

BOLLETTINO

della

SOCIETA' SARDA
DI SCIENZE NATURALI

Consulenti editoriali per questo volume:

Prof. Antonietta Cherchi Pomesano
Prof. Maria Follieri
Prof. Nullo Glauco Lepori
Prof. Guido Moggi
Prof. Enio Nardi
Prof. Maria Pala
Prof. Romolo Prota
Prof. Antonio Pietracaprina
Prof. Vittorio Rosnati

Direttore Responsabile e Redattore
Prof. FRANCA VALSECCHI

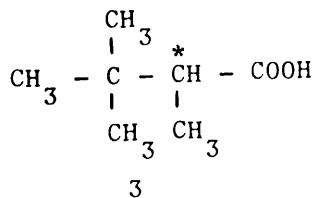
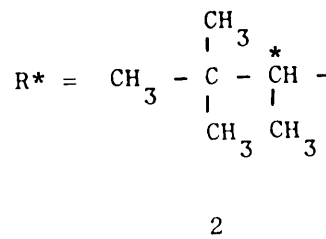
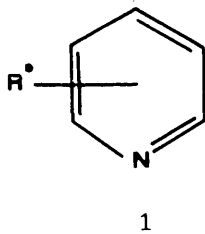
Autorizzazione Tribunale di Sassari n. 70 del 29-V-1968

Studio sulla sintesi dell'acido (R) (S)-2, 3, 3-trimetilbutanoico

CHELUCCI G., GLADIALI S., MARCHETTI M., TATONE D. *

INTRODUZIONE

Nell'ambito di una ricerca sulle proprietà chiroottiche del cromoforo piridinico (BOTTEGHI, CACCIA, GLADIALI, 1976) eravamo particolarmente interessati alla preparazione di substrati otticamente attivi di formula generale 1, recanti come sostituente chirale il gruppo 1,2,2-trimetilpropilico.



* Istituto di Chimica Applicata dell'Università di Sassari (Direttore: Prof. Carlo Botteghi).

È noto infatti che questo gruppo impartisce una notevole rigidità conformazionale alle strutture in cui è presente (SALVADORI, LARDICCI, MENICAGLI, BERTUCCI, 1972) e per questa caratteristica è stato diffusamente impiegato come sostituente chirale in parecchi composti otticamente attivi: alchilbenzeni, alchilnaftaleni (MENICAGLI, PICCOLO, LARDICCI, 1976) olefine (CAPORUSSO, GIACOMELLI, LARDICCI, 1976) e alchini (CAPORUSSO, GIACOMELLI, LARDICCI, 1977).

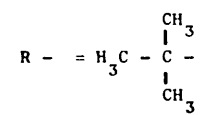
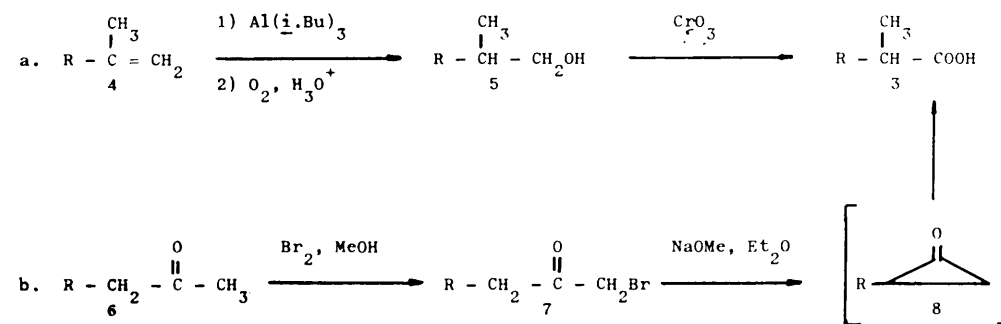
Il naturale precursore per l'introduzione del gruppo 2 nella struttura desiderata è l'acido 2,3,3-trimetilbutanoico (3) separabile nei suoi antipodi ottici per cristallizzazione frazionata del suo sale con la (+)-deidroabietilammina. La separazione in antipodi conduce ad un acido di purezza ottica soddisfacente (90% di eccesso enantiomerico) con resa del 20% circa (CAPORUSSO, GIACOMELLI, LARDICCI, 1973). Si rendeva pertanto necessario che l'acido racemo 3 fosse accessibile in quantità consistenti per rendere praticabili le sintesi progettate. Per questo motivo abbiamo ritenuto opportuno svolgere una ricerca comparata sui possibili metodi di preparazione dell'acido 3 e ne riportiamo i risultati nel presente lavoro.

RISULTATI E DISCUSSIONE

L'acido 3 è stato preparato in letteratura secondo due procedure (Schema 1): a) Idroalluminazione e successiva ossigenazione del 2,3,3-trimetil-1-butene (4) a dare il 2,3,3-trimetilbutanolo (5) seguita da ossidazione di quest'ultimo all'acido 3 (FARINA, MOSTARDINI PERONACI, 1966); b) trasposizione di Favorsky del bromometilneopentilchetone (6) (ASTON, CLARKE, BURGESS, GREENBURG, 1942) a sua volta preparato per bromurazione del metilneopentilchetone (6) (GAUDRY, MARQUET, 1970). Per il secondo processo si presume la formazione intermedia della specie ciclopropanica 8 (KENDE, 1960).

Entrambi i metodi presentano tuttavia degli svantaggi che ne limitano l'applicabilità su larga scala: il primo per la pericolosità connessa con l'uso di alluminio alchili, il secondo per l'impiego del metossido di sodio esente da metanolo di laboriosa preparazione e per i lunghi tempi di reazione. Nel primo caso poi le rese complessive sono decisamente insoddisfacenti (24% a parti-

Schema 1



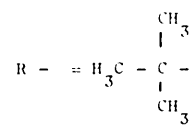
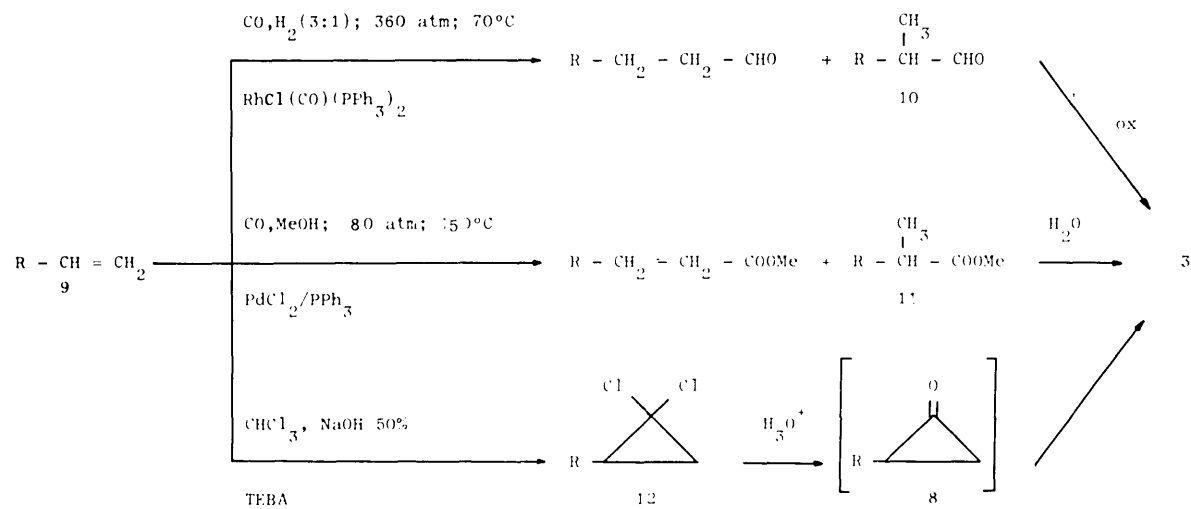
re da 4) e nel secondo sono molto variabili in dipendenza della purezza del metossido di sodio impiegato. Inoltre visto che i prodotti di partenza 4 e 6 riportati nello Schema 1 sono molto costosi (circa Lit 200.000 per mole) c'è parso opportuno prendere in considerazione schemi di sintesi che impiegassero prodotti di partenza alternativi ovvero dei precursori di 4 e 6 decisamente più economici.

In questa logica il 3,3-dimetil-1-butene (9), malgrado il suo costo ancora sostenuto (circa Lit 100.000 per mole) poteva considerarsi un buon precursore dell'acido 3 qualora fosse risultato possibile introdurre con elevata selettività la funzione carbossilica richiesta sull'atomo di carbonio vinilico più sostituito. Le vie di sintesi esplorate per convertire il composto 9 nell'acido 3 sono riportate nello Schema 2.

In un primo tempo 9 è stato sottoposto ad idroformilazione in presenza di $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ come catalizzatore a 70°C e 360 atm di una miscela 3: 1 di ossido di carbonio e di idrogeno. In un'ora la reazione fu completa e la frazione aldeidica recuperata con resa elevata per distillazione. Purtroppo, anche se le condizioni impiegate per l'idroformilazione erano state scelte in modo da massimizzare la quantità di aldeide più sostituita (PINO, PIACENTI, BIANCHI, 1977), nel nostro caso la percentuale del regioisomero desiderato, il 2,3,3-trimetilbutanale (10), fu solo dell'undici per cento. Questo risultato, insoddisfacente per i nostri scopi, indica che la regioselettività nell'idroformilazione di olefine terminali è notevolmente influenzata dall'ingombro sterico del sostituente alchilico e che al crescere di questo aumenta considerevolmente la percentuale di aldeide meno ramificata, che passa da circa il 55% ottenuto nel caso del propilene e dell'1-butene (WAKAMATSU, 1974) all'89% nel nostro esempio.

L'effetto dirigente del gruppo *t*.butilico è risultato ancora più rilevante nel caso della idrocarbometossilazione di 9 che è stata condotta a 150° e a 80 atm di ossido di carbonio, impiegando come legante per il cloruro di palladio la trifenilfosfina in modo da favorire la formazione dell'estere più sostituito (CONSIGLIO, MARCHETTI, 1976). In questo caso la miscela di reazione risultò contenere solo il 2% di 2,3,3-trimetilbutanoato di metile (11), con un rapporto tra prodotto di reazione meno e più ramificato di 49:1, anche

Schema 2



TEBA trietilbenzilammonio cloruro

qui nettamente superiore ai valori registrati nel caso di altre olefine terminali compresi tra 0,5 e 1.

L'ultima procedura indagata per convertire 9 in 3 (Schema 2) prevedeva la preparazione intermedia del derivato *gem.*-diclorociclopropanico 12, per addizione di diclorocarbene al doppio legame olefinico. L'idrolisi di 12 avrebbe condotto all'acido 3 attraverso la formazione intermedia di una specie ciclopropanonica identica a quella prevedibile per la trasposizione di Favoskii del bromochetone 7 riportata nello Schema 1.

La preparazione di 12 è stata condotta in un sistema bifasico con catalisi di trasferimento di fase, impiegando come precursore per il diclorocarbene il cloroformio, come base una soluzione di idrossido di sodio al 50% e come catalizzatore di trasferimento di fase il trietilbenzilammonio cloruro (TEBA) secondo una recente procedura (STARKS, 1971). In tutte le esperienze compiute la conversione dell'olefina si è sempre mantenuta bassa (20 ÷ 30%) indipendentemente dalle condizioni di reazione più o meno drastiche. Tuttavia, dato che il prodotto di reazione è facilmente separabile dall'olefina non reagita e che questa può essere riciclata, il metodo per la sua semplicità ed il basso costo dei reagenti era da considerarsi utile anche per preparazioni su larga scala.

L'idrolisi di 12, effettuata in presenza di acido solforico secondo un procedimento efficace per derivati analoghi recanti un atomo di fluoro in luogo del cloro (KLAMANN, FINGER, 1968), non ha però fornito il desiderato acido 3. Questo fatto induce a ritenere che la presenza di un atomo di fluoro nel derivato ciclopropanico sia essenziale al buon andamento della reazione. Purtroppo il diclorofluorometano, precursore del clorofluorocarbene necessario per ottenere il derivato ciclopropanico fluorurato, non è un prodotto commercialmente disponibile e quindi anche questo metodo è stato per il momento abbandonato.

I risultati non soddisfacenti ottenuti a partire dal 3,3-dimetil-1-butene (9), ci hanno indotto ad indagare schemi di preparazione di 3, che prevedessero un diverso prodotto di partenza.

Abbiamo quindi riconsiderato la possibilità di impiegare il composto 4 come precursore e lo abbiamo convertito in 3 con il processo a due stadi riportato nello Schema 3.

Secondo una procedura sperimentale collaudata (BROWN,

SUBRA RAO, 1959), l'alchene 4 è stato sottoposto ad idrobora-zione e l'intermedio alchiborano 13 è stato trattato in situ con acqua ossigenata in ambiente alcalino fornendo il 2,3,3-trimetil-1-butanolo (5) gascromatograficamente puro con resa del 77%. L'alcool 5 è stato successivamente ossidato con permanganato a dare il prodotto desiderato 3 con rese dell'80%.

Questa preparazione è senz'altro soddisfacente per le buone rese complessive (maggiori del 60%) e può diventare conveniente anche dal punto di vista economico se l'alchene 4 anziché essere acquistato viene preparato in laboratorio per disidratazione del carbinolo ottenuto dalla reazione di Grignard della picolina con lo ioduro di metil magnesio; la resa complessiva raggiunge il 60% (AZZENA, 1979) (Schema 3).

Tuttavia l'idroborazione presenta degli inconvenienti in quanto richiede una procedura sperimentale non esente da rischi connessi all'elevata infiammabilità degli alchiborani. Alcuni tentativi di semplificare la procedura sperimentale secondo una recente pubblicazione (HACH, 1974) non hanno confermato i risultati ottenuti in precedenza e siamo stati così indotti ad indagare anche altri schemi di preparazione.

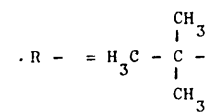
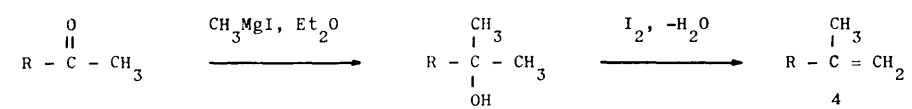
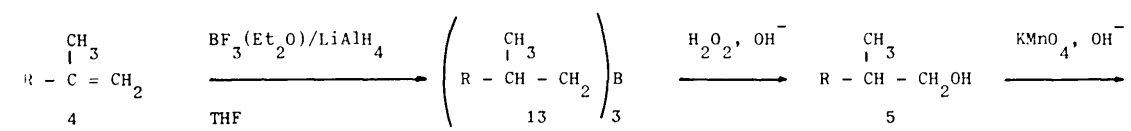
Abbiamo quindi studiato alcune vie di sintesi che impiegano come precursore l'acido 3,3-dimetilbutanoico (14), prodotto commerciale e decisamente più conveniente dei precedenti (circa Lit 45.000 per mole). L'introduzione del gruppo metilico sull'atomo di carbonio in α dell'acido è stata effettuata secondo tre vie sintetiche riportate nello Schema 4.

Seguendo una procedura tradizionale l'acido 14 venne convertito con resa del 70% nella corrispondente aldeide 15 per idrogenazione secondo Rosenmund del cloruro (LOFTFIELD, 1951). La successiva reazione di Mannich fornì con resa del 60% la *t*.butilacroleina (16) che fu ossidata al corrispondente acido acrilico 17 con ossido d'argento in presenza di idrossido di sodio. Infine l'idrogenazione catalitica di 17 condusse all'acido 3.

L'elevato numero di passaggi (cinque) richiesto da questo metodo di preparazione porta ad una resa complessiva decisamente bassa (circa 25%), anche se i singoli stadi sono di semplice esecuzione e procedono con rese soddisfacenti.

Risultati decisamente migliori sono stati ottenuti effettuando la α -metilazione direttamente sull'acido 14. Secondo un procedimen-

Schema 3



to di recente formulazione (PFEFFER, SILBERT, CHIRINKO, 1972) l'acido è stato deprotonato all'atomo di carbonio in α per trattamento con due equivalenti di litio diisopropilamide (LDA) in tetraidrofurano (THF)/esametilfosforammide (HMPA) a bassa temperatura ed il dianione così ottenuto è stato alchilato con ioduro di metile fornendo con buone rese l'acido 3. In prove successive la reazione è stata condotta sull'estere metilico 18 anziché sull'acido libero allo scopo di dimezzare la quantità di LDA necessaria: con questa modifica le rese dello stadio di alchilazione sono salite all'88% senza che si rilevassero i possibili prodotti della concorrente condensazione di Claisen. In questo caso l'ingombro sterico del gruppo *t*.butilico ha svolto un ruolo favorevole al buon esito della preparazione deprimendo la velocità della reazione parassita.

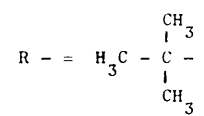
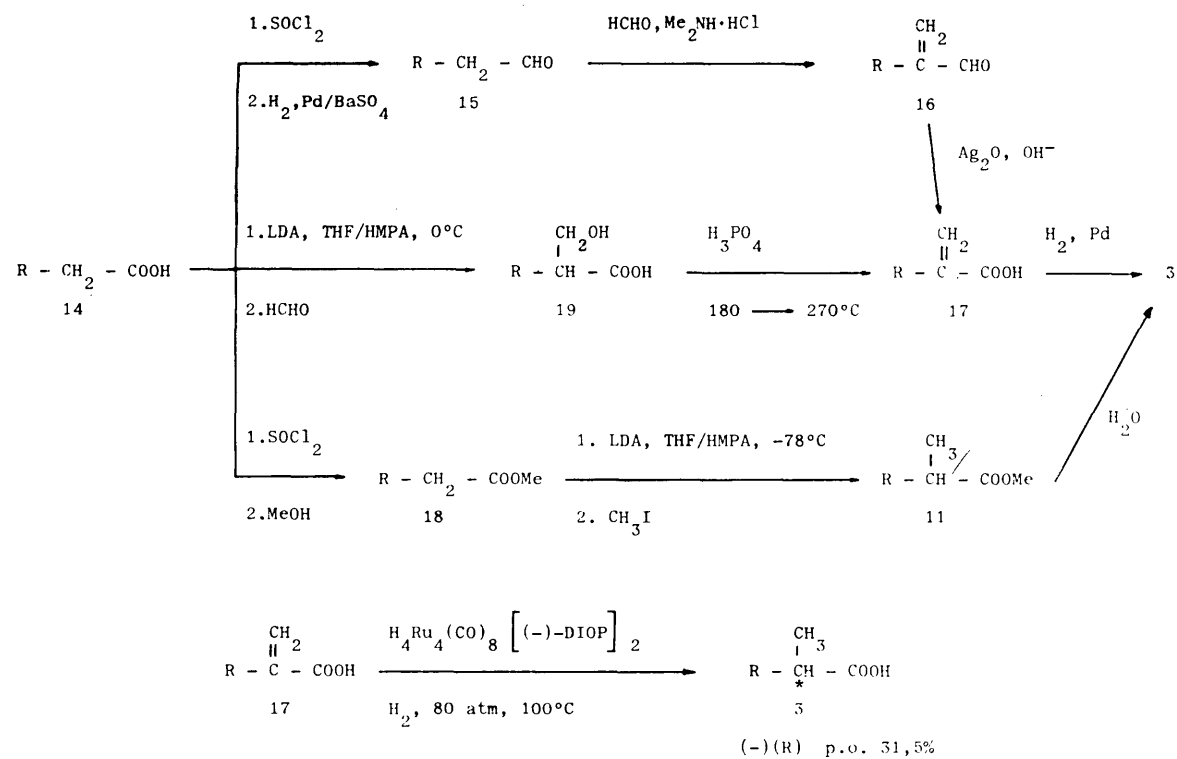
Sempre a partire dal dianione dell'acido 14 è stato possibile preparare con resa del 58%, per reazione con formaldeide gassosa (PFEFFER, KINSEL, SILBERT, 1972), il β -idrossiacido 19 che per disidratazione in presenza di acido fosforico ha fornito l'acido α -*t*.butilacrilico 17 con rendimento del 92%. L'idrogenazione catalitica di quest'ultimo conduce al prodotto voluto 3.

Questa via di sintesi di 3, che non presenta apparenti vantaggi rispetto alla metilazione diretta, poiché richiede un maggior numero di passaggi (tre contro uno) e procede con rese complessive minori, è stata intrapresa allo scopo di verificare la possibilità di ottenere l'acido 3, già parzialmente arricchito nell'enantiomero desiderato, per idrogenazione asimmetrica di 17. In effetti l'idrogenazione in fase omogenea di 17 condotta in presenza del cluster chirale di rutenio $H_4Ru_4(CO)_8[(-)DIOP]_2$ (BOTTEGHI, GLADIALI, BIANCHI, MATTEOLI, FREDIANI, VERGAMINI, BENEDETTI, 1977) (DIOP: 2,3-O-isopropilidene-2,3-diidrossi-1,4-bis-(difenilfosfinobutano) ha fornito l'acido (-)-(R)-2,3,3-trimetilbutanoico (3) avente una purezza ottica del 31,5% (GLADIALI et al., risultati da pubblicare), con una resa complessiva a partire da 14 del 40%.

La metilazione diretta dell'acido 14 sia che venga effettuata sull'acido libero sia che venga eseguita sull'estere metilico 18 con conseguente saponificazione del prodotto primario di alchilazione 19, conduce all'acido racemo 3 con una resa complessiva del 70%.

Visto l'eccesso enantiomerico ottenuto nella riduzione enantio-differenziante di 17, le due sequenze di sintesi si possono considerare egualmente valide per l'ottenimento dell'enantiomero (-)(R) dell'acido 3.

Schema 4



Queste ultime due preparazioni, anche se soddisfacenti dal punto di vista chimico pongono ancora dei problemi economici per il costo del prodotto di partenza 14 e dei reagenti richiesti.

Abbiamo perciò dedicato una parte della ricerca anche all'indagine di metodi di sintesi di precursori utili alla preparazione di 3 a partire da composti economicamente più convenienti. Sono stati quindi formulati e messi a punto schemi di sintesi che a partire dal cloruro di *t*.butile ci hanno consentito di ottenere l'acido 3 via preparazione intermedia di 10 ovvero di 15 (Schema 5). Quest'ultima aldeide già preparata a partire dall'acido 14, può essere convertita in 3 con il procedimento già riportato nello Schema 4. È da rilevare che l'ultimo stadio di questa sintesi consiste nell'idrogenazione dell'acido 17 che può essere effettuata come già detto asimmetricamente.

Per la preparazione di 15 il cloruro di *t*. butilmagnesio è stato addizionato al metossiacetato di metile fornendo l'1-metossi-3,3-dimetilbutan-2-one (20) in miscela (40%) con l'1-metossi-3,3-dimetilbutan-2-olo (21). La presenza di quest'ultimo prodotto nella miscela derivante dalla reazione di Grignard non è nociva al buon procedimento della sintesi, poiché lo stadio successivo consiste proprio nella riduzione con idruro di litioalluminio di 20 a dare 21.

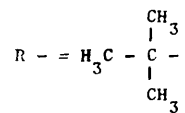
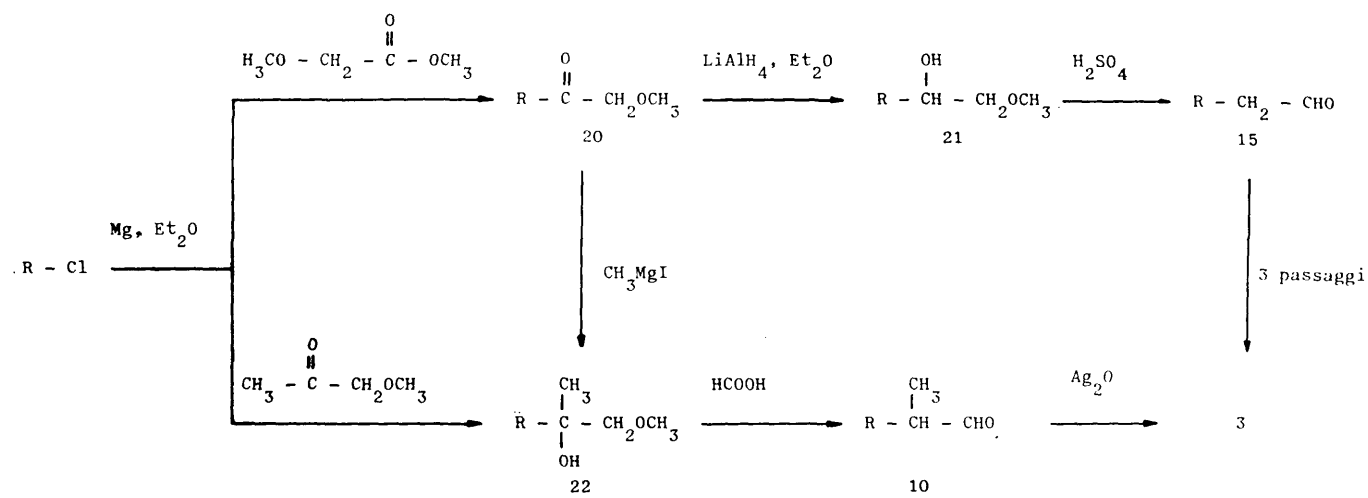
Per trattamento con acido solforico concentrato, l'idrossietere 21 traspone all'aldeide 15, ottenuta con resa complessiva del 20% rispetto al cloruro *t*.butile.

Nella preparazione di 10 la reazione di Grignard viene condotta sul metossiacetone, composto facilmente ottenibile per ossidazione con $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ dell'1-metossipropan-2-olo prodotto disponibile su scala industriale. L'1-metossi-2,3,3-trimetilbutan-2-olo (22) così ottenuto traspone, per trattamento con acido formico, all'aldeide 10, che si ottiene con rese complessive poco superiori al 25%. Alternativamente, ma con rese inferiori il composto 22 può essere preparato per addizione di metilmagnesioioduro al metossichetone 20.

CONCLUSIONI

La tabella riassume i risultati ottenuti nella preparazione dell'acido 3 con i vari metodi di sintesi. Sono anche riportati per confronto i dati di letteratura.

Schema 5



Rese ottenute nella preparazione dell'acido 2,3,3-trimetilbutanoico con i diversi metodi di sintesi.

Prodotto di partenza	Costo (Lit/mole)	Metodo impiegato (Schema)	N. stadi	Resa tot. (%)	Bibliografia
I $\text{R}-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}_2$	200.000	Idroborazione e ossidazione (3)	2	61	Presente ricerca
II $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2$	110.000	Idroformilazione e ossidazione (2)	2	9	»
III $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2$	110.000	Carbonilazione e saponificazione (2)	2	2	»
IV $\text{R}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	45.000	Via Mannich (4)	5	25	»
V $\text{R}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	45.000	Alchilazione via estere e saponificazione (4)	3 (1) ^a	71 (68) ^a	»
VI $\text{R}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	45.000	α -metilolazione, disidratazione e idrogenazione (4)	3	41 ^b	»
VII $\text{R}-\text{Cl}$	1.000	Via Grignard con metossiacetone (5)	3	20	»
VIII $\text{R}-\text{Cl}$	1.000	Via Grignard con metossiacetato (5)	6	12	»
IX $\text{R}-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}_2$	200.000	Idroalluminazione ed ossidazione (1)	3	24	^d
X $\text{R}-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	180.000	Bromurazione e trasposizione di Favorskii (1)	3	25 ^c	^e

^a Il numero tra parentesi si riferisce all'alchilazione diretta dell'acido.

^b La resa si riferisce alla preparazione dell'acido (-)(R)-2,3,3-trimetilbutanoico a purezza ottica 31,5%.

^c Valore tratto dalla letteratura (Aston, Clarke, Burgess, Greenburg, 1942). Nelle nostre mani le rese di questo procedimento hanno oscillato tra il 25% ed il 45%.

^d (Farina, Mostardini Peronaci, 1966).

^e (Aston, Clarke, Burgess, Greenburg, 1942).

Come risulta evidente i metodi di preparazione di 3 più soddisfacenti dal punto di vista chimico sono nell'ordine: il V, il I (descritti in questo lavoro) ed il X (già noto in letteratura). Ricordiamo inoltre che la procedura VI deve essere considerata ugualmente valida alla V, nel caso della preparazione dell'enantiomero (-) (R) di 3.

Per un confronto più generale della validità complessiva dei metodi sono riportati in tabella anche il costo molare dei prodotti di partenza ed il numero di stadi necessario per compiere la preparazione.

Una valutazione economica precisa non è effettuabile sulla base di questi soli parametri, tuttavia risulta in ogni caso evidente dalla tabella che la procedura VII ed in subordine la VIII sono senz'altro le più economiche.

PARTE SPERIMENTALE

I punti di ebollizione e di fusione non sono corretti. Le analisi gas-cromatografiche sono state condotte con gas-cromatografi Perkin-Elmer mod. F 33 e 990 con detector a ionizzazione di fiamma usando le colonne e le temperature specificate. Gli spettri N.M.R. sono stati registrati con gli spettrometri Varian T-60 e CFT-20. Gli spettri di massa sono stati effettuati con uno spettrografo Hitachi-Perkin-Elmer RMU-6 L.

Materiali

L' α -metossiacetato di metile, il 3,3-dimetil-1-butene, il 2,3,3-trimetil-1-butene, l'acido 3,3-dimetilbutanoico, il cloruro di trietilbenzilammonio (TEBA) furono acquistati dalla Fluka AG ed usati senza ulteriore purificazione. Il metossiacetone venne preparato per ossidazione cromica dell'1-metossipropan-2-olo come descritto in letteratura (MARIELLA, LEECK, 1949). Il bis (trifenilfosfino)rodio-carbonilcloruro venne preparato da rodio tricloruro idrato secondo il metodo di Wilkinson et al. (OSBORN, JARDINE, YOUNG, WILKINSON, 1966).

Idroformilazione del 3,3-dimetil-1-butene (4)

In una autoclave di acciaio inossidabile furono posti 0,1g di $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$; il recipiente venne evacuato alla pompa meccanica ed una soluzione di 20g di olefina 4 (0,24 moli) in benzene (80 ml) venne introdotta per aspirazione. L'autoclave fu pressurizzata a 300 atm con una miscela di ossido di carbonio ed idrogeno 3:1 a temperatura ambiente e quindi fu riscaldata sotto agitazione in bagno ad olio termostato a 70°C sino a conversione completa dell'olefina (1 ora).

La frazione aldeidica, recuperata in resa del 95% per distillazione del grezzo di reazione, risultò essere una miscela di 4,4-dimetilpentanale e 2,3,3-trimetilbutanale (10), identificati per confronto con campioni autentici. La percentuale di 10 nella miscela, determinata per gas-cromatografia (Carbowax 20M 15%, 2 m, 100°C), risultò dell'11,5%.

Idrocarbometossilazione del 3,3-dimetil-1-butene (4)

In una autoclave di acciaio inossidabile furono posti 45 mg di PdCl_2 e 193 mg di trifenilfosfina. Dopo aver evacuato il recipiente alla pompa meccanica, venne introdotta per aspirazione una soluzione di 1,7 g di 4 (0,02 moli) in metanolo (8 ml). L'autoclave fu pressurizzata con CO sino alla pressione di 80 atm a temperatura ambiente e quindi fu riscaldata sotto agitazione in un bagno ad olio termostato a 150°C per 36 ore.

L'analisi gas-cromatografica (Apiezon L 10%, 2 m, 80°C) del grezzo di reazione mostrò che il desiderato 2,3,3-trimetilbutanato di metile era presente solo per il 2% nella frazione esterea.

*Preparazione dell'1,1-dicloro-*t*.butilciclopropano (12).*

Una soluzione di trietilbenzilammoniocloruro (TEBA) (300mg; 1,3 mmoli) venne aggiunta, lentamente e raffreddando a bagno d'acqua ad una miscela vigorosamente agitata di 13g (0,154 moli) di 4 e 300 ml di NaOH 50%. Terminata l'aggiunta, la miscela fu agitata per altre 3,5 ore.

Dopo diluizione con acqua, la fase organica fu separata e la fase acquosa estratta a fondo con cloroformio. Gli estratti organici riuniti vennero essiccati (CaCl_2) e, dopo allontanamento del solvente, il residuo venne sottoposto a distillazione frazionata. Dopo una consistente frazione di testa, costituita dall'olefina non reagita, si ottennero 7,2 g di 12 (DEHMLOW, LISSEL, HEIDER, 1977) (resa 27%) gas-cromatograficamente puro (sil. 550 10% 2 m, 150°C), p.e. 54°C a 30 torr. $^{13}\text{C-NMR}$ (δ, CDCl_3) : 60,47 ($=\overset{\text{Cl}}{\underset{\text{Cl}}{\text{C}}}$); 41,56 ($\equiv\text{CH}$); 31,26 [$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 28,6 ($-\text{CH}_3$); 23,39 ($=\text{CH}_2$).

Tentativo di idrolisi di 12

4 g (0,022 moli) di diclorociclopropano 12 vennero gocciolati in una soluzione di H_2SO_4 concentrato (10 ml) ben agitata e raffreddata a temperatura ambiente. La miscela risultante venne quindi scaldata a ricadere per 70 ore. Dopo raffreddamento e diluizione con acqua, la miscela di reazione venne estratta in continuo con etere. L'estratto organico così ottenuto non mostrò tuttavia, all'analisi GLC ed NMR, la presenza dell'acido 3.

Preparazione del 2,3,3-trimetil-1-butanolo (5) per idroborazione del 2,3,3-trimetil-1-butene (4)

Ad una sospensione di 5,07 g (0,133 moli) di LiAlH_4 in 100 ml di THF anidro contenente 17,5 g (0,178 moli) di olefina furono aggiunti lentamente a 0°C sotto agitazione e in atmosfera inerte 20,11 g (0,168 moli) di borotrifluoruro eterato. Ad aggiunta ultimata l'agitazione venne protratta a temperatura ambiente per una notte. Il solvente venne quindi allontanato a pressione ridotta (90 mmHg) e sostituito con 100 ml di pentano anidro. La miscela fu filtrata attraverso un setto poroso in atmosfera inerte ed il precipitato lavato ripetutamente con pentano. Gli estratti pentanici riuniti, contenenti il trialchilborano, vennero evaporati a pressione ridotta (90 mmHg) ed il residuo fu ripreso con 100 ml di THF e 10 ml di acqua. A questa soluzione vennero aggiunti goccia a goccia sotto agitazione 53,8 ml di NaOH 3 molare e successivamente 21 ml di

H₂O₂ al 30%. La miscela di reazione venne lasciata sotto agitazione per una notte a temperatura ambiente e quindi idrolizzata con 50 ml di H₂SO₄ al 5%. La fase organica venne separata e riunita agli estratti eteri della fase acquosa. Gli estratti organici riuniti furono lavati con NaHCO₃ al 5%, con acqua ed essiccati (Na₂SO₄). Il residuo ottenuto dopo evaporazione del solvente dette per distillazione 16 g di 5 (resa 77%) gas-cromatograficamente puro: p.e. 108°C (115 mmHg).

Preparazione dell'acido 2,3,3-trimetilbutanoico (3) per ossidazione permanganica del 2,3,3-trimetil-1-butanolo (5)

Ad una soluzione contenente l'alcool 5 (12,8 g, 0,71 moli) e 1,8 g di NaOH in 160 ml di acqua furono aggiunti in 1 ora e 45 minuti 8,2 g di KMnO₄ a piccole porzioni (FREUDENBERGER, LWOWSKI, 1955); successivamente furono aggiunti altri 1,2 g di NaOH e in 9 ore alla temperatura di 1 ÷ 5°C 15 g di KMnO₄ a piccole porzioni. Al termine dell'aggiunta la miscela venne mantenuta sotto agitazione per 12 ore a temperatura ambiente, quindi il biossido di manganese separatosi venne filtrato e lavato con acqua bollente. La soluzione acquosa dopo acidificazione a ph 3 ÷ 3,5 con H₂SO₄ al 10%, fu estratta con etere e dopo consueta elaborazione fornì 11,44 g dell'acido 3 (resa 80%): p.e. 132°C (55 mmHg), p.f. 53,5°C.

Preparazione del 3,3-dimetilbutanale (15) per riduzione secondo Rosemund del cloruro dell'acido 3,3-dimetilbutanoico (14)

Una soluzione di 27 g (0,2 moli) di 3,3-dimetilbutanoilcloruro, preparato per reazione dell'acido 14 con cloruro di tionile, in cloruro di metilene (200 ml) venne idrogenata a pressione atmosferica e 70 ÷ 80°C in presenza di 4 g di Pd/BaSO₄ al 5% (LOFT-FIELD, 1951). La reazione venne interrotta quando la conversione del cloruro acido (determinata in base all'acido cloridrico sviluppato durante la reazione) era dell'80% circa. L'aldeide 15 isolata dalla miscela di reazione mediante distillazione, venne purificata via derivato bisolfite con una resa del 70%: p.e. 105°C.

Preparazione del 2-metilen-3,3-dimetilbutanale (16), per reazione di Mannich sul 3,3-dimetilbutanale (15)

In un pallone a due colli munito di refrigerante a ricadere, agitatore magnetico e termometro vennero introdotti sotto battente di azoto, 20 g (0,2 moli) di 3,3-dimetilbutanale, 26 g (0,168 moli) di cloridrato di dietilammina e 29 g di una soluzione acquosa al 37% di formaldeide. La miscela fu scaldata con un bagno ad olio mantenuto ad 85°C per 33 ore. Il prodotto organico fu distillato in corrente di vapore ed estratto con etere purificato. Gli estratti eteri, seccati su Na₂SO₄ anidro ed addizionati di alcuni cristalli di idrochinone, fornirono, dopo eliminazione del solvente e distillazione, 15,7 g (resa 70%) di 2-metilen-3,3-dimetilbutanale (16) avente p.e. 125 ÷ 126°C.

Preparazione dell'acido 2-metilen-3,3-dimetilbutanoico (17) per ossidazione del 2-metilen-3,3-dimetilbutanale (16)

In una beuta da 2 litri munita di imbuto gocciolatore ed agitazione magnetica, si sospesero 41 g (0,177 moli) di ossido di argento in 225 ml di soluzione di idrossido di sodio (11, 5g; 0,287 moli).

Raffreddando a bagno d'acqua, si gocciarono sotto agitazione 15,7 g (0,375 moli) di 2-metilen-3,3-dimetilbutanale e si lasciò agitare una notte. Il precipitato venne filtrato ed il filtrato estratto con etere (3x50 ml). La fase acquosa venne quindi acidificata con acido cloridrico 1:1 ed estratta in continuo con etere. Dopo essiccazione (Na₂SO₄) ed allontanamento dell'etere, il residuo venne distillato alla pompa meccanica fornendo 13,44 g (0,105 moli; 75%) di acido 2-metilen-3,3-dimetilbutanoico (17) a p.e. 68 ÷ 70°C a 0,3 torr.

Preparazione dell'acido 2,3,3-trimetilbutanoico (5) per idrogenazione catalitica dell'acido 2-metilen-3,3-dimetilbutanoico (17)

In una beuta da un litro equipaggiata di agitatore magnetico e rubinetto a tre vie si posero 250 mg di palladio su carbone al 10% (SCHUCHARDT) e 13,44 g (0,105 moli) di acido 2-metilen-

3,3-dimetilbutanoico sciolti in 120 ml di alcool assoluto. Dopo aver evacuato l'aria alla pompa ad acqua, la miscela venne idrogenata a temperatura e pressione ambiente per 48 ore sino all'assorbimento della quantità teorica di idrogeno.

Il catalizzatore venne filtrato sotto campana di azoto ed il residuo, dopo allontanamento del solvente venne distillato alla pompa meccanica fornendo 11,74 g (0,09 moli; 85%) di acido (R)(S)-2,3,3-trimetilbutanoico (3)

Preparazione del 2,3,3-trimetilbutanoato di metile (11) per α -metilazione del 3,3-dimetilbutanoato di metile (18)

In un pallone a 4 colli da 0,5 litri, equipaggiato di agitatore meccanico, termometro, ricadere con ingresso per l'azoto e gocciolatore fu introdotta una soluzione di diisopropilammina (21,2 ml; 0,15 moli) in THF anidro degassato (153 ml). A questa soluzione, raffreddata a -20°C , si aggiunsero lentamente 80 ml di una soluzione 2 M di butillitio in esano. Terminata l'aggiunta, la soluzione fu agitata a -20°C per 10 minuti, quindi a 0°C per 15 minuti ed infine fu raffreddata a -78°C . A questa temperatura venne aggiunta goccia a goccia una soluzione di 18 (20 g; 0,15 moli) in THF degassato ed anidro (20 ml). Dopo aver agitato per 45 minuti a -78°C , si aggiunsero in successione 7,8 ml di HMPA, distillata di fresco da sodio idruro sotto azoto e quindi 11,2 ml (0,18 moli) di ioduro di metile distillato di fresco. La miscela di reazione fu agitata per 3 ore a -78°C e lasciata, infine, una notte a temperatura ambiente.

La soluzione venne versata in acqua ghiacciata ed estratta a fondo con etere. Dopo essiccamento (Na_2SO_4) ed allontanamento del solvente, il residuo venne distillato alla pompa ad acqua fornendo 19,2 g (88% di resa) di 18 gas-cromatograficamente puro (Apiezon L 10%, 2 m, 80°C): p.e. $75 \div 76^{\circ}\text{C}$ a 30 Torr.

Preparazione dell'acido 2,3,3-trimetilbutanoico (3) per saponificazione del 2,3,3-trimetilbutanoato di metile (18)

In un pallone ad un collo munito di refrigerante a ricadere, contenente 1150 g di dietilenglicol e 150 g (2,67 moli) di KOH

vennero aggiunti 144 g (0,91 moli) di 2,3,3-trimetilbutanoato di metile. La miscela fu refluita per 10 ore. Al termine fu trattata con acqua ed estratta con etere. La soluzione acquosa fu acidificata con H_2SO_4 diluito ed estratta nuovamente con etere. La soluzione eterea, dopo essiccamento su Na_2SO_4 ed allontanamento del solvente fornì 108 g (0,83 moli, resa 91%) di acido 2,3,3-trimetilbutanoico (3): p.e. $110^\circ C$ a 35 mmHg, p.f. $53 \div 54^\circ C$.

Preparazione dell'acido 2-idrossimetil-3,3-dimetilbutanoico (19) per α -metilolazione dell'acido 3,3-dimetilbutanoico (14)

In un pallone a tre colli munito di gocciolatore, refrigerante con rubinetto per l'azoto ed agitatore magnetico vennero introdotti sotto battente di azoto 29 g (0,286 moli) di diisopropilammia (distillata da KOH sotto azoto) e 65 ml di THF anidro (distillato da $LiAlH_4$ sotto azoto). La miscela fu agitata a $0^\circ C$ per 5 minuti e quindi addizionata lentamente e sotto agitazione di 0,287 moli di litio butile (143,5 ml di soluzione 2 M in n-esano). La risultante soluzione fu lasciata agitare per 15 minuti. Immediatamente dopo furono aggiunti 16,41 g (0,129 moli) di acido 3,3-dimetilbutanoico e 51,9 g (0,290 moli) di esametilfosfortriammide anidra (distillata da sodio idruro sotto azoto). Terminata l'aggiunta il recipiente di reazione fu collegato mediante un tubo di vetro ad U ad un pallone contenente 50 g di paraformaldeide precedentemente seccata per una notte a pressione ridotta su P_2O_5 . La paraformaldeide fu depolimerizzata per riscaldamento a $180^\circ C$ e la formaldeide gassosa anidra così ottenuta venne convogliata nella soluzione tetraidrofuranica in corrente di azoto. La miscela di reazione fu quindi riportata a temperatura ambiente e lasciata sotto agitazione per circa 1 ora.

l'idrolisi venne eseguita con 150 ml di HCl al 10% ed il prodotto grezzo estratto con etere. La fase acquosa fu estratta con etere tre volte e gli estratti eteri riuniti furono lavati con quattro porzioni di HCl al 10%, con acqua ed infine seccati su Na_2SO_4 anidro. Dopo evaporazione del solvente si ottennero 11 g (0,075 moli, resa 58%) dell'acido 2-idrossimetil-3,3-dimetilbutanoico (PFEFFER, SILBERT, CHIRINKO, 1972). Un'aliquota di questo prodotto esterificato con diazometano rivelò all'analisi NMR la struttura del 2-i-

drossimetil-3,3-dimetilbutanoato di metile. (NMR, CCl_4): 3,61 (m, 5H; $-\text{COOCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 2,50 \div 2,20 (m, 1H; $\equiv\text{CH}$), 0,96 (s, 9H; $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

Preparazione dell'acido 2-metilen-3,3-dimetilbutanoico (17) per disidratazione dell'acido 2-idrossimetil-3,3-dimetilbutanoico (19)

In una apparecchiatura da distillazione furono introdotti 8 g (0,054 moli) di acido 19 ed un millilitro di acido fosforico all'85%. Il pallone fu riscaldato fino alla temperatura esterna di 180°C mantenendo l'apparecchiatura sotto vuoto (28 mmHg) fino a completa fusione del solido. Dopo aver addizionato ulteriori 1,5 ml di acido fosforico all'85%, la temperatura fu innalzata fino a 250°C. Furono distillati 6,5 g (92% di resa) di un liquido avente p.e. 119 \div 120 (28 mmHg) costituito dall'acido 17 pressoché puro (NMR).

Idrogenazione asimmetrica dell'acido 2-metilen-3,3-dimetilbutanoico (17)

In una autoclave di acciaio inossidabile da 150 ml evacuata dall'aria contenente 100 mg di $\text{H}_4\text{Ru}_4(\text{CO})_8$ [(–)-DIOP] $_2$, fu introdotta mediante aspirazione una soluzione di 2,5 g (0,019 moli) di acido 17 in 20 ml di toluene-etanolo 1:1. L'autoclave fu pressurizzata ad 80 atm di idrogeno ed introdotta in un bagno ad olio con agitazione alla temperatura di 100°C.

L'assorbimento di idrogeno terminò dopo 24 ore. La soluzione prelevata dall'autoclave fu diluita con etere e trattata con una soluzione al 15% di Na_2CO_3 . La fase acquosa fu acidificata ed estratta con etere. Gli estratti eteri dopo essiccamento su Na_2SO_4 ed evaporazione del solvente fornirono un residuo che per distillazione frazionata dette 1,4 g (0,010 moli, resa 57%) di acido (–)(R)-2,3,3-trimetilbutanoico (3): p.e. 110°C (35 mmHg), p.f. 53 \div 54°C, $[\alpha]_D^{25} = -12,93$ corrispondente ad una purezza ottica del 31,5%.

Preparazione dell'1-metossi-3,3-dimetilbutan-2-one (20)

Ad una soluzione di 0,5 moli di *t*.butilmagnesio cloruro in etere (150 ml) vennero aggiunti goccia a goccia a temperatura ambiente 52 g (0,5 moli) di metossiacetato di metile. Terminata l'aggiunta, la miscela di reazione venne scaldata a riflusso per 2 ore e quindi idrolizzata con acqua ghiacciata e acidificata con H₂SO₄ al 10%. La fase eterea venne separata e la fase acquosa estratta a fondo con etere. Le fasi organiche riunite dopo essiccamento (Na₂SO₄) ed allontanamento del solvente, fornirono un grezzo (32,5 g) costituito all'analisi GLC (Carbowax 20M 15%, 2 m, 110°C) dal 65% di 20 e dal 35% di 1-metossi-3,3-dimetilbutan-2-olo (21) che fu impiegato per lo stadio successivo senza ulteriori purificazioni.

Preparazione dell'1-metossi-3,3-dimetilbutan-2-olo (21)

Una soluzione eterea (150 ml) del prodotto ottenuto nella preparazione precedente venne aggiunta goccia a goccia a temperatura ambiente ad una sospensione ben agitata di 9 g di LiAlH₄ in 100 ml di etere.

Dopo idrolisi ed elaborazione, il prodotto grezzo ottenuto venne frazionato a 110 torr fornendo 26,4 g (resa complessiva dei due passaggi 40%) di 21, gas-cromatograficamente puro, a p.e. 110°C (110 torr).

Preparazione del 3,3-dimetilbutanale (15)

A una soluzione di 4 ml di H₂SO₄ conc. e 4 ml di acqua mantenuta a 0°C sotto agitazione vennero aggiunti goccia a goccia 5,28 g (0,04 moli) di 21. Si lasciò quindi risalire la miscela a temperatura ambiente e si distillò l'azeotropo aldeide-acqua. Dalla fase organica essiccata (Na₂SO₄) si ottennero 1,76 g (resa 50%) di aldeide 15 che risultò gas-cromatograficamente pura (Carbowax 20 M, 15%, 2 m, 80°C): p.e. 104 ÷ 105°C.

Preparazione dell'1-metossi-2,3,3-trimetilbutan-2-olo (22)

a. Una soluzione eterea (50 ml) di metossiacetone (13 g; 0,145 moli) venne aggiunta lentamente a temperatura ambiente ad una soluzione eterea circa 3 M di *t*.butilmagnesiocloruro sotto agitazione ed in atmosfera d'azoto. Dopo aver scaldato a ricadere 3 ore, la miscela di reazione venne idrolizzata con una soluzione satura di cloruro di ammonio. L'elaborazione della fase organica fornì 7,41 g di 22 (35% di resa) gas-cromatograficamente puro (Carbowax 20 M 15%, 2 m, 100°C): p.e. 112°C a 110 torr.

b. Una soluzione eterea (100 ml) di 20 (22,1 g; 0,17 moli) venne aggiunta lentamente a temperatura ambiente ed in atmosfera di azoto ad una soluzione di 0,4 moli di metilmagnesioioduro in 200 ml dello stesso solvente. Dopo elaborazione si ottenne con resa pressoché quantitativa il carbinolo 22.

Preparazione del 2,3,3-trimetilbutanale 10

Secondo una procedura nota (NORMANT, CRISAN, 1959) il composto 22 (23,4 g; 0,16 moli) venne trattato con 27,5 ml di HCOOH al 50%. L'aldeide 10, gas-cromatograficamente pura (Carbowax 20 M 15%, 2 m, 100°C,) venne isolata in resa del 75%: p.e. 66 ÷ 67°C a 73 torr.

Preparazione dell'acido 2,3,3-trimetilbutanoico (3) per ossidazione del 2,3,3-trimetilbutanale (10)

Ad una sospensione vigorosamente agitata di Ag₂O (13,2 g; 0,057 moli) in acqua (100 ml) contenente NaOH (2,5; 0,062 moli), vennero aggiunti goccia a goccia a temperatura ambiente 6,5 g (0,057 moli) di 10. Dopo una notte a temperatura ambiente, il precipitato venne filtrato e lavato a fondo con acqua calda. Il filtrato venne estratto con etere e la fase acquosa, dopo acidificazione, ancora estratta in continuo con lo stesso solvente. Dopo essiccamento (Na₂SO₄) ed allontanamento del solvente, l'acido 3 fu recuperato in resa del 90% per distillazione.

RIASSUNTO

L'acido 2, 3, 3-trimetilbutanoico è stato preparato secondo dieci diversi schemi sintetici. Vengono descritti i risultati ottenuti nelle diverse procedure e confrontati con le precedenti preparazioni note in letteratura .

ABSTRACT

The authors report a synthetic study on the synthesis of 2, 3, 3-trimethylbutanoic acid which they prepared by ten different synthetic procedures and compare their results with the ones available in the literature on the preparation of the title compound.

BIBLIOGRAFIA

- ASTON J. G., CLARKE J.T., BURGESS K.A., GEEMBURG R.B., 1942 - *J. Am. Chem. Soc.*, 64: 300.
 AZZENA U., 1979 - Tesi di laurea in Chimica, facoltà di Scienze, Università di Sassari.
 BOTTEGHI C., CACCIA G., GLADIALI S., 1976 - *Synthetic Communications*, 6: 549.
 BOTTEGHI C., GLADIALI S., BIANCHI M., MATTEOLI U., FREDIANI P., VERGAMINI P.G., BENEDETTI E., 1977 - *J. Organomet. Chem.*, 140: 221.
 BROWN H.C., SUBBA RAO B.C., 1959 - *J. Am. Chem. Soc.*, 81: 6423.
 CAPORUSSO A.M., GIACOMELLI G.P., LARDICCI L., 1976 - *Gazz. Chim. It.*, 106: 879.
 CAPORUSSO A.M., GIACOMELLI G.P., LARDICCI L., 1977 - *J. Org. Chem.*, 42: 914.
 CAPORUSSO A.M., GIACOMELLI G. P., LARDICCI L., 1973 - *Atti Soc. Tosc. Sci. Nat., Mem. Serie A*, 80: 40.
 CONSIGLIO G., MARCHETTI M., 1976 - *Chimia*, 30: 26.
 DEHMLow E.W., LISSEL M., HEIDER J., 1977 - *Tetrahedron*, 33: 363.
 FARINA M., MOSTARDINI PERONACI E., 1966 - *Chimica e Industria*, 48: 602.
 FREUDENBERG K., LWOWSKI W., 1955 - *Liebig Ann.*, 594: 84.
 GAUDRY M., MARQUET A., 1970 - *Tetrahedron*, 26: 5611.
 GLADIALI S. et al., - Risultati da pubblicare.
 HACH V., 1974 - *Synthesis*, 340.
 KENDE A.S., 1960 - « The Favorskii rearrangement of haloketones » in *Organic Reactions*, 11: 261, Ed. John Wiley e Sons, Inc. New York.
 KLAMANN D., FINGER C., 1968 - *Berichte*, 101: 1291.
 LOFTFIELD R., 1951 - *J. Am. Chem. Soc.*, 73: 1366.
 MARIELLA R.P., LEECK J.L., 1949 - *J. Am. Chem. Soc.* 71: 3558.

- MENICAGLI R.P., PICCOLO O., LARDICCI L., 1976 - *Atti Soc. Tosc. Sci. Nat., Mem., Serie A*, 83: 138.
- NORMANT H., CRISAN C., 1959 - *Bull. Soc. Chim. France* : 459.
- OSBORN J.A., JARDINE F.H., YOUNG J.F., WILKINSON G., 1966 - *J. Chem. Soc.* : 1716.
- PFEFFER P.E., SILBERT L.S., CHIRINKO J.M., Jr., 1972 - *J. Org. Chem.*, 37: 451.
- PFEFFER P.E., KINSEL E., SILBERT L.S., 1972 - *J. Org. Chem.*, 37: 1256.
- PINO P., PIACENTI F., BIANCHI M., 1977 - « The hydroformilation reaction » in PINO P., WENDER I. « Organic Synthesis via metal carbonyls » vol. 2°: 43 - 197, Ed. Wiley - Interscience, New York.
- STARKS C.M., 1971 - *J. Am. Chem. Soc.*, 93: 195.
- WAKAMATSU H., 1964 - *Nippon Kagakuzaschi*, 85: 227.

Ringraziamento

Gli autori esprimono il loro ringraziamento al Prof. Carlo Botteghi per i suggerimenti e l'incoraggiamento ricevuto nel corso di questo lavoro.