



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Vegyésszmérnöki és Biomérnöki Kar
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Szerkesztette:

FAIGL FERENC

Írta:

**FAIGL FERENC, KOVÁCS ERVIN,
MÁTRAVÖLGYI BÉLA, THURNER ANGELIKA**

Lektorálta:

VOLK BALÁZS

GYÓGYSZERKÉMIAI ALAPFOLYAMATOK

Egyetemi tananyag

2. javított kiadás

2012



COPYRIGHT: © 2011-2016, Dr. Faigl Ferenc, Kovács Ervin, BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar Szerves Kémia és Technológia Tanszék; Mátravölgyi Béla, Dr. Thurner Angelika, MTA Szerves Kémiai Technológia Tanszéki Kutatócsoport

LEKTORÁLTA: Dr. Volk Balázs, EGIS Gyógyszergyár Nyrt.

Creative Commons NonCommercial-NoDerivs 3.0 (CC BY-NC-ND 3.0)
A szerző nevének feltüntetése mellett nem kereskedelmi céllal szabadon másolható, terjeszthető, megjelentethető és előadható, de nem módosítható.

TÁMOGATÁS:

Készült a TÁMOP-4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0028 számú, „Multidiszciplináris, modulrendszerű, digitális tananyagfejlesztés a vegyészmérnöki, biomérnöki és vegyész alapképzésben” című projekt keretében.



KÉSZÜLT: a [Typotex Kiadó](#) gondozásában

FELELŐS VEZETŐ: Votisky Zsuzsa

AZ ELEKTRONIKUS KIADÁST ELŐKÉSZÍTETTE: Benkő Márta

ISBN 978-963-279-477-8

KULCSSZAVAK:

gyógyszerszintézis, gyógyszerkémiai alapfolyamatok, alkilezés, acilezés, névvel jelölt reakciók, metallálás, rezolválás, másodrendű aszimmetrikus transzformáció, dinamikus kinetikus rezolválás, racemizáció, enantiomerdúsítás, keresztkapcsolási reakciók, dekarboxilezés, dekarbonilezés.

ÖSSZEFOGLALÁS:

Az elektronikus jegyzet a vegyészmérnöki vagy vegyész BSc szakokon tanuló és a gyógyszeripari szintézisek iránt érdeklődő hallgatók számára ad áttekintést néhány, a gyógyszerhatóanyagok ipari szintézisében gyakran alkalmazott reakciótypusról, izomer elválasztási folyamatokról. A jegyzet szerves kémiai ismeretekkel már rendelkező hallgatók számára készült, az egyes alapfolyamatok bemutatásakor ezért a fő hangsúlyt az adott folyamat gyakorlati alkalmazási lehetőségeinek bemutatására helyezi, a technológiát fejlesztő mérnök szemszögéből nézve a kémiai reakciókat. A jegyzetben tárgyalt alapfolyamatok összeválogatásakor a gyógyszeripari szintézisekben való alkalmazás gyakorisága, fontossága és specialitása mellett a szerzők azt is figyelembe vették, hogy bizonyos, a szerves vegyipar más területein is széles körben alkalmazott alapfolyamatokat (például katalitikus hidrogénezés) más tantárgyak (például a „Vegyipari technológiák alapjai” című tárgy) keretében ismerik meg a hallgatók. Ugyanakkor részletesen bemutatásra kerülnek az optikai izomerek elválasztásának az iparban jelenleg leggyakrabban alkalmazott módszerei, az enantiomer keverékek tisztítási lehetőségei, mert ezek ugyancsak tipizálható folyamatok és ma már szinte minden gyógyszer és növényvédőszer hatóanyag, sőt kozmetikai alapanyagok szintézisének is kulcskérdés a nagy enantiomer tisztaságú hatékony izomer gazdaságos előállítása.

A jegyzet alapozza meg a BsC fokozaton a „Gyógyszerkémiai technológia” oktatását, ezért a gyakorlati példánál az adott reakció szempontjából fontos intermedier mellett említésre kerül a végtermék (gyógyszer hatóanyag) nemzetközi szabadneve is (INN: international nonproprietary name), és biológiai hatása, így a hallgatók könnyebben kapcsolhatják össze az alapfolyamatokban szerzett ismereteket a teljes technológiai folyamatot ismertető előadások anyagával.

A kémiai reakciók, elválasztási folyamatok jobb megértését több, mint 400 ábra és 20 interaktív animáció is segíti.

TARTALOM

1. BEVEZETÉS	5
1.1. A gyógyszerkémiai technológia definíciója	6
2. ALKILEZÉS	9
2.1. Az O-alkilezés	10
2.2. Az N-alkilezés	16
2.3. Az N-arilezés	22
2.4. N-alkilezés oxiránokkal (addíciós alkilezés)	29
2.5. Tiovegyületek S-alkilezése	30
2.6. A C-alkilezési reakciók	33
Irodalom	36
3. ACILEZÉSEK	37
3.1. N-acilezés	37
3.2. Schotten–Baumann-acilezés	39
3.3. A Claisen-kondenzáció (C-acilezés)	39
3.4. A Dieckmann-kondenzáció	40
3.5. O-acilezés	44
Irodalom	44
4. A KARBONILCSOPORT REAKCIÓI	45
4.1. A karbonilcsoport reakciókészsége	45
4.2. A Mannich-reakció	45
4.3. A Perkin–Knoevenagel-kondenzáció	46
4.4. Nitrosztirolok előállítása	47
4.5. Oxovegyületek reakciói acetecetészter-származékokkal és egyéb CH-savas vegyületekkel	48
4.6. A Darzens-reakció	49
4.7. A Strecker-szintézis	51
4.8. A Wittig-reakció	53
4.9. Stobbe-kondenzáció	56
Irodalom	57
5. A VILSMEIER-FORMILEZÉS	58
Irodalom	59
6. A BISCHLER–NAPIERALSKI-GYŰRŰZÁRÁS	60
6.1. A papaverine szintézise	60
6.2. A drotaverine előállítása	61
6.3. A vinpocetine intermedierjének szintézise	62
Irodalom	62
7. AROMÁS BRÓMVEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSA	63
7.1. Aromás brómvegyületek előállítása diazotálással	63
7.2. Aromás brómvegyületek előállítása direkt halogénezéssel (aromás brómozás)	65
7.3. Brómozás az oldalláncban	66
Irodalom	68
8. „FORMALDEHIDKÉMIA”	69
8.1. A formaldehid tulajdonságai	69
8.2. Klórmetilézés	70
8.3. Aromás vegyületek reakciója formaldehiddel nemsavas közegben	74
Irodalom	79
9. PEPTIDSZINTÉZISEK	80
9.1. Nomenklatúra	80
9.2. Az aminosav-szekvencia felépítésének stratégiája	80
9.3. Védő- és aktiváló csoportok	82
9.4. Az aspartam ipari előállítása	89
Irodalom	90

10. HIDRIDES REDUKCIÓK.....	91
10.1. A lítium-alumínium-hidrides redukció.....	91
10.2. A nátrium-borohidrides redukció.....	97
10.3. A Meerwein–Ponndorf–Verley-redukció / Oppenauer-oxidáció	100
10.4. Redukciók diizobutil-alumínium-hidriddel (DIBAL-H).....	102
10.5. Redukciók nátrium-cianoborohidriddel	106
10.6. Redukciók boránkomplexekkel.....	107
Irodalom	112
11. OPTIKAI IZOMEREK ELVÁLASZTÁSA	113
11.1. Enantiomerek és diasztereomerek.....	113
11.2. Optikailag aktív vegyületek (tiszta enantiomerek) előállítási lehetőségei	116
11.3. Az enantiomerkeverékek tulajdonságai.....	117
11.4. Rezolválás indukált kristályosítással.....	121
11.5. Rezolválás diasztereomer képzéssel.....	123
11.6. A nem szükséges enantiomer hasznosítása, racemizáció	149
11.7. Módszerek a racém vegyületek teljes mennyiségének hasznos enantiomerré alakítására.....	152
Irodalom	155
12. POLÁRIS FÉMORGANIKUS VEGYÜLETEK ALKALMAZÁSA SZINTÉZISEKBEN.....	157
12.1. A fém-szén kötés jellemzői	157
12.2. Aggregátumképzés – aktiválás.....	159
12.3. Fémorganikus vegyületek főbb előállítási módszerei	163
12.4. Aromás vegyületek regioszelektív metallálási reakciói	170
12.5. Heterociklusos vegyületek metallálása	177
12.6. Metallálás benzilhelyzetben	178
12.7. Poláris fémorganikus vegyületek reakciói elektrofilekkel	183
12.8. Oxovegyületek, alifás karbonsavak α -metallálása lítium-amidokkal	188
12.9. Fémorganikus reakciók gyakorlati kivitelezése	191
Irodalom	193
13. KAPCSOLÁSI REAKCIÓK.....	195
13.1. Szén-szén kötés kialakítása keresztkapcsolási reakciókkal.....	195
13.2. A Heck-reakció	212
13.3. Szén-heteroatom kapcsolási reakciók	215
Irodalom	220
14. DEKARBOXILEZÉS	221
14.1. Alifás monokarbonsavak dekarboxilezése	221
14.2. Alifás dikarbonsavak dekarboxilezése	223
14.3. Aminosavak dekarboxilezése	223
14.4. β -Keto-karbonsavak dekarboxilezése	223
14.5. Aromás karbonsavak dekarboxilezése:	224
14.6. Ipari példák.....	225
Irodalom	226
15. DEKARBONILEZÉS	227
15.1. Malonészter-származékok előállítása.....	227
15.2. Az α -hidroxi-karbonsavak dekarbonilezése.....	227
Irodalom	228
ÁBRÁK ÉS ANIMÁCIÓK JEGYZÉKE.....	229