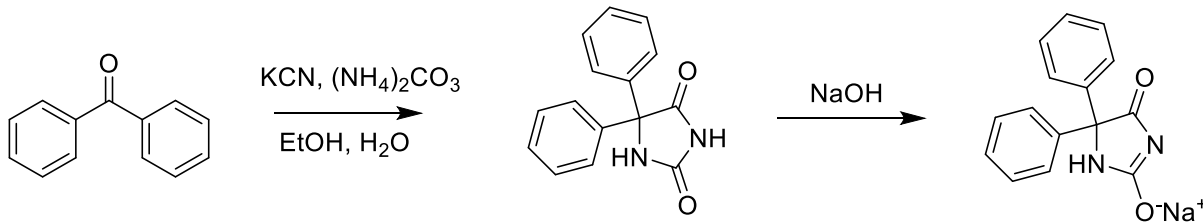


Synteza Fenytoiny

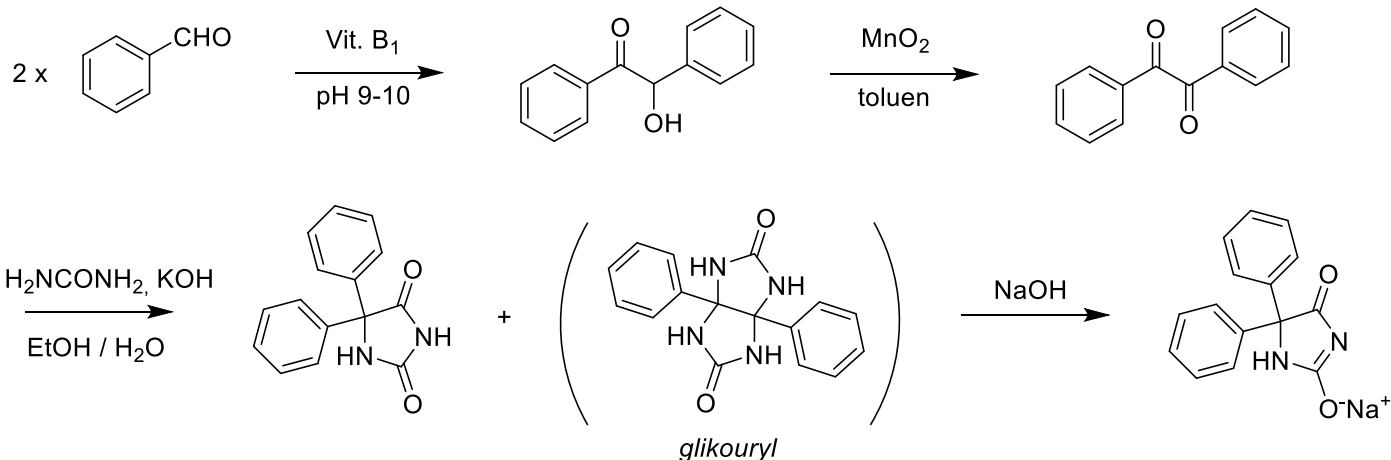
1) Proces Bucherera – Bergsa:



Sól sodowa 5,5-difenyloimidazolidyno-2,4-dionu

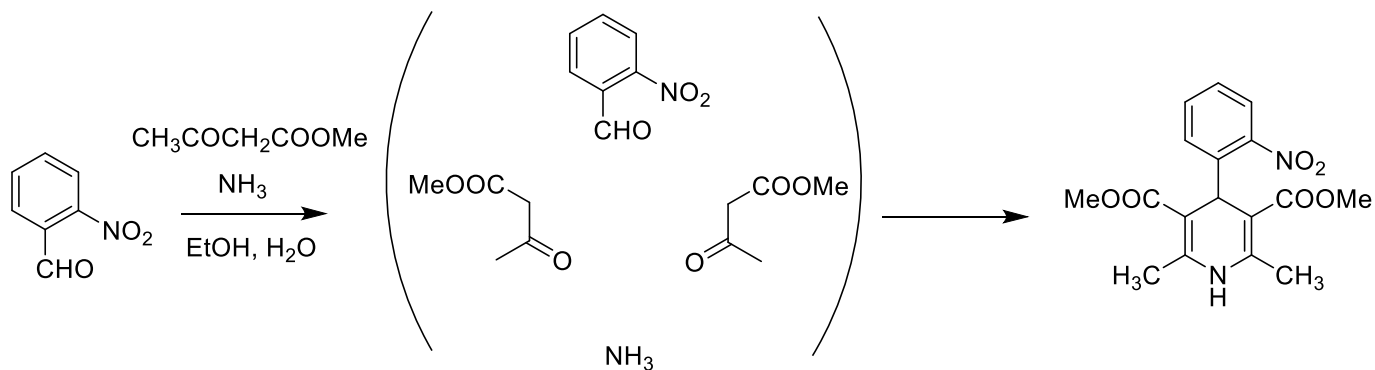
- Ważna metoda otrzymywania pochodnych hydantoiny
- Synteza nie ma zastosowania przemysłowego (nadmiar KCN)

2) Synteza z dibenzoilu:



Synteza Nifedypiny

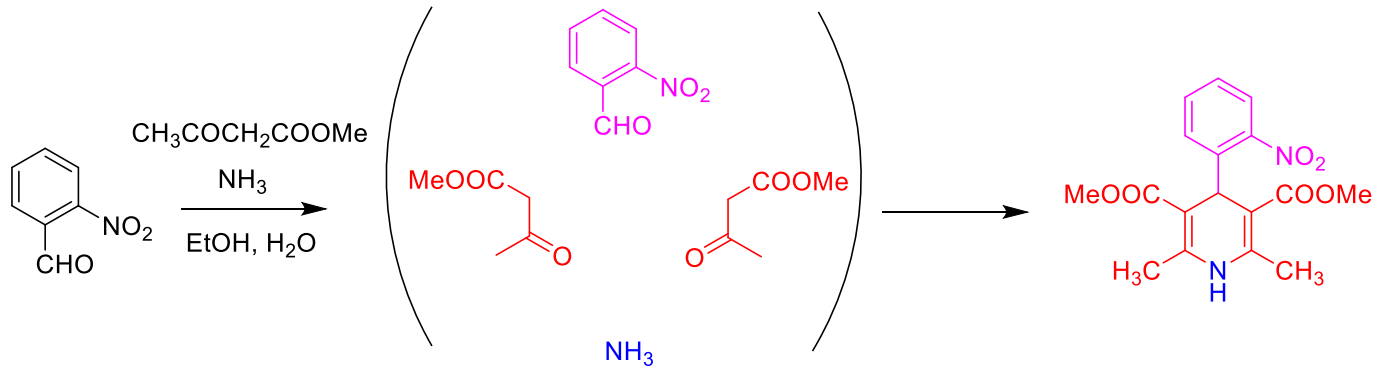
Metoda Hantscha: reakcja wielokomponentowa



- Reakcja wielokomponentowa – reakcja w której więcej niż 2 substraty (komponenty) tworzą pojedynczy produkt, który zazwyczaj cechuje się złożoną budową chemiczną
- W reakcji mamy w zasadzie 3 komponenty: ketoester, amoniak, aldehyd
- Jeśli oba ketoestry są identyczne, otrzymujemy produkt symetryczny.
- Źródła atomu azotu: NH_3 , oraz sole amonowe, np. $\text{NH}_4\text{CH}_3\text{COO}$, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$

Synteza Nifedypiny

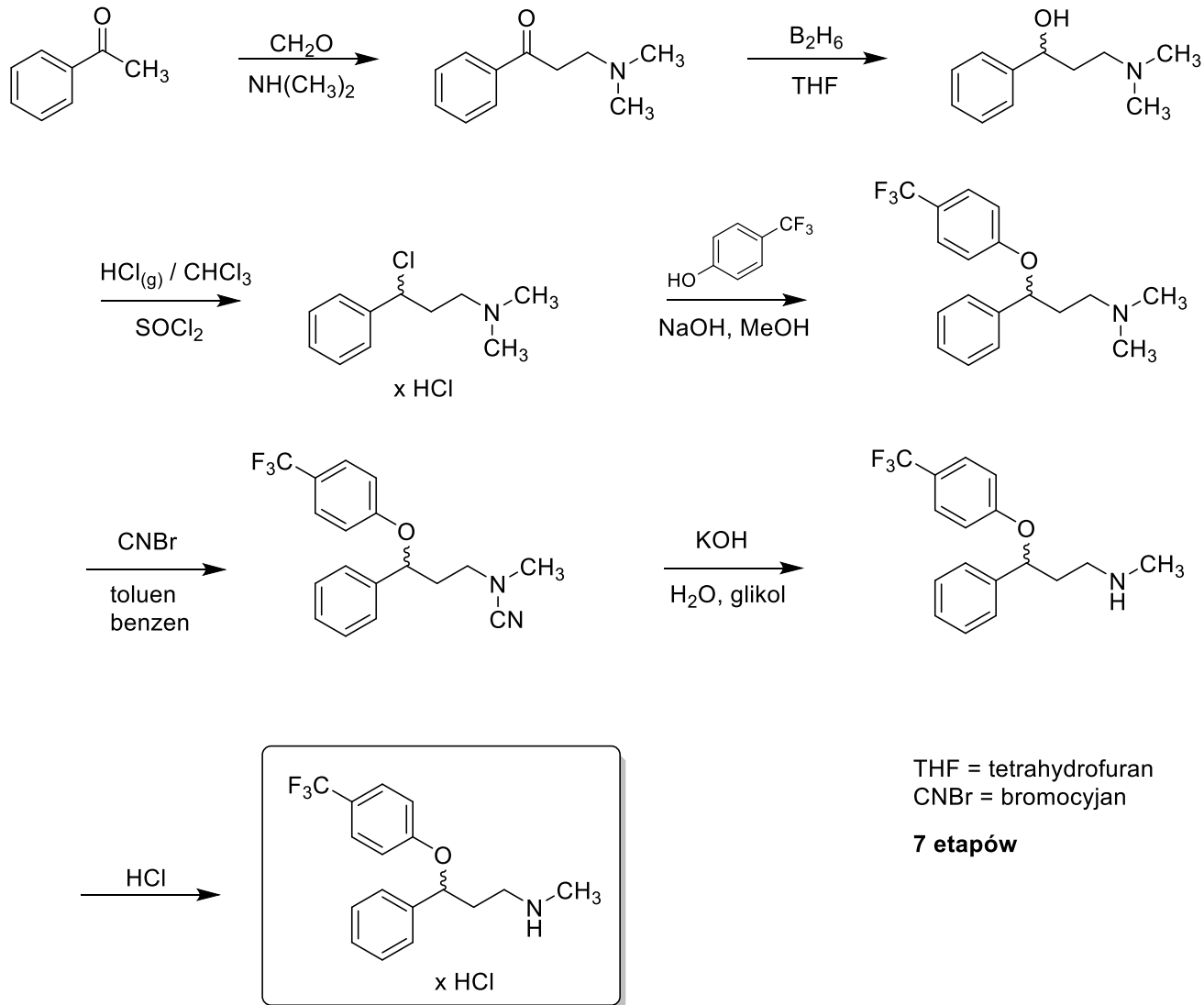
Metoda Hantscha: reakcja wielokomponentowa



- Reakcja wielokomponentowa – reakcja w której więcej niż 2 substraty (komponenty) tworzą pojedynczy produkt, który zazwyczaj cechuje się złożoną budową chemiczną
- W reakcji mamy w zasadzie 3 komponenty: ketoester, amoniak, aldehyd
- Jeśli oba ketoestry są identyczne, otrzymujemy produkt symetryczny.
- Źródła atomu azotu: NH₃, oraz sole amonowe, np. NH₄CH₃COO, (NH₄)₂CO₃
- Reakcje wielokomponentowe są atrakcyjne z punktu widzenia przemysłowego
 - zazwyczaj dostępne, tanie substraty
 - Wysoka efektywność atomowa („ekonomia atomowa”)
 - Niskie temperatury

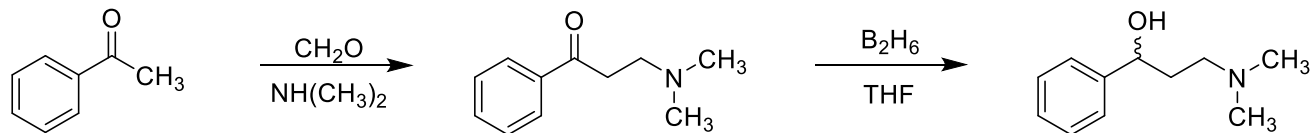
Synteza Fluoksetyny – „ewolucja syntezy”

Pierwsza synteza: Molloy, Schmiegel (Lilly), 1982. US Patent 4,314,081

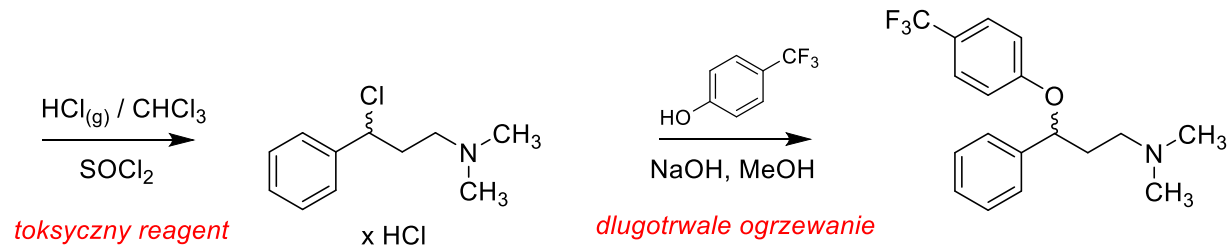


Synteza Fluoksetyny – „ewolucja syntezy”

Pierwsza synteza: Molloy, Schmiegel (Lilly), 1982. US Patent 4,314,081

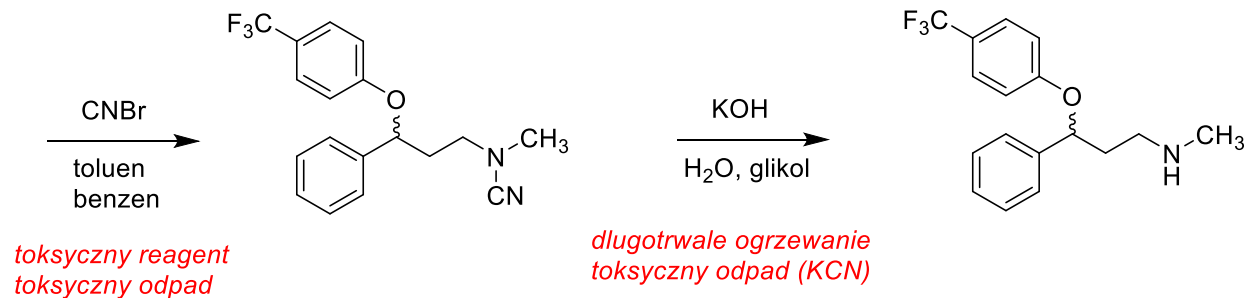


niebezpieczne reagenty



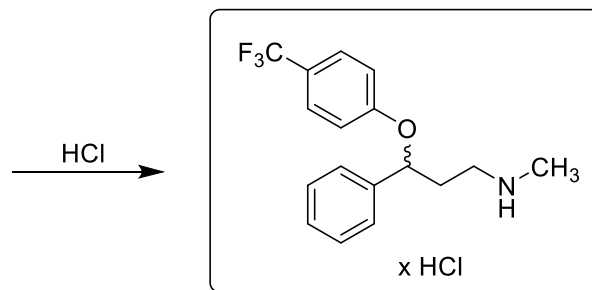
toksyczny reagent

dlugotrwałe ogrzewanie



*toksyczny reagent
toksyczny odpad*

*dlugotrwałe ogrzewanie
toksyczny odpad (KCN)*

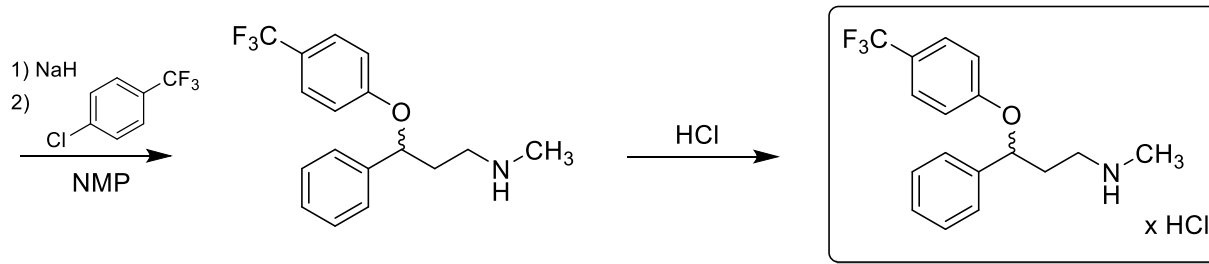
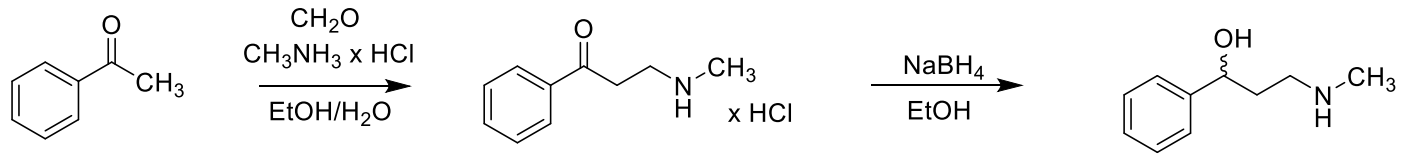


THF = tetrahydrofuran
CNBr = bromocyjan

7 etapów

Synteza Fluoksetyny – „ewolucja syntezy”

Inny wariant – ścieżka przez arylowanie alkoholu

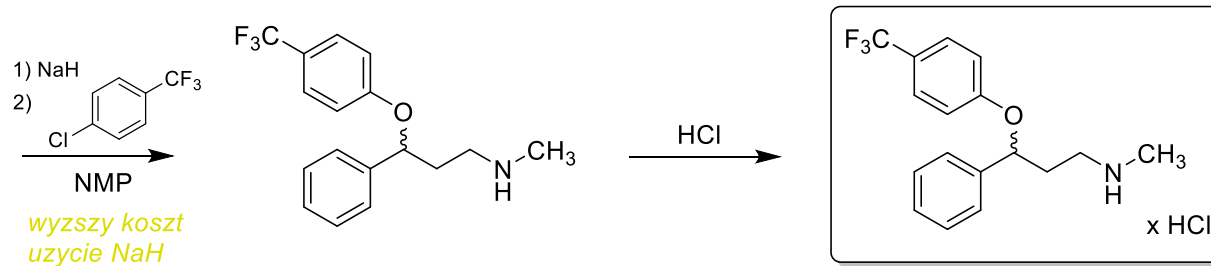
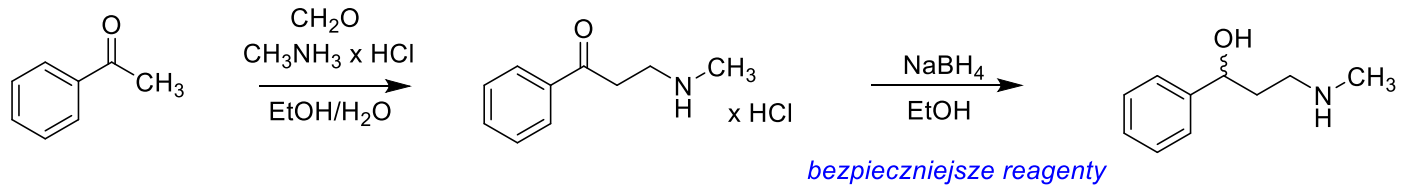


NMP = N-metylopirolidon

4 etapy

Synteza Fluoksetyny – „ewolucja syntezy”

Inny wariant – ścieżka przez arylowanie alkoholu

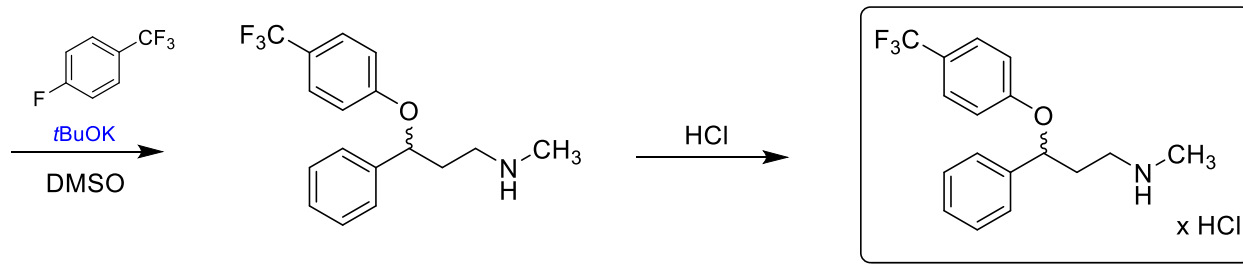
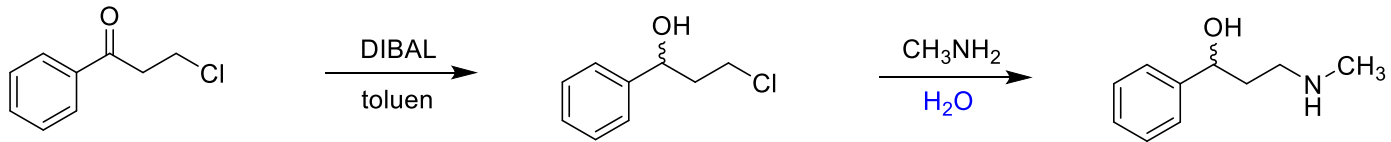


NMP = N-metylopirolidon

4 etapy *skrocenie syntezy*

Synteza Fluoksetyny – „ewolucja syntezy”

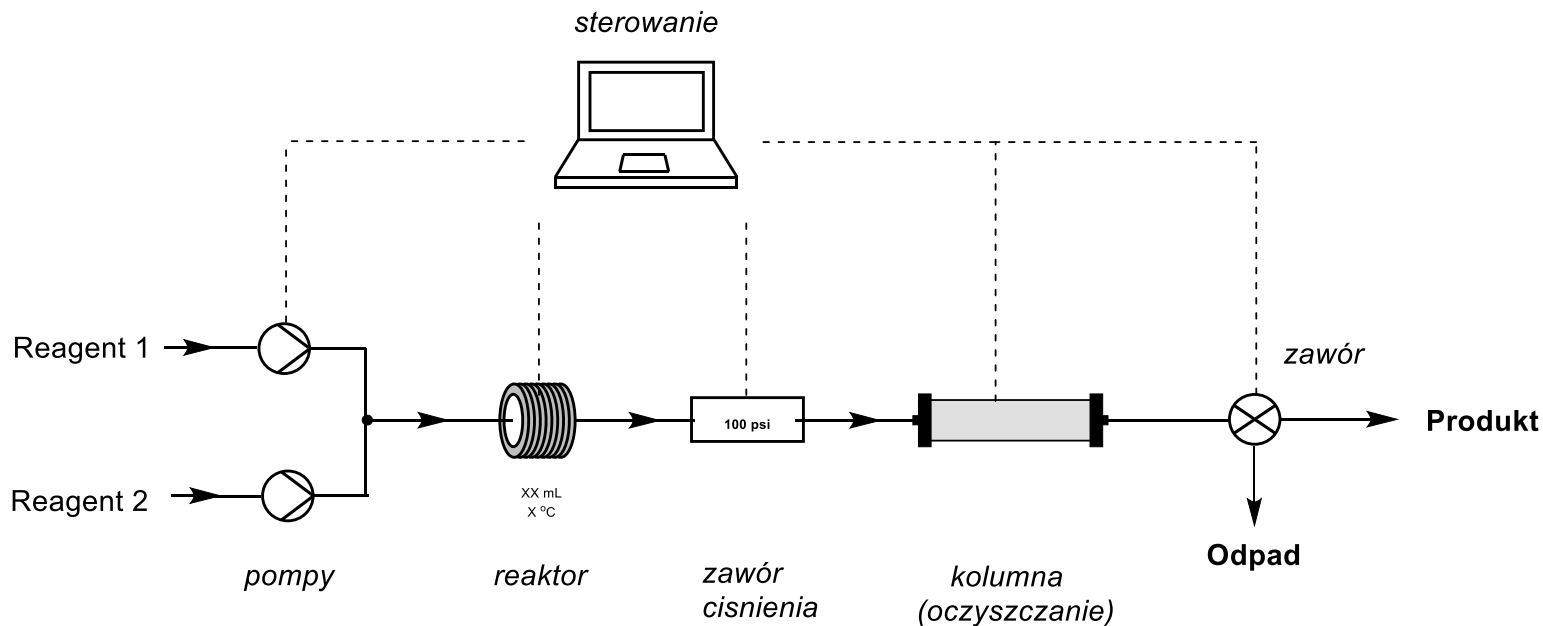
Inny wariant – zastosowanie odmiennego substratu



DIBAL = wodorek diizobutyloglinu
DMSO = dimetylosulfotlenek

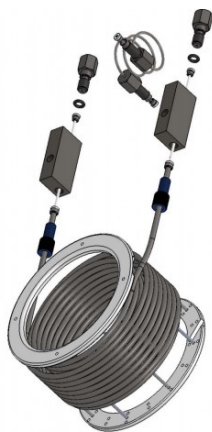
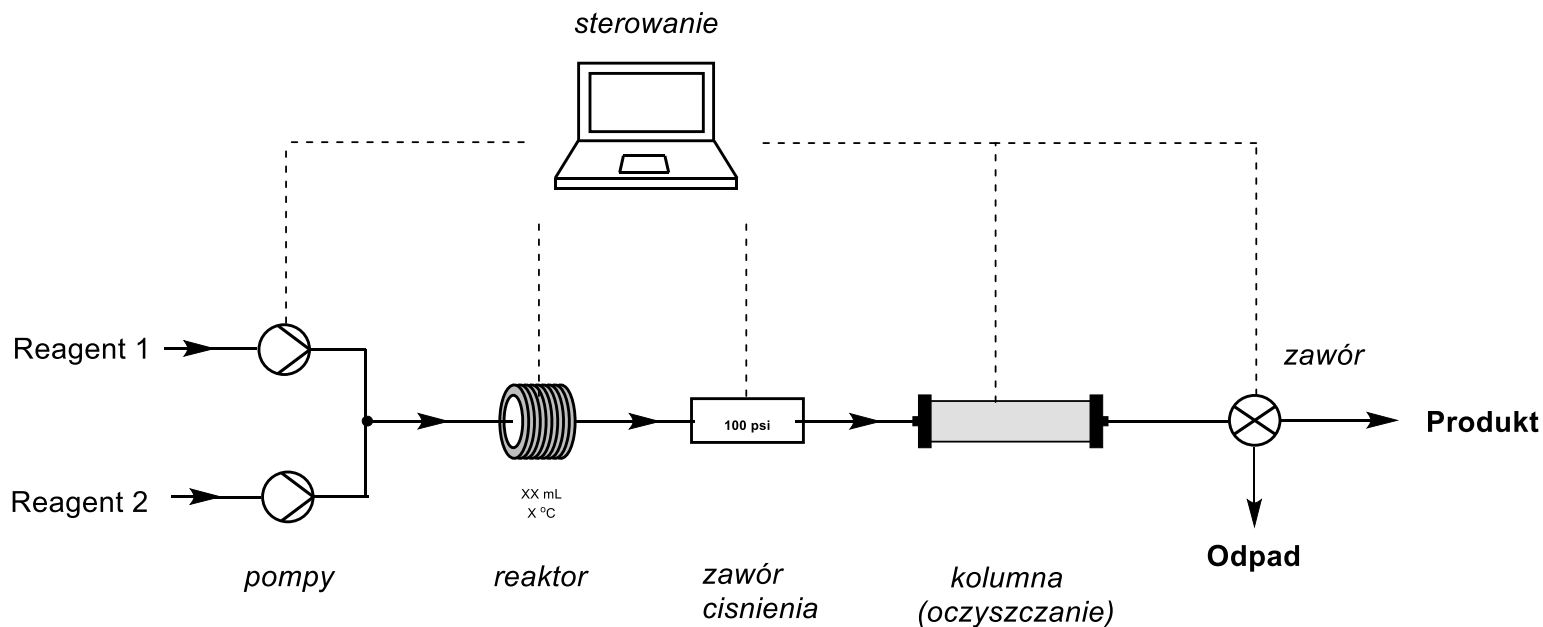
4 etapy

Synteza w przepływie (Continuous Flow Synthesis)



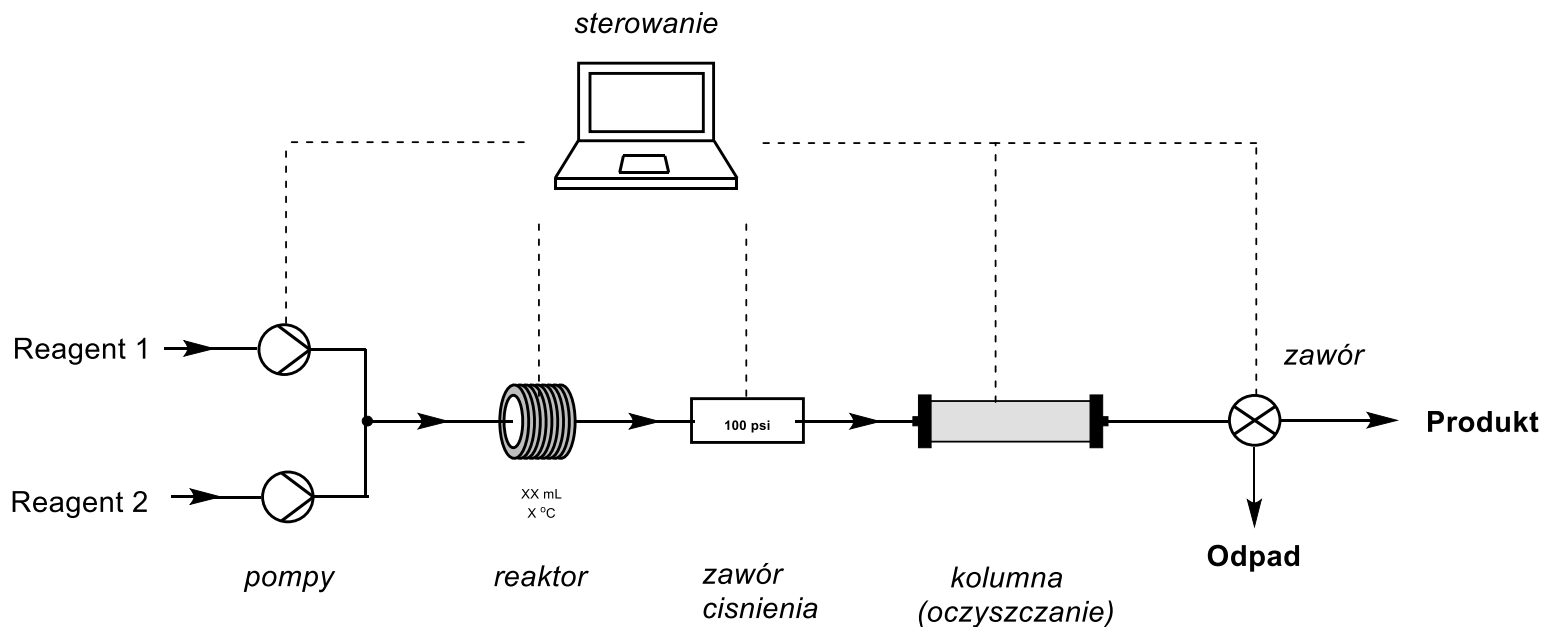
Synteza w której w miejsce klasycznych reaktorów stosuje się reaktory przepływowe. W tych reaktorach przepływ reagentów, reakcja i odbiór produktów są stałe, w odróżnieniu od syntezy gdzie procesy zachodzą „szarża po szarży”. Proces zachodzi więc w sposób ciągły, reakcja biegnie w naczyniach (rurach) o małej średnicy i objętości, jednak droga którą przebywa mieszanina reakcyjna może być długa.

Synteza w przepływie (Continuous Flow Synthesis)



<https://www.vapourtec.com/products/flow-reactors/>

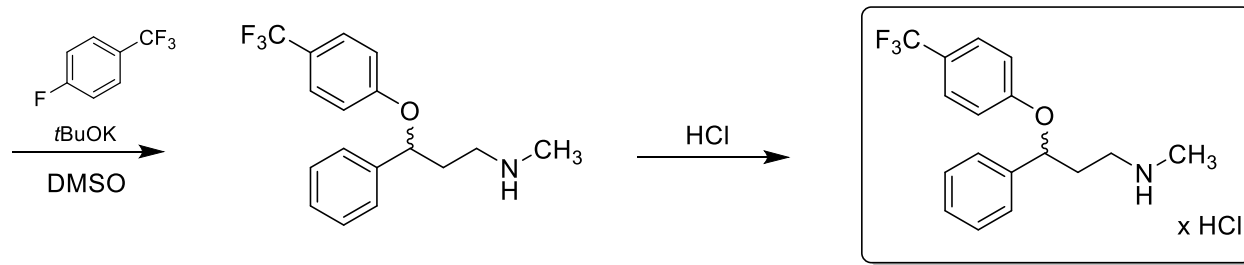
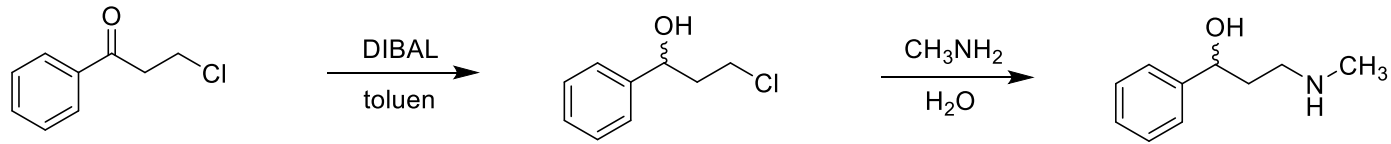
Synteza w przepływie (*Continuous Flow Synthesis*)



- Bardzo efektywna dystrybucja ciepła (duża powierzchnia kontaktu jednostki objętości cieczy z jednostką powierzchni grzejnej bądź chłodzącej)
- Efektywne mieszanie
- Możliwość przegrzania cieczy w układzie zamkniętym
- Wyższe bezpieczeństwo (operowanie mniejszymi objętościami mieszanin reakcyjnych)
- Często wyższa wydajność produktu w jednostce czasu i wyższa czystość
- Możliwość stosowania technologii kompatybilnych, np. grzania mikrofalowego
- **Możliwość miniaturyzacji aparatury**

Synteza Fluoksetyny – „ewolucja syntezy”

Synteza w reaktorze mikroprzepływowym



DIBAL = wodorek diizobutyloglinu
DMSO = dimetylosulfotlenek

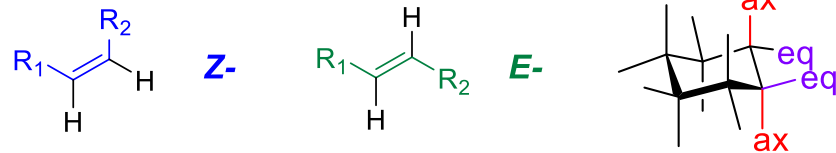
4 etapy

Materiały dostępne w publikacji Open Access:

Synteza asymetryczna

Stereoizomeria – podstawowe pojęcia

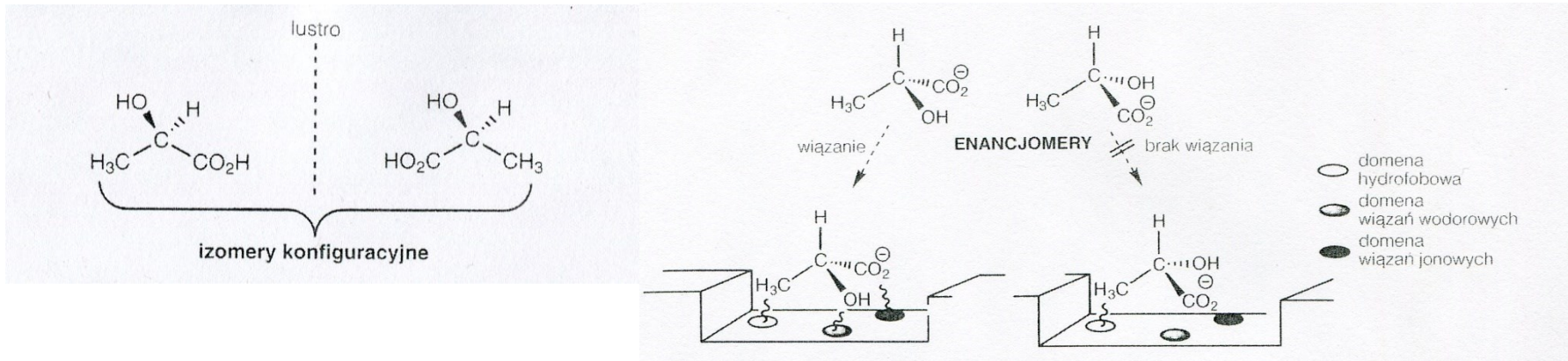
- ▶ **Stereoizomeria (izomeria przestrzenna)** - występowanie związków o jednakowym składzie atomowym, różniących się ułożeniem atomów w przestrzeni
 - ▶ izomeria geometryczna (np. Z-/E- lub aksjalno/ekwatorialna)
 - ▶ izomeria optyczna



- ▶ **Chiralność (asymetria) i centra asymetrii** – cząsteczka jest chiralna jeśli cząsteczka wyjściowa i jej odbicie lustrzane nie są jednakowe = nie są na siebie nakładalne w procesie translacji i obrotu w przestrzeni
 - ▶ cząsteczki chiralne zawierają centrum asymetrii (centrum chiralności, centrum stereogeniczne)

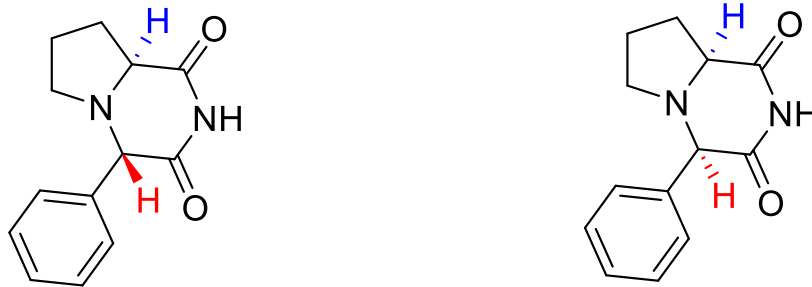
Stereoizomeria – podstawowe pojęcia

- ▶ **Enancjomery** – (dwie) nienakładalne lustrzane formy, jakie posiada cząsteczka chiralna, o takich samych właściwościach chemicznych i fizycznych z wyjątkiem kierunku kąta skręcania płaszczyzny światła spolaryzowanego i oddziaływania z innymi cząsteczkami chiralnymi
- ▶ **Mieszanina racemiczna (racemat)** – równomolowa mieszanina enancjomerów, nie wykazująca skręcalności optycznej



Stereoizomeria – podstawowe pojęcia

- ▶ **Diastereoizomery** – izomery nie będące wzajemnymi odbiciami lustrzanymi. Zazwyczaj są to stereoizomery zawierające więcej niż jedno centrum stereogeniczne, z których przynajmniej jedno ma tę samą konfigurację absolutną. !!! W odróżnieniu od enancjomerów diastereoizomery różnią się właściwościami fizycznymi (w tym skręcalnością optyczną) i chemicznymi oraz można je stosunkowo prosto rozdzielić.



diastereoizomery

Stereoizomeria – podstawowe pojęcia

- ▶ **Miary czystości stereochemicznej:**
- ▶ **Nadmiar enancjomeryczny (ee)/diastereomeryczny (de)** - względny nadmiar jednego z enancjomerów/diastereoizomerów w mieszaninie, w %.

$$\% ee = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100\%$$

R, S – enancjomery

- ▶ **Współczynnik enancjomeryczny (er)/diastereomeryczny (dr)** - stosunek zawartości % dominującego stereoizomeru do drugiego stereoizomeru, wyrażony ułamkiem, np. dr = 99:1; 95:5; 60:40 itp.

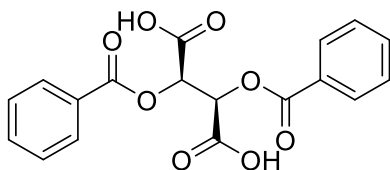
Synteza asymetryczna

- ▶ **Synteza asymetryczna** – prowadzi do powstawania produktów asymetrycznych a więc zawierających w cząsteczce jeden bądź więcej elementów chiralności.

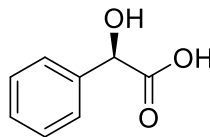
Synteza asymetryczna

▶ Reakcja nie jest stereokontrolowana – powstaje racemat

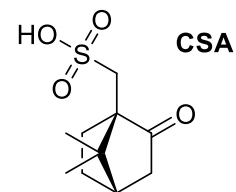
- Rozdział w postaci diastereomerycznej soli. Jest to bardzo ważna metoda otrzymywania enancjomerów kwasów karboksylowych i amin. Przykłady używanych w tym celu, łatwo dostępnych chiralnych kwasów i zasad:



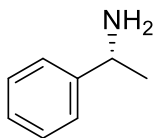
Kwas (-)-O,O'-Dibenzoilo-L-winowy



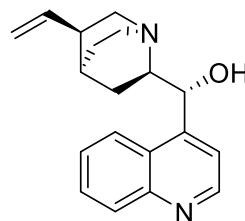
Kwas (R)-migdalowy



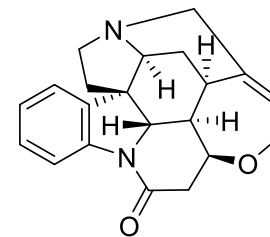
Kwas (-)-kamforo-10-sulfonowy



(S)-1-Fenyletyloamina



(-)-Cynchonidyna

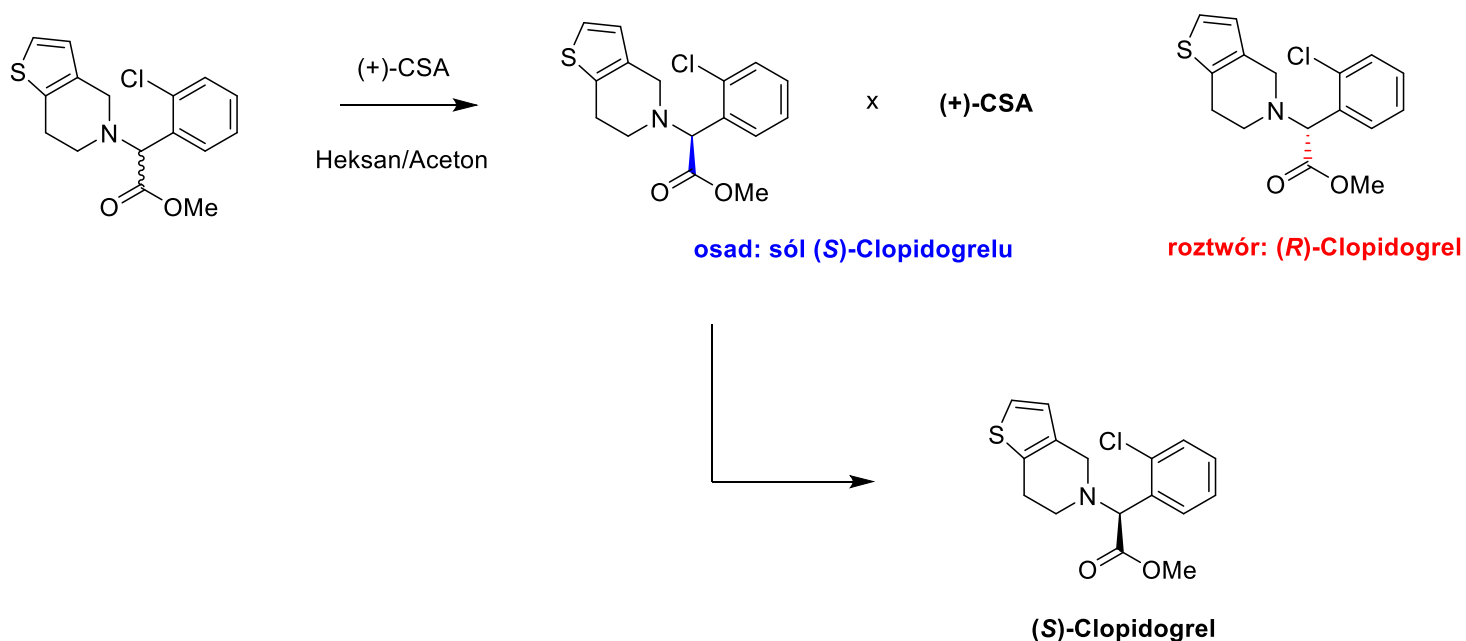


Brucyna

Synteza asymetryczna

▶ Reakcja nie jest stereokontrolowana – powstaje racemat

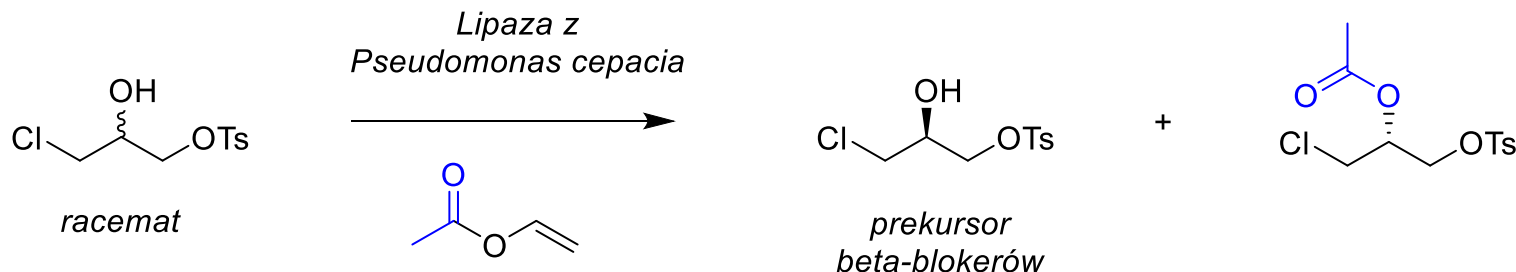
- Rozdział w postaci diastereomerycznej soli. Jest to bardzo ważna metoda otrzymywania enancjomerów kwasów karboksylowych i amin.



Synteza asymetryczna

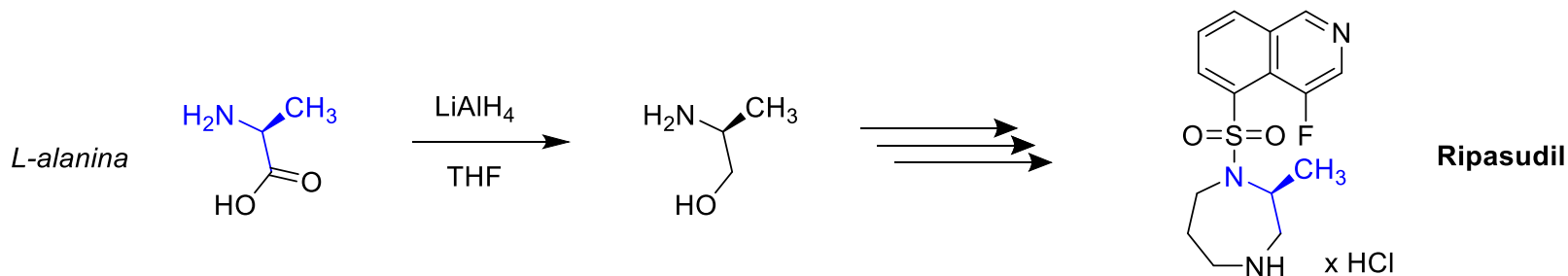
▶ Reakcja nie jest stereokontrolowana – powstaje racemat

- Rozdział w postaci diastereomerycznej soli. Jest to bardzo ważna metoda otrzymywania enancjomerów kwasów karboksylowych i amin.
- Użycie chiralnego złoża w chromatografii preparatywnej (np. cukry) do którego poszczególne enancjomery mają niejednakowe powinowactwo.
- Rozdział kinetyczny przy użyciu biokatalizatora (enzymu). Istota rozdziału to niejednakowa szybkość z jaką enancjomery reagują z danym odczynnikiem w trójwymiarowym, chiralnym centrum aktywnym enzymu.



Synteza asymetryczna

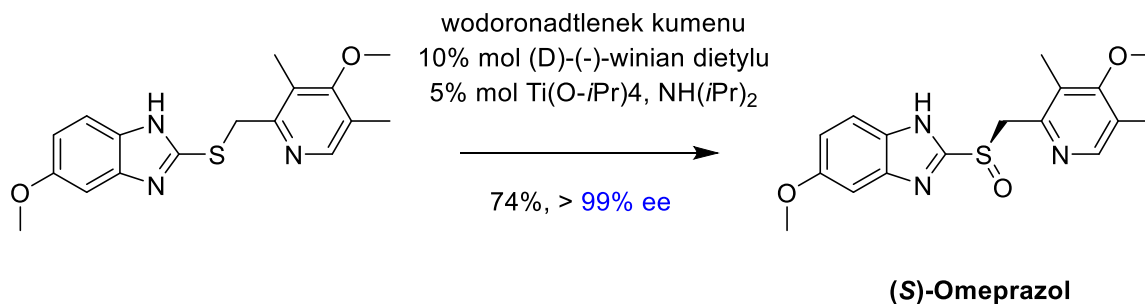
- ▶ Reakcja jest stereokontrolowana – powstaje w przewadze jeden enancjomer/diastereoizomer
 - Użycie czystego enancjomerycznie **substratu**. Substrat ten jest ‚blokiem budulcowym‘, a więc będzie zawarty w strukturze końcowego produktu. Pochodzi on najczęściej z tzw. ‚puli chiralnej‘, a więc ze zbioru substancji występujących naturalnie w przyrodzie.



Synteza asymetryczna

- ▶ **Reakcja jest stereokontrolowana – powstaje w przewadze jeden enancjomer/diastereoizomer**
 - Użycie chiralnego **katalizatora**. Katalizator nie jest „blokiem budulcowym”, ani nie ulega zużyciu w trakcie reakcji, jednak swoją strukturą przestrzenną wymusza przebieg reakcji w sposób stereoselektywny

(S)-Omeprazol – enancjoselektywne **utlenienie** katalityczne tioeteru do sulfotlenku.
Chiralnym katalizatorem jest enancjomerycznie czysty winian dietylu



Dziękuję za uwagę !