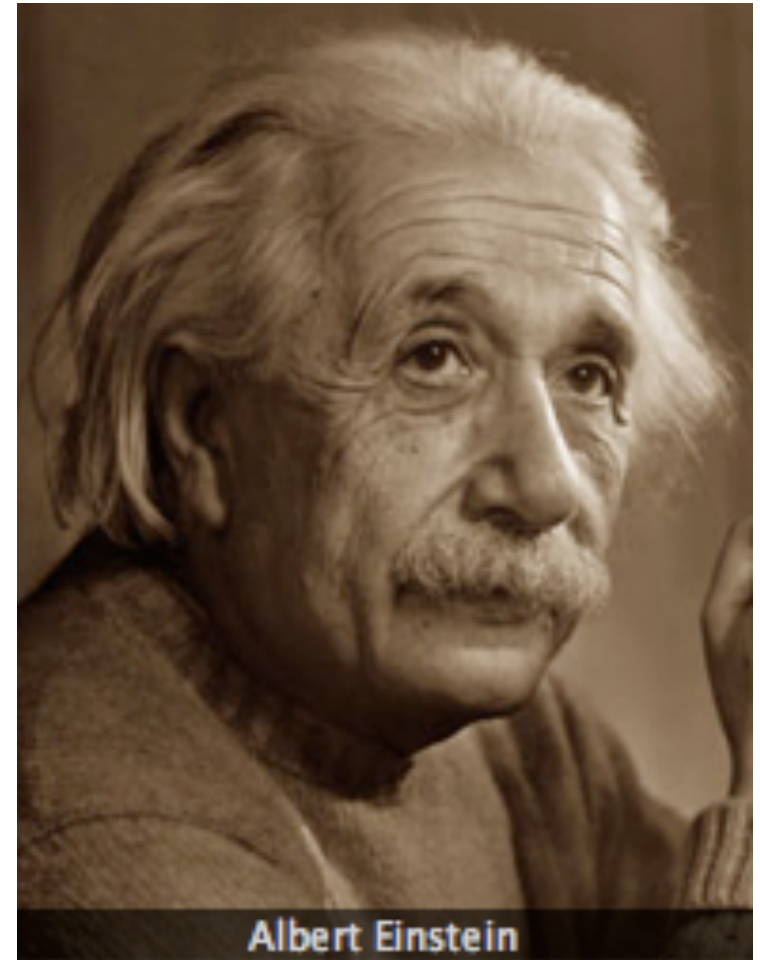


lezione di Laboratorio di PESF

(Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci)

Chi non ammette l'insondabile
mistero non può essere neanche
uno scienziato

Albert Einstein.



Alogenazione

TBADTF

Tetrabutylammonio diidrogeno trifluoruro

Questo reattivo ha le seguenti caratteristiche.

- 1) Agisce fornendo uno ione fluoruro nucleofilo sia in assenza di solvente, che in condizioni aprotiche (CH_2Cl_2 ; CHCl_3 ; CH_3CN)
- 2) Lo ione H_2F_3^- è molto meno basico di F^- o di HF_2^- , pur rimanendo un buon nucleofilo, utile soprattutto con i substrati che richiedono un agente blando o per motivi di idrolisi o per possibili reazioni di eliminazione
- 3) nonostante che lo ione H_2F_3^- possa funzionare da donatore di HF, la specie TBADTF non subisce idratazione è un solido cristallino ed il suo uso non richiede particolari precauzioni per cui è possibile usare normale vetreria da lab

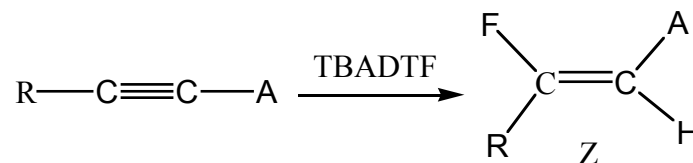
Alogenazione

TBADTF

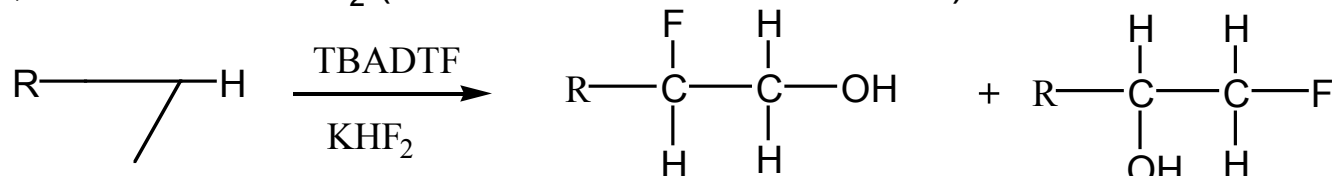
Tetrabuttilammonio diidrogeno trifluoruro

Questo reattivo è utile in :

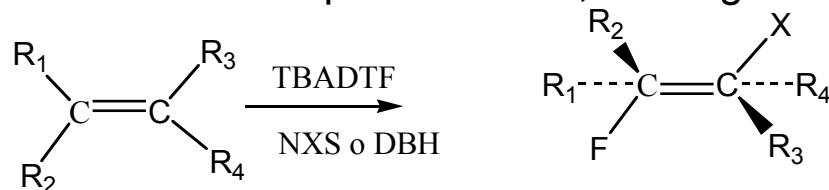
1) Addizione a tripli legami attivati con formazione di fluoroolefine



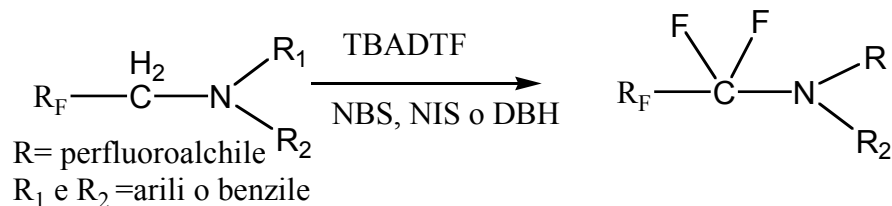
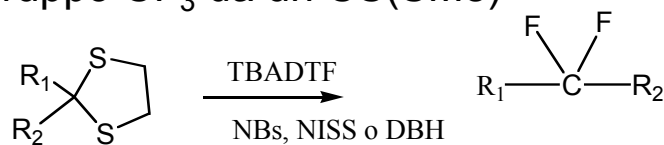
2) Formazione di fluoridrine da epossidi. In queste reazioni il TBADTF può essere usato in quantità catalitiche, associato a KHF_2 . (reazione trans-stereoselettiva)



3) Alofluorurazione di alcheni. L'addizione di F e di X avviene con processo anti, con regiochimica dipendente dai gruppi legati al legame etilenico



4) Fluorurazione con desolforazione ossidativa che porta sia ad un gruppo CF_2 da tioacetali o da gruppi CS, sia ad un gruppo CF_3 da un CS(SMe)



Fluoro e Trifluorometilderivati

Intuizioni di Homer Burton Atkins

Il gruppo CF_3 che è uno dei gruppi più lipofili noti, non trova equivalenti alchilici adeguatamente isosterici. Il più simile come dimensioni è l'isopropile, ma in alcuni casi l'analogia è debole perché è più ingombrante e non assialsimmetrico.



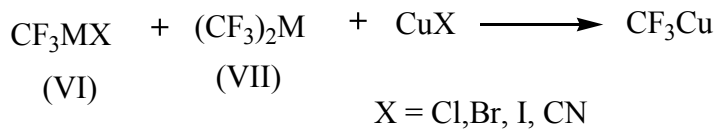
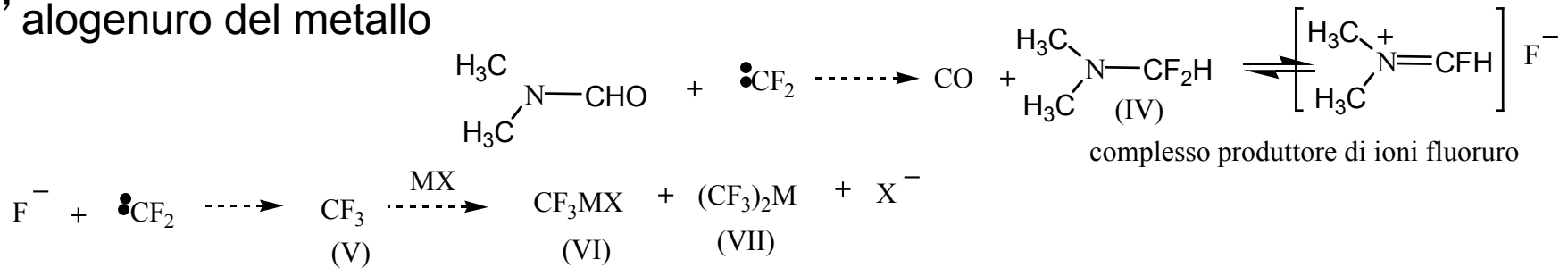
Homer Atkins

I valori “classici” dei raggi di van der Waals (calcolati da Pauling) sono considerati obsoleti per quanto riguarda l'analogia sterica tra **idrogeno** e **fluoro**. Misure più accurate hanno mostrato che l'atomo di fluoro è in realtà sensibilmente più voluminoso rispetto all'idrogeno. L'introduzione di fluoro **augmenta** l'acidità dei centri acidi adiacenti e **diminuisce** la basicità dei centri basici. L'effetto è dovuto all'attrazione elettronica ed è di validità molto generale

Trifluorometilazione

Fra le tecniche di trifluorometilazione la preparazione di trifluorometilderivati metallici come potenziali agenti di trasferimento di gruppi CF_3 . Si usano difluorodialometani come CF_2Cl_2 o CF_2Br_2 o CF_2BrCl con polvere di Zn o Cd (lavata con acidi) in DFA anidra. Le reazioni con CF_2Br_2 o CF_2BrCl sono convenientemente iniziate a T amb in normale vetreria, mentre la reazione con CF_2Cl_2 effettuate a $T=80^\circ$ in tubo chiuso.

Quando la polvere viene a contatto con il difluorodialometano, si osserva una reazione esotermica. Il meccanismo della reazione è il trasferimento elettronico fra il metallo e il difluorodialometano che produce un radicale anione (I) che con un secondo trasferimento elettronico produce lo ione Me^{+2} e lo ione trifluoroalometano (II), che in seguito perde l'alogeno per dare difluorometilammina (IV). La successiva cattura di (III) da parte della DMF produce difluorometilammina (IV) e CO. L'ammina (IV) è un'eccellente fonte di ioni fluoruro, mentre (VI e VII) risultano dall'attacco di (V) sull'alogenuro del metallo



Alogenazione

Per trasformazione di altre funzioni

Trasformazione di un gruppo ossidrilico in un alogeno.

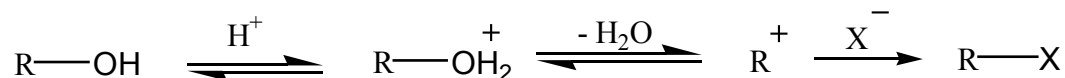
Gli alcoli possono essere trasformati in alogenuri alchilici da numerosi reagenti fra i quali gli ac alogenidrici stessi. Lo schema di reazione:



Questa reazione non vale per l' HF inoltre nemmeno l' HI viene usato perché si formano facilmente degli alcani per azione dello ioduro alchilico che si forma con l' eccesso di HI.

La facilità di sostituzione dell' OH decresce nel seguente ordine:
Allilico>alcool Illiario>alcool Ilario>alcool Iario

La reazione è catalizzata da ac forti come H_2SO_4 La reazione si svolge attraverso la formazione di un carbocatione che successivamente viene attaccato dallo ione X^-

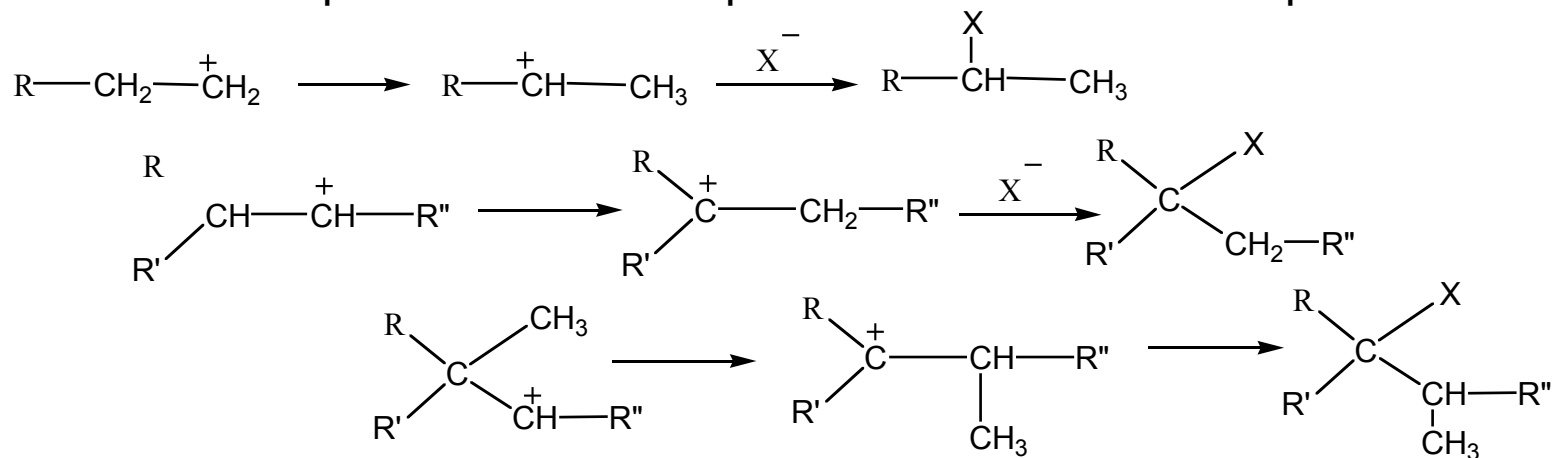


Alogenazione

Per trasformazione di altre funzioni

Trasformazione di un gruppo ossidrilico in un alogeno.

I carbocationi che si formano tendono a stabilizzarsi perciò i lari tendono a divenire terziari e i terziari terziari! Questo è il motivo per cui in questa reazione si ottengono prodotti che non ci si aspetterebbe! Ad es. per isomerizzazione o trasposizioni:



Il carbocatione può dare facilmente un alchene per espulsione di un protone, soprattutto se la reazione è condotta a caldo in presenza di H_2SO_4 conc.

Ecco perché si lavora a freddo in presenza di solo ac alogenidrico se si desidera la trasformazione di un alcool terziario in alogenuro terziario.

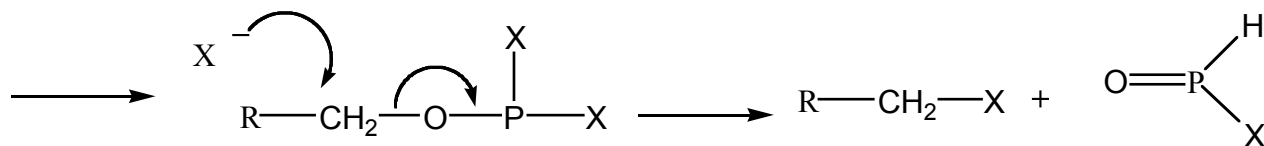
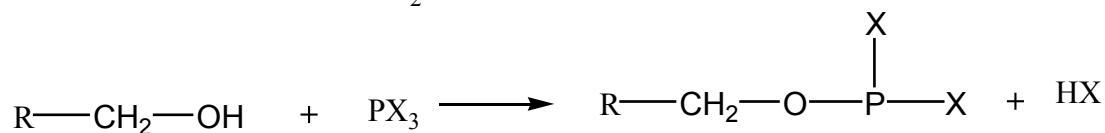
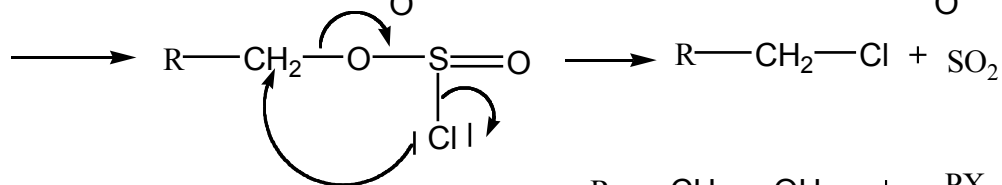
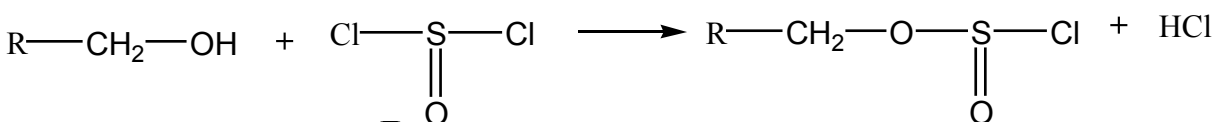
Per alcoli primari e secondari si può usare il reattivo di Lucas (HCl conc e ZnCl_2), con questo reattivo infatti l'alcool terziario si trasforma immediatamente in cloruro alchilico, l'alcool primario impiega qualche min mentre il secondario non reagisce!

Alogenazione

Per trasformazione di altre funzioni

Trasformazione di un gruppo ossidrilico in un alogeno.

Proprio a causa delle reazioni secondarie assai di frequente si preferisce preparare cloruri, bromuri, ioduri alchilici usando: SOCl_2 , PCl_3 , POCl_3 , PCl_5 , PBr_3 , POBr_3 , PI_3



Nel caso di alcoli otticamente attivi, la reazione di alogenazione con alogenuri di P avviene sempre con inversione di configurazione a causa dell'attacco dal retro con meccanismo $\text{S}_{\text{N}}2$, da parte dello ione alogenuro X^- .

Con cloruro di tionile la reazione avviene con inversione di configurazione se in presenza di basi liliarie, infatti anche in questo caso Cl^- attacca dal retro il C positato dall'alchilclorosolfito intermedio; altrimenti con attacco dalla stessa parte dell'OH alcolico, $\text{S}_{\text{N}}i$, con formazione di cloruri alchilici con config ottica dell'alcool di partenza

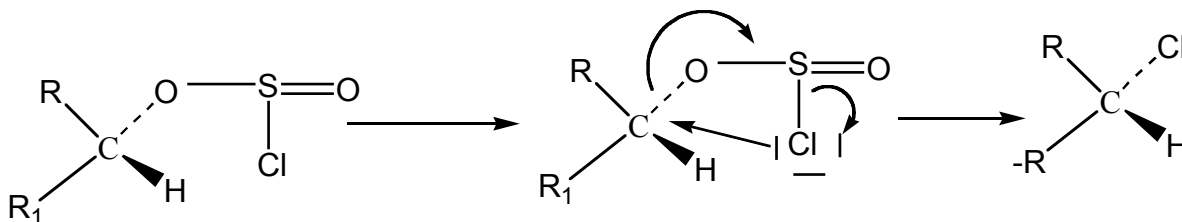
Alogenazione

Per trasformazione di altre funzioni

Trasformazione di un gruppo ossidrilico in un alogeno.

Nel caso di alcoli otticamente attivi, la reazione di alogenazione con alogenuri di P avviene sempre con inversione di configurazione a causa dell'attacco dal retro con meccanismo SN2, da parte dello ione alogenuro X⁻.

Con cloruro di tionile la reazione avviene con inversione di configurazione se in presenza di basi Illiarie, infatti anche in questo caso Cl⁻ attacca dal retro il C positato dall'alchilclorosolfito intermedio; altrimenti con attacco dalla stesa parte dell'OH alcolico, S_Ni, con formazione di cloruri alchilici con config ottica dell'alcool di partenza



Alogenazione

Per trasformazione di altre funzioni

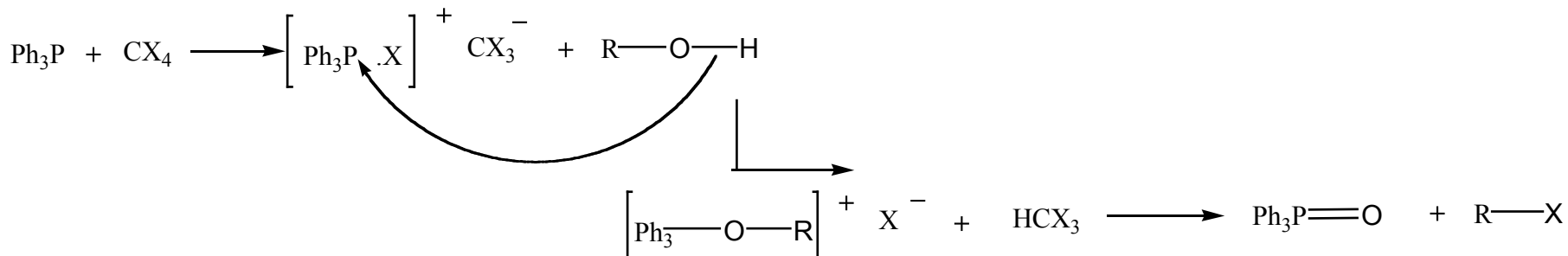
Trasformazione di un gruppo ossidrilico in un alogeno.

Altri reagenti sono la tricolorotriazina, l'ac tricolorocianurico (in presenza di KI dà ioduri e non cloruri), il dicloruro e il dibromuro di trifenilfosfina, che si usano nella preparazione di alogeno-zuccheri in presenza di imidazolo, perché non provocano riarrangiamenti di alcoli terziari.

L'alogenazione dei carboidrati avviene invece con inversione di configurazione se si opera in presenza di Ph_3P con NCS, NBS, NIS.

Interessante l'uso della Ph_3P in soluzione di CCl_4 o CBr_4 poiché la trasformazione avviene in condizioni blande in assenza di sviluppo secondario di ac alogenidrico.

Il meccanismo prevede la formazione di un complesso:



Alogenazione

Per trasformazione di altre funzioni

Trasformazione di un gruppo ossidrilico in un alogeno.

La situazione di reattività degli alcoli non è estendibile ai fenoli, che invece reagiscono con cloruro di tionile o con alogenuri di P dando esteri fenolici dell'ac solforoso o fosforoso o fosforico!

L'unico reagente capace di effettuare la reazione è la dicloro o dibromo trifenilfosfina $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{Cl}_2$ o $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{Br}_2$

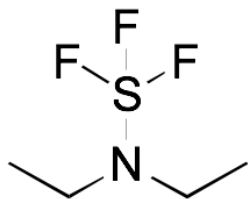
Diversa è la condizione di gruppi OH legati a sistemi eteroaromatici, i quali possono essere trasformati in alogenoderivati per reazione con PCl_5 o con POCl_3 o POBr_3 in presenza di basi IIIarie. In tal modo si preparano cloroderivati di pirine, pirimidine, pirazoli, isossazoli ecc di notevole interesse sintetico perché molto reattivi nei confronti di sost nucleofile :

Alogenazione

Per trasformazione di
altre funzioni

Trasformazione di un gruppo ossidrilico in un alogeno.

La trasformazione di alcoli in fluoruri alchilici può essere effettuata con una serie di reagenti fra i quali l'ac polifluoridrico in Py $(\text{HF})_x \cdot \text{Py}$ e il dietilaminosolfotrifluoruro DAST che reagisce in condizioni blande a basse T senza prodotti lleri di riarrangiamento.



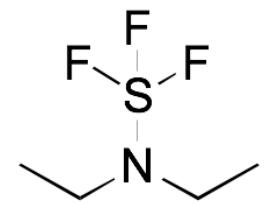
dietilamminozolfo trifluoruro
(DAST)

Vantaggi:

- liquido a temperatura e pressione ambiente
- stabile in assenza di umidità
- assai poco tossico
- utilizzabile nella comune vetreria

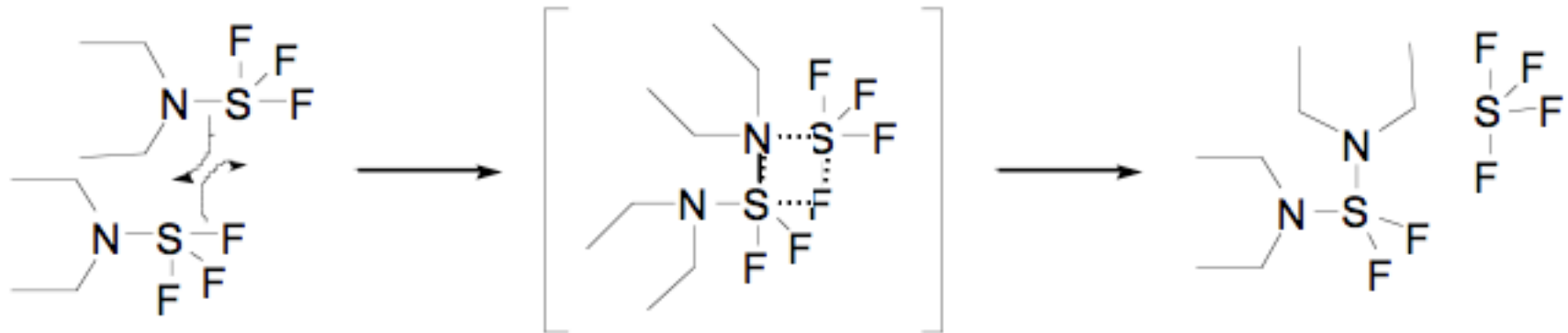
Fra le applicazioni del DAST l'introduzione di F in posizione 6 di zuccheri protetti:

Svantaggio del DAST



Meccanismo di decomposizione del DAST

La lenta (e insidiosa) decomposizione che si verifica oltre gli 80-90°C forma il difluoruro, molto meno stabile del trifluoruro di partenza.

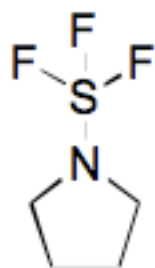


Attorno ai 130°C (quando si è accumulata una quantità sufficiente di difluoruro) avviene la decomposizione molto esotermica di quest'ultimo che fa da innesco per la **detonazione** dell'intera massa di DAST. Si ottengono prodotti gassosi e residui carboniosi solidi.

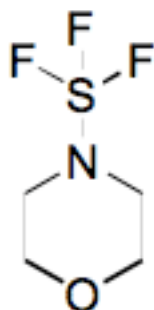
Altri agenti fluoruranti

Ma l'uso su larga scala del DAST è fortemente limitato da problemi di instabilità termica. Già a 80-90°C si osserva l'inizio della decomposizione con sviluppo di gas e pochi gradi sopra si ha l'innescò del runaway.

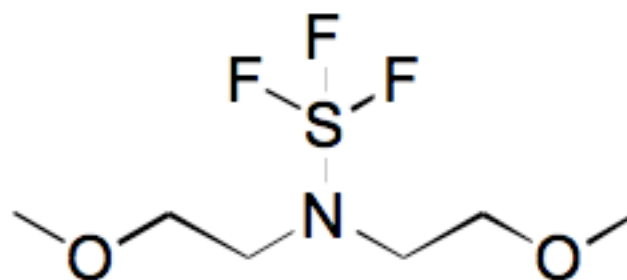
In quest'ottica sono stati sviluppati composti analoghi del DAST dotati di maggiore **stabilità termica**, di cui il più efficace scoperto nel 1999 e attualmente commercializzato con il nome di Deoxofluor®.



pirrolidinozolfo trifluoruro



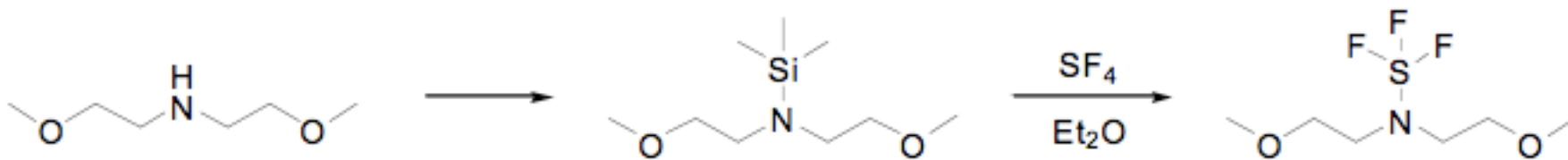
morfolinozolfo trifluoruro
(morpho-DAST)



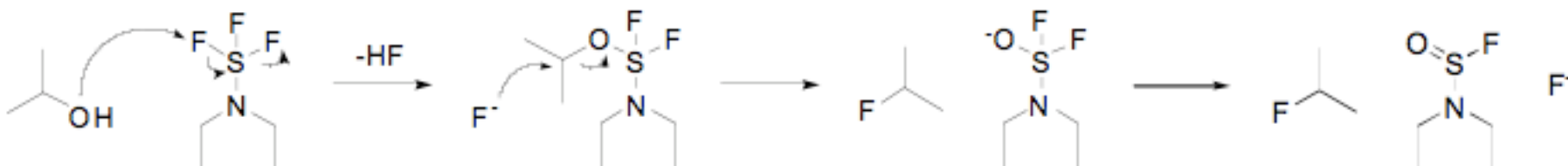
bis(metossietil)amminozolfo trifluoruro
(Deoxofluor®)

Deoxofluor

Sintesi del Deoxofluor[®]



Meccanismo di deossifluorurazione degli alcoli

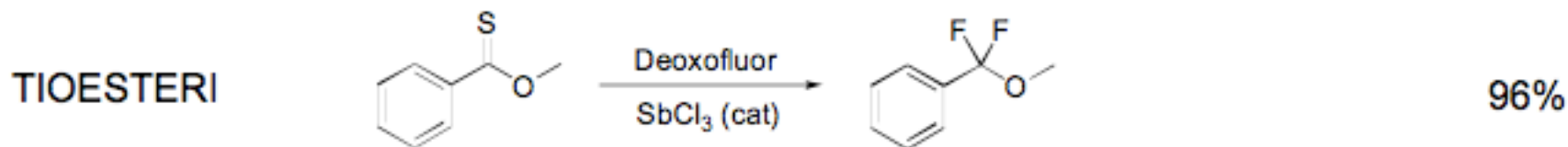
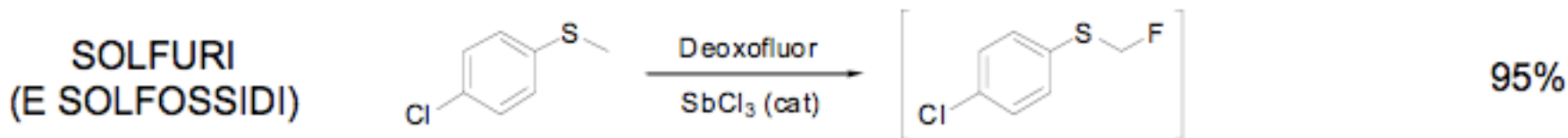
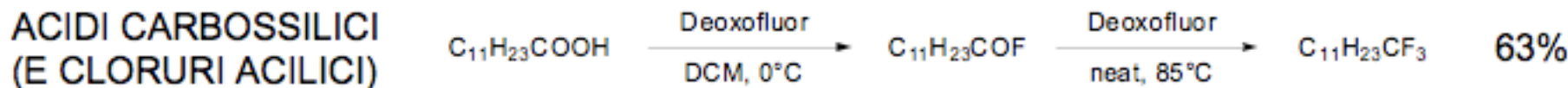
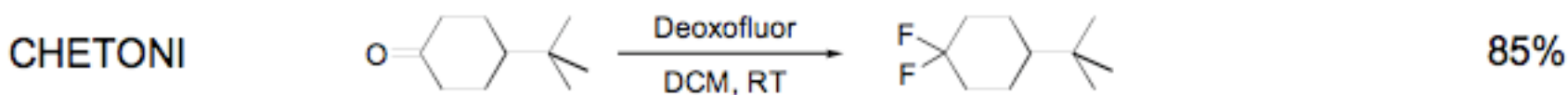
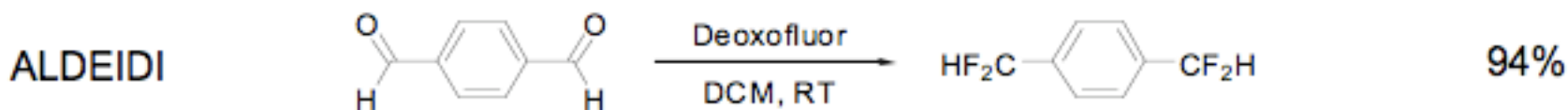
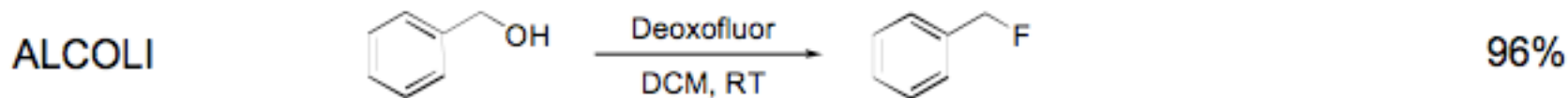


Procedura pratica di fluorurazione di alcoli

General Procedure for Fluorination of Alcohols. The alcohol (10 mmol) in dry CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added at the temperature indicated in Table 1, under N_2 , to a solution of the aminosulfur trifluoride **1** (2.43 g, 11 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) in a 50 mL, three-neck flask equipped with a N_2 inlet tube, septum, and a magnetic stirring bar. The reaction was monitored by GC/MS for disappearance of the starting material. On completion, the mixture was poured into saturated NaHCO_3 (25 mL), and after CO_2 evolution ceased it was extracted into CH_2Cl_2 (3×15 mL), dried (Na_2SO_4), filtered, and evaporated in vacuo. Flash chromatography on silica gel in hexane/ethyl acetate afforded the pure products.

Uso del Deoxofluor

Fluorurazioni di gruppi funzionali con Deoxofluor®

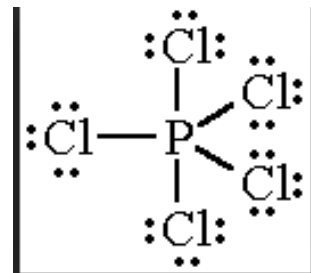


Il solfuro fluorurato è tra parentesi perché raramente si può isolare tal quale, si isola come solfossido.

I tioesteri reagiscono come indicato, ma gli esteri normali no.

Alogenazione

Per trasformazione di altre funzioni

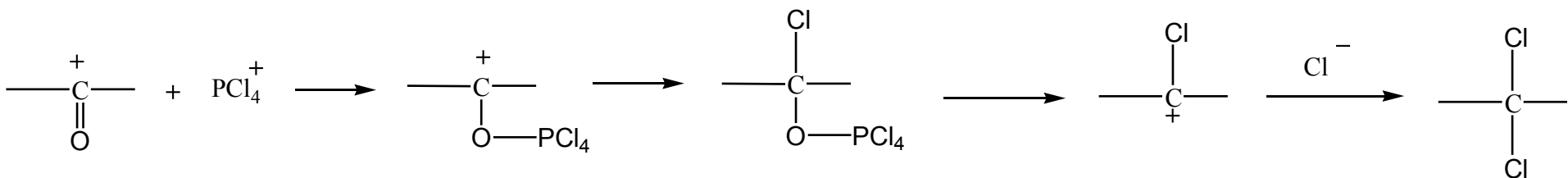
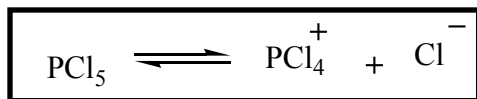


Alogenoderivati da aldeidi, chetoni e ac carbossilici

Il gruppo carbonilico di aldeidi e chetoni può essere trasformato in dialogenoderivato geminale per azione di PCl_5 . La reazione non si realizza con alogenochetoni.

La presenza di un atomo di H in posizione adiacente porta alla facile perdita di una molecola di HCl, con formazione di un cloruro vinilico come prodotto ilario!

La reazione è limitata alla formazione di dicloroderivati, per la preparazione di dibromoderivati non si hanno buone rese, i diiododerivati geminali non rivestono grande importanza! Il meccanismo della reazione consiste nell'attacco dello ione PCl_4^+ sull'O carbonilico



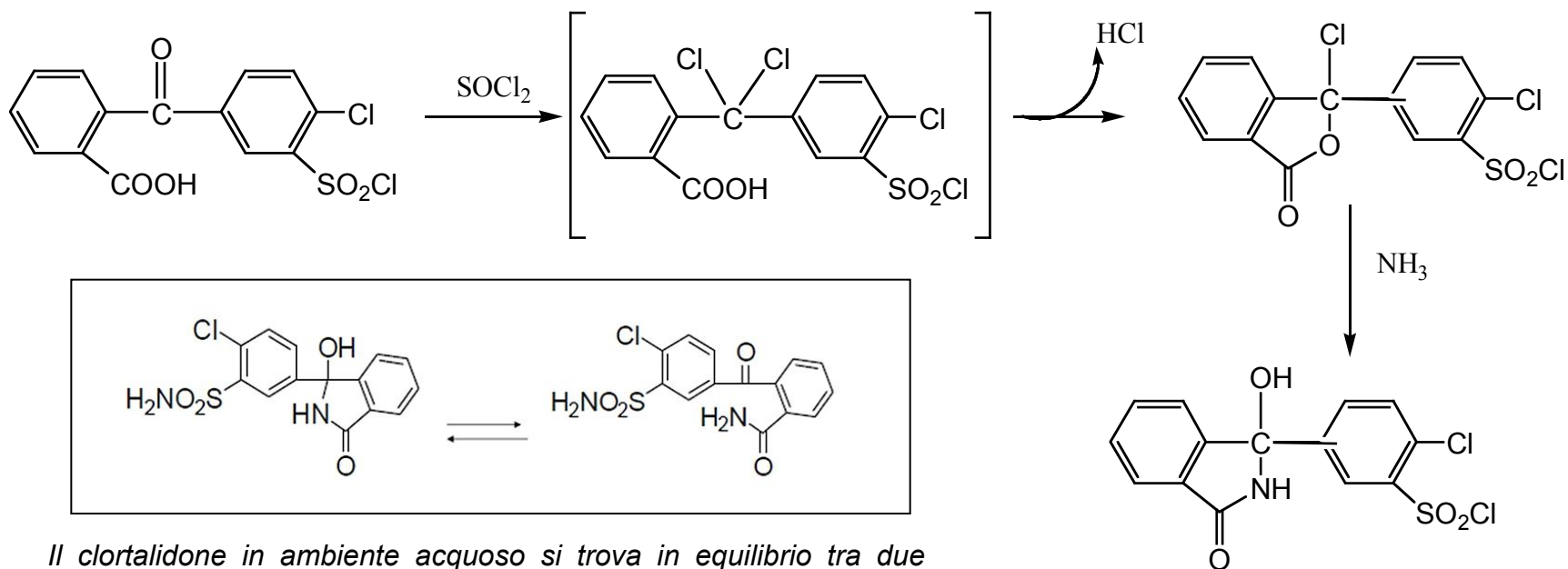
I dialogenoderivati geminali hanno comunque scarsa importanza, sono utili per la sintesi di alleni o di composti acetilenici.

Alogenazione

Per trasformazione di altre funzioni

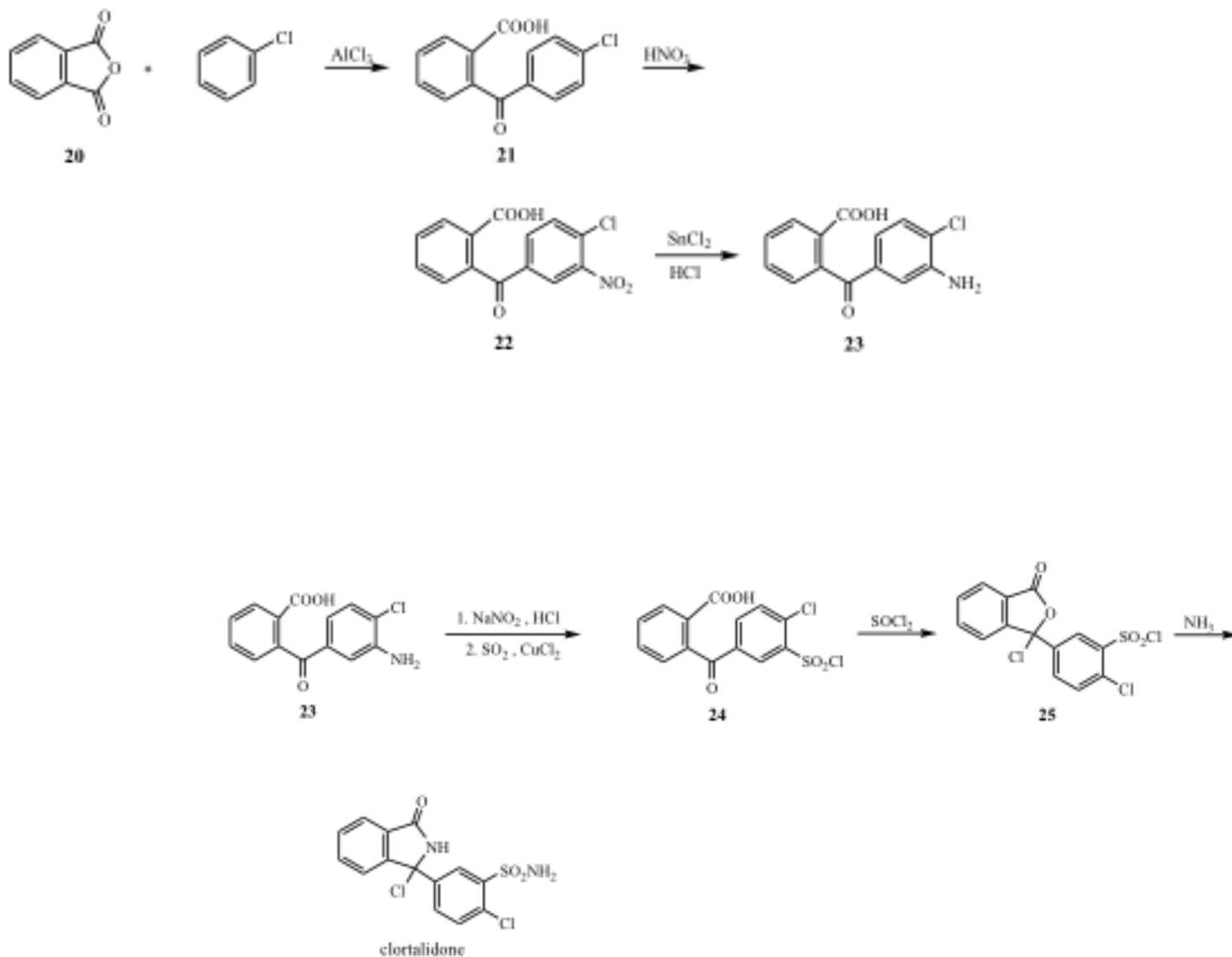
Alogenoderivati da aldeidi, chetoni e ac carbossilici

Esempio della formazione di un dicloroderivato geminale è la sintesi del CLORTALIDONE



Il clortalidone in ambiente acquoso si trova in equilibrio tra due forme possibili. Questa particolarità è dovuta ad un'interazione intermolecolare che vede l'attacco nucleofilo da parte dell'azoto della funzione ammidica sul carbonio del carbonile direttamente legato ai due anelli aromatici.

Sintesi del clortalidone



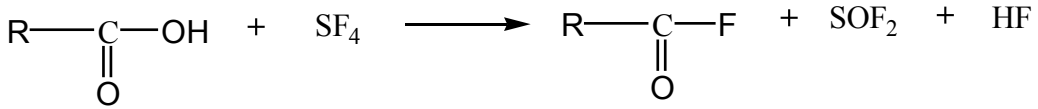
Alogenazione

Per trasformazione di altre funzioni

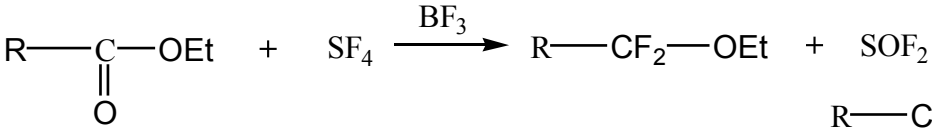
Alogenoderivati da aldeidi, chetoni e ac carbossilici

Diversamente dal gruppo carbonilico quello carbossilico non può essere trasformato in trihalogenoderivato geminale, inoltre salvo il caso in cui l'alogeno è il F, questi prodotti non hanno scarso significato applicativo! Il gruppo trifluorometilico compare invece in molti composti di interesse farmaceutico e uno dei metodi è stato quello di ottenere il trifluorometilderivato trattando l'ac carbossilico con SF₄.

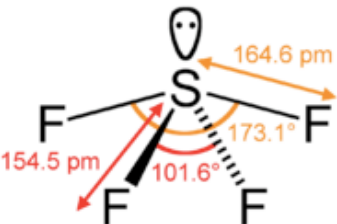
La reazione avviene per stadi



Analogamente reagisce l'estere in condizioni più drastiche, la reazione ha però un decorso diverso, infatti il difluoroetere reagisce con una seconda molecola di SF₄



Sulfur tetrafluoride



Problemi connessi all'uso di SF₄:

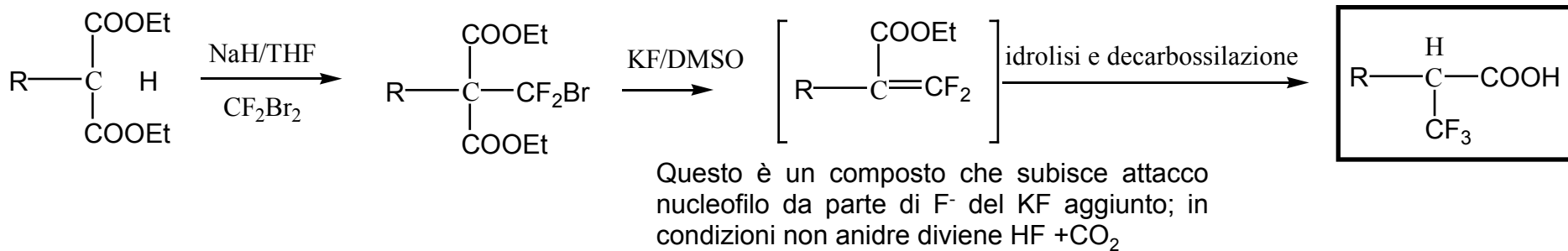
- poco selettivo in alcuni casi, per disidratazioni, riarrangiamenti, etc.
- gas liquefatto (bp = -40°C a pressione atmosferica)
- estremamente tossico (TLV-C = 0.1 ppm)
- corrosivo quasi come HF sia per i tessuti biologici che per i materiali

Alogenazione

Per trasformazione di altre funzioni

Alogenoderivati da aldeidi, chetoni e ac carbossilici

Un metodo indiretto per introdurre il CF_3 in α ad un gruppo carbossilico è la reazione di gruppi metilenici acidi con CF_2Br_2 in presenza di una base forte come NaH in THF, In queste condizioni si forma il difluorocarbene $:\text{CF}_2$ che attacca il carboanione. Si forma un difluorobromoderivato e si ha poi idrolisi e decarbossilazione del gruppo carbossilico con ottenimento del α -trifluorometilacido.



Alogenazione

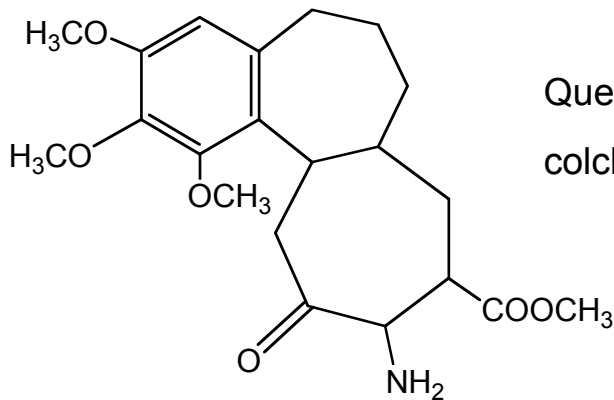
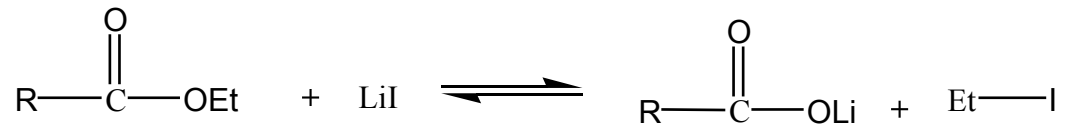
Per trasformazione di altre funzioni

Alogenoderivati da esteri ed eteri

Solo in condizioni assai particolari gli esteri degli ac carbossilici reagiscono con alogenuri alcalini per dare alogenuri alchilici e carbossilati alcalini. Questa reazione è l'inverso della esterificazione! Questa reazione ha un'applicazione abbastanza limitata e più che altro si usa non per preparare gli alogenuri alchilici, quanto per la sua caratteristica di permettere la rottura del legame estereo in condizioni diverse dall'idrolisi

La reazione avviene riscaldando l'estere in un solvente basico come la Piridina o basi piridiniche, in presenza di LiI.

Si prestano al trattamento esteri etilici e metilici.



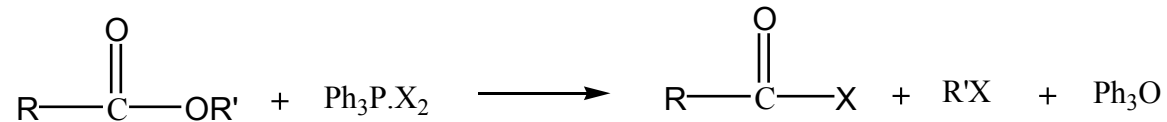
Questa reazione viene sfruttata per es sul legame estereo della colchicina

Alogenazione

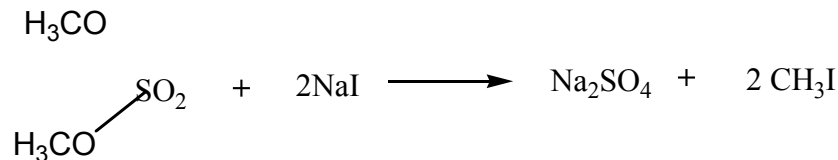
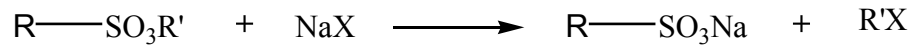
Per trasformazione di altre funzioni

Alogenoderivati da esteri ed eteri

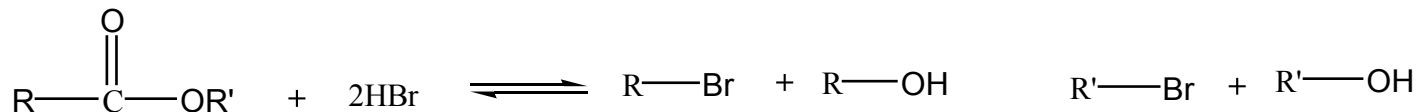
Efficiente metodo di apertura dei legami esterei è il trattamento con dialottrifenilfosfine $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{X}_2$ ($\text{X} = \text{Cl}$ o Br), si forma una miscela di alogenuro acilico ed alchilico



La formazione di un alogenuro alchilico a partire da un estere è invece una reazione semplice ed importante se l'acido esterificato è l'acido solforico o solfonico:



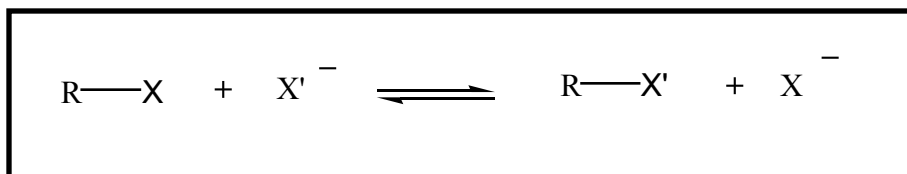
Più difficile la rottura del legame eterico che si effettua per trattamento dell'etere con HX conc, fra gli acidi alogenidrici efficiente è HI che questo può essere preparato in situ per azione di $\text{P}_2\text{O}_5/\text{H}_3\text{PO}_4$ su KI , ma esso è anche riducente, perciò viene preferito l' HBr che però dà 4 prodotti



Alogenazione

Reazione di scambio fra alogeni

Questa reazione è detta di Finkelstein ed è una reazione di equilibrio:



Affinchè questa reazione vada a compimento è necessario agire sulle condizioni di reazione per spostare verso dx l' equilibrio; il metodo più semplice è sfruttare l' azione di massa, tenendo più alta possibile la conc dell' alogenuro, cercando di sottrarlo all' equilibrio.

Per trasformare un cloruro alchilico in un bromuro o in uno ioduro si usa una soluzione acetonica satura di NaBr o di NaI con il quale il cloruro alchilico viene fatto reagire; il prodotto dello scambio NaCl insolubile in acetone, precipita uscendo dall' equilibrio! Il meccanismo è del tipo SN2 e procede bene per gli alogenuri alchilici Iari meno bene per i Iiari e IIIiari.

A causa della nucleofilia crescente

Cl<Br<I gli scambi avvengono nell' ordine cloruro-bromuro e -ioduro, bromuro-ioduro

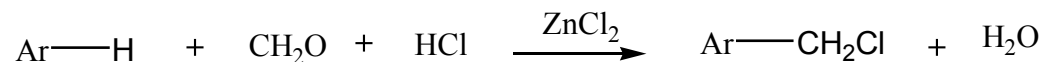
Alogenazione

Aloalchilazione

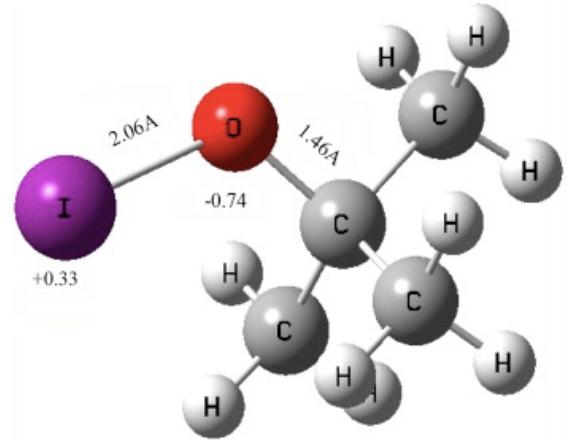
Con questo termine si intende l'introduzione di un gruppo $-\text{CH}_2\text{X}$ con $\text{X}=\text{Cl}$ su di un sistema aromatico. La reazione ha luogo su sistemi aromatici ed eteroaromatici a distribuzione elettronica tipo benzenoide.

Amine e fenoli sono substrati troppo attivati e se sono presenti sull'anello EW generalmente si ottengono polimeri!

La reazione è importante perché si ottengono alogenuri benzilici reattivi

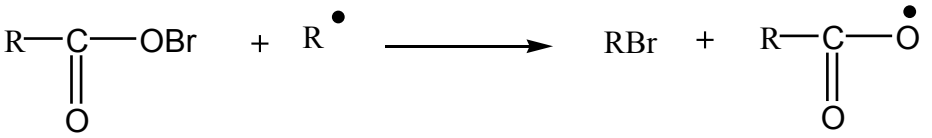
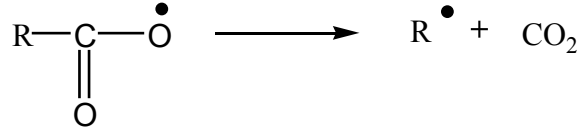
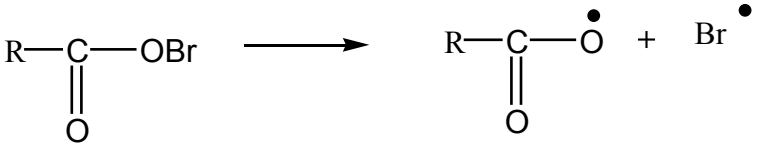
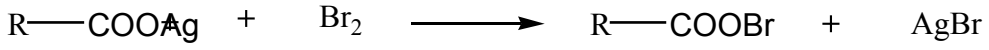


Alogenazione



Alogenazione decarbossilativa

Una variante alla reazione di Hunsdiecker consiste nel far reagire l'acido carbossilico con ipiodito di t. But., con formazione di ipiodito di acile che in presenza di luce si decompone:

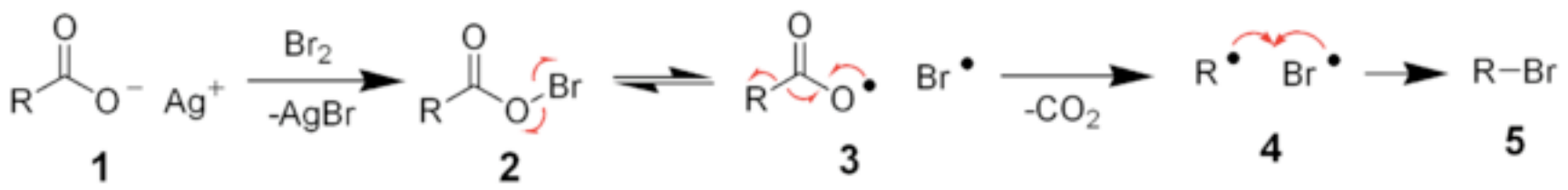
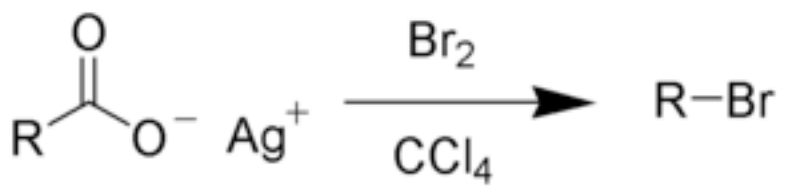


stadio di propagazione

Alogenazione

Alogenazione decarbossilativa

Questa reazione è detta di Hunsdiecker, consiste nel far reagire un alogeno in genere Bromo o Iodio con un sale di Ag di un ac carbossilico:



La reazione non aveva avuto grande sviluppo per la difficoltà di preparare i sali di Ag di alcuni ac carbossilici, fino a quando è stato visto che l' Ag non è necessario ma può essere sostituito da Pb, Tl, Hg più facili da prepararsi! In alternativa l' alogeno può essere fatto reagire direttamente su di una miscela di ac carbossilico e HgO o con Pb(OAc)₄ in presenza di alogenuro alcalino o NBSI. La reazione è di vasta applicabilità e dà buone rese