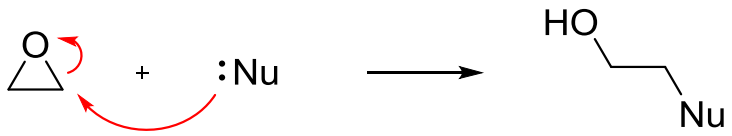
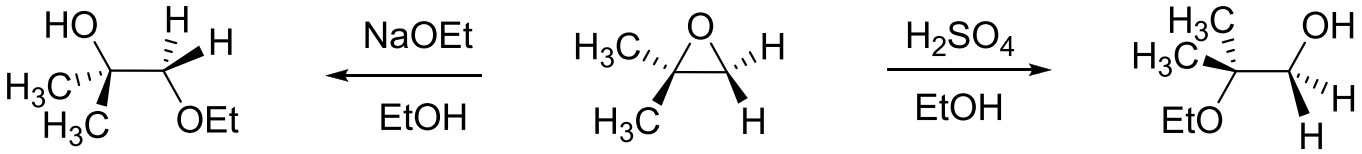
Epoxidy – příprava a reaktivita

- Epoxidy podléhají otevírání kruhu s různými nukleofily (syntetické aplikace)



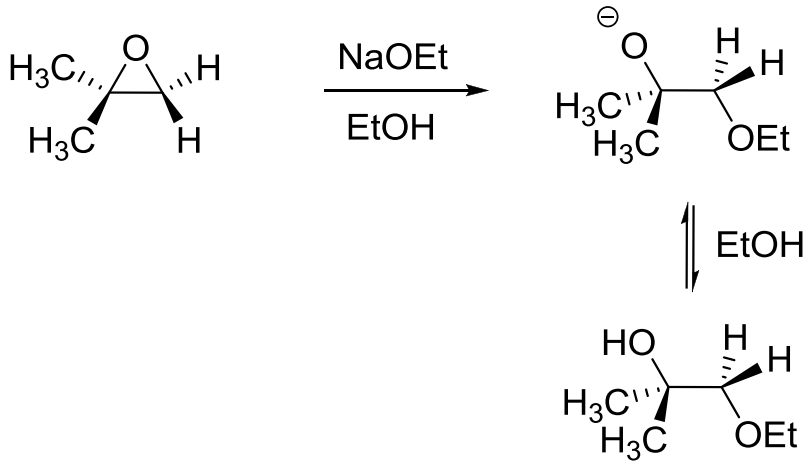
- Regioselektivita ataku nukleofilu závisí na struktuře epoxidu a reakčních podmínkách



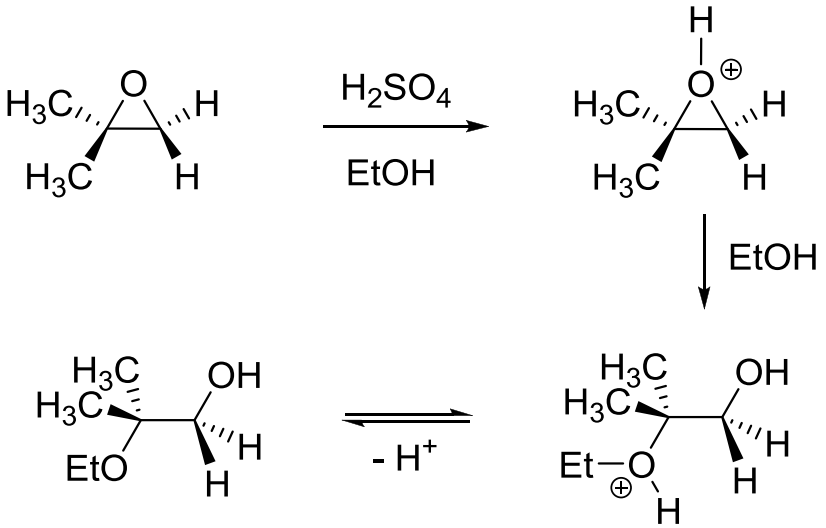
bazické podmínky

kyselé podmínky

atak na méně substituovanou pozici

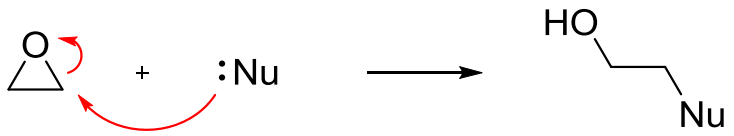


atak na více substituovanou pozici

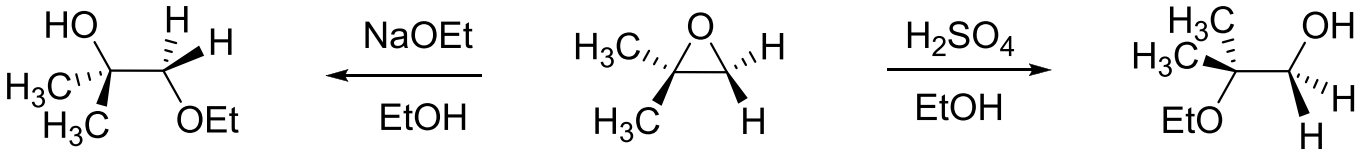


Epoxidy – příprava a reaktivita

- Epoxidy podléhají otevírání kruhu s různými nukleofily (syntetické aplikace)



- Regioselektivita ataku nukleofilu závisí na struktuře epoxidu a reakčních podmínkách



bazické podmínky

atak na méně substituovanou pozici

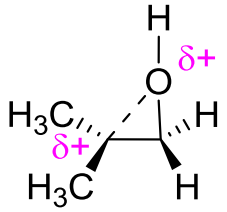
- SN2 charakter:
  - inverze stereochemie
  - stericky dostupnější pozice

- RO^- jako odstupující skupina ? :
  - energie uvolněná při otevření napnutého tříčlenného kruhu (~20 kcal/mol)

kyselé podmínky

atak na více substituovanou pozici

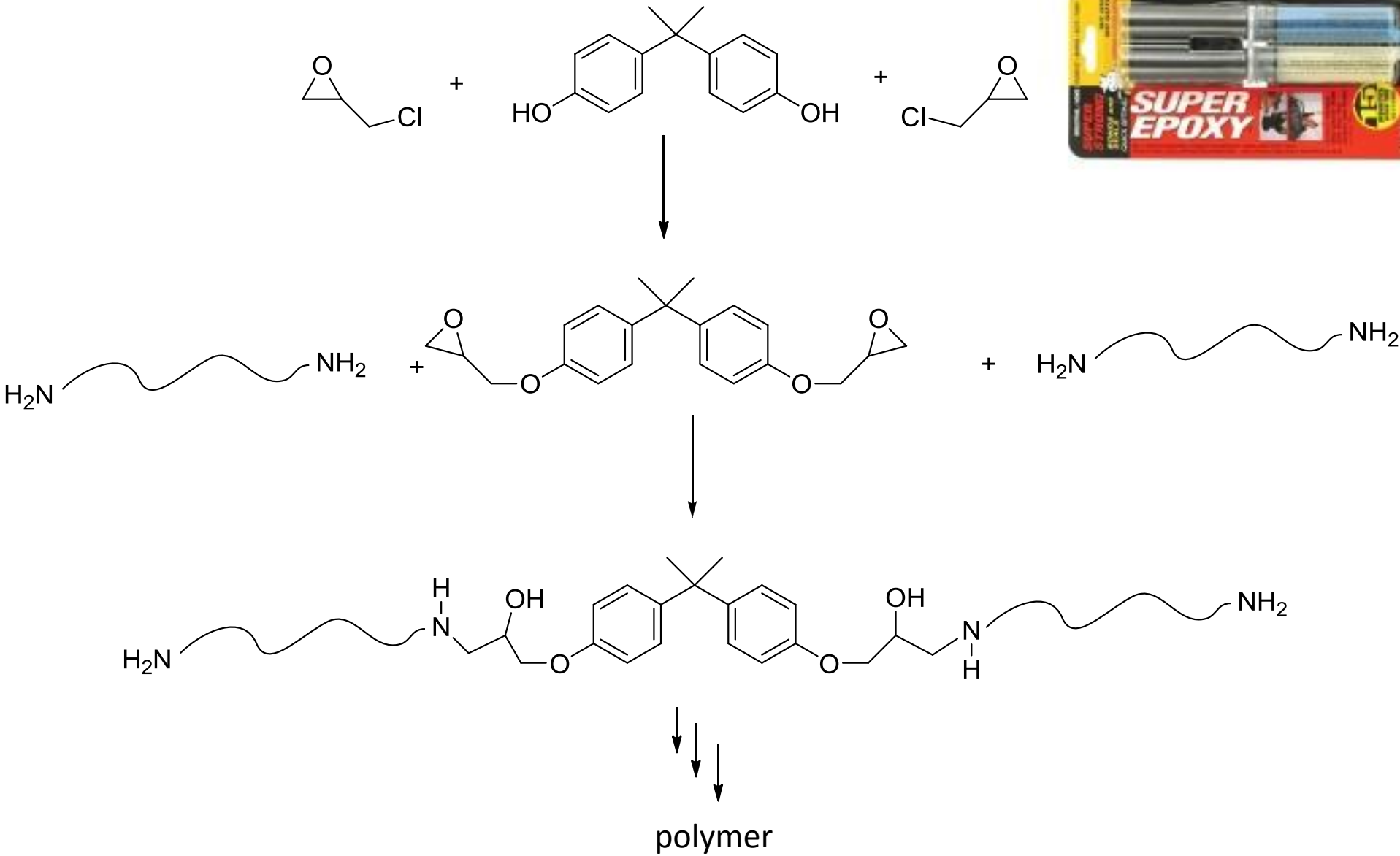
- Částečný charakter karbokationtu ("SN1")



- Relativní stabilita částečného karbokationtu důležitá pro regioselektivitu

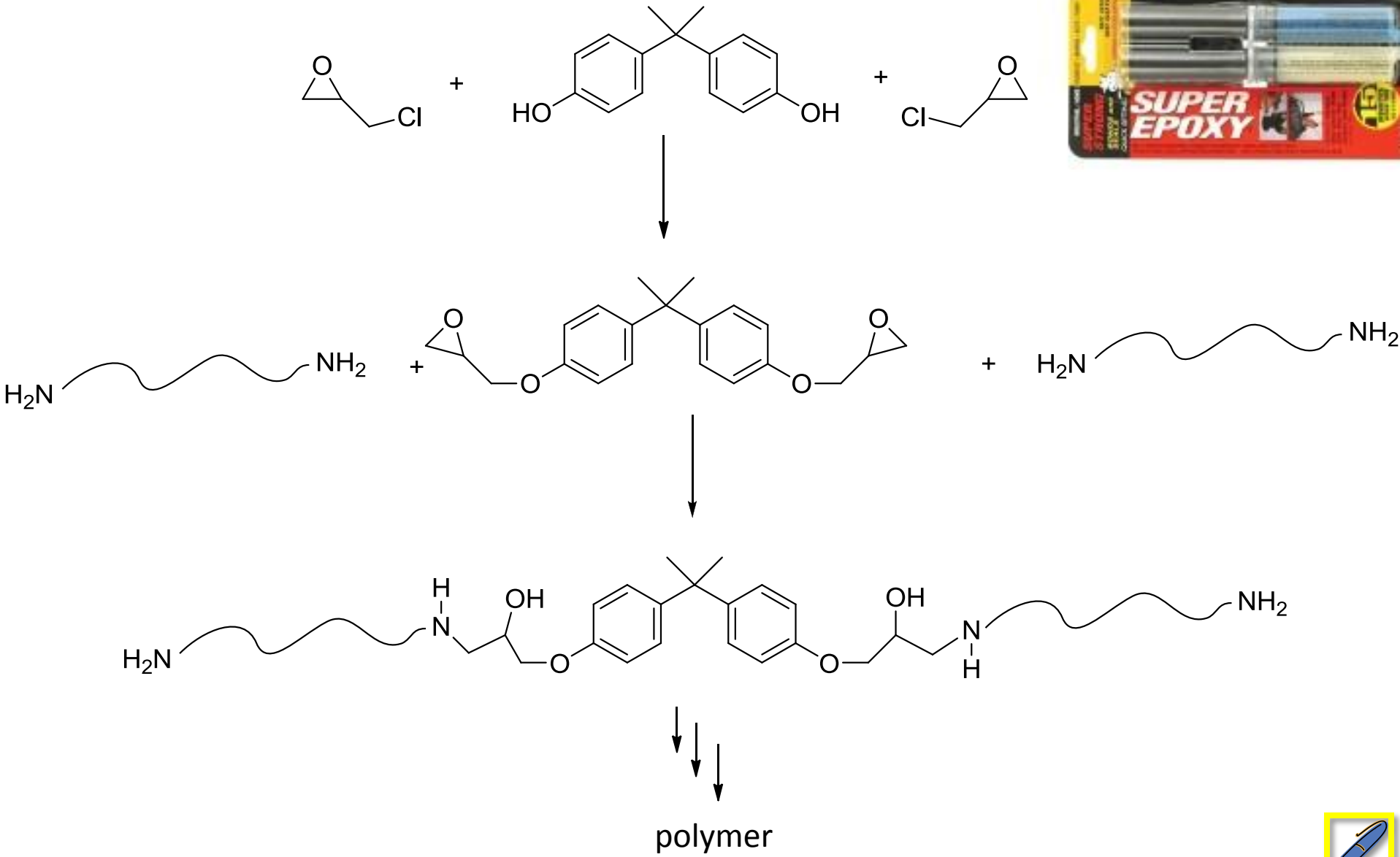
Epoxidy – aplikace

- Epoxidy snadno podléhají otevírání kruhu s různými nukleofily

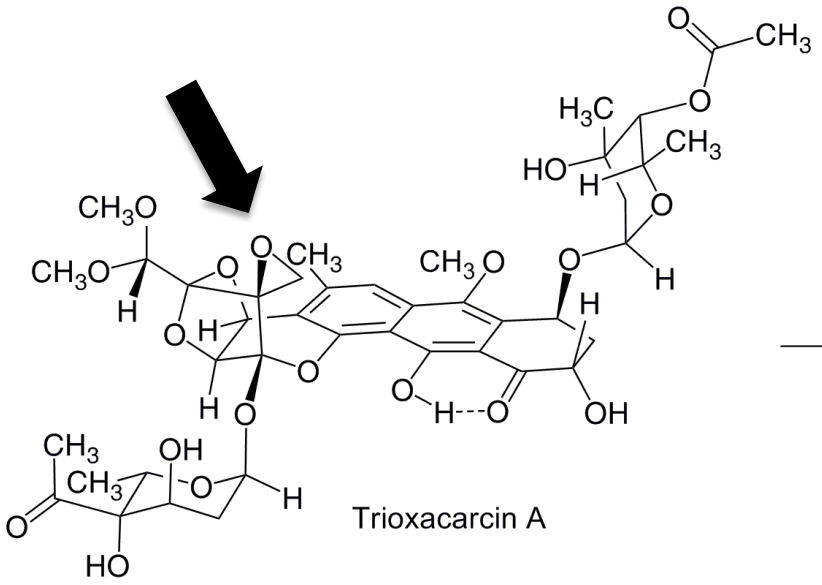


Epoxidy – aplikace

- Epoxidy snadno podléhají otevírání kruhu s různými nukleofily

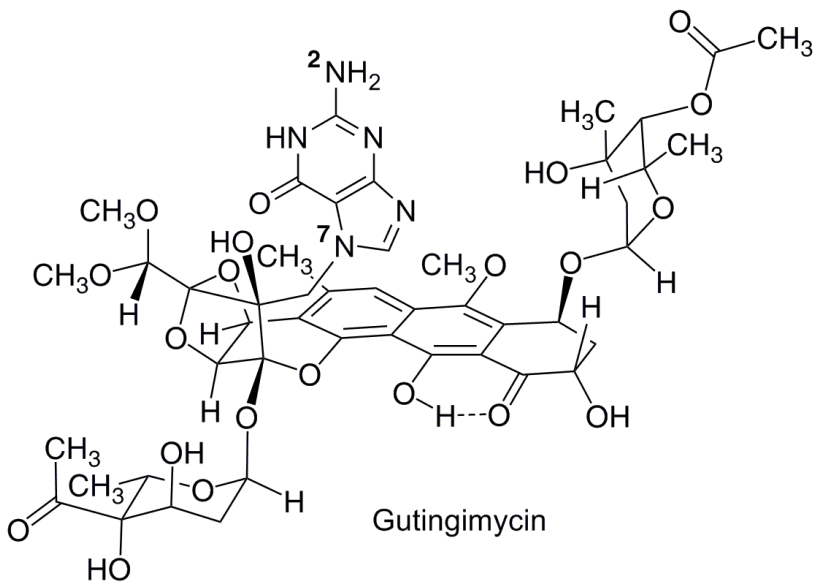


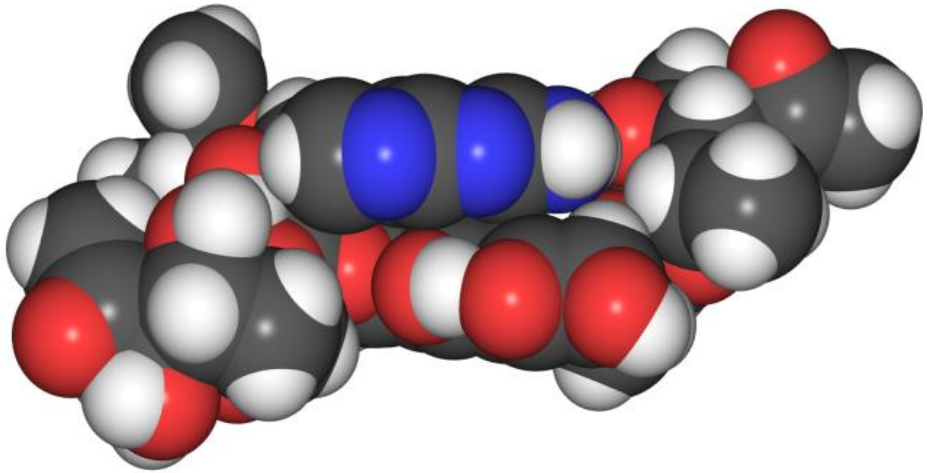
Cytotoxické molekuly a poškození DNA



DNA

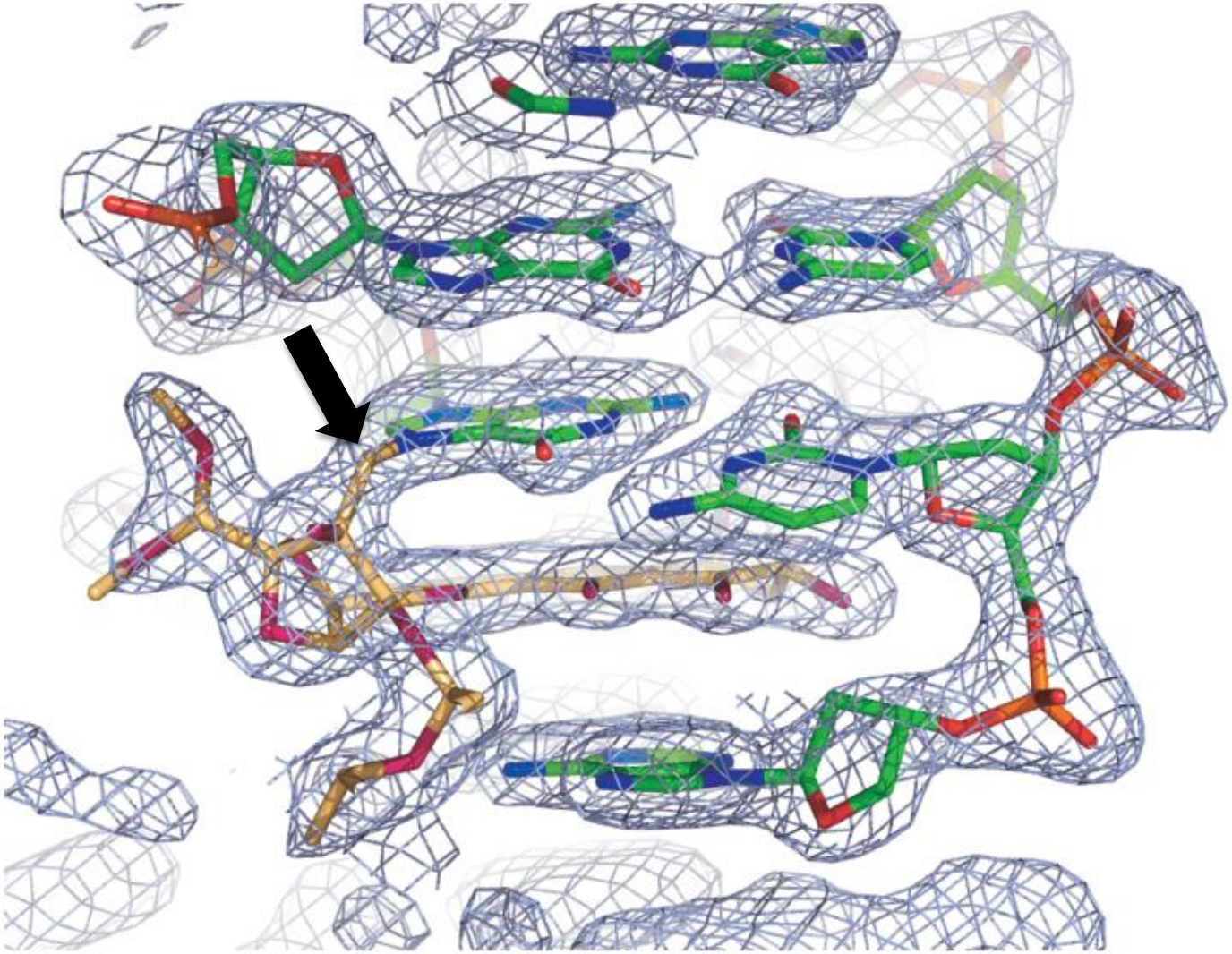
100 °C





Maskey, R. P.; Sevvana, M.; Usón, I.; Helmke, E.; Laatsch, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 1281–1283.

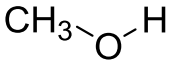
Cytotoxické molekuly a poškození DNA



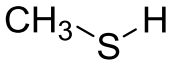
Pfoh, R.; Laatsch, H.; Sheldrick, G. M. *Nucleic Acids Res.* **2008**, *36*, 3508–3514.

- Thioly pouze S-analogy alkoholů?

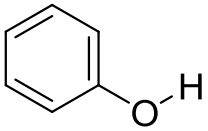
Thioly jsou výrazně kyselejší než alkoholy



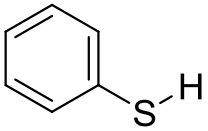
pKa = 16



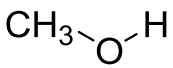
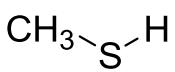
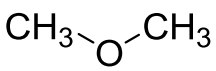
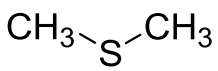
pKa = 10



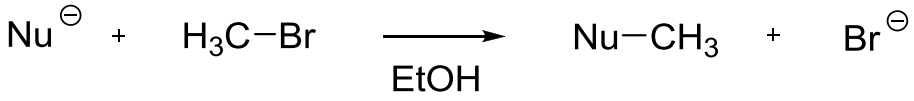
pKa = 10



pKa = 6.5

 alkohol	 thiol
 ether	 sulfid

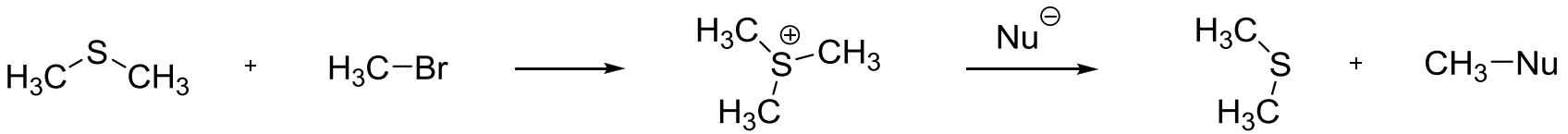
Alkyl/aryl thioláty jsou výborné nukleofily v SN2 reakcích …



Q: proč?

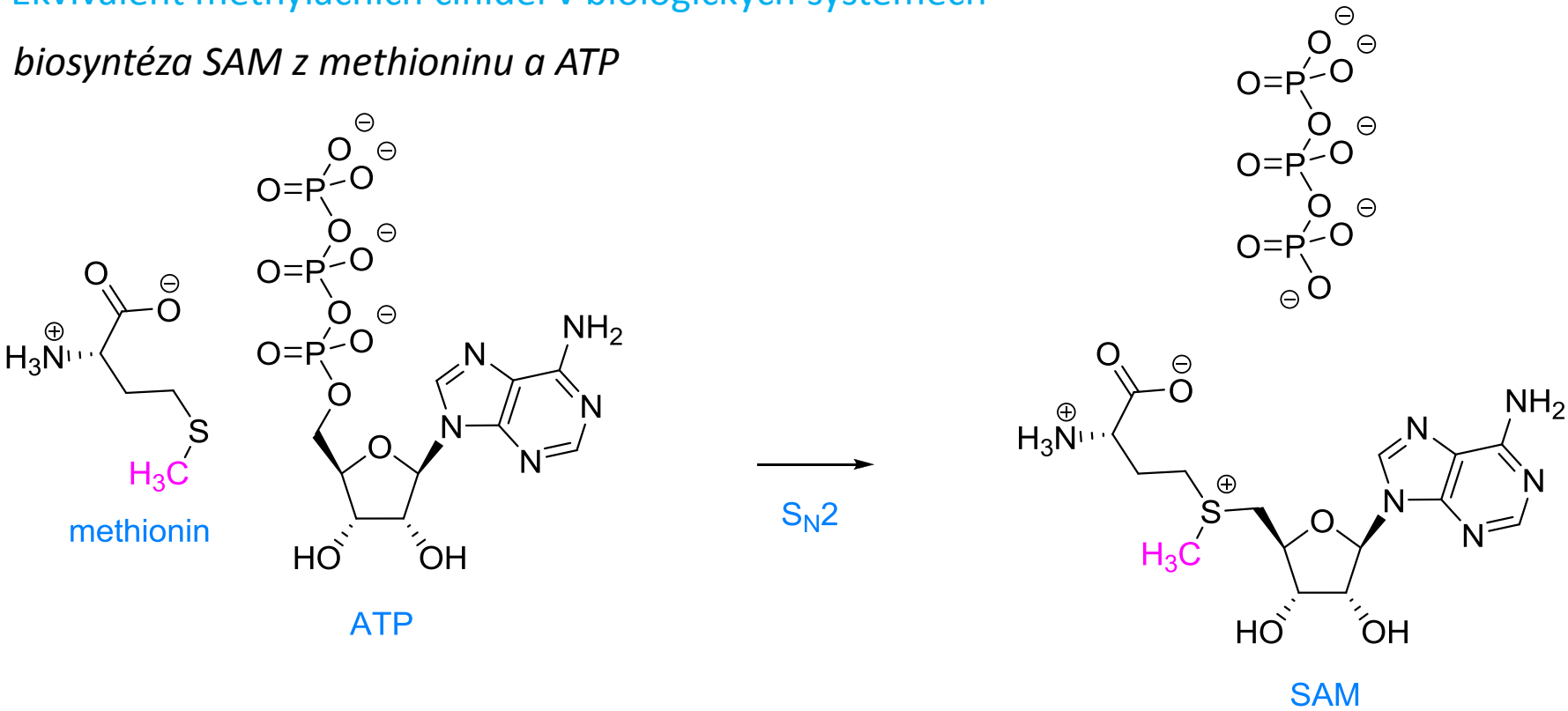
$Nu^{\ominus}$	H_2O	Et_3N	$Br^{\ominus}$	$PhO^{\ominus}$	$EtO^{\ominus}$	$I^{\ominus}$	$PhS^{\ominus}$
rel. rychlost:	1	1400	5000	2×10^3	6×10^4	1.2×10^5	5.0×10^7

- Sulfoniové soli jsou alkylační činidla

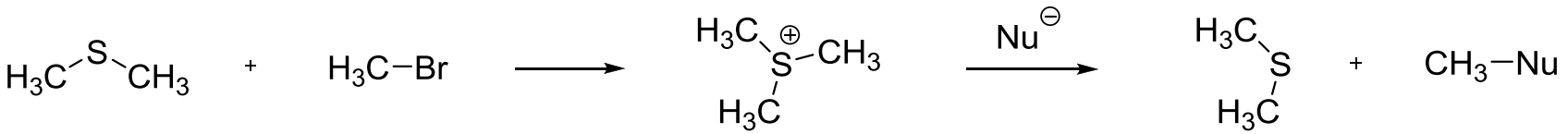


- Ekvivalent methylačních činidel v biologických systémech

biosyntéza SAM z methioninu a ATP

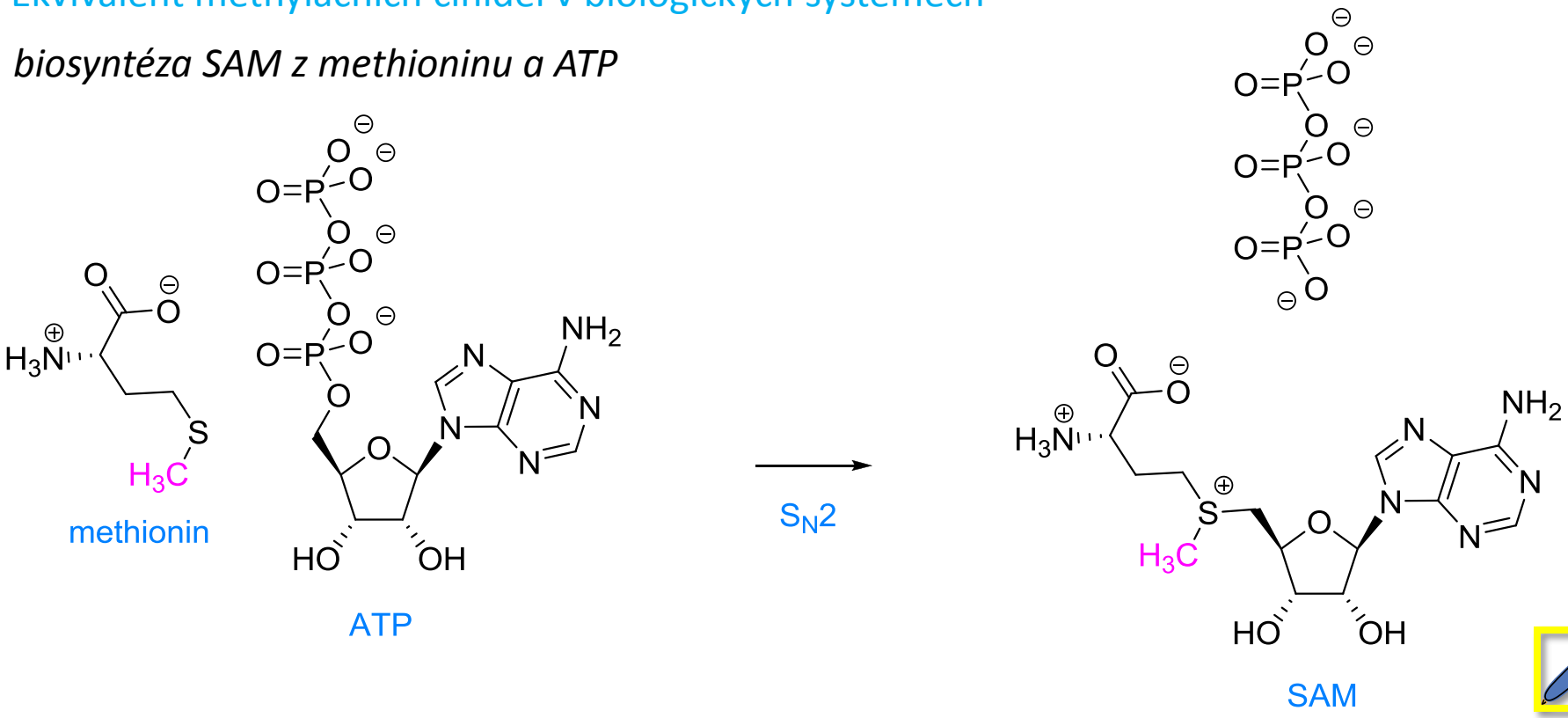


- Sulfoniové soli jsou alkylační činidla

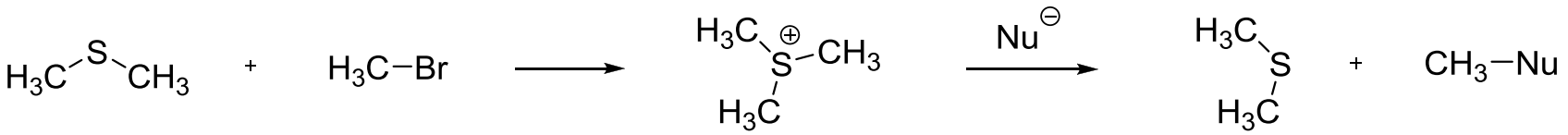


- Ekvivalent methylačních činidel v biologických systémech

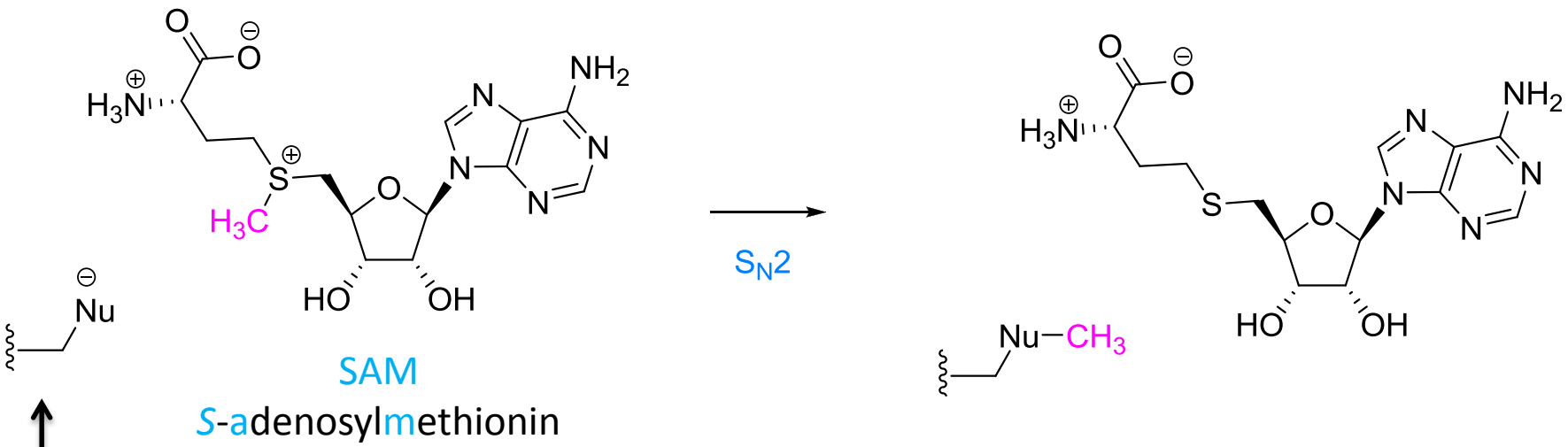
biosyntéza SAM z methioninu a ATP



- Sulfoniové soli jsou alkylační činidla



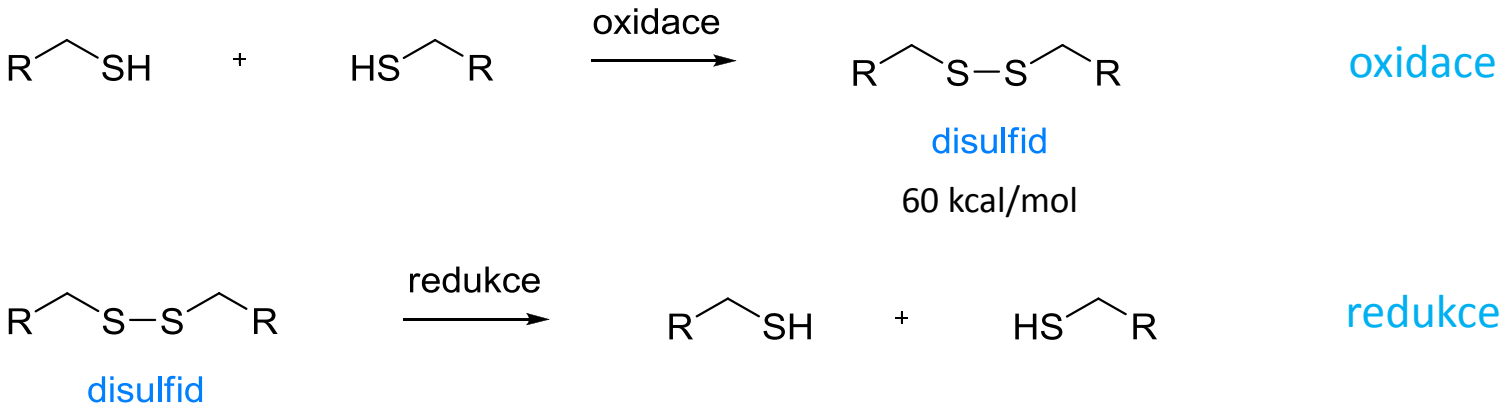
- Ekvivalent methylačních činidel v biologických systémech



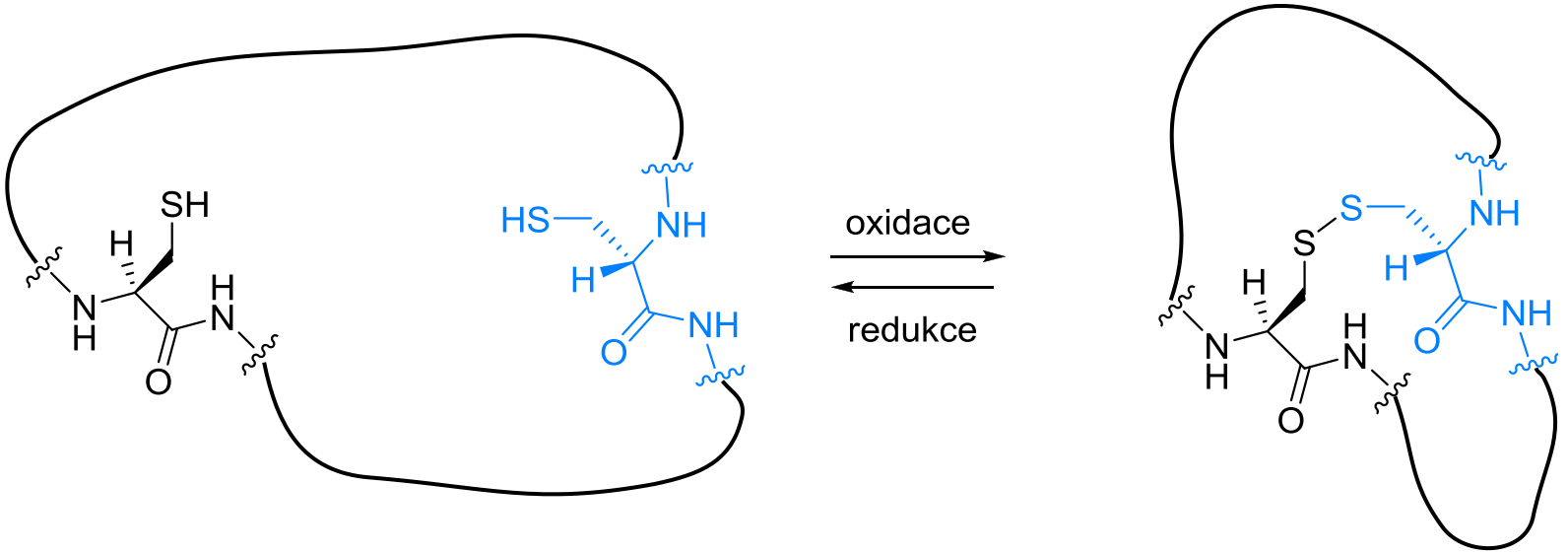
nukleofilní skupina v **proteinech**, **nukleových kyselinách**, **lipidech** nebo **sekundárních metabolitech**

Oxidace thiolů a sulfidů

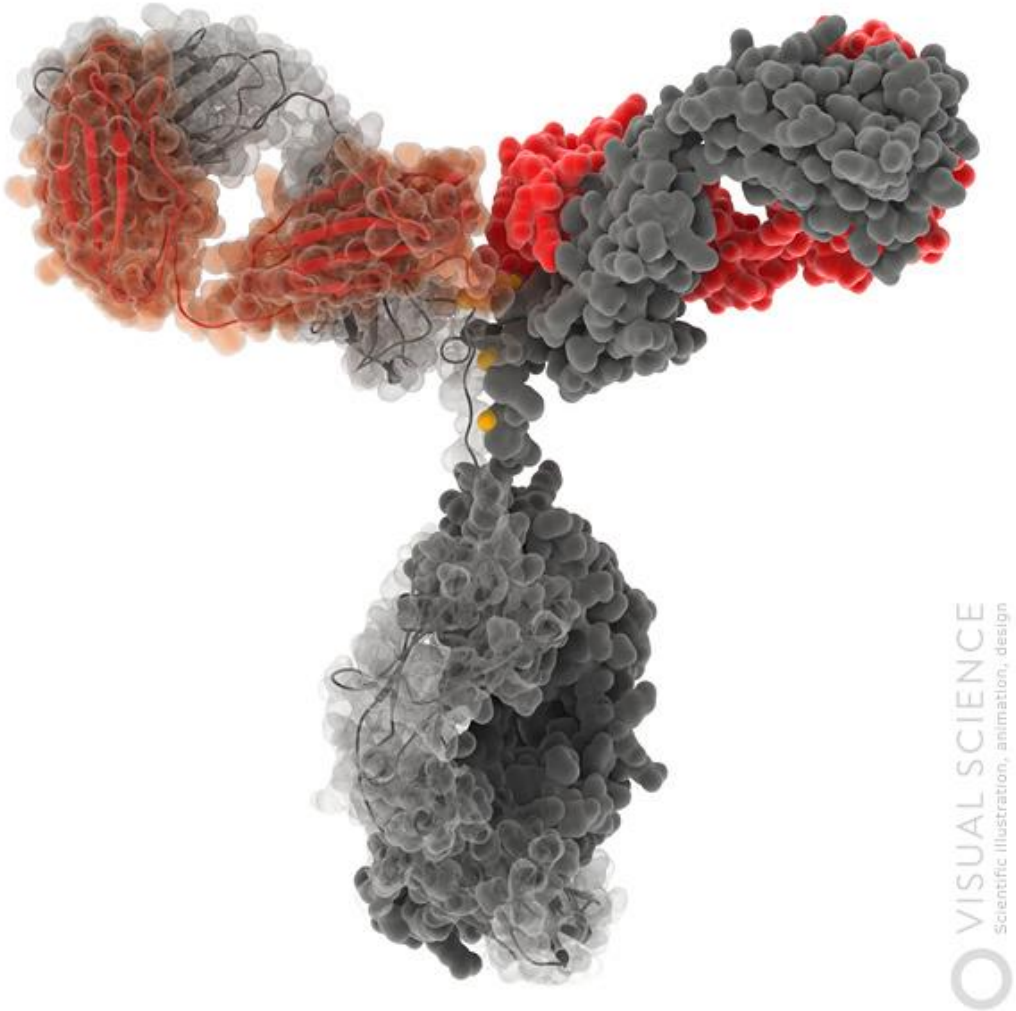
- Thioly podléhají relativně snadno oxidačním procesům



- Disulfidická vazba ovlivňuje strukturní dynamiku proteinů

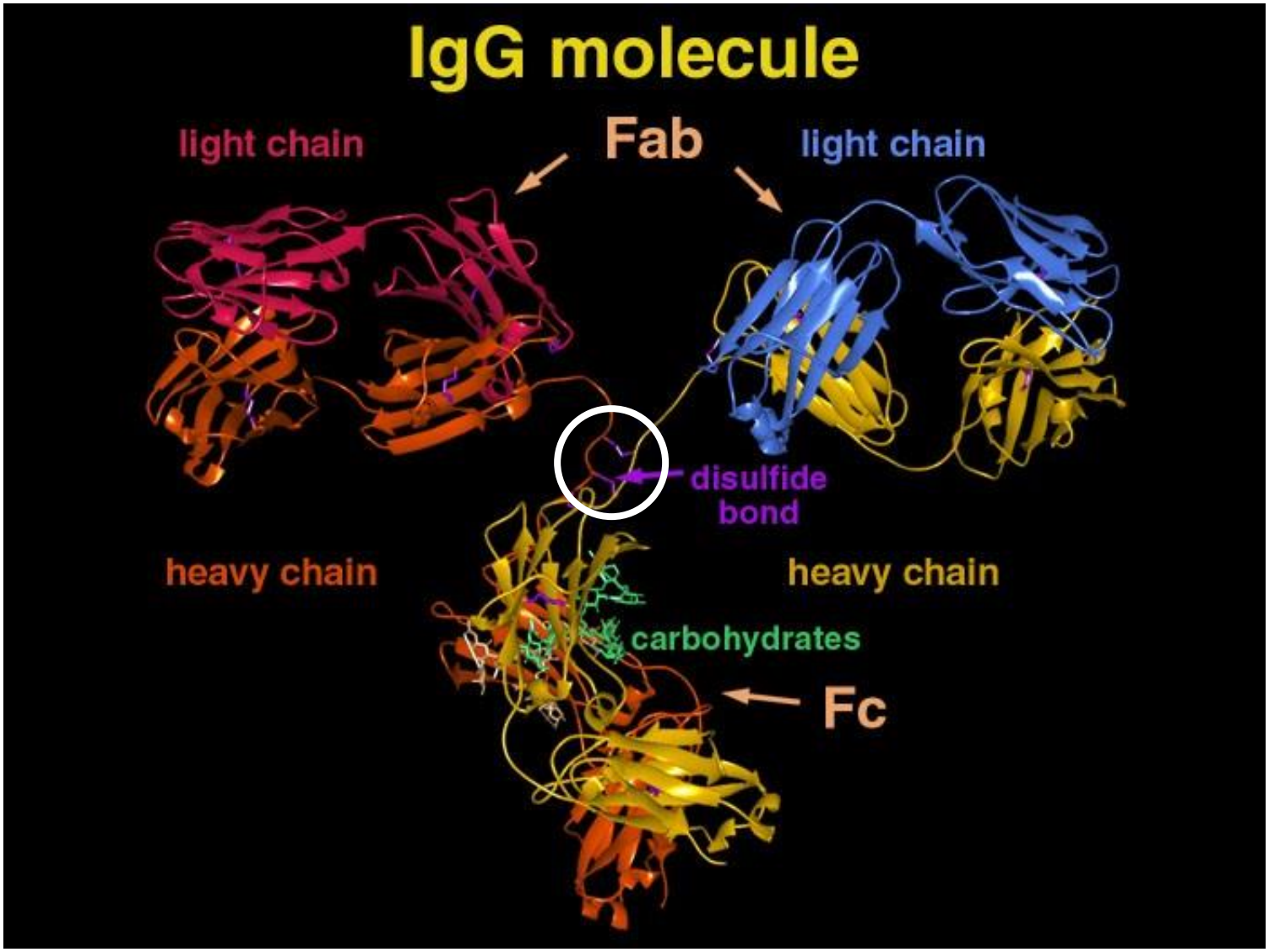


- Disulfidická vazba ovlivňuje strukturní dynamiku proteinů - imunoglobuliny



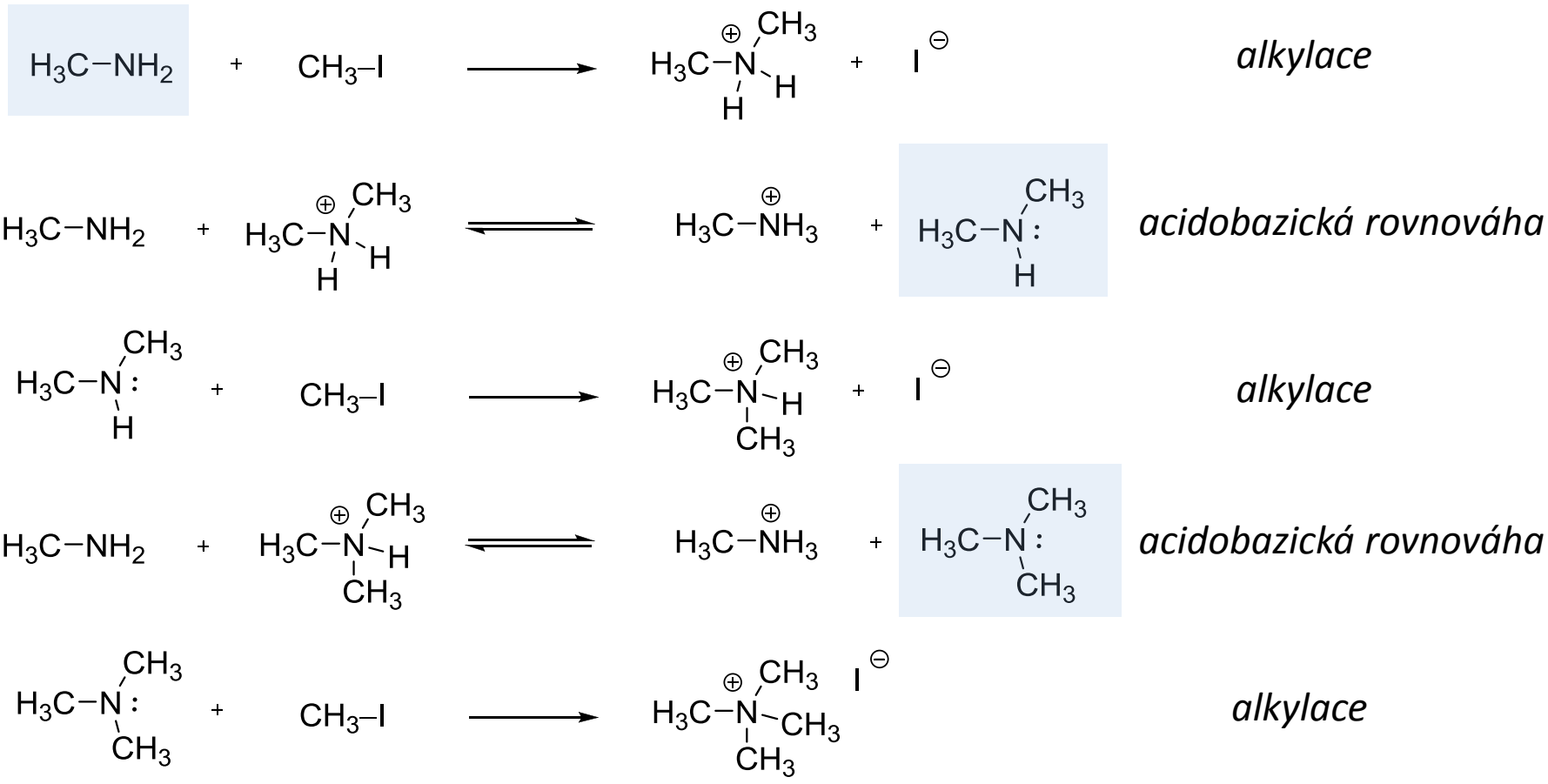
visualscience.ru/en/

- Disulfidická vazba ovlivňuje strukturní dynamiku proteinů - imunoglobuliny



- Aminy jsou nukleofilní - příprava substituovaných aminů alkylací?

Nukleofilita alkyl aminů může vést k problémům …

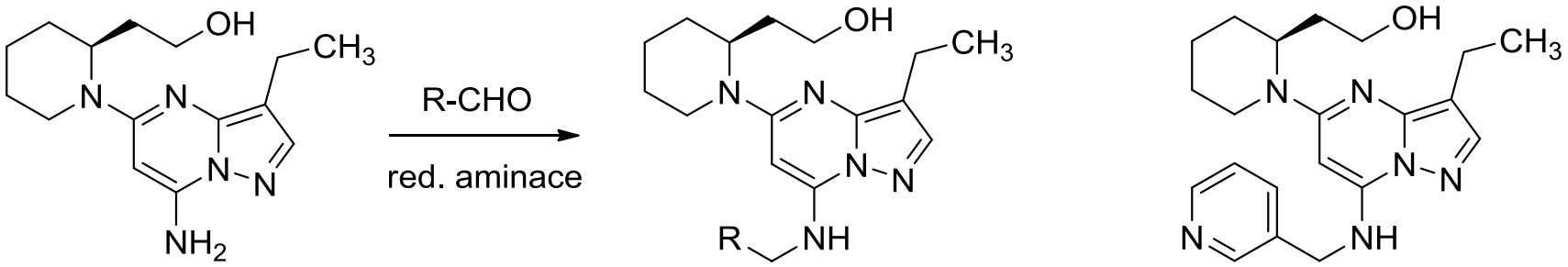


… přímá alkylace alkyl aminů často poskytuje směs produktů

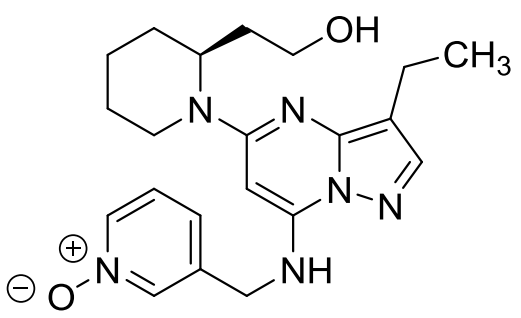
Q: Jak se těmto problémům vyhnout?

Reduktivní aminace

- často používaná v medicinální chemii
  - flexibilní a snadná manipulace aminové skupiny
  - generace rozsáhlých skupin analogů ze společného intermediátu



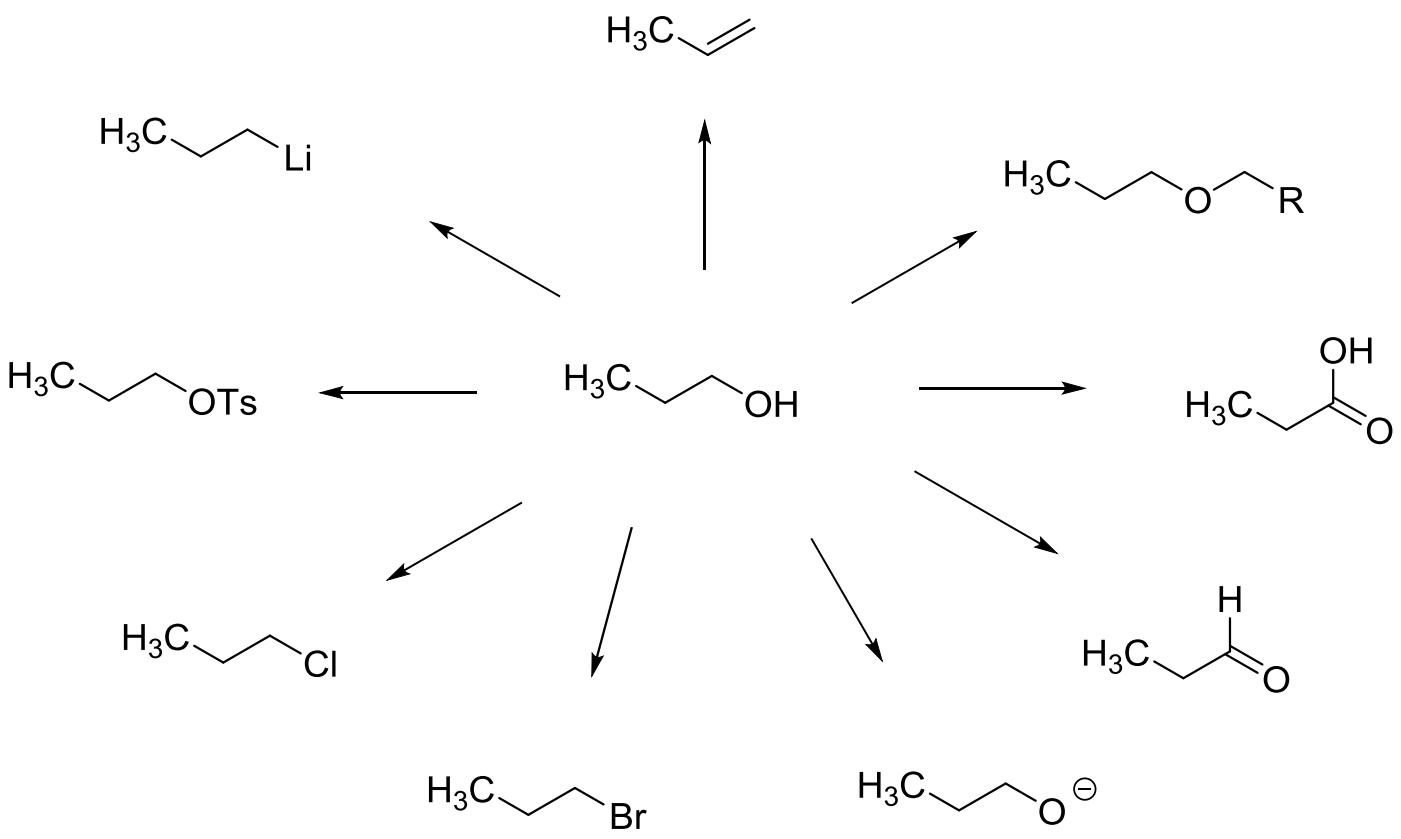
R = různé substitutenty



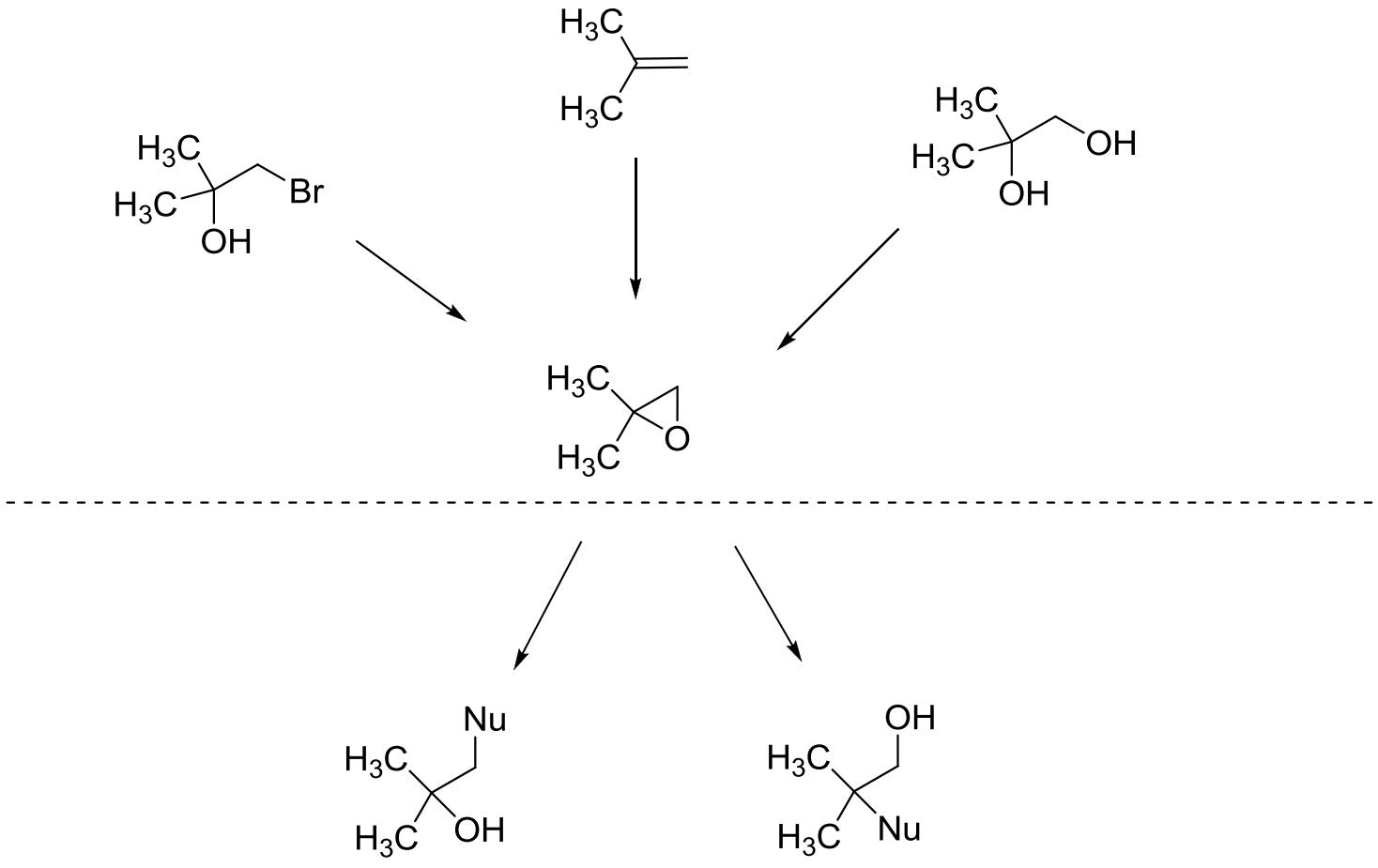
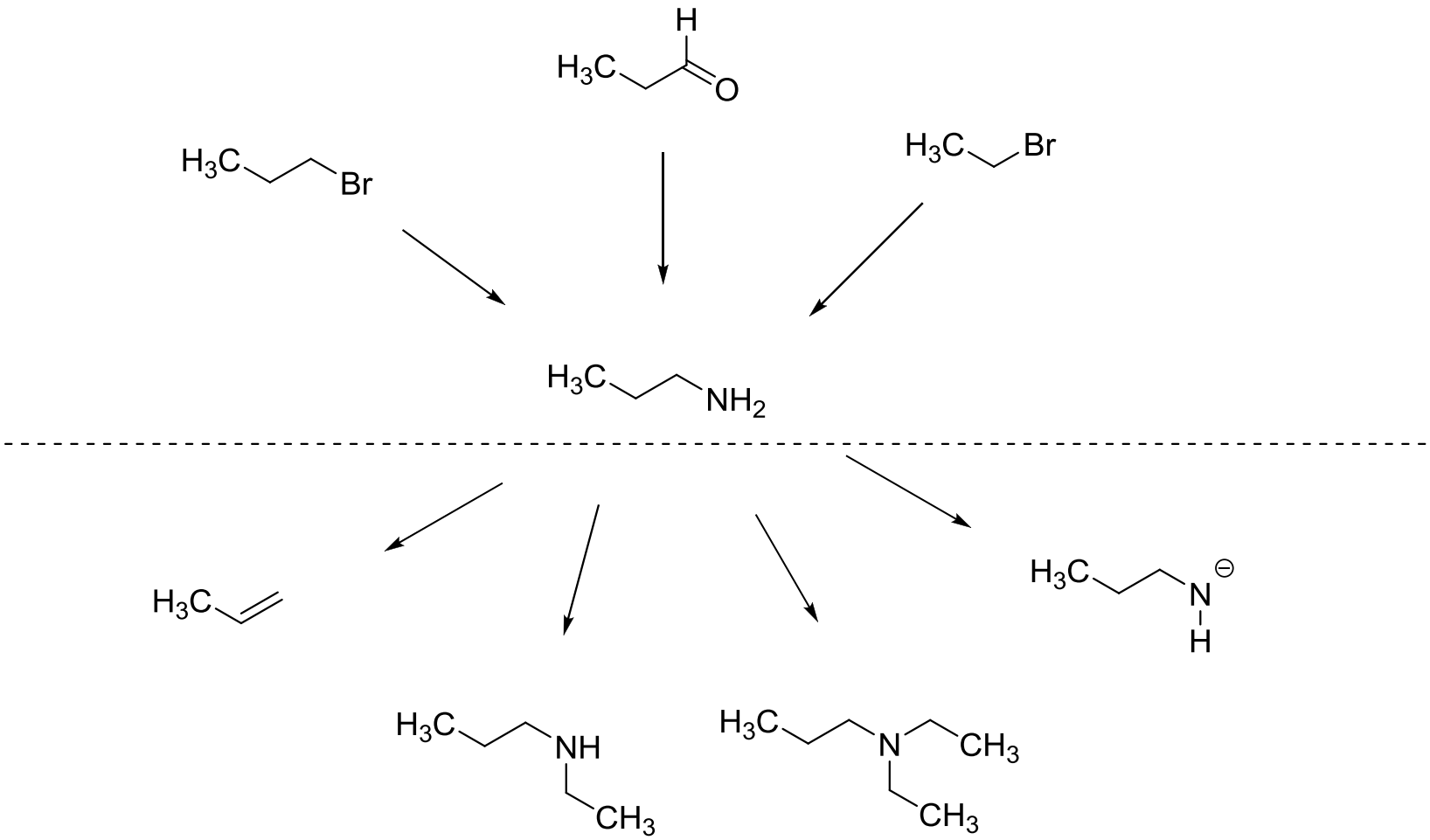
dinaciclib

- inhibitor CDK
- protinádorové účinky
- fáze III klin. testů

2. Alkoholy, thioly, aminy



2. Alkoholy, thioly, aminy



2. Alkoholy, thioly, aminy