

VETERINÁRNÍ A FARMACEUTICKÁ UNIVERZITA BRNO

FARMACEUTICKÁ FAKULTA

Ústav chemických léčiv

Vytvoření učebních opor ve formě plakátů pro
usnadnění výuky v seminářích a praktických
cvičeních z chemicky zaměřených disciplín

Michal Greguš, Kristýna Šudomová, Jan Otevřel

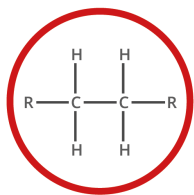
Tento výukový materiál vznikl za finanční podpory grantu IVA VFU Brno
č. 2019FaF/3150/81.

BRNO 2019

FUNKČNÍ SKUPINY V ORGANICKÉ CHEMII

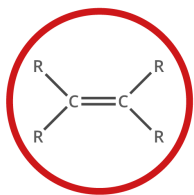
FUNKČNÍ SKUPINY JSOU USKUPENÍ ATOMŮ V ORGANICKÝCH MOLEKULÁCH, KTERÁ JSOU ODPOVĚDNÁ ZA CHARAKTERISTICKÉ CHEMICKÉ REAKCE TĚCHTO MOLEKUL. V OBEČNÝCH STRUKTURÁCH UVEDENÝCH NÍŽE PÍSMENO **R** REPREZENTUJE LIBOVOLNÝ UHLOVODÍKOVÝ ZBYTEK NEBO ATOM VODÍKU A PÍSMENO **X** ATOM HALOGENU.

● UHLOVODÍKY
 ● KYSLÍKATÉ DERIVÁTY
 ● HALOGENDERIVÁTY
 ● KARBONYLOVÉ SLOUČENINY
 ● DUSÍKATÉ DERIVÁTY
 ● SÍRNÉ SLOUČENINY
 ● AROMATICKÉ SLOUČENINY



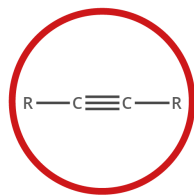
ALKAN

Přípona: *-an*
např. ethan



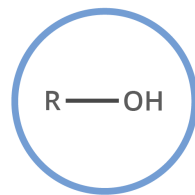
ALKEN

Přípona: *-en*
např. ethen



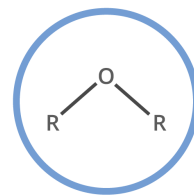
ALKYN

Přípona: *-yn*
např. ethyn



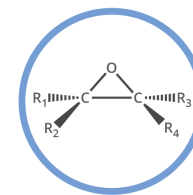
ALKOHOL

Přípona: *-ol*
např. ethanol



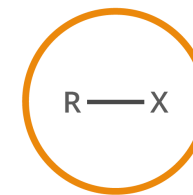
ETHER

Přípona: *-ether*
např. ethyl(methyl)ether



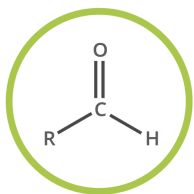
EPOXID

Přípona: *-oxiran*
např. 2-ethyloxiran



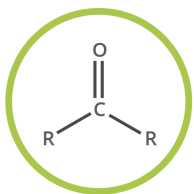
HALOGENALKAN

Přípona: *-halogenid*
např. methyl jodid



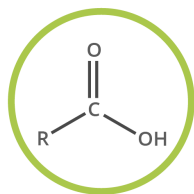
ALDEHYD

Přípona: *-al/-karbaldehyd*
např. ethanal



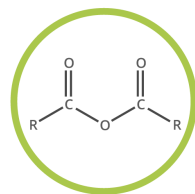
KETON

Přípona: *-on/-keton*
např. butan-2-on



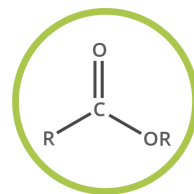
KARBOXYLOVÁ K.

Přípona: *-ová k./-karboxylová k.*
např. ethanová k.



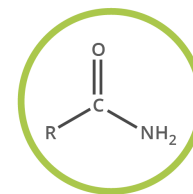
ANHYDRID

Přípona: *-anhydrid*
např. ethananhydrid



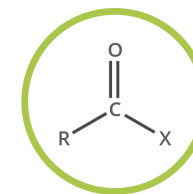
ESTER

Přípona: *-yl + -oát*
např. ethyl-ethanoát



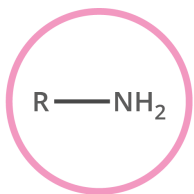
AMID

Přípona: *-amid/-karboxamid*
např. ethanamid



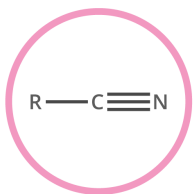
ACYL HALOGENID

Přípona: *-oyl halogenid*
např. ethanoyl bromid



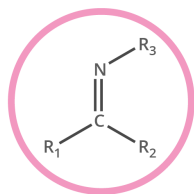
AMIN

Přípona: *-amin*
např. ethanamin



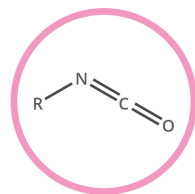
NITRIL

Přípona: *-nitril/-karbonitril*
např. ethannitril



IMIN

Přípona: *-imin*
např. ethanimin



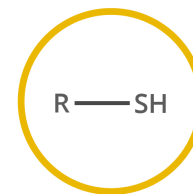
ISOKYANÁT

Přípona: *-yl isokyanát*
např. methyl isokyanát



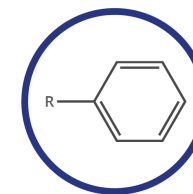
AZO SLOUČENINA

Přípona: *-diazen*
např. 1,2-diethyldiazen



THIOL

Přípona: *-thiol*
např. methanthiol



AREN

Přípona: *-ylbenzen*
např. ethylbenzen

Názvosloví vybraných heterocyklických sloučenin

Tříčlenné heterocykly



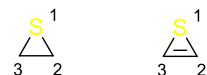
aziridin
(ethylenimin)

1H-azirin
(stabilnější je 2H-azirin)



oxiran
(ethylenoxid)

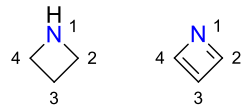
oxiren



thiiran
(ethylenulfid)

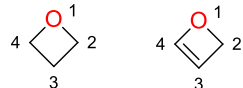
thiiren

Čtyřčlenné heterocykly



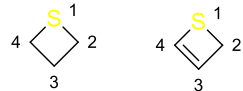
azetid

azet



oxetid

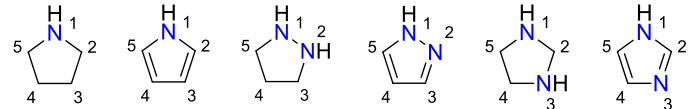
oxet



thietid

thiet

Pětičlenné heterocykly



pyrrolidin
(analogicky další isomery)

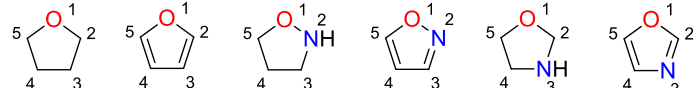
1H-pyrrol
(analogicky další isomery)

pyrazolidin
(analogicky další isomery)

1H-pyrazol
(analogicky další isomery)

imidazolidin
(analogicky 4H-imidazol)

1H-imidazol
(analogicky 4H-imidazol)



oxolan
(tetrahydrofuran)

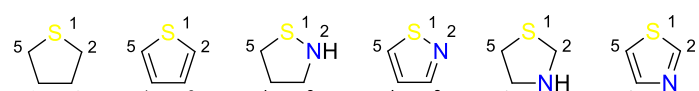
furan

isoxazolidin

isoxazol

oxazolidin

oxazol



thiolan
(tetrahydrothiofen)

thiofen

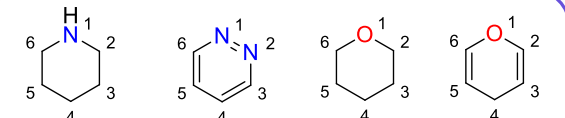
isothiazolidin

isothiazol

thiazolidin

thiazol

Šestičlenné heterocykly

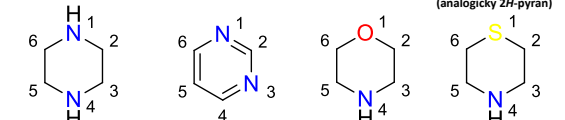


piperidin

pyridazin

oxan

4H-pyran
(analogicky 2H-pyran)

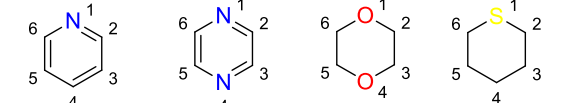


piperazin

pyrimidin

morfolin

thiomorfolin



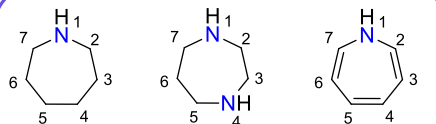
pyridin

pyrazin

1,4-dioxan
(analogicky další isomery)

thian

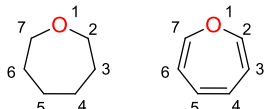
Sedmičlenné heterocykly



azepan

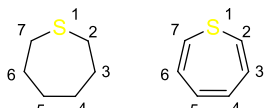
1,4-diazepan
(analogicky další isomery)

1H-azepin
(analogicky další isomery)



oxepan

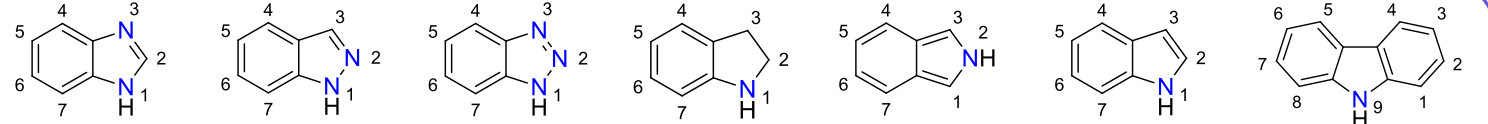
oxepin



thiepan

thiepin

Kondenzované heterocykly



1H-benzimidazol
(analogicky další isomery)

1H-indazol
(analogicky 3H-indazol)

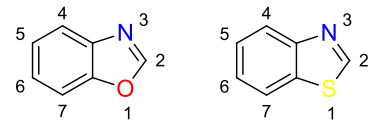
1H-benzotriazol
(analogicky 2H-benzotriazol)

indolin

2H-isoindol
(analogicky 1H-isoindol)

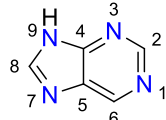
1H-indol
(analogicky 3H-indol)

9H-karbazol
(analogicky další isomery)

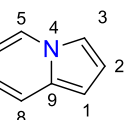


benzoxazol

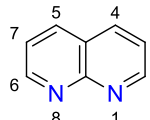
benzothiazol



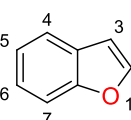
9H-purin
(analogicky další isomery)



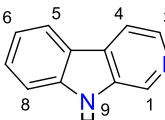
indolizin



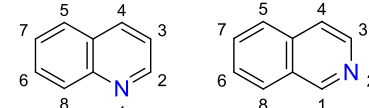
1,8-naftyridin
(analogicky další isomery)



benzofuran

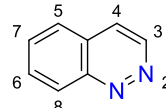


9H-β-karbolin
(analogicky další isomery)

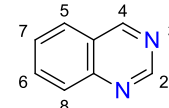


chinolin

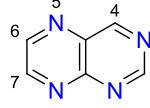
isochinolin



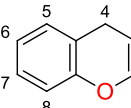
cinnolin



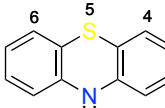
chinazolin



pteridin



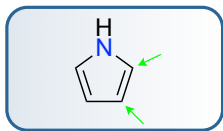
4H-chromen
(analogicky 12H-chromen)



10H-fenothiazin
(analogicky další isomery)

Přehled příprav a vlastností vybraných pětičlenných aromatických heterocyklů

IVA č. 2019FaF/3150/81

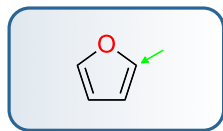
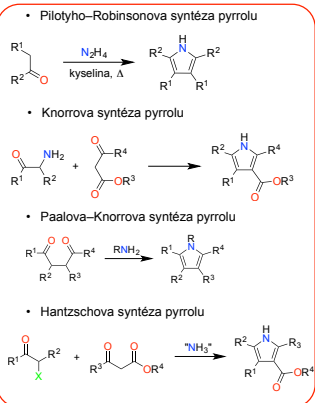


Pyrrol

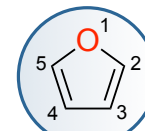


- S alkylačními činidly probíhá reakce přednostně na **N**. Elektrofilní substituce pyrrolu je orientována do **pol. 2**, popř. **3** (např. sulfonylace)
- Pyrrol je nereaktivní ve smyslu nukleofilní substituce
- Snadno vstupuje do Dielskovy–Alderovy reakce
- Kyselost:** pK_a (v pol. 1) 17,5; pK_a (v pol. 2) 35,9
- Bazicitá:** pK_a -3,8 (pyrrol je velmi slabá báze)
- Dipólový moment:** 1,81 D
- Pyrrol není příliš hojně zastoupeným skeletem v přírodních látkách, tetrapyrrolové seskupení se typicky nachází v bilirubinoidech, z léčiv např. atorvastatin (antihyperlipidemikum), sunitinib (inhibitor tyrosin kinyasy) ad.

Vybrané metody přípravy

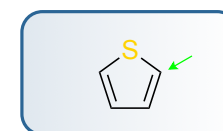
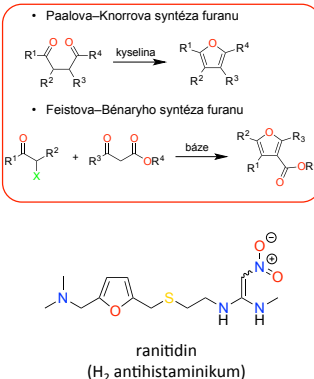


Furan

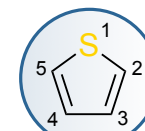


- Elektrofilní substituce furanu je preferenčně orientována do **pol. 2**
- Furan je nereaktivní ve smyslu nukleofilní substituce
- Snadno vstupuje do Dielskovy–Alderovy reakce
- Kyselost:** pK_a (v pol. 2) 35,6
- Dipólový moment:** 0,71 D
- Z léčiv obsahujících furanový skelet je možno jmenovat ranitidin (H_2 antihistaminikum), dantrolen (myorelaxans), nitrofurantoin (chemoterapeutikum), prazosin (antihypertenzivum), furosemid (diuretikum) ad.

Vybrané metody přípravy

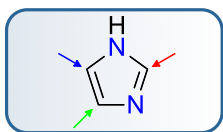
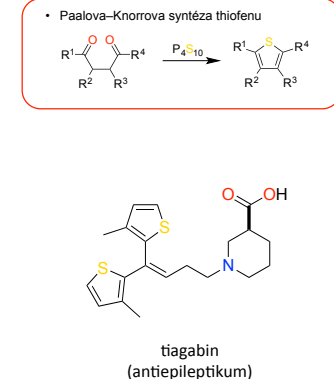


Thiophen

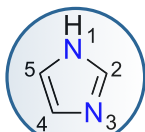


- Elektrofilní substituce thiofenu je preferenčně orientována do **pol. 2**
- Z pětičlenných cyklů je thiophen nejpodobnější benzenu
- Thiophen je nereaktivní ve smyslu nukleofilní substituce
- Relativně snadno vstupuje do Dielskovy–Alderovy reakce
- Od pyrrolu a furanu se liší snadnou oxidovatelností na síře za vzniku sulfoxidu až sulfonu
- Kyselost:** pK_a (v pol. 2) 33,0
- Dipólový moment:** 0,51 D
- Z léčiv obsahujících thiofenový skelet je možno jmenovat tiagabin (antiepileptikum), klopidogrel (antitrombotikum), raloxifen (modulátor estrogenních receptorů) ad.

Vybrané metody přípravy

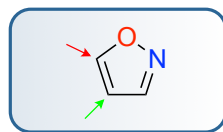
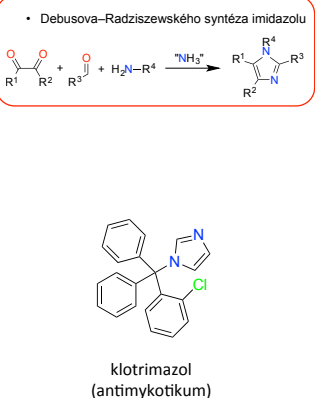


Imidazol

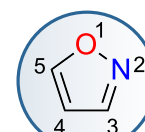


- Reakce imidazolu s alkylačními činidly probíhá preferenčně na **N** v pol. 3 a následně na **N** v pol. 1 za tvorby 1,3-dialkylimidazoliových solí. Nitrace a sulfonylace probíhají do **pol. 4** a následně do **pol. 5**
- V případě vhodné odstupující skupiny (např. halogenu) v **pol. 2** je možná i **nukleofilní substituce**
- Kyselost:** pK_a (v pol. 1) 14,4
- Bazicitá:** pK_a 7,0 (relativně silná báze)
- Dipólový moment:** 3,67 D
- Z léčiv obsahujících imidazolový skelet je možno jmenovat klotrimazol (antimykotikum), metronidazol (antiparazitikum), losartan (antihypertenzivum), dakarbazin (antineoplastikum) ad.

Vybrané metody přípravy

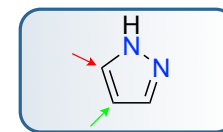
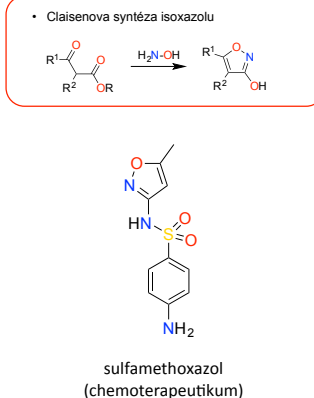


Isoxazol



- Elektrofilní substituce isoxazolu je preferenčně orientována do **pol. 4**
- V případě vhodné odstupující skupiny (např. halogenu) v **pol. 5** a při současné aktivaci cyklu **EAS** v pol. 4 je možná **nukleofilní substituce**
- Kyselost:** pK_a (v pol. 5) = 27,7
- Bazicitá:** pK_a -3,0 (isoxazol je velmi slabá báze)
- Dipólový moment:** 2,81 D
- Z léčiv obsahujících isoxazolový skelet je možno jmenovat sulfamethoxazol (chemoterapeutikum), risperidon (antipsychotikum), cykloserin (antituberkulotikum), zonisamid (antiparkinsonikum a antiepileptikum) ad.

Vybrané metody přípravy

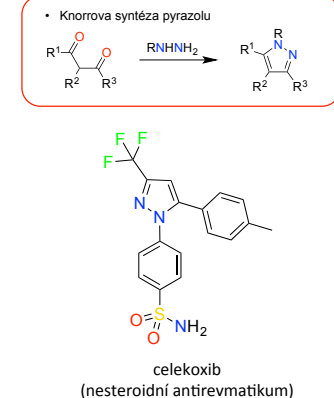


Pyrazol



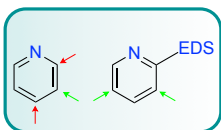
- S alkylačními činidly probíhá reakce přednostně na **N**. Elektrofilní substituce pyrazolu je orientována do **pol. 4**
- V případě vhodné odstupující skupiny (např. halogenu) v **pol. 5** a při současné aktivaci cyklu **EAS** v pol. 4 je možná **nukleofilní substituce**
- Kyselost:** pK_a (v pol. 1) 14,0
- Bazicitá:** pK_a 2,5 (slabá báze)
- Dipólový moment:** 1,57 D
- Z léčiv obsahujících isoxazolový skelet je možno jmenovat celecoxib (NSAID), betazol (H_2 histaminikum), sildenafil (léčivo erektilní dysfunkce), zaleplon (sedativum a hypnotikum) ad.

Vybrané metody přípravy

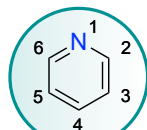


Přehled příprav a vlastností vybraných šestičlenných a kondenzovaných aromatických heterocyklů

IVA č. 2019FaF/3150/81

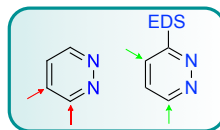
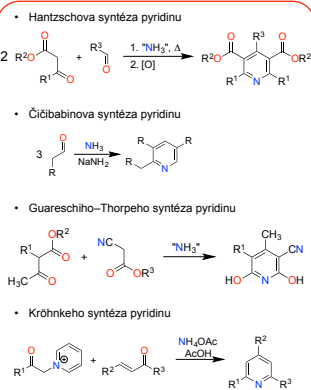


Pyridin

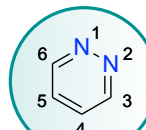


- Reakce s alkylačními činidly probíhá přednostně na **N**. Do **pol. 3** probíhá např. nitrace, sulfonace a halogenace po předchozí protonaci **N**, a to obecně obtížněji než u benzenu
- V případě **EDS** (např. OH, OMe, NH₂) je možná elektrofilní substituce v **pol. ortho a para**
- Nukleofilní substituce probíhá relativně snadno v **pol. 2 a 4**
- Bazicitá:** pK_a 5,25 (pyridin je středně silná báze)
- Dipólový moment:** 2,20 D
- Z léčiv obsahujících pyridinový skelet je možno jmenovat omeprazol (inhibitor protonové pumpy), loratadin (H₁ antihistaminikum), krizotinib (antineoplastikum), etorikoxib (NSAID) ad.

Vybrané metody přípravy

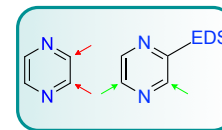
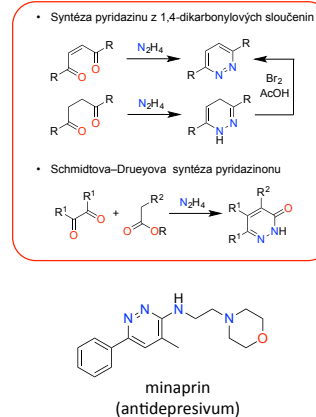


Pyridazin

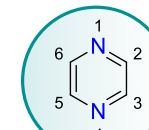


- Pyridazin je velmi málo reaktivní ve smyslu elektrofilní substituce. S alkylačními činidly probíhá reakce přednostně na **N**. Elektrofilní substituce kruhu je možná jen v přítomnosti **EDS**, a to do **pol. ortho a para**
- Nukleofilní substituce probíhá v přítomnosti dobře odstupující skupiny do **pol. 3 a 4**
- Bazicitá:** pK_a 2,30 (pyridazin je slabá báze)
- Dipólový moment:** 4,22 D
- Z léčiv obsahujících pyridazinový skelet je možno jmenovat minaprin (antidepresivum), hydralazin (antihypertenzivum), levosimendan (kalciový senzitivátor) ad.

Vybrané metody přípravy

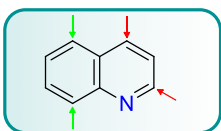
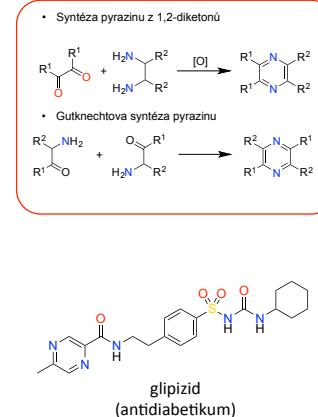


Pyrazin

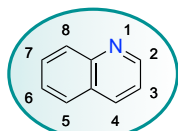


- Pyrazin je ve smyslu elektrofilní substituce méně reaktivní než pyridin ale více než pyridazin. Při reakci s alkylačními činidly je favorizována reakce s **N**. Elektrofilní substituce probíhá s rozumnými výtěžky pouze v přítomnosti **EDS**, a to do **pol. ortho a para**
- Nukleofilní substituce probíhá výměnou za snadno odstupující skupinu do **pol. 2 a 3**
- Bazicitá:** pK_a 0,06 (pyrazin je velmi slabá báze)
- Dipólový moment:** 0 D
- Z léčiv, které obsahují pyrazinový skelet je možno jmenovat glipizid (antidiabetikum), borteozomib (inhibitor proteasomu), pyrazinamid (antituberkulotikum) favipiravir (antivirotikum) ad.

Vybrané metody přípravy

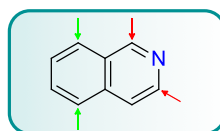
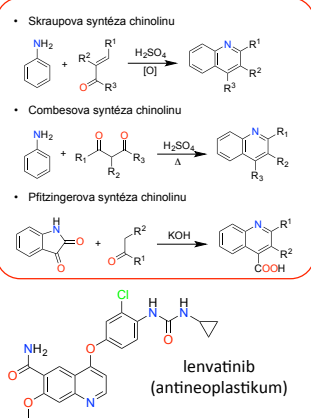


Chinolin

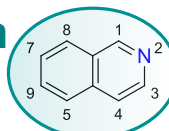


- Podobně jako pyridin tvoří chinolin s alkylačními činidly kvarterní amoniové soli. Nitrace, sulfonace a bromace probíhá primárně na nedezaktivovaném jádře do **pol. 5 a 8**
- V případě vhodné odstupující skupiny (např. halogenu) je možná nukleofilní substituce v **pol. 2 a 4**
- Bazicitá:** pK_a 4,92 (chinolin je středně silná báze)
- Dipólový moment:** 2,10 D
- Z léčiv obsahujících chinolinový skelet je možno jmenovat lenvatinib (antineoplastikum), meflochin (antimalarikum), sakvinavir (antivirotikum), ciprofloxacín (antibiotikum), irinotekan (antineoplastikum) ad.

Vybrané metody přípravy

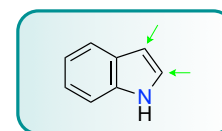
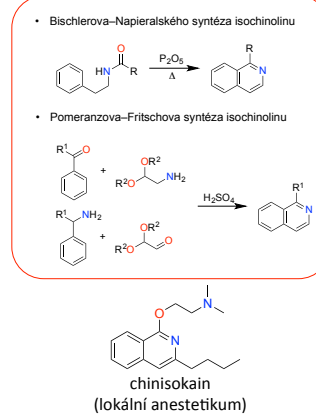


Isochinolin

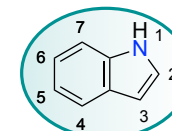


- Podobně jako pyridin tvoří isochinolin s alkylačními činidly kvarterní amoniové soli. Nitrace, sulfonace a bromace probíhá primárně na nedezaktivovaném jádře do **pol. 5 a 8**
- V případě vhodné odstupující skupiny (např. halogenu) je možná nukleofilní substituce v **pol. 1 a 3**
- Bazicitá:** pK_a 5,40 (isochinolin je středně silná báze)
- Dipólový moment:** 2,53 D
- Z léčiv, které obsahují isochinolinový skelet je možno jmenovat chinisokain (lokální anestetikum), chinapril (antihypertenzivum), papaverin (spasmolytikum) ad.

Vybrané metody přípravy

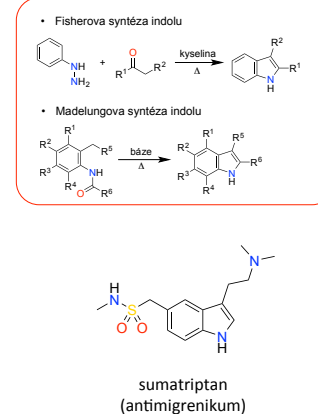


Indol



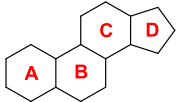
- S alkylačními činidly probíhá reakce přednostně na **N**. Elektrofilní substituce indolu je primárně orientována do **pol. 3** (následně do **pol. 2**)
- Indol je nereaktivní z hlediska nukleofilní substituce
- Bazicitá:** pK_a -2,40 (indol je velmi slabá báze)
- Kyselost:** pK_a 16,2
- Dipólový moment:** 2,10 D
- Z léčiv obsahujících indolový skelet je možno jmenovat sumatriptan (antimigrenikum), ondansetron (antiemetikum), indometacin (NSAID), pindolol (antihypertenzivum), delavirdin (antivirotikum), vinkristin (antineoplastikum), melatonin (hypnotikum) ad.

Vybrané metody přípravy



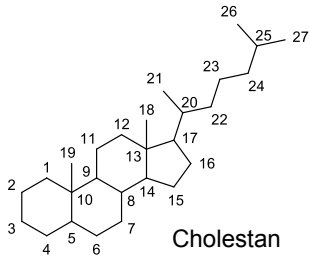
STEROIDNÍ SLOUČENINY

Steroidy jsou látky založené na struktuře cyklopentanoperhydrofenanthrenu nebo od něj odvozených skeletů, získaných rozštěpením jedné nebo více vazeb, zvětšením nebo zmenšením kruhu.



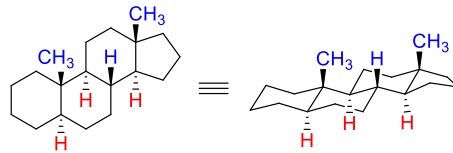
Cyklopentano-perhydrofenantren

Na atomech C-10 a C-13 jsou obvykle přítomny methylové skupiny, na atomu C-17 může být postranní řetězec. Jednotlivé kruhy se označují písmeny A až D. Číslování jednotlivých atomů uhlíku je ukázáno na molekule cholestanu.

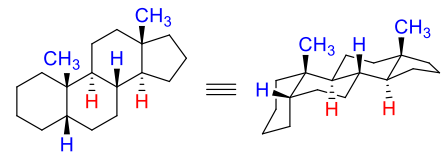


Cholestan

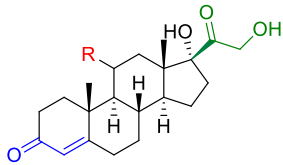
Substituent směřující **nad rovinu kruhů** se označuje jako β , pokud leží **pod rovinou kruhů**, označuje se jako α . U biologicky aktivních steroidů je vždy na C-5 atom H v poloze α a spojení kruhů A-B-C je *trans-trans*. U 5 β -steroidů je spojení kruhů A-B-C *cis-trans-trans*.



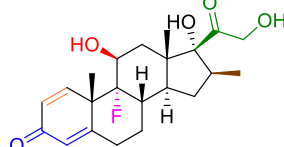
5 α -Androstan



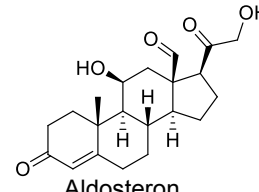
5 β -Androstan



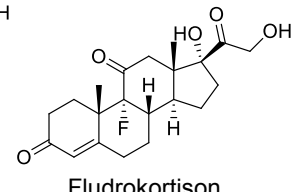
R – β -OH hydrokortison (kortisol)
R =O kortison



Betamethason



Aldosteron



Fludrokortison

MINERALOKORTIKOIDY

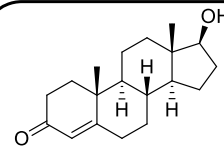
Pro biologický účinek nutné:

- ketoskupina v kruhu A konjugovaná s dvojnou vazbou
- α -ketolová skupina na C-17
- kyslíkatá skupina na C-11

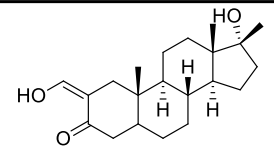
Glukokortikoidní účinek zesiluje:

- dvojná vazba v poloze 1
- α -F na C-9
- substituent na C-16
- α -CH₃ na C-6

GLUKOKORTIKOIDY



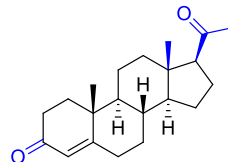
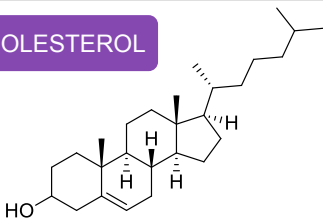
Testosteron



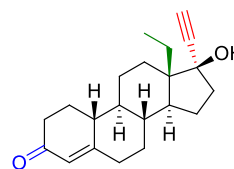
Oxymetholon

ANDROGENY A ANABOLIKA

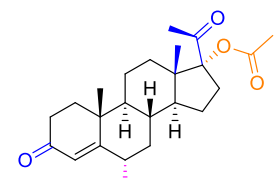
CHOLESTEROL



Progesteron



Levonorgestrel



Medroxyprogesteron-acetát

Základní struktura:

- =O na C-3, CH₃ v poloze 19, CH₃CO- na C-17

Ani jedna skupina však není nezbytná pro účinek

Účinek zvyšují:

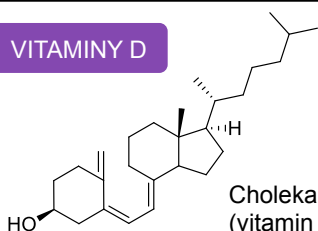
- ethynyl na C-17
- ethyl na C-13
- H na C-13

p. o. dostupnost a t_{1/2} zvyšují:

- α -CH₃ na C-6
- OH na C-17 a její esterifikace
- dvojná vazba v poloze 6

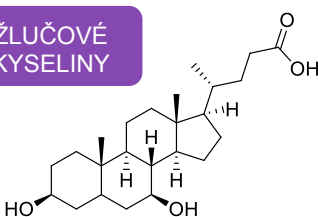
GESTAGENY

VITAMINY D

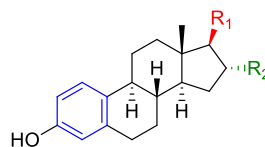


Cholecalciferol (vitamin D₃)

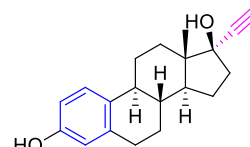
ŽLUČOVÉ KYSELINY



Ursodeoxycholová kyselina



Estron R₁ =O R₂ –H
Estradiol R₁ –H R₂ –OH
Estriol R₁ –OH R₂ –OH



Ethinylestradiol

Základní struktura: **kruh A je vždy aromatický**

p. o. dostupnost zvyšuje:

- α -ethynyl na C-17
- etherifikace na C-3

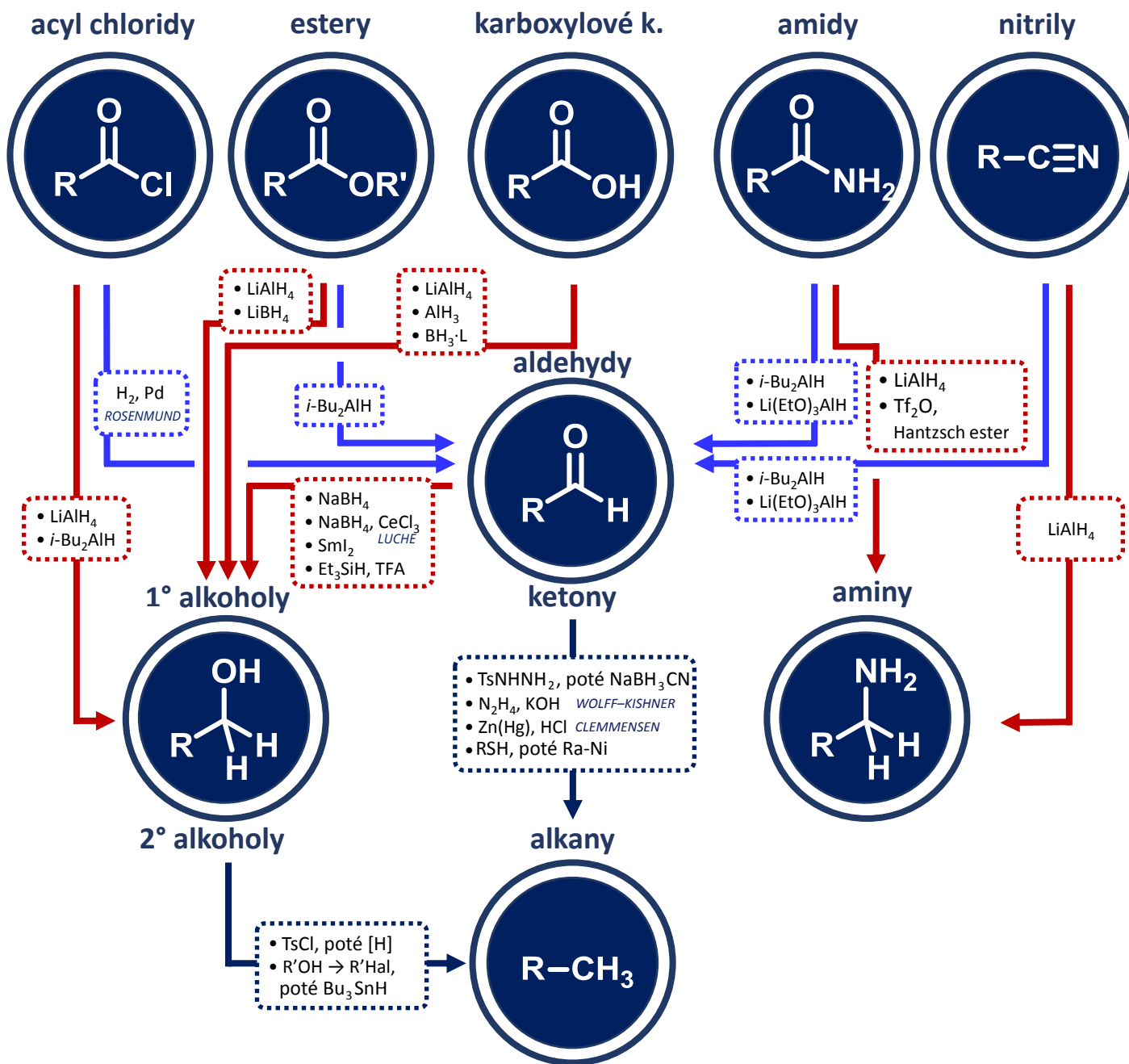
Biologický poločas zvyšuje:

- esterifikace OH na C-3 a/nebo C-17

ESTROGENY



REDUKCÍ V ORGANICKÉ CHEMII



BĚŽNÁ HYDRIDOVÁ ČINIDLA

LiAlH₄

Lithium aluminium hydrid (LAH)

Silné ale málo selektivní hydridové redukční činidlo. Reaguje s karboxylovými k., acyl halogenidy, estery, laktony, anhydridy, amidy a nitrily za vzniku odpovídajících alkoholů a aminů. Ketony a aldehydy jsou redukovány na alkoholy, avšak je vhodnější použít mírnější činidla (borohydrid sodný), alkylní halogenidy jsou redukovány na alkyly.

LiBH₄

Borohydrid lithný

Sřadně silné redukční činidlo umožňující selektivní redukce esterů v přítomnosti karboxylových k., amidů a nitrilů. Reaguje také s aldehydy, ketony, epoxidy a acyl halogenidy.

NaBH₄

Borohydrid sodný

Mírné redukční činidlo, které přeměňuje aldehydy, ketony, anhydridy a acyl halogenidy na alkoholy. Není dostatečně reaktivní vůči epoxidům, esterům, laktonům, amidům, nitrilům, karboxylovým k. a nitrosloucheninám. V kombinaci s chloridem ceričtým je schopno selektivní redukce karbonylu u α, β -nenasycených karbonylových sloučenin bez nežádoucí redukce nenasyčené C=C vazby (Lucheho redukce).

***i*-Bu₂AlH**

Diisobutylaluminium hydrid (DIBAL, DIBAL-H)

Silné hydridové redukční činidlo schopné selektivní redukce esterů a amidů na aldehydy (za velmi nízkých teplot). Také nitrily jsou přeměněny na aldehydy přes intermediární imin.

BH₃·L (komplexy boranu)

Komplexy boranu a Lewisovy báze jsou středně silná redukční činidla vykazující reverzní pořadí selektivity ve srovnání s LAH. Proto dokážou redukovat karboxylové k. přednostně i v přítomnosti jiných funkčních skupin (např. nitroslouchenin).

AlH₃ (alan)

Velmi silné redukční činidlo s přibližně srovnatelnou reaktivitou a selektivitou jako má LAH.