

Стратегия органического синтеза

*Курс лекций для студентов
Химического факультета МГУ
имени М. В. Ломоносова*

*Автор и лектор
доктор химических наук
Дядченко В. П.*

Лекция 4

Устойчивость **ВОС**-защитной группы

Защита устойчива к действию:

H_2O при $\text{pH} > 4$

DIBAL-H , NaBH_4 , $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH-R}$,
 LiAlH_4 (0°C), многих нуклеофилов

Защита разрушается при действии:

H_2O при $\text{pH} < 4$

LiAlH_4 ($>0^\circ\text{C}$), R-Li , R-MgX ,

$\text{CrO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ (Джонс)

M. Schelhaas, H. Waldman,
Angew. Chem. Intern. Ed. Engl., 1996, v. 35, p. 2056-2083

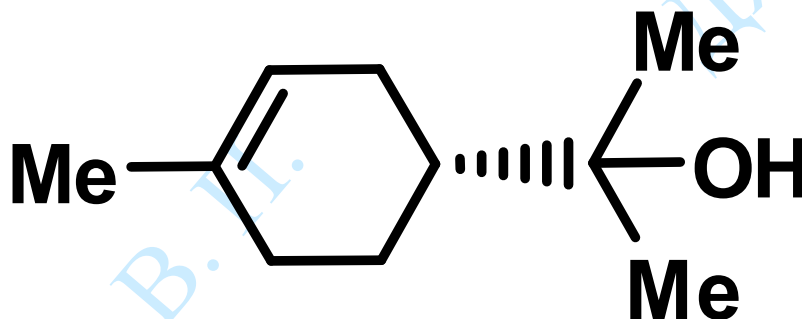
**“The best protecting group
is no protecting group”**

**Планирование
многостадийных
синтезов**

***ретросинтетический
анализ***

Терпинеол

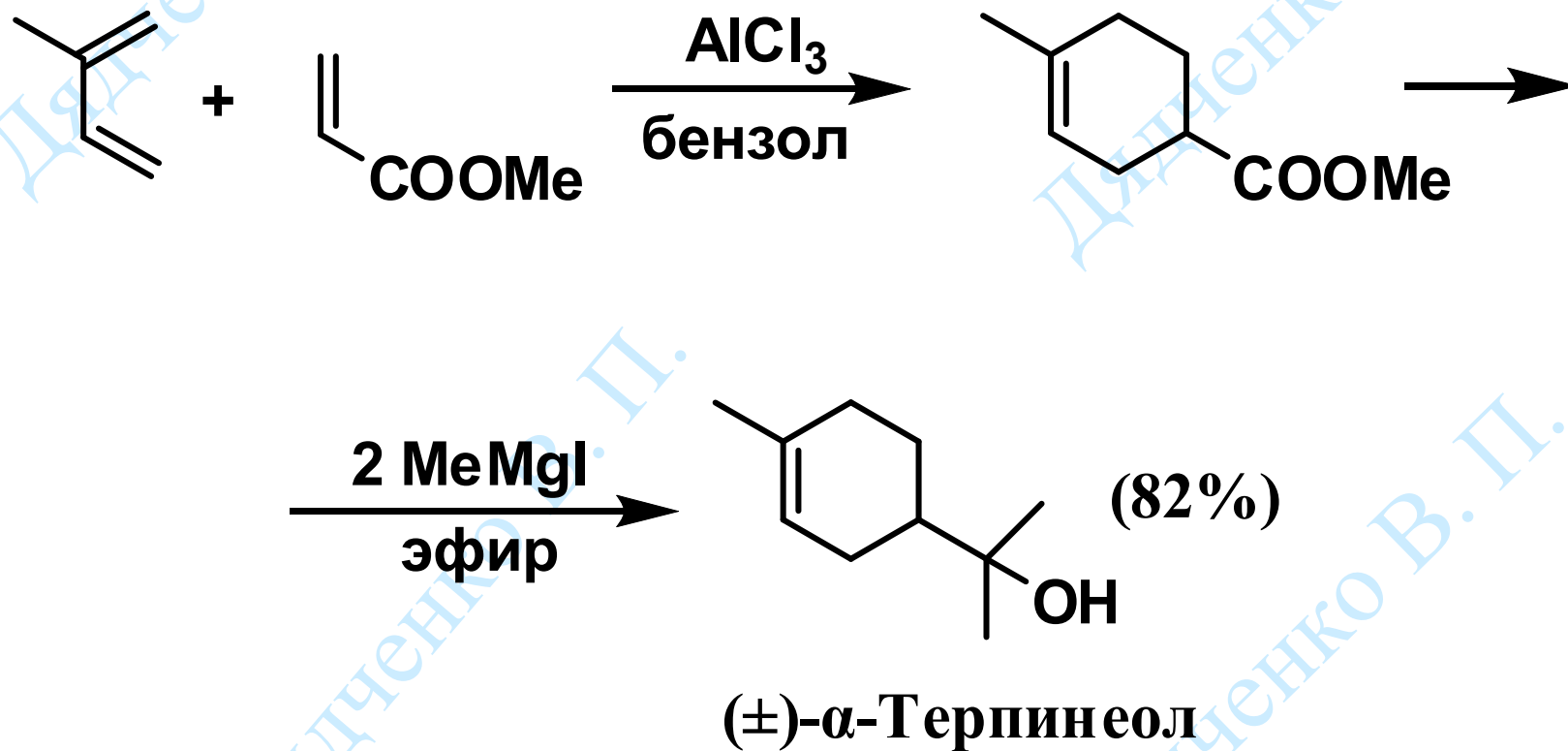
Содержится в померанцевом, камфарном, гераниевом, петигреневом маслах



(R)-α-Терпинеол

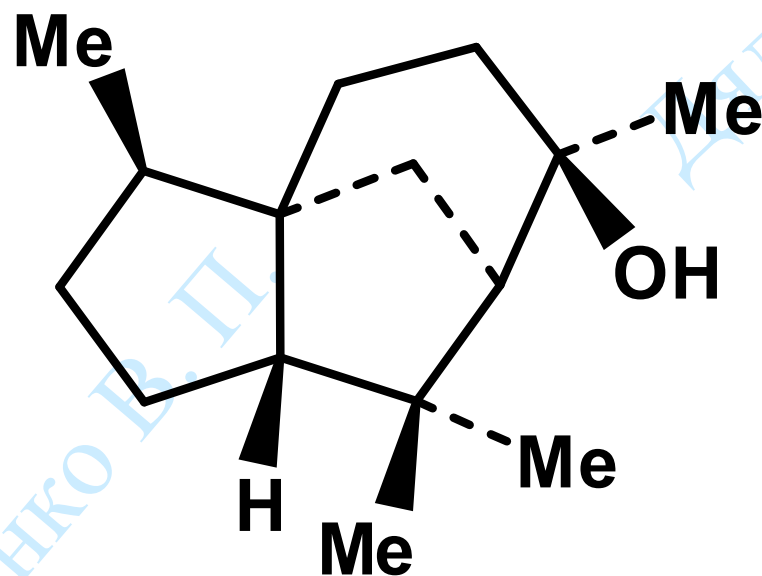
Запах сирени

Синтез терпинеола



Цедрол

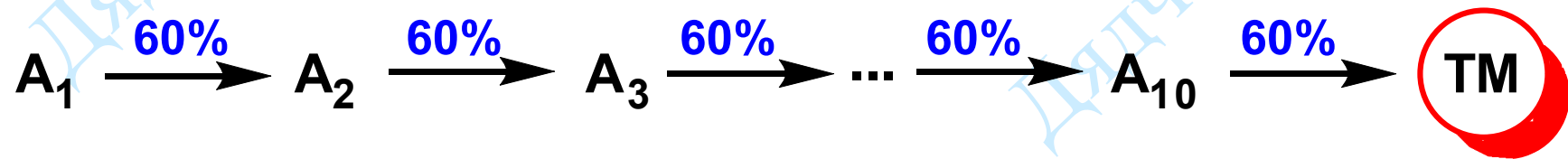
Содержится в маслах кипариса и кедрового дерева



Применяется в парфюмерии

Молекула вещества,
которое надо синтезировать,
называется **целевой молекулой**,
TM (*Target Molecule*)

Арифметический демон

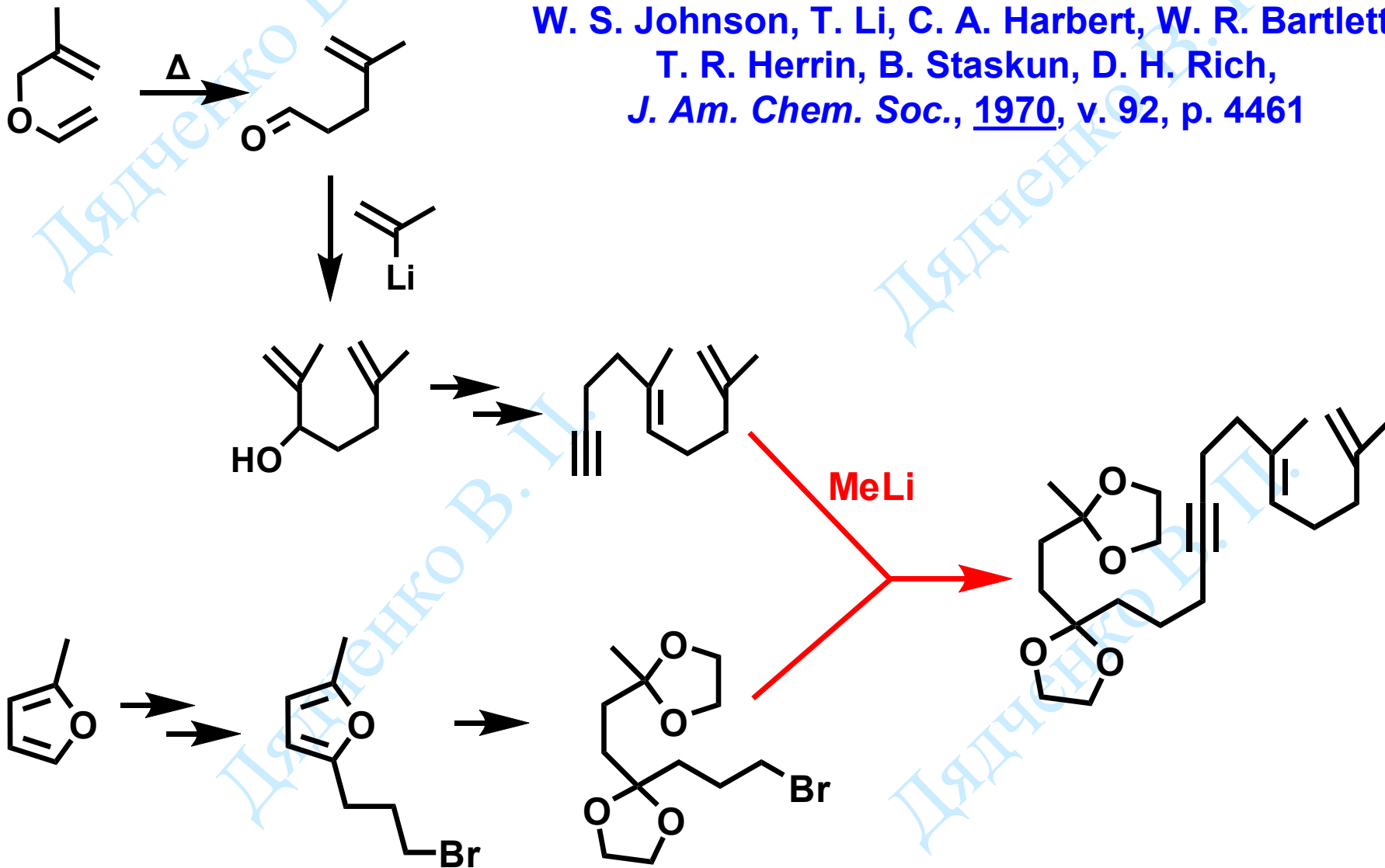


Суммарный выход = $0,6^{10} = 6 \cdot 10^{-3}$, или 0,6%

99% усилий потрачены впустую!

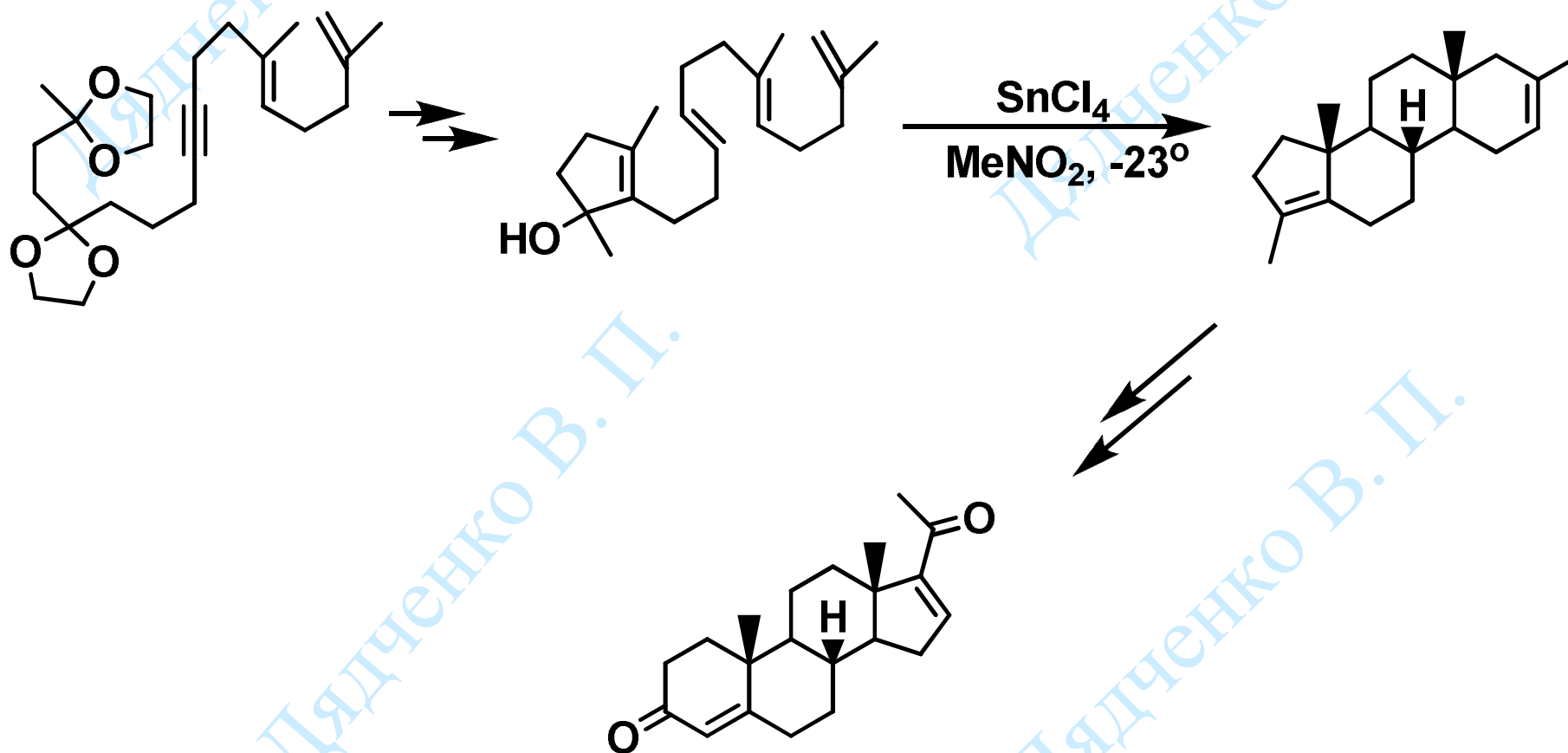
Конвергентный синтез

W. S. Johnson, T. Li, C. A. Harbert, W. R. Bartlett,
T. R. Herrin, B. Staskun, D. H. Rich,
J. Am. Chem. Soc., 1970, v. 92, p. 4461



Синтез стероида

W. S. Johnson, T. Li, C. A. Harbert, W. R. Bartlett, T. R. Herrin, B. Staskun,
D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, v. 92, p. 4461



16,17-Дегидропрогестерон

Нобелевская премия по химии 1990 г.



Elias J. Corey

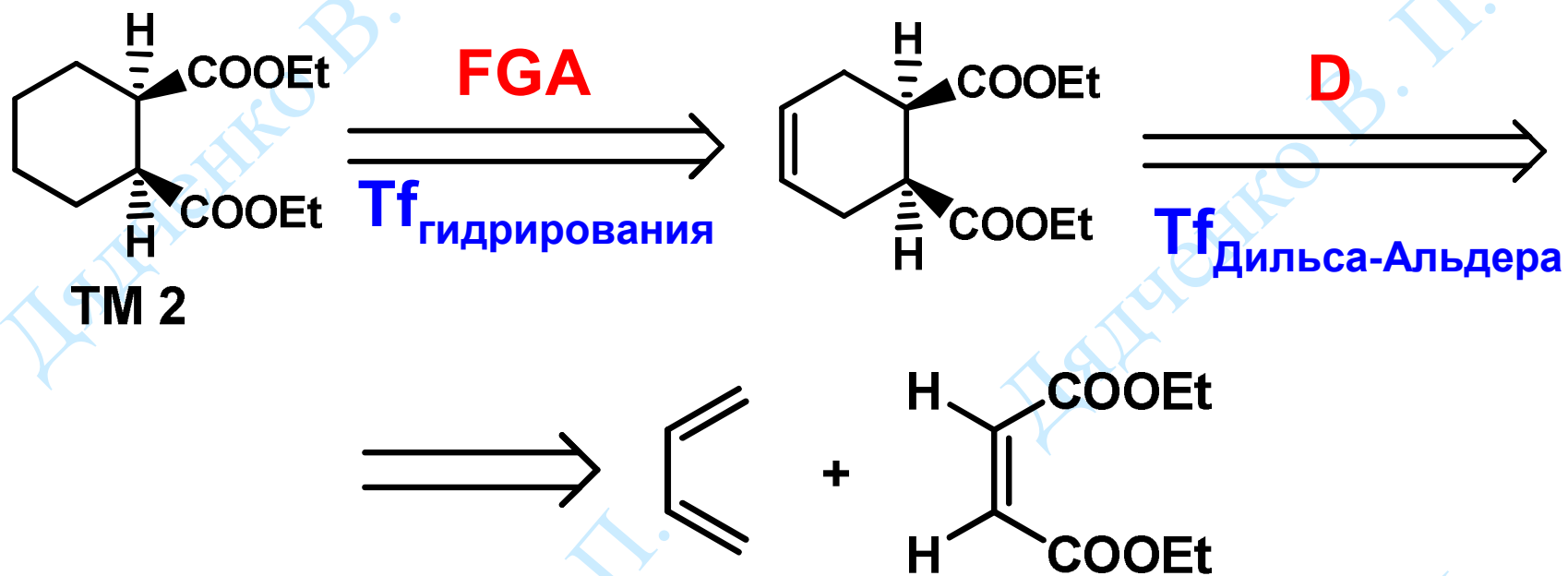
Рекомендуемая литература по стратегии и тактике органического синтеза

1. S. Warren, *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, Wiley, Chichester, 1982, 391 pp.
2. S. Warren, *Workbook for Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, Wiley, Chichester, 1982, 540 pp.
3. J.-H. Fuhrhop, G. Penzlin, *Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials*, Wiley, 1994, 444 pp.
4. F. Serratosa, J. Xicart, *Organic Chemistry in Action: The Design of Organic Synthesis*, Elsevier, Amsterdam, 1996, 539 pp.
5. T.-L. Ho, *Tactics of Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994, 450 pp.

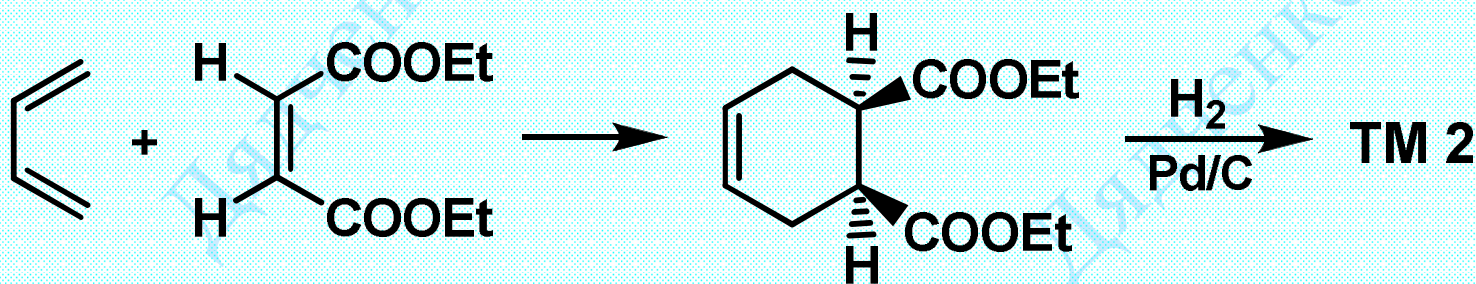
Трансформ

**Мысленно проводимые реакции,
обратные реакциям синтеза,
называются трансформами (Tf)**

Анализ



Синтез



Типы трансформов (в направлении анализа)

D – disconnection - расчленение

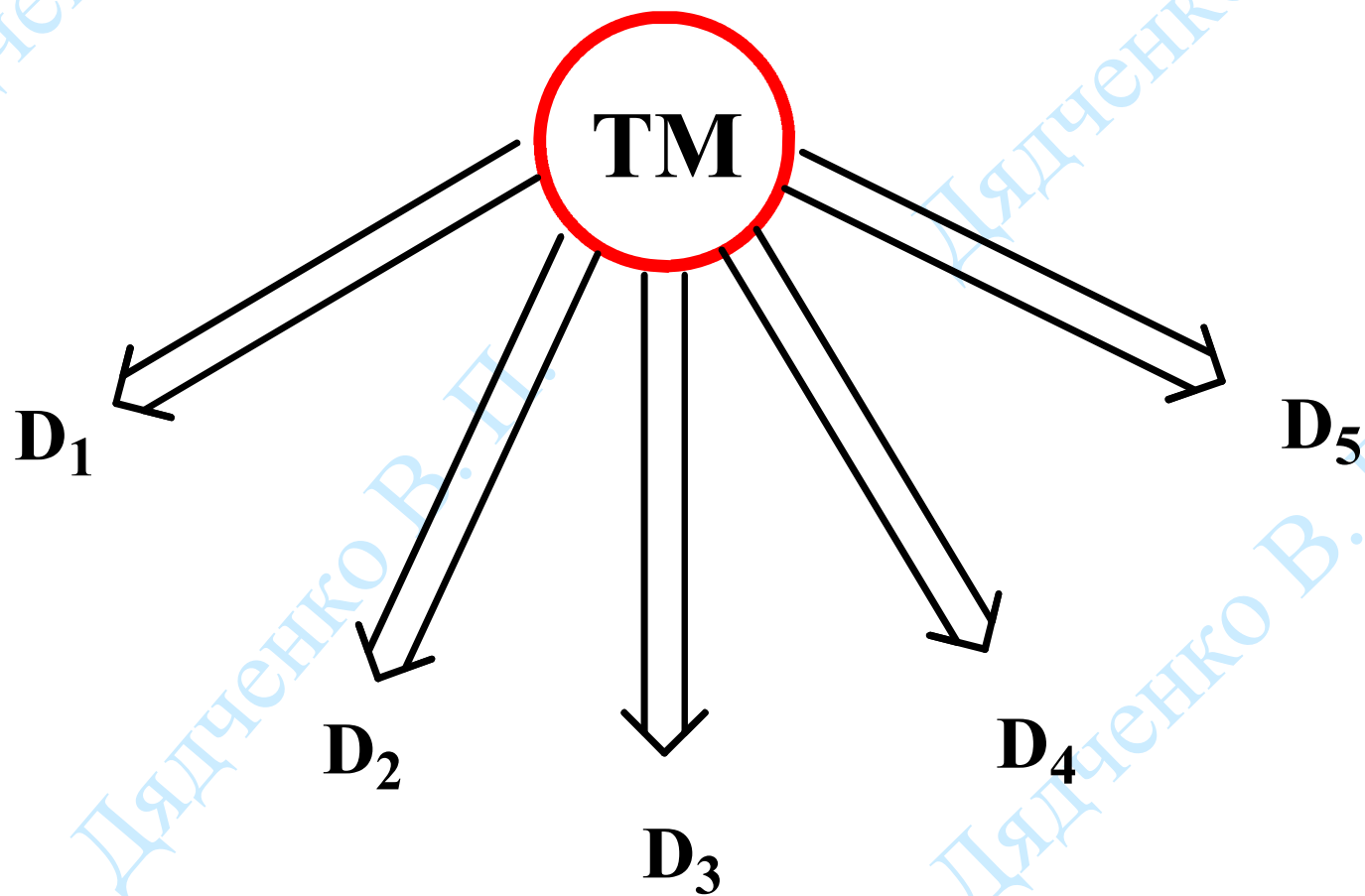
R – reconnection – сочленение (например, в цикл)

FGA – functional group addition –
добавление функциональной группы

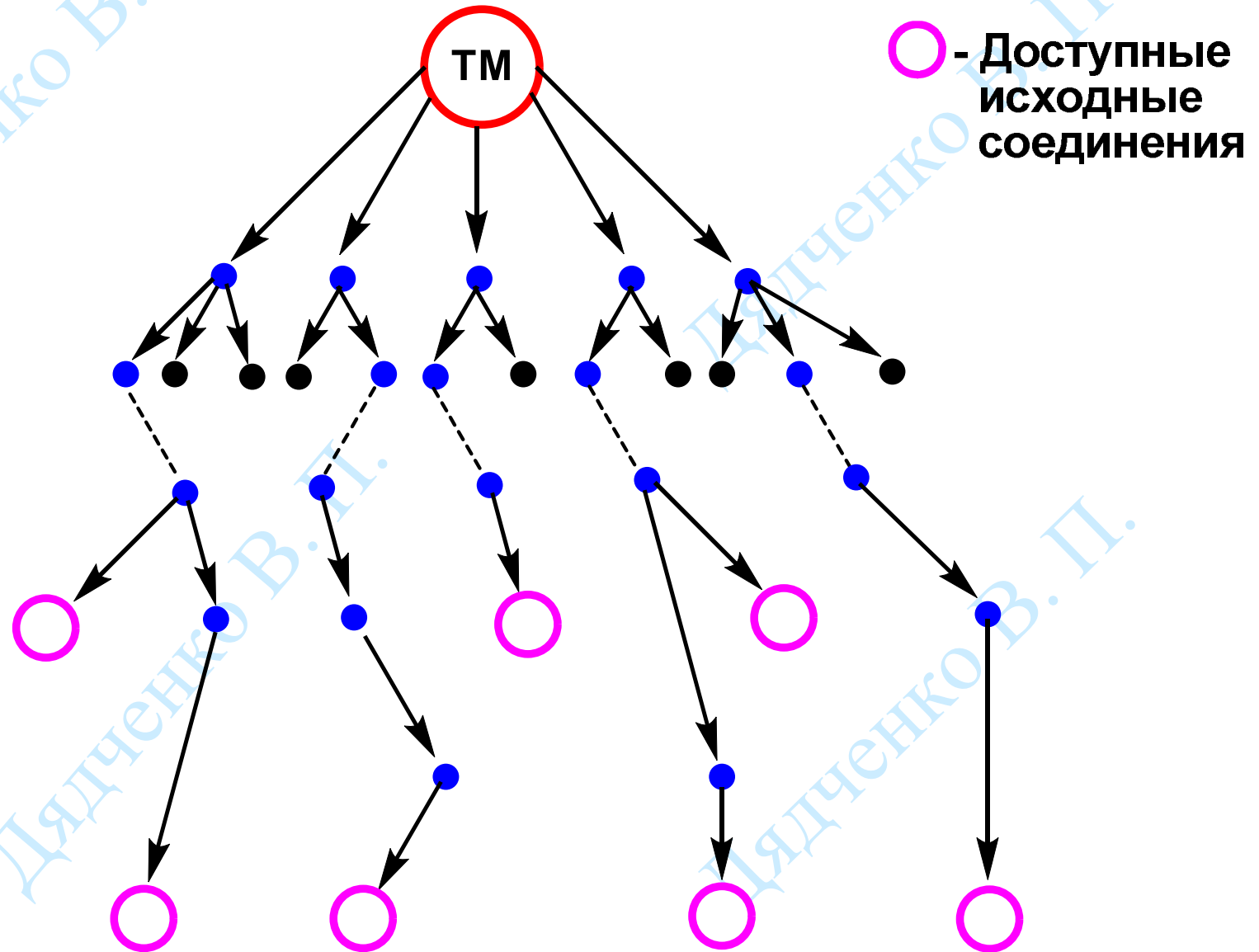
FGI – functional group interconversion –
замена одной функциональной группы на другую

Rt – rearrangement - перегруппировка

Первичные расчленения ТМ



Дерево синтеза



Компьютерные программы для планирования синтеза

LHASA – *Logic and Heuristics Applied
to Synthetic Analysis (1976 г.)*

SYNGEN – *Synthesis Generation (1986 г.)*

MARSEIL/SOS – *Multi Approaches
for the Research of Synthesis
by Efficient and Interactive Logic/
Simulated Organic Synthesis (1988 г.)*

Два варианта задачи:

- 1) Синтез ТМ из известного, заданного соединения.**
- 2) Синтез ТМ при неопределенности исходного соединения.**

Два допущения в ретросинтетическом анализе:

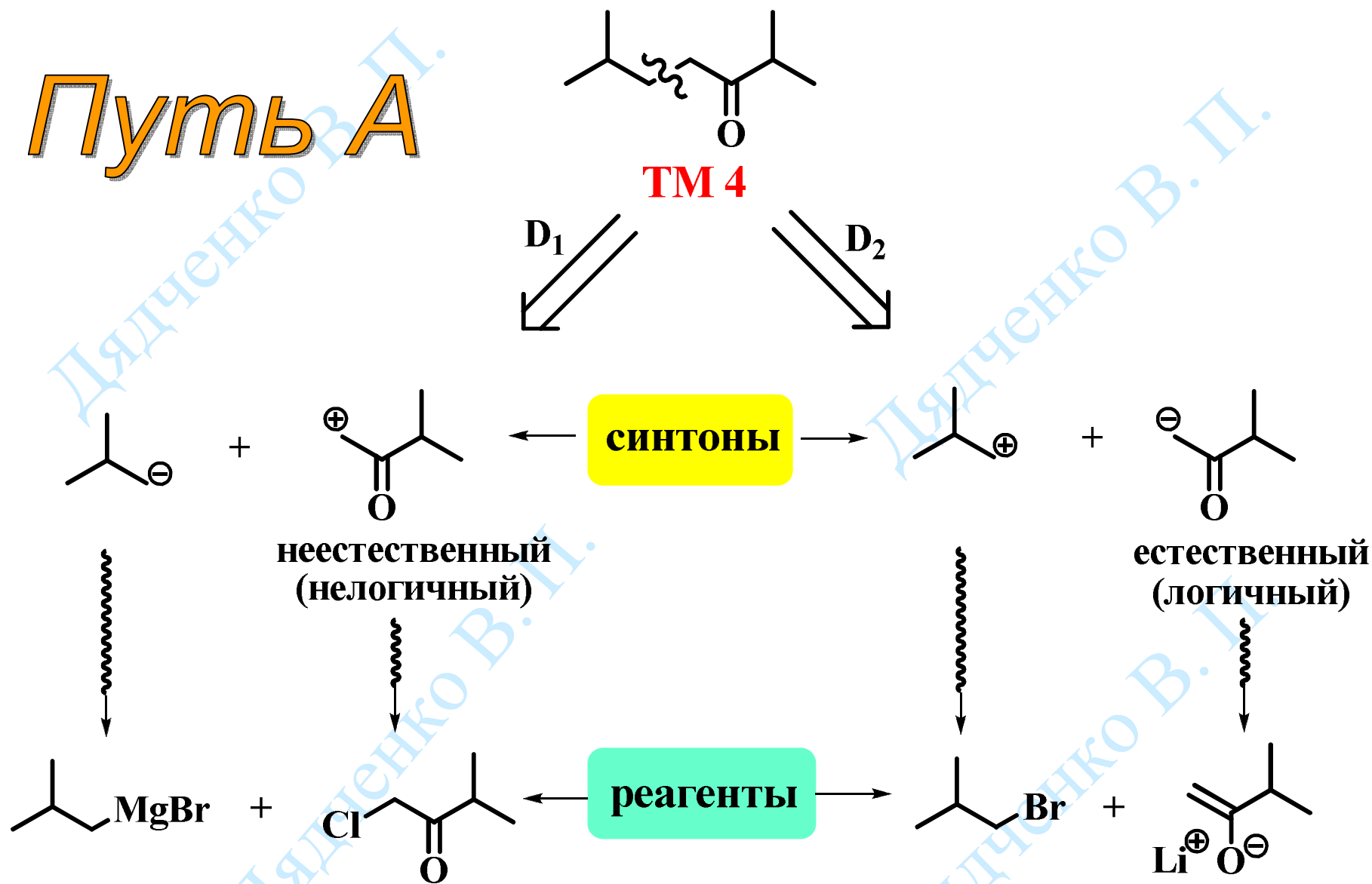
1. Ключевые связи в ходе синтеза должны создаваться малой последовательностью реакций, а лучше всего – одной реакцией.

2. В ходе синтеза связи будут создаваться реакциями, включающими **ионные интермедиаты**.

Синтон

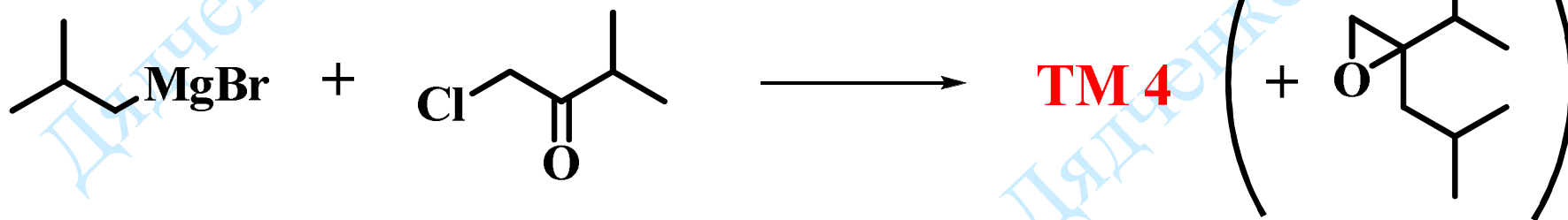
Идеализированный фрагмент
(катион, анион),
возникающий в результате
трансформа “расчленение” (D),
называется **синтоном** (*synthon*).

Путь А

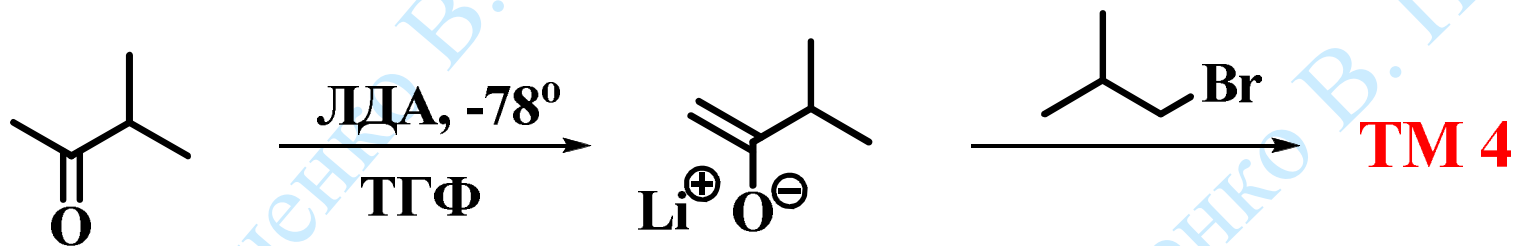


Синтез по пути А

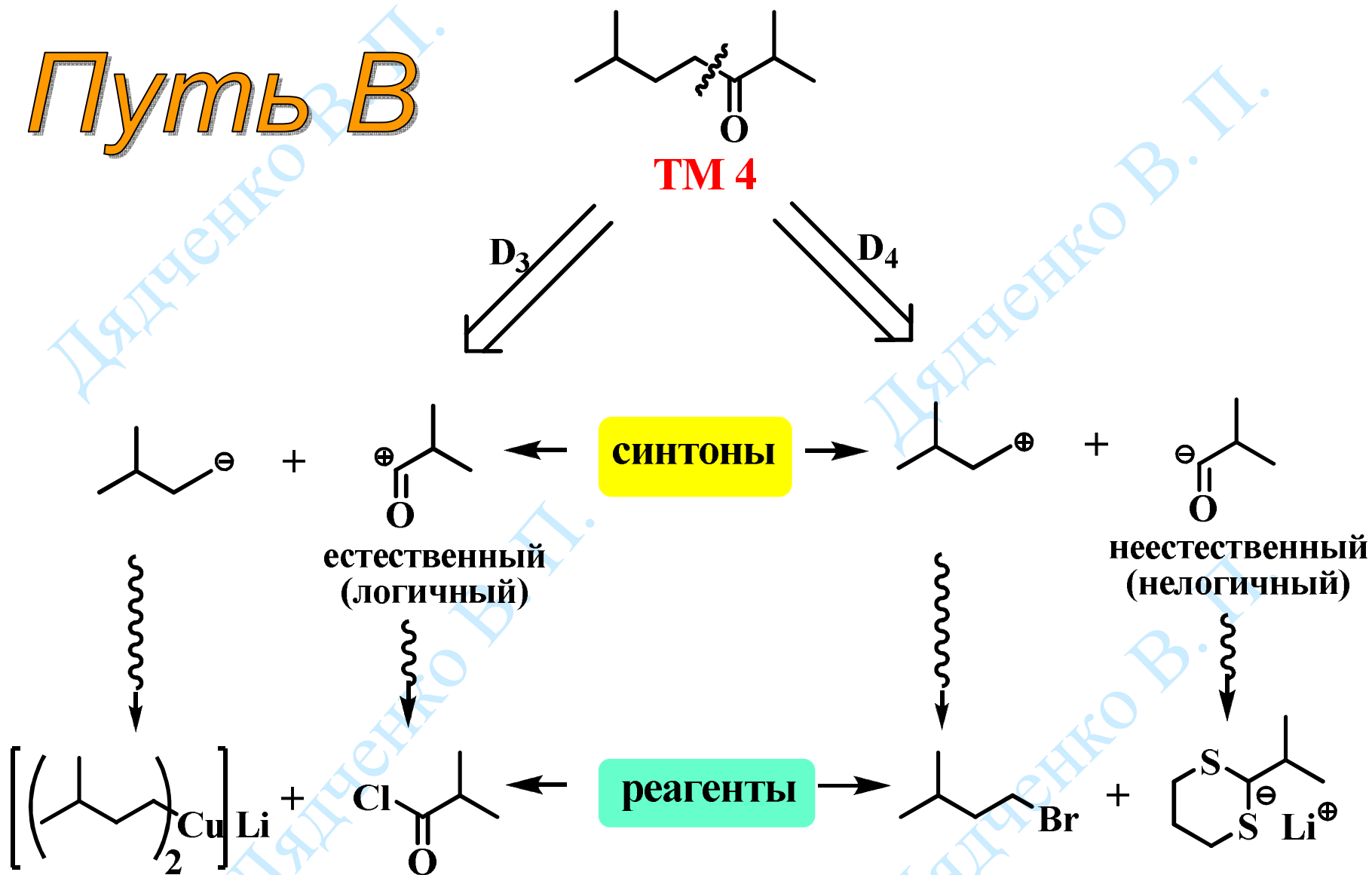
Синтез 1:



Синтез 2:

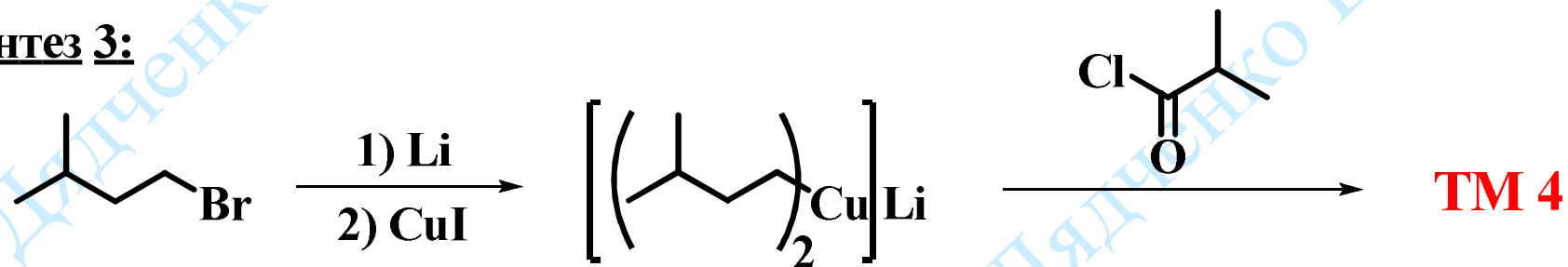


Путь В

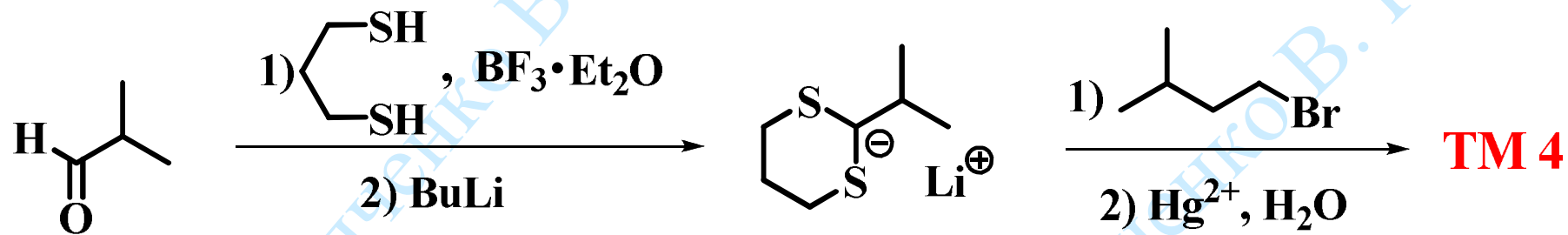


Синтез по пути В

Синтез 3:



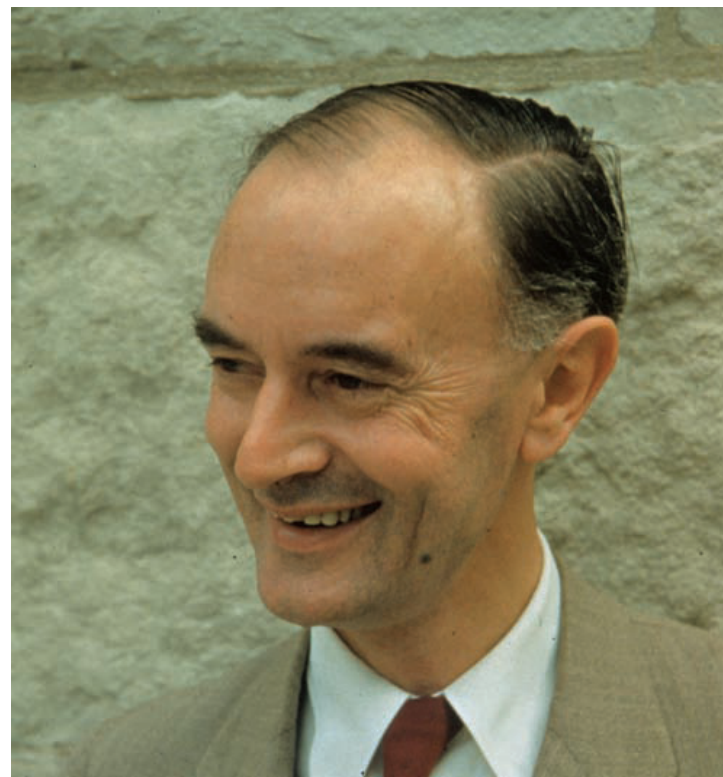
Синтез 4:



*Существует ли
альтернирование зарядов?*



Arthur Lapworth
1872 - 1941



Christofer Ingold
1893 - 1970

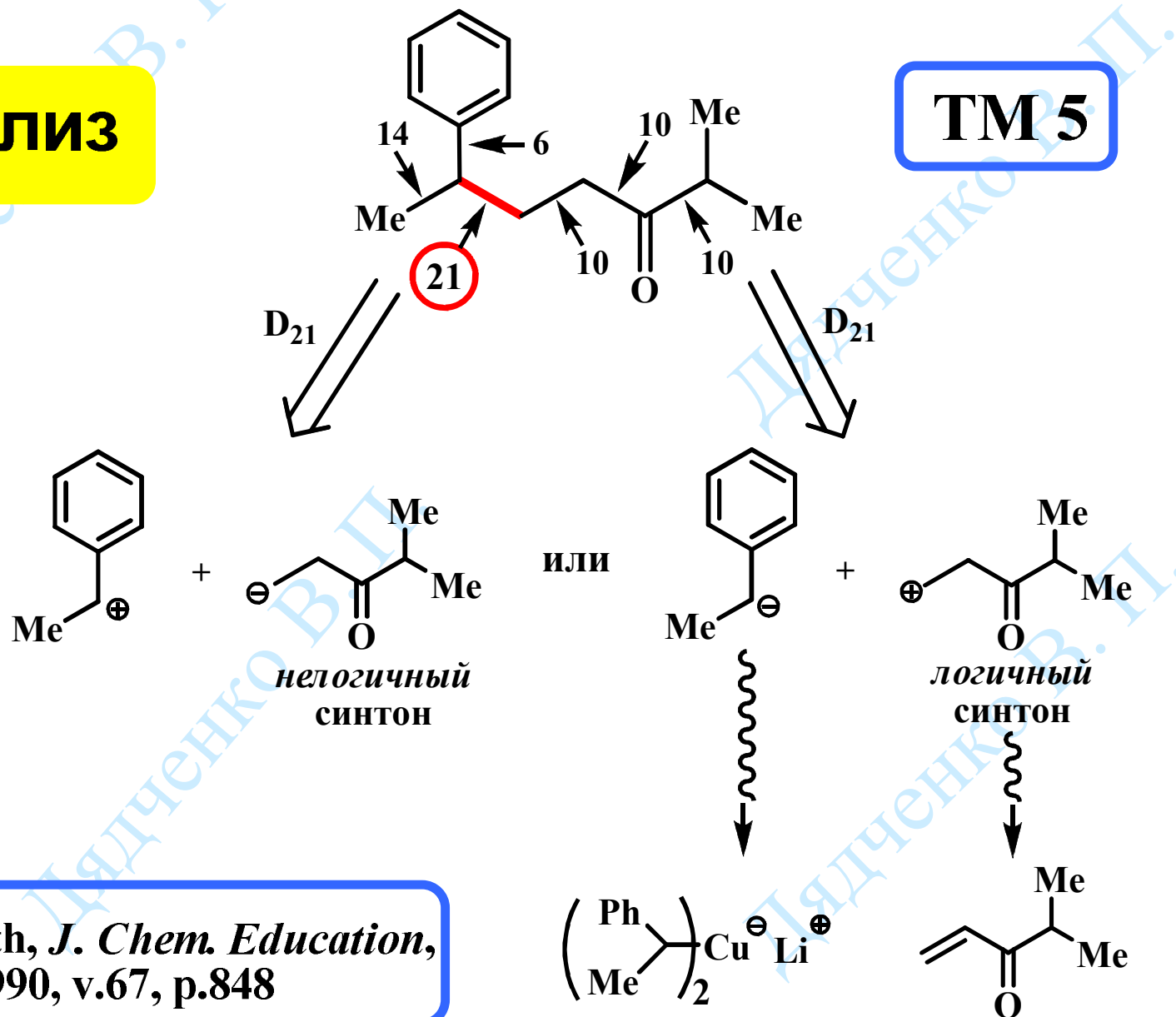
Принципы планирования синтеза ТМ из заданного исходного соединения:

- 1. Определите положение остова исходного соединения в ТМ.**
- 2. Проведите расчленение связи, которая дает максимальное упрощение структуры.
Воспользуйтесь принципом "малого укуса" ("small bite").**
- 3. Припишите продуктам расчленения заряды.
При этом Вы получите синтоны.**
- 4. Найдите реагенты, соответствующие этим синтонам.**
- 5. Выберите наилучшую комбинацию синтонов с учетом соответствующих реагентов.**
- 6. Повторите процедуру до тех пор, пока не найдете способы построения всех интересующих Вас связей С-С.**
- 7. Обратите ретросинтетическую процедуру и напишите схему синтеза.**

Формализованный подход М. Смита

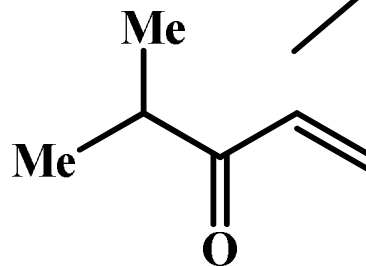
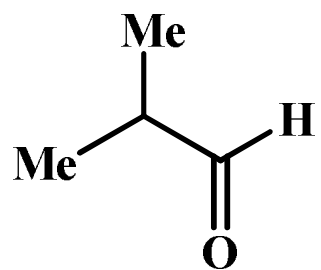
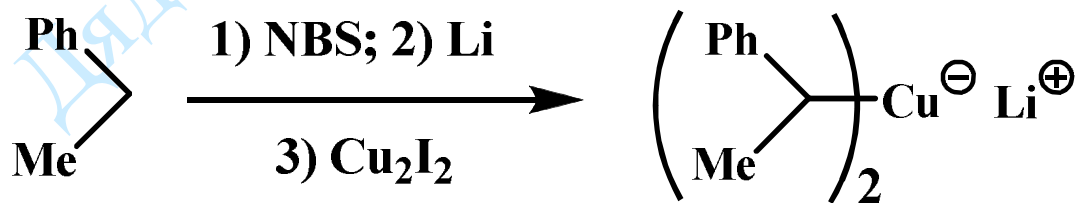
Анализ

TM5



M. B. Smith, *J. Chem. Education*,
1990, v.67, p.848

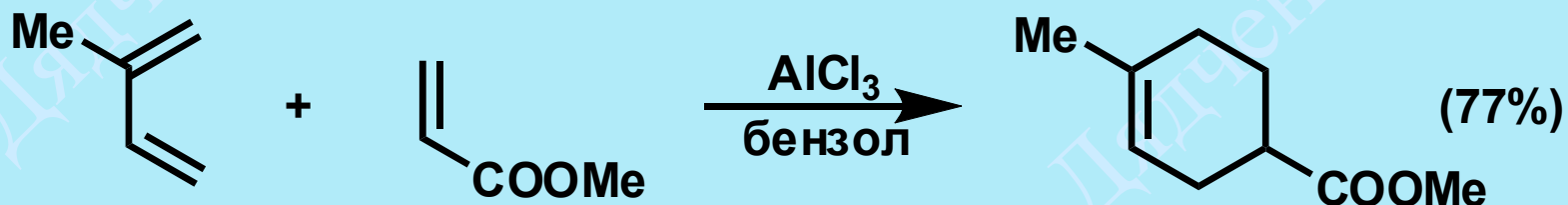
Синтез



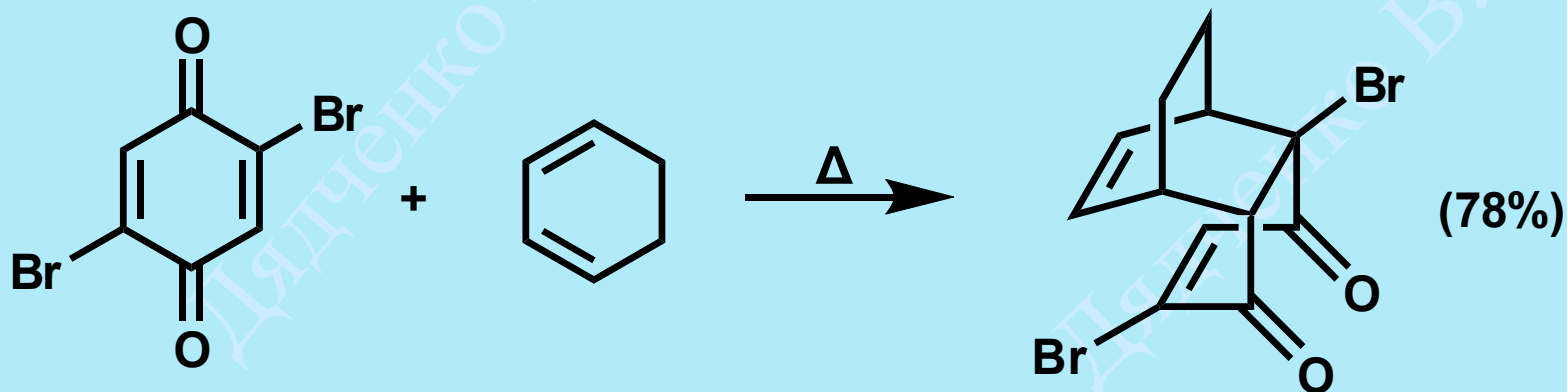
TM 5

Мощные реакции

Карбоциклическая реакция Дильса-Альдера

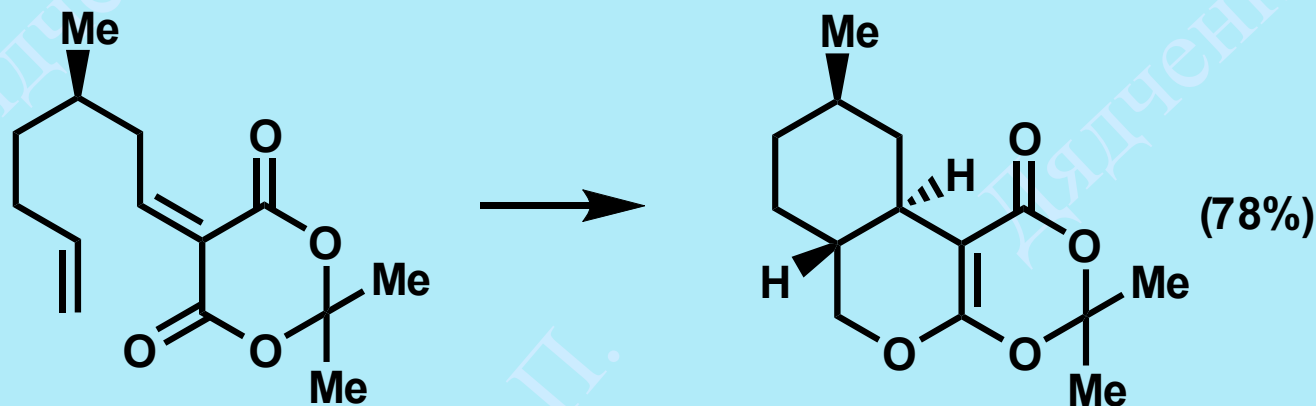


Реакция Дильса-Альдера с хинонами

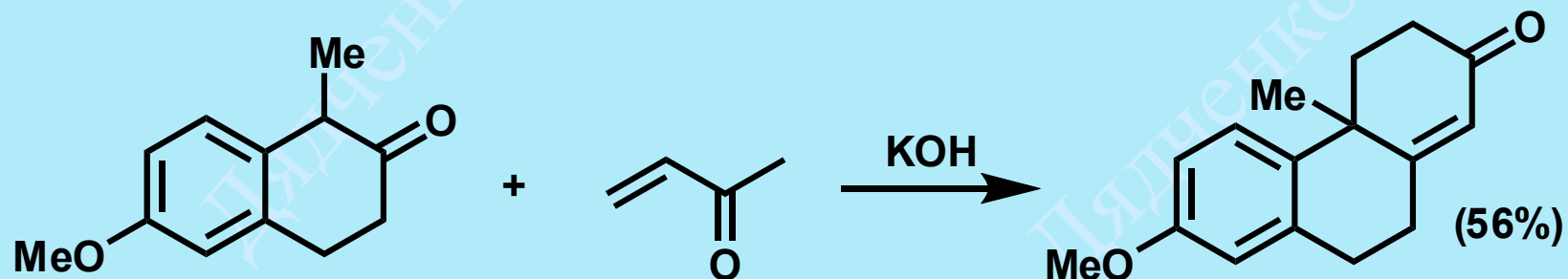


Мощные реакции

Гетеро-реакция Дильса-Альдера

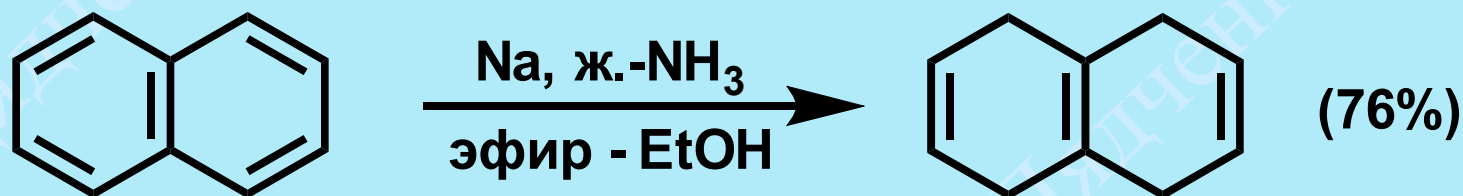


Аннелирование по Робинсону

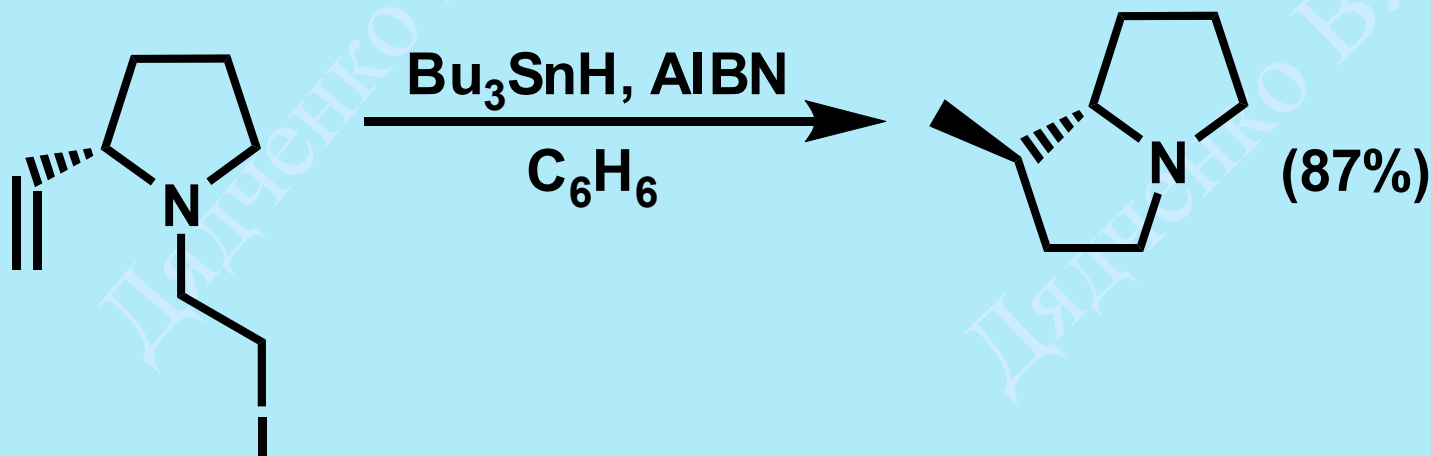


Мощные реакции

Парциальное восстановление по Берчу

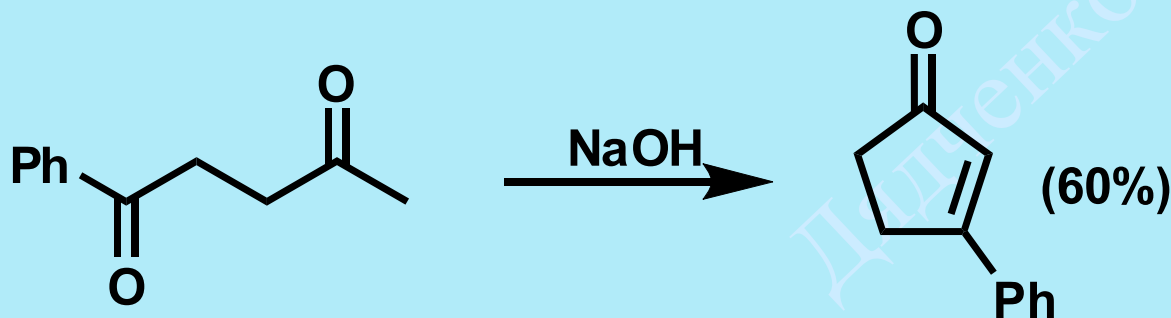


Внутримолекулярная радикальная π-циклизация

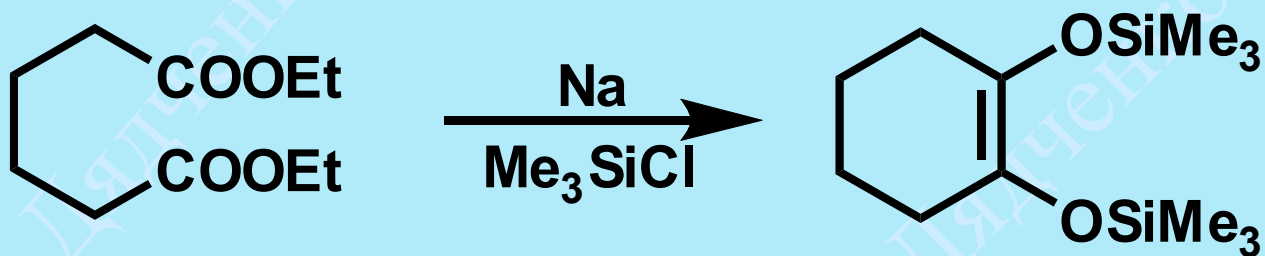


Мощные реакции

Альдольная конденсация

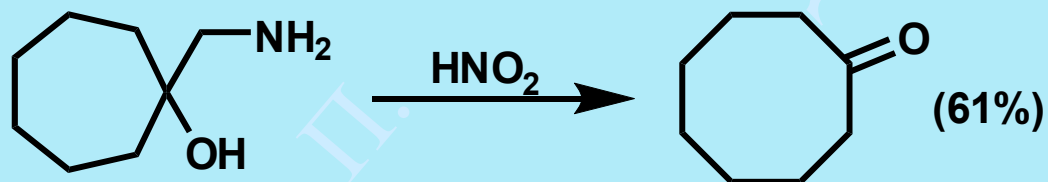
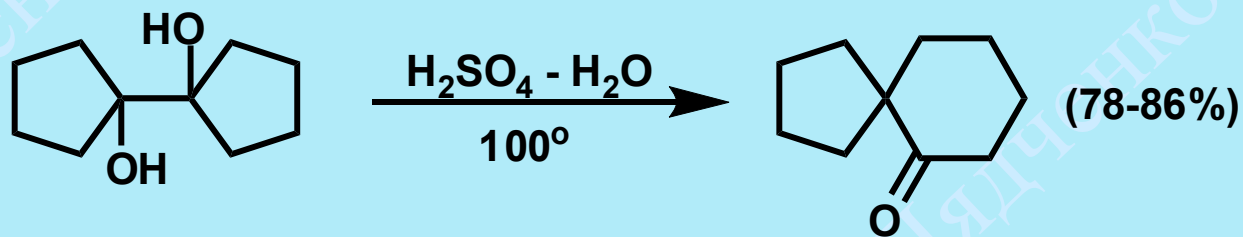


Ацилиновая конденсация, приводящая к карбоциклам

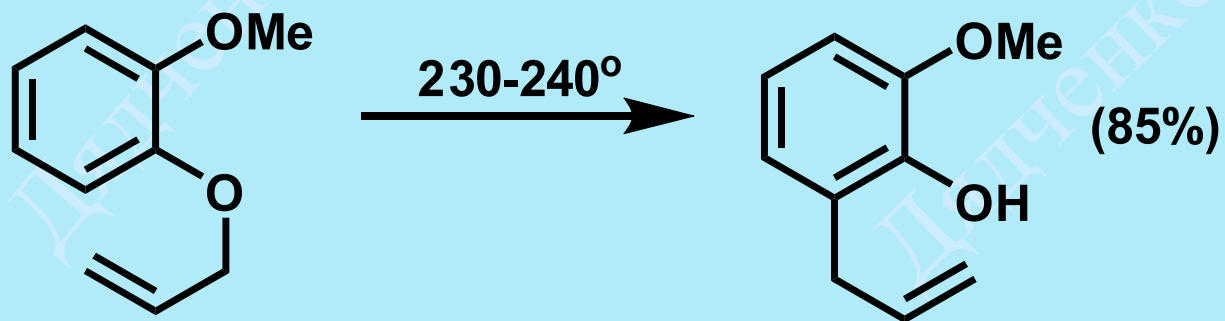


Мощные реакции

Катионные перегруппировки

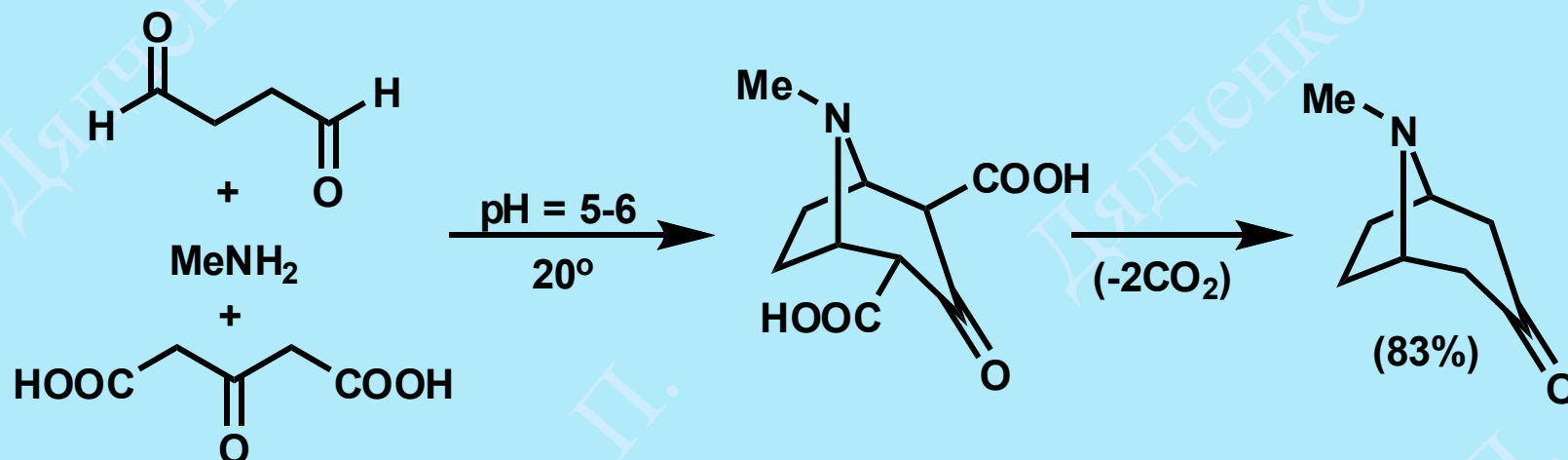


Сигматропная перегруппировка Кляйзена

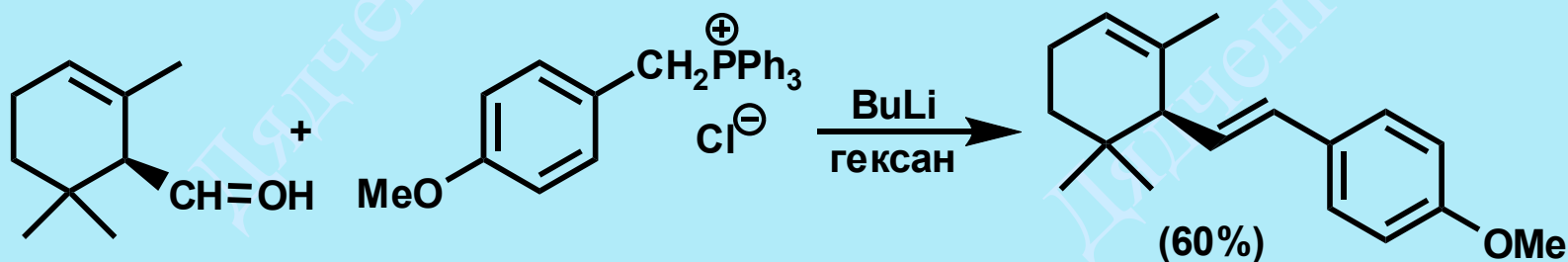


Мощные реакции

Конденсация Манниха



Олефинирование по Виттигу



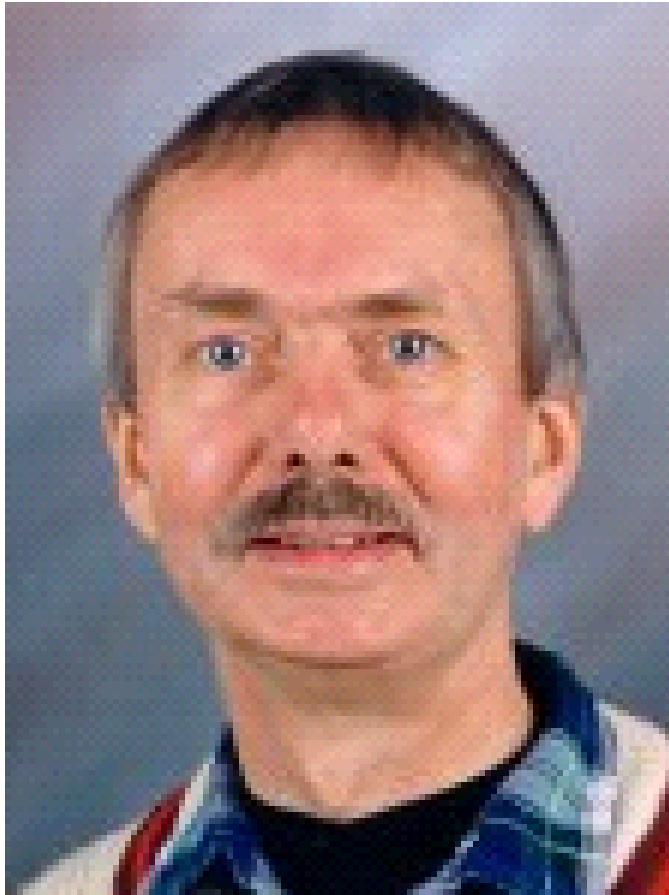
Стратегические связи

E. J. Corey:

"There are usually certain bonds in a molecule whose disconnection in the retrosynthetic direction leads to a significant simplification of the ... molecule.

These are termed **strategic bonds."**

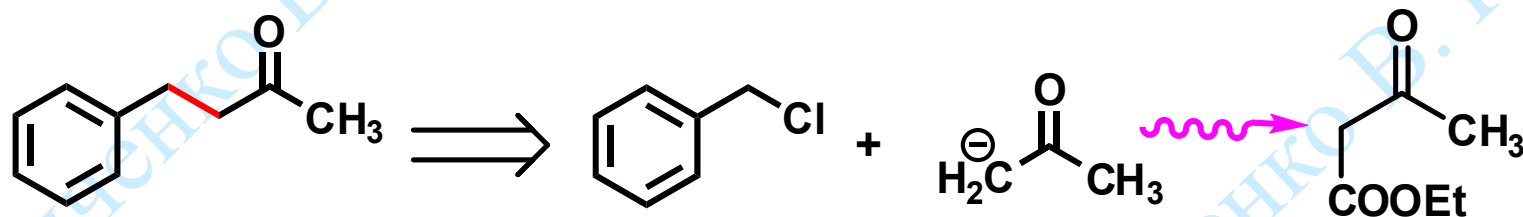
Stuart Warren



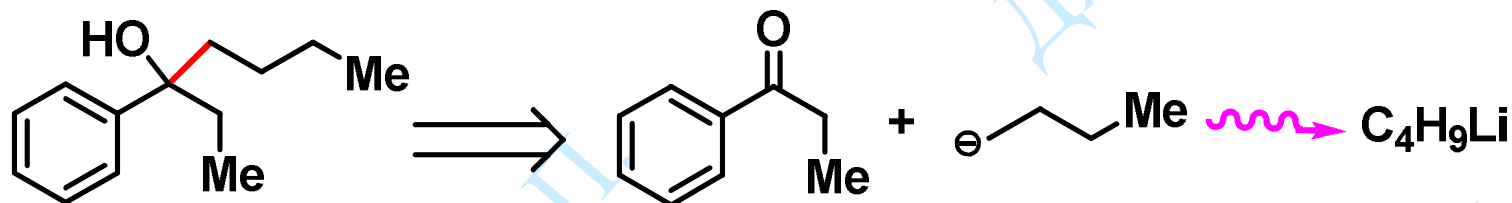
**Churchill College, Cambridge, UK,
now retired.**

Стратегические связи

1. Связи, расположенные в середине молекулы:



2. Связи, идущие из точки ветвления:



3. Связи, непосредственно присоединенные к циклу:

