



СТРАТЕГИЯ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Алехина Е.А.

Содержание

1. Факторы планирования органического синтеза

2. Общая стратегия синтеза

2.1. Ретросинтетическое планирование

2.2. Ассоциативновный анализ

2.3. Синтетическое планирование

3. Методы и приемы органического синтеза

3.1. Удлинение углеродной цепи

3.2. Уменьшение длины углеродной цепи

3.3. Защита функциональных групп

4. Сырье органического синтеза

Алехина Е.А.

ФАКТОРЫ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

- Доступность исходных веществ
- Выбор пути, дающего наибольший выход
- Выбор пути, связанного с наименьшим числом стадий
- Экономичность синтеза, стоимость реагентов, исходных веществ
- Трудоемкость синтеза, затраты времени
- Стереохимическая точность структуры
- Легкость выделения и очистки продуктов реакции
- Условия техники безопасности, токсичность продуктов
- Аналитический контроль
- Утилизация отходов и др.

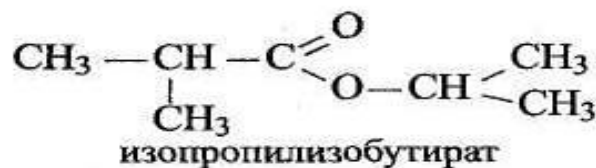
Алехина Е.А.



Стратегии органического синтеза



Ретросинтетическое планирование



**ДЕРЕВО
СИНТЕЗА**



Определение понятий

Понятие	Определение
Синтоны	структурные фрагменты молекул, которые возникают при мысленном расчленении по тем или иным связям, но это катионы и анионы, их образование формально соответствует гетеролитическому типу разрыва связи. Таким синтонам могут быть подобраны синтетические эквиваленты — стабильные: молекулы, поведение последних в химическом смысле эквивалентно поведению соответствующих синтонов.
Синтетический эквивалент	реальное химическое соединение, позволяющее ввести в молекулу отвечающий синтону структурный фрагмент.
Трансформации	мысленные операции расчленения или изменения функциональной группы (ФГ) при ретросинтетическом анализе. Любая такая мысленная трансформация является, по существу, обратной по отношению к реальной реакции.

Алехина Е.А.



Ретросинтетический анализ

умозрительный, приводящий к данному соединению процесс перехода от целевого соединения (ЦС) к исходным соединениям путем трансформаций. При осуществлении синтезов органических соединений решаются, как правило,

две основные задачи: формирование углеродного остова путем удлинения, укорочения, изменения углеродной цепи и формирование функциональной группы путем ее прямого введения вместо атома водорода или модификации другой (иногда ФГ вводится временно с той или иной целью, после достижения которой решается задача удаления этой группы).

Трансформация расчленения

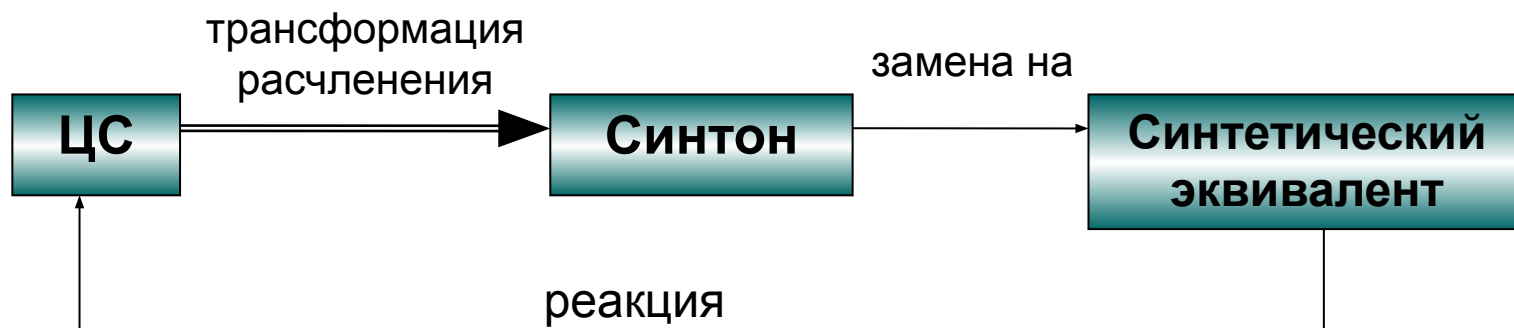
возникновение в результате мысленного расчленения С-С связи двух структурных фрагментов, которым можно, приписать электростатический заряд, центрированный на углеродном атоме.

Трансформация функциональной группы

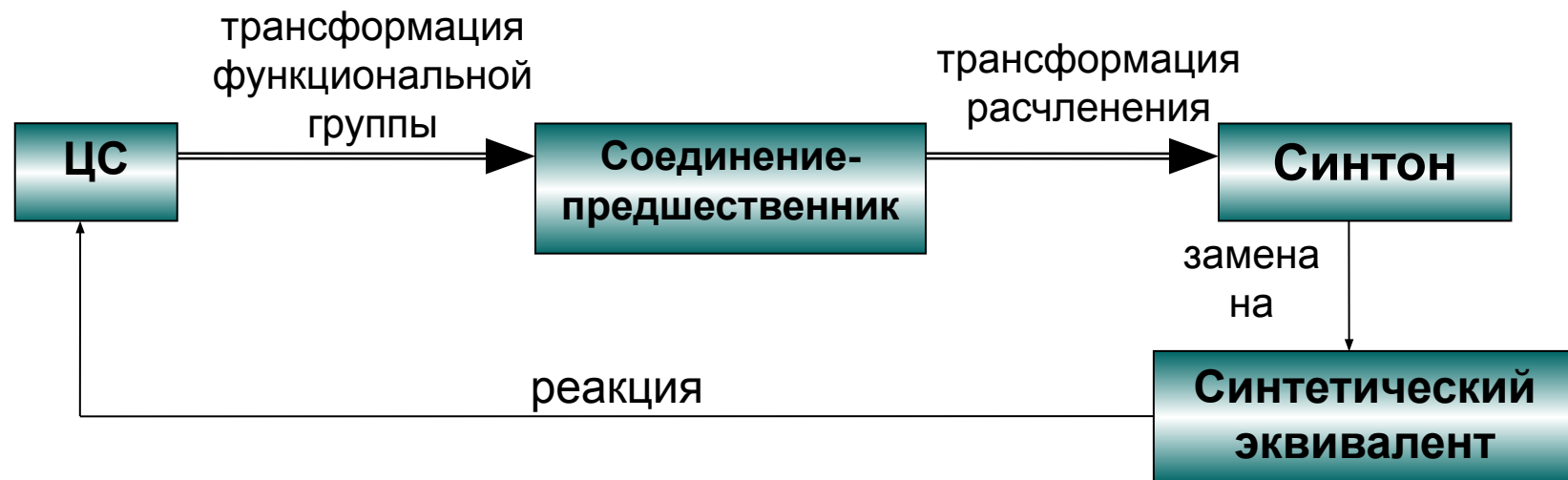
введение, изменение и удаление функциональной группы.



РЕТРОСИНТЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ



РЕТРОСИНТЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ



АЛГОРИТМ РЕТРОСИНТЕТИЧЕСКОГО ПОДХОДА

1. Изучение структуры, симметрии, особенностей углеродного остова, природы и взаимного расположения ФГ;
2. Трансформация ФГ для перехода к соединению, расчленение которого является обратным по отношению к легче осуществляемой реакции;
3. Выбор связей, наиболее подходящих для расчленения, расчленение и фиксация отвечающих ему синтонов, подбор синтетических эквивалентов для последних;
4. Анализ дерева синтеза с целью выбора оптимального пути реального синтеза

Нуклеофильные синтоны и их синтетические эквиваленты

Нуклеофильный синтон	Синтетический эквивалент
$R^{\ominus}$	
$Ar^{\ominus}$	
$RCH=CH^{\ominus}$	
$RC\equiv C^{\ominus}$	
$^{\ominus}C\equiv N$	
$^{\ominus}COOH$	



Электрофильные синтоны и их синтетические эквиваленты

$^+\text{NO}_2$	
^+Cl	
^+Br	
$^+\text{CH}_2\text{Cl}$	
$^+\text{SO}_3\text{H}$	
$^+\text{CH}_2\text{OH}$	
ArN_2^+	



Ассоциативный анализ

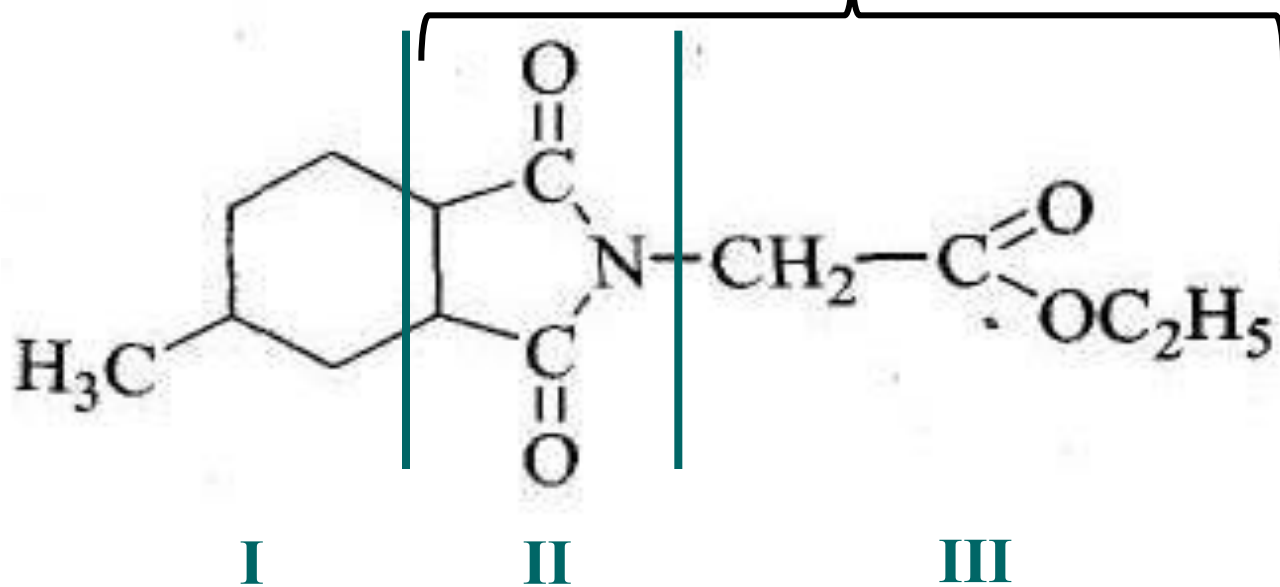
Ассоциативный анализ близок по сути к реторосинтетическому и основан на установлении связи между строением и реакциями.

В этом подходе молекула фрагментируется на более простые соединения из которых промежуточные стадии получается целевой продукт.



Ассоциативный анализ

Реакция конденсации



Реакция Дильса-Альдера

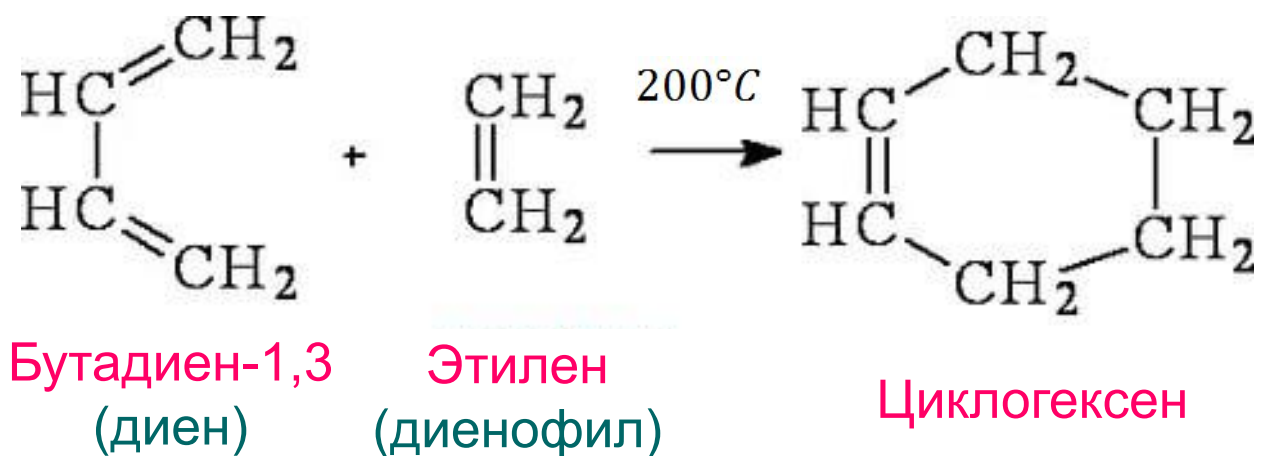
Алехина Е.А.



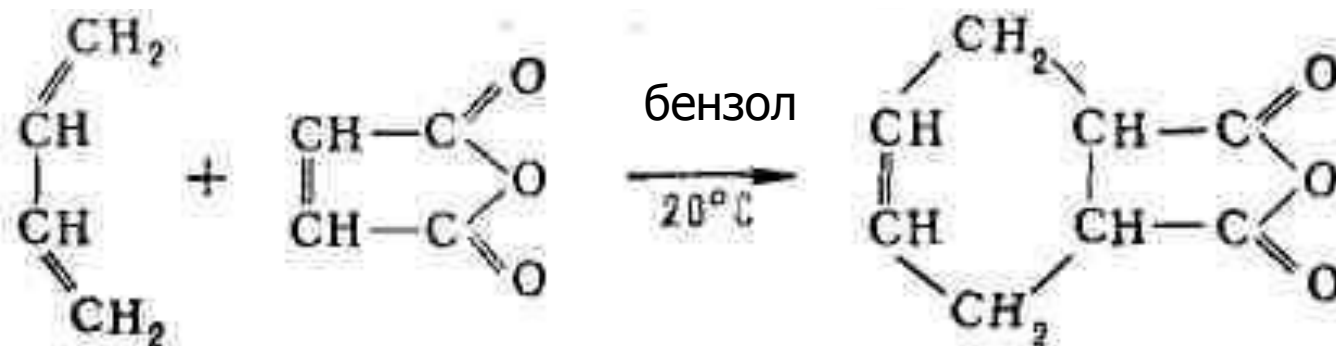
Реакция Дильса-Альдера

1,4 присоединение к алкадиенам

Метод синтеза сложных циклических соединений реакция 1,4-циклоприсоединения к 1,3-алкадиенам, открытый **Отто Дильсом и Куртом Альдером**.



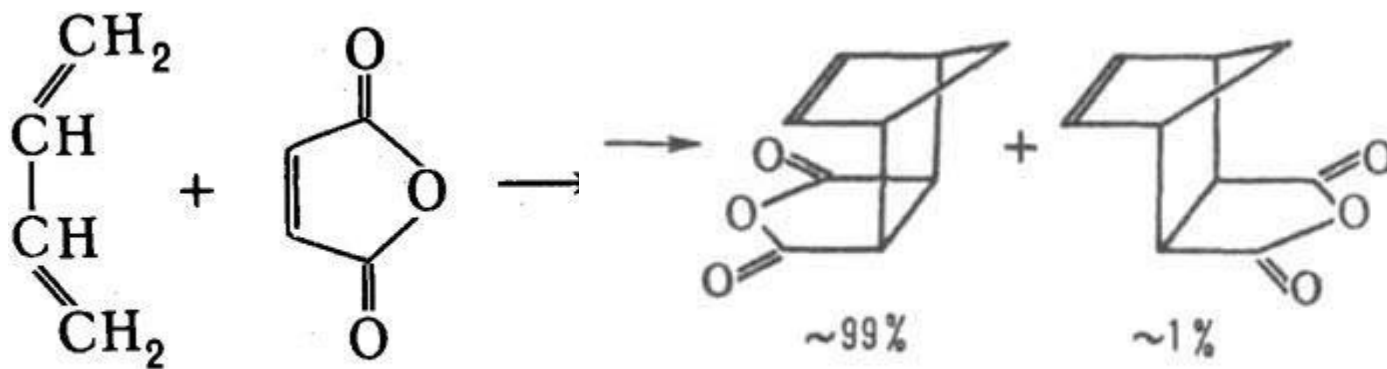
Реакция Дильса-Альдера



Бутадиен-1,3
(диен)

Малеиновый
ангидрид
(диенофил)

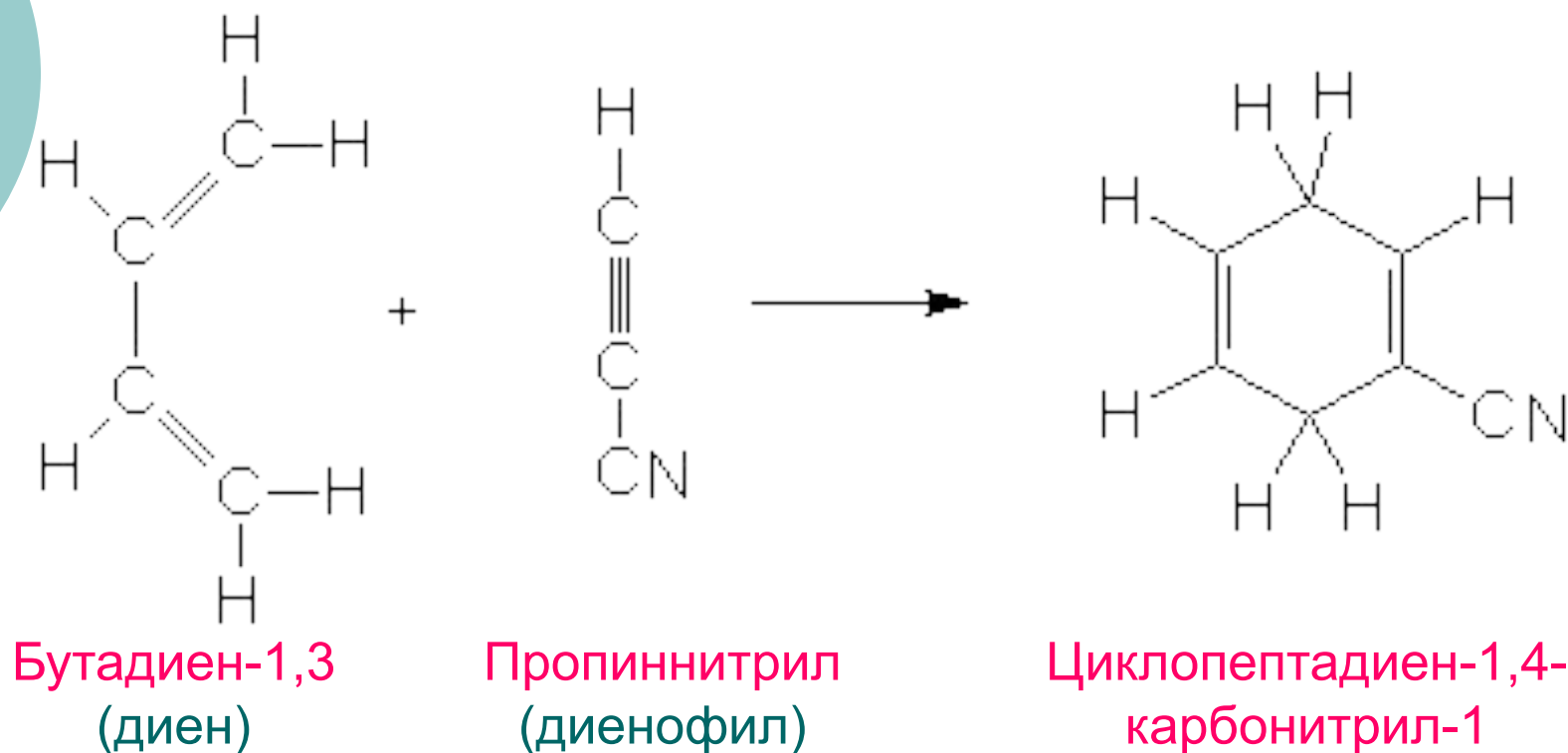
1,2,3,6-тетрагидрофталевый
ангидрид



Алехина Е.А.



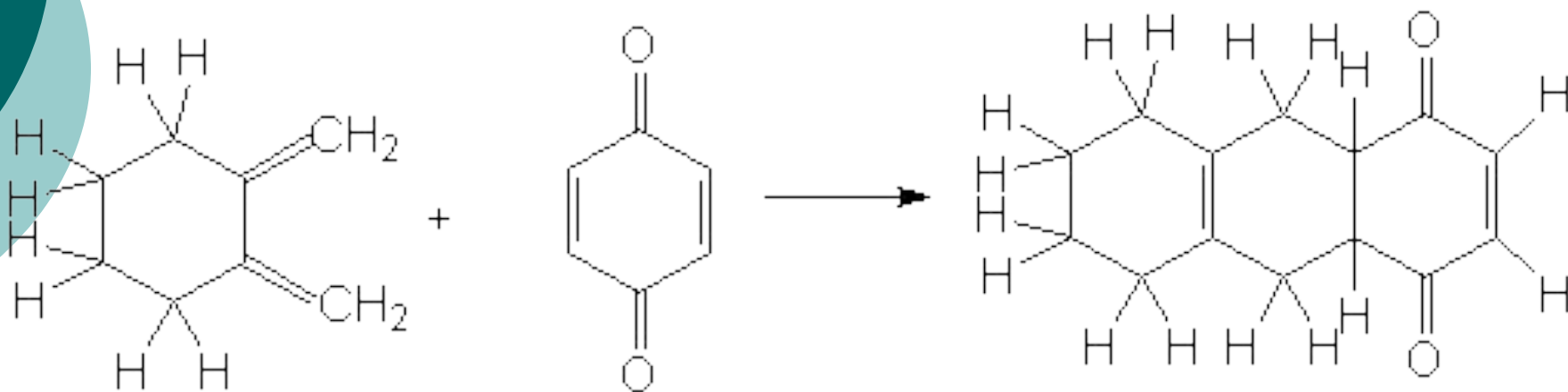
Реакция Дильса-Альдера



Алехина Е.А.



Реакция Дильса-Альдера



1,2-Диметилен-
циклогексан
(диен)

п-Бензохинон
(циклогесадиен-2,5-
дион-1,4)
(диенофил)

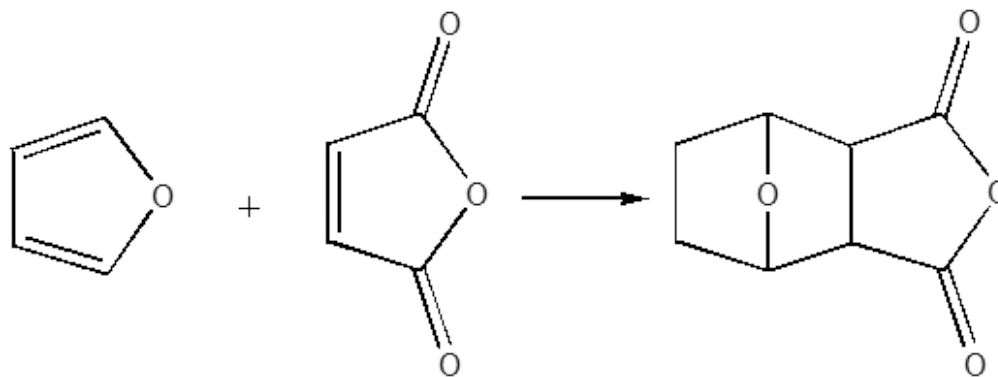
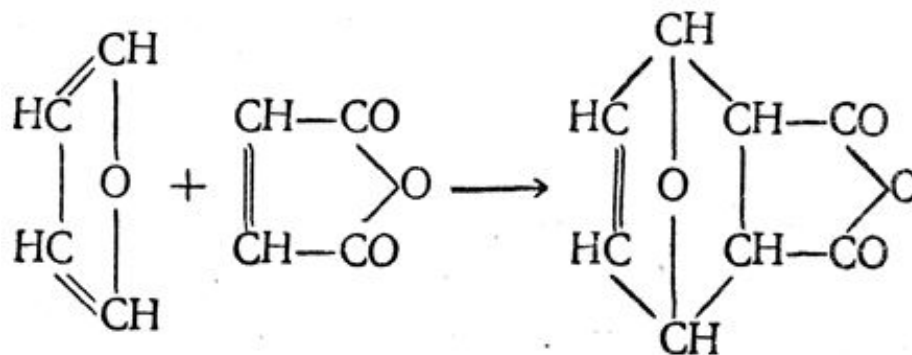
Трицикл
(ансамбль колец)

В итоге образуется поли-(метилен-1,4-бицикло-(2,2,1)-гептан

Алехина Е.А.



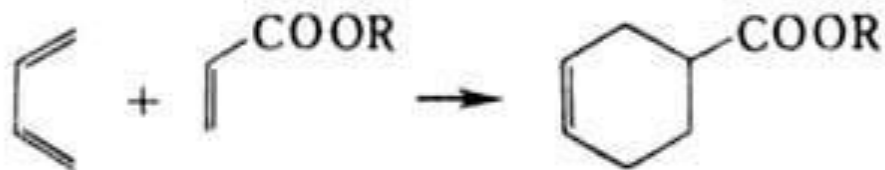
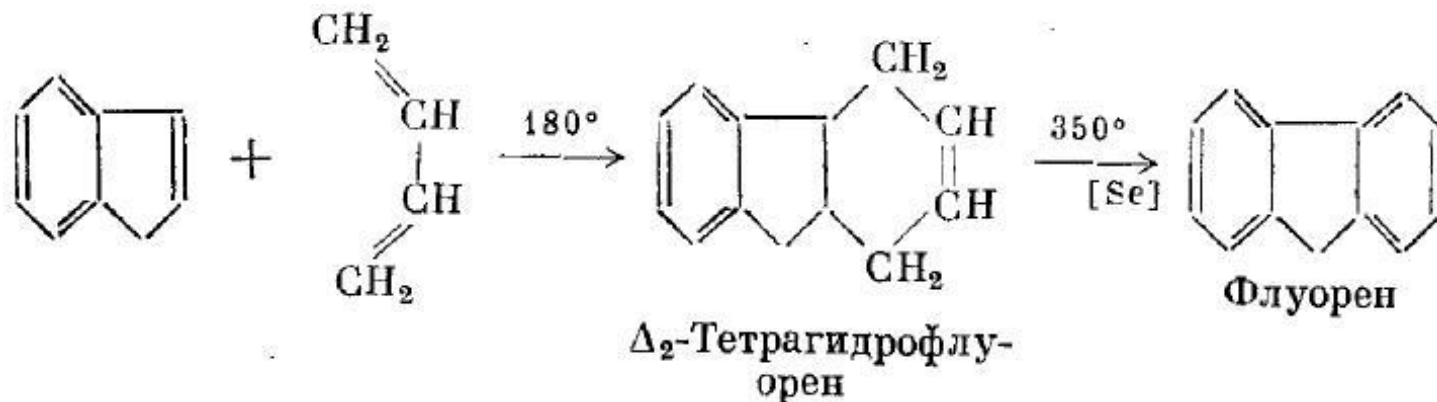
Примеры синтезов по реакции Дильса-Альдера



Алехина Е.А.

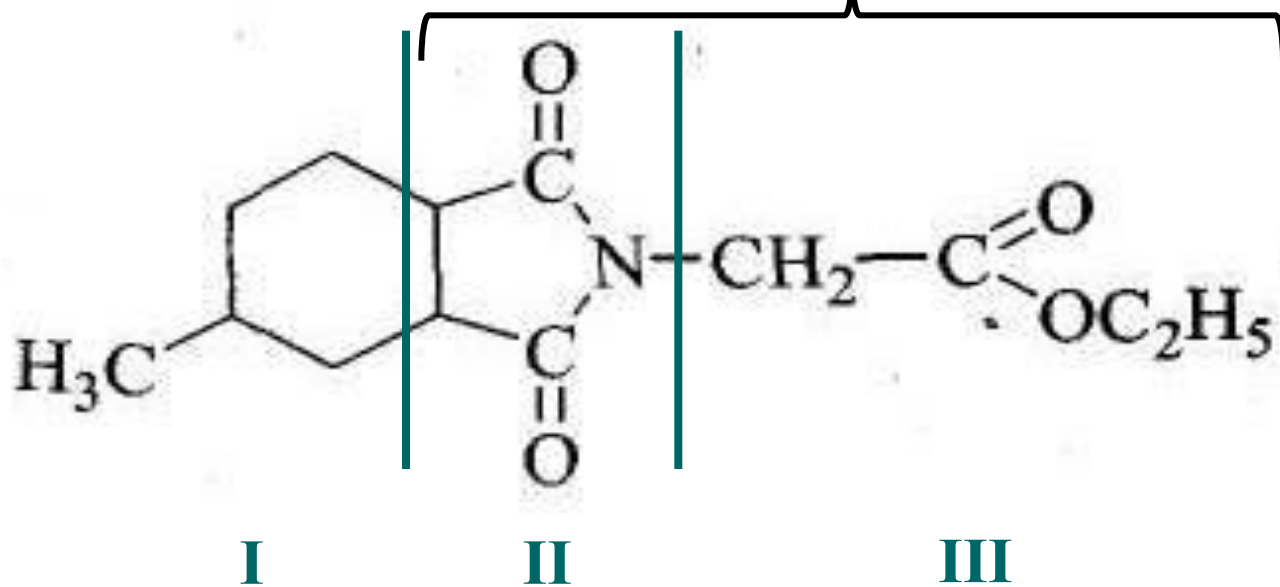


Примеры синтезов по реакции Дильса-Альдера



Ассоциативный анализ

Реакция конденсации

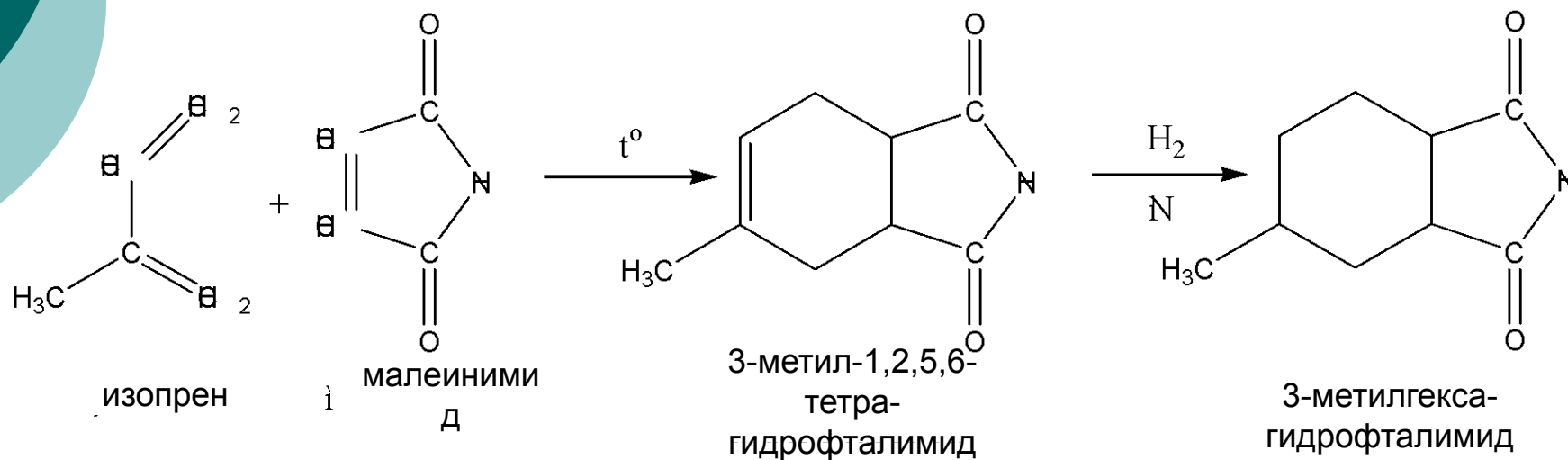


Реакция Дильса-Альдера

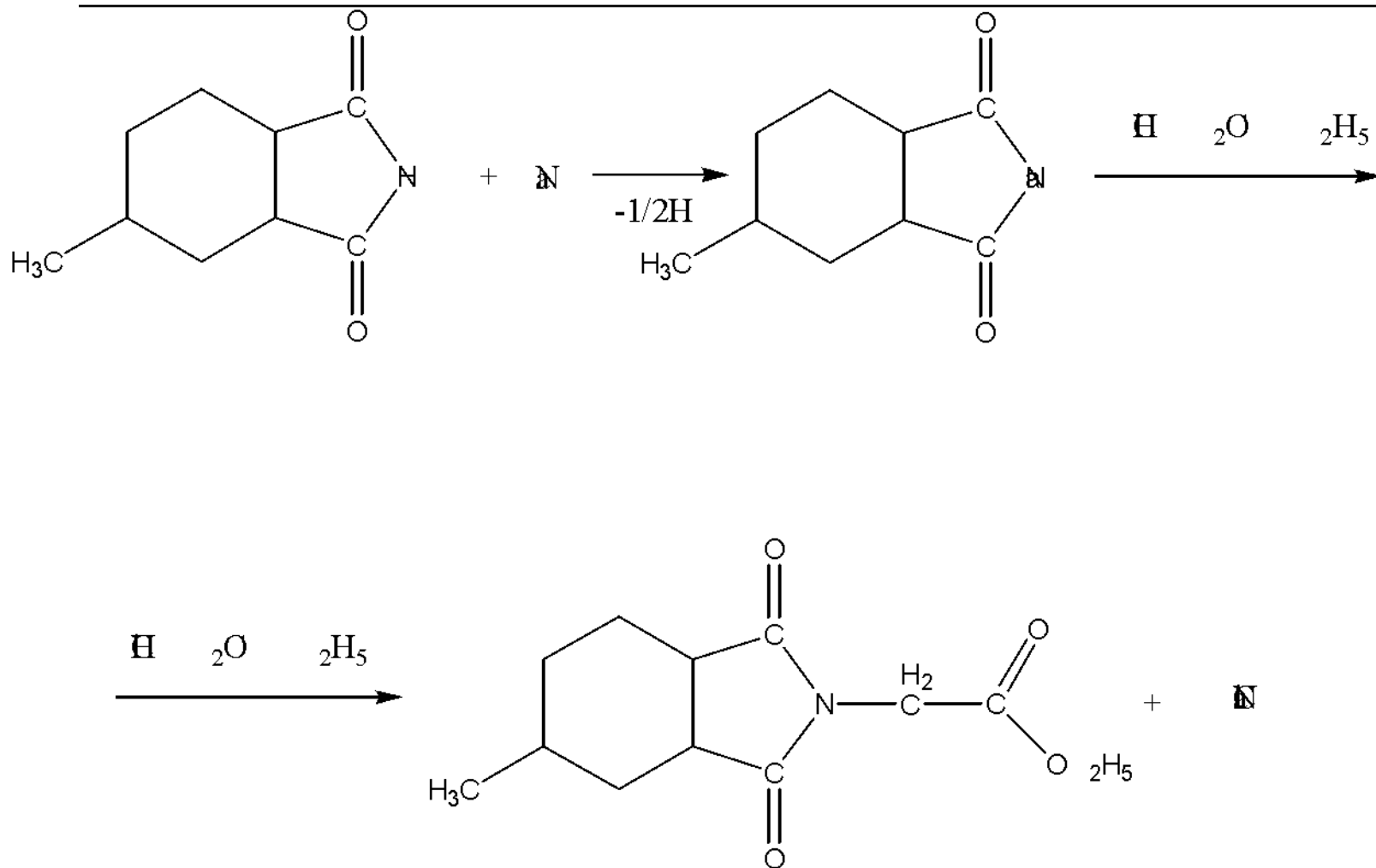
Алехина Е.А.



Ассоциативный анализ



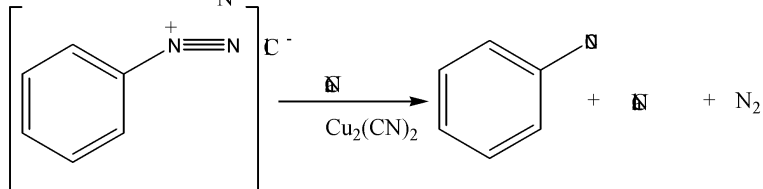
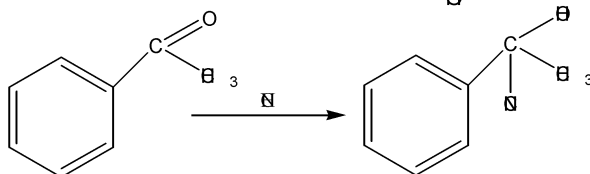
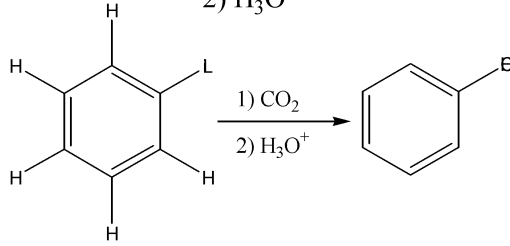
Ассоциативный анализ



Алехина Е.А.



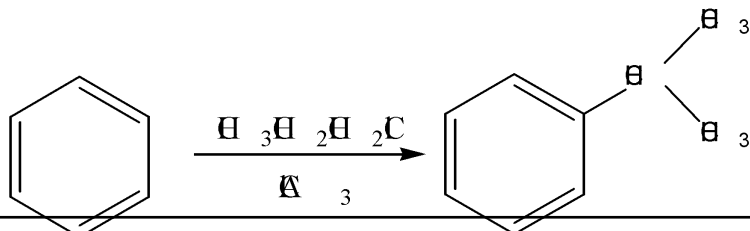
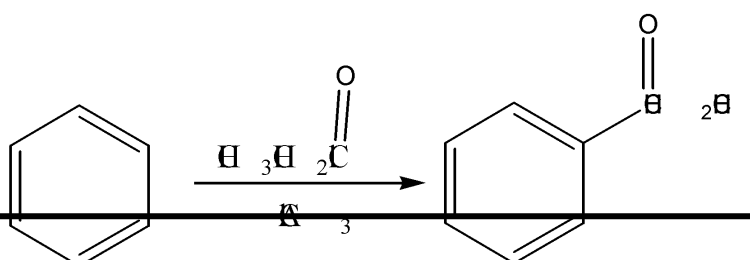
Некоторые методы удлинения углеродного скелета

Реакция	Пример
Функционализация с удлинением цепи на один атом углерода	
Образование нитрилов	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br} \xrightarrow{\text{S}_\text{N}2} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}\begin{matrix} \text{N} \\ \end{matrix} \text{---} \text{R}$  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{H} \xrightarrow{\text{N}_3^-} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{N}_3)-\text{H}$
Образование циангидринов	 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{COOH} \xrightarrow[2) \text{H}_3\text{O}^+]{1) \text{CO}_2} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$
Карбоксилирование металлоорганических соединений	

Алехина Е.А.



Удлинение углеродной цепи на один или несколько атомов углерода

Реакция Вюрца	$\text{H}_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{Br} \xrightarrow{\text{N}} \text{H}_3\text{C(CH}_2)_4\text{CH}_3$
Реакция Вюрца-Фиттига	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Br} + \text{C}_2\text{H}_5\text{Br} \xrightarrow{\text{N}} \text{C}_6\text{H}_5\text{C}_2\text{H}_5$
Реакция Кольбе	$\text{H}_3\text{CCH}_2\text{Br} \xrightarrow{\text{электр. олиг.}} \text{H}_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
Реакция алкилирования по Фриделю-Крафтсу	
Реакция ацилирования по Фриделю-Крафтсу	

Алехина Е.А.



Удлинение углеродной цепи на один или несколько атомов углерода

Алкилирование алкинов	$\text{H}_3\text{C}\equiv\text{H} \xrightarrow[2) \text{C}_2\text{H}_5\text{Br}]{1) \text{H}} \text{H}_3\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$
Димеризация алкинов	$\text{H}\equiv\text{H} \xrightarrow[\text{H}_4\text{C}]{\text{Cu}_2\text{Cl}_2} \text{H}_2\text{C}=\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{C}\equiv\text{H}$
Димеризация алкенов	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{H}_2 \\ \\ \text{H}_3 \end{array} \xrightarrow{60\% \text{H}_2\text{SO}_4}$ $\longrightarrow \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{H}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H}_3)=\text{H}_2 \\ \\ \text{H}_3 \end{array} + \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{H}_3)_2-\text{CH}=\text{C}(\text{H}_3)-\text{H}_3 \\ \quad \\ \text{H}_3 \quad \text{H}_3 \end{array}$

Алехина Е.А.



Некоторые методы уменьшения длины углеродной цепи

Реакция	Пример
Декарбоксилирование карбоновых кислот: а) реакция Дюма	$\text{C}_3\text{H}_7\text{COOH} \xrightarrow[\text{O}]{\text{N}_2} \text{C}_3\text{H}_8 + \text{N}_2\text{O}_3$
б) перегруппировка Гофмана	$\text{C}_3\text{H}_7\text{C}(=\text{O})\text{N}_2 \xrightarrow[2\text{NaOH}]{\text{B}_2} \text{C}_3\text{H}_7\text{N}_2 + \text{O}_2 + \text{N}_2 + \text{H}_2\text{O}$
Крекинг углеводородов	$\text{C}_8\text{H}_{18} \xrightarrow{t^\circ} \text{C}_4\text{H}_{10} + \text{C}_4\text{H}_8 + \text{C}_2\text{H}_6 + \text{C}_2\text{H}_4 + \text{C}_6\text{H}_2 + \text{C}_6\text{H}_{14}$
Окисление третичных спиртов	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{H}_2)-\text{C}(\text{H}_3)_2 \xrightarrow[\text{H}^+]{\text{KMnO}_4} \text{C}_3\text{H}_8 + \text{C}_3\text{H}_7\text{COOH}$



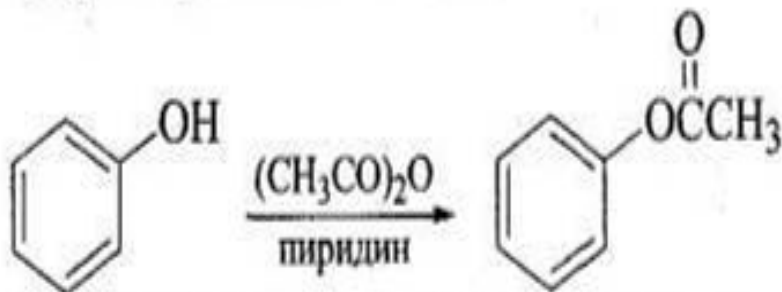
Некоторые методы уменьшения длины углеродной цепи

Реакция	Пример
Окисление углеводородов: а) алкенов	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}_3}{\text{C}}}=\text{C}-\text{H}_3 \xrightarrow[\text{H}^+]{\text{KMnO}_4} \text{H}_3\text{H} + \text{H}_3\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}_3}{\text{C}}}$
б) алкинов	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}_2\text{H}_3 \xrightarrow[\text{H}^+]{\text{KMnO}_4} \text{H}_3\text{H} + \text{H}_3\text{H}_2\text{H}$
в) алкиларенов	$\text{C}_6\text{H}_5\text{H}_2\text{H}_3 \xrightarrow[\text{H}^+]{\text{KMnO}_4} \text{C}_6\text{H}_5 + \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$



Реакции без изменения длины цепи (функционализация и изомерия)

Эфиры карбоновых кислот

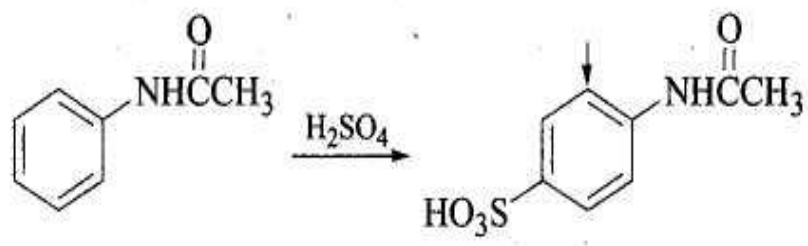
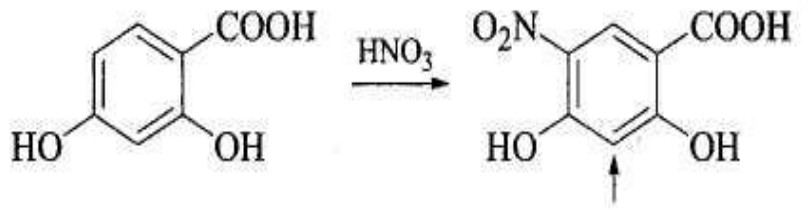
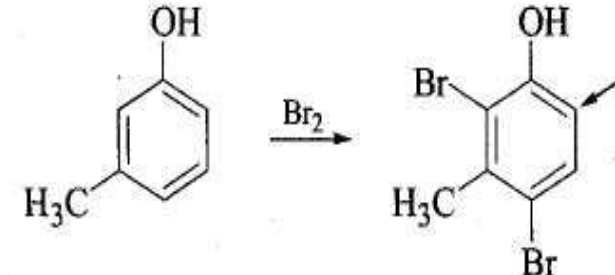


Гидролиз
в щелочной (легче),
кислой средах

Применяют при нит-
ровании, окислении
фенолов, спиртов



Реакции без изменения длины цепи (функционализация и изомерия)

Сульфирование-десульфирование* 	Действие 57%-ной H_2SO_4	Блокирование определенных положений в ароматическом кольце. Например, синтез <i>o</i>-нитроанилина, <i>o</i>-бромфенола и др.
Нитрование* 	Восстановление, дезаминирование	Блокирование определенных положений в ароматическом кольце. Например, синтез 2-хлоррезорцина
Галогенирование* 	Каталитическое гидрирование (H_2/Ni, Pd)	Блокирование определенных положений в ароматическом кольце

Алехина Е.А.



Сырье органического синтеза

- Углеводороды (предельные, непредельные, ароматические)
- Синтез-газ ($\text{CO} + \text{H}_2$)
- Оксид углерода (IV)
- Неорганические вещества (галогены, кислоты, щелочи, кислород, водород и др.)

