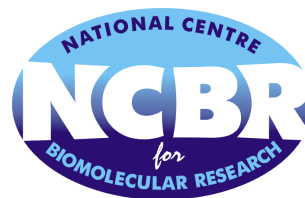




Masarykova univerzita
Přírodovědecká fakulta
Ústav chemie a NCBR



Řešení úkolů 4. série

2. ročník (2011/2012)

A3 Studium enzymatické reakce metodami výpočetní chemie

Autoři: Petr Kulháněk, Zora Střelcová (e-mail: kulhanek@chemi.muni.cz)

15 bodů

C3 Spinová alchymie

Autor: Lukáš Žídek (email: lzidek@chemi.muni.cz)

15 bodů

1. 20 (2 body)
2. 4-krát (2 body)
3. 8 bodů:

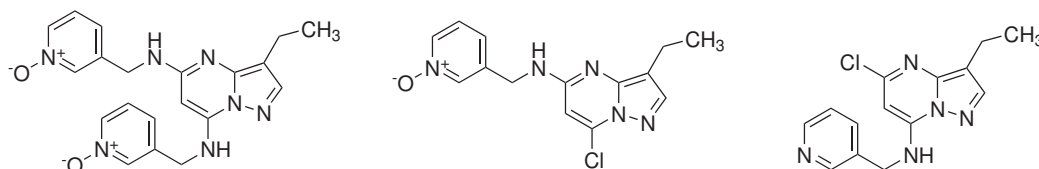
Aminokyselina	číslo vrcholu	aminokyselina	číslo vrcholu
E 1	–	T 16	6
D 2	16	M 17	23
L 3	14	T 18	8
A 4	15	W 19	26
Q 5	9	N 20	19
V 6	13	G 21	3
L 7	17	I 22	10
K 8	11	S 23	12
R 9	5	V 24	25
H 10	7	A 25	29
V 11	20	V 26	21
A 12	18	A 27	27
V 13	24	G 28	1
C 14	22	G 29	2
I 15	28	S 30	4

D3 – Organická syntéza – léčiva, biologicky aktivní látky

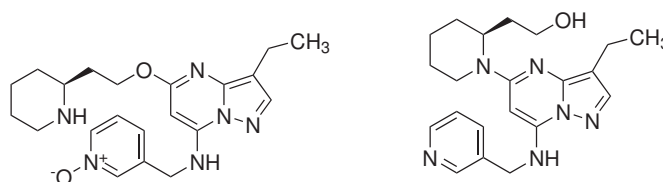
Autor: Kamil Paruch (e-mail: paruch@chemi.muni.cz)

14 bodů

1. Nukleofilní aromatická substituce (**2 b.**).
2. První reakce:



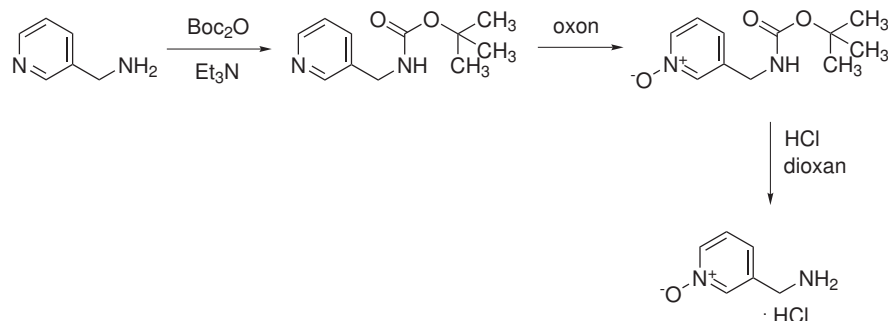
Druhá reakce:



(**4 b.**)

3. První reakce probíhá za podstatně mírnějších podmínek (**4 b.**):
 1. heterocyklický systém, na kterém probíhá nukleofilní substituce, je relativně reaktivní díky přítomnosti dvou elektronakceptorů. Po první reakci s nukleofilem **A** je tento systém deaktivovaný kvůli zavedení elektron-donorní skupiny (aminu).
 2. N v aminoalkoholu **B** je relativně stericky stíněný.
4. Přímá oxidace 3-(aminomethyl)pyridinu není vhodná, protože se při ní může oxidovat i NH₂ skupina. Je proto vhodné použít chránící skupinu, která primární amin převede na méně elektronově bohatý substituent, který bude kompatibilní s následnou oxidací. Ve finálním kroku je pak chránící skupina odštěpena.

V syntéze dinaciclibu je použita chránící skupina Boc (*t*-butoxykarbonyl), která je snadno odštěpitelná v kyselém prostředí. Z takto získaného **A**·HCl je možné získat volný amin **A** např. neutralizací s NaHCO₃.



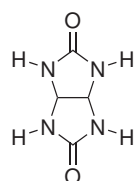
Z – Doplnková úloha: Glykoluril

Autoři: Tomáš Fiala (e-mail: tom.fiala90@gmail.com)
Lukáš Mikulů (e-mail: lukas.mikulu@seznam.cz)

10 bodů

1. Docela nás mrzelo, že v této podúloze při pojmenovávání glykolurilu někteří řešitelé sáhli k opsání vygenerovaného názvu programem ChemSketch, aniž by vůbec nad tímto výstupem přemýšleli. Program pochopitelně „vyplivne“ název anglický a neboť tato soutěž je na česká, nebylo možné anglický název uznat (přitom pro převedení do českého stačilo změnit dva znaky).

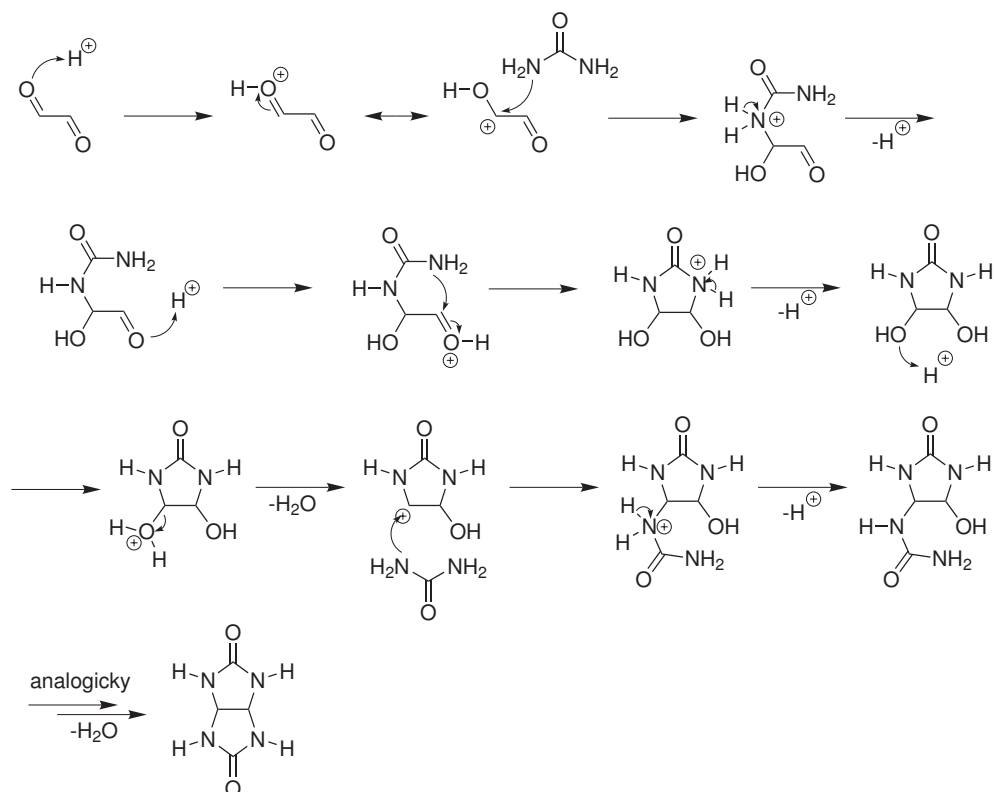
Každopádně řešení je takovéto:



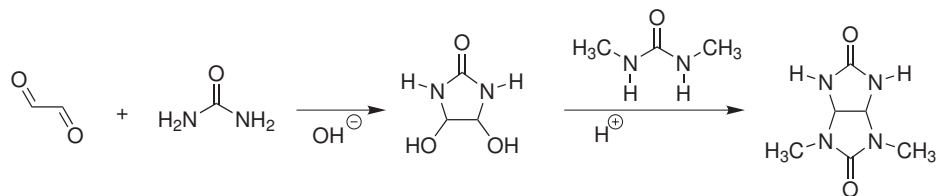
- (a) 2,4,6,8-tetrazabicyklo[3.3.0]oktan-3,7-dion
(b) tetrahydroimidazo[4,5-d]imidazol-2,5(1*H*,3*H*)-dion nebo imidazolidino[4,5-d]imidazolidin-2,5-dion

2. Když pomínu fakt, že téměř všichni řešitelé prováděli adici močoviny na glyoxal v jednom kroku, tj. oba atomy dusíku reagovali současně (což pochopitelně není pravda a jen si tím ulehčovali psaní mechanismu), tak častou chybou bylo opomíjení úvodní protonace glyoxalu před nukleofilním atakem dusíku z močoviny. Tato protonace je esenciální pro průběh reakce, neboť močovina jako poměrně slabý nukleofil by nebyla schopna napadnout glyoxal, jakožto slabý elektrofil. Protonace glyoxalu podstatně zvýší jeho elektrofilitu a umožní hladký průběh nukleofilního ataku.

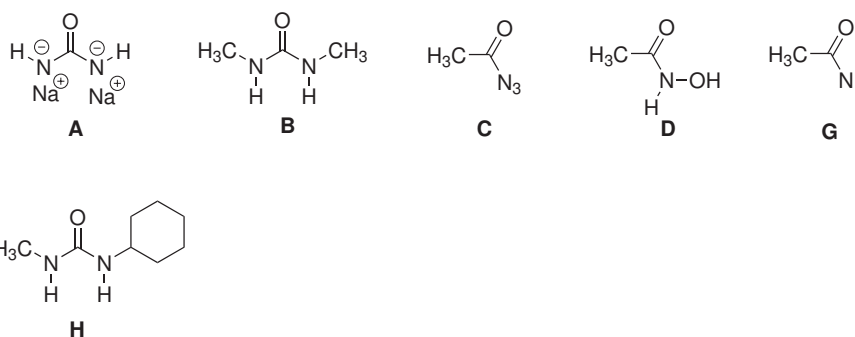
Mechanismus pak vypadá takto:



3. Při přípravě 4,5-dihydroxyimidazolidinonu je třeba použít bazické prostředí, aby nedocházelo k reakci produktu s druhým ekvivalentem močoviny za vzniku glykolorilu nebo dehydrataci za vzniku hydantoinu. V kyselém prostředí by docházelo k protonaci OH skupiny a jejímu odstoupení, jak je patrné z podúlohy 2. Po izolaci 4,5-dihydroxyimidazolidinonu a přidání *N,N'*-dimethylmočoviny je tato protonace naopak žádoucí.



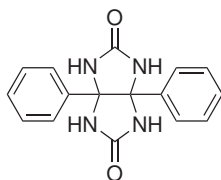
4. Tato úloha Vám celkem šla, většina si s Curtiovým odbouráváním azidů a Lossenovým odbouráváním hydroxamových kyselin poradila.



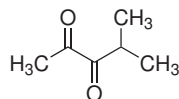
E – zahřívání

F – tosylchlorid nebo acetylchlorid + báze

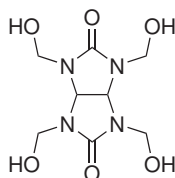
5. 1,5-difenylglykoloril



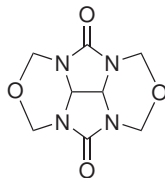
6. 4-methylpentan-2,3-dion



7. Mezi uvedenými odpověďmi se objevil i cucurbit[6]uril. Ten ovšem vzniká pouze v kyselém prostředí, neboť je potřebné vzniklé hydroxymethylové skupiny naprotonovat, aby mohla odstoupit voda. Správná odpověď je 2,4,6,8-tetrakis(hydroxymethyl)glykoloril:



8. Zde v kyselém prostředí dochází na každé „straně“ glykolurilu k protonaci jedné hydroxyskupiny, vzniká dobře odstupující skupina $-\text{OH}_2^+$ a druhá $-\text{OH}$ skupina reaguje jako nukleofil za vzniku takového etheru:



9. Formalín je nasycený vodný roztok formaldehydu. Z něj pochopitelně dochází k těkání toxických formaldehydových par, proto je nebezpečnější, než paraformaldehyd. Tato polymerní forma formaldehydu je za normální teploty stálá a k uvolňování formaldehydu dochází až po zahřátí, je tedy bezpečnější.