

---

ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI  
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI  
**RENDICONTI**

---

MARIA LUIGIA FORCELLESE, AUGUSTO GAMBACORTA,  
ROSARIO NICOLETTI

**Sul meccanismo della reazione del diclorocarbene con  
pirroli ed indoli**

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,  
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 53 (1972), n.6, p. 569–576.*  
Accademia Nazionale dei Lincei

<[http://www.bdim.eu/item?id=RLINA\\_1972\\_8\\_53\\_6\\_569\\_0](http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1972_8_53_6_569_0)>

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

---

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma  
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)  
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>



## SEZIONE II

(Fisica, chimica, geologia, paleontologia e mineralogia)

**Chimica.** — *Sul meccanismo della reazione del diclorocarbene con pirroli ed indoli* (\*). Nota di MARIA LUIGIA FORCELLESE, AUGUSTO GAMBACORTA e ROSARIO NICOLETTI, presentata (\*\*) dal Socio L. PANIZZI.

SUMMARY. — 2-methyl 5-*t*-butyl-pyrrole(I) reacts with dichlorocarbene, yielding five products (two  $\beta$ -chloropyridines, IV and VI, two  $\beta$ -phormyl-pyrroles, III and V, and one 2-dichloromethyl 2H-pyrrole, II). By changing the solvent, these products are formed in relative different amounts, but the ratio "amount of products by attack on the methyl substituted side"/"amount of products by attack on the *t*-butyl substituted side" is constant.

The influence of different protic solvents on the reactions of 2,5 dimethyl-pyrrole(VII) and 2,3 dimethyl indole(X) has been studied: the ratio "expanded products"/"substitution products" increases going from methanol (a more acidic medium) to *i*-propanol (a less acidic medium).

Moreover, it has been shown that the amount of base present in the reaction mixture does not affect the ratio "expanded products/substitution products" unless it is matter of very strong bases, such as K-*t*-butoxide.

This set of data, which are in sharp contrast with the widely accepted mechanism of these reactions, can be rationalized by assuming that in moderate alkaline conditions the neutral molecule of the appropriate substrate reacts with dichlorocarbene, yielding a transient adduct, which subsequently gives all the final (expanded and substitution) products.

È ben noto che il diclorocarbene reagisce con pirroli e indoli, dando prodotti di sostituzione (2 H-pirroli e 3 H-indoli diclorometil sostituiti, e/o aldeidi) e prodotti di espansione ciclica (3-cloropiridina e 3-clorochinolina) [1].

Plancher *e coll.* [2], sulla base di dati sperimentali, rivelatisi in seguito inesatti [3], conclusero che i diclorometil derivati sono da considerarsi gli intermedi della reazione di espansione ciclica.

L'idea che un comune intermedio desse luogo ad entrambi i tipi di prodotti fu considerata per la prima volta da Nagazaki [4], il quale peraltro non addusse alcun dato sperimentale al riguardo. Successivamente la stessa idea è stata ripresa da Robinson [5], rimanendo tuttavia sempre allo stato di semplice congettura.

Più recentemente, Rees *e coll.*, scartando questa idea, hanno formulato un meccanismo — nel caso di pirroli [6] e di indoli [7] — oggi largamente accettato [8]: poiché queste reazioni si svolgono in presenza di basi (che servono a generare il reagente) i prodotti di espansione deriverebbero da una cicloaddizione del diclorocarbene sul substrato indissociato, mentre quelli di sostituzione trarrebbero origine dall'attacco elettrofilo del diclorocarbene

(\*) Lavoro eseguito con il contributo del C.N.R.

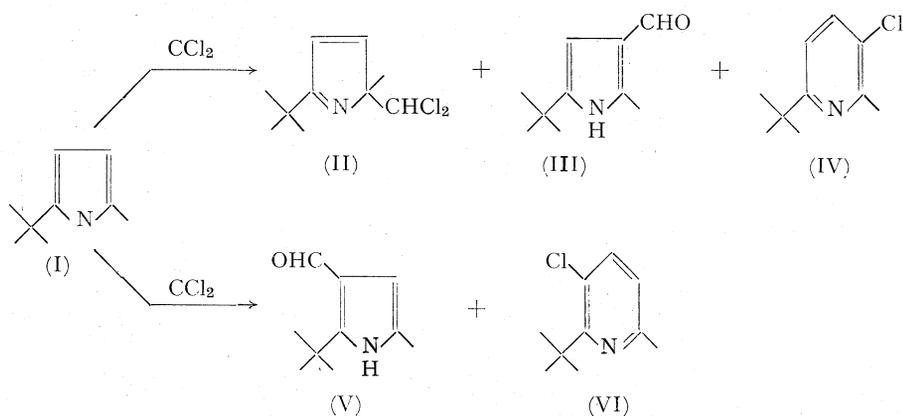
(\*\*) Nella seduta del 9 dicembre 1972.

sulla base coniugata. Questa ipotesi poggia essenzialmente sulla osservazione che, quando si impiegano basi molto forti, nel caso degli indoli si ottiene un più basso rapporto  $\frac{3\text{-clorochinolina}}{3\text{H indolo}}$ .

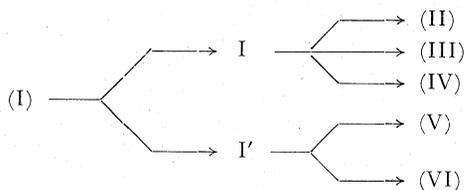
La scarsità dei dati raccolti a suffragio di una tale ipotesi, e la esistenza di altri dati che appaiono poco conciliabili con essa <sup>(1)</sup>, ci hanno spinti a realizzare un esperimento atto a controllare l'idea più semplice, che cioè un unico intermedio desse origine a tutti i prodotti che si osservano in queste reazioni.

È stato così deciso di studiare esaurientemente la reazione tra diclorocarbene e 2-metil-5-*t*-butil pirrolo(I): poiché questo substrato reca due sostituenti diversi (in  $\alpha$  ed in  $\alpha'$ ), c'è da attendersi che il reagente, attaccando in alternativa un lato o l'altro, dia luogo a due serie di tre prodotti; ciascuna serie essendo costituita da un diclorometil-2 H-pirrolo, da una  $\beta$ -aldeide e da una 3-cloropiridina.

In realtà, solamente cinque dei sei prodotti attesi si formano nella reazione, probabilmente perché l'ingombro del *t*-butile non consente l'ingresso (sullo stesso atomo di carbonio) del gruppo diclorometilico, prevenendo così la formazione di uno dei due 2 H-pirroli.



Nell'ipotesi che il diclorocarbene reagisca inizialmente con il substrato per dare un cicloaddotto (l'intermedio a struttura dicloro-ciclopropanica), la reazione qui considerata procederebbe attraverso la formazione di due intermedi dello stesso tipo, I e I' (che si formano in alternativa, per attacco del reagente sui due lati del pirrolo, diversamente sostituito): ciascuno di essi evolverebbe poi verso i prodotti finali, secondo lo schema seguente:



(1) Ad esempio, l'1,2,3 trimetil indolo segue l'andamento generale dando prodotti di sostituzione e di espansione ciclica [9].

Ora, sempre nell'ambito di questa ipotesi, noi dovremmo attenderci che i due ipotetici intermedi I e I' si formino con velocità il cui rapporto rimane costante al variare del solvente impiegato nella reazione. Infatti, essendo le analoghe reazioni tra olefine e diclorocarbene delle cicloaddizioni [10], per le quali è stato dimostrato che il carbene non solvatato è la specie reagente [11] non sono da attendersi effetti sterici od elettronici di volta in volta (relativamente) diversi per un lato rispetto all'altro. Inoltre se i due intermedi vengono consumati principalmente per dare i cinque prodotti finali o se anche subiscono reazioni collaterali, ma di entità paragonabile, dovrebbe essere possibile osservare la costanza del rapporto  $R = \frac{(II) + (III) + (IV)}{(V) + (VI)}$ , variando il solvente usato.

Al contrario, se i vari prodotti che si formano per attacco del reagente sullo stesso lato (*t*-butil o metil sostituito) non provengono tutti da un medesimo intermedio, si deve osservare una fluttuazione di R, poiché la resa di ciascun prodotto sarà influenzata in modo « disordinato » dal cambiamento del solvente.

La predetta reazione è stata così eseguita, in condizioni accuratamente standardizzate, nei tre solventi: metanolo, etanolo ed isopropanolo, determinando la resa di ciascun prodotto per via gas cromatografica con uno standard interno (*n*-esadecano).

I risultati ed i valori di R ricavabili da questi sono riportati nella Tabella I.

TABELLA I

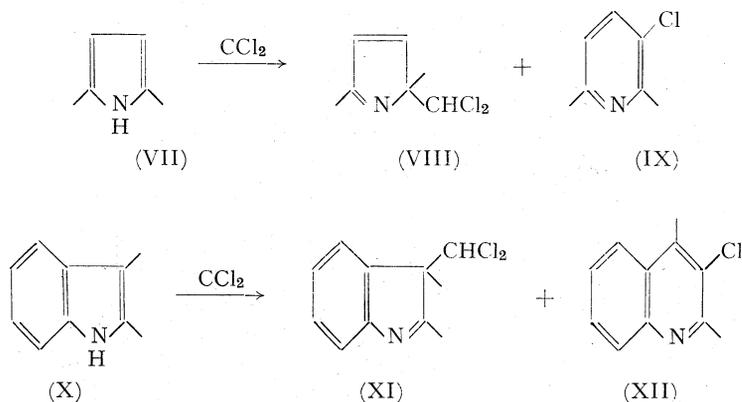
*Quantità dei prodotti che si formano nella reazione di (I) (0.73 m moli) con CHCl<sub>3</sub>/KOH in differenti alcoli*

| SOLVENTE   | MeOH                      |      | EtOH |      | <i>i</i> -PrOH |      |
|--|---------------------------|------|------|------|----------------|------|
|  | I                         | 2    | I    | 2    | I              | 2    |
|  | m moli · 10 <sup>-2</sup> |      |      |      |                |      |
| <i>n</i> -C <sub>16</sub> H <sub>34</sub> (aggiunto) . . . . . | 2,30                      | 2,16 | 3,74 | 3,80 | 6,19           | 6,05 |
| PRODOTTI FINALI:   |                           |      |      |      |                |      |
| II . . . . .   | 1,9                       | 2,6  | 4,4  | 4    | 6,3            | 6,4  |
| III . . . . .  | 3,4                       | 3,8  | 7,9  | 7,4  | 8,6            | 9,9  |
| IV . . . . .   | 1,4                       | 1,5  | 5,4  | 5,1  | 11,2           | 10,5 |
| V . . . . .  | 0,94                      | 1,1  | 2,1  | 1,9  | 2,8            | 2,9  |
| VI . . . . .   | 0,29                      | 0,35 | 1,1  | 1,0  | 1,9            | 2,0  |
| Resa totale % . . . . .  | 11                        | 13   | 28   | 27   | 42             | 43   |
| $R = \frac{II + III + IV}{V + VI}$ . . . . .                   | 5,45                      | 5,45 | 5,54 | 5,69 | 5,55           | 5,47 |

R è dunque costante al variare del solvente impiegato: e l'ipotesi che ciò sia dovuto ad una insensibilità della reazione alle variazioni del mezzo, può essere scartata. Infatti, se si riporta in un grafico la resa percentuale di ciascuno dei cinque prodotti in funzione delle costanti di autoprotolisi [12] dei tre solventi impiegati, si osservano, per ciascuno di essi, incrementi di diversa entità, passando da un solvente all'altro. Vi è quindi un effetto solvente a carico dei singoli prodotti, ma tale effetto riguarda la distribuzione dei prodotti che si formano per attacco del reagente sul medesimo lato del substrato ((II)-(III)-(IV) da una parte e (V)-(VI) dall'altra). In altre parole, il solvente ha una influenza diversa sulle velocità delle reazioni (competitive) a carico dell'intermedio comune.

La regolarità riscontrata in questi dati è fortemente a favore dell'ipotesi che un unico intermedio dia luogo ai prodotti di sostituzione e di espansione ciclica.

Poiché questa conclusione è in contrasto con l'ipotesi di Rees *e coll.* (secondo la quale i due tipi di prodotti si formano per vie diverse), abbiamo riesaminato con più accuratezza l'effetto delle diverse basi e della loro quantità, e quello dei solventi, considerando le proprietà acido-base del mezzo risultante. Le due reazioni esaminate sono state quelle ben note del 2,5-dimetil-pirrolo(VII) e del 2,3-dimetil-indolo(X) con il diclorocarbene



Per esse sono stati valutati i rapporti IX/VIII e XII/XI (espressi semplicemente come rapporti di aree di picchi gas-cromatografici) che si ottenevano nelle differenti condizioni sperimentali impiegate.

*Effetto del solvente.* - I risultati ottenuti sono riportati nella Tabella II.

Se si considera che sono note le funzioni  $H_-$  [12] di sistemi acqua alcoli contenenti una base, e che il valore di  $H_-$  aumenta passando dall'etanolo al *t*-butanolo [13], si può concludere che i tre sistemi qui impiegati sono in ordine di basicità crescente (dal metanolo all'isopropanolo). I dati ottenuti sono in contrasto con il meccanismo proposto da Rees *e collab.*, secondo il

quale la basicità del mezzo dovrebbe essere l'elemento principale nel determinare il rapporto tra i prodotti di reazione: secondo l'ipotesi di questo Autore, si dovrebbe avere un risultato opposto.

TABELLA II

Reazione: (I)  $\xrightarrow[\text{KOH}]{\text{CHCl}_3}$  (VIII) + (IX)

$t = 75^\circ\text{C}$ , rapporto substrato/KOH/CHCl<sub>3</sub> 1 : 6 : 8

| Solvente . . . . .         | MeOH |      | EtOH |      | <i>i</i> -PrOH |      |
|----------------------------|------|------|------|------|----------------|------|
| Prova . . . . .            | I    | 2    | I    | 2    | I              | 2    |
| Rapporto IX/VIII . . . . . | 0,84 | 0,88 | 1,22 | 1,20 | 1,82           | 1,83 |

Reazione: (X)  $\xrightarrow[\text{KOH}]{\text{CHCl}_3}$  (XI) + (XII)

$t = 75^\circ\text{C}$ , rapporto substrato/KOH/CHCl<sub>3</sub> 1 : 6 : 16

| Solvente . . . . .        | MeOH |      | EtOH |      | <i>i</i> -PrOH |      |
|---------------------------|------|------|------|------|----------------|------|
| Prova . . . . .           | I    | 2    | I    | 2    | I              | 2    |
| Rapporto XII/XI . . . . . | 0,72 | 0,73 | 0,83 | 0,85 | 0,97           | 0,99 |

L'idea che intervengano solvatazioni specifiche a carico di alcune specie reagenti (ad esempio migliori solvatazioni delle basi coniugate da parte di molecole meno ingombranti di solvente) è stata scartata studiando l'effetto isotopico.

Il rapporto  $\frac{\text{piridina}}{\text{pirrolenina}}$  è stato infatti determinato in un mezzo deuterato ed in un identico sistema protico. I risultati di due diverse misure sono riportate nella Tabella III.

TABELLA III

| Solvente . . . . .         | CH <sub>3</sub> OD + 20% D <sub>2</sub> O |      | CH <sub>3</sub> OH + 20% H <sub>2</sub> O |      |
|----------------------------|---|------|---|------|
| Prova . . . . .            | I   | 2    | I   | 2    |
| Rapporto IX/VIII . . . . . | 0,55                                      | 0,54 | 0,47                                      | 0,47 |

$t = 75^\circ$ , base NaOH, rapporto substrato/NaOH/CHCl<sub>3</sub> 1 : 6 : 8

L'effetto isotopico riscontrato è anche nel senso atteso: infatti la D<sub>2</sub>O ha una costante di autoprotolisi più alta [14] ed una acidità minore di quella dell'acqua [15]: così come metanolo, etanolo ed isopropanolo sono in ordine di costante di autoprotolisi crescente [13] e di acidità decrescente [16].

La conclusione più verosimile alla quale si perviene attraverso questi risultati è che nei solventi protici più acidi, e/o dove è più facile lo scambio del protone, sono relativamente favoriti i prodotti di sostituzione rispetto a quelli di espansione ciclica.

*Effetto delle basi.* - Poiché i 2 H-pirroli non sono stabili in presenza di basi molto forti [17], solamente il 2,3-dimetil indolo(X) è stato impiegato per questi studi. È stato considerato il rapporto  $\frac{3\text{-clorochinolina}}{3\text{H indolo}}$  al variare della quantità e del tipo di base, avendo cura che, nei vari esperimenti, tutti i reagenti fossero solubili.

I sistemi considerati, ed i risultati ottenuti, sono riportati in Tabella IV: i dati non hanno l'accuratezza di quelli raccolti sull'effetto solvente poiché non è possibile qui standardizzare rigorosamente le condizioni sperimentali (2).

TABELLA IV

| ESPERIMENTO     | Solvente base                        | Rapporto substrato/base/CHCl <sub>3</sub> | Rapporto XII/XI |         |
|-----------------|--------------------------------------|---|-----------------|---------|
|                 |                                      |   | Prova 1         | Prova 2 |
| A (*) . . . . . | <i>t</i> -But-OH<br><i>t</i> -But-OK | 1 : 6 : 6                                 | 0,73            | 0,67    |
| B (*) . . . . . | <i>t</i> -But-OH<br><i>t</i> -But-OK | 1 : 1,4 : 1,4                             | 0,95            | 0,97    |
| C (*) . . . . . | <i>t</i> -But-OH<br><i>t</i> -But-OK | 1 : 6 : 1,4                               | 0,69            | 0,55    |
| D (*) . . . . . | <i>t</i> -But-OH<br>MeOK             | 1 : 6 : 6                                 | 0,97            | 0,98    |
| E (*) . . . . . | <i>t</i> -But-OH<br>MeOK             | 1 : 1,4 : 1,4                             | 1,0             | 0,99    |
| F (*) . . . . . | <i>t</i> -But-OH<br>MeOK             | 1 : 6 : 1,4                               | 0,90            | 1,0     |
| G (**). . . . . | MeOH<br>MeONa                        | 1 : 6 : 6                                 | 0,65            | 0,68    |
| H (**). . . . . | MeOH<br>MeONa                        | 1 : 6 : 1,4                               | 0,70            | 0,67    |

(\*) Condotte aggiungendo il CHCl<sub>3</sub> a tutti gli altri reagenti a 0-10°C in 15' e lasciando per 45' a *t* ambiente.

(\*\*) Condotte aggiungendo il CHCl<sub>3</sub> a -10°C in 15' e lasciando poi a 40° per 1 h e 30'.

(2) Poiché il cloroformio reagisce violentemente con il *t*-butilato di K in alcol *t*-butilico, esso va aggiunto goccia a goccia alla miscela degli altri reagenti. Risulta così impossibile, ad esempio, un accurato controllo della temperatura, dato che si tratta di reazioni condotte su scala ridotta.

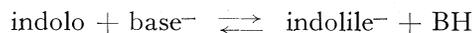
Considerando le reazioni A, B, C, si può dire che nell'esperimento B è presente una minore quantità di base rispetto alla A, dato che il  $\text{CHCl}_3$  è aggiunto alla miscela degli altri reagenti. Nell'esperimento C, nel quale è presente un eccesso di base (rispetto al  $\text{CHCl}_3$ ), i risultati sono abbastanza vicini a quelli dell'esperimento A. E poiché i rapporti che si osservano in A e C sono inferiori a quelli in B, si può concludere che una maggior quantità di *t*-butilato di K favorisce la formazione di 3 H-indoli.

In tutti gli altri esperimenti (in particolare confrontando tra loro D-E-F e G-H) dove vengono impiegate basi meno forti, i risultati sono apprezzabilmente uguali, pur variando la quantità di base presente.

La mancata influenza della concentrazione della base, purché non si raggiungano condizioni di estrema basicità, come quando si usa il *t*-but-OK, è un risultato, ancora una volta, in contrasto con l'ipotesi di Rees e coll., infatti, se la reazione seguisse il meccanismo proposto, essa dovrebbe essere estremamente sensibile alle variazioni di concentrazioni di base, qualsiasi sia la sua forza.

Questo risultato può essere agevolmente razionalizzato <sup>(3)</sup> formulando l'ipotesi che il diclorocarbene reagisca con la specie indissociata, ad una velocità paragonabile a quella con cui esso attacca il corrispondente anione.

Infatti, essendo l'indolo un acido debole [18], è ragionevole supporre che l'equilibrio



sia spostato largamente a sinistra con basi non eccessivamente forti (ad esempio metossido): di conseguenza, un aumento della quantità di base fa aumentare di poco (in senso assoluto) la concentrazione di ione indolile.

E se è principalmente l'indolo indissociato a reagire, (perché presente in larga quantità) si può capire come il rapporto in questione sia insensibile alla variazione della quantità di base.

Al contrario, quando si impiega una base molto forte, una variazione nella sua qualità determina un aumento apprezzabile della concentrazione di anione indolile (il quale può formare solamente il 3 H indolo, o anche entrambi i prodotti, ma in un rapporto più favorevole a quest'ultimo); si osserva così l'effetto base, che favorisce la formazione del 3 H-indolo.

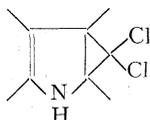
I risultati esposti indicano che il meccanismo proposto da Rees e coll. può essere forse ancora accettato, solo quando si impiegano basi molto forti.

Viceversa, nelle condizioni in cui vengono usualmente eseguite queste reazioni (miscela idroalcoliche o etanolo e potassa o etossido come basi per generare il diclorocarbene), bisogna ritenere che la reazione avvenga principalmente a carico della specie indissociata, perché in queste condizioni non si osserva alcuna dipendenza dei risultati dalla concentrazione di base presente.

(3) Quanto segue è valido solo assumendo che la posizione dell'equilibrio  $\text{indolo} \rightleftharpoons \text{anione}$  possa influire sul rapporto dei prodotti finali (il che è piuttosto discutibile).

D'altra parte, l'esistenza di un unico intermedio – che dia luogo ai prodotti di sostituzione e di espansione ciclica – è conciliabile solo con la ipotesi che sia il substrato indissociato a reagire: nel caso opposto non sarebbe osservabile la costanza del rapporto(R) tra i prodotti che si formano per attacco del reagente su un lato del pirrolo(I) e i prodotti che si ottengono per attacco sull'altro lato, al variare del solvente impiegato.

Per quanto poi riguarda la natura di questo intermedio, la conclusione più diretta porterebbe ad attribuire ad esso la struttura generale



(già considerata del resto da altri Autori [4, 5]) anche se riteniamo necessari ulteriori esperimenti per chiarire la questione.

#### BIBLIOGRAFIA

- [1] H. WYNBERG, «Chem. Revs», 60, 169 (1960); W. KIRMSE, «Carbene Chemistry», p. 396, seconda edizione, Academic Press, N. Y. (1971); R. J. SUNDBERG, «The Chemistry of Indoles», p. 31, Academic Press, N. Y. (1970).
- [2] G. PLANCHER e U. PONTI, «Rend. Accad. Lincei», 18 (II), 469 (1909); G. PLANCHER e U. PONTI, «Rend. Accad. Lincei», 22 (II), 712 (1913); G. PLANCHER e O. CARRASCO, «Rend. Accad. Lincei», 13 (I), 573 (1904); G. PLANCHER e O. CARRASCO, «Rend. Accad. Lincei», 14 (I), 162 (1905).
- [3] B. ROBINSON, «Tetrahedron Letters», 139 (1962); C. W. REES e C. E. SMITHEN, «J. Chem. Soc.», 928 (1954); R. NICOLETTI e M. L. FORCELLESE, «Gazz. Chim. Ital.», 95, 83 (1965); A. GAMBAROTTA, R. NICOLETTI e M. L. FORCELLESE, «Tetrahedron», 27, 985 (1971).
- [4] M. NAGAZAKI, «J. Chem. Soc. Japan», 76, 1169 (1955).
- [5] B. ROBINSON, *loc. cit.*
- [6] C. W. REES e C. E. SMITHEN, *loc. cit.*
- [7] R. L. JONES e C. W. REES, «J. Chem. Soc.», (c), 2249 (1969).
- [8] W. KIRMSE, *loc. cit.*; T. L. GILCHRIST e C. W. REES, «Carbene, nitrenes and arynes», Nelson editore, Londra 1969; C. W. REES e C. E. SMITHEN in «Advances of heterocyclic chemistry» edito da A. R. Katritzky, vol. 3, p. 57 (1964).
- [9] C. W. REES e C. E. SMITHEN, «J. Chem. Soc.», 838 (1964).
- [10] R. HOFFMANN, «J. Am. Chem. Soc.», 90, 1475 (1968).
- [11] P. S. SKELL e M. S. CHOLOD, «J. Am. Chem. Soc.», 91, 6035 (1969).
- [12] K. BOWDEN, «Chem. Revs.», 66, 119 (1966).
- [13] K. BOWDEN, «Can. Journ. Chem.», 43, 2624 (1965).
- [14] W. F. K. WYNNE-JONES, «Trans. Farad. Soc.», 32, 1397 (1936).
- [15] T. RILEY e F. A. LONG, «J. Am. Chem. Soc.», 84, 522 (1962).
- [16] J. HINE e R. M. HINE, «J. Am. Chem. Soc.», 74, 5266 (1952).
- [17] R. NICOLETTI e M. L. FORCELLESE, *loc. cit.*
- [18] R. J. SUNDBERG, *loc. cit.*, p. 19 e referenze ivi citate.