

Лекція 1.

Тема. Стратегія органічного синтезу. Трансформ. Ретросинтез.

Мета. Ознайомити студентів з основними сучасними підходами та прийомами до планування синтезу складних органічних сполук, ключовими моментами стратегії та тактики синтезу.

Вступ.

Основним завданням органічної хімії є синтез тих або інших сполук із заданою структурою. Очевидно, що можливе існування безлічі органічних сполук, з різним числом і порядком сполучення атомів, що входять до складу молекули, а також відрізняються топологією і просторовою (тривимірною) будовою молекули. Природно, що створення цільової молекули з декількох простих фрагментів в одну стадію – завдання нереальне. Тому перед хіміком-синтетиком постійно виникають завдання планування багатостадійних синтезів.

Органічний синтез – побудова органічних молекул. Однак при цьому виникає ряд запитань:

- Навіщо?
- З чого?
- Як?

Навіщо?

- Синтез певних сполук з цінними властивостями. Наприклад, синтез малодоступних і важливих природних сполук

- Синтез як пошук. Емпіричний вибір характерний. Наприклад, при пошуку лікарських засобів

- Синтез як інструмент дослідження. Наприклад, зустрічний синтез природних сполук та нових сполук, одержаних невідомим раніше перетвореннями.

З чого? Конструювання складних молекул з простих проводиться ступінчасто в декілька стадій, а часто багатьма стадіями. Кожна зі стадій вводить певні зв'язки в кінцеву молекулу, а деколи лише заготовки цих зв'язків.

Як? Тому перед хіміком-синтетиком постійно виникають завдання планування багатостадійних синтезів. Здебільшого, можна спланувати декілька шляхів синтезу цільової молекули. Ці шляхи можуть включати різну кількість стадій та різні вихідні сполуки. Тому необхідно раціонально спланувати шлях синтезу. Завдання планування у цьому випадку полягає в знаходженні тих

основних, ключових проміжних речовин та реакцій, які повинні привести від вихідних речовин до цільової сполуки.

Стратегія органічного синтезу – складання принципової схеми багатостадійного синтезу.

Тактика органічного синтезу – вибір оптимальної методики синтезу.

План.

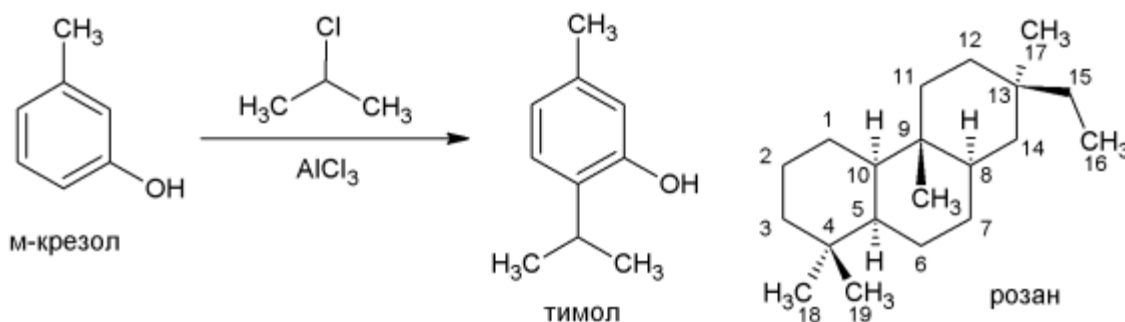
1. Принципи сучасного органічного синтезу.
2. Основні поняття ретросинтетичного аналізу.
3. Найголовніші принципи підходу до планування синтезу із заданої вихідної сполуки.
4. Основні стратегії ретросинтетичного аналізу.

Зміст лекції

1. Принципи сучасного органічного синтезу.

Мистецтво складання принципової схеми багатостадійного синтезу можна назвати **стратегією органічного синтезу**. Кожна окрема реакція також має бути продумана та спланована завчасно. Існує велика кількість препаративних методів, які в принципі вирішують одні і ті ж завдання. Необхідно вибрати метод, який дозволить досягнути найкращого результату. Цей метод планування найоптимальнішої методики синтезу можна назвати **тактикою**. У разі відносно простих сполук, наприклад тимолу, можна запропонувати схему синтезу порівняно легко, не вдаючись до будь-яких спеціальних логічних чи синтетичних прийомів. На схемі 1.1 наведено приклад одностадійного синтезу виходячи із м-крезолу.

Схема 1.1

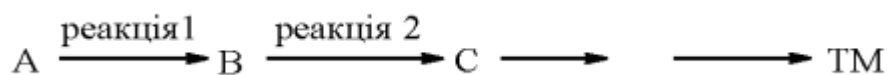


Однак, планування синтезу такої сполуки, як розан, потребує значних інтелектуальних зусиль. Очевидно, синтезувати розан набагато важче, ніж

тимол. Труднощі викликані більш складною будовою молекули, тобто, сполука розан має велику молекулярну складність в порівнянні із сполукою тимол.

Молекулярна складність зростає при наявності кілець, відгалужень, асиметричних атомів вуглецю і т. д. В теперішній час, в руках хіміка-синтетика є великий арсенал відомих реакцій, які можна використовувати для створення тих чи інших елементів складної структури. Питання полягає в тому, як найбільш раціонально використовувати цей арсенал.

Як правило, рішення являє собою «ланцюжок» перетворень, що складається з проміжних речовин (А, В, ...), зв'язаних певними реакціями. Підсумком цього ланцюжка перетворень є цільова молекула (позначається ТМ від англ. **Target molecule**).



Молекула речовини, яку треба синтезувати, називається **цільовою молекулою (ТМ)**.

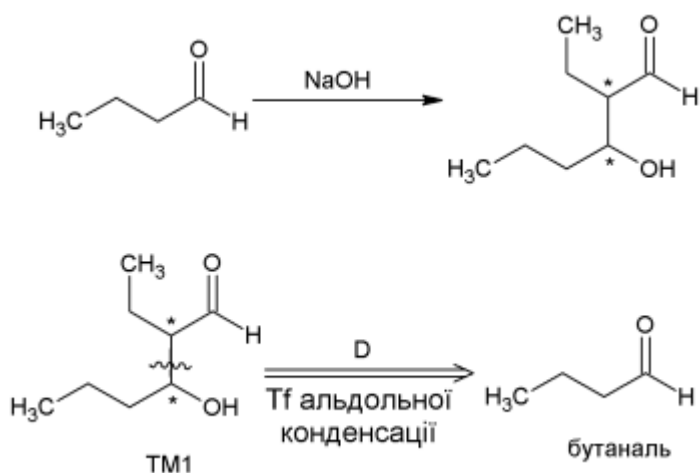
Зазвичай до даної ТМ можна прийти не одним способом, а кількома, тому в процесі планування синтезу доводиться аналізувати кілька «ланцюжків синтезу». Вибір оптимального шляху визначається числом стадій, доступністю вихідних сполук і реагентів, простотою проведення реакцій, легкістю виділення продуктів і їх виходами.

До початку 1970-х років хіміки при плануванні синтезу використовували мнемонічні асоціації. При цьому визначальним моментом було розпізнавання подібності між будь-яким ключовим фрагментом структури, яку треба було створити, і структурою відомої або потенційно доступної сполуки. Починаючи з середини 1960-х років, був розроблений систематичний підхід до планування синтезу. Він включає, в першу чергу, аналіз особливостей структури ТМ і наступні маніпуляції із структурними фрагментами в напрямку, протилежному до синтезу. Такий підхід отримав назву **«ретросинтетичний аналіз»** (вживається також термін «антитетичний» (antithetic), тобто протилежний синтетичному). Основоположником цього підходу є американський хімік, лауреат Нобелівської премії 1990 р. Іліас Джеймс Корі, чії ідеї були в подальшому розвинені багатьма хіміками.

2. Основні поняття ретросинтетичного аналізу

В основі ретросинтетичного аналізу лежить ідея поступового зменшення молекулярної складності ТМ. Проводять послідовне спрощення структури ТМ відповідно до певних правил до тих пір, поки не буде отримано доступні сполуки, або таку сполуку, спосіб синтезу якої відомий. Розглянемо ці положення більш детально на прикладах.

Схема 1.2.



Розглянемо 3-гідрокси-3-етилгексаналь (схема 1.2) – продукт альдольної конденсації бутаналу. Молекулярна складність продукту конденсації вище, ніж у бутаналу, адже в молекулі альдолю більше атомів, вуглецевий скелет розгалужений, присутні два стерео-центри (асиметричні атоми). Якщо ми поставимо собі на меті планування синтезу сполуки 3-гідрокси-3-етилгексаналу, то ми подумки проводимо реакцію, яка є зворотною до реакції синтезу. При цьому, ми «розчленовуємо» молекулу альдолю (назвемо її ТМ1) по центральному зв'язку С-С.

Подумки проводимо реакцію, яка є зворотною до реакції синтезу, називається **трансформ** і позначаються **Tf**.

Метою трансформа є зменшення молекулярної складності. Трансформ має подвійну назву: за реакцією синтезу (у випадку розглянутого ТМ1 – Tf альдольної конденсації) і за напрямком аналізу або характером трансформа (в разі ТМ1 – розчленення, D – від англ. Disconnection). Для того щоб відрізнити трансформ від реальної реакції, використовують подвійну стрілку: \rightleftharpoons

Найчастіше в аналізі зустрічаються такі **типи** трансформа:

1. Розчленення, **D**: розчленення ланцюга – **CHD** (chain disconnection); розчленення циклу – **RGD** (ring disconnection); відщеплення функціональної

групи – **FGD** (functional group disconnection); відщеплення відгалуження – **APD** (appendage disconnection).

2. Зчленення, **R** (reconnection): зчленення, наприклад, в цикл, **RR** (ring reconnection).

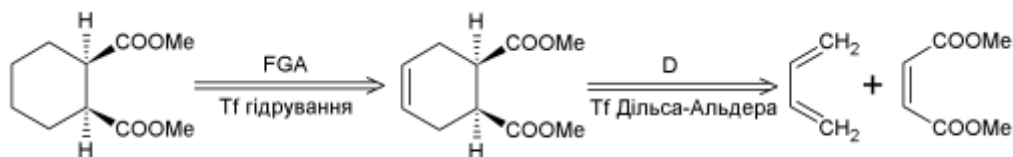
3. Введення функціональної групи, **FGA** (functional group addition).

4. Заміна однієї функціональної групи на іншу, **FGI** (functional group interconversion).

5. Перегрупування, **Rt** (rearrangement).

Спробуємо проаналізувати сполуку **TM2** (схема 1.3). У випадку **TM2** використано два трансформа: **Tf** гідратування або **FGA** (Functional Group Addition) і **Tf** Дільса-Альдера або **D** (розчленення).

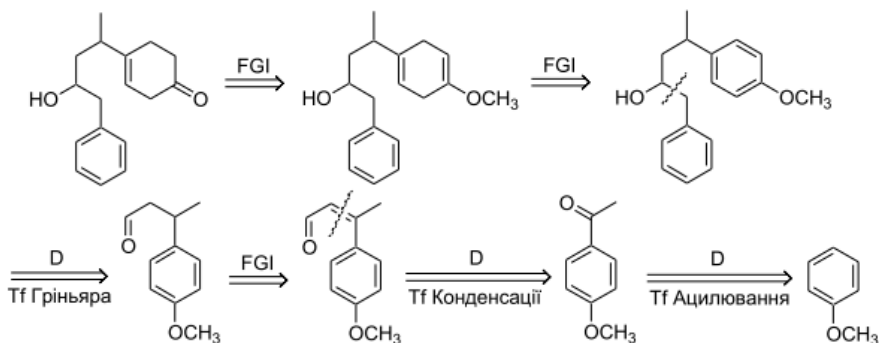
Схема 1.3.



Такий аналіз в напрямку «назад», починаючи з цільової молекули, і називається **ретросинтетичним аналізом**. Ми крок за кроком змінюємо **ТМ** відповідно до відомих нам реакцій, поки ми не прийдемо до доступної сполуки. На кожному кроці слід перевіряти, чи існує реальна реакція (в напрямку синтезу), що відповідає даному трансформу.

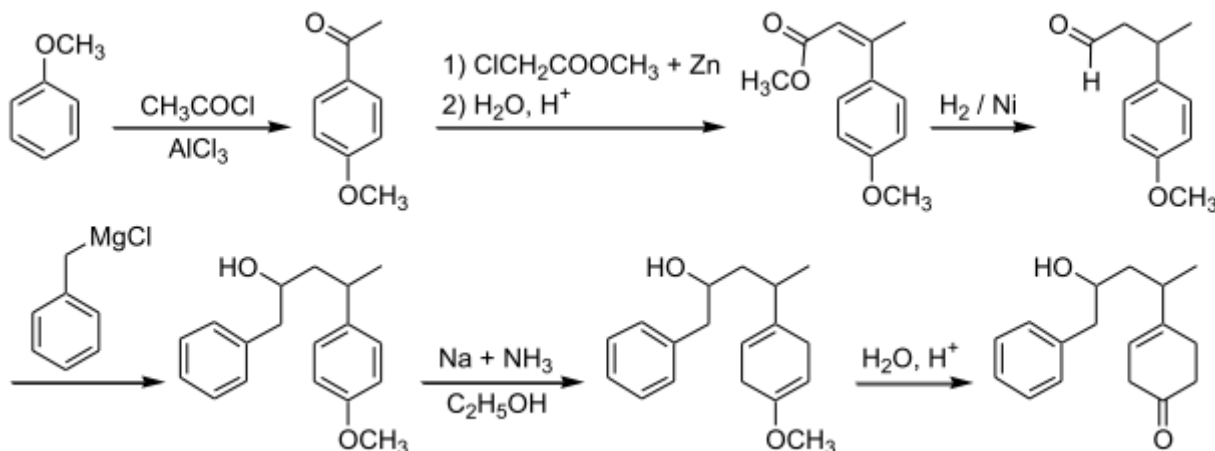
Таким чином, в процесі ретросинтетичного аналізу, молекула **ТМ** перетворюється в свій синтетичний попередник за допомогою трансформа. Цей попередник, в свою чергу, стає предметом аналізу і так далі – до отримання доступної вихідної сполуки. Ця процедура може повторюватися багато разів, поки не буде досягнуто бажаного результату (доступна субстанція). Так, навіть для аналізу не дуже складної сполуки **ТМ3** (схема 1.4) доводиться застосувати шість трансформів.

Схема 1.4.



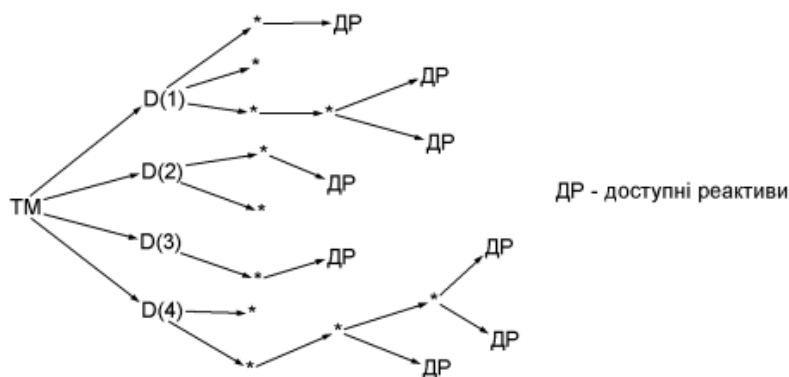
Після того, як проведено аналіз, можна написати відповідну схему синтезу:

Схема 1.5.



Оскільки до однієї і тієї ж сполуки можна прийти різними синтетичними шляхами, то в загальному випадку аналіз певної даної ТМ розгалужується (схема 1.6). Припустимо, перше розчленення ТМ може бути проведено чотирма різними способами. Отримані чотири варіанти розбиття молекули аналізується далі. При цьому загальне число «гілок» аналізу зростає. Ця процедура на кожній з гілок повторюється до тих пір, поки не буде отримано відомі доступні реактиви. Частина гілок доводиться відкинути, тому що їх продовження призводить до ускладнення синтезу. В результаті виходить «дерево синтетичних інтермедіатів» або «дерево синтезу».

Схема 1.6.



Слід уточнити поняття «розчленення» (disconnection), яке надзвичайно широко використовується в ретросинтетичному аналізі. Термін «розчленення» означає, що подумки, проводиться розрив зв'язків, що дає послідовно простіші молекули-попередники, але завжди таким шляхом, щоб ці зв'язки можна було знову створити відомими хімічними реакціями.

3. Найголовніші принципи підходу до планування синтезу із заданої вихідної сполуки.

Існує два основні завдання до планування синтезу:

1. Синтез даної ТМ з відомі, заданої сполуки.
2. Синтез даної ТМ з невизначеної вихідної сполуки.

Як правило, хімік-синтетик вирішує друге завдання, і його вирішення і є метою ретросинтетичного аналізу. Однак, основні прийоми легше засвоїти на прикладах вирішення першого завдання.

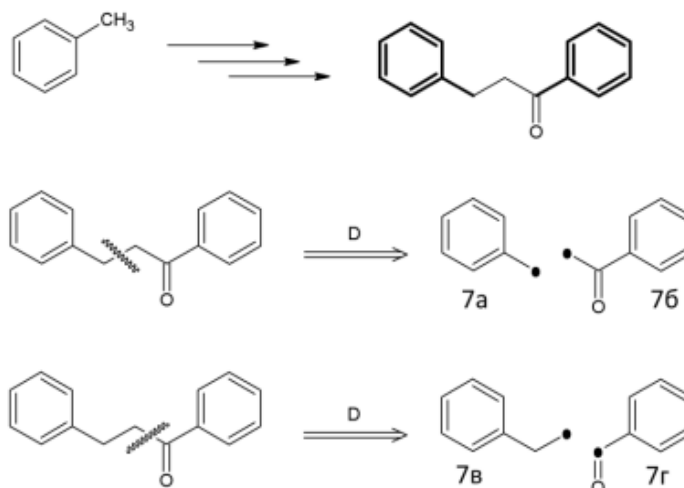
Припустимо, нам потрібно спланувати синтез 1,3-дифенілпрон-1-ону, виходячи з толуєну. У ТМ ми знаходимо структурний фрагмент толуєну в двох місцях (виділені зв'язки). Відповідно до цього проведемо розчленення С-С зв'язків двома шляхами (схема 1.7).

Зменшуємо молекулярну складність: провівши розчленення ми отримали фрагменти 7а – 7г, кожен з яких простіший за ТМ. Однак ця процедура малопродуктивна, адже ми не бачимо реальних реагентів, які відповідають отриманим «частинам» молекули.

Тепер зробимо два припущення:

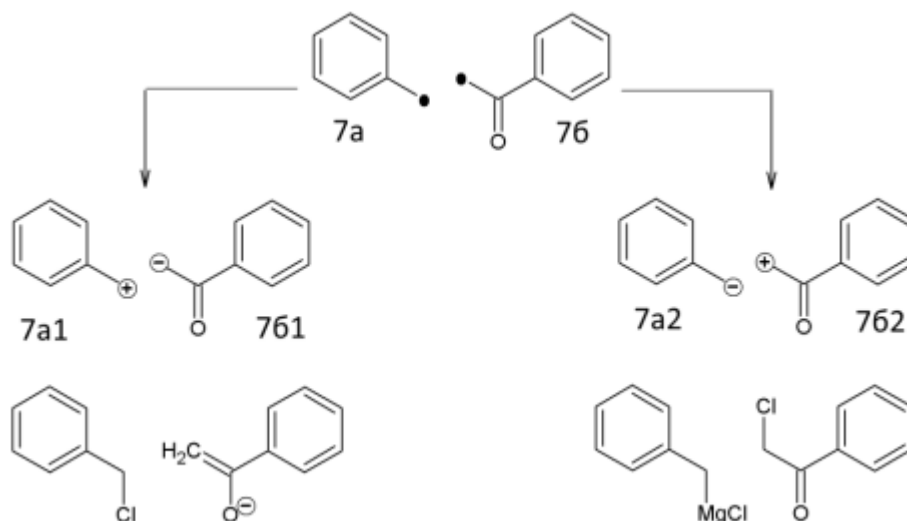
- 1) зв'язок, який ми розриваємо, повинен створюватися малою послідовністю реакцій, а краще – однією реакцією;
- 2) розірвані нами зв'язки повинні утворюватися реакціями, що включають іонні інтермедіати (в окремих випадках – рекомбінацією радикалів).

Схема 1.7



Відповідно до цих припущень, припишемо заряди продуктам розчленення 7а – 7г. Для 7а та 7б можливі два варіанти:

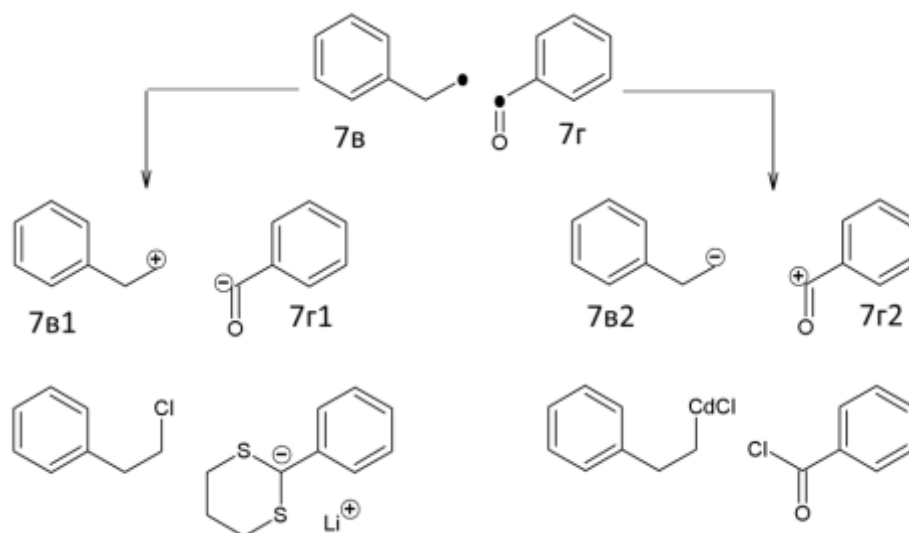
Схема 1.8.



Отримані при цьому частинки 7a1, 7b1, 7a2 та 7b2 називають синтонами. В загальному, **ідеалізований фрагмент** (катіон, аніон, радикал, карбен), що **виникає в результаті трансформації розчленення (D)**, називається **синтон**. Синтон може бути реальним учасником реакції, або може бути віртуальною частинкою, що не утворюється в ході реакції.

Одне із завдань ретросинтетичного аналізу – знайти реальні реагенти, які відповідають синтонам. Так, отриманим вище синтонам відповідають наведені під синтонами реагенти: бензилхлорид відповідає синтону 7a1, 1- фенілетеноксид (аніон ацетофенону) відповідає 7b1, бензилмагній хлорид відповідає 7a2, та хлорацетофенон відповідає 7b2.

Схема 1.9.



При іншому розчлененні ТМ виходять інші синтони. Реагенти, що можуть відповідати синтонам 7v1–7r2, наведені на схемі 1.9, під відповідними

синтонами. Синтони 7a2 та 7b2 краще виключити з розгляду, оскільки взаємодія магнійорганічної сполуки з хлорокетоном ускладниться утворенням епоксиду. Інші запропоновані варіанти цілком можуть бути реалізовані практично.

Тепер можна сформулювати **основні принципи підходу до планування синтезу із заданої вихідної сполуки:**

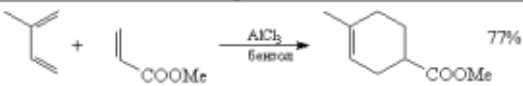
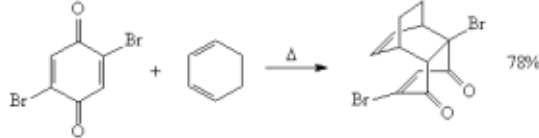
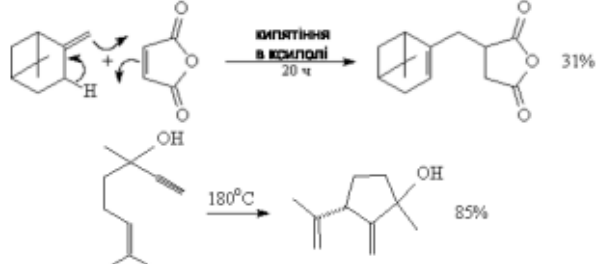
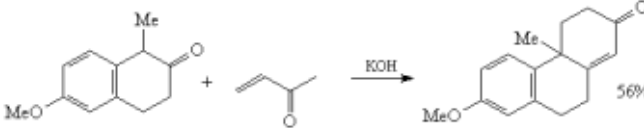
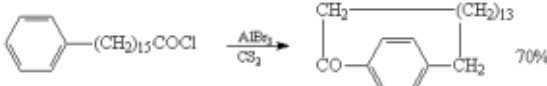
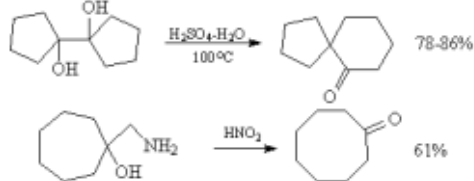
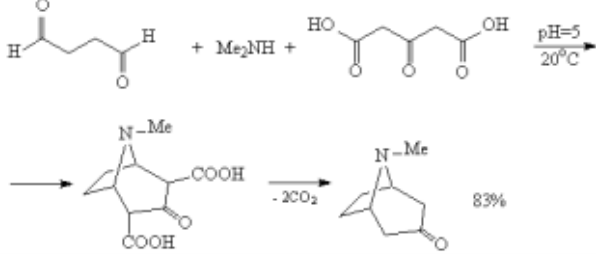
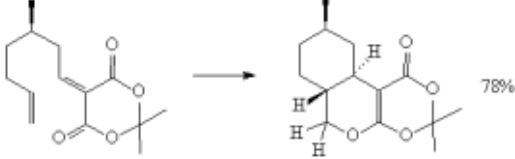
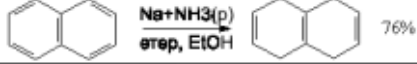

- 1) визначте положення скелета вихідної сполуки в ТМ;
- 2) проведіть розчленення зв'язку, яке дає максимальне спрощення структури. Найкраще «малим укусом» (small bite) розбити молекулу на два великих «осколки»;
- 3) припишіть продуктам розчленення заряди – при цьому утворюються синтони;
- 4) знайдіть реагенти, які відповідають цим синтонам;
- 5) виберіть явного переможця серед синтонів, з урахуванням відповідних їм реагентів;
- 6) повторіть процедуру до тих пір, поки не знайдете способи побудови всіх цільових С–С зв'язків;
- 7) оберніть ретросинтетичну процедуру і напишіть схему синтезу.

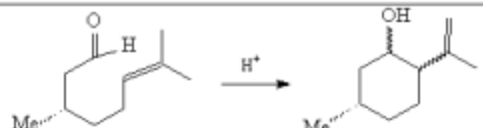
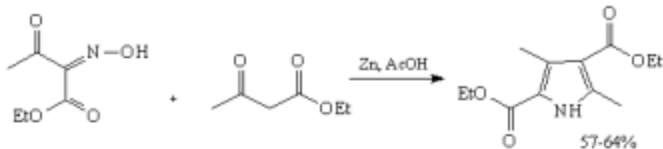
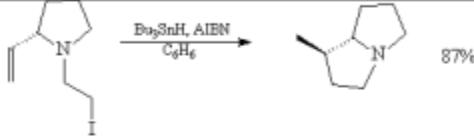
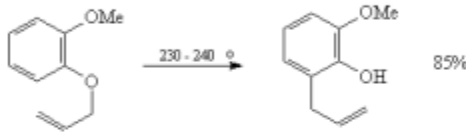
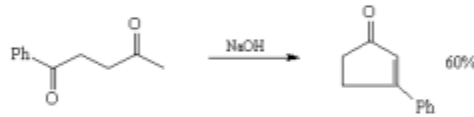
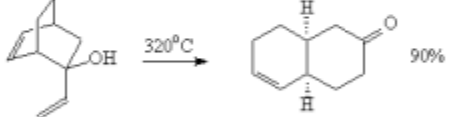
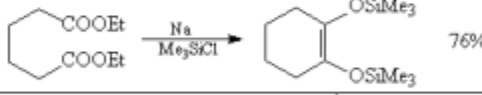
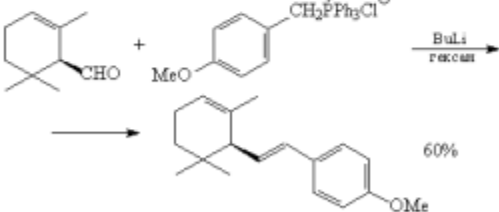
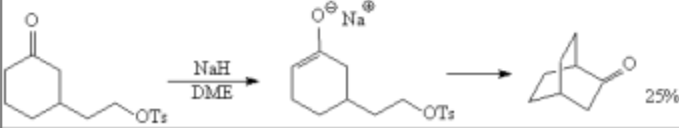
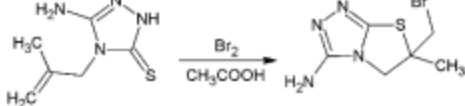
Однак, у своїй роботі хімік-синтетик стикається з іншою постановкою проблеми – як правило, відома лише структура молекули цільової сполуки (ТМ). У цьому випадку завдання ускладнюється – на початку аналізу не відомо, до яких вихідних сполук ми прийдемо. Ясно лише, що ці вихідні речовини повинні бути доступними.

У цьому випадку рішення також можна знайти за допомогою послідовних розчленень ТМ (disconnection approach). Саме такий підхід є найбільш продуктивним. При цьому дуже важливим є правильний вибір розчленень і відповідних трансформів.

В ході аналізу перевагу слід віддавати таким трансформам, які дають максимальне спрощення структури молекули. Цим потужним спрощуючим трансформам відповідають «**потужні реакції**» синтезу. Такі реакції називаються «**потужними**», оскільки вони в одну стадію приводять до значного ускладнення молекули. При цьому може статися циклізація або істотна реорганізація молекули, або, наприклад, відносно малореакційноздатні функціональні групи можуть перетворитися в високореакційноздатні. Про подібні потужні реакції слід завжди пам'ятати при конструюванні дерева синтезу. Ряд таких реакцій наведено в Таблиці 1.

Таблиця 1. Потужні реакції

№	Реакція	Приклад
1	Карбоциклічна реакція Дільса-Альдера	
2	Реакція Дільса-Альдера з хінонами	
3	Єнова реакція	
4	Анелювання по Робінсону	
5	Внутрішньо-молекулярне ацилювання	
6	Катіонні перегрупування	
7	Конденсація Манніха	
8	Гетеро-реакція Дільса-Альдера	
9	Парціальне відновлення по Берчу	
10	Синтез індолів по Фішеру	

11	Катіонна циклізація	
12	Синтез піролів по Кнорру	
13	Внутрішньо-молекулярна радикальна циклізація	
14	Сігматропне перегрупування Клайзена	
15	Альдольна конденсація	
16	Сігматропне окси-перегрупування Коупа	
17	Ацилоїнова конденсація, яка веде до карбоциклів	
18	Олефінування (введення подвійного зв'язку) по Віттігу	
19	Внутрішньо-молекулярне нуклеофільне заміщення, що приводить до циклізації	
20	Електрофільна гетероциклізація	

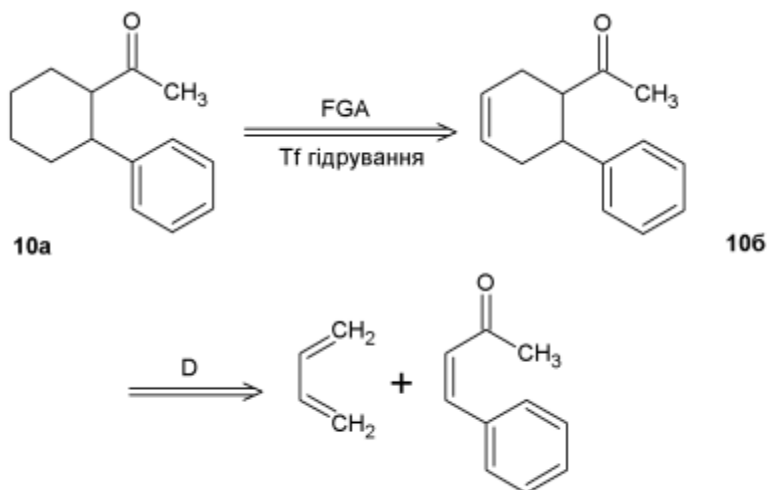
Ретросинтетичний аналіз потрібно починати з відповідей на питання:

- 1) Які функціональні групи присутні в ТМ?
- 2) Чи є симетрія в ТМ? (Симетрію краще зберегти в ході аналізу!)
- 3) Чи є аналогія в рішенні проблеми даного синтезу з проблемами, вже вирішеними раніше? (Літературний пошук!)
- 4) Чи складається ТМ з доступних фрагментів?

Не існує універсального алгоритму, який дозволяє, базуючись на структурі даної ТМ, привести до однозначного знаходження вихідних сполук і шляхів синтезу ТМ. Це неможливо, хоча б і в силу множинності можливих рішень поставленого завдання (дерево синтезу). Єдина можливість, реалізована в ретросинтетичному аналізі – поступове зменшення молекулярної складності. Для цього й існують спрощуючі трансформи. У ряді випадків доводиться використовувати так звані «приховані» шляхи спрощення структури ТМ, які можуть включати використання на якомусь етапі допоміжного ускладнюючого трансформа з тим, щоб потім різко спростити структуру.

Необхідні і достатні елементи в будові молекули, що дозволяють проводити певний трансформ, називаються **ретронами**. Ретрони називають за назвою трансформа. Цільова молекула може містити необхідний, але не достатній елемент для проведення трансформа. В такому випадку слід говорити про частковий ретрон. Наприклад, в 10a присутній тільки частковий ретрон Дільса-Альдера:

Схема 1.10.



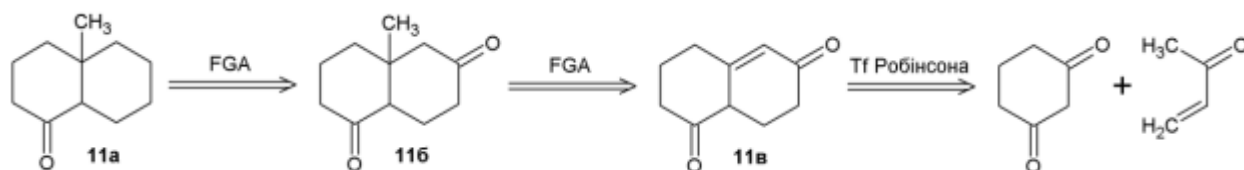
У ретросинтетичному аналізі потрібно виділити декілька основних стратегічних ліній, або **стратегій**:

1. Стратегії, що базуються на трансформах.

Метою таких стратегій є пошук найбільш потужного спрощуючого трансформу, який дає найбільший внесок у «дерево синтезу». При цьому доводиться перебирати кілька можливих первинних трансформів, тобто пошук потужного трансформа стає «підціллю». При такому підході трансформи використовуються чисто механічно, без прямого зв'язку з головною метою аналізу – знаходженням способу синтезу заданої ТМ.

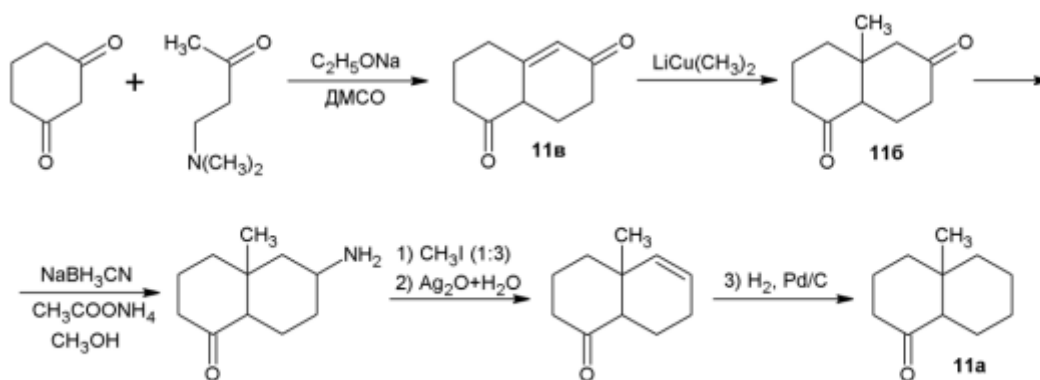
Розглянемо аналіз 4а-метилоктагідронафтален-1(2Н)-ону 11а (схема 1.11). Наявність в молекулі двох конденсованих шестичленних кілець та присутність в одному з них карбонільної групи, передбачає можливість використання в аналізі Tf Робінсона.

Схема 1.11.



Однак, для застосування цього трансформа слід провести додатковий ускладнюючий трансформ (FGA) – ввести ще одну карбонільну групу. Таким чином, ми прийшли до двох легких у синтетичному плані сполук. Трансформ FGA, що забезпечує перехід від 11б до 11в, відповідає приєднанню літій диметилкупрату – $\text{LiCu}(\text{CH}_3)_2$. У плані синтезу, найбільш складним є селективне видалення однієї з карбонільних груп в сполуці 11б (схема 1.12). Цю проблему можна вирішити, наприклад, використовуючи селективне відновлення менш стеричноутрудненої $\text{C}=\text{O}$ групи:

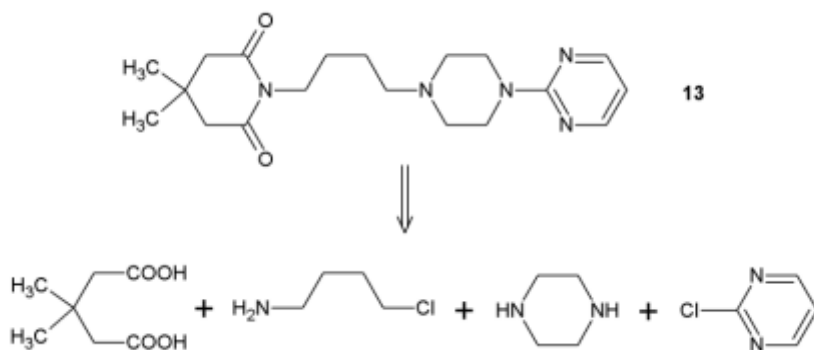
Схема 1.12.



2. Стратегії, що базуються на структурі.

У цих стратегічних лініях визначальна роль належить виявленню в структурі ТМ потенційної вихідної сполуки, субодиниці, що містить певний ретрон або початковий хіральний елемент для створення правильних стереоспіввідношень в ТМ. Так, вихідні компоненти добре помітні в структурі 13 заспокійливого лікарського препарату гепірон (Geripone).

Схема 1.13.



В ході аналізу, деякі зв'язки та кільця доцільно зберігати, не піддаючи їх розчлененню. Такі фрагменти структури зазвичай беруть початок з доступних сполук, так званих **бідінг-блоків** (building block – будівельний блок).

Бідінг-блоком називається сполука, що містить одну або кілька функціональних груп, що дозволяють легко вбудовувати структурний фрагмент в молекули інших сполук. Сюди відносяться, наприклад, n-алкіли, бензольні і нафталенові кільця, а також ряд гетероциклічних структур.

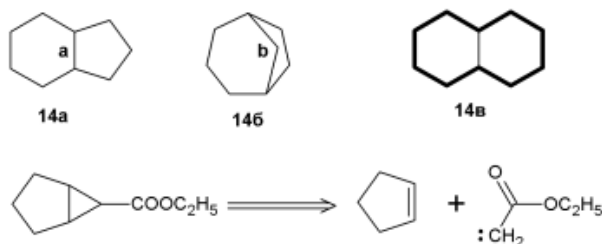
3. Стратегії, засновані на топології.

Ці стратегії припускають виявлення зв'язку або зв'язків, розрив яких, відповідно до їх положенням в ТМ, дає максимальне зменшення молекулярної складності. Такі зв'язки називаються «стратегічними».

Три основних типи стратегічних зв'язків – це:

- зв'язки, розташовані в середині молекули;
- зв'язки, що йдуть з точки розгалуження;
- зв'язки, безпосередньо приєднані до циклу.

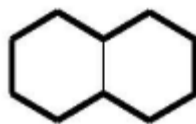
Схема 1.14.



Особливо важливе значення має стратегія, заснована на топології, для розчленення при аналізі поліциклічних структур. У циклічних системах, перевагу треба віддавати розчлененню стратегічних зв'язків. Тут доречно пояснити це поняття на прикладі поліциклічних структур.

Перш за все, слід нагадати два моменти з номенклатури конденсованих і місткових систем. У поліциклах 14а і 14б п'яти- і шестичленні цикли називаються первинними. У той же час, цикли, що утворюються з шляхом розриву зв'язку (а) (в 14а) або видалення мостикового атома (b) (в 14б), називаються периферійними циклами. Периферійними циклами, завжди є цикли більшого розміру, ніж первинні цикли (у випадку 14а виходить 9-членний, для 14б – 7-членний цикли).

Стратегічними є зв'язки, які складають периферійний цикл. Так, у наведеній структурі пергідронафталену 14в, стратегічними є виділені зв'язки, але не центральний зв'язок.



Тобто, зв'язки, загальні для двох циклів конденсованої системи, не є стратегічними. Розчленення цих зв'язків проводити не можна. Іншими словами, не можна проводити розчленення конденсованої системи так, щоб виходив цикл більшого розміру, ніж первинні цикли.

Якщо в конденсованій системі один з циклів є тричленним, то перш за все слід провести розчленення цього циклу. Дане правило пов'язано з тим, що не існує хороших способів «прибудови» циклу більшого розміру до вже існуючого тричленного циклу. Натомість, методи добудови тричленного циклу, по місцю подвійного зв'язку є дорбе описаними. Не слід проводити розчленення шестичленного ароматичного кільця. Ароматичні сполуки доступні, і створювати бензолне кільце немає потреби. Виняток становлять хінони, які легко ароматизуються, але необхідність у цьому зустрічається рідко.