

***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

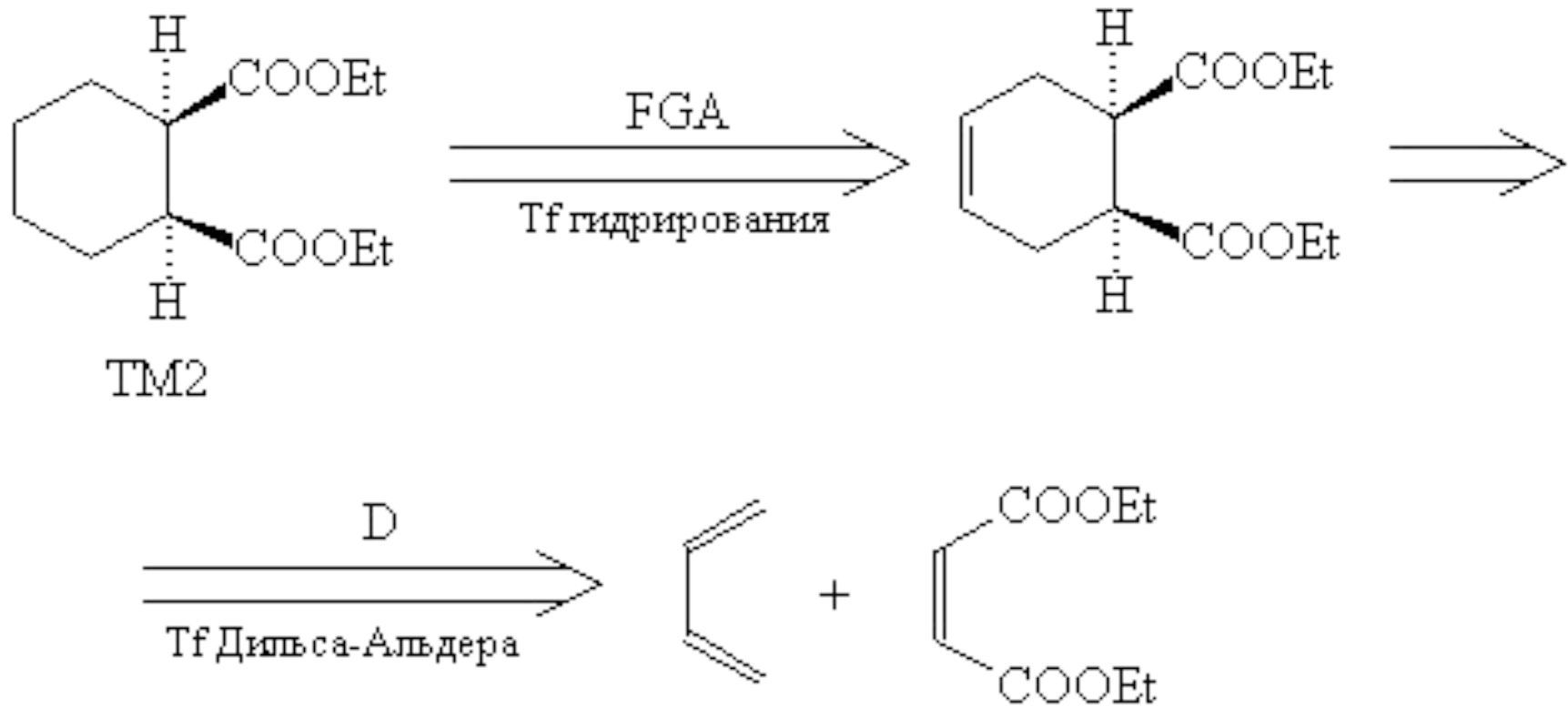
- **Целевая молекула** – ТМ (target molecule) или ЦМ
- **Молекулярная сложность**  
В основе ретросинтетического анализа лежит идея постепенного **уменьшения** молекулярной сложности

# 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

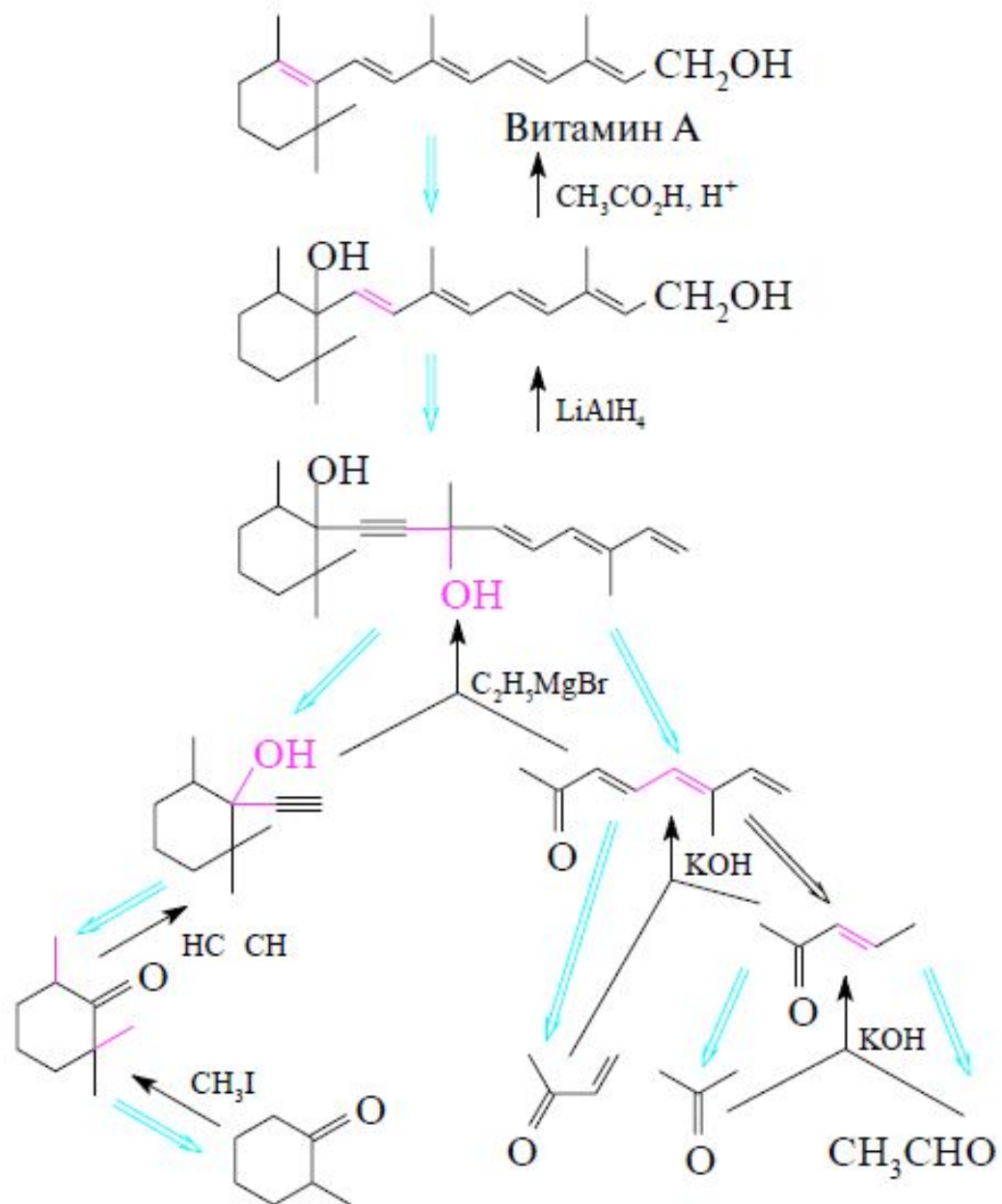




# Основные понятия ретросинтетического анализа

- 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  
*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)



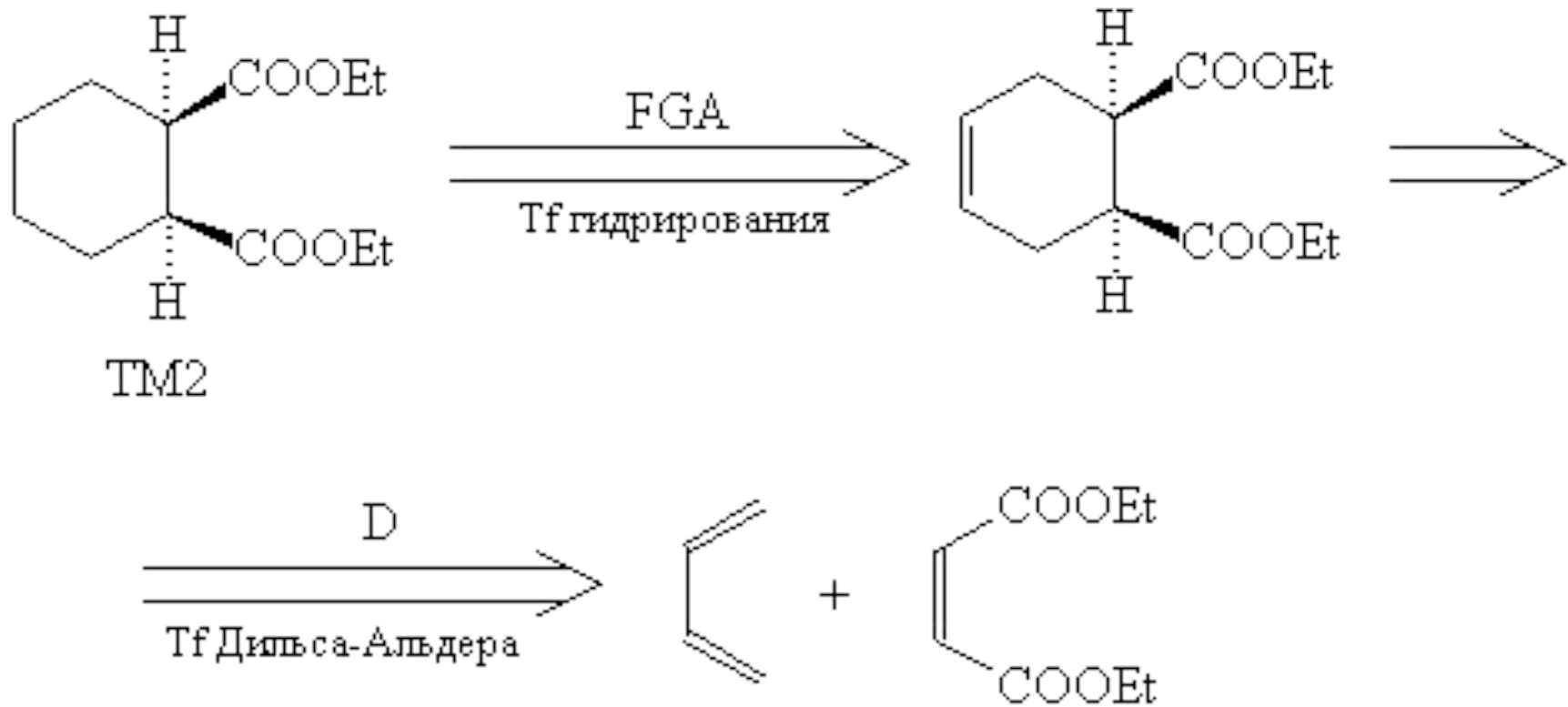
# Основные понятия ретросинтетического анализа

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

# Ретросинтетический анализ

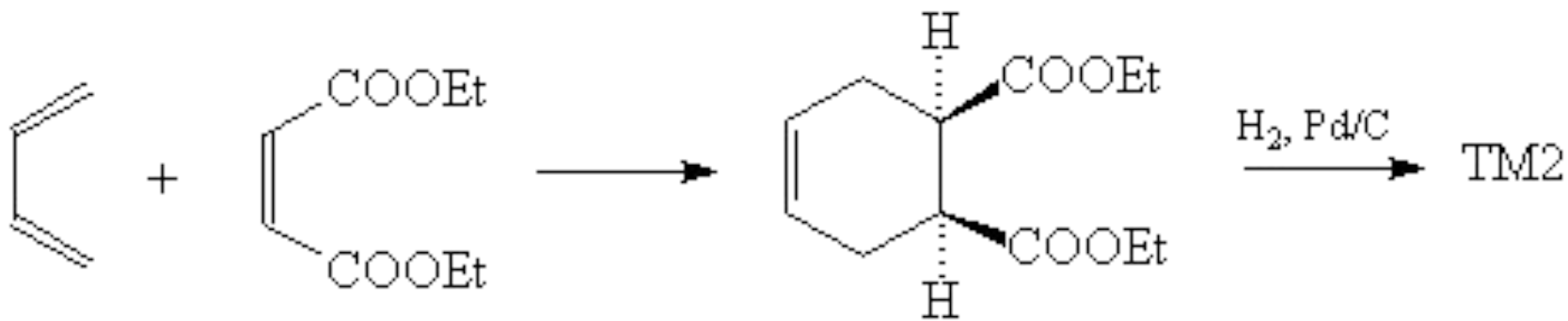
- Мы шаг за шагом изменяем ТМ в **соответствии с известными нам реакциями**, пока не придем к доступному соединению
- На каждом шаге следует проверять, **существует ли реальная реакция** (в направлении синтеза), соответствующая данному трансформу

# Пример ретросинтетического анализа

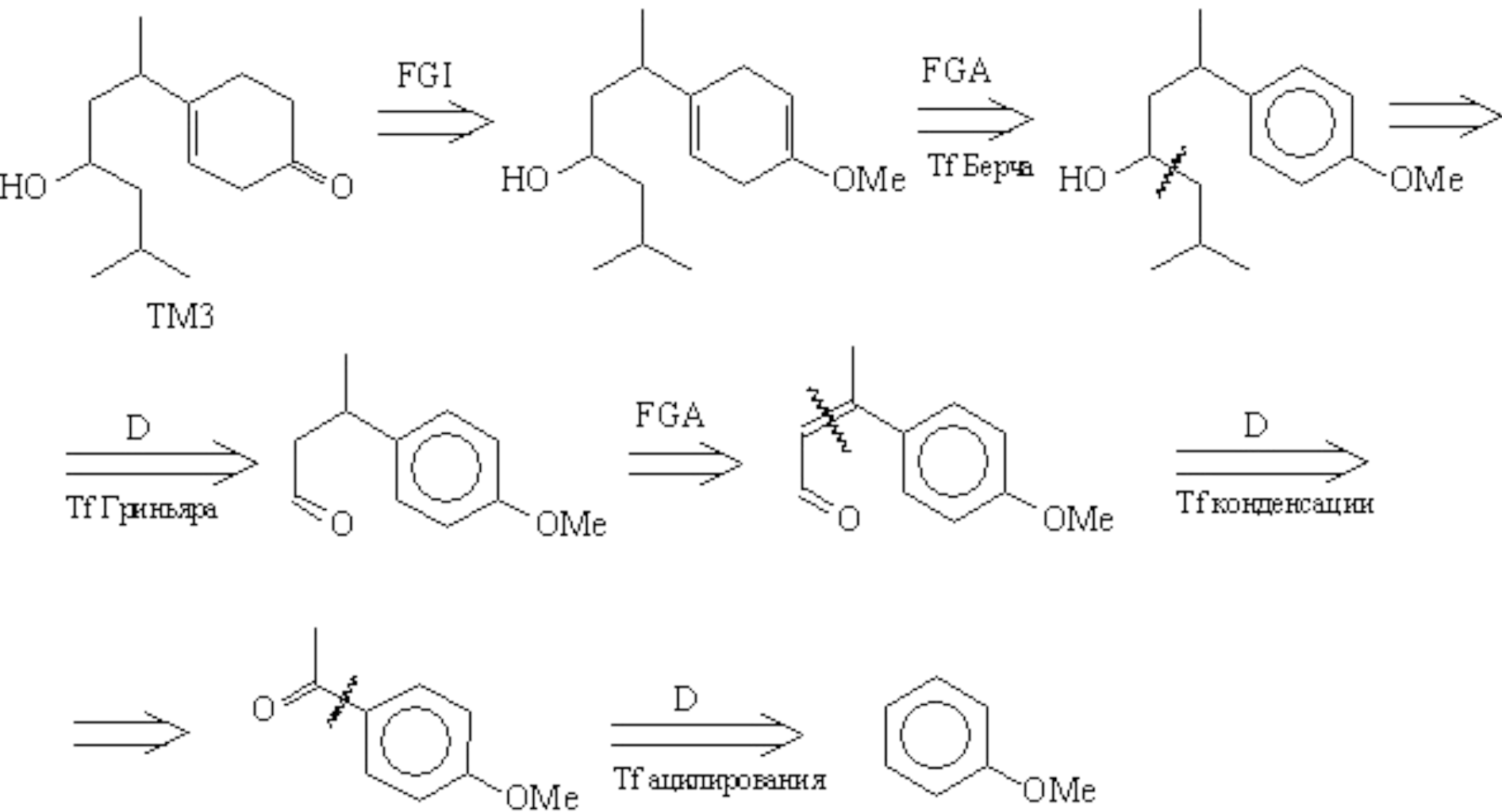


# Ретросинтетический анализ

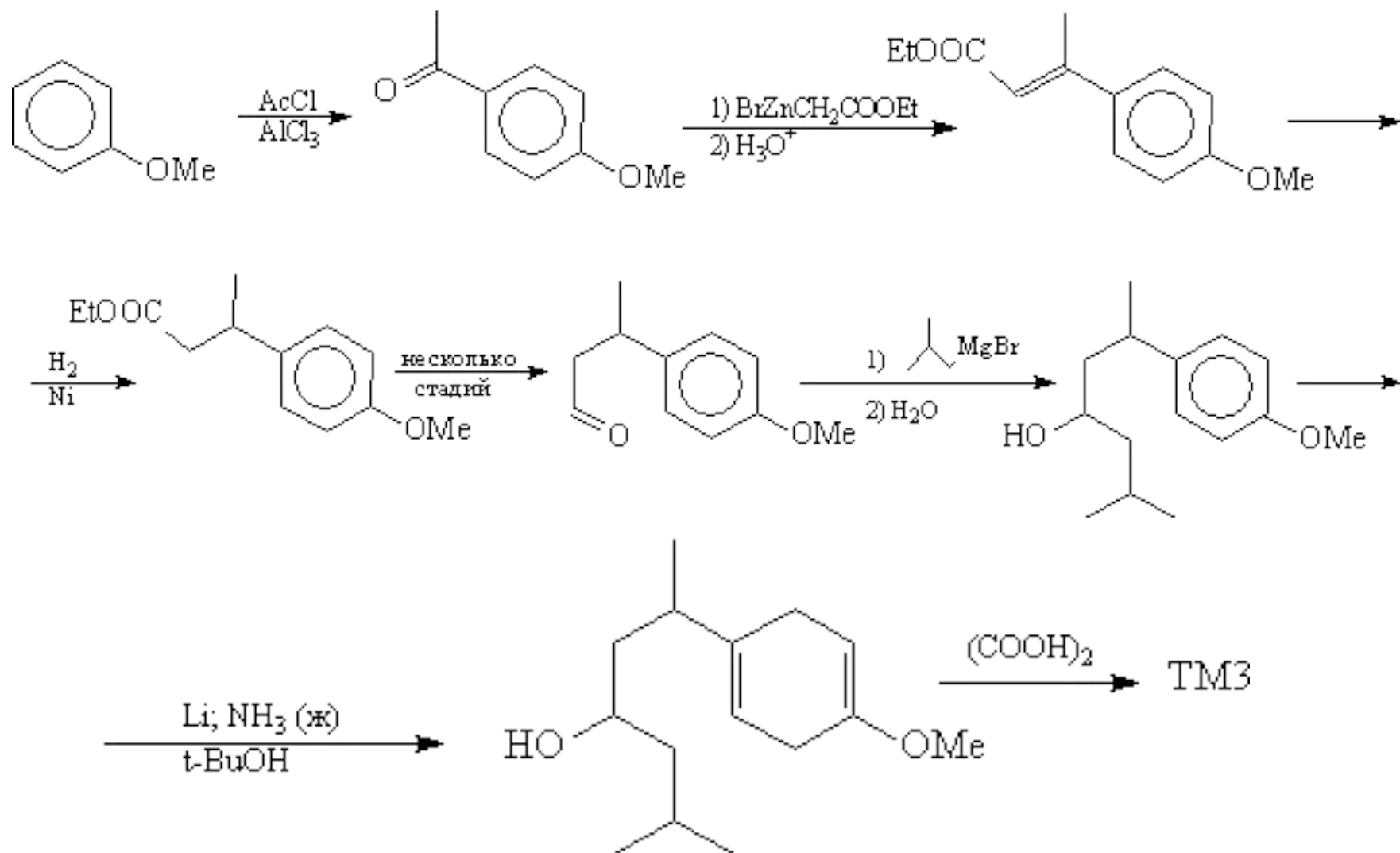
- После анализа можно **написать схему синтеза**



# Пример анализа

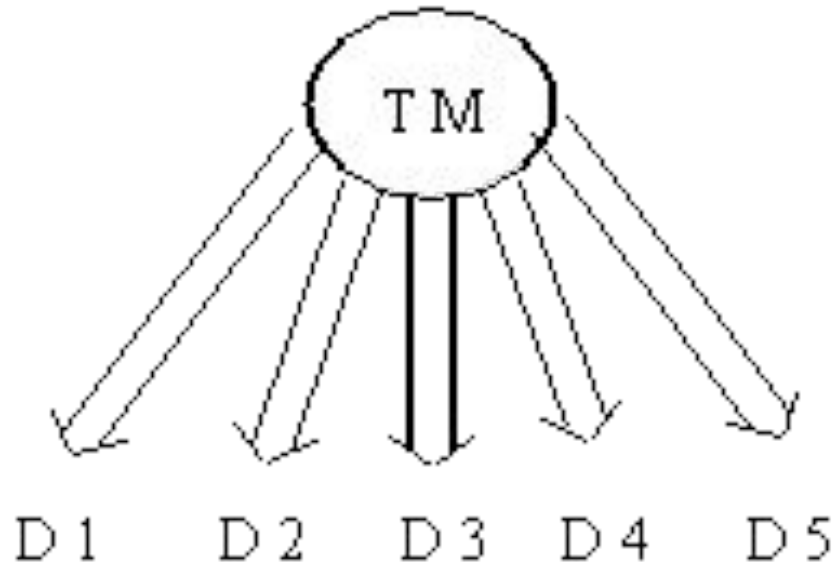


# План синтеза



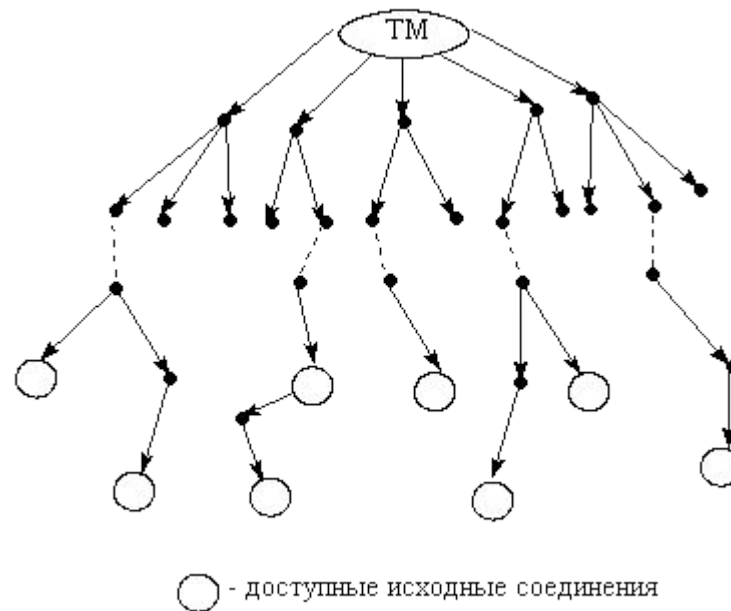
# Ретросинтетический анализ

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



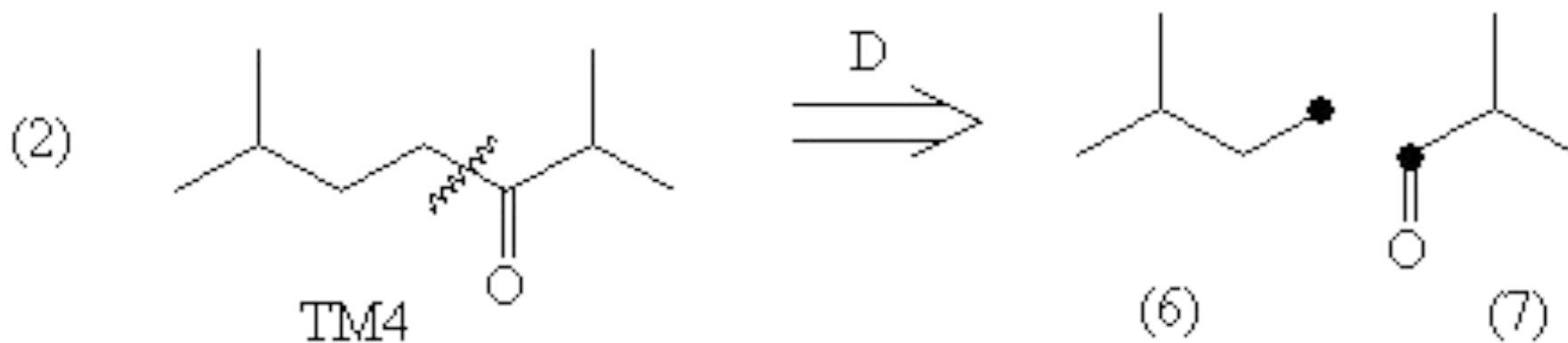
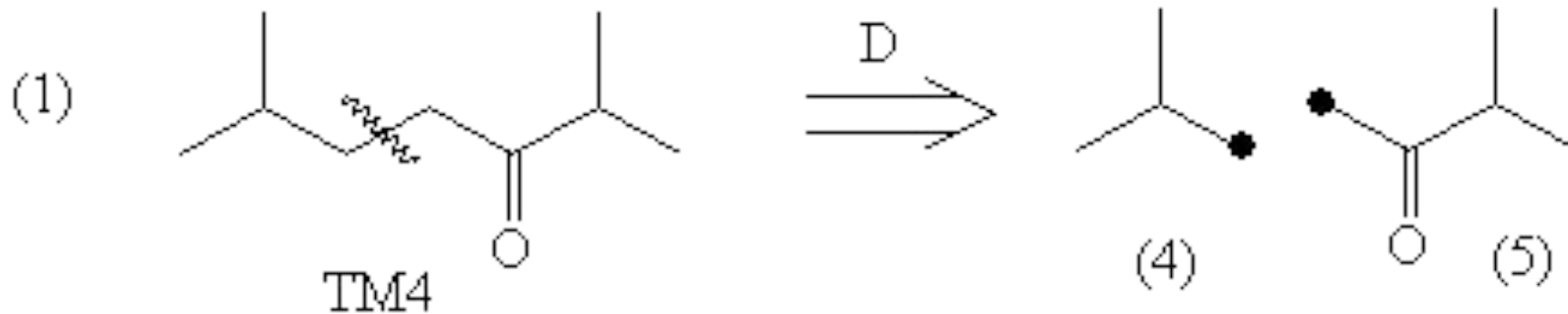
# Ретросинтетический анализ

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





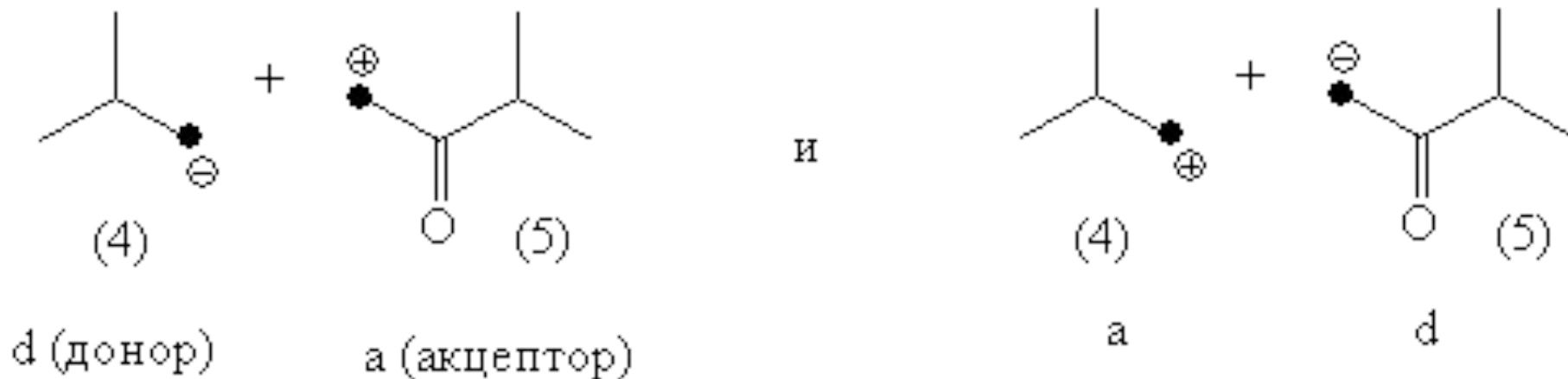
# Пример анализа



# 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



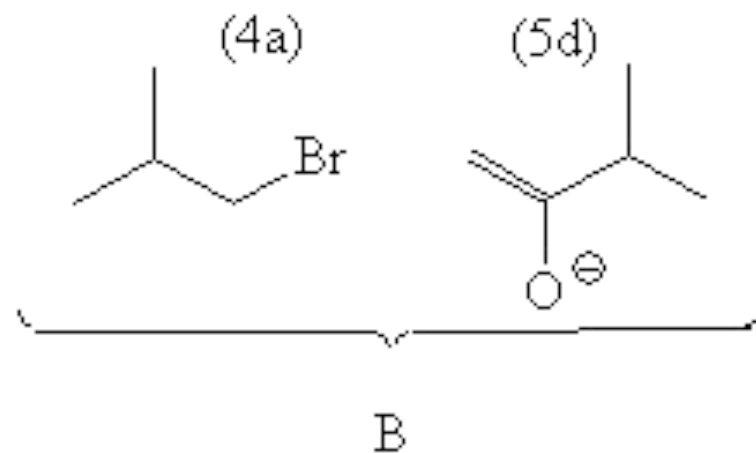
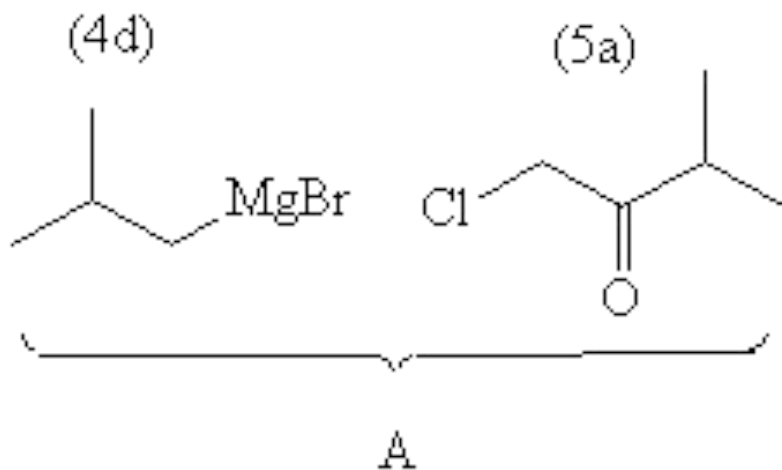
- частицы (4d), (5a), (4a) и (5d) называются **синтонами**

# Основные понятия ретросинтетического анализа

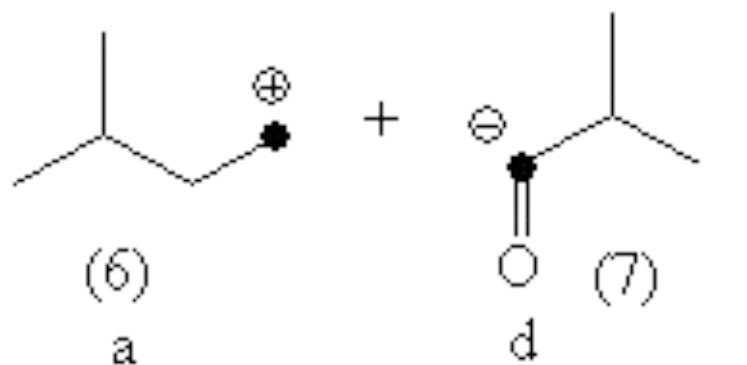
- **Синтон** – фрагменты остова в ЦМ, которые создаются в результате синтеза и присутствуют в реагенте  
**Идеализированный фрагмент** (катион, анион, радикал, карбен), возникающий в результате трансформации расчленения (**D**)
- **Синтетический эквивалент** – реальный **реагент**, который содержит синтон

# Ретросинтетический анализ

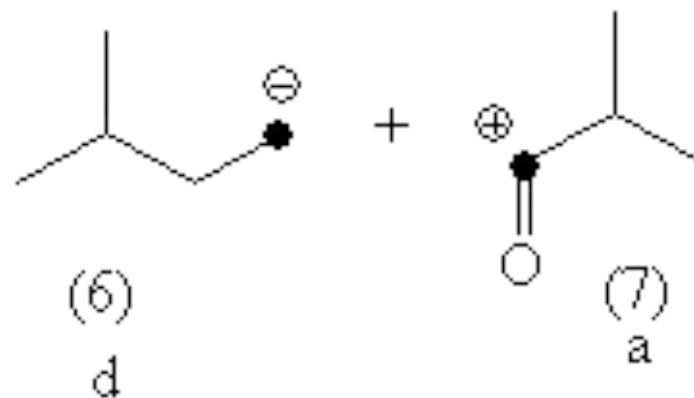
- **Одна из задач** ретросинтетического анализа - **найти реальные реагенты**, соответствующие синтонам



# Синтоны и реагенты

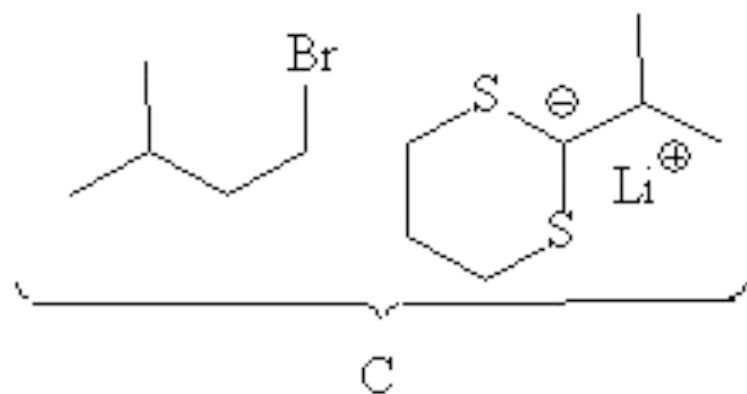


и



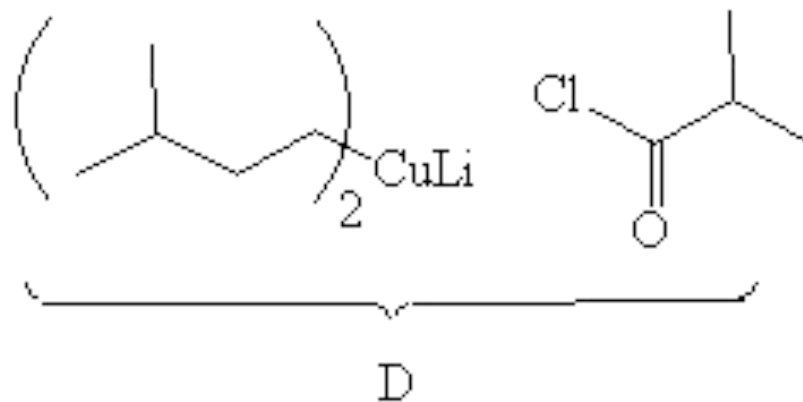
(6a)

(7d)



(6d)

(7a)



# План синтеза

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

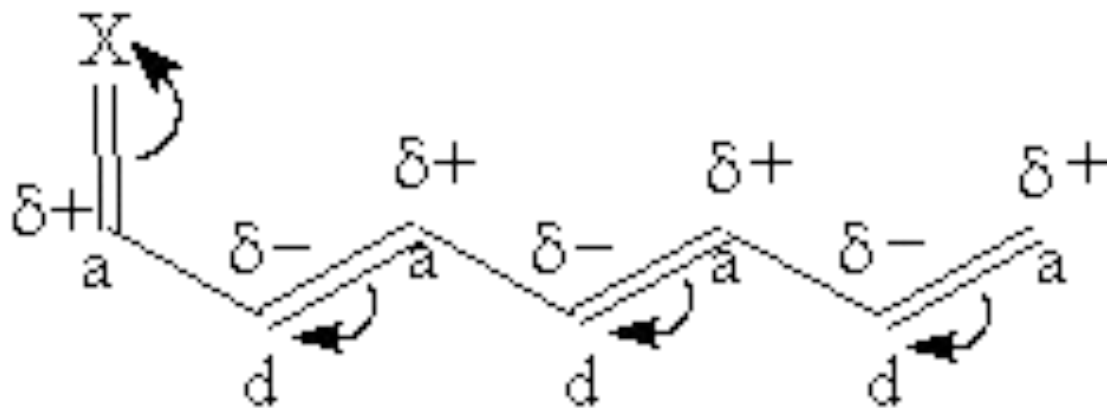
# Синтоны

- ***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

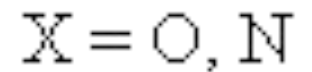
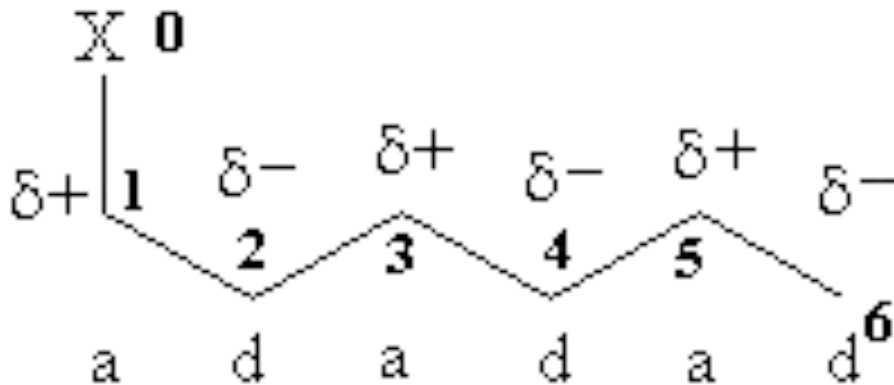
- Если углеродная цепь представляет собой полностью сопряженную систему, в ней наблюдается **альтернирование** донорных и акцепторных атомов



X = O, NH

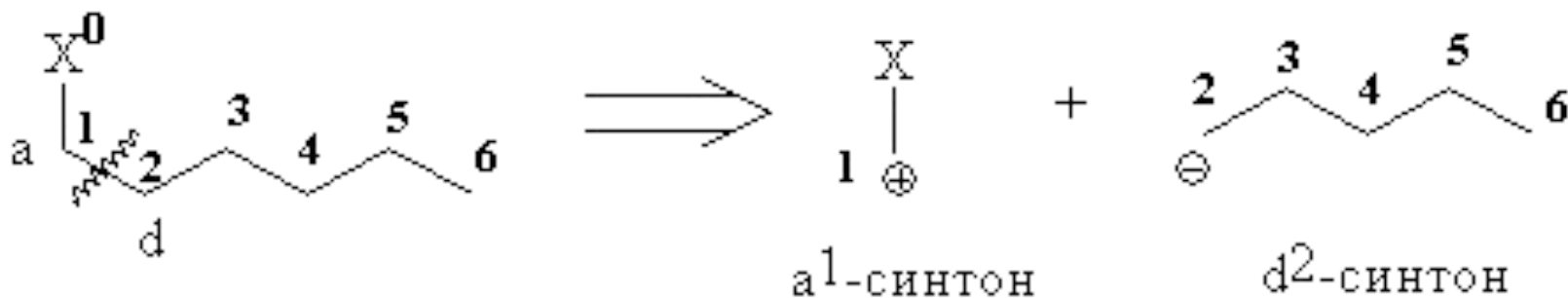
# СИНТОНЫ

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



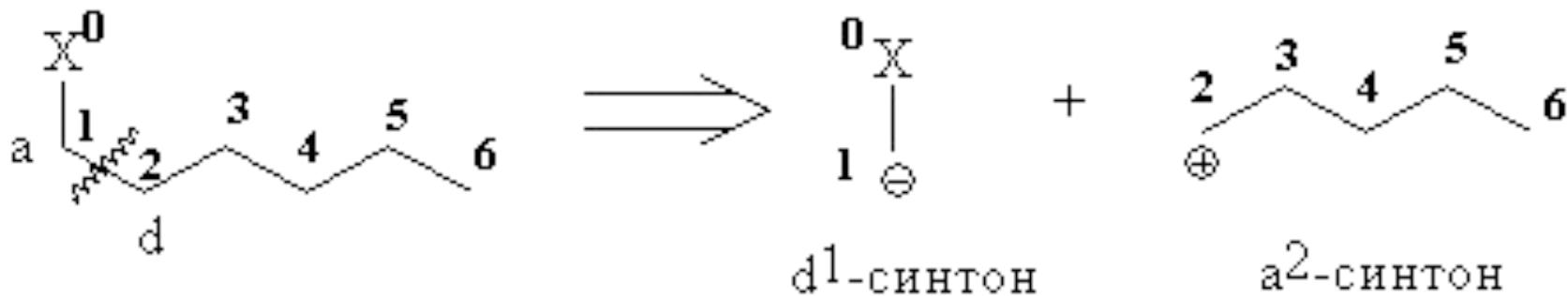
# СИНТОНЫ

- 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

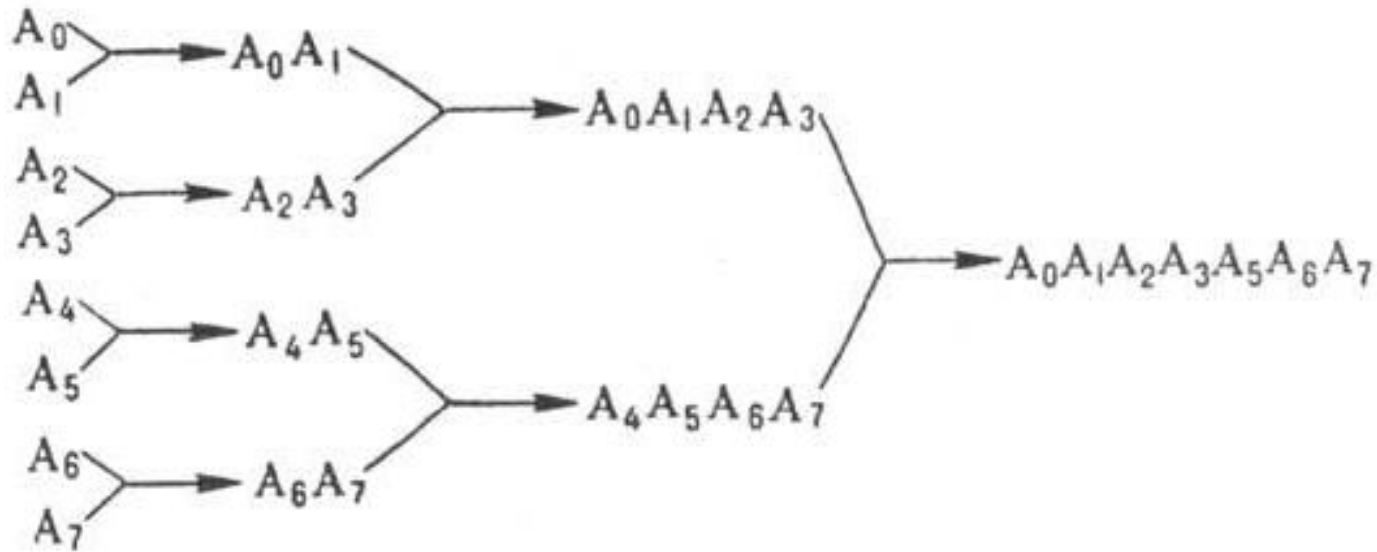
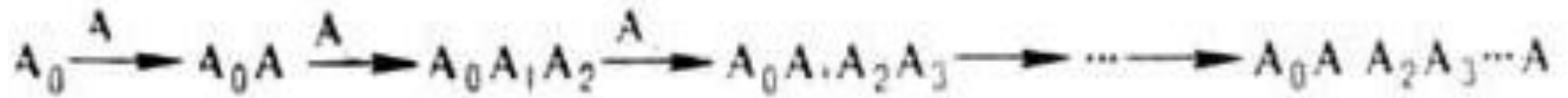
- Как правило, известна лишь структура молекулы целевого соединения (ТМ)
- В этом случае в начале анализа не известно, к каким исходным соединениям мы придем
- Ясно лишь, что эти ***исходные соединения должны быть доступными***



# 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

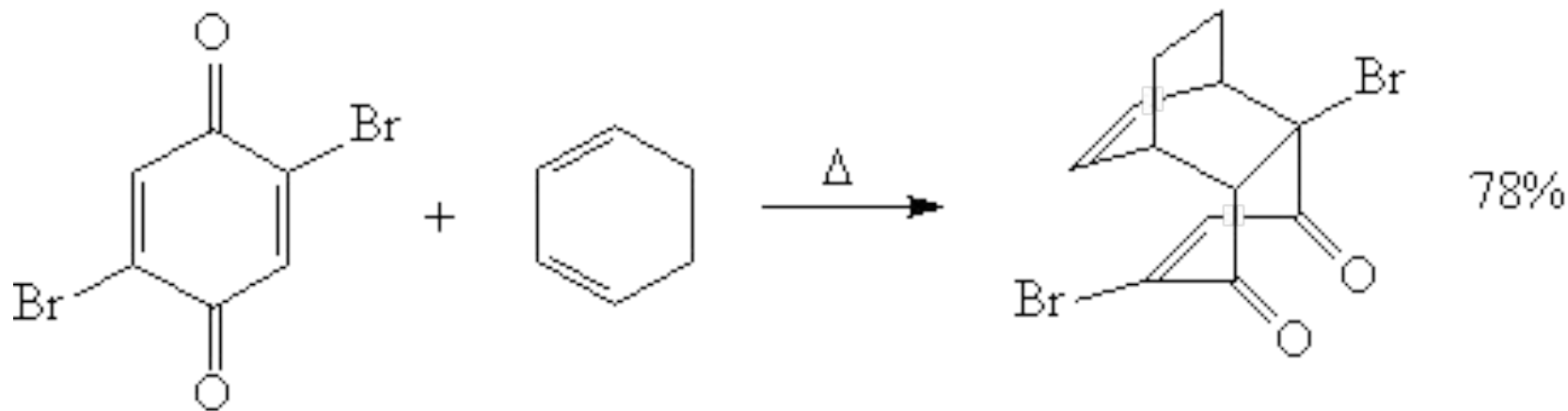
# Конвергентные схемы синтеза



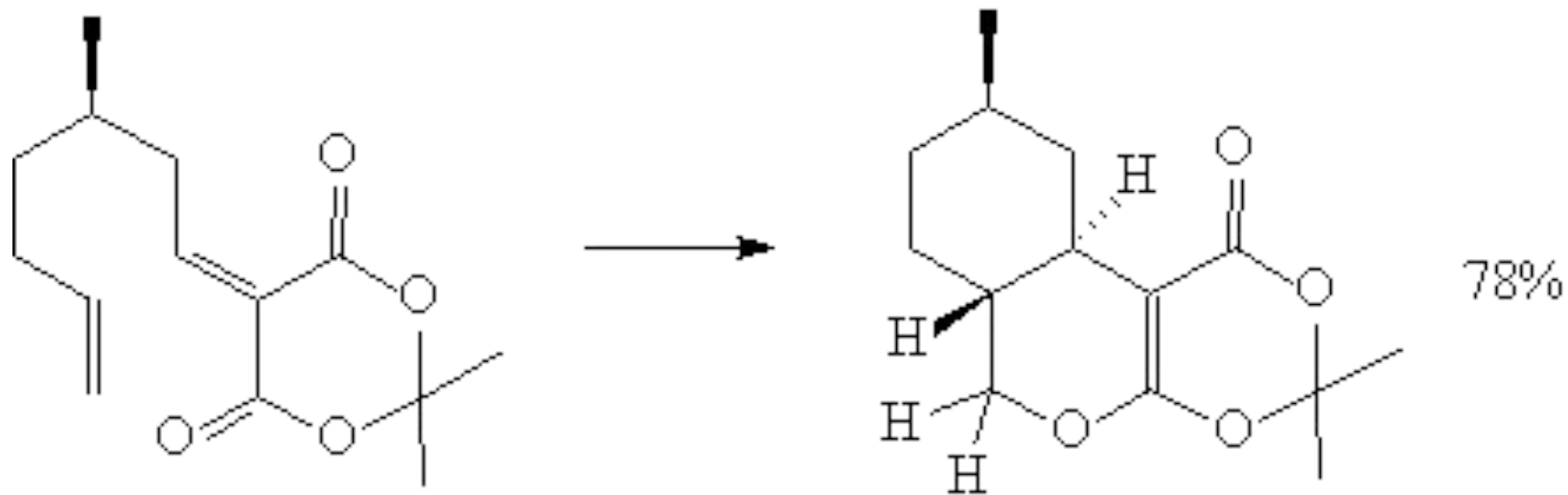
# Ретросинтетический анализ

- **«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

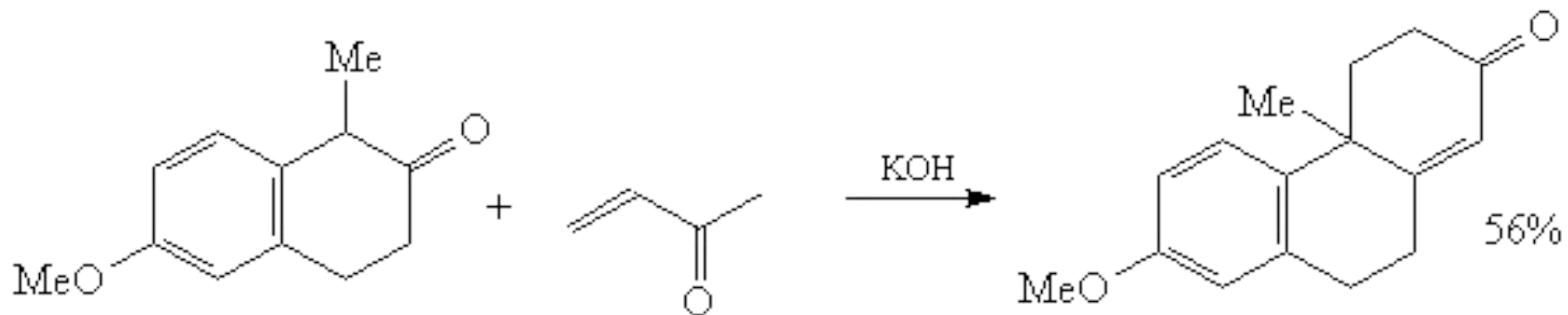
# Карбоциклическая реакция Дильса-Альдера



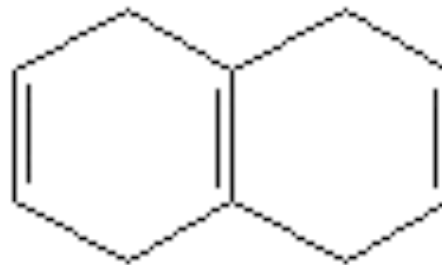
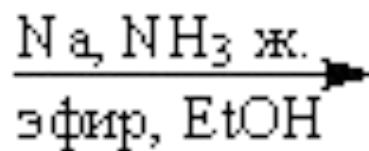
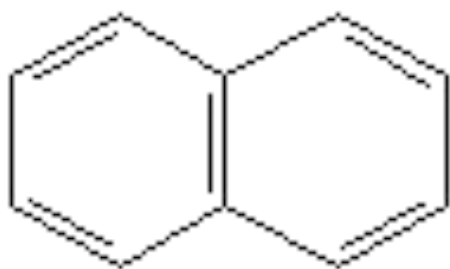
# Гетеро-реакция Дильса-Альдера



# Аннелирование по Робинсону

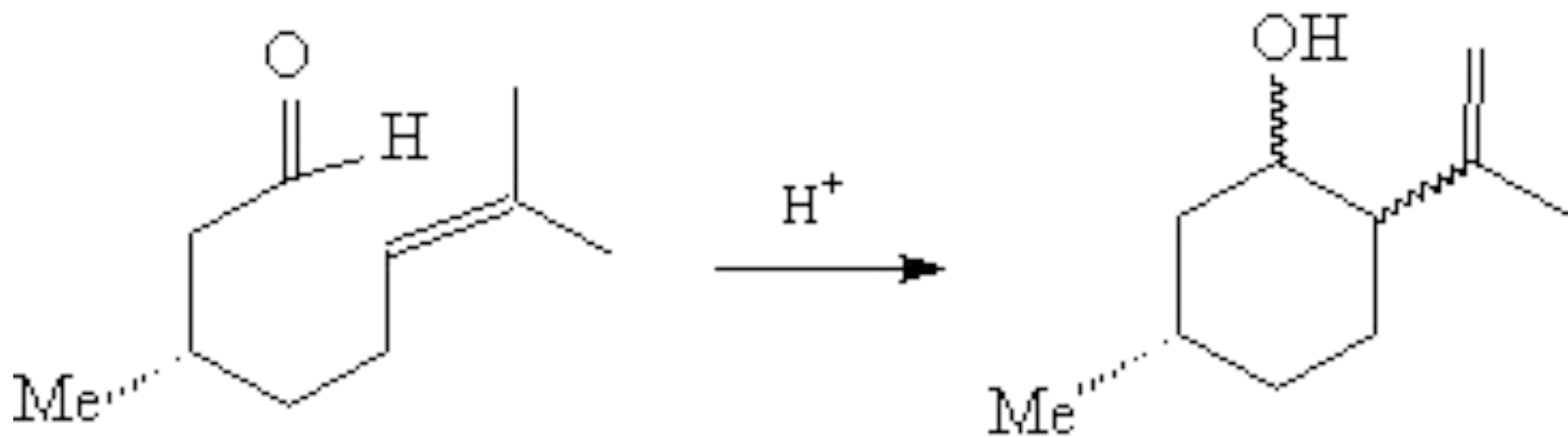


# Парциальное восстановление по Берчу



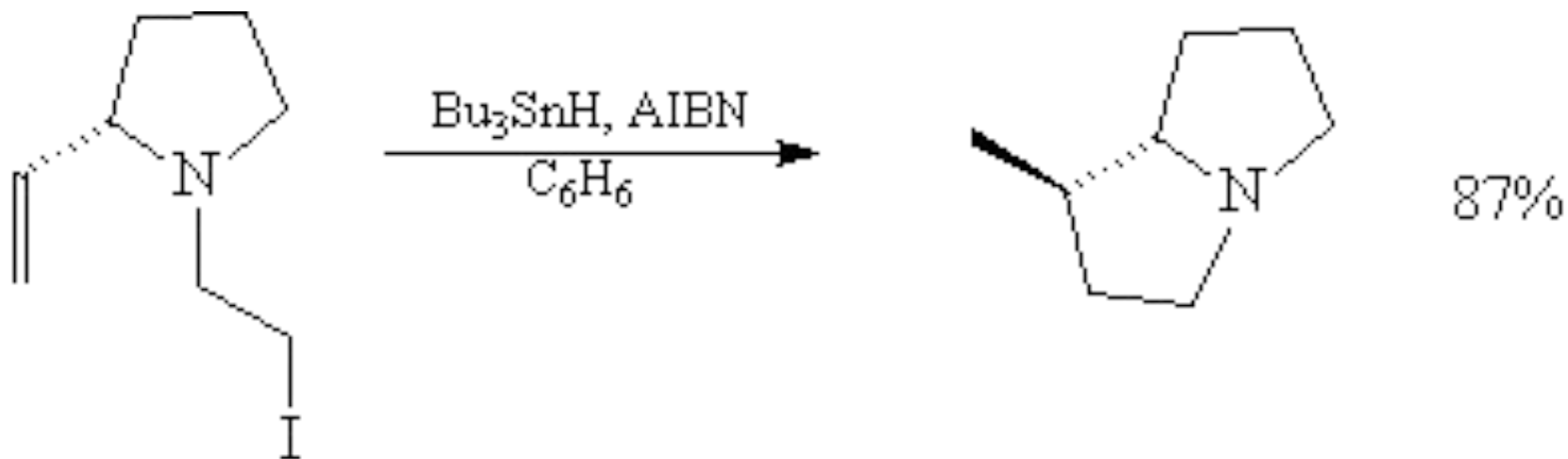
76%

# Катионная $\alpha$ -циклизация

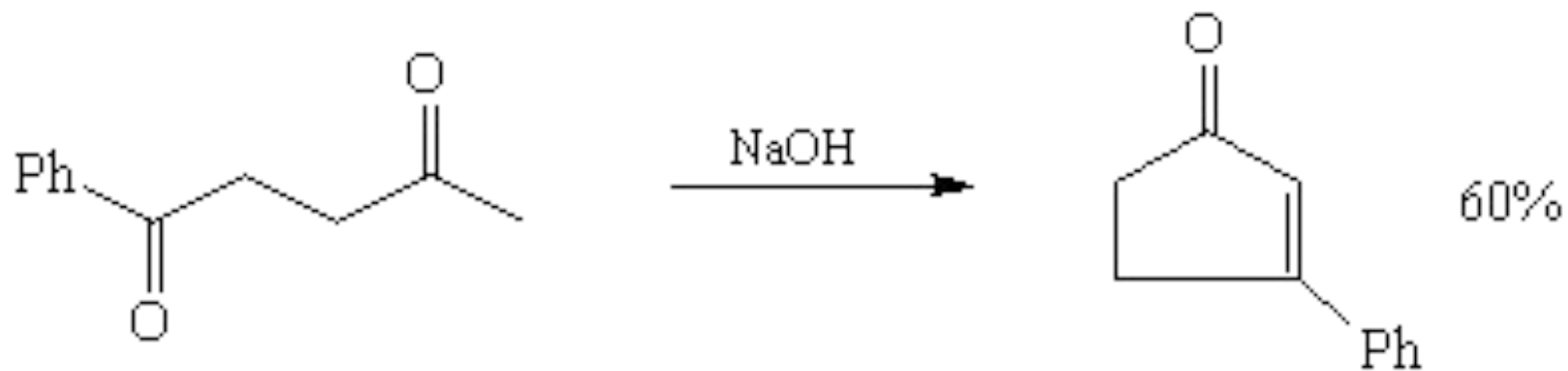




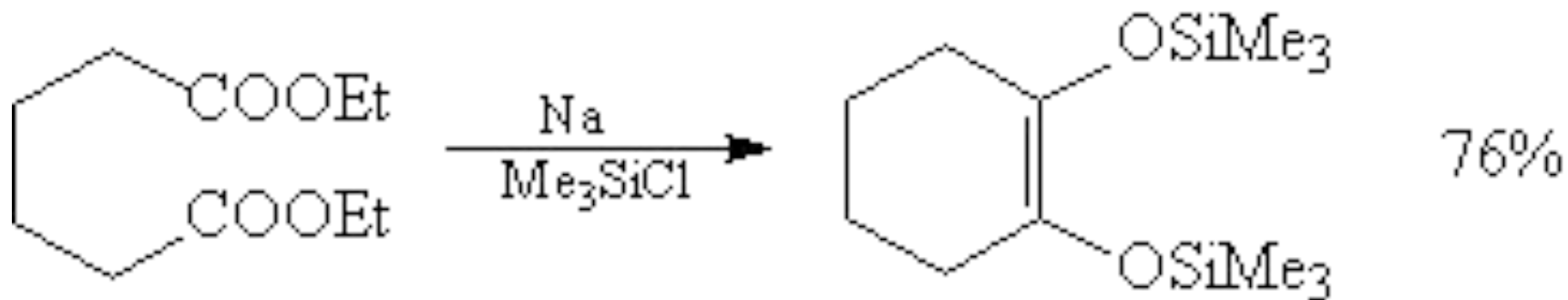
# Внутримолекулярная радикальная π-циклизация



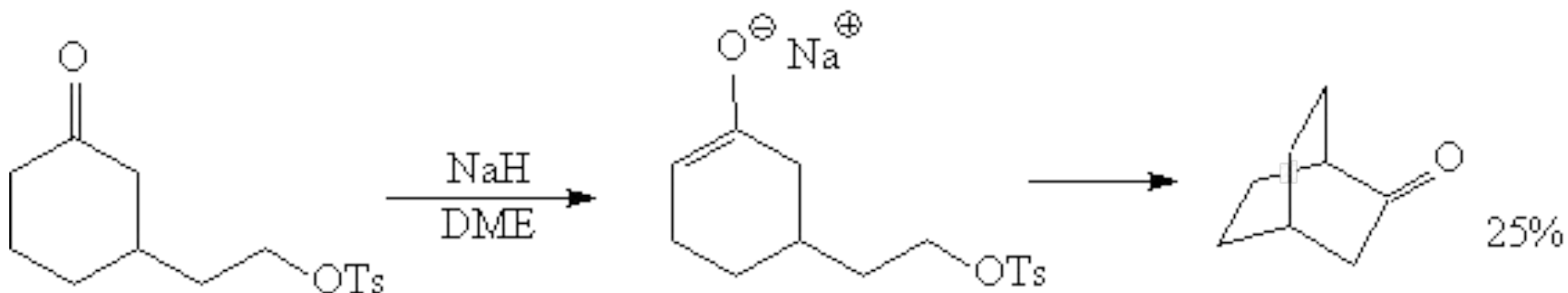
# Альдольная конденсация



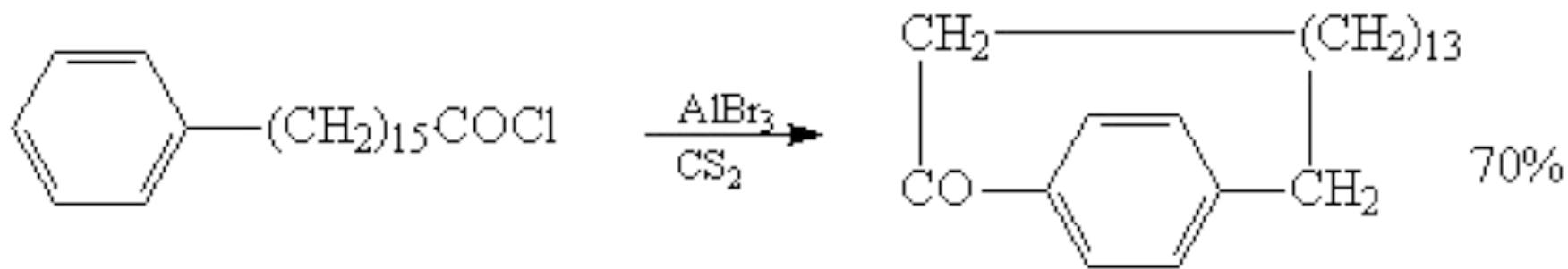
# Ацилоиновая конденсация, приводящая к карбоциклам



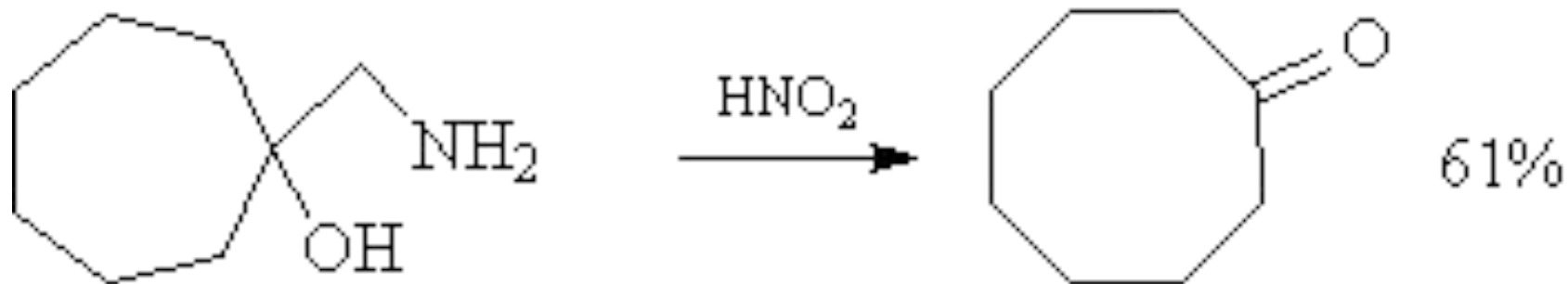
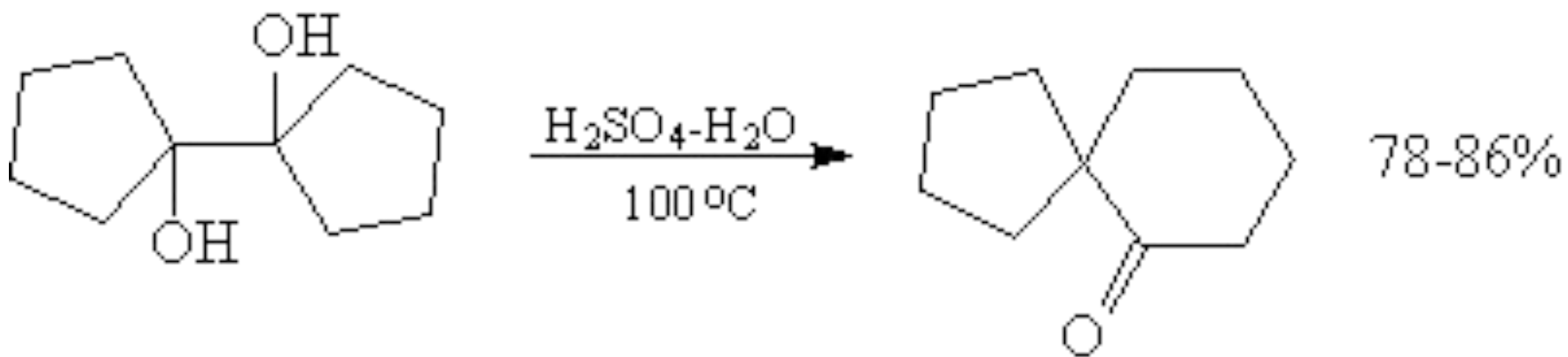
# Внутримолекулярное нуклеофильное замещение, приводящее к циклизации



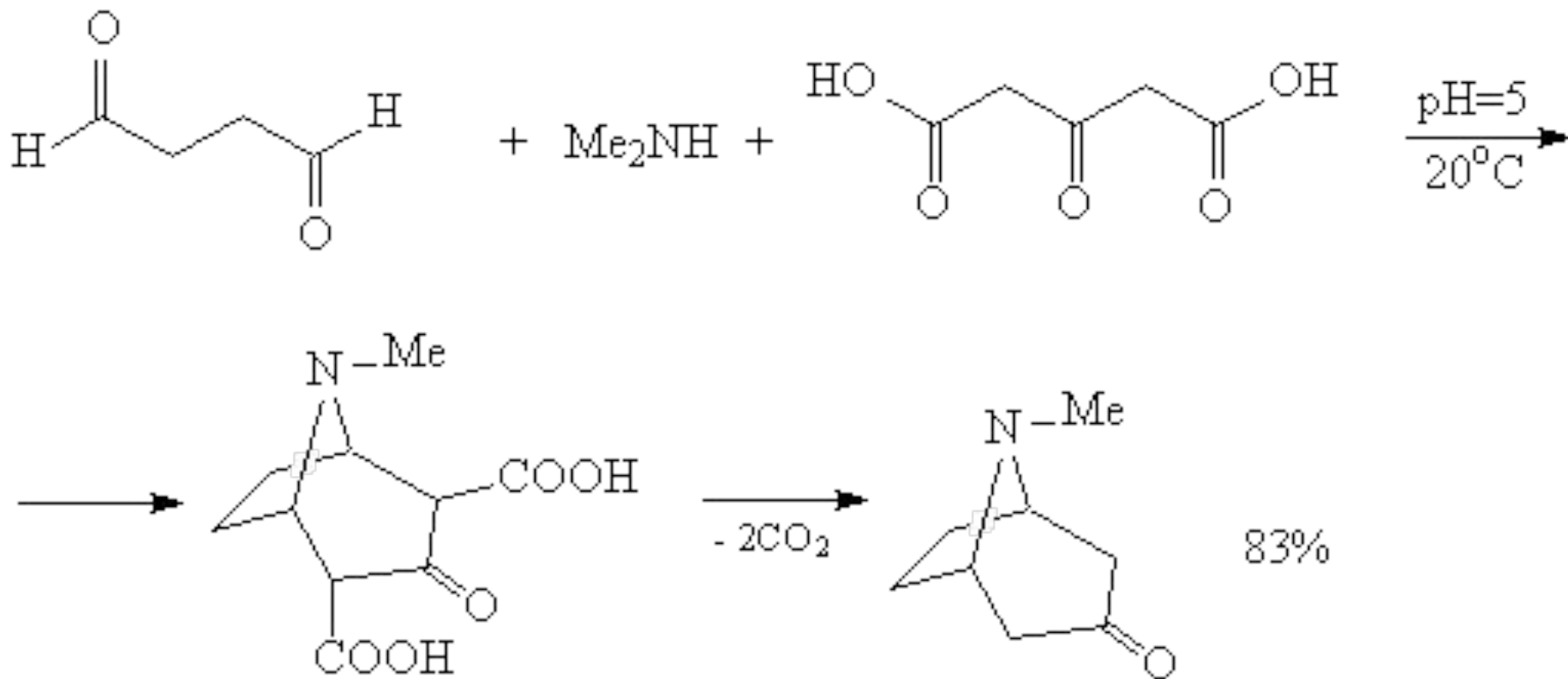
# Внутримолекулярное ацилирование по Фриделю-Крафтсу



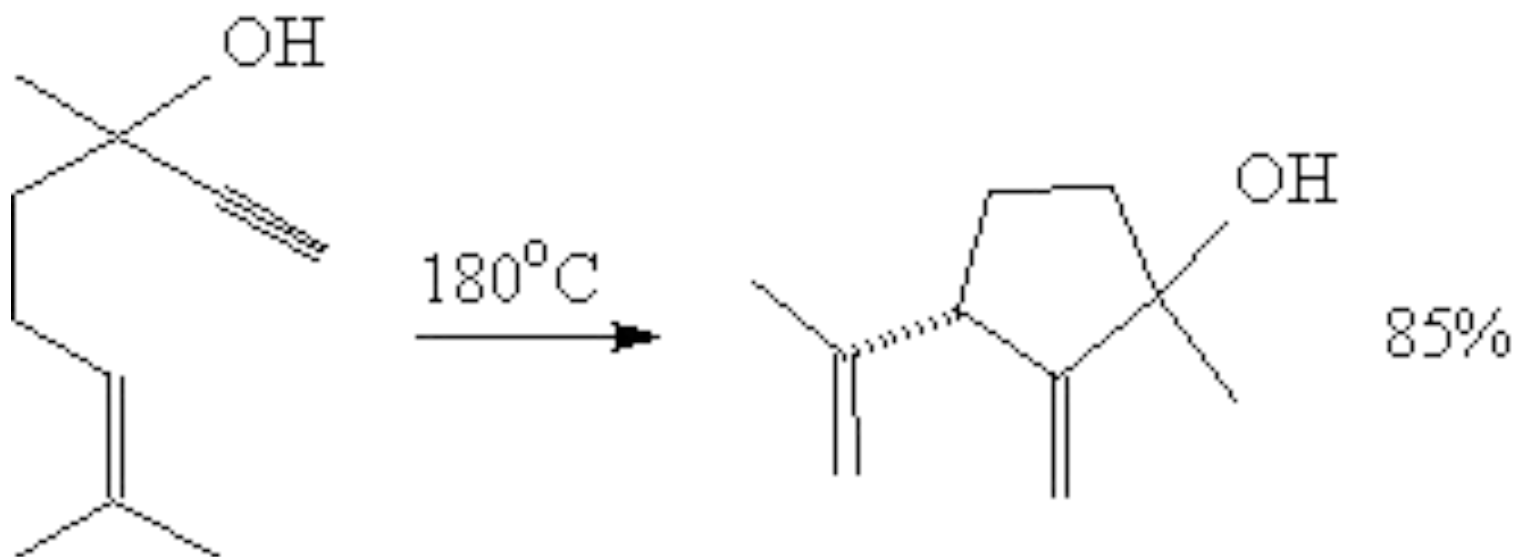
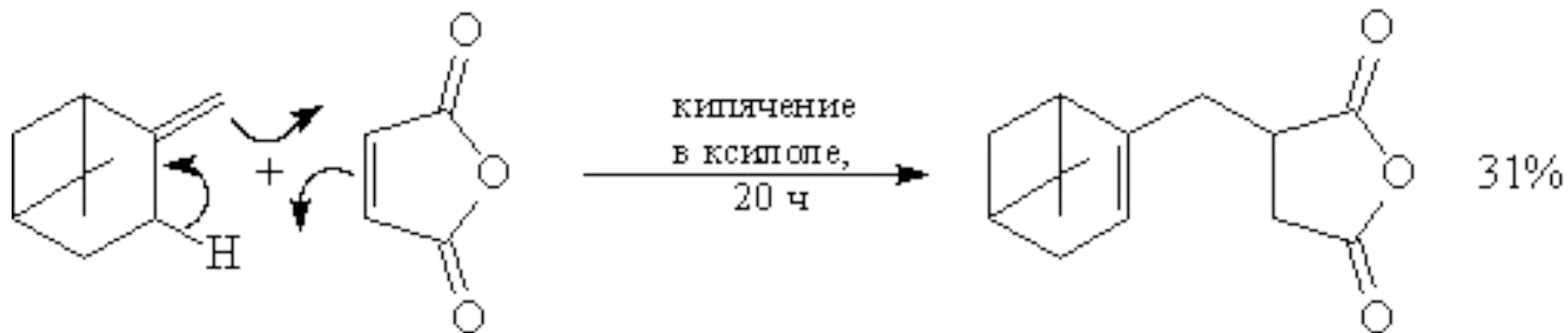
# Катионные перегруппировки



# Конденсация Манниха

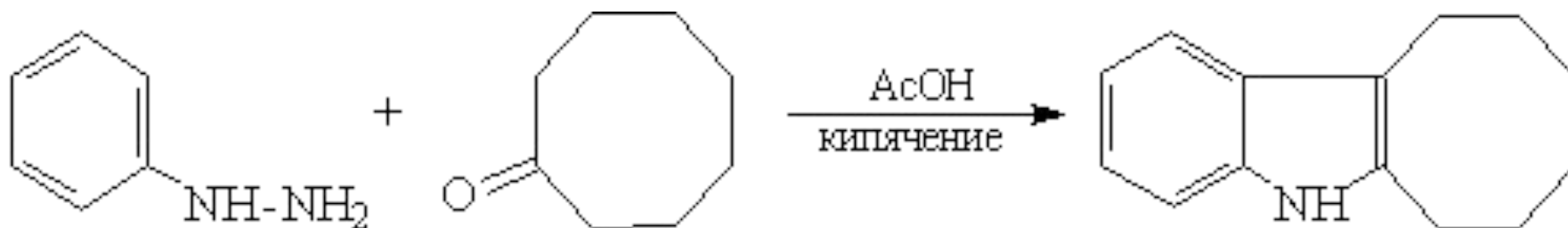


# Еновая реакция

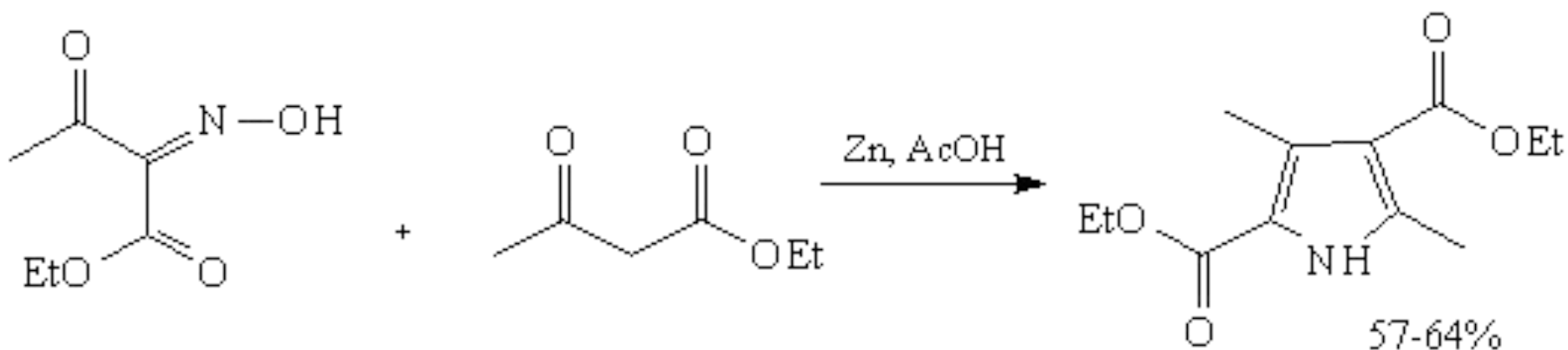




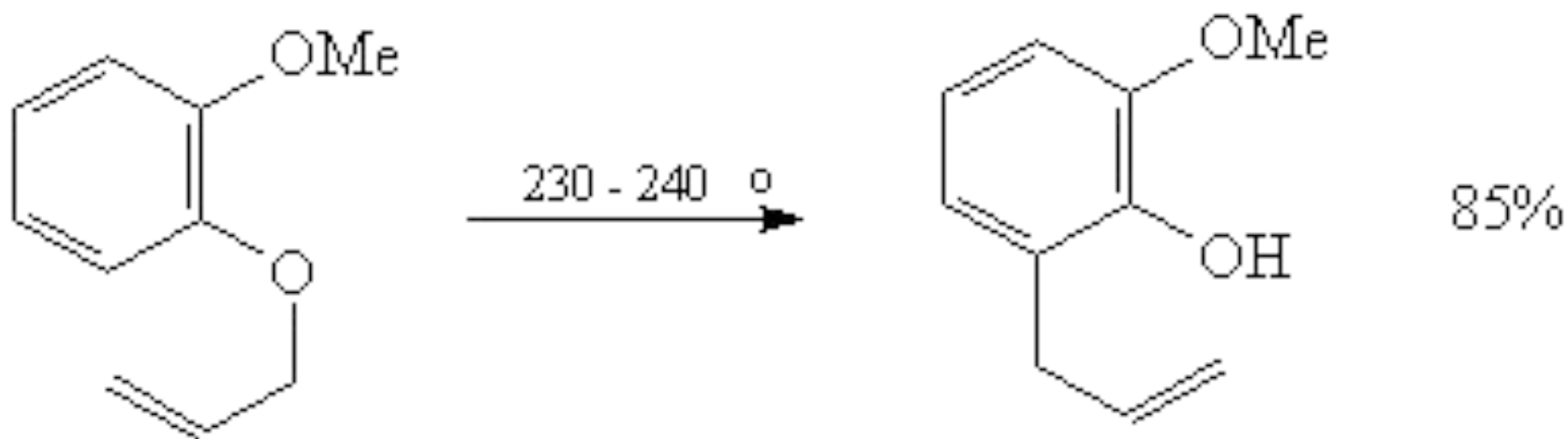
# Синтез индолов по Фишеру



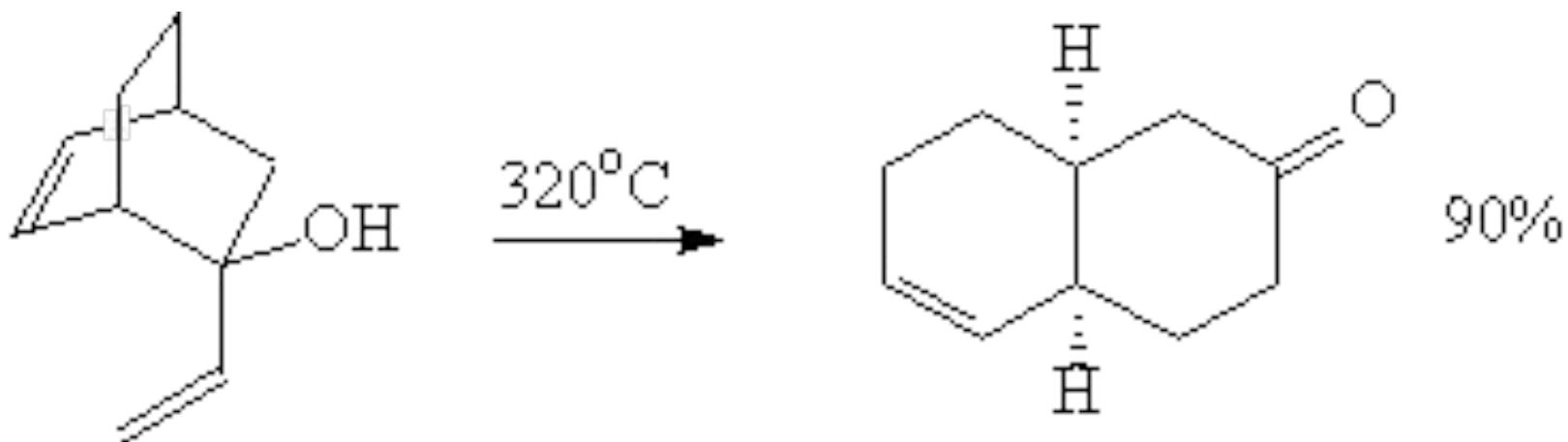
# Синтез пирролов по Кнорру



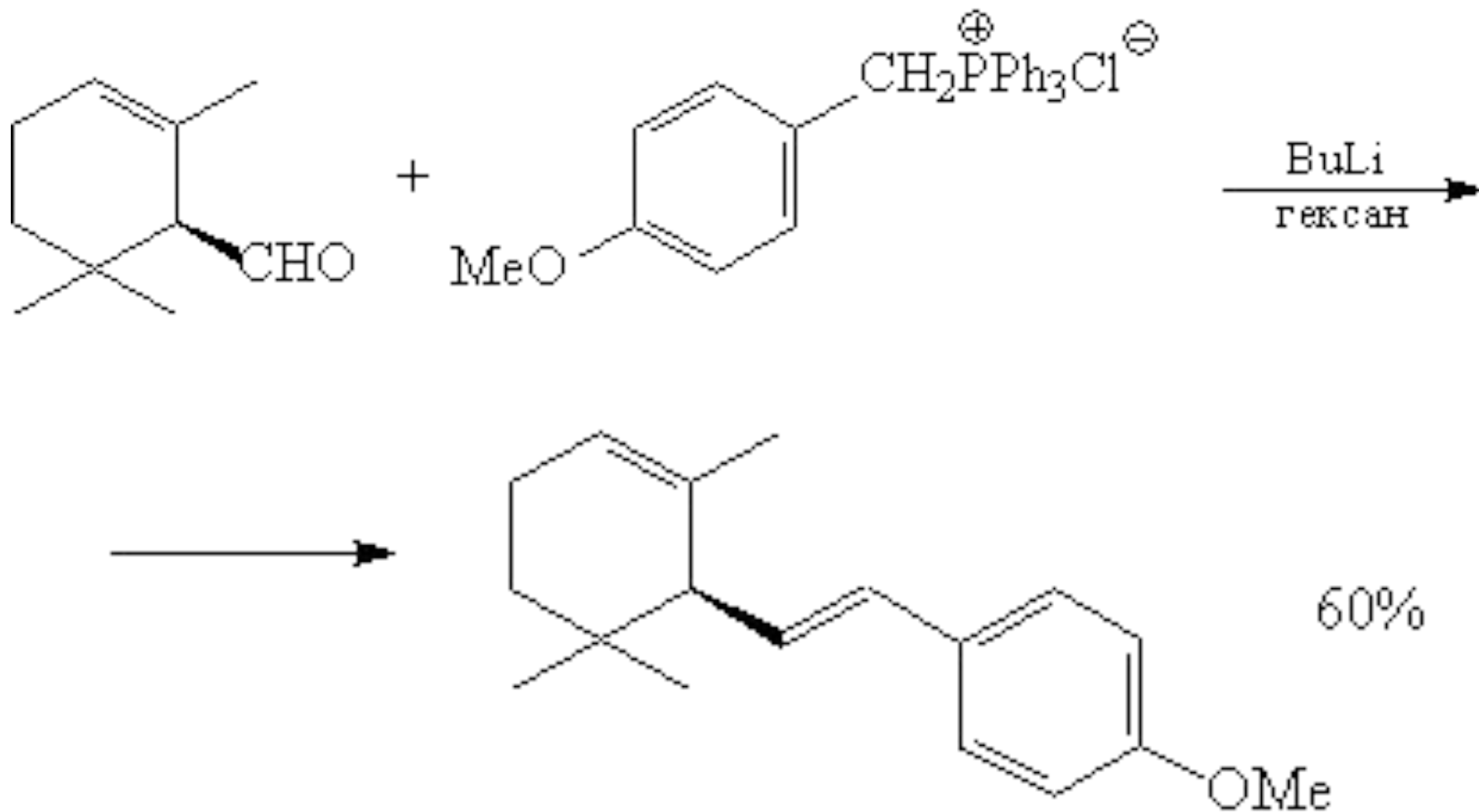
# Сигматропная перегруппировка Кляйзена



# 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

