

Botteghi, Carlo; Gladiali, Serafino Gabriele; Mansani, Riccardo; Tatone, D.
(1979) *Preparazione e applicazioni sintetiche di monoacetali di succinaldeidi*.
Bollettino della Società sarda di scienze naturali, Vol. 18 (1978), p. 99-120.
ISSN 0392-6710.

<http://eprints.uniss.it/3321/>

ANNO XII - VOL. XVIII

S. S. S. N.

1978

BOLLETTINO

della

SOCIETA' SARDA
DI SCIENZE NATURALI

Consulenti editoriali per questo volume:

Prof. Luigi Barbanti
Prof. Francesco Cariati
Prof. Giorgio Cignarella
Prof. Tullio Dolcher
Prof. Nullo Glauco Lepori
Prof. Guido Moggi
Prof. Enio Nardi
Prof. Ione Rossi
Prof. Livia Tonolli

Direttore Responsabile e Redattore
Prof. FRANCA VALSECCHI

Autorizzazione Tribunale di Sassari n. 70 del 29-V-1968

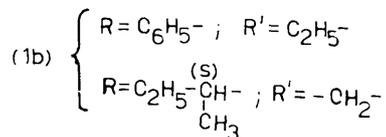
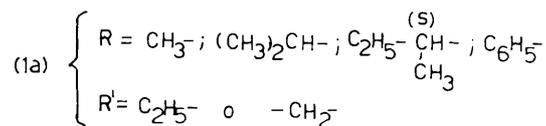
**Preparazione e applicazioni sintetiche
di monoacetali di succinaldeidi**

C. BOTTEGHI, S. GLADIALI, R. MANSANI e D. TATONE

INTRODUZIONE

Nel quadro di un'ampia ricerca da noi iniziata alcuni anni fa e tuttora in fase di sviluppo nel nostro Istituto sull'applicazione della reazione di idroformilazione alla preparazione di composti intermedi e prodotti importanti nel campo della « chimica fine », abbiamo da tempo intrapreso lo studio della sintesi di derivati delle succinaldeidi e della loro reattività.

In particolare i nostri sforzi si sono rivolti alla messa a punto di un metodo di preparazione generale di monoacetali di succinaldeidi monoalchil- o monoarilsostituite aventi la seguente struttura:



Istituto di Chimica Applicata dell'Università di Sassari (Direttore: Prof. CARLO BOTTEGHI).

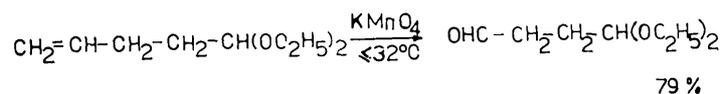
Questo tipo di composti erano in effetti scarsamente descritti in letteratura, nonostante che fossero suscettibili in linea di principio di interessanti trasformazioni in una vasta gamma di composti organici, data la contemporanea presenza nella loro molecola di un gruppo aldeidico protetto e di uno libero di reagire.

Ad onta della loro struttura relativamente semplice (1a) e (1b) sono in realtà difficilmente ottenibili mediante metodi classici ed è praticamente impossibile prepararli da precursori delle succinaldeidi o per idrolisi selettiva dei corrispondenti diacetali. Occorre inoltre sottolineare che le succinaldeidi sono composti poco stabili a temperatura ambiente e tendono facilmente a polimerizzare rendendo così di difficile attuazione altri tipi di reazione che coinvolgono i gruppi aldeidici.

In questo lavoro ora noi desideriamo riportare la preparazione di (1a) e (1b) confrontandola con altri metodi descritti in letteratura e i risultati ottenuti nella loro conversione a composti alifatici ed eterociclici.

Sintesi di monoacetali di succinaldeidi: (1a) e (1b)

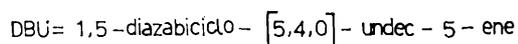
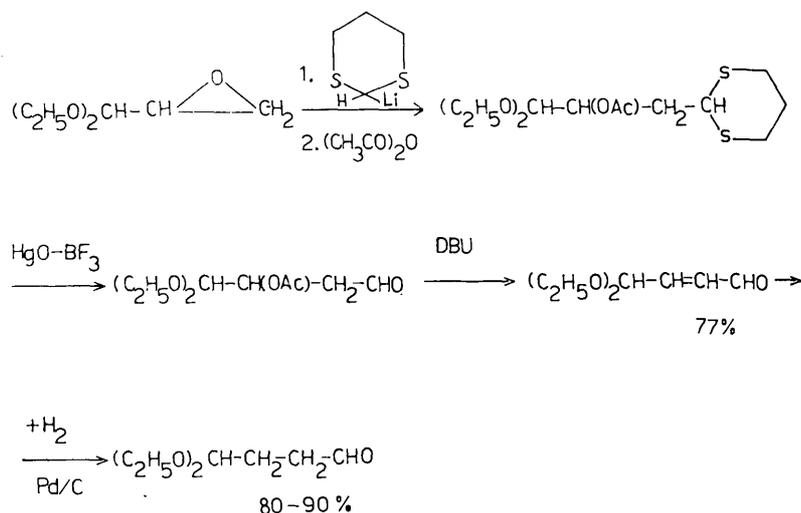
Il primo metodo significativo di sintesi di monodietilacetali della succinaldeide stessa è stato riportato solo nel 1969 da alcuni ricercatori russi (KOVALEV, VASKAN, SHAMSHURIN; 1969, 1970) i quali ottengono tale composto per demolizione ossidativa dell'acetale dietilico del 4-pentenale:



dal momento che aldeidi γ , δ -insature sostituite sono facilmente accessibili per trasposizione di Claisen di appropriati allilenoletieri (BENNET, 1977) tale metodo potrebbe essere vantaggiosamente esteso alla preparazione di monoacetali di dialdeidi variamente sostituite.

Un'altra via sintetica che potrebbe presentare carattere di generale applicabilità è quella riportata nello Schema 1: i prodotti di partenza per i desiderati monoacetali sono gli epossidi di acetali di aldeidi α , β -insature (VEDEJS, FUCHS, 1971).

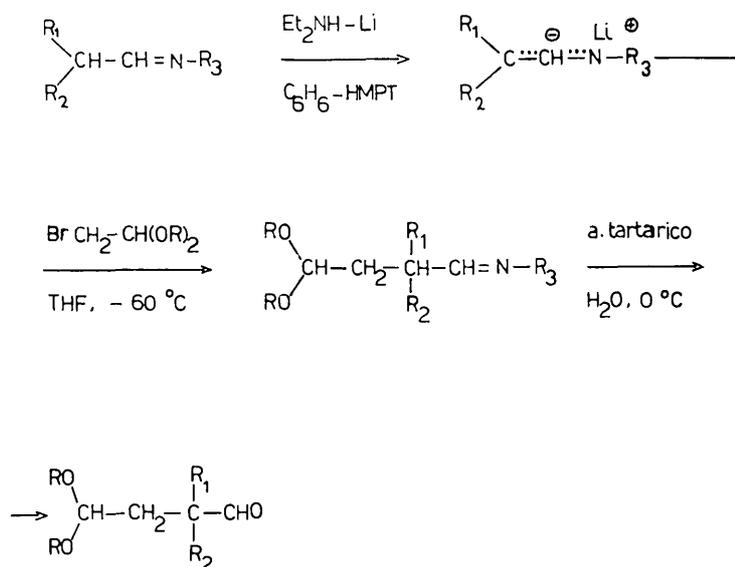
SCHEMA 1



La sequenza di reazioni sopra riportata è stata effettuata per la preparazione del monoacetale dell'aldeide fumarica; tuttavia la riduzione selettiva del doppio legame olefinico può essere condotta in presenza di catalizzatori di palladio con alte rese e alta selettività (HOUSE, 1972).

Monoacetali di 1,4-dialdeidi mono- e dialchilsostituiti sono stati preparati recentemente (LE BORGUE, 1976) per reazione di carbanioni derivati da aldimmine per trattamento con litio-dietilammina e α -bromodietilacetale o 1,3-diossalano (Schema 2). L'imminoacetale così ottenuto viene poi convertito nel monoacetale della succinaldeide per idrolisi selettiva del gruppo imminico usando una soluzione acquosa di acido tartarico.

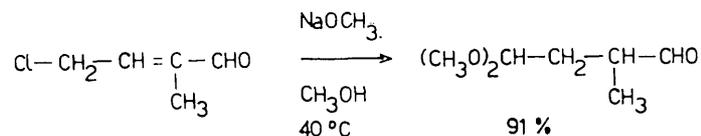
SCHEMA 2



$R_1, R_2 = \text{H}$ o gruppo alchilico; $R_3 = \text{C}_6\text{H}_{11}$; HMPT = esametilfosforamide

Le rese riportate per questo metodo sono comprese tra il 61 e l'85%.

Degno di essere menzionato è anche un metodo di preparazione di monoacetali di 1,4-dialdeidi descritto in un brevetto molto recente (PAUST, 1975), mediante il quale derivati γ -alogenati di aldeidi α, β -insature vengono convertiti in un solo stadio e con alte rese (80-90%) nei prodotti desiderati per trattamento con alcossidi o fenossidi di metalli alcalini in condizioni di reazioni blande:

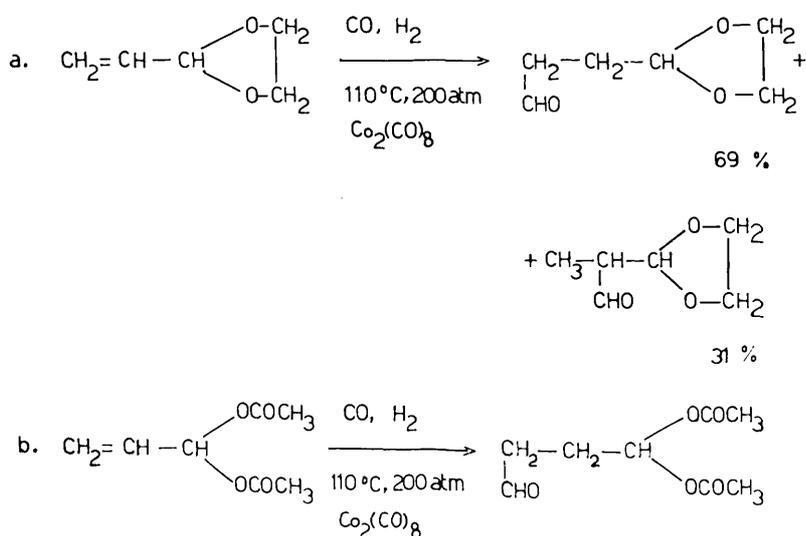


Mentre finora non sono state riportate idroformilazioni di aldeidi α, β -insature, che in condizioni *oxo* danno luogo solo a prodotti di idrogenazione del substrato, l'aggiunta di ossido di car-

bonio e idrogeno agli acetali e acetati insaturi corrispondenti dà luogo a normali prodotti di *oxo*-sintesi (PINO, PIACENTI, BIANCHI, 1977).

Tuttavia questa reazione, che è stata molti anni fa proposta come metodo vantaggioso di sintesi dei monoacetali o monoacetati dell'aldeide succinica (PINO, 1951), presenta alcune importanti limitazioni dovute sia alla formazione di prodotti secondari che alla non sempre soddisfacente regioselettività. In presenza di idruri di cobalto come $\text{HCo}(\text{CO})_4$, che si comportano come acidi forti anche in solventi idrocarburici, i prodotti di idroformilazione del dietilacetale dell'acroleina, subiscono nel mezzo di reazione una serie di complesse trasformazioni, che conduce ad una miscela di prodotti in cui è praticamente assente il desiderato monoacetale della succinaldeide (MAEDA, YOSHIDA, 1968). Solo usando come substrati gli acetali ciclici o gli acetati dell'acroleina più stabili in ambiente acido sono stati ottenuti con 70-80% di resa prodotti di idroformilazione e comunque solo nel caso del 1,1-diacetossipro-2-ene si ottiene usando come catalizzatore $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ esclusivamente l'isomero lineare (PINO, 1951; MAEDA, YOSHIDA, 1968) (Schema 3).

SCHEMA 3



In presenza di catalizzatori di rodio le reazioni secondarie, che portano alla distruzione del prodotto di *oxo*-sintesi del dietilacetale dell'acroleina, sono praticamente assenti (MAEDA, YOSHIDA, 1968): in questo caso rimane comunque il problema della regioselettività, in quanto per idroformilazione del dietilacetale dell'acroleina a 110°C e 200 atm in presenza di Rh₂O₃ si ottiene una miscela delle due aldeidi isomere in cui predomina nettamente il prodotto a catena ramificata (rapporto aldeide lineare/aldeide ramificata = 1/2).

Vari tentativi sono stati effettuati usando complessi di rodio per aumentare il rapporto degli isomeri a favore dell'aldeide lineare, che rappresenta un'importante composto intermedio per la sintesi industriale dell'1,4-butandiolo (TSUTSUMI, 1976; CUMBO, BHATIA): tuttavia sia modificando il sistema catalitico con opportuni leganti e acetalizzando l'acroleina con glicoli di struttura più complessa, tali da esercitare un più alto ingombro sterico sull'atomo del doppio legame in posizione - α - rispetto al gruppo acetalico, che variando le condizioni di reazione le regioselettività ottenute per la formilazione dell'atomo di carbonio in - β - non superano l'87% (CUMBO, BHATIA).

Acetali di acroleine che portano un sostituito alchilico o arilico in posizione - α - vengono al contrario idroformilate regiospecificamente ad aldeidi lineari in presenza di vari catalizzatori di rodio come RhCl(CO)(PPh₃)₂ e trietilammina, Rh/C in presenza di fosfiti e HRh(CO)(PPh₃)₃ (Schema 4) (BOTTEGHI, LARDICCI, MENICAGLI, 1973). Operando tra 75 e 100°C e 100 atm (CO/H₂ = 1) le rese di (1a) sono comprese tra il 60 e 85% (Tabella 1).

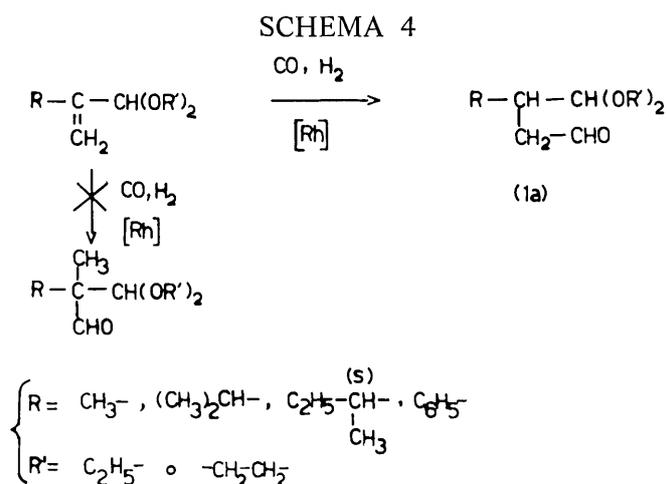


TABELLA 1 - Idroformilazione di aldeidi α , β -insature in presenza di catalizzatori al Rodio.

Solvente: Benzene; Miscela gassosa: CO/H ₂ =1.								
Substrato ^a	conc. moli/l.	Catalizzatore conc. moli/l.	P (atm.)	T (°C)	Tempo di reazione (ore)	Rese% ^b	Regioselett. ^c per la pos. β %	
CH ₂ =CH-CH(OEt) ₂	1,33	RhCl(CO)(PPh ₃) ₂ (2,41)	100 <i>d</i>	80	1 e 30 min.	98	58	
CH ₂ =C-CH(OEt) ₂ Me	2,12	RhCl(CO)(PPh ₃) ₂ (2,97)	100 <i>d</i>	80	2	76	98	
CH ₂ =C-CH(OEt) ₂ <i>i.</i> Pr	1,20	RhCl(CO)(PPh ₃) ₂ (2,20)	100 <i>e</i>	105	5 e 30 min.	75	98	
		Rh ^f /P(OPh) ₃ (4,00) (24,00)	20 <i>d</i>	110	73	60	98	
CH ₂ =C-CH(OEt) ₂ <i>s.</i> Bu	1,23	RhCl(CO)(PPh ₃) ₂ (5,82)	100 <i>e</i>	95	5	85	98	
CH ₂ =C-CH < $\begin{matrix} \text{O-CH}_2 \\ \\ \text{O-CH}_2 \end{matrix}$ Ph	1,00	RhCl(CO)(PPh ₃) ₂ (2,48)	100 <i>d</i>	90	5 e 30 min.	80 <i>g</i>	98	
Me-CH=CH-CH < $\begin{matrix} \text{O-CH}_2 \\ \\ \text{O-CH}_2 \end{matrix}$	3,21	RhCl(CO)(PPh ₃) ₂ (7,97)	100 <i>d</i>	80	3	90	70	
<i>s.</i> Bu-CH=CH-CH < $\begin{matrix} \text{O-CH}_2 \\ \\ \text{O-CH}_2 \end{matrix}$	0,76	Rh ₂ O ₃ (9,84)	120 <i>d</i>	120	8	— ^h	—	
Ph-CH=CH-CH(OEt) ₂	2,00	RhCl(CO)(PPh ₃) ₂ (2,80)	100 <i>d</i>	80	n.d.	75	90	

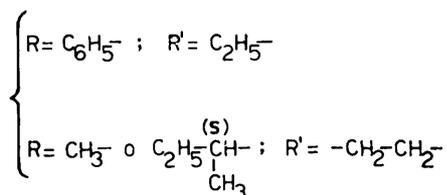
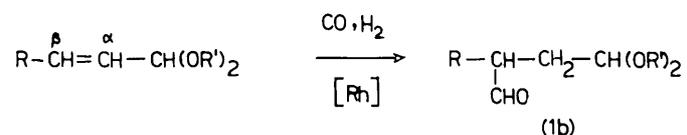
^a La miscela di reazione in benzene contiene 0,7-0,75 moli di trietilammina per mole di substrato. ^b Le rese sono calcolate sul prodotto di idroformilazione isolato per distillazione. ^c Determinato per G.L.C. e R.M.N. ^d Pressione iniziale misurata a temperatura ambiente. ^e Esperimento condotto a pressione costante. ^f 5% di Rh su carbone. ^g 15% di prodotto di idrogenazione del substrato è stato riscontrato all'analisi G.L.C. e R.M.N. ^h Solo il prodotto di idrogenazione del substrato è stato trovato nella miscela di reazione.

I substrati impiegati sono peraltro facilmente accessibili per acetalizzazione delle aldeidi α, β -insature a loro volta ottenibili per reazione di Mannich dalle corrispondenti aldeidi sature (LARDICCI, NAVARI, ROSSI, 1966).

Tutti i monoacetali delle succinaldeidi ottenuti sono stati caratterizzati sia attraverso bisdinitrofenilidrazoni (BOTTEGHI, LARDICCI, 1970), sia per analisi RMN. Essi sono stabili in ambiente neutro o alcalino e si possono facilmente isolare dalla miscela di reazione dell'idroformilazione per semplice distillazione a pressione ridotta.

Il processo sopra descritto è stato applicato con successo anche alla sintesi dei monoacetali (1b): il dietilacetale dell'aldeide cinnamica fornisce per idroformilazione in presenza di $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ e trietilammina a 80°C e 100 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1$) l'atteso prodotto di β -formilazione (Schema 5, Tabella 1): la regioselettività determinata per GLC e RMN è di $\sim 90\%$ (BOTTEGHI, 1975).

SCHEMA 5



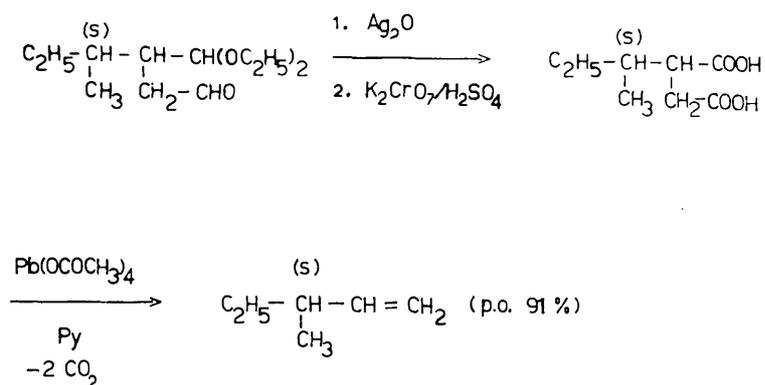
Gli acetali ciclici di aldeidi α, β -insature alifatiche si idroformilano in condizioni analoghe a quelle riportate per l'acetale dell'aldeide cinnamica con regioselettività più basse ($\sim 70\%$).

Sorprendentemente il (+)-(S)-2-(4-metil-1-esil)-1,3-diossolano, preparato per reazione di Wittig del (+)(S)-2-metilbutanale e $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}-\text{CH}=\text{CH}(\text{OR})_2$ ($\text{R} = -\text{CH}_2-$) (GREENWALD, CHAYKOVSKY, COREY, 1963) in 50% di resa, non viene idroformilato conducendo la

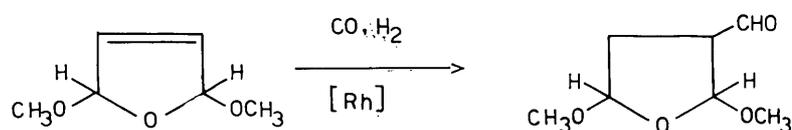
reazione in presenza di Rh_2O_3 a 100°C e 100 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1$); a 120°C e 120 atm è stato ottenuto praticamente solo il prodotto di idrogenazione del substrato. Verosimilmente il notevole ingombro sterico dei due gruppi sostituenti il doppio legame inibisce la reazione di inserzione dell'ossido di carbonio nel legame C - Rh del complesso Rh - alchile intermedio (PINO, PIACENTI, BIANCHI, 1977).

Malgrado quest'ultima limitazione la reazione di idroformilazione di acetali di aldeidi α, β -insature catalizzata da complessi di rodio si è rivelata come il metodo di scelta per l'ottenimento dei monoacetali di succinaldeidi sostituite in posizione α - rispetto al gruppo acetalico. E' importante sottolineare inoltre che questo metodo è stato vantaggiosamente applicato anche a substrati otticamente attivi, (Schema 4, Tabella 1) aventi il centro di asimmetria adiacente al doppio legame olefinico (BOTTEGHI, LARDICCI, MENICAGLI, 1973): poichè i complessi di rodio con i leganti e nelle condizioni di reazione da noi adottate non danno luogo a fenomeni di isomerizzazione del doppio legame (PINO, PIACENTI, BIANCHI, 1977), le rese ottiche ottenute sono eccezionalmente alte come risulta dal confronto della purezza ottica del (+)(S)-3-metilpent-1-ene (p.o. 91%) derivato mediante processi ossidativi da (1a) ($\text{R} = \begin{matrix} \text{(S)} \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{-CH-} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$; $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5\text{-}$) (Schema 6) e quella della (S)-2-sec. butilacroleina usata come prodotto di partenza (p.o. 95%) (BOTTEGHI, LARDICCI, MENICAGLI, 1973).

SCHEMA 6



L'utilità e la versatilità della reazione di idroformilazione è stata confermata dalla preparazione del 2,5-dimetossi-3-formil-tetraidrofurano, un interessante prodotto intermedio, che rappresenta un tipo particolare di acetale ciclico della succinaldeide (PLIENINGER, BERINS, HIRSCH, 1969). Tale composto, difficilmente ottenibile con metodi di sintesi classici, si forma in alte rese sottoponendo alla reazione di *oxo*-sintesi in presenza di complessi di rodio con trifenilfosfina il 2,5-dimetossi-2,5-diidrofurano composto disponibile in commercio:



cis + *trans*

Nella Tabella 2 sono riportati i risultati ottenuti in alcuni esperimenti di idroformilazione di questo substrato in presenza di catalizzatori al rodio e al cobalto. Data la relativa stabilità degli acetali ciclici in ambiente acido, anche in presenza di $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ si ottiene il normale prodotto di *oxo*-sintesi sebbene con rese piuttosto basse (40%) rispetto a quelle ottenute con catalizzatori di rodio per la contemporanea formazione di sottoprodotti alto bollenti non identificati.

Applicazioni sintetiche dei monoacetali delle succinaldeidi

1. SINTESI DI COMPOSTI ALIFATICI.

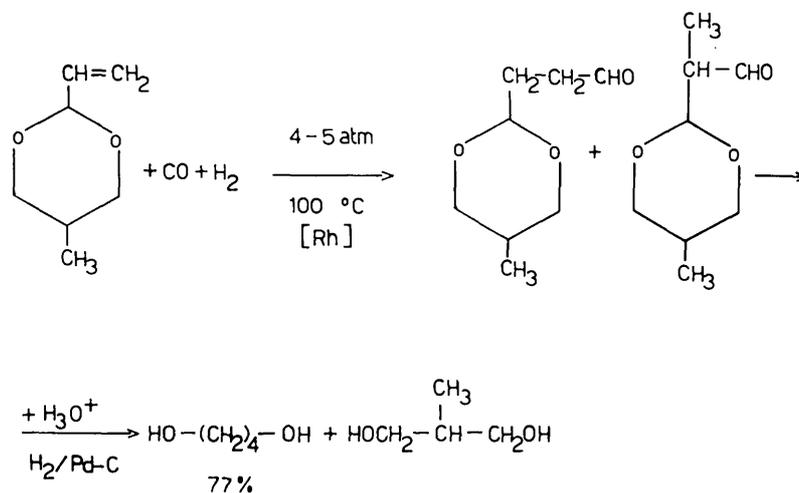
Certamente l'impiego quantitativamente più importante dei monoacetali delle succinaldeidi consiste nella preparazione industriale dell'1,4-butandiolo e suoi derivati (TSUTSUMI, 1976): secondo il processo sviluppato dalla Du Pont questo glicole viene preparato dal propilene *via* acroleina per idroformilazione di acetali ciclici di quest'ultima seguita da contemporanea idrolisi e riduzione catalitica del prodotto primario di *oxo*-sintesi. Le rese totali basate sul propilene impiegato sono vicine all'80%; il 2-metil-1,3-propan-diolo ottenuto come sottoprodotto viene recuperato dalla miscela di reazione e riutilizzato come agente acetalizzante dell'acroleina nello stesso processo (CUMBO, BHATIA).

TABELLA 2 - Idroformilazione del 2,5-dimetossi-2,5-diidrofurano (cis + trans) in presenza di catalizzatori di Rodio e Cobalto.

conc. Substr. moli/l	Solvente (ml)	Catalizzatore (g/l)	P(atm) ^a	T (°C)	Tempo di reazione (ore)	Resa ^b %
1,66	benzene (100) triethylamina (20)	RhCl(CO(PPh ₃) ₂) (1,08)	100	80	15 min.	80
1,53	n. pentano (120)	Rh ₂ O ₃ (0,38)	120	100	5	65
1,53	n. pentano (120)	[Co(CO) ₄] ₂ (2,30)	100	100	7	40
2,54	toluene (120)	{ Rh/carbone 5% (2,6) trifenilfosfina (3,4)	120	70-80	n.d.	93 ^c

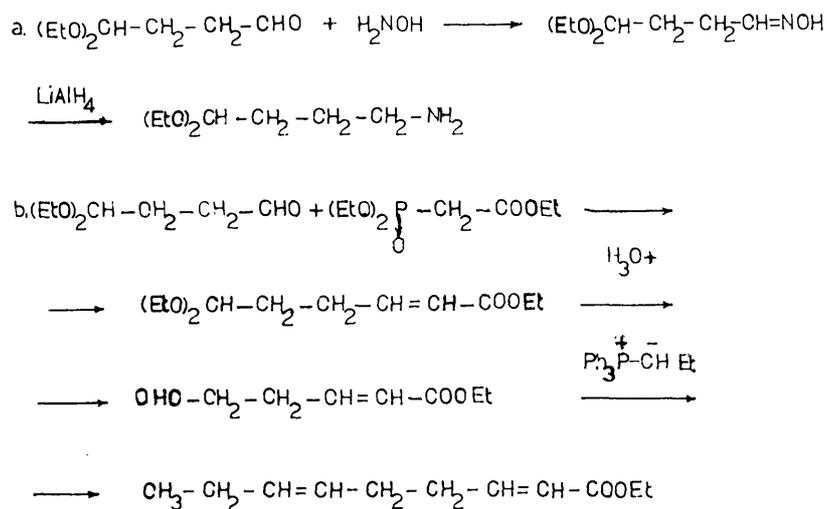
^a Pressione iniziale misurata a temperatura ambiente. ^b Rese calcolate in prodotto puro isolato per distillazione dalla miscela di reazione. ^c Plieninger H., El-Berins R., Hirsch R., 1973.

SCHEMA 7



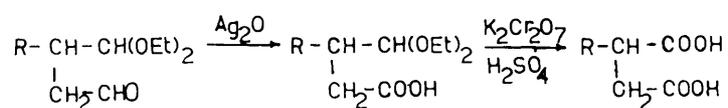
Interessanti composti polifunzionali a catena lineare possono essere facilmente ottenuti facendo reagire i monoacetali dell'aldeide succinica con idrossilammina e riducendo l'ossima ottenuta con LiAlH_4 o sottoponendoli alla reazione di Wittig-Horner seguita da riduzione catalitica o con LiAlH_4 (KOVALEV, VASKAN, SHAMSHURIN; 1969, 1970) (Schema 8) dell'addotto ottenuto.

SCHEMA 8



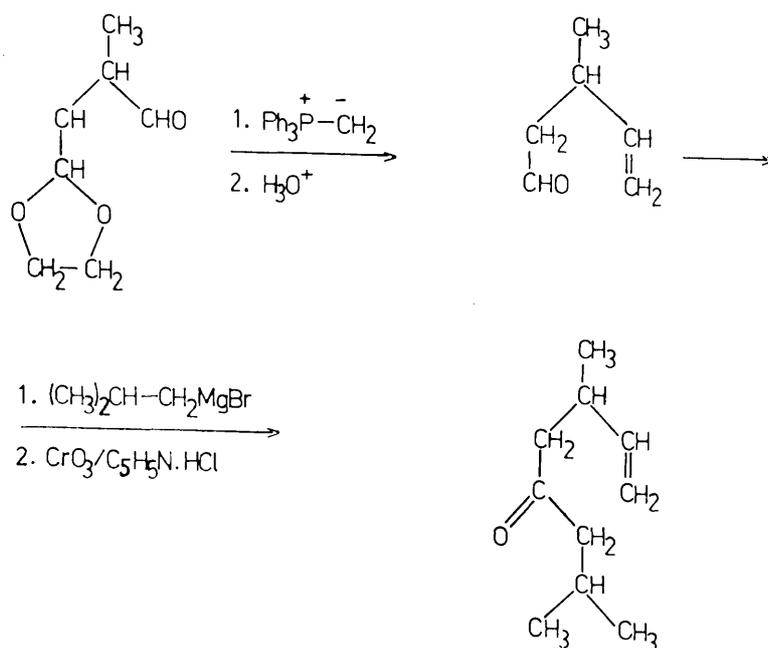
La reazione di Wittig sul monoacetale ciclico dell'aldeide metil-succinica è stata impiegata con successo per preparare un'aldeide γ, δ -insatura, intermedio chiave nella sintesi del diidrotagetonone (Schema 9) (LE BORGUE, 1976).

Oltre che per gli 1,4-dioli i monoacetali delle succinaldeidi costituiscono utili prodotti di partenza per acidi γ -formilbutanoici *via* ossidazione con Ag_2O e quest'ultimi per gli acidi 1,4-bicarbossilici *via* ossidazione con bicromato di potassio (BOTTEGHI, LARDICCI, MENICAGLI, 1973):



R = gruppo alchilico o arilico.

SCHEMA 9

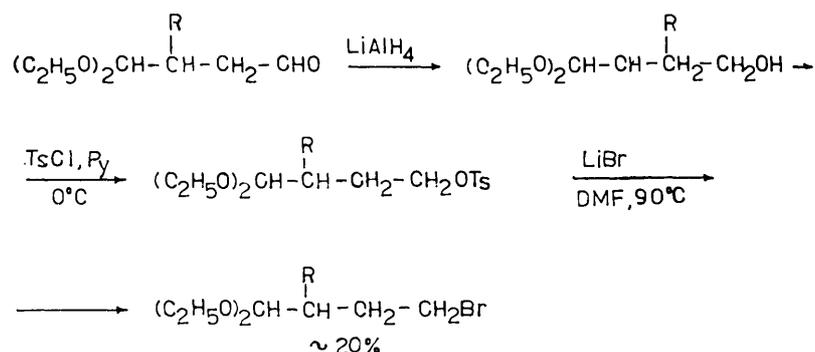


Le rese ottenute nei due passaggi sono dell'ordine del 70%.

Assai difficoltosa si è rivelata invece la preparazione di alogenuri del tipo $\text{Br} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \underset{\text{R}}{\text{CH}} - \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$

(R = gruppo alchilico) utili agenti alchilanti dei carbanioni derivati dall'1,3-ditiano per la sintesi di composti 1,5-dicarbonilici a partire da (1b) (SEEBACH, 1968). I migliori risultati sono stati ottenuti mediante le reazioni riportate nello Schema 10: tuttavia le rese non hanno superato il 20% per la contemporanea formazione di consistenti quantità di prodotti ciclici durante la reazione di sostituzione del gruppo tostile con lo ione bromuro (LiBr in dimetilformammide a 90°C).

SCHEMA 10

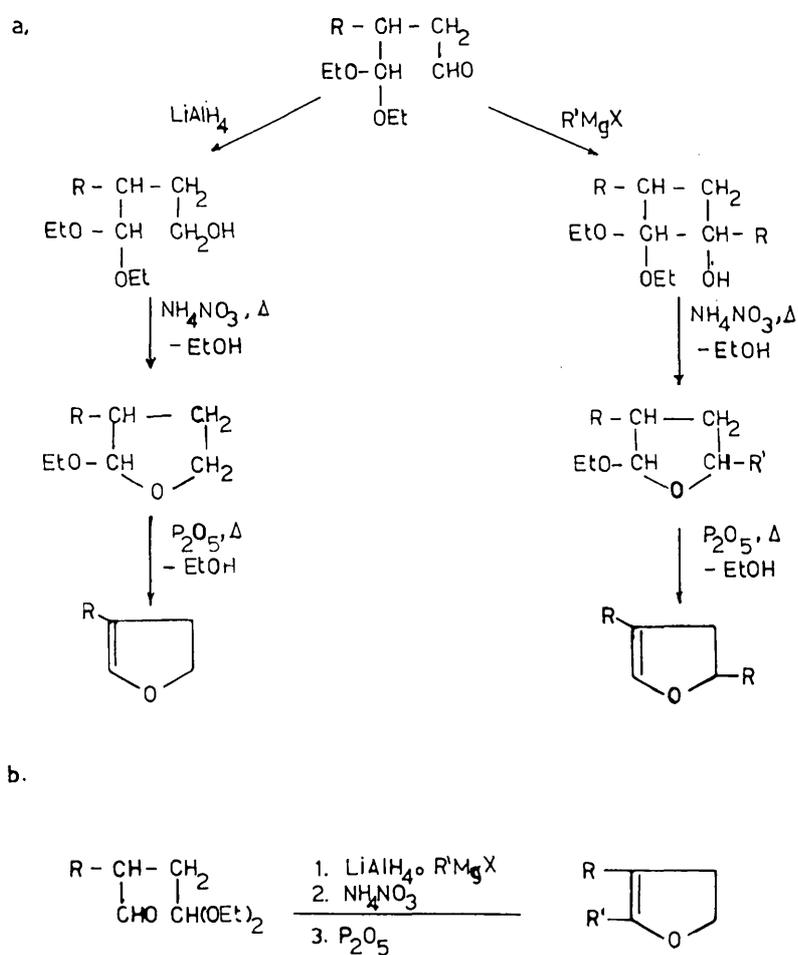


2. SINTESI DI COMPOSTI ETEROICLICI

Alcuni dei composti 1,4-bifunzionali facilmente ottenibili dai monoacetali delle succinaldeidi presentano una struttura particolarmente favorevole per ciclizzare a composti eterociclici pentaatomici. Così gli acetali delle γ -idrossialdeidi, ottenute da (1a) o (1b) per riduzione con LiAlH_4 del gruppo aldeidico libero o per addizione di appropriati reattivi di Grignard, scaldati a 160-230°C (BOTTEGHI, CONSIGLIO, CECCARELLI, STEFANI, 1972) in presenza di quantità catalitiche di NH_4NO_3 danno luogo *via* transacetalizzazione intramolecolare a 2-etossitetraidrofurani mono- o disostituiti (Schema 11); la successiva dealcossilazione in presenza di anidride fos-

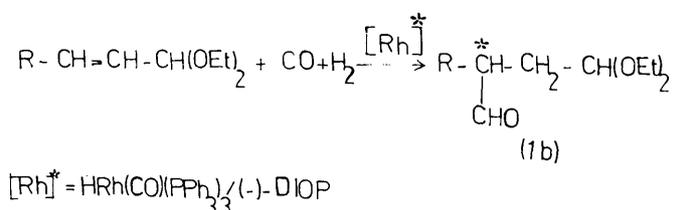
forica produce 2,3-diidrofurani 4- o 2,4-sostituiti: le rese totali sono comprese tra il 45 e il 50%. Il metodo sopra descritto di preparazione dei 2,3-diidrofurani si è rivelato competitivo con metodi di letteratura comunemente usati per ottenere tali poco accessibili composti eterociclici.

SCHEMA 11



R = gruppo alchilico o arilico; R' = H - o gruppo alchilico o arilico.

Tale metodo oltre a permettere di ottenere 2,3-diidrofurani sostituiti con gruppi alchilici o arilici in posizione prestabilite (Schema 11 a e b), è estendibile alla sintesi di 2,3-diidrofurani aventi un centro di asimmetria di configurazione desiderata sia in catena laterale sia nel nucleo eterociclico (BOTTEGHI, 1975). In quest'ultimo caso il monoacetale di una succinaldeide otticamente attivo da usare come prodotto di partenza può essere ottenuto mediante idroformilazione asimmetrica (PINO, CONSIGLIO, BOTTEGHI, SALOMON, 1974) di un appropriato acetale di un'aldeide α, β -insatura come mostrato nell'equazione seguente:



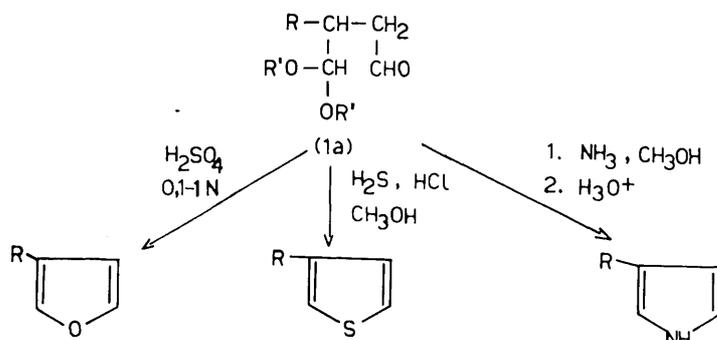
3. SINTESI DI COMPOSTI ETEROAROMATICI

Per la loro natura di composti 1,4-dicarbonilici, i monoacetali delle succinaldeidi rappresentano gli ideali precursori per la sintesi di composti eteroaromatici pentaatomici come furani, tiofeni, e pirroli.

Per trattamento di (1a) con acidi diluiti, con H₂S o NH₃ sono stati ottenuti (BOTTEGHI, LARDICCI, MENICAGLI, 1973) i corrispondenti furani, tiofeni e pirroli rispettivamente alchil- o arilsostituiti in posizione -3- (Schema 12). Per la sintesi di composti eterociclici otticamente attivi il metodo si è rivelato più conveniente sia per le rese chimiche che per le rese ottiche rispetto ad altri metodi descritti in letteratura (BOTTEGHI, LARDICCI, MENICAGLI, 1973).

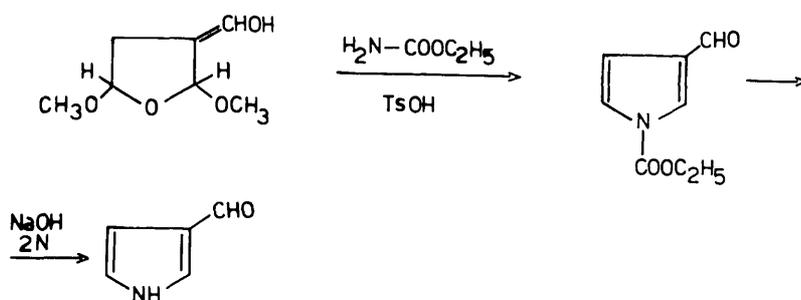
Rese chimiche fino al 73% e rese ottiche fino all'80% sono state in effetti ottenute in queste preparazioni. E' stato inoltre dimostrato che le purezze ottiche dei composti eteroaromatici otticamente attivi ottenuti dipendono dal pH del mezzo di reazione (BOTTEGHI, LARDICCI, MENICAGLI, 1973).

SCHEMA 12



R = gruppo alchilico o arilico; R' = C₂H₅ o -CH₂-

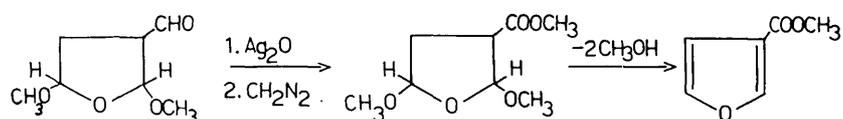
Il 2,5-dimetossi-3-formiltetraidrofurano per trattamento con carbammato di etile è stato convertito con rese complessive comprese fra il 38 e 45% nel derivato pirrolico corrispondente, da cui per saponificazione è stato ottenuto quantitativamente il 3-formilpirrolo, un composto notoriamente finora poco accessibile (PLIENINGER, BERINS, HIRSCH, 1973):



Il 2,5-dimetossi-3-formiltetraidrofurano potrebbe in linea di principio costituire *via* corrispondente acido od estere un conveniente precursore per l'acido 3-furoico, che viene richiesto con crescente interesse per la sintesi di alcuni composti terpenoidi furanici tossici (BOYD, HARRIS, 1971). La sequenza di reazione impiegata

a questo scopo viene riportata nello Schema 13. Mentre la conversione del gruppo aldeidico a gruppo carbometossilico mediante ossidazione con Ag_2O ed esterificazione dell'acido ottenuto con diazometano viene effettuata con resa totale del 60%, la successiva reazione di doppia dealcossilazione non ha fornito risultati incoraggianti.

SCHEMA 13



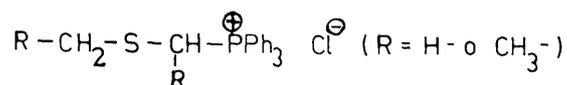
Tale reazione di eliminazione è stata condotta in varie condizioni di reazione e in presenza di diversi agenti di dealcossilazione come P_2O_5 , $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$, H_2SO_4 0,1N e dimetilsolfossido: solo in questo ultimo caso si sono ottenute tracce di 3-furoato di metile (identificato nella complessa miscela di reazione per GLC e spettroscopia di massa) insieme a materiale polimerico di decomposizione.

L'estensione dell'impiego dei composti (1a) e (1b) alla preparazione di composti eteroaromatici esaatomici, in particolare alla sintesi univoca di piridine 3- e 2,5-alchilsostituite è stata da noi oggetto di alcune ricerche tuttora in corso. In un primo tempo abbiamo cercato di omologare (1a) ($\text{R} = i.\text{Pr}$) ad un composto intermedio, che avesse un atomo di azoto in posizione strategica per la formazione dell'anello eterociclico azotato esaatomico: tale omologazione poteva essere effettuata in linea di principio o per reazione di addizione di HCN al gruppo aldeidico libero di (1a) o per condensazione aldolica con una appropriata nitroparaffina.

dotto di condensazione, che viene acetilato in condizione classiche per evitare la facile reazione di transacetalizzazione intramolecolare a derivato tetraidrofuranico (Schema 14). Quest'ultimo composto, identificato mediante analisi R.M.N. e spettroscopia di massa, si forma con alte rese per semplice riscaldamento del nitroalcol ottenuto dalla prima reazione riportata nello Schema 14. L'idrogenazione catalitica del derivato acetilato condotta a temperatura e pressione ambiente in etanolo e in presenza di Pt Adams fornisce con rese del 70% il corrispondente composto amminico. Per riscaldamento in benzene a refluxo con quantità catalitiche di acido *p.* toluensolfonico quest'ultimo composto viene convertito con resa del 50% in un nuovo prodotto, a cui dai risultati preliminari dell'analisi I.R. e R.M.N. è stata attribuita la struttura del derivato imminico dell'1,1-dietossi-2-isopropilesan-5-one. Il trattamento di questo derivato 1,5-dicarbonilico con cloridrato di idrossilammina in etanolo bollente produce piccole quantità ($\leq 10\%$ di resa) della 2-metil-5-*i.* propilpiridina (Schema 14).

Il metodo è attualmente in fase di ottimizzazione; sono inoltre allo studio altri procedimenti sperimentali per trasformare i nitroalcol prodotti dalla reazione di condensazione di (1a) con nitrometano e nitroetano nei corrispondenti composti piridinici.

L'omologazione di (1a) a precursori di composti 1,5-dicarbonilici è stata invece effettuata con rese soddisfacenti (60-75%) mediante la reazione di Wittig usando sali di fosfonio del tipo

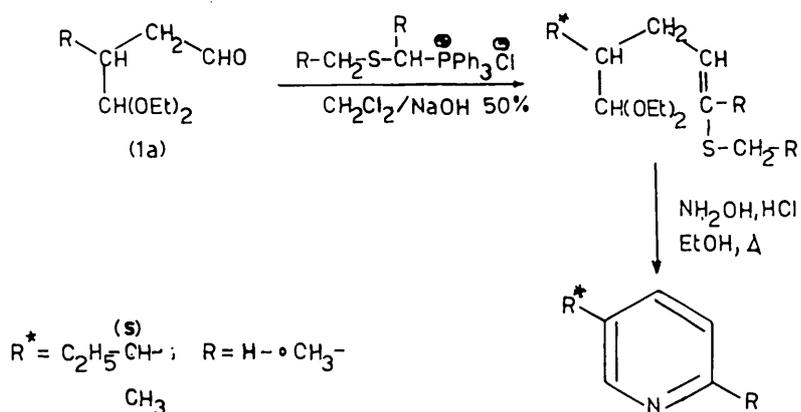


sia come reagenti che come catalizzatori di trasferimento di fase (Schema 15) (BOTTEGHI, CACCIA, GLADIALI, 1976).

La reazione viene effettuata aggiungendo semplicemente un eccesso del sale di fosfonio sciolto in CH_2Cl_2 ad una sospensione di (1a) in NaOH al 50% a temperatura ambiente. L'addotto della reazione di Wittig viene quindi direttamente ciclizzato a composto piridinico per trattamento con cloridrato di idrossilammina in etanolo bollente (Schema 15): con questo metodo partendo da (1a) (R =

= (S)-s. Bu) è stata ottenuta la (+)(S)-3-sec. butil- e la (+)(S)-2-metil-5-sec. butilpiridina con rese totali del 31 e 37% rispettivamente (BOTTEGHI, CACCIA, GLADIALI, 1976).

SCHEMA 15



E' interessante osservare, che le rese ottiche ottenute nella preparazione delle due alchilpiridine otticamente attive da (1a) mediante quest'ultimo metodo sono elevate ($\leq 90\%$).

Esperimenti sono attualmente in fase di attuazione nei nostri laboratori per estendere questo schema sintetico alla preparazione di 4-alchilpiridine otticamente attive di struttura più complessa usando come prodotti di partenza monoacetali della succinaldeide del tipo (1b).

RIASSUNTO

Si riporta una rassegna critica dei metodi sintetici impiegati per la preparazione dei monoacetali di succinaldeidi sostituite e l'impiego sintetico di tali prodotti come intermedi nella preparazione di numerose categorie di composti organici.

ABSTRACT

Synthetic methods for the preparation of substituted succinaldehyde monoacetals are reviewed and the use of these compounds as intermediates in several synthetic processes is reported.

BIBLIOGRAFIA

- BENNET G.B., 1977 — *Synthesis*: 605.
 BOTTEGHI C., 1975 — *Gazzetta Chimica Italiana*, 105: 233.
 BOTTEGHI C., CACCIA G., GLADIALI S., 1976 — *Synthetic Communications*, 6: 549.
 BOTTEGHI C., CONSIGLIO G., CECCARELLI G., STEFANI A., 1972 — *Journal of Organic Chemistry*, 37: 1835.
 BOTTEGHI C., LARDICCI L., 1970 — *Chimica e Industria*, 52: 265.
 BOTTEGHI C., LARDICCI L., MENICAGLI R., 1973 — *Journal of Organic Chemistry*, 38: 2361.
 BOYD R., HARRIS H., 1971 — *Synthesis*: 545.
 CUMBO C.C., BHATIA K.K. — Brevetto americano 3.929.915, brevetto tedesco 2.523.838.
 GREENWALD R., CHAYKOVSKY M., COREY E.J., 1963 — *Journal of Organic Chemistry*, 28: 1128.
 HOUSE H.O., 1972 — *Modern Synthetic Reactions*: 1, Ed. W.A. Benjamin, Menlo Park.
 KOVALEV B.G., VASKAN R.N., SHAMSHURIN A.A., 1969 - *Zh. Org. Kim.*, 5: 1771; 1970 — *Chemical Abstracts* 75: 11995r.
 LARDICCI L., NAVARI F., ROSSI R., 1966 — *Tetrahedron*, 22: 1991.
 LE BORGUE J.F., CUVIGNY T.H., LARCHEVEQUE M., NORMANT H., 1976 — *Tetrahedron Letters*, 1379.
 MAEDA I., YOSHIDA R. — *Bulletin of Chemical Society Japan*, 41: 2969.
 PAUST J., Ger. Offen., 2.358.690; 1975 — *Chemical Abstracts*, 83: 96428h.
 PINO P., 1951 — *Gazzetta Chimica Italiana*, 81: 625.
 PINO P., CONSIGLIO G., BOTTEGHI C., SALOMON C., 1974 — *Homogeneous Catalysis, Advances in Chemistry Series*, 132: 295.
 PINO P., PIACENTI F., BIANCHI M., 1977 — *The Hydroformilation Reaction in Pino P. e Wender I. « Organic Synthesis via Metal Carbonyls »*, vol. 2°: 43-197. Ed. Wiley-Interscience, New York.
 PLIENINGER H., EL-BERINS R., HIRSCH R., 1973 — *Synthesis*: 422.
 SEEBACH D., 1969 — *Synthesis*: 17.
 TSUTSUMI Y., 1976 — *Chemical Economics and Engineering Review*, 8: 45.
 VEDEJS E., FUCHS P.L., 1971 — *Journal of Organic Chemistry*, 36: 366.