

## TRICLOROTRIAZINA: UN NUOVO REATTIVO PER ANTICHE REAZIONI

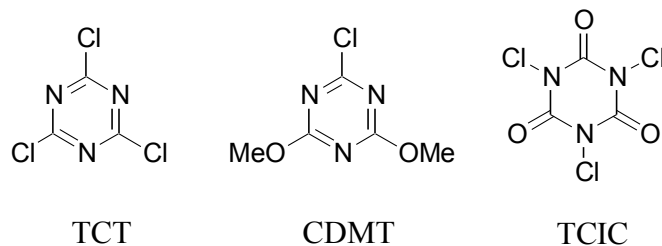
Lidia De Luca, Giampaolo Giacomelli, Andrea Porcheddu

*Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Sassari, Via Vienna 2, 07100 Sassari*

Negli ultimi anni il nostro gruppo si è attivamente impegnato nello sviluppo di metodiche di sintesi che decorressero in condizioni blande, con alte rese ed impiegando reattivi economici con basso impatto ambientale. In questo senso si è rivelato utile l'impiego della tricloro[1,3,5]triazina (TCT), già nota quale attivatore a buon mercato delle reazioni di acilazione<sup>1</sup> e, sotto forma di dimetossiclorotriazina, per la sintesi di esteri e di ammidi.<sup>2</sup>

Pertanto ci siamo occupati dell'uso di derivati della [1,3,5]triazina per la sintesi di librerie in fase omogenea,<sup>3</sup> per la riduzione di acidi carbossilici ad alcoli o aldeidi in condizioni blande<sup>4</sup> e come valida alternativa all'impiego del PyBOP in sintesi su fase solida.<sup>5</sup> Continuando queste ricerche, abbiamo anche messo a punto un metodo semplice per la sintesi di ammidi di Weinreb e di idrossammati da acidi carbossilici e da amminoacidi *N*-protetti.<sup>6</sup> La metodologia proposta segue una procedura *one-pot* e soprattutto permette il recupero dei prodotti in alte conversioni e senza impiegare alcuna tecnica di purificazione. L'estere attivato, ottenuto per trattamento dell'acido carbossilico con la 2-cloro-4,6-dimetossi[1,3,5]triazina (CDMT) in *N*-metil morfolina, può esser trattato direttamente con CuI e con un reattivo di Grignard.<sup>7</sup> In questo modo si ha una efficiente conversione di acidi carbossilici ed in particolare di *N*-Boc-amminoacidi nei corrispondenti chetoni, come valida e più diretta alternativa al classico metodo *via* ammide di Weinreb.

Più recentemente, la tricloro[1,3,5]triazina è stata impiegata quale efficiente reattivo, insieme a DMSO, nella classica ossidazione secondo Swern di alcoli a composti carbonilici. In questo caso la reazione può esser condotta a temperature intorno a 30°C, anziché a 78°C, con tempi di reazione decisamente rapidi.<sup>8</sup> La stessa TCT, in presenza di quantità equivalenti di DMF, si è rivelata capace di convertire alcoli e  $\beta$ -ammino alcoli ai corrispondenti cloruri.<sup>9</sup> La reazione avviene rapidamente ed a temperatura ambiente in cloruro di metilene e può esser applicata anche a carbinoli otticamente attivi.



Impiegando invece DMF come solvente ed operando in eccesso di LiF, la reazione conduce alla formazione di O-formil derivati:<sup>10</sup> il processo è altamente selettivo e conduce alla protezione dei soli ossidrili primari eventualmente presenti, lasciando inalterati carbinoli secondari, terziari, allilici e benzilici. Il complesso TCT/DMF si è infine rivelato un ottimo reattivo per la trasposizione secondo Beckmann di chetossime ad ammidi a temperatura ambiente: in queste condizioni l'ossima del cicloesanone viene trasformata in caprolattame a 25°C in meno di 4 ore. Nelle stesse condizioni le aldossime sono invece convertite a nitrili.

Nel campo più specifico delle ossidazioni è stata inoltre messa a punto una nuova metodologia di ossidazione chemoselettiva di alcoli a composti carbonilici<sup>11</sup> o carbossilici. La reazione impiega acido tricloroisocianurico in presenza di quantità catalitiche di TEMPO: la conversione ad aldeide (o chetone) oppure ad acido carbossilico dipende strettamente dal tipo di solvente impiegato. Comunque le reazioni avvengono rapidamente, selettivamente ed a temperatura ambiente.

Attualmente stiamo continuando le ricerche sulle possibili applicazioni della tricloro[1,3,5]triazina come "friendly reagent" per la preparazione di eterocicli, in particolare isossazoli e formilpirazoli e di altri derivati sinteticamente utili.

<sup>1</sup> Baccolini, G.; Caglioti, L.; Poloni M.; Rosini, G. *Chim. Ind. (Milan)*, **1969**, *51*, 287.

<sup>2</sup> Kaminska, J. E.; Kaminski, Z. J.; Góra, J. *Synthesis* **1999**, 593; Kunishima, M.; Kawachi, C.; Iwasaki, F.; Terao, K.; Tani, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5327; Kunishima, M.; Kawachi, C.; Morita, J.; Terao, K.; Iwasaki, F.; Tani, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5327

<sup>3</sup> Falorni, M.; Giacomelli, G.; Marnetti, L.; Porcheddu, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7607.

<sup>4</sup> Falorni, M.; Porcheddu, A.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4395; Falorni, M.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8962.

<sup>5</sup> Falchi, A.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Taddei, M. *Synlett* **2000**, 275.

<sup>6</sup> De Luca, L.; Giacomelli, G.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2534.

<sup>7</sup> De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1519.

<sup>8</sup> De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7907.

<sup>9</sup> De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 553.

<sup>10</sup> De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, in corso di stampa.

<sup>11</sup> De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3041.