SEMINARIUM

Alkilowanie

Petydyna

Fentanyl

Kodeina

Pergolid

Hydrochlorotiazyd

Klozapina

dr hab. Maciej Dawidowski

Alkilowanie

*Def.: W*prowadzanie do cząsteczki dodatkowych grup alkilowych (np. $-CH_3$, $-C_2H_5$) lub aryloalkilowych ($-CH_2Ph$ lub bardziej złożonych)

Typy reakcji ze względu na miejsce przyłączenia grupy alkilowej:

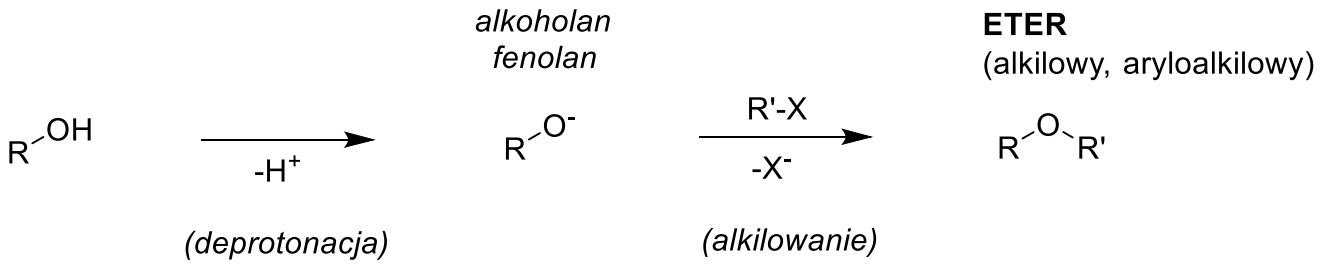
1) O-alkilowanie
2) N-alkilowanie
3) C-alkilowanie
4) S-alkilowanie

Alkilowanie

*Def.: W*prowadzanie do cząsteczki dodatkowych grup alkilowych (np. $-CH_3$, $-C_2H_5$) lub aryloalkilowych ($-CH_2Ph$ lub bardziej złożonych)

Typy reakcji ze względu na miejsce przyłączenia grupy alkilowej:

1) O-alkilowanie: alkilowanie alkoholi, fenoli, kwasów karboksylowych

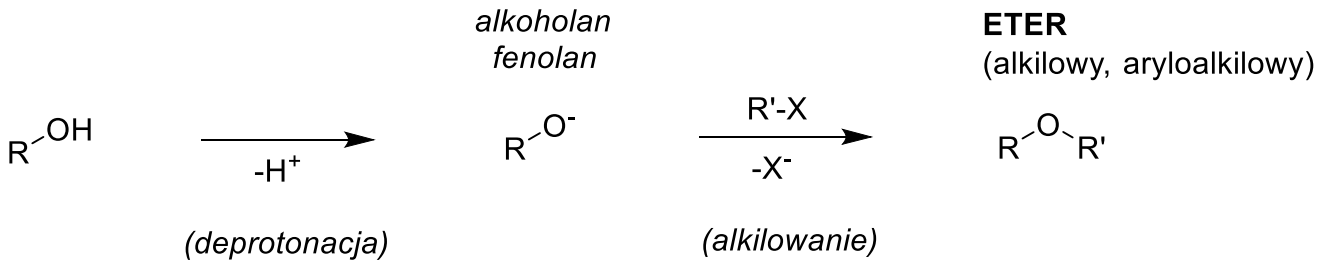


Alkilowanie

*Def.: W*prowadzanie do cząsteczki dodatkowych grup alkilowych (np. $-CH_3$, $-C_2H_5$) lub aryloalkilowych ($-CH_2Ph$ lub bardziej złożonych)

Typy reakcji ze względu na miejsce przyłączenia grupy alkilowej:

1) O-alkilowanie: alkilowanie alkoholi, fenoli, kwasów karboksylowych



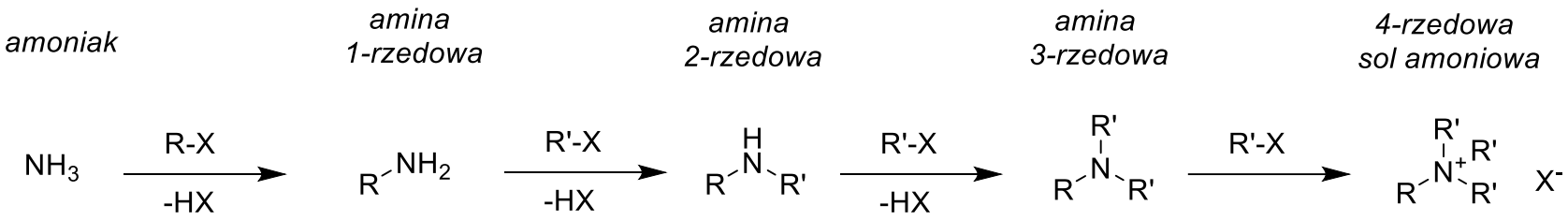
Czynniki deprotonujące:

a) alkohole: np. Na, KH, **NaH** (silne zasady)
b) fenole : jak wyżej, plus NaOH, KOH, Cs_2CO_3, trietyloamina (silne i umiarkowanie silne zasady)
c) kwasy karboksylowe: nawet słabe zasady, takie jak $NaHCO_3$

Alkilowanie

Typy reakcji ze względu na miejsce przyłączenia grupy alkilowej:

1) O-alkilowanie
2) **N-alkilowanie**: alkilowanie **amoniaku**, **amin**, amidów, azydków

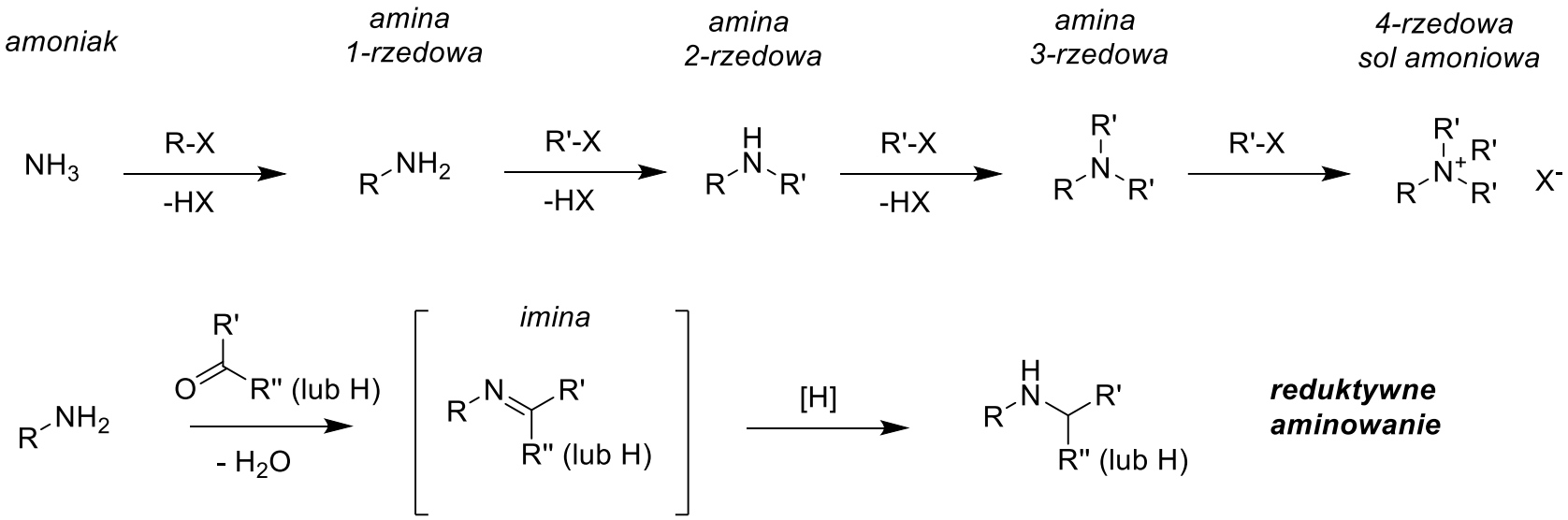


N-alkilowanie: przebiega wielostopniowo, często problemy z zatrzymaniem reakcji na danym etapie

Alkilowanie

Typy reakcji ze względu na miejsce przyłączenia grupy alkilowej:

1) O-alkilowanie
2) **N-alkilowanie**: alkilowanie **amoniaku**, **amin**, amidów, azydków



Reduktywne (redukcyjne) aminowanie:

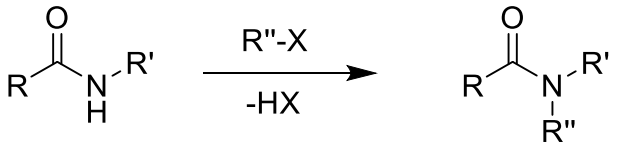
a) zazwyczaj dobra kontrola nad reakcją (brak powstawania produktów wyższej rzędowości)
b) dwa etapy, : *i*) Powstanie iminy katalizowane kwasem *ii*) jej redukcja najczęściej bez wcześniejszej izolacji
c) łagodna redukcja iminy: Zn/HCl, $NaBH_4$, **$NaBH_3CN$**, **$NaBH(OAc)_3$**, redukcja katalityczna (Pd/C, PtO_2)

Alkilowanie

*Def.: W*prowadzanie do cząsteczki dodatkowych grup alkilowych (np. $–CH_3$, C_2H_5, $-CH_2Ph$ lub bardziej złożonych)

Typy reakcji ze względu na miejsce przyłączenia grupy alkilowej:

1) O-alkilowanie
2) **N-alkilowanie**: alkilowanie amoniaku, amin, **amidów**, azydków



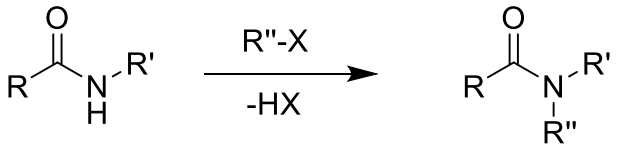
Silna zasada jest niezbędna do deprotonacji amidu: np. NaH, *t*BuOK

Alkilowanie

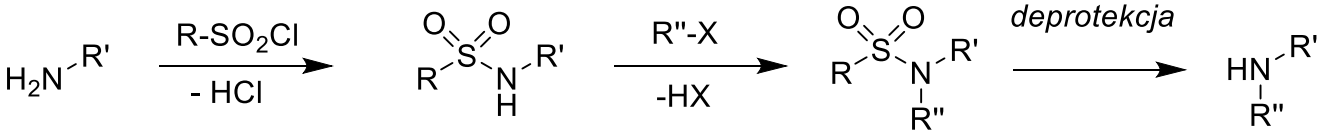
*Def.: W*prowadzanie do cząsteczki dodatkowych grup alkilowych (np. $–CH_3$, C_2H_5, $-CH_2Ph$ lub bardziej złożonych)

Typy reakcji ze względu na miejsce przyłączenia grupy alkilowej:

1) O-alkilowanie
2) **N-alkilowanie**: alkilowanie amoniaku, amin, **amidów**, azydków



Silna zasada jest niezbędna do deprotonacji amidu: np. NaH, *t*BuOK



Szczególny przypadek: alkilowanie sulfonamidów

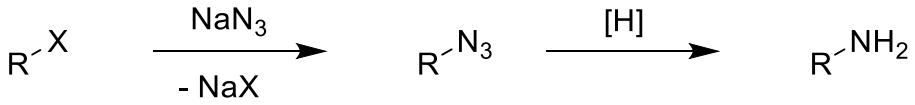
a) Alkilowanie zachodzi łatwo, już przy użyciu stosunkowo łagodnych zasad (np. K_2CO_3)
b) Możliwe są łagodne warunki deprotekcji, co prowadzi do uzyskania drugorzędowych amin ***bez wtórnych reakcji trzecio- i czwartorzędowania***

Alkilowanie

*Def.: W*prowadzanie do cząsteczki dodatkowych grup alkilowych (np. $–CH_3$, C_2H_5, $-CH_2Ph$ lub bardziej złożonych)

Typy reakcji ze względu na miejsce przyłączenia grupy alkilowej:

1) O-alkilowanie
2) **N-alkilowanie**: alkilowanie amoniaku, amin, amidów, **azydków**



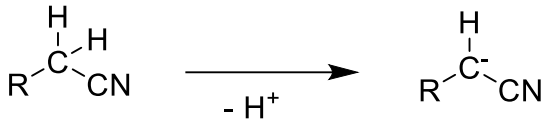
Reakcja substytucji za jest bardzo wydajna, tak samo jak redukcja powstałego azydku. Dobra metoda otrzymywania amin pierwszorzędowych.

Alkilowanie

*Def.: W*prowadzanie do cząsteczki dodatkowych grup alkilowych (np. $–CH_3$, C_2H_5, $-CH_2Ph$ lub bardziej złożonych)

Typy reakcji ze względu na miejsce przyłączenia grupy alkilowej:

1) O-alkilowanie
2) N-alkilowanie
3) **C-alkilowanie**



Reakcja substytucji atomu wodoru przyłączonego bezpośrednio do atomu węgla.

Wodory przy węglu muszą być „ruchome” ~ „aktywne” ~ „kwaśne”, a więc ulegać odszczepieniu.

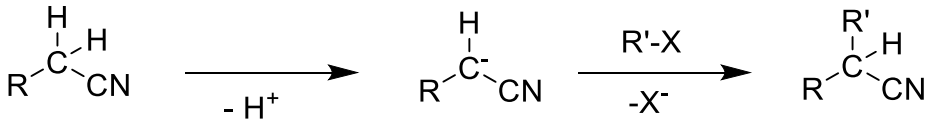
Mówi się o „C-H kwasach” które mogą ulegać deprotonacji pod wpływem silnych zasad. **Bardzo często są to grupy -CH2- lub –CH- znajdujące się w bezpośrednim sąsiedztwie grup „elektronossących”, takich jak: -CN, -COOR, karbonyl.**

Alkilowanie

*Def.: W*prowadzanie do cząsteczki dodatkowych grup alkilowych (np. $–CH_3$, C_2H_5, $-CH_2Ph$ lub bardziej złożonych)

Typy reakcji ze względu na miejsce przyłączenia grupy alkilowej:

1) O-alkilowanie
2) N-alkilowanie
3) **C-alkilowanie**



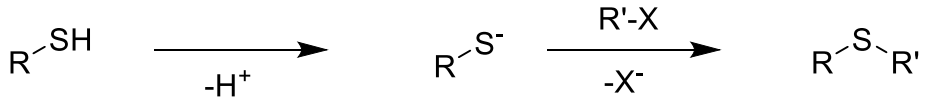
C-H kwasy są kwasami słabymi. Do deprotonacji potrzebne są więc silne zasady, takie jak: Na, KOH, $NaNH_2$, amidki litowe, amidki potasowe, związku Grignarda (R-MgX)

Alkilowanie

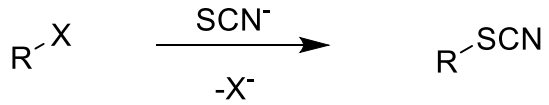
*Def.: W*prowadzanie do cząsteczki dodatkowych grup alkilowych (np. $–CH_3$, C_2H_5, $-CH_2Ph$ lub bardziej złożonych)

Typy reakcji ze względu na miejsce przyłączenia grupy alkilowej:

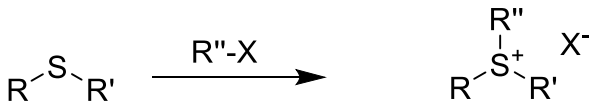
1) O-alkilowanie
2) N-alkilowanie
3) C-alkilowanie
4) **S-alkilowanie**: tioli, tiofenoli, rodanków (tiocyjanianów), tioeterów



Tioetery



Tiocyjaniany alkilowe

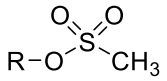


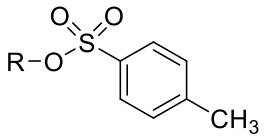
Sole sulfoniowe

Alkilowanie

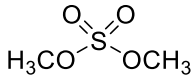
Czynniki alkilujące:

1) Halogenki alkilowe: jodki > bromki > chlorki
2) Estry kwasów sulfonowych: metanosulfoniany, toluenosulfoniany, nitrobenzenosulfoniany (*dobra metoda na przemianę grupy –OH w grupę „dobrze odchodzącą”*)

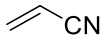




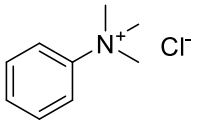
3) Siarczany alkilowe: *zaleta – nie są lotne (w odróżnieniu od np. MeI)*



4) Aldehydy lub ketony: w reduktywnym (redukcyjnym) aminowaniu
5) Związki nienasycone: np. estry akrylowe, akrylonitryl

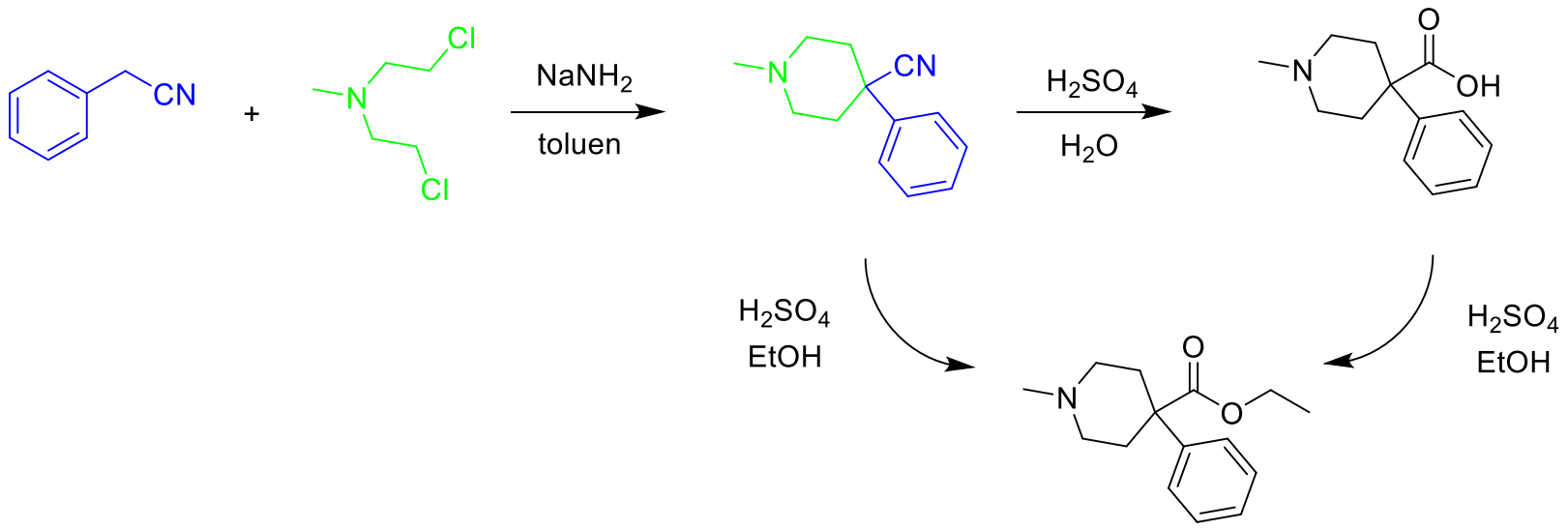


6) Alkohole: zazwyczaj drastyczne warunki, kataliza metalami albo kwasami
7) Czwartorzędowe sole amoniowe:



Synteza Petydyny

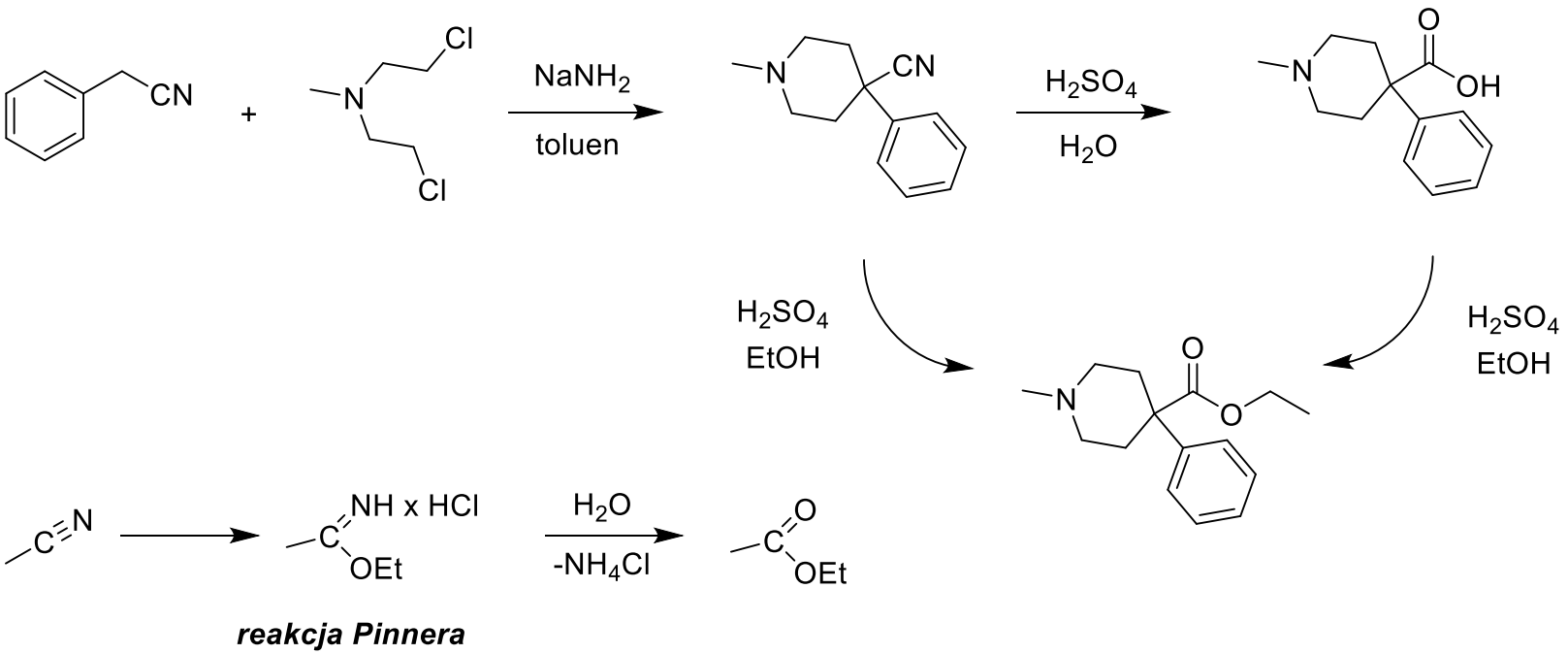
C-alkilowanie



- Czynnik deprotonujący (oderwane zostają dwa protony): $NaNH_2$
- Czynnik alkilujący: chlorek alkilu

Synteza Petydyny

C-alkilowanie

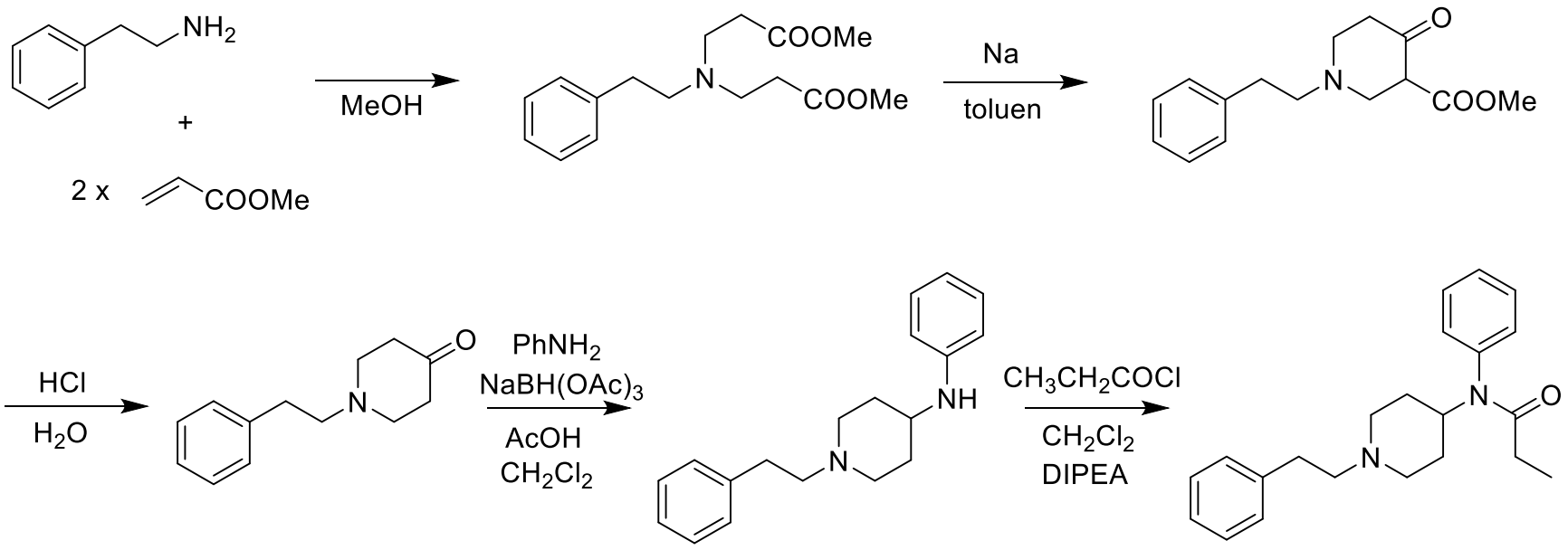


reakcja Pinnera

- Czynnik deprotonujący (oderwane zostają dwa protony): $NaNH_2$
- Czynnik alkilujący: chlorek alkilu
- Reakcja Pinnera: bezpośrednie przejście z nitrylu do estru, przez addycję cząsteczki EtOH

Synteza Fentanylu

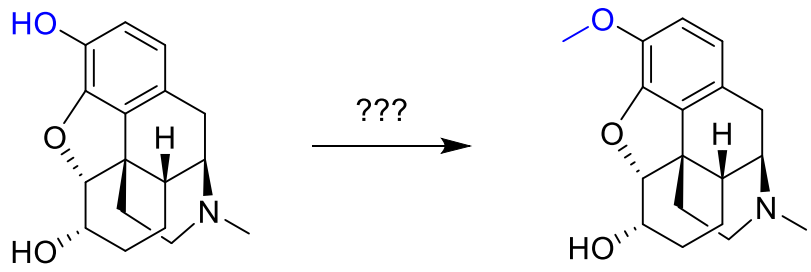
N-alkilowanie



- Dwa typy N-alkilowania: dwukrotna addycja akrylanu do aminy oraz reduktywne aminowanie

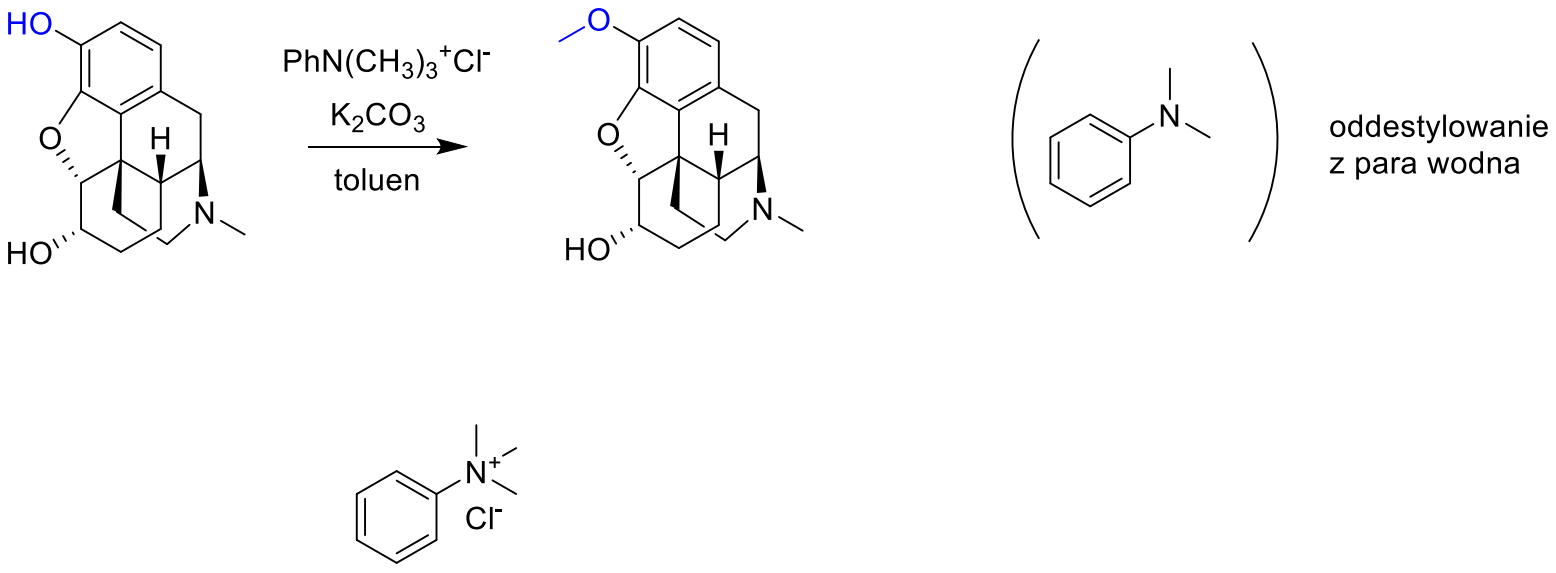
Synteza Kodeiny

O-alkilowanie



Synteza Kodeiny

O-alkilowanie



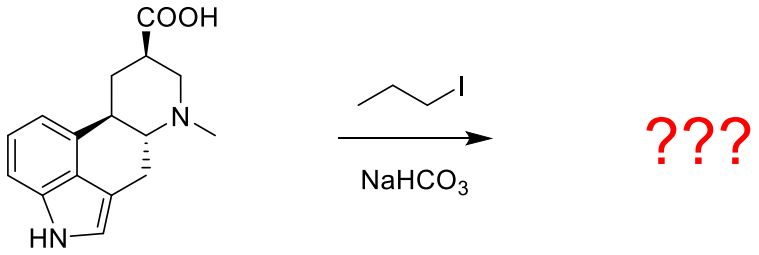
trimethylofenyloamoniowy chlorek

- Selektywne O-alkilowanie fenolu wobec alkoholu (zastosowanie słabego czynnika deprotonującego) i aminy (zastosowanie odpowiedniego czynnika alkilującego)
- Łatwe usunięcie produktu ubocznego z mieszaniny po reakcyjnej

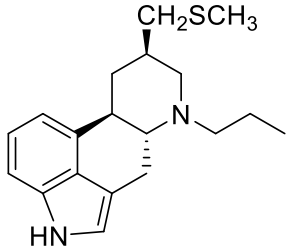
Synteza Pergolidu

Antibioticos, Org. Process Res. Dev. 2006, 10, 2, 198–202

N-, O- oraz S-alkilowanie



kwas dihydrolizergowy

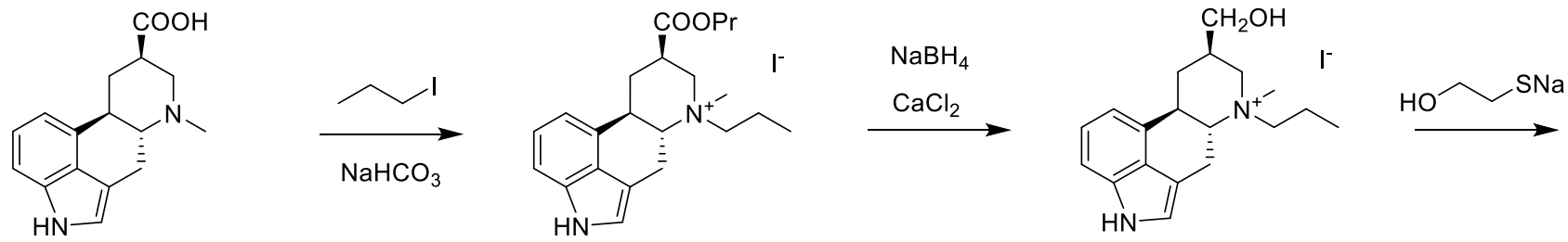


- QUIZZ !

Synteza Pergolidu

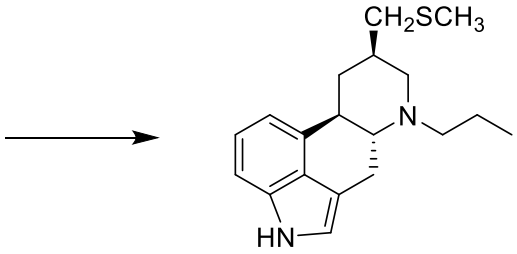
Antibioticos, Org. Process Res. Dev. 2006, 10, 2, 198−202

N-, O- oraz S-alkilowanie



kwas dihydrolizergowy

???

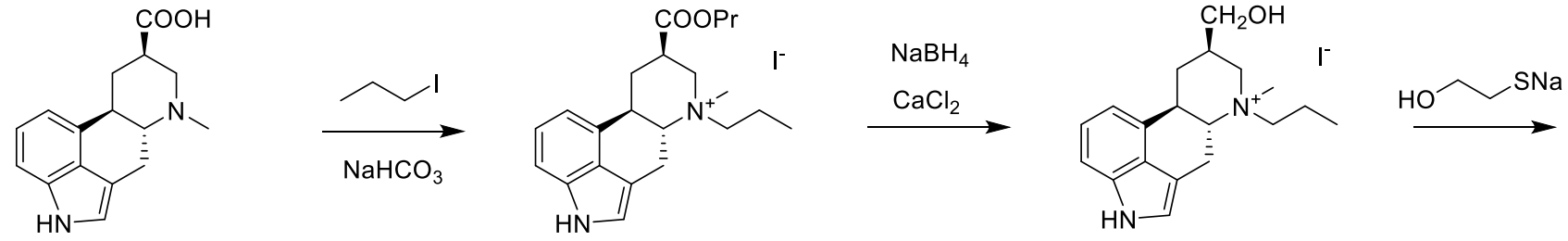


- Jednoczesne O-alkilowanie oraz N-alkilowanie (czwartorzędowanie)

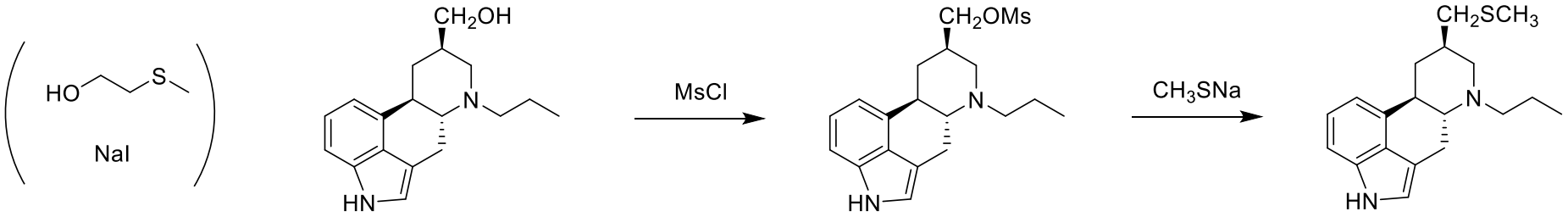
Synteza Pergolidu

Antibioticos, Org. Process Res. Dev. 2006, 10, 2, 198−202

N-, O- oraz S-alkilowanie



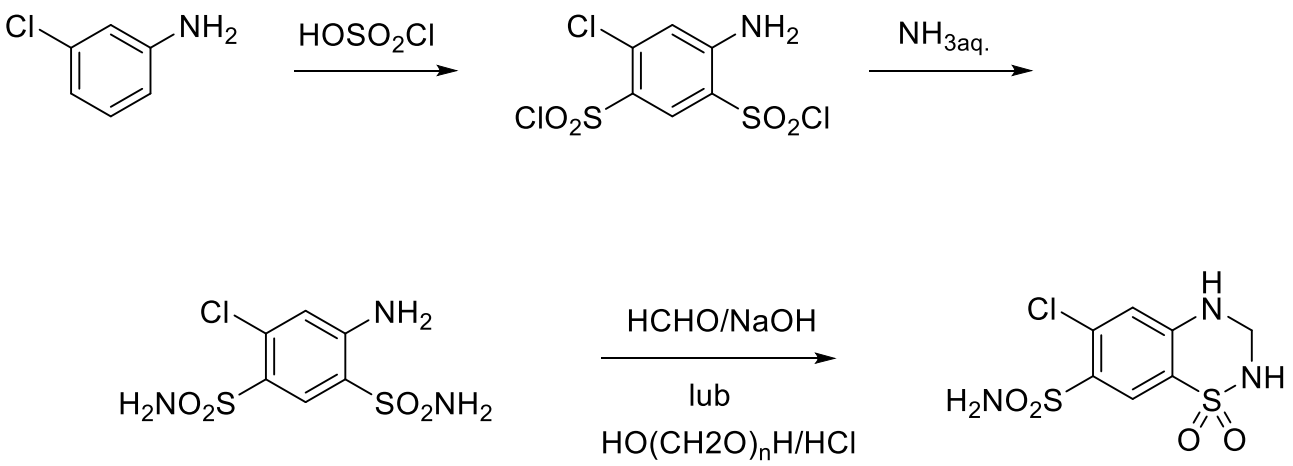
kwas dihydrolizergowy



- Jednoczesne O-alkilowanie oraz N-alkilowanie (czwartorzędowanie)
- Alkilowanie soli sodowej merkaptoetanolu za pomocą czwartorzędowej soli amonowej (z drugiej strony: N-demetylacja)
- Aktywacja grupy alkoholowej do metanosulfonianu i alkilowanie nim tiometoksylanu sodu
- Skala multikilogramowa

MsCl = chlorek metanosulfonylu

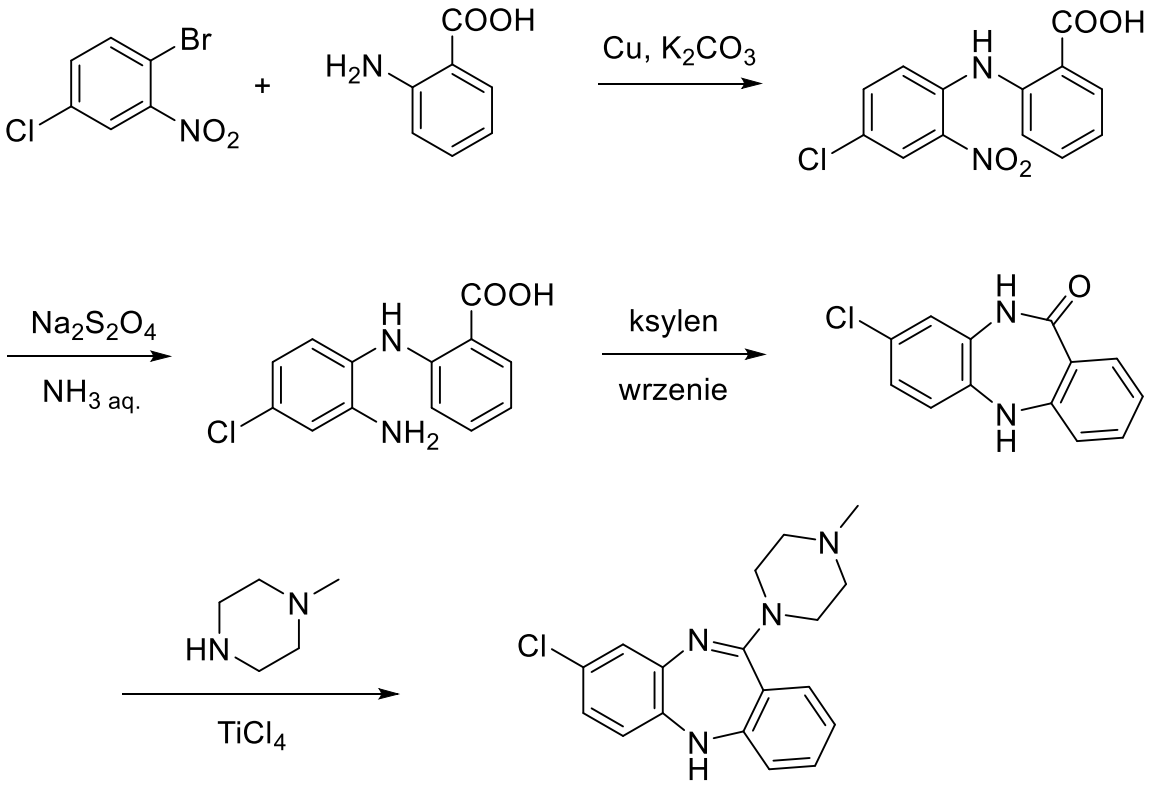
Synteza Hydrochlorotiazydu



Sekwencja:

- Chlorosulfonowanie
- N-acylowanie/wytworzenie sulfonamidu
- Formylowanie sulfonamidu z zamknięciem pierścienia

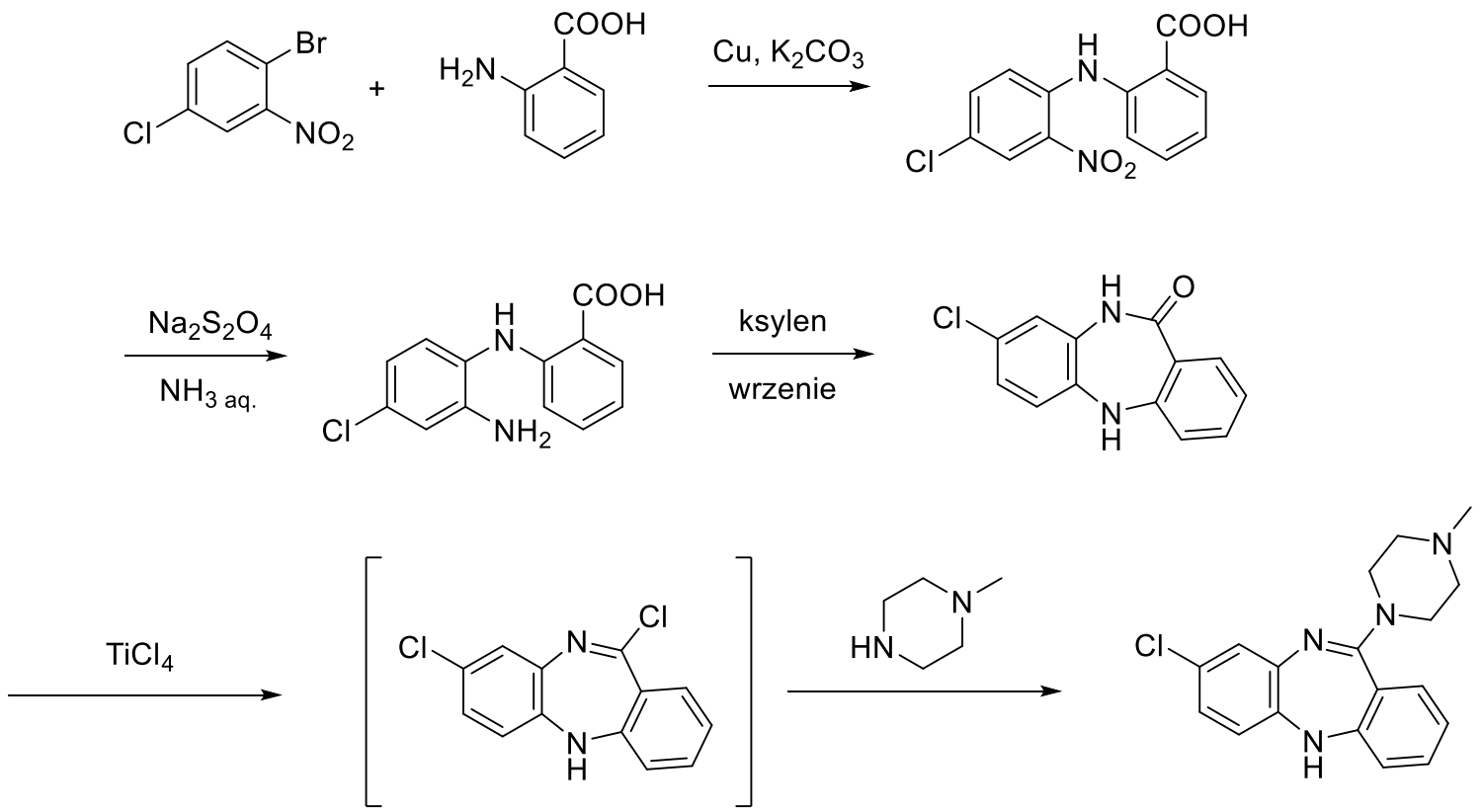
Synteza Klozapiny



Sekwencja:

- Reakcja Ullmana-Goldberg
- Redukcja grupy nitrowej ditioninem sodu
- Termiczna cyklizacja (laktamizacja)
- Chlorowcowanie i N-alkilowanie

Synteza Klozapiny



Sekwencja:

- Reakcja Ullmana-Goldberg
- Redukcja grupy nitrowej ditioninem sodu
- Termiczna cyklizacja (laktamizacja)
- Chlorowcowanie i N-alkilowanie

Dziękuję za uwagę !