

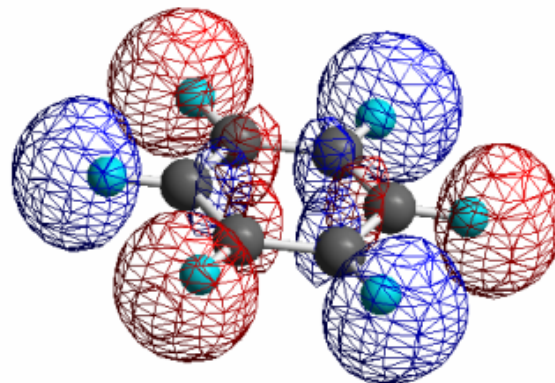


Organická chemie pro biochemiky II

část 23

Praktický pohled na organickou chemii

Metodika syntézy organických látek. Změny funkčních skupin, reakce tvorby C-C vazby, syntéza heterocyklických sloučenin. Přesmyky. Použití chránících skupin. Příklady totálních syntéz přírodních a biologicky aktivních látek.



Metodika syntézy organických látek se odvíjí od toho zda

- chceme syntetizovat jedinou (a jenom jednu) cílovou sloučeninu,
- obměňujeme sloučeninu známou a pátráme po derivátech s „lepšími“ vlastnostmi,
- hledáme libovolnou novou kvalitu.

V dnešní době máme k dispozici nejen velmi kvalitní literaturu

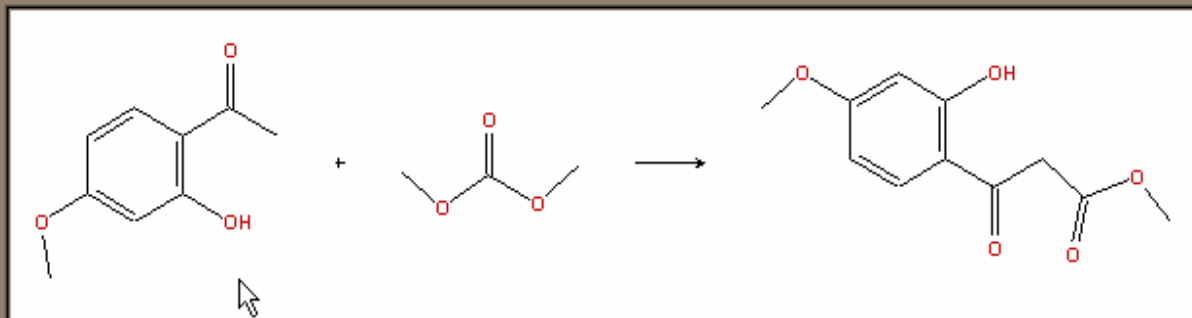
Chemical Abstracts

Beilstein

Organic Synthesis

ale i celou řadu molekulárně orientovaných programů a databází, které dokáží odpovědět na dotaz o zadané struktuře a navrhnout jak meziprodukty tak syntetické postupy.

Chemik, nicméně, stále zaujímá nezastupitelné místo ve vyhodnocení těchto informací, volbě metody ale i samotném provedení syntézy.



$$C_9H_{10}O_3 + C_3H_6O_3 \rightarrow C_{11}H_{12}O_5 \text{ [+ CH}_4\text{O]}$$

480.468

Treatment of *o*-hydroxyacetophenones 2a-e with excess lithium bis(trimethylsilyl)amide followed by dialkyl carbonates gave alkyl 3-(2-hydroxyaryl)-3-oxopropanoates 3a-e. The latter substances were transformed through the reaction of their magnesium chelates with benzoyl chlorides into a series of 3-(alkoxycarbonyl)-2-arylflavones, which were subsequently elaborated into a variety of flavonoids. These compounds were tested for their abilities to inhibit the *in vitro* protein-tyrosine kinase activity of p56lck, an

Six other examples were prepared similarly in 84-96% yields.

CUSHMAN M, NAGARATHNAM D, BURG D L, GEHLEN R L

PURDUE UNIV, SCH PHARM & PHARMACEUT SCI, W LAFAYETTE, IN, 47907.

SYNTHESIS AND PROTEIN-TYROSINE KINASE INHIBITORY ACTIVITIES OF FLAVONOID ANALOGS.

23-4

Reactants

	GRADE
▶ (25 mmol)	

Solvent

	REGNO	GRAD
▶ THF		

Catalyst

	REGNO	GRAD
▶ LiN(TMS) ₂		75 mmol

Products

	GRADE	YI
▶		94.0

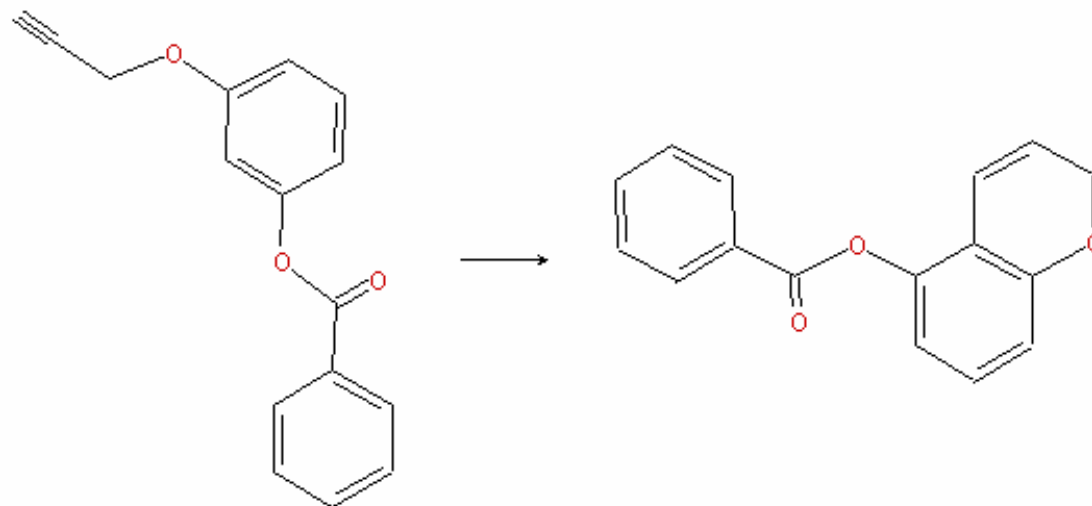
Conditions

Atmosphere	AR
Temperature	-78.0-25.0 DEG C
Pressure	
Time	10.0-11.0 HR



ChemRXN -- ChemSelect

© InfoChem Gesellschaft. All rights reserved.



Formula

C₁₆H₁₂O₃ → C₁₆H₁₂O₃

MW

504.538

Journal

Heterocycles

Yr.

1979

Vol.

12

Page

451

Coden

HTCYAM

Title

REGIOSPEZIFISCHE SYNTHESE VON 5-HYDROXY-2H-CHROMEN.

BOX V. G. S., BURKE B. A., MCCAWE C.

ENG

of Type*	Book, Whole
of ID*	70
Book Title	A Newsletter for Massachusetts Marine Educators
Authors	
Pub Date*	/ /1986
Pub/URLs	
Notes	
Keywords	marine; bottlenose dolphin; dolphin; d
Print	Not in File 05/0
Location	
Volume	

Ref ID	Authors	Title
70		A Newsletter for Massachu
105		Dolphins
72		Sea World Curriculum Guic
99		Bottlenose dolphins of Galv
77	Anderson,L.	Arion and the dolphins: bas
86	Angel,H.	Life in the oceans: the spec
54	Au,W.W.L.	Application of the reverbera
41	Baird,R.W.	Status of the bottle-nosed-c
55	Ballance,L.T.	Habitat use patterns and ra
111	Barlow,J.	An assessment of the statu
7	Bassos,M.K.	Effect of pool features on th
68	Behrens,J.	Whales of the world
73	Boschung,H.T.	The Audubon Society field
94	Boyd,I.L.	Marine mammals: advance
37	Brager,S.	Association patterns of bot
39	Buck,J.D.	Occurrence of non-o1 vibrio-cholerae in Texas gulf
45	Buck,J.R.	A quantitative measure of similarity for tursiops-tru
100	Bujack,E.S.	Comparative evaluation of the craniofacial anatomy
84	Carter,S.	The happy dolphins

Z39.50 Hosts and Databases

Selected 0 of 609 databases, from 347 Hosts

- Aberdeen University / dynix
- Acadia University /
- A-G Canada / AGC
- A-G Canada / AGC
- Alaska Geospatial
- Amarillo College / I
- Ames Public Librar
- AMICUS / ANY
- AMICUS / AU
- AMICUS / CST
- AMICUS / FS
- AMICUS / LC
- AMICUS / NA

Show this dialog f

Configure

Z39.50 Servers

- Library of Congress
 - APIF
 - AUTH
 - BIB
 - BKFILES
 - BOOKS
 - CF
 - JACKPHY
 - MAPS
 - MSS
 - MUSIC
 - NAMES

of hosts: 347
of databases: 609

Organická chemie má (m.j.) k použití i některé užitečné disciplíny, jako např.

- stereochemii,
 - výpočetní metody vedoucí k tvaru molekul, orbitalům, obsazení elektrony a parciálním nábojům, výpočty lze dospět i k energetickému pohledu na stabilitu a náročnost vzniku (snadnost rozpadu) vazeb a molekul, regio- a stereo-selektivitu,
 - teorii reakčních mechanismů a kinetiky, fyzikální organickou chemii,
 - chemii polymerů,
 - biochemii a mikrobiologii,
 - speciální experimentální techniky.
-
- Jsou zvažovány parametry jako ekonomika reakce, výtěžek, enantiomerní výtěžek, selektivita (zda vzniká jen žádaný produkt), vliv prostředí (rozpouštědla), solvatace (nahé ionty), komplexace (crowny), katalýza (supernukleofilní katalyzátory), děje na rozhraní nemísitelných fází (přenos mezi fázemi, micelární jevy), vliv dodání energie (teplo, světlo, mikrovlny, tlak, ultrazvuk ...), oxidačně-redukční a další jevy na elektrodách, použití enzymů, buněk, mikroorganismů pro účely syntézy, aj.

alkylderiváty	$-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$
karboxylové kyseliny	$-\text{COOH}$
estery	$-\text{COO-R}$
anhydridy	$-\text{CO-O-CO-}$
acyl halidy	$-\text{COX}$
soli	$-\text{COO}^- \text{Me}^+$
alkoholy a fenoly	$-\text{OH}$
ethery	R-O-R
peroxydy	R-O-O-R
aldehydy	$-\text{CH=O}$
ketony	R-CO-R
acetaly	$>\text{C}(\text{OR})_2$
amidy	$-\text{CO-NH}_2$
aminy	$-\text{NH}_2$
amoniové soli	$-\text{N}^+\text{H}_3 \text{X}^-$
hydroxylaminy	$-\text{NH-OH}$
alkoxyaminy	$-\text{NH-OR}$
oximy	$=\text{N-OH}$
iminy	$=\text{C=NH}$
azosloučeniny	$-\text{N=N-}$
azoxysloučeniny	$-\text{N=N}(->\text{O})-$
halogenderiváty	$-\text{X}$
keteny	$=\text{C=O}$
laktony	vnitřní estery
laktamy	vnitřní amidy
laktimy	enolforma laktamů s $-\text{C}(\text{OH})=\text{N-}$

funkční skupiny a jejich změny a záměny

nitrily	-CN
isokyanidy	-NC
kyanáty	-OCN
isokyanáty	-NCO
fulmináty	-ONC
thiokyanáty	-SCN
isothiokyanáty	-NCS
thiosloučeniny	sloučeniny s kyslíkem nahrazeným sírou
thioly, merkaptany	-SH
thioketony	=S
thioethery	R-S-R
thiokyseliny	-CSOH
sulfoniové soli	$R_3S^+ X^-$
thiohalogenové sloučeniny	-S-X
sulfoxidy	R-SO-R
sulfony	R-SO ₂ -R
deriváty kyselin síry	-SO ₃ H, -SO ₂ H, -SOH, R-SO ₂ -O-SO ₂ -R
sultony	-SO ₂ -O-
sultamy	-SO ₂ -N=
sloučeniny síry, fosforu, křemíku, bóru	

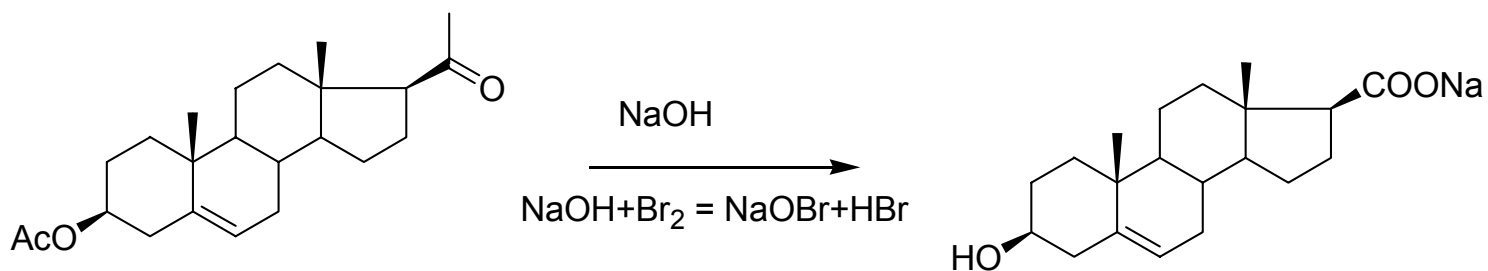
**funkční skupiny a jejich
změny a záměny**

funkční skupiny a jejich změny a záměny

přeměna funkčních skupin

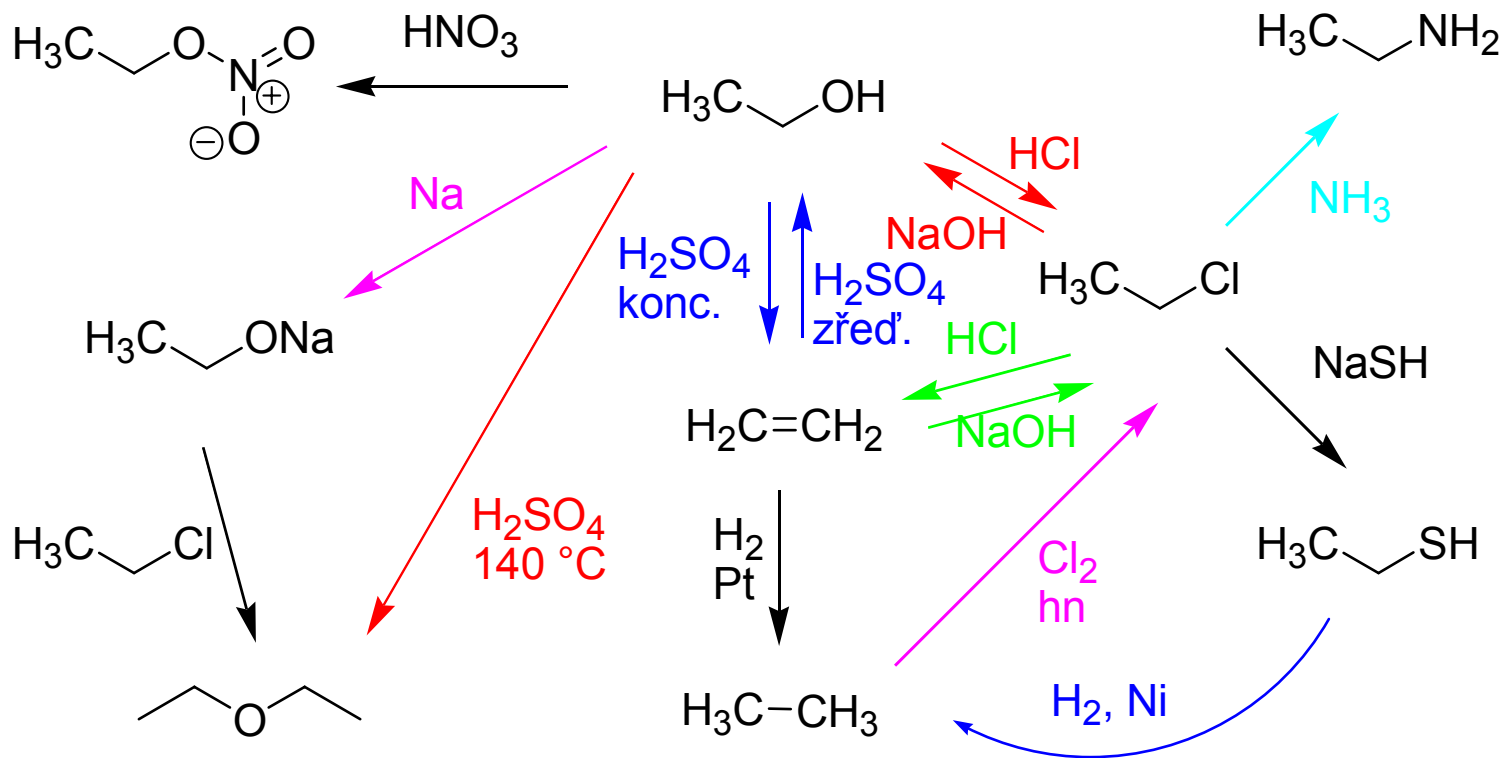
je vlastně jedním ze základů organické syntézy (spolu se štěpením a tvorbou C-C vazeb)

přeměna funkčních skupin může znamenat chránění chránicí skupinou, epimerace, přeměnu vazby C-X na C-Y, změnu řádu vazby (nahoru i dolu), rozštěpení C-C vazby ale i prodloužení řetězce či jeho rozvětvení



přeměny funkčních skupin byly podrobněji probírány u jednotlivých druhů organických sloučenin

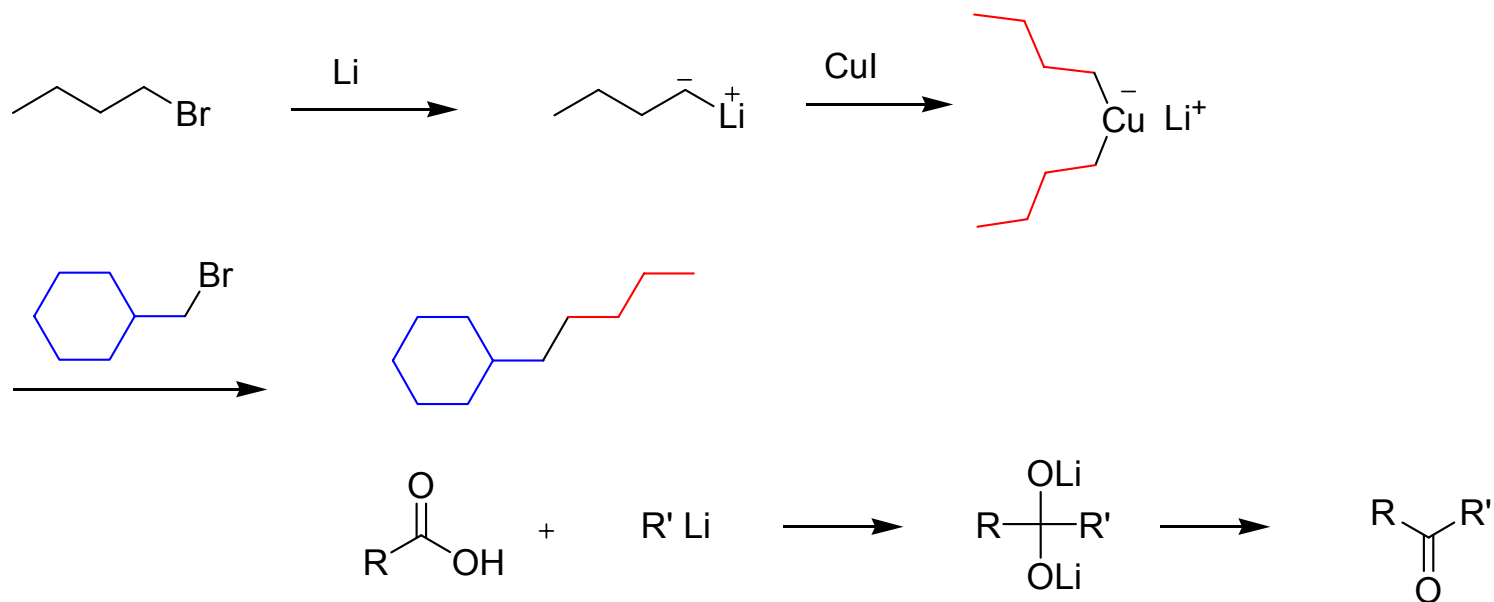
funkční skupiny a jejich změny a záměny



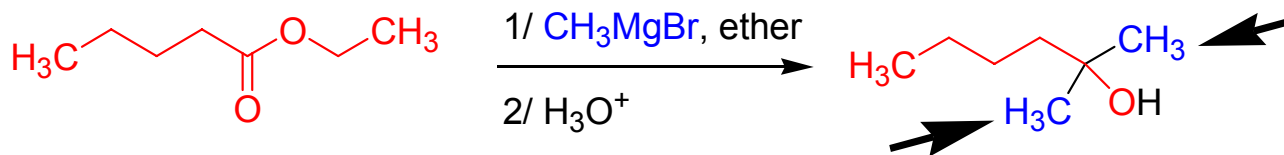
příklad přeměny vybraných funkčních skupin

Reakce při kterých vznikají C-C vazby patří v organické syntéze k nejdůležitějším.

Mezi takové reakce patří velmi často reakce organokovových činidel

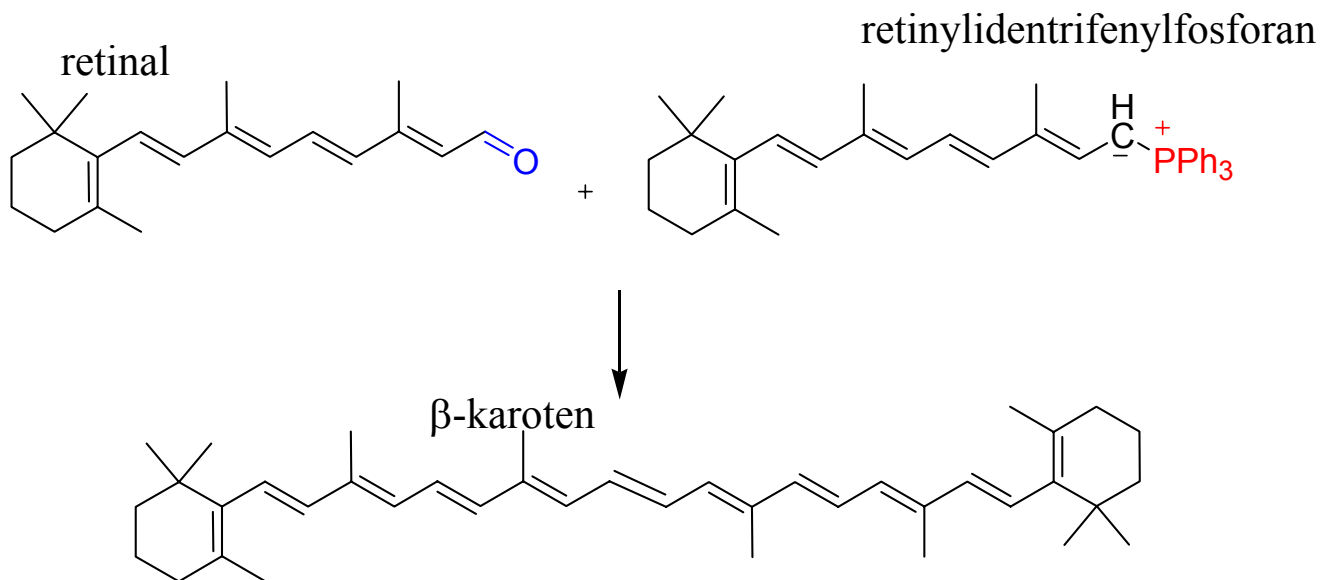


zvláštní důležitost mají Grignardovy sloučeniny a jejich reakce

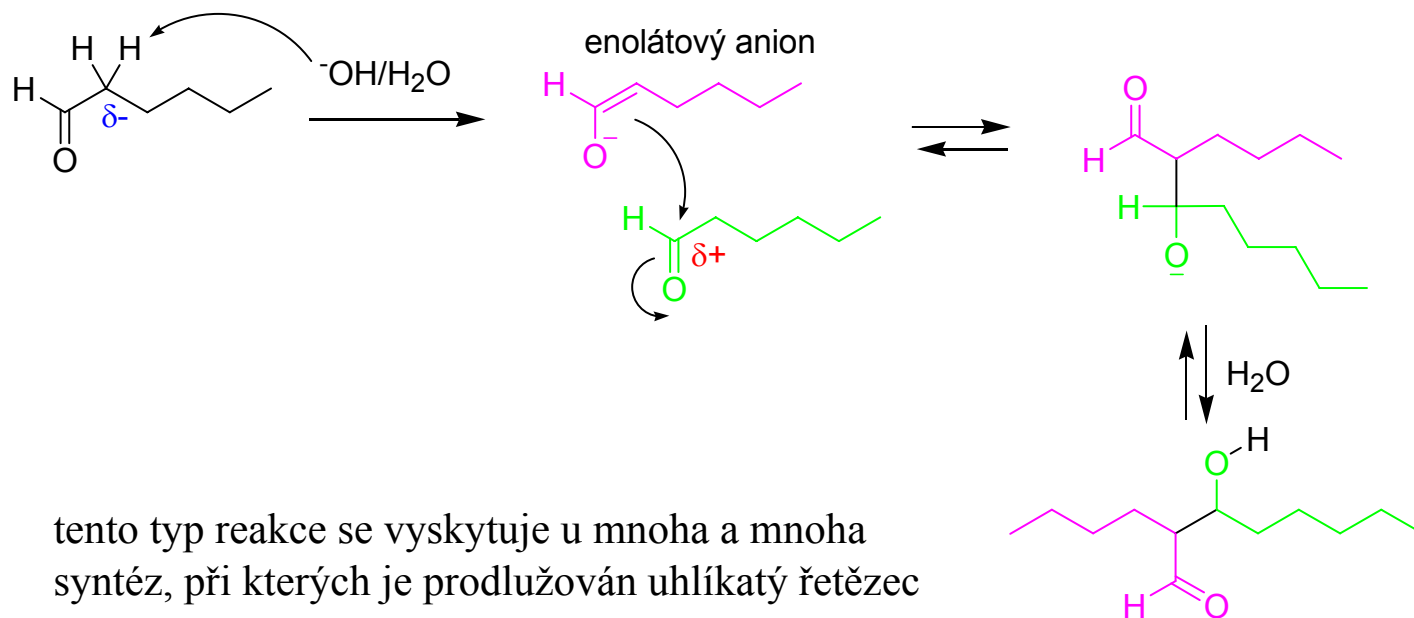


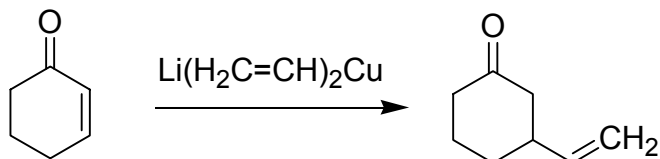
významnou nukleofilní reakcí karbonylů je adice fosforových ylidů
(Wittigova reakce) ylidů s karbonyly

jde o jednu z nejdůležitějších reakcí pro spojování uhlovodíkových řetězců

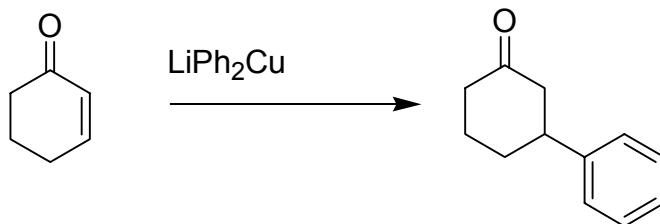


další veledůležitou reakcí karbonylových sloučenin je
karbonylová kondenzace



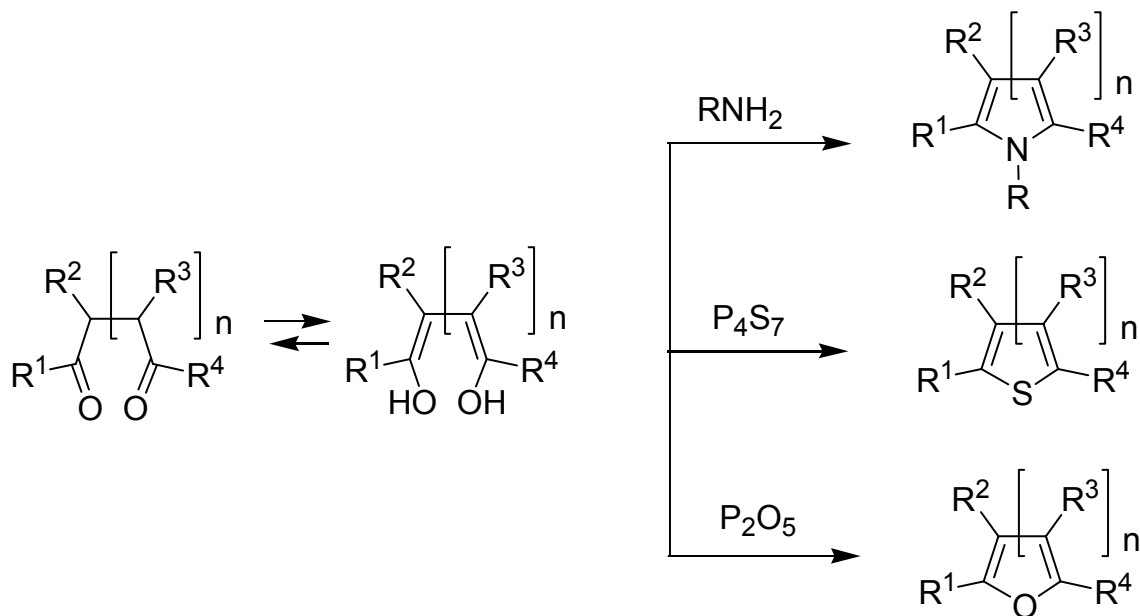


pozorný posluchač si připomene
Gilmanova činidla LiR_2Cu



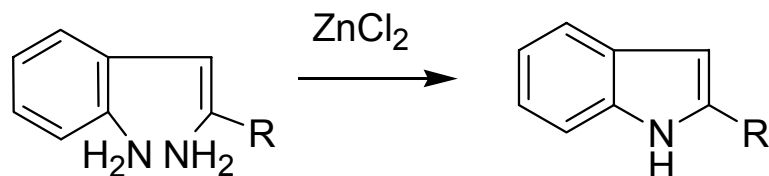
Tvorba vazby uhlík-uhlík (jednoduché i násobné) je obsažná látka, kterou lze přednášet jako celosemestrální kurs. Toto připomenutí ukazuje její důležitost.

syntéza heterocyklů



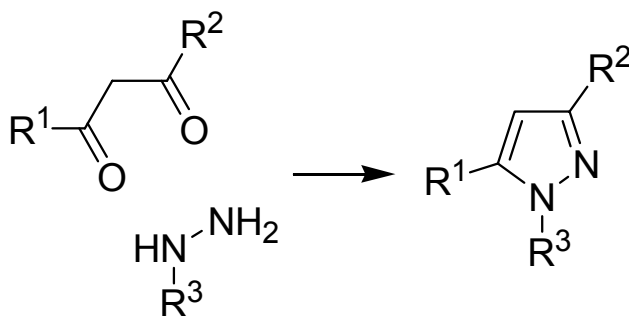
obecně lze k syntéze heterocyklu použít dikarbonylovou sloučeninu a sloučeninu, která je zdrojem heteroatomu (v případě kyslíkatých derivátů P_2O_5 je činidlem dehydratačním)

podobně, jak vzniká furan dehydratací diolu, vznikne dusíkatý kruh i odejmutím amoniaku

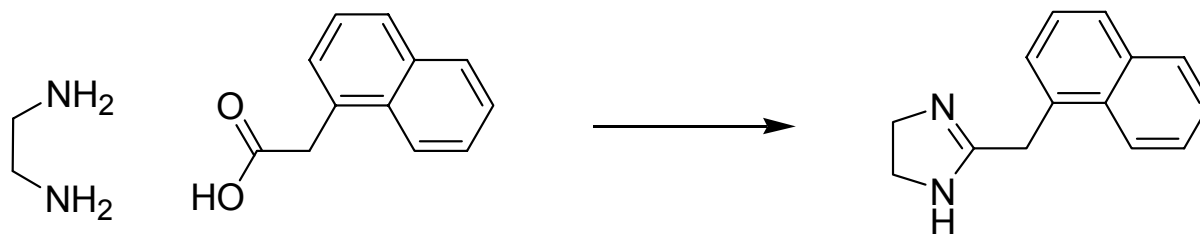


(syntéza indolu Fischerovou reakcí)

v analogii s předchozí reakcí dikarboxylové sloučeniny s aminem můžeme syntetizovat i pyrazol

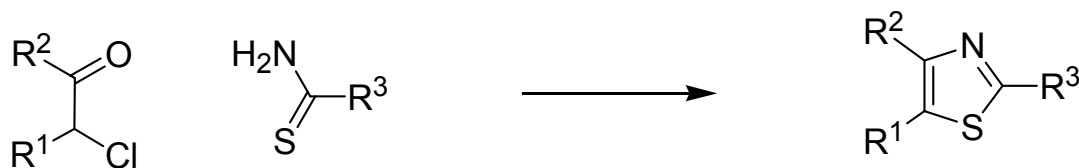


(substituované) hydraziny reagují s β-dikarboxylovými sloučeninami anebo s estery β-ketokyselin



výše popsané kondenzace můžeme rozšířit i na syntézu imidazolu kondenzací ethylendiaminu a kyseliny α -naftyloctové, produktem je látka použitá jako léčivo Sanorin, která kontrahuje cévy a sliznice a užívá se k uvolnění otoků a při rýmě

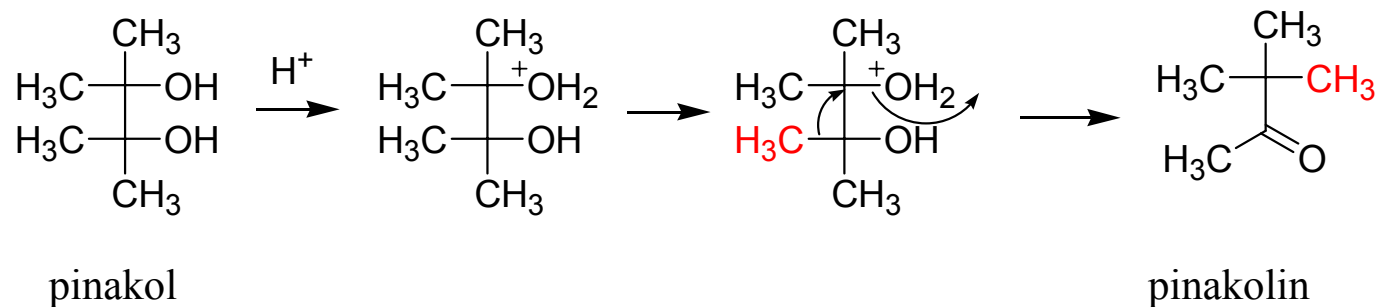
podobná filosofie se uplatní i u syntézy thiazolu Hantzschovou syntézou



thioamid reaguje s haloketonem za vzniku thiazolu

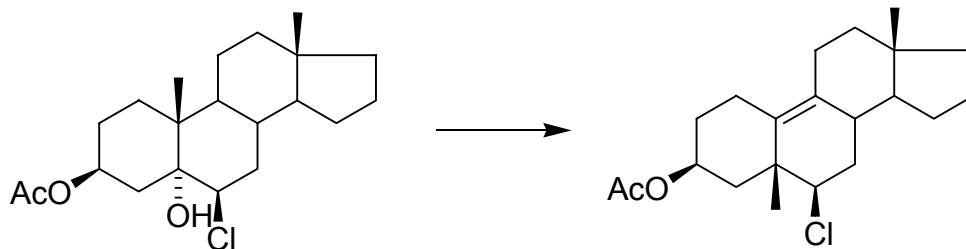
přesmyk je reakce, při které se jedna molekula přemění na jinou, obvykle pouze jakoby se změnil způsob zřetězení uhlíků

někdy se přesmyku účastní i činidlo či odcházející částice



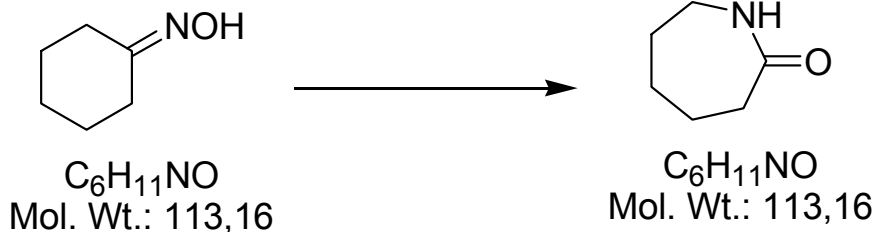
diterciární vicinální dioly (α -glykoly) podléhají při pokusu o dehydrataci známému pinakolinovému přesmyku

jde o přesmyk nukleofilní při němž migruje částice spolu s vazebnými elektrony (která je tudíž nukleofilní)



Westphalenův přesmyk na stereoidech
(vlastně přesmyk methyly spojený s eliminací vody)

klasický je přesmyk cyklohexannonoximu (Beckmannův přesmyk) v kyselém prostředí na ϵ -kaprolaktam



pojem **chránící skupina**,

chránící skupina je většinou produkt substituce, který původní snadno reagující skupinu přemění na skupinu za požadovaných podmínek stálou a po provedení reakce je opět snadno odstraněna

„klasické“ nejpoužívanější chránící skupiny

pro OH skupiny

acetyl (Ac), benzyl (Bz, OPh), benzoyl (Bn), allyl (All)

pro NH₂ skupiny

N-acetyl (Ac), *N*-ftaloyl (Pht), *N*-benzyloxykarbonyl (Z)

pro diol

isopropyliden (Ipn), cyklický karbonát, cyklický thiokarbonát, cyklický alkylboronát

pro karboxyl

estery (MeO-, EtO-, benzyl-, silyl ...),

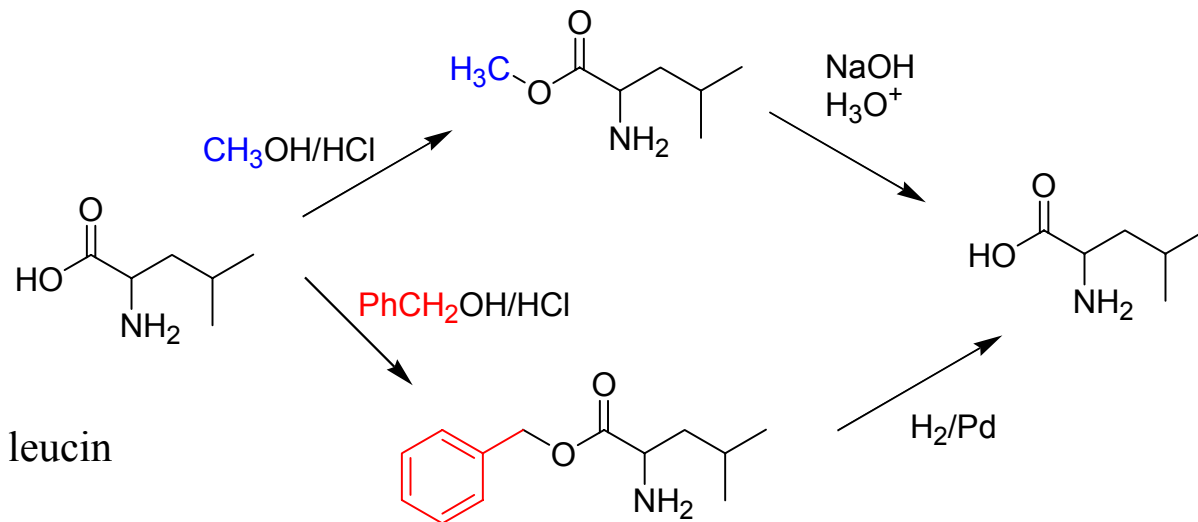
pro karbonyl

cyklické acetaly

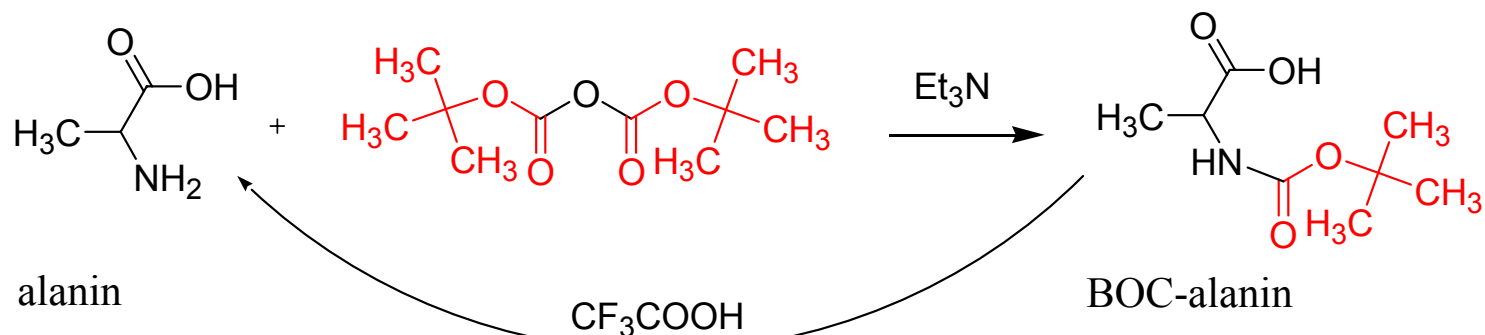
pro dvojnou vazbu

dibromderivát

orthogonální jsou takové skupiny, které lze zavést i odstranit jednu vedle druhé

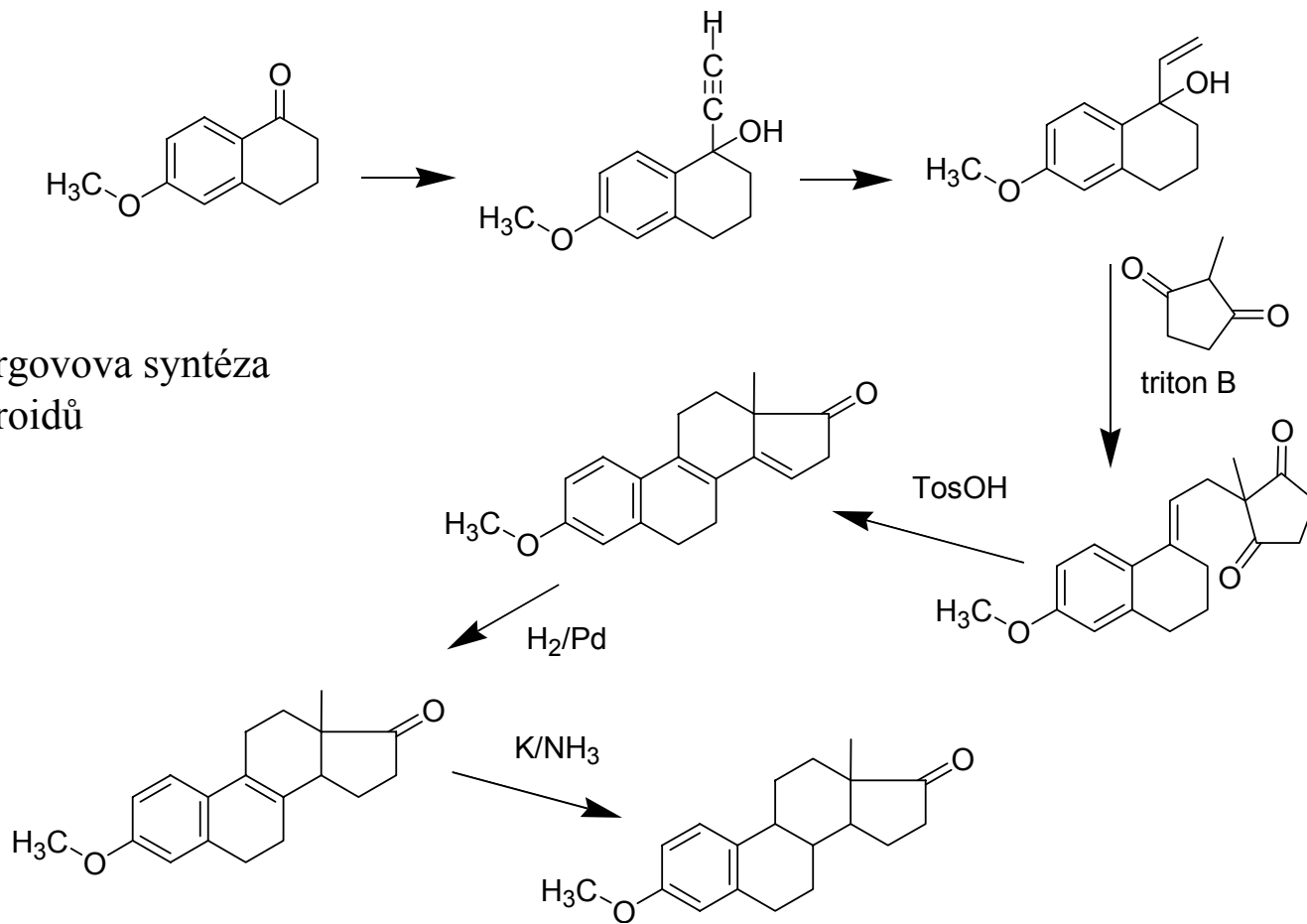


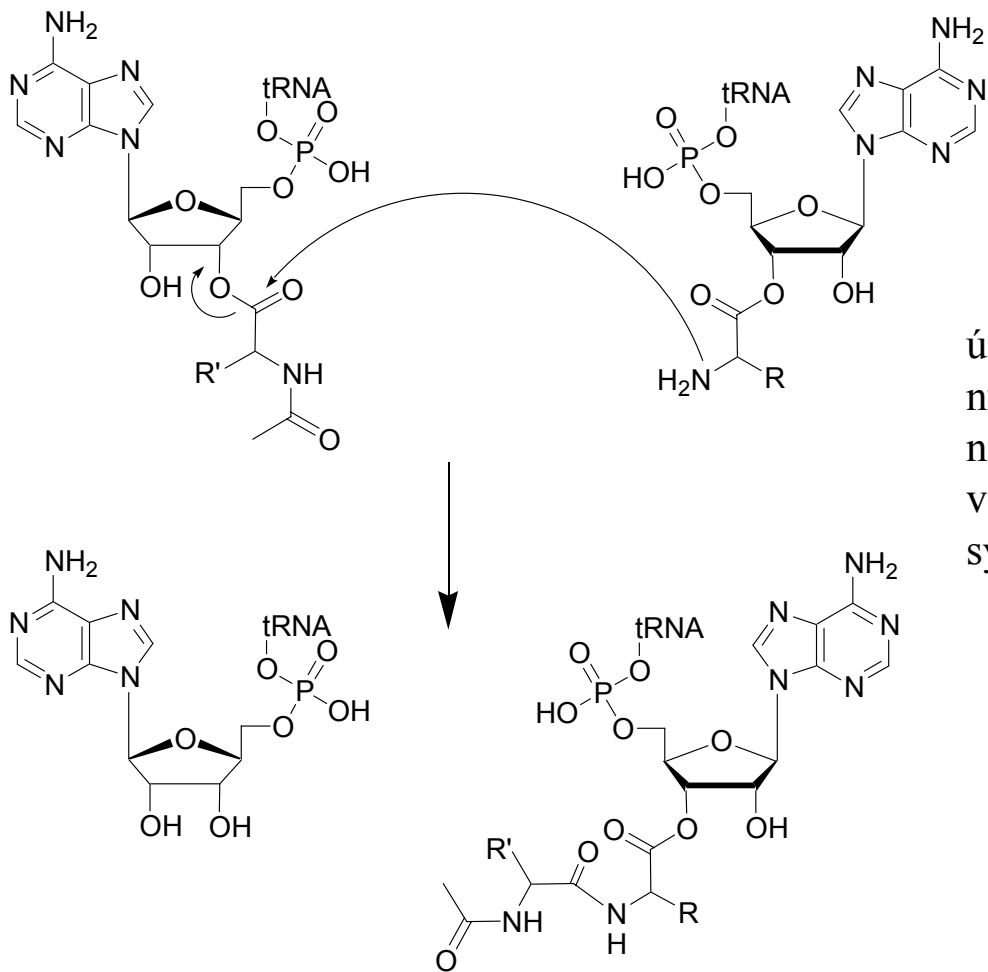
U syntézy peptidů se situace zjednodušuje na ochranu aminoskupiny a karboxylu. Karboxyl chráníme většinou jako ester, amin jako amid.



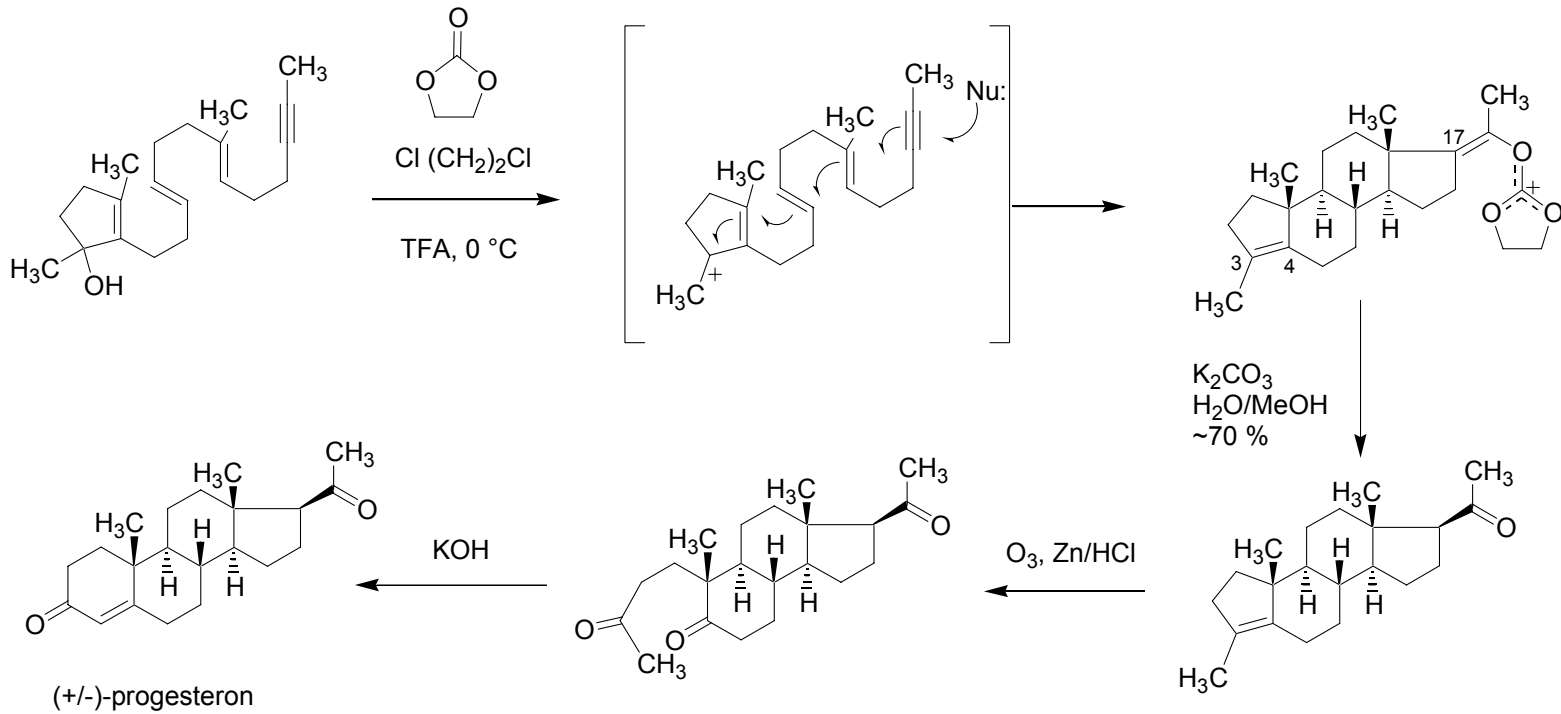
příklady totálních syntéz přírodních a biologicky aktivních látek

Torgovova syntéza
steroidů

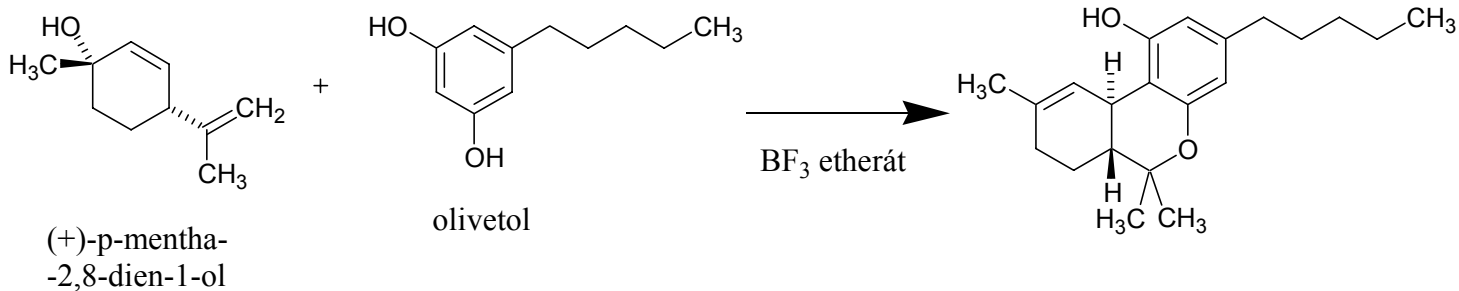
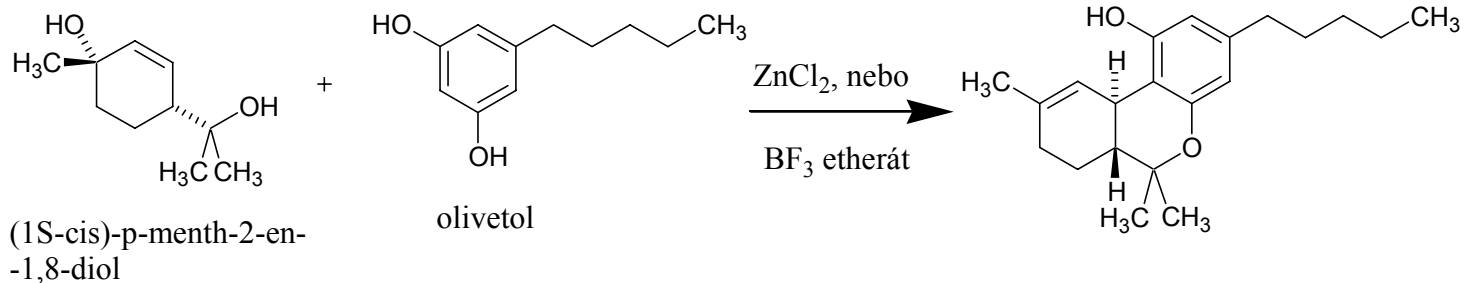




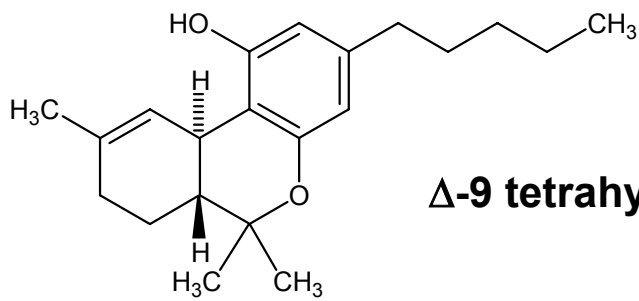
účast terminálního nukleotidu z tRNA na tvorbě peptidové vazby jako model pro syntézu peptidu na pevné fázi



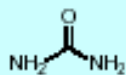
totální syntéza racemického pregnenolonu



dva způsoby průmyslové výroby Δ -9-THC

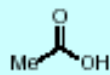


Δ -9 tetrahydrokanabinol, Δ -9-THC



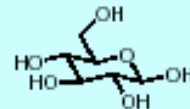
urea

[Wöhler, 1828]^[8]



acetic acid

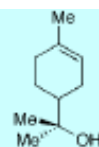
[Kolbe, 1845]^[9]



glucose

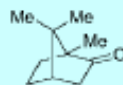
[Fischer, 1890]^[12]

vybrané přírodní látky syntetizované v 19. století



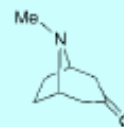
α -terpineol

[Perkin, 1904]^[14]



camphor

[Komppa, 1903]^[15]
[Perkin, 1904]^[15]



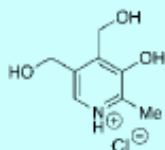
tropinone

[Willstätter, 1901]^[17]
[Robinson, 1917]^[16]



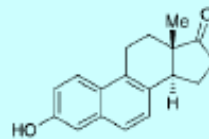
haemin

[Fischer, 1929]^[18]



pyridoxine hydrochloride

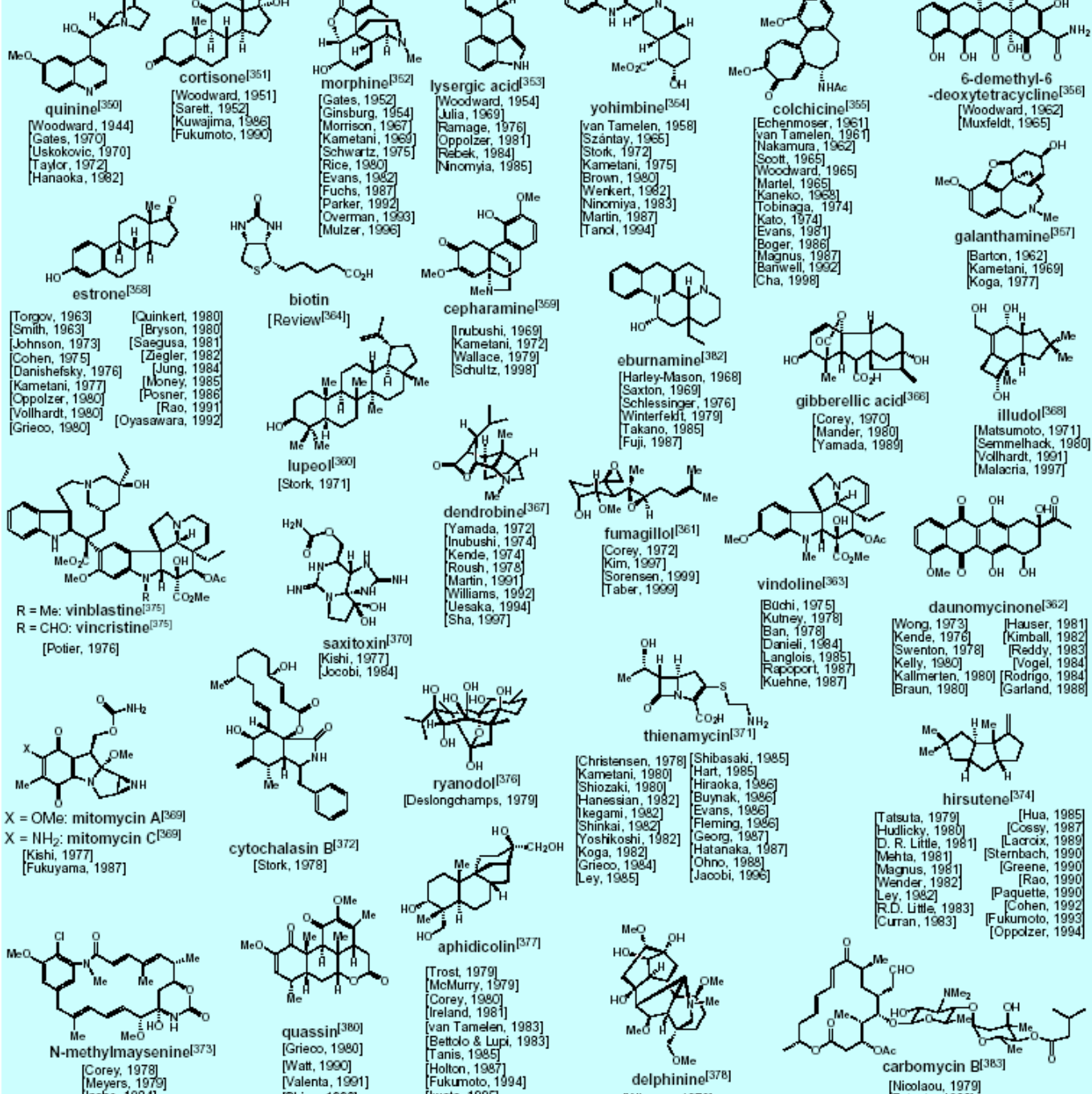
[Folkers, 1939]^[19, 20]

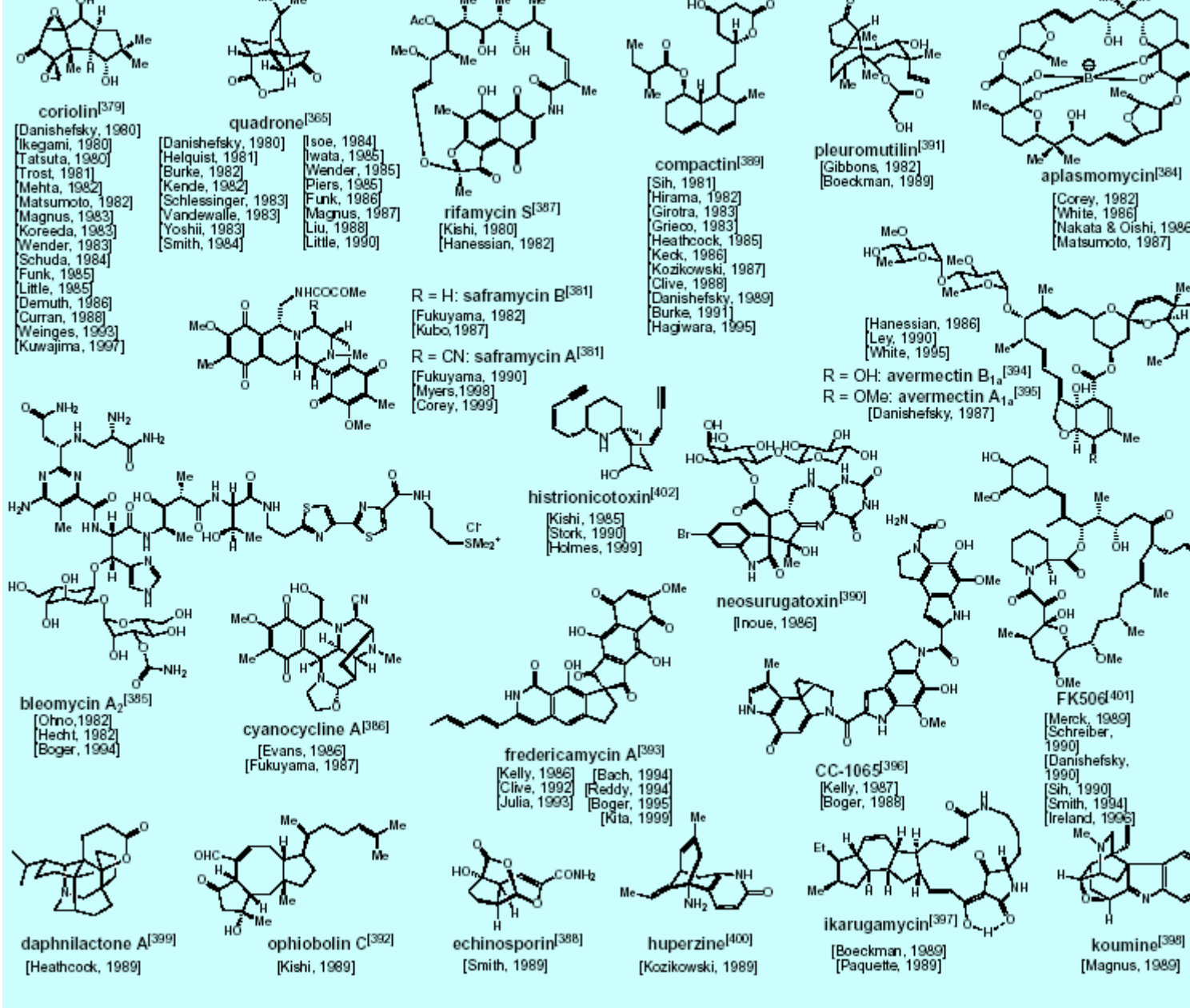


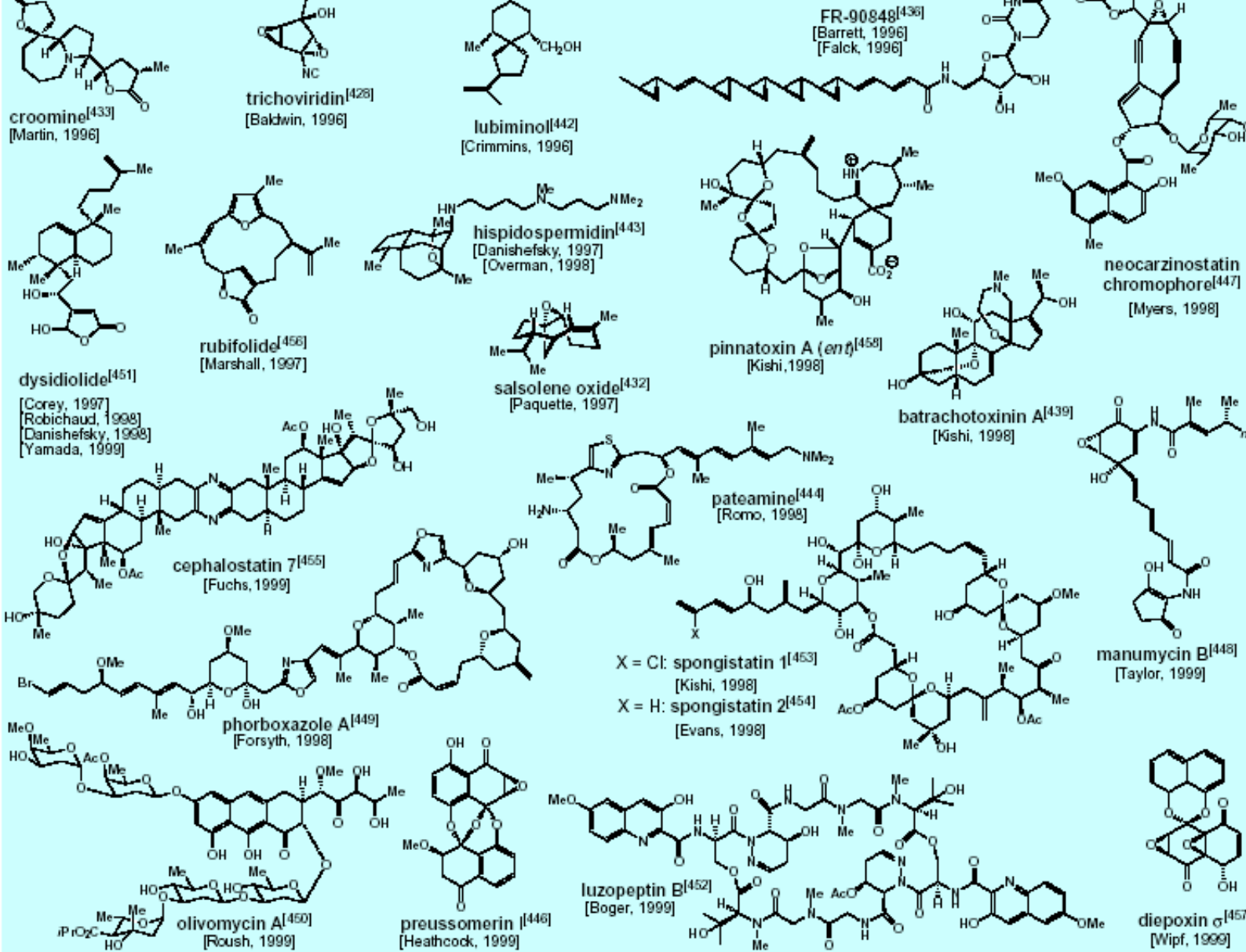
equilenin

[Bachmann, 1939]^[21]

vybrané přírodní látky syntetizované v letech 1901-1939







vybrané přírodní látky syntetizované ve 20. století

