

Szerves kémiai szintézismódszerek

12. Válogatott szintézisek. Számítógépes szintézistervezés, a fontosabb számítógépes programok ismertetése. A szerves kémiai szintézisek irodalma, hagyományos és elektronikus források

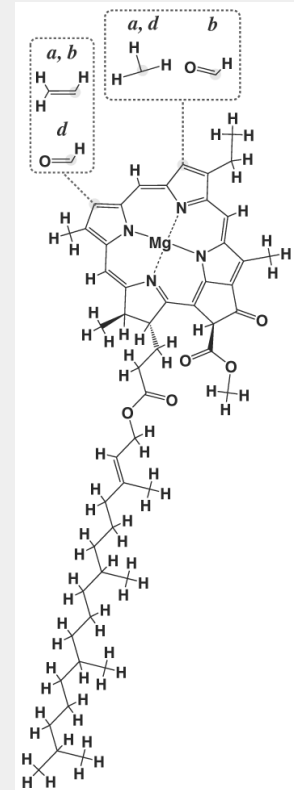
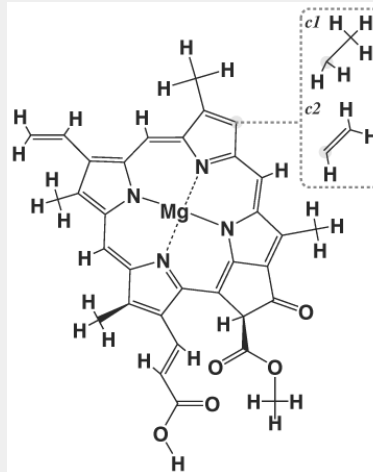
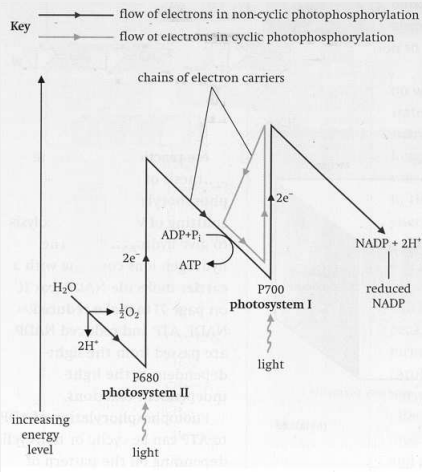
Kovács Lajos



A klorofillok a fotoszintézisben

- A növényi pigment klorofil *a* és *b* kb. 3 : 1 arányú keveréke (utóbbi oxidációs termék); a klorofil *c1*, *c2* és *d* tengeri algákban fordul elő
- Évente 2×10^{11} tonna CO_2 megkötésében játszanak szerepet
- Bruttó reakcióegyenlet (hexózok):

$$\gt 6 \text{ CO}_2 + 12 \text{ H}_2\text{O} + \text{ATP} + \text{NADPH} \rightarrow \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6 \text{ O}_2 + 6 \text{ H}_2\text{O}$$
- A reakció rendkívül bonyolult, fénytől függő és attól független szakaszokra bontható



A klorofilok szerkezetfelfedezése, szintézise és szerepe a fotoszintézisben



■ Richard Martin Willstätter (1872-1942),
kémiai Nobel-díj, 1915

■ Hans Fischer (1881-1945), kémiai Nobel-díj,
1930



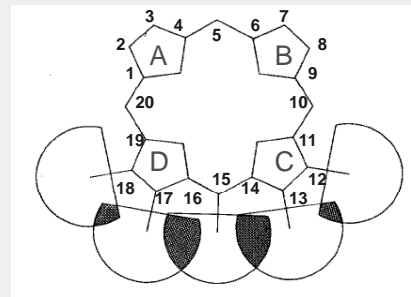
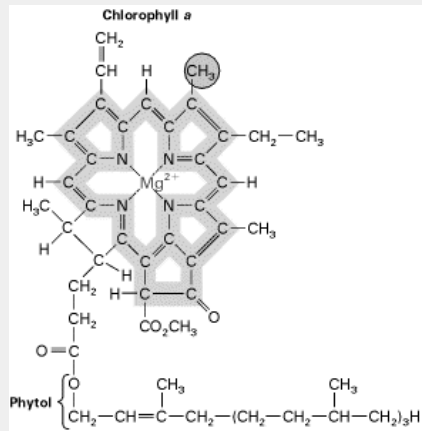
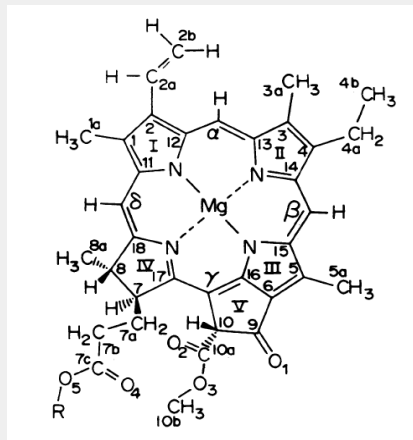
■ Robert Burns Woodward (1917-1979),
kémiai Nobel-díj, 1965



■ Johann Deisenhofer (1943-), Robert Huber
(1937-), Hartmut Michel (1948-),
megosztott kémiai Nobel-díj, 1988

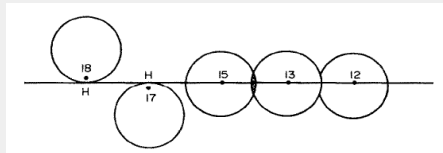


A klorofill a szerkezete

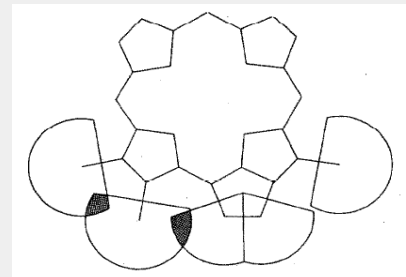


A 12,13,15,17,18-pentaszubsztituált porfirinek szterikus zsúfoltsága

A 13- és 15-szubsztituensek gyűrűzáródása révén csökken a szterikus feszültség

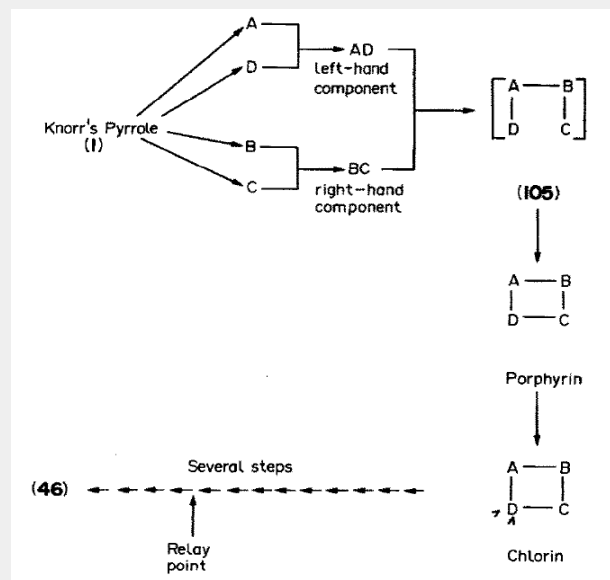


A D-gyűrű $\Delta^{17,18}$ kötésének redukciója során tovább csökken a szterikus zsúfoltság

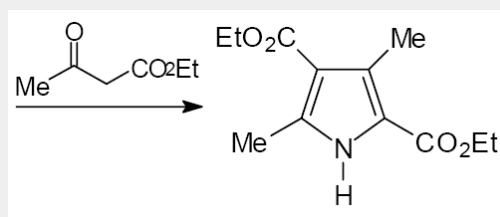
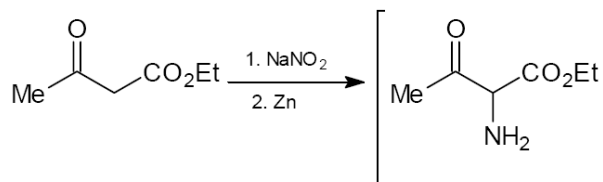


A klorofill *a* totálszintézise 1. Woodward: 1956-1960

Divergens, konvergens és lineáris lépések kombinációja

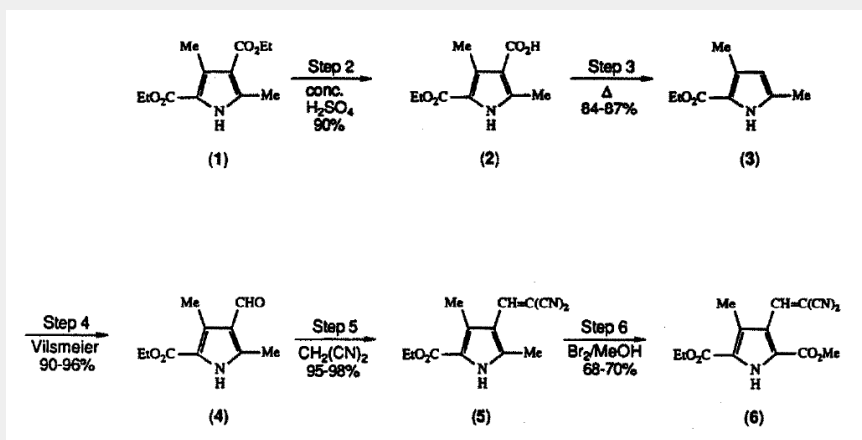


A Knorr-féle pirrolszintézis (1884-1886):
egy háromkomponensű reakció

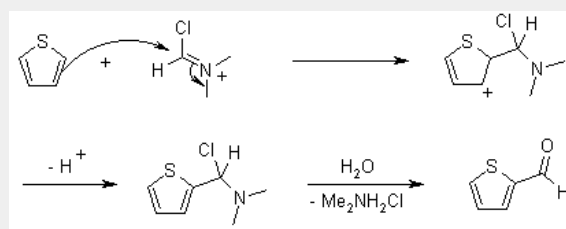
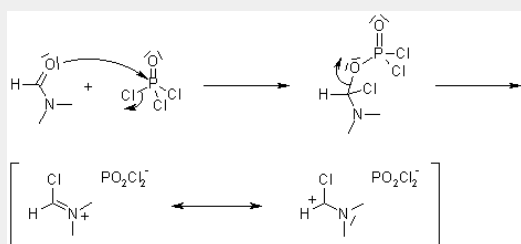


A klorofill a totálszintézise 2.

Az A-gyűrű szintézise 1.

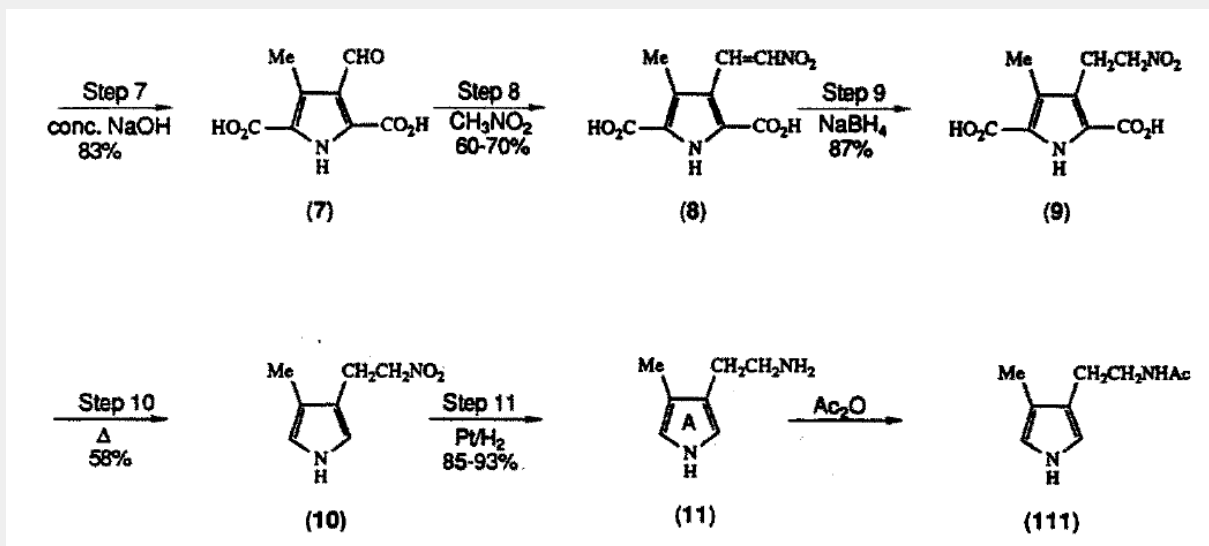


A Vilsmeier-Haack-féle formilezés



A klorofill a totálszintézise 3.

Az A-gyűrű szintézise 2.

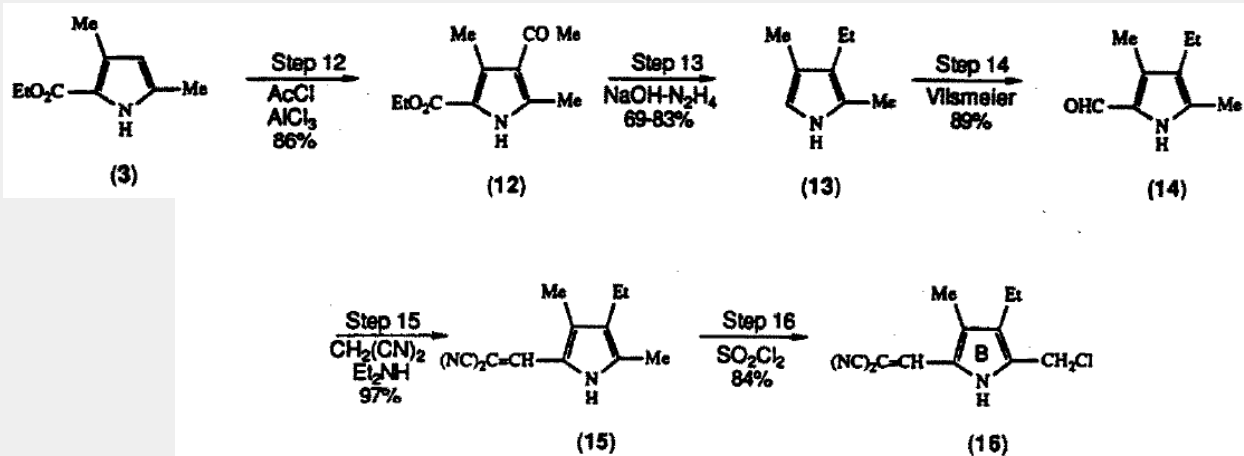


1 - 11: 11 lépés, 14% összhozam



A klorofill a totálszintézise 4.

A B-gyűrű szintézise

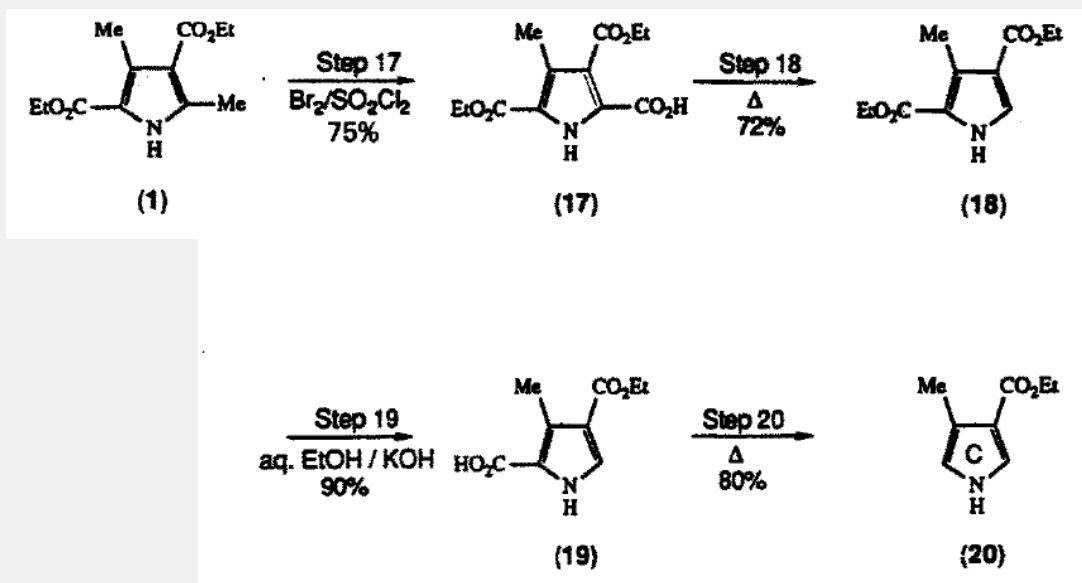


1 → 3 → 16: további 5 lépés, 52% összhozam



A klorofill a totálszintézise 5.

A C-gyűrű szintézise

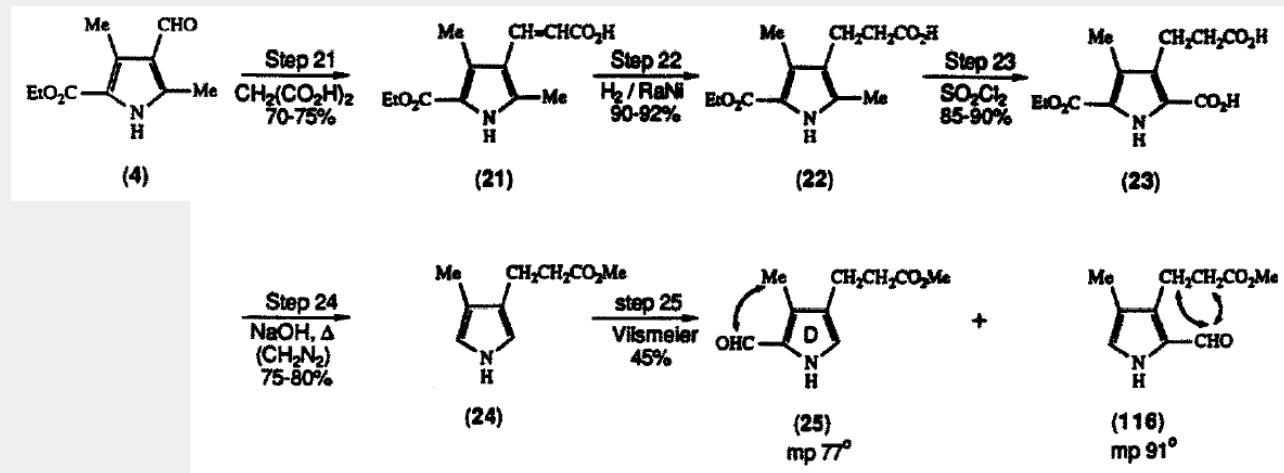


1 → 20: 4 lépés, 39 % összhozam



A klorofill a totálszintézise 6.

A D-gyűrű szintézise

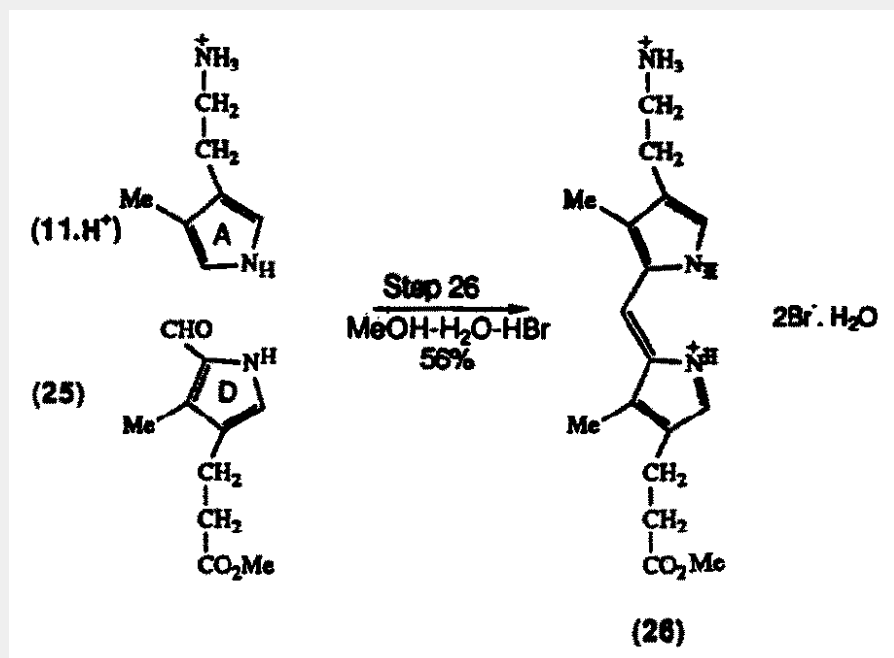


1 → 4 → 25: 5 további lépés, 22 % összhozam



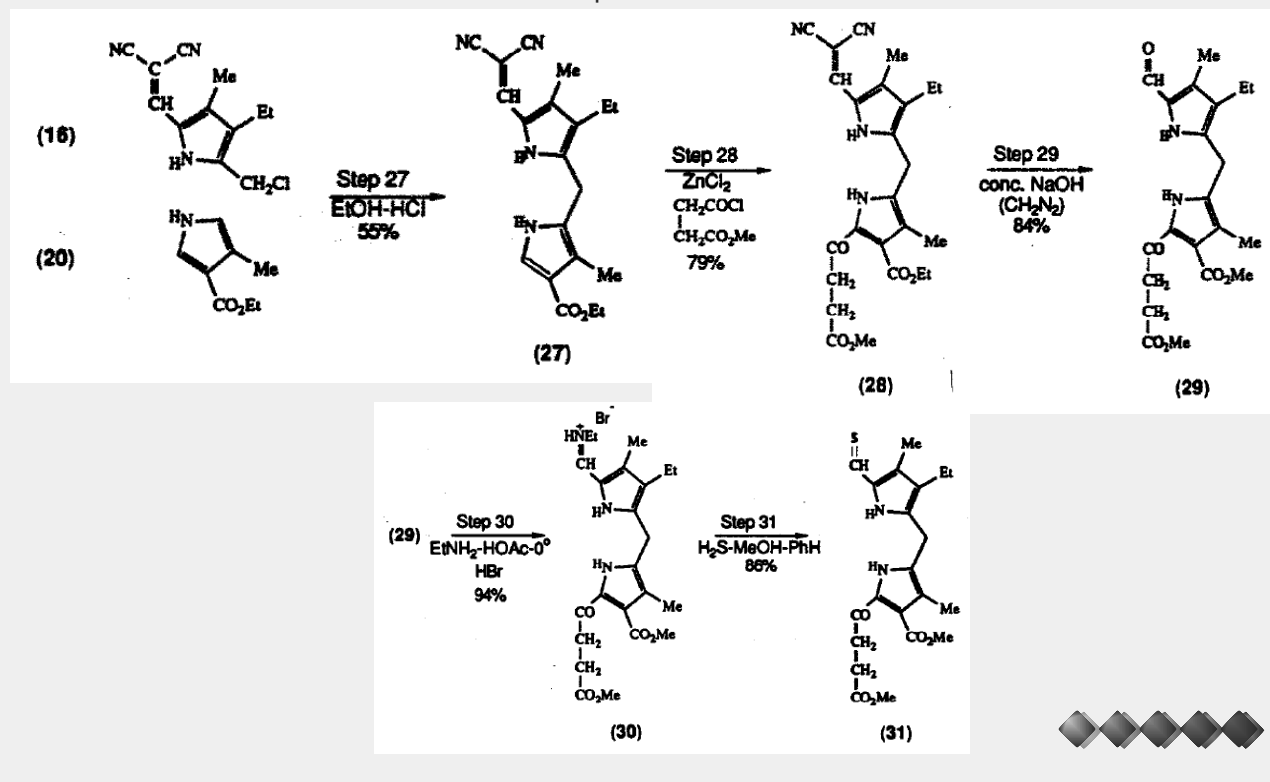
A klorofill a totálszintézise 7.

Az AD-komponens szintézise



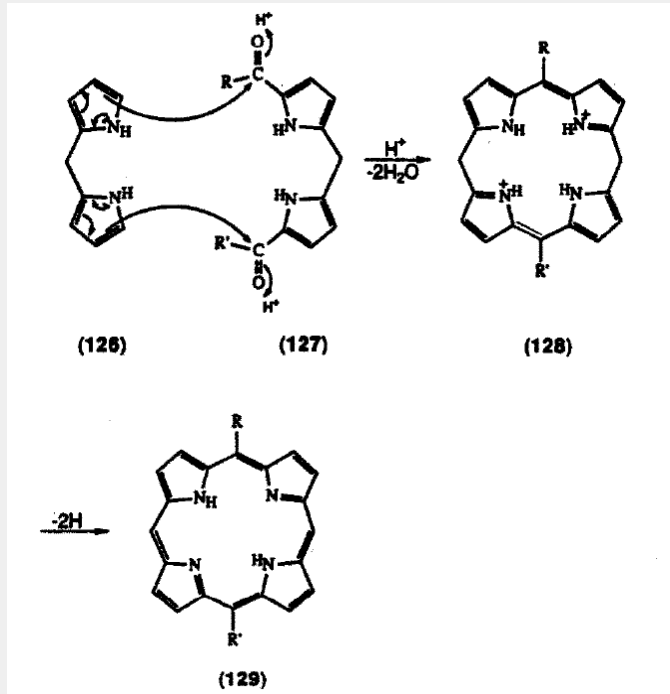
A klorofill a totálszintézise 7.

A BC-komponens szintézise



A klorofill a totálszintézise 8.

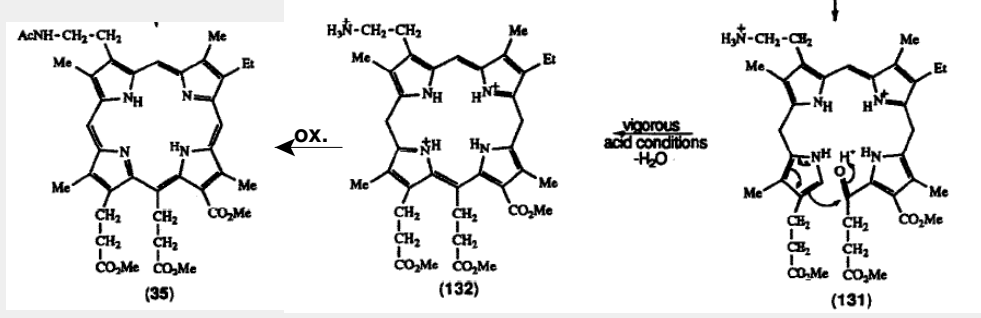
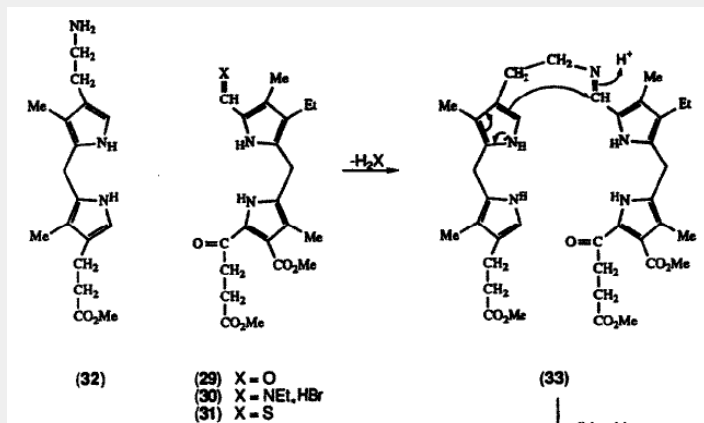
A makrociklizáció szintéziserve



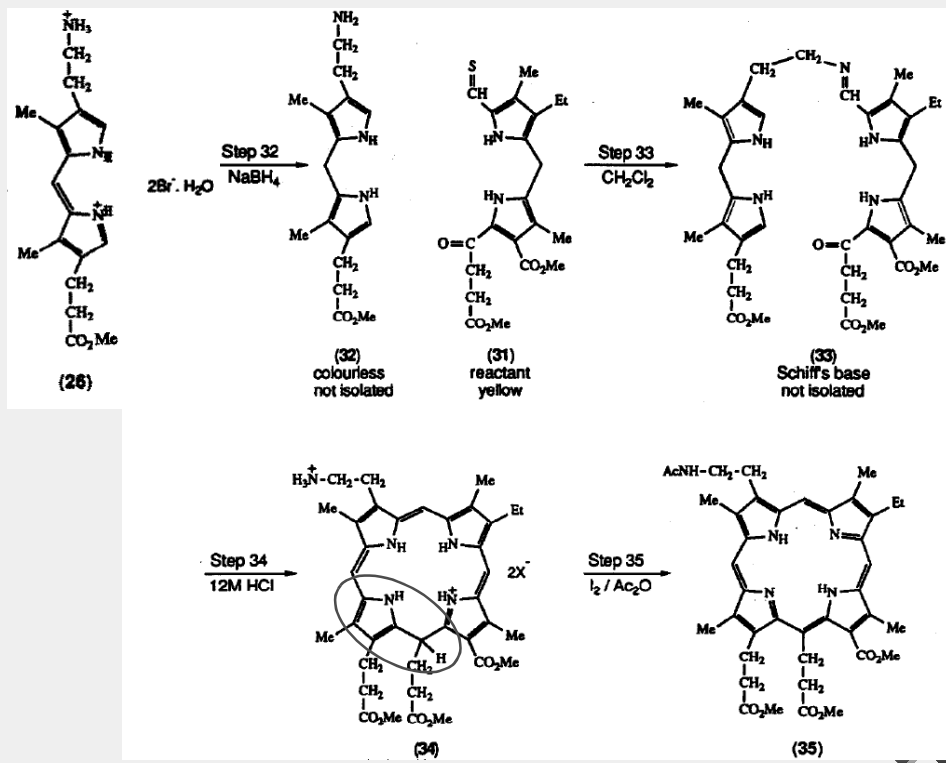
Probléma: aszimmetrikus kiindulási anyagok esetében nem biztosítható a regioszelektivitás



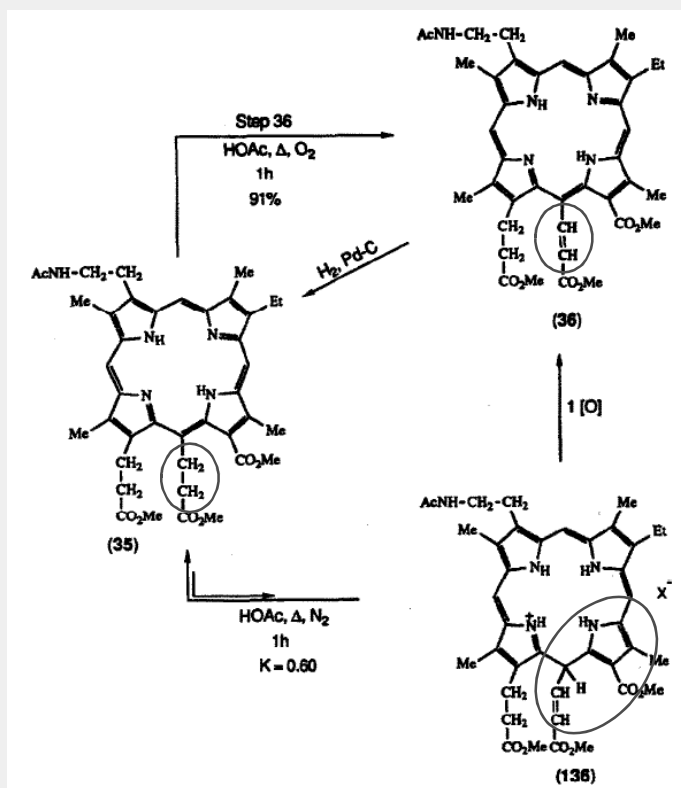
A klorofill a totálszintézise 9. A makrociklizáció



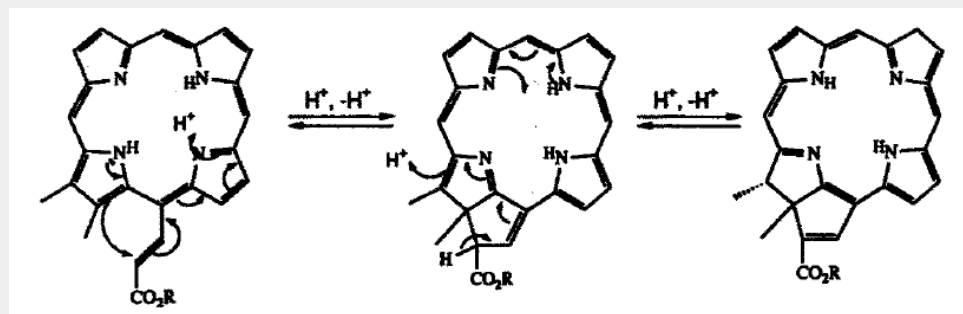
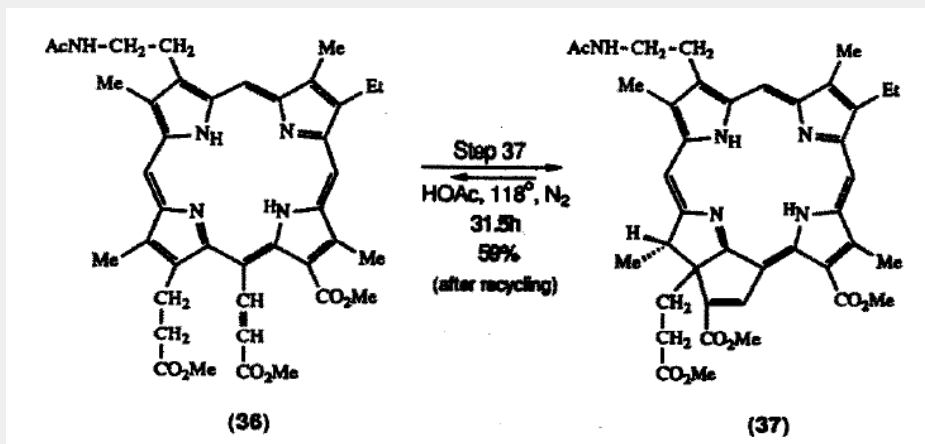
A klorofill a totálszintézise 10. A makrociklizáció



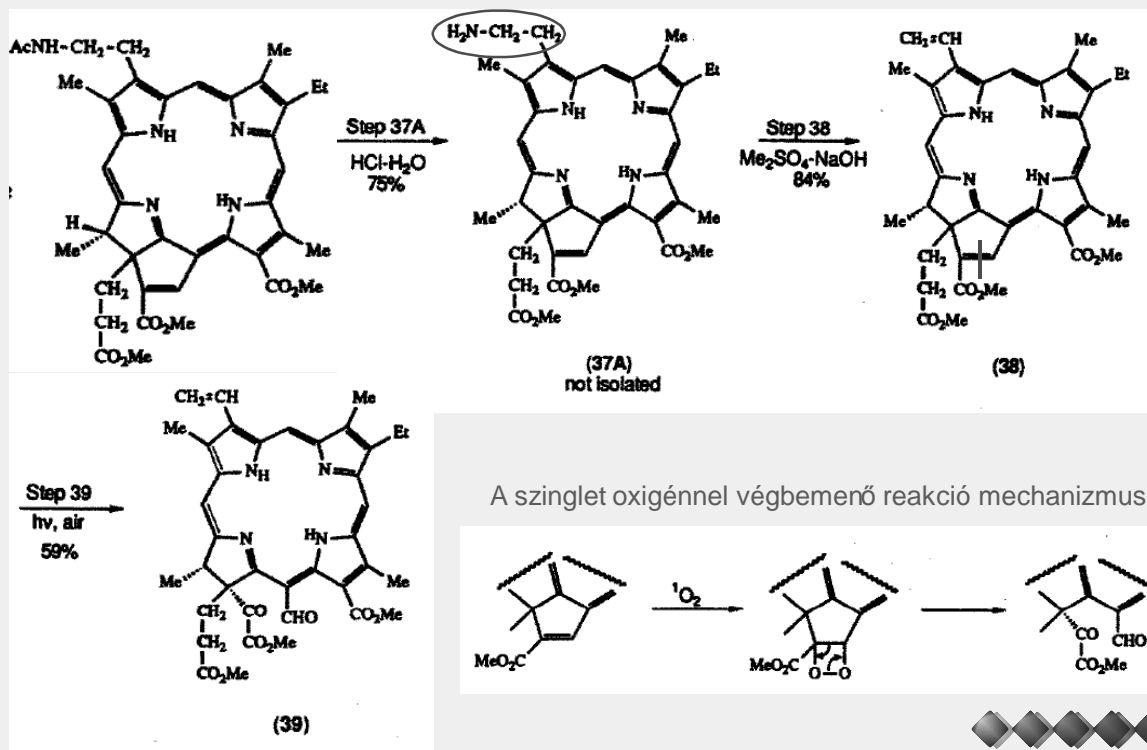
A klorofill a totálszintézise 11. A porfirin (35) ⇌ florin (136) egyensúly



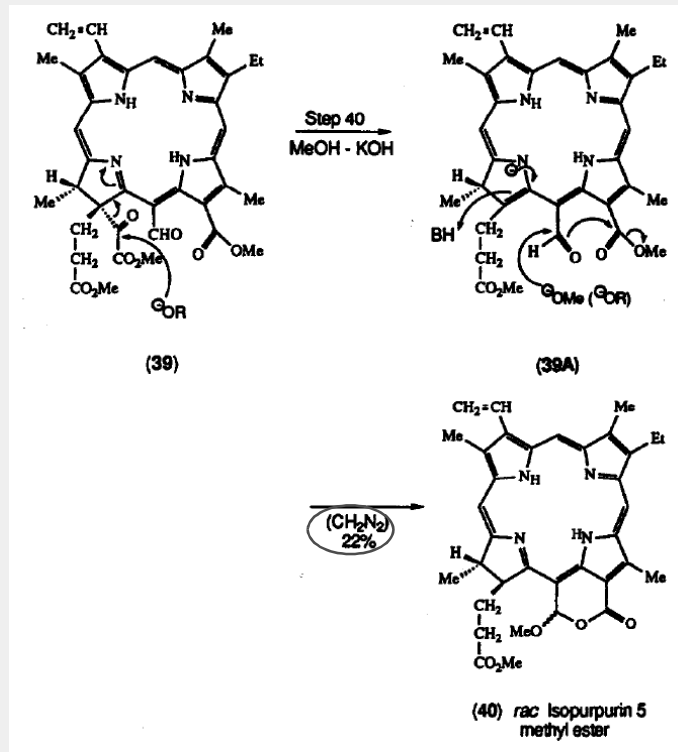
A klorofill a totálszintézise 12. A porfirin (36) \rightleftharpoons purpurin (37) egyensúly



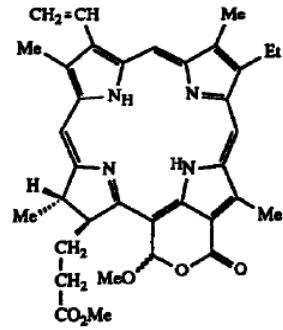
A klorofill a totálszintézise 13. Manipulációk a periférián: vinil- és glioxilcsoportok kialakítása



A klorofill a totálszintézise 14. Manipulációk a periférián: a glioxilcsoport kihatása

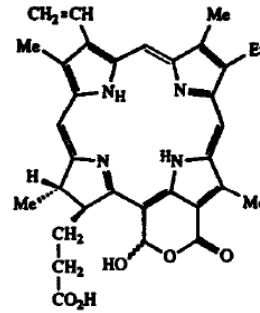


A klorofill a totálszintézise 15. Rezolválás



(40) *rac* Isopurpurin 5 methyl ester

Step 41
 $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O} - \text{NaOH} - \text{dioxan}}$
 60%



(41) *rac*. Chlorin 5

quinine

Quinine salt

recrystallisation from
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{Et}_2\text{O}$
 4%

(42) (17*S*, 18*S*) Chlorin 5

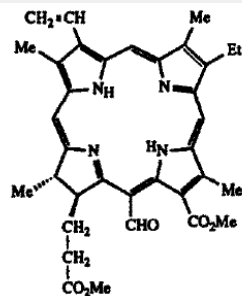
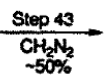
HCl

(-) quinine - (17*S*, 18*S*) Chlorin 5

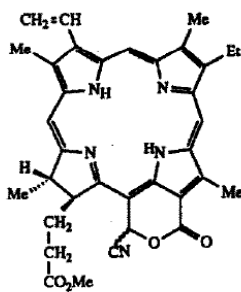
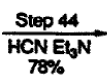


A klorofill a totálszintézise 16. Klorin e₆ trimetilészter (46)

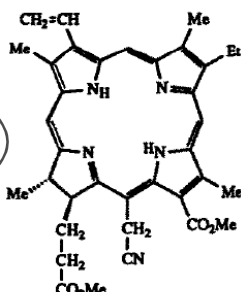
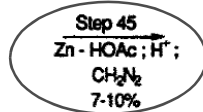
(42)



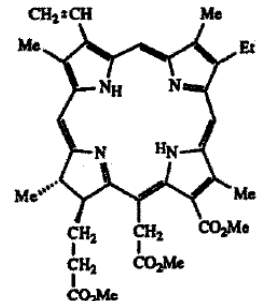
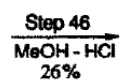
(43) *acf*-Purpurin 5 dimethyl ester



(44)



(45)

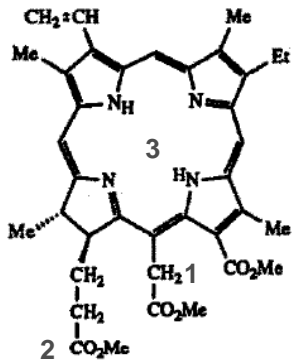


(46) Chlorin e₆ trimethyl ester



A klorofill a totálszintézise 17. A végső lépések

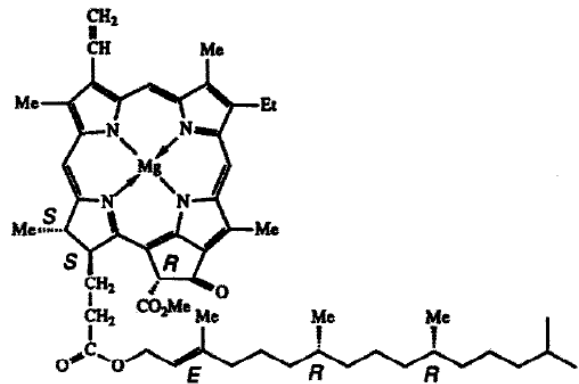
46 Észter klorofill a-vá való átalakítása ismert (3 lépés)



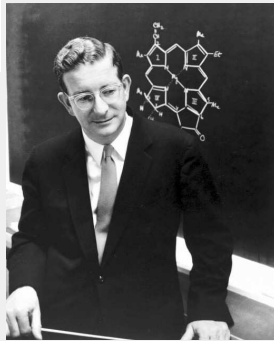
(46) Chlorin e_6 trimethyl ester

1. Dieckmann-kondenzáció;
2. hidrolízis és észterezés a legkevésbé gátolt karboxilcsoporton;

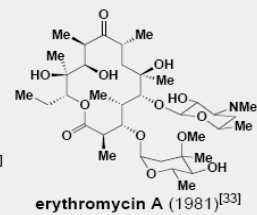
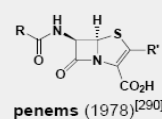
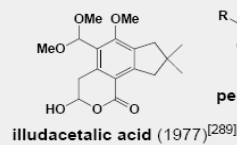
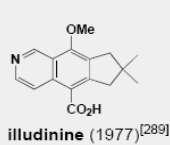
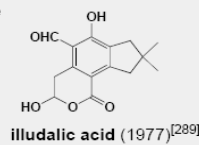
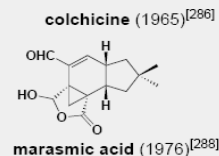
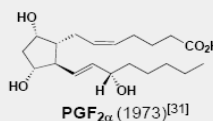
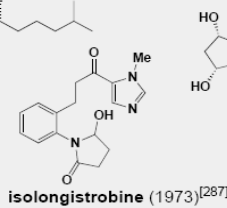
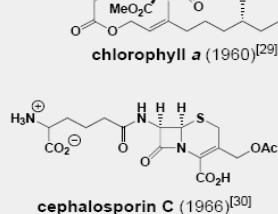
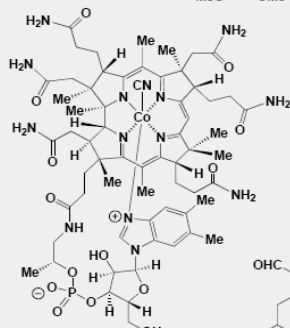
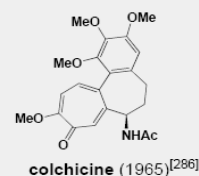
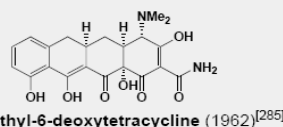
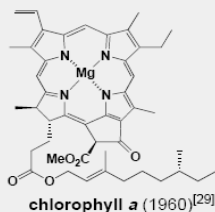
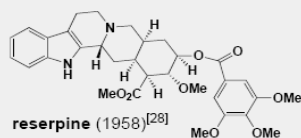
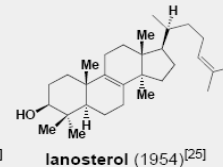
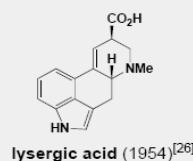
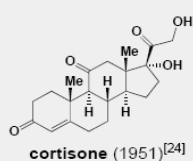
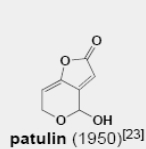
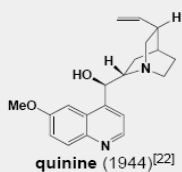
3. a magnéziumion hozzáadása



Robert Burns Woodward
(1917-1979)



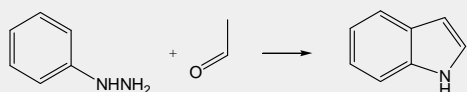
A Woodward-csoport más totálszintézisei (1944-1981)



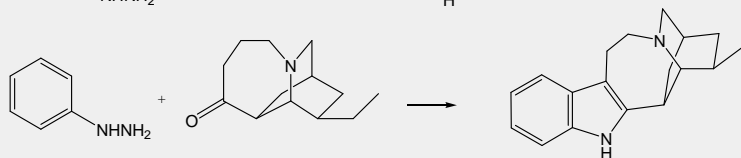
Számítógépes szintézistervezés

A szintetikus problémák klasszikus megoldásai

- Analógia segítségével (egy adott szubstruktúra szintézise ismert)

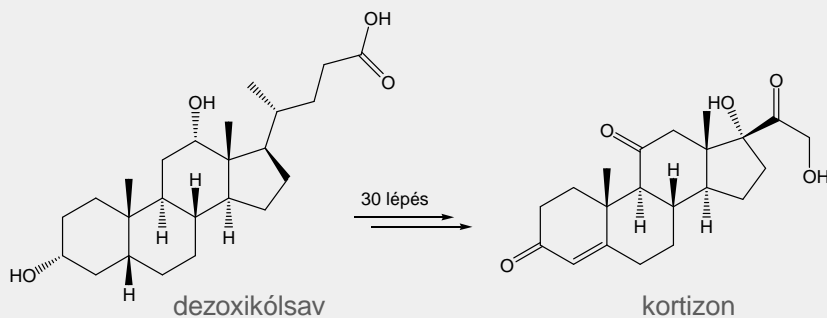


Fischer-féle
indolszintézis



ibogamin

- Szerkezeti hasonlóság alapján

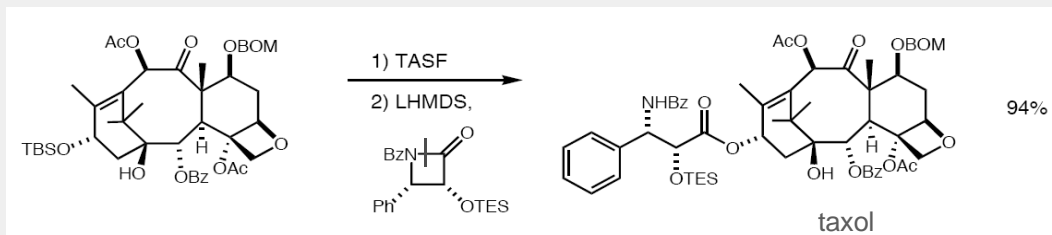


Számítógépes szintézistervezés 2.

A szintetikus problémák klasszikus megoldásai

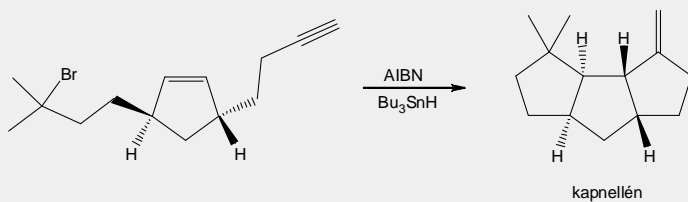
■ Hemiszintézis

- ▶ glikozilezés (pl. nukleozidok)
- ▶ taxol szintézise dezacetilbakkatinból



TASF = trisz(dietilamino)szulfónium-fluorid

- Egy reakció kiválasztásával, ami meghatározza az alkalmazható kiindulási anyagot

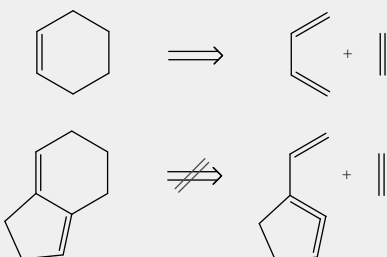


Számítógépes szintézistervezés 3.

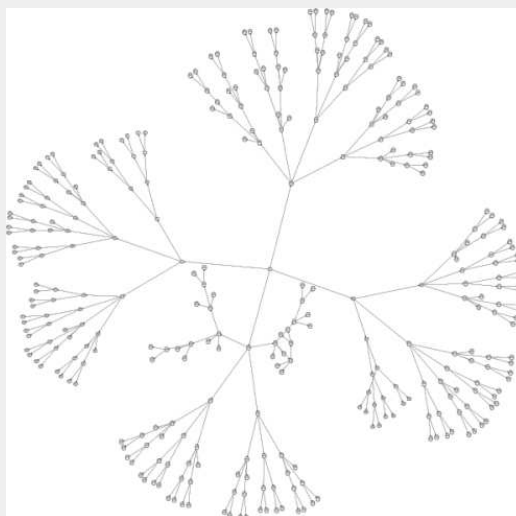
A szintetikus problémák klasszikus megoldásai

- Véletlenül felfedezett reakciók segítségével

- Az általánosítások problémái

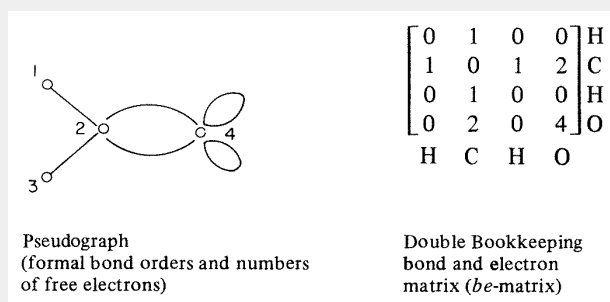
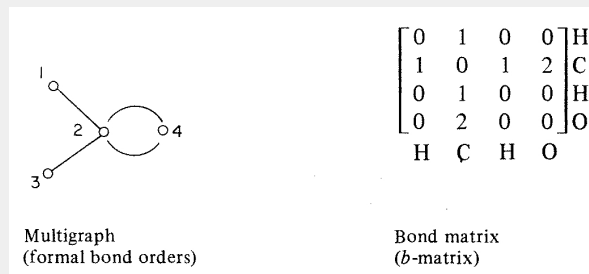
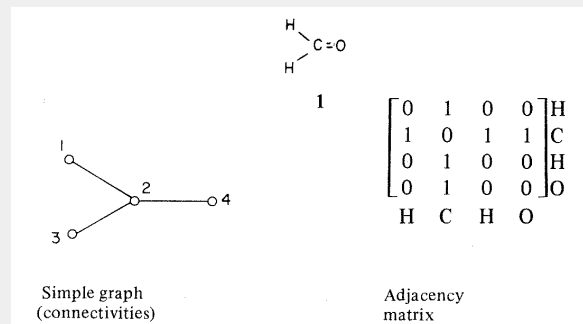


- A kombinatorikus robbanás problémája



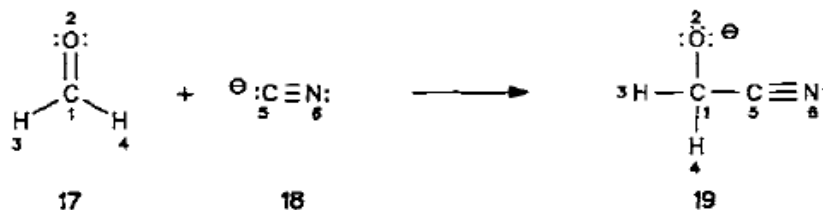
A molekuláris komplexitás leírása

Gráfelméleti megközelítések



A molekuláris komplexitás leírása 2. Reakciók

A Dugundji-Ugi modell



I. Ugi (1930-2005)

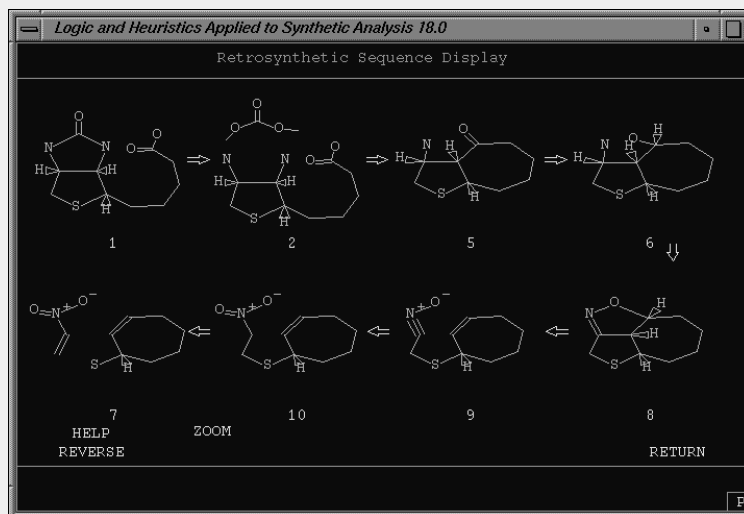
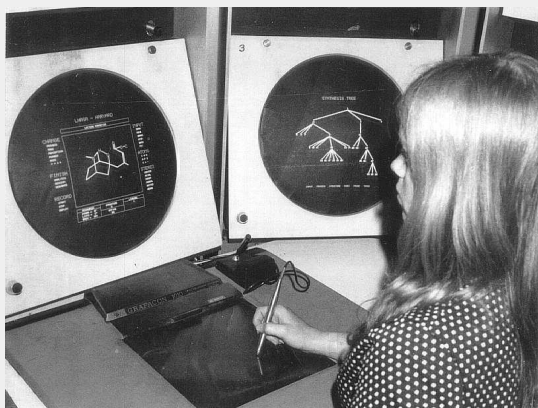
$$\begin{array}{c}
 \begin{array}{c}
 \text{C}^1 \text{O}^2 \text{H}^3 \text{H}^4 \text{C}^5 \text{N}^6 \\
 \begin{bmatrix}
 0 & 2 & 1 & 1 & 0 & 0 \\
 2 & 4 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 2 & 3 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 3 & 2
 \end{bmatrix} \\
 \text{Z}^6 \text{C}^1 \text{H}^3 \text{O}^2 \text{C}^5
 \end{array}
 \quad + \quad
 \begin{array}{c}
 \begin{array}{c}
 \text{C}^1 \text{O}^2 \text{H}^3 \text{H}^4 \text{C}^5 \text{N}^6 \\
 \begin{bmatrix}
 0 & -1 & 0 & 0 & 1 & 0 \\
 -1 & 2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 +1 & 0 & 0 & 0 & -2 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0
 \end{bmatrix} \\
 \text{Z}^6 \text{C}^1 \text{H}^3 \text{O}^2 \text{C}^5
 \end{array}
 \end{array}
 \quad = \quad
 \begin{array}{c}
 \begin{array}{c}
 \text{C}^1 \text{O}^2 \text{H}^3 \text{H}^4 \text{C}^5 \text{N}^6 \\
 \begin{bmatrix}
 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 \\
 1 & 6 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 3 & 2
 \end{bmatrix} \\
 \text{Z}^6 \text{C}^1 \text{H}^3 \text{O}^2 \text{C}^5
 \end{array}
 \end{array}
 \end{array}$$

B
R
E



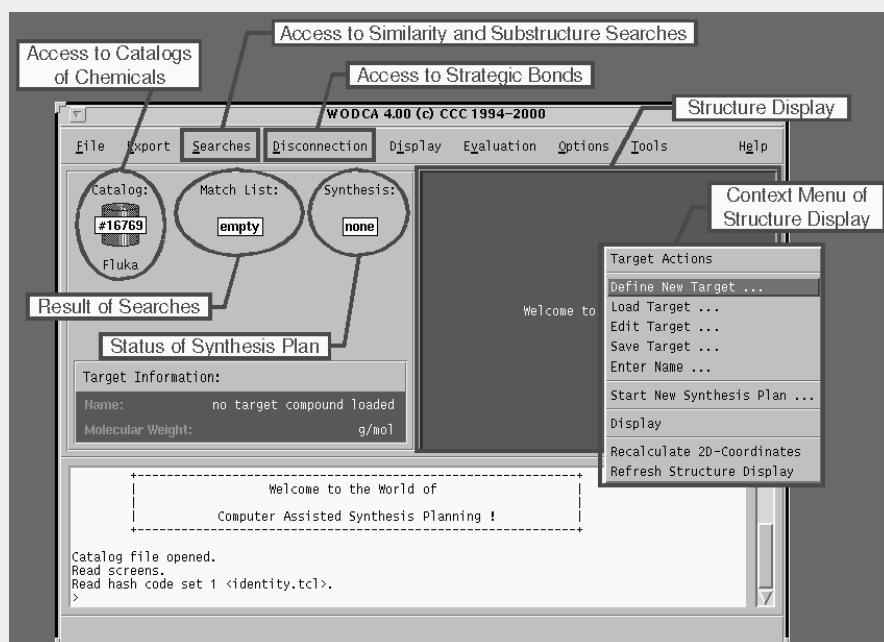
A fontosabb számítógépes szintézistervező programok 1.

- Logic and Heuristic Applied to Synthetic Analysis (LHASA, E. J. Corey, MacOS, 1969-)
 - ▶ <http://lhasa.harvard.edu/>



A fontosabb számítógépes szintézistervező programok 2.

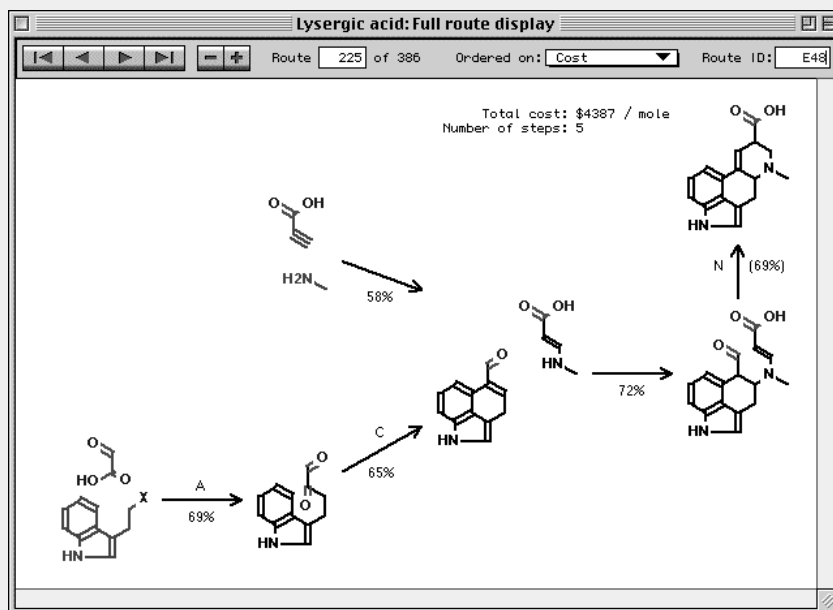
- WODCA (J. Gasteiger, Linux)
 - ▶ <http://www2.chemie.uni-erlangen.de/software/wodca/>



A fontosabb számítógépes szintézistervező programok 3.

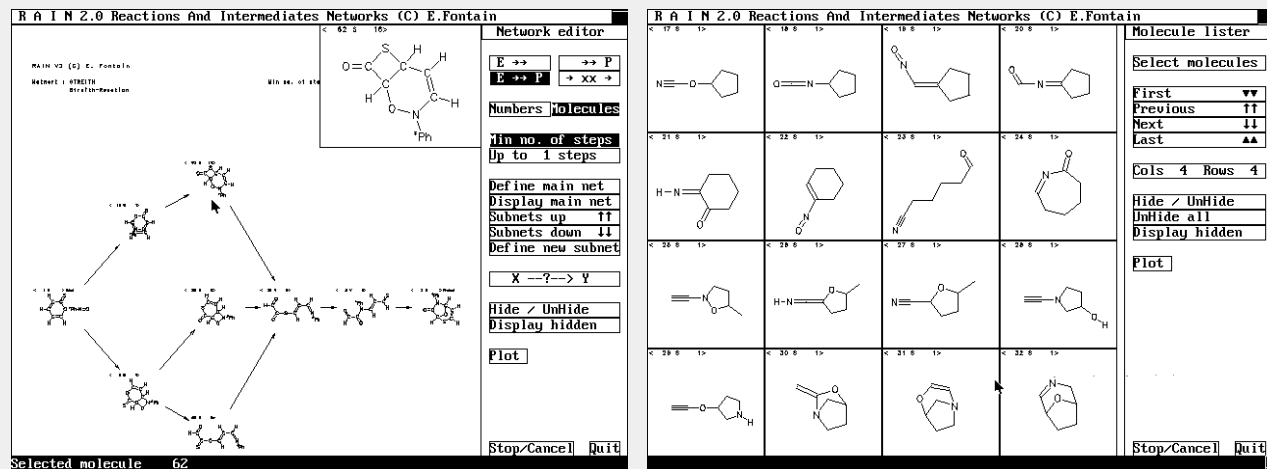
■ SynGen (MacOS)

► <http://syngen2.chem.brandeis.edu/syngen.html>



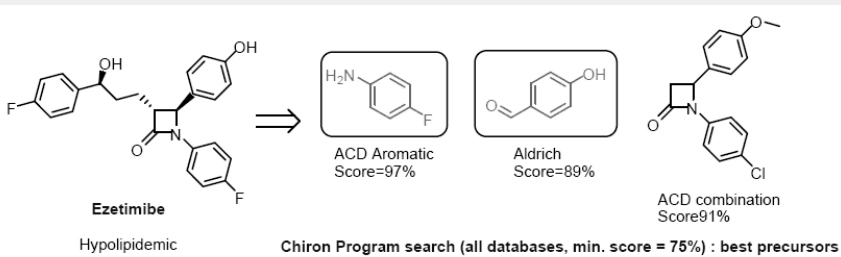
A fontosabb számítógépes szintézistervező programok 4.

- Reactions and Intermediates Network (RAIN, E. Fontain, I. Ugi, DOS)
 - ▶ <http://www.ch.tum.de/oc1/EFontain/research.htm#ReactionGeneration>
 - ▶ <http://www.ch.tum.de/oc1/EFontain/research.htm#StructureGeneration>



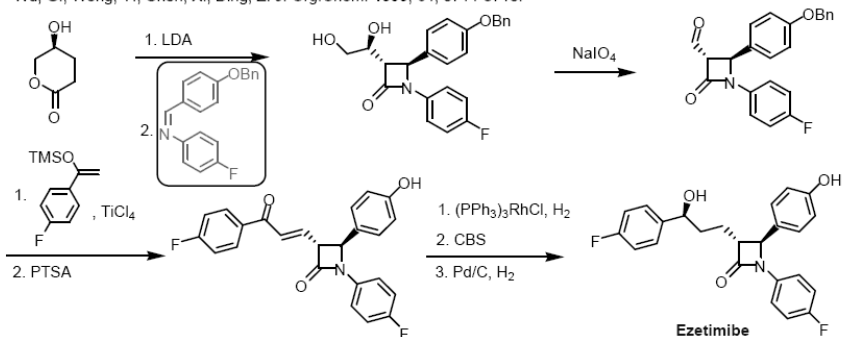
A fontosabb számítógépes szintézistervező programok 5.

- Chiron, ChemProtect (S. Hanessian, Silicon Graphics, MacOS, Windows)
 - ▶ <http://osiris.org.umontreal.ca/chiron.shtml>, <http://osiris.org.umontreal.ca/chemprotect.shtml>
 - ▶ 346 védőcsoport x 161 reakciókörülmény = 55706 lehetséges reaktivitás
 - ▶ 1413 referencia



Reported synthesis :

Wu, G.; Wong, Y.; Chen, X.; Ding, Z. *J. Org.Chem.* **1999**, *64*, 3714-3718.



A fontosabb számítógépes szintézistervező programok 6.

- Reactor, Fragmenter etc. (Java, ChemAxon Kft.)
 - ▶ <http://www.chemaxon.com/demosite/reactor/Reactor.htm#tb>.
- ARChem Route Designer (Simbiosys)
 - ▶ <http://www.simbiosys.ca/archem/>
- Organic Synthesis Exploration Tool (OSET, I. Tubert, Windows)
 - ▶ <http://ivan.tubert.org/caos/>



A szerves kémiai szintézisek forrásai és rokon információk: nyilvános elektronikus források 1.

- Organic Chemistry Resources Worldwide - nagyon részletes, bizonyos információk nem ingyenesek
 - <http://organicworldwide.net/index.html>
- Organic Synthesis - praktikum
 - <http://www.orgsyn.org/>
- organic-chemistry.org - általános információk
 - <http://www.organic-chemistry.org/>
- Wikipedia - általános információk
 - http://en.wikipedia.org/wiki/Main_Page
- ChemWiki (Imperial College) - Wikipedia-változat kémiai információkkal
 - https://www.ch.ic.ac.uk/wiki/index.php/Main_Page
- eMolecules (korábban Chmoogle) - kereskedelmi forgalomban beszerezhető anyagok
 - <http://www.emolecules.com/>
- Synthetic Pages - reakciók
 - <http://www.syntheticpages.org/>
- Synthesis Protocols (Boston University) - reakciók
 - <http://cmlprotocols.bu.edu/cml/index.jsp>



A szerves kémiai szintézisek és rokon információk forrásai: nyilvános elektronikus források 2.

- WebReactions - reakciók
 - <http://webreactions.net/>
- Meta-synthesis - reakciók
 - <http://www.meta-synthesis.com/index.html>
- Chemical Thesaurus reaction chemistry database
 - <http://www.chemthes.com/>
- ChemTube3D - Interactive 3D Organic Reaction Mechanisms (University of Liverpool) - reakciómechanizmusok
 - <http://www.chemtube3d.com/>
- Névreakciók
 - <http://www.liv.ac.uk/Chemistry/Links/reactions.html>
 - http://www.geocities.com/chempen_software/reactions.htm
 - <http://www.cdch.de/demos/reaktionen/index.htm#a>
 - http://www.ecompound.com/Reaction%20reference/reaction_index.htm
 - <http://www.monomerchem.com/display4.html>
- Chemexper Chemical Directory - > 200.000 vegyület adatai
 - <http://www.chemexper.com/>



A szerves kémiai szintézisek és rokon információk forrásai: nyilvános elektronikus források 3.

- Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI) - >16.000 vegyület adatai
 - ▶ <http://www.ebi.ac.uk/chebi/>
- ChemBank (National Cancer Institute) - >900.000 vegyület adatai
 - ▶ <http://chembank.broad.harvard.edu/>
- Chemfinder (CambridgeSoft) - > 567.000 vegyület adatai, csak részben ingyenes
 - ▶ <http://chemfinder.cambridgesoft.com/>
- ChemIDplus - > 382.000 vegyület adatai
 - ▶ <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>
- Heterocycles Database - > 31.000 vegyület adatai
 - ▶ <https://www2.heterocycles.jp/FMPro?-db=gate.fp5&-format=/w2/structure2.html&-view>
- Integrated Spectral Data Base System for Organic Compounds (SDBS) - spektrális adatok (> 33.000 vegyület IR, Raman, ESR, ^1H -, ^{13}C -NMR, MS adatai)
 - ▶ http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi?lang=eng
- NMRShiftDB - NMR adatbázis (>214.000 ^{13}C -NMR kémiai eltolódási adat)
 - ▶ <http://nmrshiftdb.ice.mpg.de/>



A szerves kémiai szintézisek és rokon információk forrásai: nyilvános elektronikus források 4.

- PubChem - elsősorban biológiailag aktív anyagok adatbázisa
 - <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- NIST Webbook - termodinamikai és spektrális adatok
 - <http://webbook.nist.gov/>
- Bordwell pK-táblázat
 - <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>
- ChemSynthesis - >40.000 vegyület, >45.000 referencia
 - <http://www.chemsynthesis.com/>
- ChemSpider - > 10 millió szerkezet, tulajdonságok, források, spektrális adatok
 - <http://www.chemspider.com/>



A szerves kémiai szintézisek és rokon információk forrásai: kereskedelmi elektronikus források 1.

- Reaxys [korábban CrossFire ill. Gmelin (Beilstein Institut)]
 - ▶ <http://www.reaxys.com>
- SciFinder (Chemical Abstracts Service)
 - ▶ <http://www.cas.org/SCIFINDER/scicover2.html>
- eMolecules Plus
 - ▶ <http://www.emolecules.com/doc/plus/>
- ChemACX, ChemSynth, ChemReact68, ChemReact500 (CambridgeSoft)
 - ▶ <http://scistore.cambridgesoft.com/software/product.cfm?pid=39>
 - ▶ <http://scistore.cambridgesoft.com/software/product.cfm?pid=43>
 - ▶ <http://scistore.cambridgesoft.com/software/product.cfm?pid=44>
 - ▶ <http://scistore.cambridgesoft.com/software/product.cfm?pid=5018>
- The Merck Index 14th Edition Ltd/Pro/Ultra (CambridgeSoft)
 - ▶ <http://scistore.cambridgesoft.com/software/product.cfm?pid=5055>
 - ▶ <http://scistore.cambridgesoft.com/software/product.cfm?pid=5057>
 - ▶ <http://scistore.cambridgesoft.com/software/product.cfm?pid=5058>
- Methods in Organic Synthesis (Accelrys)
 - ▶ <http://accelrys.com/products/accord/chemical-databases/methods-in-organic-synthesis.html>



A szerves kémiai szintézisek és rokon információk forrásai: kereskedelmi elektronikus források 2.

- Synthesis Databases: ChemInform Reaction Library, Current Synthetic Methodology, Derwent Journal of Synthetic Methodology, ORGSYN, Reference Library of Synthetic Methodology, Solid-Phase Organic Reactions, Integrated Third Party Databases (Synthesis) (Symyx, korábban MDLI)
 - ▶ <http://www.symyx.com/products/databases/synthesis/index.jsp>
- Sourcing Databases: Available Chemicals Directory, Screening Compounds Directory, Integrated Third Party Databases (Sourcing) (Symyx, korábban MDLI)
 - ▶ <http://www.symyx.com/products/databases/sourcing/index.jsp>
- Physical Properties Databases (Symyx, korábban MDLI)
 - ▶ <http://www.symyx.com/products/databases/physical-properties/index.jsp>
- Bioactivity Databases: Comprehensive Medicinal Chemistry, MDDR, Metabolite, National Cancer Institute Databases, Toxicity, Integrated Third-Party Databases (Bioactivity) (Symyx, korábban MDLI)
 - ▶ <http://www.symyx.com/products/databases/bioactivity/index.jsp>



A szerves kémiai szintézisek és rokon információk forrásai: kereskedelmi elektronikus források 3.

- Chemical Databases: Accord Database Explorer, Chemical Available for Purchase, Biocatalysis, Failed Reactions, Methods in Organic Synthesis, Protecting Groups, Solid-Phase Synthesis, SPRESI, BIOSTER, Biotransformations, Metabolism (Accelrys)
 - ▶ <http://accelrys.com/products/accord/chemical-databases/>
- THOR-Merlin System (Daylight Chemical Information Systems)
 - ▶ http://www.daylight.com/products/thor_merlin.html



Ajánlott olvasmányok

- 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. Loof, 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.
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Photosynthesis>
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Chlorophylls>
- http://www.agen.ufl.edu/~chyn/age2062/lect/lect_04/lect_04.htm

