

Metodologie Sintetiche e Analitiche in Chimica Farmaceutica

Sintesi di un derivato difenilossazolinico mediante cicloaddizione 1,3-dipolare

Prof. Filippo Prencipe

Università degli Studi di Trieste

Dipartimento di Scienze Chimiche e Farmaceutiche



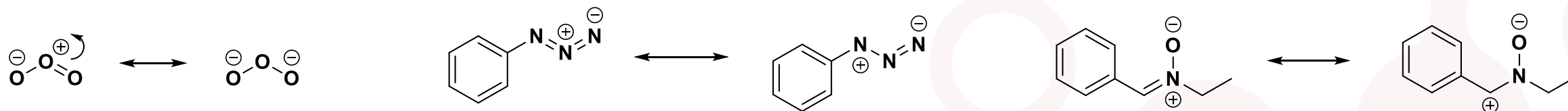
**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE**



DSCF

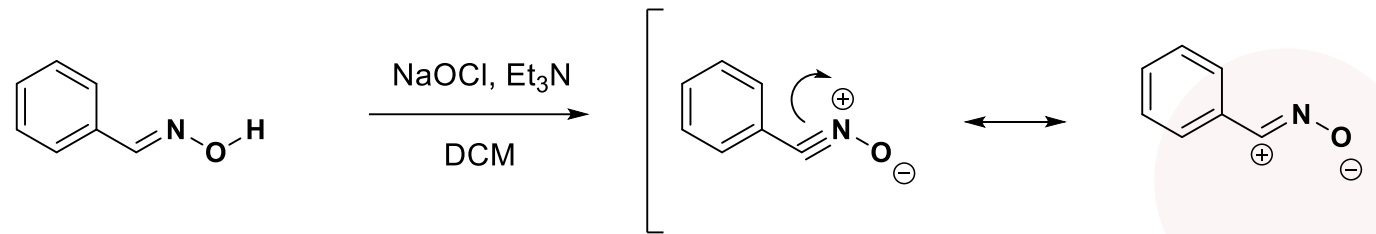
Dipartimento di
**Scienze Chimiche
e Farmaceutiche**

- Reazione periciclica analoga della Diels-Alder, permette la sintesi di una ampia varietà di eterocicli a cinque termini [1]
- Coinvolge due reagenti: **1,3-dipolo** e un **alchene** o un **alchino**
- 1,3-dipolo viene così definito in riferimento alla posizione degli atomi coinvolti nella formazione dei nuovi legami e non alla posizione delle cariche formali

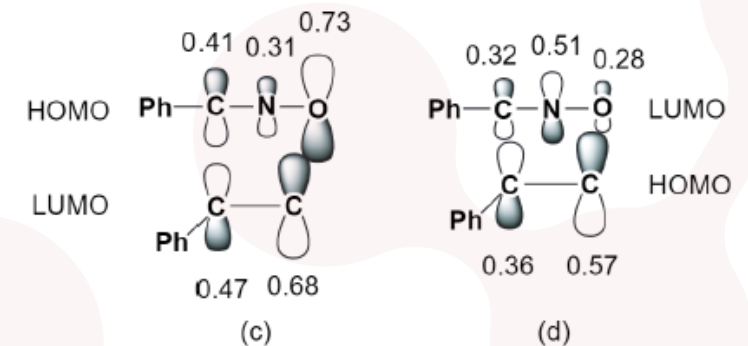
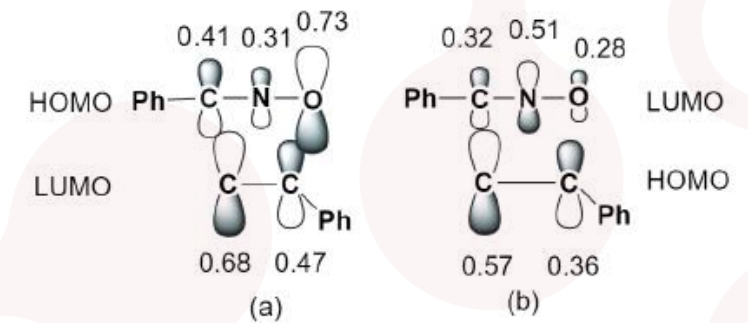
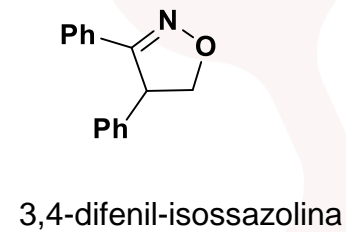
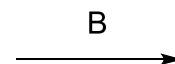
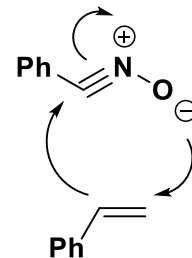
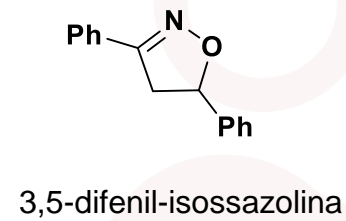
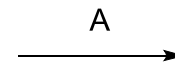
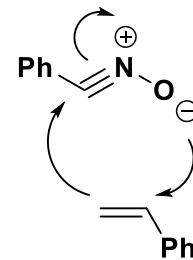


- Il dipolo contribuisce con 4 elettroni π : 2 elettroni π e 2 elettroni di non legame **cicloaddizione [4+2]**
- La reazione avviene tra **HOMO** del dipolo e **LUMO** del dipolarofilo
- Il prodotto della reazione è un eterociclo a 5 termini

Schema di sintesi



- Lo stirene (**dipolarofilo**) reagisce con il dipolo benzonitrile ossido generato in situ dalla *syn*-benzaldeide ossima
- A seconda di come si orienta lo stirene rispetto al dipolo si ottengono due diversi prodotti: **(A)** 3,5-difenil-ossazolina e **(B)** 3,4-difenilossazolina
- Il prodotto 3,5-disostituito risulta essere 3.0 Kcal/mol più stabile del prodotto 3,4-disostituito



CICLOADDIZIONE 1,3-DIPOLARE



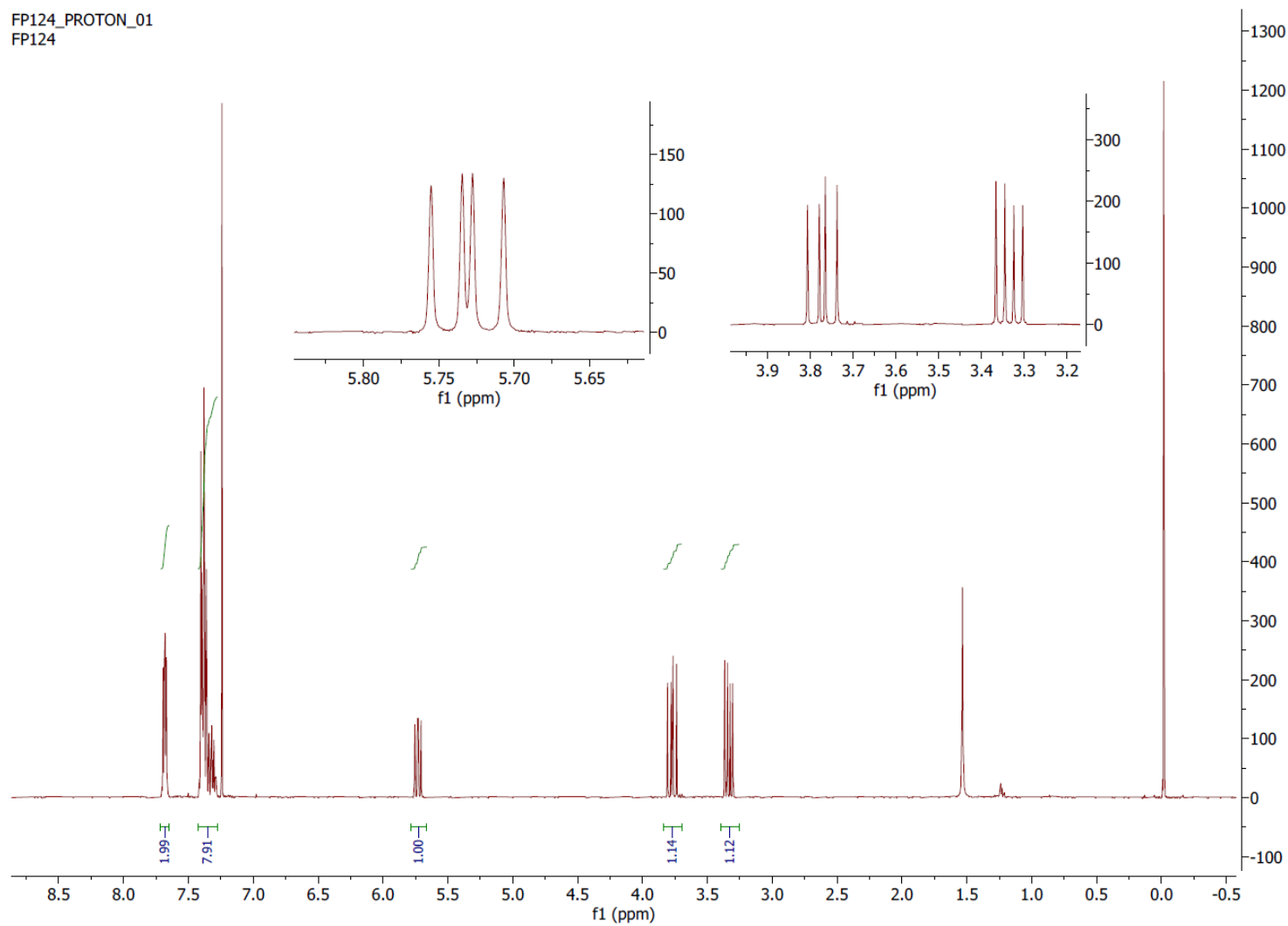
UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE



DSCF

Dipartimento di
**Scienze Chimiche
e Farmaceutiche**

FP124_PROTON_01
FP124



CICLOADDIZIONE 1,3-DIPOLARE

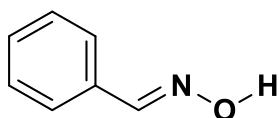


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE



DSCF

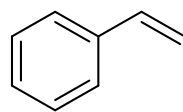
Dipartimento di
**Scienze Chimiche
e Farmaceutiche**



Syn-benzaldehyde
oxime

M.W. 121.14

CAS 622-31-1

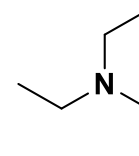


Styrene

M.W. 104.15

d = 0.909 g/mL

CAS 100-42-5



Triethylamine

M.W. 101.19

d = 0.728 g/mL

CAS 121-44-8

NaOCl

Sodio ipoclorito
soluzione al 10-13%

M.W. 74.44

CAS 7681-52-9

Na₂SO₄

Sodium sulfate

CAS 7757-82-6

CH₂Cl₂

Dichloromethane

CAS 75-09-2

• Procedura sperimentale:

- In un pallone da 25 mL caricato con DCM (1.2 mL), si combinano lo stirene (2 mmoli), la Trietilammina (24 μ L) e la soluzione di ipoclorito di sodio (2 mL). La risultante miscela viene raffreddata a 0°C in bagno di ghiaccio. A freddo si aggiunge goccia a goccia alla miscela di reazione una soluzione di syn-benzaldeide ossima (1.61 mmoli) sciolta in 250 μ L di DCM. La risultante miscela bifasica viene lasciata in agitazione a 0°C per 45 min.

• WORKUP

- Trascorso il tempo di reazione si trasferisce la miscela bifasica di colore giallo in un imbuto separatore, si aggiungono 10 ml di DCM, si agita e successivamente si separano le due fasi. Si estrae la fase acquosa con ulteriori 25 mL di DCM. Si riuniscono gli estratti organici e si anidrifica con sodio solfato anidro. Si filtra e si rimuove il solvente sotto vuoto. Il prodotto desiderato viene ottenuto come un solido giallo. Si ricristallizza il prodotto grezzo da EtOH 96%. (solido cristallino bianco)

- Si determini la resa della reazione prima e dopo la ricristallizzazione. Registrare lo spettro ^1H NMR sciogliendo 7-8 mg di prodotto in 700 μ L di CDCl_3 . Trasferire il prodotto in un opportuno contenitore e consegnarlo al docente
- Interpretare lo spettro NMR determinando quale dei due possibili regioisomeri del prodotto è stato ottenuto

