

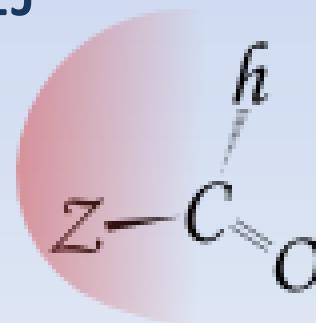


SYNTEZA ASYMETRYCZNA

Dr inż. Tomasz Rowicki

ZAKŁAD CHEMII ORGANICZNEJ

Konsultacje: ???, pok. 135, G.Ch.



Literatura:

1. **Principles of Asymmetric Synthesis**, Praca zbiorowa, red. R. E. Gawley, J. Aubé, Elsevier Science & Technology Books, 1996. BG – dostęp on-line.
2. **Stereochemia w syntezie organicznej**, J. Gawroński, K. Gawrońska; PWN, Warszawa 1988
3. **Stereochemia**, D. G. Morris, tłum. z ang. A. Jurkiewicz, PWN 2008
3. **Nomenklatura związków organicznych, część E: Stereochemia**, Praca zbiorowa, PWN, Warszawa-Łódź 1979
4. **WSPÓŁCZESNA SYNTEZA ORGANICZNA**, J. Gawroński, K. Gawrońska, K. Kacprzak, M. Kwit; PWN, Warszawa 2004
5. **Catalytic Asymmetric Synthesis**, I. Ojima, Wiley, Hoboken NJ 2010 (oraz wydania wcześniejsze)
6. **Literatura źródłowa** do poszczególnych zagadnień, podawana na bieżąco.

Przedmiotowe efekty kształcenia wg KRK

Po zaliczeniu wykładu **Synteza asymetryczna** student:

- zna stosowane w praktyce metody otrzymywania związków optycznie czynnych
- wymienia najważniejsze typy reakcji i rodzaje katalizatorów stosowanych w syntezie ważnych farmakologicznie związków chiralnych
- rozumie znaczenie zastępowania używanych w praktyce medycznej mieszanin racemicznych czystymi stereiozomerami
- potrafi zaproponować odpowiednie metody syntezy wybranych optycznie czystych związków organicznych
- efektywnie korzysta ze źródeł literaturowych oraz zasobów internetowych dotyczących opracowywanego zagadnienia
- rozumie potrzebę dokończenia się i podnoszenia swoich kompetencji zawodowych i osobistych; ma umiejętności pozwalające na prowadzenie efektywnego procesu samokształcenia

Zaliczenie

Opracowanie wybranego zagadnienia z zakresu syntezy asymetrycznej.

Wybór optymalnej metody syntezy oraz jego uzasadnienie.

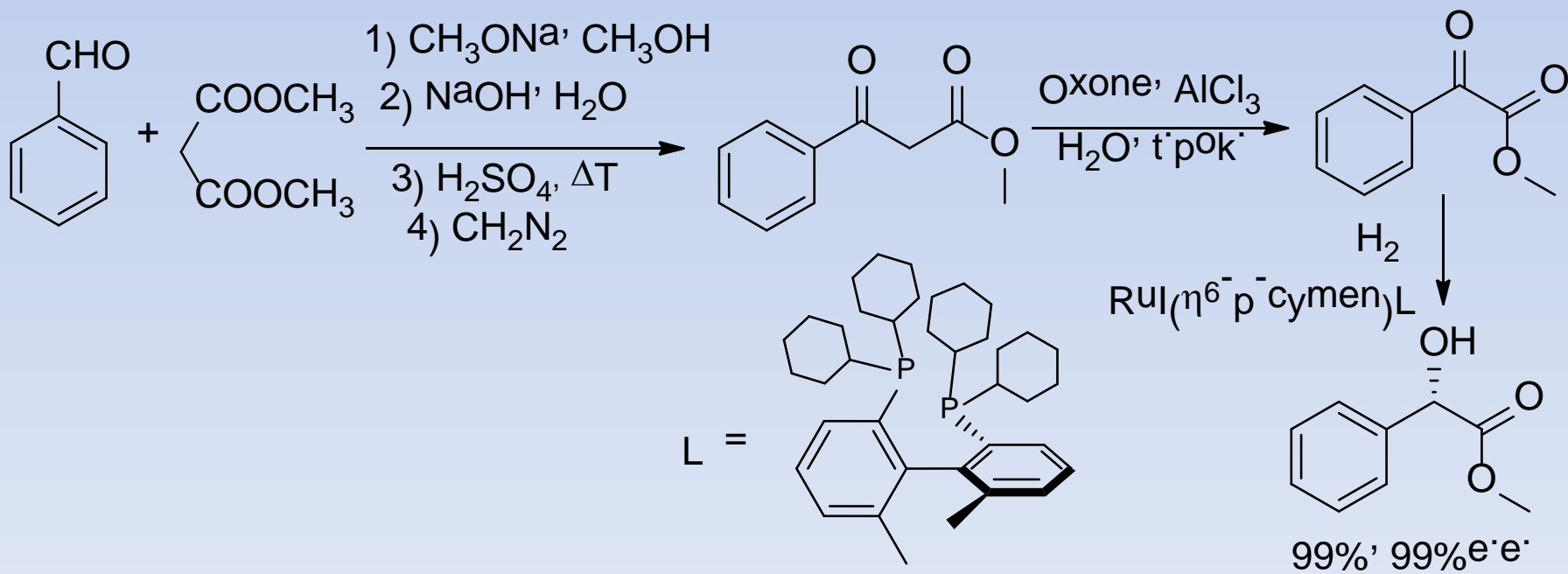
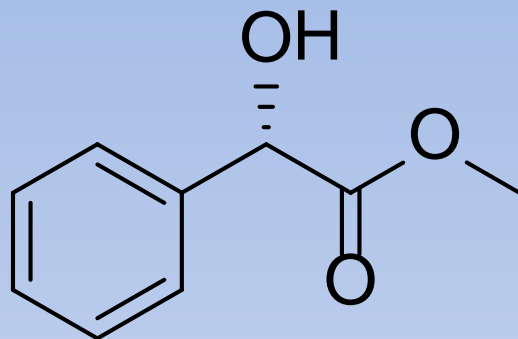
Dane będą chiralne związki (do 3 listopada).

Należy:

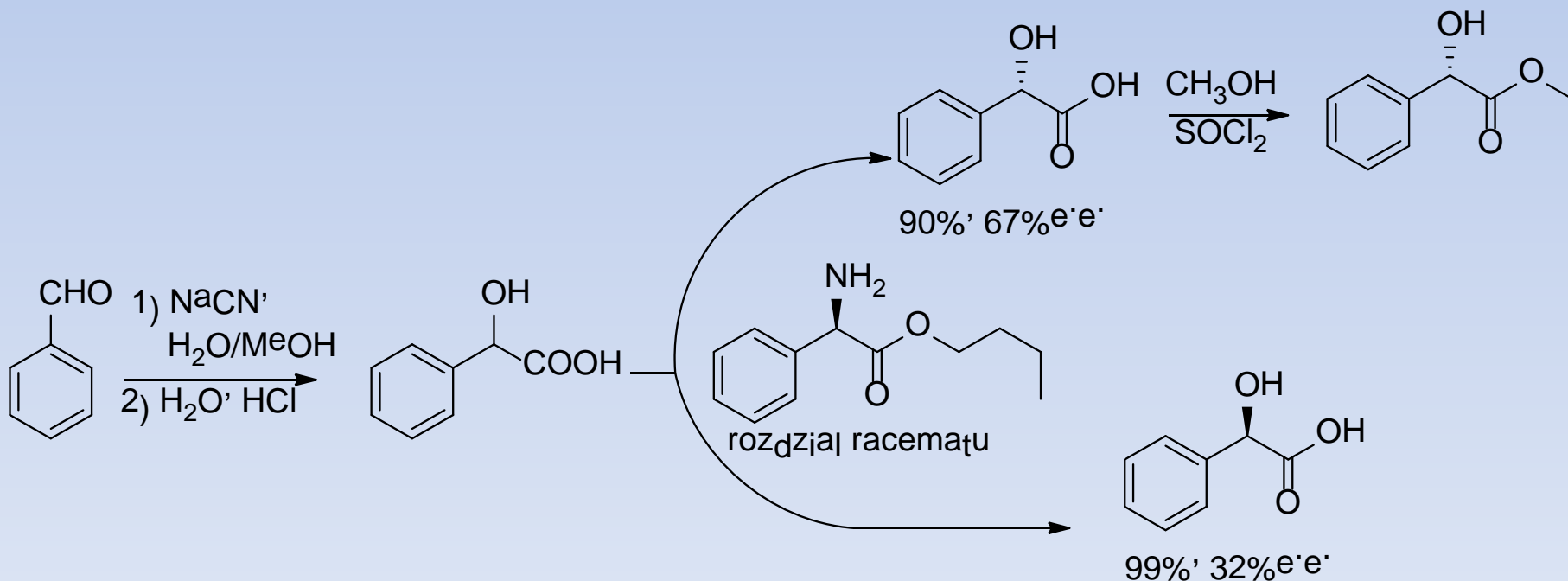
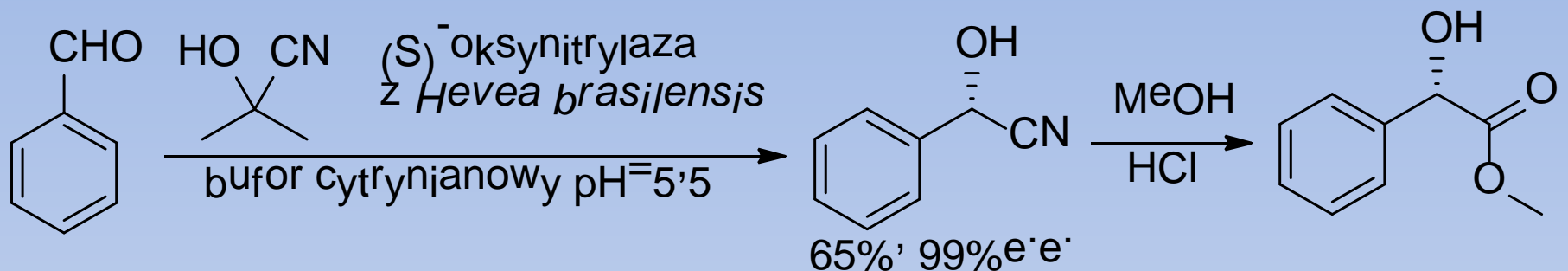
Opracować w formie pisemnej co najmniej trzy metody otrzymywania optycznie czynnego produktu z achiralnych substratów, w tym jedną opartą na rozdziale racematu.

Ustnie porównać wybrane drogi syntezy i uzasadnić wybór optymalnej.

Przykład – synteza (S)-migdalanu metylu



Przykład – synteza (S)-migdalanu etylu



Treści wykładu

1. Podstawowe zagadnienia stereochemii związków organicznych
2. Metody otrzymywania związków chiralnych
3. Podstawy syntezy asymetrycznej
4. Wybrane reakcje syntezy asymetrycznej
5. Katalizatory syntezy asymetrycznej
6. „Green” asymmetric synthesis – perspektywy rozwoju

O czym dziś będzie ...

1. Do czego w Chemii Medycznej potrzebna jest Synteza Asymetryczna?

... no, właśnie !!!

2. Chiralność ...

... we wszelkich jej odmianach ...

3. Jak to się robi ... ? ? ?

... czyli reguły Cahn–Ingolda–Preloga.

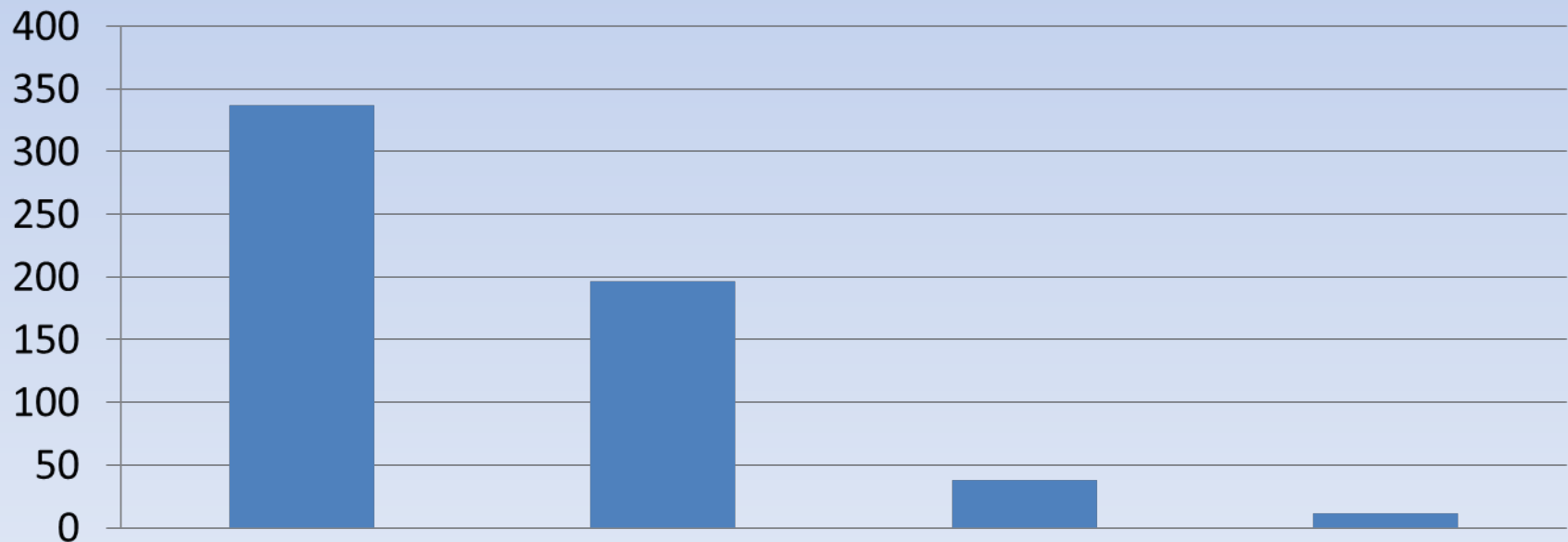
4. Przykładów kilka ...

... na rozgrzewkę.

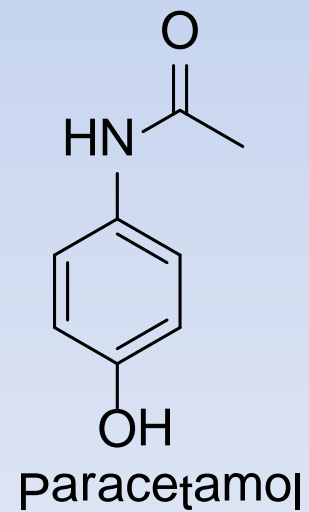
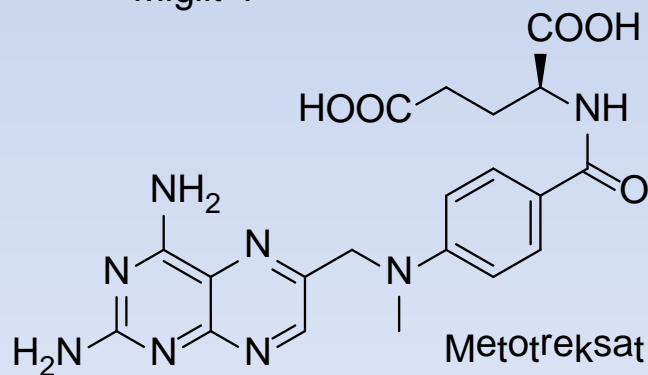
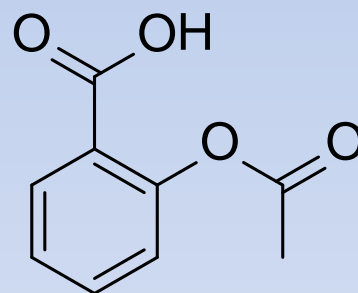
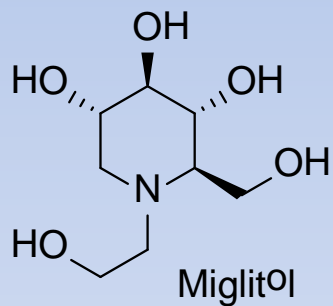
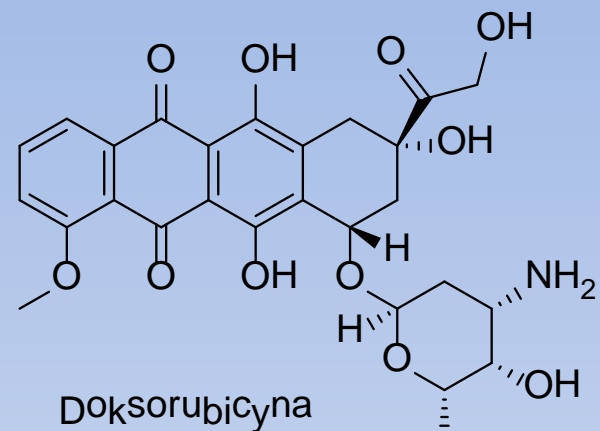
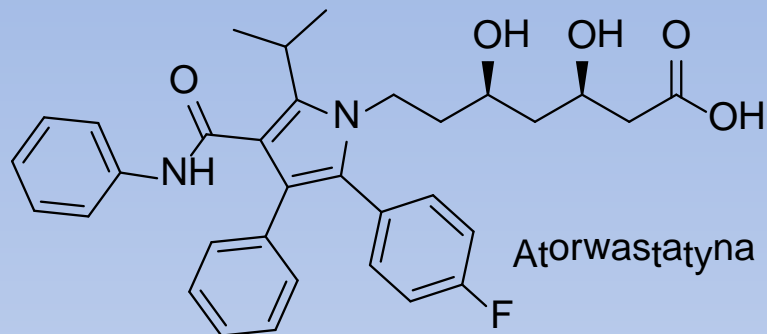
Najczęstsze przyczyny zgonów w Polsce.*

Choroby układu krążenia	Choroby nowotworowe	Choroby układu oddechowego	Wypadki komunikacyjne
336,9	196,5	38,2	11,0

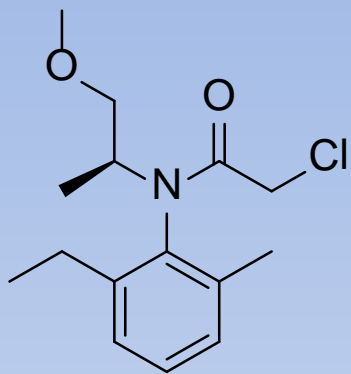
* liczba zgonów na 100 000 mieszkańców, 2010, Eurostat



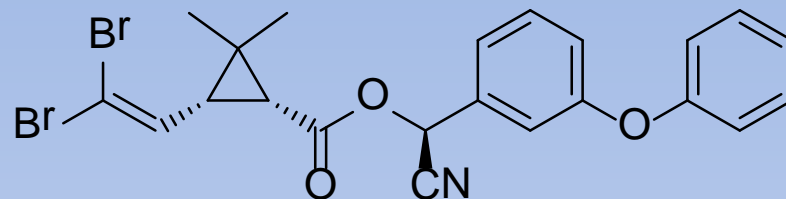
Chiralne i achiralne leki ...



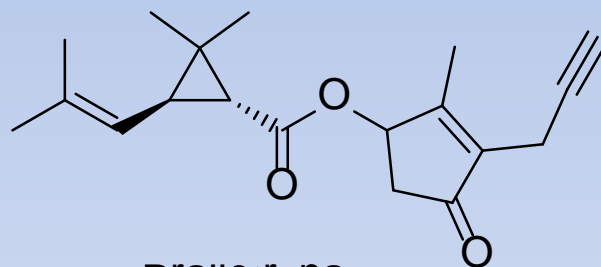
... i nie tylko leki.



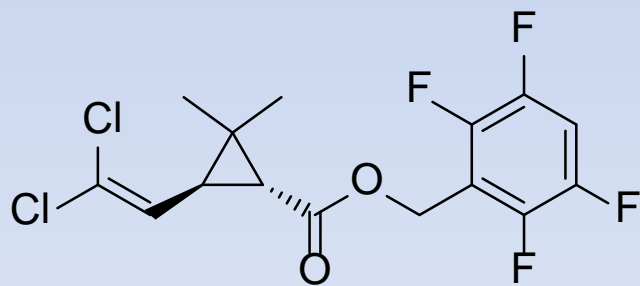
(S)-metolachlor



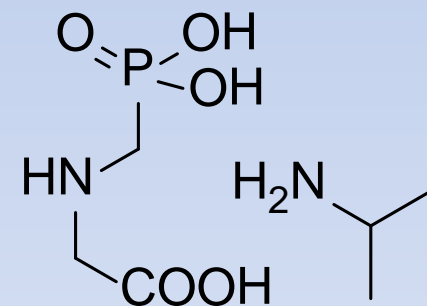
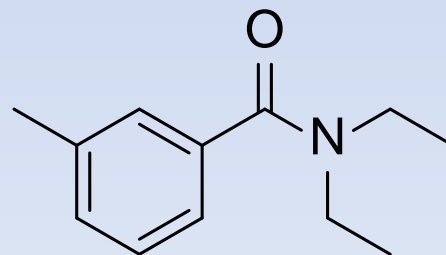
Deltametryna



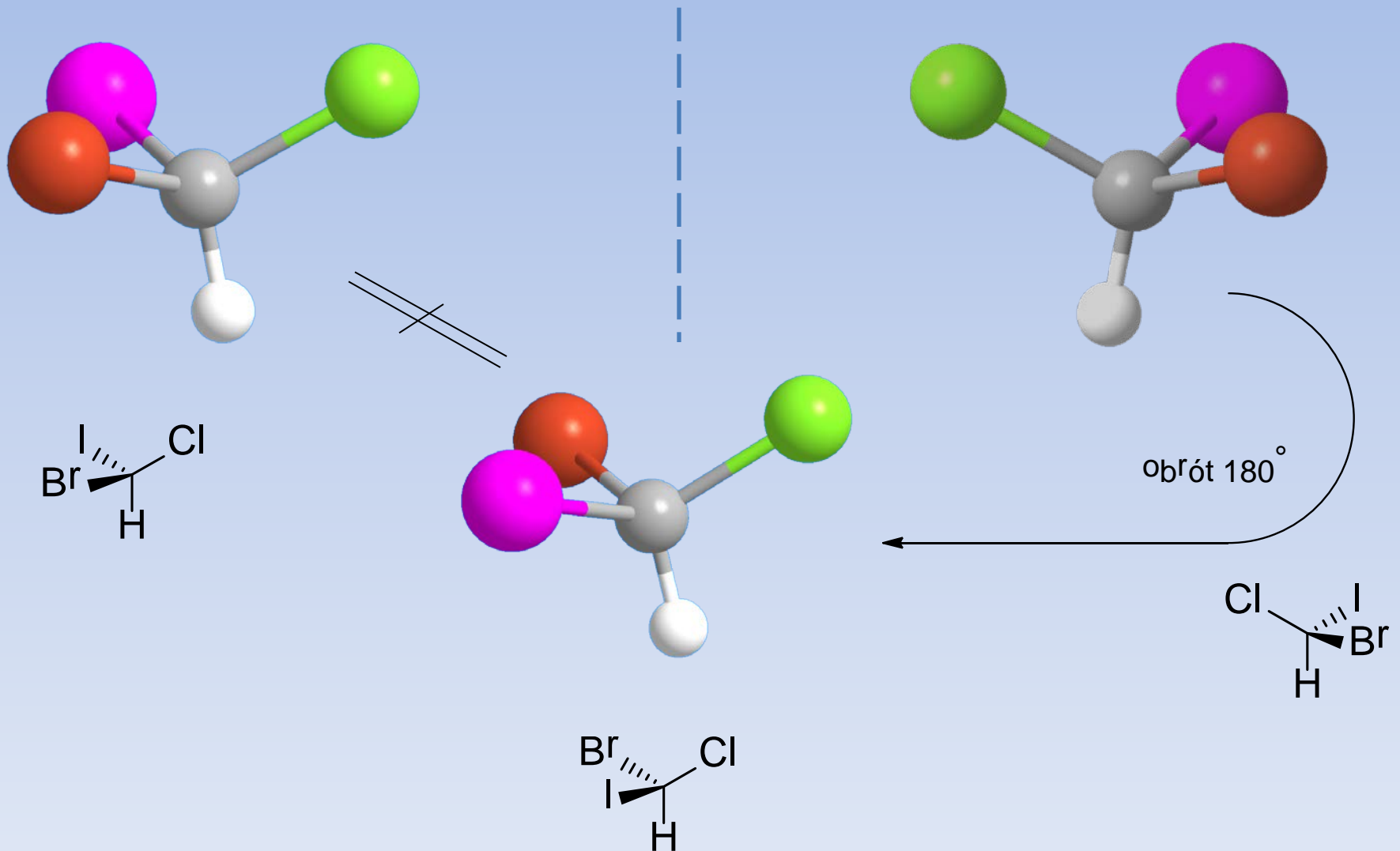
Pralletryna



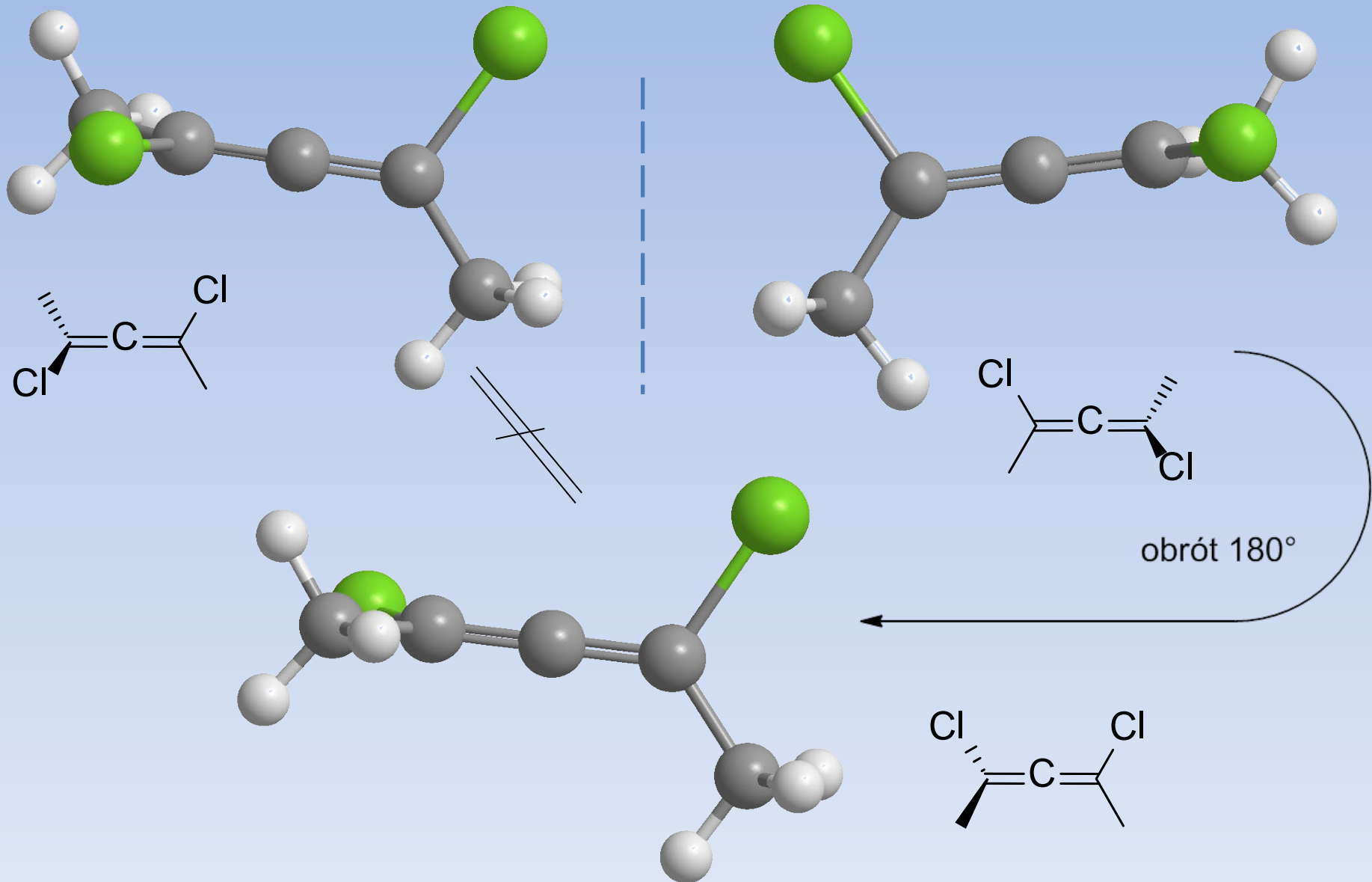
Transflutryna



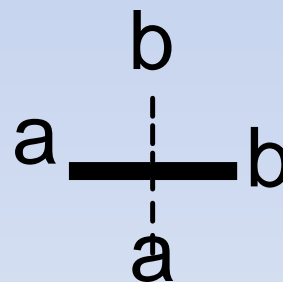
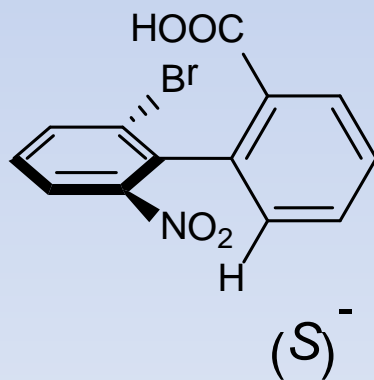
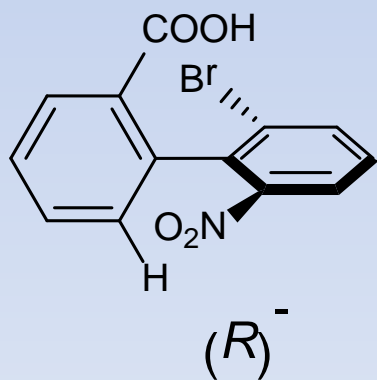
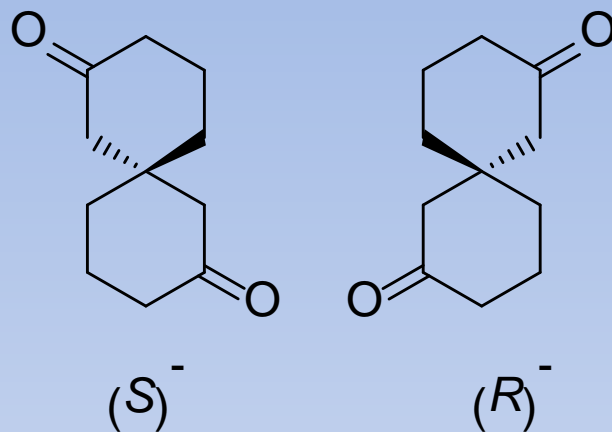
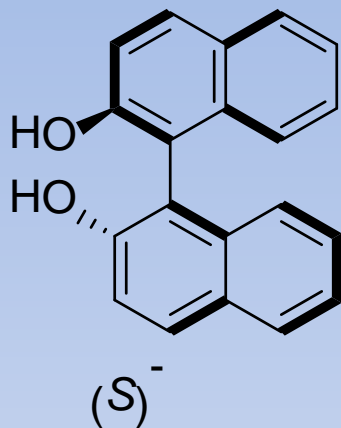
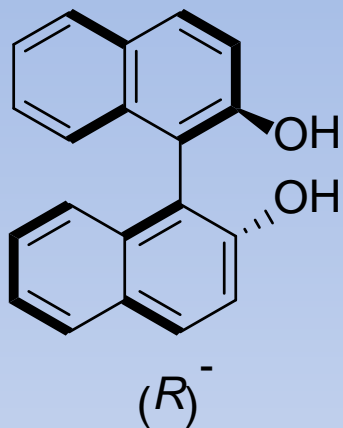
Chiralność centrowa



Chiralność osiowa

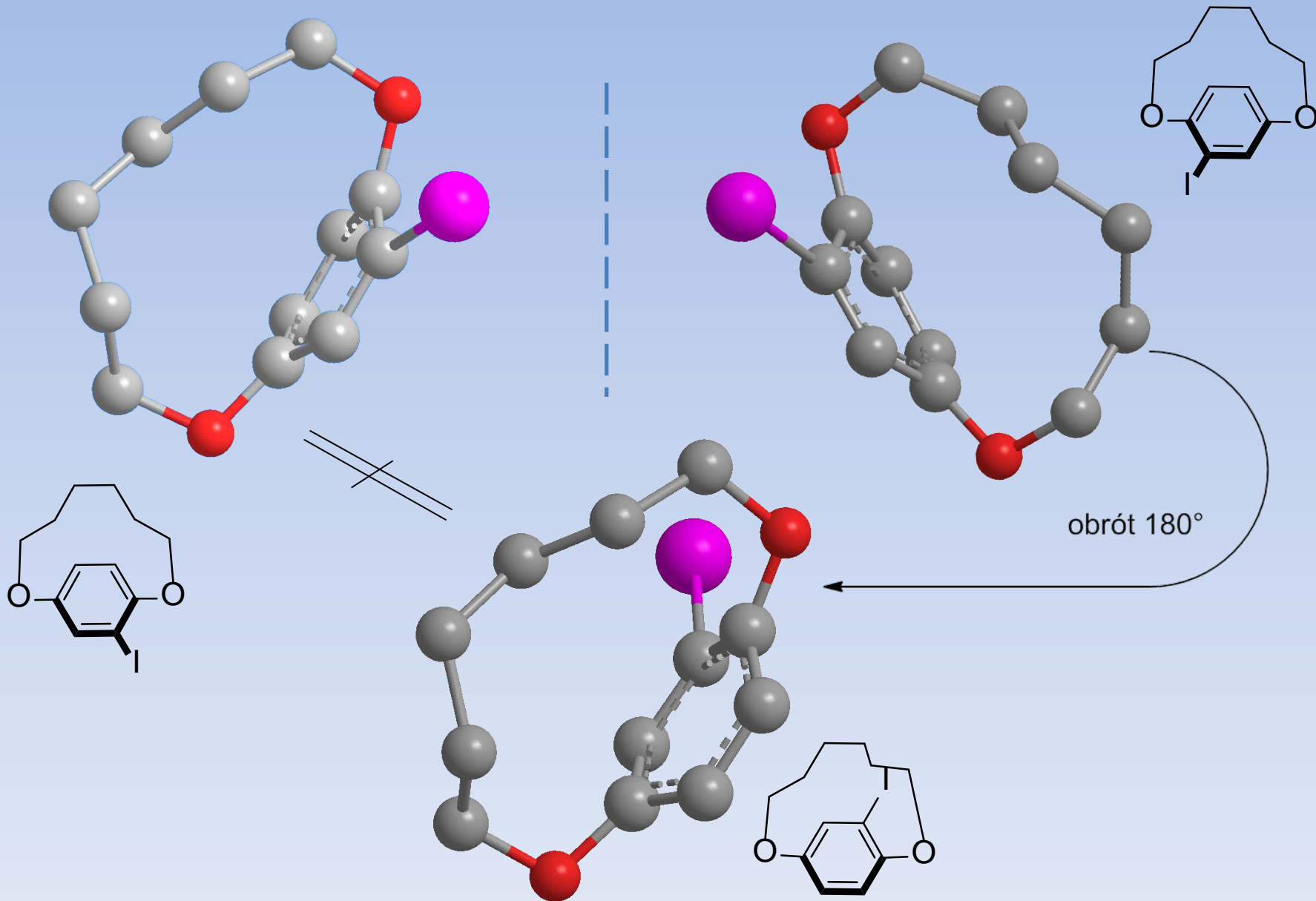


Chiralność osiowa

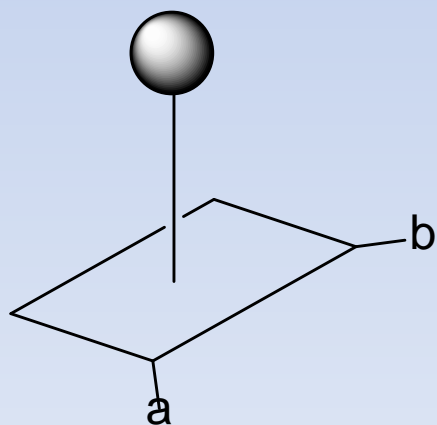
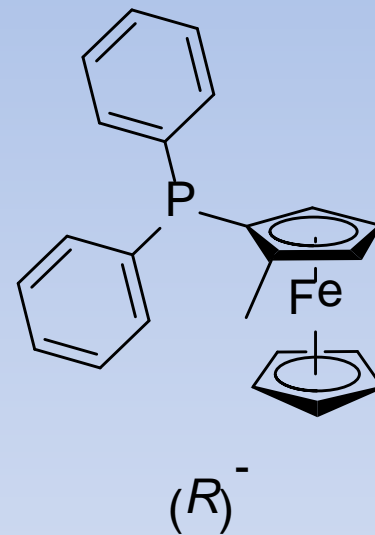
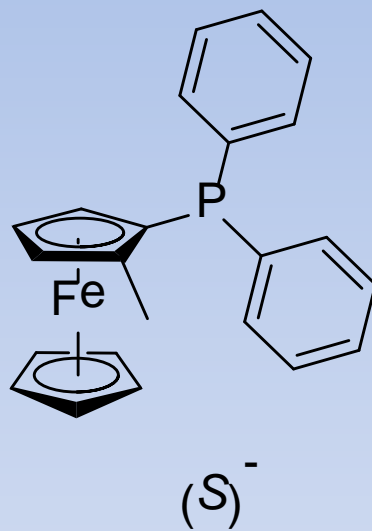
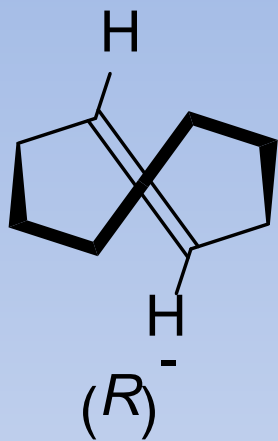
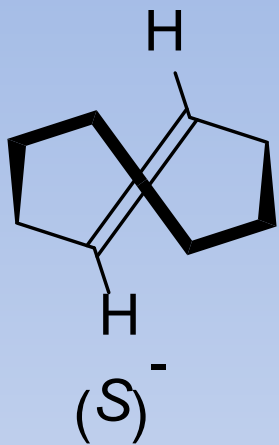


Atropoizomery

Chiralność planarna



Chiralność planarna



Reguły Cahn–Ingolda–Preloga

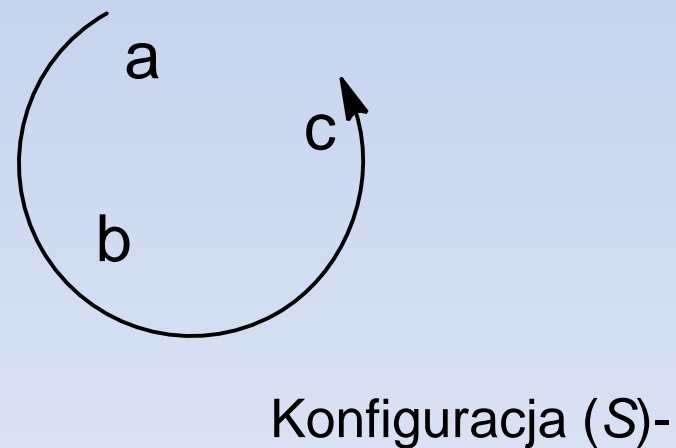
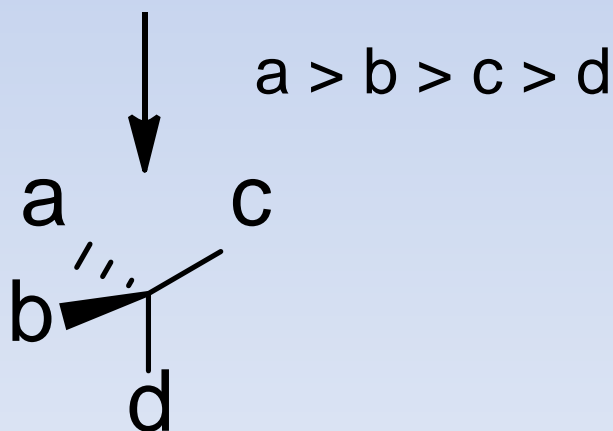
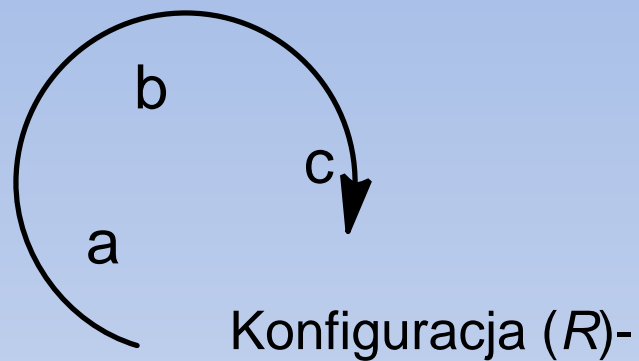
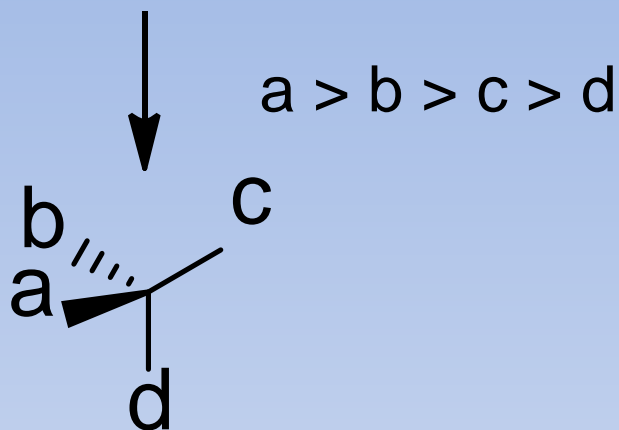
1. O pierwszeństwie decyduje liczba atomowa podstawnika
 $I > Br > Cl > S > P > F > O > N > C > H$
(wolna para elektronowa, l.a. = 0)
2. Dla izotopów decyduje liczba masowa.
 $^{13}\text{C} > ^{12}\text{C}$, $^{18}\text{O} > ^{17}\text{O} > ^{15}\text{O}$, $^3\text{H} > ^2\text{H} > ^1\text{H}$, itd..
3. Atomy tego samego pierwiastka?
Rozważamy kolejne atomy przyłączone bezpośrednio, następnie kolejne.... i kolejne... , aż do skutku.
4. Wiązania wielokrotne w dalszej części podstawnika liczymy wielokrotnie (jak wiele wiązań pojedynczych).
5. Jeżeli kolejne podstawniki różnią się jedynie konfiguracją absolutną na centrach stereogenicznych pierwszeństwo ma podstawnik o konfiguracji *R*.

Określanie konfiguracji absolutnej

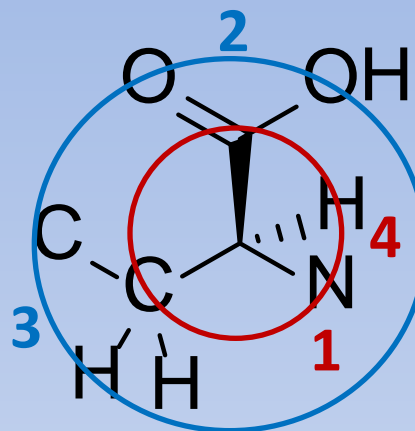
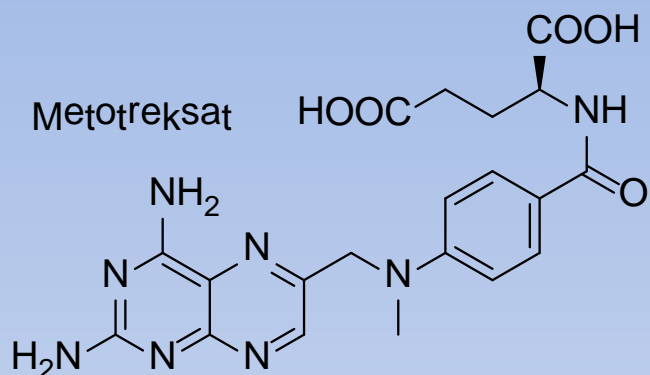
1. Znajdujemy element chiralności (centrum, oś, płaszczyzna).
2. Szeregujemy podstawniki według Reguł Pierwszeństwa C-I-P.
3. Określamy konfigurację absolutną zgodnie z zasadami dla danego elementu chiralności.

Związek konfiguracji absolutnej (R,S)
ze znakiem skręcalności optycznej (+/-)
jest zupełnie przypadkowy.

Chiralność centrowa



Konfiguracja – chiralność centrowa



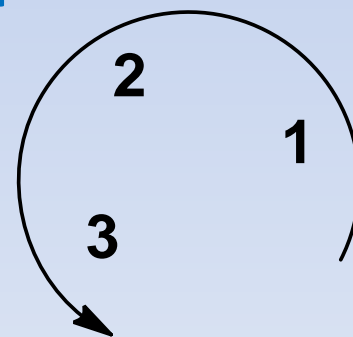
1. Pierwsza sfera podstawników: $N > C \sim C > H$

2. Druga sfera podstawników: $O, O, [O] > C, H, H$

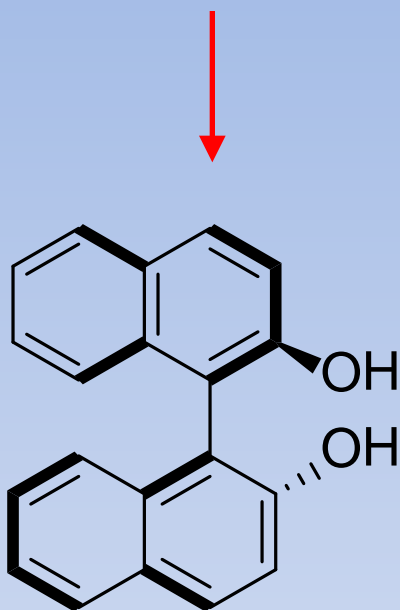
3. Pierwszeństwo $N > COOH > CH_2- > H$

4. Wodór jest za tablicą, czyli dobrze patrzymy!

5. Konfiguracja (S)-



Konfiguracja – chiralność osiowa

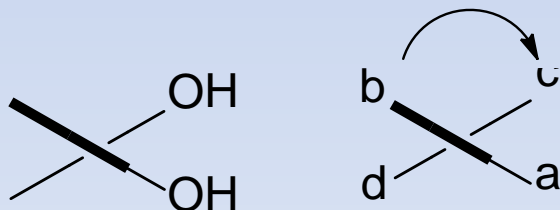


1. Odnajdujemy oś chiralności ...
... i spoglądamy wzdłuż niej
z dowolnie wybranej strony

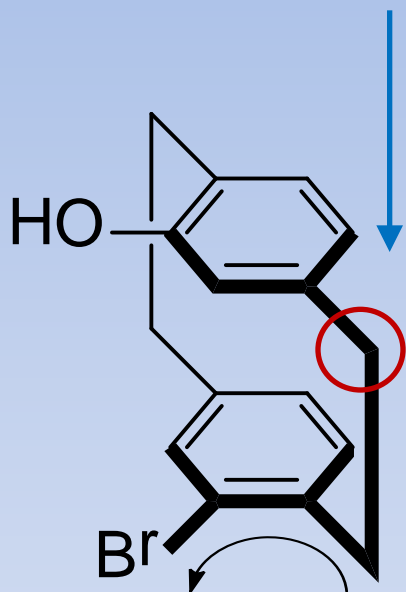
2. Określamy pierwszeństwo wg reguł C-I-P
Podstawniki bliżej obserwatora mają
BEZWZGĘDNE PIERWSZEŃSTWO

3. Obrót w kierunku zgodnym
z ruchem wskazówek zegara

Konfiguracja (R_a)



Konfiguracja – chiralność planarna



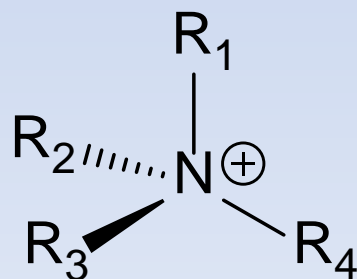
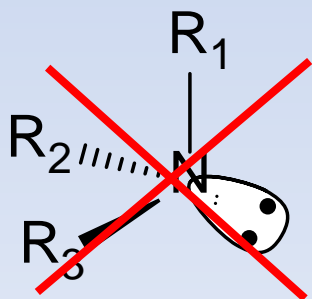
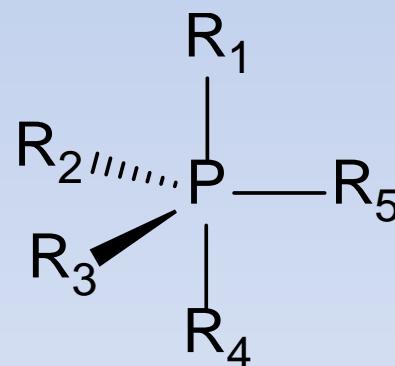
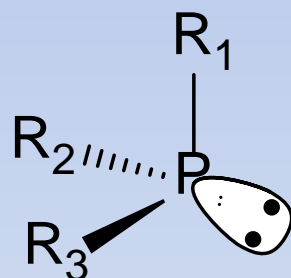
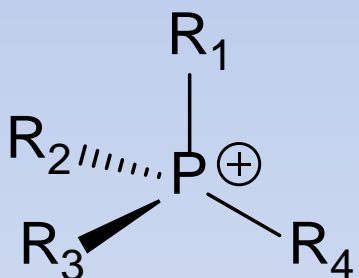
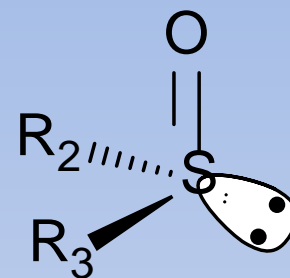
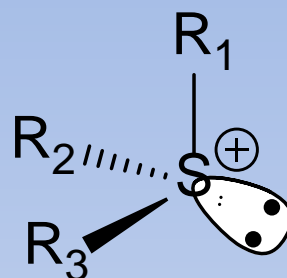
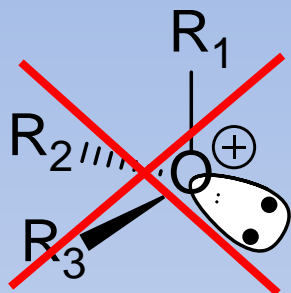
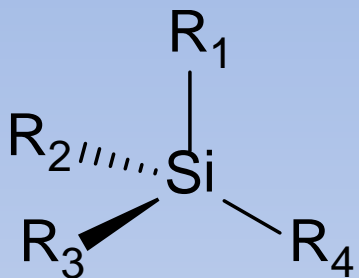
1. Wybieramy atom pilotujący
(na podstawie reguł C-I-P)

2. Patrzymy na płaszczyznę
od strony atomu pilotującego

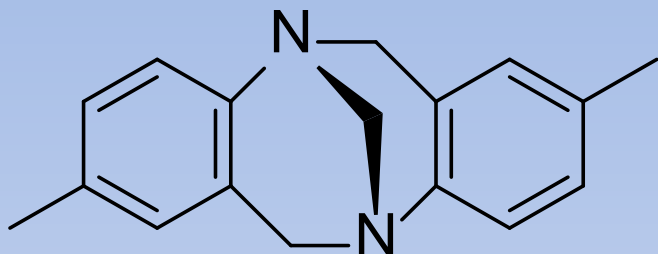
3. Obrót w kierunku przeciwnym
do ruchu wskazówek zegara

Konfiguracja (S_p)

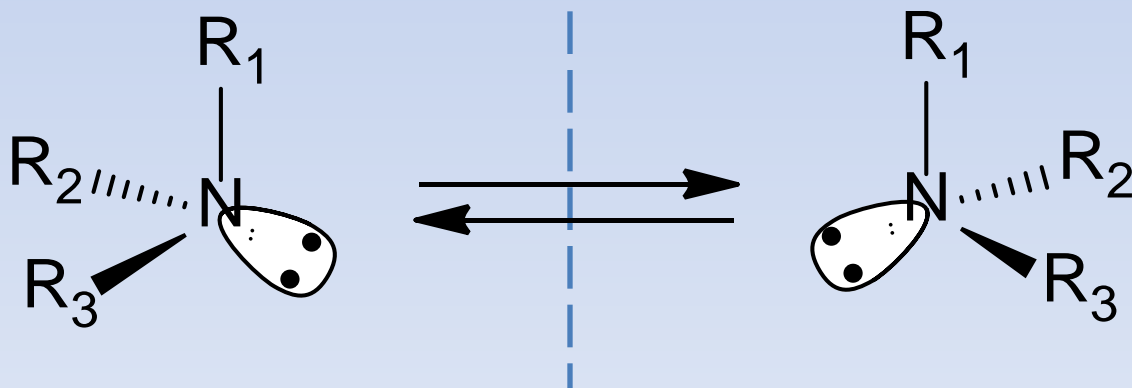
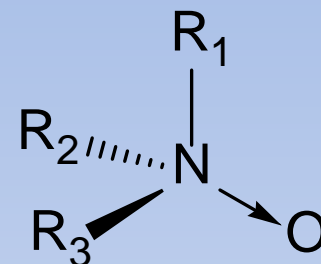
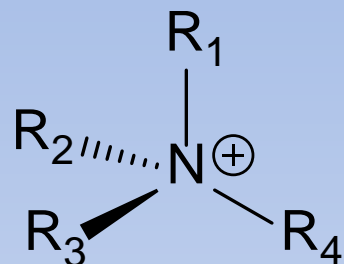
Centra chiralności inne niż węgiel



Centra chiralności inne niż węgiel

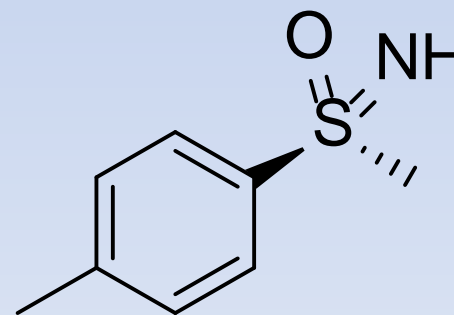
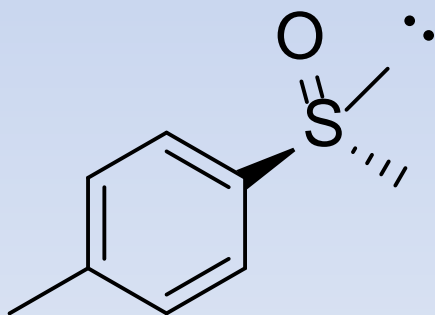
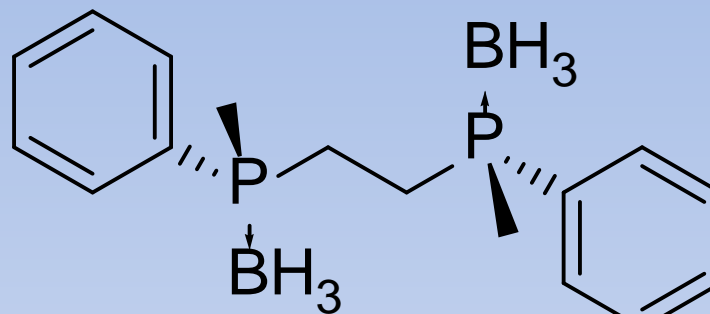
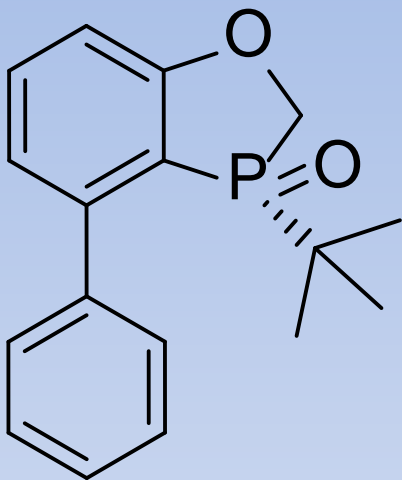


Zasada Trögera
(5*S*, 11*S*)-



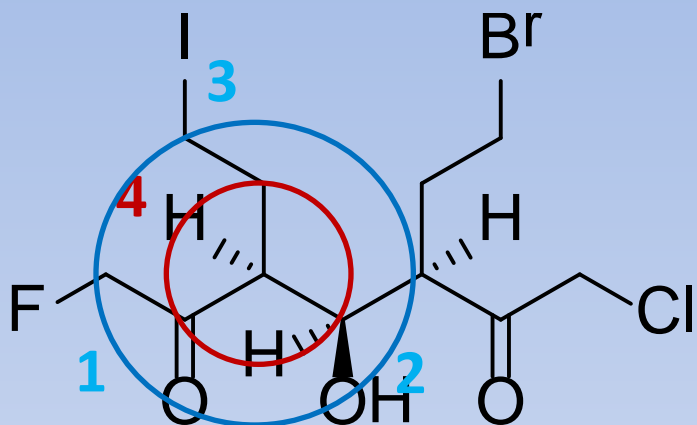
Szybka inwersja
azotu czyni aminy
achiralnymi

Centra chiralności inne niż węgiel



Konfiguracja – chiralność centrowa

3-(2-bromoetylo)-1-chloro-7-fluoro-4-hydroksy-5-(2-jodoetylo)heptano-2,6-dion



1. Pierwsza sfera podstawników: $C \sim C \sim C > H$

2. Druga sfera podstawników: $O, [O], C > O, C, H > C, H, H$

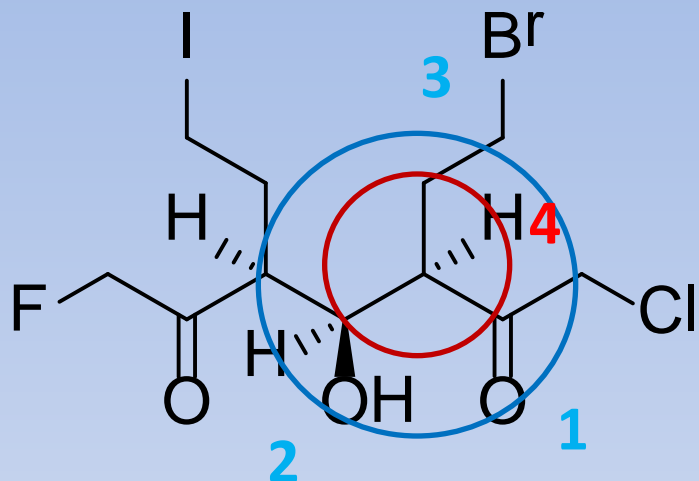
3. Pierwszeństwo $C(O)CH_2F > CH(OH)R > CH_2I > H$

4. Wodór jest za tablicą, czyli dobrze patrzemy!

5. Konfiguracja (5S)-

Konfiguracja – chiralność centrowa

3-(2-bromoetylo)-1-chloro-7-fluoro-4-hydroksy-5-(2-jodoetylo)heptano-2,6-dion



1. Pierwsza sfera podstawników: $C \sim C \sim C > H$

2. Druga sfera podstawników: $O, [O], C > O, C, H > C, H, H$

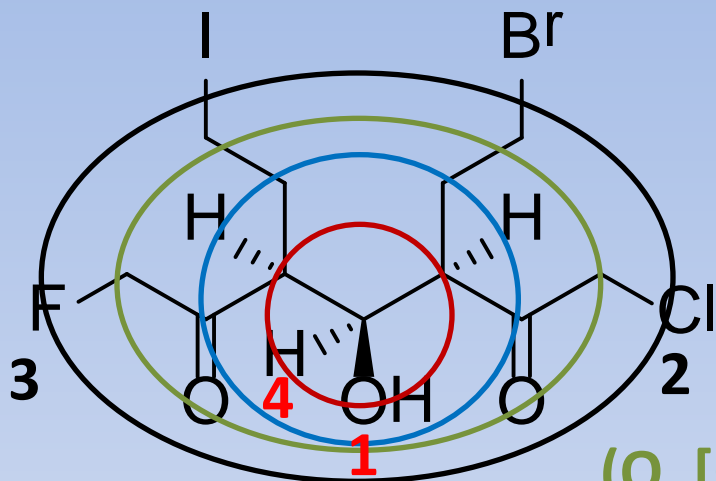
3. Pierwszeństwo $C(O)CH_2Cl > CH(OH)R > CH_2Br > H$

4. Wodór jest za tablicą, czyli dobrze patrzymy!

5. Konfiguracja $(3R, 5S)$ -

Konfiguracja – chiralność centrowa

3-(2-bromoetylo)-1-chloro-7-fluoro-4-hydroksy-5-(2-jodoetylo)heptano-2,6-dion



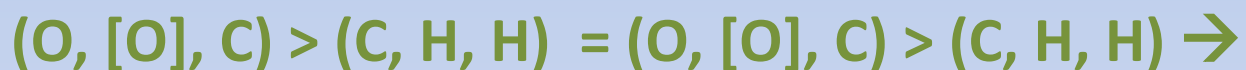
1. Pierwsza sfera podstawników:



2. Druga sfera podstawników:



3. Trzecia sfera podstawników:



wciąż brak decyzji, ale wybieramy dwie preferowane gałęzie

3. Czwarta sfera podstawników: Cl, H, H > F, H, H

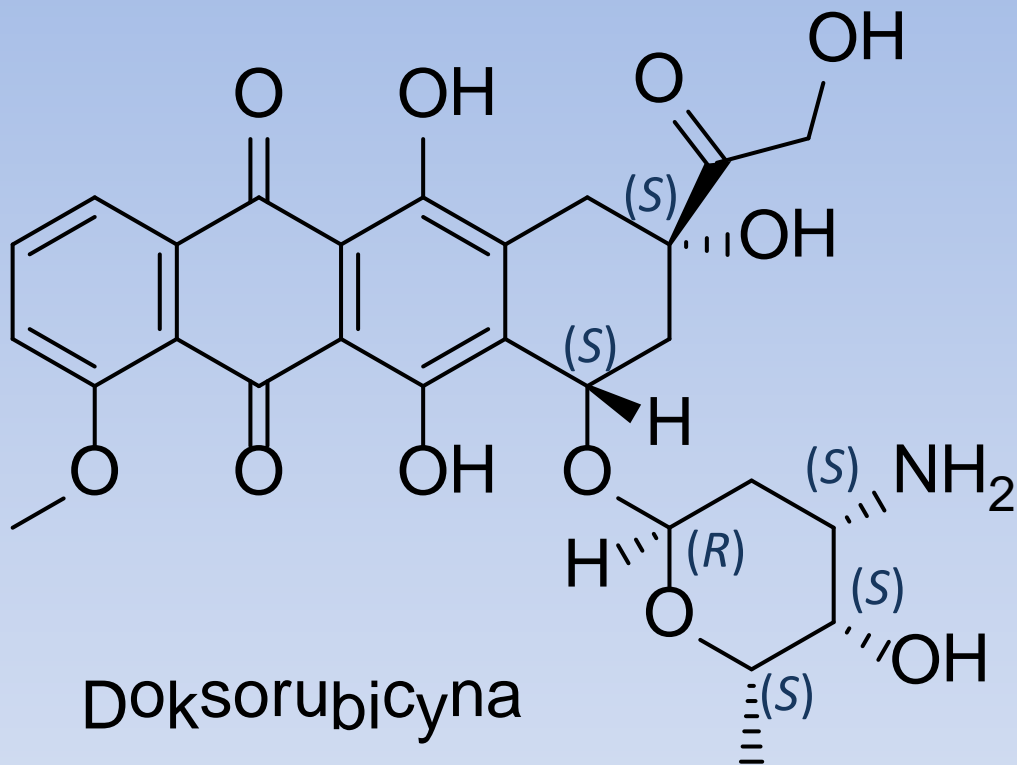
4. Pierwszeństwo OH > CH(C₂H₄Br)C(O)CH₂Cl > CH(C₂H₄I)C(O)CH₂F > H

Nie ma znaczenia, że w drugiej gałęzi (I, H, H) > (Br, H, H),
gdyż wybór został już dokonany na podstawie ważniejszej gałęzi !!!

5. Wodór jest za tablicą, czyli dobrze patrzymy!

6. Konfiguracja (3R, 4S, 5S)-

Konfiguracja – chiralność centrowa



Doksorubicyna

(8*S*,10*S*)-10-(((2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-4-amino-5-hydroksy-6-metylotetrahydro-2*H*-piran-2-ylo)oxy)-6,8,11-trihydroksy-8-(2-hydroksyacetylo)-1-metoksy-7,8,9,10-tetrahydrotetracen-5,12-dion

Literatura do dzisiejszych zagadnień

1. B. Testa, J. Caldwell, M. V. Kısakürek, *Helv. Chim. Acta*, **2013**, 96, 1-3
2. B. Testa, G. Vistoli, A. Pedretti, *Helv. Chim. Acta*, **2013**, 96, 4-30
3. B. Testa, *Helv. Chim. Acta*, **2013**, 96, 159-188
4. B. Testa, *Helv. Chim. Acta*, **2013**, 96, 351-374
5. B. Testa, G. Vistoli, A. Pedretti, *Helv. Chim. Acta*, **2013**, 96, 564-623
6. B. Testa, G. Vistoli, A. Pedretti, J. Caldwell, *Helv. Chim. Acta*, **2013**, 96, 747-798
7. G. Vistoli, B. Testa, A. Pedretti, *Helv. Chim. Acta*, **2013**, 96, 1005-1030
8. B. Testa, *Helv. Chim. Acta*, **2013**, 96, 1203-1234
9. B. Testa, *Helv. Chim. Acta*, **2013**, 96, 1409-1451



SYNTEZA ASYMETRYCZNA

Dziękuję za uwagę

Konsultacje: ???, pok. 135, G.Ch.

