

IV lezione di Laboratorio di PESF

(Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci)

L'esperienza è il tipo di insegnante più difficile. Prima ti fa l'esame, poi ti spiega la lezione, ma non la dimenticherai!

Oscar Wilde



Alchilazione

Esistono alchilazioni su:

1. **Ossigeno** (Eteri ed Esteri)
2. Azoto
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

Si intende con questo termine l'introduzione di un radicale alchilico su di un adatto substrato. Si parla di alchilazione al C, agli eteroatomi come O, N, S.

Caso 1- Alchilazione all' O

Questa alchilazione porta alla formazione di esteri, di eteri ed enoleteri; degli esteri abbiamo già trattato per quanto riguarda gli **ETERI**, uno dei più comuni metodi è la reazione di Williamson, con la quale un alcossido è trattato con un alogenuro alchilico. L'alogenuro alchilico che subisce la SN2 può essere primario o secondario. Gli alogenuri terziari e quelli aromatici, per questioni di ingombro sterico, non possono subire reazioni SN2



La reazione avviene con fenossidi nel qual caso però si assiste talvolta anche alla C-alchilazione.

Nel caso di R Illario le rese sono basse e la reazione fallisce per il Illiario a causa della concorrenzialità della reazione di eliminazione. Eteri con gruppi alchilici Illiari si preparano da alcossidi Illiari, altrimenti per reazione di olefina e alcool. La reazione di Williamson avviene anche con polialogenoderivati, in particolare da dialogenoderivati geminali si ottengono gli acetali o chetali, dai trialogenoderivati terminali gli ortoesteri!

La reazione funziona al meglio quando R' è un gruppo metilico o primario, dato che con gruppi secondari e terziari prevale l'eliminazione E2. Il gruppo R è invece soggetto a minori restrizioni e può essere anche di natura aromatica. Esistono diverse varianti alla sintesi classica, tra cui alcune che permettono di fare reagire direttamente l'alcool o il fenolo con l'alogenuro alchilico (per esempio, utilizzando KOH solido in dimetilsolfossido).

Esiste anche la reazione di Williamson intramolecolare, sfruttata per la sintesi degli epossidi, in cui una aloidrina forma dapprima l'alcossido per azione di una base forte e successivamente l'atomo di ossigeno forma il ciclo legandosi all'atomo di carbonio a cui è legato l'alogeno (che rappresenta il gruppo uscente).

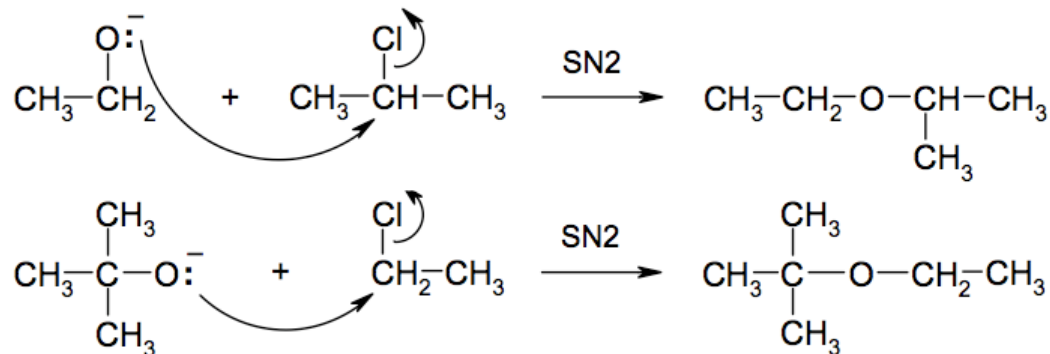
Alchilazione

Esistono alchilazioni su:

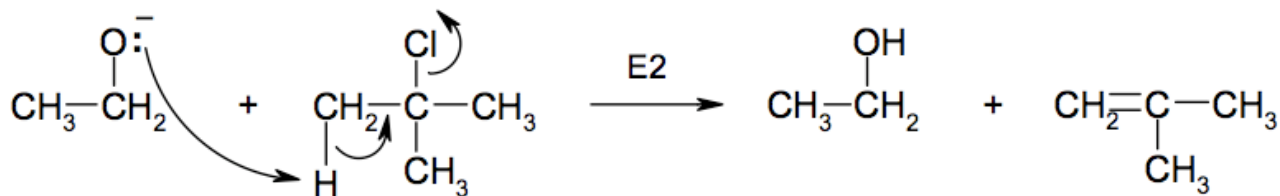
1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. Azoto
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

Si intende con questo termine l'introduzione di un radicale alchilico su di un adatto substrato. Si parla di alchilazione al C, agli eteroatomi come O, N, S.

Caso 1- Alchilazione all' O es. reazione di Williamson Gli eteri possono essere sintetizzati con una reazione di **sostituzione SN2** tra gli **alcossidi** e gli **alogenuri alchilici che avviene con mecc concertato**.



Se uno dei due sostituenti dell'etere è terziario come nell'**etil terzbutil etere** mostrato qui sopra, la sintesi deve essere progettata in modo che l'alcossido sia terziario e l'alogenuro sia primario. Altrimenti si ottiene prevalentemente l'alchene, il prodotto di una eliminazione E2, perchè l'alogenuro terziario non può subire una SN2.



L'alcolato si comporta da base invece che da nucleofilo

Alchilazione

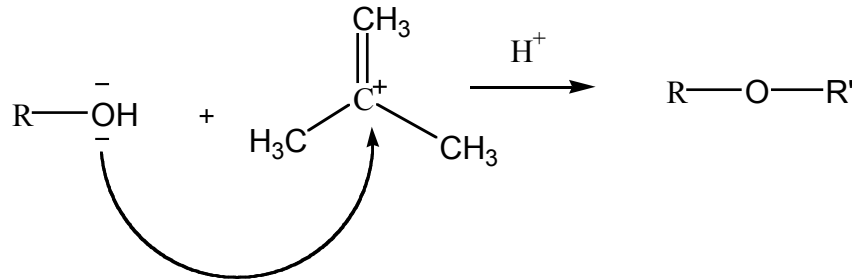
Esistono alchilazioni su:

1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. Azoto
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

Si intende con questo termine l'introduzione di un radicale alchilico su di un adatto substrato. Si parla di alchilazione al C, agli eteroatomi come O, N, S.

Caso 1- Alchilazione all' O

Per l'ottenimento di un etere pulito senza reazioni di eliminazione lo posso ottenere a partire dall'isobutene in ambiente protico, dove per protico si intende H^+ e non H_3O^+ , l' H_2O in queste condizioni compete in maniera prevalente formandosi l'alcol terziario



Nella benzina non c'è più il Pb ma un etere il metilterbutiletere MTBE, che si forma da alcol metilico e terbutene in ambiente acido!

Alchilazione

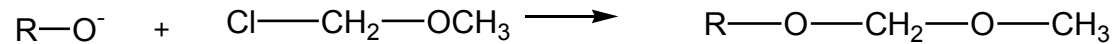
Esistono alchilazioni su:

1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. Azoto
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

Caso 1- Alchilazione all' O

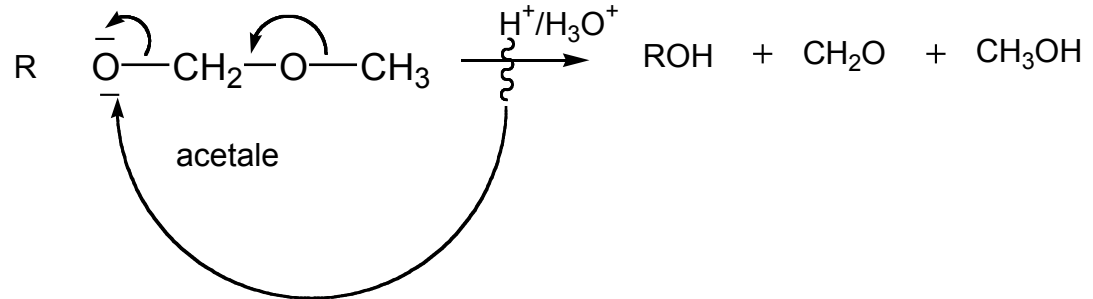
La formazione di un etere è uno dei metodi di protezione della funzione alcolica, infatti il gruppo ossidrilico di un alcol o di un fenolo può interferire in numerose reazioni, sia perché possiede un protone dotato di una certa acidità, sia perché esso stesso può subire reazione per es. di ossidazione.

Uno dei metodi di protezione della funzione alcolica è quella di formazione di metossimetileteri (MOM) da un alcossido e clorometilestere secondo la reazione SN2:

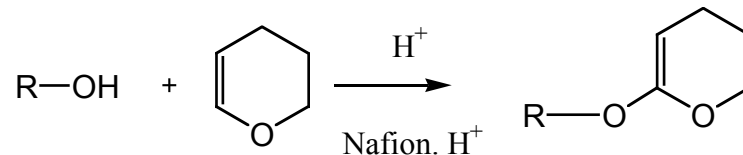


La formazione di metossimetileteri avviene facilmente da formaldeide alcool metilico e HCl gassoso

Questo non è altro che un acetale della formaldeide che come tale è stabile in ambiente alcalino, mentre in ambiente acido acquoso si idrolizza liberando di nuovo l' OH alcolico!



Analogamente sono acetali i tetraidropirani derivati di alcoli, la cui funzione è quella di proteggere il gruppo alcolico in ambiente alcalino, anche in questo caso la deprotezione è effettuata per idrolisi in amb acido particolare con Nafion



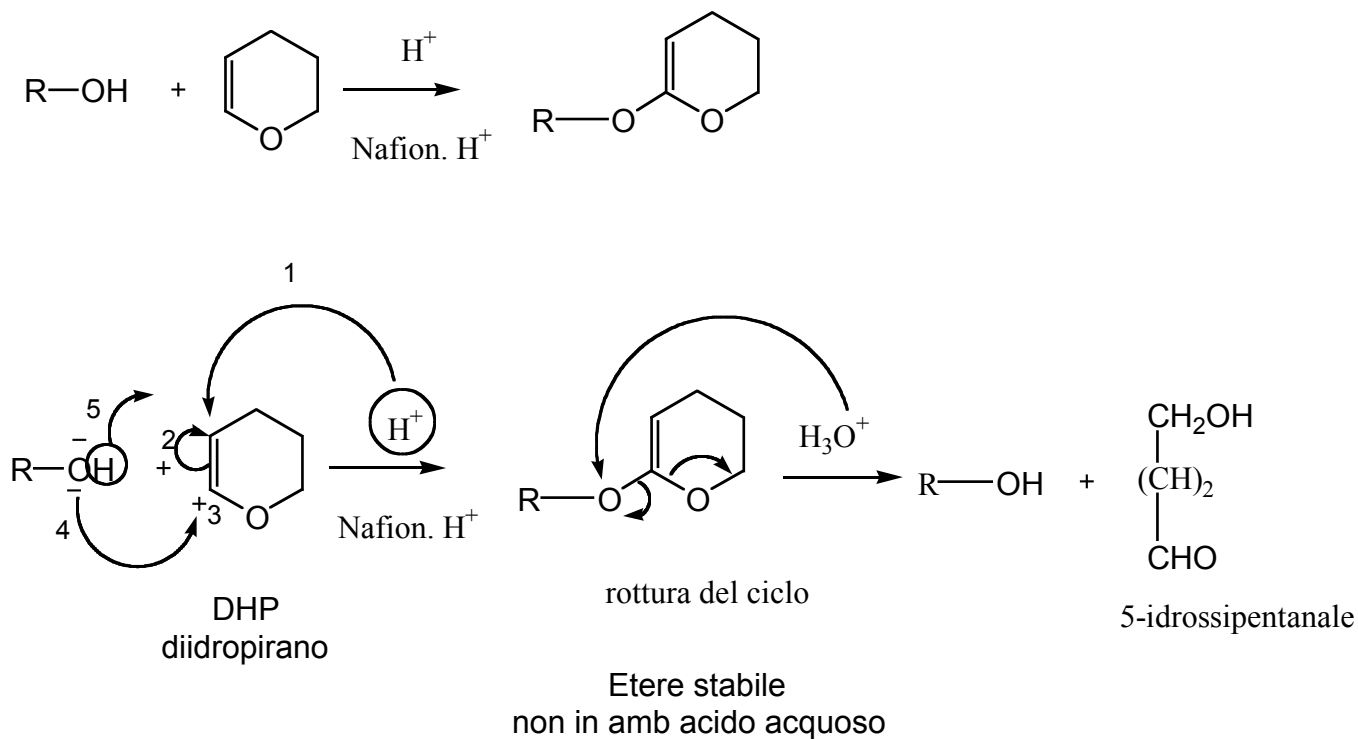
Alchilazione

Esistono alchilazioni su:

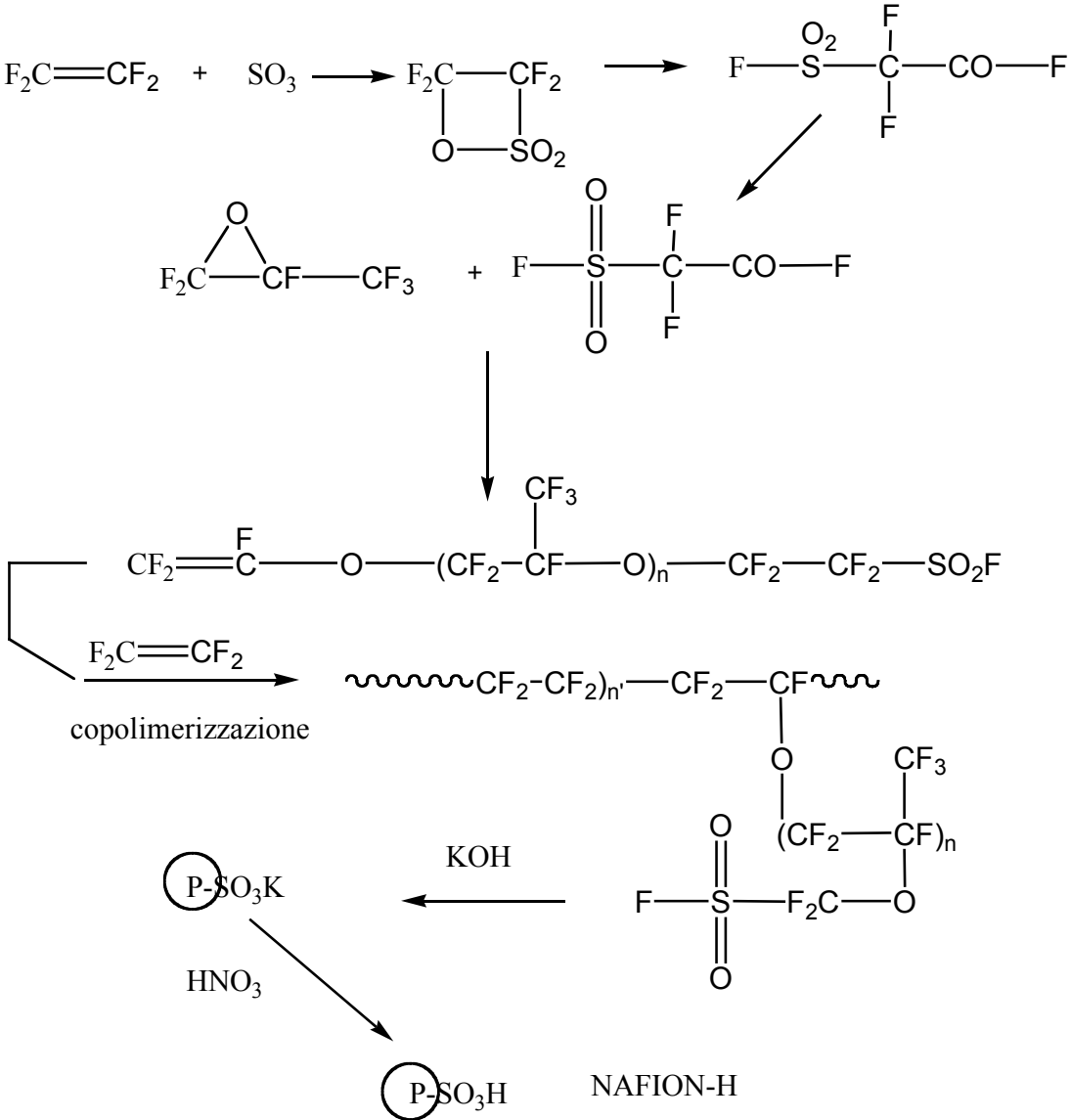
1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. Azoto
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

Caso 1- Alchilazione all' O

Nell' ambiente acido protico si ha la formazione di un aldeide a seguito dell' apertura dei diidropiranilderivato secondo un meccanismo di reazione, che di fatto risulta utile all' ottenimento appunto delle aldeidi!



Nafion



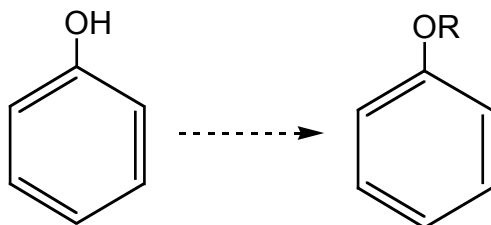
Alchilazione

Esistono alchilazioni su:

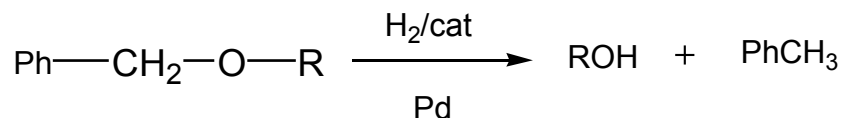
1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. Azoto
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

Caso 1- Alchilazione all' O

Una protezione più forte è data dalla benzilazione, gli alcoli reagiscono infatti con alogenuri benzilici dando eteri benzilici, stabili sia in ambiente acido che alcalino; la funzione alcolica può essere ripristinata per idrogenazione catalitica, per la quale il gruppo benzilico viene eliminato sotto forma di toluene!



Il gruppo OH su un anello aromatico è elettrondonatore, se si sostituisce il protone con R rimane elettrondonatore, non cambia la sua natura ma cambia la polarità e il grado di elettronegatività. -OR è in grado di passare le membrane biologiche, può non esserlo -OH



Così l'etere benzilico rimane inalterato in reazioni di ossidazione, di idrolisi, in ambiente acido e basico può rompersi l'estere benzilico solo per idrogenazione catalitica! Perciò è un metodo vantaggioso per proteggere l'OH e ripristinarlo facilmente a patto che il resto della molecola (R) possa subire idrogenazione cat senza modifiche strutturali!

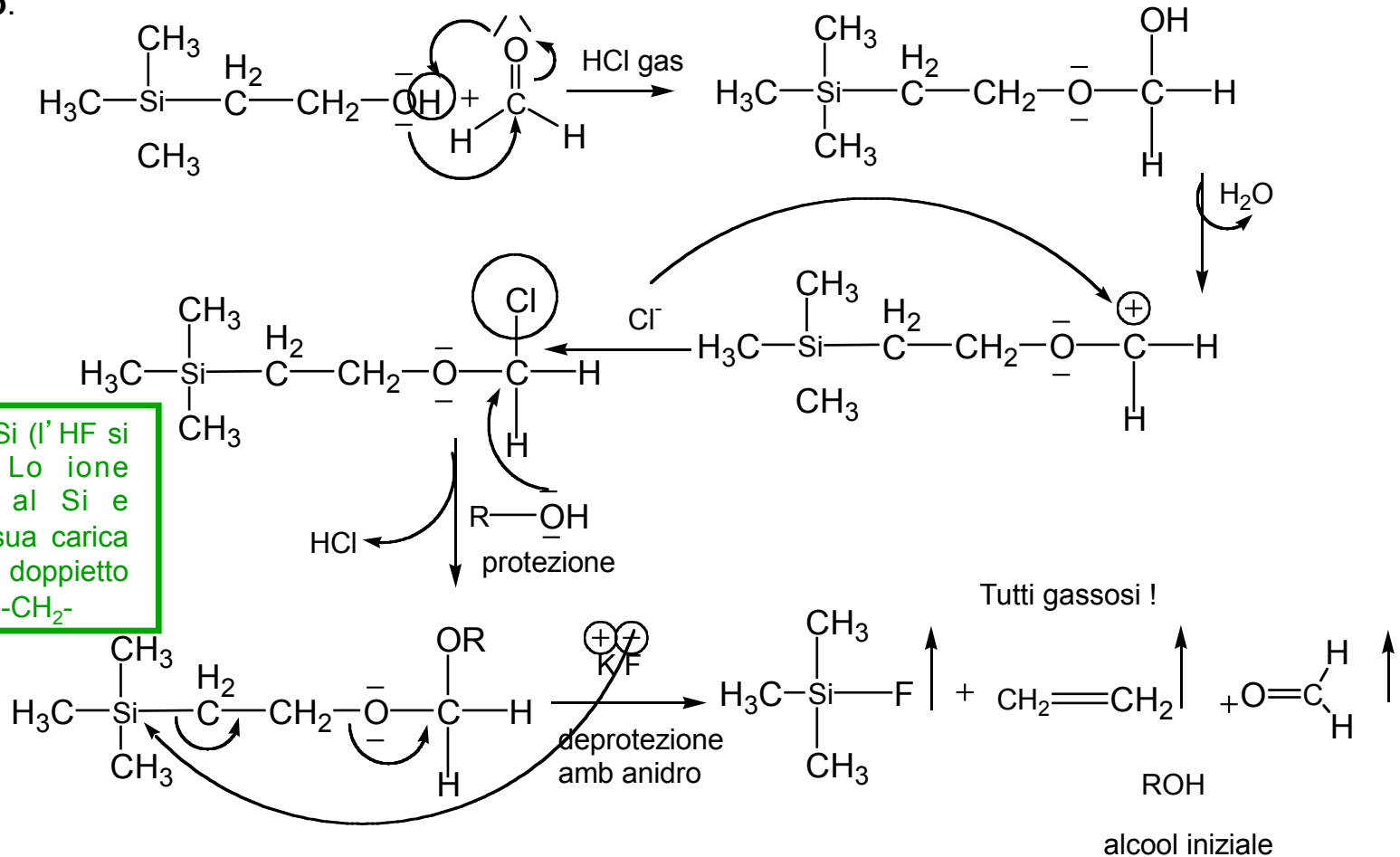
Alchilazione

Esistono alchilazioni su:

1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. Azoto
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

Caso 1- Alchilazione all' O

Vi è un altro importante reattivo che consente di effettuare una protezione semplice come quella del clorometilmetiltere ma una deprotezione in condizioni molto particolari e più blande!. Si tratta dell' uso del trimetilsililetanolo.



Il fluoruro è affine al Si (l' HF si mangia il vetro!) Lo ione fluoruro legandosi al Si e portandosi dietro la sua carica negativa fa sì che il doppietto vada sul Si e scacci il -CH₂-

Alchilazione

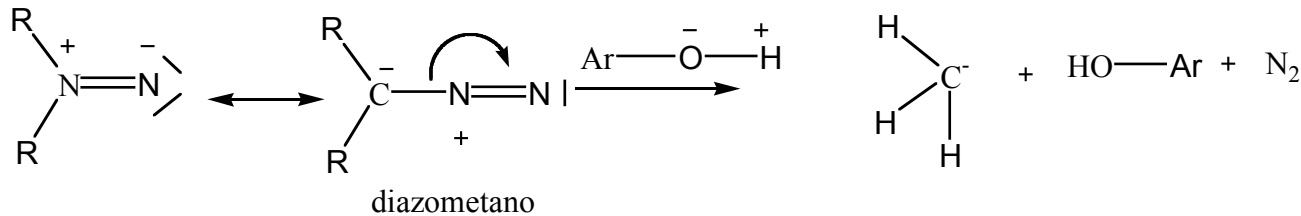
Esistono alchilazioni su:

1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. Azoto
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

Caso 1- Alchilazione all' O

I **diazolacani** invece non funzionano con gli alcoli alifatici infatti occorre che il substrato sia dotato di acidità (il gruppo OH deve essere polarizzato).

La condizione è che un C⁺ subisca l' attacco dell' O⁻: con gli alcoli non può avvenire perché la dissociazione del gruppo alcolico è troppo bassa, mentre avviene con le forme enoliche delle ossime e dei chetoni (facilmente enolizzabili, con i quali danno enoleteri) e ovviamente con i fenoli in grado di cedere il protone. Gli alcoli possono tuttavia essere alchilati con diazoalcani usando come catalizzatori acidi AlCl₃ o HBF₄.



Alchilazione

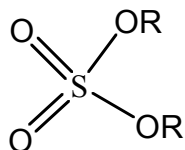
Caso 1- Alchilazione all' O

Esistono alchilazioni su:

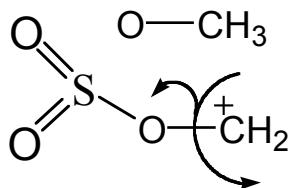
1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. Azoto
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

Oltre che con alogenuri alchilici, la formazione di un etere può essere fatta dai solfati e solfonati alchilici, usati soprattutto per alchilare i fenoli. Si possono usare:

Esteri dell'acido solforico, soltanto i metilici e gli etilici. Nonostante siano diesteri in realtà funzionano come alchilanti con introduzione di un solo gruppo alchilico. Il meccanismo di alchilazione è per es per il Dimetilsolfato è riportato:



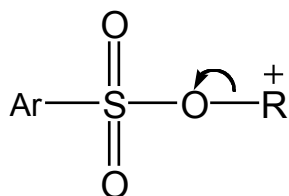
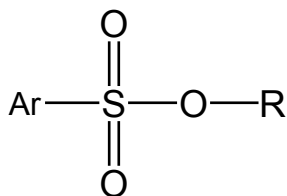
R = Me, Et



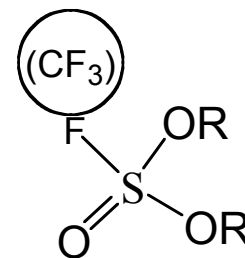
A differenza del caso degli ac carbossilici nei quali la rottura avviene dove c'è attacco nucleofilo su C carbossilico, negli esteri dell'ac solforico si ripiega il doppietto sull' O e si stacca il CH_3^+ . Si rompe il legame O-alchile con riacquisto del doppietto dell' O e il metile se ne va via sotto forma di carbocatione

Questi sono tossici pertanto scarsamente utilizzati!

Esteri dell'acido arilsolfonico, funzionano più o meno nello stesso modo secondo il meccanismo:



L'azione alchilante di questi composti è strettamente legata all'effetto elettronattrattore del gruppo SO_3 ; se al posto di un O si mette un gruppo ancora più elettronattrattore l'effetto alchilante aumenta, es. **estere dell'acido fluorosolfonico** o **estere dell'ac trifluorometisolfonico** in cui il F aumenta il potere alchilante del reattivo, per cui è possibile alchilare substrati poco reattivi.



Alchilazione

Esistono alchilazioni su:

1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. Azoto
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

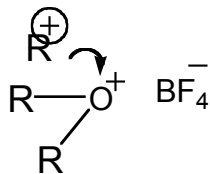
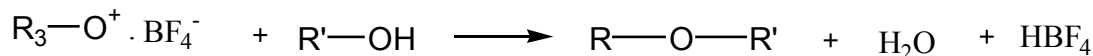
Caso 1- Alchilazione all' O

L' agente alchilante più forte in assoluto è stato abbastanza recentemente introdotto nell' uso ed è il **sale di Meerwein** un sale di ossonio, capace di trasformare facilmente un alcol in un etere.

Commercialmente disponibile è il **tetrafluoroborato di trimetilossonio** e il **triethylossonio tetrafluoroborato**.

Il reattivo è in una forma non molto stabile perché l' O tende a riprendersi il doppietto di legame con il gruppo alchilico e quindi tende a cedere un R sotto forma di R⁺

Il reattivo è molto sensibile all' umidità dell' aria pertanto deve essere maneggiato nella "dry box" (scatola dotata di manipolo in atmosfera controllata)

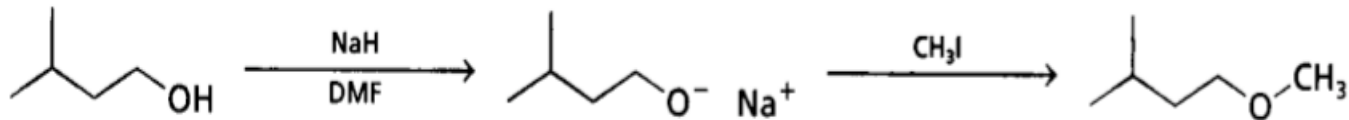
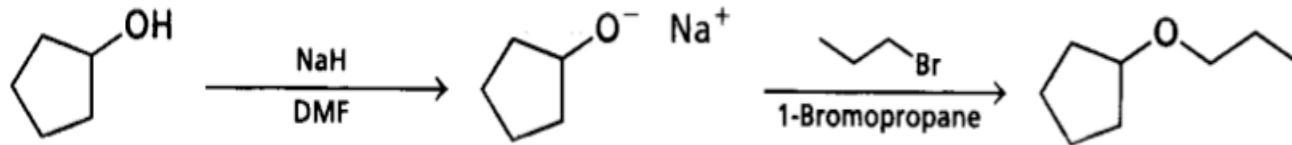


Alchilazione

Esistono alchilazioni su:

1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. Azoto
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

Sintesi degli eteri (via sostituzione nucleofila)



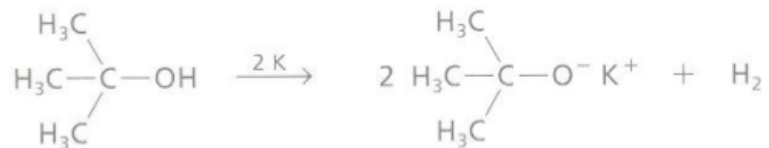
Gli alcoli si deprotonano difficilmente e questo motivo serve una base forte (NaH, KH) in solvente polare aprotico.

Alternativamente possono anche essere usati metalli alcalini come Li, Na e K, sfruttando una reazione di ossido riduzione con conseguente produzione di H₂.



Excess

(in EtOH solution)



Excess

(in *t*-BuOH solution)

Alchilazione

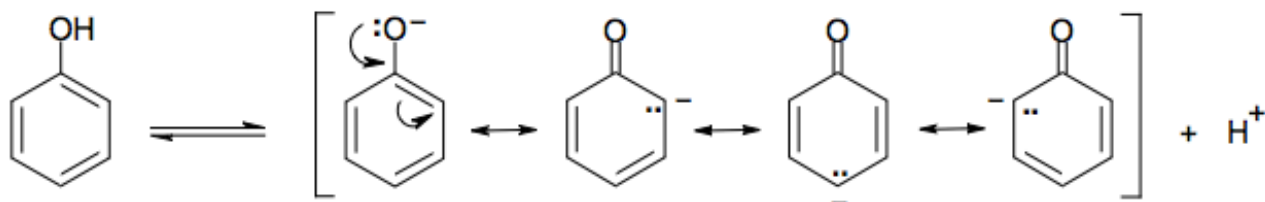
Esistono alchilazioni su:

1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. Azoto
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

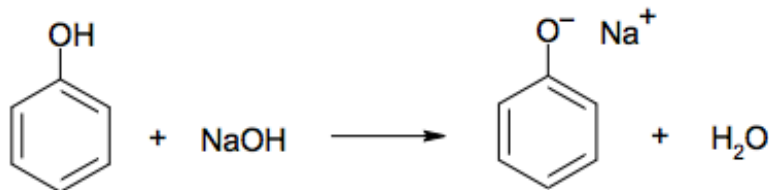
Sintesi degli alcossidi

Gli alcoli e i fenoli vengono trasformati in alcossidi per trattamento con basi forti.

I fenoli (pKa 10) sono circa 10 milioni di volte più acidi degli alcoli a causa della risonanza con l'anello aromatico che stabilizza la carica negativa dello ione fenato.



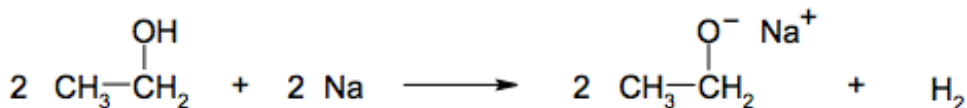
La pKa del fenolo consente di preparare il fenato per reazione con NaOH.



Se ordiniamo gli alcoli secondo l'acidità decrescente, cioè dal più acido al meno acido, otteniamo: alcol metilico (pKa 16) > alcoli primari (pKa 17,5) > alcoli secondari (pKa 18) > alcoli terziari (pKa 19).

Queste differenze di acidità sono dovute essenzialmente al diverso ingombro sterico che rende più difficile la solvatazione in H₂O della carica negativa dell'alcossido quando i gruppi alchilici sono più ingombranti.

A differenza dei fenoli, gli alcoli sono meno acidi dell'acqua e non possono essere trasformati nei corrispondenti alcossidi con OH⁻, ma si deve usare **sodio metallico**.



Alchilazione

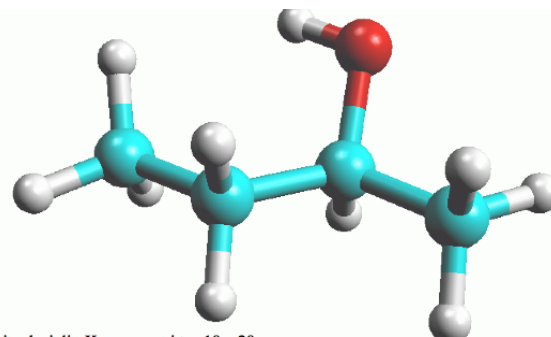
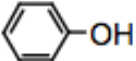
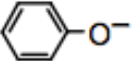


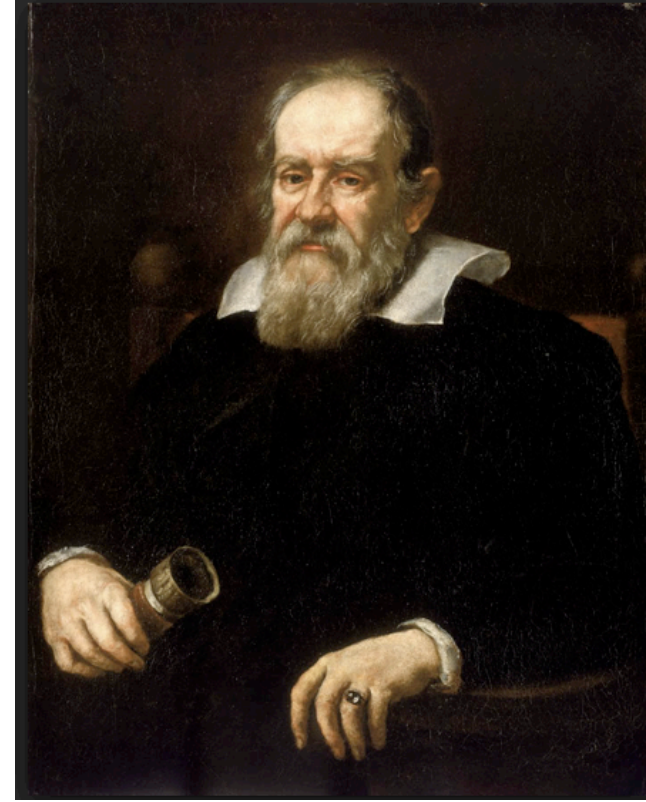
Tabella dei valori di pKa compresi tra 10 e 20

pKa				
20	alfa H dei chetoni	$\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$	\rightleftharpoons	$\text{CH}_3\text{-CO-}\bar{\text{C}}\text{H}_2$
	alcoli terziari	$\text{R}_3\text{-COH}$	\rightleftharpoons	$\text{R}_3\text{-CO}^-$
18	alcoli secondari	$\text{CH}_3\text{-}\overset{\text{OH}}{\text{C}}\text{-CH}_3$	\rightleftharpoons	$\text{CH}_3\text{-}\overset{\text{O}^-}{\text{C}}\text{-CH}_3$
	alcoli primari	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$	\rightleftharpoons	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}^-$
16	metanolo	$\text{CH}_3\text{-OH}$	\rightleftharpoons	$\text{CH}_3\text{-O}^-$
	acqua	H_2O	\rightleftharpoons	OH^-
14				
	estere malonico	$\text{EtOOC-CH}_2\text{-COOEt}$	\rightleftharpoons	$\text{EtOOC-}\bar{\text{C}}\text{H-COOEt}$
12				
	estere acetacetico	$\text{CH}_3\text{CO-CH}_2\text{-COOEt}$	\rightleftharpoons	$\text{CH}_3\text{CO-}\bar{\text{C}}\text{H-COOEt}$
10	fenolo		\rightleftharpoons	

V lezione di Laboratorio di PESF (Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci)

Non basta guardare, occorre guardare
con occhi che vogliono vedere, che
credono in quello che vedono.

Galileo Galilei



Alchilazione

Esistono alchilazioni su:

1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. **Azoto**
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

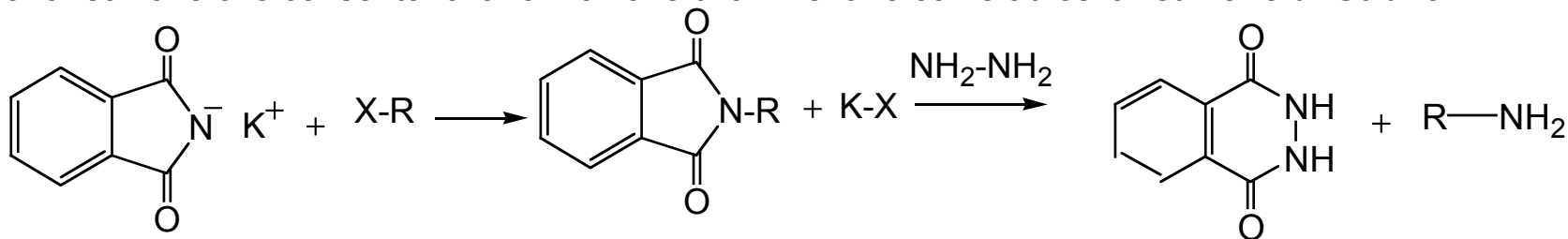
Caso 2- Alchilazione all' N

L' alchilazione all' N ha importanti conseguenze dal punto di vista farmaceutico perché in primo luogo $-NH_2$ è capace di dare legami a H mentre $-NR_2$ non lo è, inoltre la polarità cambia anche se di poco e l' elettronegatività pure passando da NH_2 a NR_2 inoltre NR_2 non è in grado di donare protoni, (la K di dissociazione del gruppo NH_2 non è elevata, ma in alcune situazioni è possibile!)

Dall' alchilazione all' N si possono ottenere ammine Iarie, IIarie e IIIarie!

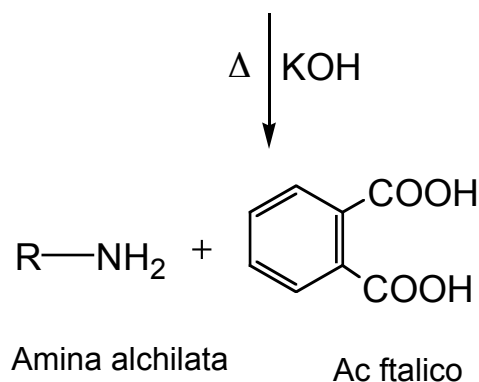
L' alchilazione dell' NH_3 porta ad una miscela di prodotti di difficile separazione, perciò non viene mai fatta!

Ci sono reazioni che consentono la formazione di ammine Iarie come ad es la **reazione di Gabriel**:



ftalammina

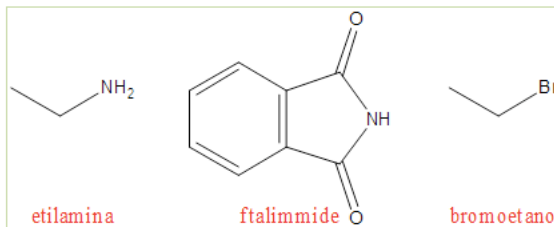
La ftalimide è una molecola molto acida ($pK_a=8.2$). L' N è più elettronegativo rispetto all'idrogeno e, inoltre, si trova in mezzo a due gruppi carbonilici elettron-attrattori. Questo esaspera l'acidità dell'idrogeno legato all' N e di conseguenza, l'acidità della molecola. In soluzione acquosa, ed in presenza di idrossido di potassio (KOH) si forma il sale potassioftalimide, che è stabile per risonanza. L'azoto attacca il primo carbonio "finale" dell'alogenuro alchilico, in una reazione nucleofila



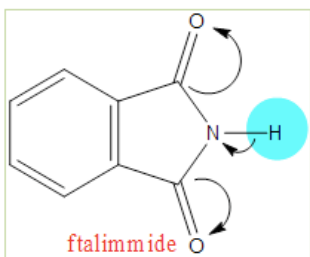
Alchilazione

Caso 2- Alchilazione all' N

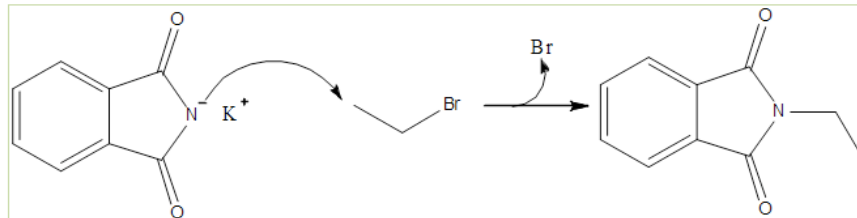
La reazione di Gabriel originale fu fatta:



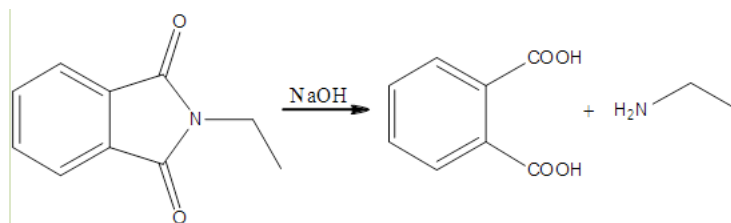
La sintesi di Gabriel è un metodo industriale utilizzato per sintetizzare amine primarie alchilate ($R-NH_2$) partendo da alogenuri alchilici ($R-X$) e dalla [ftalimmide](#), ovvero una imide aromatica, utilizzando un ambiente basico come sistema di reazione.



La ftalimmide è una molecola molto acida ($pK_a=8.2$). L'atomo di azoto è più elettronegativo rispetto all'idrogeno e, inoltre, si trova in mezzo a due gruppi carbonilici elettron-attrattori. Questo non fa altro che esasperare l'acidità dell'idrogeno legato all'azoto e, di conseguenza, l'acidità della molecola.



Ponendo a reagire il bromoetano e il sale della ftalimmide si ottiene etanftalimmide. Questa molecola, come vedremo, viene trattata per poter liberare l'amina di nostro interesse



La etanftalimide può essere trattata mediante una forte idrolisi basica. In questo modo si forma l'acido ftalico, un acido

aromatico bicarbossilico e l'ammina alchilata di nostro interesse.

Alchilazione

Esistono alchilazioni su:

1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. **Azoto**
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

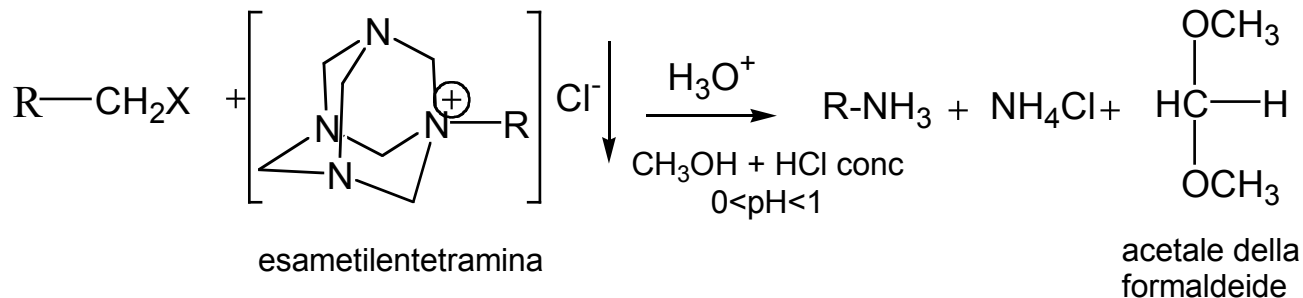
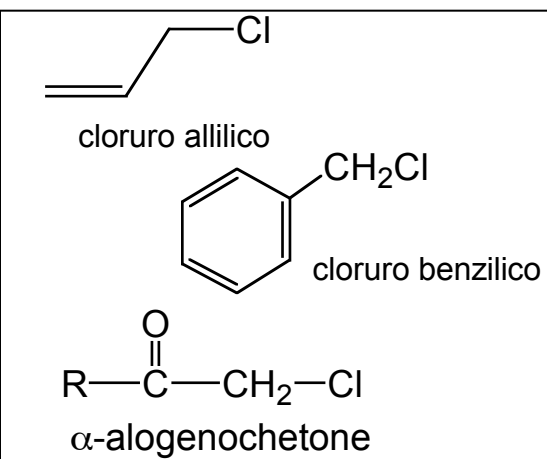
Caso 2- Alchilazione all' N

L' alchilazione di un' amina laria e llaria con alogenuri alchilici, come anche con alchilsolfati e solfonati, non è una reazione molto diffusa, nonostante la sua apparente semplicità!

Questo perché si formano miscele di amine e di sali di ammonio lvernario di difficile separazione.

Si usa questa reazione per l' ottenimento di un sale lvernario da un amina lliaria; inoltre c' è da aggiungere che se l' alogenuro fosse llario o lliario, l' amina funzionerebbe più da base che da nucleofilo e la reazione andrebbe verso la formazione di un' olefina.

Ci sono tuttavia casi in cui è possibile ottenere selettivamente l' amina desiderata in modo esclusivo, ad es per avere un' amina laria a partire da un alogenuro reattivo come un alogenuro benzilico o allilico, facendolo reagire con esametilentetramina (**reazione di Delepine**):



Questa reazione che è semplice e conveniente avviene però soltanto nel caso che l' alogenuro-derivato abbia una insaturazione nella posizione adiacente (allilico, benzilico o alfa-alogenochetone) altrimenti la reazione non avviene!

L' esametilentetramina (urotropina) era in Farmacopea, è stata usata come disinfettante delle vie urinarie (durante la guerra), ma in realtà è tossica perché per decomposizione dà formaldeide che è cancerogena

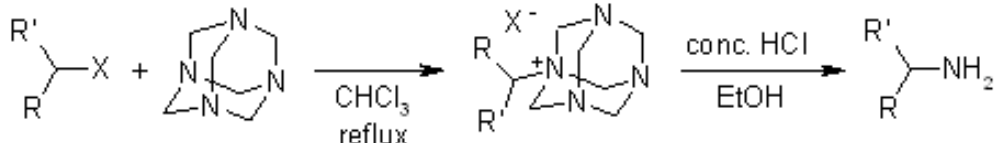
Alchilazione

Esistono alchilazioni su:

1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. **Azoto**
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

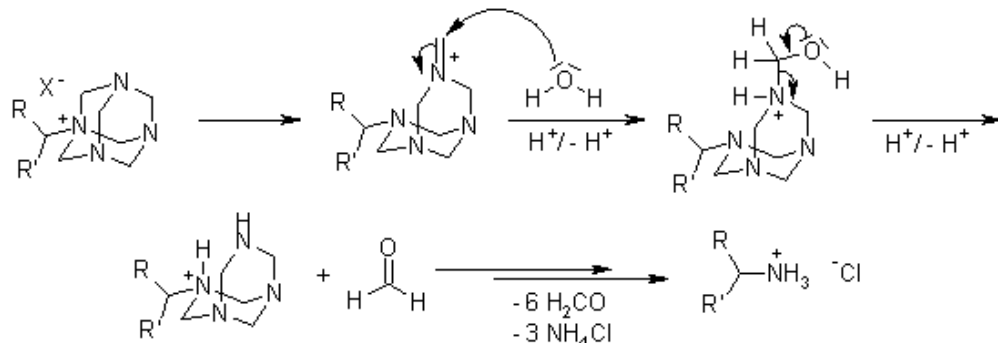
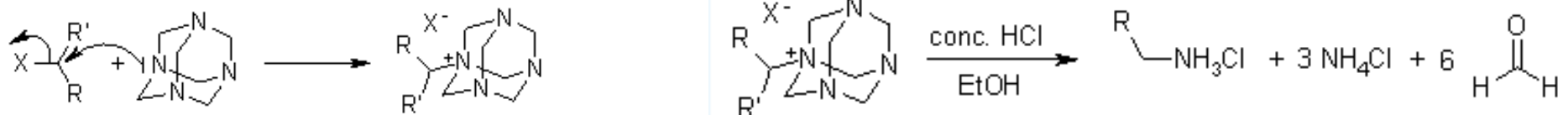
Caso 2- Alchilazione all' N

Marcel Delépine. - Chimico francese (1871 - 1965), allievo di M. Berthelot, con cui fece ricerche di termochimica fu prof. alla Facoltà di Farmacia di Parigi (1913). Ha compiuto importanti ricerche di chimica organica (aldeidi, loro derivati azotati, risoluzione di miscele racemiche) e inorganica (ossidabilità dei composti solforati, sali complessi dell'iridio, del torio, ecc.). Autore di un *Traité de chimie organique* (1906).



Mechanism of the Delépine Reaction

An S_N2 reaction leads to the hexamethylenetetramine salt. In chloroform, the starting materials are soluble whereas the products crystallize out. It is usually not possible to purify the salt:



During acidic hydrolysis or ethanolysis, semiaminals are formed first; these further decompose to yield formaldehyde or the diethylacetal, ammonium salt and the amine hydrochloride

INSTITUT INTERNATIONAL DE CHIMIE-SOLVAY

PREMIER CONSEIL DE CHIMIE. - BRUXELLES, 21-27 AVRIL 1922.



BENJAMIN COUPRIE, PHOTO.

28, AVENUE LOUISE, BRUXELLES

G. CHAVANNE	O. DONY-HÉNAULT	F. SWARTS	CH. MAUGUIN	E. HERZEN	L. FLAMACHE	E. HANNON	AUG. PICCARD			
M. DELÉPINE	E. BIHMANN	H. WUYTS	T.-M. LOWRY	G. URBAIN	J. PERRIN	F.-M. JAEGER	A. DEBIERNE	H. RUPE	A. BERTHOUD	R.-H. PICKARD
CH. MOUREU	F.-W. ASTON	Sir W.-H. BRAGG	H.-E. ARMSTRONG	Sir W. POPE	E. SOLVAY	A. HALLER	S. ARRHÉNIUS	F. SODDY		

Alchilazione

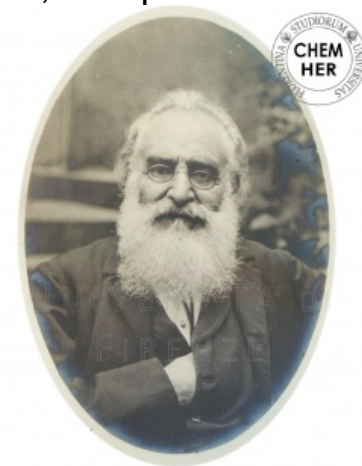
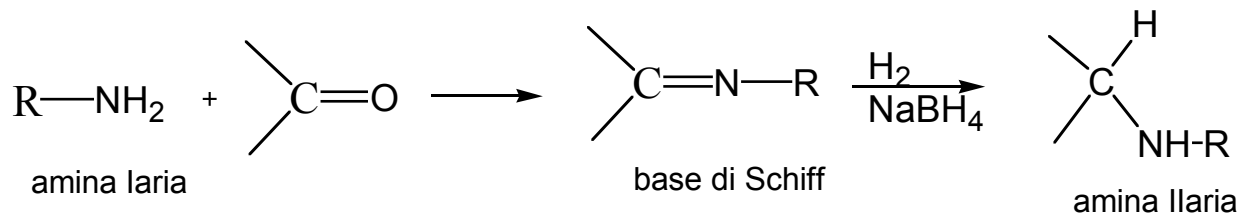
Esistono alchilazioni su:

1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. **Azoto**
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

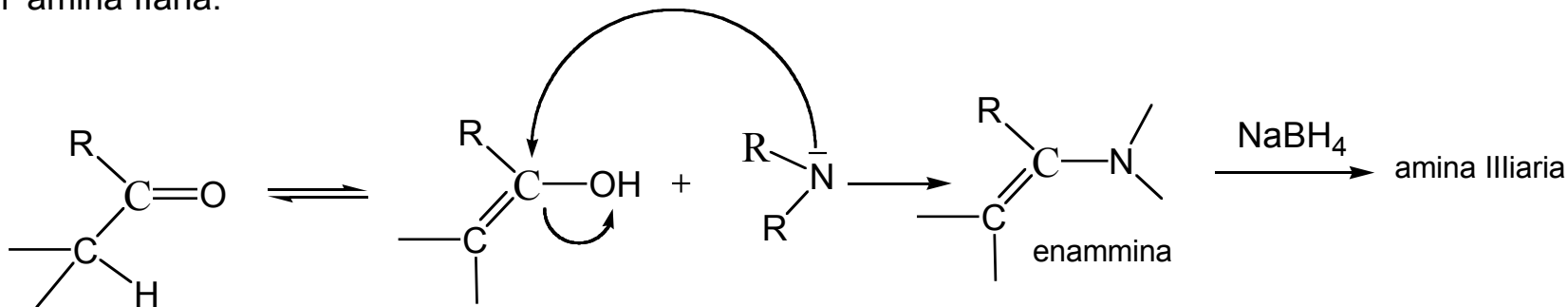
Caso 2- Alchilazione all' N

Come con gli alcoli, la reattività delle amine con diazoalcani è scarsa. Reagiscono le amine aromatiche e le amine alifatiche se la reazione avviene in presenza di CuCN.

Per avere selettivamente un' amina alifatica a partire da un'aldeide si può effettuare un' aminazione riduttiva facendo reagire un' aldeide con un' amina alifatica. Si forma in ogni caso una **base di Schiff intermedia**, che può essere ridotta ad amina con NaBH₄.



Per avere un' amina alifatica si può fare la stessa reazione usando però la forma enolica di un chetone con un' amina alifatica:

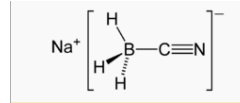


Alchilazione

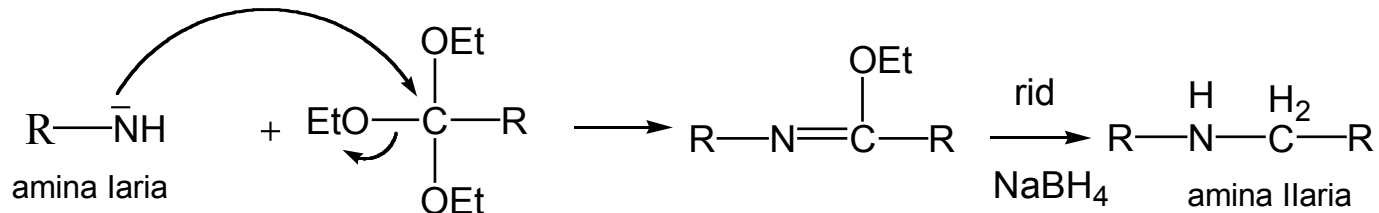
Caso 2- Alchilazione all' N

Esistono alchilazioni su:

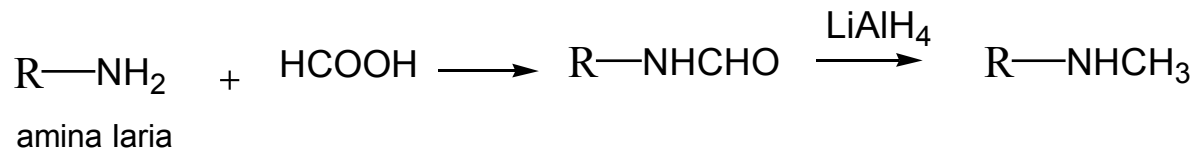
1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. **Azoto**
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)



Oppure con NaBH_4 e NaBH_3CN (sodiocianoboroidruro meno energetico del sodio boroidruro), ridurre l'imidato risultante dalla reazione tra un' amina ed un ortoestere:



Si possono ridurre poi anche amidi Iarie con LiAlH_4 :



Con questo metodo si ottengono selettivamente amine Iarie da amidi Iarie, amine IIarie da amidi IIarie e amine IIIarie da amidi IIIarie.



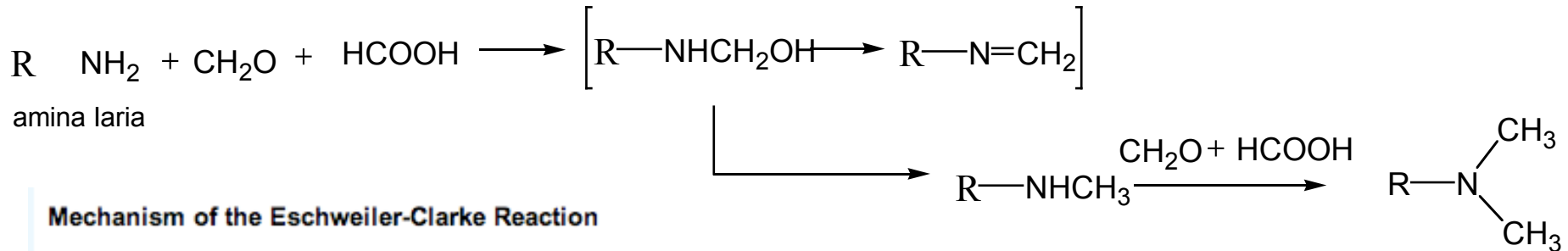
Alchilazione

Esistono alchilazioni su:

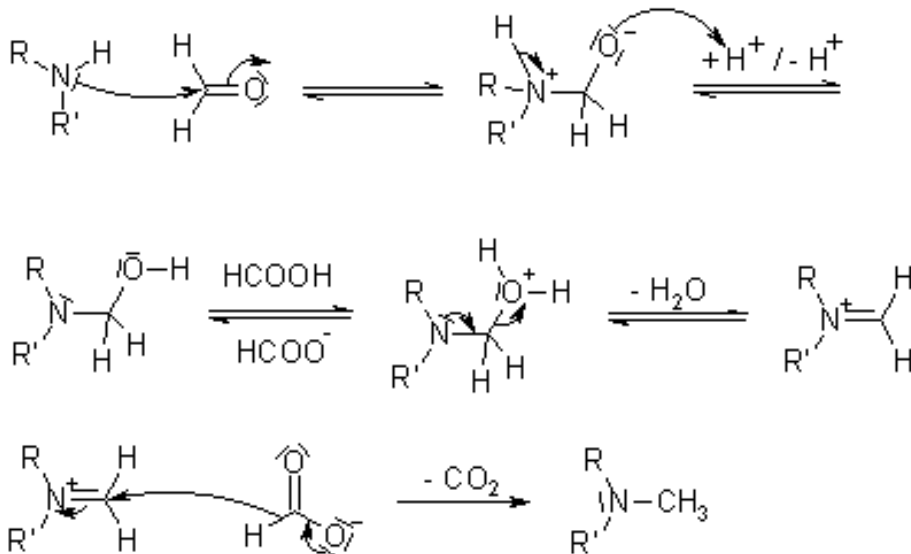
1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. **Azoto**
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

Caso 2- Alchilazione all' N

Amine Illiarie si ottengono selettivamente anche per metilazione di amine laria con il metodo di **Eschweiler-Clarke** in cui non è chiaro il meccanismo con il quale entra il II gruppo metilico:



Mechanism of the Eschweiler-Clarke Reaction



Il meccanismo proposto per la Eschweiler-Clarke si trova nel Runti IV volume ed è abbastanza complesso!

Questa reazione che permette la preparazione di amine Illiarie per trattamento con formaldeide in presenza di ac formico, il formiato funziona da idruro per ridurre l' imina o il sale di iminio, si tratta perciò di aminazionne riduttiva; la formazione del sale IVernario non è possibile!

Alchilazione

Esistono alchilazioni su:

1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. **Azoto**
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

Caso 2- Alchilazione all' N

La reazione di **Eschweiler-Clarke** è riportata così:

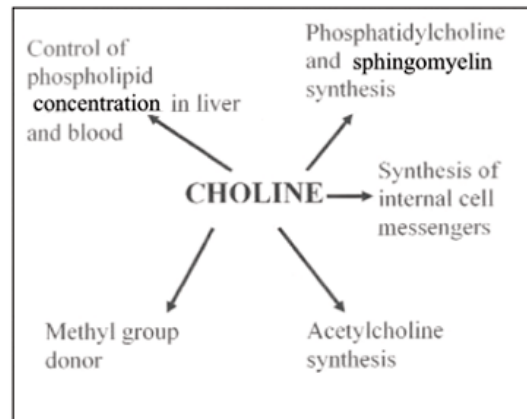
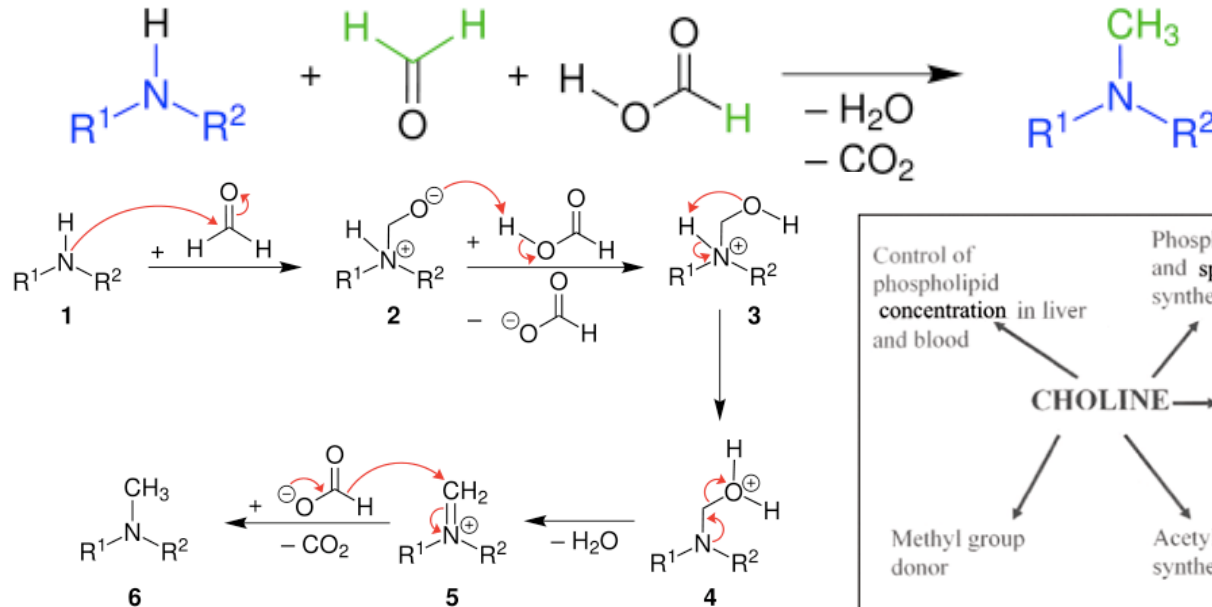
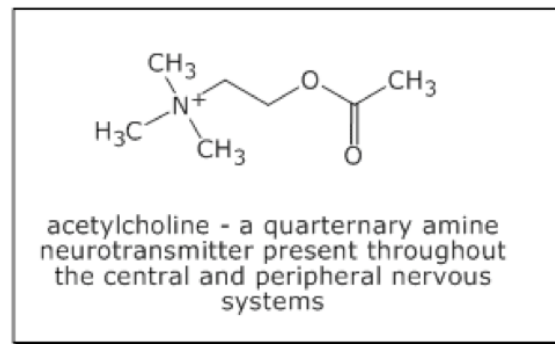


Fig 1: Diagram showing the major functions of choline in the body



Eschweiler Wilhelm. - Chimico tedesco (n. Euskirchen 1860 - m. 1936), prof. di chimica nel politecnico di [Hannover](#). Ha ideato nel 1905 il metodo per introdurre uno o più gruppi metilici nella molecola di un'ammina primaria e basato sulla reazione a caldo fra l'ammina, [acido formico](#) e formaldeide, noto come il *metodo di Eschweiler*.

Successivamente fu **Thacher Clarke** che nel 1933 la applicò e la rese famosa.

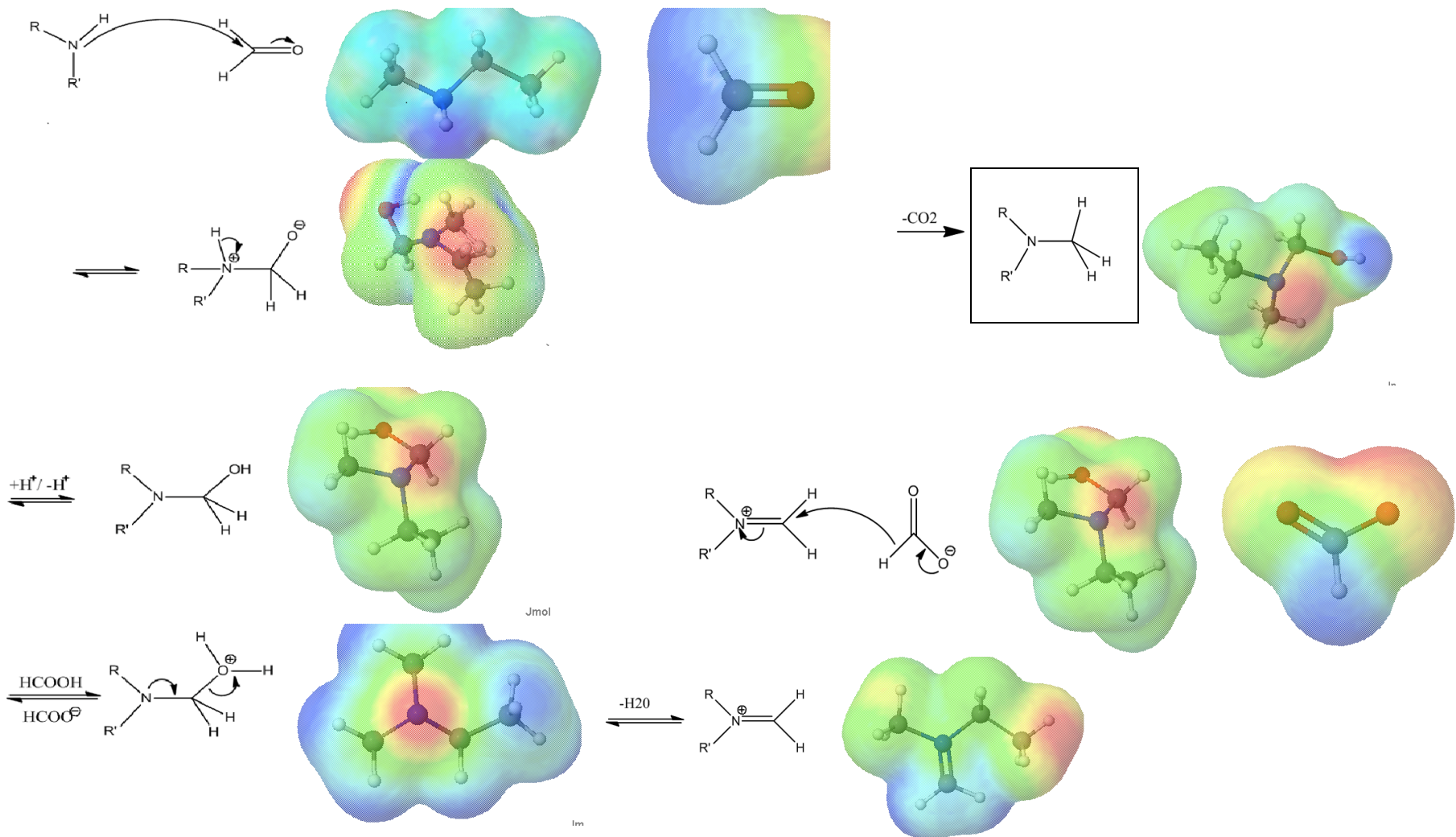
È utilizzata per la sintesi di varianti di trimetilamina deuterata, a sua volta la trimetilamina è utilizzata per preparare varianti della colina e dell'acetilcolina; i congeneri marcati sono importanti traccianti per valutazioni farmacocinetiche, Clarke fu infatti importante biochimico!

Alchilazione

Esistono alchilazioni su:

1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. **Azoto**
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

Caso 2- Alchilazione all' N



Alchilazione

Esistono alchilazioni su:

1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. **Azoto**
3. Zolfo (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

Caso 2- Alchilazione all' N

Le amidi e le imidi non sono alchilabili con i normali alogenuri alchilici a meno di non trasformarle nei loro sali alcalini così da renderle più nucleofile. Non è necessario che tali sali siano isolati, basta far reagire l' amide e l' imide o un loro vinilogo con l' adatto alogenuro in solvente aprotico polare in presenza di una base non nucleofila come ad es. K_2CO_3 anidro.

La reazione avviene anche in fase eterogenea.

D' altra parte la scarsa basicità di questo tipo di composti rende possibile la reazioni di amidi, imidi, o loro viniloghi con diazoalcani, in assenza di catalizzatori.

Alchilazione

Esistono alchilazioni su:

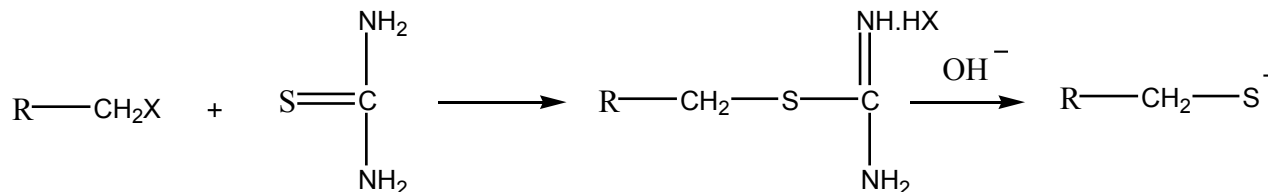
1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. Azoto
3. **Zolfo** (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

Caso 3- Alchilazione allo **S**

Lo zolfo essendo una base più soft dell'ossigeno e dell'azoto, è un nucleofilo più forte di questi elementi e le alchilazioni allo S avvengono pertanto più rapidamente ed in condizioni più blande che con gli altri due eteroatomi!

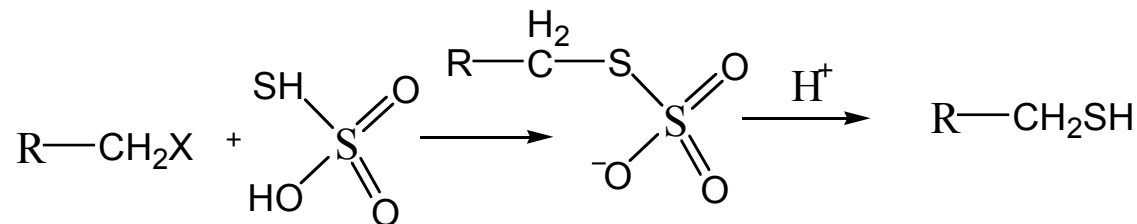
L'alchilazione dello ione solfidrato (ottenuto da H_2S ed un alcolato) avviene solo con alogenuri lari, perché con i Ilari e i Iliari prevale la reazione di eliminazione.

La stessa reazione è data anche da alchilsolfatio e alchilsolfonati. Come prodotto liario si possono formare alchilsolfuri, ma tale reazione può essere evitata se si usa come nucleofilo la tiourea:



Si forma un sale di alchiltiouronio dal quale con alcali si ottiene il sale alcalino del mercaptano.

Analogamente si ottiene il mercaptano per alchilazione dello ione tiosolfato. Si forma come intermedio il cosiddetto **sale di Bunte**, dal quale per idrolisi acida si ha il mercaptano:



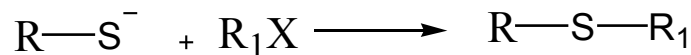
Alchilazione

Esistono alchilazioni su:

1. Ossigeno (Eteri ed Esteri)
2. Azoto
3. **Zolfo** (mercaptani, disolfuri, sali di solfonio)

Caso 3- Alchilazione allo S

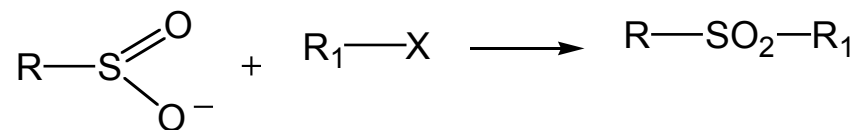
Come lo ione solfidrato, anche lo ione mercapturo è un ottimo nucleofilo e reagisce con agenti alchilanti dando tioeteri:



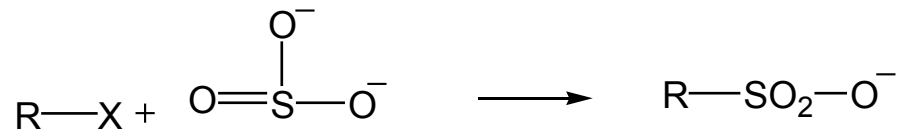
Il gruppo R_1 non può essere un residuo illiario, mentre X oltre ad alogeno può essere alchilsolfato o solfonato.

Analogamente si comportano i diazoalcani, che reagiscono prontamente con mercaptani per dare tioeteri.

Infine altre reazioni in cui lo zolfo si comporta da nucleofilo, sono la sintesi di solfoni a partire da sali di ac solfinici:



e degli ac solfonici da alogenuri e solfiti alcalini:



Lo ione tiocianato reagisce con agenti alchilanti sull' atomo di S. Si formano tiocianati, dalla cui idrolisi si hanno mercaptani.

