

Основы постановки научного эксперимента

Лекция 10

Химический синтез.
Информационное
обеспечение химического
эксперимента



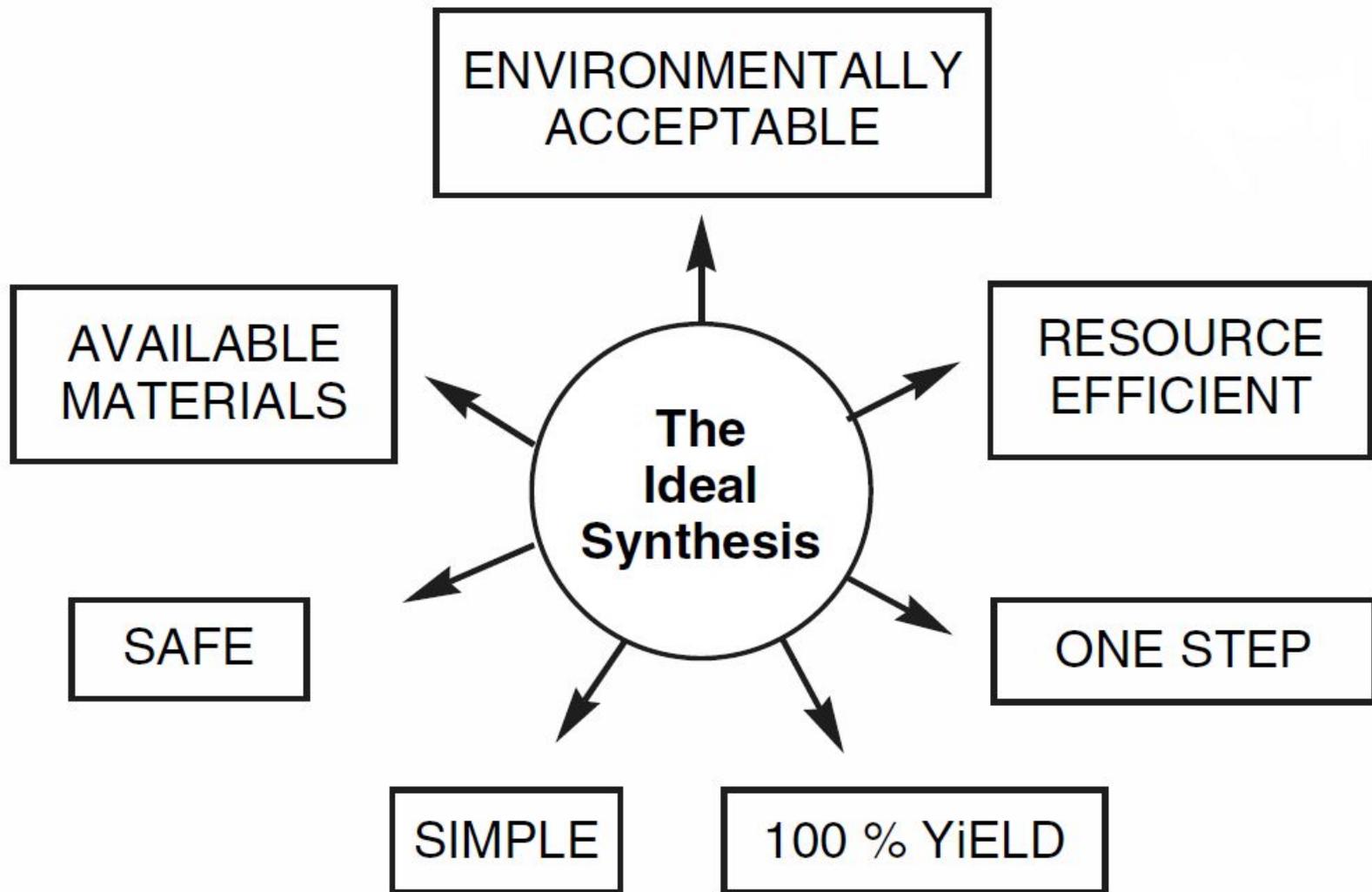
Как тебе твой
новый набор химика?

Я доволен.



Органический синтез

- **Синтез** – это последовательность химических реакций, в результате которой исходные соединения превращаются в необходимый продукт, называемый целевой молекулой (**target molecule**).
- Органический синтез – получение необходимого соединения из доступных исходных веществ.
- «Синтетическая химия - наука конструирования молекул из атомов и/или более простых молекул. Эта дисциплина может быть разделена, в соответствии с участвующими молекулами, на синтетическую органическую химию и синтетическую неорганическую химию. Термин органический синтез часто используется (может быть, строго говоря, неправильно) как синоним синтетической органической химии.» Nicolaou, K. C. Classics in Total Synthesis
- Синтез зачастую состоит из нескольких отдельных реакций, называемых **стадиями (synthetic steps)**.



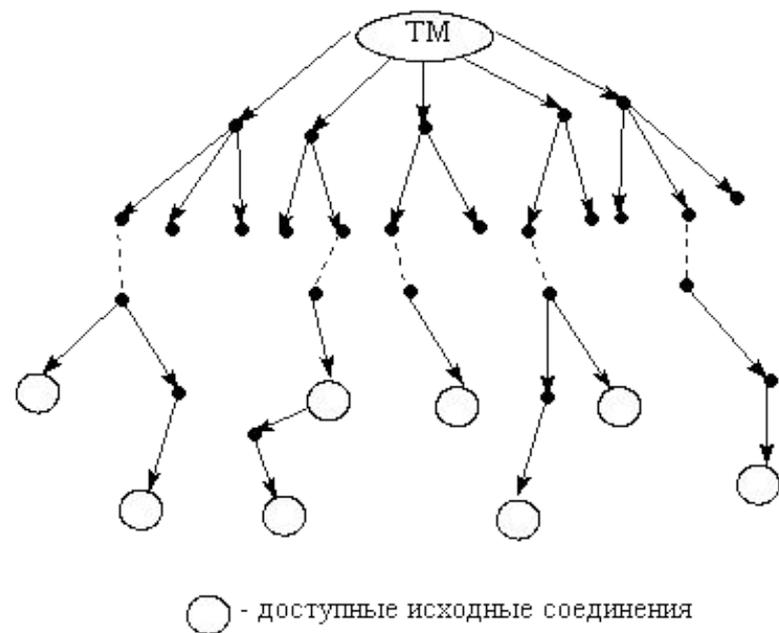
"Идеальный синтез – синтез, в котором целевая молекула (ТМ) получается из легко доступных и недорогих исходных материалов в ходе одной простой, безопасной, экологичной и ресурсосберегающей реакции, которая протекает быстро и с количественным выходом (100%)".

Дерево синтеза

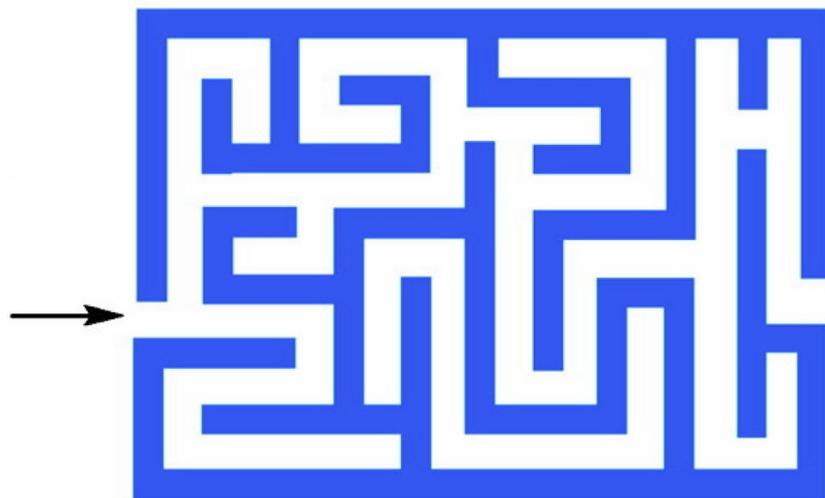
- К одному и тому же соединению можно прийти различными синтетическими путями и в общем случае анализ ТМ разветвляется.

Критерии выбора синтетического пути:

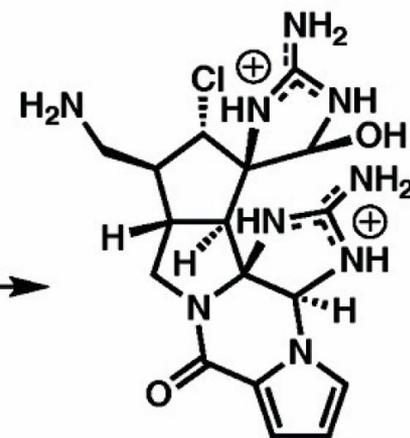
- самый короткий маршрут (наименьшее время),
- самый дешёвый маршрут (стоимость материалов),
- новизна маршрута (патентоспособности),
- самый зелёный маршрут (предотвращение образования отходов),
- безопасный маршрут (отказ от токсичных промежуточных и побочных продуктов),
- самый надёжный маршрут (подход с самым низким риском неудачи, например, при образовании смеси оптически активных в-в).



Доступные
исходные соединения



Идеальный синтез



Palau'amine

Значение химического синтеза

- Получение промышленно важных соединений (лекарства, полимеры, красители и т.д.).
- Получение соединений теоретического интереса.
- Доказательство структуры соединений (встречный синтез).
- Разработка новых синтетических подходов.
- Получение соединений для изучения механизма реакций или биологического метаболизма, например, в результате синтеза меченных соединений.

Синтетический метод

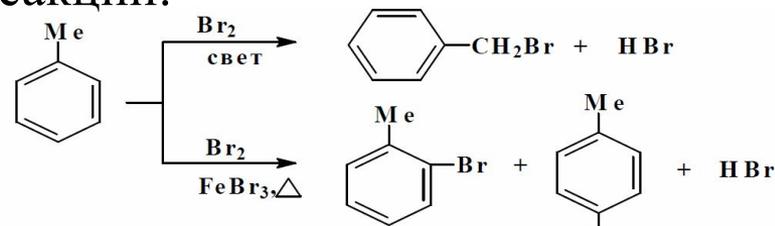
- Важные *характеристики* эффективного синтетического метода:
- *общность* (слабая зависимость результата от конкретных особенностей структуры исходных соединений),
- *селективность* (участие в реакции лишь определенных функциональных групп) и
- *высокие выходы* продуктов.

Условия селективности синтеза

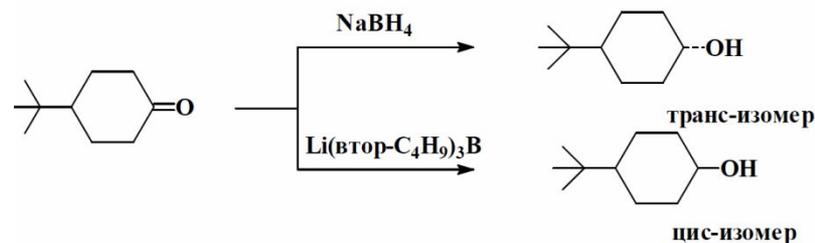
- В данных условиях между реагентом и функциональной группой должна протекать только одна реакция.
- При наличии в молекуле одинаковых функциональных групп реакция протекает в основном с одной из них (**региоселективность**).
- При наличии в молекуле сходных по свойствам функциональных групп реакция протекает преимущественно с одной из них (**хемоселективность**).
- Из оптически активного исходного получается оптически активный продукт или из рацемата (нестереоспецифичного исходного) преимущественно один стереоизомер (**стереоселективность**).

Селективность обеспечивается различными способами:

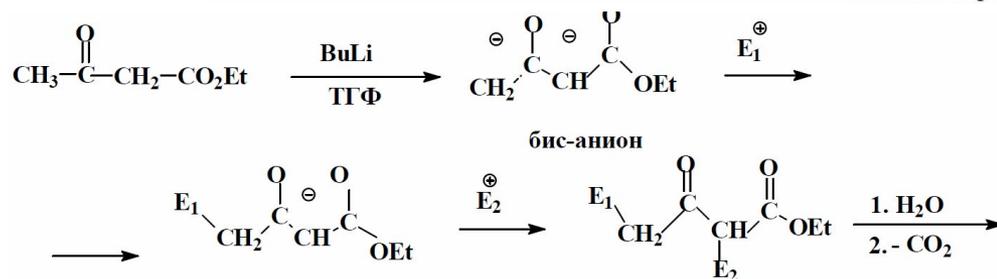
1) выбором подходящей (механизм и условия) реакции:



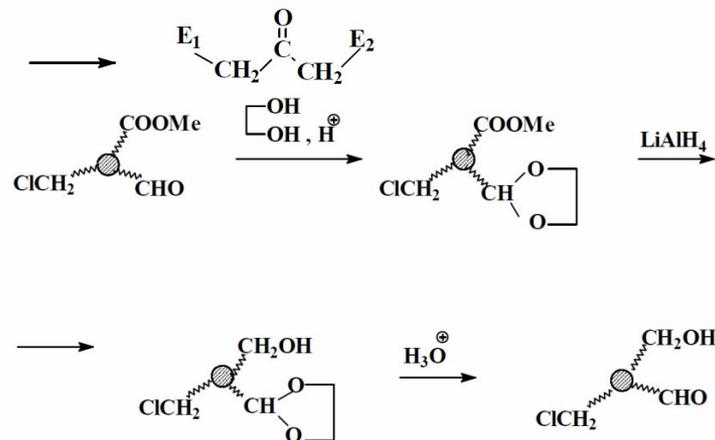
2) варьированием реагентов:



3) избирательной активацией альтернативных реакционных центров субстрата:



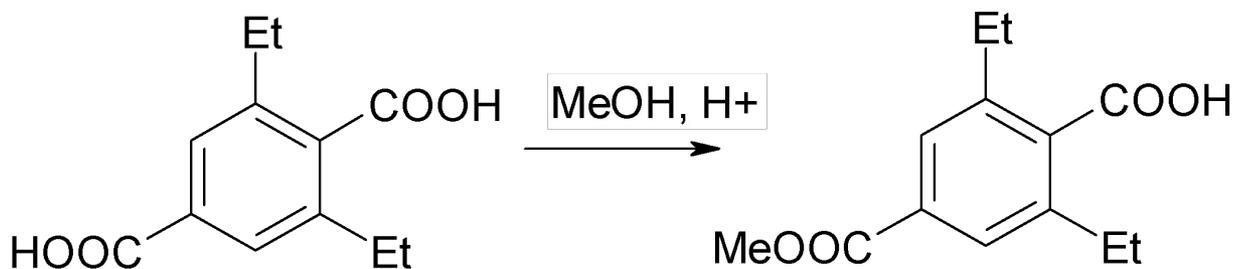
4) защитой функциональных групп:



Хемоселективность

- Хемоселективность – способность молекулы вступать в реакцию только по одной из двух или более функциональных групп. При этом остальные группы остаются неизменными.

1) Стерический эффект может приводить к реакции по одной группе, когда взаимодействие с другой группой реагента пространственно затруднено.



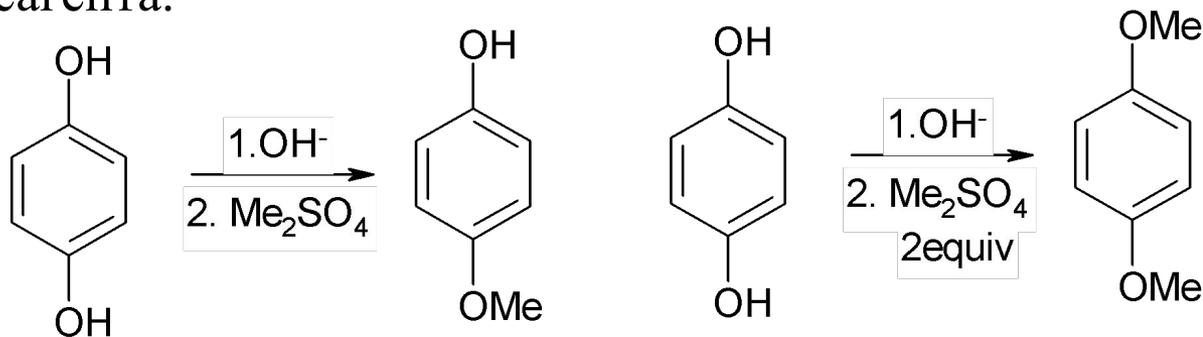
2) Когда молекула может реагировать с веществом более одного раза, продукт реакции вступает в конкуренцию с исходным соединением. Если исходное соединение более реакционноспособное, чем продукт, то можно провести реакцию селективно.

• Когда ацетон бромруется при щелочных условиях реакция не может быть остановлена на монобромпроизводном, так как монобромпроизводное является более реакционноспособным, чем ацетон. В кислой среде реакция останавливается на производном с одним атомом брома, так оно менее реакционноспособно, чем ацетон в кислой среде.

3) если в соединении есть 2 одинаковые функциональные группы, имеющие неодинаковую реакционную способность, более реакционноспособная будет реагировать первой.

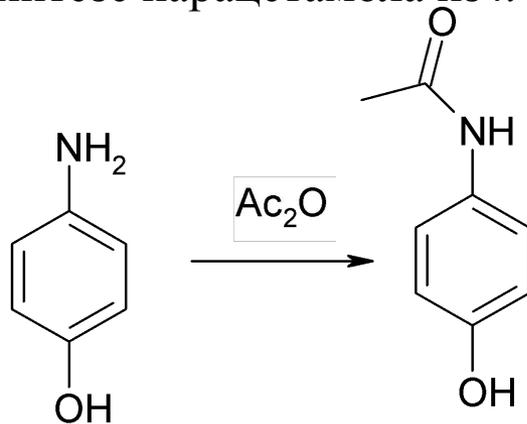


4) Одна из функциональных групп может реагировать, если взят только один эквивалент реагента.

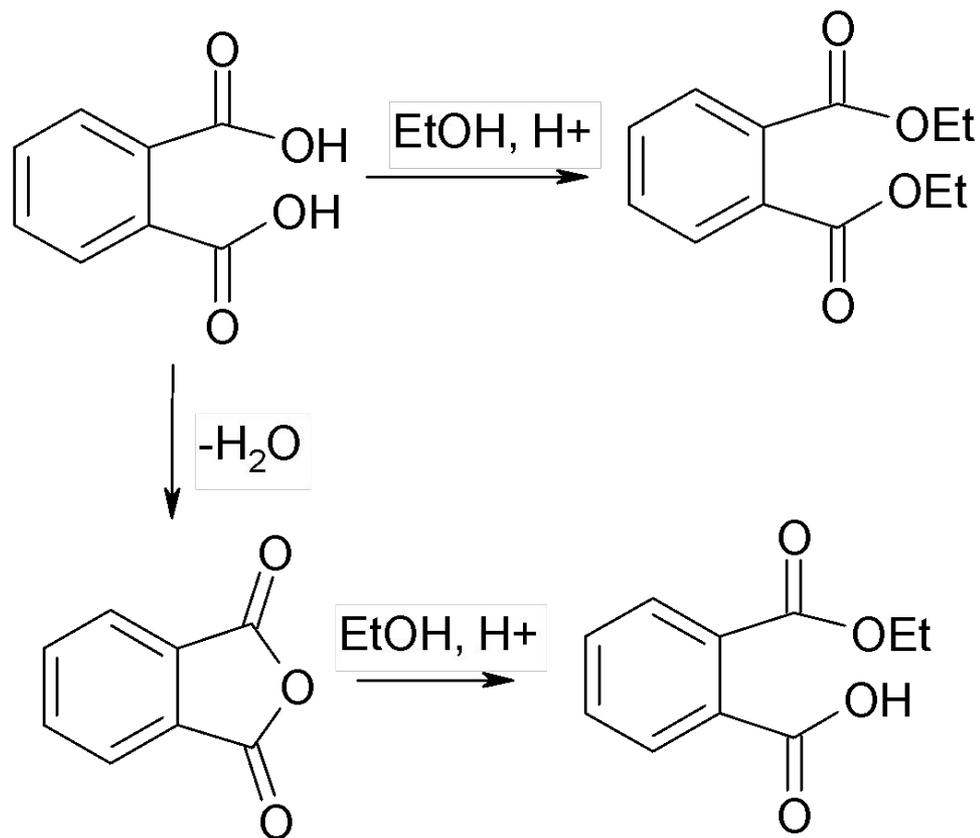


5) При двух разных функциональных группах с неодинаковой реакционной способностью будет реагировать более реакционноспособная.

Аминогруппа более реакционноспособная при ацилировании в сравнении с гидроксильной группой, что используется в синтезе парацетамола из *n*-аминофенола.



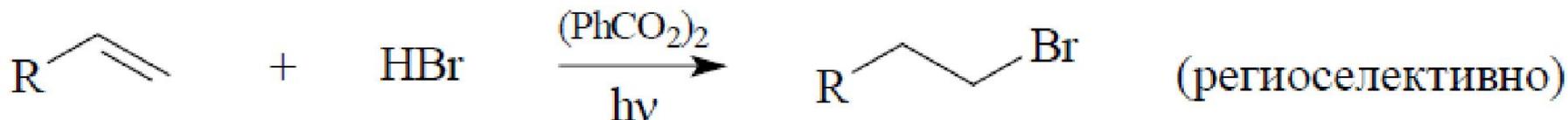
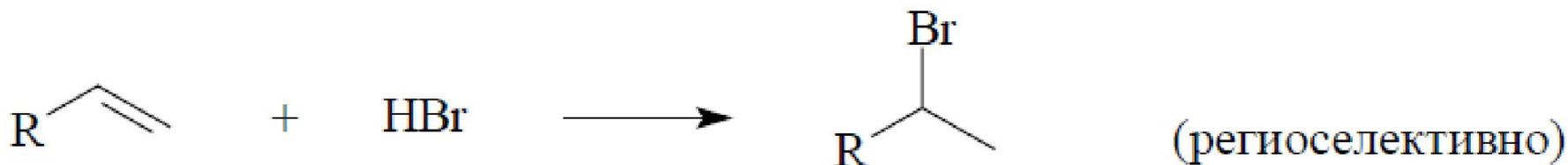
6) Лучше превратить соединения с несколькими идентичными по природе и реакционной способности группами в производное, которое реагирует селективно.



7) Выбор растворителя играет большую роль. Боргидрид натрия в диглиме восстанавливает карбонильную группу в альдегиде, но не может восстановить карбонильную группу в кетоне. В то же время в водном метанольном растворе NaBH₄ восстанавливает обе функциональные группы.

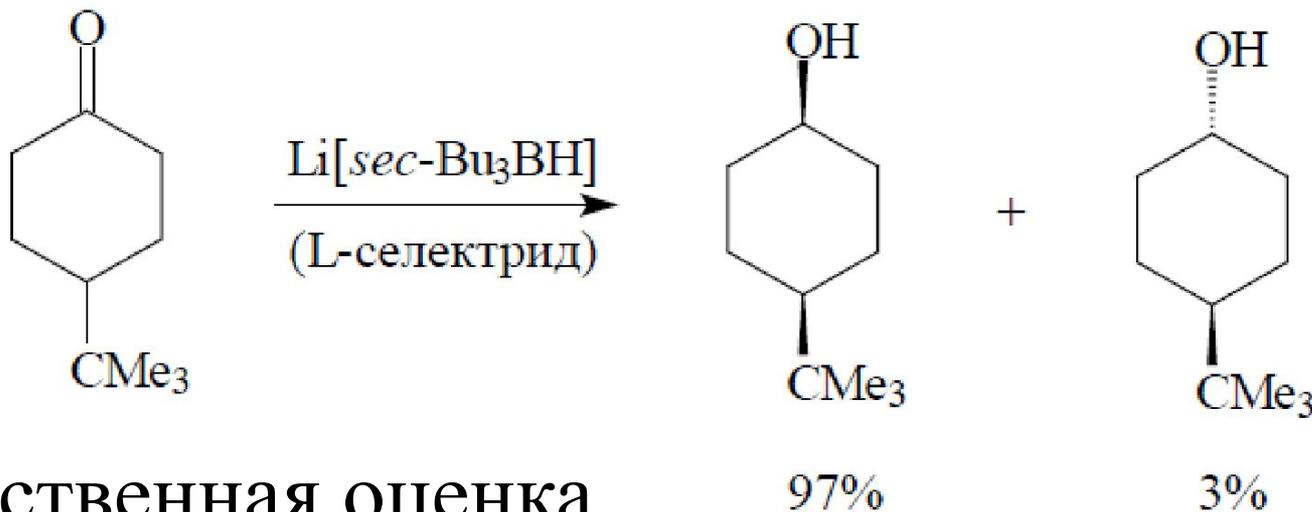
Региоселективность реакции

- Присоединение бромистого водорода к олефинам по *правилу Марковникова* или против (*реакция Хараиши*)



Стереоселективность реакции

- Реагент обладает способностью образовывать в реакции два и более стереоизомерных продукта, но *один из продуктов образуется преимущественно.*

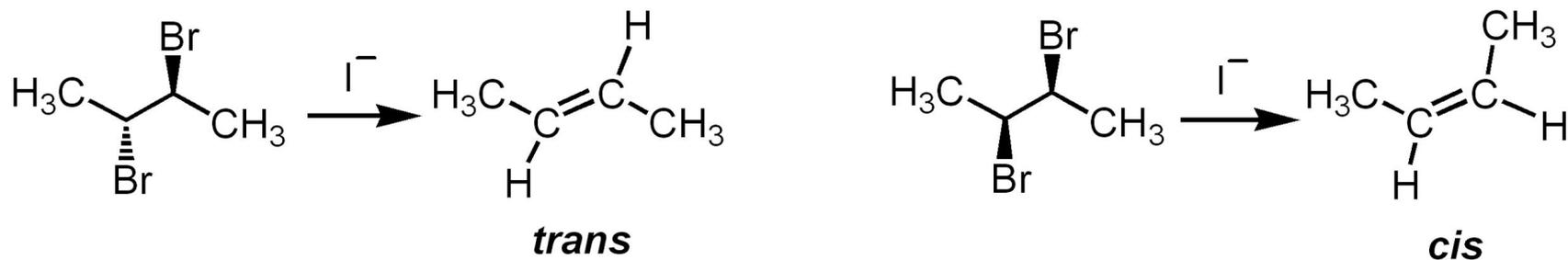
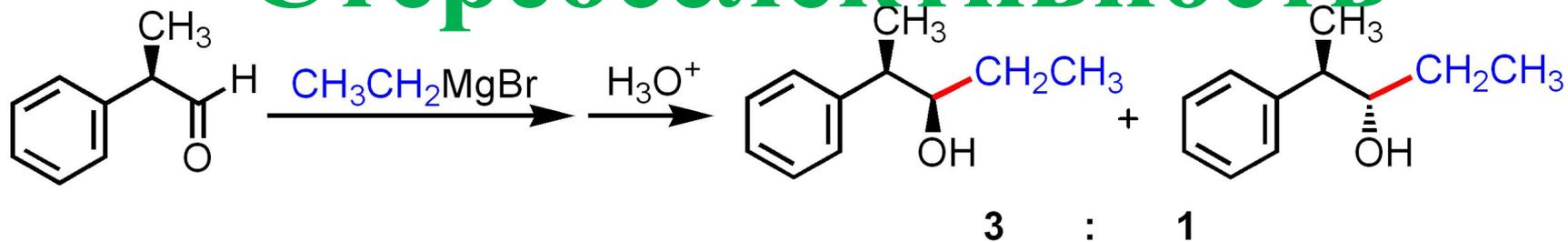


- Количественная оценка

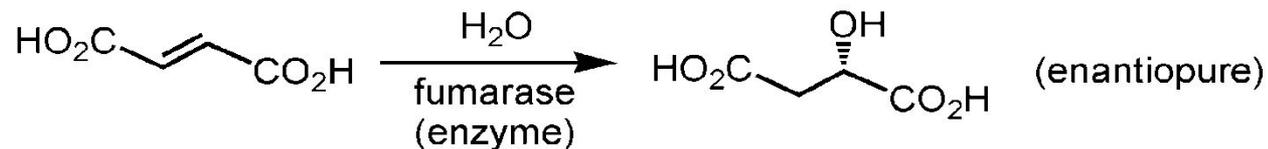
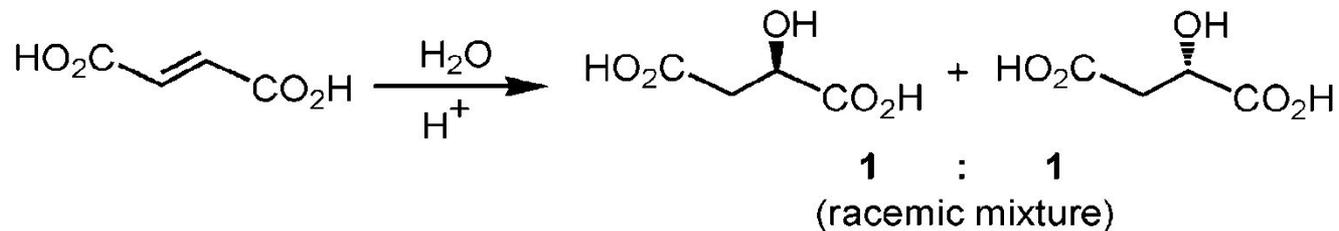
$$SS = (A - B)/(A + B)$$

- Высочайшая стереоселективность наблюдается в реакциях, *катализируемых ферментами.*

Стереоселективность



Энантиоселективность



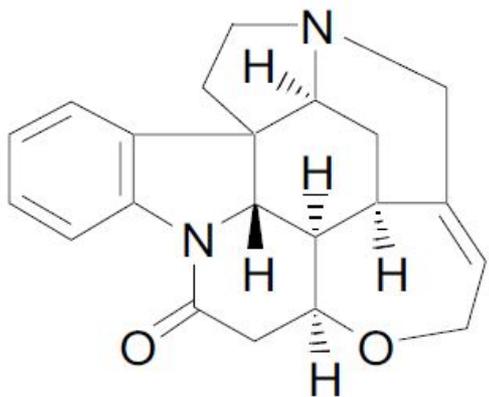
Многостадийный синтез

- "Болевая точка" многостадийного синтеза - низкий **выход целевого продукта**
- При среднем выходе на стадию Y общий выход на n стадий составляет Y^n
- Пример: 5 стадий с $Y = 0.8$ (80%)
 $0.8^5 = 0.33$ (33%)



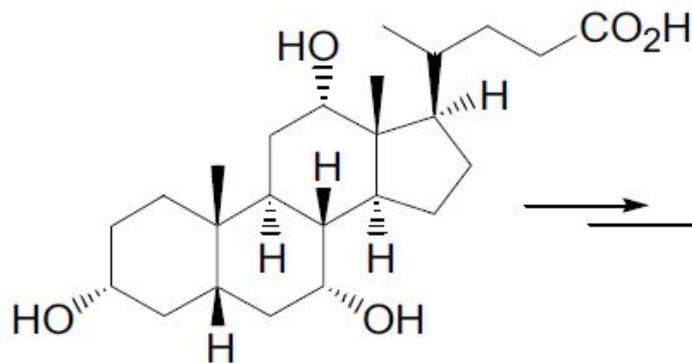
- Поэтому важно при планировании сложного синтеза минимизировать число стадий и выбирать наиболее эффективные синтетические методы для его осуществления
- Другой путь повышения общего выхода - использование так называемых конвергентных схем синтеза

Примеры многостадийных синтезов

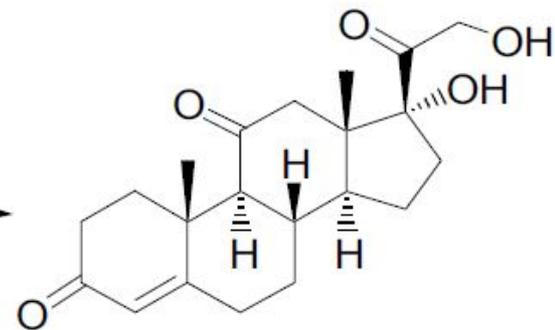


стрихнин

Вудворд, 1954
28 стадий, $6 \cdot 10^{-5} \%$

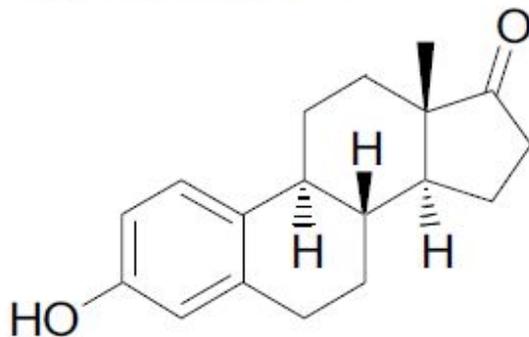


холевая кислота



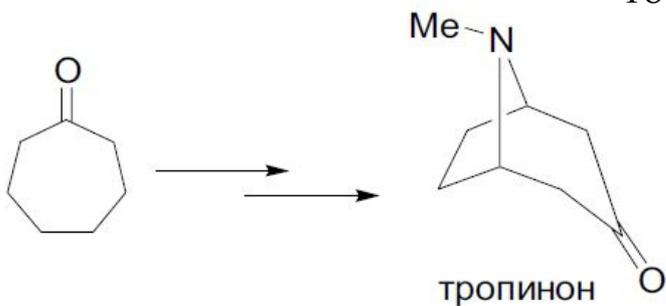
кортизон

Вудворд, 1952
23-26 стадий
общие выходы < 1 %



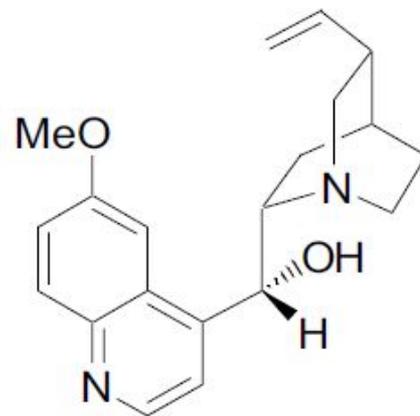
эстрон

Эннер и Мишер, 1948
18 стадий, общий выход 0.1%



тропинон

1901, Вильштеттер
17 стадий, 0.75 %

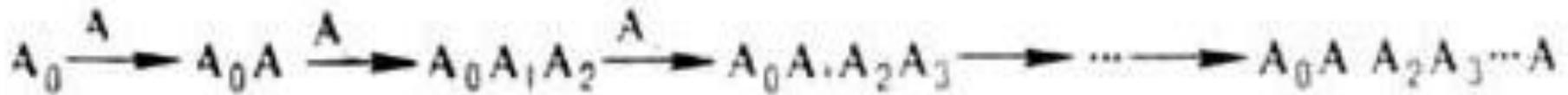


ХИНИН

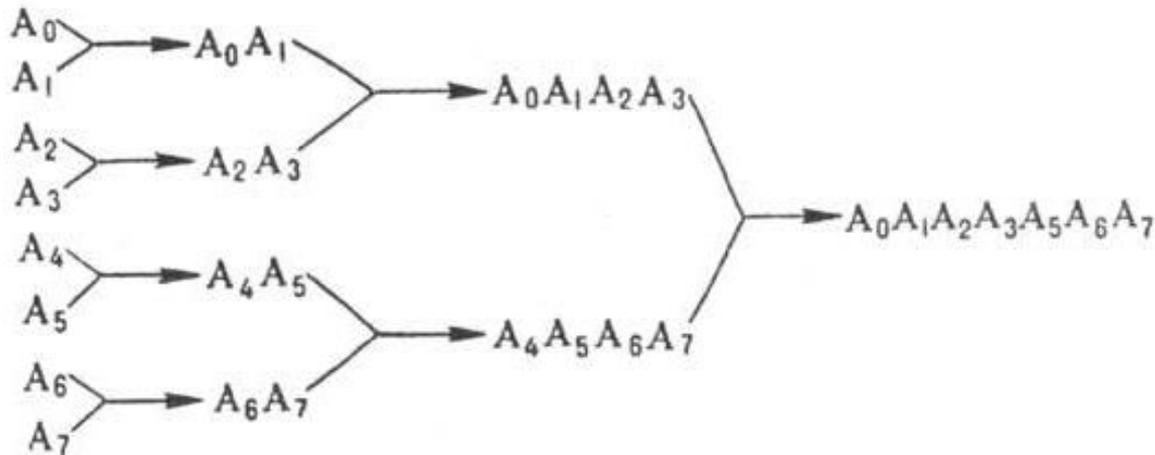
Вудворд и Деринг, 1944
18 стадий, общий выход $15 \cdot 10^{-6} \%$ (30мг)

Многостадийный синтез

- При традиционном **линейном** подходе сборка сложной молекулы из фрагментов A_i осуществляется путем последовательного усложнения исходного субстрата в соответствии с "линейной" схемой.

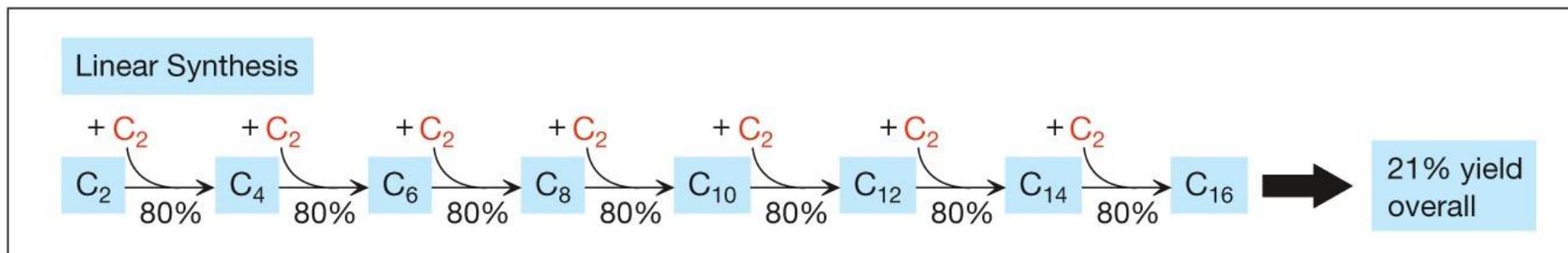


- **Конвергентные** схемы синтеза предполагают параллельную сборку укрупняющихся молекулярных блоков и заключительную сборку целевой молекулы из двух крупных блоков.

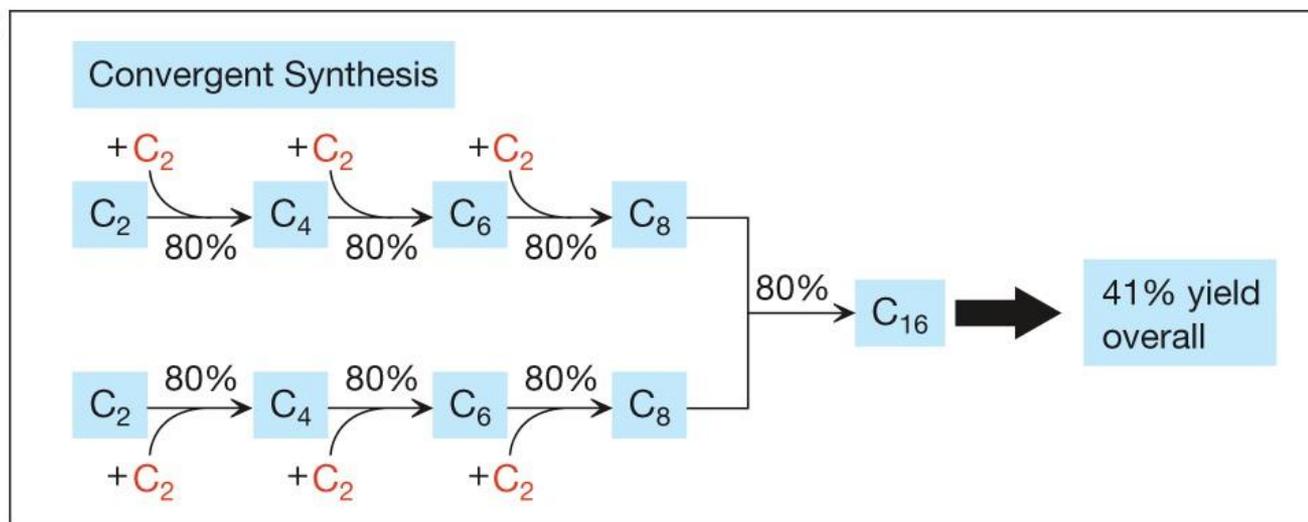


Линейный и конвергентный синтез

(a)



(b)



7 видов стрелок, используемых в органической химии

1. Стрелка вперёд – означает протекание реакции 
2. Стрелка равновесия – химическая система находится в равновесии 
3. Стрелка резонанса – показывает канонические (резонансные) структуры 
4. Изогнутая стрелка – показывает перемещение пары электронов

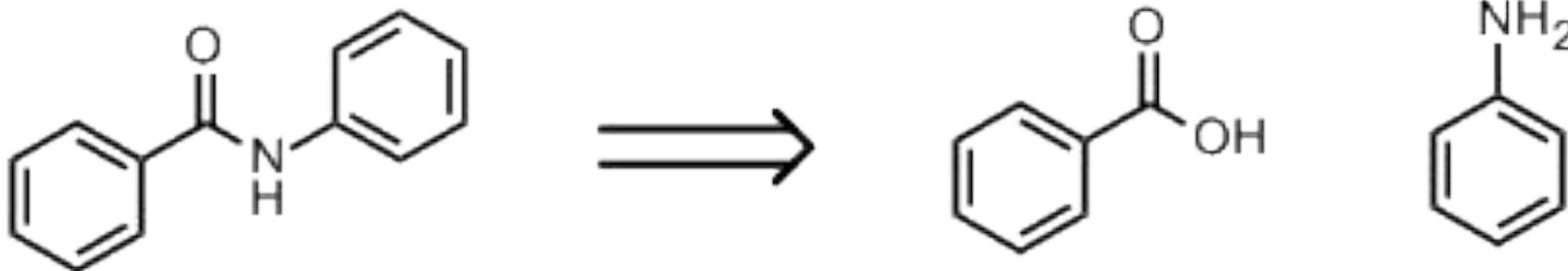


5. Изогнутая с одной стороны («рыболовный крючок») – перемещение 1 электрона



6. Зачёркнутая стрелка – реакция невозможна 

7. Стрелка ретросинтеза – означает, что соединение слева может быть получено из структур справа



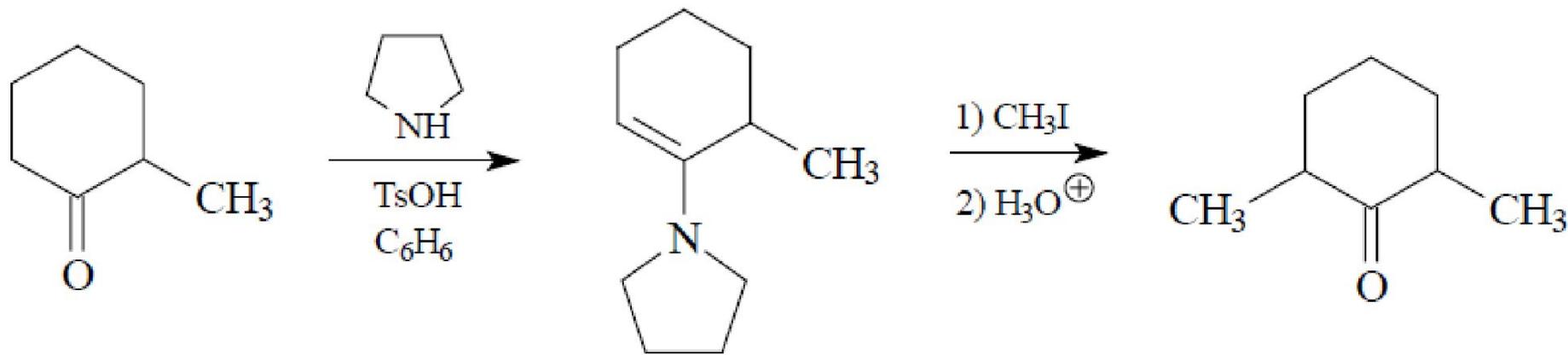
Исходные соединения

- *Субстрат* и *реагент* - это два участника реакции.
- *Углеродный скелет* субстрата включается в структуру продукта, становясь его *основой*. Структура реагента является элементом, *дополнительным к структуре субстрата*.
- *Субстрат* выбирают, руководствуясь *целью синтеза*, а *реагент* – *методом достижения* цели.

Исходные соединения

- Легко доступные
- Производимые промышленностью
- Недорогие
- Содержат 5 или менее атомов углерода вне ароматического кольца (для ароматических субстратов)

Исходные соединения



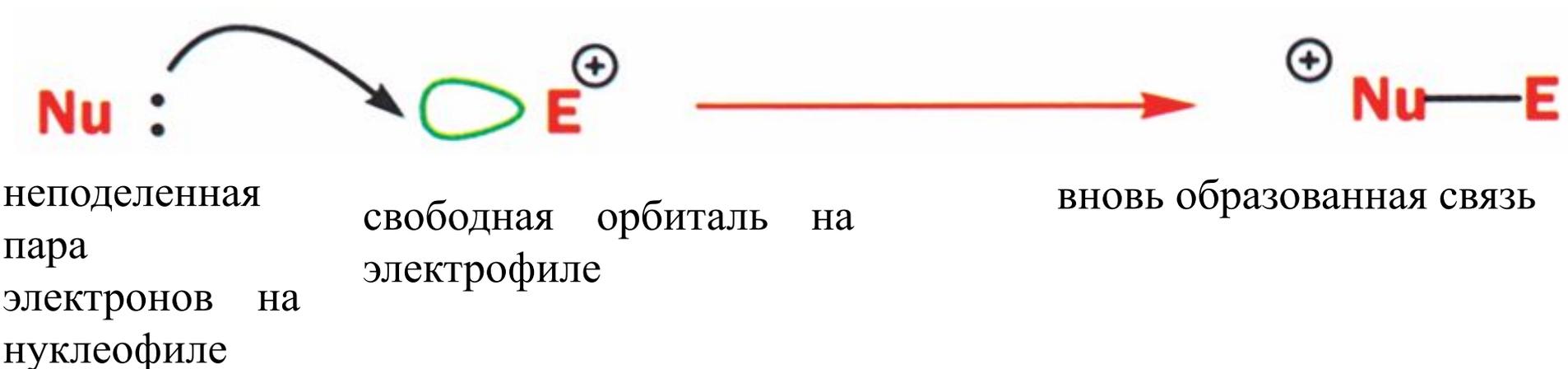
- *метициклогексанон является субстратом, а пирролидин и иодистый метил – реагентами*

Электрофилы и нуклеофилы

- Большинство реакций в органической химии полярны, то есть происходит перемещение пары электронов.
- «В целом, почти все реакции органической химии сводятся к атаке нуклеофила на электрофил».

Нуклеофил – донор электронов

Электрофил – акцептор электронов



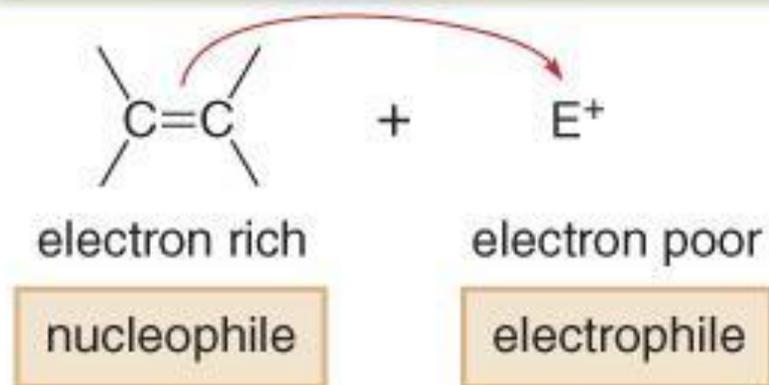
- Химическая реакция между двумя реагентами может рассматриваться как атака одной частицы на другую. При таком подходе атакующая частица считается реагентом, а атакуемая частица — субстратом. **Субстрат** - это реагент, содержащий атомы, с которыми образуются новые связи или у которых разрываются связи. Как правило считают молекулу, предоставляющую атом углерода для образования связи.
- **Нуклеофил** - это частица, которая атакует атом углерода, предоставляя (донируя) ему электронную пару для образования новой связи. Поэтому нуклеофил представляет собой основание Льюиса. Нуклеофил атакует в субстрате атом с наименьшей электронной плотностью (т.е. с частичным или полным положительным зарядом). При этом новая связь образуется за счет электронной пары нуклеофила, а старая претерпевает гетеролитический разрыв.
- К нуклеофилам относятся отрицательно заряженные ионы (Hal^- , OH^- , CN^- , NO_2^- , OR^- , RS^- , NH_2^- , RCOO^- и др.), нейтральные молекулы, обладающие свободной парой электронов (например, H_2O , NH_3 , R_3N , R_2S , R_3P , ROH , RCOOH), и металлоорганические соединения $\text{R}-\text{Me}$ с достаточно поляризованной связью $\text{C}-\text{Me}^+$, т. е. способные быть донорами карбанионов R^- .

- **Электрофил** - это частица, которая атакует атом углерода, отнимая (акцептируя) у него электронную пару. Таким образом, электрофил представляет собой кислоту Льюиса.
- Электрофил атакует в субстрате атом с наибольшей электронной плотностью, причём старая связь претерпевает гетеролитический распад, а образование новой связи происходит за счёт пары электронов субстрата.
- К электрофилам относятся положительно заряженные ионы (например, H^+ , NO_2^+), нейтральные молекулы с электронным дефицитом, например SO_3 , и сильно поляризованные молекулы ($\text{CH}_3\text{COO}^-\text{Br}^+$ и др.).

- Электронодефицитный атом углерода реагирует с нуклеофилом, обозначаемым как Nu^- .
- Электроноизбыточный атом углерода реагирует с электрофилом, обозначаемым как E^+ .

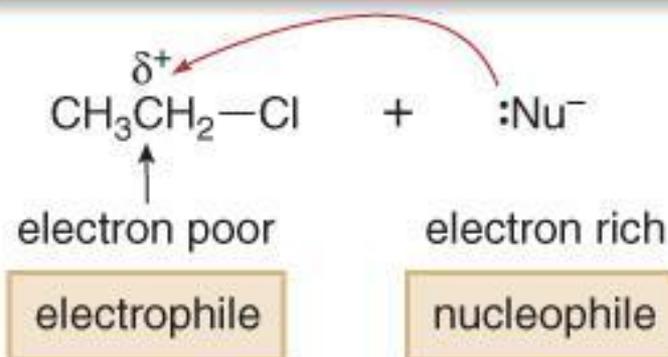
Например, алкены содержат электроноизбыточную двойную связь и реагируют с электрофилами E^+ .

Alkenes react with electrophiles.



С другой стороны, галогеналканы обладают электрофильным атомом углерода и реагируют с нуклеофилами.

Alkyl halides react with nucleophiles.



Электрофильные реагенты (E, E^+) – это частицы, образующие новые ковалентные связи за счет пары электронов партнера

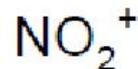
- положительно заряженные ионы



протон



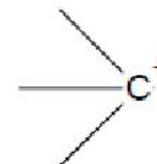
галоген-катионы



нитроил-катион

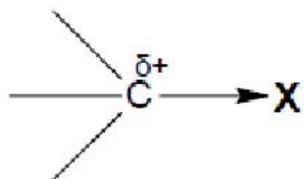


нитрозил-катион



карбокатион

- нейтральные молекулы, имеющие электронодефицитный центр



X – группа с I- и/или
– M-эффектом



Триоксид серы



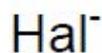
Кислоты Льюиса

Нуклеофильные реагенты ($:Nu$, Nu^-) – это частицы, образующие новые ковалентные связи со своим партнером, предоставляя для этого электронную пару

- отрицательно заряженные ионы



Гидрид-ион



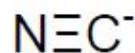
Галогенид-ионы



Гидроксид-ион



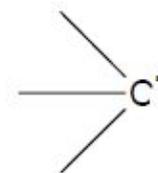
Алкоксид-ион



Цианид-ион

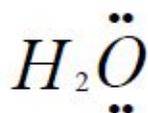


Тиолят-ион

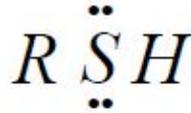


Карбанион

- нейтральные молекулы, имеющие неподеленную пару электронов



спирты

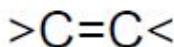


тиолы



амины

- доноры π -электронов



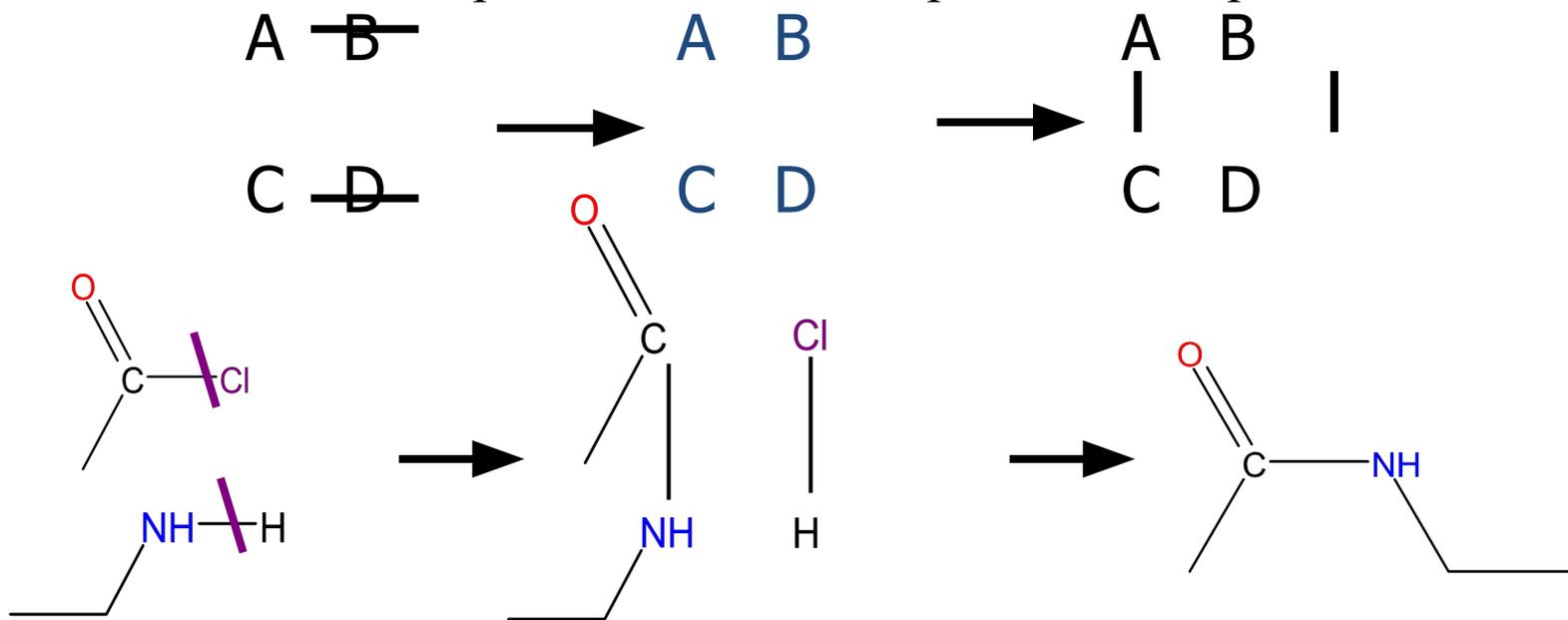
π -связь



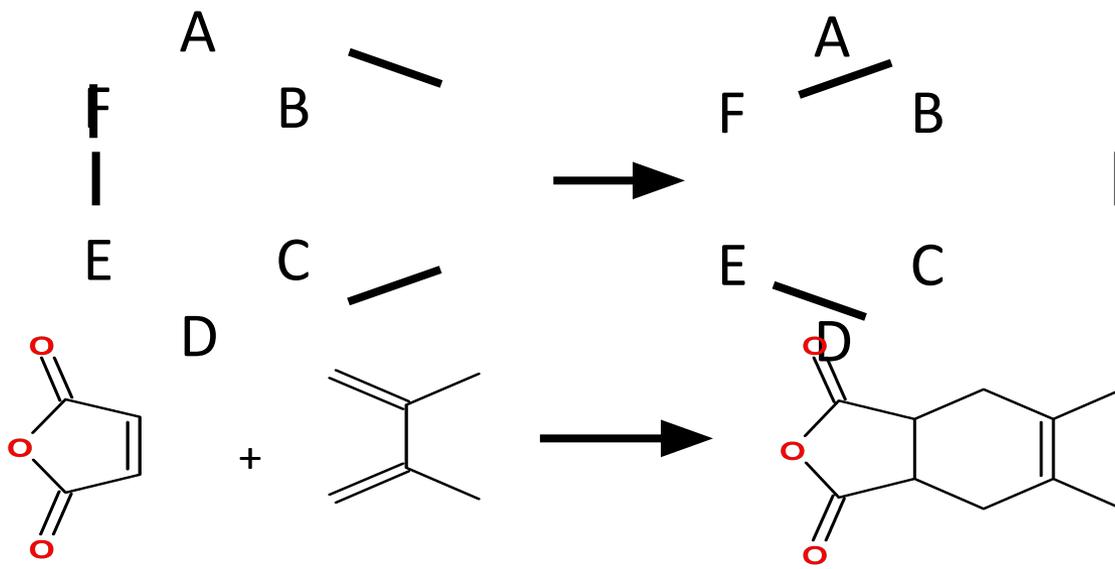
Ароматическое кольцо

Классификация химических реакций

- 4 атомный обмен связями происходит в ~50% органических реакций

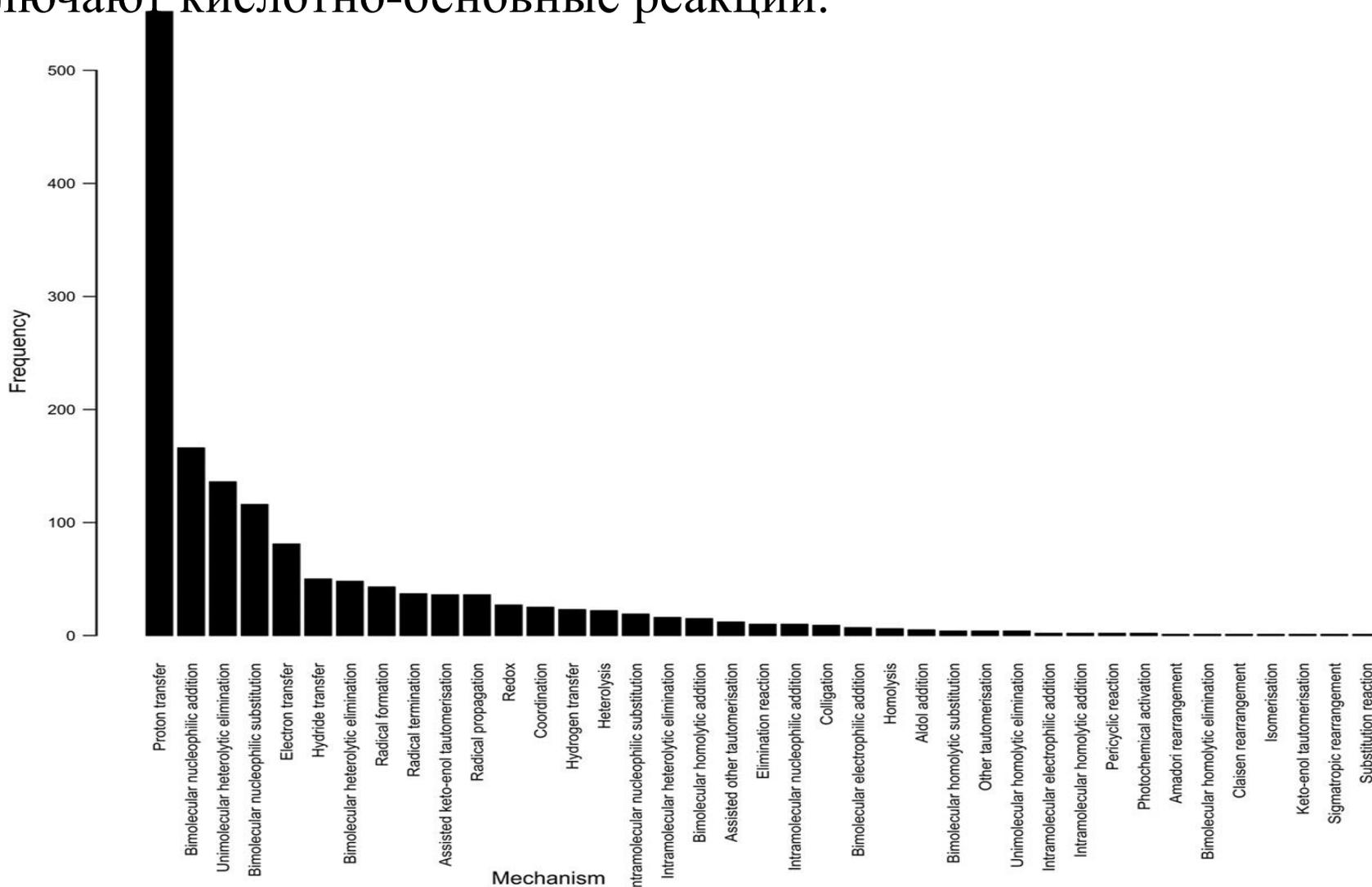


- 6 атомная циклическая перегруппировка происходит в ~25% органических реакций



Кислотно-основные реакции

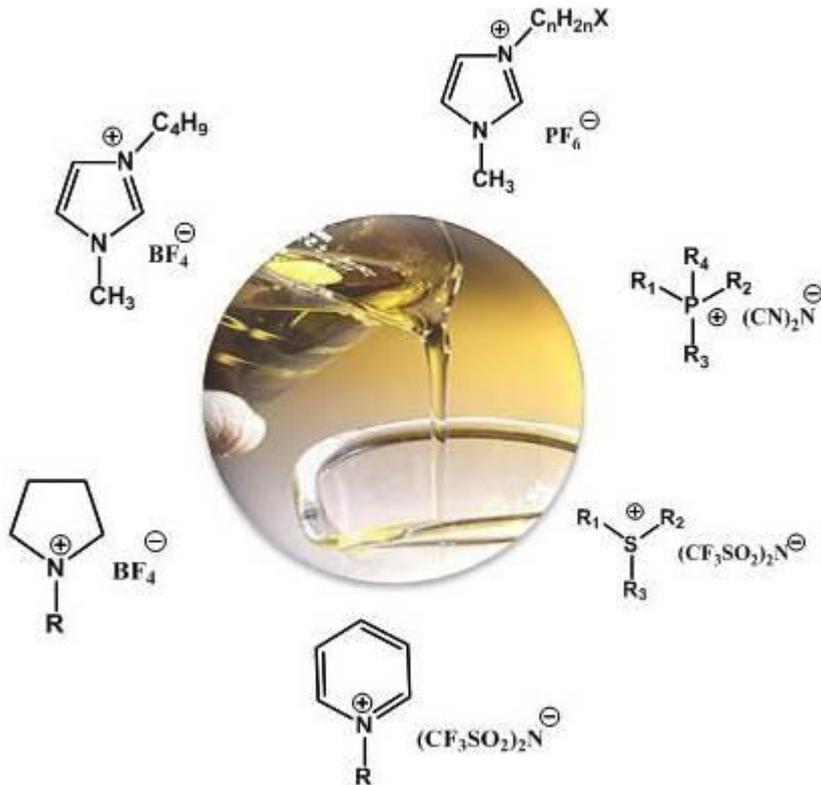
- 69% катализируемых ферментами химических превращений включают кислотно-основные реакции.



Частота встречаемости механизмов орг. реакций в базе данных MASCiE

Растворители

- Большинство химических реакций проводится в растворах.
- В качестве растворителя может использоваться *любое соединение в жидком состоянии*, в том числе сжиженные газы (например, аммиак), а также расплавы твёрдых веществ.
- Вещества *в сверхкритическом состоянии, ионные жидкости*.



Примеры ионных жидкостей



Присутствуют доноры
водорода для Н-связи

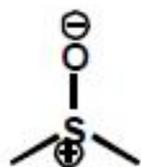
Вода, аммиак, карбоновые
кислоты, спирты

протонные

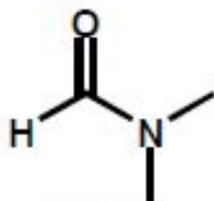
полярные

апротонные

Отсутствуют доноры
водорода для Н-связи



ДМСО



ДМФА



ацетон

Растворители

Неполярные
апротонные

Отсутствуют доноры
водорода для Н-связи

- Углеводороды
- Третичные амины
- Простые и сложные эфиры
- Пиридин

Полярность растворителя

- Количественные характеристики - значения диэлектрической проницаемости (ϵ) и дипольного момента (μ).

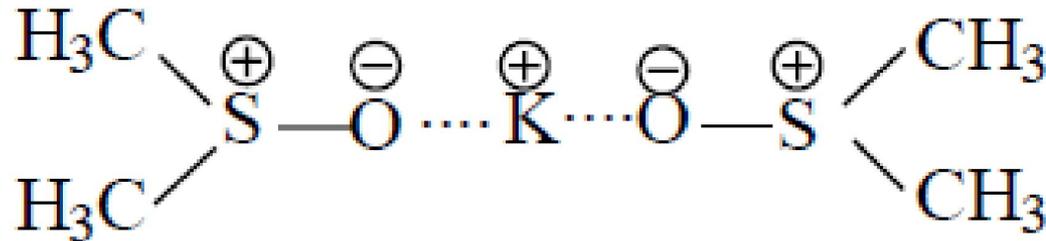
(ϵ - величина, показывающая, во сколько раз сила взаимодействия двух электрических зарядов в среде меньше, чем в вакууме. Является безразмерной величиной, обусловлена эффектом поляризации диэлектриков под действием электрического поля и определяется характеризующей этот эффект величиной диэлектрической восприимчивости среды. Значение ϵ вакуума равно единице, для воздуха близко к 1.)

Полярность растворителя

- Апротонные растворители называют *неполярными*, если они имеют величину ϵ меньше 15, а μ – меньше 2D (*углеводороды, галогенопроизводные, простые эфиры, третичные амины*).
- Взаимодействие неполярных апротонных растворителей с веществом обусловлено слабыми *силами Ван-дер-Ваальса*.
- *Полярные* апротонные растворители характеризуются значением диэлектрической проницаемости больше 15 и дипольным моментом более 2D (*ДМФА, ДМСО, гексаметилфосфортриамид - ГМФТА, ацетонитрил*).

Полярность растворителя

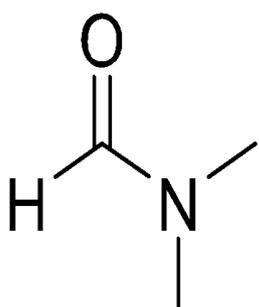
- *Полярные апротонные* растворители обладают значительной основностью (по Льюису).
- Они довольно *хорошо сольватируют катионы*, но плохо сольватируют анионы.



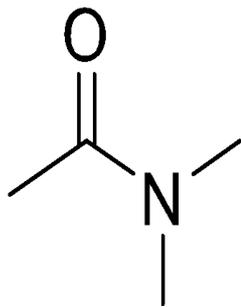
- *Полярные протонные* растворители – это *вода, спирты, первичные и вторичные амины, жидкий аммиак, карбоновые кислоты*.
- Они способны сольватировать как катионы, так и анионы (энергия сольватации анионов за счет образования водородных связей обычно в несколько раз больше, чем энергия сольватации катионов).

Проблема с растворителями

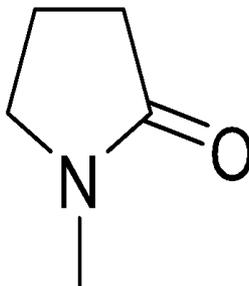
- Растворители обычно составляет 80-90% от веса веществ, используемых в типичном периодическом фармацевтическом / химическом процессе [1].
- В среднем 56% массы, используемой для производства 1 кг активных фарм. субстанций, приходится на растворитель [2].
- Около 83% всех реакций образования амидной связи проводят в DCM или DMF [3].



DMF



DMA



NMP



[1]. D. J. C. Constable, C. Jimenez-Gonzalez, R. K. Henderson, *Org. Process Res. Dev.*, **2007**, 11, 133-137.

[2]. R. K. Henderson *et al.*, *Green Chem.*, **2011**, 13, 854-862.

[3]. D. S. MacMillan, J. Murray, H. F. Sneddon, C. Jamieson, A. J. B. Watson, *Green Chem.*, **2013**, 15, 596-600.

Классификация химических реактивов по чистоте

- Существующая в РФ классификация химических реактивов базируется на положении о присвоении реактивам квалификации, принятом в СССР:

«Технический» («тех.») — низшая квалификация реактива. Содержание основного компонента выше 95 %. Цвет полосы на упаковке — коричневый.

«Чистый» («ч.») — содержание основного компонента (без примесей) 98 % и выше. Цвет полосы на упаковке — **зелёный**.

«Чистый для анализа» («ч.д.а.») — содержание основного компонента выше 98 %, в зависимости от области применения. Цвет полосы на упаковке — **синий**.

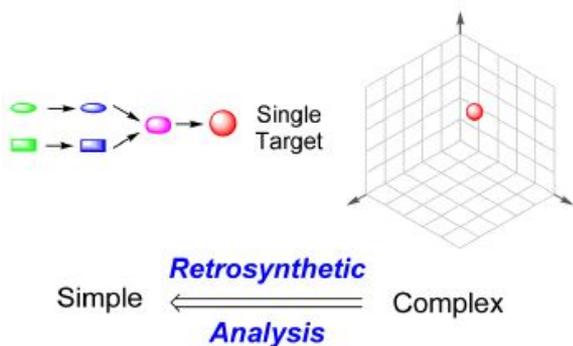
«Химически чистый» («х.ч.») — высшая степень чистоты реактива. Содержание основного компонента более 99 %. Цвет полосы на упаковке — **красный**.

«Осо́бо чистый» («ос.ч.») — квалификация установлена для веществ

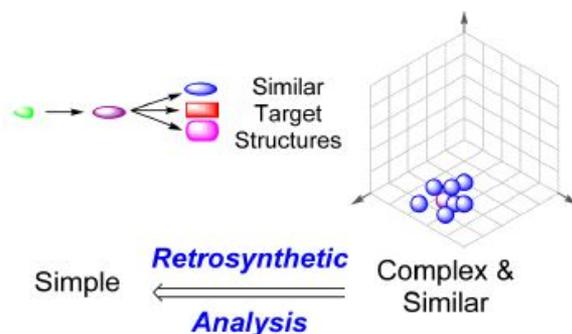
Три основные синтетические методологии

1. Синтез, ориентированный на цель (Target-Oriented Synthesis)
2. Комбинаторная химия (Combinatorial Chemistry)
3. Синтез, ориентированный на разнообразие (Diversity-Oriented Synthesis)

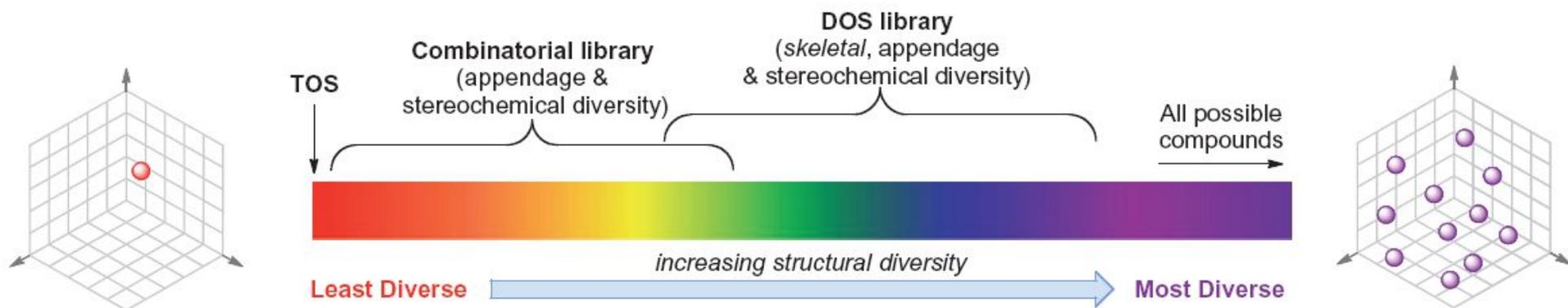
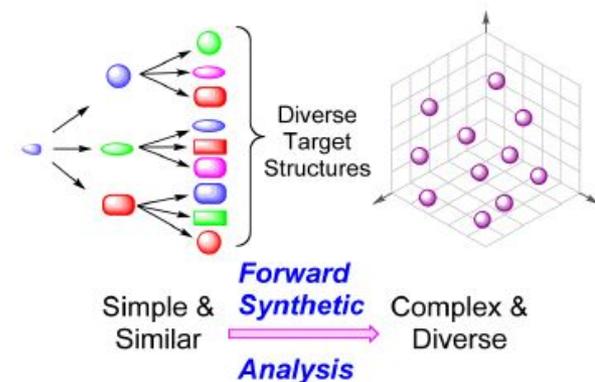
Target-Oriented Synthesis



Combinatorial Chemistry



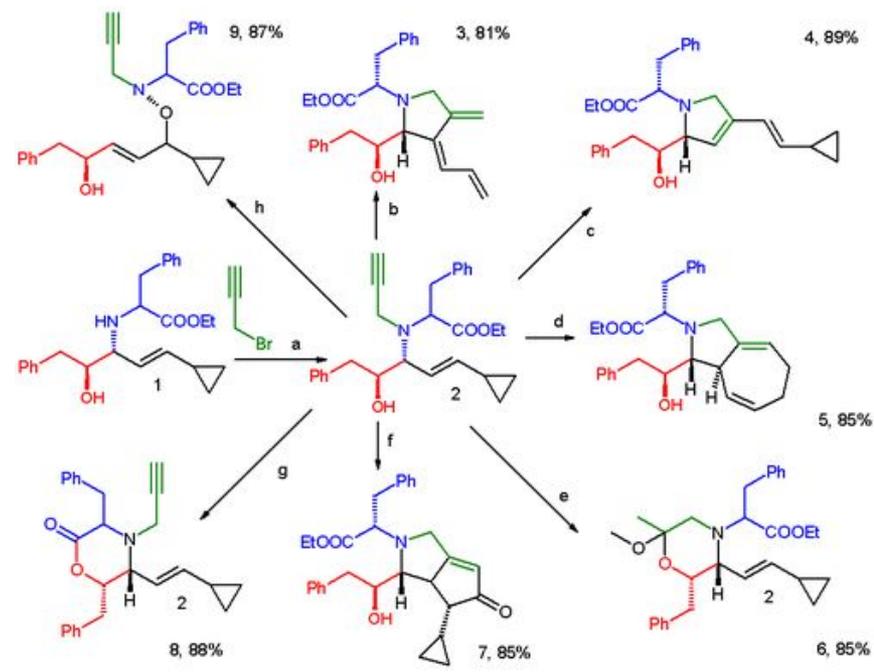
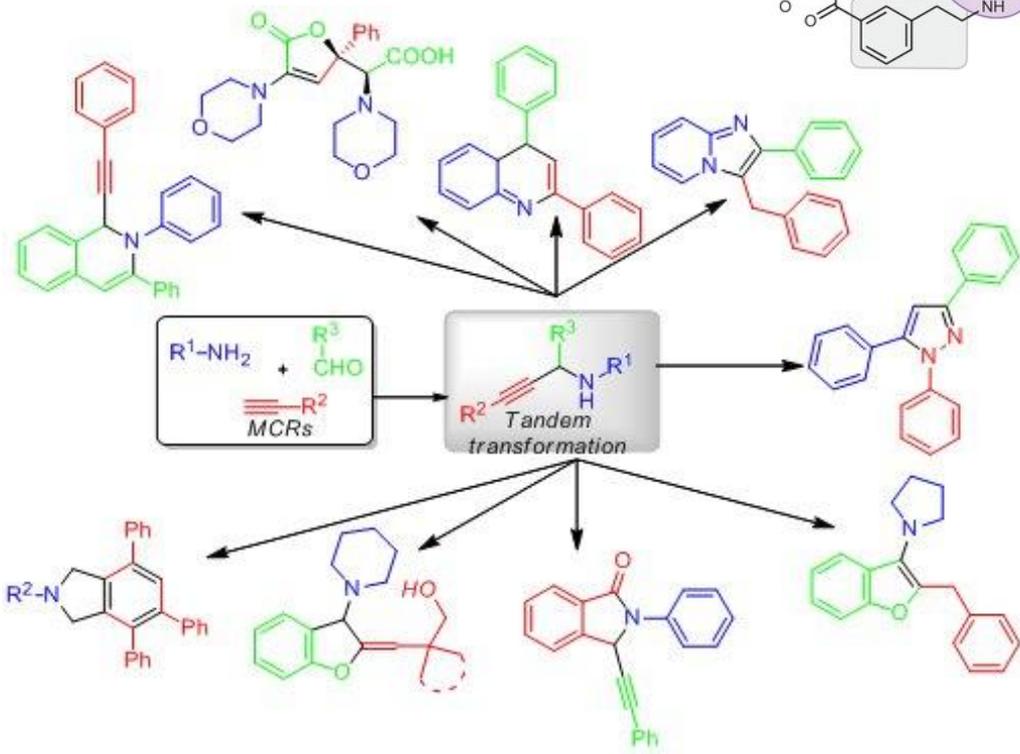
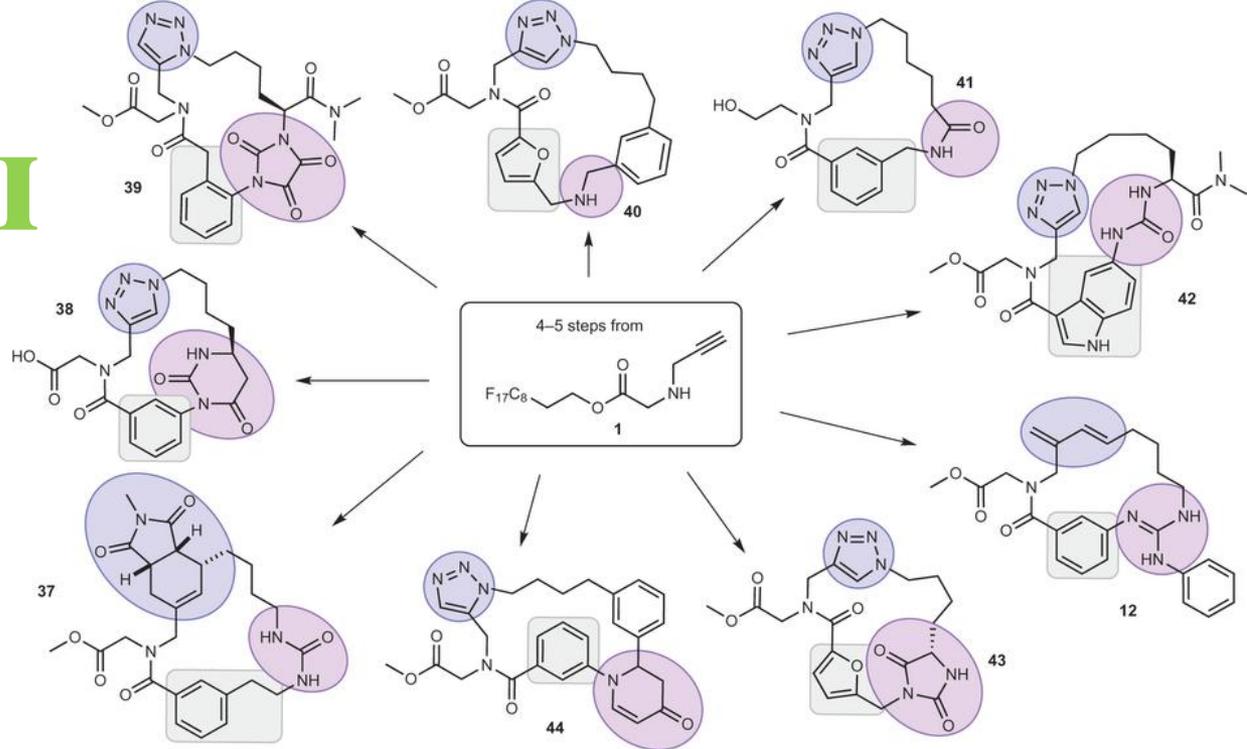
Diversity-Oriented Synthesis



Сравнение синтетических методологий

- Целью синтеза, направленного на цель (TOS), и лекарственной или комбинаторной химии является доступ к строго определённой и плотной области химического пространства.
- В отличие от них, в синтезе, ориентированном на разнообразие (DOS), стремятся охватить большой объем химического пространства с помощью молекул, существенно различающихся по структуре.
- Целью DOS является разработка пути, ведущего к эффективному (от трёх до пяти стадий) синтезу коллекции молекул, имеющих скелетное и стереохимическое разнообразие с заданными координатами в химическом пространстве. В идеале, эти пути также дают соединения, которые обладают реакционными центрами для регио- и стереоселективного введения дополнительных групп или фрагментов в ходе последующей функционализации.
- TOS, а также медицинская и комбинаторная химия обладают преимуществами в виде возможности применения ретросинтетического анализа, что облегчает планирование экспериментов.
- DOS не позволяет использование ретросинтетического подхода и мышления. Для DOS требуется так называемый forward-synthetic analysis.

Примеры DOS

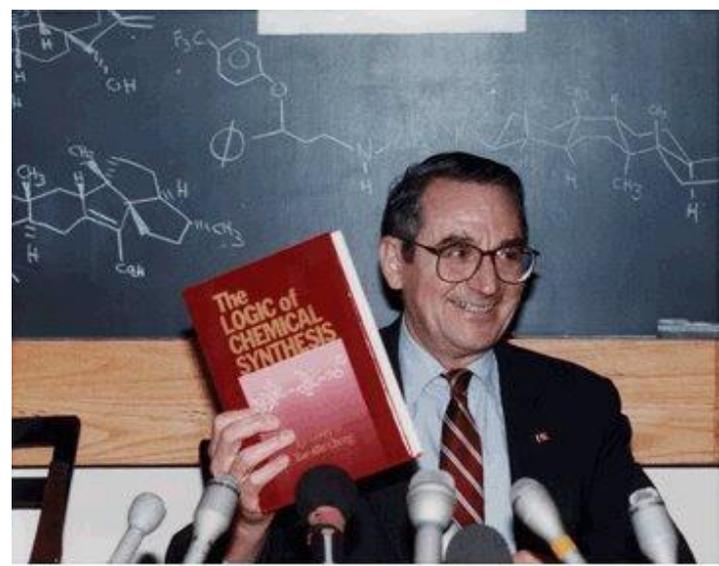


Ретросинтетический анализ

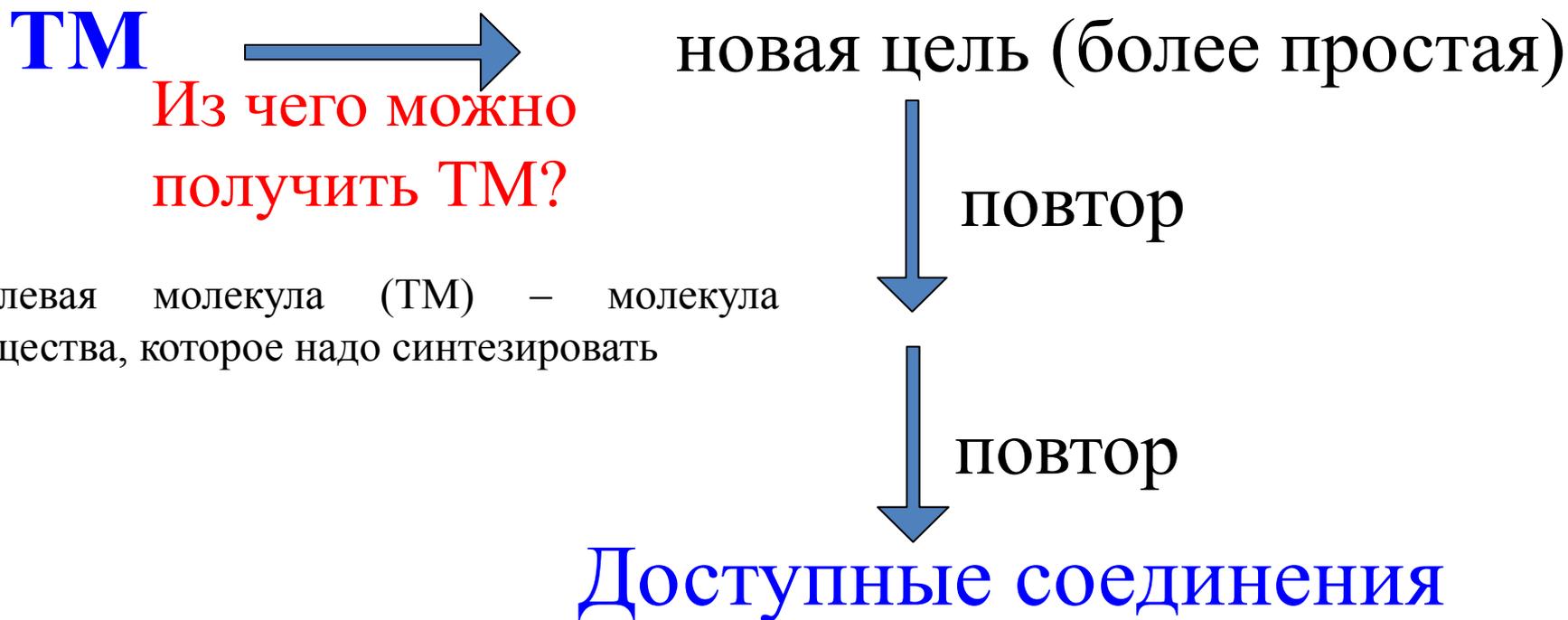
“При решении подобных задач очень важно уметь рассуждать ретроспективно. Это чрезвычайно ценная способность, и её нетрудно развить, но теперь почему-то мало этим занимаются. В повседневной жизни гораздо полезнее думать наперед, поэтому рассуждения обратным ходом сейчас не в почёте. Из пятидесяти человек лишь один умеет рассуждать аналитически, остальные же мыслят только синтетически.” Шерлок Холмс в Этюде в багровых тонах.

“Ретросинтетический анализ - методика превращения (трансформации) структуры целевой молекулы (ТМ) в последовательность упрощающихся структур, которая в конечном счете приводит к простым или коммерчески доступным исходным веществам для химического синтеза.”

- 1990 г. – Элайас Кори. Нобелевская премия по химии. "За развитие теории и методологии органического синтеза". (в особенности за ретросинтетический анализ)



- Превращение (трансформация) молекулы в её синтетический предшественник (прекурсор) осуществляется применением трансформа (то есть точного обращения реакции синтеза) к ТМ (целевой молекуле).
- Каждая структура, полученная таким образом, сама становится ТМ для дальнейшего анализа.
- Повторение этого процесса в конечном счёте производит дерево промежуточных продуктов, образующих узловые точки, и путь снизу вверх, соответствующий всем синтетическим путям к ТМ.



- Ценность ретросинтетического анализа становится очевидной при разработке синтеза (стратегия).
- Целью ретросинтетического анализа является упрощение структуры.
- На каждом этапе анализа можно установить, существует ли предполагаемое соединение в литературе. В этом случае не возникает необходимости для дальнейшего изучения этого соединения.
- Ретросинтетический анализ проводится 2 основными методами:

A) Расчленение (Disconnection)

B) Превращение функциональных групп (Functional Group Interconversion)

Определения Ретросинтетического анализа

Целевая молекула TARGET MOLECULE (TM)

Соединение, которое необходимо получить

Исходные соединения STARTING MATERIAL (SM)

Доступные коммерческие реактивы или соединения, которые можно синтезировать и являющиеся отправной точкой для построения TM

Трансформ TRANSFORM

Точное обращение синтетической реакции, расчленение связей или изменения функциональной группы

Расчленение DISCONNECTION

Мысленный разрыв связи в молекуле с целью установить структуру требуемых реагентов для получения TM

Синтон SYNTHON

Реакционноспособные фрагменты, получаемые при расчленении (ионы или радикалы)

Синтетический эквивалент SYNTHETIC EQUIVALENT

Реактив, реагирующий так же, как если бы это был синтон. Реальное химическое соединение, позволяющее ввести в молекулу отвечающий синтону структурный фрагмент.

Превращение функциональной группы
FUNCTIONAL GROUP INTERCONVERSION

Изменение функциональной группы в TM

Ретрон RETRON

Структурные элементы в молекулы, которые позволяют увидеть и применить определенный трансформ, чтобы получить предшественник TM

Сравнение синтеза и ретросинтетического анализа

Термин для	Синтез	Ретросинтез
Исходная структура	Исходное вещество	Целевая молекула
Стадии	Реакции	Трансформы
Символ стадии		
Необходимые структурные особенности	Функциональная группа или фрагмент	Ретрон
Соединение, образующееся во время стадии	Промежуточное вещество (Интермедиат)	Синтон
Конечная структура	Целевая молекула	Исходное вещество

Трансформы

Наиболее часто в ретросинтетическом анализе встречаются следующие типы трансформов:

1. Расчленение **D**: расчленение цепи **CHD** (chain disconnection); расчленение цикла **RGD** (ring disconnection); отщепление функциональной группы **FGD** (functional group disconnection); отщепление ответвления **APD** (appendage disconnection).

2. Сочленение **R** (reconnection): сочленение, например, цикл **RR** (ring reconnection).

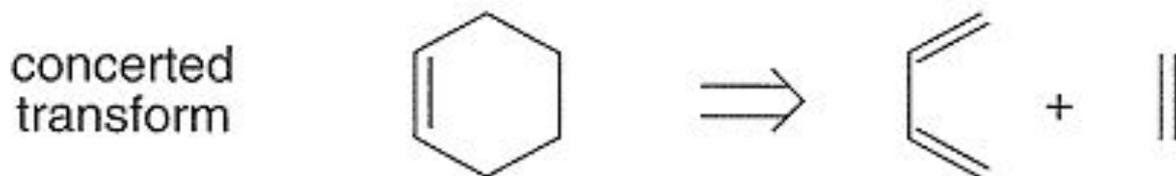
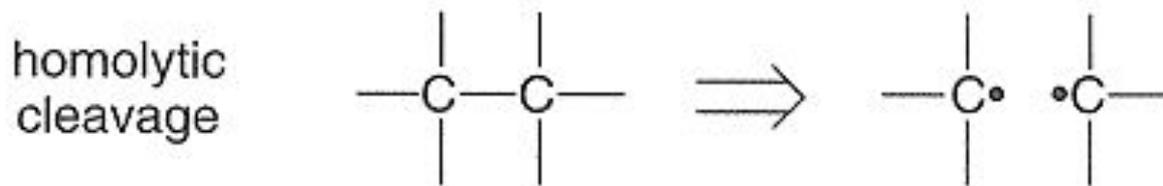
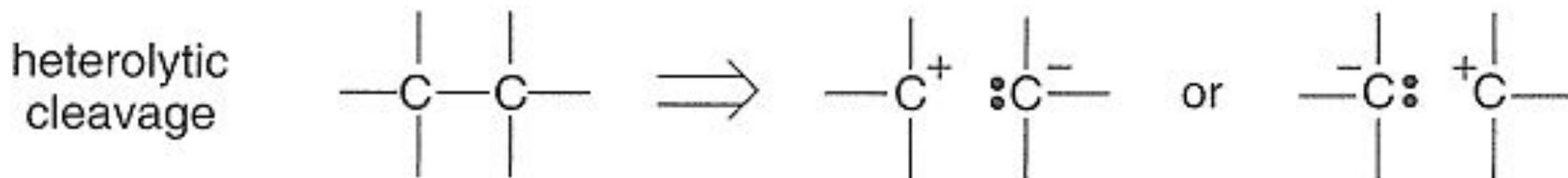
3. Введение функциональной группы **FGA** (functional group addition).

4. Замена одной функциональной группы на другую, **FGI** (functional group interconversion).

5. Перегруппировка **Rt** (rearrangement).

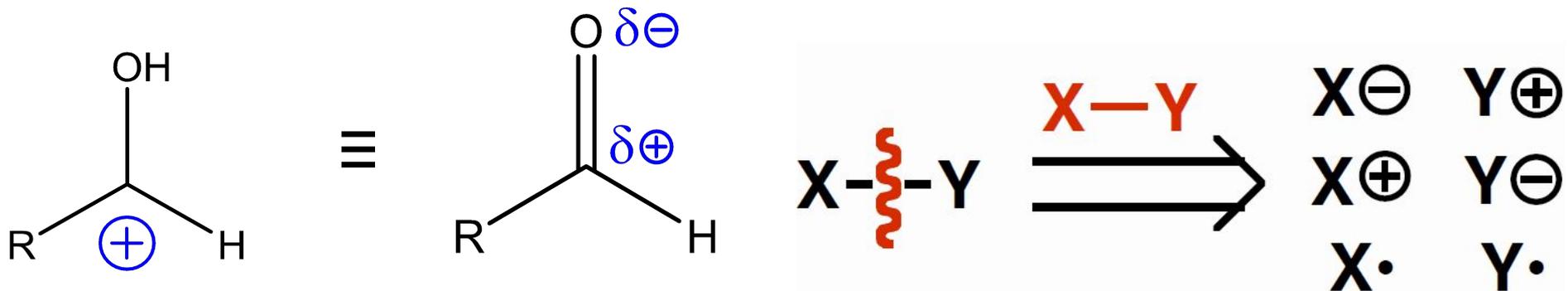
Расчленение (Disconnection)

1. Воображаемый разрыв связи.
 2. В результате расчленения обычно образуются отрицательный и положительный ион, которые называются «синтоны».
- Гетеролитическое расщепление углерод-углеродной связи в ТМ приводит к синтону акцептору (карбокатиону) и синтону донору (карбаниону). Обратная реакция, то есть синтез, будет заключаться в образовании связи С-С – при объединении электрофильного синтона акцептора и нуклеофильного синтона донора.
 - Также химические связи могут быть расщеплены гомолитически или через согласованные преобразования (в двух нейтральных фрагментах, в ходе перicyклических реакций).



Что такое синтон?

- Когда мы производим расчленение связи, мы представляем два противоположно заряженных фрагмента, которые мы можем собрать вместе, как кубики Lego[®], чтобы получить желаемую молекулу.
- Эти воображаемые заряженные частицы называются синтонами.
- Синтоны могут (не обязательно) являться реальными промежуточными соединениями в ходе реакции.
- Синтону должно соответствовать реально существующее химическое вещество - синтетический эквивалент. Синтетический эквивалент в ходе синтеза называется реагентом (реактантом).



Альдегид является синтетическим эквивалентом нарисованному карбокатиону. Одному синтону может соответствовать сразу несколько синтетических эквивалентов.

Распространённые синтоны акцепторы

Синтон

R^+ (alkyl cation = carbenium ion)

Ar^+ (aryl cation)

$HC^+=O$ (acylium ion)

$RC^+=O$ (acylium ion)

$HO-C^+=O$ (acylium ion)

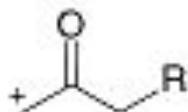
$^+CH_2CH_2C(=O)R$

$^+CH_2-CH_2C\equiv N$

$^+CH_2OH$ (oxocarbenium ion)

$RCH-OH$ (oxocarbenium ion)

R_2C^+-OH (oxocarbenium ion)



Синтетический эквивалент

$RCI, RBr, RI, ROTs$

$ArN_2^+ X^-$

$HC(=O)-X$ ($X = NR_2, OR$)

$RC(=O)-X$ ($X = Cl, NR_2', OR'$)

CO_2

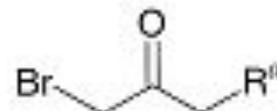
$CH_2=CHC(=O)R$ ($R = \text{alkyl}, OR'$)

$CH_2=CHC\equiv N$

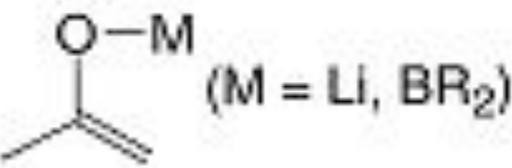
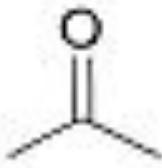
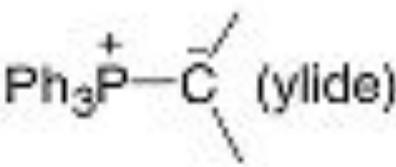
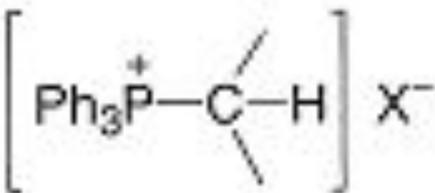
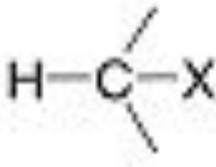
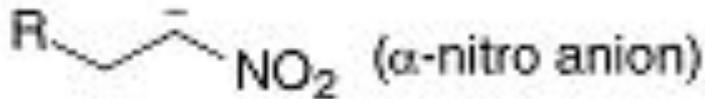
$HCHO$

$RCHO$

$R_2C=O$



Распространённые синтоны доноры

Синтон	Производный реагент	Синтетический эквивалент
R^- (alkyl, aryl anion)	$RMgX$, RLi , R_2CuLi	$R-X$
^-CN (cyanide)	$NaC\equiv N$	HCN
$RC\equiv C^-$ (acetylide)	$RC\equiv CMgX$, $RC\equiv CLi$	$RC\equiv CH$
 (enolate)	 ($M = Li, BR_2$)	
 (ylide)		
 (α -nitro anion)		

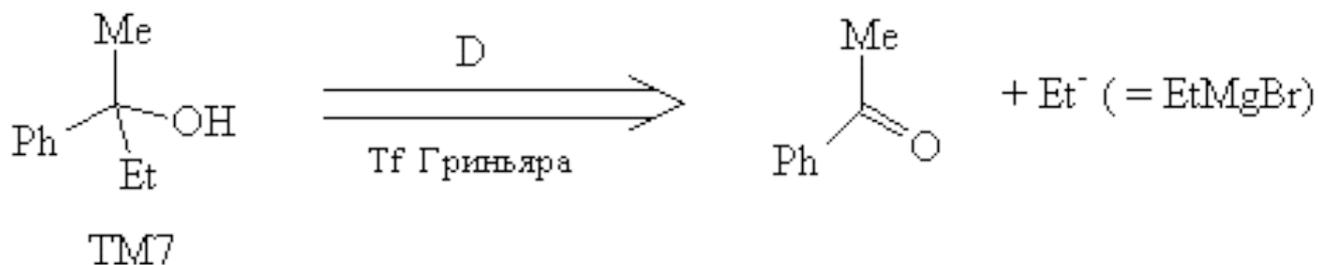
Ретроны



Ретрон Дильса-Альдера

Трансформ: Реакция Дильса-Альдера

Какие особенности в строении ТМ позволяют нам применить Тф Дильса-Альдера? Ответ: наличие шестичленного карбоцикла с двойной связью.



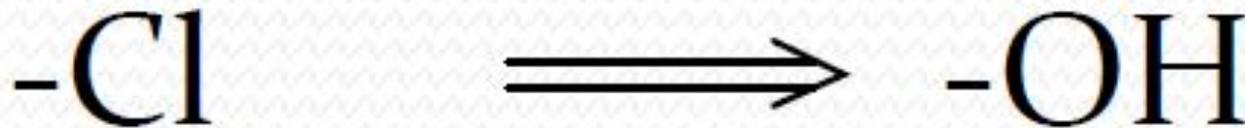
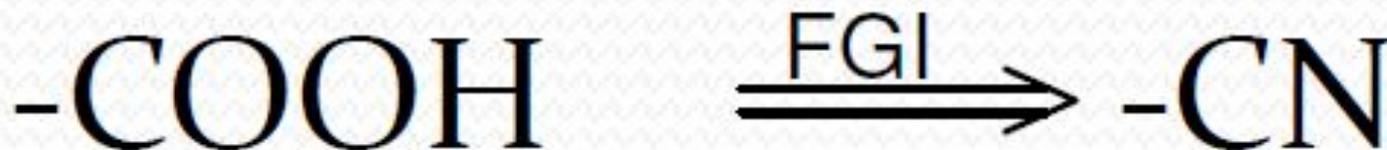
Ретрон Гриньяра

Трансформ: Реакция с реактивом Гриньяра

Превращение функциональных групп (FGI)

Может быть осуществлено с помощью:

- Реакции присоединения
- Реакции замещения
- Реакции элиминирования
- Окислительно-восстановительных реакций
- Свободнорадикальных реакций



Рекомендации по ретросинтетическому анализу

1. Вначале следует провести расчленение связей, которые легко создаются. При этом лучше всего удалить лабильные группы, для того чтобы в синтезе ввести их в последнюю очередь.

2. В том случае, когда в целевой структуре присутствует трудноудаляемая (а следовательно, и трудновводимая) группа, может быть, её и не следует удалять. В таком случае лучше попытаться найти доступное исходное соединение, которое уже содержит нужную группировку.

При анализе как можно раньше следует удалить группы, затрудняющие введение других (например, группу NO₂ в ароматических соединениях).

3. Трансформ должен удалять как можно больше функциональных групп и, если возможно, стереоцентров.

4. Расчленение молекулы следует проводить «малыми укусами» (small bites) на большие осколки. Иными словами, *надо добиваться максимального упрощения структуры, разрывая минимальное число связей.* Этот принцип является достаточно общим для ретросинтетического анализа. Предпочтение следует отдавать расчленению по *стратегическим связям.*

Рекомендации по ретросинтетическому анализу

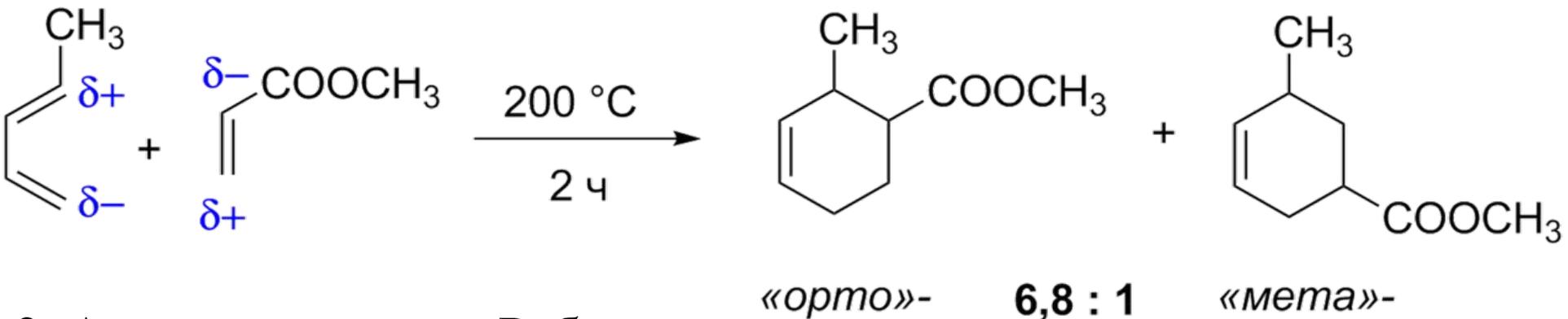
5. Если необходимый трансформ осложняется наличием некой подструктуры, используйте вспомогательный трансформ, удаляющий эту подструктуру.

6. Существует лишь небольшое число реакций, в которых одновременно образуются две или более связей (например, реакция Дильса – Альдера ([4+2]-циклоприсоединение), реакции [2+1]-, [2+2]- и [3+2]-циклоприсоединения). Поэтому предпочтение следует отдавать таким трансформам, которые соответствуют *тандемным* реакциям, в ходе которых возникающая связь сближает определенные части молекулы, задействованные в последующих превращениях.

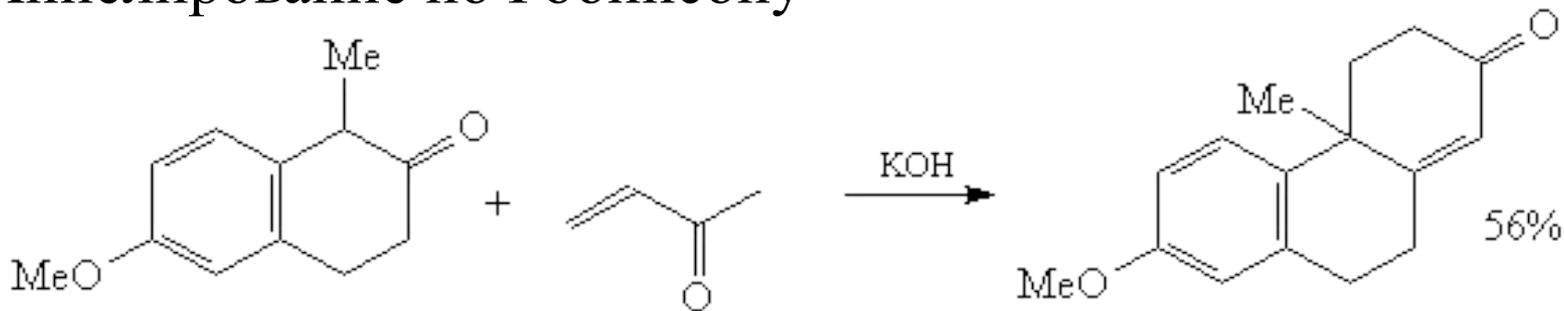
7. Следует отдавать предпочтение тем трансформам, которые соответствуют «мощным реакциям», например, реакции Дильса – Альдера, альдольной конденсации и др. Мощные реакции в одну стадию приводят к значительному усложнению молекулы (циклизация, существенная реорганизация молекулы, мало реакционноспособные функциональные группы могут превратиться в высоко реакционноспособные).

Примеры мощных реакций

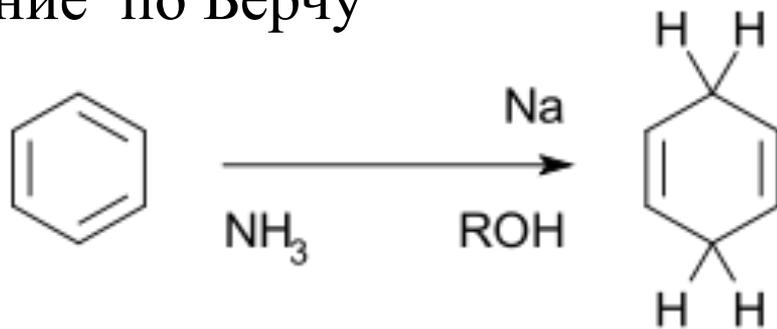
1. Реакция Дильса-Альдера



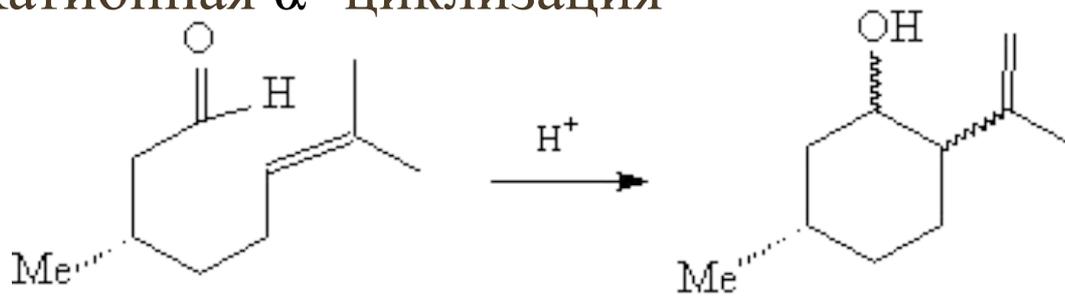
2. Аннелирование по Робинсону



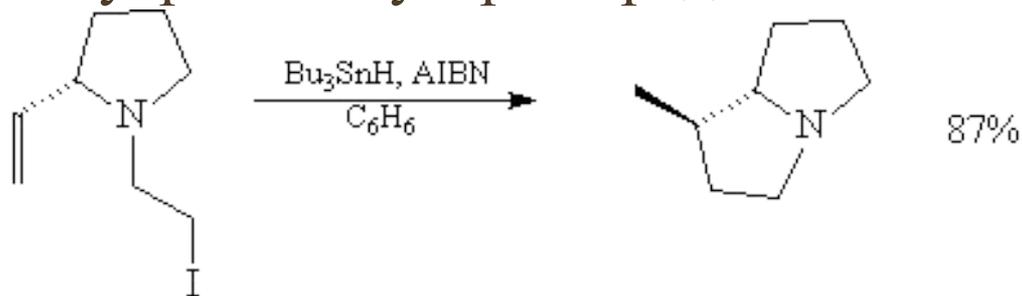
3. Восстановление по Бёрчу



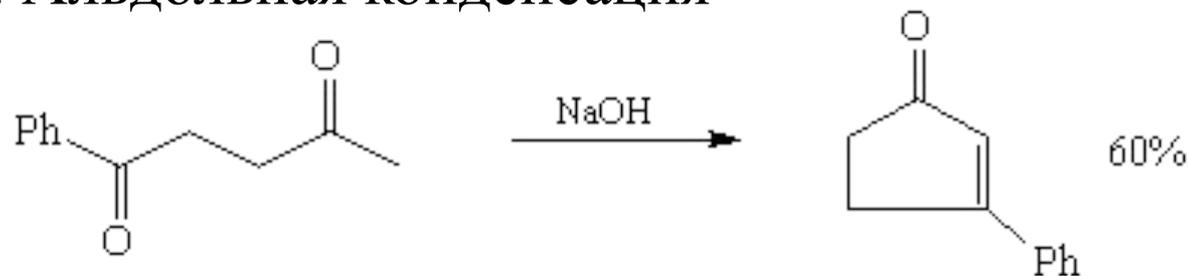
4. Катионная α -циклизация



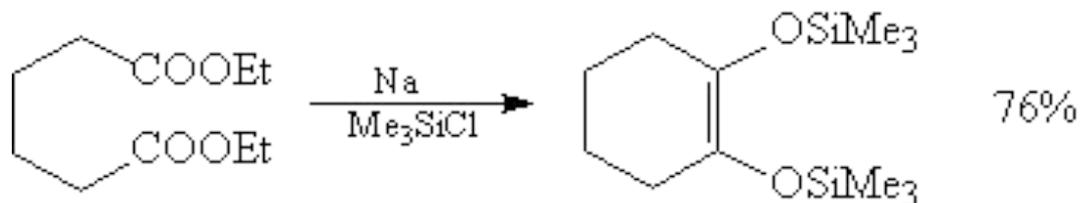
5. Внутримолекулярная радикальная π -циклизация



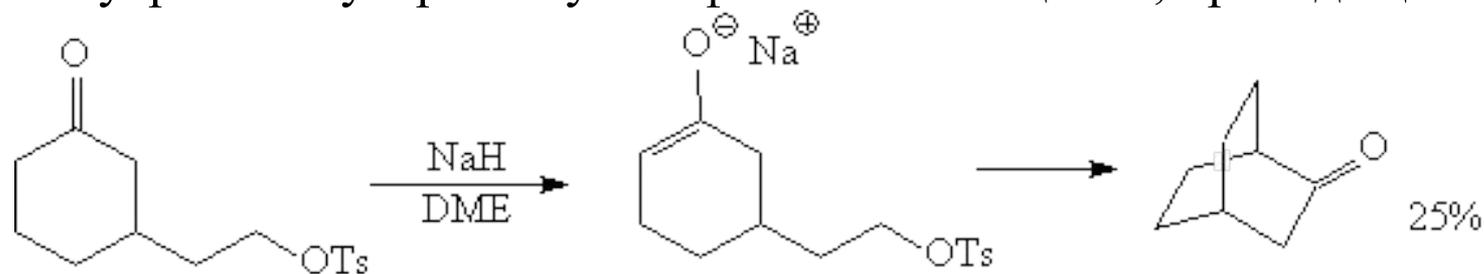
6. Альдольная конденсация



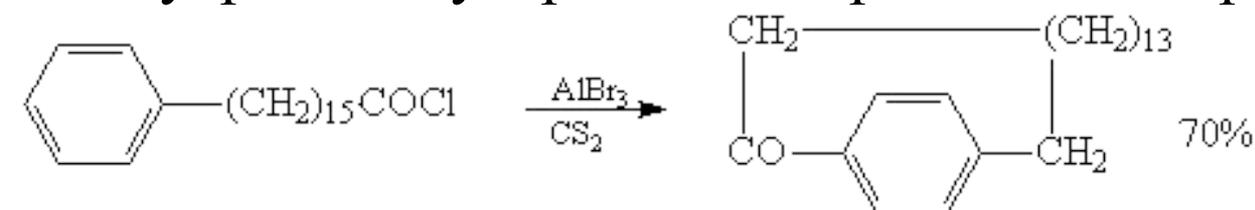
7. Ацилоиновая конденсация, приводящая к карбоциклам



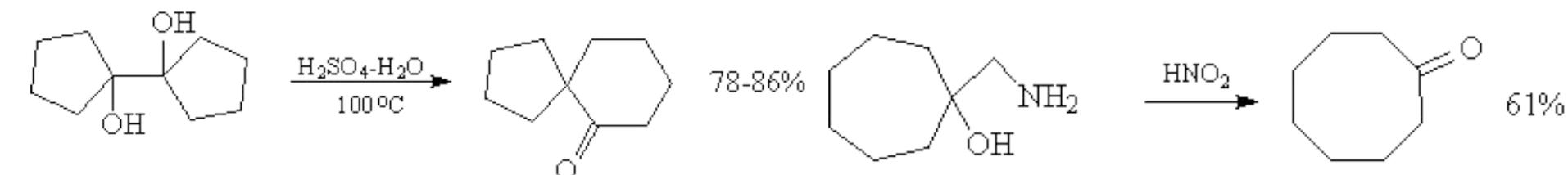
8. Внутримолекулярное нуклеофильное замещение, приводящее к циклизации



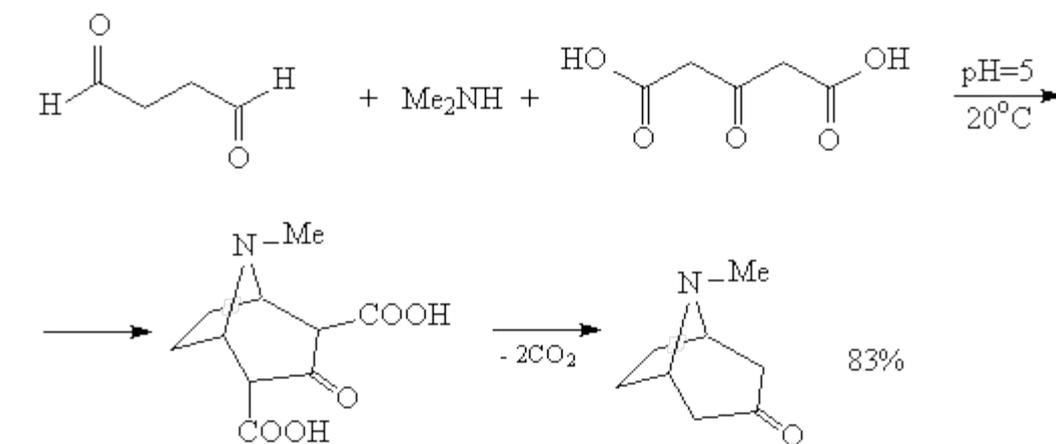
9. Внутримолекулярное ацилирование по Фриделю-Крафтсу



10. Катионные перегруппировки



11. Конденсация Манниха



И т.д.

Типы стратегий в ретросинтетическом анализе

- Стратегии, базирующиеся на функциональных группах
- Топологические стратегии
- Стратегии, базирующиеся на трансформах
- Стратегии, базирующиеся на ретронах (Structure-goal strategies)
- Стереохимические стратегии

1. Стратегии, базирующиеся на трансформах.

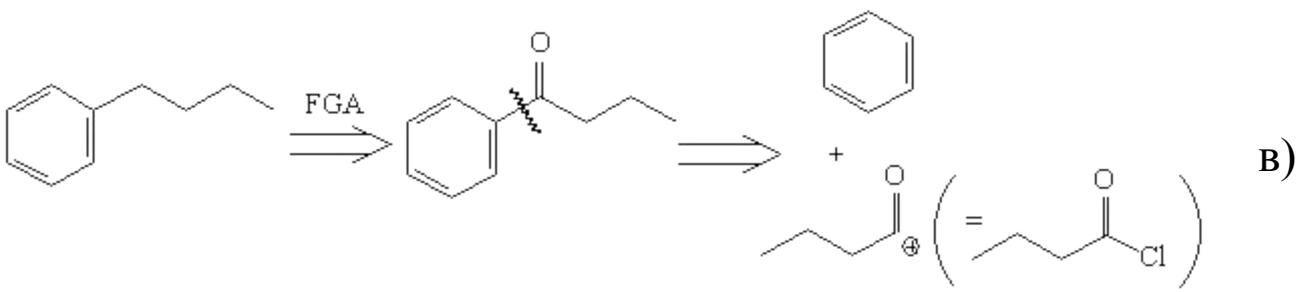
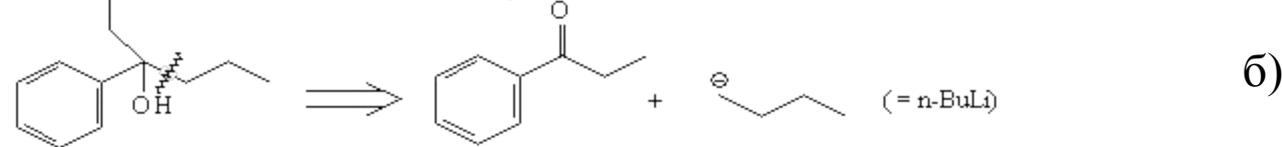
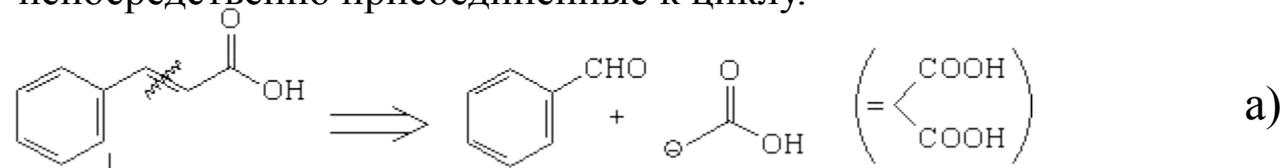
Целью таких стратегий является поиск наиболее мощного упрощающего трансформа, который дает наибольший вклад в "дерево синтеза". Таким образом, стратегия, базирующаяся на трансформах, представляет собой чисто механический перебор всех возможных трансформов. При этом вовсе не каждый путь анализа приводит к удовлетворительному решению.

2. Стратегии, базирующиеся на структуре.

В этих стратегиях определяющая роль принадлежит обнаружению в структуре ТМ потенциального исходного соединения, субъединицы, содержащей определенный ретрон или начального хирального элемента для создания правильных стереосоотношений в ТМ.

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. Такие связи называются "стратегическими". Ниже перечислены три основных типа стратегических связей. Это: а) связи, расположенные в середине молекулы; б) связи, идущие из точки ветвления; в) связи, непосредственно присоединенные к циклу.



4. Стратегии, основанные на стереохимии.

В данном случае речь идет о двух подходах: создание определенной относительной конфигурации (диастереоселективные стратегии) и создание заданной абсолютной конфигурации (хиронный подход).

5. Стратегии, базирующиеся на функциональных группах.

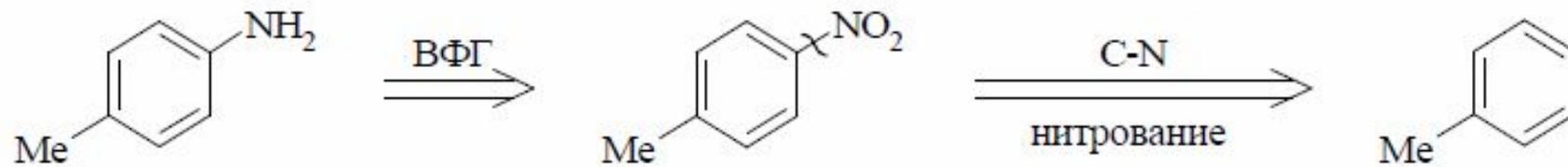
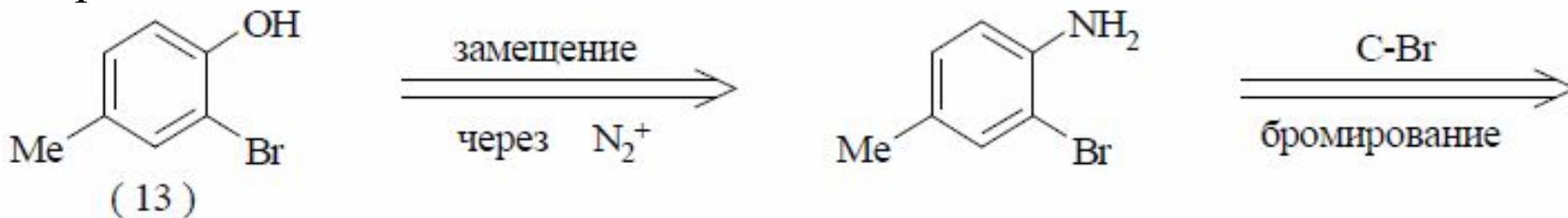
Упрощение структуры достигается за счёт введения, превращения или удаления функциональных групп. Функциональные группы часто входят в состав того или иного ретрона и поэтому играют важную роль при выборе трансформации и даже стратегии анализа. В отличие от сложившейся традиции, в ретросинтетическом анализе практически все характерные группировки атомов, за исключением алкильных (арильных) групп, считаются функциональными группами.

Расчленения на базе одной функциональной группы высокоэффективны, если они:

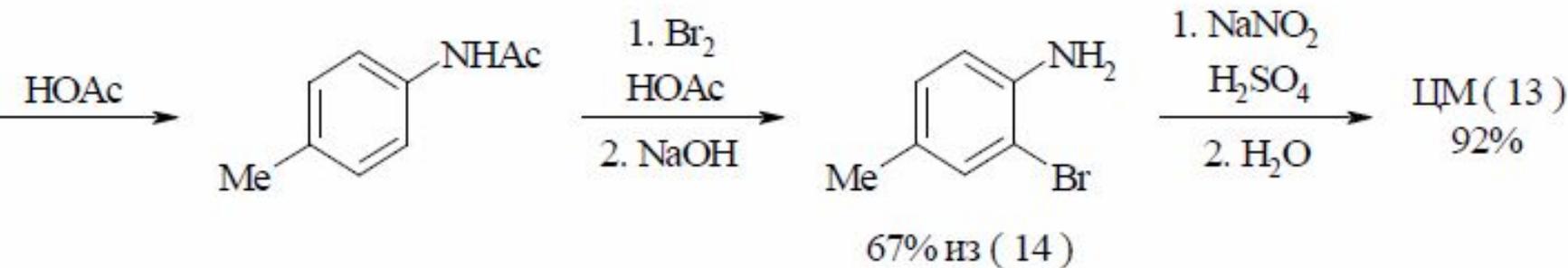
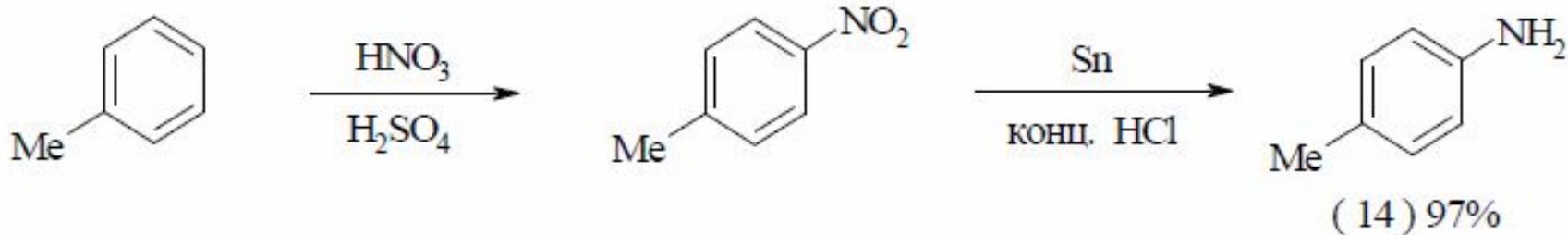
- 1) разрывают стратегическую связь в кольце, ответвлении или в цепи,
- 2) удаляют стереоцентр так, что его можно стереоселективно создать из продукта расчленения,
- 3) создают ретрон для нового упрощающего трансформации,
- 4) дают возможность расчленения новой стратегической связи.

Пример: ретросинтез 2-бром-4-метилфенола

Ретросинтетический анализ

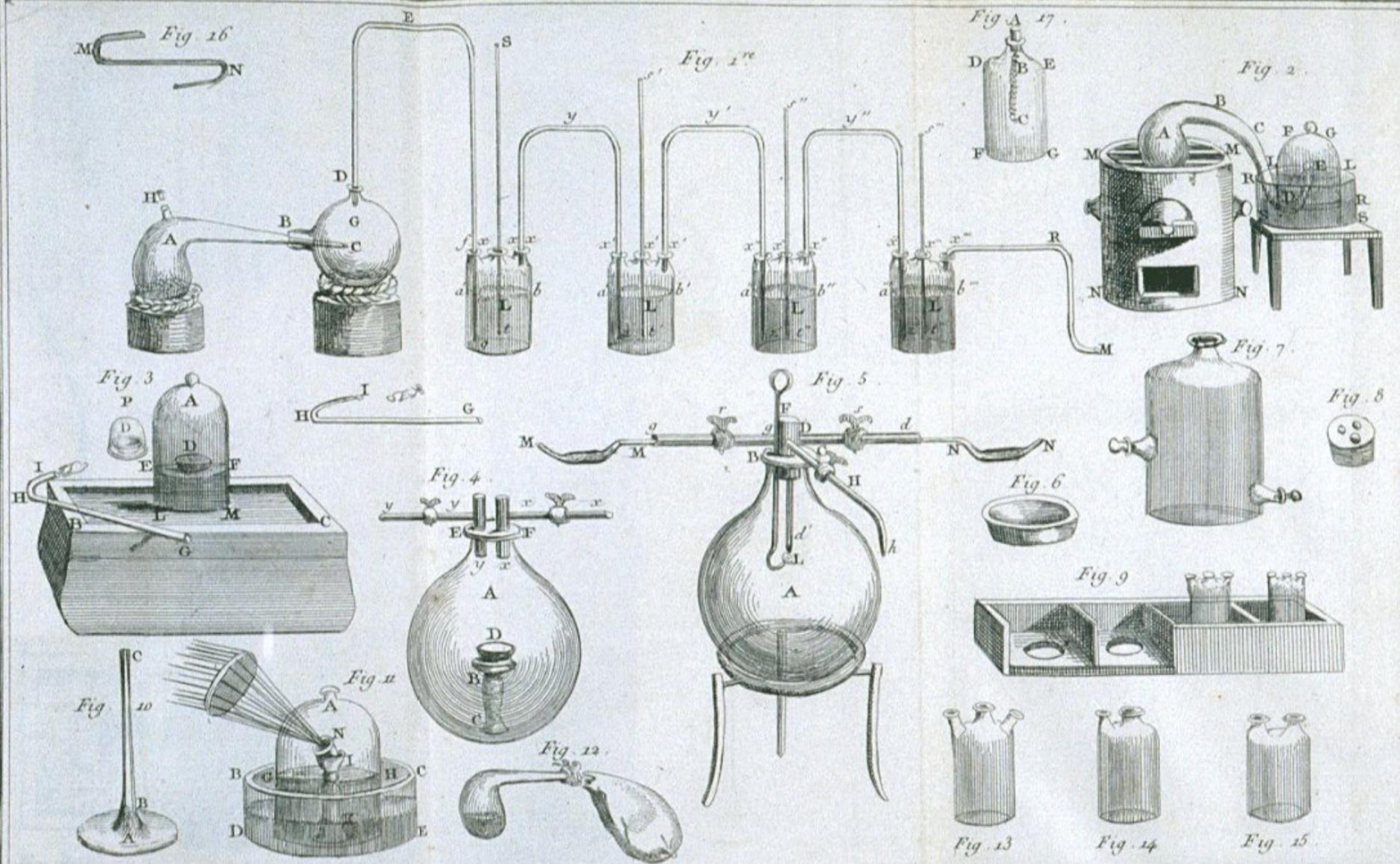


Синтез

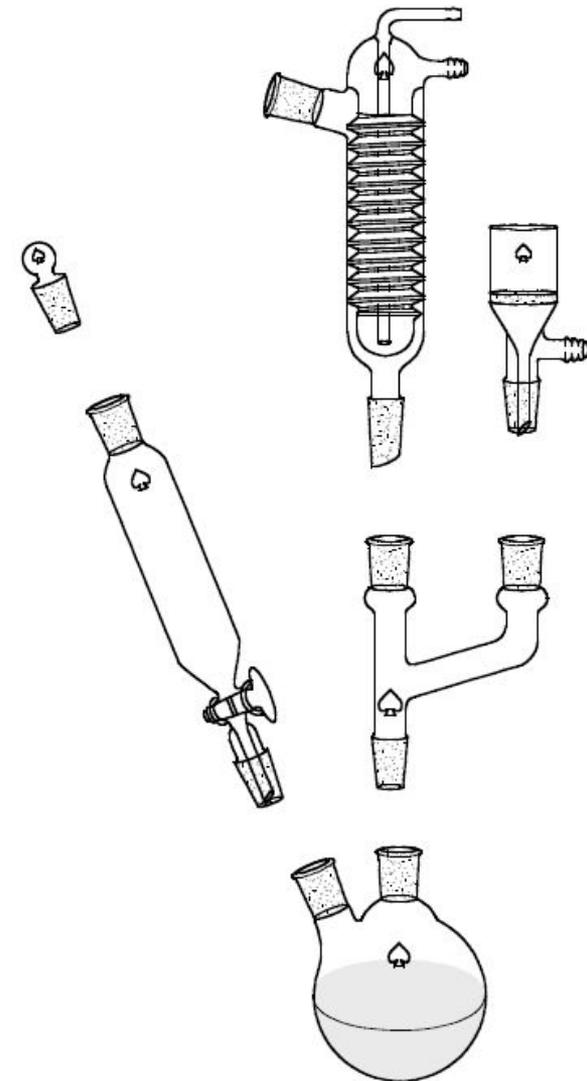
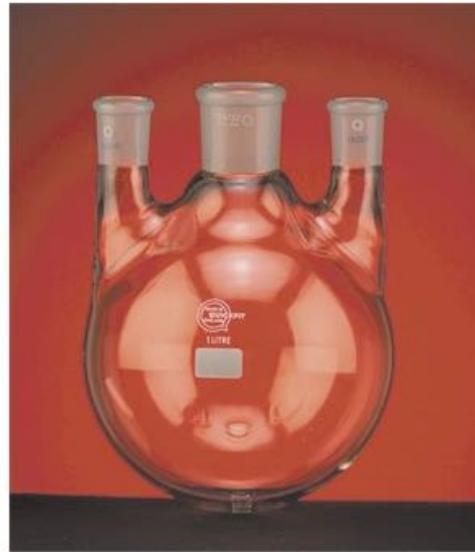


Оборудование для синтеза в XIX веке

Planche IV.



Оборудование для синтеза в XX веке



Оборудование для синтеза в XXI веке



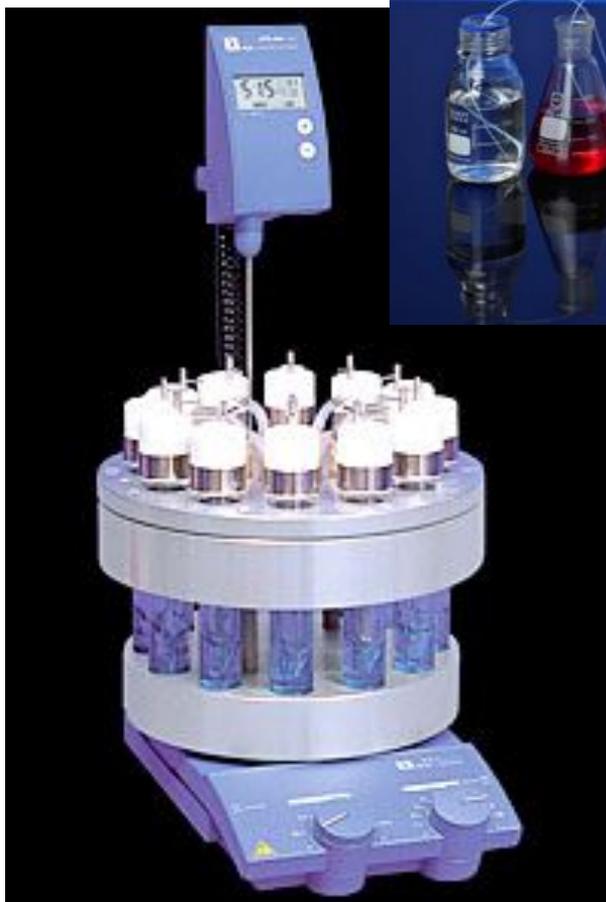
Оборудование для синтеза в XXI веке



- Лабораторные реакторы с рубашкой от 100 мл до 20 литров.
- -70 °С до +230 °С

Оборудование для синтеза в XXI веке

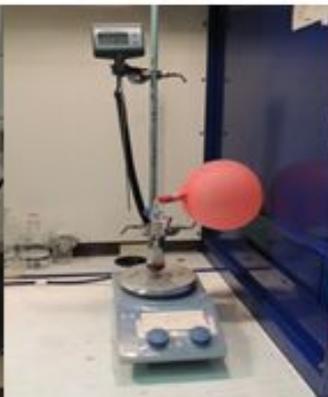
- Тенденции: высокая производительность и уменьшение размера



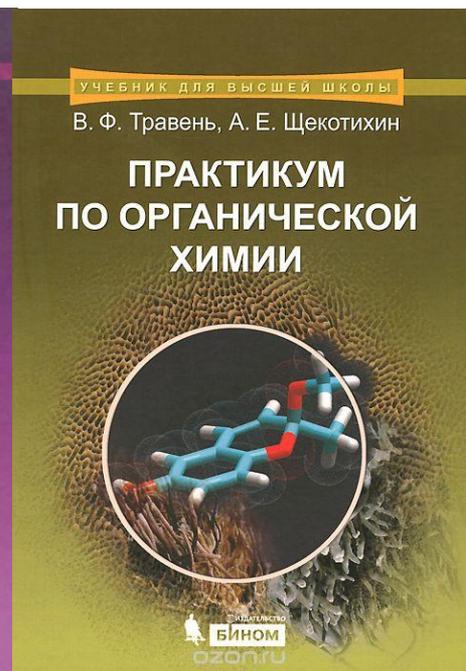
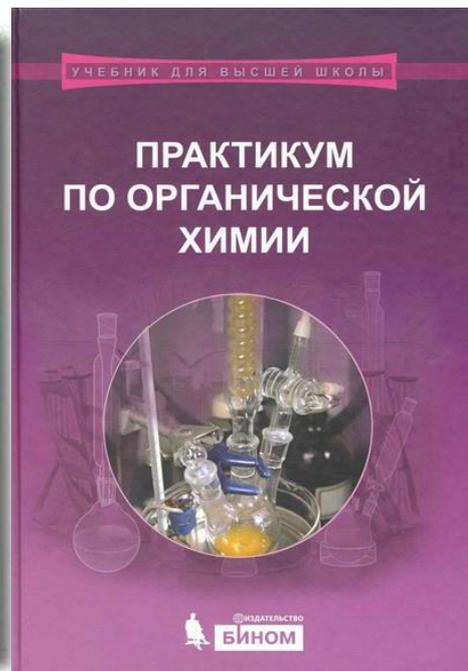
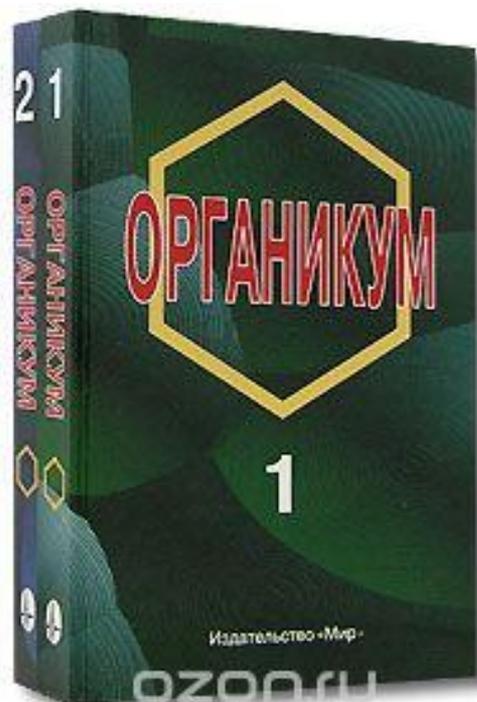
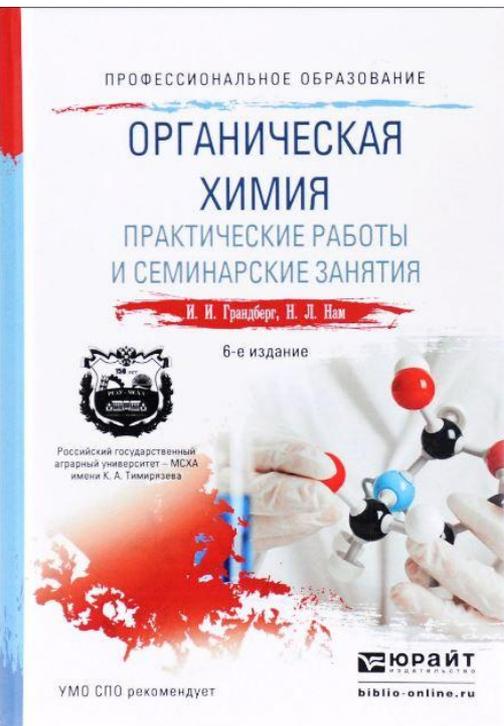
Лаборатория для синтеза в XXI веке



Lab of polymer and peptide synthesis



Литература по технике лабораторных работ



Органическая химия. Практические работы и семинарские занятия. Учебное пособие. Авторы Игорь Грандберг, Наталия Нам, 2016 г.

Беккер, Беккерт, Бергер: Органикум. 2-х томах, 2014 г.

Теренин В. и др. Практикум по органической химии, 2010 г

Органическая химия. Практикум. Авторы: В.Травень, А. Щекотихин 2014 г

Электронные ресурсы по технике лабораторных работ

<http://orgchemlab.com/>

<http://www.himikatus.ru/>

<http://www.chem.msu.su/rus/teaching/ponomar/welcome.html#1>

<http://chemistry-chemists.com/Uchebniki/Chemistry-books-Organika-Prakt.html>

<http://www.chem.ucla.edu/~bacher/Specialtopics/Drying%20Agents.html>

http://sunrose.urc.ac.ru/himicheskaya_laboratoriya/

Электронная библиотека ЯрГУ со списком доступных ресурсов для поиска статей для курсовых и дипломных работ

http://www.lib.uniyar.ac.ru/content/resource/e_library.php

- В меню в левой части экрана можно выбрать пункт Подписка ЯрГУ и там посмотреть все сайты издательств с которых можно бесплатно скачивать статьи и книги (**только** с компьютеров в сети ЯрГУ!).

Электронные ресурсы для поиска литературы для рефератов, курсовых, дипломных работ, диссертаций



<https://scholar.google.ru/>

Академия Гугл - Бесплатная поисковая система по полным текстам научных публикаций всех форматов и дисциплин. В Академии Google очень много ссылок на научные статьи. Ищет статьи как на английском, так и на русском языке, но лучше искать на английском. При нажатии на статью происходит переход на сайт, где эта статья располагается (если она платная), или происходит скачивание текста статьи (если статья бесплатная). Если статья платная, то надо найти и скопировать её DOI (цифровой идентификатор объекта) - это набор цифр и букв, который является уникальным для каждой статьи. DOI можно ввести на сайте Sci-hub (см. ниже) и открыть полный текст статьи, который можно будет сохранить на жёсткий диск. Академию Google можно использовать на любом компьютере.

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
eLIBRARY.RU

<http://elibrary.ru/>

Крупнейшая в России электронная библиотека научных публикаций, обладающая богатыми возможностями поиска и получения информации. Для того, чтобы часть статей открывалась, потребуется регистрация и вход со своего аккаунта. **elibrary** позволяет скачивание статей только с условием подписки университета, поэтому и использовать этот сайт надо с компьютеров, подключённых к университетской сети.

Электронные ресурсы для поиска литературы для рефератов, курсовых, дипломных работ, диссертаций



Web of ScienceSM

Search

<https://webofknowledge.com/>



<https://www.scopus.com/>

Также для поиска преимущественно на английском языке удобно пользоваться **Scopus** и **Web of Science** – огромными базами, в которых учитываются статьи со всего мира.

По сути это большие поисковые платформы, где можно найти ссылки на интересующие статьи и их DOI. Для скачивания статей может понадобиться **Sci-hub**. Для использования **Scopus** и **Web of Science** обязательно подписка, поэтому заходить на сайты можно только с компьютеров, подключённых к университетской сети.

Web of Science - поисковая платформа, объединяющая реферативные базы данных публикаций в научных журналах и патентов.

Web of Science охватывает материалы по естественным, техническим, общественным, гуманитарным наукам и искусству.

Библиографическая и реферативная база данных. Индексирует 18 тыс. названий научных изданий по техническим, медицинским и гуманитарным наукам 5 тыс. издателей. База данных индексирует научные журналы, материалы конференций и серийные книжные издания.

- Другой ресурс для поиска и скачивания статей **на русском языке** – **Киберленинка**.



<http://cyberleninka.ru>

- Данный сайт предоставляет **бесплатный** доступ к текстам статей. Работает без подписки, т.е. пользоваться сайтом можно и не в университете.
- Для **бесплатного** скачивания иностранных статей есть хороший сайт – Researchgate.

ResearchGate

<https://www.researchgate.net/>

- В 2009 году ResearchGate дал возможность загружать недавно опубликованные статьи с соблюдением авторских прав. Пользователи могут читать и скачивать статьи **бесплатно**. К сожалению, основным недостатком сайта является то, что часть статей скачивается только после регистрации, для которой необходимо использовать электронную **почту университета (личная почта не подойдет!)**.

Сайты крупных издательств для поиска статей для курсовых, дипломных работ, диссертаций

<http://pubs.acs.org/>



<http://pubs.rsc.org/>



<http://www.sciencedirect.com/>



<http://onlinelibrary.wiley.com/>



<http://www.tandfonline.com/>



<https://www.thieme-connect.com/>



<https://www.link.springer.com/>



Незаконный электронный ресурс для доступа к полным текстам статей



SCI-HUB

...to remove all barriers in the way of science

enter URL, PMID / DOI or search string

Адрес: <http://sci-hub.do/>

Группа в контакте: https://vk.com/sci_hub

- **Sci-hub** можно использовать с любого компьютера, вставляя в поисковую строку ссылку из адресной строки браузера или DOI интересующей статьи (смотри рисунок).

The image shows a screenshot of a web browser displaying the ACS Publications website. The address bar at the top shows the URL <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm970096g>, which is circled in red. Below the address bar, there is a navigation bar with links for 'Log In', 'Register', and 'Cart'. The main header features the ACS Publications logo and navigation options for 'ACS Journals', 'ACS eBooks', and 'C&EN Global Enterprise'. The article title is 'Synthesis and Biological Activity of Novel Nonnucleoside Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase. 2-Aryl-Substituted Benzimidazoles'. The authors listed are Thomas Roth, Marshall L. Morningstar, Paul L. Boyer, Stephen H. Hughes, Robert W. Buckheit, and Christopher J. Michejda. The DOI is 10.1021/jm970096g, which is also circled in red. The article is published in J. Med. Chem., 1997, 40 (26), pp 4199-4207. The page includes a search bar, a table of contents, and various article options like PDF, PDF w/ Links, Full Text HTML, Abstract, Figures, References, and Citing Articles.

это DOI

DOI – цифровой идентификатор объекта. Представляет собой уникальную строку букв и цифр, уникален для каждой статьи или книги в интернете.

Пример, как выглядит DOI: 10.1007/b136753

Поиск химических соединений по названию или формуле

<http://www.chemspider.com/>

- Веб база низкомолекулярных органических веществ. Позволяет получить информацию о структурной формуле вещества, вариантах его названия, физических константах, ссылки на литературу, где оно упоминается, список поставщиков (компаний продавцов) и др.

Home About us Web APIs Help Sign in

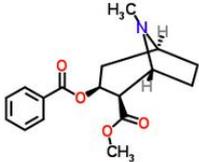
ChemSpider

Search and share chemistry

Simple Structure Advanced History

Found 1 result COMMENT ON THIS RECORD

Search term: **cocaine** (Found by approved synonym)



Cocaine

Molecular Formula	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄
Average mass	303.353 Da
Monoisotopic mass	303.147064 Da
ChemSpider ID	10194104

4 - 4 of 4 defined stereocentres

3D

local anaesthetic vasoconstrictor agent + TAG

Names and identifiers Properties Searches Spectra Vendors Articles More ▾

Names and Synonyms Database ID(s)

Validated by Experts, Validated by Users, Non-Validated, Removed by Users EDIT

[Cocaine](#) [\[USP\]](#) [\[Wiki\]](#)

(-)-Cocaine

(1R,2R,3S,5S)-2-Methoxycarbonyltropan-3-yl benzoate

Поиск химических соединений по названию или формуле

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

- Сайт PubChem позволяет получить информацию о структурной формуле вещества, вариантах его названия, физических константах, даёт ссылки на литературу, где оно упоминается, список поставщиков (компаний продавцов) и др.
- На главной странице справа выбрать пункт Structure search. Далее выбрать пункты **Identity** или **Substructure**. Нажать на кнопку **Draw a structure** и далее **Launch**. В открывшемся окне нарисовать требуемую молекулу.

PubChem About Blog Submit Contact PubChem presents at the American Chemical Society National Meeting in San Diego (August 25-29, 2019) [Read More >](#)

Explore Chemistry

Quickly find chemical information from authoritative sources

Try aspirin EGFR C9H8O4 57-27-2 C1=CC=C(C=C1)C=O InChI=1S/C3H6O/c1-3(2)/h1-2H3

Use Entrez Compounds Substances BioAssays

Draw Structure Upload ID List Browse Data Periodic Table

97M Compounds 236M Substances 268M Bioactivities 30M Literature 3M Patents 697 Data Sources

Мечта органика – поиск по структурным формулам

Reaxys



<http://www.reaxys.com/>

- Одна из наиболее популярных баз данных химических знаний, поддерживаемая Elsevier. Предоставляет возможности структурного и текстового поиска веществ и реакций, анализа и сравнения их свойств, построения ретросинтеза и удобного экспорта полученных результатов.
- Основные возможности:
 - поиск по структурной формуле, названиям веществ и реакций, ф.-х. и другим свойствам (более 130)
 - поиск структурно близких соединений
 - экспорт полученных результатов
 - конструктор формул с возможностью загрузки
 - планировщик путей синтеза

SciFinder



- SciFinder® является наиболее полным и надежным источником химической информации, охватывающим более 99% текущей литературы по химии, включая патенты.
- Вы сможете исследовать рефераты из более 10000 научных журналов из 185 стран, патенты из 63 патентных офисов, химические соединения, в том числе осуществляя их поиск по названию, структуре, молекулярной формуле и т.д.

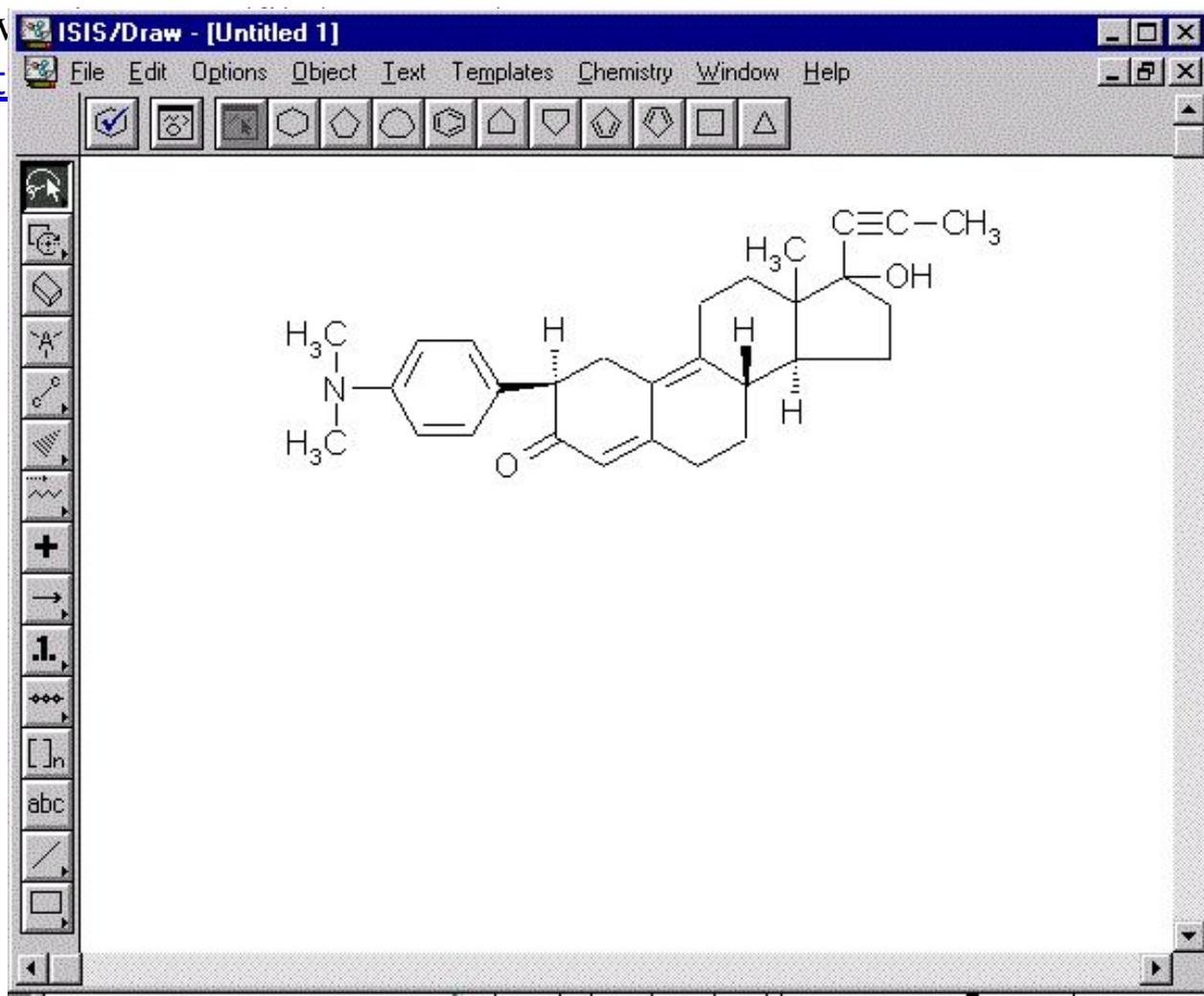
Программы для рисования структурных формул и названия химических соединений

1. **Isis Draw 2.4** и **2.5** – бесплатная программа для рисования формул, химических реакций и т.д. Имеет приложение AutoNom для называния химических структур.

Скачать: <http://himgos.ru/isis.php> Скачать: <http://himgos.ru/isis.php> ИЛИ

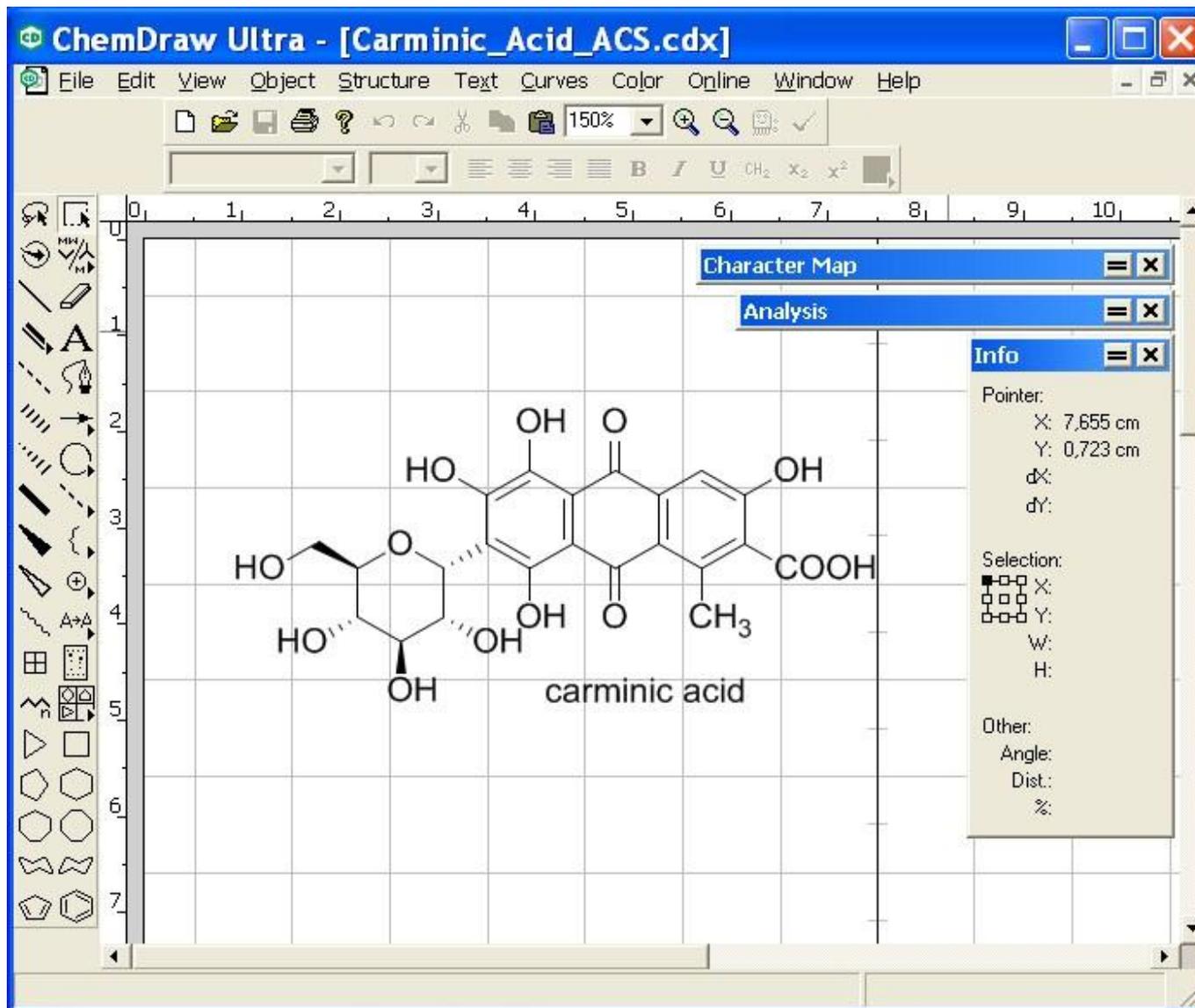
<http://www.twirpx.com/file/1426265/> Скачать: <http://himgos.ru/isis.php> ИЛИ

<http://www.https://rut> ИЛИ

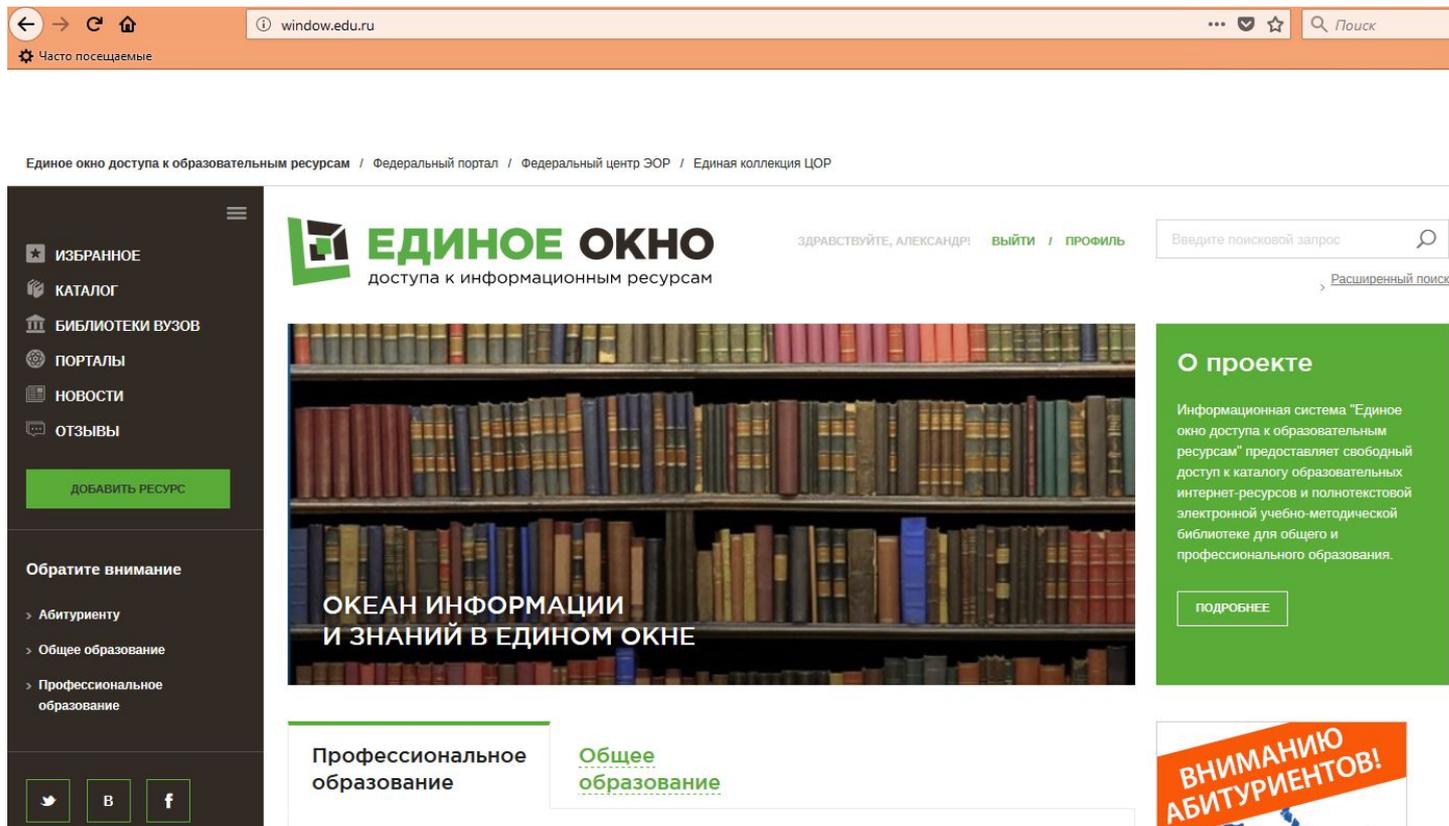


Программы для рисования структурных формул и названия химических соединений

2. ChemDraw или ChemOffice – платная программа для рисования формул, химических реакций и т.д. Имеет встроенную опцию для называния химических структур.



- Хорошим **бесплатным** сайтом с множеством учебников и учебных пособий с возможностью скачивания является **Единое окно** <http://window.edu.ru/>



- Для скачивания требуется регистрация, доступ осуществляется с любого компьютера.

