

Лекция 1

Введение

Предмет лекций – планирование многостадийных синтезов с помощью стратегии трансформов.

Основные идеи почерпнуты из книги E.J.Corey, Xue-Min Cheng "The logic of chemical synthesis", а иллюстрирующие эти идеи примеры из книг: S.Warren "Designing organic synthesis. The disconnections approach.", "Organic synthesis. The disconnection's approach", "Work book of organic synthesis. The disconnection's approach", J.Furhop, G.Penclin "Organic Synthesis", Tse-Loc Ho "Tandem organic reaction", K.C.Nicolaou, E.J.Sorensen "Classics in total synthesis" и др.

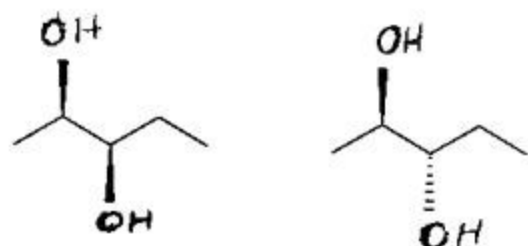
Пять недостатков лекционного метода обучения:

1. Монолог
2. Различный уровень подготовки слушателей
3. Потеря внимания на 18-20 мин
4. Два дела сразу
5. Ошибки лектора

Вывод: "...ничто не может заменить настоящей самостоятельной работы, когда студент остается наедине с самим собой и уже не может рассчитывать на помощь со стороны; именно эти минуты и являются минутами истинного познания. Чтобы повысить их ценность и сделать по настоящему плодотворными, необходимо дать студентам хороший предмет для размышления"

П.Арно

Изложение будет вестись в рамках классической электронной теории, метод молекулярных орбиталей предполагается использоваться лишь там, где без этого невозможно обойтись. Мною выбрана следующая система обозначений: для изображения углеродной цепи зигзагообразные формулы (молекула изображается в заторможенной конформации), например, син- и анти-2,3-дигидроксипентаны



Для описания перемещение пары электронов или частицы с парой электронов

Для описания перемещение одного электрона или частицы с неспаренным электроном

Для описания результата перемещения электронов в молекуле я буду использовать метод резонанса Л.Полинга.

Ретросинтетический анализ

Целевые молекулы ТМ (target molecule) или цели TGT.

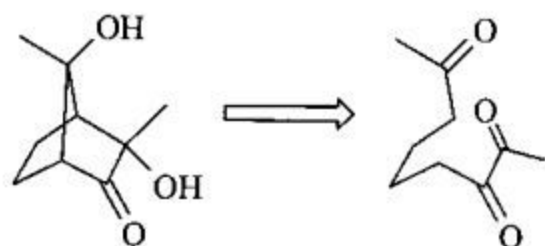
Ретросинтетический анализ это процедура планирования много-стадийного синтеза, в процессе проведения которой химик мысленно переходит от целевой молекулы через ряд как правило более простых структур к доступным исходным соединениям.

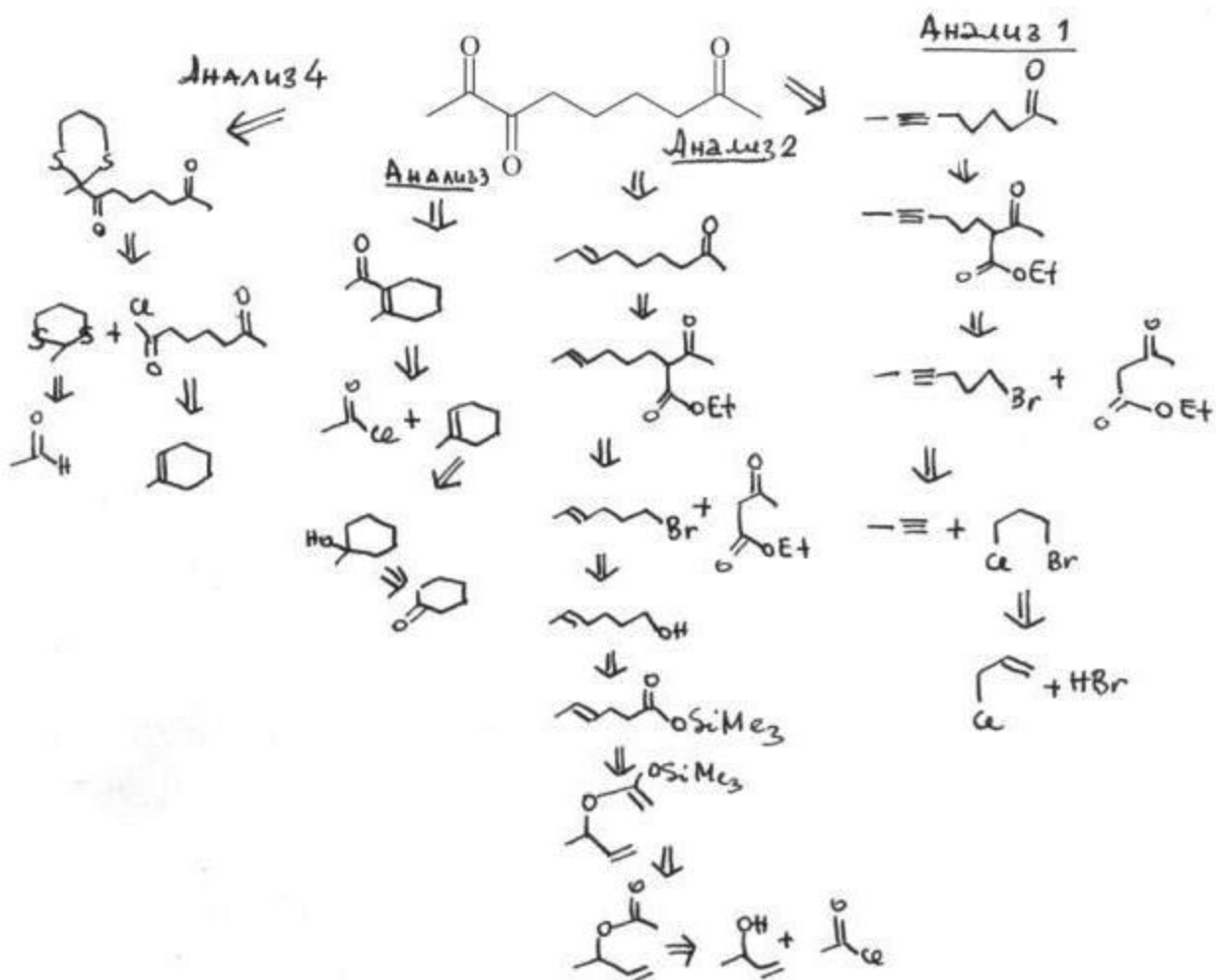
Этот мысленный переход осуществляется путем последовательного ответа на два вопроса:

1. Из каких исходных соединения и с помощью, какой реакции можно в одну стадию получить целевую молекулу?
2. Доступны ли эти соединения?

“Посредственный учитель излагает, Хороший учитель объясняет. Выдающийся учитель показывает. Великий учитель вдохновляет.”
(Уильям Артур Уорд)

Пример (1983 г Snider)





Трансформ - мысленно проводимая реакция обратная прямой реакции синтеза. Трансформам присваивают имена прямых реакций. Для того чтобы отличить трансформ от прямой реакции используют двойную стрелку



Арифметический демон и борьба с ним

Линейная схема синтеза

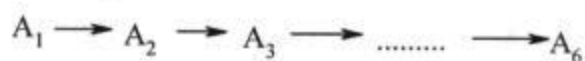


10 стадий

$$0.6^{10} \times 100 = 0.6 \%$$

$$0.9^{10} \times 100 = 34.8 \%$$

Конвергентная схема синтеза



5 стадий



4 стадии



1 стадия

$$0.6^6 \times 100 = 4.6\%$$

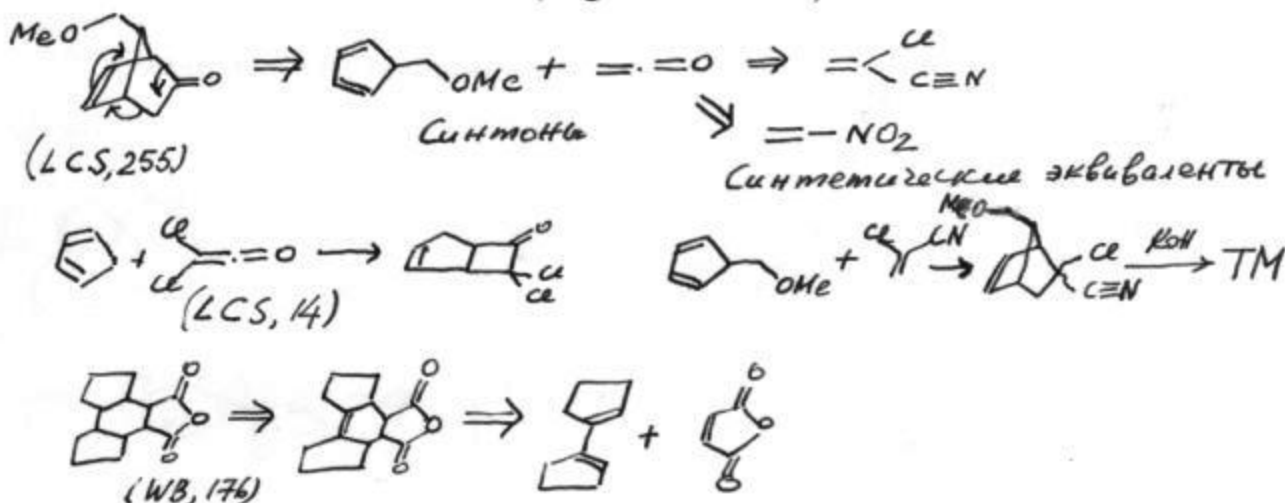
$$0.9^6 \times 100 = 53.1\%$$

Вывод – конвергентные схемы синтеза, при прочих равных условиях, предпочтительны.

Классификация трансформов, синтоны и их синтетические эквиваленты. Ретроны.

1. Расчленение, символ D (disconnection)

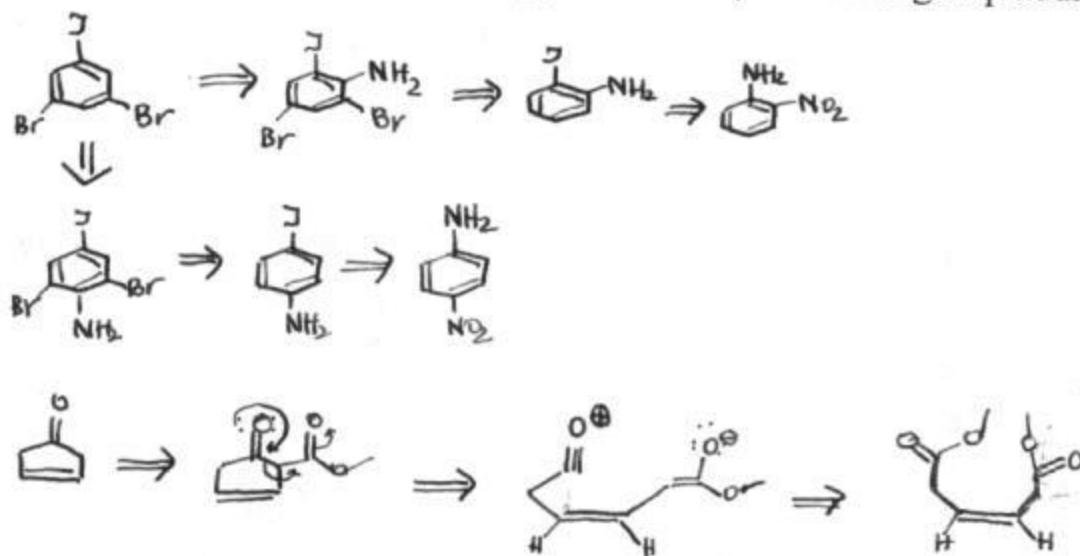
1.1 Расчленение цикла RGD (ring disconnection)



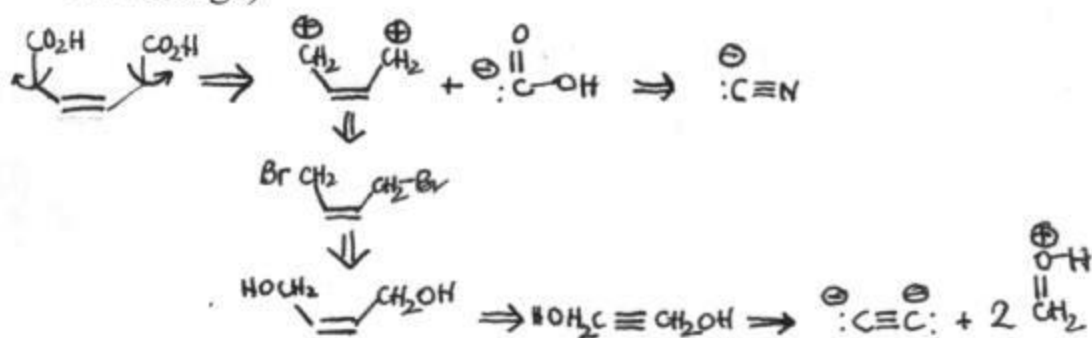
Синтоны - продукты трансформов - молекулы, катионы, анионы, радикалы, карбены.

Синтетические эквиваленты – реагенты, играющие роль синтонов в реакциях.

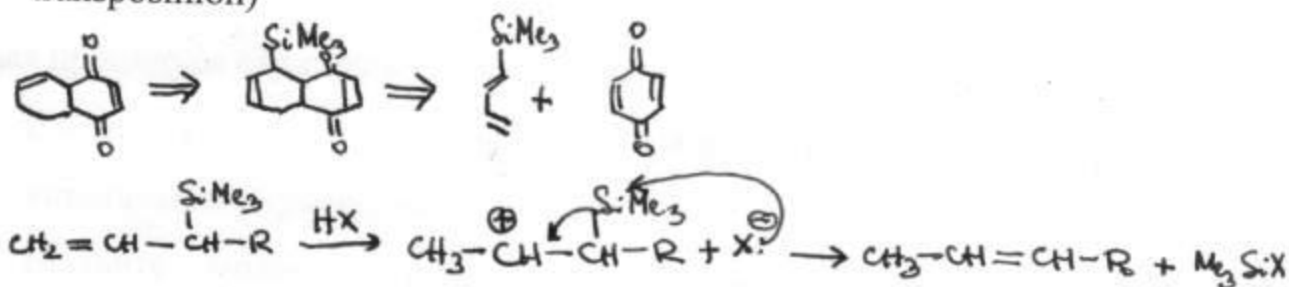
2.2 Введение функциональной группы FGA (functional group addition)



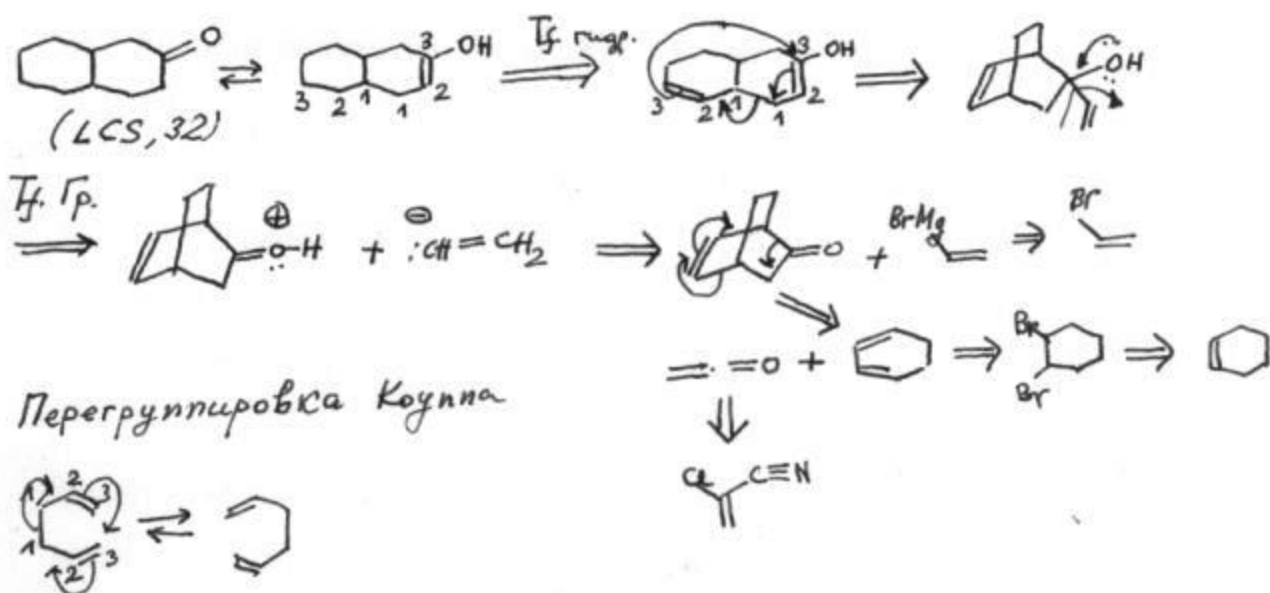
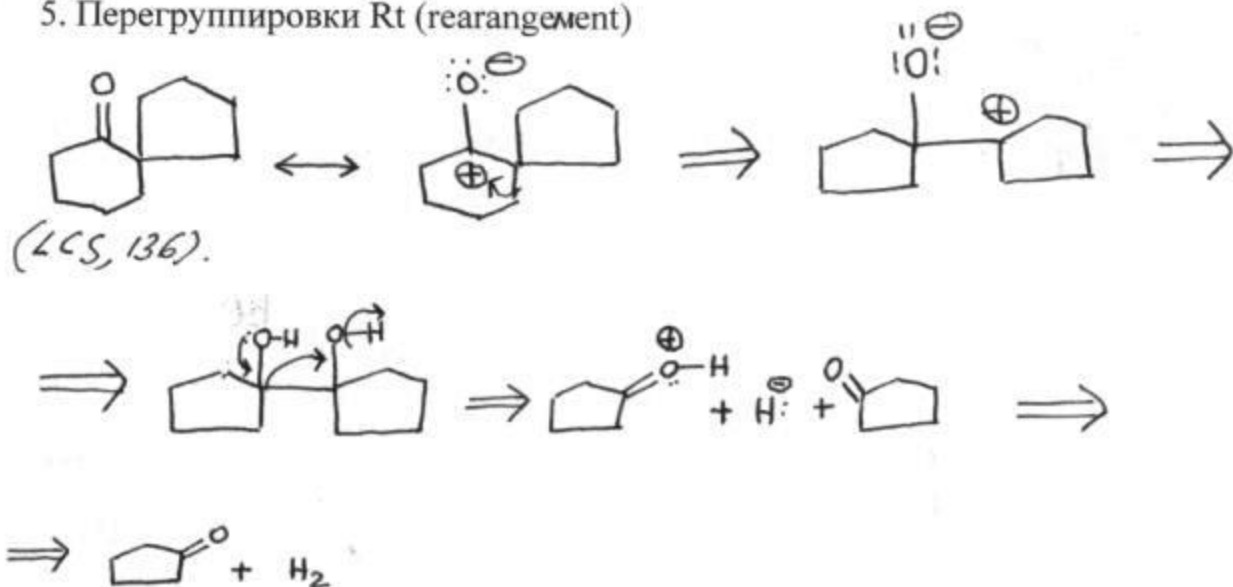
3. Замена одной функциональной группы на другую FGI (functional group interchange)



4. Перемещение функциональной группы GFT (functional group transposition)



5. Перегруппировки Rt (rearrangement)



Общая процедура стратегии трансформов:

1. Выявите в молекуле полные ретроны и проведите мощные упрощающие трансформы.
2. Выявите в молекуле частичные ретроны, с помощью трансформов превратите их в полные ретроны и затем проведите мощные упрощающие трансформы.