

Οργανοκατάλυση και εφαρμογές στη σύνθεση φαρμάκων

Επιμέλεια: Καρνάβα Σοφία

Τι είναι λοιπόν η Οργανοκατάλυση

- Ως **Οργανοκατάλυση** ορίζεται το είδος κατάλυσης, όπου η ταχύτητα και η απόδοση μιας αντίδρασης αυξάνεται από κάποιο οργανικό μόριο που χαρακτηρίζεται ως οργανοκαταλύτης και αποτελείται από άνθρακα, υδρογόνο, θείο, άζωτο και άλλα μη μεταλλικά στοιχεία.
- Ο ορισμός προήλθε από τον MacMillan, ο οποίος όρισε ως οργανοκατάλυση τον νεότερο κλάδο της ασύμμετρης Οργανικής Κατάλυσης.

Ασύμμετρη Οργανοκατάλυση

- Χρήση ενός χειρόμορφου μορίου, καταλύτη, ή ενός χειρόμορφου προσδέτη που θα μπορούσε να παράγει και τα δύο εναντιομερή οποιασδήποτε επιθυμητής ένωσης.
- Ιδιαίτερα σημαντική είναι η Οργανοκατάλυση στο πεδίο της ασύμμετρης κατάλυσης για τη σύνθεση οπτικά ενεργών ενώσεων, και σήμερα η Οργανοκατάλυση αναφέρεται σχεδόν αποκλειστικά στην ασύμμετρη σύνθεση.

- Ενώ μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 90', εξ ορισμού ως ασύμμετροι καταλύτες θεωρούνται μόνο ένζυμα και σύμπλοκα μετάλλων μετάπτωσης, σήμερα η μοντέρνα Ασύμμετρη Κατάλυση στηρίζεται σε τρεις πυλώνες: τα ένζυμα, τα μέταλλα και τους οργανοκαταλύτες.



Ασύμμετρη κατάλυση με χρήση μετάλλων

- Θεωρείται το πιο ανεπτυγμένο πεδίο της οργανικής συνθετικής με εξαιρετικά επιτεύγματα αλλά και αρκετά αδύναμα σημεία
1. Υψηλό κόστος
 2. Χρήση τοξικών μετάλλων, μη φιλικών προς το περιβάλλον
 3. Ειδικές εργαστηριακές εγκαταστάσεις, μεθοδολογίες που δύσκολα χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία.

Ασύμμετρη κατάλυση με τη χρήση ενζύμων

- Γνωστή και ως βιοκατάλυση, με τα ένζυμα να χρησιμοποιούνται ως καταλύτες, αποτέλεσε κινητήρια δύναμη για να επιτευχθούν πολλές νέες αντιδράσεις, με αρκετές όμως δυσκολίες.
1. Απαιτούνται μεγάλες ποσότητες ενζύμου
 2. Υψηλό κόστος
 3. Εμπορικά διαθέσιμος ένας μικρός αριθμός ενζύμων, έλλειψη ποικιλίας ενζύμων.
 4. Τα ένζυμα δρουν σε ένα και μόνο υπόστρωμα, αλλαγές στο υπόστρωμα καθιστούν το ένζυμο ανενεργό καταλύτη.

Οργανοκαταλύτες

- Οι οργανοκαταλύτες είναι φυσικά ή συνθετικά οργανικά μόρια συνήθως χαμηλού μοριακού βάρους χειρόμορφα ή μη χειρόμορφα, που καταλύουν χημικές αντιδράσεις όταν χρησιμοποιούνται σε μικρότερη αναλογία από τη στοιχειομετρική.
- Εμφανίζουν πολλά πλεονεκτήματα έναντι των καταλυτών που περιέχουν μέταλλα και των ενζύμων

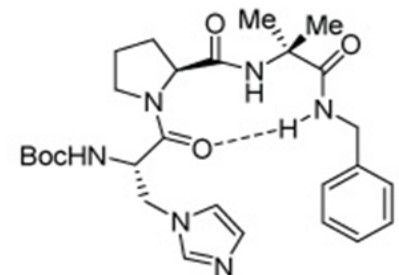
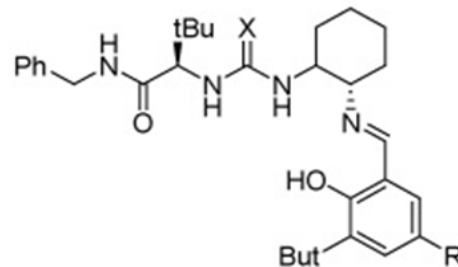
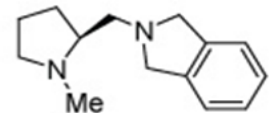
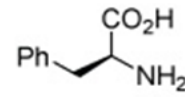
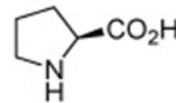
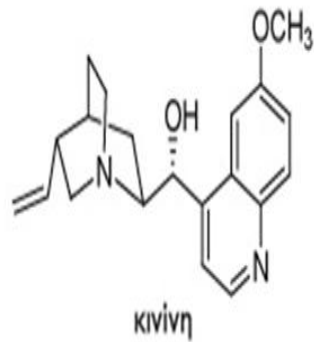
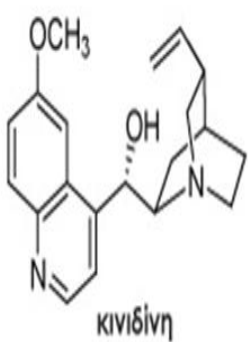
Πλεονεκτήματα στην ασύμμετρη κατάλυση

- Είναι σταθεροί σε συνθήκες περιβάλλοντος, δεν είναι ευαίσθητοι στην υγρασία και στο οξυγόνο του αέρα και δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες αντίδρασης, όπως για παράδειγμα αδρανή ατμόσφαιρα, χαμηλή θερμοκρασία και απόλυτοι διαλύτες και μετά το πέρας της αντίδρασης ανακυκλώνονται.
- Είναι άμεσα διαθέσιμοι και έχουν χαμηλό κόστος και λόγω απουσίας μετάλλων είναι μη τοξικοί. Αυτό είναι σημαντικό γιατί μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην παρασκευή φαρμακευτικώνσκευασμάτων.
- Ένα από τα πιο σημαντικά πλεονεκτήματα είναι ότι με τη χρήση χειρόμορφων καταλυτών μπορούμε να επιτύχουμε ασύμμετρη σύνθεση και μετατροπές που μέχρι τώρα ήταν δύσκολο να γίνουν.
- Είναι προφανές ότι η χρήση οργανοκαταλυτών είναι μια σημαντική εξέλιξη για την εφαρμογή των αρχών της «πράσινης χημείας» στον τομέα της οργανικής σύνθεσης.

Χωρίζονται σε δύο κατηγορίες

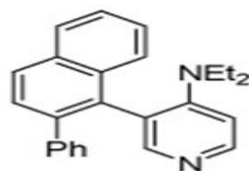
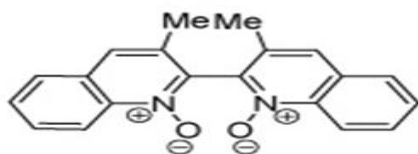
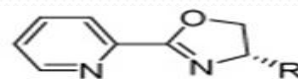
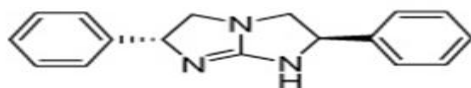
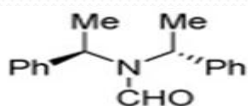
- Φυσικοί όπως :

1. Τα αλκαλοειδή της *cinchona* ,
κινίνη και κινιδίνη
2. Τα αμινοξέα όπως η προλίνη και
η φαινυλαλανίνη

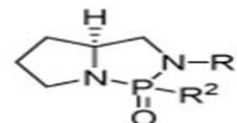
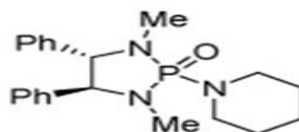
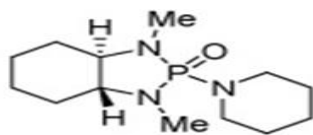


- Συνθετικοί όπως :

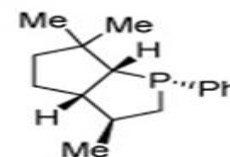
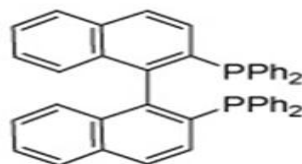
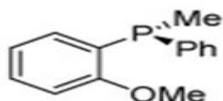
1. αζωτούχες ενώσεις
2. μόρια που περιέχουν φωσφόρο όπως φωσφοραμίδια και φωσφάνια.



αζωτούχοι οργανοκαταλύτες



φωσφοραμίδια



φωσφάνια

Μηχανισμοί δράσης οργανοκαταλυτών

- Η Οργανοκατάλυση γίνεται με δύο βασικούς μηχανισμούς.
 1. **Ομοιοπολική κατάλυση**, που περιλαμβάνει τις αντιδράσεις κατά τις οποίες σχηματίζεται ένα ενδιάμεσο με ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του υποστρώματος και του καταλύτη.
 2. **μη Ομοιοπολική κατάλυση**, που περιλαμβάνει αντιδράσεις κατά τις οποίες ο καταλύτης αλληλεπιδρά με το υπόστρωμα μέσω δεσμών υδρογόνου, με σχηματισμό δεσμών ιόντων ή άλλων μη ομοιοπολικών δυνάμεων.

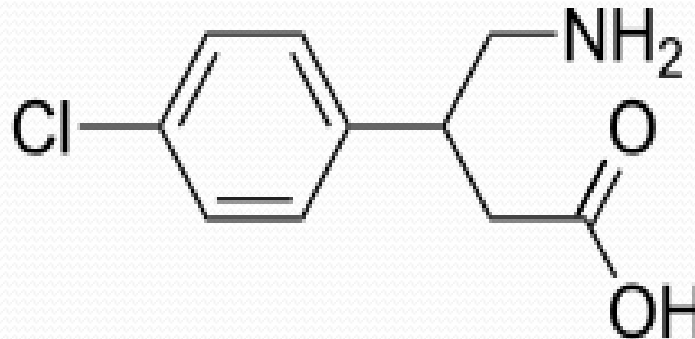
Εφαρμογές της Οργανοκατάλυσης σε συγκεκριμένες συνθετικές πορείες φαρμάκων

1. Baclofen
2. Rolipram
3. Tamiflu



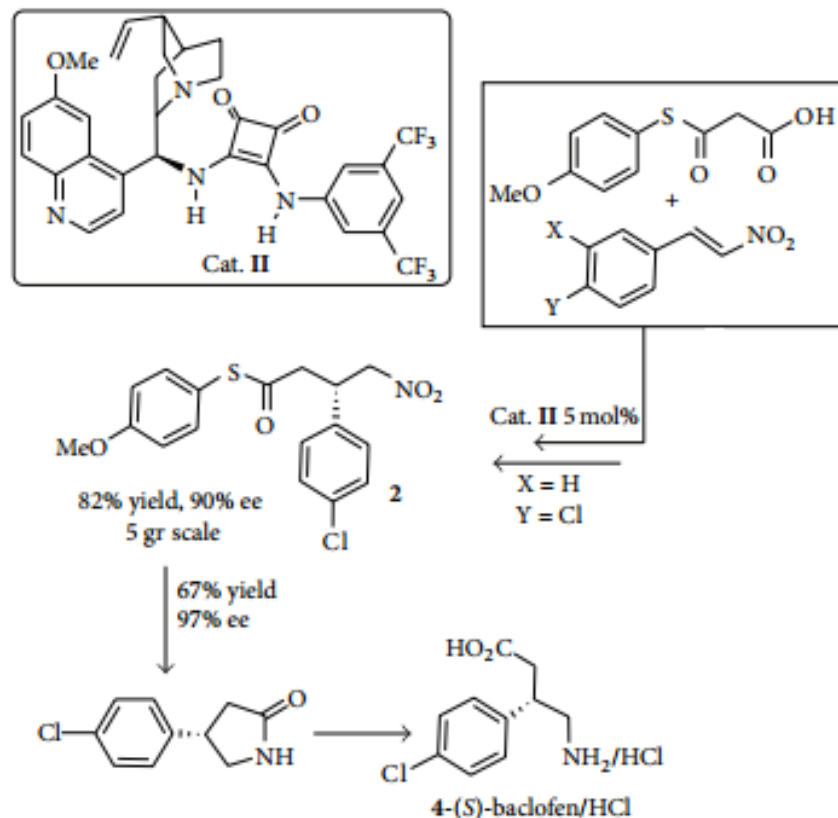
Baclofen

- Μυοχαλαρωτικό φάρμακο, χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας και της σκλήρυνσης κατά πλάκας.
- Αυξάνει τη δράση του GABA ενός κατασταλτικού νευροδιαβιβαστή



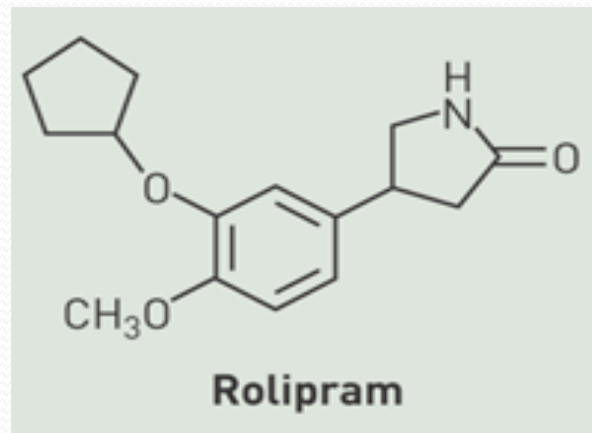
Συνθετική πορεία

- Χρήση οργανοκαταλύτη
- Αναγωγή
- Κυκλοποίηση
- Υδρόλυση



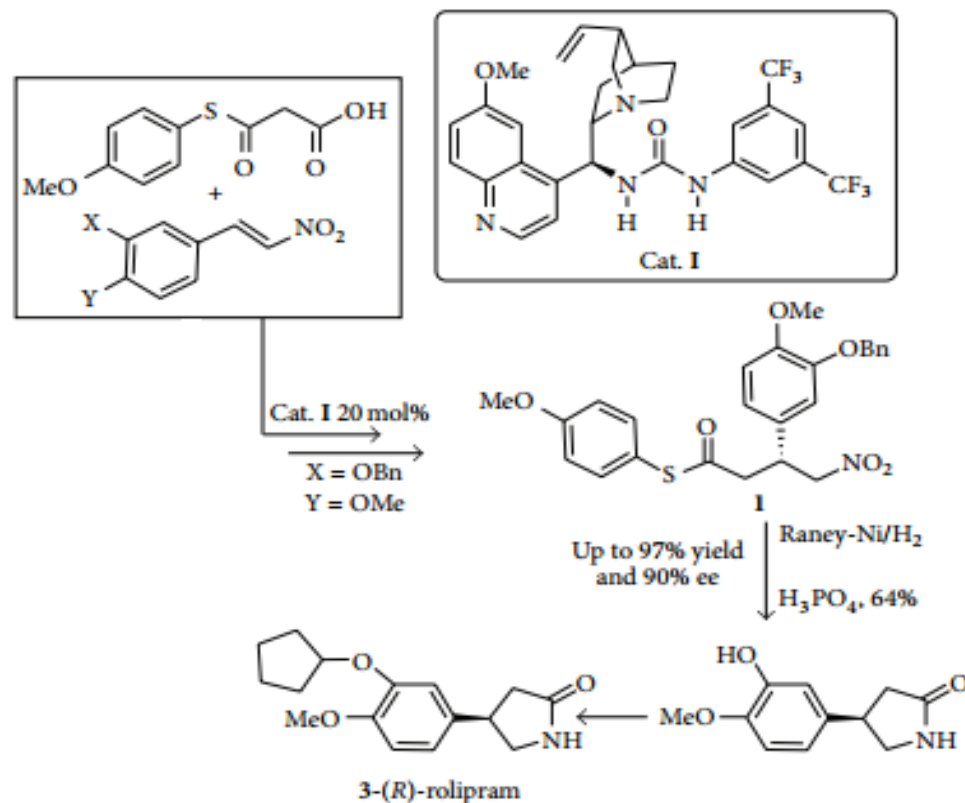
Rolipram

- Αντικαταθλιπτικό φάρμακο
- Εμποδίζει την καταστροφή 3 νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο: σεροτονίνη, ντοπαμίνη και νορεπινεφρίνη
- Αυξάνει τη δραστικότητα των πρωτεασωμάτων και μειώνει το βάρος τοξικών συσσωμάτων στον εγκέφαλο (μελέτες κατά της νόσου Alzheimer)



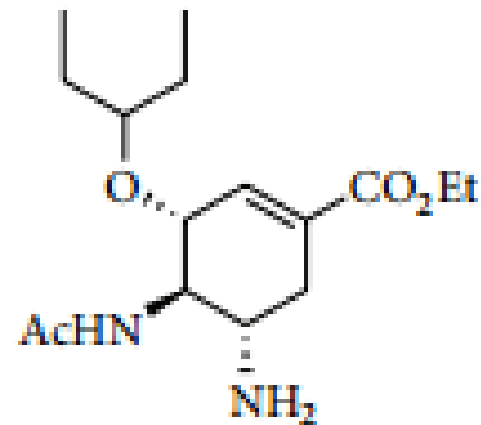
Συνθετική πορεία

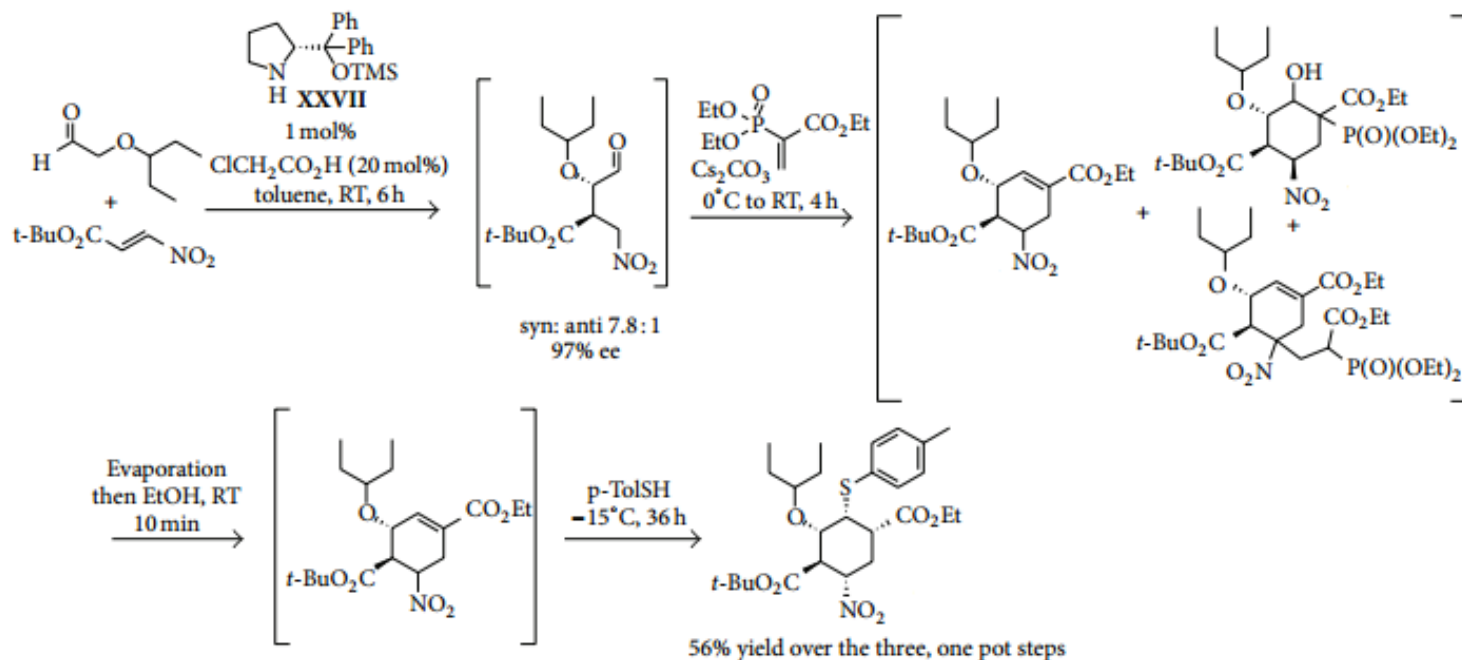
- Χρήση οργανοκαταλύτη
- Αναγωγή
- Κυκλοποίηση
- Αιθεροποίηση



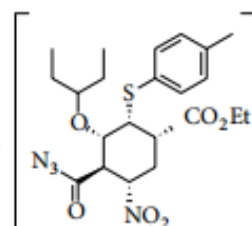
Tamiflu

- Δραστική ουσία η φωσφορική οσελταμιβίρη
- Χρησιμοποιείται ενάντια του ιού H₁N₁
- Μειώνει τη διάρκεια της γρίπης, καθώς αναστέλει τη δράση συγκεκριμένων ενζύμων που βρίσκονται στην επιφάνεια του ιού γνωστά ως νευραμινιδάσες

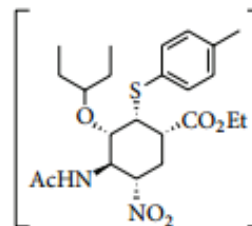




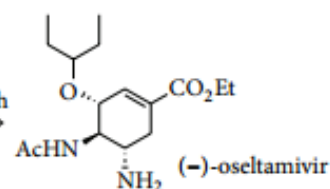
(i) TFA, toluene
RT, 4 h, then
evaporation
(ii) $(\text{COCl})_2$, toluene
RT, 30 min, then evaporation
(iii) TMSN_3 , pyridine
toluene, RT, 20 min



AcOH , Ac_2O
RT, 48 h, then
evaporation



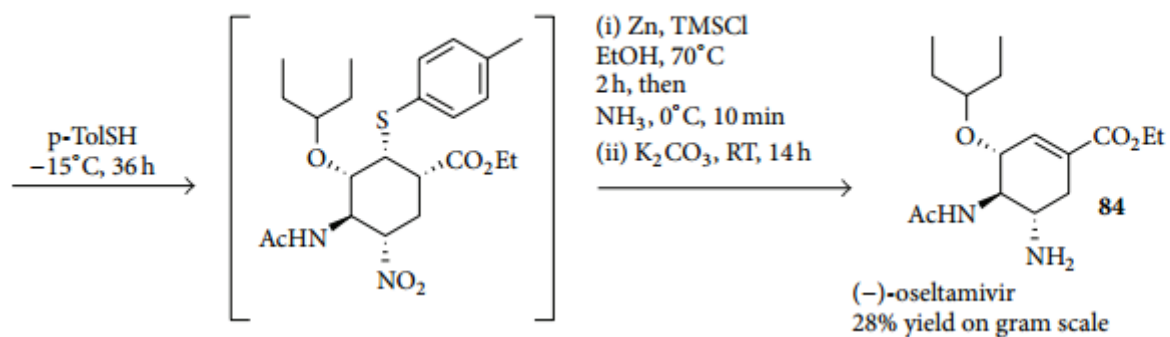
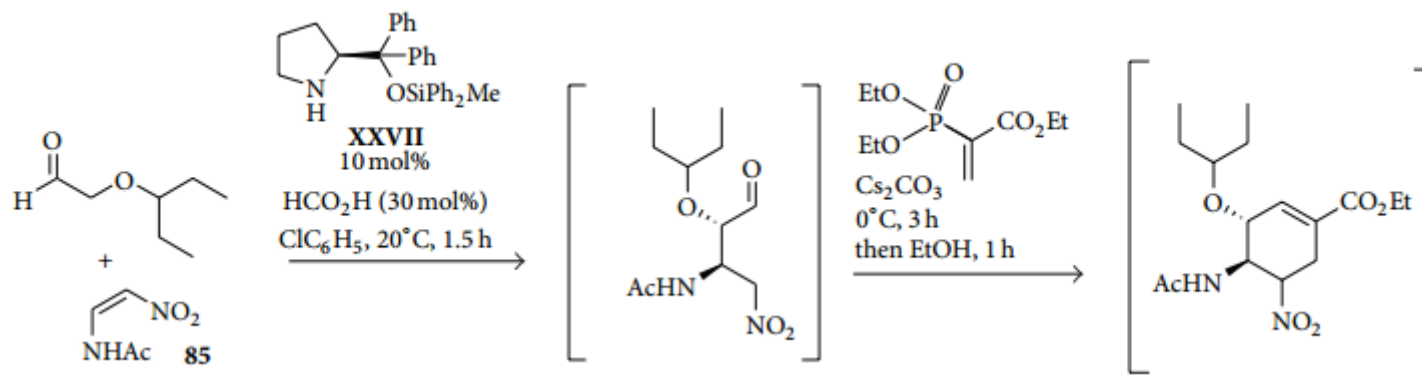
(i) Zn, TMSCl
EtOH, 70°C
2 h, then
 NH_3 , 0°C , 10 min
(ii) K_2CO_3 , RT, 9 h



81% yield over the six one-pot steps

Συνθετική πορεία

- Χρήση οργανοκαταλύτη Jorgesen – Hayashi
- Με μια αντίδραση Horner – Emmons καταλήγω σε ένα μείγμα 3 προϊόντων
- Χρήση θειόλης και μερικών ακόμα αντιδραστηρίων καταλήγω στο τελικό προϊόν.



Ευχαριστώ για την
προσοχή σας