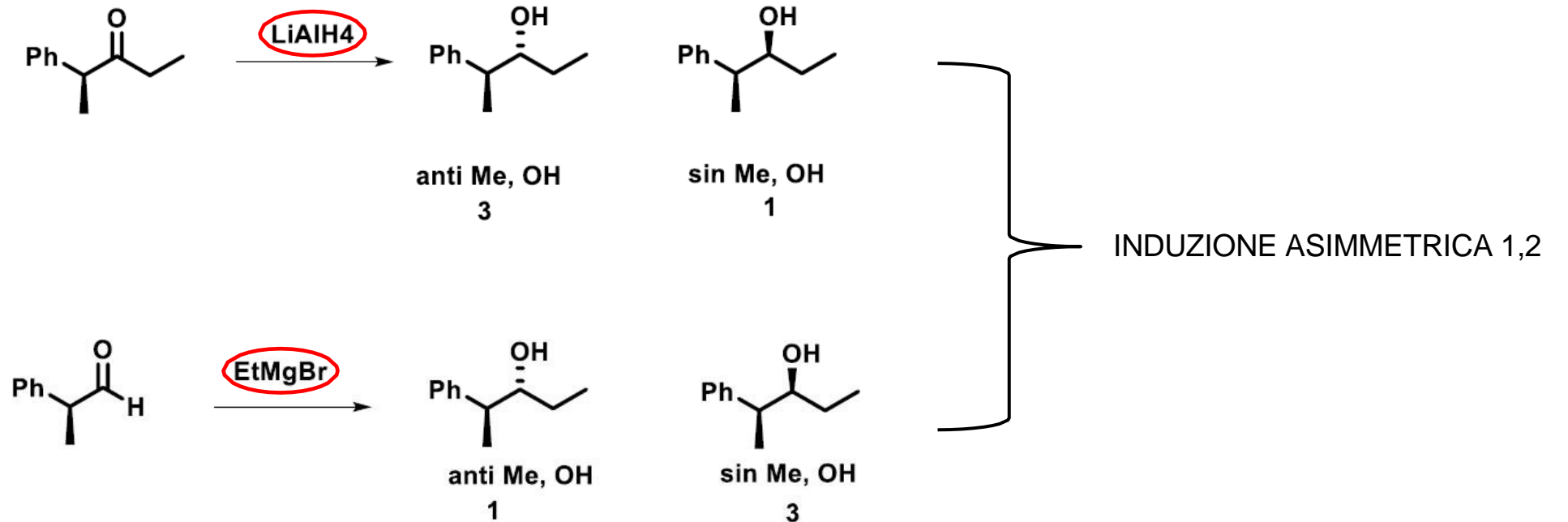

Metodologie sintetiche ed analitiche
in chimica farmaceutica

**ADDIZIONI NUCLEOFI LE AL
CARBONILE**

REAZIONI AL C_{sp^2} DI COMPOSTI ACICLICI

- CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA da substrato chirale diastereotopico
CONTROLLO DEL SUBSTRATO (centro chirale in alfa al C=O)

ADDIZIONI NUCLEOFILE A COMPOSTI CARBONILICI α -CHIRALI:

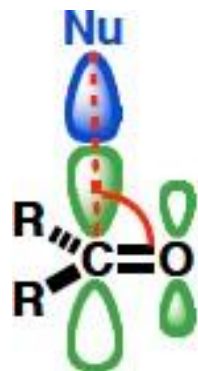


REAZIONI AL C_{sp}² DI COMPOSTI ACICLICI

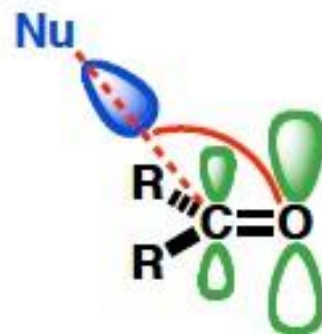
- CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA da substrato chirale diastereotopico

ATTACCO DEL NUCLEOFILO

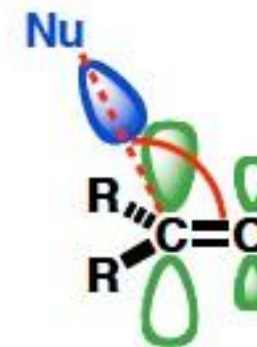
↳ **Traiettoria di Bürgi Dunitz**



90°: Massima sovrapposizione orbitale fra Nu (HOMO) e π^* del carbonile (LUMO), ma massima repulsione dell'HOMO da parte degli elettroni del legame π carbonilico



Angolo > 120°: minima repulsione ma minima sovrapposizione orbitale

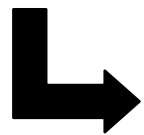


Compromesso: **angolo di Bürgi Dunitz 107°**, miglior compromesso tra una buona sovrapposizione tra gli orbitali HOMO (Nu) e LUMO (C=O) e una bassa sovrapposizione con altri orbitali del gruppo carbonilico

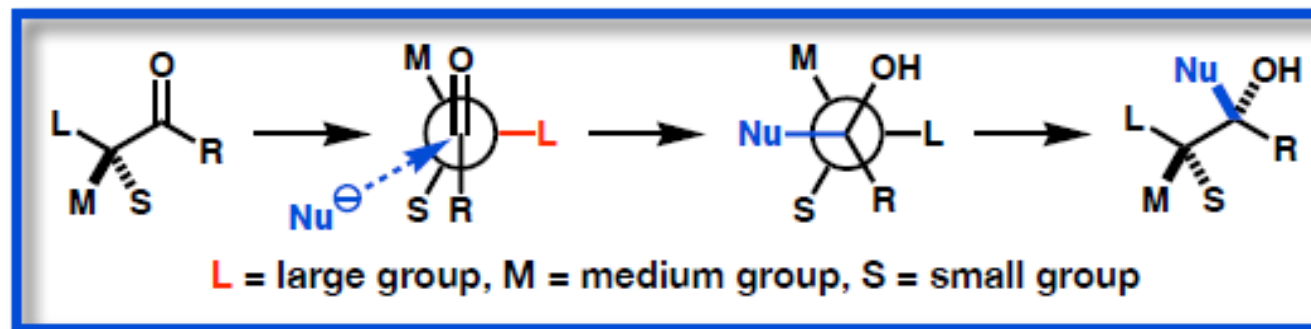
REAZIONI AL C_{sp}² DI COMPOSTI ACICLICI

- CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA da substrato chirale diastereotopico

CONTROLLO DEL SUBSTRATO (centro chirale in alfa al C=O)



Per spiegare o predire la stereoselettività dell'addizione nucleofila al carbonile (con adiacente centro chirale) si usa il **modello di Felkin-Ahn**

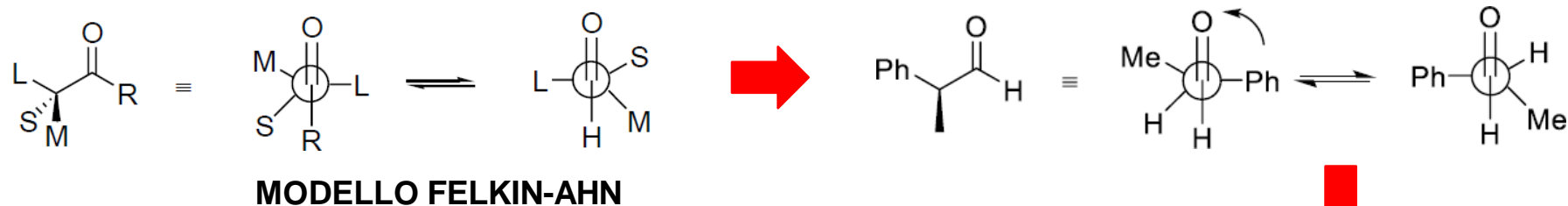


1. Disegnare la proiezione di Newman con il sostituito Large **L** perpendicolare al C=O
2. Il Nucleofilo **Nu** attacca lungo la **traiettoria di Bürgi Dunitz** eclissando il sostituito Small **S**
3. Disegnare la proiezione di Newman del prodotto
4. Riscrivere la molecola in rappresentazione normale

REAZIONI AL C_{sp}² DI COMPOSTI ACICLICI

- CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA da substrato chirale diastereotopico

ATTACCO DEL NUCLEOFILO



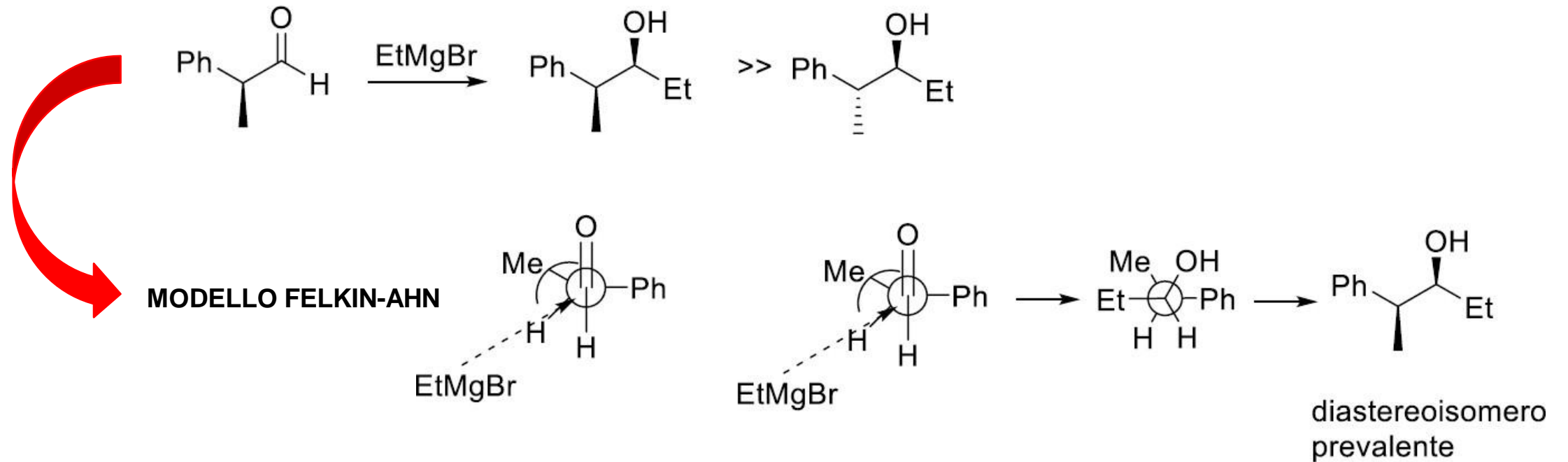
Ci sono 4 possibili traiettorie di attacco del nucleofilo alle conformazioni più favorite che seguono l'angolo di Bürgi-Dunitz. Tre di queste sono sfavorite da interazioni steriche fra il Nu e il Ph o il Me (gruppo L e M), perciò un solo diastereoisomero è favorito, che è quello che si origina dall'attacco del Nu dalla parte di H, il gruppo più piccolo (S).



REAZIONI AL C_{sp}² DI COMPOSTI ACICLICI

- CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA da substrato chirale diastereotopico

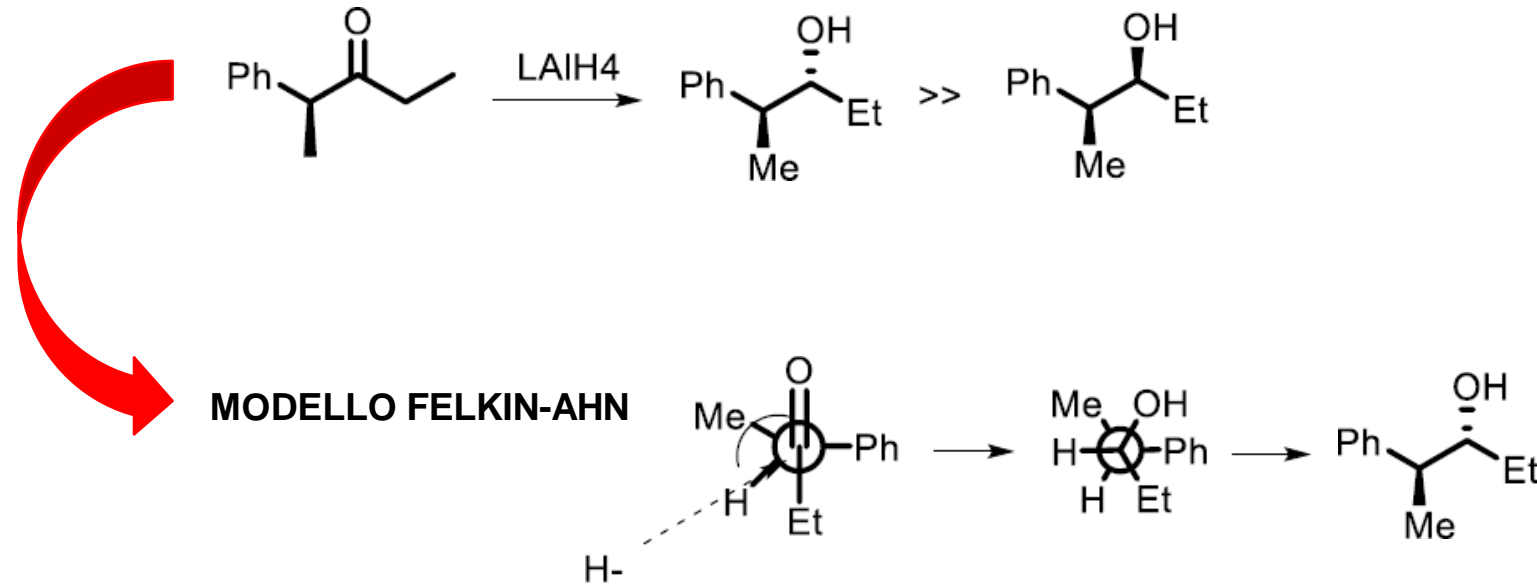
ATTACCO DEL NUCLEOFILO



REAZIONI AL C_{sp}² DI COMPOSTI ACICLICI

- CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA da substrato chirale diastereotopico

ATTACCO DEL NUCLEOFILO



REAZIONI AL C_{sp}² DI COMPOSTI ACICLICI

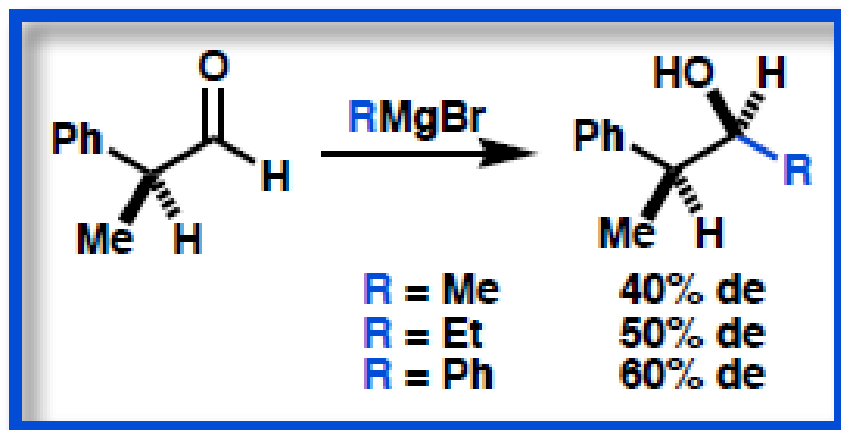
- CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA da substrato chirale diastereotopico

MODELLO FELKIN-AHN: ATTACCO DEL NUCLEOFILO

*LIMITI:

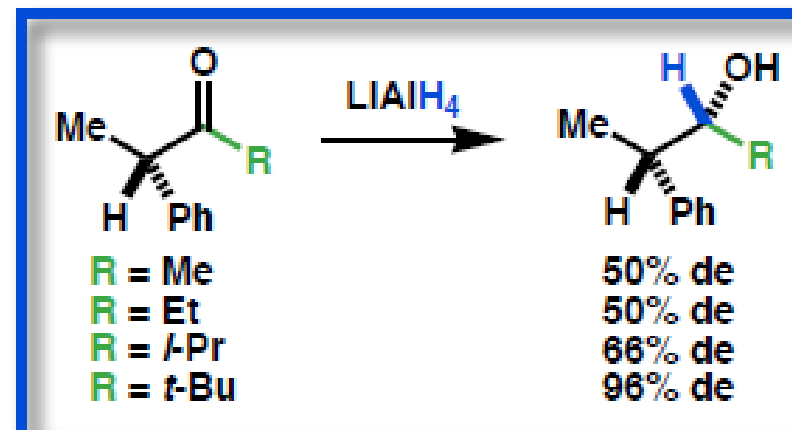
Predice l'orientazione dell'attacco ma non il grado di selettività, che dipende da diversi fattori

1. Dimensioni del nucleofilo



Diastereoselettività aumenta con le dimensioni del nucleofilo

2. Dimensioni del sostituito R del carbonile



Diastereoselettività aumenta con le dimensioni del sostituito R

REAZIONI AL C_{sp}² DI COMPOSTI ACICLICI

- CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA da substrato chirale diastereotopico

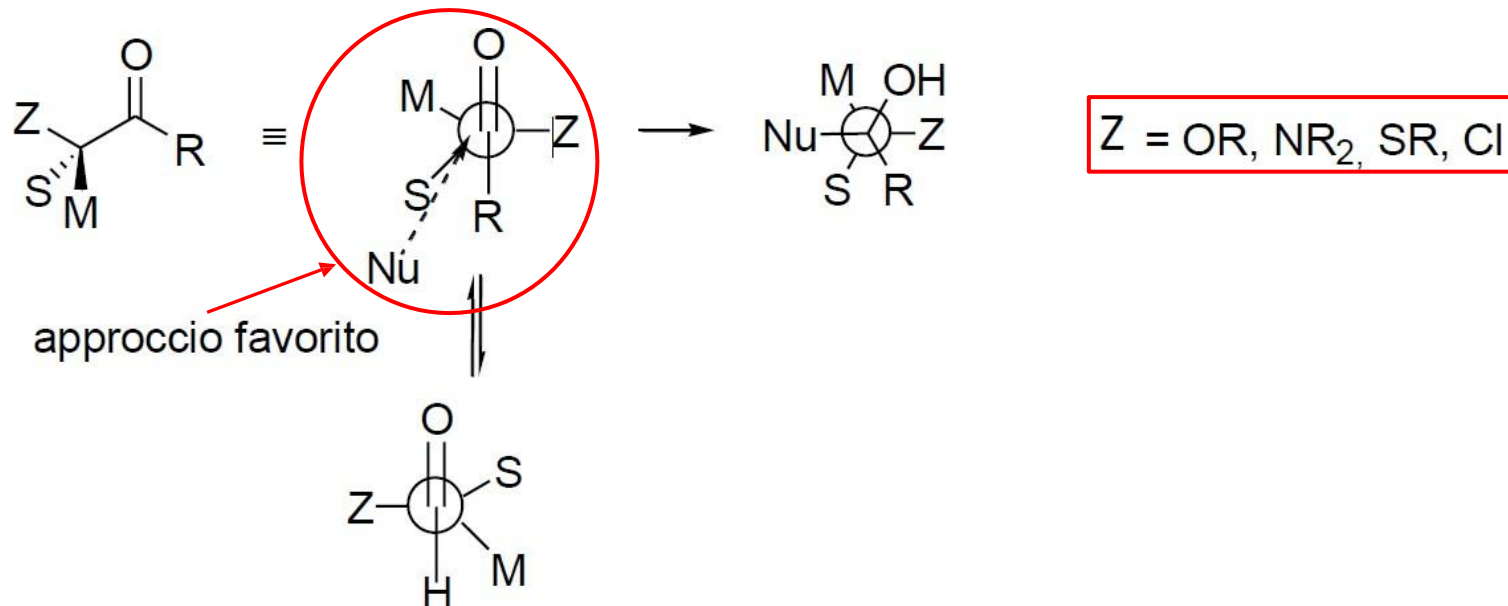
MODELLO FELKIN-AHN: ATTACCO DEL NUCLEOFILO

*LIMITI:

Predice l'orientazione dell'attacco ma non il grado di selettività, che dipende da diversi fattori

- **Effetto del sostituente Z elettronegativo in α**

Ci sono effetti elettronici che variano la stereopreferenza e la velocità della reazione



REAZIONI AL C_{sp}² DI COMPOSTI ACICLICI

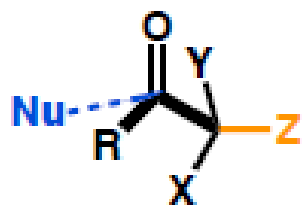
- CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA da substrato chirale diastereotopico

MODELLO FELKIN-AHN: ATTACCO DEL NUCLEOFILO

*LIMITI:

Predice l'orientazione dell'attacco ma non il grado di selettività, che dipende da diversi fattori

- **Effetto del sostituente Z elettronegativo in α**



Se Z è perpendicolare a C=O

Sovrapposizione del π^* del C=O con il σ^* del C-Z. Nuovo orbitale a più bassa energia, stabilizzazione del LUMO del C=O più suscettibile ad attacchi del nucleofilo



REAZIONI AL C_{sp}² DI COMPOSTI ACICLICI

- CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA da substrato chirale diastereotopico

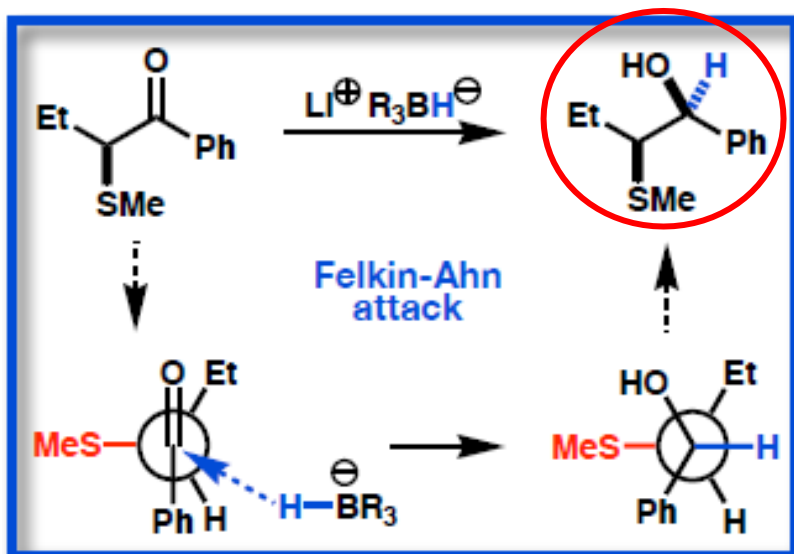
MODELLO FELKIN-AHN: ATTACCO DEL NUCLEOFILO

*LIMITI:

Predice l'orientazione dell'attacco ma non il grado di selettività, che dipende da diversi fattori

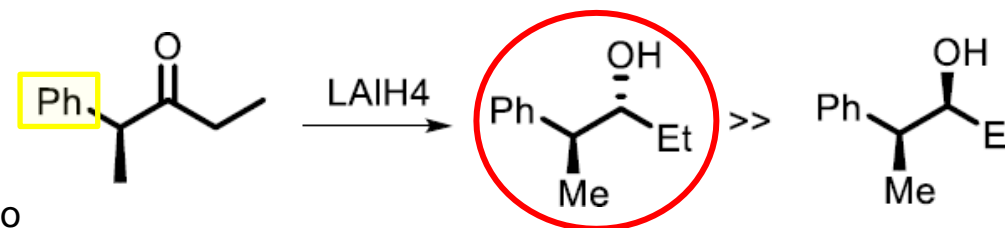
- Effetto del sostituente **Z elettronegativo in α**

Diastereoisomero prevalente sin



VS

Diastereopreferenza invertita rispetto al caso precedente (L = Ph)



REAZIONI AL C_{sp}² DI COMPOSTI ACICLICI

- CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA da substrato chirale diastereotopico

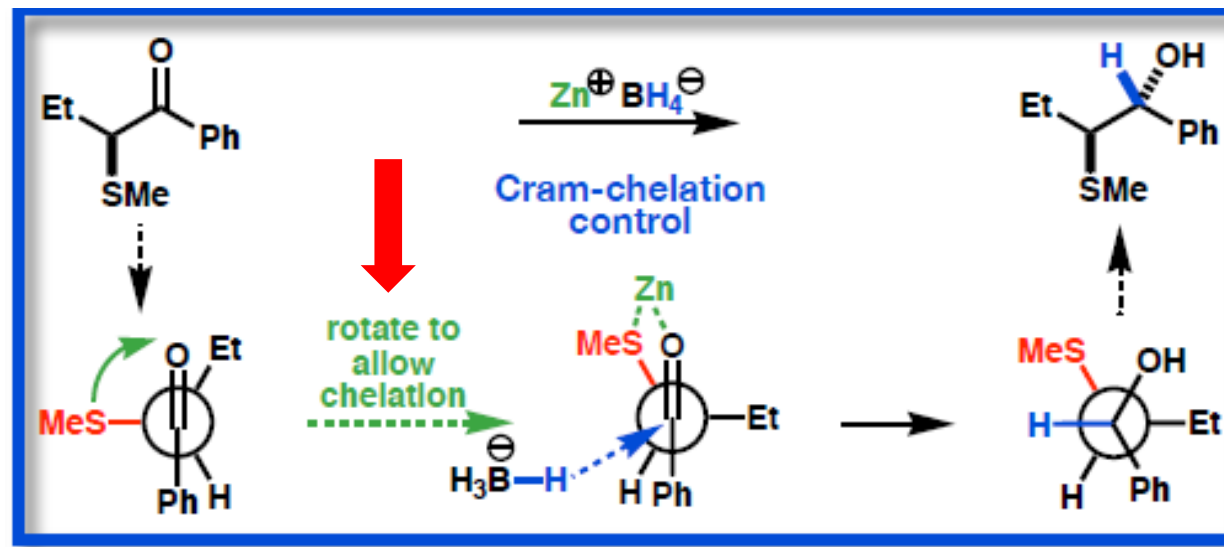
MODELLO FELKIN-AHN: ATTACCO DEL NUCLEOFILO

*LIMITI:

Predice l'orientazione dell'attacco ma non il grado di selettività, che dipende da diversi fattori

- Effetto **chelante**

- ✓ Sostituente elettronegativo in α
- ✓ Presenza di ioni chelanti: Mg²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺, Ti⁴⁺, Ce³⁺, Mn²⁺



REAZIONI AL C_{sp}² DI COMPOSTI ACICLICI

- CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA da substrato chirale diastereotopico

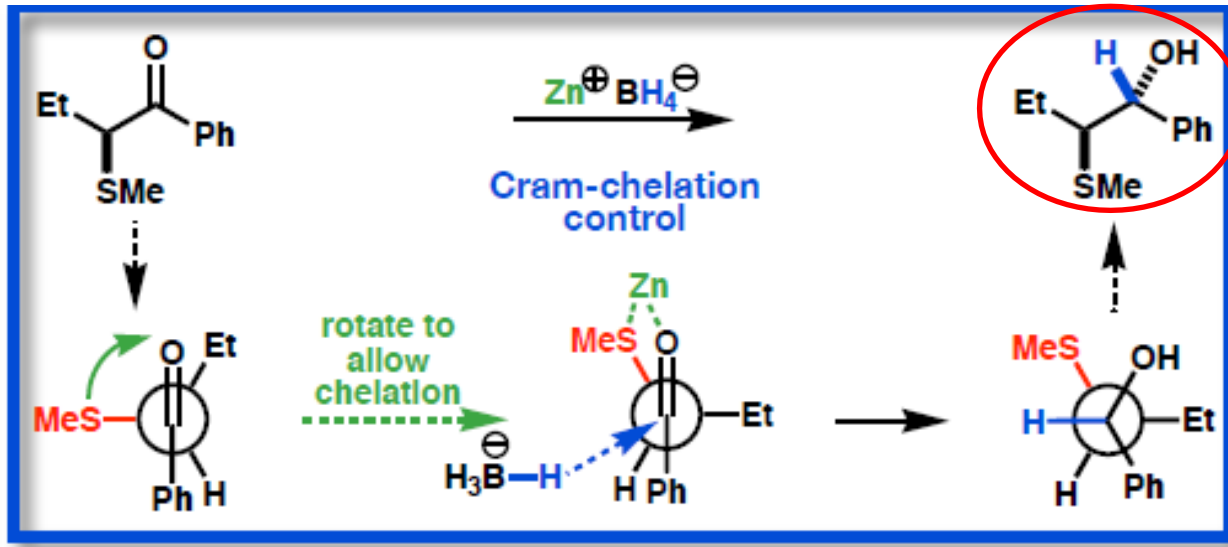
MODELLO FELKIN-AHN: ATTACCO DEL NUCLEOFILO

*LIMITI:

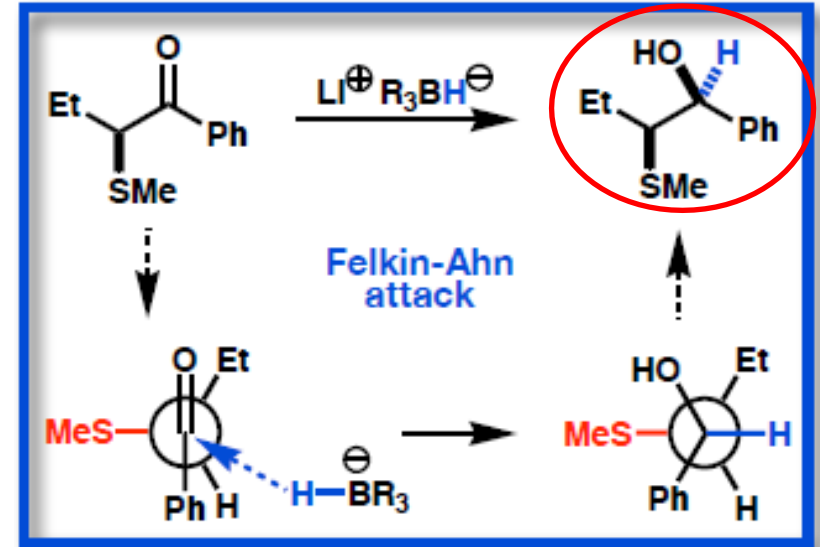
Predice l'orientazione dell'attacco ma non il grado di selettività, che dipende da diversi fattori

- Effetto **chelante**

CHELATO



NON CHELATO



VS

REAZIONI AL C_{sp}² DI COMPOSTI ACICLICI

- CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA da substrato chirale diastereotopico

MODELLO FELKIN-AHN: ATTACCO DEL NUCLEOFILO

*LIMITI:

Predice l'orientazione dell'attacco ma non il grado di selettività, che dipende da diversi fattori

- **Effetto chelante** Avviene se è presente un eteroatomo in α al carbonile.
Il metallo deve essere capace di chelare due atomi (eteroatomo e O del carbonile)



- La chelazione fissa una conformazione
- Selettività molto più elevata
- Velocità maggiore
- Il metallo agisce come acido di Lewis attivando il carbonile
- La chelazione può invertire la stereopreferenza

REAZIONI AL C_{sp}² DI COMPOSTI ACICLICI

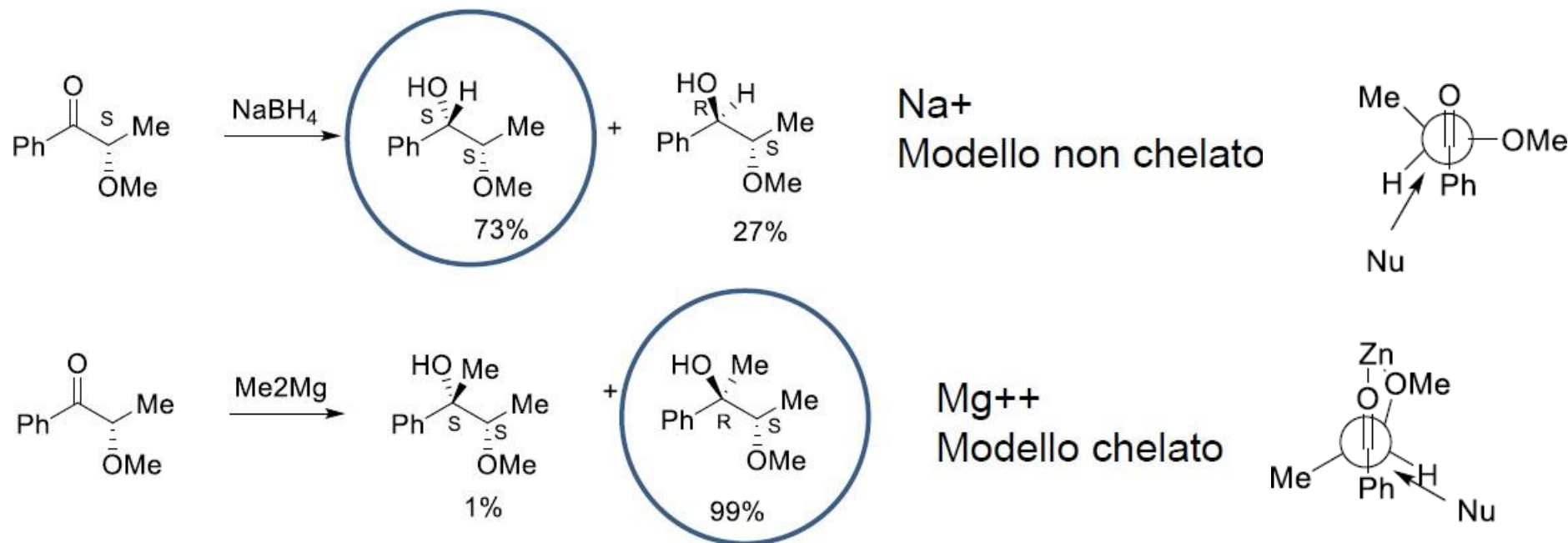
- CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA da substrato chirale diastereotopico

MODELLO FELKIN-AHN: ATTACCO DEL NUCLEOFILO

*LIMITI:

Predice l'orientazione dell'attacco ma non il grado di selettività, che dipende da diversi fattori

- Effetto **chelante**



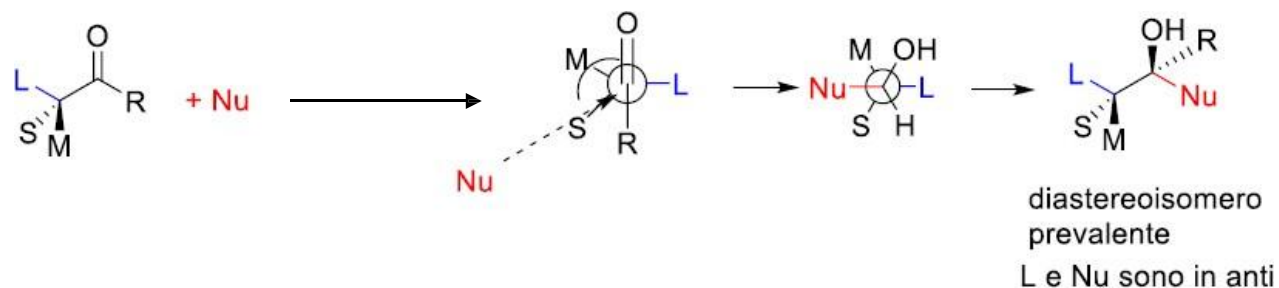
REAZIONI AL C_{sp}² DI COMPOSTI ACICLICI

- CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA da substrato chirale diastereotopico

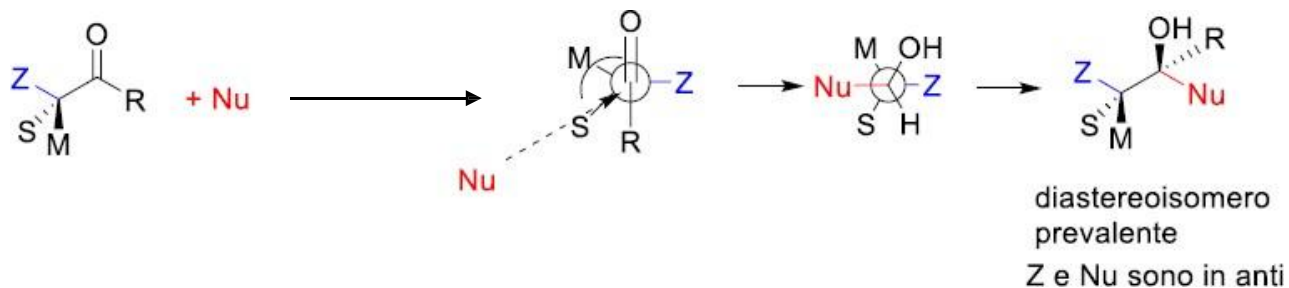
MODELLO FELKIN-AHN

RIASSUNTO

- ➔ 1. Modello di Felkin Ahn: il Nu attacca prevalentemente in **anti** al gruppo Large



- ➔ 2. Modello di Felkin Ahn con gruppi Z elettronegativi: il Nu attacca prevalentemente in **anti** al gruppo Z



REAZIONI AL C_{sp}² DI COMPOSTI ACICLICI

- CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA da substrato chirale diastereotopico

MODELLO FELKIN-AHN

RIASSUNTO

- ➔ 3. Modello di Felkin Ahn con gruppi Z elettronegativi e ioni chelanti: il Nu attacca prevalentemente in *sin* al gruppo Z

