

Organická chemie

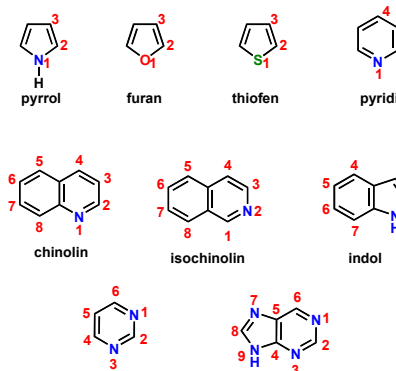
22. Heterocykly: 5- a 6-členné



Doc. Ing. Pavel Bobál, CSc.

Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta VFU,
Palackého 1/3, 642 12 Brno

Heterocykly: Názvosloví



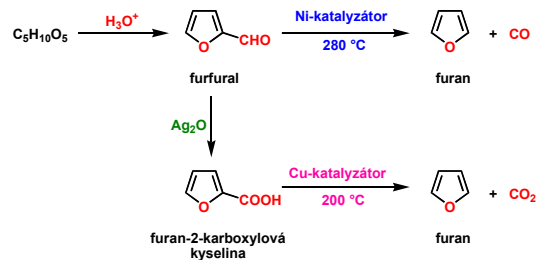
2

22. Heterocykly: 5- a 6-členné
Organická chemie



Nenasycené pětičlenné heterocykly

Furan – dekarboxylací furfuralu (kyselé katalyzovanou dehydratací pentos),
– dekarboxylací furan-2-karboxylové kyseliny



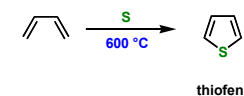
3

22. Heterocykly: 5- a 6-členné
Organická chemie



Nenasycené pětičlenné heterocykly

Thiofen – cyklizací butadienu (butanu) se sírou



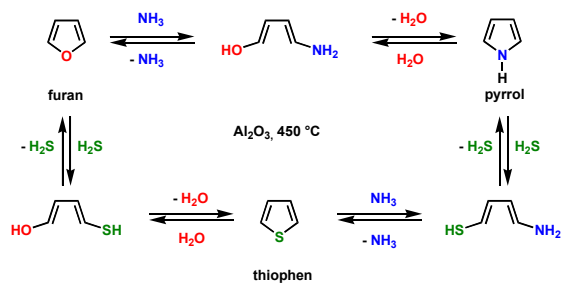
4

22. Heterocykly: 5- a 6-členné
Organická chemie



Nenasycené pětičlenné heterocykly

Pyrrrol – z černouhelného dehtu,
– reakcí furanu s amoniakem v přítomnosti oxidu hlinitého
Jurjevovy reakce



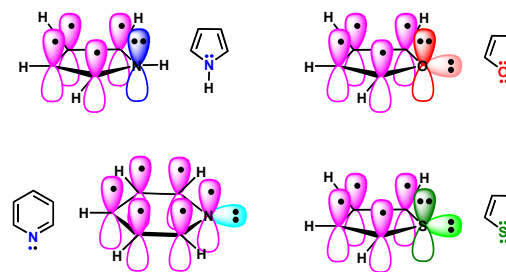
5

22. Heterocykly: 5- a 6-členné

Organická chemie



Struktura pyrrolu, furanu a thiofenu



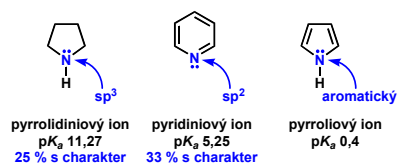
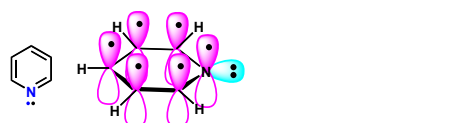
6

22. Heterocykly: 5- a 6-členné

Organická chemie



Bazicitá dusíkatých heterocyklů



7

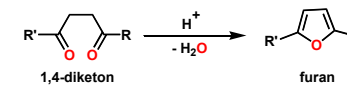
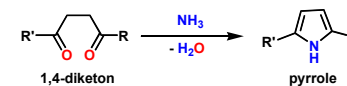
22. Heterocykly: 5- a 6-členné

Organická chemie



Příprava pyrrolů

Paalova-Knorrova syntéza pyrrolů



8

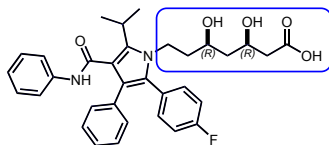
22. Heterocykly: 5- a 6-členné

Organická chemie

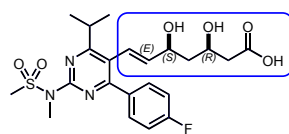


Příprava pyrrolů

- statiny - inhibitor HMG-CoA reductasy (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A),
- snižuje hladinu cholesterolu (i triglyceridy),
- Pfizer – 12 400 000 000 USD (2008) – „block-buster drug“



Atorvastatin

Rosuvastatin (Crestor®)
Shionogi/AstraZeneca

9

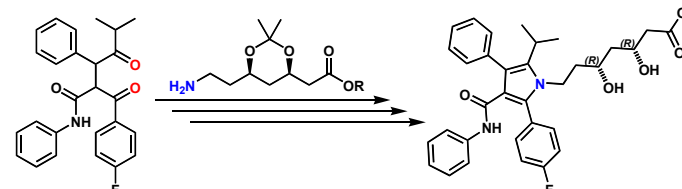
22. Heterocykly: 5- a 6-členné

Organická chemie



Příprava pyrrolů

- Paalova-Knorrva syntéza pyrrolů
- produkce atorvastatinu



1,4-diketon

Atorvastatin (Lipitor, Atoris, ...)

10

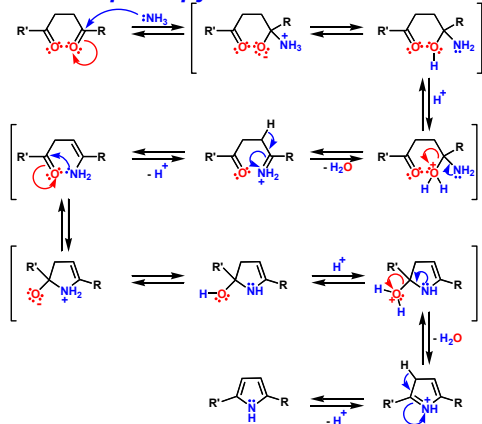
22. Heterocykly: 5- a 6-členné

Organická chemie



Příprava pyrrolů

- mechanismus



11

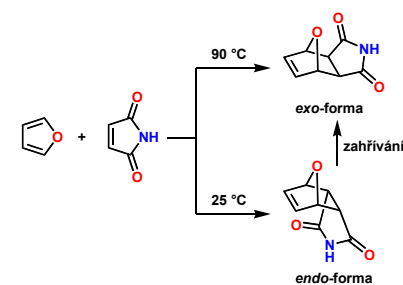
22. Heterocykly: 5- a 6-členné

Organická chemie



Reaktivita furanu

- aromatický charakter
- charakter dienu



12

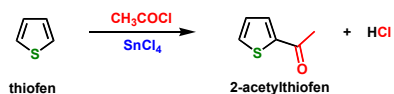
22. Heterocykly: 5- a 6-členné

Organická chemie



Elektrofilní substituce pyrrolu, furanu a thiofenu

- v poloze 2 (α)



13

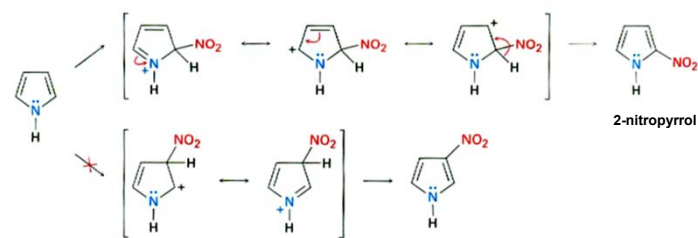
22. Heterocykly: 5- a 6-členné

Organická chemie



Elektrofilní substituce pyrrolu, furanu a thiofenu

- proč reakce v poloze 2 (α) a ne v poloze 3 (β) ?
- mechanismus



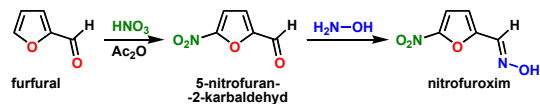
14

22. Heterocykly: 5- a 6-členné

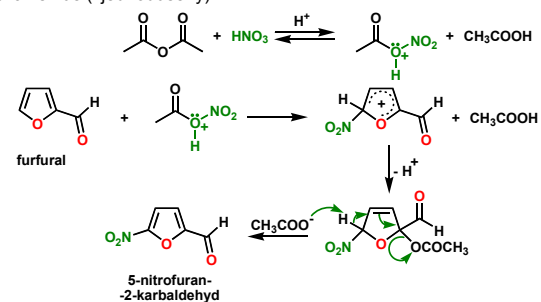
Organická chemie



Elektrofilní substituce pyrrolu, furanu a thiofenu



- mechanismus (zjednodušený)



15

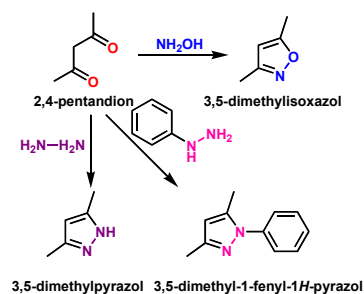
22. Heterocykly: 5- a 6-členné

Organická chemie



Syntéza isoxazolů a pyrazolů

- například z 1,3-dikarbonylových sloučenin

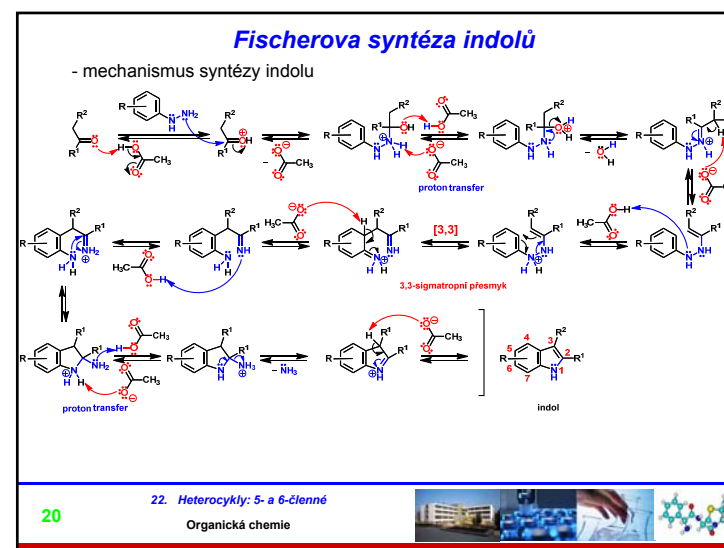
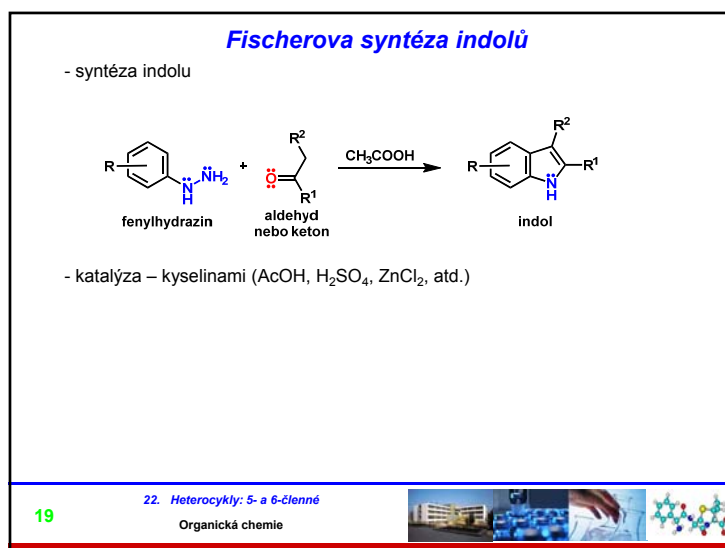
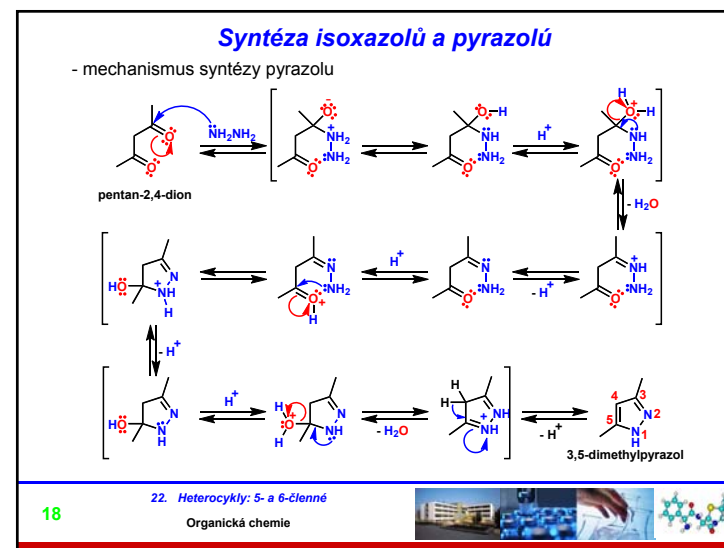
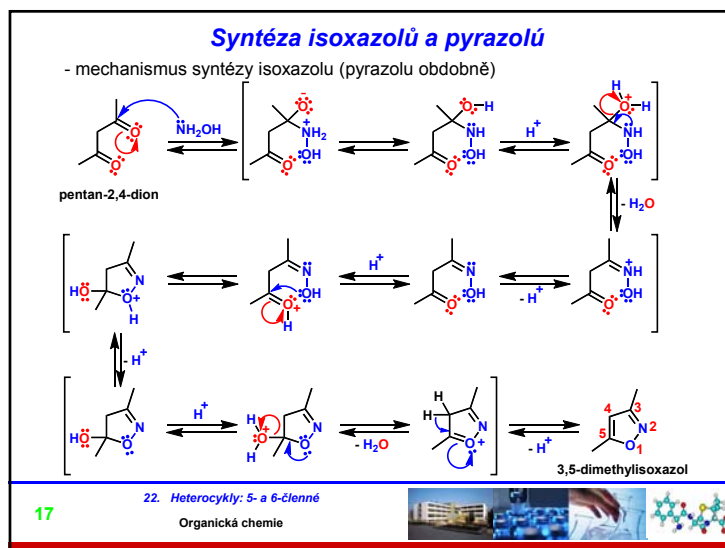


16

22. Heterocykly: 5- a 6-členné

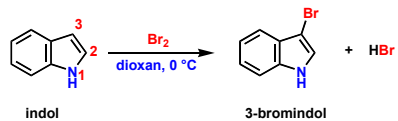
Organická chemie





Elektrofilní substituce indolu

S_E – v poloze 3 (β) ?



21

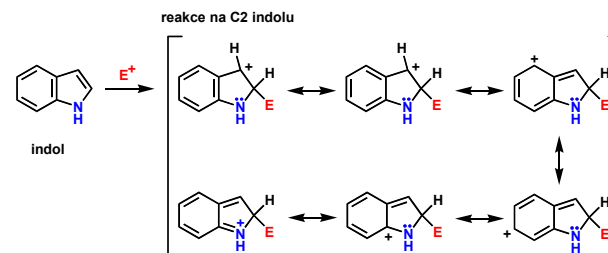
22. Heterocykly: 5- a 6-členné
Organická chemie



Elektrofilní substituce indolu

S_E – v poloze 3 (β) ?

- mechanismus reakce v poloze 2



22

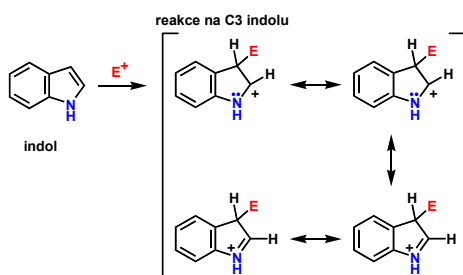
22. Heterocykly: 5- a 6-členné
Organická chemie



Elektrofilní substituce indolu

S_E – v poloze 3 (β) ?

- mechanismus reakce v poloze 3

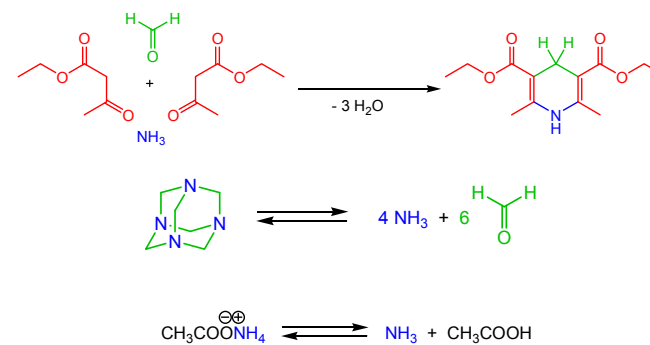


23

22. Heterocykly: 5- a 6-členné
Organická chemie



Příprava pyridinů – Hantzschova syntéza

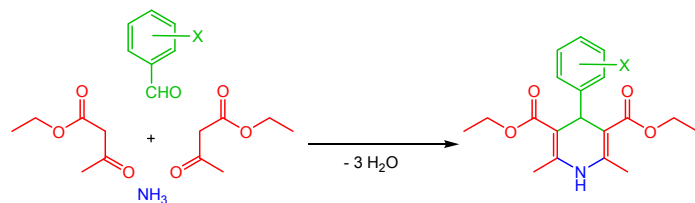


24

22. Heterocykly: 5- a 6-členné
Organická chemie



Příprava pyridinů – Hantzschova syntéza



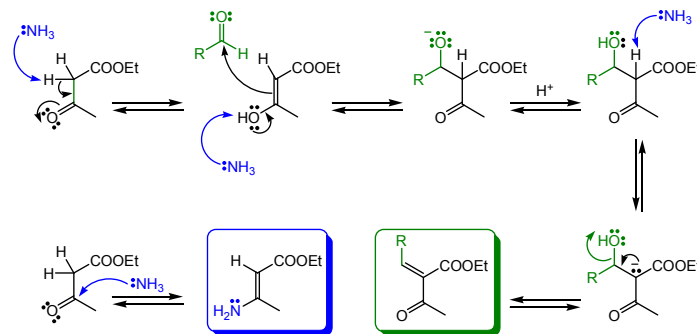
25

22. Heterocykly: 5- a 6-členné
Organická chemie



Příprava pyridinů – Hantzschova syntéza

mechanismus – 1. část



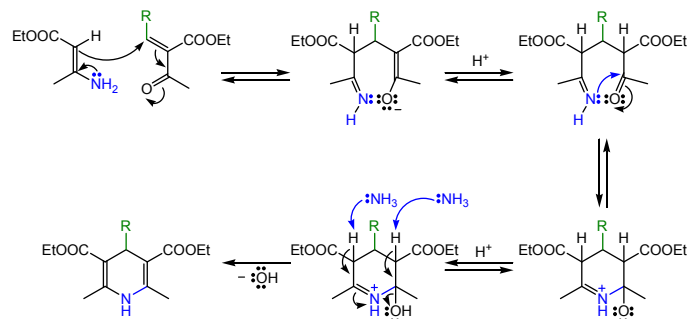
26

22. Heterocykly: 5- a 6-členné
Organická chemie



Příprava pyridinů – Hantzschova syntéza

mechanismus – 2. část



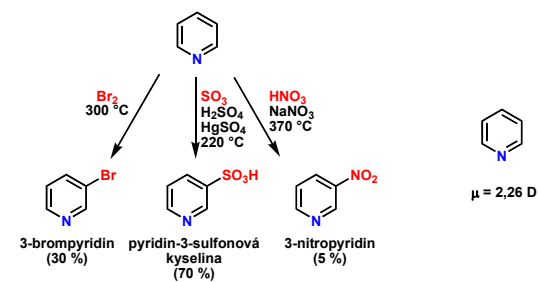
27

22. Heterocykly: 5- a 6-členné
Organická chemie



Elektrofilní substituce pyridinu

- probíhá těžko – drastické podmínky – jenom do polohy 3 (?)



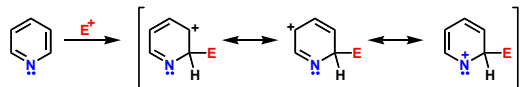
28

22. Heterocykly: 5- a 6-členné
Organická chemie

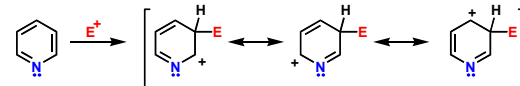


Elektrofilní substituce pyridinu

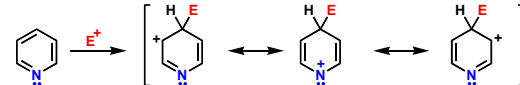
reakce na C2 pyridinu



reakce na C3 pyridinu



reakce na C4 pyridinu



39

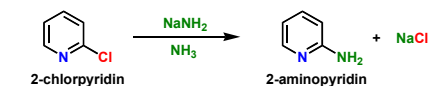
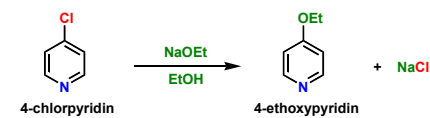
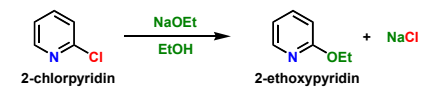
22. Heterocykly: 5- a 6-členné

Organická chemie



Nukleofilní substituce pyridinu

- pouze v polohách 2 a 4 (ne v poloze 3 !)



30

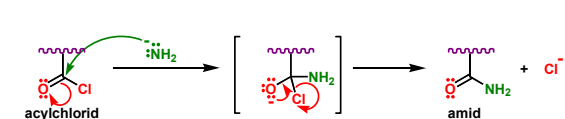
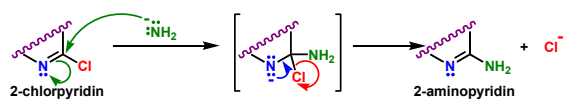
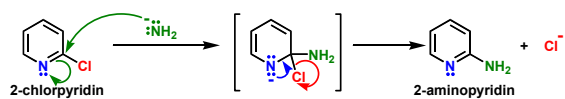
22. Heterocykly: 5- a 6-členné

Organická chemie



Nukleofilní substituce pyridinu

- mechanismus



31

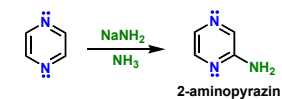
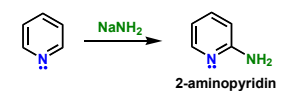
22. Heterocykly: 5- a 6-členné

Organická chemie



Nukleofilní substituce pyridinu

- nukleofilní substituce vodíku v pyridinu – Čičibabinova reakce

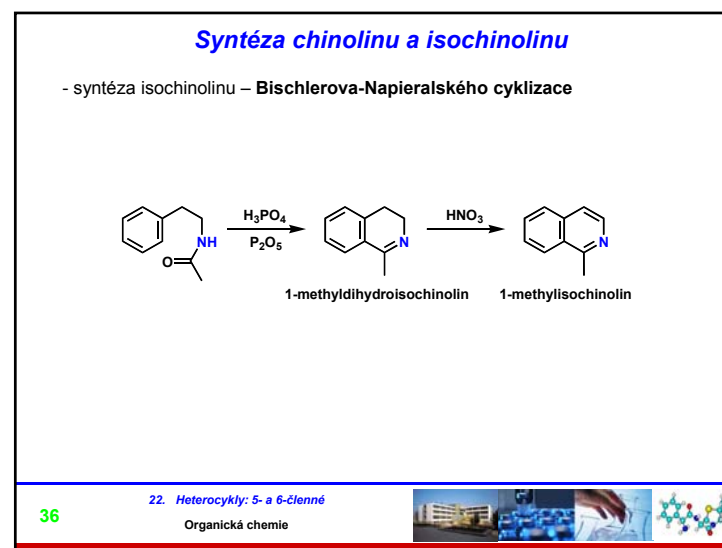
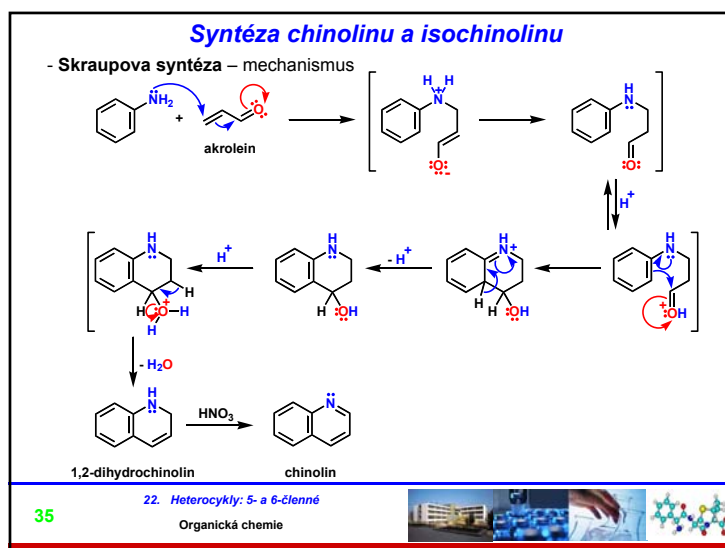
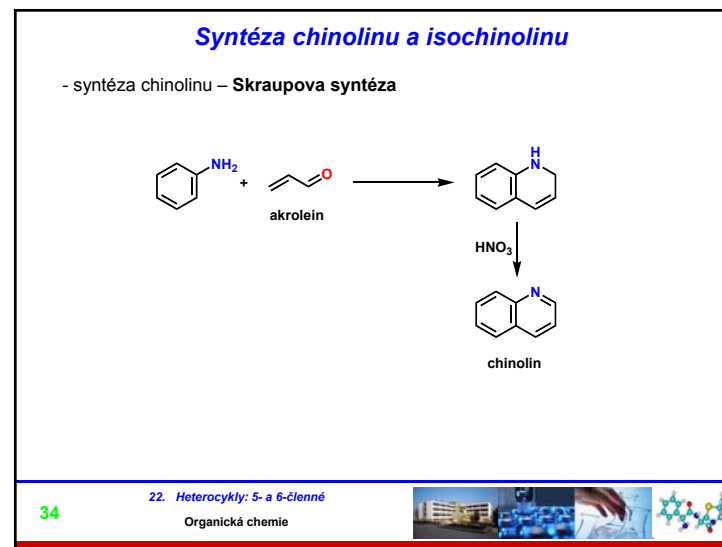
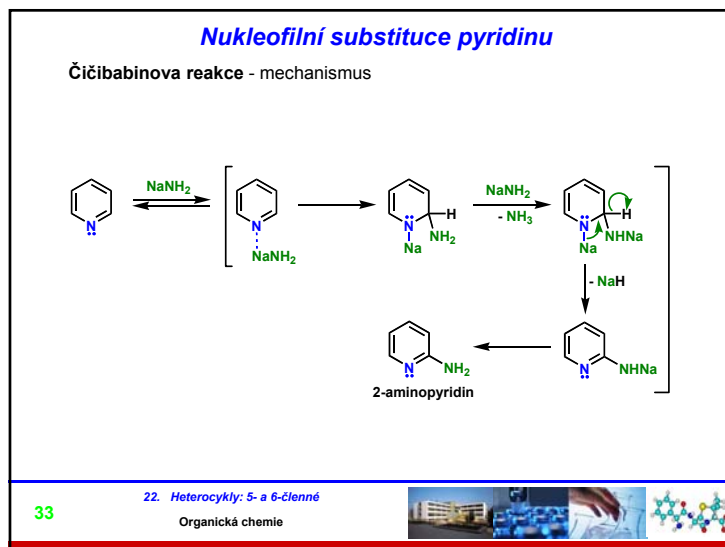


32

22. Heterocykly: 5- a 6-členné

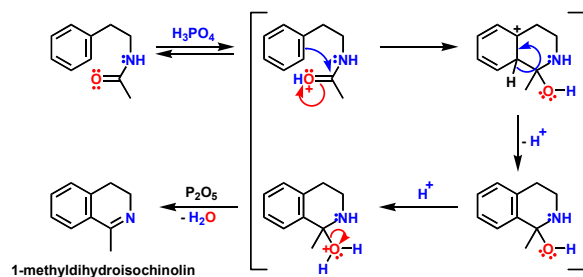
Organická chemie





Syntéza chinolinu a isochinolinu

- Bischlerova-Napieralského cyklizace – mechanismus



37

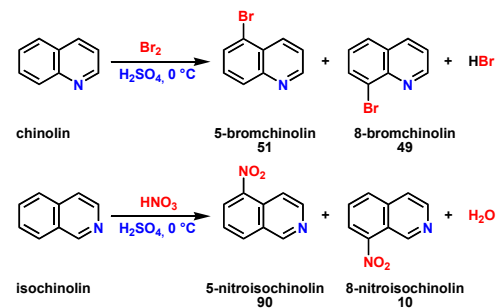
22. Heterocykly: 5- a 6-členné

Organická chemie



Elektrofilní substituce chinolinu a isochinolinu

S_E reakce na aromatickém jádře přednostně



38

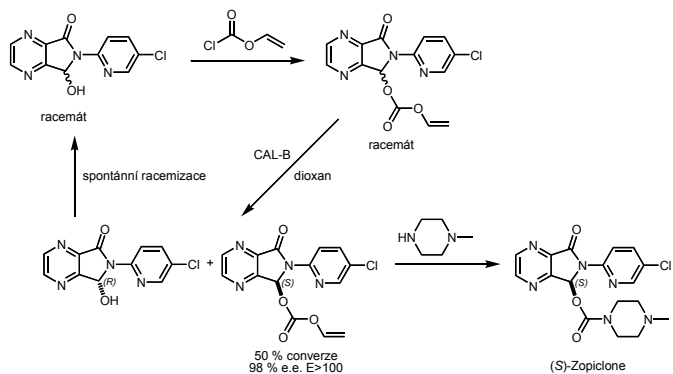
22. Heterocykly: 5- a 6-členné

Organická chemie



Příklady heterocyklických léčiv

(S)-Zopiclone



39

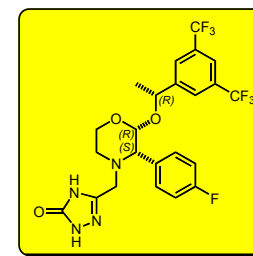
22. Heterocykly: 5- a 6-členné

Organická chemie



Příklady heterocyklických léčiv

Aprepitant - antiemetikum



40

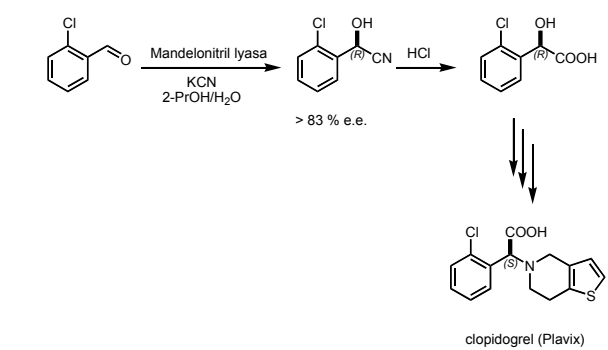
22. Heterocykly: 5- a 6-členné

Organická chemie



Příklady heterocyklických léčiv

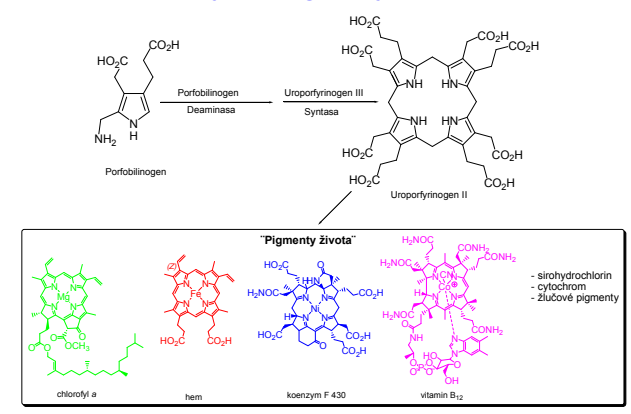
Clopidogrel – trombolitikum



clopidogrel (Plavix)

41 22. Heterocykly: 5- a 6-členné
Organická chemie

Pyrrol: Pigmenty života



42 22. Heterocykly: 5- a 6-členné
Organická chemie