



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY

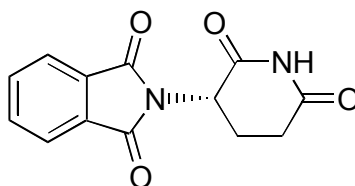


Projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego

ZADANIA 4A-D

REAKCJE REDUKCJI ZWIĄZKÓW KARBONYLOWYCH REDUKCJA STEREOSELEKTYWNA (wprowadzenie teoretyczne)

We współczesnej chemii organicznej istnieje silna tendencja do uzyskiwania związków enancjomerycznie lub diastereoizomerycznie czystych. W szczególności dotyczy to syntezy substancji czynnych wchodzących w skład leków. Bardzo często istnieje silna zależność pomiędzy ich budową przestrzenną, a wykazywaną przez nie aktywnością biologiczną. Mechanizm działania większości związków biologicznie czynnych (m. in. leków) polega na wiązaniu się ze swoistymi receptorami o określonej strukturze przestrzennej, które mogą oddziaływać tylko ze związkami o budowie im komplementarnej. Dlatego też stereoizomery mogą różnić się między sobą pod względem właściwości farmakologicznych i skuteczności działania. Bywa, że jeden ze stereoizomerów nie wykazuje w ogóle aktywności biologicznej lub wręcz powoduje groźne w skutkach działanie niepożądane. Jak poważnym zagadnieniem jest synteza asymetryczna pokazuje choćby przykład leku o nazwie *talidomid*, stosowanego pod koniec lat 50-tych XX w. Środek ten stosowano w postaci racematu m. in. jako lek przeciwbólowy dla kobiet w ciąży. Niestety dopiero po kilku latach odkryto, iż działanie lecznicze wykazuje jedynie enancjomer *R* talidomidu, natomiast enancjomer *S* posiada silne działanie mutagenne, zwłaszcza względem płodów (Rys. 1). Zanim jednak udowodniono ten rakotwórczy charakter enancjomeru *S*, z poważnymi wadami genetycznymi urodziło się kilkanaście tysięcy dzieci, z których trzecia część zmarła przed osiągnięciem pierwszego roku życia.



Rys. 1. (*S*)-Talidomid odpowiedzialny za mutacje płodów

Dlatego też, coraz więcej preparatów, wprowadzanych w szczególności do lecznictwa, stanowią określone, biologicznie czynne enancjomery, zamiast stosowanych uprzednio mieszanin racemicznych. Umożliwia to m. in. zmniejszenie dawki substancji aktywnej, jak również ograniczenie niepożądanego działania, niekiedy toksycznych nawet stereoizomerów.

Optycznie czyste związki mogą pochodzić ze źródeł naturalnych, jak również mogą być otrzymywane metodami chemicznymi. W przypadkach, w których jest to możliwe, dokonuje się rozdzielów mieszanin racemicznych wykorzystując na przykład preferencje krystalizacji poszczególnych stereoizomerów, lub też stosując metody adsorpcyjne, elektroforezy kapilarnej czy rozdzielu kinetycznego. Jeśli efektywny



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego

rozdział racematu nie jest możliwy, starania idą w kierunku syntezy konkretnego stereoizomeru. Wykorzystuje się w tym wypadku strategię polegającą na dobudowywaniu do cząsteczki półproduktu optycznie czynnych składników (tzw. chironów) na pewnym etapie syntezy z retencją lub inwersją konfiguracji, lub też wykorzystuje się prochiralne substraty ulegające syntezie asymetrycznej z zastosowaniem chiralnych reagentów, katalizatorów, związków pomocniczych lub odpowiedniego, chiralnego środowiska.

Synteza czystego stereoizomeru wymaga często pokonania wielu trudności związanych na przykład z niskimi wydajnościami chemicznymi i optycznymi reakcji, ewentualną racemizacją produktów w kolejnych etapach reakcji czy też szkodliwością używanych odczynników dla środowiska. Nie bez znaczenia są też zazwyczaj wysokie koszty chiralnych reagentów. Jedną z efektywnych metod syntezy asymetrycznej jest biokataliza, wykorzystująca komórki mikroorganizmów lub rzadziej, komórki roślinne i zwierzęce. Pomimo dominacji chemicznych metod otrzymywania czystych optycznie substancji, metody chemoenzymatyczne posiadają wiele istotnych zalet.¹

W literaturze chemicznej można znaleźć wiele przykładów zastosowania całych tkanek roślinnych do otrzymywania chiralnych alkoholi drugorzędowych.² Dotychczas opisano wiele efektywnych prób redukcji różnych prochiralnych ketonów z użyciem popularnych warzyw i owoców,^{3,4} jednak szczególne zalety we wspomnianych bioredukcjach posiada tutaj marchew zwyczajna (*Daucus carota* L.).^{5,6} Jej zastosowanie pozwala uzyskiwać wysokie wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów (%*ee*; ang. *enantiomeric excess*) podczas redukcji wielu prostych jak i złożonych związków karbonylowych. Ponadto procedury takich redukcji cechuje prostota wykonania, oraz łatwy dostęp do bardzo taniego i zarazem efektywnego biokatalizatora.

Celem ćwiczeń 4A-D jest zapoznanie studentów z wybranymi aspektami redukcji związków karbonylowych. Uwzględniono w nim:

- enancjoselektywną redukcję acetylooctanu etylu lub benzoilooctanu etylu z wykorzystaniem enzymów zawartych w drożdżach piekarskich (4A-B);
- diastereoselektywną redukcję ketonów zawierających w swoich cząsteczkach atom stanowiący centrum stereogeniczne, na przykładzie redukcji benzoiny (4C);
- niestereoselektywną redukcję acetofenonu przy użyciu tetrahydroboranu sodu (4D).

Literatura

1. Gawroński J.; Gawrońska K.; Kacprzak K.; Kwit M. *Współczesna synteza organiczna - wybór eksperymentów*, PWN, Warszawa, **2004**.
2. Nakamura K.; Yamanaka R.; Matsuda T.; Harada T. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 2659-2681.
3. Yang Z.-H.; Zeng R.; Yang G.; Wang Y.; Li, L.-Z.; Lv, Z.-S.; Yao M.; Lai B. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, *35*, 1047-1051.
4. Aldabalde, V.; Arcia, P.; Gonzalez, A.; Gonzalez, D. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2007**, *1*, 25-30.
5. Blanchard N.; van de Weghe P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2348-2353.
6. Yadav J. S.; Nanda S.; Reddy P. T.; Rao A. B. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3900-3903.