

1. INTRODUZIONE

PARTE A - Sintesi di Derivati Eterociclici Mediante Formazione di Legami Carbonio-Eteroatomo Metallo Catalizzata.

I composti eterociclici sono molecole che rivestono un ruolo molto importante visto il loro ampio utilizzo in campo biologico e farmacologico.

I chimici organici, quindi, hanno rivolto parte della loro attenzione a produrre composti eterociclici, sviluppando nuove ed efficienti sintesi. Fra le tante strade sintetiche scoperte negli ultimi anni le reazioni catalizzate dai metalli di transizione sono tra le più interessanti metodologie per sintetizzare molecole eterocicliche; mediante reazioni metallo-catalizzate si possono infatti “costruire” in maniera diretta molecole complesse, partendo da materiali facilmente accessibili, in condizioni blande.

Le sintesi di nuclei eterociclici possono essere raggruppate in due grandi classi:
a- Molecole eterocicliche ottenute per formazione del legame C-C a partire dai corrispondenti derivati aciclici (Fig. 1.1-a).
b- Molecole eterocicliche ottenute per formazione del legame Y-C a partire dai corrispondenti derivati aciclici (Fig. 1.1-b)

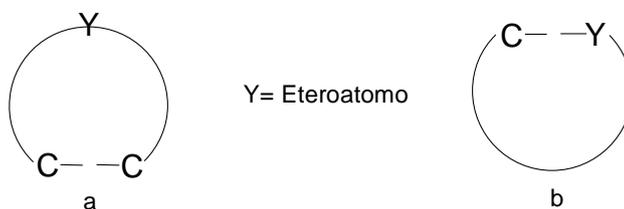


Figura 1.1

a- Formazione del legame C-C; b- Formazione del legame C-Y

Le sintesi di nuclei eterociclici mediante reazioni di metatesi (Fig. 1.2, a) e di cicloisomerizzazione di dieni, dieni ed enini (Fig. 1.2, b) appartengono alla prima classe.

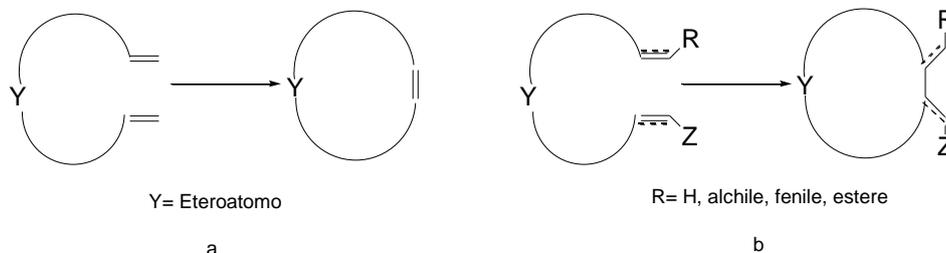


Figura 1.2

a-RCM (ring closing metathesis), b-cicloisomerizzazione

La ciclizzazione di alcheni, alleneni, e alchini aventi Y-H in un'appropriata posizione della catena idrocarburica appartiene alla seconda classe (Fig. 1.3, a e b).

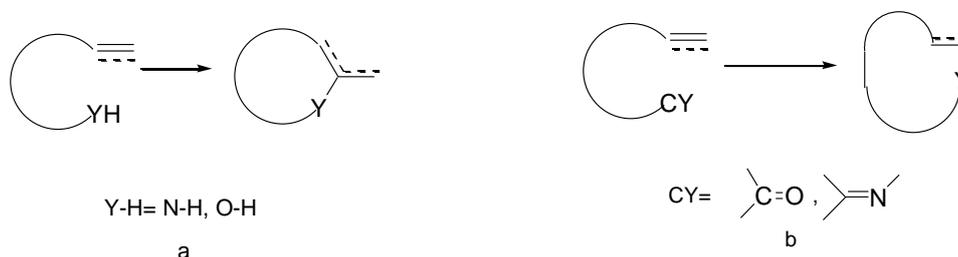


Figura 1.3 – Eterociclizzazione

La formazione dei legami C-C e C-Y si possono, altresì, avere nelle eterocicloaddizioni intra ed intermolecolare di alcheni ed alchini, aventi un legame eteroinsaturo in un appropriata posizione della catena degli atomi di carbonio (Fig. 1.4, b). Possono essere sintetizzati così eterocicli a quattro, cinque o sei membri, a seconda del reagente o della reazione intra o intermolecolare.

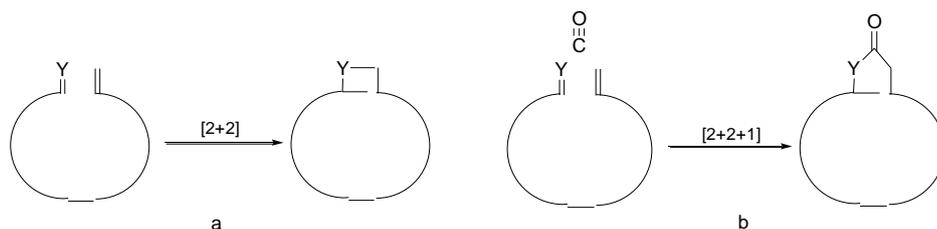


Figura 1.4– Eterocicloaddizione

La reazione intramolecolare di aril e vinil alogenuri per reazione tipo Heck, Suzuki e Stille procedono attraverso la formazione del legame C-C; invece, per mezzo del coupling con un eteroatomo procedono attraverso la formazione di un legame C-Y (Fig. 1.5).

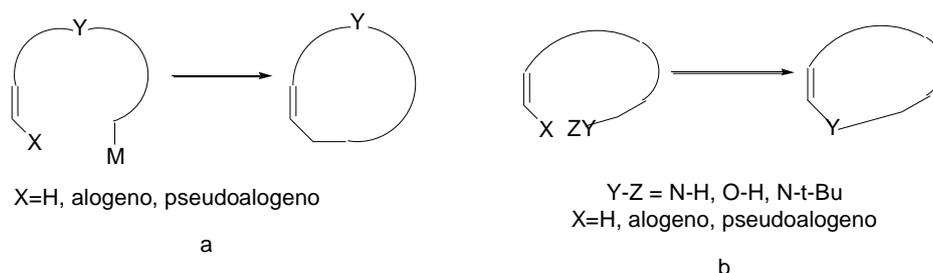


Figura 1.5– Reazione tipo Heck, Suzuki, Stille

- La reazione intramolecolare di alogenuri allylici avviene attraverso due processi:
- a- se il sito reattivo è un carbonio, è il carbonio stesso che attacca il doppio legame; la formazione del nuovo legame C-C porta alla formazione di un eterociclo.
 - b- se il sito reattivo è un eteroatomo (ad esempio l'azoto, l'ossigeno o lo zolfo) si ha la formazione del legame C-Y (carbonio-eteroatomo) per attacco dell'eteroatomo sul doppio legame, e quindi si ha la formazione del relativo composto eterociclico.

La reazione intra e intermolecolare dei composti diazo avviene con meccanismi simili.

1.1 Molecole Eterocicliche Ottenute per Formazione del Legame Y-C a Partire dai Corrispondenti Derivati Aciclici.

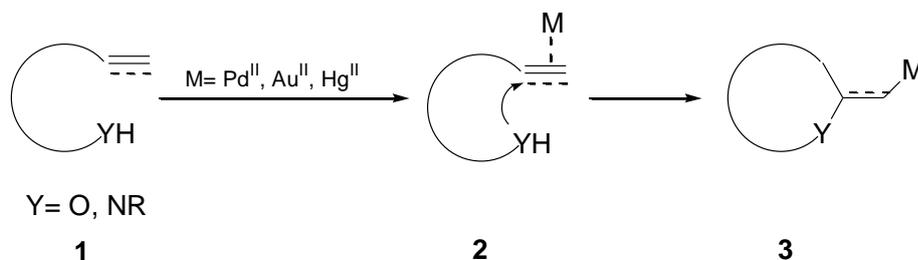
Reazione Intramolecolare di Alcheni, Alleni e Alchini Aventi Gruppi N-H, O-H, C=O e C=N .

Le reazioni intramolecolari catalizzate da metalli di transizione di composti aventi legami C-C insaturi con gruppi N-H, O-H, C=O e C=N sono state a lungo studiate e sono diventate dei potenti metodi di sintesi di eterocicli.

Alcheni, alleni, e alchini sono stati utilizzati come composti insaturi con una grande varietà di complessi di metalli di transizione: il palladio, il platino, l'oro, il rame, il titanio, il tungsteno e gli organolantanidi.

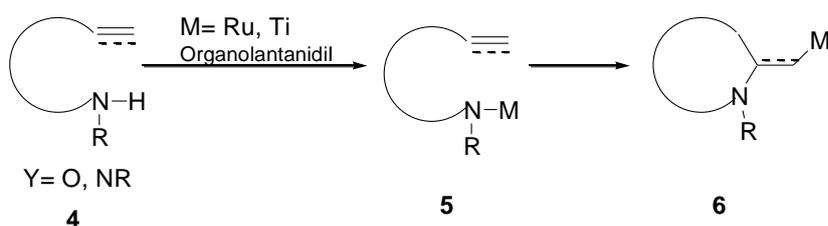
In queste reazioni i composti eterociclici sono prodotti per mezzo della formazione di un legame carbonio eterociclo (C-Y). La reazione di addizione intramolecolare metallo-catalizzata di Y-H al legame insaturo C-C può avvenire secondo due principali strade.

a-In presenza di catalizzatori metallici ad alta valenza quale il Pd^{II}, Au^{II}, e Hg^{II} la reazione del substrato (**1**) avente un gruppo Y-H parte dalla formazione del complesso π -olefina (**2**) attraverso la coordinazione del catalizzatore metallico sul legame insaturo C-C. Il successivo attacco nucleofilo intramolecolare dell'eteroatomo sul legame insaturo elettron-deficiente produce il nuovo eterociclo organometallico (**3**, Schema 1.1).



Schema 1.1

b- Le reazioni dei derivati amminici, catalizzate dal rutenio, dal titanio e dagli organolantanidi inizia dalla formazione del complesso ammino-metallo (**5**, Schema 1.2) e la seguente reazione di aminometallazione intramolecolare del legame insaturo C-C produce il nuovo eterociclo organometallico **6**.



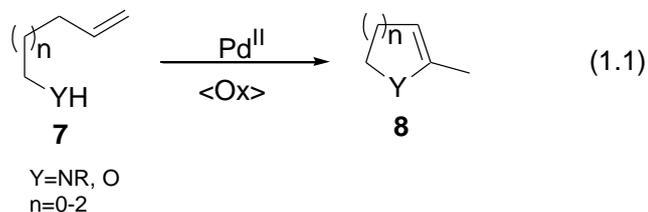
Schema 1.2

1.1.1- Alcheni

Le reazioni di eterociclizzazione delle alchenilammine e degli alcoli alchenilici, catalizzate dal palladio nello stato di ossidazione +2, sono state molto studiate, e possono essere classificate in cinque differenti tipi di reazione:

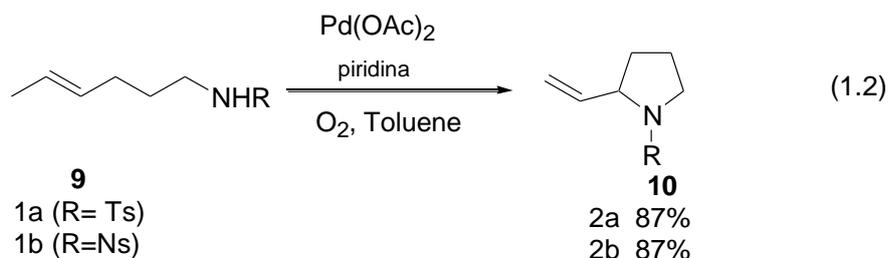
- a- Ciclizzazione-Eliminazione dell'idruro in β
- b- Ciclizzazione- β -idrossi Eliminazione
- c- Ciclizzazione- Acetilazione
- d- Ciclocarbonilazione
- e- Ciclizzazione-Alcossicarbonilazione

-Nel primo tipo di reazione si ha la ciclizzazione delle alchenilammine o degli alcoli (**7**, eq. 1.1) seguita dalla β -eliminazione dell'idruro per dare le enammine cicliche o gli enoli (**8**, eq. 1.1).

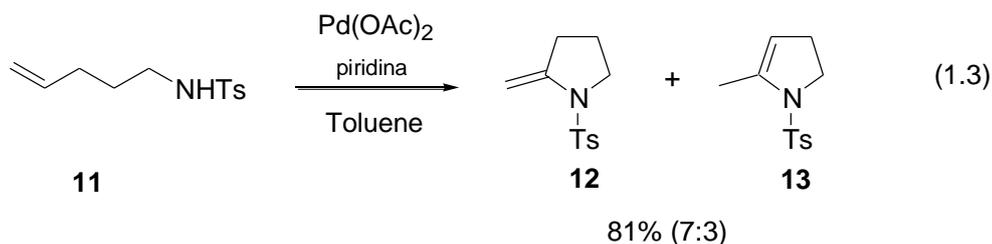


Un esempio è la reazione di ciclizzazione ossidativa palladio-catalizzata di amminoalcheni.

La reazione degli amminoalcheni (**9**, eq. 1.2) porta alla sintesi dei 2-vinilpirrolidoni (**10**).^{1a}

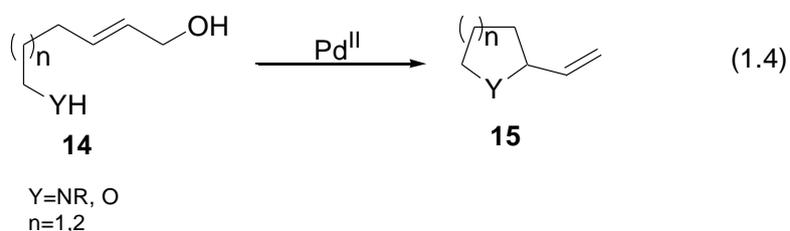


La reazione degli amminoalcheni **11** (eq. 1.3) aventi una funzionalità olefinica terminale fornisce una miscela di enammine cicliche (**12**, **13**).^{1a}

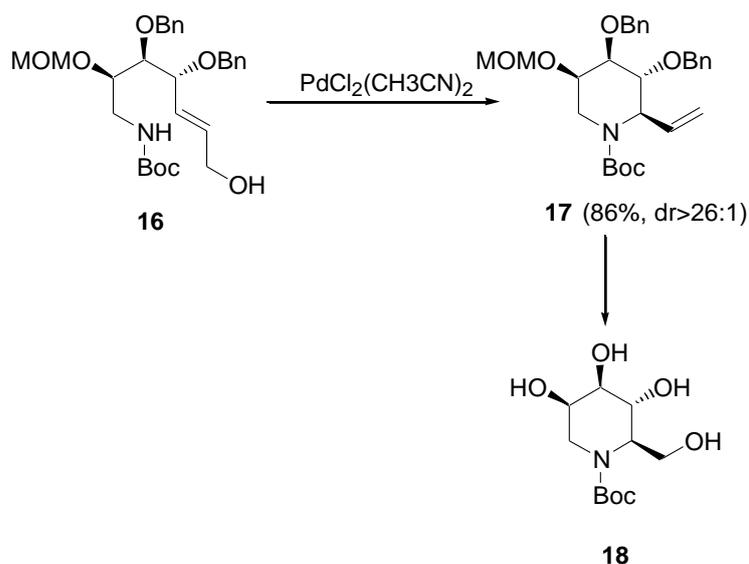


-Nella ciclizzazione-β-idrossi eliminazione, il substrato avente una funzionalità allil-alcolica (**14**, eq. 1.2) subisce una reazione di ciclizzazione con conseguente β-

idrossieliminazione. Si ottiene, così, un eterociclo avente un gruppo vinilico (**15**, eq. 1.4).

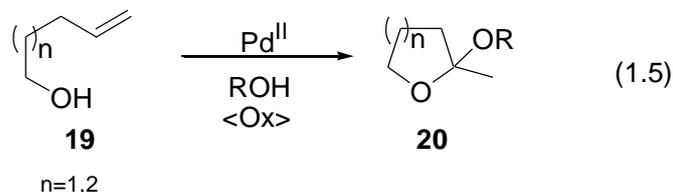


Ne è un esempio è la ciclizzazione palladio-catalizzata dei carbammati **16** per dare le piperidine **16**, che sono convertita a 1-deossimannoirimicine **18** (Schema 1.3) con un'eccellente diastereoselettività.^{1b}

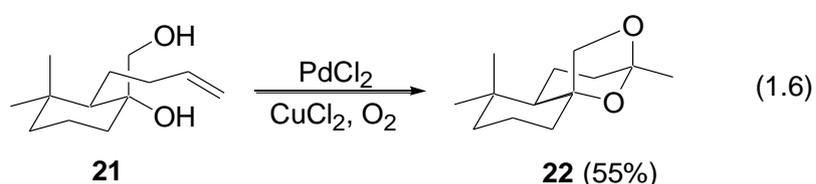


Schema 1.3

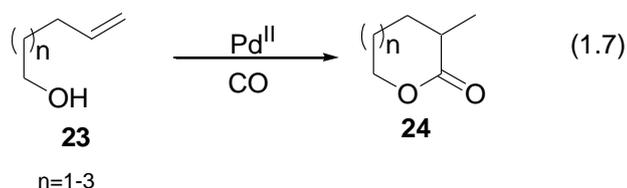
-Nella ciclizzazione- acetilazione la reazione dei substrati alchenolici (**19**, eq. 1.5) con un reagente avente un gruppo alcolico, produce l'acetale ciclico (**20**, eq. 1.5).



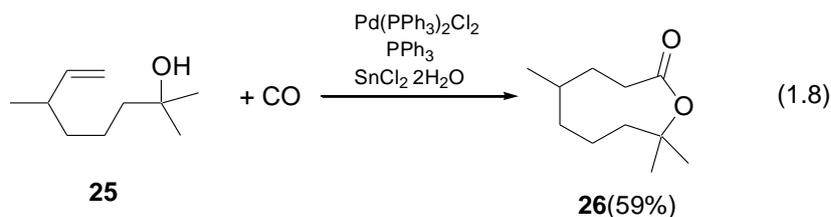
La reazione degli alchenil dioli **21** in presenza di palladio cloruro e cloruro di rame, ad esempio, porta al chetale policiclico **22** (eq.1.6) con una resa del 55% e in maniera stereoselettiva.²



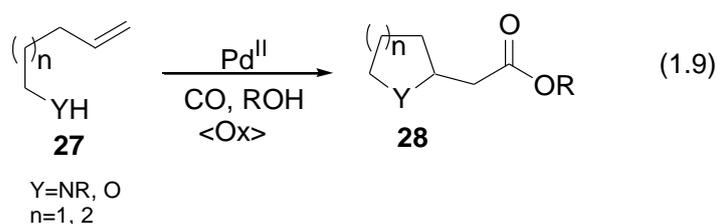
-La Ciclocarbonilazione dei substrati alchenolici (**23**, eq. 1.4) con monossido di carbonio fornisce lattoni (**24**, eq. 1.7).



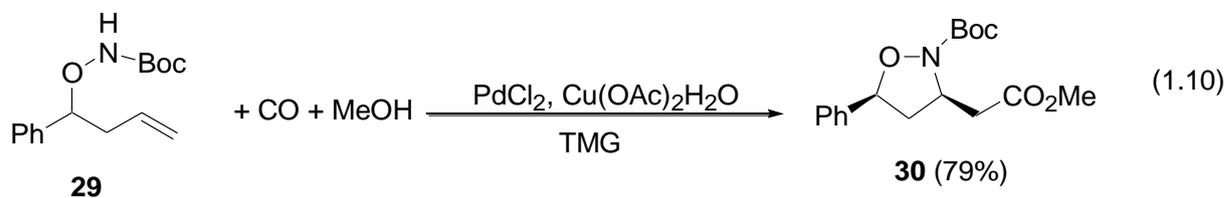
Un recente esempio è la sintesi di lattoni a nove membri **9a** ottenuti per reazione di ciclocarbonilazione di alcoli alchenilici **8a** (eq. 1.8), con monossido di carbonio in presenza di catalizzatori a base di palladio e stagno e di trifenilfosfina.³



-In ultimo, la reazione delle alchenilammine o degli alcoli alchenilici (**27**, eq. 1.9) con monossido di carbonio e con un alcool procedono attraverso il meccanismo di ciclizzazione-alcossicarbonilazione ossidativa per dare il relativo prodotto ciclico (**28**, eq. 1.9).



Ad esempio, le isossazolidine **30**, sono state ottenute con buone rese per reazione delle O-omoalilidrossiammine **29** (eq. 1.10) con monossido di carbonio e metanolo in presenza di Pd(II).⁴



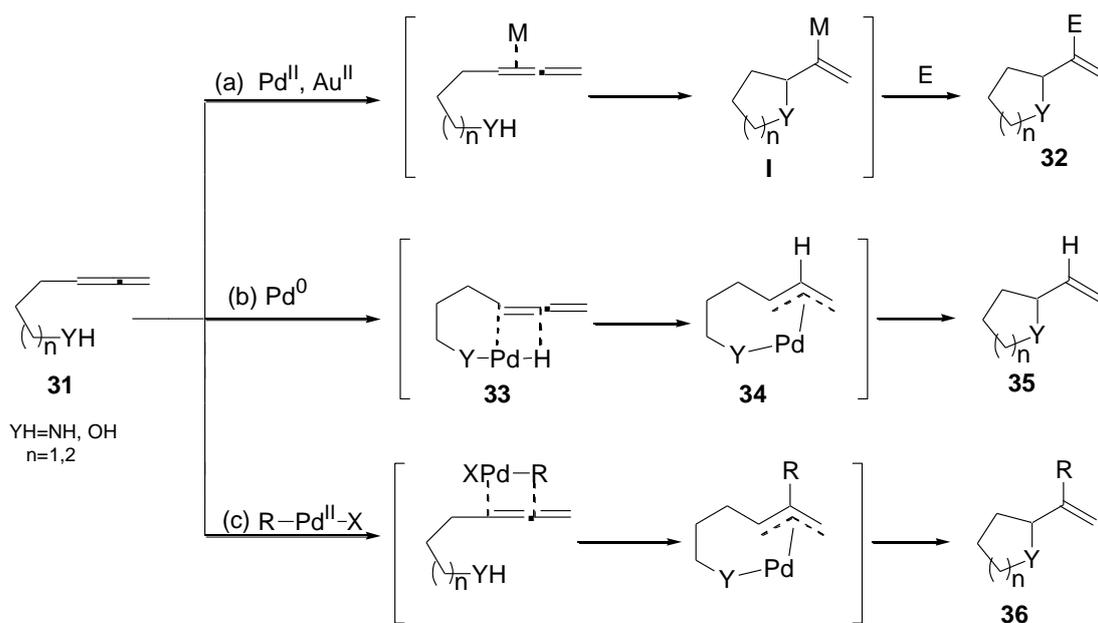
In tutte queste reazioni la coordinazione del doppio legame carbonio-carbonio del substrato al complesso del palladio(II) e l'attacco nucleofilo intramolecolare avviene secondo il meccanismo mostrato precedentemente (Schema 1.1).

1.1.2-Alleni

Le reazioni di ciclizzazione metallo-catalizzate di alleneni aventi gruppi N-H, O-H, C=O e C=N è un utile metodo per costruire eterocicli.

-In presenza di catalizzatori metallici di alta valenza quali il Pd^{II} e l' Au^{II}, la reazione degli alleneni aventi un legame eteroatomo-idrogeno (Y-H) procede attraverso l'attacco nucleofilo del legame Y-H all'allene **31**, elettron-deficiente, coordinato al complesso del metallo di transizione (Schema 1.4, tipo a).

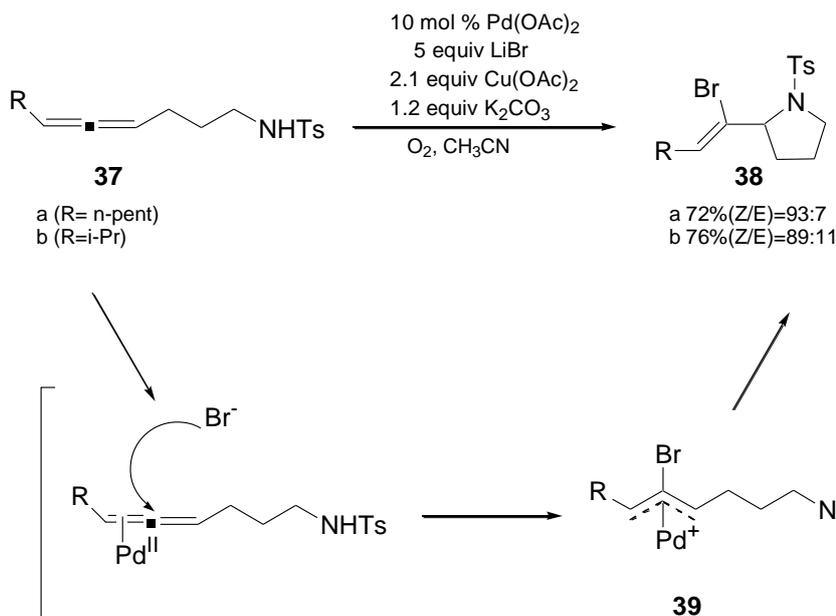
Il risultante intermedio alchenil-metallo **I** reagisce con un elettrofilo, quale un protone o un carbonile α - β insaturo, per dare l'eterociclo **32**.



Schema 1.4- Eterociclizzazione di alleneni

Un esempio è la reazione di ossidazione palladio-catalizzata, dei composti tosilammidi allenici **37** con bromuro di litio per la sintesi dei 2-(1-bromoalchenil)-N-tosilpirrolidoni **38** (Schema 1.5)⁵.

La reazione procede attraverso la coordinazione del Pd(II) all'allene, seguito dall'attacco nucleofilo del bromuro, formazione dell'intermedio π -allilpalladio **39** (Schema 1.5) e l'attacco nucleofilo intramolecolare del gruppo NHTs al carbonio centrale del π -allile.

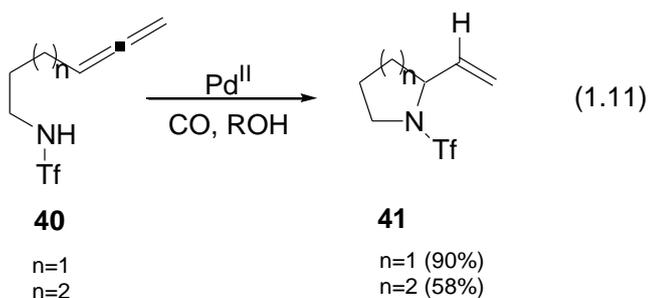


Schema 1.5

-La reazione intramolecolare degli alleni **31** palladio(0)-catalizzata inizia con l'inserimento del Pd(0) nel legame N-H per produrre una specie palladio-idruro (**33**, Schema 1.4 reazione tipo b) con conseguente formazione dell'intermedio π -palladio-allile **34**. L'eliminazione riduttiva porta alla formazione dell'eterociclo **35** e alla rigenerazione del Pd(0).

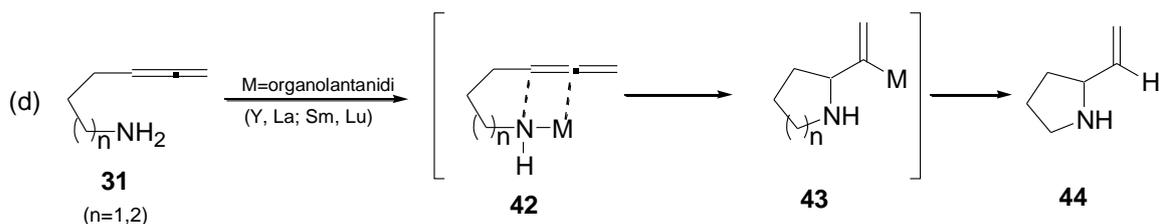
L'idroammminazione intramolecolare degli amminoalleni **40** (eq. 1.11), ad esempio, avviene in presenza di quantità catalitiche di palladio, fosfina e acido acetico per dare derivati 2-alchenilpirrolidinici e piperidinici **41** in alte rese⁶.

La reazione avviene attraverso la formazione della specie palladioioduro per addizione ossidativa di un legame N-H al palladio(0) e la seguente idropalladiazione dell'allene.



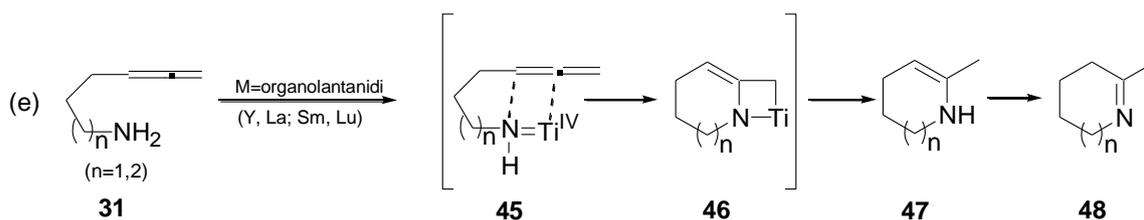
-La reazione degli alleni **31** con una specie organopalladio (R-Pd-X), generata per addizione ossidativa di R-X al Pd(0), procede attraverso la carbopalladiazione del substrato allenico con formazione dell'intermedio π -palladio-allile (reazione tipo c, schema 1.3). La successiva eliminazione riduttiva produce l'eterociclo **36**. Da quanto precedentemente detto, i tre tipi di eterociclizzazione (a, b, c, Schema 1.4) che partono dal substrato **31** sono dipendenti dallo stato di ossidazione del catalizzatore metallico.

L'idroamminazione degli amminoalleni **31** (Schema 1.6, tipo d), catalizzata dagli organolantanidi, parte dalla formazione del complesso metalloammide **42**, la successiva reazione di amminometallazione fornisce l'intermedio **43**. La seguente reazione di protonolisi dell'intermedio **43** da parte dell'ammina primaria **31** fornisce il prodotto eterociclico **44**.



Schema 1.6- Eterociclizzazione di alleni

L'idroammminazione degli aminoalleni **31** (Schema 1.7, tipo e), catalizzata dal Titanio (IV) procede attraverso la formazione del complesso titanio-immide **45**. La successiva reazione di ciclizzazione [2+2] del legame Ti=N con il doppio legame esterno del gruppo allenico dà l'intermedio titanociclico **46**. La reazione di protonolisi dell'intermedio **46** ad opera del substrato **31** porta all'enammina ciclica **47**, che è rapidamente isomerizzata all'immina ciclica stabile **48**.



Schema 1.7- Eterociclizzazione di alleni

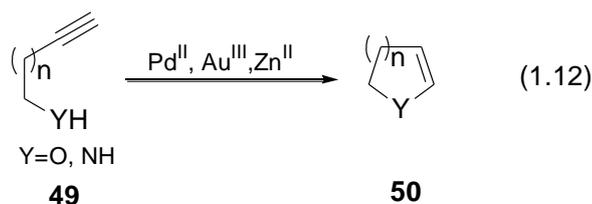
1.1.3- Alchini

1.1.3.1-Reazione intramolecolare degli alchini con gruppi funzionali O-H ed N-H.

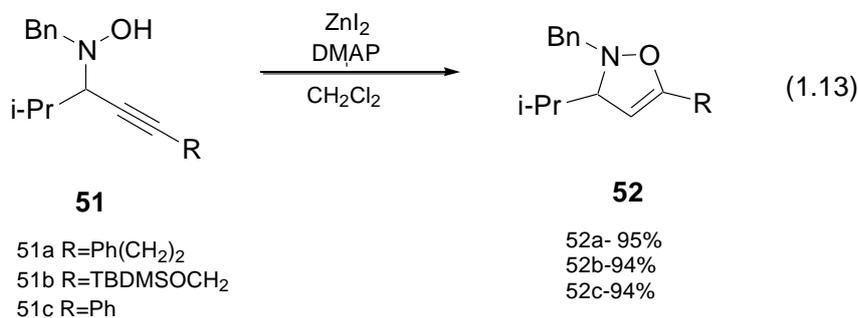
I complessi dei metalli di transizione quali il palladio(II), l'oro(III), lo zinco(II) e il $W(CO)_6$ promuovono la reazione intramolecolare di un alchino con un'ammina, un amide, un alcool e un acido carbossilico.

Queste reazioni sono classificate in quattro tipi di reazione intramolecolare.

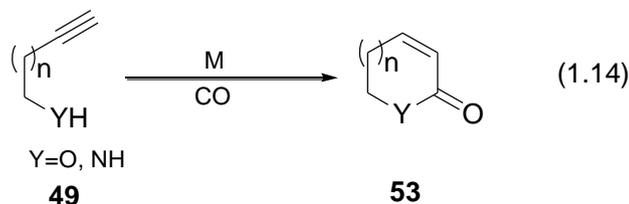
a- *Ciclizzazione-protonolisi*: La ciclizzazione del substrato **49** (eq. 1.6) e la successiva reazione di protonolisi fornisce l'eterociclo **50** avente un doppio legame C-C.



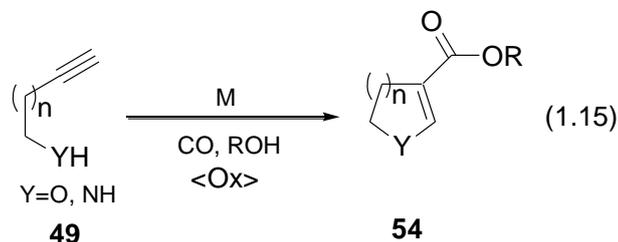
Ad esempio, la reazione delle N-idrossilammine propargiliche (**51a**, **51b**, **51c**; eq. 1.12) in presenza di zinco ioduro e DMA porta alla formazione dei 2,3-diidroisossazoli (**52a**, **52b**, **52c**) in ottime rese.⁷



b- *Ciclocarbonilazione*: Lattoni e lattami **53** (eq. 1.14) sono ottenuti per reazione di substrati alchilico **49** con monossido di carbonio.

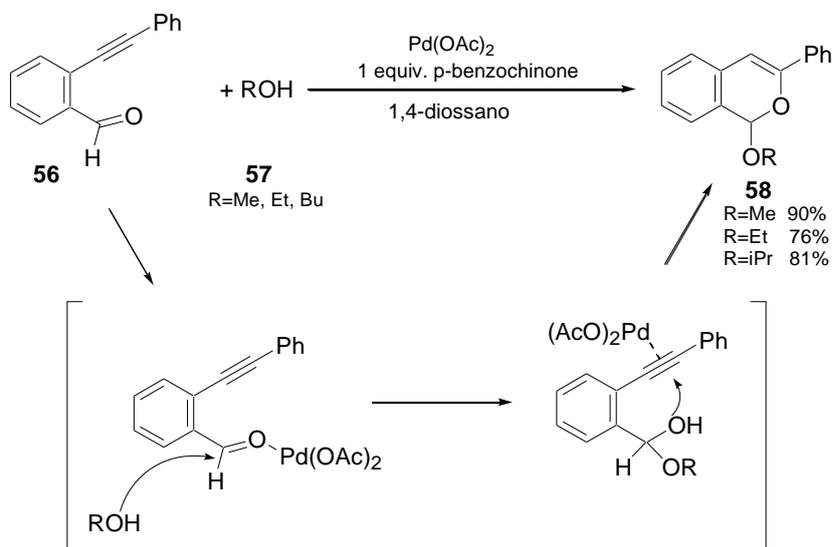


c- *Ciclizzazione-alcossicarbonilazione ossidativa* : La reazione delle alchinilammine o degli alcoli alchilici **49** con monossido di carbonio e un alcool in condizioni ossidativa porta alla formazione del composto eterociclico **54** (eq. 1.15) avente una funzionalità esterea α,β -insatura.



d- *Ciclizzazione-eliminazione riduttiva*: In presenza di una specie organopalladio R-Pd-X , la reazione del substrato **49** procede attraverso la ciclizzazione promossa dalla specie R-Pd-X acida; la successiva eliminazione riduttiva del Pd(0) dal risultante complesso cicloalchenilpalladio(II)-X porta al prodotto **55** (eq. 1.16).

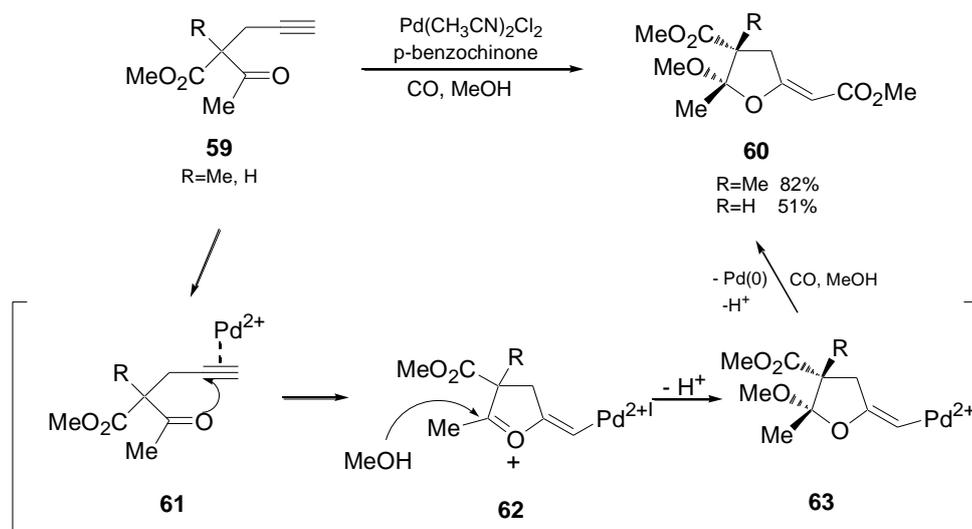
Ad esempio, la reazione palladio-catalizzata delle o-alchinilbenzaldeidi **56** con gli alcoli **57** fornisce in condizioni ossidative gli eteri alchenilici **58** (Schema 1.9) in buone rese⁸.



Schema 1.9

Modello b: Alternativamente, il triplo legame si coordina prima al catalizzatore metallico M, e poi si ha l'attacco nucleofilo dell'eteroatomo sul legame C=Y (Schema 1.8, modello b).

La ciclizzazione-carbonilazione ossidativa Palladio(II)-catalizzata dei 4-in-1-oni **59**, ad esempio, fornisce gli acetali ciclici **60** (Schema 1.10). Questa reazione procede attraverso l'attacco nucleofilo dell'ossigeno carbonilico sulla funzionalità alchinilica coordinata al palladio(II) (specie **61**), formando così l'intermedio ossaciclico a a cinque membri **62**. Il successivo attacco del metanolo sull'intermedio **63** porta al prodotto **60**.⁹



Schema 1.10

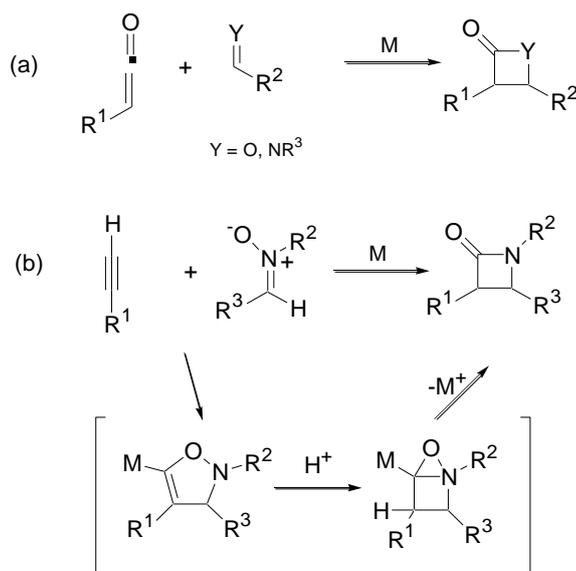
1.2 Eterocicloaddizione: Cicloaddizione Intramolecolare e Intermolecolare di Composti Aventi Legami Insaturi Carbonio-Carbonio e Carbonio-Eteroatomo.

L'etero-cicloaddizione dei legami insaturi con i legami C=O e C=N porta alla formazione di eterocicli attraverso la formazione concertata di un legame carbonio-carbonio e carbonio-eteroatomo. La reazione etero-Pauson-Khand, ad esempio, che fa uso di CO, alchini e gruppi carbonilici è una tipica etero-cicloaddizione [2+2+1] che produce eterocicli a cinque membri. La reazione etero-Diels-Alder, che è una reazione di etero-addizione [4+2], porta alla formazione di eterocicli a sei membri.

1.2.1- Etero-Cicloaddizione [2+2]

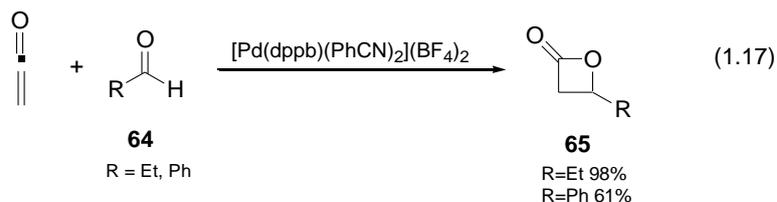
La reazione di etero-cicloaddizione [2+2] è stata molto studiata visto che il processo porta alla formazione di β -lattoni e β -lattami. Esistono due tipi di reazione di etero-cicloaddizione [2+ 2] (Schema 1.11).

Nel primo tipo la reazione dei chetoni con aldeidi o immine porta alla formazione dei lattoni e dei lattami (Schema 1.11, tipo a).

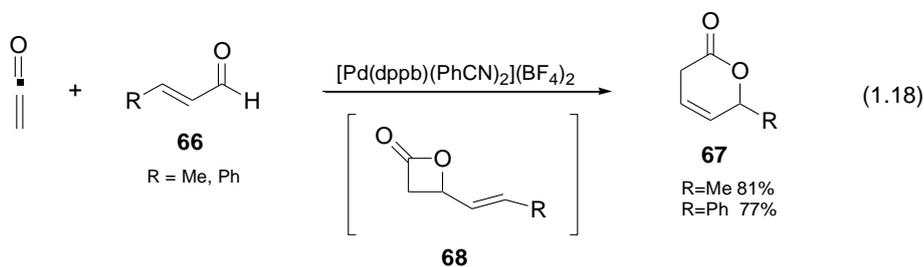


Schema 1.11- Eterocicloaddizione [2+2]

Un esempio è l'eterocicloaddizione[2+2] palladio(II) catalizzata dei chetoni con le aldeidi **64**. La reazione delle aldeidi alifatiche ed aromatiche fornisce i β -lattoni **65** (eq.1.17).¹⁰

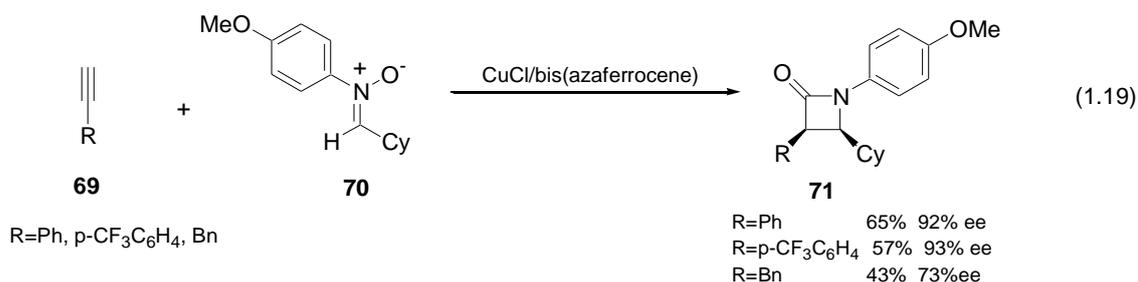


La reazione delle aldeidi α,β -insature **66** produce i 3,6-diidro-2H-piran-2-oni **67** in buone rese (eq. 1.18). La reazione procede attraverso l'eterocicloaddizione[2+2] per dare prima **68**, che subisce un riarrangiamento per portare al prodotto **67**.¹⁰



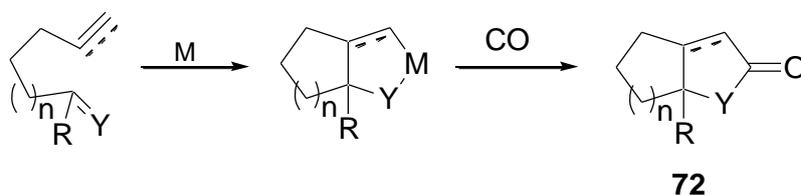
Nel secondo tipo gli alchini reagiscono con i nitroni per dare i lattami (Schema 1.11, tipo b).

Ad esempio, il Cu(I)/bis(azaferrocene) catalizza la sintesi enantioselettiva dei β -lattami **71** via eterocicloaddizione[2+2] degli alchini **69** con il nitrone **70** (eq. 1.19).¹¹



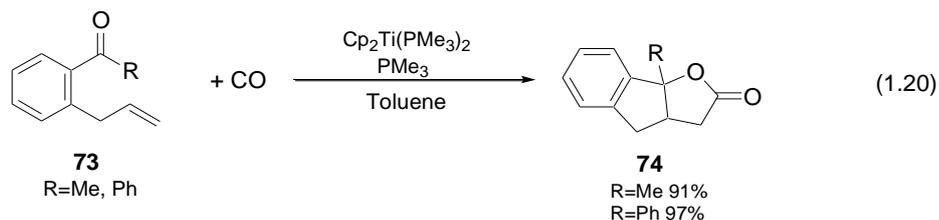
1.2.2- Etero-Cicloaddizione [2+2+1]

La reazione di eterocicloaddizione catalitica [2+2+1] di un legame multiplo carbonio-carbonio, di un legame carbonio-eteroatomo, e di monossido di carbonio, chiamata reazione etero Pauson-Khand, è stata frequentemente usata per la sintesi di γ -butirrolattoni e γ -butirrolattami funzionalizzati **72** (Schema 1.12)



Schema 1.12- Reazione Etero- Pauson-Khand

La reazione intramolecolare etero Pauson-Khand catalitica è stata molto studiata. Un recente esempio è la suddetta reazione titanocene-catalizzata dei 2-allilfenilchetoni **73**. In presenza di Cp₂Ti(PMe₃)₂ e trimetilfosfina la reazione dei 2-allilfenilchetoni con monossido di carbonio porta alla formazione dei lattoni policiclici **74** in alte rese (eq. 1.20).¹²

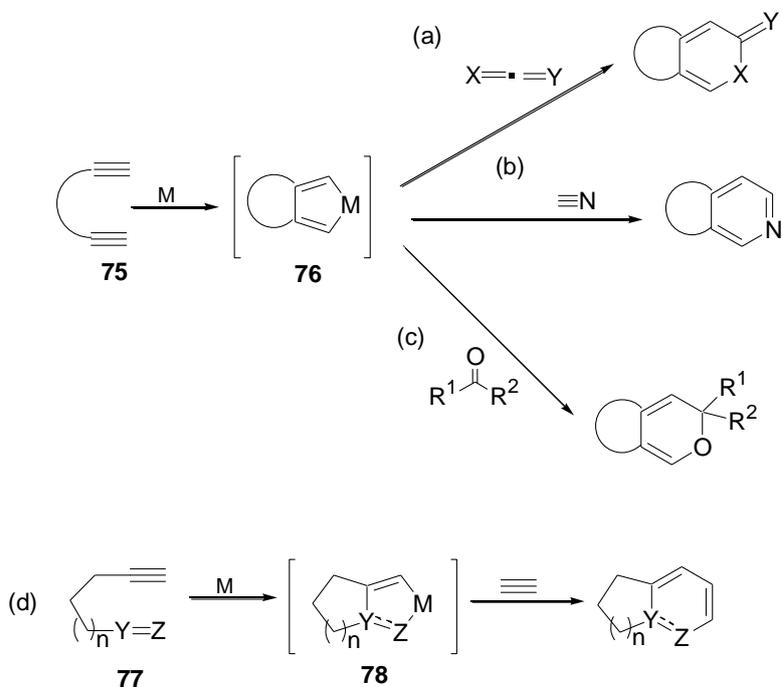


1.2.3- Etero-Cicloaddizione [2+2+2]

L'eterocicloaddizione catalitica [2+2+2] metallo catalizzata di alchini con legami multipli carbonio-eteroatomo, come con un isocianuro, con diossido di carbonio, nitrili, aldeidi e chetoni porta alla formazione di eteroareni e eterocicli insaturi.

Si possono avere due tipi di eterocicloaddizione [2+2+2]

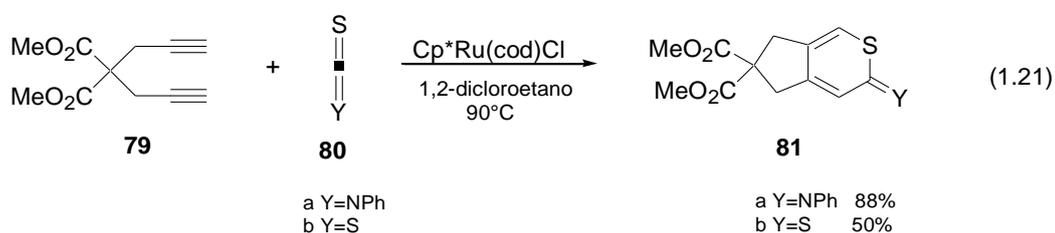
Nel primo tipo si ha la reazione degli 1,ω-diini **75** che reagiscono con legami multipli carbonio-eteroatomo (Schema 1.13, a, b, c). Nel secondo tipo si ha la reazione degli alchini aventi un legame multiplo carbonio-eteroatomo **77** con alchini (Schema 1.13, d).



Schema 1.13- Eterocicloaddizione [2+2+2]

La reazione degli 1, ω -diini **75** procede attraverso la formazione di un intermedio metallociclopentadiene **76**, seguito dall'inserimento di un legame multiplo carbonio-eteroatomo, quale un eterocumulene (a, Schema 1.13), un nitrile (b), un carbonile (c).

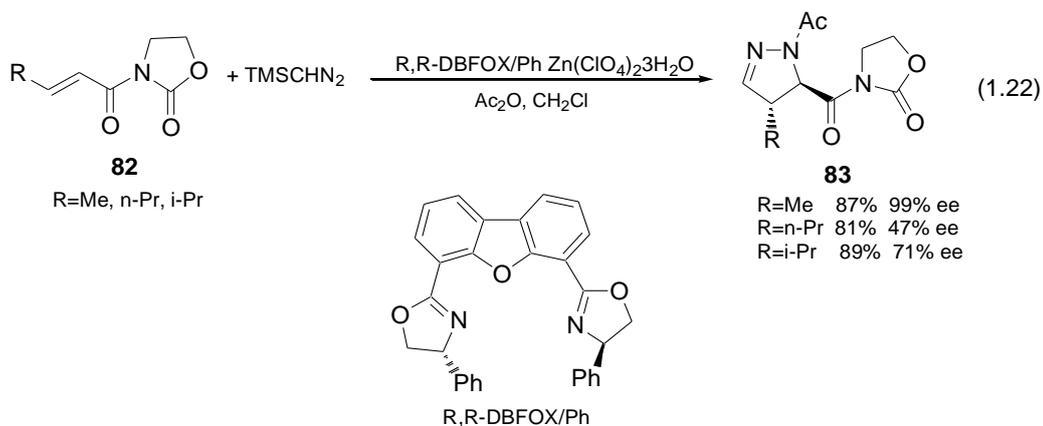
Le tiopiranimmine **81a** e i ditiopironi **81b** (eq. 1.21), ad esempio, sono ottenuti per reazione di cicloadizione rutenio catalizzata degli 1,6-diini **79** con gli isotiocianati o carboniodisolfuro **80** rispettivamente.¹³



D'altra parte, la reazione degli alchini con un legame multiplo carbonio-eteroatomo **77** procede attraverso la formazione dell'intermedio metallaciclo **78** contenente l'eteroatomo, seguito dall'inserzione dell'alchino (d, Schema 1.13).

1.2.4- Etero-Cicloadizione [3+2]

E' stato riportato che la cicloadizione 1,3-dipolare enantioselettiva dei 3-(alchenoil)-2-ossazolidinoni **82** (eq. 1.22) e del trimetilsilildiazometano in presenza del complesso $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2\text{-R,R-DBFOX/Ph}$ porta alla formazione dei cicloaddotti 2-pirazoloni **83** in buone rese e con eccellenti valori di eccessi enantiomerici.¹⁴



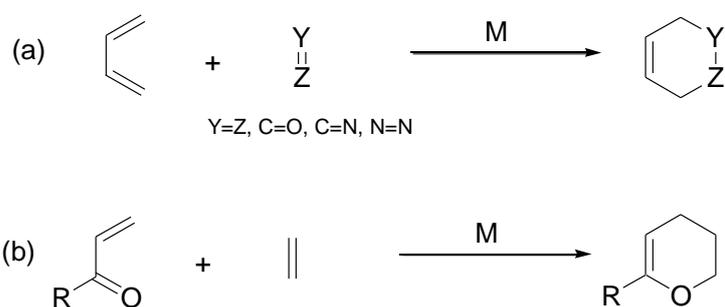
1.2.5- Etero-Cicloaddizione [4+2]

La reazione di etero-Diels-Alder catalitica è particolarmente interessante poiché permette la preparazione di eterocicli a sei membri.

La reazione di etero Diels-Alder è classificata in:

a- cicloaddizione [4+2] degli 1,3-dieni con un doppio legame carbonio-eteroatomo o eteroatomo-eteroatomo (Schema 1.14, a).

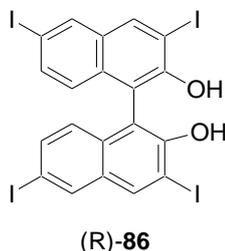
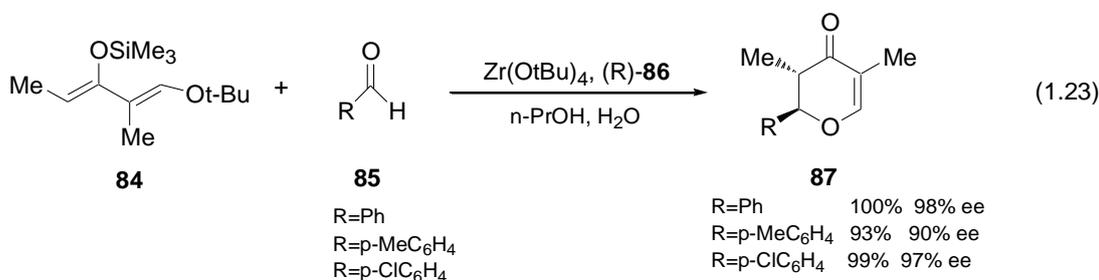
b- cicloaddizione [4+2] di composti carbonilici α,β -insaturi con olefine (Schema 1.14, b).



Schema 1.14- Reazione Etero-Diels-Alder

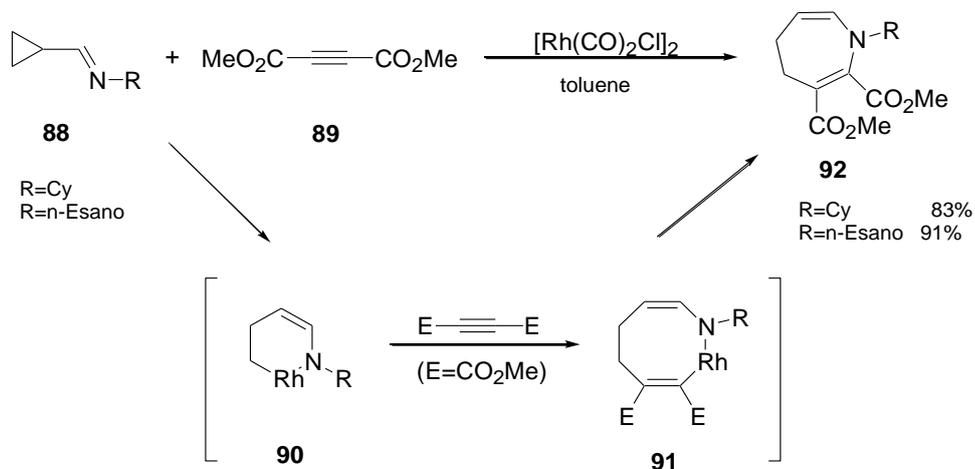
Una grande quantità di catalizzatori non racemici, a base di Ti, V, Mn, Cr, Co, Cu, Zn, Zr, Rh, Pd, La, Sm, Eu e Yb sono stati sintetizzati per la reazione etero-Diels-Alder asimmetrica.

La reazione degli 1,3-dieni **84** con le aldeidi **85** è un esempio di reazione di etero-Diels-Alder catalitica, di tipo a. La reazione avviene in presenza di complessi non racemici di zirconio ($Zr(O-t-Bu)_4$, BINOL **86**, n-propanolo e acqua per portare alla formazione dei corrispondenti derivati piranonici **87** con alte rese, alte trans-selettività e enantioselettività (eq. 1.23).¹⁵



1.1.6- Etero-Cicloaddizione [5+2]

Un esempio di eterocicloaddizione [5+2], rodio-catalizzata, è stato riportato di recente. La reazione fra le ciclopropilimine **88** e il dimetil acetilendicarbossilato **89** porta alle diidrazepine **92** in alte rese (Schema 1.15).¹⁶



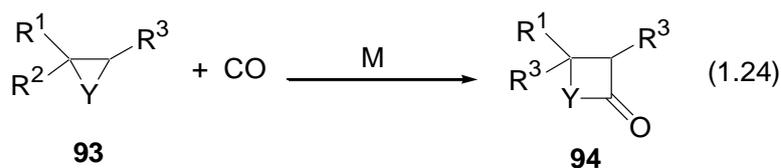
Schema 1.15

L'intermedio rodio-eterociclo **90** è formato per reazione del substrato con il catalizzatore al rodio che subisce inserimento di alchini per dare l'intermedio **91**, e infine l'eliminazione riduttiva del rodio fornisce il prodotto **92**.

1.2.7- Carbonilazione

La reazione di carbonilazione metallo-catalizzata è stata molto studiata, soprattutto la reazione di espansione dell'anello di eterocicli tensionati. La carbonilazione si è dimostrata molto utile ed efficiente nella sintesi di lattami, lattoni e tiolattoni.

Ad esempio, la carbonilazione di epossidi e di aziridine **93** è un potente metodo per sintetizzare β -lattoni e β -lattami **94** (eq. 1.24). Questo tipo di reazione può essere classificata come una reazione di eterocicloaddizione [3+1].



1.3. Reazione Intramolecolare di Aril e Vinil Alogenuri. Formazione di Legami Carbonio-Eteroatomo.

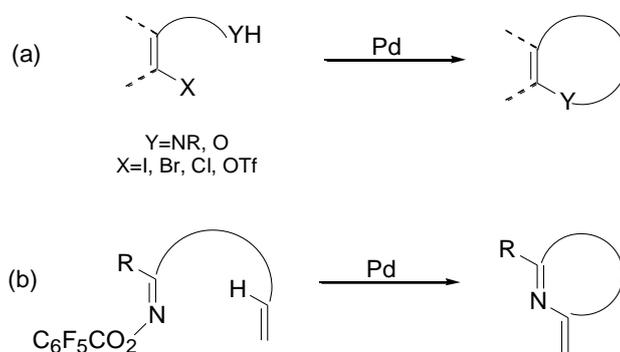
La sintesi catalitica di composti eterociclici mediante formazione di legami carbonio-eteroatomo a partire da alogenuri arilici e vinilici può essere classificata in tre gruppi (Schema 1.16) :

a- reazione di coupling con un eteroatomo

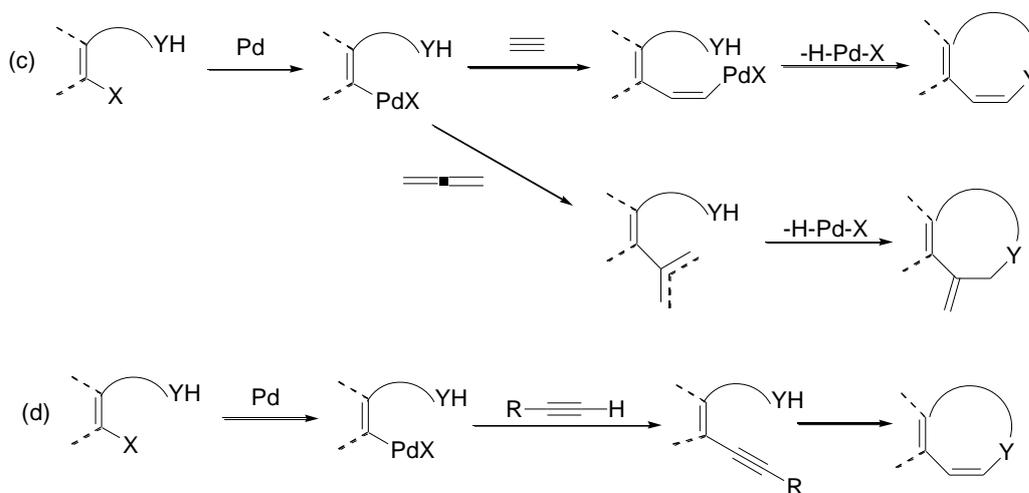
b- reazione ammino-Heck

c- inserimento di alcheni e alchini in aril e vinil alogenuri e successivo coupling con il gruppo Y-H

d- coupling di Cassar-Heck-Sonogashira di alchini terminali, seguito da ciclizzazione.



Schema 1.16

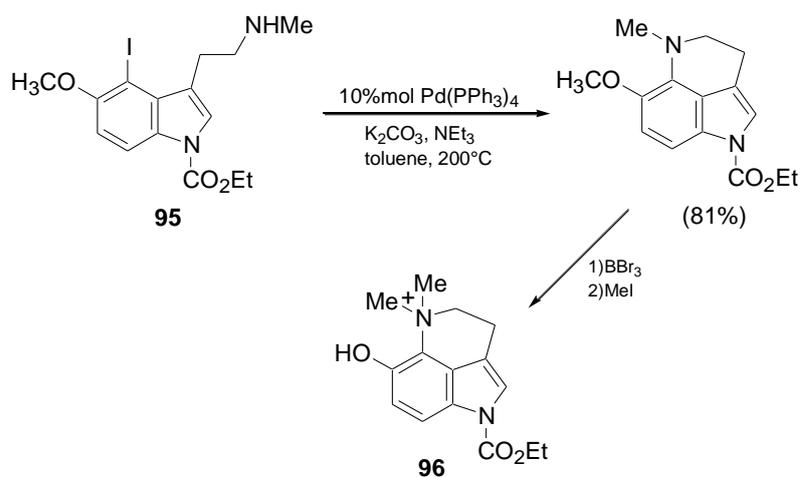


Schema 1.16

1.3.1-Reazione di coupling intramolecolare con un eteroatomo

Con questo tipo di reazione possono essere sintetizzati una grande varietà di alcaloidi quali idoli, indazoli, benzimidazoli, benazepine, fenazine.

Un esempio di reazione di coupling intramolecolare con un eteroatomo (Schema 1.17, a) è la sintesi della diidrobufotenina **95**, prodotto naturale farmacologicamente attivo ottenuto per aminocicloizzazione palladio-catalizzata di un arilioduro **96** (Schema 1.17).¹⁷

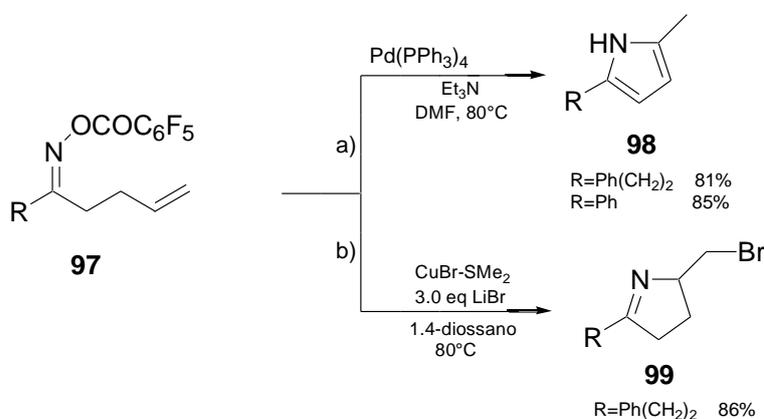


Schema 1.17

1.3.2-Reazione di Ammino-Heck

Molti tipi di eterocicli azotati quali pirroli, piridine, isochinoline, spiroimine e azaazuleni sono stati sintetizzati con questo tipo di reazione.

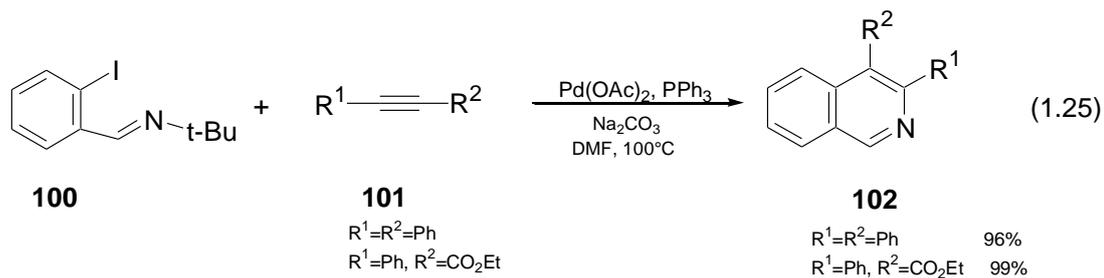
In presenza di $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e Et_3N , la reazione delle O-pentafluorobenzoilossime, **97** porta alla formazine dei corrispondenti pirroli **98** in buone rese (Schema 1.18-a). Al contrario, in presenza di quantità catalitiche di CuBr , la reazione del substrato **97** con LiBr porta alla formazione del diidropirrolo **99** (Schema 1.18-b).¹⁸



Schema 1.18

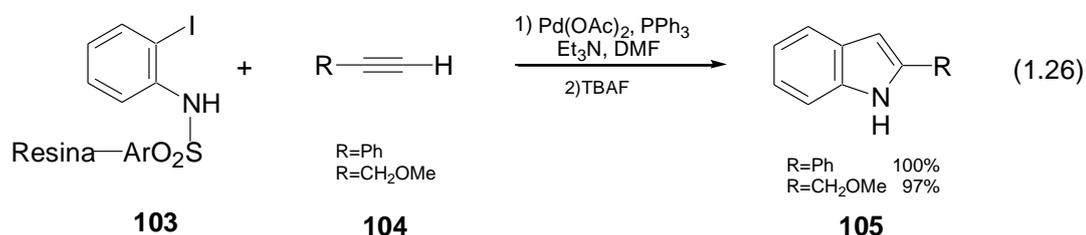
1.3.3-Reazione di inserimento di un legame C-C insaturo e coupling con un eteroatomo.

In presenza di $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, la reazione della t-butylimmina della o-iodobenzaldeide **100** con gli alchini **101** (eq. 1.27) porta alla formazione delle isochinoline **102** in buone rese.¹⁹



1.3.4-Reazione di coupling di Cassar-Heck-Sonogashira di alchini terminali seguita da ciclizzazione

Il coupling palladio-catalizzato e la ciclizzazione indolica degli alchini terminali **103** con le o-iodoaniline **104** legate alla resina e il successivo trattamento con TBAF porta alla formazione dei derivati indolici **105** in alte rese e con alta purezza (eq. 1.26).



PARTE B - Recenti Sviluppi nella Sintesi di Derivati Eterociclici Mediante l'Uso del Sistema Catalitico PdI₂/KI.

L'importanza dei derivati eterociclici in chimica organica, in chimica inorganica, nella scienza dei materiali, in chimica biorganica, nell'agricoltura e in chimica medica è enormemente aumentata negli ultimi anni.

Lo sviluppo di nuove, efficienti e selettive metodologie per la sintesi di composti eterociclici è quindi di primario interesse. In particolare, l'uso del palladio come catalizzatore per la sintesi di questi derivati ha recentemente acquistato molta importanza vista la possibilità di costruire, con l'ausilio di tale catalizzatore, anelli eterociclici altamente funzionalizzati nelle posizioni opportune, con procedure one-step (attraverso una sequenza ordinata di processi mediati dal centro metallico), sotto condizioni blande e con alta selettività partendo da materiali di partenza semplici e facilmente disponibili.

Il semplice sistema catalitico PdI₂/KI si è dimostrato essere adatto a promuovere varie reazioni di eterociclizzazione in condizioni blande e con alta selettività.

Le reazioni PdI₂-catalizzate, che portano alla sintesi di composti eterocicli, possono essere raggruppate in tre classi:

a- cicloisomerizzazione di alchini funzionalizzati

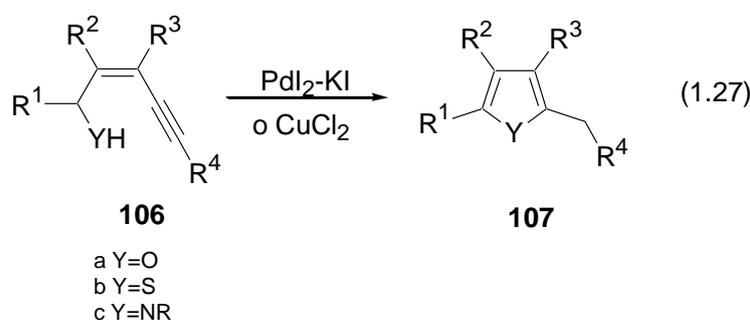
b- carbonilazione ossidativa di alchini funzionalizzati

c- carbonilazione additiva e/o riduttiva di alchini funzionalizzati

1.1 Sintesi di Eterocicli Mediante Reazione di Cicloisomerizzazione PdI₂-Catalizzata di (Z)-2-en-4-in-1-oli, di (Z)-2-En-4-In-1-Tioli, di (Z)-(2-En-4-Inil)Ammine e di 2-(1-Alchil)Benzilalcooli.

La sintesi di furani, tiofeni e pirroli mediante processi di eterociclizzazione metallo-catalizzata ha suscitato negli ultimi anni molto interesse vista la possibilità di costruire anelli eterociclici, sostituiti, in un unico stadio. Dal punto di vista dell'*atom economy*, l'approccio ideale è chiaramente rappresentato da un semplice processo di cicloisomerizzazione a partire da substrati opportunamente funzionalizzati.

La sintesi di furani²⁰ **107a**, tiofeni²¹ **107b** e pirroli²² **107c** ottenuti per reazione di cicloisomerizzazione dei (Z)-2-en-4-in-1-oli **106a**, dei (Z)-2-en-4-in-1-tioli **106b** e delle (Z)-(2-en-4-inil)ammine **106c** catalizzata da K₂PdI₄ (formato in situ da PdI₂ + 2 equivalenti di KI), è un chiaro esempio di reazione one-step in cui il processo avviene con una elevata atom economy (eq. 1.27).



I punti cardine, che rendono molto interessante tale processo sono i seguenti:

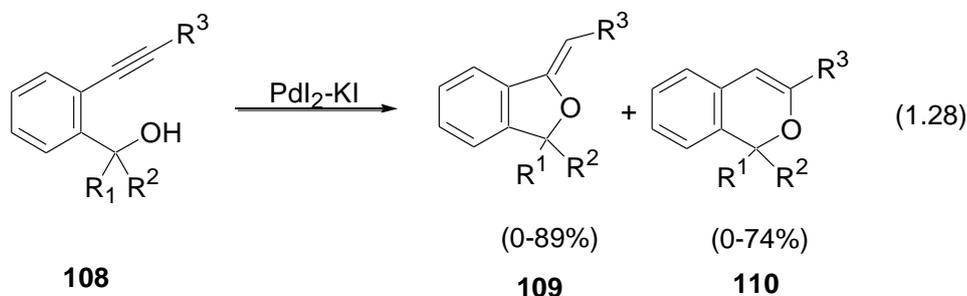
- 1- i substrati sono facilmente disponibili, poiché possono essere preparati da precursori disponibili commercialmente con pochi e semplici stadi sintetici.
- 2- Le reazioni di cicloisomerizzazione sono condotte in condizioni di reazione blande (25°C-100°C) e praticamente neutre.

- 3- I prodotti eterociclici sono ottenuti con rese soddisfacenti.
- 4- L'efficienza catalitica è in genere elevata, fino a 500 moli di prodotto per mole di catalizzatore utilizzato.
- 5- L'ordine generale di reattività, per i substrati sopra esposti, è il seguente $Y=NR > Y=O > Y=S$.

Il fatto che i substrati amminici siano più reattivi dei substrati alcolici riflette la differenza di nucleofilicità fra il gruppo amminico e il gruppo ossidrilico, mentre la più bassa reattività dei substrati tiolici è da imputare all'effetto disattivante che lo zolfo esercita sul catalizzatore.

Inoltre, per quel che riguarda la natura del sostituito presente sul triplo legame va detto che l'ordine di reattività è il seguente $H > Ph > alcool$. Pertanto substrati avento un triplo legame non sostituito sono più reattivi degli analoghi aventi un triplo legame interno, sicuramente per ragioni steriche. D'altra parte la maggiore reattività dei substrati aventi un sostituito fenilico piuttosto che un alchilico sul doppio legame può essere imputato ad un più alto carattere elettrofilico del triplo legame quando è coniugato con un gruppo acrilico.

Composti 1,3-diidroisobenzofurani **109** e derivati 1H-isocromenici **110** sono stati ottenuti per reazione di cicloisomerizzazione PdI_2 catalizzata di 2-(1-*alchil*)benzilalcooli **108** (eq. 1.28).²³



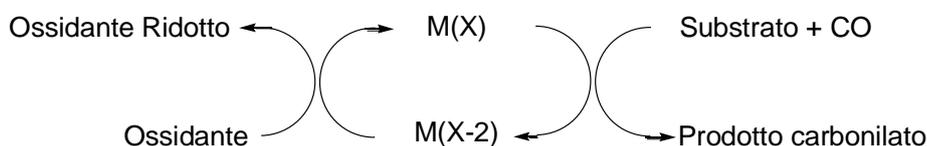
I due prodotti di cicloisomerizzazione derivano da una ciclizzazione 5-*exo*-dig per quel che riguarda il derivato benzofuranico e da una 6-*endo*-dig per il derivato isocromenico. La presenza dei sostituenti sulle molecole di partenza influenza fortemente la selettività della reazione. Sostituenti fenilici piuttosto che alchilici sul triplo legame, così come alchili (o anche di alchili) in α al gruppo ossidrilico, tendono a favorire l'attacco 5-*exo*-dig. Questo risultato può essere imputato a una combinazione di effetti sterici ed elettronici esercitati dal gruppo fenilico sul triplo legame e inoltre all'effetto del rotamero reattivo che in presenza di sostituenti in α porta il gruppo OH più vicino al triplo legame favorendo l'attacco al C-1 del gruppo alchinilico. Anche le condizioni di reazione influenzano la regioselettività del processo.

1. 2 Sintesi di Eterocicli Mediante Reazione di Carbonilazione Ossidativa PdI₂-Catalizzata di Alchini Funzionalizzati.

La carbonilazione ossidativa è un processo nel quale il monossido di carbonio si inserisce in un substrato organico sotto l'azione di un metallo che subisce la riduzione del suo stato di ossidazione [nel caso delle reazioni PdI₂ catalizzate si ha la riduzione da Pd(II) a Pd(0)]. (eq. 1.29).

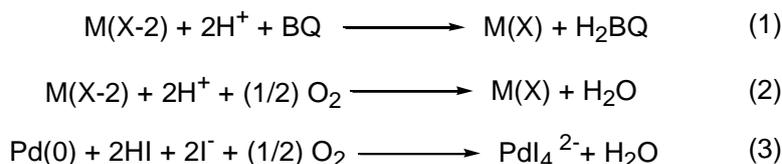


Affinchè una reazione sia catalitica , bisogna trovare il metodo di riconvertire il catalizzatore nello stato cataliticamente attivo, quindi nel suo originale stato di ossidazione (Schema 1.18). In altre parole è necessario un agente ossidante esterno che permetta il passaggio da processo stechiometrico a processo catalitico.



Schema 1.18

Il processo di riossidazione del metallo è sempre stato uno dei più grossi problemi nella carbonilazione ossidativa. Sia ossidanti inorganici (quali CuCl₂) che organici, quale il benzochinone (Schema 1.19, **1**), sono stati usati come agenti riossidanti con buoni risultati. La diretta riossidazione con O₂ è uno dei metodi più attinenti per tale scopo (Schema 1.19, **2**), e si è dimostrato particolarmente efficace nel caso della conversione della specie Pd(0) nella specie PdI₄²⁻ (Schema 1.19, **3**).



Schema 1.19

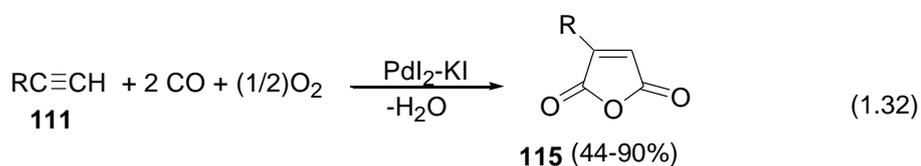
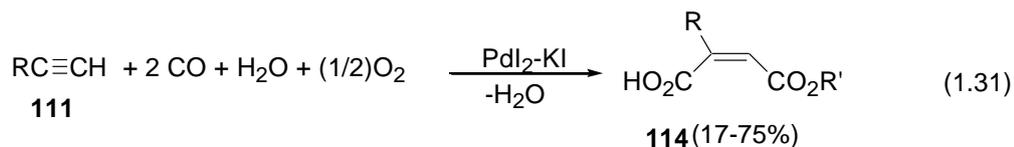
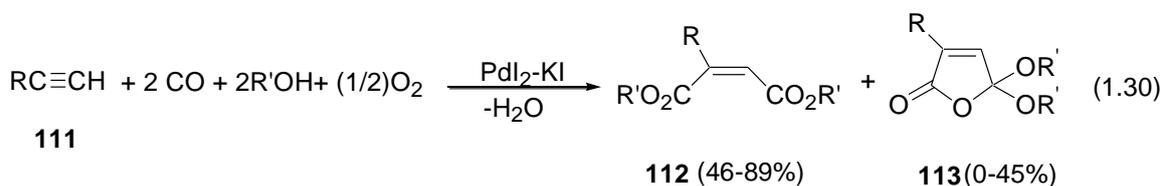
I processi di carbonilazione ossidativa PdI₂-catalizzata che portano a derivati eterociclici possono essere classificate in cinque classi di reazioni

- a) Ciclocarbonilazione (processi che avvengono incorporando una molecola di CO nel ciclo) a partire da alchini semplici o funzionalizzati.
- b) Ciclizzazione-dialcossicarbonilazione di 1,5-dialchini.
- c) Ciclizzazione-alcossicarbonilazione di alchini funzionalizzati .
- d) Monoamminocarbonilazione-ciclizzazione di alchinoli.
- e) Ciclocarbonilazione di β-amminoalcoli e diammine.

1.2.1-Ciclocarbonilazione Ossidativa PdI₂-catalizzata di alchini semplici e funzionalizzati

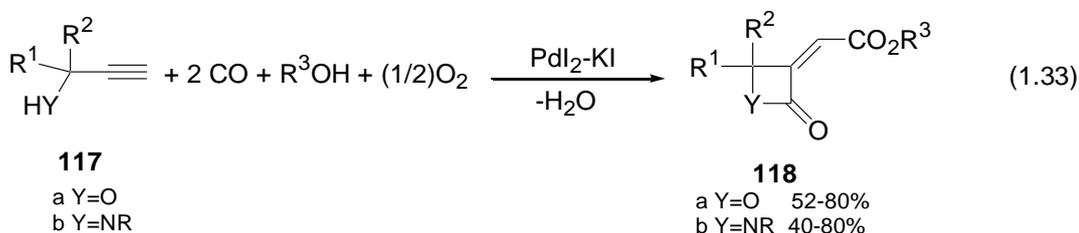
La carbonilazione ossidativa di alchini è una reazione ben nota che, a seconda della tipologia dell'alchino e delle condizioni di reazione, può portare alla sintesi di esteri alchinoici, di acidi o esteri maleici, o di anidridi maleiche²⁴.

Nella reazione di carbonilazione ossidativa di 1-alchini **111**, il sistema catalitico PdI₂/KI è il migliore, fra i sistemi catalitici noti in letteratura, per la sintesi di esteri maleici **112** (in solventi alcolici, eq. 1.30)²⁵, di acidi maleici **114** (in DME-H₂O, eq. 1.31)²⁶, e di anidridi maleiche **115** (in acqua-diossano, eq. 1.32)²⁶. Le reazioni sono realizzate in condizioni blande (a 25-80°C, e sotto 20 atm di una miscela 3:1 o 4:1 di CO:aria) e i prodotti sono ottenuti in alte rese e con efficienze catalitiche mai realizzate per questo tipo di reazione.

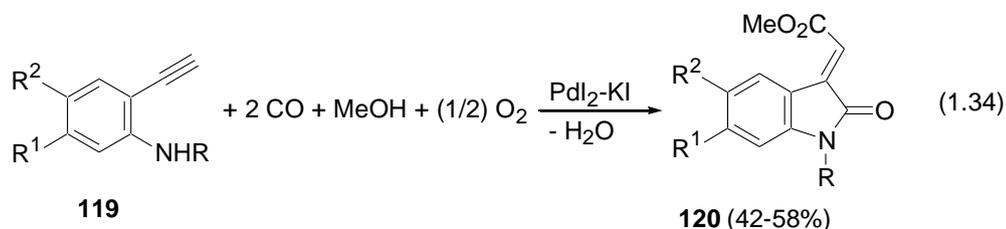


La reazione realizzata in un mezzo alcolico porta altresì alla formazione dei 4,4-dialcossifuranoni **113** (eq. 1.30).

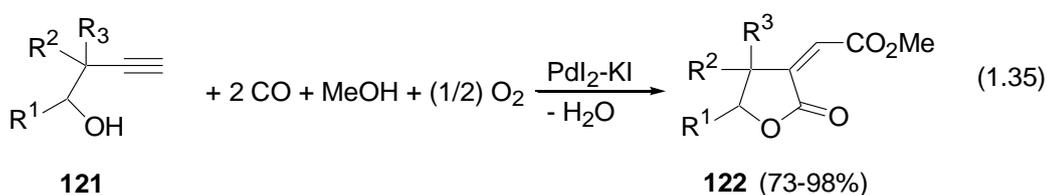
L'estensione della metodologia ad alcoli propinilici α -disostituiti **117a** o a N-alchil propilammine α -disostituite **117b**, permette una diretta e facile sintesi di β -lattoni²⁷ **118a** e β -lattami²⁸ **118b** in buone rese (eq. 1.33).



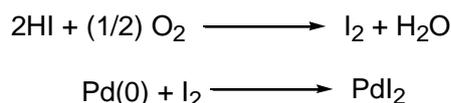
La ciclocarbonilazione ossidativa delle 2-etinilaniline **119** porta alla formazione di (E)-3-(metossicarbonil)metilen-1,3-dididroindol-2-oni **120** (eq.1.34)²⁹.



L'ulteriore estensione della metodologia a 3-in-1-oli **121** ha portato a risultati altrettanto buoni. Nella reazione di carbonilazione ossidativa dei 3-in-1-oli **121**, infatti, si ha la formazione dei (Z)-3-(alcossicarbonil)metilendididrofuran-2-oni **122** in alte rese (eq.1.35)^{27a}.



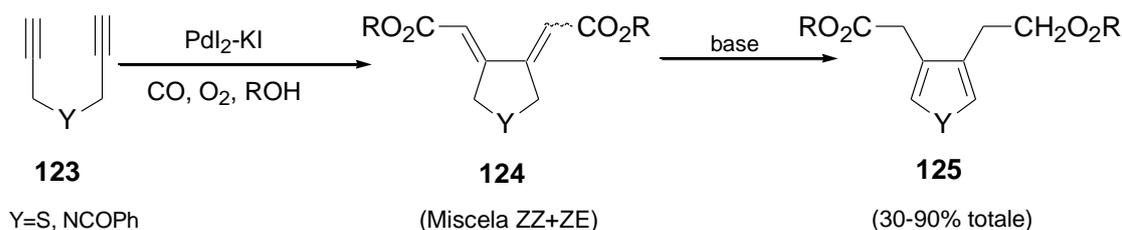
In tutti i processi sopra riportati la specie Pd(0), ottenuta in seguito al processo di diciclocarbonilazione ossidativa è facilmente riossidata alla specie Pd(II).La riossidazione del Pd(0) avviene attraverso l'addizione ossidativa di I₂, ottenuto per ossidazione di HI da parte dell'ossigeno presente nell'ambiente di reazione (Schema 1.20).



Schema 1.20

1.2.2-Ciclizzazione Dialcossicarbonilazione Ossidativa PdI₂-catalizzata di 1,5-diini.

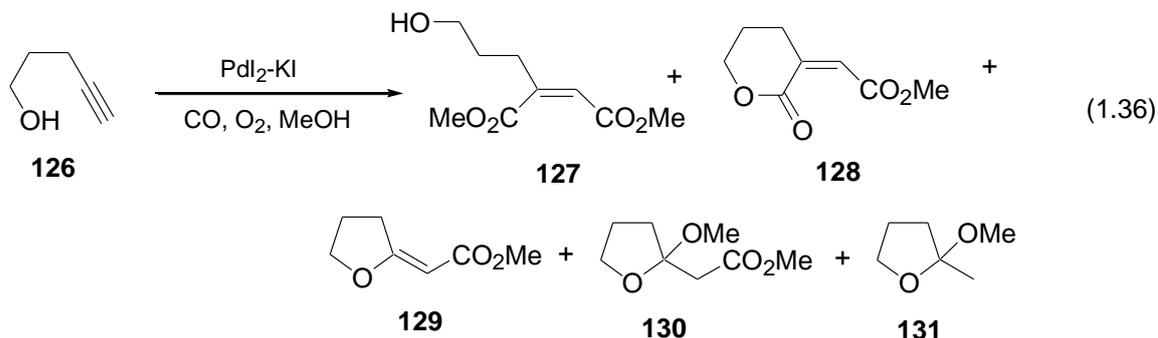
Nelle reazioni di ciclocarbonilazione, come già visto, si ha l'inserimento del CO nel ciclo. La carbonilazione degli 1,5-diini **123**, nelle stesse condizioni di reazione riportate in precedenza per la reazione di dialcossiciclocarbonilazione degli 1-alchini, porta alla formazione di un anello senza l'incorporazione della molecola di monossido di carbonio.³⁰ I prodotti ottenuti sono i 3,4-bis[(alcossicarbonil)metilen]tetraedro pirroli o tiofeni **124** (Schema. 1.21). Questi derivati sono facilmente aromatizzati in condizioni basiche, permettendo la sintesi di derivati pirrolici e tiofenici **125**, che hanno trovato applicazione nella preparazione di nuovi materiali organici.³¹



Schema 1.21

1.2.3-Ciclizzazione Alcossicarbonilazione Ossidativa PdI₂-catalizzata di alchini funzionalizzati.

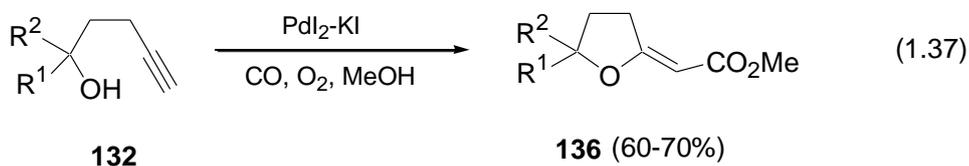
Nelle stesse condizioni di reazione riportate per la reazione di ciclocarbonilazione (25-80°C, e sotto 20 atm di una miscela 3:1 o 4:1 di CO:aria) dei 3-in-1-oli **121** (eq. 1.35), il penten-4-in-1-olo **126** porta ad una miscela complessa di prodotti (eq. 1.36).³²



Un aumento della pressione parziale di CO da 15 a 90 atm causa una diminuzione della resa dei prodotti di dicarbonilazione **127**, **128**, e del prodotto **129** e un conseguente aumento in favore dei prodotti di monomcarbonilazione **130** e **131**.

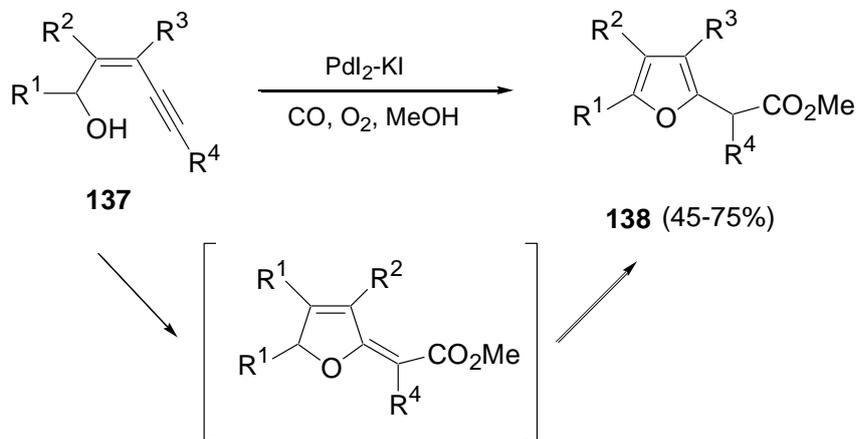
Inoltre, con l'ausilio della distillazione in bolle, il prodotto **130** è facilmente convertito a prodotto **131**, quindi la reazione diventa selettiva.

La stessa reazione può realizzarsi per 4-in-1-oli **132** sostituiti in posizione α . Per questo tipo di substrati la reazione di carbonilazione risulta essere selettiva. Si ottengono, infatti, i corrispondenti 2-[(metossicarbonil)metilen]tetraidrofuran **133** in buone rese (60-70%) e con elevate efficienze catalitiche (eq. 1.37).³²



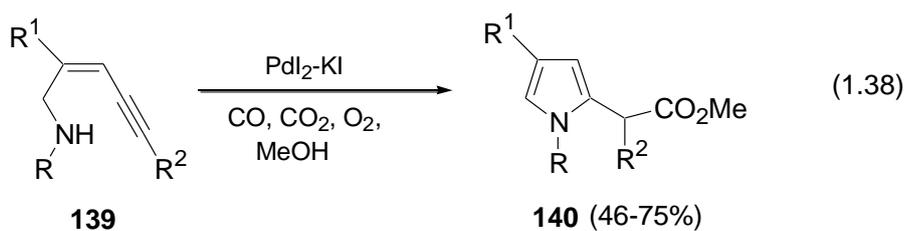
Un esempio particolarmente significativo è rappresentato dalla reazione di carbonilazione dei (Z)-2-en-4-in-1-oli **137**, poiché in questo caso l'(E)-2-(alcossicarbonil)metilen-2,5-dididrofuran inizialmente formatosi per

aromatizzazione nel corrispondente estere furan-2-acetico **138** (schema 1.22), permettendo la sintesi di una classe di composti furanici molto importanti.³³

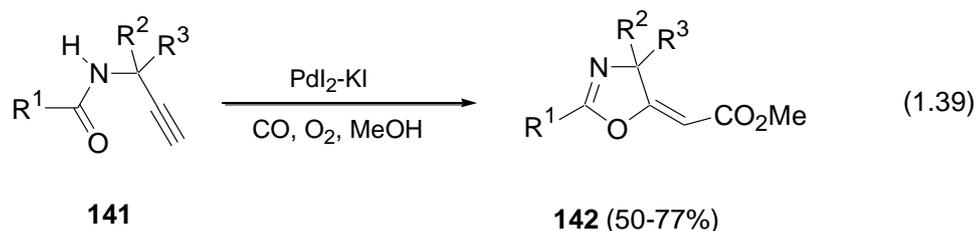


Schema 1.22

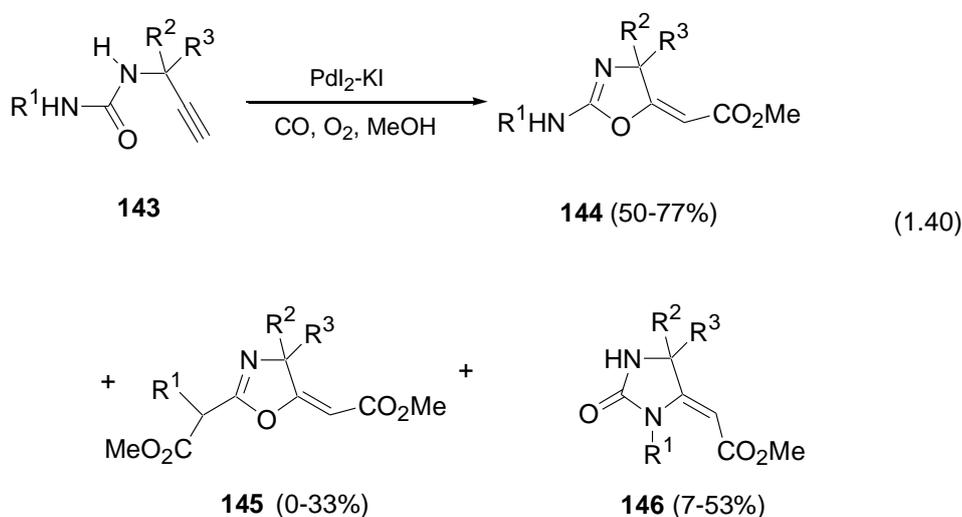
Reazione analoga è la sintesi di esteri pirrol-2-acetici **140** ottenuta per reazione di carbonilazione ossidativa di (*Z*)-(2-en-4-inil)ammine **139** (eq. 1.38). La reazione è promossa dal diossido di carbonio, presente nella miscela di reazione.³⁴



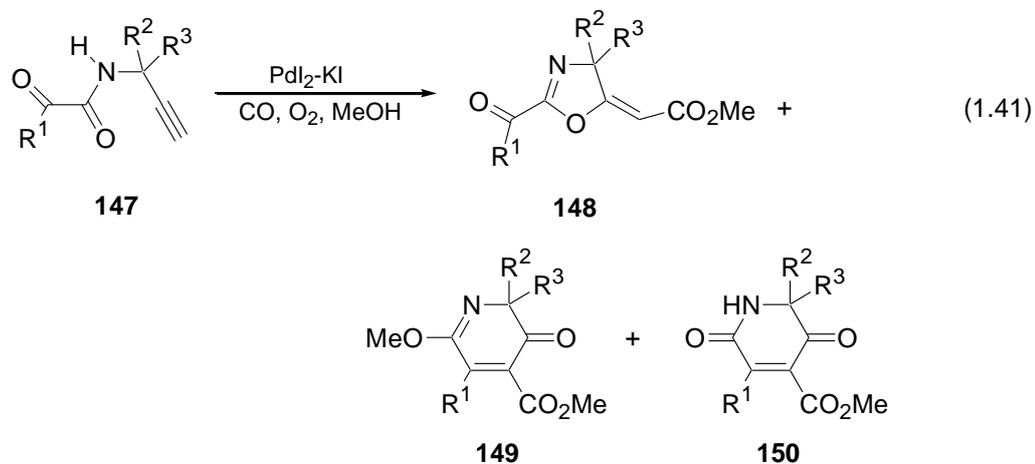
Un' altra applicazione sintetica di questo tipo di reattività è ottenuta partendo da α,α -dialchil-2-inil-ammidi **141** che vengono selettivamente convertite in (*E*)-5-[(alcossicarbonil)metilen]ossazoline **142** (eq. 1.39).³⁴



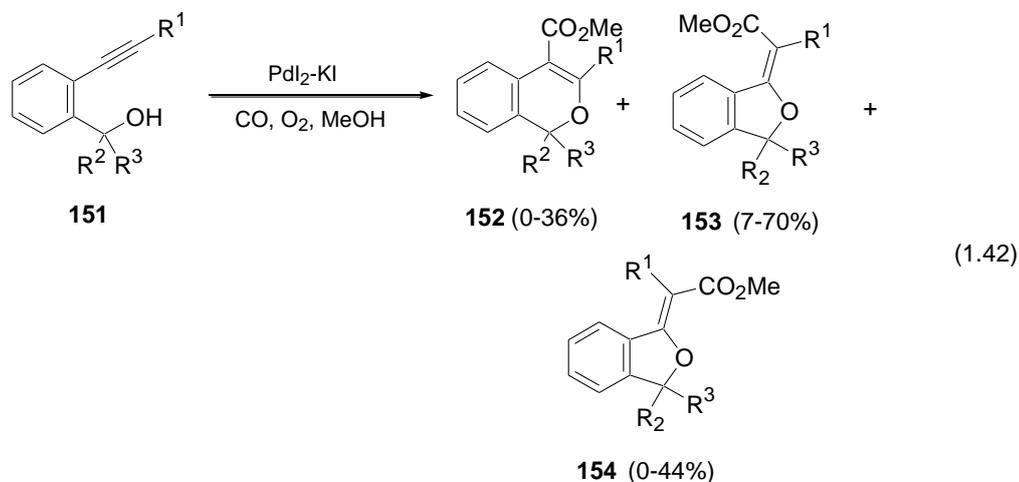
E' stata testata anche la reattività di alchiniluree. In accordo con il fatto che i gruppi funzionali ureici agiscono come nucleofili bidentati, la carbonilazione ossidativa delle N-(1,1-dialchilpropil-2-inil)uree **143** porta alla formazione degli (E)-ossazolidinoni **144** e **145** (ottenuti da un anti-5-exo-dig, O-attacco) e/o Z-uree cicliche **146** (eq. 1.40) (dalla N-palladiazione seguita dall'inserimento di tipo syn sul triplo legame) a seconda della natura del sostituito sull'azoto.³⁵



Ulteriore esempio è la reazione di alcossicarbonilazione ossidativa-ciclizzazione palladio-catalizzata di prop-2-inil- α -chetoammidi sostituiti **147** per la sintesi di derivati tetraidrofuranici **148**, diidropiridoni **149**, tetraidropiridindionici **150** (eq. 1.41). Un trattamento acido dei derivati tetraidrofuranici **148** e diidropiridonici **149** porta alla formazione esclusiva del derivato tetraidropiridindioico **150**.³⁶

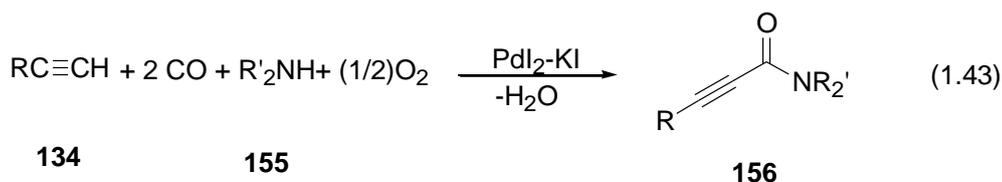


Tutte le reazioni di ciclizzazione viste in questa sezione sono reazioni di ciclizzazione di tipo *exo*. Si può però avere la ciclizzazione di tipo *endo*; un esempio è la carbonilazione ossidativa dei 2-(1-alcinil)benzil alcoli **151**, che, a seconda della natura del sostituente sul triplo legame e del sostituente in α al gruppo ossidrilico porta alla formazione dei derivati 1H-isocromenici **152** e dei derivati 1,3-diidrobenzofuranici **153** e **154** (eq. 1.42). In particolare la formazione del prodotto **152** è favorita con alcoli primari e quando il triplo legame è sostituito con un gruppo alchilico, mentre la formazione di **153** e **154** è favorita con un gruppo alchilico terziario e quando il triplo legame è terminale o coniugato con un gruppo fenolico.³⁷

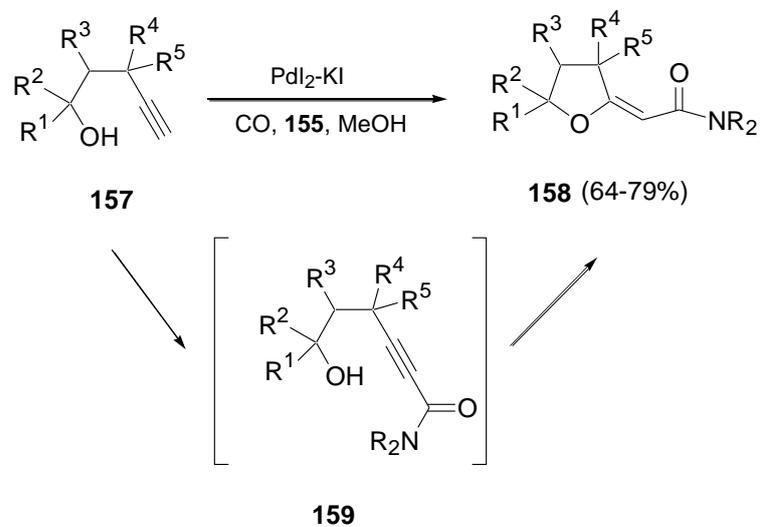


1.2.4-Ciclizzazione-Monoamminoacarbonilazione ossidativa PdI₂-catalizzata di alchinoli.

Il sistema catalitico PdI₂/KI può anche catalizzare, in maniera selettiva, la monoamminocarbonilazione di alchini terminali **111** in 1,4-diossano come solvente e in presenza di un'ammina secondaria nucleofila **155**, con formazione selettiva di 2-inammidi **156** in buone rese (eq. 1.43).³⁸

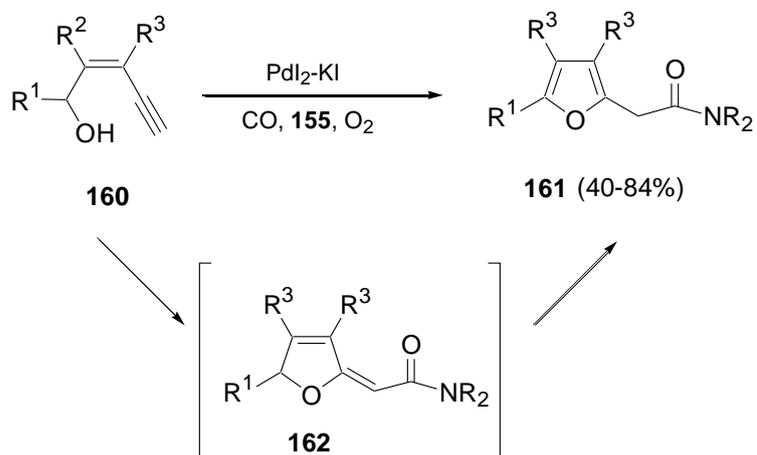


L'applicazione di questa metodologia sintetica ai 4-in-1-oli **157** [in 1,2-dimetossietano (DME) come solvente ed usando un eccesso di ammina **155** rispetto all'alchino **157**] ha permesso una sintesi diretta e facile di derivati tetraidrofuranici **158** (Schema 1.24) tramite una reazione di ciclizzazione *anti-5-exo-dig* in situ dell'intermedio 6-idrossi-2-inammide **159** inizialmente formato.³⁹



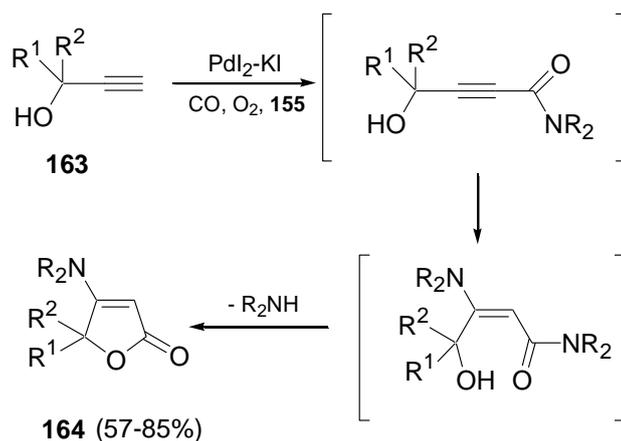
Schema 1.23

E' stata realizzata di recente, inoltre, la sintesi di 2-furan-2-il-acetammidi **161** ottenuti per reazione di aminocarbonilazione ossidativa Pd/catalizzata-addizione coniugata-aromatizzazione sequenziale di (Z)-2-en-4-in-1-oli **160** (schema 1.24).⁴⁰



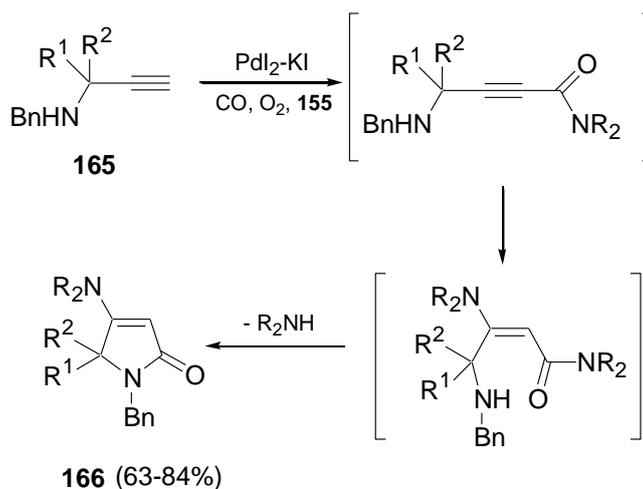
Schema 1.24

Buoni risultati sono stati ottenuti partendo da alcoli propinilici α -sostituiti **163**. Lavorando in dimetossietano, con un eccesso di ammina secondaria **155** si ottengono i 4-dialchilammino-5H-furan-2-oni **164** (Schema 1.25).⁴¹



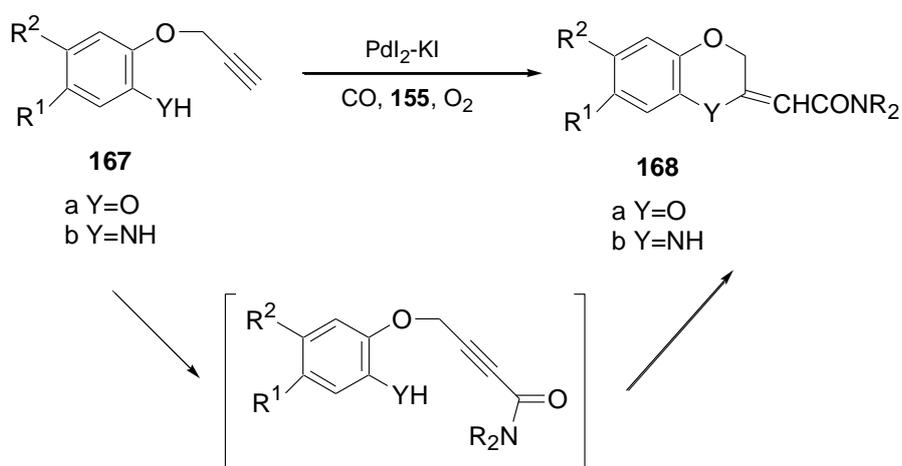
Schema 1.25

Un' utile estensione di questo tipo di reattività è la sintesi di 4-dialchilammino-1,5-dididropirrolo-2-oni (o γ -lattami) **166** ottenuti per reazione di aminocarbonilazione ossidativa Pd-catalizzata di 2-inilammine **165** (Schema 1.26).⁴²



Schema 1.26

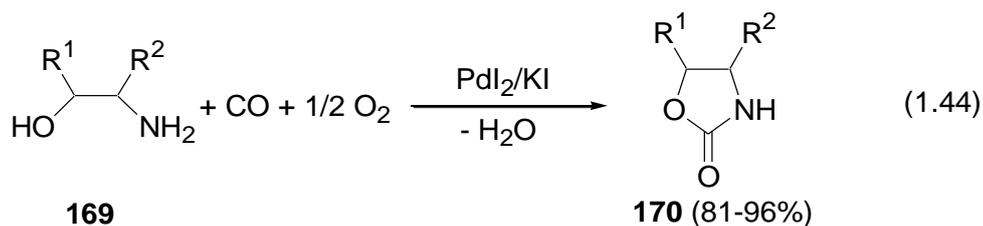
Ultimo esempio di reazione di reazione di amminocarbonilazione palladio-catalizzata è la sintesi di 2,3-diidrobenzo[1,4]diossine **168a** e 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]ossazine **168b** ottenute per reazione di amminocarbonilazione Pd/catalizzata-ciclizzazione di 2-prop-2-inilossifenoli **167a** e 2-prop-2-inilossianiline **167b** (schema 1.27).⁴³



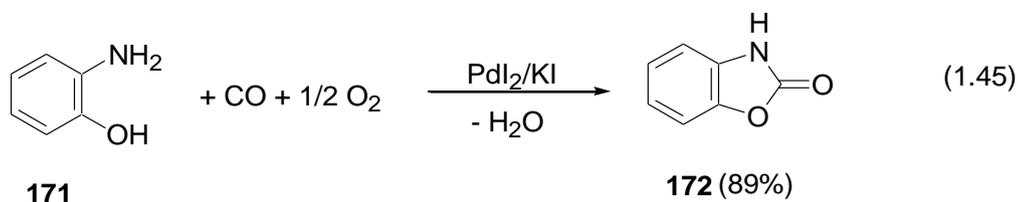
Schema 1.27

1.2.5-Ciclocarbonilazione ossidativa PdI₂-catalizzata di β-amminoalcooli, 2-amminofenoli e diammine aromatiche.

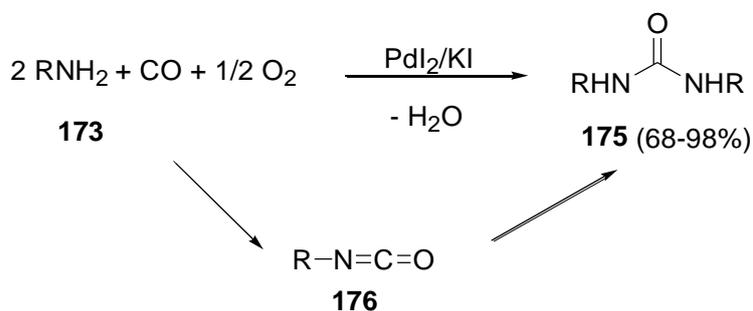
La capacità del sistema catalitico PdI₂/KI di catalizzare le reazioni di carbonilazione ossidativa non è limitata ai substrati aventi il triplo legame come gruppo funzionale. In presenza del sistema catalitico PdI₂/KI in DME come solvente, i β-amminoalcooli **169** possono essere convertiti in ossazolidin-2-oni **170** (eq. 1.44).⁴⁴



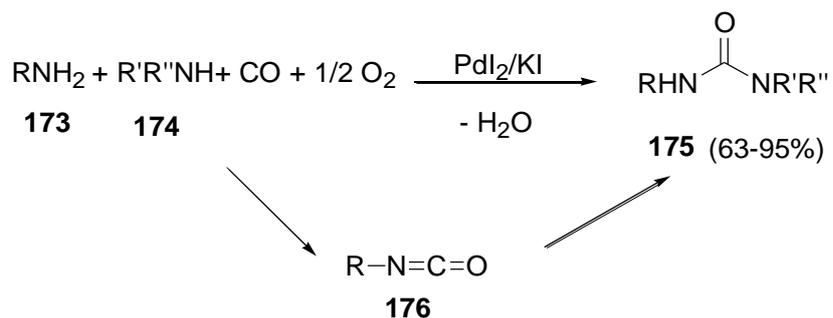
In maniera simile, il 2-amminofenolo **171** porta alla formazione del benzossazolidin-2-oni **172** (eq. 1.45) con una resa del 90%, con una efficienza catalitica maggiore di 4700 moli di prodotto per mole di catalizzatore utilizzato.⁴⁵



In condizioni simile, una sintesi particolarmente efficace di uree simmetricamente e non simmetricamente sostituite **175** (Schemi 1.28 e 1.29) è stata realizzata a partire da ammine primarie **173** o da una miscela di ammine primarie **173** e secondarie rispettivamente **174**, attraverso la formazione dell'isocianato **176**, come intermedio.⁴⁶

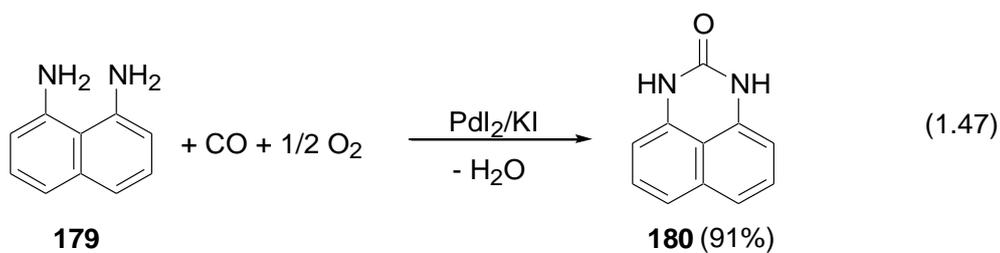
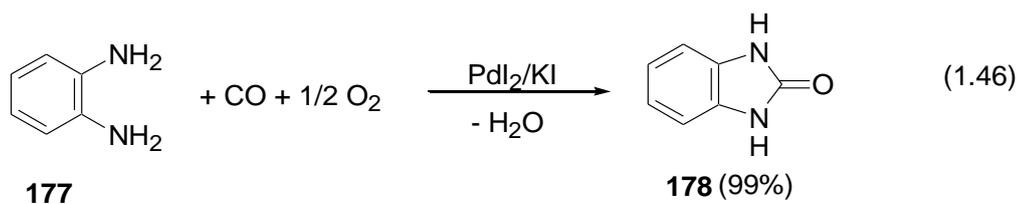


Schema 1.28



Schema 1.29

Questa metodologia è stata applicata con successo alle diammine aromatiche **177**, **179** per la sintesi di uree cicliche **178**, **180** (eq. 1.46, 1.47).⁴⁶

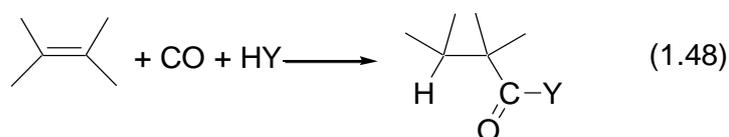


1.3 Sintesi di Eterocicli per Reazione di Carbonilazione Riduttiva e Additiva PdI₂-catalizzata.

1.3.1-La carbonilazione riduttiva e additiva

Alcune reazioni di carbonilazione conducono formalmente all'aggiunta di idrogeno molecolare e sono dette di carbonilazione riduttiva. Un esempio è rappresentato dalla reazione di idroformilazione, in cui l'idrogeno molecolare è un reagente vero e proprio. In altri casi l'idrogeno può essere ceduto da altre specie presenti nell'ambiente di reazione.

La carbonilazione additiva ad un substrato insaturo consiste formalmente nell'aggiunta di una specie H-COY (Y=H o una specie nucleofila) ad un legame multiplo, in accordo con la seguente equazione:



La reazione di idroformilazione rappresenta un esempio di carbonilazione additiva con Y=H. Quando Y=OH, la reazione è detta di idrossicarbonilazione, mentre quando Y=OR è detta di alcossicarbonilazione.

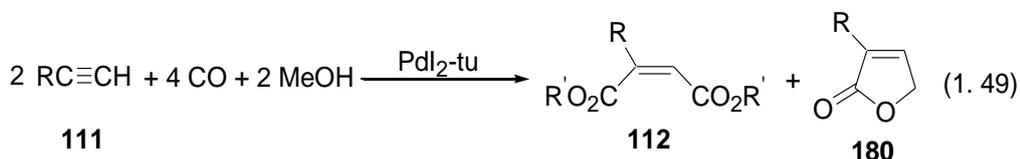
A seconda del sistema in esame e delle condizioni di reazione, l'aggiunta al sistema insaturo può essere sia secondo che anti-Markownikoff.

1.3.2-Sintesi di eterocicli per reazione di carbonilazione additiva PdI₂-catalizzata.

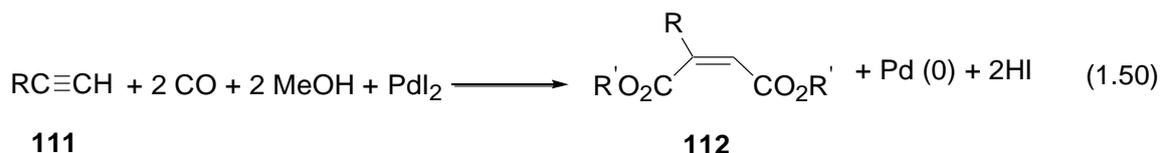
In un lavoro realizzato alcuni anni fa è stato riportato che lavorando con Pd(tu)₄Cl₂ in condizioni blande (a pressione atmosferica di CO) il fenilacetilene

subisce un processo di carbonilazione catalitica con formazione del dimetil-2-fenilmaleato e del 3-fenil-5H-furan-2-one in rapporto circa di 1:1.

Qualche anno dopo è stato dimostrato che usando un sistema catalitico modificato, consistente in PdI₂ in presenza di 3.0-3.5 equivalenti di un opportuno legante questa reazione poteva essere generalizzata ad altri alchini **111** (eq. 1.49) con l'ottenimento dei diesteri maleici **112** e dei γ -lattoni **180**.⁴⁷

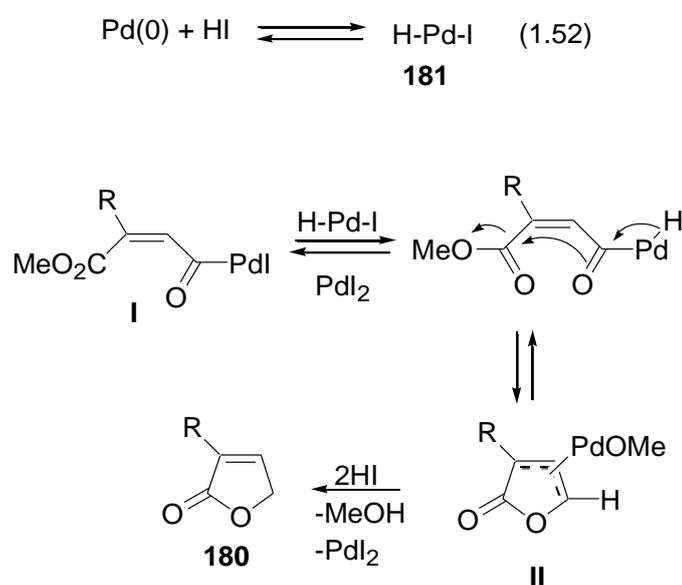


La formazione del diestere maleico **112** corrisponde alla carbonilazione ossidativa (eq. 1.50), mentre il γ -lattone **180** deriva dalla carbonilazione riduttiva (eq. 1.51).



La formazione del γ -lattone **180** può essere giustificata considerando che in soluzione la specie Pd(0) è in equilibrio con la specie H-Pd-I **181**

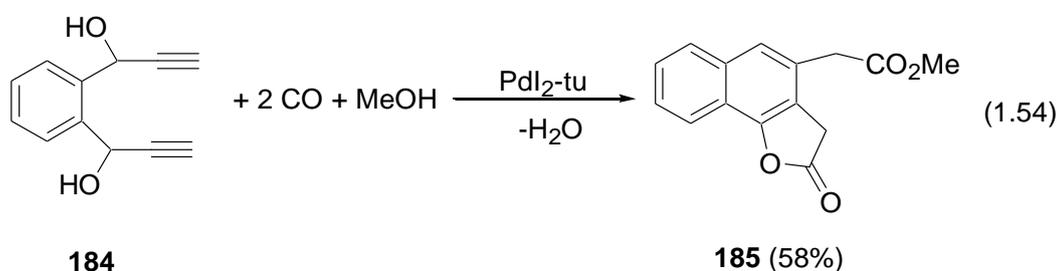
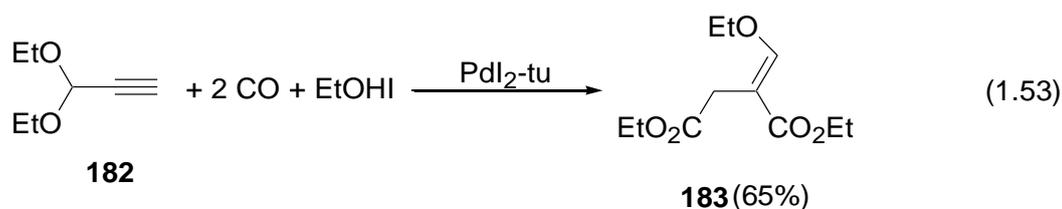
(iodiopalladioidruro) (eq. 1.52), la quale è responsabile del processo riduttivo (eq. 1.51). Si ha, infatti, l'attacco dell'idruro sulla specie acilpalladio **I**, ottenuta per inserimento di una molecola di monossido di carbonio nel legame Pd-C precedentemente formatosi, seguita da protonolisi della specie intermedia **II** con conseguente formazione del γ -lattone **180** (Schema 1.30).



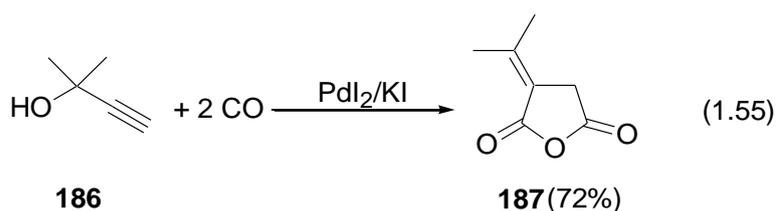
Schema 1.30

La reazione è stata applicata a substrati alchilici aventi gruppi funzionali riducibili. La combinazione fra la carbonilazione ossidativa del triplo legame e la riduzione, nell'ambito della stessa molecola, porta alla formazione di un unico prodotto. Molecole acicliche (ad esempio il dietilestere dell'acido (E)-2-etossimetilensuccinico **183**⁴⁸ ottenuto a partire dal 3,3-dietossipropino **182**, eq. 1.57) ed eterocicliche (ad esempio il metil estere dell'acido (2-oxo-2,3-dididronaftol[1,2-

b]furan 4-in)acetico **185**⁴⁹, ottenuto a partire dal 1-[2-(1-idrossiprop-2-inil)fenil]prop-2-in-1-olo **184**, eq. 1.54) sono state così ottenute con buone rese.

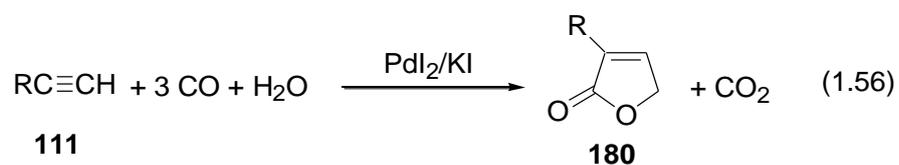


Un altro esempio rappresentativo di carbonilazione additiva PdI₂-catalizzata è la reazione di carbonilazione dei 2-metilbut-3-in-1-oli **186** per la sintesi delle anidridi teraconiche **187** (eq. 1.55).⁵⁰



1.3.3-Sintesi di eterocicli per reazione di carbonilazione riduttiva PdI₂-catalizzata.

Lavorando in un solvente non nucleofilo, quale il diossano, in presenza di piccole quantità di acqua, e in assenza di ossidanti esterni, il sistema PdI₂-KI catalizza la carbonilazione riduttiva degli 1-alchini **111** con formazione selettiva di derivati furan-2(5H)-oni 3-sostituiti **180** (eq. 1.56) e simultanea ossidazione di CO a CO₂.⁵¹



PARTE C - Importanza Generale dei Nuclei Eterociclici

La chimica dei composti eterociclici, negli ultimi anni, ha acquistato un ruolo sempre più importante, sia nella chimica teorica che in quella applicativa; fondamentale indizio è il fatto che a livello industriale si sia registrato un aumento vertiginoso della produzione di sostanze eterocicliche e dei precursori delle stesse.

La motivazione di questo forte interesse verso queste molecole è il fatto che, come già detto, i composti eterociclici sono utilizzati, in grosse quantità, in campo biologico, farmacologico, in chimica inorganica, nella scienza dei materiali, e nell'agricoltura.

Molte molecole, attive nel metabolismo cellulare, possiedono nella loro struttura delle unità eterocicliche. Alcuni esempi sono di seguito riportati:

- a- Precursori di coenzimi e vitamine (come la Tiamina, la Riboflavina, l'Acido Nicotinico, la Piridossina, l'Acido Folico, l'Adenina ed elementi della vitamina B12 e della vitamina E.)
- b- Pigmenti fotosintetizzanti (Clorofilla) e molecole deputate al trasporto dell'ossigeno (Emoglobina).
- c- Basi Puriniche e Pirimidiniche, componenti essenziali degli acidi nucleici ed i loro prodotti di decomposizione (Acido Urico, Allatonina ed Allossano).
- d- Amminoacidi (Istidina, Triptofano, Prolina).
- e- Ormoni (serotonina, Istamina).

Partendo dalla struttura molecolare di queste molecole fisiologiche, sono stati sviluppati farmaci eterociclici sintetici che sono andati a sommarsi ai farmaci eterociclici naturali. I farmaci sintetici a struttura eterociclica sono molto numerosi e appartengono alle più svariate classi farmacologiche: ipnotici (barbiturici), anticonvulsivi, analettici, antistaminici, antitiroidei (tiouracile e carbimazolo),

antisettici, fungicidi (8-idrossichinolina) e agenti vasopressori. Fra i farmaci eterociclici naturali si possono citare le purine (caffeina), gli alcaloidi (nicotina), i glucosidi cardiaci e molti antibiotici (pennicellina, ad esempio).

Altro campo di applicazione, come precedentemente detto, per i nuclei a struttura eterociclica è quello dei pesticidi (Paraquat, Diquat e Simazina) che trovano forti applicazioni come pesticidi (Rotenone), antielmintici, antimicotici e antimalarici.

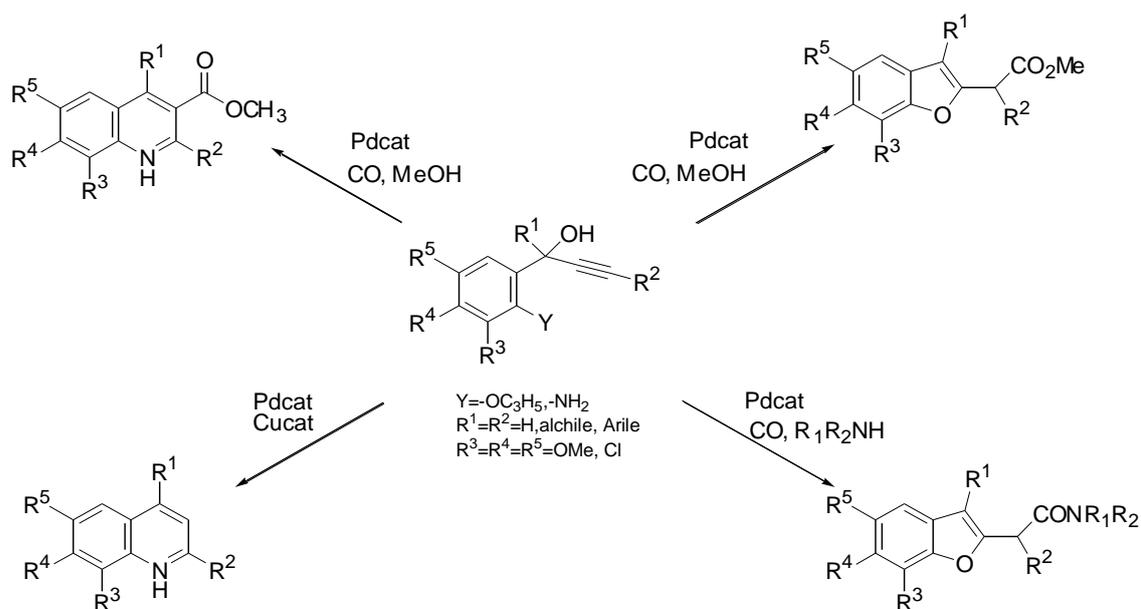
2. RISULTATI E DISCUSSIONE

2.1 Introduzione

Nella presente lavoro di Dottorato di Ricerca è stata studiata la sintesi di nuclei eterociclici di interesse farmacologico, mediante reazioni di eterociclizzazione e di eterociclizzazione-carbonilazine metallo-catalizzate.

La sintesi di derivati eterociclici mediante eterociclizzazione metallo-catalizzata di substrati aciclici rappresenta al momento una delle vie sintetiche più importanti ed efficaci, per la preparazione dei derivati eterociclici, come dimostrato dalla letteratura recente.

Nel presente lavoro di tesi è riportato lo studio, condotto durante il corso del dottorato di ricerca, sulla reattività di composti alchinilfenolici e alchinilbenzamminici posti a reagire in condizioni di eterociclizzazione-carbonilazione Pd-catalizzata o di eterociclizzazione Pd-catalizzata o Cu-catalizzata. Lo studio di tali processi ha portato alla sviluppo di una sintesi ad alta selettività, in condizioni blande, di derivati benzofuranici e di derivati chinolinici come mostrato nello (Schema 2.1).



Schema 2.1

2.2 Sintesi di Derivati Benzofuranici-2-Acetici Mediante Catalisi Omobimetallica Sequenziale .

I nuclei benzofuranici sono composti che rivestono particolare interesse per il loro impiego in numerosi campi farmacologici. Dalla pianta della *Salvia miltiorrhiza* Bunge (*Danshen*) è stato isolato un particolare composto benzofuranico (Fig. 2.1), attivo contro l'infarto miocardico.⁵¹

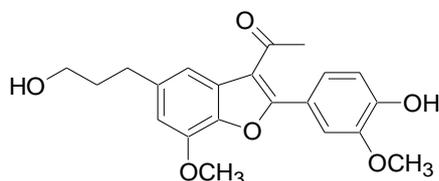


Fig. 2.1- Derivato benzofuranico attivo contro l'infarto miocardico

Derivati benzofuranici sono usati come farmaci antiipertensivi⁵², anti-Alzheimer⁵³, come contrattore nei parti prematuri⁵⁴, come farmaco antinfiammatori⁵⁵, nella cura dell'asma⁵⁶, della rinite allergica⁵⁷, come anticoagulante⁵⁸, come antitrombotico⁵⁹, come antiemicrania⁶⁰ e come anti-vomito⁶¹.

In particolare, i composti benzofuran-2-acetici rappresentano una importante classe di composti eterociclici visto il loro largo utilizzo come pesticidi, insetticidi, acaricidi⁶² e per la loro elevata attività farmacologia⁶³.

E' stata sviluppata una innovativa metodologia per la sintesi di derivati benzofuran-2-ammidici a partire da 1-(2-allilossifenil)-2-in-1-oli **1** mediante un nuovo processo catalitico che consiste in una deprotezione Pd(0)-catalizzata seguita da eterociclizzazione-carbonilazione Pd(II)-catalizzata, *in situ*. Per tale processo è stato coniato il termine di “*catalisi omobimetallica sequenziale*”.

La concatenazione fra differenti cicli catalitici nei quali il prodotto del primo ciclo diventa il substrato del secondo ciclo, e così via (catalisi sequenziale o tandem, Figura 2.2) è piuttosto frequente nei sistemi biologici, dove un substrato può essere trasformato nel prodotto finale attraverso una sequenza di step biosintetici catalizzati da diversi enzimi, ma non è comunemente osservato nei sistemi chimici.

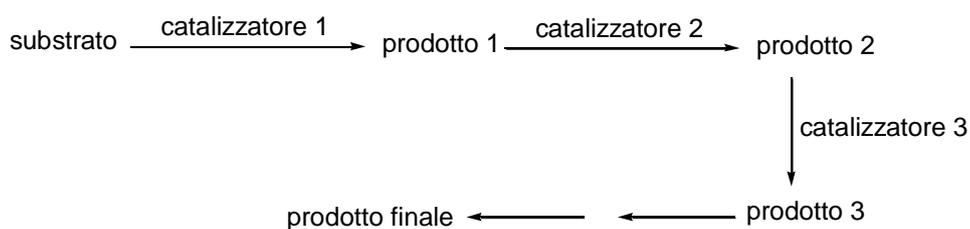
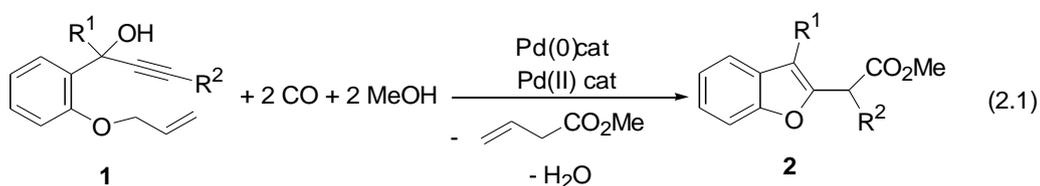


Figura 2.2

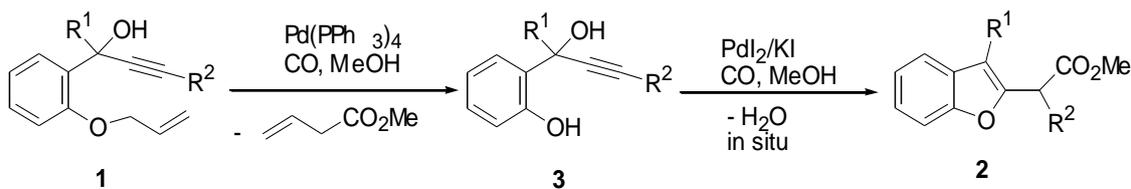
A tutt'oggi pochi esempi di cicli catalitici sequenziali promossi da differenti sistemi metallici (catalisi eterobimetallica sequenziale) sono presenti in letteratura.

Il primo esempio di concatenazione di differenti cicli catalitici promossi dallo stesso metallo, ma in differenti stati di ossidazione (catalisi omobimetallica sequenziale) è rappresentato, appunto, dalla deallilazione Pd(0)-catalizzata/eterociclicizzazione carbonilativa Pd(II)-catalizzata di 1-(2-allilossifenil)-2-in-1-oli **1** che portano alla sintesi di derivati benzofuranici **2** (eq. 2.1).



In questo processo, il primo ciclo catalitico (che consiste nella reazione di deallilazione di substrato **1**, con simultanea carbonilazione allilica) è promosso dal

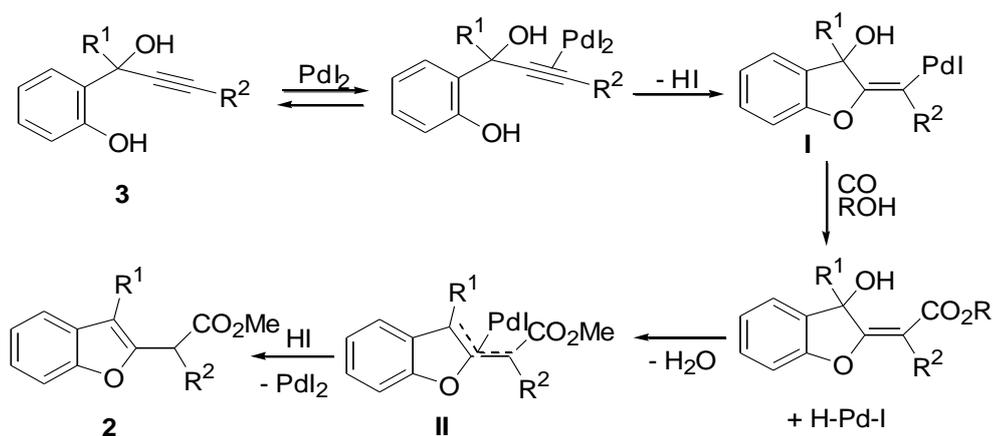
Pd(0) e porta al fenolo **3** non protetto sulla funzionalità ossidrilica che agisce da substrato per il secondo ciclo catalitico (che consiste nella eterociclizzazione carbonilativa con formazione del prodotto benzofuranico **2**) promosso dalla specie Pd(II) (Schema 2.2).



Schema 2.2

2.2.1- Ipotesi di lavoro

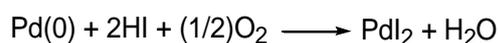
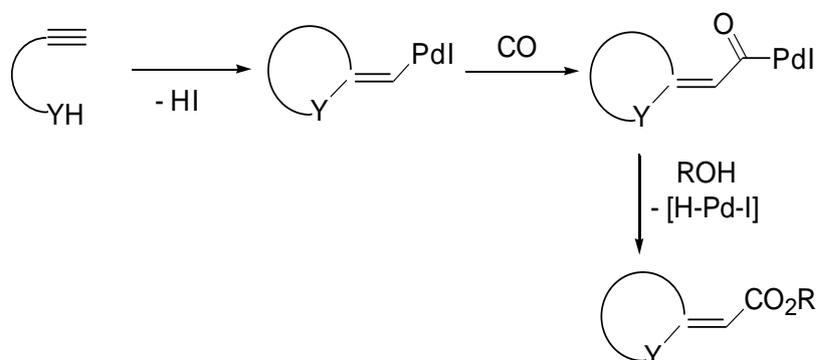
L'idea di partenza era quella di riuscire a sintetizzare esteri benzofuran-2-acetici **2** partendo da 2-(1-idrossilachil-2-in)fenoli **3** attraverso una sequenza di reazioni di eterociclizzazione-alcossicarbonilazione-riduzione PdI₂ catalizzata (Schema 2.3).



Schema 2.3

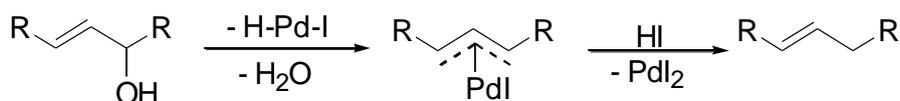
L'ipotesi meccanicistica avanzata era la seguente: l'attacco nucleofilo dell'ossigeno fenolico sul triplo legame coordinato alla specie PdI_2 e il successivo inserimento di una molecola di monossido di carbonio avrebbe dovuto fornire l'intermedio **I**. La successiva reazione con la specie iodopalladioidruro avrebbe portato alla formazione dell'intermedio allilpalladioioduro **II** e all'eliminazione di una molecola d'acqua.⁶⁴ La reazione di riduzione da parte dell' HI , presente nell'ambiente di reazione, avrebbe fornito il composto benzofuranico **2**.

Questa ipotesi meccanicistica è basata su lavori realizzati nel laboratorio in cui è stato condotto il seguente lavoro di dottorato, riguardanti la sintesi di derivati eterociclici per reazione di carbonilazione PdI_2 -catalizzati. Sono infatti stati riportati molti esempi di eterociclizzazione-alcossicarbonilazione di tipo *exo-dig* catalizzati dal PdI_2 in congiunzione con un eccesso di KI in condizioni ossidative, con ossigeno come specie ossidante (Schema 2.4).



Schema 2.4

E' stato inoltre riportato, dallo stesso gruppo di ricerca, che la specie H-Pd-I promuove la riduzione di un alcool allilico attraverso la formazione di un complesso π -allilico, con eliminazione di acqua, seguita da protonolisi (Schema 2.5).⁶⁴

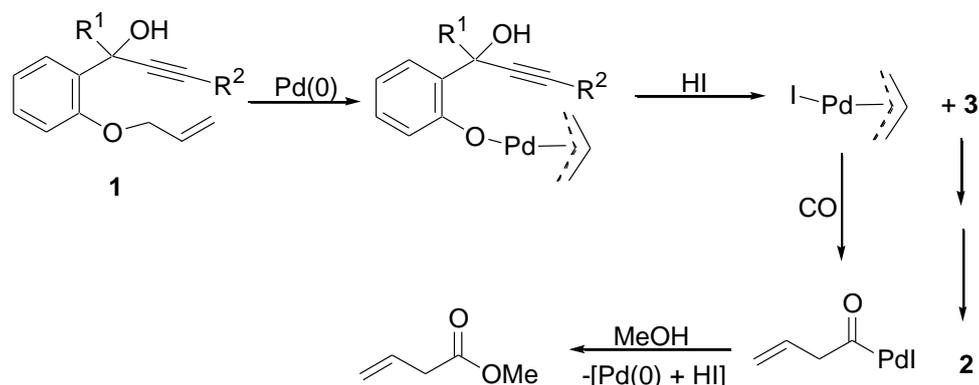


Schema 2.5

Sulla base di tale reattività è stato inizialmente supposto di realizzare la reazione di carbonilazione PdI_2 catalizzata, dei 2-(1-idrossilachil-2-in)fenoli **3** in assenza di ossigeno per ottenere direttamente i composti benzofuranici **2** attraverso una iniziale reazione di eterociclizzazione-alcossicarbonilazione seguita da riduzione, ad opera dell'H-Pd-I, della funzionalità allilalcolica del risultante intermedio (Schema 2.3).

I substrati fenolici **3** con R^2 =alchile sono, però, difficili da ottenere allo stato puro, visto la loro instabilità e la loro tendenza a polimerizzare, in accordo con quanto riportato in letteratura.⁶⁵

Per evitare il problema dell'elevata instabilità dei suddetti substrati fenolici **3**, una possibilità poteva consistere nel proteggere la funzionalità ossidrilica con un adatto gruppo protettore, rimovibile in situ nelle condizioni di reazione. E' stato scelto il gruppo allilico, che potenzialmente poteva essere rimosso attraverso addizione ossidativa al Pd(0) seguita da protonolisi del legame O-Pd e successiva carbonilazione (Schema 2.6).



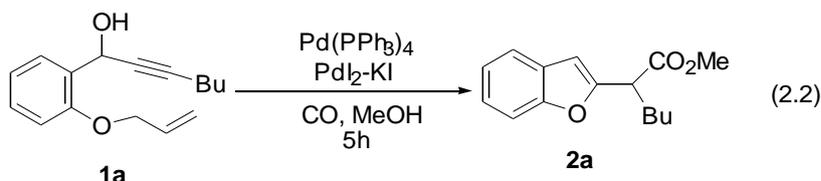
Schema 2.6

Era necessario, quindi, lavorare in presenza sia del catalizzatore Pd(0), atto a promuovere il ciclo della deallilazione-carbonilazione, che del catalizzatore Pd(II), che promuovesse il ciclo della eterociclizzazione-metossicarbonilazione. Quindi bisognava realizzare una catalisi sequenziale nella quale l'appropriato complesso di Pd(0) catalizzasse la formazione del substrato il quale doveva subire la successiva reazione, catalizzata da un complesso del Pd(II) (*catalisi omobimetallica sequenziale*).

2.2.2- Reazione di carbonilazione PdI₂-catalizzata dell'1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1-olo.

Il substrato modello usato per testare l'ipotesi meccanicistica, discussa nella sezione 2.2.1, è stato l'1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1-olo (**1a**: R¹=H, R²=Bu), (ottenuto per semplice reazione di Grignard fra la 2-allilossibenzaldeide e l'esinilmagnesiobromuro in THF anidro) che è stato inizialmente posto a reagire sotto 15 atm di CO, in presenza di P(PPh₃)₄ (1mol%), PdI₂ (1mol%) e di KI (KI/PdI₂ = 10) e con una concentrazione del substrato pari a 0.22 mmoli per mL di MeOH. Dopo 5 ore di reazione l'estere metilico dell'acido 2-benzofuran-2-

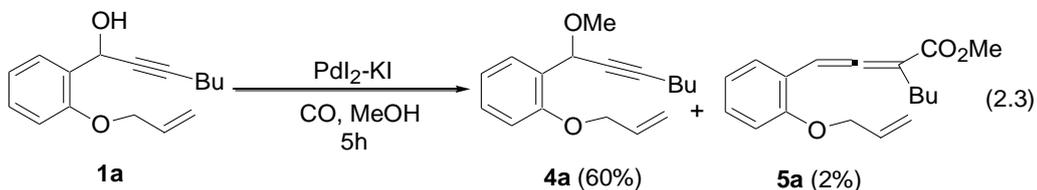
ilesanoico **2a** (Eq. 2.2) è stato ottenuto con una resa GLC del 32% e con una conversione del substrato pari al 50%, confermando così la validità dell' ipotesi di partenza (tabella 2.1, prova 1).



L'analisi GLC e GC/MS del grezzo di reazione mostrava, inoltre, la formazione dell'estere metilico dell'acido 3-butenico come coprodotto della reazione in accordo con lo schema 2.2.

I due cicli catalitici sequenziali portano alla formazione del composto benzofuranico, in accordo con il meccanismo mostrato nello schema 2.7.

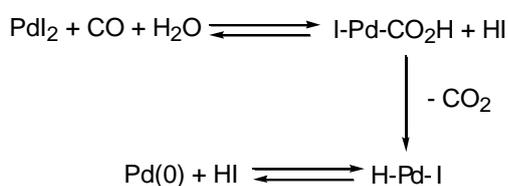
Il primo ciclo, catalizzato dal Pd(0), corrisponde all'addizione ossidativa della funzionalità allilossi al Pd(0) seguita dalla rottura da parte dell'anione ioduro e dalla carbonilazione allilica, con formazione del prodotto **3** e del 2-(1-idrossialchil-2-inil)fenato **I**. Il composto **I** si comporta da substrato per il secondo ciclo catalitico, catalizzato dal Pd(II): la reazione di eterociclizzazione di tipo *5-exo-dig* avviene attraverso l'attacco nucleofilo dell'ossigeno sul triplo legame attivato dalla coordinazione al Pd(II); la successiva reazione di metossicarbonilazione porta alla formazione dell'intermedio **II** e della specie iodopalladioidrato. La successiva reazione di riduzione della funzionalità allilalcolica dell'intermedio **II** avviene per reazione di **II** con H-Pd-I (con formazione del complesso π -allilico ed eliminazione di una molecola d'acqua), seguita da protonolisi regiospecifica con formazione del composto benzofuranico **2** e rigenerazione della specie cataliticamente attiva PdI₂.



La reazione realizzata in presenza di solo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, ha portato alla parziale decomposizione del substrato con formazione di sottoprodotti, non ulteriormente identificati (prova 3, tabella 2.1). Questo risultato conferma che in assenza della specie catalitica $\text{Pd}(\text{II})$, l'intermedio fenolico (**I**, schema 2.7) non subisce reazione di eterociclizzazione, e quindi tende a decomporsi.

E' noto in letteratura che è possibile realizzare la formazione del complesso del $\text{Pd}(0)$, partendo da palladioioduro mediante reazione con monossido di carbonio in presenza di acqua.

Infatti, in queste condizioni di reazione, la formazione della specie $\text{I-Pd-CO}_2\text{H}$ (dalla reazione fra PdI_2 , CO e H_2O)^x, e la successiva reazione di decarbossilazione^x porta alla formazione della specie H-Pd-I in equilibrio con $\text{Pd}(0)$ e HI (Schema 2.8).



Schema 2.8

La reazione è stata, quindi, provata utilizzando solo PdI₂ in presenza di H₂O in modo da generare il Pd(0), necessario al primo ciclo, direttamente, *in situ*.

Realizzando la reazione con PdI₂ (1 mol%), in presenza di 10 equivalenti di KI, 200 equivalenti di H₂O e 4 equivalenti di PPh₃ (a 100°C e alla pressione 15 atm di CO), è stata ottenuta una resa del 33% del derivato benzofuranico **2a** e 2% del derivato **4a** con una conversione del substrato pari a 44% (prova 4, tabella 2.1). L'uso di una più alta quantità di PPh₃ porta a risultati simili (prova 5, tabella 2.1).

D'altra parte l'uso di una quantità minore di PPh₃ porta a risultati meno soddisfacenti, come mostrato nelle prove 6-8.

Tabella 2.1 Reazioni dell'1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1olo (**1a**) con 15 atm di CO in MeOH a 100°C in presenza del Pd(II) come catalizzatore^[a].

Prova	Pd(PPh ₃) ₄ :PdI ₂ : KI: 1a	PPh ₃	H ₂ O/ PdI ₂	Conv. 1a [%] ^[b]	Resa 2a [%] ^[c]	Resa 4a [%] ^[b]	Resa 5a [%] ^[b]
1	0.5:0.5:10:100	-	0	50	32	-	-
2	0:1:10:100	-	0	80	3	60	2
3	1:0:0:100	-	0	30	-	-	-
4	0:1:10:100	4	200	44	33	2	-
5	0:1:10:100	5	200	62	30	Tracce	-
6	0:1:10:100	3	200	49	22	4	-
7	0:1:10:100	2	200	100	10	71	8
8	0:1:10:100	1	200	95	5	52	4
9	0:1:10:100	0	200	100	11	66	6

^[a]Tutte le reazioni sono realizzate in MeOH (0.22mmoli di **1a**/mL di MeOH, 2mmoli basati su **1a**) sotto 15 atm (a 25°C) di CO, per 5 ore.

^[b]Basata sul prodotto di partenza **1a**, per GLC.

^[c]Resa GLC basata su **1a**.

Conducendo la reazione nelle stesse condizioni, ma in totale assenza di PPh₃ le rese dei prodotti **2a**, **4a** e **5a** sono risultate rispettivamente di 11, 66 e 6% (prova 9, tabella 2.1). Questo ulteriormente conferma che la presenza di PPh₃ è essenziale per la stabilizzazione del complesso del Pd(0), responsabile della iniziale reazione di deallilazione.

Al fine di verificare l'effetto della natura del legante sulla reazione, sono state fatte alcune prove utilizzando diversi leganti fosfinici ed azotati.

I risultati ottenuti sono riportati nelle prove 2-18 della tabella 2.2. Da tale risultato si vede chiaramente che la PPh₃ risulta essere il legante ottimale per questo tipo di reazione .

Nella tabella 2.3 sono riportati i risultati ottenuti cambiando il rapporto molare KI: PdI₂ e il rapporto molare H₂O: PdI₂, con 4 moli di PPh₃ per mole di PdI₂ utilizzato (prove 2-5). Il rapporto molare ottimale è risultato essere H₂O:KI: PdI₂=200:100:1 [la conversione del substrato è pari a 52% dopo 5 ore e la resa di **2a**, **4a** e **5a** è pari a 46, 1 e 0% rispettivamente (prova 6, tabella 2.3)]. E' interessante notare che, in accordo con il fatto che l'acqua è necessaria per la generazione del Pd(0), responsabile della reazione di deallilazione in situ, la reazione condotta in assenza di acqua porta alla formazione del prodotto **4a** come unico prodotto di reazione e alla formazione del composto benzofuranico **2a** solo in tracce (prova 6, Tabella 2.3)

Tabella 2.2 Variazione dei leganti nella reazione dell'1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1olo (**1a**) con 15 atm di CO in MeOH a 100°C in presenza del Pd(II) come catalizzatore^[a].

<i>Prova</i>	<i>PdI₂:KI: legante: 1a</i>	<i>Legante</i>	<i>H₂O/ PdI₂</i>	<i>Conv. 1a [%]^[b]</i>	<i>Resa 2a [%]^[c]</i>	<i>Resa 4a [%]^[b]</i>	<i>Resa 5a [%]^[b]</i>
1	1:10:4:100	PPh ₃	200	44	33	2	-
2	1:10:4:100	PBu ₃	200	20	8	-	-
3	1:10:3:100	PBu ₃	200	15	2	4	0
4	1:10:4:100	PCy ₃	200	100	2	60	20
5	1:10:4:100	(o-MeC ₆ H ₄) ₃ P	200	100	2	65	10
6	1:10:4:100	(p-MeC ₆ H ₄) ₃ P	200	48	20	tracce	-
7	1:10:2:100	dppe	200	0	-	-	-
8	1:10:1:100	dppe	200	0	-	-	-
9	1:10:4:100	P(OBu) ₃	200	21	7	2	-
10	1:10:4:100	P(OPh) ₃	200	85	4	65	-
11	1:10:4:100	P(O-iPr) ₃	200	100	4	20	62
12	1:10:4:100	AsPh ₃	200	100	2	12	60
13	1:10:4:100	SbPh ₃	200	90	0	85	0
14	1:10:2:100	bipy	200	100	8	20	60
15	1:10:4:100	bipy	200	100	4	50	40
16	1:10:8:100	bipy	200	100	-	85	3
17	1:10:4:100	phen	200	100	-	85	3
18	1:10:4:100	(2-Py)PPh ₂	200	40	25	tracce	-

^[a]Tutte le reazioni sono realizzate in MeOH (0.22mmoli di **1a**/mL di MeOH, 2mmoli basati su **1a**) sotto 15 atm (a 25°C) di CO, per 5 ore.

^[b]Basata sul prodotto di partenza **1a**, per GLC.

^[c]Resa GLC basata su **1a**

E' stato inoltre studiato l'effetto della variazione della pressione di CO sulla stereoselettività del processo (tabella 2.4). Come prevedibile, lavorando con $P_{CO}=30$ atm (prova 2, tabella 2.4) si è avuto un effetto positivo sia sulla conversione del substrato (71 % contro 44%) che sulla selettività del prodotto **2a** ottenuto (59% contro 33%).

Tabella 2.3. Variazione del rapporto molare KI:PdI₂ e il rapporto molare H₂O: PdI₂ nella reazione di carbonilazione dell'1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1olo (**1a**) realizzata con 15 atm di CO in MeOH a 100°C in presenza del Pd(II) come catalizzatore^[a].

Prova	PdI ₂ :KI: 1a	PPh ₃	H ₂ O/ PdI ₂	Conv. 1a [%] ^[b]	Resa 2a [%] ^[c]	Resa 4a [%] ^[b]	Resa 5a [%] ^[b]
1	1:10:100	4	200	44	33	2	-
2	1:2:100	4	200	49	20	tracce	-
3	1:100:100	4	200	52	46	1	-
4	1:200:100	4	200	52	32	-	-
5	1:100:100	4	1000	56	29	8	-
6	1:10:100	0	0	38	tracce	17	-

^[a]Tutte le reazioni sono realizzate in MeOH (0.22mmoli di **1a**/mL di MeOH, 2mmoli basati su **1a**) sotto 15 atm (a 25°C) di CO, per 5 ore.

^[b]Basata sul prodotto di partenza **1a**, per GLC.

^[c]Resa GLC basata su **1a**

Per ottenere la conversione completa del substrato, e quindi una resa maggiore nel derivato benzofuranico, la reazione è stata infine condotta nelle condizioni ottimizzate (PdI₂:KI:PPh₃:H₂O=1:100:4:200:100, T=100°C, P_{CO}=30 atm, concentrazione di **1a** =0.22 mmoli per mL di MeOH anidro) per un tempo di 15 ore.

Tabella 2.4. Variazione del rapporto PdI₂/H₂O nella reazione di carbonilazione dell'1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1olo (**1a**) realizzata con 60 atm di CO in MeOH a 100°C in presenza del Pd(II) come catalizzatore^[a].

Prova	PdI ₂ :KI: PPh ₃ : 1a	P _{CO} Atm	H ₂ O/ PdI ₂	Conv. 1a [%] ^[b]	Resa 2a [%] ^[c]	Resa 4a [%] ^[b]	Resa 5a [%] ^[b]
1	1:100:4:100	15	200	52	46	1	-
2 ^[d]	1:100:4:100	30	200	71	59	-	-
3 ^[d]	1:100:4:100	30	200	100	98(91)	-	-
4 ^[d]	1:100:4:100	30	0	100	8	83	2
5 ^[d]	1:100:0:100	30	200	100	7	85	2

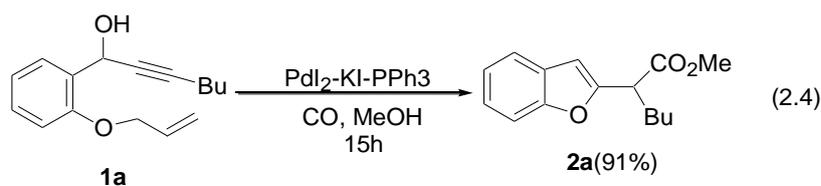
^[a]Tutte le reazioni sono realizzate in MeOH (0.22mmoli di **1a**/mL di MeOH, 2mmoli basati su **1a**) sotto 15 atm (a 25°C) di CO per 5 ore.

^[b]Basata sul prodotto di partenza **1a**, per GLC.

^[c]Resa GLC basata su **1a**

^[d]Tempo di reazione = 15 ore.

Nelle suddette condizioni la conversione del substrato è risultata essere del 100%, e il benzofurano **2a** (Eq. 2.4) è stato ottenuto con una resa GLC del 98% (resa isolata del 91%, prova 3, tabella 2.4).

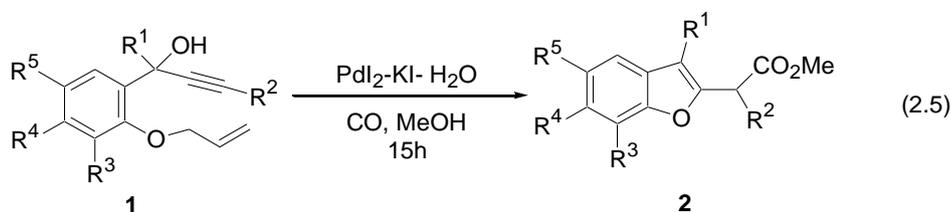


Ad ulteriore conferma delle ipotesi meccanicistiche avanzate, la stessa reazione è stata condotta in assenza di acqua (prova 4, tab.2.4): il composto benzofuranico **2a** è stato ottenuto con una resa di 8%, mentre il principale prodotto di reazione è risultato il prodotto di metossilazione **4a** (83% di resa; l'allene **5a** è stato ottenuto con una resa del 2%).

Risultati simili sono stati ottenuti realizzando la reazione in presenza di acqua ma in assenza di PPh₃ (prova 5, tabella 2.4).

2.2.3- Reazione di carbonilazione PdI₂-catalizzata di 1-(2-allilossifenil)-2-in-1-oli, variamente sostituiti, per la sintesi di derivati benzofuran-2-acetici.

Per verificare la generalità del processo e per ampliare l'utilità sintetica della reazione, sono stati studiati 1-(2-allilossifenil)-2-in-1-oli **1**, variamente sostituiti (Eq. 2.5) per la sintesi di derivati benzofuranici.



- a R¹=R³=R⁴=R⁵=H, R²=Bu : 91%
- b R¹=R²=R³=R⁴=R⁵=H : 70%
- c R¹=R³=R⁴=R⁵=H, R²=t-Bu : 80%
- d R¹=R³=R⁴=R⁵=H, R²=Ph : 82%
- e R¹=Me, R²=Bu, R³=R⁴=R⁵=H : 83%
- f R¹=Me, R²=t-Bu, R³=R⁴=R⁵=H : 80%
- g R¹=Me, R²=Ph, R³=R⁴=R⁵=H : 81%
- h R¹=Ph, R²=Bu, R³=R⁴=R⁵=H : 74%
- i R¹=R²=Ph, R³=R⁴=R⁵=H : 81%
- j R¹=1-esinile, R²=Bu, R³=R⁴=R⁵=H : 80%
- k R¹=R⁴=R⁵=H, R²=Bu, R³=OMe : 84%
- l R¹=R⁴=R⁵=H, R²=Ph, R³=OMe : 82%
- m R¹=R³=R⁵=H, R²=Bu, R⁴=OMe : 80%
- n R¹=R³=R⁵=H, R²=Ph, R⁴=OMe : 62%
- o R¹=R³=R⁴=H, R²=Bu, R⁵=OMe : 87%
- p R¹=R³=R⁴=H, R²=Ph, R⁵=OMe : 71%
- q R¹=R³=R⁴=H, R²=Bu, R⁵=Cl : 88%
- r R¹=R³=R⁴=H, R²=Ph, R⁵=Cl : 79%

Tutti i substrati studiati hanno fornito i derivati benzofuranici in rese isolate da buone ad eccellenti (62-91%), lavorando alla pressione di 30-90 atm di CO.

Sono stati studiati substrati aventi tripli legami terminali (prova 1, 2 tabella 2.5.1) o coniugati con un gruppo fenilico (prove 3, 7-10, 16-18, 21, 23, 25, 27, tabella 2.5.1). In posizione benzilica può anche essere presente un gruppo alchilico (prova 5-13, tabella 2.5.1 e prova 14 tabella 2.5.2), fenilico (prova 15-18, tabella 2.5.2) o anche alchinilico sostituito (prova 19).

Tabella 2.5.1 Reazione degli 1-(2-allilossifenil)-2-in-1-oli **1** con CO in MeOH a 100 °C, in presenza di PdI₂-KI-H₂O^[a]

<i>prova</i>	<i>I</i>	<i>R</i> ¹	<i>R</i> ²	<i>R</i> ³	<i>R</i> ⁴	<i>R</i> ⁵	<i>P</i> _{CO} [atm]	<i>T</i> [h]	<i>Resa</i> 2 % ^[b]
1	1b	H	H	H	H	H	30	15	70
2	1b	H	H	H	H	H	60	15	70
3	1c	H	t-Bu	H	H	H	30	15	80
4	1d	H	Ph	H	H	H	30	15	82
5	1e	Me	Bu	H	H	H	30	15	62 ^[c]
6	1e	Me	Bu	H	H	H	30	24	83
7	1f	Me	t-Bu	H	H	H	30	15	62 ^[d]
8	1f	Me	t-Bu	H	H	H	30	24	74 ^[e]
9	1f	Me	t-Bu	H	H	H	60	15	79 ^[f]
10	1f	Me	t-Bu	H	H	H	60	24	80
11	1g	Me	Ph	H	H	H	30	15	55 ^[g]
12	1g	Me	Ph	H	H	H	60	15	70 ^[h]
13 ^[i]	1g	Me	Ph	H	H	H	60	15	75 ^[j]

^[a] Tutte le reazioni sono condotte in MeOH (0.22 mmoli di **1** per mL di MeOH) in presenza di PdI₂ (1 mole %), KI, PPh₃, e H₂O (PdI₂: KI:PPh₃:H₂O= 1:100:4:200) a 100°C. In tutti i casi la conversione del substrato è quantitativa. ^[b] Resa isolata basata sul substrato **1**. ^[c] La reazione porta anche alla formazione di 2-(1-metilenept-2-inil)fenolo (**6e**) (20%). ^[d] La reazione porta anche alla formazione di 2-(4,4-dimetil-1,1-metilen-pent-2-inil)fenolo (**6f**) (17%). ^[e] La reazione porta anche alla formazione del prodotto **6f** (6%). ^[f] La reazione porta anche alla formazione del prodotto **6f** (2%). ^[g] La reazione porta anche alla formazione del 2-

(metossimetilfenil)-3-metilbenzofurano **7g** (26%).^[h] La reazione porta anche alla formazione del prodotto **7g** (14%).^[i] Il rapporto KI:PdI₂ era 200.^[j] La reazione porta anche alla formazione del prodotto **7g** (9%)

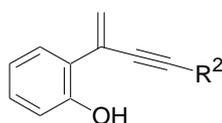
Tabella 2.5.2 Reazione degli 1-(2-allilossifenil)-2-in-1-oli **1** con CO in MeOH a 100 °C, in presenza di PdI₂-KI-H₂O^[a]

<i>prova</i>	<i>I</i>	<i>R¹</i>	<i>R²</i>	<i>R³</i>	<i>R⁴</i>	<i>R⁵</i>	<i>P_{CO}</i> [atm]	<i>T</i> [h]	<i>Resa</i> 2 % ^[b]
14 ^[i]	1g	Me	Ph	H	H	H	90	15	81
15	1h	Ph	Bu	H	H	H	30	15	74
16	1i	Ph	Ph	H	H	H	30	15	63 ^[k]
17 ^[i]	1i	Ph	Ph	H	H	H	60	24	73 ^[l]
18 ^[i]	1i	Ph	Ph	H	H	H	90	24	81
19	1j	1-esinile	Bu	H	H	H	30	15	80
20	1k	H	Bu	OMe	H	H	30	15	84
21	1l	H	Ph	OMe	H	H	30	15	82
22	1m	H	Bu	H	OMe	H	30	15	80
23	1n	H	Ph	H	OMe	H	30	15	62
24	1o	H	Bu	H	H	OMe	30	15	87
25	1p	H	Ph	H	H	OMe	30	15	71
26	1q	H	Bu	H	H	Cl	30	15	88
27	1r	H	Ph	H	H	Cl	30	15	79

^[a] Tutte le reazioni sono condotte in MeOH (0.22 mmoli di **1** per mL di MeOH) in presenza di PdI₂ (1 mole %), KI, PPh₃, e H₂O (PdI₂: KI:PPh₃:H₂O= 1:100:4:200) a 100°C. In tutti i casi la conversione del substrato è quantitativa.^[b] Resa isolata basata sul substrato **1**.^[i] Il rapporto KI:PdI₂ era 200.^[k] La reazione porta anche alla formazione del 2-(metossifenilmetil)-3-fenilbenzofurano **7i** (21%).^[l] La reazione porta anche alla formazione del prodotto **7i** (7%).

Sull'anello aromatico possono essere, inoltre, presenti gruppi π -donatori (prove 20-25, tabella 2.5.2) o elettronattrattori (prove 25,26).

Nel caso dei substrati **1e** e **1f**, aventi un gruppo metilico in posizione benzilica si ottiene come coprodotto della reazione un derivato eninico **6e** e **6f** (ottenuto per reazione di deallilazione e disidratazione del gruppo alcolico terziario) di reazione. Questo prodotto è un intermedio della reazione di formazione del composto benzofuranico, visto che prolungando il tempo di reazione da 15 a 24 ore (prova 6 e 8 da confrontare con le prove 5 e 7, rispettivamente, della tabella 2.5.1) si ottiene esclusivamente il benzofurano **2e** o **2f**.

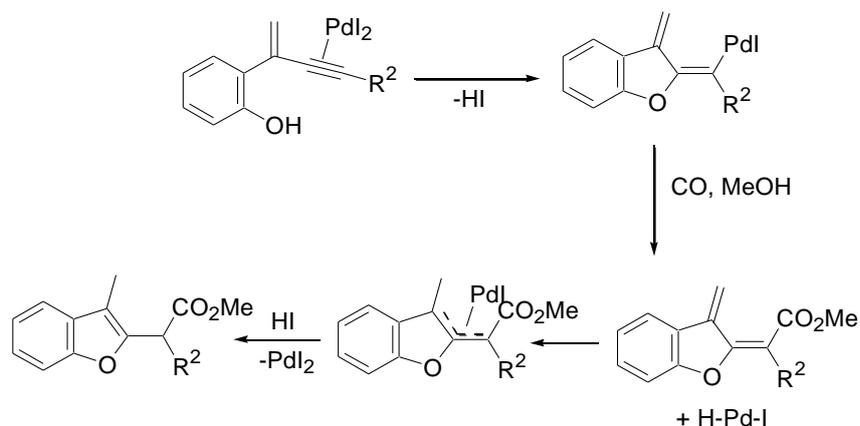


6e $R^2 = \text{Bu}$

6f $R^2 = \text{t-Bu}$

Nel caso del substrato **1f** aumentando la pressione del CO da 30 a 60 atm si ottiene un aumento nella selettività della reazione verso la sintesi del derivato benzofuranico (prove 9,10 da confrontare con le prove 7, 8).

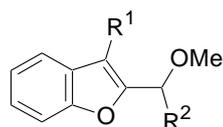
Il plausibile meccanismo mediante il quale gli enini **6e** e **6f** si trasformano in derivati benzofuranici **2e** e **2f** è mostrato nello schema 2.9.



Schema 2.9

L'intermedio dienoico ottenuto dalla reazione di eterociclizzazione-alcossicarbonilazione subisce reazione di riduzione ad opera dell'H-Pd-I, fornendo il prodotto benzofuranico.

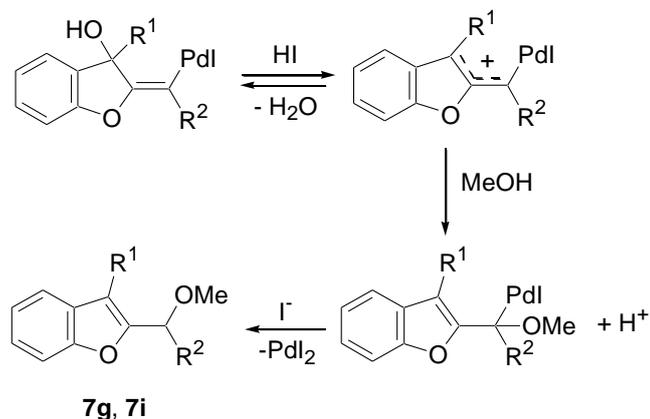
Nel caso dei substrati **1g** e **1i** (avente un sostituito alchilico o fenilico in posizione benzilica e con il triplo legame coordinato con un gruppo fenolico) si ottiene una reazione di metossilazione, con formazione dei 2-metossimetilbenzofurani **7g** e **7i**, rispettivamente (prove 11-13, 16 e 17).



7g R¹=Me, R²=Ph

7i R¹=R²=Ph

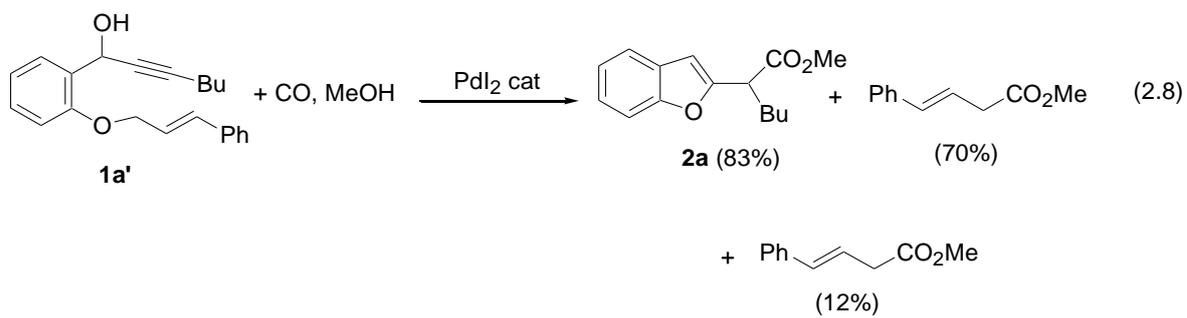
Si ha dapprima formazione del carbocatione allilico, seguito da attacco nucleofilo del metanolo e protonolisi come mostrato nello schema 2.10.



Schema 2.10

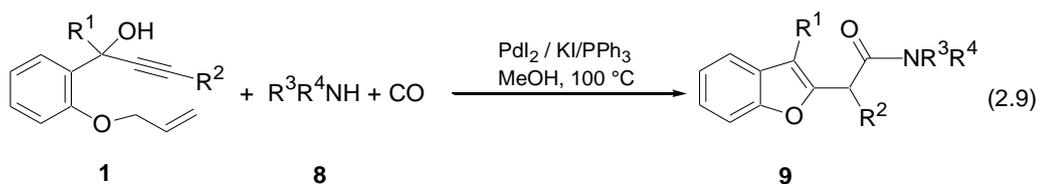
La reazione di metossilazione può essere facilmente evitata lavorando a pressioni più elevate di CO (viene così favorito l'inserimento di CO a livello dell'intermedio vinilpalladio) e aumentando il rapporto molare KI:PdI₂ (il quale, d'altra parte, aumenta la concentrazione degli anioni ioduro, rendendo meno facile la formazione dei carbocationi allylici), come mostrato nelle prove 12-13 della tabella 2.5.1 e nella prova 14 della tabella 2.5.2 (da confrontare con la prova 11), e nelle prove 17,18 (da confrontare con la prova 16).

E' stato, infine, verificato che il gruppo protettore allylico può anche essere sostituito, come nel caso dell'1-[2-(3-fenilallyossi)fenil]ept-2-in-1-olo (**1a'**). Nelle usuali condizioni di reazione si è ottenuta la formazione del prodotto benzofuranico **2a** con una resa dell'83% insieme con la formazione dell'estere metilico del 4-fenilbut-3-enoico (70%) e piccole quantità di (3-metossipropenil)-benzene (per diretto attacco del metanolo sul complesso fenilallyl-palladio, resa del 12%) (Eq.2.8).

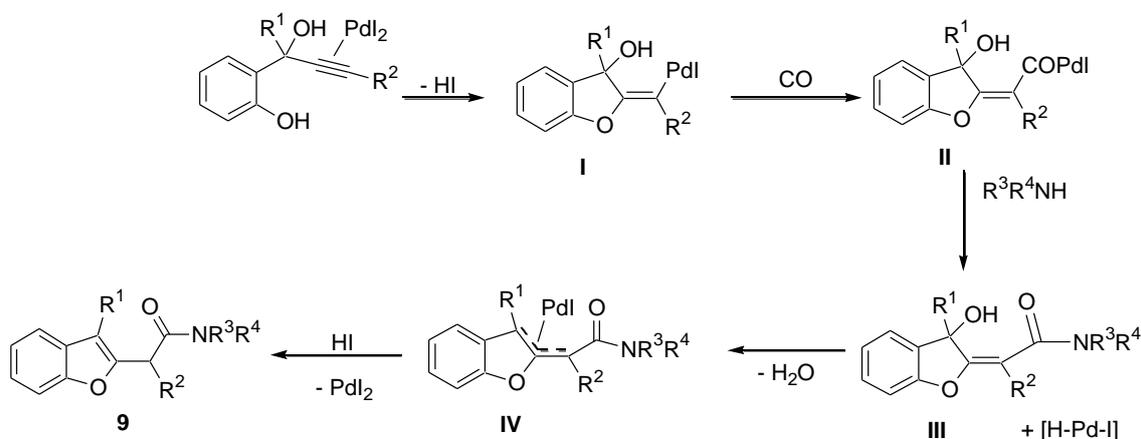


2.3 Sintesi di Derivati Benzofuranici-2-ammidici Mediante Amminocarbonilazione PdI₂-Catalizzata

Sulla base degli ottimi risultati ottenuti nella sintesi dei composti benzofuran-2-acetici **2** (paragrafo 2.2), è stata studiata la possibilità di sintetizzare composti benzofuran-2-ammidici **9** a partire da 1-(2-allilossifenil)-2-in-1-oli **1** lavorando in presenza di un' opportuna ammina secondaria nucleofila **8** (eq. 2.9) per reazione di amminocarbonilazione Pd-catalizzata, in virtù dell'importanza farmacologica dei derivati che si possono ottenere.

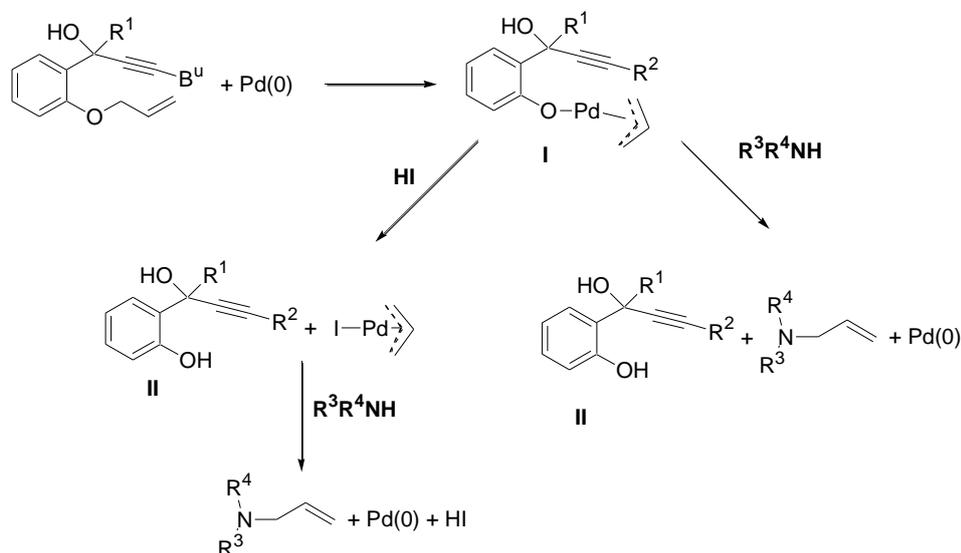


Anche in questo caso la reazione dovrebbe procedere mediante catalisi omobimetallica sequenziale, secondo il meccanismo di reazione riportato nello schema 2.10.



Schema 2.10

L' attacco 5-eso-dig dell'ossigeno sul triplo legame coordinato al palladio dovrebbe portare alla formazione dell'intermedio vinilpalladio **I**, che inserisce monossido di carbonio per dare l'intermedio **II**. L'attacco nucleofilo dell'ammina fornirebbe la specie **III** e con eliminazione del complesso iodio-palladio-idruro. La funzione allilalcolica della specie **III** potrebbe infine subire riduzione ad opera della specie palladio-idrurica con eliminazione di acqua e formazione del complesso **IV** che dovrebbe subire reazione di protonolisi regiospecifica con formazione del composto benzofuranammidico e ripristino della specie cataliticamente attiva. Ad agire da nucleofilo, quindi, non dovrebbe essere più il metanolo ma l'ammina secondaria che contribuirebbe, inoltre, alla reazione di deallilazione e al ripristino della specie Pd(0) (schema 2.11). L'ammina secondaria può attaccare la specie palladioallile coniugata con l'ossigeno, dell'intermedio **I**, o può dare attacco nucleofilo sulla specie iodopalladioallile, ottenuta dalla protonolisi ad opera dell'HI dell'intermedio **I**, per generare l'ammina allilata e ripristinare la specie Pd(0).

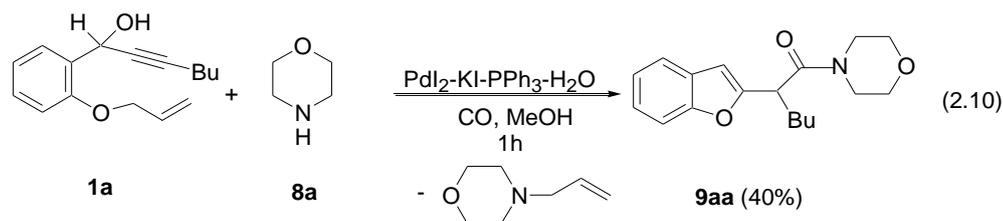


Schema 2.11

2.3.1-Reazione di aminocarbonilazione PdI₂-catalizzata dell'1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1-olo in presenza di morfolina.

Il primo substrato studiato è stato l'1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1-olo **1a** (eq. 2.10) che è stato posto a reagire nelle condizioni migliori trovate per la sintesi del derivato benzofuranico **2a** (alla temperatura di 100°C, alla pressione di 30 atm di CO, in presenza del sistema catalitico PdI₂/KI/PPh₃/H₂O=1/100/4/200, con una concentrazione del substrato pari a 0.22 mmoli/mL di MeOH) con morfolina, come ammina secondaria, in rapporto 200/1 con il catalizzatore.

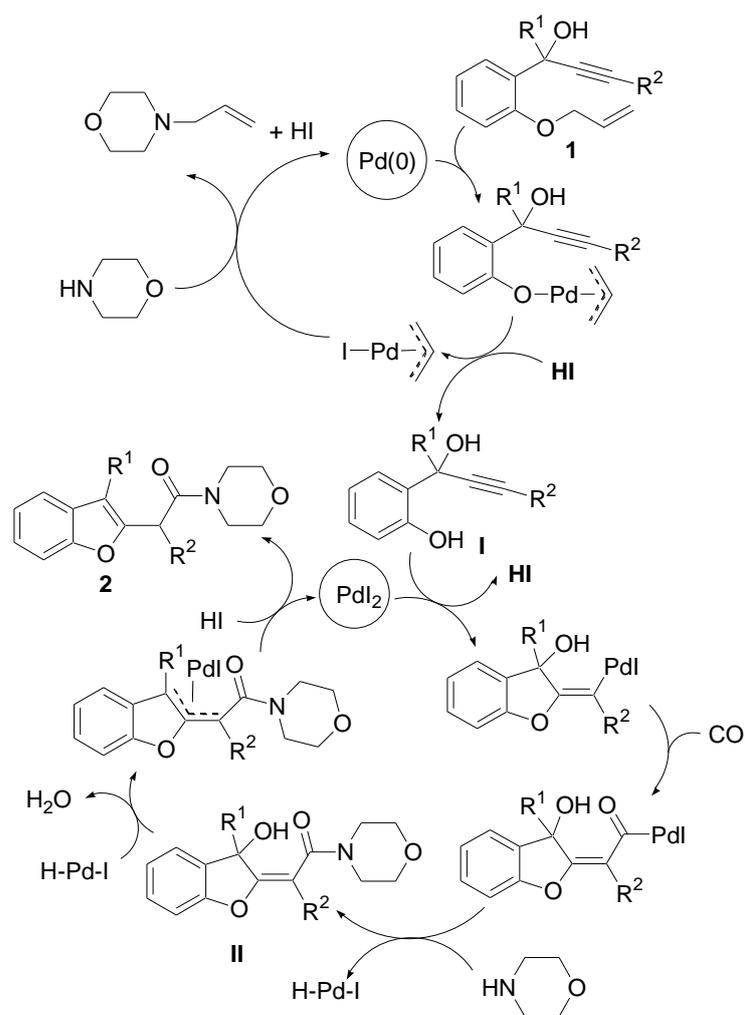
In accordo con le ipotesi fatte, dopo 1 ora di reazione il benzofuran-2-il-1-morfolin-4-ilesan-1-one **9aa** è stato ottenuto, in maniera selettiva, con una resa isolata dell' 40% (eq. 2.12).



Poiché è noto dalla letteratura che in presenza di CO e ammina il Pd(II) può essere ridotto *in situ* a Pd(0) (cfr. reazione di Cassar-Heck-Sonogashira), la reazione di aminocarbonilazione è stata provata in assenza di acqua per verificare se il prodotto potesse essere ottenuto con la stessa selettività.

Nelle condizioni di reazione viste in precedenza, e in assenza di aria, dopo 1 ora di reazione il prodotto benzofuran-2-ammidico **9aa** era ottenuto con una resa del 38%, la conversione era completa e la reazione risultava essere ancora una volta selettiva nei confronti del suddetto prodotto. Quindi l'ulteriore ipotesi fatta risulta essere esatta. La reazione può essere realizzata in assenza di acqua.

E' evidente che si tratta ancora di una catalisi omobimetallica sequenziale (Schema 2.12).



Schema 2.12

Un aspetto interessante di questa reazione, come già detto, è che per generare in situ il Pd(0) non occorre aggiungere H₂O alla miscela di reazione, perché la morfolina è in grado di portare alla formazione di Pd(0).

Realizzando, inoltre, la reazione con PdI₂ (1 mol%), in presenza di 10 equivalenti di KI, con 4 equivalenti di PPh₃ e 200 equivalenti di morfolina (a 100°C e sotto 30 atm di CO) è stata ottenuta il derivato benzofuranammidico **9aa** (prova 2, tabella 2.6) con una resa del 33% e una conversione del substrato pari al 100%, mentre lavorando in presenza di 200 equivalenti di KI, la resa del prodotto **9aa** risultava essere del 50% (prova 3, tabella 2.6) con una conversione del substrato completa.

Tabella 2.6 Reazioni dell'1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1olo (**1a**) con 30 atm di CO in MeOH a 100°C in presenza del Pd(II) come catalizzatore^[a].

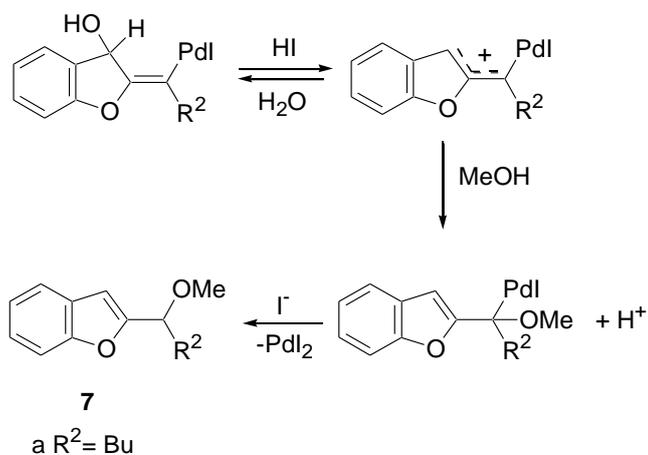
<i>Prova</i>	<i>PdI₂:PPh₃:1a</i>	<i>PdI₂:KI</i>	<i>Morfolina: 1a</i>	<i>t [h]</i>	<i>Conv. 1a [%]^[b]</i>	<i>Resa 9aa [%]^[c]</i>	<i>Resa 7aa [%]^[c]</i>
1	1:4:100	1:100	200:100	1	100	38	-
2	1:4:100	1:10	200:100	1	100	33	-
3	1:4:100	1:200	200:100	1	100	50	-
4	1:4:100	1:100	100:100	1	100	25	55
5	1:4:100	1:100	200:100	15	100	87	-

^[a]Tutte le reazioni sono realizzate in MeOH (0.22mmoli di **1a**/mL di MeOH) sotto 30 atm (a 25°C) di CO.

^[b]Resa GLC, basata sul prodotto di partenza **1a**.

^[c]Resa isolata basata su **1a**.

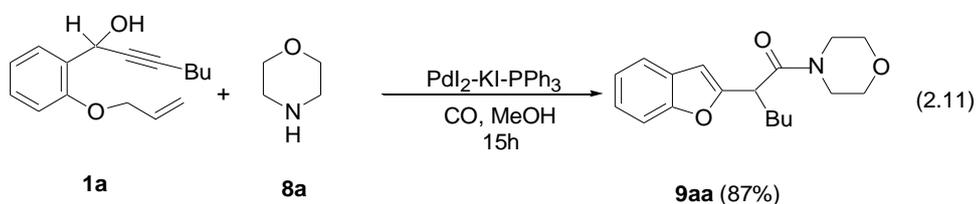
Un rapporto molare **1a**:morfolina (run 4, tabella 2.6) pari a 1:1 porta alla formazione di un coprodotto **7a** (resa isolata 55%), derivato da un processo di metossilazione, come mostrato nello schema 2.13. Si ha dapprima formazione del carbocatione allilico, seguito da attacco nucleofilo del metanolo e protonolisi.



Schema 2.13

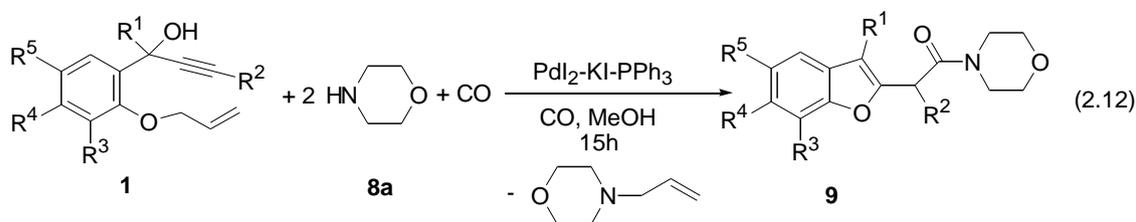
Per verificare la presenza del fenolo libero quale intermedio (non isolabile) nel grezzo, che giustificerebbe la resa non elevata in prodotto benzofuranammidico nonostante la conversione completa del substrato, la carbonilazione è stata condotta nelle stesse condizioni di reazione viste sopra (alla temperatura di 100°C, sotto 30 atm di CO, in presenza del sistema catalitico PdI₂/KI/sub/PPh₃/morfolina =1/200/100/4/200, con una concentrazione del substrato pari a 0.22 mmoli per mL di MeOH) ma per tempi più lunghi.

In effetti, dopo 15 ore, il prodotto benzofuranammidico **9aa** è stato ottenuto con una resa isolata dell'87% (eq. 2.11), a conferma della nostra ipotesi.



2.3.2- Reazione di aminocarbonilazione PdI₂-catalizzata di 1-(2-allilossifenil)-2-in-1-oli, variamente sostituiti, in presenza di morfolina per la sintesi di derivati benzofuran-2-ammidici.

Gli ottimi risultati ottenuti nella sintesi del benzofuran-2-il-1-morfolin-4-ilesan-1-one **9aa** (eq. 2.10) a partire dall'1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1-olo **1a** per reazione di aminocarbonilazione PdI₂-catalizzata realizzata in presenza di morfolina, hanno suggerito la possibilità di rendere generale il processo estendendolo a 1-(2-allilossifenil)-2-in-1-oli **1**, variamente sostituiti (eq. 2.12).



- aa** R¹=R³=R⁴=R⁵=H : R²=Bu, 87%
ca R¹=R³=R⁴=R⁵=H, R²=t-Bu: 60%
da R¹=R³=R⁴=R⁵=H, R²=Ph : 66%
ea R¹=CH₃, R²=Bu, R³=R⁴=R⁵=H : 65%
ha R¹=Ph, R²=Bu, R³=R⁴=R⁵=H, : 66%
ka R¹=R⁴=R⁵=H, R²=Bu, R³=OMe, : 80%
ma R¹=R³=R⁵=H, R²=Bu, R⁴=OMe: 80%
oa R¹=R³=R⁴=H, R²=Bu, R⁵=OMe : 80%
pa R¹=R³=R⁴=H, R²=Ph, R⁵=OMe : 80%
qa R¹=R³=R⁴=H, R²=Bu, R⁵=Cl : 80%

Tutti i substrati studiati hanno fornito i derivati benzofuran-2-ammidici in buone ed eccellenti rese isolate (65-87%), lavorando sotto 30 atm di CO. Sono stati studiati substrati aventi tripli legami coniugati con un gruppo fenilico (prova 1, 9-10, tabella 2.7) o con un gruppo tert-butilico (prova 2, tabella 2.7). In posizione benzilica può anche essere presente un gruppo alchilico (prova 3, tabella 2.7), o fenilico (prova 4, tabella 2.7) e i risultati ottenuti sono stati altrettanto buoni.

Tabella 2.7. Reazione degli 1-(2-allilossifenil)-2-in-1-oli **1** con CO in MeOH a 100 °C, in presenza di PdI₂-KI-PPh₃-Morfolina (**8a**).^[a]

<i>prova</i>	<i>I</i>	<i>R</i> ¹	<i>R</i> ²	<i>R</i> ³	<i>R</i> ⁴	<i>R</i> ⁵	9	<i>Resa 9 [%]</i> ^[b]
1	1c	H	Bu	H	H	H	9ca	87
2	1d	H	t-Bu	H	H	H	9da	46
3	1d	H	t-Bu	H	H	H	9da	60 ^[c]
4	1e	CH ₃	Bu	H	H	H	9ea	66
5	1h	Ph	Bu	H	H	H	9ha	66
6	1k	H	Bu	OMe	H	H	9ka	80
7	1m	H	Bu	H	H	OMe	9ma	80
8	1o	H	Bu	H	OMe	H	9oa	80
9	1p	H	Bu	H	H	Cl	9pa	64
10	1q	H	Ph	H	H	OMe	9qa	80

^[a] Tutte le reazioni sono condotte in MeOH (0.22 mmoli di **1** per mL di MeOH) in presenza di PdI₂ (1 mole %), KI e PPh₃ (PdI₂:KI:PPh₃=1:200:4) a 100°C e con una pressione di CO pari a 30atm. In tutti i casi la conversione del substrato è quantitativa.

^[b] Resa isolata basata sul substrato **1**.

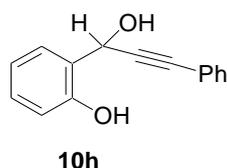
^[c] Rapporto PdI₂:**1d**:KI:PPh₃=1:100:100:4.

In ultimo, sull'anello aromatico possono essere presenti gruppi π -donatori (prove 6-8, 10, tabella 2.7) o elettronattrattori (prova 9, tabella 2.7). I risultati ottenuti sono altrettanto buoni.

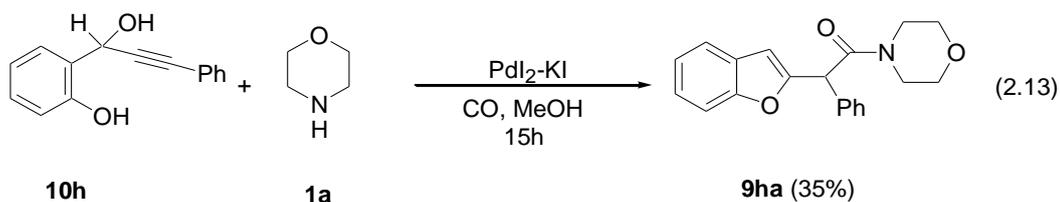
E' noto dalla letteratura che substrati 2-(1-idrossilachil-2-in)fenolici, aventi il triplo legame coordinato con un gruppo arilico sono stabili, e non polimerizzano come avviene per i substrati analoghi aventi un gruppo alchilico coordinato al triplo legame.⁶⁵ E' stata studiata, quindi, l' amminocarbonilazione PdI₂-catalizzata del 2-(1-idrossi-3-fenil-prop-2-inil)-fenolo **10h** in presenza della morfolina, come

ammina secondaria, e nelle condizioni di reazione studiate per l'analogo substrato allilato **1h** (prova 5, tabella 2.7).

Il substrato è preparato per semplice reazione di Grignard fra la 2-idrossibenzaldeide e il feniletinilmagnesiobromuro in THF anidro (resa isolata del 70%).



Alla temperatura di 100°C, sotto 30 atm di CO, in presenza del sistema catalitico PdI₂/KI = 1/200, con un rapporto PdI₂/sub/morfolina (**8a**) = 1/100/200, con una concentrazione del substrato pari a 0.22 mmoli per mL di MeOH, dopo 15 ore, la reazione di aminocarbonilazione porta alla formazione del derivato benzofuran-2-ammidico **9ha** con una resa isolata del 30% (eq. 2.13). La resa del derivato **9ha**, ottenuto per reazione di aminocarbonilazione dell'analogo substrato allilato **1h**, nelle stesse condizioni di reazione usate per il sub **10h**, è risultata essere del 66%, (prova 5, tabella 2.7).

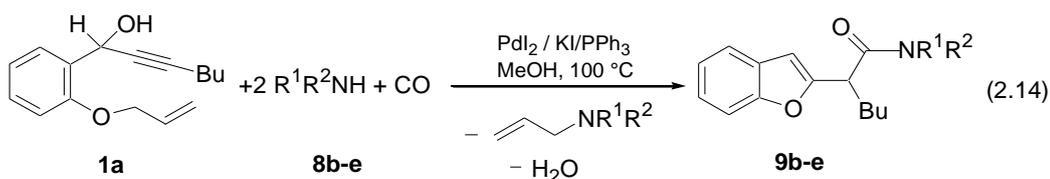


Quindi i risultati ottenuti con il substrato protetto sull'ossigeno fenolico sono decisamente migliori dei risultati ottenuti con l'analogo substrato non protetto con l'allile sulla funzionalità ossidrilica.

2.3.3-Reazione di aminocarbonilazione PdI₂-catalizzata dell'1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1-olo in presenza ammine secondarie diverse dalla morfolina.

Per verificare la generalità del processo per quel che riguarda la natura dell'ammina secondaria, l' 1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1-olo **1a** è stato posto a reagire in presenza di diverse ammine secondarie (eq. 2.14) ed in particolare in presenza di:

- piperidina (**8b**)
- dietilammina (**8c**)
- dibutilammina (**8d**)
- N-metilnilina (**8e**)



Il processo di aminocarbonilazione del substrato **1a**, studiato in presenza delle diverse ammine secondarie, ha fornito i derivati benzofuran-2-ammidici (**9ab-ae**) in buone rese isolate (62-68%), lavorando sotto 30 atm di CO.

Le condizioni migliori trovate per la sintesi dei derivati benzofuran-2-ammidici **9**, ottenute lavorando in presenza di morfolina **8a**, sono state applicate per la reazione dell'1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1-olo **1a** in presenza delle varie ammine secondarie.

Tabella 2.8. Reazione dell' 1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1-olo **1a** con CO in MeOH a 100°C, in presenza di PdI₂-KI-PPh₃^[a].

<i>prova</i>	8	<i>PdI₂: sub</i>	<i>PdI₂: KI</i>	<i>PdI₂ : 8</i>	9	<i>Resa 9 [%]^[b]</i>	<i>Resa 2a [%]^[b]</i>
1	8b	1:100	1:200	1:200	9ab	65	-
2	8b	1:100	1:100	1:200	9ab	25	-
3	8b	1:50	1:100	1:100	9ab	55	-
4	8c	1:100	1:200	1:200	9ac	62	-
5	8c	1:100	1:100	1:200	9ac	46	-
6	8c	1:50	1:100	1:100	9ac	59	-
7	8d	1:100	1:200	1:200	9ad	46	-
8	8d	1:100	1:100	1:200	9ad	66	-
9	8d	1:50	1:100	1:100	9ad	53	-
10	8e	1:100	1:200	1:200	9ae	61	24
11	8e	1:100	1:100	1:200	9ae	54	20
12 ^[c]	8e	1:100	1:200	1:200	9ae	26	-
13 ^[c]	8e	1:50	1:100	1:100	9ae	68	-

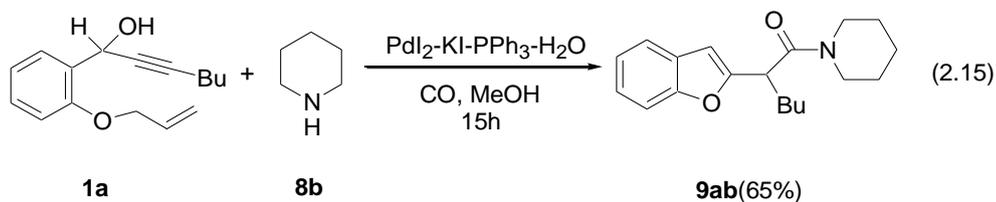
^[a]Tutte le reazioni sono realizzate in MeOH (0.22mmoli di **1a**/mL di MeOH) sotto 30 atm (a 25°C) di CO, ad una temperatura di 100°C; Tempo di reazione=15 ore. Rapporto PdI₂:PPh₃ pari a 1:4. In tutti i casi la conversione del substrato è quantitativa.

^[b] Resa isolata basata su **1a**.

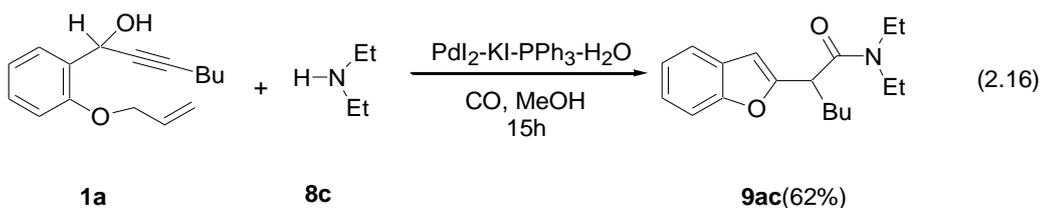
^[c] La reazione è stata realizzata in acetonitrile, come solvente.

Lavorando ad una temperatura di 100°C, sotto 30 atm di CO, in presenza del sistema catalitico PdI₂/KI/PPh₃ =1/200/4, con un rapporto PdI₂/sub/piperidina (**8b**) pari a 1/100/200, e con una concentrazione del substrato pari a 0.22 mmoli per mL di MeOH, dopo 15 ore la reazione la carbonilazione del substrato **1a** ha fornito il

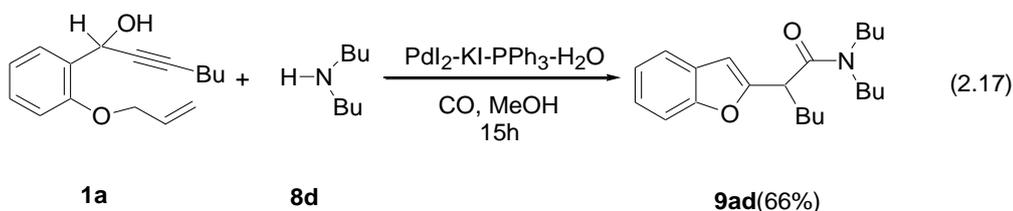
derivato benzofuran-2-ammidico **9ab** con una resa isolata del 65% (eq. 2.15, prova 1, tabella 2.8).



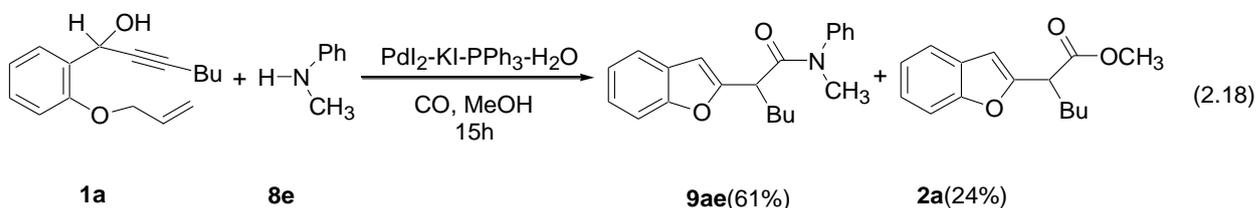
Nelle stesse condizioni di reazione, lavorando in presenza di dietilammina **8c** (eq. 2.16, prova 4, tabella 2.8), il derivato benzofuranico **9ac** è ottenuto selettivamente con una resa isolata del 62%.



Una diminuzione del rapporto KI/PdI₂ (prova 8, tabella 2.8, eq. 2.17), nella reazione di carbonilazione del substrato **1a** realizzata in presenza di dibutilammina (**8d**), porta ad una resa in derivato benzofuran-2-ammidico **9ad** maggiore (resa isolata pari a 66%), rispetto a quella ottenuta con un rapporto pari a 200/1 (resa isolata 46%, prova 7, tabella 2.8).



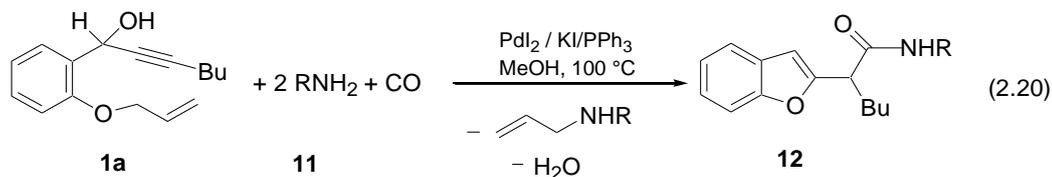
Lavorando in presenza di N-metilaniolina (**8d**), un'ammina aromatica, nelle stesse condizioni di reazione sperimentate per gli altri substrati, oltre al derivato benzofuran-2-ammidico (**9ae**, resa isolata 61%, eq. 2.18, prova10, tabella 2.8) è stato ottenuto anche il composto benzofuran-2-acetico (**2a**) con una resa isolata del 24%. Questo risultato è giustificato dal fatto che in presenza di un'ammina aromatica poco nucleofila il metanolo compete con l'ammina stessa nello stadio di attacco nucleofilo.



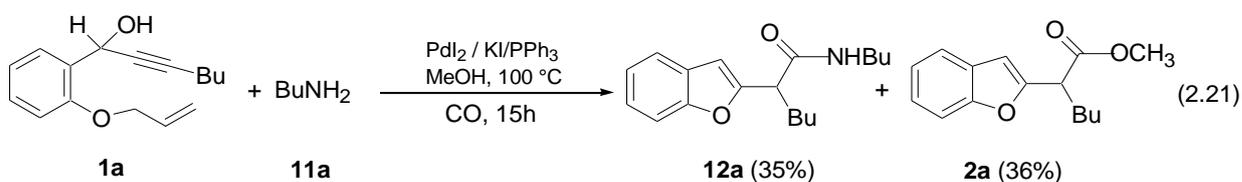
Realizzando, quindi, la reazione di aminocarbonylation in un solvente poco nucleofilo, quale l'acetonitrile, il prodotto benzofuran-2-ammidico **9ae**, è stato ottenuto selettivamente con una resa isolata del 68% (prova 13, tabella 2.8).

2.3.4-Reazione di aminocarbonylation PdI₂-catalizzata dell'1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1-olo in presenza di ammine primarie.

Visti gli ottimi risultati ottenuti nella reazione di ammino-carbonylation PdI₂ catalizzata dell' 1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1-olo **1a**, la reazione è stata studiata in presenza di un'ammina primaria per poter rendere ancora più generale il processo di sintesi di composti benzofuran-2-ammidici (eq. 2.20).



La prima ammina primaria studiata è stata la butilammina **11a**. Lavorando nelle condizioni di reazione migliori trovate per la sintesi del composto benzofuranammidico **2a** (sotto 30 atm di CO, in presenza del sistema catalitico PdI₂/KI/PPh₃ = 1/200/4, con un rapporto PdI₂/sub/**11a** pari a 1/100/200, alla temperatura di 100°C, e con una concentrazione del substrato pari a 0.22 mmoli per mL di MeOH) la reazione di aminocarbonilazione dell'1-(2-allyloxyfenil)ept-2-in-1-olo **1a**, dopo 15 ore, ha portato alla formazione di una miscela di derivati benzofuranici: il derivato benzofuran-2-ammidico **12aa**, ottenuto con una resa isolata del 35%) e il derivato benzofuran-2-acetico **2a**, ottenuto con una resa isolata del 36% (eq. 2.21). La conversione del substrato è risultata essere del 100%. Quindi in metanolo la reazione risulta essere poco selettiva nei confronti del derivato benzofuranammidico, vista la competizione del metanolo con l'ammina primaria, ad agire da nucleofilo.



Per ovviare a questo problema la reazione è stata realizzata in un solvente non nucleofilo, quale l'acetonitrile (prova 2, tabella 2.9). Dopo 15 ore di reazione il prodotto benzofuran-2-ammidico **12aa** è stato ottenuto selettivamente con una resa isolata del 34%, e la conversione del substrato risultava essere completa. Portando il

rapporto PdI₂/KI/sub/**11a** a 1:100:50:100, lavorando ancora in acetonitrile come solvente, il prodotto **12aa** è stato ottenuto con una resa del 55% (prova 3, tabella 2.9). Nelle stesse condizioni ma in 1,2-dimetossietano(DME) (prova 4, tabella 2.9) o in diossano (prova 5, tabella 2.9), le rese ottenute per il prodotto **12aa** sono risultate inferiori (rispettivamente 40% e 38%) a quella ottenuta in acetonitrile (55%).

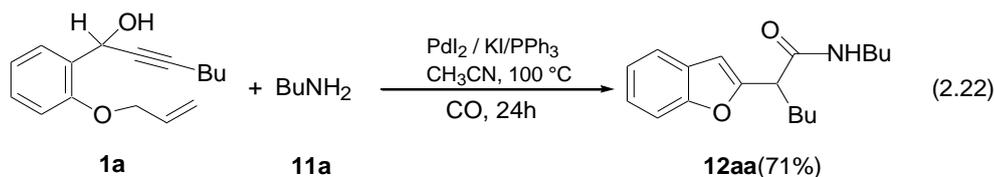
Tabella 2.9. Reazione dell' 1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1-oli **1a** con CO in MeOH a 100°C, in presenza di PdI₂-KI-PPh₃^[a] e di butilammina **11a**.^[a]

<i>prova</i>	<i>PdI₂: sub:KI</i>	<i>PdI₂ : 11a</i>	<i>Solvente 0.22M</i>	<i>t[h]</i>	<i>Resa 12a %^[b]</i>	<i>Resa 2a %^[b]</i>
1	1:100:200	1:200	MeOH	15	36	35
2	1:100:200	1:200	CH ₃ CN	15	34	-
3	1:50:100	1:100	CH ₃ CN	15	55	-
4	1:50:100	1:100	DME	15	40	-
5	1:50:100	1:100	Diossano	15	38	-
6	1:50:100	1:100	CH ₃ CN	24	71	-

^[a]Tutte le reazioni sono realizzate con una concentrazione 0.22mmoli di **1a**/mL di solvente, sotto 30 atm (a 25°C) di CO, ad una temperatura di 100°C. Rapporto PdI₂:PPh₃ = 1:4. In tutti i casi la conversione del substrato è quantitativa

^[b] Resa isolata basata su **1a**.

Il prodotto **12aa** è stato ottenuto con una resa del 71% con un tempo di reazione di 24 ore (eq. 2.22, prova 6, tabella 2.9).



Visti i buoni risultati ottenuti con butilammina, è stata studiata la reazione del substrato **1a** con un'ammina primaria alifatica ingombrata stericamente (terbutilammina **11b**), con un'ammina primaria aromatica (anilina **11c**) e con la benzilammina **11d**. Sono stati ottenuti risultati soddisfacenti con rese variabili fra il 62 e il 68%.

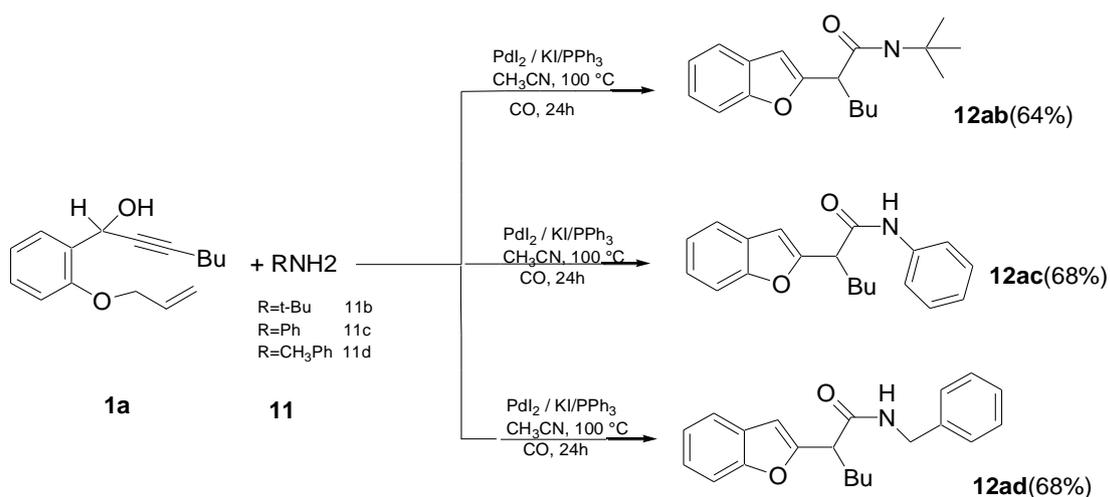
Tabella 2.10. Reazione dell' 1-(2-allilossifenil)ept-2-in-1-oli **1a** con CO in MeOH a 100°C, in presenza di PdI₂-KI-PPh₃e di diverse ammine primarie **11**.^[a]

<i>prova</i>	<i>PdI₂: sub:KI</i>	<i>PdI₂ : 11</i>	<i>11</i>	<i>Solvente 0.22M</i>	<i>t[h]</i>	<i>12</i>	<i>Resa 12%^[b]</i>	<i>Resa 2a %^[b]</i>
1	1:100:200	1:200	11b	MeOH	15	12ab	26	41
2	1:100:200	1:200	11b	CH ₃ CN	15	12ab	36	-
3	1:50:100	1:100	11b	CH ₃ CN	15	12ab	50	-
4	1:50:100	1:100	11b	CH ₃ CN	24	12ab	68	-
5	1:100:200	1:200	11c	MeOH	15	12ac	10	67
6	1:100:200	1:200	11c	CH ₃ CN	15	12ac	25	-
7	1:50:100	1:100	11c	CH ₃ CN	15	12ac	38	-
8	1:50:100	1:100	11c	CH ₃ CN	24	12ac	68	-
9	1:100:200	1:200	11d	MeOH	15	12ad	22	42
10	1:100:200	1:200	11d	CH ₃ CN	15	12ad	33	-
11	1:50:100	1:100	11d	CH ₃ CN	15	12ad	46	-
12	1:50:100	1:100	11d	CH ₃ CN	24	12ad	62	-

^[a]Tutte le reazioni sono realizzate con una concentrazione 0.22mmoli di **1a**/mL di solvente, sotto 30 atm (a 25°C) di CO, ad una temperatura di 100°C. Rapporto PdI₂:PPh₃ = 1:4. In tutti i casi la conversione del substrato è quantitativa

^[b] Resa isolata basata su **1a**.

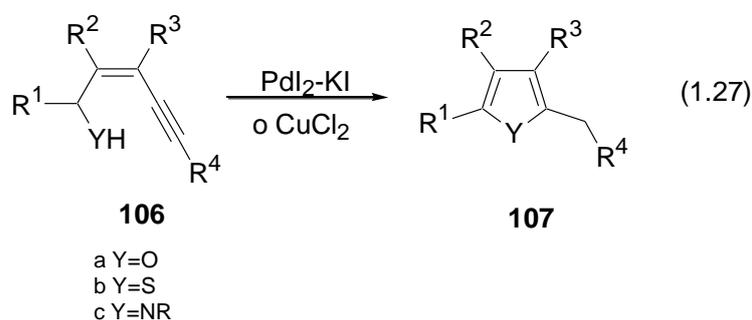
Lavorando in metanolo, il composto benzofuran-2-acetico **2a** è stato ottenuto come coprodotto della reazione sia in presenza di terbutilammina, che di anilina, che di benzilammina (prova 1, 5, 9 tabella 2.10). In acetonitrile la reazione diventa selettiva nei confronti del derivato benzofuran-2-ammidico **12** (prova 2, 6, 10, tabella 2.10). Lavorando sotto 30 atm di CO, in presenza del sistema catalitico PdI₂/KI/PPh₃ =1/100/4, con un rapporto PdI₂/sub/**11a** pari a 1/50/100, alla temperatura di 100°C, e con una concentrazione del substrato pari a 0.22 mmoli per mL di CH₃CN, dopo 24 ore di reazione i derivati benzofuranici **12ab**, **12ac** e **12ad** sono stati ottenuti in maniera selettiva e con rese pari al 68%, 68%, 62% rispettivamente (prova 4, 8,12, tabella 2.10) come riportato nello schema 2.14.



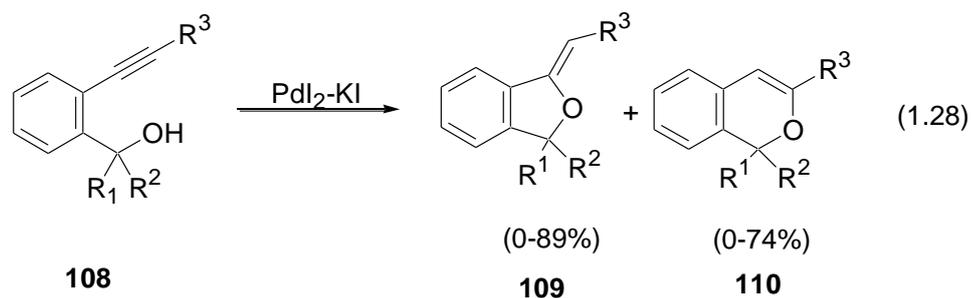
Schema 2.14

2.4 Sintesi di Composti Chinolinici Mediante Reazione di Eterociclizzazione Metallo-Catalizzata di 1-(2-amminoaryl)-2-in-1-oli.

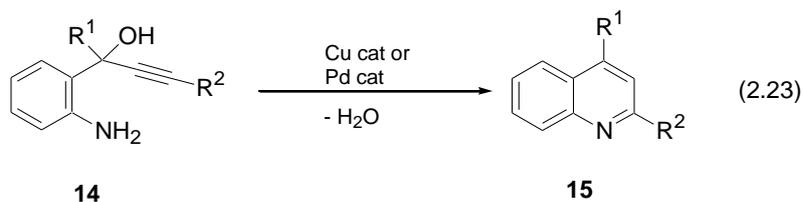
Nel laboratorio di ricerca dove è stato realizzato il presente lavoro di tesi di dottorato sono stati riportati diversi esempi di reazione di cicloisomerizzazione Cu o Pd-catalizzata per la sintesi di derivati eterociclici a partire da derivati alchilici opportunamente sostituiti. In particolare sono state messe a punto metodologie generali per la sintesi regioselettiva di furani²⁰ **107a**, tiofeni²¹ **107b** e pirroli²² **107c** sostituiti a partire da (Z)-2-en-4-in-1-oli **106a**, (Z)-2-en-4-in-1-tioli **106b** e (Z)-(2-en-4-inil)ammine **106c** (eq. 1.27), rispettivamente, utilizzando PdX₂ in presenza di KX (X=Cl, I) o da CuCl₂ come sistema catalitico.



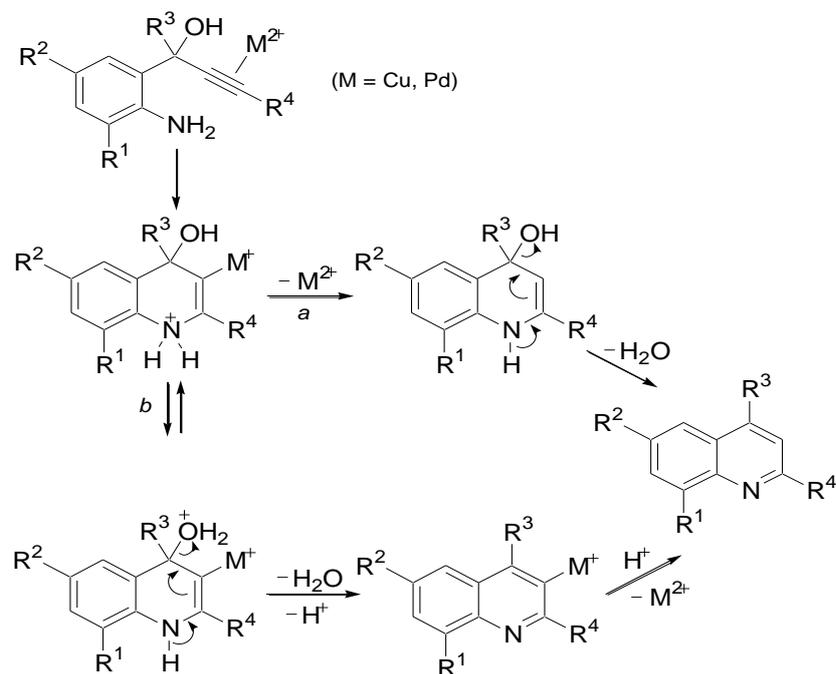
E' stata inoltre riportata la sintesi di 1,3-diidroisobenzofurani **109** e derivati 1H-isocromenici **110**, PdI₂-KI catalizzata mediante reazione di cicloisomerizzazione di tipo 5-*exo*-dig o 6-*endo*-dig di 2-(1-alkil)benzilalcooli **108** (eq. 1.28).²³



Sulla base di questi risultati è stata vagliata la possibilità di sintetizzare chinoline sostituite **15** partendo da 1-(2-amminoaryl)-2-in-1-oli **14** (eq. 2.23) attraverso una reazione di ciclodisidratazione di tipo 6-*endo*-dig metallo-catalizzata. Il meccanismo ipotizzato è mostrato nello schema 2.15.



L'attacco nucleofilo intramolecolare del gruppo -NH₂ sul triplo legame, coordinato al centro metallico porta alla formazione di un intermedio, che può subire reazione di protonolisi e successiva reazione di disidratazione (modello a, Schema 2.12) o reazione di disidratazione e successiva reazione di protonolisi (modello b, Schema 2.15).



Schema 2.15

Gli 1-(2-amminoaril)-2-in-1-oli **14**, sono gli analoghi azotati degli 1-(2-allilossifenil)-2-in-1-oli **1**, precedentemente usati (prf. 2.2 e prf. 2.3) come substrati per la sintesi di derivati benzofuran-2-acetici **2** e benzofuran-2-ammidici **9**, **12**.

2.4.1- Importanza farmacologia dei nuclei chinolinici

Le chinoline rappresentano una delle più importanti classi di composti eterociclici. L'anello chinolinico è presente in molti prodotti naturali, soprattutto negli alcaloidi, ed è spesso usato per la preparazione di composti ad elevata attività farmacologica. Nel 1820 la *chinina* (fig.2.3, a) è stata isolata come principio attivo dalla pianta della *Cinchona* e successivamente utilizzata per il trattamento della malaria multiresistente.⁶⁷ La *Criptolepina* (fig.2.3, b) è un alcaloide indolochinolinico estratto dalle radici della pianta *Cryptolepis Sanguinolenta*,

diffusa in Africa Occidentale. Questa specie è usata nella medicina tradizionale per il trattamento della malaria e per numerose altre malattie.⁶⁸

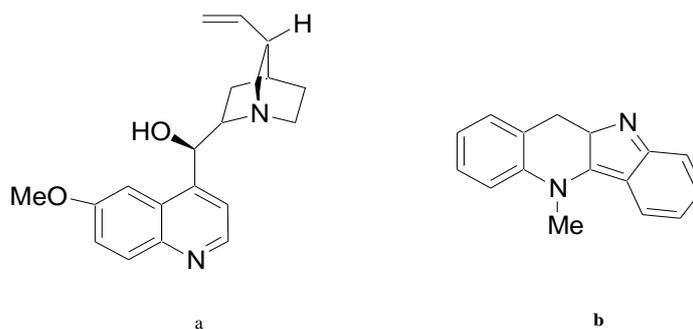


Fig. 2.3- Chinina (a) e Criptoleina (b)

La 8-(dietilamminoesilammino)-6-metossi-4-metilchinolina (fig. 2.3, c) è un agente altamente efficace sul parassita protozoiario *Tripanosoma Cruzy*, che è responsabile della malattia del Chagas⁶⁹ mentre la 2-(2-metilchinolina-4-ilammino)-N-fenilacetammide (fig.2.3, d) è il più attivo dei farmaci usati contro la leishmaniosi⁷⁰.

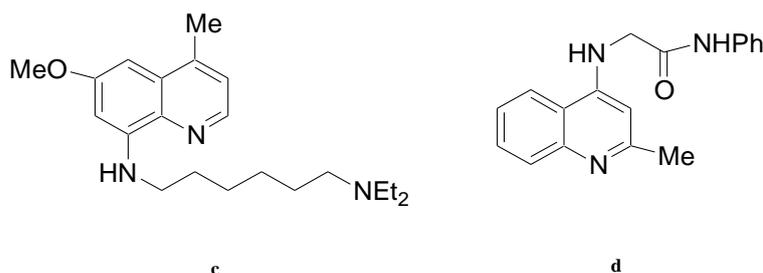


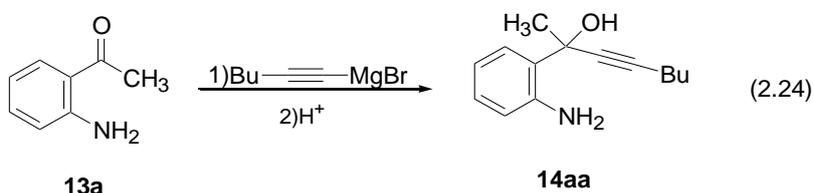
Fig. 2.4- 8-(dietilamminoesilammino)-6-metossi-4-metilchinolina (c); 2-(2-metilchinolina-4-ilammino)-N-fenilacetammide(d).

Derivati chinolinici sono, altresì usati, come potenti farmaci antinfiammatori⁷¹, antiasmatici⁷², antitubercolosi⁷³, anti-Alzheimer⁷⁴, antiulcera⁷⁵, anti-HIV⁷⁶ e anti-cancro⁷⁷.

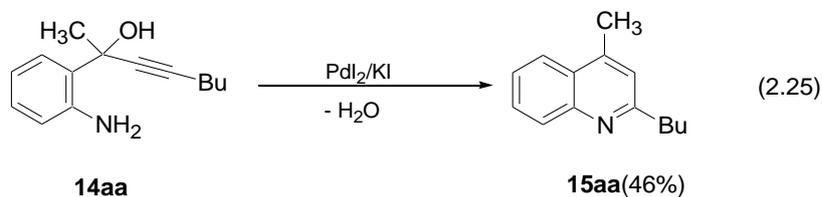
I metodi di preparazione delle chinoline sono noti fin dal 1800 ma recenti sviluppi nella chimica dei derivati chinolinici hanno dimostrato che nuove reazioni di ciclizzazione metallo-catalizzate di opportuni precursori possono competere in maniera effettiva con le sintesi classiche o addirittura costituire processi più avanzati.

2.4.2- Reazione di eterocilizzazione metallo-catalizzata del 2-(2-amminofenil)oct-3-in-2-olo

Il primo substrato studiato è stato il 2-(2-amminofenil)oct-3-in-2-olo **14aa** ($R^1=CH_3$, $R^2=Bu$), ottenuto con una resa del 60% per reazione fra il 2-amminoacetofenone **13a** e l'1-esinilmagnesiobromuro (eq. 2.25).



La reazione è stata inizialmente realizzata a 60°C in MeOH come solvente in presenza del sistema catalitico PdI₂/KI (rapporto molare PdI₂:KI:**14aa** pari a 1:10:50, con una concentrazione del substrato pari a 0.22mmoli per ml di MeOH, in atmosfera inerte). Dopo un'ora di reazione l'analisi GLC e GC/MS del grezzo di reazione ha evidenziato una conversione del substrato **14aa** del 58% e una resa in derivato chinolinico **15aa** del 46% (eq. 2.25, prova 1, tabella 2.11), confermando le ipotesi di partenza.



La reazione è stata quindi realizzata in presenza di differenti sistemi catalitici, basati su zinco, palladio e rame, in MeOH come solvente a 60°C. I risultati ottenuti sono mostrati nella tabella 2.11

E' evidente che la 2-butil-4-metilchinolina **15aa** (eq. 2.25) è formata in maniera selettiva in presenza di tutti i catalizzatori riportati nella tabella.

I risultati migliori, in termini di velocità e di conversione del substrato si ottengono con il CuCl₂ usato come catalizzatore. Dopo 5 ore di reazione, lavorando in atmosfera inerte, con un rapporto CuCl₂:substrato pari 1/50, ad una temperatura di 60°C, con una concentrazione del substrato pari a 0.22 mmoli di **14aa** per mL di MeOH, la 2-butil-4-metilchinolina **15aa** è stata ottenuta con una resa GLC dell'85% e con una conversione completa del substrato (resa isolata del 78%, prova 12, tabella 2.11).

Tabella 2.11. Reazione di eterociclizzazione di 2-(2-amminofenil)ott-3-in-2olo **14aa** in MeOH per la sintesi della 2-butil-4-metilchinolina **15aa** in presenza di diversi sistemi catalitici.

<i>Prova</i>	<i>Catalizzatore</i>	<i>t[h]</i>	<i>Conv. 14aa [%] ^[b]</i>	<i>Resa 15aa [%] ^[c]</i>
1	PdI ₂ + 10KI	1	58	46
2	PdCl ₂ + 10KCl	1	54	48
3	ZnCl ₂	1	43	35
4	ZnI ₂	1	50	45
5	CuCl	1	75	72
6	CuI	1	75	63
7	CuI	5	93	78
8	CuCl ₂ H ₂ O	1	86	75
9	CuCl ₂ H ₂ O	5	100	82
10	CuCl ₂	1	79	76
11	CuCl ₂	3	90	80
12	CuCl ₂	5	100	85(78)

^[a]Tutte le reazioni sono realizzate in MeOH (0.22mmoli di **14aa**/mL di MeOH, in presenza di 2mol % di catalizzatore) alla temperatura di 60°C.

^[b]Resa GIC, basata sul prodotto di partenza **14aa**.

^[c]Resa GLC (isolata) basata su **14aa**.

La reattività del 2-(2-amminofenil)ott-3-in-2olo **14aa** è stata studiata, usando CuCl₂ come catalizzatore, in differenti solventi, come è mostrato nella tabella 2.12. I risultati ottenuti mostrano che il Metanolo è il solvente migliore per la reazione (prova 1, tabella 2.12).

Tabella 2.12. Reazione di eterociclizzazione di 2-(2-amminofenil)ott-3-in-2olo **14aa** in MeOH per la sintesi della 2-butil-4-metilchinolina **15aa** in presenza di CuCl₂ come catalizzatore

<i>prova</i>	<i>Solvente</i>	<i>t[h]</i>	<i>Conversione 14aa[%]^[b]</i>	<i>Resa 15aa[%]^[b]</i>
1	MeOH	1	79	76
2	Diossano	1	45	39
3	DME	1	54	43
4	DME	5	70	56(46)
5	MeCN	1	44	39
6	DMA	1	80	60
7	DMA	5	100	65(58)

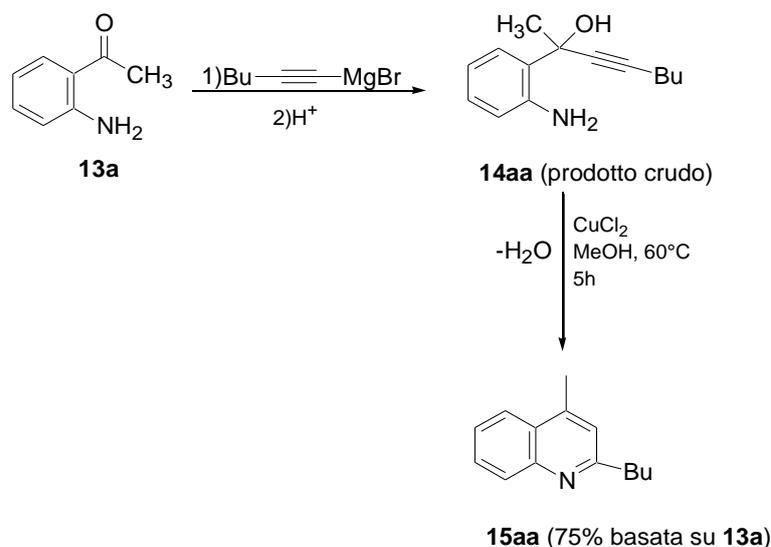
^[a]Tutte le reazioni sono realizzate in MeOH (0.22mmoli di **14aa**/mL di MeOH, in presenza di 2mol % di catalizzatore) alla temperatura di 60°C.

^[b] Resa GIC, basata sul prodotto di partenza **14aa**.

^[c] Resa GLC (isolata) basata su **14aa**

Il substrato **14aa** è difficile da purificare per cromatografia su colonna vista la sua instabilità che ne causa la parziale decomposizione quando è a contatto con gel di silice o con allumina. La reazione di eterociclizzazione, comunque, realizzata sul prodotto crudo piuttosto che sul prodotto puro, fornisce risultati altrettanto buoni; questo facilita il protocollo sintetico, evitando il passaggio della purificazione del substrato.

Ponendo a reagire il substrato “crudo” nelle condizioni ottimizzate trovate per il substrato puro (prova 1, tabella 2.12), la chinolina **15aa** è stata ottenuta con una resa isolata del 75% (resa basata sul 2-amminoacetofenone di partenza **14aa**, Schema 2.16). Questa resa complessiva è considerevolmente più alta rispetto alla resa ottenuta usando il substrato puro (47% di resa isolata basata su **13a**).

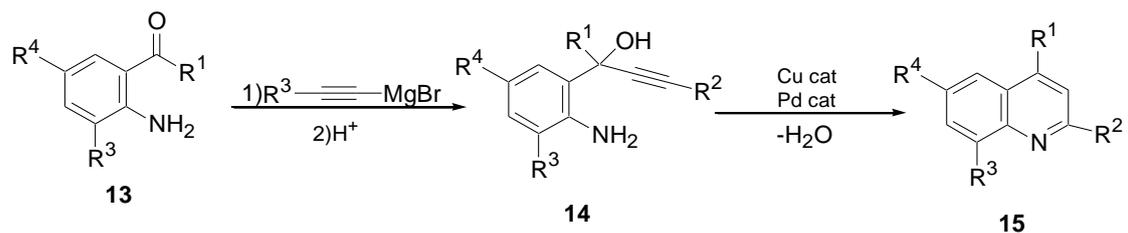


Schema 2.16

2.4.3- Reazione di eterociclizzazione Pd-catalizzata e Cu-catalizzata degli 1-(2-amminofenil)-2-in-1-oli variamente sostituiti, per la sintesi di derivati chinolinici.

Vista l'importanza farmacologia del nucleo chinolinico, e visti i buoni risultati ottenuti nella reazione di eterociclizzazione del 2-(2-amminofenil)oct-3-in-2-olo **14aa**, il processo è stato esteso ad altri substrati, e la generalità del processo è stata verificata variando la natura dei sostituenti R^3 e R^4 (sull'anello aromatico), del sostituente R^1 (in posizione benzilica) e del sostituente R^4 (sul triplo legame) (Schema 2.17).

La reazione in ogni caso si è dimostrata selettiva verso il derivato chinolinico e le rese ottenute sono state buone (66-90%, isolate). I risultati ottenuti sono riportati nelle tabelle 2.13.1 e 2.13.2.



15aa	R ¹ =Me, R ² =Bu R ³ =R ⁴ =H	80%
15ba	R ¹ =Me, R ² =Bu R ³ =OMe, R ⁴ =H	76%
15ca	R ¹ =Me, R ² =Bu R ³ =H, R ⁴ =Cl	69%
15da	R ¹ =Ph, R ² =Bu R ³ =H, R ⁴ =H	80%
15ab	R ¹ =Me, R ² =Ph R ³ =H, R ⁴ =H	73%
15bb	R ¹ =Me, R ² =Ph, R ³ =OMe, R ⁴ =H	90%
15cb	R ¹ =Me, R ² =Ph, R ³ =H, R ⁴ =Cl	78%
15db	R ¹ =Ph, R ² =Ph, R ³ =R ⁴ =H	68%
15ac	R ¹ =Me, R ² =t-Bu, R ³ =R ⁴ =H	75%
15bc	R ¹ =Me, R ² =t-Bu, R ³ =OMe, R ⁴ =H	77%
15cc	R ¹ =Me, R ² =t-Bu, R ³ =H, R ⁴ =Cl	77%
15dc	R ¹ =Ph, R ² =t-Bu, R ³ =R ⁴ =H	70%
15ad	R ¹ =Me, R ² =TMS, R ³ =R ⁴ =H	73%
15dd	R ¹ =Ph, R ² =TMS, R ³ =R ⁴ =H	65%

Schema 2.17

Per tutti i substrati studiati i risultati migliori, in termini di resa del prodotto **15**, sono stati ottenuti lavorando a 100°C piuttosto che a 60°C. La posizione benzilica e il triplo legame sono stati opportunamente sostituiti con un gruppo alchilico o con un gruppo arilico, e sull'anello aromatico con un gruppo elettron-attrattore o π -donatore.

Tabella 2.13.1 Sintesi di chinoline sostituite **15** per reazione di eterociclizzazione di 1-(2-amminofenil)-2-in-1-oli **14**, ottenute per reazione fra $R^4-C\equiv C-MgBr$ e 2-amminoarilchetoni **13**, in presenza di $CuCl_2$ come catalizzatore.^[a]

<i>prova</i>	13	R^1	R^2	R^3	R^4	14	$T(^{\circ}C)$	15	<i>Resa 15[%]</i> ^[b]
1	13a	Me	Bu	H	H	14aa	60	15aa	75
2	13a	Me	Bu	H	H	14aa	100	15aa	70
3	13b	Me	Bu	OMe	H	14ba	60	15ba	80
4	13b	Me	Bu	OMe	H	14ba	100	15ba	60
5	13c	Me	Bu	H	Cl	14ca	60	15ca	76
6	13c	Me	Bu	H	Cl	14ca	100	15ca	81
7	13d	Ph	Bu	H	H	14da	60	15da	69
8	13a	Me	Ph	H	H	14ab	60	15ab	80
9	13a	Me	Ph	H	H	14ab	100	15ab	73
10	13b	Me	Ph	OMe	H	14bb	60	15bb	72

^[a]Tutte le reazioni sono realizzate in MeOH (0.22mmoli di **13**/mL di MeOH, 9 mmoli di **13**) per 5 ore in presenza di 2 mol % di $CuCl_2$. La conversione di **14** è in tutti i casi quantitativa.

^[b] Resa isolata basata su **13**.

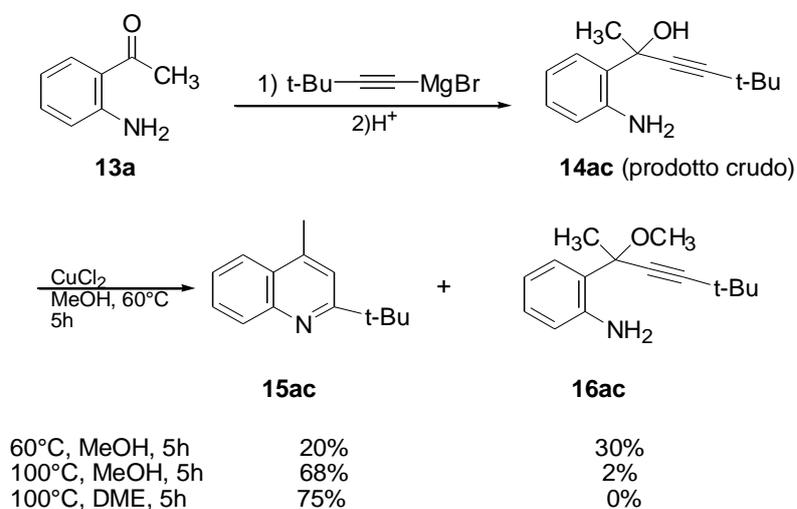
Nel caso del 2-(2-amminofenil)5-5-dimetiles-3-in-2-olo **14ac** ($R^1=H$, $R^2=Me$, $R^3=tert-Bu$), la reazione, realizzata nelle stesse condizioni viste sopra (prova 1, tabella 2.13.1; rapporto molare $CuCl_2$:substrato pari 1/50, ad una temperatura di 60°C, con una concentrazione del substrato pari a 0.22 mmoli per mL di MeOH) porta alla formazione del 2-(1-metossi-1,4,4-trimetilpent-2-inil)fenilammina **16ac** come prodotto presente in quantità maggiore nella miscela di reazione (30% di resa isolata basata sul 2-amminoacetofenone **13a** di partenza), insieme a quantità minori di 2-tert-butil-4-metilchinolina **15ac** (20% di resa isolata basata su **13a**, prova16, tabella 2.13.2, schema 2.18).

Tabella 2.13.2 Sintesi di chinoline sostituite **15** per reazione di eterociclizzazione di 1-(2-amminofenil)-2-in-1-oli **14**, ottenuti per reazione fra $R^4-C\equiv C-MgBr$ e 2-amminoarilchetoni **13**, in presenza di $CuCl_2$ come catalizzatore.^[a]

<i>prova</i>	13	R^1	R^2	R^3	R^4	14	$T(^{\circ}C)$	15	<i>Resa 15[%]^[b]</i>
11	13b	Me	Ph	OMe	H	14bb	100	15bb	90
12	13c	Me	Ph	H	Cl	14cb	60	15cb	78
13	13c	Me	Ph	H	Cl	14cb	100	15cb	74
14	13d	Ph	Ph	H	H	14db	60	15db	63
15	13d	Ph	Ph	H	H	14db	100	15db	68
16	13a	Me	t-Bu	H	H	14ac	60	15ac	20 ^[c]
17	13a	Me	t-Bu	H	H	14ac	100	15ac	68 ^[d]
18 ^[e]	13a	Me	t-Bu	H	H	14ac	100	15ac	75
19 ^[f]	13b	Me	t-Bu	OMe	H	14bc	100	15bc	77
20	13c	Me	t-Bu	H	Cl	14cc	100	15cc	77
21	13d	Ph	t-Bu	H	H	14dc	100	15dc	70

^[a]Tutte le reazioni sono realizzate in MeOH (0.22mmoli di **13**/mL di MeOH, 9 mmoli di **13**) per 5 ore in presenza di 2 mol % di $CuCl_2$. La conversione di **14** è in tutti i casi quantitativa. ^[b] Resa isolata basata su **13**. ^[c] La reazione porta anche alla formazione del 2-(1-metossi-1,4,4-trimetilpent-2-inil)fenilammina **16ac** (30% di resa isolata basata sul precursore **13**). ^[d] La reazione porta anche alla formazione del 2-(1-metossi-1,4,4-trimetilpent-2-inil)fenilammina **16ac** (2% di resa isolata basata sul precursore **13**). ^[e] La reazione è realizzata in 1,2-dimetossietano (DME). ^[f] Il tempo di reazione è di 2 ore.

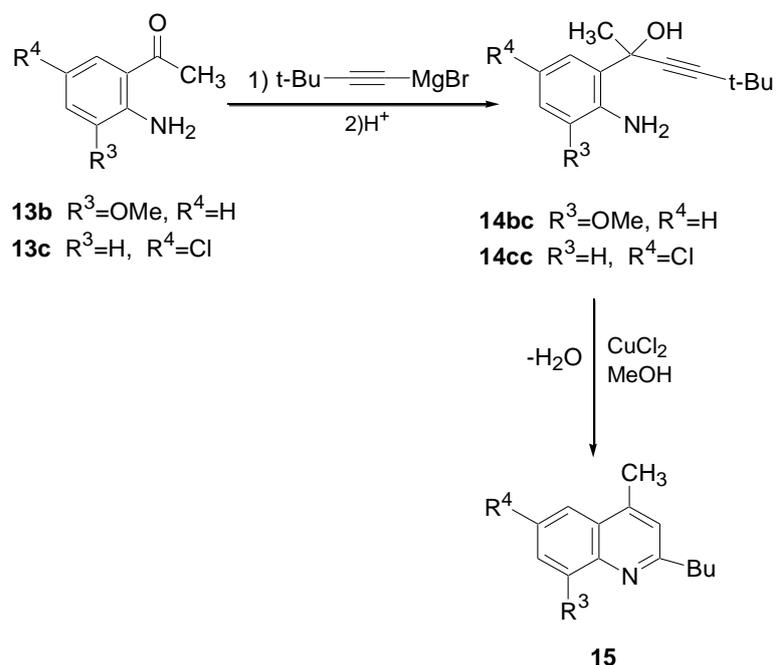
Chiaramente questa reazione indesiderata è dovuta alla minore reattività del triplo legame stericamente impedito. Comunque, quando la stessa reazione è realizzata a 100°C piuttosto che a 60°C, la chinolina **15ac** diventa il prodotto principale della reazione (68% di resa isolata basata su **13a**), e il prodotto **16ac** si forma in tracce (meno del 2%, rispetto al substrato di partenza, prova 17, tabella 2.13.2).



Schema 2.18

In un solvente non nucleofilo, come l'1,2-dimetossietano (DME), il prodotto **15ac** è stato ottenuto selettivamente con una resa isolata del 75% (basata sul substrato di partenza **13a**; prova 18, tabella 2.13.1, Schema 2.18).

Applicando le condizioni di reazione usate per il substrato avente un gruppo terbutilico sul triplo legame **14ac** (prova 17, tabella 2.13.2, ovvero rapporto molare CuCl_2 :substrato pari 1/50, ad una temperatura di 100°C , con una concentrazione del substrato pari a 0.22 mmoli per mL di MeOH) ai substrati analoghi **14bc** e **14cc**, aventi un sostituito π -donatore o elettronattrattore sull'anello aromatico, si ottengono le corrispondenti chinoline **15bc** e **15cc**, rispettivamente, in buone rese isolate (77%), dopo 2-5 ore di reazione (prova 19 e prova 20), schema 2.19.



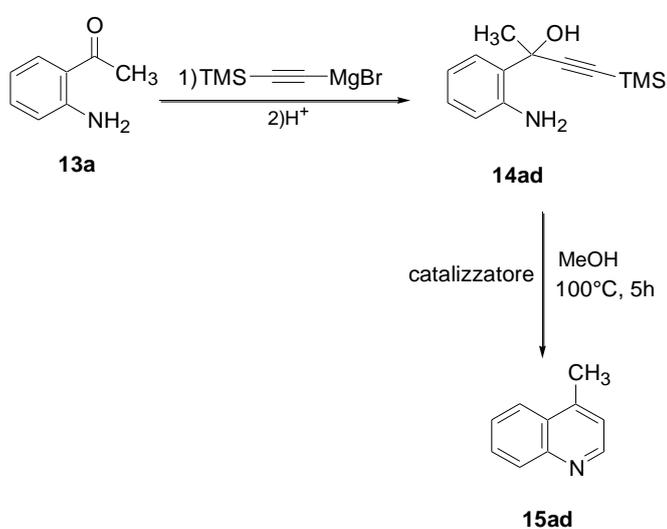
Schema 2.19

La reazione dell'1-(2-amminofenil)-4,4-dimetil-1-fenilpent-2-in-1-olo **14dc**, analogo al substrato **14ac** ma avente un gruppo arilico sul carbonio benzilico piuttosto che un sostituito alchilico, ($R^1=\text{H}$, $R^2=\text{Ph}$, $R^3=\text{tert-Bu}$), porta alla formazione del 2-terz-butil-4-fenilchinolina **15dc** con eccellenti rese (70% di resa isolata, prova 21, tabella 2.13.2).

La reazione di ciclodisidratazione è stata altresì applicata con successo a substrati aventi un gruppo trimetilsilile (TMS) sul triplo legame, come il 2-(2-amminofenil)-4-trimetilsilanilbut-3-in-2-oli **14ad** ($R^1=R^2=R^3=\text{Me}$, $R^4=\text{TMS}$) per la sintesi di derivati chinolinici 4-sostituiti.

Sotto le condizioni di reazione trovate per il substrato **14aa** (lavorando in atmosfera inerte, con un rapporto CuCl_2 :substrato pari 1/50, ad una temperatura di 100°C , con una concentrazione del substrato pari a 0.22 mmoli di substrato per mL di MeOH; prova 2, tabella 2.13.1) dopo 5 ore di reazione, si è ottenuta la 4-metilchinolina **15ad** ($R^1=R^2=R^3=\text{Me}$, $R^4=\text{Me}$), derivata dalla perdita del gruppo TMS nelle

condizioni di reazione con una resa isolata del 50% (Tabella 2.14, prova 1, Schema 2.20). Una selettività maggiore nel prodotto **15ad** (69-73%), è stata ottenuta lavorando in presenza del PdX₂ in presenza di 10 equivalenti di KX (X=Cl, I) come sistema catalitico (prova 2 e prova 3, tabella 2.14, Schema 2.20).



Schema 2.20

Risultati simili sono stati ottenuti nel caso dell'1-(2-amminofenil)-1-fenil-3-trimetilsilanilprop-2-in-1-olo **2dd** (R¹=R²=H, R³=Ph, R⁴=TMS) per dare la 4-fenilchinolina **15dd** (R¹=R²=R⁴=H, R³=Ph) (prova 4-6).

Tabella 2.14. Sintesi di chinoline 4-sostituite **15ad** e **15dd** per reazione di ciclodisidratazione-desililazione Cu o Pd-catalizzata del crudo 1-(2-amminofenil)-2-in-1-oli **14ad** e **14dd**, ottenuti per reazione fra TMS-C≡C-MgBr e 2-amminofenil chetoni **13a** e **13d**.^[a]

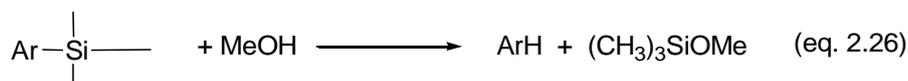
prova	13	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	14	Catalizzatore	15 ^[b]	Resa 15 % ^[c]
1	13a	H	H	Me	TMS	14ad	CuCl ₂	15ad	50
2	13a	H	H	Me	TMS	14ad	PdCl ₂ +10KCl	15ad	69
3	13a	H	H	Me	TMS	14ad	PdI ₂ +10KI	15ad	73
4	13d	H	H	Ph	TMS	14dd	CuCl ₂	15dd	56
5	13d	H	Cl	Ph	TMS	14dd	PdCl ₂ +10KCl	15dd	66
6	13d	H	Cl	Ph	TMS	14dd	PdCl ₂ +10KCl	15dd	65

^[a]Tutte le reazioni sono realizzate in MeOH (0.22mmoli di **13**/mL di MeOH, 9 mmoli di **13**) a 100°C per 5 ore, in presenza di 2 mol % di CuCl₂. La conversione di **14** è in tutti i casi quantitativa.

^[b] R³=H nel prodotto finale **15**.

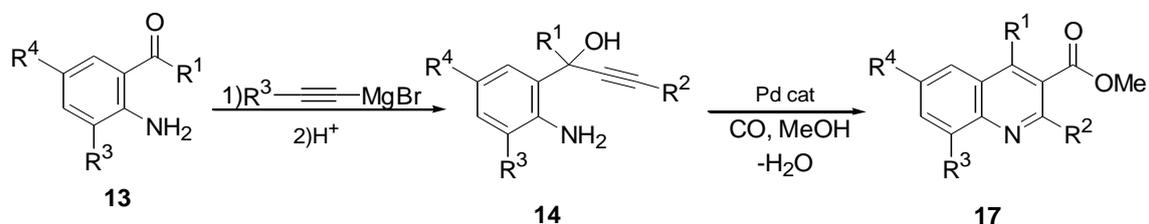
^[c] Resa isolata basata su **13**.

Come si è visto, substrati aventi il triplo legame coordinato con un gruppo TMS, in seguito al processo di ciclodisidratazione metallo-catalizzata portano alla produzione di composti chinolinici 4-sostituiti. Nell'ambiente di reazione si ha la perdita del gruppo trimetilsilile, mediante ad esempio attacco nucleofilo da parte del metanolo sul silicio (eq. 2.26).



2.5 Sintesi di Derivati Chinolin-3-Acetici Ottenuti per Reazione di Eterociclizzazione-Carbonilazione PdI₂-Catalizzata.

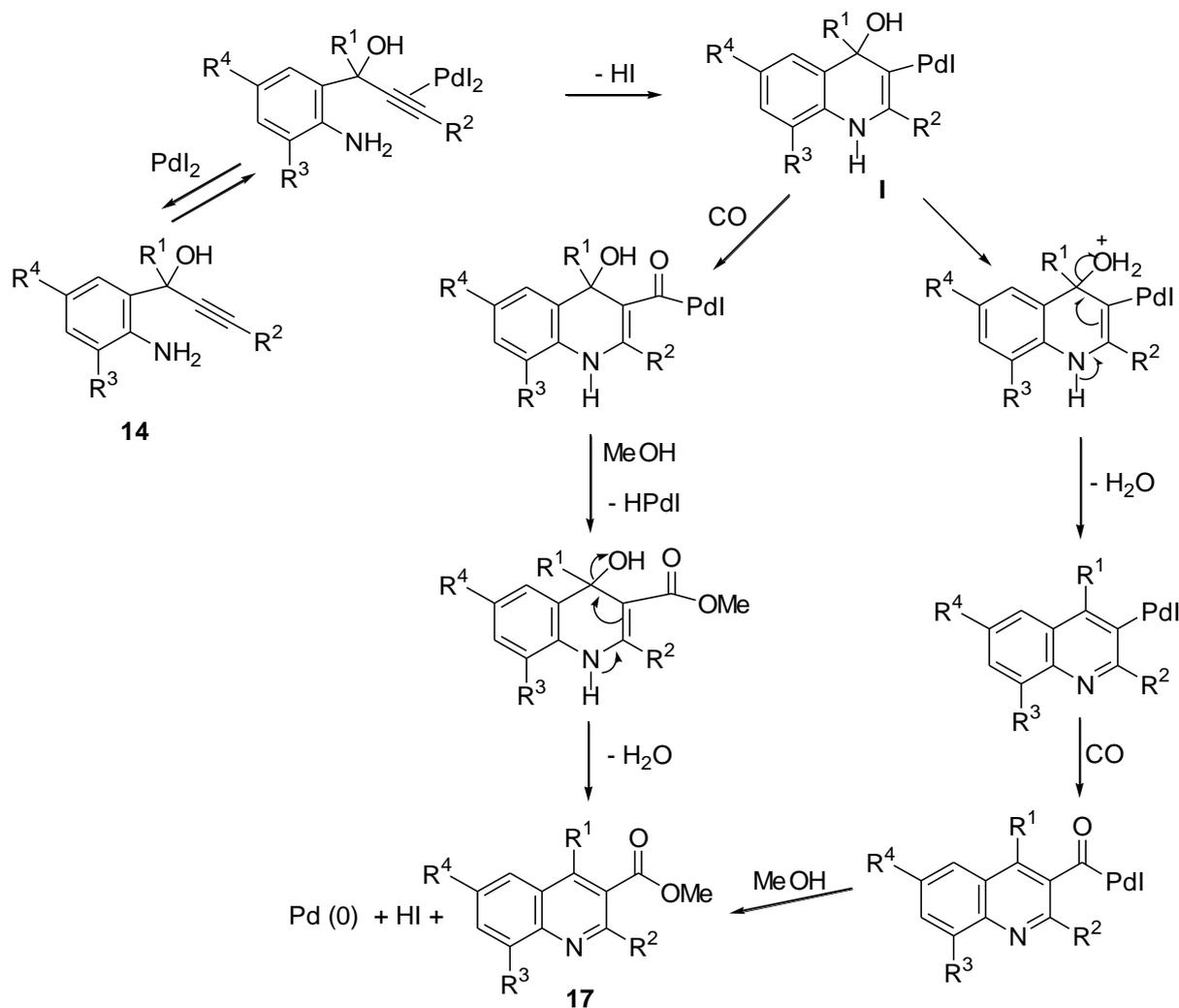
Gli ottimi risultati ottenuti nella sintesi dei derivati chinolinici (**15**) ottenuti mediante reazione di eterociclizzazione-disidratazione di 1-(2-amminofenil)-2-in-1-oli **14**, hanno suggerito la possibilità di realizzare la sintesi di derivati chinolin-3-acetici a partire dagli stessi substrati e lavorando in presenza di CO e MeOH (Schema 2.21).



Schema 2.21

La reazione può avvenire passando attraverso due diversi intermedi. A seguito dell'attacco 6-endo-dig dell'azoto sul triplo legame coordinato al metallo si ha eliminazione di HI e formazione dell'intermedio palladio-vinile (**I**), che può evolvere in due modi (Schema 2.22):

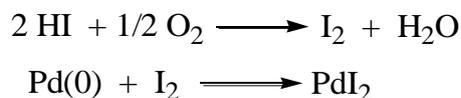
-L'intermedio può aromatizzare perdendo una molecola di acqua e subire l'inserimento del monossido di carbonio fornendo un intermedio acilpalladio che può infine subire l'attacco nucleofilo del MeOH per dare il derivato chinolin-3-acetico (**17**).



Schema 2.22

-Alternativamente si ha dapprima l'inserimento del monossido di carbonio nel legame C-Pd seguito da un attacco nucleofilo del metanolo ed eliminazione di H₂O con formazione del derivato chinolin-3-acetico (17).

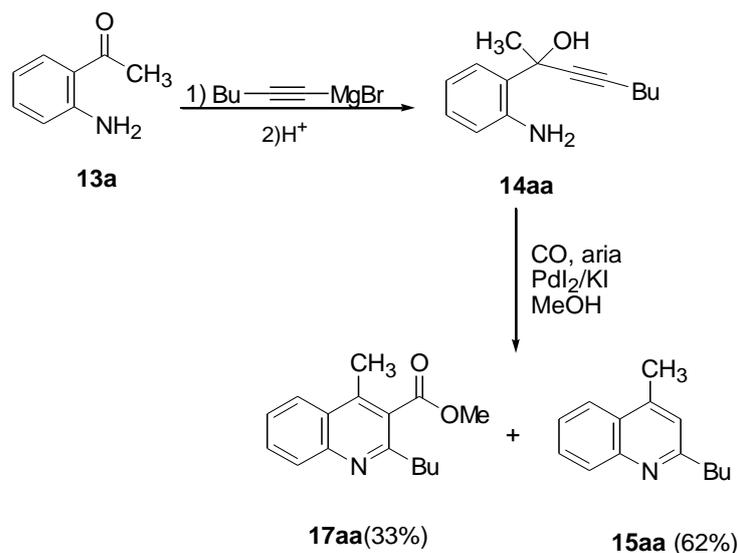
La riossidazione del Pd(0) a Pd(II) avviene secondo le reazioni riportate nello Schema 2.24. Dalla reazione, come visto in precedenza, si origina HI, che viene ossidato dall'ossigeno per dare iodio, che a sua volta dà addizione ossidativa sul Pd(0) e porta alla rigenerazione del PdI₂ (Schema 2.23).⁷⁸



Schema 2.23

Il primo substrato studiato è stato il 2 -(2-amminofenil)-ott-3-in-2-olo (**14aa**), posto a reagire nelle seguenti condizioni di reazione: rapporto molare PdI₂:KI:substrato pari a 1:10:50, concentrazione del substrato pari a 0.02 mmoli per mL di MeOH, ad una temperatura pari a 100°C e ad una pressione di CO:aria pari a 16 atm: 4 atm. Dopo 2 ore di reazione la conversione del substrato **14aa** è risultata essere del 100%. Nel grezzo di reazione era presente la 2-butil-4-metilchinolina **15aa** ottenuta con una resa isolata del 62% e il 2-butil-4-metil-chinolin-3-metilestere **17aa** (Schema 2.24) recuperato con una resa isolata del 33% (entrambe le rese sono state calcolate rispetto al precursore **13a**).

Quindi l'ipotesi di partenza risulta essere corretta; infatti la reazione di eterociclizzazione-carbonilazione ossidativa Pd-catalizzata porta alla formazione del prodotto chinolin-3-acetico **17aa**. Nello stesso ambiente di reazione avviene, altresì, la reazione di eterociclizzazione Pd-catalizzata che porta alla formazione del derivato chinolinico semplice **15aa**.



Schema 2.24

Una serie di prove sono state realizzate per rendere selettiva la reazione nei confronti del derivato chinolinico carbonilato e per ridurre al minimo la formazione del derivato chinolinico semplice. Le reazioni realizzate e i risultati ottenuti sono riportati nella tabella 2.15.

E' evidente, dai dati riportati, che sia un aumento (prova 4, tabella 2.15) che una diminuzione (prove 2, 3) del rapporto PdI₂/KI non porta ad un aumento nella resa in 2-butil-4-metil-chinolin-3-metilestere **17aa**. La selettività della reazione nei confronti del prodotto di carbonilazione resta quasi inalterata rispetto alla reazione realizzata in presenza di un rapporto PdI₂/KI pari a 1/10, che comunque fornisce la resa più elevata in 2-butil-4-metil-chinolin-3-metilestere **17aa** (resa 33%, prova 1, tabella 2.15). Un aumento (prova 6, tabella 2.15) o una diminuzione (prova 5, tabella 2.15) della concentrazione del substrato nella miscela di reazione porta ad un sostanziale aumento nella resa del prodotto chinolinico semplice **15aa** e ad una forte diminuzione nel prodotto chinolinico carbonilato **17aa**, presente solo in tracce nel grezzo di reazione.

Tabella 2.15-Reazione di carbonilazione ossidativa di 2-(2-amminofenil)-ott-3-in-2-olo (**14aa**) per la sintesi del 2-butil-4-metil-chinolin-3-metilestere **17aa** in MeOH in presenza del Pd(II) come catalizzatore^[a].

<i>prova</i>	<i>PdI₂/Sub</i>	<i>KI</i>	<i>[13aa] in MeOH</i>	<i>T(°C)</i>	<i>P_{CO} atm</i>	<i>P_{aria} atm</i>	<i>t(h)</i>	<i>Resa 15aa [%]^[b]</i>	<i>Resa 17aa [%]^[b]</i>
1	1/50	10	0.02	100	16	4	2	62	33
2	1/50	25	0.02	100	16	4	2	69	20
3	1/50	50	0.02	100	16	4	2	66	23
4	1/50	5	0.02	100	16	4	2	68	21
5	1/50	10	0.01	100	16	4	2	71	tracce
6	1/50	10	0.22	100	16	4	2	49	tracce
7	1/50	10	0.02	80	16	4	2	71	tracce
8	1/50	10	0.02	100	30	4	2	58	28
9	1/50	10	0.02	100	60	4	2	41	30
10	1/50	10	0.02	100	38	12	2	48	45
11	1/50	10	0.02	100	64	16	2	24	69

^[a]Tutte le reazioni sono realizzate in MeOH (0.22mmoli di **13aa**/mL di MeOH). La conversione del substrato **14aa** è completa in tutti i casi.

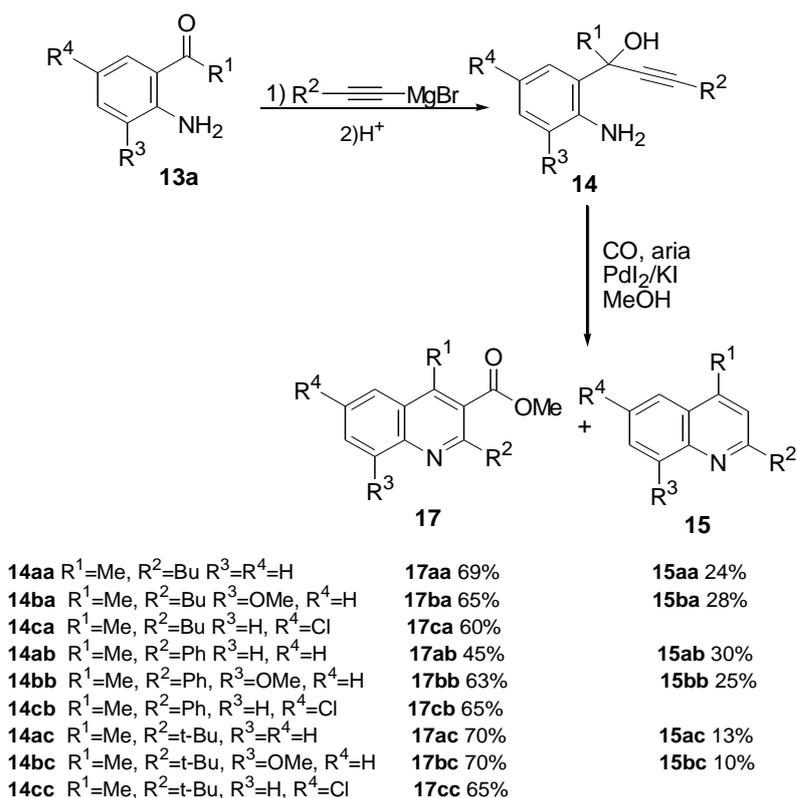
^[c]Resa isolata basata su **13a**.

Un aumento della pressione del monossido di carbonio dovrebbe favorire la formazione del composto chinolin-3-acetico a discapito del prodotto chinolinico semplice. Dalle prove realizzate si è potuto appurare che lasciando invariata la pressione dell'aria e aumentando la pressione parziale del CO, non si ha un aumento significativo nella resa del prodotto chinolinico carbonilato (prova 8-9, tabella 2.15). Lasciando invariato il rapporto P_{CO}/P_{Aria} , invece, ma portando la pressione

totale a 80 atm (64atm di CO e 16 atm di aria, quindi ancora con un rapporto 16:4) si ottiene una resa del derivato 2-butil-4-metilchinolina **15aa** del 24% e del 2-butil-4-metilchinolin-3-metilestere **17aa** del 69% (prova 11, tabella 2.15).

2.5.1-Reazione di eterociclizzazione-carbonilazione PdI₂-catalizzata di 2-(2-amminofenil)oct-3-in-2-oli, variamente sostituiti, per la sintesi di derivati chinolin-3-acetici.

Per verificare la generalità del processo e per ampliare l'utilità sintetica della reazione, sono stati studiati 2-(2-amminofenil)oct-3-in-2-oli **14**, variamente sostituiti (Schema 2.25) per la sintesi di derivati chinolin-3-acetici.



Schema 2.25

Tutti i substrati studiati hanno fornito i derivati chinolin-3-acetici **17** in buone rese isolate (70-45%), lavorando sotto 64 atm di CO e 16atm di aria. La selettività della reazione nei confronti del derivato chinolinico carbonilato è stata buona.

Le reazioni realizzate e i risultati ottenuti sono riportati in tabella 2.16.

Tabella 2.16 Sintesi di derivati chinolin-3-acetici sostituiti **17** per reazione di eterociclizzazione di 2-(2-amminofenil)-2-in-1-oli **14**, in presenza di PdI₂ come catalizzatore.^[a]

prova	14	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	17	Resa 17 [%] ^[b]	15	Resa 15 [%] ^[b]
1	14aa	Me	Bu	H	H	17aa	69	15aa	24
2	14ba	Me	Bu	OMe	H	17ba	65	15ba	28
3	14ca	Me	Bu	H	Cl	17ca	60	15ca	--
4	14ab	Me	Ph	H	H	17ab	45	15ab	30
5	14bb	Me	Ph	OMe	H	17bb	63	15bb	25
6	14cb	Me	Ph	H	Cl	17cb	65	15cb	--
7	14ac	Me	t-Bu	H	H	17ac	70	15ac	13
8	14bc	Me	t-Bu	OMe	H	17bc	70	15bc	10
9	14cc	Me	t-Bu	H	Cl	17cc	65	15cc	--

^[a]Tutte le reazioni sono realizzate in MeOH (0.02mmoli di **13**/mL di MeOH, 9 mmoli di **13**) per 2 ore in presenza di PdI₂ (2 mole %) e KI (PdI₂: KI=1:10) a 100°C e con una pressione di CO:aria pari a 64:16atm. In tutti i casi la conversione del substrato è quantitativa.

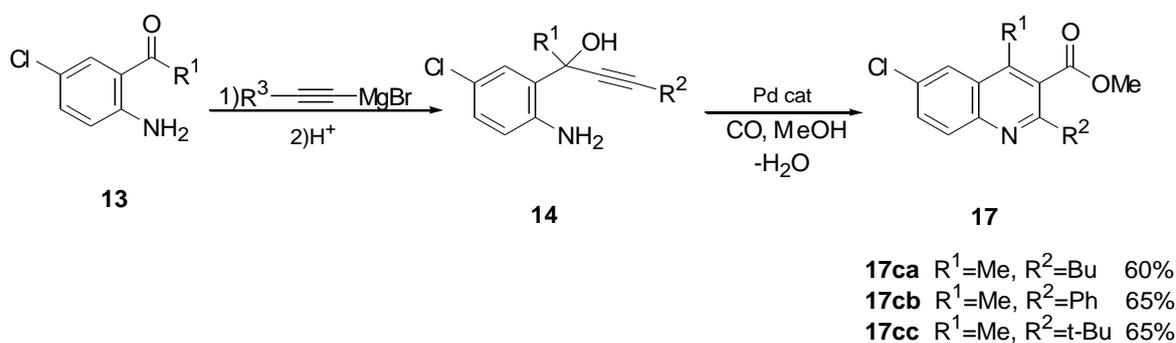
^[b] Resa isolata basata sul substrato **13**.

Sono stati studiati substrati aventi tripli legami terminali coniugati con un gruppo fenilico o con un gruppo terbutilico (prova 4-10, tabella 2.14) e con in posizione benzilica un gruppo fenilico (prova 7).

E' stata studiata, altresì, la reattività di substrati aventi sull'anello aromatico sostituiti elettrone-attrattori (prove 3, 6, 10) o π -donatore(prove 2, 5, 9).

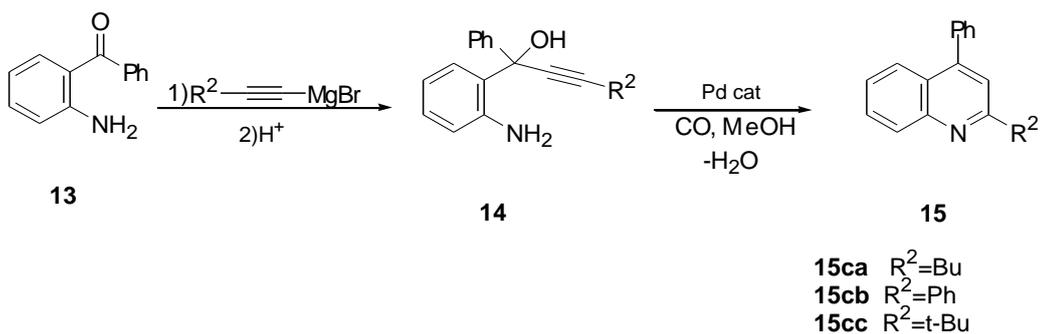
Le condizioni di reazione utilizzate sono le condizioni ottimizzate per la reazione di alcossicarbonilazione del 2-(2-amminofenil)-ott-3-in-2-olo (**14aa**): rapporto molare PdI₂:KI:substrato pari a 1:10:50, concentrazione del substrato pari a 0.02 mmoli per mL di MeOH, temperatura pari a 100°C, pressione CO:aria pari a 64 atm: 16atm, tempo di reazione pari a 2 ore.

Per substrati aventi un gruppo elettronattrattore sull'anello aromatico, la reazione è risultata selettiva nei confronti del derivato chinolinico carbonilato, a discapito del prodotto chinolinico semplice, non presente nel grezzo di reazione (prove 3, 6, 10, tabella 2.16; Schema 2.26).



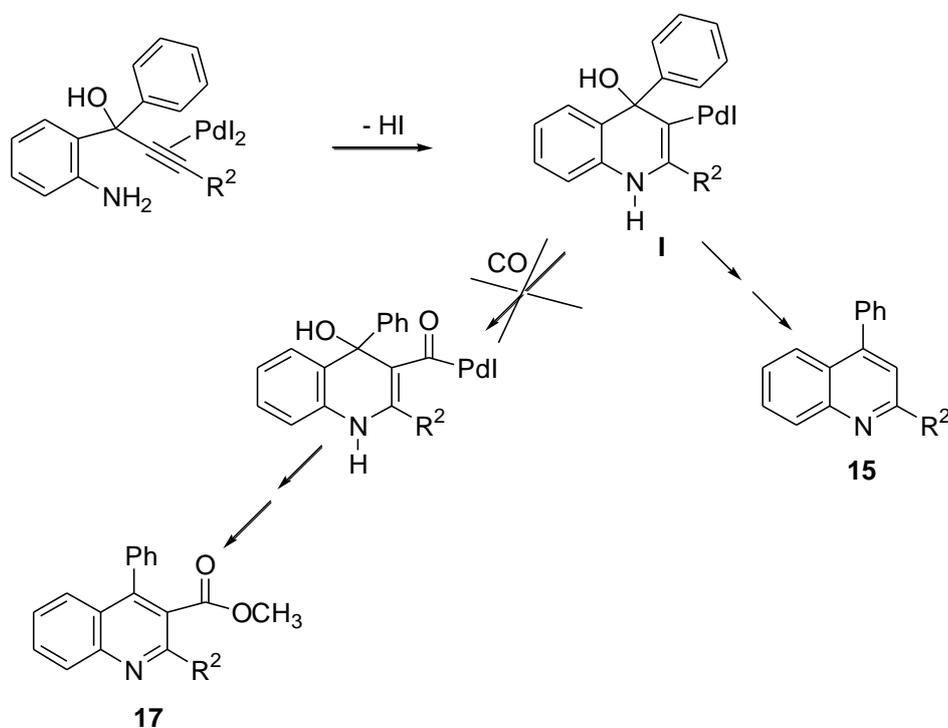
Schema 2.26

La reazione di carbonilazione ossidativa di substrati aventi in posizione benzilica un sostituito fenilico (**14da**, **14db**, **14dc**, Schema 2.26), nelle stesse condizioni viste sopra, ha portato esclusivamente alla formazione di prodotti chinolinici non carbonilati (**15da**, **15db**, **15dc**, Schema 2.27).



Schema 2.27

L'inserimento di una molecola di monossido di carbonio nel legame carbonio-palladio dell'intermedio **I**, derivato dall'attacco nucleofilo del gruppo amminico coordinato al palladioioduro, risulta difficile a causa dell'ingombro sterico dovuto al gruppo fenolico presente in posizione benzilica (Schema 2.28). L'intermedio subisce quindi reazione di protonolisi e di riduzione con formazione del derivato chinolinico **15**.



Schema 2.28

3. CONCLUSIONI

Nella presente tesi di dottorato di ricerca è stata sviluppata una nuova metodologia sintetica per l'ottenimento di derivati benzofuranici mediante un processo di “*catalisi omobimetallica sequenziale*”: il catalizzatore metallico, con il metallo in un determinato stato di ossidazione, catalizza la deprotezione di un appropriato gruppo funzionale, il quale subisce in situ un'ulteriore reazione catalizzata da un altro complesso dello stesso metallo ma in un differente stato di ossidazione.

Così la concatenazione del ciclo catalitico, in cui avviene la deallilazione carbonilativa catalizzata dal Pd(0), con il ciclo catalitico di eterociclizzazione-carbonilazione Pd(II)- catalizzata ha permesso l'ottenimento di derivati benzofuran-2-acetici e benzofuran-2-ammidici con buone rese, partendo da substrati facilmente ottenuti a partire da precursori commerciali poco costosi.

È stato così riportato il primo esempio di “*catalisi omobimetallica sequenziale*”.

È stata anche sviluppata una nuova sintesi di chinoline semplici e di composti chinolin-3-acetici, tramite una metodologia che permette l'utilizzo del substrato crudo (quindi senza previa purificazione) per reazione, rispettivamente, di eterociclizzazione Cu o Pd-catalizzata o per reazione di eterociclizzazione-carbonilazione Pd-catalizzata. I prodotti sono stati ottenuti con buone rese.

I processi sviluppati si basano sulla catalisi organometallica, sono caratterizzati da un'elevata “*atom economy*”, dato che tutti i reagenti sono incorporati nei prodotti finali e l'unico sottoprodotto risulta essere l'acqua, e possono, pertanto, essere considerati nel contesto generale della “*green chemistry*”.

4. PARTE SPERIMENTALE

4.1 Strumenti utilizzati

- Gascromatografo Shimadzu GC-2010 con detector a ionizzazione di fiamma e con colonna capillare in silice fusa HP-5 (lunghezza: 25 m; diametro interno: 0,32 mm; spessore del film: 0,25 μ ; fase stazionaria: polimetilsilicone +5% di difenilsilicone).
- Spettrometro FT IR Perkin Elmer Paragon 1000 PC.
- Spettrometro N.M.R. Bunker AC 300
- Gascromatografo-Spettrometro di massa GCMS-QP 2010

4.2-Preparazione degli 1-(2-allilossifenil)-2-in-1-oli (I).

4.2.1-Preparazione degli 1-(2-Allilossifenil)-2-in-1-oli (1a, 1a', 1c-1r) e del 2-(1-idrossi-3-fenil-2-inil)fenolo (10h).

4.2.1.1-Preparazione dell'alchinilmagnesiobromuro

Tutta la procedura è realizzata sotto azoto. Ad una sospensione di Mg in trucioli (940 mg, 38.7 mmol) in THF anidro (8.0 mL), mantenuta a riflusso, è aggiunto l'etilbromuro (0.7mmol) per innescare la formazione del reattivo di Grignard. Il restante etilbromuro è aggiunto goccia a goccia (in circa 20 minuti) in una soluzione di THF anidro (2.0 mL di EtBr in 22.0 mL of THF; quantità totale di EtBr aggiunto: 3.94 g, 36.1 mmol). La miscela è mantenuta a riflusso per 20 minuti. Dopo che la soluzione è portata a temperatura ambiente, è trasferita sotto azoto in un imbuto gocciolatore e aggiunta goccia a goccia ad una soluzione di 1-alchino (36.0 mmol) in THF anidro (5.4 mL) at 0 °C, sotto agitazione ad una temperatura di 0°C. Trascorsi 15 minuti la miscela è portata a temperatura ambiente, la si lascia

sotto agitazione per 2 h alla stessa temperatura, ed è quindi usata per lo stadio successivo.

4.2.1.2-Allilazione delle 1-(2-Idrossifenil)aldeidi o chetoni seguita dall'addizione dell'alchinilmagnesio bromuro.

Il K_2CO_3 (11.6 g, 83.9 mmol) è aggiunto ad una soluzione dell'1-(2-idrossifenil)aldeide (30.0 mmol) o dell' 1-(2-idrossifenil)chetone (30.0 mmol) in acetonitrile (ca. 150 mL), seguito dall'addizione di allilbromuro (4.3 g, 35.5 mmol) o di cinnammilcloruro (5.4 g, 35.4 mmol). La soluzione è tenuta a riflusso per 5-15 h (allilbromuro e 2-idrossibenzaldeide, 2-idrossiacetofenone, 2-idrossibenzofenone: 15 h; allilbromuro e 2-idrossi-3-metossibenzaldeide, 2-idrossi-4-metossibenzaldeide, 2-idrossi-5-metossibenzaldeide, 2-idrossi-5-clorobenzaldeide: 8 h; cinnammilcloruro e 2-idrossibenzaldeide: 5 h). Dopo aver portato la miscela a temperatura ambiente, viene filtrata, e il solvente rimosso sotto vuoto. Il prodotto crudo così ottenuto è portato in soluzione in THF anidro (22.0 mL) e aggiunto goccia a goccia alla soluzione di alchinilmagnesio bromuro (preparato come descritto sopra) a 50 °C sotto azoto. Dopo agitazione a 50 °C per 1.5 h, la miscela è portata a temperatura ambiente e NH_4Cl saturo è aggiunto sotto agitazione. Dopo 15 min., è aggiunto AcOEt (ca. 20 mL) e le due fasi sono separate. La fase acquosa è estratta con AcOEt (3 × 50 mL), e le fasi organiche riunite sono lavate con brine e seccate su Na_2SO_4 . Dopo filtrazione e rimozione del solvente sotto vuoto, il prodotto è purificato per eluizione attraverso cromatografia su colonna di SiO_2 usando una miscela esano-acetone o esano-AcOEt come eluente [**1a** (esano-acetone 7:3, olio giallo, 6.58 g, 90% basata sulla 2-idrossibenzaldeide); **1a'** (esano-AcOEt 9:1, olio giallo, 8.90 g, 93% basata sulla 2-idrossibenzaldeide); **1c** (esano-acetone 8:2, olio giallo, 6.71 g, 92% basata sulla 2-idrossibenzaldeide); **1d** (esano-acetone 7:3, olio giallo, 7.05 g, 89% basata sulla 2-idrossibenzaldeide); **1e** (esano-acetone

7:3, olio giallo 7.04 g, 91% basata sulla 2-idrossibenzaldeide); **1f** (esano-acetone 9:1, olio giallo 7.20 g, 93% basata sulla 2-idrossibenzaldeide); **1g** (esano-acetone 6:4, olio giallo pallido, 7.29 g, 87% basata sulla 2-idrossibenzaldeide); **1h** (esano-acetone 7:3, olio giallo pallido, 8.16 g, 85% basata sul 2-idrossibenzofenone); **1i** (esano-acetone 7:3, olio giallo, 8.40 g, 82% basata sul 2-idrossibenzofenone); **1k** (esano-acetone 7:3, olio giallo, 7.40 g, 90% basata sulla 2-idrossi-3-metossibenzaldeide); **1l** (esano-acetone 7:3, olio giallo, 7.90 g, 90% basata sulla 2-idrossi-3-metossibenzaldeide); **1m** (esano-acetone 8:2, olio giallo, 7.30 g, 89% basata sulla 2-idrossi-4-metossibenzaldeide); **1n** (esano-acetone 6:4, olio giallo, 8.02 g, 91% basata sulla 2-idrossi-4-metossibenzaldeide); **1o** (esano-acetone 8:2, olio giallo, 7.10 g, 86% basata sulla 2-idrossi-5-metossibenzaldeide); **1p** (esano-acetone 6:4, olio giallo, 7.81 g, 89% basata sulla 2-idrossi-5-metossibenzaldeide); **1q** (esano-acetone 7:3, olio giallo, 7.80 g, 92% basata sul 5-cloro-2-idrossibenzaldeide); **1r** (esano-acetone 7:3, olio giallo, 8.30 g, 93% basata sul 5-cloro-2-idrossibenzaldeide).

4.2.1.3-Allilazione del metil 2-Idrossibenzoato seguita dall'addizione dell'esinilmagnesio bromuro.

Il K_2CO_3 (2.08 g, 15.05 mmol) è aggiunto ad una soluzione di metil 2-idrossibenzoato (2.28 g, 14.99 mmol) in acetone (ca. 15 mL), seguita dall'addizione dell'allilbromuro (1.83 g, 15.13 mmol). La risultante miscela è tenuta a riflusso per 24 h. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente la miscela viene filtrata e il solvente è rimosso sotto vuoto. Il prodotto crudo così ottenuto è portato in soluzione con THF (10.0 mL) ed aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di esinilmagnesio bromuro (preparata come descritto sopra) a 50 °C sotto azoto. Dopo agitazione a 50 °C per 1.5 h, la miscela è portata a temperatura ambiente e ad essa, sotto agitazione, viene aggiunta una soluzione di NH_4Cl satura. Dopo 15 min. sotto agitazione, è

aggiunto AcOEt (ca. 20 mL) e le fasi sono separate. La fase acquosa viene estratta con AcOEt (3 × 50 mL), e le fasi organiche riunite sono lavate con brine e seccate su Na₂SO₄. Dopo filtrazione e rimozione del solvente sotto vuoto, il prodotto **1j** è purificato per cromatografia su colonna di SiO₂ usando una miscela 8:2 di esano-acetone come eluente (olio giallo, 3.78 g, 78% basato sul metil 2-idrossibenzoato).

4.2.1.4-Addizione di feniletinilmagnesio bromuro alla 2-idrossibenzaldeide .

La 2-idrossibenzaldeide (1.83 g, 15.0 mmol) è portata in soluzione con THF anidro (22.0 mL) e aggiunta goccia a goccia ad una soluzione del fenilmagnesio bromuro (preparato come descritto sopra) a 50 °C sotto azoto. Dopo agitazione a 50 °C per 1.5 h, la miscela è portata a temperatura ambiente e ad essa è aggiunta una soluzione acquosa di NH₄Cl sotto agitazione. Trascorsi 15 min., è aggiunto AcOEt (ca. 20 mL) e le due fasi sono separate. La fase acquosa viene estratta con AcOEt (3 × 50 mL), e le fasi organiche riunite sono lavate con brine e seccate su Na₂SO₄. Dopo filtrazione e rimozione del solvente sotto vuoto, il prodotto **10h** è purificato per cromatografia su colonna di SiO₂ usando come eluente una miscela 9:1 di esano-AcOEt (giallo solido, mp 84-85 °C, 2.19 g, 65% basata sulla 2-idrossibenzaldeide).

4.2.2-Preparazione del 2-(2-Allilossifenil)-prop-2-in-1-olo (1b)

4.2.2.1-Preparazione dell'etinilmagnesio bromuro

Tutta la procedura è realizzata sotto azoto. A una sospensione di Mg in trucioli (3.7 g, 152.2 mmol) in THF anidro (10.0 mL) mantenuta a riflusso, è aggiunto l'etilbromuro (2.0 mL) per innescare la formazione del reattivo di Grignard. Il restante etilbromuro è aggiunto goccia a goccia (in circa 45 min) in una soluzione di THF anidro (8.9 mL di EtBr in 80 mL of THF; quantità totale di EtBr aggiunta: 15.9 g, 145.9 mmol). La miscela è mantenuta a riflusso per 20 minuti. Dopo che la soluzione è portata a temperatura ambiente, è trasferita sotto azoto in un imbuto

gocciolatore ed è aggiunta goccia a goccia a una soluzione satura di acetilene in THF anidro (200 mL), dove era stato mantenuto costante il flusso di acetilene nel solvente per 2 ore. Si lascia agitare a temperatura ambiente per 1.5 h, e la soluzione contenente l'etilmagnesio bromuro (ca. 145.9 mmol) è usato per il successivo stadio.

4.2.2.2-Allilazione della 2-Idrossibenzaldeide seguita dall'aggiunzione di etinilmagnesio bromuro.

Il K_2CO_3 (33.3 g, 240.9 mmol) è aggiunto ad una soluzione di 2-idrossibenzaldeide (10.50 g, 86.0 mmol) in acetonitrile (450 mL), seguita dall'aggiunzione dell'allilbromuro (12.4 g, 102.5 mmol). La risultante miscela è tenuta a riflusso per 15 h. Dopo aver portato la miscela a temperatura ambiente, viene filtrata, e il solvente rimosso sotto vuoto. Il prodotto crudo così ottenuto è portato in soluzione in THF anidro (40 mL) e aggiunto goccia a goccia alla soluzione di etilmagnesio bromuro (precedentemente preparata) a $0^\circ C$. Dopo agitazione alla stessa temperatura per 1 h e a temperatura ambiente per 15 h, una soluzione satura di NH_4Cl (ca. 150 mL) è aggiunta alla temperatura di $0^\circ C$, seguita dall'aggiunzione di Et_2O (ca. 120 mL). Una soluzione di HCl 1 M (150 mL) è allora aggiunta a temperatura ambiente. Le due fasi sono separate e la fase acquosa è estratta per tre volte con Et_2O . Le fasi organiche riunite sono lavate con H_2O fino a pH neutro e poi con brine. Dopo aver seccato su Na_2SO_4 e filtrato, il solvente è rimosso sotto vuoto e il prodotto crudo è purificato per cromatografia su SiO_2 usando come eluente una miscela 1:1 esano- Et_2O per dare 14.60 g di prodotto puro **1b** (olio giallo 90% basato sulla 2-idrossibenzaldeide).

4.3 Procedura Generale di carbonilazione per la sintesi dei derivati

Benzofuran-2-acetici (2) e Separazione dei Prodotti.

Un'autoclave da 250 ml viene caricata con PdI₂ (7.2mg, 2.0 10⁻²), KI (322.0 mg, 2.0 mmoli), PPh₃ (21.0 mg, 8.0 10⁻² mmoli) e una soluzione di **1** (2.0 mmoli; tutti i precursori **1** sono commercialmente disponibili) in MeOH anidro (9.1 mL). L'acqua (72µL, 4.0 mmoli) è aggiunta alla soluzione, in ultimo; l'autoclave viene chiusa, e lavata diverse volte a temperatura ambiente con CO sotto agitazione (10 atm) e infine pressurizzata a 30 atm (**1a**, **1a'**, **1c-e**, **1h**, **1j-r**), 60 atm (**1b**, **1f**) o 90 atm (**1g**, **1i**). Dopo agitazione a 100°C per 15 h (**1a**, **1a'**, **1b-1d**, **1g**, **1h**, **1j-1r**) o 24h (**1e**, **1f**, **1i**) l'autoclave è raffreddata e degasata. Il solvente è evaporato e il prodotto purificato per cromatografia su colonna di gel di sílice : **2a** (1:1 esano-CH₂Cl₂, olio incolore, 449.5 mg, 91%); **2b** (8:2 esano-AcOEt, olio giallo, 265.8 mg, 70%); **2c** (8:2 esano-AcOEt, solido giallo, mp= 60-61°C, 395.4 mg, 80%); **2d** (9:1 esano-AcOEt, olio giallo, 438.1 mg, 82%); **2e** (9:1 esano-AcOEt, olio giallo, 431.2 mg, 83%); **2f** (8:2 esano-AcOEt, olio giallo, 416 mg, 80%); **2g** (8:2 esano-AcOEt, olio giallo, 453.4 mg, 81%); **2h** (95:5 esano-AcOEt, olio giallo, 478.1 mg, 74%); **2i** (8:2 esano-AcOEt, olio giallo, 555.8 mg, 81%); **2j** (8:2 esano-acetone, olio giallo, 520.6 mg, 80%); **2k** (8:2 esano-AcOEt, olio giallo, 463.7 mg, 84%); **2l** (8:2 esano-AcOEt, olio giallo, 486.6 mg, 82%); **2m** (8:2 esano-AcOEt, olio giallo, 440.9 mg, 80%); **2n** (8:2 esano-AcOEt, olio giallo, 368.3 mg, 62%); **2o** (8:2 esano-AcOEt, olio giallo, 481.5 mg, 87%); **2p** (8:2 esano-AcOEt, olio giallo, 419.3 mg, 71%); **2q** (7:3 esano-AcOEt, olio giallo, 493.2 mg, 88%); **2r** (8:2 esano-acetone, olio giallo, 476.8 mg, 79%);

4.3.1-Carbonilazione dell'1-(2-Allilossifenil)-ept-2-in-1-olo (1a) per l'ottenimento della miscela dell'estere metilico dell'acido 2-Benzofuran-2-il-esanoico (2a), dell' 1-Allilossi-(1-metossiept-2-inil)benzene (4a) e dell'estere metilico dell'acido 4-(2-Allilossifenil)-2-butilbuta-2,3-dienoico (5a). [Eq. 2.3, cap.2, prf. 2.2.2]

Un'autoclave da 250 ml viene caricata con PdI₂ (7.2mg, 2.0 10⁻²), KI (33.5 mg, 0.2 mmoli), PPh₃ (10.5 mg, 4.0 10⁻² mmoli) e una soluzione di **1a** (489.0 mg, 2.0 mmoli) in MeOH anidro (9.1 mL). L'acqua (72μL, 4.0 mmoli) aggiunta alla fine alla soluzione; l'autoclave viene chiusa, e lavata diverse volte a temperatura ambiente con CO sotto agitazione (10 atm) e infine pressurizzata a 15 atm. Dopo agitazione a 100°C per 5 h, l'autoclave è raffreddata e degasata. Il solvente è evaporato e il prodotto è purificato per cromatografia su gel di silice usando una miscela 6:4 esano-CH₂Cl₂ come eluente. Ordine di eluizione : **2a** (olio giallo, 49.6 mg, 10%), **4a** (olio giallo, 367.2 mg, 71%), **5a** (olio giallo, 45.8 mg, 8%).

4.3.2-Carbonilazione del 2-(2-allilossifenil)-ott-3-in-2-olo (1e) per l'ottenimento della miscela dell'estere metilico dell'acido 2-(3-Metilbenzofuran-2-il)-esanoico (2e), e del 2-(1-metil-eneept-2-inil)fenolo (6e).[Tabella 2.5.1, prova 5]

Un'autoclave da 250 ml viene caricata con PdI₂ (7.2mg, 2.0 10⁻²), KI (322.0 mg, 2.0 mmoli), PPh₃ (21.0 mg, 8.0 10⁻² mmoli) e una soluzione di **1e** (516.5 mg, 2.0 mmoli) in MeOH anidro (9.1 mL). L'acqua (72μL, 4.0 mmoli) e quindi aggiunta alla soluzione; l'autoclave viene chiusa, e lavata diverse volte a temperatura ambiente con CO sotto agitazione (10 atm) e infine pressurizzata a 30 atm. Dopo agitazione a 100°C per 15 h, l'autoclave è raffreddata e degasata. Il solvente è evaporato e il prodotto è purificato per cromatografia su gel di silice usando una miscela 9:1 esano-AcOEt come eluente. Ordine di eluizione : **6e** (olio giallo, 80.5 mg, 20%), **2e** (olio giallo, 323.6 mg, 62%).

4.3.3-Carbonilazione del 2-(2-Allilossifenil)-5,5-dimetil-3-in-2-olo (1f) per l'ottenimento della miscela dell'estere metilico dell'acido 3,3-Dimetil-2-(3-Metilbenzofuran-2-il)-butanoico (2f), e del 2-(4,4-Dimetil-1-metilenept-2-inil)fenolo (6f).[Tabella 2.5.1, prova 7]

Un'autoclave da 250 ml viene caricata con PdI₂ (7.2mg, 2.0 10⁻²), KI (322.0 mg, 2.0 mmoli), PPh₃ (21.0 mg, 8.0 10² mmoli) e una soluzione di **1f** (516.5mg, 2.0 mmoli) in MeOH anidro (9.1 mL). L'acqua (72μL, 4.0 mmoli) e quindi aggiunta alla soluzione; l'autoclave viene chiusa, e lavata diverse volte a temperatura ambiente con CO sotto agitazione (10 atm) e infine pressurizzata a 30 atm. Dopo agitazione a 100°C per 15 h, l'autoclave è raffreddata e degasata. Il solvente è evaporato e il prodotto è purificato per cromatografia su gel di silice usando una miscela 8:2 esano-AcOEt come eluente. Ordine di eluizione : **2f** (olio giallo, 323.2 mg, 62%), **6f** (olio giallo, 67.4 mg, 17%).

4.3.4-Carbonilazione del 2-(2-Allilossifenil)-4-fenilbut-3-in-2-olo (1g) per l'ottenimento della miscela dell'estere metilico dell'acido (3-Metilbenzofuran-2-il)-fenilacetico (2g), e del 2-(metossifenilmetil)-3-metilbenzofurano (7g).[Tabella 2.5.1, prova 11]

Un'autoclave da 250 ml viene caricata con PdI₂ (7.2mg, 2.0 10⁻²), KI (322.0 mg, 2.0 mmoli), PPh₃ (21.0 mg, 8.0 10² mmoli) e una soluzione di **1g** (556.5 mg, 2.0 mmoli) in MeOH anidro (9.1 mL). L'acqua (72μL, 4.0 mmoli) e quindi aggiunta alla soluzione; l'autoclave viene chiusa, e lavata diverse volte a temperatura ambiente con CO sotto agitazione (10 atm) e infine pressurizzata a 30 atm. Dopo agitazione a 100°C per 15 h, l'autoclave è raffreddata e degasata. Il solvente è evaporato e il prodotto è purificato per cromatografia su gel di silice usando una miscela 9:1 esano-AcOEt come eluente. Ordine di eluizione : **7g** (olio giallo, 132.3 mg, 26%), **2g**(olio giallo, 307.7 mg, 55%).

4.3.5-Carbonilazione del 1-(2-Allilossifenil)-1,3-difenilprop-2-in-2-olo (1i) per l'ottenimento della miscela dell'estere metilico dell'acido Fenil-(3-fenilbenzofuran-2-il)-acetico (2i), e del 2-(Metossifenilmetil)-3-metilbenzofurano (7i).[Tabella 2.5.2, prova 16]

Un'autoclave da 250 ml viene caricata con PdI₂ (7.2mg, 2.0 10⁻²), KI (322.0 mg, 2.0 mmoli), PPh₃ (21.0 mg, 8.0 10² mmoli) e una soluzione di **1i** (680.5 mg, 2.0 mmoli) in MeOH anidro (9.1 mL). L'acqua (72μL, 4.0 mmoli) e quindi aggiunta alla soluzione; l'autoclave viene chiusa, e lavata diverse volte a temperatura ambiente con CO sotto agitazione (10 atm) e infine pressurizzata a 30 atm. Dopo agitazione a 100°C per 15 h, l'autoclave è raffreddata e degasata. Il solvente è evaporato e il prodotto è purificato per cromatografia su gel di silice usando una miscela 95:5 esano-AcOEt come eluente. Ordine di eluizione : **7i** (olio giallo, 132.6 mg, 21%), **2i**(olio giallo, 430.1 mg, 63%).

4.4. Procedura Generale di Amminocarbonilazione per la Sintesi dei Derivati Benzofuran-2-Ammidici (9) e Separazione dei Prodotti.

4.4.1 Procedura generale di amminocarbonilazione condotta in presenza di Morfolina (8a).

Un'autoclave da 250 ml viene caricata con PdI₂ (8.1mg, 2.2 10⁻²), 746.7 mg di KI (4.5 mmoli) (o 337.3 mg di KI, 2.2 mmoli, per **1c**), PPh₃ (23.2 mg, 8.8 10⁻² mmoli) e una soluzione di **1** (2.2 mmoli) in MeOH anidro (10.2 mL). Viene in ultimo aggiunta la morfolina (393mg, 4.5 mmoli). L'autoclave viene chiusa, e lavata diverse volte a temperatura ambiente con CO sotto agitazione (10 atm) e infine pressurizzata a 30 atm. Dopo agitazione a 100°C per 15 h, l'autoclave è raffreddata e degasata. Il solvente è evaporato e il prodotto è purificato per cromatografia su gel di silice : **9aa** (9:1 esano-acetone, olio giallo, 592.6 mg, 87%);

9ca (95:5 esano-acetone, solido bianco, mp=108-109°C 397.5 mg, 60%); **9da** (9:1 esano-AcOEt, solido giallo, mp= 97-98°C, 477.3 mg, 66%); **9ea** (9:1 esano-AcOEt, olio giallo, 459.0 mg, 65%); **9ha** (9:1 esano-AcOEt, solido giallo, 431.2 mg, 83%); **9ka** (8:2 esano-acetone, olio giallo, 582.6 mg, 80%); **9ma** (9:1 esano-acetone, olio giallo, 585.5 mg, 80%); **9oa** (9:1 esano-acetone, olio giallo, 585.6 mg, 80%); **9pa** (8:2 esano-acetone, solido bianco, mp=114-116°C, 494.2 mg, 64%); **9qa** (8:2 esano-acetone, solido giallo, mp=61-63°C, 589.6 mg, 80%).

4.4.2-Carbonilazione del 1-(2-Allilossi-5-fenilprop-2-inil)fenolo (10h) in presenza di morfolina per la sintesi del 2-Benzofuran-2-il-1-morfolin-4-il-2-fenil-etanone (9da).

Un'autoclave da 250 ml viene caricata con PdI₂ (8.1mg, 2.2 10⁻²), KI (746.7 mg, 4.5 mmoli e una soluzione di **10h** (2.2 mmoli) in MeOH anidro (10.2 mL). Viene in ultimo aggiunta la morfolina (393mg, 4.5 mmoli). L'autoclave viene chiusa, e lavata diverse volte a temperatura ambiente con CO sotto agitazione (10 atm) e infine pressurizzata a 30 atm. Dopo agitazione a 100°C per 15 h, l'autoclave è raffreddata e degasata. Il solvente è evaporato e il prodotto è purificato per cromatografia su gel di silice : **9da** (9:1 esano-AcOEt, solido giallo, mp= 97-98°C, 247.17 mg, 66%).

4.4.3-Procedura generale di aminocarbonilazione condotta in presenza di ammine secondarie (8b, 8c, 8d, 8e).

Un'autoclave da 250 ml viene caricata con PdI₂ (8.1mg, 2.2 10⁻²), 746.7 mg KI (4.5 mmoli per le reazioni **1a+1b** e per **1a+1c**) o 337.3 mg di KI (2.2 mmoli per le reazioni **1a+1d** e per **1a+1e**), e una soluzione di **1a** (2.2 mmoli) in MeOH anidro (10.2 mL) o CH₃CN (10.2 mL per la reazione **1a+1e**). Viene in ultimo aggiunta l'ammina (4.5 mmoli). L'autoclave viene chiusa, e lavata diverse volte a temperatura ambiente con CO sotto agitazione (10 atm) e infine pressurizzata a 30

atm. Dopo agitazione a 100°C per 15 h, l'autoclave è raffreddata e degasata. Il solvente è evaporato e il prodotto è purificato per cromatografia su gel di silice : **9ba** (9:1 esano-acetone, solido giallo, mp=52-53°C ,427.57 mg, 65%); **9ca** (9:1 esano-Et₂O, olio giallo ,391.5 mg, 62%); **9da** (9:1 esano-acetone, olio giallo, 498.0 mg, 66%); **9ea** (9:1 esano-acetone, solido giallo, mp=69-70°C ,430.7 mg, 68%).

4.4.4-Procedura generale di aminocarbonilazione condotta in presenza di ammine primarie (11a, 11b, 11c, 11d) .

Un'autoclave da 250 ml viene caricata con PdI₂ (16.2 mg, 4.4 10⁻²), KI (746.6 mg, 4.4 mmoli) e una soluzione di **1a** (2.2 mmoli) in CH₃CN (10.2 mL). Viene in ultimo aggiunta l'ammina primaria (4.5 mmoli). L'autoclave viene chiusa, e lavata diverse volte a temperatura ambiente con CO sotto agitazione (10 atm) e infine pressurizzata a 30 atm. Dopo agitazione a 100°C per 24 h, l'autoclave è raffreddata e degasata. Il solvente è evaporato e il prodotto è purificato per cromatografia su gel di silice: **12aa** (1:1 esano-Et₂O, olio giallo, 448.2 mg, 71%); **12ab** (9:1 esano-acetone, solido giallo, m.p.=95-96°C, 404.1 mg, 64%); **12ac** (9:1 esano-acetone, solido giallo, m.p.= 118-120°C ,459.2 mg, 68%); **12ad** (8:2 esano-acetone, solido giallo, 480.2 mg, 68%).

4.5. Procedura Generale per la Sintesi dei Derivati Chinolinici

A una sospensione di Mg in trucioli (700 mg, 28.8 mmol) in THF anidro (2.0 mL), mantenuto sotto azoto e sotto riflusso è aggiunto EtBr puro (0.5 mL) per innescare la sintesi del reattivo di Grignard. Il rimanente bromuro è aggiunto goccia a goccia (ca. 20 min) in una soluzione di THF (1.5 mL of EtBr in 15.0 mL di THF; quantità totale di EtBr aggiunto: 2.92 g, 26.8 mmol). La miscela è tenuta a riflusso per 20 minuti. Dopo raffreddamento la soluzione di EtMgBr così ottenuta è trasferita sotto azoto in un imbuto gocciolatore ed è aggiunta goccia a goccia ad una soluzione di 1-alchino (26.8 mmol) in THF anidro (7.0 mL) at 0 °C sotto agitazione. Trascorsi 15

minuti, la miscela era portata a temperatura ambiente e poi a 50 °C per 2 h, ed usata per il successivo stadio, in quanto tale. I 2-amminochetoni **13** (8.9 mmol; i precursori **13a** e **13d** sono commerciali; i substrati **13b** e **13c** sono preparati come descritto in letteratura⁷⁸) sono portati in soluzione, sotto azoto, in THF anidro (7.0 mL) e poi aggiunti goccia a goccia ad una soluzione di alchinilmagnesio bromuro in THF (preparato come descritto sopra) a 50 °C sotto azoto. Dopo agitazione a 50 °C per 1 h ($R^1 = R^2 = H, R^3 = Me, R^4 = Bu; R^1 = OMe, R^2 = H, R^3 = Me, R^4 = Bu; R^1 = H, R^2 = Cl, R^3 = Me, R^4 = Bu$), 2 h ($R^1 = OMe, R^2 = H, R^3 = Me, R^4 = Ph; R^1 = H, R^2 = Cl, R^3 = Me, R^4 = Ph; R^1 = OMe, R^2 = H, R^3 = Me, R^4 = t-Bu; R^1 = H, R^2 = Cl, R^3 = Me, R^4 = t-Bu; R^1 = R^2 = H, R^3 = Me, R^4 = Ph; R^1 = R^2 = H, R^3 = Me, R^4 = t-Bu; R^1 = R^2 = H, R^3 = Me, R^4 = TMS; R^1 = R^2 = H, R^3 = Ph, R^4 = t-Bu; R^1 = R^2 = H, R^3 = Ph, R^4 = TMS$) o 3 h ($R^1 = R^2 = H, R^3 = Ph, R^4 = Bu; R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = Ph$), la miscela è raffreddata a temperatura ambiente ed è aggiunta una soluzione satura di NH_4Cl sotto agitazione fino ad un pH leggermente acido. Si lascia agitare a temperatura ambiente per 15 min., viene aggiunto AcOEt (ca. 20 mL) e vengono separate le due fasi. La fase acquosa è estratta con AcOEt (3 × 30 mL), e le fasi organiche riunite sono lavate con brine fino a pH neutro e infine la soluzione viene seccata su Na_2SO_4 . Dopo filtrazione il solvente è eliminato sotto vuoto e il prodotto crudo **14** è usato per lo stadio successivo. $CuCl_2$ (24.0 mg, $1.79 \cdot 10^{-1}$ mmol) [o PdX_2 ($1.79 \cdot 10^{-1}$ mmol) in presenza di KX (1.79 mmol), X = Cl or I] è aggiunto ad una soluzione del prodotto crudo **14** (9 mmoli) in MeOH anidro (40.5 mL) o in DME (40.5 mL) in un pallone codato. La risultante miscela è agitata alle temperature e per i tempi mostrati nella Tabella 2.13.2 e in Tabella 2.13.2 e nella Tabella 2.14. Il solvente è eliminato sotto vuoto e il prodotto crudo è purificato per cromatografia su gel di silice: **15aa** (olio giallo, 95: 5 esano-AcOEt, 1.43g, 80%); **15ba** (olio giallo, 95:5 esano-acetone, 1.57g, 76%); **15ca** (olio giallo, 90:10 esano-acetone, 1.45g, 69%); **15da** (olio giallo, 95:5 esano-AcOEt, 1.88g, 80%); **15ab** (olio giallo, 95:5 esano-AcOEt, 1.44g, 73%); **15bb** (olio giallo, 90:10

esano-acetone, 2.01g, 90%); **15cb** (olio giallo, 99:1 esano-acetone, 1.78g, 78%); **15db** (solido bianco, mp 107-108 °C, 95:5 esano-AcOEt, 1.72g, 68%); **15ac** (olio giallo, 95:5 esano-AcOEt, 1.34g, 75%); **15bc** (olio giallo, 95:5 esano-acetone, 1.59g, 77%); **15cc** (solido giallo, mp 63-65 °C, 95:5 esano-acetone, 1.61g, 77%); **15dc** (solido incolore, mp 77-78 °C, 95:5 esano-AcOEt, 1.64g, 70%); **15ad** (olio giallo, 90:10 esano-acetone, 0.94g, 73%); **15dd** (olio giallo, 90:10 esano-acetone, 1.20g, 65%).

4.5.1-Cicloisomerizzazione del prodotto crudo 14ac per l'ottenimento della miscela del 2-tert-Butil-4-metilchinolina (15ac) e del 2-(1-metossi-1,4,4-trimetilpent-2-inil)fenilammina (16ac).

A una sospensione di Mg in trucioli (700 mg, 28.8 mmol) in THF anidro (2.0 mL), mantenuto sotto azoto e sotto riflusso è aggiunto EtBr puro (0.5 mL) per innescare la sintesi del reattivo di Grignard. Il rimanente bromuro è aggiunto goccia a goccia (ca. 20 min) in una soluzione di THF (1.5 mL of EtBr in 15.0 mL di THF; quantità totale di EtBr aggiunto: 2.92 g, 26.8 mmol). La miscela è tenuta a riflusso per 20 minuti. Dopo raffreddamento la soluzione di EtMgBr così ottenuta è trasferita sotto azoto in un imbuto gocciolatore ed è aggiunta goccia a goccia ad una soluzione di 1-alchino (26.8 mmol) in THF anidro (7.0 mL) at 0 °C sotto agitazione. Trascorsi 15 minuti, la miscela era portata a temperatura ambiente e poi a 50 °C per 2 h, ed usata per il successivo stadio, in quanto tale. Il 2-amminochetone **13** (8.9 mmol) è portata in soluzione, sotto azoto, in THF anidro (7.0 mL) e poi aggiunto goccia a goccia ad una soluzione di alchinilmagnesio bromuro in THF (preparato come descritto sopra) a 50 °C sotto azoto. Dopo agitazione a 50 °C per 2 h, la miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e ad essa è aggiunta una soluzione satura di NH₄Cl sotto agitazione fino ad un pH leggermente acido. Si lascia agitare a temperatura ambiente per 15 min., e quindi viene aggiunto AcOEt (ca. 20 mL) e vengono separate le due fasi. La fase acquosa è estratta con AcOEt (3

× 30 mL), e le fasi organiche riunite sono lavate con brine fino a pH neutro e infine la soluzione viene seccata su Na₂SO₄. Dopo filtrazione il solvente è eliminato sotto vuoto e il prodotto crudo **14ac** è usato per lo stadio successivo. CuCl₂ (24.0 mg, 1.79·10⁻¹ mmol) è aggiunto a una soluzione del prodotto crudo **14ac** (9 mmoli) in MeOH anidro (40.5 mL) in un pallone codato. Dopo 5 h, il solvente è eliminato sotto vuoto e il prodotto crudo è purificato per cromatografia su gel di silice. Ordine di eluizione: **15ac** (olio giallo, 49.6 mg, 20%), **16ac** (olio giallo, 367.2 mg, 30%).

4.6 Procedura Generale per la Sintesi di Derivati Chinolin-3-Acetici.

A una sospensione di Mg in trucioli (700 mg, 28.8 mmol) in THF anidro (2.0 mL), mantenuto sotto azoto e sotto riflusso è aggiunto EtBr puro (0.5 mL) per innescare la sintesi del reattivo di Grignard. Il rimanente bromuro è aggiunto goccia a goccia (ca. 20 min) in una soluzione di THF (1.5 mL of EtBr in 15.0 mL di THF; quantità totale di EtBr aggiunto: 2.92 g, 26.8 mmol). La miscela è tenuta a riflusso per 20 minuti. Dopo raffreddamento la soluzione di EtMgBr così ottenuta è trasferita sotto azoto in un imbuto gocciolatore ed è aggiunta goccia a goccia ad una soluzione di 1-alchino (26.8 mmol) in THF anidro (7.0 mL) at 0 °C sotto agitazione. Trascorsi 15 minuti, la miscela era portata a temperatura ambiente e poi a 50 °C per 2 h, ed usata per il successivo stadio, in quanto tale. I 2-amminochetoni **13** (8.9 mmol; i precursori **13a** e **13d** sono commerciali; i substrati **13b** e **13c** sono preparati come descritto in letteratura⁷⁸) sono portati in soluzione, sotto azoto, in THF anidro (7.0 mL) e poi aggiunti goccia a goccia ad una soluzione di alchinilmagnesio bromuro in THF (preparato come descritto sopra) a 50 °C sotto azoto. Dopo agitazione a 50 °C per 1 h (R¹ = R² = H, R³ = Me, R⁴ = Bu; R¹ = OMe, R² = H, R³ = Me, R⁴ = Bu; R¹ = H, R² = Cl, R³ = Me, R⁴ = Bu), 2 h (R¹ = OMe, R² = H, R³ = Me, R⁴ = Ph; R¹ = H, R² = Cl, R³ = Me, R⁴ = Ph; R¹ = OMe, R² = H, R³ = Me, R⁴ = *t*-Bu; R¹ = H, R² = Cl, R³ = Me, R⁴ = *t*-Bu; R¹ = R² = H, R³ = Me, R⁴ = Ph; R¹ = R² = H, R³ = Me, R⁴ = *t*-Bu; R¹ = R² = H, R³ = Me, R⁴ = TMS; R¹ = R² = H, R³ = Ph, R⁴

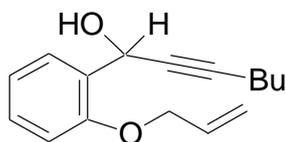
= *t*-Bu; R¹ = R² = H, R³ = Ph, R⁴ = TMS) o 3 h (R¹ = R² = H, R³ = Ph, R⁴ = Bu; R¹ = R² = H, R³ = R⁴ = Ph), la miscela è raffreddata a temperatura ambiente ed è aggiunta una soluzione satura di NH₄Cl sotto agitazione fino ad un pH leggermente acido. Si lascia agitare a temperatura ambiente per 15 min., viene aggiunto AcOEt (ca. 20 mL) e vengono separate le due fasi. La fase acquosa è estratta con AcOEt (3 × 30 mL), e le fasi organiche riunite sono lavate con brine fino a pH neutro e infine la soluzione viene seccata su Na₂SO₄. Dopo filtrazione il solvente è eliminato sotto vuoto e il prodotto crudo **14** è usato per lo stadio successivo. Un'autoclave da 250 ml viene caricata con PdI₂ (8.1mg, 2.2 10⁻²), KI (746.7 mg, 4.5 mmoli) e una soluzione di crudo **14** (precedentemente preparato) in MeOH anidro (10.2 mL). L'autoclave viene chiusa a temperatura ambiente, e pressurizzata 80atm con una miscela di CO:aria (64:16 atm). Dopo agitazione a 100°C per 2 h, l'autoclave è raffreddata e degasata. Il solvente è evaporato e il prodotto è purificato per cromatografia su gel di silice: **17aa** (olio giallo, 95: 5 esano-acetone, 1.6 g, 69%; **15aa**, olio giallo, 429.8 mg, 24%) ; **17ba** (olio giallo, 99:1 esano-acetone, 1.68g, 65%; **15ba** olio giallo, 577.1 mg, 28%); **17ca** (olio giallo, 99:1 esano-acetone, 1.57g, 60%); **17ab** (solido giallo, 9:1 esano-acetone, mp=58-59°C, 1.12g, 45%; **15ab**, olio giallo, 591mg, 30%); **17bb** (solido giallo, mp=99-101 °C, 90:10 esano-acetone, 2.01g, 90%; **15bb** olio giallo, 560mg, 25%); **17cb** (solido giallo, 99:1 esano-acetone, 1.62g, 65%); **17ac** (olio giallo, 95:5 esano-AcOEt, 1.62g, 70%; **15ac** olio giallo, 232.8 mg, 13%); **17bc** (solido giallo, 95:5 esano-acetone, 1.81g, 70%; **15bc**, olio giallo, 206.1 mg, 10%); **17cc** (olio giallo, 95:5 esano-acetone, 1.70g, 65%).

4.7 Caratterizzazione dei prodotti

Le caratterizzazioni dei prodotti sono state eseguite mediante analisi IR, GC/MS, ^1H NMR, ^{13}C NMR. Gli spettri ^1H NMR e ^{13}C NMR sono stati condotti in soluzione di CDCl_3 utilizzando come standard interno il Me_4Si . Gli spettri ^1H NMR sono stati registrati a 300 MHz, gli spettri ^{13}C NMR a 75 MHz. I valori di δ sono espressi in ppm, le J in Hz.

4.7.1- Caratterizzazione substrati

1-(2-Allilossifenil)ept-2-in-1-olo (**1a**)



olio giallo

$C_{16}H_{20}O_2$ (PM = 244.33)

IR (KBr)

3421 (m, br), 2957 (s), 2929 (s), 2870 (m), 2222 (vw), 1601 (w), 1489 (m), 1455 (m), 1240 (s), 998 (m), 929 (w), 753 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 244$ (28) [M^+], 203 (84), 197 (10), 187 (28), 173 (15), 169 (15), 161 (16), 160 (18), 159 (18), 158 (18), 157 (59), 147 (31), 145 (26), 144 (60), 135 (22), 134 (20), 133 (24), 131 (48), 129 (22), 128 (28), 122 (33), 121 (100), 115 (44), 109 (19), 107 (29), 105 (21), 91 (28), 79 (22), 77 (32), 55 (16)

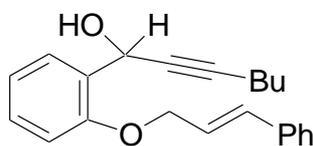
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.58$ (dd, $J = 7.3, 2.0$, 1 H, H-6), 7.28-7.21 (m, 1 H, H-4), 6.96 (td, $J = 7.3, 1.0$, 1 H, H-5), 6.87 (dd, $J = 8.3, 1.0$, 1 H, H-3), 6.12-5.98 (m, 1 H, $CH=CH_2$), 5.73 (s, br, 1 H, $CHOH$), 5.43 (dq, $J = 17.1, 1.5$, 1 H, $CH=CHH$), 5.28 (dq, $J = 10.7, 1.5$, 1 H, $CH=CHH$), 4.66-4.53 (m, 2 H, OCH_2), 3.18 (d, br, $J = 4.4$, 1 H, OH), 2.26 (td, $J = 6.8, 2.0$, 2 H, $\equiv CCH_2$), 1.58-1.34 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.90 (t, $J = 7.3$, 3 H, Me).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 155.8, 133.0, 130.0, 129.3, 128.0, 121.0, 117.5, 112.1, 86.8, 79.6, 69.0, 61.1, 30.8, 22.0, 18.6, 13.6$

(*E*)-1-[2-(3-Fenilallilossi)fenil]ept-2-in-1-olo (**1a'**)



olio giallo

C₂₂H₂₄O₂ (PM = 320,42)

IR (KBr)

3339 (m, br), 2951 (m), 2926 (m), 2854 (m), 2217 (vw), 1599 (m), 1490 (m), 1451 (m), 1375 (m), 1238 (s), 1016 (s), 961 (m), 745 (m) cm⁻¹

MS (direct injection)

m/z = 320 (0.5) [M⁺], 198 (9), 186 (3), 157 (5), 156 (4), 155 (2), 142 (4), 141 (4), 118 (12), 117 (100), 116 (9), 115 (22), 91 (12), 77 (3)

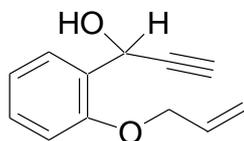
¹HNMR (in CDCl₃)

δ = 7.60 (dd, *J* = 7.7, 1.7, 1 H, H-6), 7.42-7.21 (m, 6 H, Ph + H-4), 6.98 (td, *J* = 7.7, 0.9, 1 H, H-5), 6.92 (dd, *J* = 8.1, 0.9, 1 H, H-3), 6.73 (dt, *J* = 16.2, 1.7, 1 H, =CHPh), 6.39 (dt, *J* = 16.2, 5.6, 1 H, CH=CHPh), 5.76 (s, br, 1 H, CHOH), 4.81-4.68 (m, 2 H, OCH₂), 3.05 (d, br, *J* = 3.9, 1 H, OH), 2.26 (td, *J* = 7.0, 2.1, 2 H, \equiv CCH₂), 1.57-1.33 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 0.88 (t, *J* = 7.3, 3 H, Me).

¹³CNMR (in CDCl₃)

δ = 155.9, 136.4, 133.1, 130.1, 129.4, 128.6, 128.0, 126.6, 124.2, 121.1, 112.3, 87.0, 79.6, 69.1, 61.3, 30.8, 22.0, 18.6, 13.5.

1-(2-Allilossifenil)prop-2-in-1-olo (**1b**)



olio giallo

C₁₂H₁₂O₂ (PM = 188.22)

IR (KBr)

$\nu = 3419$ (m, br), 3289 (s), 2113 (vw), 1600 (w), 1489 (m), 1453 (m), 1287 (w), 1242 (s), 1019 (s), 934 (m), 754 (m), 654 (m) cm⁻¹.

GC/MS

$m/z = 188$ (35) [M⁺], 169 (14), 147 (38), 134 (14), 131 (25), 130 (100), 121 (21), 103 (16), 102 (88), 91 (24), 77 (20), 76 (14), 65 (22), 53 (26), 51 (14).

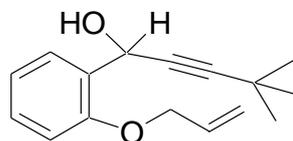
¹HNMR (in CDCl₃)

$\delta = 7.54$ (ddt, $J = 7.5, 1.8, 0.4$, 1 H, H-6), 7.26 (ddd, $J = 8.2, 7.5, 1.8$, 1 H, H-4), 6.96 (td, $J = 7.5, 1.1$, 1 H, H-5), 6.87 (dd, $J = 8.2, 1.1$, 1 H, H-3), 6.11-5.97 (m, 1 H, CH=CH₂), 5.70 (d, br, $J = 2.3$, 1 H, CHOH), 5.42 (dq, $J = 17.3, 1.6$, 1 H, CH=CHH), 5.28 (dq, $J = 10.6, 1.6$, 1 H, CH=CHH), 4.65-4.52 (m, 2 H, OCH₂), 3.19 (s, br, 1 H, OH), 2.57 (d, $J = 2.3$, 1 H, ≡CH).

¹³CNMR (in CDCl₃)

$\delta = 155.7, 132.8, 129.6, 128.7, 127.9, 121.1, 117.7, 112.2, 83.3, 73.9, 69.0, 60.9$.

1-(2-Allilossifenil)-4,4-dimetilpent-2-in-1-olo (**1c**)



olio giallo

$C_{16}H_{20}O_2$ (PM = 244.33)

IR (KBr)

$\nu = 3439$ (m, br), 2969 (s), 2926 (m), 2867 (m), 2235 (vw), 1597 (m), 1489 (s), 1455 (m), 1285 (m), 1238 (s), 993 (s), 930 (m), 753 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 244$ (30) [M^+], 203 (52), 188 (20), 187 (47), 173 (23), 171 (68), 169 (17), 161 (19), 159 (23), 145 (54), 143 (17), 141 (18), 135 (23), 134 (20), 133 (30), 131 (36), 128 (41), 122 (20), 121 (71), 115 (32), 109 (21), 107 (34), 105 (22), 93 (19), 91 (35), 81 (25), 79 (23), 77 (30), 65 (27), 57 (32).

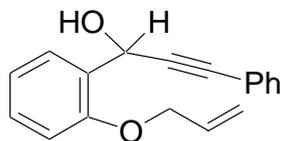
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.58$ (ddt, $J = 7.5, 1.8, 0.3$, 1 H, H-6), 7.25 (ddd, $J = 8.2, 7.5, 1.8$, 1 H, H-4), 6.97 (td, $J = 7.5, 1.1$, 1 H, H-5), 6.87 (dd, $J = 8.2, 1.1$, 1 H, H-3), 6.12-5.99 (m, 1 H, $CH=CH_2$), 5.74 (s, br, 1 H, $CHOH$), 5.44 (dq, $J = 17.3, 1.6$, 1 H, $CH=CHH$), 5.28 (dq, $J = 10.6, 1.6$, 1 H, $CH=CHH$), 4.67-4.53 (m, 2 H, OCH_2), 3.06 (s, br, 1 H, OH), 1.25 (s, 9 H, t -Bu)

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 155.9, 133.0, 130.0, 129.3, 128.0, 121.0, 117.5, 112.1, 95.0, 77.9, 69.0, 61.1, 31.0, 27.5$.

1-(2-Allilossifenil)-3-fenilprop-2-in-1-olo (**1d**)



olio giallo

$C_{18}H_{20}O_2$ (PM = 264.32)

IR (KBr)

$\nu = 3417$ (m, br), 2230 (vw), 1599 (m), 1489 (s), 1453 (m), 1286 (w), 1238 (s), 1017 (m), 997 (m), 755 (s) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 264$ (3) [M^+], 247 (20), 224 (17), 223 (100), 207 (21), 205 (22), 178 (22), 176 (19), 167 (25), 165 (38), 152 (27), 142 (21), 141 (19), 129 (30), 121 (46), 115 (18), 102 (16), 77 (21).

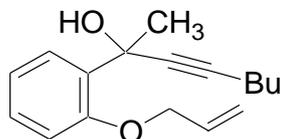
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.61$ (dd, $J = 7.3, 2.0$, 1 H, H-6), 7.50-7.41 (m, 2 H on phenyl ring), 7.32-7.22 (m, 3 H on phenyl ring + H-4), 6.98 (td, $J = 7.3, 1.0$, 1 H, H-5), 6.88 (dd, $J = 8.3, 1.0$, 1 H, H-3), 6.12-5.98 (m, 1 H, $CH=CH_2$), 5.93 (s, br, 1 H, $CHOH$), 5.45 (dq, $J = 17.1, 1.5$, 1 H, $CH=CHH$), 5.28 (dq, $J = 10.7, 1.5$, 1 H, $CH=CHH$), 4.63-4.58 (m, 2 H, OCH_2), 3.17 (s, br, 1 H, OH).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 155.8, 132.9, 131.7, 129.6, 129.3, 128.3, 128.2, 128.1, 122.8, 121.1, 117.7, 112.3, 88.7, 85.8, 69.1, 61.$

1-(2-Allilossifenil)-ott-3-in-1-olo (**1e**)



olio giallo

C₁₇H₂₂O₂ (PM = 258.32)

IR (KBr)

$\nu = 3420$ (m, br), 2957 (m), 2931 (s), 2871 (m), 2244 (vw), 1599 (w), 1585 (w), 1487 (m), 1454 (m), 1383 (m), 1287 (m), 1234 (s), 997 (m), 913 (m), 753 (m) cm⁻¹.

GC/MS

$m/z = 258$ (3) [M⁺], 244 (10), 243 (54), 201 (15), 171 (6), 161 (7), 159 (8), 145 (7), 131 (8), 128 (8), 121 (50), 115 (8), 110 (8), 109 (100), 91 (7), 79 (10), 77 (8).

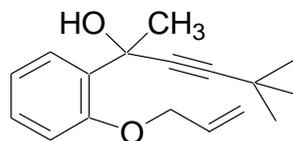
¹HNMR (in CDCl₃)

$\delta = 7.58$ (dd, $J = 7.8, 2.0$, 1 H, H-6), 7.27-7.19 (m, 1 H, H-4), 6.95 (td, $J = 7.8, 1.0$, 1 H, H-5), 6.90 (dd, $J = 8.3, 1.0$, 1 H, H-3), 6.14-6.00 (m, 1 H, CH=CH₂), 5.47 (dq, $J = 17.1, 1.5$, 1 H, CH=CHH), 5.51 (dq, $J = 10.7, 1.5$, 1 H, CH=CHH), 4.64 (dt, $J = 4.9, 1.5$, 2 H, OCH₂), 4.47 (s, br, 1 H, OH), 2.24 (t, $J = 6.8$, 2 H, ≡CCH₂), 1.87 (s, 3 H, CH₃COH), 1.57-1.34 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 0.89 (t, $J = 7.3$, 3 H, CH₂CH₂CH₃).

¹³CNMR (in CDCl₃)

$\delta = 155.8, 133.4, 132.7, 128.7, 126.7, 121.1, 117.9, 112.8, 84.3, 83.6, 69.5, 69.2, 30.8, 30.3, 22.0, 18.5, 13.6$.

1-(2-Allilossifenil)-5,5-dimetiles-3-in-2-olo (**1f**)



olio giallo

$C_{17}H_{22}O_2$ (PM = 258.32)

IR (KBr)

$\nu = 3425$ (m, br), 2967 (s), 2927 (m), 2865 (m), 2255 (vw), 1599 (w), 1583 (w), 1487 (m), 1449 (m), 1361 (m), 1285 (m), 1265 (m), 1231 (s), 997 (m), 923 (w), 905 (w), 753 (m) cm^{-1}

GC/MS

$m/z = 258$ (3) [M^+], 244 (15), 243 (80), 201 (24), 161 (12), 159 (21), 145 (13), 131 (10), 121 (55), 115 (12), 109 (100), 91 (14), 81 (27), 79 (12), 57 (11)

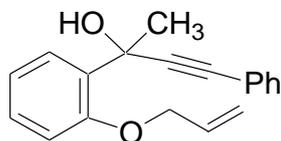
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.59$ (dd, $J = 7.6, 1.8$, 1 H, H-6), 7.23 (ddd, $J = 8.2, 7.6, 1.8$, 1 H, H-4), 6.95 (td, $J = 7.6, 1.1$, 1 H, H-5), 6.90 (dd, $J = 8.2, 1.1$, 1 H, H-3), 6.15-6.00 (m, 1 H, $CH=CH_2$), 5.48 (dq, $J = 17.3, 1.5$, 1 H, $CH=CHH$), 5.31 (dq, $J = 10.6, 1.5$, 1 H, $CH=CHH$), 4.64 (dt, $J = 5.0, 1.5$, 2 H, OCH_2), 4.42 (s, br, 1 H, OH), 1.85 (s, 3 H, 3 H, CH_3COH), 1.23 (s, 9 H, CMe_3).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 155.8, 133.5, 132.6, 128.7, 126.7, 121.0, 117.9, 112.7, 92.5, 82.0, 69.5, 69.2, 31.0, 30.5, 27.3$.

2-(2-Allilossifenil)-4-fenilbut-3-in-2-olo (**1g**)



olio giallo

C₁₉H₁₈O₂ (PM = 278.35)

IR (KBr)

$\nu = 3530$ (m, br), 2233 (vw), 1598 (m), 1584 (w), 1489 (s), 1444 (m), 1287 (m), 1233 (s), 1129 (m), 1071 (m), 1048 (m), 996 (m), 893 (w), 754 (s), 691 (m) cm⁻¹.

MS (direct injection)

$m/z = 278$ (4) [M⁺], 263 (31), 261 (30), 237 (46), 235 (19), 221 (45), 195 (15), 194 (14), 165 (39), 145 (19), 141 (15), 129 (100), 121 (62), 115 (17), 105 (9), 91 (11), 77 (10), 65 (8).

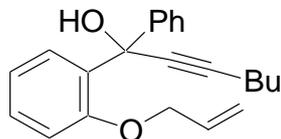
¹HNMR (in CDCl₃)

$\delta = 7.60$ (dd, $J = 7.6, 1.8$, 1 H, H-6), 7.50-7.38 (m, 2 H on phenyl ring), 7.31-7.21 (m, 4 H, H-4 + 3 H on phenyl ring), 6.97 (td, $J = 7.5, 1.1$, 1 H, H-5), 6.92 (dd, $J = 8.1, 1.1$, 1 H, H-3), 6.15-5.99 (m, 1 H, CH=CH₂), 5.49 (dq, $J = 17.3, 1.5$, 1 H, =CHH), 5.28 (dq, $J = 10.6, 1.5$, 1 H, =CHH), 4.65 (dt, $J = 5.0, 1.5$, 2 H, OCH₂), 4.58 (s, br, 1 H, OH), 1.99 (s, 3 H, Me).

¹³CNMR (in CDCl₃)

$\delta = 155.9, 132.6, 131.6, 129.0, 128.3, 128.2, 128.1, 126.3, 123.1, 121.2, 118.0, 112.9, 92.9, 83.2, 77.2, 69.3, 29.6$.

1-(2-Allilossifenil)-1-fenilept-2-in-2-olo (**1h**)



olio giallo

$C_{22}H_{24}O_2$ (PM = 320.42)

IR (KBr)

$\nu = 3518$ (m, br), 2957 (s), 2932 (s), 2863 (m), 2236 (vw), 1593 (w), 1580 (w), 1486 (m), 1451 (m), 1285 (w), 1230 (s), 1004 (s), 926 (w), 905 (w), 756 (m), 699 (m) cm^{-1} .

MS (direct injection)

$m/z = 320$ (23) [M^+], 303 (31), 279 (100), 263 (23), 243 (16), 237 (20), 223 (20), 219 (22), 205 (15), 191 (17), 189 (15), 187 (16), 173 (14), 165 (19), 159 (20), 147 (23), 131 (30), 121 (37), 109 (40), 105 (39), 91 (21), 77 (27).

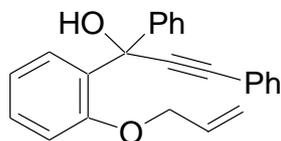
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.55$ (dd, $J = 7.7, 1.7$, 1 H, H-6), 7.52-7.47 (m, 2 H on phenyl ring), 7.32-7.18 (m, 4 H, H-4 + 3 H on phenyl ring), 6.99-6.92 (m, 1 H, H-5), 6.87-6.82 (m, 1 H, H-3), 5.80-5.65 (m, 1 H, $CH=CH_2$), 5.22-5.11 (m, 2 H, $=CH_2$), 4.80 (s, br, 1 H, OH), 4.50-4.28 (m, 2 H, OCH_2), 2.28 (t, $J = 7.0$, 2 H, $\equiv CCH_2$), 1.59-1.32 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.88 (t, $J = 7.3$, 3 H, Me).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 155.8, 145.7, 133.5, 132.5, 129.1, 128.6, 127.8, 127.1, 126.1, 120.9, 117.8, 113.3, 88.1, 82.2, 74.6, 69.5, 30.7, 22.0, 18.7, 13.5$.

1-(2-Allilossifenil)-1,3-difenilprop-2-in-2-olo (**1i**)



olio giallo

$C_{24}H_{20}O_2$ (PM = 340.41)

IR (KBr)

$\nu = 3499$ (m, br), 2229 (vw), 1597 (w), 1585 (w), 1488 (s), 1449 (m), 1284 (w), 1231 (m), 1165 (w), 1117 (w), 1041 (m), 998 (m), 921 (m), 755 (s), 691 (m) cm^{-1} .

MS (direct injection)

$m/z = 340$ (4) [M^+], 323 (3), 300 (22), 299 (100), 283 (9), 282 (7), 281 (22), 271 (18), 253 (10), 252 (13), 243 (8), 221 (11), 205 (5), 194 (6), 178 (10), 165 (19), 152 (6), 129 (26), 121 (22), 105 (59), 91 (5), 77 (29).

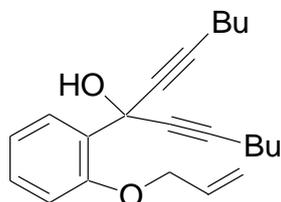
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.61$ - 7.56 (m, 2 H aromatic), 7.49-7.40 (m, 3 H aromatic), 7.36-7.18 (m, 7 H aromatic), 6.94 (td, $J = 7.6, 1.1$, 1 H, H-5), 6.87 (dd, $J = 8.2, 1.1$, 1 H, H-3), 5.85-5.70 (m, 1 H, $CH=CH_2$), 5.22 (dq, $J = 17.3, 1.5$, 1 H, =CHH), 5.15 (dq, $J = 10.6, 1.5$, 1 H, CHH), 4.90 (s, br, 1 H, OH), 4.48 (distorted ddt, $J = 12.8, 5.2, 1.5$, 1 H, OCHH), 4.39 (distorted ddt, $J = 12.8, 5.1, 1.5$, 1 H, OCHH).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 155.7, 144.5, 132.9, 132.3, 131.7, 129.4, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.5, 126.3, 122.8, 121.0, 118.0, 113.2, 91.1, 86.9, 74.7, 69.4$

7-(2-Allilossifenil)-trideca-5,8-diin-7-olo (**1j**)



olio giallo

C₂₂H₂₈O₂ (PM = 324.46)

IR (KBr)

$\nu = 3519$ (m, br), 2957 (s), 2931 (s), 2870 (m), 2229 (vw), 1599 (w), 1586 (w), 1486 (m), 1452 (m), 1283 (w), 1233 (m), 996 (m), 754 (m) cm⁻¹.

GS/MS

$m/z = 324$ (absent) [M⁺], 307 (4), 306 (17), 278 (21), 277 (100), 207 (10), 194 (4), 178 (5), 165 (4), 152 (3), 73 (5).

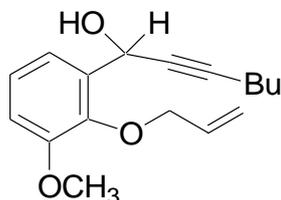
¹HNMR (in CDCl₃)

$\delta = 7.82$ (dd, $J = 7.6, 1.7$, 1 H, H-6), 7.26 (ddd, $J = 8.3, 7.6, 1.7$, 1 H, H-4), 6.97 (td, $J = 7.6, 0.8$, 1 H, H-5), 6.92 (dd, $J = 8.3, 0.8$, 1 H, H-3), 6.15-6.00 (m, 1 H, CH=CH₂), 5.50 (dq, $J = 17.3, 1.5$, 1 H =CHH), 5.31 (dq, $J = 10.6, 1.5$, 1 H =CHH), 4.77 (s, br, 1 H, OH), 4.67 (dt, $J = 4.8, 1.5$, 2 H, OCH₂), 2.27 (t, $J = 7.0$, 4 H, 2 ≡CCH₂), 1.59-1.34 (m, 8 H, 2 CH₂CH₂CH₃), 0.90 (t, $J = 7.2$, 6 H, 2 Me).

¹³CNMR (in CDCl₃)

$\delta = 155.7, 144.5, 132.9, 132.3, 131.7, 129.4, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.5, 126.3, 122.8, 121.0, 118.0, 113.2, 91.1, 86.9, 74.7, 69.4$

1-(2-Allilossi-3-metossifenil)ept-2-in-1-olo (**1k**)



olio giallo

C₁₇H₂₂O₃ (PM = 274.35)

IR (KBr)

$\nu = 3425$ (m, br), 2957 (s), 2933 (s), 2871 (m), 2228 (vw), 1587 (w), 1479 (m), 1271 (s), 1207 (m), 993 (s), 927 (m), 749 (m) cm⁻¹.

GC/MS

$m/z = 274$ (67) [M⁺], 257 (8), 233 (32), 216 (52), 205 (17), 201 (18), 199 (15), 187 (80), 174 (83), 164 (57), 161 (41), 152 (100), 151 (94), 147 (27), 131 (84), 121 (54), 115 (50), 109 (54), 103 (67), 91 (74), 81 (53), 79 (82), 77 (66), 67 (32), 65 (37), 55 (55).

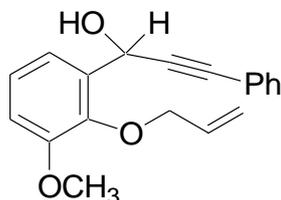
¹HNMR (in CDCl₃)

$\delta = 7.15$ (dd, $J = 8.0, 1.7$, 1 H, H-6), 7.06 (t, $J = 8.0$, 1 H, H-5), 6.88 (dd, $J = 8.0, 1.7$, 1 H, H-4), 6.21-6.06 (m, 1 H, CH=CH₂), 5.66 (t, $J = 2.1$, 1 H, CHOH), 5.39 (dq, $J = 17.1, 1.5$, 1 H, CH=CHH), 5.25 (dq, $J = 10.3, 1.5$, 1 H, CH=CHH), 4.68-4.56 (m, 2 H, OCH₂), 3.84 (s, 3 H, OMe), 3.12 (s, br, 1 H, OH), 2.24 (td, $J = 6.8, 2.1$, 2 H, ≡CCH₂), 1.57-1.33 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 0.89 (t, $J = 7.3$, 3 H, Me).

¹³CNMR (in CDCl₃)

$\delta = 152.7, 145.5, 135.6, 134.3, 124.2, 119.7, 117.7, 112.7, 86.8, 80.2, 74.2, 61.2, 55.9, 30.7, 22.0, 18.6, 13.6$.

1-(2-Allilossi-3-metossifenil)-3-fenilprop-2-in-1-olo (**II**)



olio giallo

$C_{19}H_{18}O_3$ (PM = 294.34)

IR (KBr)

$\nu = 3424$ (m, br), 2226 (vw), 1587 (w), 1479 (s), 1273 (s), 1207 (m), 1081 (m), 1031 (m), 987 (s), 794 (w), 757 (s), 691 (m) cm^{-1} .

MS (direct injection)

$m/z = 294$ (49) [M^+], 277 (15), 253 (56), 235 (36), 210 (40), 182 (20), 181 (17), 166 (20), 165 (79), 153 (35), 152 (100), 151 (64), 129 (53), 115 (17), 106 (17), 77 (20).

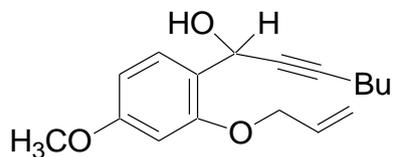
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.46-7.38$ (m, 2 H on phenyl ring), 7.32-7.24 (m, 3 H on phenyl ring), 7.19 (dd, $J = 8.0, 1.7$, 1 H, H-6), 7.07 (t, $J = 8.0, 1.0$, 1 H, H-5), 6.89 (dd, $J = 8.0, 1.7$, 1 H, H-4), 6.23-6.08 (m, 1 H, $CH=CH_2$), 5.87 (d, br, $J = 6.0$, 1 H, $CHOH$), 5.39 (dq, $J = 17.1, 1.5$, 1 H, $CH=CHH$), 5.24 (dq, $J = 10.3, 1.5$, 1 H, $CH=CHH$), 4.70-4.65 (m, 2 H, OCH_2), 3.84 (s, 3 H, OMe), 3.32 (d, br, $J = 6.0$, 1 H, OH).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 152.7, 145.6, 135.0, 134.2, 131.7, 128.4, 128.2, 124.3, 122.8, 119.8, 117.9, 112.9, 89.3, 85.8, 74.2, 61.7, 55.9$

1-(2-Allilossi-4-metossifenil)-ept-2-in-1-olo (**1m**)



olio giallo

$C_{17}H_{22}O_3$ (PM = 274.35)

IR (KBr)

$\nu = 3424$ (m, br), 2956 (s), 2932 (s), 2837 (m), 2221 (vw), 1611 (m), 1589 (m), 1507 (m), 1291 (m), 1260 (m), 1200 (m), 1165 (m), 1111 (m), 1044 (m), 1021 (m), 1000 (m), 930 (m), 832 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 274$ (16) [M^+], 257 (12), 256 (22), 233 (20), 228 (17), 227 (100), 197 (15), 187 (12), 175 (10), 164 (35), 161 (18), 151 (23), 137 (13), 115 (10), 109 (13), 91 (8), 79 (11), 77 (10).

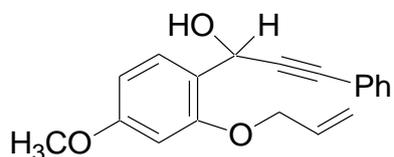
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.49$ (d, $J = 8.3$, 1 H, H-6), 6.48 (dd, $J = 8.3, 2.3$, 1 H, H-5), 6.43 (d, $J = 2.3$, 1 H, H-3), 6.11-5.96 (m, 1 H, $CH=CH_2$), 5.68 (t, br, $J = 2.0$, 1 H, $CHOH$), 5.43 (dq, $J = 17.3, 1.6$, 1 H, $CH=CHH$), 5.28 (dq, $J = 10.6, 1.6$, 1 H, $CH=CHH$), 4.62-4.49 (m, 2 H, OCH_2), 3.77 (s, 3 H, OMe), 2.94 (s, br, 1 H, OH), 2.26 (td, $J = 7.0, 2.0$, 2 H, $\equiv CCH_2$), 1.58-1.35 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.90 (t, $J = 7.1$, 3 H, Me).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 160.8, 156.8, 132.8, 128.7, 122.7, 117.6, 104.5, 99.9, 86.6, 79.7, 69.0, 60.7, 55.4, 30.8, 22.0, 18.6, 13.6$.

1-(2-Allilossi-4-metossifenil)-3-fenilprop-2-in-1-olo (**1n**)



olio giallo

$C_{19}H_{18}O_3$ (PM = 294.34)

IR (KBr)

$\nu = 3433$ (m, br), 2227 (vw), 1611 (s), 1588 (m), 1503 (m), 1291 (m), 1261 (m), 1199 (m), 1164 (m), 1116 (m), 1029 (m), 997 (m), 932 (m), 832 (m), 757 (m), 692 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 294$ (100) [M^+], 277 (32), 253 (21), 236 (18), 225 (16), 197 (33), 182 (25), 166 (17), 165 (49), 153 (15), 152 (28), 151 (12), 129 (60), 91 (11).

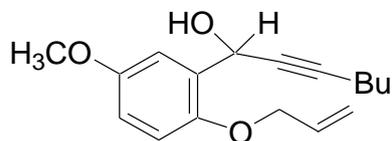
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.53$ (d, $J = 8.1$, 1 H, H-6), 7.48-7.41 (m, 2 H on phenyl ring), 7.31-7.24 (m, 3 H on phenyl ring), 6.47 (distorted dd, $J = 8.1, 2.3$, 1 H, H-5), 6.49 (d, $J = 2.3$, 1 H, H-3), 6.12-5.97 (m, 1 H, $CH=CH_2$), 5.88 (d, br, $J = 5.9$, 1 H, $CHOH$), 5.45 (dq, $J = 17.2, 1.6$, 1 H, $CH=CHH$), 5.28 (dq, $J = 10.6, 1.6$, 1 H, $CH=CHH$), 4.64-4.51 (m, 2 H, OCH_2), 3.76 (s, 3 H, OMe), 3.10 (d, br, $J = 5.9$, 1 H, OH).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 161.0, 156.9, 132.8, 131.8, 128.9, 128.34, 128.28, 123.0, 122.1, 117.8, 104.7, 100.1, 89.0, 85.7, 69.1, 61.3, 55.4$.

1-(2-Allilossi-5-metossifenil)-ept-2-in-1-olo (**1o**)



olio giallo

C₁₇H₂₂O₃ (PM = 274.35)

IR (KBr)

$\nu = 3439$ (m, br), 2955 (m), 2931 (m), 2870 (m), 2223 (vw), 1497 (s), 1463 (m), 1426 (m), 1277 (m), 1209 (s), 1159 (w), 1043 (m), 998 (m), 927 (m), 809 (m) cm⁻¹.

GC/MS

$m/z = 274$ (27) [M⁺], 256 (25), 228 (17), 227 (100), 205 (10), 187 (10), 161 (9), 152 (10), 151 (10), 137 (20), 121 (14), 115 (11), 109 (63), 91 (12), 81 (22), 79 (27), 77 (13).

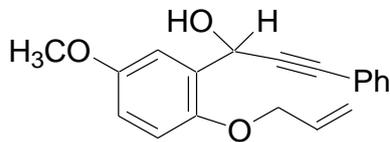
¹HNMR (in CDCl₃)

$\delta = 7.18$ (dt, $J = 2.8, 0.7$, 1 H, H-6), 6.81 (distorted dd, $J = 8.9, 0.7$, 1 H, H-3), 6.77 (distorted dd, $J = 8.9, 2.8$, 1 H, H-4), 6.11-5.97 (m, 1 H, CH=CH₂), 5.73-5.67 (m, 1 H, CHOH), 5.41 (dq, $J = 17.2, 1.6$, 1 H, CH=CHH), 5.26 (dq, $J = 10.5, 1.6$, 1 H, CH=CHH), 4.61-4.48 (m, 2 H, OCH₂), 3.76 (s, 3 H, OMe), 3.11 (s, br, 1 H, OH), 2.26 (td, $J = 7.0, 2.1$, 2 H, \equiv CCH₂), 1.58-1.35 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 0.90 (t, $J = 7.2$, 3 H, Me).

¹³CNMR (in CDCl₃)

$\delta = 153.9, 149.9, 133.3, 131.0, 117.5, 113.9, 113.8, 113.6, 87.0, 79.3, 69.8, 61.2, 55.7, 30.7, 22.0, 18.6, 13.6$.

1-(2-Allilossi-5-metossifenil)-3-fenilprop-2-in-1-olo (**1p**)



olio giallo

$C_{19}H_{18}O_3$ (PM = 294.34)

IR (KBr)

$\nu = 3440$ (m, br), 2229 (vw), 1496 (s), 1424 (w), 1278 (m), 1209 (s), 1157 (w), 1037 (m), 758 (m), 691 (m) cm^{-1} .

MS (direct injection)

$m/z = 294$ (100) [M^+], 277 (21), 253 (20), 236 (19), 225 (19), 210 (13), 197 (43), 193 (12), 182 (34), 181 (14), 166 (21), 165 (60), 153 (16), 152 (29), 151 (12), 129 (45), 91 (10), 77 (12).

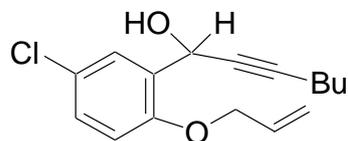
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.48-7.41$ (m, 2 H on phenyl ring), 7.31-7.25 (m, 3 H on phenyl ring), 7.21 (d, $J = 2.7$, 1 H, H-6), 6.83 (distorted d, $J = 8.8$, 1 H, H-3), 6.79 (distorted dd, $J = 8.8$, 2.7, 1 H, H-4), 6.12-5.98 (m, 1 H, $CH=CH_2$), 5.90 (s, br, 1 H, $CHOH$), 5.43 (dq, $J = 17.3$, 1.5, 1 H, $CH=CHH$), 5.27 (dq, $J = 10.6$, 1.5, 1 H, $CH=CHH$), 4.65-4.48 (m, 2 H, OCH_2), 3.76 (s, 3 H, OMe), 3.38 (s, br, 1 H, OH).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 153.8$, 149.9, 133.1, 131.7, 130.3, 128.4, 128.2, 122.7, 117.6, 114.0, 113.9, 113.6, 88.4, 85.9, 69.8, 61.7, 55.7.

1-(2-Allilossi-5-clorofenil)-ept-2-in-1-olo (**1q**)



olio giallo

$C_{16}H_{19}ClO_2$ (PM = 278.77)

IR (KBr)

$\nu = 3405$ (m, br), 2957 (m), 2932 (m), 2871 (m), 2224 (vw), 1485 (s), 1463 (m), 1412 (w), 1249 (s), 1176 (w), 1123 (m), 1018 (m), 997 (m), 929 (w), 809 (m), 681 (w) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 280$ (20) [$M^+ + 2$], 278 (57) [M^+], 237 (40), 231 (29), 221 (21), 207 (17), 193 (44), 191 (100), 178 (93), 165 (47), 156 (87), 155 (92), 141 (29), 128 (41), 127 (40), 115 (40), 109 (18), 91 (10), 79 (30), 77 (28), 67 (24).

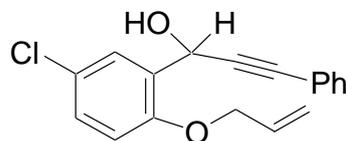
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.57$ (d, $J = 2.7$, 1 H, H-6), 7.19 (dd, $J = 8.8, 2.7$, 1 H, H-4), 6.78 (d, $J = 8.8$, 1 H, H-3), 6.10-5.95 (m, 1 H, $CH=CH_2$), 5.68 (t, br, $J = 2.0$, 1 H, $CHOH$), 5.42 (dq, $J = 17.3, 1.5$, 1 H, $CH=CHH$), 5.29 (dq, $J = 10.6, 1.5$, 1 H, $CH=CHH$), 4.63-4.50 (m, 2 H, OCH_2), 3.01 (s, br, 1 H, OH), 2.26 (td, $J = 7.0, 2.0$, 2 H, $\equiv CCH_2$), 1.58-1.35 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.91 (t, $J = 7.2$, 3 H, Me).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 154.3, 132.5, 131.6, 128.9, 128.0, 126.0, 117.9, 113.3, 87.5, 78.8, 69.4, 60.5, 30.6, 22.0, 18.5, 13.6$.

1-(2-Allilossi-5-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-olo (**1r**)



olio giallo

$C_{18}H_{15}ClO_2$ (PM = 298.76)

IR (KBr)

$\nu = 3417$ (m, br), 2233 (w), 1487 (s), 1249 (s), 1175 (w), 1128 (w), 1018 (m), 808 (w), 757 (m), 691 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 300$ (11) [$M^+ + 2$], 298 (34) [M^+], 281 (17), 259 (34), 257 (100), 241 (22), 239 (18), 205 (45), 194 (24), 176 (38), 166 (43), 165 (82), 155 (45), 143 (22), 142 (53), 141 (38), 129 (42), 115 (21), 77 (22).

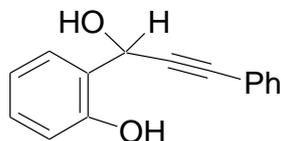
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.60$ (d, $J = 2.7$, 1 H, H-6), 7.50-7.41 (m, 2 H on phenyl ring), 7.34-7.25 (m, 3 H on phenyl ring), 7.21 (dd, $J = 8.8, 2.7$, 1 H, H-4), 6.79 (d, $J = 8.8$, 1 H, H-3), 6.09-5.95 (m, 1 H, $CH=CH_2$), 5.89 (s, br, 1 H, $CHOH$), 5.43 (dq, $J = 17.3, 1.5$, 1 H, $CH=CHH$), 5.28 (dq, $J = 10.6, 1.5$, 1 H, $CH=CHH$), 4.84-4.51 (m, 2 H, OCH_2), 3.20 (s, br, 1 H, OH).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 154.3, 132.5, 132.1, 131.8, 129.1, 128.5, 128.3, 128.0, 126.0, 122.5, 118.0, 113.5, 87.9, 86.2, 69.4, 61.0$.

1-(2-Allilossi-5-fenilprop-2-inil)fenolo (**10h**)



Solido giallo

$C_{15}H_{12}O_2$ (PM = 224.08), m.p=84-85 °C

IR (KBr)

$\nu = 3360$ (m, br), 2230 (vw), 1600 (m), 1490 (m), 1458 (s), 1381 (m), 1287 (m), 1221 (m), 1007 (m), 1001 (m), 932 (m), 843 (m), 753 (s), 691 (m) cm^{-1} .

MS (direct injection)

$m/z = 224$ (M^+ , 4), 223 (7), 207 (31), 206 (100), 205 (56), 178 (38), 177 (19), 176 (21), 165 (9), 152 (20), 151 (10), 121 (9), 102 (9), 89 (8) 77 (11), 76 (16).

1H NMR (in $CDCl_3$)

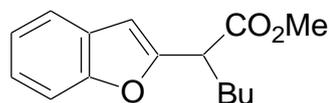
$\delta = 7.57$ (s, br, 1 H, ArOH), 7.48-7.38 (m, 3 H aromatic), 7.33-7.14 (m, 4 H aromatic), 6.92-6.84 (m, 2 H aromatic), 5.87 (s, 1 H, CHOH), 3.75 (s, br, 1 H, CHOH).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 154.9, 131.8, 130.1, 128.8, 128.3, 127.8, 124.8, 122.0, 120.4, 117.0, 88.0, 86.8, 64.0$.

4.7.2-*Caratterizzazione Prodotti*

Estere metilico dell'acido 2-benzofuran-2-ilesanoico (**2a**)



olio giallo

$C_{15}H_{18}O_3$ (PM = 246,30)

IR (KBr)

$\nu = 1743$ (s), 1600 (w), 1585 (w), 1454 (m), 1252 (m), 1160 (m), 751 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 246$ (33) [M^+], 190 (13), 189 (8), 187 (36), 145 (7), 144 (10), 132 (11), 131 (100), 115 (12).

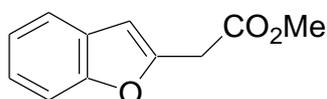
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.53$ -7.49 (m, 1 H, H-4 or H-7), 7.47-7.42 (m, 1 H, H-7 or H-4), 7.27-7.15 (m, 2 H, H-5 + H-6), 6.59-6.58 (m, 1 H, H-3), 3.82 (t, $J = 7.3$, 1 H, $CHCH_2$), 3.72 (s, 3 H, CO_2Me), 2.18-1.93 (m, 2 H, $CHCH_2$), 1.43-1.24 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.89 (t, $J = 6.8$, 3 H, CH_2CH_3).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 172.1$, 155.3, 154.8, 128.4, 123.9, 122.7, 120.7, 111.1, 103.8, 52.3, 45.7, 30.6, 29.5, 22.4, 13.8.

Estere metilico dell'acido benzofuran-2-ilacetico (**2b**)



olio giallo

$C_{11}H_{10}O_3$ (PM = 190.20)

IR (KBr)

$\nu = 1745$ (s), 1454 (m), 1435 (w), 1251 (m), 1156 (m), 1010 (m), 958 (w), 750 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 190$ (30) [M^+], 132 (11), 131 (100), 103 (6), 102 (7), 77 (18), 51 (7).

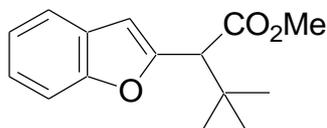
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.53$ -7.47 (m, 1 H, H-4 or H-7), 7.45-7.40 (m, 1 H, H-7 or H-4), 7.26-7.15 (m, 2 H, H-5 + H-6), 6.61 (q, $J = 0.8$, 1 H, H-3), 3.81 (d, $J = 0.8$, 1 H, CH_2CO_2Me), 3.72 (s, 3 H, CO_2Me).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 169.3$, 154.9, 150.6, 128.5, 124.0, 122.8, 120.8, 111.1, 105.1, 52.4, 34.4.

Estere metilico dell'acido 2-benzofuran-2-il-3,3-dimetil butanoicoacetico (**2c**)



solido giallo

$C_{15}H_{18}O_3$ (PM = 246.30), m.p. 60-61 °C

IR (KBr)

$\nu = 1733$ (s), 1577 (w), 1474 (w), 1456 (m), 1435 (m), 1371 (m), 1321 (m), 1243 (m), 1205 (m), 1150 (s), 1043 (m), 1007 (m), 827 (m), 755 (m), 747 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 246$ (11) [M^+], 191 (12), 190 (100), 187 (8), 175 (22), 158 (35), 131 (27), 130 (9), 102 (8), 57 (30).

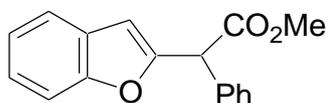
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.54$ -7.49 (m, 1 H, H-4 or H-7), 7.46-7.41 (m, 1 H, H-7 or H-4), 7.25-7.14 (m, 2 H, H-5 + H-6), 6.74 (dd, $J = 1.0, 0.3$, 1 H, H-3), 3.73 (d, $J = 0.3$, 1 H, $CHCMe_3$), 3.69 (s, 3 H, CO_2Me), 1.08 (s, 9 H, CMe_3).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 171.2, 154.5, 153.9, 128.5, 123.7, 122.7, 120.7, 111.0, 105.5, 55.9, 51.7, 35.1, 28.0$.

Estere metilico dell'acido benzofuran-2-ilfenilacetico (**2d**)



olio giallo

$C_{17}H_{14}O_3$ (PM = 266.29)

IR (KBr)

$\nu = 1739$ (s), 1600 (w), 1584 (w), 1453 (m), 1253 (m), 1199 (m), 1156 (s), 1010 (m), 751 (s), 723 (m), 699 (m), cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 266$ (20) [M^+], 208 (17), 207 (100), 179 (8), 178 (31), 176 (6), 152 (6), 89 (5).

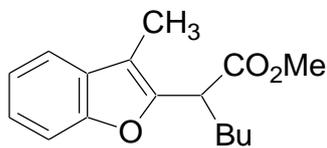
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.50$ - 7.26 (m, 7 H, Ph + H-4 + H-7), 7.25-7.12 (m, 2 H, H-5 + H-6), 6.57 (t, $J = 1.0$, 1 H, H-3), 5.14 (s, br, 1 H, $CHPh$), 3.74 (s, 3 H, CO_2Me).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 170.5$, 155.0, 154.6, 128.8, 128.7, 128.2, 128.0, 124.1, 123.6, 122.7, 120.9, 111.1, 105.2, 52.6, 51.7.

Estere metilico dell'acido (3-metilbenzofuran-2-il)esanoico (**2e**)



olio giallo

C₁₆H₂₀O₃ (PM = 260.33)

IR (KBr)

$\nu = 1743$ (s), 1643 (w), 1613 (w), 1589 (w), 1455 (m), 1255 (m), 1246 (m), 1185 (m), 1167 (m), 747 (s) cm⁻¹.

GC/MS

$m/z = 260$ (23) [M⁺], 203 (5), 202 (8), 201 (53), 171 (10), 158 (5), 157 (5), 146 (11), 145 (100), 131 (5), 128 (5), 115 (9).

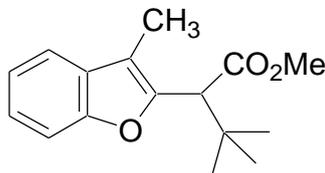
¹HNMR (in CDCl₃)

$\delta = 7.47$ -7.40 (m, 2 H, H-4 + H-7), 7.27-7.17 (m, 2 H, H-5 + H-6), 3.84 (dd, $J = 9.1$, 6.6, 1 H, CHCH₂), 3.68 (s, 3 H, CO₂Me), 2.21 (s, 3 H, =CCH₃), 2.23-1.96 (m, 2 H, CHCH₂) 1.41-1.17 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 0.87 (t, $J = 7.1$, 3 H, CH₂CH₃).

¹³CNMR (in CDCl₃)

$\delta = 172.1$, 154.1, 149.6, 130.0, 123.8, 122.2, 119.0, 112.2, 111.1, 52.2, 43.6, 29.7, 29.5, 22.4, 13.9, 7.9.

Estere metilico dell'acido 3,3-dimetil-2-(3-metilbenzofuran-2-il)butirrico (**2f**)



olio giallo

$C_{16}H_{20}O_3$ (PM = 260.33)

IR (KBr)

$\nu = 1746$ (s), 1477 (w), 1454 (m), 1433 (w), 1365 (w), 1331 (m), 1255 (w), 1203 (m), 1145 (s), 745 (s) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 260$ (19) [M^+], 205 (14), 204 (100), 189 (25), 172 (23), 171 (22), 145 (35), 144 (8), 115 (13), 57 (11).

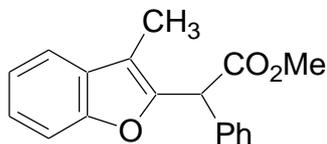
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.48$ -7.46 (m, 1 H, H-4 or H-7), 7.45-7.43 (m, 1 H, H-7 or H-4), 7.27-7.17 (m, 2 H, H-5 + H-6), 3.73 (d, $J = 0.3$, 1 H, $CHCMe_3$), 3.65 (s, 3 H, CO_2Me), 2.21 (s, 3 H, $=CCH_3$), 1.13 (s, 9 H, CMe_3).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 170.6$, 154.1, 149.0, 129.6, 123.9, 122.1, 119.0, 113.4, 111.2, 53.4, 51.6, 35.7, 28.3, 8.4.

Estere metilico dell'acido (3-metilbenzofuran-2-il)fenilacetico (**2g**)



olio giallo

$C_{18}H_{16}O_3$ (PM = 280.32)

IR (KBr)

$\nu = 1745$ (s), 1454 (m), 1434 (w), 1247 (m), 1199 (m), 1156 (m), 1089 (w), 1007 (m), 747 (m), 724 (w), 700 (w), cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 280$ (17) [M^+], 222 (18), 221 (100), 202 (8), 178 (7), 115 (5).

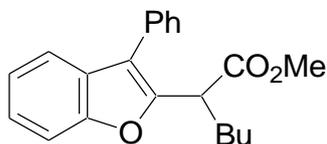
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.47$ -7.15 (m, 9 H aromatic), 5.23 (s, 1 H, $CHPh$), 3.74 (s, 3 H, CO_2Me), 2.16 (s, 3 H, $=CCH_3$).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 170.6, 154.1, 148.6, 135.8, 129.9, 128.8, 128.6, 127.7, 124.1, 122.3, 119.2, 112.6, 111.2, 52.6, 49.6, 8.0$.

Estere metilico dell'acido (3-fenilbenzofuran-2-il)esanoico (**2h**)



olio giallo

$C_{21}H_{22}O_3$ (PM = 322.40)

IR (KBr)

$\nu = 1745$ (s), 1611 (w), 1496 (w), 1454 (m), 1256 (m), 1215 (m), 1190 (m), 1167 (m), 1013 (w), 968 (w), 749 (m), 702 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 322$ (70) [M^+], 264 (26), 263 (99), 219 (11), 208 (20), 207 (100), 205 (35), 179 (35), 178 (25), 165 (8).

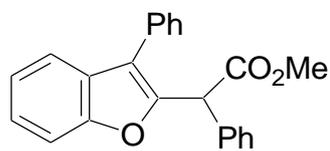
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.59-7.36$ (m, 7 H, Ph + H-4 + H-7), 7.34-7.20 (m, 2 H, H-5 + H-6), 3.97 (dd, $J = 9.0, 6.8$, 1 H, $CHCH_2$), 3.72 (s, 3 H, CO_2Me), 2.20-1.98 (m, 2 H, $CHCH_2$), 1.28-1.08 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.79 (t, $J = 6.8$, 3 H, CH_2CH_3).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 172.1, 154.3, 150.3, 132.0, 129.3, 128.9, 128.6, 127.6, 124.3, 122.8, 119.9, 119.6, 111.4, 52.3, 43.7, 30.0, 29.4, 22.3, 13.7$

Estere metilico dell'acido fenil-(3-fenilbenzofuran-2-il)acetico (**2i**)



olio giallo

$C_{23}H_{18}O_3$ (PM = 342.39)

IR (KBr)

$\nu = 1751$ (s), 1493 (w), 1450 (m), 1285 (m), 1200 (m), 1145 (s), 973 (w), 750 (s), 702 (s), 700 (s) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 342$ (23) [M^+], 284 (24), 283 (100), 253 (6), 252 (8), 239 (6), 205 (29).

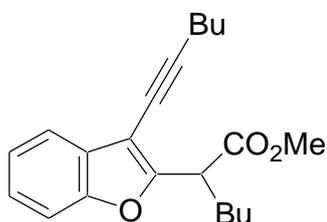
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.59$ -7.17 (m, 14 H aromatic), 5.31 (s, 1 H, $CHPh$), 3.69 (s, 3 H, CO_2Me).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 170.5$, 154.5, 149.0, 136.0, 132.8, 131.7, 129.3, 128.93, 128.90, 128.7, 128.3, 127.7, 124.6, 123.0, 120.1, 119.7, 111.5, 52.7, 49.5.

Estere metilico dell'acido 2-(3-es-1-inilfenilbenzofuran-2-il)acetico (**2j**)



olio giallo

$C_{21}H_{26}O_3$ (PM = 326.43)

IR (KBr)

$\nu = 2956$ (s), 2930 (s), 2871 (m), 1745 (s), 1681 (w), 1454 (m), 1251 (m), 1215 (m), 1193 (m), 1157 (w), 1009 (w), 749 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 326$ (60) [M^+], 269 (12), 268 (25), 267 (100), 212 (16), 211 (86), 197 (12), 183 (12), 181 (29), 169 (19), 168 (12), 155 (13), 152 (16), 131 (14).

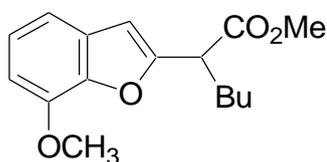
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.61$ - 7.55 (m, 1 H, H-4 or H-7), 7.47 - 7.38 (m, 1 H, H-7 or H-4), 7.30 - 7.20 (m, 2 H, H-5 + H-6), 4.08 (dd, $J = 9.0, 6.5$, 1 H, $CHBu$), 3.69 (s, 3 H, CO_2Me), 2.49 (t, $J = 6.8$, 2 H, $\equiv CCH_2$), 2.24 - 2.01 (m, 2 H, $CHCH_2$), 1.70 - 1.21 (m, 8 H, $\equiv CCH_2CH_2CH_2 + CHCH_2CH_2CH_2$), 0.97 (t, $J = 7.2$, 3 H, CH_2CH_3), 0.88 (t, $J = 7.1$, 3 H, CH_2CH_3).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 171.6, 156.7, 153.9, 128.9, 124.6, 123.0, 120.1, 111.3, 102.9, 96.6, 69.9, 52.3, 44.4, 30.9, 29.8, 29.4, 22.3, 22.0, 19.4, 13.9, 13.6$.

Estere metilico dell'acido 2-(7-metossibenzofuran-2-il)esanoico (**2k**)



olio giallo

$C_{16}H_{20}O_4$ (PM = 276.37)

IR (KBr)

$\nu = 1741$ (s), 1621 (w), 1599 (w), 1493 (m), 1436 (m), 1271 (m), 1209 (m), 1181 (m), 1163 (m), 1096 (m), 976 (w), 731 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 276$ (44) [M^+], 220 (11), 219 (8), 218 (6), 217 (36), 191 (6), 175 (4), 174 (5), 162 (12), 161 (100), 137 (5), 131 (4), 115 (4), 103 (4), 81 (4), 77 (4).

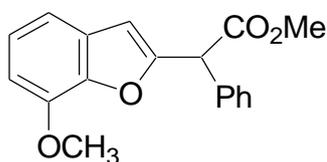
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.15$ -7.07 (m, 2 H aromatic), 6.79-6.71 (m, 1 H aromatic), 6.59 (s, br, 1 H, H-3), 3.98 (s, 3 H, $ArOCH_3$), 3.86 (t, $J = 7.7$, 1 H, $CHBu$), 3.70 (s, 3 H, CO_2Me), 2.17-1.94 (m, 2 H, $CHCH_2$), 1.40-1.25 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.88 (t, $J = 6.8$, 3 H, CH_2CH_3).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 172.1$, 155.7, 145.3, 144.1, 130.3, 123.4, 113.2, 106.5, 104.0, 56.1, 52.2, 45.7, 31.0, 29.6, 22.4, 13.8.

Estere metilico dell'acido 2-(7-metossibenzofuran-2-il)fenilacetico (**2I**)



olio giallo

$C_{16}H_{20}O_4$ (PM = 296.32)

IR (KBr)

$\nu = 1741$ (s), 1621 (w), 1599 (w), 1493 (m), 1455 (w), 1435 (m), 1273 (m), 1207 (m), 1155 (m), 1095 (m), 733 (m), 701 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 296$ (27) [M^+], 238 (18), 237 (100), 222 (5), 194 (15), 178 (7), 166 (6), 165 (20).

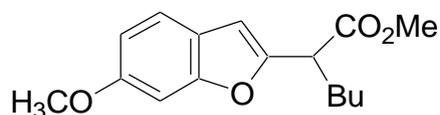
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.45$ -7.26 (m, 5 H aromatic), 7.13-7.06 (m, 2 H aromatic), 6.78-6.70 (m, 1 H aromatic), 6.58-6.57 (m, 1 H, H-3), 5.18 (s, br, 1 H, CHPh), 3.94 (s, 3 H, ArOCH₃), 3.74 (s, 3 H, CO₂Me).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 170.5, 154.9, 145.2, 144.3, 135.6, 130.1, 128.8, 128.7, 128.0, 123.5, 113.4, 106.7, 105.7, 56.0, 52.6, 51.7$.

Estere metilico dell'acido 2-(6-metossibenzofuran-2-il)esanoico (**2m**)



olio giallo

$C_{16}H_{20}O_4$ (PM = 276.37)

IR (KBr)

$\nu = 1741$ (s), 1624 (m), 1587 (w), 1492 (m), 1438 (m), 1293 (m), 1274 (m), 1195 (m), 1149 (m), 1107 (m), 1027 (m), 961 (w), 823 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 276$ (54) [M^+], 219 (33), 218 (15), 217 (95), 174 (8), 162 (12), 161 (100), 159 (16).

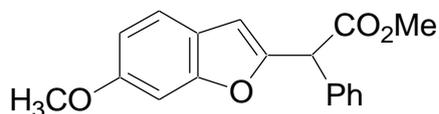
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.35$ (d, $J = 8.6$, 1 H, H-4), 6.99 (d, $J = 2.2$, 1 H, H-7), 6.83 (dd, $J = 8.6, 2.2$, 1 H, H-5), 6.50 (s, 1 H, H-3), 3.83-3.75 (m, 1 H, $CHBu$), 3.81 (s, 3 H, $ArOCH_3$), 3.71 (s, 3 H, CO_2Me), 2.15-1.90 (m, 2 H, $CHCH_2$), 1.43-1.25 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.89 (t, $J = 6.9$, 3 H, CH_2CH_3).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 172.3, 157.8, 155.7, 154.3, 121.7, 120.8, 111.7, 103.5, 96.0, 55.7, 52.2, 45.7, 30.5, 29.5, 22.4, 13.9$.

Estere metilico dell'acido 2-(6-metossibenzofuran-2-il)fenilacetico (**2n**)



olio giallo

$C_{16}H_{20}O_4$ (PM = 296.32)

IR (KBr)

$\nu = 1745$ (s), 1622 (m), 1587 (w), 1493 (m), 1435 (m), 1295 (m), 1276 (m), 1199 (m), 1148 (m), 1107 (m), 1027 (m), 963 (w), 941 (w), 824 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 296$ (30) [M^+], 238 (20), 237 (100), 222 (8), 194 (8), 165 (12).

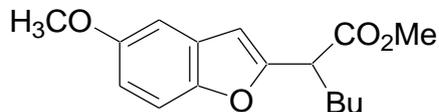
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.45$ - 7.26 (m, 6 H, Ph + H-4), 6.95 (d, $J = 2.2$, 1 H, H-7), 6.81 (dd, $J = 8.6, 2.2$, 1 H, H-5), 6.49- 6.48 (m, 1 H, H-3), 5.11 (s, br, 1 H, $CHPh$), 3.77 (s, 3 H, $ArOCH_3$), 3.74 (s, 3 H, CO_2Me).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 170.7, 157.9, 156.0, 153.6, 135.6, 128.8, 128.7, 128.0, 121.5, 121.0, 111.8, 105.0, 95.9, 55.6, 52.6, 51.7$.

Estere metilico dell'acido 2-(5-metossibenzofuran-2-il)esanoico (**2o**)



olio giallo

$C_{16}H_{20}O_4$ (PM = 276.37)

IR (KBr)

$\nu = 1741$ (s), 1615 (w), 1602 (w), 1477 (m), 1447 (m), 1435 (m), 1205 (m), 1167 (m), 1031 (w) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 276$ (33) [M^+], 220 (12), 219 (10), 218 (7), 217 (43), 216 (6), 191 (6), 162 (12), 161 (100).

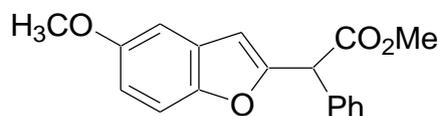
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.32$ (dt, $J = 8.8, 0.7$, 1 H, H-7), 6.98-6.96 (m, 1 H, H-4), 6.84 (dd, $J = 8.8, 2.7$, 1 H, H-6), 6.52 (t, $J = 0.7$, 1 H, H-3), 3.82-3.76 (m, 1 H, $CHBu$), 3.80 (s, 3 H, $ArOCH_3$), 3.71 (s, 3 H, CO_2Me), 2.16-1.91 (m, 2 H, $CHCH_2$), 1.43-1.24 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.89 (t, $J = 6.9$, 3 H, CH_2CH_3).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 172.1, 156.1, 156.0, 149.8, 129.0, 112.5, 111.5, 103.9, 103.4, 55.9, 52.3, 45.8, 30.6, 29.5, 22.4, 13.9$.

Estere metilico dell'acido 2-(6-metossibenzofuran-2-il)fenilacetico (**2p**)



olio giallo

$C_{16}H_{20}O_4$ (PM = 296.32)

IR (KBr)

$\nu = 1746$ (s), 1613 (w), 1477 (m), 1454 (m), 1434 (m), 1302 (w), 1277 (w), 1207 (s), 1167 (m), 1142 (m), 1031 (m), 813 (m), 720 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 296$ (28) [M^+], 238 (18), 237 (100), 194 (18), 178 (5), 166 (4), 165 (16), 139 (5).

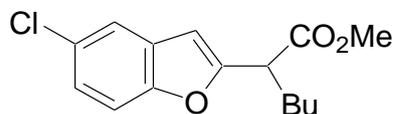
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.45-7.25$ (m, 6 H, Ph + H-7), 6.94 (d, $J = 2.7$, 1 H, H-4), 6.82 (dd, $J = 8.8, 2.7$, 1 H, H-6), 6.52 (s, 1 H, H-3), 5.11 (s, 1 H, $CHPh$), 3.77 (s, 3 H, $ArOCH_3$), 3.73 (s, 3 H, CO_2Me).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 170.5, 156.0, 155.4, 150.0, 135.4, 128.8, 128.7, 128.2, 128.0, 112.7, 111.6, 105.4, 103.5, 55.8, 52.6, 51.7$.

Estere metilico dell'acido 2-(5-clorobenzofuran-2-il)esanoico (**2q**)



olio giallo

$C_{15}H_{17}ClO_3$ (PM = 280.75)

IR (KBr)

$\nu = 1742$ (s), 1594 (w), 1447 (m), 1259 (m), 1159 (m), 1061 (w), 801 (m), 696 (w) cm^{-1} .

GC/MS

m/z 282 (7) [$M^+ + 2$], 280 (22) [M^+], 224 (17), 223 (15), 221 (34), 167 (33), 166 (11), 165 (100), 115 (12).

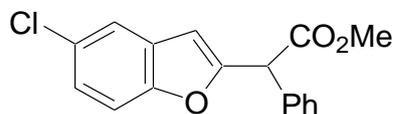
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.46$ (dt, $J = 2.0, 0.7$, 1 H, H-4), 7.34 (dt, $J = 8.6, 0.7$, 1 H, H-7), 7.18 (dd, $J = 8.6, 2.0$, 1 H, H-6), 6.54 (t, $J = 0.7$, 1 H, H-3), 3.81 (t, $J = 7.6$, 1 H, $CHBu$), 3.72 (s, 3 H, CO_2Me), 2.17-1.91 (m, 2 H, $CHCH_2$), 1.43-1.24 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.89 (t, $J = 7.0$, 3 H, CH_2CH_3).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 171.8, 157.0, 153.1, 129.8, 128.3, 124.1, 120.3, 112.1, 103.5, 52.4, 45.7, 30.5, 29.5, 22.4, 13.8$.

Estere metilico dell'acido 2-(5-clorobenzofuran-2-il)fenilacetico (**2r**)



olio giallo

$C_{17}H_{13}ClO_3$ (PM = 300.74)

IR (KBr)

$\nu = 1743$ (s), 1593 (m), 1446 (m), 1259 (m), 1199 (m), 1153 (s), 1060 (w), 1010 (m), 801 (m), 723 (m), 695 (m), cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 302$ (9) [$M^+ + 2$], 300 (26) [M^+], 243 (43), 242 (21), 241 (100), 206 (10), 205 (13), 178 (38), 176 (14).

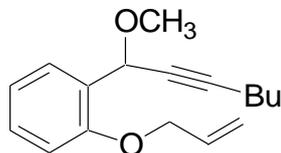
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.45$ - 7.26 (m, 7 H, Ph + H-4 + H-7), 7.16 (dd, $J = 8.8, 2.2$, 1 H, H-6), 6.52 (t, $J = 1.0$, 1 H, H-3), 5.11 (s, br, 1 H, $CHPh$), 3.74 (s, 3 H, CO_2Me).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 170.3, 156.2, 153.3, 135.1, 129.6, 128.9, 128.6, 128.3, 128.2, 124.3, 120.5, 112.1, 104.9, 52.7, 51.6$.

1-Allilossi-2-(1 metossiept-2-inil)benzene (**4a**)



olio giallo

C₁₇H₂₂O₂ (PM = 258.36)

IR (KBr)

$\nu = 2957$ (m), 2931 (s), 2871 (m), 1601 (w), 1491 (m), 1453 (m), 1245 (s), 1079 (s), 753 (m) cm⁻¹.

GC/MS

$m/z = 258$ (10) [M⁺], 227 (21), 218 (15), 217 (100), 201 (14), 183 (11), 171 (10), 169 (20), 161 (11), 159 (11), 157 (28), 145 (13), 144 (21), 131 (28), 129 (13), 128 (20), 115 (29), 107 (15), 91 (11), 77 (10).

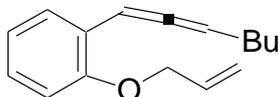
¹HNMR (in CDCl₃)

$\delta = 7.65$ (dd, $J = 7.6, 2.0$, 1 H aromatic), 7.29-7.22 (m, 1 H aromatic), 6.99 (td, $J = 7.6, 1.0$, 1 H aromatic), 6.89-6.84 (m, 1 H aromatic), 6.12-5.98 (m, 1 H, CH₂CH=CH₂), 5.50 (t, $J = 2.0$, 1 H, CHOMe), 5.43 (dq, $J = 17.1, 2.3$, 1 H, CH₂CH=CHH), 5.27 (dq, $J = 10.8, 2.3$, 1 H CH₂CH=CHH), 4.64-4.50 (m, CH₂CH=CH₂), 3.43 (s, 3 H, OMe), 2.27 (td, $J = 6.8, 2.0$, 2 H, ≡CCH₂), 1.58-1.34 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 0.91 (t, $J = 7.3$, 3 H, CH₂CH₃).

¹³CNMR (in CDCl₃)

$\delta = 155.7, 133.3, 129.4, 128.6, 128.0, 120.9, 117.0, 112.1, 87.3, 78.0, 69.1, 67.2, 56.1, 30.8, 22.0, 18.6, 13.6$.

Estere metilico dell'acido 4-(2-allilossifenil)-2-butilbuta-2,3-dienoico (**5a**)



olio giallo

$C_{18}H_{22}O_3$ (PM = 228.33)

IR (KBr)

$\nu = 1942$ (m), 1715 (s), 1493 (m), 1454 (m), 1435 (w), 1266 (s), 1244 (s), 1119 (m), 1019 (m), 930 (m), 751 (s) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 286$ (3) [M^+], 246 (14), 245 (83), 189 (51), 186 (15), 185 (100), 171 (13), 161 (26), 157 (23), 144 (24), 143 (44), 131 (32), 129 (15), 128 (22), 127 (19), 115 (37).

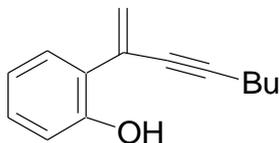
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.30$ (dd, $J = 7.3, 2.0$, 1 H aromatic), $7.22-7.15$ (m, 1 H aromatic), $6.97-6.89$ (m, 2 H, 1 H aromatic + $=C=CHCH_2$), $6.88-6.83$ (m, 1 H aromatic), $6.12-5.97$ (m, 1 H, $CH_2CH=CH_2$), 5.41 (dq, $J = 17.1, 1.5$, 1 H, $CH_2CH=CHH$), 5.28 (dq, $J = 10.7, 1.5$, 1 H $CH_2CH=CHH$), $4.65-4.47$ (m, $CH_2CH=CH_2$), 3.72 (s, 3 H, CO_2Me), $2.44-2.26$ (m, 2 H, $=C=CHCH_2$), $1.56-1.28$ (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.89 (t, $J = 7.3$, 3 H, CH_2CH_3).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 213.0, 167.6, 155.3, 133.2, 128.8, 128.4, 121.3, 121.1, 117.5, 112.5, 103.3, 92.6, 69.2, 52.1, 30.2, 28.7, 22.4, 13.9$.

2-(1-Metilenept-2-inil)fenolo (**6e**)



olio giallo

$C_{14}H_{16}O$ (PM = 200.28)

IR (KBr)

$\nu = 3415$ (m, br), 2957 (s), 2931 (s), 2870 (m), 2219 (w), 1593 (m), 1485 (m), 1453 (s), 1281 (w), 1234 (m), 1211 (m), 903 (w), 752 (s) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 200$ (27) [M^+], 185 (17), 172 (18), 171 (100), 158 (74), 157 (53), 145 (16), 131 (22), 129 (42), 128 (82), 127 (35), 115 (50), 91 (16), 89 (16), 77 (28), 63 (15).

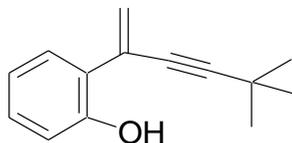
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.28$ (dd, $J = 7.8, 2.0$, 1 H, H-6), 7.24-7.16 (m, 1 H, H-4 or H-5), 6.92-6.83 (m, 2 H, H-3 + H-5 or H-4), 5.72-5.65 (m, 2 H, = CH_2), 2.38 (t, $J = 7.1$, 2 H, $\equiv CCH_2$), 1.63-1.36 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.92 (t, $J = 7.3$, 3 H, CH_2CH_3).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 153.6, 129.8, 128.4, 127.1, 124.8, 124.4, 120.5, 116.9, 94.3, 79.5, 30.5, 22.0, 19.0, 13.5$.

2-(1-Metilenept-2-inil)fenolo (**6f**)



olio giallo

C₁₄H₁₆O (PM = 200.28)

IR (KBr)

$\nu = 3450$ (m, br), 2966 (s), 2209 (w), 1592 (m), 1484 (m), 1454 (s), 1362 (w), 1321 (w), 1247 (w), 1205 (m), 903 (m), 751 (m) cm⁻¹.

GC/MS

m/z 200 (57) [M⁺], 185 (100), 170 (21), 169 (18), 159 (37), 157 (26), 152 (22), 142 (29), 141 (20), 131 (24), 115 (34), 91 (19), 77 (21).

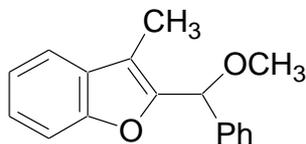
¹HNMR (in CDCl₃)

¹H NMR: $\delta = 7.32$ -7.14 (m, 2 H, H-6 + H-4 or H-5), 6.93-6.82 (m, 2 H, H-3 + H-5 or H-4), 6.81 (s, 1 H, OH), 5.70 (d, $J = 1.5$, 1 H, =CHH), 5.64 (d, $J = 1.5$, 1 H, =CHH), 1.30 (s, 9 H, t-Bu).

¹³CNMR (in CDCl₃)

$\delta = 153.7, 129.9, 128.2, 126.9, 124.7, 124.3, 120.5, 117.0, 102.3, 78.1, 30.7, 28.2$.

2-(Metossifenilmetil)-3-metilbenzofurano (**7g**)



olio giallo

$C_{17}H_{16}O_2$ (PM = 252.31)

IR (KBr)

$\nu = 2924$ (m), 1493 (m), 1453 (s), 1251 (m), 1189 (w), 1179 (w), 1092 (s), 873 (m), 747 (s), 699 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 252$ (20) [M^+], 222 (18), 221 (100), 202 (7), 178 (7), 175 (14), 115 (5), 103 (5), 91 (4), 77 (11).

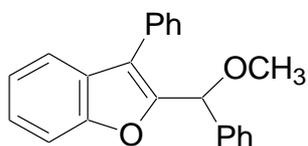
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.49$ - 7.17 (m, 9 H aromatic), 5.50 (s, 1 H, $CHPh$), 3.41 (s, 3 H, OMe), 2.27 (s, 3 H, $=CCH_3$).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 154.3$, 150.5, 139.1, 128.4, 128.2, 127.8, 126.8, 124.3, 122.2, 119.3, 113.5, 111.3, 77.6, 56.9, 7.9.

2-(Metossifenilmetil)-3-fenilbenzofurano (**7i**)



olio giallo

$C_{22}H_{18}O_2$ (PM = 314.38)

IR (KBr)

$\nu = 2926$ (m), 1493 (m), 1453 (s), 1253 (m), 1180 (m), 1087 (s), 964 (m), 873 (m), 749 (s), 701 (s), cm^{-1} .

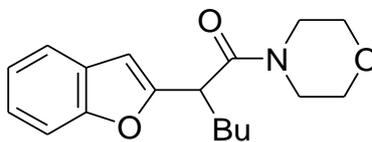
GC/MS

$m/z = 314$ (21) [M^+], 284 (23), 283 (100), 253 (4), 252 (6), 239 (5), 237 (12), 221 (5), 205 (24), 165 (7).

1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.57$ - 7.13 (m, 14 H aromatic), 5.52 (s, 1 H, $CHPh$), 3.33 (s, 3 H, OMe).

2-Benzofuran-2-il-morfolin-4-il-esan-1-one (**9aa**)



olio giallo

$C_{18}H_{23}NO_3$ (PM = 301.17)

IR (KBr)

$\nu = 3062$ (w), 2957(s), 2926 (s), 2857(s), 1649(s), 1596 (m), 1582 (m), 1453 (s), 1433 (m), 1360 (w), 1299 (m), 1249 (s), 1212 (m), 1164 (w), 1115 (s), 1069 (m), 1029 (m), 1007 (m), 933 (w), 850 (w), 803 (w), 751 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 301$ (40)[M^+], 245 (46), 188 (13), 187 (86), 144 (15), 132 (16), 131 (100), 115 (20), 114 (97), 70 (61), 42 (11).

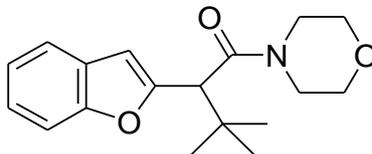
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.55$ - 7.37 (m, 2H, on phenyl ring), 7.29 - 7.15 (m, 2H, on phenyl ring), 6.56 - 6.53 (m, 1H, OC=CH), 3.99 (t, $J = 7.25$, 1H, COCH), 3.85-3.40 (m, 8H, morfolina), 2.25-1.90 (m, 2 H, CHCH₂), 1.47-1.20 (m, 4H, CH₂CH₂CH₃), 0.90 (t, $J = 6.96$, 3H, CH₂CH₃).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 169.3$, 156.6, 154.5, 128.4, 123.8, 122.8, 120.7, 111.0, 103.1, 66.8, 66.6, 46.33, 42.6, 42.2, 31.3, 29.8, 22.6, 13.9.

2-Benzofuran-2-il-3,3-dimetil-1-morfolin-4-il-butan-1-one (**9ca**)



solido bianco

$C_{18}H_{23}NO_3$ (PM = 301.17), mp. = 108-109°C

IR (KBr)

$\nu = 3133$ (w), 3066(w), 3023 (w), 2993 (w), 2960 (s), 2847 (s), 2751 (w), 2702 (w), 1958 (w), 1911 (w), 1867 (w), 1792 (w), 1630 (s), 1595 (m), 1581 (m), 1478 (m), 1454 (m), 1440 (m), 1395 (w), 1364 (m), 1349 (w), 1296 (w), 1261 (m), 1242 (m), 1178 (m), 1111 (s), 1026 (m), 965 (m), 934 (w), 854 (w), 825 (m), 792 (w), 752 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 301$ (6)[M^+], 246 (16), 245 (100), 187 (9), 159 (18), 158 (71), 145 (5), 131 (15), 130 (11), 114 (17), 102 (6), 70 (16), 42 (5), 41 (5).

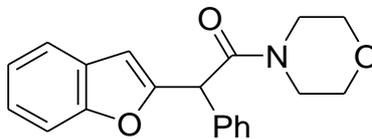
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.56-7.40$ (m, 2H, on phenyl ring), 7.30-7.15 (m, 2H, on phenyl ring), 6.76-6.74 (m, 1H, OC=CH), 3.99 (t, $J = 7.25$, 1H, COCH), 3.80-3.30 (m, 8H, morfolina), 1.12 (s, 9H, 3 CH_3).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 169.1, 154.8, 154.2, 128.6, 123.7, 120.8, 111.0, 105.6, 66.2, 66.5, 50.6, 47.0, 42.2, 35.7, 28.3$.

2-Benzofuran-2-il-1-morfolin-4-il-2-fenil-etanone (**9da**)



solido giallo

$C_{20}H_{19}NO_3$ (PM = 321.14), mp. =127-128°C

IR (KBr)

$\nu = 3055$ (w), 2968 (w), 2902 (w), 2851 (w), 1646 (s), 1583 (w), 1497 (w), 1456 (m), 1432 (m), 1351 (w), 1299 (w), 1274 (m), 1253 (m), 1230 (m), 1172 (w), 1116 (m), 1068 (w), 1037 (m), 974 (w), 952 (w), 889 (w), 871 (w), 812 (w), 780 (w), 755 (m), 724 (m), 702 (w) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 321$ (11)[M^+], 208 (17), 207 (100), 179 (7), 178 (23), 152 (4), 114 (31), 70 (26), 42 (5).

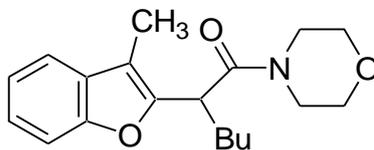
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.48-7.27$ (m, 7H, on phenyl ring), 7.24-7.11(m, 2H, on phenyl ring), 6.39-6.37 (m, 1H, OC=CH), 5.32-5.30 (m, 1H, CHPh), 3.80-3.18 (m, 8H, morfolina).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 168.01, 156.0, 155.0, 135.7, 129.0, 128.8, 128.3, 128.0, 124.0, 122.7, 120.9, 106.0, 66.7, 66.2, 49.4, 46.5, 42.7, 14.2$.

2-(3-metilbenzofuran-2-yl)-1-(4-morfolin-4-il)-etan-1-olo (**9ea**)



olio giallo

$C_{18}H_{24}NO_3$ (PM = 302.39)

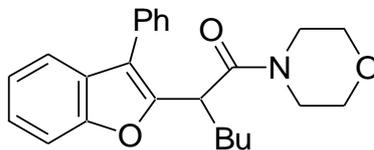
IR (KBr)

$\nu = 3055$ (w), 2968 (w), 2902 (w), 2851 (w), 1646 (s), 1583 (w), 1497 (w), 1456 (m), 1432 (m), 1351 (w), 1299 (w), 1274 (m), 1253 (m), 1230 (m), 1172 (w), 1116 (m), 1068 (w), 1037 (m), 974 (w), 952 (w), 889 (w), 871 (w), 812 (w), 780 (w), 755 (m), 724 (m), 702 (w) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 302$ (11)[M^+], 208 (17), 207 (100), 179 (7), 178 (23), 152 (4), 114 (31), 70 (26), 42 (5).

1-Morfolin-4-il-2-(3-fenilbanzofuran-2-il)esan-1-olo (**9ha**)



solido giallo

$C_{24}H_{27}NO_3$ (PM = 377.48), mp=96-97 °C

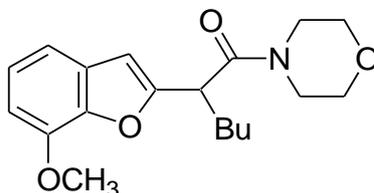
IR (KBr)

$\nu = 3055$ (w), 2968 (w), 2902 (w), 2851 (w), 1646 (s), 1583 (w), 1497 (w), 1456 (m), 1432 (m), 1351 (w), 1299 (w), 1274 (m), 1253 (m), 1230 (m), 1172 (w), 1116 (m), 1068 (w), 1037 (m), 974 (w), 952 (w), 889 (w), 871 (w), 812 (w), 780 (w), 755 (m), 724 (m), 702 (w) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 377$ (11)[M^+], 311(10), 208 (17), 207 (100), 179 (7), 178 (23), 152 (4), 114 (31), 70 (26), 42 (5).

2-(7-metossi-benzofuran-2-il)1-morfolin-4-il-esan-1-one (**9ka**)



olio giallo

$C_{19}H_{25}NO_4$ (PM = 331.41)

IR (KBr)

$\nu = 2957$ (w), 2928 (w), 2857 (w), 1650 (s), 1595 (w), 1491 (m), 1435 (m), 1270 (m), 1213 (w), 1115 (m), 1028 (w), 847 (w), 803 (w), 732 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 331$ (24)[M^+], 275 (15), 218 (11), 217 (10), 162 (12), 161 (100), 115 (10), 114 (77), 70 (45).

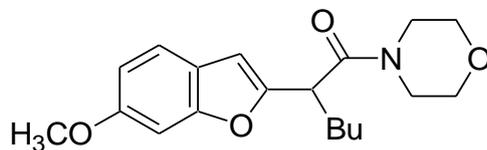
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.07$ - 7.13 (m, 2 H, on phenyl ring), 7.75-6.78 (m, 1 H, on phenyl ring), 6.54-6.57 (m, 1 H aromatico), 3.91-4.1(m, 1H, $CHBu$), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 3.80-3.18 (m, 8H, morfolina), 2.25-2.05 (m, 2 H, $CHCH_2$), 1.47-1.20 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.90 (t, $J = 6.96$, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 169.33$, 157.0, 145.1, 143.6, 130.2, 123.5, 113.2, 106.0, 103.4, 66.8, 66.7 55.9, 46.4, 42.6, 42.2, 31.8, 29.9, 22.6, 13.9.

2-(6-metossi-benzofuran-2-il)1-morfolin-4-il-esan-1-one (**9ma**)



olio giallo

$C_{20}H_{19}NO_4$ (PM = 331.41)

IR (KBr)

$\nu = 2958$ (w), 2928 (w), 2858 (w), 1649 (s), 1491 (s), 1437 (m), 1272 (m), 1194 (w), 1172 (w), 1148 (m), 1113 (s), 1027 (m), 960 (w), 822 (w) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 331$ (18)[M^+], 218 (15), 217 (98), 162 (11), 161 (100), 159 (14), 114 (11), 70 (21).

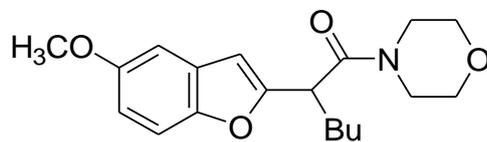
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.38-7.32$ (m, 1 H, on phenyl ring), 6.99-6.96 (m, 1 H, on phenyl ring), 6.83 (dd, $J_1=2.22$, $J_2=8.52$, 1H aromatico), 4.10-3.91(m, 1H, $CHBu$), 3.8 (s, 3H, OCH_3), 3.52-3.40 (m, 8H, morfolina), 2.28-1.82 (m, 2 H, $CHCH_2$), 1.25-1.20 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.89 (t, $J = 6.96$, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 169.6$, 157.7, 155.4, 120.8, 111.6, 104.1, 103.0, 95.9, 66.8, 66.6, 55.7, 46.4, 42.2, 31.2, 29.8, 22.6, 18.1, 15.3, 13.9.

2-(5-Metossi-benzofuran-2-il)-1-morfolin-4-il-esan-1-one (**90a**)



olio giallo

$C_{19}H_{25}NO_4$ (PM = 331.18)

IR (KBr)

$\nu = 2958(\text{m}), 2929(\text{m}), 2858(\text{w}), 1651(\text{s}), 1601(\text{w}), 1476(\text{m}), 1436(\text{m}), 1361(\text{w}), 1339(\text{w}), 1300(\text{w}), 1268(\text{w}), 1205(\text{s}), 1116(\text{m}), 1069(\text{w}), 1030(\text{m}), 966(\text{w}), 936(\text{w}), 848(\text{w}), 800(\text{w}), 737(\text{w})\text{cm}^{-1}$.

GC/MS

$m/z = 331(24)[M^+], 275(12), 218(12), 217(83), 162(11), 161(100), 114(34), 70(25), 44(22), 42(8)$.

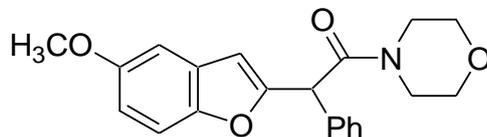
$^1\text{HNMR}$ (in CDCl_3)

$\delta = 7.29(\text{d}, J = 8.9, 1\text{H}, \text{on phenyl ring}), 6.95(\text{d}, J = 8.9, 1\text{H}, \text{on phenyl ring}), 6.82(\text{dd}, J_1 = 8.9, J_2 = 2.6, 1\text{H}, \text{on phenyl ring}), 6.48(\text{s}, 1\text{H}, \text{OC}=\text{CH}), 3.96(\text{t}, J = 7.25, 1\text{H}, \text{COCH}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}, \text{OCH}_3), 3.85\text{-}3.40(\text{m}, 8\text{H}, \text{morfolina}), 2.24\text{-}1.84(\text{m}, 2\text{H}, \text{CHCH}_2), 1.49\text{-}1.19(\text{m}, 4\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3), 0.89(\text{t}, J = 6.96, 3\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}_3)$.

$^{13}\text{CNMR}$ (in CDCl_3)

$\delta = 169.3, 157.4, 156.0, 149.4, 129.0, 112.4, 11.4, 103.3, 79.9, 66.8, 66.6, 55.9, 46.3, 42.6, 42.3, 31.3, 29.8, 22.6, 14.0$.

2-(5-metossi-benzofuran-2-il)-1-morfolin-4-il—2-fenil-etan-1-one (**9pa**)



Solido bianco

$C_{21}H_{21}NO_4$ (PM = 351.4), m.p.= 114-116°C

IR (KBr)

$\nu = 2966(m), 2920 (m), 2854 (m), 1646 (s), 1483 (m), 1231(w), 1204 (s), 1116 (m), 1032 (m), 976 (w), 882 (w), 790 (w), 723 (m)cm^{-1}$.

GC/MS

$m/z = 351 (8)[M^+], 238 (10), 237 (100), 194 (15), 165 (18), 114 (37), 70 (44)$.

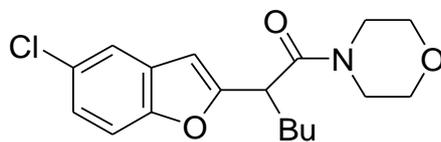
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.40-7.25 (m, 7 H, \text{on phenyl ring}), 6.94-6.90 (m, 1 H, \text{on phenyl ring}), 6.82 (dd, J_1= 8.9, J_2= 2.6, 1 H, \text{on phenyl ring}), 6.35 (s, 1 H \text{ aromatico}), 5.25 (s, 1H, CHPh), 3.78 (s, 3 H, OCH_3)$.

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 168.0, 157.8, 155.9, 149.9, 135.8, 129.0, 128.9, 128.7, 127.9, 112.5, 111.5, 106.0, 103.5, 66.7, 66.3, 55.8, 49.4, 46.5, 42.7$.

2-(5-Clorobenzofuran-2-il)-1-morfolin-4-il-esan-1-one (**9qa**)



solido giallo

$C_{18}H_{22}ClNO_3$ (PM = 335.82), mp=61-63°C

IR (KBr)

$\nu = 2958(m), 2927 (m), 2857 (m), 1651 (s), 1447 (s), 1260 (m), 1236 (m), 1116 (s), 1062 (w), 1029 (w), 800 (m) \text{ cm}^{-1}$.

GC/MS

$m/z = 335 (11)[M^+], 281 (6), 279 (19), 221 (9), 178 (5), 167 (10), 165 (32), 115 (12), 114 (100), 70 (38), 42 (8)$.

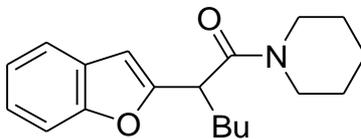
$^1\text{HNMR}$ (in CDCl_3)

$\delta = 7.44$ (dd, $J_1 = 2.1, J_2 = 0.4$, 1H, on phenyl ring), 7.37-7.27 (m, 1H, on phenyl ring), 7.18 (dd, $J_1 = 8.72, J_2 = 2.14$, 1H, on phenyl ring), 6.51 (s, 1H, OC=CH), 4.0 (t, $J = 7.24$, 1H, COCH), 3.85-3.40 (m, 8H, morfolina), 2.25-1.85 (m, 2 H, CHCH₂), 1.45-1.16 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 0.90 (t, $J = 6.96$, 3 H, CH₂CH₃).

$^{13}\text{CNMR}$ (in CDCl_3)

$\delta = 169.0, 158.2, 152.9, 129.8, 128.3, 124.0, 120.3, 112.0, 102.9, 66.8, 66.6, 46.4, 42.7, 42.4, 31.3, 29.7, 22.6, 13.9$.

2-Benzofuran-2-il-1-piperidin-1-il-esan-1-one (**9ab**)



solido giallo

$C_{19}H_{25}NO_2$ (PM = 299.41), mp=52-53°C

IR (KBr)

$\nu = 2935$ (m), 2863 (m), 1633 (s), 1595 (w), 1583 (m), 1468 (m), 1453 (m), 1279 (w), 1250 (m), 1216 (w), 1179 (w), 1123 (w), 1107 (w), 1016 (w), 941 (w), 853 (w), 818 (w), 802 (w), 748 (m), 726 (w) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 299$ (13)[M^+], 243 (14), 187 (4), 144 (5), 131 (21), 113 (8), 112 (100), 69 (31), 41(13).

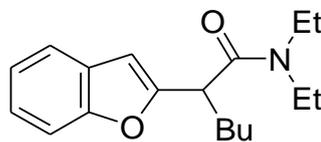
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.55$ -7.37 (m, 2H, on phenyl ring), 7.28-7.12 (m, 2H, on phenyl ring), 6.53 (s, 1H, OC=CH), 4.04 (t, $J = 7.23$, 1H, COCH), 3.70-3.40 (m, 4H, $N(CH_2)_2$), 2.20-1.85 (m, 2H, CHCH₂), 1.65-1.20 [m, 10H, CHCH₂(CH₂)₂ + NCH₂(CH₂)₃], 0.90 (t, $J = 6.85$, 3H, CH₂CH₃).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 168.8$, 157.2, 154.5, 128.6, 123.6, 122.6, 120.6, 111.0, 102.3, 47.0, 43.4, 42.3, 31.6, 30.0, 26.4, 25.6, 24.5, 22.6, 14.0.

Dimetilammide dell'acido 2-benzofuran-2-il-esanoico (**9ac**)



olio giallo

$C_{19}H_{25}NO_2$ (PM = 287.40)

IR (KBr)

$\nu = 2959$ (m), 2931 (m), 2872 (w), 1650 (s), 1454 (s), 1220 (m), 751 (m) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 287$ (21)[M^+], 231 (17), 187 (5), 158 (5), 144 (8), 131 (32), 115 (79), 101 (13), 100 (100), 72 (45), 44 (9).

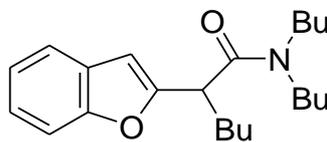
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.53$ - 7.36 (m, 2H, on phenyl ring), 7.28 - 7.07 (m, 2H, on phenyl ring), 6.55 (s, 1H, OC=CH), 4.02 - 3.90 (m, 1H, COCH), 3.60 - 3.20 (m, 4H, N(CH₂)₂), 2.05 - 1.90 (m, 2H, CHCH₂), 1.50 - 1.23 [m, 4H, CHCH₂(CH₂)₂], 1.16 (t, $J=7.13$, 3H, NCH₂CH₃), 1.12 (t, $J=7.08$, 3H, NCH₂CH₃), 0.90 (t, $J=6.91$, 3H, CH(CH₂)₃CH₃).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 169.9$, 157.5 , 154.5 , 128.7 , 123.5 , 122.6 , 120.7 , 111.0 , 102.9 , 42.5 , 42.1 , 40.8 , 32.1 , 30.0 , 22.7 , 14.7 , 14.0 , 12.9 .

Dibutilammide dell'acido 2-benzofuran-2-il-esanoico (**9ad**)



olio giallo

$C_{22}H_{33}NO_2$ (PM = 343.5)

IR (KBr)

$\nu = 2958(m), 2931(m), 2876(w), 1651(s), 1583(w), 1454(m), 1426(w), 1378(w), 1253(m), 1133(w), 1010(w), 955(w), 801(w), 751(m), 741(m)cm^{-1}$.

GC/MS

$m/z = 343(17)[M^+], 287(16), 157(19), 156(100), 144(9), 131(34), 115(5), 100(41), 57(95), 41(19)$.

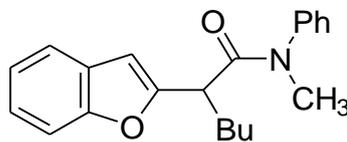
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.45-7.30(m, 5H, \text{on phenyl ring}), 7.18-7.05(m, 2H, \text{on phenyl ring}), 6.46(s, 1H, OC=CH), 3.93-3.84(m, 1H, COCH), 3.45-3.25(m, 2H, CH_2NCH_2), 3.24-3.00(m, 2H, CH_2NCH_2), 2.13-1.77(m, 2H, CHCH_2) 1.55-1.10[m, 12H, CHCH_2(CH_2)_2 + 2 NCH_2(CH_2)_2], 0.87-0.78(m, 9H, 3 CH_3)$.

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 170.3, 157.6, 154.5, 128.7, 123.5, 122.6, 120.7, 111.0, 102.9, 52.3, 47.8, 46.4, 42.6, 32.1, 31.6, 30.0, 29.7, 22.7, 20.2, 20.1, 13.9, 13.8$.

Metil-fenil-ammide dell'acido 2-benzofuran-2-il- esanoico (**9ae**)



solido giallo

$C_{21}H_{23}NO_2$ (PM = 321.41), mp=69-70°C

IR (KBr)

$\nu = 2961$ (w), 2926 (m), 2857 (w), 1649 (s), 1594 (m), 1494 (m), 1455 (m), 1384 (m), 1251 (s), 1168 (w), 1107 (m), 1033 (w), 948 (w), 807 (w), 753 (m), 707 (w) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 321$ (14)[M^+], 265 (24), 187 (17), 144 (8), 135 (9), 134 (100), 132 (8), 131 (75), 115 (12), 107 (11), 106 (26), 77 (16), 41 (6).

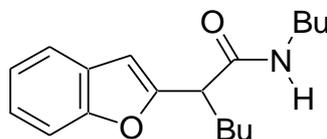
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.52-7.32$ (m, 5H, on phenyl ring), 7.27-7.12 (m, 4H, on phenyl ring), 6.44 (s, 1H, OC=CH), 3.85-3.68 (m, 1H, COCH), 3.32 (s, 3H, NCH₃), 1.96-1.76 (m, 2H, CHCH₂), 1.38-1.08 [m, 4H, CHCH₂(CH₂)₂], 0.85 (t, $J=6.97$, 3H, CH(CH₂)₃CH₃).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 171.0, 157.0, 154.5, 143.6, 129.8, 128.6, 128.1, 127.7, 123.5, 122.5, 120.6, 111.0, 103.2, 43.0, 37.8, 31.9, 29.6, 22.5, 13.8$.

Butilammide dell'acido 2-benzofuran-2-il-esanoico (**12aa**)



olio giallo

$C_{18}H_{25}NO_2$ (PM = 287.19)

IR (KBr)

$\nu = 3293(s), 2946(m), 2920 (m), 2876(m), 1666 (s), 1599 (m), 1559 (m), 1489 (w), 1442(m), 1309 (w), 1235 (m), 1167 (w), 950 (w), 805 (w), 750 (s), 699 (w)cm^{-1}$.

GC/MS

$m/z = 287 (28)[M^+], 231 (35), 189 (14), 188(93), 187 (23), 158 (13), 145 (55), 144 (38)$.

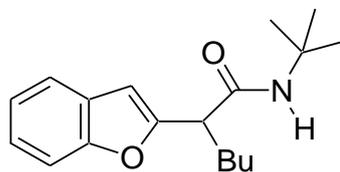
1H NMR (in $CDCl_3$)

δ 7.52-7.49(m, 1H, on phenyl ring), 7.40-7.45 (m, 1H, on phenyl ring), 7.27-7.18 (m, 2H, on phenyl ring), 6.58 (s, 1 H, on phenyl ring), 6.01 (m, 1 H, NH), 3.63 (t, $J = 7.56$, 1H, CHBu), 3.26-3.19 (m, 2H, CHCH₂), 2.20-2.05 (m, 1H, CHCH₂), 2.03-1.90 (m, 1H, CHCH₂), 1.51-1.05 (m, 8 H, (CH₂CH₂CH₃)₂), 0.86 (m, 6 H, (CH₂CH₃)₂).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 171.0, 156.4, 154.8, 128.4, 123.9, 122.9, 120.8, 111.0, 104.0, 47.7, 39.5, 31.5, 30.8, 29.8, 22.5, 20.0, 13.9, 13.7$.

tert-butilammide dell'acido 2-benzofuran-2-il-esanoico (**12ab**)



solido giallo

$C_{18}H_{25}NO_2$ (PM = 287.19), m.p.=95-96°C

IR (KBr)

$\nu = 3331(m), 2957(m), 2930(m), 2865(w), 1648(s), 1536(s), 1454(w), 1251(m), 1227(w), 1164(w), 1103(w), 962(w), 842(w), 750(m), 616(m)cm^{-1}$.

GC/MS

$m/z = 287(3)[M^+], 188(59), 187(27), 145(17), 144(15), 131(100), 115(14), 81(14)$.

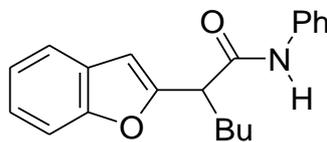
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.53-7.48(m, 1H, \text{on phenyl ring}), 7.46-7.40(m, 1H, \text{on phenyl ring}), 7.27-7.16(m, 2H, \text{on phenyl ring}), 6.56(m, 1H, \text{aromatico}), 5.67(s, 1H, NH), 3.51(t, J = 7.6, 1H, CHBu), 1.18-2.35(m, 2H, CHCH_2), 1.33(s, 13H, C(CH_3)_3 \text{ e } CH_2CH_2CH_3), 0.89(t, J = 6.8, 3H, CH_2CH_3)$.

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 170.1, 160.9, 157.0, 154.8, 128.5, 123.8, 122.8, 120.8, 106.3, 103.7, 94.5, 51.4, 48.6, 39.01, 30.9, 29.8, 28.7, 22.5, 13.8$.

Fenilammide dell'acido 2-benzofuran-2-il-esanoico (**12ac**)



solido giallo

$C_{20}H_{21}NO_2$ (PM = 307.39), m.p. = 118-120°C

IR (KBr)

$\nu = 3297(s), 2949(m), 2927(m), 2871(m), 1661(s), 1599(m), 1551(m), 1492(w), 1442(m), 1307(w), 1249(m), 1168(w), 969(w), 801(w), 757(s), 691(w) \text{ cm}^{-1}$.

GC/MS

$m/z = 307(12)[M^+], 188(23), 187(14), 145(24), 144(13), 132(22), 131(100), 115(13), 81(14), 77(18)$.

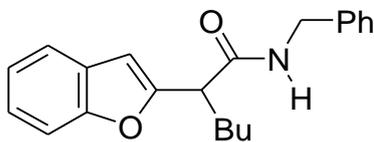
$^1\text{HNMR}$ (in CDCl_3)

$\delta = 8.0$ (s, 1H, NH), 7.53-7.39 (m, 4H, on phenyl ring), 7.30-7.15 (m, 4H, on phenyl ring), 7.10-7.00 (m, 1H, on phenyl ring), 6.63 (s, 1H, on phenyl ring), 3.78 (t, $J = 7.6$, 1H, CHBu), 2.41-1.92 (m, 2H, CHCH_2), 1.51-1.05 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.86 (t, $J = 6.8$, 3H, CH_2CH_3).

$^{13}\text{CNMR}$ (in CDCl_3)

$\delta = 169.4, 155.7, 154.8, 137.7, 128.9, 128.3, 124.4, 122.9, 120.9, 120.1, 111.1, 104.3, 48.4, 30.7, 29.8, 22.4, 13.9$.

Benzilammideammide dell'acido 2-benzofuran-2-il-esanoico (**12ad**)



solido bianco

$C_{21}H_{23}NO_2$ (PM = 321.41), mp=68-69 °C

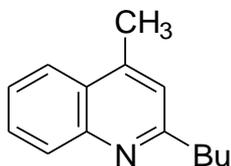
IR (KBr)

$\nu = 2958(m), 2931(m), 2876(w), 1651(s), 1583(w), 1454(m), 1426(w), 1378(w), 1253(m), 1133(w), 1010(w), 955(w), 801(w), 751(m), 741(m)cm^{-1}$.

GC/MS

$m/z = 321(17)[M^+], 287(16), 157(19), 156(100), 144(9), 131(34), 115(5), 100(41), 57(95), 41(19)$.

2-Butil-4-metilchinolina (**15aa**)



olio giallo

C₁₄H₁₇N (PM = 199.29)

IR (KBr)

$\nu = 2955$ (m), 2929 (s), 2869 (m), 1604 (s), 1561 (w), 1465 (m), 1379 (w), 1259 (w), 1123 (w), 861 (w), 758 (m) cm⁻¹.

GC/MS

$m/z = 199$ (1) [M⁺], 184 (13), 171 (6), 170 (29), 158 (23), 157 (100), 156 (9), 116 (7), 115 (11).

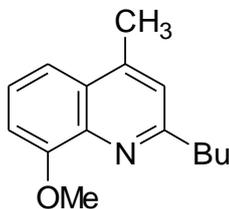
¹HNMR (in CDCl₃)

$\delta = 8.05$ (ddd, $J = 8.5, 1.3, 0.7$, 1 H, H-8), 7.94-7.89 (m, 1 H, H-5), 7.65 (ddd, $J = 8.5, 7.0, 1.5$, 1 H, H-7), 7.47 (ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.3$, H-6), 7.12 (q, $J = 1.0$, 1 H, H-3), 2.96-2.88 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.65 (d, $J = 1.0$, 3 H, Me at C-4), 1.84-1.72 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.51-1.37 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.96 (t, $J = 7.3$, 3 H, CH₂CH₂CH₂CH₃).

¹³CNMR (in CDCl₃)

$\delta = 162.8, 147.7, 144.2, 129.3, 129.0, 126.8, 125.4, 123.6, 122.1, 39.0, 32.2, 22.8, 18.7, 14.0$.

2-Butil-4-metil-8-metossichinolina (**15ba**)



olio giallo

$C_{15}H_{19}NO$ (PM = 229.32)

IR (KBr)

3410 (m), 3238 (w), 2954 (s), 2927 (s), 2858 (m), 1606 (m), 1562 (m), 1508 (m), 1464 (s), 1406 (w), 1260 (s), 1150 (w), 1046 (m), 747 (m)

GC/MS

m/z 229 (M^+ , 12), 228 (29), 200 (29), 188 (18), 187 (100), 185 (13), 172 (39), 170 (24), 169 (23), 157 (11), 115 (11).

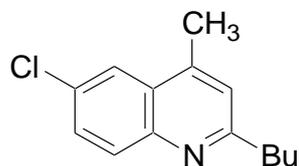
1H NMR (in $CDCl_3$)

δ 7.48 (d, J= 8.1, 1H, aromatici), 7.37 (t, J=8.1, 1H, aromatici), 7.16 (s, 1H, -CH-), 7.0 (d, J=7.6, 1H, aromatici), 4.04 (s, 3H, CH_3O -), 2.98 (t, J=8.1, 2H, - $CH_2CH_2CH_2$ -) 2.62 (s, 3H, CH_3), 1.9-1.68 (m, 2H, - $CH_2CH_2CH_2$ -), 1.55-1.35 (m, 2H, - $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0.96 (t, J=7.3, 3H, - CH_2CH_3)

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

162.7, 156.4, 145.0, 140.6, 128.9, 126.3, 123.5, 116.5, 108.4, 57.1, 40.2, 33.3, 30.7, 23.9, 20.2, 15.0

2-Butil-8-cloro-4-metilchinolina (**15ca**)



olio giallo-arancio

C₁₄H₁₆ClN (PM = 233.74)

IR (KBr)

$\nu = 3435$ (w), 2960 (m), 2828 (w), 2535 (w), 1604 (m), 1437 (w), 1384 (s), 1262 (s), 1088 (s), 1024 (s), 877 (w), 802 (s) cm⁻¹.

GC/MS

m/z 233 (M⁺, 1), 218 (7), 204 (18), 193 (34), 192 (16), 191 (100), 154 (6), 140 (6), 115 (5)

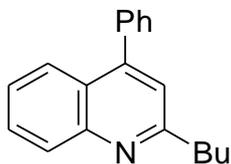
¹HNMR (in CDCl₃)

δ 8.13 (d, J=9.0, 1H, aromatici), 7.95 (d, J=2.2, 1H, aromatici), 7.66 (dd, J₁=9, J₂=2.2, 1H, aromatici), 7.28 (s, 1H, -CH), 3.02 (t, J=7.8, 2H, -CH₂CH₂CH₂-), 2.7 (d, 3H, C-CH₃), 1.9-1.7 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 1.57-1.43 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 0.95 (t, J=7.3, 3H, -CH₂CH₃)

¹³CNMR (in CDCl₃)

162.4, 147.1, 143.1, 132.5, 131.3, 128.6, 127.4, 123.1, 123.0, 37.4, 31.9, 22.6, 19.0, 13.9

2-Butil-4-fenilchinolina (**15da**)



olio giallo

C₁₉H₁₉N (PM = 261.36)

IR (KBr)

$\nu = 3059$ (w), 2956 (s), 2929 (m), 2871 (w), 1593 (s), 1557 (m), 1490 (m), 1444 (m), 1408 (m), 1179 (m), 1029 (m), 881 (m), 766 (s), 702 (s) cm⁻¹.

GC/MS

$m/z = 261$ (< 0.5) [M⁺], 232 (15), 220 (19), 219 (100), 218 (9), 217 (7); anal. calcd for C₁₉H₁₉N: C, 87.31; H, 7.33; N, 5.36.

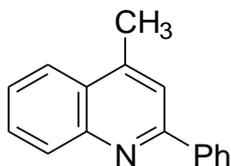
¹HNMR (in CDCl₃)

$\delta = 8.12$ (ddd, $J = 8.4, 1.2, 0.6$, 1 H, H-8), 7.86 (ddd, $J = 8.4, 1.4, 0.6$, 1 H, H-5), 7.66 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$, 1 H, H-7), 7.51-7.44 (m, 5 H, Ph), 7.40 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.2$, H-6), 7.23 (s, 1 H, H-3), 3.04-2.96 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.89-1.77 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.53-1.39 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.96 (t, $J = 7.3$, 3 H, CH₂CH₂CH₂CH₃).

¹³CNMR (in CDCl₃)

$\delta = 162.6, 148.5, 148.4, 138.3, 129.5, 129.2, 128.5, 128.3, 125.7, 125.6, 125.3, 121.6, 39.1, 32.2, 22.7, 14.0$; GC-MS: $m/z = 261$ (< 0.5) [M⁺], 232 (15), 220 (19), 219 (100), 218 (9), 217 (7).

4-Metil-4-fenilchinolina (**15ab**)



olio giallo

C₁₆H₁₃N (PM = 219.28)

IR (KBr)

$\nu = 3060$ (m), 1597 (s), 1551 (m), 1509 (w), 1495 (w), 1451 (m), 1348 (m), 1079 (w), 1029 (w), 861 (w), 769 (s), 694 (s) cm⁻¹.

GC/MS

$m/z = 219$ (100) [M⁺], 218 (42), 217 (23), 216 (8), 205 (13), 204 (71), 109 (12).

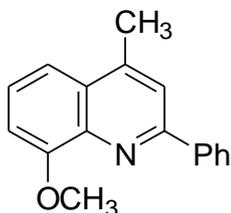
¹HNMR (in CDCl₃)

$\delta = 8.20$ -8.10 (m, 3 H, H-8 + 2 H on phenyl ring), 7.95-7.92 (m, 1 H, H-5), 7.69 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$, 1 H, H-7), 7.68-7.65 (m, 1 H on phenyl ring), 7.54-7.39 (m, 4 H, H-6 + H-3 + 2 H on phenyl ring), 2.71 (d, $J = 1.0$, 3 H, Me sul C-4).

¹³CNMR (in CDCl₃)

$\delta = 157.0, 148.1, 144.8, 139.8, 130.2, 129.3, 129.1, 128.7, 127.5, 127.2, 126.0, 123.6, 120.0, 19.0$.

2-Fenil-4-metil-6-metossichinolina (**15bb**)



olio giallo

$C_{17}H_{15}NO$ (PM = 249.31)

IR (KBr)

$\nu = 3466$ (s), 2929 (m), 1725 (w), 1600 (m), 1552 (w), 1512 (w), 1493 (s), 1468 (s), 1406 (m), 1349 (m), 1257 (s), 1160 (s), 1067 (w), 1045 (s), 773 (w), 751 (m), 744 (s), 708 (s), 690 (m) cm^{-1} .

GC/MS

m/z 249 (M^+ , 92), 248 (100), 220 (51), 219 (28), 218 (17), 217 (12), 204 (15), 115 (10), 77 (17).

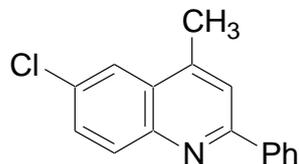
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 8.22$ - 8.15 (m, 2H, aromatici), 7.73 (s, 1H, -CH-), 7.61-7.35 (m, 5H, aromatici), 7.04 (d, $J = 7.6$, 1H, aromatici), 4.08 (s, 3H, CH_3O -), 2.70 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 155.9$, 155.7, 144.8, 140.0, 139.8, 129.0, 128.7, 128.3, 127.6, 126.08, 120.2, 115.4, 107.7, 56.1, 19.5.

6-Cloro-4-metil-2-fenilchinolina (**15cd**)



solido giallo

$C_{16}H_{12}ClN$ (PM = 253.73), mp= 80-81 °C

IR (KBr)

$\nu = 3467$ (m), 2960 (w), 2918 (w), 1600 (s), 1545 (m), 1491 (s), 1446 (m), 1436 (m), 1384 (s), 1348 (s), 1262 (m), 1091 (m), 1066 (m), 881 (m), 825 (s), 777 (m), 698 (s), 684 (m), 599 (m), 476 (w) cm^{-1} .

GC/MS

m/z 255 ($M+2$, 33), 253 (M^+ 100), 252 (22), 240 (15), 238 (46), 218 (10), 217 (24), 216 (14), 203 (11), 109 (23)

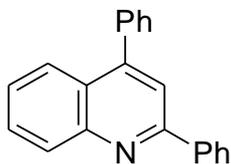
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 8.2-8.0$ (m, 2H, aromatici), 7.92 (d, $J=2.3$, 1H, aromatici), 7.68 (s, 1H, -CH-), 7.62 (dd, $J_1=9$, $J_2= 2.3$, 1H, aromatici), 7.55-7.41 (m, 5H, aromatici), 2.7 (d, 3H, C- CH_3).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 213.6$, 157.2, 146.5, 144.0, 139.3, 131.8, 130.2, 129.4, 128.8, 127.5, 122.6, 120.4, 18.9.

2,4-Difenilchinolina (**15db**)



solido giallo

$C_{21}H_{15}N$ (PM = 281.35), mp= 107-108 °C

IR (KBr)

$\nu = 3054$ (m), 1590 (s), 1546 (m), 1489 (m), 1445 (m), 1407 (m), 1358 (m), 1231 (m), 1074 (m), 1031 (m), 890 (m), 770 (s), 702 (s) cm^{-1} .

GC/MS

$m/z = 281$ (76) [M^+], 280 (100), 278 (7), 202 (16), 176 (6), 139 (10).

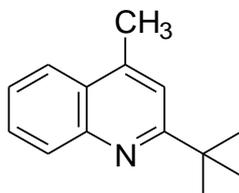
$^1\text{HNMR}$ (in CDCl_3)

$\delta = 8.24$ (ddd, $J = 8.5, 1.1, 0.6$, 1 H, H-8), 8.20-8.14 (m, 2 H on phenyl ring), 7.89-7.84 (m, 1 H, H-5), 7.78 (s, 1 H, H-3), 7.68 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.5$, 1 H, H-7), 7.54-7.38 (m, 9 H, H-6 + 8 H on phenyl rings).

$^{13}\text{CNMR}$ (in CDCl_3)

$\delta = 168.7, 148.1, 147.9, 138.8, 129.8, 129.6, 128.9, 128.4, 128.1, 125.7, 125.3, 125.0, 118.4, 38.1, 30.1$.

2-*tert*-Butil-4-metilchinolina (**15ac**)



olio giallo

C₁₄H₁₇NO (PM = 199.29)

IR (KBr)

$\nu = 2956$ (s), 2917 (m), 2863 (m), 1602 (m), 1557 (m), 1506 (m), 1448 (m), 1362 (w), 1153 (m), 1107 (m), 932 (w), 863 (w), 757 (s) cm⁻¹.

GC/MS

$m/z = 199$ (36) [M⁺], 198 (30), 184 (100), 168 (9), 157 (42), 143 (19), 115 (13).

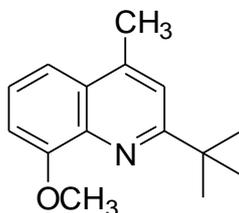
¹HNMR (in CDCl₃)

$\delta = 8.06$ (ddd, $J = 8.4, 1.3, 0.7$, 1 H, H-8), 7.93-7.86 (m, 1 H, H-5), 7.63 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$, 1 H, H-7), 7.46 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.3$, 1 H, H-6), 7.33 (q, $J = 0.8$, 1 H, H-3), 2.66 (d, $J = 0.8$, 3 H, Me at C-4), 1.45 (s, 9 H, *t*-Bu).

¹³CNMR (in CDCl₃)

$\delta = 168.9, 147.3, 143.6, 129.9, 128.7, 126.5, 125.3, 123.3, 118.8, 37.9, 30.1, 18.9$.

4-Metil-8-metossi-2-*tert*-butilchinolina (**15bc**)



olio giallo

$C_{15}H_{19}NO$ (PM = 229.32)

IR (KBr)

$\nu = 3478$ (m), 3382 (m), 2959 (s), 2866 (m), 1598 (m), 1557 (m), 1494 (m), 1409 (s), 1362 (m), 1258 (s), 1202 (w), 1048 (m), 932 (w), 731 (w) cm^{-1} .

GC/MS

m/z 229 (M^+ , 99), 228 (100), 214 (73), 213 (17), 212 (20), 200 (62), 199 (73), 198 (47), 196 (33), 184 (31), 183 (15), 173 (23), 115 (17)

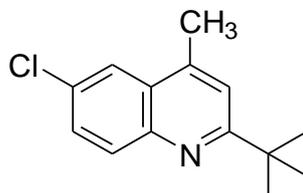
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.49$ (dd, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 1.2$, 1H, aromatici), 7.405 (s, 1H, -CH-), 7.39–7.36 (m, 1H, aromatici), 7.0 (dd, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 1.1$, 1H, aromatici), 4.05 (s, 3H, - OCH_3), 2.64 (d, $J = 0.89$, 3H, - CH_3), 1.48 (s, 9H, $C(CH_3)_3$)

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 167.6, 155.7, 143.6, 139.0, 127.7, 125.4, 121.6, 119.6, 115.5, 108.0, 56.4, 38.2, 30.1, 25.0, 19.5.$

4-Metil-6-metossi-2-*tert*-butilchinolina (**15cc**)



solido giallo

$C_{14}H_{16}ClN$ (PM = 233.74), m.p.=62-64°C

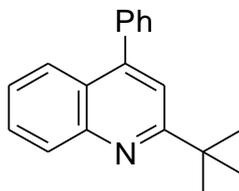
IR (KBr)

$\nu = 3449(s), 2954 (m), 1599 (m), 1493 (w), 1435 (m), 1263 (w), 1086 (m), 872 (m), 823 (m)cm^{-1}$.

GC/MS

m/z 233 (M^+ , 26), 232 (25), 220 (34), 219 (15), 218 (100), 193 (16), 191 (5), 177 (14) 140 (9), 115 (11), 84 (14).

2-*tert*-Butil-4-fenilchinolina (**15dc**)



solido bianco

C₁₉H₁₉N (PM = 261.36), m.p. =77-78°C

IR (KBr)

$\nu = 3060$ (m), 1590 (s), 1554 (m), 1488 (m), 1447 (m), 1407 (m), 1363 (m), 1252 (m), 1106 (m), 1027 (m), 886 (m), 839 (w), 779 (m), 762 (s), 707 (s) cm⁻¹.

GC/MS

$m/z = 261$ (44) [M⁺], 260 (28), 247 (20), 246 (100), 220 (10), 219 (48), 205 (13), 204 (18).

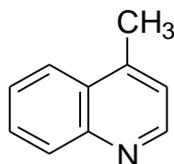
¹HNMR (in CDCl₃)

$\delta = 8.13$ (ddd, $J = 8.4, 1.2, 0.6$, 1 H, H-8), 7.84 (ddd, $J = 8.4, 1.5, 0.6$, 1 H, H-5), 7.64 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$, 1 H, H-7), 7.51-7.43 (m, 6 H, Ph + H-3), 7.39 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.2$, H-6), 1.49 (s, 1 H, *t*-Bu).

¹³CNMR (in CDCl₃)

$\delta = 168.7, 148.1, 147.9, 138.8, 129.8, 129.6, 128.9, 128.4, 128.1, 125.7, 125.3, 125.0, 118.4, 38.1, 30.1$.

4-Metilchinolina (**15ad**)



olio giallo

C₁₀H₉N (PM = 143.19)

IR (KBr)

$\nu = 1596$ (m), 1580 (m), 1524 (s), 1452 (s), 1310 (m), 1251 (m), 841 (m), 757 (s) cm⁻¹.

GC/MS

$m/z = 143$ (100) [M⁺], 142 (33), 117 (9), 116 (15), 115 (39), 89 (10).

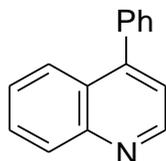
¹HNMR (in CDCl₃)

$\delta = 8.74$ (d, $J = 4.3$, 1 H, H-2), 8.14-8.06 (m, 1 H, H-8), 7.92 (dd, $J = 8.3, 1.4$, 1 H, H-5), 7.66 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$, 1 H, H-7), 7.50 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.0$, 1 H, H-6), 7.14 (d, $J = 4.3$, 1 H, H-3), 2.62 (s, 1 H, Me).

¹³CNMR (in CDCl₃)

$\delta = 150.0, 147.8, 144.3, 129.9, 129.1, 128.2, 126.2, 123.8, 121.8, 18.6$.

4-Fenilchinolina (**15dd**)



olio giallo

C₁₅H₁₁N (PM = 205.25)

IR (KBr)

$\nu = 3059$ (m), 1584 (m), 1508 (w), 1491 (m), 1391 (m), 1277 (w), 1030 (w), 851 (m), 769 (s), 704 (s), 612 (m) cm⁻¹.

GC/MS

$m/z = 261$ (44) [M⁺], 260 (28), 247 (20), 246 (100), 220 (10), 219 (48), 205 (13), 204 (18).

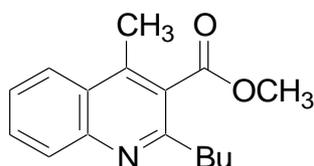
¹HNMR (in CDCl₃)

$\delta = 8.94$ (d, $J = 4.4$, 1 H, H-2), 8.18 (ddd, $J = 8.5, 1.1, 0.6$, 1 H, H-8), 7.94-7.89 (m, 1 H, H-5), 7.68 (ddd, $J = 8.5, 7.0, 1.5$, 1 H, H-7), 7.55-7.44 (m, 6 H, H-6 + Ph), 7.32 (d, $J = 4.4$, 1 H, H-3).

¹³CNMR (in CDCl₃)

$\delta = 168.7, 148.1, 147.9, 138.8, 129.8, 129.6, 128.9, 128.4, 128.1, 125.7, 125.3, 125.0, 118.4, 38.1, 30.1$.

2-Butil-4-metil-chinolin-3-metilestere (**17aa**)



olio giallo

$C_{16}H_{19}NO_2$ (PM = 257.33)

IR (KBr)

$\nu = 3339$ (w), 2956 (s), 2931 (m), 2871 (m), 1731 (s), 1588 (m), 1456 (m), 1435 (m), 1234 (s), 1199 (m), 1161 (m), 1129 (w), 1056 (m), 759 (m) cm^{-1} .

GC/MS

m/z 257 (M^+ , 6), 242 (17), 228 (23), 226 (11), 216 (16), 215 (100), 200 (53), 198 (10), 171 (10), 167 (12), 158 (13), 157 (88), 143 (10), 115 (13).

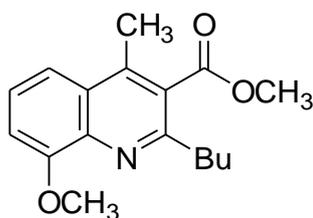
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 8.0$ -7.88 (m, 2H, aromatici), 7.66-7.59 (m, 1H, aromatici), 7.49-7.42 (m, 1H, aromatici), 3.91 (s, 3H, $-OCH_3$), 2.88-2.90 (m, 2H, $-CH_2CH_2CH_2-$), 2.55 (s, 3H, $-CH_3$), 1.77-1.64 (m, 2H, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.36 (q, $J=7.4$, 2H, $-CH_2CH_2CH_2-$), 0.87 (t, $J=7.3$, 3H, $-CH_2CH_3$).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 169.9$, 158.3, 147.3, 141.6, 130.0, 129.5, 127.7, 126.3, 125.7, 124.0, 52.4, 37.1, 31.8, 22.9, 15.9, 13.9.

2-Butil-4-metil-8-metossichinolin-3-metilestere (**17ba**)



olio arancione

$C_{17}H_{21}NO_3$ (PM = 287.35)

IR (KBr)

$\nu = 3435$ (w), 2956 (s), 2933 (s), 2871 (w), 1732 (s), 1612 (w), 1590 (w), 1567 (m), 1494 (m), 1471 (s), 1436 (m), 1399 (m), 1274 (s), 1257 (s), 1158 (s), 1047 (s), 748 (w) cm^{-1} .

GC/MS

m/z 287 (M^+ , 5), 286 (10), 272 (11), 258 (22), 246 (13), 245 (100), 230 (39), 228 (13), 227 (12), 212 (11), 187 (65), 172 (17), 115 (16).

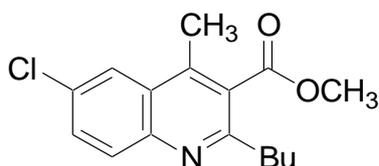
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.56$ (dd, $J_1 = 8.0$, $J_2 = 1.2$, 1H, aromatici), 7.45 (t, $J = 8.0$, 1H, aromatici), 7.07 (dd, $J_1 = 7.7$, $J_2 = 1.0$, 1H, aromatici), 4.07 (s, 3H, $-OCH_3$), 3.99 (s, 3H, $COOCH_3$), 3.05-2.91 (m, 2H, $-CH_2CH_2CH_2-$), 1.85-1.65 (m, 2H, $-CH_2CH_2CH_2-$), 1.42 (q, $J = 7.4$, 2H, $-CH_2CH_2CH_2-$), 0.94 (t, $J = 7.4$, 3H, $-CH_2CH_2CH_3$).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 169.9$, 157.2, 155.4, 141.5, 128.16, 126.9, 126.2, 115.7, 108.4, 56.3, 52.4, 37.4, 32.1, 22.9, 16.4, 13.9.

2-Butil-6-cloro-4-metilchinolin-3-metilestere (**17ca**)



olio giallo

C₁₆H₁₈ClNO₂ (PM = 291,77)

IR (KBr)

$\nu = 3378$ (w), 2958 (s), 2931 (s), 2872 (m), 1732 (s), 1588 (m), 1560 (w), 1487 (m), 1436 (m), 1379 (m), 1275 (m), 1226 (s), 1128 (m), 1095 (s), 1075 (m), 1059 (m), 892 (w), 832 (m), 797 (w) cm⁻¹.

GC/MS

m/z 291 (M⁺, 2), 262 (19), 260 (11), 251 (33), 249 (100), 236 (19), 234 (47), 232 (12), 193 (28), 192 (11), 191 (76), 190 (10), 167 (11), 154 (12).

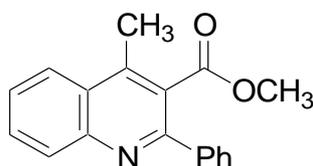
¹HNMR (in CDCl₃)

$\delta = 7.98$ (d, J=0.4, 1H, aromatici), 7.96-7.93 (m, 1H, aromatici), 7.63 (dd, J₁= 9, J₂= 2.3, 1H, aromatici), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 2.95-2.83 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂-), 2.58 (s, 3H, C-CH₃), 1.85-1.65 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂-), 1.51-1.35 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 0.91 (m, 3H, -CH₂CH₃).

¹³CNMR (in CDCl₃)

$\delta = 169.4, 158.6, 145.7, 140.7, 132.1, 131.1, 130.8, 126.5, 123.1, 123.0, 52.5, 36.9, 31.6, 22.8, 15.9, 13.9$.

2-Fenil-4-metilchinolin-3-metilestere (**17ab**)



solido arancio

$C_{18}H_{15}NO_2$ (PM = 277.32), m.p.=57.6-59.1 °C

IR (KBr)

$\nu = 3428$ (w), 2950 (w), 2926 (w), 1724 (s), 1576 (w), 1557 (w), 1444 (m), 1457 (m), 1436 (m), 1293 (m), 1230 (s), 1162 (m), 114 (m), 1054 (m), 770 (m), 757 (m), 714 (m), 699 (m) cm^{-1} .

GC/MS

m/z 277 (M^+ , 24), 263 (18), 262 (100), 246 (34), 217 (20), 108 (15).

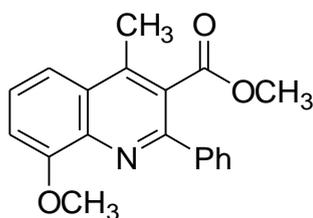
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 8.18$ (d, $J=8.2$, 1H, aromatici), 8.08 (d, $J=7.8$, 1H, aromatici), 7.81-7.56 (m, 5H, aromatici), 7.52-7.37 (m, 2H, aromatici), 3.67 (s, 3H, $-OCH_3$), 2.75 (s, 3H, $-CH_3$).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 170.0$, 156.4, 147.6, 143.3, 140.84, 130.8, 130.6, 129.1, 128.8, 128.6, 128.2, 127.5, 127.4, 124.5, 52.7, 16.15.

2-Fenil-4-metil-8-metossichinolin-3-metilestere (**17bb**)



solido marrone

$C_{19}H_{17}NO_3$ (PM = 307.34), m.p.= 99-101 °C

IR (KBr)

$\nu = 3416$ (s), 1727 (m), 1632 (w), 1612 (w), 1559 (m), 1468 (m), 1435 (w), 1397 (w), 1263 (m), 1158 (m), 1046 (m), 752 (m), 708 (m), 697 (m) cm^{-1} .

GC/MS

m/z 307 (M^+ , 100), 306 (77), 278 (38), 277 (22), 274 (13), 246 (16), 217 (18), 216 (13), 204 (12), 77 (13).

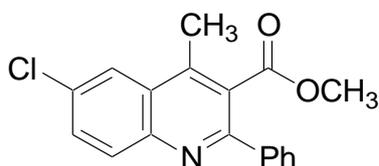
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.74$ - 7.67 (m, 1H, aromatici), 7.62 (dd, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 1.6$, 1H, aromatici), 7.55- 7.36 (m, 5H, aromatici), 4.05 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 2.71 (s, 3H, $-CH_3$).

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 169.9$, 155.9, 154.7, 142.6, 140.7, 139.3, 128.64, 128.57, 128.3, 127.8, 127.2, 127.1, 115.7, 108.7, 56.2, 52.4, 16.3.

6-Cloro-4-metil-2-fenilchinolin-3-metilestere (**17cb**)



olio arancione

$C_{18}H_{14}ClNO_2$ (PM = 311,76)

IR (KBr)

$\nu = 3400$ (s), 2957 (m), 2920 (m), 1736 (s), 1642 (m), 1605 (m), 1583 (m), 1393 (s), 1328 (m), 1296 (s), 1243 (m), 1140 (w), 1103 (w), 825 (w), 697 (w) cm^{-1} .

GC/MS

m/z 313 (M+2, 15), 311 (M⁺, 34), 298 (32), 297 (16), 296 (100), 282 (17), 281 (19), 280 (44), 253 (13), 217 (28), 216 (28), 114 (14), 77 (13), 75 (11), 73 (33), 63 (10).

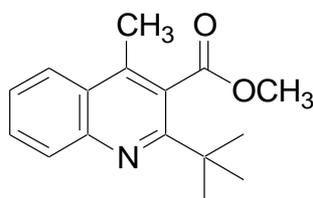
¹HNMR (in CDCl₃)

$\delta = 8.11$ (d, J=9, 1H, aromatici), 8.05 (d, J=2.3, 1H, aromatici), 6.77-6.69 (m, 1H, aromatici), 7.54-7.37 (m, 5H, aromatici), 3.68 (s, 3H, -OCH₃), 2.71 (s, 3H, C-CH₃).

¹³CNMR (in CDCl₃)

$\delta = 169.4, 156.3, 142.1, 133.0, 131.9, 131.3, 129.0, 128.9, 128.5, 128.2, 127.9, 127.5, 126.8, 123.3, 52.5, 15.8$.

4-Metil-2-terbutilchinolin-3-metilestere (**17ac**)



olio arancione

$C_{16}H_{19}NO_2$ (PM = 257.33)

IR (KBr)

$\nu = 3435$ (m), 2960 (s), 2923 (s), 1729 (s), 1634 (m), 1579 (m), 1384 (s), 1304 (s), 1196 (m), 1149 (m), 1082 (w), 1039 (m), 825 (w), 801 (w) cm^{-1} .

GC/MS

m/z 257 (M^+ , 32), 256 (11), 243 (16), 242 (100), 226 (13), 224 (11), 215 (37), 210 (18), 200 (14), 182 (13), 167 (22), 157 (32), 143 (37), 115 (23)

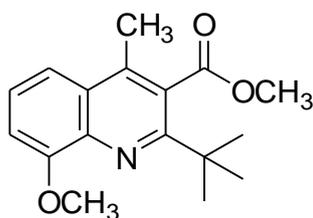
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 8.82$ (d, $J = 8.6$, 1H, aromatici), 8.26 (dd, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 0.9$, 1H, aromatici), 8.11-8.02 (m, 1H, aromatici), 7.95-7.84 (m, 1H, aromatici), 4.07 (s, 3H, $-OCH_3$), 2.86 (s, 3H, C- CH_3), 1.7 [s, 9H, C(CH_3) $_3$].

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 166.7$, 162.7, 155.1, 137.7, 135.7, 130.5, 128.0, 126.5, 124.5, 122.5, 76.6, 53.5, 39.8, 29.7, 29.5, 17.5.

4-Metil-8-metossi-2-*tert*-butilchinolin-3-metilestere (**17bc**)



solido arancione

$C_{17}H_{21}NO_3$ (PM = 287.35), m.p.= 65-67 °C

IR (KBr)

$\nu = 3435$ (w), 2957 (m), 2922 (m), 2850 (m), 1727 (s), 1560 (m), 1487 (m), 1467 (m), 1437 (m), 1398 (m), 1287 (m), 1246 (m), 1205 (m), 1192 (m), 1043 (m), 977 (w), 796 (w), 786 (w), 767 (w), 742 (w) cm^{-1} .

GC/MS

m/z 287 (M^+ , 49), 286 (37), 273 (18), 272 (100), 258 (13), 257 (13), 256 (16), 254 (21), 245 (18), 212(17), 198 (13), 187 (16), 173 (33), 158 (12), 115 (11)

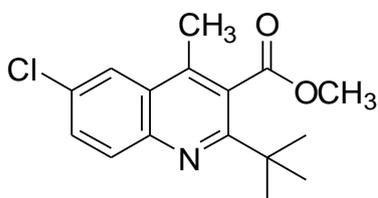
1H NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 7.54$ (dd, $J_1 = 8.1$, $J_2 = 1.1$, 1H, aromatici), 7.43 (t, $J = 8.1$, 1H, aromatici), 7.05 (dd, $J_1 = 8.1$, $J_2 = 1.1$, 1H, aromatici), 4.06 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 3.96 (s, 3H, $-OCH_3$), 2.16 [s, 9H, $-C(CH_3)_3$].

^{13}C NMR (in $CDCl_3$)

$\delta = 171.4$, 161.7, 155.8, 152.0, 141.5, 138.4, 127.1, 126.49, 126.46, 115.5, 109.0, 56.6, 52.2, 40.2, 30.1, 16.2.

4-Metil-6-cloro-2-*tert*-butilchinolin-3-metilestere (**17cc**)



olio giallo

$C_{16}H_{18}ClNO_2$ (PM = 291.77)

IR (KBr)

$\nu = 3435$ (w), 2957 (m), 2922 (m), 2850 (m), 1727 (s), 1560 (m), 1487 (m), 1467 (m), 1437 (m), 1398 (m), 1287 (m), 1246 (m), 1205 (m), 1192 (m), 1043 (m), 977 (w), 796 (w), 786 (w), 767 (w), 742 (w) cm^{-1} .

GC/MS

m/z 291(M^+ , 22), 278(29), 277 (17), 261 (19), 260 (32), 258 (11), 251 (14), 249 (40), 246 (46), 244 (22), 234 (18), 219 (22), 204(13), 193 (10), 191 (27), 180 (11), 177 (30), 140 (11), 115 (10), 90 (17), 89 (12).

5. BIBLIOGRAFIA

- [1]- (a) Fix, S. R.; Brice, J. L.; Stahl, S. S.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 164. (b) Yokoyama, H.; Oyata, K.; Kobayashi, H.; Miyazawa, M.; Yaguchi, S.; Hirai, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2427.
- [2]-Kongkathip, B.; Kongkathip, N.;Janthorn, S.;Virarangsiyakorn, D.; *Chem. Lett.* **1999**, 51.
- [3]-Lenoble, G.; Urrutigoity, M.; Kalck, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3697.
- [4]- Bates, R. W.; Sa-Ei, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4225.
- [5]- (a) Backvall, J.-E. ; Jonasson, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 291.(b) Jonasson, C.; Karstens, W. F.J.; Hiemstra, H.;Backvall, J. -E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1619. (c) Jonasson, C.; Horvath, A.; H.;Backvall, J. -E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *122*, 9600.
- [6]- Meguro, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5421.
- [7]- Aschwaden, P.; Frantz, D. E.;Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2331.
- [8]- Asao, N.; Nogami, T.; Takahashi, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 764.
- [9]- Kato, K.; Yamamoto, Y., Akita, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4915.
- [10]- (a) Hattori, T.;Suzuki, Y.;Uesugi, O.; Oi, S.; Miyano, S. *Chem. Commun.* **2000**, 73. (b) Hattori, T.;Suzuki, Y.;Ito, Y.;Hotta, D.;Miyano, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5215.
- [11]- (a) Lo, M.M.-C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4572. (b) Shintani, R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4082. (c) Ye, M. -C.; Zhou, J.; huang, Z. -Z; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2003**, 2554.
- [12]- (a)Kablaoui, N. M.; Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5818. (b) Kablaoui, N. M.; Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4424.
- [13]- Yamammoto, Y.; Takagishi, H.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 28.

- [14]- (a) Kanemasa, S.; Oderaotoshi, Y.; Tanaka, J.; Wada, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12355. (b) Kanemasa, S.; Kanai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10710.
- [15]- Yamashita, Y.; Saito, S.; Ishitani, H.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1221.
- [16]- Wender, P. A.; Pedersen, T. M.; Scranio, M. J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15154.
- [17]- Peat, A. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1028
- [18]- Tsutsui, H.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1999**, 45.
- [19]- (a) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5306. (b) Zhang, H.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3083. (c) Roesch, K. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8042. (d) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 86. (e) Zhang, H.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3035. (f) Zhang, H.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9318. (g) Zhang, H.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5132.
- [20]- (a) Gabriele, B.; Salerno, G.; Lauria, E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7687. (b) Gabriele, B.; Salerno, G. *Chem. Commun.* **1997**, 1083.
- [21]- Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 351.
- [22]- (a) Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7853. (b) Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A.; Bossio, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1339.
- [23]- Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A.; Piattelli, R. *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 6251.
- [24]- *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E.; Wiley-Interscience: New York **2002**.
- [25]- (a) Gabriele, B.; Costa, M.; Salerno, G.; Chiusoli, G. P. *J. Soc. Chem. Perkin Trans. I* **1994**, 83. (b) Gabriele, B.; Costa, M.; Salerno, G.; Chiusoli, G. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1007.
- [26]- Gabriele, B.; Veltri, L.; Salerno, G.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1722.
- [27]- (a) Gabriele, B.; Salerno, G.; De Pascali, F.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *J. Soc. Chem. Perkin Trans. I* **1997**, 147. (b) Gabriele, B.; Costa, M.; Salerno, G.; Chiusoli, G. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1429.

- [28]- Bonari, A.; Costa, M.; Gabriele, B.; Salerno, G.; Chiusoli, G. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7495.
- [29]- Gabriele, B.; Salerno, G.; Veltri, L.; Costa, M.; Massera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4607.
- [30]- (a) Fazio, A.; Gabriele, B.; Salerno, G.; Destri, S. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 485.
(b) Paganizzi, V.; Guattieri, P.; Riccardi, P.; Sacchelli, T.; Barberà, J.; Costa, M.; Dalcanale, E. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1527.
- [31]- (a) Destri, S.; Giovanella, U.; Fazio, A.; Porzio, W.; Gabriele, B.; Zotti, G. *Org. Electron.* **2002**, *3*, 149. (b) Destri, S.; Porzio, W.; Meinardi, F.; Tubino, R.; Salerno, G. *Macromolecules* **2003**, *36*, 273.
- [32]- Gabriele, B.; Salerno, G.; De Pascali, F.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *594*, 409.
- [33]- (a) Gabriele, B.; Salerno, G.; De Pascali, F.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7693. (b) Gabriele, B.; Salerno, G.; De Pascali, F.; Tomasi Scianò, G.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6877.
- [34]- Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A.; Veltri, L. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2212.
- [35]- Bacchi, A.; Chiusoli, G. P.; Costa, M.; Sani, C.; Gabriele, B.; Salerno, G.; *J. Organomet. Chem.* **1998**, *562*, 35.
- [36]- Bacchi, A.; Costa, M.; Della Cà, N.; Gabriele, B.; Salerno, G.; Cassoni, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4971.
- [37]- Bacchi, A.; Costa, M.; Della Cà, N.; Fabbricatore, M.; Fazio, A.; Gabriele, B.; Nasi, C.; Salerno, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 574.
- [38]- Gabriele, B.; Salerno, G.; Veltri, L.; Costa, M.; *J. Organomet. Chem.* **2001**, *622*, 84.
- [39]- Gabriele, B.; Salerno, G.; Plastina, P. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 136.
- [40]- Gabriele, B.; Plastina, P.; Salerno, G.; Mancuso, R. *Synlett.* Accettato.

- [41]- Gabriele, B.; Salerno, G.; Plastina, P.; Costa, M.; Crespini, A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 351.
- [42]- Gabriele, B.; Plastina, P.; Salerno, G.; Costa, M. *Synlett.* **2005**, *6*, 935.
- [43]- Gabriele, B.; Salerno, G.; Veltri, L.; Mancuso, R.; Li, Z.; Crespini, A.; Bellusci, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7895.
- [44]- Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G.; Costa, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 601.
- [45]- Gabriele B.; Salerno, G., Brindisi, D.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 625.
- [46]- (a) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G.; Costa, M. *Chem. Commun.* **2003**, 486. (b) Gabriele, B.; Salerno, G.; Mancuso, R.; Costa, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4741.
- [47]- Gabriele, B.; Salerno, G.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *503*, 21.
- [48]- Bonari, A.; Costa, M.; Gabriele, B.; Salerno, G.; Chiusoli, G. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2429.
- [49]- Costa, M.; De Souza Santos, L.; Chiusoli, G. P., Gabriele, B.; Salerno, G. *J. Mol. Cat.* **1993**, *78*, 151.
- [50]- Chiusoli, G. P., Costa, M.; Cucchia, L.; Gabriele, B.; Salerno, G.; Veltri, L. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2003**, *204*, 133.
- [51]- Wong, H. N. C.; Niu, C.R.; Yang, Z.; Hong, P. M.; Chang, H. M.; Lee, C. M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10339.
- [52]- Judd, D. B.; Dowle, M. D.; Middlemiss, D.; Scopes, D. I. C.; Ross, B. C.; Jack, T. I. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3108.
- [53]- (a) Twyman, L. J.; Allsop, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9383. (b) Allsop, D.; Gibson, G.; Martin, I. K.; Moore, S.; Turnbull, S.; Twyman, L. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 255.

- [54]- Wyatt, P. G.; Allen, M. J.; Chilcott, A.; Foster, A.; Livermore, D. G.; Mordaunt, J. E.; Scicinski, J.; Wollard, P. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1399.
- [55]- Santana, L.; Teijeira, M.; Uriarte, E.; Teran, C.; Linares, R.; Villar, R.; Laguna, R.; Cano, E. *European J. Pharm. Sciences*, **1998**, *7*, 161.
- [56]- Ohemegen, K. A.; Apollina, M. A.; Nguyen, V. N.; SchWender, C.F.; Singer, M.; Steber, M.; Ansell, J.; Argentieri, D.; Hageman, W. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3663.
- [57]- Huang, H.; Chamberlain, T. S.; Seibert, K.; Koboldt, C. M.; Isakson, P. C.; Reitz, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2377.
- [58]- Nagahara, T.; Yokoyama, Y.; Inamura, K.; Katakura, S.; Komoriya, S.; Yamaguchi, T.; hara, T.; Iwamoto, M. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1200.
- [59]- Nagahara, T.; Yokoyama, Y.; Inamura, K.; Katakura, S.; Komoriya, S.; Yamaguchi, T.; hara, T.; Iwamoto, M. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1200.
- [60]- Mathes, B. M.; Hudziak, K. J.; Schaus, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 167.
- [61]- Boye, S.; Pfeiffer, B.; Renard, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *7*, 335.
- [62]- T.N. Wheeler (Union Carbide Corp. USA), US Patent, 4 431 650.
- [63]-(a) Boschelli, D.H.; Kramer, J. B. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4597. (b) Nagahara, T.; Yokoyama, Y. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1200.
- [64]- Gabriele, B.; Salerno, G.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *J. Mol. Catal.* **1996**, *111*, 43.
- [65]- Plieger, D.; Munckensturm, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2299.
- [66]- (a) Gabriele, B.; Mancuso, R., Salerno, G.; Veltri, L. *Chem. Commun.* **2005**, 271. (b) Gabriele, B.; Mancuso, R., Salerno, G.; Costa, M. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *348*, 1101.
- [67]- Wiesner, J.; Ortmann, R.; Jomaa, H.; Schlitzer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *43*, 5274.

- [68]- Wright, C. W. ; Addae-Kyereme, J.; Breen, A.G.; Brown, J. E.; Cox, M. F.; Croft, S. L.; Gokcek, Y.; Kendrick, H.; Phillips, R. M.; Pollet, P. L. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3187.
- [69]- Amiri-Attou O. ; Terme T. ; Vanelle P. *Synlett* , **2005**, *20*, 3047.
- [70]- Chiari, E.; Oliveira, A. B.; Prado, M. A. F.; Alves, R. J.; Galvao, L. M. C.; Araujo, F. G.; *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1996** , *40*, 613
- [71]- Kravchenko, D.V.; Kysil, V. M. ; Tkachenko, S. E. ; Maliarchouk, S. ; Okun, I. M. ; Ivachtchenko, A.V. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 12, 1377.
- [72]- Pirard, B.; Carrupt, P.-A.; Testa, B.; Tsai, R.-S.; Berthelot, P.; Vaccher, C.; Debaert, M.; Durant, F. *Bioorg. Med. Chem.* , **1995**, *3*, 153.
- [73]- Nayyar, A. ; Malde, A. ; Jain, R. ; Coutinho, E. *Bioorgan. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 847.
- [74]- Camps, P.; Achab, R. E. ; Görbig, D. M.; Morral, J.; Muñoz-Torrero, D.; Badia, A.; Baños, J. E.; Vivas, N. M.; Barril, X.; Orozco, M.; Luque, F. J. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 3227.
- [75]- Parsons, M. E.; Rushant, B.; Rasmussen, T. C.; Leach, C.; Postius, R. J.; Pope, A. J. *Biochemical Pharmacology* , **1995** , *50*, 1551.
- [76]- Zouhiri, F. ; Danet, M.; Bènard, C. ; Normand-Bayle, M. ; Mouscadet, J.-F. ; Leh, H.; Thomas, C.-M. ; Mbemba, G. ; D'Angelo, J. ; Desmaele, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* , 2201.
- [77]- Anderson, R. J. ; Raolji, G. B. ; Kanazawa, A. ; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2989.
- [78]- Gabriele, B.; Salerno, G.; De Pascali, F.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *J. Soc. Chem. Perkin Trans. 1* **1997**, 147.
- [79]- Tois, J.; Vahermo, M.; Koskinen, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 34, 8127