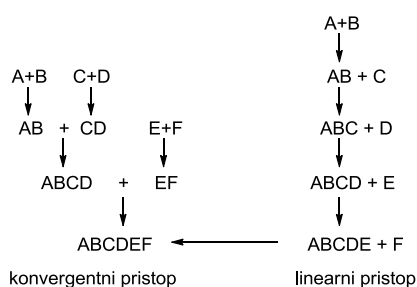


1. VAJA: Načrtovanje alternativne sinteze

1.1. Načrtovanje sinteze učinkovin

Sinteza novih zdravilnih učinkovin zahteva tako poznavanje znanih sinteznih poti kot tudi razvoj novih sinteznih postopkov, ki v primeru dokazane originalnosti in inovativnosti dajejo možnost patentne zaščite in s tem iznajditelju tudi ekskluzivno pravico do uporabe. Pri sintezi organskih spojin ločimo *totalno* in *delno* sintezo ter *biosintezo*. Totalna sinteza je popolna kemijska sinteza kompleksnih organskih molekul iz enostavnih, na tržišču dostopnih izhodnih spojin oz. prekurzorjev. Pojem totalna sinteza v njenem ožjem pomenu pogosto uporabljamo za sintezo kompleksnih naravnih spojin. Pri tem gre običajno za izjemno kompleksno in dovršeno delo, tekom katerega raziskovalci pogosto razvijejo nove kemijske tehnike, katalizatorje in mehanizme kemijskih reakcij. Primer so totalne sinteze holesterola, kortizona, strihnina, lizerške kisline, rezerpina, klorofila, kolhicina, vitamina B₁₂ in prostaglandina F-2a, za katere je leta 1965 R. B. Woodward dobil Nobelovo nagrado. V širšem pomenu besede pa ustreza pojmu totalna sinteza tudi vsaka sinteza ciljne spojine iz osnovnih gradnikov oz. izhodnih spojin, s čimer se neprestano srečujemo tudi v farmacevtski kemiji.

Glede na potek kemijskih pretvorb ločimo *linearni* pristop, pri katerem posamezne reakcijske stopnje izvajamo eno za drugo in *konvergentni* pristop, pri katerem predhodno pripravimo večje število gradnikov in jih združimo med seboj v končnih stopnjah sinteze (Slika 1). Od načina sinteze je odvisen tudi njen izkoristek, ki mora biti čim višji v začetnih stopnjah sinteze.



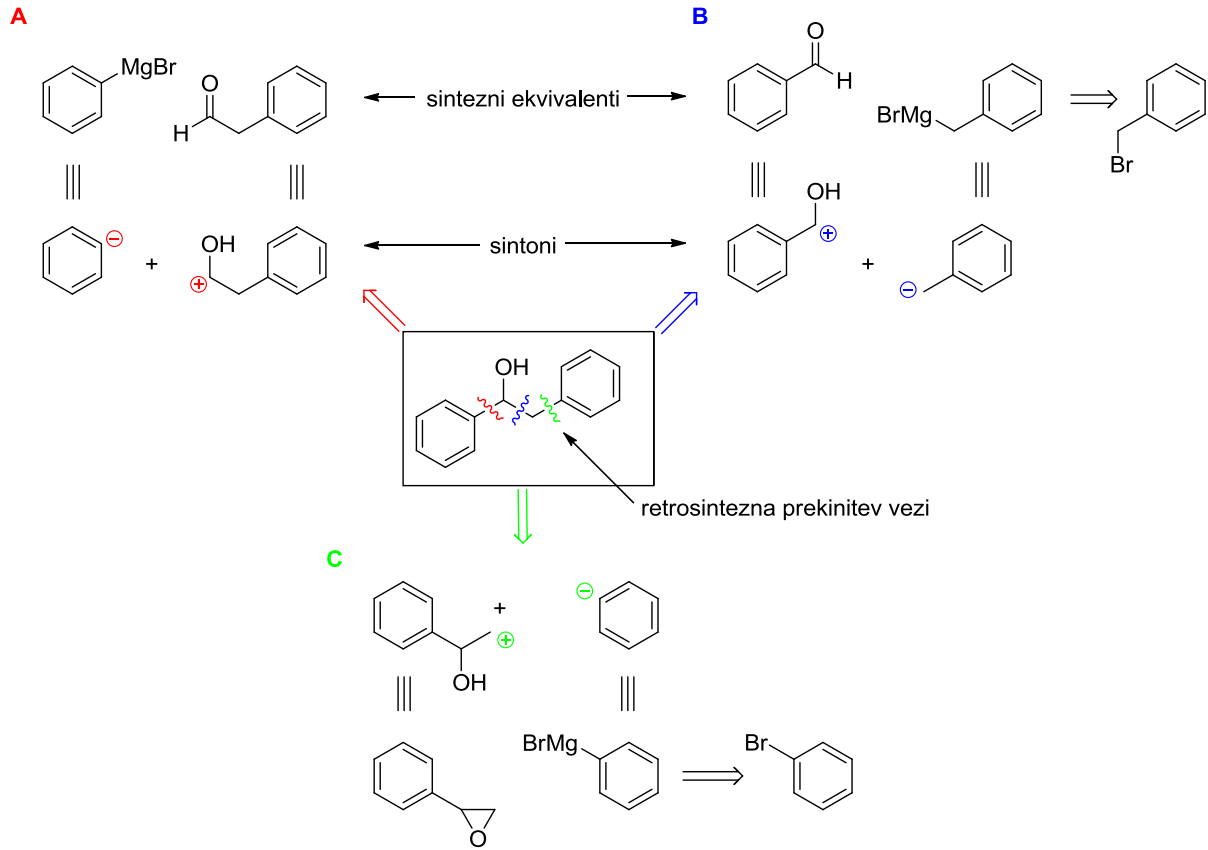
Slika 1. Sintezni pristopi.

Retrosintezna analiza

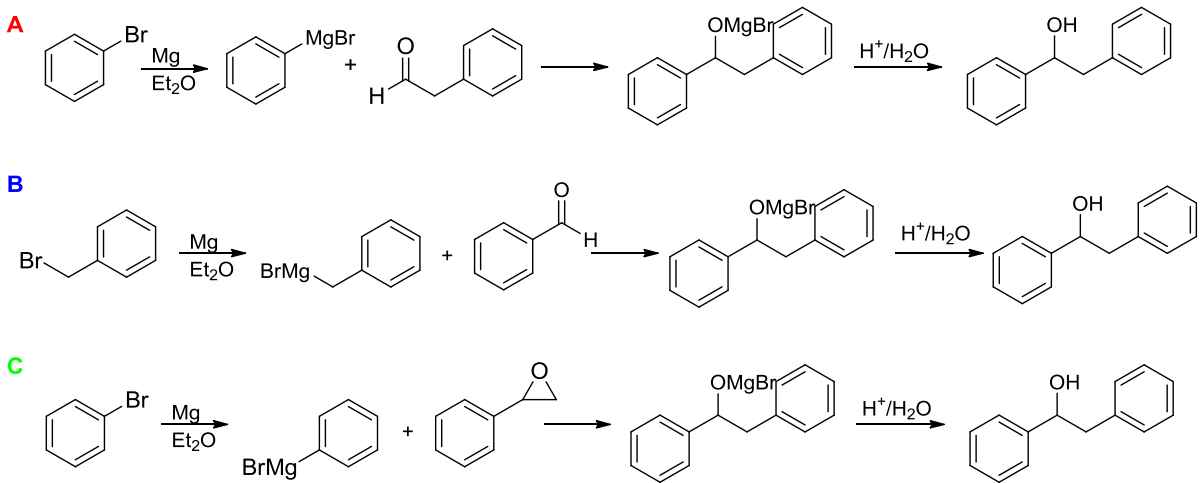
Retrosintezna analiza ali antiteza je ena od sodobnih strategij priprave sinteznega načrta ciljne organske spojine, ki jo je razvil E. J. Corey in leta 1990 zanjo prejel tudi Nobelovo nagrado za kemijo. Pri tej metodi ciljno molekulo, ki jo nameravamo sintetizirati, s pomočjo znanih kemijskih reakcij sistematično razgrajujemo do enostavnejših, znanih spojin. Te spojine, ki so potencialni prekurzorji, se razgrajujejo še naprej, dokler razgradnja ne privede do enostavnih, cenениh, na tržišču dostopnih

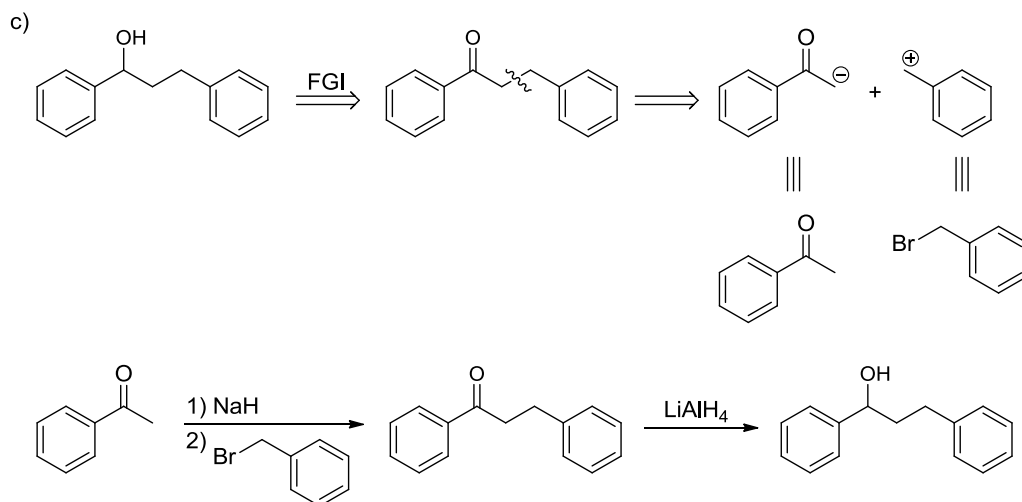
izhodnih spojin. Sintezni načrt mora vključevati sintezo ogrodja molekule, ključne intermediate oz. sintone, možnost konvergentne sinteze, stereokemijske zahteve in v primeru intermediatov z več reaktivnimi funkcionalnimi skupinami tudi njihovo ustrezno zaščito in odščito. Sinteza mora biti načrtovana tako, da je kemijsko izvedljiva, da vključuje čim manj sinteznih stopenj s čim višjimi izkoristki, in da se lahko nastali stranski produkti in prisotne nečistote enostavno odstranijo.

a) retrosintezna analiza



b) sinteza





Slika 2. Primer različnih a) retrosinteznih in b) sinteznih poti za isto spojino ter c) primer pretvorbe funkcionalne skupine.

Pri retrosintezni analizi ciljno molekulo pretvorimo v sintone oz. njihove sintezne ekvivalente (Slika 2a). Vsaka stopnja ali transform pri retrosintezi mora voditi do spojin, ki so lažje dostopne kot ciljna spojina. Sintona je strukturni del molekule, ki jo želimo sintetizirati, in ki ga v določeni stopnji vgradimo v enega od predhodnikov končnega produkta. Kot izhodne spojine uporabljamo sintezne ekvivalente sintonov. Sintone dobimo tako, da v ciljni molekuli izvedemo kemijsko smiselne prekinitve strateških vezi. Ker lahko to običajno naredimo na več načinov, to vodi do različnih sinteznih poti za isto ciljno spojino (Slika 2a,b). Prekinitve vezi lahko potekajo na več različnih načinov, pri katerih nastaneta (i) elektronakceptorski in elektrondonorski sintona, (ii) dva elektronevtralna radikalna sintona ali (iii) dva elektronevtralna neradikalna sintona. Pri retrosintezi lahko izbrano funkcionalno skupino pretvorimo v drugo (*functional group interconversion, FGI*) (Slika 2c), jo dodamo (*functional group addition, FGA*) ali odstranimo (*functional group removal, FGR*). Retrosintezo na koncu zapišemo v obratnem vrstnem redu, tako da iz nje nastane sinteza (Slika 2b). Ta ima običajno obliko drevesa, ker tudi prekurzorji zahtevajo večstopenjsko sintezo.

1.2 Navodila za izvedbo vaje

Cilj vaje:

Analizirati potek kemijske sinteze izbrane zdravilne učinkovine

Retrosintezna analiza sinteze izbrane zdravilne učinkovine

Načrtovanje alternativne sinteze izbrane zdravilne učinkovine

Naloge:

1. *Opišite farmakološko delovanje izbrane zdravilne učinkovine.*
2. *Opišite posamezne reakcijske stopnje pri dani sintezi izbrane zdravilne učinkovine in predstavite retrosintezno analizo.*
3. *Predlagajte alternativno sintezo izbrane zdravilne učinkovine. Alternativna sinteza je tista, ki nima enakih vmesnih produktov in pri kateri je vsaj eden od začetnih reagentov različen. Opišite posamezne reakcijske stopnje pri alternativni sintezi izbrane zdravilne učinkovine in predstavite retrosintezno analizo.*
4. *Primerjajte sintezni poti med seboj (število reakcijskih stopenj, čas izvedbe, izkoristek).*