

План семінарів

(с/к сучасний органічний синтез, доц. М.О.Колосов)

1. Основи ретросинтетичного аналізу

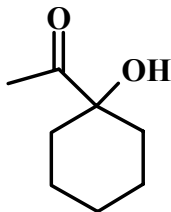
1а. Основні поняття ретросинтетичного аналізу. Позначення.

Трансформ (ретрореакція), ретрон, синтон. Види трансформів: розчленення, зчленення, перетворення функціональних груп, перегрупування тощо.

Синтетичні еквіваленти груп, сполук, реакцій, реагентів. Аналіз та його обернення. Прямі та обернені ретрони.

1б. Приклади синтетичних завдань. Синтез похідних кислот двома шляхами: $RCOOH \Rightarrow R^+ + COOH^-$ та $RCOOH \Rightarrow R^- + COOH^+$. Реальні реагенти, які відповідають цим синтонам. Окиснення подвійного зв'язку до двох карбонільних сполук: 1) алкен – озонід – відновлювальне розщеплення; 2) алкен – гліколь (через пероксиди, $KMnO_4$ або OsO_4) – розщеплення (за Кріге або за Малапрадом).

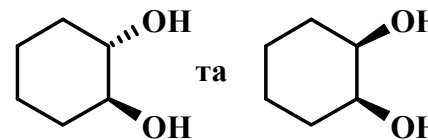
1в. Задачі.



- а) трансформ Гриньяра;
- б) синт. еквівалентність $-COCH_3$ та ацетиленід-іонів;
- в) синтез через літійовані дітіоацеталі альдегідів.



- а) аналіз з точки зору симетрії;
- б) радикальні та іонні синтони;
- в) реакція Вюрца та її сучасне застосування.



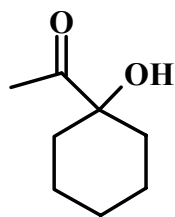
- а) цис- та транс-гідроксилювання алкенів;
- б) $KMnO_4$ та OsO_4 : переваги та недоліки;
- в) реакції Вудворда та Прево.

2. 1,1-Ретрон (X-C-Y та X-C=Y)

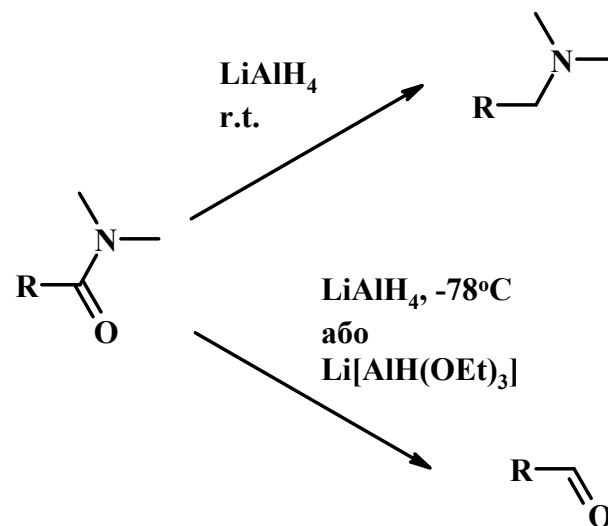
2а. Аналіз 1,1-ретрону: прями синтони. A_N -реакції CO-групи як основний шлях аналізу. Приєднання CN^- , HSO_3^- , HNR_2 , ROH , MH_4^- , реактивів Гриньяра тощо до карбонільної групи. Реакції А-Е карбоксильної групи (ацилування) та карбонільної групи (напр., утворення основ Шиффа). Взаємодія сполук типу $RCOX$ у реакціях ацилування, з реактивами Гриньяра, з R_2CuLi , комплексними гідридами. Синтез альдегідів з ортоформіатів, кетонів з нітрилів, відновлення нітрилів DIBAL-H, амідів $Li[AlH(OEt)_3]$.

2б. Приклади синтетичних завдань. Синтези: α -гідрокси- та α -амінокислот за Штрекером; α -хлоракрилонітрил з кетену та як його аналог для реакцій [2+2]циклоприєднання; диалкілацеталі (у т.ч. – циклічні) як захисні групи; ортоформіати з хлороформу;

2в. Задачі.



як 1,1-ретрон - 2 шляхи



механізм, причини

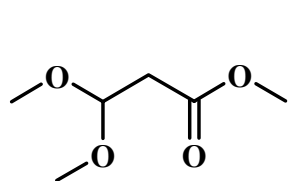
3. 1,2-Ретрон (X-C-C-Y, X-C-C=Y)

За. 1,2-Ретрон та його аналіз: пари прямий синтон + обернений синтон.

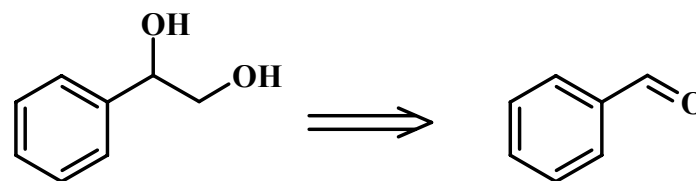
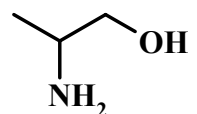
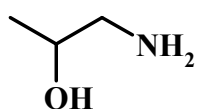
Основні шляхи спрощення 1,2-ретрону: 1) взаємодія епоксидів з нуклеофілами (RM , NaI , N_3^- , CN^- тощо); 2) α -галогенування карбонільних сполук та похідних кислот; 3) взаємодія карбонільних сполук з металорганічними сполуками типу $ROCH_2M$.

Зб. Приклади синтетичних завдань. Підхід до синтезу малонодінітрила як 1,1- та 1,2-ретрону. Реакція Реформатського. Галоформна реакція. Синтез α -нітроацетофенону. Регіоселективність реакції епоксидів на прикладі взаємодії пропіленоксиду з N_3^- , CN^- , RM . Синтез α -амінокислот за Штрекером: розгляд з точки зору 1,1- та 1,2-ретрону. Синтез новокаїну та димедролу: елементи 1,2-ретрону.

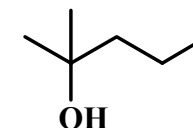
Зв. Задачі. Навести ретросинтетичний аналіз та синтез сполук:



за реакцією
Реформатського



використати $VnOCH_2Cl$



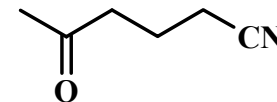
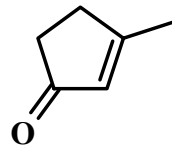
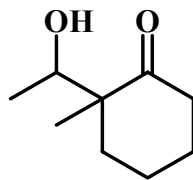
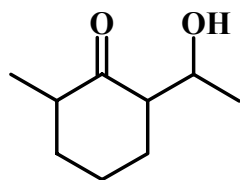
проаналізувати як
1,1- та 1,2-ретрон

4. 1,3-Ретрон ($X-C-C-C-Y$, $X=C-C-C=Y$, $X-C-C-C=Y$)

4а. 1,3-Ретрон та його аналіз. Пари прямих синтонів! Трансформи: Міхаеля (приєднання нуклеофілів до α,β -ненасичених сполук), альдольно-критонової конденсації (реакція силілових етерів енолів та літієвих енолятів з електрофілами), конденсації Кляйзена (у тому числі – з використанням допоміжних акцепторних груп), нуклеофільного приєднання до оксетанів. Інші довільні способи аналізу ретронів типу $X-C-C-C-Y$, $X=C-C-C=Y$, $X-C-C-C=Y$ та подібних. Мезомерія енолів, енолятів та α,β -ненасичених карбонільних сполук.

4б. Приклади синтетичних завдань. Синтез ацетоцтового естеру (за Кляйзеном), бензоїлоцтового естеру (порівняйте методи Синт. орг. преп., 2, 584 та Синт. орг. преп., 9, 84), синтез несиметричних похідних ацетоцтового естеру літіюванням ЛДА (сенс його використання, аналог - БМДА) похідних кислот та естерів з подальшою взаємодією з іншими естерами. Хлорпропаналь з акролеїну. Синтез бензальацетону та дибензиліденацетону.

4в. Задачі. Розписати загальні шляхи аналізу 1,3-ретрону! Навести ретросинтетичний аналіз та синтез таких сполук:

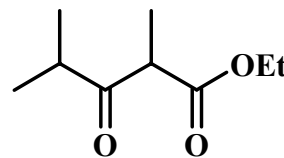
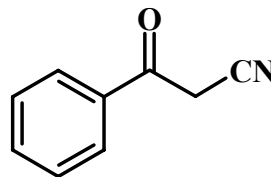
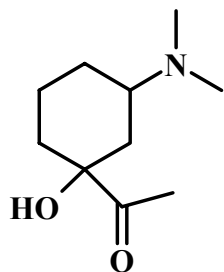


5. 1,3-Ретрон ($X-C-C-C-Y$, $X=C-C-C=Y$, $X-C-C-C=Y$)

5а. Повторення. 1,3-Ретрон та його аналіз. Трансформи: Міхаеля (приєднання нуклеофілів, зокрема – енолятів – до α,β -ненасичених сполук), альдольно-критонової конденсації, конденсації Кляйзена, нуклеофільного приєднання до оксетанів. Інші способи аналізу 1,3-ретрону.

5б. Повторення (приклад синтетичних завдань). Алкілування ацетооцтового естеру за C(2)-, C(4)-положенням та за атомом кисню. Використання LDA: причини, пояснення, можливості. Синтез несиметричних похідних ацетооцтового естеру, алкілування естерів, карбонових кислот, кетонів через еноляти та еноли. Альдольно-критонова конденсація: застереження, обмеження, шляхи регіоселективного перебігу.

5в. Задачі. Навести ретросинтетичний аналіз та синтез сполук:

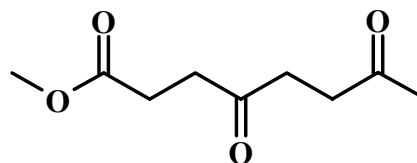
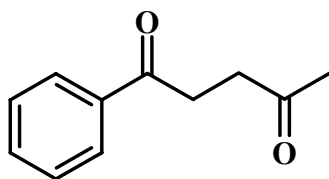


1,4-Ретрон (осн.: $X=C-C-C-C=Y$)

6а. 1,4-Ретрон та його аналіз. Трансформ Штеттера як один з найперспективніших способів аналізу. Приєднання до α,β -ненасичених сполук альдегідів у вигляді літійованих дітіоацеталів та через похідні тіазолію. Інші способи: алкілування енолятів галогенкетонами та епоксидами.

6б. Приклади синтетичних завдань. Синтез гексан-2,5-діону: а) через взаємодію хлорацетону з ацетооцтовим естером; в) з ацетальдегіду та метилвінілкетону. Синтез гексан-2-он-5-олу через взаємодію пропіленоксиду з ацетооцтовим естером.

6в. Задачі. Навести ретросинтетичний аналіз та синтез сполук:

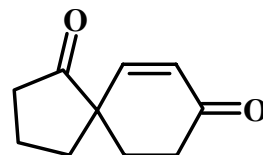
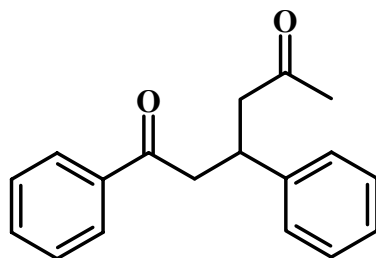


1,5-Ретрон (осн.: $X=C-C-C-C-C=Y$)

7а. 1,5-Ретрон та його аналіз. Основний шлях спрощення 1,5-ретрону як зведення його до 1,3-ретрону, а саме - приєднання за Міхаелем енолятів як двовуглецевих нуклеофілів (у т.ч. – ацетооцтового естеру) до α,β -ненасичених сполук.

7б. Приклади синтетичних завдань. Приклади взаємодії ацетооцтового естеру, ацетилацетону з α,β -ненасичених сполуками (та подальшим гідролізом та декарбоксілюванням). Анелювання за Робінсоном, його регіоселективність та відповідна ретрореакція. Кетон Віланда-Мішера.

7в. Задачі. Навести ретросинтетичний аналіз та синтез сполук:

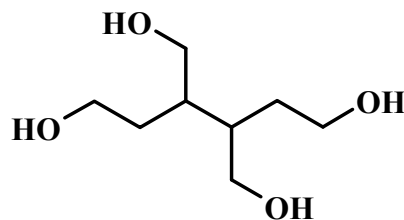
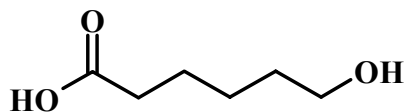


1,6-Ретрон (осн.: $X=C-C-C-C-C-C=Y$)

8а. 1,6-Ретрон та його аналіз. Основні шляхи: створення, модифікація та розщеплення шестичленних циклів. Реакції Дільса-Альдера, Бьорча, анелювання за Робінсоном та відповідні трансформи. Потужні реакції розщеплення: 1) гідроксилування подвійного зв'язку з розщепленням діолів; 2) реакція Байєра-Віллігера. Аналіз 1,6-ретрону на базі [3,3]-сигматропних перегрупвань (Кляйзена, Коупа, Керрола-Каймела тощо).

8б. Приклади синтетичних завдань. Синтез евгенолу, синтез ювенільного гормону метелика сесерія.

8в. Задачі (1,6-ретрон). Навести ретросинтетичний аналіз та синтез сполук:



Основна література

(також для наступних лекцій та семінарських занять)

Методи синтезу:

1. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия (тт. 1-4). М., МГУ (разные издания).
2. Clayden J., Greeves N., Warren S. Organic Chemistry. Oxford Press (diff. ed.).
3. В. Смит, А. Бочков, Р. Кейпл. Органический синтез: наука и искусство. М., Мир, 2001.
4. <http://www.chem.msu.su/rus/teaching/djadchenko-synthmethods/welcome.html>
5. <https://www.masterorganicchemistry.com/>
6. <https://www.organic-chemistry.org/>

Планування синтезу та ретросинтетичний аналіз:

1. В. Смит, А. Бочков. Органический синтез. Цели, методы, тактика, стратегия. М., Наука, 1987.
2. Пейн Ч., Пейн Л. Как выбирать путь синтеза органического соединения. М., Мир, 1973.
3. <http://www.chem.msu.su/rus/teaching/brusova1/welcome.html>