

IV 521277

IRINA ZARAFU

LUCIA IVAN

SINTEZE ORGANICE FINE

PROBLEME

Editura Universității din București

IRINA ZARAFU

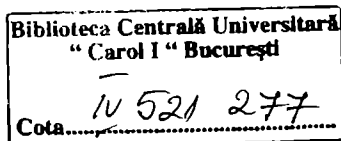
LUCIA IVAN

SINTEZE ORGANICE FINE

PROBLEME

EDITURA UNIVERSITĂȚII DIN BUCUREȘTI
2003

Referenți științifici: Prof. dr. **Ion Baci**
Prof. dr. **Adalgiza Ciobanu**



652/12

B.C.U. "CAROL I" BUCUREȘTI



G20126723

© Editura Universității din București
Șos. Panduri, 90-92, București - 76235; Telefon/Fax: 410.23.84
E-mail: editura@unibuc.ro
Internet: www.editura.unibuc.ro

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
ZARAFU, IRINA

Sinteze organice fine / Irina Zarafu, Lucia Ivan – București:

Editura Universității din București, 2003

p.; cm.

Bibliogr.

ISBN 973-575-733-8

I. Ivan, Lucia

54.07:547

CUPRINS

1. Introducere.....	3
2. Proiectarea sintezei unui compus organic.....	5
1.1. Generalități.....	5
1.2. Exerciții.....	10
3. Concluzii.....	38
3. Bibliografie.....	40
4. Abrevieri.....	41

Introducere

Sinteza organică poate fi considerată atât ca expresia cea mai specifică și completă a chimiei organice, cât și ca o tehnologie a asamblării atomilor (tehnica semnifică arta în limba greacă). Marele chimist organician R.B. Woodward aprecia: “Sinteza organică este fascinantă, plină de neprevăzut, provocantă; ea poate fi integrată în marea artă”.

În mod practic sinteza compușilor organici vizează transformarea unei substanțe cu structură cunoscută, printr-o serie definită de reacții, rațional dirijate, în compuși ce posedă structura moleculară dorită.

Sinteza organică constituie punctul nodal al chimiei organice și urmărește obținerea de molecule cu structură cunoscută, de importanță teoretică și aplicativă, sinteza în laborator a produșilor naturali, după cum și obținerea unor noi compuși încă necunoscuți.

Sinteza organică mai are și rolul de a studia și clasifica multitudinea reacțiilor, dar și de a descoperi noi reacții și noi strategii care să permită abordarea și selectarea căilor optime de obținere a compușilor organici. Orice moleculă organică cunoscută poate fi sintetizată prin căi diferite, uneori relativ numeroase.

Cea mai bună sinteză a unei substanțe implică conversia materiilor prime disponibile și ieftine în produsul dorit prin cel mai mic număr de etape și cel mai mare randament total și se realizează prin aplicarea unei strategii rațional alese.

Realizarea propriu-zisă a sintezei totale a unei molecule organice cu structură complexă implica două etape principale:

1. Proiectarea, respectiv conceperea sintezei

2. Obținerea în practica de laborator a produsului dorit, în anumite cazuri și industrial prin aplicarea metodei selectate, operațiune finalizată prin separarea și purificarea compusului.

Trebuie menționat că realizarea practică a sintezei compusului dorit prezintă o dificultate sporită și un consum mai mare de timp și substanțe intermediare, comparativ cu conceperea și selectarea metodei care se impune a fi aplicată. Instrumentul de lucru al sintezei organice este constituit de complexul de reacții (~50.000 de reacții) ce pot fi utilizate în conceperea diferitelor căi de preparare a compusului dorit.

În lucrarea de față, se vor prezenta noțiuni generale și moderne privitoare la conceperea sintezei însoțite de exerciții și probleme aferente cursului de “Sinteze organice fine”, în concordanță cu programul și planul de învățământ aprobat de Ministerul Educației și Cercetării.

Autorii

Cap. 1. Proiectarea sintezei unui compus organic-exerciții și probleme

1.1. Generalități.

Proiectarea sintezei unui compus organic prezintă o importanță deosebită pentru obținerea în laborator, în condițiuni optime, a acestui produs. Trebuie menționat ca în general această importanta operațiune este influențată de o multitudine de factori, ca de exemplu structura compusului, materiile prime disponibile, complexul de reacții aplicat, strategia aplicată, etc.

Conceperea sintezei, pentru orice tip de moleculă organică, implică, de obicei, un procedeu de lucru în trepte, de la structura produsului final înapoi la materiile prime accesibile.

Sinteza organică modernă [1-3] realizează proiectarea unei sinteze prin aplicarea “metodei retrosintetice (analiza retrosintetică)”, respectiv un sistem logic bazat pe lucrul în etape consecutive, care poate permite utilizarea calculatorului.

Se impune prezentarea unor noțiuni utilizate în analiza retrosintetică:

Molecula țintă (TGT)	-molecula propusă a fi sintetizată (Target semnifică țintă)
Analiza retrosintetică	-proces de scindare în trepte a moleculei țintă
Scindare sau deconexiune	-reacție inversă unei sinteze; operațiune imaginară care ajută la determinarea moleculelor cu structură simplă-materiile

prime inițiale.

- Modificare de grupă funcțională (FGI) - operațiune utilizată pentru a putea realiza ulterior scindarea cu simplificarea a moleculei.
- Sinton - fragment teoretic, de obicei un anion sau cation, ce rezultă dintr-o deconexiune; un intermediar de reacție.
- Echivalent sintetic - compus purtător al sintonului (sintonul de obicei este instabil și nu poate fi separat și utilizat).
- Legătură strategică - legătură care prin scindare permite formarea de sintoni, capabili printr-o reacție reală să refacă legătură inițială supusă deconexiunii.
- Retron - subunitate structurală a cărei prezență în moleculă asigură realizarea unui anumit tip de transformare; aceasta subunitate trebuie să fie prezentă în molecula ce urmează a suporta modificarea.
- Arbore ExTGT - totalitatea căilor de sinteză imaginate pe baza aplicării analizei retro (eventual asistate de calculator); înlesnește realizarea și selectarea metodei optime.

Procesul de sinteză:

-este reprezentat printr-o săgeată

simplă →

-procesul este o reacție

-reacția este realizată prin acțiunea unui reactiv asupra substratului (produs inițial, materia primă).

Procesul de retrosinteză:

-este reprezentat printr-o săgeată

dublă ⇒

-procesul este o transformare imaginară

-transformarea duce la sintoni care permit, prin lucru în trepte, să se ajungă la produșii inițiali (materii prime).

Schema retrosintezei

Deconexiune sau transformare

TGT

⇒

Sinton

∴ ∴ ∴ ∴ ∴ > Reactivi

Produs țintă

În vederea realizării retrosintezei se efectuează frecvent o serie de operațiuni (tabelul 1) ce vizează modificarea scheletului (deconexiuni, conexiuni, transpoziții), modificări ale grupărilor funcționale (oxidări, reduceri, blocări, deblocări, etc) și transformări secundare (introducerea sau eliminarea unei funcțiuni auxiliare).

Tabelul 1

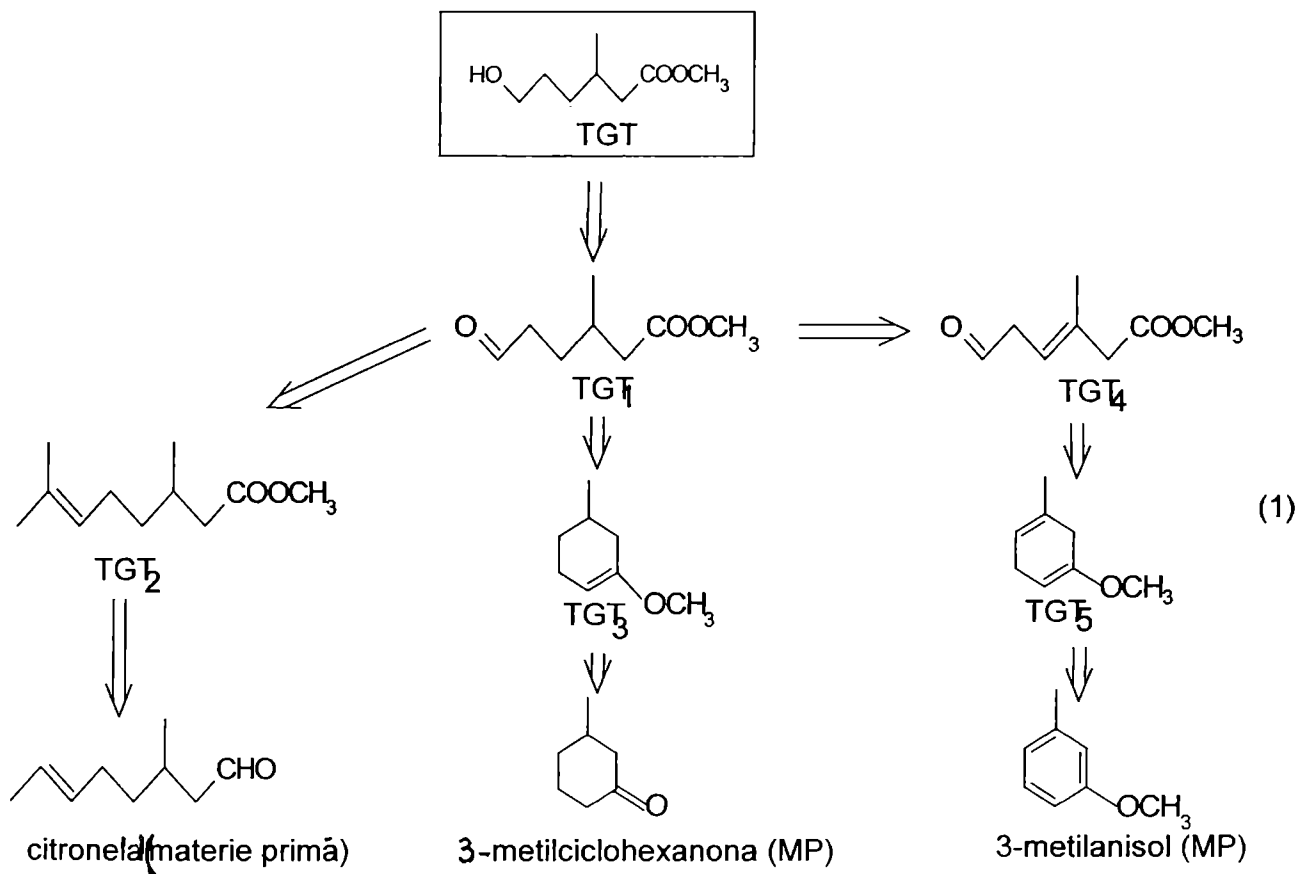
Modificări operate în cazul analizei retrosintetice.

Tip de modificare	Exemplificare
Deconexiune (scindare)	$R-R \begin{matrix} \nearrow \\ \searrow \end{matrix} \begin{matrix} R' + R' \\ R_a^+ + R_d^- \end{matrix}$
Conexiune	
Transpoziție	
Modificare de grupări funcționale (FGI)	
Transformări secundare	

Prin operațiune de retrosinteză se caută precursorul fiecărei molecule rezultată în fiecare etapă intermediară ca urmare a modificărilor care s-au

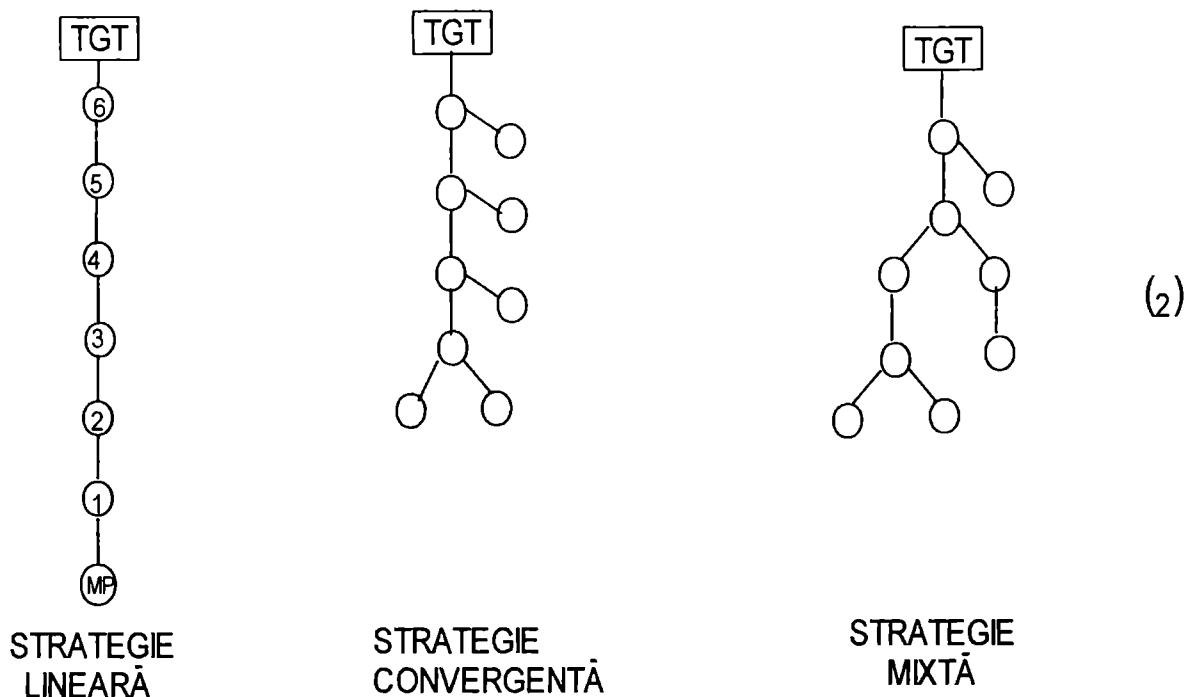
preconizat pe parcursul analizei. Acest procedeu logic și în trepte permite realizarea arborelui ExTGT și stă la baza elaborării și selectării metodei optime de sinteză.

In schema 1 este exemplificata analiza retro a esterului metilic al acidului 6-hidroxi-3-metilhexanoic (TGT).



Importanța analizei retrosintetice constă, după cum s-a menționat, în determinarea materiilor prime, a căilor de sinteză (arbore ex-TGT) și în selecționarea metodei optime. În cazul selecționării, de o importanță deosebită apare strategia ce se utilizează pentru fiecare cale care să permită scăderea

numărului de etape, creșterea randamentului și evitarea altor dificultăți prezente în unele reacții. Tipurile de strategie utilizate, în funcție de complexitatea structurii și alți factori, pot fi: lineară, convergentă și mixtă (Schema 2).



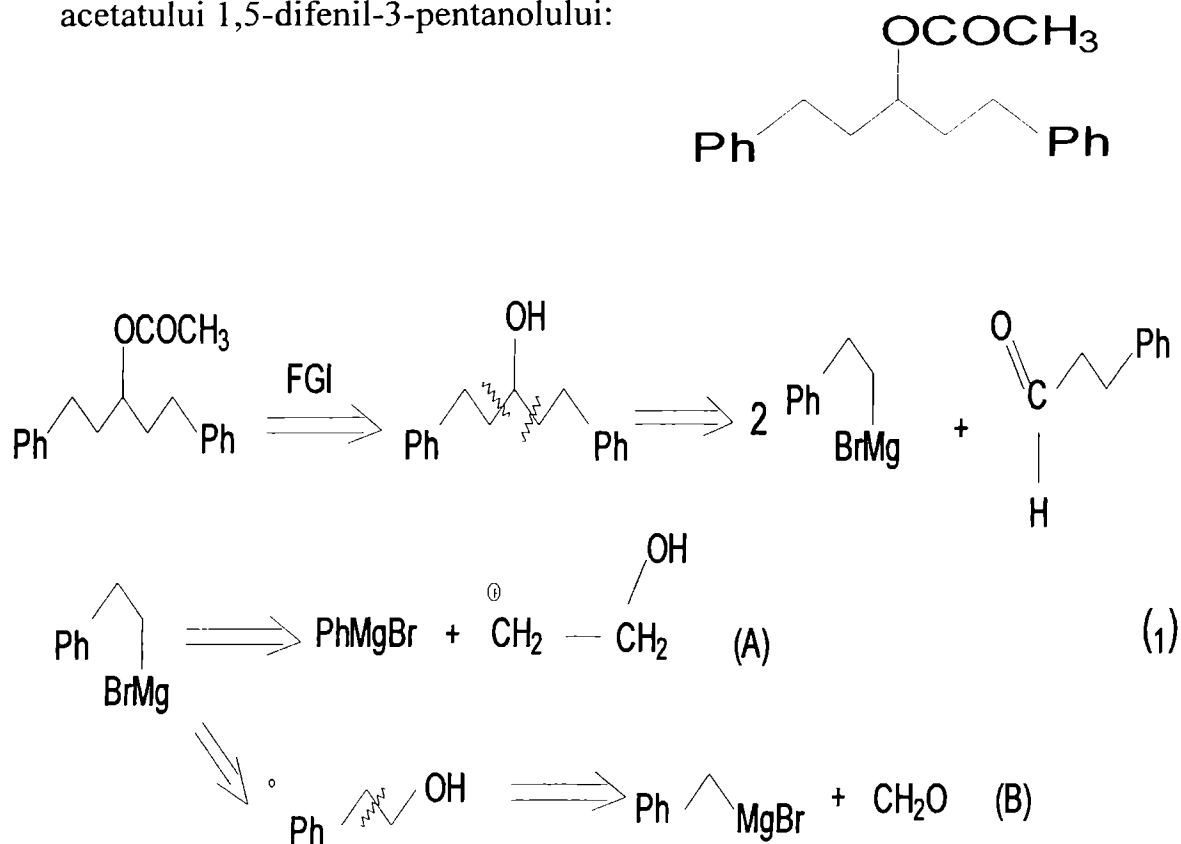
Selectarea metodei optime de sinteză, în cazul proceselor ce se desfășoară în mai multe etape, de obicei vizează strategia mixtă pentru a putea reduce numărul de etape și mări randamentul.

1.2. Exerciții.

În vederea evidențierii interesului practic pentru sinteza organică a metodei retrosintetice se vor prezenta o serie de exerciții rezolvate care evidențiază, în cazul unor compuși structura relativ simplă, analiza retrosintetică ce a stat la baza stabilirii căii aplicate în sinteza compușilor

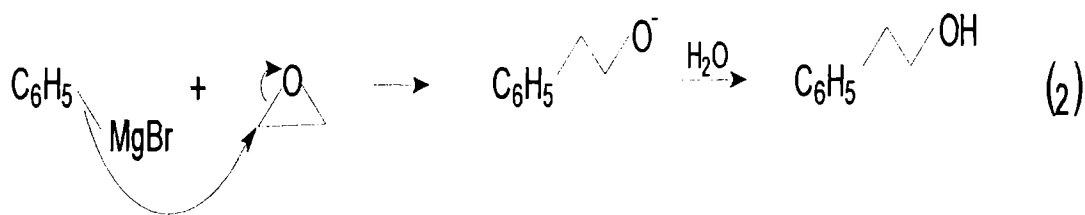
analizați. De menționat că în rezolvarea exercițiilor prezentate se indică o singură cale selectată din multitudinea de posibilități existente.

1. Să se realizeze schematic analiza retro și sinteza aplicată în practică a acetatului 1,5-difenil-3-pentanolului:

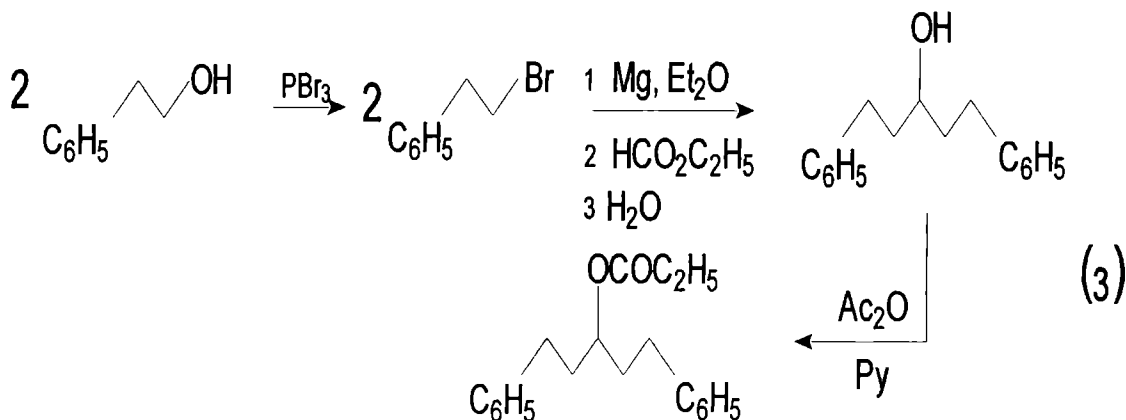


Din cele două căi s-a optat pentru calea (A) având în vedere că cealaltă cale (B) permite obținerea alcoolului β-feniletic numai cu randament de 40% datorită reacțiilor secundare (spre exemplu de polimerizare, datorată formării în cazul reacției Grignard a radicalilor benzil etc).

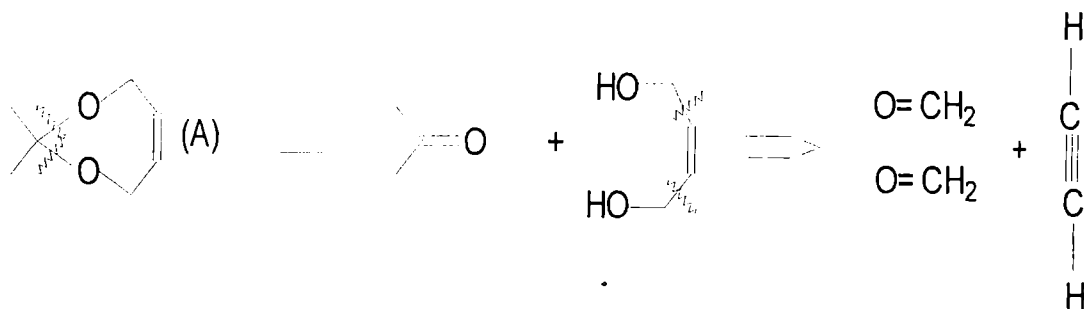
Sintonul acceptor de tipul $\overset{\text{OH}}{\text{C}}\text{H}_2 - \text{CH}_2$ are drept echivalent sintetic etilenoxidul. Obținerea cu randamente satisfăcătoare a alcoolului β -feniletic se realizează conform schemei 2.



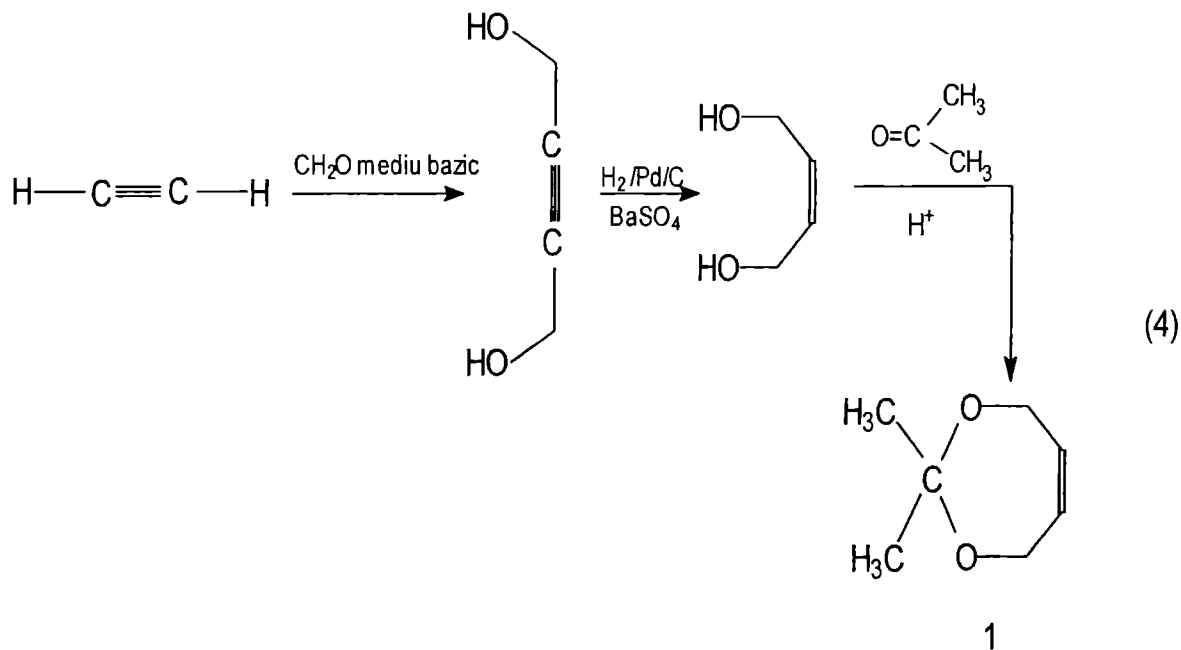
Deci, materiile prime sunt bromura de benzil, etilenoxidul și esterul etilic al acidului formic și poate fi reprezentat prin schema 3.



2. Analiza retro și sinteza realizată de chimistul american Corey a compusului intermediar utilizat în sinteza maytansinei-compus antitumoral:

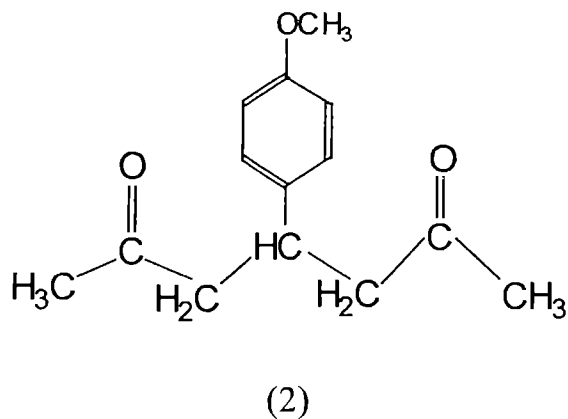


Sinteza a utilizat acetilena și aldehida formică (schema 4).

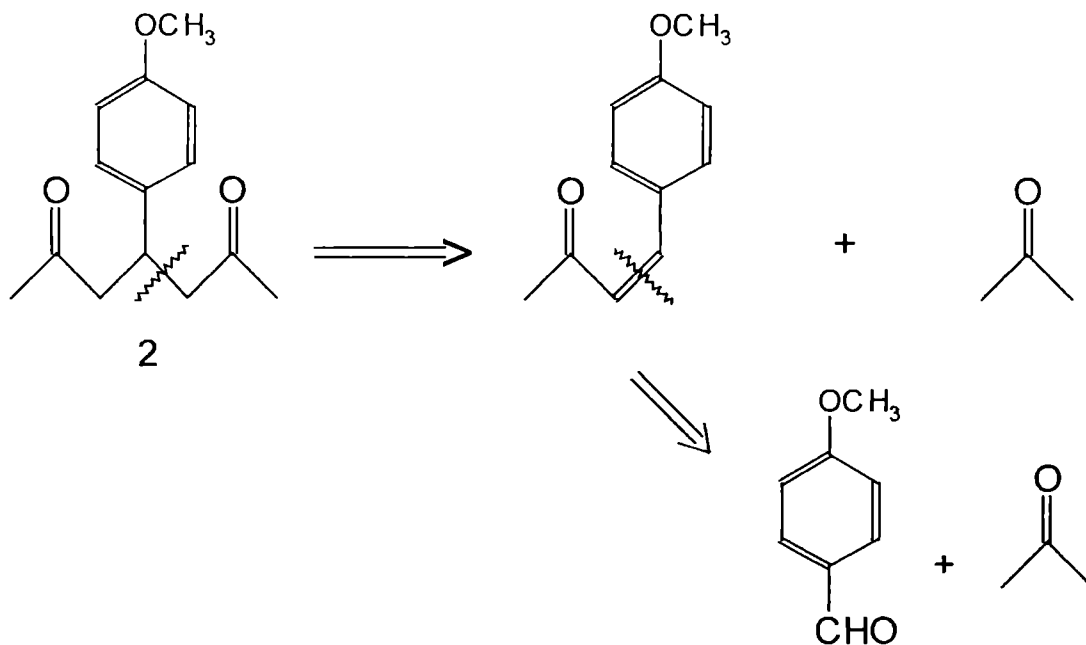


Menționam că 1,4-butendiolul intermediar trebuie să posede cele două grupe în cis pentru a putea forma acetalul 1.

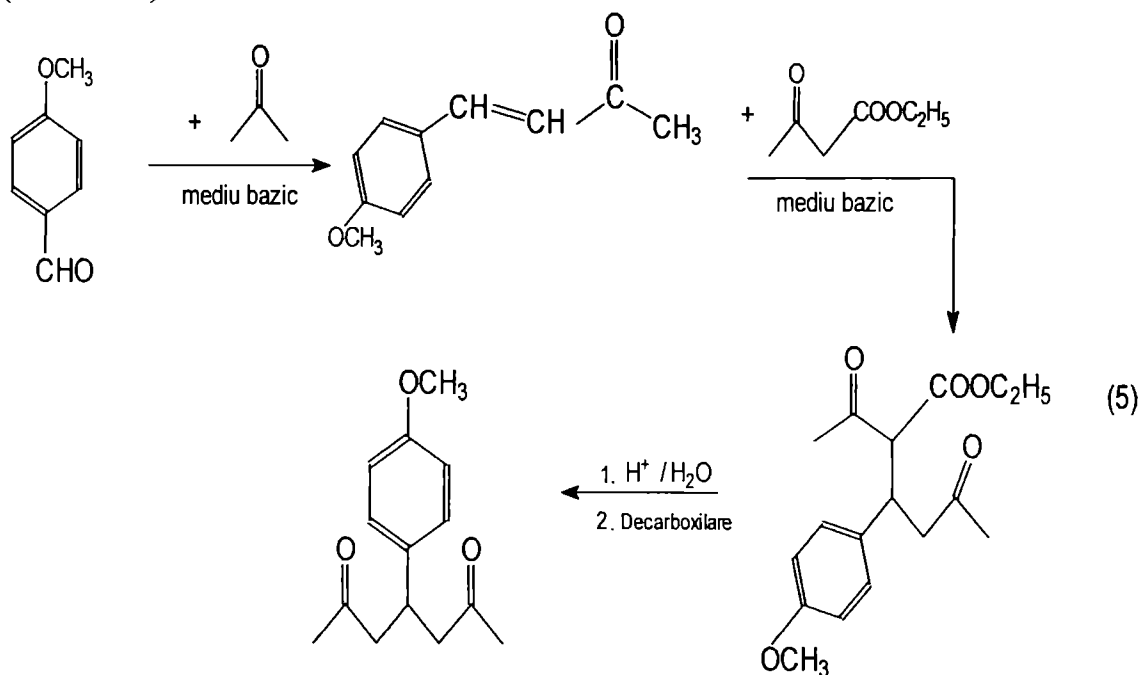
3. Analiza retro și sinteza 1,5-dicetonei (2).



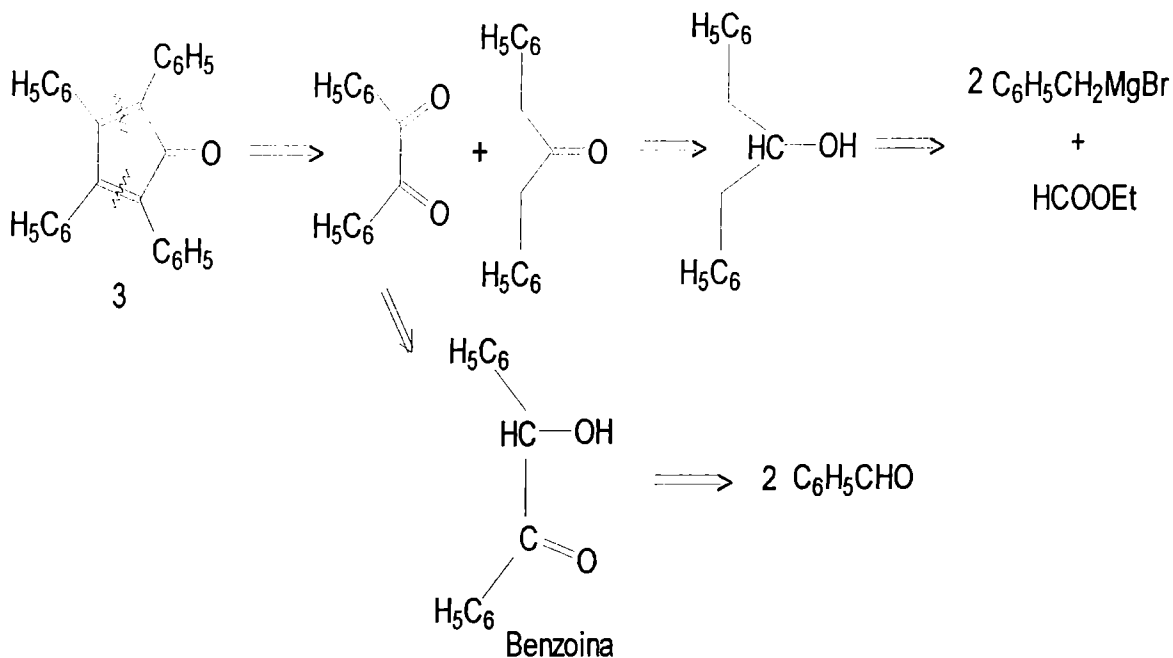
Analiza retro :



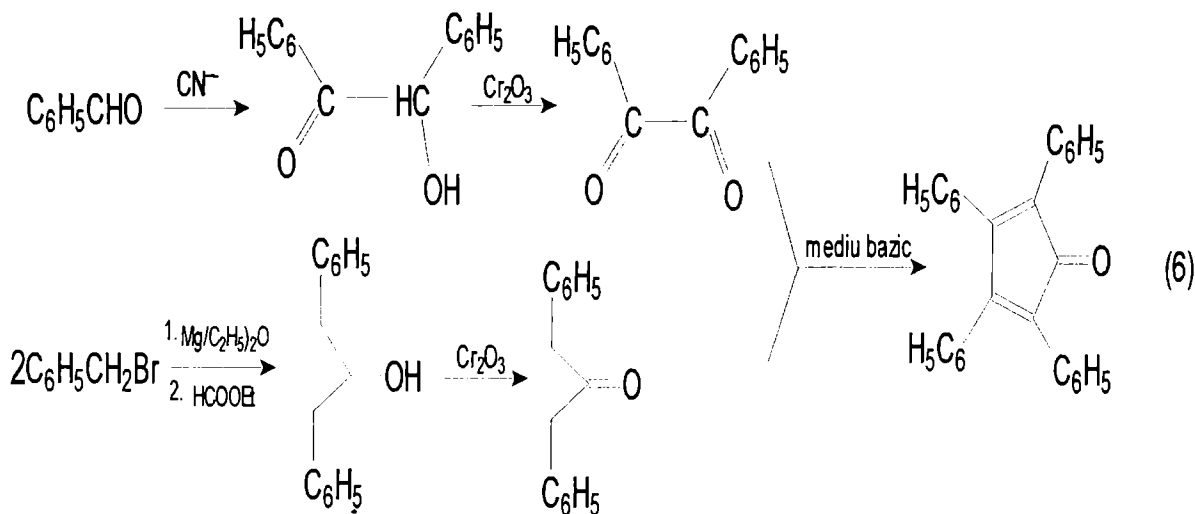
Sinteza are loc cu randamente bune utilizând ca materii prime p-metoxibenzaldehida, acetona și esterul etilic al acidului 3-cetobutiric (schema 5).



4. Realizați analiza retrosintetică și prezentați metoda de sinteză posibil de aplicat în practica de laborator a 2,3,4,5-tetrafenilciclopentadienonei (3).

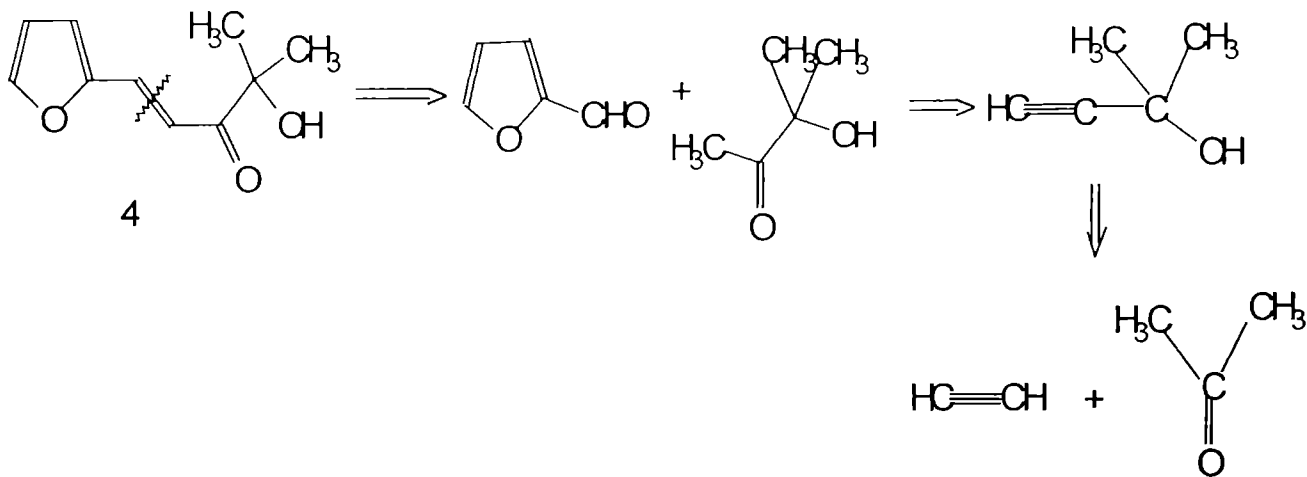


Materiile prime utilizate sunt : aldehida benzoică, bromura de benzil, esterul etilic al acidului formic și reactivi anorganici. Sinteza poate fi reprezentată prin schema 6.

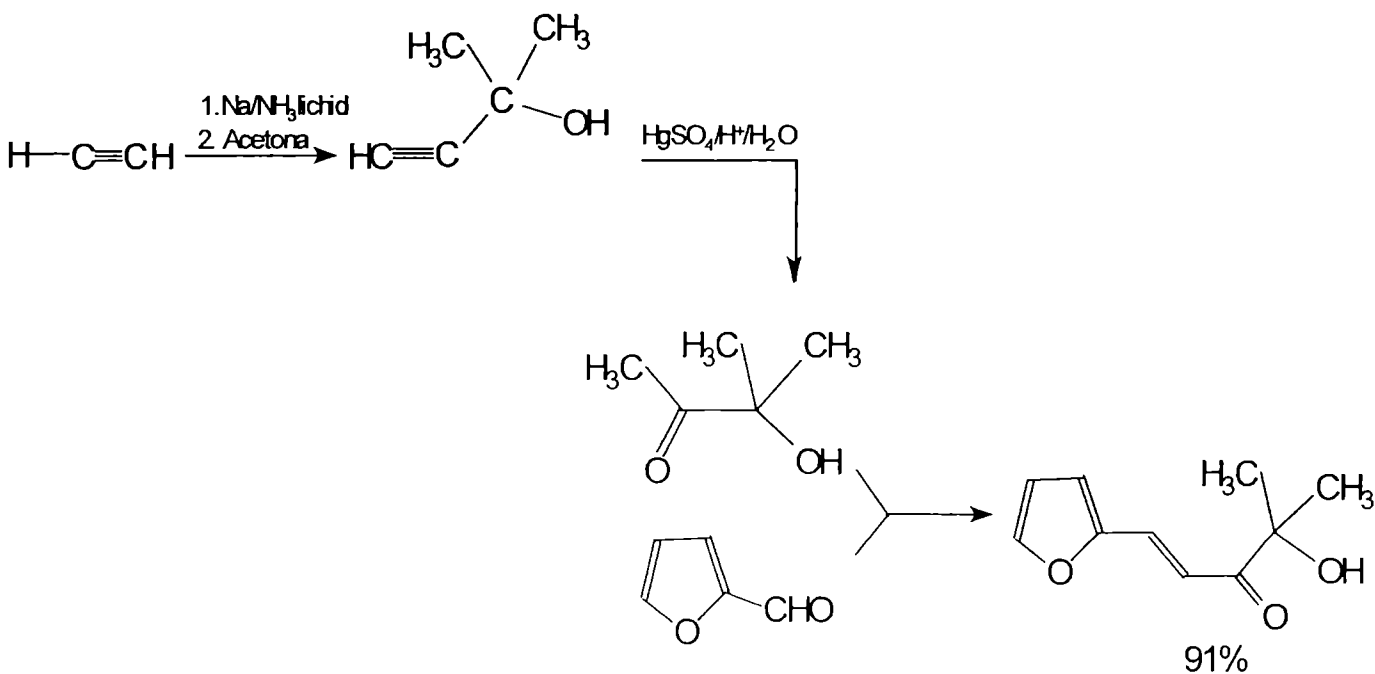


Strategia aplicată este convergentă.

5. Să se prezinte analiza retrosintetică și calea de sinteză selectată în vederea obținerii α -hidroxicetonei (4).

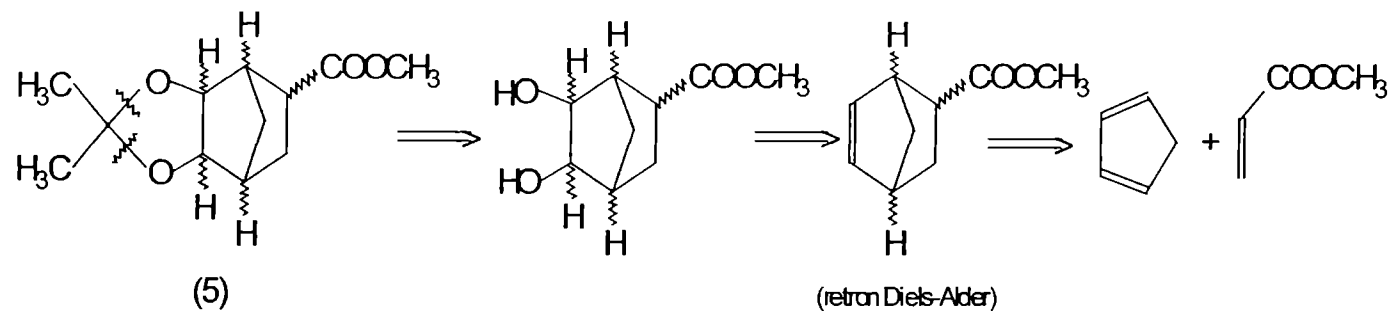
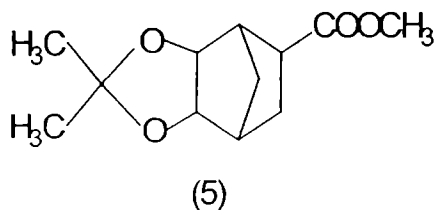


Materiile prime utilizate sunt furfurotul și acetilena; se utilizează strategia convergentă.

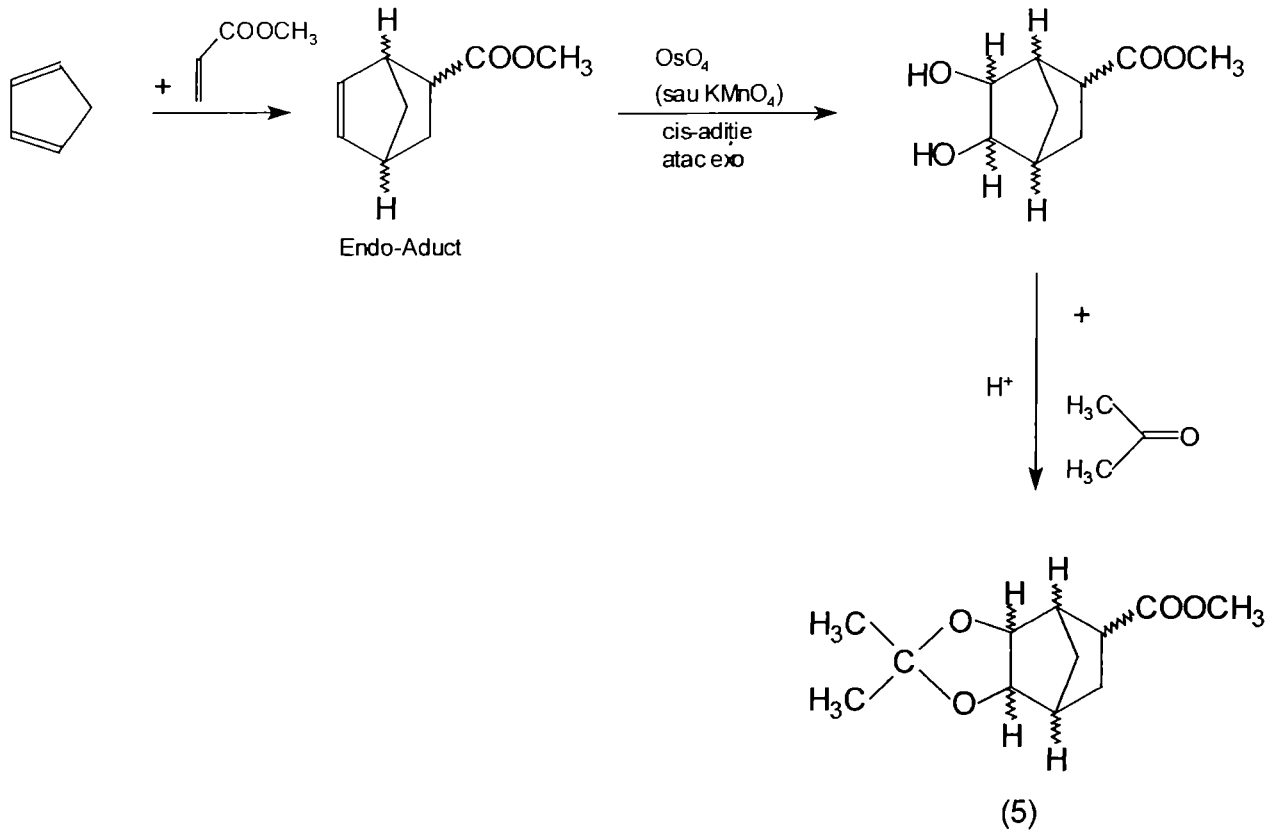


6. Să se prezinte analiza retrosintetică și sinteza selectată a esterului metilic al cetalului acidului dihidroxibicicloheptancarboxilic (5).

Analiza retrosintetică :

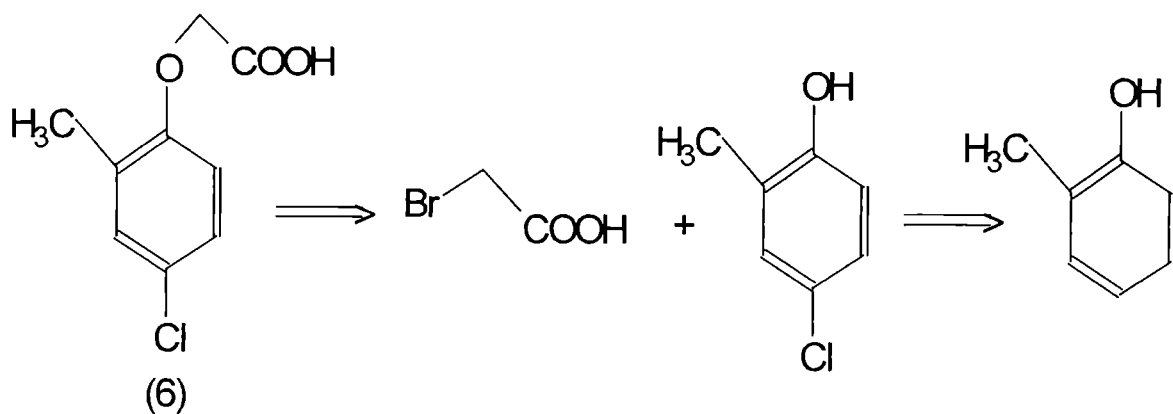


Sinteza selectată se axează pe materiile prime: ciclopentadiena și acrilatul de metil și pe selectivitatea reacțiilor Diels-Alder și dihidroxilare cis.

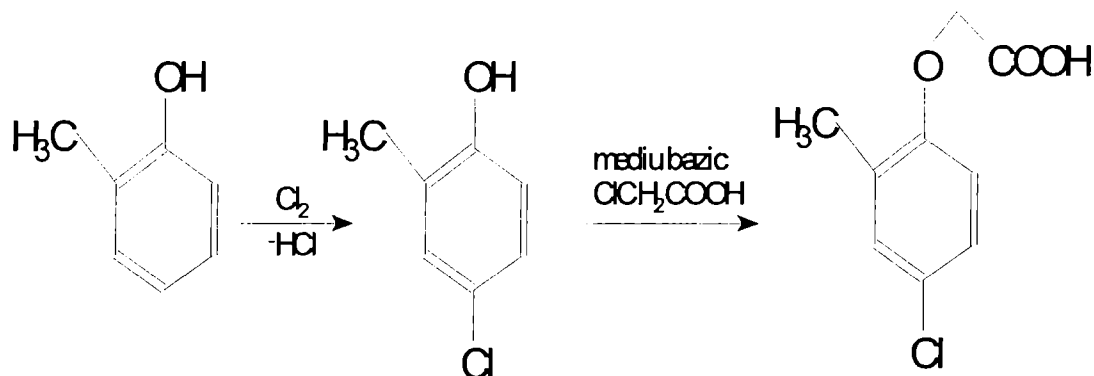


7. Realizați analiza retrosintetică și selectați metoda de sinteză accesibilă a hormonului MCPA cu structura(6).

Analiza retrosintetică :

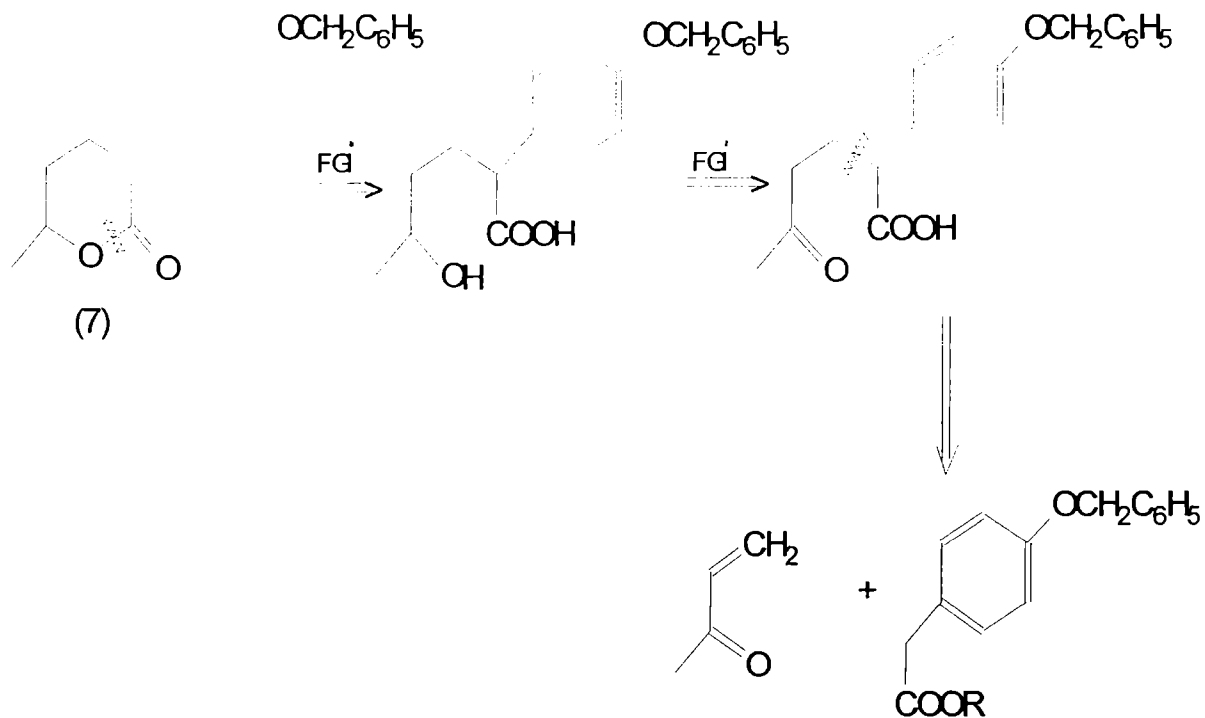


Sinteza compusului (A) utilizează o-crezolul și acidul monocloracetic (datorită costului mai redus) (Schema 9).



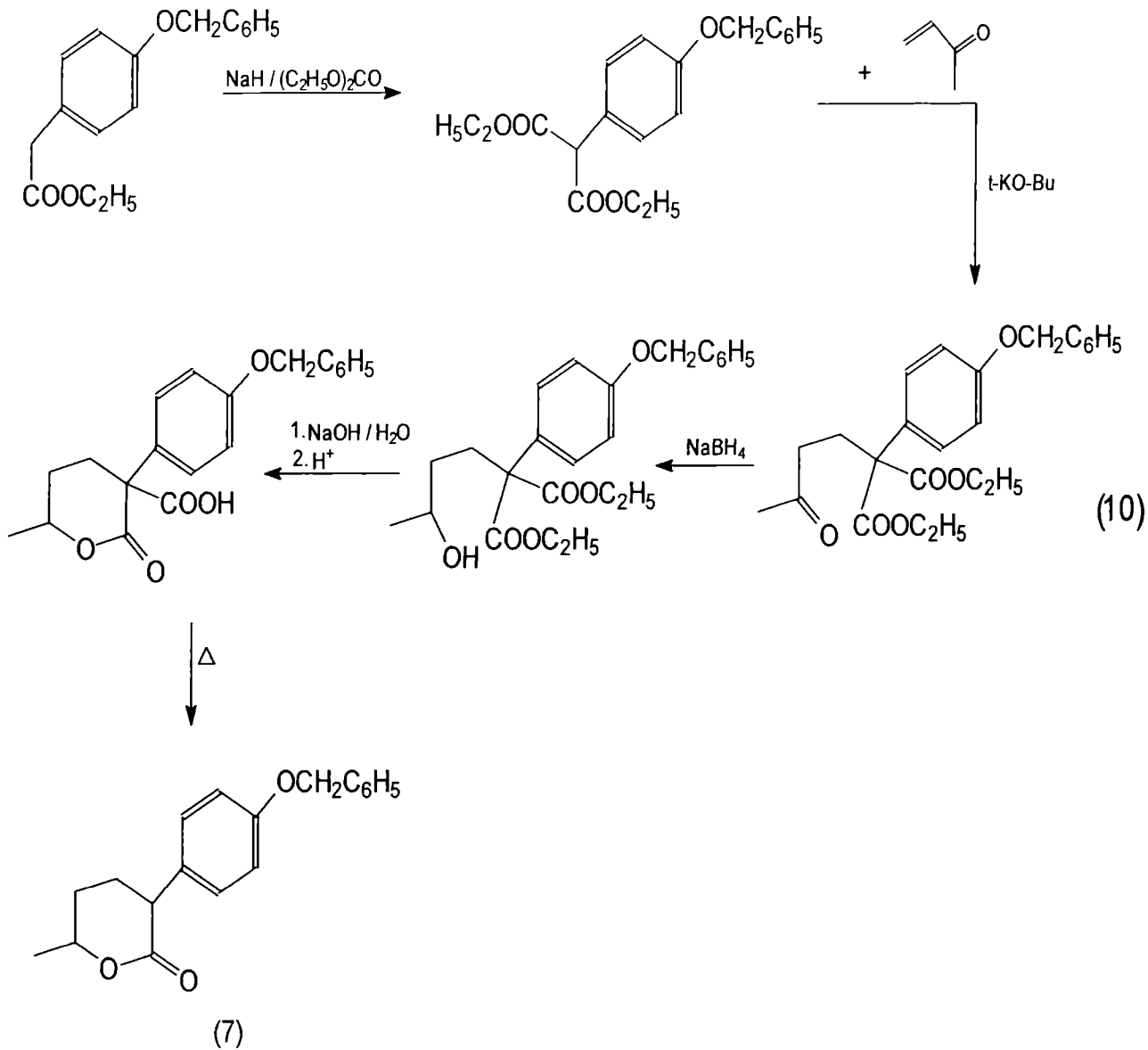
Metoda utilizează materii prime ieftine și accesibile ; randamentul și puritatea produsului depind, desigur, de respectarea condițiilor optime de reacție.

8. Să se realizeze analiza retrosintetică și sinteza selectată în vederea obținerii intermediarului cheie (7) utilizat în sinteza cedrenului.

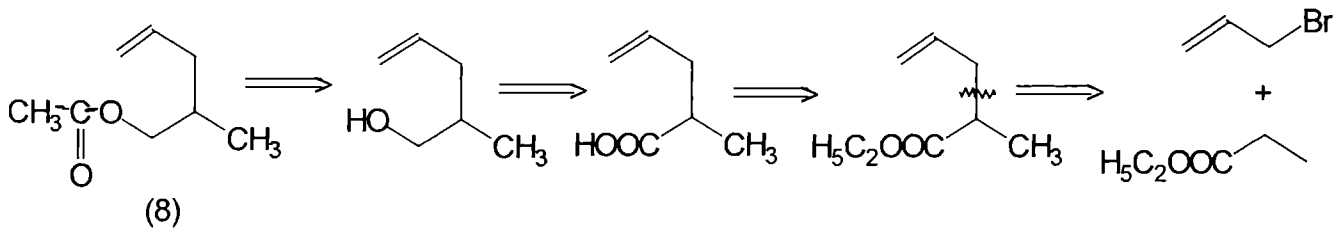


Procesul important utilizat în sinteza intermediarului (7) este reacția Michael.

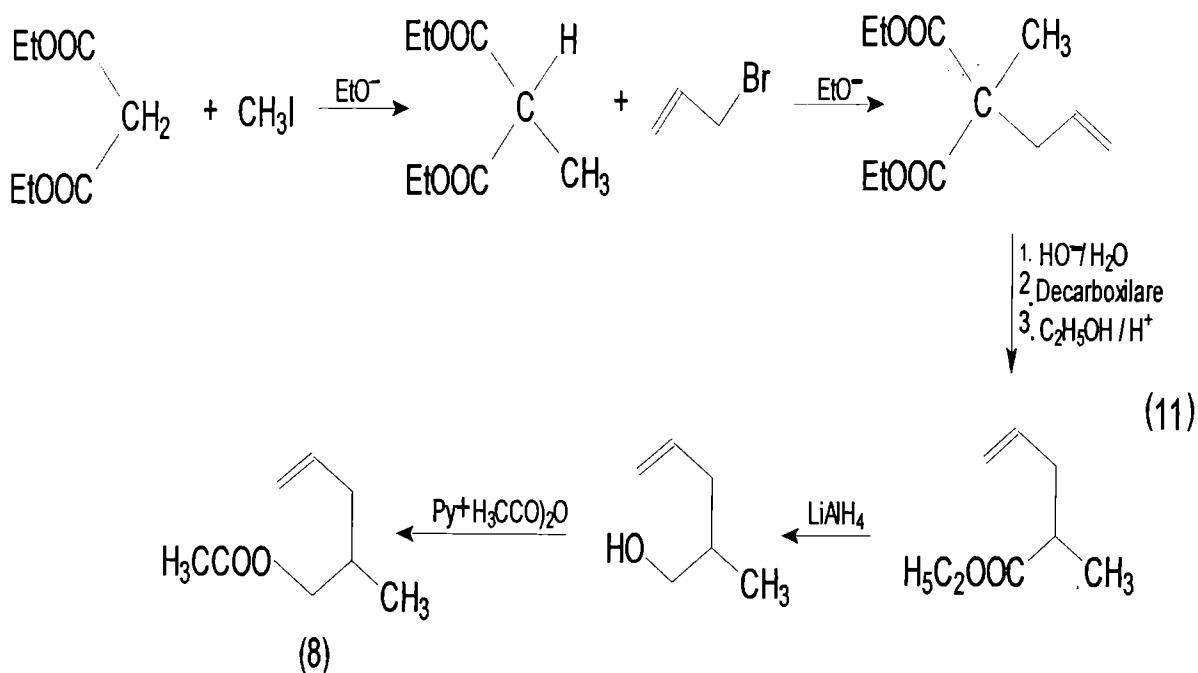
Esterul acidului benziloxifenilacetic utilizat în reacție trebuie în prima etapă activat pentru a putea asigura buna desfășurare a condensării cu metil-vinil-cetona (Schema 10).



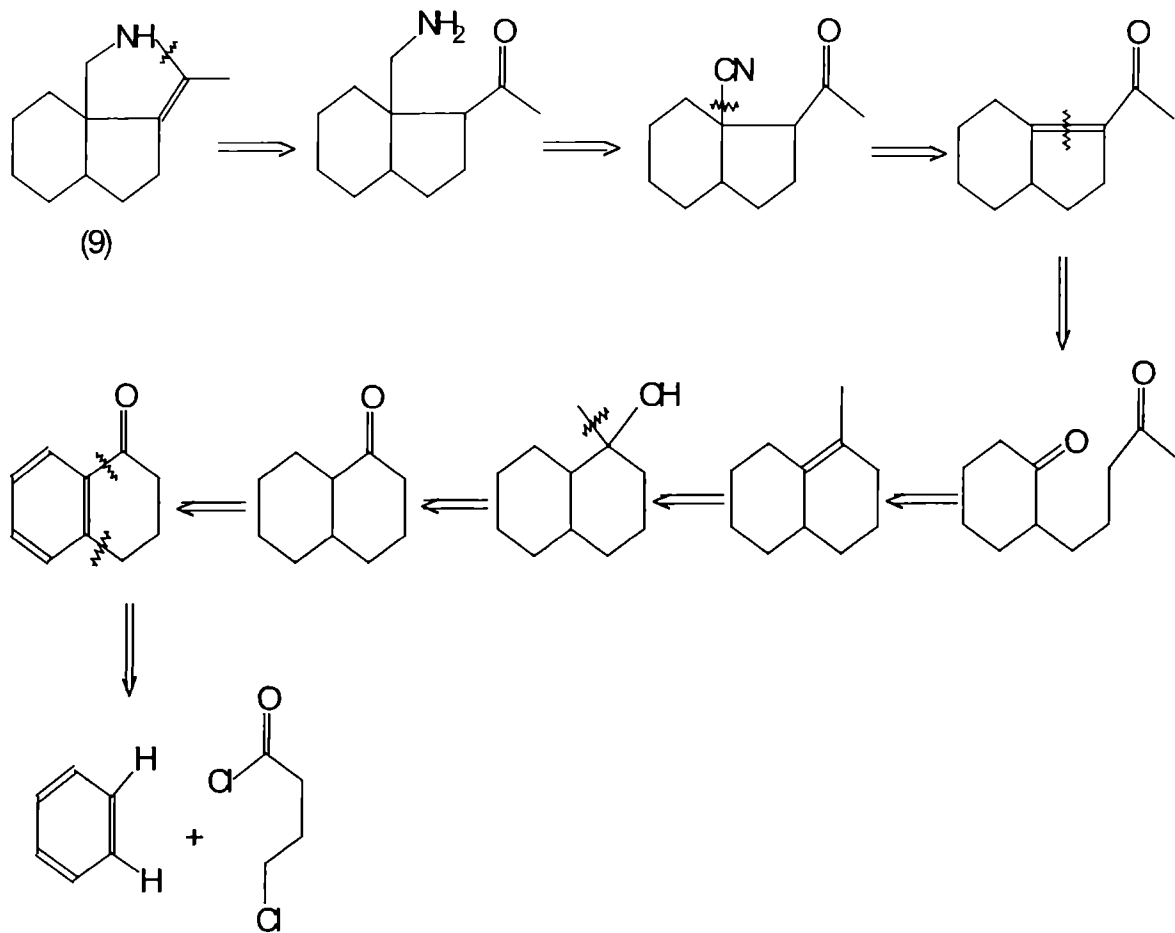
9. Să se realizeze analiza retro și sinteza selectată metodei de obținere a acetalului de 2-metil-4-pentenol (8).



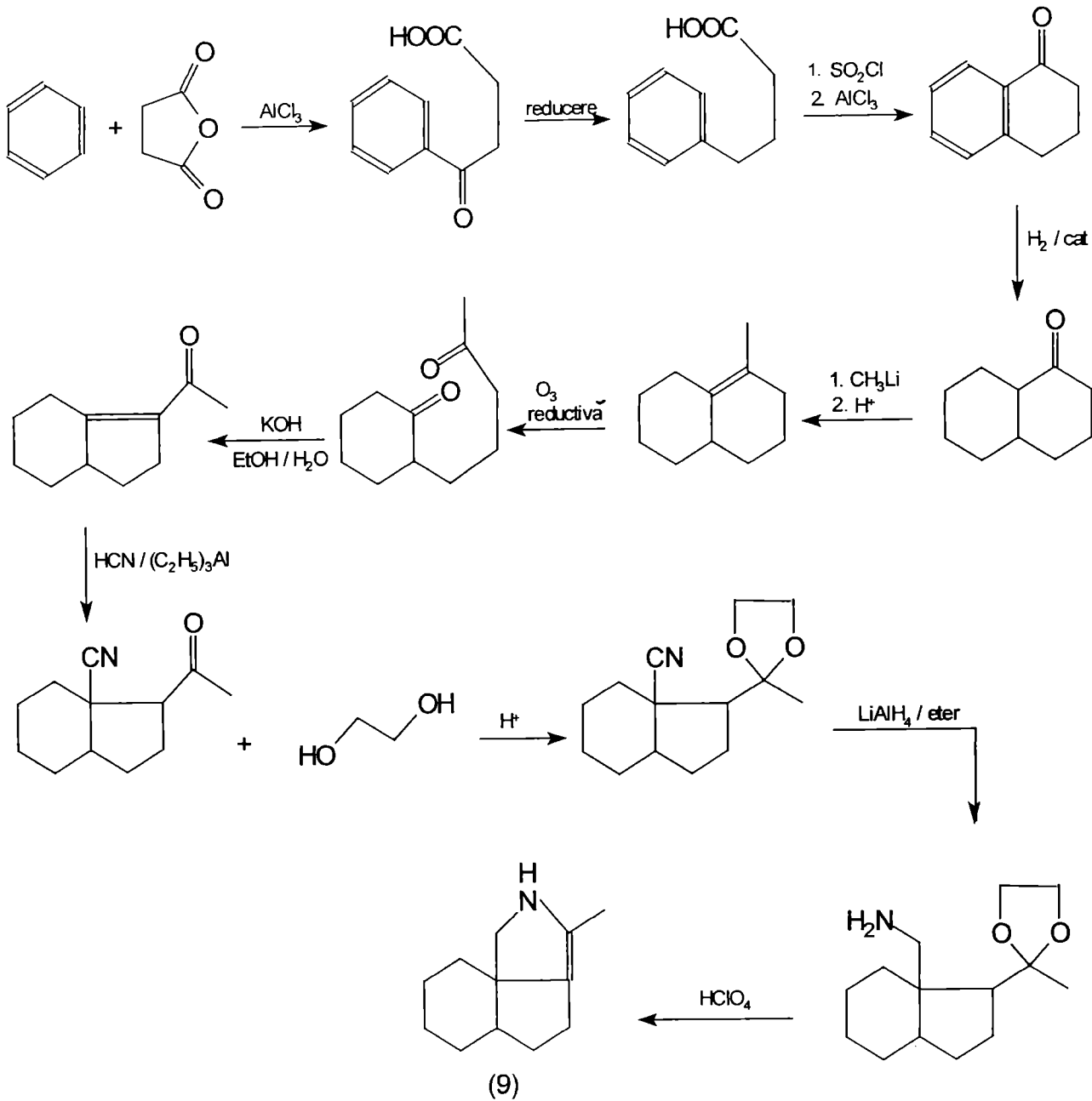
Sinteza implică introducerea unei grupe suplimentare de activare în molecula esterului etilic al acidului propionic (indicat ca materie primă) pentru ca reacția cu bromura de alil să se desfășoare în bune condițiuni. Realizarea acestei operațiuni determină utilizarea în calitate de produs inițial (materie primă) a malonatului de etil (schema 11).



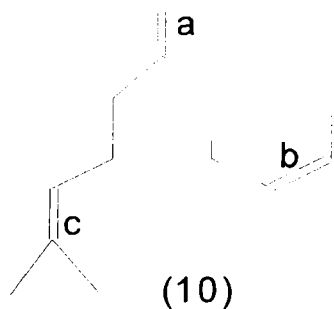
10. Să se realizeze analiza retrosintetică a compusului heterociclic (9).



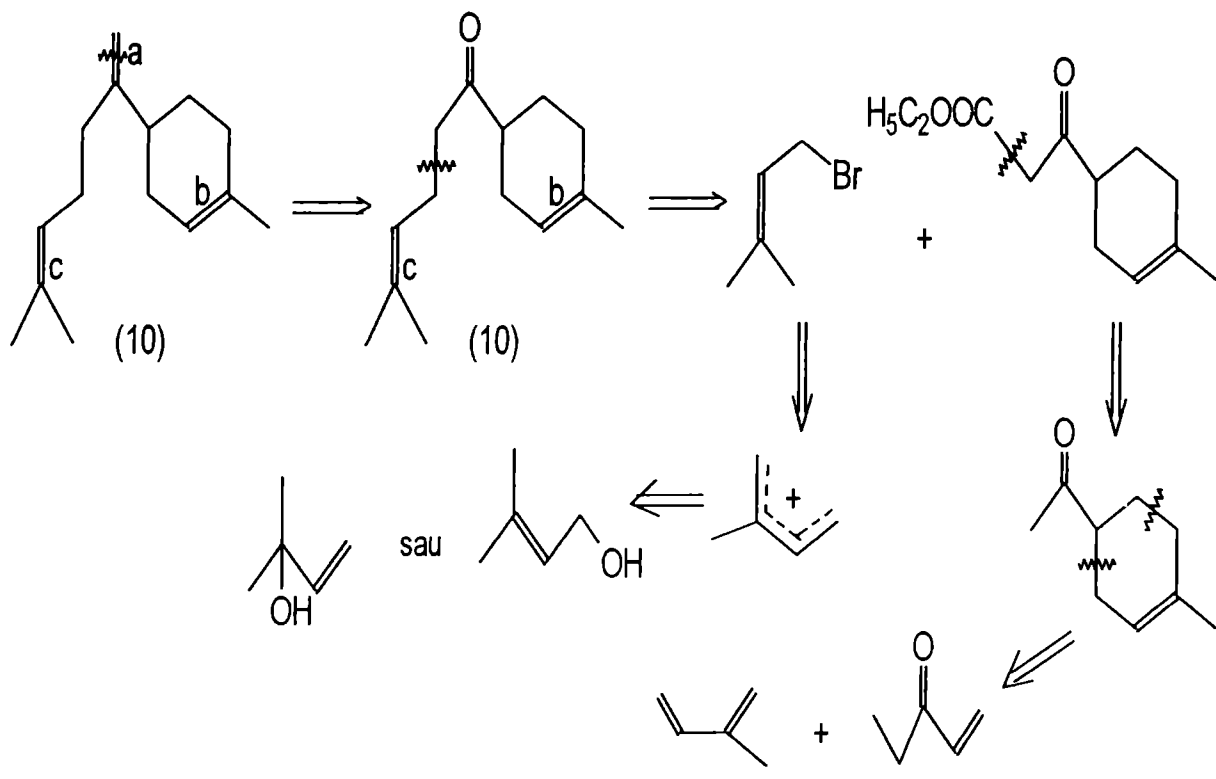
Metoda selectată de sinteză a fost aplicată în laborator (Schema 12) :



11. Prezențați analiza retrosintetică și sinteza selectată a bisabolenuiului (10).

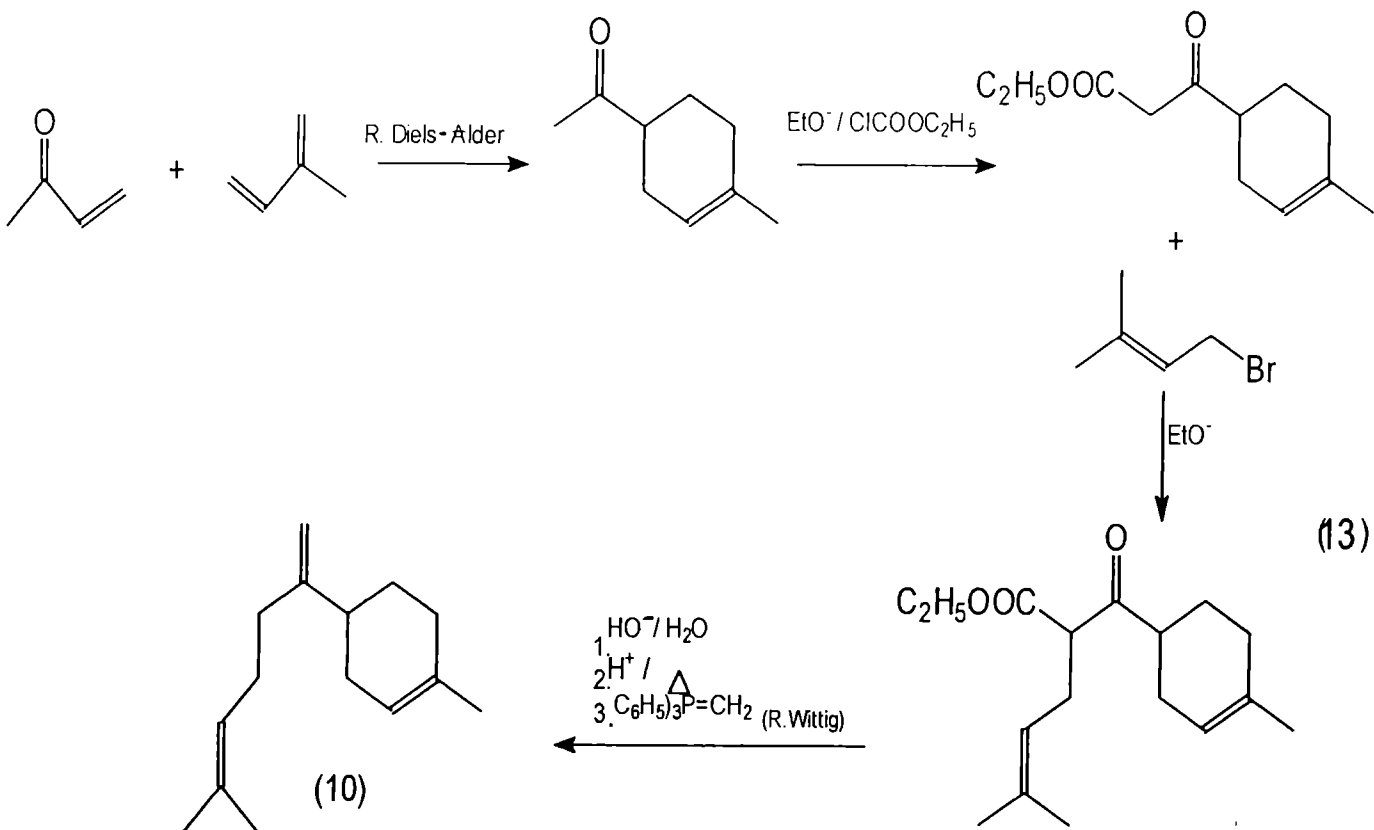


Analizând structura compusului (10) apar clar dificultățile foarte ridicate de sinteză, deoarece compusul (10) nu este funcționalizat, are în schimb 3 duble legături. În această situație concretă apare în mod deosebit importanța strategiei ce trebuie cu grijă abordată, strategie ce vizează acordarea unei atenții speciale dublelor legături.

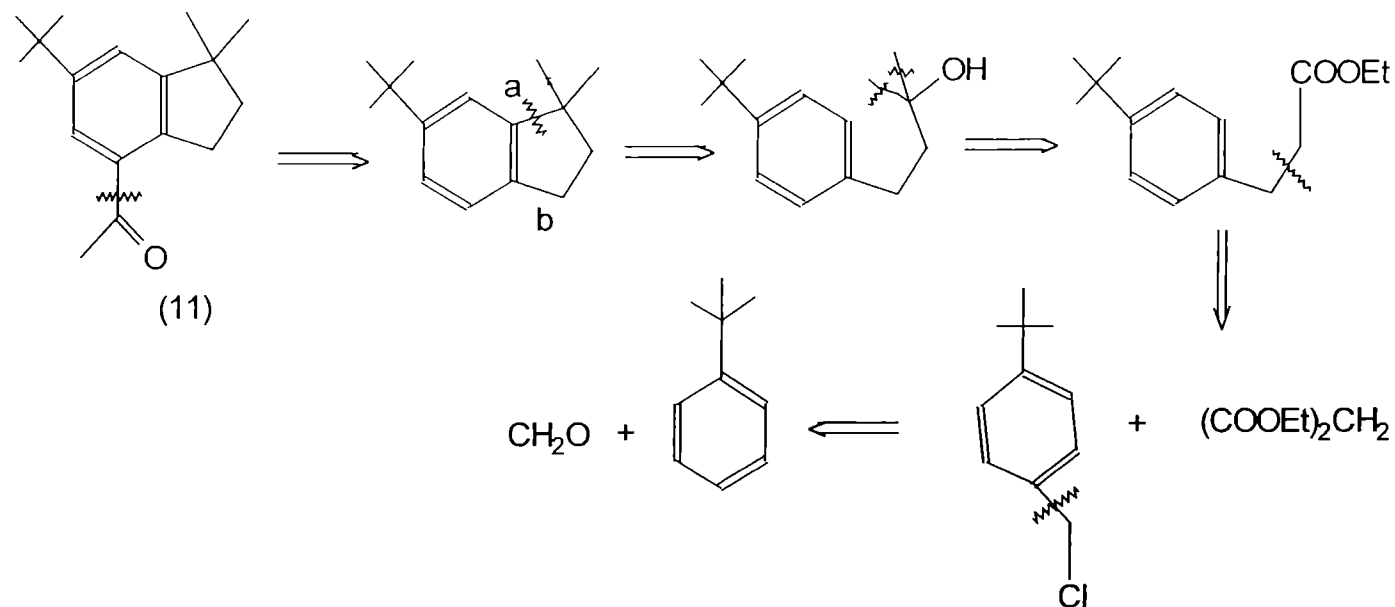


Calea de sinteză aleasă pentru compusul 10 este prezentată în schema

13 :

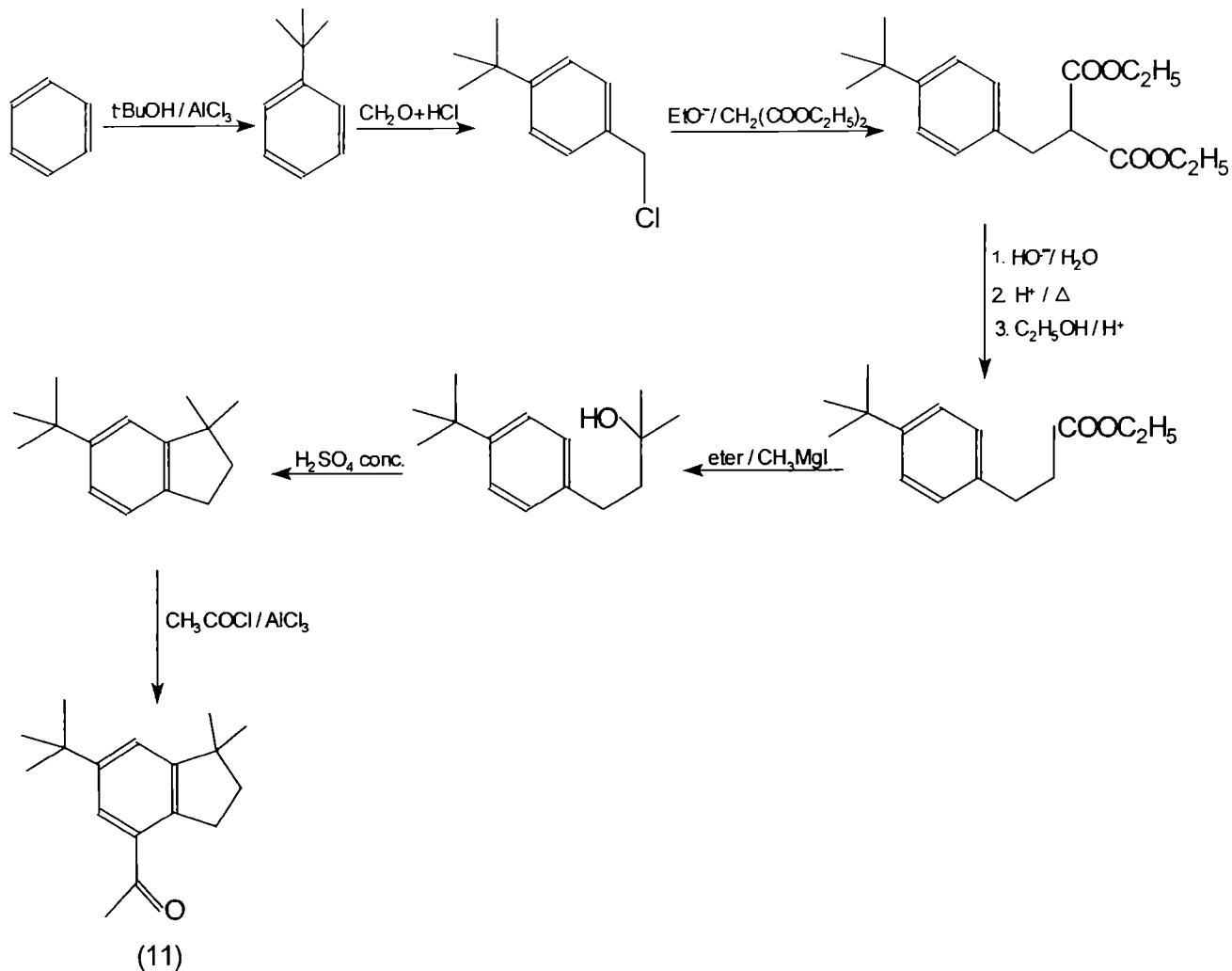


12. Prezentați analiza retrosintetică și sinteza selectată în cazul muscului celestolid(11).



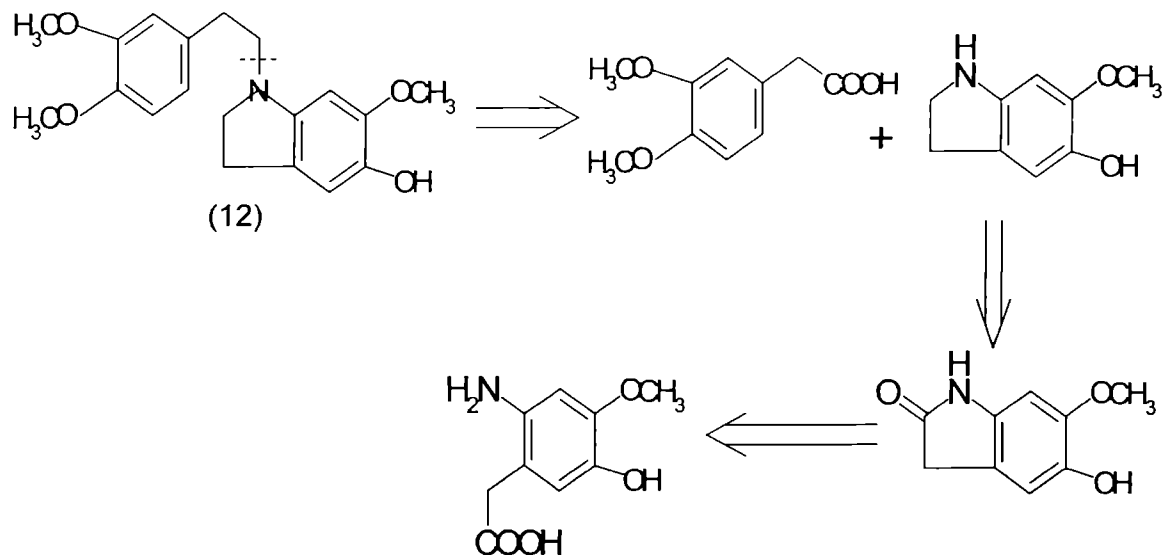
Schema sintezei realizate utilizează o serie de metode clasice (condensarea cu esterul malonic, reacția Grignard, etc).

(Schema14).

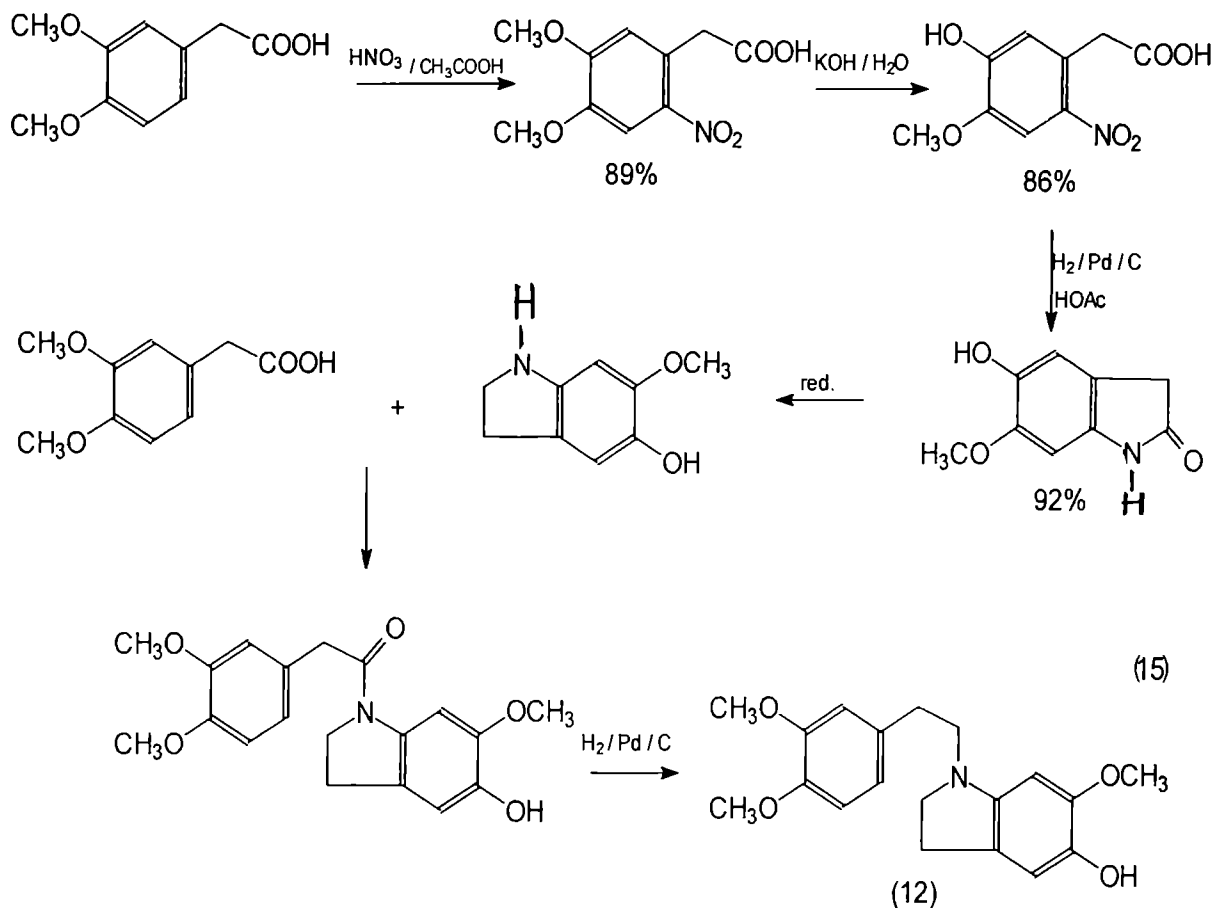


13. Prezentați analiza retrosintetică și metoda de sinteză selectată a compusului (12) intermediar în sinteza unui alcaloid.

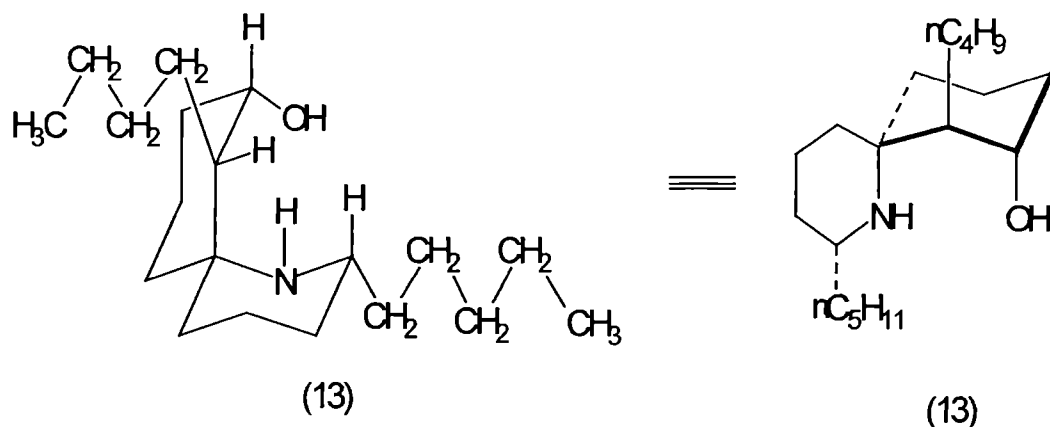
Analiza retro a compusului (12) :



Sinteza compusului (12) :

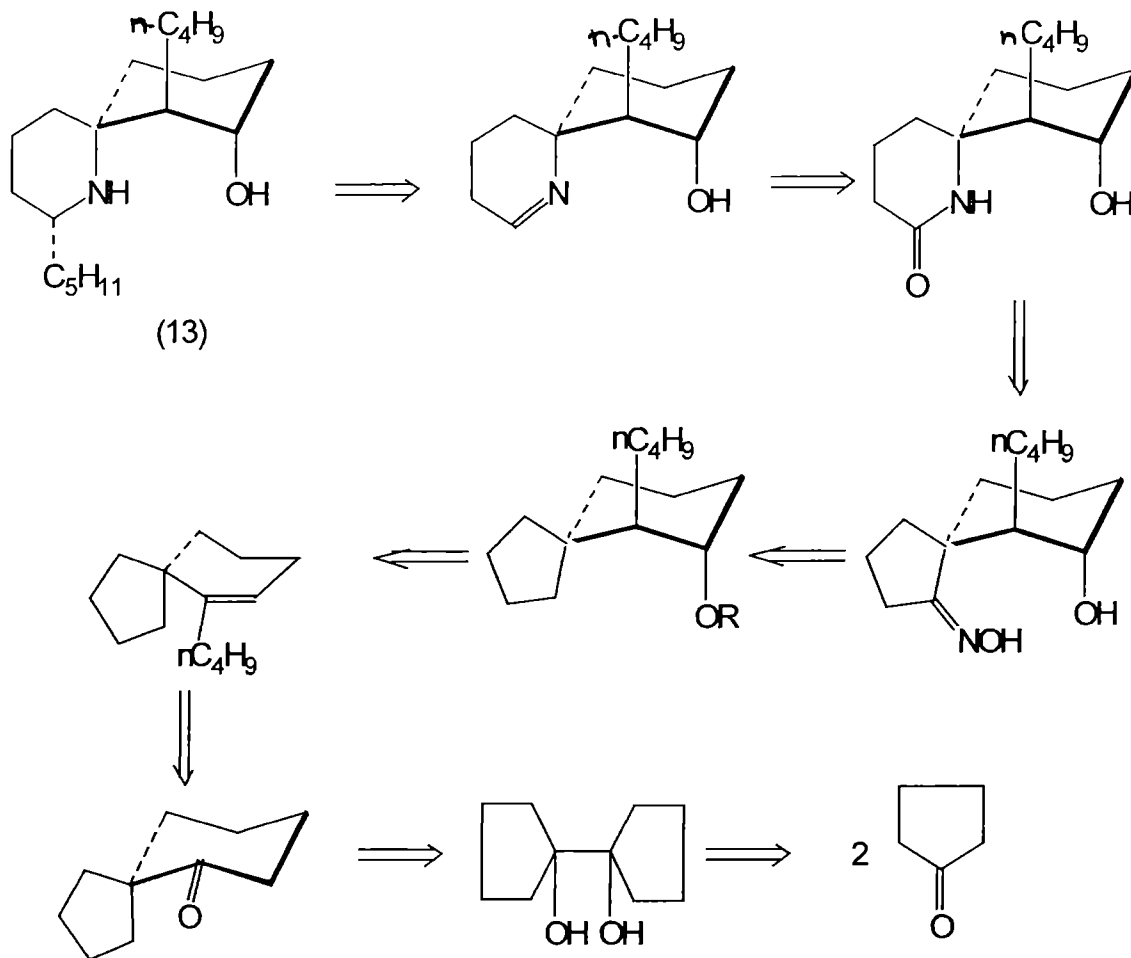


14. Analiza retrosintetică prezintă o importanță majoră în proiectarea sintezei compușilor cu structura complexă ce vizează în mod deosebit produși naturali; un exemplu îl constituie sinteza (\pm)perhidrohistronicotoxinei (13) proiectată și realizată de chimistul american E.J. Corey și colaboratori. Prezentați analiza retro a (\pm)perhidrohistronicotoxinei (13) după cum și metoda originală de sinteză aplicată în practică de școala americană.

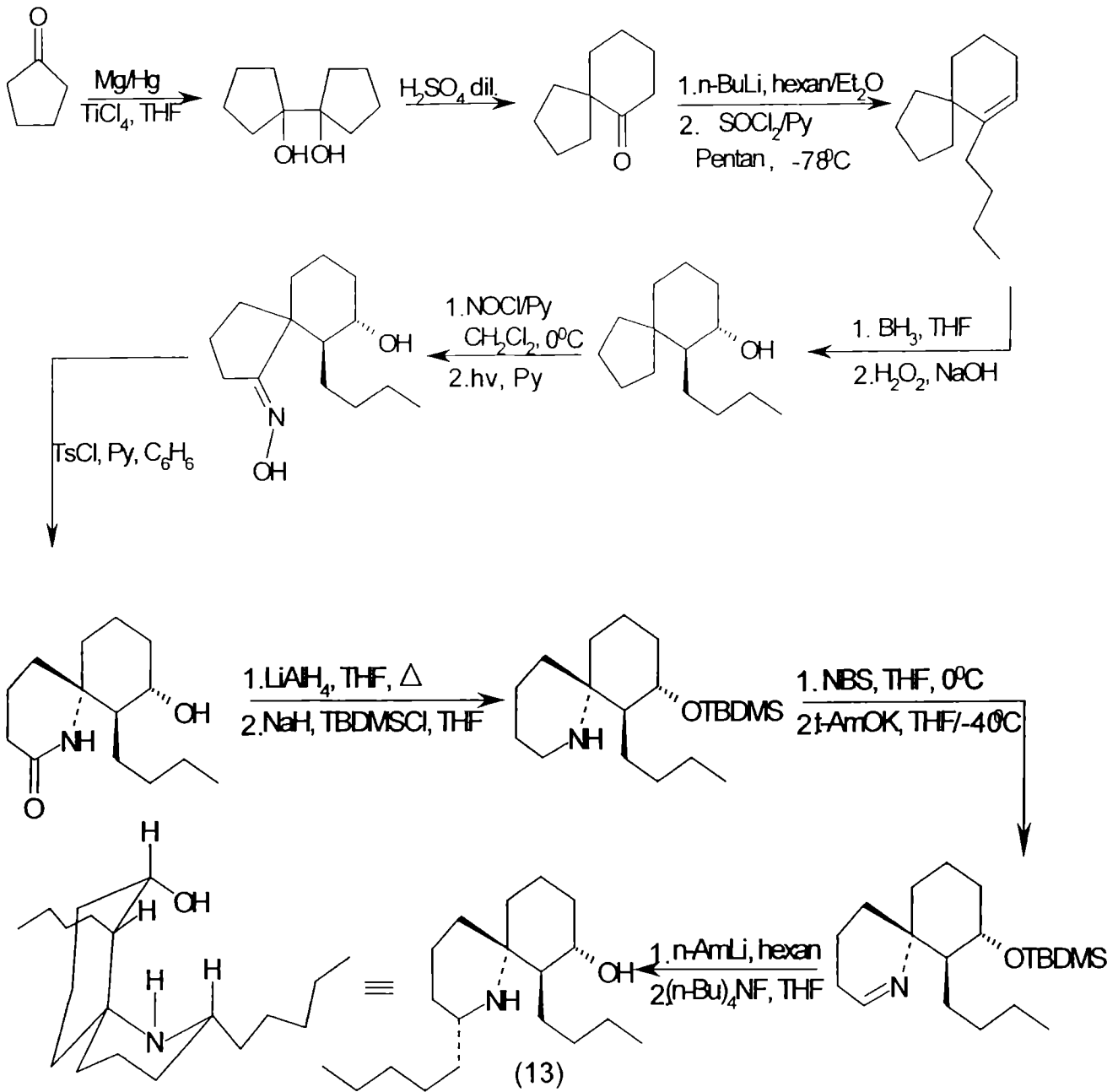


Compusul (13) este un alcaloid rar cu o puternică bioactivitate care prezintă o pronunțată complexitate a scheletului datorat celor 4 stereocentre din moleculă, pozițiilor cis a grupelor amino și hidroxi față de inelul ciclohexanic, celor două catene atașate celor două cicluri și celor două nuclee spiranice.

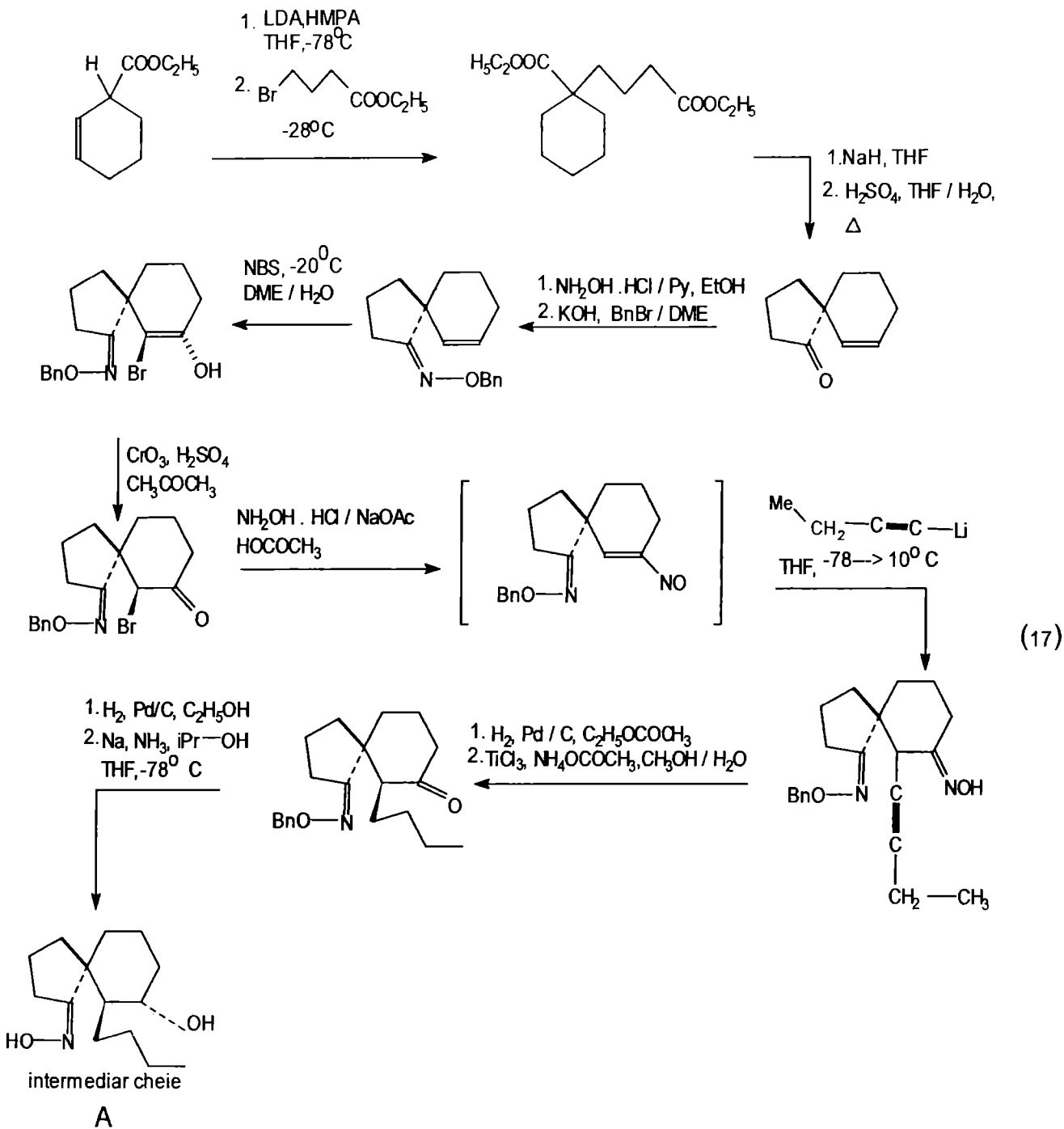
Analiza retrosintetica a compusului (13) :



Sinteza produsului (13) a fost realizată aplicând strategia rezultată în baza analizei retrosintetice utilizând ca materie primă ciclopentanona.

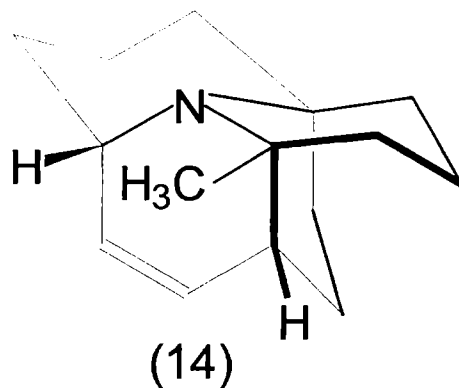


Menționăm ca sinteza intermediarului A a fost realizată de Corey și colaboratori și prin alte căi de reacție aplicând o metodologie nouă de stereocontrol și utilizând ca materie primă esterul etilic al acidului 2-ciclohexencarboxilic.

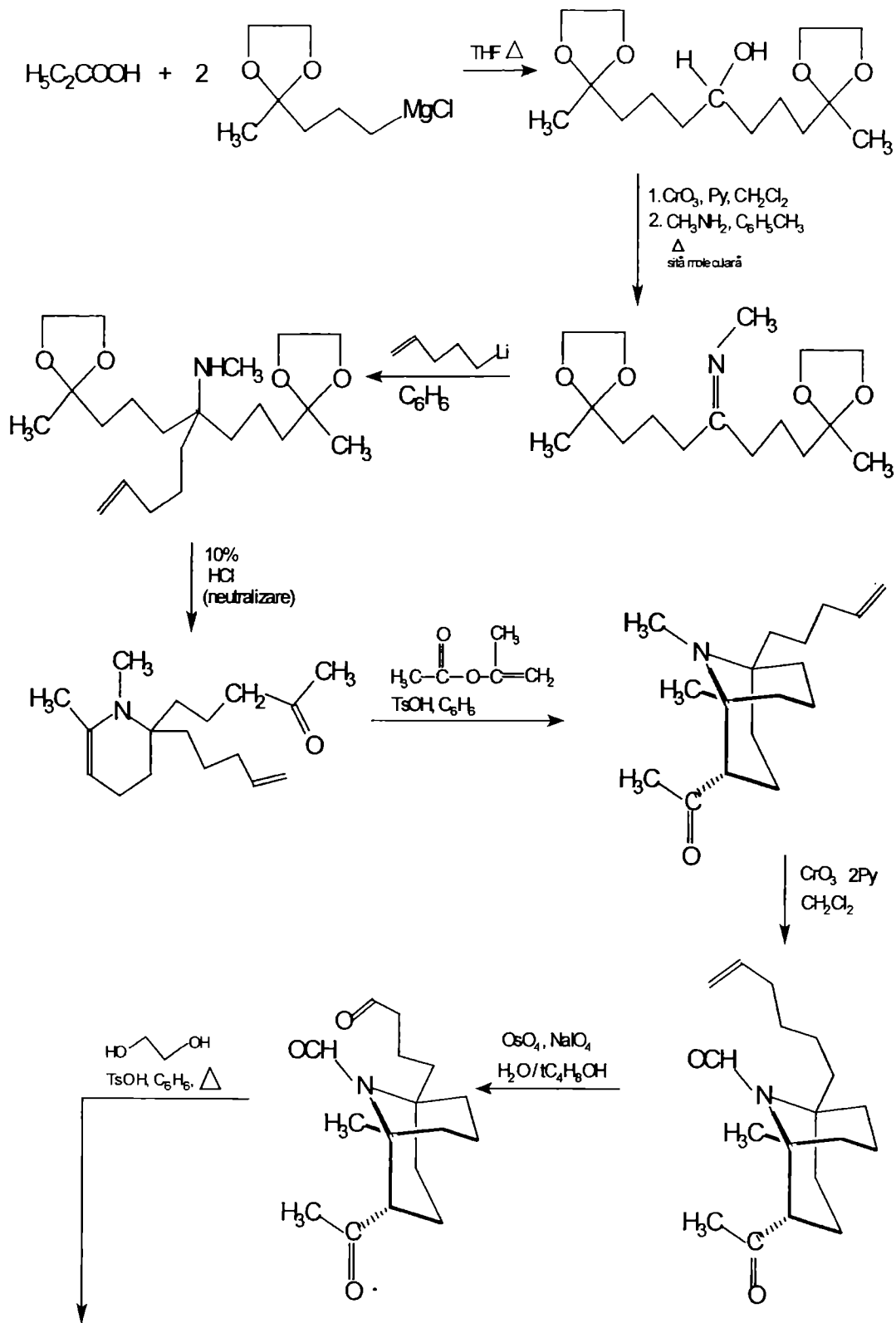


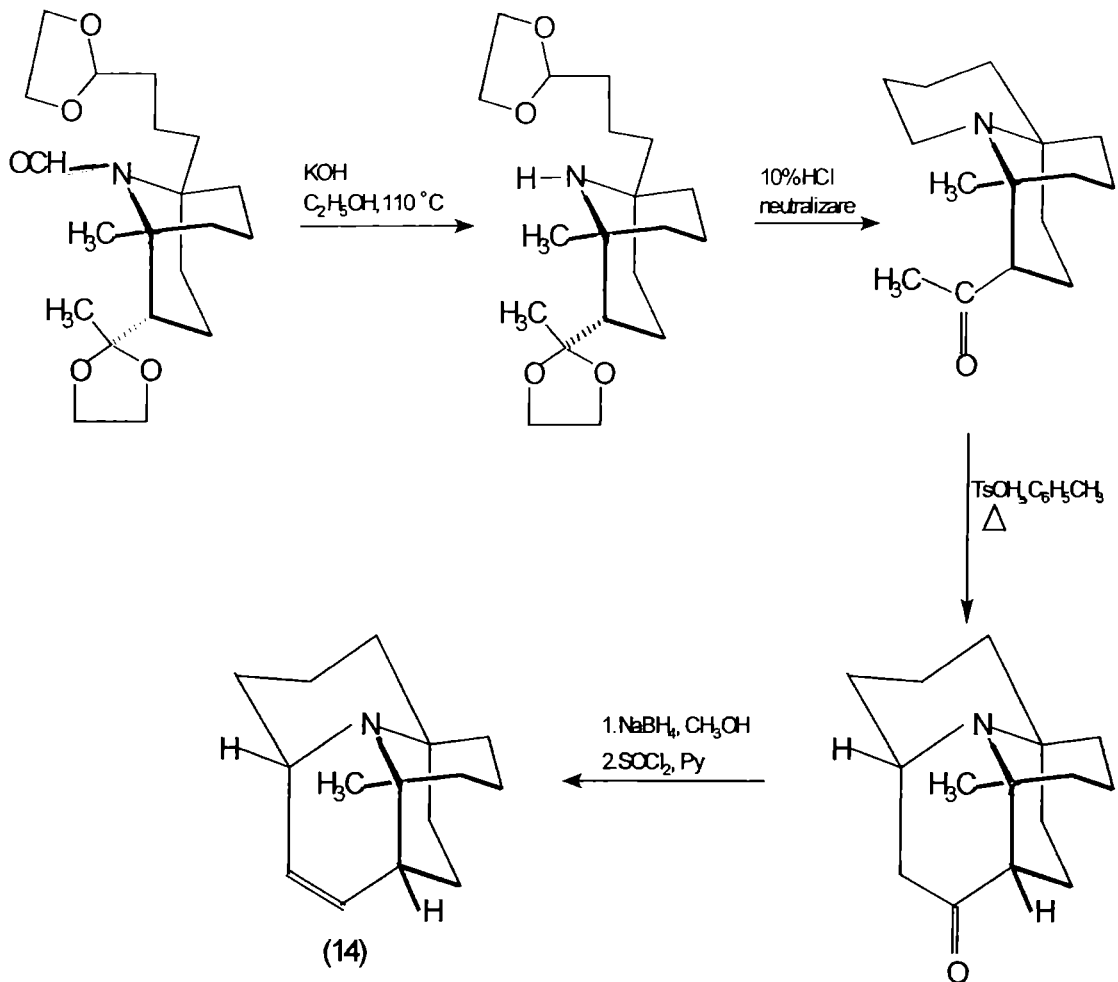
Transformarea intermediarului-cheie A în produsul țintă se realizează în același mod ca în sinteza anterioară.

15. Prezentati analiza retrosintetică și metoda selectată de sinteză a alcaloidului porantherina (14); sinteza a fost realizată de E.J. Corey și colaboratori [1].



Sinteza Porantherinei :





Concluzii

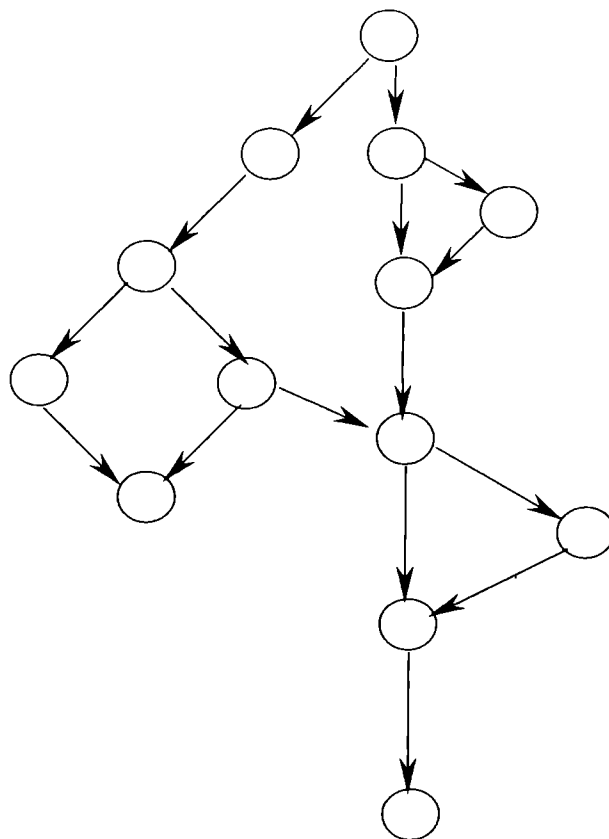
O bună deconexiune este aceea care corespunde unui mecanism bun și dă cea mai mare simplificare. După cum s-a menționat, elaborarea unui plan retrosintetic începe printr-o analiză a moleculei:

- examinarea structurii (funcțiunii și substructurii) ;
- studiul stereochemic;
- simplificarea progresivă a substanței țintă;
- punerea în evidență a unei eventuale simetrii;
- modificări ale catenei (alungire, ramificare, transpoziție, scindare);
- formare de ciclu;
- modificarea de ciclu (contractie și lărgire);
- introducerea grupelor funcționale ;
- modificarea grupelor funcționale;
- controlul operațiilor;
- introducerea, utilizarea, eliminarea grupelor protectoare sau a grupelor orientatoare;
- identificarea sintonilor și recunoașterea echivalenților de reacție .

Deci, o bună schemă de sinteză trebuie să prezinte următoarele caracteristici:

- simplificarea sintezei de la o etapă la alta ;
- compatibilitatea diverșilor reactivi propuși spre utilizare cu grupele funcționale prezente pe moleculă (în caz că aceasta compatibilitate nu există, utilizarea grupelor protectoare) ;

-flexibilitatea schemei care trebuie să comporte diferite soluții de schimbare în caz de dificultăți ale unor etape ;



-versabilitatea pentru prepararea de la diverși produși pornind de la un stadiu comun ;

-punerea în evidență a scindării în sintoni ;

-recunoașterea sistematică a unui sinton în echivalentul reactiv;

-eliminarea etapelor nesigure.

-posibilitatea de a verifica eventuala existență a unor exemple de sinteză deja aplicate, de compuși cu structură moleculară asemănătoare cu molecula țintă, care prezintă condiții operatorii compatibile cu substituții produsului în studiu.

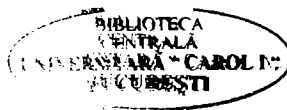
BIBLIOGRAFIE

1. E.J. Corey și Xue-Min Cheng, “ The logic of chemical synthesis”, Ed. Wiley-John Wiley & Sons 1989.
2. D. Sparfel, “Chimie Organique”, Ed. Ellipses, Paris, 1995.
3. P. Laszlo, “Logique de la synthèse organique”, Ed. Ellipses-Paris, 1993.
4. P. Laszlo, “ Rezonances de la synthèse organique”, Ed. Ellipses-Paris, 1993.
5. Stuart Warren, “Designing organic syntheses”, Ed. John Willey & Sons Chichester, New-York.Brishane.Toronto, 1977.
6. J. Mathieu, R. Panica, J.Weill-Raynal, « L'aménagement fonctionnel en synthèse organique », Ed. Hermann, 2000.
7. C.L. Willis, M. Wills, “ Organic synthesis”, Oxford University Press, Zeneca, 1995.
8. F.A. Carey, R.J. Sundberg, “ Chimie organique avancée (vol. Réactions et sythèses) “, Carey-Sunberg, Ed. DEBOECK, Paris, Bruxelles, 1997.
9. R.Tuloup, « Synthèse organique », Ed. Polytechnica, Paris, 1994.

Prescurtări

Ac	- acetil	CH_3CO
ACOH	- Acid acetic	CH_3COOH
Am	- pentil	
t-Am	-tert-pentil	
Ar	-aryl	
Bu	-butil	
Bn	-benzil	
DMSO	-dimetilsulfoxid	
NBS	-N-bromsuccinimida	
Ts	-4-toluen-sulfonil	
LDA	-Litiu-diizopropilamida	
HMPA	-hexametil-triamidafosforica	
THF	-tetrahidrofuran	
TBDMS	-tert-butildimetilsilil	
Py	-Piridina	
Δ	-încălzire la reflux	
DMF	-N,N-dimetilformamida	

VERIFICAT
2017



Tiparul s-a executat sub c-da nr. 1024/2003 la
Tipografia Editurii Universității din București



513

ISBN 973-575-733-8

Lei 42000

4.20