

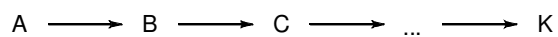
Szerves kémiai szintézismódszerek

11. A szerves szintézisek hatékonyságának
növelésére szolgáló új módszerek: szilárd fázisú,
többkomponensű és kombinatorikus módszerek.
Válogatott szintézisek.

Kovács Lajos

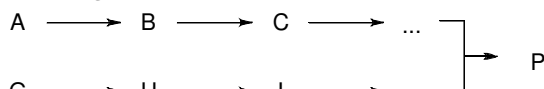
A szerves kémiai szintézismódszerek áttekintése

Lineáris szintézisek



$$Y_K = \prod y_i$$

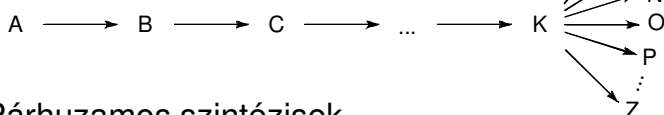
Konvergens szintézisek



$$Y_P = \prod y_l (y_m) y_n \dots$$

$l, m, n \dots < i$

Divergens szintézisek



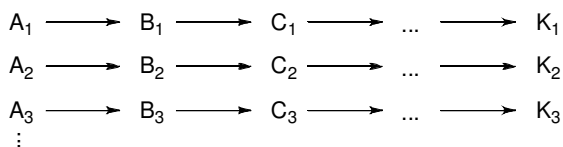
$$Y_L = \prod y_{i,L}$$

$$Y_M = \prod y_{i,M}$$

\vdots

$$Y_Z = \prod y_{i,Z}$$

Párhuzamos szintézisek



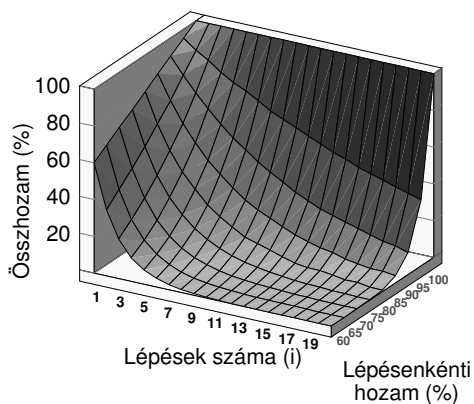
$$Y_{K1} = \prod y_{i,K1}$$

$$Y_{K2} = \prod y_{i,K2}$$

\vdots

Szilárd fázisú szintézisek

- Lineáris szintézisek alkalmazása esetén a legjobb összhozamot akkor érjük el, ha az egyedi lépéseket a lehető legjobb hozammal (> 98-99 %) hajtjuk végre
- Problémák:
 - nagy reagensfelesleg
 - tisztítás
- Megoldás:
 - szilárd hordozón végrehajtott (szilárd fázisú) szintézis
- Az első szilárd fázisú (peptid) szintézist Merrifieldhajtotta végre

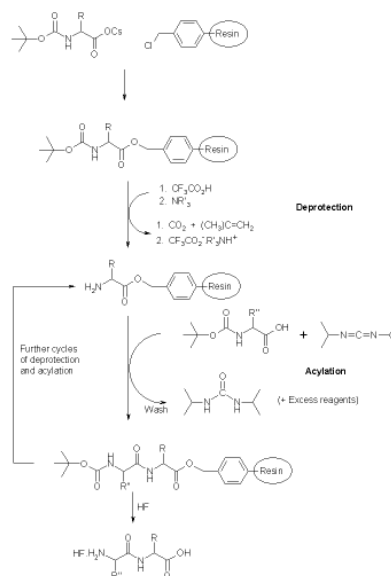
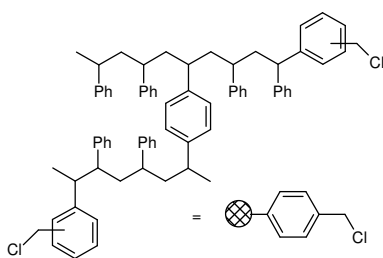


Robert B. Merrifield (1921-),
kémiai Nobel-díj,
1984



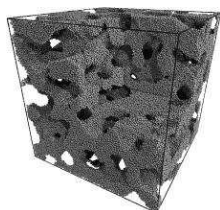
Szilárd fázisú peptidszintézis

- A kiindulási anyagot az adott oldószerben legfeljebb duzzadó, de nem oldódó szilárd hordozóhoz rögzítjük
- A kémiai átalakításokat és a tisztítást ezzel a szilárd fázishoz kötött anyaggal végezzük
 - ▶ az átalakítások és tisztítások oldatok/folyadékok adagolását és eltávolítását jelentik
 - ▶ Fmoc védőcsoport esetében a kapcsolás jól kvantifikálható a lehasadó dibenzofulvén-piperidin adduktum spektrofotometriás mérésével
 - ▶ a folyamat automatizálható

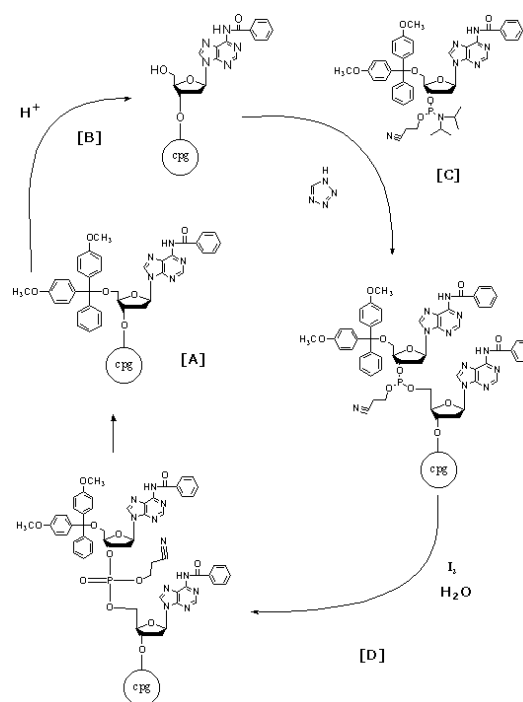


Szilárd fázisú oligonukleotidszintézis

- A szilárd hordozó kontrollált pórusméretű üvegyöngy (CPG)
- A peptidszintézishez képest változatosabb problémákat kell megoldani
 - ▶ nukleobázis
 - ▶ cukor
 - ▶ foszfát védelme/aktiválása
- A kapcsolat jól kvantifikálható a lehasadó 4,4'-dimetoxitritil kation spektrofotometriás mérésével
- Jól automatizálható

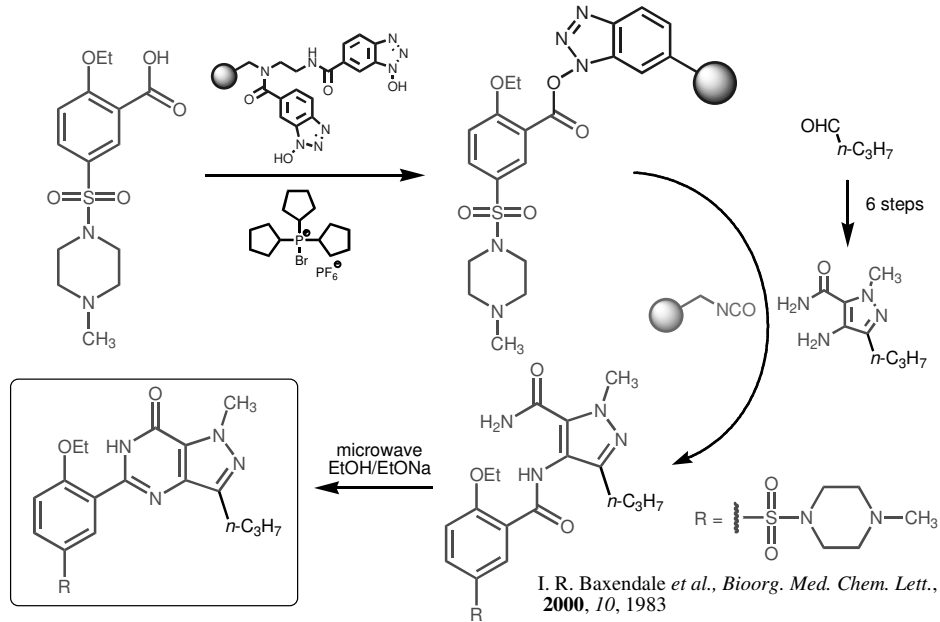


A CPG szerkezete (modell)



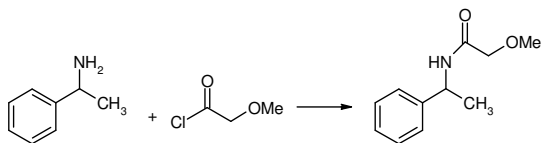
Szilárd fázisú reagensek

Szilárd fázishoz kötött *N*-hidroxi-benzotriazolésizocianátalkalmazása a ViagraTM szintézisében



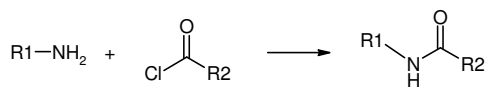
Kombinatorikus szintézisek 1.

Klasszikus szintézisek



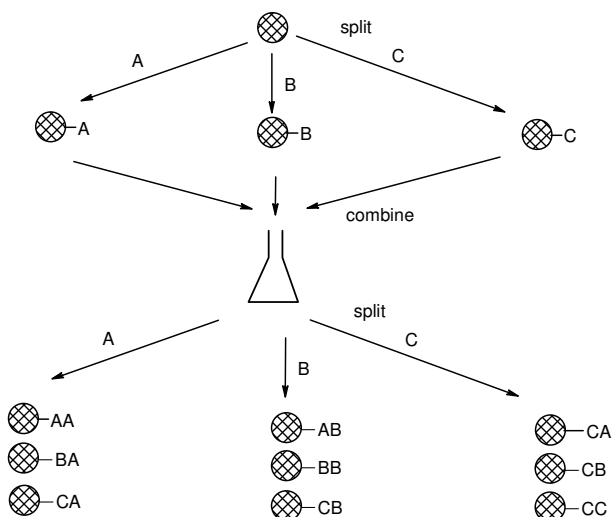
1 kiind. anyag × 1 kiind. anyag = 1 termék

Kombinatorikus szintézisek



m kiind. anyag × n kiind. anyag = $m \times n$ termék

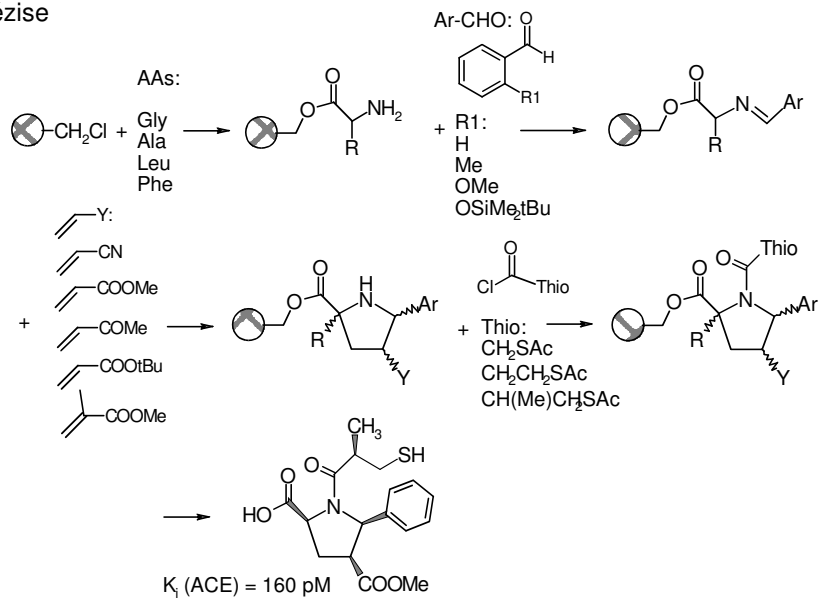
Kombinatorikus szintézisek: *split and mix* módszer



Kombinatorikus szintézisek 2.

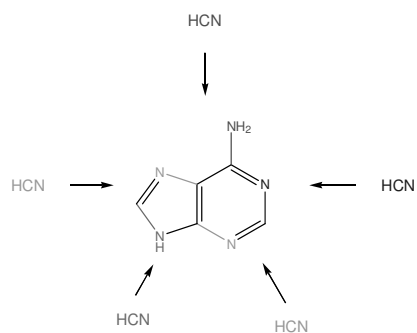
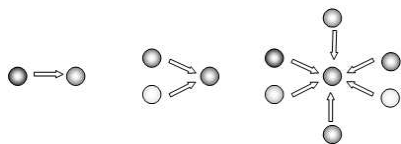
Elsősorbanvezérvegyületoptimalizálásárahasználatómódszer

Egy angiotenzin-konvertáló enzim
(ACE) inhibitor szintézise

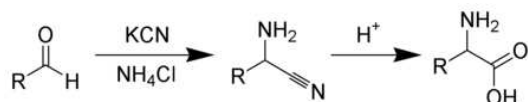


Többkomponensű szintézisek 1.

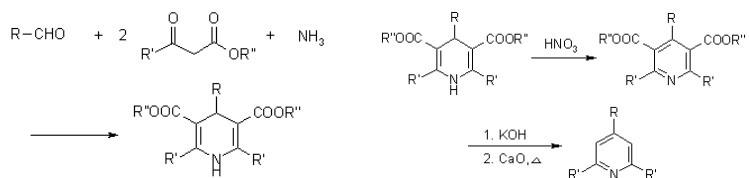
Akonvergensszintézisek egykülönleges esete



Néhány példa többkomponensű reakciókra:
A. Strecker (1850): α -aminosav-szintézis

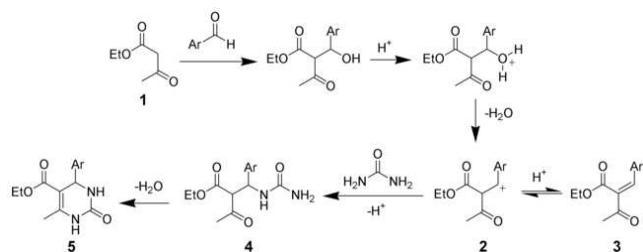
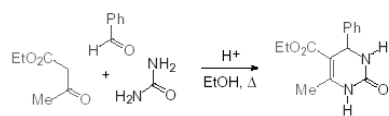


A. R. Hantzsch (1881):
(dihidro)piridin-szintézis

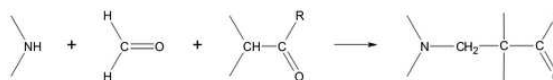


Többkomponensű szintézisek 2.

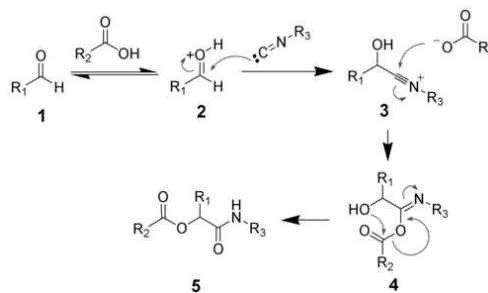
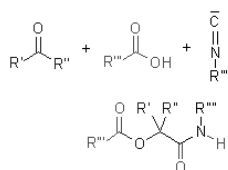
P. Biginelli (1893): dihidropirimidin-szintézis



C. Mannich (1912): β-amino-karbonilvegyületek szintézise

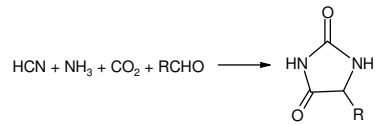


M. Passerini (1921): α-aciloxikarbonsavamidok szintézise

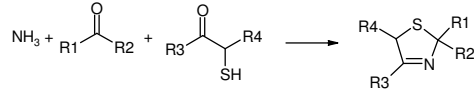


Többkomponensű szintézisek 3.

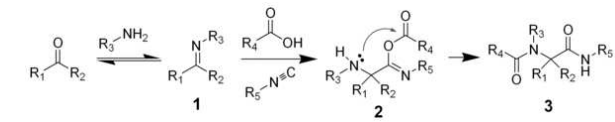
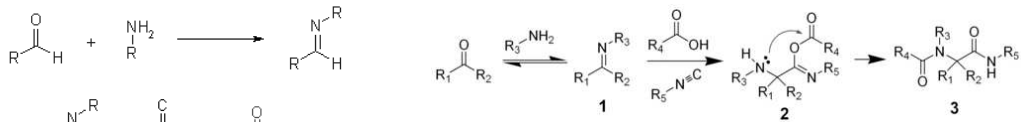
H. T. Bucherer (1934): hidantoin-szintézis



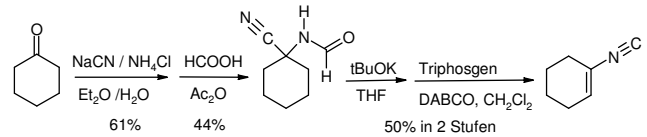
F. Asinger (1958): tiazolidin-szintézis



I. Ugi (1959): karbonsavamidok szintézise 4 komponensből - a Passerini-reakció továbbfejlesztése

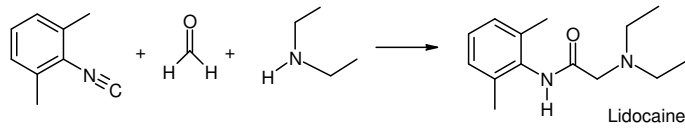


Izocianidok szintézise

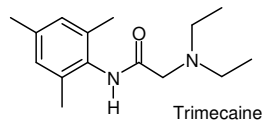
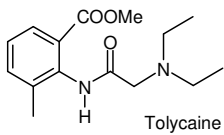
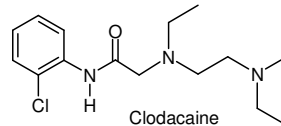
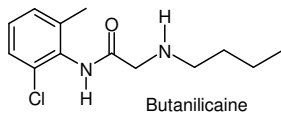
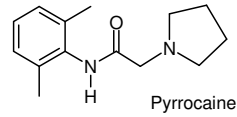
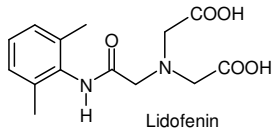


Többkomponensű szintézisek 4.

Az Ugi-reakció alkalmazása alidokainés analógjai szintézisére
(savkomponens nélkül)

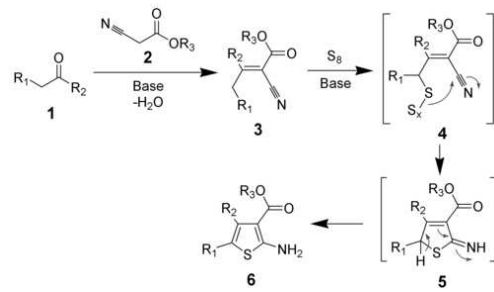
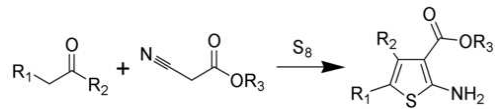


I. Ugi (1930-2005)

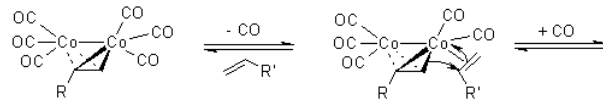
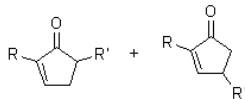
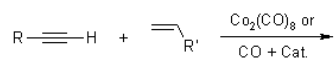


Többkomponensű szintézisek 5.

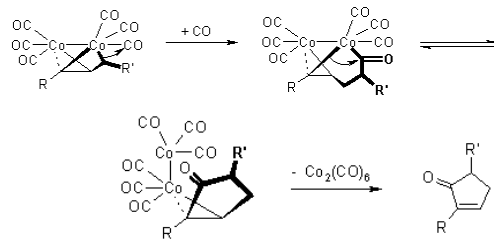
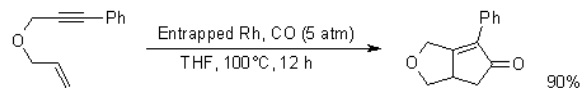
K. Gewald (1966): tiofének szintézise



P. L. Pauson, I. U. Khand (1977): ciklopentenonok szintézise

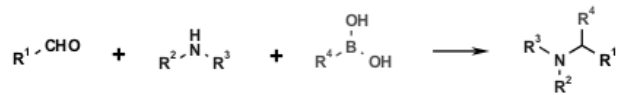


Az intramolekuláris változatnál elkerülhető az izomerek képződése

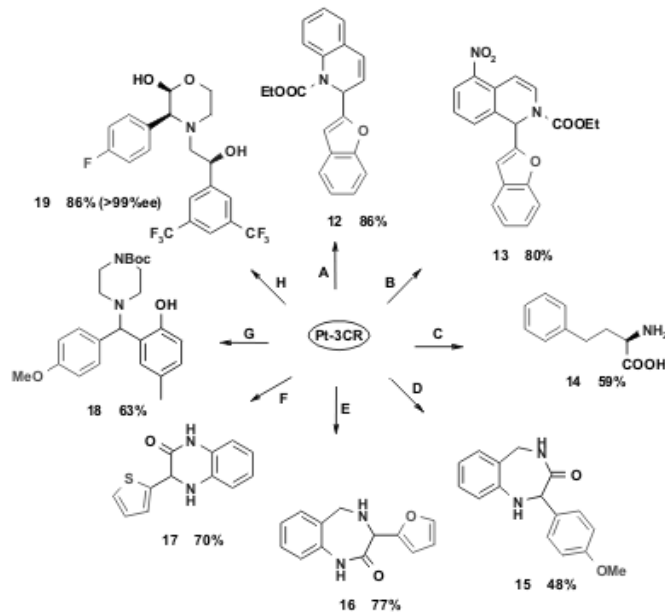
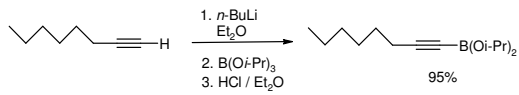
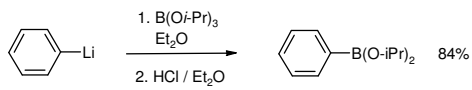


Többkomponensű szintézisek 6.

N. A. Petasis (1993): aminok szintézise

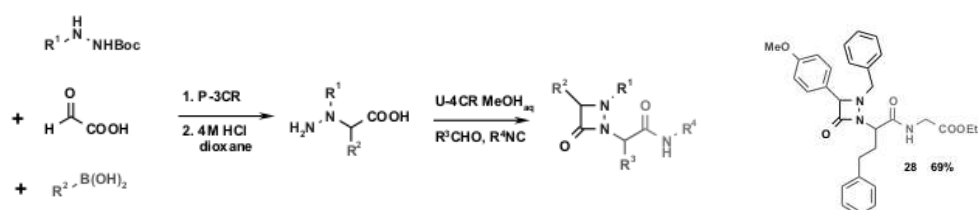
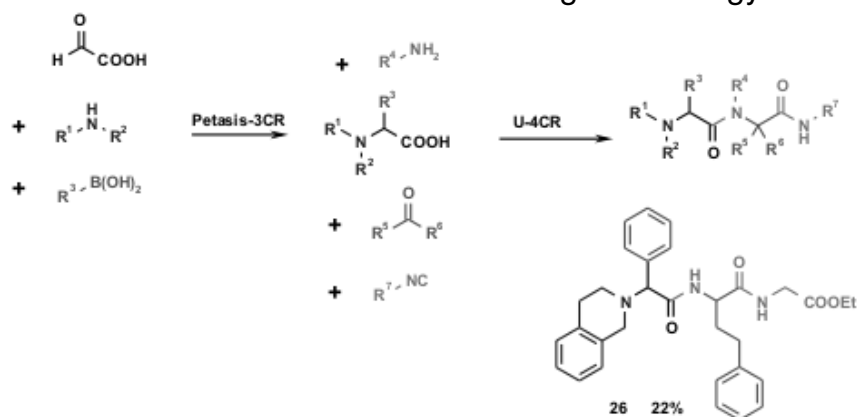


A bórsavszármazékok szintézise



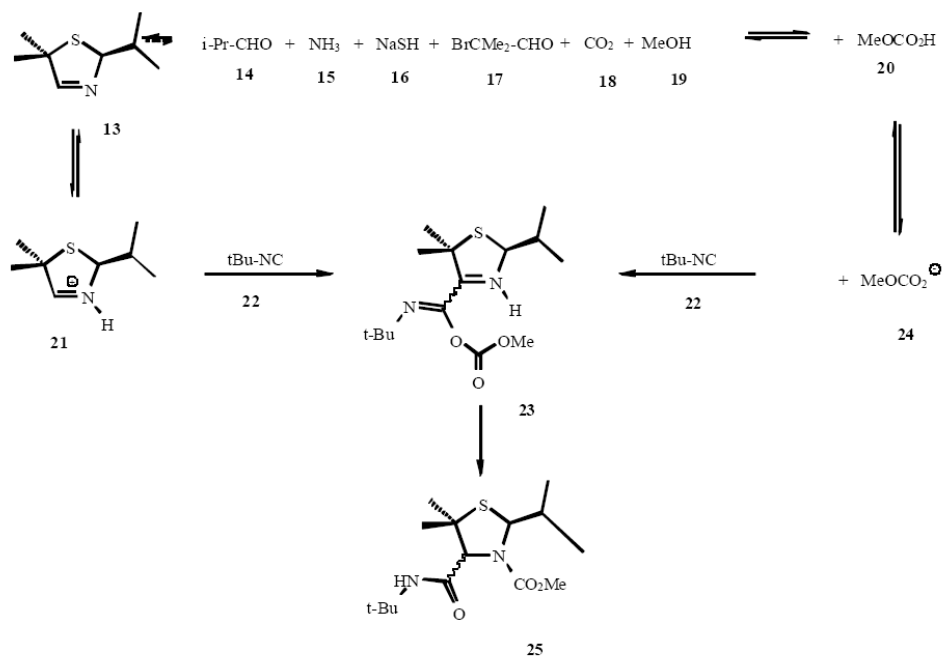
Többkomponensű szintézisek 7. További fejlesztések

A Petasis- és az Ugi-reakció egyesítése



Többkomponensű szintézisek 8. További fejlesztések

Az első hét komponensű Ugi-reakció

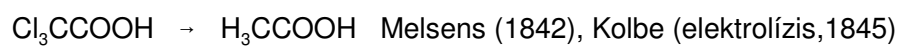
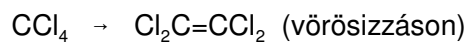
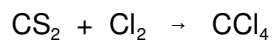
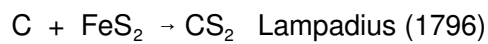


Válogatott szintézisek 1.

Az eddig tanultak alkalmazása

A kezdetek...

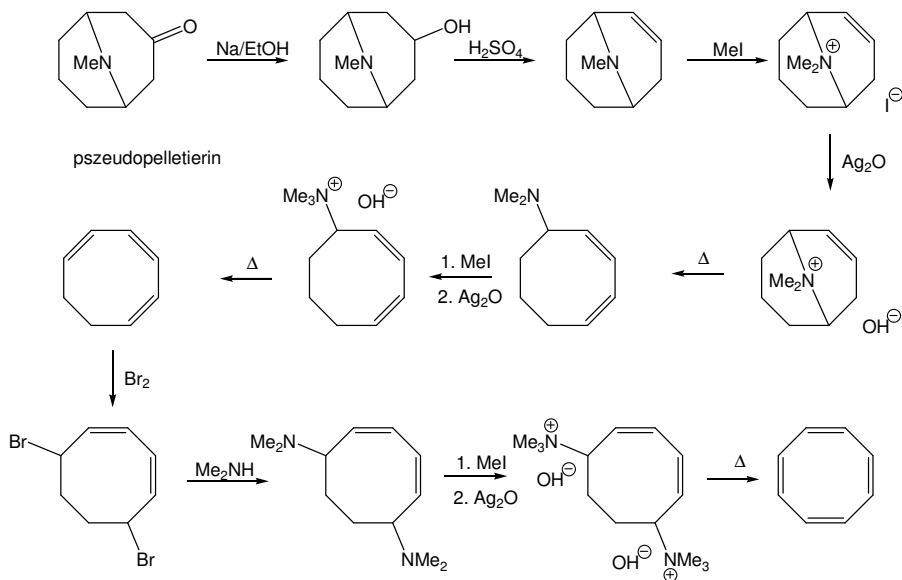
Az ecetsav szintézise: H. Kolbe (1845)



Adolph W. H. Kolbe
(1818–1884)

Válogatott szintézisek 2.

A ciklooktatetraén szintézise (R. Willstätter, 1911)

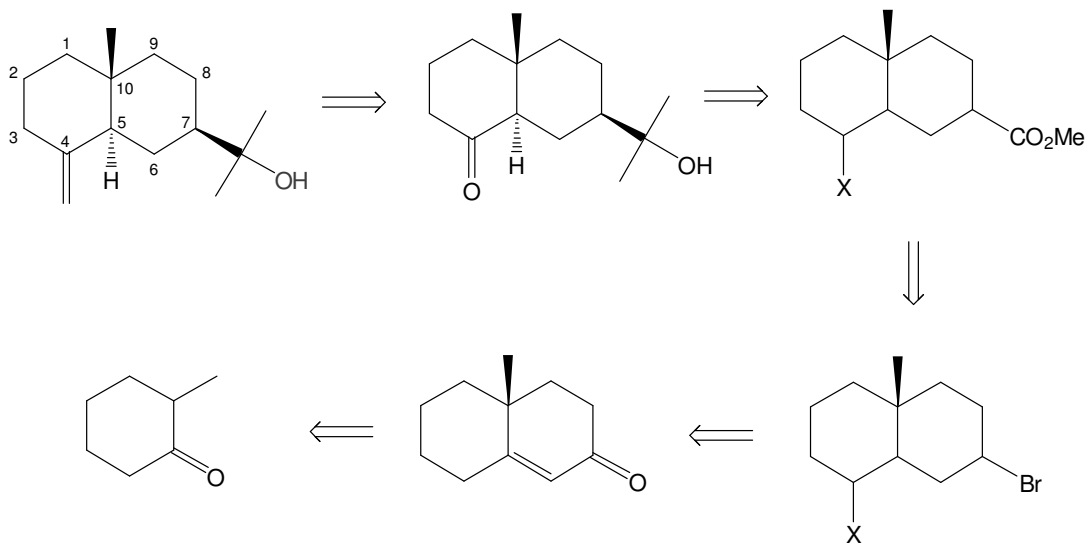


Richard M. Willstätter
(1872-1942), kémiai
Nobel-díj, 1915

Válogatott szintézisek 3.

A β -eudezmol (egy szeszkviterpén alkohol) szintézise (Heathcock, 1968)

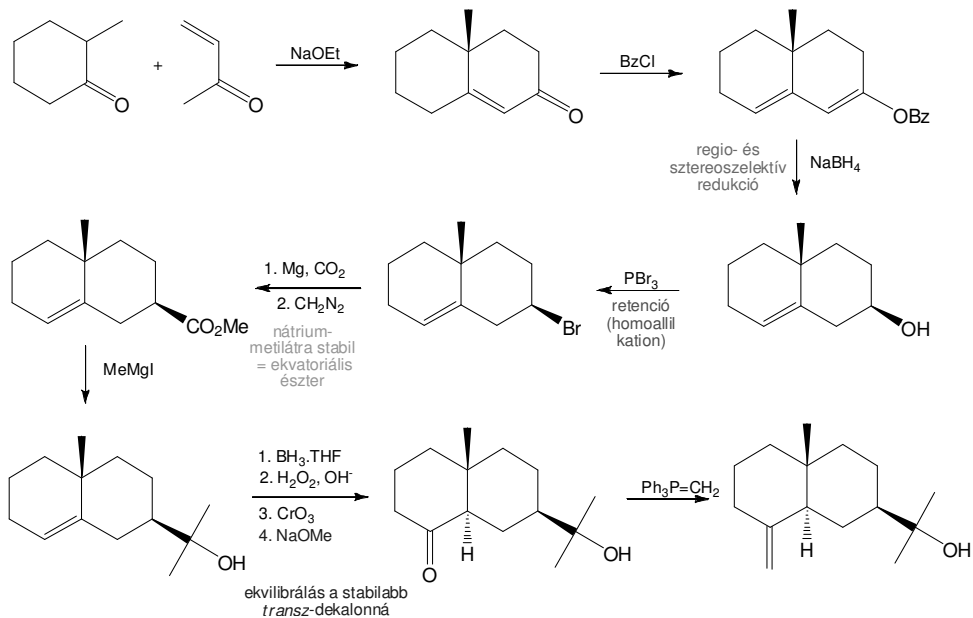
Retroszintetikus analízis



Válogatott szintézisek 3.

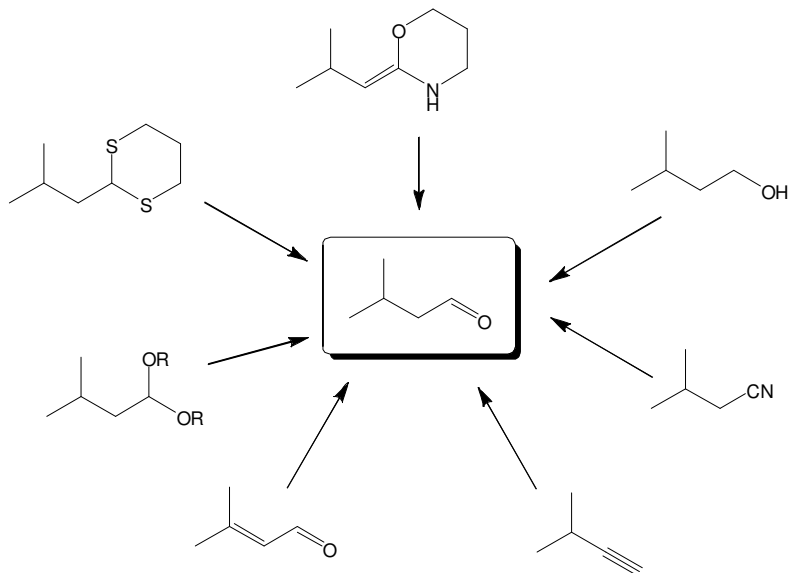
A β -eudezmol (egy szeszkviterpén alkohol) szintézise (Heathcock, 1968)

A szintézis



Feladatok 1.

F11.1. Hogyan lehet megvalósítani az alábbi átalakulásokat?



Feladatok 2.

F11.2. Hogyan lehet előállítani *n*-butil-glioxilátot (*n*-butil-2-oxoacetát)?

Ajánlott olvasmányok

- S. A. Kates, F. Albericio (Eds.) (2000): Solid-Phase Synthesis. A Practical Guide. Marcel Dekker, New York. 826 pages.
- http://en.wikipedia.org/wiki/Solid-phase_synthesis
- http://en.wikipedia.org/wiki/Peptide_synthesis
- G. Jung (Ed.) (1999): Combinatorial Chemistry. Synthesis, Analysis, Screening. Wiley-VCH, Weinheim. 601 pages.
- J. Zhu, H. Bienaymé, (Eds.) (2005): Multicomponent reactions. Wiley-VCH, Weinheim. 468 pages.
- http://en.wikipedia.org/wiki/Biginelli_reaction
- http://en.wikipedia.org/wiki/Ugi_reaction
- <http://www.organic-chemistry.org/Highlights/2005/05April.shtm>
- <http://www.organic-chemistry.org/Highlights/2005/05June.shtm>
- J.-H. Fuhrhop, G. Li (2003): Organic synthesis. Concepts and methods. 3rd ed. Wiley-VCH, Weinheim. 517 pages. pp. 425-459.
- R. O. C. Norman, J. M. Coxon (1993): Principles of organic synthesis. 3rd ed. Blackie Academic and Professional, London. 811 pages, pp. 728-790.
- C. Willis, M. Wills (1995): Organic synthesis. (Series Ed: S. G. Davies. Oxford Chemistry Primers, 31.) Oxford University Press, Oxford. 92 pages. pp. 74-87.
- J. R. Hanson (2002): Organic synthetic methods. Royal Society of Chemistry, Cambridge. 175 pages. pp. 142-156.
- I. Fleming (1973): Selected organic syntheses. A guidebook for organic chemists. John Wiley and Sons, London. 227 pages.
- J. A. Gewert, J. Görlitzer, S. Götze, J. Looft, P. Menningen, T. Nöbel, H. Schirock and C. Wulff (2000): Organic synthesis workbook. Wiley-VCH, Weinheim. 274 pages.
- F. A. Carey, R. J. Sundberg (2001): Advanced organic chemistry. 4th ed. Vol. Part B: Reactions and synthesis. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York. 965 pages. pp. 848-896, 897-902, 903-909.