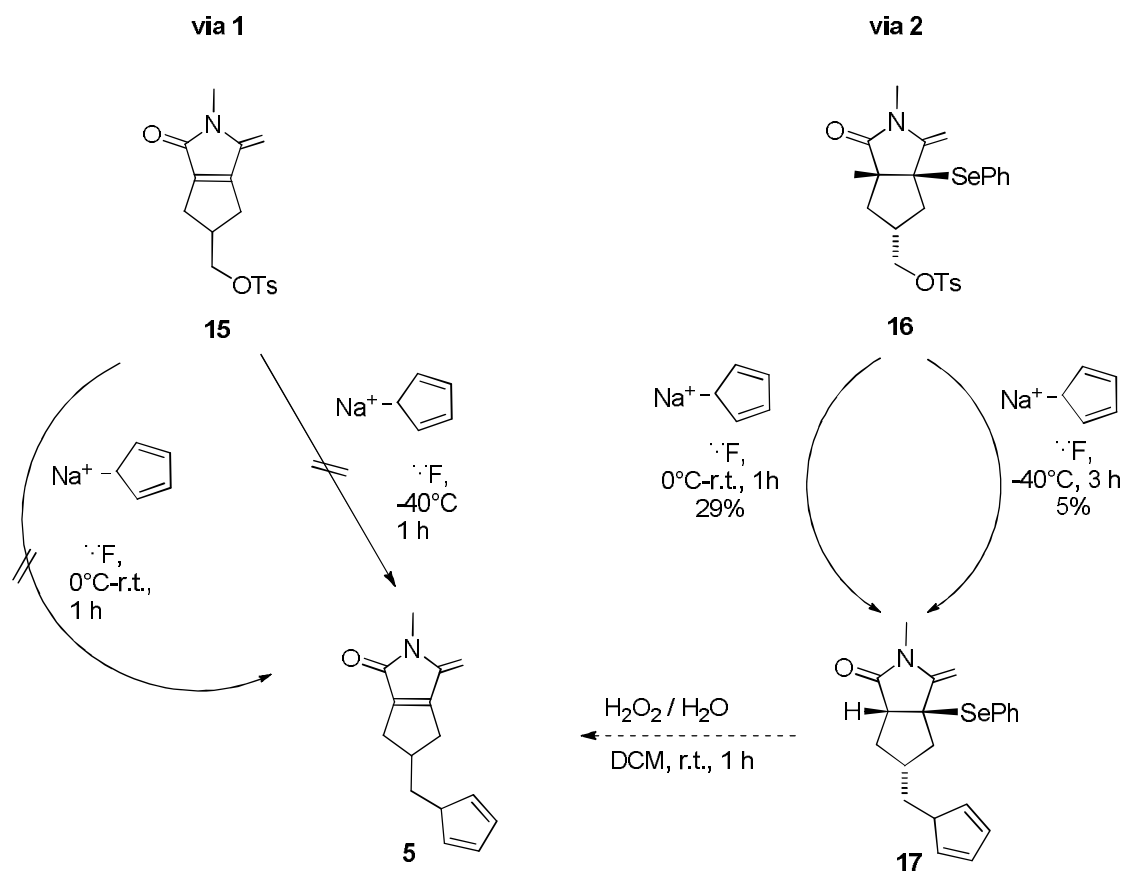


La presenza dell'estere metilico nel composto **2** rende possibile la sua successiva trasformazione nel derivato del triquinaceno, **3**, col fine di studiare la reattività del doppio legame piramidalizzato in una reazione di dimerizzazione per giungere ad un derivato del dodecaedrano.

2.3 Svolgimento del progetto:

Schema 3. Sintesi dell'intermedio 5, precursore di 1.

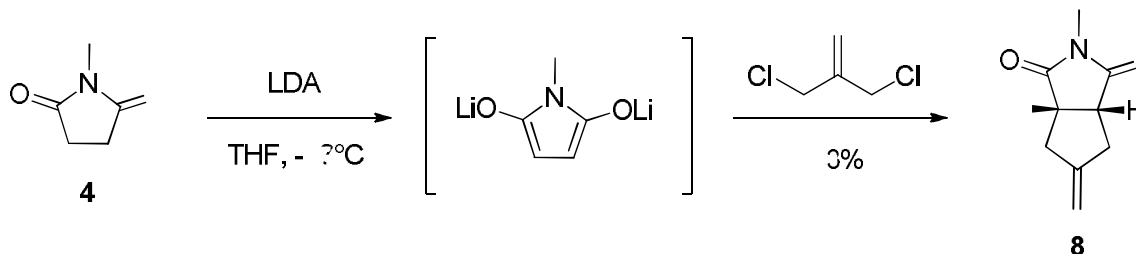




La sintesi dell'intermedio **5**, possibile precursore di **1**, è stata impostata come si indica nello schema 3.

Il primo passaggio prevede una doppia alchilazione della *N*-metilsuccimmide usando come agente alchilante il 2-cloro-2-(clorometil)-1-propene, seguendo la procedura sviluppata dal nostro gruppo di ricerca per la mono- e di-alchilazione di dicarboximmidi¹⁰. Questa implica l'utilizzo di litio diisopropilammide come base per creare il dianione della dicarbossimmide e successiva reazione di questo con l'agente alchilante tramite sostituzione nucleofila del cloro.

Schema 4. Alchilazione della N-metilsuccinimide.

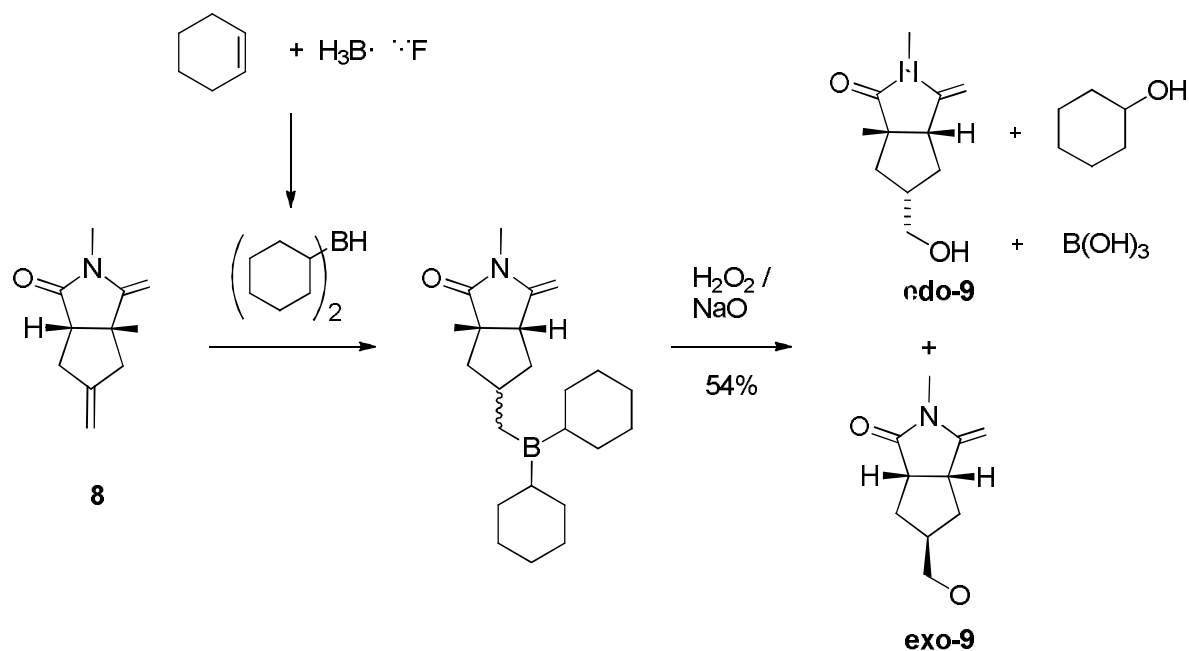


Il prodotto ottenuto è la succinimide-*cis*-alchilata **8** con una resa del 30%.

Successivamente si effettua l'idroborazione del doppio legame introdotto con dicicloesilborano in THF seguita da ossidazione con H₂O₂ e NaOH con la formazione dell'alcol sotto forma di due isomeri, *endo-9* e *exo-9*, in rapporto approssimato *endo-9* / *exo-9* = 88 / 12 (resa 54%)^{11,12}. L'isomero maggioritario, *endo-9*, è stato ottenuto in forma pura per la caratterizzazione. L'isomero maggioritario, *endo-9*, è stato ottenuto in forma pura per la caratterizzazione. Partendo dai dati spettroscopici corrispondenti al valore delle costanti di accoppiamento *J* nello spettro ¹H-NMR, si è assegnata la struttura dell'isomero maggioritario, *endo-9*, che è stato isolato in forma pura e completamente caratterizzato. Lo spettro NOESY non è significativo per stabilire la configurazione dell'isomero maggioritario.

Il dicicloesilborano è stato preparato subito prima di utilizzarlo, con reazione tra il cicloesene e il complesso borano·THF in THF.

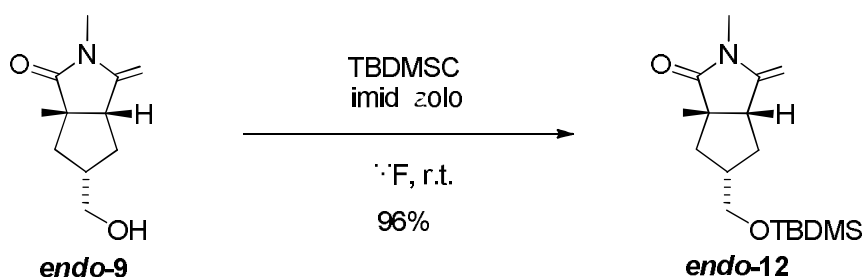
Schema 5. Idroborazione anti-Markownikov dell'alchene **8**.



Precedentemente Tània Gómez Nadal aveva studiato altre condizioni di idroborazione, utilizzando il 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN) ed il complesso $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, ma in entrambi i casi furono ottenuti valori di resa simili al dicicloesilborano. Nel primo caso si formava maggioritariamente uno dei due isomeri, però tutti i tentativi di purificazione risultarono infruttuosi (non si poteva isolare il prodotto dal sottoprodotto 1,5-cicloottandiolo), mentre nel secondo caso il complesso non era selettivo, ottenendo una miscela stereoisomerica di alcol.

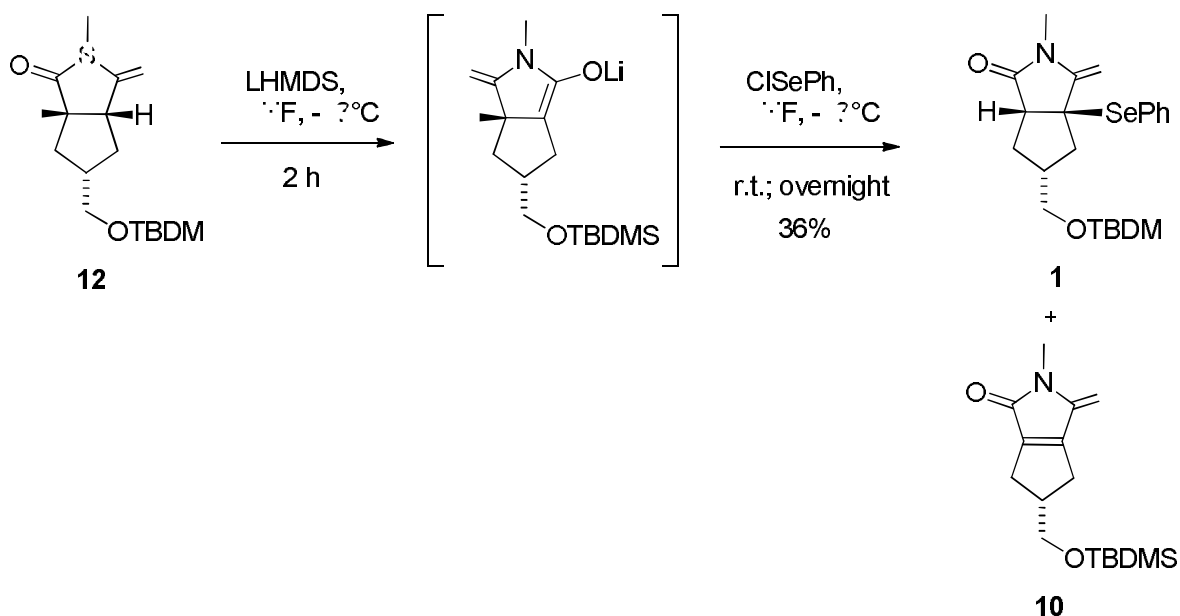
Sebbene dal punto di vista della sintesi degli intermedi **5** e **7**, entrambi gli stereoisomeri di **9** siano utili, inizialmente si è lavorato col lo stereoisomero maggioritario così da facilitare l'interpretazione spettroscopica dei risultati. L'alcol **9** è stato protetto seguendo la procedura generale per la sililazione di alcol primari, utilizzando *tert*-butildimetilclorosilano (TBDMSCl) in THF in presenza di imidazolo¹³, ottenendo *endo*-**12**, 96% di resa.

Schema 6. Protezione dell'alcol **9** come derivato *tert*-butildimetilsililico.



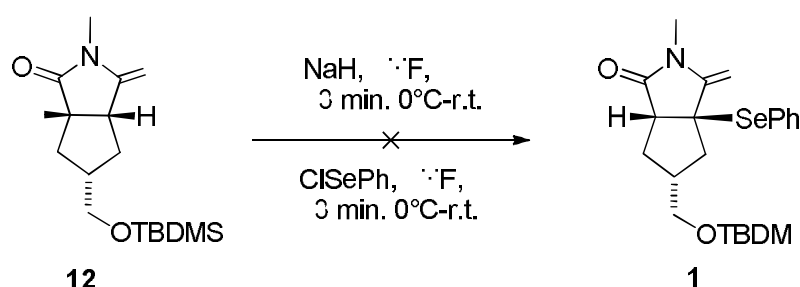
Nel prodotto siliato, nella forma dei due isomeri, è stato quindi introdotto il gruppo fenilselenio in posizione α al carbonile, con il fine di poterlo successivamente eliminare per creare il doppio legame in posizione 1,2 come descritto in letteratura ¹⁴. La reazione procede mediante la formazione del mono-anione con litioesametildisilazano (LHMDS) e successiva reazione di questo con cloruro di fenilselenio. Questa reazione porta alla formazione della α -fenilselenil-dicarbossimmide **11** (resa 36%) e anche al prodotto di eliminazione contenente il doppio legame **10** (resa 10%) oltre al prodotto di partenza non reagito (40%).

Schema 7. Preparazione dei composti **10** e **11**.



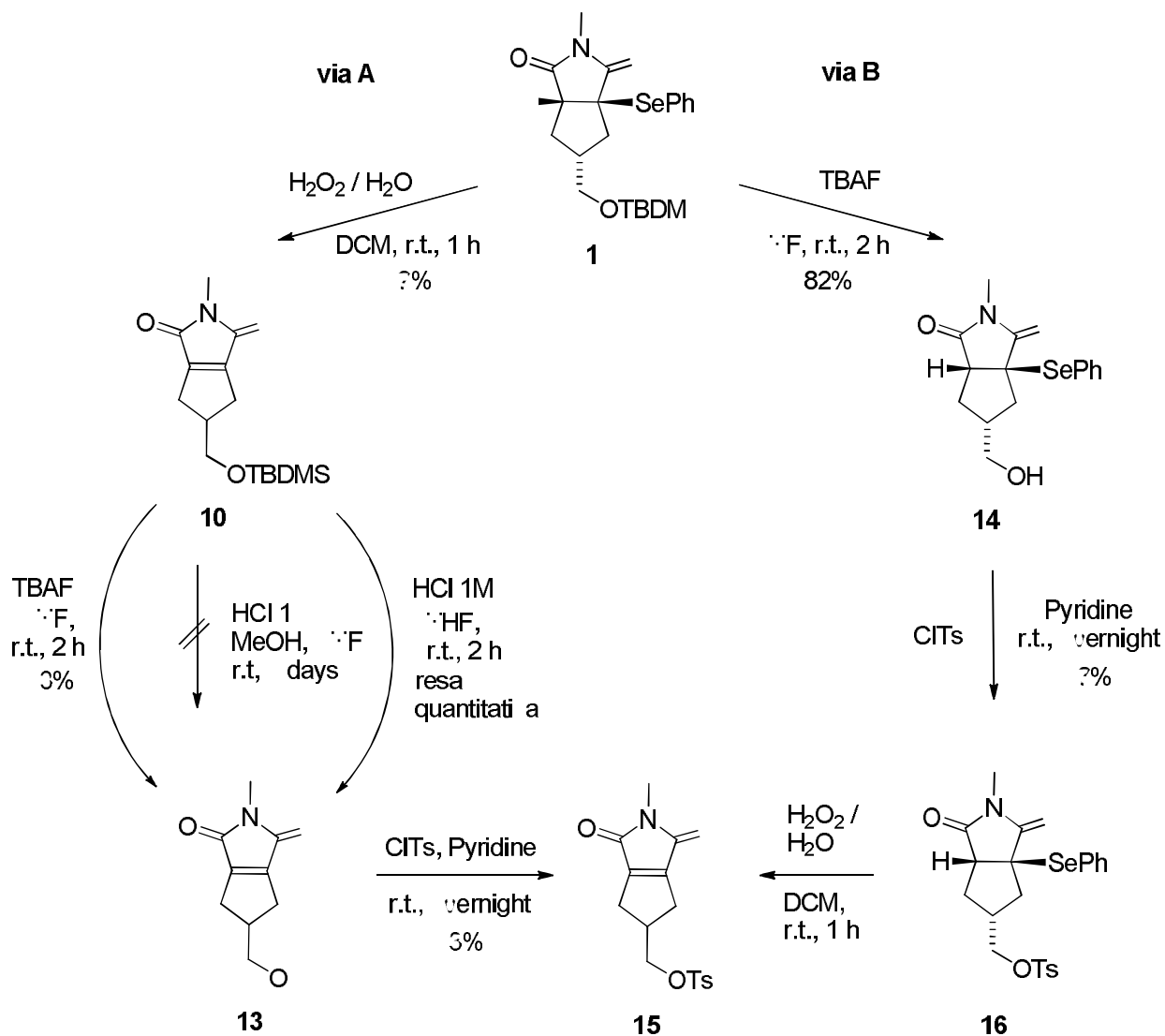
E' da notare come la reazione di selenenilazione presenta una bassa riproducibilità pur mantenendo invariate le condizioni. La quantità di prodotto eliminato che si forma infatti non è costante, ma capita che sia il prodotto maggioritario della reazione. Questo si forma a partire dal prodotto di addizione probabilmente a causa delle condizioni basiche presenti, che portano all'eliminazione del gruppo fenilselenio con la formazione del doppio legame. Per questo motivo si utilizza solo un leggero eccesso di base (1.26 eq.) e si recupera il prodotto di partenza non reagito al finale della reazione. Si è tentato di modificare le condizioni con il fine di ottenere una migliore riproducibilità: si è aumentato il tempo di reazione tra la dicarbossimmide e la base da 1 h a 2 h prima di aggiungere il ClSePh e si è diminuita la temperatura di reazione durante la notte mantenendola a 10°C, ma queste prove non hanno portato a risultati chiari. Si è anche provato ad effettuare la reazione seguendo un'altra procedura descritta in letteratura ¹⁵, che utilizza idruro di sodio come base e tempi di reazione inferiori, ma si è ottenuto solo prodotto di partenza non reagito.

Schema 8. Tentativo di fenilselenilazione di **12**.



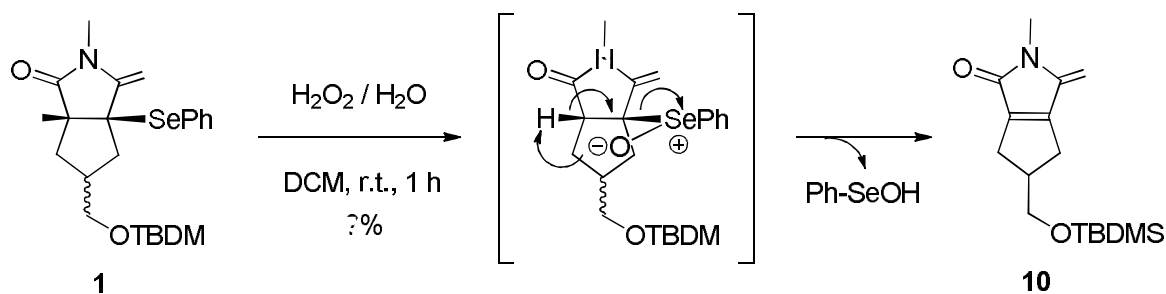
A questo punto della sintesi si sono seguite due strade convergenti per giungere al composto **5**, precursore del prodotto policiclico **1**.

Schema 9. Preparazione del tosilato **15**.



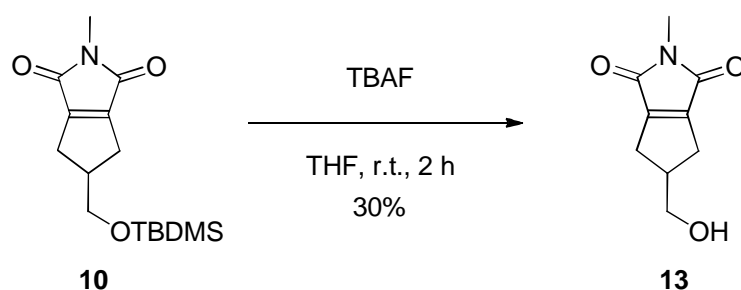
Nella **via A** si è eliminato il gruppo fenilselenio tramite ossidazione con $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{H}_2\text{O}$ in un sistema bifasico $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$, portando alla formazione del prodotto **10** contenente il doppio legame (resa 79%)¹⁴. La reazione consiste in una *syn* eliminazione di fenilselenolo (PhSeOH) che disproporziona formando difenildiselenuro (PhSeSePh) e acido fenilselenico (PhSeO_2H).

Schema 10. Meccanismo dell'ossidazione ed eliminazione del gruppo fenilselenio.



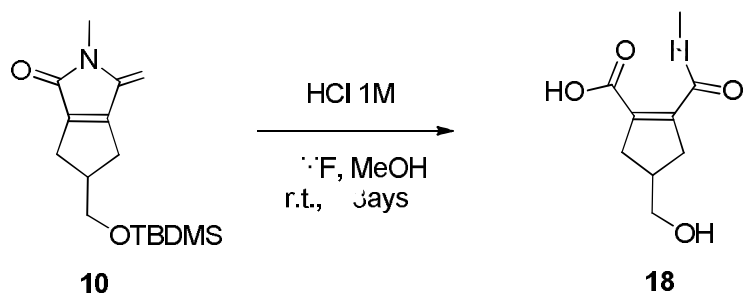
E' stato dunque deproteggere il composto **10** seguendo la procedura tradizionale per la deprotezione di gruppi sililati ^{16,17}, che prevede l'utilizzo di tetrabutylammonio fluoruro in THF, ma stranamente questa reazione ha portato ad ottenere il prodotto deproteggere **13** impuro (impurezze derivati del *tert*-butildimetilsilano) con una bassa resa (30%).

Schema 11. Deprotezione di **10** mediante reazione con fluoruro di tetrabutylammonio.



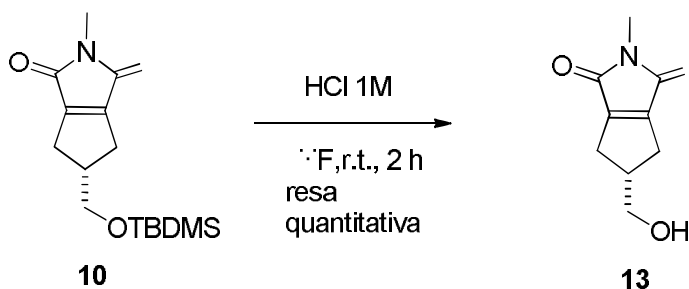
Dato che la deprotezione di **10** con TBAF non ha dato il risultato sperato, si è provato a deproteggere il gruppo sililico seguendo un'altra metodica ¹⁸, che prevede l'utilizzo di HCl 1M in THF/MeOH. Dopo 3 giorni di reazione il prodotto ottenuto non è stato l'alcol desiderato, ma probabilmente il composto **18**, in cui oltre alla deprotezione del gruppo sililico si è verificata anche l'apertura dell'imide, con formazione della metilammide e dell'acido carbossilico. Gli altri prodotti presenti non è stato possibile identificarli.

Schema 12. Tentativo di deprotezione di **10** in medio acido.



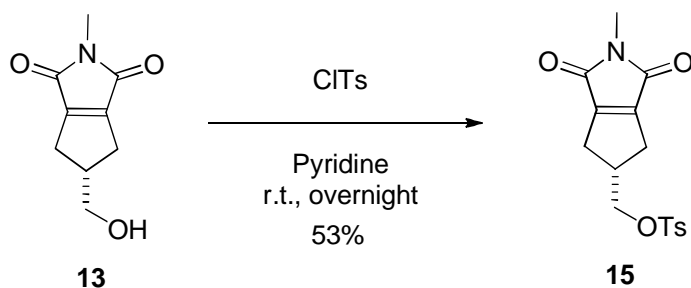
Si è provato quindi a modificare la procedura con HCl 1M eliminando il MeOH e usando solo THF come solvente. Il risultato si è rivelato essere molto più soddisfacente con una resa del prodotto **13** deprotezione quantitativa dopo 2 h di reazione.

Schema 13. Deprotezione di **10** in medio acido.



L'alcol **13** è stato quindi tosilato seguendo la metodica classica presente in letteratura per la tosilazione di alcoli^{19,20}, che prevede l'utilizzo di cloruro di tosile (CITs) in piridina, portando al prodotto tosilato **15** con resa del 53% (purificato con cristallizzazione).

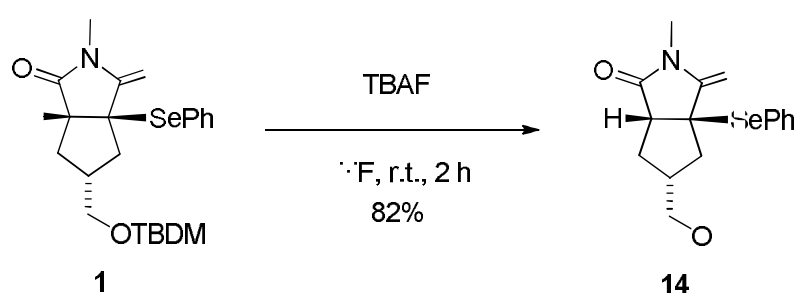
Schema 14. Ottenimento del tosilato **15**.



Prima di aver idrolizzato il composto **10** al **13** in condizioni acide e visto la bassa resa ottenuto nella deprotezione di **10** con TBAF, si è iniziato lo studio della via B.

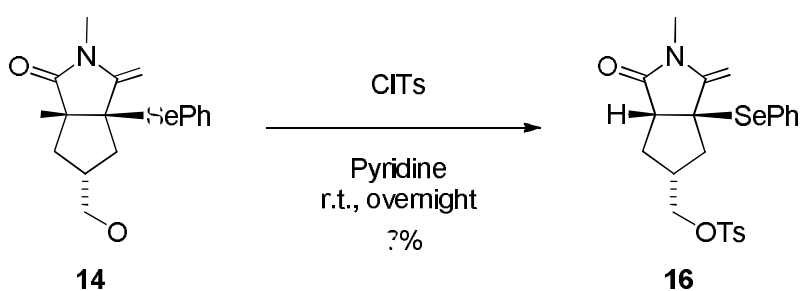
Nella **via B** si è pensato di invertire l'ordine di eliminazione e deprotezione, deproteggendo il composto **11** contenente il fenilselenio e creare il doppio legame solo negli ultimi passaggi della via sintetica. La deprotezione del composto **11** contenente il fenilselenio, utilizzando TBAF in THF ha portato alla formazione dell'alcol **14** con una buona resa (82%).

Schema 15. Deprotezione di **11** con fluoruro di tetrabuttilammonio.



L'alcol **14** è stato tosilato con cloruro di tosilato in piridina, portando al prodotto tosilato **16** con resa del 78%.

Schema 16. Tosilazione di **14**.



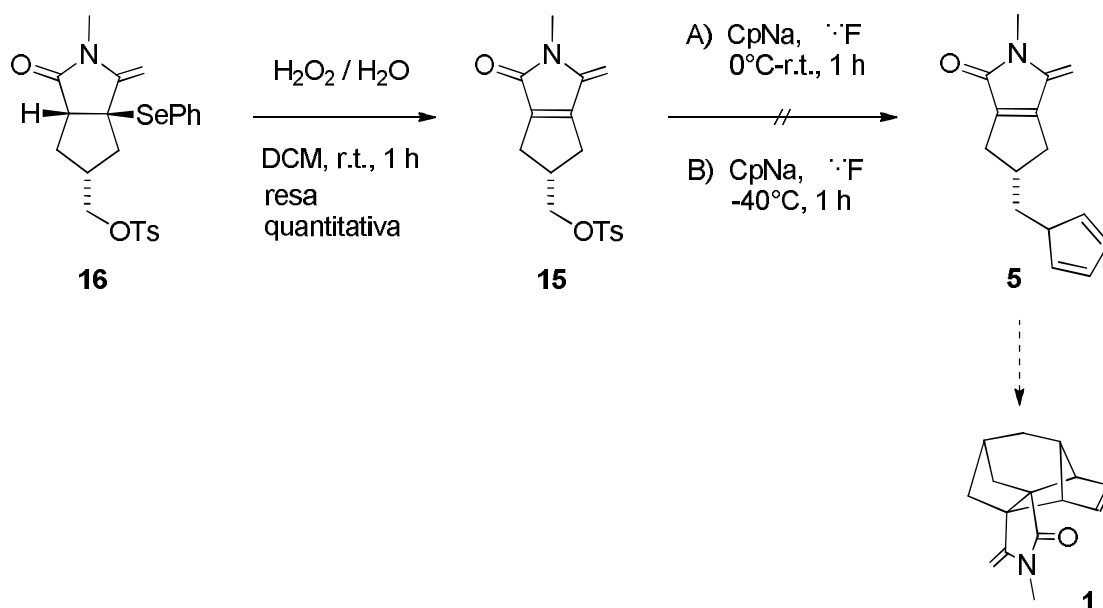
La presenza del gruppo tosilato si rivela necessaria per la successiva introduzione del gruppo ciclopentadienico, tramite reazione di sostituzione del gruppo OTs con l'anione del ciclopentadiene.

Anche in questo caso sono state provate due strade convergenti per giungere al prodotto **5**:

1. Eliminazione del gruppo fenilselenio dal prodotto tosilato **16** e successiva sostituzione con l'anione del ciclopentadiene.
2. Sostituzione del gruppo tosilato di **16** con l'anione del ciclopentadiene e successiva eliminazione del gruppo fenilselenio per creare il doppio legame.

Via 1:

Schema 17. Tentativo di preparazione di **5** a partire dal tosilato **15**.

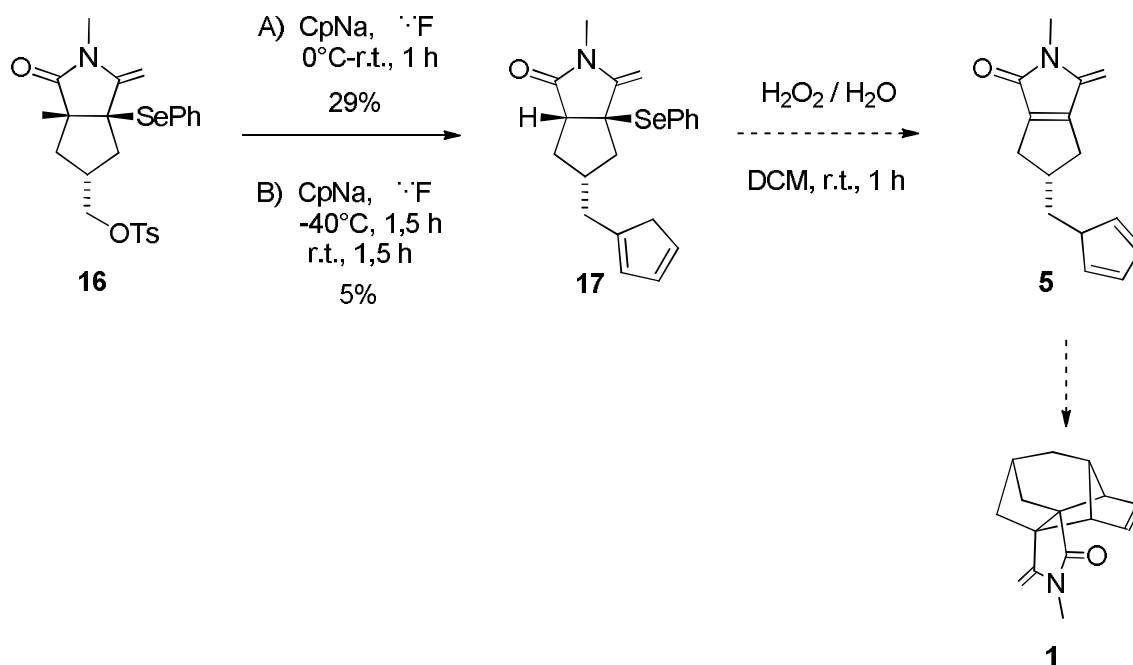


L'eliminazione del fenilselenio dal prodotto tosilato **16** è stata conseguita con resa quantitativa, ottenendo il prodotto **15** puro, ma la successiva sostituzione del OTs con l'anione del ciclopentadiene, effettuata a 0°C in THF, ha prodotto una miscela di prodotti non identificata.

E' stata eseguita un'altra prova facendo avvenire la reazione a -40°C , ottenendo nuovamente, in seguito alla purificazione del grezzo con cromatografia in colonna, una miscela di prodotti molto complessa, nella quale non è stato possibile identificare il prodotto desiderato. Rimangono da eseguire altre prove, cambiando le condizioni di reazione o il gruppo tosilato con un miglior gruppo uscente

Via 2:

Schema 18. Tentativo di preparazione di **5** a partire dal tosilato **16**.



E' stata provata la sostituzione dell' OTs con l'anione del ciclopentadiene, partendo dal prodotto **16**, sotto forma di crudo della precedente reazione di tosilazione ed effettuando, in successione e senza purificazione, l'ossidazione del fenilselenio per ottenere il prodotto **5** e osservare la sua capacità a ciclare intramolecolarmente, ottenendo il prodotto finale policiclico **1**, ma in seguito all'ossidazione si è ottenuta una miscela di prodotti non identificata.

Si è provato quindi a seguire la stessa sequenza di reazioni purificando i prodotti dopo ogni passaggio. La reazione di sostituzione sul prodotto **16** puro, eseguita a 0°C, ha portato ad ottenere il prodotto di sostituzione puro come miscela dei tautomeri **19** e **20**, con una resa del 29%. Il prodotto è presente in due forme isomeriche, dovute alla disposizione dei doppi legami del ciclopentadiene, che si interconvertono tramite trasposizione sigmatropica 1,5 di un atomo di idrogeno. Non è stato però possibile identificare gli altri prodotti della reazione. E' possibile che il basso rendimento sia dovuto alla tendenza della sottostruttura del ciclopentadiene a reagire tramite Diels-Alder intermolecolari e alle condizioni basiche presenti che possono portare all'eliminazione del fenilselenio.

La stessa reazione è stata provata cambiando le condizioni di reazione, -40°C , ottenendo anche in questo caso la miscela di tautomeri **19** e **20**, con una resa del 55%.

E' stata studiata qualitativamente la stabilità della miscela di tautomeri **19** e **20**, tramite analisi NMR ripetute nel tempo e si è osservato che, se mantenuto a temperatura ambiente, tende a reagire intermolecolarmente formando un dimero in cui due anelli ciclopentadienici hanno reagito tra loro.

Resta da provare la reazione di eliminazione del gruppo fenilselenio sulla miscela di tautomeri **19** e **20**.

2.4 Conclusioni.

Nel periodo di tesi svolto presso la *Unitat de Química Farmacèutica de la Facultat de Farmàcia de Barcelona* è stato portato avanti un progetto che prevedeva la sintesi di due dicarbossimmidi tricicliche **1** e **2**, intermedi sintetici del derivato del triquinaceno **3**, figura 7. Inizialmente si è rivolta l'attenzione verso la sintesi di **1** da utilizzare come modello per studiare la reazione Diels-Alder intramolecolare, passaggio chiave nella formazione del composto triciclico a gabbia, col fine di estendere successivamente i risultati all'ottenimento del composto **2**.

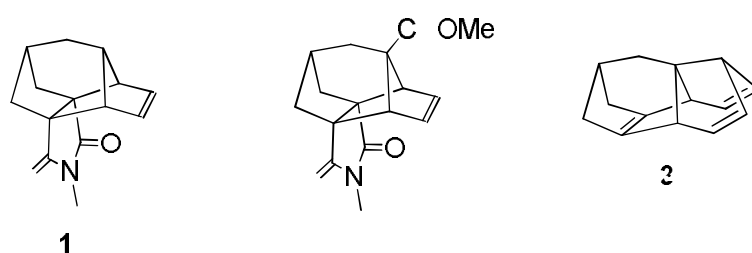
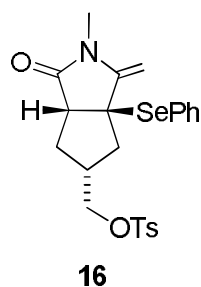


Figura 7. composti obiettivo del progetto.

Come molecola di partenza si è utilizzata una semplice dicarbossimmide, la N-metilsuccinimide e tramite numerosi passaggi e seguendo vie alternative convergenti, si è riusciti ad ottenere il composto tosilato contenente il gruppo fenilselenio **16**, figura 8. Questo è un importante intermedio per la sintesi di **1** e **2**, in quanto il gruppo OTs, buon gruppo uscente, può subire sostituzione nucleofila e portare alla formazione di molecole dalla maggiore complessità strutturale.

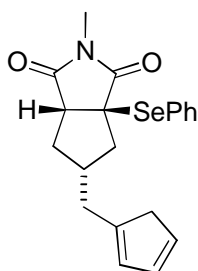


resa (rispetto a **14**) = ?%

resa globale
(rispetto a **4**, **6** e **pa** **sa** **gi**) = 3,6 %

Figura 8. Resa dell'intermedio **16**.

Il passaggio successivo è stato verificare la possibilità di effettuare la sostituzione del gruppo OTs con l'anione del ciclopentadiene, risultato che è stato raggiunto ottenendo il composto **17**, figura 9. Resta da provare la reazione di eliminazione del gruppo SePh dal composto **17** per creare il prodotto **5**, contenente il doppio legame, e studiare la fattibilità della reazione Diels-Alder intramolecolare per giungere al composto **1**.



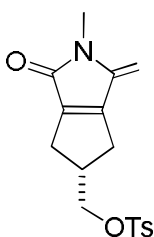
17

resa (rispetto a **16**) = 55%

resa globale
(rispetto a **4**, 7 passaggi) = 2 %

Figura 9. Resa del composto **17**.

Partendo dal composto **16** è stata provata anche una strada alternativa che prevedeva l'eliminazione del gruppo SePh per creare il doppio legame, seguita dalla sostituzione del gruppo OTs con l'anione del ciclopentadiene.



15

resa (rispetto a **16**) = quantitativa

resa globale
(rispetto a **4**, 7 passaggi) = 3,6 %

Figura 10. Resa del composto **15**.

La reazione di eliminazione è stata effettuata con successo ottenendo il composto **15**, figura 10, mentre la successiva sostituzione, in questo caso, non ha ottenuto un buon esito e non si è riusciti ad ottenere il prodotto **5**. Questo risultato negativo è da attribuire alla presenza del doppio legame che, probabilmente, interagisce con l'anione del ciclopentadiene, portando ad ottenere una miscela di prodotti non identificabile.

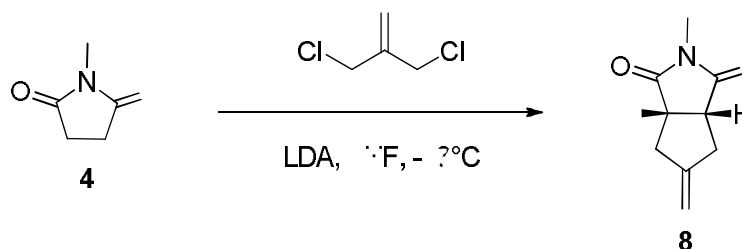
2.5 Bibliografia.

1. (a) Komarov, I. V. *Russ. Chem. Rev.* **2001**, 70, 991–1016. (b) Dodziuk, H. *Modern Conformational Analysis: Elucidating Novel Exciting Molecular Structures*, VCH: New York, **1995**, pp. 181–202.
2. Borden, W. T. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1095–1109.
3. (a) Bartlett, P. D.; Banavali, R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6043–6050. (b) Smith, J. M.; Hrovat, D. A.; Borden, W. T.; Allan, M.; Asmis, K. R.; Bulliard, C.; Haselbach, E.; Meier, U. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3816–3817.
4. (a) Eaton, P. E.; Maggini, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7230–7232. (b) Schäfer, J.; Szeimies, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5253–5254.
5. Camps, P.; Vázquez, S. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 5147–5208.
6. Camps, P.; Font-Bardia, M.; Pérez, F.; Solans, X.; Vázquez, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 912–914.
7. Camps, P.; Font-Bardia, M.; Méndez, N.; Pérez, F.; Pujol, X.; Solans, X.; Vázquez, S.; Vilalta, M. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 4679–4696.
8. Camps, P.; Fernández, J. A.; Vázquez, S.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4049–4051.
9. Camps, P.; Gòmez, T.; *Arkivoc*, **2011**, (iii) 128–139.
10. Camps, P.; Fernández, J. A.; Rull, J.; Vázquez, S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3081–3087.
11. Brown, H. C.; Vara Prasad, J. V. N.; Zee, S. H.; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1582–1589.
12. Brown, H. C.; Ramachandran, P. V.; *Pure & Appl. Chem.*, **1991**, 63, 307–316.
13. van de Coevering, R.; Kuil, M.; Alfors, A. P.; Visser, T.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Klein Gebbink, R. J. M.; van Koten, G. *Organometallics*, **2005**, 24, 6147–6158.
14. Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5434–5447.
15. Durrant, M. L.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 901–904.
16. Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190–6191
17. Green, T. W.; Wuts, P. G. M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**, 127–141, 708–711.

18. Liu, X. L.; Liao, Y. H.; Wu, Z. J.; Cun, L. F.; Zhang, X. M.; Yuan, W. C. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4872–4875.
19. Sekera, V. C.; Marvel, C. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, *55*, 345-349.
20. Kikuchi, H.; Okazaki, K.; Sekiya, M.; Uryu, Y.; Ueda, K.; Katou, Y.; Kurata, S.; Oshima, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1263-1273.

2.6 Parte sperimentale.

Preparazione della N-metil-4-metilen-cis-ciclopentano-1,2-dicarbossimide, 8.



In un pallone a tre colli da 1 L dotato di agitazione magnetica, atmosfera inerte e termometro di bassa temperatura, si prepara una soluzione di litio diisopropilammide (LDA) in THF anidro addizionando *n*-BuLi (100 mL, 2.50 M in esano, 250 mmol) a una soluzione di diisopropilammia anidra (DIPA) (42.3 mL, 300 mmol) in THF anidro (294 mL) mantenendo la miscela di reazione a -78°C con un bagno di acetone/ghiaccio secco. Terminata l'addizione si porta la temperatura a 0°C con un bagno di ghiaccio e si lascia agitare per 1 h. Si raffredda a -78°C e si addiziona, goccia a goccia una soluzione di *N*-metilsuccinimide **4** (10.20 g, 90.2 mmol) in THF anidro (205 mL). Si riporta la soluzione a 0°C e si lascia reagire per 1 h. Si raffredda a -78°C e si addiziona, goccia a goccia, il 3-cloro-2-(clorometil)-1-propene. Si riporta la miscela a temperatura ambiente e si lascia reagire per 3 giorni. Dopo tre giorni si raffredda con bagno di ghiaccio e si acidifica con una soluzione acquosa di HCl 2N (240 mL). Si addiziona Et₂O (250 mL) e si separano le fasi. Si estrae la fase acquosa con Et₂O (3 x 200 mL). Le fasi organiche riunite si anidrificano con Na₂SO₄ anidro, si filtrano e si evapora il solvente a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto (18.07 g) si purifica con cromatografia su colonna (gel di silice flash, 90 g, Ø = 5 cm; #1-8, 800 mL, Hex:EtOAc 95:5; #9-24, 1.5 L, Hex:EtOAc 90:10; #25-47, 2.2 L, Hex:EtOAc 85:15; #48-50, 300 mL, Hex:EtOAc 80:20) isolando il prodotto **8** (#27-43, 4.37g, 30% di resa) in forma di solido bianco. Il prodotto viene ulteriormente purificato tramite sublimazione (p = 0.2-0.5 Torr; T = 55-70 °C) ottenendo un solido bianco cristallino (4.30 g).

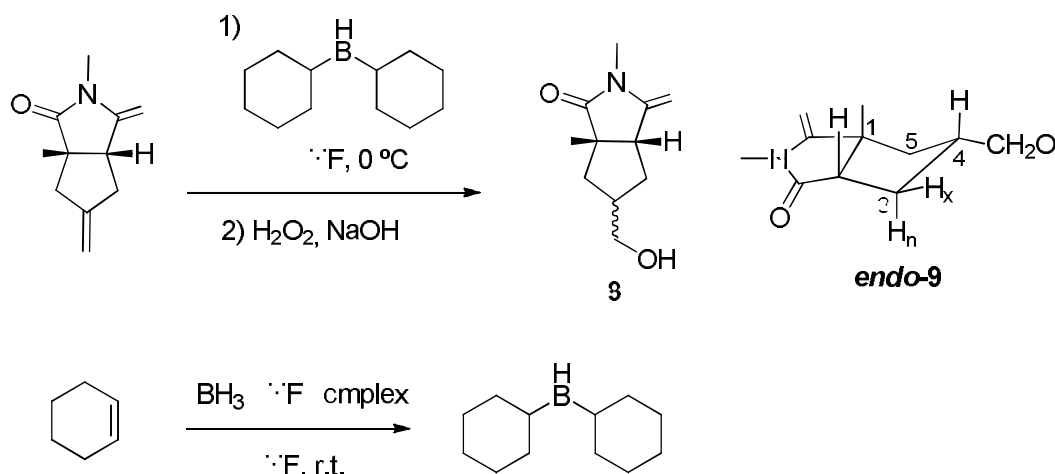
$R_f = 0.34$ (gel di silice, 9 cm, Hex / AcOEt 5:5).

Punto di fusione: 84–86 °C (esano)

88–89 °C (sublimato)

I dati spettroscopici di **8** coincidono con quelli descritti nella bibliografia.²

Preparazione della miscela di *endo*- e *exo*- 4-idrossimetil-*N*-metil-*cis*-ciclopentano-1,2-dicarbossimmide, *endo*-9 e *exo*-9.



In un pallone a tre bocche da 250 mL dotato di agitazione magnetica, atmosfera inerte e termometro, si prepara una soluzione cicloesene (3.7 mL, 3.0 g, 36.5 mmol) in THF (15 mL). Si raffredda a 0 °C con un bagno di ghiaccio e si addiziona, goccia a goccia, una soluzione del complesso BH₃·THF 1M in THF (17.7 mL, 17.7 mmol). Terminata l'aggiunta si mantiene la soluzione per 15 minuti a 0 °C e successivamente si lascia reagire per 2 h a temperatura ambiente. Si riporta la miscela a 0 °C e si addiziona, goccia a goccia, una soluzione di **8** (1.01 g, 6.09 mmol) in THF (67 mL). Terminata l'aggiunta si mantiene a 0 °C per 4 h. Si addiziona EtOH assoluto (12 mL) e si lascia tornare a temperatura ambiente per 10 minuti. Si riporta la soluzione 0 °C e si addiziona in parallelo, goccia a goccia, H₂O₂ 35 % (8 mL) e una soluzione acquosa di NaOH 3N (10.6 mL). Terminata l'aggiunta si concentra la soluzione a pressione ridotta. Al residuo si addiziona H₂O (40 mL) e EtOAc (50 mL) e si separano la fasi. Si estrae la fase acquosa con EtOAc (2 x 50 mL), si anidrificano le fasi organiche organiche riunite con Na₂SO₄, si filtrano e si evapora il solvente a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto (3.63 g) si purifica con cromatografia su colonna (gel di silice flash, 90 g, Ø = 4 cm; #1-5, 150 mL, Hex:EtOAc 90:10; #6-12, 200 mL, Hex:EtOAc 80:20; #13-40, 800 mL, Hex:EtOAc 70:30; #41-47, 200 mL, Hex:EtOAc 60:40; #48-54, 200 mL, Hex:EtOAc 50:50; #55-59, 140 mL, Hex:EtOAc 40:60; #60-66, 200 mL, Hex:EtOAc 20:80; #67-124, 1.6 L, EtOAc) isolando il prodotto **9** [#78-86, isomero *endo*-9, 253 mg; #87-98, miscela di *endo*-9 e

exo-9 (1:0.2), 271 mg; #99-120, miscela di *endo-9* e *exo-9* (1:0.4), 91 mg] in forma di olio incolore. Resa globale di *endo-9* e *exo-9* : 614 mg, 55% di resa. Rapporto approssimato *endo-9* e *exo-9* = 88 / 12.

Dati analitici e spettroscopici di *endo-9*:

IR (ATR): $\nu = 3432$ (O-H st), 2949, 2922, 2853 (C-H st), 1771, 1686 e 1678 (C=O st), 1432, 1381, 1307, 1281, 1160, 1087, 1026, 996, 972, 603 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.62-1.77 [m, 2H, 3(5)- H_n], 1.87 (ttt, $J = 12.0$ Hz, $J' = 5.7$ Hz, $J'' = 5.7$ Hz, 1H, 4-H), 1.90-2.05 (s, 1H, OH); 2.19 [dd, $J' = 13.2$ Hz, $J'' = 6.0$ Hz, 2H, 3(5)- H_x]; 2.94 (s, 3H, N-Me); 3.16-3.22 [m, 2H, 1(2)-H], 3.57 (d, $J' = 5,6$ Hz, 2H, CH_2OH).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ : 25.0 (CH_3 , N- CH_3); 32.9 [CH_2 , C3(5)]; 40.6 (CH, C4); 44.8 [CH, C1(2)]; 64.5 (CH_2 , CH_2OH); 180.3 (C, C1(2)-CON).

Massa esatta (ESI^+) m/z:

calcolata per $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 184.0968

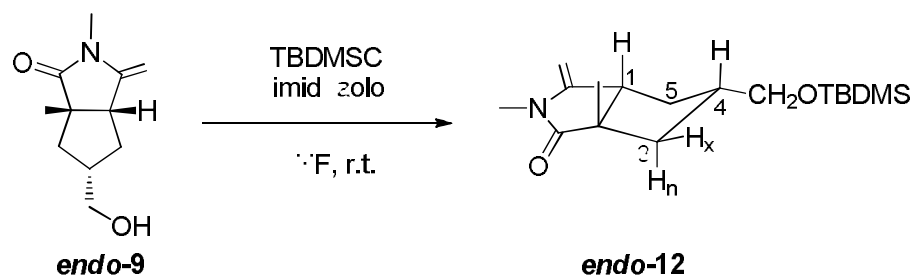
Trovata 184.0968

Analisi elementale:

calcolata per $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3 \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$ C 58.43; H 7.19; N 7.57

Trovata C 58.36; H 7.41; N 7.29

Preparazione della *endo*-4-(*tert*-butildimetilsililossimetil)-*N*-metil-4-metil-*cis*-ciclopentano-1,2-dicarbossimmide, *endo*-12.



In un pallone a due colli da 25 mL dotato di agitazione magnetica, atmosfera inerte si prepara una soluzione di **9** (490 mg, 2.68 mmol) in THF anidro (6 mL). Si aggiunge l'imidazolo (432 mg, 6.34 mmol) e si attende 10 minuti. Si aggiunge il cloroterbutildimetilsilano 98% (487 mg, 3.23 mmol) e si lascia a reagire 48 h. Si filtra su silice e celite la miscela di reazione lavando con EtOAc e si evapora il solvente a pressione ridotta. Il residuo si ridiscioglie in EtOAc (8 mL) e si lava con H₂O (3 x 4 mL), brine (2 x 4 mL), si anidrifca la fase organica con Na₂SO₄, si filtra e si concentra a pressione ridotta, ottenendo il prodotto **12** (isomero *endo*) (739 mg, 93% di resa) in forma di olio giallo, che viene utilizzato tal quale per la caratterizzazione.

$R_f = 0.55$ (gel di silice, 8 cm, EtOAc)

Dati analitici e spettroscopici per *endo*-**12**:

IR (ATR): $\nu = 2955, 2928, 2886$ e 2856 (C-H st), 1774 e 1698 (C=O st), $1459, 1431, 1383, 1281, 1252, 1187, 1089, 1001, 977, 834, 774$ cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.01 [s, 6H, Si(CH₃)₂]; 0.86 [s, 9H, SiC(CH₃)₃]; 1.70-1.77 (m, 2H, 3(5)-H_n); 1.85 (ttt, $J = 11.2$ Hz, $J' = 5.6$ Hz, $J'' = 5.6$ Hz, 1H, 4-H); 2.14 (dd, $J = 13.2$ Hz, $J' = 6.0$ Hz, 2H, 3(5)-H_x); 2.96 (s, 3H, N-CH₃); 3.15-3.21 (m, 2H, 1(2)-H); 3.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, CH₂-O).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ -5.5 [CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$]; 18.3 [C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$]; 25.0 (CH_3 , N- CH_3); 25.8 [CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$]; 32.8 [CH_2 , C3(5)]; 40.7 (CH, C4); 45.0 [CH, C1(2)]; 64.5 (CH_2 , CH_2O^-); 180.5 [C, C1(2)-CON].

Massa esatta (ESI^+) m/z:

calcolata per $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{Si}$ [M + H] $^+$ 298.1833

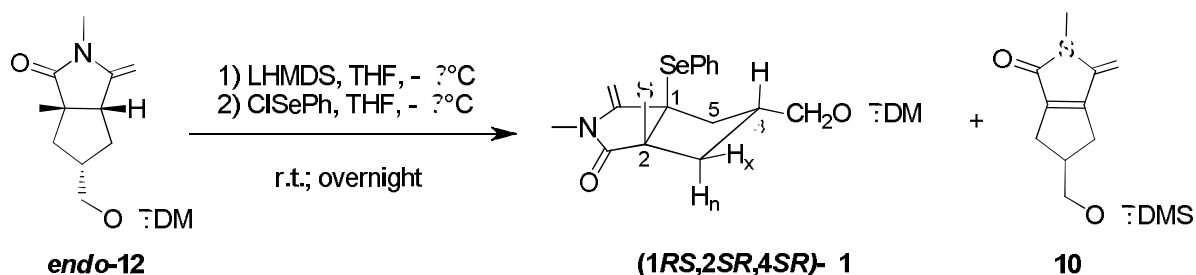
Trovata 298.1829

Analisi elementale:

calcolata per $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{Si}$ C 60.57; H 9.15; N 4.71

Trovata C 60.51; H 9.26; N 4.54

Preparazione della (1*RS*,2*SR*,4*SR*)-4-(*tert*-butildimetilsilossimetil)-1-(fenil selenil)-*N*-metilciclopentano-1,2-dicarbossimide, (1*RS*,2*SR*,4*SR*)-11.



In un pallone a tre colli da 50 mL, dotato di agitazione magnetica, atmosfera inerte, uscita di gas e termometro, si prepara una soluzione di esametildisilammina (HMDS) (0.74 mL, 3.53 mmol) in THF anidro (10 mL) e la si raffredda a -78°C con un bagno di acetone/ghiaccio secco. Si aggiunge, goccia a goccia, una soluzione di *n*-BuLi in esano 2.2 M (1.34 mL, 2.94 mmol). Terminata l'aggiunta si porta la miscela a 0°C con un bagno di ghiaccio e si lascia reagire per 1 h. Si raffredda a -78°C e si aggiunge, goccia a goccia, una soluzione di **endo-12** (695 mg, 2.34 mmol) in THF anidro (3 mL). Si mantiene la soluzione per 15 minuti a -78°C e successivamente si mantiene a reagire per 1 h a 0°C. Si raffredda a -78°C e si aggiunge, goccia a goccia, una soluzione di fenilselenilcloruro (ClSePh) 95% (570 mg, 2.82 mmol) in THF anidro (5.2 mL). Si mantiene la soluzione per 30 minuti a -78°C, seguiti da 30 minuti a 0°C e infine si lascia reagire overnight a temperatura ambiente. Si aggiunge una soluzione acquosa satura di NH₄Cl (5 mL), H₂O (5 mL) ed Et₂O (5 mL), si separano le fasi e si estrae la fase acquosa con Et₂O (2 x 5 mL). Le fasi organiche riunite si anidrificano con Na₂SO₄, si filtrano e si concentrano a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto (1.06 g) si purifica tramite cromatografia su colonna (gel di silice flash, 43 g, Ø = 3 cm; #1-10, 300 mL, Hex; #11-22, 300 mL, Hex:EtOAc 98:2; #24-33, 300 mL, Hex:EtOAc 95:5; #34-44, 300 mL, Hex:EtOAc 90:10; #45-55, 300 mL, Hex:EtOAc 85:15; #55-63, 275 mL, EtOAc 40:60), isolando il prodotto di addizione **(1*RS*,2*SR*,4*SR*)-11** (#38-47, 368 mg, 35% di resa) in forma di olio giallo scuro, il prodotto di eliminazione **10** (#33-37, 18 mg, 3% di resa) in forma di olio giallo e il prodotto di partenza **endo-12** (#53-61, 260 mg).

Nota: Nella reazione si forma sia il prodotto di addizione che quello di eliminazione, dovuto all'eliminazione del -SePh a causa delle condizioni basiche presenti. Si utilizza quindi solo un leggero eccesso di base (20%) e si recupera il prodotto di partenza non reagito.

R_f (1RS,2SR,4SR)-11 = 0.32 (gel di silice, 5 cm, Hex:EtOAc 9:1)

R_f 10= 0.35 (gel di silice, 5 cm, Hex:EtOAc 9:1)

Dati analitici e spettroscopici per (1RS,2SR,4SR)-11:

IR (ATR): ν = 2952, 2923, 2886 e 2855 (C-H st), 1775 e 1700 (C=O st), 1470, 1459, 1429, 1379, 1283, 1252, 1119, 1088, 1021, 1005, 834, 775, 742, 693 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.00 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$]; 0.86 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.73 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J' = 12.8$ Hz, 1H, 5- H_n); 1.82-1.91 (segnale complesso, 2H, 3- H_n e 4-H); 1.98-2.11 (m, 1H, 3- H_x), 2.45-2.50 (m, 1H, 3- H_x), 2.74 (s, 3H, N- CH_3), 3.20 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, 2-H); 3.52 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 7.27-7.39 (tm, $J = 7.4$ Hz, 2H, Ar- H_{meta}); 7.36-7.40 (tm, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar- H_{para}); 7.59-7.61 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 2H, Ar- H_{orto}).

^{13}C NMR (100.4 MHz, CDCl_3) δ : -5.5 [CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$]; 18.3 [C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$]; 25.1 (CH_3 , N- CH_3); 25.8 [CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$]; 32.3 (CH_2 , C5); 39.4 (CH_2 , C3); 41.6 (CH, C4); 53.2 (CH, C2); 53.9 (C, C1); 64.0 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-O}$); 125.9 (C, Ar-C1); 129.2 (CH, Ar- C_{meta}); 129.8 (CH, Ar- C_{para}); 137.3 (CH, Ar- C_{orto}); 178.2 (C, C-CON); 179.1 (C, C-CON).

Massa esatta (ESI^+) m/z:

calcolata per $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{SeSi}$ [M + H] $^+$ 454.1326

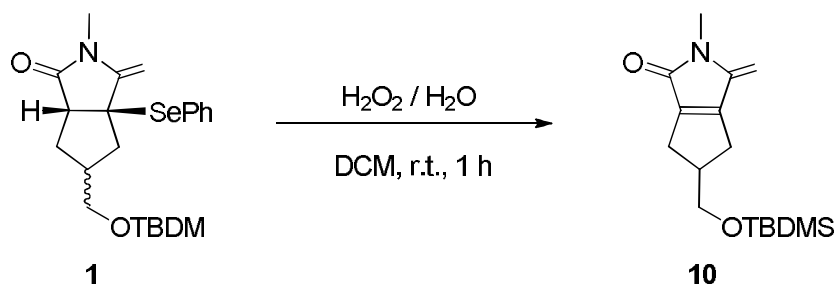
Trovata 454.1311

Analisi elementale:

calcolata per $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{SeSi}$ C 55.74; H 6.90; N 3.10

Trovata C 56.21; H 7.05; N 3.12

Preparazione della 4-(*tert*-butildimetilsilossimetil)-*N*-metil-ciclopent-1-eno-1,2-dicarbossimide, 10.



In un pallone da 50 mL dotato di agitazione magnetica si prepara una soluzione di **11** (408 mg, 0.90 mmol) in diclorometano (10 mL) e si raffredda a 0°C con un bagno di ghiaccio. Si prepara una soluzione di H₂O₂ 35% (0.63 mL) in H₂O (1.26 mL) e la si aggiunge, goccia a goccia, mantenendo la miscela a 0°C. Al termine dell'aggiunta si lascia tornare a temperatura ambiente, mantenendo l'agitazione per 1 h. Si aggiunge una soluzione acquosa satura di NaHCO₃ (1.2 mL) e si estrae la fase acquosa con DCM (3 x 5 mL). Le fasi organiche riunite si anidrificano con Na₂SO₄, si filtrano e si concentrano a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto (261 mg) si purifica tramite cromatografia su colonna (gel di silice flash, 6.5 g, Ø = 2 cm; #1-25, 750 mL, Hex:EtOAc 95:5), isolando il prodotto **10** (#4-15, 210 mg, 79% di resa) in forma di olio giallo. Il prodotto viene ulteriormente purificato tramite liofilizzazione per la caratterizzazione, ottenendo un solido bianco.

$R_f = 0.26$ (gel di silice, 7.4 cm, Hex:EtOAc 9:1)

Punto di fusione: 38-40 °C

Dati analitici e spettroscopici per **10**:

IR (ATR): $\nu = 2951, 2923, 2881$ e 2852 (C-H st), $1761, 1713, 1704$ e 1697 (C=O st), $1470, 1432, 1375, 1366, 1246, 1103, 1082, 1061, 982, 846, 831, 777, 758, 726, 705, 664$ cm⁻¹.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.03 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$]; 0.86 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 2.43-2.58 (m, 2H) e 2.67-2.77 (m, 2H) [$3(5)\text{-H}_{\text{sin}}$ e $3(5)\text{-H}_{\text{anti}}$]; 2.95 (s, 3H, N- CH_3), 2.99-3.07 (m, 1H, 4-H); 3.59 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2O).

^{13}C NMR (120 MHz, CDCl_3) δ : -5.5 [CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$]; 18.2 [C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$]; 23.7 (CH_3 , N- CH_3); 25.8 [CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$]; 29.5 [CH_2 , C3(5)]; 44.8 (CH, C4); 65.6 (CH_2 , CH_2O); 152.3 [CH, C-1(2)]; 167.5 [C, C1(2)-CO].

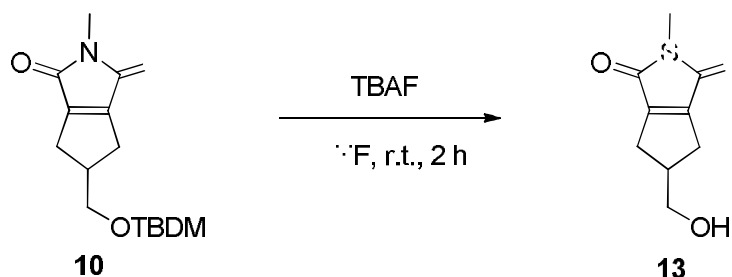
Massa esatta (ESI^+) m/z:

calcolata per $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Si}$ [M + H] $^+$	296.1676
trovata	296.1669

Analisi elementare:

calcolata per $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}$	C 60.98; H 8.53; N 4.74
trovata	C 60.93; H 8.67; N 4.48

Preparazione della 4-(idrossimetil)-N-metil-ciclopent-1-ene-1,2-dicarbossimide, 13.

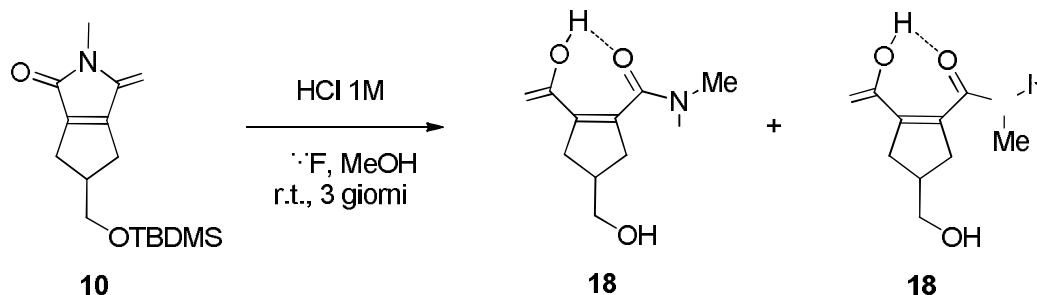


In un pallone a due colli da 10 mL dotato di agitazione magnetica e atmosfera inerte, si prepara una soluzione di **10** (110 mg, 0.372 mmol) in THF anidro (4 mL) e la si raffredda a 0°C con un bagno di ghiaccio. Si addiziona, goccia a goccia, una soluzione di tetrabutylammonio fluoruro (TBAF) 1M in THF (0.484 mL, 0.484 mmol). Terminata l'aggiunta si riporta la miscela a temperatura ambiente e si lascia reagire per 2 h. Si addiziona una soluzione acquosa satura di NH₄Cl (0.3 mL) lasciando agitare per 10 minuti e si evapora il solvente a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto (271 mg) si purifica tramite cromatografia su colonna (gel di silice flash, 6 g, Ø = 1 cm; #1-10, 100 mL, Hex:EtOAc 70:30; #11-30, 200 mL, Hex:EtOAc 50:50), isolando il prodotto **13** (#11-19, 20 mg, 30% di resa) in forma di olio marrone.

Nota: La deprotezione con TBAF del prodotto contenente il doppio legame non funziona bene, il rendimento è basso e il prodotto isolato contiene impurezze riconducibili al tertbutildimetilsilano.

$R_f = 0.10$ (gel di silice, 4.6 cm, Hex:EtOAc 1:1)

Preparazione dell'acido 2-(metilcarbamoil)-4-(idrossimetil)-ciclopent-1-enecarbossilico, **18**.



In un pallone a due colli da 25 mL dotato di agitazione magnetica si prepara una soluzione di **10** (103 mg, 0.348 mmol) in THF (2.5 mL) e MeOH (12.5 mL). Si aggiunge, goccia a goccia, una soluzione di HCl 1M (3.48 mL, 3.48 mmol) e si lascia reagire per 3 giorni a temperatura ambiente. Si evapora il solvente a pressione ridotta ottenendo un solido bianco-giallo che viene estratto con DCM (4 x 5 mL). Si ottiene un solido bianco, **18** (76 mg) che viene caratterizzato tal quale.

$R_f = 0.15$ (gel di silice, 6.5 cm, Hex:EtOAc 4:6)

Dati spettroscopici del rotamero maggioritario di **18**:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.34 (m, 1H, 4-H); 2.50 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1H, 3(5)- H_{eq}); 2.58 (dm, $J = 17.6$ Hz, 1H, 3(5)- H_{ax}); 2.77 (s, 3H, N- CH_3); 2.81 (ddt, $J = 17.2$ Hz, $J' = 8.8$ Hz, $J'' = 2.4$ Hz, 1H, 3(5)- H_{eq}); 2.89 (ddt, $J = 17.6$ Hz, $J' = 8.8$ Hz, $J'' = 2.4$ Hz, 1H, 3(5)- H_{ax}); 3.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CD_3OD) δ : 26.0 (CH_3 , N- CH_3); 38.0 (CH, C4); 38.9 (CH_2) e 41.5 (CH_2) [C3(5)], 66.6 (CH_2 , CH_2OH); 135.2 (C, C1); 146.1 (C, C2); 161.4 (C, COOH); 174.4 (C, COOH); 168.5 (C, CONHMe), 180.4 (C, CONHMe).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.09 (m, 1H, 4-H); 2.37 (dm, $J = 18.0$ Hz, 1H) e 2.46 (dm, $J = 18.0$ Hz, 1H) (3- H_2 e 5- H_2); 2.60 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H, N- CH_3); 2.60-2.75 (m, 2H, 3- H_2 e 5- H_2); 3.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH_2OH); 3.0-4.0 (s ampio, H_2O); 11.7 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ : 25.1 (CH₃, NH-CH₃); 35.6 (CH, C4); 38.4 (CH₂) e 41.0 (CH₂) [C3(5)], 64.7 (CH₂, CH₂OH); 133.8 (C, C1); 144.6 (C, C2); 165.5 (C, CON); 170.1 (C, COOH).

Dati spettroscopici differenti del rotamero minoritario di **18**, ottenuti dagli spettri della miscela:

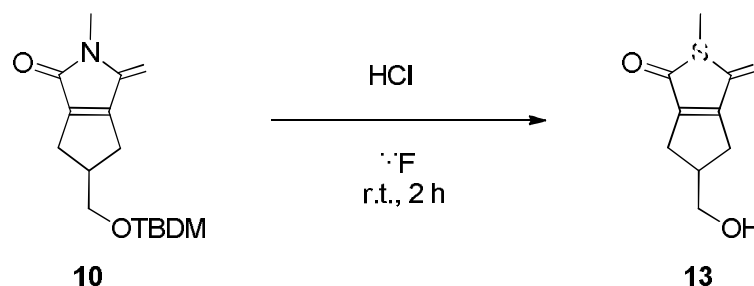
^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 1.89 (s, 3H, N-CH₃).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CD₃OD) δ : 24.2 (CH₃, N-CH₃).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.66 (s, 3H, NHCH₃); 9.0 (s, CONH).

^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ : 24.9 (CH₃, NH-CH₃); 133.6 (C, C1); 144.7 (C, C2); 165.5 (C, CON).

Preparazione della 4-(idrossimetil)-N-metil-ciclopent-1-eno-1,2-dicarbossimide, 13.



In un pallone a due colli da 50 mL dotato di agitazione magnetica si prepara una soluzione di **10** (715 mg, 2.42 mmol) in THF (18 mL). Si aggiunge, goccia a goccia, una soluzione di HCl 1M (24.2 mL, 24.2 mmol) e si lascia reagire per 2 h a temperatura ambiente. Si aggiunge una soluzione acquosa satura di NaHCO₃ (28 mL) e si estrae la fase acquosa con EtOAc (3 x 60 mL). Le fasi organiche riunite si anidrificano con Na₂SO₄, si filtrano e si evaporano a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto (521 mg) si purifica tramite cromatografia su colonna (gel di silice flash, 10.5 g, Ø = 2 cm; #1-7, 75 mL, Hex:EtOAc 90:10; #8-12, 50 mL, Hex:EtOAc 80:20; #13-18, 50 mL, Hex:EtOAc 70:30; #19-23, 50 mL, Hex:EtOAc 60:40; #24-45, 200 mL, Hex:EtOAc 40:60; #46-51, 50 mL, Hex:EtOAc 30:70;) isolando il prodotto **13** (#26-48, 398 mg, 91% di resa) in forma di olio giallo.

$R_f = 0.15$ (gel di silice, 6.5 cm, Hex:EtOAc 4:6)

Dati analitici e spettroscopici di **13**:

IR (ATR): $\nu = 3415$ (OH st), 2941 y 2863 (C-H st), 1772, 1688 (C=O st), 1432, 1376, 1242, 1210, 1067, 1032, 983, 946, 759, 723 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.43-2.50 (m, 2H) e 2.70-2.79 (m, 2H) [3(5)-H_{sin} e 3(5)-H_{anti}]; 2.91 (s, 3H, N-CH₃), 2.99-3.09 (m, 1H, 4-H); 3.62 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH₂OH).

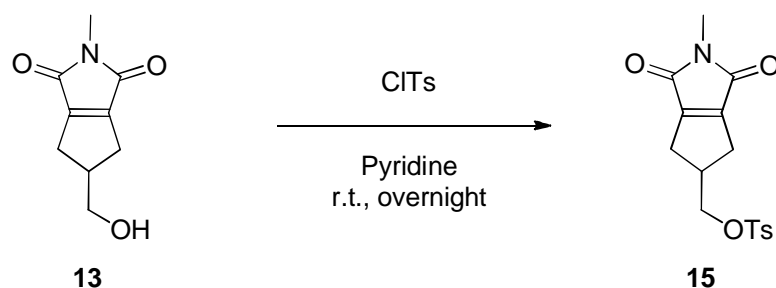
¹³C NMR (120 MHz, CDCl₃) δ : 23.7 (CH₃, N-CH₃); 29.4 [CH₂, C3(5)]; 44.4 (CH, C4); 65.3 (CH₂, CH₂OH); 152.3 [CH, C-1(2)]; 167.4 [C, C1(2)-CO].

Massa esatta (ESI⁺) m/z:

calcolata per C₉H₁₂NO₃[M + H]⁺ 182.0812

trovata 182.0815

Preparazione della 4-(tosilossimetil)-N-metil-ciclopent-1-eno-1,2-dicarbossimide, **15**.



In un pallone a due colli da 25 mL, dotato di agitazione magnetica e atmosfera inerte, si prepara una soluzione di **13** (354 mg, 1.95 mmol) in piridina anidra (6 mL). Si raffredda la soluzione a 0°C con un bagno di ghiaccio e si aggiunge il cloruro di tosilato (559 mg, 2.93 mmol) in porzioni durante 20 minuti. Al termine della reazione si aggiunge una soluzione acquosa di HCl 2N (38 mL) e si estrae la fase acquosa con EtOAc (3 x 40 mL). Le frazioni organiche riunite si lavano con H₂O (1 x 40 mL) e brine (1 x 40 mL), si anidrificano con Na₂SO₄, si filtrano e si concentrano a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto (663 mg) sotto forma di solido giallo è purificato tramite cristallizzazione con EtOAc, ottenendo il prodotto tosilato che presenta ancora piridina come impurezza. Si effettua quindi un lavaggio con HCl 1M (5 mL) ottenendo il prodotto **15** puro (316 mg, 0.943 mmol, 49% di resa) sotto forma di solido bianco.

Il campione analitico di **15** si è ottenuto tramite cristallizzazione da EtOAc in forma di solido bianco.

$R_f = 0.53$ (gel di silice, 8.1 cm, Hex:EtOAc 4:6)

Dati analitici e spettroscopici di **15**:

Punto di fusione: 134-136 °C

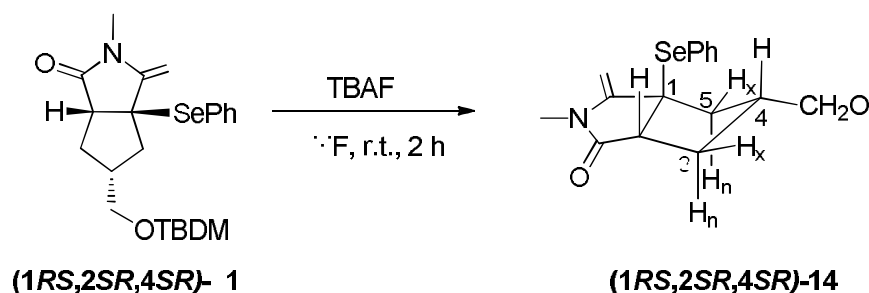
IR (ATR): $\nu = 2960, 2939, 2915, 2849$ (C-H st), 1774 e 1694 (C=O st), 1596, 1435, 1380, 1357 (S=O st), 1307, 1244, 1187, 1173 (S=O st), 1095, 1017, 988, 951, 880, 841, 823, 807, 790, 765, 721, 667 cm⁻¹.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.37-2.46 (m, 2H) e 2.71-2.85 (m, 2H) [3(5)- H_{sin} e 3(5)- H_{anti}]; 2.46 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.95 (s, 3H, N- CH_3), 3.13-3.24 (m, 1H, 4-H); 4.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2OTs). 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar-3(5)-H, Ts); 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar-2(6)-H, Ts).

Massa esatta (ESI^+) m/z:

calcolata per $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$	336.0900
trovata	336.0908

Preparazione della (1*RS*,2*SR*,4*SR*)-1-fenilselenil-4-idrossimetil-*N*-metil-*cis*-ciclopentano-1,2-dicarbossimmide, (1*RS*,2*SR*,4*SR*)-14.



In un pallone a due colli da 100 mL dotato agitazione magnetica e di atmosfera inerte, si prepara una soluzione di (1*RS*,2*SR*,4*SR*)-**11** (0.234 g, 0.517 mmol) in THF anidro (7 mL) e la si raffredda a 0°C con un bagno di ghiaccio. Si addiziona, goccia a goccia, una soluzione di tetrabutylammonio fluoruro (TBAF) 1M in THF (0.67 mL, 0.67 mmol). Terminata l'aggiunta si riporta la miscela a temperatura ambiente e si lascia reagire per 2 h. Si addiziona una soluzione acquosa satura di NH₄Cl (0.4 mL) lasciando agitare per 10 minuti e si evapora il solvente a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto (450 mg) si purifica tramite cromatografia su colonna (gel di silice flash, 9 g, Ø = 2 cm; #1-11, 100 mL, Hex:EtOAc 70:30; #12-14, 25 mL, Hex:EtOAc 60:40; #18-34, 150 mL, Hex:EtOAc 40:60) isolando il prodotto (1*RS*,2*SR*,4*SR*)-**14** (#19-32, 144 mg, 82% di resa) in forma di olio marrone.

$R_f = 0.25$ (gel di silice, 6 cm, Hex:EtOAc 4:6)

Dati analitici e spettroscopici di (1*RS*,2*SR*,4*SR*)-**14**:

IR (ATR): $\nu = 3453$ (OH st), 2939 e 2872 (C-H st), 1770 e 1691 (C=O st), 1430, 1379, 1283, 1085, 1021, 1011, 848, 743, 693 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.56 (s ampio, 1H, CH₂OH); 1.66 (s, H₂O); 1.73 (dd, $J = 13.2$ Hz, $J' = 11.6$ Hz, 1H, 5-H_n); 1.80-1.88 (m, 1H, 3-H_n); 1.87-1.97 (m, 1H, 4-H); 2.09-2.14 (ddm, $J = 12.7$ Hz, $J' = 5.8$ Hz, 1H, 3-H_x); 2.52-2.57 (ddm, $J = 13.2$ Hz, $J' = 4.0$ Hz, 1H, 5-H_x); 2.74 (s, 3H, N-CH₃); 3.21-3.24 (dm, $J = 9.2$ Hz, 1H, 2-H); 3.58 (d, $J =$

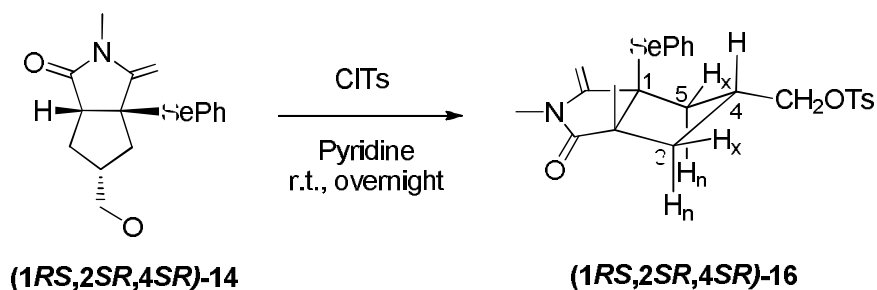
3.2 Hz, 2H, CH_2OH); 7.28-7.32 (tm, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar- H_{meta}); 7.37-7.44 (tm, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar- H_{para}); 7.59-7.62 (dm, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar- H_{orto}).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ : 25.1 (CH_3 , N- CH_3); 32.5 (CH_2 , C3); 39.5 (CH_2 , C5); 41.6 (CH , C4); 53.1 (CH , C2); 53.7 (C, C1); 64.2 (CH_2 , CH_2OH); 125.8 (C, Ar-C1); 129.2 (CH , Ar- C_{meta} o $orto$); 129.9 (CH , Ar- C_{para}); 137.1 (CH , Ar- C_{orto} o $meta$); 178.0 (C, C1-CON); 179.0 (C, C2-CON).

Massa esatta (ESI^+) m/z:

calcolata per $C_{15}H_{18}NO_3Se$ $[M + H]^+$	340.0446
trovata	340.0449

Preparazione della (1*RS*,2*SR*,4*SR*)-1-fenilselenil-N-metil-4-tosilossimetil-ciclopentano-1,2-dicarbossimide, 16.



In un pallone a due colli da 25 mL, dotato di agitazione magnetica e atmosfera inerte, si prepara una soluzione di (1*RS*,2*SR*,4*SR*)-**14** (708 mg, 2.093 mmol) in piridina anidra (7 mL). Si raffredda la soluzione a 0°C con un bagno di ghiaccio e si aggiunge il cloruro di tosilato (599 mg, 3.140 mmol) in porzioni durante 20 minuti. Al termine della reazione si aggiunge una soluzione acquosa di HCl 2N (50 mL) e si estrae la fase acquosa con EtOAc (3 x 50 mL). Le frazioni organiche riunite si lavano con H₂O (1 x 30 mL) e brina (1 x 30 mL), si anidrificano con Na₂SO₄, si filtrano e si concentrano a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto (1.01 g) è purificato tramite colonna cromatografica (gel di silice flash, 30 g, Ø = 3 cm; #1-8, 250 mL, Hex:EtOAc 95:5; #9-17, 250 mL, Hex:EtOAc 90:10; #18-34, 250 mL, Hex:EtOAc 85:15; #35-50, 250 mL, Hex:EtOAc 80:20, #51-70, 500 mL, Hex:EtOAc 70:30), isolando il prodotto (1*RS*,2*SR*,4*SR*)-**16** (#49-63, 800 mg, 78% di resa) in forma di olio giallo.

Dati analitici e spettroscopici di (1*RS*,2*SR*,4*SR*)-**16**:

$R_f = 0.51$ (gel di silice, 4.5 cm, Hex:EtOAc 1:1)

IR (ATR): $\nu = 3058, 2949$ e 2890 (C-H st), 1772 e 1697 (C=O st), $1597, 1430, 1379, 1361$ (S=O st), $1287, 1188, 1174$ (S=O st), $1094, 1020, 963, 824, 813, 792, 743, 693, 665$ cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.60 (s, H₂O); 1.65 (dd, $J = 13.0$ Hz, $J' = 11.8$ Hz, 1H, 5-H_n); 1.76 (dt, $J = 12.0$ Hz, $J' = 10.4$ Hz, 1H, 3-H_n); 1.99 (ttt, $J = 11.6$ Hz, $J' = 6.0$ Hz, J''

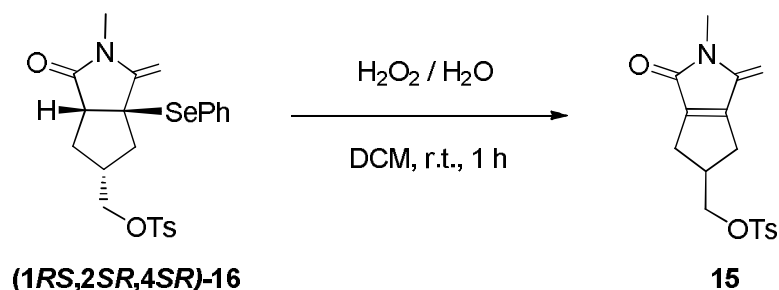
= 6.0 Hz, 1H, 4-H); 2.04-2.09 (ddm, $J = 12.6$ Hz, $J' = 5.8$ Hz, 1H, 3-H_x); 2.45 (s, 3H, Ar-CH₃); 2.49 (ddd, $J = 13.2$ Hz, $J' = 5.6$ Hz, $J'' = 1.2$ Hz, 1H, 5-H_x), 2.72 (s, 3H, N-CH₃); 3.17 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, 2-H); 3.93 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH₂OTs); 7.28-7.32 (tm, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar-H_{meta} Ar-Se); 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar-3(5)-H, Ts); 7.38-7.42 (tm, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar-H_{para} Ar-Se); 7.55-7.58 (dm, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar-H_{orto} Ar-Se); 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar-2(6)-H, Ts).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ: 21.6 (CH₃, Ar-CH₃); 25.2 (CH₃, N-CH₃); 32.3 (CH₂, C3); 38.4 (CH, C4); 39.2 (CH₂, C5); 52.7 (CH, C2); 53.0 (C, C1); 70.4 (CH₂, CH₂OTs); 125.5 (C, Ar-C1 PhSe); 127.9 [CH, Ar-C2(6) Ts]; 129.3 (CH, Ar-C_{meta} PhSe); 129.9 [CH, Ar-C3(5) Ts]; 130.0 (CH, Ar-C_{para} PhSe); 132.6 (C, Ar-C1 Ts); 137.9 (CH, Ar-C_{orto} PhSe); 145.1 (C, Ar-C4 Ts); 177.3 (C, C1-CON); 178.4 (C, C2-CON).

Massa esatta (ESI⁺) m/z:

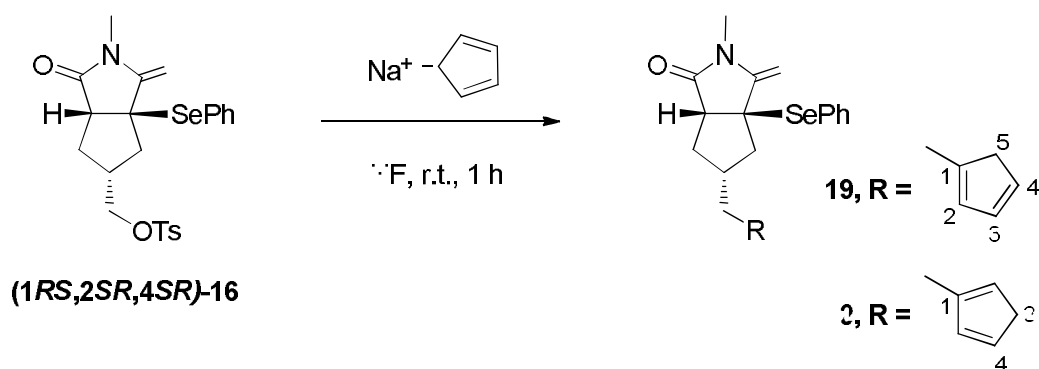
calcolata per C ₂₂ H ₂₃ NO ₅ SSe [M + H] ⁺	494.0534
trovata	494.0543

Sintesi della 4-(tosilossimetil)-*N*-metil-ciclopent-1-eno-1,2-dicarbossimide, 15.



In un pallone da 25 mL dotato di agitazione magnetica si prepara una soluzione di (1*RS*,2*SR*,4*SR*)-**16** (190 mg, 0.385 mmol) in diclorometano (3 mL) e si raffredda a 0°C con un bagno di ghiaccio. Si prepara una soluzione di H₂O₂ 35% (0.27 mL) in H₂O (0.54 mL) e la si addiziona, goccia a goccia, mantenendo la miscela a 0°C. Al termine dell'addizione si lascia tornare a temperatura ambiente, mantenendo l'agitazione per 1 h. Si addiziona una soluzione acquosa satura di NaHCO₃ (0.5 mL) e si estrae la fase acquosa con DCM (3 x 3 mL). Le fasi organiche riunite si anidrificano con Na₂SO₄, si filtrano e si concentrano a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto (132 mg) si purifica tramite cromatografia su colonna (gel di silice flash, 3.3 g, Ø = 1 cm; #1-4, 40 mL, Hex:EtOAc 95:5; #5-10, 50 mL, Hex:EtOAc 90:10; #11-16, 50 mL, Hex:EtOAc 85:15; #17-40, 200 mL, Hex:EtOAc 80:20; #41-45, 50 mL, Hex:EtOAc 75:25; #46-48, 50 mL, Hex:EtOAc 70:30; #49-51, 25 mL, Hex:EtOAc 60:40; #52-54, 25 mL, Hex:EtOAc 50:50), isolando il prodotto **15** (#19-50, 128 mg, resa quantitativa) in forma di solido giallo.

Preparazione della miscela di (1*RS*,2*SR*,4*RS*)-4-[(ciclopentad-1,3-dien-1-il)metil]-1-(fenilselenil)-*N*-metil-*cis*-ciclopentano-1,2-dicarbossimide, **19 e (1*RS*,2*SR*,4*RS*)-4-[(ciclopentad-1,4-dien-1-il)metil]-1-(fenilselenil)-*N*-metil-*cis*-ciclopentano-1,2-dicarbossimide, **20**.**



In un pallone a due colli da 10 mL, dotato di agitazione magnetica e atmosfera inerte, si prepara una soluzione di (1*RS*,2*SR*,4*SR*)-**16** (300 mg, 0.609 mmol) in THF anidro (2.5 mL) e si raffredda a 0°C con un bagno di ghiaccio. Si prepara una soluzione 0.731M di sodio ciclopentadienile in THF anidro dissolvendo NaH 95% (186 mg, 7.383 mmol) in THF anidro (10 mL) e aggiungendo, a 0°C e goccia a goccia, ciclopentadiene (0.59 mL, 7.31 mmol). Si aggiunge, goccia a goccia, la soluzione 0.731M di sodio ciclopentadienile in THF anidro (1 mL, 0.731 mmol), si lascia tornare la miscela di reazione a temperatura ambiente lasciandola in agitazione per 1.5 h. Si evapora il solvente a pressione ridotta e al residuo si aggiunge EtOAc (10 mL) e si lava con H₂O (5 mL) e brine (5 mL). Le fasi acquose si estraggono con EtOAc (2 x 10 mL) e le fasi organiche riunite si anidrificano con Na₂SO₄, si filtrano e si concentrano a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto (232 mg) si purifica tramite cromatografia su colonna (gel di silice flash, 9 g, Ø = 2 cm; #1-7, 175 mL, Hex:EtOAc 95:5; #8-18, 250 mL, Hex:EtOAc 90:10; #19-23, 100 mL, Hex:EtOAc 70:30; #24-31, 200 mL, Hex:EtOAc 50:50), isolando la miscela di tautomeri **19** e **20** (#6-14, 70 mg, 29% di resa) in forma di olio giallo.

$R_f = 0.64$ (gel di silice, 6.4 cm, Hex:EtOAc 1:1)

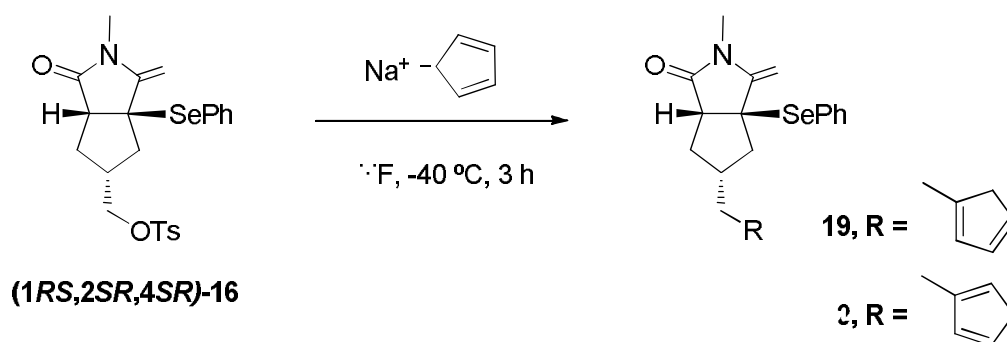
Dati spettroscopici della miscela tautomerica **19** e **20**:

Per lo spettro ^1H NMR si osserva che il ciclopentadiene maggioritario corrisponde al **19** e il minoritario al **20**.

Si descrive il protone in base ai dati ottenuti col la stima dello spettro ^1H NMR del programma ChemDraw.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.55-1.64 (m, 1H, 5- H_n); 1.66-1.77 (m, 1H, 3- H_n); 1.79-1.95 (m, 1H, 4-H); 2.10-2.17 (m, 1H, 3- H_x); 2.37-2.46 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-R}$); 2.54-2.60 (m, 1H, 5- H_x); 2.73 (s, 3H, N- CH_3); 2.80 (q, $J = 1.5$ Hz, CH_2 ciclopentadiene **19**); 2.92 (q, $J = 1.5$ Hz, CH_2 ciclopentadiene **20**); 3.20 (d ampio, $J = 10.5$ Hz, 1H, 2-H); 5.97-6.00 (m, 2H, ciclopentadiene, **20**); 6.11-6.14 (m, 2H, ciclopentadiene, **19**); 6.23 (dq, $J = 5.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, 4-H Cp, **19**); 6.31 (dq, $J = 5.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, 4-H Cp, **20**); 6.36-6.40 (m, 2H, 5-H Cp **20** e 3-H Cp **19**); 7.26-7.32 (m, 2H, Ar- H_{meta} Ar-Se); 7.36-7.42 (m, 1H, Ar- H_{para} Ar-Se); 7.58-7.62 (m, 2H, Ar- H_{orto} Ar-Se).

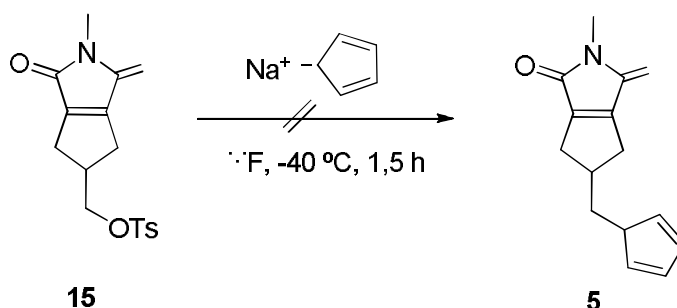
Preparazione della miscela di (1*RS*,2*SR*,4*RS*)-4-[(ciclopentad-1,3-dien-1-il)metil]-1-(fenilselenil)-*N*-metil-*cis*-ciclopentano-1,2-dicarbossimide, **19 y (1*RS*,2*SR*,4*RS*)-4-[(ciclopentad-1,4-dien-1-il)metil]-1-(fenilselenil)-*N*-metil-*cis*-ciclopentano-1,2-dicarbossimide, **20**.**



In un pallone a due colli da 10 mL, dotato di agitazione magnetica e atmosfera inerte, si prepara una soluzione di **16** (443 mg, 0.899 mmol) in THF anidro (4 mL) e si raffredda a -41°C con un bagno di CH_3CN e N_2 liquido. Si prepara una soluzione 1.079M di sodio ciclopentadienile in THF anidro dissolvendo NaH 95% (275 mg, 10.90 mmol) in THF anidro (10 mL) e aggiungendo, a 0°C e goccia a goccia, ciclopentadiene (0.88 mL, 10.79 mmol). Si aggiunge, goccia a goccia, la soluzione 1.079M di sodio ciclopentadienile in THF anidro (1 mL, 1.079 mmol), si mantiene la miscela a -41°C per 1.5 h e successivamente a temperatura ambiente per 1.5 h. Si evapora il solvente a pressione ridotta e il grezzo ottenuto (1.1 g) si purifica tramite cromatografia su colonna (gel di silice flash, 14 g, $\varnothing = 2$ cm; #1-7, 200 mL, Hex:EtOAc 95:5; #8-16, 200 mL, Hex:EtOAc 90:10; #17-24, 175 mL, Hex:EtOAc 80:20; #25-33, 200 mL, Hex:EtOAc 70:30; #34-40, 150 mL, Hex:EtOAc 60:40), isolando la miscela di tautomeri **19** e **20** (#8-15, 160 mg, 55% di resa) in forma di olio giallo.

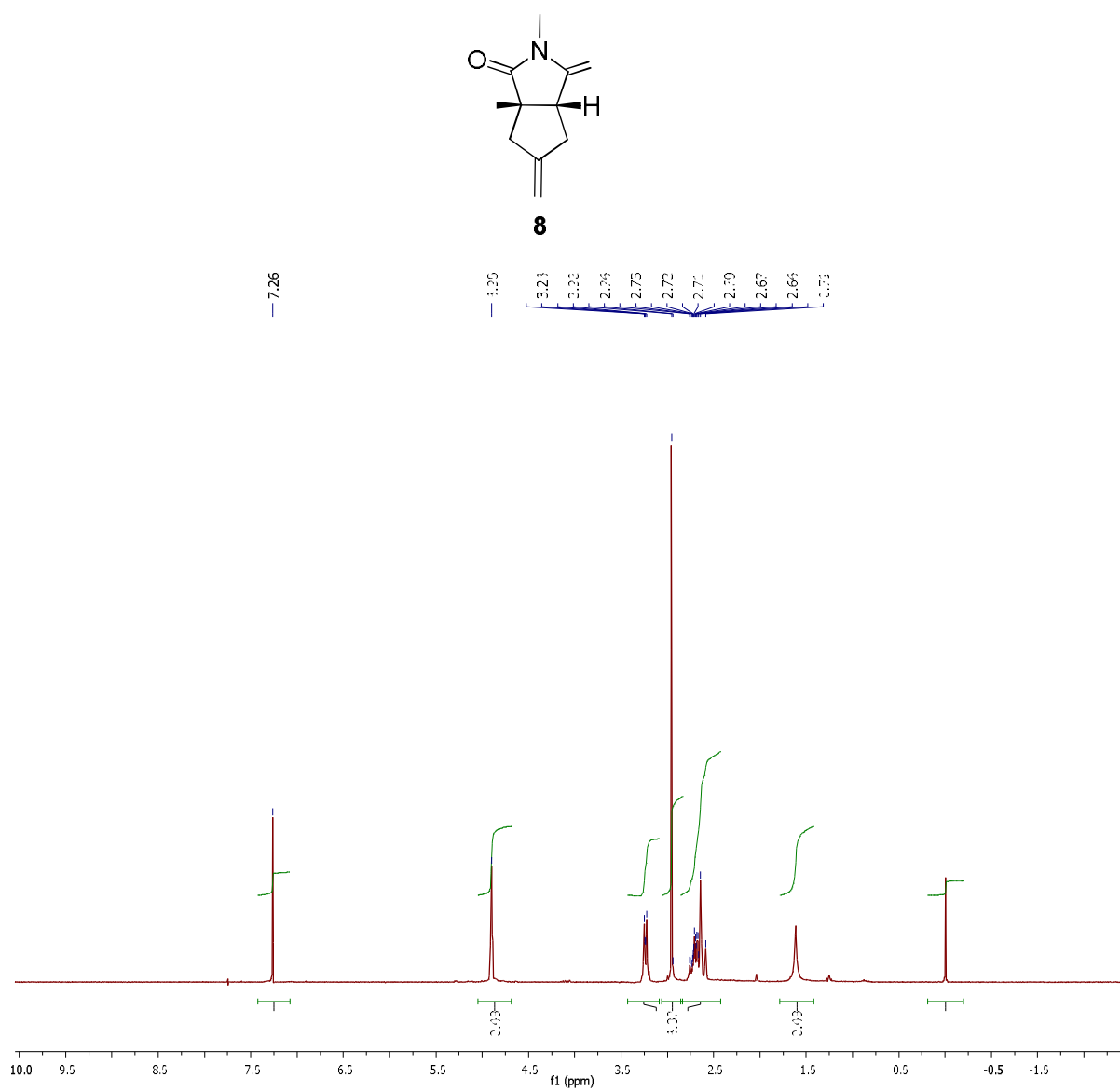
$R_f = 0.64$ (gel di silice, 6.4 cm, Hex:EtOAc 1:1)

Reazione del composto **15** con ciclopentadienuro sodico.

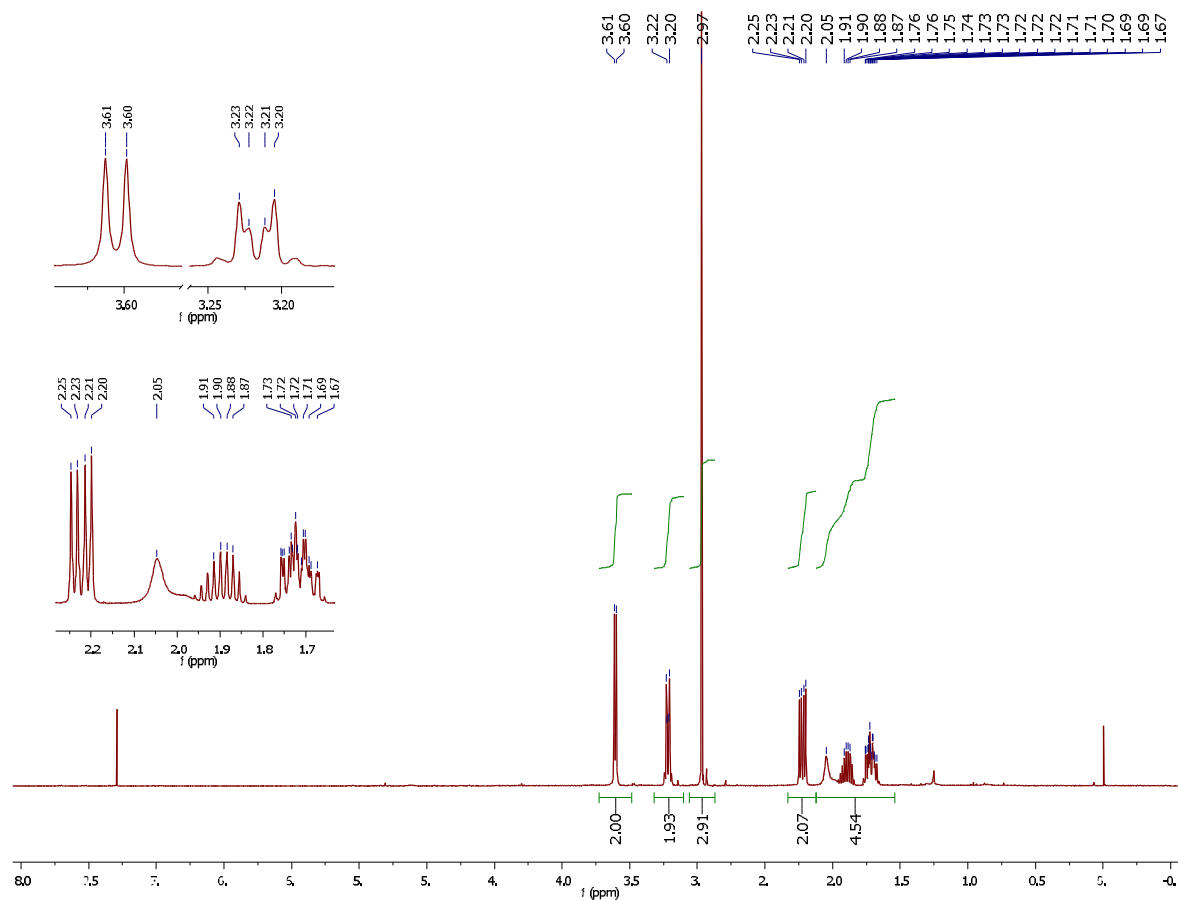
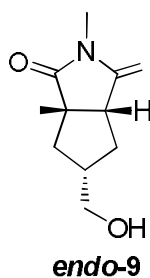


In un pallone a due colli da 10 mL, dotato di agitazione magnetica e atmosfera inerte, si prepara una soluzione di **15** (316 mg, 0.943 mmol) in THF anidro (4 mL) e si raffredda a -41°C con un bagno di CH_3CN e N_2 liquido. Si prepara una soluzione 1.079M di sodio ciclopentadienile in THF anidro dissolvendo NaH 95% (275 mg, 10.90 mmol) in THF anidro (10 mL) e aggiungendo, a 0°C e goccia a goccia, ciclopentadiene (0.88 mL, 10.79 mmol). Si aggiunge, goccia a goccia, la soluzione 1.079M di sodio ciclopentadienile in THF anidro (1.05 mL, 1.133 mmol) e si mantiene la miscela a -41°C per 1.5 h. Si evapora il solvente a pressione ridotta e il grezzo ottenuto (566 mg) si purifica tramite cromatografia in colonna (gel di silice flash, 11 g, $\varnothing = 2$ cm; #1-3, 25 mL, Hex:EtOAc 95:5; #4-6, 25 mL, Hex:EtOAc 90:10; #7-11, 50 mL, Hex:EtOAc 80:20; #12-14, 25 mL, Hex:EtOAc 75:25; #15-17, 25 mL, Hex:EtOAc 70:30; #18-20, 25 mL, Hex:EtOAc 60:40; #21-22, 25 mL, Hex:EtOAc 50:50; #23-43, 175 mL, Hex:EtOAc 40:60; #44-49, 50 mL, Hex:EtOAc 30:70). In nessuna delle frazioni isolate è stato ottenuto il prodotto desiderato **1**, nè il prodotto di sostituzione **5** o suoi tautomeri.

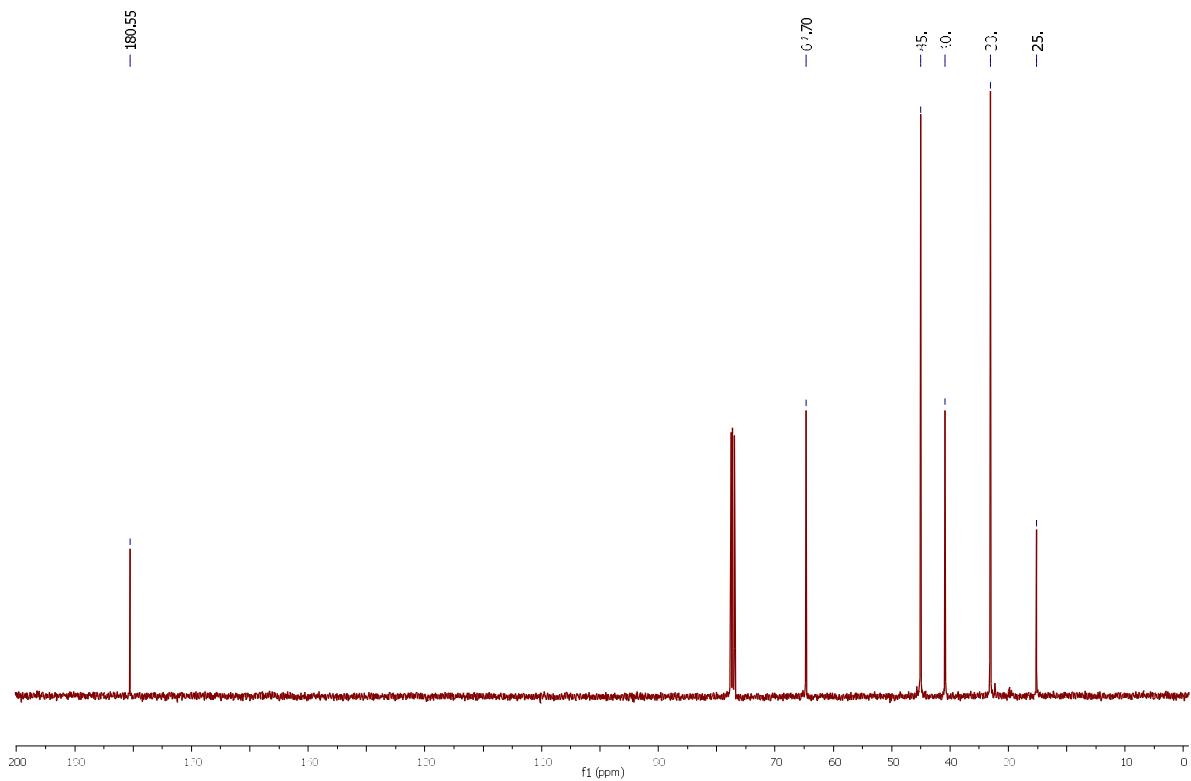
2.7 Spettri.



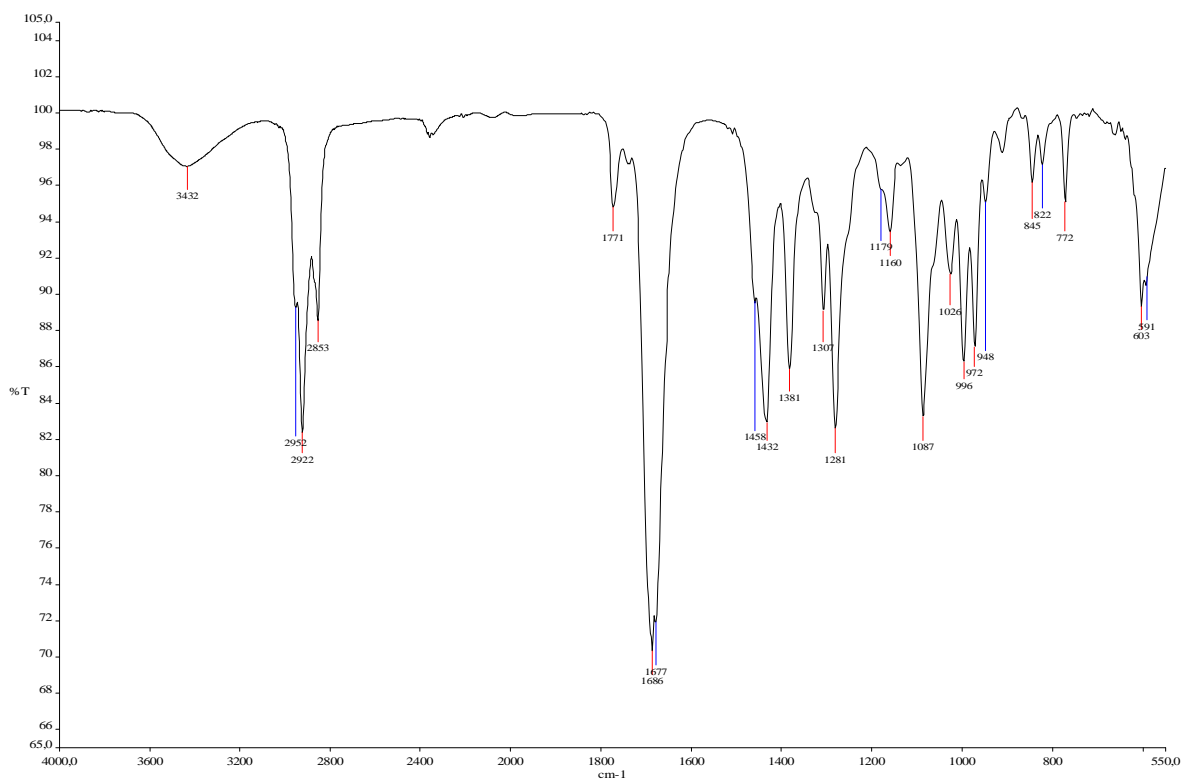
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)



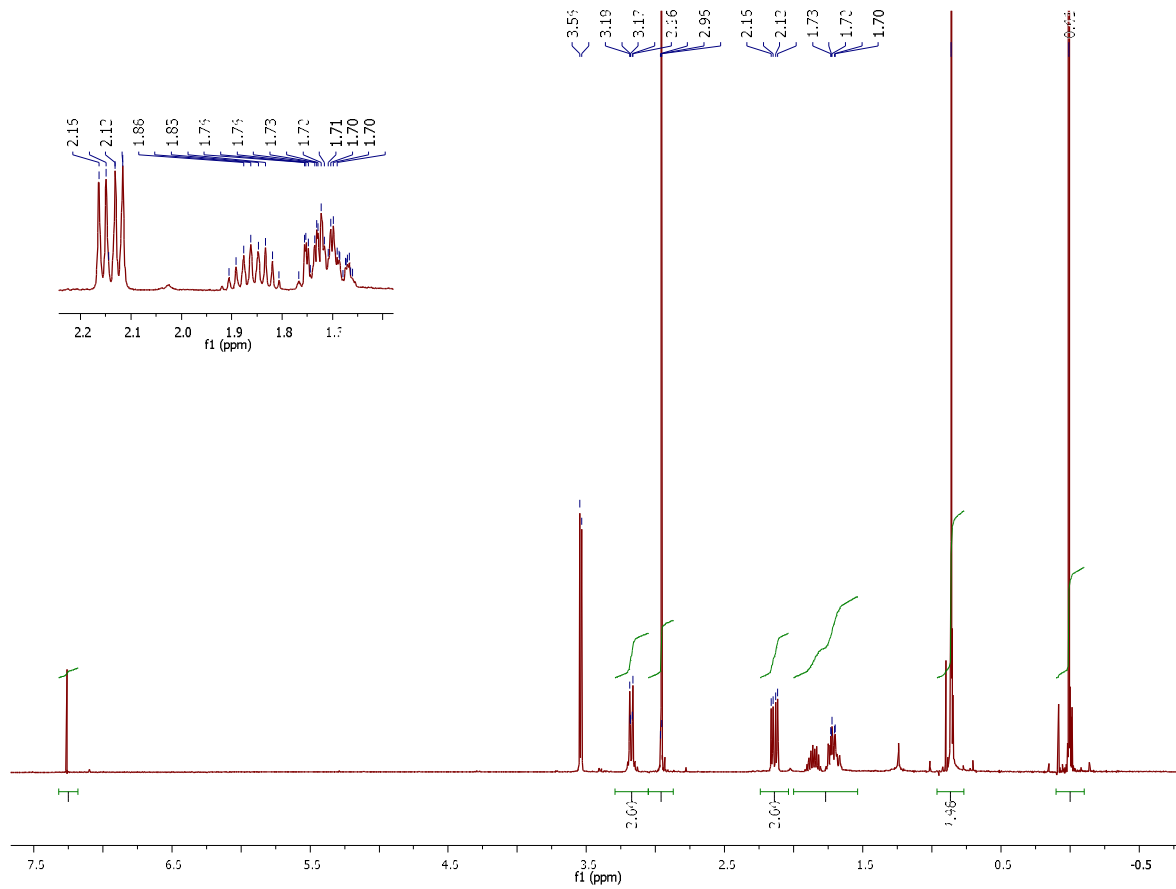
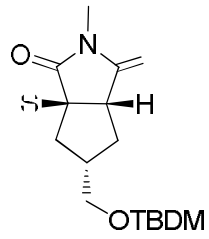
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



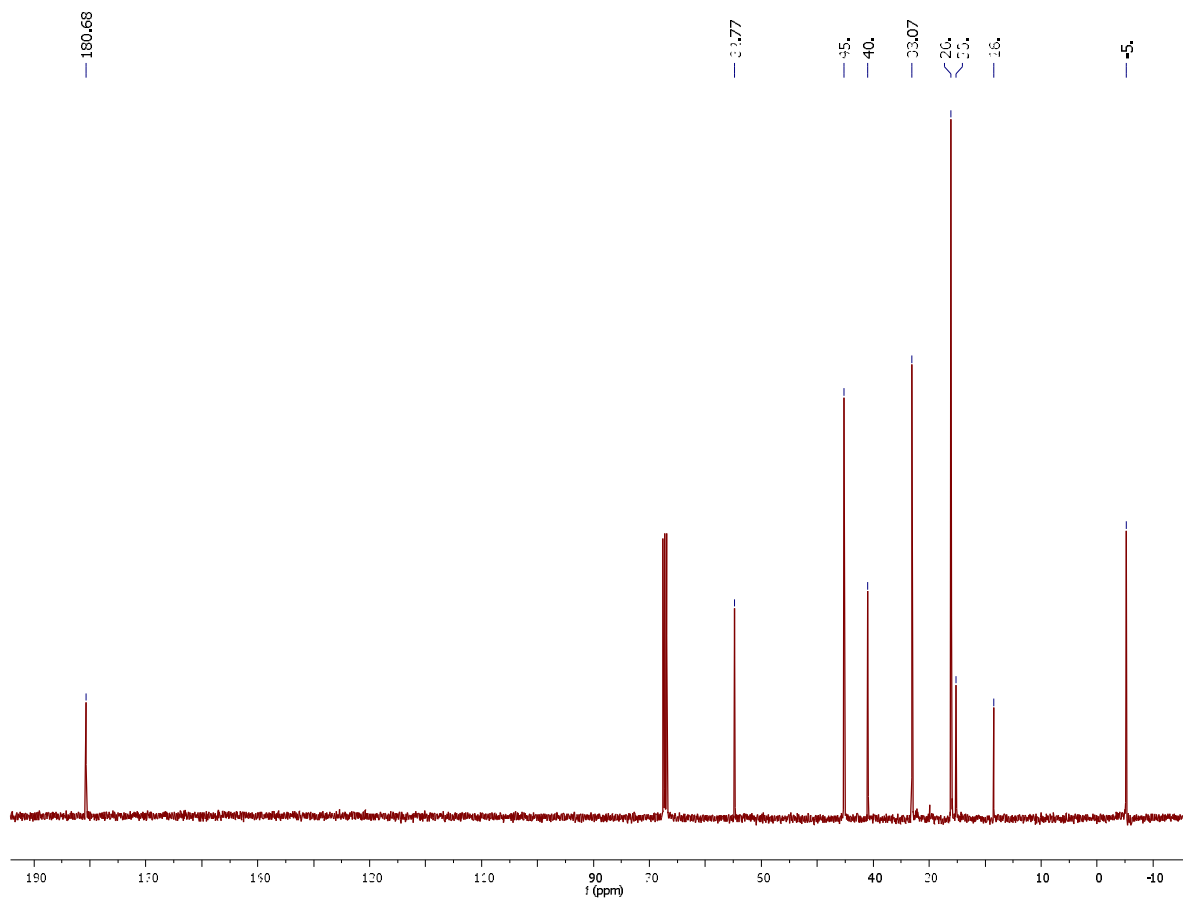
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃)



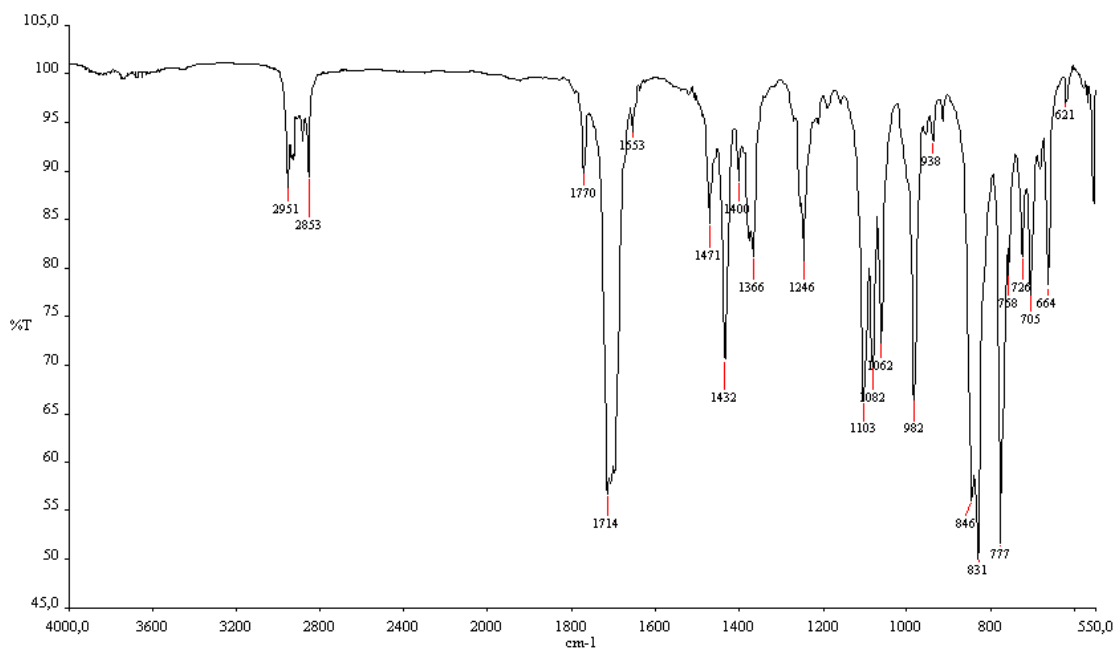
IR (ATR)



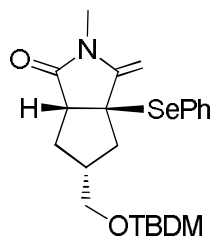
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



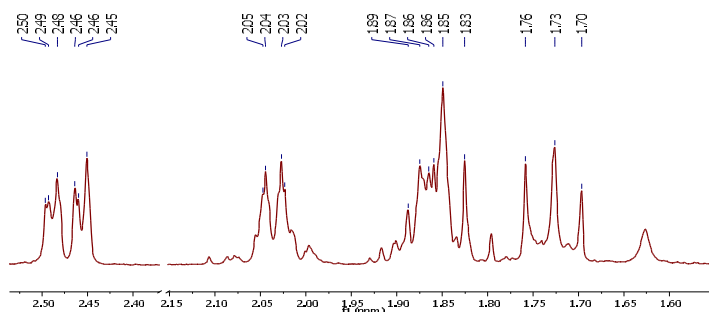
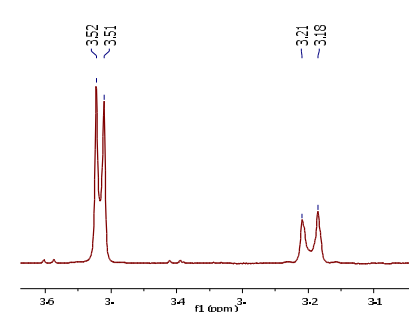
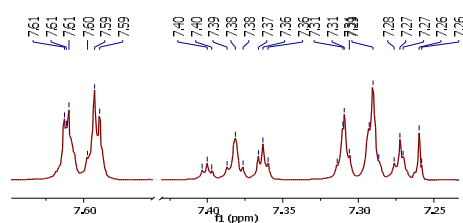
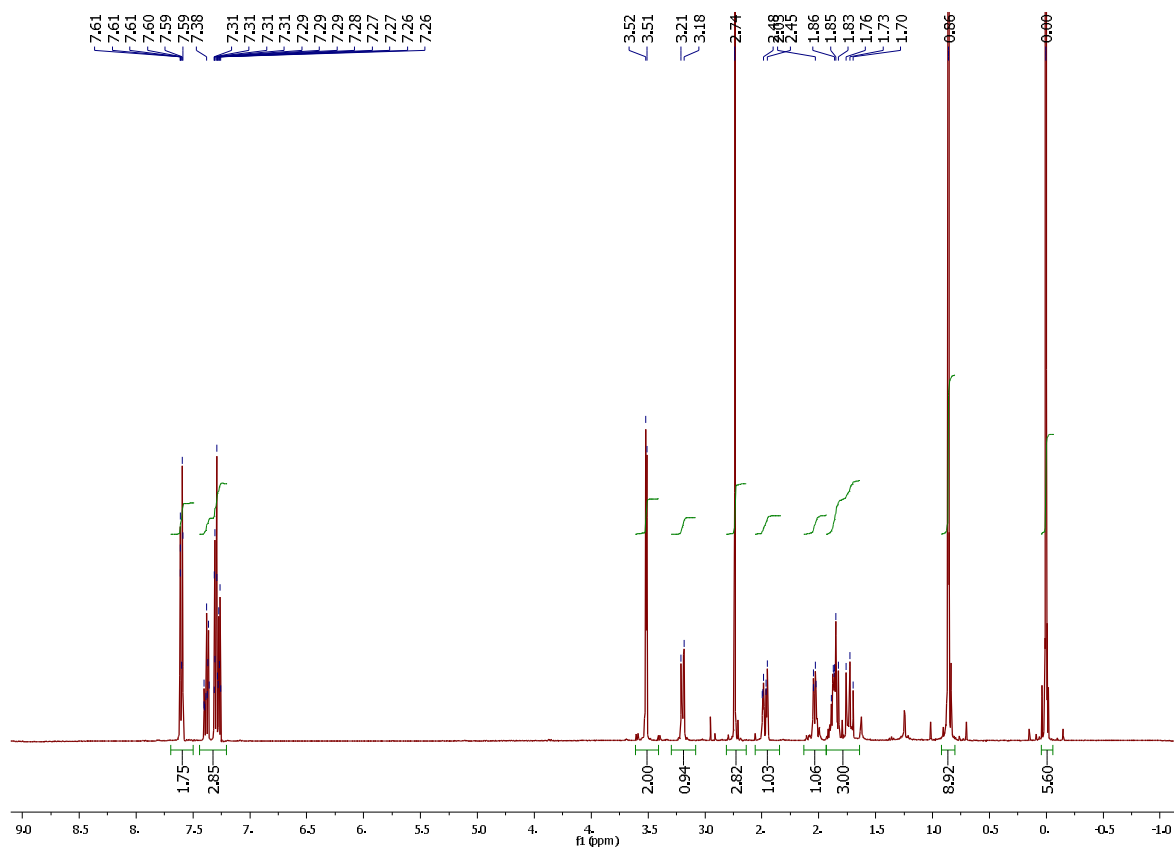
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)



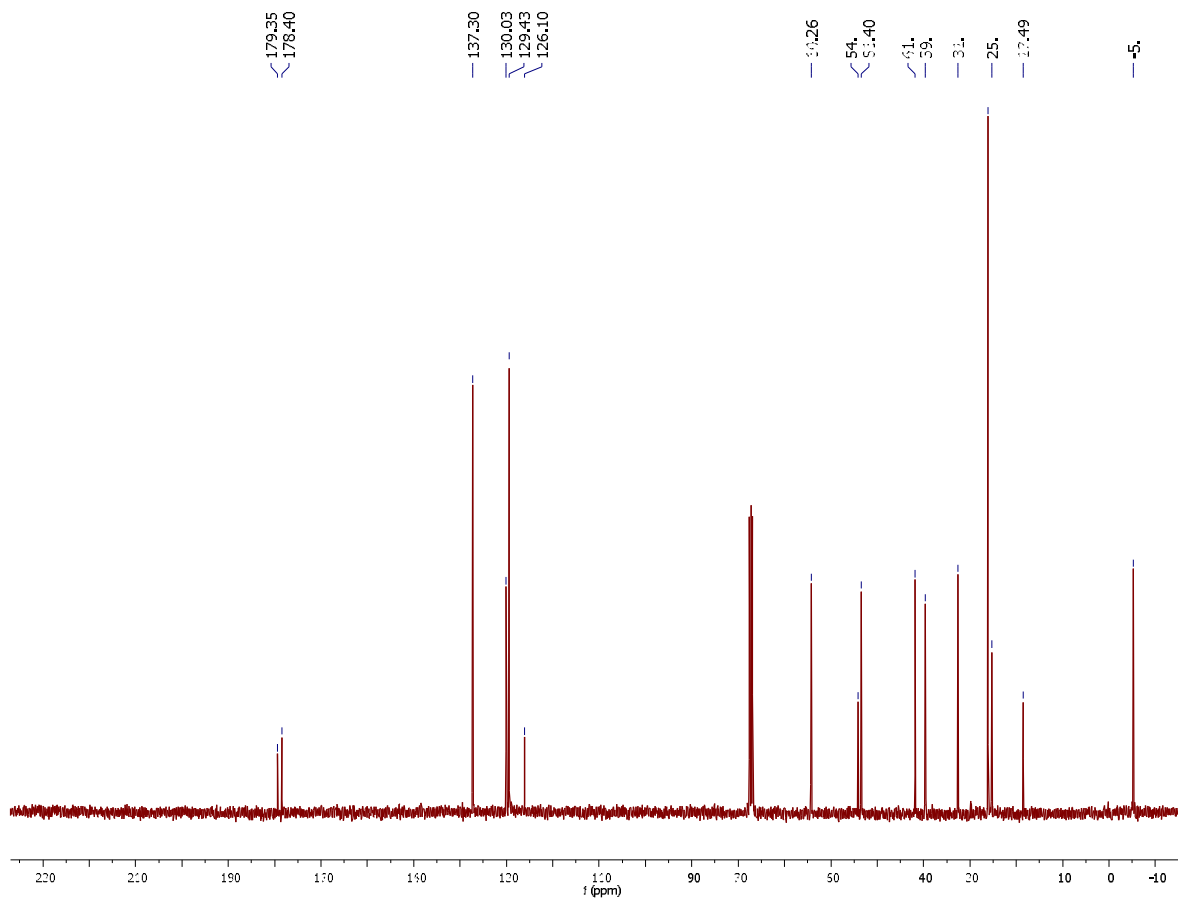
IR (ATR)



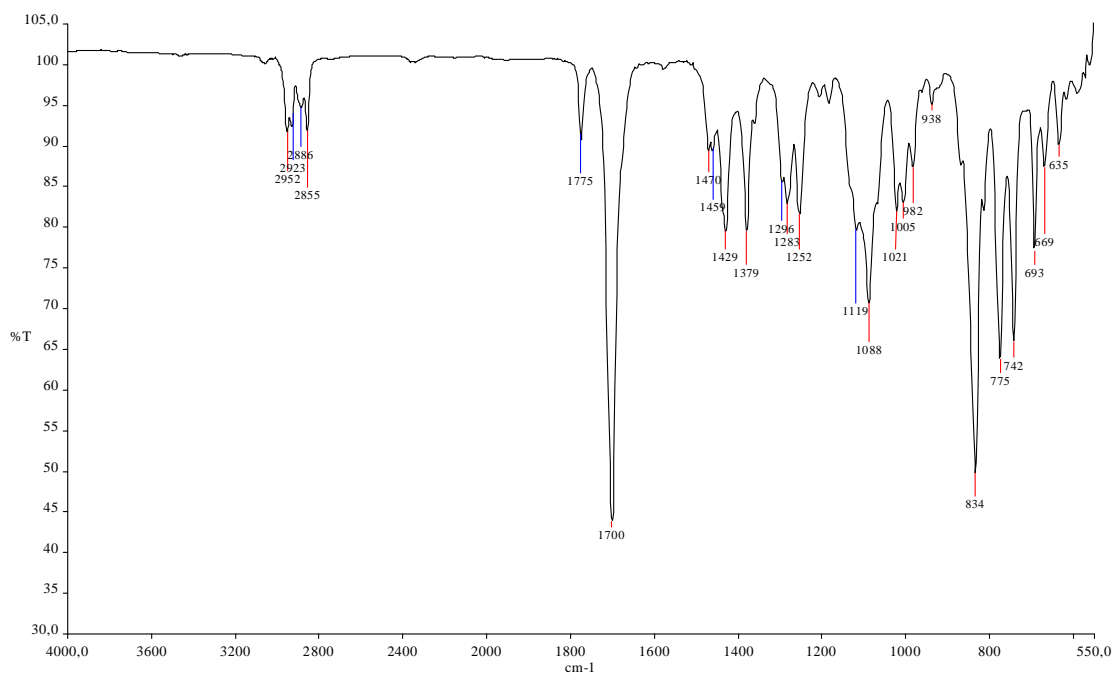
(1RS,2SR,4SR)- 1



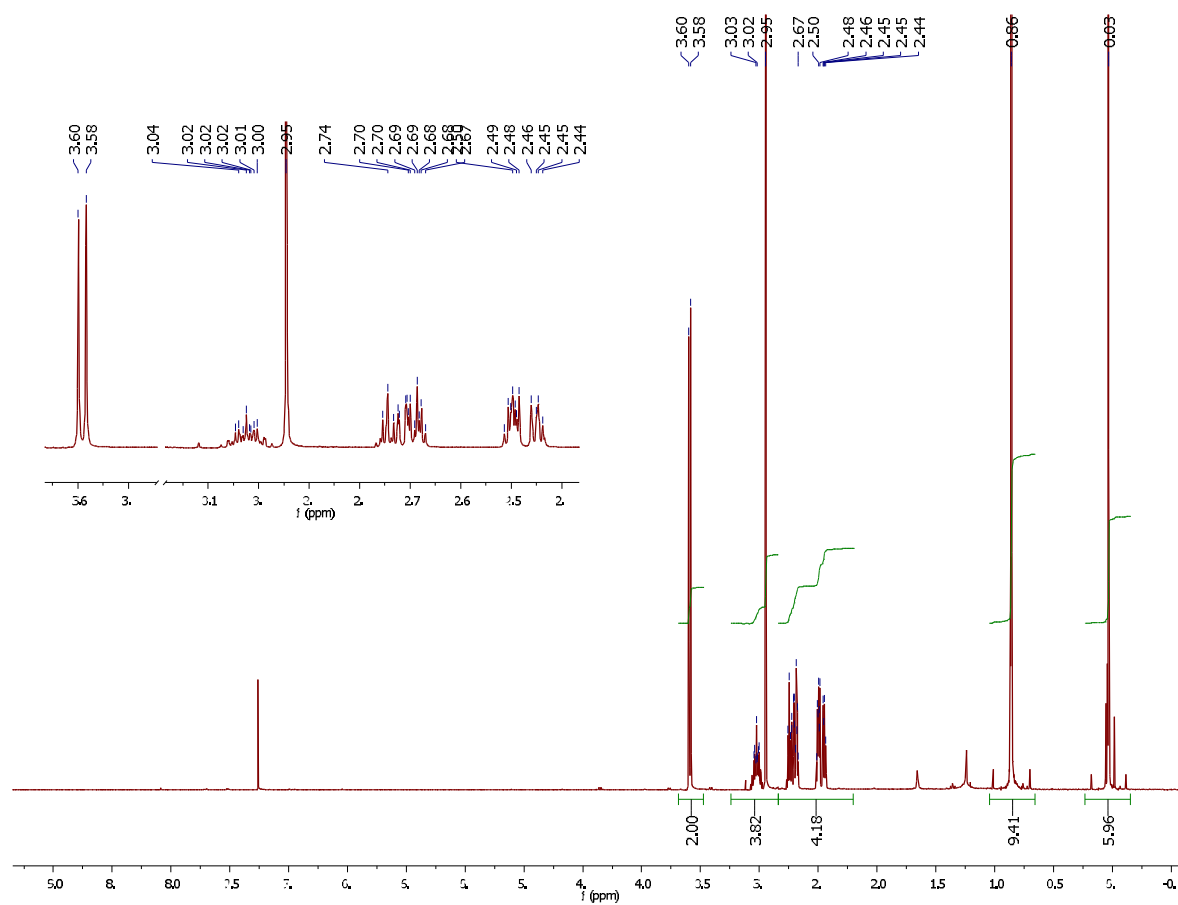
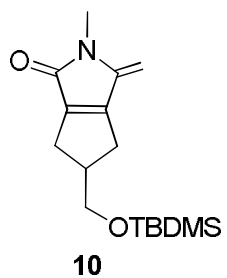
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

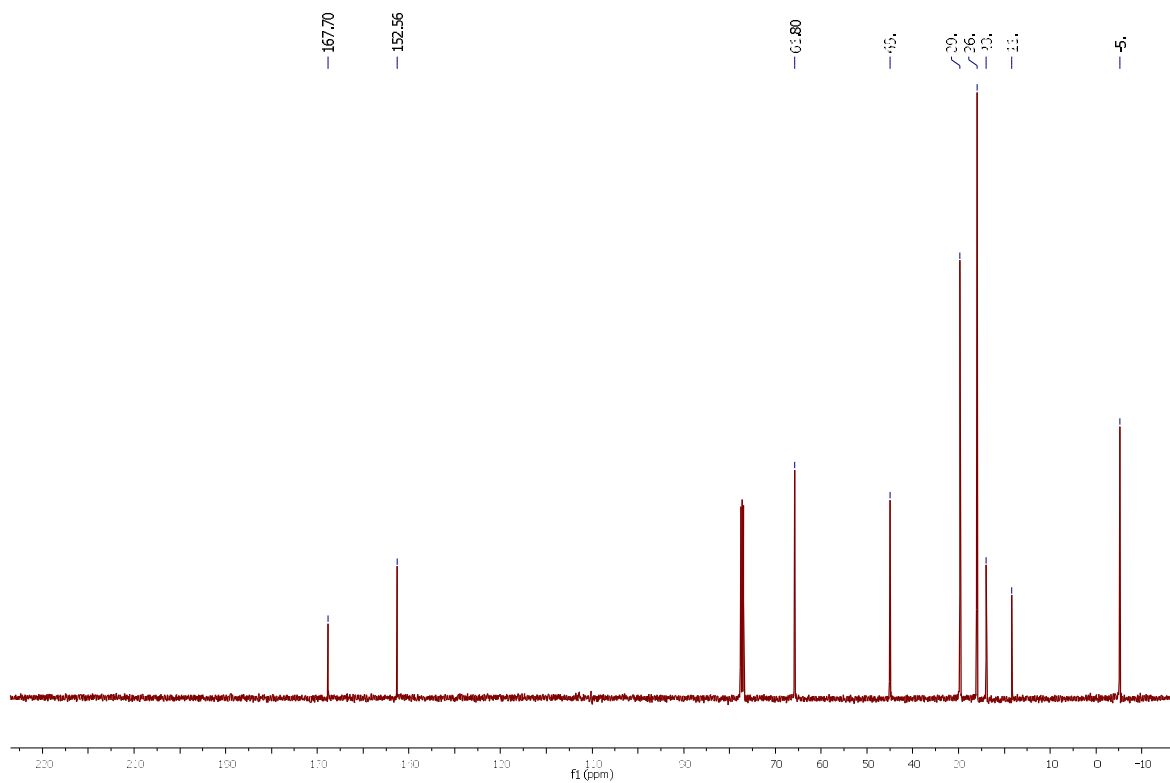


^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)

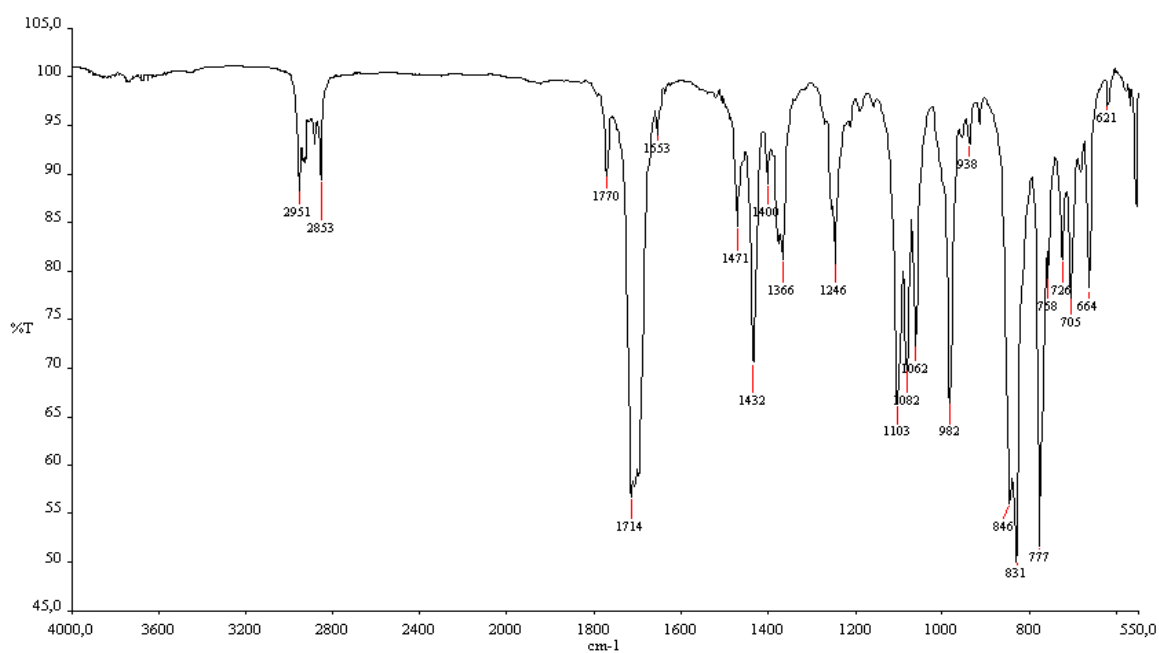


IR (ATR)

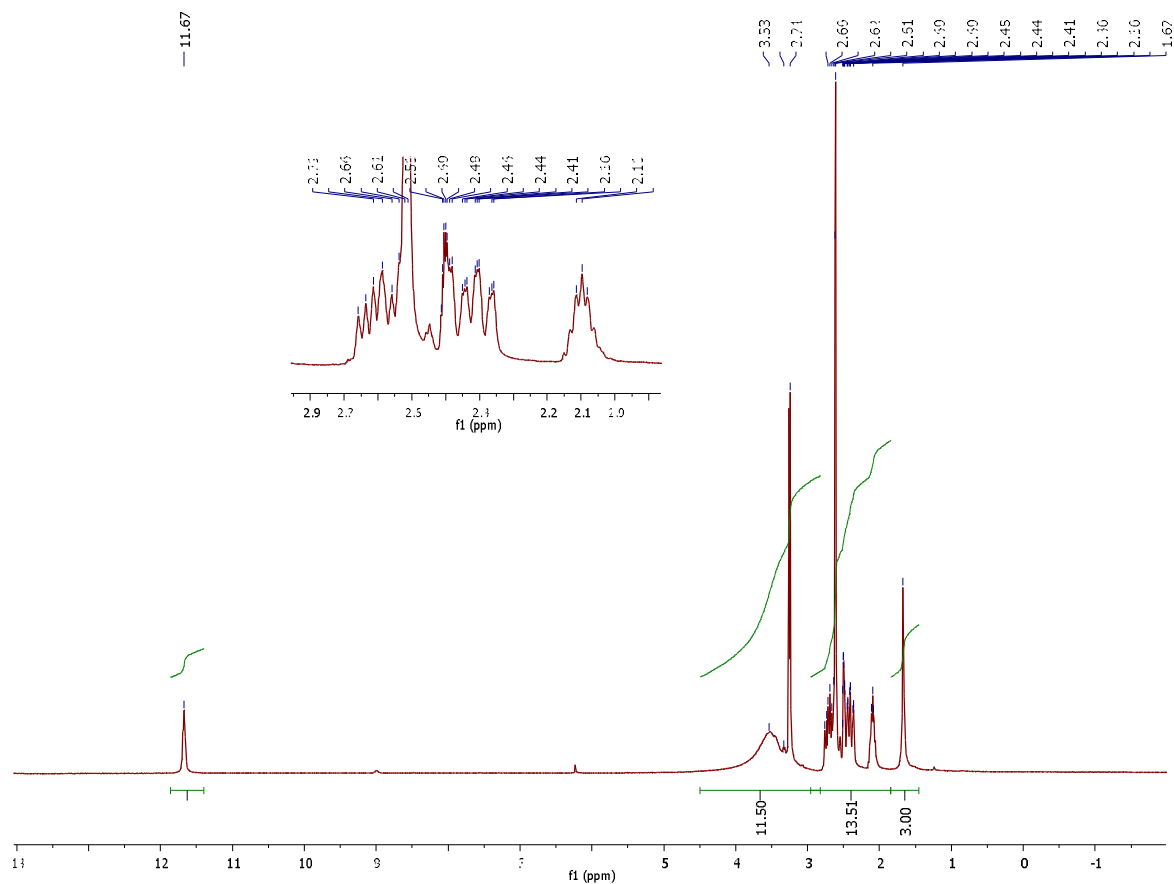
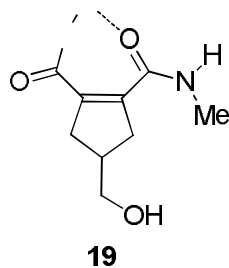
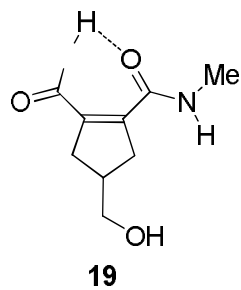




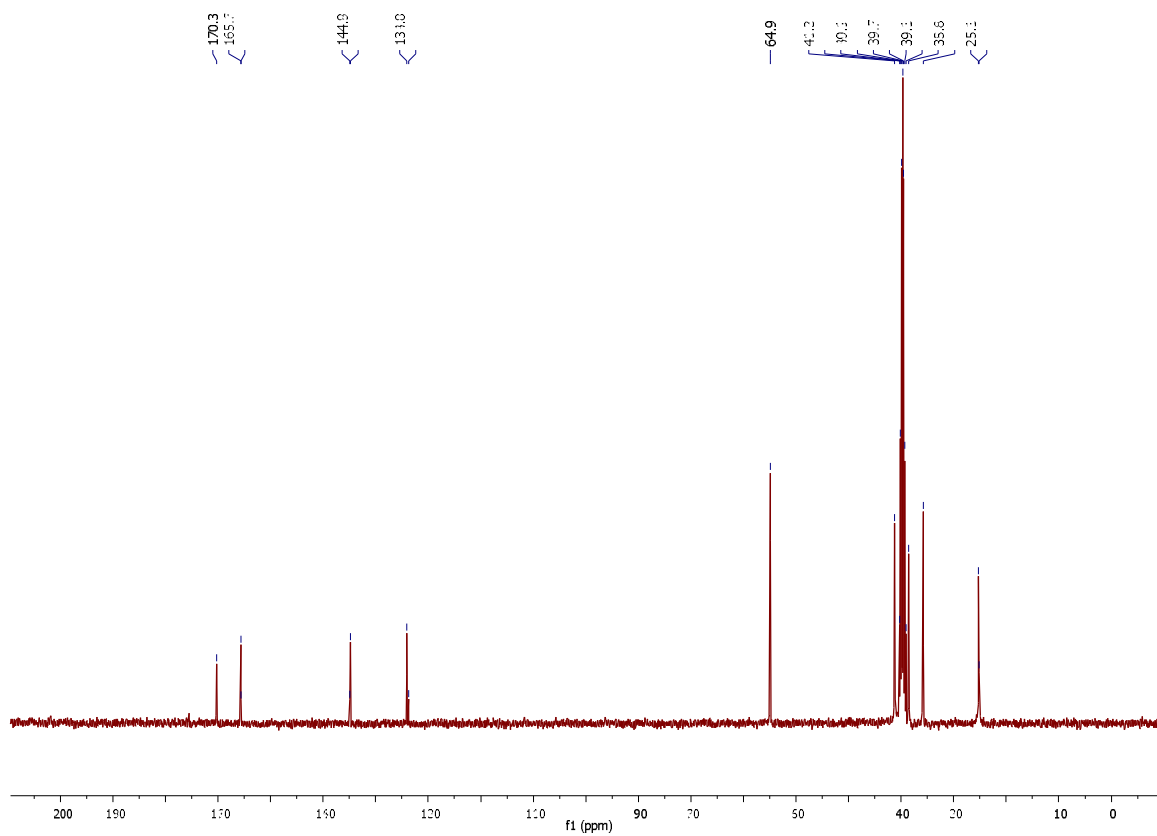
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)



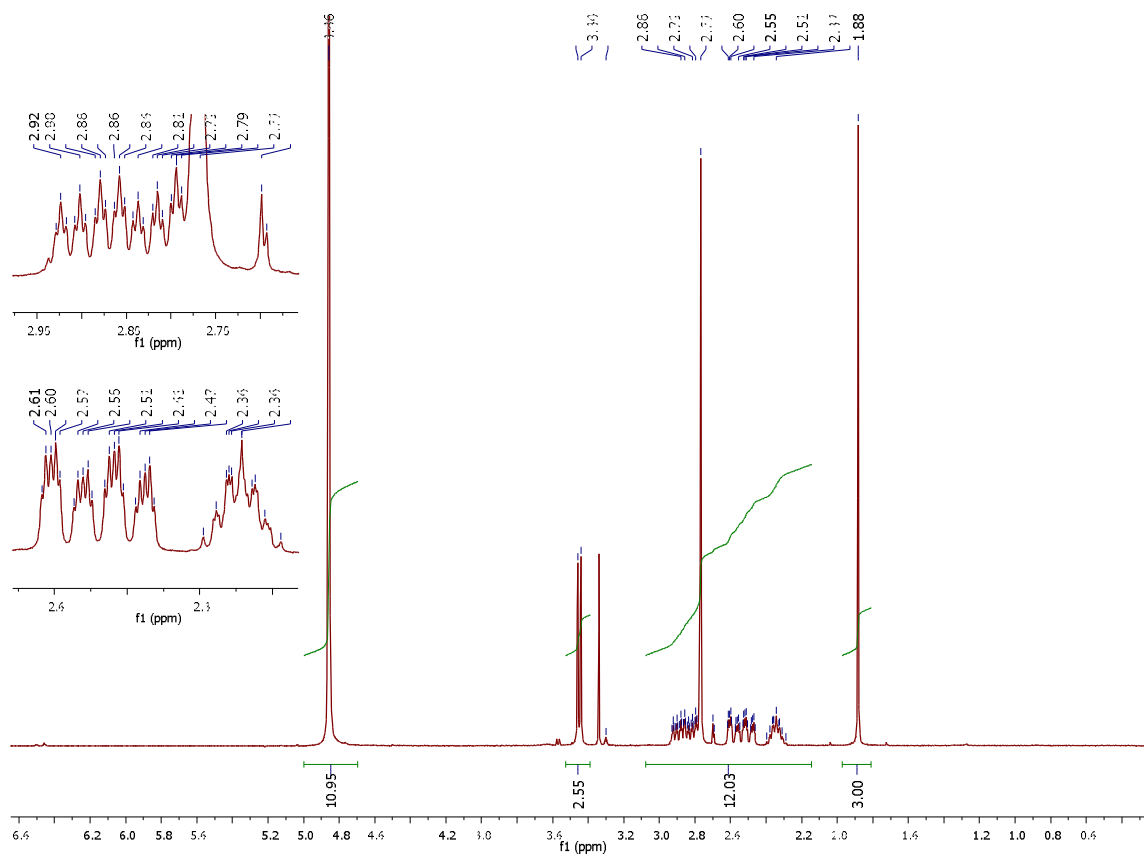
IR (ATR)



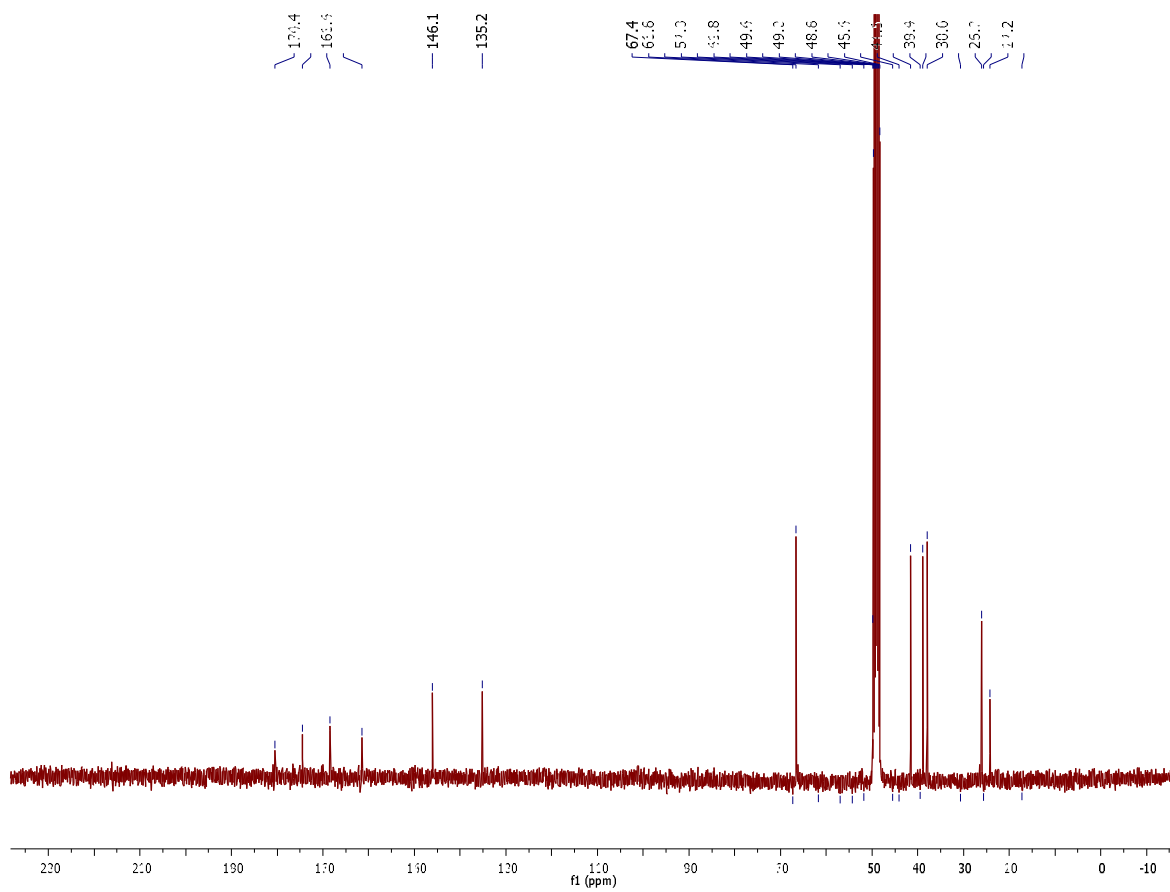
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)



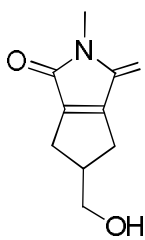
^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO-d_6)



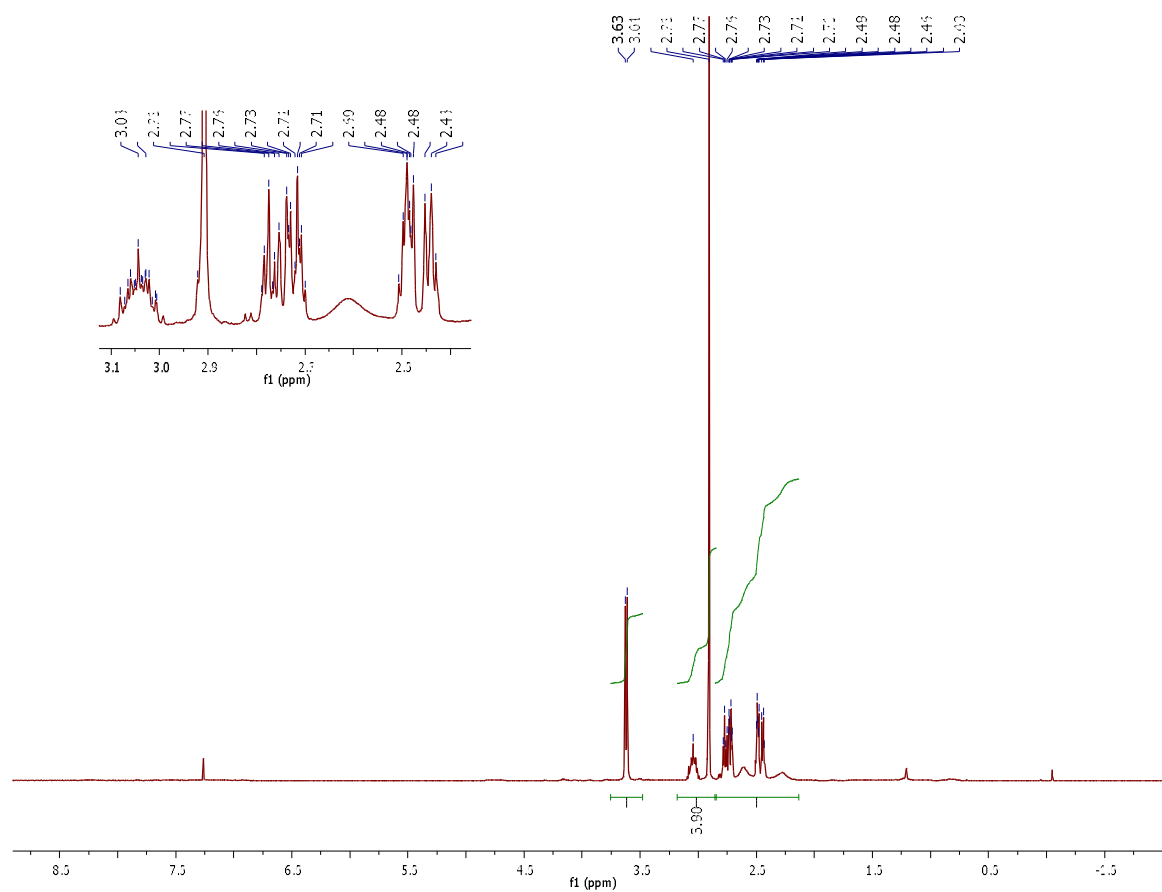
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)



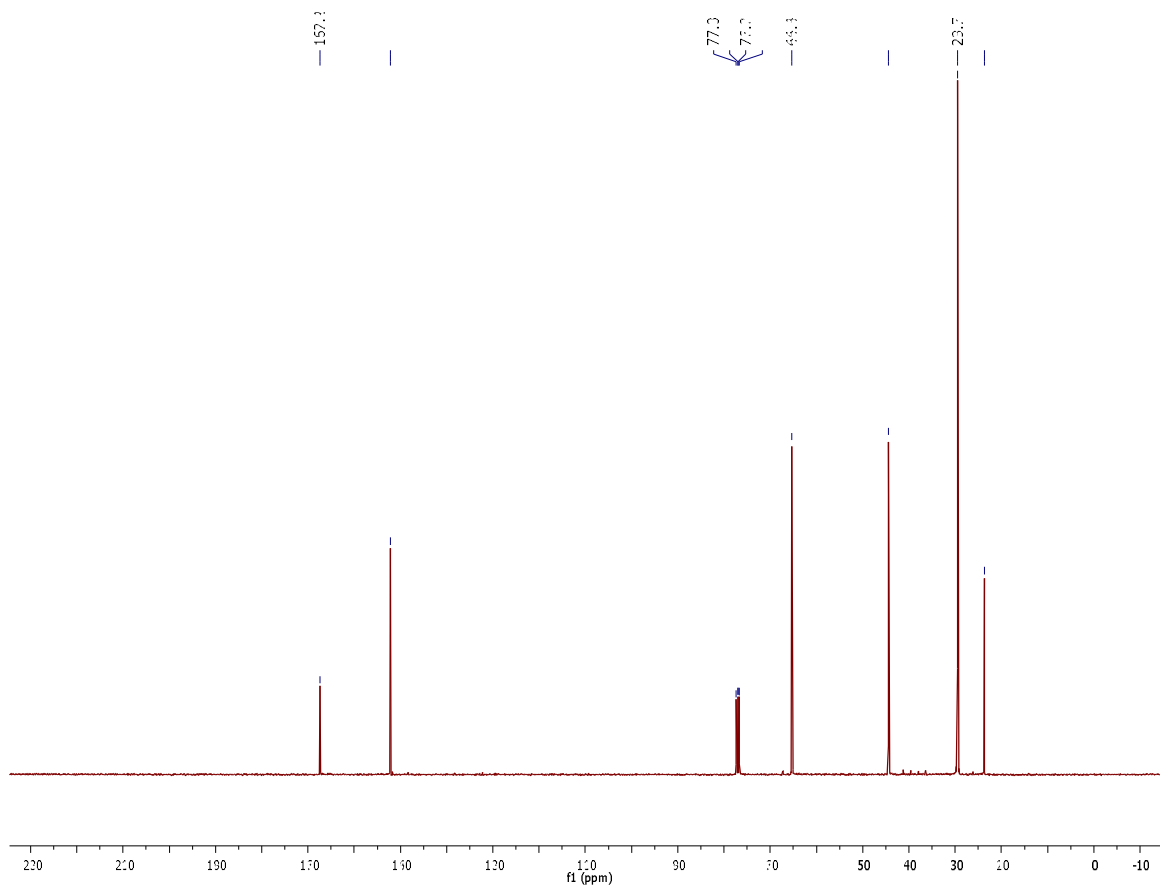
^{13}C NMR (100.6 MHz, CD_3OD)



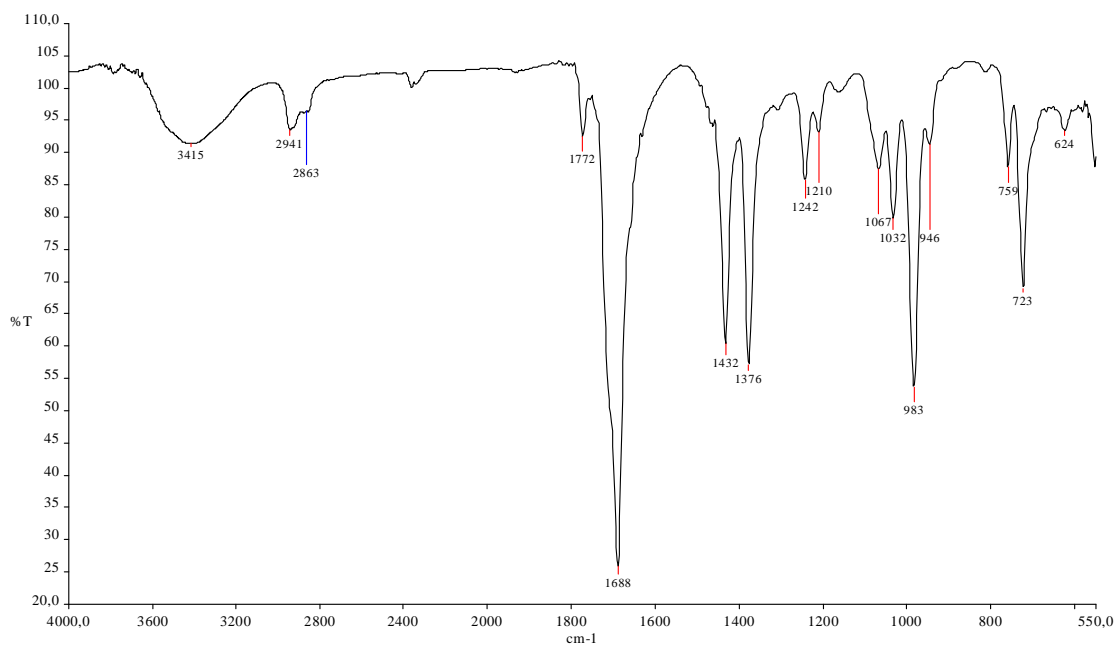
13



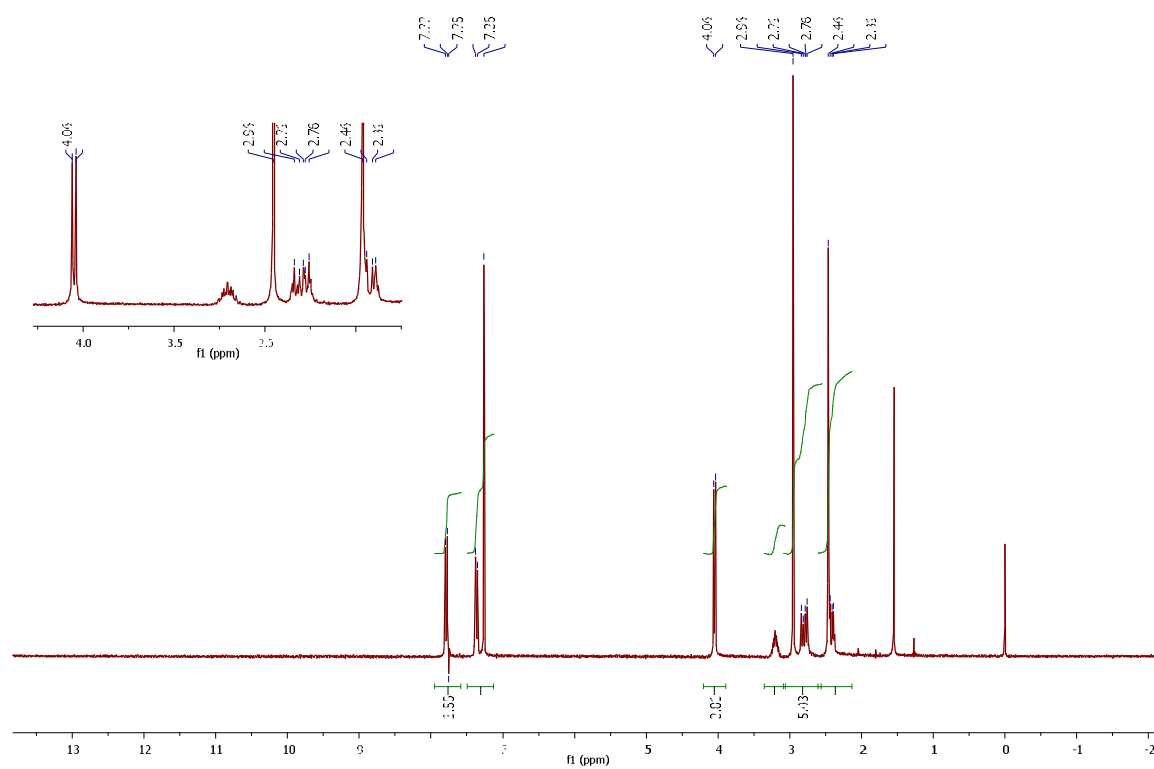
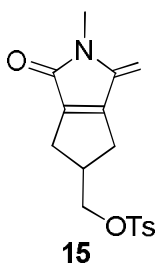
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



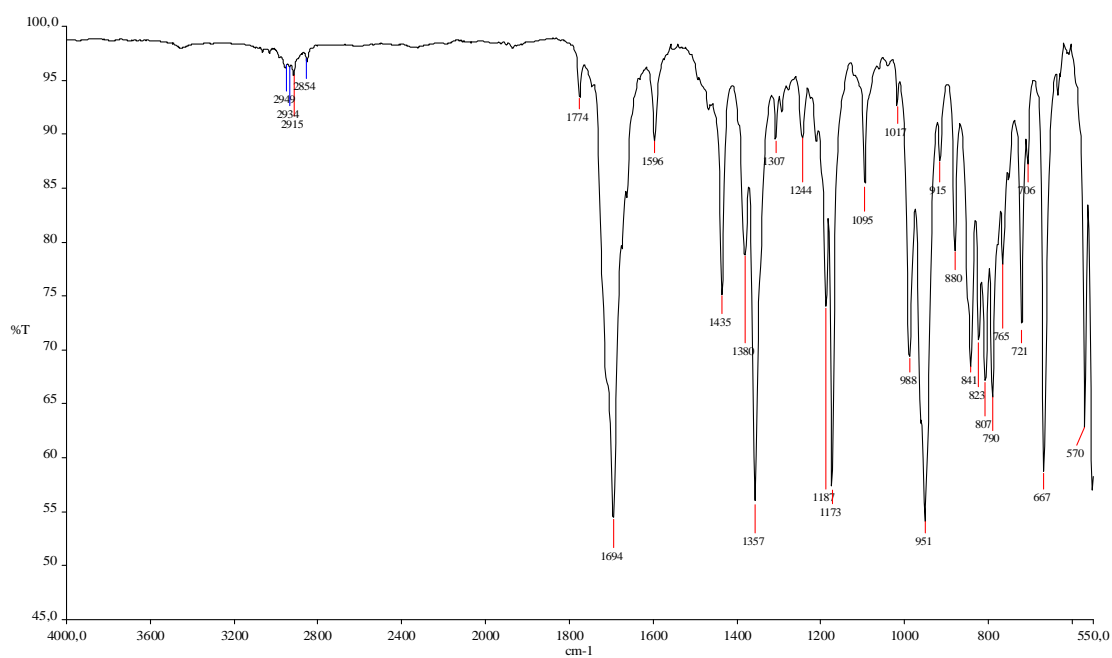
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)



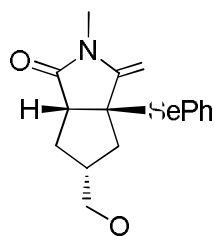
IR (ATR)



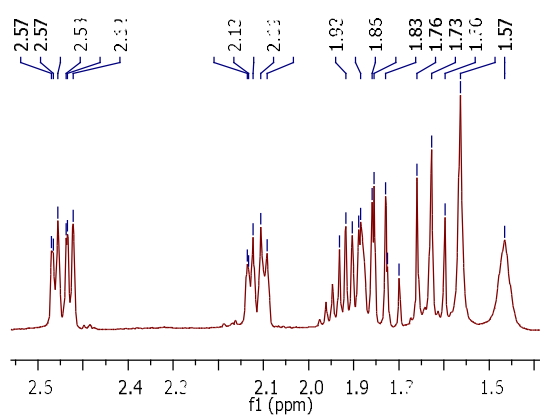
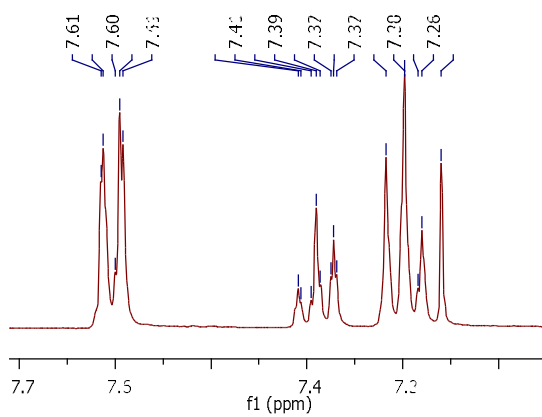
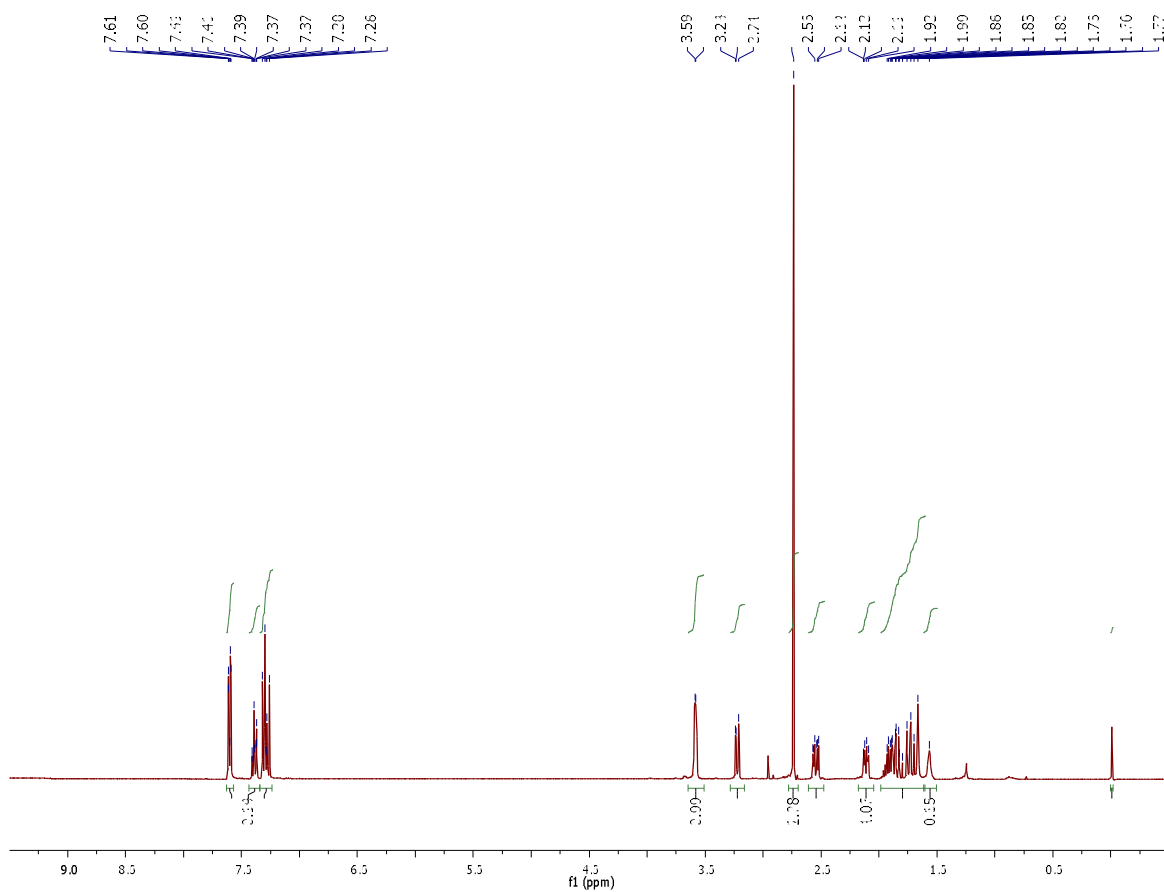
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)



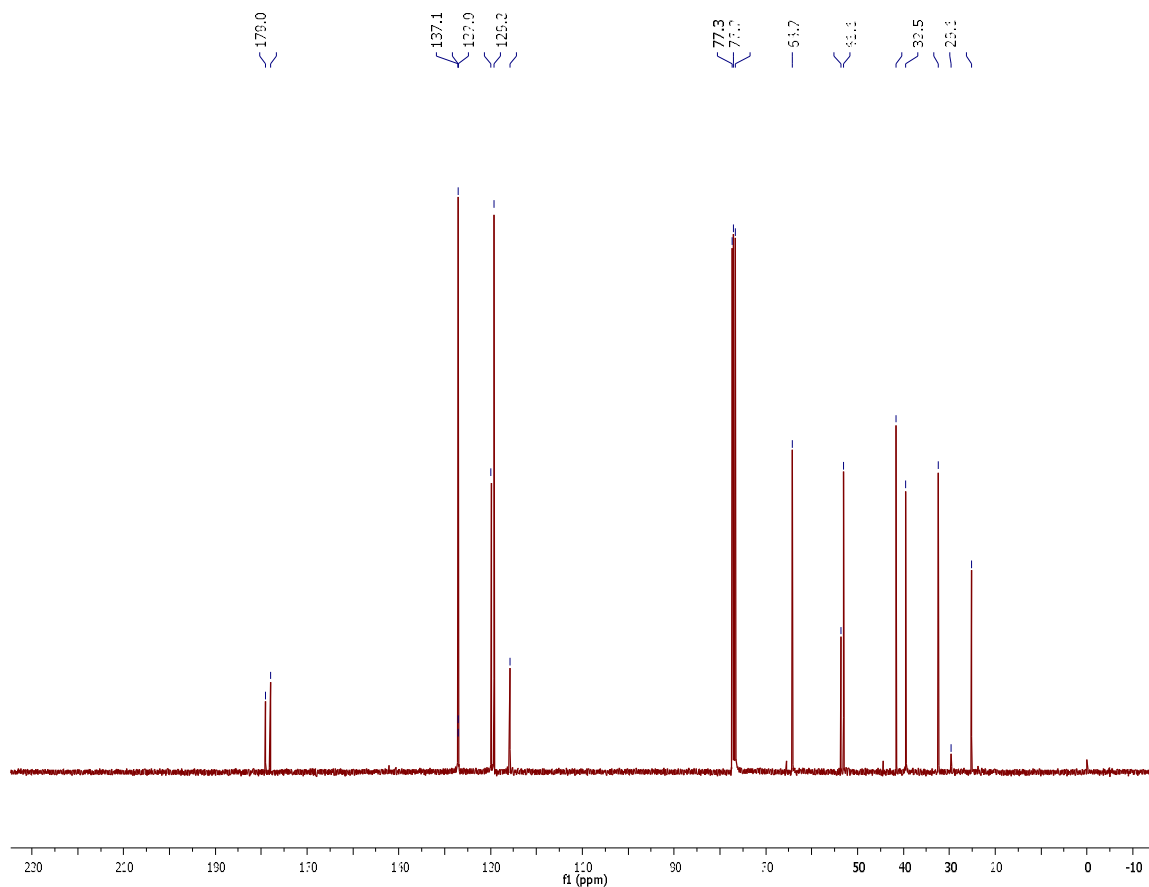
IR (ATR)



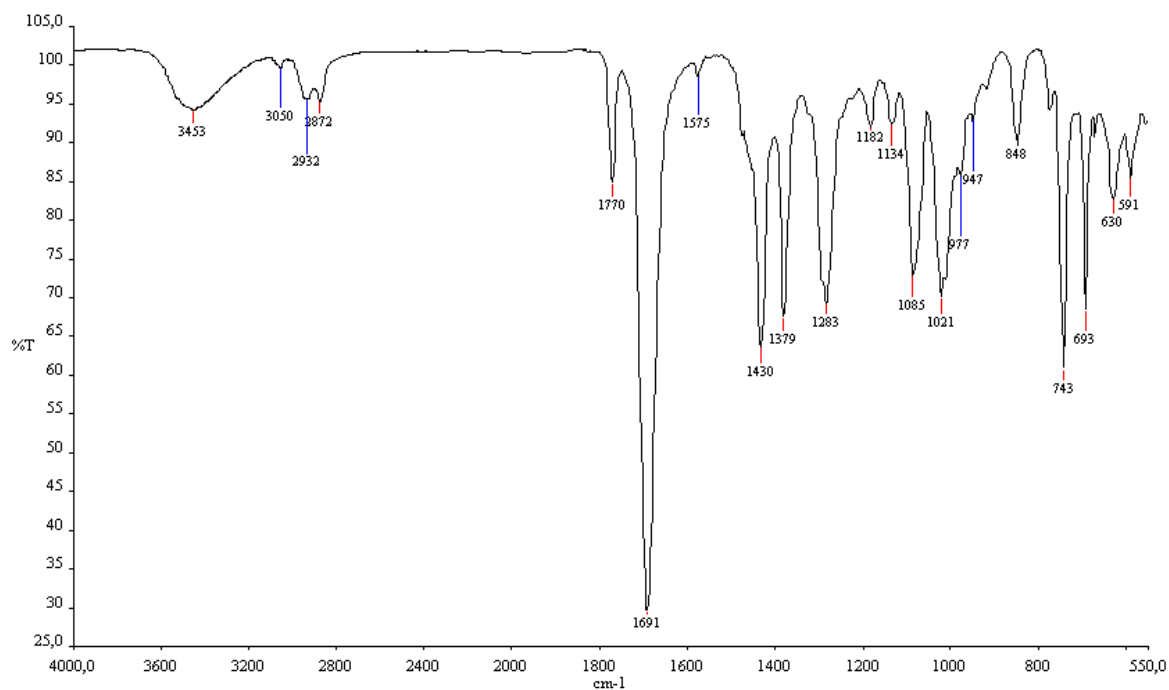
(1RS,2SR,4SR)-14



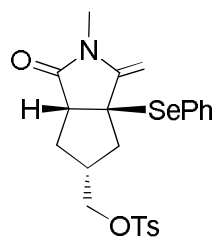
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)



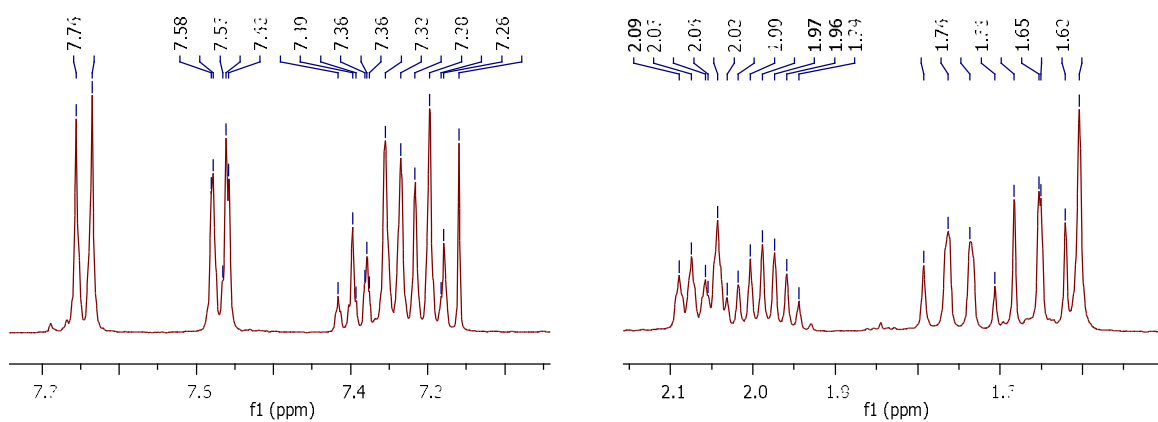
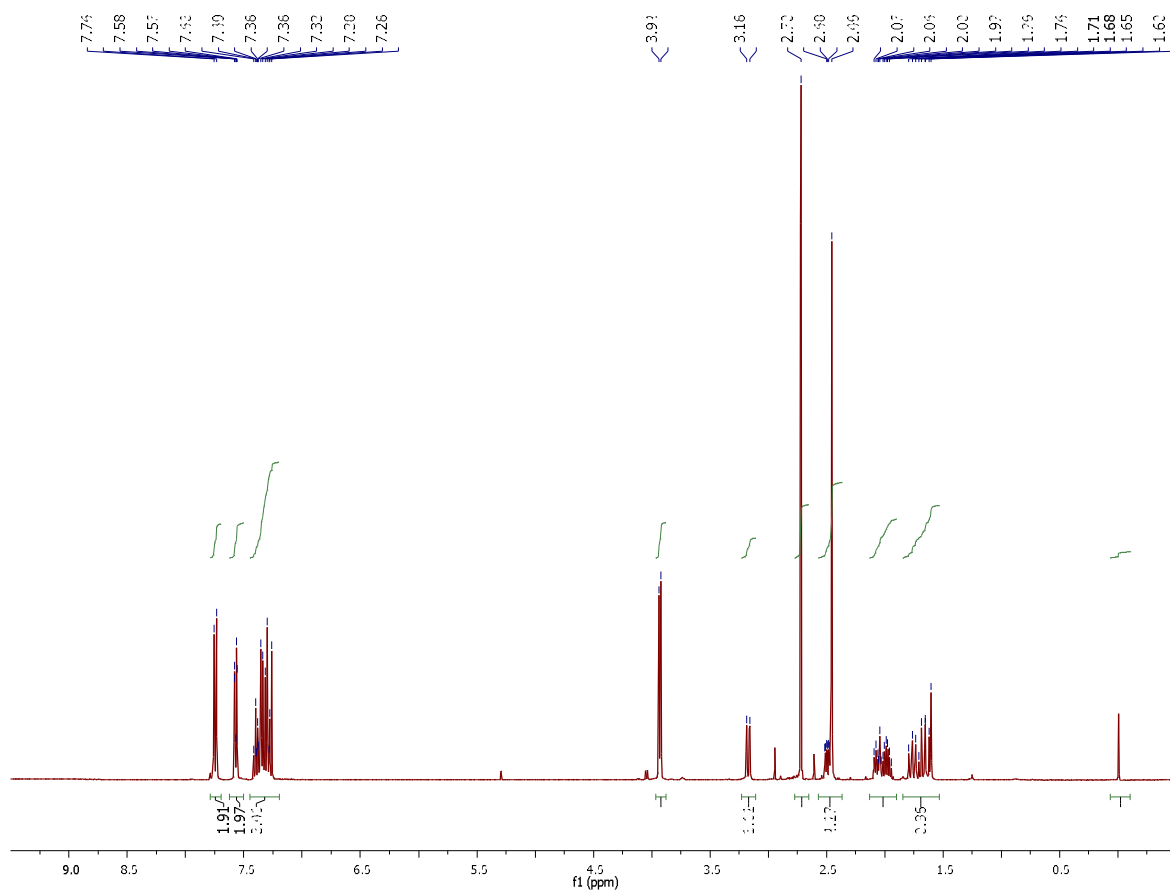
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)



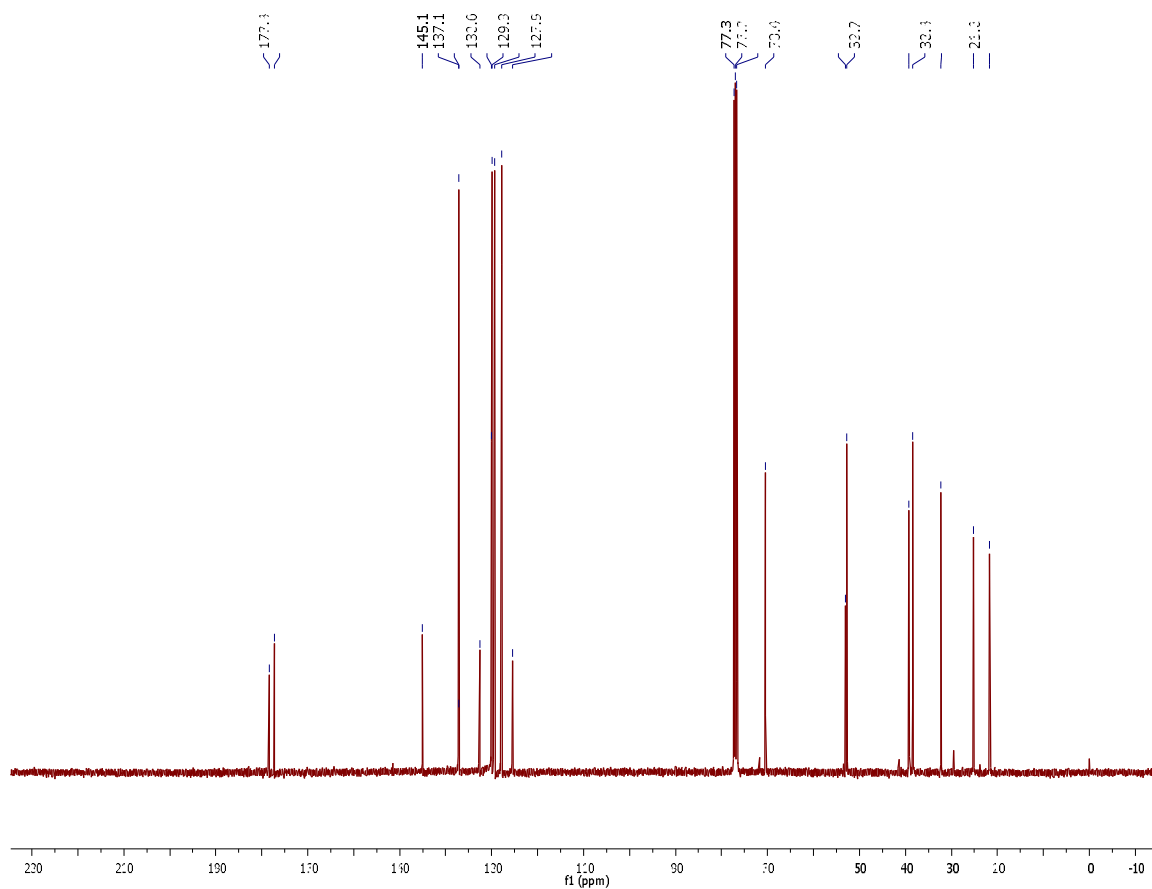
IR (ATR)



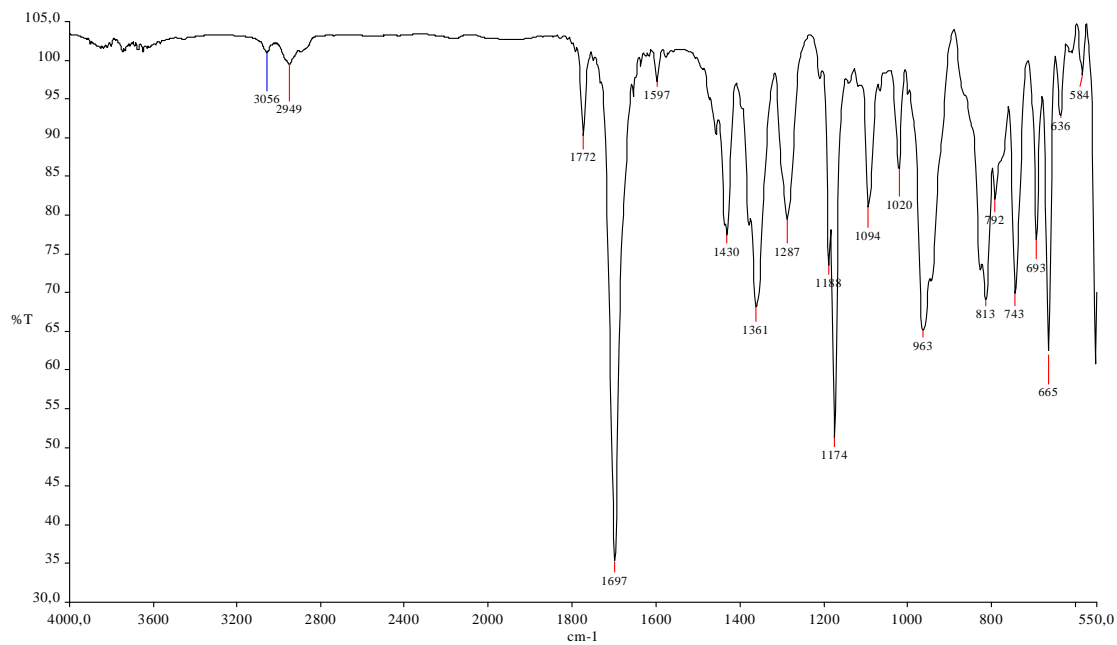
(1RS,2SR,4SR)-16



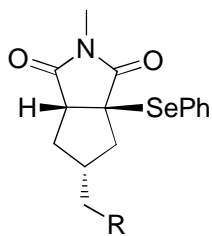
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)



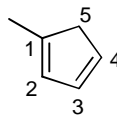
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃)



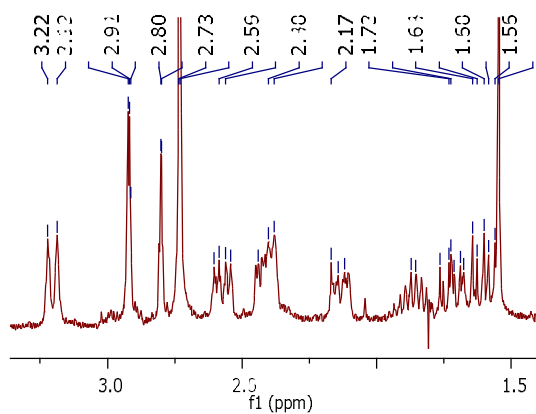
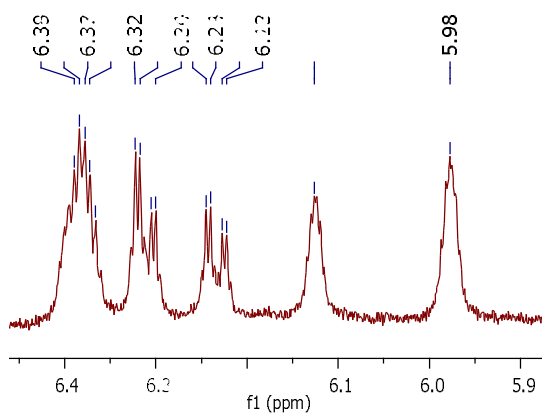
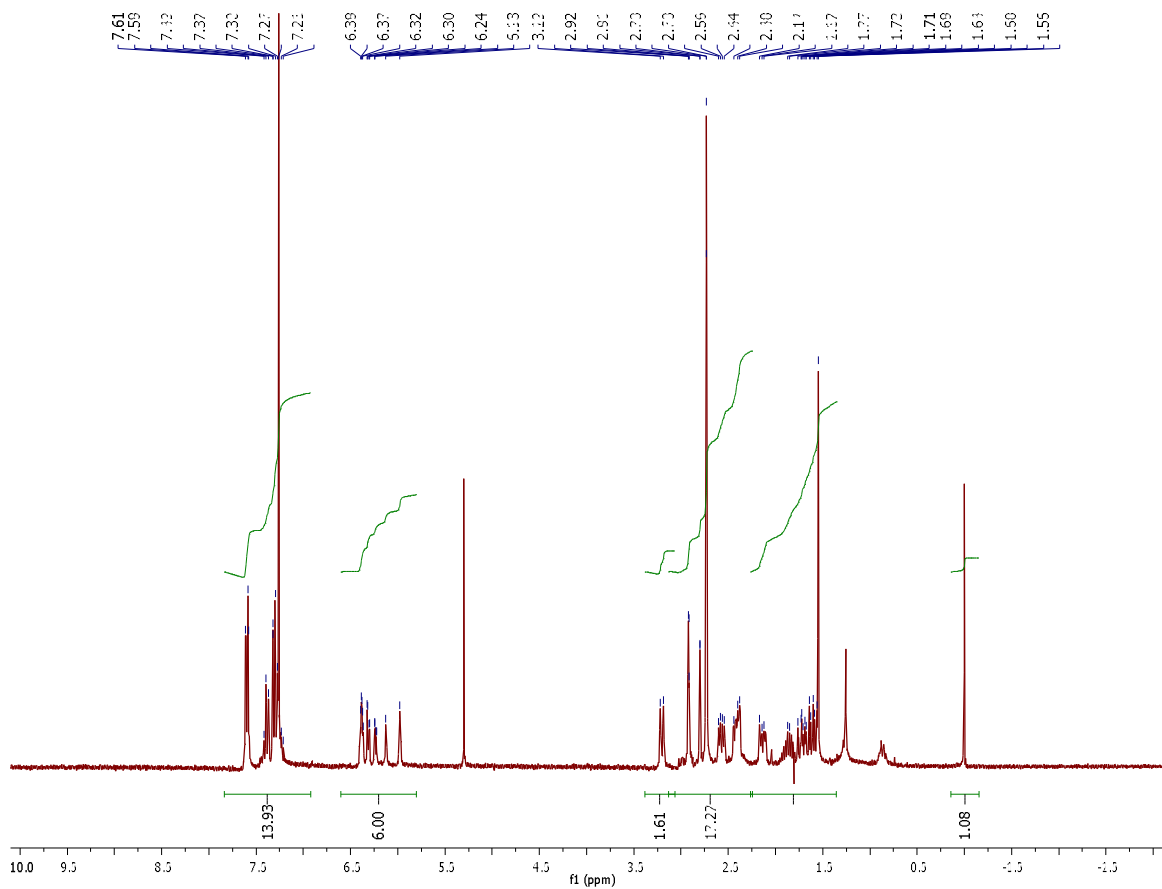
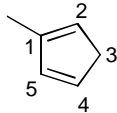
IR (ATR)



19, R =



20, R =



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3).