

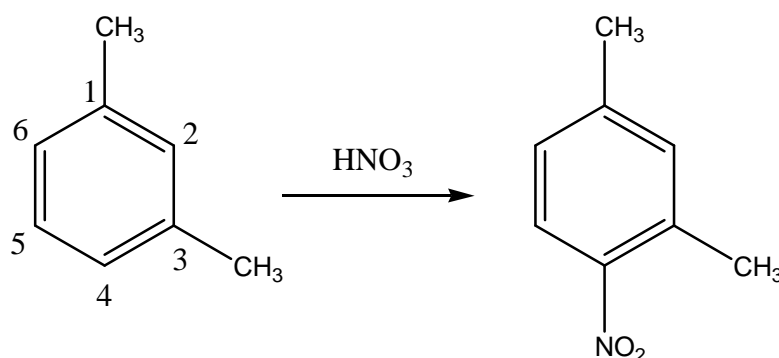
Χρήσιμες Αντιδράσεις

Για το σχεδιασμό, και τελικά στην επιτυχία της παρασκευής νέων φαρμακομορίων, πρέπει να συνυπολογίζεται το εφικτό μιας συνθετικής στρατηγικής. Έτσι, θα γίνει μια συνοπτική αναφορά μερικών χρησίμων αντιδράσεων που έχουν, ή θα μπορούσαν να έχουν, εφαρμογή σε αυτό το πεδίο έρευνας και, τελικά, εφαρμογής τους παρασκευή φαρμακομορίων.

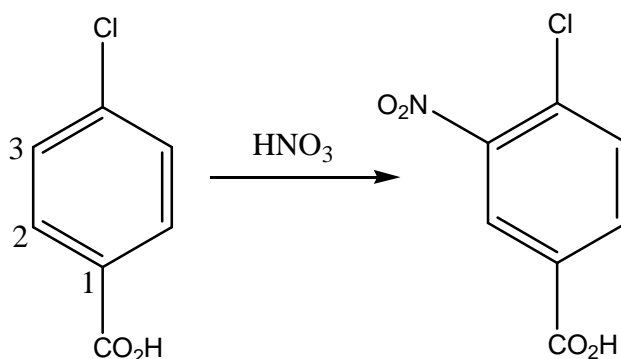
Εισαγωγή ομάδων σε αρωματικούς δακτύλιους που εμπεριέχουν περισσότερους από έναν υποκαταστάτες

Η πρόβλεψη της θέσης μίας ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης σε φαινυλικά παράγωγα που έχουν ήδη περισσότερους από έναν υποκαταστάτες πολλές φορές μπορεί να γίνει με επιτυχία. Αυτό βεβαίως εξαρτάται από τη σχετική τους θέση στο δακτύλιο του φαινυλίου, και γενικά, μπορούμε να διακρίνουμε δύο κατηγορίες:

1) Οι ηλεκτρονικές επιδράσεις των υποκαταστατών αλληλοσυμπληρώνονται και ενεργοποιούν την ίδια θέση στο φαινυλικό δακτύλιο. Μερικά παραδείγματα φαίνονται στο παρακάτω σχήμα:



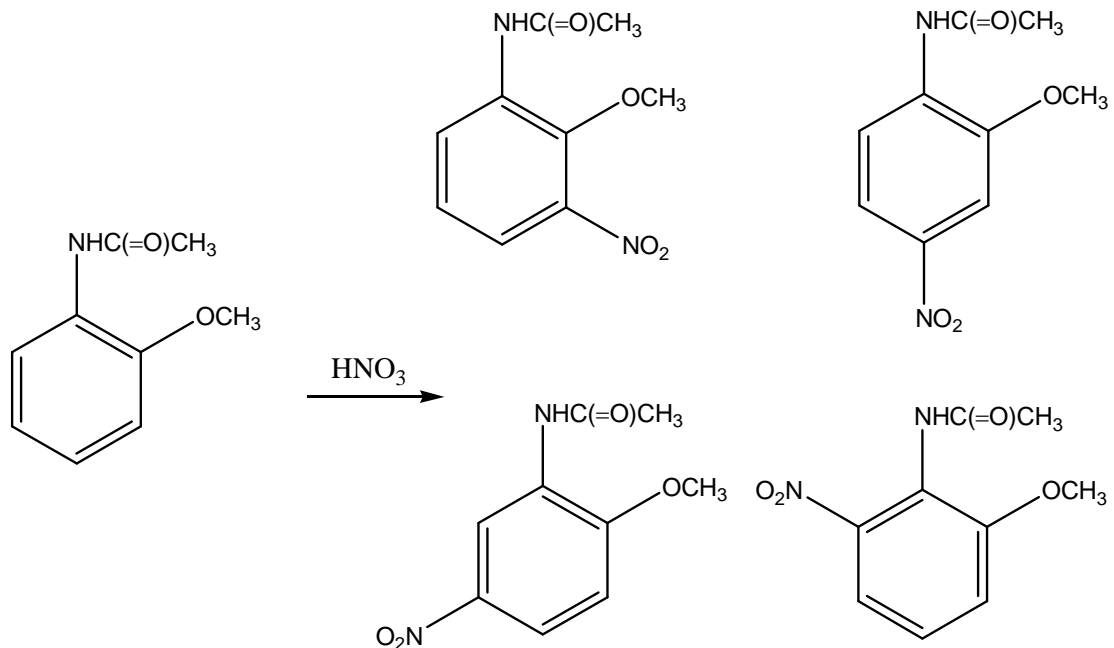
Το 1,3-διμεθυλοβενζόλιο υποκαθίσταται μόνο στη C4-θέση που είναι όρθο ως προς τη μία μεθυλο-ομάδα και πάρα ως προς την άλλη μεθυλο-ομάδα. Αντίθετα, οι C5- και C2-θέσεις δεν αντιδρούν εύκολα διότι η πρώτη είναι σε μετα-θέση ως προς τις δύο μεθυλο-ομάδες ενώ η δεύτερη είναι στερεοχημικά παρεμποδισμένη.



Το π-χλωροβενζοϊκό οξύ υποκαθίσταται μόνο στη C3-θέση που είναι όρθο ως προς τη χλωρο-ομάδα και μέτα ως προς την καρβοξυλικη-ομάδα.

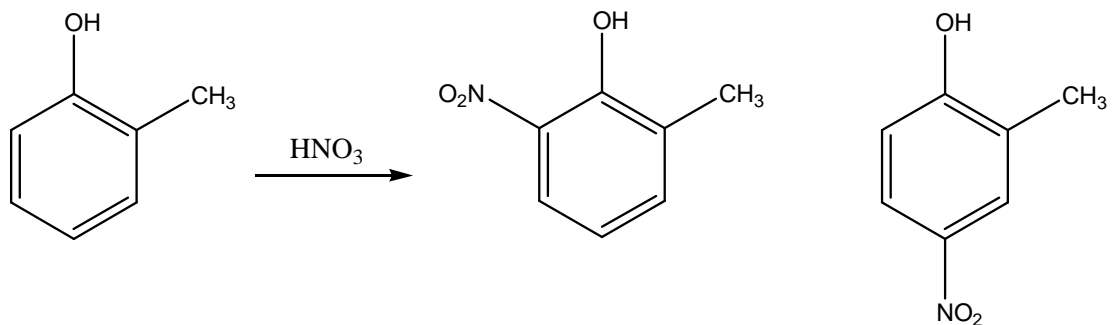
2) Οι ηλεκτρονικές επιδράσεις των υποκαταστατών στις θέσεις πιθανής αντίδρασης είναι αντίθετες. Σε αυτή την περίπτωση είναι δυσκολότερο να γίνει μία σωστή

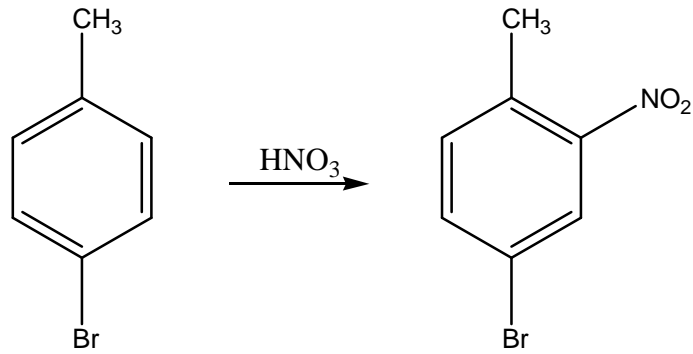
πρόβλεψη. Έτσι, η αντίδραση νίτρωσης του N-(2-μεθοξυφαινυλο)ακεταμιδίου, όπου οι δύο ομάδες έχουν παραπλήσια ισχύ ως κατευθύνοντες σε *ορθο*- και *παρα*-υποκατάσταση, θα δώσει και τα τέσσερα πιθανά ισομερή σε αναλογίες όμως που είναι δύσκολο να προβλεφτούν.



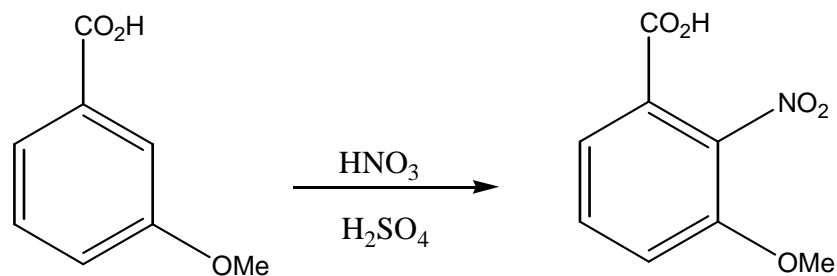
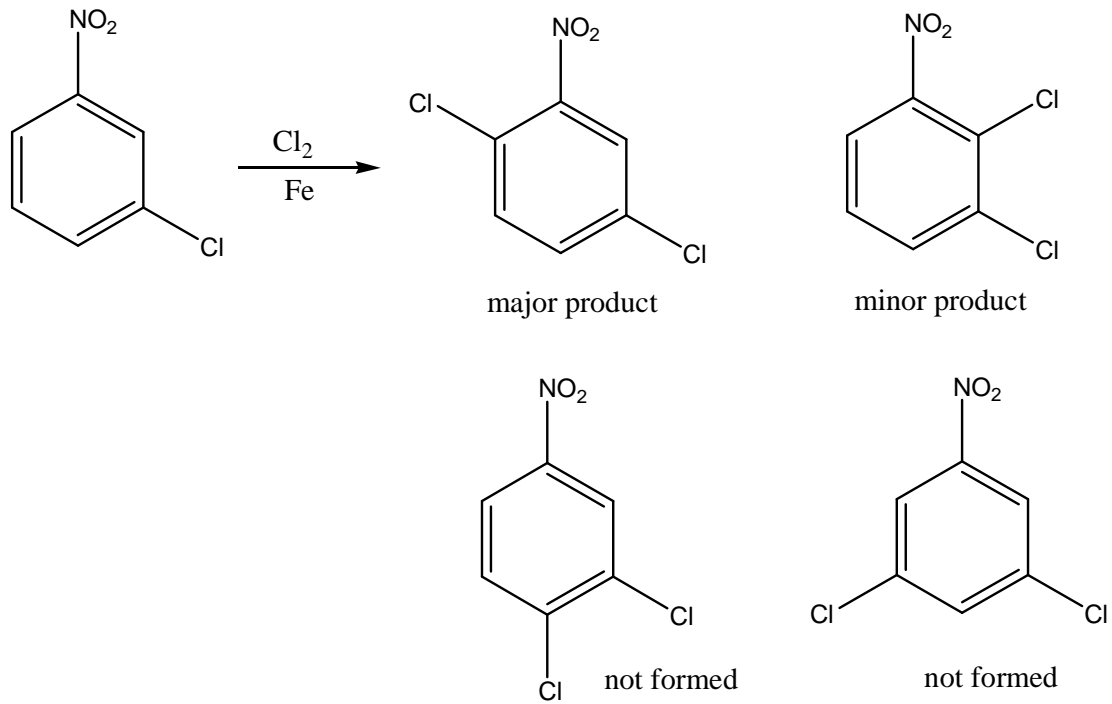
Σημειώνεται όμως ότι υπάρχουν χημικοί κανόνες να χρησιμοποιηθούν/εφαρμοστούν σε ορισμένες περιπτώσεις.

α) Όταν οι υποκαταστάτες έχουν διαφορετική ηλεκτρονική ισχύ, τότε ο υποκαταστάτης με την ισχυρότερη συνολική ηλεκτρονική επίδραση προσδιορίζει τη θέση της ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης. Οι υποκαταστάτες μπορούν να καταταχθούν ανάλογα με την ισχύ της συνολικής ηλεκτρονικής επίδρασης σε: -NH₂, -OH, -NR₂ > -OR, -O(C=O)R, -NH(C=O)R > -R, -Ph > αλογόνα > υποκαταστάτες που κατευθύνουν σε *μετα*-θέση. Έτσι, η *ορθο*-κρεσόλη αντιδρά κυρίως στην *ορθο*- και στην *παρα*-θέση ως προς την υδρόξυ και όχι ως προς τη μέθυλο ομάδα. Ανάλογη εξήγηση μπορεί να δοθεί και για το προϊόν της νίτρωσης του *παρα*-βρωμοτολουολίου.





β) Όταν μία ομάδα που είναι συνολικά δέκτης ηλεκτρονίων βρίσκεται σε *μετα*-θέση ως προς ένα συνολικά δότη ηλεκτρονίων, τότε μια ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση κατευθύνεται κυρίως σε *ορθο*-θέση ως προς τον υποκαταστάτη που είναι συνολικά δέκτης ηλεκτρονίων. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται «*όρθο επίδραση*», και παρόλο ότι δεν υπάρχει ικανοποιητική εξήγησή του, πολλά πειραματικά δεδομένα το επιβεβαιώνουν, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.



Παρασκευή χημικά καθαρών ισομερών

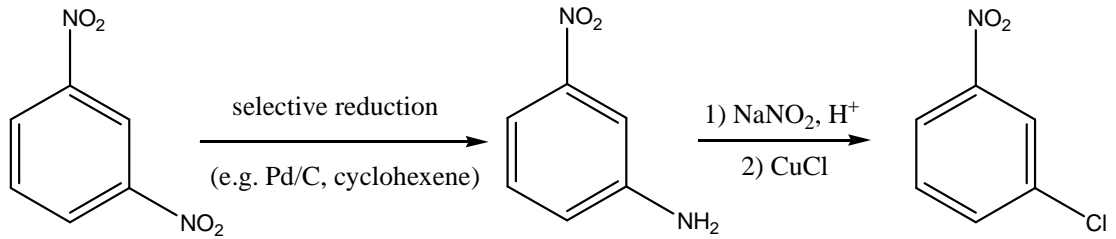
Στη σύνθεση των φαρμάκων, πολλές φορές, ως μια από τις αρχικές ουσίες χρησιμοποιείται ένα πολυποκατεστημένο βενζολικό παράγωγο. Ο κύριος τρόπος σύνθεσης αυτών των ενώσεων είναι με ηλεκτρονιόφιλες αρωματικές υποκαταστάσεις. Στην προηγούμενη συζήτηση όμως είδαμε ότι αυτές δίνουν συχνά μίγματα ισομερών προϊόντων. Πώς λοιπόν θα μπορούσαμε να παρασκευάσουμε το ισομερές που χρειαζόμαστε σε καθαρή μορφή;

1) Μερικές φορές είναι δυνατός ο διαχωρισμός του μίγματος των ισομερών που σχηματίζεται μετά από μια αντίδραση ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης. Συνήθως, χρησιμοποιείται ο συνδυασμός κλασματικής απόσταξης και ανακρυστάλλωσης. Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι στην περίπτωση των δυσποκαταστημένων βενζολικών παραγώγων τα *para*-ισομερή έχουν συνήθως υψηλότερο σημείο ζέσεως και σημείο τήξεως και είναι δυσδιαλυτότερα των *ortho*-ισομερών. *Παραδείγματα:* απομόνωση του *ortho*- και του *para*-χλωροβενζολίου από το προϊόν της νίτρωσης του τολουολίου και του χλωροβενζολίου αντίστοιχα.

2) Σε σπάνιες περιπτώσεις ένα ιδιαίτερο δομικό χαρακτηριστικό των ισομερών έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μεγάλων διαφορών στις φυσικοχημικές ιδιότητές τους και έτσι ο διαχωρισμός είναι σχετικά εύκολος. *Παραδείγματα:* Η *ortho*- και η *para*-νιτροφαινόλη που σχηματίζονται γενικά, και ανάλογα με τις συνθήκες, σε πρακτικά ισομοριακές ποσότητες από τη νίτρωση της φαινόλης, διαχωρίζονται εύκολα με απόσταξη με ατμούς. Η επιτυχία αυτού του διαχωρισμού οφείλεται στο ότι η *ortho*-νιτροφαινόλη σχηματίζει ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου και έτσι είναι σημαντικά πτητικότερη της *para*-νιτροφαινόλης που σχηματίζει μόνο διαμοριακούς δεσμούς υδρογόνου.

3) Πολλές φορές είναι πολύ δύσκολος ο διαχωρισμός των ισομερών. Αυτό κυρίως συμβαίνει όταν τα ισομερή είναι υγρά με παραπλήσια σημεία ζέσεως. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να χρησιμοποιήσουμε μια διαφορετική συνθετική στρατηγική, με επιπλέον χημικά στάδια, και όχι απλώς μια ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση. *Παραδείγματα:* Το μίγμα του *ortho*- και του *para*-χλωροτολουολίου, που είναι τα προϊόντα της αντίδρασης ηλεκτρονιόφιλης χλωρίωσης του τολουολίου, δεν διαχωρίζεται εύκολα. Έτσι, για τη σύνθεση των ισομερών χλωροτολουολίων, χρησιμοποιούνται τα αντίστοιχα νιτροτολουόλια που μετατρέπονται σε χλωροτολουόλια με σειρά γνωστών αντιδράσεων (αναγωγή-> διαζώωση-> αντίδραση Sandmeyer).

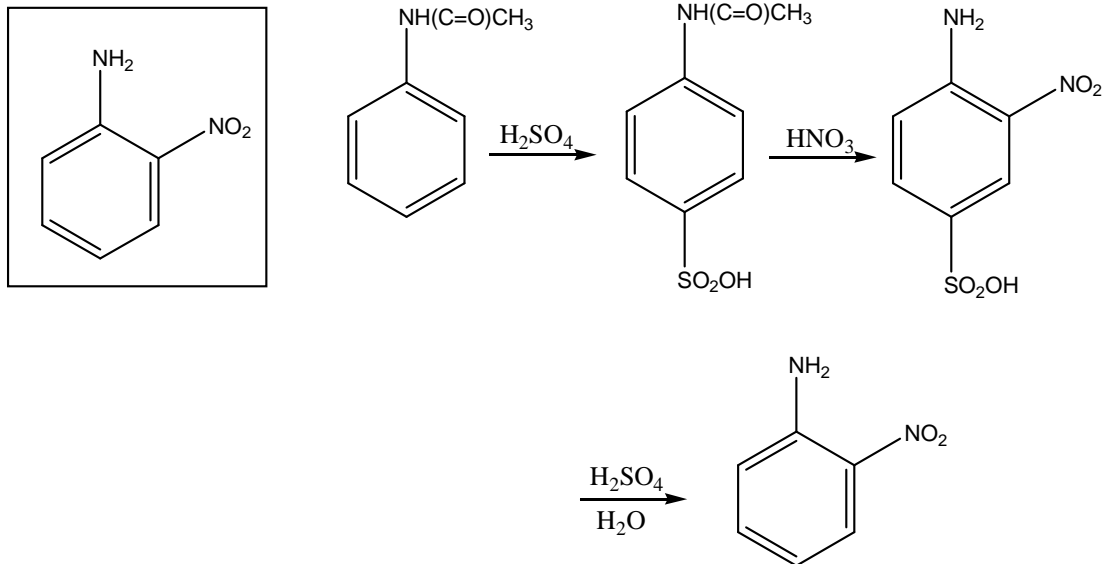
4) Είναι γνωστό ότι οι ηλεκτρονιόφιλες αρωματικές υποκαταστάσεις σε φαινυλικά παράγωγα που έχουν ήδη έναν υποταστάτη που είναι δέκτης ηλεκτρονίων δίνουν κυρίως (>90%) τα *meta*-ισομερή. Έχει βρεθεί όμως ότι ο τελικός καθαρισμός τους (δηλαδή, η απομάκρυνση των άλλων ισομερών που σχηματίζονται σε μικρές ποσότητες) είναι, πολλές φορές, δύσκολος. Μια ένωση που απομονώνεται εύκολα σε καθαρή κατάσταση είναι το 1,3-δινιτροβενζόλιο. Έτσι, αυτό χρησιμοποιείται συχνά ως εναλλακτική ουσία στη σύνθεση διαφόρων *meta*-δυσποκαταστημένων φαινυλικών παραγώγων. *Παραδείγματα:* Η χλωρίωση του νιτροβενζολίου δίνει κυρίως *meta*-χλωρονιτροβενζόλιο. Η απομόνωσή του όμως σε καθαρή μορφή είναι δύσκολη και η συνολική απόδοση είναι σχετικά χαμηλή. Αντίθετα, η εναλλακτική σειρά αντιδράσεων από 1,3-δινιτροβενζόλιο, παρόλο ότι περιλαμβάνει επιπλέον στάδια, δίνει καλές αποδόσεις καθαρού *meta*-χλωρονιτροβενζολίου.



5) Η παρασκευή πολλών βενζολικών παραγώγων που χρησιμοποιούνται στη σύνθεση των φαρμάκων δεν είναι από πρώτη άποψη απλή. Αυτό συμβαίνει κυρίως όταν οι θέσεις που βρίσκονται οι υποκαταστάτες είναι οι λιγότερο δραστικές, και έτσι η εισαγωγή τους με απλές ηλεκτρονιόφιλες αρωματικές δεν είναι δυνατή. Μια γενική συνθετική στρατηγική που εφαρμόζεται σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η εκλεκτική προστασία της περισσότερο δραστικής θέσης της αρχικής ουσίας με μια ομάδα που α) κατευθύνει την είσοδο του νέου υποκαταστάτη στη θέση που θέλουμε και β) η ομάδα αυτή μπορεί εύκολα να απομακρυνθεί. Τέτοιες «προστατευτικές» ομάδες είναι οι: $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CMe}_3$. Η χρησιμότητά τους θα φανεί στα παρακάτω παραδείγματα.

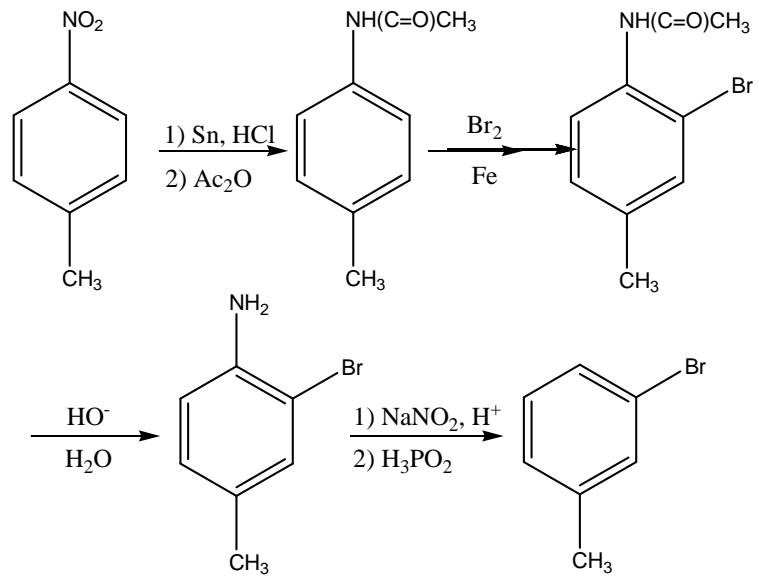
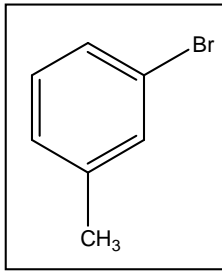
Γενικά Παραδείγματα:

(1)

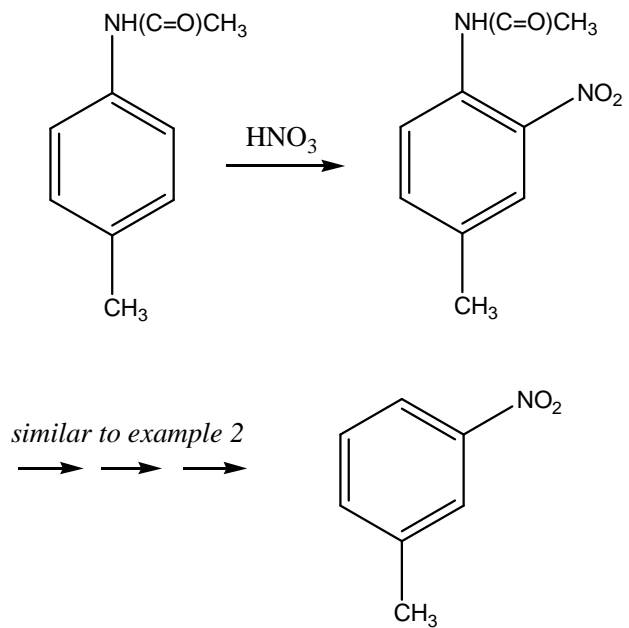
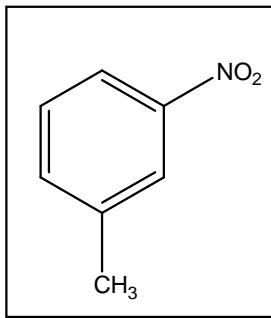


Η σουλφούρωση του ακετανιλιδίου δίνει σχεδόν αποκλειστικά το αντίστοιχο παρασουλφονικό οξύ. Στη συνέχεια, η νίτρωση γίνεται σε ορθο-θέση ως προς την ακετάμιδο ομάδα (και συνοδεύεται με υδρόλυσή της κατά την επεξεργασία της αντίδρασης). Τέλος, η σουλφονική ομάδα απομακρύνεται με την επίδραση αραιού θεικού οξέος. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η απευθείας νίτρωση του ακετανιλιδίου δίνει κυρίως το παρανίτρο παράγωγο.

(2)

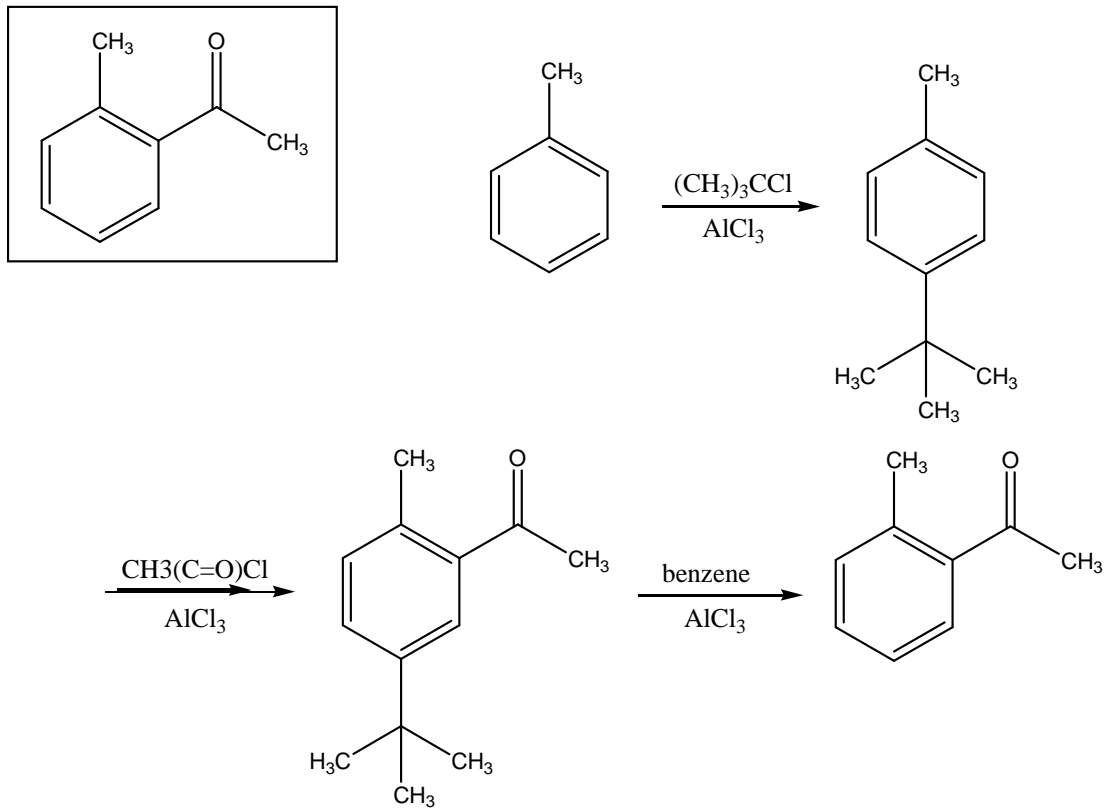


(3)



Πρέπει να σημειωθεί ότι η απευθείας Friedel-Crafts αλκυλίωση του νιτροβενζολίου δεν είναι δυνατή. Γενικά, οι αντιδράσεις Friedel-Crafts (αλκυλιώσεις ή ακυλιώσεις) δεν δίνουν προϊόντα όταν ο βενζολικός δακτύλιος εμπεριέχει υποκαταστάτες που είναι ισχυροί δέκτες ηλεκτρονίων.

(4)



Πρέπει να σημειωθεί ότι η απευθείας Friedel-Crafts ακυλίωση του τολουολίου δίνει κυρίως το δίνει κυρίως το παρα-ισομερές (λόγοι στεreoχημικής παρεμπόδισης).

(5)

