

"Фантазия важнее знаний"

А. Эйнштейн

Лекция №5

Основные стратегии в ретросинтетическом анализе

Ретросинтетический анализ

- Для любой более или менее сложной органической молекулы можно написать **множество ретросинтетических схем**

Ретросинтетический анализ

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

Ретросинтетический анализ

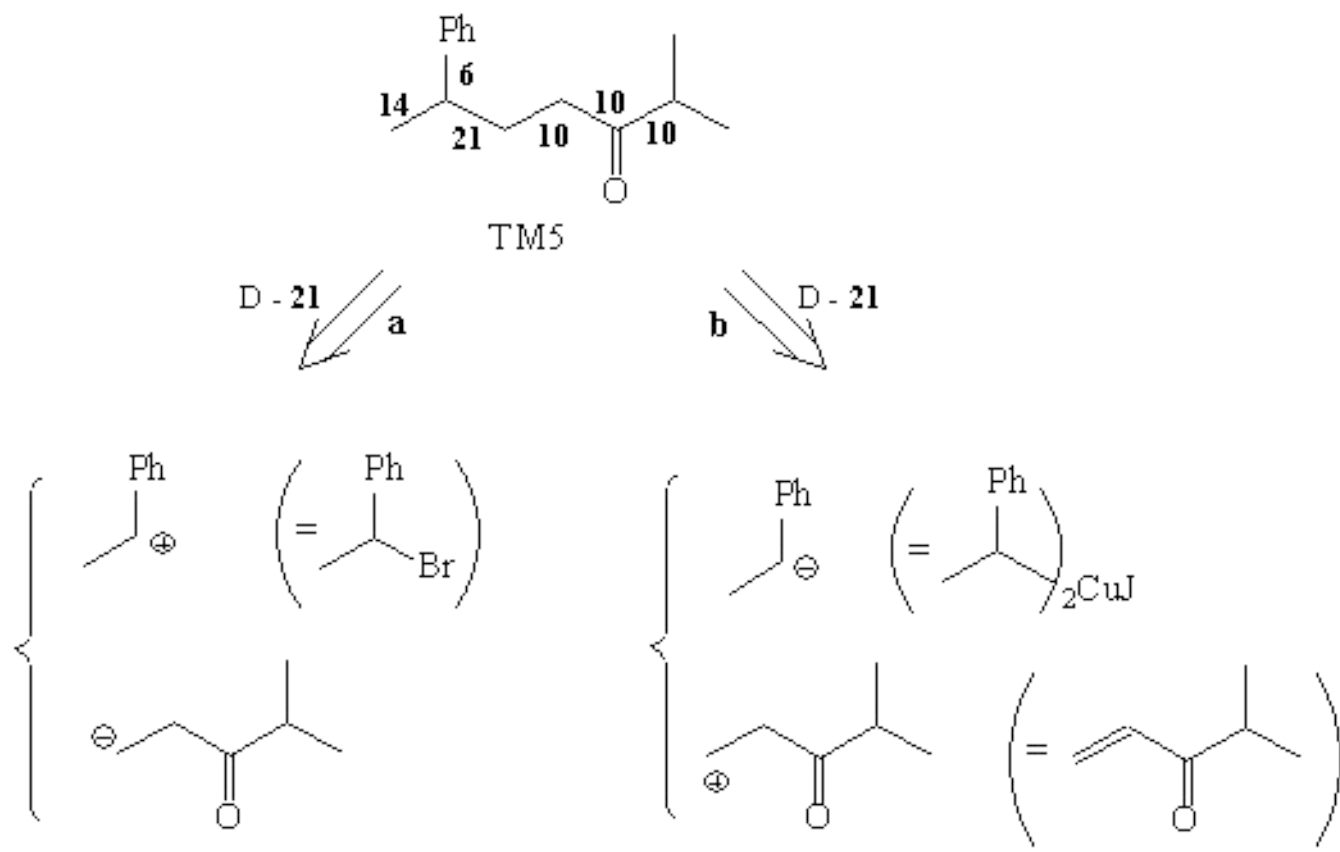
- **М.Смитом** был разработан формализованный подход для решения этой задачи
М.В. Smith. J. Chem. Education, 1990, V.67, p. 848
- **Связям С-С** приписывается различное **старшинство**, в зависимости от положения этих связей в скелете молекулы и характера присоединенных к ним функциональных групп

Ретросинтетический анализ

- По *определенным правилам* все связи С-С получают то или иное число "баллов"
- Первой разрывают связь, получившую максимальный "балл"
- Затем эту процедуру повторяют для полученных "осколков" молекулы и т.д. до тех пор, пока не придут к доступным соединениям

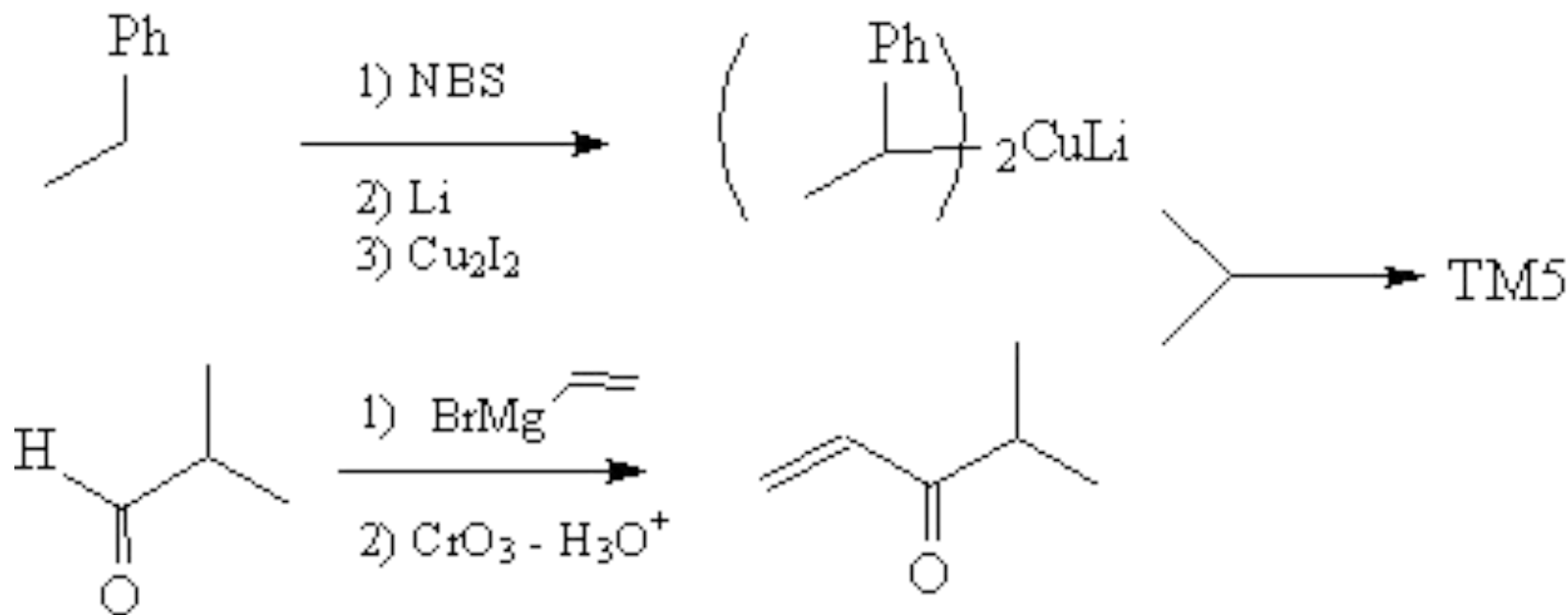
Ретросинтетический анализ

- Ниже приведен один *пример* использования такого алгоритма для анализа



Ретросинтетический анализ

- Разбиение ЦМ по способу (b) дает возможность предложить **доступные реагенты** для рационального осуществления синтеза



Ретросинтетический анализ

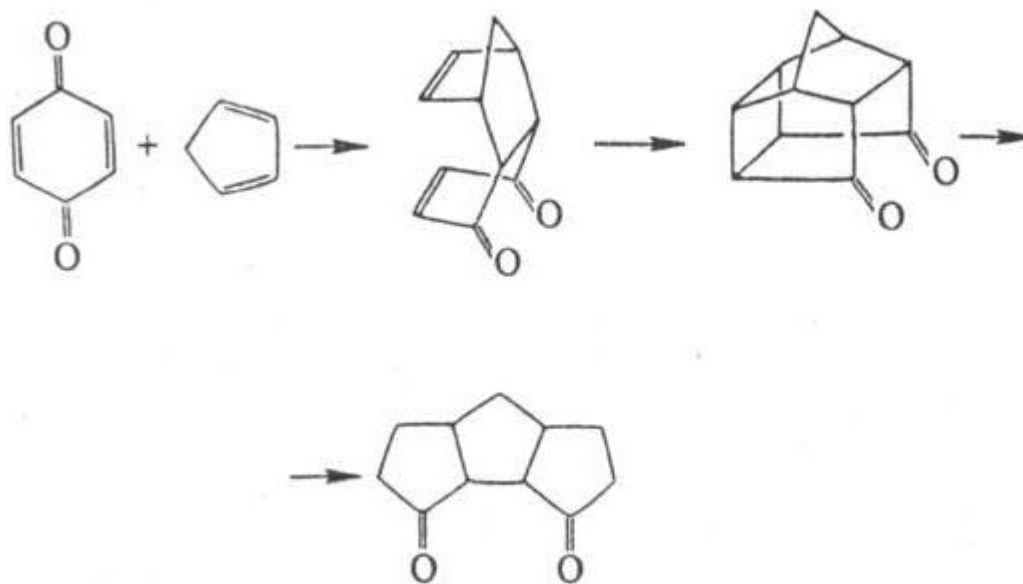
- *Правила М. Смита* для определения старшинства связей достаточно **СЛОЖНЫ**
- Ряд принципов выбора стратегической связи **формализован** для возможности создания программ для ЭВМ с целью осуществления ретросинтетического анализа в компьютерном синтезе

Ретросинтетический анализ

- Лучше стремиться увидеть в ТМ определенные **"ключевые" структурные элементы**, подсказывающие, какой именно трансформ следует провести

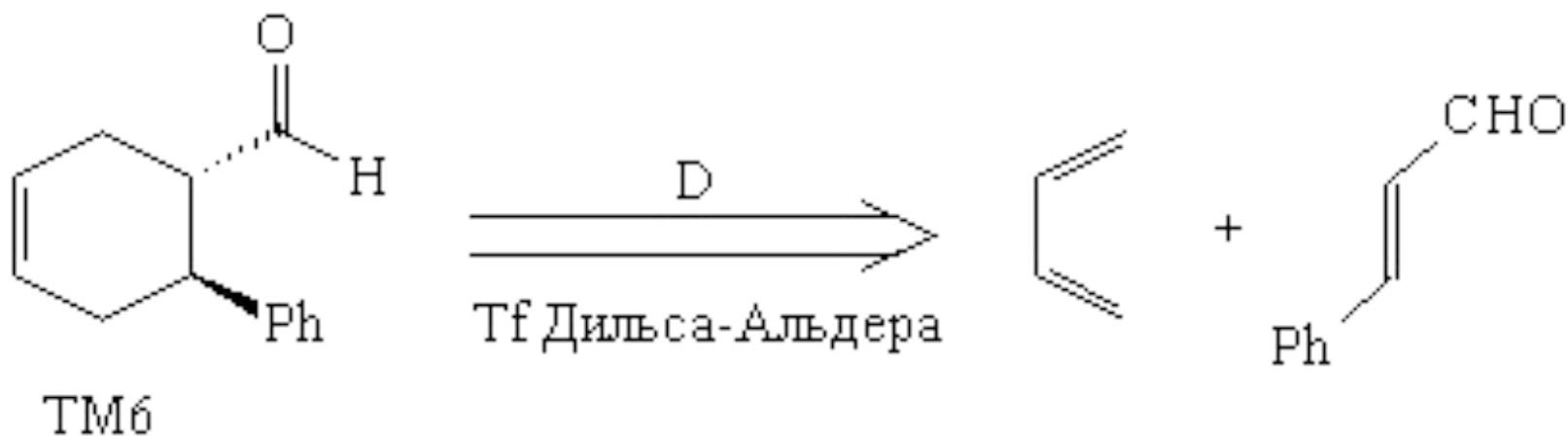
Ретросинтетический анализ

- **Пример** такого решения трехстадийный синтез природных производных циклопентаноидов



Ретросинтетический анализ

- **Пример** - используем трансформ Дильса-Альдера

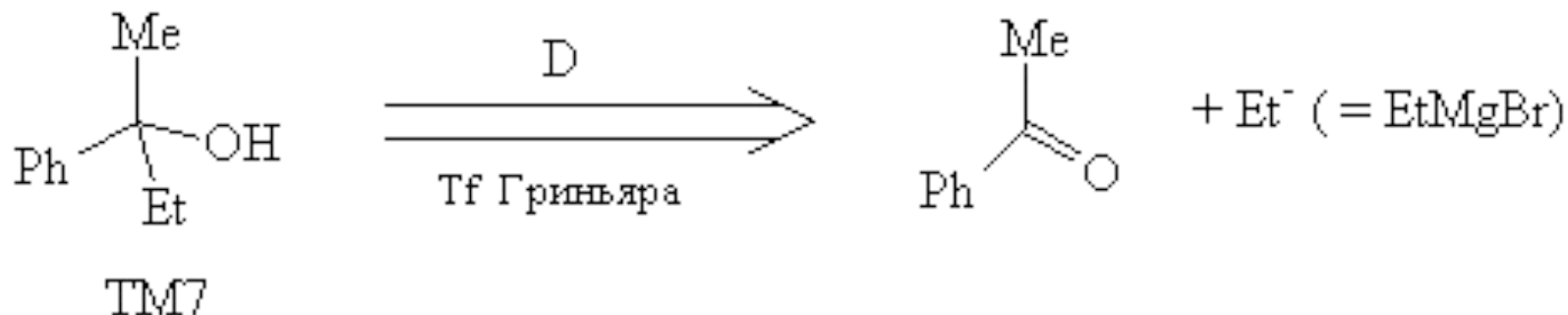


Ретросинтетический анализ

- *Почему применяем Tf Дильса-Альдера?* – из-за наличия шестичленного карбоцикла с двойной связью
- Во многих других (но не во всех) случаях, когда молекула содержит названные структурные элементы, можно использовать в анализе Tf Дильса-Альдера

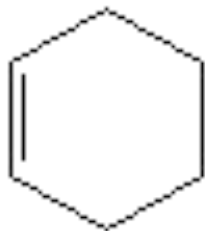
Ретросинтетический анализ

- Пример *Tf* Гриньяра

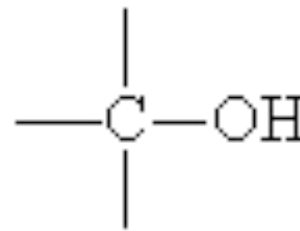


Ретросинтетический анализ

- Необходимые и достаточные элементы в строении молекулы, позволяющие проводить определенный трансформ, называются **ретронами**
- Ретроны **именуют** по названию трансформа



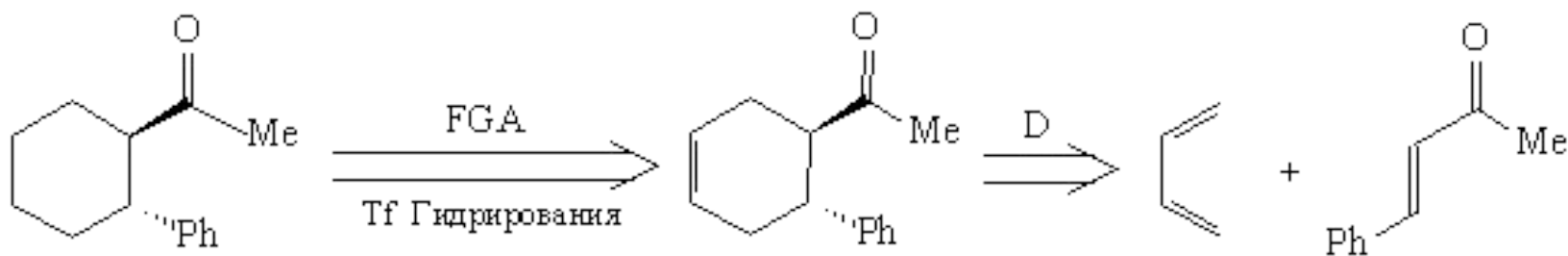
ретрон Дильса-Альдера



ретрон Гриньяра

Ретросинтетический анализ

- Целевая молекула может содержать необходимый, но не достаточный элемент для проведения трансформации - **частичный ретрон**
- **Пример** частичного ретрона Дильса-Альдера



TM8
частичный ретрон
Дильса-Альдера

полный ретрон
Дильса-Альдера

Ретросинтетический анализ

- Залогом успешного проведения ретросинтетического анализа является ***умение видеть ретроны***, содержащиеся в ТМ и в соответствии с этими ретронами проводить расчленения

Ретросинтетический анализ

- Начиная процедуру ретросинтетического анализа, надо прежде всего ответить на следующие **вопросы:**
 1. Какие **функциональные группы** присутствуют в ТМ?
 2. Есть ли **симметрия** в ТМ?
Симметрию лучше сохранить в ходе анализа

Ретросинтетический анализ

- Начиная процедуру ретросинтетического анализа, надо прежде всего ответить на следующие вопросы:
 3. Есть ли **аналогия** в решении проблемы данного синтеза с проблемами, уже решенными ранее?
 4. Можно ли представить ТМ состоящей из доступных или легко синтезируемых **фрагментов**?

Ретросинтетический анализ

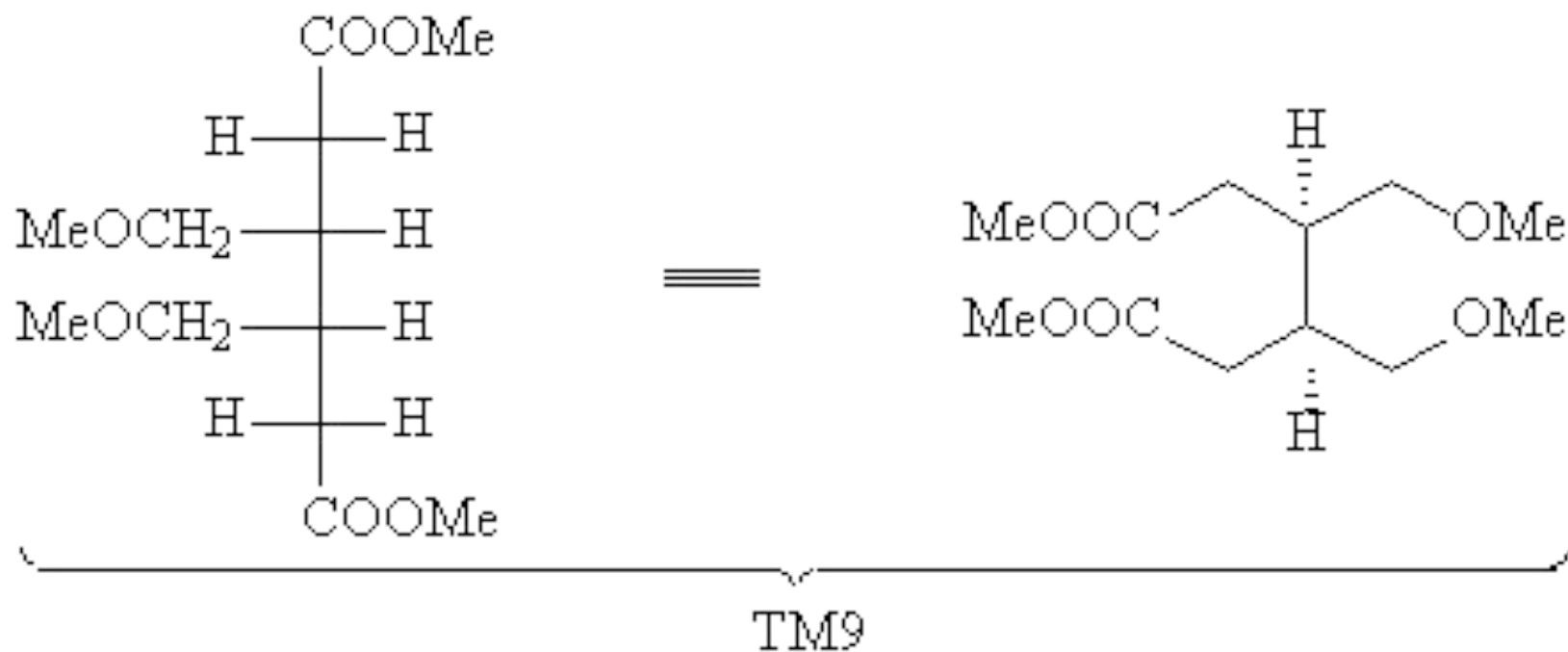
- *Не существует универсального алгоритма*, который позволил бы, базируясь на структуре данной ТМ, привести к *однозначному* нахождению исходных соединений и пути синтеза ТМ
- Это невозможно хотя бы в силу *множественности* возможных решений поставленной задачи (дерево синтеза)

Ретросинтетический анализ

- Единственная возможность, реализуемая в ретросинтетическом анализе - постепенное **уменьшение молекулярной сложности**
- В ряде случаев приходится использовать так называемые "скрытые" пути упрощения структуры ТМ (могут включать использование на каком-то этапе вспомогательного **усложняющего** трансформа, чтобы потом резко упростить структуру)

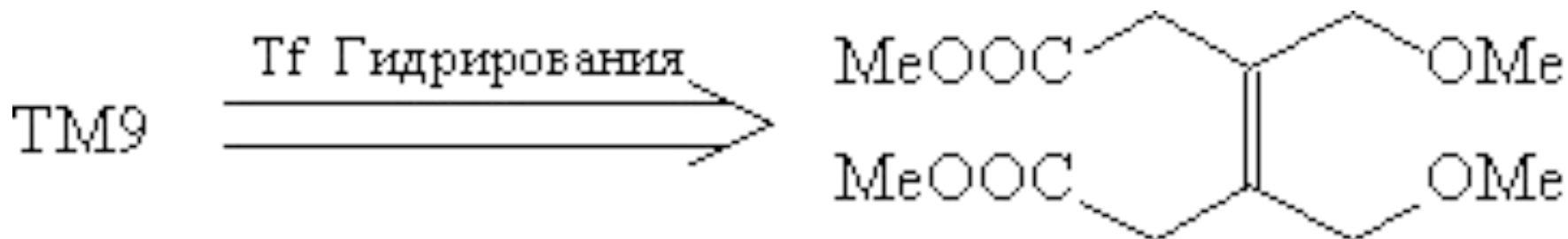
Пример

- Преобразовав проекцию Фишера в клиновидную проекцию, мы увидим "вспомогательный ключ"



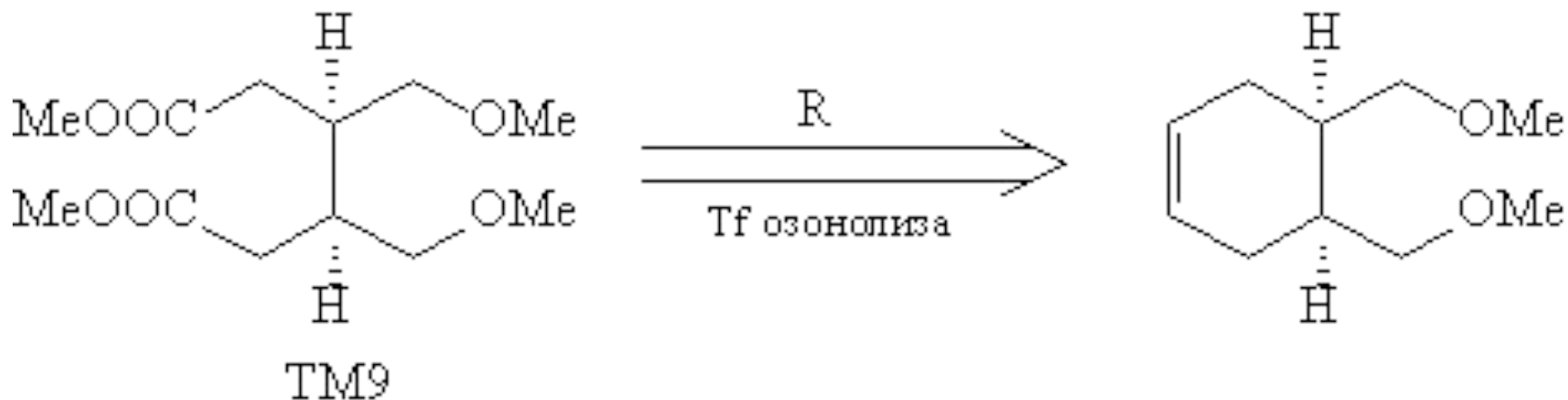
Пример

- Использование трансформации гидрирования упрощает структуру, удаляя два стереоцентра (однако дальнейшее расчленение полученного алкена провести трудно)



Пример

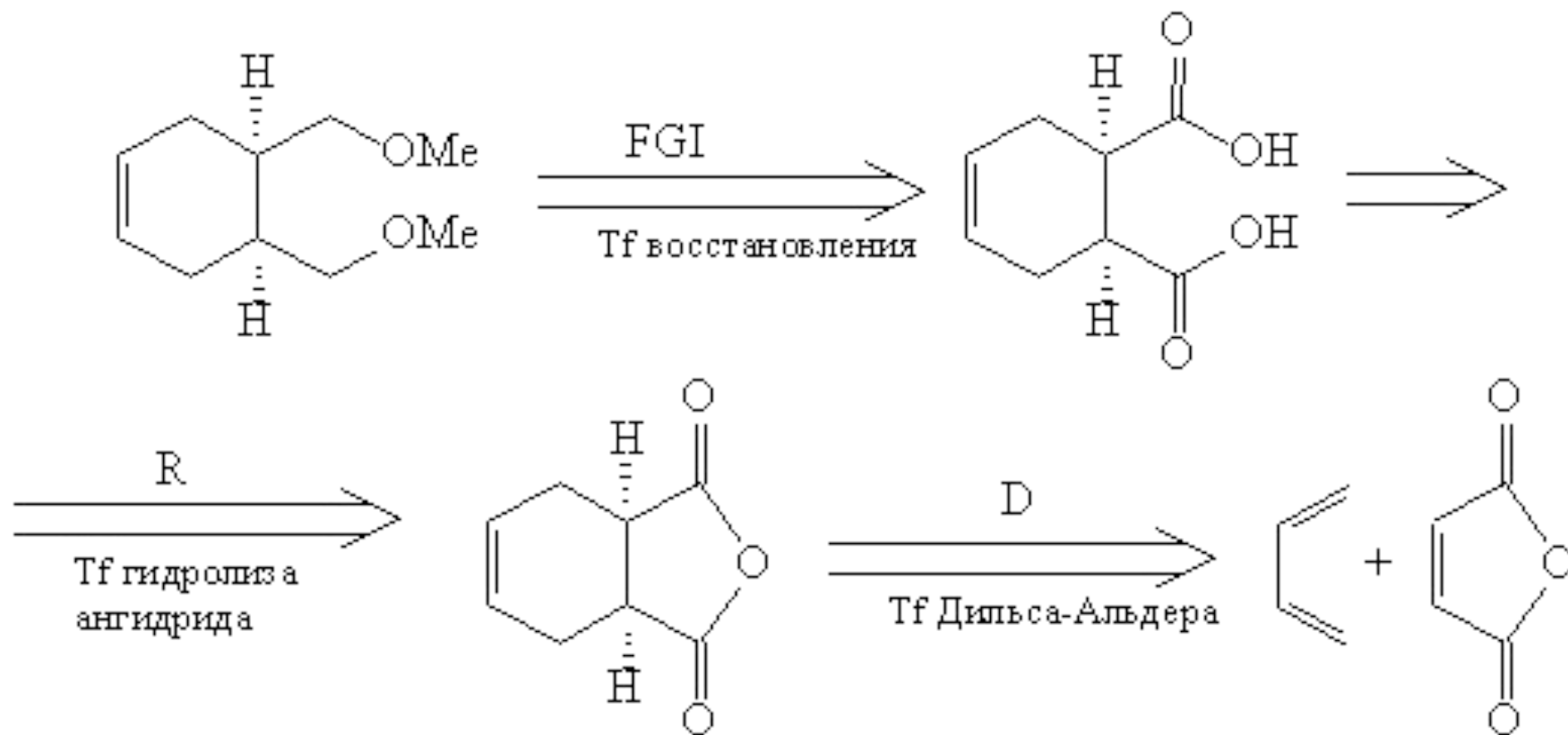
- Мы можем усложнить структуру, проведя **сочленение в шестичленный цикл**



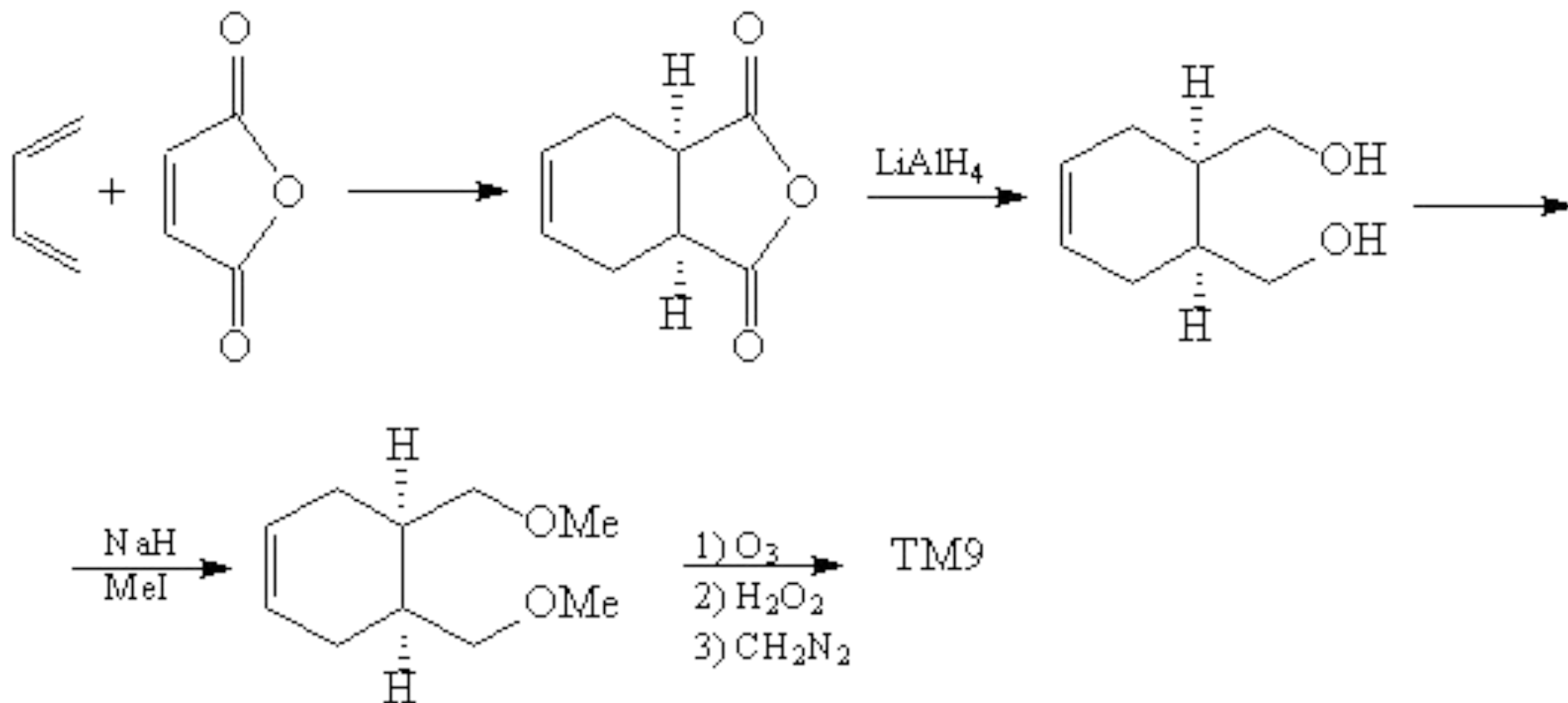
Пример

- В соединении, полученном после *трансформа сочленение* (R), присутствует полный *ретрон Дильса-Альдера*
- Однако, следует видоизменить функциональные группы (**FGI**), так как реакции Дильса-Альдера благоприятствуют электроноакцепторные группы в диенофиле

Пример



Предлагаемый путь синтеза



Стратегии ретросинтеза

Стратегии ретросинтеза

1. *Стратегии, базирующиеся на трансформах*

Целью таких стратегий является поиск наиболее **мощного упрощающего трансформа** (который дает наибольший вклад в «дерево синтеза»)

Стратегии ретросинтеза

1. *Стратегии, базирующиеся на трансформах*

При этом приходится перебрать несколько возможных первичных трансформов, то есть поиск мощного трансформации становится **самоцелью** (лучше сказать "подцелью")

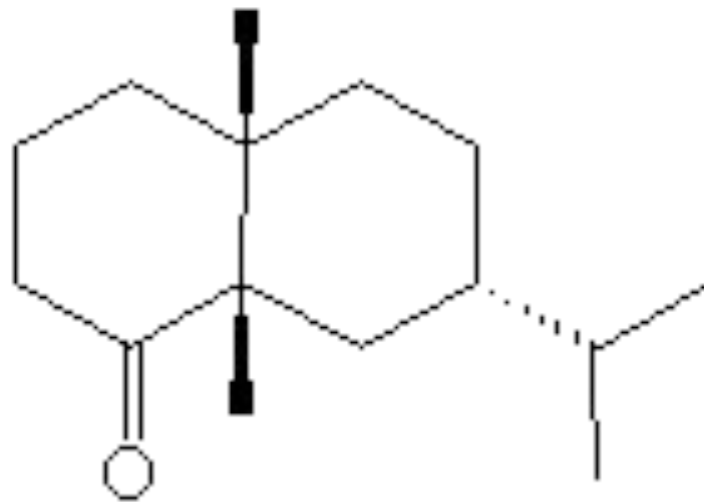
Стратегии ретросинтеза

1. *Стратегии, базирующиеся на трансформах*

При этом подходе трансформы **используются чисто механически**, без прямой связи с главной целью анализа - нахождением способа синтеза данной ТМ

Пример

- Анализ сесквитерпена - **валеранонона** (обнаружен в валериане)

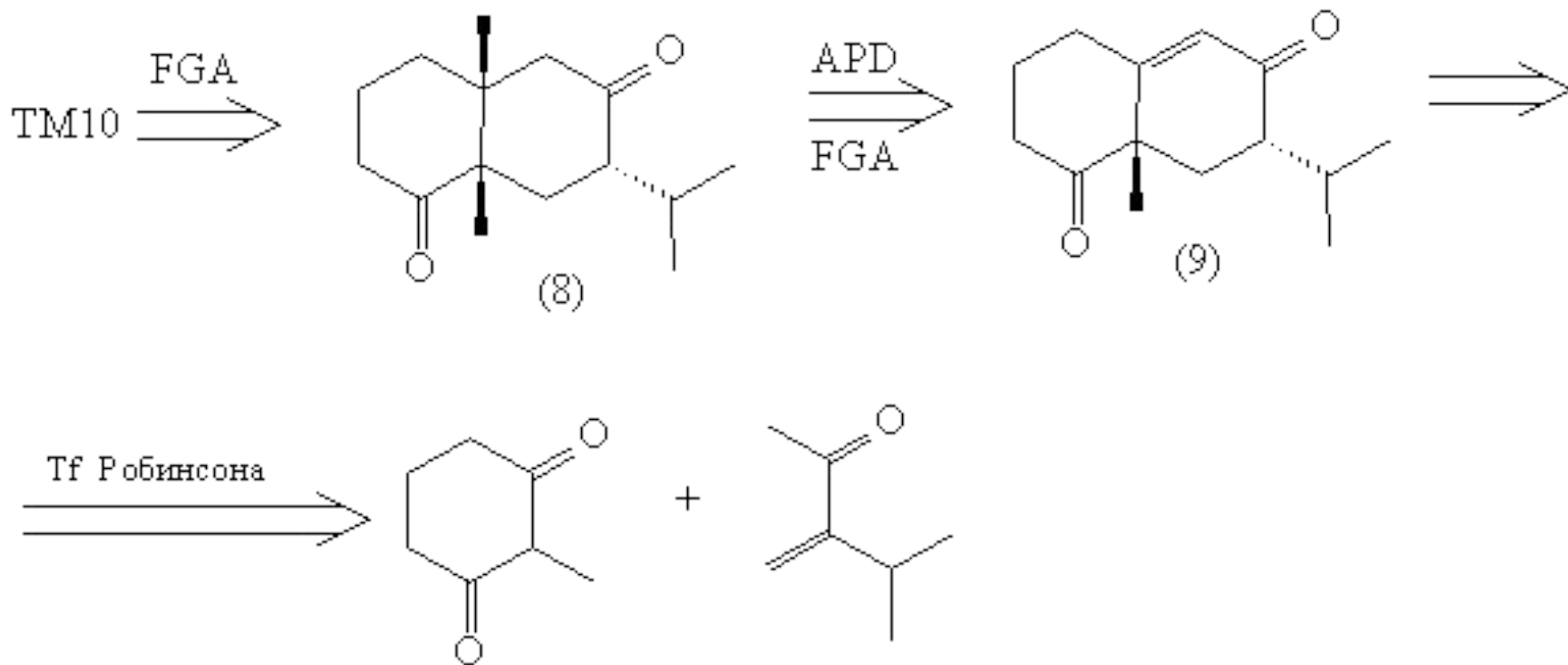


Валеранон (TM10)

Пример

- Наличие в молекуле двух сочлененных шестичленных колец, в одном из которых имеется карбонильная группа, предполагает возможность использования в анализе ***Tf Робинсона***
- Следует провести дополнительный ***усложняющий трансформ (FGA)*** - ввести еще одну карбонильную группу

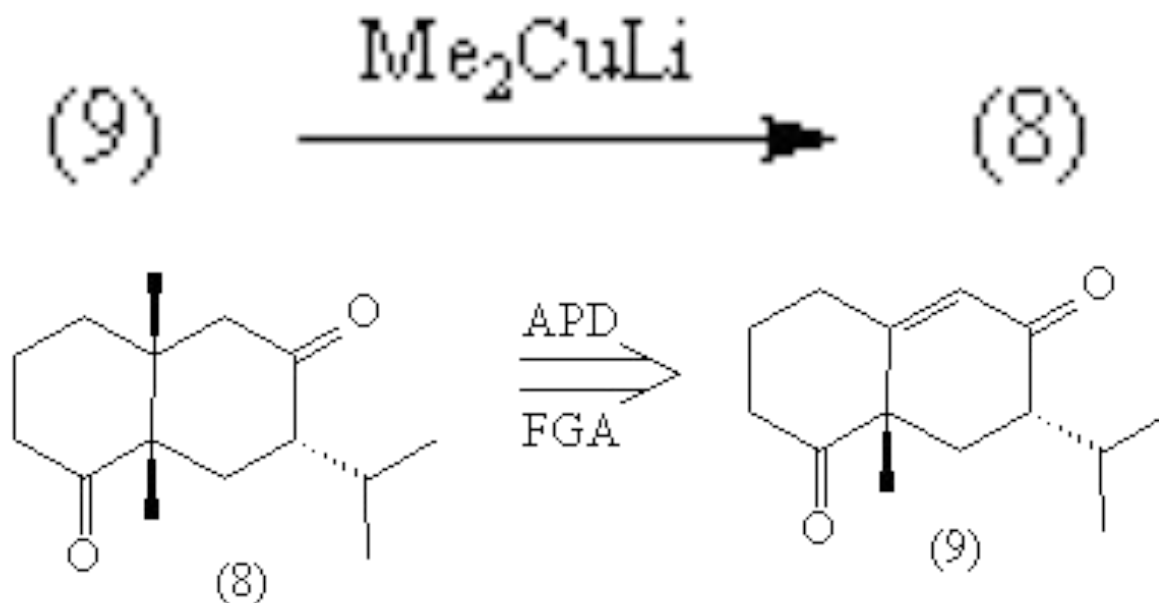
Пример



Пример

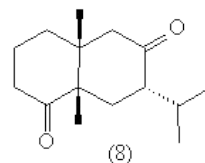
- **Трансформам APD и FGA**

соответствует присоединение литий-диалкилкупрата



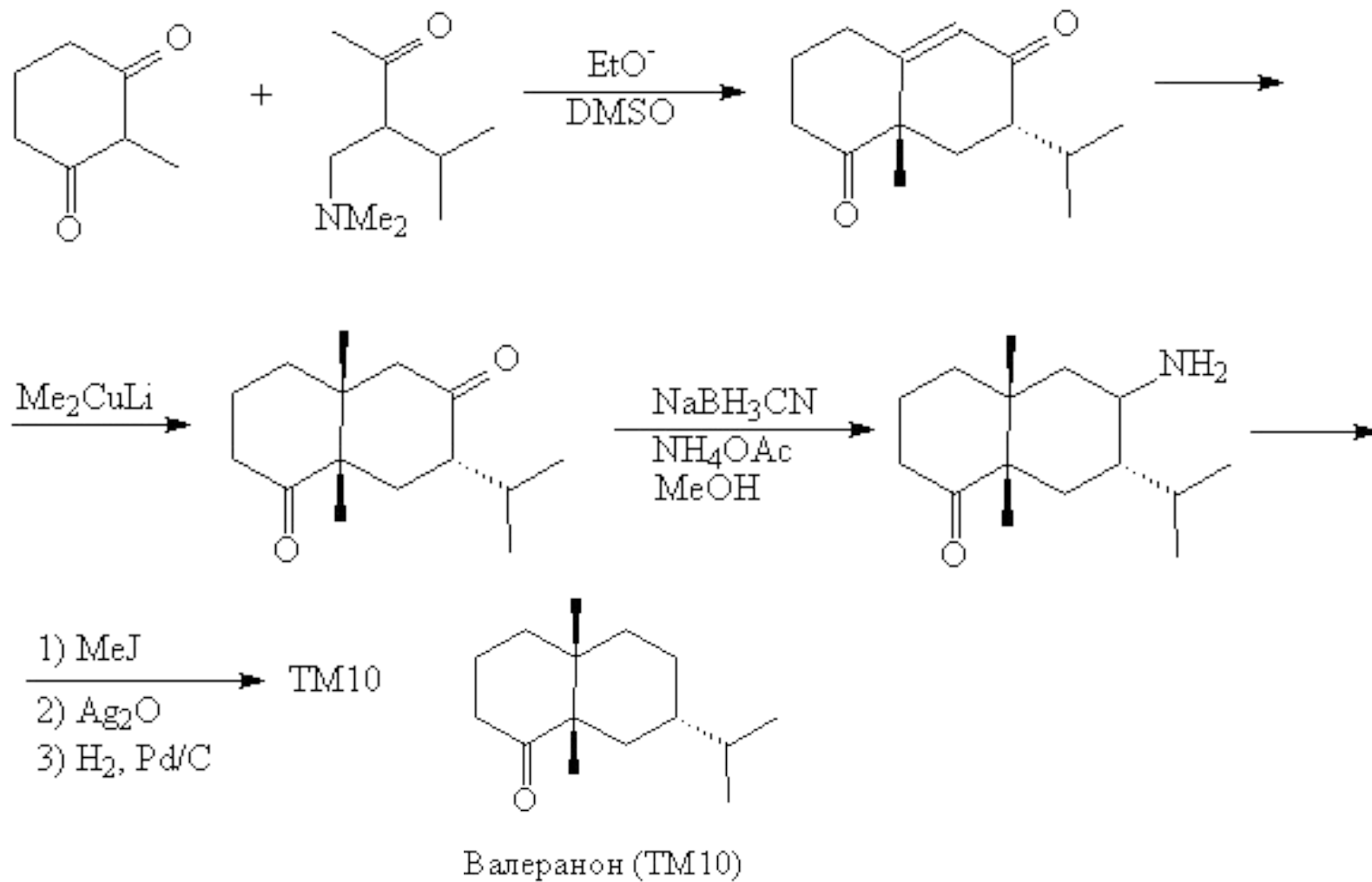
Пример

- **Трудность** представляет селективное удаление одной из карбонильных групп в соединении (8)



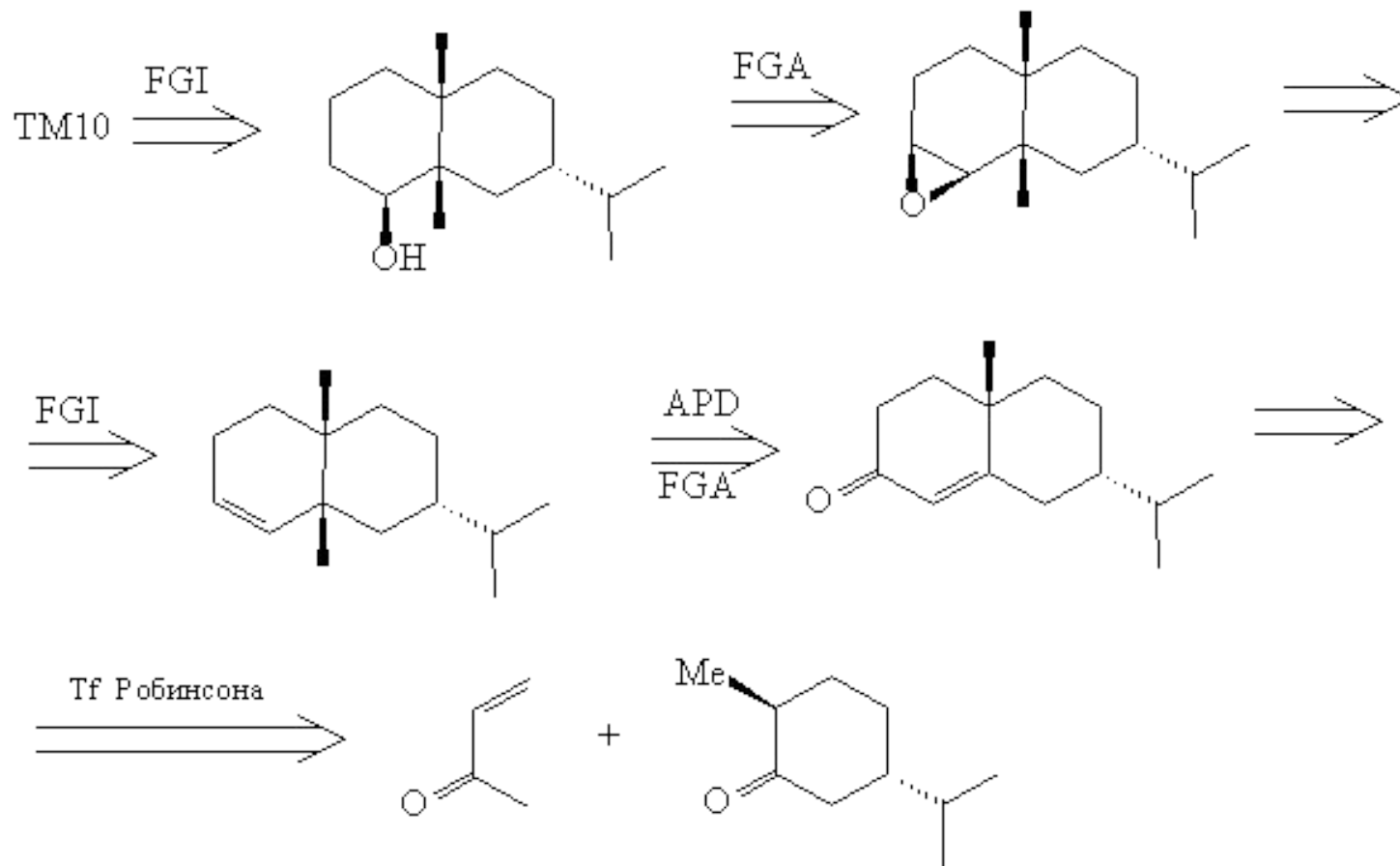
- Эту проблему можно решить, используя **селективный восстановитель**, избирательно восстанавливающий менее стерически затрудненную C=O группу

Синтез

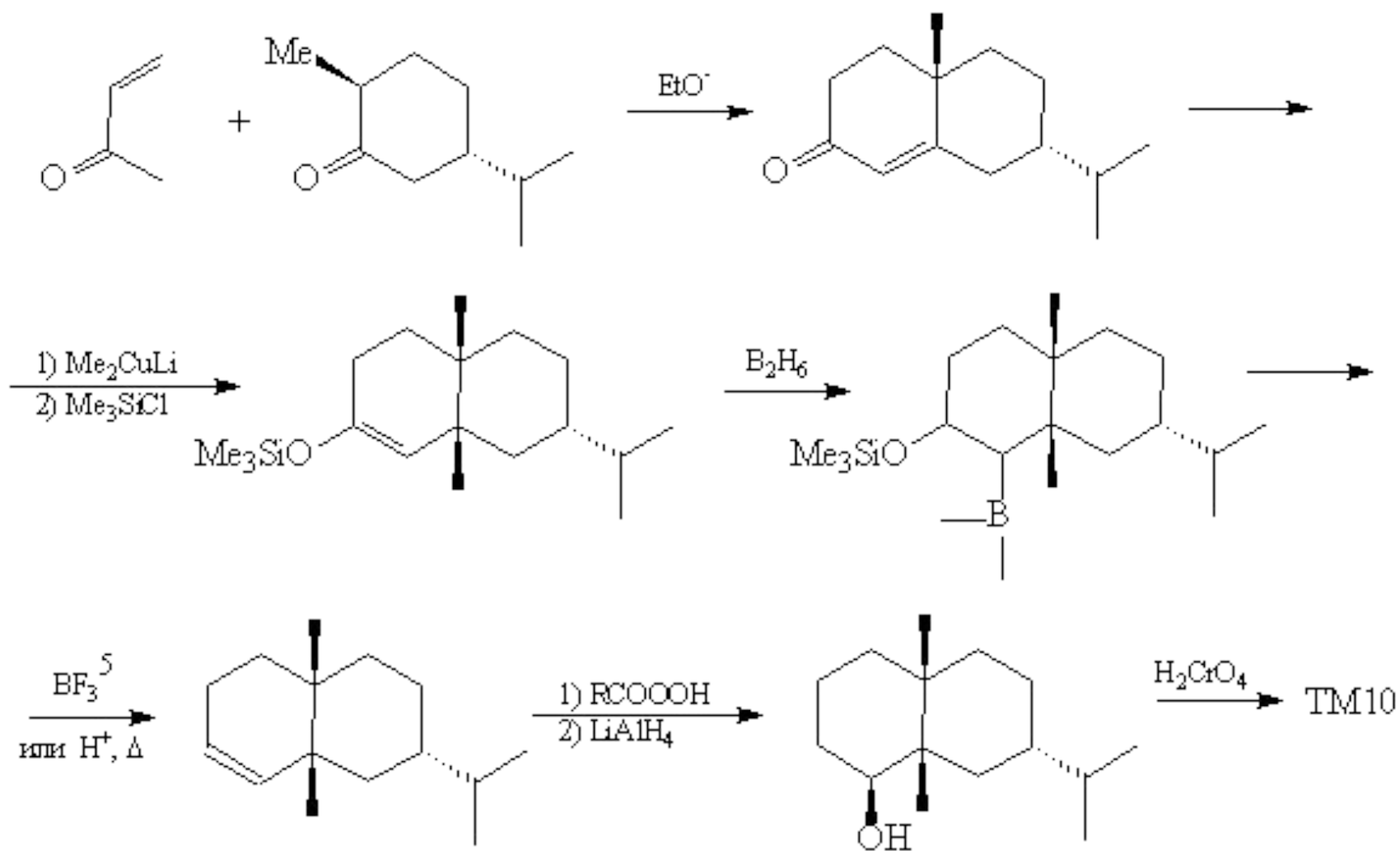


Другой вариант

- Базируется на *трансформе Робинсона*

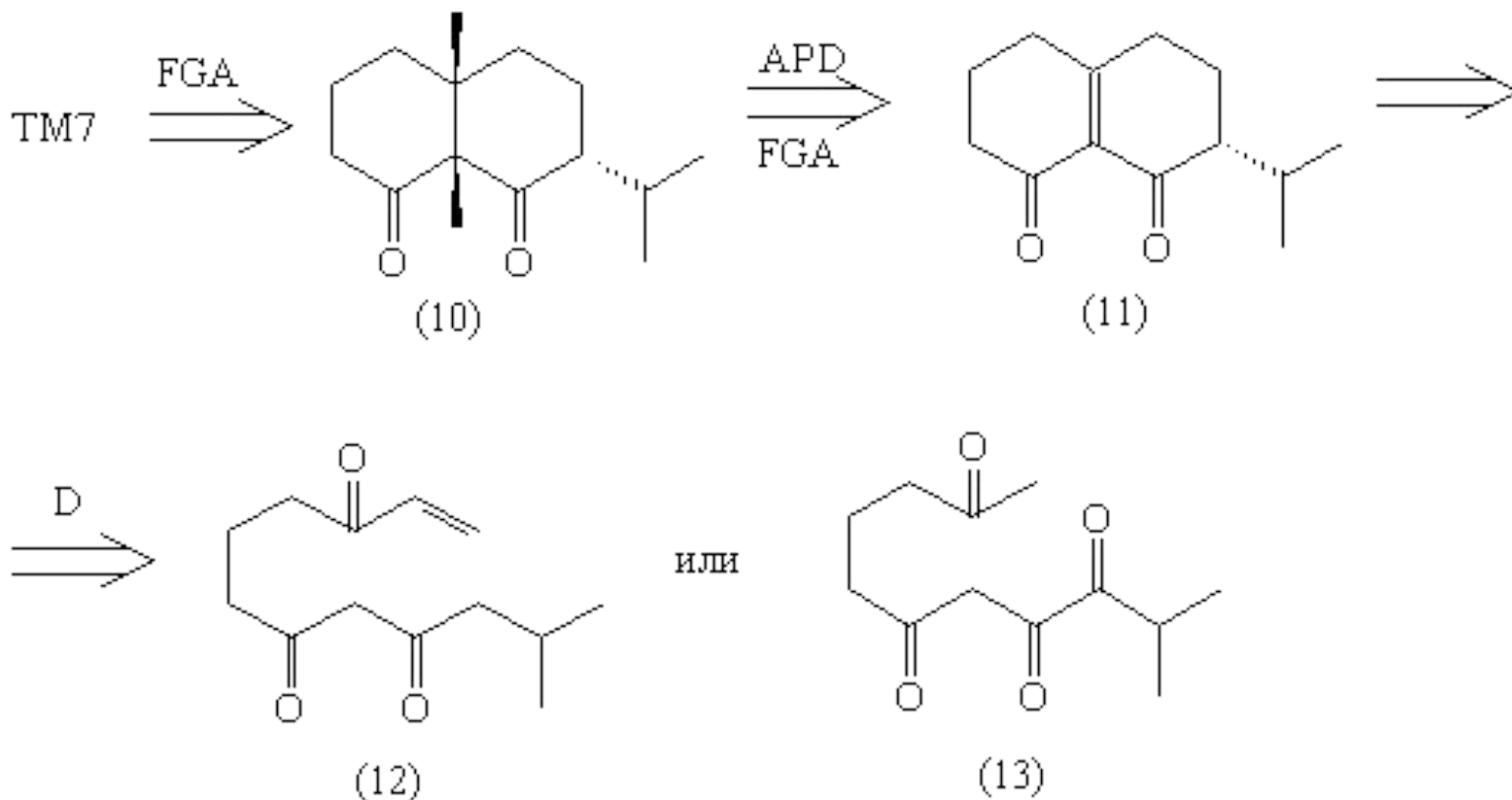


Синтез



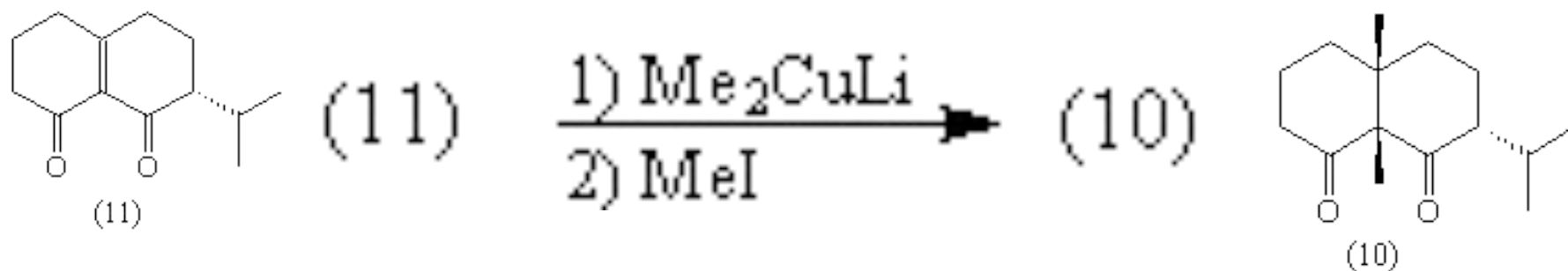
Третий вариант

- Использованы трансформы для **уменьшения молекулярной сложности**



Третий вариант

- Для превращения (11) в (10) существуют вполне реальные реакции



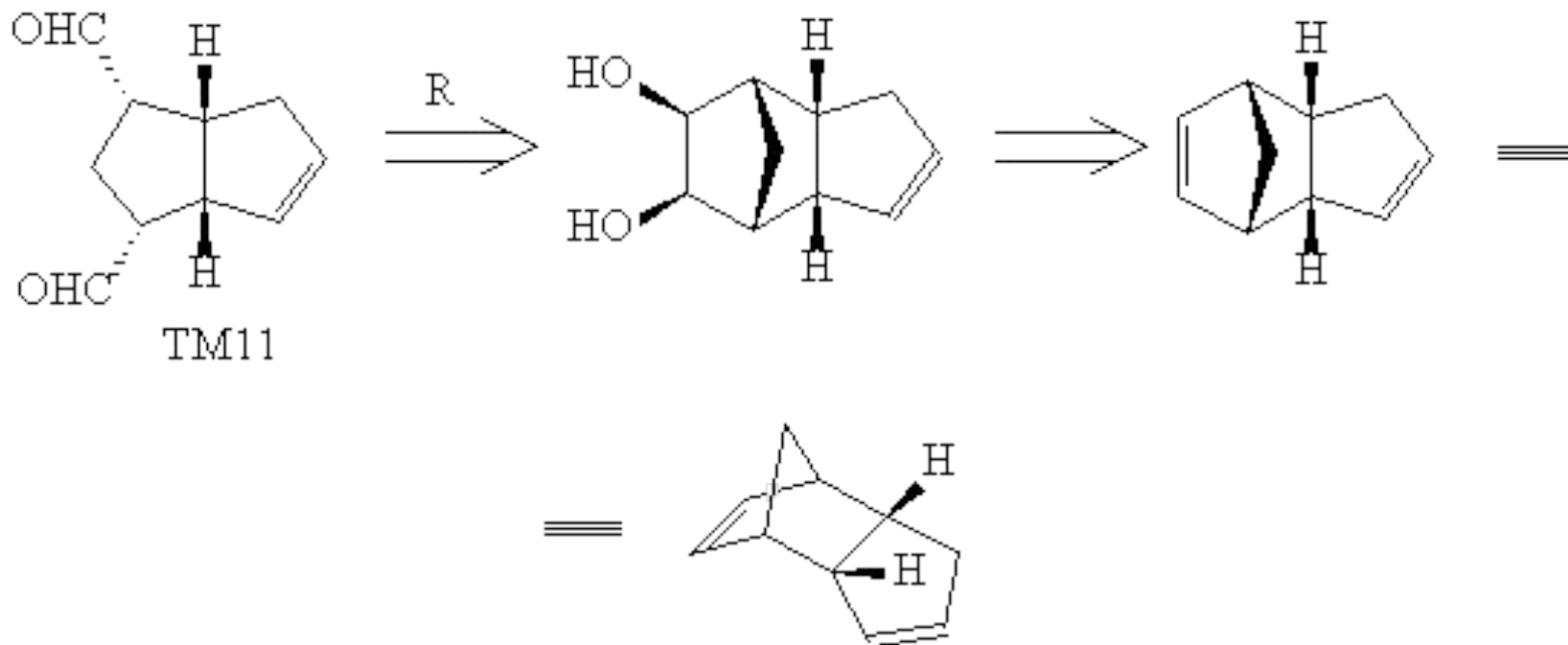
- Но синтез соединений (12) и (13) представляет **большие трудности**

Стратегии ретросинтеза

- **2. Стратегии, базирующиеся на структуре**
- Определяющая роль принадлежит обнаружению в структуре ТМ потенциального исходного соединения, **субъединицы**, содержащей определенный **ретрон** или начального хирального элемента для создания правильных стереосоотношений в ТМ

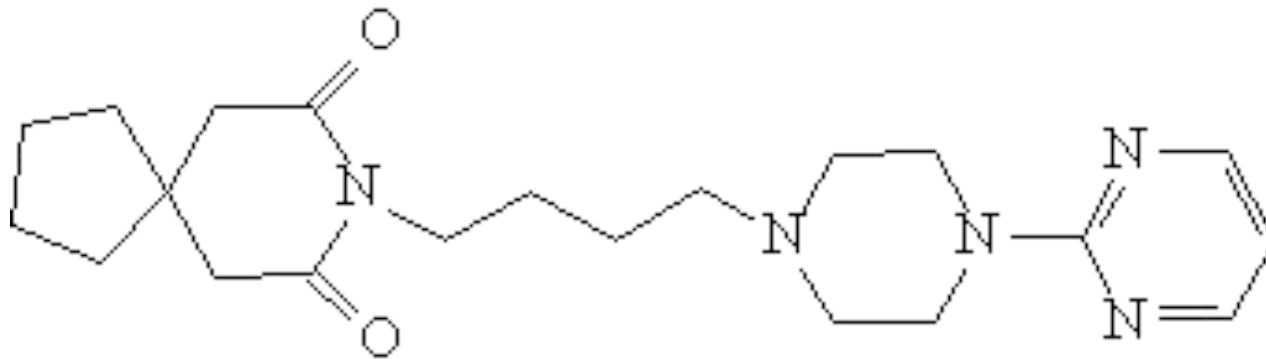
Пример

- В соединении для синтеза простагландинов можно увидеть родство с полициклической структурой **дициклопентадиена**



Пример

- Успокаивающий *лекарственный препарат*



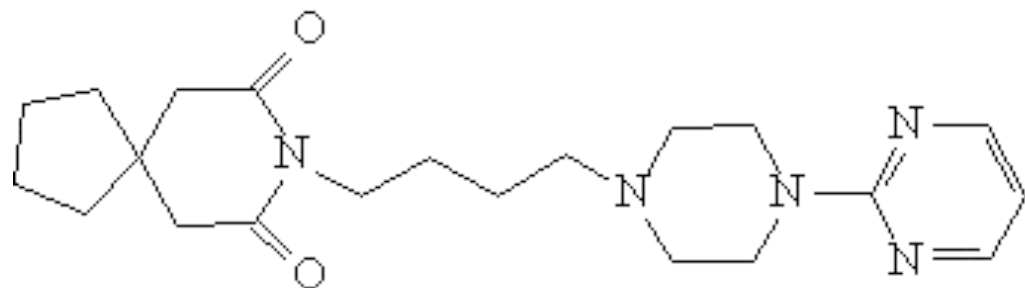
TM12

Buspirone

Пример

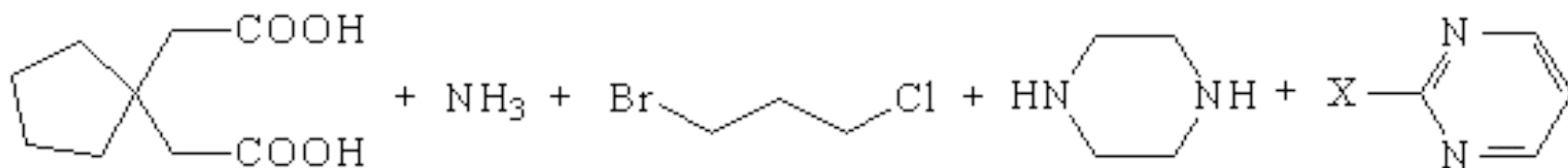
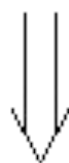
- В ходе анализа некоторые связи и кольца целесообразно сохранять, не подвергая их расчленению
- Такие фрагменты структуры обычно берут начало из **доступных соединений**, так называемых **билдинг-блоков** (*building block*, строительный блок)

Пример



Buspirone

TM12



Ретросинтетический анализ

- **Билдинг-блоком** называется соединение, содержащее одну или несколько **функциональных групп**, позволяющих легко встраивать содержащий структурный фрагмент в молекулы других соединений (n-алкильные группы, бензольные и нафталиновые кольца, а также ряд гетероциклических структур)

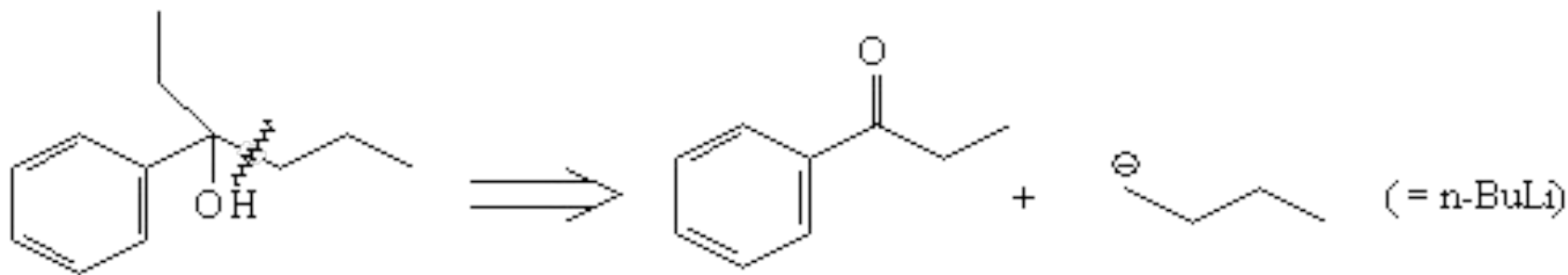
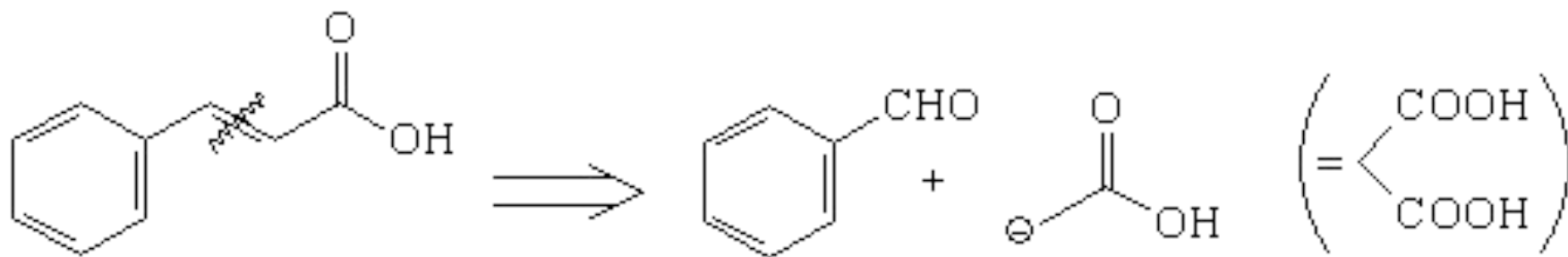
Стратегии ретросинтеза

- **3. Стратегии, основанные на топологии**
- Эти стратегии предполагают **обнаружение связи** (или связей), расположение которой, в соответствии с ее положением в ТМ, дает максимальное уменьшение молекулярной сложности

Стратегии ретросинтеза

- **3. Стратегии, основанные на топологии**
- Эти связи называются «стратегическими»
- Три основных **типа стратегических связей**:
 - а) связи, расположенные **в середине** молекулы
 - б) связи, идущие **из точки ветвления**
 - в) связи, непосредственно **присоединенные к циклу**

Пример



Стратегии ретросинтеза

4. Стратегии, основанные на стереохимии

- *Два подхода:*

создание определенной относительной конфигурации

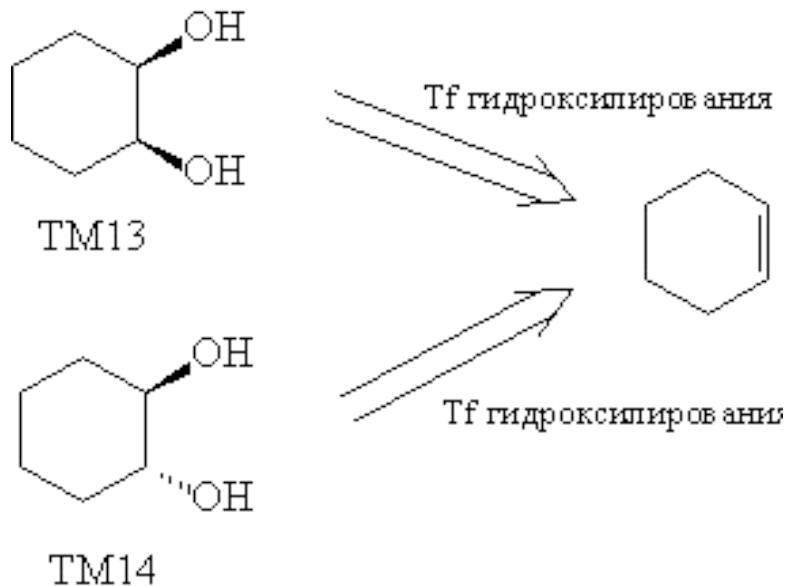
(диастереоселективные стратегии)

создание заданной абсолютной конфигурации (*хиронный подход*)

Стратегии ретросинтеза

4. Стратегии, основанные на стереохимии

- Диастереоселективность может базироваться на механизме реакции, соответствующей данному трансформу

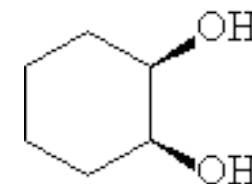
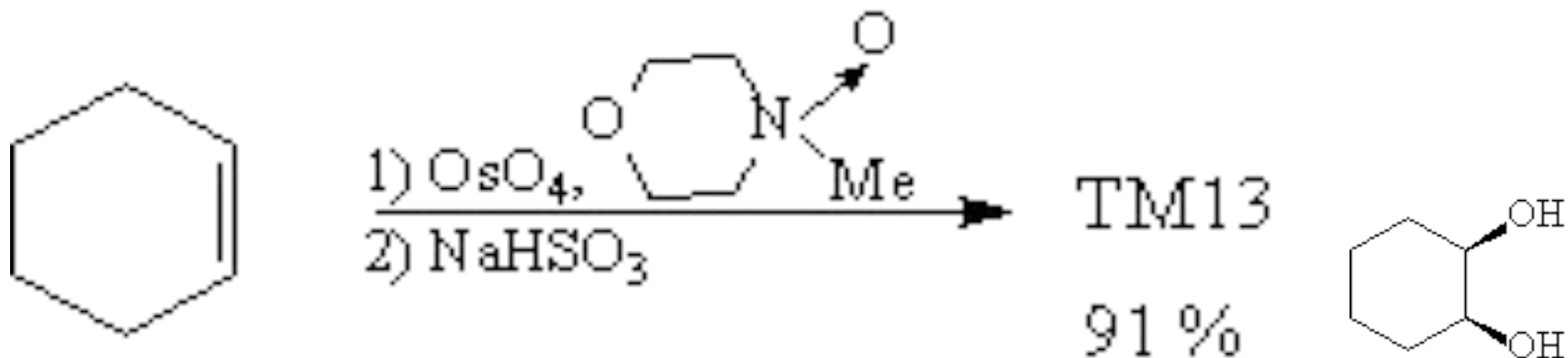


Стратегии ретросинтеза

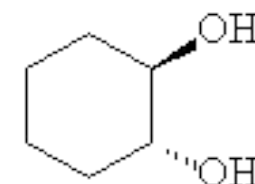
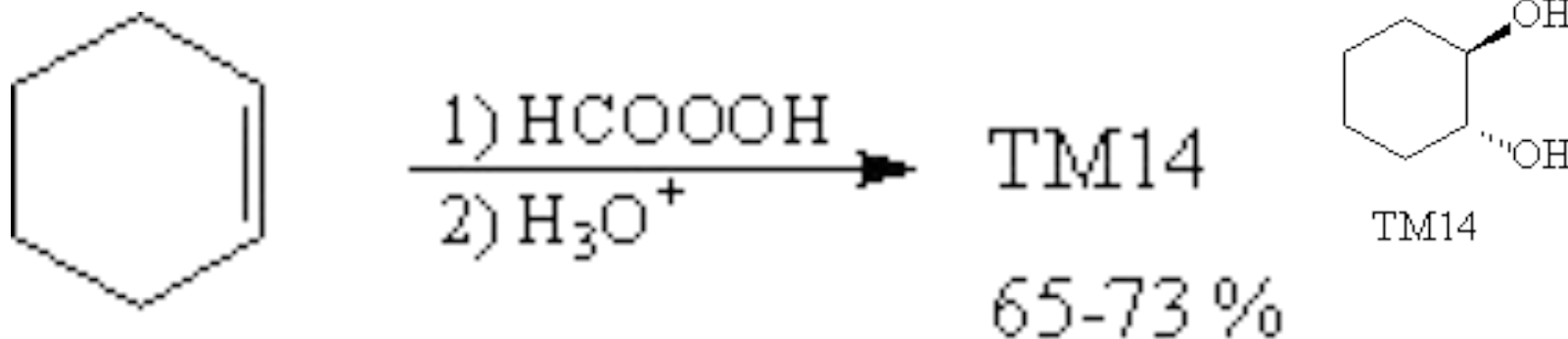
4. Стратегии, основанные на стереохимии

- Очень важно **найти синтетические реакции**, которые соответствуют данным трансформам и приводят к нужному стереосоотношению частей молекулы

Варианты синтезов



TM13



TM14

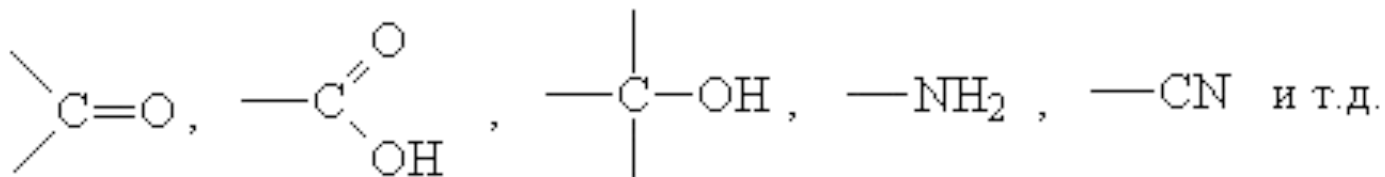
Стратегии ретросинтеза

- **5. Стратегии, базирующиеся на функциональных группах**
- Функциональные группы часто входят в состав того или иного ретрона и поэтому играют важную роль при выборе трансформа и даже стратегии анализа

Стратегии ретросинтеза

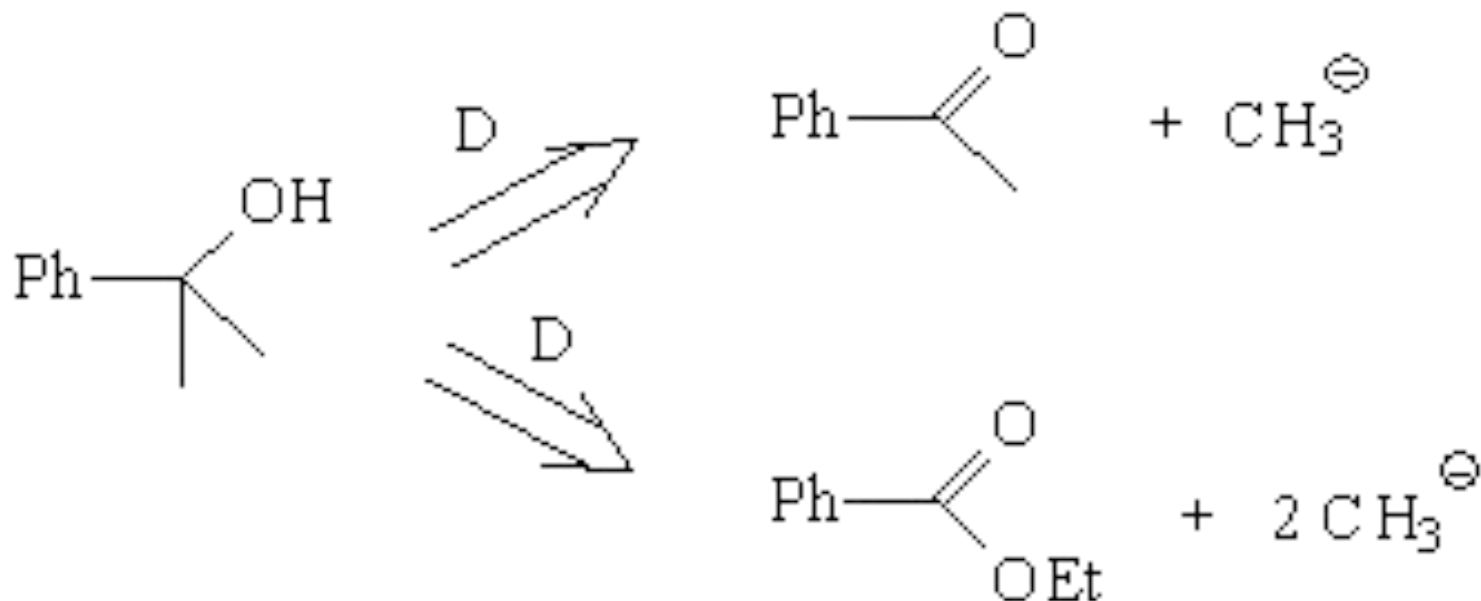
- **5. Стратегии, базирующиеся на функциональных группах**
- Все характерные группировки атомов, за исключением алкильных (арильных) групп, считаются функциональными группами

F, Cl, Br, I, -NO₂, >C=C<, -C≡C-



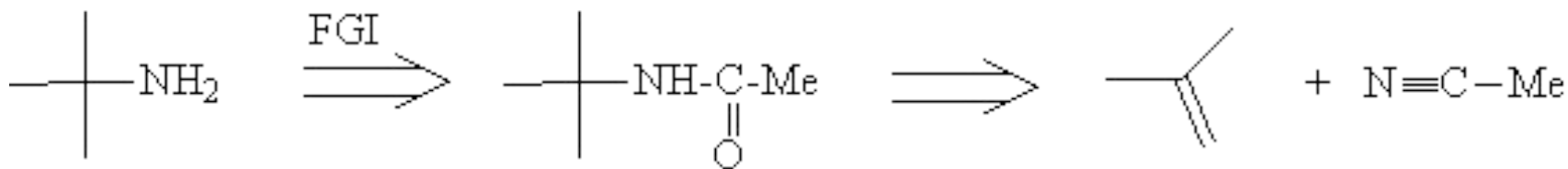
Стратегии ретросинтеза

- **5. Стратегии, базирующиеся на функциональных группах**
- Расчленения можно проводить на базе одной функциональной группы



Стратегии ретросинтеза

- **5. Стратегии, базирующиеся на функциональных группах**



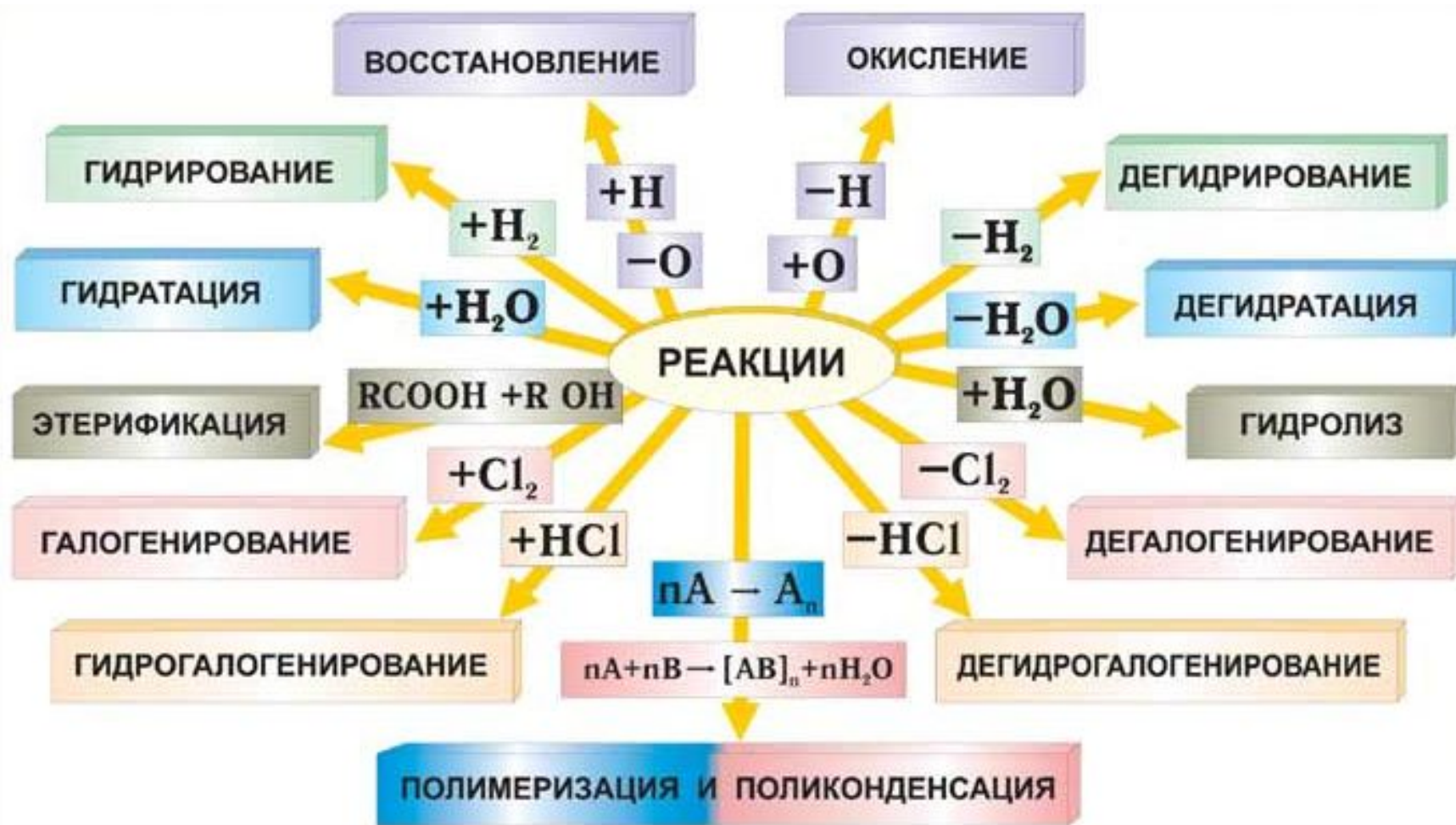
Стратегии ретросинтеза

- **5. Стратегии, базирующиеся на функциональных группах**
- Способность функциональных групп превращаться в другие (**трансформ FGI**) дает возможность регулировать реакционную способность функциональных групп и приводит к новым путям расчленения ТМ

Стратегии ретросинтеза

- Расчленения на базе одной функциональной группы **высокоэффективны**, если они:
 - 1) **разрывают стратегическую связь** в кольце, ответвлении или в цепи
 - 2) **удаляют стереоцентр** (его можно стереоселективно создать из продукта расчленения)
 - 3) **создают ретрон** для нового упрощающего трансформации
 - 4) дают **возможность расчленения** новой стратегической связи

Методы синтеза в ретросинтетическом анализе



Контрольное задание №5

Изобразите структуру

- *Ретрона Берча*
- *Ретрона ацилирования*
- *Ретрона Робинсона*
- *Ретрона альдольной конденсации*
- *Ретрона ацилоиновой конденсации*