

# **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:**

$\text{H}_2\text{O}$  при  $\text{pH} > 4$

$\text{DIBAL-H}$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH-R}$ ,  
 $\text{LiAlH}_4$  ( **$0^\circ\text{C}$** ), многих нуклеофилов

**Защита разрушается при действии:**

$\text{H}_2\text{O}$  при  $\text{pH} < 4$

$\text{LiAlH}_4$  ( **$>0^\circ\text{C}$** ),  $\text{R-Li}$ ,  $\text{R-MgX}$ ,

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

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

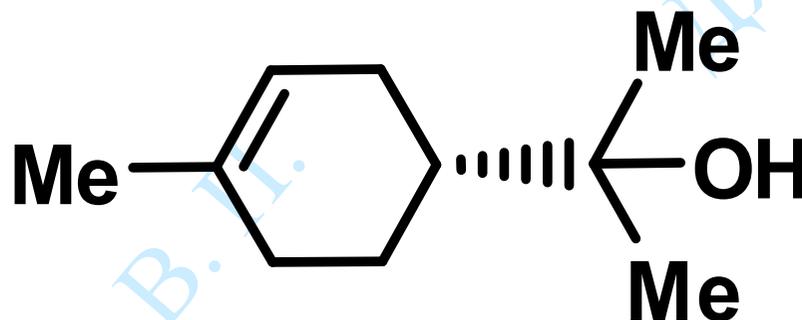
**“The best protecting group  
*is no protecting group*”**

**Планирование  
многостадийных  
синтезов**

***ретросинтетический  
анализ***

# Терпинеол

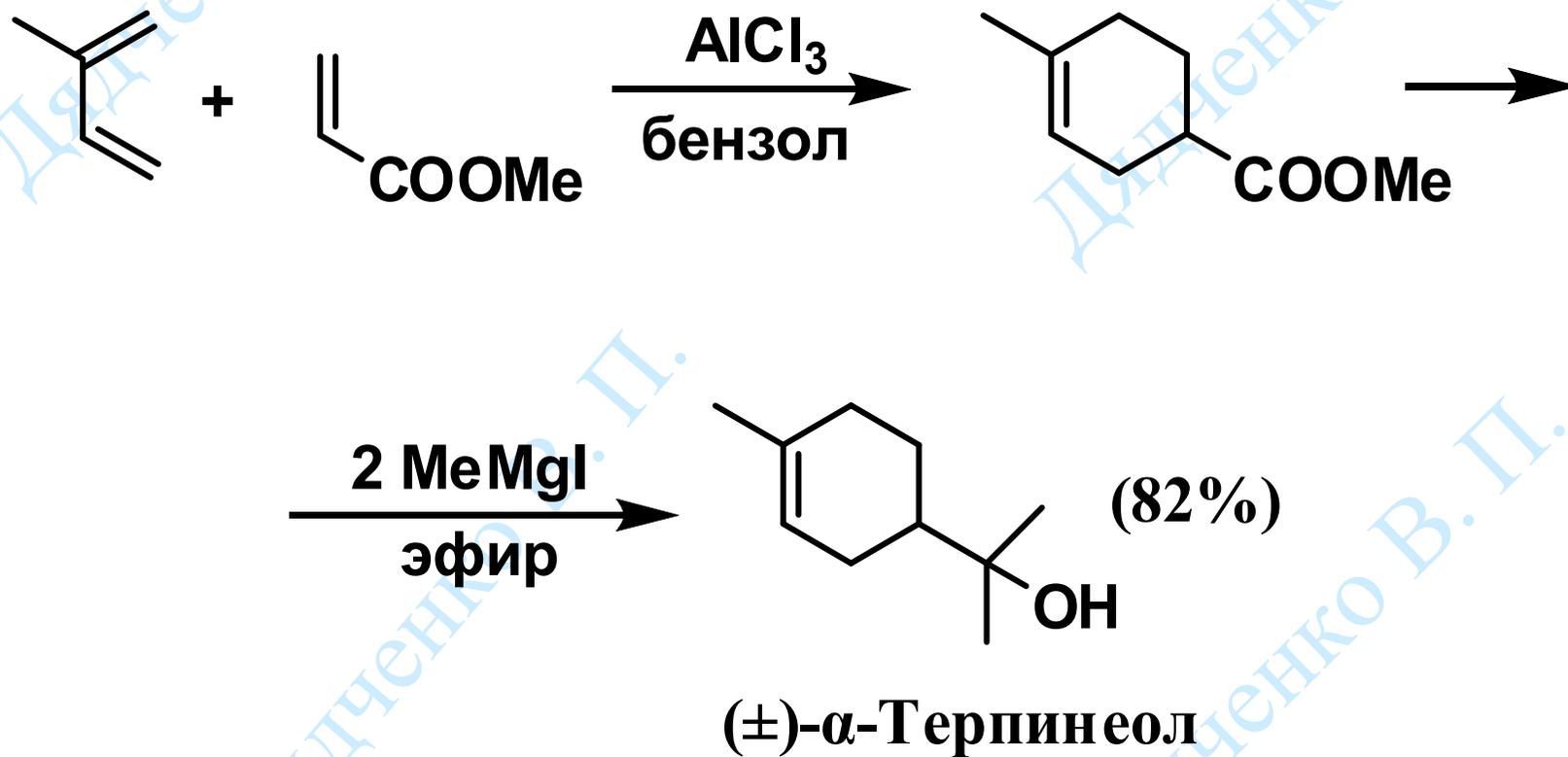
Содержится в померанцевом, камфарном, гераниевом, петигреневом маслах



**(R)-α-Терпинеол**

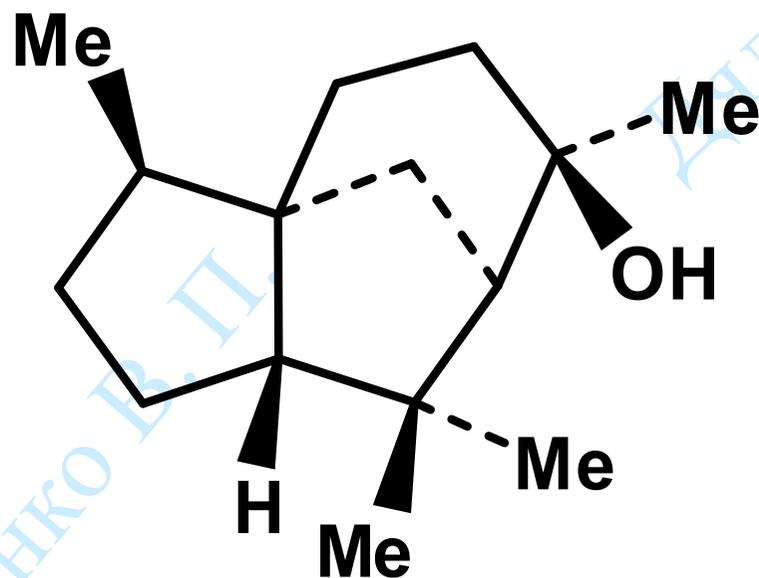
**Запах сирени**

# Синтез терпинеола



# Цедрол

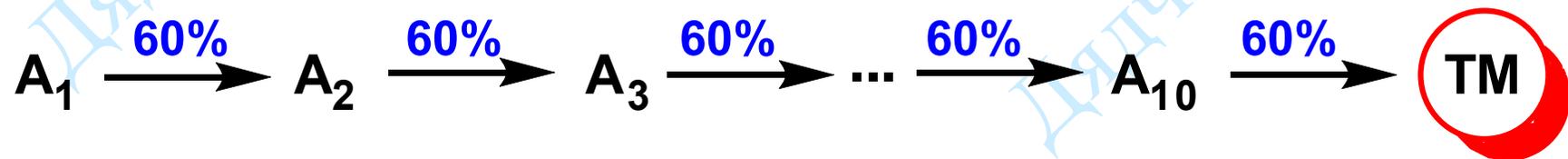
Содержится в маслах кипариса и кедрового дерева



Применяется в парфюмерии

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

# Арифметический демон

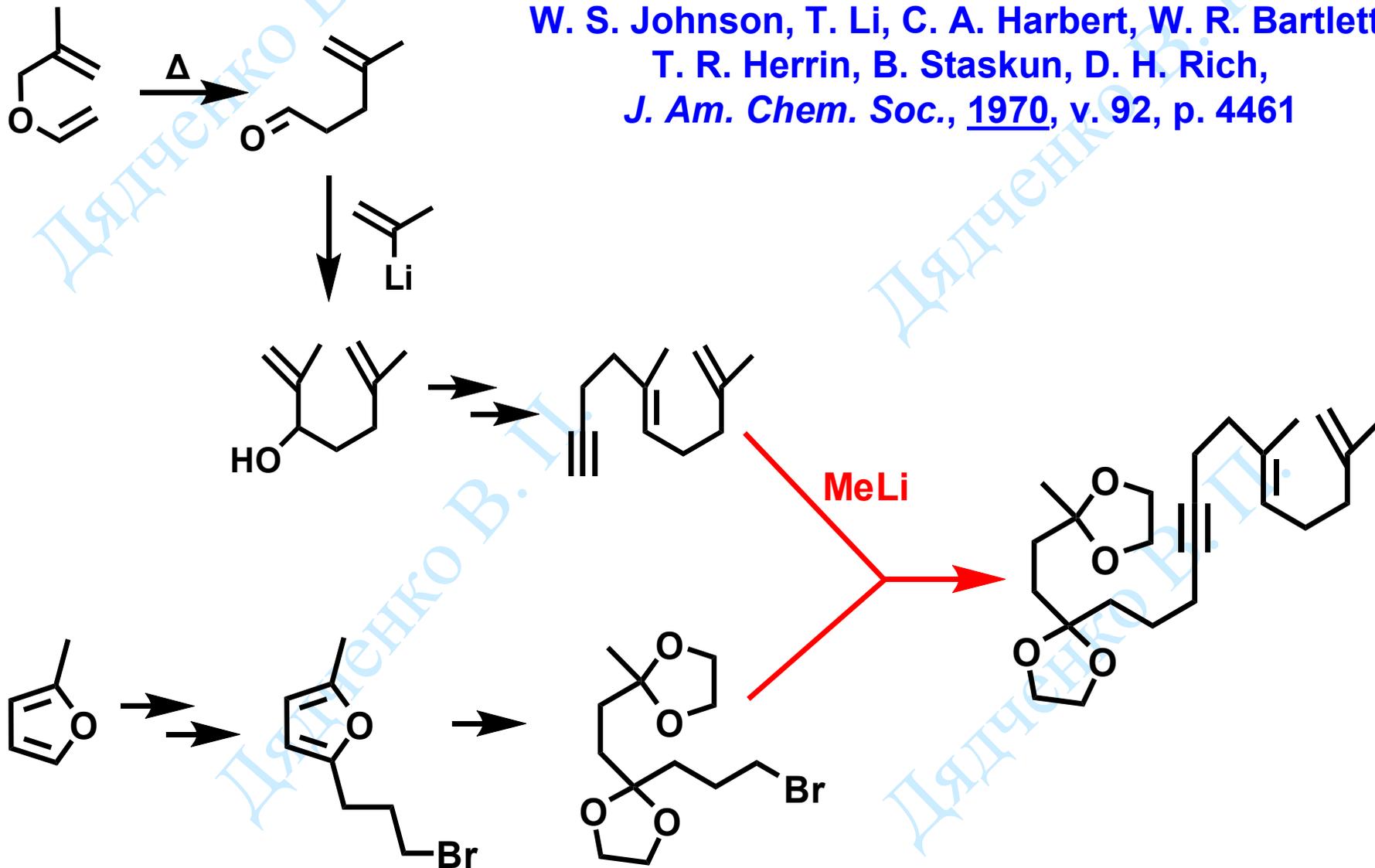


Суммарный выход =  $0,6^{10} = 6 \cdot 10^{-3}$ , или 0,6%

**99% усилий потрачены впустую!**

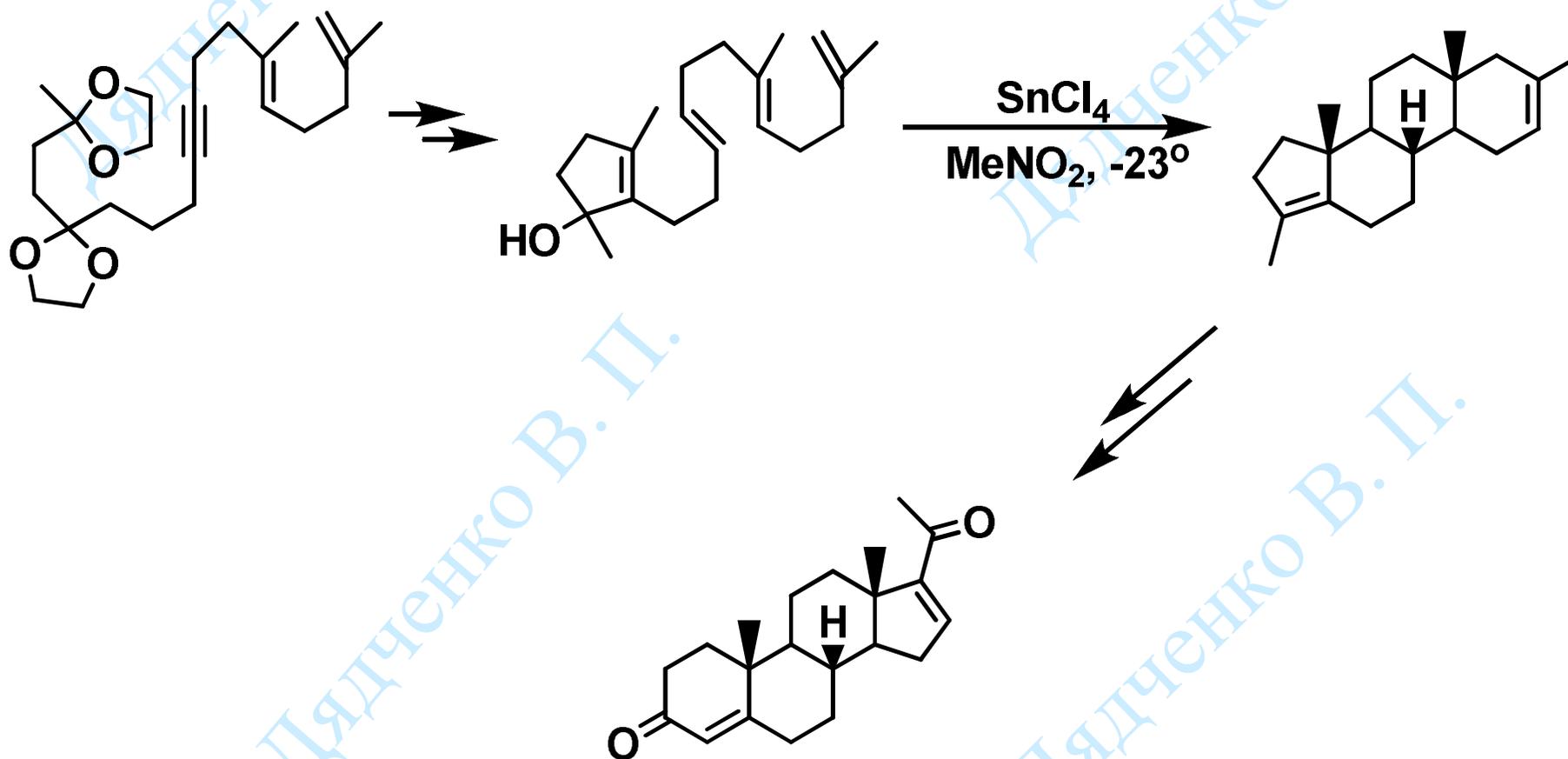
# Конвергентный синтез

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**

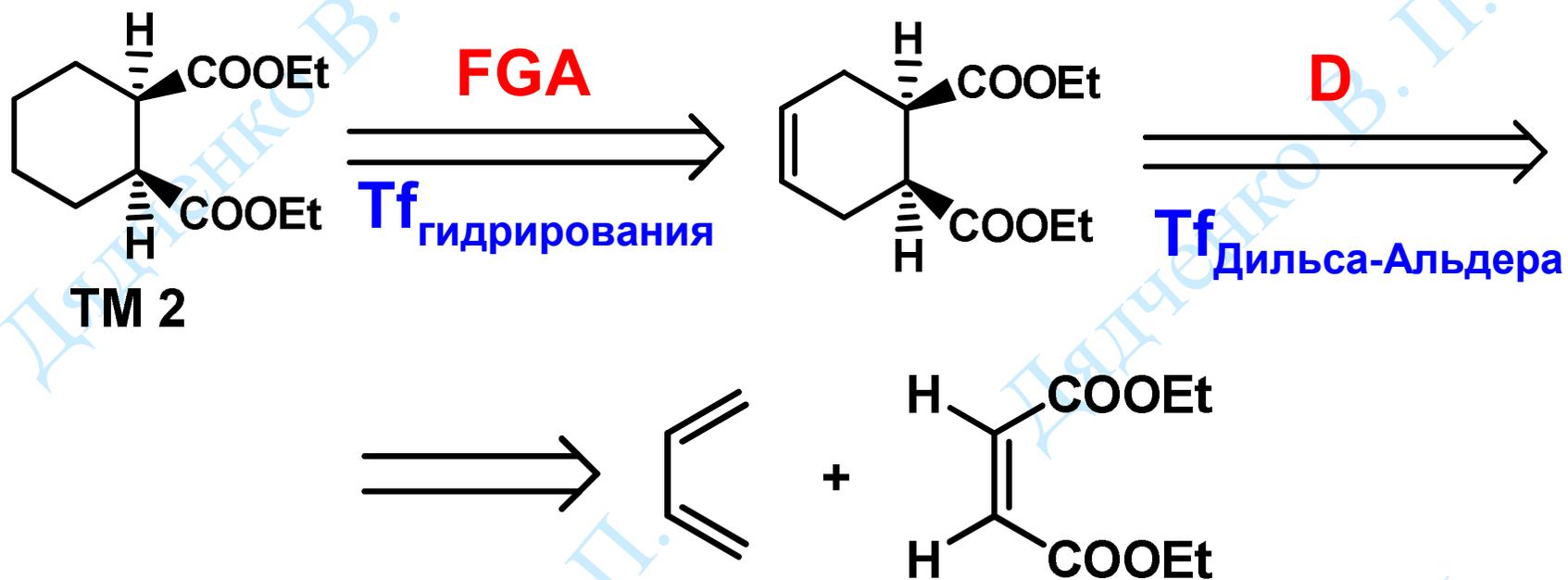
# *Рекомендуемая литература по стратегии и тактике органического синтеза*

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.

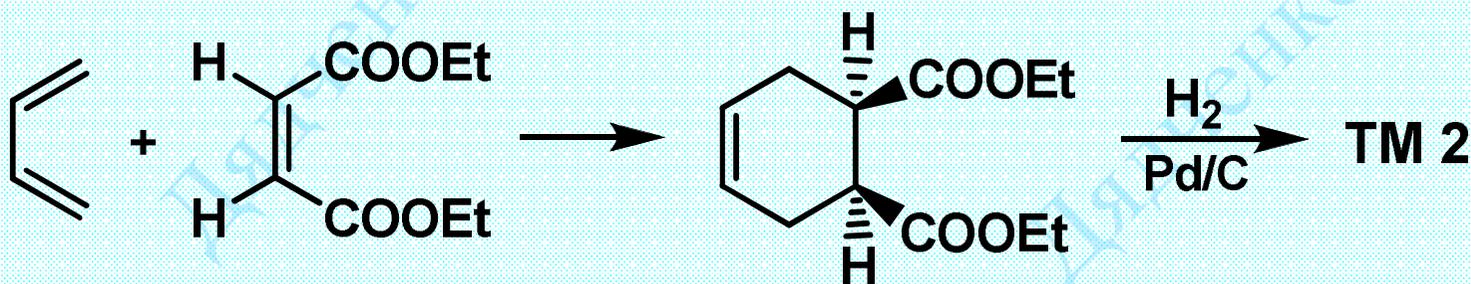
# Трансформ

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

# Анализ



# Синтез



# Типы трансформов (в направлении анализа)

**D** – disconnection - расчленение

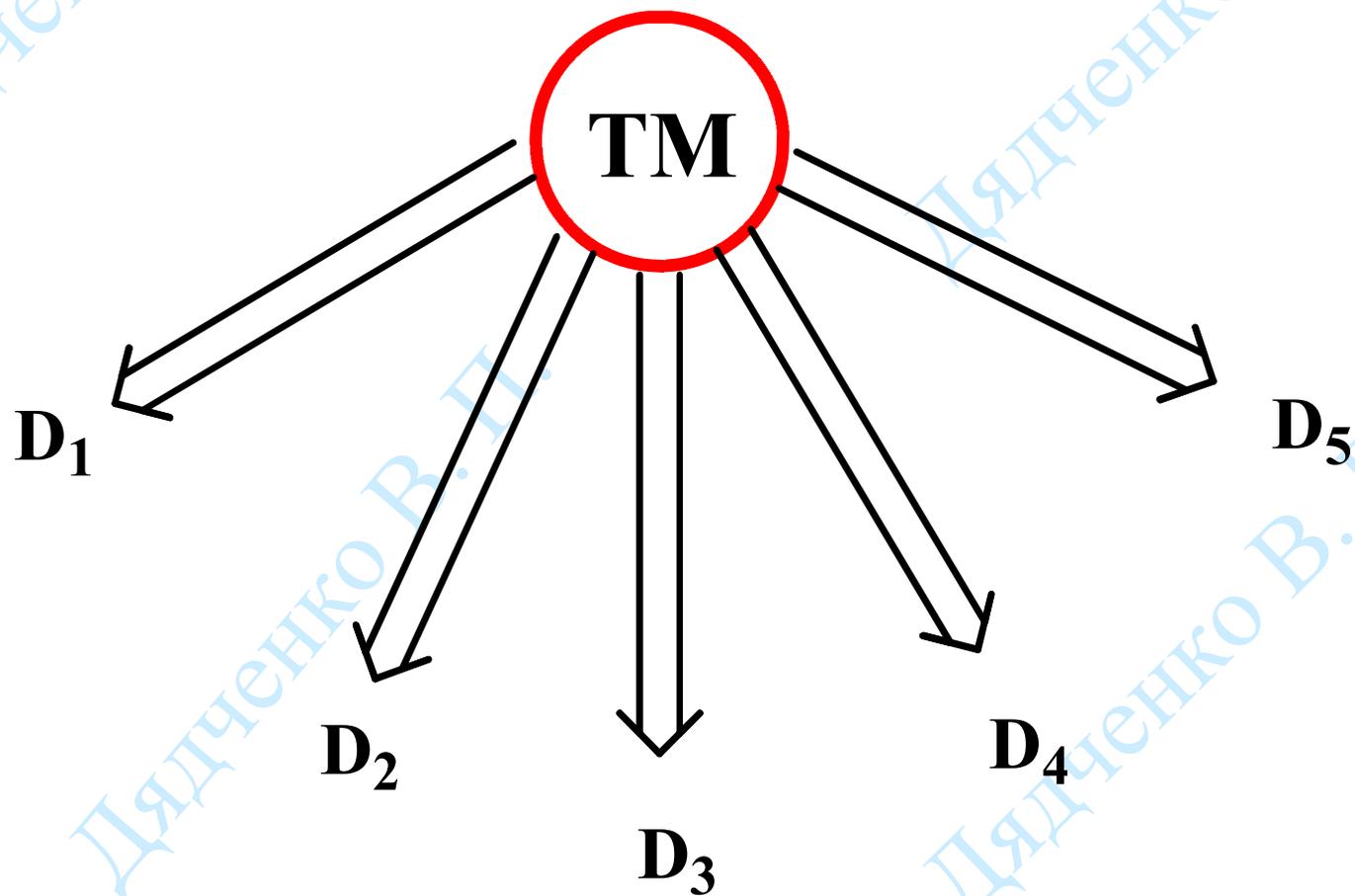
**R** – reconnection – сочленение (например, в цикл)

**FGA** – functional group addition –  
добавление функциональной группы

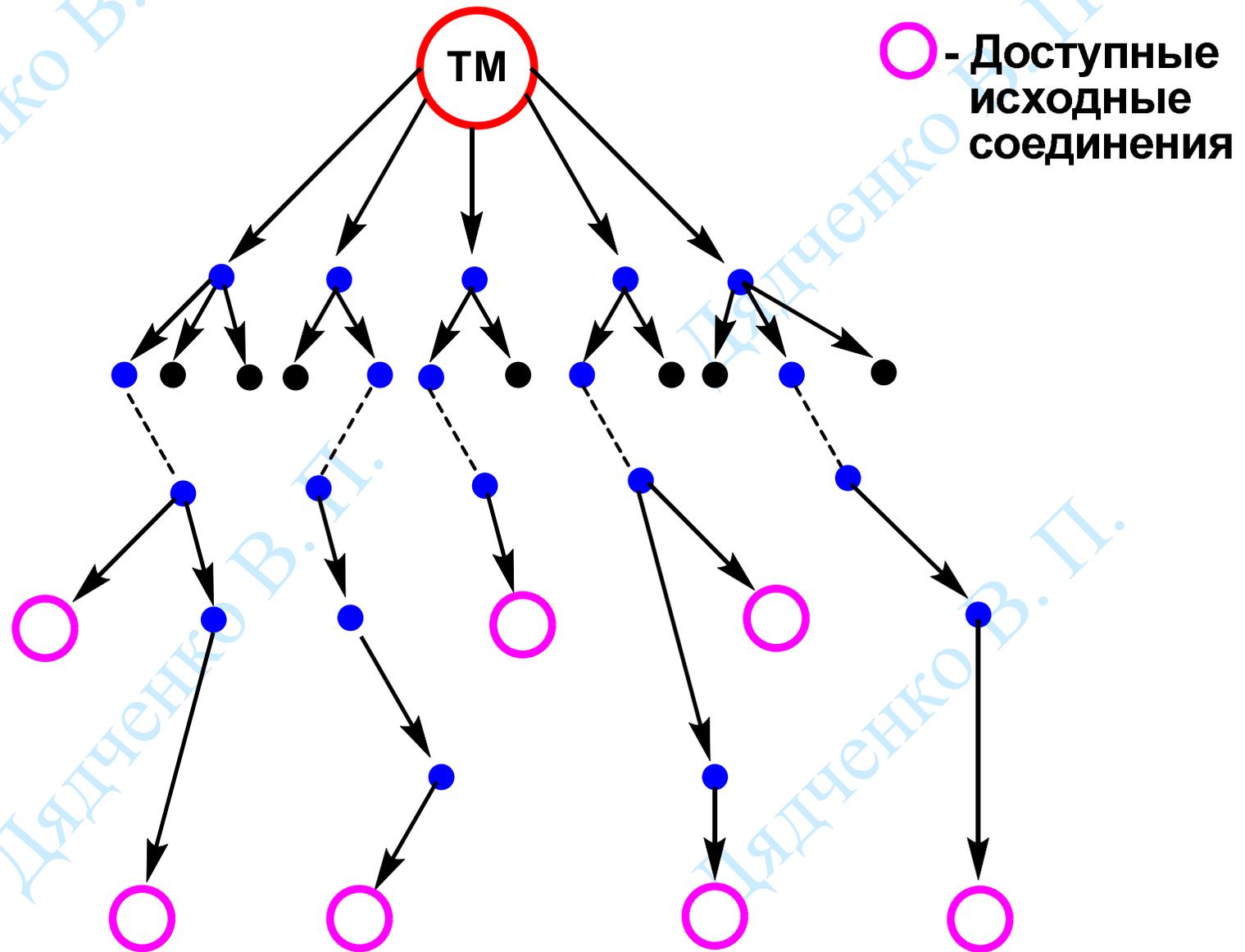
**FGI** – functional group interconversion –  
замена одной функциональной группы на другую

**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:

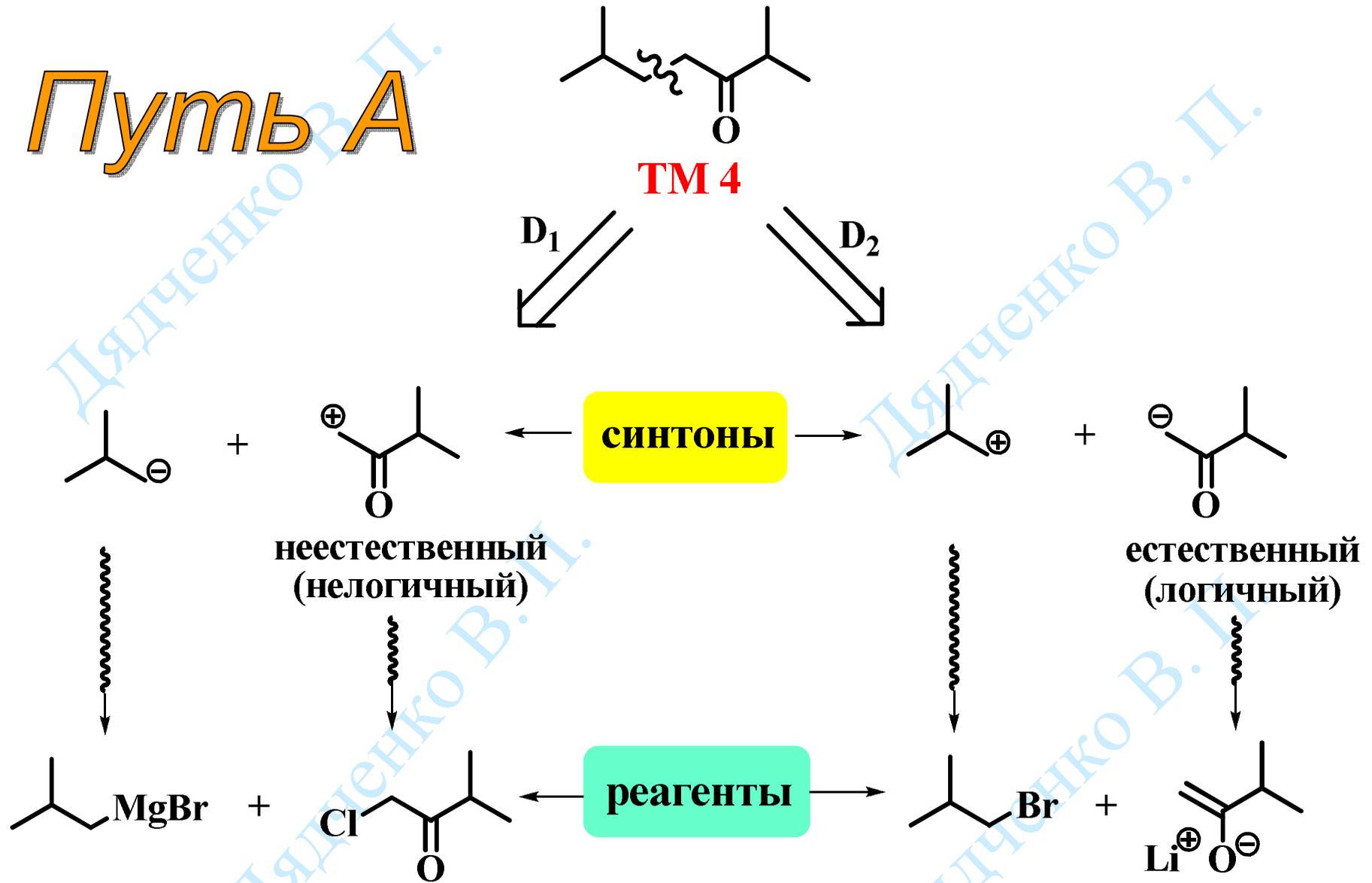
1. Ключевые связи в ходе синтеза должны создаваться малой последовательностью реакций, а лучше всего – одной реакцией.

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

# Синтон

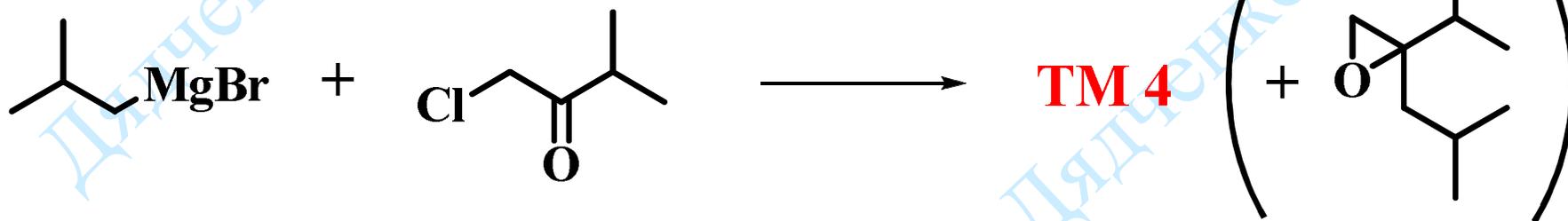
Идеализированный фрагмент  
(катион, анион),  
возникающий в результате  
трансформа “расчленение” (D),  
называется **синтоном** (*synthon*).

# Путь А

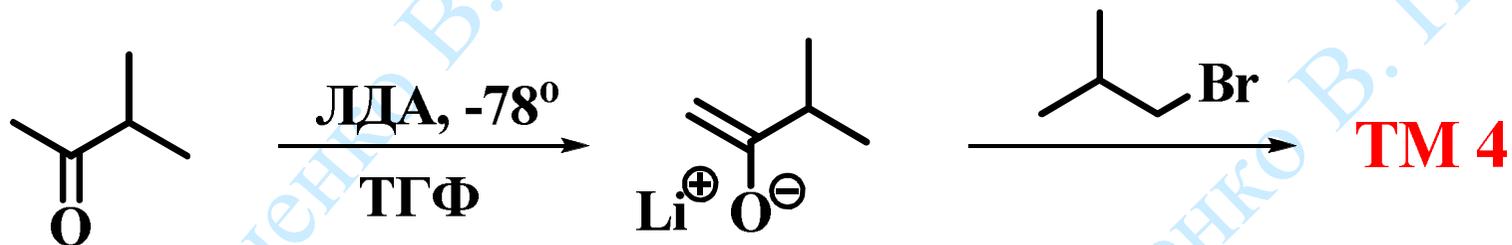


# Синтез по пути А

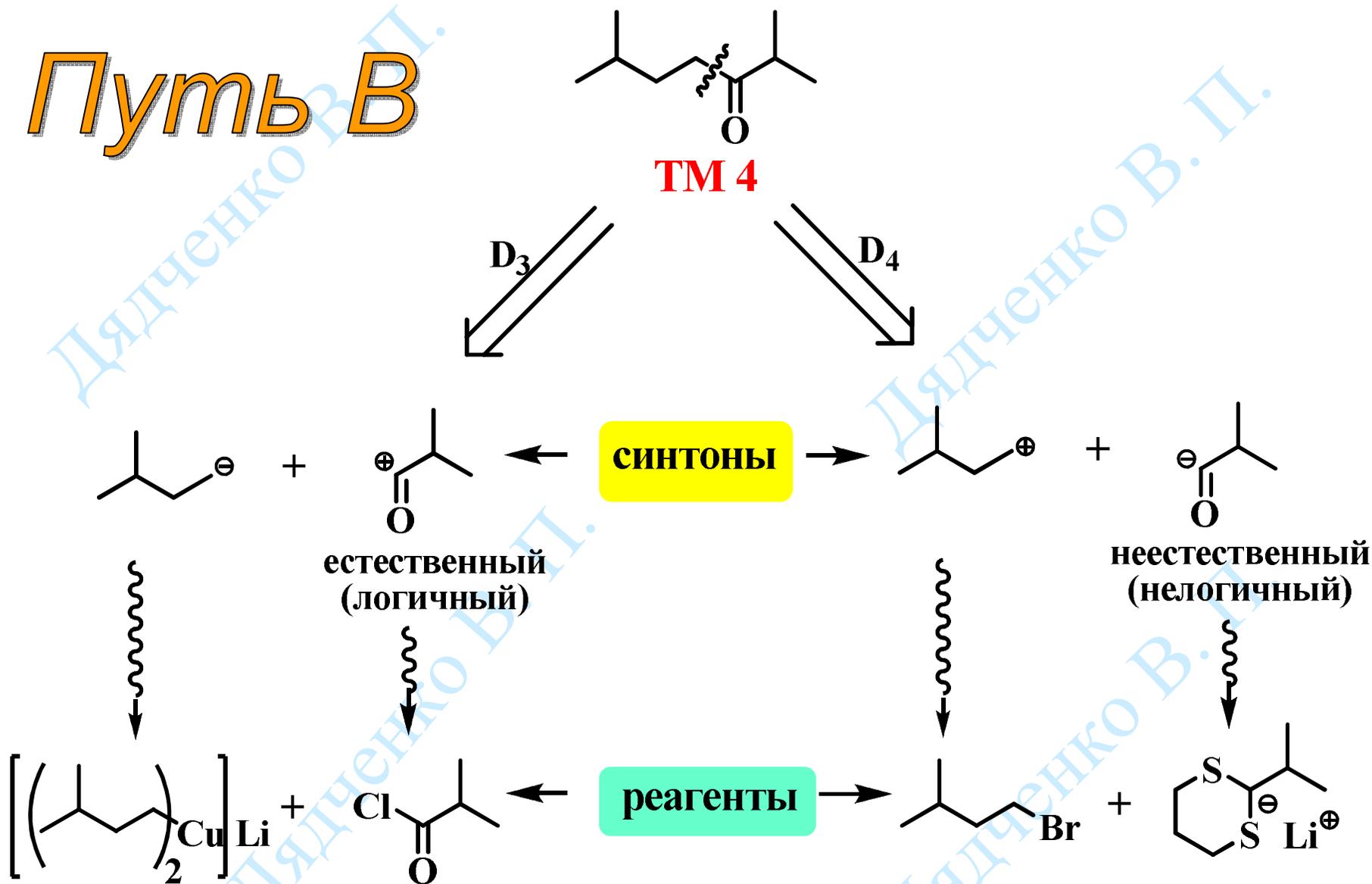
## Синтез 1:



## Синтез 2:

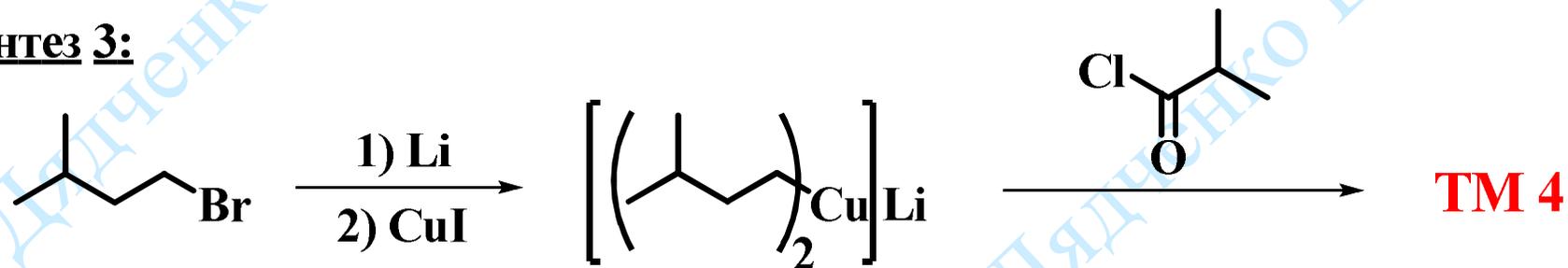


# Путь В

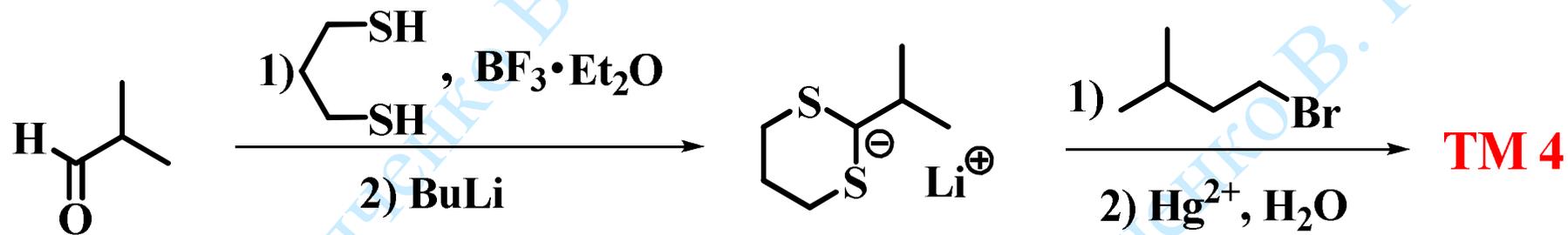


# Синтез по пути В

## Синтез 3:



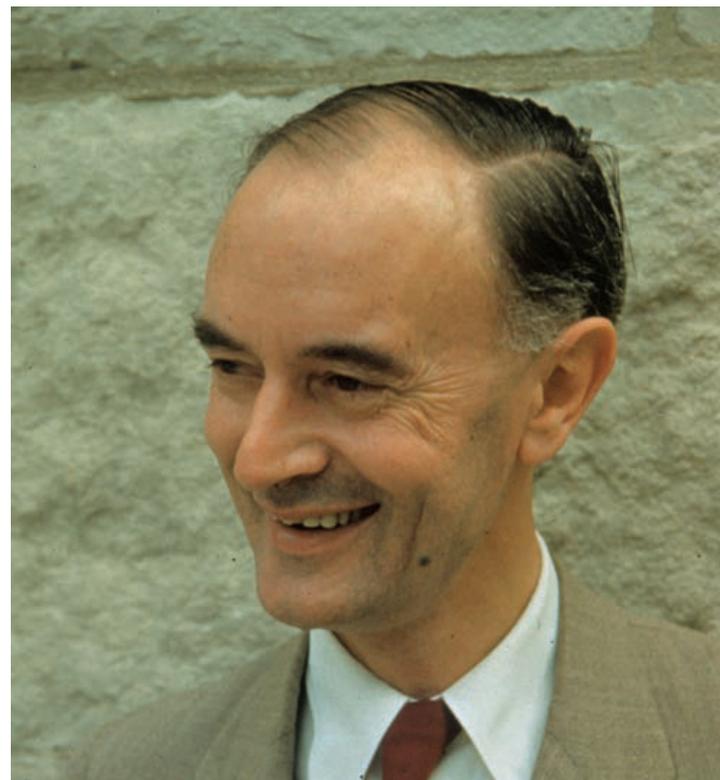
## Синтез 4:



*Существует ли  
альтернирование зарядов?*



**Arthur Lapworth**  
**1872 - 1941**



**Christopher Ingold**  
**1893 - 1970**

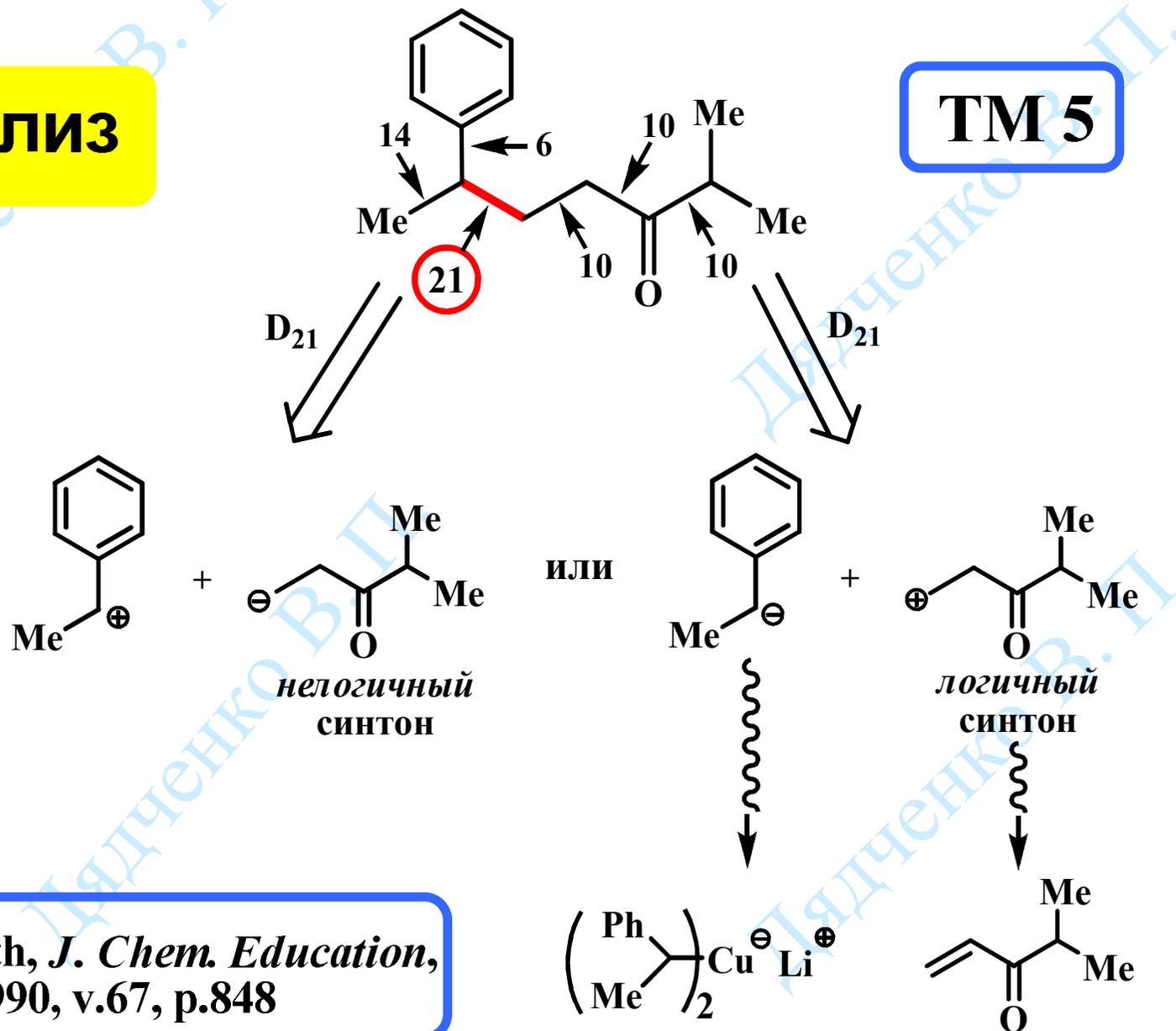
## ***Принципы планирования синтеза ТМ из заданного исходного соединения:***

- 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

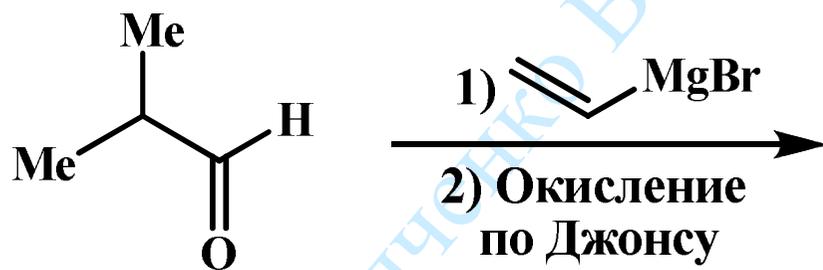
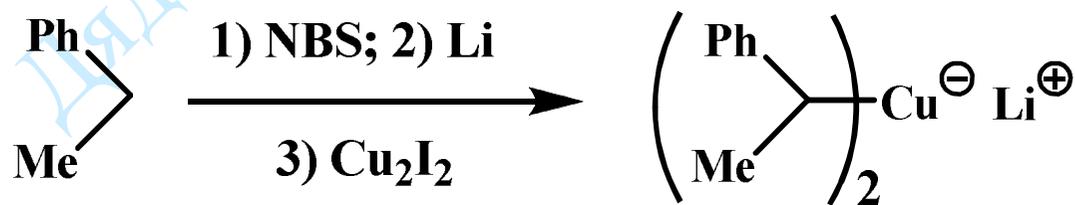
**Анализ**

**TM5**



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

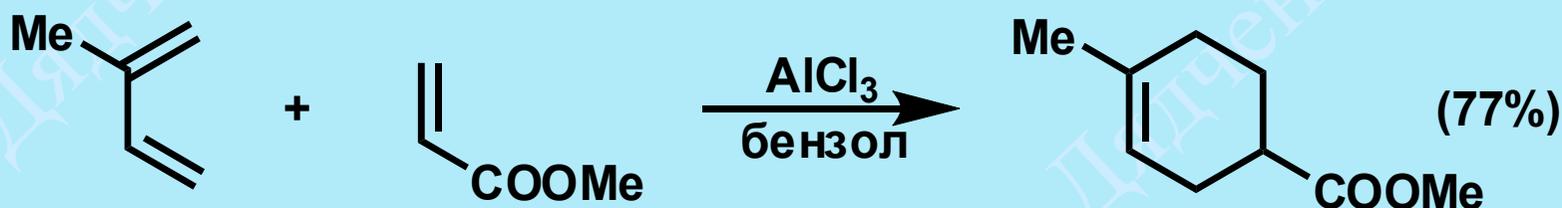
# Синтез



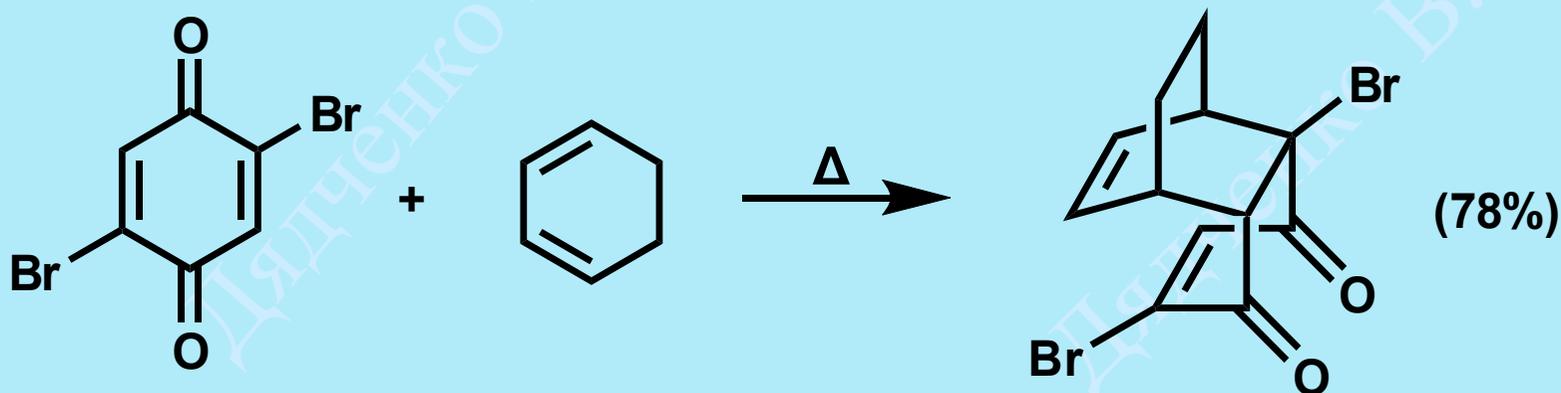
TM 5

# Мощные реакции

## Карбоциклическая реакция Дильса-Альдера

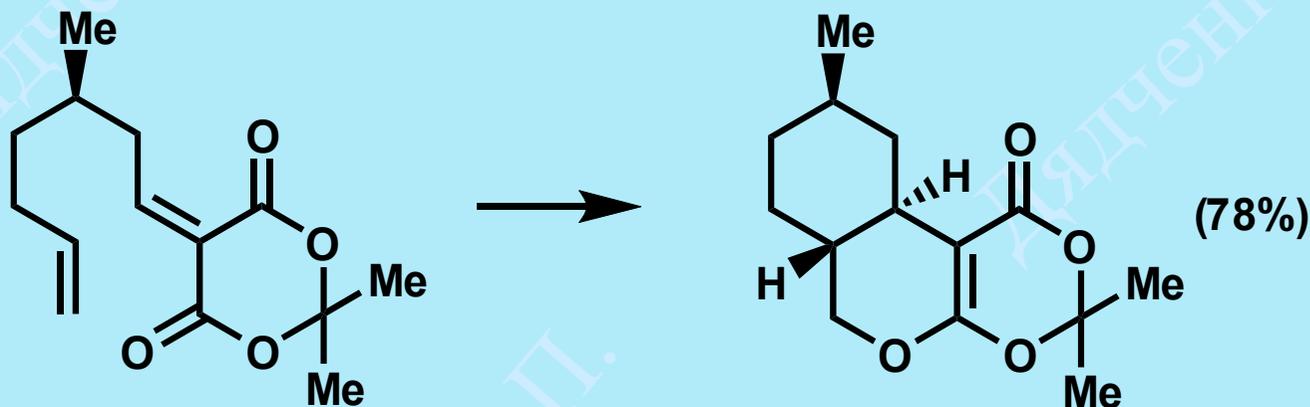


## Реакция Дильса-Альдера с хинонами

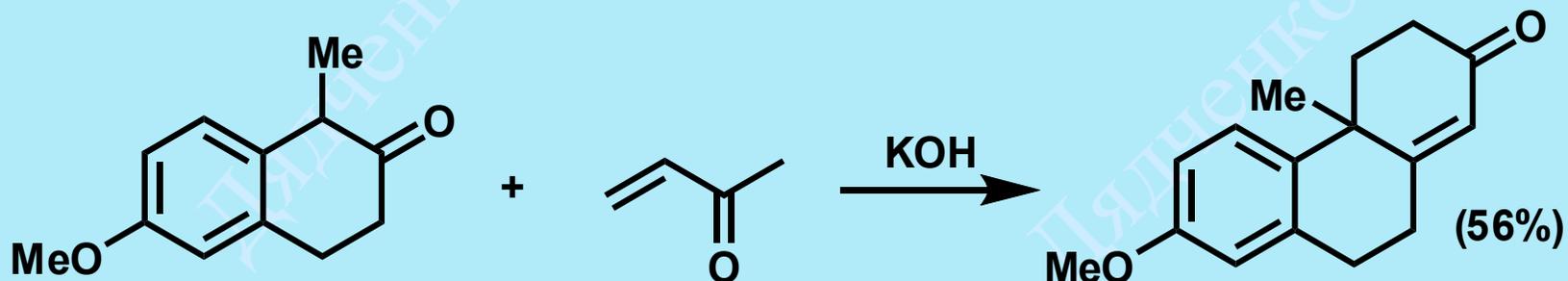


# Мощные реакции

## Гетеро-реакция Дильса-Альдера

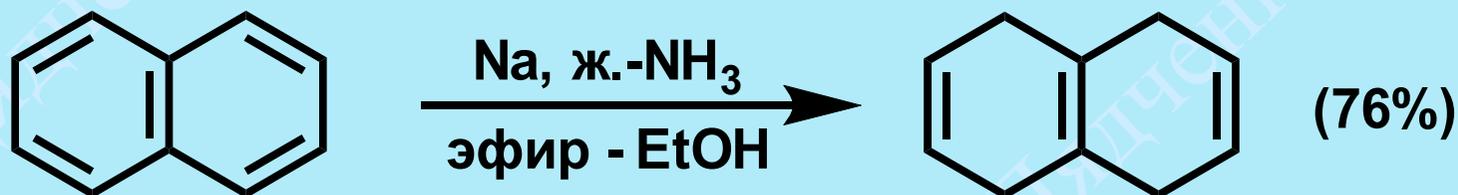


## Аннелирование по Робинсону

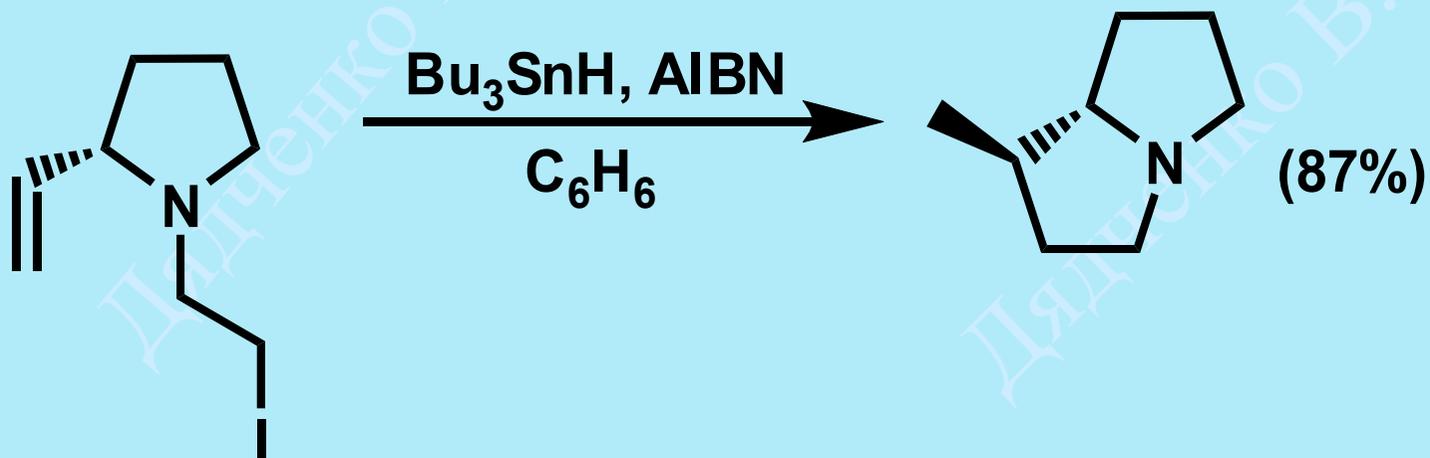


# Мощные реакции

**Парциальное восстановление по Берчу**

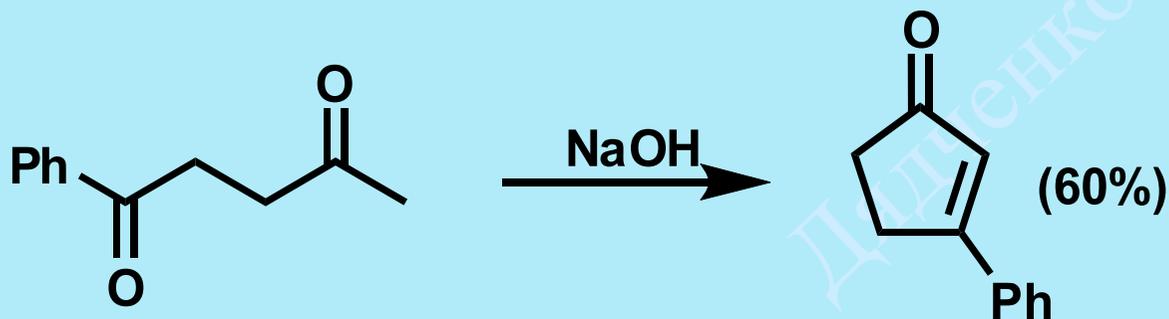


**Внутримолекулярная радикальная π-циклизация**

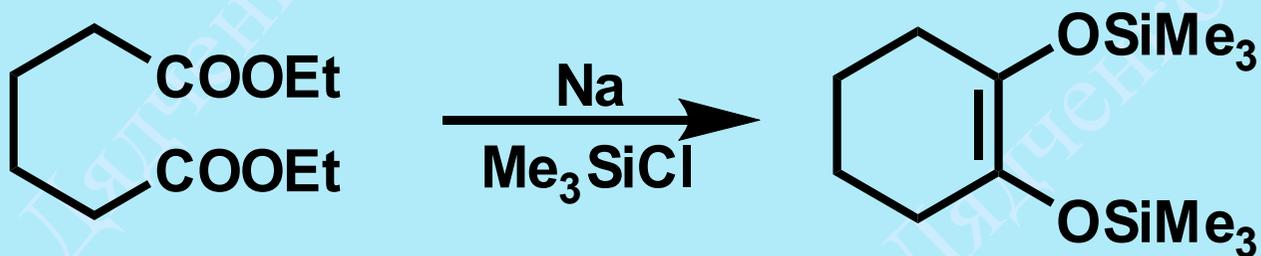


# Мощные реакции

## Альдольная конденсация

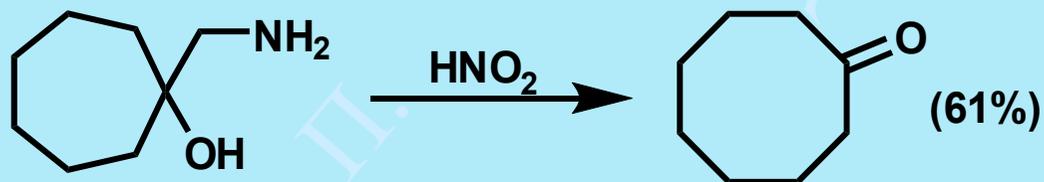
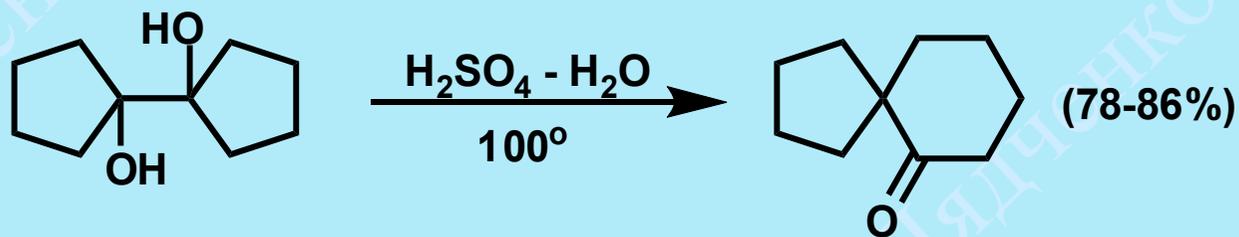


## Ацилиновая конденсация, приводящая к карбоциклам

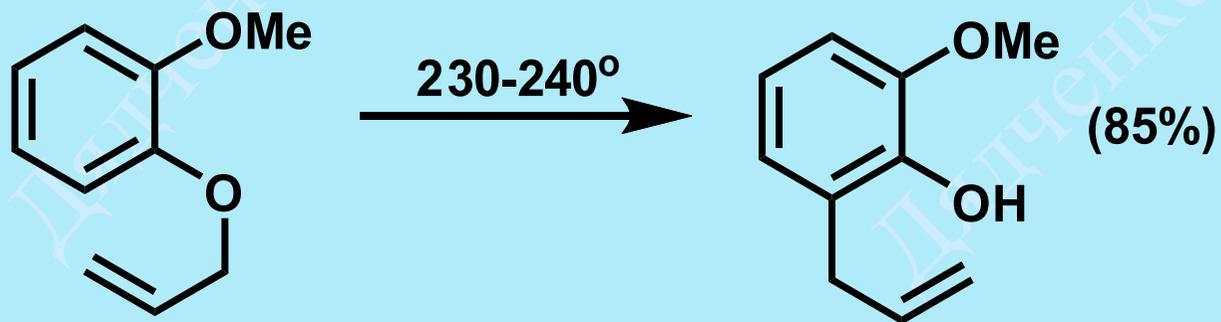


# Мощные реакции

## Катионные перегруппировки

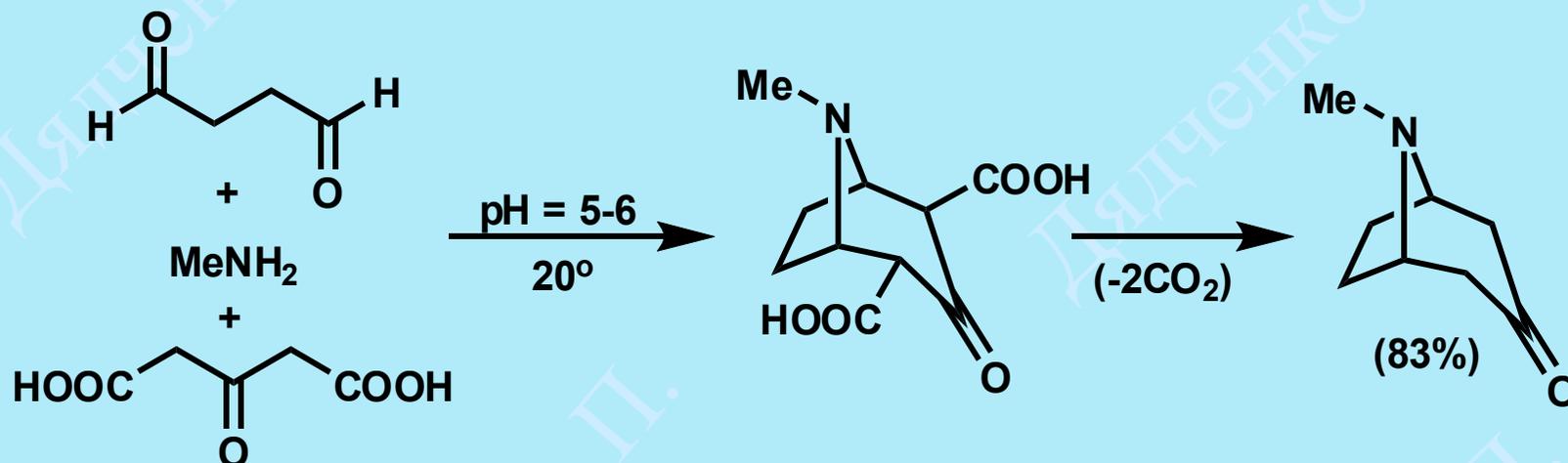


## Сигматропная перегруппировка Кляйзена

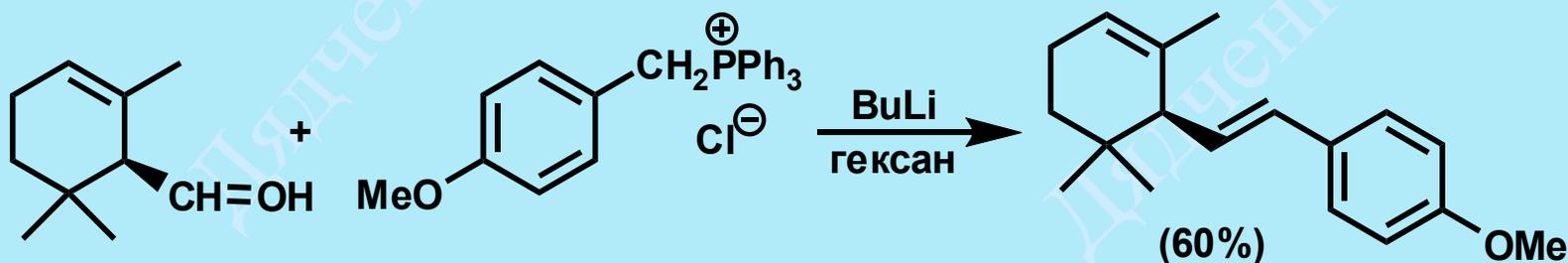


# Мощные реакции

## Конденсация Манниха



## Олефинирование по Виттигу



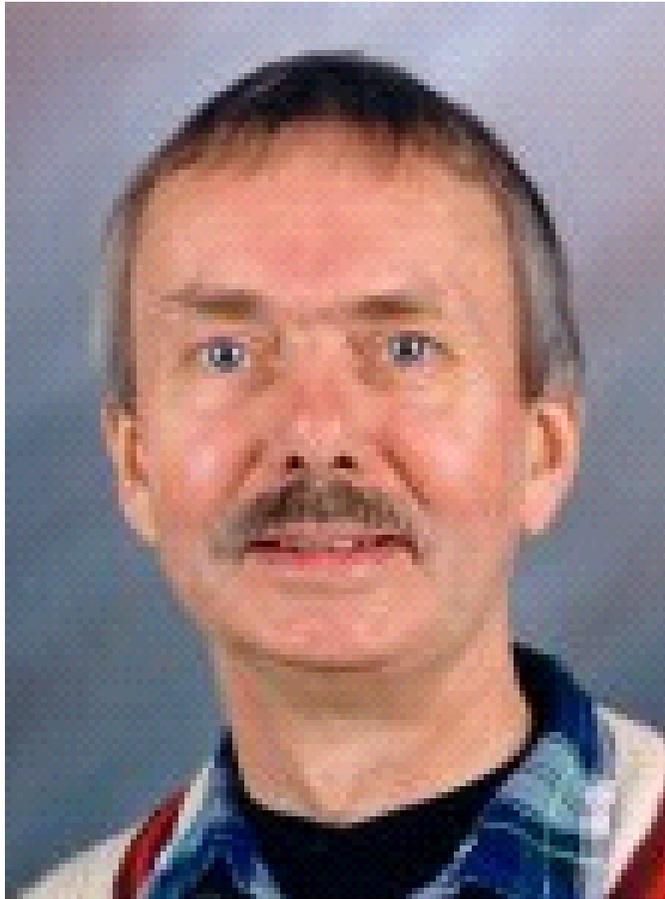
# Стратегические связи

**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**."**

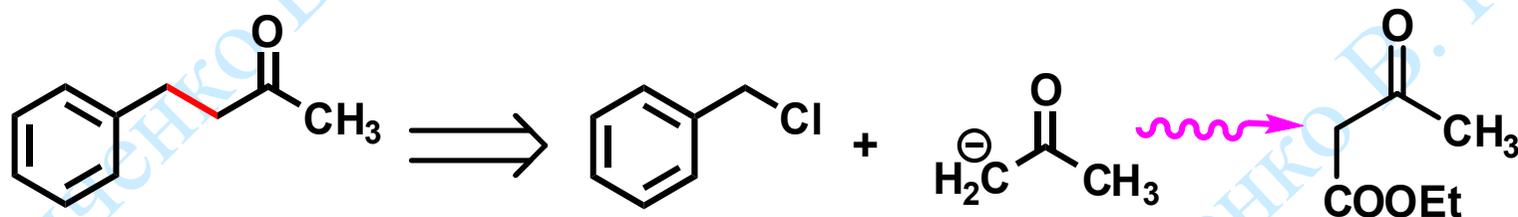
# *Stuart Warren*



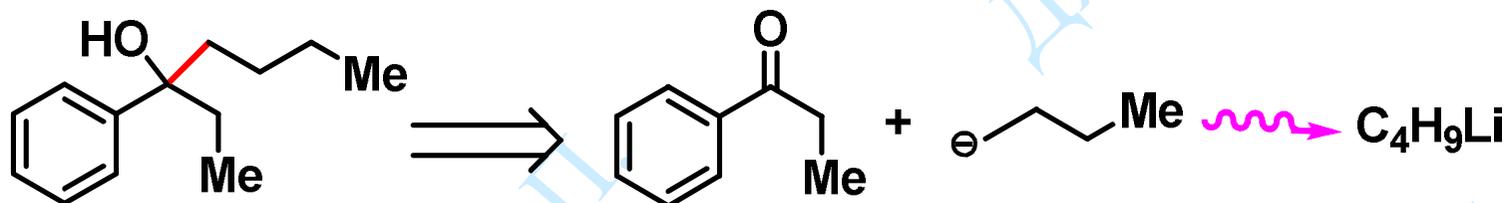
**Churchill College, Cambridge, UK,  
now retired.**

# Стратегические связи

1. Связи, расположенные в середине молекулы:



2. Связи, идущие из точки ветвления:



3. Связи, непосредственно присоединенные к циклу:

