

Metodologie Sintetiche e Analitiche in Chimica Farmaceutica

Reazione di Petatis

Prof. Filippo Prencipe

Università degli Studi di Trieste

Dipartimento di Scienze Chimiche e Farmaceutiche

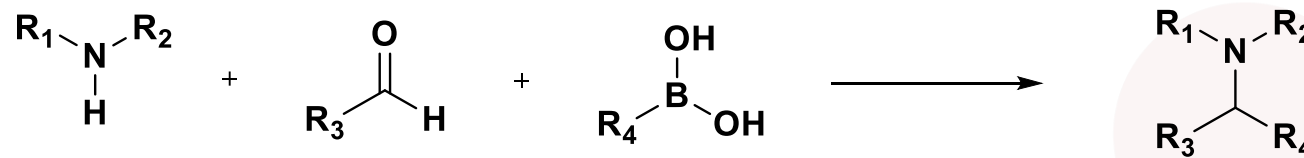


**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE**



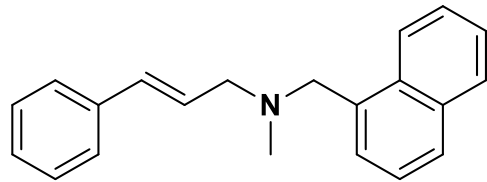
DSCF

Dipartimento di
**Scienze Chimiche
e Farmaceutiche**



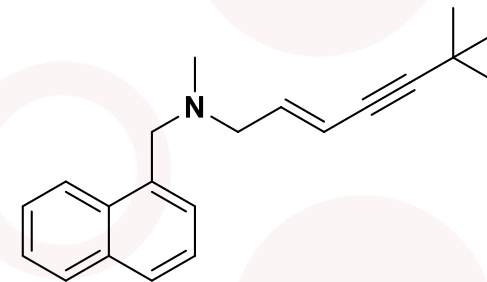
- La preparazione di ammine è una trasformazione sintetica di grande rilevanza
- In genere l'alchilazione delle ammine è una reazione problematica in quanto porta alla formazione di complesse miscele di prodotti
- Uno degli approcci più utilizzati è l'amminazione riduttiva
- Una valida alternativa per sintetizzare ammine terziarie è la meno conosciuta reazione di Petatis
- La Petatis è una reazione multicomponente conosciuta come "boronic acid Mannich reaction" [1]
- La trasformazione prevede la combinazione di una ammina secondaria, una aldeide e un acido boronico per produrre una ammina terziaria

- La reazione di Petatis è stata utilizzata per la sintesi di derivati ad attività antifungina caratterizzati dalla presenza nella loro struttura di una funzione amminica terziaria
- Petatis e Akritopoulou hanno applicato questo metodo sintetico per la preparazione di due farmaci antifungini: la **naftifina** e la **terbinafina** [1]



Naftifina

Antimicotico ad uso topico [2]

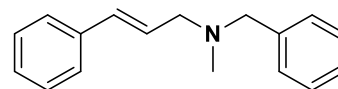


Terbinafina

Antifungino ad uso orale [3]

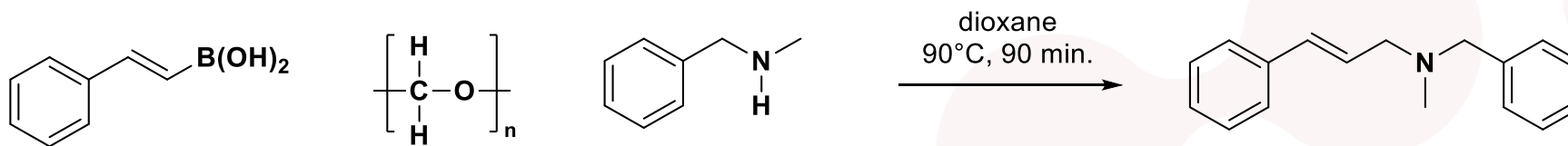
[1] Petatis, N. A; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 583-586 [2] Petranyi, G. et al. *Antimicrob. Agents Chemoter.* **1981**, 19, 390-392.

[3] Krishnan-Natesan, S. *Expert Opin. Pharmacoter.* **2009**, 10, 2723-2733



N-benzyl-*N*-methyl-(*E*)-cinnamylamine

Schema di sintesi



Reazione di Petasis

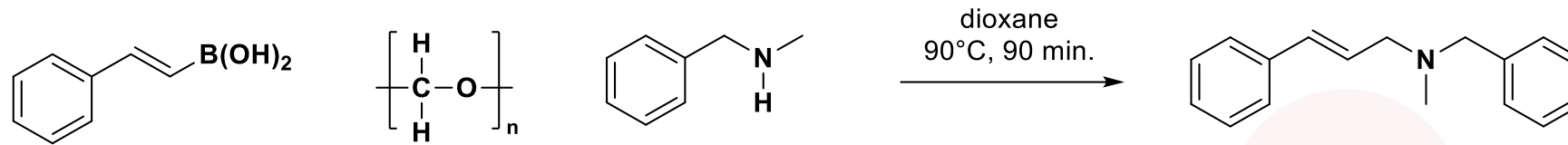


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

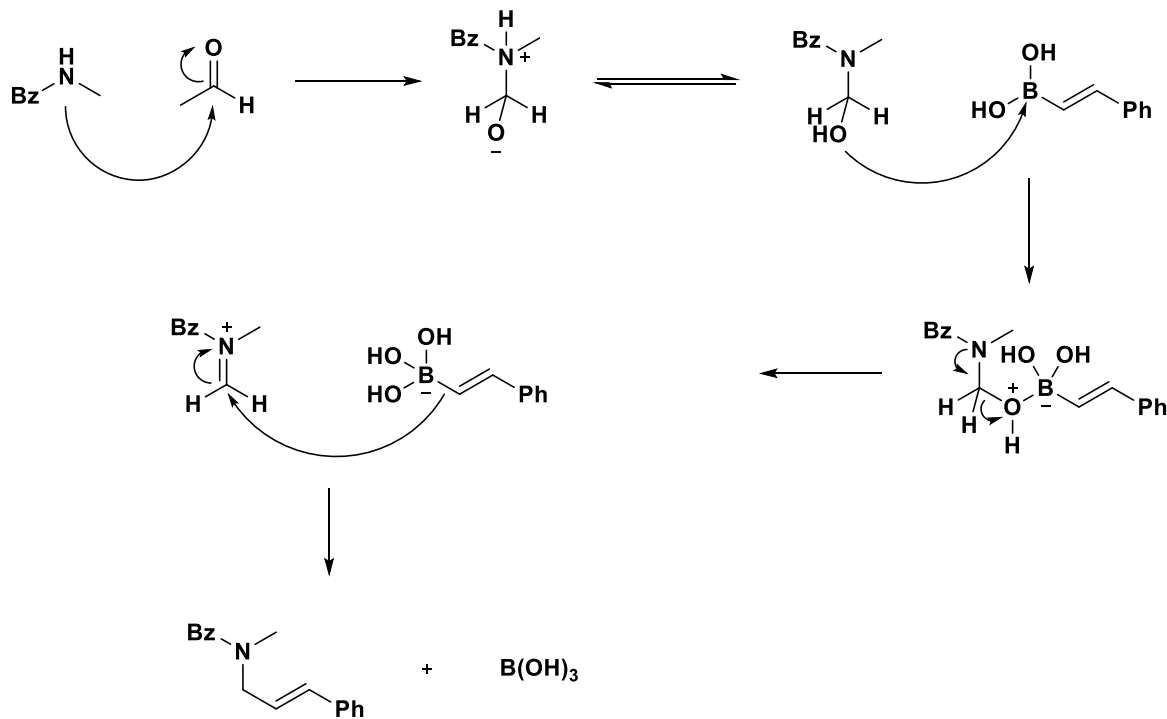


DSCF

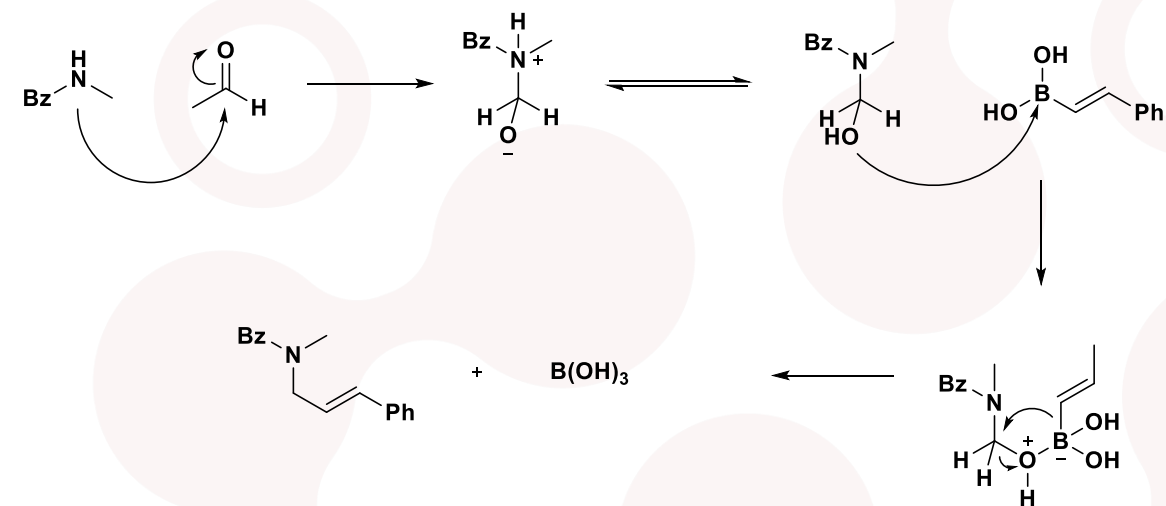
Dipartimento di
Scienze Chimiche
e Farmaceutiche



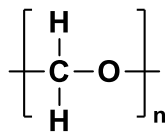
Meccanismo di reazione intermolecolare



Meccanismo di reazione intramolecolare



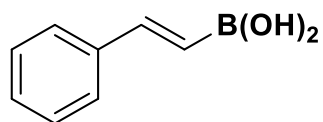
Reagenti e solventi



Paraformaldehyde

M.W. 30.03

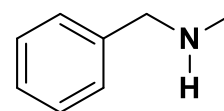
CAS 30525-89-4



(E)-Styrylboronic acid

M.W. 147.97

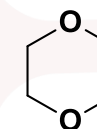
CAS 6783-05-7



N-benzylmethylamine

M.W. 121.18

CAS 103-67-3



1,4-Dioxane

M.W. 88.11 d=1.03

CAS 123-91-1



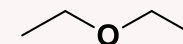
Hydrochloric acid

CAS 7647-01-0



Sodium hydroxide

CAS 1310-73-2



Diethyl ether

CAS 60-29-7



Sodium sulfate

CAS 7757-82-6

Procedura sperimentale:

In un pallone da 25 mL si combinano la paraformaldeide (0.80 mmol), N-benzilmetilammina (0.78 mmol) in diossano (4 mL). La soluzione ottenuta viene scaldata a 90°C per 10 min. Si prepara una soluzione dell'acido (E)-stirilboronico (1.15 mmol) in diossano (2 mL). Si aggiunge questa soluzione, goccia a goccia, alla miscela di reazione (l'aggiunta viene fatta a caldo!) e si scalda a reflusso sotto agitazione per 90 min. (Durante il tempo di reflusso registrare uno spettro IR della N-benzilmetilammina). Monitorare l'andamento della reazione mediante TLC (eluente 7 Petrolio 3 Etile acetato)

WORKUP

- Trascorso il tempo di reazione, la miscela viene raffreddata a temperatura ambiente e si acidifica con HCl 2M (4 mL). Si trasferisce la soluzione acquosa acida in un imbuto separatore e si lava con etere etilico (3 x 10 mL). (Assicurarsi di agitare vigorosamente le fasi)
- Dopo aver separato le due fasi, si basifica la fase acquosa acida aggiungendo cautamente e gradualmente NaOH 3M (4 mL) (controllare con cartina tornasole che il pH sia fortemente basico)
- Trasferire la soluzione acquosa basica nell'imbuto separatore ed estrarre con etere etilico (3 x 10 mL). (Assicurarsi di estrarre in maniera energica). Dopo le tre estrazioni controllare che si sia estratto tutto il prodotto effettuando una TLC delle due fasi.
- Si trasferisce la fase organica in una beuta, si anidifica con sodio solfato, si filtra lavando con poco etere etilico il solido nel filtro, quindi si trasferisce il filtrato in un pallone da 100 mL e si tira a secco al rotavapor. Il prodotto desiderato viene ottenuto come un olio incolore.
- Registrare lo spettro IR. Registrare lo spettro 1H NMR sciogliendo 5 mg di prodotto in 700 µL di CDCl₃. Pesare il prodotto e determinare la resa di reazione

Reazione di Petasis

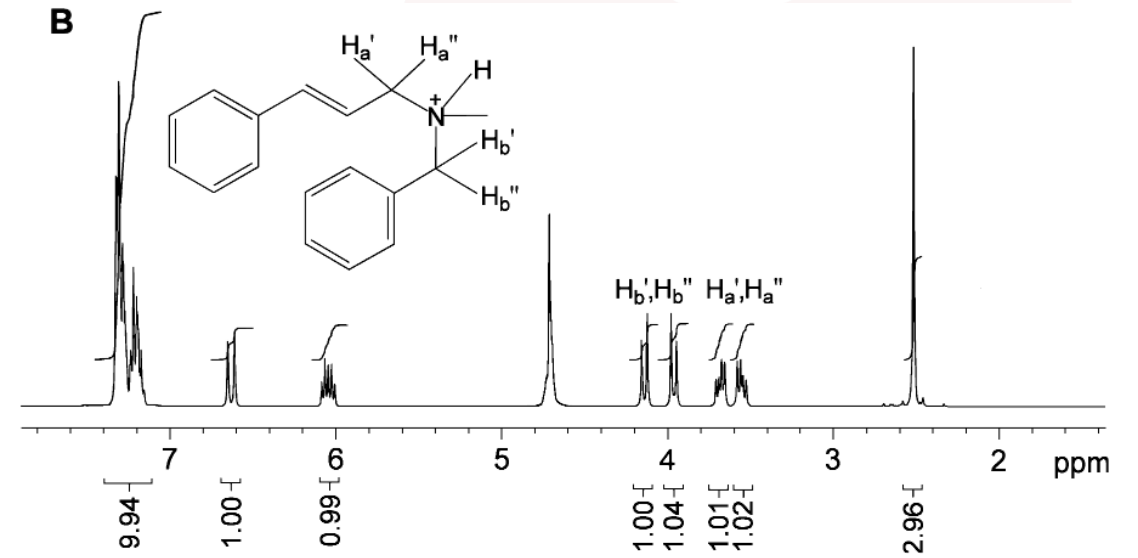
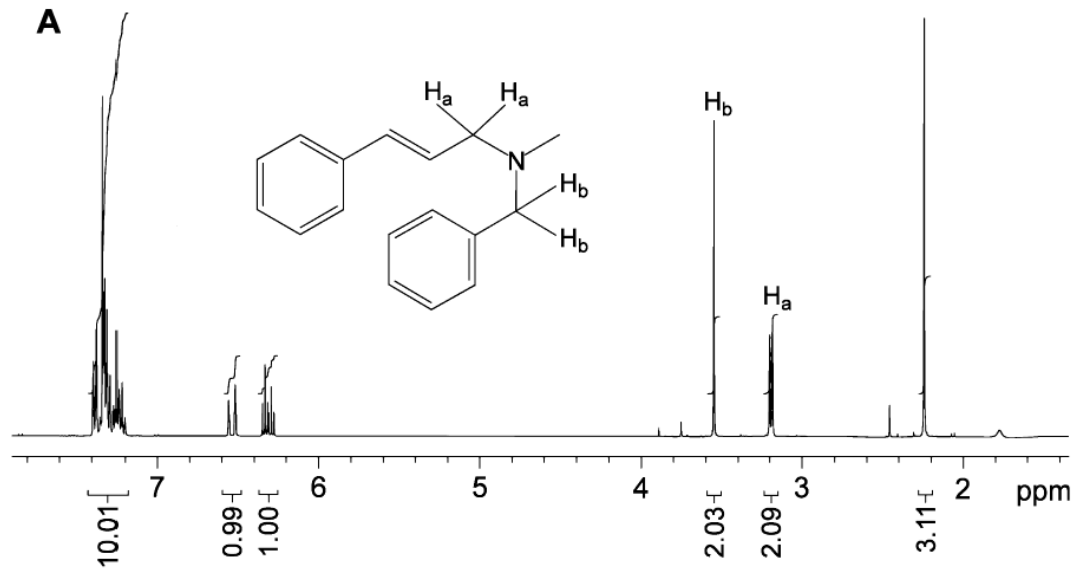


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE



DSCF

Dipartimento di
Scienze Chimiche
e Farmaceutiche



Reazione di Petasis

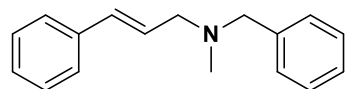


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

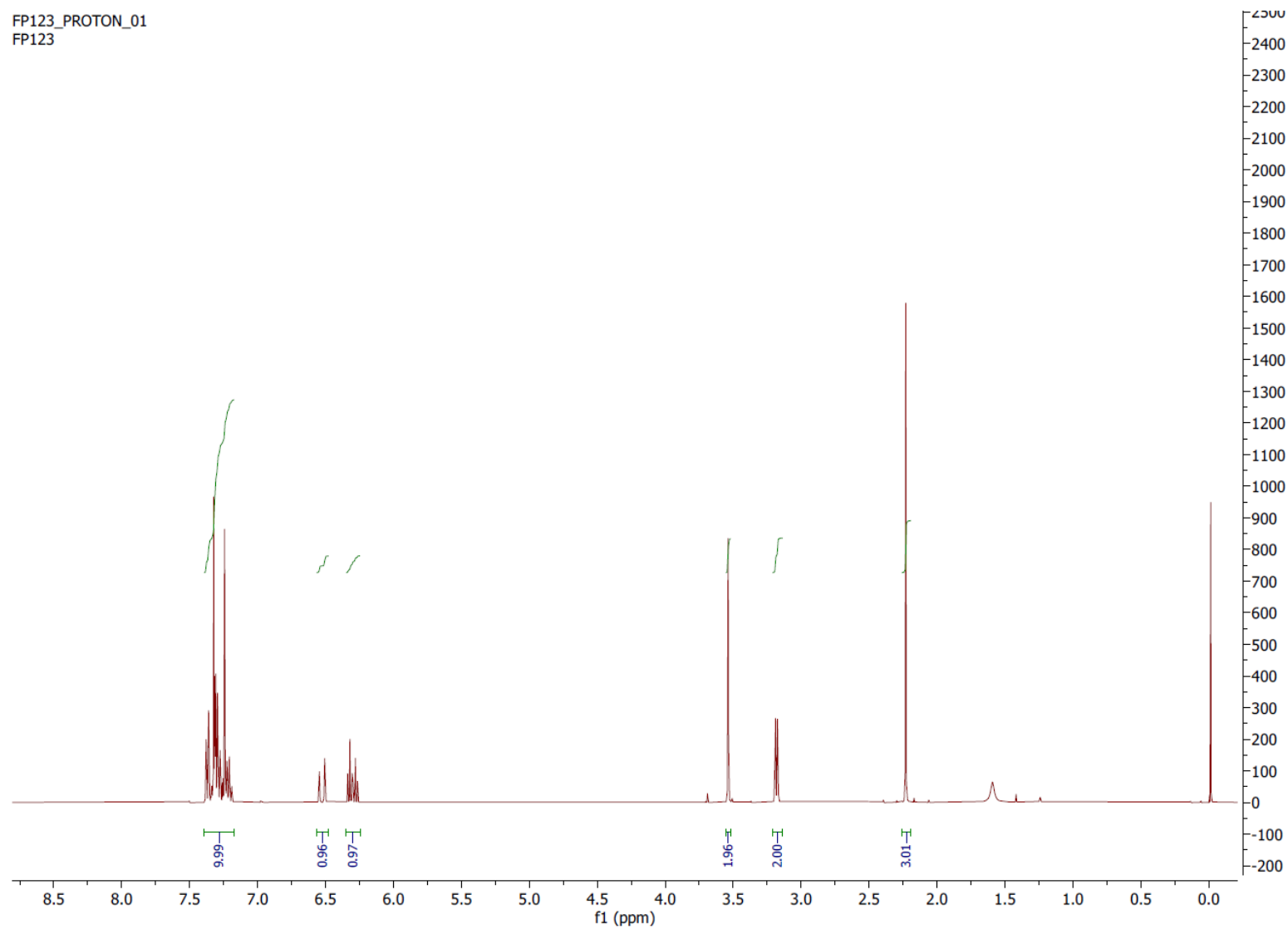


DSCF

Dipartimento di
**Scienze Chimiche
e Farmaceutiche**



FP123_PROTON_01
FP123



Reazione di Petasis

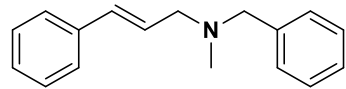


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

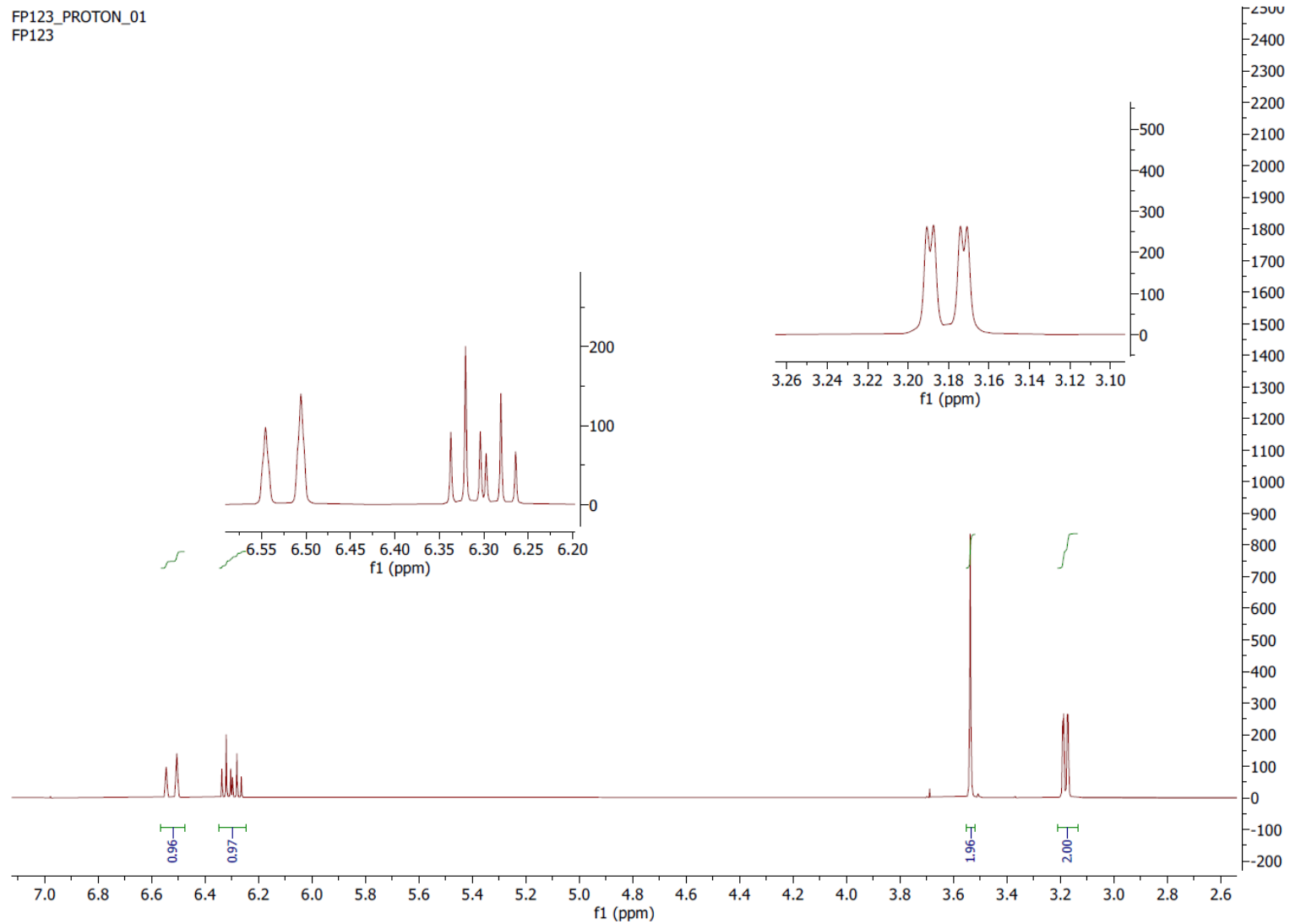


DSCF

Dipartimento di
**Scienze Chimiche
e Farmaceutiche**



FP123_PROTON_01
FP123



Reazione di Petasis

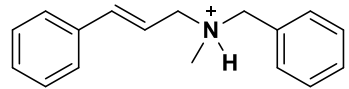


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE



DSCF

Dipartimento di
**Scienze Chimiche
e Farmaceutiche**



FP123H_water_ES_01
FP123H_

