

# Теоретичні основи синтезу лікарських засобів





## Органічний синтез

**Органічний синтез** — розділ органічної хімії та технології, що вивчає різні аспекти (способи, методики, ідентифікація, апаратура та ін.) отримання органічних сполук, матеріалів та виробів, а також процес отримання речовин

**Мета органічного синтезу** - отримання речовин із цінними фізичними, хімічними та біологічними властивостями або перевірка передбачень теорії. Сучасний органічний синтез багатогранний і дозволяє отримувати практично будь-які органічні молекули.



Стрімке зростання числа синтезів привело до оформлення окремих його самотійних напрямів, що характеризуються специфічними ознаками:

- ✓ сировинною базою (нафтосинтез);
- ✓ прийомами (кислотний каталіз);
- ✓ фізичним впливом (плазмосинтез);
- ✓ природою продуктів (металоорганічний синтез);
- ✓ призначенням продуктів (синтез біологічно активних речовин)
- ✓ складністю (тонкий органічний синтез)
- ✓ простотою ("клік"-синтез)
- ✓ фазовим станом середовища (газо-, рідко- та твердофазний синтези)
- ✓ температурою (кріосинтез, термоліз) тощо.



## Методика органічного синтезу

Реалізація органічного синтезу включає такі наукові, організаційні та технологічні етапи:

- ✓ завдання структури цільової молекули
- ✓ розгляд можливих схем синтезу
- ✓ підбір продуктів, апаратури
- ✓ проведення хімічних реакцій
- ✓ виділення проміжних та цільових продуктів
- ✓ їх аналіз та очищення
- ✓ модифікування
- ✓ вжиття заходів безпеки
- ✓ екологічний контроль та економічний аналіз та ін.



Нижче наводиться далеко не вичерпний список реакцій органічного синтезу, класифікованих за ознакою зміни хімічного класу молекули, що синтезується:

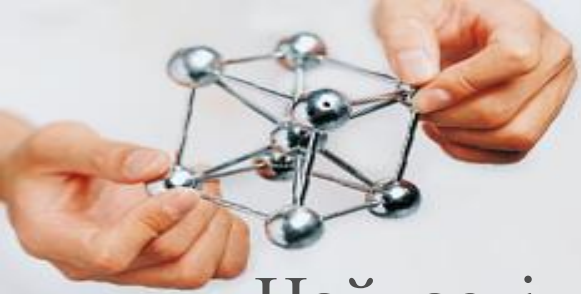
- Гідрювання - приєднання водню з кратного зв'язку.
- Дегідрювання - відщеплення водню з утворенням кратного зв'язку.
- Гідратація - приєднання води щодо кратного зв'язку з утворенням спирту.
- Дегідратація - відщеплення води з утворенням кратного зв'язку.
- Алкілювання - обмін водню на вуглеводневий радикал.
- Ацилювання - введення в молекулу залишку карбонової кислоти (ацильної групи)
- Ацетилювання - окремий випадок ацилювання, введення в молекулу залишку оцтової кислоти (ацетильної групи)





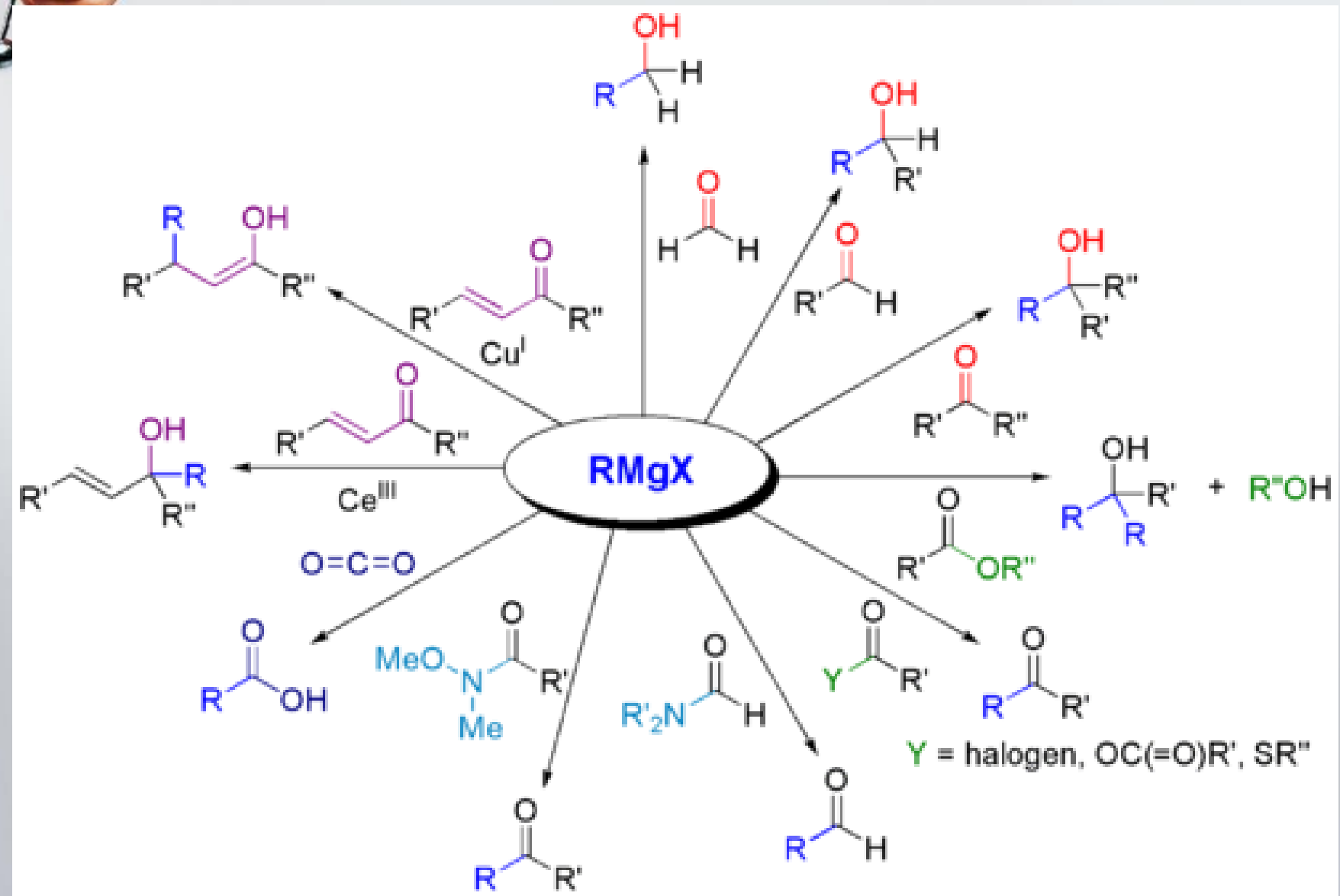
Нижче наводиться далеко не вичерпний список реакцій органічного синтезу, класифікованих за ознакою зміни хімічного класу молекули, що синтезується:

- Циклізація - утворення циклічної структури в молекулі.
- Галогенування - введення атома галогену в молекулу шляхом обміну водню на галоген або приєднання по кратному зв'язку.
- Нітрування - обмін водню на групу  $\text{NO}_2$ .
- Етерифікація - взаємодія органічної кислоти зі спиртом із отриманням складних ефірів.
- Окислення - у вузькому сенсі – впровадження кисню в молекулу, в широкому – будь-яка зміна в молекулі, що призводить до збільшення ступеня окислення вуглецю, наприклад дегідрування, підвищення кратності зв'язку вуглець-вуглець.
- Сульфування - обмін водню на сульфогрупу.
- Полімеризація та ін.



Найчастіше органічні реакції є поєднанням двох і більш названих більш простих реакцій, наприклад: «оксигалогенування», «гідрогалогенування» та ін.

Унікальним реакціям можуть бути присвоєні імена хіміків, які їх виявили - синтез Гриньяра, реакція Білоусова та ін.







**Гідрування (гідрогенізація)** - хімічна реакція, що включає приєднання водню до органічної речовини. У ході цієї реакції молекула водню приєднується до подвійного чи потрійного зв'язку молекули. Якщо результаті гидрирования відбувається розрив зв'язку вуглець — вуглець чи вуглець — гетероатом, такий процес називається гидрогенолизом

**Каталізатори.** Для проведення реакції гідрування використовують широкий набір каталізаторів. Досить активними є метали групи платини: платина, паладій, родій та рутеній. Як економічні альтернативи запропоновані недорогоцінні метали: нікель (Алюмінат нікелю(II)), мідь, молібден і кобальт. Дані метали мають здатність сорбувати одночасно субстрат і водень, полегшуючи реакцію між ними.



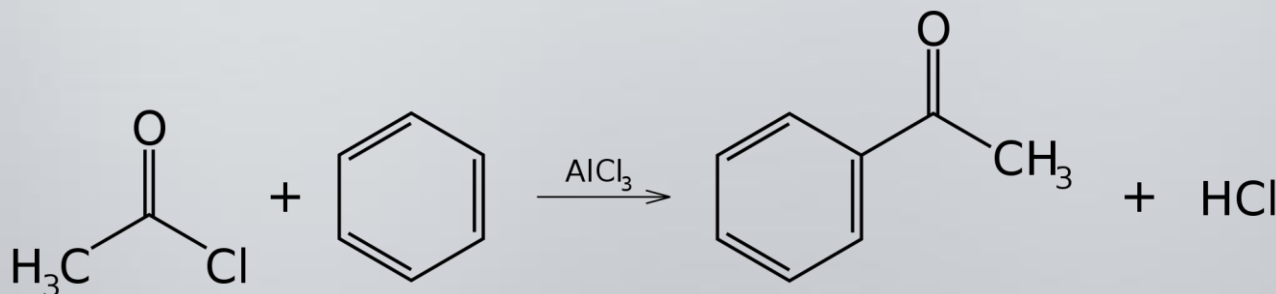
Субстрат	Формула субстрату	Продукт	Формула продукту
Алкени	$R_2C=CR_2$	Алкани	$R_2CH-CHR_2$
Алкіни	$RC\equiv CR$	Алкени	<i>цис</i> - $RCH=CHR$
Альдегіди	$RCHO$	Первинні спирти	$RCH_2OH$
Кентони	$RCOR'$	Вторинні спирти	$RR'CHOH$
Карбонові кислоти	$RCOOH$	Первинні спирти	$RCH_2OH$
Естери	$RCOOR'$	Два спирти	$RCH_2OH, R'OH$
Іміни	$R_2C=NR'$	Аміни	$R_2CH-NHR'$
Аміди	$RC(O)NR'_2$	Аміни	$RCH_2NR'_2$
Нітрили	$RCN$	Іміни, аміни	$RCH=NH$
Нітросполуки	$RNO_2$	Аміни	$RNH_2$
Сульфідиди	$RSR'$	Насиченні сполуки, тіоли	$RH, R'H, H_2S$



**Ацилування** – введення ацильного залишку  $\text{RCO}^-$  (ацилу) до складу органічної сполуки, як правило, шляхом заміщення атома водню, введення залишку оцтової кислоти  $\text{CH}_3\text{CO}^-$  називають ацетилюванням, бензойною  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^-$  - бензоїлюванням, мурашиною  $\text{HCO}^-$  - формуванням. Залежно від атома, до якого приєднується ацильний залишок, виділяють С-ацилювання, N-ацилювання, O-ацилювання.

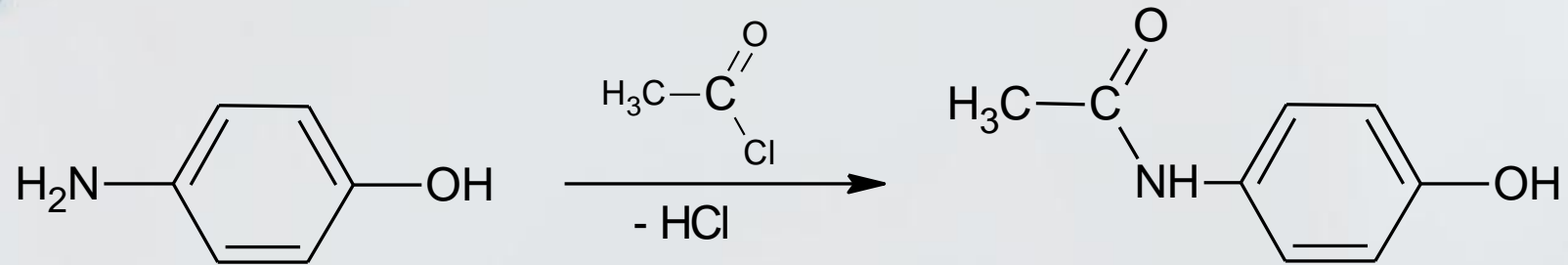
При С-ацилюванні за Фріделем —

Крафтсу каталізатором звичайно служить алюмінію хлорид:

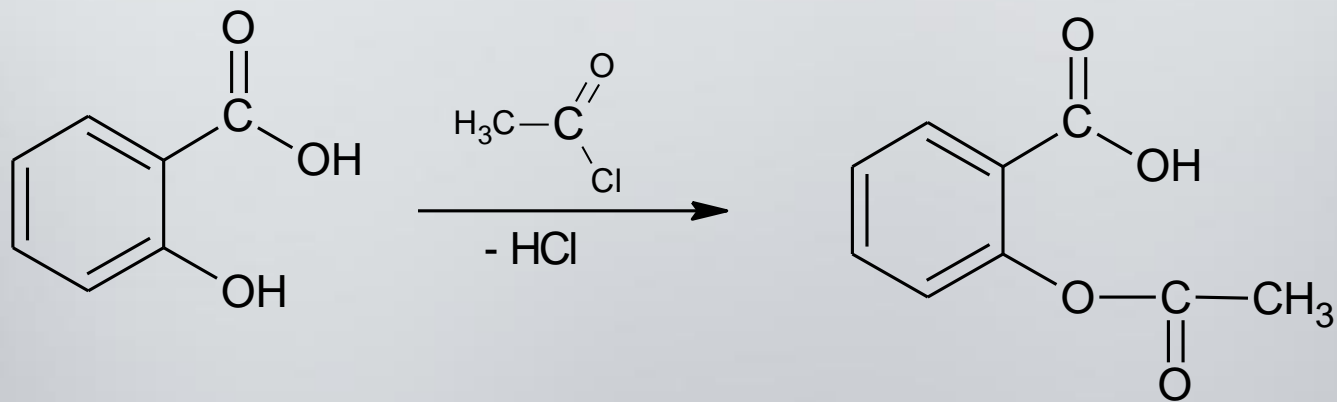




## ***N*-ацилювання**



## ***O*-ацилювання**



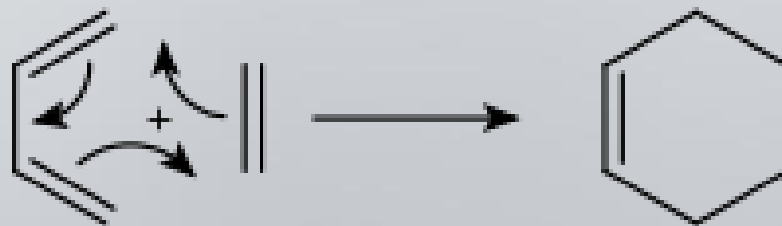


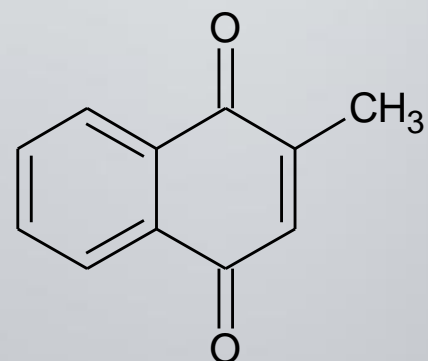
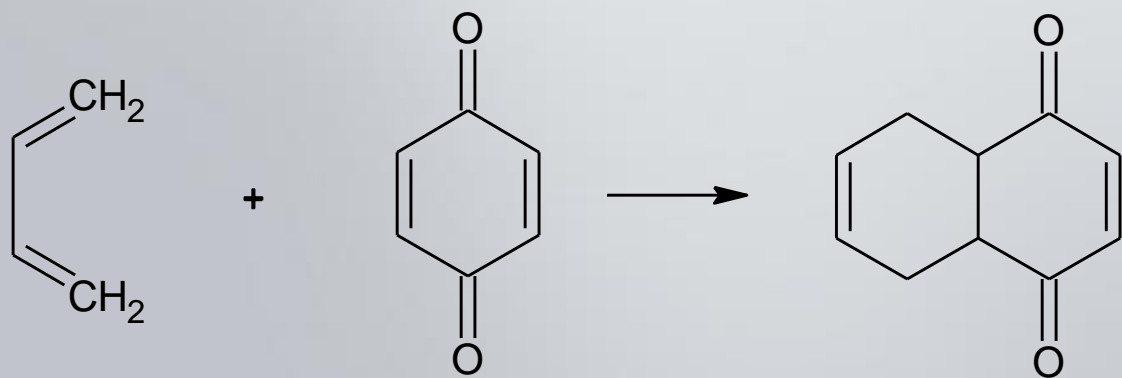
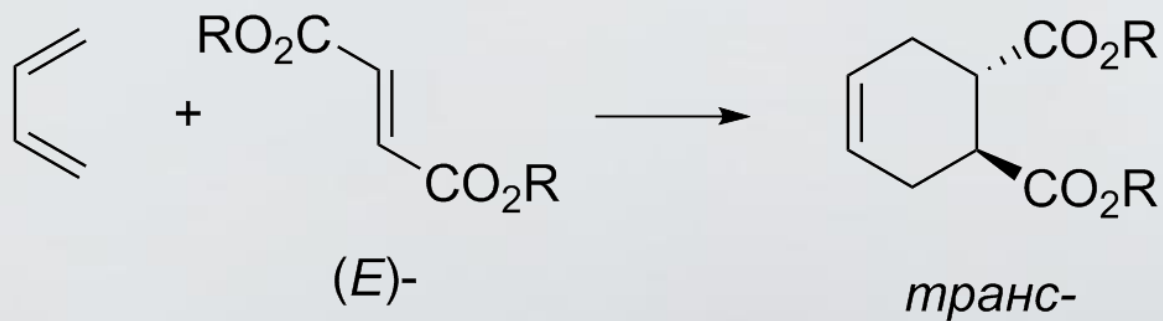
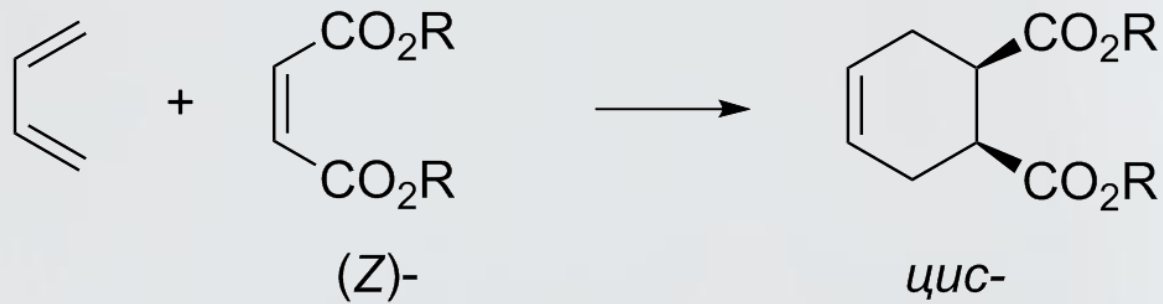
## Циклізація

Органічна реакція, що призводить до формування циклічної структури в одному або декількох продуктах називається циклізацією, а реакція з розривом кільця називається розкриттям циклу.

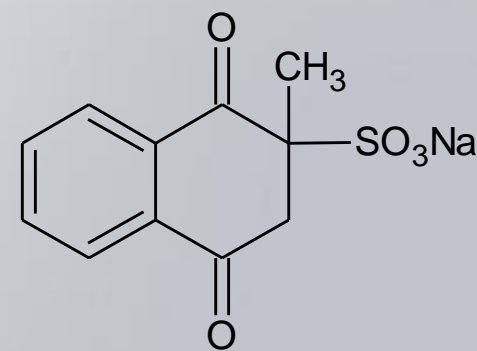
**Реакція Дільса - Альдера (дієновий синтез)** – реакція [4+2]-циклоприєднання дієнофілів і сполучених дієнів з утворенням шестичленного циклу.

У реакцію вступають циклічні та ациклічні сполучені дієни, єніни  $-\text{C}=\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-$  або їх гетероаналоги - сполуки з фрагментами  $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ,  $-\text{C}=\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$ . Дієнофілами зазвичай є алкени та алкіни з кратним зв'язком, активованим електроноакцепторними замісниками. В ролі дієнофілів також можуть виступати сполуки, що містять подвійні зв'язки з гетероатомом, наприклад  $>\text{C}=\text{O}$ ,  $>\text{C}=\text{N}-$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}=\text{O}$ ,  $-\text{S}=\text{O}$ ,  $-\text{N}=\text{N}-$





**Вітамін К<sub>3</sub>**

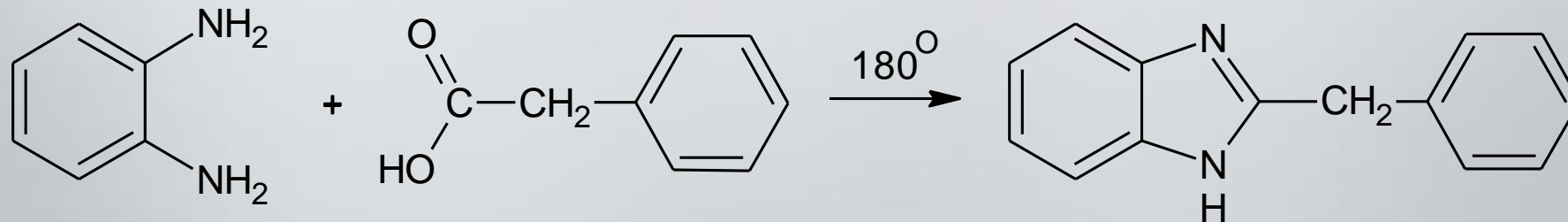


**Вікасол**



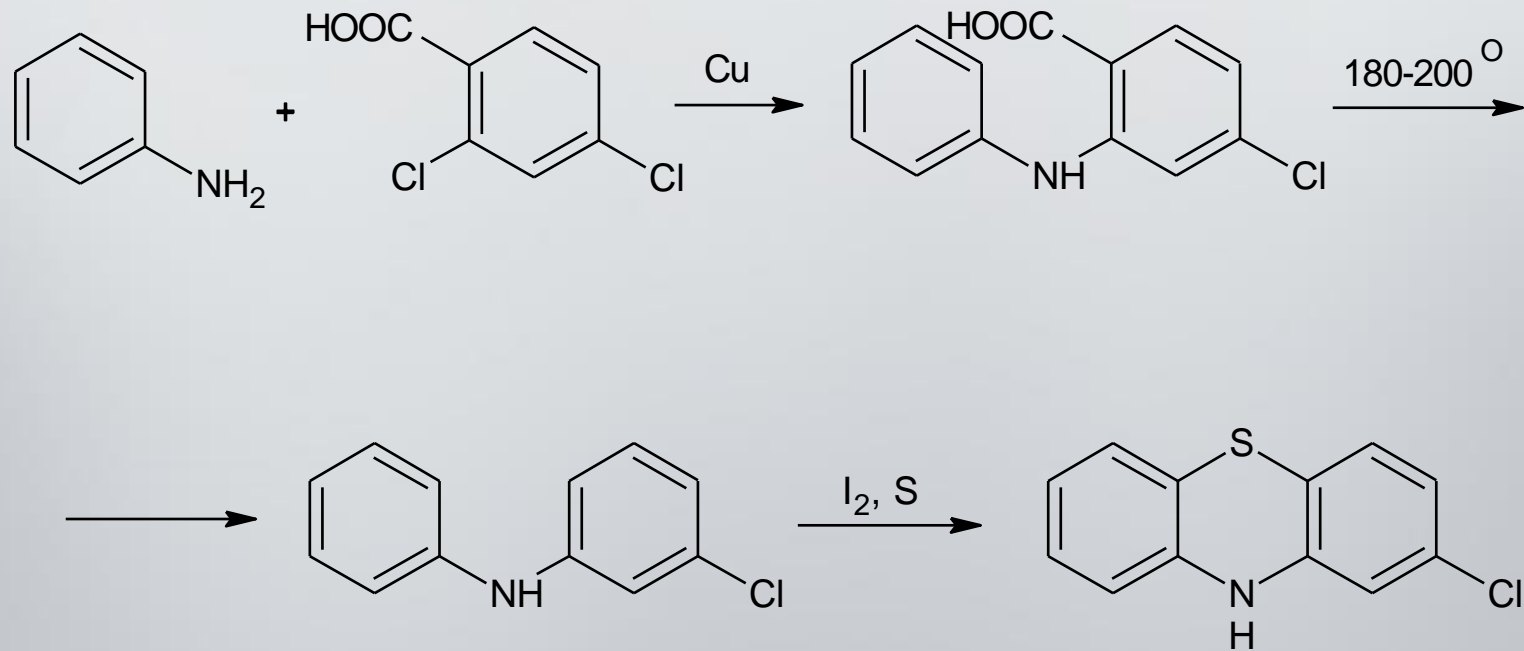


При отриманні гіпотензивного препарату дибазол використовують конденсацію чотирьохатомного фрагмента - о-фенілендіаміну з одновуглецевим фрагментом - фенілоцтової кислоти. Замість фенілоцтової кислоти можуть бути використані фенілацетамід або ціаністий бензил. При конденсації нафтілоцтової та етилендіаміну (чотирьохатомний фрагмент) отримують препарат нафтизин.





Синтезі фентіазинових нейролептиків (седативна дія, знижують температуру тіла, посилюють дію снодійних, наркотичних, протисудомних та болезаспокійливих засобів, знижують артеріальний тиск, суттєво заспокоюють ЦНС), зокрема препарату “аміназин”.

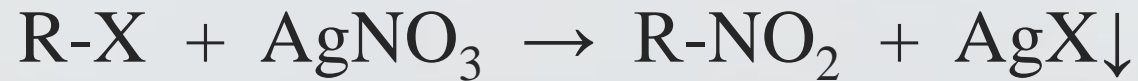




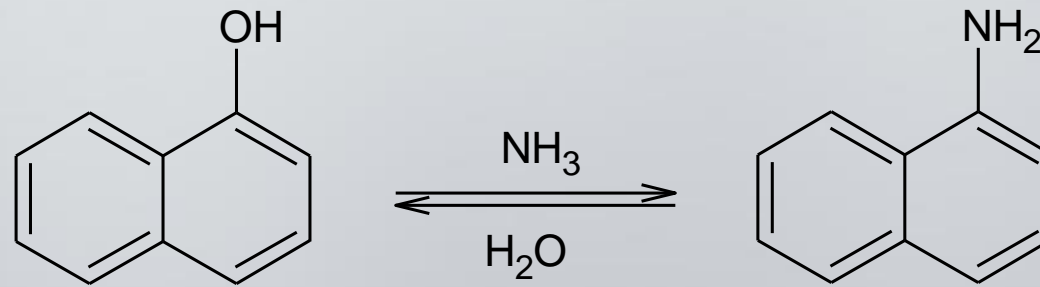
## Іменні реакції в органічному синтезі

### *Реакція Меєра*

*Реакція Меєра* - хімічна реакція отримання аліфатичних нітросполук з алкілгалогенідів і нітриту срібла.

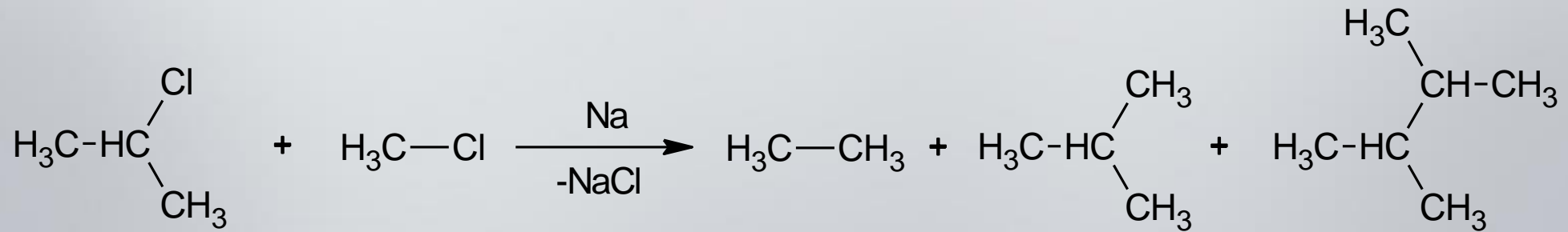
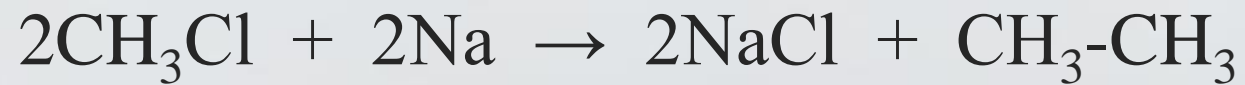


*Реакція Бухерера* (англ. Bucherer reaction) — перетворення нафтолів у амінонафталіні та зворотний процес. Здійснюється дією водних розчинів бісульфіту та аммоніаку (130—160°C):





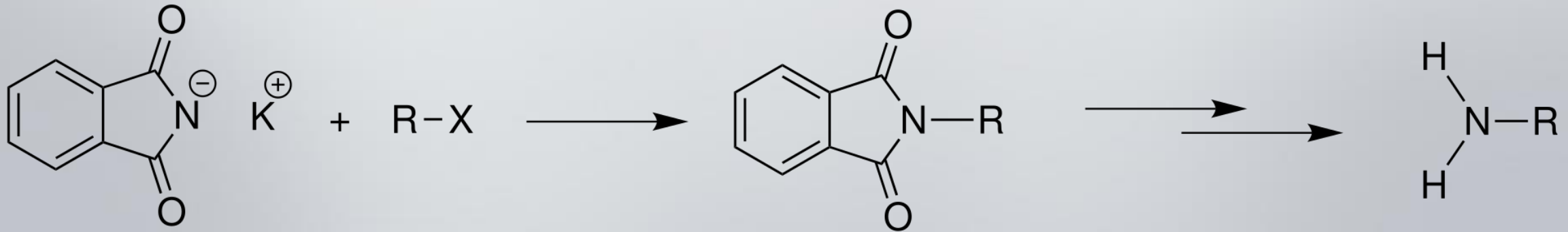
*Реакція Вюрца, або синтез Вюрца* — реакція зв'язування, в ході якої дві молекули алкілгалогеніду реагують з натрієм із утворенням нового алкану з довшим карбоновим ланцюгом:





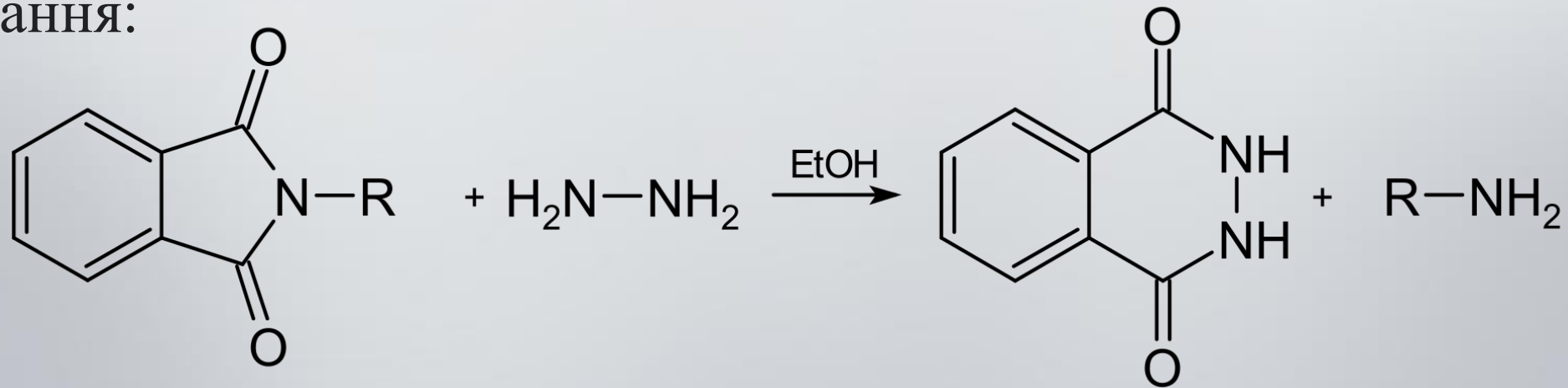
**Синтез Габрієля** — метод отримання первичних амінів з алкілгалогенідів (або інших галогенопохідних) реакцією із фталімідом калію.

Має високі значення виходів і широко застосовується для отримання амінів, діамінів, аміноспіртів, амінонітрилів та амінокислот.





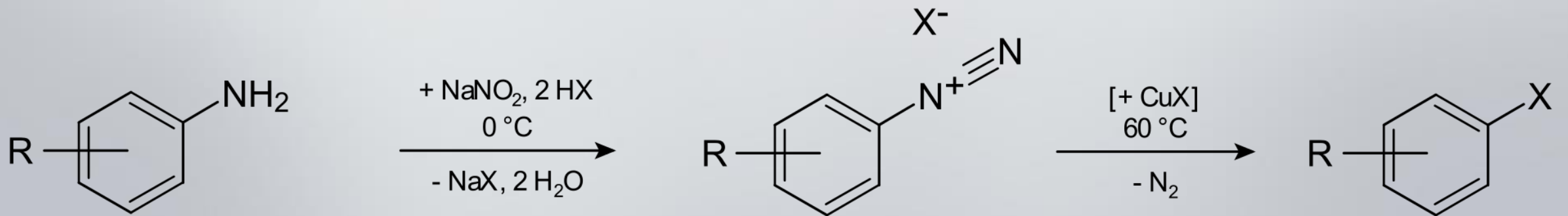
Гідроліз фталімідного комплексу, як лужний, так і кислотний, протікає досить повільно, тому застосовуються інші способи його розкладання. Найбільш поширеною є процедура Інґа — Манске, що полягає у розкладанні фталіміду гідразином (гідразиноліз) за незначного нагрівання:





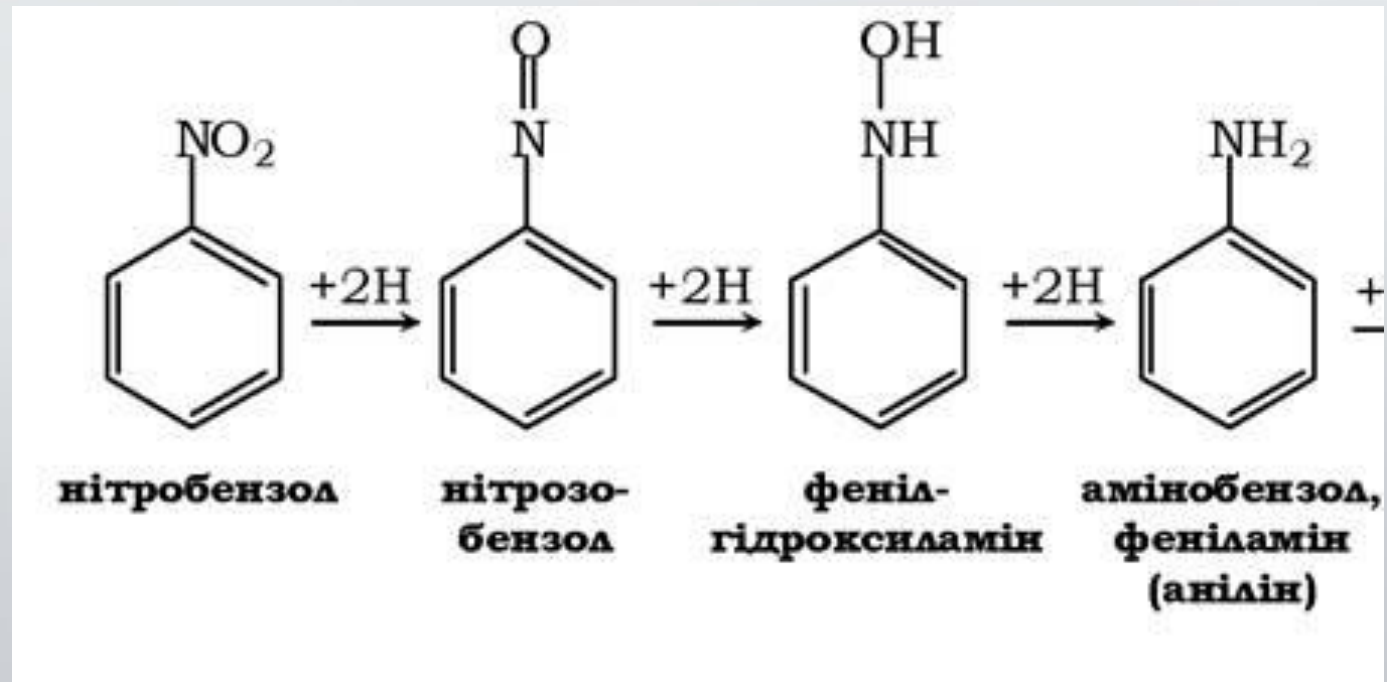


**Реакція Зандмеєра** — реакція отримання арилхлоридів і арилбромідів при обробці діазосполук відповідними галогенідами міді(I).





**Реакція Зініна** — метод одержання ароматичних амінів відновленням нітросполук:

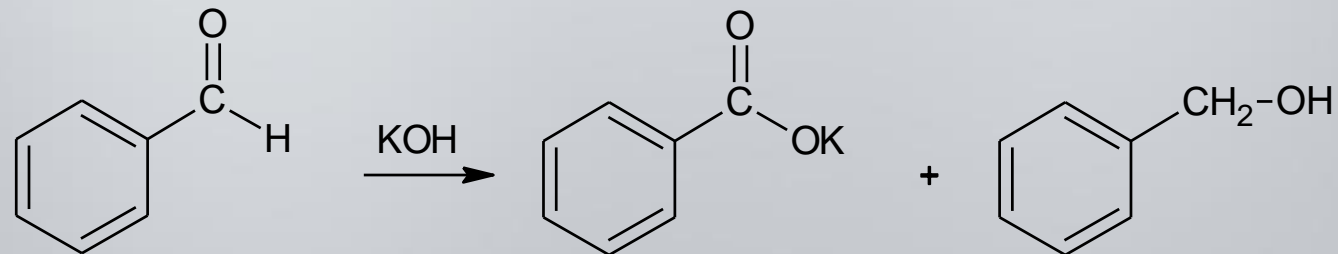
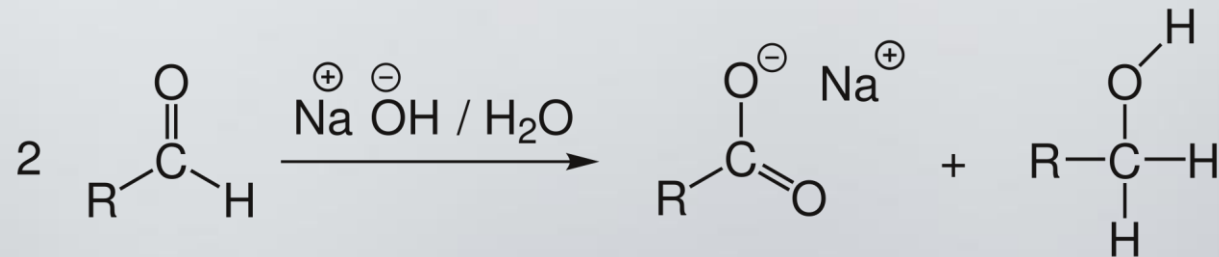




## Реакція Канніцаро

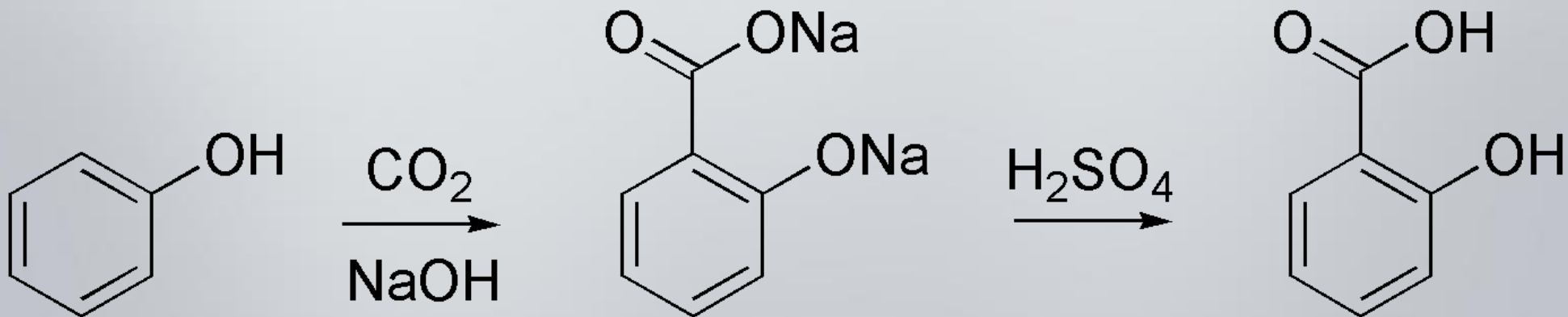
реакція диспропорціонування альдегідів у сильнолужному середовищі із утворенням відповідних спирту і карбонОВОЇ кислоти.

Реакція характерна лише для тих альдегідів, які не мають атомів Н на  $\alpha$ -атомі Карбону (наприклад, для формальдегіду чи ароматичних альдегідів) і не можуть реагувати за механізмами кратонової чи альдольної конденсації.





**Реакція Кольбе — Шмітта** або **процес Кольбе** (названі на честь Германа Кольбе та Рудольфа Шмітта) — хімічна реакція, котра є методом отримання ароматичних гідроксикислот і полягає у карбоксилюванні феноляту натрію під дією діоксиду карбону у жорстких умовах (тиск 100 атм., температура 125 °С) із наступною обробкою суміші кислотою

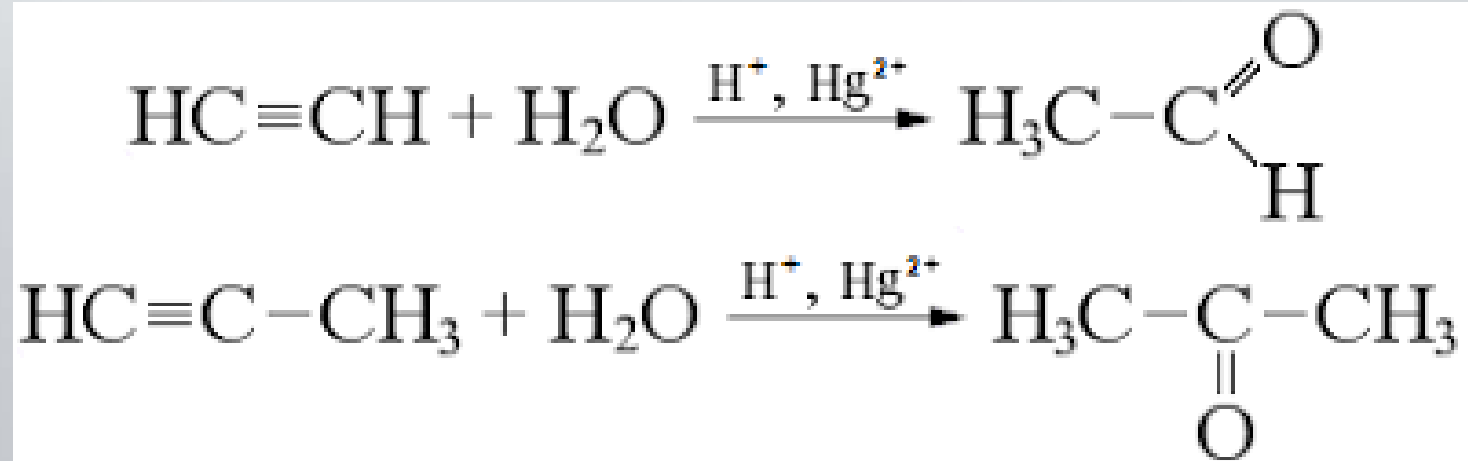




**Реакція Кучерова** — метод гідратації ацетиленових сполук з утворенням карбонільних сполук.

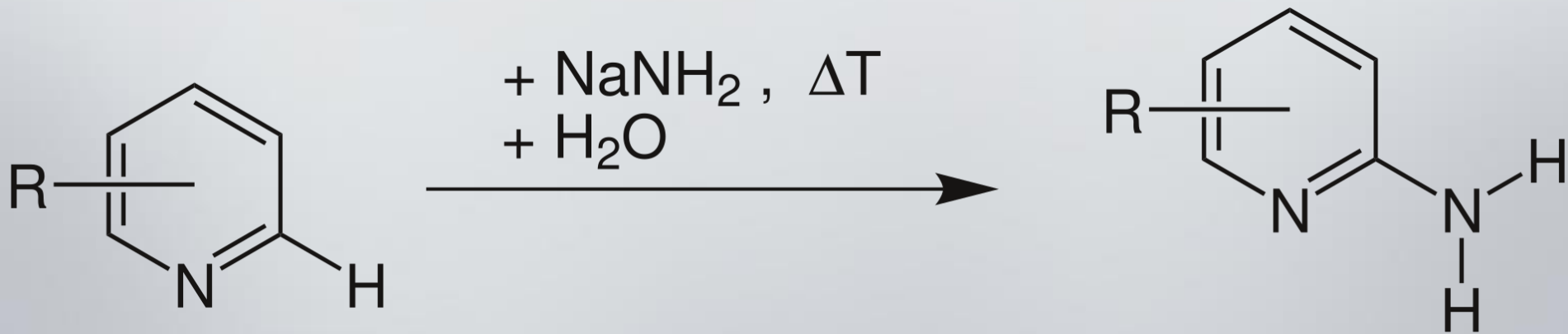
При гідратації ацетилену утворюється ацетальдегід, у випадку заміщених ацетиленів — головним чином кетони

Каталізатори реакції Кучерова — зазвичай солі ртуті ( $\text{Hg}^{2+}$ ).





**Реакція Чічібабіна** (англ. *Tchitchibabin reaction*) — реакція  $\alpha$ -амінування (у відношенні до піридинового атома N) азаароматичних сполук (піридин, бензімідазол, ізохінолін та ін.) дією амідів лужних металів у рідкому амоніаку або в ароматичних діалкіламінах.

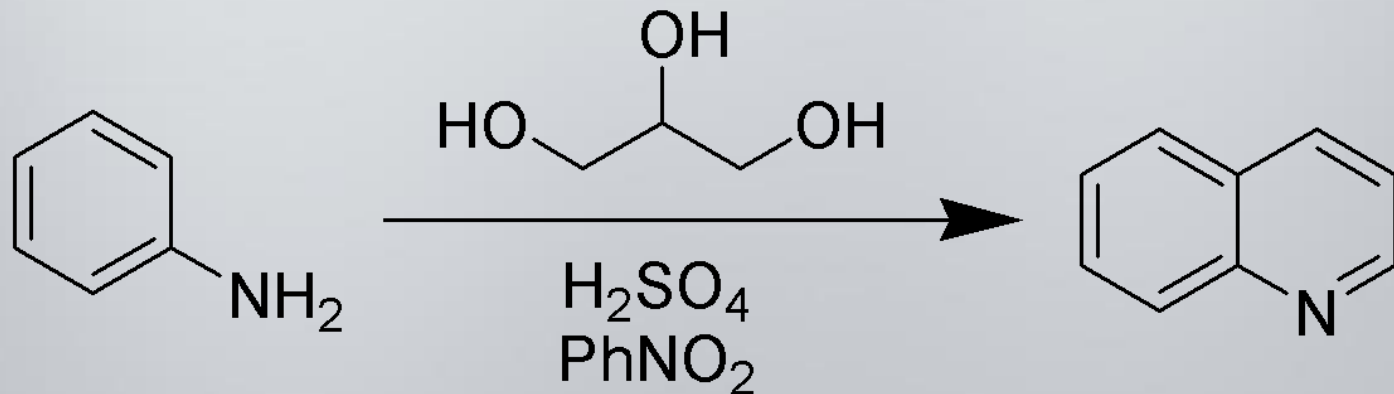






**Синтез Скраупа** — хімічна реакція, що використовується в органічному синтезі для отримання хіноліну та його заміщених похідних.

Класичною реакцією Скраупа є взаємодія аніліну при нагріванні з гліцерином, що відбувається за присутності сірчаної кислоти та окислюючого агента (наприклад нітробензену) і призводить до утворення хіноліну або його заміщених похідних (залежно від замісників у молекулі вихідного аніліну).





**Реакція Тищенко** (також **реакція Кляйзена — Тищенко**) — реакція диспропорціювання альдегідів у неводному середовищі під дією алкоксидів. Альдегід-естерне диспропорціювання за Тищенко.

Реакція полягає в окисненні однієї молекули іншою (аналогічно до реакції Канніццаро) і поєднанні продуктів взаємодії в естер:

