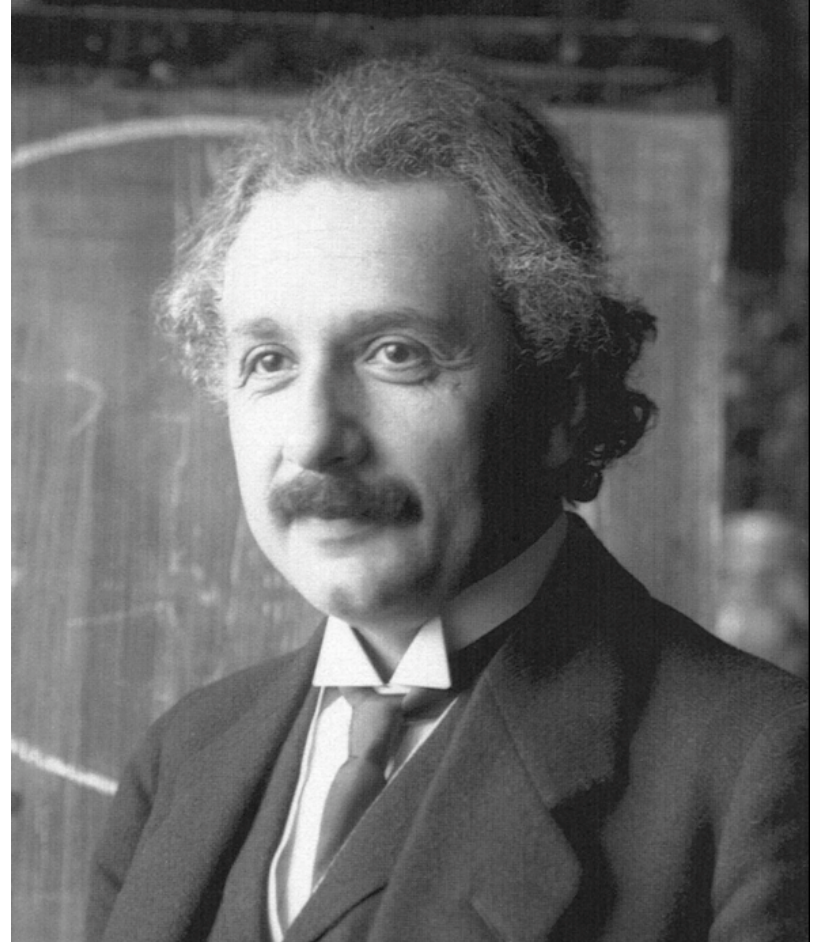


## **XII lezione di Laboratorio di PESF**

(Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci)

La cosa più bella che possiamo sperimentare è il mistero; è la fonte di ogni vera arte e di ogni vera scienza.

***Albert Einstein.***



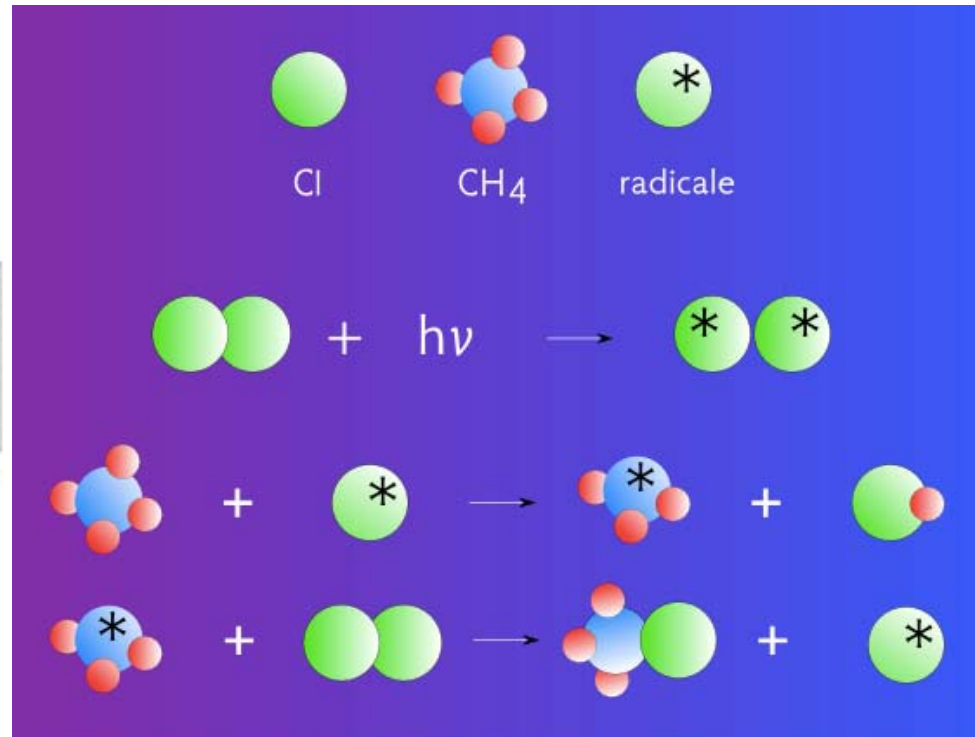
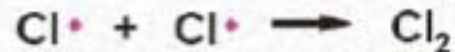
# Alogenazione

## Substrati alifatici

La reazione di un substrato alifatico avviene con meccanismo radicalico (favorito quindi dalla luce e da altri iniziatori radicalici) e porta alla formazione di complesse miscele di prodotti difficilmente separabili!



Prodotti di reazione:



# Alogenazione

## Substrati alifatici

Tale mancanza di regioselettività fa sì che questa reazione abbia per la serie degli alifatici un'importanza assai minore rispetto a quella della serie aromatica, a meno che sul substrato alifatico non si trovino gruppi con capacità di dirigere tale reazione di sostituzione in una posizione particolare.

Interesse in tal senso ce l'hanno i **centri di insaturazione** con **doppio o triplo legame** ed i gruppi **carbonilico e carbossilico**.

# Alogenazione

## Substrati alifatici



### Alogenazione in posizione alilica.

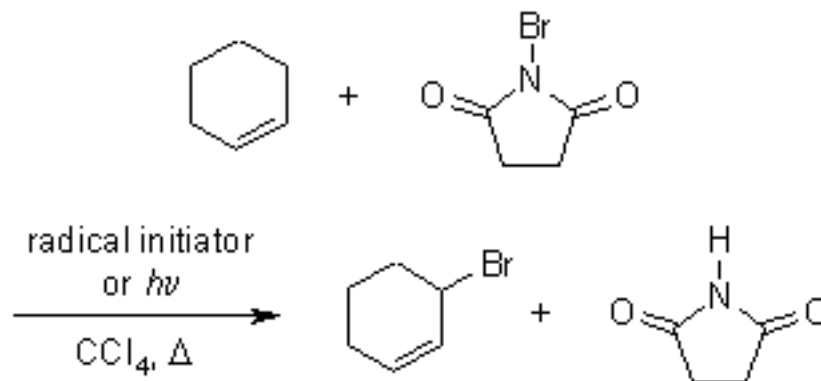
Si definisce questa reazione la sostituzione con alogeni di atomi di H in posizione adiacente ad un doppio legame (anche facente parte di un sistema aromatico o eteroaromatico) oppure ad un triplo legame.

Uno dei più importanti reagenti impiegati a tal fine è la N-bromosuccinimide (reazione di Wohl-Ziegler).

La reazione è innescata dalla luce o da altri iniziatori radicalici come il perossido di benzoile o l'azobisisobutirronitrile, il suo decorso può essere facilmente seguito osservando che l'NBS è insolubile in  $\text{CCl}_4$  ed ha una densità  $>$  del solvente, mentre la succinimide che si forma come prodotto di reazione, anch'essa poco solubile in  $\text{CCl}_4$  tende a salire alla superficie mano a mano che si forma.

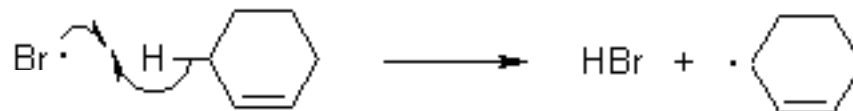
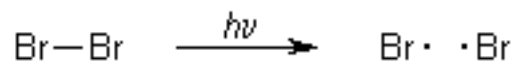
La fine della reazione viene osservata facilmente, quando il corpo di fondo NBS è passato in superficie, dopo essersi trasformato in succinimide!

### Wohl-Ziegler Reaction

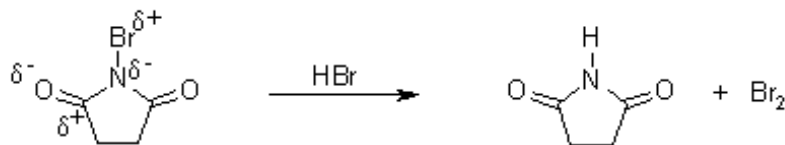


## Alogenazione in posizione allica.

Il meccanismo della reazione WZ prevede che si generi in situ il reagente alogenante con la formazione di N-bromosuccinimide: è necessario infatti tenere sotto stretto controllo la conc di  $\text{Br}_2$ , e  $\text{HBr}$  per prevenire le reazioni di semplice addizione ionica all'alchene. La specie alogenante è la NBS (rossa), occorre la presenza di un iniziatore radicalico per la rottura omolitica del legame Br-Br

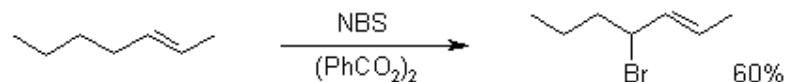
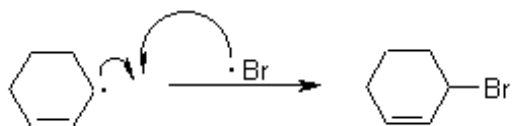
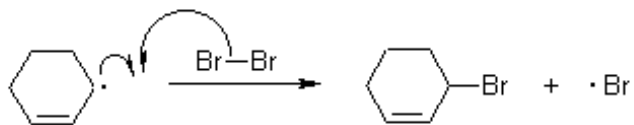


Regeneration of  $\text{Br}_2$ :



La posizione allica è favorita per la sostituzione dell'H a causa della stabilità dell'intermedio per risonanza

Bromination:

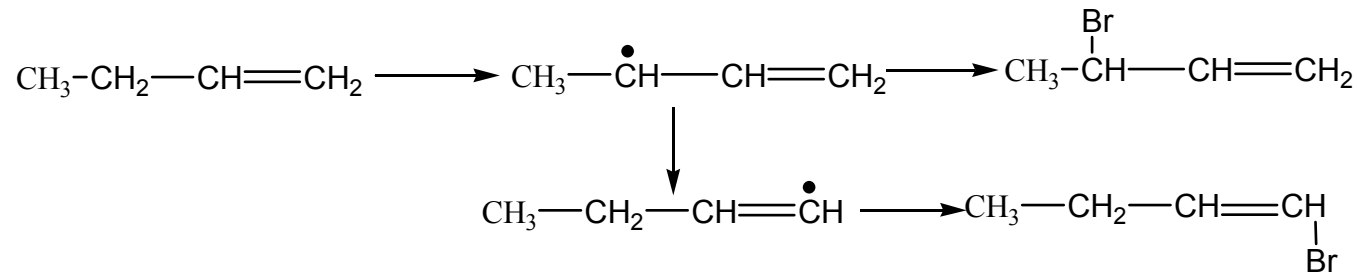


La N-Bromosuccinimide può essere facilmente sintetizzata tramite l'aggiunta di [bromo](#) ed [idrossido di sodio](#) ad una soluzione di [succinimide](#) in acqua e ghiaccio. L'NBS cristallizza e precipita, e viene comodamente estratta tramite una [filtrazione](#).

# Alogenazione

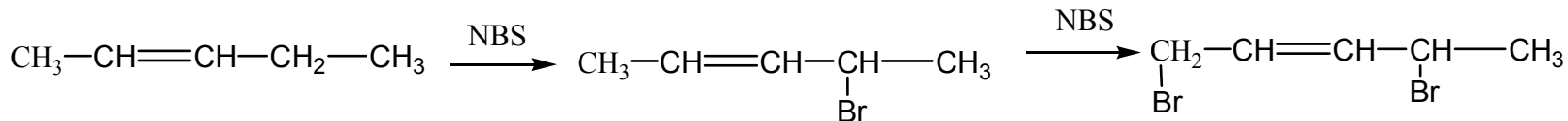
## Alogenazione in posizione allica.

L'alogenazione allica è una reazione specifica che dà buone rese; quando però il radicale allico intermedio è asimmetrico può avvenire una trasposizione allica ed ottenersi una miscela di prodotti:



Inoltre quando un doppio legame unisce due atomi di C diversamente sostituiti, la posizione secondaria è sostituita più velocemente della primaria!

E' possibile tuttavia alogenare entrambe le posizioni operando in eccesso di reattivo, perché per l'azione elettroneattrattrice del Bromo, il II atomo di Br si lega preferenzialmente dall'altra parte del doppio legame, piuttosto che sullo stesso atomo di C che porta il primo Br:

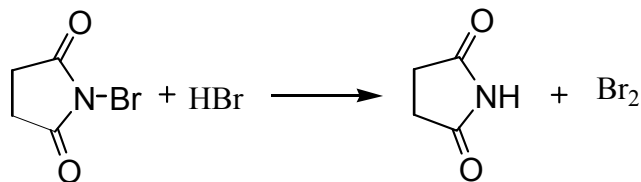


## Alogenazione in posizione allica.

Dunque la funzione della NBS è quella di fornire  $\text{Br}_2$  in una bassa e costante concentrazione per reazione con l'HBr che si forma nel I stadio della reazione.

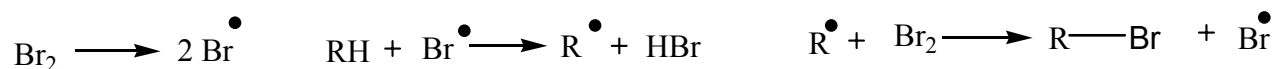
Il meccanismo della reazione è confermato dal fatto che altre N-broammidi si comportano nello stesso modo, perciò la specie estraente è sempre la stessa!

Nella reazione pur formandosi specie reattive verso i legami multipli non si osservano reazioni di addizione a tali legami a causa della bassa conc di HBr e  $\text{Br}_2$  presenti in soluzione e nella velocità della reazione radicalica che avvenendo con un meccanismo propagatore a catena procede con velocità molto superiore a quella di altre reazioni (criptoioniche)



## Alogenazioni di alchilareni o di alchilderivati di sistemi eteroaromatici

A questa categoria di reazioni si possono assegnare anche le alogenazioni di alchilareni o di alchilderivati di sistemi eteroaromatici, in tal caso l'alogenazione viene effettuata con NBS, con  $\text{Br}_2$ , con  $\text{Cl}_2$  in presenza di luce o di altri iniziatori, con  $\text{Cl}_2\text{O}$ , con  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (che danno anche polialogenoderivati).



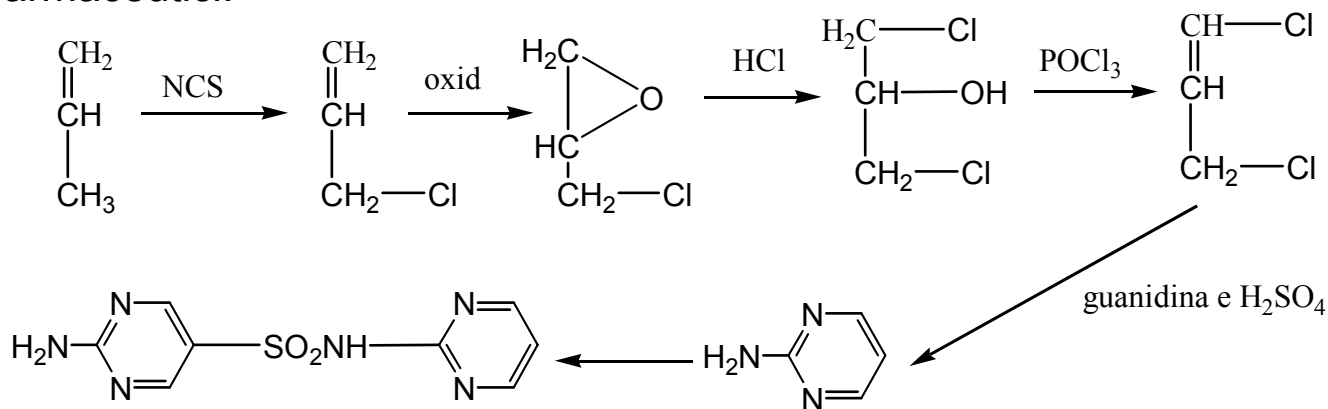
Nel caso di composti aromatici attivati a sostituzioni elettrofile o di composti eteroaromatici si osservano contemporanee sostituzioni elettrofile su posizioni attivate! In tutti questi casi la sostituzione diretta con F e I non dà buoni risultati!

# Alogenazione

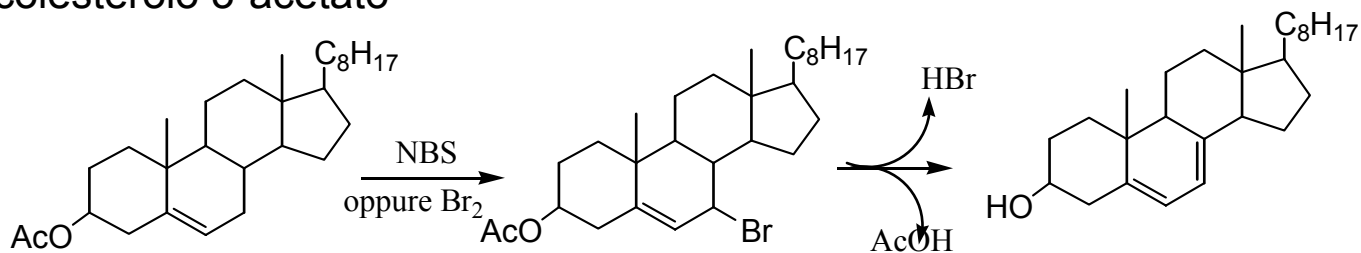
## Alogenazione in posizione allylica.

Fra questo tipo di alogenazioni è da citarsi quella del polipropilene che viene trasformato in cloruro di allile da cui con una serie di reazioni si possono ottenere importanti intermedi di sintesi di prodotti farmaceutici.

SULFADIAZINA



Altro es può essere la bromurazione allylica con NBS nella sintesi della PROVITAMINA D a partire dal colesterolo 3-acetato

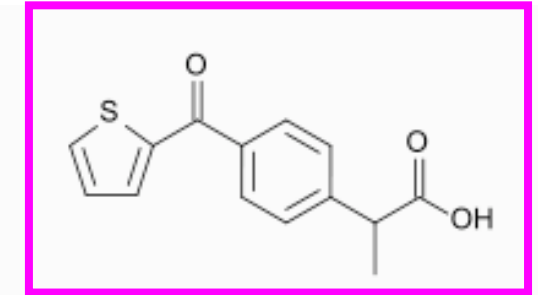
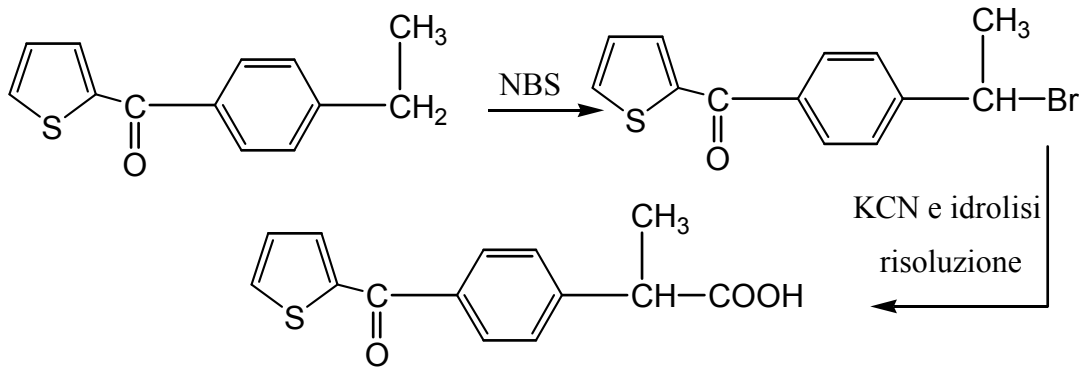




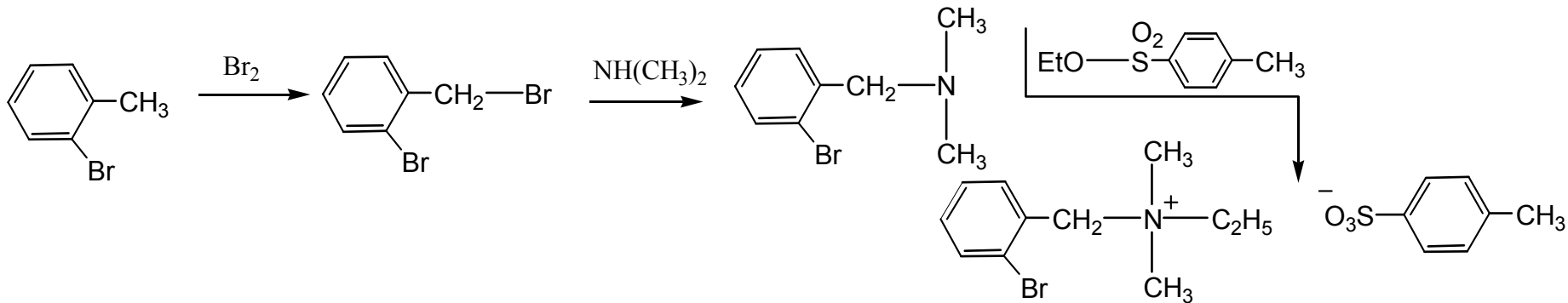
# Alogenazione

## Alogenazioni di alchilareni o di alchilderivati di sistemi eteroaromatici

Alogenazione in posizione benzilica viene effettuata durante uno dei passaggi della sintesi del NSAID, SUPROFEN:



Analogamente per es. l'o.bromotoluene viene bromurato con  $\text{Br}_2$  in condizioni radicaliche in posizione benzilica per dare l'o.bromobenzilbromuro, intermedio necessario per numerosi reazioni come ad es quella di sintesi del BRETILIO tosilato, antiadrenergico (antiipertensivo)



# Alogenazione



Il C del carbonile è parzialmente + per l'elettronegatività dell'O

Alogenazione di composti carbonilici come **aldeidi e chetoni** in posizione  $\alpha$  (per mezzo di  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{I}_2$ ) costituisce una reazione di notevole importanza pratica per la reattività dei prodotti che ne derivano.

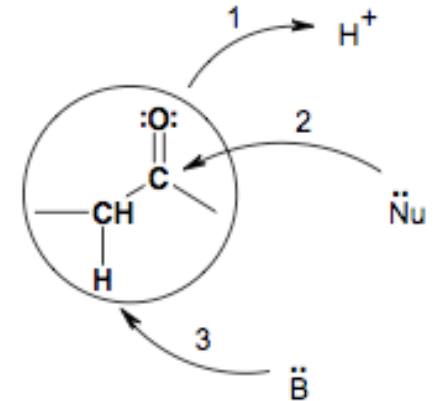
Nel caso dei chetoni asimmetricamente sostituiti l'attacco dell'alogeno avviene preferenzialmente su di un CH, quindi su un  $\text{CH}_2$  ed infine sul  $\text{CH}_3$ .

Si ottengono frequentemente miscele di prodotti!

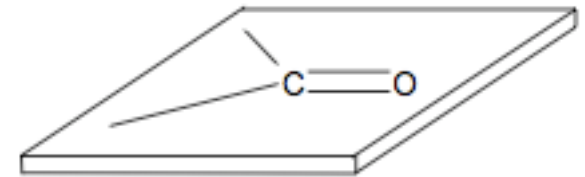
Nel caso delle aldeidi un'importante reazione collaterale è costituita dalla sostituzione dell'H aldeidico con l'alogeno con conseguente formazione di un cloruro acilico.

Questo fenomeno avviene soprattutto con l'alogenazione condotta con  $\text{Cl}_2$  o con  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ .

L'attacco dell'alogeno in  $\alpha$  può avvenire sia con catalisi alcalina che con catalisi acida; in relazione al tipo di ambiente in cui si opera il meccanismo di reazione è diverso e diversi i prodotti che si ottengono!



Punti di reattività di aldeidi e chetoni

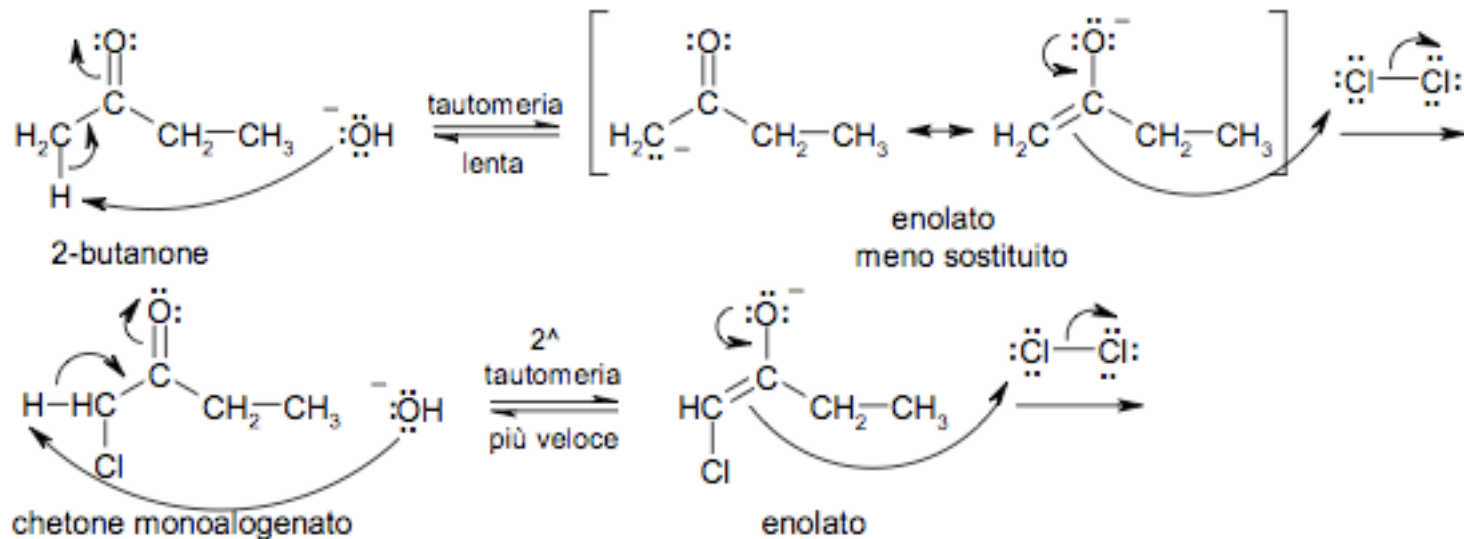


Ibridazione  $\text{sp}^2$  del C del carbonile che è planare

# Alogenazione

## Aldeidi e chetoni

In **condizioni alcaline**, si ha  $\alpha$ -alogenazione completa prima dell'attacco sull'  $\alpha$ ' e la reazione può essere fermata prima della sostituzione con l'alogeno di tutti gli H presenti sul C:



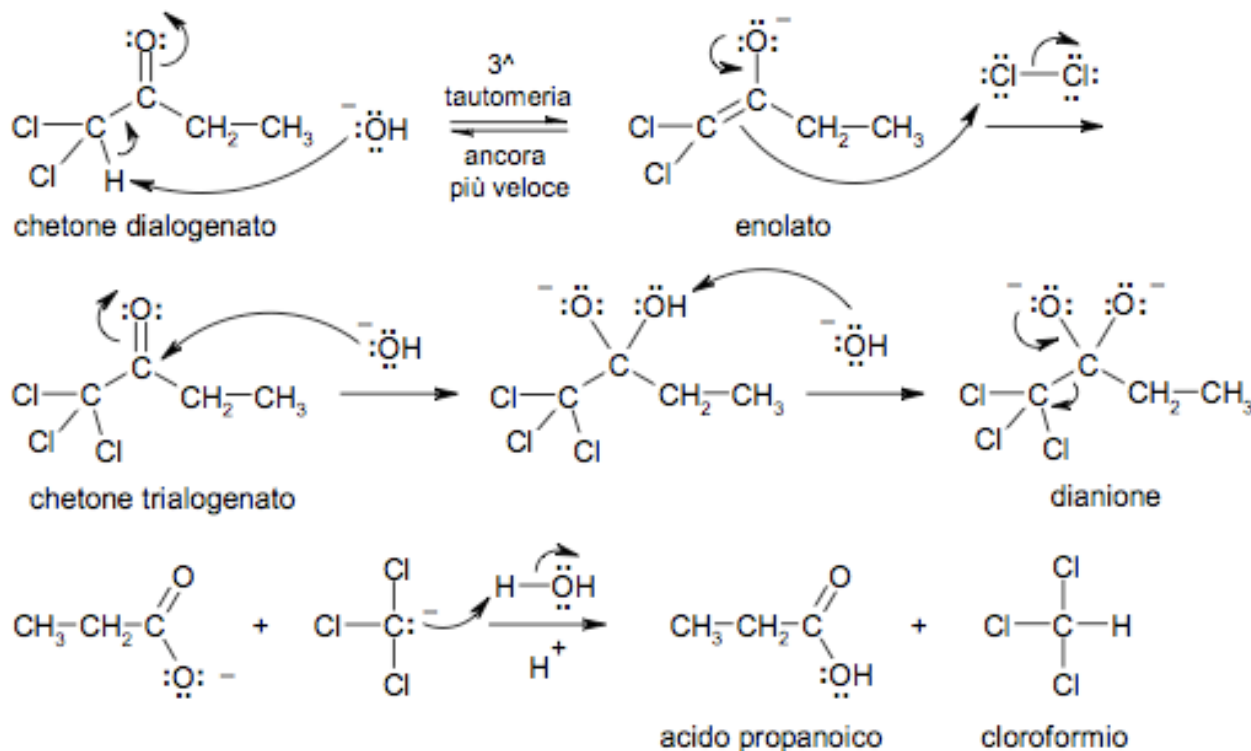
Se  $\text{R}'=\text{H}$  la reazione prosegue fino alla formazione del composto  $\text{R-CO-CX}_3$  che in ambiente alcalino subisce attacco nucleofilo su CO carbonilico ad opera dello ione  $\text{OH}^-$  con conseguente rottura del legame C-C e formazione di una miscela costituita da  $\text{RCOO}^-$  e  $\text{HCX}_3$ . Questo è il motivo per cui in questo caso la reazione in oggetto viene detta "aloformica"

La reazione non si ferma al I stadio di sostituzione a causa dell'effetto induttivo dell'alogeno sui residui atomici di H legati allo stesso C. Infatti il gruppo  $-\text{CHX}$  ha un idrogeno nettamente acido più acido di quelli del primitivo gruppo  $-\text{CH}_2$ .

Come conseguenza viene privilegiata la formazione della forma enolica del composto carbonilico già alogenato, che pertanto subisce un'ulteriore sostituzione a preferenza del prodotto di partenza.

# Alogenazione

## Aldeidi e chetoni



Se  $\text{R}'=\text{H}$  la reazione prosegue fino alla formazione del composto  $\text{R-CO-CX}_3$  che in ambiente alcalino subisce attacco nucleofilo su CO carbonilico ad opera dello ione  $\text{OH}^-$  con conseguente rottura del legame C-C e formazione di una miscela costituita da  $\text{RCOO}^-$  e  $\text{HCX}_3$ . Questo è il motivo per cui in questo caso la reazione in oggetto viene detta "aloformica"

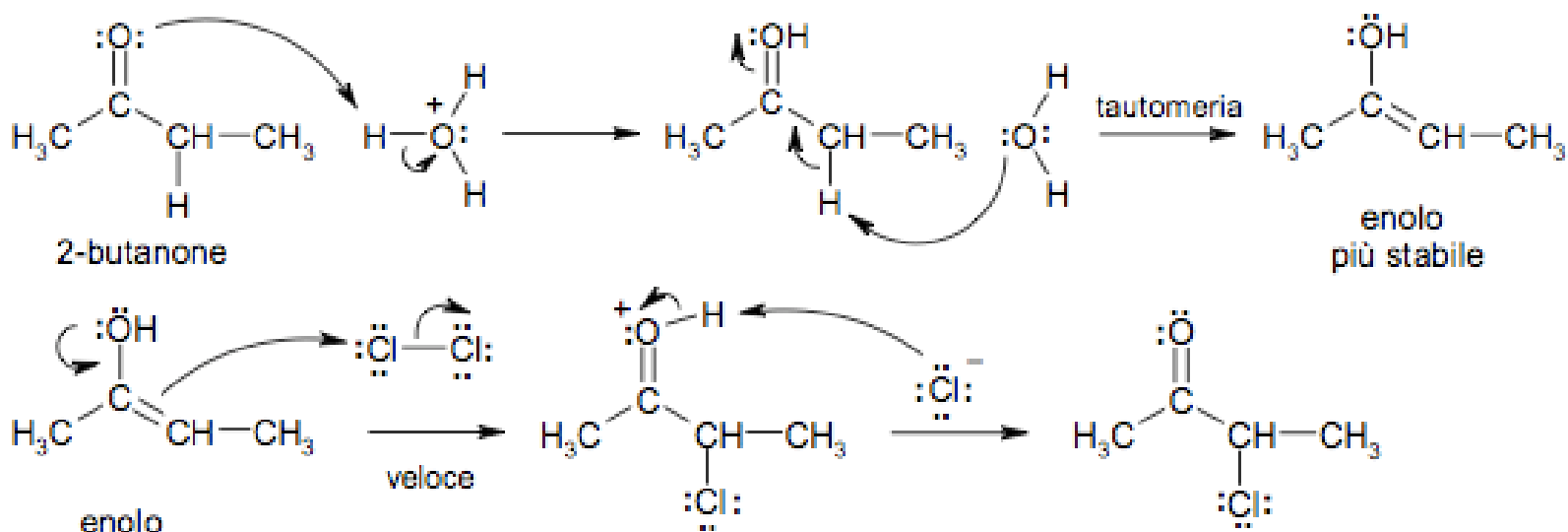
La reazione non si ferma al I stadio di sostituzione a causa dell'effetto induttivo dell'alogeno sui residui atomici di H legati allo stesso C. Infatti il gruppo  $-\text{CHX}$  ha un idrogeno nettamente acido più acido di quelli del primitivo gruppo  $-\text{CH}_2$ .

Come conseguenza viene privilegiata la formazione della forma enolica del composto carbonilico già alogenato, che pertanto subisce un'ulteriore sostituzione a preferenza del prodotto di partenza.

# Alogenazione

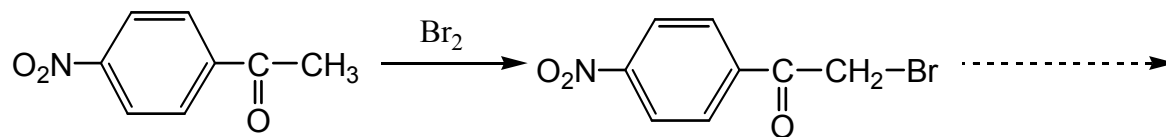
## Aldeidi e chetoni

In **condizioni acide** la reazione si ferma allo stadio di monoalogenoderivato dalla parte più sostituita, come conseguenza della protonazione del gruppo carbonilico a forma enolica, con un meccanismo diverso dal precedente e che nello stadio dell'alogenazione, assomiglia a quello dell'addizione di alogeni al doppio legame:



# Alogenazione

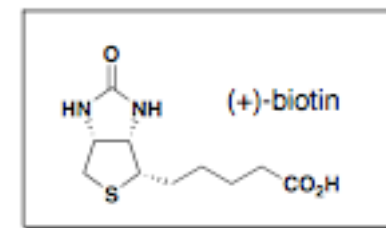
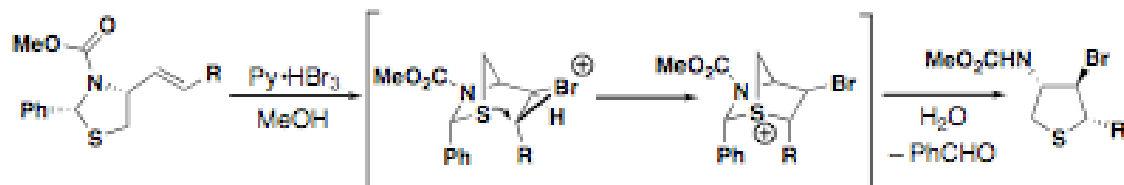
Tra le alogenazioni di questo tipo si può considerare la bromurazione del p.nitroacetofenone, primo stadio della sintesi del CLORAMFENICOLO



Altro es. la clorurazione in  $\alpha$  dei 3-chetosteroidi con **t.butilipoclorito** (preparato da t.BuOH e  $\text{Cl}_2$  in ambiente alcalino)



analogamente per la bromurazione si può usare il bromuro bromidato di piridinio **Py.HBr<sub>3</sub>** nella sintesi della vitH o biotina



# Alogenazione

## Aldeidi e chetoni

Un utile agente bromurante per la **bromurazione** dei chetoni specialmente di acetofenoni è il  $\text{CuBr}_2$  che fornisce selettivamente monobromoderivati, con l'esclusione della bromurazione dell'anello aromatico se questo possiede sostituenti elettrondonatori.

La reazione avviene in soluzione di  $\text{CHCl}_3/\text{AcOH}$  e l'andamento può essere facilmente seguito dal cambiamento di colore della soluzione da verde a color ambra e dalla formazione di un ppt bianco di  $\text{CuBr}$ ; analogo impiego ha il  $\text{CuCl}_2$ .

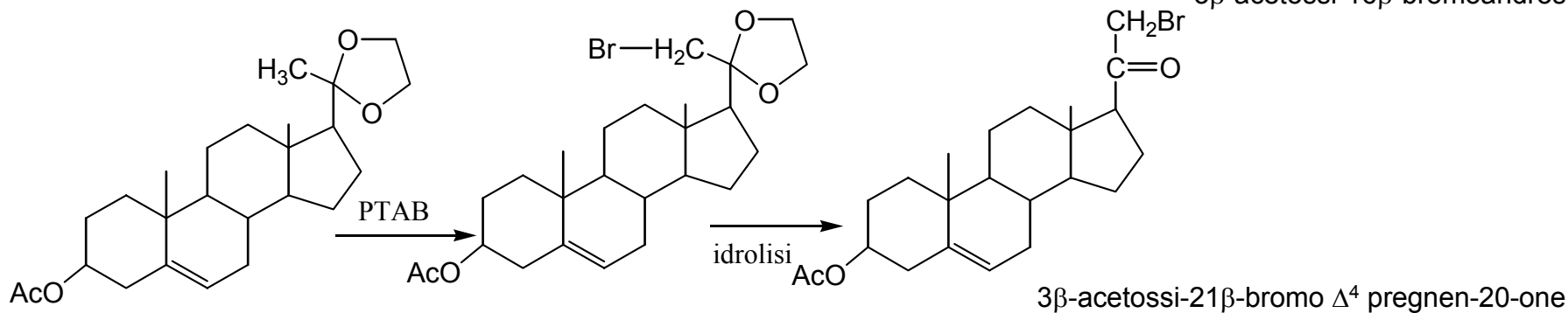
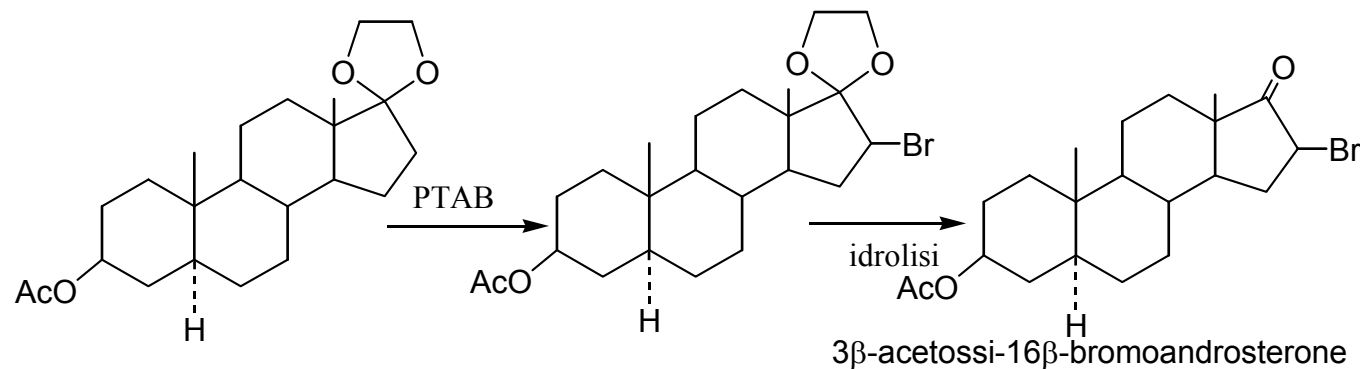
Altro reagente il bromuro di fenil trimetilammonio (**PTAB**) che viene impiegato per la bromurazione di chetali di chetosteroidi.



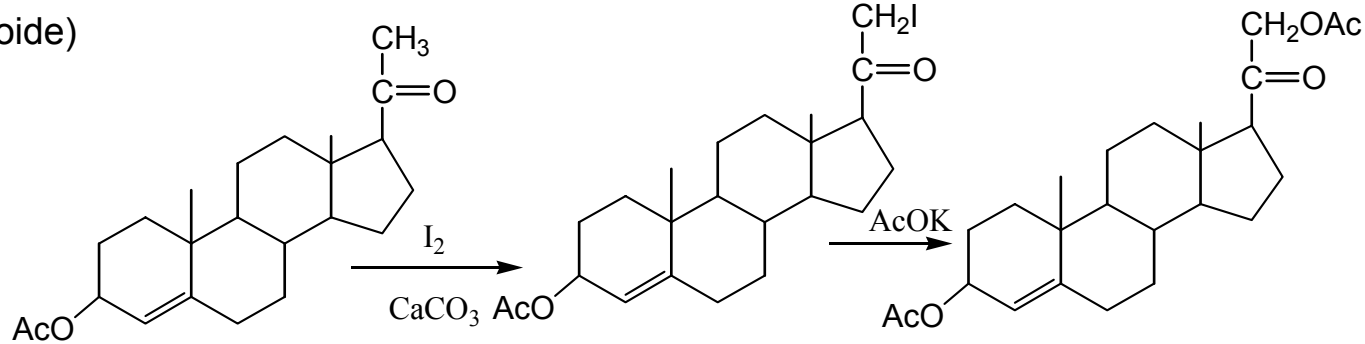
$\text{CuBr}_2$



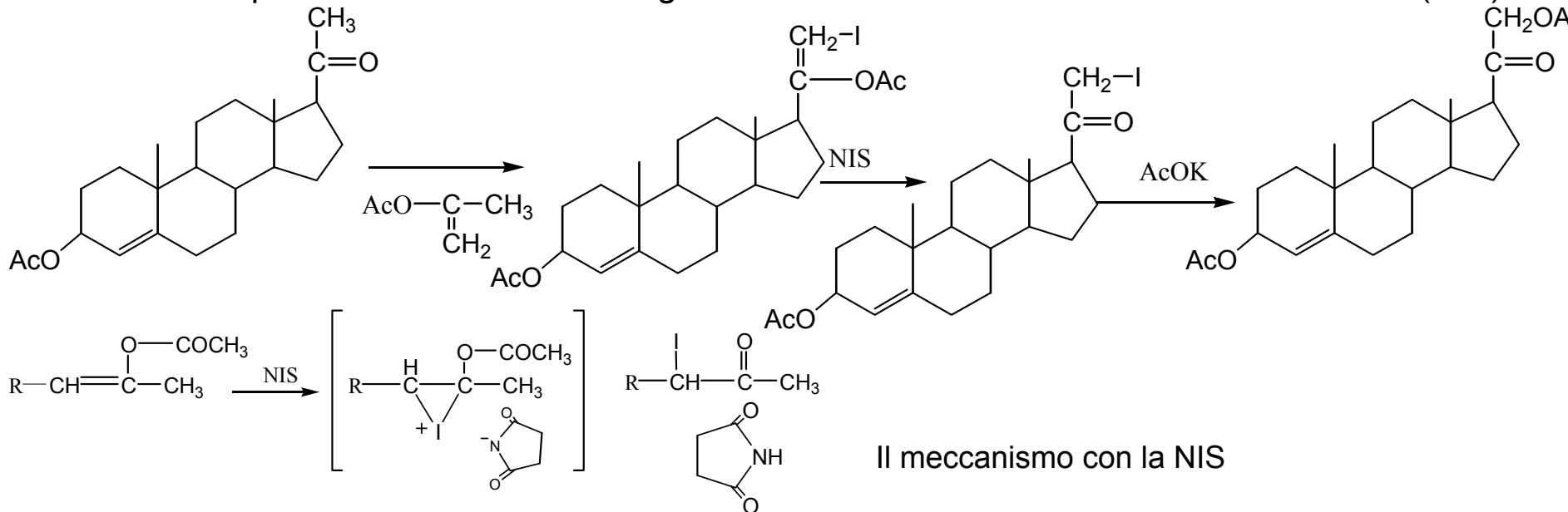
$\text{CuBr}$



La reazione di **iodurazione** in  $\alpha$  ad un gruppo carbonilico può essere effettuata per semplice reazione con  $I_2$  in presenza di un accettore di HI, quale  $CaCO_3$ . In tal caso possono essere iodurati i chetosteroidi in posizione 21, successivamente trasformati in acetossiderivati per trattamento con AcOK come nel caso della sintesi del DEOSSICORTISONE ACETATO (DOCA, mineralcorticoide)



La reazione si può condurre facendo reagire la forma enolica con la **N-iodosuccinimide (NIS)**:



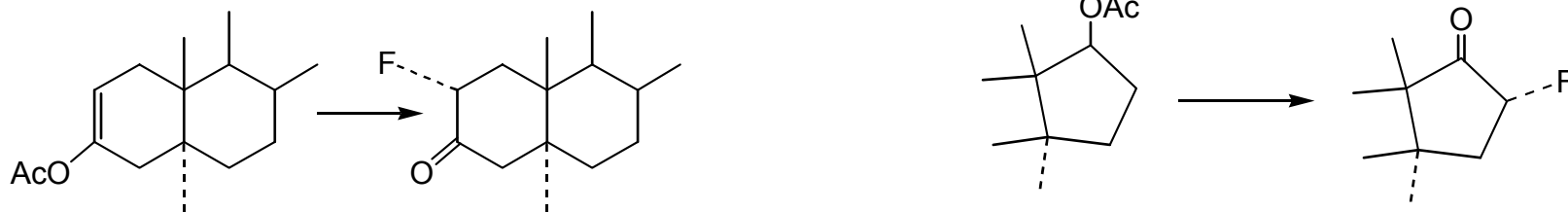
Il meccanismo con la NIS



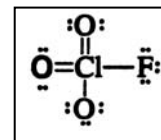
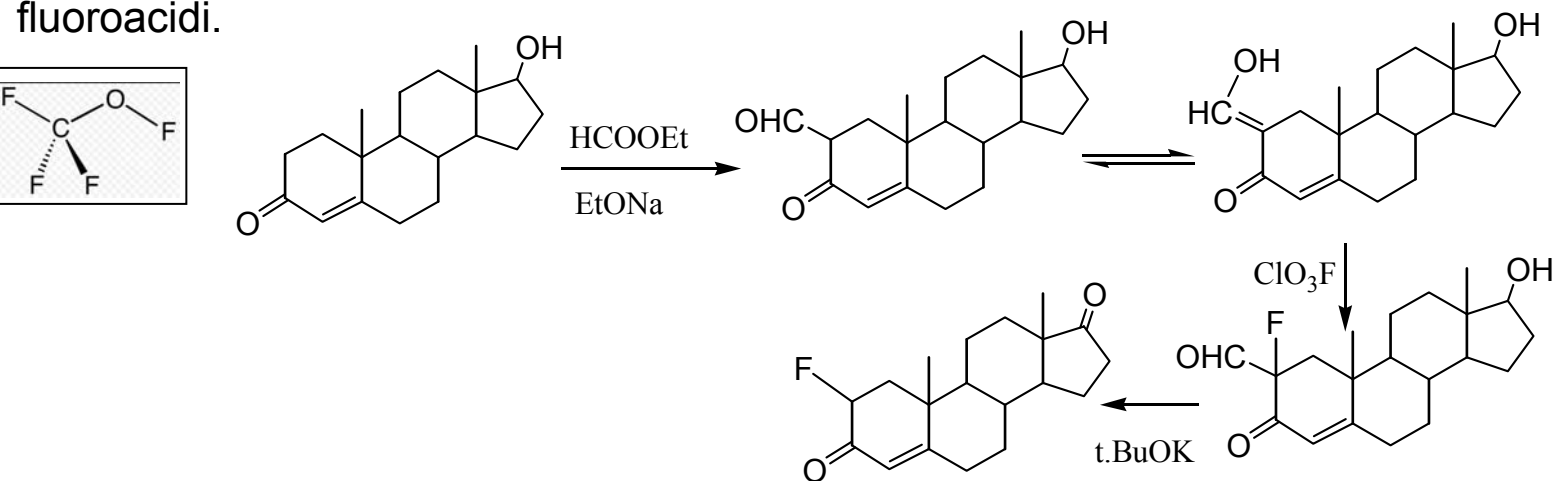
# Alogenazione

## Aldeidi e chetoni

La reazione di **fluorurazione** può avvenire su enolacetati di chetoni con ipofluorito di **pentafluoroetile** ( $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{OF}$ ) ottenibile da  $\text{CF}_3\text{COONa}$  e  $\text{F}_2$  a  $-76^\circ\text{C}$  in freon, come nel caso della sintesi di derivati steroidei



Con questo tipo di substrati reagiscono anche  $\text{CF}_3\text{OF}$  (trifluorometil ipofluorito) adatto alla fluorurazione di composti  $\beta$ -dicarbonilici come il testosterone nella posizione 2 e  $\text{ClO}_3\text{F}$  (percloril fluoruro) con il quale si preparano fluoroderivati da  $\beta$ -dicetoni per ottenere  $\alpha$ -fluorochetoni o  $\alpha$ -fluoroacidi.

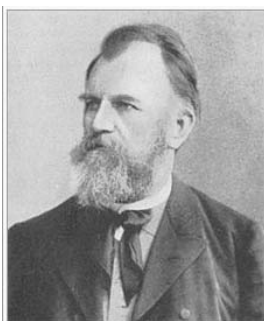


# Alogenazione

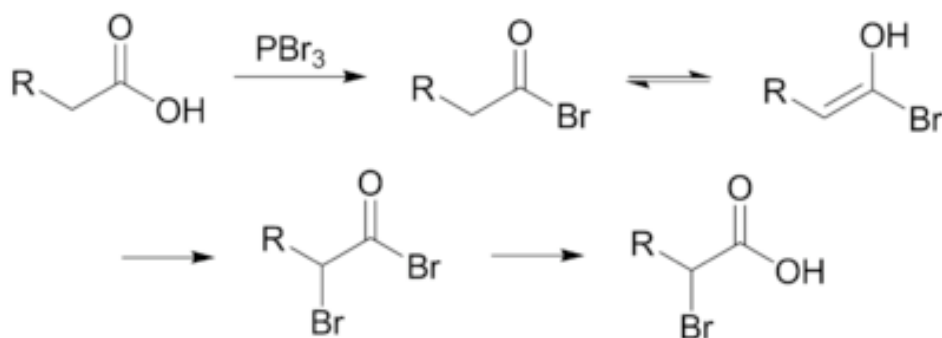
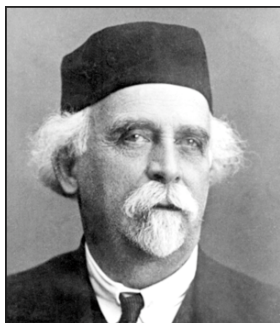
## Gruppo carbossilico

Anche il gruppo carbossilico si comporta da gruppo dirigente per la sostituzione di H con alogeni nella catena alchilica degli ac grassi. A tale scopo vengono usati il  $\text{Br}_2$  e il  $\text{Cl}_2$ ; quest'ultimo tuttavia viene impiegato solo per la formazione dell'ac cloroacetico, infatti a causa di reazioni ad andamento radicalico, l'azione del cloro su acidi grassi a lunga catena produce accanto all' $\alpha$ -cloroacido anche quantità sensibili di isomeri posizionali.

La **reazione** è chiamata di **Hell-Vohlard-Zelinski** e viene iniziata facendo reagire l'alogeno con piccole quantità di fosforo. Si forma l'alogenuro di P che si trasforma in alogenuro acilico, intermedio reattivo su cui si basa la reazione:



Jacob Vohlard



Come prodotto finale si ottiene un' $\alpha$ -bromoacido oppure lavorando in eccesso di  $\text{Br}_2$  il bromuro dell' $\alpha$ -bromoacido. Il fatto che l'intermedio chiave sia il bromuro di acile è dimostrato dal fatto che l'ac carbossilico di per sé non è reattivo nei confronti del  $\text{Br}_2$  e che la reazione può essere effettuata direttamente a partire dal cloruro acilico e  $\text{Br}_2$ ! Interessante notare che non si ha scambio di alogeno fra l'alogenuro acilico e il reagente (da cloruro acilico e  $\text{Br}_2$  si ottiene  $\alpha$ -bromoacilbromuro come da bromuro acilico e  $\text{Cl}_2$  si ottiene  $\alpha$ -cloroacilbromuro

# Alogenazione

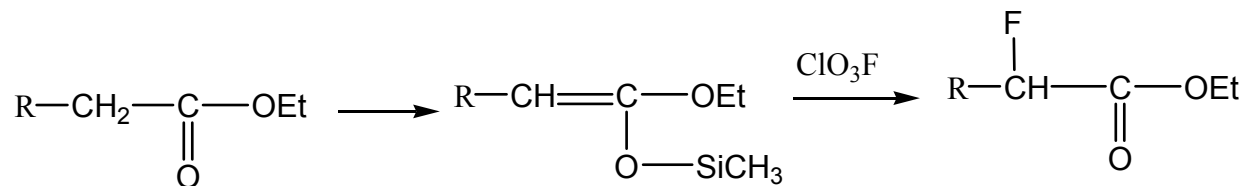
## Gruppo carbossilico

La **reazione** è chiamata di **Hell-Vohlard-Zelinski** vale per la bromurazione **ma non per iodurazione o fluorurazione**.

Per la preparazione di  $\alpha$ -iodoacidi si usano però cloruri acilici e  $I_2$  in presenza di HI ed in soluzione di  $SO_2Cl$ , oppure per azione di iodio a caldo in presenza di  $CuCl$  o  $CuCl_2$ !

Per la preparazione di  $\alpha$ -fluoroacidi, si agisce in modo indiretto, ad es trattando con una soluzione di  $NaNO_2$  una soluzione acida per ac polifluoridrico di un  $\alpha$ -aminoacido disciolto in Py Il metodo è valido tranne che per l'ac glutammico.

Agenti fluoruranti visti prima, come  $ClO_3F$  sono attivi su enoleteri opportunamente siliati come nel caso:



# Alogenazione

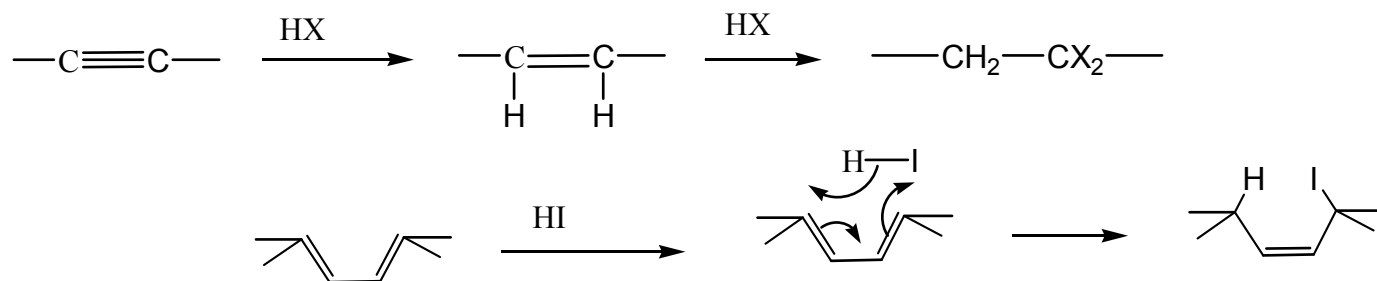
## Reazioni di alogenazione per addizione a legami multipli

Si tratta di una reazione che può essere eseguita su una larga varietà di composti recanti legami multipli, compresi sistemi coniugati, per i quali è possibile un'addizione 1,2 e 1,4. Tutti e 4 gli alogenidrici: HCl, HBr, HF, HI possono dare addizione, a T ambiente, tutti ad eccezione di HCl con cui si lavora a caldo

La reazione con HBr avviene secondo Markovnikoff solo in assenza di di iniziatori radicalici; infatti per un particolare valore dell'energia di legame di HBr in presenza di luce l'ossigeno atmosferico forma radicali Br. Con formazione di composti che non seguono Markovnikoff!

Pertanto occorre lavorare in assenza di luce ed in presenza di inibitori radicalici.

I tripli legami reagiscono con 2 moli di HX dando dialogenoderivati geminali e non vicinali:



Quando uno dei 2 sostituenti del C  $\text{sp}^2$  è un gruppo EW l'orientamento dell'addizione non va mai sul C che porta il gruppo EW anche se in presenza di iniziatori radicalici!