

***Тот, кто не смотрит
вперед
оказывается позади
Д. Герберт***



Лекция №4

Ретросинтетический анализ

Ретросинтетический анализ

- Серия блестящих синтезов, выполненных *в группе Кори*
- В своей *Нобелевской лекции* Кори специально подчеркнул, что “ключом к успеху множества многостадийных синтезов, которые были осуществлены в нашей лаборатории за последние годы, было *изобретение новой методологии*”

Ретросинтетический анализ

- Включает *анализ особенностей структуры ЦМ* и последующие *манипуляции со структурами в направлении, обратном синтезу*

Основные понятия ретросинтетического анализа

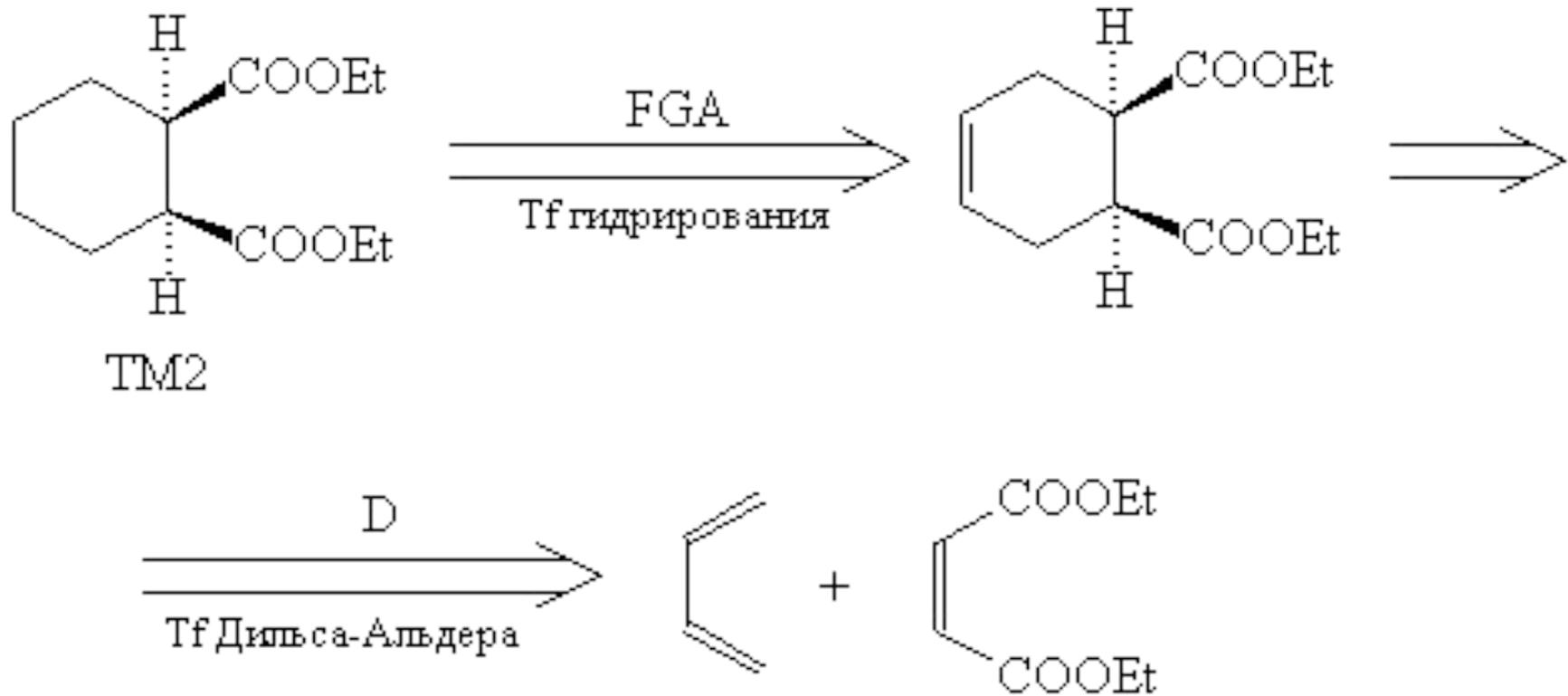
- **Целевая молекула** – ТМ (target molecule) или ЦМ
- **Молекулярная сложность**
В основе ретросинтетического анализа лежит идея постепенного **уменьшения** молекулярной сложности

Основные понятия ретросинтетического анализа

- Проводят последовательное **упрощение структуры ТМ** в соответствии с определенными правилами до тех пор, пока не будет получено доступное соединение, либо такое соединение, способ синтеза которого известен



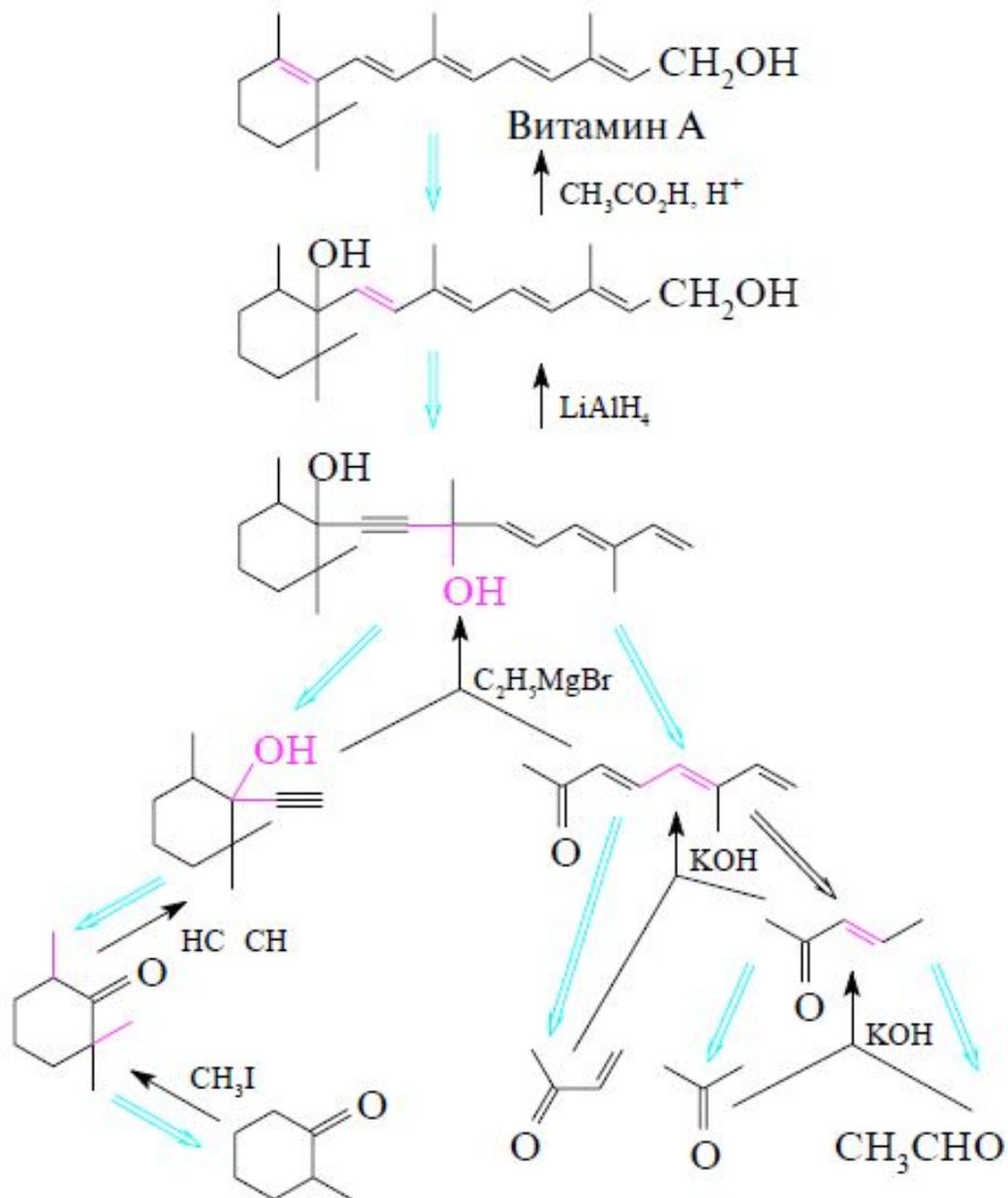
Пример ретросинтетического анализа



Основные понятия ретросинтетического анализа

- Мысленно проводимые реакции, обратные реакциям синтеза, называются **трансформами (Tf)** (**Трансформации** – переход от соединения к ближайшему предшественнику)
- Для того чтобы отличить трансформ от реальной реакции, используют **двойную стрелку**

- Пример
Цветные
двойные
стрелки –
трансформации
Изменяющиеся
связи выделены
цветом



Основные понятия ретросинтетического анализа

- Наиболее часто в анализе встречаются следующие *типы трансформов*:
- **Расчленение D** (disconnection):
 - расчленение *цепи* - **CHD**
(chain disconnection)
 - расчленение *цикла* - **RGD**
(ring disconnection)
 - отщепление *функциональной группы* - **FGD** (functional group disconnection)
 - отщепление *ответвления* - **APD**
(appendage disconnection)

Основные понятия ретросинтетического анализа

- Термин "расчленение" означает ***мысленно проводимый разрыв связей***, дающий последовательно более простые молекулы-предшественники, но всегда таким путем, чтобы ***эти связи могли быть вновь созданы*** известными или разумными химическими реакциями

Основные понятия ретросинтетического анализа

- Наиболее часто в анализе встречаются следующие типы трансформов:
- **Сочленение R** (reconnection):
сочленение в *цикл* - **RR** (ring reconnection)

Основные понятия ретросинтетического анализа

- Наиболее часто в анализе встречаются следующие типы трансформов:
- **Введение функциональной группы** - **FGA** (functional group addition)

Основные понятия ретросинтетического анализа

- Наиболее часто в анализе встречаются следующие типы трансформов:
- **Замена одной функциональной группы на другую - FGI**
(functional group interconversion)

Основные понятия ретросинтетического анализа

- Наиболее часто в анализе встречаются следующие типы трансформов:
- **Перегруппировка - Rt**
(rearrangement)

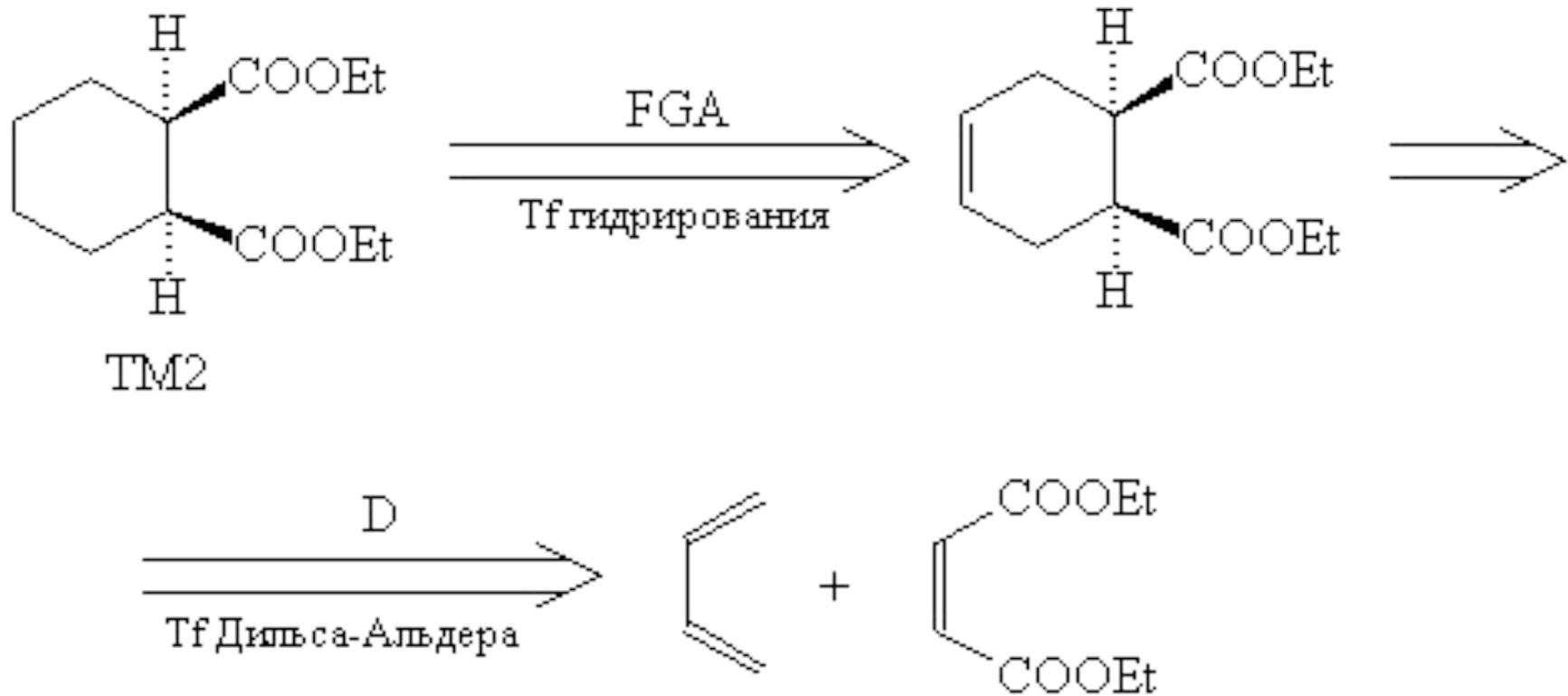
Основные понятия ретросинтетического анализа

- Наиболее часто в анализе встречаются следующие типы трансформов:
- *Tf гидрирования*
- *Tf Дильса-Альдера*
- *и др.*

Ретросинтетический анализ

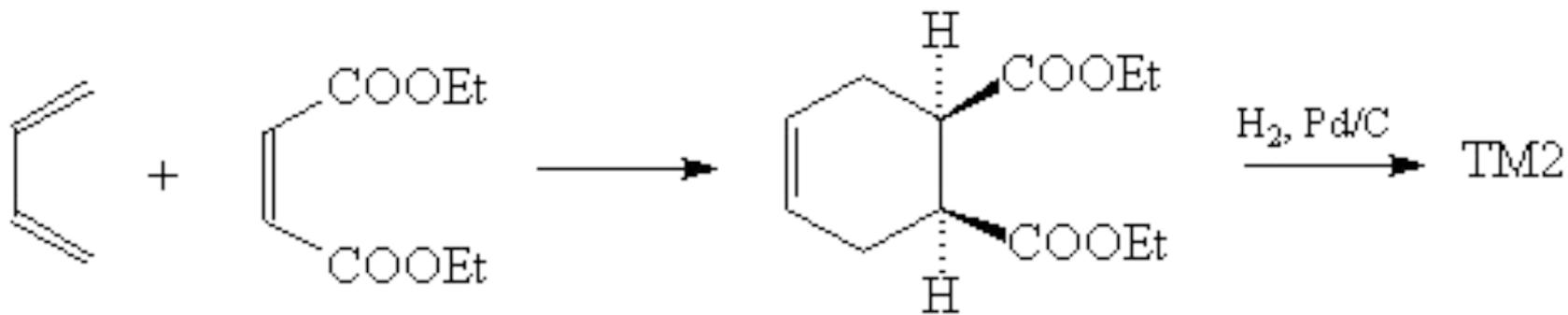
- Мы шаг за шагом изменяем ТМ в **соответствии с известными нам реакциями**, пока не придем к доступному соединению
- На каждом шаге следует проверять, **существует ли реальная реакция** (в направлении синтеза), соответствующая данному трансформу

Пример ретросинтетического анализа

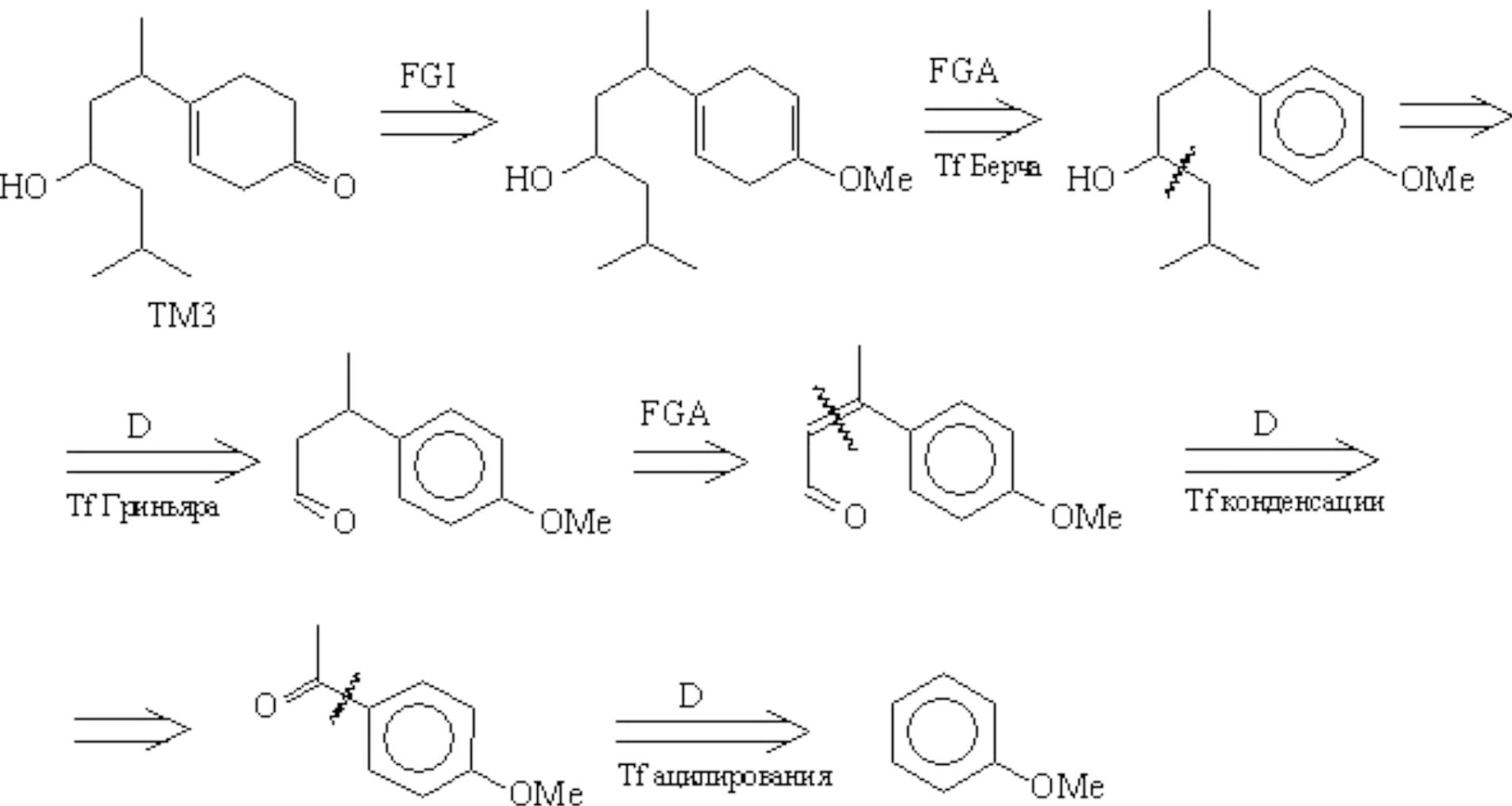


Ретросинтетический анализ

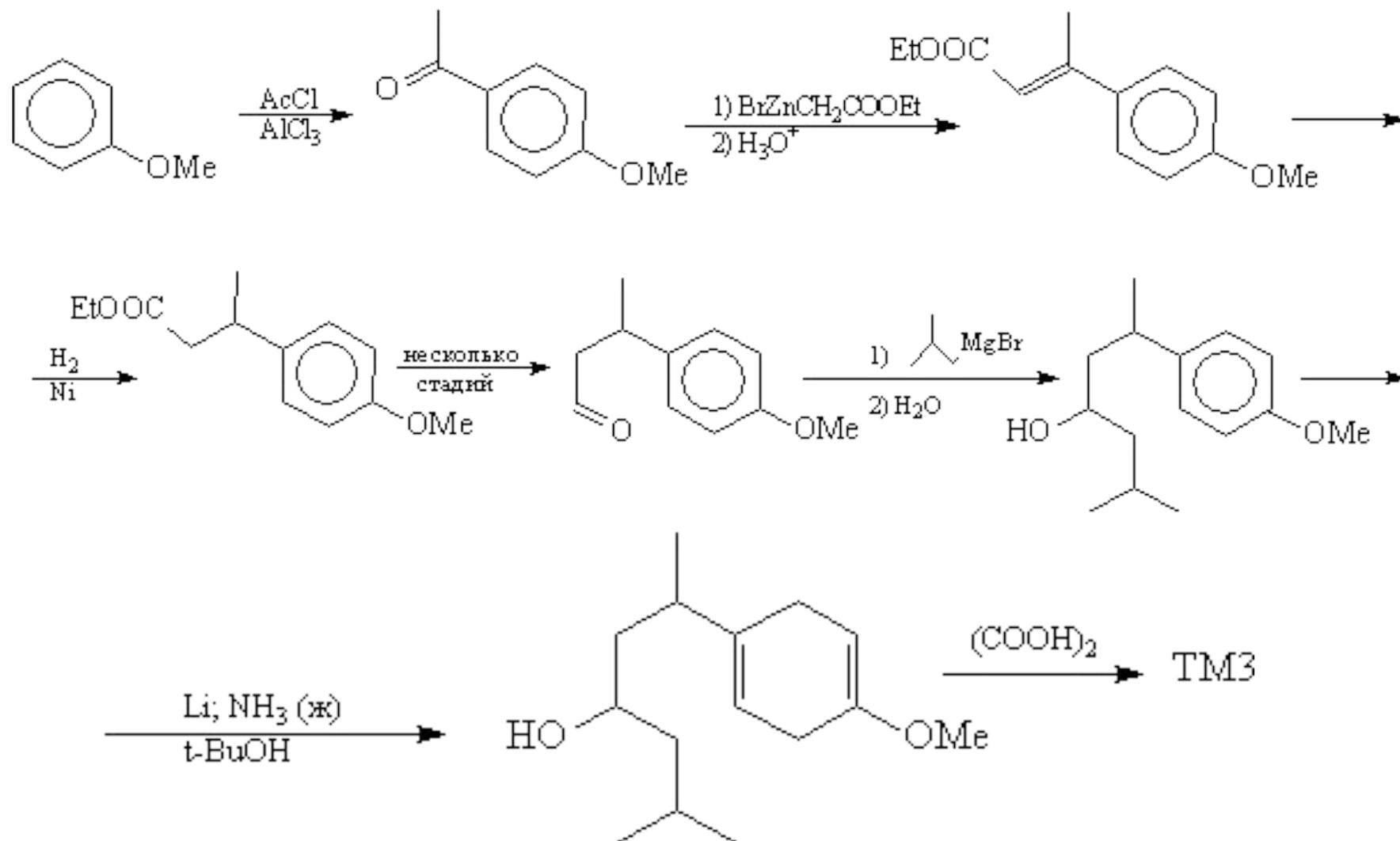
- После анализа можно **написать схему синтеза**



Пример анализа

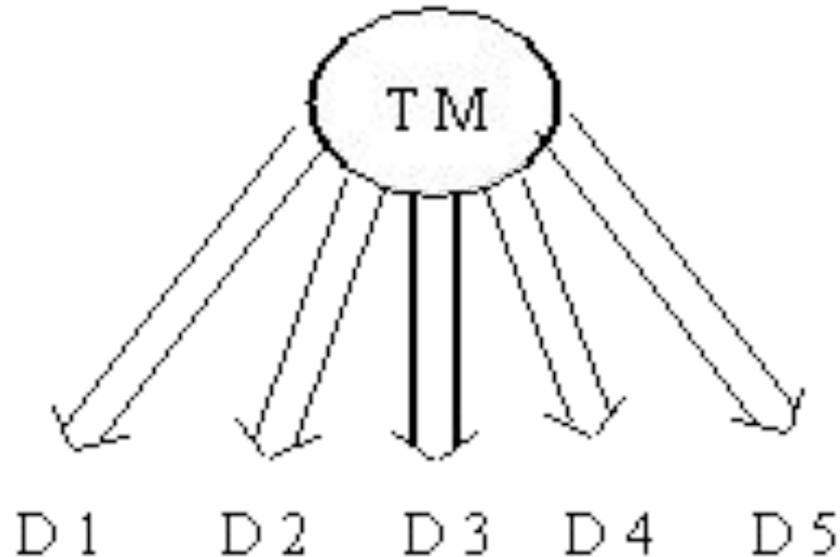


План синтеза



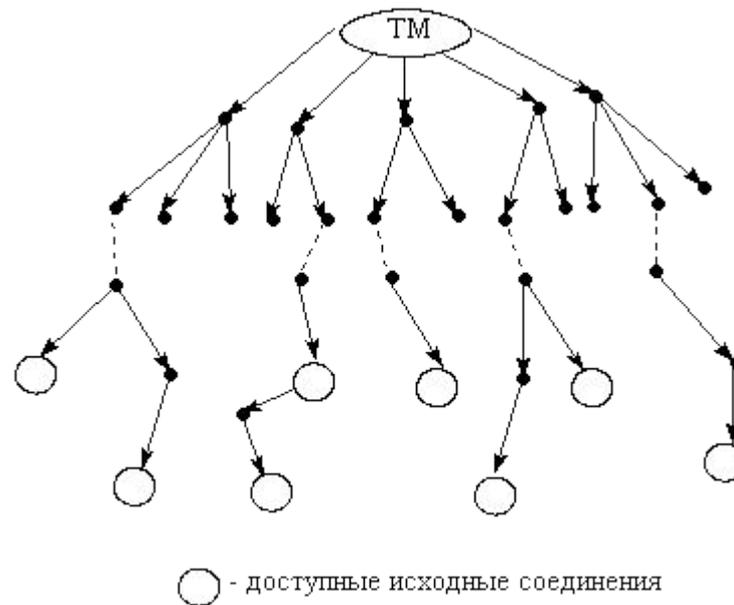
Ретросинтетический анализ

- К одному и тому же соединению можно прийти **различными синтетическими путями** - в общем случае анализ данной ТМ разветвляется

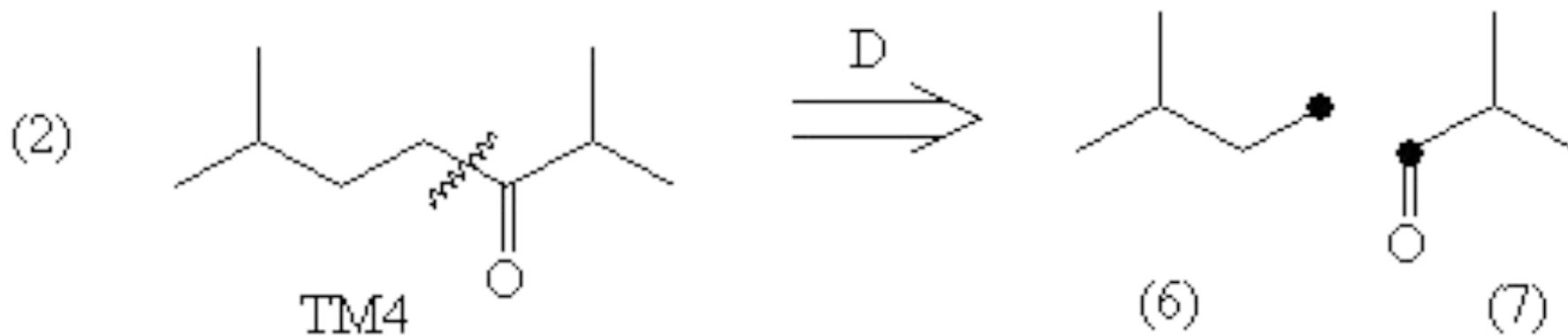
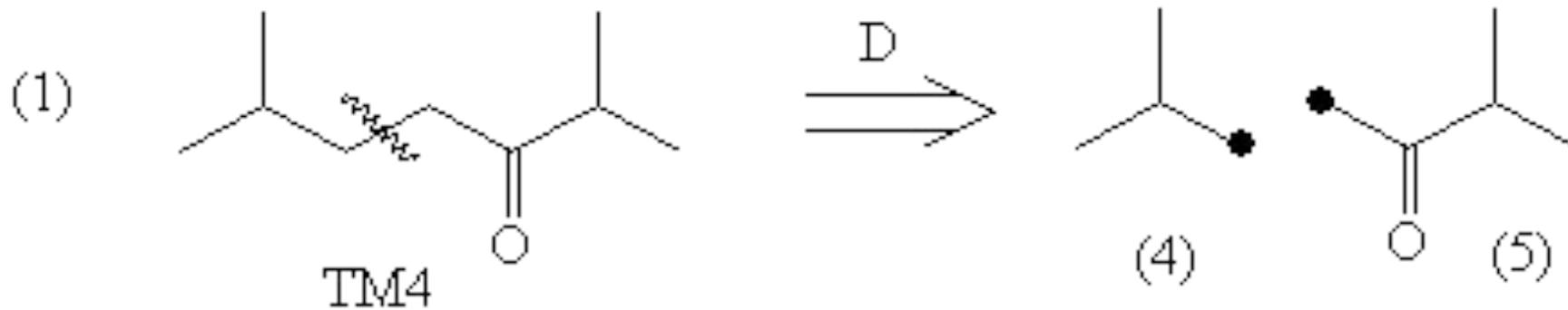


Ретросинтетический анализ

- Полученные варианты разбиения молекулы анализируется **далее**
- В результате получается "дерево синтетических интермедиатов" или "**дерево синтеза**"



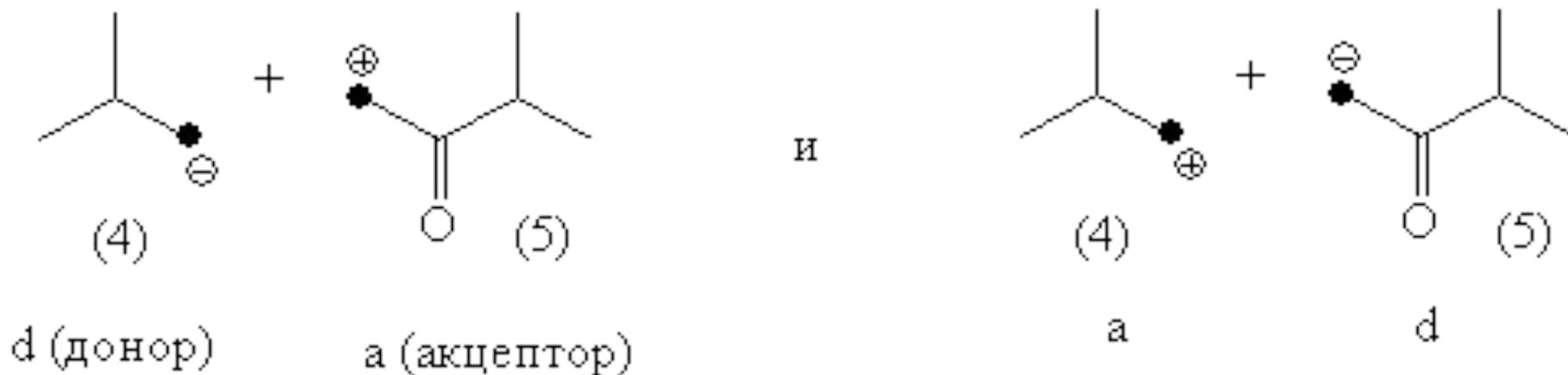
Пример анализа



Правила анализа

- Связь, которую разрываем, должна создаваться малой последовательностью реакций, а лучше - ***одной реакцией***
- Разорванные связи должны создаваться реакциями, включающими ***ионные интермедиаты*** (в редких случаях - рекомбинацией радикальных частиц)

Пример анализа



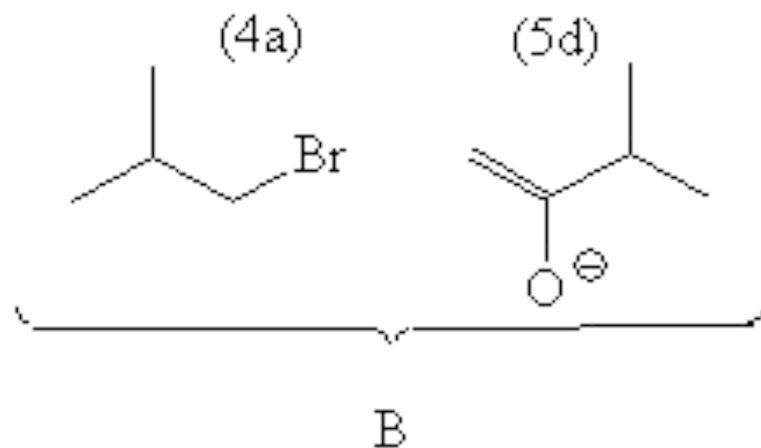
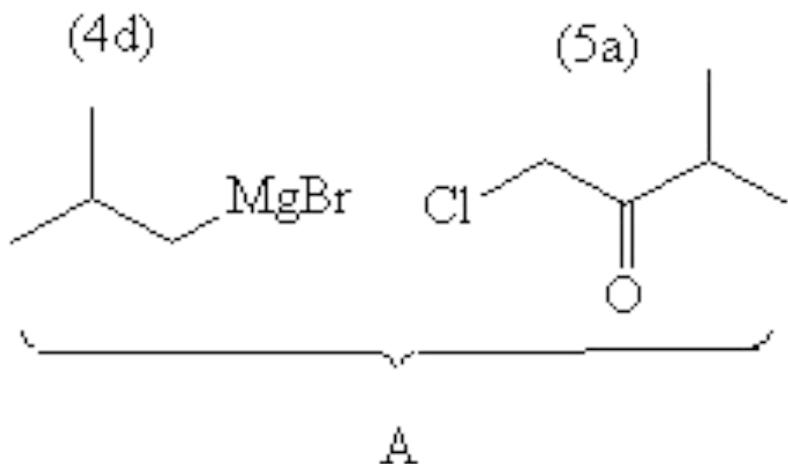
- частицы (4d), (5a), (4a) и (5d) называются **синтонами**

Основные понятия ретросинтетического анализа

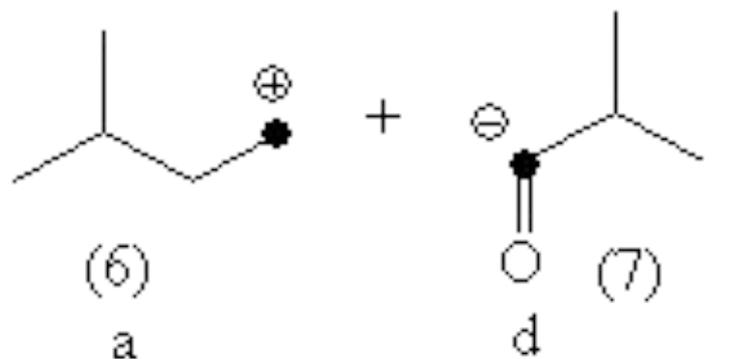
- **Синтон** – фрагменты остова в ЦМ, которые создаются в результате синтеза и присутствуют в реагенте
Идеализированный фрагмент (катион, анион, радикал, карбен), возникающий в результате трансформации расчленения (**D**)
- **Синтетический эквивалент** – реальный **реагент**, который содержит синтон

Ретросинтетический анализ

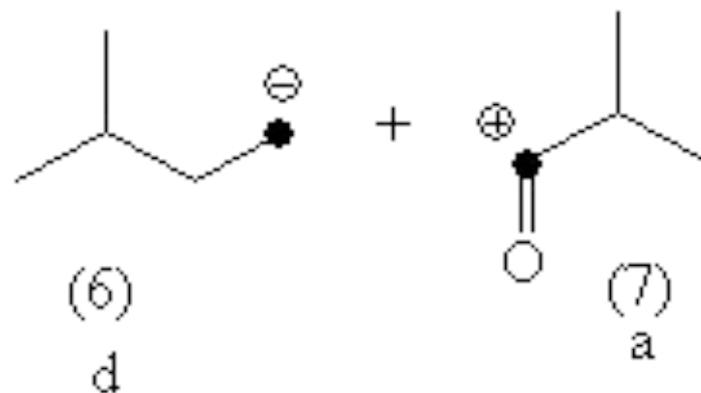
- **Одна из задач** ретросинтетического анализа - **найти реальные реагенты, соответствующие синтонам**



Синтоны и реагенты



и

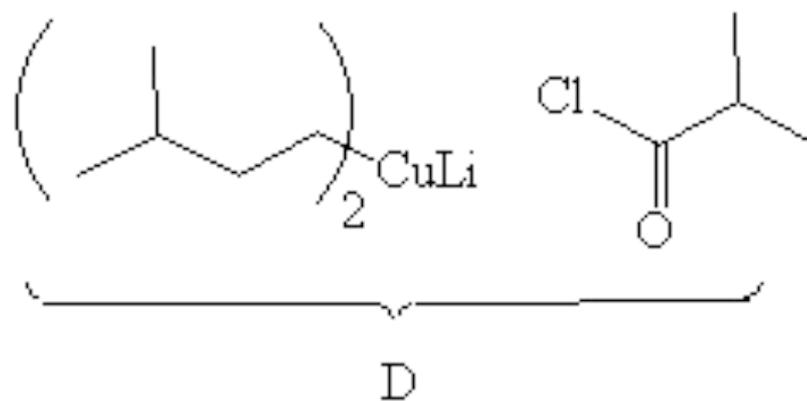
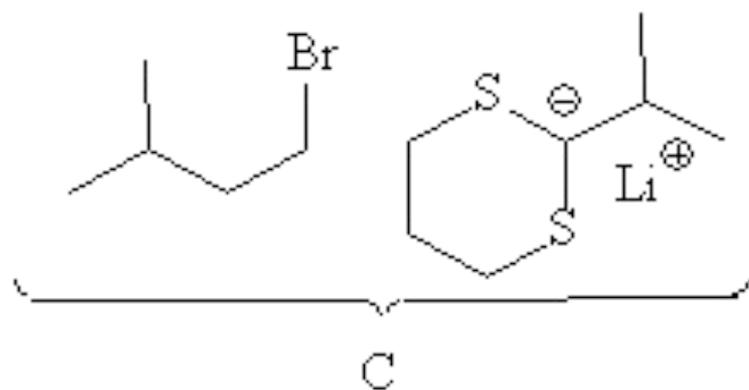


(6a)

(7d)

(6d)

(7a)



План синтеза

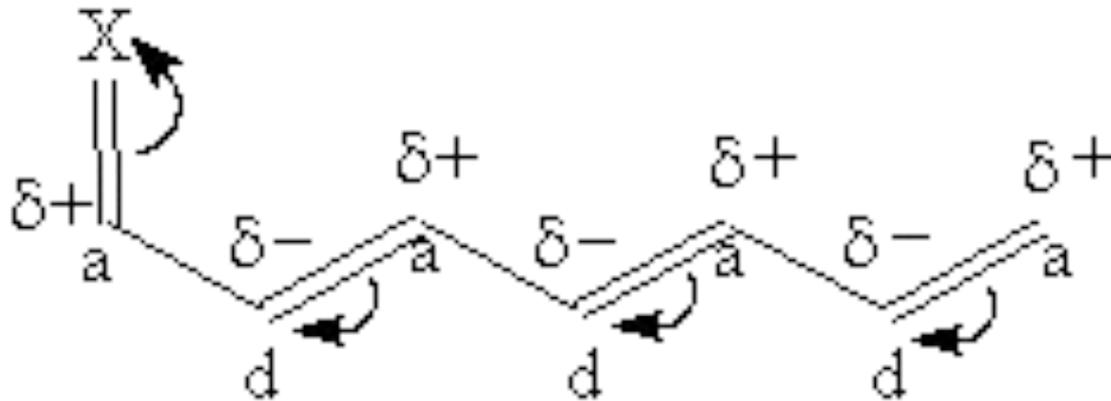
- ***Исключают*** не реализуемые варианты из рассмотрения
- Остальные варианты ***анализируют дальше***
- Выбирают ***наиболее оптимальный путь***

Синтоны

- ***a-синтоны*** - с акцепторным атомом, имеющим положительный заряд
- ***d-синтоны*** - с донорным атомом, заряженным отрицательно
- атомы С в углеродной цепи подразделяются на атомы а- и d-типа

СИНТОНЫ

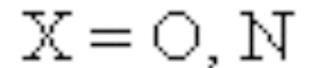
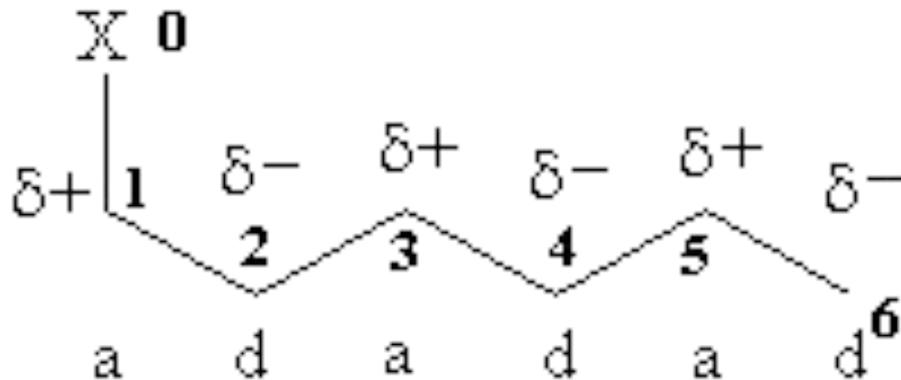
- Если углеродная цепь представляет собой полностью сопряженную систему, в ней наблюдается **альтернирование** донорных и акцепторных атомов



X = O, NH

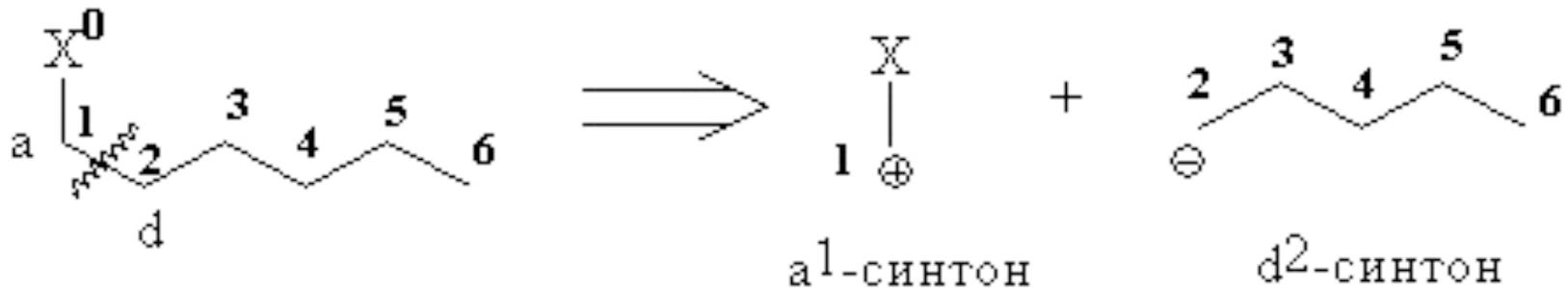
СИНТОНЫ

- Такое же *альтернирование* акцепторных и донорных центров имеется и в насыщенной углеродной цепи с акцепторным атомом на конце



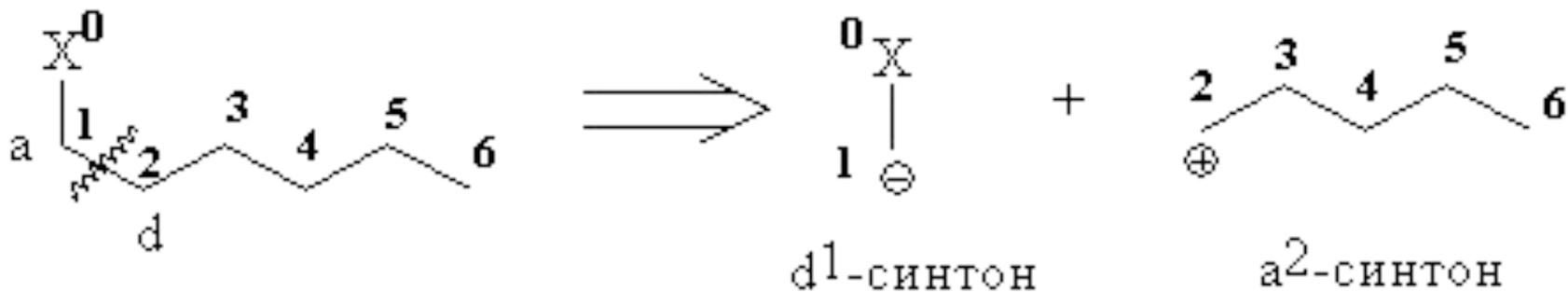
СИНТОНЫ

- Синтоны, получающиеся при расчленении такой цепи, могут получить заряды, соответствующие этой "естественной" полярности (**"естественные", или "логичные" синтоны**)



СИНТОНЫ

- Если же заряды синтонов не соответствуют "естественному" альтернированию донорных и акцепторных атомов в углеродной цепи, говорят о **синтонах с обращенной полярностью ("upoled synthons")**



Принципы планирования синтеза из заданного исходного соединения

- Определите положение остова исходного соединения в ТМ
- Проведите **расчленение связи**, которая дает максимальное упрощение структуры, лучше всего "**малым укусом**" (*small bite*) разбить молекулу на два крупных «осколка»

Принципы планирования синтеза из заданного исходного соединения

- ***Припишите*** продуктам расчленения ***заряды*** - при этом получатся ***синтоны***
- ***Найдите реагенты***, соответствующие ЭТИМ СИНТОНАМ
- ***Выберите наилучшую комбинацию*** синтонов с учетом соответствующих им реагентов

Принципы планирования синтеза из заданного исходного соединения

- ***Повторите процедуру*** до тех пор, пока не найдете способы построения всех интересующих Вас С-С связей
- Обратите ретросинтетическую процедуру и ***напишите схему синтеза***

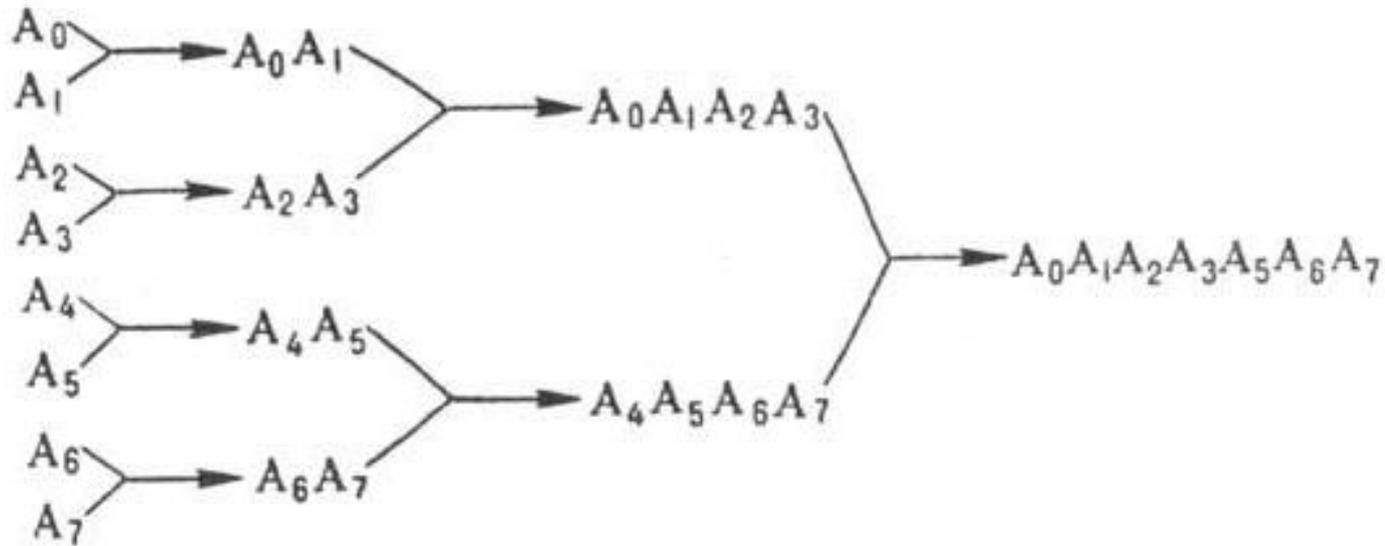
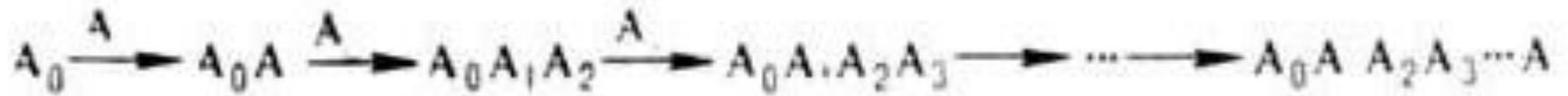
Ретросинтетический анализ

- Как правило, известна лишь структура молекулы целевого соединения (ТМ)
- В этом случае в начале анализа не известно, к каким исходным соединениям мы придем
- Ясно лишь, что эти ***исходные соединения должны быть доступными***

Ретросинтетический анализ

- Решение можно найти с помощью последовательных расчленений ТМ
- Очень важен ***правильный выбор расчленений*** и соответствующих трансформов
- Предпочтение следует отдавать таким трансформам, которые дают ***максимальное упрощение*** структуры молекулы

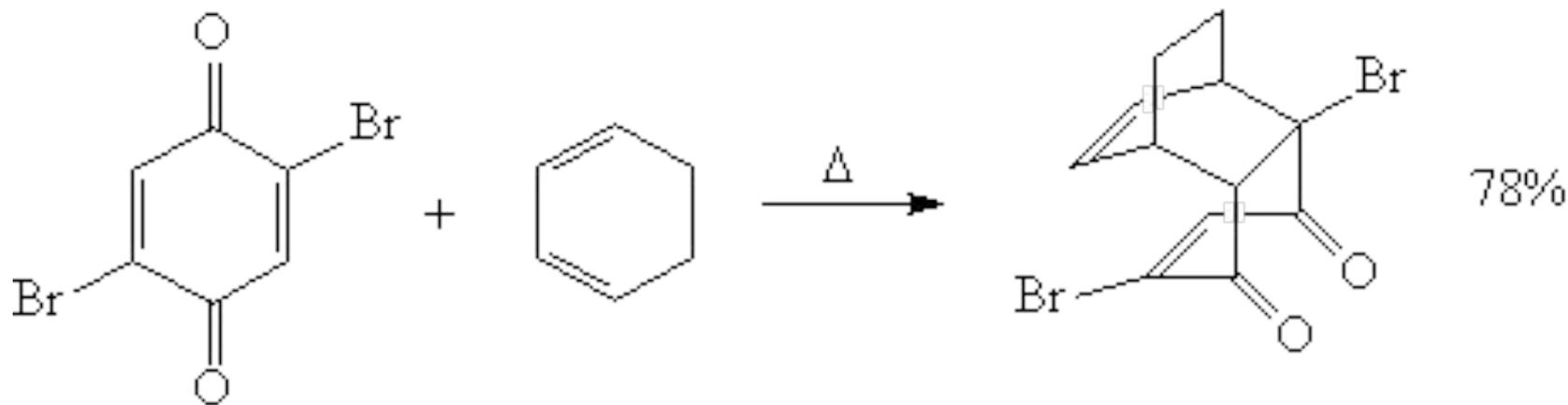
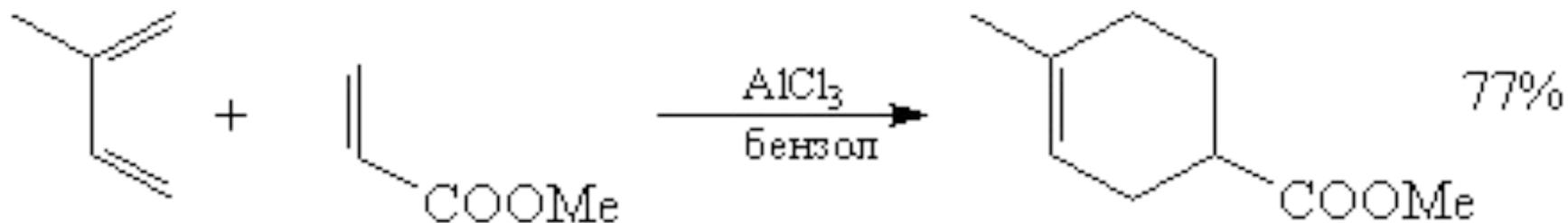
Конвергентные схемы синтеза



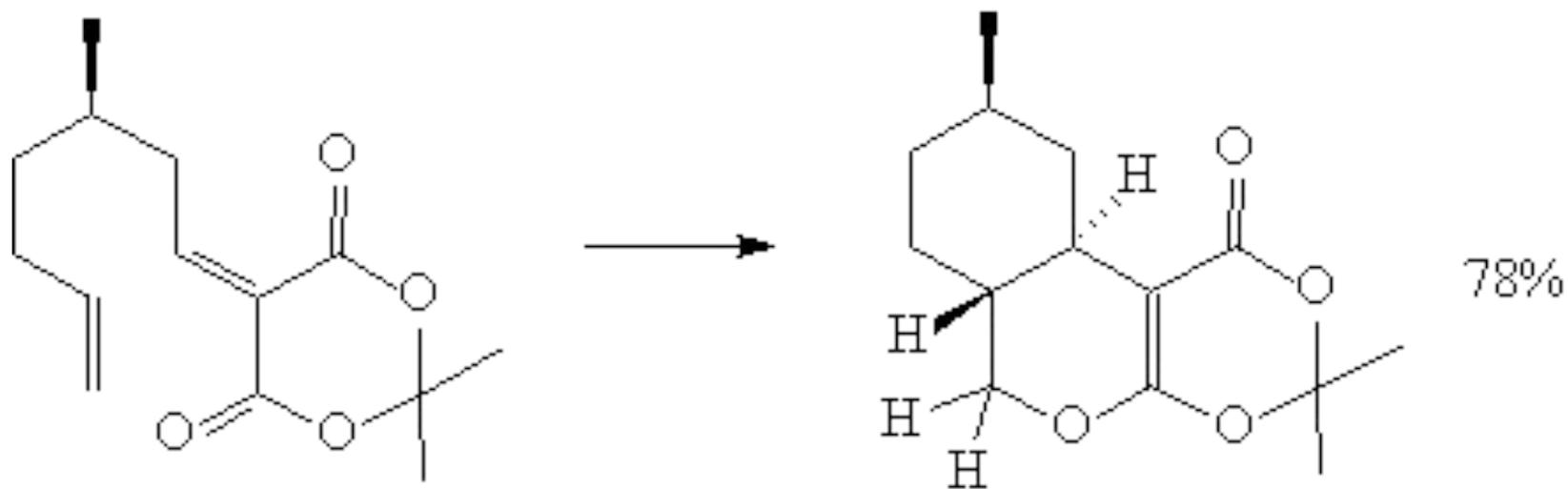
Ретросинтетический анализ

- **«Мощные реакции»** - в одну стадию приводят к значительному усложнению молекулы (циклизация, существенная реорганизация молекулы, мало реакционноспособные функциональные группы могут превратиться в высоко реакционноспособные)
- О подобных мощных реакциях следует всегда **помнить** при конструировании дерева синтеза

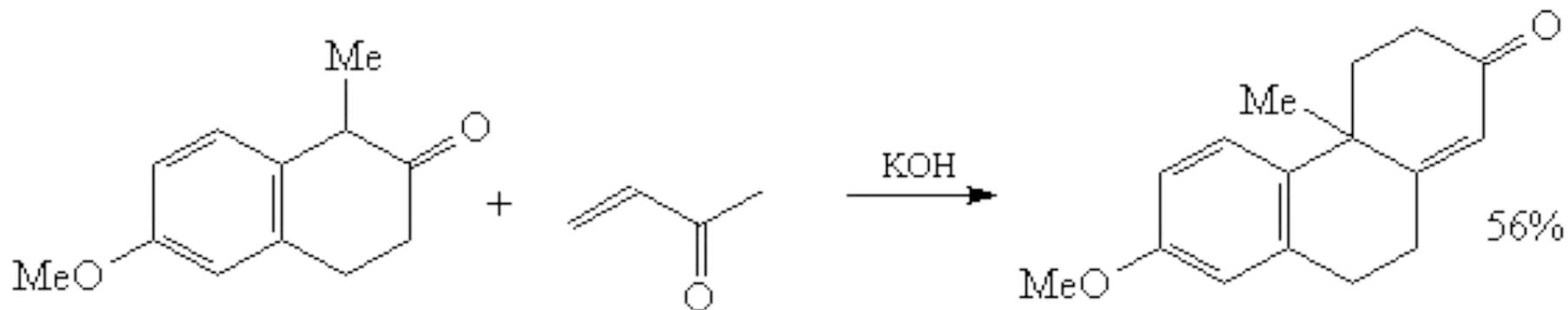
Карбоциклическая реакция Дильса-Альдера



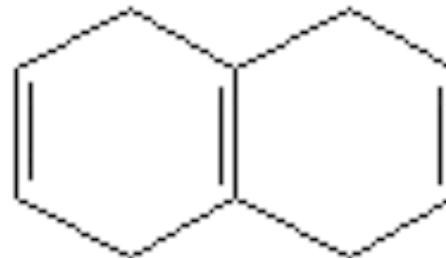
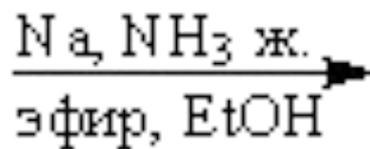
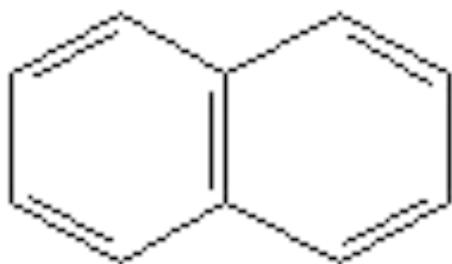
Гетеро-реакция Дильса-Альдера



Аннелирование по Робинсону

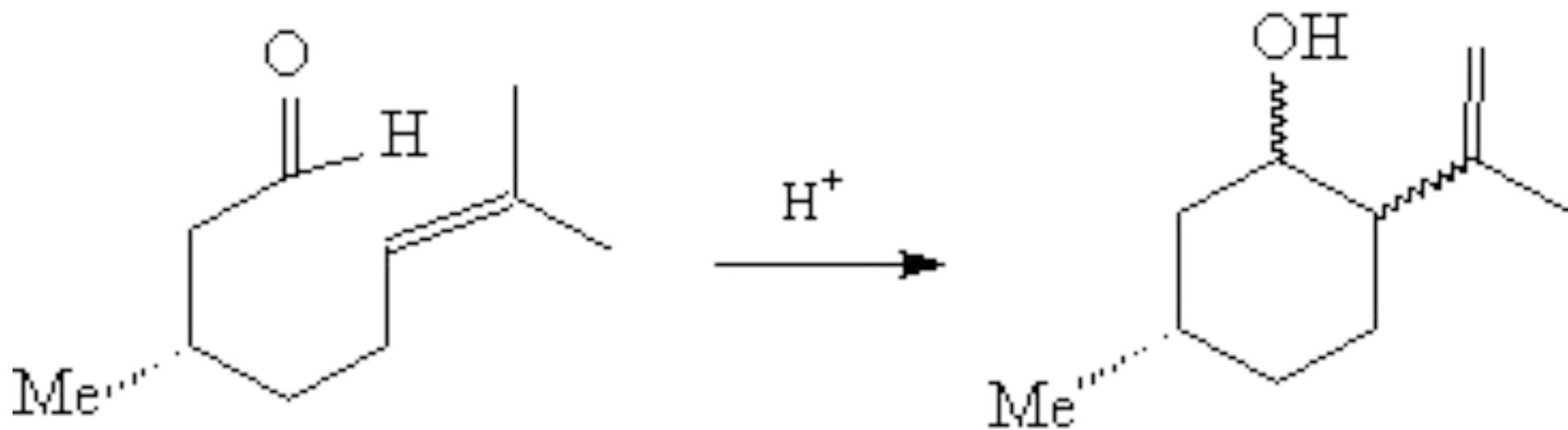


Парциальное восстановление по Берчу

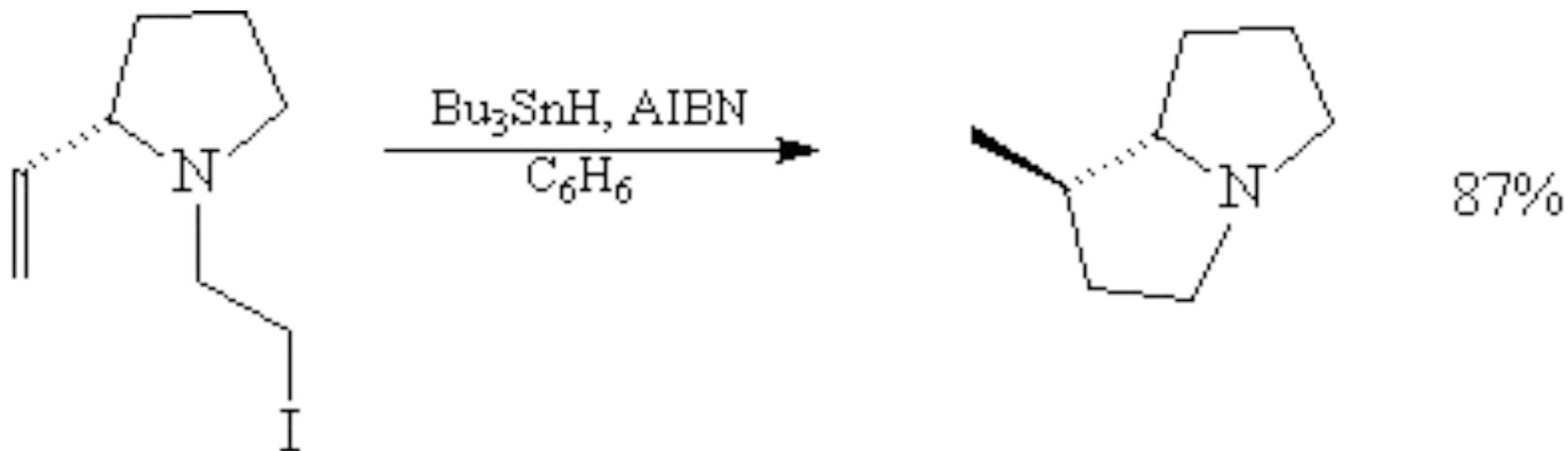


76%

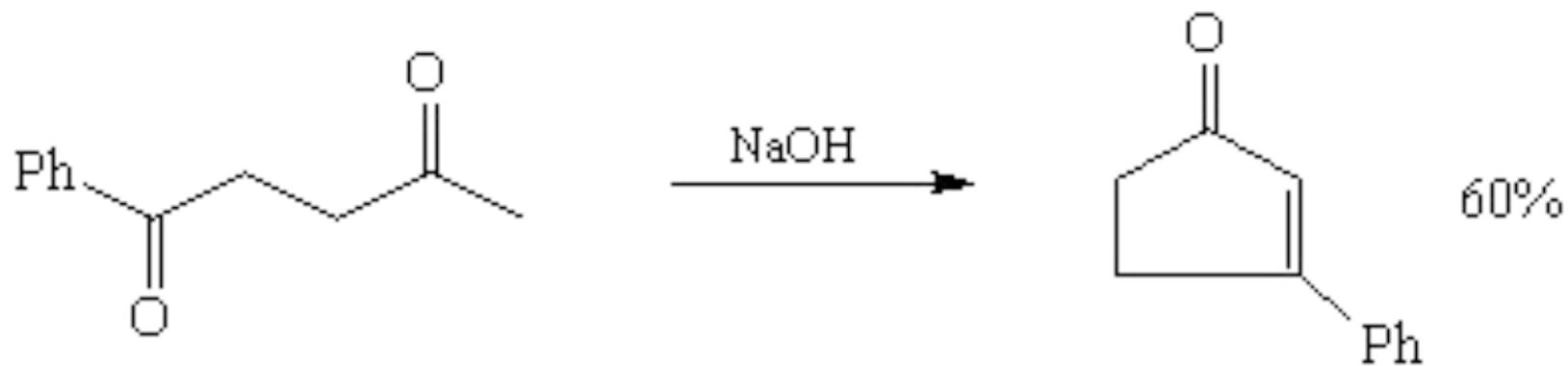
Катионная α -циклизация



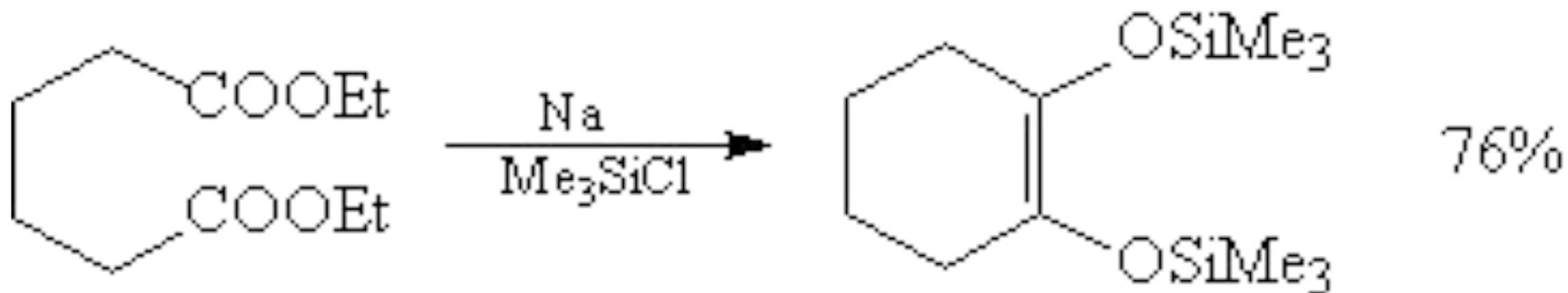
Внутримолекулярная радикальная π-циклизация



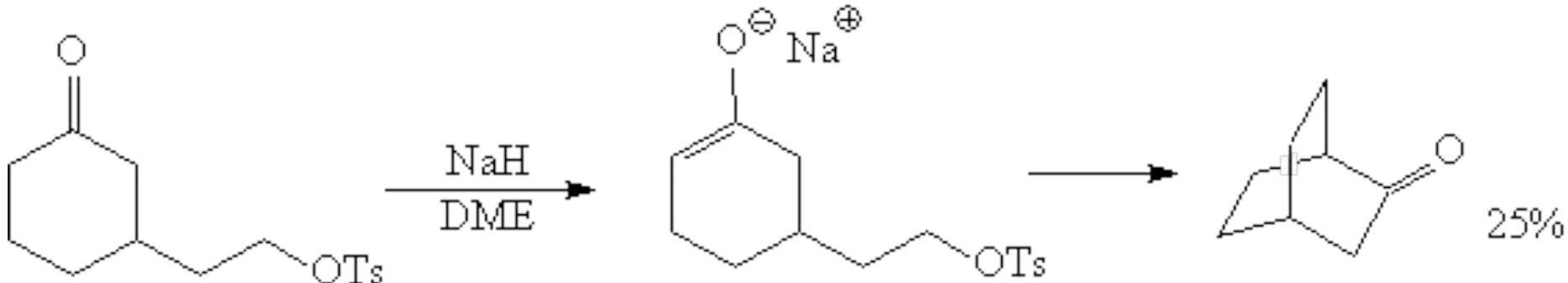
Альдольная конденсация



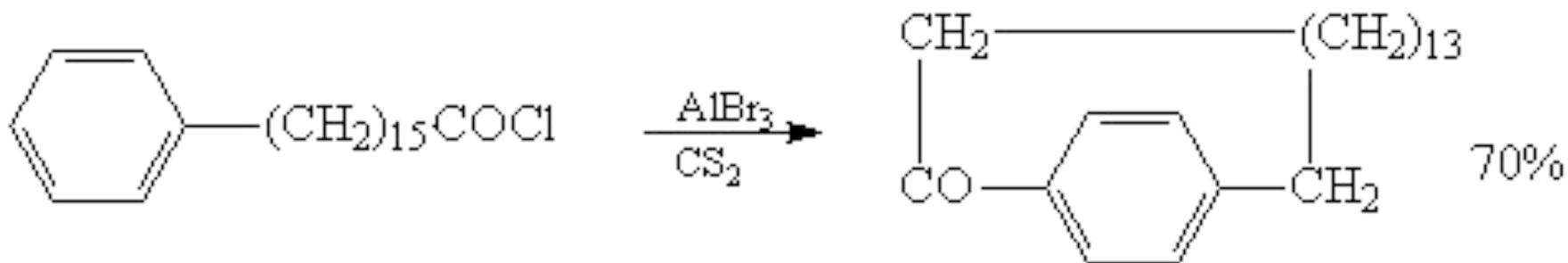
Ацилоиновая конденсация, приводящая к карбоциклам



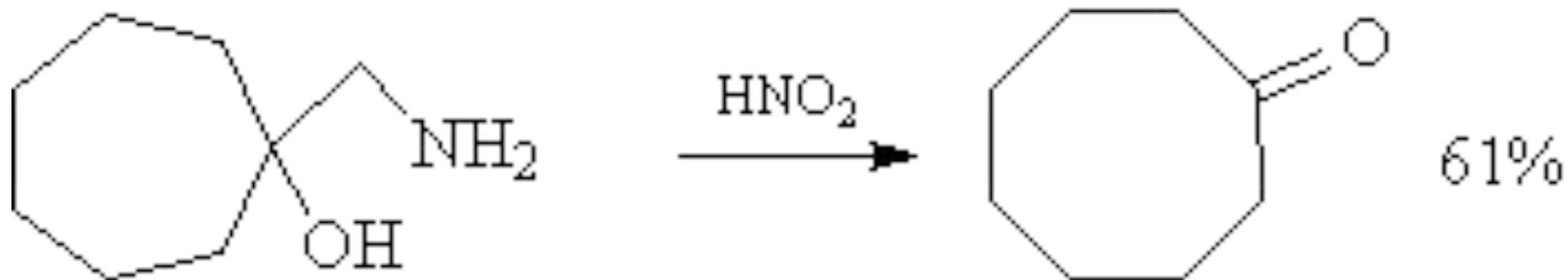
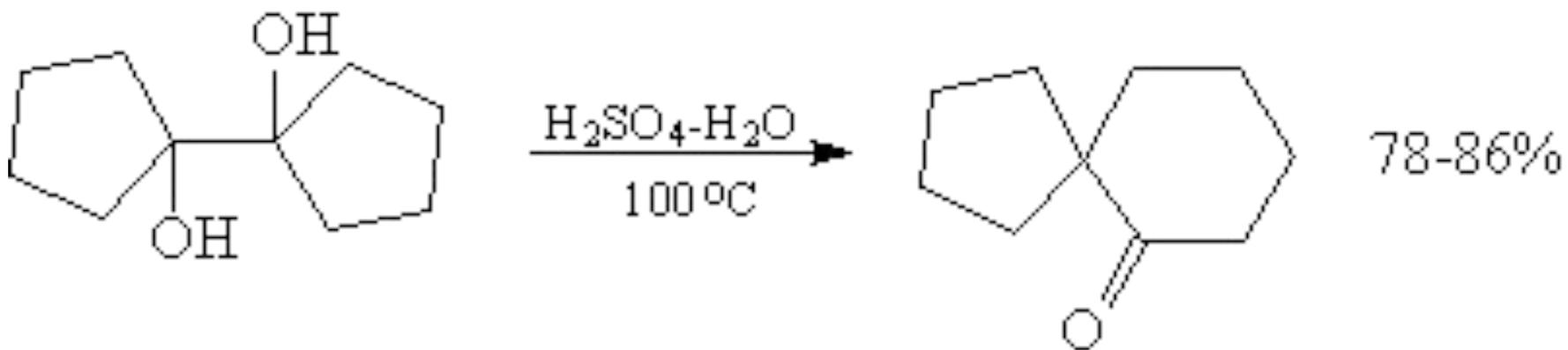
Внутримолекулярное нуклеофильное замещение, приводящее к циклизации



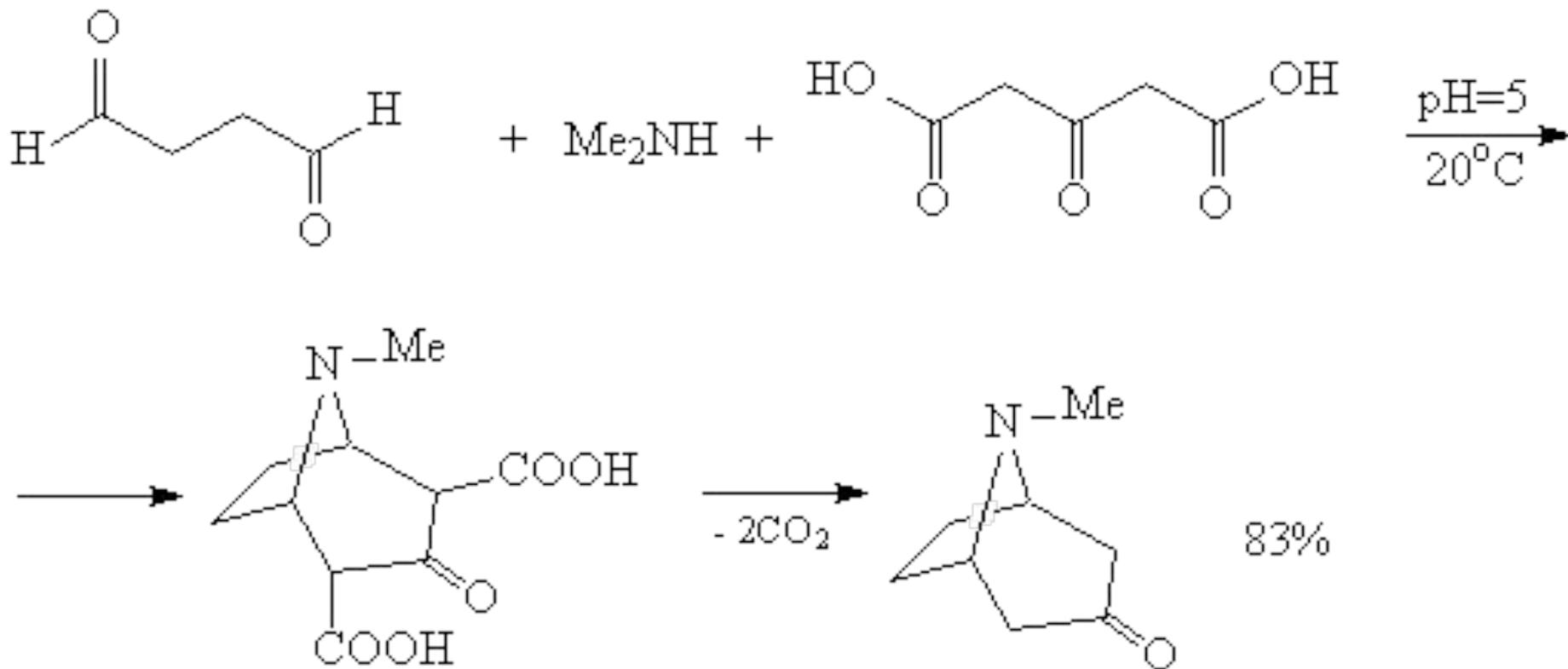
Внутримолекулярное ацилирование по Фриделю-Крафтсу



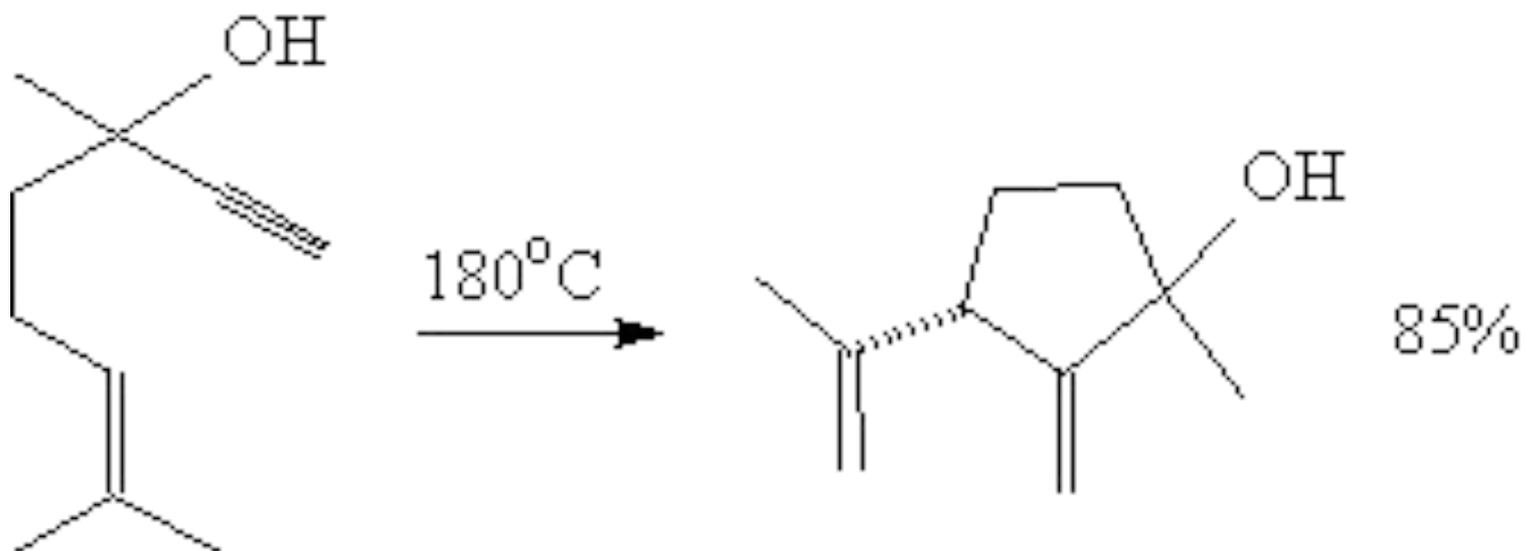
Катионные перегруппировки



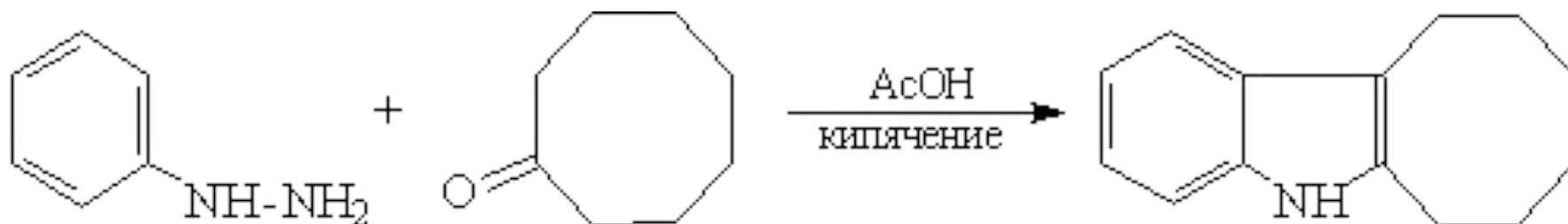
Конденсация Манниха



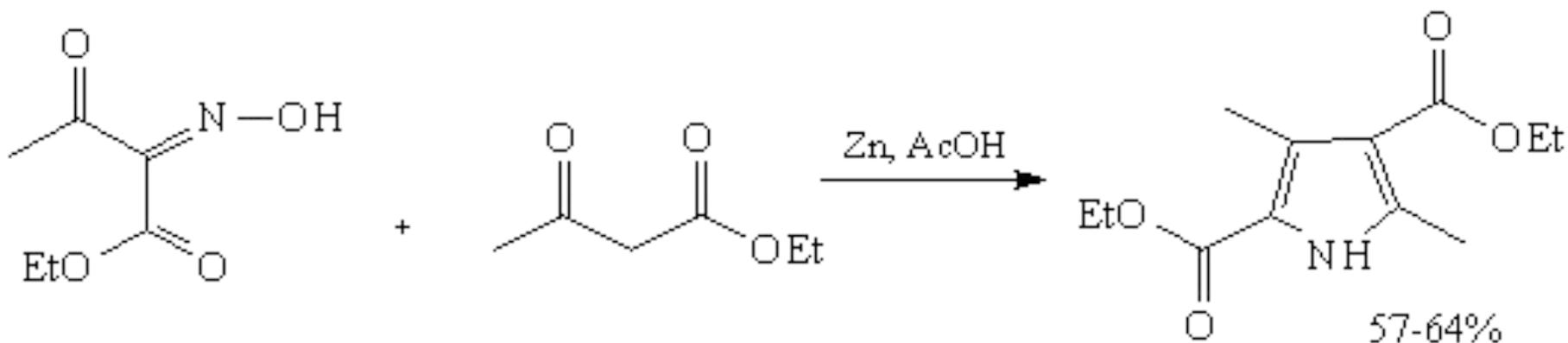
Еновая реакция



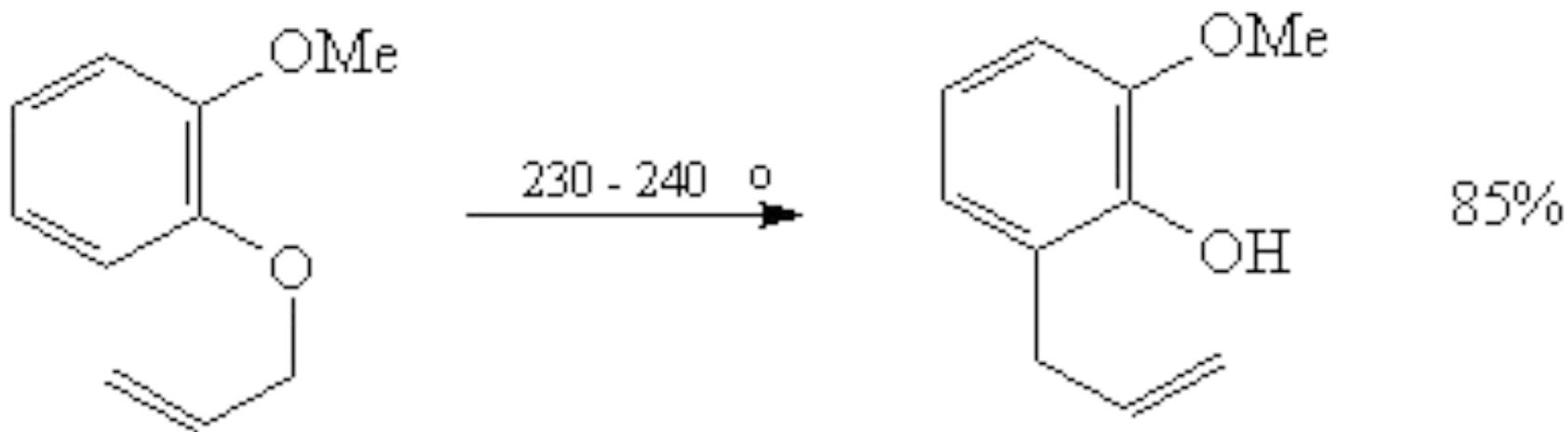
Синтез индолов по Фишеру



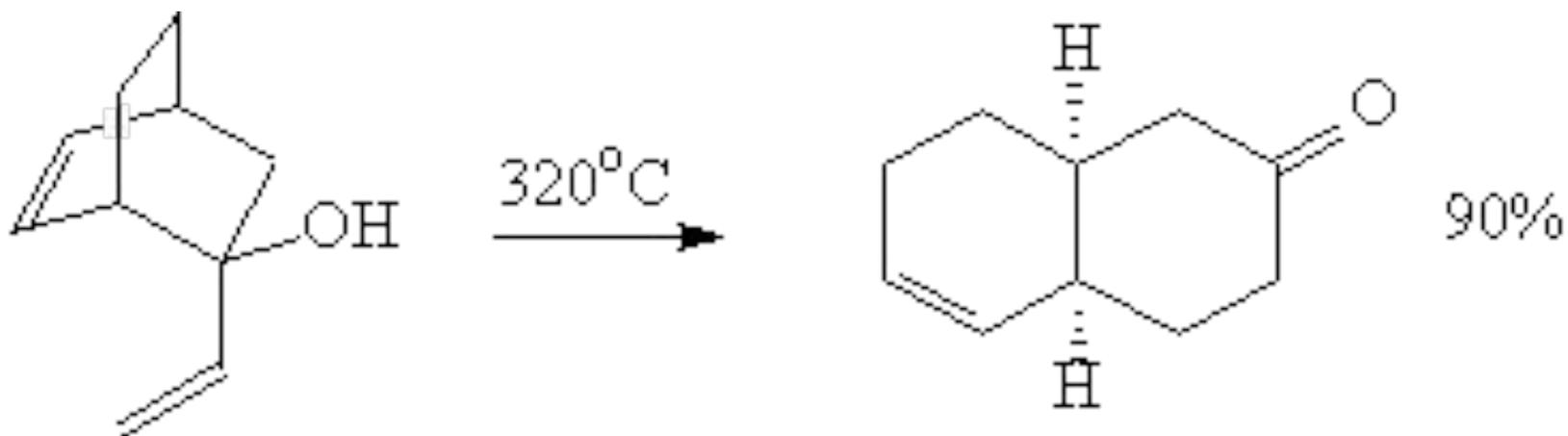
Синтез пирролов по Кнорру



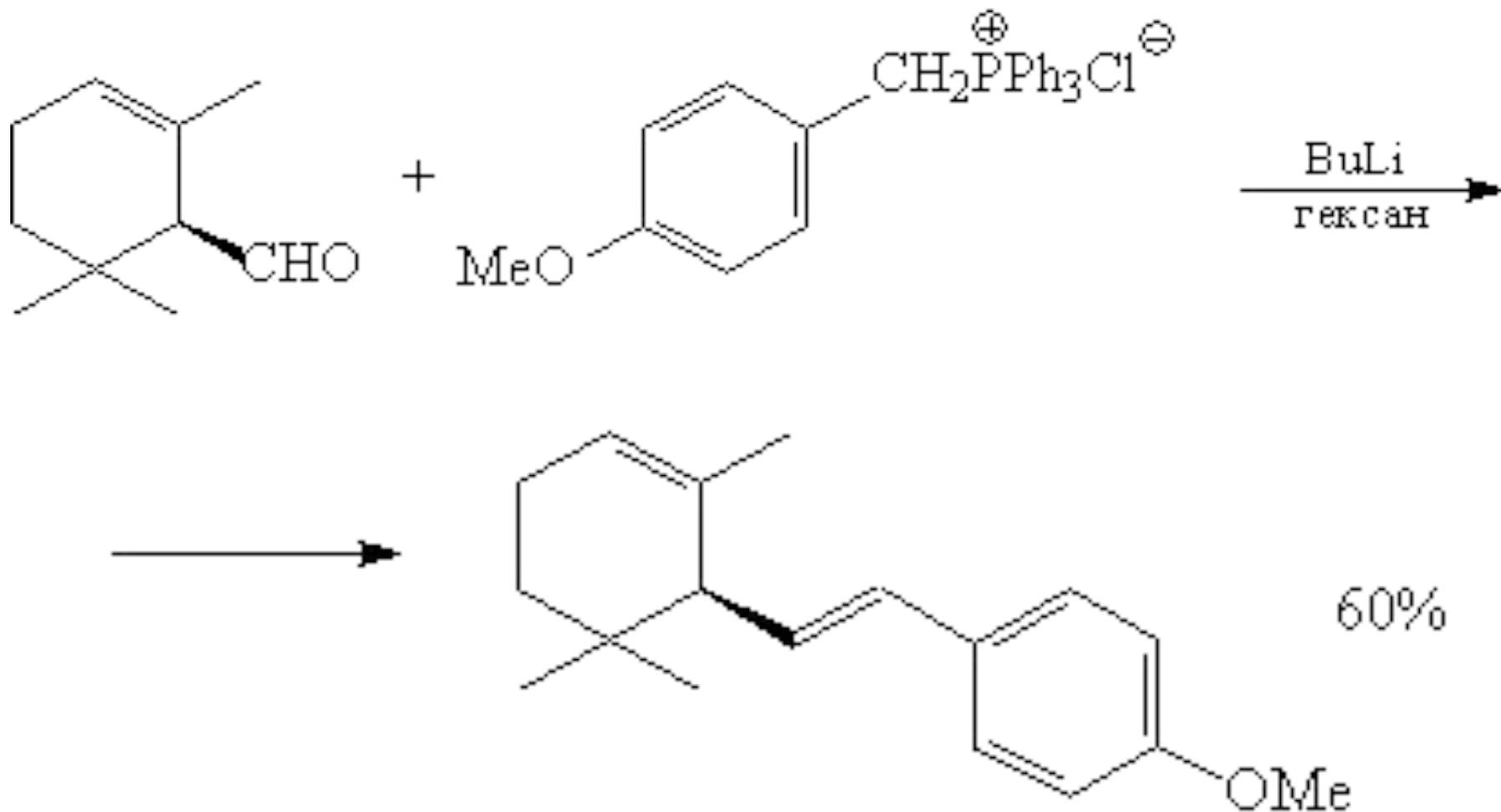
Сигматропная перегруппировка Кляйзена



Сигматропная окси- перегруппировка Коупа



Олефинирование по Виттигу



Ретросинтетический анализ

- ***Важный вопрос***, который возникает в ходе ретросинтетического анализа: ***в каком месте*** молекулы лучше всего ***провести расчленение?***
- На следующей лекции

**С Международным
женским днем!**



Контрольно задание №4

- ***Получите синтоны*** расчленением целевой молекулы и ***предложите реагенты***, соответствующие ЭТИМ синтонам

