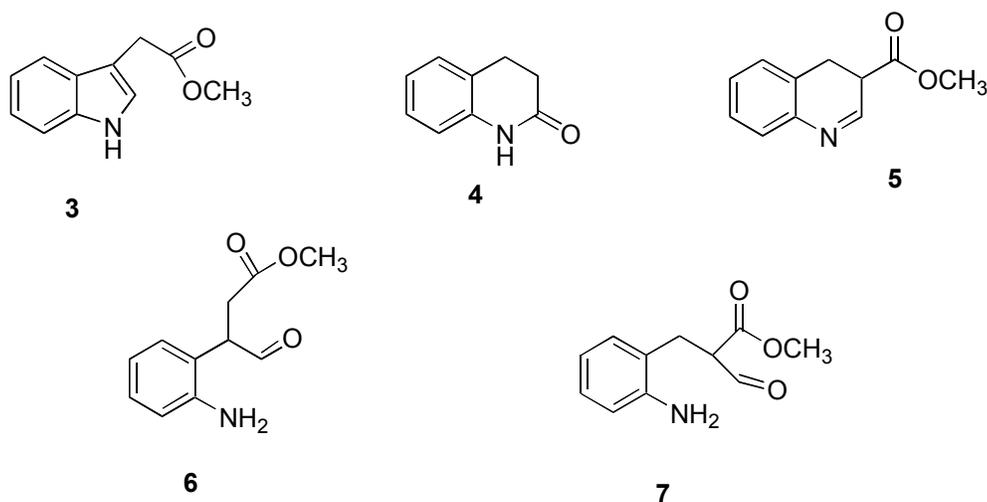


**SINTESI DI DERIVATI INDOLICI FARMACOLOGICAMENTE ATTIVI MEDIANTE
UNA SEQUENZA *TANDEM* DI IDROFORMILAZIONE-RIDUZIONE-
CICLIZZAZIONE**

C. Botteghi^a, S. Paganelli^a, O. Piccolo^b, M. Marchetti^c

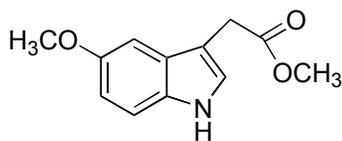
^aUniversità Ca' Foscari di Venezia, Dipartimento di Chimica, Calle Larga S. Marta, 2137, 30123 Venezia. ^bStudio di Consulenza Scientifica, Via Bornò 5, 23895 Sirtori (LC) ^cIstituto per l'Applicazione delle Tecniche Chimiche Avanzate ai Problemi Agrobiologici – CNR, Via Vienna 2, 07100 Sassari

Molti principi attivi per farmaci antiipertensivi, antitumorali e antivirali contengono nella loro molecola elementi strutturali di natura indolica.¹⁻³ Durante lo studio sull'idroformilazione di particolari substrati olefinici vinilaromatici aventi un sostituito -NO₂ o -NH₂ in posizione *orto*,⁴ abbiamo confrontato i risultati ottenuti su gli esteri metilici dell'acido *o*-nitro- (**1**) e *o*-amminocinnamico (**2**) sottoposti a reazione di oxosintesi, catalizzata da vari complessi di rodio. Così a 80°C e 100 atm (CO/H₂ = 1) in presenza di HRh(CO)(PPh₃)₃ l'acido **1** fornisce solamente il prodotto di idrogenazione del doppio legame olefinico, mentre l'acido **2** si trasforma quantitativamente nei composti eterociclici **3**, **4** e **5**:



Il desiderato prodotto di reazione **3** viene ottenuto con una resa non eccellente (ca. 45%) per la contemporanea formazione del derivato lattamico **4** (40%) e del derivato chinolinico **5** (10%). Mentre il composto **4** deriva dalla ciclizzazione nel mezzo di reazione dell'acido *o*-amminoidrocinnamico, il composto **5** è il prodotto di disidratazione intramolecolare dell'*oxo*-aldeide **7** che si forma contemporaneamente all'aldeide isomera **6**.

Risultati analoghi sono stati ottenuti nell'idroformilazione del metil estere dell'acido 2-ammino-5-metossicinnamico (**8**), la reazione fornisce il derivato indolico **9**, un importante precursore della Melatonina (N-metil-5-metossitriptamina), un ormone umano che riveste un ruolo importante nella regolazione del sonno.⁵

**9**

Attualmente le ricerche sono dirette al miglioramento sia della chemio- sia della regioselettività della reazione di idroformilazione degli esteri cinnamici **2** e **8** attraverso lo studio dell'influenza della natura del mezzo di reazione (sistema bifasico acqua/solvente organico) e dell'efficienza di complessi carbonilici di rodio modificati con particolari leganti fosforati.

Riferimenti bibliografici

1. *Drugs of the Future*, **1976**, vol. 1, n. 10, p. 477.
2. Cirrincione, G.; Almerico, A.M.; Barraja, P.; Diana, P.; Lauria, A.; Passannanti, A.; Musiu, C.; Pani, A.; Murtas, P.; Minnei, C.; Marongiu, M.E.; La Colla, P., *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2561.
3. Sotriffer, C.A.; Ni, H.; Mc Cammon, J.A., *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4109.
4. Botteghi, C.; Marchetti, M.; Moratti, F.; Paganelli, S.; Piccolo, O., *Second European Catalysis Symposium*, 23-26 Settembre 2001, P43.
5. Verspui, G.; Elbertse, G.; Sheldon, F.A.; Hacking, M.A.P.J., Sheldon, R.A., *Chem. Commun.* **2000**, 1363.