

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE
UFR DE PHARMACIE

UNIVERSITA DEGLI STUDI G. D'ANNUNZIO
CHIETI-PESCARA

THÈSE EN CO-TUTELLE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA IN CO-TUTELA
IN SCIENZE DEL FARMACO

Ecole Doctorale Sciences, Technologies, Santé (ED 354)
Discipline : Sciences du médicament

Présentée et soutenue
publiquement par

Andrea RENZETTI

Le 11 décembre 2007

Condensation de type Yonemitsu à l'aide d'acides de Lewis
Condensazioni di tipo Yonemitsu promosse da acidi de Lewis

Directeur de thèse : Pr. Janos Sapi (F)
Direttore di tesi italiano : Pr. Paolo De Maria (I)

Rapporteurs	Pr. Alessandro BAGNO Università di Padova Pr. Jean-Yves MEROUR Université d'Orléans
Examineurs	Pr. Giancarlo BETTONI (président du jury / coordinateur) Università di Chieti-Pescara Dr. Stéphane GERARD (co-encadrant de thèse) Université de Reims Champagne-Ardenne Pr. Paolo de MARIA (co-direttore di tesi) Università di Chieti-Pescara Pr. Janos SAPI (directeur de thèse) Université de Reims Champagne-Ardenne

Università degli Studi “G. d’Annunzio” di Chieti-Pescara

Université de Reims Champagne-Ardenne

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA IN CO-TUTELA
IN SCIENZE DEL FARMACO

XX CICLO

Settore disciplinare CHIM/06

**CONDENSAZIONI DI TIPO YONEMITSU
PROMOSSE DA ACIDI DI LEWIS**

Dottorando:

Dott. Andrea RENZETTI

Direttore di tesi italiano:

Prof. Paolo DE MARIA

Direttore di tesi francese:

Prof. Janos SAPI

Coordinatore:

Prof. Giancarlo BETTONI

Chi pensa poco si sbaglia molto

Leonardo da Vinci

INDICE

<i>Prefazione</i>	<i>XII</i>
<i>Ringraziamenti</i>	<i>XIII</i>
<i>Elenco delle abbreviazioni</i>	<i>XVI</i>
<i>Estratto della tesi</i>	<i>1</i>
<i>Title</i>	<i>1</i>
<i>Abstract</i>	<i>1</i>
CAPITOLO I	2
<i>Scopo della ricerca</i>	
CAPITOLO II	4
<i>I concetti generali</i>	
1. <i>Le reazioni multicomponente</i>	4
A. Definizione	4
B. Meccanismo	4
1. Meccanismo a stadi	4
2. Importanza del meccanismo	5
C. Tipi di reazione multicomponente	6
D. Reazioni domino non multicomponente	7

E. Vantaggi delle reazioni multicomponente	8
1. Convergenza	8
2. Basso costo	10
3. Ecologia	10
4. Alto potere esploratorio	10
F. Svantaggi delle reazioni multicomponente	11
1. Scoperta	11
2. Messa a punto	12
3. Versione asimmetrica	13
2. <i>Acidi e basi di Lewis</i>	15
A. Definizione	15
B. Proprietà	16
1. Forza	16
2. Durezza	19
3. Il principio HSAB	22
3. <i>La tautomeria cheto-enolica</i>	23
A. Definizione	23
B. Fattori che influenzano il contenuto di enolo	23
1. Stabilità termodinamica degli enoli	24
2. Stabilità cinetica degli enoli	27
C. Meccanismo della tautomeria cheto-enolica	29
1. In acqua	29
2. In solventi non acquosi	30

<i>4. I liquidi ionici</i>	<i>31</i>
A. Definizione	31
B. Proprietà	32
1. Pressione di vapore trascurabile	32
2. Solventi universali	33
3. Alta stabilità termica	33
4. Non tossici per l'uomo	33
5. Versatili	33
C. Applicazioni	34
1. Solventi alternativi	34
2. Elettroliti per batterie elettriche	35
3. Plastiche elettroconduttive	36
D. Limitazioni	36
1. Scelta	36
2. Purezza	37
3. Costo	37
4. Recupero del prodotto	37
5. Valore ecologico	38
<i>CAPITOLO III</i>	<i>39</i>
<i>Rassegna della letteratura</i>	
<i>1. Abstract</i>	<i>39</i>
<i>2. La condensazione di Yonemitsu</i>	<i>39</i>
A. La reazione	39
B. L'acido di Meldrum	43

1. Acidità	43
2. Tautomeria cheto-enolica	45
3. Reattività	46
C. Applicazioni della condensazione di Yonemitsu	47
1. Sintesi di esteri indolilpropionici	47
2. Sintesi di triptofani β -sostituiti	48
3. Sintesi di triptamine chirali e tetraidro- β -carboline annulate	52
4. Reazione con aldeidi polifunzionali chirali	61
5. Sintesi di spiro[pirrolidinone-3,3'-indoli]	64
6. Sintesi di spiro[pirrolidinone-3,3'-indolinoni] e tetraidrotiacarbazoli	66
7. Sintesi di tetraidrocarbazoli	70
8. Sintesi di derivati dell'acido imidazopiridinilpropionico	75
9. Sintesi di inibitori dell'aldosio reduttasi	76

CAPITOLO IV **79**

Condensazioni di tipo Yonemitsu promosse da $TiCl_4$

1. Risultati e discussione *79*

A. Ricerca di un promotore **79**

- | | |
|------------------------|----|
| 1. <i>D,L</i> -prolina | 79 |
| 2. Acidi di Lewis | 81 |

B. Effetto del titanio nella condensazione trimolecolare **85**

- | | |
|--------------------------|----|
| 1. Ipotesi di meccanismo | 85 |
| 2. Analisi NMR | 86 |
| 3. Calcoli teorici | 98 |

C. Messa a punto della procedura sperimentale **99**

- | | |
|--|-----|
| 1. Ordine di aggiunta dei reagenti e tempi di reazione | 99 |
| 2. Acido di Lewis | 101 |
| 3. Numero di equivalenti di titanio e di base | 103 |

4. Base	104
5. Solvente	105
D. Sintesi dei prodotti di condensazione	109
1. Variazione dell'aldeide	109
2. Variazione del sistema aromatico	111
3. Variazione dell'acido al carbonio	115
E. Analisi degli acidi al carbonio	117
1. Test di formazione dell'enolato	117
2. Determinazione delle costanti di legame apparenti dei complessi β -diestere-TiCl ₄	121
3. Relazione pK _a -reattività	123
<i>2. Conclusioni</i>	<i>125</i>
<i>3. Parte sperimentale</i>	<i>126</i>
CAPITOLO V	151
<i>Meccanismo della condensazione trimolecolare promossa da TiCl₄</i>	
<i>1. Risultati e discussione</i>	<i>151</i>
A. Condensazione di Knoevenagel	151
1. Calcoli teorici relativi allo stadio <i>a</i>	151
2. Evidenze sperimentali relative allo stadio <i>b</i>	152
3. Meccanismo alternativo	153
B. Addizione di Michael	161
<i>2. Conclusioni</i>	<i>162</i>
<i>3. Parte sperimentale</i>	<i>163</i>

CAPITOLO VI	166
<i>Condensazioni di tipo Yonemitsu promosse da $TiCl_2(O-iPr)_2$</i>	
1. <i>Risultati e discussione</i>	166
A. Condensazione trimolecolare promossa da $TiCl_2(O-iPr)_2$	166
1. Scelta di $TiCl_2(O-iPr)_2$	166
2. Variazione dell'eterociclo	169
3. Variazione dell'aldeide	171
4. Variazione dell'acido al carbonio	171
B. Verso una condensazione trimolecolare enantioselettiva	174
1. Complessi Ti(IV)-emisalen	174
2. BINOL- $TiCl_2$	176
2. <i>Conclusioni</i>	178
3. <i>Parte sperimentale</i>	179
CAPITOLO VII	191
<i>Condensazioni di tipo Yonemitsu catalizzate da L-prolina e $Bi(TfO)_3$</i>	
1. <i>Risultati e discussione</i>	191
A. Condensazione trimolecolare catalizzata da L-prolina e $Bi(TfO)_3$	191
1. Nitroacetato di etile	191
2. Acetoacetato di metile	195
3. Metansulfonilacetato di etile	197
4. Acetilacetone	198
5. Cianoacetato di metile	198
B. Tentativi nei liquidi ionici	200

2. Conclusioni	202
3. Parte sperimentale	203
CAPITOLO VIII	210
Prospettive	
1. Condensazioni promosse da titanio	210
A. Uso di $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ e $\text{TiCl}(\text{TfO})_3$	210
B. Catalisi	212
C. Diastereoselettività	212
1. Generazione dell'enolato	212
2. Reagenti chirali	214
D. Enantioselettività	215
1. Complessi chirali del titanio	215
2. Complessi chirali di un altro metallo	216
3. Basi chirali	217
E. Studio del meccanismo	217
1. Acidità dei complessi estere- TiCl_4	217
2. Configurazione dell'addotto di Knoevenagel	217
2. Condensazioni catalizzate da prolina e bismuto	218
A. Messa a punto delle condizioni di reazione	218
1. Presenza di additivi	218
2. Prolina sostituita	218
3. Sali di Bi(III)	218

B. Nuovi composti	218
C. Induzione di chiralità	219
D. Mezzi di reazione alternativi	219
1. Micelle	219
2. Liquidi ionici	219
3. H ₂ O	219
4. Assenza di solvente	220
3. Test farmacologici	220
<i>Appendice: derivazione dell'equazione per il calcolo della costante di legame</i>	221
RÉSUMÉ EN FRANÇAIS	227
<i>Condensations de type Yonemitsu promues par des acides de Lewis</i>	
1. Abstract	227
2. Introduction	227
3. Objectif de la recherche	229
4. Résultats et discussion	230
A. Recherche d'un promoteur	230
B. Interprétation de l'activité du TiCl ₄	232
1. Hypothèse de mécanisme	232
2. Analyse RMN	233
3. Calculs théoriques	237

C. Mise au point du protocole expérimental	238
1. Ordre d'ajout des réactifs et temps de réaction	238
2. Nombre d'équivalents des réactifs, base et solvant	239
D. Synthèse des produits de condensations	241
1. Variation de l'aldéhyde	241
2. Variation de l'hétérocycle	241
3. Variation du composé méthylénique activé	241
E. Condensation de Knoevenagel promue par TiCl ₄	248
1. Mécanisme alternatif de la condensation de Knoevenagel	248
2. Calculs théoriques et analyse RMN	250
F. Addition de Michael	255
G. Condensation trimoléculaire promue par TiCl ₂ (O- <i>i</i> Pr) ₂	256
1. Hétérocycles	256
2. Aldéhydes	256
3. Composés méthyléniques activés	256
H. Essais d'induction de chiralité	260
I. Condensation trimoléculaire catalysée par la <i>L</i> -proline et le triflate de bismuth(III)	261
J. Essais dans les liquides ioniques	263
5. Conclusions	265
6. Perspectives	265

Prefazione

Questa tesi raccoglie il lavoro svolto nel triennio 2004-2007 nell'ambito del mio Dottorato di Ricerca in Scienze del Farmaco. Il Dottorato si è svolto in co-tutela tra l'Università di Chieti, sotto la direzione del Prof. Paolo De Maria, e l'Università di Reims, sotto la direzione del Prof. Janos Sapi.

La tesi è divisa in capitoli. Il primo capitolo è una panoramica dell'intero lavoro; espone lo scopo principale della ricerca assieme ai principali risultati ottenuti. Il secondo capitolo spiega i concetti generali su cui si basa la tesi e che sono necessari per la sua comprensione. Il terzo capitolo è una rassegna della letteratura che riporta lo stato dell'arte relativo alla reazione di cui mi sono occupato. Il quarto, quinto, sesto e settimo capitolo contengono i risultati della ricerca. Ognuno di essi è organizzato in modo da rispondere a una domanda fondamentale. L'ottavo capitolo riguarda le prospettive di ricerca aperte dal lavoro di tesi. Esso raccoglie domande che per il momento sono ancora senza risposta e suggerisce possibili strategie di azione.

Ho cercato di usare uno stile semplice e chiaro per essere capito dal maggior numero possibile di persone: non solo dai membri della commissione che valuterà la tesi, ma anche da semplici studenti di chimica. Ho usato quasi sempre la prima persona nella narrazione, seguendo i suggerimenti di Young.¹ Ho organizzato il discorso in modo schematico per renderlo snello e permettere di seguire facilmente il filo logico. Ho anche fatto ampio uso delle illustrazioni e dei colori per rendere la lettura attraente. Spero che questa tesi sia utile a tutti coloro che desiderano saperne di più sulle reazioni multicomponente. Buona lettura!

¹ Young, M. *The Technical Writer's Handbook*, University Science Books: Sausalito, 2002, pp 83-85.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare numerose persone che mi hanno aiutato a realizzare questa tesi.

Ringrazio i miei due direttori di tesi, il Prof. Paolo De Maria e il Prof. Janos Sapi, per avermi accolto nel loro laboratorio e aver accettato subito con entusiasmo l'idea di una tesi in co-tutela. Essi mi hanno guidato con successo in questi anni di studio e sono diventati entrambi un punto di riferimento per me, sia dal punto di vista professionale che umano. Sono grato in particolare al Prof. De Maria per avermi dato l'eccellente opportunità di insegnare all'Università, cosa abbastanza rara in Italia per un dottorando, e per avermi sempre dimostrato la sua stima, che mi ha incoraggiato notevolmente negli studi.

Ringrazio i membri della Commissione per aver accettato di giudicare questa tesi: il Prof. Paolo De Maria, il Prof. Janos Sapi, il Prof. Alessandro Bagno (Università di Padova), il Prof. Giancarlo Bettoni (Università di Chieti-Pescara), il Dott. Stéphane Gérard (Università di Reims) e il Prof. Jean-Yves Mérour (Università di Orléans).

Numerose persone mi hanno aiutato negli esperimenti e senza di loro non sarei mai riuscito a realizzare questa tesi. Ringrazio il Dott. Stéphane Gérard per avermi seguito quotidianamente nel lavoro in Francia e per avermi fornito un metodo di lavoro rigoroso. Ringrazio il Dott. Guido Angelini, la Prof.ssa Antonella Fontana e la Dott.ssa Gabriella Siani per avermi guidato nel lavoro svolto in Italia e per avermi insegnato ad usare il computer. Ringrazio il Dott. Alessandro Marrone e il Prof. Nazzareno Re per aver realizzato i calcoli teorici, che hanno apportato un contributo notevole allo studio del meccanismo di reazione. Un ringraziamento particolare va al Dott. Antonello di Crescenzo, che ho avuto l'onore di seguire nella preparazione della sua tesi di Laurea e che ha ottenuto alcuni risultati sperimentali riportati nella tesi. Lavorare con lui fianco a fianco in laboratorio è stato molto spassoso e scientificamente stimolante. Ringrazio i Dott. Emmanuel Dardennes e Árpád Kovács-Kulyassa, che mi hanno insegnato le basi della sintesi organica durante i primi stage all'Università di Reims, quando ero ancora laureando. I loro insegnamenti sono stati preziosi anche per lo svolgimento del mio dottorato.

Lanciare 175 reazioni in dieci mesi di lavoro francese e caratterizzare estesamente i prodotti sintetizzati non sarebbe stato possibile senza il lavoro dei tecnici. Ringrazio perciò Philippe Sigaut e Dominique Patigny per gli spettri di massa, Christian Petermann per i suoi oltre trecento spettri NMR, ma anche per il suo eterno buon umore, la sua spontaneità e la sua freschezza giovanile.

Svolgere il dottorato gratuitamente sarebbe stato impossibile per me. Ringrazio perciò i tre Organismi che hanno finanziato il mio dottorato: l'Università di Chieti-Pescara (34500 €), l'Università Italo-Francese (5100 €) e il Governo Francese (3600 €).

Ringrazio la Prof.ssa Cinzia Chiappe e la Dott.ssa Daniela Pieraccini (Università di Pisa) per avermi fornito i liquidi ionici usati negli esperimenti. Ringrazio anche i Prof. Mark von Itzstein (Università di Griffith, Australia) e Rainer Mahrwald (Università di Berlino) per avermi fornito alcuni articoli sul titanio che sono stati preziosi per la mia ricerca. Ringrazio la Dott.ssa Antonella Ciancetta per aver tradotto alcuni lavori scientifici dal tedesco. Ringrazio inoltre i Prof. Pier Giorgio Cozzi (Università di Bologna) e Antonio Macchiarulo (Università di Perugia) per le illuminanti conversazioni sulle prospettive di ricerca aperte dal lavoro di tesi.

Ringrazio la Prof.ssa Antonella Fontana, i Dott. Stéphane Gérard e Nathalie L'Hermite per aver corretto la tesi dandomi numerosi suggerimenti sulla sua redazione.

Ringrazio il Prof. Michele Vacca, Preside della Facoltà di Farmacia dell'Università di Chieti, per avermi aiutato a superare alcuni ostacoli burocratici prima ancora di iniziare il dottorato. Ringrazio anche il Prof. Giancarlo Bettoni per essere stato il mio coordinatore di dottorato.

Numerosi membri dei due laboratori, italiano e francese, pur non avendo partecipato direttamente al lavoro di tesi, mi hanno insegnato tanti piccoli segreti del mestiere, aiutato coi loro consigli e fatto compagnia nelle lunghe giornate trascorse in laboratorio: le Dott.sse Romina Zappacosta, Alessandra Formiglio, Diana Velluto e Carla Gasbarri per l'Università di Chieti; Marie Laronze, Claude Szalata, Ata Lawsson, Christophe Augé, Enguerran Vanquelef, Marion Raoul, Isabelle, Pierrot, Clément Denhez, Daniel Royer, Marc Pudlo, Fabien Fécourt, Hatice Berber, Stéphanie Gourdain, Mathieu Rouffet, Erika Bourguet e Gaëlle Roullin per l'Università di Reims. Ringrazio anche Patricia Olivier, del personale amministrativo, per aver partecipato alla vita di laboratorio sempre con una buona dose di umorismo.

Ringrazio in modo particolarmente caloroso i miei genitori, che mi hanno sostenuto durante questo corso di studi spiritualmente ed economicamente. Svolgendo numerose attività domestiche al posto mio, mi hanno permesso di dedicare tanto tempo allo studio e di raggiungere un tale risultato professionale. Infine ringrazio i miei parenti, che col loro affetto mi sono stati vicini durante questi anni di studio.

Andrea Renzetti

Elenco delle abbreviazioni

CDI	1,1'-Carbonildiimidazolo
Cap.	Capitolo
cat.	catalizzatore
Chex	Cicloesile
C _{Ar}	Carbonio aromatico
C _{vin}	Carbonio vinilico
d	doppietto
DCE	1,2-dicloroetano
dd	doppio doppietto
ddd	doppio doppio doppietto
diOMe	dimetossile
DMAN	1,8- <i>bis</i> (dimetilammino)naftalene
DPPA	Difenilfosforilazide
e.d.	eccesso diastereomerico
e.e.	eccesso enantiomerico
EDDA	Etilendiammonio diacetato
eq	equivalente
g	giorni
h	ore
H _{Ar}	Idrogeno aromatico
H _{vin}	Idrogeno vinilico
HRMS	Spettroscopia di massa ad alta risoluzione
<i>Ibid.</i>	<i>Ibidem</i> , nello stesso punto
IR	infrarosso
l	largo
m	multipletto
min	minuti
M _r	Massa molecolare relativa
MS	Spettroscopia di massa
MW	Microonde
n. d.	non determinato

NMR	Risonanza Magnetica Nucleare
p	pagina
P.f.	Punto di fusione
Par.	Paragrafo
pp	pagine
prec.	precedente
q	quartetto
Rif.	Riferimento
s	singoletto
sl	singoletto largo
sp	settetto
st	sestetto
t	tripletto
T	Temperatura
T.A.	Temperatura ambiente
TEA	Trietilammina
TfO	Triflato

Estratto della tesi

La condensazione di Yonemitsu è la reazione tra indolo, acido di Meldrum e un'aldeide per fornire un prodotto di condensazione trimolecolare. Essa permette di accedere a numerosi composti potenzialmente bioattivi come triptofani β -sostituiti e tetraidro- β -carboline in alto eccesso diastereomerico. In questo lavoro, ho esteso la condensazione trimolecolare a nuovi acidi al carbonio, aldeidi ed eterocicli in presenza di vari promotori [TiCl_4 , $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$, $\text{Bi}(\text{TfO})_3$ e prolina]. Ho studiato il meccanismo della reazione promossa da titanio mediante NMR per mettere a punto la procedura sperimentale. Ho cercato di rendere la reazione enantioselettiva usando alcuni complessi chirali del titanio ed ho effettuato alcuni tentativi di condensazione trimolecolare nei liquidi ionici.

Title

Yonemitsu-type condensations promoted by Lewis acids.

Abstract

The Yonemitsu condensation is the reaction between indole, Meldrum's acid and an aldehyde to afford a trimolecular condensation product. It allows to access to many potentially bioactive compounds like β -substituted tryptophans and tetrahydro- β -carolines in high diastereomeric excess. In this work, I extended the trimolecular condensation to new carbon acids, aldehydes and heterocycles in the presence of various promoters [TiCl_4 , $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$, $\text{Bi}(\text{TfO})_3$ and proline]. I studied the mechanism of the titanium-promoted reaction by NMR in order to set up the best experimental protocol. I also attempted to make the reaction enantioselective by using some chiral complexes of titanium and I tried to do the trimolecular condensation in some ionic liquids.

CAPITOLO I

Scopo della ricerca

La sintesi di un composto organico complesso avviene di solito in più passaggi. In ogni passaggio, i reagenti vengono mescolati per ottenere un intermedio. Questo viene isolato, purificato e poi rimesso in soluzione per reagire con altri reagenti nel passaggio successivo, fino ad arrivare al prodotto finale (Figura 1.1). La sintesi tradizionale presenta due svantaggi. Innanzitutto è lunga e costosa, perché l'intermedio deve essere isolato e purificato dopo ogni passaggio. Ciò richiede spesso lente colonne cromatografiche e grandi quantità di solvente. L'isolamento e la purificazione possono occupare addirittura la metà del tempo totale necessario per la sintesi. Inoltre in ogni purificazione si perde sempre una certa quantità di prodotto, ad esempio perché rimane adsorbita sulla colonna. Perciò se la sintesi è costituita da tanti passaggi, la resa complessiva può essere bassa.

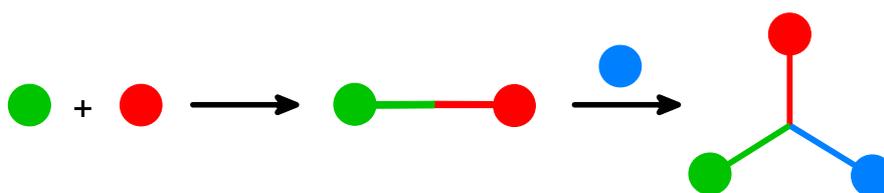


Figura 1.1 Schema di una reazione fra tre molecole a due stadi.

Le reazioni multicomponente permettono di evitare questi inconvenienti. Il loro vantaggio principale rispetto alle reazioni tradizionali sta nel fatto che vengono eseguite semplicemente mescolando i reagenti in un unico recipiente ed effettuando un solo trattamento finale, senza isolare gli intermedi (Figura 1.2). Esse sono quindi molto più veloci. Inoltre consumano meno materiale, per cui sono più economiche ed ecologiche. Perciò le reazioni multicomponente sono attualmente molto studiate e stanno sostituendo gradualmente le sintesi tradizionali. L'obiettivo, cioè, è quello di realizzare i singoli passaggi della sintesi in un unico recipiente, in modo da isolare solo il prodotto finale. Purtroppo scoprire una nuova reazione multicomponente non è facile, perché spesso i singoli passaggi che costituiscono la reazione richiedono condizioni sperimentali diverse, quindi è difficile trovare un'unica condizione che accontenti un po' tutte le tappe. Questa è la grande sfida delle reazioni multicomponente.

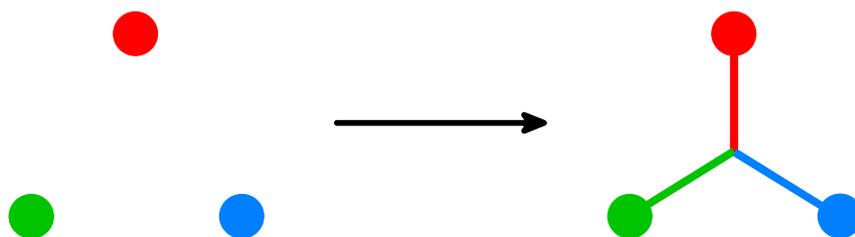
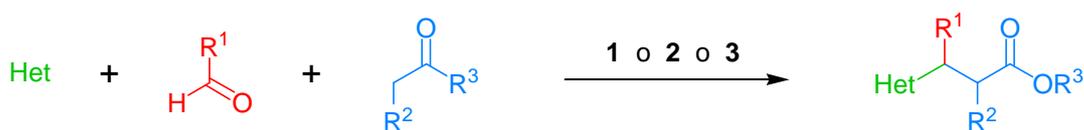


Figura 1.2 Schema di una reazione tricomponente.

Nella mia tesi, ho proprio raccolto questa sfida: ho cercato di realizzare nuove reazioni multicomponente. In particolare, mi sono occupato di una reazione tricomponente, la condensazione di Yonemitsu, che avviene tra indolo, acido di Meldrum e un'aldeide in acetonitrile a 25 °C. Questa reazione permette di ottenere solo un numero limitato di prodotti, perché l'indolo e l'acido di Meldrum sono fissi; solo l'aldeide può essere variata. Per sintetizzare nuove famiglie di composti ho sostituito l'acido di Meldrum con altri acidi al carbonio e l'indolo con altri eterocicli. Per fare questo, però, ho dovuto cercare nuove condizioni di reazione (Figura 1.3). Le condizioni necessarie variano a seconda della natura dei tre composti coinvolti nella reazione: alcuni richiedono acidi di Lewis forti come il tetracloruro di titanio, altri hanno bisogno di acidi più dolci come il triflato di bismuto e la prolina. Nel caso della reazione promossa da TiCl_4 , ho usato l'analisi NMR e i calcoli teorici per studiare il meccanismo e mettere a punto la procedura sperimentale.



Het = Indoli, Furani, Pirroli

R^1 = Alchile, Arile

R^2 = CO_2Me , COMe , SO_2Me , NO_2 ,...

R^3 = Me, OMe,...

1 : TiCl_4 (1 eq), Et_3N (1 eq), CH_2Cl_2 , 0 °C - T.A., MS 3A

2 : $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$, Et_3N (1 eq), CH_2Cl_2 , 0 °C - T.A., MS 4A

3 : L-Prolina (0,1 eq), $\text{Bi}(\text{TfO})_3$ (0,1 eq), MS 4A

Figura 1.3 Reazioni principali realizzate in questo lavoro di tesi.

CAPITOLO II

I concetti generali

1. Le reazioni multicomponente

A. Definizione

Le reazioni multicomponente sono reazioni in cui tre o più reagenti reagiscono per formare un solo prodotto. Esse sono reazioni 'one-pot', cioè vengono effettuate mescolando i reagenti in unico recipiente senza isolare alcun intermedio. La reazione di Mannich è un esempio di reazione multicomponente ed in particolare tricomponente, perché coinvolge tre composti: un chetone, la formaldeide e un'ammina (Figura 2.1).¹ Essa comporta la formazione di un β-amminochetone che comprende le tre molecole di partenza. Solo una piccola parte dei reagenti non si ritrova nel prodotto di condensazione ma viene eliminata come molecola d'acqua. Comunque la massa d'acqua rappresenta solo una piccola parte rispetto a quella del prodotto principale, per cui si può assumere con buona approssimazione che la reazione porti alla formazione di un solo prodotto.

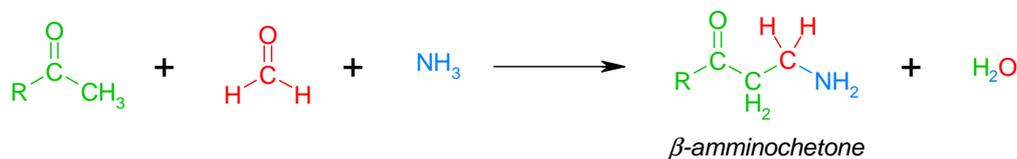


Figura 2.1 Reazione di Mannich.

B. Meccanismo

1. Meccanismo a stadi

Guardando la reazione complessiva, potrebbe sembrare che le tre molecole si urtino e reagiscano contemporaneamente. In realtà un urto a tre corpi è poco probabile e quindi un meccanismo concertato è sfavorito per motivi entropici. Le reazioni multicomponente seguono invece un meccanismo a stadi. In ogni stadio due molecole reagiscono per formare un intermedio, che poi reagisce con una terza molecola per dare un altro intermedio e così via, fino al prodotto finale. Nel caso della reazione di Mannich, in ambiente acido, lo ione ammonio e la formaldeide reagiscono generando uno ione imminio intermedio, che poi viene attaccato dall'enolo del chetone per dare il

¹ Per una rassegna sulla reazione di Mannich, vedere: Tramontini, M.; Angiolini, L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791-1837.

β -amminochetone (Figura 2.2). Dunque le reazioni multicomponente sono ‘one-pot’ ma ‘multi-step’. Purtroppo alcuni autori usano impropriamente i termini ‘one-pot’ e ‘one-step’ come sinonimi, mentre si tratta di due concetti diversi. Poiché una reazione multicomponente avviene a stadi, essa può essere vista come la combinazione di più reazioni bicomponente. La reazione di Mannich è proprio la combinazione di due reazioni, un’imminazione e un’addizione nucleofila.

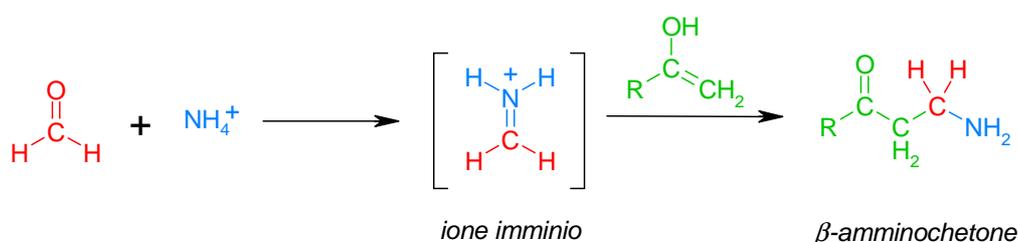


Figura 2.2 Meccanismo della reazione di Mannich in ambiente acido.

2. Importanza del meccanismo

Conoscere il meccanismo di una reazione multicomponente è importante non solo per mettere a punto le migliori condizioni sperimentali (come in qualunque reazione) ma anche per progettare nuove reazioni con un numero maggiore di componenti. Ad esempio, la reazione di Passerini tra un isonitrile, un’aldeide e un acido carbossilico fornisce un’ α -carbrossiammide (Figura 2.3).² Il meccanismo inizia con un’addizione nucleofila del nitrile sull’aldeide, seguita dall’addizione della terza molecola (l’acido) e da una trasposizione per arrivare al prodotto finale. Sulla base di questo meccanismo è ragionevole aspettarsi che una reazione simile possa avvenire con un’immina al posto di un’aldeide, perché anche l’immina è elettrofila. Questa può essere generata *in situ* a partire da un’aldeide e un’ammina. Perciò mescolando un isonitrile, un’aldeide, un acido carbossilico e un’ammina dovrebbe essere possibile ottenere un nuovo prodotto di condensazione. Questo è proprio ciò che si osserva sperimentalmente. L’aldeide e l’ammina generano un’immina, che poi segue lo stesso meccanismo della reazione di Passerini. Il prodotto finale è un derivato di un α -amminoacido. La nuova reazione si chiama reazione di Ugi³ e può essere considerata un’estensione della reazione di Passerini.

² Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126-129.

³ Ugi, I. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 187-191. (b) Weber, L.; Illgen, K.; Almstetter, M. *Synlett* **1999**, 366-374; Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3321-3329; (c) Weber, L. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 295-302; (d) (e) Weber, L. *Drug Discovery Today* **2002**, 7, 143-147; (f) Orru, R. V. A.; de Greef, M. *Synthesis* **2003**, 1471-1499.

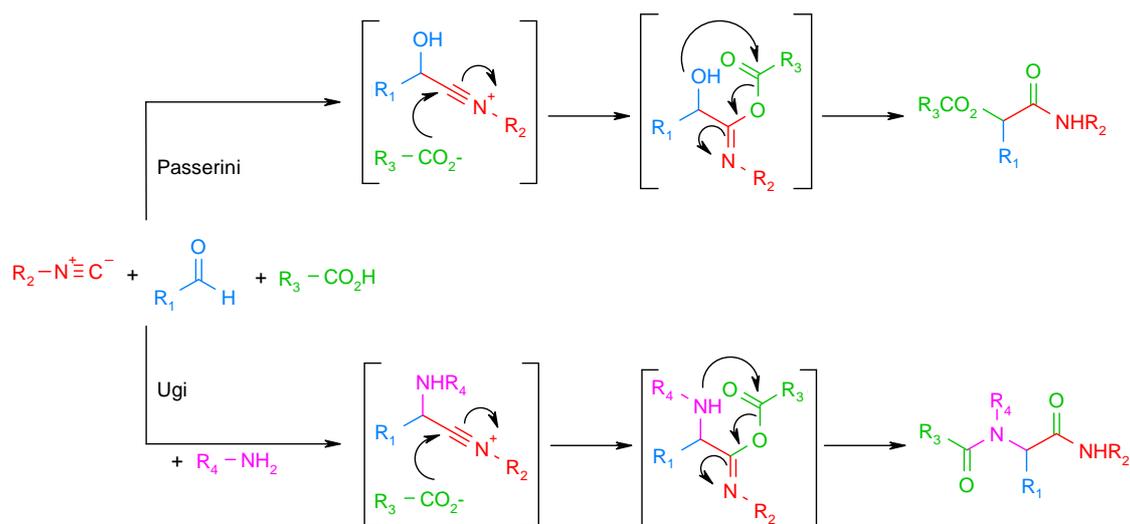


Figura 2.3 Reazioni di Passerini e di Ugi.

C. Tipi di reazione multicomponente

Esistono due tipi di reazione multicomponente: domino e sequenziale.⁴ Le reazioni multicomponente domino sono quelle in cui i reagenti vengono mescolati contemporaneamente e quindi reagiscono tutti nelle stesse condizioni sperimentali. Un esempio è dato proprio dalla reazione di Mannich, che viene effettuata mescolando i tre reagenti tutti insieme. Nel secondo stadio della reazione, l'enolo reagisce con lo ione imminio nelle stesse condizioni in cui l'aldeide e l'ammina hanno reagito nel primo stadio. Invece le reazioni multicomponente sequenziali sono quelle in cui i reagenti vengono introdotti in tempi diversi secondo un ordine ben preciso. Un esempio di questo tipo è dato dalla reazione di Hall⁵ (Figura 2.4), che coinvolge una boronoacroleina, un enol etere e un'aldeide.

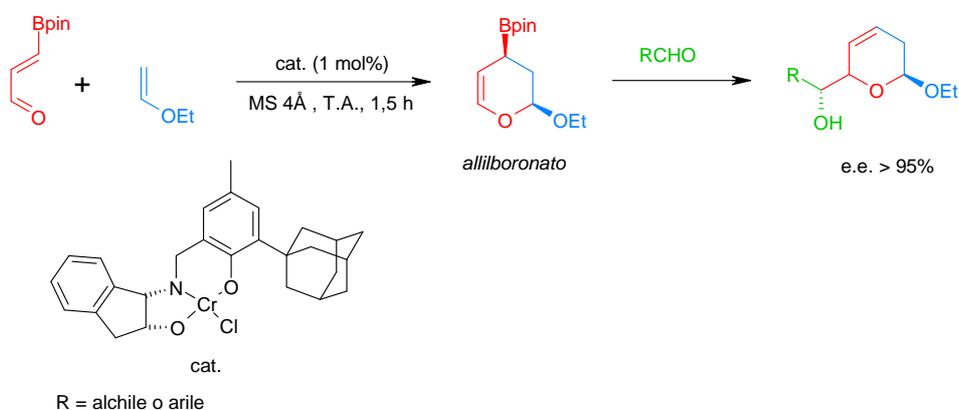


Figura 2.4 Reazione di Hall.

⁴ http://organicdivision.org/essays_2006/Boxer.pdf; ultimo accesso Settembre 2007.

⁵ (a) Gao, X.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9308-9309; (b) Gao, X.; Hall, D. G.; Delingy, M.; Favre, A.; Carreaux, F.; Carboni, B. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3132-3142.

Il meccanismo comporta una reazione di etero Diels-Alder tra l'enol etere e la boronoacroleina, con formazione di un allilboronato. L'aldeide subisce poi un'allilborazione da parte dell'intermedio dando il prodotto finale. In questa reazione l'ultimo reagente viene introdotto nella miscela di reazione solo dopo che gli altri due hanno reagito per formare l'intermedio.

La suddivisione delle reazioni multicomponente in domino e sequenziali non è accettata universalmente, perché esiste un dibattito nella comunità scientifica sulla definizione di reazione multicomponente. Secondo alcuni autori le reazioni multicomponente sono solo quelle in cui i reagenti vengono mescolati contemporaneamente; le reazioni in cui i reagenti vengono aggiunti in tempi diversi dovrebbero essere chiamate semplicemente reazioni sequenziali o telescopiche. Ad ogni modo questa distinzione non è pienamente giustificata, perché sia le reazioni domino sia quelle sequenziali portano ad un unico prodotto a partire da tre o più reagenti, quindi possiedono entrambe la caratteristica principale di una reazione multicomponente. Esse differiscono solo per i tempi di aggiunta dei reagenti, ma portano allo stesso risultato finale.

D. Reazioni domino non multicomponente

Esistono anche reazioni domino che non sono multicomponente perché coinvolgono solo due reagenti, o addirittura uno solo.⁶ Ad esempio, la reazione tra l'acido di Meldrum e l'aldeide aromatica insatura della Figura 2.5⁷ è di tipo domino perché l'addotto di Knoevenagel intermedio reagisce spontaneamente secondo una reazione di etero-Diels-Alder nelle stesse condizioni dei reagenti di partenza (come lo ione imminio nella reazione di Mannich). Questa reazione domino, però, a differenza della Mannich non è multicomponente perché coinvolge solo due reagenti.

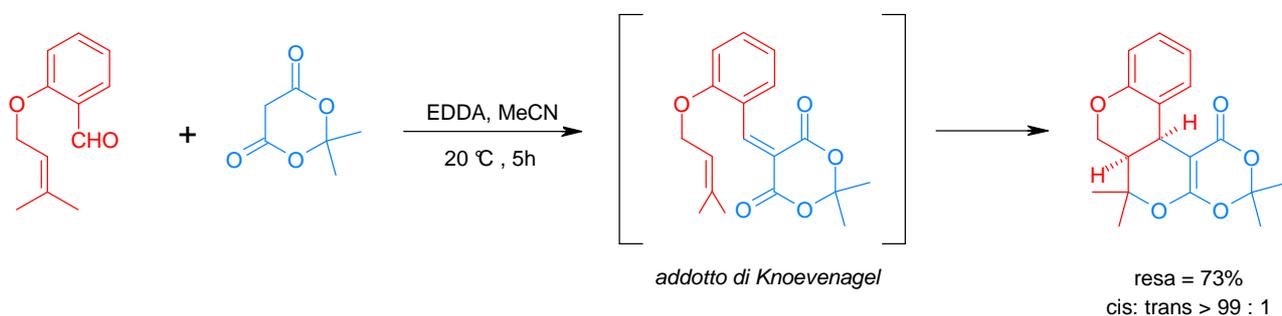
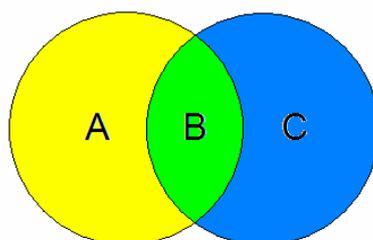


Figura 2.5 Reazione domino Knoevenagel etero-Diels-Alder tra l'acido di Meldrum e un'aldeide aromatica.

⁶ Per una rassegna delle reazioni domino vedere: Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136.

⁷ Tietze, L. F.; Stegelmeier, H.; Harms, K.; Brumby, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 863-864.

Quindi, riassumendo, le reazioni ‘one-pot’ possono essere domino o multicomponente e alcune di esse appartengono a entrambe le categorie (Figura 2.6). Le reazioni domino sono anche chiamate a cascata⁸ o tandem,⁹ ma Tietze, il principale studioso di reazioni domino, sostiene che i due termini andrebbero evitati.¹⁰ Infatti il termine ‘tandem’ significa ‘allo stesso tempo’ e non descrive un processo che avviene in più stadi separati nel tempo. L’espressione ‘cascata’ invece è troppo generica perché è usata anche per altri fenomeni, come ad esempio le cascate biochimiche.



A: Reazioni multicomponente sequenziali
 B: Reazioni multicomponente domino
 C: Reazioni domino

Figura 2.6 Confronto tra reazioni multicomponente e reazioni domino.

E. Vantaggi delle reazioni multicomponente

Le reazioni multicomponente presentano diversi vantaggi rispetto alle reazioni tradizionali. Per questo motivo sono sempre più studiate e ormai compaiono oltre 100 pubblicazioni all’anno relative all’argomento.

1. Convergenza

Le reazioni multicomponente sono convergenti, cioè portano da tanti reagenti ad un solo prodotto. Quindi permettono di ottenere un prodotto complesso a partire da reagenti semplici e facilmente disponibili. Ad esempio, la reazione di Hantzsch permette di sintetizzare la nifedipina (un farmaco antipiretico) a partire da quattro semplici molecole: l’ammoniaca, un’aldeide e due β -chetoesteri (Figura 2.7). Maggiore è il numero di componenti coinvolto nella reazione, maggiore è la complessità raggiungibile nel prodotto. La reazione di Ugi, che è tetramolecolare, permette di sintetizzare prodotti particolarmente complessi come quello mostrato in Figura 2.8.¹¹

⁸ (a) Wang, K. K. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 207-222; (b) Padwa, A.; Weingarten, M. D. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223-269.

⁹ Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195-206.

¹⁰ Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136 (p 116 e nota 3).

¹¹ Lee, D.; Sello, J. K.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709-712.

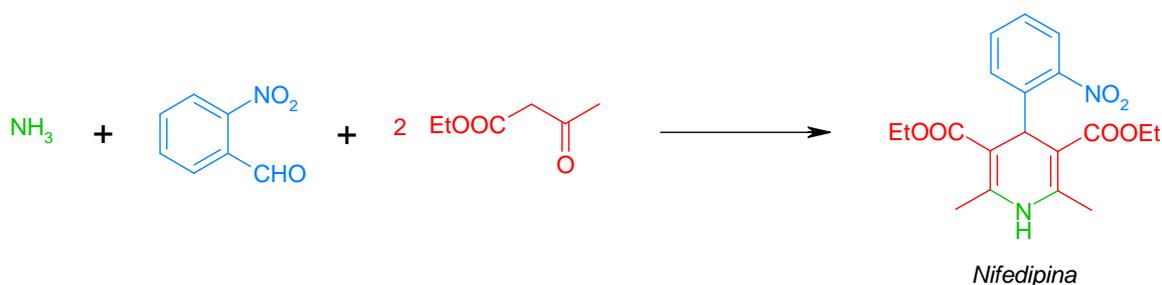


Figura 2.7 Reazione di Hantzsch.

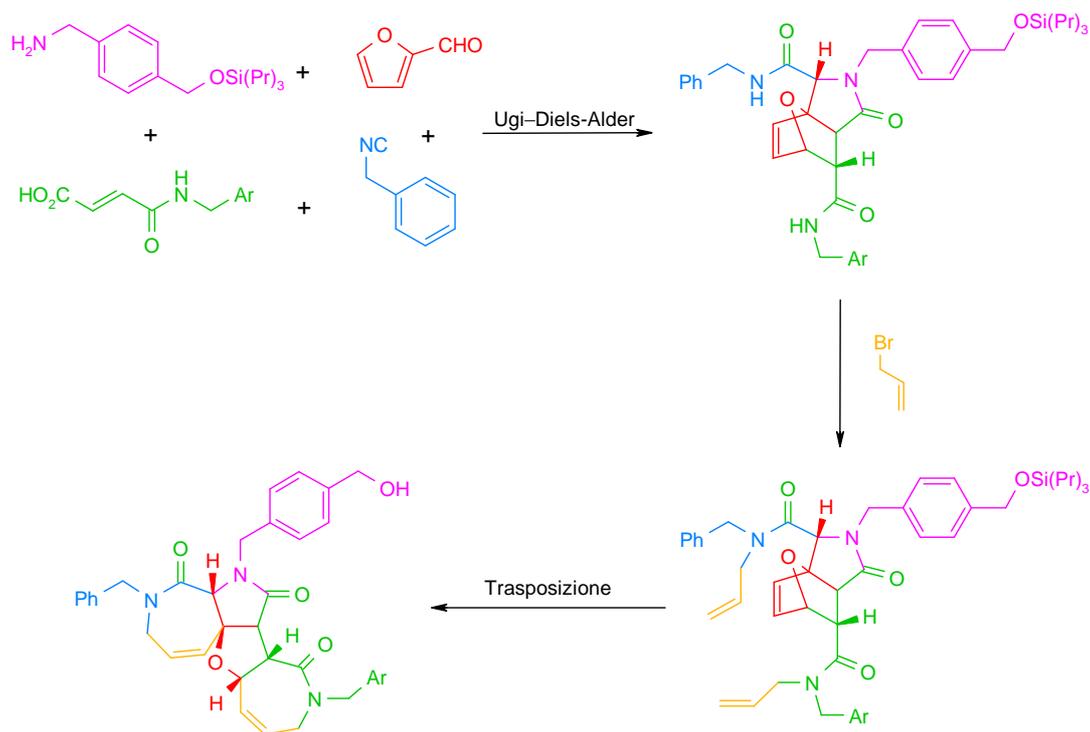


Figura 2.8 Sintesi di un derivato eterociclico attraverso la reazione di Ugi.

Le reazioni convergenti sono l'opposto di quelle divergenti, che invece portano da un reagente a tanti prodotti: un esempio è dato dalla decomposizione del tritolo in azoto, acqua, monossido di carbonio e carbonio, Figura 2.9).

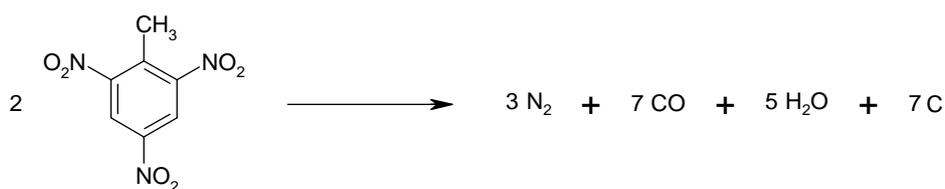


Figura 2.9 Reazione di esplosione del tritolo.

2. Basso costo

Le reazioni multicomponente costano meno delle reazioni tradizionali per diversi motivi.

a. Velocità. Le reazioni multicomponente sono più veloci di quelle tradizionali perché non richiedono l'isolamento e la purificazione degli intermedi, che di solito occupano buona parte del tempo in una sintesi. Perciò esse permettono di risparmiare tempo e il tempo è denaro.

b. Un solo trattamento. Le reazioni multicomponente richiedono solo un trattamento finale, quindi permettono di risparmiare su solventi, silice ed energia che sarebbero necessari per isolare e purificare gli intermedi.

c. Trattamento semplice. Le reazioni multicomponente hanno un'alta economia di atomi perché quasi tutti gli atomi dei reagenti vanno a finire nel prodotto. Pochi vengono sprecati come rifiuto. Ad esempio, nella reazione di Mannich i tre reagenti confluiscono quasi interamente nel β -amminochetone e solo una molecola d'acqua viene eliminata. Poiché le reazioni multicomponente generano praticamente un solo prodotto, l'ambiente di reazione rimane pulito e il trattamento finale risulta semplice. Ad esempio, effettuando la reazione di Mannich in ambiente acido, il prodotto cristallizza spontaneamente dal grezzo sotto forma di sale e può essere isolato per semplice filtrazione, senza bisogno di ricorrere a una colonna.

3. Ecologia

Le reazioni multicomponente sono più ecologiche di quelle tradizionali perché richiedono meno solventi, meno adsorbenti e meno energia. Inoltre producono meno rifiuti da smaltire.

4. Alto potere esploratorio

Spesso uno dei reagenti di una reazione multicomponente possiede un gruppo funzionale che può essere variato a piacere. In questo caso la reazione permette di ottenere non un solo prodotto ma una famiglia di prodotti. Ad esempio, la reazione di Strecker¹² avviene tra un'aldeide, l'ammoniaca e l'acido cianidrico per formare un α -amminonitrile. Questo composto non è molto utile, ma può essere idrolizzato ad α -amminoacido (Figura 2.10).

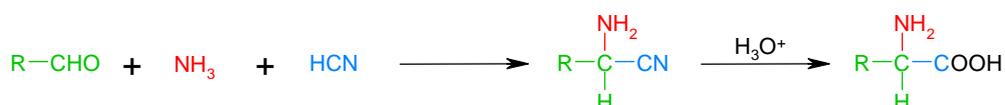


Figura 2.10 Reazione di Strecker.

¹² Enders, D.; Shilvock, J. P. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 359-373.

Variando l'aldeide nella reazione di Strecker, è possibile sintetizzare molti amminoacidi, anche quelli non naturali che non possono essere ottenuti dall'idrolisi delle proteine. Le reazioni multicomponente che permettono di variare almeno un reagente hanno quindi un alto potere esploratorio, cioè permettono di sintetizzare tanti composti diversi e perciò sono anche dette 'orientate alla diversità'.¹³ Maggiore è il numero di componenti che può essere variato, maggiore è il numero di composti che può essere sintetizzato e maggiore è il potere esploratorio della reazione. La reazione di Ugi è più versatile di quella di Strecker perché permette di variare ben quattro componenti (Figura 2.3). Facendo reagire quaranta composti diversi per ogni reagente in tutte le combinazioni possibili, si ottengono $40^4 = 256000$ prodotti. Perciò le reazioni multicomponente orientate alla diversità sono usate in chimica combinatoriale per sintetizzare librerie di composti e scoprire così nuovi farmaci o ottimizzare composti guida.¹⁴ In questo caso le reazioni sono effettuate parallelamente in tanti recipienti diversi per risparmiare tempo. La chimica combinatoriale, tra l'altro, permette non solo di esplorare tutte le potenzialità di una reazione multicomponente variando un numero enorme di sostituenti, ma anche di scoprire nuove reazioni multicomponente.¹⁵ Infatti mescolando composti di tipo diverso e funzionalizzati in vari modi in tutte le combinazioni possibili, è possibile scoprire nuovi meccanismi di reazione e nuovi prodotti.

F. Svantaggi delle reazioni multicomponente

Oggi esistono circa 500 reazioni multicomponente. Se le reazioni multicomponente presentano così tanti vantaggi rispetto alle reazioni tradizionali, perché sono poco diffuse? La risposta è che è difficile scoprirle e metterle a punto. Renderle asimmetriche, poi, è ancora più problematico.

1. Scoperta

Le reazioni multicomponente sono una combinazione di reazioni bicomponente. Perciò un modo per scoprire una nuova reazione multicomponente consiste nel realizzare una serie di reazioni bicomponente note nello stesso recipiente di reazione. Il problema è che spesso ogni singola reazione richiede condizioni sperimentali diverse, per cui è difficile trovare un'unica condizione che accenti un po' tutte le reazioni e permetta di realizzarle in sequenza. Se ciò non è possibile, la

¹³ Banfi, L. *Proceedings of the European School of Medicinal Chemistry. Advanced Methodologies in Organic Synthesis; Biomarkers in Drug Discovery*, **2007**, pp 51-65.

¹⁴ (a) Weber, L. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1241-1253; (b) Ulaczyk-Lesanko, A.; Hall, D. G. *Current Opinion in Chemical Biology* **2005**, *9*, 266-276; (c) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321-3329; (d) Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123-131.

¹⁵ Weber, L.; Illgen, K.; Almstetter, M. *Synlett* **1999**, 366-374.

reazione si ferma ad uno stadio intermedio senza fornire il prodotto finale e quindi non è multicomponente (Figura 2.11).

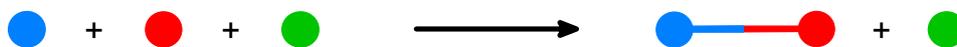


Figura 2.11 Schema di una reazione non multicomponente perché si ferma ad uno stadio intermedio.

Ad esempio, quando si cerca di effettuare una reazione tetracomponente tra l'acido di Meldrum, l'urea e due molecole di un'aldeide aromatica che porta un sostituito elettron-donatore in posizione *para*, solo l'acido di Meldrum e l'aldeide reagiscono formando un addotto di Knoevenagel (Figura 2.12).¹⁶ L'urea non riesce ad attaccare l'intermedio, perché l'addotto è elettronicamente ricco e dunque è disattivato verso l'aggiunta di un nucleofilo. Di conseguenza la reazione si blocca e il prodotto tetramolecolare non si ottiene. Per il momento non si è ancora riusciti a trovare le condizioni che permettano di realizzare questa reazione multicomponente con aldeidi elettronicamente ricche. La reazione avviene però in presenza di aldeidi elettronicamente povere.

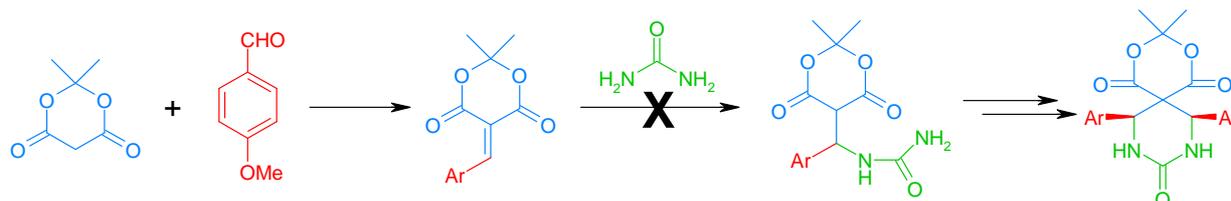


Figura 2.12 Reazione di tipo Biginelli tra indolo, urea e due molecole di un'aldeide aromatica.

2. Messa a punto

Alcune reazioni multicomponenti non sono selettive, perché i reagenti reagiscono con combinazioni diverse, dando tanti prodotti invece di uno solo (Figura 2.13). In questo caso la sfida consiste nel trovare delle condizioni sperimentali che obblighino la reazione a seguire solo il meccanismo che porta al prodotto desiderato, evitando le altre vie. Spesso questo viene effettuato aggiungendo i reagenti secondo un ordine ben preciso e in tempi diversi, in modo che reagiscano dando un solo prodotto. Questo è il motivo per cui non tutte le reazioni multicomponente sono domino: alcune possono essere realizzate solo aggiungendo i reagenti uno alla volta in tempi diversi.

¹⁶ Shaabani, A.; Bazgir, A.; Bijanzadeh, H. R. *Mol. Diversity* **2004**, *8*, 141-145.

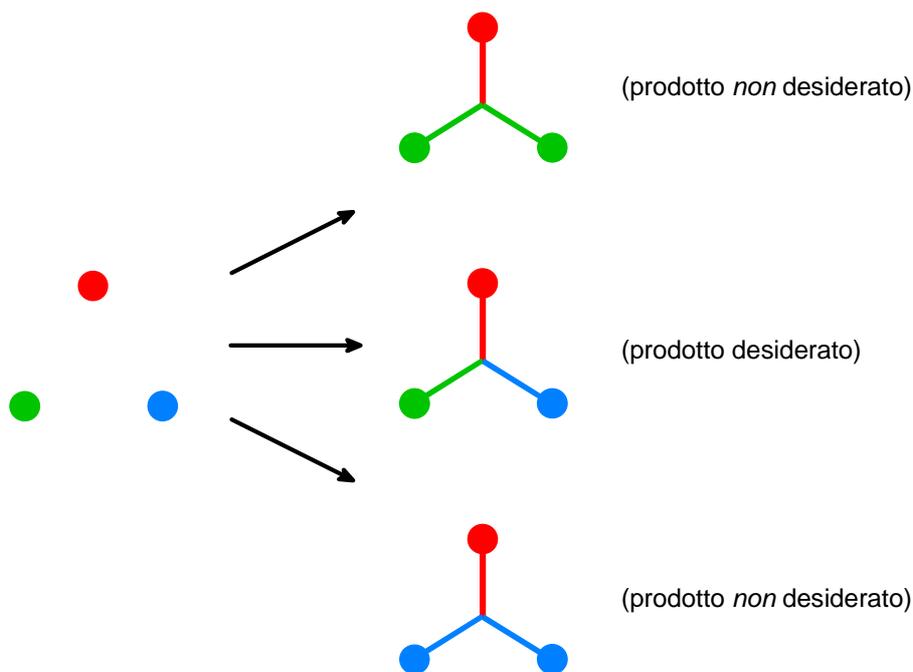


Figura 2.13 Schema di una reazione multicomponente non selettiva.

Ad esempio, quando si mescolano contemporaneamente l'acetone, l'acido di Meldrum e due equivalenti di aldeide aromatica, avvengono due reazioni multicomponente domino:¹⁷ la prima è tetramolecolare (aldolica–Knoevenagel–Diels-Alder) e porta alla formazione di un composto spiranico; la seconda è tricomponente (Knoevenagel–Diels-Alder) e conduce ad un prodotto diverso (Figura 2.14). In queste condizioni la reazione è poco utile perché non è selettiva.

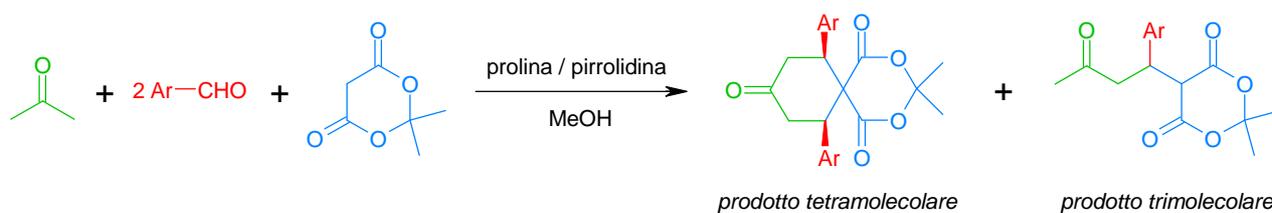


Figura 2.14 Esempio di reazione multicomponente non selettiva.

3. Versione asimmetrica

Rendere asimmetrica una reazione multicomponente è ancora più difficile che scoprirla e metterla a punto, tanto è vero che la maggior parte delle reazioni multicomponente asimmetriche è stata scoperta solo negli ultimi 15-20 anni. Per esempio la reazione di Strecker è nota fin dal 1850, ma

¹⁷ Ramachary, D. B.; Barbas, C. F. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5323-5331.

solo alla fine del 1970 la reazione è stata resa diastereoselettiva usando ammine chirali (Figura 2.15).¹⁸ E solo alcuni anni fa è stata scoperta una versione enantioselettiva (Figura 2.16).¹⁹



Figura 2.15 Reazione di Strecker distereoselettiva.

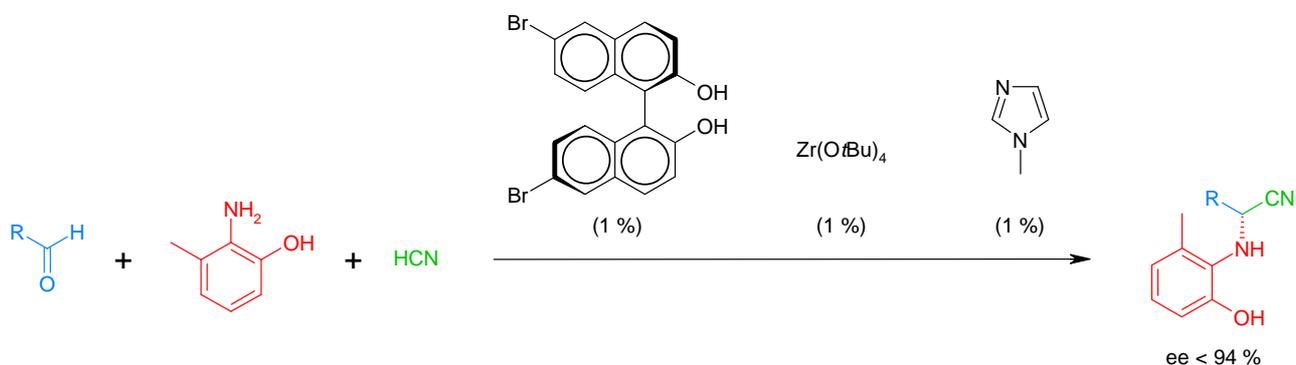


Figura 2.16 Reazione di Strecker enantioselettiva.

Le reazioni multicomponente asimmetriche sono molto studiate attualmente e rappresentano una delle nuove frontiere della chimica.²⁰

¹⁸ Per alcuni esempi recenti, vedere: (a) Ma, D.; Ding, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2515-2517; (b) Ding, K.; Ma, D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6361-6366.

¹⁹ Gröger, H. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795-2827.

²⁰ Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602-1634.

2. Acidi e basi di Lewis

A. Definizione

Nella teoria di Lewis un acido è qualunque specie con un orbitale vuoto; una base di Lewis è un composto con una coppia di elettroni libera o impegnata in un legame π .²¹ In una reazione acido-base di Lewis la base usa il suo doppietto elettronico libero per formare un legame covalente coordinato con l'orbitale vuoto dell'acido (Figura 2.17).

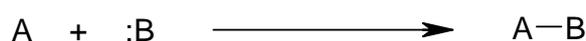


Figura 2.17 Schema generale di una reazione acido-base di Lewis.

Un esempio specifico è la reazione tra trifluoruro di boro e ammoniaca (Figura 2.18):



Figura 2.18 Reazione acido-base di Lewis fra trifluoruro di boro e ammoniaca.

L'ammoniaca possiede una coppia di elettroni non condivisa ed è una base di Lewis. L'atomo di boro in BF_3 ha un orbitale vuoto e ha solo sei elettroni nel suo livello di valenza, quindi è un acido di Lewis. Accettando due elettroni da una molecola di ammoniaca, il boro forma l'ottetto e diventa più stabile. Il completamento dell'ottetto costituisce la forza trainante della reazione. Il legame covalente coordinato, chiamato anche legame dativo, tende solo ad evidenziare la provenienza della coppia di elettroni di legame. Una volta formato è perfettamente uguale a un legame covalente.

Il concetto di acidità di Lewis è più generale di quello di Arrhenius e Brønsted, perché secondo la teoria di Lewis l'acido può essere qualunque elettrofilo, non solo H^+ . Per esempio, AlCl_3 e BF_3 sono acidi di Lewis perché hanno solo sei elettroni nel livello più esterno e ne possono contenere otto. Anche SnCl_4 e SO_3 sono acidi di Lewis: i loro elementi centrali hanno otto elettroni, ma hanno spazio per 10 o 12, perché si trovano oltre il secondo periodo e quindi possono espandere il loro guscio di valenza. Pure semplici cationi come Ag^+ sono acidi di Lewis. Inoltre diverse reazioni organiche sono di tipo acido-base di Lewis (Figura 2.19). Infatti, tutte le reazioni in cui un legame covalente si forma tra una specie con un orbitale pieno e una con un orbitale vuoto può essere considerata una reazione acido-base di Lewis.

²¹ Per una discussione sulla definizione di acido e base di Lewis vedere: Jensen, W. B. *Chem. Rev.* 1978, 78, 1-30.

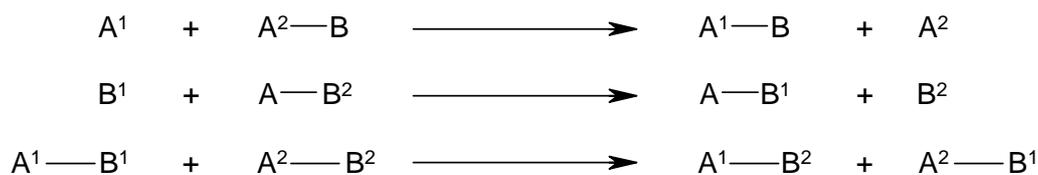


Figura 2.19 Schema generale di reazioni organiche di tipo acido-base di Lewis.

B. Proprietà

1. Forza

a. Misura quantitativa dell'acidità. La forza di un acido di Lewis, detta anche acidità di Lewis, è la tendenza termodinamica del substrato a reagire con una base di Lewis.²² Questa proprietà viene misurata determinando la costante di equilibrio per la reazione di formazione di un addotto di Lewis tra un acido e una base. Tuttavia non esiste una scala assoluta di forza acida di Lewis, perché l'acidità di Lewis dipende dalla base usata per la misura. Per esempio, il perclorato di litio si comporta da acido di Lewis debole in etere.²³ Perciò i valori di acidità di Lewis possono essere confrontati tra loro solo se si riferiscono a reazioni di acidi con una base comune di riferimento. Sono state fatte molte meno misure di acidità di Lewis rispetto a quelle di acidità di Brønsted.²⁴ L'acidità e la basicità di Lewis dei solventi, invece, sono state misurate più estesamente rispetto agli alogenuri del tipo MX_n .²⁵ Anche in questo caso, però, esistono diverse scale di valori, perché ognuna di esse si basa su un metodo di misura diverso, chimico o spettroscopico. Inoltre ogni scala comprende un intervallo di valori diverso, quindi per poter confrontare i valori appartenenti a scale diverse è necessario normalizzarli, cioè riferirli ad un intervallo comune. Le Tabelle 3.1 e 3.2 riportano i valori rispettivamente di basicità e di acidità di Lewis di alcuni solventi.

²² IUPAC Compendium of Chemical Terminology, Electronic version, <http://goldbook.iupac.org/L03509.html>; ultimo accesso Novembre 2007.

²³ Springer, G.; Elam, C.; Edwards, A.; Bowe, C.; Boyles, D.; Bartmess, J.; Chandler, M.; West, K.; Williams, J.; Green, J.; Pagni, R. M.; Kabalka, G. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2202-2210.

²⁴ Per alcune rassegne sugli aspetti quantitativi dell'acidità di Lewis, vedere: (a) Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1971**, *25*, 171-199; (b) Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 251-278; (c) Maria, P.; Gal, J. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 1296-1304; (d) Larson, J. W.; Szulejko, J. E.; McMahon, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7604-7609; (e) Sandström, M.; Persson, I.; Persson, P. *Acta Chem. Scand.* **1990**, *44*, 653-675; (f) Laszlo, P.; Teston-Henry, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3837-3838.

²⁵ Per una discussione completa delle scale di acidità e basicità dei solventi vedere: (a) Marcus, Y. *The Properties of Solvents*, John Wiley & Sons: Chichester **1998**, pp 142-165; (b) Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, VCH: Weinheim **1988**, pp 19-27.

Solvente	β^a	DN ^b	SB ^c
PhCH ₃	0,11	0,1	0,128
CHCl ₃	0,10	4,0	0,071
CH ₂ Cl ₂	0,10	1,0	0,178
THF	0,55	20,0	0,591
H ₂ O	0,47	18,0	n.d.
CH ₃ OH	0,66	30,0	0,545
CH ₃ CN	0,40	14,1	0,286

Tabella 2.1 Valori di basicità di alcuni solventi.²⁶

^a Parametro β di Kamlet-Taft, basato sugli spostamenti dei numeri d'onda di diversi indicatori protici rispetto a composti strutturalmente simili ma aprotici.

^b Numero donatore di Gutmann, definito come il negativo dell'entalpia molare standard di reazione (espressa in kcal mol⁻¹) del solvente con SbCl₅ per dare un complesso 1:1, quando entrambi sono in soluzione diluita nel diluente inerte 1,2-dicloroetano.

^c Basicità del solvente, basata sul solvatocromismo della 5-nitroindolina in confronto alla 1-metil-5-nitroindolina in solventi puri.

Solvente	α^a	AN ^b	Z ^c
PhCH ₃	0	6,8	n.d.
CHCl ₃	0,20	23,1	63,2
CH ₂ Cl ₂	0,13	20,4	64,7
THF	0	8,0	58,8
H ₂ O	1,17	54,8	94,6
CH ₃ OH	0,98	41,5	83,6
CH ₃ CN	0,19	18,9	71,3

Tabella 2.2 Valori di acidità di alcuni solventi.²¹

^a Parametro α di Kamlet-Taft, basato sulla media degli spostamenti solvatocromici di diverse sonde.

^b Numero accettore di Gutmann, definito come il valore limite a cui tende lo spostamento chimico dell'atomo di ³¹P nell'ossido di trietilfosfina a diluizione infinita nel solvente, rispetto al *n*-esano, corretto per la suscettibilità diamagnetica del solvente.

^c Parametro di Kosower, definito come l'energia di transizione, espressa in kcal mol⁻¹, della banda di assorbimento UV a più bassa energia del 4-carbossimetil-1-etilpiridinio ioduro sciolto nel solvente.

²⁶ Marcus, Y. *The Properties of Solvents*, John Wiley&Sons: New York **1998**, pp 145-152.

b. Misura qualitativa dell'acidità. Consideriamo una serie di alogenuri metallici di tipo MX_n . Assumiamo che essi contengano solo legami σ metallo-alogeno ed escludiamo effetti di chelazione e doppi legami. È possibile confrontare qualitativamente l'acidità di Lewis di questi composti sulla base di alcuni principi.

- A. L'acidità di un composto MX_n deriva dal desiderio dell'atomo centrale di completare l'ottetto accettando uno o più doppietti elettronici dalla base. A parità di altri fattori, gli acidi di Lewis più forti sono quelli che hanno bisogno di un solo paio elettronico per raggiungere l'ottetto. Maggiore è il numero di doppietti necessari, minore è l'acidità di Lewis perché (a) il primo paio non completa l'ottetto, quindi comporta un guadagno energetico minore per l'acido e (b) i successivi doppietti comportano un accumulo di carica negativa su M e dunque rendono sempre meno favorevole l'ulteriore acquisto di cariche negative. Gli elementi oltre il secondo periodo mostrano un comportamento acido anche se hanno già l'ottetto, perché hanno orbitali d vuoti con cui possono espandere il livello elettronico esterno a 10 o più elettroni.
- B. A parità di altri fattori, l'acidità di Lewis diminuisce andando dall'alto verso il basso in un gruppo, perché all'aumentare delle dimensioni atomiche gli elettroni in arrivo sono sempre più lontani dal nucleo e quindi sono attratti sempre più debolmente.
- C. Andando dall'alto verso il basso in un gruppo, gli orbitali atomici d giacciono sempre più vicini tra di loro e possono ibridizzarsi più facilmente; inoltre l'elettronegatività diminuisce, per cui gli orbitali ibridi diventano sempre più polarizzabili e possono combinarsi più facilmente con quelli della base. Perciò negli elementi che possono usare orbitali d questo effetto bilancia quello del principio B.

Qualitativamente è stata suggerita una scala di acidità di Lewis per gli acidi di Lewis di tipo MX_n , dove X è un alogeno o un gruppo inorganico: $\text{BX}_3 > \text{AlX}_3 > \text{FeX}_3 > \text{GaX}_3 > \text{SbX}_5 > \text{SnX}_4 > \text{AsX}_5 > \text{ZnX}_2 > \text{HgX}_2$.

2. Durezza

La facilità con cui una reazione acido-base avviene dipende ovviamente dalla forza dell'acido e della base. Ma dipende anche da un'altra qualità chiamata durezza²⁷ o mollezza dell'acido o della base.²⁸ Gli acidi e le basi duri e molli hanno queste caratteristiche:

Basi soffici. Gli atomi donatori hanno bassa elettronegatività e alta polarizzabilità e sono facili da ossidare. Trattengono debolmente gli elettroni di valenza.

Basi dure. Gli atomi donatori hanno alta elettronegatività e bassa polarizzabilità e sono difficili da ossidare. Trattengono strettamente gli elettroni di valenza.

Acidi soffici. Gli atomi accettori sono grandi, hanno una carica positiva bassa e contengono doppietti elettronici liberi (*p* o *d*) nei loro gusci di valenza. Hanno bassa elettronegatività e alta polarizzabilità.

Acidi duri. Gli atomi accettori sono piccoli, hanno una carica positiva alta e non contengono doppietti elettronici liberi nei loro gusci di valenza. Hanno alta elettronegatività e bassa polarizzabilità.

La Tabella 2.3 riporta un elenco qualitativo della durezza di alcuni acidi e basi. La durezza, a differenza della forza, può essere definita in modo assoluto:²⁹

$$\eta = \frac{I - A}{2}$$

La durezza assoluta η è la semidifferenza tra il potenziale di ionizzazione *I* e l'affinità elettronica *A* e si misura in elettron volt (eV). La sofficià σ è l'inverso di η . I valori di η per alcune molecole e ioni sono riportati in Tabella 2.4. Si nota che non esiste sempre una stretta relazione tra i valori della Tabella 2.4 e le categorie della Tabella 2.3. Il protone, che è coinvolto in tutte le reazioni acido-base di Brønsted, è l'acido di Lewis più duro, con $\eta = \infty$ (perché non ha potenziale di ionizzazione). L'equazione non può essere applicata agli anioni, perché non si può misurare l'affinità elettronica

²⁷ Ayers, P. W.; Parr, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2010-2018.

²⁸ (a) Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3539; (b) Pearson, R. G. *Science* **1966**, *151*, 172-177; (c) Pearson, R. G.; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1827-1836; (d) Ho, T.-L. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 1-20; (e) Pearson, R. G. *J. Chem. Ed.* **1968**, *45*, 581-587; (f) Pearson, R. G. *J. Chem. Ed.* **1968**, *45*, 643-648; (g) Garnovskii, A. D.; Osipov, O. A.; Bulgarevich, S. B. *Russ. Chem. Rev.* **1972**, *41*, 341-359; (g) Seyden-Penne *J. Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 3871-3878.

²⁹ (a) Pearson, R. G.; *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 734-740; (b) Pearson, R. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1423-1430; (c) Orsky, A. R.; Whitehead, M. A. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1970-1979; (d) Pearson, R. G. *J. Chem. Ed.* **1987**, *64*, 561-567; (e) Pearson, R. G. *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *100*, 403-425.

per un anione. Perciò si assume che η per un anione X^- sia lo stesso che per il radicale X^\bullet .³⁰
Esistono anche altri metodi per trattare cationi poliatomici.³¹

Basi dure	Basi soffici	Casi limite
H ₂ O	OH ⁻ F ⁻	R ₂ S RSH RS ⁻
AcO ⁻	SO ₄ ²⁻	Cl ⁻ Br ⁻ I ⁻ CN ⁻
CO ₃ ²⁻	N ₃ ⁻	R ₃ P (RO) ₃ P NH ₃ CO
RO ⁻	NO ₃ ⁻	RCN CN ⁻ NO ₂ ⁻
RNH ₂	R ₂ O	C ₂ H ₄ C ₆ H ₆
	H ⁻	R ⁻
Acidi duri	Acidi soffici	Casi limite
H ⁺	Li ⁺	Na ⁺ Cu ⁺ Ag ⁺
K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺ Pd ²⁺ Pt ²⁺ Fe ²⁺ Cu ²⁺
Al ³⁺	Co ²⁺	Hg ²⁺ Zn ²⁺
BF ₃	Sn ²⁺	Fe ³⁺ Sb ³⁺ Bi ³⁺
AlCl ₃	Cr ²⁺	BH ₃ GaH ₃ GaCl ₃ AlMe ₃
RCO ⁺	BMe ₃ B(OR) ₃	I ₂ Br ₂ SO ₂ SO ₃
HX (donatori di legami idrogeno)	AlH ₃ CO ₂	Carbeni
	R ₃ C ⁺	NO ⁺ C ₆ H ₅ ⁺

Tabella 2.3 Acidi e basi duri e soffici.

³⁰ Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7684-7690.

³¹ Ohkubo, K.; Menon, S. C.; Orita, A.; Otera, J.; Fukuzumi, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4720-4726.

Cationi		Molecole		Anioni ^b	
Ione	η	Composto	η	Ione	η
H ⁺	∞	HF	11,0	F ⁻	7,0
Al ³⁺	45,8	CH ₄	10,3	H ⁻	6,4
Li ⁺	35,1	BF ₃	9,7	OH ⁻	5,7
Mg ²⁺	32,6	H ₂ O	9,5	NH ₂ ⁻	5,3
Na ⁺	21,1	NH ₃	8,2	CN ⁻	5,1
Ca ²⁺	19,5	HCN	8,0	CH ₃ ⁻	4,9
K ⁺	13,6	(CH ₃) ₂ O	8,0	Cl ⁻	4,7
Zn ²⁺	10,9	CO	7,9	CH ₃ CH ₂ ⁻	4,4
Cr ³⁺	9,1	C ₂ H ₂	7,0	Br ⁻	4,2
Cu ²⁺	8,3	(CH ₃) ₃ N	6,3	C ₆ H ₅ ⁻	4,1
Pt ²⁺	8,0	H ₂ S	6,2	SH ⁻	4,1
Sn ²⁺	7,9	C ₂ H ₄	6,2	(CH ₃) ₂ CH ⁻	4,0
Hg ²⁺	7,7	(CH ₃) ₂ S	6,0	I ⁻	3,7
Fe ²⁺	7,2	(CH ₃) ₃ P	5,9	(CH ₃) ₃ C ⁻	3,6
Pd ²⁺	6,8	(CH ₃) ₂ CO	5,6		
Cu ²⁺	6,3	C ₆ H ₆	5,3		
		HI	5,3		
		C ₅ H ₅ N	5,0		
		C ₆ H ₅ OH	4,8		
		CH ₂ ^a	4,7		
		C ₆ H ₅ SH	4,6		
		Cl ₂	4,6		
		C ₆ H ₅ NH ₂	4,4		
		Br ₂	4,0		
		I ₂	3,4		

Tabella 2.4 Alcuni valori di durezza assoluta (espressi in eV).^{29b}

^a Per lo stato di singoletto

^b Lo stesso valore che per i corrispondenti radicali.

3. Il principio HSAB

La classificazione di acidi e basi di Lewis in duri e soffici è utile perché permette di prevedere se una reazione acido-base avverrà. Il principio HSAB (Hard Soft Acid Base) afferma che gli acidi duri preferiscono legare le basi dure e gli acidi soffici preferiscono legare le basi soffici.³² Scrivendo il principio sotto forma di equazione, si ottiene la reazione della Figura 2.20, che ha l'equilibrio spostato verso i prodotti.



Figura 2.20 Schema di una reazione acido-base di Lewis che illustra il principio HSAB.

Questa regola non ha un fondamento teorico ma puramente empirico. Essa è semplicemente la sintesi dei risultati osservati in migliaia di reazioni chimiche. Inoltre non ha niente a che vedere con la forza di un acido o di una base ma dice semplicemente che il prodotto A-B avrà una stabilità ulteriore se sia A che B sono duri o se entrambi sono soffici. Un'altra regola è che un acido di Lewis soffice e una base di Lewis soffice tendono a formare un legame covalente, perché hanno elettronegatività simili, mentre un acido duro e una base dura tendono a formare legami ionici, perché hanno elettronegatività molto diverse.

Un'applicazione della prima regola si trova nei complessi tra alcheni o composti aromatici e ioni metallici. Gli alcheni e gli anelli aromatici sono basi soffici e preferiscono i complessi con acidi soffici. Perciò i complessi di Ag^+ , Pt^{2+} e Hg^{2+} sono comuni, mentre quelli di Na^+ , Mg^{2+} e Al^{3+} sono rari. Il principio HSAB può essere usato per prevedere la posizione dell'equilibrio anche di altre reazioni organiche.³³

³² Per alcune prove di questo principio, vedere: Chattaraj, P. K.; Lee, H.; Parr, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1855-1856.

³³ Ho, T.-L. *J. Chem. Ed.* **1978**, *55*, 355-360.

3. La tautomeria cheto-enolica

A. Definizione

La tautomeria cheto-enolica è la trasformazione reversibile di un composto carbonilico nel suo enolo (Figura 2.21). Essa comporta lo spostamento di un protone e di un doppio legame ed è possibile solo se la molecola ha un idrogeno sul carbonio in α al gruppo carbonilico o su un carbonio coniugato al gruppo carbonilico:

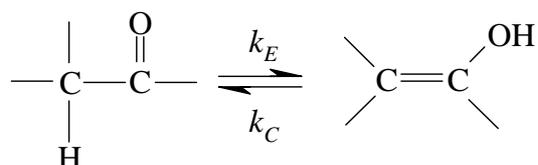


Figura 2.21 Schema generale della tautomeria cheto-enolica.

Il chetone e la sua forma enolica sono quindi due tautomeri, cioè due isomeri di struttura facilmente interconvertibili che esistono in equilibrio l'uno con l'altro. L'equilibrio tautomerico, come tutti gli equilibri chimici, è dinamico: ogni tautomero si trasforma nell'altro con una velocità proporzionale a k_E per la reazione diretta di enolizzazione e a k_C per la reazione inversa di chetonizzazione. La costante di equilibrio K_T è uguale al rapporto tra la concentrazione di enolo e la concentrazione di chetone all'equilibrio: $K_T = [EH] / [KH]$.

La tautomeria cheto-enolica riguarda solo i composti carbonilici ed è solo una delle varie tautomerie: altre sono rappresentate dall'interconversione aci-nitro, che riguarda i nitrocomposti alifatici, l'interconversione ammina-enammina e quella nitroso-ossima.

B. Fattori che influenzano il contenuto di enolo

Nei composti carbonilici semplici, cioè quelli che non hanno gruppi funzionali in grado di stabilizzare la forma enolica, l'equilibrio tautomerico è spostato a favore della forma chetonica, più stabile. Tuttavia alcuni composti esistono principalmente in forma enolica, o perché l'enolo è termodinamicamente più stabile del chetone, o perché l'enolo, pur essendo termodinamicamente meno stabile, si trasforma molto lentamente in chetone, per cui è cineticamente stabile.

1. Stabilità termodinamica degli enoli

La posizione dell'equilibrio tautomerico è determinata soprattutto da tre parametri: l'energia dei legami nel chetone e nell'enolo, i sostituenti legati al carbonile e il solvente.

a. Energia dei legami nel chetone e nell'enolo. La forma chetonica e quella enolica differiscono per alcuni legami: il chetone ha un legame C=O, uno C–C, e uno C–H, mentre l'enolo ha un legame C=C, uno C–O e uno O–H. La somma delle energie dei primi tre legami è circa 359 kcal/mol, mentre la somma delle energie degli altri tre è circa 347 kcal/mol. Quindi, tra i raggruppamenti atomici essenziali di chetone ed enolo esiste una differenza energetica di 12 kcal/mol a favore del chetone e il chetone è il tautomero termodinamicamente più stabile. Perciò i composti carbonilici semplici sono presenti prevalentemente nella forma chetonica. Ad esempio, l'acetone ha un pK_T intorno a 8. Ciò significa che all'equilibrio esiste una molecola di enolo ogni 10^8 molecole di chetone.

b. Effetto dei sostituenti.

(1) Gruppi alchilici. Per i composti carbonilici alifatici, la posizione dell'equilibrio dipende fortemente dai gruppi legati al carbonile e al carbonio in α . La sostituzione dell'atomo d'idrogeno di un'aldeide con un gruppo alchilico, ad esempio dall'acetaldeide all'acetone, provoca un aumento di K_T di circa 1000 volte (da 6,23 a 8,33 in acqua a 25 °C).³⁴ Ciò è dovuto al fatto che il carbonio carbonilico del chetone possiede una parziale carica positiva, quindi può essere stabilizzato dall'effetto elettrondonatore dei gruppi alchilici legati al carbonio α . Invece nell'enolo il legame C–OH è meno polare, per cui questa stabilizzazione è meno presente.

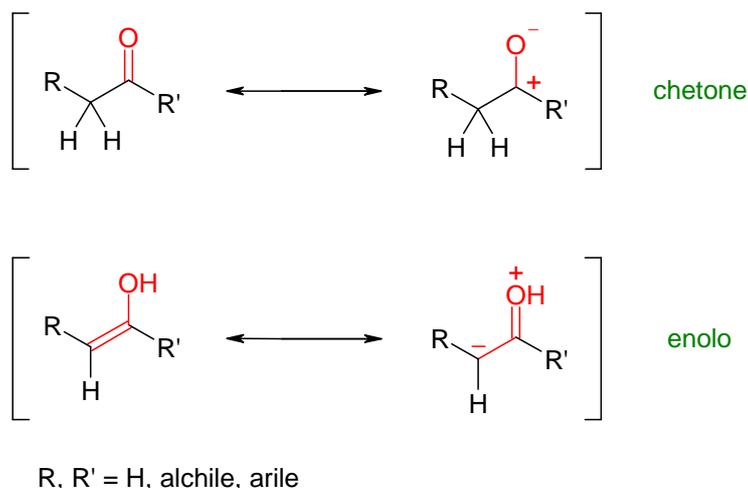


Figura 2.22 Delocalizzazione del legame π nel chetone e nell'enolo.

³⁴ Per le costanti di equilibrio cheto-enolico di varie aldeidi e chetoni alifatici, vedere: Rappoport, Z. *The Chemistry of Enols*, John Wiley & Sons: Chichester 1990, p 338.

(2) **Gruppi aromatici.** I sostituenti aromatici influenzano profondamente la posizione dell'equilibrio. Ad esempio il fenolo esiste esclusivamente in forma enolica,³⁵ perché come tale è aromatico e dunque più stabile (Figura 2.23). L'energia di risonanza guadagnata con l'aromatizzazione è molto più grande della differenza tra le energie di legame che normalmente favorisce la struttura chetonica.



Figura 2.23 Tautomeria cheto-enolica del fenolo.

Anche i composti carbonilici con un anello aromatico sul C- α , come il fenilpropanone, esistono prevalentemente in forma enolica³⁶ (Figura 2.24), perché nell'enolo il doppio legame carbonio-carbonio è coniugato al sistema aromatico, mentre nel chetone il doppio legame carbonio-ossigeno non lo è.

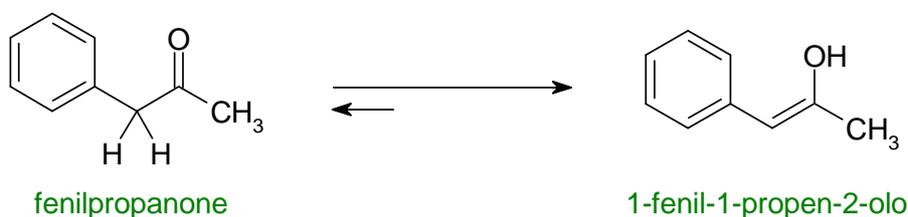


Figura 2.24 Tautomeria cheto-enolica del fenilpropanone.

Gli eterocicli aromatici favoriscono la forma enolica (Figura 2.25). Per esempio, se il carbonio 1 del 3-indenolo viene sostituito da un eteroatomo capace di partecipare alla delocalizzazione elettronica grazie al suo doppietto elettronico libero (come ossigeno, zolfo o azoto) anche l'eterociclo diventa aromatico e questo fa aumentare la stabilità dell'enolo.³⁷

³⁵ Capponi, M.; Gut, I.; Wirz, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 344-345.

³⁶ Capon, B.; Guo, B.-Z.; Kwok, F. C.; Siddhanta, A. K.; Zucco, C. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 135-140.

³⁷ *Ibid.*

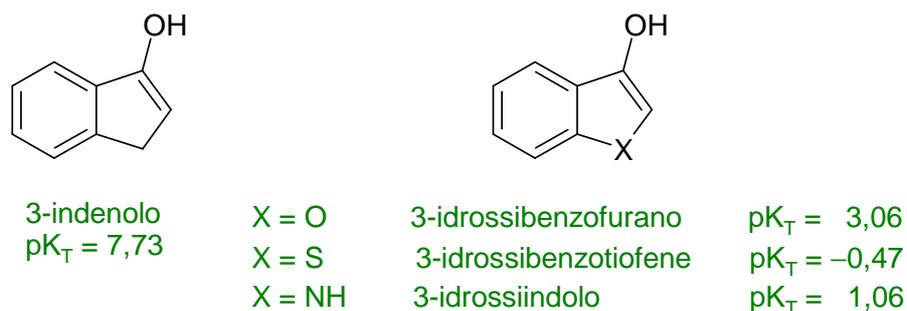


Figura 2.25 Costanti tautomeriche del 3-indenolo e di alcuni 3-idrossieterocicli.

Negli enoli eterociclici la K_T dipende non solo dal tipo di eteroatomo, ma anche dalla sua posizione rispetto all'ossidrilile. Se l'OH del 3-idrossibenzotiofene viene spostato in 2, la K_T diminuisce (Figura 2.26), perché interviene un altro fattore capace di stabilizzare la forma chetonica. Infatti l'enolo è stabilizzato dall'aromaticità dell'anello eterociclico, mentre la forma chetonica è formalmente un tioestere, per cui è stabilizzata dalla risonanza del tioestere.³⁸

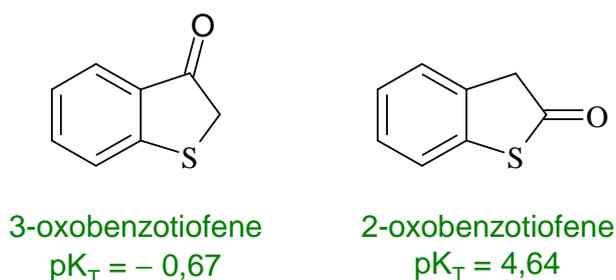


Figura 2.26 Costanti tautomeriche del 3-oxo e 2-oxobenzotiofene.

(3) Gruppi carbonilici. Un altro caso particolare è costituito dai composti β -dicarbonilici, che esistono prevalentemente in forma enolica perché l'enolo non solo ha un sistema di elettroni π coniugato, ma può anche formare un legame idrogeno intramolecolare con uno pseudociclo a sei termini stabile (Figura 2.27).³⁹

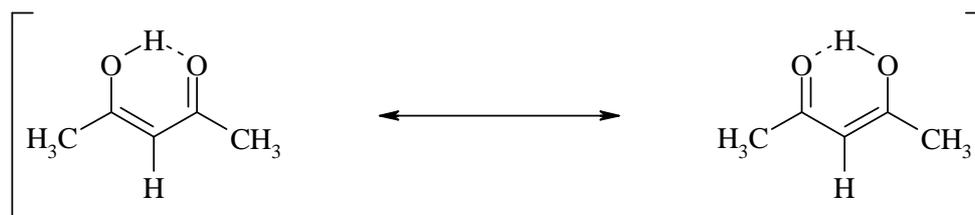


Figura 2.27 Legame idrogeno intramolecolare nell'acetilacetone.

³⁸ *Ibid.*

³⁹ Rappoport, Z. *The Chemistry of Enols*, John Wiley & Sons: Chicester **1990**, pp 353-378.

c. Effetto del solvente. Anche il solvente influenza notevolmente la posizione dell'equilibrio. In generale, il chetone è più polare dell'enolo, per cui è più stabile nei solventi polari, mentre l'enolo è più stabile nei solventi apolari. Ad esempio, il 2-nitrocicloesanoone in acetonitrile esiste prevalentemente in forma chetonica ($K_T = 0,11$),⁴⁰ mentre in cicloesano esiste prevalentemente in forma enolica ($K_T = 6,51$).⁴¹

d. Metalli di transizione. I dieni formano complessi stabili con vari metalli e allo stesso modo è possibile preparare complessi usando dei ligandi che formalmente sono dienoli o forme chetoniche di fenoli. Ad esempio, l'enolo del metil vinil chetone può complessare il ferro tricarbonile, donando quattro elettroni π al ferro e aiutandolo così a raggiungere la configurazione stabile di 18 elettroni esterni (Figura 2.28).⁴² Anche la forma chetonica del fenolo, che da sola è instabile, può formare un complesso stabile col ferro tricarbonile.⁴³

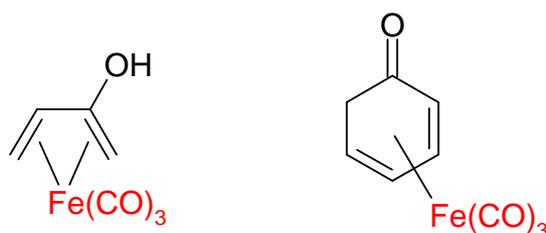


Figura 2.28 Complessi del ferro tricarbonile con la forma enolica e chetonica di due composti

2. Stabilità cinetica degli enoli.

Alcuni composti carbonilici, pur essendo termodinamicamente più stabili in forma chetonica, esistono prevalentemente in forma enolica, perché l'enolo si trasforma nel chetone così lentamente che la reazione praticamente non avviene; questi enoli presentano dunque una stabilità cinetica (un po' come il diamante che, pur essendo instabile a 25 °C e 1 atm, esiste lo stesso perché impiega millenni per trasformarsi in carbone). Ad esempio, gli enoli contenenti due o tre sostituenti arilici sul doppio legame carbonio-carbonio sono stabili, perché a causa dell'ingombro sterico il carbonio α non riesce ad essere protonato. Solo ad alta temperatura l'enolo ha un'energia cinetica sufficiente

⁴⁰ Angelini, G.; Chiappe, C.; De Maria, P.; Fontana, A.; Gasparri, F.; Pieraccini, D.; Pierini, M.; Siani, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8193-8196.

⁴¹ *Ibid.*

⁴² (a) DePuy, C. H.; Greene, R. N.; Schroer, T. E. *Chem. Comm.* **1968**, 1225; (b) DePuy, C. H.; Jones, T.; Parton, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5602-5604.

⁴³ (a) Birch, A. J.; Cross, P. E.; Lewis, J.; White, D. A.; Wild, S. B. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 332-340; (b) Birch, A. J.; Chamberlain, K. B. *Org. Syn.* **1977**, *57*, 107; (c) Birch, A. J.; Chamberlain, K. B. *Org. Syn.* **1988**, *6*, 996.

per superare la barriera energetica di attivazione e trasformarsi in chetone. Questi composti sono chiamati enoli di Fuson⁴⁴ e un esempio è dato dall'enolo riportato in Figura 2.29, che è molto ingombrato dai due anelli benzenici sostituiti (gruppi mesitile).

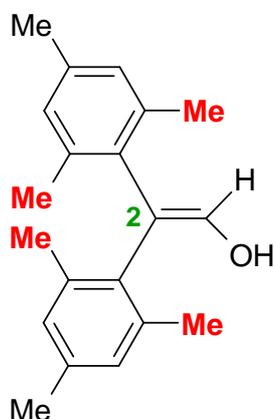


Figura 2.29 Un enolo di Fuson.

L'enolizzazione è catalizzata da acidi e basi. Per il principio della reversibilità microscopica, anche la reazione inversa di chetonizzazione deve essere catalizzata dagli stessi acidi e basi. Se prepariamo un enolo semplice in assenza totale di acidi e basi, esso non può trasformarsi velocemente in chetone ed ha un'emivita lunga. Ad esempio, l'alcol vinilico può essere preparato per disidratazione dell'1,2-etandiolo ad alta temperatura e bassa pressione (Figura 2.30); in queste condizioni l'enolo ha un'emivita di circa 30 minuti e sopravvive abbastanza a lungo da poterne registrare lo spettro NMR protonico, ma si trasforma lentamente in acetaldeide.⁴⁵



Figura 2.30 Disidratazione dell'1,2-etandiolo ad alcol vinilico e successiva chetonizzazione.

⁴⁴ Rappoport, Z.; Biali, S. E. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 442-449.

⁴⁵ Salto, S. *Chem. Phys. Lett.* **1976**, *42*, 399-402.

C. Meccanismo della tautomeria cheto-enolica⁴⁶

1. In acqua

La tautomeria cheto-enolica richiede il trasferimento di un protone dal carbonio all'ossigeno e viceversa. Questo trasferimento è catalizzato sia da acidi che da basi e in soluzione acquosa può avvenire con due meccanismi: consecutivo, cioè in due passaggi, o concertato, cioè in un solo passaggio. In assenza di acidi e basi aggiunti dall'esterno, è l'acqua stessa a comportarsi da catalizzatore acido e basico grazie alla sua proprietà anfotera.

a. Meccanismo consecutivo. Nel caso della catalisi basica, il chetone viene deprotonato dalla base sul C- α con formazione dello ione enolato, che poi viene protonato sull'ossigeno (Figura 2.31). Nella catalisi acida si ha prima la protonazione dell'ossigeno carbonilico e poi la deprotonazione del C- α . In entrambi i casi, lo stadio lento è costituito dalla rottura del legame C- α -H, sia perché coinvolge il carbonio, che è un atomo poco elettronegativo, sia perché l'enolo o l'enolato impiegano tempo per riorganizzare i propri elettroni e delocalizzarli, per cui si formano lentamente.

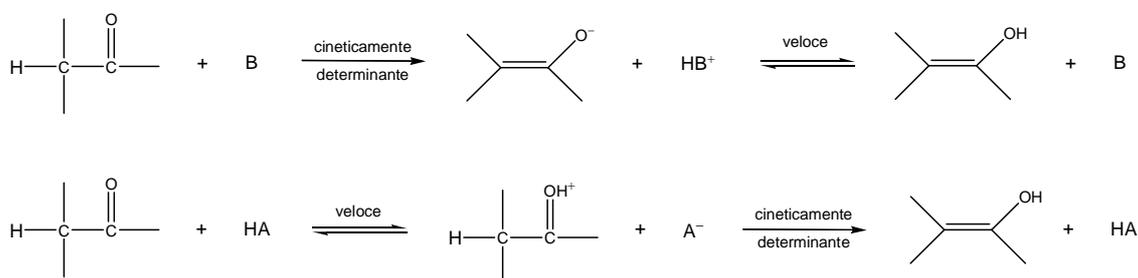


Figura 2.31 Meccanismo a stadi della tautomeria cheto-enolica catalizzata da basi (B) e da acidi (HA).

b. Meccanismo concertato. Nel meccanismo concertato, l'acido e la base agiscono contemporaneamente: la base strappa il protone sul C- α e l'acido protona l'ossigeno (Figura 2.32). Il meccanismo consecutivo e quello concertato sono sempre in competizione tra loro e quello prevalente dipende dal tipo di solvente. In acqua prevale il meccanismo consecutivo, mentre quello concertato è poco probabile per due motivi. Innanzitutto esso comporta un urto a tre corpi (substrato, acido e base) entropicamente sfavorito. Inoltre, il meccanismo concertato procede attraverso uno stato di transizione globalmente neutro, in cui le cariche sono anche molto disperse, per cui è poco stabilizzato dai solventi polari come l'acqua; invece, nel meccanismo consecutivo, lo

⁴⁶ Rappoport, Z. *The Chemistry of Enols*, John Wiley & Sons: Chichester **1990**, pp 423-450.

stato di transizione dello stadio lento o è carico negativamente (nel caso della catalisi basica) o è neutro ma presenta le cariche più concentrate (nel caso della catalisi acida), per cui è più stabilizzato dai solventi polari.

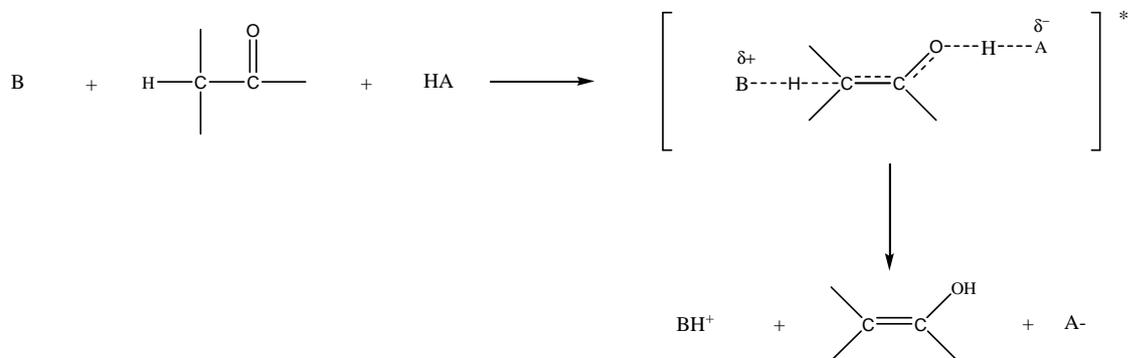


Figura 2.32 Meccanismo concertato di tautomeria cheto-enolica.

2. In solventi non acquosi

a. Meccanismo concertato e consecutivo. Nei solventi non acquosi il meccanismo concertato (base o acido catalizzato) è ancora sfavorito entropicamente, ma è favorito entalpicamente perché passa attraverso uno stato di transizione globalmente neutro e con cariche molto disperse, che è stabilizzato dai solventi poco polari. Perciò il meccanismo concertato nei solventi non acquosi sembra essere più probabile che in acqua, ma quello consecutivo non può essere escluso.

La tautomeria cheto-enolica nei solventi non acquosi avviene anche spontaneamente, cioè in assenza di acidi o basi. Essa si verifica persino in solventi apolari che non possiedono né proprietà acide né basiche, come il cicloesano.⁴⁷ La reazione potrebbe essere catalizzata da piccolissime quantità di impurezze presenti nel solvente. Un'altra ipotesi è che in ambiente non acquoso la reazione di enolizzazione sia autocatalitica: una molecola di chetone si comporterebbe da reagente e l'altra da catalizzatore, grazie alle sue proprietà acide e basiche. La riprova di questo meccanismo sarebbe una velocità di reazione che aumenta all'aumentare della concentrazione di chetone. Questo evento non è stato osservato per cui tale meccanismo è da escludersi.⁴⁸

⁴⁷ Ad esempio, il 2-nitrocicloesanoone enolizza spontaneamente in cicloesano. Vedere: Renzetti, A. *Tesi di Laurea*, Università di Chieti, 2004, pp 64-69.

⁴⁸ Renzetti, A. risultati non pubblicati.

b. Meccanismo intramolecolare. I solventi apolari hanno un basso potere solvatante e quindi si comportano, in prima approssimazione, in modo simile a un gas. In fase gassosa si può ipotizzare un quarto meccanismo, che comporta il trasferimento intramolecolare dell'idrogeno, con la formazione di uno stato di transizione a quattro centri (Figura 2.33). Questo meccanismo, dunque, potrebbe avvenire anche in un solvente apolare. Calcoli *ab initio* hanno però evidenziato che la reazione ha un'energia di attivazione molto alta ($\cong 50$ kcal/mol), per cui è improbabile che essa avvenga a temperatura ambiente.⁴⁹

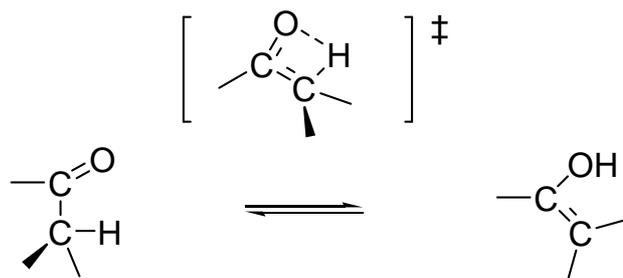


Figura 2.33 Meccanismo intramolecolare di tautomeria cheto-enolica.

4. I liquidi ionici

A. Definizione

I liquidi ionici sono liquidi formati interamente da ioni. Questi composti, pur essendo ionici, sono liquidi a temperatura ambiente perché gli ioni che li costituiscono sono voluminosi, per cui hanno la carica dispersa e si attraggono poco. Inoltre spesso i loro ioni hanno una forma asimmetrica, per cui riescono difficilmente ad impaccarsi formando una struttura cristallina ordinata. La classe dei liquidi ionici comprende anche i composti solidi a temperatura ambiente, ma con un punto di fusione inferiore a 100 °C, che è molto lontano da quello dei composti ionici tradizionali come il cloruro di sodio (800 °C). La Figura 2.34 riporta i cationi e gli anioni che costituiscono i liquidi ionici più comuni. Oltre a questi, esistono anche liquidi ionici dicianammidici,⁵⁰ tricianometinici,⁵¹ guanidinici,⁵² tiazolici,⁵³ policationici,⁵⁴ zwitterionici,⁵⁵ ferromagnetici⁵⁶ e chirali.⁵⁷

⁴⁹ Lee, D.; Kim, C. K.; Lee, B. S.; Lee, I. *J. Comput. Chem.* **1997**, *18*, 56-69.

⁵⁰ MacFarlane, D. R.; Golding, J.; Forsyth, S.; Forsyth, M.; Deacon, G. B. *Chem. Commun.* **2001**, 1430-1431.

⁵¹ Forsyth, S. A.; Batten, S. B.; Dai, Q.; MacFarlane, D. R. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 121-124.

⁵² Rels de Agular Navarro y Rosa, J. M.; Almelda Fernandes Cobra Branco, L. A.; Mateus Afonso, C. A. *EP 1 466 894 A1*.

⁵³ Davis Jr., J. H.; Forrester, K. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1621-1622.

⁵⁴ Lall, S. I.; Mancheno, D.; Castro, S.; Behaj, V.; Cohen, J. L. I.; Engel, R. *Chem. Commun.* **2000**, 2413-2414.

⁵⁵ Yoshizawa, M.; Ohno, H. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1594-1595.

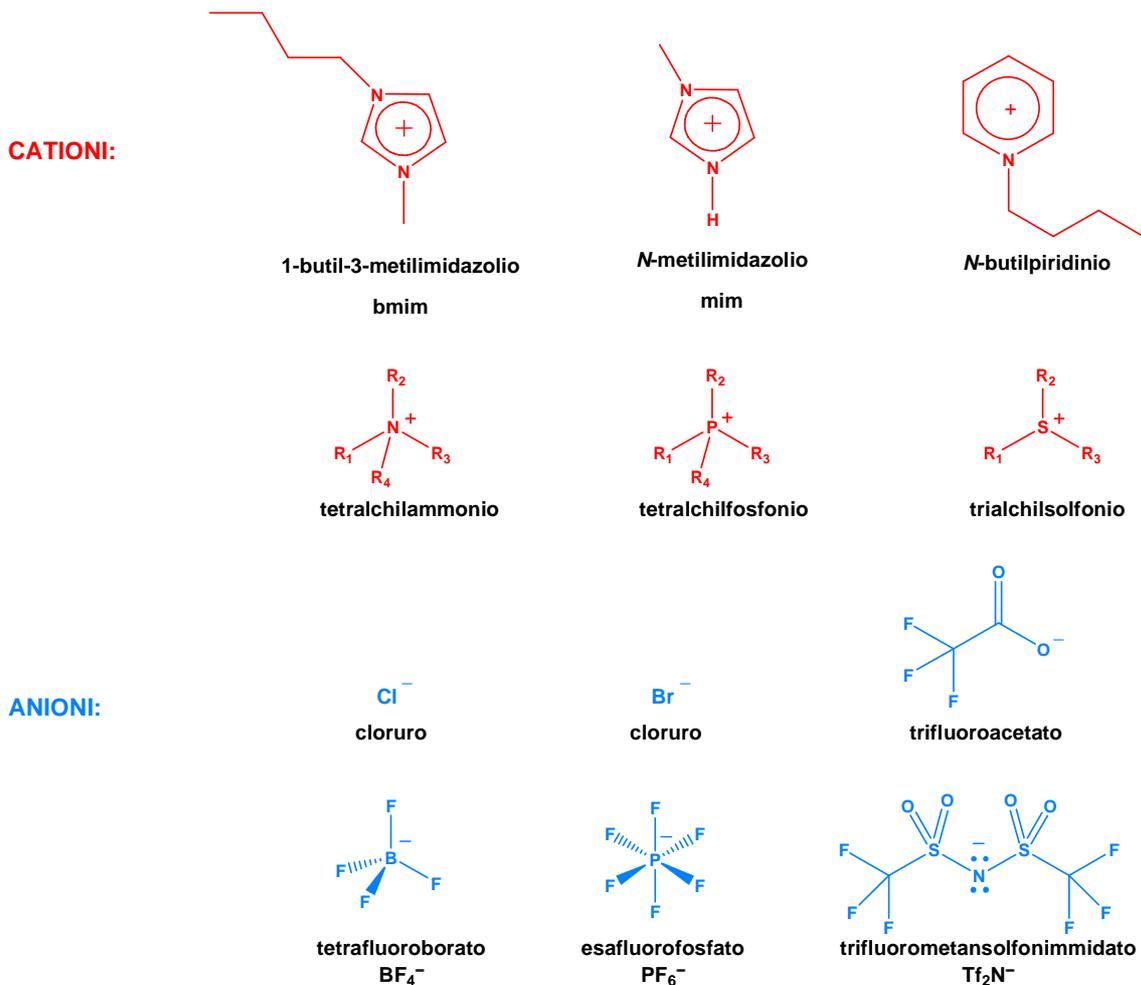


Figura 2.34 Struttura di alcuni cationi e anioni che costituiscono i liquidi ionici.

B. Proprietà

Poiché i liquidi ionici sono formati da ioni, possiedono proprietà diverse da quelle dei liquidi molecolari.

1. Pressione di vapore trascurabile

I liquidi ionici non evaporano a temperatura ambiente, perché gli ioni sono tenuti insieme da forze elettrostatiche più intense di quelle intermolecolari presenti normalmente nei liquidi. Per lo stesso

⁵⁶ Hayashi, S.; Hamaguchi, H. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 1590-1591.

⁵⁷ (a) Baudequin, C.; Baudoux, J.; Levillain, J.; Cahard, D.; Gaumont, A.-C.; Plaquevent, J.-C. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, 14, 3081-3093 (rassegna); (b) Bao, W.; Wang, Z.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 591-593 (imidazolio); (c) Wasserscheid, P.; Bösmann, A.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2002**, 200-201 (derivati del valinolo e dell'efedrina); (d) Ispida, Y.; Miyauchi, H.; Saigo, K. *Chem. Commun.* **2002**, 2240-2241 (imidazolio tipo ciclofano); (e) Levillain, J.; Dubat, G.; Abrunhosa, I.; Gulea, M.; Gaumont, A.-C. *Chem. Commun.* **2003**, 2914-2915 (tiazolinio); (f) Patrascu, C.; Sugisaki, C.; Mingotaud, C.; Marty, J.-D.; Génisson, Y.; De Viguier, N. L. *Heterocycles* **2004**, 63, 2033-2041 (piridinio).

motivo hanno un punto di ebollizione elevato e possono essere usati anche ad alta temperatura senza evaporare.

2. Solventi universali

I liquidi ionici hanno sia cariche elettriche che porzioni lipofile, quindi riescono a sciogliere sia composti polari che apolari. Alcuni sciolgono il carbone, la plastica e perfino alcune rocce. I liquidi ionici hanno però polarità diverse⁵⁸ e non tutti sono miscibili con l'acqua. Quelli idrofili hanno di solito cationi con catene alchiliche corte e anioni capaci di formare legami idrogeno con l'acqua (ad esempio l'1-butil-3-metilimidazolio tetrafluoroborato, bmimBF₄). Il contrario accade per i liquidi ionici idrofobi.⁵⁹ In genere hanno un alto potere solubilizzante, per cui sono necessarie piccole quantità di solvente per sciogliere i soluti e questo riduce gli sprechi.

3. Alta stabilità termica

I liquidi ionici resistono al calore almeno fino a 200 °C⁶⁰ e non sono infiammabili.

4. Non tossici per l'uomo

Finora non sono stati riportati effetti tossici sull'uomo dovuti ai liquidi ionici. Alcuni però sono tossici per le piante⁶¹ e i pesci.⁶² Per il momento esistono pochi studi sulla tossicità dei liquidi ionici.⁶³

5. Versatili

Le proprietà dei liquidi ionici possono essere modulate semplicemente variando il tipo di anione e di catione. In confronto ai 300 solventi organici normalmente usati in sintesi organica, esiste circa un trilione di liquidi ionici possibili, con uno spettro di proprietà praticamente infinito.

⁵⁸ Per alcuni studi sulla polarità dei liquidi ionici, vedere: (a) Earle, M. J.; Engel, B. S.; Seddon, K. R. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 149-150 (costante dielettrica); (b) Lee, S. H.; Lee, S. B. *Chem. Commun.* **2005**, 3469-3471 (parametro di solubilità di Hildebrand); (c) Kawai, A.; Hidemori, T.; Shibuya, K. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1464-1465 (E_T30); (d) Dzyuba, S. V.; Bartsch, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4657-4659 (E_T30); (d) Ogihara, W.; Aoyama, T.; Ohno, H. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1414-1415 (E_{NR}).

⁵⁹ Per uno studio comparativo su alcuni liquidi ionici idrofili e idrofobi contenenti il catione imidazolio, vedere: Huddleston, J. G.; Visser, A. E.; Reichert, W. M.; Willauer, H. D.; Broker, G. A.; Rogers, R. D. *Green Chem.* **2001**, *3*, 156-164.

⁶⁰ Per uno studio sulla degradazione termica di alcuni liquidi ionici contenenti il catione imidazolio vedere: Baranyai, K. J.; Deacon, G. B.; MacFarlane, D. R.; Pringle, J. M.; Scott, J. L. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 145-147.

⁶¹ Jastorff, B.; Mölter, K.; Behrend, P.; Bottin-Weber, U.; Filser, J.; Heimers, A.; Ondruschka, B.; Ranke, J.; Schaefer, H.; Stark, A.; Stepnowski, P.; Stock, F.; Störmann, R.; Stolte, S.; Welz-Biermann, U.; Ziegert, S.; Thöming, G. *Green Chem.* **2005**, *7*, 362-372.

⁶² Pretti, C.; Chiappe, C.; Pieraccini, D.; Gregori, M.; Abramo, F.; Monni, G.; Intorre, L. *Green Chem.* **2006**, *8*, 238-240.

⁶³ <http://optics.merk.de/servlet/PB/menu/1341610>; ultimo accesso Novembre 2007.

C. Applicazioni

1. Solventi alternativi

a. Con un catalizzatore esterno. I liquidi ionici sono usati principalmente come solventi alternativi per varie reazioni organiche, perché possono comportare un aumento della velocità, della resa e della selettività di reazione rispetto ai solventi tradizionali.⁶⁴ Ad esempio, l'idrogenazione dell'1-pentene catalizzata dal complesso $[\text{Rh nbd}(\text{Ph}_3\text{P})_2]\text{PF}_6$ (nbd = biciclo[2.2.1]ept-2,5-diene) avviene cinque volte più velocemente in bmimPF_6 (1-butil-3-metilimidazolio esafluorofosfato) che in acetone (Figura 2.35).⁶⁵

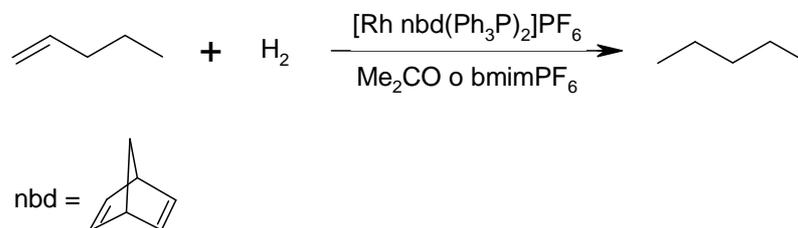


Figura 2.35 Idrogenazione catalitica dell'1-pentene in acetone e in bmimPF_6 .

L'aumento della velocità di reazione osservato è attribuito al fatto che l'anione del liquido ionico è voluminoso, per cui la sua carica è dispersa su una grande superficie ed è poco disponibile per la complessazione dello ione metallico. Di conseguenza il liquido ionico lascia lo ione metallico desolvato e altamente reattivo.

Un esempio di selettività è dato invece dall'acilazione di Friedel-Craft del toluene (Figura 2.36). Quando il toluene viene acetilato in presenza di cloruro di alluminio, si ottiene una miscela di prodotti *orto* e *para* sostituiti. Se invece la reazione viene effettuata in una miscela di 3-etil-1-metilimidazolio cloruro (emimCl) e AlCl_3 si ottiene unicamente l'isomero *para* come prodotto.⁶⁶

⁶⁴ Per alcune rassegne sulle reazioni catalitiche nei liquidi ionici vedere: (a) Sheldon, R. *Chem. Commun.* **2001**, 2399-2407; (b) Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L. *J. Mol. Catal. A* **2002**, 182-183, 419-437; (c) Zhao, D.; Wu, M.; Kou, Y.; Min, E. *Catal. Today* **2002**, 74, 157-189; (d) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3667-3692; (e) Holbrey, J. D.; Seddon, K. R. *Clean Prod. Proc.* **1999**, 1, 223-236; (f) Wilkes, J. S. *J. Mol. Catal. A* **2004**, 214, 11-17; (g) Kobayashi, S.; Manabe, K. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1373-1380; (h) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, 11, 337-344. Per una rassegna sulle reazioni chimiche e biochimiche effettuate nei liquidi ionici, vedere: (f) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1015-1060. Per alcune reazioni effettuate nei liquidi ionici con microonde, vedere: (g) Westman, J. *US Patent* 6,596,130; (h) Lee, S.-g.; Lee, J. K.; Song, C. E.; Kim, D.-C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 23, 667-668.

⁶⁵ Chauvin, Y.; Mussman, L.; Olivier, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2698-2700.

⁶⁶ Adams, C. J.; Earle, M. J.; Roberts, G.; Seddon, K. R. *Chem. Commun.* **1998**, 2097-2098.

3. Plastiche elettroconduttive

Alcuni liquidi ionici hanno la proprietà di polimerizzare mantenendo la capacità di condurre la corrente elettrica. Ad esempio, se il liquido ionico mostrato in Figura 2.37 viene fatto polimerizzare in una sospensione di nanotubi di carbonio a parete singola, si ottiene una plastica che conduce la corrente elettrica.⁷¹ Questo materiale è super resistente grazie alla presenza di forti interazioni interfacciali tra i nanotubi e il polimero ionico ed è anche antistatico.

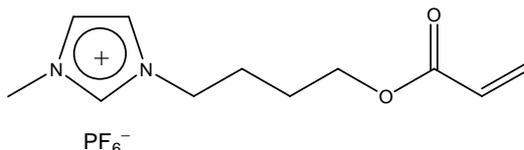


Figura 2.37 Liquido ionico usato nella sintesi di una plastica elettroconduttiva.

D. Limitazioni

Purtroppo i liquidi ionici presentano alcuni svantaggi che ne limitano ancora l'uso.

1. Scelta

Le proprietà dei liquidi ionici possono essere variate semplicemente cambiando il tipo di catione e di anione. Tuttavia la maggior parte dei liquidi ionici esistenti non è stata ancora completamente caratterizzata e spesso mancano dati persino su proprietà elementari come la densità, la polarità e la miscibilità con altri solventi.⁷² Di conseguenza è difficile scegliere il liquido ionico giusto da usare come solvente in una reazione, a meno che ovviamente la reazione non sia già descritta in letteratura. Progettare un liquido ionico nuovo, poi, è ancora più complicato, perché non esistono ancora studi estesi sulle relazioni struttura-proprietà,⁷³ quindi non si riesce a prevedere quale struttura il catione e l'anione devono avere per ottenere un liquido ionico con determinate caratteristiche.

⁷¹ Aida, T.; Fukushima, T. *Science* **2003**, *300*, 2072-2074.

⁷² Per una trattazione generale delle proprietà chimico-fisiche dei liquidi ionici vedere: (a) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim **2003**, pp 41-126; (b) Forsyth, S. A.; Pringle, J. M.; MacFarlane, D. R. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 113-119; (c) Per uno studio sulle proprietà chimico-fisiche di alcuni liquidi ionici basati sul catione 1,3-dialchilimidazolio, vedere: Koel, M. *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.* **2000**, *49*, 145-155; (d) Per un raro studio esteso sulle proprietà del bmimPF₆ vedere: Carda-Broch, S.; Berthod, A.; Armstrong, D. W. *Anal. Bional. Chem.* **2003**, *375*, 191-199.

⁷³ Per uno studio sulla relazione tra struttura del liquido ionico e comportamento di reazione, vedere: Guo, Z.; Chen, B.; Murillo, R. L.; Tan, T.; Xu, X. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2772-2776.

2. Purezza

Le proprietà fondamentali dei liquidi ionici come densità, punto di fusione e potere catalitico dipendono sensibilmente dal grado di impurezze di acqua e altri ioni che essi contengono.⁷⁴ Ad esempio, se un liquido ionico contiene tracce di ioni cloruro derivanti dal processo di sintesi, questi ioni possono complessare irreversibilmente un catalizzatore metallico e annullare il suo potere catalitico.⁷⁵ Perciò è fondamentale ottenere liquidi ionici secchi e puliti. Esistono due modi per raggiungere questo scopo: o bisogna purificare i materiali di partenza, oppure bisogna purificare il liquido ionico dopo che è stato sintetizzato. Purtroppo non sempre esistono metodi per purificare i reagenti e a volte bisogna usarli tali e quali nella sintesi. Una volta che il liquido ionico è stato sintetizzato, è ancora più difficile eliminare le impurezze perché queste vengono trattenute fortemente dal liquido ionico. Il liquido ionico non può essere distillato come un normale solvente perché non è volatile,⁷⁶ quindi l'unica alternativa consiste nel lavarlo ripetutamente con un solvente organico⁷⁷ o nel farlo passare attraverso un adsorbente ad alta pressione.⁷⁸ Perciò, anche se i materiali di partenza sono economici e la sintesi è semplice, la purificazione è lunga e difficile.⁷⁹ Inoltre qualunque risultato ottenuto con un liquido ionico dipende dalla quantità di impurezze che il liquido contiene e quindi ha valore solo se è accompagnato dal grado di purezza. Perciò, dopo aver purificato un liquido ionico, bisogna analizzarlo per determinarne la purezza⁸⁰ e queste analisi hanno un costo.

3. Costo

I liquidi ionici sono attualmente molto più costosi dei solventi tradizionali. Un millilitro di liquido ionico può costare centinaia di euro, mentre un litro di solvente tradizionale costa solo qualche euro. È però probabile che in futuro il prezzo dei liquidi ionici scenda, con l'aumento dell'uso e quindi della richiesta.

4. Recupero del prodotto

I liquidi ionici non possono essere evaporati a pressione ridotta, come i solventi tradizionali, quindi è difficile separarli dai prodotti di reazione. L'unico modo per recuperare il prodotto consiste nel

⁷⁴ Seddon, K. R.; Stark, A.; Torres, M.-J. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 2275-2285.

⁷⁵ Chauvin, Y.; Olivier-Bourbigou, H. *CHEMTECH* **1995**, *25*, 26-30.

⁷⁶ Un'eccezione è costituita da liquidi ionici contenenti un anione carbammato. Vedere: Kreher, U. P.; Rosamilia, A. E.; Raston, C. L.; Scott, J. L.; Straus, C. R. *Molecules* **2004**, *9*, 387-393.

⁷⁷ Choi, D. S. *WO 2004/080974 A1*.

⁷⁸ Beste, Y. A.; Ciprian, J.; Maurer, S. *US Patent 2004/0188350 A1*.

⁷⁹ Per una trattazione estesa sui metodi di sintesi e purificazione dei liquidi ionici, vedere: Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2003**, pp 7-40.

⁸⁰ Per una determinazione spettrofotometrica dell'1-metilimidazolo nell'emimCl vedere Holbrey, J. D.; Seddon, K. R.; Wareing, R. *Green Chem.* **2001**, *3*, 33-36.

lavare il liquido ionico con un solvente organico miscibile col prodotto e immiscibile col liquido ionico. Ad esempio, l'etere etilico viene usato nei lavaggi del bmimBF₄ (3-butil-1-metilimidazolio tetrafluoroborato). Non sempre però è facile trovare un solvente con queste caratteristiche, perché in letteratura i dati sulla miscibilità dei liquidi ionici con i solventi tradizionali sono limitati.

5. Valore ecologico

I liquidi ionici vengono spesso usati come mezzi di reazione al posto dei solventi alternativi tossici come il diclorometano. In realtà, però, i solventi classici non possono essere evitati, perché sono necessari sia per purificare il liquido ionico (o i reagenti di partenza) sia per estrarre il prodotto di reazione dal liquido ionico. Questo fa diminuire il valore ecologico dei liquidi ionici.

CAPITOLO III

Rassegna della letteratura

1. Abstract

La condensazione di Yonemitsu è la reazione tra l'acido di Meldrum, l'indolo e un'aldeide per fornire un prodotto di condensazione. Grazie alla trasformazione selettiva dei suoi gruppi funzionali, il prodotto di condensazione può essere trasformato in vari composti con potenziale attività biologica, come triptofani β -sostituiti, triptamine, tetraidro- β -carboline e spiro[pirrolidinone-3,3'-indoli]. Il prodotto trimolecolare può reagire con un quarto reagente in una condensazione tetramolecolare, permettendo così la sintesi di tetraidrocarbazoli.

2. La condensazione di Yonemitsu

A. La reazione

La condensazione di Yonemitsu¹ è la reazione tra l'acido di Meldrum, l'indolo e un'aldeide monofunzionale achirale (Figura 3.1). Essa porta alla formazione di un prodotto in cui le tre molecole di partenza sono unite da un atomo centrale di carbonio che prima era dell'aldeide. La reazione avviene a temperatura ambiente in alcune ore, ma può essere accelerata da un catalizzatore come la *D,L*-prolina. La condensazione di Yonemitsu è un esempio di reazione multicomponente, perché coinvolge più di due composti e viene realizzata in un unico recipiente senza isolamento dell'intermedio. Si tratta in particolare di una reazione multicomponente di tipo domino, perché i reagenti vengono mescolati tutti contemporaneamente, senza seguire un ordine di aggiunta preciso.

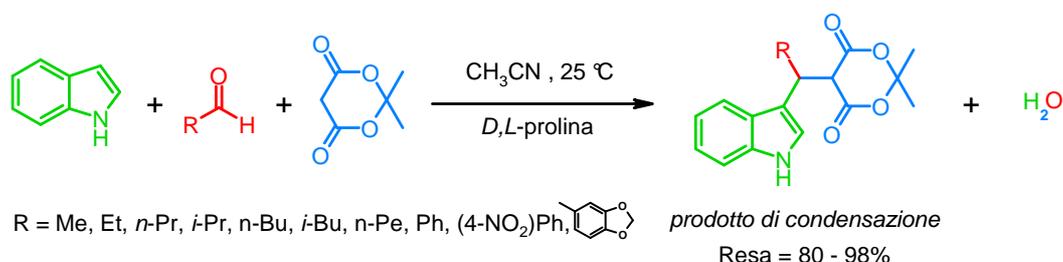


Figura 3.1 Condensazione di Yonemitsu.

¹ Oikawa, Y.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1759-1762.

L'acido di Meldrum e l'aldeide sono usati in varie reazioni tricomponenti, che differiscono per il terzo reagente (Figura 3.2): l'indolo nella condensazione di Yonemitsu, un chetone nella reazione di List², un enol etere nella condensazione di Tietze³ e un polifenolo nella reazione di Nair.⁴

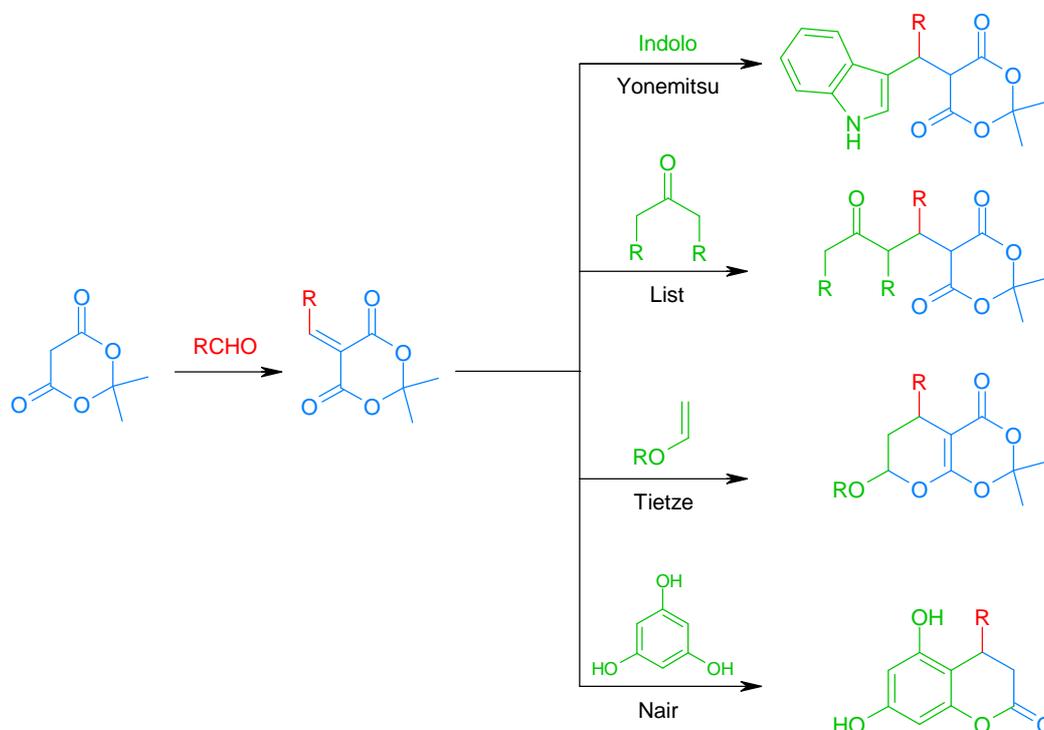


Figura 3.2 Reazioni tricomponente che coinvolgono aldeidi e acido di Meldrum.

Il meccanismo della reazione non è stato definitivamente provato, ma probabilmente comporta o l'addizione di Knoevenagel tra acido di Meldrum e aldeide, seguita dall'addizione di Michael dell'indolo, oppure la condensazione dell'indolo e dell'aldeide in una enimmina, con successivo attacco nucleofilo dell'acido di Meldrum, sotto forma di enolo o enolato (Figura 3.3). In altre parole, la condensazione avviene fra due nucleofili (indolo e acido di Meldrum) e un elettrofilo (aldeide). Quindi probabilmente il meccanismo comporta due addizioni nucleofile e sono possibili due vie a seconda del nucleofilo che attacca per primo.

² List, B.; Castello, C. *Synlett* **2001**, 1687-1689.

³ Tietze, L. F. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 47-69.

⁴ Nair, V. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 723-727.

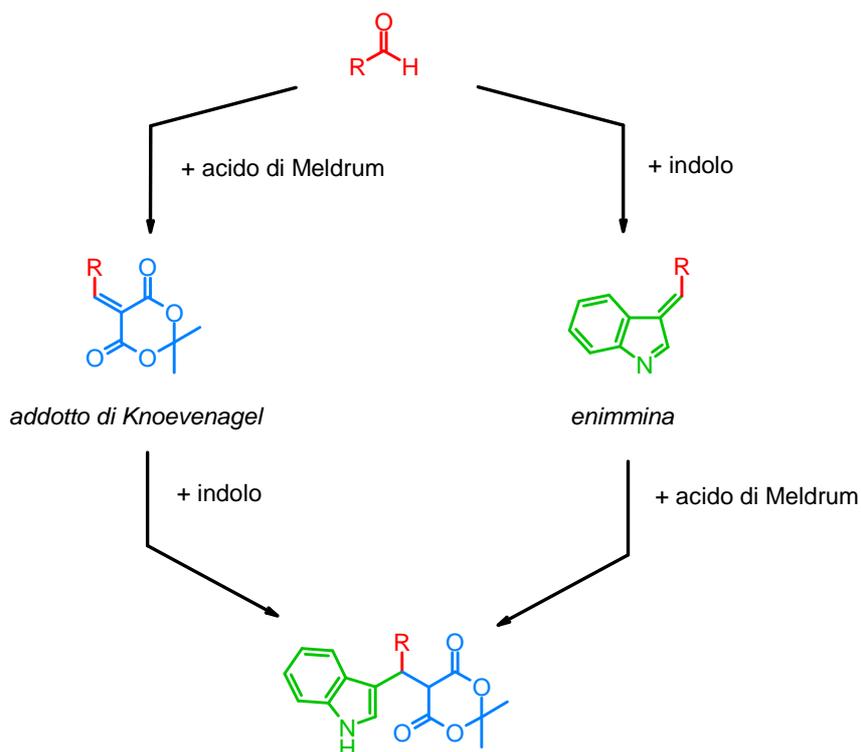


Figura 3.3 Probabile meccanismo della condensazione di Yonemitsu.

Entrambi i meccanismi sembrano svolgersi contemporaneamente perché sono in accordo con alcune evidenze sperimentali. Il primo meccanismo è confermato dal fatto che l'addotto di Knoevenagel con varie aldeidi può essere effettivamente isolato dalla miscela di reazione. L'intermedio della seconda via, cioè l'enimina, non può essere isolato a causa della sua instabilità. Tuttavia oltre al prodotto di condensazione si isola un derivato secondario, in cui al posto dell'acido di Meldrum c'è una seconda molecola di indolo. Questo prodotto si può formare solo attraverso la seconda via; quindi probabilmente l'enimina si forma e poi si stabilisce una competizione tra l'acido di Meldrum ed una seconda molecola di indolo per attaccare l'intermedio (Figura 3.4). In entrambi i meccanismi ipotizzati l'acido di Meldrum reagisce sotto forma di enolo o enolato.

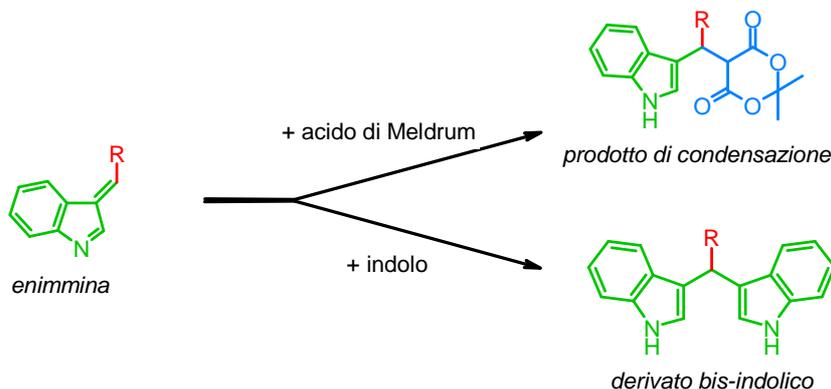


Figura 3.4 Le due reazioni possibili dell'enimina.

Il meccanismo della reazione catalizzata da prolina è probabilmente simile a quello proposto per la condensazione di List.² La prolina può catalizzare entrambe le vie che portano al prodotto di condensazione. Nella via Knoevenagel (Figura 3.5), la prolina attiva l'aldeide sotto forma di ione imminio, altamente elettrofilo (1). Lo ione viene attaccato dall'acido di Meldrum formando un intermedio (2). Questo perde una molecola d'acqua e si trasforma nell'addotto di Knoevenagel, rigenerando la prolina (3). Infine, l'addotto subisce l'addizione nucleofila dell'indolo e si trasforma nel prodotto di condensazione (4). Il meccanismo della via enamina è simile, con la differenza che lo ione imminio viene attaccato dall'indolo invece che dall'acido di Meldrum (Figura 3.6).

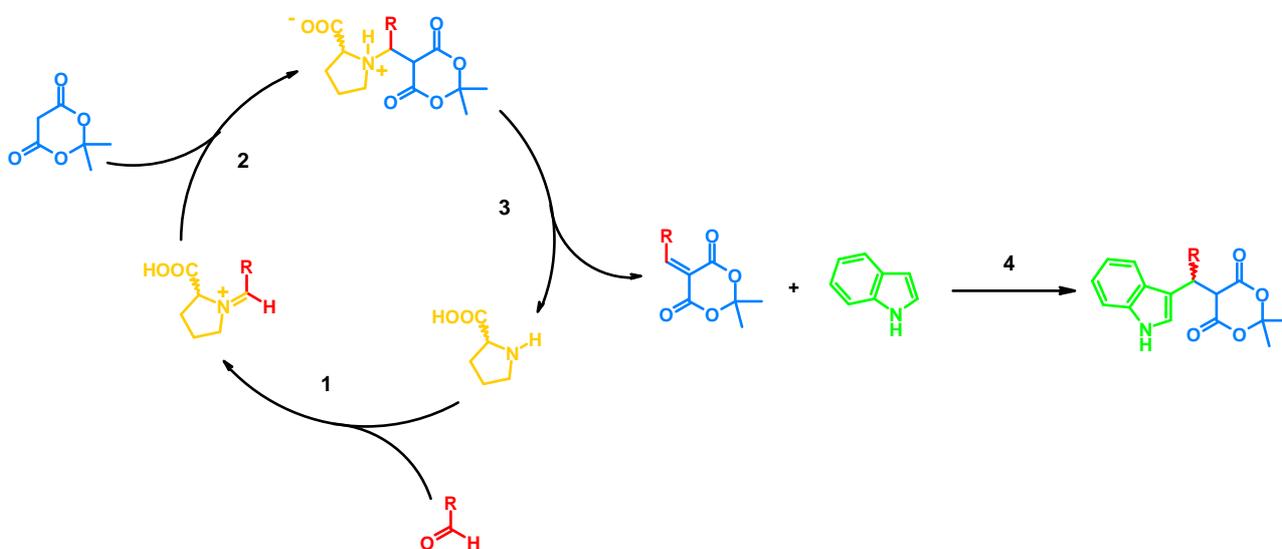


Figura 3.5 Meccanismo della condensazione di Yonemitsu via Knoevenagel catalizzata dalla prolina.

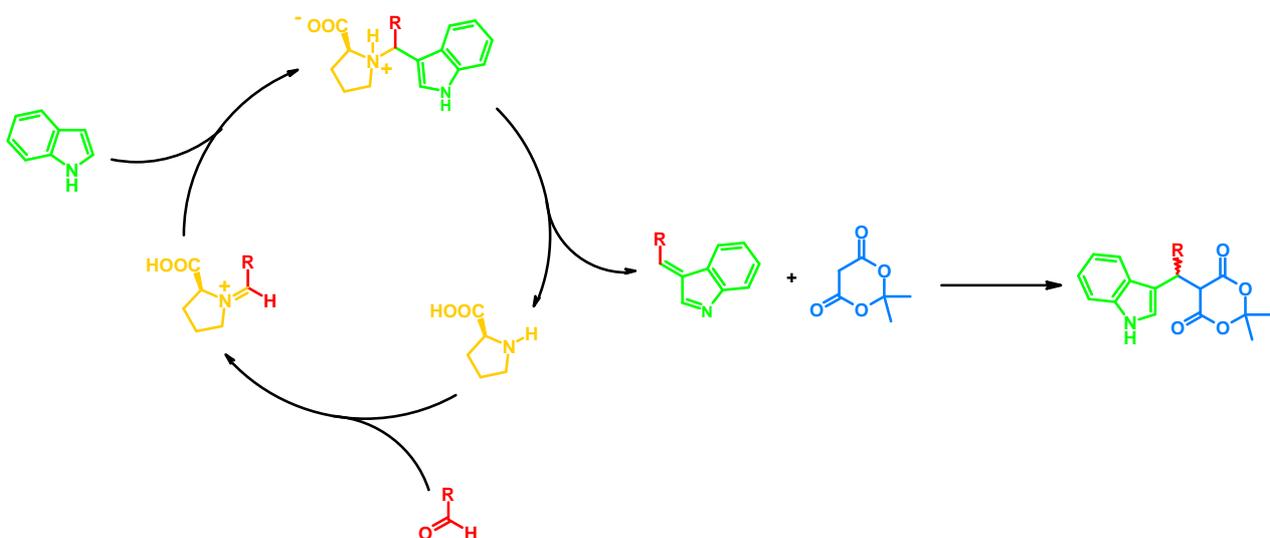


Figura 3.6 Meccanismo della condensazione di Yonemitsu via enamina catalizzata dalla prolina.

Le due vie della condensazione di Yonemitsu sembrano essere almeno in parte degli equilibri. Infatti se il grezzo della reazione, inizialmente ricco di prodotto di condensazione, viene purificato su colonna e lasciato troppo tempo a contatto con la silice, si trasforma progressivamente in bis-indolo. Questa osservazione può essere spiegata ammettendo che il prodotto di condensazione si rompa nei reagenti (Figura 3.7). Se la reazione torna indietro attraverso la via dell'addotto di Knoevenagel, rigenera una molecola di addotto e una di indolo; se la reazione torna indietro attraverso la via dell'enimmina, rigenera una molecola di enimmina e una di acido di Meldrum. L'enimmina poi addiziona la molecola di indolo dando il bis-indolo. Per spostare l'equilibrio della condensazione di Yonemitsu verso il prodotto, si possono aggiungere dei setacci molecolari che sottraggono l'acqua dall'ambiente di reazione.

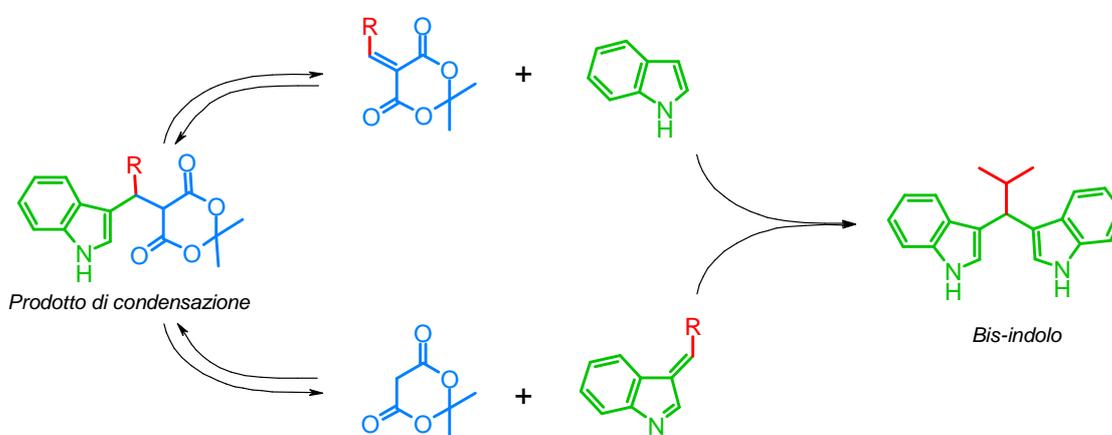


Figura 3.7 Reversibilità della condensazione trimolecolare e sintesi del bis-indolo.

B. Acido di Meldrum

1. Acidità

A dispetto del nome, l'acido di Meldrum non è un acido carbossilico, ma per quarant'anni dopo la sua scoperta (avvenuta nel 1908)⁵ si è pensato che lo fosse a causa della sua forte acidità. Nel 1948 si è scoperto che in realtà è un bis-lattone.⁶ L'acido di Meldrum ha un pK_a in acqua = 4,83,⁷ quasi

⁵ Meldrum, A. N. *J. Chem. Soc.* **1908**, 93, 598-601.

⁶ Davidson, D.; Bernhard, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3426-3428.

⁷ (a) Pihlaja, K.; Seilo, M. *Acta Chem. Scand.* **1968**, 22, 3053-3062; (b) Pihlaja, K.; Seilo, M. *Acta Chem. Scand.* **1969**, 23, 3003-3010.

come l'acido acetico, dunque insolitamente basso per un 1,3-diestere. Il suo omologo a catena aperta, il malonato dimetilico, ha un $pK_a = 13^8$ in acqua, circa 9 unità più alto. La stessa differenza di valori è stata riscontrata in DMSO (7,3 contro 15,9).⁹ La straordinaria acidità dell'acido di Meldrum non è stata ancora completamente chiarita, ma sembra dovuta alla sua particolare conformazione e all'effetto anomero.

a. Conformazione. Un estere può assumere due conformazioni, *sin* e *anti* (Figura 3.8). Nella forma *anti* il momento dipolare del carbonile e quello dell'ossigeno alcossilico puntano nella stessa direzione e si sommano creando una separazione di carica che rende la molecola instabile. Invece nella forma *sin* i due dipoli puntano in direzioni opposte, per cui la repulsione è minore. Inoltre in un estere *anti* i due gruppi alchilici R e R' sono più vicini che nella forma *sin* e quindi sono soggetti a repulsione sterica. Per questi due motivi la forma *sin* è più stabile della *anti* di circa 8 kcal mol⁻¹.¹⁰ Un estere aciclico, che è libero di ruotare, preferisce la conformazione *sin* più stabile, mentre l'acido di Meldrum è bloccato in *anti* a causa del ciclo, per cui risulta meno stabile ed anche più acido (Figura 3.9). In particolare, la differenza tra le energie di deprotonazione dei due conformeri, calcolata¹¹ con metodi *ab initio*, è di circa 10 kcal mol⁻¹, che corrisponde esattamente alla differenza di acidità osservata sperimentalmente tra l'acido di Meldrum e il suo omologo lineare, il dimetilmalonato.

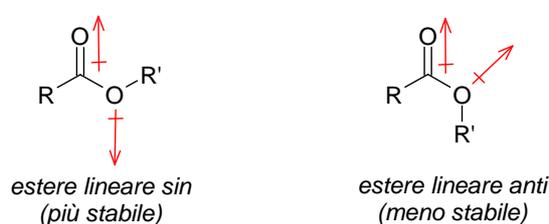


Figura 3.8 Momenti dipolari di un estere lineare *sin* e di uno *anti*.

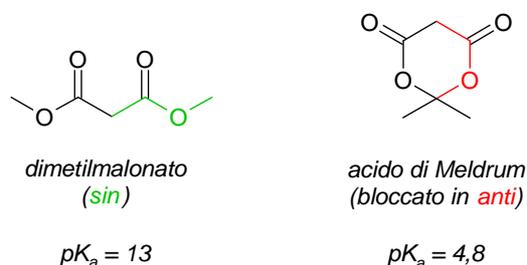


Figura 3.9 Conformazioni del dimetilmalonato e dell'acido di Meldrum.

⁸ http://chem.ps.uci.edu/~srychnov/evans_pKa_table.pdf; ultimo accesso Ottobre 2007.

⁹ Arnett, E. M.; Maroldo, S. L.; Schilling, S. L.; Harrelson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6759-6767.

¹⁰ Blom, C. E.; Guenthard, H. H. *Chem. Phys. Lett.* **1981**, *84*, 267-271.

¹¹ (a) Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1870-1872; (b) Wiberg, K. B.; Laidig, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1872-1874.

b. Effetto anomerico. È probabile che la conformazione non sia l'unico fattore a spiegare la forte acidità dell'acido di Meldrum, perché altri risultati sono in disaccordo con quelli teorici. Innanzitutto l'acido di Meldrum e il dimetilmalonato, pur avendo una conformazione diversa e un'energia di dissociazione eterolitica del legame C–H abbastanza diversa, hanno un'energia di dissociazione omolitica simile: la differenza è di appena 3 kcal mol⁻¹ in soluzione acquosa.¹² Questo valore è troppo basso per spiegare la grande differenza di pK_a dei due composti solo sulla base della conformazione. Inoltre la differenza di energia calcolata per i due conformeri (10 kcal mol⁻¹) è una differenza di entalpia. Se si usa l'energia libera al posto dell'entalpia, si ottiene un valore più basso, circa 7 kcal mol⁻¹, che contribuisce solo in parte alla differenza di acidità di 11 kcal mol⁻¹ osservata sperimentalmente tra un diestere ciclico e uno lineare. Quindi dev'esserci un altro fattore che spiega l'acidità dell'acido di Meldrum. Probabilmente si tratta dell'effetto anomerico. L'ossigeno alcossilico può delocalizzare i suoi doppietti elettronici liberi sull'orbitale di antilegame σ* tra l'ossigeno e il carbonio alchilico adiacente.¹³ Questa delocalizzazione stabilizza sia l'acido di Meldrum sia la sua base coniugata. L'effetto anomerico è però maggiore per lo ione enolato perché nell'anione l'ossigeno ha una densità elettronica maggiore e i suoi orbitali hanno un'energia più alta. Entrambi questi fattori permettono una maggiore sovrapposizione tra l'orbitale di non legame dell'ossigeno e l'orbitale di antilegame adiacente e dunque una maggiore stabilizzazione rispetto alla specie neutra. L'effetto anomerico, secondo i calcoli teorici, stabilizza lo ione enolato di circa 3 kcal mol⁻¹ rispetto all'acido coniugato. Sommando il contributo dell'effetto anomerico a quello della conformazione, si ottiene all'incirca la stabilizzazione di 11 kcal mol⁻¹ osservata sperimentalmente.

2. Tautomeria cheto-enolica

Un altro rompicapo dell'acido di Meldrum riguarda la sua tautomeria cheto-enolica: l'acido di Meldrum reagisce sotto forma di enolo o di enolato? Entrambe le specie sono plausibili. In H₂O l'acido è parzialmente dissociato, come l'acido acetico. L'enolizzazione invece è controversa. L'acido di Meldrum non enolizza in misura apprezzabile né allo stato solido¹⁴ né in soluzione di DMSO:¹⁵ l'NMR mostra infatti che meno del 5% del prodotto in soluzione è in forma enolica. Tuttavia esistono evidenze sperimentali secondo cui l'acido di Meldrum enolizza in etanolo.¹⁶ Anche alcuni bis-lattoni simili all'acido di Meldrum, ma con gruppi più voluminosi al posto

¹² Bausch, M. J.; Guadalupe-Fasano, C.; Gostowski, R.; Selmarten, D.; Vaughn, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5640-5642.

¹³ Byun, K.; Mo, Y.; Gao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3974-3979.

¹⁴ Pfluger, C. E.; Boyle, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, 1547-1549.

¹⁵ (a) Arnett, E. M.; Harrelson, J. A. *Gazz. Chim. Ital.* **1987**, *117*, 237-243; (b) Arnett, E. M.; Harrelson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 809-812.

¹⁶ Sato, M.; Ban, H.; Kaneko, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6689-6692.

dell'isopropilidene, enolizzano in metanolo (mostrando la banda di assorbimento dell'enolo all'UV), ma non in solventi privi di gruppi OH.¹⁷ Mancano comunque studi quantitativi effettuati con tecniche più sensibili dell'NMR, quali la spettrofotometria UV-vis, che permetterebbero di rilevare contenuti di enolo anche inferiori al 5%.

3. Reattività

L'acido di Meldrum può dare fondamentalmente due tipi di reazione: addizione nucleofila sui carbonili e deprotonazione sul C- α (Figura 3.10).

a. Addizione nucleofila. L'acido di Meldrum può subire un attacco nucleofilo su uno dei due carbonili, con apertura dell'anello, come un qualunque lattone. L'acido di Meldrum è però più reattivo di un monoestere ciclico verso l'addizione nucleofila, perché l'apertura dell'anello avviene con eliminazione di una molecola di acetone e in alcuni casi anche di anidride carbonica (a seconda delle condizioni di reazione), quindi è entropicamente molto favorita. Questa particolare eliminazione è possibile per un bis-lattone come l'acido di Meldrum, mentre non è possibile per un lattone semplice.

b. Deprotonazione. L'acido di Meldrum può essere deprotonato sul C- α e formare lo ione enolato, che poi può reagire con un elettrofilo. La deprotonazione può essere effettuata con una base debole ed avviene in piccola misura anche in assenza di base, in un solvente polare, perché l'acido di Meldrum è relativamente forte. Invece un lattone o un estere lineare vengono deprotonati solo da una base forte e quindi non reagiscono in condizioni blande.

Perciò l'acido di Meldrum presenta una reattività diversa da quella di un estere lineare, perché può reagire sia con i nucleofili sia con gli elettrofilo in condizioni blande.¹⁸ Grazie alla sua versatilità, l'acido di Meldrum è ampiamente usato in sintesi organica,¹⁹ anche nelle reazioni multicomponente.²⁰

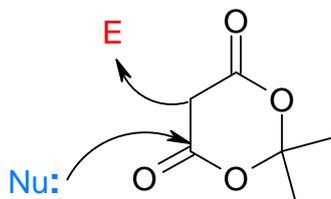


Figura 3.10 Reattività dell'acido di Meldrum.

¹⁷ Eistert, B.; Geiss, F. *Tetrahedron* **1959**, *7*, 1-9.

¹⁸ Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Farumashia* **1983**, *19*, 36-42.

¹⁹ (a) Chen, B.-C. *Heterocycles* **1991**, *32*, 529-597; (b) McNab, H. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, *7*, 345-358.

²⁰ Gerencsér, J.; Dormán, G.; Darvas, F. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 439-448.

C. Applicazioni della condensazione di Yonemitsu

1. Sintesi di esteri indolilpropionici

Yonemitsu ha applicato la reazione da lui scoperta alla sintesi di esteri dell'acido indolilpropionico. Se il prodotto di condensazione viene scaldato in una miscela di etanolo e piridina in presenza di rame, l'acido di Meldrum subisce contemporaneamente un'alcolisi e una decarbossilazione, fornendo il corrispondente estere a catena aperta (Figura 3.11). Gli indolilpropionati di etile sono prodotti di partenza per la sintesi di analoghi dell'ellipticina²¹ con proprietà antitumorali.

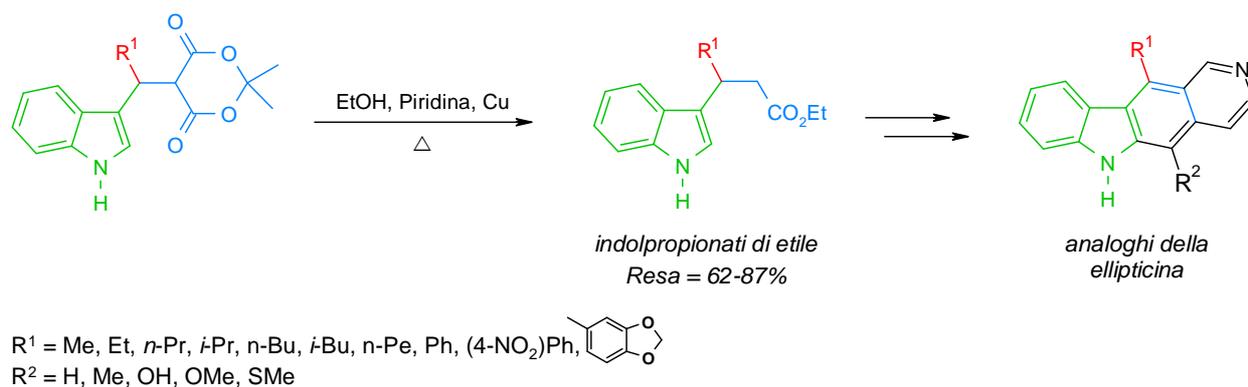


Figura 3.11 Sintesi di analoghi dell'ellipticina.

L'acido indolilpropionico è un antiossidante normalmente presente nel sangue e nel liquido cefalorachidiano.²² Questo composto agisce intrappolando i radicali ossidrilici e idroperossido prodotti dal metabolismo cellulare e trasformandosi in un intermedio stabile, l'acido chinurico (Figura 3.12). Test *in vitro* hanno dimostrato che l'acido indolilpropionico protegge i neuroni dal danno ossidativo causato dall'esposizione ai radicali liberi e alla proteina β -amiloide, per cui si è rivelato promettente nel trattamento del morbo di Alzheimer.²³

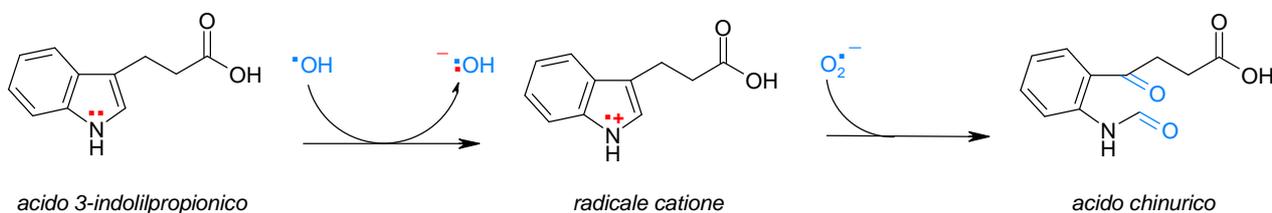


Figura 3.12 Ossidazione dell'acido 3-indolilpropionico da parte di radicali all'ossigeno.

²¹ Oikawa, Y.; Tanaka, M.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1606-1614.

²² Morita, I. *Journal of Chromatography B*, **1992**, 576, 334-339. L'acido indolilpropionico è prodotto anche da alcuni batteri del genere *Clostridium*. Vedere Jellet, J. J.; Forrest, T. P.; Macdonald, I. A.; Marrie, T. J.; Holdeman, L. V. *Can. J. Microbiol.* **1980**, 26, 448-453.

²³ Chyan, Y.-J.; Poeggeler, B.; Omar, R. A.; Chain, D. G.; Frangione, B.; Ghiso, J.; Pappolla, M. A. *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 21937-21942.

2. Sintesi di triptofani β -sostituiti

a. Reazioni. Nella sua reazione originaria, Yonemitsu ha variato solo l'aldeide, mantenendo fissi l'indolo e l'acido di Meldrum. Negli anni seguenti la condensazione di Yonemitsu è stata estesa a nuove aldeidi e indoli sostituiti. Ad esempio, la reazione avviene anche con indoli sostituiti in posizione 5 (Figura 3.13).²⁴ Se il prodotto di condensazione viene trattato con un alcol a caldo ma in assenza di piridina e rame, dunque in condizioni più dolci rispetto a quelle di Yonemitsu, l'acido di Meldrum si apre senza subire la decarbossilazione e fornisce un estere emiacido. Questo, per trattamento con difenilfosforil azide (DPPA)²⁵ in ambiente basico, fornisce l'acilazide corrispondente, che poi per riscaldamento subisce una trasposizione di Curtius per dare un isocianato. L'intermedio isocianato non viene isolato, ma è convertito in un estere carbammico in presenza di alcol benzilico. Infine vengono rimossi i due gruppi protettivi: prima il *Cbz* per idrogenolisi, dando un amminoestere, poi il *terz*-butile con acido trifluoroacetico anidro o tribromuro di boro. La deprotezione dell'estere carbammico può anche essere effettuata in un unico passaggio, trattando il carbammato benzilico con BBr_3 che rimuove contemporaneamente i due gruppi protettivi. Se invece l'amminoestere, prima di essere deprotetto, viene trattato con cicloesanone in ambiente acido, si ha una ciclizzazione di Pictet-Spengler e si ottiene una spirotetraidro- β -carbolina.

b. Stereochimica. L'estere emiacido proveniente dal prodotto di condensazione contiene due centri stereogeni. Il primo si forma con la condensazione trimolecolare e può avere due configurazioni opposte perché la reazione non è stereoselettiva: infatti tutti i composti di partenza sono achirali e il catalizzatore è un racemo. Il secondo centro, invece, deriva dall'apertura dell'acido di Meldrum da parte dell'alcol. Poiché l'alcol può attaccare i due gruppi carbonilici dell'acido di Meldrum con la stessa probabilità, anche il secondo centro stereogeno può avere due configurazioni opposte. Perciò l'estere emiacido viene ottenuto come miscela dei quattro stereoisomeri in quantità uguali. Le reazioni successive a cui è sottoposto l'estere emiacido non sono stereoselettive, per cui anche i prodotti finali, cioè il triptofano β -sostituito e la spirotetraidro- β -carbolina, vengono ottenuti come miscela racemica di diastereomeri. L'apertura dell'acido di Meldrum da parte di un alcol rappresenta un passo avanti nella stereochimica rispetto a quella realizzata da Yonemitsu, perché permette di introdurre un secondo centro stereogeno nel prodotto di condensazione. Questo invece

²⁴ (a) Jeannin, L.; Nagy, T.; Vassileva, E.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2057-2058; (b) Nemes, C.; Jeannin, L.; Sapi, J.; Laronze, M.; Seghir, H.; Augé, F.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5479-5492.

²⁵ Ninomiya, N.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151-2157.

non è possibile quando l'acido di Meldrum subisce una decarbossilazione. Tuttavia né la reazione di condensazione né quella di apertura sono stereoselettive.

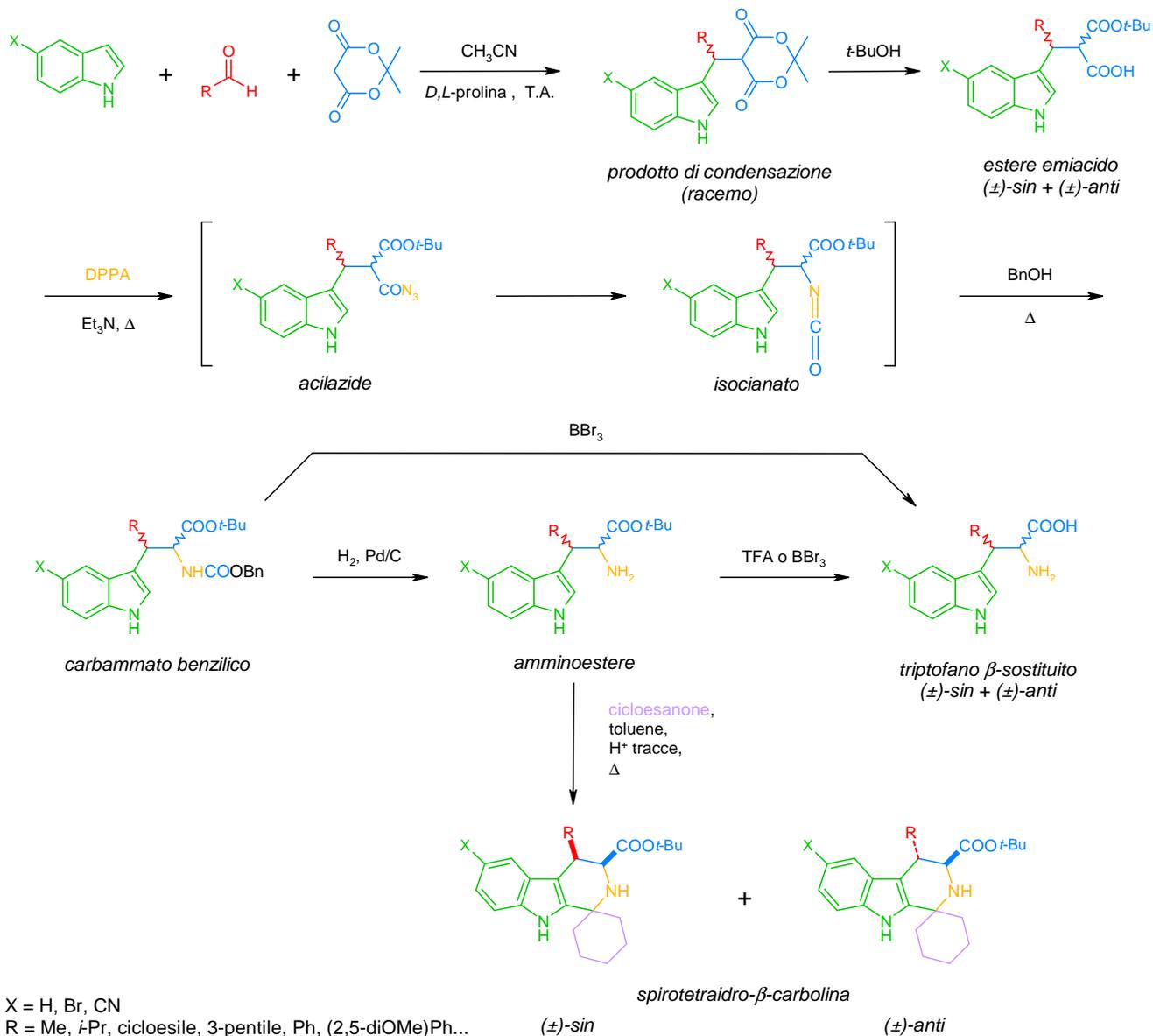


Figura 3.13 Sintesi di triptofani β -sostituiti e spirotetraidro- β -carbolina.

c. Applicazioni biologiche. Questa serie di reazioni permette di ottenere due classi di composti molto utili. Gli esteri del triptofano β -sostituito sono aminoacidi non naturali (perché sostituiti in β) e protetti (perché esterificati) che possono essere incorporati nei peptidi al posto degli aminoacidi naturali per aumentare la stabilità metabolica o l'efficacia e la selettività del composto. Infatti i sostituenti presenti negli aminoacidi non naturali creano un ingombro sterico

che riduce il numero di rotameri possibili.^{26,27} Le restrizioni conformazionali dei residui amminoacidici modificano la struttura secondaria e terziaria dei peptidi e di conseguenza la loro attività biologica.^{28,29} Ad esempio, i triptofani β -sostituiti sono stati usati per la sintesi di analoghi della colecistochinina (CCK). La CCK è un peptide di 33 amminoacidi che svolge il ruolo di ormone gastro-intestinale e di neurotrasmettitore nel sistema nervoso centrale. Essa interagisce con due recettori: il CCK-A presente negli organi periferici e il CCK-B nel cervello. Il farmacoforo minimo per interagire con i recettori CCK-B è il tetrapeptide CCK4, che contiene un residuo di triptofano indispensabile per l'attività biologica. Per aumentare la selettività del CCK4 sono stati sintetizzati diversi tetrapeptidi contenenti un residuo di triptofano- β -sostituito e molti di essi si sono dimostrati selettivi verso il recettore CCK-B. L'analogo del CCK4 mostrato nella Figura 3.14 contiene un residuo di triptofano con un gruppo 3-pentile in posizione β .



Figura 3.14 Struttura del tetrapeptide CCK4 e di un suo analogo non naturale.

²⁶ Per una rassegna sullo studio e la progettazione razionale di peptidi a conformazione ristretta vedere: (a) Rizo, J.; Gierasch, L. M. *Annu. Rev. Biochem.* **1992**, *61*, 387-418; (b) Hruby, V. J.; Li, J.; Haskell-Luevano, C.; Shenderovich, M. *Biopolym. (Pept. Sci.)* **1997**, *43*, 219-266.

²⁷ Per studi conformazionali relativi ad alcuni amminoacidi non naturali, vedere: (a) Higginbottom, M.; Kneen, C.; Ratcliffe, G. S. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1572-1577 (α -metiltriptofano); (b) Kövér, K. E.; Jiao, D.; Fang, S.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 991-998 (β -metilfenilalanina); (c) Kazmierski, W. M.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1789-1795 (α,β -dimetilfenilalanina); (d) *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 407-423 (2-carbossiciclopropilglicine).

²⁸ Per modifiche dell'attività derivanti dall'introduzione di un triptofano β -sostituito, vedere: (a) Huang, Z.; He, Y.-B.; Raynor, K.; Tallent, M.; Reisine, T.; Goodman, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9390-9401; (b) Haskell-Luevano, C.; Boteju, L.; Miwa, H.; Dickinson, C.; Gantz, I.; Yamada, T.; Hadley, M. E.; Hruby, V. J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4720-4729; (c) Bonner, G. G.; Davis, P.; Stropova, D.; Edsall, S.; Yamamura, H. L.; Porreca, F.; Hruby, V. J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 569-580.

²⁹ Per modifiche dell'attività derivanti dall'introduzione di amminoacidi diversi dal triptofano β -sostituito, vedere: (a) Sagan, S.; Josien, H.; Karoyan, P.; Brunissen, A.; Chassaing, G.; Lavielle, S. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 2167-2178; (b) Tourwé, D.; Mannekens, E.; Thi Diem, T. N.; Verheyden, P.; Jaspers, H.; Tóth, G.; Péter, A.; Kertész, I.; Török, G.; Chung, N. N.; Schiller, P. W. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5167-5176; (c) Salvatori, S.; Balboni, G.; Guerrini, R.; Thomatis, R.; Bianchi, C.; Bryant, S. D.; Cooper, P. S.; Lazarus, L. H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3100-3108; (d) Haskell-Luevano, C.; Toth, K.; Boteju, L.; Job, C.; de L. Castrucci, A. M.; Hadley, M. E.; Hruby, V. J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2740-2749.

Le spirotetraidro- β -carboline con la funzione carbossilica protetta in 3 contengono lo scheletro di un triptofano β -sostituito e dunque sono anch'esse amminoacidi non naturali. A causa della presenza del ciclo spiranico, esse hanno una conformazione molto piú rigida di quella di un triptofano β -sostituito lineare, quindi sono particolarmente utili come analoghi a conformazione ristretta di amminoacidi naturali.

I triptofani β -sostituiti non sono solo composti di sintesi, ma si trovano anche in natura. Infatti, pur essendo amminoacidi non naturali per definizione (perché non si trovano nelle proteine), si trovano in alcuni prodotti naturali non proteici come la telomicina (un antibiotico ciclopeptidico attivo contro i Gram positivi),³⁰ la milnamide A e il jasplakinolide (due peptidi citotossici prodotti da una spugna della Grande Barriera Corallina),³¹ e la lavendamicina (un alcaloide antitumorale non peptidico attivo contro vari tipi di tumore; Figura 3.15).³²

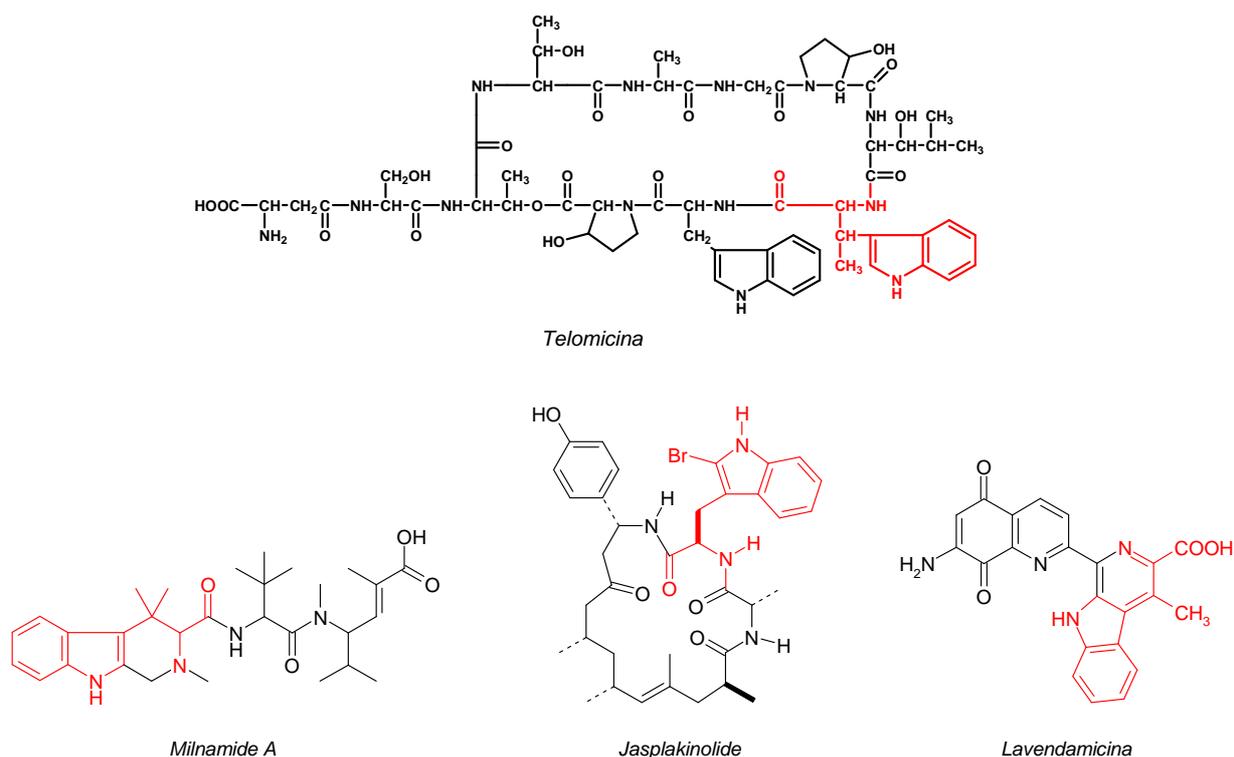


Figura 3.15 Struttura di alcuni prodotti naturali contenenti un residuo di triptofano β -sostituito.

³⁰ Shean, J. C.; Mania, D.; Nakamura, S.; Stock, J. A.; Maeda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 462-470.

³¹ Crews, P.; Farias, J. J.; Emrich, R.; Keifer, P. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2932-2934.

³² Doyle, T. W.; Balitz, D. M.; Grulich, R. E.; Nettleton, D. E.; Gould, S. J.; Tann, C. H.; Moews, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4595-4598.

3. Sintesi di triptamine chirali e tetraidro- β -carboline annulate.

a. Reazione con aldeidi bifunzionali achirali. Una variante interessante della reazione di Yonemitsu consiste nell'usare un'aldeide che porta un gruppo nucleofilo protetto,³³ ad esempio la 2-idrossiacetaldeide o la 2-amminoacetaldeide (Figura 3.16). Dopo la condensazione, se il nucleofilo viene liberato per idrogenolisi, attacca spontaneamente l'acido di Meldrum e contemporaneamente rimuove l'isopropilidene. L'attacco è favorito perché intramolecolare e per di più porta alla formazione di un ciclo stabile a cinque termini: un derivato del diidrofuran-2-one o del pirrolidin-2-one, a seconda dell'aldeide di partenza.³⁴

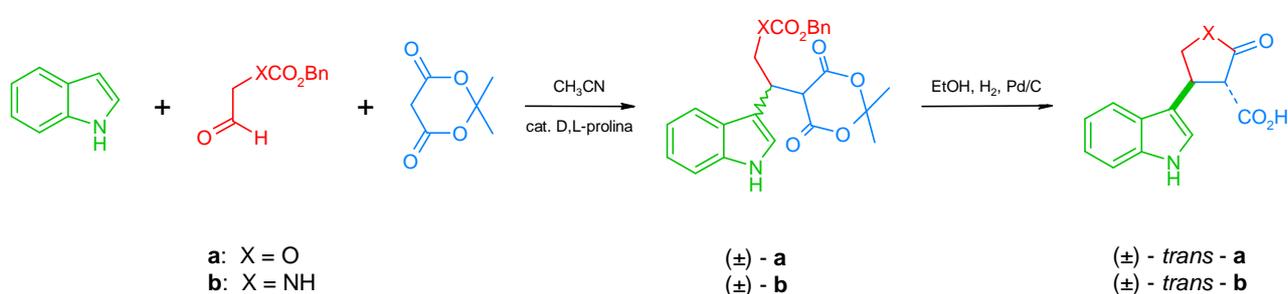


Figura 3.16 Condensazione trimolecolare tra l'indolo, un'aldeide bifunzionale e l'acido di Meldrum.

L'acido 4-(3-indolil)-2-oxopirrolidin-3-carbossilico (X=NH) è un analogo ciclico degli acidi β -aril- γ -amminobutirrici come il baclofene, che è usato nel trattamento della spasticità³⁵ e della nevralgia del trigemino (Figura 3.17).³⁶

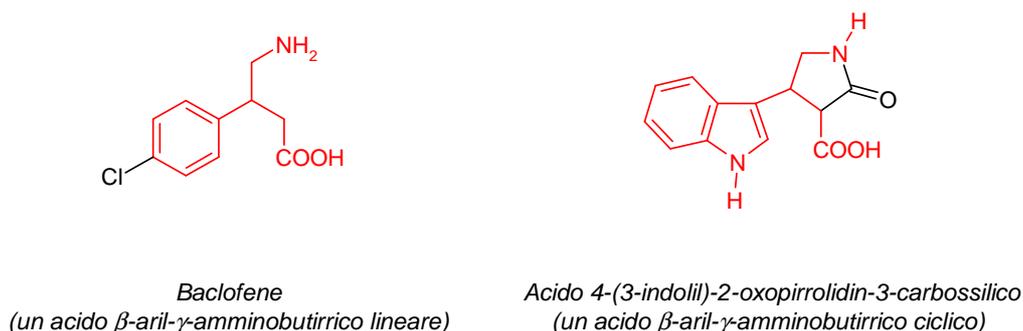


Figura 3.17 Struttura di due β -aril- γ -amminoacidi.

³³ Boisbrun, M.; Jeannin, L.; Toupet, L.; Laronze, J.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3051-3057.

³⁴ Boisbrun, M.; Kovács-Kulyassa, Á.; Jeannin, L.; Sapi, J.; Toupet, L.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9771-9775.

³⁵ Speight, T. M.; Holford, N. G. *Farmacologia e Terapia di Avery*; Zanichelli: Bologna, **2000**; pp 1393-1394.

³⁶ *Ibid.* p 1370.

La ciclizzazione è interessante anche dal punto di vista stereochimico. La reazione di condensazione non è stereoselettiva e fornisce un racemo (come nei casi precedenti, Cap. III, Par. 2.C.1 e 2.C.2). Invece la ciclizzazione è stereoselettiva perché procede con selettività *trans*: infatti in entrambi i casi ($X=O$ e $X=NH$) si ottiene un ciclo a 5 *trans* disostituito, mentre non si isola alcun diastereomero *cis*. Quindi usando un'aldeide bifunzionale achirale al posto di una monofunzionale è possibile ridurre da quattro a due il numero di stereoisomeri del prodotto di ciclizzazione. Probabilmente la stereoselettività *trans* è dovuta al fatto che la conformazione favorita per l'attacco nucleofilo è quella in cui l'indolo ingombro è lontano dai gruppi carbonilici dell'acido di Meldrum (Figura 3.18). Poiché il prodotto di condensazione è un racemo, ognuno dei due enantiomeri dà l'attacco intramolecolare con stereochimica *trans*. Perciò dopo la ciclizzazione si ottengono entrambi gli enantiomeri *trans* in miscela racemica.

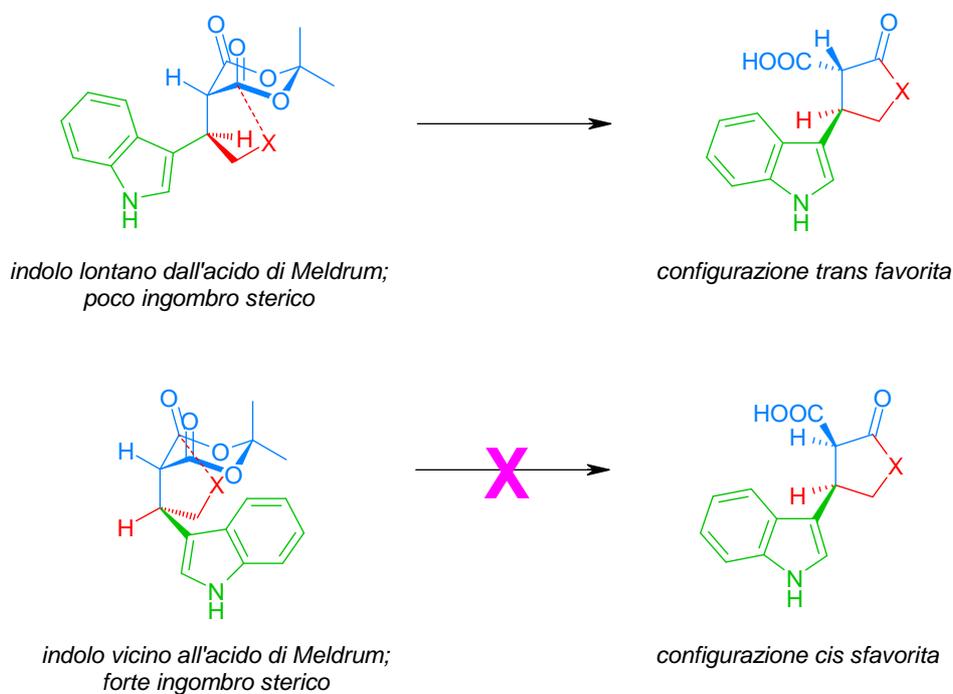


Figura 3.18 Le due conformazioni possibili del prodotto di condensazione per aprire l'acido di Meldrum.

Il gruppo carbossilico legato all'eterociclo può essere trasformato in gruppo amminico³⁷ seguendo la stessa procedura messa a punto per la sintesi dei triptofani β -sostituiti (Figura 3.19): (a) formazione dell'acilazide seguita da trasposizione di Curtius; (b) conversione dell'isocianato in carbammato e (c) riduzione del carbammato ad ammina. Si ottiene così una triptamina fusa ad un

³⁷ Jeannin, L.; Boisbrun, M.; Nemes, C.; Cochard, F.; Laronze, M.; Dardennes, E.; Kovács-Kulyassa, Á.; Laronze, J.-Y. *C. R. Chimie* **2003**, *6*, 517-528.

ciclo diidrofuranone (X=O) o pirrolidinone (X=NH). Entrambi i composti sono aminoacidi non naturali ed in particolare analoghi ciclici della serotonina e del triptofano (Figura 3.20).

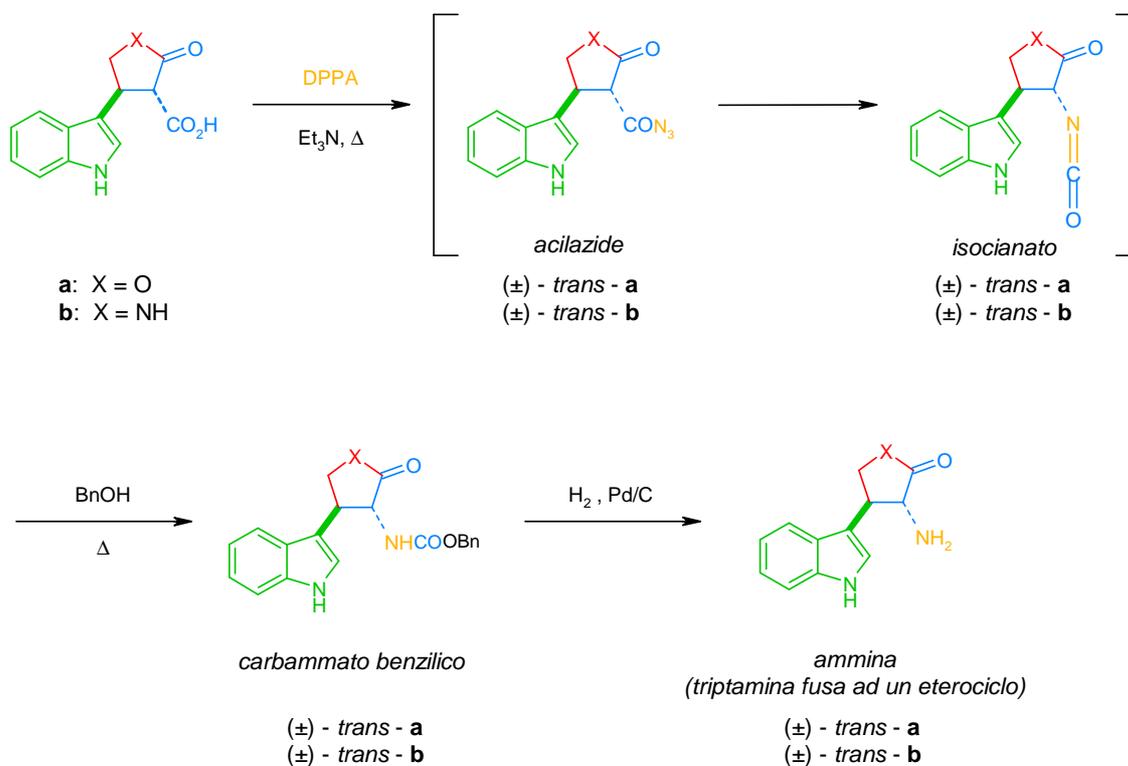


Figura 3.19 Sintesi di triptamine racemiche fuse ad eterocicli.

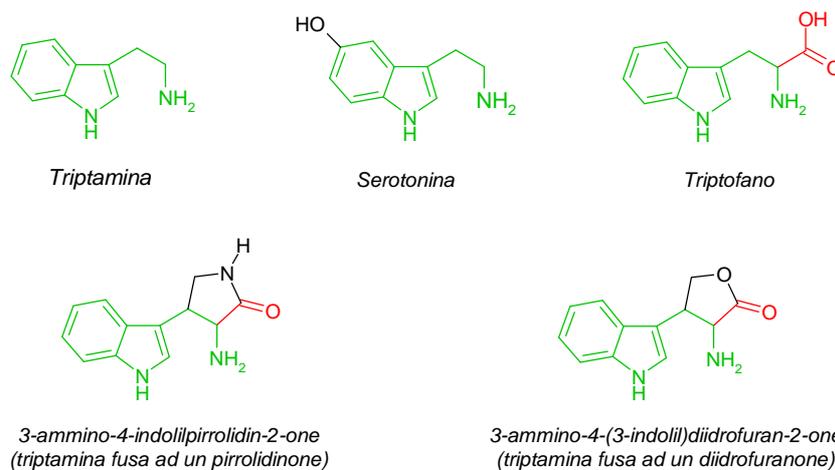


Figura 3.20 Analogia tra alcuni prodotti naturali e le triptamine ottenute con la condensazione trimolecolare.

b. Reazione con aldeidi bifunzionali chirali (*D*-gliceraldeide). Le aldeidi achirali che portano un gruppo nucleofilo non permettono di ottenere un prodotto di condensazione otticamente attivo; solo la ciclizzazione successiva è stereoselettiva (Cap. III, Par. 2.C.3.a). Se però si parte da un'aldeide chirale come la *D*-gliceraldeide in forma protetta, anche la condensazione trimolecolare diventa stereoselettiva³⁸ (Figura 3.21). In questo caso uno dei tre reagenti è chirale, quindi può indurre chiralità nel prodotto di condensazione. Il centro stereogeno dell'aldeide dirige la formazione di tutti gli altri che si formano nelle reazioni successive. Perciò si ottiene un solo stereoisomero del prodotto di condensazione il quale, dopo la deprotezione delle funzioni idrossile e la ciclizzazione, dà un solo stereoisomero del 2-diidrofuranone sostituito.

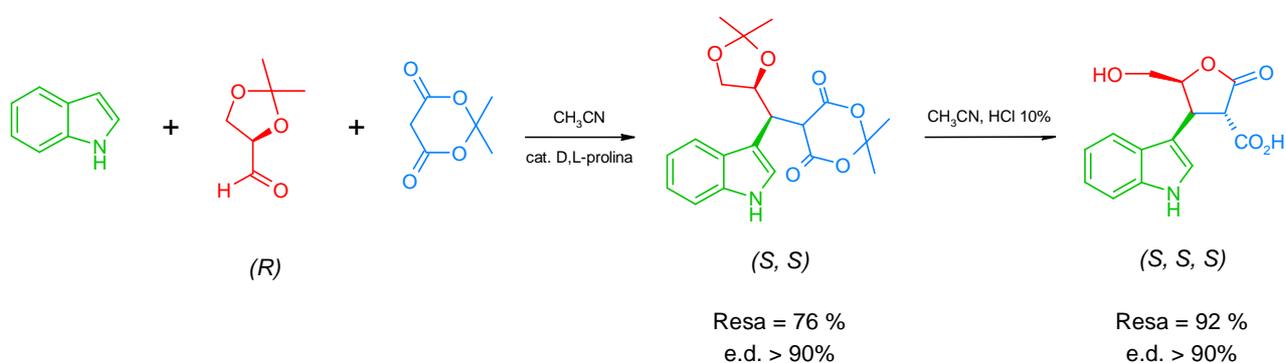


Figura 3.21 Condensazione trimolecolare tra indolo, *D*-gliceraldeide e acido di Meldrum.

Come nel caso precedente (Cap. III, Par. 2.C.3.a), il gruppo carbossilico sull'anello del diidrofuranone può essere trasformato in gruppo amminico mediante: (a) protezione del gruppo ossidrilico; (b) formazione dell'acilazide seguita da trasposizione di Curtius; (c) conversione dell'isocianato in carbammato e (d) rimozione finale dei gruppi protettori (Figura 3.22).

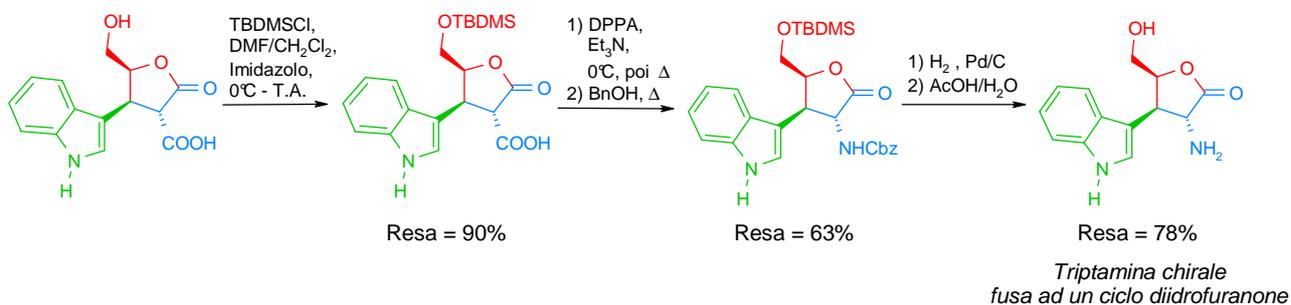


Figura 3.22 Sintesi di una triptamina chirale fusa ad un ciclo diidrofuranone.

³⁸ Boisbrun, M.; Kovács-Kulyassa, Á.; Jeannin, L.; Sapi, J.; Toupet, L. Laronze, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9771-9775.

Il prodotto finale è una triptamina chirale fusa ad un ciclo diidrofuranone. È un amminoacido non naturale ed in particolare un analogo ciclico della serotonina³⁹ e del triptofano.⁴⁰ Rispetto alla triptamina che deriva dalla 2-idrossiacetaldeide (Figura 3.19), questa ha un centro stereogeno in più ed è otticamente pura. Infatti il primo centro era inizialmente presente nell'aldeide, mentre gli altri due si sono formati con reazioni altamente stereoselettive. Inoltre la triptamina sintetizzata attraverso la condensazione trimolecolare è molto simile ad un'altra ottenuta da Hoffman per altra via,⁴¹ ma presenta una configurazione opposta sui carboni 3 e 4 (Figura 3.23).

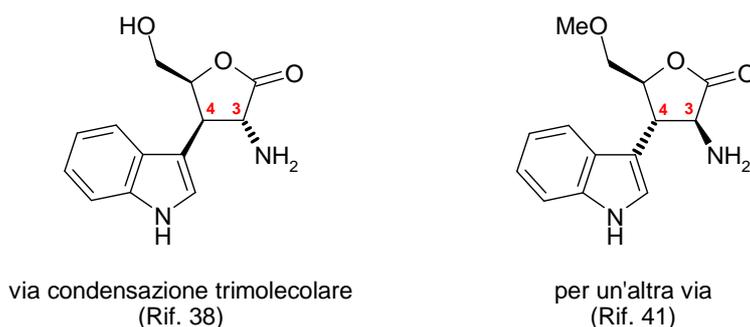


Figura 2.23 Stereochimica di due triptamine simili ottenute con vie diverse.

c. Reazione con aldeidi bifunzionali chirali (aldeide di Garner).

Un'altra aldeide chirale molto utile per la condensazione trimolecolare è quella di Garner,⁴² che può essere considerata una serina ridotta e protetta (Figura 3.24).

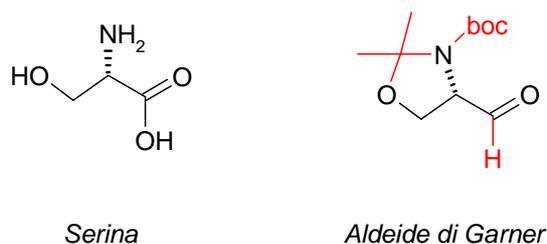


Figura 3.24 Struttura della serina e dell'aldeide di Garner.

³⁹ Gerasimov, M.; Marona-Levicka, D.; Kurrasch-Orbaugh, D.; Qandil, A. M.; Nichols, D. E. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4257-4263.

⁴⁰ (a) Macor, J. E.; Ryan, K. *Heterocycles* **1990**, *31*, 1497-1504; (b) Schlecht, M. F.; Tsarouhtsis, D.; Lipovac, M. N.; Debler, E. A. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 386-394; (c) Ghosh, A.; Wang, W.; Freeman, J. P.; Althaus, J. S.; Von Voigtlander, P. F.; Scahill, T. A.; Mizesak, S. A.; Szmuszkovicz, J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8653-8662.

⁴¹ Hoffman, B.; Dauban, P.; Biron, J.-P.; Potier, P.; Dodd, R. H. *Heterocycles*, **1997**, *46*, 473-487.

⁴² Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1*, **2001**, 2136-2157.

L'aldeide di Garner è simile alla 2,3-*O*-isopropilidene-*D*-gliceraldeide: trascurando la stereochimica dell'azoto, essa possiede un centro stereogeno e due funzioni nucleofile protette, un OH e un NH₂. Tuttavia, a differenza della gliceraldeide protetta, le funzioni nucleofile dell'aldeide di Garner sono diverse, per cui possono essere deprotette selettivamente a seconda delle condizioni di reazione e ciclizzare con l'acido di Meldrum in modo diverso, generando una varietà di prodotti⁴³ (Figura 3.25).

L'acido *p*-toluensolfonico in metanolo rimuove i due gruppi isopropilidene ma lascia intatto il Boc (via II). Per riscaldamento l'intermedio instabile ciclizza dando una triptamina fusa ad un piranone (via III). Questa, dopo liberazione del gruppo amminico, può aggiungere benzaldeide secondo una ciclizzazione di Pictet-Spengler formando una tetraidro-β-carbolina 3,4-annulata (via IV). L'acido cloridrico in metanolo invece deprotegge tutto (via V), sia l'acido di Meldrum che le due funzioni nucleofile dell'aldeide. Si forma un intermedio instabile che può reagire in due modi. Per aggiunta di una base come la trietilammina (via VIII) si ha una ciclizzazione con formazione di un ciclo pirrolidinone. Questo composto, dopo la protezione dell'ossidrilico e la trasformazione della funzione esterea in amminica (in più passaggi, via IX), può ciclizzare con la benzaldeide dando un prodotto analogo al caso precedente (via X). Se invece la deprotezione con acido cloridrico avviene in presenza di siringaldeide (via VI), il prodotto di ciclizzazione è diverso e, per reazione con un diestere attivato dell'acido carbonico, fornisce un analogo indolico dell'azatosina (via VII).

⁴³ Dardennes, E.; Kovács-Kulyassa, Á.; Boisbrun, M.; Petermann, C.; Laronze, J.-Y.; Sapi, J. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 1329-1339.

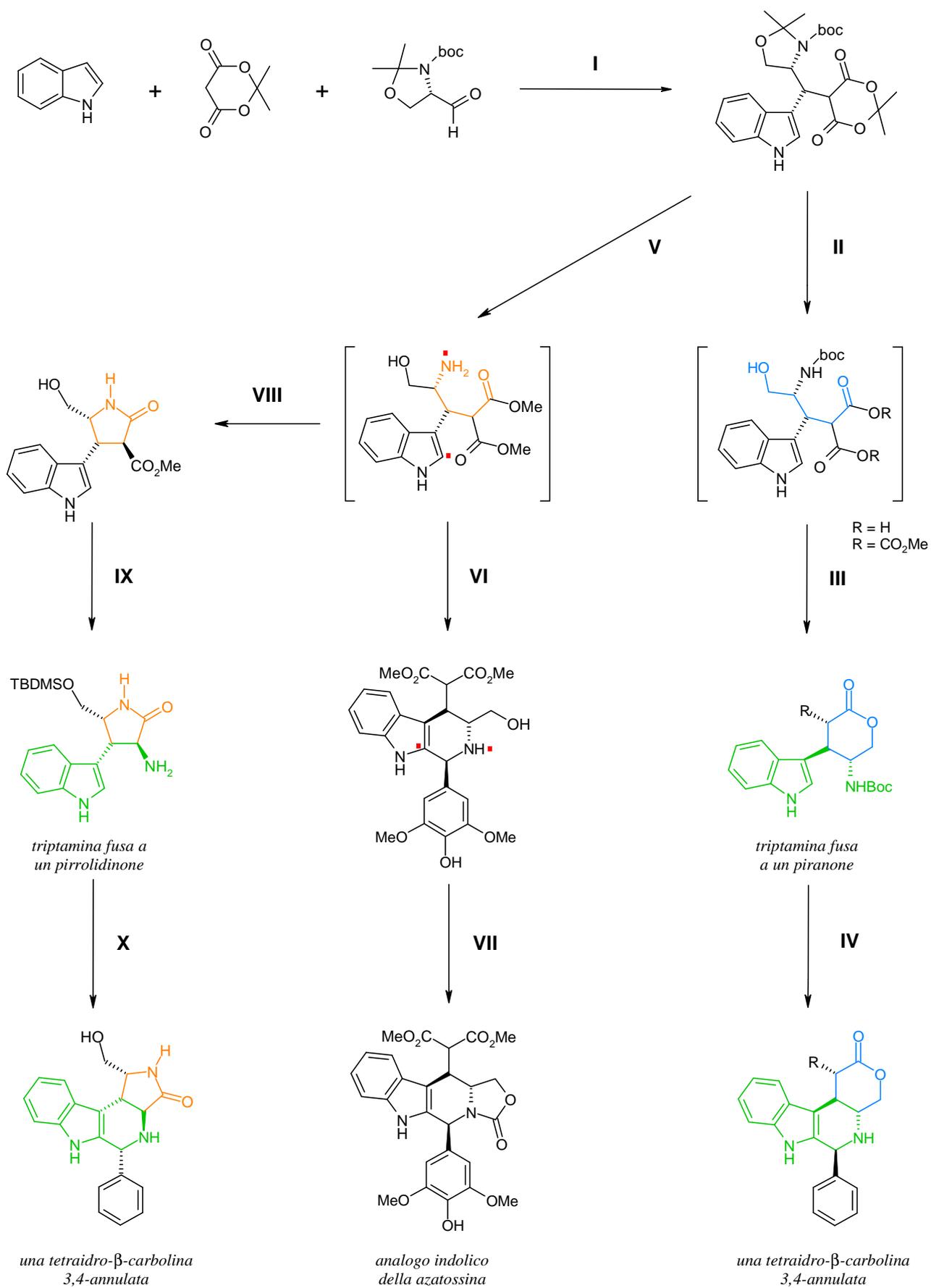


Figura 3.25 Sintesi di triptamine chirali, tetraidro- β -carboline e un analogo dell'azatossina (commento a pagina 59).

Schema di reazione della Figura 3.25

I: CH₃CN, *D,L*-Prolina, 90%

II: R=Me: (a) *p*-TsOH cat., MeOH; (b) CH₂N₂; R=H: AcOH/H₂O

III: Δ . R=Me: 86 %, R=H: 82%

IV: PhCHO, TFA, MgSO₄, CH₂Cl₂, T.A. . R=CH₃: 49%

V: HCl/MeOH

VI: Siringaldeide, CH₂Cl₂, Δ , 65%

VII: (Cl₃CO)₂CO, Et₃N, CH₂Cl₂

VIII: Et₃N, 0 °C, 71%

IX: (a) TBDMSCl, imidazolo, CH₂Cl₂/DMF, 80 %; (b) KOH, THF/H₂O, 87%; (c) DPPA, Et₃N, MeCN, 0 °C; (d) Δ , BnOH, THF, 80% ; (e) H₂, Pd/C, AcOEt, 97%

X: PhCHO, TFA, MgSO₄, toluene, Δ , 84%

Queste reazioni sono importanti per due motivi. Innanzitutto sono altamente stereoselettive. Tutti i prodotti vengono ottenuti in alto eccesso diastereomerico, segno che il primo centro stereogeno dell'aldeide dirige la formazione degli altri, come nel caso della *D*-gliceraldeide. Inoltre esse permettono di ottenere dei prodotti potenzialmente utili in campo farmaceutico. Le triptamine fuse al ciclo piranone e pirrolidinone sono simili a quelle ottenute a partire dalla gliceraldeide protetta, ma contengono tre centri stereogeni invece di due, perché uno è già presente all'inizio nell'aldeide. Queste triptamine annulate chirali sono analoghi a conformazione ristretta della serotonina e del triptofano. Le tetraidro- β -carboline 3,4-annulate mostrano varie attività biologiche. Alcune sono ligandi dei recettori della serotonina di tipo 5-HT_{1A} (con attività agonista o antagonista a seconda della struttura)⁴⁴ o 5-HT_{2B} (con attività antagonista).⁴⁵ Altre potrebbero essere agonisti inversi delle benzodiazepine con attività ansiogena, proconvulsivante e promnestica, analogamente alle β -carboline.⁴⁶ Più in generale, il nucleo della tetraidro- β -carbolina si trova in alcuni alcaloidi come la reserpina e il 4-metiltetraidroharmano⁴⁷ (Figura 3.26). Rispetto ad altri metodi di sintesi di

⁴⁴ (a) Mokrosz, M. J.; Duszynska, B.; Bojarski, A. J.; Mokrosz, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 533-538; (b) Boksa, J. Mokrosz, M. J.; Charakcieva-Minol, S.; Tatarczyńska, E.; Kłodzińska, A.; Wesołowska, A.; Misztal, S. *Polish J. Pharmacol.* **2001**, *53*, 501-508.

⁴⁵ (a) Audia, J. E.; Evrard, D. A.; Murdoch, G. R.; Droste, J. J.; Nissen, J. S.; Schenck, K. W.; Fludzinski, P.; Lucaites, V. L.; Nelson, D. L.; Cohen, M. L. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2773-2780; (b) Audia, J. E. Nelson, D. L. G. *US Patent* 5,886,004.

⁴⁶ (a) Huang, Q.; He, X.; Ma, C.; Liu, R.; Yu, S.; Dayer, C. A.; Wenger, G. R.; Mc Kernar, R.; Cook, J. M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 71-95; (b) Dorey, G.; Dubois, L.; Prado de Carvalho, L.; Potier, P.; Dodd, R. H. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 189-198; (c) Dubois, L.; Dorey, G.; Potier, P.; Dodd, R. H. *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, *6*, 455-462.

⁴⁷ Pereira, M.; Jácome, R. L.; Alcântara, A. F.; Alves, R. B.; Raglan, D. S. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 970-983.

triptamine chirali⁴⁸ e tetraidro- β -carboline,⁴⁹ quello che fa uso della condensazione trimolecolare permette di sintetizzare questi composti in meno passaggi o a partire da reagenti più semplici. L'analogo dell'azatossina, d'altronde, potrebbe mostrare un'attività antitumorale, come l'etoposide e il teniposide (che però non sono azotati ed hanno uno zucchero in 4 al posto del gruppo malonico; Figura 3.27).

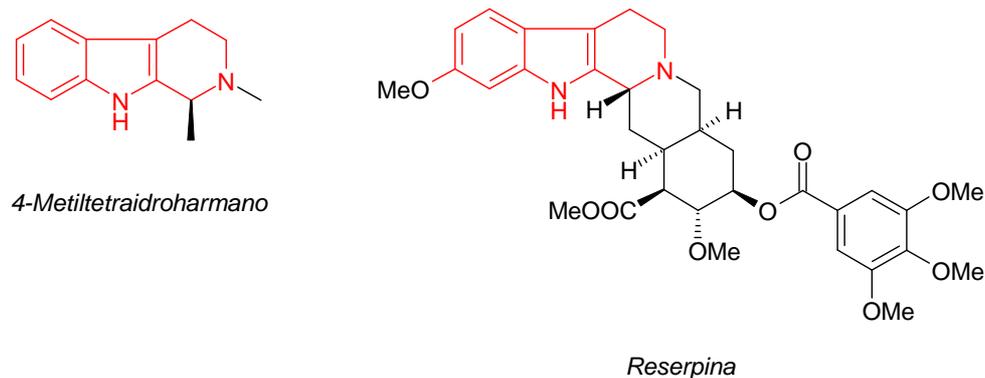


Figura 3.26 Struttura di alcuni prodotti naturali contenenti il nucleo della tetraidro- β -carbolina.

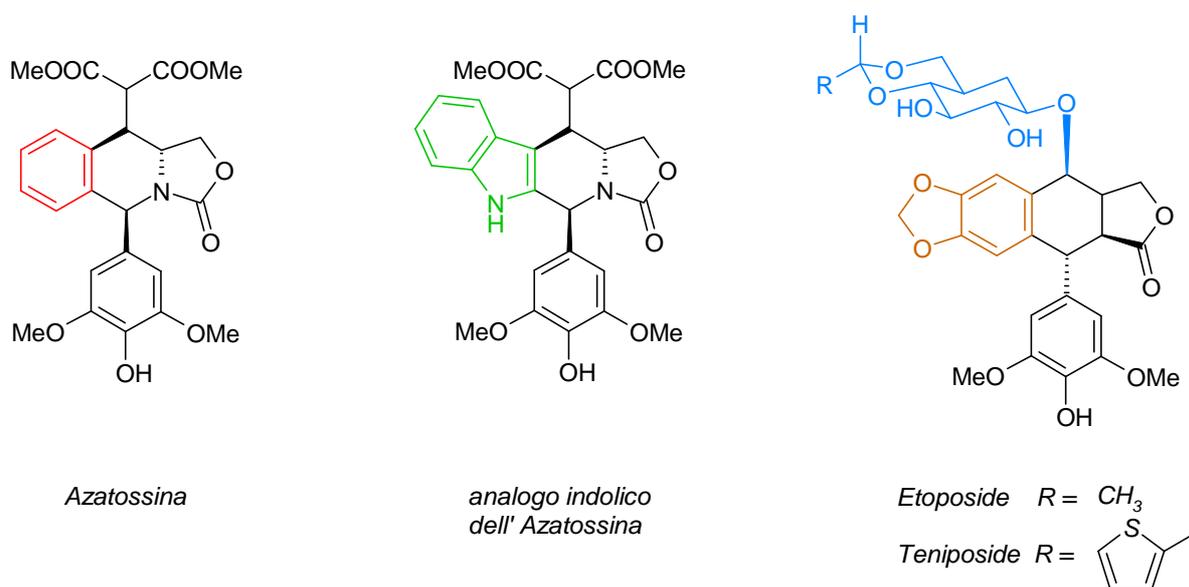


Figura 3.27 Struttura dell'azatossina e di altri analoghi sintetici.

⁴⁸ (a) Macor, J. E.; Ryan, K. *Heterocycles* **1990**, *31*, 1497-1504; (b) Schleich, M. F.; Tsaroushtsis, D.; Lipovac, M. N.; Debler, E. A. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 386-394; (c) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Lamas, C.; Pastor, A.; Alvarez, P.; Vaquero, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 683-686; (d) Ghosh, A.; Wang, W.; Freeman, J. P.; Althaus, J. S.; Von Voigtlander, P. F.; Scahill, T. A.; Mizesak, S. A.; Szmuszkovicz, J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8653-8662.

⁴⁹ (a) Nyerges, M.; Rudas, M.; Bitter, I.; Töke, L.; Szántay, C. Jr. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3269-3280; (b) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Lamas, C.; Pastor, A.; Alvarez, P.; Vaquero, J. J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8237-8248.

4. Reazione con aldeidi polifunzionali chirali

a. Sintesi dell'indolopancratistatina. Anche le aldeidi derivate dagli zuccheri possono essere usate nella condensazione trimolecolare (Tabella 3.1).⁵⁰ A differenza dell'aldeide di Garner e della gliceraldeide, esse possiedono più di due gruppi nucleofili e parecchi centri stereogeni, ognuno dei quali può controllare la formazione del nuovo centro stereogeno nel prodotto di condensazione (almeno in via di principio). In tutti i casi il prodotto di condensazione viene ottenuto in alto eccesso diastereomerico,⁵¹ segno che la stereochimica della reazione è controllata dalla chiralità dell'aldeide. In particolare il carbonio α dell'aldeide influenza l'orientazione relativa del nuovo centro stereogeno del prodotto di condensazione (il C-2) rispetto al centro adiacente (il C-3). Quando C- α e C-2 hanno una configurazione assoluta opposta, il prodotto di condensazione ha una configurazione relativa 2,3-*sin*, come i prodotti di condensazione con l'aldeide di Garner e la gliceraldeide (Tabella 3.1, righe 1-4). Quando invece C- α e C-2 hanno la stessa configurazione assoluta, il prodotto ha una configurazione relativa 2,3-*anti* (Tabella 3.1, righe 5-6).

Il prodotto di condensazione 6 della Tabella 3.1 è stato usato come materiale di partenza per la sintesi dell'indolopancratistatina, l'analogo indolico della pancratistatina (Figura 3.28). Questo composto contiene il nucleo della tetraidrofenantridina ed è prodotto da una pianta hawaiana che appartiene alla famiglia delle Amarillidacee. La pancratistatina possiede attività antiparassitarie,⁵² antivirali⁵³ e antitumorali.⁵⁴ Poiché l'indolo è un isostero del metilendioossibenzene, l'indolopancratistatina sarebbe utile per studiare le relazioni struttura-attività di questi composti. Il prodotto 6 è stato scelto come materiale di partenza per questa sintesi sia per la sua configurazione relativa 2,3-*anti*, che si ritrova poi nel prodotto finale, sia perché viene ottenuto in alto eccesso diastereomerico, a differenza del prodotto 5. Purtroppo tutti i tentativi effettuati finora per sintetizzare l'indolopancratistatina via condensazione trimolecolare si sono rivelati infruttuosi.⁵⁵

⁵⁰ Dardennes, E. *PhD Thesis*, Université de Reims Champagne-Ardenne, **2004**, pp 34-44.

⁵¹ Dardennes, E. *PhD Thesis*, Université de Reims Champagne-Ardenne, **2004**, pp 39-40.

⁵² Ouarzane-Amara, M.; Franetich, J.-F.; Mazier, D.; Pettit, G. R.; Meijer, L.; Doerig, C.; Desportes-Livages, I. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 3409-3415.

⁵³ Gabrielsen, B.; Monath, T. P.; Huggins, J. W.; Kefauver, D. F.; Pettit, G. R.; Groszek, G.; Hollingshead, M.; Kirsi, J. J.; Shannon, W. M.; Schubert, E. M.; Dare, J.; Ugarkar, B.; Ussery, M. A.; Phelan, M. J. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1569-1581.

⁵⁴ Pettit, G. R.; Bachaus, R. A.; Boyd, M. R.; Meerow, A. W. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1682-1687.

⁵⁵ Dardennes, E. *PhD Thesis*, Université de Reims Champagne-Ardenne, **2004**, pp 98-104. L'indolopancratistatina è stata sintetizzata con una via diversa dalla condensazione trimolecolare. Vedere Hudlicky, T.; Rinner, U.; Finn, K. J.; Ghiviriga, I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3490-3499.

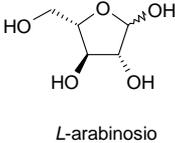
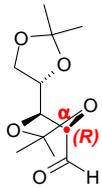
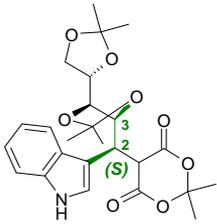
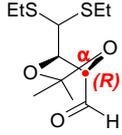
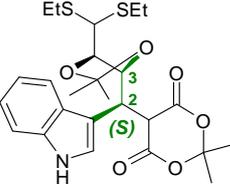
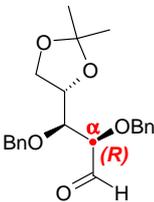
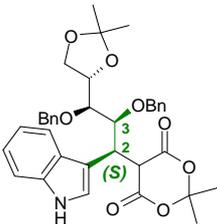
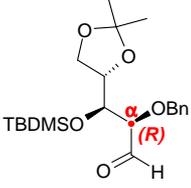
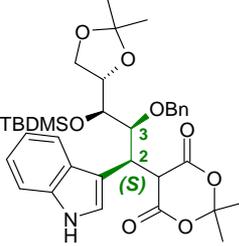
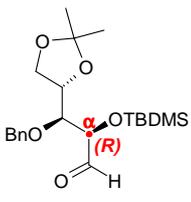
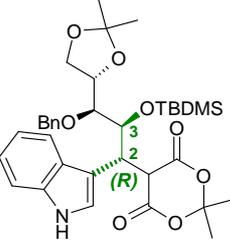
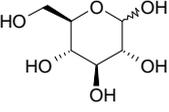
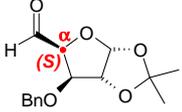
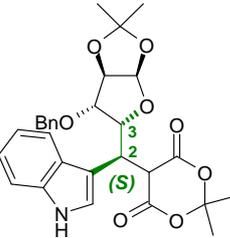
Riga	Precursore	Aldeide	Prodotto di condensazione (diastereomero maggioritario)	Configurazione relativa	Resa %	e. d. %
1	 L-arabinosio			2,3- <i>sin</i>	45 *	> 70
2				2,3- <i>sin</i>	65 *	> 90
3				2,3- <i>sin</i>	65 *	> 95
4				2,3- <i>sin</i>	63 **	86
5				2,3- <i>anti</i>	63 **	34
6	 D-glucosio			2,3- <i>anti</i>	80	90

Tabella 3.1 Condensazione trimolecolare con aldeidi polifunzionali chirali.

* L'aldeide è stata sintetizzata direttamente nella miscela di reazione a partire da un precursore. La resa si riferisce alle due tappe di sintesi dell'aldeide e condensazione trimolecolare.

** La reazione è stata effettuata usando una miscela di aldeidi 4 e 5. La resa è stata calcolata sulla miscela di quattro stereoisomeri non separati.

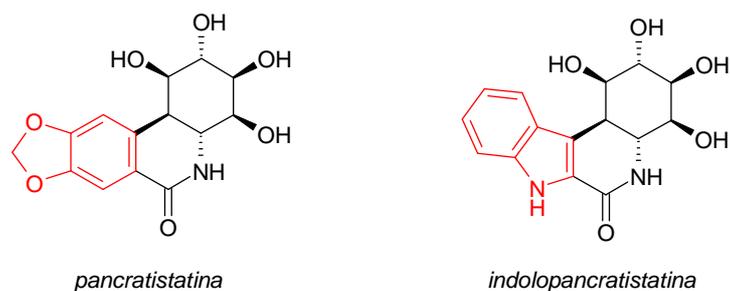


Figura 3.28 Struttura della pancratistatina e di un analogo indolico.

b. Sintesi di peridrofupiranoni. L'aldeide **6** della Tabella 3.1 (un derivato dal glucosio) può essere usata nella condensazione trimolecolare anche senza la protezione sul C- β (Figura 3.29). In questo caso però il prodotto di condensazione non si isola, perché il gruppo ossidrilico libero attacca subito l'acido di Meldrum, provocando una ciclizzazione intramolecolare. Contemporaneamente l'intermedio perde acetone e CO₂ fornendo un peridrofupiranone.⁵⁶ L'apertura dell'acido di Meldrum non coinvolge il nuovo centro stereogeno formato nella reazione di condensazione, per cui il prodotto finale si forma in alto eccesso diastereomerico.

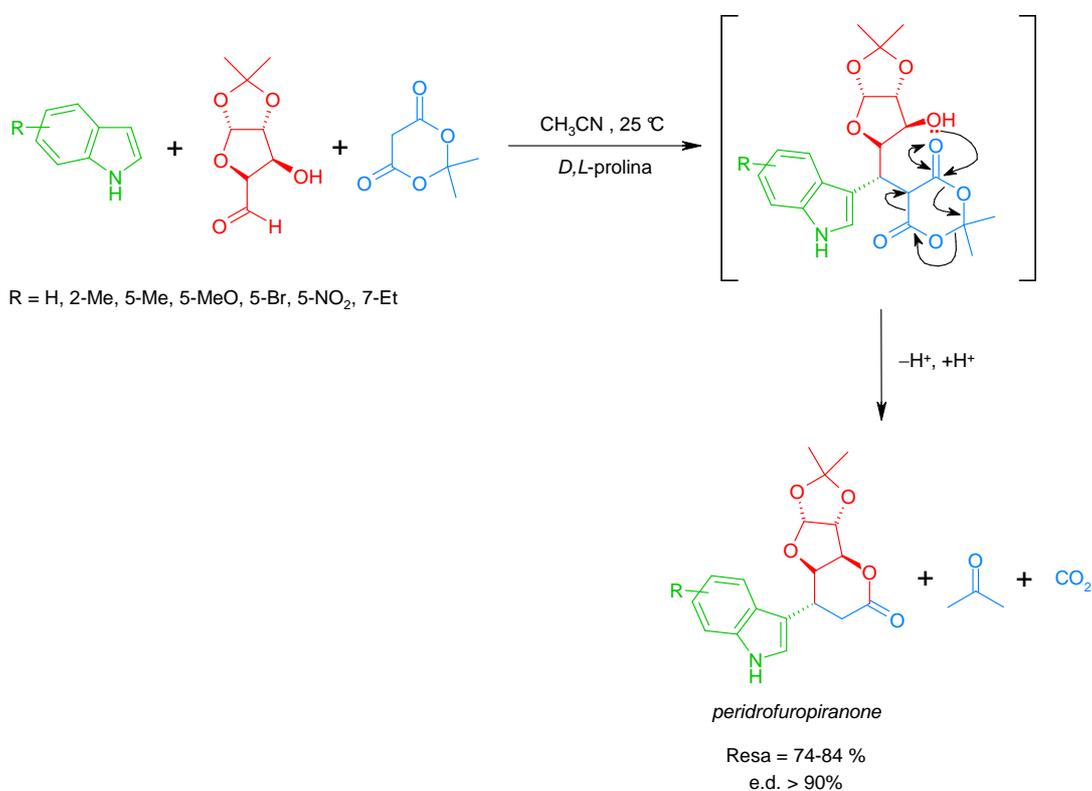


Figura 3.29 Condensazione trimolecolare tra l'indolo, un'aldeide derivata dal glucosio e l'acido di Meldrum.

⁵⁶ Sabitha, G.; Raj Kumar, M.; Shashi Kumar Reddy, M.; Yadav, J. S.; Rama Krishna, K. V. S.; Kunwar, A.C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1659-1661.

5. Sintesi di spiro[pirrolidinone-3,3'-indoli]

Gli indoli sostituiti in posizione 2 di solito non reagiscono in condizioni classiche (l'unica eccezione è data dal 2-metilindolo che reagisce per formare un peridrofupiranone: Cap. III, Par. 2.C.4.b). Se però al posto della prolina si usa un equivalente di trietilammina, il prodotto di condensazione viene deprotonato dalla base e si trasforma in un sale che precipita nel mezzo di reazione, per cui può essere isolato per semplice filtrazione (Figura 3.30).⁵⁷ La deprotonazione sottrae il prodotto di condensazione dalla miscela di reazione e sposta l'equilibrio della condensazione verso il prodotto. Poiché il prodotto di condensazione viene isolato sotto forma di sale di trietilammonio, a rigor di logica la reazione è una condensazione tetramolecolare.

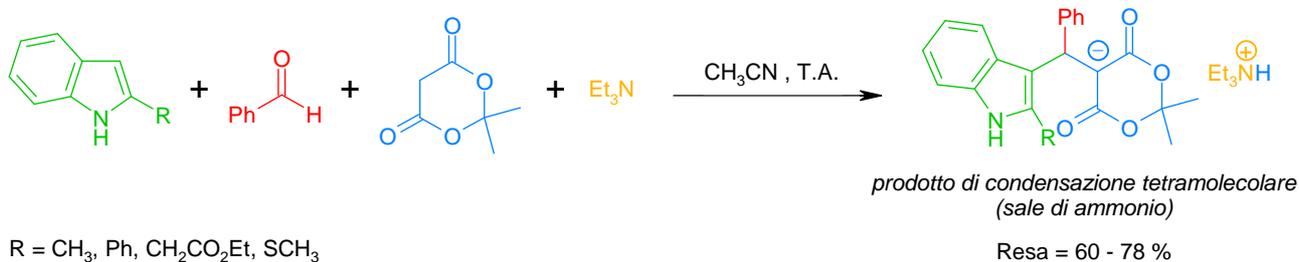


Figura 3.30 Condensazione tetramolecolare tra indoli 2-sostituiti, benzaldeide, acido di Meldrum e trietilammina.

Il prodotto di condensazione tetramolecolare può essere trasformato in carbammato benzilico seguendo la stessa procedura messa a punto per la sintesi dei triptofani β -sostituiti (Cap. III, Par. 2.C.2; Figura 3.31). Se però la trasposizione di Curtius viene effettuata in assenza di alcol, il gruppo isocianato non può trasformarsi in carbammato e subisce l'attacco intramolecolare dell'indolo, che ha un carattere nucleofilo al carbonio 3. Si ottiene così uno spiro[pirrolidinone-3,3'-indolo].

I composti spiranici così ottenuti hanno un anello pirrolidinico con un gruppo estereo in posizione adiacente all'azoto. Di conseguenza essi contengono il nucleo della prolina e sono potenziali antagonisti degli amminoacidi eccitatori kainoidi,⁵⁸ a cui fa capo l'acido α -kainico (Figura 3.32). Più precisamente sono esteri della prolina sostituiti, quindi appartengono alla classe degli amminoacidi non naturali e protetti, come gli esteri del triptofano β -sostituito. Inoltre, a causa del gruppo oxo adiacente all'azoto, queste molecole contengono un gruppo ammidico e possono essere considerate analoghi peptidici. Di conseguenza questi spiro[pirrolidinone-indoli] possono essere

⁵⁷ Cochard, F.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6291-6294.

⁵⁸ Parsons, A. F. *Tetrahedron* **1996**, 52, 4149-4174.

usati come analoghi a conformazione ristretta di amminoacidi naturali e peptici per studiare le relazioni ligando-recettore. I sistemi spiranici sono particolarmente utili per questo scopo, perché hanno i due anelli bloccati in posizione perpendicolare tra loro e quindi sono altamente rigidi. Rispetto ad altri metodi di sintesi degli spirani⁵⁹ la condensazione trimolecolare presenta il vantaggio di introdurre simultaneamente i gruppi Ph, CO₂*t*-Bu e oxo sull'anello pirrolidinico.

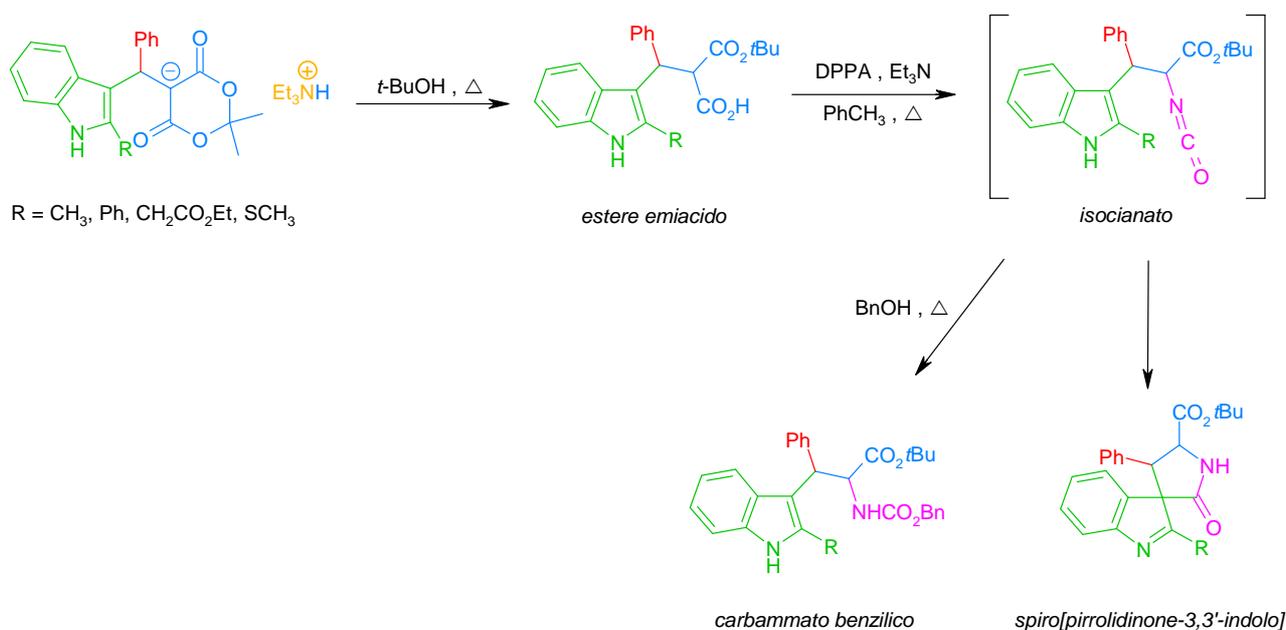


Figura 3.31 Sintesi di spiro[pirrolidinone-3,3'-indoli].

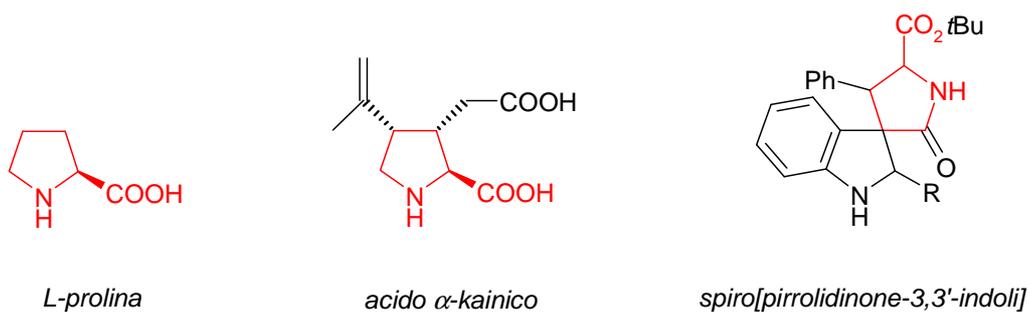


Figura 3.32 Analogia tra alcuni prodotti naturali e gli spiro[pirrolidinone-3,3'-indoli].

⁵⁹ (a) Ibrahim-Ouali, M.; Sinibaldi, M.-E.; Troin, Y.; Guillaume, D.; Gramain, J.-C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16083-16096; (b) Alper, P. B.; Meyers, C.; Lerchner, A.; Siegel, D. R.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3186-3189; (c) Von Nussbaum, F.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2175-2178; (d) Rainier, J. D.; Kennedy, A. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6213-6216; (e) Gerona-Navarro, G.; Bonache, M. A.; Herranz, R.; García-López, M. T.; González-Muñiz, R. *Synlett* **2000**, 1249-1252; (f) Fejes, I.; Nyerges, M.; Szöllösy, Á; Blaskó, G.; Töke, L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1129-1137.

6. Sintesi di spiro[pirrolidinone-3,3'-indolinoni] e tetraidrotiacarbazoli.

a. Reazione con ossindolo. La condensazione promossa dalla trietilammina è stata estesa anche a un derivato ossigenato dell'indolo, l'ossindolo (2-indolinone).⁶⁰ L'ossindolo si trova nella forma chetonica, che non è nucleofila. Tuttavia può tautomerizzare alla forma enolica (2-idrossindolo), che ha un carattere nucleofilo al carbonio 3, oppure essere deprotonato sul C- α e formare uno ione enolato, anch'esso nucleofilo (Figura 3.33). Quindi l'ossindolo può comportarsi come l'indolo e dare le stesse reazioni di addizione nucleofila.

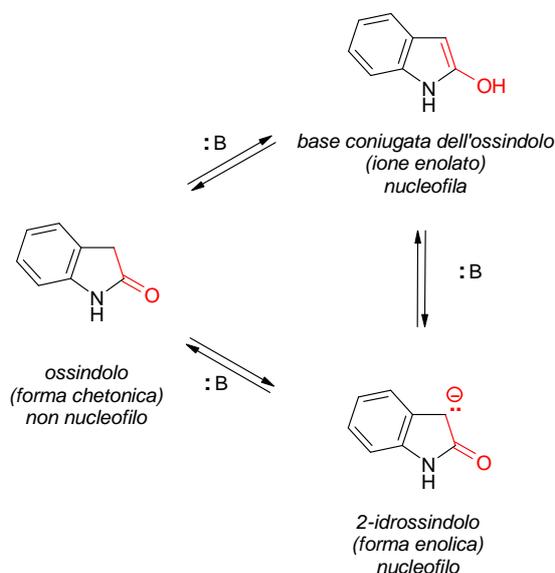


Figura 3.33 Ciclo di tautomeria cheto-enolica dell'ossindolo.

L'ossindolo non dà la condensazione trimolecolare in condizioni classiche (CH_3CN , *D,L*-prolina), segno che probabilmente non riesce a tautomerizzare alla forma enolica o ad essere convertito nello ione enolato, nonostante sia mille volte più acido dell'indolo (pK_a 18⁶¹ contro 21⁶² in DMSO). Tuttavia l'ossindolo reagisce in presenza di un equivalente di trietilammina (Figura 3.34). La base è indispensabile per la reazione e sembra svolgere un ruolo diverso a seconda dell'aldeide (Tabella 3.2). In alcuni casi si ottiene il prodotto trimolecolare classico; la base, quindi, agisce solo da catalizzatore, favorendo la conversione dell'ossindolo nella specie reattiva (enolo o enolato). In altri casi, invece, il prodotto di condensazione viene ottenuto come sale di trietilammonio, che precipita

⁶⁰ Cochard, F.; Laronze, M.; Prost, E.; Nuzillard, J.-M.; Augé, F.; Petermann, C.; Sigaut, P.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3481-3490.

⁶¹ Bordwell, F. G.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4218-4223.

⁶² <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>; ultimo accesso Settembre 2007.

nell'ambiente di reazione; la base agisce quindi da reagente, deprotonando il prodotto di condensazione trimolecolare e spostando l'equilibrio della reazione verso l'addotto tetramolecolare.

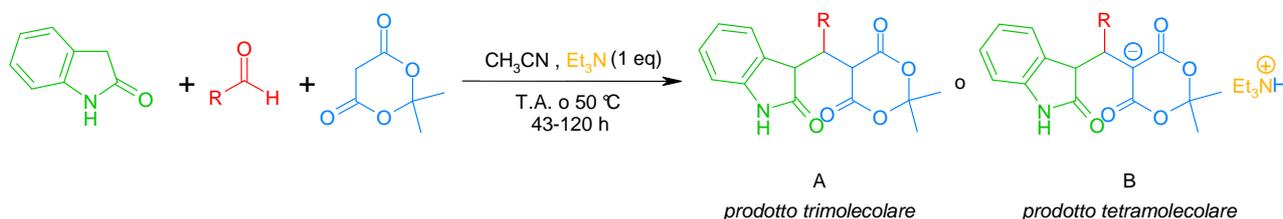


Figura 3.34 Condensazione tra l'ossindolo, un'aldeide e l'acido di Meldrum in presenza di trietilammina.

R	Resa A (%)	Resa B (%)	e. d.
H	29	0	-
Ph	0	66	84
(2,5-OMe)Ph	0	59	20
(2-NO ₂)Ph	36	0	100
(4-F)Ph	51	0	100

Tabella 3.2 Aldeidi usate nella condensazione dell'ossindolo in Figura 3.34.

Il prodotto di condensazione dell'ossindolo, come quello di altri indoli 2-sostituiti (Cap. III, Par. 2.C.5), può essere trasformato in un estere emiacido per trattamento con un alcol a caldo (Figura 3.35). Eseguendo la trasposizione di Curtius in un solvente non nucleofilo come l'acetonitrile, l'isocianato ciclizza spontaneamente formando un derivato spiroossindolico. La reazione è stereoselettiva perché si ottengono solo sei degli otto possibili stereoisomeri ed in particolare tre delle quattro coppie possibili di enantiomeri.⁶³ Lo scheletro spiro[pirrolidina-3,3'-indolinone] si trova in vari alcaloidi, alcuni semplici come la horsfillina⁶⁴ e l'elacomina,⁶⁵ altri più complessi come l'alstonina⁶⁶, la spirotriprostatina A e B⁶⁷ e la stricnofillina,⁶⁸ in cui l'anello pirrolidinone fa parte di un sistema policiclico (Figura 3.36). La horsfillina è usata come pianta medicinale nel Sud-

⁶³ Gli enantiomeri non sono stati separati ed è stato calcolato solo il rapporto fra i tre diastereomeri.

⁶⁴ Jossang, A.; Jossang, P.; Hadi, H. A.; Sévenet, T.; Bodo, B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6527-6530.

⁶⁵ James, M. N. G.; Williams, G. J. B. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2407-2412.

⁶⁶ Elderfield, R. C.; Gilman, R. E. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 339-343.

⁶⁷ (a) Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12651-12666; (b) Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 832-835.

⁶⁸ Leclercq, J.; De Pauw-Gillet, M.-C.; Bassleer, R.; Angenot, L. *Ethnopharmacol.* **1986**, *15*, 305-316.

Est asiatico e come sorgente di tabacco inebriante.⁶⁹ La spirotriprostatina A ha attività antitumorali contro il cancro della mammella e agisce bloccando l'assemblaggio dei microtubuli del fuso mitotico nella fase M del ciclo cellulare.⁷⁰

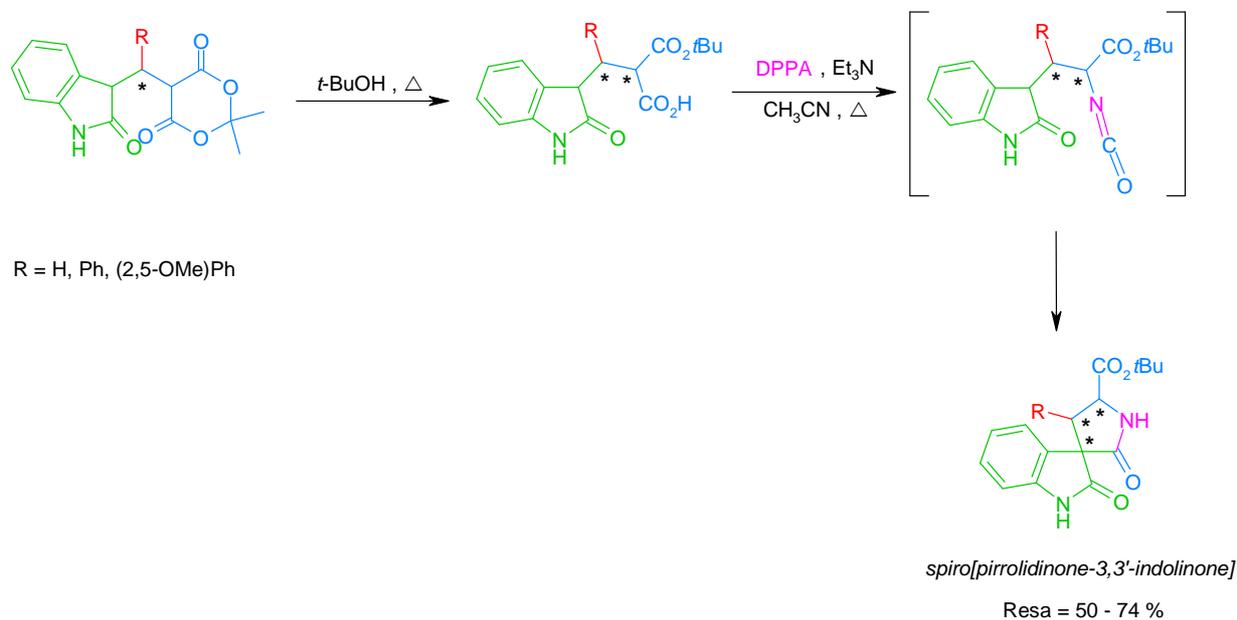


Figura 3.35 Sintesi di spiro[pirrolidinone-3,3'-indolinoni].

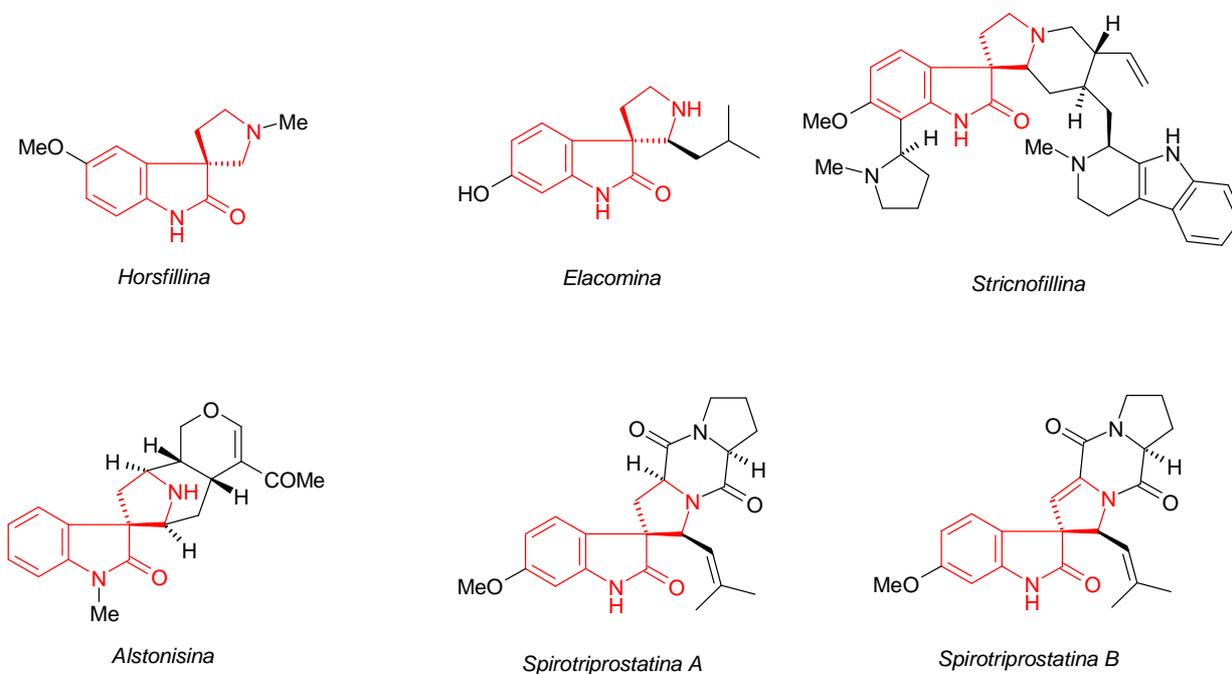


Figura 3.36 Alcuni prodotti naturali contenenti la struttura della spiro[pirrolidina-3,3'-indolinone].

⁶⁹ Teo, L. E.; Pachiaper, G.; Chan, K. C.; Hadi, H. A.; Weber, J. F.; Deverre, J. R.; David, B.; Sévenet, T. J. *Ethnopharmacol.* **1990**, *28*, 63-101.

⁷⁰ Usui, T.; Kondoh, M.; Cui, C.-B.; Mayumi, T.; Osada, H. *Biochem. J.* **1998**, *333*, 543-548.

b. Reazione con indolin-2-tione. L'indolin-2-tione è otto ordini di grandezza più acido dell'ossindolo (pK_a 10 contro 18 in DMSO)⁷¹, quindi dovrebbe tautomerizzare più facilmente alla forma enolica ed essere più reattivo verso l'addizione di Michael. In effetti l'indolin-2-tione reagisce in presenza di trietilammina, ma secondo una reazione diversa dalla condensazione trimolecolare. Invece del composto atteso si isola un prodotto policiclico che deriva dalla cicloaddizione [4+2] di due addotti di Knoevenagel (Figura 3.37).⁷² A differenza di quanto accade in condizioni classiche, l'addotto di Knoevenagel non coinvolge l'acido di Meldrum, ma si forma tra l'aldeide e il derivato indolico. La reazione di Diels-Alder tra i due addotti permette di recuperare l'aromaticità di uno dei due anelli indolici e il ripristino dell'aromaticità è probabilmente la forza trainante della reazione.

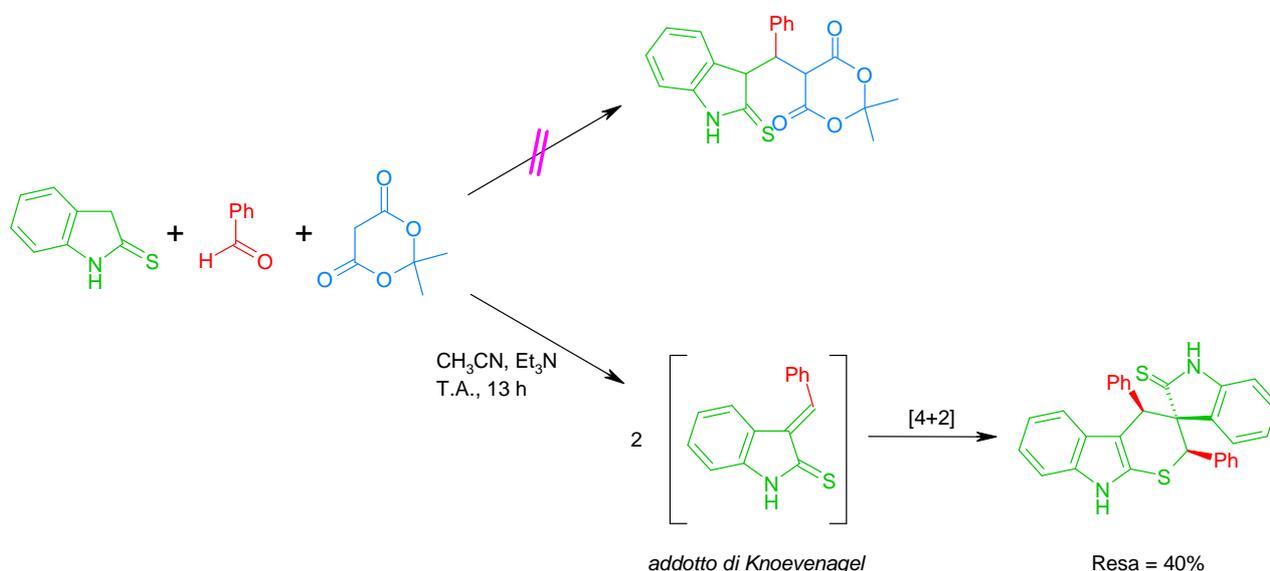


Figura 3.37 Condensazione tetramolecolare di due molecole di indolin-2-tione e due di benzaldeide.

Una strategia per ottenere il prodotto di condensazione con l'indolin-2-tione consiste nel realizzare la reazione trimolecolare con l'ossindolo e nel trattare poi il prodotto col reagente di Lawesson (Figura 3.38). Questo composto è un ditiafosfetano che sostituisce selettivamente l'ossigeno ossindolico con lo zolfo. Anche in questo caso, però, il prodotto trimolecolare solforato non viene isolato perché l'indolintione tautomerizza alla forma enolica e attacca l'acido di Meldrum intramolecolarmente, formando un tetraidrotiacarbazolo (o tiopiranoindolo).

⁷¹ Bordwell, F. G.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218-4223.

⁷² Cochard, F.; Laronze, M.; Prost, E.; Nuzillard, J.-M.; Augé, F.; Petermann, C.; Sigaut, P.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3481-3490.

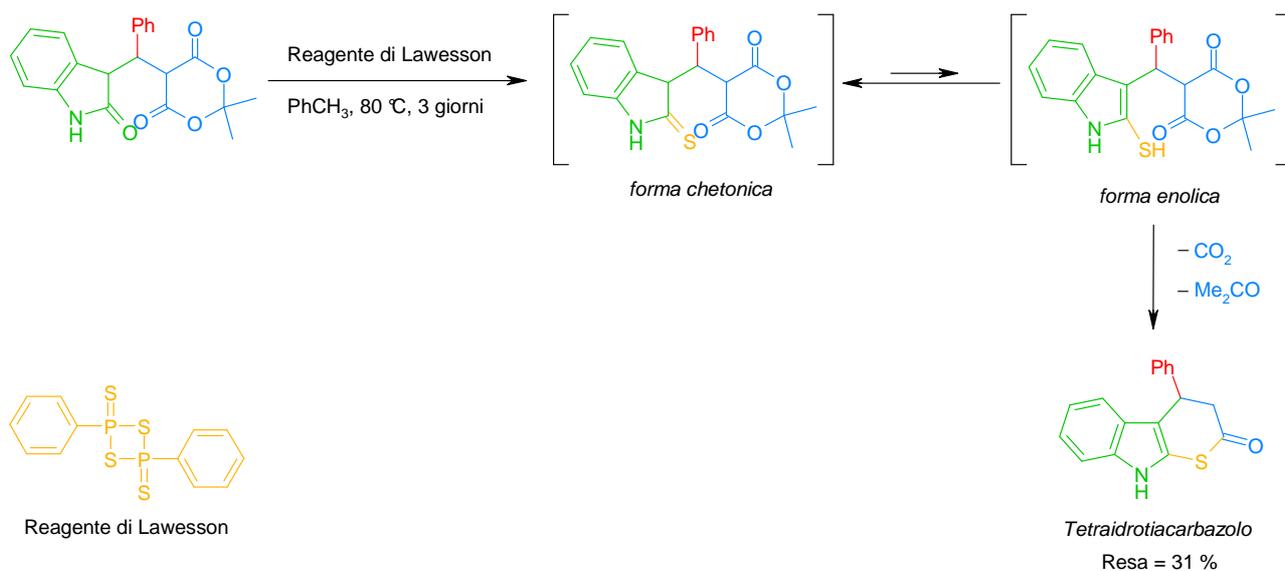


Figura 3.38 Sintesi di un tetraidrotiacarbazolo.

La struttura del tiopiranoindolo si trova nella ciclobrassinina, un composto prodotto dalle Crucifere,⁷³ a cui appartengono gli spinaci (Figura 3.39). La ciclobrassinina viene prodotta dalla pianta per difendersi dall'attacco di funghi e batteri, ma possiede anche attività antitumorali sull'uomo, inibendo la crescita del cancro della mammella *in vitro*.⁷⁴

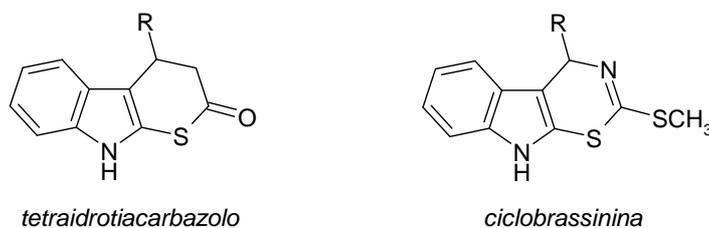


Figura 3.39 Analogia tra un tetraidrotiacarbazolo e la ciclobrassinina.

7. Sintesi di tetraidrocarbazoli

a. Condensazione tetramolecolare senza Et_3N . Gli indoli sostituiti in posizione 2 possono reagire anche in assenza di trietilammina, ma richiedono condizioni più spinte della temperatura ambiente.

⁷³ (a) Takasugi, M.; Katsui, N.; Shirata, A.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1077-1078; (b) Soledade, M.; Pedras, C.; Okanga, F. I.; Zaharia, I. L.; Khan, A. Q. *Phytochemistry* **2000**, 53, 161-176.

⁷⁴ Mehta, R. G.; Liu, J.; Constantinou, A.; Hawthorne, M.; Pezzato, J. M.; Moon, R. C.; Moriarty, R. M. *Anticancer Res.* **1994**, 14, 1209-1214.

Se la miscela dei tre reagenti viene scaldata a refluxo o irradiata con microonde, l'aldeide reagisce due volte e si isola un prodotto di condensazione tetramolecolare, precisamente un carbazolo fuso all'acido di Meldrum attraverso un carbonio spiranico (Figura 3.40).⁷⁵

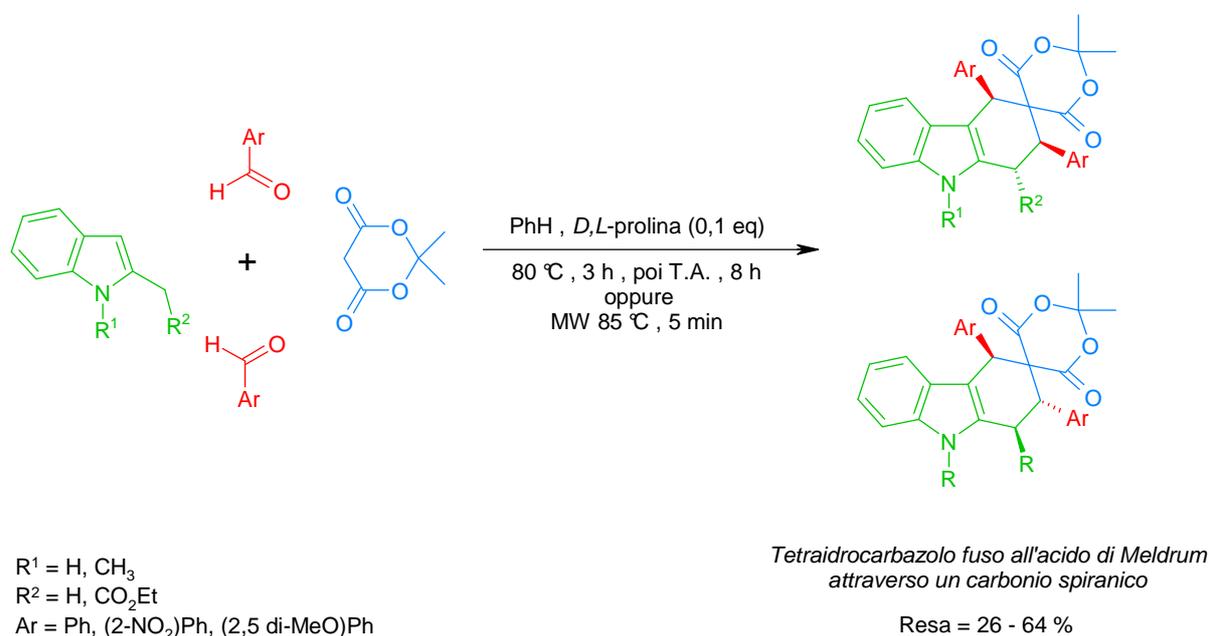


Figura 3.40 Condensazione tetramolecolare tra un indolo 2-sostituito, l'acido di Meldrum e due aldeidi uguali.

Anche se i reagenti sono achirali, la reazione è stereoselettiva e fornisce solo due degli otto possibili stereoisomeri. Le due aldeidi possono essere diverse e in questo caso si ottiene una miscela di quattro prodotti, perché ogni aldeide può essere incorporata in una o entrambe le posizioni del nuovo ciclo (Figura 3.41).

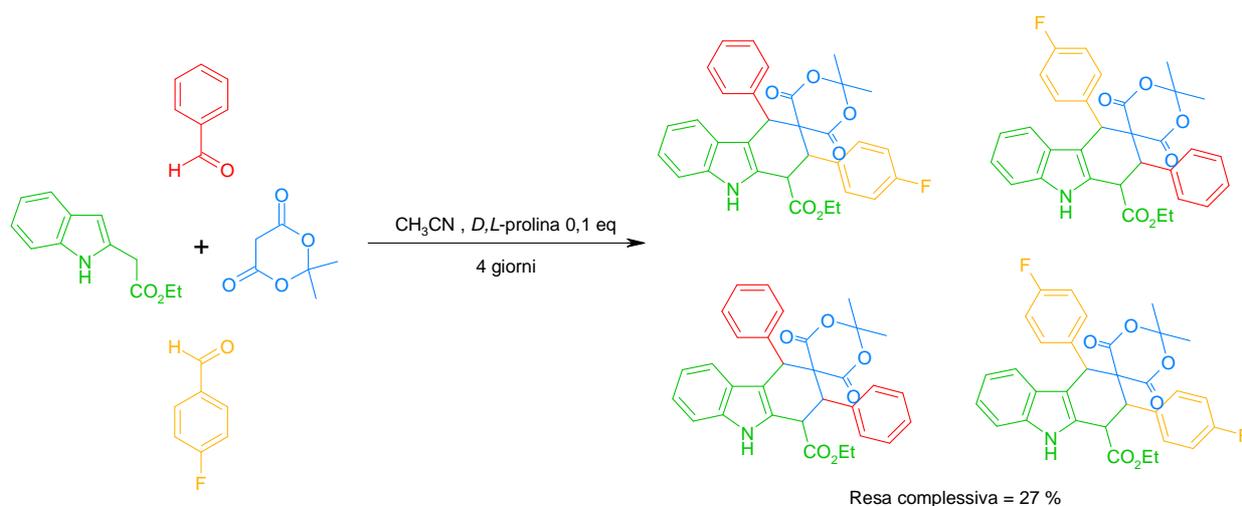


Figura 3.41 Condensazione tetramolecolare tra un indolo 2-sostituito, l'acido di Meldrum e due aldeidi diverse.

⁷⁵ Cochard, F.; Laronze, M.; Sigaut, P.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1703-1707.

L'indolin-2-tione, che non dà la condensazione tetramolecolare in presenza di trietilammina, reagisce in queste condizioni più drastiche con una resa del 70% circa (Figura 3.42).

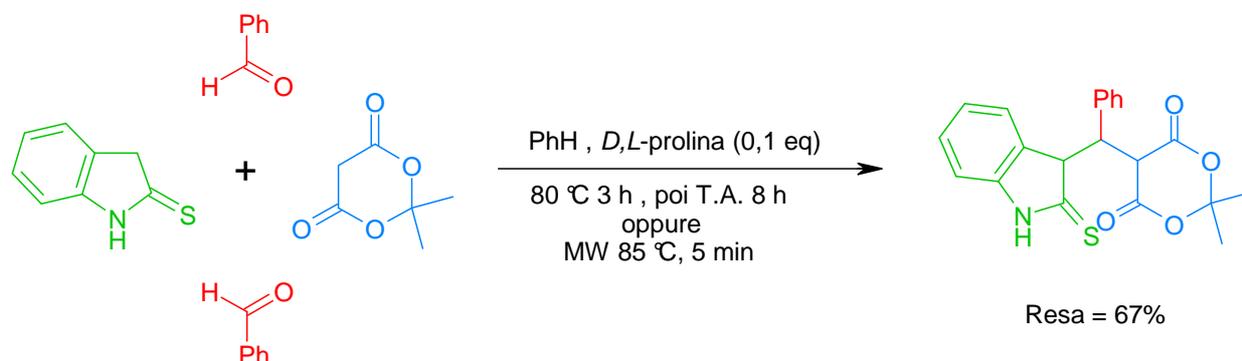
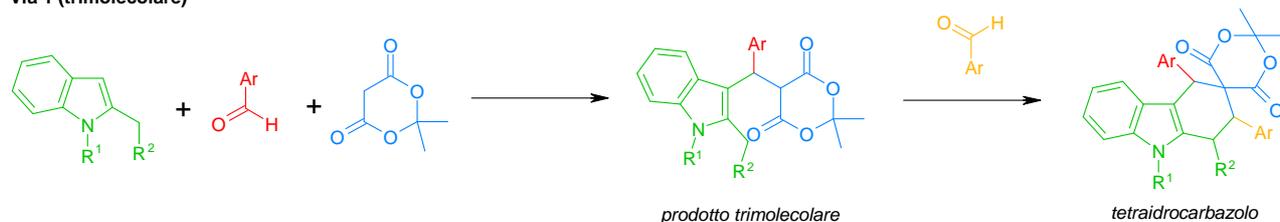


Figura 3.42 Condensazione tetramolecolare tra l'indolin-2-tione, l'acido di Meldrum e due molecole di benzaldeide.

b. Meccanismo di reazione. La reazione può seguire due meccanismi (Figura 3.43). Nel primo l'indolo, l'acido di Meldrum e l'aldeide formano il prodotto di condensazione trimolecolare, che poi aggiunge una seconda molecola di aldeide. Perciò questa reazione tetramolecolare può essere considerata un'estensione della condensazione trimolecolare di Yonemitsu. Nel secondo, invece, una molecola di aldeide forma un addotto di Knoevenagel con l'acido di Meldrum. Un'altra molecola di aldeide reagisce con l'indolo in posizione 3, formando un indolochinodimetano, o col sostituente indolico in posizione 2, formando un 2-vinilindolo. Ognuno dei due intermedi è un diene e può dare la reazione di Diels-Alder con l'addotto di Knoevenagel, che si comporta da dienofilo.

Entrambi i meccanismi sembrano svolgersi contemporaneamente perché sono in accordo con alcune evidenze sperimentali. L'intermedio della prima via, cioè il prodotto di condensazione trimolecolare, può essere isolato sotto forma di sale di trietilammonio per aggiunta di trietilammina. Una volta rimesso in soluzione, esso può aggiungere una seconda molecola di aldeide a refluxo. L'intermedio indolochinodimetano della seconda via è troppo instabile per essere isolato, ma può essere identificato nello spettro di massa del carbazolo sotto forma di frammento retro-dienico. Infatti il radicale catione del carbazolo ha un'energia elevata e si rompe rigenerando l'intermedio dienico dal quale deriva. Un'altra prova del meccanismo via Diels-Alder deriva dal fatto che se l'acido di Meldrum viene sostituito con la *N*-metilmaleimmide (cioè con un composto che non può reagire con la prima via perché non può tautomerizzare alla forma enolica) si isola ugualmente un prodotto ciclico, che può derivare solo dalla reazione di Diels-Alder (Figura 3.44).

Via 1 (trimolecolare)



Via 2 (Diels-Alder)

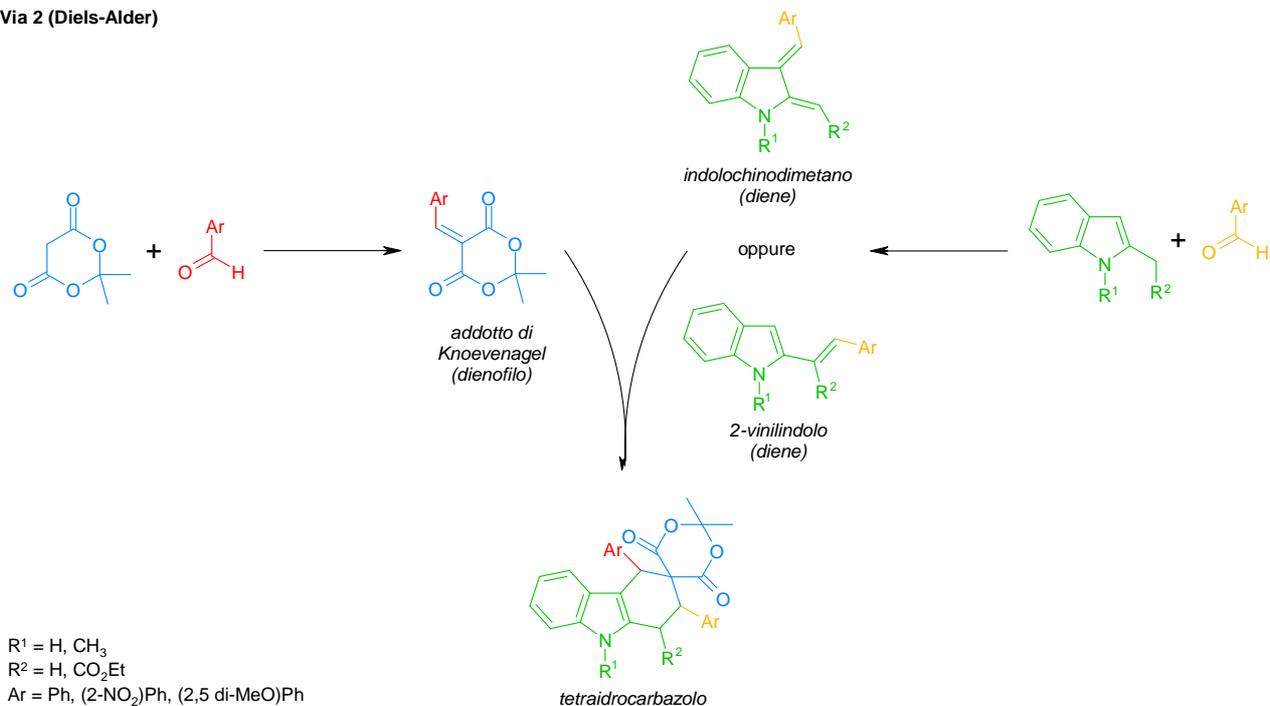


Figura 3.43 I due meccanismi possibili della condensazione tetramolecolare che porta ai tetraidrocarbazoli.

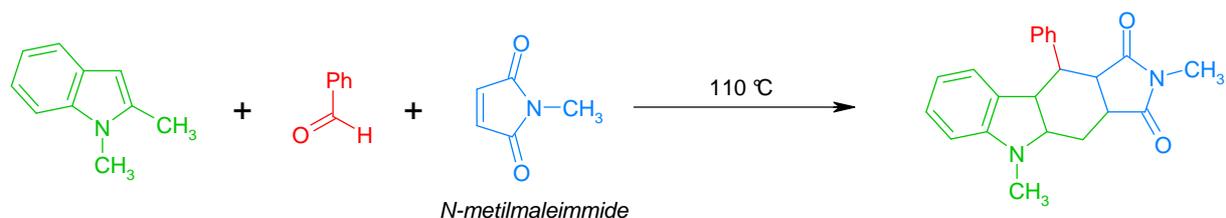


Figura 3.44 Condensazione trimolecolare di 1,2-dimetilindolo, benzaldeide e N-metilmaleimide.

c. Reversibilità della condensazione trimolecolare. La condensazione tetramolecolare fornisce anche informazioni sulla reversibilità della reazione trimolecolare. Se il prodotto di condensazione trimolecolare (sotto forma di sale d'ammonio) viene scaldato in presenza di un'aldeide diversa da quella già presente nell'addotto trimolecolare, non si ottiene un solo carbazolo ma due. Nell'esempio della Figura 3.45, il primo prodotto è quello atteso in base all'aggiunta della 4-fluorobenzaldeide sul prodotto trimolecolare. Il secondo ha due anelli benzenici non sostituiti e

quindi non può derivare da una semplice addizione. Ciò significa che l'addotto trimolecolare si rompe rigenerando le molecole di partenza. Queste poi condensano di nuovo assieme alla 4-fluorobenzaldeide e le due aldeidi vengono incorporate nel sistema carbazolico in due posizioni diverse. Questo esperimento prova che la condensazione trimolecolare è reversibile.

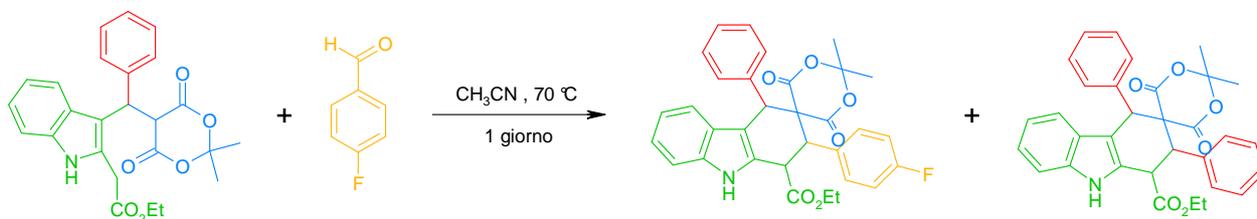


Figura 3.45 Reazione tra un addotto trimolecolare e un'aldeide per dare un prodotto tetramolecolare.

La reversibilità è alla base della chimica combinatoriale dinamica,⁷⁶ che è usata nella ricerca di nuovi ligandi per i recettori (Figura 3.46). Mettendo l'acido di Meldrum, varie aldeidi e indoli in un unico recipiente di reazione, si potrebbero realizzare contemporaneamente parecchie reazioni di condensazione in cui i prodotti sono in equilibrio con i reagenti. Aggiungendo un recettore capace di legare un prodotto, l'equilibrio si sposterebbe verso il prodotto che lega il recettore con maggiore affinità. In questo modo sarebbe possibile individuare il ligando migliore per quel recettore su un numero enorme di composti, perché il recettore stesso sceglierebbe il proprio ligando su misura.

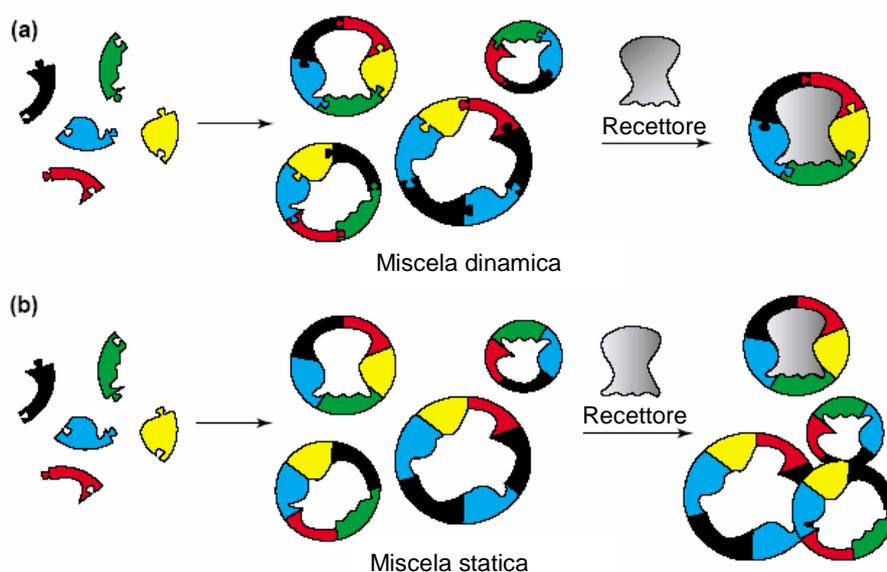


Figura 3.46 (a) Chimica combinatoriale dinamica e (b) chimica combinatoriale tradizionale.

⁷⁶ (a) Ramström, O.; Lehn, J.-M. *Nature* **2002**, *1*, 26-36; (b) Otto, S.; Furlan, R. L. E.; Sanders, J. K. M. *Drug Discov. Today* **2002**, *7*, 117-125.

8. Sintesi di derivati dell'acido imidazopiridinilpropionico

La condensazione di Yonemitsu e le sue estensioni presentate nei paragrafi precedenti hanno in comune l'uso dell'indolo come eterociclo. Recentemente la condensazione trimolecolare è stata realizzata sostituendo l'indolo con un analogo azotato, la 3-imidazo[1,2a]piridina (Figura 3.47).⁷⁷ La reazione funziona bene non solo con aldeidi alifatiche e aromatiche ma anche con imidazopiridine sostituite. Tuttavia la condensazione con le imidazopiridine presenta alcune differenze rispetto alla reazione in serie indolica. Innanzitutto essa richiede temperature più alte e tempi più lunghi rispetto alle condizioni di Yonemitsu. Inoltre i prodotti di condensazione dell'imidazopiridina, a differenza degli analoghi indolici, tautomerizzano spontaneamente alla forma enolica, che prevale all'equilibrio su quella chetonica. Infine, nella maggior parte dei casi i prodotti sono instabili a temperatura ambiente, persino allo stato solido, il che rende difficile la loro caratterizzazione all'NMR.

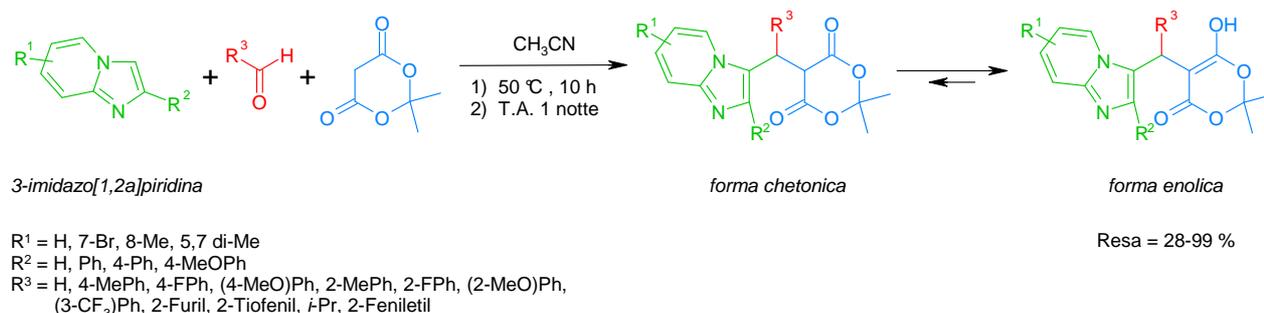


Figura 3.47 Condensazione trimolecolare tra un'imidazopiridina, un'aldeide e l'acido di Meldrum.

Malgrado la loro instabilità, i prodotti di condensazione possono essere isolati e sottoposti ad altre trasformazioni (Figura 3.48). L'etanolisi del prodotto di condensazione e la contemporanea decarbossilazione conducono all'estere etilico. Questo può essere idrolizzato ad acido e poi trasformato in ammidi per riscaldamento con un'ammina. Si ottengono così le ammidi dell'acido imidazopiridinilpropionico.

⁷⁷ Gerencsér, J.; Panka, G.; Nagy, T.; Egyed, O.; Dormán, G.; Urge, L.; Darvas, F. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 530-538.

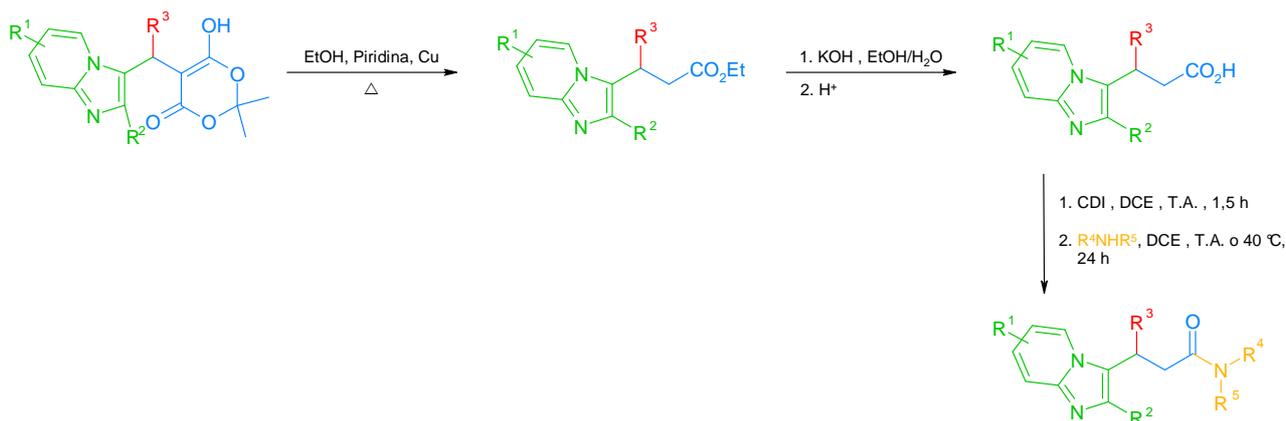


Figura 3.48 Sintesi di derivati dell'acido imidazopiridinilpropionico.

9. Sintesi di inibitori dell'aldosio reduttasi

La formaldeide, pur essendo l'aldeide più reattiva, fornisce rese scarse del prodotto di condensazione in condizioni classiche e questo per due motivi. Innanzitutto è molto volatile, per cui è difficile usarla in rapporto equimolare rispetto agli altri reagenti. Inoltre una parte del prodotto di condensazione addiziona una seconda molecola di aldeide trasformandosi in un derivato idrossimetilato, che è un prodotto di condensazione tetramolecolare. Un'alternativa per migliorare la resa consiste nell'usare la paraformaldeide, che è il polimero solido della formaldeide e dunque è più facile da maneggiare (Figura 3.49).⁷⁸ La miscela di reazione deve essere scaldata per provocare la depolimerizzazione dell'aldeide e il riscaldamento può essere effettuato o con un semplice bagno ad olio o con un forno a microonde.

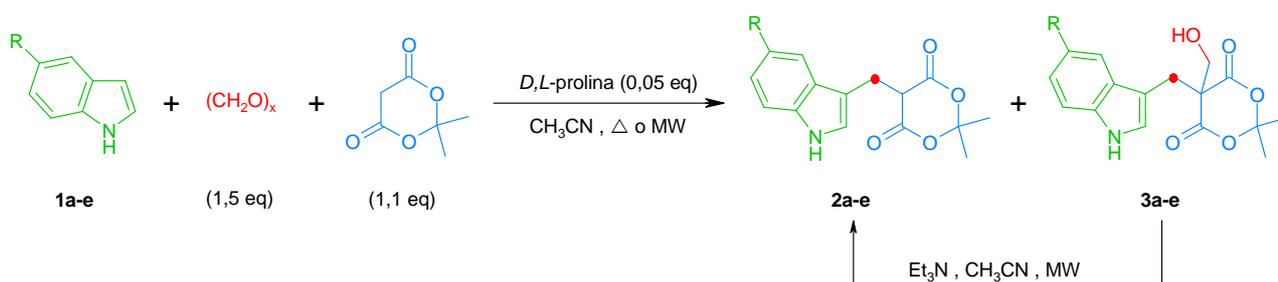


Figura 3.49 Condensazione trimolecolare e tetramolecolare tra indolo, formaldeide e acido di Meldrum.

In entrambi i casi il prodotto di condensazione è accompagnato dal derivato idrossimetilato (Tabelle 3.3 e 3.4), che prevale quando l'indolo porta un sostituito elettronattrattore. Infatti l'effetto di attrazione elettronica si trasmette lungo i legami del prodotto trimolecolare e fa aumentare l'acidità

⁷⁸ Nemes, C.; Laronze, J.-Y. *Synthesis* **1999**, 254-257.

dell'idrogeno in alfa ai due carbonili; questo facilita la deprotonazione o la tautomerizzazione alla forma enolica e dunque l'addizione della seconda molecola di aldeide. Il rapporto tra i due prodotti tri- e tetramolecolare è lo stesso usando i due tipi di riscaldamento, ma le microonde presentano due vantaggi rispetto al bagno ad olio. Innanzitutto permettono temperature più alte e quindi tempi di reazione più brevi. Inoltre, se il derivato di reazione idrossimetilato viene isolato e irradiato nuovamente con microonde in presenza di una base, perde la seconda molecola di formaldeide e si trasforma quantitativamente nel prodotto trimolecolare, per cui la resa complessiva della reazione trimolecolare è del 100%. Questa trasformazione non è invece possibile con il riscaldamento tradizionale.

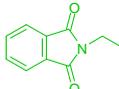
Indolo	R	Tempo di reazione (h)	Temperatura (° C)	Rapporto 2:3	Resa (%)	
					2	3
1a	H	10	50	3:1	61	18
1b	MeO	9	50	3:1	59	19
1c	Br	21	50	2:3	28	39
1d	CN	24	50	1:4	15	53
1e		45	45	9:11	32	36

Tabella 3.3 Condensazione di indoli sostituiti 1a-e con paraformaldeide e acido di Meldrum (riscaldamento con bagno ad olio).

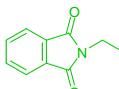
Indolo	R	Tempo di reazione (min)	Temperatura (° C)	Rapporto 2:3	Resa (%)	
					2	3
1a	H	30	85	3:1	63	19
1b	MeO	30	85	3:1	61	18
1c	Br	50	85	2:3	28	39
1d	CN	60	85	1:4	15	55
1e		40	85	2:3	30	42

Tabella 3.4 Condensazione di indoli sostituiti 1a-e con paraformaldeide e acido di Meldrum (forno a microonde).

I prodotti di condensazione della formaldeide, soprattutto quelli in cui l'indolo porta un fluoro in posizione 5,⁷⁹ sono inibitori dell'aldoso reduttasi, un enzima che viene prodotto in quantità eccessive da vari tessuti in caso di diabete (ad esempio nel cristallino dell'occhio è responsabile della cataratta diabetica). Questo è l'unico esempio di condensazione trimolecolare in cui il prodotto stesso ha una attività biologica.

⁷⁹ Rajeswaran, W. G.; Labroo, R. B.; Cohen, L. A.; King, M. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1369-1371.

CAPITOLO IV

Condensazioni di tipo Yonemitsu promosse da $TiCl_4$

La condensazione di Yonemitsu è stata effettuata con varie aldeidi e indoli sostituiti, ma tenendo sempre fisso l'acido di Meldrum (Cap. III, Par. 2). È possibile sostituire l'acido di Meldrum con altri acidi al carbonio come il dimetilmalonato? Variare il terzo componente della reazione di condensazione sarebbe importante per ottenere nuove famiglie di composti ed estendere le applicazioni della condensazione trimolecolare. Il dimetilmalonato, oltre ad essere più facilmente disponibile dell'acido di Meldrum, è anche più stabile e una volta inserito nel prodotto di condensazione sopporterebbe condizioni più drastiche nelle trasformazioni seguenti. I composti metilenici attivi contenenti eteroatomi hanno una grande potenzialità per la reazione. Ad esempio, il prodotto di condensazione con un nitroacetato di alchile potrebbe essere trasformato in un triptofano β -sostituito dopo riduzione del gruppo nitro e idrolisi della funzione esterea. Il prodotto derivante da un fosfonoacetato di alchile potrebbe essere ulteriormente modificato con reazioni di tipo Horner-Wittig. Alcuni prodotti di condensazione derivati da composti carbonilici diversi dall'acido di Meldrum sono già stati sintetizzati in più passaggi,¹ ma mai attraverso una strategia multicomponente.

1. Risultati e discussione

A. Ricerca di un promotore

1. *D,L*-prolina

Purtroppo con acidi al carbonio più comuni rispetto all'acido di Meldrum, ad esempio col dimetilmalonato, la reazione non avviene in condizioni classiche (CH_3CN , 30 °C, *D,L*-prolina), come lo stesso Yonemitsu ha osservato (Figura 4.1).²

¹ (a) Sui, Y.; Liu, L.; Zhao, J.-L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5173-5183; (b) Rasappan, R.; Hager, M.; Gisibbl, A.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6099-6102; (c) Zhou, J.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9030-9031; (d) Zhuang, W.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 347-348.

² Oikawa, Y.; Hirasawa, O.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1759-1762, nota 14.

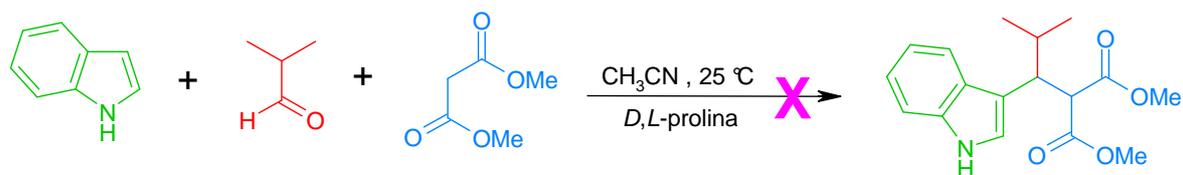


Figura 4.1 Condensazione trimolecolare tra indolo, isobutirraldeide e dimetilmalonato in condizioni classiche.

Probabilmente gli idrogeni metilenici di questo diestere non sono abbastanza acidi da poter essere strappati nelle condizioni di reazione e permettere la formazione dello ione enolato o dell'enolo, che sono la specie reattiva. Infatti l'acido di Meldrum ha un $pK_a = 4,8$,³ paragonabile a quello dell'acido acetico, per cui può essere facilmente deprotonato dalla prolina, il cui acido coniugato (protonato all'azoto) ha un $pK_a = 10,6$.⁴ Invece il dimetilmalonato ha il pK_a tipico di un β -diestere lineare (13^5 in acqua), quindi è cento milioni di volte meno acido del suo omologo ciclico. Di conseguenza, il dimetilmalonato non può né generare lo ione enolato né tautomerizzare alla forma enolica. Questa ipotesi sembra confermata dall'analisi NMR. Infatti lo spettro NMR protonico di una soluzione appena preparata di dimetilmalonato in $CDCl_3$ a $25^\circ C$ mostra solo due segnali a campi alti, tipici di idrogeni legati a carboni saturi (Tabella 4.1, riga 1). Quindi questo composto è presente quasi esclusivamente in forma chetonica in quel solvente. Alcuni composti carbonilici enolizzano spontaneamente nei solventi aprotici nell'arco di qualche giorno,⁶ per cui l'assenza di enolo nella soluzione appena preparata potrebbe essere dovuta al fatto che l'estere non ha avuto tempo di enolizzare. Tuttavia, lo spettro NMR della soluzione di dimetilmalonato in $CDCl_3$ non varia nell'arco di una settimana (Tabella 4.1, riga 2). Quindi il dimetilmalonato non enolizza spontaneamente. L'aggiunta alla stessa soluzione una quantità catalitica di trietilammina (una base con basicità simile a quella della prolina: pK_a dell'acido coniugato = $10,75^7$), non determina una variazione dello spettro, né subito dopo l'aggiunta né dopo una settimana (Tabella 4.1, righe 3 e 4). Quindi il dimetilmalonato non enolizza neppure in presenza di un catalizzatore basico. Persino quando si aggiungono altri 0,99 equivalenti di Et_3N alla soluzione, cioè quando estere e base sono in rapporto di 1:1, non si ottiene alcun cambiamento dello spettro. L'esperimento dimostra quindi che il dimetilmalonato, in cloroformio ed in presenza di trietilammina, non enolizza e non viene deprotonato, neanche in presenza di una quantità stechiometrica di base. Perciò ho modificato le condizioni di reazione per cercare di formare la base coniugata del dimetilmalonato.

³ (a) Pihlaja, K.; Seilo, M. *Acta Chem. Scand.* **1968**, 22, 3053-3062; (b) Pihlaja, K.; Seilo, M. *Acta Chem. Scand.* **1969**, 23, 3003-3010.

⁴ http://research.chem.psu.edu/brpgroup/pKa_compilation.pdf; ultimo accesso Ottobre 2007.

⁵ http://chem.ps.uci.edu/~srychnov/evans_pKa_table.pdf; ultimo accesso Ottobre 2007.

⁶ Ad esempio, il 2-nitrocicloesanoone enolizza spontaneamente nei solventi aprotici. Vedere: Renzetti, A. *Tesi di Laurea, Università di Chieti* **2004**, pp 64-69.

⁷ <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>; ultimo accesso Ottobre 2007.

Riga		δ OCH ₃ (ppm)	δ H- α (ppm)	Integrazioni H- α
1	Dimetilmalonato	3,75	3,40	2H
2	Dopo 1 settimana	3,75	3,40	2H
3	+ Et ₃ N (0,01 eq)	3,75	3,40	2H
4	Dopo 1 settimana	3,75	3,40	2H
5	+ Et ₃ N (0,99 eq)	3,75	3,40	2H
6	Dopo 1 settimana	3,75	3,40	2H

Tabella 4.1 Test di enolizzazione base catalizzata e di formazione dell'enolato del dimetilmalonato in CDCl₃ a 25,0 °C.

2. Acidi di Lewis

Esistono due modi per deprotonare un acido debole: o si usa una base forte, oppure bisogna aumentare in qualche modo l'acidità dell'acido, ad esempio per complessazione con un acido di Lewis. Io ho scelto la seconda via, perché un acido di Lewis potrebbe anche legare un ligando chirale e dunque indurre una chiralità nel prodotto di condensazione. Ma esistono centinaia di acidi di Lewis, quindi quale acido bisogna usare? Per orientarmi nella scelta, mi sono basato sul meccanismo di reazione. Se il dimetilmalonato si comporta in modo analogo all'acido di Meldrum, la condensazione trimolecolare comporta un'addizione di Knoevenagel tra il dimetilmalonato e l'aldeide, seguita dall'addizione di Michael dell'indolo sull'addotto. Ognuna delle due reazioni, presa separatamente, è catalizzata da un certo numero di acidi di Lewis. Bisogna quindi trovare un acido di Lewis che possa catalizzare entrambe le reazioni. Questa è proprio una delle strategie per scoprire una nuova reazione multicomponente: trovare una condizione sperimentale che accontenti un po' tutti le singole reazioni che costituiscono la reazione multicomponente, in modo da poterle effettuare in un unico recipiente di reazione.

a. Addizioni di Michael catalizzate da acidi di Lewis. L'addizione di Michael dell'indolo su vari addotti di Knoevenagel è catalizzata da alcuni complessi del rame (Figura 4.2).⁸ Probabilmente il rame agisce complessando l'addotto di Knoevenagel, che diventa così un buon elettrofilo e può dare una sostituzione elettrofila aromatica sull'indolo. Il rame porta un ligando chirale che copre una delle due facce dell'addotto, permettendo l'attacco dell'indolo solo sulla faccia libera ed inducendo così una chiralità nel prodotto (Figura 4.3). Esistono anche addizioni di Michael dell'indolo su

⁸ (a) Zhuang, W.; Hansen, T.; Jørgensen, A. *Chem. Commun.* **2001**, 347-348; (b) Zhou, J.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9030-9031; (c) Rasappan, R.; Hager, M.; Gisibbl, A.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6099-6102.

composti α,β -insaturi simili all'addotto di Knoevenagel, come chetoni e monoesteri (Figura 4.4). Queste reazioni sono catalizzate da acidi di Lewis come $\text{Yb}(\text{TfO})_3$,⁹ alogenuri di $\text{In}(\text{III})$,¹⁰ derivati del $\text{Bi}(\text{III})$ ¹¹ e del $\text{Ce}(\text{III})$,¹² argille¹³ e una soluzione di iodio in metanolo.¹⁴

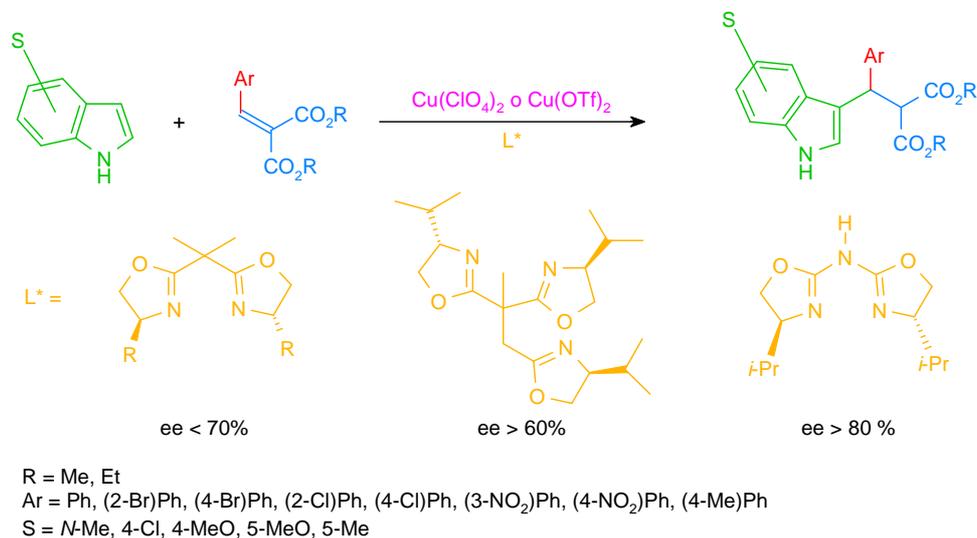


Figura 4.2 Addizione di Michael di indoli su addotti di Knoevenagel catalizzata da complessi chirali del $\text{Cu}(\text{II})$.

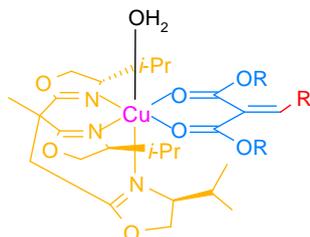


Figura 4.3 Complesso del $\text{Cu}(\text{II})$ con un addotto di Knoevenagel, una trisossazolone chirale e una molecola d'acqua.

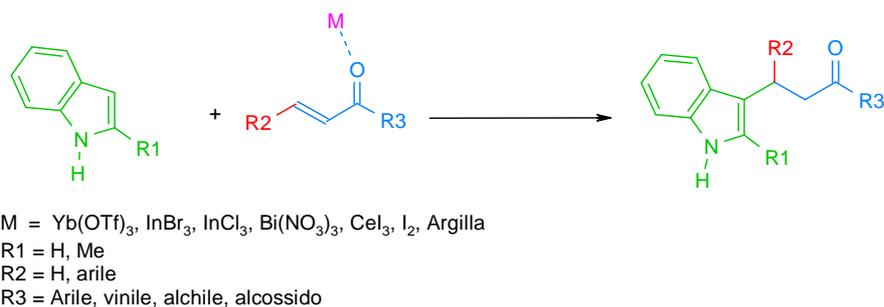


Figura 4.4 Addizioni di Michael su composti carbonilici α,β -insaturi diversi dall'addotto di Knoevenagel.

⁹ Harrington, P. E.; Kerr, M. A. *Synlett* **1996**, 1047-1048.

¹⁰ (a) Yadav, J. S.; Abraham, S.; Reddy, B. V. S.; Sabitha, G. *Synthesis* **2001**, 2165-2169; (b) Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Giacomini, M.; Melchiorre, P.; Selva, S.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3700-3704.

¹¹ (a) Alam, M. M.; Varala, R.; Adapa, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5115-5119; (b) Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2109-2114.

¹² (a) Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Bosco, M.; Foglia, G.; Giulani, A.; Marcantoni, E.; Sembri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4594-4597; (b) Ji, S. J.; Wang, S.-Y. *Synlett* **2003**, 2074-2076.

¹³ Iqbal, Z.; Jackson, A. H.; Nagaraja Rao K. R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2577-2580.

¹⁴ Wang, S.-Y.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P. *Synlett* **2003**, 2377-2379.

Il rame potrebbe quindi catalizzare non solo l'addizione di Michael dell'indolo sull'addotto, ma anche la formazione dell'addotto stesso (Figura 4.5), permettendo così la sintesi 'one-pot' del prodotto di condensazione a partire dai tre reagenti. Purtroppo, i sali di rame testati non danno luogo ad alcuna reazione (Tabella 4.2). Forse questi acidi sono troppo deboli per promuovere la disidratazione necessaria per generare l'addotto di Knoevenagel.

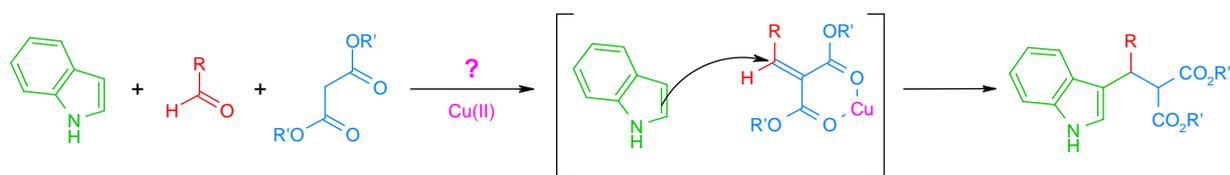
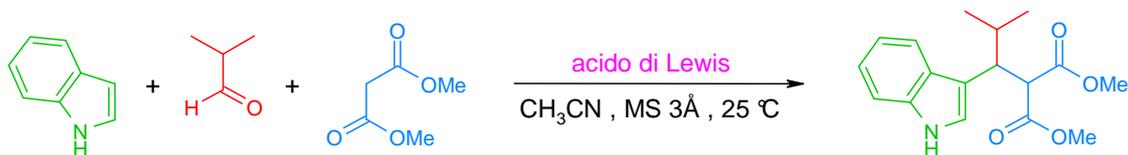


Figura 4.5 Possibile catalisi del Cu(II) nella condensazione trimolecolare.



Acido di Lewis	Quantità	Tempo di reazione	Resa
$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	0,1 eq	24 h	Nessuna reazione
	0,01 eq	24 h	Nessuna reazione
	0,02 eq	41 h	Nessuna reazione

Tabella 4.2 Tentativi di condensazione trimolecolare in presenza di acidi di Lewis basati sul Cu(II).

b. Condensazioni di Knoevenagel promosse da acidi di Lewis. All'inizio degli anni '70 Lehnert ha usato il tetracloruro di titanio per effettuare la condensazione di Knoevenagel tra varie aldeidi e chetoni ed una larga gamma di derivati malonici: malonato di dietile,¹⁵ acetoacetato di etile,¹⁶ nitroacetato di etile,¹⁷ fosfonoacetato di etile¹⁸, tetraalchilmetilendifosfonati¹⁹ e 2,4-pentandione.²⁰

¹⁵ (a) Condensazione con aldeidi: Lehnert, W. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4723-4724; (b) condensazione con chetoni: Lehnert, W. *Tetrahedron* **1973**, 29, 635-638.

¹⁶ Lehnert, W. *Tetrahedron* **1972**, 28, 663-666.

¹⁷ *Ibid.*

¹⁸ Lehnert, W. *Tetrahedron* **1974**, 30, 301-305.

¹⁹ *Ibid.*

Egli è riuscito così a condensare due delle molecole coinvolte nella condensazione trimolecolare (Figura 4.6). Allora l'idea è che il titanio potrebbe restare legato all'addotto di Knoevenagel e attivarlo verso l'addizione nucleofila dell'indolo, in modo da generare il prodotto di condensazione (Figura 4.7).

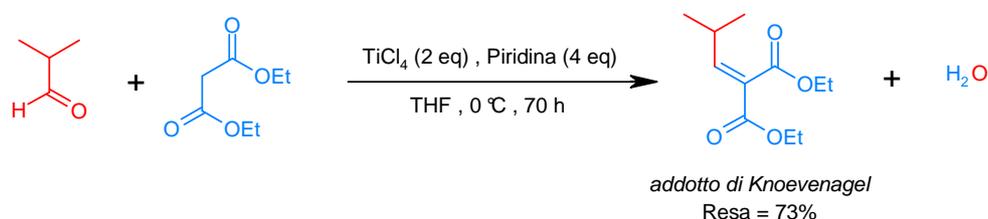


Figura 4.6 Condensazione di Knoevenagel tra isobutirraldeide e dietilmalonato promossa da TiCl_4 e piridina.

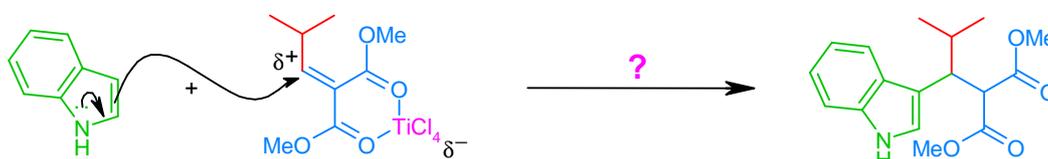


Figura 4.7 Possibile condensazione trimolecolare promossa da TiCl_4 .

In effetti il tetracloruro di titanio, in diclorometano a 0 °C ed in presenza di trietilammina, promuove la condensazione trimolecolare tra l'indolo, l'isobutirraldeide e il malonato di dimetile (Figura 4.8). Questa reazione è una multicomponente di tipo domino, perché viene effettuata mescolando i tre reagenti quasi contemporaneamente. Tuttavia la resa è bassa, perché il prodotto principale è un derivato bis-indolico ed in particolare un 3,3'-diindolilalcano. Alcuni bis-indoli strutturalmente simili a quello ottenuto mostrano un'attività biologica, ma la loro sintesi è ampiamente documentata²¹ e non rientra negli scopi di questa tesi.

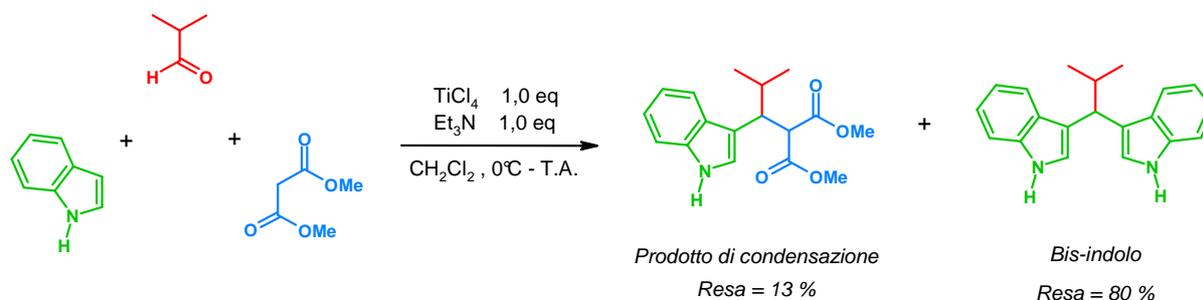


Figura 4.8 Condensazione trimolecolare tra indolo, isobutirraldeide e dimetilmalonato promossa da TiCl_4 ed Et_3N .

²⁰ Lehnert, W. *Synthesis* **1974**, 667-669.

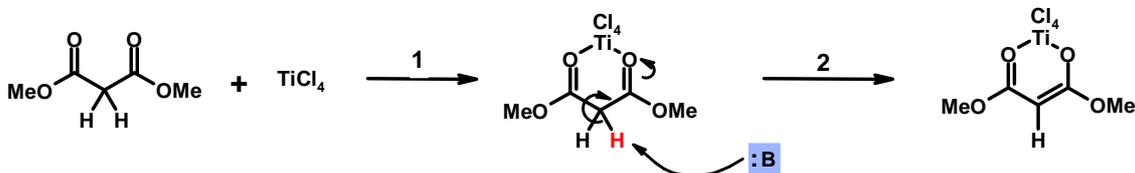
²¹ (a) Per una rassegna sulle sintesi e le attività biologiche dei diindolilalcani, vedere: Chakrabarty, M.; Basak, R.; Harigaya, Y. *Heterocycles* **2001**, 55, 2431-2447; (b) per un esempio recente di sintesi di 3,3'-diindolilalcani, vedere: Nagarajan, R.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1229-1232.

B. Effetto del titanio nella condensazione trimolecolare

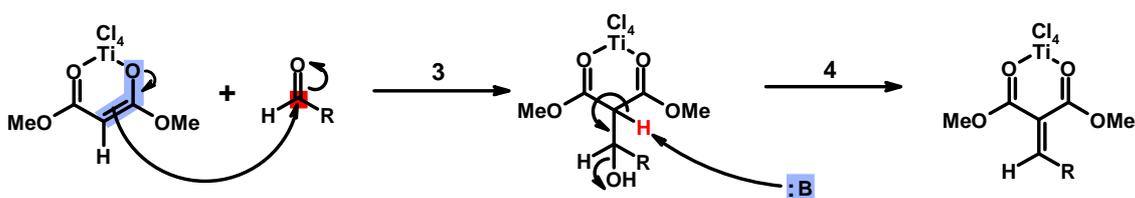
1. Ipotesi di meccanismo

È possibile avanzare un'ipotesi sull'attività esercitata dal tetracloruro di titanio (Figura 4.9). Il titanio viene chelato dal malonato di dimetile (1). La complessazione fa aumentare l'acidità degli idrogeni in alfa ai carbonili. Essi possono essere strappati facilmente da una base, anche debole come la trietilammina, generando lo ione enolato, che è la specie reattiva (2). L'anione attacca l'aldeide (3) e genera l'addotto di Knoevenagel dopo l'eliminazione di una molecola d'acqua (4). L'addotto subisce l'addizione nucleofila dell'indolo, che si comporta come una enammina (5) e si trasforma nel prodotto finale dopo aver recuperato l'aromaticità (6). In base a questa ipotesi, il titanio ha tre funzioni: 1. Attiva l'estere per complessazione, permettendo la formazione dell'enolato che è la specie reattiva; 2. Favorisce l'eliminazione della molecola di acqua e la formazione dell'addotto di Knoevenagel; 3. Attiva l'addotto di Knoevenagel verso l'addizione nucleofila dell'indolo.

1. Formazione dello ione enolato



2. Condensazione di Knoevenagel



3. Addizione di Michael

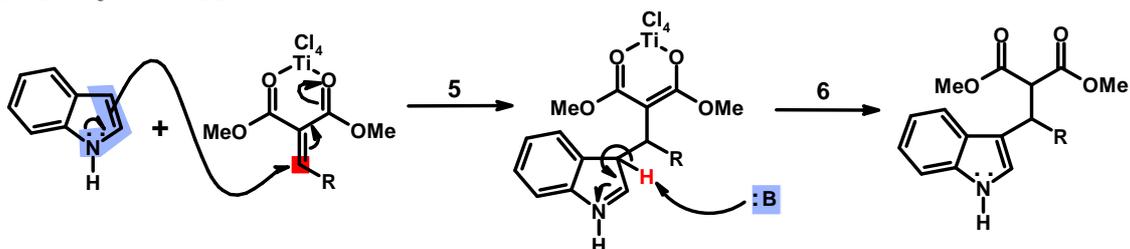


Figura 4.9 Ipotesi di meccanismo della condensazione trimolecolare promossa da TiCl₄.

2. Analisi NMR

a. Test di formazione dello ione enolato. La prima fase del meccanismo ipotizzato (formazione dello ione enolato) è supportata dall'analisi NMR, che però è stata condotta sul dietilmalonato e non sul dimetilmalonato, perché era il composto disponibile al momento. Ad ogni modo le due molecole sono molto simili, per cui è ragionevole assumere che le conclusioni siano valide per entrambe le molecole.

α. Spettro $^1\text{H-NMR}$. Lo spettro NMR protonico del dietilmalonato (DEM), nelle condizioni di reazione e a 25 °C, mostra solo tre segnali a campi alti, per cui il composto è presente quasi esclusivamente in forma chetonica in quel solvente (Figura 4.10). Lo spettro della soluzione rimane identico dopo una settimana, confermando che anche all'equilibrio il DEM non enolizza in misura apprezzabile. I composti carbonilici sono sempre in equilibrio con minima quantità di enolo e l'NMR non permette di apprezzare in una miscela sostanze presenti in percentuale inferiore al 5%. Quindi, se l'enolo non viene rilevato dallo strumento, la sua concentrazione deve essere inferiore al 5%. Quando si aggiunge 1 equivalente di TiCl_4 tutti i segnali dello spettro si spostano a campi più bassi, segno che si è formato un complesso in cui il metallo sottrae densità elettronica alla molecola e descherma i protoni (Figura 4.11). L'effetto è più pronunciato per gli idrogeni in alfa ai due carbonili, che sono i più vicini al metallo e dunque risentono maggiormente del suo effetto: il loro spostamento chimico passa da 3,3 a circa 4. Gli integrali non cambiano: 2H per il segnale a 3,3 ppm, 4H per il segnale a 4,2 ppm e 6H per il segnale a 1,2 ppm. Quindi in questa fase l'estere non è stato deprotonato, ma solo complessato. Quando si aggiunge 1 eq di base, lo spettro cambia ancora e mostra un segnale allargato, segno che si è formato uno ione enolato (Figura 4.12). Il segnale è parzialmente sovrapposto a quello dei gruppi metilenici, per cui non è possibile misurarne l'integrale. Tuttavia, intorno a 8 ppm si osserva il segnale corrispondente all'NH dello ione trietilammonio, confermando che un protone è stato strappato da qualche parte. Se la soluzione viene spenta con acido cloridrico deuterato in eccesso, l'enolato viene distrutto e il suo segnale a circa 4,2 ppm scompare (Figura 4.13). Si ottiene nuovamente l'estere in forma chetonica. Sul C- α rimane solo un idrogeno, che però scambia con il deuterio presente in largo eccesso nella fase acquosa. Perciò a 3,3 ppm lo spettro non mostra più il singoletto dell'H- α , ma un picco allargato che corrisponde al gruppo CD_2 .

Il complesso tra TiCl_4 e dietilmalonato è già stato isolato e caratterizzato allo stato solido,²² ma questo esperimento dimostra che il complesso si forma anche in soluzione, nelle nostre condizioni di reazione.²³ Si potrebbe obiettare che l'esperimento è stato effettuato a 25 °C e non a 0 °C, che è la temperatura usata per la condensazione trimolecolare. Tuttavia il risultato non perde valore, anzi è ancora più interessante, perché se un complesso è stabile a 25 °C a maggior ragione lo è a 0°C. Gli enolati di titanio sono troppo instabili per essere cristallizzati e caratterizzati allo stato solido, persino in *dry box*,²⁴ ma l'analisi NMR offre una buona prova della loro formazione in soluzione.

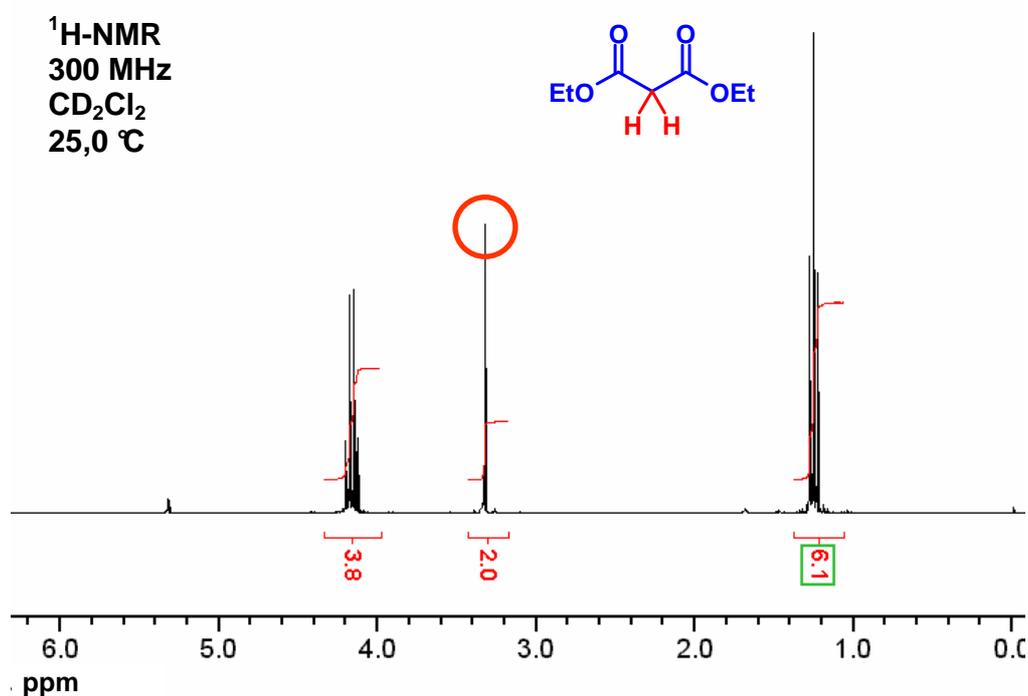


Figura 4.10 Spettro ¹H-NMR del dietilmalonato in CD₂Cl₂ all'equilibrio.

²² (a) Sabota, P.; Szafert, S.; Lis, T. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *443*, 85-91; (b) Kakkonen, H. J.; Pursiainen, J.; Pakkanen, T. A.; Ahlgrén, M. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *453*, 175-184.

²³ Il complesso dietilmalonato-TiCl₄ è stato in effetti caratterizzato in soluzione di diclorometano con spettroscopia infrarossa, ma senza specificare la concentrazione. Vedere: Rivet, E.; Aubin, R.; Rivest, R. *Can. J. Chem.* **1961**, *39*, 2343-2353.

²⁴ Cozzi, P. G. conversazione privata.

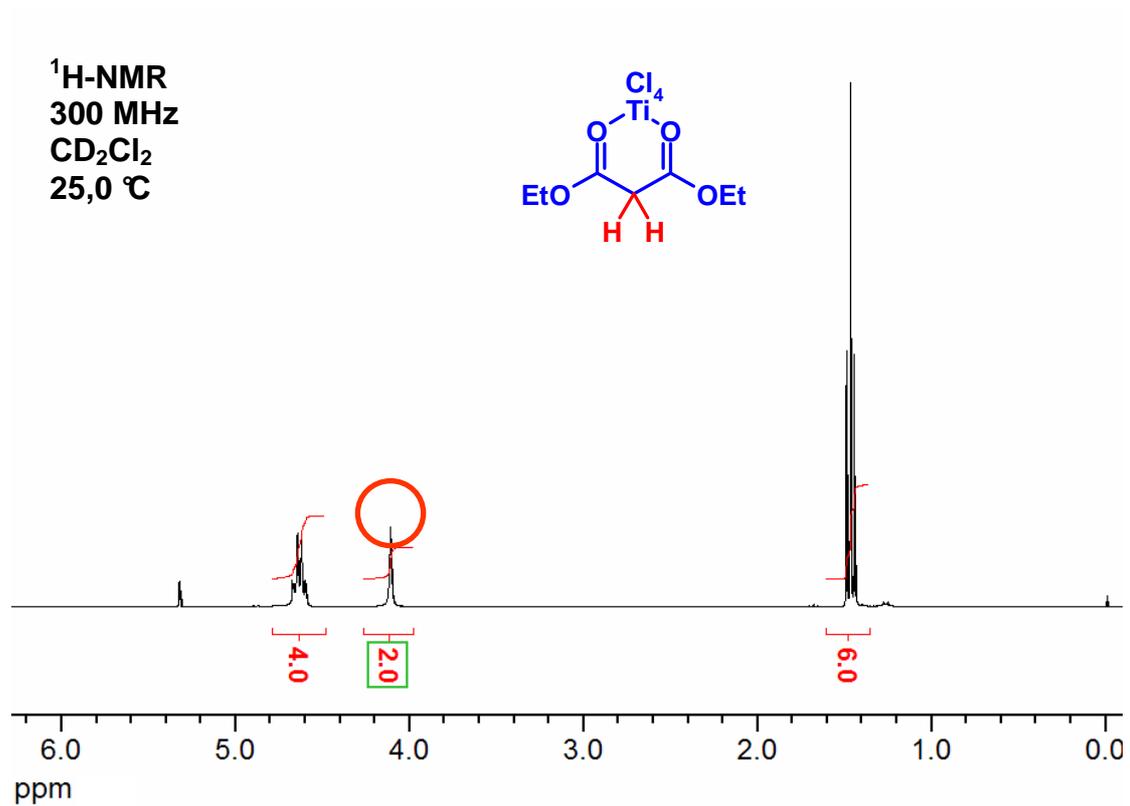


Figura 4.11 Spettro ¹H-NMR del dietilmalonato dopo l'aggiunta di 1,0 eq di TiCl₄.

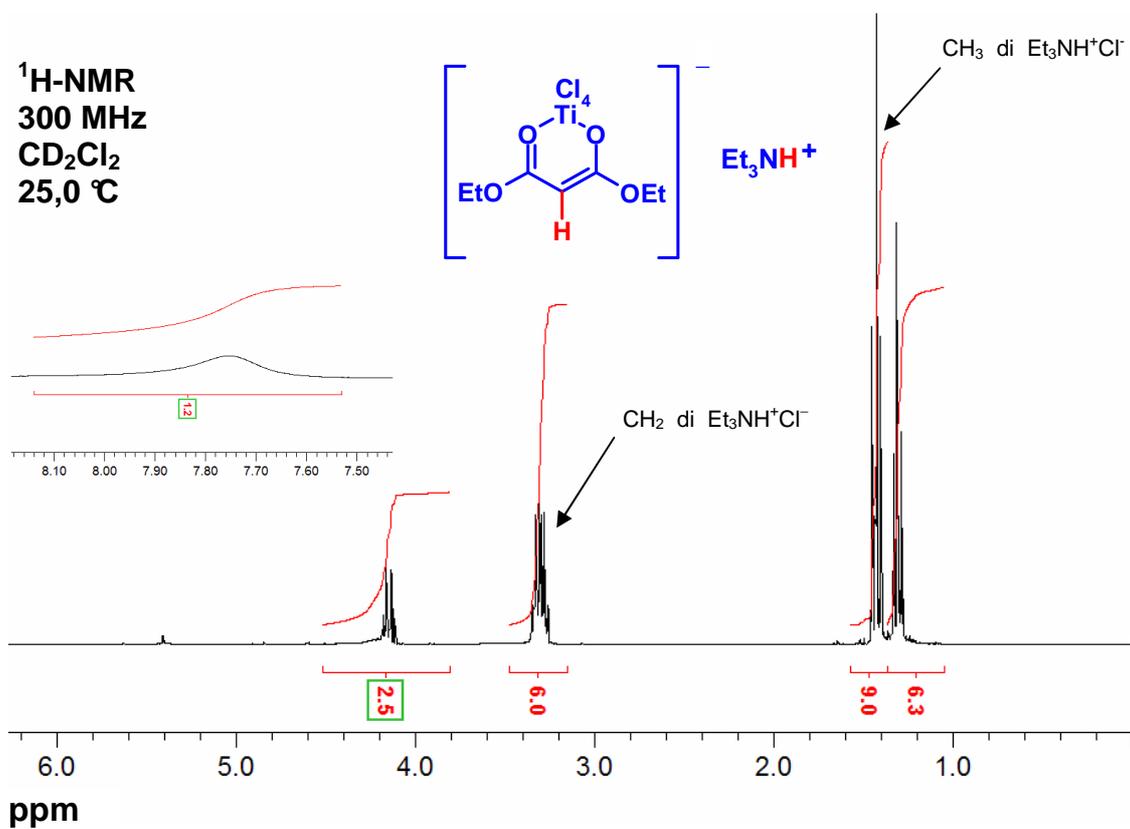


Figura 4.12 Spettro ¹H-NMR del dietilmalonato dopo l'aggiunta di 1,0 eq di TiCl₄ e 1,0 eq di Et₃N.

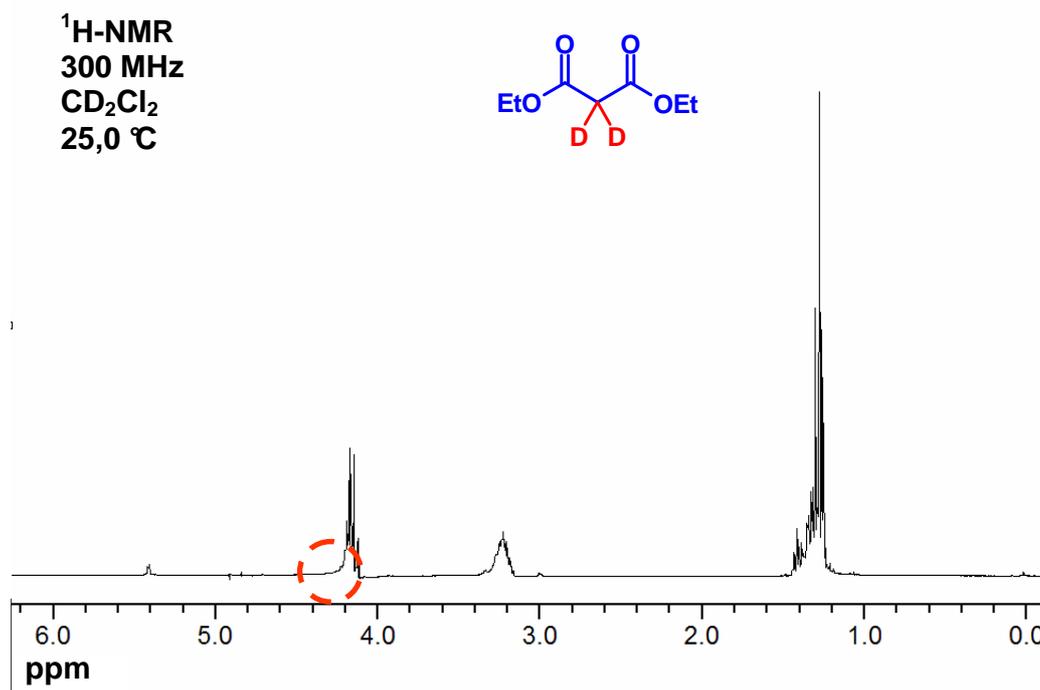


Figura 4.13 Spettro ¹H-NMR del dietilmalonato dopo l'aggiunta di 1,0 eq di TiCl₄, 1,0 eq di Et₃N e 3,0 eq di DCl/D₂O.

β. Spettro ¹³C-NMR disaccoppiato. Lo spostamento dei segnali durante il test può essere seguito anche nello spettro ¹³C-NMR in disaccoppiamento. Lo spettro del dietilmalonato in CD₂Cl₂ mostra solo quattro segnali e quello del C-α si trova a campi alti, nella zona tipica di un carbonio alchilico (Figura 4.14). Perciò lo spettro ¹³C-NMR conferma quanto osservato nello spettro ¹H-NMR, cioè che la soluzione di dietilmalonato in cloroformio contiene quasi esclusivamente la forma chetonica. Quando si aggiunge 1 equivalente di TiCl₄ i segnali si spostano verso campi più alti e non più bassi, come osservato nello spettro protonico (Figura 4.15). Questo probabilmente succede perché il titanio, tirando verso di sé gli elettroni del legame C-H_α, crea una parziale carica positiva sull'idrogeno e una parziale carica negativa sul carbonio. La carica positiva descherma l'idrogeno, mentre la carica negativa scherma il carbonio. Quando si aggiunge 1 equivalente di Et₃N, invece, tutti i segnali si spostano a campi più bassi. Lo spostamento maggiore riguarda il C-α, perché cambia ibridazione da *sp*³ a *sp*² (Figura 4.16). Dopo lo spegnimento della soluzione con acido cloridrico deuterato, lo spettro ¹³C-NMR mostra dei segnali molto deboli. Probabilmente ciò accade perché l'estere è solubile in acqua, quindi passa quasi completamente nella fase acquosa, che si trova sopra quella organica. Lo strumento effettua la misura nella parte inferiore del tubo, in corrispondenza della fase organica, dove l'estere è diluito. Di conseguenza il numero limitato di acquisizioni effettuate (1024) non fornisce uno spettro del prodotto ben definito.

$^{13}\text{C-NMR}$
75 MHz
 CD_2Cl_2
25,0 °C

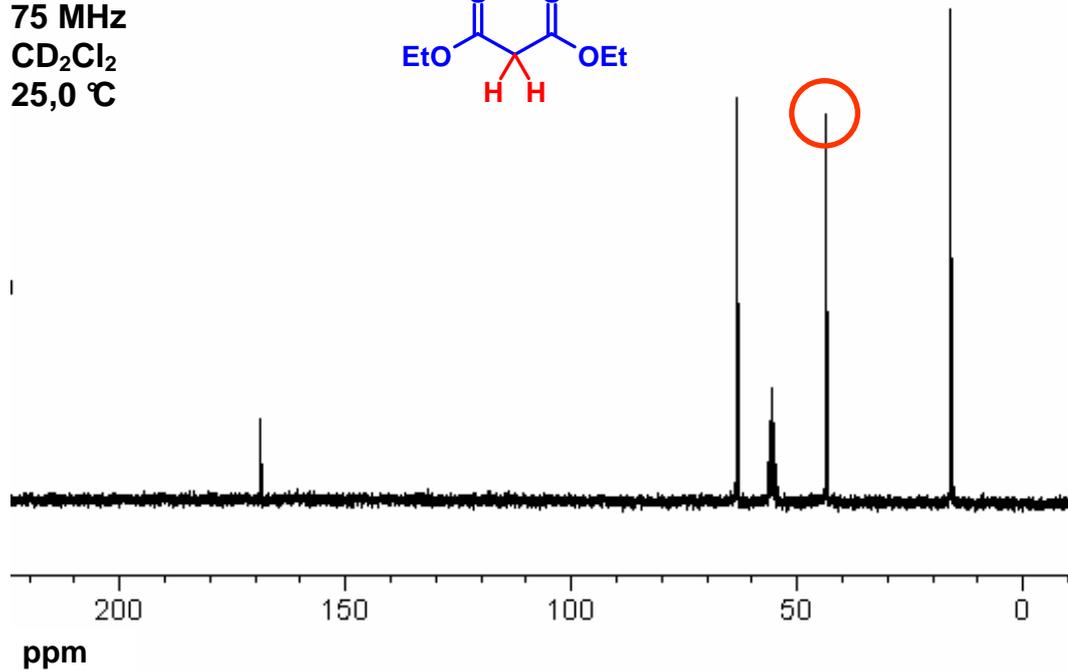
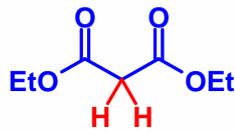


Figura 4.14 Spettro $^{13}\text{C-NMR}$ del dietilmalonato in CD_2Cl_2 .

$^{13}\text{C-NMR}$
75 MHz
 CD_2Cl_2
25,0 °C

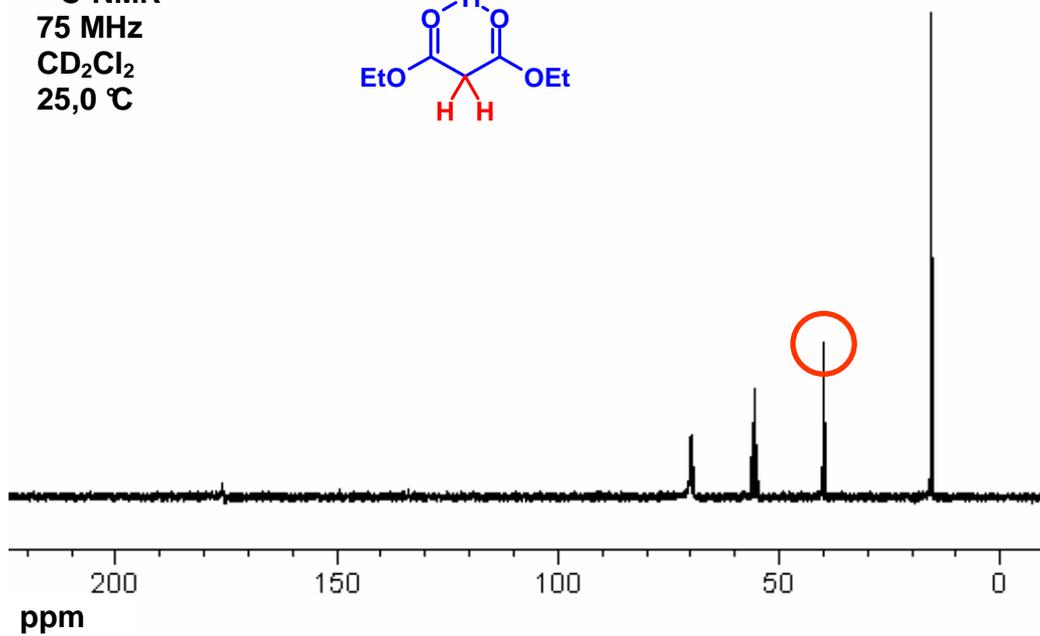
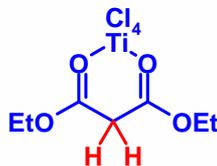


Figura 4.15 Spettro $^{13}\text{C-NMR}$ del dietilmalonato dopo l'aggiunta di 1,0 eq di TiCl_4 .

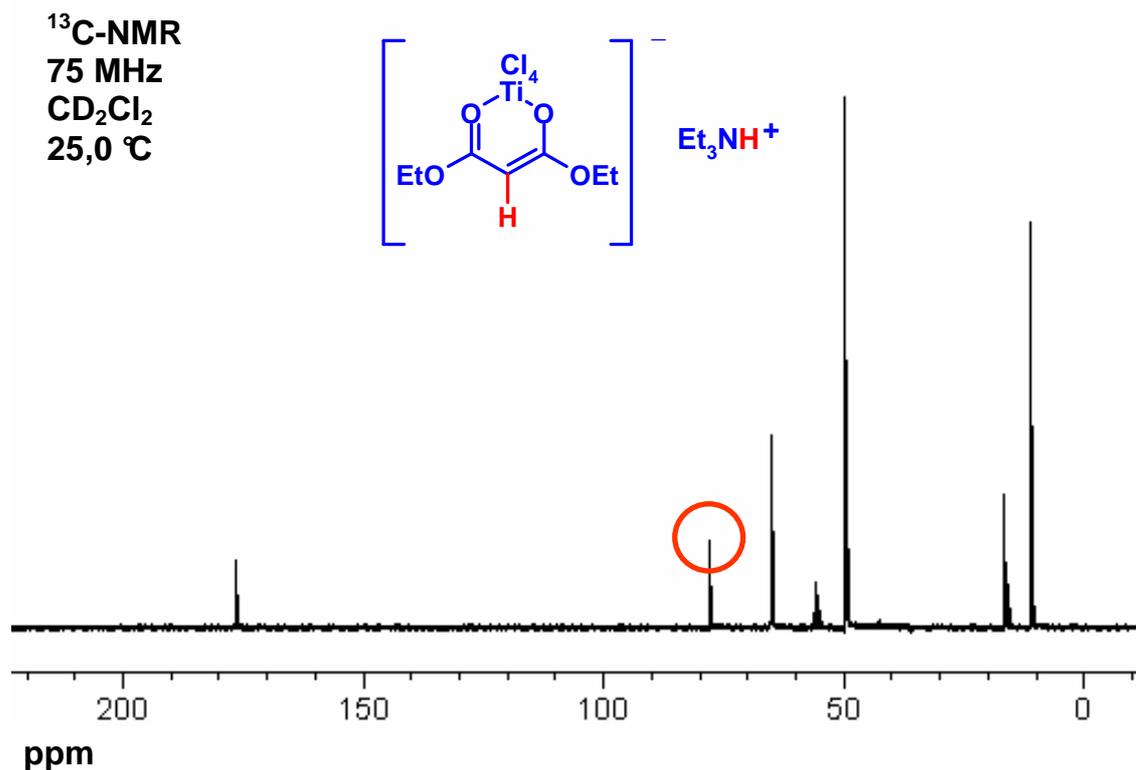


Figura 4.16 Spettro ¹³C-NMR del dietilmalonato dopo l'aggiunta di 1,0 eq di TiCl₄ e 1,0 eq di Et₃N.

γ. Spettro ¹³C-NMR accoppiato. Lo spettro ¹³C-NMR accoppiato all'idrogeno conferma la formazione dello ione enolato. Prima dell'aggiunta di base il C-α è legato a due idrogeni e quindi fornisce un tripletto (Figura 4.17); dopo l'aggiunta di base il C-α lega solo un idrogeno e fornisce un doppietto (Figura 4.18).

Un altro aspetto interessante dell'enolato di titanio riguarda la sua struttura. Il titanio è legato all'ossigeno o al carbonio (Figura 4.19)? È possibile distinguere tra le due forme in base al valore della costante di accoppiamento ¹³C-H del C-α. Infatti la costante di accoppiamento geminale del carbonio con l'idrogeno ¹J(¹³C-H) dipende dall'ibridazione dell'atomo di carbonio ed aumenta all'aumentare del carattere *s*. Nella specie 3, l'atomo di carbonio metinico è ibridato approssimativamente *sp*³, mentre in 2 l'ibridazione prevalente è *sp*². Perciò, andando da 1 a 3 ci si aspetta un piccolo cambio di ¹J(¹³C-H), a differenza del passaggio da 1 a 2. Sperimentalmente, si osserva un grande aumento di ¹J(¹³C-H) passando dall'estere all'enolato (da circa 130 Hz a 170 Hz). Ciò dimostra un cambio di ibridazione del C-α e dunque una titanazione all'ossigeno. La O-titanazione è stata osservata anche negli enolati di alcuni fosfonoacetati alchilici.²⁵ Il legame del titanio ai due ossigeni non è sorprendente, vista la maggiore affinità del titanio per l'ossigeno

²⁵ Reetz, M. T.; von Itzstein, M. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 334, 85-90.

piuttosto che per il carbonio. Infatti il legame Ti–O ha un'energia di $161 \text{ kcal mol}^{-1}$, contro $101 \text{ kcal mol}^{-1}$ per un legame Ti–C.²⁶ Complessi dell'enolato del dietilmalonato con altri metalli come il Hg(II) mostrano invece una titanazione al carbonio.²⁷

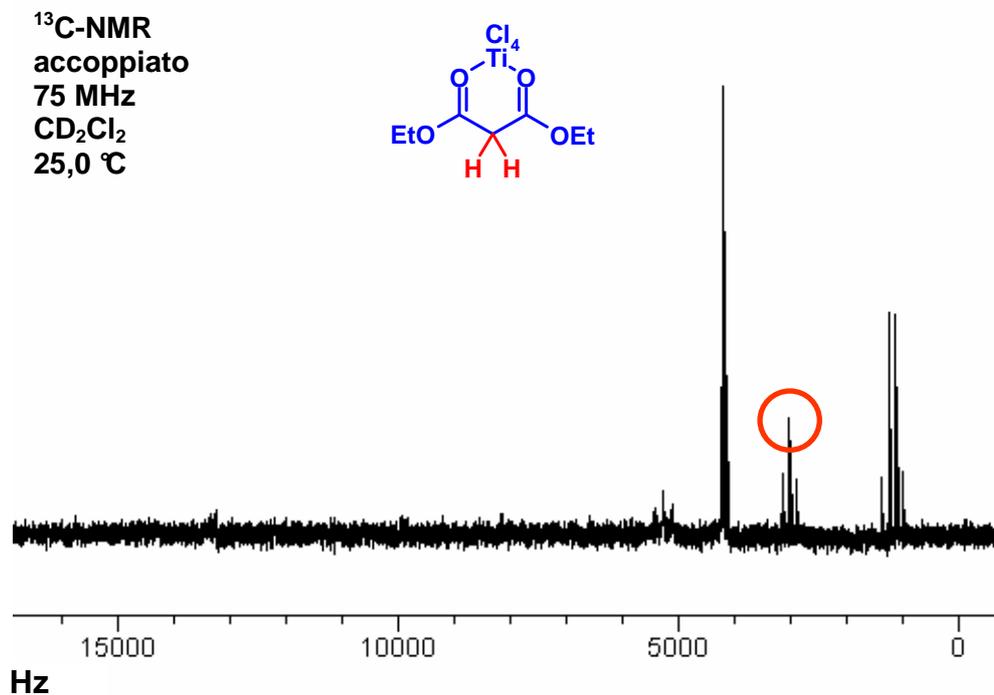


Figura 4.17 Spettro ¹³C-NMR accoppiato del dietilmalonato in CD₂Cl₂ dopo l'aggiunta di 1,0 eq di TiCl₄.

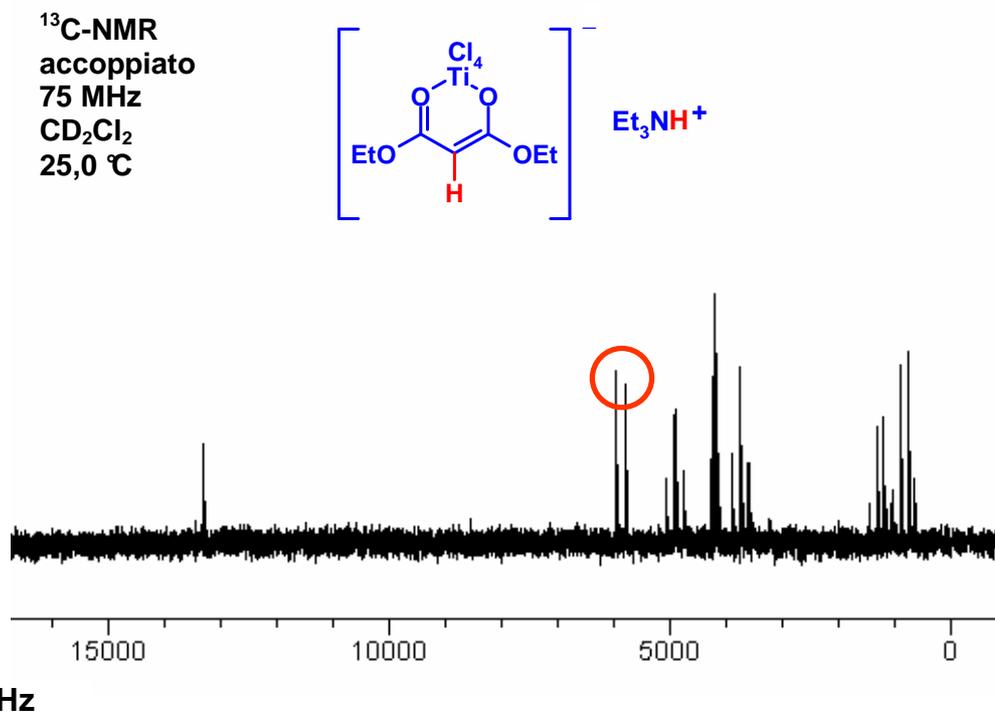


Figura 4.18 Spettro ¹³C-NMR accoppiato del dietilmalonato in CD₂Cl₂ dopo l'aggiunta di 1,0 eq di TiCl₄ e 1,0 eq di Et₃N.

²⁶ <http://www.webelements.com/webelements/elements/text/Ti/enth.html>; ultimo accesso Ottobre 2007.

²⁷ Glidewell, C. J. *Organomet. Chem.* **1977**, *136*, 7-12.

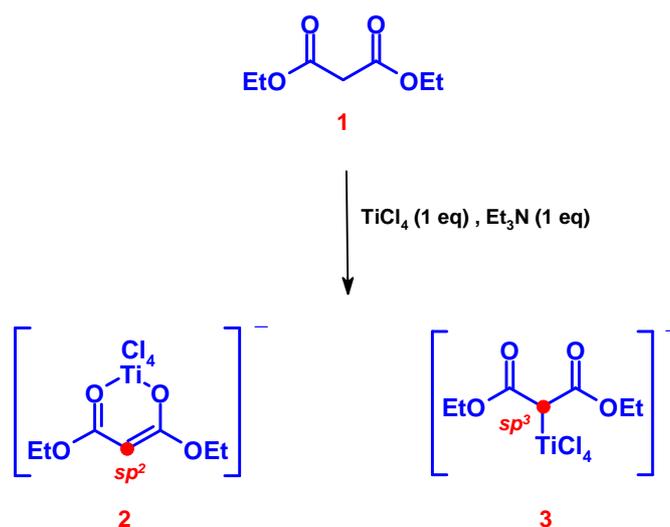


Figura 4.19 Possibili strutture dell'enolato di titanio.

δ. Considerazioni. I test di formazione dell'enolato sono stati effettuati usando una concentrazione molare di estere pari a 0,41 M perché questa è la concentrazione approssimativa di estere usata nella condensazione trimolecolare e l'obiettivo del test è proprio quello di stabilire cosa accade nell'ambiente di reazione. L'elevata concentrazione offre il vantaggio di poter acquisire uno spettro definito con poche scansioni (32 per un protone, 512 per un carbonio e 1024 per un carbonio accoppiato).

Le reazioni di complessazione e di formazione dell'enolato del dietilmalonato sono istantanee a temperatura ambiente e possono essere seguite visivamente. Infatti l'estere di partenza è incolore, il complesso con TiCl_4 è giallo e l'enolato di titanio è rosso sangue. Invece i complessi dei β -diesteri e dei loro enolati con altri acidi di Lewis come ZrCl_4 , AlCl_3 e SnCl_4 sono incolori (Cap. IV, Par. 1.C.3).

La complessazione con TiCl_4 seguita dalla deprotonazione con un'ammina permette di deprotonare una vasta gamma di composti carbonilici.²⁸ Ad ogni modo il sistema $\text{TiCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ non è l'unico metodo per generare enolati di titanio. Essi possono essere ottenuti anche per transmetallazione a

²⁸ (a) Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215-8216; (b) Evans, D. A.; Clark, J. S.; Metternich, R.; Novack, V. J.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866-868; (c) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047-1049; (d) Figueras, S.; Martin, R.; Romea, P.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1637-1640; (e) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883-7884; (f) Adrian, J. J. C.; Barkin, J. L.; Fox, R. J.; Chick, J. E.; Hunter, A. D.; Nicklow, R. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6264-6267; (g) For a selected review, see: Arya, P.; Qin, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 917, and references cited therein; (h) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chandhardy, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894-902; (i) Chosh, A. K.; Kim, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5621-5624; (j) Yoshida, Y.; Hayashi, R.; Sumihara, H.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8727-8730.

partire da enolati di metalli alcalini²⁹ o da silil enol eteri³⁰ (Figura 4.20 a) e b) rispettivamente). Tuttavia questi due metodi sono scomodi da realizzare: il primo richiede l'uso di una base forte e poco maneggevole (come la litio diisopropilammide) per deprotonare il composto carbonilico, mentre il secondo richiede un silil enol etere, che deve essere sintetizzato a parte, e quindi comporta un passaggio in più nella sintesi. Invece il sistema $\text{TiCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ (Figura 4.20 a) permette di generare l'enolato direttamente nell'ambiente di reazione ed è più facile da usare degli altri due.

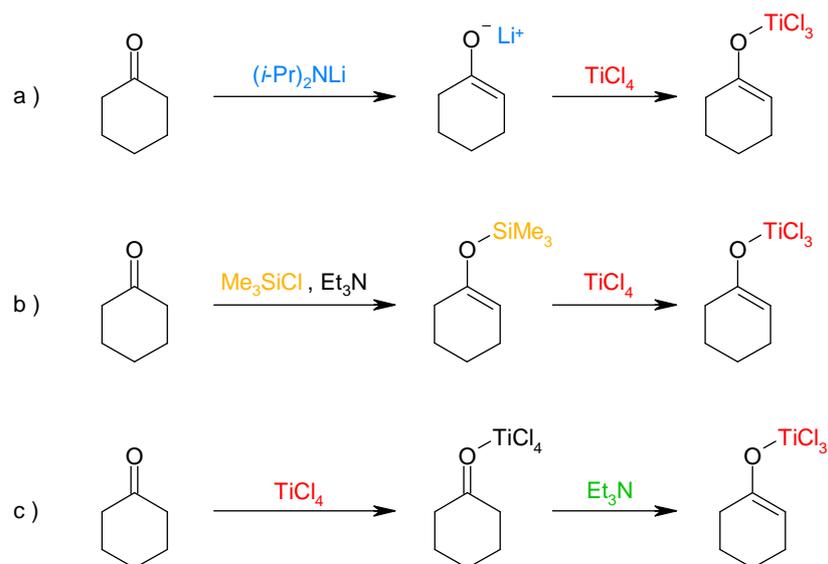


Figura 4.20 Reazioni di formazione dei titanio enolati del cicloesanoone. a) Transmetalazione di un enolato di metallo alcalino; b) Sililazione-titanazione; c) Complessazione-deprotonazione.

b. Determinazione della stechiometria del complesso DEM- TiCl_4

Qual è la stechiometria del complesso dietilmalonato- TiCl_4 ? Il test di complessazione del paragrafo precedente dimostra che si forma un complesso tra estere e titanio, ma non dice niente riguardo la stechiometria del complesso. I segnali osservati all'NMR dopo l'aggiunta del TiCl_4 (Figure 4.11, 4.15 e 4.17) potrebbero corrispondere a una specie sola, oppure essere la media dei segnali di più specie con diversa stechiometria in rapido equilibrio tra loro. Per determinare la stechiometria del

²⁹ (a) Reetz, M. T.; Peter, R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4691-4694; (b) Siegel, C.; Thornton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5722-5728; (c) Riediker, M.; Duthaler, R. O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 494-495; (d) Duthaler, R. O.; Herold, P.; Lottenbach, W.; Oertle, K.; Riediker, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 495-497.

³⁰ (a) Per alcuni esempi di condensazione aldolica vedere: Nakamura, E.; Shimada, J.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3341-3342; (b) La condensazione dei silil enol eteri con aldeidi ed acetali promossa da TiCl_4 potrebbe passare attraverso enolati di titanio. Vedere: Mukaiyama, T.; Muratami, M. *Synthesis* **1987**, 1043-1054.

complesso, ho usato il metodo delle variazioni continue, detto anche metodo di Job.³¹ Esso consiste nel preparare una serie di soluzioni che abbiano tutte la stessa concentrazione analitica di metallo più ligando ($C_M + C_L$), ma ognuna un diverso rapporto metallo/ligando (C_M/C_L). Devono cioè valere le equazioni

$$C_M + C_L = k$$

$$C_M/C_L = \text{variabile}$$

Si registra lo spettro NMR o UV-visibile delle soluzioni. Nel caso della tecnica NMR si calcola, per ogni soluzione, la variazione di spostamento chimico osservato per un segnale rispetto alla soluzione iniziale. Si riporta in un grafico il prodotto della variazione di spostamento chimico osservato per la frazione molare di ligando in funzione della frazione molare di metallo. La curva risultante, chiamata diagramma di Job, presenta un massimo in corrispondenza della stechiometria del complesso. Ad esempio, un massimo in corrispondenza di una frazione molare di 0,5 indica un complesso con stechiometria 1:1, mentre i massimi a 0,67 e 0,75 indicano complessi con un rapporto ligando/metallo rispettivamente di 2:1 e 3:1. Nel mio caso, ho preparato undici soluzioni di dietilmalonato e $TiCl_4$ in cloroformio deuterato (un solvente simile al diclorometano ma meno costoso). Tutte le soluzioni hanno una concentrazione di DEM + $TiCl_4$ pari a 0,82, cioè la stessa concentrazione usata nella reazione di condensazione trimolecolare. La frazione molare di $TiCl_4$, invece, varia da 0 a 0,98. Riportando in un grafico il prodotto della variazione di spostamento chimico osservato $\Delta\delta$ per la frazione molare di dietilmalonato χ_{DEM} in funzione della frazione molare di $TiCl_4$ χ_{TiCl_4} , si ottiene una curva che presenta un massimo in corrispondenza di $\chi_{TiCl_4} = 0,5$ (Figura 4.21). Quindi il complesso dietilmalonato- $TiCl_4$, alla concentrazione di 0,41 M, ha una stechiometria prevalente di 1:1. Questo risultato è valido solo quando il complesso ha una concentrazione di 0,41 M. Ad altre concentrazioni potrebbero predominare specie con stechiometrie diverse da quella 1:1.³²

³¹ Per alcune applicazioni del metodo di Job basate sulla spettroscopia NMR, vedere: (a) Gil, V. M. S.; Oliveira, N. C. *J. Chem. Ed.* **1990**, *67*, 473-477; (b) Job, P. *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113-203; (c) Sahai, R.; Loper, G. L.; Lin, S. H.; Eyring, H. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1974**, *71*, 1499-1503. Per altre applicazioni basate sulla spettrofotometria UV-visibile, vedere: (a) Hill, Z. D.; MacCarty, P. *J. Chem. Ed.* **1986**, *63*, 162-167 (buona rassegna); (b) Bruneau, E.; Lavabre, D.; Levy, G.; Micheau, J. C. *J. Chem. Ed.* **1992**, *69*, 833-837; (c) Likussar, W.; Boltz, D. F. *Anal. Chem.* **1971**, *43*, 1265-1272.

³² Ad esempio gli ioni Fe^{3+} e SCN^- formano complessi con stechiometrie diverse e il complesso prevalente dipende dalla concentrazione totale di $Fe^{3+}+SCN^-$. Vedere: (a) Ramette, R. W. *J. Chem. Ed.* **1963**, *40*, 71-72; (b) Bent, H. E.; French, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 568-572.

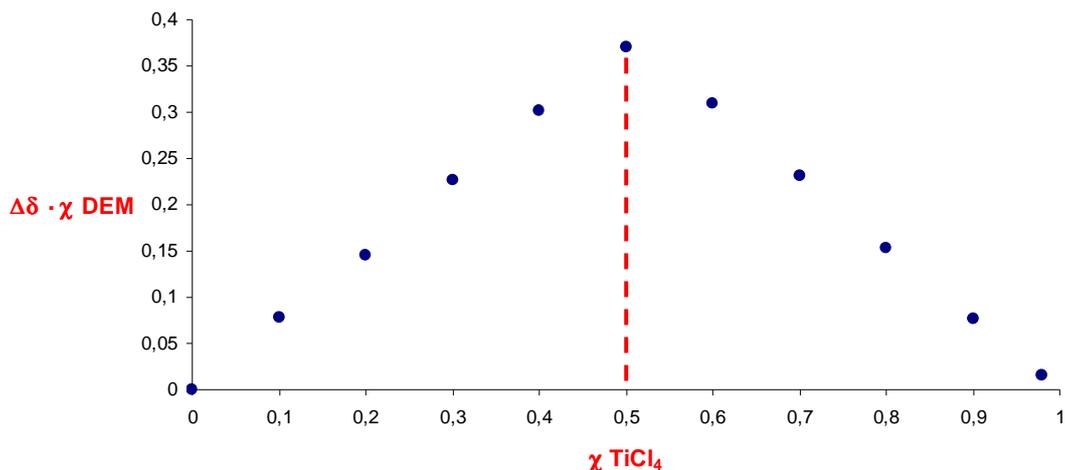


Figura 4.21 Diagramma di Job per il complesso DEM-TiCl₄ alla concentrazione di DEM+TiCl₄=0,82 M (T=25,0 °C).

c. Determinazione della costante di legame del complesso DEM-TiCl₄

Dopo aver stabilito la stechiometria del complesso DEM-TiCl₄, sorge un'altra domanda: quanto è forte il legame estere-titanio nel complesso? La forza di un legame è misurata o dalla quantità di energia che si libera durante la sua formazione o dalla costante di equilibrio relativa alla reazione di formazione di quel legame. Le due grandezze sono collegate tra loro mediante l'equazione $\Delta G = -RT \ln K_{eq}$. Ho misurato la costante di formazione del complesso DEM-TiCl₄ (detta anche costante di legame) mediante titolazione NMR³³ (Figure 4.22-4.24).

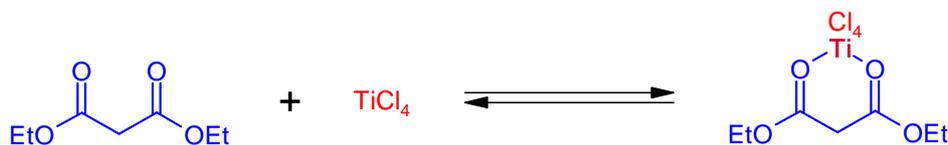


Figura 4.22 Reazione di formazione del complesso dietilmalonato (DEM)-TiCl₄.

Aggiungendo l'acido di Lewis ad una soluzione di estere in CD₂Cl₂, lo spostamento chimico degli idrogeni in alfa ai due carbonili aumenta fino a raggiungere un massimo quando tutto l'estere è complessato (Figura 4.23). Riportando in un grafico la variazione di spostamento chimico osservato ($\Delta\delta$) in funzione del numero di moli di TiCl₄ (n TiCl₄), si ottiene una curva da cui si può ricavare la costante di legame con un'analisi di regressione non lineare³⁴ (Figura 4.24; vedere la sezione *Appendice* per una dimostrazione dell'equazione di calcolo della costante di legame all'NMR in condizioni di scambio veloce). Il valore ottenuto, di circa 3000, indica un equilibrio completamente spostato a favore del complesso.

³³ Fielding, L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6151-6170 (rassegna sul calcolo delle costanti di legame mediante NMR).

³⁴ L'analisi di regressione non lineare è stata effettuata col programma Origin® 7.0.

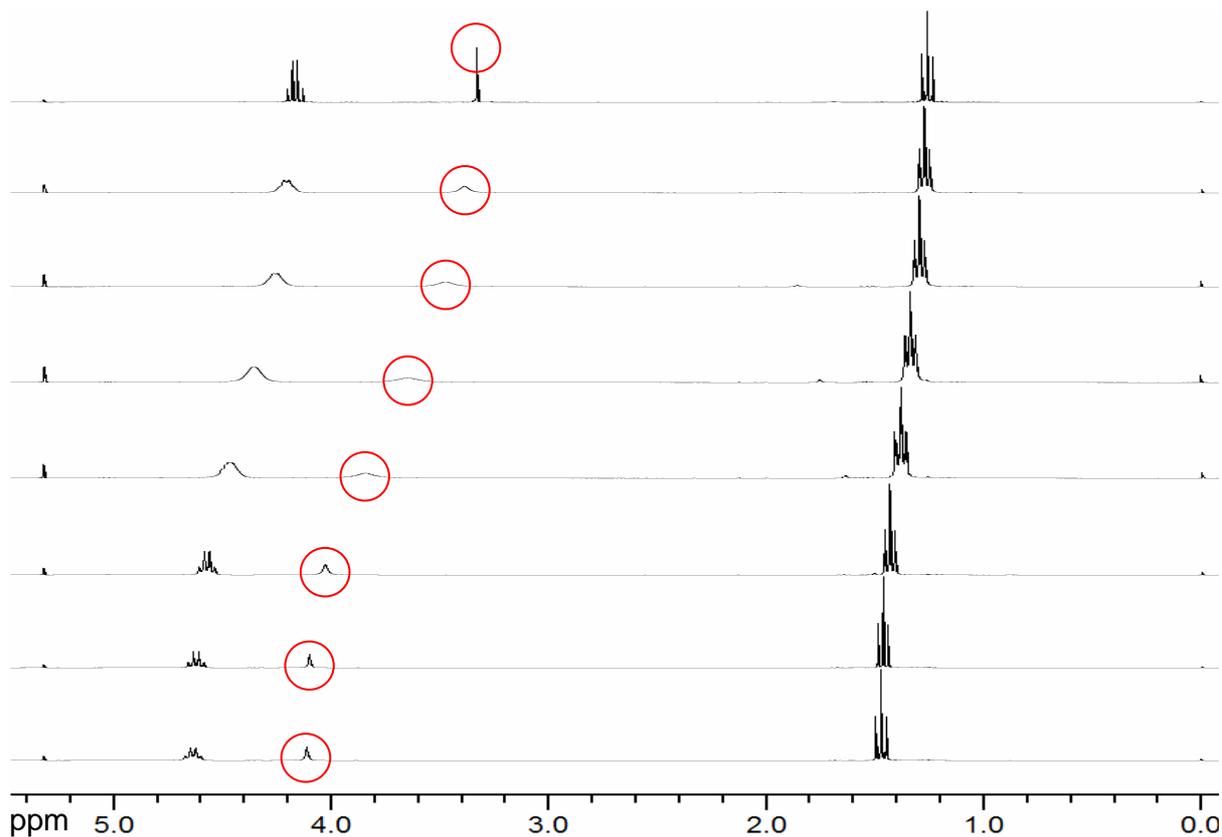


Figura 4.23 Spettri $^1\text{H-NMR}$ registrati dopo ogni aggiunta di TiCl_4 ad una soluzione di dietilmalonato (DEM) in CD_2Cl_2 . $[\text{DEM}]$ iniziale = $4,10 \cdot 10^{-1} \text{ M}$; $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$.

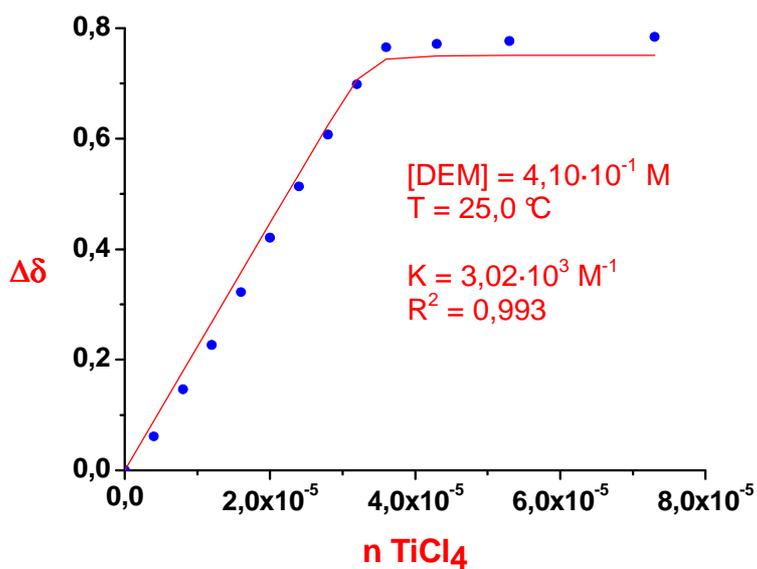


Figura 4.24 Curva di titolazione del dietilmalonato (DEM) con TiCl_4 alla concentrazione iniziale di estere $[\text{DEM}] = 4,10 \cdot 10^{-1} \text{ M}$ (solvente: CD_2Cl_2).

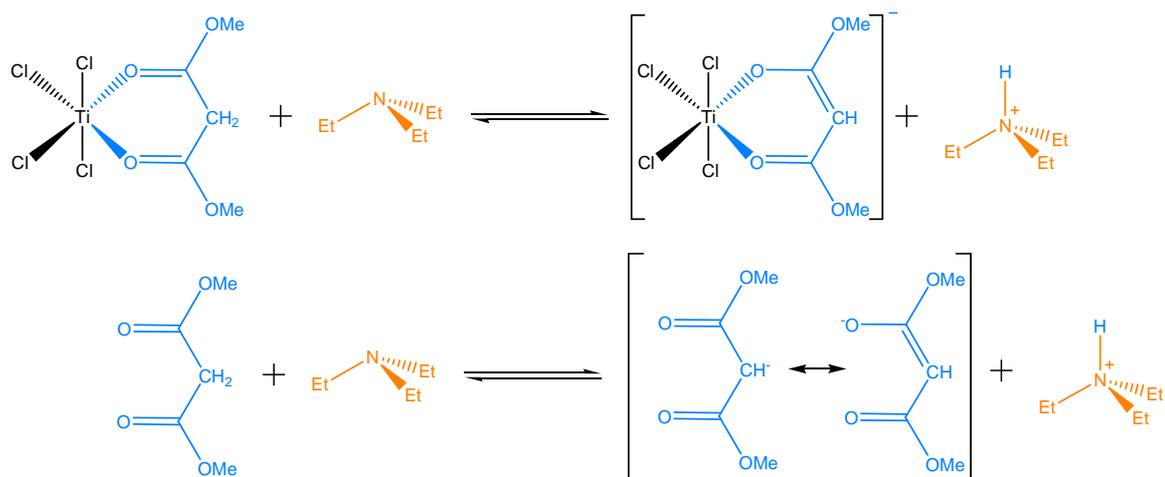
La costante di legame misurata diminuisce all'aumentare della concentrazione di estere inizialmente presente nel tubo di reazione (Tabella 4.3). Una costante di legame per definizione è costante, quindi com'è possibile che dipenda dalla concentrazione? Questo paradosso apparente si spiega col fatto che in realtà il valore misurato non è la vera costante di legame, ma solo una costante di legame apparente. La vera costante di legame è un rapporto di attività, dove l'attività è il prodotto della concentrazione per un coefficiente di attività. In soluzioni diluite il coefficiente di attività tende a 1, per cui l'attività diventa uguale alla concentrazione. In soluzioni concentrate (come in questo caso) il coefficiente di attività è minore di 1, per cui l'attività non coincide più con la concentrazione. Di conseguenza per ottenere la vera costante di equilibrio bisognerebbe moltiplicare ogni concentrazione all'equilibrio per un coefficiente di attività. Un semplice rapporto di concentrazioni esprime solo una costante di equilibrio apparente.

[DEM]	K (M ⁻¹)	R ²	Punti
8,24·10 ⁻² M	677,47	0,71213	10
2,23·10 ⁻¹ M	1100,25	0,99311	11
4,10·10 ⁻¹ M	3021,19	0,99083	13

Tabella 4.3 Dipendenza della costante di legame apparente del complesso dietilmalonato-TiCl₄ dalla concentrazione di estere iniziale [DEM] (solvente: CD₂Cl₂; T=25,0 °C).

3. Calcoli teorici

Gli studi teorici, realizzati dal Dott. Alessandro Marrone all'Università di Chieti, hanno confermato che la complessazione dell'estere fa aumentare l'acidità degli idrogeni in alfa ai carbonili. È stata calcolata la variazione di energia libera ΔG per la reazione di scambio protonico dell'estere, sia in forma libera che complessata. Per ogni reazione, il calcolo è stato effettuato sia in fase gassosa che in soluzione di CH₂Cl₂. In Tabella 4.4 sono riportati i valori di ΔG calcolati. I calcoli mostrano che in soluzione la deprotonazione è termodinamicamente favorita solo per il complesso, il che dimostra l'aumento di acidità dell'estere indotto dal titanio. In fase gassosa la reazione è sfavorita per entrambi i composti perché manca il contributo del solvente ($\Delta\Delta G$), ma anche qui si nota l'effetto del titanio, perché il complesso ha un ΔG di reazione più basso rispetto all'estere libero.



	ΔG (g)	$\Delta\Delta G$ (solv)	ΔG (sol)
Dimetilmalonato	115,5	- 86,2	26,3
Dimetilmalonato – TiCl₄	64,6	- 89,2	- 21,6

Tabella 4.4 Variazione di energia libera in fase gassosa e in soluzione (in kcal mol⁻¹) per le reazioni di scambio protonico dell' estere libero e complessato.

C. Messa a punto della procedura sperimentale

1. Ordine di aggiunta dei reagenti e tempi di reazione

Lo studio NMR della prima fase del meccanismo ha permesso di mettere a punto un protocollo sperimentale migliore per la condensazione trimolecolare promossa da titanio (Figura 4.24). I reagenti non vengono mescolati tutti contemporaneamente, ma seguendo un ordine ben preciso che riproduce in parte quello usato nell'analisi NMR. Prima si fa formare il complesso tra l'estere e il titanio. Poi si aggiunge la base, in modo da generare lo ione enolato. In seguito si mette l'aldeide per ottenere l'addotto di Knoevenagel e alla fine l'indolo, per arrivare al prodotto di condensazione. Questo viene recuperato dopo trattamento con una soluzione acquosa di HCl 1M, che serve ad allontanare il titanio. Seguendo il nuovo protocollo, la reazione è ancora multicomponente ma non più di tipo domino (come quella della Figura 4.8), perché i reagenti non vengono mescolati tutti contemporaneamente; si tratta invece di una reazione sequenziale. Inoltre la resa della reazione sale all'80 % e la percentuale di bis-indolo diminuisce. I risultati sono quasi invertiti rispetto alla reazione domino. Perché? Ciò succede proprio perché, seguendo questo ordine di aggiunta dei reagenti, costringiamo la reazione a passare attraverso la via Knoevenagel, che può portare solo al prodotto di condensazione, e ad evitare la via enimina, che può condurre anche al bis-indolo. La

via enimina non è più possibile perché l'indolo e l'aldeide non sono più presenti contemporaneamente nella miscela di reazione.

PROTOCOLLO SPERIMENTALE

1. TiCl_4 + DMM	$\xrightarrow{0^\circ\text{C}}$	COMPLESSO	15-30 min
2. + Et_3N	$\xrightarrow{0^\circ\text{C}}$	IONE ENOLATO	5 min
3. + ALDEIDE	$\xrightarrow{0^\circ\text{C}}$	ADDOTTO DI KNOEVENAGEL	3 h
4. + INDOLO	$\xrightarrow{0^\circ\text{C}-\text{T.A.}}$	PRODOTTO DI CONDENSAZIONE	4 h

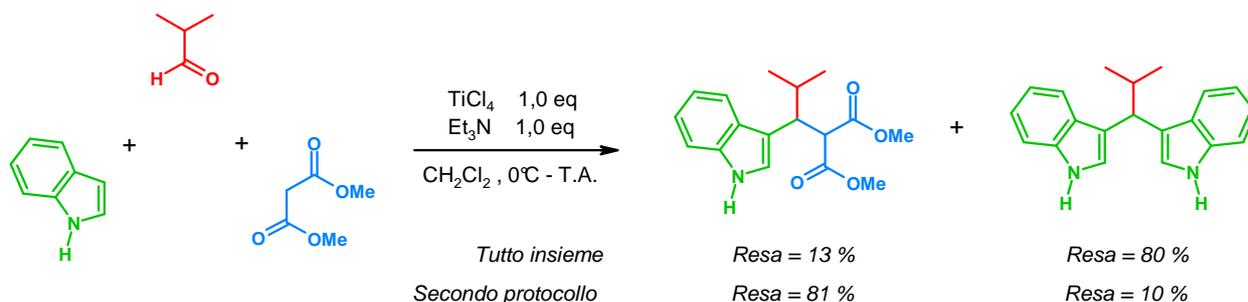


Figura 4.25 Rese della condensazione trimolecolare promossa da TiCl_4 secondo la procedura non ottimizzata e ottimizzata.

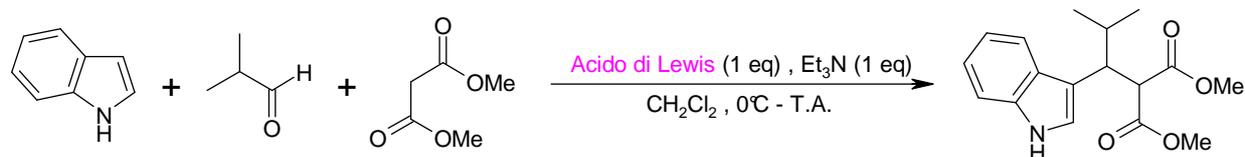
Le condizioni sperimentali sono fondamentali per la reazione. La base deve essere aggiunta solo dopo l'estere, perché altrimenti reagisce con il titanio, disattivandolo.³⁵ Di conseguenza l'enolato non si forma e il prodotto non si ottiene. A conferma di questa ipotesi, se il test di formazione dell'enolato (Cap. IV, Par. 1.B.2.a) viene effettuato invertendo l'ordine di aggiunta di base ed estere, non si osserva la formazione dell'enolato ma una parziale degradazione dei reagenti. Per lo stesso motivo bisogna aspettare un tempo sufficiente prima di aggiungere la base, in modo che la formazione del complesso sia completa e tutto l'estere venga convertito in enolato. A 0°C la complessazione dell'estere con TiCl_4 è lenta, a differenza di quanto accade a temperatura ambiente (Cap. IV, Par. 1.B.2.a.δ), quindi bisogna aspettare circa 30 minuti prima di aggiungere la base. La formazione del complesso è indicata dallo sviluppo di un intenso colore giallo. L'indolo deve essere aggiunto per ultimo, dopo che tutta l'aldeide si è trasformata nell'addotto di Knoevenagel, in modo che esso possa attaccare solo l'addotto di Knoevenagel, dando il prodotto di condensazione. La temperatura viene mantenuta quasi sempre a 0°C per diminuire la forte reattività del TiCl_4 , che altrimenti potrebbe dare qualche altra reazione collaterale. Ad esempio, se al momento dell'aggiunta dell'indolo la miscela di reazione si trova a temperatura ambiente invece che a 0°C , l'indolo viene distrutto dal titanio e conduce a un insieme di prodotti complessi. Quindi

³⁵ (a) Bharathi, P.; Periasamy, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 857-859; (b) Antler, M.; Laubengayer, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5250-5253; (c) In realtà la reazione tra TiCl_4 ed Et_3N di per sé è reversibile, ma lo ione imminio e il Ti(III) prodotti possono dare a loro volta reazioni irreversibili che consumano i reagenti di partenza. Vedere: Clerici, A.; Pastori, N.; Porta, O. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1825-1827.

semplicemente scegliendo il giusto ordine di aggiunta dei reagenti, i giusti tempi di reazione e la giusta temperatura si riesce a migliorare la resa. Questo dimostra quanto è importante studiare il meccanismo di reazione per farla funzionare al meglio.

2. Acido di Lewis

Esistono altri acidi di Lewis capaci di promuovere la condensazione tra indolo, isobutirraldeide e dimetilmalonato? Per saperlo, ho sostituito il tetracloruro di titanio con altri acidi di Lewis: $ZrCl_4$, $AlCl_3$, $SnCl_4$ e $BF_3 \cdot Et_2O$ (Tabella 4.5). La scelta di questi composti è stata suggerita dalle loro proprietà. Qualitativamente, sono tutti acidi di Lewis forti, come confermato dal fatto che idrolizzano in acqua, per cui sono simili a $TiCl_4$. Quantitativamente, però, non esiste una scala affidabile di acidità. Solo per alcuni composti l'acidità è stata misurata nei confronti di una base comune (Tabella 4.5). Inoltre i valori sono falsati dal contributo del solvente, che è sconosciuto. Ad ogni modo, essi promuovono la formazione dell'enolato di vari composti carbonilici e dunque potrebbero mostrare la stessa proprietà nei confronti del dimetilmalonato.³⁶ Purtroppo, nella maggior parte dei casi ho ottenuto il prodotto di condensazione solo in tracce.



Acido di Lewis	η^a	Acidità di Lewis ^b		Resa %
		in $PhPOCl_2$	in $POCl_3$	
$TiCl_4$	3,4	5,3	16	81
$ZrCl_4$	3,2	n.m.	n.m.	Tracce
$SnCl_4$	3,1	15,5	85	Tracce
$AlCl_3$	2,8	0,19	14	Tracce
$BF_3 \cdot Et_2O$	4,0	n.m.	n.m.	N

Tabella 4.5 Resa della reazione tra indolo, isobutirraldeide e dimetilmalonato in presenza di vari acidi di Lewis.

^a Durezza del catione calcolata come semidifferenza tra il potenziale di ionizzazione e l'affinità elettronica dell'elemento. L'unità di misura di η è eV.

^b Costante di equilibrio relativa alla reazione $Ph_3CCl + MCl_n \rightleftharpoons [Ph_3C]^+[MCl_{n+1}]^-$ in due solventi ($PhPOCl_2$ e $POCl_3$). Le unità di K sono $l \cdot mol^{-1}$; temperatura = 20 °C; metodo spettrofotometrico.³⁷

n.m. = non misurata.

N = nessuna reazione.

³⁶ Mahrwald, R. *Recent Res. Devel. In Synth. Organic Chem.* **1998**, 1, 123-150 e riferimenti citati lì.

³⁷ (a) Baaz, M.; Gutmann, V.; Masaguer, J. R.; *Monatsh. Chem.* **1961**, 92, 582-590; (b) Baaz, M.; Gutmann, V.; Masaguer, J. R.; *Monatsh. Chem.* **1961**, 92, 590-599.

Perché in alcuni casi la reazione di condensazione non avviene? I motivi possibili sono tre, a seconda della fase del meccanismo in cui la reazione si blocca: (1) L'acido al carbonio non forma l'enolato, per cui non può attaccare l'aldeide; (2) L'enolato si forma ma è troppo stabilizzato dall'acido di Lewis, per cui non attacca l'aldeide; (3) L'enolato si forma e attacca l'aldeide, ma l'addotto di Knoevenagel non è attivato abbastanza dall'acido di Lewis per poter subire l'attacco dell'indolo. Per verificare se il problema sorgesse al primo stadio della reazione, ho effettuato il test di formazione dell'enolato del dimetilmalonato (DMM) per tutti gli acidi di Lewis della Tabella 4.5 diversi da TiCl_4 . I risultati sono riportati nella Tabella 4.6.

	H_α δ (ppm)	C_α δ (ppm)	$\text{C}_\alpha\text{-H}_\alpha$ δ (Hz)
DMM	3,4	41,4	t (132,3 Hz)
+ ZrCl_4 (1 eq)	3,5	40,9	-----
+ Et_3N (1 eq)	3,8	71,5	d (169,5 Hz)
+ $\text{DCl/D}_2\text{O}$ (3 eq)	---	41,4	t (132,3 Hz)
DMM	3,4	43,2	t (132,3 Hz)
+ SnCl_4 (1 eq)	4,1	39,4	t (134,3 Hz)
+ Et_3N (1 eq)	4,6	69,8	d (167,5 Hz)
+ $\text{DCl/D}_2\text{O}$ (3 eq)	---	43,1	t (132,0 Hz)
DMM	3,4	43,2	t (132,3 Hz)
+ AlCl_3 (1 eq)	4,3	37,3	t (134,6 Hz)
+ Et_3N (1 eq)	5,6	65,1	d (169,5 Hz)
+ $\text{DCl/D}_2\text{O}$ (6 eq)	precipitato		
DMM	3,4	41,4	t (132,3 Hz)
+ $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1 eq)	3,4	41,3	t (132,6 Hz)
+ Et_3N (1 eq)	3,3	41,2	t (132,0 Hz)
+ $\text{DCl/D}_2\text{O}$ (3 eq)	---	41,3	t (132,0 Hz)

Tabella 4.6 Test di formazione dell'enolato del dimetilmalonato (DMM) in presenza di vari acidi di Lewis (solvente: CDCl_3 per ZrCl_4 e $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$; CD_2Cl_2 per SnCl_4 e AlCl_3 ; $T = 25,0$ °C).

L'analisi NMR dimostra che ZrCl_4 , SnCl_4 e AlCl_3 riescono a complessare il dimetilmalonato e a promuovere la formazione dello ione enolato, perché i segnali dell' $\text{H}-\alpha$ e del $\text{C}-\alpha$ mostrano un andamento simile a quello osservato per il dietilmalonato: un primo spostamento corrispondente

alla complessazione e un secondo spostamento corrispondente alla formazione dello ione enolato, con passaggio da doppietto a tripletto nello spettro ^{13}C accoppiato. Quindi con questi tre composti la reazione deve bloccarsi in una fase successiva del meccanismo. In effetti, nessuno dei tre acidi di Lewis promuove la sintesi dell'addotto di Knoevenagel tra dimetilmalonato e isobutirraldeide (Figura 4.26).³⁸ Il trifluoruro di boro, invece, non riesce neppure a complessare l'estere e quindi a maggior ragione non permette la formazione dell'enolato.

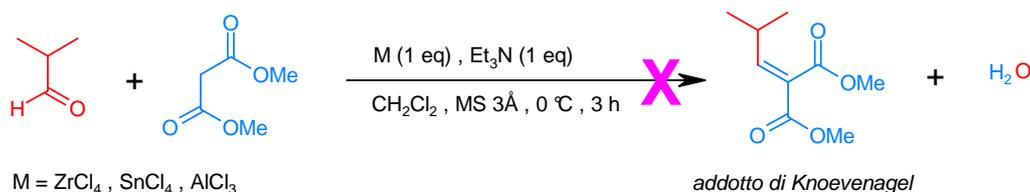
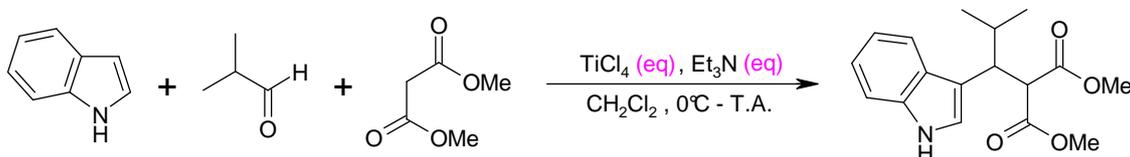


Figura 4.26 Condensazione di Knoevenagel tra dimetilmalonato e isobutirraldeide in presenza di alcuni acidi di Lewis.

3. Numero di equivalenti di titanio e di base

Rispetto alla reazione proposta da Lehnert (Figura 4.6) ho variato un certo numero di parametri, come il numero di equivalenti di titanio e di base. Il prodotto di condensazione è costituito dalle tre molecole di reagente, che quindi reagiscono in rapporto equimolare. Ma quanti equivalenti di titanio e di base sono necessari per la reazione? Usando un eccesso di base rispetto al titanio, la resa si dimezza (Tabella 4.7, righe 1 e 2). Ho anche provato ad usare due equivalenti di titanio, uno per attivare l'estere e l'altro per attivare l'aldeide. I risultati sono stati ancora peggiori (Tabella 4.7, righe 3-5). Di nuovo però si osserva una differenza cambiando l'ordine di aggiunta dei reagenti (Tabella 4.7, righe 3 e 4). Quindi 1 equivalente di metallo e 1 equivalente di base restano le condizioni migliori per la reazione di condensazione.



³⁸ Di Crescenzo, A. *Tesi di Laurea, Università G. d'Annunzio* 2007, pp 94-95.

Riga	Numero di equivalenti		Ordine di aggiunta	Resa %
	TiCl ₄	Et ₃ N		
1	1,0	1,0	a	80
2	1,0	2,0	a	46
3	2,0	2,0	a	Tracce
4	2,0	2,0	b	15
5	2,0	4,0	b	Tracce

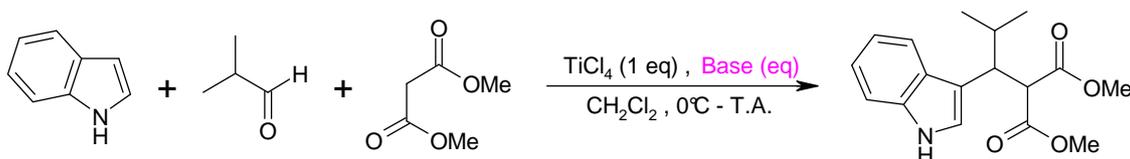
Tabella 4.7 Resa della reazione tra indolo, isobutirraldeide e malonato di dimetile in funzione del numero di equivalenti di TiCl₄ e Et₃N.

a : TiCl₄ ; estere; Et₃N ; aldeide.

b : TiCl₄ ; estere ; aldeide ; Et₃N.

4. Base

A parità di numero di equivalenti di titanio e di base, la trietilammina ha dato risultati migliori della piridina (Tabella 4.8, righe 1-2 e 3-4). Forse la piridina, essendo stericamente meno ingombrata della trietilammina, complessa il titanio riducendone l'attività. In altre parole si comporterebbe non solo come una base di Brønsted, ma anche come una base di Lewis. Anche nel caso della piridina, però, il risultato migliore si ottiene usando 1 eq di titanio ed 1 eq di base (Tabella 4.8, righe 2 e 4).



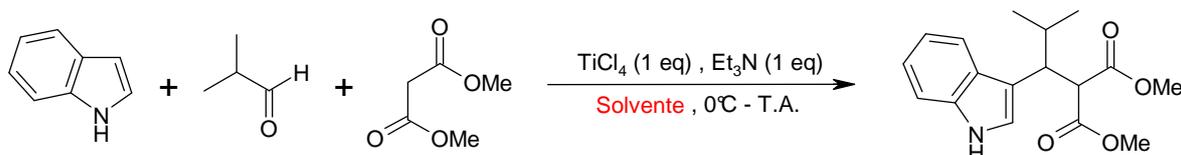
Riga	Numero di equivalenti		Ordine di aggiunta	Resa %
	TiCl ₄	Base		
1	1	1 (Et ₃ N)	a	80
2	1	1 (Piridina)	a	51
3	1	2 (Et ₃ N)	a	46
4	1	2 (Piridina)	a	Tracce

Tabella 4.8 Resa della reazione indolo, isobutirraldeide e malonato di dimetile in funzione del tipo di base e del suo numero di equivalenti.

a : TiCl₄ ; estere; Et₃N ; aldeide.

5. Solvente

La scelta del solvente è cruciale per la reazione (Tabella 4.9). I solventi protici come l'acqua e gli alcoli non possono essere usati perché danno solvolisi in presenza di TiCl_4 . Nell'ambito dei solventi aprotici, i chetoni e gli esteri devono essere evitati perché possono reagire al posto dell'aldeide e del dimetilmalonato. In generale, la resa della condensazione aumenta all'aumentare della polarità del solvente, espressa dalla costante dielettrica ϵ . Questo lascia pensare che la reazione passi attraverso stati di transizione con una forte separazione di carica, che vengono stabilizzati maggiormente dai solventi polari. L'analisi NMR ha contribuito a spiegare i risultati ottenuti.



Solvente	ϵ	α	β	π^*	Resa %
PhCH_3	2,4	0	0,1	0,5	14
CHCl_3	4,8	0,2	0,1	0,6	30 ^a
THF	7,6	0	0,6	0,6	Tracce
CH_2Cl_2	8,9	0,1	0,1	0,8	81
CH_3CN	37,5	0,2	0,4	0,7	87

Tabella 4.9 Resa della condensazione trimolecolare tra indolo, isobutirraldeide e dimetilmalonato in vari solventi.

ϵ = costante dielettrica relativa

α = Parametro α di Kamlet-Taft, basato sulla media degli spostamenti solvatocromici di diverse sonde.³⁹

β = Parametro β di Kamlet-Taft, basato sugli spostamenti dei numeri d'onda di diversi indicatori protici rispetto a composti strutturalmente simili ma aprotici.⁴⁰

π^* = Parametro π^* di Kamlet-Taft, basato sulla media delle transizioni energetiche $\pi \rightarrow \pi^*$ di vari indicatori aromatici nitro-sostituiti. I valori sono normalizzati in modo che $\pi^* = 0$ per il cicloesano e $\pi^* = 1$ per il DMSO.⁴¹

^a Di Crescenzo, A. *Tesi di Laurea, Università di Chieti* **2007**, pp 87-88.

³⁹ Kamlet, M. J.; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2886-2894; Kamlet, M. J.; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 377-383.

⁴⁰ Kamlet, M. J.; Abboud, J.-L. M.; Abraham, M. H.; Taft, R. W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2877-2887.

⁴¹ (a) Kamlet, M. J.; Abboud, J.-L. M.; Abraham, M. H.; Taft, R. W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2877-2887; (b) Marcus, Y.; Kamlet, M. J.; Taft, R. W. *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 3613-3622; (c) Marcus, Y. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 8886-8891; (d) Laurence, C.; Nicolet, P.; Dalati, M. T.; Abboud, J.-L. M.; Notario, R. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 5807-5816.

a. Tetraidrofurano. Il tetraidrofurano costituisce un'eccezione all'andamento di resa osservato in funzione della polarità del solvente. Infatti il THF, pur avendo una polarità simile a quella del diclorometano, fornisce il prodotto di condensazione solo in tracce. Probabilmente ciò accade perché il THF, a differenza del diclorometano, è una base di Lewis ($\beta = 0,6$), quindi complessa il titanio in modo irreversibile annullandone il potere. In effetti il THF forma addotti stabili con gli alogenuri di titanio e isolabili allo stato solido.⁴² Nel caso della reazione trimolecolare, questa ipotesi sembra confermata dall'analisi ¹H-NMR. Aggiungendo 1 equivalente di TiCl₄ ad una soluzione di THF in CDCl₃, tutti i segnali dell'etere si spostano a campi più bassi, indicando la formazione di un complesso THF-TiCl₄ in cui il metallo tira a sé gli elettroni della molecola e descherma i suoi protoni (Figura 4.27, reazione *a* e Tabella 4.10). Come nel caso del complesso dietilmalonato-TiCl₄ (Figure 4.10 e 4.11), l'effetto è più marcato per gli idrogeni adiacenti all'ossigeno, che risentono maggiormente dell'effetto del titanio. Se si aggiunge 1 equivalente di dimetilmalonato (DMM), i segnali del THF si spostano a campi leggermente più alti, ma non tornano al valore iniziale. Questo significa che il THF viene spiazzato dal dimetilmalonato solo parzialmente (Figura 4.27, reazione *b* e Tabella 4.10). Se l'equilibrio è spostato verso l'addotto del tetraidrofurano nel tubo NMR, dove DMM e THF sono in rapporto equimolare, a maggior ragione l'addotto è favorito nell'ambiente di reazione, dove il THF è presente in eccesso come solvente. Di conseguenza una buona parte di dimetilmalonato non viene complessata dal titanio, non è convertita in enolato e non può dare inizio alla reazione. La complessazione del TiCl₄ da parte del THF, con conseguente perdita dell'attività catalitica, è già stata osservata in altre reazioni diastereoselettive catalizzate da TiCl₄ come la riduzione degli α -nitrochetoni con borano-dimetilsolfuro (BH₃·SMe₂),⁴³ la riduzione degli α -alchil- β -chetoesteri con idruri metallici⁴⁴ e la riduzione degli α -alchil- β -chetosolfoni con BH₃.⁴⁵ Curiosamente, le addizioni di Knoevenagel promosse da TiCl₄ e messe a punto da Lehnert avvengono con buone rese in THF. Lehnert, però, non ha effettuato studi comparativi in altri solventi.

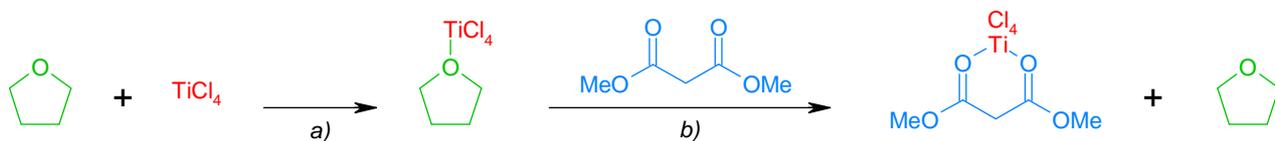


Figura 4.27 a) Formazione del complesso THF-TiCl₄; b) spiazzamento da parte del dimetilmalonato.

⁴² (a) Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; Murrillo, C. A.; Bochmann, M. *Advanced Inorganic Chemistry*; Wiley & Sons: New York, **1999**, p 700; (b) Campbell, C.; Bott, S. G.; Larsen, R.; Van Der Sluys, W. G. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4950-4958.

⁴³ Ballini, R.; Bosica, G.; Marcantoni, E.; Vita, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5854-5857.

⁴⁴ Marcantoni, E.; Alessandrini, S.; Malavolta, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1986-1992.

⁴⁵ Marcantoni, E.; Cingolani, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3624-3630.

	δ OCH ₂ (ppm)	δ CH ₂ (ppm)	δ CH ₂ DMM (ppm)
THF	3,76	1,86	
+ TiCl ₄ 1,0 eq	4,55	2,16	
+ DMM 1,0 eq	4,25	2,01	3,88 (l)

Tabella 4.10 Test di formazione del complesso THF-TiCl₄ e spiazzamento da parte del dimetilmalonato (DMM) in CDCl₃ a 25,0 °C.

b. Acetonitrile. L'acetonitrile è circa quattro volte più polare del diclorometano e assiste la reazione ancora meglio, facendo salire la resa all'87%. La miscela di reazione è così pulita che dopo il trattamento acido il prodotto di condensazione precipita spontaneamente. L'analisi NMR (Tabella 4.11) mostra che l'acetonitrile complessa il titanio, ma poi viene completamente spiazzato dal diestere, che quindi può essere trasformato in enolato e attaccare l'aldeide. Questo scambio può essere seguito visivamente: quando si mette il TiCl₄ nel solvente si osserva un precipitato giallo; quando si aggiunge il dimetilmalonato il precipitato si scioglie, a seguito dello spiazzamento, e la soluzione assume un colore più chiaro. Perché l'acetonitrile mostra un comportamento così diverso dal THF? Probabilmente perché è una base di Lewis all'azoto e l'azoto ha un'affinità per il titanio minore rispetto all'ossigeno.⁴⁶ Di conseguenza, l'acetonitrile forma un complesso debole con il titanio e viene facilmente spiazzato dal dimetilmalonato, che è un ligando all'ossigeno.

	δ CH ₃ (ppm)	δ CH ₂ DMM (ppm)
CH ₃ CN	2,00	
+ TiCl ₄ 1,0 eq	2,37	
+ DMM 1,0 eq	2,01	3,97 (l)

Tabella 4.11 Test di formazione del complesso CH₃CN-TiCl₄ e spiazzamento da parte del dimetilmalonato (DMM) in CDCl₃ a 25,0 °C.

⁴⁶ L'energia di un legame Ti-O è 161 kcal mol⁻¹, quella di un legame Ti-N è 114 kcal mol⁻¹. Vedere: <http://www.webelements/elements/text/Ti/enth.html>; ultimo accesso Ottobre 2007.

c. Toluene. L'aggiunta di 1 equivalente di TiCl_4 ad una soluzione di toluene in CDCl_3 provoca lo sviluppo di una leggera colorazione gialla, ma senza alcuna variazione dei segnali (Tabella 4.12). Lo stesso accade subito dopo l'aggiunta di 1 equivalente di dimetilmalonato. Quindi il toluene non complessa il tetracloruro di titanio in misura apprezzabile all'NMR,⁴⁷ probabilmente a causa della sua debole basicità di Lewis ($\beta = 0,1$).

	δ Ph (ppm)	δ CH ₃ (ppm)	δ CH ₂ DMM (ppm)
PhCH ₃	7,22	2,36	
+ TiCl ₄ 1,0 eq	7,22	2,36	
+ DMM 1,0 eq	7,22	2,36	3,79 (1)

Tabella 4.12 Test di formazione del complesso $\text{PhCH}_3\text{-TiCl}_4$ e spiazzamento da parte del dimetilmalonato (DMM) in CDCl_3 a 25,0 °C.

La scarsa resa di reazione ottenuta in toluene non è dovuta alla complessazione del titanio (come nel caso del THF) ma semplicemente alla bassa polarità del solvente che ostacola la solubilizzazione dei reagenti. In effetti l'enolato di titanio precipita nelle condizioni di reazione.

⁴⁷ La costante di formazione del complesso tra TiCl_4 e benzene, un composto simile al toluene, è stata però misurata con spettrofotometria UV-vis, che è una tecnica più sensibile dell'NMR. È stato misurato un valore molto basso, dell'ordine di $10^{-2} \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}$. Vedere: Ott, J. B.; Goates, J. R.; Jensen, R. J.; Mangelson, N. F. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1965**, 27, 2005-2012.

D. Sintesi dei prodotti di condensazione

Una volta stabilite le migliori condizioni di reazione, ho variato a turno i tre reagenti, per esplorare le potenzialità sintetiche della condensazione trimolecolare.

1. Variazione dell'aldeide

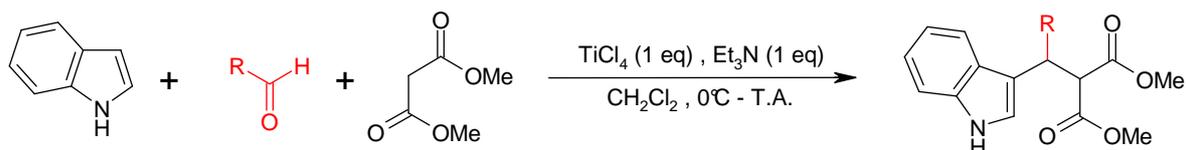
Le aldeidi alifatiche danno buone rese (Tabella 4.13, righe 2-6) con l'eccezione dell'acetaldeide e del pentafluoropropanale, che forse essendo molto reattivi in parte si decompongono prima di poter dare la condensazione (Tabella 4.13, righe 1 e 7). La reazione è sensibile all'ingombro sterico dell'aldeide, perché aumentando le dimensioni del gruppo alchilico la resa diminuisce.

Le aldeidi aromatiche funzionano bene (Tabella 4.13, righe 8-10), tranne quando l'anello porta un gruppo elettron-donatore (Tabella 4.13, righe 11 e 12). In questo caso, probabilmente, l'anello diventa elettron-ricco ed è disattivato verso l'addizione nucleofila dello ione enolato. In effetti, in entrambi i casi si osserva che persino 24 ore dopo l'aggiunta dell'aldeide la formazione dell'addotto di Knoevenagel non è completa e resta ancora molta aldeide di partenza. L'indolo reagisce quindi con l'aldeide rimasta libera portando al bis-indolo. La 4-fluorobenzaldeide mostra un comportamento intermedio tra quello delle aldeidi nitro- e metossisostituite (Tabella 4.13, riga 13).

Se l'anello viene allontanato dal carbonile, il prodotto di condensazione non si ottiene. Nel caso della fenilacetaldeide (Tabella 4.13, riga 14), l'addotto probabilmente si forma, ma poi non subisce l'addizione dell'indolo. Infatti esso possiede due idrogeni acidi in posizione allilica (Figura 4.28).

Di conseguenza, invece di essere attaccato dall'indolo sul C- β , viene deprotonato dalla base sul C adiacente. Si forma un composto interamente coniugato e stabile, che ha perso il carattere elettrofilo e quindi non può più essere attaccato da un nucleofilo come l'indolo. L'ipotesi della coniugazione è confermata dal fatto che l'ambiente di reazione è di colore blu, mentre di solito l'addotto di Knoevenagel è bruno chiaro.

Nel caso della 3-fenilpropionaldeide (Tabella 4.13, riga 15) si può ipotizzare una doppia deprotonazione che porta alla formazione di un sistema coniugato stabile non elettrofilo (Figura 4.29).



Riga	Composto ^a	Aldeide	Resa %
1			C
2	1		81
3			61 ^b
4			40 ^b
5	2		63
6			66 ^c
7			C ^d
8			54 ^c
9	3		42
10	4		63
11			B
12			B
13	5		14
14			C
15			C

Tabella 4.13 Condensazione trimolecolare tra indolo, isobutirraldeide e varie aldeidi in presenza di $TiCl_4$.

B = Bis-indolo; C = Miscela complessa di prodotti; ^a I numeri in grassetto si riferiscono alla parte sperimentale; ^b Lefevre, B. *Thèse de Troisième Cycle de Pharmacie*, Université de Reims, in preparazione; ^c Dardennes, E. *Thèse de Doctorat*, Université de Reims **2005**, p 65 ; ^d Gérard, S. risultati non pubblicati.

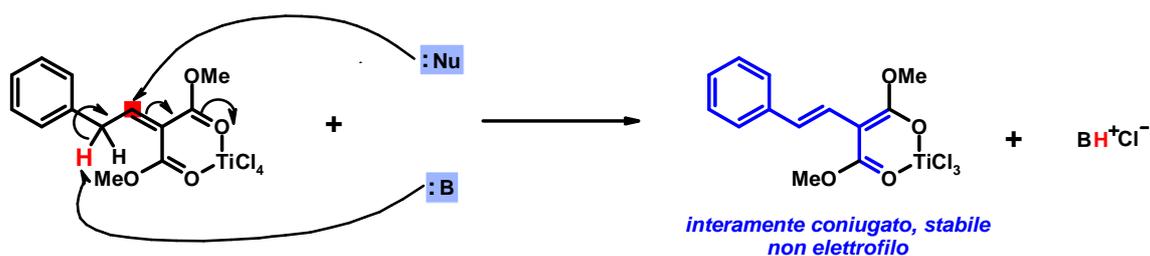


Figura 4.28 Possibile reazione collaterale tra l'addotto di Knoevenagel della fenilacetaldeide e la trietilammina.

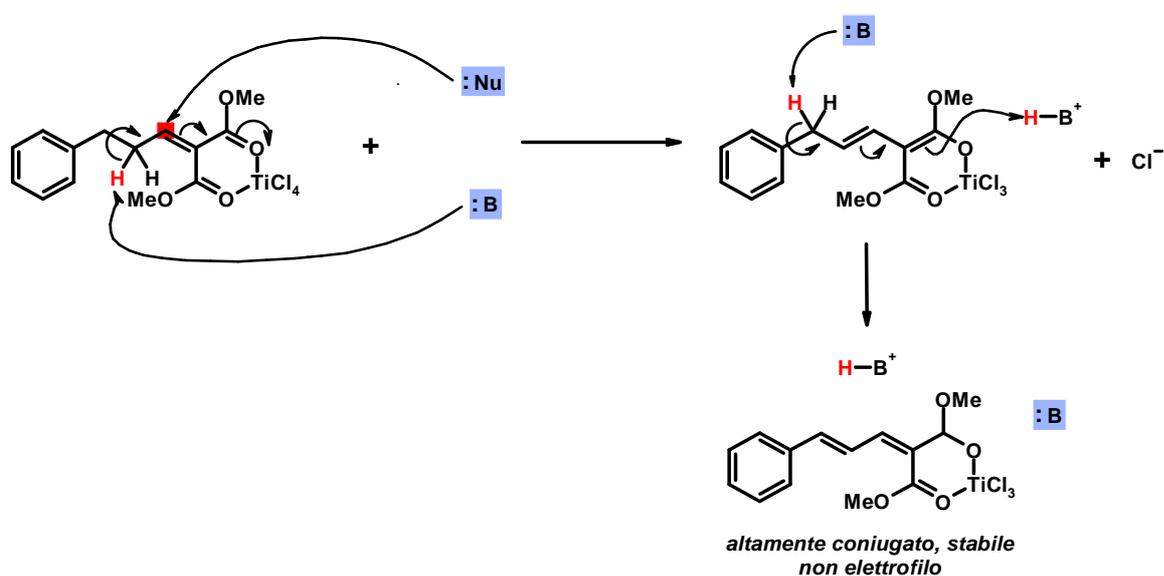
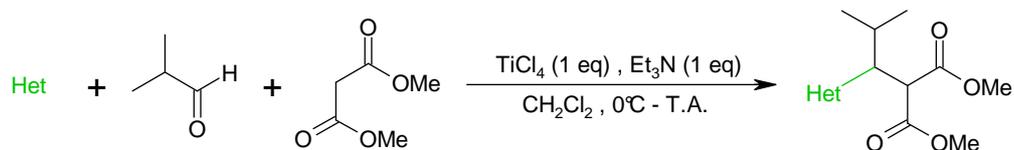


Figura 4.29 Possibile reazione collaterale tra l'addotto di Knoevenagel della 3-fenilpropionaldeide e la trietilammina.

2. Variazione del sistema aromatico

In seguito ho realizzato la condensazione trimolecolare inserendo dei sostituenti sull'indolo e in particolare sulla parte pirrolica della molecola, che è la più reattiva. Gli indoli che portano gruppi metilici forniscono il prodotto di condensazione (Tabella 4.14, righe 2-5). Se il C-3 viene bloccato, l'indolo reagisce in posizione 2, che è meno reattiva della 3 e lo fa con resa alta (91%, Tabella 4.14, riga 5). Se però l'indolo porta un sostituente elettronattrattore, viene disattivato verso la sostituzione elettrofila aromatica, per cui non reagisce e viene recuperato dopo il trattamento (Tabella 4.14, righe 6-9). La stessa cosa vale per benzofurano, benzotiofene e imidazo[1,2-*a*]piridina, che sono meno reattivi dell'indolo verso gli elettrofili, per cui si comportano come un indolo disattivato e non reagiscono (Tabella 4.14, righe 10-12).



Riga	Composto ^a	Eterociclo (Het)	Resa %
1	1		81
2	6		43
3	7		45
4	8		72
5	9		91
6			A
8			A ^b
9			A
10			A
11			A
12			A ^c

Tabella 4.14 Condensazione trimolecolare tra dimetilmalonato, isobutirraldeide e vari eterocicli in presenza di $TiCl_4$.

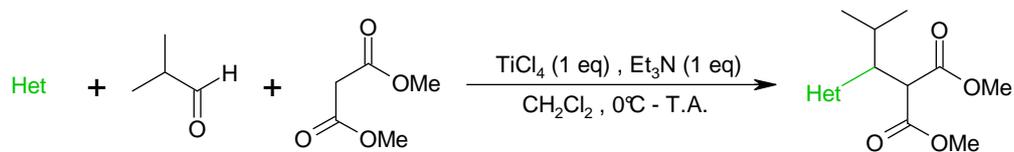
^a I numeri in grassetto si riferiscono alla parte sperimentale

^b Sia in CH_2Cl_2 sia in CH_3CN

^c Gérard, S. risultati non pubblicati

La reazione funziona bene anche con eterocicli diversi dall'indolo, ad esempio con il furano (Tabella 4.15, riga 4). Si tratta di un risultato importante, perché la condensazione di Yonemitsu non è mai stata realizzata con eterocicli diversi dall'indolo. Il furano, però, richiede il trattamento con HCl 0,5M invece di 1M, altrimenti l'anello si rompe. In effetti il furano è una dialdeide disidratata e la disidratazione è reversibile. Il furano permette di osservare chiaramente l'effetto del sostituente. Un gruppo elettron-donatore come il metile attiva l'anello verso la sostituzione elettrofila aromatica, facendo aumentare la resa (Tabella 4.15, riga 5). Invece un gruppo elettron-attrattore come quello estereo lo disattiva ed impedisce la reazione (Tabella 4.15, riga 6). Il pirrolo è più reattivo del furano verso la sostituzione elettrofila aromatica, per cui ci aspetteremmo una resa maggiore del prodotto di condensazione, mentre invece non è così (14% contro 60%, Tabella 4.15, righe 1 e 4). Probabilmente il pirrolo è troppo reattivo, per cui in presenza di titanio, che è un acido di Lewis molto forte, polimerizza prima ancora di poter dare l'addizione di Michael. In effetti la polimerizzazione del pirrolo in ambiente acido è una reazione nota. La stessa ipotesi può essere formulata per l'*N*-benzilpirrolo, che è più elettron-ricco del pirrolo e fornisce una resa ancora minore (Tabella 4.15, riga 2). Invece il 2-pirrilcarbossilato di metile, avendo un sostituente elettron-attrattore, non è più così nucleofilo da poter polimerizzare, ma lo è ancora abbastanza per attaccare l'addotto di Knoevenagel e fornire il prodotto di condensazione, sia pure con una resa modesta (Tabella 4.15, riga 3). Il tiofene, che è il meno reattivo dei tre eterocicli, non reagisce affatto, neanche quando porta un sostituente elettron-donatore (Tabella 4.15, righe 7 e 8). Il pirano, pur essendo usato in alcune reazioni tricomponente in presenza di TiCl₄,⁴⁸ si degrada nelle condizioni sperimentali di questa reazione (Tabella 4.15, riga 9).

⁴⁸ (a) Ghosh, A. K.; Xu, C.-X.; Kulkarni, S. S.; Wink, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 7-10; (b) Ghosh, A. K.; Kawahama, R. K.; Wink, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8425-8429; (c) Ghosh, A. K.; Kawahama, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4751-4754; (d) Ghosh, A. K.; Kawahama, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1083-1086.



Riga	Composto ^a	Eterociclo (Het)	Resa %
1			14 ^b
2	10		Tracce
3	11		34
4			60 ^b
5	12		90
6			A
7			A
8			A
9			A ^b
10			A
11			A

Tabella 4.15 Condensazione trimolecolare tra dimetilmalonato, isobutirraldeide e vari eterocicli in presenza di $TiCl_4$.

^a I numeri in grassetto si riferiscono alla parte sperimentale

^b Gérard, S. risultati non pubblicati

A = Addotto di Knoevenagel

Se si usa un eterociclo contenente due eteroatomi come l'imidazolo e l'*N*-metilimidazolo, la reazione si ferma all'addotto di Knoevenagel e l'eterociclo viene recuperato nella fase acquosa dopo il trattamento con HCl (Tabella 4.15, righe 10 e 11). Il secondo atomo di azoto ha un doppietto elettronico libero su un orbitale sp^2 che giace sul piano dell'anello. In altre parole non è un azoto di tipo pirrolico ma piridinico. L'azoto piridinico ha due effetti negativi: (1) Esercita un effetto induttivo elettronnattrattore che impoverisce l'anello di elettroni e lo rende meno reattivo nei confronti di un elettrofilo; (2) Può complessare il titanio. Con la complessazione l'anello acquista una carica positiva e perde il suo potere nucleofilo (Figura 4.30). Durante il trattamento con HCl acquoso la molecola si stacca dal titanio, viene protonata sull'azoto piridinico e passa in fase acquosa. Nella 1,2-imidazopiridina (Tabella 4.14, riga 12) il doppietto elettronico libero dell'azoto comune ai due cicli sta in un orbitale p , dunque è parzialmente delocalizzato sul sistema aromatico e non può complessare il titanio. Tuttavia, l'azoto può esercitare un effetto induttivo elettronnattrattore analogo a quello dell'imidazolo e disattiva così la molecola verso l'addizione di Michael.

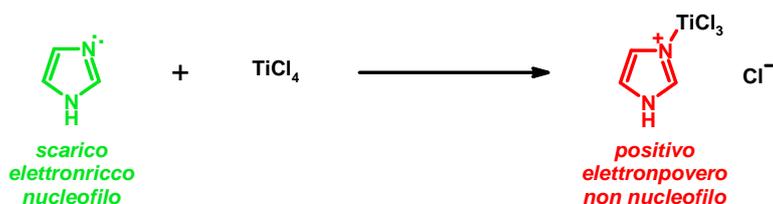
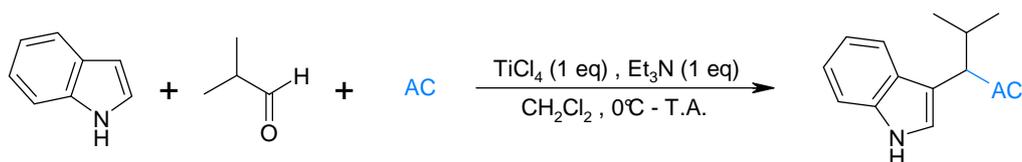


Figura 4.30 Complessazione tra l'*N*-metilimidazolo e $TiCl_4$.

3. Variazione dell'acido al carbonio

Nell'ambito dei β -diesteri, aumentando le dimensioni del gruppo alcossilico la resa diminuisce sensibilmente, segno che la reazione è sensibile all'ingombro sterico (Tabella 4.16, righe 1-3). I β -chetoesteri, i β -dichetoni ed altri composti metilenici attivi contenenti eteroatomi non danno il prodotto di condensazione (Tabella 4.16, righe 4-11). Il cianoacetato di metile viene completamente distrutto dalla forte acidità del tetracloruro di titanio e fornisce una miscela complessa di composti (Tabella 4.16, riga 10). L'acetoacetato di metile, il benzoilacetato di etile e il metansulfonilacetato di etile non danno luogo ad alcuna reazione (Tabella 4.16, righe 4, 5 e 9). Il fosfonoacetato di etile dà risultati diversi a seconda dell'aldeide. In presenza di isobutirraldeide, la reazione si ferma all'addotto di Knoevenagel (Tabella 4.16, riga 8); probabilmente l'addotto non è abbastanza attivato dal titanio da poter subire l'addizione di Michael dell'indolo. Invece in presenza di un'aldeide contenente un gruppo ossigenato il prodotto di condensazione si forma con una resa del 50% circa (Tabella 4.16, nota c). Il nitroacetato di etile fornisce il prodotto di condensazione solo in tracce (Tabella 4.16, riga 11).



Riga	Composto ^a	Acido al carbonio (AC)	Resa %
1	1		81
2	13		52
3	14		56
4			N
5			N
6			C ^b
7			C ^b
8			A ^c
9			N
10			C
11	15		Tracce

Tabella 4.16 Condensazione trimolecolare tra indolo, isobutirraldeide e vari acidi al carbonio in presenza di $TiCl_4$.

^a I numeri in grassetto si riferiscono alla parte sperimentale

^b Di Crescenzo, A. risultati non pubblicati

^c La resa è del 54% in presenza dell'aldeide 6 (Tabella 4.13) e di 2 eq di Et_3N . Vedere : Dardennes, E. *Thèse de Doctorat, Université de Reims 2005*, p 67.

A = Addotto di Knoevenagel; C = miscela complessa di prodotti ; N = nessuna reazione

E. Analisi degli acidi al carbonio

1. Test di formazione dell'enolato

Per verificare la formazione dell'enolato, che è indispensabile perché la condensazione avvenga, ho ripetuto il test di formazione dell'enolato per tutti gli acidi al carbonio usati nella condensazione, tranne nei casi in cui i dati sono noti in letteratura. Questi test sono analoghi a quello effettuato per il dietilmalonato (Cap. IV, Par. 1.B.2.a), con la differenza che ho sostituito il diclorometano con il cloroformio, che è un solvente simile ma meno costoso. Il dimetilmalonato (DMM), il dietilmalonato (DEM) e il diisopropilmalonato (DIPM) formano l'enolato, perché mostrano gli spostamenti caratteristici di segnale dell'H- α e del C- α (Tabella 4.17). Questi risultati sono coerenti col fatto che i tre diesteri forniscono il prodotto di condensazione.

	H α δ (ppm)	C α δ (ppm)	C α -H α δ (Hz)
DMM	3,4	41,4	t (132,3 Hz)
+ TiCl ₄ (1 eq)	3,8	39,1	t (133,4 Hz)
+ Et ₃ N (1 eq)	3,8	76,2	d (170,9 Hz)
+ DCl/D ₂ O (3 eq)	----	----	----
DEM	3,3	43,8	t (132,0 Hz)
+ TiCl ₄ (1 eq)	4,0	40,8	t (134,0 Hz)
+ Et ₃ N (1 eq)	3,4	77,8	d (170,9 Hz)
+ DCl/D ₂ O (3 eq)	----	----	----
DIPM	3,3	42,4	t (132,0 Hz)
+ TiCl ₄ (1 eq)	3,9	38,3	t (132,0 Hz)
+ Et ₃ N (1 eq)	5,1	70,8	d (172,0 Hz)
+ DCl/D ₂ O (3 eq)	----	----	----

Tabella 4.17 Test di formazione dell'enolato di dimetilmalonato (DEM), dietilmalonato (DEM) e diisopropilmalonato (DIPM) in presenza di TiCl₄ e Et₃N (CDCl₃, 25,0 °C).

Il comportamento dei due β -dichetoni in presenza di TiCl_4 è noto in letteratura. A 0°C , l'acetilacetone forma un complesso 1:1 con TiCl_4 e l'addotto è stabile a temperatura ambiente.⁴⁹ Quindi è ragionevole supporre che l'aggiunta di Et_3N provochi la formazione dello ione enolato. Questa ipotesi è supportata dal fatto che a temperature più alte l'acetilacetone reagisce con TiCl_4 eliminando HCl e formando direttamente l'enolato, senza aggiunta di una base. In particolare, l'acetilacetone dà il tricloroacetilacetatonotitanio(IV) quando reagisce con TiCl_4 nel rapporto molare di 1:1 e il cis-diclorobis(acetilacetionato)titanio(IV) quando è combinato con TiCl_4 in rapporto molare di 2:1.⁵⁰ Un comportamento analogo è stato osservato per il benzoilacetone.⁵¹ L'acetoacetato di metile (AcAcOMe), il benzoilacetato di etile (BzAcOEt) e il metansulfonilacetato di metile (MSAM) formano l'enolato (Tabella 4.18). Quindi, se questi composti non danno luogo ad alcuna reazione, significa che per qualche motivo il loro ione enolato non riesce ad attaccare l'aldeide e a formare l'addotto di Knoevenagel. Infatti se si ripete la reazione senza aggiungere l'indolo, nel tentativo di isolare l'addotto, non si ha nessuna reazione (Figura 4.31).⁵²

	H_α δ (ppm)	C_α δ (ppm)	$\text{C}_\alpha\text{-H}_\alpha$ J (Hz)
AcAcOMe	3,4	50,1	t (130,3 Hz)
+ TiCl_4 (1 eq)	4,3	45,1	t (131,7 Hz)
+ Et_3N (1 eq)	5,4	97,9	d (168,0 Hz)
+ $\text{DCl/D}_2\text{O}$ (3 eq)	---	50,1	---
BzAcOEt	4,0	46,3	t (150,3 Hz)
+ TiCl_4 (1 eq)	4,8	40,5	t (133,1 Hz)
+ Et_3N (1 eq)	6,0	94,8	d (168,3 Hz)
+ $\text{DCl/D}_2\text{O}$ (3 eq)	---	45,8	---
MSAM	4,1	61,1	t (139,7 Hz)
+ TiCl_4 (1 eq)	4,7	57,4	t (142,9 Hz)
+ Et_3N (1 eq)	4,8	76,3	d (180,4 Hz)
+ $\text{DCl/D}_2\text{O}$ (3 eq)	---	60,9	---

Tabella 4.18 Test di formazione dell'enolato dell'acetoacetato di metile (AcAcOMe), del benzoilacetato di etile (BzAcOEt) e del metansulfonilacetato di metile (MSAM) in presenza di TiCl_4 e Et_3N (CDCl_3 , $25,0^\circ\text{C}$).

⁴⁹ Allred, A. L.; Thompson, D. W. *Inorg. Chem.* **1968**, 7, 1196-1201.

⁵⁰ Fay, R. C.; Lowry, R. N. *Inorg. Chem.* **1967**, 6, 1512-1519.

⁵¹ Serpone, N.; Fay, R. C. *Inorg. Chem.* **1967**, 6, 1835-1843.

⁵² Di Crescenzo, A. risultati non pubblicati.

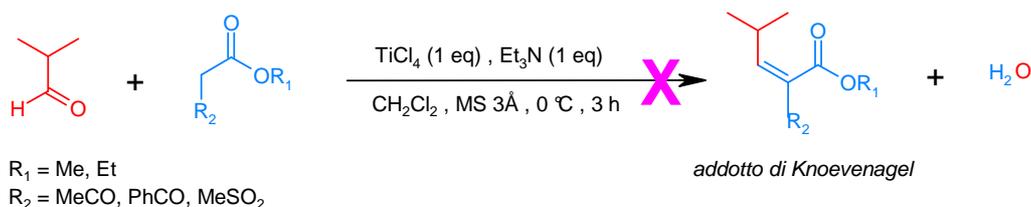


Figura 4.31 Mancata formazione dell'addotto di Knoevenagel di alcuni acidi al carbonio in presenza di TiCl_4 ed Et_3N .

Nel caso del fosfonoacetato di etile (PAE) gli spettri sono un po' più complessi, perché si osserva l'accoppiamento del fosforo con l'idrogeno e con il carbonio (Figura 4.32). Tutti i segnali sono dunque sdoppiati. Ad ogni modo il fosfonoacetato di etile forma l'enolato perché mostra il buon cambiamento di segnali, in particolare il passaggio da doppio doppietto a doppio tripletto nello spettro ^{13}C accoppiato (Tabella 4.19). La formazione dell'enolato è compatibile col fatto che il fosfonoacetato di etile formi l'addotto di Knoevenagel.

Il cianoacetato di metile (CAM) forma un complesso molto debole con TiCl_4 , perché la variazione degli spostamenti chimici è debole (Tabella 4.20). Probabilmente questo estere si fissa sul titanio solo con l'ossigeno carbonilico; l'atomo di azoto resta libero perché è legato ad un carbonio ibridato *sp*, quindi punta verso l'esterno della molecola e non si trova nella posizione giusta per chelare il titanio (Figura 4.33). Quando si aggiunge la trietilammina, i segnali non si spostano e non si osserva il cambio da tripletto a doppietto. La mancata formazione dell'enolato spiega perché il cianoacetato di metile non fornisce il prodotto di condensazione.

Il nitroacetato di etile (NAE) complessa debolmente il titanio, ma senza formare l'enolato. Addirittura, quando si aggiunge il tetracloruro di titanio una parte del nitroacetato di etile si decompone: lo spettro NMR protonico mostra in effetti anche i segnali dell'acido nitroacetico e dell'etanolo, che si formano per idrolisi acida dell'estere.

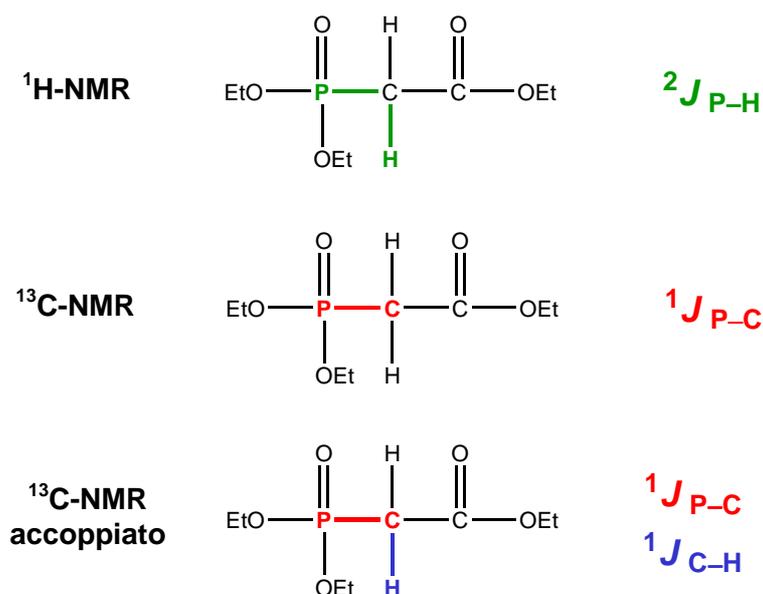


Figura 4.32 Costanti di accoppiamento osservate negli spettri NMR del fosfonoacetato di etile.

	H_α δ (ppm)	C_α δ (ppm)	$\text{C}_\alpha\text{-H}_\alpha$ J (Hz)
PAE	2,9 (d, ${}^2J_{\text{P-H}} = 21,6$ Hz)	34,6 (d, ${}^1J_{\text{C-P}} = 134,0$ Hz)	dt ${}^1J_{\text{C-P}} = 134,3$ Hz ${}^1J_{\text{C-H}} = 130,0$ Hz
+ TiCl ₄ (1 eq)	3,6 (d, ${}^2J_{\text{P-H}} = 20,4$ Hz)	31,1 (d, ${}^1J_{\text{C-P}} = 141,5$ Hz)	dt ${}^1J_{\text{C-P}} = 141,1$ Hz ${}^1J_{\text{C-H}} = 133,7$ Hz
+ Et ₃ N (1 eq)	3,5 (d, ${}^2J_{\text{P-H}} = 12,9$ Hz)	54,2 (d, ${}^1J_{\text{C-P}} = 213,7$ Hz)	dd ${}^1J_{\text{C-P}} = 213,9$ Hz ${}^1J_{\text{C-H}} = 162,3$ Hz
+ DCl/D ₂ O (3 eq)	----	31,9	----

Tabella 4.19 Test di formazione dell'enolato del fosfonosacetato di etile (PAE) in presenza di TiCl₄ e Et₃N (CDCl₃, 25,0 °C).

	H_{α} δ (ppm)	C_{α} δ (ppm)	$C_{\alpha}-H_{\alpha}$ J (Hz)
CAM	3,5	27,3	t (137,1 Hz)
+ $TiCl_4$ (1 eq)	3,7	27,4	t (138,0 Hz)
+ Et_3N (1 eq)	3,5	27,1	t (137,4 Hz)
NAE	5,2	76,6	t (148,9 Hz)
+ $TiCl_4$ (1 eq)	5,3	76,4	t (148,9 Hz)
+ Et_3N (1 eq)	5,2	76,7	t (150,3 Hz)
+ DCl/D_2O (3 eq)	5,2	76,6	---

Tabella 4.20 Test di formazione dell'enolato del cianoacetato di metile (CAM) e del nitroacetato di etile (NAE) in presenza di $TiCl_4$ e Et_3N ($CDCl_3$, 25,0 °C).

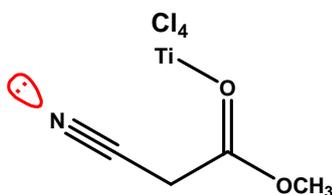


Figura 4.33 Possibile complesso sfavorito tra cianoacetato di metile e $TiCl_4$ in $CDCl_3$.

2. Determinazione delle costanti di legame apparenti dei complessi β -diestere- $TiCl_4$

Tra gli acidi al carbonio investigati, solo i tre β -diesteri forniscono il prodotto di condensazione (Cap. IV, Tabella 4.16). Essi inoltre formano un complesso con $TiCl_4$ (Cap. IV, Par. prec.). Per confrontare la stabilità dei tre complessi estere- $TiCl_4$ ho cercato di misurare la loro costante di formazione in $CDCl_3$. I risultati sono riportati in Tabella 4.21. Purtroppo alla concentrazione 0,41 M di estere (cioè la stessa concentrazione usata nella reazione trimolecolare) il complesso dimetilmalonato- $TiCl_4$ precipita durante la titolazione. La precipitazione comporta variazioni di spostamento chimico non riproducibili che non permettono di calcolare la costante di legame. Ripetendo la titolazione ad una concentrazione di estere più bassa, si riesce ad evitare la precipitazione, ma i dati sperimentali non riescono a fittare l'equazione usata per il calcolo della costante di legame. Nel caso del dietilmalonato e del diisopropilmalonato è stato possibile ricavare la costante di legame apparente, ma i valori sono poco riproducibili. Per entrambi i complessi, la costante di legame media risulta molto maggiore dell'unità, dell'ordine di 1000. Ciò indica un equilibrio di reazione spostato a favore del complesso, analogamente a quanto osservato per il dietilmalonato in CD_2Cl_2 (Cap. IV, Par. 1.B.2).

DEM-TiCl ₄ (CDCl ₃)	K (M ⁻¹)	R ² (Punti)	Media
	174,76	0,98618 (13)	872,72
	613,09	0,98877 (13)	
	1830,32	0,98907 (23)	
DIPM-TiCl ₄ (CDCl ₃)	205,50	0,96970 (11)	1067,46
	325,46	0,97940 (11)	
	2671,42	0,98691 (11)	

Tabella 4.21 Costanti di legame apparenti dei complessi dietilmalonato (DEM)-TiCl₄ e diisopropilmalonato (DIPM)-TiCl₄ in CDCl₃ a 25,0 °C e alla concentrazione iniziale di estere = 4,10·10⁻¹M.

La scarsa riproducibilità dei risultati può essere dovuta a diversi fattori.

(1) *Purezza di TiCl₄*. Il tetracloruro di titanio non è stato distillato prima dell'uso a causa della sua elevata reattività. La purificazione richiederebbe attrezzature complesse⁵³ non disponibili nel laboratorio in cui ho lavorato.

(2) *Idrolisi di TiCl₄*. Le aggiunte di tetracloruro di titanio sono state effettuate all'aria e non in atmosfera inerte. TiCl₄ fuma all'aria perché si idrolizza secondo la reazione



Quindi la quantità di TiCl₄ introdotta nel tubo NMR è inferiore a quella prelevata e ciò comporta un errore nei calcoli. Inoltre il CDCl₃ non è anidro, per cui il tetracloruro di titanio può reagire con le tracce di acqua presenti nel solvente, invece che con l'estere. Anche questa reazione comporta un errore nella misura.

(3) *Piccoli volumi di aggiunte*. I volumi di TiCl₄ usati nelle aggiunte sono piccoli (da 0,5 a 10 μL), quindi l'errore relativo associato alla misura è elevato. Il dimetilmalonato, essendo meno concentrato degli altri due composti, ha richiesto aggiunte di titolante più piccole, determinando un errore più grande nella misura. Forse proprio per tale motivo non è stato possibile ricavare una costante di legame per questo composto. Per evitare il problema bisognerebbe usare volumi di

⁵³ Goddard, J. B.; Litwin, M. M. *US Patent 20020179427*.

aggiunte maggiori a partire da una soluzione di TiCl_4 diluita in solvente deuterato. Purtroppo, però, i solventi clorurati non sono facili da prelevare con una micropipetta, perché sono poco viscosi e scivolano dalle pareti del puntale di plastica. Le Hamilton[®] non possono essere usate perché vengono tappate dal tetracloruro di titanio.

(4) *Attività non trascurabile.* L'equazione usata per il calcolo della costante di legame è ricavata dalla definizione di costante di equilibrio, che è espressa come rapporto di concentrazioni (vedere la sezione *Appendice*). Questa definizione è valida in soluzioni diluite, ma in soluzioni concentrate (come in questo caso) le concentrazioni devono essere sostituite dalle attività. Quindi l'equazione contenente le concentrazioni perde validità e non può fittare bene i dati sperimentali. Per ottenere risultati migliori l'equazione dovrebbe includere i coefficienti di attività delle varie specie. Purtroppo i coefficienti dei composti covalenti non sono disponibili in letteratura e la loro determinazione richiederebbe esperimenti laboriosi, basati sulla misura della pressione di vapore.

(5) *Non additività dei volumi.* L'equazione usata per il calcolo di K contiene una somma di volumi per tenere conto della diluizione. I liquidi mescolati (CDCl_3 , estere e TiCl_4), però, hanno natura chimica diversa e quindi i loro volumi non sono perfettamente additivi. Di conseguenza le concentrazioni delle varie specie dopo ogni aggiunta di titolante sono diverse da quelle calcolate usando le equazioni 14 e 15 (vedere la sezione *Appendice*).

Ho cercato di misurare la costante di legame dei complessi all'UV-vis per avere un termine di confronto con i valori ottenuti tramite NMR. Purtroppo non è stato possibile eseguire la titolazione perché i complessi hanno un coefficiente di assorbimento molto elevato. Di conseguenza, per ottenere valori di assorbanza in scala è necessario usare soluzioni diluite ed in queste condizioni il tetracloruro di titanio si idrolizza, dando una sospensione lattescente che falsa completamente le misure. L'idrolisi non può essere evitata neppure usando solvente anidro.

3. Relazione pK_a –reattività

Esaminando i risultati ottenuti con vari acidi al carbonio in presenza di TiCl_4 , si osserva una relazione approssimativa tra il pK_a di questi composti e la loro reattività nella condensazione trimolecolare. In Tabella 4.22 sono riportati i valori di pK_a in H_2O e in DMSO per alcuni di essi. Da un lato i composti poco acidi come i β -diesteri e il fosfonoacetato di etile hanno bisogno del tetracloruro di titanio per generare l'enolato e reagire. Dall'altro i composti più acidi, pur generando lo ione enolato, non danno la condensazione. Forse il loro ione enolato è troppo stabilizzato dalla complessazione col titanio ed è poco reattivo verso le aldeidi. Essi richiederebbero dunque un acido di Lewis più debole, che sia ancora capace di promuovere la deprotonazione in presenza di Et_3N , ma che lasci l'enolato più reattivo. Il nitroacetato di etile e il cianoacetato di metile sono addirittura

degradati dalla forte acidità di TiCl_4 e per usarli sarebbe necessario un ambiente di reazione meno acido. Ad ogni modo, l'acidità non è l'unico fattore che determina la reattività degli acidi al carbonio verso la condensazione trimolecolare. Anche gli altri reagenti svolgono un ruolo importante. Ad esempio, il fosfonoacetato di etile dà l'addotto di Knoevenagel in presenza di isobutirraldeide, ma fornisce il prodotto di condensazione in presenza di un'aldeide diversa (Tabella 4.16, riga 8).

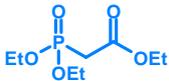
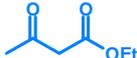
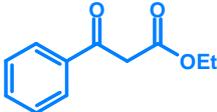
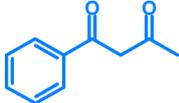
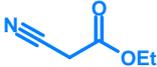
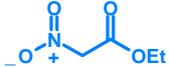
Acido al carbonio	pK_a (H_2O)	pK_a (DMSO)	Resa %
		18,6 ^a	A
	13 ^b	15,9 ⁵⁴	81
	11 ^b	14,2 ⁵⁵	N ^d
	9,8 ⁵⁶		N
	9 ^b	13,3 ^a	C
	8,2 ^c	14,2 ⁵⁷	C
	9 ^c	13,1 ⁵⁸	C ^e
	5,8 ⁵⁹	9,1 ⁶⁰	Tracce

Tabella 4.22 Confronto tra il pK_a di alcuni acidi al carbonio e la resa della condensazione trimolecolare promossa da TiCl_4 .

^a <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>;
ultimo accesso Ottobre 2007.

^b http://chem.ps.uci.edu/~srychnov/evans_pKa_table.pdf;
ultimo accesso Ottobre 2007.

^c http://research.chem.psu.edu/brpgroup/pKa_compilation.pdf;
ultimo accesso Ottobre 2007.

^d La resa si riferisce all'acetoacetato di metile.

^e La resa si riferisce al cianoacetato di metile.

⁵⁴ Arnett, E. M.; Maroldo, S. G.; Schilling, S. L.; Harrelson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6759-6767.

⁵⁵ Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.

⁵⁶ <http://www.onlinechemical.net/viewthread.php?tid=9658>; ultimo accesso Ottobre 2007.

⁵⁷ Bordwell, F. G.; Harrelson Jr, J. A. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1714-1718.

⁵⁸ Bordwell, F. G.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4327-4331.

⁵⁹ Adolf, H. G.; Kamlet, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4761-4763.

⁶⁰ Goumont, R.; Magnier, E.; Kizilian, E.; Terrier, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6566-6570.

2. Conclusioni

In conclusione, la condensazione trimolecolare promossa dal tetracloruro di titanio ha permesso di estendere la reazione di Yonemitsu ad alcuni composti che non reagiscono in condizioni classiche, in particolare i derivati malonici e nuovi sistemi eterociclici. Lo studio del meccanismo, effettuato mediante analisi NMR e calcoli teorici, è stato utile per mettere a punto il protocollo sperimentale. Tuttavia, la reazione presenta dei limiti perché non funziona con alcune aldeidi aromatiche, indoli elettronpoveri e numerosi acidi al carbonio contenenti eteroatomi.

3. Parte sperimentale

A. Generalità (B-S)

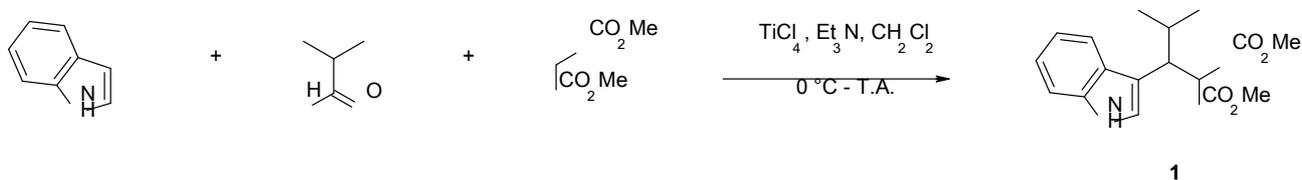
Tutti i solventi sono stati seccati e purificati con metodi standard di letteratura prima dell'uso. Tutta la vetreria è stata seccata in stufa per una notte prima dell'uso. I reagenti avevano un grado di purezza analitico e sono stati usati senza ulteriori purificazioni, tranne la trietilammina che è stata distillata sotto KOH. Le cromatografie su strato sottile (TLC) sono state realizzate su placche d'alluminio pronte per l'uso ricoperte di gel di silice Kieselgel[®] 60 PF₂₅₄ Merk di 0,2 mm di spessore. Le placche preparative sono state realizzate su placche di vetro ricoperte di gel di silice Kieselgel[®] 60 PF₂₅₄ di granulomeria 5-40 µm contenente gesso. Le cromatografie flash⁶¹ su colonna sono state realizzate usando come fase stazionaria un gel di silice Kieselgel[®] 60 Merck di granulomeria 40-63 µm. I punti di fusione sono stati determinati con un microscopio Reichert Thermovar a piatto riscaldante. Gli spettri ¹H-NMR (300 MHz) e ¹³C-NMR (75 MHz) sono stati acquisiti con uno spettrometro Bruker AC 300 in CDCl₃ usando TMS come standard interno. Gli spettri IR (film) sono stati misurati con uno strumento Bomem FTIR. Gli spettri di massa (MS) sono stati registrati con un apparecchio VG Autospec ad impatto elettronico (EI) a -70 eV o ionizzazione elettrospray (ESI).

B. Procedura generale della condensazione trimolecolare con TiCl₄

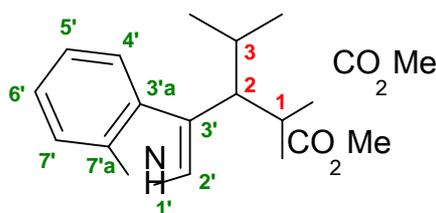
Il derivato malonico (1,0 eq) viene aggiunto ad una soluzione di TiCl₄ (1,0 eq) in 20 mL di diclorometano secco a 0 °C sotto agitazione e sotto azoto, in presenza di setacci molecolari 3Å. Si osserva la formazione di una sospensione gialla. Dopo 30 minuti si aggiunge la trietilammina (1,0 eq) e si ottiene immediatamente una colorazione rosso scuro. L'aldeide (1,0 eq) viene aggiunta e la miscela viene agitata a 0 °C fino alla scomparsa dell'aldeide (seguita su TLC). Infine si aggiunge l'eterociclo (1,0 eq) e la miscela viene lasciata tornare a temperatura ambiente. Quando la reazione è completa, la miscela viene trattata con 20 mL di una soluzione acquosa di HCl 1M. La fase organica viene separata da quella acquosa, seccata su MgSO₄ e concentrata a pressione ridotta. La purificazione del residuo per cromatografia flash su gel di silice fornisce il prodotto di condensazione.

⁶¹ Clark Still, W.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

C. 2-Metossicarbonil-3-(3-indolil)-3-(2-propil)propanoato di metile **1**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 960 μL di TiCl_4 (8,76 mmol), 1 mL di malonato di dimetile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 800 μL di isobutirraldeide (8,76 mmol) e 1,025 g di indolo (8,76 mmol). Il residuo è purificato con cromatografia flash su gel di silice (eluente cicloesano-acetato d'etile 8:2) per fornire il composto **1** (resa 81%).



Methyl 2-methoxycarbonyl-3-(3-indolyl)-3-(2-propyl)propanoate

Stato fisico: solido bianco

Formula grezza: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$

M_r : 303,36

P.f.: 128-129 $^\circ\text{C}$

NMR ^1H (CDCl_3): $\delta_{\text{ppm}} = 0,86$ e $0,88$ (2x d, 2x 3H, $J = 0,8$ Hz, CHCH_3); 2,08 (m, 1H, H3); 3,35 e 3,74 (2x s, 2x 3H, 2x OCH_3); 3,82 (dd, 1H, $J_{1,2} = 11,0$ Hz, $J_{2,3} = 4,8$ Hz, H2); 3,99 (d, 1H, $J_{1,2} = 11,0$ Hz, H1); 7,03 (d, 1H, H2'); 7,14 (m, 2H, H5' e H6'); 7,33 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, H7'); 7,68 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H4'); 8,08 (sl, 1H, NH).

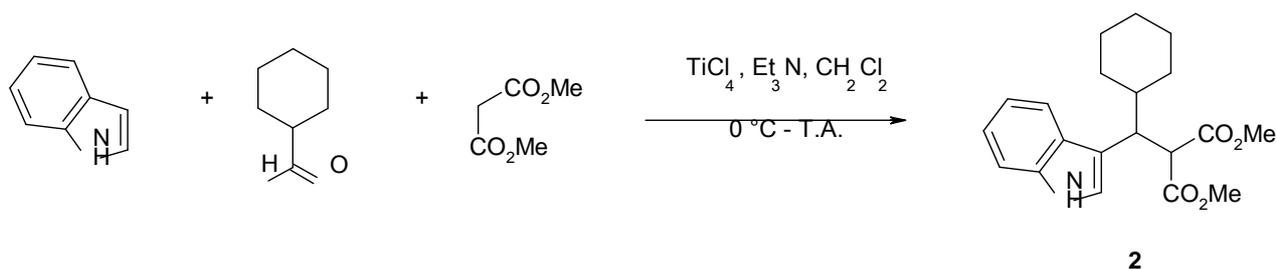
NMR ^{13}C (CDCl_3): $\delta_{\text{ppm}} = 17,9$ e $21,8$ (2x CHCH_3); 30,5 (C3); 42,1 (C2); 52,1 e 52,6 (2x OCH_3); 56,2 (C1); 110,8 (C7'); 112,8 (C3'); 119,2 (C5'); 119,5 (C4'); 121,7 (C6'); 122,7 (C2'); 128,3 (C3'a); 135,5 (C7'a); 168,7 e 169,3 (2x COOCH_3).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3401 (NH), 3048, 2952, 1727 (C=O), 1432, 1335, 1269, 1150, 1018, 741.

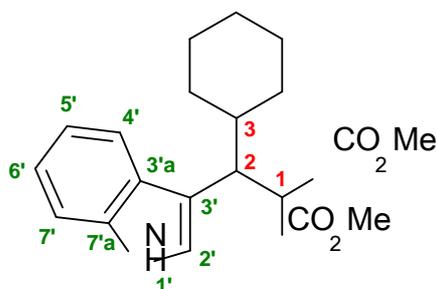
MS (EI): m/z (%) = 303 (25) M^+ , 260 (65), 171 (100), 156 (65), 130 (50), 101 (40).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4]^+$: 303,1471; trovata: 303,1463.

D. 2-Metossicarbonil-3-(3-indolil)-3-cicloesilpropanoato di metile **2**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 960 μL di TiCl_4 (8,76 mmol), 1 mL di malonato di dimetile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 1,06 mL di cicloesilcarbaldeide (8,76 mmol) e 1,025 g di indolo (8,76 mmol). Il residuo è purificato con cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato d'etile 8:2) per fornire il composto **2** (resa 63 %).



Methyl 2-methoxycarbonyl-3-(3-indolyl)-3-cyclohexylpropanoate

Stato fisico: solido ocra gialla

Formula grezza: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

M_r : 343,43

P.f.: 128-129 °C

NMR ^1H (CDCl_3): δ_{ppm} = 0,92 (l, 2H, $\text{CH}_2^{\text{Chex}}$); 1,19 (l, 2H, $\text{CH}_2^{\text{Chex}}$); 1,66 (l, 7H, $\text{CH}_2^{\text{Chex}}$ e H3); 3,34 e 3,73 (2x s, 2x 3H, 2x OCH_3); 3,78 (dd, 1H, $J_{1,2} = 10,9$ Hz, $J_{2,3} = 4,7$ Hz, H2); 4,04 (d, 1H, $J_{1,2} = 10,9$ Hz, H1); 7,02 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H2'); 7,13 (m, 2H, H5' e H6'); 7,32 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H7'); 7,66 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H4'); 8,06 (sl, 1H, NH).

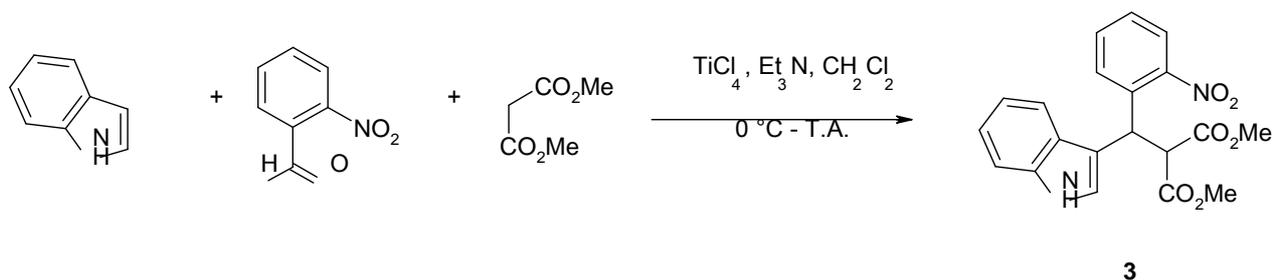
NMR ^{13}C (CDCl_3): δ_{ppm} = 26,1 , 26,3 , 26,6 , 28,5 , 32,2 ($\text{CH}_2^{\text{Chex}}$); 40,9 (C3) ; 41,8 (C2) ; 52,1 e 52,5 (2x OCH_3) ; 55,5 (C1) ; 110,8 (C7') ; 113,8 (C3') ; 119,3 (C5') ; 119,6 (C4') ; 121,7 (C6') ; 122,6 (C2') ; 128,3 (C3'a) ; 135,5 (C7'a); 168,8 e 169,4 (2x COOCH_3).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 3577 (NH), 3401, 2925, 2846, 1731 (C=O), 1454, 1269, 1146, 741.

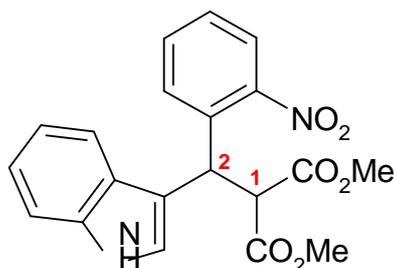
MS (EI) : m/z (%) = 343 (20) M^+ , 260 (55), 211 (100), 168 (30), 130 (80), 129 (60), 101 (40).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4]^+$: 343,1784; trovata : 343,1787.

E. 2-Metossicarbonil-3-(3-indolil)-3-(*o*-nitrofenil)propanoato di metile **3**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 960 μL di TiCl_4 (8,76 mmol), 1 mL di malonato di dimetile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 1,322 g di 2-nitrobenzaldeide (8,76 mmol) e 1,025 g di indolo (8,76 mmol). Il residuo è purificato con cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato d'etile 8:2) per fornire il composto **3** (resa 42%).



Methyl 2-methoxycarbonyl-3-(3-indolyl)-3-(*o*-nitrophenyl)propanoate

Stato fisico: solido giallo

Formula grezza: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$

M_r : 382,38

P.f.: 156-157 $^\circ\text{C}$

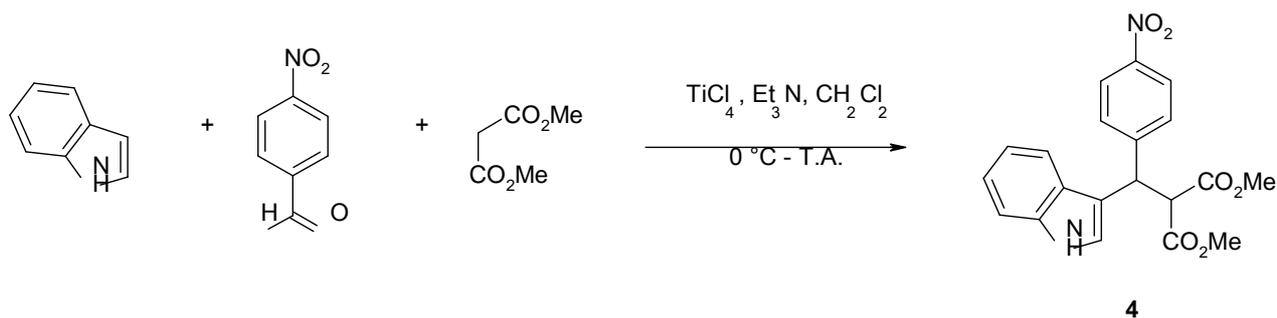
NMR ^1H (CDCl_3): $\delta_{\text{ppm}} = 3,55$ e $3,57$ (2x s, 2x 3H, 2x OCH_3); 4,37 (d, 1H, $J_{1,2} = 11,5$ Hz, H2); 5,90 (d, 1H, $J_{1,2} = 11,5$ Hz, H1); 7,06 (m, 1H); 7,16 (m, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,45 (m, 3H); 7,52 (m, 1H); 7,69 (m, 1H); 7,78 (m, 1H); 8,20 (sl, 1H, NH).

NMR ^{13}C (CDCl_3): $\delta_{\text{ppm}} = 36,5$ (C2); 52,8 e 52,9 (2x OCH_3); 58,1 (C1); 111,1, 114,7, 119,6, 119,9, 122,1, 122,5, 124,6, 126,3, 127,7, 130,0, 132,6, 135,7, 136,1 e 150,1 (C_{Ar}); 166,6 e 167,8 (2x COOCH_3).

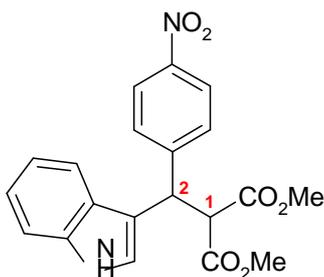
IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3392 (NH), 2916, 1731 (C=O), 1520 (NO_2), 1348, 1260, 1146, 745.

MS (ESI): m/z (%) = 383,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

F. 2-Metossicarbonil-3-(3-indolil)-3-(*p*-nitrofenil)propanoato di metile 4



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 960 μL di TiCl_4 (8,76 mmol), 1 mL di malonato di dimetile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 1,322 g di 4-nitrobenzaldeide (8,76 mmol) e 1,025 g di indolo (8,76 mmol). Il prodotto **4** cristallizza spontaneamente aggiungendo al residuo una quantità minima di diclorometano, poi una miscela di etere di petrolio-acetato d'etile 7:3. La sospensione viene filtrata sotto vuoto, i cristalli vengono lavati con etere di petrolio e seccati sotto vuoto (resa 63%).



Methyl 2-methoxycarbonyl-3-(3-indolyl)-3-(*p*-nitrophenyl)propanoate

Stato fisico: solido rosso pallido

Formula grezza: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$

M_r : 382,38

P.f.: 145-146 °C

NMR ^1H (CDCl_3): $\delta_{\text{ppm}} = 3,57$ e $3,59$ (2x s, 2x 3H, 2x OCH_3); 4,34 (d, 1H, $J_{1,2} = 11,5$ Hz, H2); 5,21 (d, 1H, $J_{1,2} = 11,5$ Hz, H1); 7,08 (m, 1H); 7,17 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,28 (m, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,53 (m, 2H); 8,11 (m, 2H); 8,13 (sl, 1H, NH).

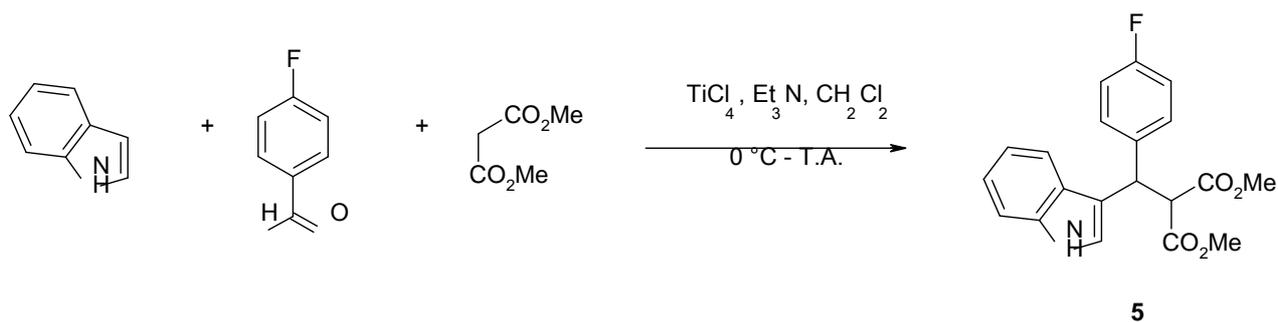
NMR ^{13}C (CDCl_3): $\delta_{\text{ppm}} = 42,4$ (C2); 52,8 e 52,9 (2x OCH_3); 57,4 (C1); 111,3, 115,2, 118,8, 119,9, 121,0, 122,7, 123,7, 126,1, 129,0, 136,2, 146,4 e 148,9 (C_{Ar}); 167,7 e 167,8 (2x COOCH_3).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3401 (NH), 3048, 2952, 1736 (C=O), 1516 (NO_2), 1344, 1270, 1150, 741.

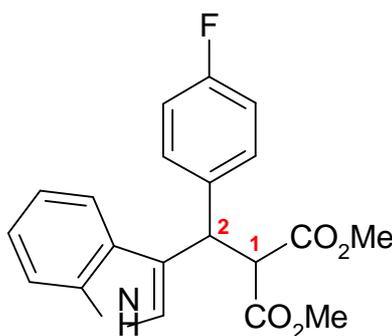
MS (EI): m/z (%) = 382 (80) M^+ , 355 (30), 251 (25), 161 (40), 149 (100), 133 (40), 101 (40).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6]^+$: 382,1165; trovata: 382,1153.

G. 2-Metossicarbonil-3-(3-indolil)-3-(*p*-fluorofenil)propanoato di metile **5**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 960 μL di TiCl_4 (8,76 mmol), 1 mL di malonato di dimetile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 944 μL di 4-fluorobenzaldeide (8,76 mmol) e 1,025 g di indolo (8,76 mmol). Il residuo è purificato con cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato d'etile 8:2) per fornire il composto **5** (resa 14%).



Methyl 2-methoxycarbonyl-3-(3-indolyl)-3-(*p*-fluorophenyl)propanoate

Stato fisico: solido rosa

Formula grezza: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{F}$

M_r : 355,37

P.f.: 178-179 $^\circ\text{C}$

NMR ^1H (CDCl_3): δ_{ppm} = 3,54 e 3,58 (2x s, 2x 3H, 2x OCH_3); 4,26 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 11,7 Hz, H2); 5,08 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 11,7 Hz, H1); 6,92 (m, 2H); 7,03 (m, 1H); 7,15 (m, 2H); 7,31 (m, 3H); 7,45 (m, 1H); 8,05 (sl, 1H, NH).

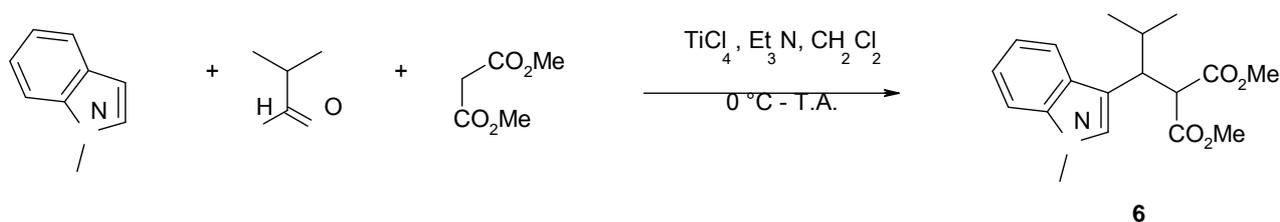
NMR ^{13}C (CDCl_3): δ_{ppm} = 42,1 (C2); 52,6 e 52,8 (2x OCH_3); 58,1 (C1); 111,1, 115,1, 115,4, 116,6, 119,2, 119,6, 120,6, 122,4, 126,4, 129,7, 136,2, 136,8, 159,9 e 163,2 (C_{Ar}); 168,1 e 168,2 (2x COOCH_3).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3401 (NH), 3040, 2952, 1736 (C=O), 1507, 1432, 1269, 1222, 1155, 741.

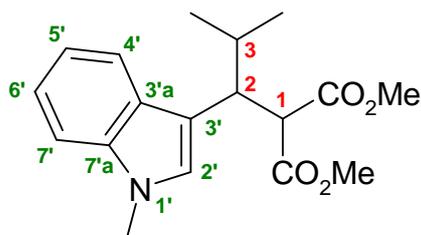
MS (EI): m/z (%) = 355 (20) M^+ , 224 (70), 222(60), 161 (90), 149 (100), 133 (50), 105 (45).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{F}]^+$: 355,1220; trovata: 355,1148.

H. 2-Metossicarbonil-3-(1-metil-3-indolil)-3-(2-propil)propanoato di metile **6**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 960 μL di TiCl_4 (8,76 mmol), 1 mL di malonato di dimetile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 800 μL di isobutirraldeide (8,76 mmol) e 560 μL g di 1-metilindolo (8,76 mmol). Il residuo è purificato con cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato d'etile 8:2) per fornire il composto **6** (resa 41 %).



Methyl 2-methoxycarbonyl-3-(1-methyl-3-indolyl)-3-(2-propyl)propanoate

Stato fisico: solido rosso

Formula grezza: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

M_r : 317,39

P.f.: 105-107 $^\circ\text{C}$

NMR ^1H (CDCl_3): δ_{ppm} = 0,85 e 0,87 (2x d, 2x 3H, J = 6,7 Hz, 2x CHCH_3); 2,06 (m, 1H, H3); 3,36 (s, 3H, NCH_3); 3,73 e 3,74 (2x s, 2x 3H, 2x OCH_3); 3,79 (dd, 1H, $J_{1,2}$ = 11,0 Hz, $J_{2,3}$ = 4,9 Hz, H2); 3,97 (d, 1H, $J_{2,3}$ = 11,0 Hz, H1); 6,88 (s, 1H, H2'); 7,09 (m, 1H, H6'); 7,18 (m, 1H, H5'); 7,25 (d, 1H, J = 7,0 Hz, H7'); 7,65 (d, 1H, J = 7,9 Hz, H4').

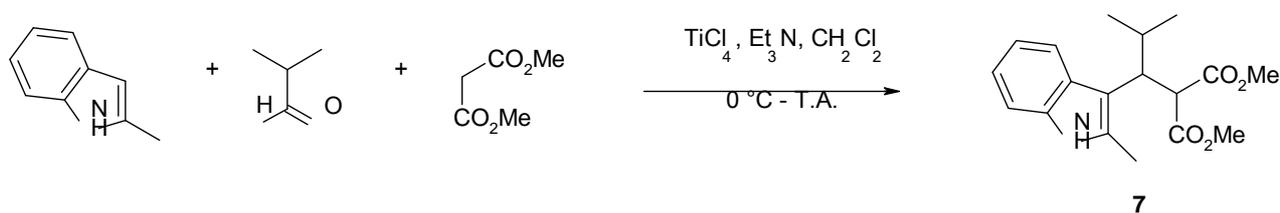
NMR ^{13}C (CDCl_3): δ_{ppm} = ; 17,9 e 21,8 (2x CHCH_3); 30,5 (C3); 32,7 (NCH_3); 42,1 (C2); 52,1 e 52,4 (2x OCH_3); 56,2 (C1); 108,8 (C7'); 111,3 (C3'); 118,7 (C5'); 119,6 (C6'); 121,2 (C4'); 127,3 (C2'); 128,9 (C3'a); 136,3 (C7'a); 168,6 e 169,3 (2x COOCH_3).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 2951, 1736 (C=O), 1432, 1322, 1155, 741.

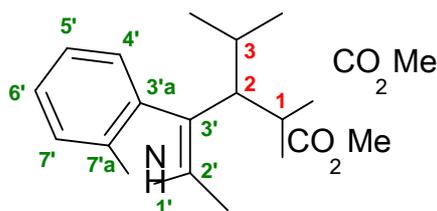
MS (EI): m/z (%) = 317 (35) M^+ , 274 (100), 215 (20), 186 (50), 144 (25).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4]^+$: 317,1627; trovata: 317,1636.

I. 2-Metossicarbonil-3-(2-metil-3-indolil)-3-(2-propil)propanoato di metile 7



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 960 μL di TiCl_4 (8,76 mmol), 1 mL di malonato di dimetile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 800 μL di isobutirraldeide (8,76 mmol) e 1,148 g di 2-metilindolo (8,76 mmol). Il residuo è purificato con cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato d'etile 85:25) per fornire il composto **7** (resa 45%).



Methyl 2-methoxycarbonyl-3-(2-methyl-3-indolyl)-3-(2-propyl)propanoate

Stato fisico: liquido giallo-bruno

Formula grezza: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

M_r : 317,39

NMR ^1H (CDCl_3): $\delta_{\text{ppm}} = 0,89$ (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, 2x CHCH_3); 2,20 (m, 1H, H3); 2,31 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{ind}}$); 3,58 (dd, 1H, $J_{1,2} = 11,1$ Hz, $J_{2,3} = 6,0$ Hz, H2); 3,73 e 3,78 (2x s, 2x 3H, 2x OCH_3); 4,36 (d, 1H, $J_{1,2} = 11,1$ Hz, H1); 7,00 (m, 2H, $\text{H4}'$ e $\text{H7}'$); 7,18 (m, 1H, $\text{H5}'$); 7,57 (m, 1H, $\text{H6}'$); 8,19 (sl, 1H, NH).

NMR ^{13}C (CDCl_3): $\delta_{\text{ppm}} = 12,2$ ($\text{CH}_{3\text{ind}}$); 19,4 e 20,3 (2x CHCH_3); 31,9 (C3); 43,6 (C2); 51,9 e 52,6 (2x OCH_3); 55,2 (C1); 108,7 (C3'); 110,1 (C7'); 118,8 (C5'); 119,7 (C4'); 120,3 (C6'); 127,4 (C3'a); 133,8 (C2'); 135,3 (C7'a); 168,8 e 169,2 (2x COOCH_3).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3383 (NH), 2952, 1745 (C=O), 1458, 1432, 1265, 1155, 1014, 741.

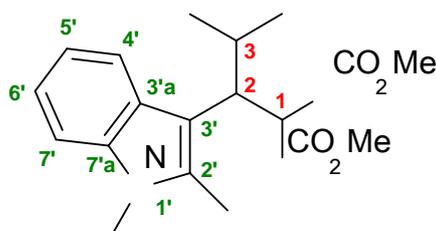
MS (EI): m/z (%) = 317 (20) M^+ , 274 (95), 186(55), 185 (95), 170 (100), 144 (30), 101 (30).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4]^+$: 317,1627; trovata: 317,1692.

J. 2-Metossicarbonil-3-(1,2-dimetil-3-indolil)-3-(2-propil)propanoato di metile **8**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 960 μL di TiCl_4 (8,76 mmol), 1 mL di malonato di dimetile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 800 μL di isobutirraldeide (8,76 mmol) e 1,270 g di 1,2-dimetilindolo (8,76 mmol). Il residuo è purificato con cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato d'etile 9:1) per fornire il composto **8** (resa 72%).



Methyl 2-methoxycarbonyl-3-(1,2-dimethyl-3-indolyl)-3-(2-propyl)propanoate

Stato fisico: solido bianco

Formula grezza: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

M_r : 331,42

P.f.: 100-101 $^\circ\text{C}$

NMR ^1H (CDCl_3): $\delta_{\text{ppm}} = 0,75$ e $0,80$ (2x d, 2x 3H, $J = 6,7$ Hz, 2x CHCH_3); 2,20 (m, 1H, H3); 2,40 (s, 3H, $\text{C}2'\text{CH}_3$); 3,22 (s, 3H, OCH_3); 3,62 (dd, 1H, $J_{1,2} = 11,1$ Hz, $J_{2,3} = 6,1$ Hz, H2); 3,64 (s, 3H, OCH_3); 3,80 (s, 3H, NCH_3); 4,38 (d, 1H, $J_{1,2} = 11,1$ Hz, H1); 7,07 (m, 2H, H5' e H6'); 7,23 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H7'); 7,60 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H4').

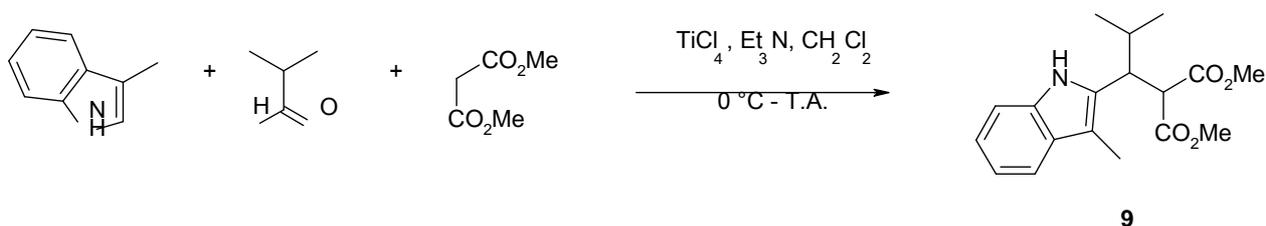
NMR ^{13}C (CDCl_3): $\delta_{\text{ppm}} = 10,7$ ($\text{C}2'\text{CH}_3$); 20,4 e 21,5 (2x CHCH_3); 29,7 (NCH_3); 31,9 (C3); 43,9 (C2); 51,9 e 52,6 (2x OCH_3); 55,3 (C1); 108,0 (C3'); 108,5 (C7'); 118,4 (C5'); 119,9 (C6'); 120,4 (C4'); 126,6 (C3'a); 135,6 (C2'); 136,8 (C7'a); 168,8 e 169,9 (2x COOCH_3).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3040, 2952, 1753 (C=O), 1731, 1467, 1432, 1252, 1155, 1014, 736.

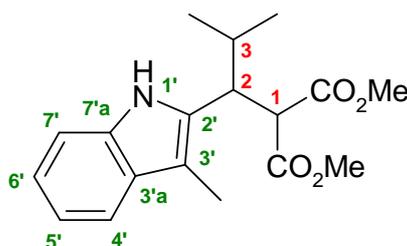
MS (EI): m/z (%) = 331 (45) M^+ , 288 (100), 229 (25), 200 (95), 198 (25), 158 (25).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4]^+$: 331,1784; trovata: 331,1741.

K. 2-Metossicarbonil-3-(3-metil-2-indolil)-3-(2-propil)propanoato di metile **9**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 960 μL di TiCl_4 (8,76 mmol), 1 mL di malonato di dimetile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 800 μL di isobutirraldeide (8,76 mmol) e 1,148 g di 3-metilindolo (8,76 mmol). Il prodotto **9** cristallizza spontaneamente in frigo durante la notte. La sospensione viene filtrata sotto vuoto, i cristalli sono lavati con etere di petrolio e seccati sotto vuoto (resa 91%).



Methyl 2-methoxycarbonyl-3-(3-Methyl-2-indolyl)-3-(2-propyl)propanoate

Stato fisico: solido rosso-bruno

Formula grezza: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

M_r : 317,39

P.f.: 103-104 $^\circ\text{C}$

NMR ^1H (CDCl_3): $\delta_{\text{ppm}} = 0,73$ e $1,02$ (2x d, 2x 3H, $J = 6,6$ Hz, 2x CHCH_3); $2,21$ (m, 1H, H3); $2,21$ (s, 1H, $\text{CH}_{3\text{ind}}$); $3,30$ (dd, 1H, $J_{1,2} = 10,3$ Hz, $J_{2,3} = 6,4$ Hz, H2); $3,45$ e $3,78$ (2x s, 2x 3H, 2x OCH_3); $4,07$ (d, 1H, $J_{1,2} = 10,3$ Hz, H1); $7,08$ (m, 2H, $\text{H}5'$ e $\text{H}6'$); $7,32$ (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, $\text{H}7'$); $7,48$ (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, $\text{H}4'$); $9,36$ (sl, 1H, NH).

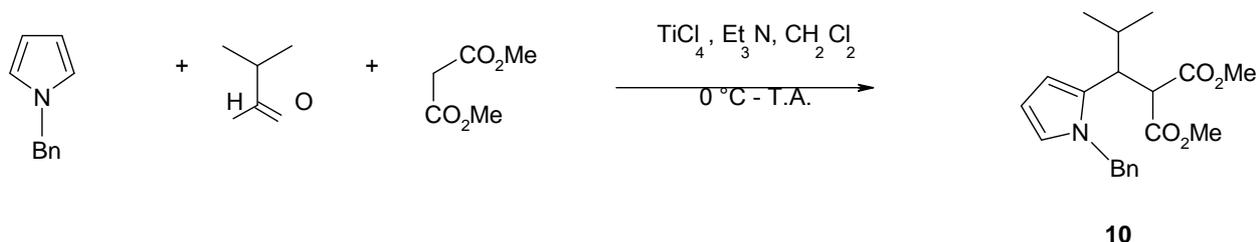
NMR ^{13}C (CDCl_3): $\delta_{\text{ppm}} = 8,5$ ($\text{CH}_{3\text{ind}}$); $21,1$ e $21,5$ (2x CHCH_3); $30,5$ (C3); $43,7$ (C2); $52,5$ e $52,7$ (2x OCH_3); $53,6$ (C1); $109,5$ (C3'); $110,8$ (C7'); $118,2$ (C6'); $118,4$ (C5'); $121,2$ (C4'); $128,4$ (C2'); $132,5$ (C3'a); $135,7$ (C7'a); $168,9$ e $170,2$ (2x COOCH_3).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3401 (NH), 2952, 1727 (C=O), 1458, 1432, 1269, 1159, 741.

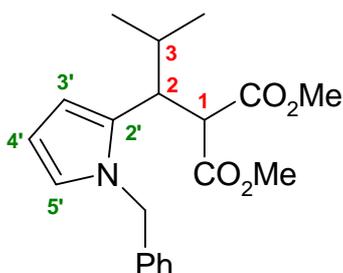
MS (EI): m/z (%) = 318 (10), 317 (60) M^+ , 274 (100), 242 (15), 215 (20), 186 (30), 154 (20).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4]^+$: 317,1627; trovata: 317,1638.

L. 2-Metossicarbonil-3-(1-benzil-2-pirril)-3-(2-propil)propanoato di metile 10



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 960 μL di TiCl_4 (8,76 mmol), 1 mL di malonato di dimetile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 800 μL di isobutirraldeide (8,76 mmol) e 1,377 g di benzilpirrolo (8,76 mmol). Il residuo è purificato con cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato d'etile 85:25) per fornire il composto **10** in tracce.



Methyl 2-methoxycarbonyl-3-(1-benzyl-2-pyrrol)-3-(2-propyl)propanoate

Stato fisico: liquido marrone chiaro

Formula grezza: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

M_r : 343,43

NMR ^1H (CDCl_3): $\delta_{\text{ppm}} = 0,68$ e $0,76$ (2x d, 2x 3H, $J = 6,8$ Hz, 2x CHCH_3); $1,84$ (m, 1H, H3); $3,46$ e $3,76$ (2x s, 2x 3H, 2x OCH_3); $3,57$ (dd, 1H, $J_{1,2} = 10,7$ Hz, $J_{2,3} = 5,2$ Hz, H2); $3,74$ (d, 1H, $J_{1,2} = 10,7$ Hz, H1); $5,13$ (d, 2H, $J = 15,6$ Hz, CH_2Ph); $5,92$ (m, 1H, H3'); $6,08$ (m, 1H, H4'); $6,49$ (m, 1H, H5'); $7,24$ (m, 5H, H_{Ph}).

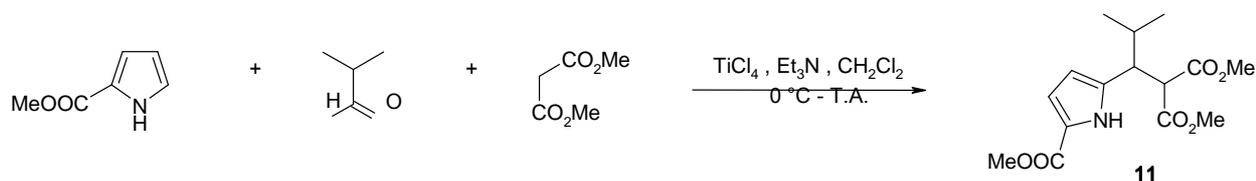
NMR ^{13}C (CDCl_3): $\delta_{\text{ppm}} = 18,2$ e $20,8$ (2x CHCH_3); $31,1$ (C3); $41,3$ (C2); $50,2$ (CH_2Ph); $52,4$ e $52,7$ (2x OCH_3); $56,6$ (C1); $107,0$ (C3'); $107,2$ (C4'); $121,0$ (C5'); $126,2$, $127,4$, $127,8$, $128,3$, $128,5$ e $138,1$ (C_{Ar}); $131,3$ (C2'); $168,6$ e $169,2$ (2x COOCH_3).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3026, 2956, 1751 (C=O), 1733 (C=O), 1433, 1258, 1145, 1023, 709.

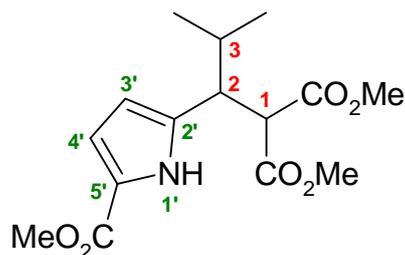
MS (EI): m/z (%) = 343 (55) M^+ , 301 (25), 300 (100), 212 (70), 168 (80).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4]^+$: 343,1784; trovata: 343,1861.

M. 2-Metossicarbonil-3-(5-metossicarbonil-2-pirril)-3-(2-propil)propanoato di metile **11**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 960 μL di TiCl_4 (4,38 mmol), 1 mL di malonato di dimetile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 800 μL di isobutirraldeide (8,76 mmol) e 1,095 g di 2-pirrilcarbossilato di metile (8,76 mmol). Il residuo è purificato per cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato di etile 9:1) per condurre al prodotto **11** (resa 34%).



Methyl 2-methoxycarbonyl-3-(5-methoxycarbonyl-2-pyrrolyl)-3-(2-propyl)propanoate

Stato fisico: solido arancio chiaro

P.f.: 91-93 $^\circ\text{C}$

Formula grezza: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_6$

M_r : 311,33

NMR ^1H : $\delta_{\text{ppm}} = 0,82$ (m, 6H, 2x CHCH_3); 0,88 (m, 1H, H3); 3,33 (dd, 1H, $J_{1,2} = 11,0$ Hz, $J_{2,3} = 4,5$ Hz, H2); 3,52, 3,75 e 3,83 (3x s, 3x 3H, 3x OCH_3); 3,84 (d, $J_{1,2} = 11,0$ Hz, H1); 6,74 e 6,79 (2x m, 2x 1H, H3' e 4'); 9,60 (sl, 1H, NH).

NMR ^{13}C : $\delta_{\text{ppm}} = 17,2$ e $21,5$ (2x CHCH_3); 29,4 (C3); 43,9 (C2); 51,3, 52,2 e 52,5 (3x OCH_3); 55,7 (C1); 115,6, 121,6, 121,7 e 122,7 (C_{Ar}); 161,7, 168,5 e 169,0 (3x COOCH_3).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 3322 (NH), 2955, 1702 (C=O), 1437, 1210, 1135, 768.

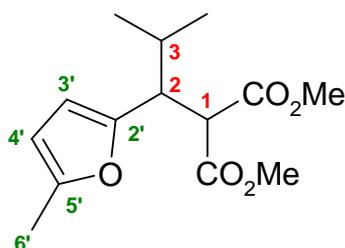
MS (EI) : m/z (%) = 311 (40) M^+ , 268 (100), 180 (90), 168 (30).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_6]^+$: 311,1369; trovata: 311,1411.

N. 2-Metossicarbonil-3-(5-metil-2-furoil)-3-(2-propil)propanoato di metile **12**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 960 μL di TiCl_4 (8,76 mmol), 1 mL di malonato di dimetile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 800 μL di isobutirraldeide (8,76 mmol) e 789 μL di 2-metilfurano (8,76 mmol). Il residuo è purificato con cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato d'etile 8:2) per fornire il composto **12** (resa 90%).



Methyl 2-methoxycarbonyl-3-(5-methyl-2-furoyl)-3-(2-propyl)propanoate

Stato fisico: liquido giallo chiaro

Formula grezza: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5$

M_r : 268,31

NMR ^1H (CDCl_3) : $\delta_{\text{ppm}} = 0,84$ e $0,89$ (2x d, 2x 3H, $J = 6,8$ Hz, CHCH_3); $1,90$ (m, 1H, H3); $2,12$ (s, 3H, H6'); $3,44$ (dd, 1H, $J_{1,2} = 11,2$ Hz, $J_{2,3} = 4,5$ Hz, H2); $3,57$ e $3,77$ (2x s, 2x 3H, 2x OCH_3); $3,91$ (d, 1H, $J_{1,2} = 11,2$ Hz, H1); $5,84$ e $5,94$ (2x m, 2x 1H, H3' e H4').

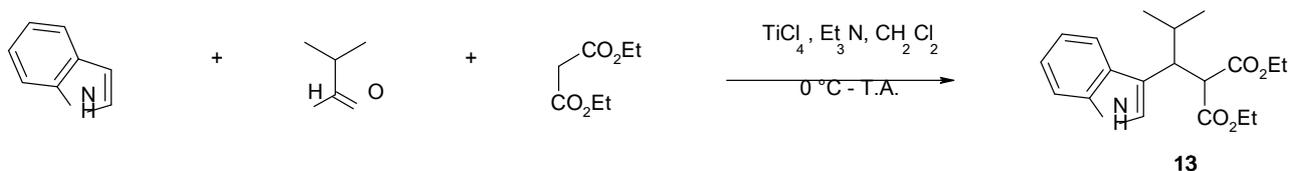
NMR ^{13}C (CDCl_3) : $\delta_{\text{ppm}} = 13,5$ (C6'); $17,6$ e $21,5$ (2x CHCH_3); $29,4$ (C3); $44,8$ (C2); $52,4$ e $52,6$ (2x OCH_3); $54,1$ (C1); $105,7$ e $108,5$ (C3' e C4'); $150,7$ e $150,8$ (C2' e C5'); $168,4$ e $168,7$ (2x COOCH_3).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 3101, 2952, 1753 (C=O), 1736 (C=O), 1560, 1432, 1260, 1023, 785.

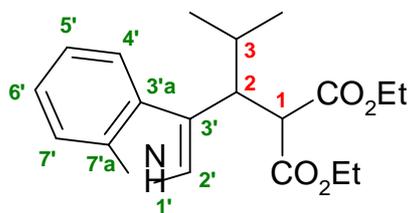
MS (EI) : m/z (%) = 268 (30) M^+ , 225 (100), 181 (30), 166 (20), 137 (45), 135 (30), 125 (25).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5]^+$: 268,1311; trovata : 268,1302.

O. 2-Etossicarbonil-3-(3-indolil)-3-(2-propil)propanoato di etile **13**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 960 μL di TiCl_4 (8,76 mmol), 1,23 mL di malonato di dietile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 800 μL di isobutirraldeide (8,76 mmol) e 1,025 g di indolo (8,76 mmol). Il residuo è purificato con cromatografia flash su gel di silice (eluente cicloesano-acetato d'etile 8:2) per fornire il composto **13** (resa 52%).



Ethyl 2-ethoxycarbonyl-3-(3-indolyl)-3-(2-propyl)propanoate

Stato fisico: solido bianco

Formula grezza: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

M_r : 331,42

P.f.: 75-76 °C

NMR ^1H (CDCl_3): δ_{ppm} = 0,74 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 0,87 (m, 6H, 2x CHCH_3); 1,26 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 2,09 (m, 1H, H3); 3,79 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 3,83 (dd, 1H, $J_{1,2} = 11,3$ Hz, $J_{2,3} = 4,7$ Hz, H2); 3,97 (d, 1H, $J_{1,2} = 11,0$ Hz, H1); 4,21 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 6,98 (d, 1H, H2'); 7,11 (m, 2H, H5' e H6'); 7,30 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, H7'); 7,68 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H4'); 8,24 (sl, 1H, NH).

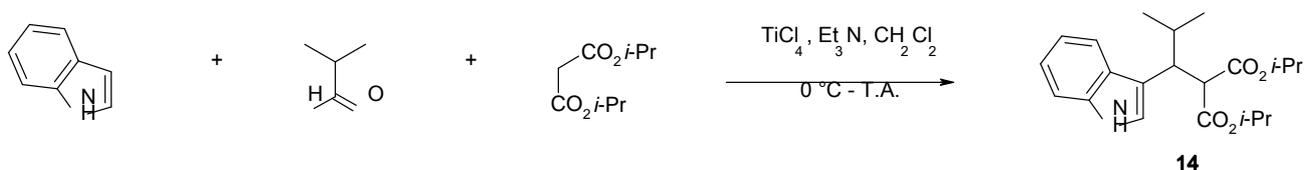
NMR ^{13}C (CDCl_3): δ_{ppm} = 13,4 e 14,0 (2x CH_2CH_3); 17,8 e 21,9 (2x OCH_2CH_3); 30,5 (C3); 42,0 (C2); 56,6 (C1); 61,0 e 61,4 (2x OCH_2CH_3); 110,8 (C7'); 113,0 (C3'); 119,2 (C5'); 119,7 (C4'); 121,6 (C6'); 122,8 (C2'); 128,6 (C3'a); 135,5 (C7'a); 168,3 e 169,0 (2x COOCH_3).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3392 (NH), 3048, 2960, 1727 (C=O), 1454, 1366, 1177, 1027, 1027, 736.

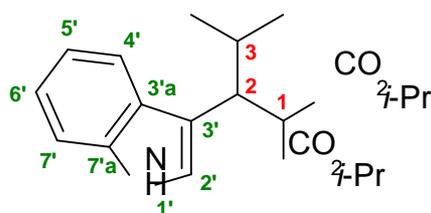
MS (EI): m/z (%) = 331 (15) M^+ , 288 (40), 171 (100), 156 (65), 130 (50), 115 (50).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4]^+$: 331,1784; trovata: 331,1745.

P. 2-Isopropossicarbonil-3-(3-indolil)-3-(2-propil)propanoato di isopropile **14**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 960 μL di TiCl_4 (8,76 mmol), 1662 μL di malonato di diisopropile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 800 μL di isobutirraldeide (8,76 mmol) e 1,025 g di indolo (8,76 mmol). Il residuo è purificato con cromatografia flash su gel di silice (eluente cicloesano-acetato d'etile 8:2) per fornire il composto **14** (resa 56%).



Isopropyl 2-isopropoxycarbonyl-3-(3-indolyl)-3-(2-propyl)propanoate

Stato fisico: solido bianco

M_r: 359,21

P.f.: 104-106 °C

NMR ¹H (CDCl_3) : δ_{ppm} = 0,70 (d, 3H, $J = 6,2$ Hz, CHCH_3); 0,88 (m, 9H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2 \text{CHCH}_3$); 1,26 (t, 3H, $J = 6,3$ Hz, OCHCH_3); 2,13 (m, 1H, H3); 3,85 (dd, 1H, $J_{1,2} = 11,4$ Hz, $J_{2,3} = 4,3$ Hz, H2); 3,97 (d, 1H, $J_{1,2} = 11,4$ Hz, H1); 4,77 e 5,12 (2x sp, 2x 1H, $J = 6,3$ Hz, 2x OCHCH_3); 6,92 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H2'); 7,15 (m, 2H, H5' e H6'); 7,29 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H7'); 7,69 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H4'); 8,36 (sl, 1H, NH).

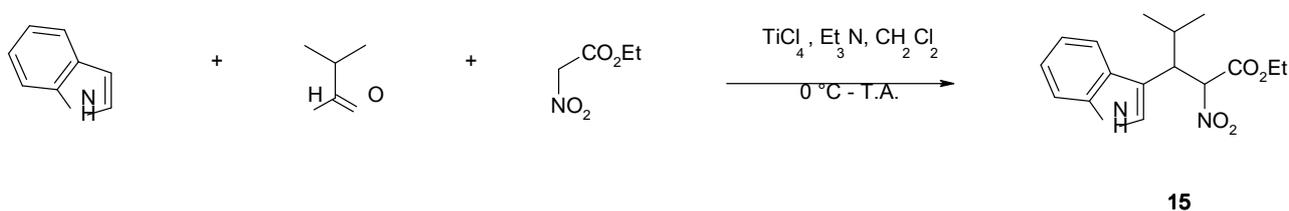
NMR ¹³C (CDCl_3) : δ_{ppm} = 20,8 e 21,1 (2x CHCH_3); 21,6 e 21,9 (2x OCHCH_3); 30,5 (C3); 41,8 (C2); 57,0 (C1); 68,3 e 68,8 (2x OCHCH_3); 110,8 (C7'); 112,9 (C3'); 119,1 (C5'); 119,8 (C4'); 121,6 (C6'); 122,8 (C2'); 128,7 (C3'a); 135,6 (C7'a); 168,0 e 168,6 (COOCHCH_3).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 3463, 2977, 2933, 1725 (C=O), 1586, 1450, 1263.

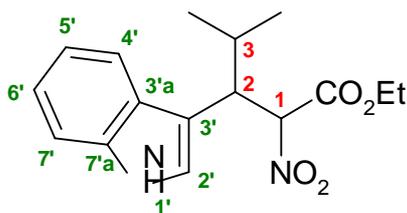
MS (EI) : m/z (%) = 359 (50) [M^+], 316 (80), 207 (90), 171 (100), 156 (50), 130 (60).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4]^+$: 359,2097; trovata: 359,2099.

Q. 2-Nitro-3-(3-indolil)-3-(2-propil)propanoato di etile **15**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 960 μL di TiCl_4 (8,76 mmol), 1 mL di nitroacetato di etile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 800 μL di isobutirraldeide (8,76 mmol) e 1,025 g di indolo (8,76 mmol). Il residuo è purificato con cromatografia flash su gel di silice (eluente cicloesano-acetato d'etile 8:2) per fornire il composto **15** in tracce.



Ethyl 2-nitro-3-(3-indolyl)-3-(2-propyl)propanoate

Stato fisico: solido giallo

Formula grezza: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$

M_r : 304,34

P.f.: 124-125 °C

NMR ^1H (CDCl_3): $\delta_{\text{ppm}} = 0,90$ e $0,92$ (2x d, 2x 3H, $J = 6,7$ Hz, 2x CHCH_3), $1,21$ (t, 3H, $J = 6,9$ Hz, CHCH_3), $2,14$ (m, 1H, H3), $3,99$ (dd, 1H, $J_{1,2} = 10,1$ Hz, $J_{2,3} = 5,5$ Hz, H2), $4,23$ (m, 2H), $5,52$ (d, 1H, $J = 10,1$ Hz), $7,25$ (m, 4H), $7,62$ (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), $8,18$ (sl, 1H, NH).

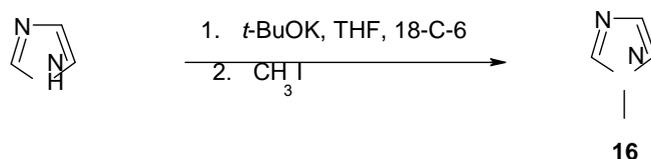
NMR ^{13}C (CDCl_3): $\delta_{\text{ppm}} = 13,7$ (OCH_2CH_3), $18,5$ e $21,7$ (2x CHCH_3), $29,9$ (C3), $43,7$ (C2), $62,9$ (OCH_2CH_3), $91,3$ (C1), $110,1$ (C3'), $111,1$ (C7'), $118,9$ (C5'), $119,6$ (C4'), $122,1$ (C6'), $122,9$ (C2'), $128,1$ (C3'a) e $135,6$ (C7'a); $164,3$ ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3424, 2962, 1754 (C=O), 1562, 1190, 1018, 741.

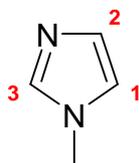
MS (EI): m/z (%) = 304 (25) M^+ , 215 (100), 202 (25), 170 (25), 130 (25).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4]^+$: 304,1423; trovata: 304,1425.

R. 1-Metilimidazolo⁶² 16



800 mg di etere [18] corona 6 (18-C-6, 3,00 mmol; 0,1 eq) vengono disciolti sotto azoto in 50 mL di THF distillato di fresco. Sotto agitazione si aggiungono 3,9 g di *t*-BuOK (35 mmol; 1,2 eq) e poi 2,0 g d'imidazolo (30 mmol; 1,0 eq) in un'unica porzione. Dopo 15 minuti di agitazione, il pallone di reazione viene collegato ad un imbuto di carico e viene posto in un bagno di ghiaccio. Lo ioduro di metile, sciolto in 10 mL di THF nell'imbuto, viene aggiunto goccia a goccia alla miscela di reazione. Si osserva la formazione di una sospensione bianca. Poi il bagno di ghiaccio viene tolto e l'agitazione viene continuata per 1 ora. Si aggiungono 20 mL di acqua, le due fasi vengono separate e la fase acquosa viene estratta due volte con 20 mL di etere etilico. Le due fasi organiche vengono riunite, seccate su MgSO₄ e concentrate a pressione ridotta. Il residuo mostra una purezza all'NMR superiore al 95% e viene usato senza ulteriore purificazione.



1-Methylimidazole

CAS number: 616-47-7

Stato fisico: liquido giallo pallido

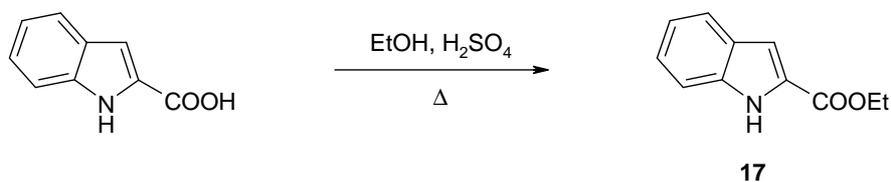
Formula grezza: C₄H₆N₂

M_r: 82,11

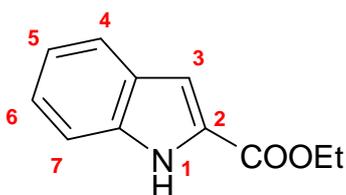
NMR ¹H (CDCl₃) : δ_{ppm} = 3,74 (s, 3H, CH₃); 6,94 e 6,99 (2x s, 2x 1H, H1 e 2); 7,55 (sl, 1H, H3).

⁶² Guida, W. C.; Mathre, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3172-3176.

S. 1*H*-Indolil-2-carbossilato di etile **17**



Ad una soluzione di acido 2-indolcarbossilico (4,807 g ; 29,86 mmol) in 40 mL di etanolo si aggiunge 1g di acido solforico concentrato, poi la soluzione è scaldata a riflusso per 24 ore. Il prodotto **13** cristallizza per raffreddamento. La sospensione viene filtrata sotto vuoto, i cristalli vengono lavati due volte con 15 mL di etanolo ghiacciato e seccati sotto vuoto (resa = 75%).



Ethyl 1*H*-Indole-2-carboxylate

CAS number: 3770-50-1

Stato fisico: solido bianco

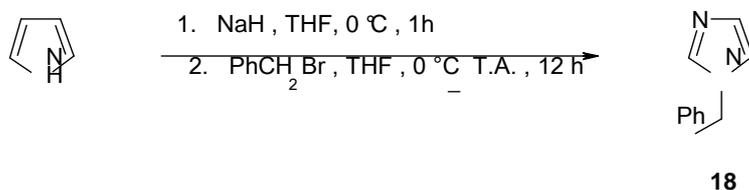
Formula grezza: C₁₁H₁₁NO₂

M_r: 189,22

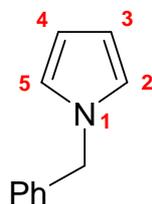
P.f.: 125-126 °C

NMR ¹H (CDCl₃) : δ_{ppm} = 1,45 (t, 3H, CH₃, *J* = 7,1 Hz); 4,45 (q, 2H, CH₂, *J* = 7,1 Hz); 7,19 (m, 1H, H7); 7,27 (m, 1H, H3); 7,37 (m, 1H, H5); 7,46 (m, 1H, H6); 7,73 (m, 1H, H4); 9,11 (sl, 1H, NH).

T. 1-Benzilpirrolo⁶³ 18



924 mg di idruro di sodio vengono pesati rapidamente nel pallone di reazione e lavati con etere di petrolio. Dopo aver eliminato il surnatante, si aggiungono 20 mL di THF secco sotto azoto e il pallone viene messo in un bagno di acqua e ghiaccio. 2,4 mL di pirrolo (35 mmol; 1,0 eq) vengono aggiunti goccia a goccia sotto agitazione. La reazione è altamente esotermica. Dopo 1 ora di agitazione, si aggiungono 5,0 mL di bromuro di benzile (1,2 eq) e la miscela assume un colore bruno chiaro. Dopo 12 ore di ulteriore agitazione, si aggiunge acqua in eccesso goccia a goccia. La fase acquosa viene estratta con diclorometano. La fase organica viene seccata su MgSO₄ e concentrata a pressione ridotta. La purificazione del residuo per cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato d'etile 9:1) fornisce il composto **13** (resa 26%).



1-Benzilpirrolo

CAS number: 2051-97-0

Stato fisico: liquido verde chiaro

Formula grezza: C₁₁H₁₁N

M_r: 157,21

NMR ¹H (CDCl₃) : δ_{ppm} = 5,06 (s, 2H, CH₂); 6,19 (m, 2H, H2 e 3); 6,68 (m, 2H, H1 e 4); 7,10 (m, 2H, H_{Ar}); 7,30 (m, 3H, H_{Ar}).

⁶³ Candy, C. F.; Alan Jones, R. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3993-3994.

U. Generalità (V-Zbis)

I reagenti hanno un grado di purezza analitico e sono stati purificati con metodi standard di letteratura prima dell'uso, tranne TiCl_4 . Gli spettri $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) e $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) sono stati acquisiti con uno spettrometro Varian Mercury 300 usando gli spostamenti chimici dei solventi come segnali di riferimento e mantenendo la temperatura costante a $25,0 \pm 0,1$ °C.

V. Test di enolizzazione spontanea e base catalizzata del dimetilmalonato

Si prepara una soluzione di dimetilmalonato ($35,00 \mu\text{L}$; $3,06 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq) in CDCl_3 (700 mL; $4,16 \cdot 10^{-1}$ M). Si registra lo spettro $^1\text{H-NMR}$ della soluzione appena preparata e dopo 24 ore. Si aggiungono in successione $0,43 \mu\text{L}$ di Et_3N ($3,06 \cdot 10^{-6}$ mol; 0,01 eq) e $42,26 \mu\text{L}$ di Et_3N ($3,03 \cdot 10^{-4}$ mol; 0,99 eq). Si registra lo spettro $^1\text{H-NMR}$ della soluzione appena preparata e dopo 24 ore.

W. Test di formazione dell'enolato degli acidi al carbonio con TiCl_4

1. Procedura generale

Si prepara una soluzione di acido al carbonio ($3,06 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq) in solvente deuterato (700 μL). Si aggiungono in successione TiCl_4 ($3,06 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq), Et_3N ($3,06 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq) e $\text{DCI/D}_2\text{O}$ 35% p/p ($9,18 \cdot 10^{-4}$ mol; 3,0 eq). Si registrano gli spettri NMR ^1H , ^{13}C disaccoppiato e ^{13}C accoppiato della soluzione appena preparata e dopo ogni aggiunta.

2. Dimetilmalonato

Il test è effettuato secondo la procedura generale usando $7,00 \mu\text{L}$ di dimetilmalonato in CDCl_3 ($8,75 \cdot 10^{-2}$ M) e aggiungendo in successione $6,72 \mu\text{L}$ di TiCl_4 , $8,54 \mu\text{L}$ di Et_3N e $15,13 \mu\text{L}$ di $\text{DCI/D}_2\text{O}$.

3. Dietilmalonato

Il test è effettuato secondo la procedura generale usando $46,49 \mu\text{L}$ di dietilmalonato in CD_2Cl_2 o CDCl_3 ($4,10 \cdot 10^{-1}$ M) e aggiungendo in successione $33,58 \mu\text{L}$ di TiCl_4 , $42,69 \mu\text{L}$ di Et_3N e $75,66 \mu\text{L}$ di $\text{DCI/D}_2\text{O}$.

4. Diisopropilmalonato

Il test è effettuato secondo la procedura generale usando 11,63 μL di diisopropilmalonato in CDCl_3 ($8,75 \cdot 10^{-2}$ M) e aggiungendo in successione 6,72 μL di TiCl_4 , 8,54 μL di Et_3N e 15,13 μL di $\text{DCI/D}_2\text{O}$.

5. Trietilfosfonoacetato

Il test è effettuato secondo la procedura generale usando 60,76 μL di trietilfosfonoacetato in CDCl_3 ($4,03 \cdot 10^{-1}$ M) e aggiungendo in successione 33,58 μL di TiCl_4 , 42,69 μL di Et_3N e 70,92 μL di $\text{DCI/D}_2\text{O}$.

6. Acetoacetato di metile

Il test è effettuato secondo la procedura generale usando 6,61 μL di acetoacetato di metile in CDCl_3 ($8,75 \cdot 10^{-2}$ M) e aggiungendo in successione 6,72 μL di TiCl_4 , 8,54 μL di Et_3N e 15,13 μL di $\text{DCI/D}_2\text{O}$.

7. Benzoilacetato di etile

Il test è effettuato secondo la procedura generale usando 53,03 μL di benzoilacetato di etile in CDCl_3 ($4,07 \cdot 10^{-1}$ M) e aggiungendo in successione 33,58 μL di TiCl_4 , 42,69 μL di Et_3N e 75,66 μL di $\text{DCI/D}_2\text{O}$.

8. Metansulfonilacetato di metile

Il test è effettuato secondo la procedura generale usando 47,13 mg di metansulfonilacetato di metile in CD_2Cl_2 e aggiungendo in successione 33,97 μL di TiCl_4 , 43,17 μL di Et_3N e 76,52 μL di $\text{DCI/D}_2\text{O}$.

9. Cianoacetato di metile

Il test è effettuato secondo la procedura generale usando 27,02 μL di cianoacetato di metile in CD_2Cl_2 ($4,21 \cdot 10^{-1}$ M) e aggiungendo in successione 33,58 μL di TiCl_4 , 42,69 μL di Et_3N e 75,66 μL di $\text{DCI/D}_2\text{O}$.

10. Nitroacetato di etile

Il test è effettuato secondo la procedura generale usando 34,00 μL di nitroacetato di etile in CDCl_3 ($4,17 \cdot 10^{-1}$ M) e aggiungendo in successione 33,58 μL di TiCl_4 , 42,69 μL di Et_3N e 75,66 μL di $\text{DCI/D}_2\text{O}$.

X. Test di formazione dell'enolato del dimetilmalonato con acidi di Lewis diversi da TiCl_4

1. ZrCl_4

Sotto atmosfera inerte si prepara una soluzione di ZrCl_4 (45,50 mg; $1,95 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq) in CDCl_3 (600 μL). Si aggiungono in successione il malonato di dimetile (22,32 μL ; $1,95 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq), Et_3N (27,21 μL ; $1,95 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq) e $\text{DCI/D}_2\text{O}$ 35% p/p (48,24 μL ; $5,86 \cdot 10^{-4}$ mol; 3,0 eq). Si registrano gli spettri NMR ^1H , ^{13}C disaccoppiato e ^{13}C accoppiato della soluzione appena preparata e dopo ogni aggiunta.

2. SnCl_4

Si prepara una soluzione di malonato di dimetile (35,00 μL ; $3,06 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq) in CD_2Cl_2 (700 μL). Si aggiungono in successione SnCl_4 (35,84 μL ; $3,06 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq), Et_3N (42,69 μL ; $3,06 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq) e $\text{DCI/D}_2\text{O}$ 35% p/p (75,66 μL ; $9,18 \cdot 10^{-4}$ mol; 3,0 eq). Si registrano gli spettri NMR ^1H , ^{13}C disaccoppiato e ^{13}C accoppiato della soluzione appena preparata e dopo ogni aggiunta.

3. AlCl_3

Sotto atmosfera inerte si prepara una soluzione di AlCl_3 (40,00 mg; $3,00 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq) in CD_2Cl_2 (708 μL). Si aggiungono in successione il malonato di dimetile (34,29 μL ; $3,00 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq), Et_3N (41,81 μL ; $3,00 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq) e $\text{DCI/D}_2\text{O}$ 35% p/p (148,22 μL ; $1,80 \cdot 10^{-3}$ mol; 6,0 eq). Si registrano gli spettri NMR ^1H , ^{13}C disaccoppiato e ^{13}C accoppiato della soluzione appena preparata e dopo ogni aggiunta.

4. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Una soluzione di $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in Et_2O di densità relativa 1,120 (38,81 μL ; $3,06 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq) vengono aggiunti a CDCl_3 (700 μL). Si aggiungono in successione malonato di dimetile (35,00 μL ; $3,06 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq), Et_3N (42,69 μL ; $3,06 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq) e $\text{DCI/D}_2\text{O}$ 35% p/p (75,66 μL ; $9,18 \cdot 10^{-4}$ mol; 3,0 eq). Si registrano gli spettri NMR ^1H , ^{13}C disaccoppiato e ^{13}C accoppiato della soluzione appena preparata e dopo ogni aggiunta.

Y. Metodo di Job

Si registra lo spettro $^1\text{H-NMR}$ delle seguenti soluzioni appena preparate:

Soluzione 1 ($\chi_{\text{TiCl}_4} = 0$): 92,99 μL di dietilmalonato, 607,1 μL di CDCl_3

Soluzione 2 ($\chi_{\text{TiCl}_4} = 0,1$): 6,72 μL di TiCl_4 , 83,69 μL di dietilmalonato, 609,59 μL di CDCl_3

Soluzione 3 ($\chi_{\text{TiCl}_4} = 0,2$): 13,43 μL di TiCl_4 , 74,39 μL di dietilmalonato, 612,18 μL di CDCl_3

Soluzione 4 ($\chi_{\text{TiCl}_4} = 0,3$): 20,15 μL di TiCl_4 , 65,09 μL di dietilmalonato, 614,76 μL di CDCl_3

Soluzione 5 ($\chi_{\text{TiCl}_4} = 0,4$): 26,87 μL di TiCl_4 , 55,79 μL di dietilmalonato, 617,34 μL di CDCl_3

Soluzione 6 ($\chi_{\text{TiCl}_4} = 0,5$): 33,58 μL di TiCl_4 , 46,49 μL di dietilmalonato, 619,92 μL di CDCl_3

Soluzione 7 ($\chi_{\text{TiCl}_4} = 0,6$): 40,30 μL di TiCl_4 , 37,20 μL di dietilmalonato, 622,50 μL di CDCl_3

Soluzione 8 ($\chi_{\text{TiCl}_4} = 0,7$): 47,02 μL di TiCl_4 , 27,90 μL di dietilmalonato, 625,09 μL di CDCl_3

Soluzione 9 ($\chi_{\text{TiCl}_4} = 0,8$): 53,73 μL di TiCl_4 , 18,60 μL di dietilmalonato, 627,67 μL di CDCl_3

Soluzione 10 ($\chi_{\text{TiCl}_4} = 0,9$): 60,45 μL di TiCl_4 , 9,30 μL di dietilmalonato, 630,25 μL di CDCl_3

Soluzione 11 ($\chi_{\text{TiCl}_4} = 0,98$): 65,82 μL di TiCl_4 , 1,86 μL di dietilmalonato, 632,32 μL di CDCl_3

Z. Titolazione NMR degli acidi al carbonio con TiCl_4

1. Procedura generale

Si registra lo spettro $^1\text{H-NMR}$ di una soluzione appena preparata di acido al carbonio in solvente deuterato. Si effettuano aggiunte successive di TiCl_4 alla soluzione fino a superare il punto equivalente e si registra uno spettro $^1\text{H-NMR}$ dopo ogni aggiunta.

2. Titolazione del dimetilmalonato

La titolazione è effettuata secondo la procedura generale usando 6,65 μL di dimetilmalonato (58,2 μmol) in 700 μL di CDCl_3 ($8,23 \cdot 10^{-2}$ M) ed effettuando le seguenti aggiunte di TiCl_4 : 0,60 μL (11 volte), 3,00 μL , 6,00 μL .

3. Titolazione del dietilmalonato (CDCl_3)

La titolazione è effettuata secondo la procedura generale usando 46,5 μL di dietilmalonato (306 μmol) in 700 μL di CDCl_3 ($4,10 \cdot 10^{-1}$ M) ed effettuando le seguenti aggiunte di TiCl_4 : 4,00 μL (9 volte), 7,00 μL , 10,00 μL , 20,00 μL .

4. Titolazione del dietilmalonato (CD_2Cl_2 , $8,24 \cdot 10^{-2}$ M)

La titolazione è effettuata secondo la procedura generale usando 8,82 μL di dietilmalonato (58,1 μmol) in 696 μL di CD_2Cl_2 ($8,24 \cdot 10^{-2}$ M) ed effettuando le seguenti aggiunte di TiCl_4 : 0,60 μL (7 volte), 3,00 μL , 6,00 μL .

5. Titolazione del dietilmalonato (CD_2Cl_2 , $2,23 \cdot 10^{-1}$ M)

La titolazione è effettuata secondo la procedura generale usando 21,0 μL di dietilmalonato (138 μmol) in 600 μL di CD_2Cl_2 ($2,23 \cdot 10^{-1}$ M) ed effettuando le seguenti aggiunte di TiCl_4 : 2,00 μL (7 volte), 5,00 μL , 10,00 μL , 20,00 μL .

6. Titolazione del dietilmalonato (CD_2Cl_2 , $4,10 \cdot 10^{-1}$ M)

La titolazione è effettuata secondo la procedura generale usando 46,5 μL di dietilmalonato (306 μmol) in 600 μL di CD_2Cl_2 ($4,10 \cdot 10^{-1}$ M) ed effettuando le seguenti aggiunte di TiCl_4 : 4,00 μL (9 volte), 7,00 μL , 10,00 μL , 20,00 μL .

7. Titolazione del diisopropilmalonato (CDCl₃)

La titolazione è effettuata secondo la procedura generale usando 59,8 μL di diisopropilmalonato (315 μmol) in 708 μL di CDCl₃ ($4,10 \cdot 10^{-1}$ M) ed effettuando le seguenti aggiunte di TiCl₄: 4,00 μL (9 volte), 10,00 μL.

Zbis. Test di spiazzamento dei solventi

1. Procedura generale

Si prepara una soluzione di ligando (1,0 eq) in solvente deuterato. Si registra lo spettro ¹H-NMR della soluzione: a) appena preparata; b) subito dopo l'aggiunta di TiCl₄ (1,0 eq); c) subito dopo l'aggiunta di dimetilmalonato (1,0 eq).

2. Test di spiazzamento del toluene

Il test è effettuato secondo la procedura generale usando 3,26 μL di toluene (30,6 μmol) in 700 μL di CDCl₃ ($4,36 \cdot 10^{-2}$ M), 3,36 μL di TiCl₄ (30,6 μmol) e 3,50 μL di dimetilmalonato (30,6 μmol).

3. Test di spiazzamento del tetraidrofurano

Il test è effettuato secondo la procedura generale usando 2,48 μL di tetraidrofurano (30,6 μmol) in 700 μL di CDCl₃ ($4,36 \cdot 10^{-2}$ M), 3,36 μL di TiCl₄ (30,6 μmol) e 3,50 μL di dimetilmalonato (30,6 μmol).

4. Test di spiazzamento dell'acetonitrile

Il test è effettuato secondo la procedura generale usando 1,60 μL di acetonitrile (30,6 μmol) in 700 μL di CDCl₃ ($4,36 \cdot 10^{-2}$ M), 3,36 μL di TiCl₄ (30,6 μmol) e 3,50 μL di dimetilmalonato (30,6 μmol).

CAPITOLO V

Meccanismo della condensazione trimolecolare promossa da TiCl_4

L'analisi NMR e i calcoli teorici hanno permesso di studiare la prima fase del meccanismo della condensazione promossa da TiCl_4 . Essi hanno dimostrato che il tetracloruro di titanio agisce aumentando l'acidità dell'estere per complessazione e favorendo la formazione dello ione enolato. Ciò ha consentito di mettere a punto la procedura sperimentale della condensazione. Ma come avvengono esattamente le altre due fasi del meccanismo, cioè la condensazione di Knoevenagel e l'addizione di Michael?

1. Risultati e discussione

A. Condensazione di Knoevenagel

La condensazione di Knoevenagel ipotizzata nel capitolo precedente (Figura 5.1) prevede l'addizione dell'enolato di titanio sull'aldeide libera in soluzione e la successiva eliminazione di una molecola d'acqua. Questo meccanismo presenta però dei problemi sia dal punto di vista sperimentale che teorico.

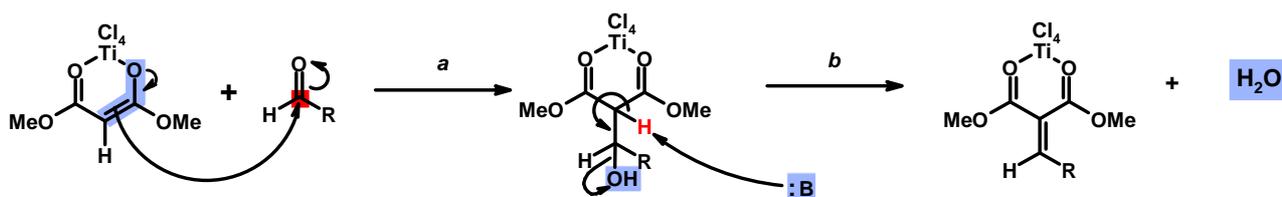


Figura 5.1 Meccanismo ipotizzato nel Cap. IV per la condensazione di Knoevenagel promossa da TiCl_4 .

1. Calcoli teorici relativi allo stadio a ^{Nota}

L'addizione nucleofila dello ione enolato all'aldeide è stata simulata mediante calcoli di transito lineare in cui lo ione enolato viene fatto avvicinare gradualmente al substrato carbonilico fino alla distanza di legame C–C prevista per tali addotti. In figura 5.2 è riportato il diagramma di energia in funzione della distanza C–C.

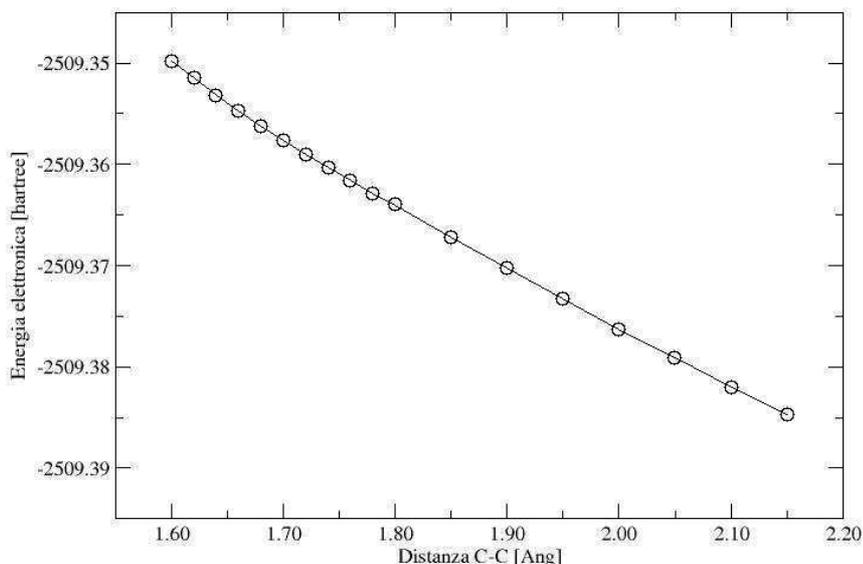


Figura 5.2 Diagramma di energia del sistema enolato di titanio + aldeide in funzione della distanza C–C.

Si può osservare un monotono aumento dell'energia all'approssimarsi della distanza C–C a quella prevista per il legame. I calcoli hanno pertanto evidenziato che la formazione del legame C–C in queste condizioni è sfavorita. Questo risultato non è sorprendente, in quanto è noto che la reazione aldolica viene generalmente effettuata previa attivazione del substrato carbonilico.¹ Il primo passaggio, dunque, non è supportato dai calcoli teorici. L'aldeide non può reagire in forma libera, ma deve essere legata al titanio in qualche forma.

2. Evidenze sperimentali relative allo stadio *b*

Il tetracloruro di titanio reagisce vigorosamente con l'acqua secondo la reazione



¹ Per alcune condensazioni alcoliche realizzate in presenza di TiCl_4 , vedere: (a) Mahrwald, R. *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 919-921; (b) Mahrwald, R. *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 595-599; (c) Mahrwald, R. *GIT* **1996**, *40*, 43-44; (d) Mahrwald, R.; Costisella, B.; Gündogan, B. *Synthesis* **1998**, 262-264; (e) Mahrwald, R.; Costisella, B. *Synthesis* **1996**, 1087-1089; (f) Harrison, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4135-4138. Per una rassegna sulle condensazioni aldoliche diastereoselettive mediate da acidi di Lewis, vedere: Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095-1120. Per una rassegna sulle condensazioni alcoliche enantioselettive mediate da acidi di Lewis, vedere: Mahrwald, R. *Recent Res. Devel. In Synth. Organic Chem.* **1998**, *1*, 123-150.

Quindi è poco probabile che avvenga un'eliminazione di acqua in presenza di Ti(IV). È più verosimile che l'ossigeno dell'aldeide venga eliminato legato al titanio in qualche forma. A supporto di questa ipotesi, la reazione di condensazione trimolecolare tra indolo, isobutirraldeide e dimetilmalonato promossa da TiCl_4 avviene anche in assenza di setacci molecolari, sia pure con una resa inferiore (Figura 5.3). Ciò significa che i setacci non sono indispensabili per intrappolare l'acqua² e che deve esistere un'altra specie capace di svolgere lo stesso ruolo. Del resto, anche le condensazioni di Knoevenagel promosse da TiCl_4 vengono effettuate da Lehnert in assenza di setacci.³

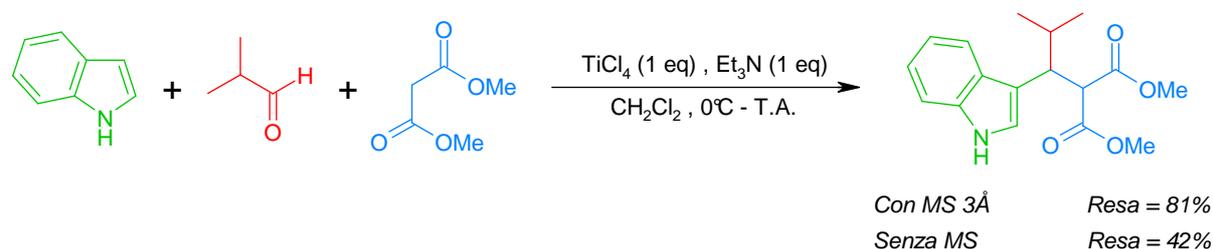


Figura 5.3 Condensazione trimolecolare promossa da TiCl_4 con e senza setacci molecolari.

3. Meccanismo alternativo

È possibile proporre un meccanismo alternativo a quello ipotizzato in precedenza (Figura 5.4). Il complesso dimetilmalonato- TiCl_4 viene deprotonato dalla trietilammina e genera un tetraclorotitanio enolato carico negativamente (1). Uno ione cloruro esce per fare posto all'aldeide e si forma un triclortitanio enolato neutro (2). Il titanio lega una molecola di aldeide (3). L'addizione nucleofila dell'enolato sull'aldeide conduce ad un intermedio metalla-biciclico di tipo aldolico (4). L'eliminazione del titanio sotto forma di un oxo-complesso anionico (5a) o neutro (5b) porta all'addotto di Knoevenagel. In base al nuovo meccanismo ipotizzato, quindi, il titanio promuove la condensazione di Knoevenagel in tre modi: a) Complessa l'aldeide rendendola più elettrofila; b) Lega contemporaneamente enolato ed aldeide, favorendo il loro incontro e dunque la reazione dal punto di vista entropico; c) Lega l'ossigeno aldeidico del prodotto aldolico e lo trasforma in un buon gruppo uscente, permettendo l'eliminazione e la formazione dell'addotto di Knoevenagel. Il

² Esistono invece alcune reazioni di Diels-Alder promosse da Ti(IV) in cui i setacci molecolari svolgono un ruolo fondamentale nel determinare l'enantioselettività. Vedere: Posner, G. H.; Dai, H.; Bull, D. S.; Lee, J.-K.; Eydoux, F.; Ishihara, Y.; Welsh, W.; Pryor, N.; Petr Jr, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 671-676.

³ (a) Lehnert, W. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4723-4724; (b) Lehnert, W. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 663-666; (c) Lehnert, W. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 635-638; (d) Lehnert, W. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 301-305; (e) Lehnert, W. *Synthesis* **1974**, 667-669.

titanio, quindi, non solo attiva i reagenti per complessazione, ma li lega anche contemporaneamente, quindi svolge una vera e propria azione organometallica.

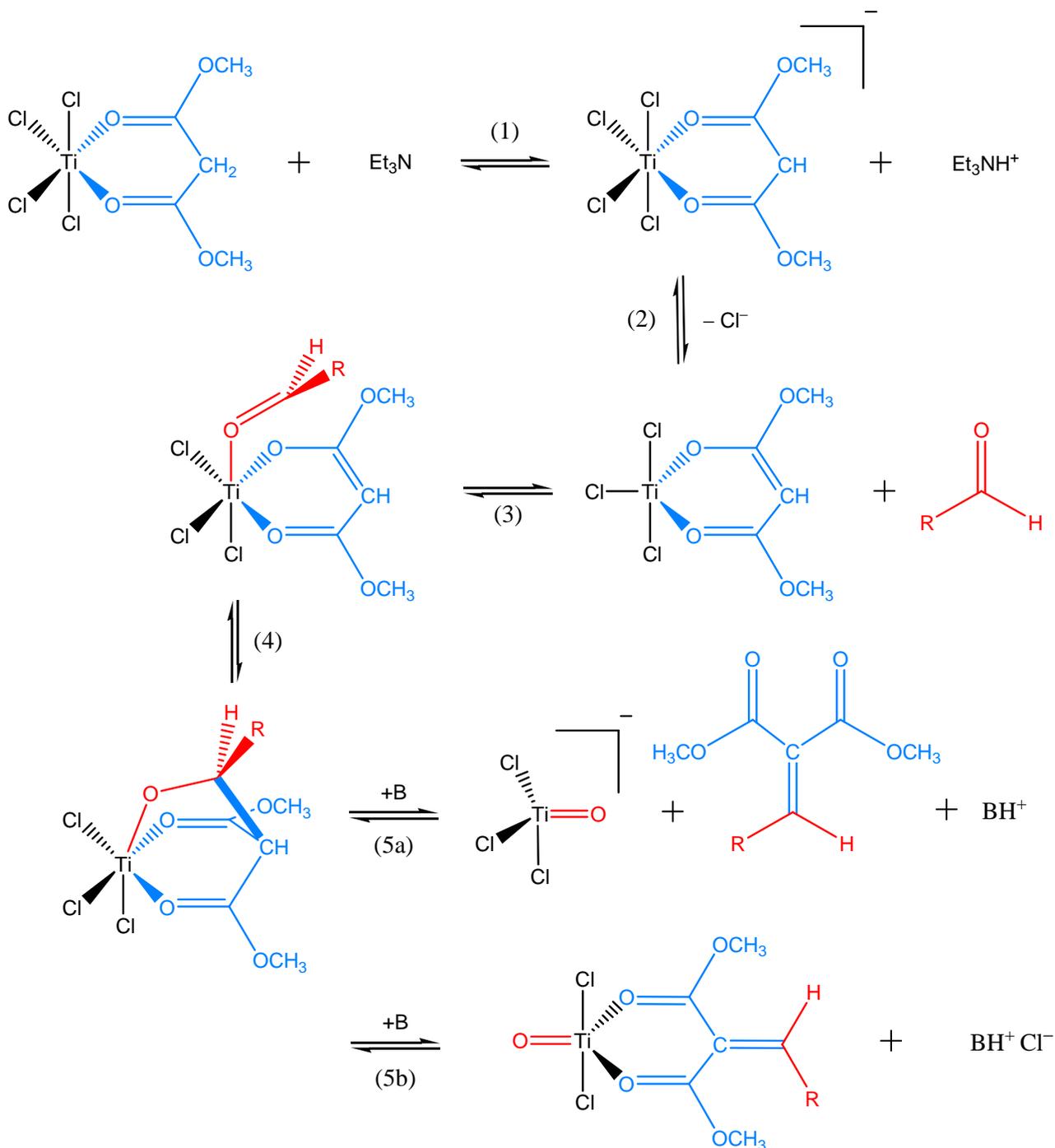


Figura 5.4 Meccanismo alternativo per la condensazione di Knoevenagel tra dimetilmalonato ed un'aldeide generica RCHO in presenza di TiCl_4 .

a. Uscita dello ione cloruro. Non è possibile effettuare calcoli relativi allo stadio (2), perché esso comporta la formazione di una coppia ionica ($\text{Et}_3\text{NH}^+\text{Cl}^-$) che rende i calcoli troppo pesanti. Alcune evidenze sperimentali sembrano però confermare l'uscita dello ione cloruro. Innanzitutto, quando la trietilammina viene aggiunta al complesso estere- TiCl_4 , si osserva uno sviluppo intenso di fumo bianco, molto probabilmente dovuto alla formazione di cloruro di trietilammonio. Inoltre, nel caso di alcuni composti carbonilici, se l'enolato di titanio viene trattato con esafluoroantimoniato di argento, lo ione cloruro precipita sotto forma di AgCl e può essere effettivamente intrappolato.⁴ Lo ione cloruro potrebbe uscire o dopo che l'enolato si è formato (Figura 5.4, stadio 2), oppure contemporaneamente alla sua formazione, cioè mentre il complesso estere- TiCl_4 viene deprotonato dalla trietilammina (stadi 1 e 2 simultanei). In base all'esperimento di precipitazione del cloruro di argento, però, non è possibile stabilire quale dei due meccanismi sia più probabile. Infatti, nel momento in cui viene aggiunto l'argento, lo ione cloruro che precipita potrebbe o essersi già completamente formato (eliminazione del cloruro concertata), oppure essere presente solo in piccola quantità all'equilibrio con il tetraclorotitanio enolato (Figura 5.4, stadio 2).

b. Legame dell'aldeide al titanio. I calcoli teorici relativi al meccanismo della Figura 5.4 sono stati effettuati sia per la formaldeide sia per la benzaldeide, per valutare l'importanza degli effetti sterici. In Tabella 5.1 sono riportate le entalpie e le energie libere di reazione per il processo (3). I calcoli confermano che la formazione del complesso $\text{Cl}_3(\text{RHC}=\text{O})\text{Ti}(\text{O}=\text{COCH}_3)_2\text{CH}$ è possibile, poiché i ΔG di reazione sono vicini a zero (processo all'equilibrio) sia per $\text{R}=\text{H}$ sia per $\text{R}=\text{Ph}$. I valori calcolati di ΔG di reazione derivano dalla combinazione di un termine entalpico favorevole (negativo), in accordo con la formazione di un complesso ottaedrico stabile, e di un termine entropico sfavorevole (negativo), dovuto principalmente alla perdita di un grado di libertà traslazionale. L'esistenza di intermedi reattivi del tipo aldeide-Ti(IV)-enolato bidentato è stata ipotizzata anche in alcune condensazioni aldoliche.⁵ Un esempio è riportato in Figura 5.5.

(3)	$\Delta H(\text{g})$	$\Delta G(\text{g})$	$\Delta\Delta G^{\text{solv}}$	$\Delta H(\text{sol})$	$\Delta G(\text{sol})$
R = H	-10,3	3,2	-1,2	-11,5	2,0
R = Ph	-11,6	-0,1	3,9	-7,7	3,8

Tabella 5.1 Variazioni di entalpia e di energia libera (in kcal mol^{-1}) per il processo (3) di coordinazione dell'aldeide al titanio in fase gassosa e in soluzione.

⁴ (a) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894-902; (b) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883-7884.

⁵ *Ibid.*

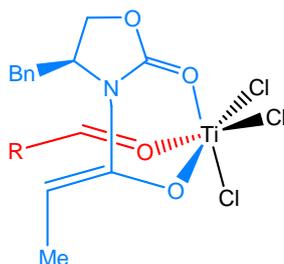


Figura 5.5 *Complesso aldeide-TiCl₃-enolato bidentato ipotizzato nella condensazione alcolica del Rif. 4a.*

Sperimentalmente non è possibile verificare se l'aldeide e l'enolato si legano contemporaneamente al titanio, perché quando l'aldeide viene aggiunta al complesso enolato-TiCl₄, essa inizia subito a reagire per dare l'addotto di Knoevenagel. A 0 °C si osserva un rapido scolorimento della soluzione quando viene aggiunta l'aldeide, segno che l'enolato reagisce velocemente. A maggior ragione, la reazione è veloce a temperatura ambiente e non può essere seguita all'NMR. È possibile però studiare l'affinità dell'aldeide per il complesso neutro estere-TiCl₄ mediante dei test di complessazione. I test sono stati effettuati su benzaldeide e isobutirraldeide, quest'ultima meno volatile e più maneggevole della formaldeide. I risultati sono riportati nelle Tabelle 5.2 e 5.3. In entrambi i casi, l'aggiunta di 1 equivalente di aldeide ad una soluzione di TiCl₄ in CDCl₃ comporta uno spostamento dei segnali aldeidici a campi più bassi. Quindi entrambe le aldeidi complessano il tetracloruro di titanio (Figura 5.6 a).⁶ È probabile che le aldeidi si leghino al titanio mediante l'ossigeno invece che col legame π del gruppo carbonilico, perché in entrambi i complessi le aldeidi mostrano risonanze nel normale intervallo dei protoni aldeidici.⁷ Quando si aggiunge 1 equivalente di dimetilmalonato (DMM), i segnali delle aldeidi si spostano a campi più alti, ma non tornano esattamente al valore iniziale. Questo fenomeno può essere dovuto a due reazioni (Figura 5.6): (b) L'aldeide viene spiazzata dal dimetilmalonato, ma non completamente. A conferma del parziale spiazzamento, in entrambi i casi l'H-α del dimetilmalonato appare come un picco allargato, segno che l'estere scambia, cioè è in equilibrio tra due forme, una libera e l'altra complessata. (c) Il dimetilmalonato si lega al titanio assieme all'aldeide, provocando l'uscita di uno ione cloruro e la formazione di una coppia ionica, stabile nei solventi apolari come il cloroformio. I test dimostrano quindi che le due aldeidi hanno una certa affinità per il titanio in presenza di dimetilmalonato e non escludono la presenza di un complesso aldeide-TiCl₄-estere in soluzione. Dunque è possibile ipotizzare l'esistenza di un complesso aldeide-TiCl₃-enolato strutturalmente simile.

⁶ La reazione (a) della Figura 5.6 è però una semplificazione, perché in soluzione il complesso aldeide-TiCl₄ 1:1 potrebbe essere in equilibrio con un dimero 2:2 e con un complesso 2:1. Vedere: Cozzi, P. G.; Solari, E.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C. *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1361-1368.

⁷ Huang, Y.-H.; Gladysz, J. A. *J. Chem. Ed.* **1988**, *65*, 298-303.

	δ CHO (ppm)	δ Ph (ppm)	δ CH ₂ DMM (ppm)
PhCHO	10,01	7,55-7,72	
+ TiCl ₄ 1 eq	10,13	7,69-8,19	
+ DMM 1 eq	10,06	7,57-7,93	3,91 (l)

Tabella 5.2 Test di formazione del complesso PhCHO-TiCl₄ e spiazzamento da parte del dimetilmalonato (DMM) in CDCl₃ (25,0 °C).

	δ CHO (ppm)	δ CH (ppm)	δ CH ₃ (ppm)	δ CH ₂ DMM (ppm)
<i>i</i> -PrCHO	9,64	2,43	1,13	
+ TiCl ₄ 1 eq	9,91	2,92	1,31	
+ DMM 1 eq	9,65 (l)	2,47	1,14	3,93 (l)

Tabella 5.3 Test di formazione del complesso *i*-PrCHO-TiCl₄ e spiazzamento da parte del dimetilmalonato (DMM) in CDCl₃ (25,0 °C).

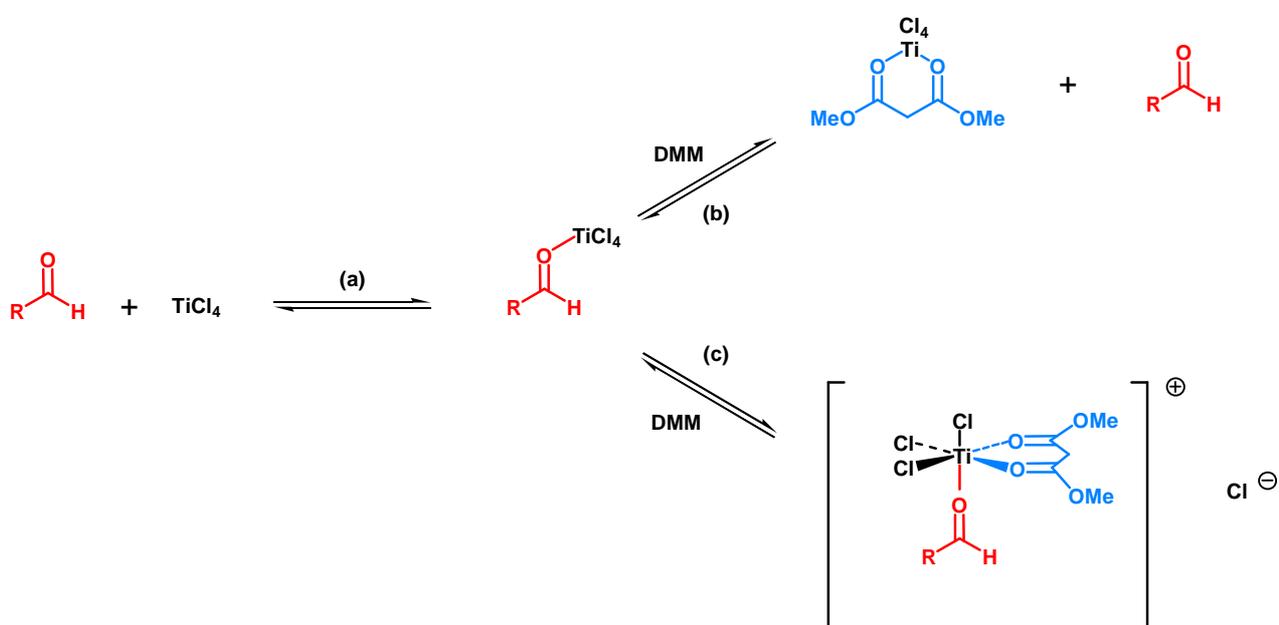


Figura 5.6 (a) Formazione di un complesso aldeide-TiCl₄; b) Spiazzamento dell'aldeide da parte del dimetilmalonato (DMM); c) Legame contemporaneo di estere e aldeide al titanio.

c. Addizione nucleofila dell'enolato sull'aldeide. La reazione di addizione nucleofila (4) è stata studiata dal punto di vista termodinamico e cinetico. I risultati ottenuti sono riportati in Tabella 5.4.

(4)	$\Delta H^\ddagger(\text{sol})$	$\Delta G^\ddagger(\text{sol})$	$\Delta H(\text{sol})$	$\Delta G(\text{sol})$
R = H	10,1	15,8	-7,6	-5,3
R = Ph	11,9	15,1	2,3	5,1

Tabella 5.4 Barriere cinetiche e termodinamiche (in kcal mol⁻¹) calcolate in diclorometano per la reazione (4).

I calcoli mostrano che il complesso Cl₃(RHC=O)Ti(O=COCH₃)₂CH è stabile e può facilmente subire un processo intramolecolare di addizione aldolica. La reazione procede passando per uno stato di transizione bis-metallaciclico a 8 membri (Figura 5.7).

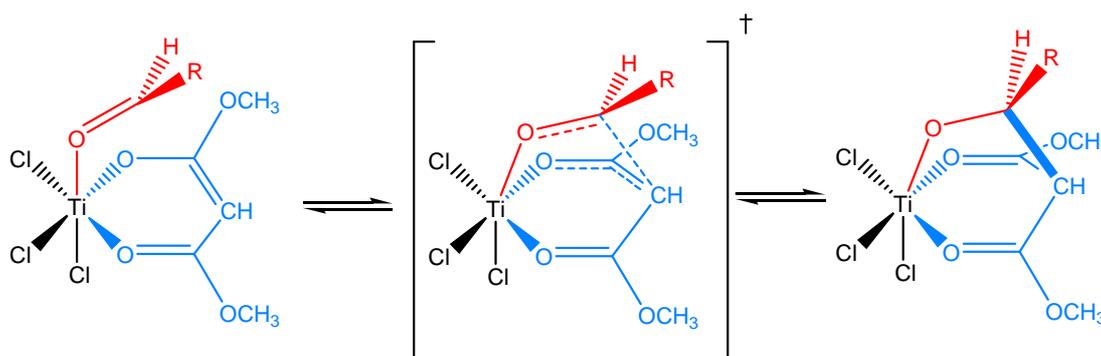


Figura 5.7 Addizione nucleofila intramolecolare dell'enolato sull'aldeide attraverso uno stato di transizione biciclico.

Le geometrie molecolari degli stati di transizione relativi alla reazione della formaldeide e della benzaldeide presentano alcune differenze (Figura 5.8). In particolare, si osserva che lo stato di transizione per la reazione della benzaldeide è caratterizzato da un legame C–C in formazione più corto rispetto alla reazione della formaldeide (2,08 Å contro 2,23 Å), probabilmente a causa degli effetti di coniugazione presenti nel primo caso.

La reazione aldolica in cui è coinvolta la formaldeide risulta termodinamicamente favorita, -5,3 kcal mol⁻¹ contro +5,1 kcal mol⁻¹ della benzaldeide. Tali valori permettono di spiegare le differenze geometriche osservate negli stati di transizione alla luce del postulato di Hammond: infatti per il processo endoergonico, cioè per R=Ph, lo stato di transizione è più simile al prodotto, con un legame C–C più corto, e viceversa.

Le barriere di reazione, calcolate sia in termini di entalpia sia di energia libera di attivazione, mettono in evidenza che formaldeide e benzaldeide hanno reattività comparabili. In soluzione di diclorometano, l'entalpia di attivazione per i substrati considerati è dell'ordine di 10-12 kcal mol⁻¹, indicando chiaramente che questi processi sono veloci e avvengono a velocità comparabili.

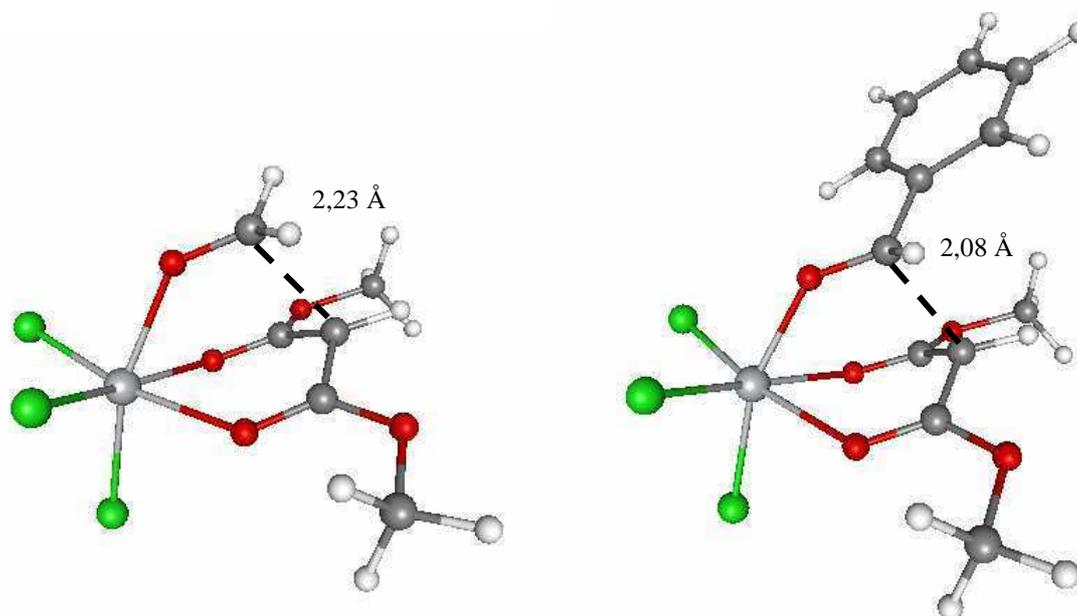


Figura 5.8 Geometrie calcolate per gli stati di transizione del processo (4). (a) R=H ; (b) R=Ph.

d. Eliminazione del titanio. Il passaggio finale della condensazione di Knoevenagel comporta l'eliminazione del titanio sotto forma di un oxo-complesso anionico e libero (5a), oppure neutro e ancora legato all'addotto (5b). La formazione del cloruro di titanile è stata ipotizzata in varie reazioni promosse da titanio che comportano formalmente l'eliminazione di un molecola d'acqua,⁸ tra cui la condensazione di Knoevenagel realizzata da Lehnert.⁹ L'ossicloruro di titanio può essere complessato da un numero variabile di molecole di trietilammina¹⁰ e può essere presente in forma polimerica, come altri oxo-complessi.¹¹ Purtroppo la forma predominante presente nelle condizioni di reazione non può essere stabilita inequivocabilmente. Di conseguenza le due reazioni di eliminazione ipotizzate sono solo alcune delle tante possibili. Inoltre non ci sono evidenze

⁸ (a) Kabalka, J. W.; Ju, Y.; Wu, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, 78, 7915-7917; (b) Li, Z.; Sun, W.-H.; Jin, X.; Shao, C. *Synlett* **2001**, 1947-1949.

⁹ Lehnert, W.; *Tetrahedron* **1974**, 30, 301-305.

¹⁰ Fowles, G. W. A.; Lewis, D. F.; Walton, R. A. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 1468-1473.

¹¹ (a) Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; Murillo, C. A.; Bochmann, M. *Advanced Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons: Chichester, **1999**, p 699; (b) <http://home.postech.ac.kr/~chey/Fund-metal/chap21-Ti-Zr-Hf.pdf>; ultimo accesso Novembre 2007.

sperimentali che permettano di identificare quale base accetta il protone durante l'eliminazione e di chiarire se siamo in presenza di un processo bimolecolare (tipo E2) o unimolecolare (tipo E1 o E1cB). In mancanza di dati sperimentali relativi alla cinetica dei passaggi (5a) e (5b), l'attenzione è stata focalizzata sulla termodinamica. I risultati dei calcoli sono riportati nelle Tabelle 5.5 e 5.6.

(5a)	$\Delta H(\text{gas})$	$\Delta G(\text{gas})$	$\Delta\Delta G^{\text{soliv}}$	$\Delta H(\text{sol})$	$\Delta G(\text{sol})$
R = H	99,9	95,0	-113,6	-13,6	-18,5
R = Ph	95,4	92,0	-113,2	-17,8	-21,1

Tabella 5.5 Variazioni di entalpia e di energia libera (in kcal mol⁻¹) per il processo (5a) di eliminazione in fase gassosa e in soluzione.

(5b)	$\Delta H(\text{gas})$	$\Delta G(\text{gas})$	$\Delta\Delta G^{\text{soliv}}$	$\Delta H(\text{sol})$	$\Delta G(\text{sol})$
R = H	107,0	104,2	-122,6	-15,6	-18,4
R = Ph	108,2	104,3	-125,2	-17,0	-20,9

Tabella 5.6 Variazioni di entalpia e di energia libera (in kcal mol⁻¹) per il processo (5b) di eliminazione in fase gassosa e in soluzione.

I calcoli dimostrano che entrambe le reazioni di eliminazione 5a e 5b sono termodinamicamente favorite in soluzione. In entrambi i casi la spinta alla reazione è dovuta al contributo di solvatazione che stabilizza fortemente i prodotti. L'entità di questo contributo è tale da superare l'elevata spesa energetica, stimabile dal valore di ΔH in fase gassosa, derivante dal bilancio tra la rottura di tre legami covalenti, C–H, C–O e Ti–Cl, e la formazione del forte legame Ti=O, del doppio legame C=C e del legame N–H. In entrambi i processi (5a e 5b) i valori di ΔH e ΔG sono circa gli stessi per R=H ed R=Ph. Quindi la composizione dell'aldeide non ha effetti significativi sull'energetica delle due reazioni di eliminazione.

B. Addizione di Michael

Il titanio esercita un ruolo nell'addizione di Michael dell'indolo? Le evidenze sperimentali indicano di sì. Se l'addotto di Knoevenagel tra benzaldeide e dimetilmalonato, precedentemente sintetizzato e purificato, viene messo in soluzione in presenza di indolo ed in assenza di TiCl_4 , il prodotto di condensazione non si ottiene (Figura 5.9). Il titanio, quindi, è indispensabile per l'addizione di Michael.

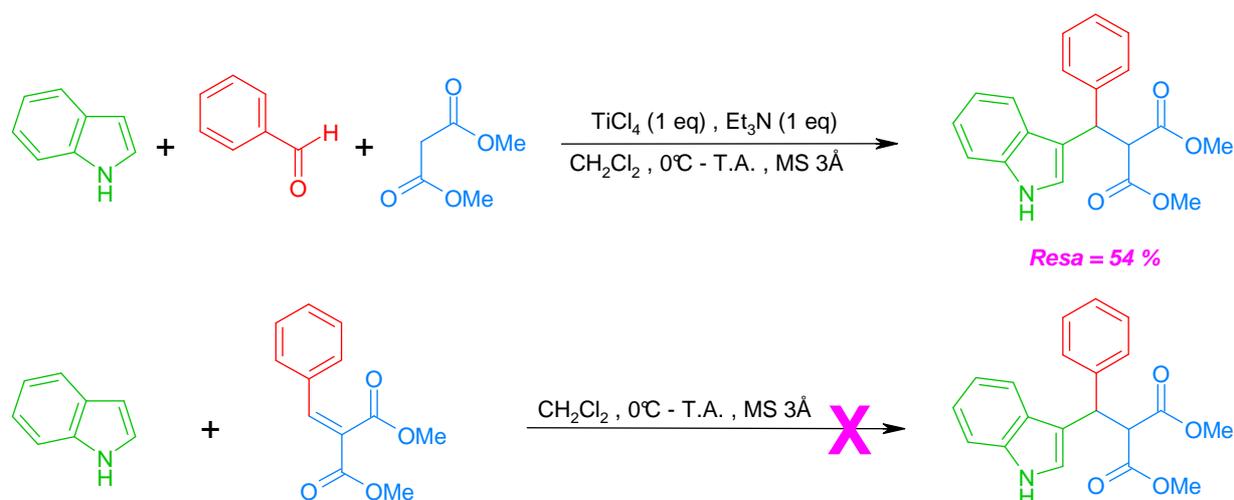


Figura 5.9 Effetto del titanio nell'addizione di Michael dell'indolo.

Ora si pone un'altra domanda: in che modo il titanio promuove l'addizione di Michael? Probabilmente il titanio lega l'addotto nella miscela di reazione; in questo modo ne aumenta l'elettrofilia e facilita la sostituzione elettrofila aromatica sull'indolo. Quest'ipotesi è supportata dall'analisi NMR. Se l'addotto di Knoevenagel tra benzaldeide e dimetilmalonato viene sintetizzato direttamente nel tubo NMR in presenza di TiCl_4 ed Et_3N a 0°C e si registra lo spettro della soluzione dopo tre ore a temperatura ambiente, i segnali dell'addotto appaiono spostati rispetto a quelli dell'addotto libero (Tabella 5.7, righe 1 e 2). In particolare i gruppi metossilici si trovano a 3,82 ppm invece che a 3,37 ppm. Quindi il titanio lega l'addotto di Knoevenagel nella miscela di reazione. Alla luce di questo risultato, il passaggio 5b, che comporta la formazione dell'addotto libero (Figura 5.4), è da escludersi.

Purtroppo, non è possibile stabilire in quale forma il titanio lega l'addotto (Cap. V, Par. 1.A.3.d), ma è possibile dimostrare in quale forma il titanio *non* è legato all'addotto. Ad esempio, se l'addotto di Knoevenagel precedentemente sintetizzato e purificato viene messo in soluzione assieme ad 1

equivalente di TiCl_4 , i segnali dell'addotto sono diversi da quelli dell'addotto libero (Tabella 5.7, righe 1 e 2), indicando una complessazione da parte del titanio. I segnali del complesso addotto- TiCl_4 , però, sono diversi anche da quelli dell'addotto nella miscela di reazione (Tabella 5.7, righe 2 e 3). Ciò significa che nella miscela di reazione, dopo tre ore, il titanio non si trova più sotto forma di tetracloruro. Questo risultato è compatibile con il passaggio 5a, che comporta la formazione del cloruro di titanile.

Riga		δH_{VIN} (ppm)	δH_{Ar} (ppm)	δOCH_3 (ppm)
1	Addotto di Knoevenagel puro	7,78	7,40	3,37 (6H)
2	Addotto di Knoevenagel nella miscela di reazione	7,77 (1)	7,41 (1)	3,82 (6H)
3	Addotto di Knoevenagel puro + TiCl_4 (1 eq)	9,62	7,50	4,27 (3H) 4,01 (3H)

Tabella 5.7 Test di complessazione dell'addotto di Knoevenagel da parte del titanio nella miscela di reazione e da parte di TiCl_4 (CD_2Cl_2 , 25,0 °C).

2. Conclusioni

In conclusione, i calcoli teorici e i risultati sperimentali hanno permesso di studiare il meccanismo della condensazione di Knoevenagel promossa da TiCl_4 . Essi hanno evidenziato che il titanio svolge un ruolo fondamentale in tutti i passaggi della reazione ed è indispensabile anche per promuovere la reazione di Michael. Tuttavia l'esatta natura del titanio dopo l'eliminazione non è ancora nota.

3. Parte sperimentale

A. Generalità

I reagenti hanno un grado di purezza analitico e sono stati purificati con metodi standard di letteratura prima dell'uso, tranne TiCl_4 . Le cromatografie su strato sottile (TLC) sono state realizzate su placche d'alluminio pronte per l'uso ricoperte di gel di silice Kieselgel[®] 60 PF₂₅₄ Merk di 0,2 mm di spessore. Le cromatografie flash¹² su colonna sono state realizzate usando come fase stazionaria un gel di silice Kieselgel[®] 60 Merck di granulomeria 40-63 μm . Gli spettri ¹H-NMR (300 MHz) e ¹³C-NMR (75 MHz) sono stati acquisiti con uno spettrometro Varian Mercury 300 usando gli spostamenti chimici dei solventi come segnali di riferimento e mantenendo la temperatura costante a $25,0 \pm 0,1$ °C. Gli spettri IR (film) sono stati misurati con uno strumento Bomem FTIR.

B. Test di formazione dei complessi aldeide- TiCl_4 e spiazzamento da parte del DMM

1. PhCHO

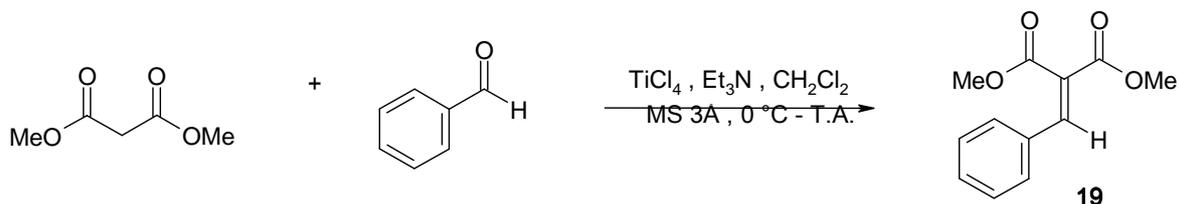
Si prepara una soluzione di benzaldeide (3,11 μL ; $3,06 \cdot 10^{-5}$ mol; 1,0 eq) in CD_2Cl_2 (700 μL ; $4,38 \cdot 10^{-2}$ M). Si aggiungono in successione TiCl_4 (3,36 μL ; $3,06 \cdot 10^{-5}$ mol; 1,0 eq) e dimetilmalonato (DMM, 3,50 μL ; $3,06 \cdot 10^{-5}$ mol; 1,0 eq). Si registra lo spettro ¹H-NMR, della soluzione appena preparata e dopo ogni aggiunta.

2. *i*-PrCHO

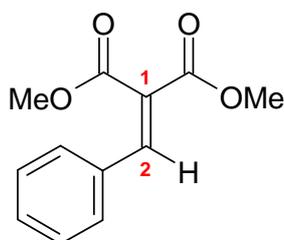
Si prepara una soluzione di isobutirraldeide (2,80 μL ; $3,06 \cdot 10^{-5}$ mol; 1,0 eq) in CD_2Cl_2 (700 μL ; $4,38 \cdot 10^{-2}$ M). Si aggiungono in successione TiCl_4 (3,36 μL ; $3,06 \cdot 10^{-5}$ mol; 1,0 eq) e dimetilmalonato (DMM, 3,50 μL ; $3,06 \cdot 10^{-5}$ mol; 1,0 eq). Si registra lo spettro ¹H-NMR, della soluzione appena preparata e dopo ogni aggiunta.

¹² Clark Still, W.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

C. Benzilidenmalonato di dimetile¹³ **19**



Il malonato di dimetile (1 mL; 8,76 mmol; 1 eq) viene aggiunto ad una soluzione di TiCl_4 (960 μL ; 8,76 mmol; 1,0 eq) in 20 mL di diclorometano secco a 0°C sotto agitazione e sotto azoto, in presenza di setacci molecolari 3Å. Si osserva la formazione di una sospensione gialla. Dopo 30 minuti si aggiunge la trietilammina (1,23 mL; 8,76 mmol; 1,0 eq) e si ottiene immediatamente una colorazione rosso scuro. La benzaldeide (890 μL ; 8,76 mmol; 1,0 eq) viene aggiunta e la miscela viene agitata a 0°C fino alla scomparsa dell'aldeide (seguita su TLC). Quando la reazione è completa, la miscela viene trattata con 20 mL di una soluzione acquosa di HCl 1M. La fase organica viene separata da quella acquosa, seccata su MgSO_4 e concentrata a pressione ridotta. Il residuo è purificato per cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato di etile 9:1) per fornire il prodotto **19** (resa 60%).



Dimethyl benzylidenemalonate

CAS number: 6626-84-2

Stato fisico: liquido giallo pallido

Formula grezza: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$

M_r : 220,23

NMR ^1H : $\delta_{\text{ppm}} = 3,84$ e $3,85$ (2x s, 2x 3H, 2x OCH_3); 7,39-7,41 (m, 5H, H_{Ar}); 7,78 (s, 1H, H2).

NMR ^{13}C : $\delta_{\text{ppm}} = 52,7$ (OCH_3); 125,4 (C1); 128,9 , 129,4 , 130,7 , 132,7 (C_{Ar}); 141,1 (C2); 164,5 e 167,2 (CO).

IR (CHCl_3) : ν (cm^{-1}) = 1728 (C=O), 1630, 1435.

¹³ Wilson, M.; Hengge, A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2699-2707.

D. Sintesi dell'addotto di Knoevenagel **19** nel tubo NMR

Si prepara una soluzione di dimetilmalonato (25,00 μL ; $2,19 \cdot 10^{-4}$ mol) in CD_2Cl_2 (500 μL ; $4,38 \cdot 10^{-2}$ M). Il tubo NMR viene immerso in un bagno di acqua e ghiaccio. Si aggiungono nell'ordine TiCl_4 (23,99 μL ; $2,19 \cdot 10^{-4}$ mol; 1 eq), Et_3N (30,49 μL ; $2,19 \cdot 10^{-4}$ mol; 1 eq) e PhCHO (22,24 μL ; $2,19 \cdot 10^{-4}$ mol; 1 eq). Il tubo viene agitato e lasciato nel bagno per 3 ore, poi si registra lo spettro $^1\text{H-NMR}$ della soluzione a 25 $^\circ\text{C}$.

E. Test di formazione del complesso addotto di Knoevenagel **19-TiCl₄**

8,00 g di addotto di Knoevenagel **19** ($3,63 \cdot 10^{-5}$ mol) vengono sciolti in CD_2Cl_2 (500 μL ; $7,27 \cdot 10^{-2}$ M). Si aggiungono 3,98 μL di TiCl_4 ($3,63 \cdot 10^{-5}$ mol). Si registra lo spettro $^1\text{H-NMR}$ della soluzione prima e dopo l'aggiunta.

^{Nota} Tutti i calcoli sono stati effettuati dal Dott. Alessandro Marrone dell'Università di Chieti impiegando il pacchetto di programmi Jaguar 5.0 (Schrödinger Inc.). Le geometrie molecolari di reagenti, prodotti e stati di transizione sono state ottimizzate al livello DFT impiegando il funzionale ibrido B3LYP ed il set basi LACV3P** implementati nel programma. Allo stesso livello di teoria sono stati poi effettuati calcoli di frequenze per confermare la natura dei punti stazionari della PES (Superficie di Energia Potenziale) per calcolare le correzioni termiche (T=298,15K) e termodinamiche alle energie elettroniche. L'energia libera di solvatazione in CH_2Cl_2 è stata calcolata mediante il metodo PCM implementato in Jaguar, basato sulla soluzione dell'equazione di Poisson-Boltzmann.

CAPITOLO VI

Condensazioni di tipo Yonemitsu promosse da $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$

La reazione trimolecolare promossa da TiCl_4 ha permesso di estendere la condensazione di Yonemitsu ad alcune classi di composti che non reagiscono in condizioni classiche, in particolare i β -diesteri lineari e i derivati furanici (Cap. IV). Tuttavia, essa ha ancora alcune limitazioni. Ad esempio, non funziona in presenza di alcune aldeidi (4-fluorobenzaldeide, 2- e 4-metossibenzaldeide) ed eterocicli pirrolici. Questi composti sono in gran parte distrutti dalla forte acidità del titanio e conducono a miscele complesse di prodotti. È possibile abbassare l'acidità del titanio in modo che la condensazione trimolecolare possa avvenire? Ciò permetterebbe di estendere ulteriormente l'applicazione delle condensazioni di tipo Yonemitsu. La reazione sarebbe particolarmente utile nel caso dei derivati pirrolici, perché un prodotto trimolecolare contenente l'unità pirrolica non è mai stato sintetizzato né con metodologia 'one-pot' né con una sintesi a più stadi.

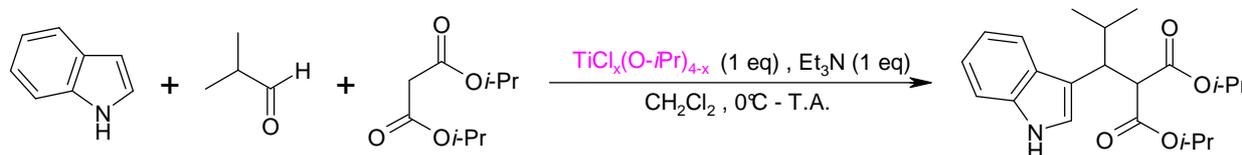
1. Risultati e discussione

A. Condensazione trimolecolare promossa da $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$

1. Scelta di $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$

a. Variazione dei ligandi del titanio. Il pirrolo, pur essendo più reattivo del furano verso la sostituzione elettrofila aromatica, fornisce il prodotto di condensazione con una resa minore (Cap. IV, Tabella 4.15, righe 1 e 4). Una differenza ancora più spiccata si osserva tra pirrolo e furano sostituiti con gruppi elettrondonatori (Cap. IV, Tabella 4.15, righe 2 e 5). Probabilmente pirrolo e *N*-benzilpirrolo sono troppo reattivi, per cui in presenza di tetracloruro di titanio, che è un acido di Lewis molto forte, polimerizzano prima di poter dare l'addizione di Michael. Ho cercato quindi di diminuire l'acidità del titanio, sostituendo alcuni atomi di cloro in TiCl_4 con dei gruppi isopropossido. Essi infatti esercitano due effetti: (1) Effetto elettronico: i gruppi isopropossido sono meno elettronegativi del cloro, quindi rilasciano in parte elettroni sul titanio e fanno diminuire la

sua carica positiva, cioè l'acidità di Lewis. (2) Effetto sterico: i gruppi isopropossido sono più voluminosi dei cloruri e creano un l'ingombro sterico attorno al titanio che ostacola la complessazione da parte di una base di Lewis. L'abbassamento di acidità, però, comporta un rischio potenziale, perché un acido debole potrebbe perdere la capacità di complessare il titanio e di far formare l'enolato, che è indispensabile per la reazione. Perciò bisogna cercare un compromesso tra due esigenze opposte: abbassare l'acidità per l'eterociclo e tenerla un po' alta per l'acido al carbonio. Allora la domanda è: quanti clori bisogna sostituire per ottenere la giusta acidità? Per stabilirlo, ho sostituito progressivamente gli atomi di cloro con i gruppi isopropossido e ho osservato come varia la resa della condensazione trimolecolare (Tabella 6.1). Ho sostituito il dimetilmalonato con il diisopropilmalonato per evitare reazioni di transesterificazione, che si osservano a volte tra alcossidi di titanio ed esteri.¹ La resa diminuisce all'aumentare del numero dei gruppi isopropossido presenti sul titanio. Il dicloro-diisopropossititanio fornisce una resa simile a quella del tetracloruro di titanio, mentre il tetraisopropossido di titanio non mostra alcuna attività. Evidentemente, $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$ è ancora abbastanza acido da complessare l'estere e trasformarlo in enolato, mentre $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ non lo è. In effetti, questo è proprio ciò che si osserva all'NMR.

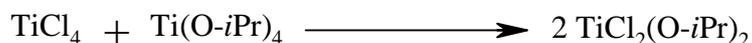


Acido di Lewis	Resa %
TiCl_4	56
$\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$	47
$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$	N

Tabella 6.1 Resa della reazione tra indolo, isobutiraldeide e diisopropilmalonato al variare dei ligandi sul titanio.
N = nessuna reazione

¹ Seebach, D.; Hungerbühler, E.; Naef, R. Schnurrenberger, P.; Weidmann, B.; Züger, M. *Synthesis* **1982**, 138-141.

b. Test di formazione dell'enolato. Quando 0,5 equivalenti di TiCl_4 vengono aggiunti a 0,5 equivalenti di $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ in CDCl_3 , i segnali del gruppo isopropossido si spostano a campi più bassi (Tabella 6.2). Ciò indica la formazione di $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$, secondo la reazione



In questo composto gli idrogeni vengono deschermati dall'effetto elettronnattrattore dei due clori. Se poi si aggiunge 1 equivalente di diisopropilmalonato, i segnali dell'isopropossido si spostano ancora e la soluzione da incolore diventa arancione, segno che è avvenuta una reazione. Si tratta in particolare di una complessazione, perché il segnale del CH_2 estereo compare a campi più bassi rispetto all'estere libero ($\delta \text{H}_\alpha = 3,7 \text{ ppm vs } 3,3 \text{ ppm}$; Tabelle 6.2 e 4.17). Il picco, però, si trova a campi leggermente più alti rispetto al complesso estere- TiCl_4 ($3,7 \text{ ppm vs } 3,9 \text{ ppm}$; Tabelle 6.2 e 4.17) quindi probabilmente $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$ complessa il diisopropilmalonato meno fortemente di TiCl_4 . Aggiungendo 1 equivalente di Et_3N , l'estere viene deprotonato e compare il segnale dell' $\text{H-}\alpha$ dello ione enolato. Questo picco scompare dopo lo spegnimento con DCl , a conferma del fatto che corrisponde proprio allo ione enolato. Purtroppo, non sono riuscito a distinguere il doppietto corrispondente al C_α nello spettro ^{13}C accoppiato a causa della complessità di segnali. Ad ogni modo, gli spostamenti osservati nello spettro $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ disaccoppiato forniscono una buona evidenza della formazione dello ione enolato.

Quando 1 equivalente di diisopropilmalonato viene aggiunto ad una soluzione di $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ in CDCl_3 , invece, i segnali del gruppo isopropossido non si spostano e i segnali dell'estere sono uguali a quelli dell'estere libero ($\delta \text{H}_\alpha = 3,2 \text{ ppm vs } 3,3 \text{ ppm}$; Tabelle 6.2 e 4.17). Quindi non è avvenuta alcuna complessazione. A conferma di ciò, l'aggiunta di 1 equivalente di Et_3N non causa alcuno spostamento dei picchi e non risulta nella formazione dell'enolato. Quindi i risultati mostrano che il potere enolizzante del $\text{Ti}(\text{IV})$ diminuisce passando da TiCl_4 a $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$. Questo fenomeno è stato osservato anche in altre reazioni basate su enolati di titanio² e non è sorprendente, perché è noto che l'acidità di Lewis dipende dal numero e dal tipo di ligandi a cui l'atomo centrale è legato.³

² Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215-8216.

³ (a) Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 251-278; (b) Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1971**, *25*, 171-199.

		H_{α} δ (ppm)	C_{α} δ (ppm)	$C_{\alpha}-H_{\alpha}$ J (Hz)	CH* δ (ppm)
Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	(0,5 eq)				4,49
+ TiCl ₄	(0,5 eq)				4,92
+ DIPM	(1 eq)	3,7	38,8	t (132,3)	5,00
+ Et ₃ N	(1 eq)	4,3	69,4	----	4,85
+ DCl/D ₂ O	(3 eq)	----	----	----	4,1
Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	(1 eq)				4,46
+ DIPM	(1 eq)	3,2	42,5	t (132,0)	4,42
+ Et ₃ N	(1 eq)	3,2	42,4	t (132,0)	4,39

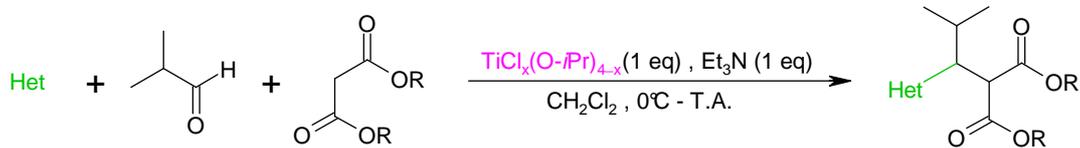
Tabella 6.2 Test di formazione dell'enolato del diisopropilmalonato (DIPM) in presenza di TiCl₂(O-*i*Pr)₂ e Ti(O-*i*Pr)₄ (CDCl₃, 25,0 °C).

* CH dei gruppi isopropossido provenienti da Ti(O-*i*Pr)₄.

2. Variazione dell'eterociclo

A seguito di questi risultati, ho scartato Ti(O-*i*Pr)₄ ed ho scelto TiCl₂(O-*i*Pr)₂ per effettuare la condensazione dei pirroli. Questo composto può essere preparato direttamente nell'ambiente di reazione mescolando uguali quantità di TiCl₄ e Ti(O-*i*Pr)₄.⁴ Ho scoperto che la condensazione trimolecolare tra isobutirraldeide, pirrolo e diisopropilmalonato avviene con buona resa (90 %) in presenza di 1 equivalente di TiCl₂(O-*i*Pr)₂ e 1 equivalente di Et₃N in diclorometano a 0 °C (Tabella 6.3, riga 1). Lo stesso risultato vale per l'*N*-benzilpirrolo (Tabella 6.3, riga 2). Apparentemente, i due derivati pirrolici non polimerizzano nelle nuove condizioni sperimentali e possono perciò reagire con l'addotto di Knoevenagel. Tuttavia, il diclorodiisopropossititanio non è abbastanza acido da promuovere l'attacco di altri eterocicli meno reattivi (Tabella 6.3, righe 3-7). Passando da TiCl₄ a TiCl₂(O-*i*Pr)₂, anche l'imidazolo fornisce il prodotto di condensazione, sia pure con resa modesta (Tabella 6.3, riga 8).

⁴ (a) Mukaiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 817-826; (d) Reetz, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 96-108.



Riga	Eterociclo (Het)	Resa %	
		TiCl ₄ ^a	TiCl ₂ (O- <i>i</i> Pr) ₂ ^b
1		14	90 ^c
2		Tracce	90
3		34	A
4		60	A
5		90	A
6		A	A
7		A ^c	A
8		A	33

Tabella 6.3 Condensazione tra un estere malonico, l'isobutirraldeide e vari eterocicli in presenza di TiCl₂(O-*i*Pr)₂ e TiCl₄.

^a R = Me, x = 0 (Cap. IV, Tabella 4.15)

^b R = *i*-Pr, x = 2

^c Gérard, S. risultati non pubblicati

A = Addotto di Knoevenagel

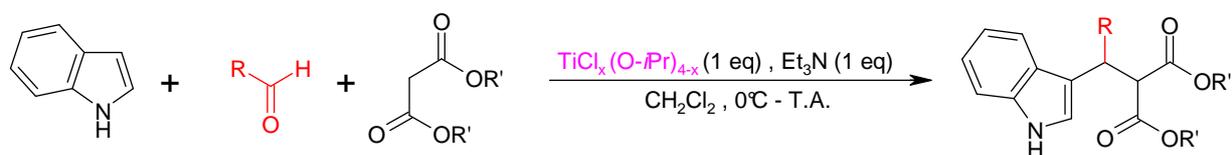
3. Variazione dell'aldeide

Analogamente ai derivati pirrolici, ho usato il diclorodiisopropossitanio per promuovere la condensazione di alcune aldeidi che non reagiscono in presenza di tetracloruro di titanio. In tutti i casi la miscela di reazione è risultata molto più pulita rispetto a quella ottenuta con TiCl_4 , probabilmente a causa della minore acidità dell'ambiente di reazione. La resa della condensazione in presenza di 4-fluorobenzaldeide sale al 70% passando da TiCl_4 (14 %) a $\text{TiCl}_2(\text{O}-i\text{Pr})_2$ (Tabella 6.4, riga 1). Tuttavia, nel caso del pentafluoropropanale, 2-fluoro, 2-metossi e 4-metossibenzaldeide, ho isolato il prodotto di condensazione solo in tracce (Tabella 6.4, righe 2-5). La reazione sembra non funzionare per motivi diversi. Nel caso della 4-metossibenzaldeide e del perfluoropropanale, si recupera quasi interamente l'indolo non reagito. Il titanio, quindi, è troppo debole per promuovere qualunque reazione. Con la 2-fluoro e la 2-metossibenzaldeide, invece, il prodotto principale è un derivato bis-indolico. In questo caso, quindi, il titanio mostra un'attività. Il bis-indolo può formarsi solo attraverso la via enimina. Perciò, nonostante si segua un ordine di aggiunta dei reagenti ben preciso per costringere la reazione a seguire la via Knoevenagel, in alcuni casi la via enimina prevale ugualmente. Probabilmente le due vie sono equilibri in competizione tra loro e la reazione prevalente dipende dai particolari reagenti coinvolti.

4. Variazione dell'acido al carbonio

La condensazione promossa da tetracloruro di titanio presenta dei problemi non solo con alcune aldeidi ed eterocicli, ma anche con numerosi acidi al carbonio (Tabella 4.16). Alcuni di essi sono distrutti dalla forte acidità del titanio e sembrano aver bisogno di un acido di Lewis più debole per reagire. L'acetoacetato di metile infatti reagisce in presenza di $\text{TiCl}_2(\text{O}-i\text{Pr})_2$ e non di TiCl_4 (Tabella 6.5, riga 1). Probabilmente il diclorodiisopropossitanio, essendo un acido di Lewis più debole del tetracloruro di titanio, complessa la base coniugata del β -chetoestere meno fortemente. Di conseguenza, l'enolato del β -chetoestere è meno stabile e più reattivo. L'uso del $\text{TiCl}_2(\text{O}-i\text{Pr})_2$ in presenza di nitroacetato di etile non comporta un miglioramento della resa rispetto al TiCl_4 (Tabella 6.5, riga 8). Tutti gli altri acidi al carbonio testati non reagiscono né con TiCl_4 né con $\text{TiCl}_2(\text{O}-i\text{Pr})_2$ (Tabella 6.5, righe 2-7). In particolare il cianoacetato di metile, che viene distrutto dal tetracloruro di titanio, non reagisce affatto in presenza di diclorodiisopropossitanio e viene recuperato dopo il

trattamento. Questa osservazione conferma che $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$ offre un ambiente di reazione più soffice rispetto a TiCl_4 .



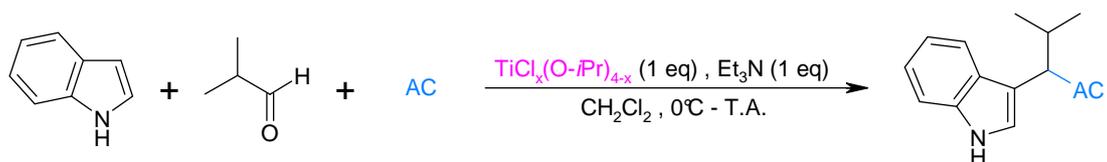
Riga	Aldeide	Resa %	
		TiCl_4^{a}	$\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2^{\text{b}}$
1		14	72
2		---	Tracce
3		C	Tracce
4		C	Tracce
5		C	Tracce

Tabella 6.4 Condensazione tra l'indolo, un estere malonico e varie aldeidi in presenza di $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$ e TiCl_4 .

^a R = Me, x = 0 (Cap. IV, Tabella 4.13)

^b R = *i*-Pr, x = 2

C = Miscela complessa di prodotti



Riga	Acido al carbonio (AC)	Resa %	
		TiCl ₄ ^a	TiCl ₂ (O- <i>i</i> Pr) ₂ ^b
1		N	45 ^c
2		N	N ^c
3		C	B
4		C	B
5		A	B
6		N	B
7		C	B
8		Tracce	Tracce

Tabella 6.5 Condensazione tra indolo, isobutirraldeide e vari acidi al carbonio in presenza di TiCl₂(O-*i*Pr)₂ e TiCl₄.

^a x = 0 (Cap. IV, Tab. 4.16)

^b x = 2

^c Lefevre, B. *Thèse de Troisième Cycle de Pharmacie*, Université de Reims Champagne-Ardenne, in preparazione

A = Addotto di Knoevenagel

B = Bis-indolo

C = Miscela complessa di prodotti

N = Nessuna reazione

B. Verso una condensazione trimolecolare enantioselettiva

Il diclorodiisopropossititanio, oltre a fornire un ambiente di reazione più dolce rispetto al tetracloruro di titanio, offre la possibilità di indurre una chiralità nel prodotto di condensazione sostituendo i gruppi isopropossido con dei ligandi chirali. È ragionevole pensare che un complesso chirale del titanio agisca con un meccanismo simile a quello del tetracloruro di titanio, cioè complessando l'estere e favorendo la formazione dell'enolato. Poiché la reazione di condensazione richiede una quantità stechiometrica di titanio e i complessi chirali del titanio sono costosi, prima di provare un composto chirale del titanio in una condensazione è utile verificare all'NMR che esso sia capace di complessare l'estere e far formare l'enolato. Se l'enolato non si forma, è inutile sprecare un equivalente di composto chirale per effettuare la reazione.

1. Complessi Ti(IV)-emisalen

Ho testato alcuni complessi chirali del titanio sintetizzati dal gruppo di ricerca del Prof. Olivier Riant all'Università di Louvain la Neuve, in Belgio (Figura 6.1). Essi contengono un ligando tridentato emisalen e sono usati come catalizzatori in alcune condensazioni pinacoliche.⁵

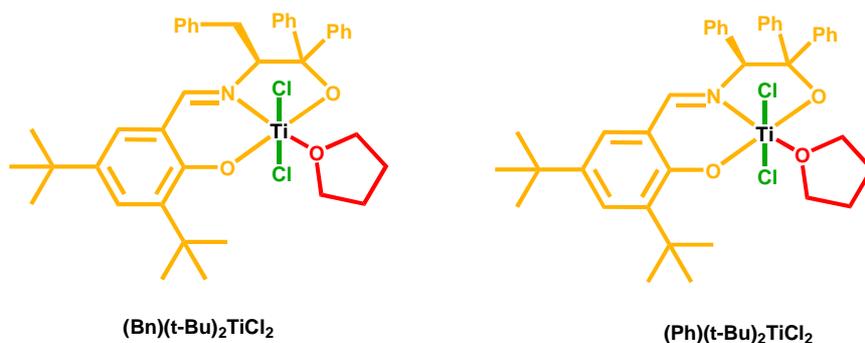
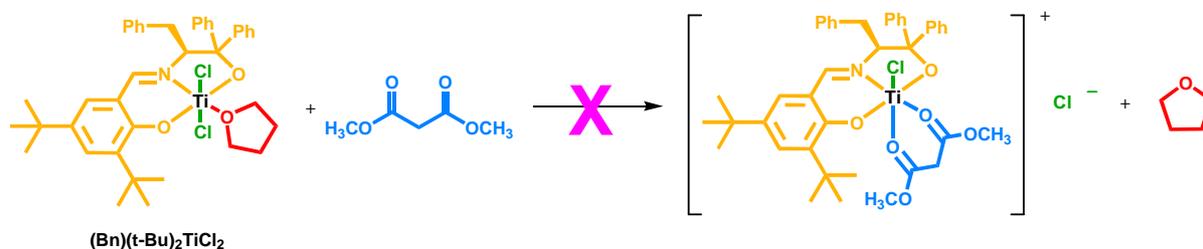


Figura 6.1 Struttura di alcuni complessi chirali Ti(IV)-emisalen.

Purtroppo, nessuno di essi riesce a complessare il dimetilmalonato né a promuovere la formazione dello ione enolato. Infatti, quando 1 equivalente di dimetilmalonato (DMM) viene aggiunto ad una soluzione di complesso chirale del titanio, il segnale del CH₂ estereo compare a 3,40 ppm, un valore praticamente uguale a quello dell'estere libero (confrontare le Tabelle 6.6 e 6.7 con la Tabella 4.17). Lo spettro rimane uguale 24 ore dopo l'aggiunta. Probabilmente questi complessi chirali del titanio sono stericamente troppo ingombrati. Il ligando emisalen è voluminoso e protegge il titanio

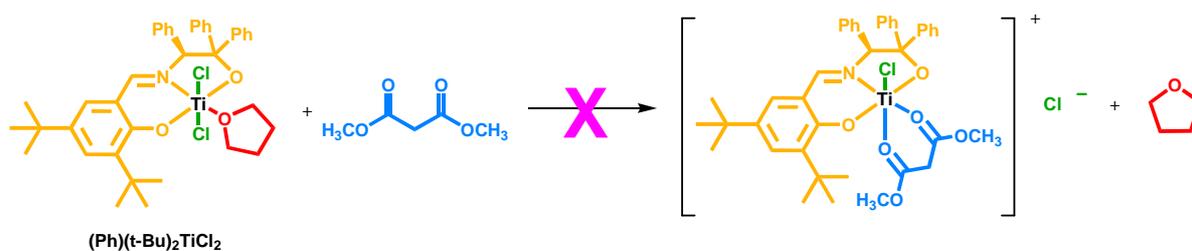
⁵ Bensari, A.; Renaud, J.-L.; Riant, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3863-3865.

dall'idrolisi, tanto che i due complessi sono stabili all'aria e possono essere caratterizzati allo stato solido. Proprio per questo, però, essi sono poco reattivi. Questi composti riescono a legare facilmente i ligandi monodentati come le aldeidi, catalizzando così la condensazione pinacolica, ma sono troppo ingombrati per complessare un ligando bidentato come un β -diestere.



	H_{α} δ (ppm)
$(\text{Bn})(t\text{-Bu})_2\text{TiCl}_2$	
+ DMM (1 eq)	3,40
Dopo 24 h	3,40
+ Et_3N (1 eq)	3,39

Tabella 6.6 Test di formazione dell'enolato del dimetilmalonato (DMM) in presenza di $(\text{Bn})(t\text{-Bu})_2\text{TiCl}_2$ ed Et_3N .



	H_{α} δ (ppm)
$(\text{Ph})(t\text{-Bu})_2\text{TiCl}_2$	
+ DMM (1 eq)	3,40
Dopo 24 h	3,40
+ Et_3N (1 eq)	3,40

Tabella 6.7 Test di formazione dell'enolato del dimetilmalonato (DMM) in presenza di $(\text{Ph})(t\text{-Bu})_2\text{TiCl}_2$ ed Et_3N .

2. BINOL–TiCl₂

A seguito di questi risultati negativi, ho testato altri composti chirali del titanio. Ho scelto il complesso BINOL–TiCl₂, che è usato come catalizzatore in varie reazioni enantioselettive quali reazioni di Diels-Alder, reazioni di tipo gliossilato-ene ed addizioni di allilstannani ad aldeidi.⁶ Questo composto viene preparato facendo reagire il BINOL con TiCl₂(O-*i*Pr)₂ (Figura 6.2).⁷ L'alcol chirale chela il titanio con i suoi ossigeni e spiazza i due gruppi isopropossido, che escono sotto forma di alcol.⁸ La reazione è termodinamicamente favorita a causa dell'effetto di chelazione, in base al quale i leganti multidentati formano complessi metallici più stabili rispetto ai corrispondenti leganti monodentati.⁹

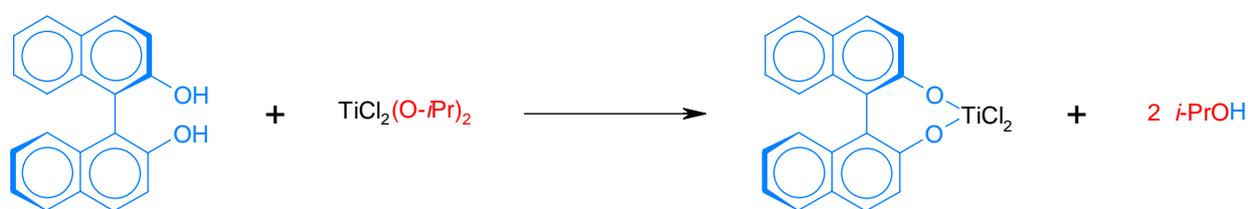


Figura 6.2 Reazione di preparazione del complesso BINOL–TiCl₂.

Invece di isolare il composto allo stato solido e rimetterlo in soluzione per il test, ho deciso di sintetizzarlo direttamente nel tubo NMR e di usarlo poi per il test. Questa procedura offre due vantaggi. Innanzitutto permette di seguire all'NMR lo scambio tra i due ligandi e di accertarsi che il BINOL–TiCl₂ si forma. Inoltre, se il test dell'enolato fosse positivo, si avrebbe già la procedura pronta da usare nella reazione di condensazione. Basterebbe cioè ripetere nel pallone di reazione lo stesso ordine di aggiunta dei reagenti usato nel tubo NMR e la reazione rimarrebbe ancora una perfetta 'one-pot'. Poiché l'obiettivo del test NMR non era quello di indurre una chiralità ma semplicemente di verificare la formazione dell'enolato, ho usato il BINOL in forma racemica, che è meno costosa di quella enantiomericamente pura.¹⁰ Quando 0,5 equivalenti di TiCl₄ vengono aggiunti ad una soluzione di Ti(O-*i*Pr)₄ in CDCl₃, i segnali del gruppo isopropossido si spostano a

⁶ Per una rassegna delle reazioni catalizzate da (*R*) ed (*S*)-BINOL–TiCl₂ vedere: Reetz, M. T. *Organometallics in Synthesis*; John Wiley & Sons: Chichester, **2002**, pp 892-894.

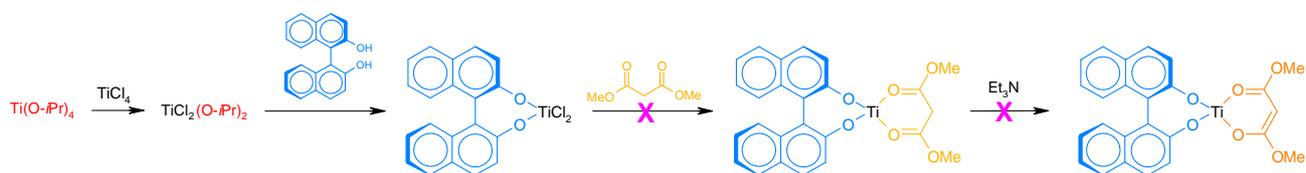
⁷ Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949-3954.

⁸ In realtà il BINOL–TiCl₂ è presente in soluzione sotto diverse forme, oltre a quella mostrata in Figura 6.2, perché mostra effetti catalitici non lineari. Vedere: Keck, G. E.; Krishnamurthy, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363-2364, nota 10a.

⁹ (a) Fraústo de Silva, J. J. R. *J. Chem. Ed.* **1983**, *60*, 390-392; (b) Chung, C.-S. *J. Chem. Ed.* **1984**, *61*, 1062-1064.

¹⁰ 1 grammo di BINOL racemico puro al 99% fornito da Aldrich costa 5,72 €, contro 32,90 € per la forma *S* e 38,50 € per la forma *R* (prezzi riferiti all'Italia e validi l'8 novembre 2007).

campi più bassi (Tabella 6.8). Ciò indica la formazione di $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$, analogamente a quanto osservato in precedenza (Tabella 6.2). Quando si aggiunge 1 equivalente di BINOL la soluzione diventa rosso scuro e i segnali del gruppo isopropossido tornano quasi al valore iniziale. Questo indica la formazione del complesso BINOL- TiCl_2 , in cui il BINOL ha spiazzato i due gruppi isopropossido. Lo spiazzamento è confermato dal fatto che lo spettro non mostra il segnale a 9 ppm, tipico dell'OH del BINOL libero.¹¹ Quando si aggiunge 1 equivalente di dimetilmalonato, però, il segnale del CH_2 estereo compare a 3,4 ppm, cioè nella stessa posizione dell'estere libero, segno che l'estere non complessa il titanio. Lo spettro rimane uguale dopo 48 ore, quindi corrisponde ad una situazione di tipo termodinamico e non cinetico. L'aggiunta di trietilammina non provoca alcuno spostamento del picco del CH_2 estereo, neanche dopo 48 ore. L'enolato quindi non si forma e ciò conferma l'assenza di precedente complessazione.



	CH O- <i>i</i> Pr (ppm)	CH ₂ DMM (ppm)
Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄ (0,5 eq)	4,49	
+ TiCl ₄ (0,5 eq)	4,93	
+ BINOL (1 eq)	4,64	
+ DMM (1 eq)		3,41
Dopo 48 h		3,39
+ TEA (1 eq)		3,39
Dopo 48 h		3,38

Tabella 6.8 Test di formazione dello ione enolato del dimetilmalonato (DMM) in presenza di BINOL- TiCl_2 (CDCl_3 , 25 °C).

¹¹ http://riodb01.lbase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi; ultimo accesso Novembre 2007.

2. Conclusioni

Il diclorodiisopropossitanio ha permesso di estendere ulteriormente la condensazione trimolecolare ad alcuni composti che non reagiscono in presenza di TiCl_4 , in particolare pirroli ed aldeidi aromatiche fluorurate. L'attività osservata è probabilmente dovuta alla minore acidità di $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$ rispetto a TiCl_4 . Il BINOL-TiCl_2 e i due complessi Ti(IV)-emisalen provati non complessano il dimetilmalonato, per cui non possono promuovere la condensazione né tantomeno renderla enantioselettiva.

3. Parte sperimentale

A. Generalità (B-J)

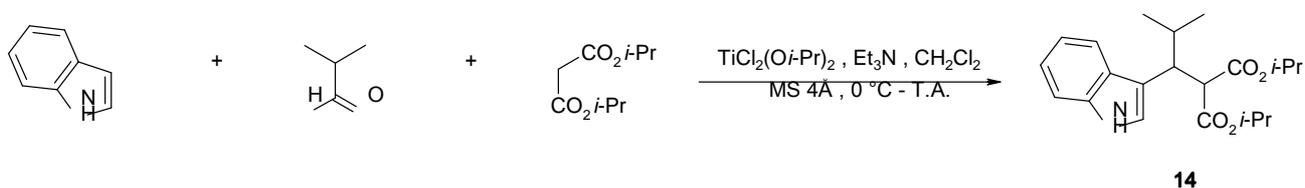
Tutti i solventi sono stati seccati e purificati con metodi standard di letteratura prima dell'uso. Tutta la vetreria è stata seccata in stufa per una notte prima dell'uso. I reagenti avevano un grado di purezza analitico e sono stati usati senza ulteriori purificazioni, tranne la trietilammina che è stata distillata sotto KOH. Le cromatografie su strato sottile (TLC) sono state realizzate su placche d'alluminio pronte per l'uso ricoperte di gel di silice Kieselgel[®] 60 PF₂₅₄ Merck di 0,2 mm di spessore. Le placche preparative sono state realizzate su placche di vetro ricoperte di gel di silice Kieselgel[®] 60 PF₂₅₄ di granulometria 5-40 µm contenente gesso. Le cromatografie flash¹² su colonna sono state realizzate usando come fase stazionaria un gel di silice Kieselgel[®] 60 Merck di granulometria 40-63 µm. I punti di fusione sono stati determinati con un microscopio Reichert Thermovar a piatto riscaldante. Gli spettri ¹H-NMR (300 MHz) e ¹³C-NMR (75 MHz) sono stati acquisiti con uno spettrometro Bruker AC 300 in CDCl₃ usando TMS come standard interno. Gli spettri IR (film) sono stati misurati con uno strumento Bomem FTIR. Gli spettri di massa (MS) sono stati registrati con un apparecchio VG Autospec ad impatto elettronico (EI) a -70 eV o ionizzazione chimica (CI).

B. Procedura generale della condensazione trimolecolare con TiCl₂(O-*i*Pr)₂

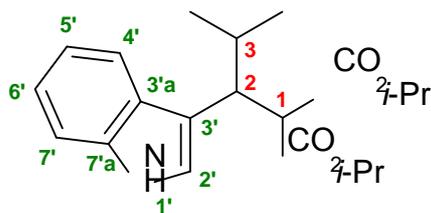
Il TiCl₄ (0,5 eq) e il Ti(O-*i*Pr)₄ (0,5 eq) vengono aggiunti a 20 mL di diclorometano secco a 0 °C sotto agitazione e sotto azoto, in presenza di setacci molecolari 4Å. Dopo 15 minuti si aggiunge il derivato malonico (1,0 eq) e si osserva la formazione di una colorazione leggermente giallastra. Dopo 30 minuti si aggiunge la trietilammina (1,0 eq) e si ottiene immediatamente una colorazione rosso scuro. L'aldeide (1,0 eq) viene aggiunta e la miscela viene agitata a 0 °C fino alla scomparsa dell'aldeide (seguita su TLC). Infine si aggiunge l'eterociclo (1,0 eq) e la miscela viene lasciata tornare a temperatura ambiente. Quando la reazione è completa, la miscela viene trattata con 20 mL di una soluzione acquosa di HCl 1M. La fase organica viene separata, seccata su MgSO₄ e concentrata a pressione ridotta. La purificazione del residuo per cromatografia flash su gel di silice o per ricristallizzazione fornisce il prodotto di condensazione.

¹² Clark Still, W.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

C. 2-Isopropossicarbonil-3-(3-indolil)-3-(2-propil)propanoato di isopropile **14**

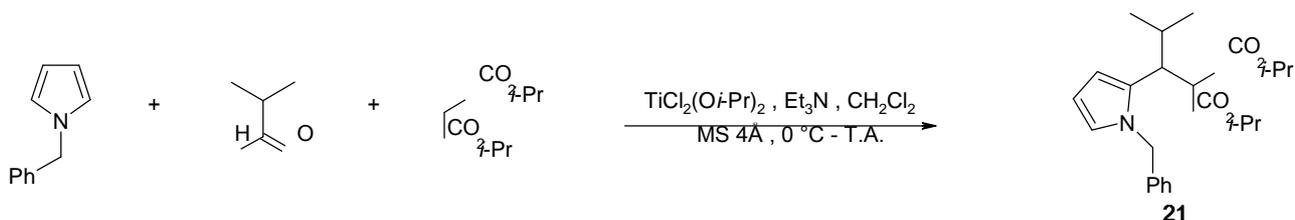


Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 1282 μL di $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (4,38 mmol), 480 μL di TiCl_4 (4,38 mmol), 1662 μL di malonato di diisopropile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 800 μL di isobutirraldeide (8,76 mmol) e 1,025 g di indolo (8,76 mmol). Il residuo è purificato con cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato d'etile 8:2) per fornire il composto **14** (resa 47%).

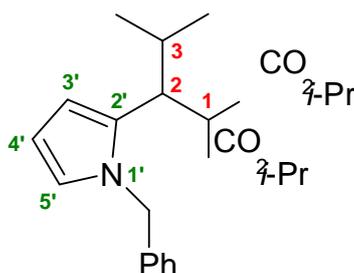


Per la caratterizzazione del composto **14**, vedere Cap. IV, pagina 140.

D. 2-Isopropossicarbonil-3-(1-benzil-2-pirril)-3-(2-propil)propanoato di isopropile **21**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 1282 μL di $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (4,38 mmol), 480 μL di TiCl_4 (4,38 mmol), 1662 μL di malonato di diisopropile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 800 μL di isobutirraldeide (8,76 mmol) e 1,35 mL di benzilpirrolo (8,76 mmol). Il residuo è purificato per cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato di etile 9:1) per fornire il prodotto **21** (resa 90%).



Isopropyl 2-isopropoxycarbonyl-3-(1-benzyl-2-pyrryl)-3-(2-propyl)propanoate

Stato fisico: liquido giallo chiaro

Formula grezza: $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_4$

M_r : 399,53

NMR ^1H : $\delta_{\text{ppm}} = 0,64$ e $0,76$ (2x d, 2x 3H, $J = 7,0$ Hz, 2x CHCH_3); $1,01$ e $1,07$ (2x d, 2x 3H, $J = 8,5$ Hz, 2x OCHCH_3); $1,24$ e $1,26$ (2x d, 2x 3H, $J = 6,3$ Hz, 2x OCHCH_3); $1,85$ (m, 1H, H3); $3,55$ (dd, $J_{1,2} = 10,8$ Hz, $J_{2,3} = 5,2$ Hz, H2); $3,69$ (d, 1H, $J_{1,2} = 10,8$ Hz, H1); $4,78$ e $5,08$ (2x m, 2x 1H, 2x OCHCH_3); $5,12$ (AB, 2H, $J_{\text{AB}} = 15,4$ Hz, CH_2Ph); $5,92$ (m, 1H, H3'); $6,06$ (m, 1H, H4'); $6,46$ (m, 1H, H5'); $7,22$ - $7,34$ (m, 5H, H_{Ar}).

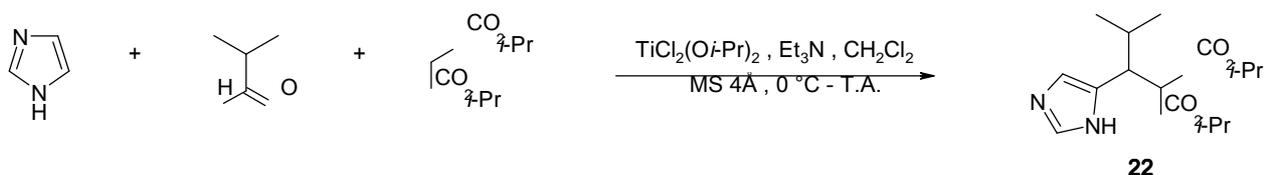
NMR ^{13}C : $\delta_{\text{ppm}} = 18,5$ e $21,1$ (2x CHCH_3); $21,7$, $21,8$ e $21,9$ (4x OCHCH_3); $31,4$ (C3); $41,3$ (C2); $50,7$ (CH_2); $57,6$ (C1); $68,8$ e $69,1$ (2x OCHCH_3); $107,2$ (C3'); $107,6$ (C4'); $120,9$ (C5'); $127,7$, $128,2$ e $128,8$ (C_{Ar}); $131,2$ (C2'); $138,4$ (CCH_2); $168,1$ e $168,6$ (2x CO).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 2976, 1749 (C=O), 1473, 1259, 1101, 708.

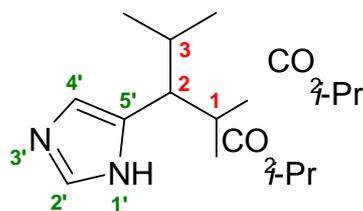
MS (EI): m/z (%) = 399 (35) [M^+], 356 (100), 228 (20), 212 (90), 210 (35), 168 (20).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_4]^+$: 399,2410; trovata: 399,2381.

E. 2-Isopropossicarbonil-3-(2-imidazoil)-3-(2-propil)propanoato di isopropile **22**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 1282 μL di $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (4,38 mmol), 480 μL di TiCl_4 (4,38 mmol), 1662 μL di malonato di diisopropile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 800 μL di isobutirraldeide (8,76 mmol) e 596 mg di imidazolo (8,76 mmol). La miscela di reazione viene trattata con 20 mL di HCl 0,1 M e la fase acquosa viene separata da quella organica. La fase acquosa viene trattata con una soluzione acquosa satura di K_2CO_3 fino a pH 9-10 ed estratta tre volte con 20 mL di acetato d'etile. Le tre fasi organiche vengono riunite e concentrate a pressione ridotta per fornire il prodotto **22** (resa 33%).



Isopropyl 2-isopropoxycarbonyl-3-(2-imidazolyl)-3-(2-propyl)propanoate

Stato fisico: liquido incolore

Formula grezza: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$

M_r : 310,40

NMR ^1H : $\delta_{\text{ppm}} = 0,79$ e $0,91$ (2x d, 2x 3H, $J = 6,8$ Hz, 2x CHCH_3); $1,03$ (d, 6H, $J = 6,3$ Hz, 2x OCHCH_3); $1,13$ e $1,26$ (2x d, 2x 3H, $J = 6,3$ Hz, 2x OCHCH_3); $2,22$ (m, 1H, H3); $3,86$ (d, 1H, $J_{1,2} = 9,6$ Hz, H1); $4,53$ (dd, $J_{1,2} = 9,6$ Hz, $J_{2,3} = 6,0$ Hz, H2); $4,82$ e $4,99$ (2x sp, $J = 6,3$ Hz, 2x 1H, 2x OCHCH_3); $6,91$ (s, 1H, H4'); $7,44$ (s, 1H, H2').

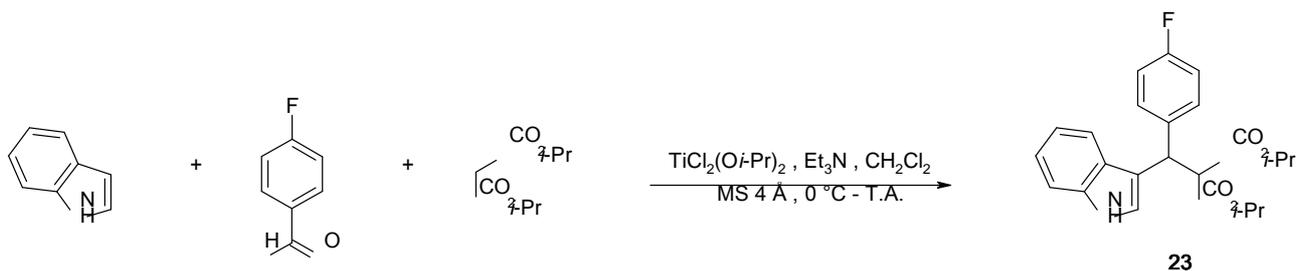
NMR ^{13}C : $\delta_{\text{ppm}} = 17,5$ e $19,8$ (2x CHCH_3); $21,0$, $21,1$, $21,2$ e $21,3$ (OCHCH_3); $30,8$ (C3); $55,4$ (C2); $62,3$ (C1); $69,7$ e $70,0$ (2x OCHCH_3); $121,6$ (C3'); $128,0$ (C5'); $135,0$ (C2'); $165,8$ e $166,1$ (2x CO).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 3219 (NH), 2940, 1639 (C=O), 1326, 1064, 829, 752.

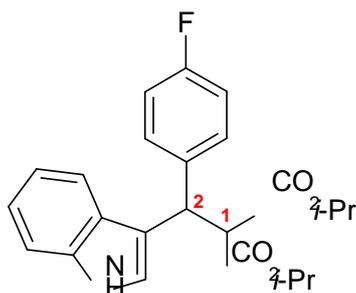
MS (EI) : m/z (%) = 310 (30) [M^+], 181 (30), 140 (50), 139 (45), 123 (50), 122 (100).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4]^+$: 310,1893; trovata: 310,1893.

F. 2-Isopropossicarbonil-3-(3-indolil)-3-(4-fluorofenil)propanoato di isopropile 23



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 1282 μL di $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (4,38 mmol), 480 μL di TiCl_4 (4,38 mmol), 1662 μL di malonato di diisopropile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 944 μL di 4-fluorobenzaldeide (8,76 mmol) e 1,025 g di indolo (8,76 mmol). Il prodotto **23** cristallizza spontaneamente in frigo. I cristalli vengono lavati con una miscela di etere di petrolio-acetato di etile (9:1) e seccati sotto vuoto (resa 74%).



Isopropyl 2-isopropoxycarbonyl-3-(3-indolil)-3-(4-fluorofenil)propanoate

Stato fisico: solido fucsia

Formula grezza: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{F}$

M_r : 411,48

P.f.: 154-155 $^\circ\text{C}$

NMR ^1H : $\delta_{\text{ppm}} = 0,96$ (d, 6H, $J = 6,2$ Hz, 2x OCHCH_3); 1,01 e 1,11 (2x d, 2x 3H, $J = 6,2$ Hz, 2x OCHCH_3); 4,19 (d, 1H, $J_{1,2} = 11,7$ Hz, H2); 4,86 (sp, 2H, $J = 6,2$ Hz, 2x OCHCH_3); 5,04 (d, 1H, $J_{1,2} = 11,7$ Hz, H1); 6,91-7,52 (m, 9H, H_{Ar}); 8,14 (sl, 1H, NH).

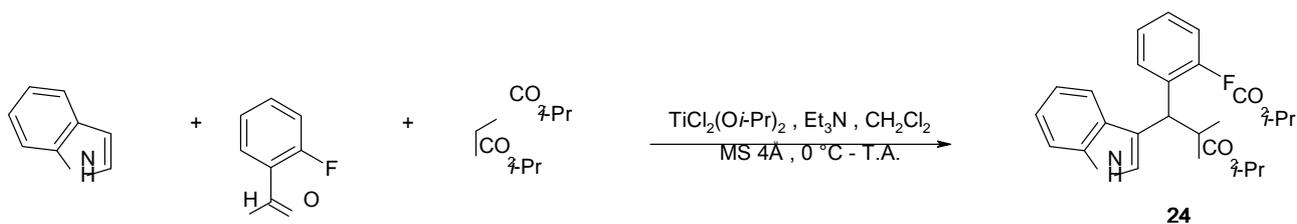
NMR ^{13}C : $\delta_{\text{ppm}} = 21,2$ e $21,4$ (4x OCHCH_3); 41,9 (C2); 58,6 (C1); 68,9 e 69,0 (2x OCHCH_3); 111,0 , 114,9 , 115,2 , 116,9 , 119,2 , 119,5 , 120,7 , 122,2 , 126,5 , 129,8 , 136,2 , 137,2 e 161,5 (C_{Ar}); 167,3 e 167,4 (2x CO).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 3396 (NH), 2970, 1738 (C=O), 1505, 1335, 1213, 1153, 1099, 735.

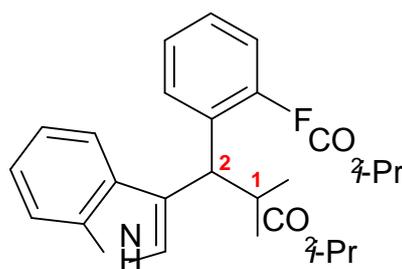
MS (CI) : m/z (%) = 411 (15) [M^+], 225 (40), 224 (100), 147 (30), 105 (60).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{F}]^+$: 411,1846; trovata: 411,1833.

G. 2-Isopropossicarbonil-3-(3-indolil)-3-(2-fluorofenil)propanoato di isopropile 24



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 1282 μL di $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (4,38 mmol), 480 μL di TiCl_4 (4,38 mmol), 1662 μL di malonato di diisopropile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 930 μL di 2-fluorobenzaldeide (8,76 mmol) e 1,025 g di indolo (8,76 mmol). Il residuo, purificato per cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato di etile 8:2), fornisce il prodotto **24** (resa 5%).



Isopropyl 2-isopropoxycarbonyl-3-(3-indolyl)-3-(2-fluorophenyl)propanoate

Stato fisico: solido giallo-bruno

P.f.: 94-95 °C

Formula grezza: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{F}$

M_r : 411,48

NMR ^1H : $\delta_{\text{ppm}} = 0,93$ (d, 3H, $J = 6,3$ Hz, OCHCH_3); 0,99 (d, 6H, $J = 6,3$ Hz, 2x OCHCH_3); 1,07 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz, OCHCH_3); 4,42 (d, 1H, $J_{1,2} = 12,0$ Hz, H2); 4,85 (m, 2H, 2x OCHCH_3); 5,33 (d, 1H, $J_{1,2} = 12,0$ Hz, H1); 6,93-7,68 (m, 9H, H_{Ar}); 8,00 (sl, 1H, NH).

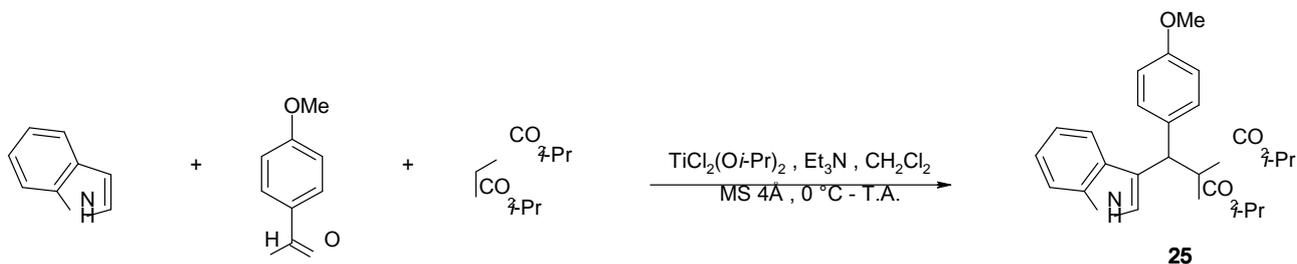
NMR ^{13}C : $\delta_{\text{ppm}} = 21,17$, 21,25 e 21,29 (4x OCHCH_3); 36,1 (C2); 57,2 (C1); 68,9 e 69,0 (2x OCHCH_3); 110,9, 115,5, 115,8, 115,9, 119,1, 119,6, 121,3, 122,2, 124,0, 128,2, 128,6, 129,8 135,8 (C_{Ar}); 159,1 (CF); 167,2 e 167,4 (2x CO).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 3392 (NH), 2978, 1722 (C=O), 1488, 1455, 1248, 1099, 757.

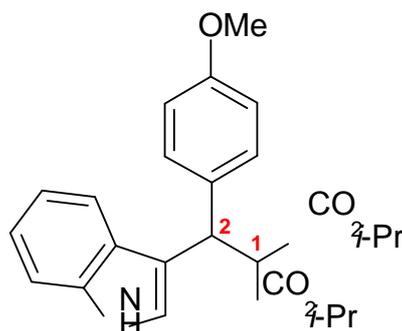
MS (EI) : m/z (%) = 411 (10) [M^+], 264 (20), 224 (100), 204 (15), 161 (50), 121 (30).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{F}]^+$: 411,1846; trovata: 411,1845.

H. 2-Isopropossicarbonil-3-(3-indolil)-3-(4-metossifenil)propanoato di isopropile **25**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 1282 μL di $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (4,38 mmol), 480 μL di TiCl_4 (4,38 mmol), 1662 μL di malonato di diisopropile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 1,06 mL di 4-metossibenzaldeide (8,76 mmol) e 1,025 g di indolo (8,76 mmol). La purificazione del residuo per cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato di etile 8:2) fornisce una miscela del prodotto **25** (resa 4%) e del derivato bis-indolico.



Isopropyl 2-isopropoxycarbonyl-3-(3-indolyl)-3-(4-methoxyphenyl)propanoate

Stato fisico: solido arancione

Formula grezza: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5$

M_r : 423,51

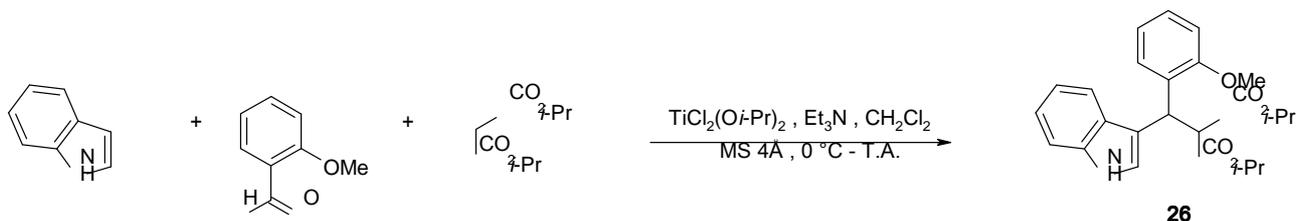
NMR ^1H : $\delta_{\text{ppm}} = 0,96$, 1,00 e 1,11 (d, 6H, $J = 6,3$ Hz, 4x OCHCH_3); 3,80 (s, 1H, OCH_3); 4,20 (d, 1H, $J_{1,2} = 11,7$ Hz, H2); 4,86 (m, 2H, 2x OCHCH_3); 5,00 (d, 1H, $J_{1,2} = 11,7$ Hz, H1); 6,77-7,38 (m, 9H, H_{Ar}); 7,98 (sl, 1H, NH).

NMR ^{13}C : $\delta_{\text{ppm}} = 21,1$, 21,2 , 21,3 e 21,4 (4x OCHCH_3); 41,9 (C2); 55,1 (OCH_3); 58,8 (C1); 68,8 (OCHCH_3); 110,9-158,2 (C_{Ar}); 167,5 e 167,6 (2x CO).

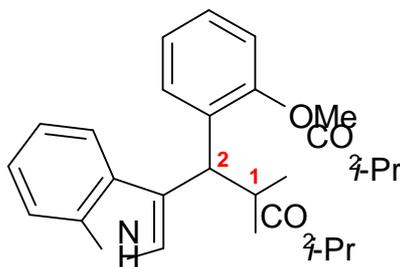
MS (EI) : m/z (%) = 423 (45) M^+ , 360 (20), 237 (30), 236 (100), 129 (20), 121 (30).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5]^+$: 423,2046; trovata: 423,2019.

I. 2-Isoprossicarbonil-3-(3-indolil)-3-(2-metossifenil)propanoato di isopropile **26**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 1282 μL di $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (4,38 mmol), 480 μL di TiCl_4 (4,38 mmol), 1662 μL di malonato di diisopropile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 1,191 g di 2-metossibenzaldeide (8,76 mmol) e 1,025 g di indolo (8,76 mmol). La purificazione del residuo per cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato di etile 8:2) fornisce una miscela del prodotto **26** e del derivato bis-indolico (resa 6%).



Isopropyl 2-isoprossicarbonil-3-(3-indolil)-3-(2-metossifenil)propanoate

Stato fisico: solido arancione

Formula grezza: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5$

M_r : 423,51

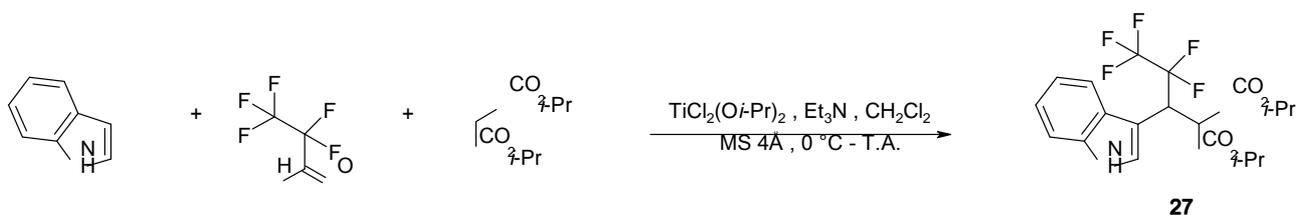
NMR ^1H : $\delta_{\text{ppm}} = 0,94$ (m, 9H, 3x OCHCH_3); 1,04 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz, OCHCH_3); 3,84 (s, 1H, OCH_3); 4,53 (d, 1H, $J_{1,2} = 11,7$ Hz, H2); 4,82 (sp, 2H, $J = 6,3$ Hz, 2x OCHCH_3); 5,42 (d, 1H, $J_{1,2} = 11,7$ Hz, H1); 6,36-7,73 (m, 9H, H_{Ar}); 7,99 (sl, 1H, NH).

NMR ^{13}C : $\delta_{\text{ppm}} = 21,17$, 21,21, 21,25 e 21,30 (4x OCHCH_3); 36,6 (C2); 55,2 (OCH_3); 57,1 (C1); 68,5 e 68,6 (2x OCHCH_3); 110,5-157,0 (C_{Ar}); 167,7 e 168,0 (2x CO).

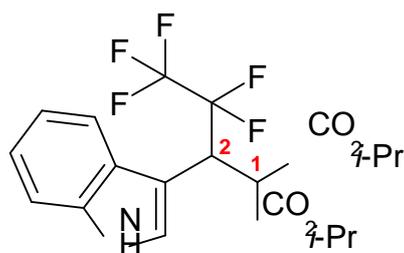
MS (EI): m/z (%) = 423 (10) [M^+], 237 (20), 236 (100), 220 (20), 149 (55), 130 (25).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5]^+$: 423,2046; trovata: 423,2041.

J. 2-Isopropoxycarbonyl-3-(3-indolil)-3-(pentafluoroetil)propanoato di isopropile 27



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 641 μL di $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (2,19 mmol), 240 μL di TiCl_4 (2,19 mmol), 831 μL di malonato di diisopropile (4,38 mmol), 511 μL di trietilammina (4,38 mmol), 673 mg di perfluoropropanale (4,38 mmol) e 512 mg d'indolo (4,38 mmol). Il residuo, purificato per cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato di etile 8:2) fornisce il prodotto **27** in tracce.



Isopropyl 2-isopropoxycarbonyl-3-(3-indolil)-3-(pentafluoroetil)propanoate

Stato fisico: solido bruno

Formula grezza: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{F}_5$

M_r : 435,39

NMR ^1H : $\delta_{\text{ppm}} = 1,20$ (m, 12H, 4x OCHCH_3); 5,10 (d, 1H, $J_{1,2} = 10,6$ Hz, H1); 4,50 (sp, 1H, OCHCH_3); 4,76 (ddd, 1H, $^3J_{\text{H-F}} = 28,1$ Hz, $J_{1,2} = 10,6$ Hz, $^4J_{\text{H-F}} = 3,0$ Hz, H2); 7,14-7,69 (m, 5H, H_{Ar}); 8,26 (sl, 1H, NH).

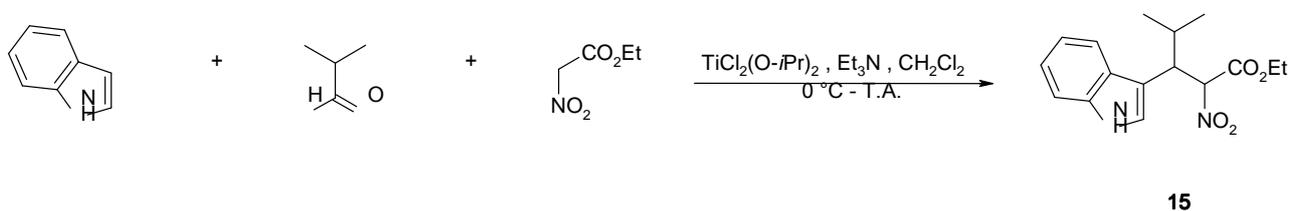
NMR ^{13}C : $\delta_{\text{ppm}} = 20,4$, 20,8, 21,4 e 21,5 (4x OCHCH_3); 29,7 (C2); 53,0 (C1); 69,4 e 69,9 (2x OCHCH_3); 105,9, 111,1, 119,2, 120,2, 122,5, 125,0, 127,0, 128,8, 130,9, 135,4 (C_{Ar} e CF); 165,5 e 166,6 (2x CO).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3400 (NH), 2922, 1746 (C=O), 1458, 1290, 1190, 1103, 743.

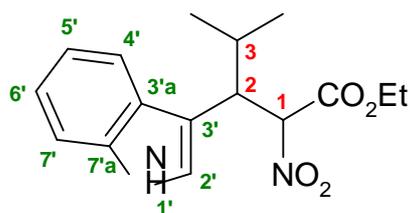
MS (EI): m/z (%) = 435 (40) [M^+], 288 (20), 248 (100), 170 (20), 117 (15).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{F}_5]^+$: 435,1469; trovata: 435,1449.

K. 2-Nitro-3-(3-indolil)-3-(2-propil)propanoato di etile **15**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 1282 μL di $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ (4,38 mmol), 480 μL di TiCl_4 (4,38 mmol), 1 mL di nitroacetato di etile (8,76 mmol), 1,23 mL di trietilammina (8,76 mmol), 800 μL di isobutirraldeide (8,76 mmol) e 1,025 g di indolo (8,76 mmol). Il residuo, purificato con cromatografia flash su gel di silice (eluente cicloesano-acetato d'etile 8:2), fornisce il composto **15** in tracce.



Per la caratterizzazione del prodotto **15** vedere il Cap. IV, pagina 141.

L. Generalità (M-N)

I reagenti hanno un grado di purezza analitico e sono stati purificati con metodi standard di letteratura prima dell'uso, tranne TiCl_4 e $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$. Gli spettri $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) e $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) sono stati acquisiti con uno spettrometro Varian Mercury 300 usando gli spostamenti chimici dei solventi come segnali di riferimento e mantenendo la temperatura costante a $25,0 \pm 0,1$ °C.

M. Test di formazione dell'enolato del malonato di diisopropile con vari acidi di Lewis

1. TiCl_4

Vedere il Cap. IV, pagina 145.

2. $\text{TiCl}_2(\text{O}i\text{-Pr})_2$

Si prepara una soluzione di $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (17,18 μL ; $5,82 \cdot 10^{-5}$ mol; 0,5 eq) in CDCl_3 (700 μL). Si aggiungono in successione TiCl_4 (6,38 μL ; $5,82 \cdot 10^{-5}$ mol; 0,5 eq), malonato di diisopropile (22,10 μL ; $1,16 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq), Et_3N (16,22 μL ; $1,16 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq), $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$ 35% p/p (28,75 μL ; $3,49 \cdot 10^{-4}$ mol; 3,0 eq). Si registrano gli spettri NMR ^1H , ^{13}C disaccoppiato e ^{13}C accoppiato della soluzione appena preparata e dopo ogni aggiunta.

3. $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$

Si prepara una soluzione di malonato di diisopropile (58,17 μL ; $3,06 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq) in CDCl_3 (700 μL). Si aggiungono in successione $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (90,40 μL ; $3,06 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq), Et_3N (42,69 μL ; $3,06 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq), $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$ 35% p/p (75,66 μL ; $9,19 \cdot 10^{-4}$ mol; 3,0 eq). Si registrano gli spettri NMR ^1H , ^{13}C disaccoppiato e ^{13}C accoppiato della soluzione appena preparata e dopo ogni aggiunta.

N. Test di formazione dell'enolato del malonato di dimetile con complessi chirali di Ti(IV)

1. (Bn)(*t*-Bu)₂TiCl₂

Si prepara una soluzione di (Bn)(*t*-Bu)₂TiCl₂ (21,39 mg; $3,02 \cdot 10^{-5}$ mol; 1,0 eq) in CDCl₃ (700 μL). Si aggiungono in successione malonato di dimetile (3,45 μL; $3,02 \cdot 10^{-5}$ mol; 1,0 eq), Et₃N (4,21 μL; $3,02 \cdot 10^{-5}$ mol; 1,0 eq), DCl/D₂O 35% p/p (7,46 μL; $9,06 \cdot 10^{-5}$ mol; 3,0 eq). Si registra lo spettro ¹H-NMR della soluzione appena preparata e dopo ogni aggiunta.

2. (Ph)(*t*Bu)₂TiCl₂

Si prepara una soluzione di (Ph)(*t*-Bu)₂TiCl₂ (20,00 mg; $2,88 \cdot 10^{-5}$ mol; 1,0 eq) in CDCl₃ (700 μL). Si aggiungono in successione malonato di dimetile (3,29 μL; $2,88 \cdot 10^{-5}$ mol; 1,0 eq), Et₃N (4,01 μL; $2,88 \cdot 10^{-5}$ mol; 1,0 eq), DCl/D₂O 35% p/p (7,11 μL; $8,64 \cdot 10^{-5}$ mol; 3,0 eq). Si registra lo spettro ¹H-NMR della soluzione appena preparata e dopo ogni aggiunta.

3. BINOL–TiCl₂

Si prepara una soluzione di Ti(O*i*-Pr)₄ (19,00 μL; $6,44 \cdot 10^{-5}$ mol; 0,5 eq) in CDCl₃ (700 μL). Si aggiungono in successione TiCl₄ (7,06 μL; $6,44 \cdot 10^{-5}$ mol; 0,5 eq), BINOL (36,86 mg; $1,29 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq), malonato di dimetile (14,71 μL; $1,29 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq), Et₃N (17,94 μL; $1,29 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,0 eq), DCl/D₂O 35% p/p (31,80 μL; $3,86 \cdot 10^{-4}$ mol; 3,0 eq). Si registra lo spettro ¹H-NMR della soluzione appena preparata e dopo ogni aggiunta.

CAPITOLO VII

Condensazioni di tipo Yonemitsu catalizzate da *L*-prolina e $\text{Bi}(\text{TfO})_3$

I composti metilenici attivi contenenti eteroatomi e i β -dichetoni non danno la condensazione trimolecolare né in presenza di TiCl_4 (Cap. IV, Par. 1.D.3) né con $\text{TiCl}_2(\text{O-iPr})_2$ (Cap. VI, Par. 1.A.4). È possibile ottenere il prodotto di condensazione di questi composti sostituendo il titanio con un acido di Lewis completamente diverso? I composti metilenici attivi contenenti eteroatomi hanno una chimica completamente diversa da quella di un estere carbossilico, quindi una volta inseriti nel prodotto di condensazione potrebbero essere trasformati in modo da generare nuove classi di composti. Ad esempio, il prodotto di condensazione del nitroacetato di etile potrebbe essere convertito in un amminoacido per riduzione del gruppo nitro ad ammina ed idrolisi del gruppo estereo ad acido carbossilico. La condensazione del nitroacetato di etile con l'indolo e un'aldeide è già stata realizzata in due tappe,¹ ma mai con una procedura 'one-pot'. Altri prodotti di condensazione, ad esempio quelli del cianoacetato di metile e del metansulfonilacetato di etile, invece, non sono mai stati sintetizzati.

1. Risultati e discussione

A. Condensazione trimolecolare catalizzata da *L*-prolina e $\text{Bi}(\text{TfO})_3$

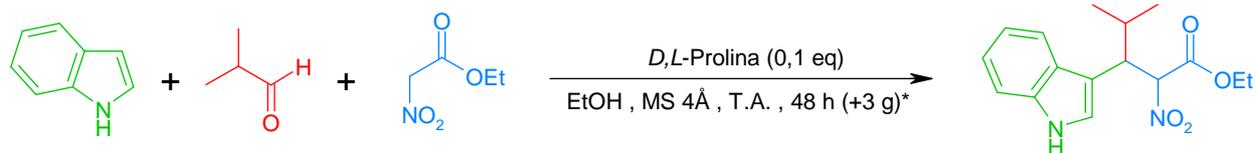
1. Nitroacetato di etile

Il nitroacetato di etile è un acido al carbonio abbastanza forte (pK_a di circa 6 in acqua),² quindi può essere deprotonato da una base debole anche in assenza di un acido di Lewis. In particolare, il pK_a del nitroacetato di etile si avvicina a quello dell'acido di Meldrum (4,8 in acqua).³ Quindi, se la *L*-prolina catalizza la condensazione di Yonemitsu, dovrebbe catalizzare anche la condensazione del nitroacetato di etile. In effetti, la reazione tra indolo, isobutirraldeide e nitroacetato di etile avviene in presenza di 0,1 equivalenti di *D,L*-prolina in etanolo a temperatura ambiente (Figura 7.1).

¹ (a) Neef, G.; Eder, U.; Huth, A.; Rahtz, D.; Schmiechen, R.; Seidelmann, D. *Heterocycles* **1983**, *20*, 1295-1313; (b) Sui, Y.; Liu, L.; Zhao, J.-L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5173-5183.

² Adolph, H. G.; Kamlet, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4761-4763.

³ (a) Pihlaja, K.; Seilo, M. *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 3053-3062; (b) Pihlaja, K.; Seilo, M. *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 3003-3010.



* = tempo di conservazione del grezzo prima della purificazione

Resa = 27%
e.d. = 0

Figura 7.1 Condensazione tra indolo, isobutirraldeide e nitroacetato di etile catalizzata da D,L-Prolina.

Rispetto alla condensazione di Yonemitsu classica, ho sostituito l'acetonitrile con l'etanolo. Questa scelta è stata suggerita dal fatto che l'etanolo è un solvente migliore dell'acetonitrile per la condensazione di Knoevenagel tra benzaldeide e cianoacetato di etile catalizzata dalla spugna protonica (Figura 7.2).⁴ Questa reazione presenta alcune somiglianze con quella che cerco di ottenere: infatti coinvolge un acido al carbonio di forza simile a quella del nitroacetato di etile ed un catalizzatore basico neutro. Inoltre l'etanolo è usato nell'addizione di Michael dell'indolo su alcuni arilidenmalonati (Figura 7.3).⁵ Quindi è ragionevole aspettarsi che l'etanolo sia un buon solvente anche per la reazione trimolecolare, che comporta una condensazione di Knoevenagel seguita da un'addizione di Michael. Yonemitsu, probabilmente, non ha usato un alcol per evitare l'apertura dell'acido di Meldrum. Il nitroacetato di etile, invece, è un composto lineare, per cui non è possibile alcuna apertura. La reazione di transesterificazione tra estere etilico ed etanolo, se avviene, non si vede, perché i prodotti sono uguali ai reagenti.

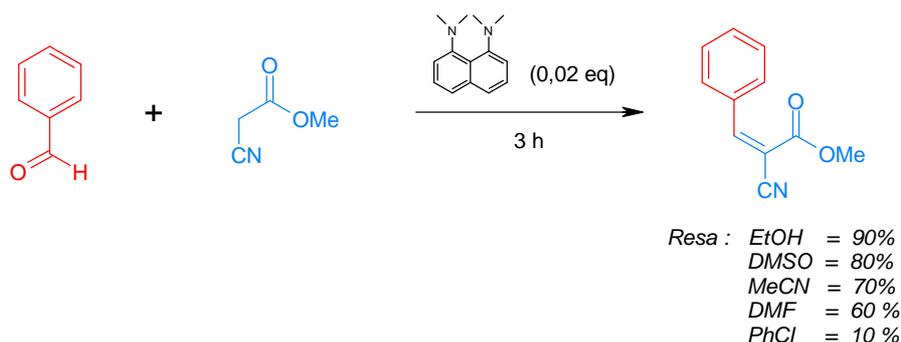


Figura 7.2 Condensazione di Knoevenagel tra benzaldeide e cianoacetato di metile catalizzata dalla spugna protonica in vari solventi.

⁴ Rodriguez, I.; Sastre, G.; Corma, A.; Iborra, S. *J. Catal.* **1999**, *183*, 14-23.

⁵ Rasappan, R.; Hager, M.; Gissibl, A.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6099-6102.

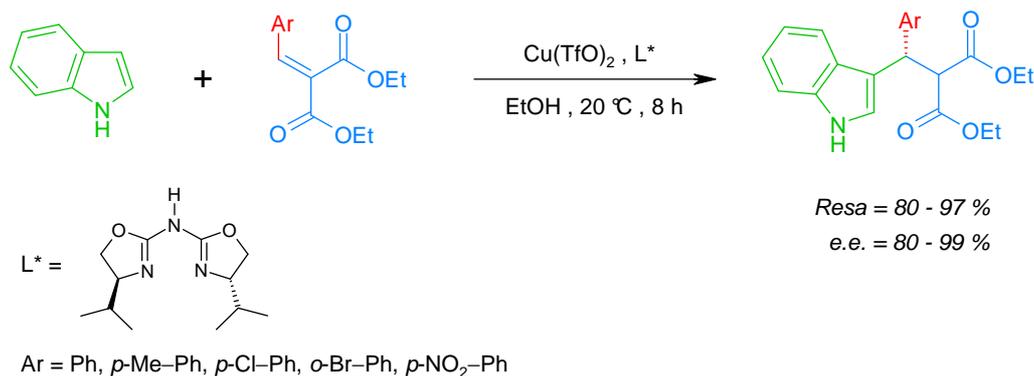


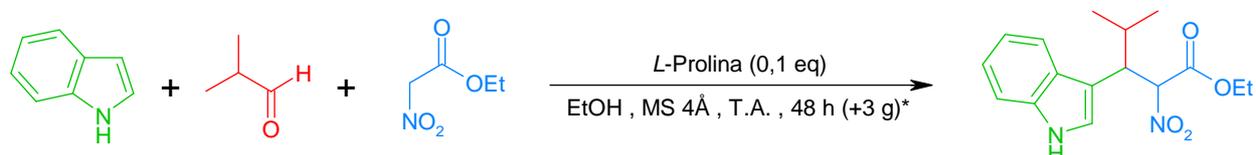
Figura 7.3 Addizione di Michael enantioselettiva dell'indolo su arilidenmalonati in etanolo.

Rispetto alla condensazione di Yonemitsu, ho conservato invece i setacci molecolari per favorire la disidratazione e spostare l'equilibrio della reazione verso i prodotti. Ho anche mantenuto la procedura domino, cioè ho mescolato tutti i reagenti e il catalizzatore contemporaneamente. La resa è bassa (circa 30%), ma il tempo di reazione e la quantità di catalizzatore non sono stati ottimizzati. Il trattamento finale non consiste in un trattamento chimico che allontana l'acido di Lewis (come nel caso di $TiCl_4$ e $TiCl_2(O\text{-}iPr)_2$), ma in una semplice filtrazione su celite® per eliminare i setacci molecolari. Di conseguenza il catalizzatore viene recuperato assieme al grezzo e può continuare a svolgere la sua attività catalitica fino a quando non viene separato dal grezzo con la purificazione. Quindi il tempo di conservazione del grezzo può influire sulla resa del prodotto e per questo motivo l'ho indicato tra parentesi nelle condizioni di reazione.

Il prodotto di condensazione si forma come miscela equimolare di due diastereomeri. I due composti vengono eluiti dalla colonna quasi insieme, ma possono essere separati facilmente perché uno dei due cristallizza spontaneamente al fresco. Entrambi sono presenti in $CDCl_3$ quasi esclusivamente in forma chetonica. Gli spettri $^1H\text{-NMR}$ e $^{13}C\text{-NMR}$ non mostrano né la forma enolica né quella aci. Purtroppo in letteratura mancano studi relativi alla tautomeria cheto-enolica degli α -nitroesteri; anche gli studi sulla tautomeria degli α -nitrochetoni sono molto scarsi, per cui non è possibile generalizzare gli effetti strutturali del nitrogruppo e spiegare la presenza quasi esclusiva di forma chetonica.

Per quanto riguarda la stereochimica, non è possibile stabilire la configurazione relativa dei due idrogeni legati ai centri stereogeni mediante spettroscopia NOE, perché la molecola è aperta e può ruotare liberamente attorno ai legami semplici. Oltre alla prolina racemica, ho usato la *L*-prolina nella speranza che un catalizzatore otticamente attivo potesse indurre una distereoselezione nel prodotto, ma purtroppo senza risultato (Figura 7.4). Questo non implica che la prolina non controlla la stereochimica della reazione: i diastereomeri ottenuti in presenza di prolina racemica e

otticamente attiva mostrano lo stesso spettro NMR, ma potrebbero avere una composizione enantiomerica diversa. Purtroppo gli enantiomeri non sono stati separati, quindi non è stato possibile calcolare l'eccesso enantiomerico e valutare il potere enantioselettivo della prolina nella condensazione trimolecolare. L'unica cosa certa è che la prolina non induce diastereoselezione.



* = tempo di conservazione del grezzo prima della purificazione

Resa = 31%
e.d. = 0

Figura 7.4 Condensazione tra indolo, isobutirraldeide e nitroacetato di etile catalizzata da L-Prolina.

A differenza di numerose reazioni promosse da TiCl_4 e $\text{TiCl}_2(\text{O}-i\text{Pr})_2$, non si isola alcun derivato bis-indolico, bensì un prodotto “bis-estere”. Avviene infatti una reazione secondaria in cui una seconda molecola di nitroacetato di etile (sotto forma di ione enolato) attacca l'addotto di Knoevenagel e fornisce un prodotto contenente due unità di estere, precisamente un diestere dell'acido 2,4-dinitroglutarico. In effetti si tratta di una reazione nota degli α -nitroesteri.⁶ Quindi la base coniugata del nitroacetato di etile compete con l'indolo per attaccare l'addotto di Knoevenagel. Rispetto alle reazioni promosse da titanio, la condensazione catalizzata da prolina presenta due vantaggi. Innanzitutto è catalitica, perché richiede solo 0,1 equivalenti di prolina. Inoltre avviene a temperatura ambiente invece che a 0 °C. Infine, il trattamento è più semplice che nel caso del titanio, perché la miscela di reazione viene semplicemente filtrata su celite e concentrata a pressione ridotta.

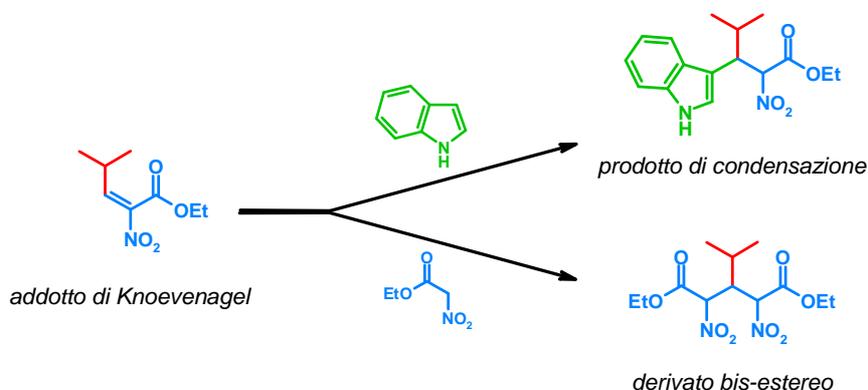


Figura 7.5 Addizione di Michael dell'indolo e del nitroacetato di etile sull'addotto di Knoevenagel.

⁶ (a) Shipchandler, M. T. *Synthesis* **1979**, 666-686; (b) Chatterjee, A.; Jha, S. C.; Joshi, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5287-5289.

È possibile ipotizzare un ciclo catalitico simile a quello proposto per la condensazione di Yonemitsu (Figura 7.6). (1) La prolina attiva l'aldeide sotto forma di ione imminio, altamente elettrofilo. (2) Lo ione viene attaccato dalla base coniugata del nitroacetato di etile formando un intermedio. (3) Questo perde una molecola d'acqua e si trasforma nell'addotto di Knoevenagel, rigenerando la prolina. (4) Infine, l'addotto subisce l'addizione nucleofila dell'indolo e si trasforma nel prodotto di condensazione.

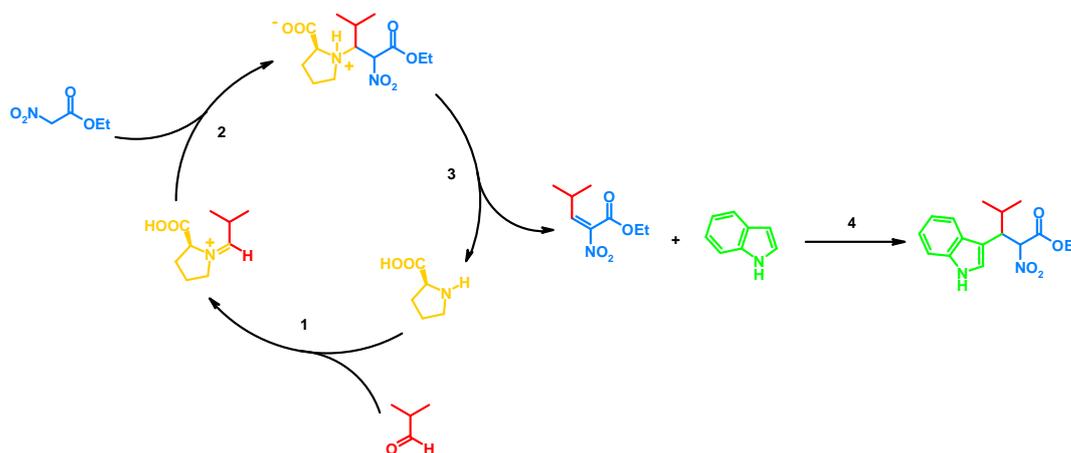


Figura 7.6 Possibile ciclo catalitico della *L*-prolina nella reazione tra indolo, isobutirraldeide e nitroacetato di etile.

2. Acetoacetato di metile

L'acetoacetato di metile è 100000 volte meno acido del nitroacetato di etile (pK_a 11⁷ contro circa 6,⁸ rispettivamente in acqua), ma lo è ancora abbastanza per essere deprotonato parzialmente dalla prolina, il cui acido coniugato ha un pK_a in acqua di 10,6.⁹ Quindi anche l'acetoacetato di metile dovrebbe generare lo ione enolato e dare la condensazione trimolecolare. In effetti questo composto reagisce, ma solo fino all'addotto di Knoevenagel. Aggiungendo una quantità catalitica di triflato di bismuto, però, la reazione va avanti fino al prodotto trimolecolare (Figura 7.7). Il bismuto agisce probabilmente complessando l'addotto di Knoevenagel ed attivandolo verso la sostituzione elettrofila aromatica sull'indolo. La scelta del $Bi(TfO)_3$ è stata suggerita dal fatto che questo sale è usato come catalizzatore nella reazione di Mannich,¹⁰ che è simile a quella di Yonemitsu. In effetti, la condensazione di Yonemitsu può essere considerata una reazione di Mannich in cui al posto del chetone c'è l'acido di Meldrum e al posto dell'ammina (un nucleofilo all'azoto) c'è l'indolo (un nucleofilo al carbonio, Figura 7.8). Le reazioni passano attraverso intermedi simili (lo ione imminio in un caso e l'enammina nell'altro) e comportano entrambe l'eliminazione di una molecola d'acqua.

⁷ http://chem.ps.uci.edu/~srychnov/evans_pKa_table.pdf; ultimo accesso Ottobre 2007.

⁸ Adolph, H. G.; Kamlet, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4761-4763.

⁹ http://research.chem.psu.edu/brpgroup/pKa_compilation.pdf; ultimo accesso Ottobre 2007.

¹⁰ (a) Ollevier, T.; Desyroy, V.; Nadeau, E. *Arkivoc* **2007**, x, 10-20; (b) Ollevier, T.; Nadeau, E.; Guay-Bégin, A.-A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8351-8354.

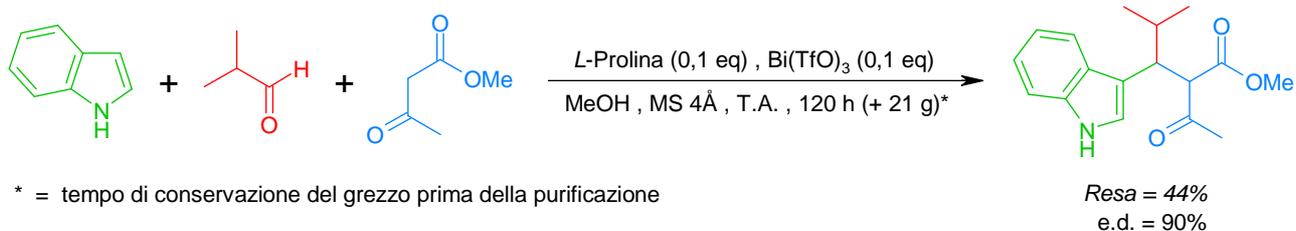


Figura 7.7 Condensazione trimolecolare tra indolo, isobutirraldeide e acetoacetato di metile catalizzata da *L*-prolina e $\text{Bi}(\text{TfO})_3$.

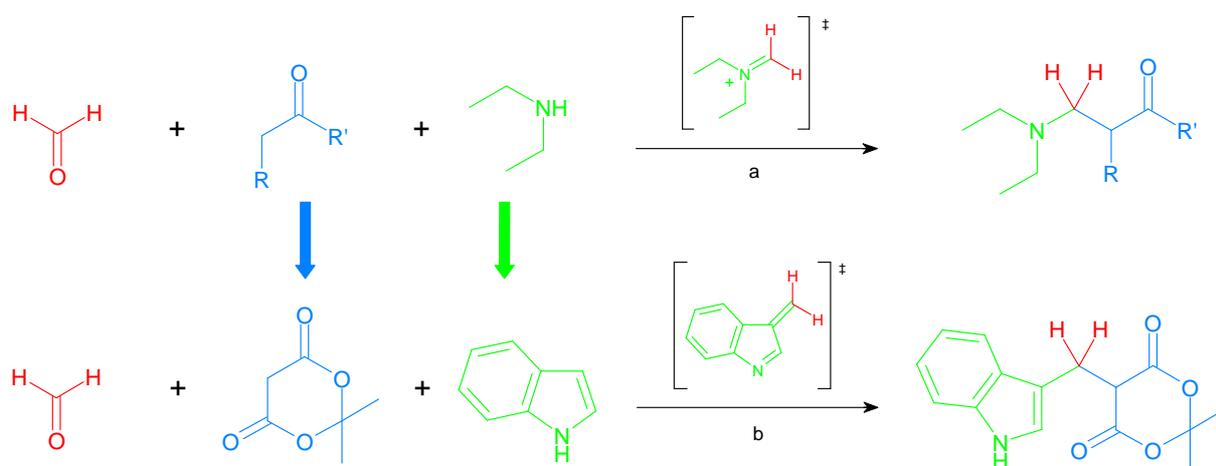


Figura 7.8 Analogia tra la reazione di Mannich (a) e la condensazione di Yonemitsu (b).

Lo spettro NMR del prodotto di condensazione in CDCl_3 mostra solo la forma chetonica, nonostante i β -chetoesteri siano presenti in forma enolica in cloroformio.¹¹ Probabilmente la forma enolica, che ha una struttura pseudociclica planare con un legame idrogeno intramolecolare, è destabilizzata dalla repulsione sterica tra i sostituenti in α e in β al carbonile estereo (Figura 7.9).¹² Uno di questi è molto voluminoso, perché è formato dall'indolo e dal gruppo isobutirrico proveniente dall'aldeide. Il prodotto di condensazione viene ottenuto in alto eccesso diastereomerico non solo in presenza di prolina otticamente attiva (come ci si potrebbe aspettare), ma anche in presenza di prolina racemica (Figura 7.10). Questo risultato è esattamente l'opposto di quello ottenuto con il nitroacetato di etile (e.d. = 0 sia con *L*-prolina sia con *D,L*-prolina).

Il prodotto di condensazione dell'acetoacetato di metile si forma anche in presenza di $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$ in tempi più brevi (Cap. VI, Tabella 6.5), ma la reazione con prolina e bismuto offre il vantaggio di essere catalitica. Con entrambi i metodi si ottiene in prevalenza lo stesso diastereomero, che però

¹¹ Per uno studio sulla tautomeria cheto-enolica dell'acetoacetato di etile in vari solventi, vedere: Moriyasu, M.; Kato, A.; Hashimoto, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 515-520.

¹² Rappoport, Z. *The Chemistry of Enols*; John Wiley & Sons: Chichester **1990**, p 363.

potrebbe avere una composizione enantiomerica diversa nei due casi. Purtroppo l'eccesso enantiomerico non è noto perché gli enantiomeri non sono stati separati.

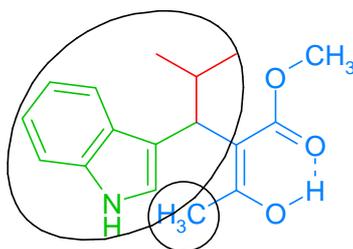


Figura 7.9 Repulsione sterica nella forma enolica del prodotto di condensazione dell'acetoacetato di metile.

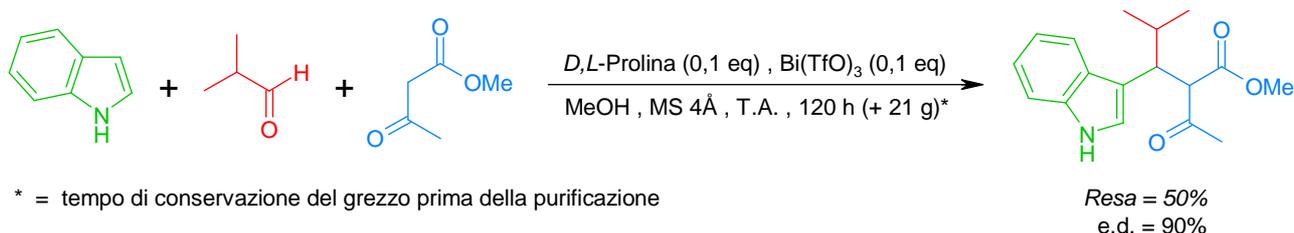


Figura 7.10 Condensazione trimolecolare tra indolo, isobutirraldeide e acetoacetato di metile catalizzata da *D,L*-prolina e $\text{Bi}(\text{TfO})_3$.

3. Metansulfonilacetato di etile

I β -sulfonilesteri sono più acidi dei β -chetoesteri a causa del gruppo sulfonile che esercita un effetto elettronattrattore più forte del gruppo carbonilico. Quindi il metansulfonilacetato di etile dovrebbe reagire più facilmente dell'acetoacetato di metile. In effetti, questo è ciò che si osserva: il metansulfonilacetato di etile reagisce nelle stesse condizioni dell'acetoacetato di metile (*L*-prolina e $\text{Bi}(\text{TfO})_3$) e con resa simile, ma con velocità superiore (Figura 7.11). Anche in questo caso la reazione è altamente diastereoselettiva (e.d. > 90%) ed il prodotto di condensazione si trova quasi esclusivamente in forma chetonica in CDCl_3 . Purtroppo non esistono in letteratura studi relativi alla tautomeria cheto-enolica dei β -sulfonilesteri che permettano di spiegare l'assenza di forma enolica.

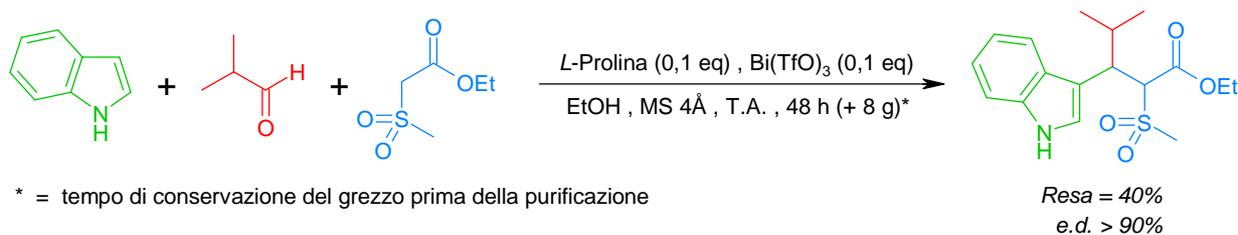
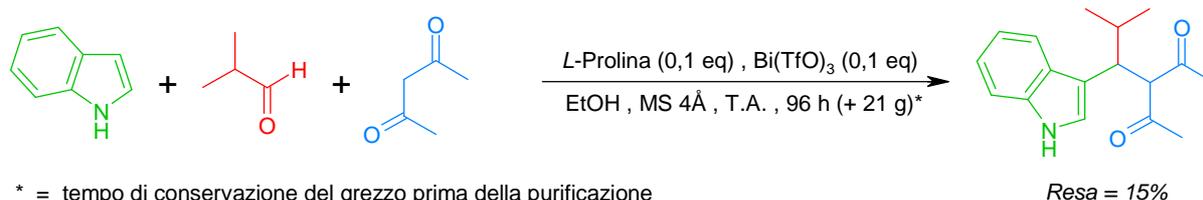


Figura 7.11 Condensazione trimolecolare tra indolo, isobutirraldeide e metansulfonilacetato di etile catalizzata da *L*-prolina e $\text{Bi}(\text{TfO})_3$.

4. Acetilacetone

L'acetilacetone ha un pK_a in acqua di circa 9,¹³ dunque è abbastanza acido da essere deprotonato dalla prolina. Tuttavia, persino in presenza di 0,1 equivalenti di $Bi(TfO)_3$ e di un difetto di indolo (che dovrebbe contribuire a spostare l'equilibrio complessivo verso il prodotto di condensazione), l'addotto trimolecolare viene isolato solo con una resa del 15% (Figura 7.12). Gli spettri 1H -NMR e ^{13}C -NMR del prodotto di condensazione in $CDCl_3$ mostrano solo la forma chetonica, presumibilmente per lo stesso motivo dell'acetoacetato di metile (nell'enolo ci sarebbe un ingombro sterico tra il sostituito in α al gruppo chetonico e il gruppo metilico legato al C vinilico).



* = tempo di conservazione del grezzo prima della purificazione

Resa = 15%

Figura 7.12 Condensazione tra indolo, isobutirraldeide e acetilacetone catalizzata da L -prolina e $Bi(TfO)_3$.

5. Cianoacetato di metile

Il cianoacetato di metile, pur essendo più acido dell'acetoacetato di metile (pK_a 9¹⁴ contro 11,¹⁵ rispettivamente in acqua), non dà il prodotto di condensazione in presenza di prolina (Figura 7.13). Ciò indica che l'acidità dell'acido al carbonio non è l'unico fattore che controlla la reattività dei composti carbonilici nella condensazione trimolecolare, analogamente a quanto osservato nelle reazioni promosse da titanio (Cap. IV, Par. 1.E.3). Il cianoacetato di metile non viene neanche recuperato dopo il trattamento, a differenza di quanto accade con $TiCl_2(O-iPr)_2$, e fornisce una miscela complessa di prodotti. Questo risultato è sorprendente, perché indica che la prolina è più reattiva di $TiCl_2(O-iPr)_2$ nei confronti di alcuni composti, pur essendo tradizionalmente un catalizzatore più soffice.

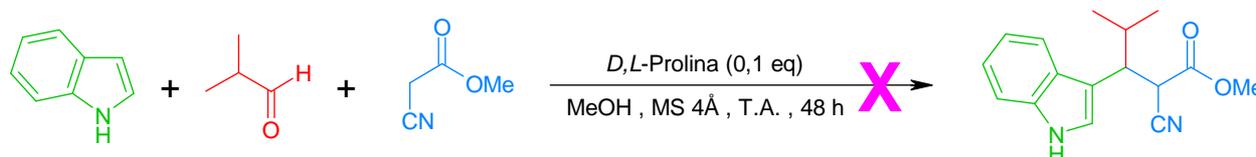


Figura 7.13 Mancata condensazione trimolecolare tra indolo, isobutirraldeide e cianoacetato di metile catalizzata da D,L -prolina.

¹³ http://chem.ps.uci.edu/~srychnov/evans_pKa_table.pdf; ultimo accesso Ottobre 2007.

¹⁴ http://research.chem.psu.edu/brpgroup/pKa_compilation.pdf; ultimo accesso Ottobre 2007.

¹⁵ http://chem.ps.uci.edu/~srychnov/evans_pKa_table.pdf; ultimo accesso Ottobre 2007.

Poiché non sono riuscito a sintetizzare il prodotto di condensazione del cianoacetato di metile con una reazione multicomponente, ho cercato di ottenerlo con una strategia classica, cioè effettuando la condensazione di Knoevenagel e l'aggiunta di Michael separatamente, in condizioni sperimentali diverse. Purtroppo sono riuscito a realizzare solo la prima fase della sintesi. Infatti la spugna protonica catalizza la condensazione di Knoevenagel tra isobutirraldeide e cianoacetato di metile in metanolo a temperatura ambiente (Figura 7.14). Quando però l'addotto, isolato e purificato, viene messo in soluzione in presenza di indolo e di un acido di Lewis (triflato di ittrio o tetracloruro di titanio), il prodotto di condensazione non viene isolato e si ottiene una miscela complessa di prodotti (Figura 7.15). Usando invece il $\text{TiCl}_2(\text{O}-i\text{Pr})_2$ in presenza di un addotto derivato dall'estere isopropilico (per evitare reazioni di transesterificazione), l'addotto di Knoevenagel non reagisce e viene recuperato dopo il trattamento, mentre l'indolo si degrada (Figura 7.16).

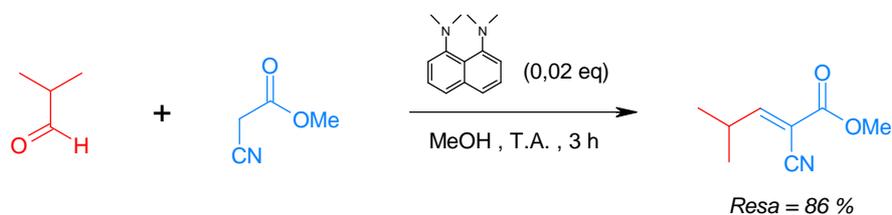


Figura 7.14 Condensazione di Knoevenagel tra isobutirraldeide e cianoacetato di metile catalizzata dalla spugna protonica.

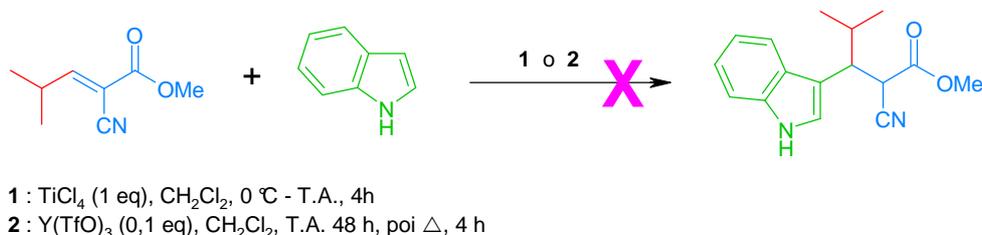


Figura 7.15 Mancata addizione di Michael dell'indolo sull'addotto di Knoevenagel tra isobutirraldeide e cianoacetato di metile.

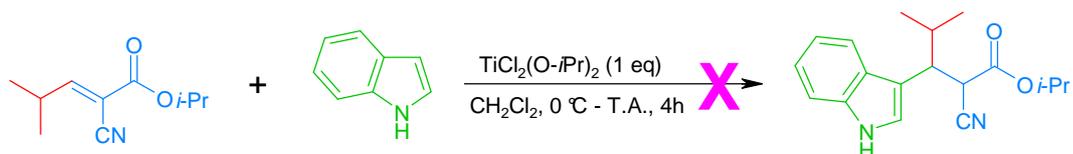


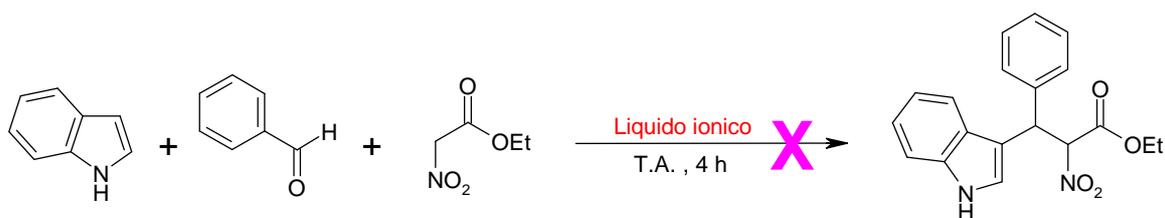
Figura 7.16 Mancata addizione di Michael dell'indolo sull'addotto di Knoevenagel tra isobutirraldeide e cianoacetato di metile.

B. Tentativi nei liquidi ionici

È possibile realizzare la condensazione trimolecolare del nitroacetato di etile nei liquidi ionici? Essi potrebbero comportare un aumento della resa o della velocità di reazione rispetto alla prolina. Per testare l'attività dei liquidi ionici ho scelto una reazione leggermente diversa da quella usata nel caso della prolina, con la benzaldeide al posto dell'isobutirraldeide. A causa degli alti costi dei liquidi ionici, ho effettuato prove su quantità molto piccole: 250 μL di liquido ionico e 66 μmol di reagenti. Di conseguenza non sono riuscito a purificare il grezzo e a calcolare la resa dei prodotti. Perciò questi test preliminari sono solo serviti a verificare se il prodotto di condensazione si fosse formato nel liquido ionico. Purtroppo tutti i tentativi effettuati si sono rivelati infruttuosi (Tabella 7.1). I liquidi ionici idrofobi che hanno in comune l'anione Tf_2N (trifluorometansolfonimmidato) non mostrano alcuna attività, mentre in presenza di un equivalente di trietilammina si osserva la formazione del prodotto bis-estere. Tra i liquidi ionici idrofili testati, solo l'1-butil-3-metilimidazolio tetrafluoroborato (bmim BF_4) e l'1-etil-3-metilimidazolio etilsolfato (emim EtSO_4) mostrano un'attività e forniscono il bis-estere in ambiente basico.

Oltre ai liquidi ionici veri e propri, ho testato alcuni sali altamente igroscopici che appaiono liquidi in presenza di tracce d'acqua e quindi potrebbero mostrare un comportamento simile a quello dei liquidi ionici. Purtroppo anche questi composti non forniscono il prodotto di condensazione (Tabella 7.2).

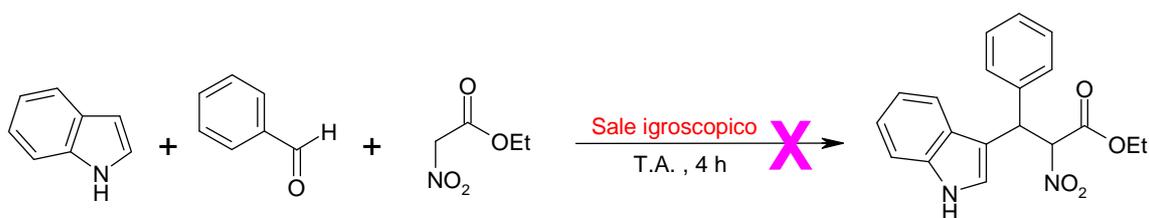
I risultati, anche se relativi ad un numero esiguo di liquidi ionici, hanno alcuni aspetti in comune. Essi mostrano che il liquido ionico da solo è inattivo, in ambiente acido fornisce un bis-indolo, mentre in ambiente basico dà un bis-estere.



	Liquidi ionici	Prodotti
Idrofobi	emim Tf ₂ N	N
	emim Tf ₂ N + TEA (1 eq)	Bis-estere
	hmim Tf ₂ N	N
	hmim Tf ₂ N + TEA (1 eq)	Bis-estere
	bupy Tf ₂ N	N
	bupy Tf ₂ N + TEA (1 eq)	Bis-estere
	b ₂ im Tf ₂ N	N
	b ₂ im Tf ₂ N + TEA (1 eq)	Bis-estere
Idrofilo	mim BF ₄	N
	mim BF ₄ + TEA (1 eq)	N
	emim EtSO ₄	N
	emim EtSO ₄ + TEA (1 eq)	Bis-estere
	bmim BF ₄ + TEA (1 eq)	Bis-estere

Tabella 7.1 Condensazione trimolecolare tra indolo, benzaldeide e nitroacetato di etile in alcuni liquidi ionici.

b₂im = 1,3-dibutilmetilimidazolio
 bmim = 1-butil-3-metilimidazolio
 bupy = *N*-(1-butil)piridinio
 emim = 1-etil-3-metilimidazolio
 hmim = 1-esil-3-metilimidazolio
 mim = *N*-metilimidazolio
 TEA = trietilammina
 Tf₂N = trifluorometansolfonimmidato
 N = nessuna reazione



Sale igroscopico	Prodotti
mimCl	Bis-indolo
mimCl	Bis-indolo
mimCl + HCl (10% mol/mol)	Bis-indolo
ImCF ₃ COO ⁻	Bis-indolo
ImCF ₃ COO ⁻ + TEA (1 eq)	Bis-estere
Piperidinio AcO ⁻	Bis-indolo
Piperidinio AcO ⁻ + TEA (1 eq)	Bis-estere

Tabella 7.2 Condensazione trimolecolare tra indolo, benzaldeide e nitroacetato di etile in alcuni sali igroscopici.

Im = imidazolio

mim = 1-metilimidazolio

TEA = trietilammina

2. Conclusioni

In conclusione, la prolina e il triflato di bismuto(III) catalizzano la condensazione trimolecolare di alcuni acidi al carbonio che non reagiscono in presenza di TiCl₄ e TiCl₂(O-*i*Pr)₂. Le rese di reazione sono basse, ma la procedura sperimentale deve essere ancora ottimizzata. Per il momento non è possibile valutare completamente l'effetto della prolina sulla stereochimica di reazione, perché gli enantiomeri del prodotto di condensazione non sono stati separati. I liquidi ionici provati non promuovono la reazione tra indolo, benzaldeide e nitroacetato di etile.

3. Parte sperimentale

A. Generalità

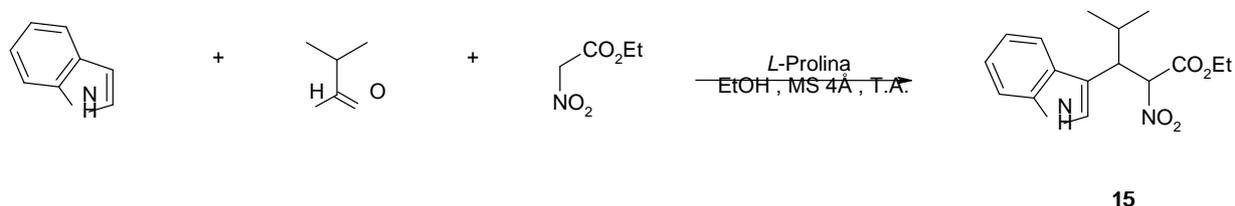
Tutti i solventi sono stati seccati e purificati con metodi standard di letteratura prima dell'uso. Tutta la vetreria è stata seccata in stufa per una notte prima dell'uso. I reagenti avevano un grado di purezza analitico e sono stati usati senza ulteriori purificazioni. Le cromatografie su strato sottile (TLC) sono state realizzate su placche d'alluminio pronte per l'uso ricoperte di gel di silice Kieselgel[®] 60 PF₂₅₄ Merk di 0,2 mm di spessore. Le placche preparative sono state realizzate su placche di vetro ricoperte di gel di silice Kieselgel[®] 60 PF₂₅₄ di granulometria 5-40 µm contenente gesso. Le cromatografie flash¹⁶ su colonna sono state realizzate usando come fase stazionaria un gel di silice Kieselgel[®] 60 Merck di granulometria 40-63 µm. I punti di fusione sono stati determinati con un microscopio Reichert Thermovar a piatto riscaldante. Gli spettri ¹H-NMR (300 MHz) e ¹³C-NMR (75 MHz) sono stati acquisiti con uno spettrometro Bruker AC 300 in CDCl₃ usando TMS come standard interno. Gli spettri IR (film) sono stati misurati con uno strumento Bomem FTIR. Gli spettri di massa (MS) sono stati registrati con un apparecchio VG Autospec ad impatto elettronico (EI) a -70 eV o ionizzazione chimica (CI).

B. Procedura generale della condensazione trimolecolare con *L*-prolina e Bi(TfO)₃

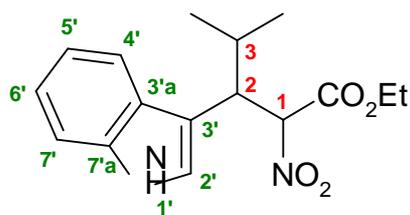
La *L*-prolina (0,1 eq) viene sciolta in 20 mL di alcol sotto agitazione a temperatura ambiente in presenza di setacci molecolari 4Å. Il derivato malonico (1,0 eq), l'aldeide (1,0 eq) e l'indolo (1,0 eq) vengono aggiunti quasi contemporaneamente. Dopo 24 ore di agitazione a temperatura ambiente, si aggiunge Bi(TfO)₃ (0,1 eq). La miscela viene agitata alla stessa temperatura fino al completamento della reazione (seguita su TLC), poi viene filtrata su celite per eliminare la polvere di setaccio molecolare. La fase organica viene seccata su MgSO₄ e concentrata a pressione ridotta. La purificazione del residuo per cromatografia flash su gel di silice o per ricristallizzazione fornisce il prodotto di condensazione.

¹⁶ Clark Still, W.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

C. 2-Nitro-3-(3-indolil)-3-(2-propil)propanoato di etile **15**

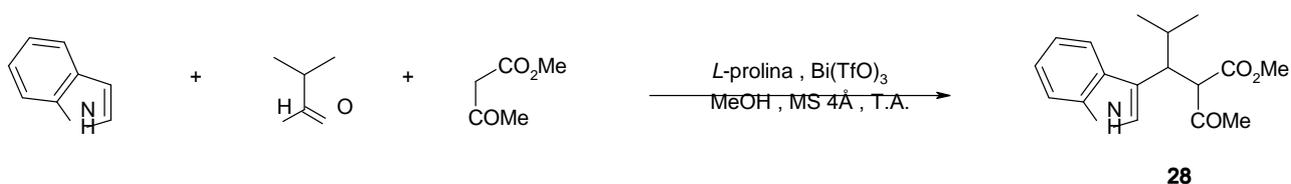


Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 101 mg di *L*-prolina (0,87 mmol), 972 μ L di nitroacetato d'etile (8,76 mmol), 800 μ L di isobutirraldeide (8,76 mmol) e 1,025 g di indolo (8,76 mmol). Il residuo, purificato per cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato di etile 8:2), fornisce il prodotto **15** (resa 31%).

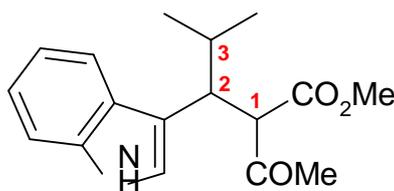


Per la caratterizzazione del prodotto **15** vedere il Cap. IV, pagina 141.

D. 2-Metilcarbonil-3-(3-indolil)-3-(2-propil)propanoato di metile **28**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 101 mg di *L*-prolina (0,87 mmol), 946 μ L di acetoacetato di metile (8,76 mmol), 800 μ L di isobutirraldeide (8,76 mmol), 1,025 g di indolo (8,76 mmol) e 574 mg di $\text{Bi}(\text{TfO})_3$ (0,87 mmol). Il prodotto **28** cristallizza spontaneamente dal residuo dopo conservazione in frigo. I cristalli vengono lavati con etere etilico e seccati sotto vuoto. Il surnatante viene purificato con cromatografia flash su gel di silice (eluente cicloesanoacetato di etile 9:1, poi 8:2) per fornire ancora il prodotto **28** (resa totale 50 %, e.d. 90 %).



Methyl 2-methylcarbonil-3-(3-indolyl)-3-(2-propyl)propanoate

Stato fisico: solido bianco

P.f.: 131-133 °C

Formula grezza: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

M_r : 287,36

NMR ^1H : $\delta_{\text{ppm}} = 0,82$ e $0,83$ (2x d, 2x 3H, $J = 6,8$ Hz, 2x CHCH_3); 1,88 (s, 1H, CH_3CO); 2,02 (m, 1H, H3); 3,75 (s, 1H, OCH_3); 3,86 (dd, 1H, $J_{1,2} = 12,2$ Hz, $J_{2,3} = 3,8$ Hz, H2); 4,04 (d, 1H, $J_{1,2} = 12,2$ Hz, H1); 6,88 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, H_{Ar}); 7,05-7,32 (m, 3H, H_{Ar}); 7,65 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H_{Ar}); 8,12 (sl, 1H, NH).

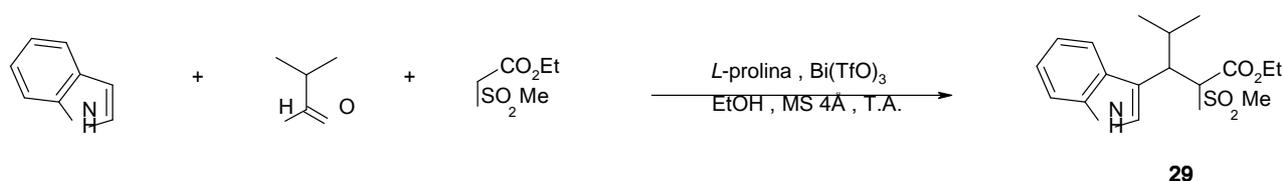
NMR ^{13}C : $\delta_{\text{ppm}} = 16,6$ e $21,3$ (2x CHCH_3); 27,7 (CH_3CO); 30,3 (C3); 41,9 (C2); 52,0 (OCH_3); 64,1 (C1); 110,4 , 110,9 , 118,5 , 118,6 , 121,0 , 123,2 , 127,7 e 135,5 (C_{Ar}); 169,6 (COOCH_3); 204,1 (CH_3CO).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 3394 (NH), 2980, 1739 (C=O), 1507, 1222, 1099, 742.

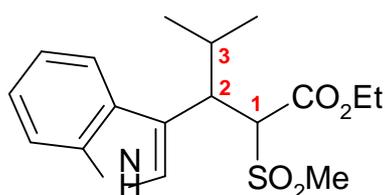
MS (EI) : m/z (%) = 287 (10) [M^+], 202 (25), 171 (70), 170 (100), 156 (40), 130 (60), 115 (30).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3]^+$: 287,1521; trovata: 287,1515.

E. 2-Metansulfonil-3-(3-indolil)-3-(2-propil)propanoato di etile **29**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 101 mg di *L*-prolina (0,87 mmol), 1,16 mL di metansulfonilacetato d'etile (8,76 mmol), 800 μ L di isobutirraldeide (8,76 mmol), 1,025 g di indolo (8,76 mmol) e 574 mg di $\text{Bi}(\text{TfO})_3$ (0,87 mmol). Il residuo, purificato per cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato di etile 8:2), fornisce il prodotto **29** (resa 40%).



Ethyl 2-methanesulphonyl-3-(3-indolyl)-3-(2-propyl)propanoate

Stato fisico: liquido bruno

Formula grezza: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$

M_r : 337,44

NMR ^1H : $\delta_{\text{ppm}} = 1,01$ e $1,12$ (2x d, 2x 3H, $J = 6,6$ Hz, 2x CHCH_3); $1,38$ (t, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); $2,65$ (m, 1H, H3); $3,16$ (dd, 1H, $J_{1,2} = 8,4$ Hz, $J_{2,3} = 3,8$ Hz, H2); $3,20$ (s, 1H, CH_3SO_2); $4,26$ (d, 1H, $J_{1,2} = 8,4$ Hz, H1); $4,35$ (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); $7,00$ - $7,25$ (m, 4H, H_{Ar}); $7,63$ (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H_{Ar}); $7,92$ (sl, 1H, NH).

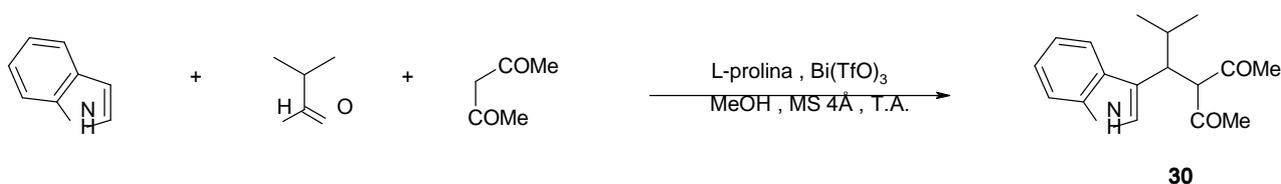
NMR ^{13}C : $\delta_{\text{ppm}} = 13,8$ (OCH_2CH_3); $21,6$ e $21,8$ (2x CHCH_3); $29,2$ (C3); $32,6$ (CH_3SO_2); $43,0$ (C2); $62,1$ (OCH_2CH_3); $110,8$, $118,6$, $119,3$, $119,4$, $121,2$, $121,5$, $127,5$ e $136,0$ (C_{Ar}); $160,6$ (CO).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 3413 (NH), 2962 , 1714 (C=O), 1455 , 1310 , 1214 , 1133 , 740 .

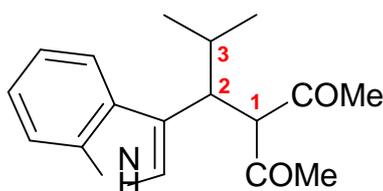
MS (EI) : m/z (%) = 360 (20), 291 (40), 288 (40), 252 (30), 245 (20), 174 (100), 167 (20), 123 (20).

HRMS calcolata per $[\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}]^+$: $337,1348$; trovata: $337,1328$.

F. 3-Metilcarbonil-4-(3-indolil)-4-(2-propil)-2-butanone **30**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 101 mg di *L*-prolina (0,87 mmol), 1,80 mL di acetilacetone (17,52 mmol), 1,60 mL di isobutirraldeide (17,52 mmol), 1,025 g di indolo (8,76 mmol) e 574 mg di Bi(TfO)₃ (0,87 mmol). Il residuo, purificato per cromatografia flash su gel di silice (eluente cicloesano-acetato di etile 8:2), fornisce il prodotto **30** (resa 15%).



3-methylcarbonyl-4-(3-indolyl)-4-(2-propyl)-2-butanone

Stato fisico: liquido rosso-bruno

Formula grezza: C₁₇H₂₁NO₂

M_r: 271,36

NMR ¹H: δ_{ppm} = 0,81 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz, 2x CHCH₃); 1,78 (s, 1H, CH₃CO); 1,89 (m, 1H, H₃); 2,34 (s, 1H, CH₃CO); 3,99 (dd, 1H, *J*_{1,2} = 12,2 Hz, *J*_{2,3} = 3,6 Hz, H₂); 4,41 (d, 1H, *J*_{1,2} = 12,2 Hz, H₁); 6,84-7,69 (m, 5H, H_{Ar}); 8,39 (sl, 1H, NH).

NMR ¹³C: δ_{ppm} = 17,2 e 22,2 (CHCH₃); 27,3 (C₃); 30,5 e 30,7 (CH₃CO); 41,6 (C₂); 74,0 (C₁); 111,1, 112,2, 119,3, 119,6, 122,0, 123,2, 128,2, 135,6 (C_{Ar}); 204,1 e 204,2 (CO).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 3405 (NH), 2959, 1692 (C=O), 1457, 1355, 1190, 743.

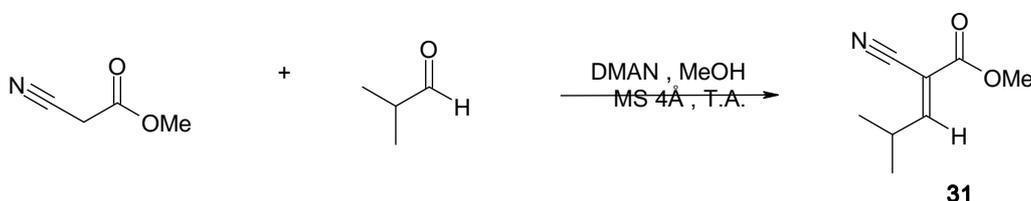
MS (EI) : m/z (%) = 271 (10) [M⁺], 226 (10), 186 (100), 172 (40), 170 (15), 130 (10).

HRMS calcolata per [C₁₇H₂₁NO₂]⁺ : 271,1572; trovata: 271,1587.

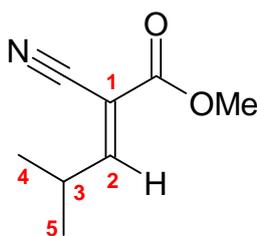
G. Procedura generale della condensazione di Knoevenagel con DMAN

L'1,8-bis(dimetilammino)naftalene (DMAN) viene seccato sotto alto vuoto a temperatura ambiente per 3 ore prima dell'uso. L'estere cianoacetico (1,0 eq) e il DMAN (0,02 eq) vengono aggiunti a 20 mL di alcol in presenza di setacci molecolari 4Å. Dopo 10 minuti di agitazione, si aggiunge l'aldeide (1,0 eq). La soluzione è agitata a temperatura ambiente per 18 ore, poi viene filtrata su celite. La fase organica viene seccata su MgSO₄ e concentrata a pressione ridotta. La purificazione del residuo per cromatografia flash su gel di silice fornisce l'addotto di Knoevenagel.

H. (E)-2-ciano-4-metil-2-pentenoato di metile **31**¹⁷



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 76 mg di DMAN (0,49 mmol), 1,54 mL di cianoacetato di metile (17,5 mmol) e 1,6 mL di isobutirraldeide (17,5 mmol). Il residuo, purificato per cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato di etile 9:1), fornisce il prodotto **31** (resa 86 %).



(E)-Methyl 2-cyano-4-methyl-2-pentenoate

CAS number: 60135-01-5

Stato fisico: liquido giallo pallido

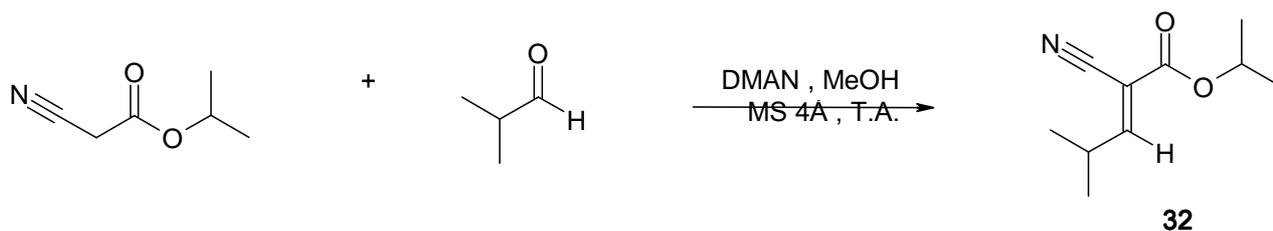
Formula grezza: C₈H₁₁NO₂

M_r: 153,18

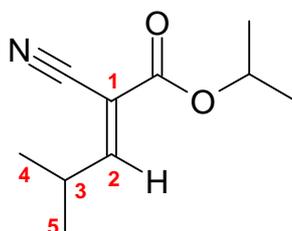
NMR ¹H: δ_{ppm} = 1,16 (d, 6H, J = 6,6 Hz, H4 e 5); 3,01 (m, 1H, H3); 3,88 (s, 3H, OCH₃); 7,49 (d, 1H, J_{2,3} = 10,6 Hz, H2).

¹⁷ Kingsbury, C. A.; Draney, D.; Sopchik, A.; Rissler, W.; Durham, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3863-3868.

I. (*E*)-2-ciano-4-metil-2-pentenoato di isopropile **32**



Il prodotto è preparato secondo la procedura generale a partire da 103 mg di DMAN (0,66 mmol), 4,15 mL di cianoacetato di isopropile (33,10 mmol) e 3,03 mL di isobutirraldeide (33,10 mmol). Il residuo, purificato per cromatografia flash su gel di silice (eluente etere di petrolio-acetato di etile 9:1), fornisce il prodotto **32** (resa 88 %).



(*E*)-Isopropyl 2-cyano-4-methyl-2-pentenoate

Stato fisico: liquido giallo-bruno

Formula grezza: C₁₀H₁₅NO₂

M_r: 181,24

NMR ¹H: δ_{ppm} = 1,16 (d, 6H, *J* = 6,6Hz, H4 e 5); 1,33(d, 6H, *J* = 6,3 Hz, 2x OCHCH₃); 3,00 (m, 1H, H3); 5,13 (sp, 1H, *J* = 6,3 Hz, OCHCH₃); 7,44 (d, 1H, *J*_{2,3} = 10,6 Hz, H2).

NMR ¹³C: δ_{ppm} = 21,1 , 21,2 (C4 e 5); 21,4 e 21,5 (OCHCH₃); 31,4 (C3); 70,3 (OCHCH₃); 107,9 (C1); 113,5 (CN); 160,8 (CO); 168,7 (C2).

CAPITOLO VIII

Prospettive

Gli acidi di Lewis hanno permesso di estendere la condensazione di Yonemitsu a nuovi composti che non reagiscono in condizioni classiche. In particolare, essi hanno consentito di variare tutti e tre i componenti (eterociclo, aldeide ed acido al carbonio), rendendo la reazione totalmente orientata alla diversità. Queste scoperte aprono nuove prospettive nella ricerca e generano altre domande che per il momento sono senza risposta.

1. Condensazioni promosse da titanio

A. Uso di $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ e $\text{TiCl}(\text{TfO})_3$

Gli esperimenti effettuati usando il tetracloruro di titanio e il diclorodiisoprossititanio hanno dimostrato che non esiste una procedura completamente generale per la condensazione trimolecolare. L'acidità di Lewis del titanio deve essere regolata a seconda dei reagenti coinvolti nella reazione. È possibile regolare ulteriormente l'acidità del titanio usando acidi più forti di TiCl_4 e più deboli di $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$? Questo permetterebbe di estendere la condensazione trimolecolare a nuovi composti.

Il cianoacetato di metile, ad esempio, non dà la condensazione trimolecolare in presenza di TiCl_4 o $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$, ma il cianoacetato d'isopropile (un estere molto simile) dà la condensazione di Knoevenagel in presenza di $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$, addirittura in quantità catalitica.¹ La reazione, quindi, potrebbe andare avanti con l'indolo fino al prodotto di condensazione.

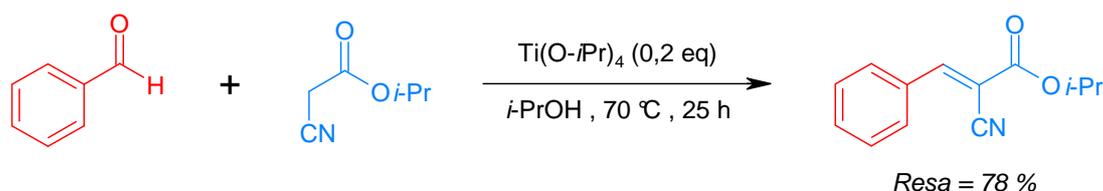


Figura 8.1 Condensazione di Knoevenagel tra benzaldeide e cianoacetato d'isopropile catalizzata da $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$.

¹ (a) Yamashita, K.; Tanaka, T.; Hayashi, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7981-7985; (b) Hayashi, M.; Nakamura, N.; Yamashita, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6777-6783.

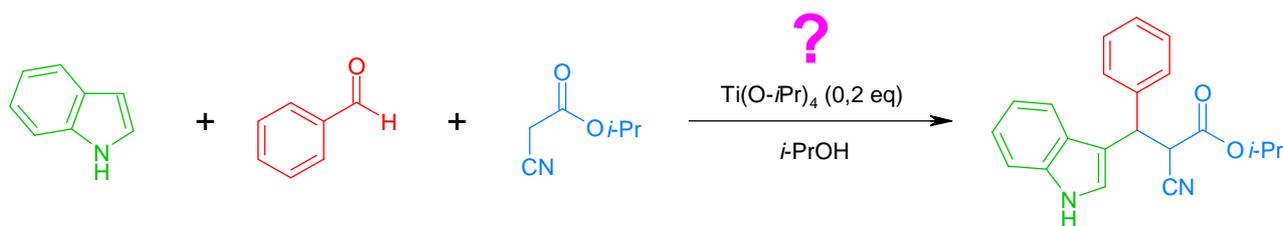


Figura 8.2 Possibile condensazione trimolecolare tra indolo, benzaldeide e cianoacetato d'isopropile.

I triflati di titanio,² invece, sono più acidi di TiCl_4 a causa del forte effetto elettronattrattore degli atomi di fluoro e potrebbero promuovere la condensazione di molecole poco attivate, come le aldeidi aromatiche che portano gruppi elettron-donatori. In effetti il $\text{TiCl}_3(\text{SO}_3\text{CF}_3)$ dà rese migliori di TiCl_4 in alcune condensazioni aldoliche incrociate che coinvolgono aldeidi aromatiche.³ Queste reazioni sono seguite dalla disidratazione dell'aldolo, quindi portano ad un prodotto simile all'addotto di Knoevenagel.

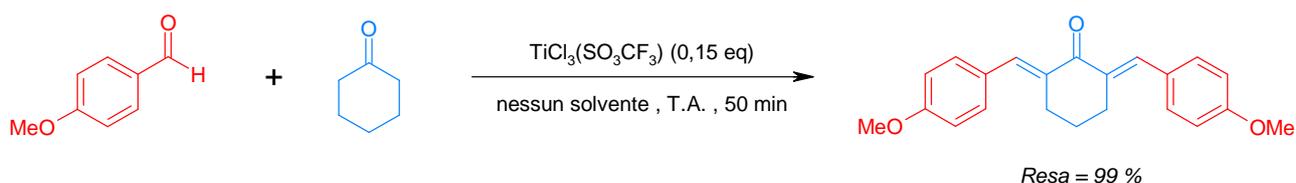


Figura 8.3 Condensazione aldolica tra cicloesanonone e 4-metossibenzaldeide catalizzata da $\text{TiCl}_3(\text{SO}_3\text{CF}_3)$.



Figura 8.4 Possibile condensazione trimolecolare tra indolo, 4-metossibenzaldeide e dimetilmalonato.

I triflati di titanio potrebbero anche attivare l'addotto di Knoevenagel più di TiCl_4 e permettere l'attacco di eterocicli poco reattivi come il tiofene.

² (a) El Mustapha, H. M.; Pascal, J.-L. *J. Fluorine Chem.* **1991**, *55*, 63-78; (b) Dalziel, J. R.; Klett, R. D.; Yeats, P. A.; Aubke, F. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 231-239; (c) Nofle, R. E.; Cady, G. H. *Inorg. Chem.* **1966**, *5*, 2182-2184.

³ Iranpoor, N.; Zeynizadeh, B.; Aghanpour, A. *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 554-555.

B. Catalisi

La condensazione trimolecolare promossa da TiCl_4 richiede una quantità stechiometrica di titanio. È possibile rendere la reazione catalitica? Il meccanismo di reazione fornisce un indizio sulla strategia da seguire. Con la condensazione di Knoevenagel il titanio si trasforma completamente in cloruro di titanile. Quindi per rendere la reazione catalitica bisognerebbe ritrasformare il cloruro di titanile in tetracloruro di titanio (Figura 8.5) e attualmente non esiste un reagente che permetta di effettuare questa reazione. L'obiettivo sembra molto arduo da raggiungere a causa della forte affinità del titanio per l'ossigeno. I primi tentativi effettuati aggiungendo cloruro di trimetilsilile per rigenerare TiCl_4 , in analogia con alcune condensazioni aldoliche, sono stati infruttuosi.

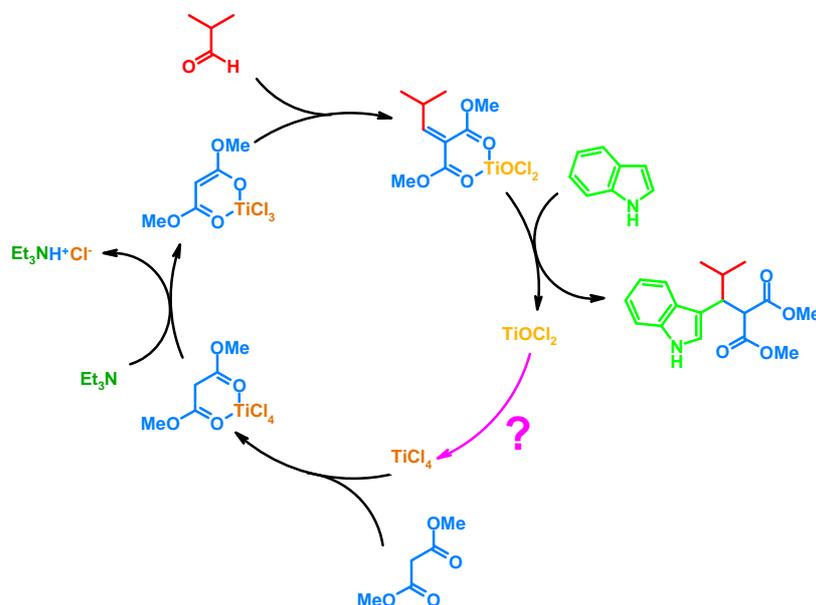


Figura 8.5 Ciclo catalitico della condensazione trimolecolare con TiCl_4 .

C. Diastereoselettività

1. Generazione dell'enolato

Se l'acido al carbonio è asimmetrico, può generare due addotti di Knoevenagel, uno di configurazione *E* e l'altro *Z*. La configurazione prevalente dipende dal modo in cui l'enolato di titanio è stato generato. Ad esempio (Figura 8.6), la reazione tra il fosfonoacetato di etile ed un'aldeide porta in prevalenza all'addotto *E* (termodinamicamente più stabile) quando l'enolato è

generato mediante complessazione-deprotonazione,⁴ e all'addotto *Z* (cineticamente più stabile) quando l'addotto è generato con una procedura opposta (deprotonazione-complessazione).⁵ Allora la domanda è: i due addotti sommano l'indolo dando due diastereomeri diversi? Se la risposta è sì, si potrebbe controllare la stereochimica *sin* o *anti* del prodotto di condensazione semplicemente variando il modo di preparazione dell'enolato (Figura 8.7).

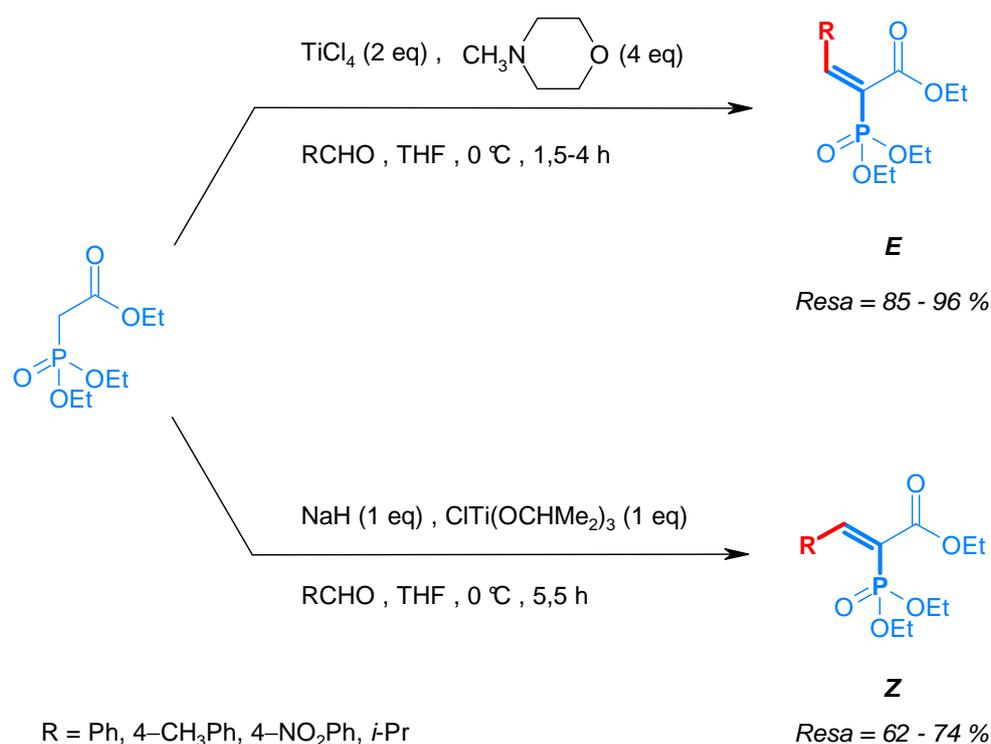


Figura 8.6 Condensazioni di Knoevenagel diastereoselettive promosse da Ti(IV).

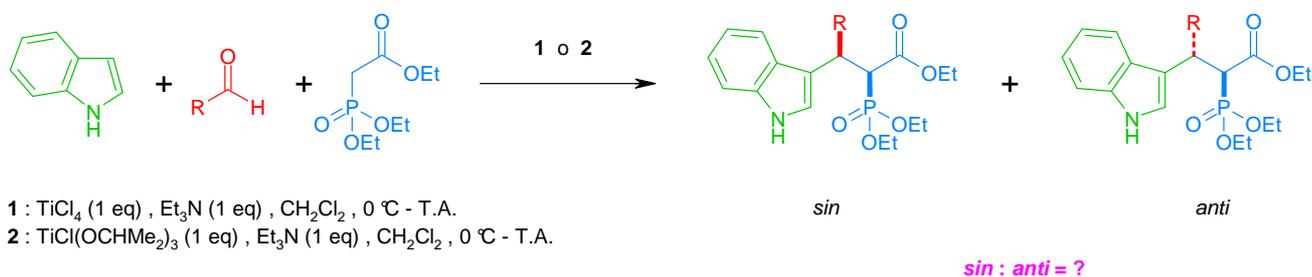


Figura 8.7 Condensazione trimolecolare distereoselettiva con un acido al carbonio asimmetrico (fosfonoacetato di etile) e controllo della diastereoselezione a seconda del metodo usato per generare l'enolato di Ti(IV).

⁴ Lehnert, W. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 301-305.

⁵ Reetz, M. T.; Peter, R.; Von Itzstein, M. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 121-122.

2. Reagenti chirali

La condensazione trimolecolare comporta la formazione di un nuovo centro stereogeno in corrispondenza del carbonio centrale che unisce le tre molecole di partenza. Usando reagenti chirali la reazione trimolecolare promossa da TiCl_4 o $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$ è diastereoselettiva? Come sorgente di chiralità si potrebbero usare aldeidi chirali come l'aldeide di Garner⁶ (Figura 8.8), analogamente a quanto è stato fatto nella condensazione di Yonemitsu, oppure indoli chirali (Figura 8.9).⁷

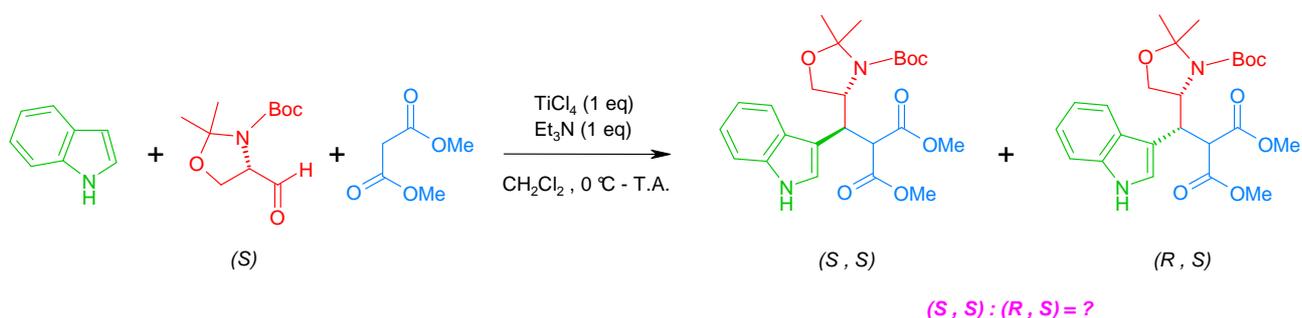


Figura 8.8 Condensazione trimolecolare diastereoselettiva in presenza di un'aldeide chirale (aldeide di Garner).

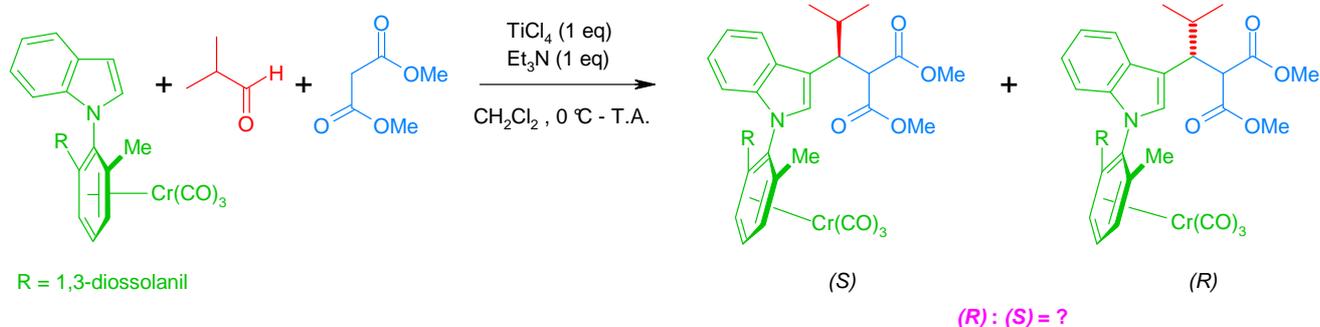


Figura 8.9 Condensazione trimolecolare enantioselectiva in presenza di un indolo chirale.

⁶ Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1*, **2001**, 2136-2157.

⁷ Kamikawa, K.; Kinoshita, S.; Mutsukaka, H.; Uemura, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1097-1100.

D. Enantioselettività

1. Complessi chirali del titanio

È possibile rendere la condensazione trimolecolare enantioselettiva? Una strategia consiste nel mettere dei ligandi chirali sul titanio. Tuttavia il BINOL–TiCl₂ e alcuni complessi Ti(IV)-emisalen hanno dato risultati negativi. Quale altro ligando si può usare? Il meccanismo di reazione può aiutare nella scelta del ligando. Il nuovo centro stereogeno si forma quando l'indolo attacca l'addotto di Knoevenagel. L'indolo può attaccare l'addotto da sopra o da sotto il piano del doppio legame C=C e quindi può generare entrambi gli enantiomeri. Per generare un solo enantiomero bisogna usare un ligando chirale del titanio che si ripieghi indietro e copra una delle due facce dell'addotto, in modo che l'indolo possa attaccare solo l'altra faccia (Figura 8.10). Questa strategia presenta però due grossi problemi: (1) Il titanio è lontano dal doppio legame C=C, quindi bisognerebbe usare un ligando voluminoso per riuscirlo a coprire. Purtroppo i test effettuati con i complessi chirali del titanio indicano che quando il titanio porta ligandi ingombrati non riesce a complessare il dimetilmalonato e a promuovere la reazione. (2) Un altro problema è che il titanio cambia forma durante la reazione, passando da tetracloruro a ossicloruro. Il ligando chirale deve legare entrambe le forme del titanio: il tetracloruro all'inizio della reazione per promuovere la formazione dello ione enolato, e l'ossicloruro al momento dell'aggiunta di Michael per indurre una chiralità nel prodotto di condensazione. Non è semplice trovare un ligando che possieda entrambe queste caratteristiche. Il test di formazione dell'enolato permette però di verificare la prima condizione e cioè la complessazione dell'estere. Se l'enolato non si forma è inutile sprecare 1 equivalente di ligando chirale per provare la reazione.

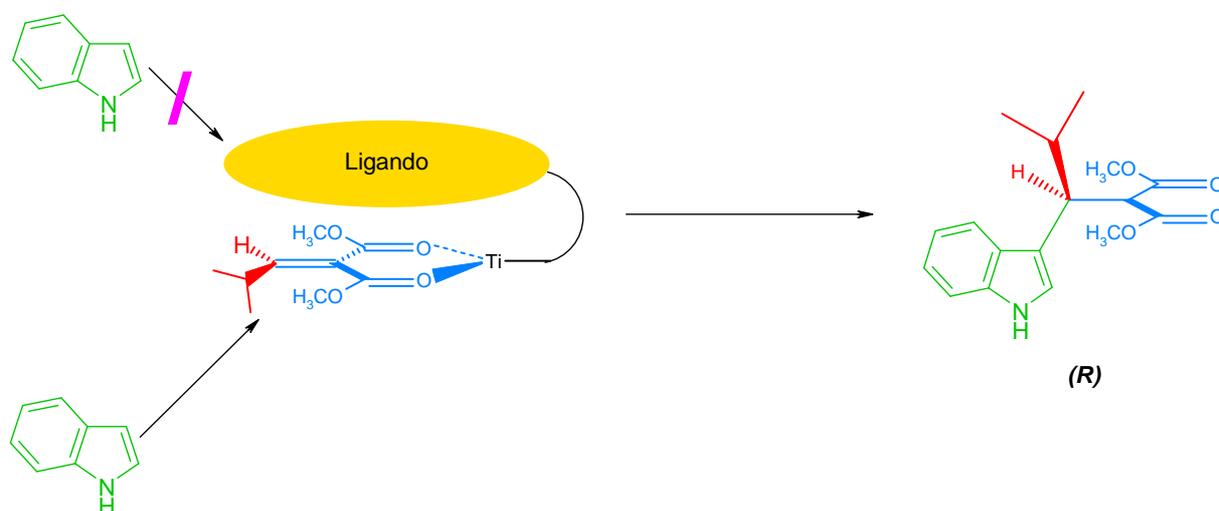


Figura 8.10 Schema di un'addizione di Michael enantioselettiva dell'indolo sull'addotto di Knoevenagel.

2. Complessi chirali di un altro metallo

Le bis-ossazoline sono usate come ligandi chirali nell'addizione di Michael dell'indolo su arilidenmalonati.⁸ Potrebbero funzionare col titanio in una condensazione trimolecolare? Probabilmente no, perché sono dei ligandi all'azoto e l'azoto ha una bassa affinità per il titanio. Quindi riuscirebbero a complessare il titanio, ma poi verrebbero spiazzate dal dimetilmalonato, che è un ligando all'ossigeno più forte, analogamente a quanto osservato per l'acetonitrile (Cap. IV, Par. 1.C.5.b). Per ottenere un complesso stabile bisognerebbe sostituire il titanio con un altro metallo più soffice come il rame(II) o lo zinco,⁹ ma così l'acido di Lewis perderebbe il suo potere enolizzante e non riuscirebbe a generare l'enolato che è indispensabile (vedere il Cap. IV, Par. 1.A.2.a per alcuni tentativi di condensazione infruttuosi con sali di rame). Si potrebbe ovviare all'inconveniente usando il β -diestere sotto forma di silil enol etere. I silil enol eteri sono enolati preformati, quindi permettono di evitare l'azione del metallo. I silil chetene acetali (cioè i silil enol eteri derivati dagli esteri) danno in effetti reazioni di condensazione aldolica¹⁰ e la reazione potrebbe funzionare anche con i β -diesteri. Resta il problema dell'eliminazione di acqua. Il rame, essendo un acido di Lewis debole, non riuscirebbe a promuovere l'eliminazione di acqua necessaria per la condensazione di Knoevenagel, quindi bisognerebbe usare i setacci molecolari come trappole per l'acqua. I silil enol eteri non possono essere sintetizzati direttamente nella miscela di reazione (come gli enolati di titanio) ma devono essere preparati a parte. Quindi essi aggiungerebbero un passaggio in più alla sintesi e diminuirebbero il vantaggio della condensazione. Tuttavia questo inconveniente sarebbe largamente compensato dall'induzione di chiralità ottenuto.

3. Basi chirali

La base non lega il titanio durante la condensazione, ma potrebbe rimanere legata a qualche intermedio di reazione sotto forma di coppia ionica. Una base chirale, quindi, potrebbe controllare la formazione del centro stereogeno del prodotto di condensazione. Alcune basi come la sparteina sono usate come catalizzatori in alcune condensazioni aldoliche enantioselettive.¹¹

⁸ Zhuang, W.; Hansen, T.; Anker, K.; Jørgensen, A. *Chem. Commun.* **2001**, 347-348.

⁹ *Ibid.*

¹⁰ Carswell, E. L.; Hayes, D.; Henderson, K. W.; Kerr, W. J.; Russel, C. J. *Synlett* **2003**, 1017-1021.

¹¹ Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894-902.

E. Studio del meccanismo

1. Acidità dei complessi estere-TiCl₄

Sarebbe interessante continuare lo studio sulla condensazione trimolecolare promossa da titanio, sia dal punto di vista sperimentale che teorico. Quanto aumenta l'acidità del dietilmalonato a seguito della complessazione con TiCl₄? Si potrebbe determinare il pK_a del complesso dietilmalonato-TiCl₄ titolandolo con trietilammina. Ripetendo i test per altri acidi al carbonio si potrebbe osservare una relazione tra l'acidità dell'estere indotta dal titanio e la resa del prodotto di condensazione.

2. Configurazione dell'addotto di Knoevenagel

I calcoli teorici potrebbero fornire indicazioni sulla stereochimica della condensazione di Knoevenagel nel caso di acidi al carbonio asimmetrici e spiegare la prevalenza di uno dei due addotti (*E* o *Z*) osservata sperimentalmente. Ciò avvalorerebbe ulteriormente il meccanismo proposto per la reazione.

2. Condensazioni catalizzate da prolina e bismuto

A. Messa a punto delle condizione di reazione

Sarebbe importante mettere a punto la procedura sperimentale della condensazione trimolecolare con prolina e bismuto per aumentare la resa di reazione. Lo studio del meccanismo sarebbe utile per raggiungere questo obiettivo.¹² Si potrebbe non solo variare il numero di equivalenti di prolina e triflato di bismuto, ma anche agire su altri fattori.

1. Presenza di additivi

L'aggiunta di additivi come acidi, basi, sali ed acqua influisce sulla resa e sull'enantioselettività di alcune reazioni aldoliche.¹³ Un effetto simile potrebbe essere osservato nel caso della condensazione trimolecolare.

2. Prolina sostituita

Le proline sostituite, come la 4-camforilsulfonilossiprolina,¹⁴ o funzionalizzate con altri composti, come l'1,1'-binaftil-2,2'-diammina,¹⁵ catalizzano alcune condensazioni aldoliche con rese ed eccessi enantiomerici migliori della prolina. Si potrebbe studiare l'effetto di questi composti sulla condensazione trimolecolare.

3. Sali di Bi(III)

La condensazione trimolecolare potrebbe funzionare anche con sali diversi dal triflato di bismuto(III) anidro: ad esempio $\text{Bi}(\text{TfO})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e BiOCl , che catalizzano alcune reazioni di Mannich,¹⁶ oppure BiCl_3 ¹⁷ e $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$,¹⁸ usati in alcune addizioni di Michael.

B. Nuovi composti

Sarebbe interessante testare altri acidi al carbonio contenenti due gruppi eteroatomici come il dinitrometano, il malononitrile o i β -disolfoni. Questi composti hanno valori di pK_a inferiori o uguali a quello di un β -chetoestere,¹⁹ dunque potrebbero reagire in presenza di prolina.

¹² Esistono ancora pochi studi sul meccanismo delle reazioni catalizzate dal triflato di bismuto(III). Per un esempio, vedere: Le Roux, C.; Dubac, J. *Synlett* **2002**, 181-200.

¹³ Pihko, P. M.; Laurikainen, K. M.; Usano, A.; Nyberg, A. I.; Kaavi, J. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 317-328.

¹⁴ Bellis, E.; Kokotos, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8669-8676.

¹⁵ Guazzetti, S.; Benaglia, M.; Pignataro, L.; Pugliesi, A. *Tetrahedron: Asymm.* **2006**, *17*, 2754-2760.

¹⁶ Ollevier, T.; Desyroy, V.; Nadeau, E. *Arkivoc* **2007**, *x*, 10-20.

¹⁷ (a) Le Roux, C.; Gaspard-Iloughmane, H.; Dubac, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1835-1839; (b) Wada, M.; Takeichi, E.; Matsumoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 990-994.

¹⁸ Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2109-2114.

D. Induzione di chiralità

Bisognerebbe separare gli enantiomeri del prodotto di condensazione per valutare il potere enantioselettivo della prolina. Inoltre sarebbe importante poter usare alcuni complessi chirali del bismuto per ottenere un'enantioselezione o una diastereoselezione.

C. Mezzi di reazione alternativi

La condensazione trimolecolare potrebbe avvenire in vari solventi alternativi con una resa o una velocità maggiore rispetto ai solventi tradizionali. La reazione di Mannich è simile alla condensazione di Yonemitsu, quindi i mezzi di reazione usati per la reazione di Mannich potrebbero funzionare anche con la condensazione trimolecolare.

1. Micelle

La reazione di Mannich avviene in acqua in presenza di tensioattivi anionici come il sodio dodecilsolfato (SDS) ed acidi di Lewis come $\text{Sc}(\text{TfO})_3$.²⁰ La reazione è catalitica. È addirittura possibile usare un sale che ha come anione il dodecilsolfato e come catione lo scandio, per cui combina l'azione catalitica del tensioattivo e del metallo.²¹

2. Liquidi ionici

La reazione di Mannich avviene nei liquidi ionici, spesso con una resa maggiore rispetto ai solventi tradizionali.²² Altre reazioni di tipo Mannich richiedono, oltre al liquido ionico, l'uso di microonde²³ o la presenza di un catalizzatore metallico come InCl_3 ²⁴ e $\text{RuCl}_2(\text{PPh})_3$.²⁵

3. H₂O

Alcune reazioni multicomponente avvengono più velocemente in acqua che in un solvente organico, anche quando comportano l'eliminazione di acqua.²⁶ L'acqua presente in eccesso come solvente tende in effetti a spostare l'equilibrio di reazione verso i reagenti, ma se il prodotto è insolubile precipita e si separa dall'ambiente liquido di reazione, spostando tutto l'equilibrio verso i prodotti.

¹⁹ http://research.chem.psu.edu/brpgroup/pKa_compilation.pdf; ultimo accesso Ottobre 2007.

²⁰ Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Synlett* **1999**, 545-546.

²¹ Manabe, K.; Mori, Y.; Wakabayashi, T.; Nagayama, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7202-7207.

²² (a) Dong, F.; Jun, L.; Xin-Li, Z.; Zu-Liang, L. *Catal. Lett.* **2007**, *116*, 76-80; (b) Li, J.; Peng, Y.; Song, G. *Catal. Lett.* **2005**, *102*, 159-162; (c) Sahoo, S.; Joseph, T.; Halligudi, S. B. *J. Mol. Catal. A* **2006**, *244*, 179-182.

²³ Leadbeater, N. E.; Torenius, H. M.; Tye, H. *Mol. Div.* **2003**, *7*, 135-144.

²⁴ Loh, T.-P.; Liung, S. B. K. W.; Tan, K.-L.; Wei, L.-L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3227-3237.

²⁵ Yang, X.-F.; Wang, M.; Varma, R. S.; Li, C.-J. *J. Mol. Catal. A* **2004**, *214*, 147-154.

²⁶ Pirrung, M.; Das Sarma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 444-445.

4. Assenza di solvente

L'isobutirraldeide e il nitroacetato di etile sono liquidi, quindi potrebbero fungere essi stessi da solvente per la reazione di condensazione. Confrontando la resa in presenza e in assenza di etanolo si potrebbe avere una misura dell'effetto del solvente. Alcune reazioni di tipo Mannich vengono effettuate in assenza di solvente ed in presenza di catalizzatori a base di polianilina.²⁷

3. Test farmacologici

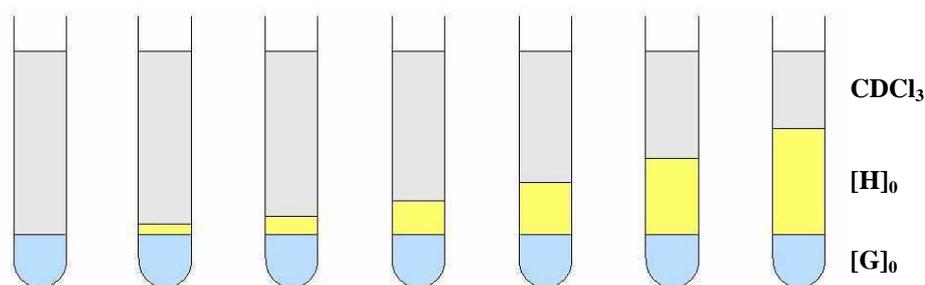
I nuovi prodotti di condensazione sintetizzati hanno qualche attività biologica? Prima di effettuare qualunque test, sarebbe opportuno compiere studi di *docking* e di dinamica molecolare per ottenere una mappa di descrittori delle proprietà della molecola ed individuare quindi i recettori che hanno maggiori probabilità di legare la molecola. Questo darebbe un'idea del tipo di attività biologica che il composto potrebbe mostrare e permetterebbe di orientarsi nella scelta dei test farmacologici.

²⁷ Palaniappan, S.; John, A.; Amarnath, C. A.; Rao, V. J. *J. Mol. Catal. A* **2004**, *218*, 47-53.

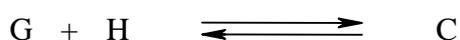
Appendice: derivazione dell'equazione per il calcolo della costante di legame

A. Titolazione per preparazione di soluzioni diverse di titolante e analita

Prepariamo una serie di soluzioni che abbiano la stessa concentrazione di estere $[G]_0$, diverse concentrazioni di titanio $[H]_0$ e lo stesso volume totale. Facciamo variare $[H]_0$ da 0 ad un valore massimo e scegliamo $[G]_0$ in modo che sia compresa in questo intervallo di concentrazioni.



Non appena le soluzioni vengono preparate, G ed H iniziano a reagire per formare il complesso C secondo la reazione



fino a raggiungere una situazione di equilibrio. All'equilibrio, le concentrazioni di G e di H sono minori di quelle iniziali, perché una parte di estere e di titanio hanno reagito per formare il complesso. Indichiamo queste nuove concentrazioni con $[G]$ e $[H]$.

La legge di equilibrio relativa alla formazione del complesso è

$$K = \frac{[C]}{[G][H]} \quad (1)$$

Questa equazione non permette di calcolare K perché non conosciamo nessuna delle tre concentrazioni. Perciò dobbiamo esprimerle in funzione di altre grandezze misurabili sperimentalmente. Per la legge di conservazione della materia, in ogni soluzione la concentrazione iniziale di titanio $[H]_0$ è uguale alla somma della concentrazione di titanio libero $[H]$ all'equilibrio e della concentrazione di complesso $[C]$ all'equilibrio, cioè

$$[H]_0 = [H] + [C]$$

La stessa cosa vale per G:

$$[G]_0 = [G] + [C]$$

Da cui si ricava

$$[H] = [H]_0 - [C] \quad (2)$$

e

$$[G] = [G]_0 - [C] \quad (3)$$

Sostituendo le quantità di [G] e [H] delle equazioni (2) e (3) nella (1) si ottiene

$$K = \frac{[C]}{([G]_0 - [C])([H]_0 - [C])} \quad (4)$$

Sviluppando la (4) e moltiplicando entrambi i membri per il denominatore della frazione si ha

$$K([G]_0[H]_0 - [G]_0[C] - [H]_0[C] + [C]^2) = [C]$$

Sviluppando l'espressione e portando [C] al primo membro si ricava

$$K[G]_0[H]_0 - K[G]_0[C] - K[H]_0[C] + K[C]^2 - [C] = 0$$

Raccogliendo [C] a fattor comune si ha

$$K[C]^2 - [C](1 + K[G]_0 + K[H]_0) + K[H]_0[G]_0 = 0$$

Dividendo entrambi i membri dell'equazione per K e applicando la proprietà distributiva al primo membro si ottiene

$$[C]^2 - \left(\frac{1}{K} + [G]_0 + [H]_0 \right) [C] + [G]_0[H]_0 = 0$$

Questa è un'equazione di secondo grado ad un'incognita del tipo $x^2 + bx + c = 0$. Risolvendo l'equazione e scartando la soluzione col valore più alto si ha:

$$[C] = \frac{\frac{1}{K} + [G]_0 + [H]_0 - \sqrt{\left(\frac{1}{K} + [G]_0 + [H]_0\right)^2 - 4[G]_0[H]_0}}{2} \quad (5)$$

Conoscendo $[C]$ potremmo calcolare K con un'analisi di regressione non lineare. Poiché però non conosciamo $[C]$, dobbiamo esprimere $[C]$ in funzione di altre grandezze misurabili sperimentalmente, come lo spostamento chimico degli idrogeni in α dell'estere. In soluzione ci sono molecole di estere libero e molecole di estere complessato. I due composti hanno spostamenti chimici diversi, per cui in totale si dovrebbero osservare due segnali per gli idrogeni in α . Tuttavia, poiché l'equilibrio di complessazione è dinamico, il titanio scambia tra complesso ed estere, cioè si stacca continuamente da una molecola di complesso (tornando in forma libera) e si lega ad un'altra molecola di estere (riformando il complesso). Se lo scambio del titanio è più veloce della scala di tempo dell'NMR, lo strumento registra una media dei due segnali e quindi mostra un solo picco per gli idrogeni in α . La posizione di questo picco dipende dall'abbondanza relativa delle due specie. In particolare lo spostamento chimico misurato dallo strumento è la media pesata degli spostamenti chimici delle due specie, cioè

$$\delta_{\text{OSS}} = \chi_G \delta_G + \chi_C \delta_C \quad (6)$$

dove δ_{OSS} è lo spostamento chimico misurato sperimentalmente, δ_G e δ_C sono gli spostamenti chimici dello stesso idrogeno in G e C, χ_G e χ_C le frazioni molari di G e C in soluzione all'equilibrio. Per definizione di frazione molare, valgono le equazioni:

$$\chi_G = \frac{[G]}{[G] + [C]} \quad \text{e} \quad \chi_C = \frac{[C]}{[G] + [C]} \quad (7, 8)$$

δ_G è lo spostamento chimico di G libero all'equilibrio. Questo è anche lo spostamento chimico δ_0 misurato dallo strumento nella prima soluzione, in cui l'estere è completamente libero (perché $[H]_0=0$). δ_C è lo spostamento chimico del complesso C all'equilibrio ed è anche lo spostamento chimico δ_{INF} misurato dallo strumento nell'ultima soluzione, in cui l'estere è presente interamente

sotto forma di complesso (H invece è in eccesso rispetto a G e una parte di esso è presente in forma libera, ma non ha idrogeni e quindi non fornisce alcun segnale NMR). Dunque

$$\delta_G = \delta_0 \quad \text{e} \quad \delta_C = \delta_{\text{INF}} \quad (9, 10)$$

Sostituendo le quantità delle equazioni (7, 8) e (9, 10) nella (6) si ottiene

$$\delta_{\text{OSS}} = \frac{[\text{G}]}{[\text{G}]+[\text{C}]} \delta_0 + \frac{[\text{C}]}{[\text{G}]+[\text{C}]} \delta_{\text{INF}} \quad (11)$$

Sostituendo le quantità delle equazioni (2) e (3) nella (11) si ricava

$$\delta_{\text{OSS}} = \frac{[\text{G}]_0 - [\text{C}]}{[\text{G}]_0 - [\text{C}] + [\text{C}]} \delta_0 + \frac{[\text{C}]}{[\text{G}]_0 - [\text{C}] + [\text{C}]} \delta_{\text{INF}}$$

e semplificando

$$\delta_{\text{OSS}} = \frac{[\text{G}]_0 \delta_0 - [\text{C}] \delta_0 + [\text{C}] \delta_{\text{INF}}}{[\text{G}]_0}$$

Raccogliendo [C] a fattor comune ed applicando la proprietà distributiva si ha:

$$\delta_{\text{OSS}} = \frac{[\text{G}]_0 \delta_0 + [\text{C}] (\delta_{\text{INF}} - \delta_0)}{[\text{G}]_0}$$

$$\delta_{\text{OSS}} = \frac{[\text{G}]_0}{[\text{G}]_0} \delta_0 + \frac{[\text{C}]}{[\text{G}]_0} (\delta_{\text{INF}} - \delta_0)$$

Semplificando e portando δ_0 al primo membro si ottiene:

$$\delta_{\text{OSS}} - \delta_0 = \frac{[\text{C}]}{[\text{G}]_0} (\delta_{\text{INF}} - \delta_0) \quad (12)$$

Sostituendo la quantità espressa nell'equazione (5) a [C] della (12) si ottiene

$$\delta_{\text{OSS}} - \delta_0 = \frac{\frac{1}{K} + [G]_0 + [H]_0 - \sqrt{\left(\frac{1}{K} + [G]_0 + [H]_0\right)^2 - 4[G]_0[H]_0}}{2[G]_0} (\delta_{\text{INF}} - \delta_0) \quad (13)$$

Abbiamo così ricavato un'equazione che esprime lo spostamento chimico osservato δ_{OSS} (o per meglio dire una sua differenza) in funzione della concentrazione di titolante $[H]_0$ e che contiene K come unica grandezza incognita. Conoscendo $[G]_0$, $[H]_0$ e gli spostamenti chimici osservati, si può ricavare K con un'analisi di regressione non lineare. L'equazione (13) presuppone la (6), quindi è valida solo quando lo scambio tra G e C è più veloce della scala di tempo dell'NMR.

B. Titolazione per aggiunte successive di titolante ad un'unica soluzione di analita

Spesso una titolazione non viene effettuata preparando diverse soluzioni, ma effettuando aggiunte successive di titolante H ad un'unica soluzione di analita G. In questo caso, dopo ogni aggiunta il volume della soluzione aumenta e quindi varia non solo $[H]_0$ ma anche $[G]_0$. Bisogna perciò trovare un'equazione che tenga conto della variazione di entrambe le concentrazioni.

$[G]_0$, cioè la concentrazione iniziale di estere dopo ogni aggiunta di titanio, è il rapporto tra il numero di moli di G n_G e il volume V della soluzione. n_G è il numero di moli di estere messo in soluzione prima di aggiungere titanio e rimane lo stesso durante tutta la titolazione. V invece cambia, perché è uguale alla somma del volume iniziale V_0 prima della titolazione e di tutti i volumi di titanio V_A aggiunti durante la titolazione:

$$[G]_0 = \frac{n_G}{V_0 + V_A} \quad (14)$$

Anche la concentrazione iniziale di titanio $[H]_0$ può essere espressa come rapporto tra numero di moli e volume, entrambi noti, oppure come concentrazione corretta per un fattore di diluizione:

$$[H]_0 = \frac{n_H}{V_0 + V_A} = \frac{[H]_0 V_A}{V_0 + V_A} \quad (15)$$

Sostituendo le quantità delle equazioni (14) e (15) nella (9) si ottiene:

$$\delta_{\text{OSS}} - \delta_0 = \frac{\frac{1}{K} + \frac{n_G}{V_0 + V_A} + \frac{[\text{H}]_0 V_A}{V_0 + V_A} - \sqrt{\left(\frac{1}{K} + \frac{n_G}{V_0 + V_A} + \frac{[\text{H}]_0 V_A}{V_0 + V_A}\right)^2 - 4 \frac{n_G}{V_0 + V_A} \cdot \frac{[\text{H}]_0 V_A}{V_0 + V_A}}}{2 \frac{n_G}{V_0 + V_A}} (\delta_{\text{INF}} - \delta_0)$$

e sommando i termini simili:

$$\delta_{\text{OSS}} - \delta_0 = \frac{\frac{1}{K} + \frac{n_G + [\text{H}]_0 V_A}{V_0 + V_A} - \sqrt{\left(\frac{1}{K} + \frac{n_G + [\text{H}]_0 V_A}{V_0 + V_A}\right)^2 - 4 \frac{n_G [\text{H}]_0 V_A}{(V_0 + V_A)^2}}}{2 \frac{n_G}{V_0 + V_A}} (\delta_{\text{INF}} - \delta_0) \quad (16)$$

L'equazione (16), a differenza della (13), tiene conto della diluizione durante la titolazione. Anch'essa è valida solo quando lo scambio tra G e C è più veloce della scala di tempo dell'NMR.

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

Condensations de type Yonemitsu promues par des acides de Lewis

1. Abstract

La condensation de Yonemitsu est la réaction entre l'indole, l'acide de Meldrum et un aldéhyde pour donner un produit de condensation trimoléculaire. Elle permet d'accéder à de nombreux composés potentiellement bioactifs comme des tryptophanes β -substitués et des tétrahydro- β -carbolines en haut excès diastéréomérique. Dans cette thèse, j'ai étendu la condensation trimoléculaire à de nouveaux composés méthyléniques activés, aldéhydes et hétérocycles en présence de différents promoteurs (TiCl_4 , $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$, $\text{Bi}(\text{TfO})_3$ et proline). J'ai étudié le mécanisme de la réaction promue par le titane par RMN pour mettre au point le meilleur protocole expérimental. J'ai analysé quelques complexes chiraux du titane pour essayer de rendre la réaction énantiosélective et j'ai effectué quelques essais de condensation trimoléculaire dans des liquides ioniques.

2. Introduction

La condensation de Yonemitsu¹ est, par définition, la réaction entre l'indole, l'acide de Meldrum et un aldéhyde (Schéma 1). Elle conduit à la formation d'un composé où les trois molécules de départ sont unies par un atome central de carbone issu de l'aldéhyde. Il s'agit d'une réaction multicomposant, parce que plus de deux composés réagissent pour former un seul produit. Elle a lieu dans l'acétonitrile à température ambiante en quelques heures, mais elle peut être accélérée par un catalyseur comme la *D,L*-proline.

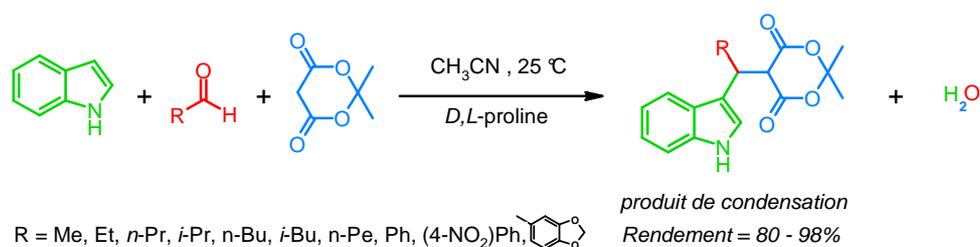


Schéma 1 Condensation de Yonemitsu.

¹ Oikawa, Y; Hirasawa, O.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1759-1762.

Le mécanisme de la réaction comporte probablement deux voies concomitantes qui sont soit une condensation de Knoevenagel entre l'aldéhyde et l'acide de Meldrum (Schéma 2), suivie par l'attaque de l'indole, soit la condensation de l'aldéhyde et de l'indole en une énimine, avec l'attaque successive de l'acide de Meldrum, sous forme d'énol ou d'énolate.

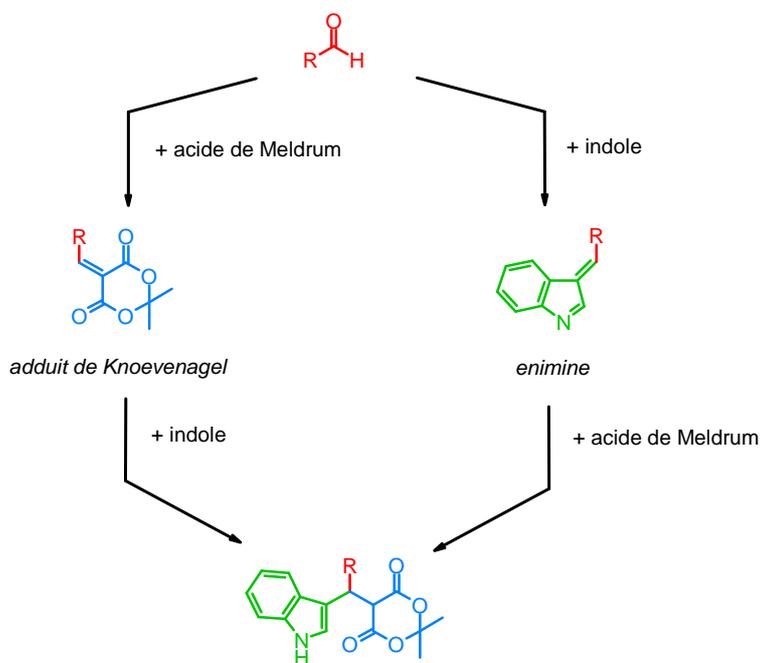


Schéma 2 Mécanismes probables de la condensation de Yonemitsu.

La condensation de Yonemitsu peut être réalisée en présence d'un aldéhyde chiral, avec contrôle de la diastéréosélectivité, et en plaçant des substituants sur le noyau indolique. Les groupements fonctionnels du produit de condensation peuvent être transformés sélectivement selon les conditions de réaction et générer une large variété de composés avec de potentielles activités biologiques (Schéma 3): des tryptophanes β -substitués², des tryptamines annulées³ ou encore des tétrahydro- β -carbolines⁴. Il existe aussi une version tétramoléculaire de la condensation de Yonemitsu, qui a permis d'accéder à des spiro[pyrrolidinone-3,3'-indoles]⁵, des spiro[pyrrolidinone-3,3'-indolinones]⁶, des tétrahydrothiacarbazoles⁷ et des tétrahydrocarbazoles.⁸

² (a) Jeannin, L.; Nagy, T.; Vassileva, E.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2057-2058; (b) Nemes, C.; Jeannin, L.; Sapi, J.; Laronze, M.; Seghir, H.; Augé, F.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5479-5492.

³ Dardennes, E.; Kovács-Kulyassa, Á.; Renzetti, A.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 221-223.

⁴ Dardennes, E.; Kovács-Kulyassa, Á.; Boisbrun, M.; Petermann, C.; Laronze, J.-Y.; Sapi, J. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 1329-1339.

⁵ Cochard, F.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6291-6294.

⁶ Cochard, F.; Laronze, M.; Prost, É.; Nuzillard, J.-M.; Augé, F.; Petermann, C.; Sigaut, P.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y.; *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3481-3490.

⁷ *Ibid.*

⁸ Cochard, F.; Laronze, M.; Sigaut, P.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1703-1707.

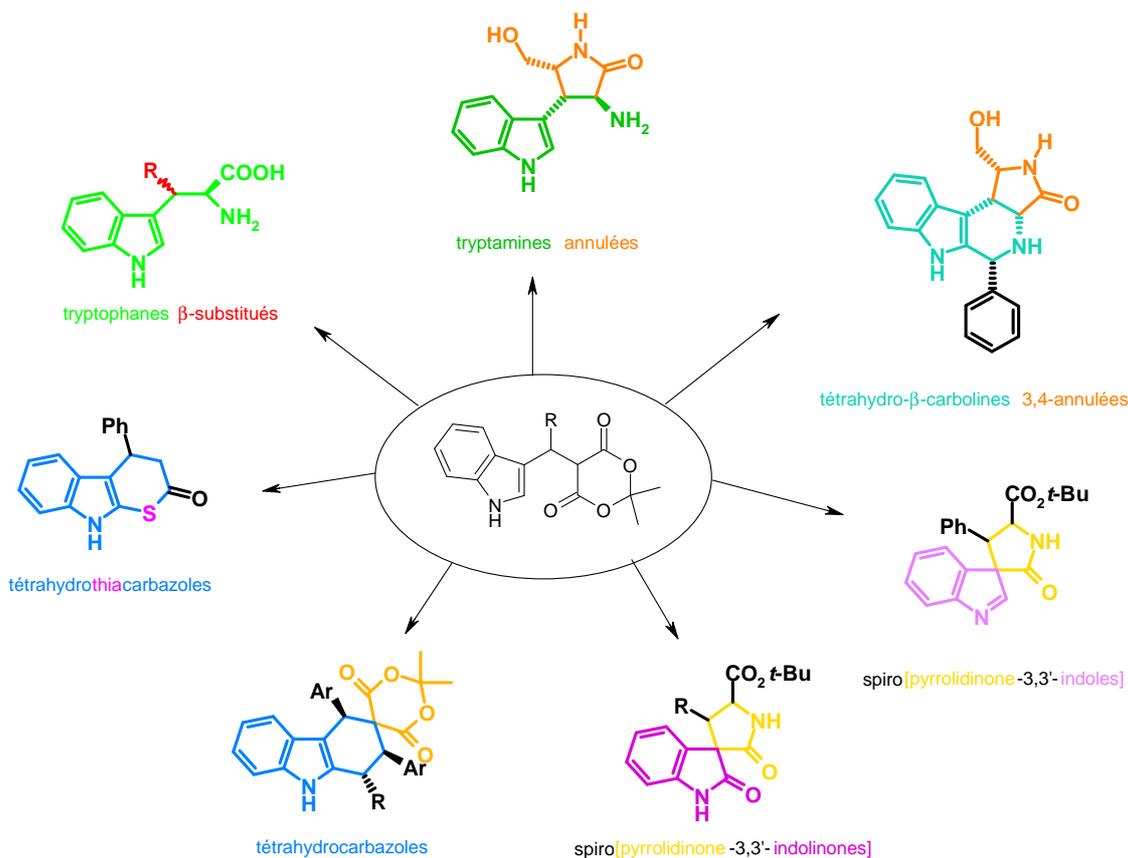


Schéma 3 Principales classes de produits obtenus à partir du produit de la condensation de Yonemitsu.

3. Objectif de la recherche

La condensation de Yonemitsu a été effectuée avec différents aldéhydes et indoles substitués, mais toujours en gardant l'acide de Meldrum. Il serait important de remplacer l'acide de Meldrum par d'autres composés carbonylés afin d'obtenir de nouvelles familles de molécules. Celles-ci, après transformation des groupements fonctionnels, permettraient d'accéder à de nouveaux composés d'intérêt thérapeutique. L'extension de la réaction trimoléculaire à d'autres dérivés carbonylés aurait aussi d'autres avantages. Par exemple, le malonate de diméthyle est plus stable que l'acide de Meldrum et, une fois inséré dans le produit de condensation, supporterait des conditions plus drastiques dans les réactions de fonctionnalisation suivantes. Les composés méthyléniques activés contenant des hétéroatomes ont aussi une grande potentialité pour la réaction. Par exemple, le produit de condensation avec un nitroacétate d'alkyle pourrait être transformé en un tryptophane β -substitué après réduction du groupement nitro et hydrolyse de la fonction ester. Le produit dérivant d'un phosphonoacétate d'alkyle pourrait être ultérieurement modifié par des réactions de type Horner-Wittig. Quelques produits de condensation issus de composés carbonylés différents de

l'acide de Meldrum ont déjà été synthétisés en plusieurs étapes,⁹ mais jamais à travers une méthodologie multicomposant.

Il serait également utile de pouvoir utiliser d'autres systèmes hétérocycliques à la place de l'indole dans la condensation trimoléculaire. En effet, des produits de condensation non indoliques n'ont jamais été synthétisés, ni par une synthèse multicomposant, ni par une méthodologie classique en plusieurs étapes.

4. Résultats et discussion

A. Recherche d'un promoteur

Malheureusement, en présence de composés carbonylés plus communs par rapport à l'acide de Meldrum, comme le malonate de diméthyle, la réaction n'a pas lieu dans les conditions proposées par Yonemitsu (Schéma 4). Vraisemblablement les protons méthyléniques de ce diester ne sont pas assez acides pour être arrachés dans les conditions de réaction et générer l'ion énolate, qui est l'espèce réactive. En fait le malonate de diméthyle a un pK_a de 13¹⁰ dans l'eau, alors que son homologue cyclique, l'acide de Meldrum, est 100 millions de fois plus acide.¹¹ J'ai donc modifié les conditions de réaction pour essayer de former la base conjuguée.

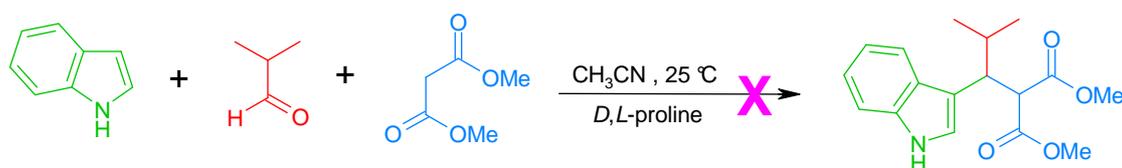


Schéma 4 Condensation trimoléculaire du malonate de diméthyle dans les conditions classiques.

Il y a deux moyens pour déprotonner un acide faible: soit on utilise une base forte, ou alors il faut augmenter l'acidité de l'acide en quelque sorte, par exemple par complexation avec un acide de Lewis. J'ai choisi la seconde stratégie, parce qu'elle permettrait aussi de développer une version

⁹ (a) Sui, Y.; Liu, L.; Zhao, J.-L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5173-5183; (b) Neef, G.; Eder, U.; Huth, A.; Rahtz, D.; Schmiechen, R.; Seidelmann, D. *Heterocycles* **1983**, *20*, 1295-1313; (c) Rasappan, R.; Hager, M.; Gisibbl, A.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6099-6102; (d) Zhou, J.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9030-9031; (e) Zhuang, W.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 347-348.

¹⁰ http://chem.ps.uci.edu/~srychnov/evans_pKa_table.pdf; dernier accès Octobre 2007.

¹¹ (a) Pihlaja, K.; Seilo, M. *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 3053-3062; (b) Pihlaja, K.; Seilo, M. *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 3003-3010. (c) Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1870-1872; (d) Wiberg, K. B.; Laidig, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1872-1874; (e) Byun, K.; Mo, Y.; Gao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3974-3979.

énantiosélective de la réaction. On pourrait en effet greffer des ligands chiraux sur l'acide de Lewis afin d'obtenir un excès énantiomérique dans le produit de condensation. Le problème qui se pose est le suivant: quel acide de Lewis faut-il utiliser ? Au début des années '70 Lehnert a utilisé le tétrachlorure de titane pour effectuer la condensation de Knoevenagel entre différents aldéhydes et cétones et une large gamme de dérivés maloniques.¹² Il est ainsi parvenu à condenser deux de nos molécules (Schéma 5). J'ai donc essayé le titane en espérant qu'il reste lié à l'adduit de Knoevenagel et puisse faciliter l'attaque de l'indole (Schéma 6). En effet, la condensation trimoléculaire entre l'indole, l'isobutyraldéhyde et le malonate de diméthyle a lieu en présence de 1 équivalent de tétrachlorure de titane et 1 équivalent de triéthylamine dans le dichlorométhane à 0 °C (Schéma 7). Cette réaction est réalisée one-pot et en mélangeant les trois réactifs presque simultanément. Cependant, le rendement est faible, parce que le produit principal est un dérive bis-indolique qui ne présente que peu d'intérêt.

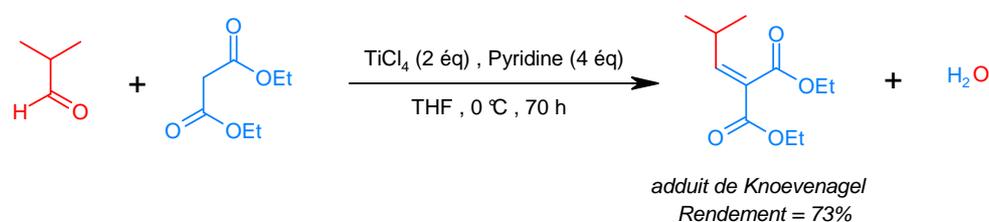


Schéma 5 Condensation de Knoevenagel promue par TiCl_4 .

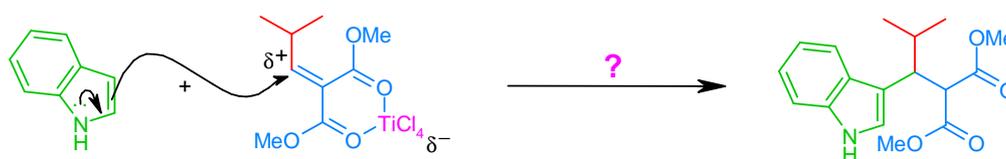


Schéma 6 Hypothèse de fonctionnement du titane dans l'addition de Michael.

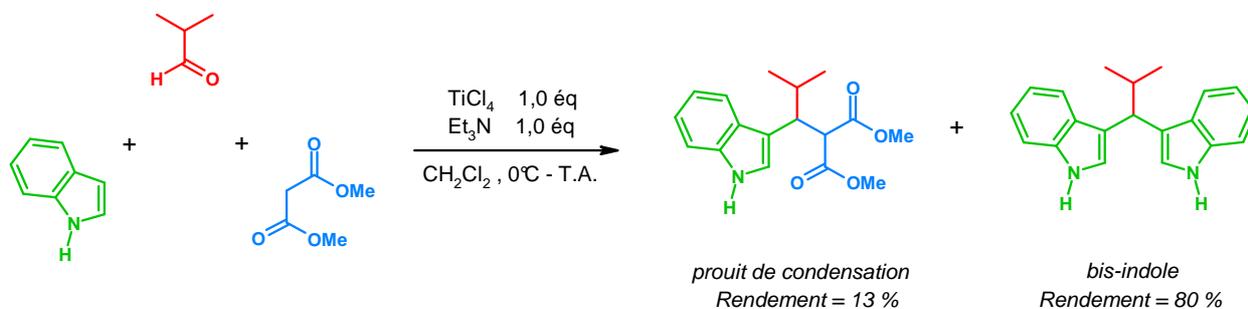


Schéma 7 Condensation trimoléculaire promue par TiCl_4 en mélangeant les réactifs presque simultanément.

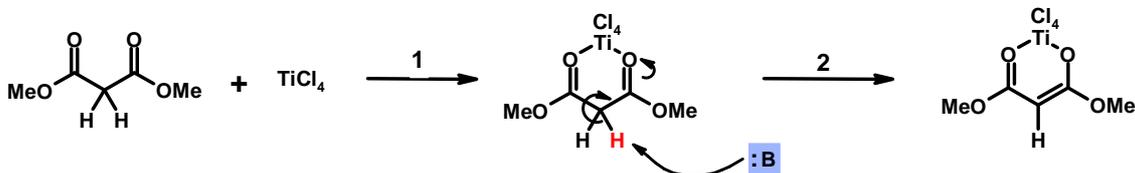
¹² (a) Lehnert, W. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4723-4724; (b) Lehnert, W. *Tetrahedron* **1973**, 29, 635-638; (c) Lehnert, W. *Tetrahedron* **1972**, 28, 663-666; (d) Lehnert, W. *Tetrahedron* **1974**, 30, 301-305.

B. Interprétation de l'activité du TiCl_4

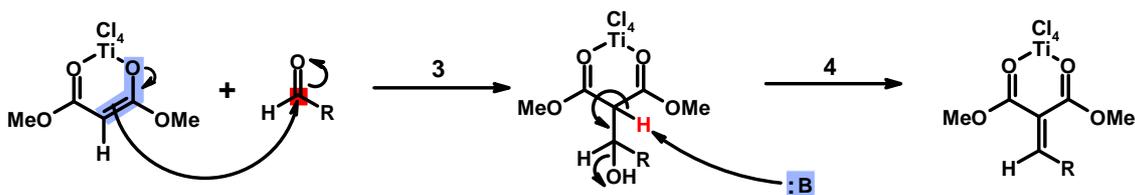
1. Hypothèse de mécanisme

Il est possible d'avancer une hypothèse sur l'activité exercée par le tétrachlorure de titane (Schéma 8). Le titane est chélaté par le malonate de diméthyle (1). La complexation fait augmenter l'acidité des hydrogènes en α des carbonyles. Ils peuvent donc réagir facilement avec une base, même faible comme la triéthylamine et générer l'ion énolate qui est l'espèce réactive (2). Celle-ci attaque l'aldéhyde (3) et conduit à l'adduit de Knoevenagel après la perte d'une molécule d'eau (4). Finalement, l'adduit subit l'addition de Michael de l'indole (5), qui se comporte comme une énamine, et se transforme dans le produit final (6). Selon ce mécanisme, tout au long de la réaction le titane reste complexé à la molécule et a trois fonctions: 1. Il active l'ester par complexation, en permettant la formation de l'énolate qui est l'espèce réactive ; 2. Il favorise l'élimination d'une molécule d'eau et la formation de l'adduit de Knoevenagel ; 3. Il active l'adduit de Knoevenagel lors de l'addition nucléophile de l'indole.

1. Formation de l'ion énolate



2. Condensation de Knoevenagel



3. Addition de Michael

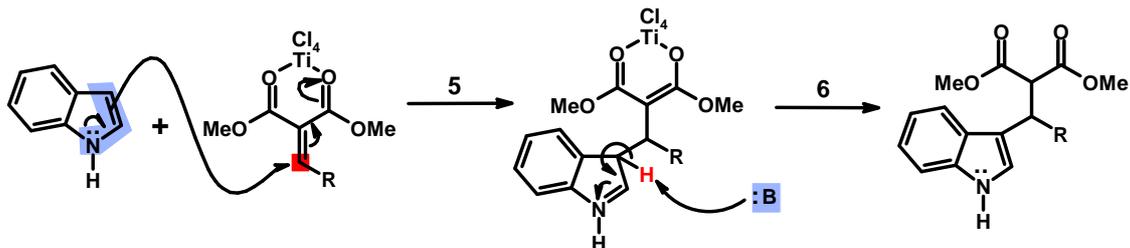


Schéma 8 Hypothèse de mécanisme de la condensation trimoléculaire promue par TiCl_4 .

2. Analyse RMN

a. Essai de formation de l'énolate de titane. La première partie du mécanisme supposé, c'est-à-dire la formation de l'ion énolate, est supportée par l'analyse RMN. Celle-ci a été réalisée sur le malonate de diéthyle pris comme modèle au moment de l'étude. Le spectre ^1H -RMN du diéthylmalonate (DEM), en équilibre dans le dichlorométhane à 25 °C, montre seulement trois signaux à des champs élevés, donc ce composé est présent presque exclusivement en forme cétonique (Figure 1). Quand on ajoute 1 équivalent de TiCl_4 les signaux se déplacent à des champs plus bas, signe qu'on a formé un complexe où le métal soustrait la densité électronique à la molécule et déblinde ses protons (Figure 2). Cet effet est plus prononcé pour les hydrogènes en α des deux carbonyles, qui sont les plus proches du métal : leur déplacement chimique passe de 3,3 à environ 4 ppm. Les intégrations n'ont pas changé : elles sont restées 2, 4 et 6 protons. Donc à cette étape l'ester n'a pas été déprotonné, mais tout simplement complexé. Quand on ajoute 1 équivalent de base, le spectre change encore et montre un signal large, correspondant à l'hydrogène α de l'ion énolate (Figure 3). Ce signal est partiellement superposé à celui des groupements méthyléniques, donc il n'est pas possible d'en mesurer l'intégration. Cependant, aux alentours de 8 ppm on remarque le signal du NH de l'ion triéthylammonium, prouvant la génération de l'énolate. Si on quenche la solution avec de l'acide chlorhydrique deutérié en excès, l'énolate est détruit et son signal disparaît (Figure 4).

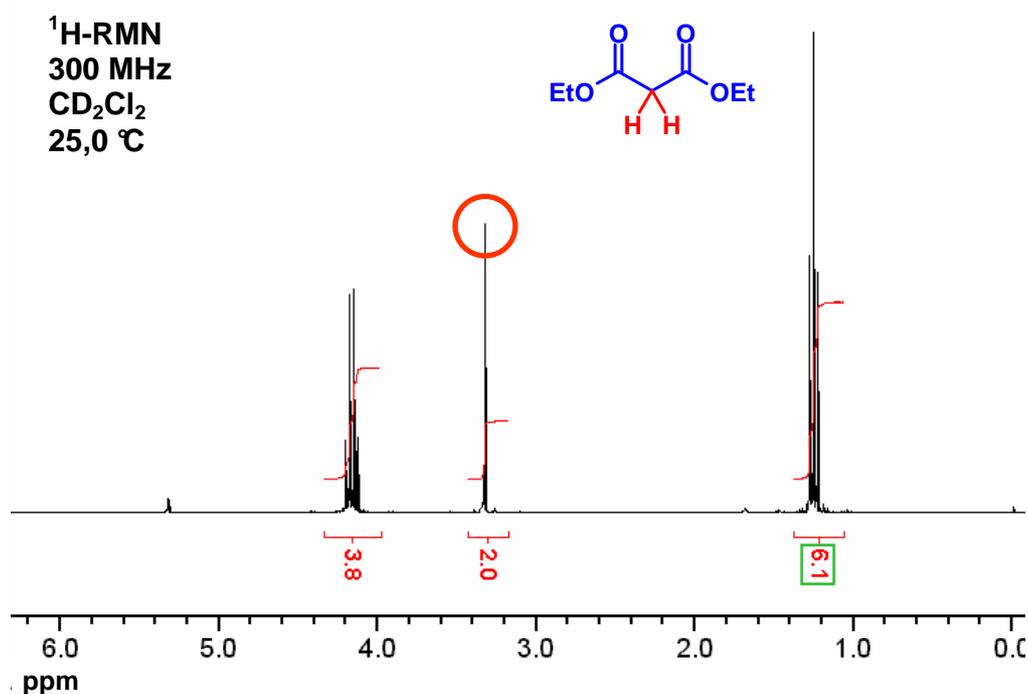


Figure 1 Spectre ^1H -RMN du malonate de diéthyle dans le CD_2Cl_2 à l'équilibre.

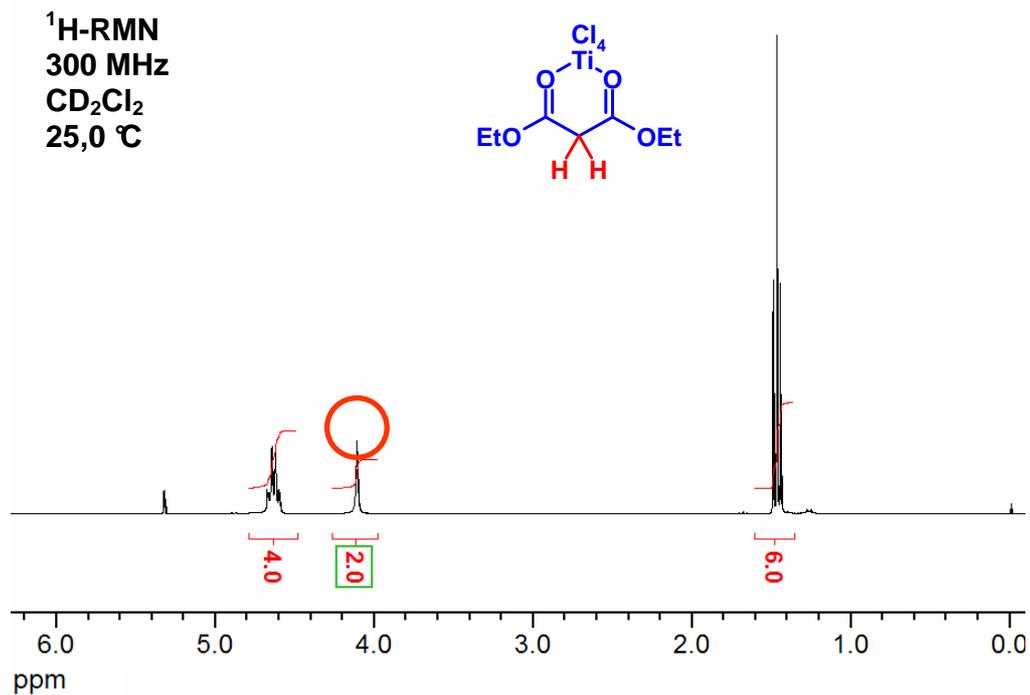


Figure 2 Spectre ¹H-RMN du malonate de diéthyle dans le CD₂Cl₂ après l'ajout de 1,0 équivalent de TiCl₄.

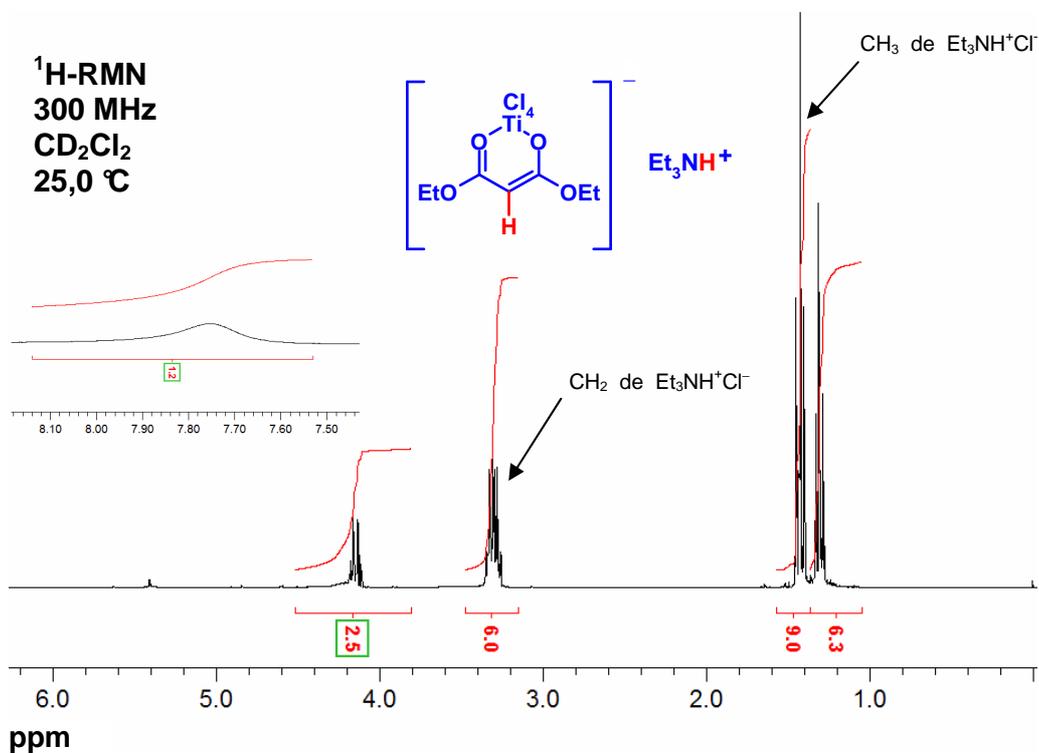


Figure 3 Spectre ¹H-RMN du malonate de diéthyle dans le CD₂Cl₂ après l'ajout de 1,0 équivalent de TiCl₄ et 1,0 équivalent de Et₃N.

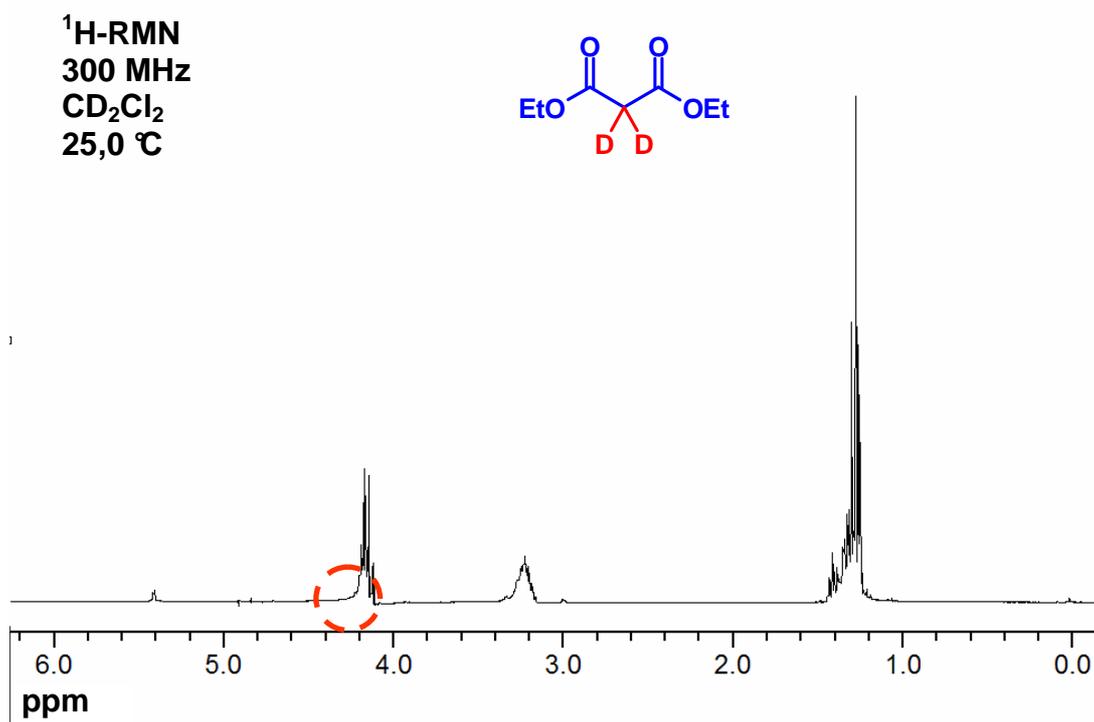


Figure 4 Spectre ¹H-RMN du malonate de diéthyle dans le CD₂Cl₂ après l'ajout de 1,0 équivalent de TiCl₄, 1,0 équivalent de Et₃N et 3,0 équivalents de DCl/D₂O.

En RMN carbone les spectres montrent une variation similaire : seul quatre signaux pour l'ester initial, un premier déplacement avec l'ajout de TiCl₄ et un deuxième déplacement avec l'ajout de la base (Tableau 1). Le spectre du carbone couplé à l'hydrogène confirme la formation de l'ion énolate: avant l'ajout de la base le carbone en α est lié à deux hydrogènes et donc fournit un triplet, alors qu'après l'ajout de la base il lie un seul hydrogène et fournit un doublet.

	H _α δ (ppm)	C _α δ (ppm)	C _α -H _α δ (Hz)
DEM	3,3	43,8	t (132,0)
+ TiCl ₄ (1 éq)	4,0	40,8	t (134,0)
+ Et ₃ N (1 éq)	3,4	77,8	d (170,9)
+ DCl/D ₂ O (3 éq)	3,2	----	----

Tableau 1 Essai de formation de l'énolate du diéthylmalonate (DEM) en présence de TiCl₄ et Et₃N (CD₂Cl₂, 25,0 °C).

b. Constante de formation du complexe malonate de diéthyle-TiCl₄. J'ai déterminé la constante de formation du complexe malonate de diéthyle-TiCl₄ dans le CD₂Cl₂ à 25 °C par titration RMN. La titration a été effectuée en ajoutant des volumes de TiCl₄ à une solution de malonate de diéthyle (DEM) dans le solvant deutérié et en mesurant le déplacement chimique des hydrogènes an α après chaque ajout. En représentant sur un diagramme la variation de déplacement chimique observée au long de la titration ($\Delta\delta$) en fonction du nombre de moles de TiCl₄ ($n \text{ TiCl}_4$), on obtient une courbe d'où la constante de formation peut être tirée avec une analyse de régression non linéaire (Figure 5). La valeur obtenue, de l'ordre de 1000, indique un équilibre complètement déplacé en faveur du complexe. Il s'agit cependant d'une constante de formation apparente, parce qu'elle dépend sensiblement de la concentration d'ester utilisée (Tableau 2). Cela n'est pas surprenant, vu qu'en solution concentrée, comme dans ce cas, les concentrations devraient être remplacées par les activités pour exprimer la véritable constante d'équilibre.

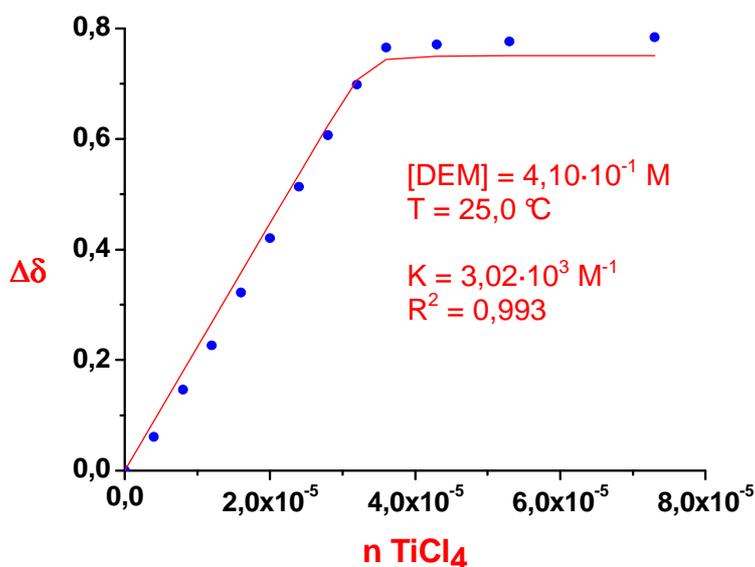


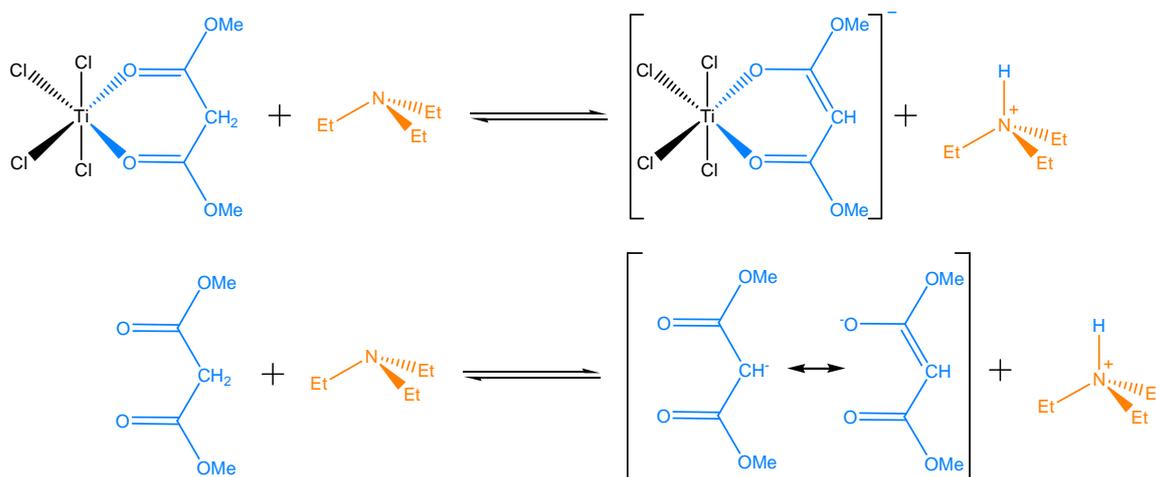
Figure 5 Courbe de titration RMN du malonate de diéthyle (DEM) avec TiCl₄ à une concentration initiale d'ester $[DEM] = 4,10 \cdot 10^{-1} \text{ M}$ (CD₂Cl₂, 25,0 °C).

[DEM]	K (M ⁻¹)	R ²	Points
$8,24 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	677,47	0,71213	10
$2,23 \cdot 10^{-1} \text{ M}$	1100,25	0,99311	11
$4,10 \cdot 10^{-1} \text{ M}$	3021,19	0,99083	13

Tableau 2 Dépendance de la constante de formation apparente du complexe malonate de diéthyle-TiCl₄ de la concentration initiale d'ester [DEM] (CD₂Cl₂, 25,0 °C).

3. Calculs théoriques

Les calculs théoriques réalisés par le Dr. Alessandro Marrone à l'Université de Chieti ont confirmé que la complexation de l'ester par le titane fait augmenter l'acidité des hydrogènes en α et rend possible la déprotonation. On a calculé la variation d'énergie libre ΔG pour la réaction d'échange protonique de l'ester, en forme libre et complexée par TiCl_4 . Pour chaque réaction, le calcul a été effectué en phase gazeuse et en solution dans le dichlorométhane. Les valeurs de ΔG calculées sont montrées dans le Tableau 3. Les calculs montrent qu'en solution la déprotonation est thermodynamiquement favorisée seulement pour le complexe, ce qui montre l'augmentation d'acidité de l'ester induite par le titane. En phase gazeuse la réaction est défavorisée pour les deux composés car la contribution du solvant manque, mais dans ce cas aussi on remarque l'effet du titane, parce que le complexe a un ΔG de réaction plus bas que celui de l'ester libre.



	ΔG (g)	$\Delta\Delta G$ (solv)	ΔG (sol)
Diméthylmalonate	115,5	- 86,2	26,3
Diméthylmalonate – TiCl_4	64,6	- 89,2	- 21,6

Tableau 3 Variation d'énergie libre ΔG en phase gazeuse et en solution (en kcal mol^{-1}) pour les réactions d'échange protonique de l'ester libre et complexé. $\Delta\Delta G$ (en kcal mol^{-1}) exprime la contribution de solvation.

C. Mise au point du protocole expérimental

1. Ordre d'ajout des réactifs et temps de réaction

L'étude RMN a permis d'optimiser le protocole expérimental, qui consiste à reproduire partiellement le même ordre d'ajout des réactifs utilisé dans les essais RMN (Schéma 9). D'abord on laisse former le complexe entre l'ester et le titane. Ensuite on ajoute la base pour générer l'énolate. L'étape suivante consiste à former l'adduit de Knoevenagel par addition de l'aldéhyde et enfin l'indole, pour obtenir le produit de condensation. Celui-ci est récupéré après traitement par de l'acide chlorhydrique aqueux 1M. En suivant ce protocole, le rendement de la réaction monte à 80 % et le bis-indole disparaît pratiquement. L'efficacité du protocole se trouve dans l'ordre d'ajout des réactifs et dans les temps de réaction. La base doit être ajoutée seulement après l'ester, sinon elle complexe le titane de façon irréversible et le désactive. Par conséquent, l'énolate ne se forme pas et le produit n'est pas obtenu. Pour la même raison, il faut attendre un temps suffisant avant d'ajouter la base, en sorte tout l'ester soit complexé et transformé en énolate. Donc juste en choisissant le bon ordre d'ajout des réactifs et les bons temps de réaction on arrive à améliorer le rendement. Cela montre combien il est important d'étudier le mécanisme d'une réaction pour faire en sorte de l'optimiser.

PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

1. TiCl_4 + DMM	$\xrightarrow{0^\circ\text{C}}$	COMPLEXE	15-30 min
2. + Et_3N	$\xrightarrow{0^\circ\text{C}}$	ION ÉNOLATE	5 min
3. + ALDÉHYDE	$\xrightarrow{0^\circ\text{C}}$	ADDUIT DE KNOEVENAGEL	3 h
4. + INDOLE	$\xrightarrow{0^\circ\text{C}-\text{T.A.}}$	PRODUIT DE CONDENSATION	4 h

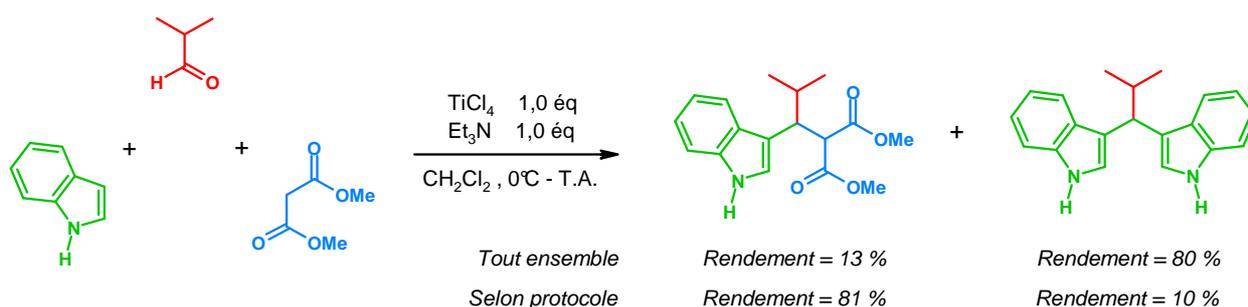
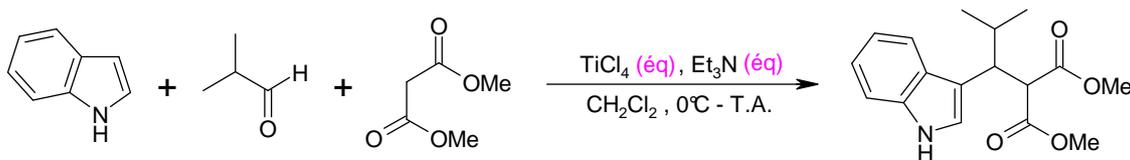


Schéma 9 Protocole expérimental optimisé de la condensation trimoléculaire.

2. Nombre d'équivalents des réactifs, base et solvant

Par rapport aux essais de Lehnert, j'ai changé quelques paramètres, notamment le nombre d'équivalents de titane et de base, le type de base et le solvant. J'ai alors effectué des essais supplémentaires pour étudier l'influence de ces paramètres sur le rendement de la condensation trimoléculaire. En augmentant le nombre d'équivalents de titane et de base, le rendement de la réaction diminue progressivement (Tableau 4, lignes 1-2 et 3-5). A parité de nombre d'équivalents de titane, la pyridine donne des résultats moins bons que la triéthylamine (Tableau 5, lignes 1-2 et 3-4). Le dichlorométhane semble être l'un des meilleurs solvants pour la réaction de condensation (Tableau 6). Le THF a une polarité semblable à celle du CH_2Cl_2 mais il est une base de Lewis, donc il peut complexer le titane et interférer dans son activité. L'acétonitrile est plus polaire que le dichlorométhane et marche bien aussi, alors que le toluène est peu polaire et donne des soucis de solubilité des réactifs. Donc le protocole que j'ai mis au point semble vraiment le meilleur et je l'ai gardé pour les essais suivants.

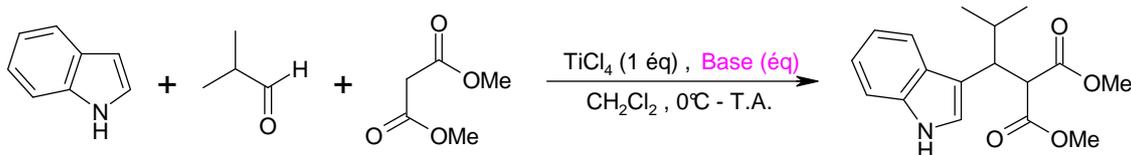


Ligne	Nombre d'équivalents TiCl_4	Nombre d'équivalents Et_3N	Ordre d'ajout	Rendement %
1	1,0	1,0	a	80
2	1,0	2,0	a	46
3	2,0	2,0	a	Traces
4	2,0	2,0	b	15
5	2,0	4,0	b	Traces

Tableau 4 Rendement de la réaction entre l'indole, l'isobutyraldéhyde et le malonate de diméthyle en fonction du nombre d'équivalents de TiCl_4 et Et_3N .

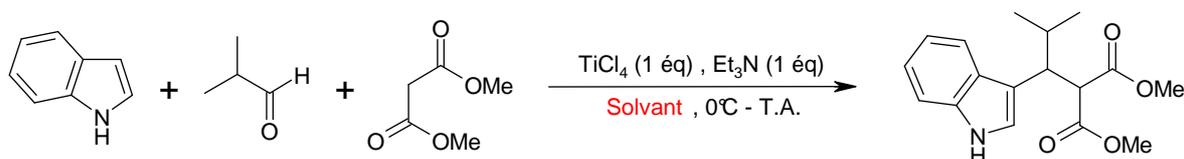
a : TiCl_4 ; ester; Et_3N ; aldéhyde.

b : TiCl_4 ; ester ; aldéhyde ; Et_3N



Ligne	Nombre d'équivalents		Ordre d'ajout	Rendement %
	TiCl ₄	Base		
1	1	1 (Et ₃ N)	a	80
2	1	1 (Pyridine)	a	51
3	1	2 (Et ₃ N)	a	46
4	1	2 (Pyridine)	a	Traces

Tableau 5 Rendement de la réaction entre l'indole, l'isobutiraldéhyde et le malonate de diméthyle en fonction du type de base et de son nombre d'équivalents.
a : TiCl₄ ; ester; Et₃N ; aldéhyde.



Solvant	ϵ	β	Rendement %
PhCH ₃	2,4	0,1	14
CHCl ₃	4,8	0,1	30 ^a
THF	7,6	0,6	Traces
CH ₂ Cl ₂	8,9	0,1	81
CH ₃ CN	37,5	0,4	87

Tableau 6 Rendement de la réaction entre l'indole, l'isobutiraldéhyde et le malonate de diméthyle en fonction du solvant.

ϵ = constante diélectrique relative

β = Paramètre β de Kamlet-Taft, basé sur les déplacements des nombres d'onde de plusieurs indicateurs protiques par rapport à des composés structurellement similaires mais aprotiques.¹³

^a Di Crescenzo, A. *Tesi di Laurea*, Università di Chieti **2007**, pp 87-88.

¹³ Kamlet, M. J.; Abboud, J.-L. M.; Abraham, M. H.; Taft, R. W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2877-2887.

D. Synthèse des produits de condensation

Une fois les meilleures conditions de réaction établies, j'ai varié tour à tour les trois partenaires de la condensation, afin d'explorer les potentialités de cette réaction promue par le titane.

1. Variation de l'aldéhyde

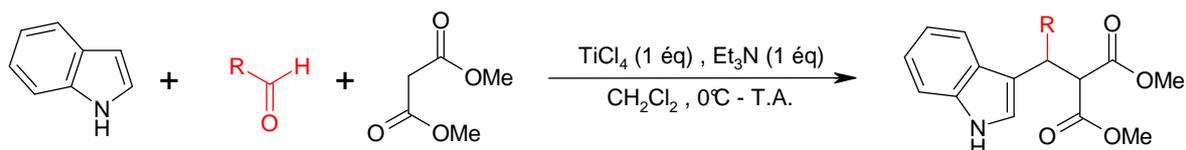
En général, les aldéhydes aliphatiques donnent de bons rendements (Tableau 7, lignes 1-7). La réaction est sensible à l'encombrement stérique de l'aldéhyde. Les aldéhydes aromatiques marchent bien aussi, sauf quand le noyau porte un groupement donneur d'électrons qui désactive le carbonyle vers l'addition nucléophile de l'énolate (lignes 11 et 12). La réaction ne marche pas non plus quand le noyau est éloigné du carbonyle (lignes 14 et 15).

2. Variation de l'hétérocycle

Les indoles méthylés donnent le produit de condensation (Tableau 8, lignes 1-5). Par contre, quand le noyau est désactivé par des groupements attracteurs d'électrons, l'indole ne réagit pas et est récupéré après le traitement (lignes 6-9). La même chose vaut pour le benzofurane, le benzothiophène et l'imidazo[1,2-*a*]pyridine qui sont moins réactifs que l'indole vis-à-vis des électrophiles (lignes 10-12). La réaction marche aussi en présence d'hétérocycles différents de l'indole, par exemple le furane (Tableau 9, ligne 4). Le pyrrole est plus réactif que le furane vers la substitution électrophile aromatique, mais il fournit le produit de condensation avec un rendement plus faible (14%, ligne 1). il est probable qu'en présence de TiCl_4 il polymérise avant même de pouvoir réagir.

3. Variation du composé méthylénique activé

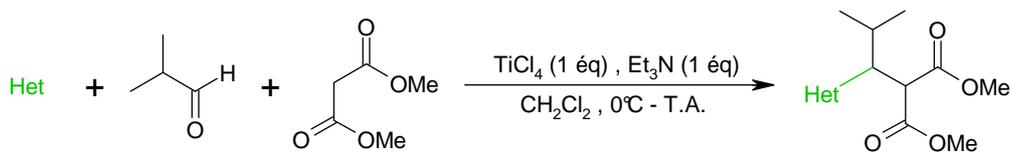
Malheureusement, parmi les composés carbonylés essayés, seul les β -diesters marchent bien (Tableau 10, lignes 1-3). Avec des β -cétoesters, des β -dicétones et des composés méthyléniques activés qui contiennent des hétéroatomes la réaction s'arrête à l'adduit de Knoevenagel ou ne marche pas du tout (lignes 4-11).



Ligne	Composé ^a	Aldéhyde	Rendement %
1			C
2	1		81
3			61 ^b
4			40 ^b
5	2		63 ^c
6			66 ^c
7			C ^d
8			54 ^c
9	3		42
10	4		63
11			B
12			B
13	5		14
14			C
15			C

Tableau 7 Rendement de la condensation trimoléculaire promue par $TiCl_4$ en variant l'aldéhyde.

B = Bis-indole; C = Mélange complexe de produits; ^a Les numéros en gras se rapportent à la partie expérimentale; ^b Lefevre, B. *Thèse de Troisième Cycle de Pharmacie*, Université de Reims, en préparation ; ^c Dardennes, E. *Thèse de Doctorat*, Université de Reims **2005**, p 65 ; ^d Gérard, S. résultats non publiés.



Ligne	Composé ^a	Hétérocycle (Het)	Rendement %
1	1		81
2	6		43
3	7		45
4	8		72
5	9		91
6			A
8			A ^b
9			A
10			A
11			A
12			A ^c

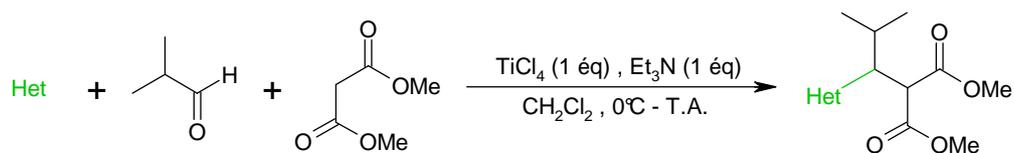
Tableau 8 Rendement de la condensation trimoléculaire promue par $TiCl_4$ en variant l'hétérocycle.

A = Adduit de Knoevenagel

^a Le numéros en gras se rapportent à la partie expérimentale

^b Dans le CH_2Cl_2 et le CH_3CN

^c Gérard, S. résultats non publiés



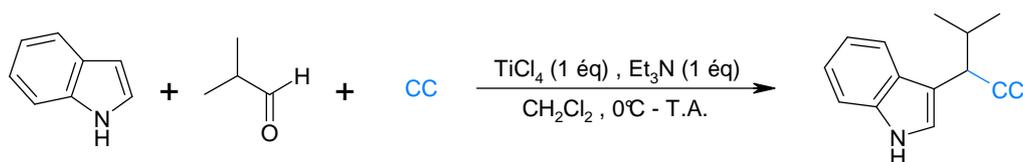
Ligne	Composé ^a	Hétérocycle (Het)	Rendement %
1			14 ^b
2	10		Traces
3	11		34
4			60 ^b
5	12		90
6			A
7			A
8			A
9			A ^b
10			A
11			A

Tableau 9 Rendement de la condensation trimoléculaire promue par $TiCl_4$ en variant l'hétérocycle.

A = Adduit de Knoevenagel

^a Le numéros en gras se rapportent à la partie expérimentale

^b Gérard, S. résultats non publiés



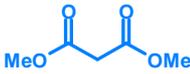
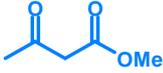
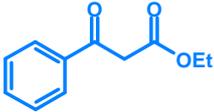
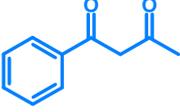
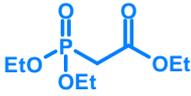
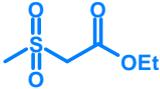
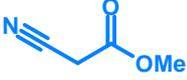
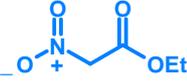
Ligne	Composé ^a	Composé carbonylé (CC)	pK _a (DMSO)	Rendement %
1	1		15,9	81
2	13		n.d.	52
3	14		n.d.	56
4			14,2	N
5			n.d.	N
6			13,3	C ^b
7			14,2	C ^b
8			18,6	A ^c
9			n.d.	N
10			13,1	C
11	15		9,1	Traces

Tableau 10 Rendement de la condensation trimoléculaire promue par $TiCl_4$ en variant le composé carbonylé.

^a Les numéros en gras se rapportent à la partie expérimentale.

^b Di Crescenzo, A. résultats non publiés.

^c Le rendement est de 54% en présence de l'aldéhyde 6 (Tableau 7) et de 2 équivalents de Et_3N . Voir : Dardennes, E. *Thèse de Doctorat*, Université de Reims **2005**, p 67.

A = Adduit de Knoevenagel ; C = Mélange complexe de produits ; N = pas de réaction ; n.d. = non disponible

D'un point de vue mécanistique, la réaction peut se bloquer pour trois raisons différentes : 1. l'énolate ne se forme pas et donc la réaction ne peut pas commencer ; 2. l'énolate se forme mais il est trop stabilisé par le titane pour pouvoir attaquer l'aldéhyde ; 3. l'adduit se forme mais il n'est alors plus suffisamment activé par le titane pour subir l'attaque de l'indole. Afin de vérifier le premier point, j'ai effectué l'essai de formation de l'énolate pour tous les composés carbonyles utilisés dans la condensation trimoléculaire. Ces essais sont tout à fait semblables à celui que j'ai montré au début pour le malonate de diéthyle, sauf que j'ai remplacé le dichlorométhane par le chloroforme, qui est un solvant similaire mais moins cher. Les résultats montrent que les malonates de diméthyle (DMM), de diéthyle (DEM) et de diisopropyle (DIPM) forment l'énolate, puisqu'ils montrent le bon changement de signaux (Tableau 11). Dans les spectres proton et carbone, il y a un premier déplacement des pics qui correspond à la complexation; un deuxième déplacement qui correspond à la formation de l'énolate et le retour à la valeur de départ avec le *quenching*. Aussi, dans le spectre ^{13}C -RMN couplé, on observe le passage de triplet à doublet, qui confirme la formation de l'énolate. Donc ces résultats sont compatibles avec le fait que les trois composés donnent le produit de condensation.

	H_α δ (ppm)	C_α δ (ppm)	$\text{C}_\alpha\text{-H}_\alpha$ δ (Hz)
DMM	3,4	41,4	t (132,3)
+ TiCl_4 (1 éq)	3,8	39,1	t (133,4)
+ Et_3N (1 éq)	3,8	76,2	d (170,9)
+ DCl/D ₂ O (3 éq)	---	---	---
DEM	3,3	43,8	t (132,0)
+ TiCl_4 (1 éq)	4,0	40,8	t (134,0)
+ Et_3N (1 éq)	3,4	77,8	d (170,9)
+ DCl/D ₂ O (3 éq)	---	---	---
DIPM	3,3	42,4	t (132,0)
+ TiCl_4 (1 éq)	3,9	38,3	t (132,0)
+ Et_3N (1 éq)	5,1	70,8	d (172,0)
+ DCl/D ₂ O (3 éq)	---	---	---

Tableau 11 Essai de formation de l'ion énolate du malonate de diméthyle (DMM), de diéthyle (DEM) et de diisopropyle (DIPM) en présence de TiCl_4 et Et_3N (CDCl_3 , 25,0 °C).

L'acétoacétate de méthyle (AcAcOMe), le benzoylacétate d'éthyle (BzAcOEt), le méthanesulfonylacétate de méthyle (MSAM) et le phosphonoacétate d'éthyle (PAE) forment également l'énolate (Tableaux 12 et 13), mais il ne donnent pas le produit de condensation. Cela veut dire que l'obstacle se trouve dans une étape successive du processus et c'est effectivement ce qu'on observe : pour les β -cétoesters et l'ester sulfonylé il s'agit vraisemblablement de l'attaque de l'aldéhyde, alors que pour le phosphonoacétate d'éthyle la réaction s'arrête à l'étape de formation de l'adduit.

	H_{α} δ (ppm)	C_{α} δ (ppm)	$C_{\alpha}-H_{\alpha}$ J (Hz)
AcAcOMe	3,4	50,1	t (130,3)
+ TiCl ₄ (1 éq)	4,3	45,1	t (131,7)
+ Et ₃ N (1 éq)	5,4	97,9	d (168,0)
+ DCl/D ₂ O (3 éq)	----	50,1	----
BzAcOEt	4,0	46,3	t (150,3)
+ TiCl ₄ (1 éq)	4,8	40,5	t (133,1)
+ Et ₃ N (1 éq)	6,0	94,8	d (168,3)
+ DCl/D ₂ O (3 éq)	----	45,8	----
MSAM	4,1	61,1	t (139,7)
+ TiCl ₄ (1 éq)	4,7	57,4	t (142,9)
+ Et ₃ N (1 éq)	4,8	76,3	d (180,4)
+ DCl/D ₂ O (3 éq)	----	60,9	----

Tableau 12 Essai de formation de l'ion énolate de l'acétoacétate de méthyle (AcAcOMe), du benzoylacétate d'éthyle (BzAcOEt) et du méthanesulfonylacétate de méthyle (MSAM) en présence de TiCl₄ et Et₃N (CDCl₃, 25,0 °C).

	H_{α} δ (ppm)	C_{α} δ (ppm)	$C_{\alpha}-H_{\alpha}$ J (Hz)
PAE	2,9 (d, ² J _{P-H} = 21,6 Hz)	34,6 (d, ¹ J _{C-P} = 134,0 Hz)	dt ¹ J _{C-P} = 134,3 Hz ¹ J _{C-H} = 130,0 Hz
+ TiCl ₄ (1 éq)	3,6 (d, ² J _{P-H} = 20,4 Hz)	31,1 (d, ¹ J _{C-P} = 141,5 Hz)	dt ¹ J _{C-P} = 141,1 Hz ¹ J _{C-H} = 133,7 Hz
+ Et ₃ N (1 éq)	3,5 (d, ² J _{P-H} = 12,9 Hz)	54,2 (d, ¹ J _{C-P} = 213,7 Hz)	dd ¹ J _{C-P} = 213,9 Hz ¹ J _{C-H} = 162,3 Hz
+ DCl/D ₂ O (3 éq)	----	31,9	----

Tableau 13 Essai de formation de l'ion énolate du phosphonoacétate d'éthyle (PAE) en présence de TiCl₄ et Et₃N (CDCl₃, 25,0 °C).

Le nitroacétate d'éthyle (NAE) et le cyanoacétate de méthyle (CAM) complexent faiblement le TiCl_4 (Tableau 14), mais ils ne génèrent pas l'énolate quand la triéthylamine est ajoutée, ce qui explique l'absence de condensation.

	H_α δ (ppm)	C_α δ (ppm)	$\text{C}_\alpha\text{-H}_\alpha$ J (Hz)
CAM	3,5	27,3	t (137,1 Hz)
+ TiCl_4 (1 eq)	3,7	27,4	t (138,0 Hz)
+ Et_3N (1 eq)	3,5	27,1	t (137,4 Hz)
NAE	5,2	76,6	t (148,9 Hz)
+ TiCl_4 (1 eq)	5,3	76,4	t (148,9 Hz)
+ Et_3N (1 eq)	5,2	76,7	t (150,3 Hz)
+ $\text{DCl/D}_2\text{O}$ (3 eq)	5,2	76,6	---

Tableau 14 Essai de formation de l'ion énolate du cyanoacétate de méthyle (CAM) et du nitroacétate d'éthyle (NAE) en présence de TiCl_4 et Et_3N (CDCl_3 , 25,0 °C).

E. Condensation de Knoevenagel promue par TiCl_4

Les calculs théoriques et l'analyse RMN ont permis d'étudier non seulement la première étape de la condensation trimoléculaire, c'est-à-dire la génération de l'énolate, mais aussi la deuxième, c'est-à-dire la condensation de Knoevenagel.

1. Mécanisme alternatif de la condensation de Knoevenagel

Le mécanisme semble plus complexe que celui envisagé initialement (Schéma 8). En effet, une élimination d'eau dans un milieu riche en TiCl_4 paraît peu probable, à la vue de la forte réactivité du Ti(IV) vis-à-vis de l'eau. Il est plus probable que l'eau soit éliminée sous une autre forme liée au titane. En plus, les calculs théoriques ont montré qu'une attaque de l'énolate de titane sur l'aldéhyde libre n'est pas possible car en rapprochant les deux molécules jusqu'à la distance de formation de la nouvelle liaison C-C l'énergie du système augmente au lieu de diminuer. L'aldéhyde doit donc être activé avant de pouvoir subir l'addition de l'énolate. Ce résultat n'est pas surprenant, puisque les réactions aldoliques sont généralement effectuées après activation de la fonction carbonyle.¹⁴

¹⁴ Pour quelques condensations aldoliques réalisées en présence de TiCl_4 , voir: (a) Mahrwald, R. *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 919-921; (b) Mahrwald, R. *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 595-599; (c) Mahrwald, R. *GIT* **1996**, *40*, 43-44; (d) Mahrwald, R.; Costisella, B.; Gündogan, B. *Synthesis* **1998**, 262-264; (e) Mahrwald, R.; Costisella, B. *Synthesis* **1996**, 1087-1089; (f) Harrison, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4135-4138.

Sur la base de ces observations, un mécanisme alternatif peut être proposé (Schéma 10). Le complexe diméthylmalonate- TiCl_4 est déprotonné par la triéthylamine, en générant un tétrachlorotitane énolate chargé négativement (1). Le complexe libère un ion chlorure pour faire la place à l'aldéhyde. Il se forme ainsi un trichlorotitane énolate neutre (2). L'aldéhyde se fixe sur le titane et devient plus électrophile (3). L'énolate attaque l'aldéhyde pour générer un intermédiaire bis-métallacyclique de type aldolique (4). L'élimination du titane sous forme d'un oxo-complexe anionique (5a) ou neutre (5b) conduit à l'adduit de Knoevenagel. Selon ce mécanisme, donc, le titane est indispensable dans chaque étape de la condensation de Knoevenagel puisque 1. Il active l'aldéhyde; 2. Il lie en même temps l'aldéhyde et l'énolate en favorisant leur rapprochement et 3. Il permet l'élimination finale en transformant l'oxygène en un bon groupement partant. Ce mécanisme est supporté soit par les calculs théoriques, effectués d'un point de vue thermodynamique et cinétique, soit par des évidences expérimentales.

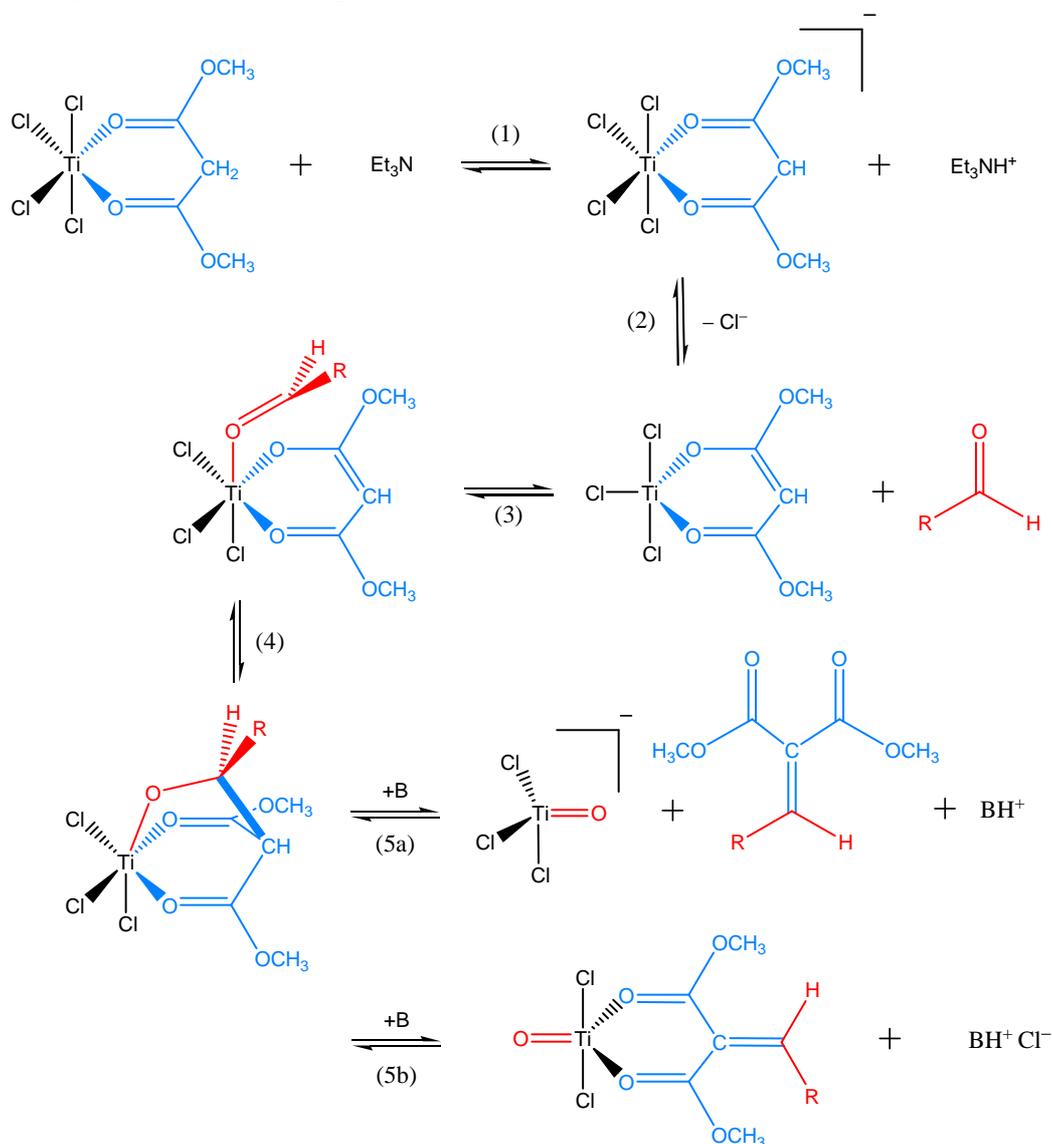


Schéma 10 Mécanisme alternatif de la condensation de Knoevenagel entre le diméthylmalonate et un aldéhyde générique RCHO promue par TiCl_4 .

2. Calculs théoriques et analyse RMN

a. Départ de l'ion chlorure. On ne peut pas effectuer des calculs relatifs à l'étape (2), parce qu'elle comporte la formation d'un couple ionique ($\text{Et}_3\text{NH}^+\text{Cl}^-$) qui rend les calculs trop lourds. Par contre, quelques évidences expérimentales semblent confirmer le départ de l'ion chlorure. Tout d'abord, quand la triéthylamine est ajoutée au complexe ester- TiCl_4 , on observe le développement d'une fumée blanche intense, très probablement due à la formation du chlorure de triéthylammonium. En plus, dans le cas de quelques composés carbonylés, si l'énolate de titane est traité avec de l'hexafluoroantimoniate d'argent, l'ion chlorure précipite sous forme de chlorure d'argent et peut être effectivement piégé.¹⁵

b. Liaison de l'aldéhyde au titane. Les calculs théoriques relatifs au mécanisme du Schéma 10 ont été effectués pour le formaldéhyde et le benzaldéhyde, afin d'évaluer l'importance des effets stériques. Le Tableau 15 reporte les enthalpies et les énergies libres de réaction pour le processus (3). Les calculs théoriques confirment que la formation du complexe $\text{Cl}_3(\text{RHC}=\text{O})\text{Ti}(\text{O}=\text{COCH}_3)_2\text{CH}$ est possible, car les ΔG de réaction sont proches de zéro (processus en équilibre) soit pour $\text{R}=\text{H}$ soit pour $\text{R}=\text{Ph}$. Les valeurs calculées de ΔG de réaction dérivent de la combinaison d'un terme enthalpique favorable (négatif), en accord avec la formation d'un complexe octaédrique stable, et d'un terme entropique défavorable (négatif), dû principalement à la perte d'un degré de liberté translationnelle. L'existence d'intermédiaires réactifs du type aldéhyde-Ti(IV)-énolate bidenté a été envisagée et rapportée dans quelques condensations aldoliques.¹⁶

(3)	$\Delta\text{H}(\text{g})$	$\Delta\text{G}(\text{g})$	$\Delta\Delta\text{G}^{\text{solv}}$	$\Delta\text{H}(\text{sol})$	$\Delta\text{G}(\text{sol})$
R = H	-10,3	3,2	-1,2	-11,5	2,0
R = Ph	-11,6	-0,1	3,9	-7,7	3,8

Tableau 15 Variations d'enthalpie et d'énergie libre (en kcal mol^{-1}) pour le processus (3) de coordination de l'aldéhyde au titane en phase gazeuse et en solution.

¹⁵ (a) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894-902; (b) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883-7884.

¹⁶ *Ibid.*

Expérimentalement, il n'est pas possible de vérifier si l'aldéhyde et l'énolate se fixent au titane en même temps, parce que quand l'aldéhyde est ajouté au complexe énolate-TiCl₄ à température ambiante, il réagit très rapidement pour donner l'adduit de Knoevenagel. Par conséquent, la réaction ne peut pas être suivie par RMN à cette température. Il est toutefois possible d'étudier l'affinité de l'aldéhyde pour le complexe neutre ester-TiCl₄ par des essais de complexation. Les essais ont été effectués sur le benzaldéhyde et l'isobutyraldéhyde, celui-ci moins volatile et plus maniable que le formaldéhyde. Dans les deux cas, l'ajout de 1 équivalent d'aldéhyde à une solution de TiCl₄ dans le CDCl₃ s'accompagne d'un déplacement des signaux des aldéhydes à des champs plus faibles (Tableaux 16 et 17). Donc les deux aldéhydes complexent le tétrachlorure de titane, probablement avec l'oxygène (Schéma 11, réaction a).¹⁷ Quand on ajoute 1 équivalent de malonate de diméthyle (DMM), les signaux des aldéhydes se déplacent à des champs plus élevés, mais ils ne reviennent pas exactement à la valeur d'origine. Ce phénomène peut être dû soit à un déplacement partiel de l'aldéhyde de la part de l'ester (Schéma 11, réaction b), ou bien à la formation d'un complexe où l'aldéhyde et l'ester sont liés au titane simultanément (Schéma 11, réaction c).

	δ CHO (ppm)	δ Ph (ppm)	δ CH ₂ DMM (ppm)
PhCHO	10,01	7,55-7,72	
+ TiCl ₄ 1 éq	10,13	7,69-8,19	
+ DMM 1 éq	10,06	7,57-7,93	3,91 (l)

Tableau 16 Essai de formation du complexe PhCHO-TiCl₄ et déplacement par le malonate de diméthyle (DMM) dans le CDCl₃ (25,0 °C).

	δ CHO (ppm)	δ CH (ppm)	δ CH ₃ (ppm)	δ CH ₂ DMM (ppm)
<i>i</i> -PrCHO	9,64	2,43	1,13	
+ TiCl ₄ 1 éq	9,91	2,92	1,31	
+ DMM 1 éq	9,65 (l)	2,47	1,14	3,93 (l)

Tableau 17 Essai de formation du complexe *i*-PrCHO-TiCl₄ et déplacement par le malonate de diméthyle (DMM) dans le CDCl₃ (25,0 °C).

¹⁷ Huang, Y.-H.; Gladysz, J. A. *J. Chem. Ed.* **1988**, *65*, 298-303.

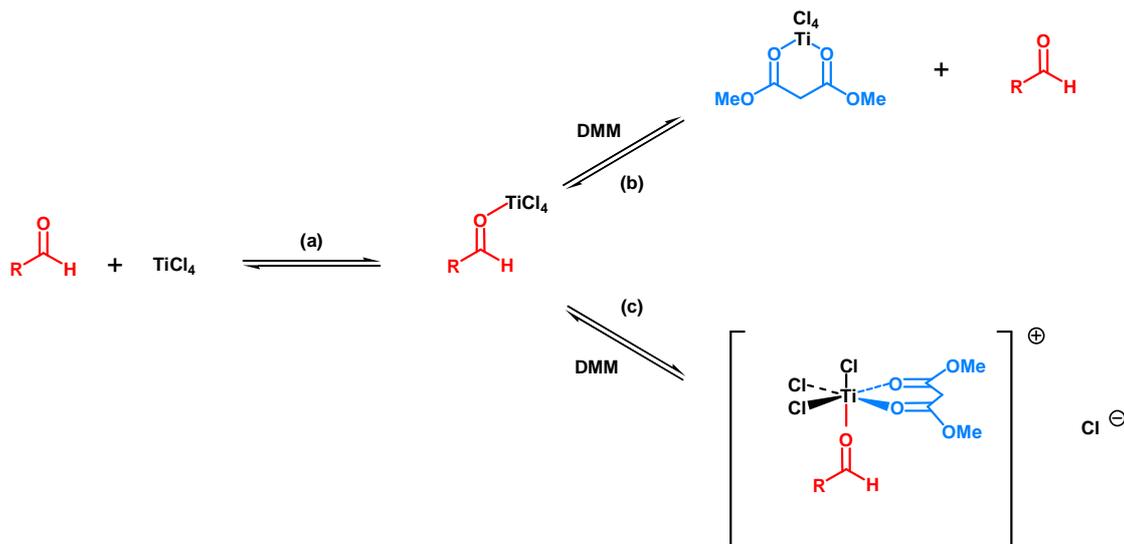


Schéma 11 (a) Formation d'un complexe aldéhyde-TiCl₄; b) Déplacement de l'aldéhyde de la part du diméthylmalonate (DMM); c) Liaison simultanée de l'ester et de l'aldéhyde au titane.

Les essais montrent que les deux aldéhydes ont une certaine affinité pour le titane en présence du malonate de diméthyle et n'excluent pas la présence d'un complexe aldéhyde-TiCl₄-ester en solution. On peut donc soumettre l'hypothèse de l'existence d'un complexe aldéhyde-TiCl₃-énolate structurellement similaire.

b. Addition nucléophile de l'énolate sur l'aldéhyde. La réaction d'addition nucléophile (4) a été étudiée du point de vue thermodynamique et cinétique. Les résultats obtenus sont montrés dans le Tableau 18. Les calculs montrent que le complexe Cl₃(RHC=O)Ti(O=COCH₃)₂CH est stable et peut facilement subir une addition aldolique intramoléculaire. La réaction a lieu en passant par un état de transition bis-métallacyclique à 8 membres (Schéma 12).

(4)	$\Delta H^\ddagger(\text{sol})$	$\Delta G^\ddagger(\text{sol})$	$\Delta H(\text{sol})$	$\Delta G(\text{sol})$
R = H	10,1	15,8	-7,6	-5,3
R = Ph	11,9	15,1	2,3	5,1

Tableau 18 Barrières cinétiques et thermodynamiques (en kcal mol⁻¹) calculées dans le dichlorométhane pour la réaction (4).

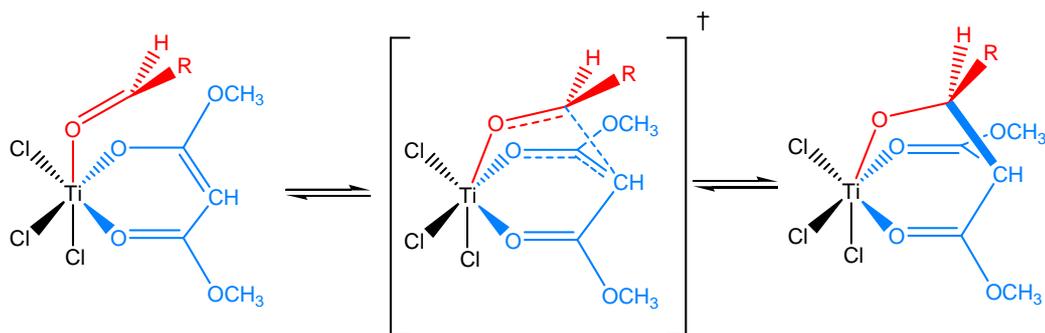


Schéma 12 Addition nucléophile intramoléculaire de l'énolate sur l'aldéhyde à travers un état de transition bicyclique.

Les géométries moléculaires des états de transition relatifs au formaldéhyde et au benzaldéhyde présentent quelques différences (Figure 6). En particulier, on observe que l'état de transition pour la réaction du benzaldéhyde est caractérisé par une liaison C–C en formation plus courte par rapport à la réaction du formaldéhyde (2,08 Å contre 2,23 Å), probablement à cause des effets de conjugaison présents dans le premier cas. Les barrières de réaction, calculées en termes d'enthalpie et d'énergie libre d'activation, mettent en évidence que le formaldéhyde et le benzaldéhyde ont des réactivités comparables. En solution de dichlorométhane, l'enthalpie d'activation pour les substrats considérés est de l'ordre de 10-12 kcal mol⁻¹, en indiquant clairement que ces processus sont rapides et ont lieu à des vitesses comparables.

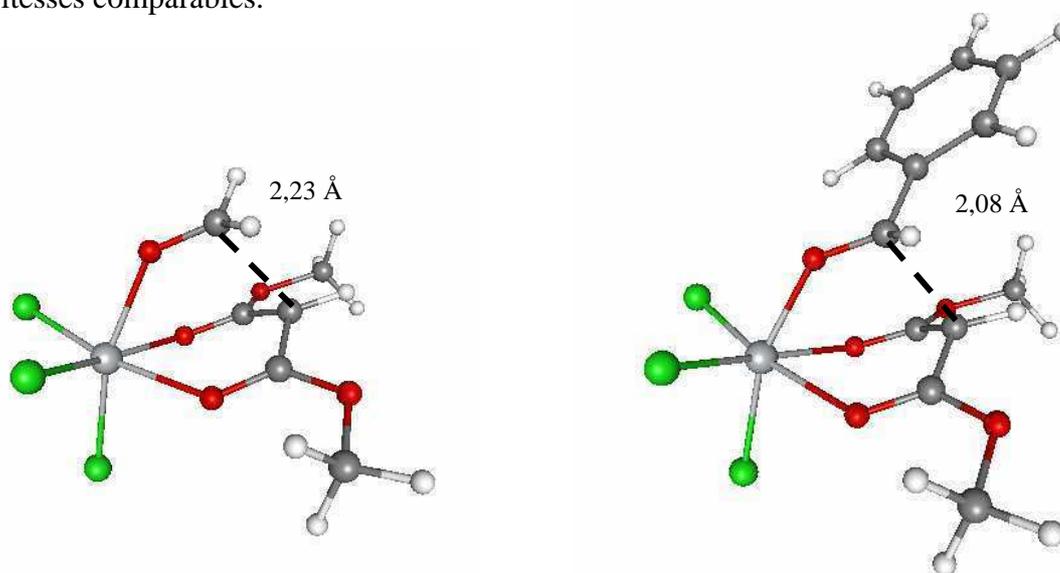


Figure 6 Géométries calculées pour les états de transition du processus (4). (a) R=H ; (b) R=Ph.

c. Élimination du titane. Le passage final de la condensation de Knoevenagel comporte l'élimination du titane sous forme d'un oxo-complexe anionique et libre (5a), ou neutre et encore lié

à l'adduit (5b). La formation du chlorure de titanyle a été envisagée dans différentes réactions promues par le titane qui comportent formellement l'élimination d'une molécule d'eau,¹⁸ y compris la condensation de Knoevenagel réalisée par Lehnert.¹⁹ L'oxychlorure de titane peut être complexé par un nombre variable de molécules de triéthylamine²⁰ et peut se trouver en forme polymérique, comme d'autres oxo-complexes.²¹ Malheureusement la forme dominante dans les conditions de réaction ne peut pas être établie de façon univoque. Par conséquent, les deux réactions d'élimination envisagées sont seulement quelques-unes parmi les nombreuses possibles. En plus, pour le moment il n'a pas été possible d'établir le mécanisme exact de l'élimination (E2, E1 ou E1cB). L'attention a donc été focalisée sur la thermodynamique. Les résultats des calculs sont reportés dans les Tableaux 19 et 20.

(5a)	$\Delta H(\text{gas})$	$\Delta G(\text{gas})$	$\Delta\Delta G^{\text{solv}}$	$\Delta H(\text{sol})$	$\Delta G(\text{sol})$
R = H	99,9	95,0	-113,6	-13,6	-18,5
R = Ph	95,4	92,0	-113,2	-17,8	-21,1

Tableau 19 Variations d'enthalpie et d'énergie libre (en kcal mol⁻¹) pour le processus (5a) d'élimination en phase gazeuse et en solution.

(5b)	$\Delta H(\text{gas})$	$\Delta G(\text{gas})$	$\Delta\Delta G^{\text{solv}}$	$\Delta H(\text{sol})$	$\Delta G(\text{sol})$
R = H	107,0	104,2	-122,6	-15,6	-18,4
R = Ph	108,2	104,3	-125,2	-17,0	-20,9

Tableau 20 Variations d'enthalpie et d'énergie libre (en kcal mol⁻¹) pour le processus (5b) d'élimination en phase gazeuse et en solution.

Les calculs montrent que les réactions d'élimination 5a et 5b sont thermodynamiquement favorisées en solution. Dans les deux cas, l'impulsion à la réaction est due à la contribution de solvation qui stabilise fortement les produits. L'entité de cette contribution arrive à compenser la dépense énergétique élevée de la réaction en phase gazeuse. Dans les deux processus (5a et 5b) les valeurs de ΔG sont à peu près les mêmes pour R=H et R=Ph. Donc la composition de l'aldéhyde n'a pas d'influence sur la thermodynamique de la réaction d'élimination.

¹⁸ (a) Kabalka, J. W.; Ju, Y.; Wu, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, 78, 7915-7917; (b) Li, Z.; Sun, W.-H.; Jin, X.; Shao, C. *Synlett* **2001**, 1947-1949.

¹⁹ Lehnert, W.; *Tetrahedron* **1974**, 30, 301-305.

²⁰ Fowles, G. W. A.; Lewis, D. F.; Walton, R. A. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 1468-1473.

²¹ (a) Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; Murillo, C. A.; Bochmann, M. *Advanced Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons: Chichester, **1999**, p 699; (b) <http://home.postech.ac.kr/~chey/Fund-metal/chap21-Ti-Zr-Hf.pdf>; dernier accès Novembre 2007.

F. Addition de Michael

Le titane est également indispensable lors de l'addition de Michael de l'indole. En fait, si l'adduit de Knoevenagel, précédemment préparé et purifié, est remis en solution avec l'indole en l'absence de TiCl_4 , on n'obtient pas le produit de condensation, alors que la réaction trimoléculaire marche en présence de TiCl_4 (Schéma 13).

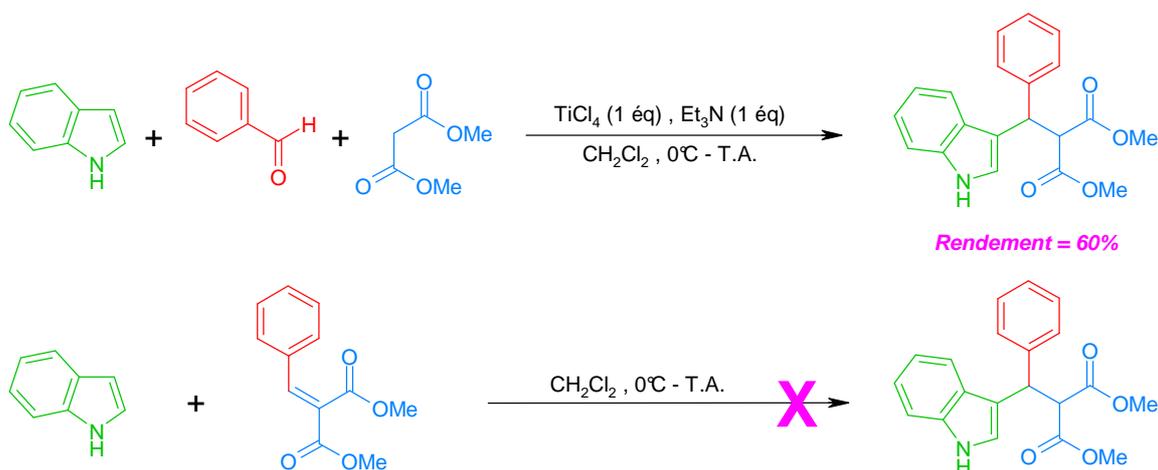


Schéma 13 Effet du titane dans l'addition de Michael de l'indole.

L'analyse RMN a montré que dans le milieu de réaction l'adduit est lié au titane, parce que la position de ses signaux est différente par rapport à l'adduit pur (Tableau 21, lignes 1 et 2). Ce résultat exclut le passage (5b), qui comporte la formation de l'adduit libre. Le titane n'est pas lié à l'adduit sous forme de tétrachlorure, parce que le spectre du milieu de réaction est différent de celui d'un complexe adduit- TiCl_4 précédemment préparé (lignes 2 et 3). Cette observation est compatible avec l'existence d'un oxychlorure de titane.

Ligne		δH_{VIN} (ppm)	δH_{Ar} (ppm)	δOCH_3 (ppm)
1	Adduit de Knoevenagel pur	7,78	7,40	3,37 (6H)
2	Adduit de Knoevenagel dans le mélange de réaction	7,77 (1)	7,41 (1)	3,82 (6H)
3	Adduit de Knoevenagel pur + TiCl_4 (1,0 équ)	9,62	7,50	4,27 (3H) 4,01 (3H)

Tableau 21 Spectres ^1H -RMN de l'adduit de Knoevenagel entre le malonate de diméthyle et le benzaldéhyde (CD_2Cl_2 , 25,0 °C). 1 : Adduit pur ; 2 : Adduit synthétisé dans le tube RMN en présence de TiCl_4 et Et_3N ; 3 : Adduit pur en présence de 1,0 équivalent de TiCl_4 .

G. Condensation trimoléculaire promue par $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$

La condensation trimoléculaire promue par TiCl_4 , bien qu'efficace avec un certain nombre de composés, présente quelques limitations. Elle ne marche pas avec des hétérocycles très réactifs comme le pyrrole, des aldéhydes aromatiques riches en électrons et des composés méthyléniques activés autres que les β -diesters. Ces composés sont apparemment détruits par la forte acidité du tétrachlorure de titane. J'ai donc remplacé le TiCl_4 par le $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$, qui est un acide plus faible à cause de la moindre électronégativité de l'oxygène par rapport au chlore.²² J'ai remplacé aussi le malonate de diméthyle avec le malonate de diisopropyle pour éviter des réactions de transestérification qui sont parfois observées entre les esters et les alkoxydes de titane.²³

1. Hétérocycles

La condensation entre l'isobutyraldéhyde, le pyrrole et le diisopropylmalonate a lieu avec un bon rendement (90 %) en présence d'1 équivalent de $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$ et 1 équivalent de Et_3N (Tableau 22, ligne 1). Le même résultat est observé avec le *N*-benzylpyrrole (ligne 2). Apparemment, les dérivés pyrroliques ne sont pas endommagés dans les nouvelles conditions expérimentales et peuvent donc réagir avec les autres réactifs. Cependant, le $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$ n'est plus assez fort pour promouvoir l'attaque d'autres hétérocycles moins réactifs que le furane et le thiophène (lignes 3-7).

2. Aldéhydes

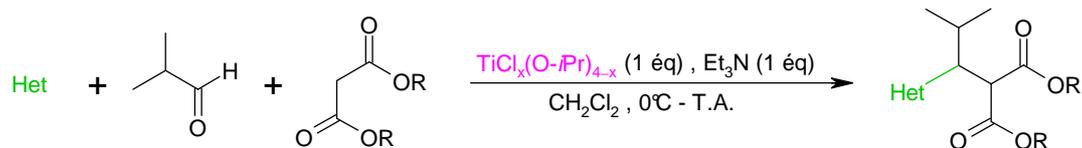
Le dichlorodiisopropoxytitane permet aussi de promouvoir la condensation de quelques aldéhydes qui ne réagissent pas en présence de TiCl_4 . Le rendement de la condensation trimoléculaire en présence du 4-fluorobenzaldéhyde augmente jusqu'à 70 % en passant de TiCl_4 à $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$ (Tableau 23, ligne 1). Cependant, dans le cas du 2-fluorobenzaldéhyde, 2-méthoxybenzaldéhyde, 4-méthoxybenzaldéhyde et perfluoropropanal, j'ai pu isoler seulement des traces du produit de condensation (lignes 2-5).

3. Composés méthyléniques activés

Parmi les dérivés carbonylés qui ne réagissent pas en présence de TiCl_4 , seul l'acétoacétate de méthyle donne des résultats meilleurs en utilisant $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$ (Tableau 24, ligne 1). Tous les autres composés demeurent inactifs (lignes 2-8).

²² L'acidité de Lewis dépend en effet de la nature et du nombre de ligands liés à l'atome central : (a) Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1971**, 25, 171-199 ; (b) Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 251-278.

²³ Seebach, D.; Hungerbühler, E.; Naef, R. Schnurrenberger, P.; Weidmann, B.; Züger, M. *Synthesis* **1982**, 138-141.



Ligne	H\u00e9t\u00e9rocyle (Het)	Rendement %	
		TiCl ₄ ^a	TiCl ₂ (O <i>i</i> Pr) ₂ ^b
1		14	90 ^c
2		Traces	90
3		34	A
4		60	A
5		90 ^d	A
6		A	A
7		A ^c	A
8		A	33

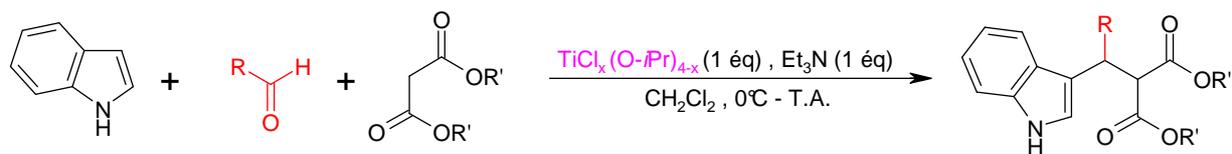
Tableau 22 Condensation trimol\u00e9culaire en variant l'h\u00e9t\u00e9rocyle en presence de TiCl₂(O*i*Pr)₂ et de TiCl₄.

^a R = Me, x = 0

^b R = *i*-Pr, x = 2

^c G\u00e9rard, S. r\u00e9sultats non publi\u00e9s

^d Traitement par HCl 0,5 M

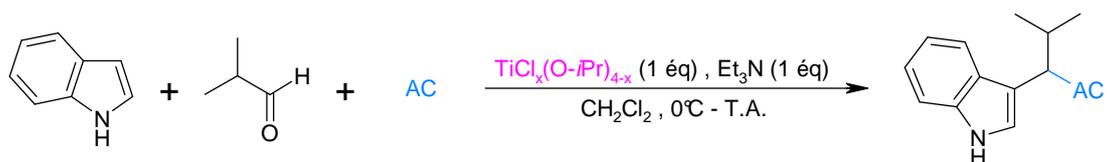


Ligne	Aldéhyde	Rendement %	
		TiCl_4^{a}	$\text{TiCl}_2(\text{O-iPr})_2^{\text{b}}$
1		14	72
2		---	Traces
3		C	Traces
4		C	Traces
5		C	Traces

Tableau 23 Condensation trimoléculaire en variant l'aldéhyde en présence de $\text{TiCl}_2(\text{O-iPr})_2$ et de TiCl_4 .

^a R = Me, x = 0

^b R = i-Pr, x = 2



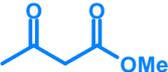
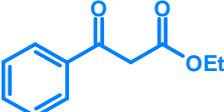
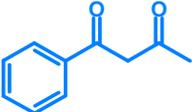
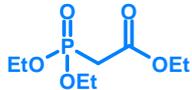
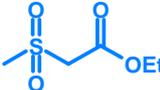
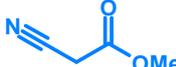
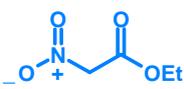
Ligne	Acide au carbone (AC)	Rendement %	
		TiCl ₄ ^a	TiCl ₂ (O <i>i</i> Pr) ₂ ^b
1		N	45 ^c
2		N	N ^c
3		C	B
4		C	B
5		A	B
6		N	B
7		C	B
8		Traces	Traces

Tableau 24 Condensation trimoléculaire en variant l'acide au carbone en présence de TiCl₂(O*i*Pr)₂ et de TiCl₄.

^a x = 0

^b x = 2

^c Lefevre, B. *Thèse de Troisième Cycle de Pharmacie*, Université de Reims, en préparation

A = Adduit de Knoevenagel

B = Bis-indole

C = Mélange complexe de produits

N = Pas de réaction

H. Essais d'induction de chiralité

Il serait très important de développer une version énantiosélective de la condensation trimoléculaire. Le centre stéréogène du produit de condensation se forme avec l'addition de l'indole sur l'adduit de Knoevenagel. Or, dans cette étape l'adduit est lié au titane. Pour obtenir une induction de chiralité, on pourrait alors utiliser un complexe chiral du titane.

J'ai donc testé quelques complexes chiraux du titane, notamment deux complexes Ti(IV)-hémisalén, synthétisés par l'équipe du Pr. Olivier Riant à l'Université de Louvain, et le complexe BINOL-TiCl₂ (Figure 7). Au lieu d'utiliser ces composés dans la réaction trimoléculaire, j'ai effectué l'essai de formation de l'ion énolate pour vérifier qu'ils soient capables de complexer le malonate de diméthyle et de provoquer sa déprotonation. Malheureusement, l'analyse RMN a montré que les trois composés ne complexent pas le malonate de diméthyle et ne permettent pas la génération de l'ion énolate. Par conséquent, ils ne pourront montrer aucune activité dans la réaction trimoléculaire. Des ligands moins encombrés que l'hémisalén et le BINOL semblent être nécessaires pour permettre la complexation des β-diesters.

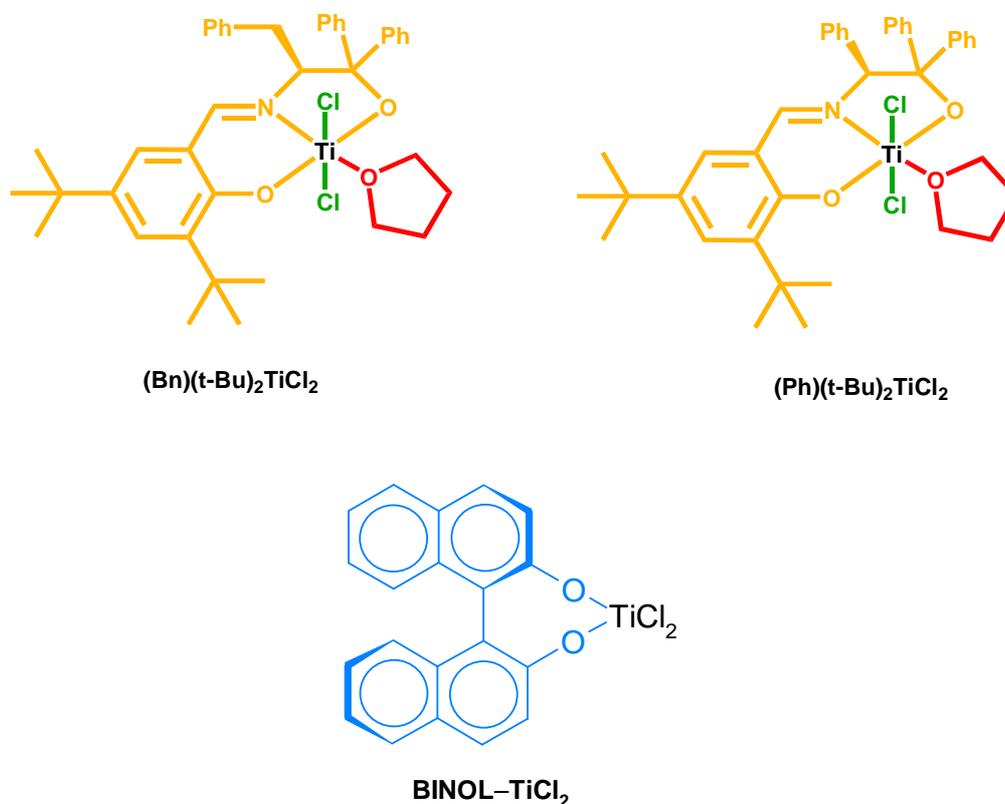


Figure 7 Complexes chiraux du Ti(IV) testés dans l'essai de formation de l'énolate du malonate de diméthyle.

I. Condensation trimoléculaire catalysée par la *L*-proline et le triflate de bismuth(III)

Dans le cadre des condensations trimoléculaires promues par TiCl_4 , il y a une relation entre l'acidité des composés méthyléniques activés et leur réactivité vis-à-vis de la condensation trimoléculaire (Tableau 10). D'un côté les composés peu acides ont besoin du titane pour être activés et former l'énolate, de l'autre côté les composés très acides non seulement n'ont pas besoin du titane mais ils sont en quelque sorte endommagés ou bloqués par le métal. Les résultats restent les mêmes en utilisant le $\text{TiCl}_2(\text{O}-i\text{Pr})_2$, sauf pour l'acétoacétate de méthyle (Tableau 24). Dans ces cas, il faudrait remplacer le titane par un acide de Lewis plus faible. Le pK_a des dérivés les plus acides se rapproche progressivement de celui de l'acide de Meldrum. Donc ces composés devraient réagir en présence de proline. En effet, la *L*-proline catalyse la condensation trimoléculaire entre le nitroacétate d'éthyle, l'isobutyraldéhyde et l'indole dans l'éthanol à température ambiante (Schéma 14). Le rendement est bas mais n'a pas été optimisé. Malgré la pureté optique du catalyseur, la réaction n'est pas diastéréosélective. Cependant, les énantiomères du produit de condensation n'ont pas été séparés, ce qui n'a pas permis d'évaluer le pouvoir énantiosélectif de la proline.

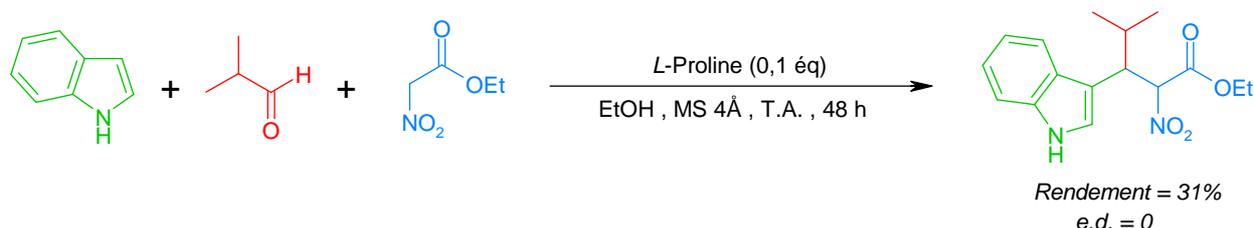


Schéma 14 Condensation entre l'indole, l'isobutyraldéhyde et le nitroacétate d'éthyle catalysée par la *L*-proline.

Le méthanesulfonylacétate d'éthyle, l'acétoacétate de méthyle et l'acétylacétone donnent seulement l'adduit de Knoevenagel en présence de *L*-proline. Cependant, en ajoutant une quantité catalytique de triflate de bismuth anhydre au milieu, l'adduit réagit jusqu'au produit de condensation (Schémas 15-17). Le choix du bismuth a été suggéré par le fait que cet acide de Lewis catalyse la réaction de Mannich, qui ressemble à la condensation de Yonemitsu.²⁴ Dans ces cas aussi, le rendement est bas mais n'est pas optimisé. Le méthanesulfonylacétate d'éthyle fournit un seul distéréomère du produit de condensation. La réaction de l'acétoacétate de méthyle aussi est hautement diastéréosélective, mais la diastéréosélectivité observée ne dépend pas de la chiralité de la proline, puisqu'elle reste la même en utilisant la *D,L*-proline.

²⁴ Ollevier, T.; Desyroy, V.; Nadeau, E. *ARKIVOC* 2007, x, 10-20.

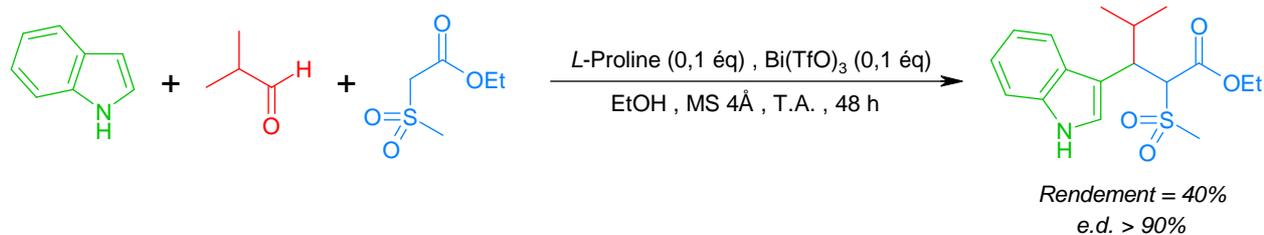


Schéma 15 Condensation entre l'indole, l'isobutyraldéhyde et le méthanesulfonylacétate d'éthyle catalysée par la L-proline et le triflate de bismuth.

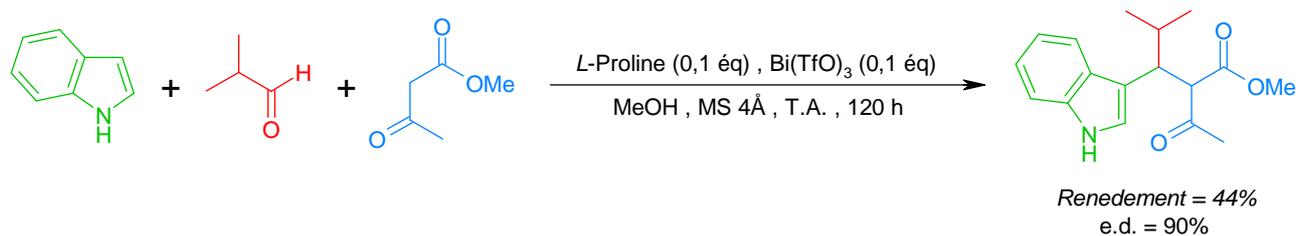


Schéma 16 Condensation entre l'indole, l'isobutyraldéhyde et l'acétoacétate de méthyle catalysée par la L-proline et le triflate de bismuth.

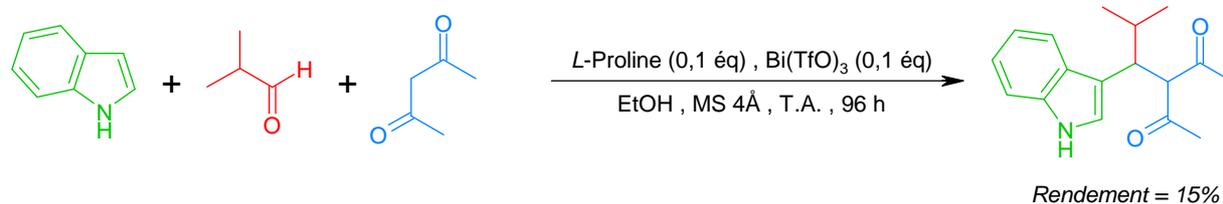


Schéma 17 Condensation entre l'indole, l'isobutyraldéhyde et l'acétylacétone catalysée par la L-proline et le triflate de bismuth.

J. Essais dans les liquides ioniques

Les liquides ioniques sont des liquides entièrement constitués par des ions. Bien que ioniques, ces composés sont liquides à température ambiante car les ions qui les composent sont volumineux (Figure 8), donc ils ont une charge très dispersée et s'attirent faiblement. Ils ont soit une charge électrique soit une partie lipophile, donc ils peuvent dissoudre soit les composés polaires soit ceux apolaires. Grâce à ces propriétés, ils catalysent plusieurs réactions organiques dans des conditions beaucoup plus souples par rapport aux solvants traditionnels, avec une augmentation du rendement ou de la vitesse de réaction.²⁵

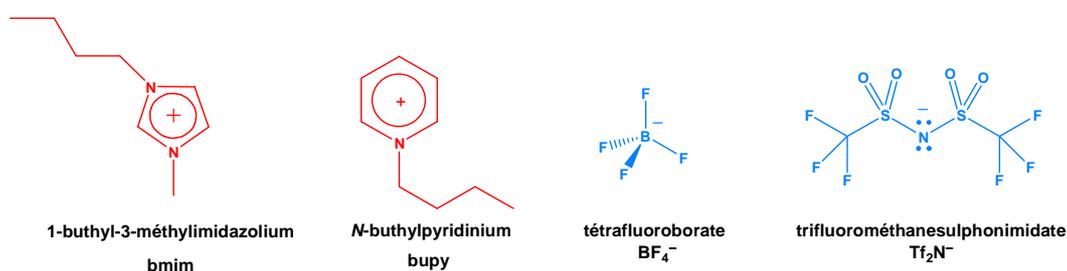
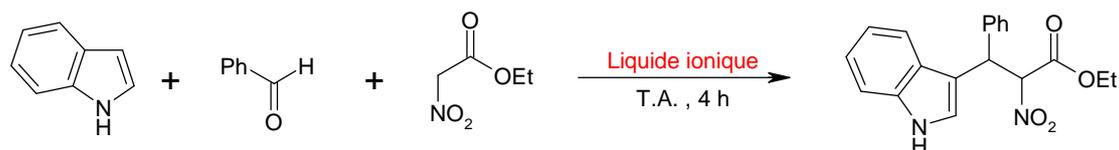


Figure 8 Structure de quelques cations et anions des liquides ioniques utilisés dans les essais.

J'ai donc essayé de réaliser la condensation trimoléculaire entre l'indole, le benzaldéhyde et le nitroacétate d'éthyle dans quelques liquides ioniques à température ambiante. Malheureusement les liquides ioniques testés, hydrophobes et hydrophiles, n'ont montré aucune activité (Tableau 25). En présence d'1 équivalent de triéthylamine j'ai obtenu un produit secondaire contenant deux unités d'ester (Schéma 18).

²⁵ (a) Sheldon, R. *Chem. Commun.* **2001**, 2399-2407; (b) Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L. *J. Mol. Catal. A* **2002**, 182-183, 419-437; (c) Zhao, D.; Wu, M.; Kou, Y.; Min, E. *Catal. Today* **2002**, 74, 157-189; (d) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3667-3692; (e) Holbrey, J. D.; Seddon, K. R. *Clean Prod. Proc.* **1999**, 1, 223-236; (f) Wilkes, J. S. *J. Mol. Catal. A* **2004**, 214, 11-17; (g) Kobayashi, S.; Manabe, K. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1373-1380; (h) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, 11, 337-344.



	Liquides ioniques	Produits
Hydrophobes	emim Tf ₂ N	N
	emim Tf ₂ N + TEA (1 éq)	Bis-ester
	hmim Tf ₂ N	N
	hmim Tf ₂ N + TEA (1 éq)	Bis-ester
	bupy Tf ₂ N	N
	bupy Tf ₂ N + TEA (1 éq)	Bis-ester
	b ₂ im Tf ₂ N	N
	b ₂ im Tf ₂ N + TEA (1 éq)	Bis-ester
Hydrophyles	mim BF ₄	N
	mim BF ₄ + TEA (1 éq)	N
	emim EtSO ₄	N
	emim EtSO ₄ + TEA (1 éq)	Bis-ester
	bmim BF ₄ + TEA (1 éq)	Bis-ester

Tableau 25 Essais de condensation trimoléculaire dans quelques liquides ioniques.

b₂im = 1,3-dibuthylméthylimidazolium; bmim = 1-buthyl-3-méthylimidazolium; bupy = *N*-(1-buthyl)pyridinium; emim = 1-éthyl-3-méthylimidazolium; hmim = 1-hexyl-3-méthylimidazolium; mim = *N*-méthylimidazolium; Tf₂N = trifluorométhanesulfonimide; N = pas de réaction; TEA = triéthylamine.

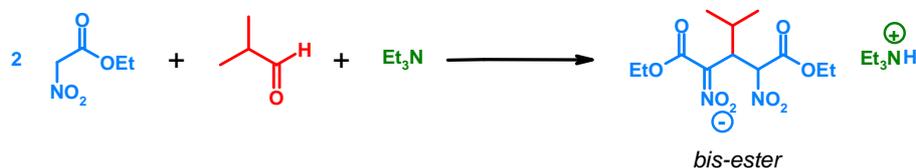


Schéma 18 Formation du dérivé secondaire bis-ester sous forme de sel d'ammonium.

5. Conclusions

En conclusion:

1. La condensation trimoléculaire promue par TiCl_4 a permis d'étendre la condensation de Yonemitsu à des composés qui ne réagissent pas dans les conditions classiques, notamment les β -diesters acycliques et de nouveaux hétérocycles.
2. L'étude du mécanisme a été utile pour mettre au point le bon protocole expérimental et a montré que le titane joue un rôle fondamental tout au long de la réaction.
3. Quelques systèmes sensibles demandent des acides de Lewis plus faibles pour réagir. Les dérivés pyrroliques et les aldéhydes aromatiques riches en électrons réagissent en présence de $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$.
4. La condensation trimoléculaire des composés carbonylés très acides comme le nitroacétate d'éthyle est catalysée par la proline, parfois en présence de $\text{Bi}(\text{TfO})_3$, mais le rendement est faible et reste à optimiser.
5. Les essais d'induction de chiralité effectués avec des complexes chiraux du titane ont été infructueux. Des études RMN ont montré que ces dérivés ne complexent pas le diméthylmalonate.
6. Les essais de condensation trimoléculaire dans les liquides ioniques n'ont pas donné de résultat.

6. Perspectives

En ce qui concerne la condensation trimoléculaire promue par le titane, il serait intéressant de:

1. Rendre la réaction diastéréosélective en présence d'aldéhydes chiraux (par exemple l'aldéhyde de Garner²⁶), d'indoles chiraux²⁷ ou d'acides au carbone asymétriques.
2. Vérifier si l'excès diastéréomérique du produit de condensation dépend de la configuration de l'adduit de Knoevenagel, qui à son tour dépend de la façon dont l'énolate de titane a été généré.²⁸
3. Rendre la réaction énantiosélective en employant soit des ligands chiraux du titane autres que le BINOL et l'hémisalen, soit des bases chirales comme la spartéine.

²⁶ Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1*, **2001**, 2136-2157.

²⁷ Kamikawa, K.; Kinoshita, S.; Mutsukaka, H.; Uemura, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1097-1100.

²⁸ (a) Reetz, M. T.; Peter, R.; Von Itzstein M. *Chem Ber.* **1987**, 120, 121-122; (b) Reetz, M. T.; Von Itzstein M. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 334, 85-90.

En ce qui concerne la condensation trimoléculaire catalysée par la proline et le triflate de bismuth, il serait intéressant de :

1. Mettre au point les conditions expérimentales à travers une étude du mécanisme.
2. Étendre cette réaction à d'autres composés carbonylés avec une acidité comparable à celle de l'acide de Meldrum.
3. Étudier la stéréochimie de réaction, notamment l'énantiosélectivité en présence de *L*-proline et de quelques complexes chiraux²⁹ du bismuth.

²⁹ Kobayashi, S.; Ogino, T.; Shimizu, H.; Ishakawa, S.; Hamada, K.; Manabe, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4729-4731.

Résumé :

La condensation de Yonemitsu est la réaction entre l'indole, l'acide de Meldrum et un aldéhyde pour donner un produit de condensation trimoléculaire. Elle permet d'accéder à de nombreux composés potentiellement bioactifs comme des tryptophanes β -substitués et des tétrahydro- β -carbolines en haut excès diastéréomérique. Dans cette thèse, j'ai étendu la condensation trimoléculaire à de nouveaux composés méthyliques activés, aldéhydes et hétérocycles en présence de différents promoteurs (TiCl_4 , $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$, $\text{Bi}(\text{TfO})_3$ et proline). J'ai étudié le mécanisme de la réaction promue par le titane par RMN pour mettre au point le meilleur protocole expérimental. Quelques complexes chiraux du titane pour essayer de rendre la réaction énantiosélective ont été utilisés et des condensations trimoléculaires dans des liquides ioniques ont été également essayées.

Andrea Renzetti – Lewis acids mediated trimolecular Yonemitsu reactions

Abstract:

The Yonemitsu condensation is the reaction between indole, Meldrum's acid and an aldehyde to afford a trimolecular condensation product. It allows to access to many potentially bioactive compounds like β -substituted tryptophans and tetrahydro- β -carolines in high diastereomeric excess. In this work, I extended the trimolecular condensation to new carbon acids, aldehydes and heterocycles in the presence of various promoters [TiCl_4 , $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$, $\text{Bi}(\text{TfO})_3$ and proline]. I have studied the mechanism of the titanium-promoted reaction by NMR in order to set up the best experimental protocol. I have also attempted to make the reaction enantioselective by using some chiral complexes of titanium and I tried to do the trimolecular condensation in some ionic liquids.

Mots clefs: - Condensation trimoléculaire
 - Acides de Lewis
 - Titane
 - Tryptophanes β -substitués
 - Condensation de Knoevenagel

Adresses des laboratoires :

UFR de Pharmacie, CNRS – FRE 2715, Laboratoire de Chimie Thérapeutique
51, rue Cognacq-Jay, 51096 Reims Cedex

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università "G. D'Annunzio"
Via dei Vestini 31, 66013 Chieti, Italia
