

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 17

ΑΡΧΕΣ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ



17.1 Εισαγωγή

Η Οργανική Σύνθεση έχει θεμελιώδη σημασία στη βελτίωση της ποιότητας της ζωής του ανθρώπου. Επιτρέπει την παρασκευή καινοτόμων προϊόντων που σχετίζονται με την υγεία (π.χ. φαρμάκων και εμβολίων, αισθητήρες για βιολογικές δοκιμές) και την τεχνολογία (π.χ. νέα πολυμερή υλικά). Επίσης, επιτρέπει τη σύνθεση ουσιών σε μεγάλες ποσότητες για κλινικές δοκιμές και βιομηχανικές παρασκευές.

Στη Φαρμακοχημεία για να παρασκευασθεί ένα προϊόν ακολουθούνται τα εξής στάδια. Το καινοτόμο μόριο σχεδιάζεται, συντίθεται και αποτιμάται βιολογικά. Αν δεν έχει την επιθυμητή βιολογική δράση υφίσταται μεταβολή στη δομή του και η ίδια διεργασία συνεχίζεται μέχρι να συντεθεί το κατάλληλο μόριο. Ένα φάρμακο που παράγεται πρέπει να έχει οικονομική σύνθεση. Οι βιομηχανίες μάλιστα στην εποχή μας δεν υπολογίζουν πια μόνο το οικονομικό κόστος αλλά και το οικολογικό. Τα αντιδραστήρια δηλαδή που χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση πρέπει να είναι φιλικά στο περιβάλλον. Η σύνθεση επιτελείται μέσω διαφόρων σταδίων από τα αντιδρώντα για να επιτευχθεί η παραγωγή του επιθυμητού προϊόντος.

17.2 Ίδανική συνθετική πορεία

Τα αντιδρώντα θα πρέπει να είναι φθηνές ύλες, μη τοξικές και να μπορεί κάποιος να τις προμηθεύεται εύκολα. Τα ενδιάμεσα θα πρέπει εύκολα να απομονώνονται, καθαρίζονται και να ταυτοποιούνται καθώς επίσης να προέρχονται από στεροειδικές αντιδράσεις με υψηλή απόδοση. Οι αντιδράσεις αυτές θα πρέπει να προσαρμόζονται σε μεγαλύτερη κλίμακα και να είναι ταχείες. Η συνθετική πορεία θα πρέπει να περιλαμβάνει όσο το δυνατό λιγότερα βήματα.

Χαρακτηριστικά Αντίδρασης: Τα ακόλουθα μετρήσιμα μεγέθη χαρακτηρίζουν μια αντίδραση: (α) απόδοση (β) ταχύτητα (γ) τοποεκλεκτικότητα (δ) στεροεκλεκτικότητα (ε) στεροειδικότητα

Ας τα δούμε ξεχωριστά για να κατανοήσουμε τη σημασία τους:

(α) απόδοση: αν μια αντίδραση αποτελείται από τρία στάδια και η απόδοση κάθε σταδίου είναι 80%, τότε η ολική

της απόδοσης είναι μόνο $(80/100)^3 = 512/1000 = 51,2\%$. Με το παράδειγμα αυτό κατανοείται γιατί κάθε στάδιο θα πρέπει να έχει σημαντική απόδοση.

(β) ταχύτητα: Οι αντιδράσεις ποικίλουν σε χρόνους εκτέλεσης (μπορεί να είναι ταχείες ή αργές). Αυτό εξαρτάται από διάφορους παράγοντες π.χ. φύση των αντιδρώντων και προϊόντων και συνθήκες εκτέλεσης της αντίδρασης. Παράγοντες που επιδρούν στην ταχύτητα μιας αντίδρασης συμπεριλαμβάνουν τη θερμοκρασία, τη συγκέντρωση, το είδος των αντιδρώντων, το pH, τη φυσική κατάσταση των αντιδρώντων και την παρουσία καταλύτη ή φωτός.

Οι όροι τοποεκλεκτικότητα, στερεοεκλεκτικότητα και στερεοειδικότητα έχουν συζητηθεί σε προηγούμενα κεφάλαια.

Οι επιθυμητές αντιδράσεις πρέπει να οδηγούν στο συγκεκριμένο προϊόν. Πολλές φορές οδηγούν όμως και σε παραπροϊόντα, μη επιθυμητά δηλαδή προϊόντα. Για παράδειγμα τα τριτατοταγή αλκυλαλογονίδια σε βασικό περιβάλλον όπως π.χ. KOH μπορεί να δώσουν προϊόν υποκατάστασης και απόσπασης.

Πρακτικά ο χημικός μπορεί να ελέγξει μια αντίδραση με μεταβολή των εξής παραγόντων: θερμοκρασία, καταλύτη, είδος αντιδρώντων, φυσική κατάσταση των αντιδρώντων, pH. Ο συνθετικός Οργανικός Χημικός συνήθως χρειάζεται αρκετές δοκιμές μέχρι να βρει τις βέλτιστες συνθήκες.

17.3 Αντίστροφη συνθετική ανάλυση

Για το σχεδιάσμα της συνθετικής οδού χρησιμοποιείται η αντίστροφη συνθετική ανάλυση.



Η στρατηγική της αντίστροφης συνθετικής ανάλυσης βασίζεται στη γνώση της προς σύνθεση ένωσης (ένωσης στόχου, Σ). Ρωτάμε λοιπόν από ποια απλούστερη ένωση θα μπορούσε να συντεθεί η ένωση στόχος. Η απάντηση είναι από την ένωση Γ. Το ίδιο ερώτημα εφαρμόζεται και για την ένωση Γ. Η απλούστερη ένωση για τη σύνθεση της ένωσης Γ είναι η ένωση Β. Τελικά καταλήγουμε στην εναρκτήρια ένωση Α.

Δίκαια η αντίστροφη συνθετική ανάλυση παρομοιάστηκε με την πορεία εξερεύνησης του γενεαλογικού δέντρου μας. Για να βρούμε τους μακρινούς προγόνους μας ξεκινάμε την εξερεύνηση από τους γονείς μας. Μια άλλη επιτυχής παρομοίωση είναι αυτή της πολεμικής στρατηγικής. Ο στρατηγός γνωρίζει τον αντίπαλο που θέλει να καταλάβει. Εφαρμόζει λοιπόν πριν τη μάχη την κατάλληλη στρατηγική για να μπορέσει να εξοντώσει τον εχθρό του.

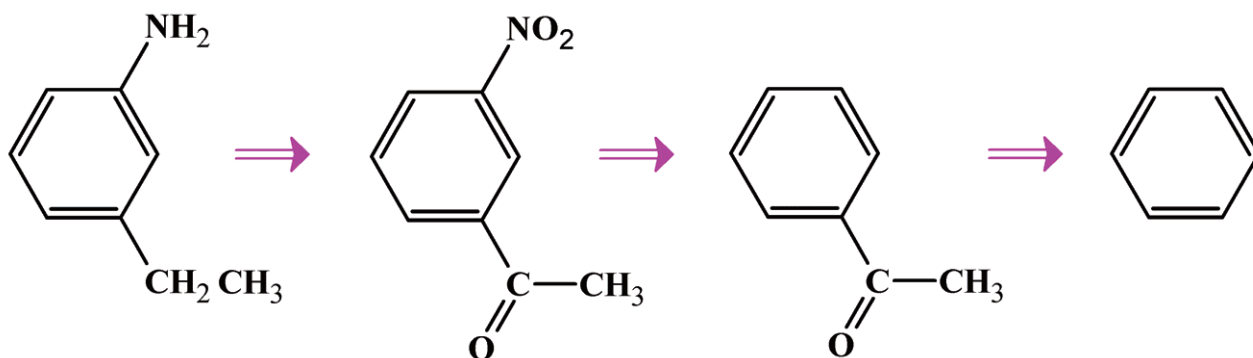
Ας δούμε μερικά παραδείγματα όπου θα μπορέσουμε να κατανοήσουμε τις αρχές της αντίστροφης συνθετικής ανάλυσης.



Ο Ιησούς κρατώντας το γενεαλογικό δέντρο του Ιησού

Παραδείγματα

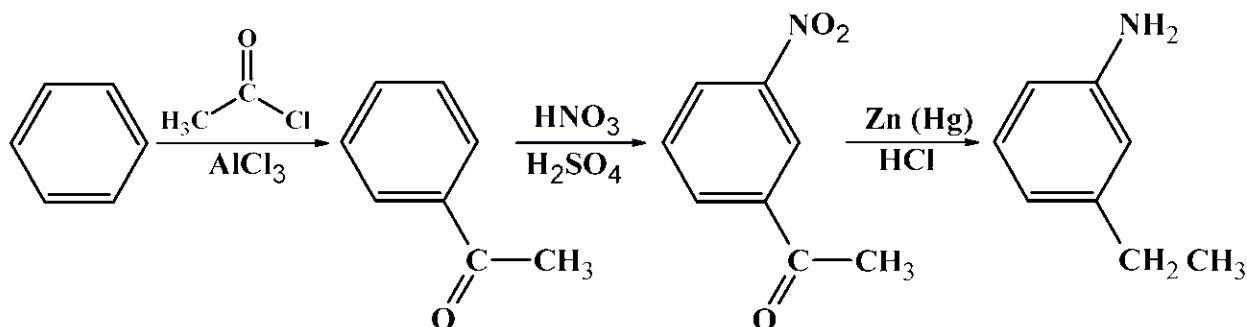
1) Αν διατίθενται στο εργαστήριο οποιαδήποτε ανόργανα αντιδραστήρια και βενζόλιο να βρείτε χρησιμοποιώντας την αντίστροφη συνθετική ανάλυση, τη συνθετική οδό για την παρασκευή του m-αμινο-αιθυλο βενζολίου.



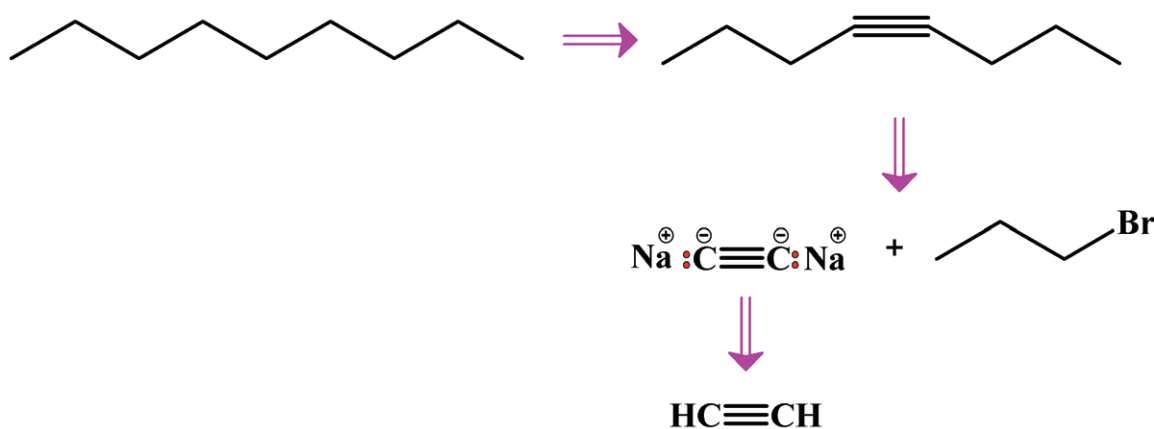
Απάντηση:

Αντίστροφη Συνθετική Ανάλυση:

Η ένωση στόχος μπορεί να παρασκευασθεί από το m-νιτρο-ακετυλοβενζόλιο με αναγωγή. Αντίστοιχα το m-νιτρο-ακετυλοβενζόλιο μπορεί να προήλθε από νίτρωση του ακετυλοβενζολίου με οξύ νιτρώσεως. Τέλος το ακετυλοβενζόλιο μπορεί να παρασκευασθεί με αντίδραση Friedel-Crafts.



2) Με χρήση της αντίστροφης συνθετικής ανάλυσης να γράψετε τη συνθετική οδό παρασκευής του οκτανίου αν διατίθενται ως πρώτες ύλες το ακετυλένιο, το 1-βρωμοπροπάνιο και οποιαδήποτε ανόργανα αντιδραστήρια.

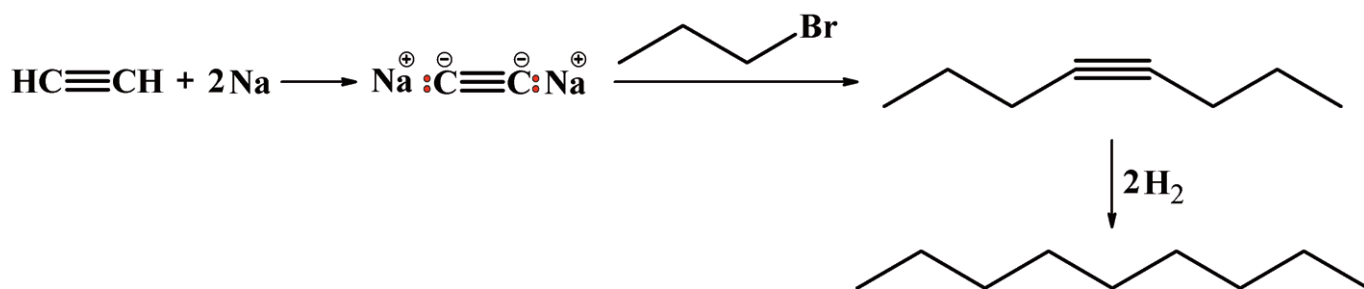


Απάντηση:

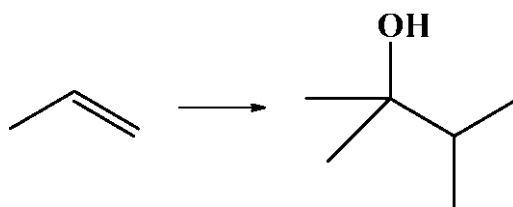
Αντίστροφη Συνθετική Ανάλυση:

Το οκτάνιο μπορεί να ληφθεί από το 4-οκτίνιο το οποίο με τη σειρά του μπορεί να συντεθεί από το ακετυλενίδιο του δινατρίου με το 1-βρωμοπροπάνιο. Το ακετυλενίδιο του δινατρίου λαμβάνεται από το ακετυλένιο και νάτριο.

Η πορεία σύνθεσης είναι η ακόλουθη:



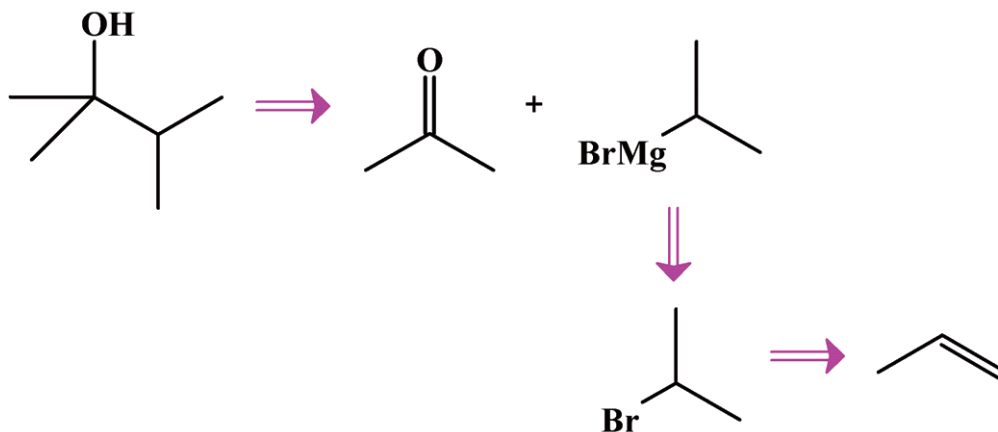
3) Να γίνει η παρακάτω μετατροπή, αν εκτός από το προπένιο διατίθεται ο διαλύτης ακετόνη και οποιοδήποτε άλλο ανόργανο αντιδραστήριο.



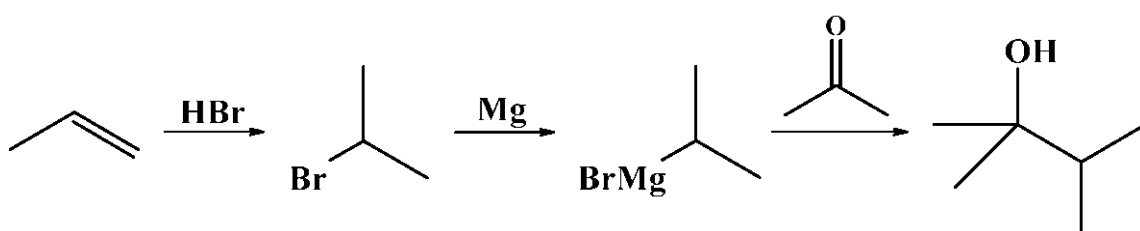
Απάντηση:

Αντίστροφη Συνθετική Ανάλυση:

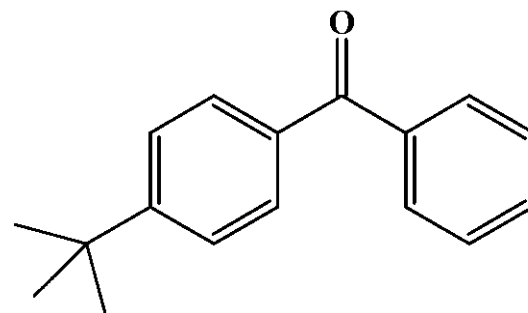
Το προϊόν μπορεί να ληφθεί από μια αντίδραση Grignard. Εύκολα, το αντιδραστήριο Grignard παράγεται από την αντίδραση με μαγνήσιο του προϊόντος μιας τοποελεκτικής αντίδρασης του προπενίου με υδροβρώμιο.



Η πορεία σύνθεσης είναι η ακόλουθη:



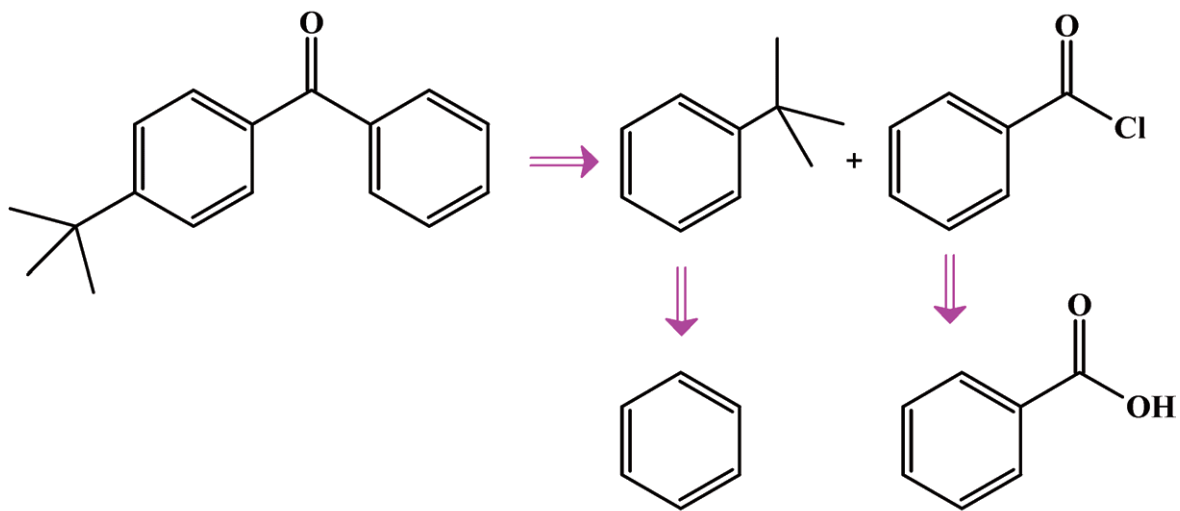
4) Να συνθέσετε το παραπλεύρως μόριο διαθέτοντας ως οργανικά αντιδραστήρια βενζόλιο, βενζοϊκό οξύ και $(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$. Να δείξετε και την πορεία της αντίστροφης σύνθεσης.



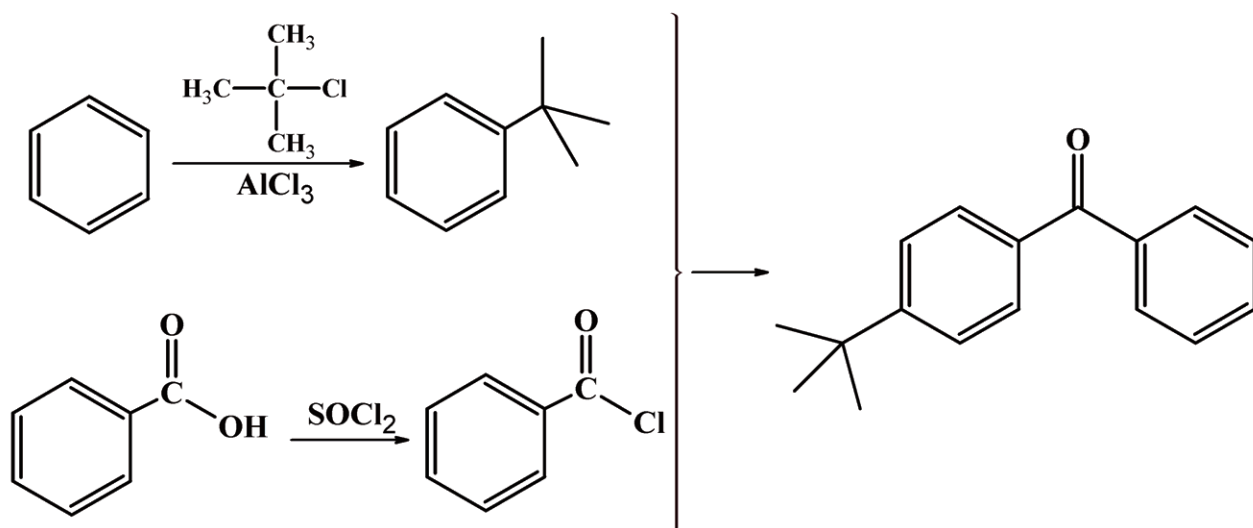
Απάντηση:

Αντίστροφη Συνθετική Ανάλυση:

Το προϊόν μπορεί να ληφθεί από την αντίδραση μεταξύ τριτοταγούς βουτυλοβενζολίου και βενζοϋλοχλωριδίου. Το πρώτο συντίθεται από το βενζόλιο με μια αντίδραση αρωματικής υποκατάστασης ενώ το δεύτερο με τη βοήθεια θειονυλοχλωριδίου από το βενζοϊκό οξύ.



Η πορεία σύνθεσης είναι η ακόλουθη:

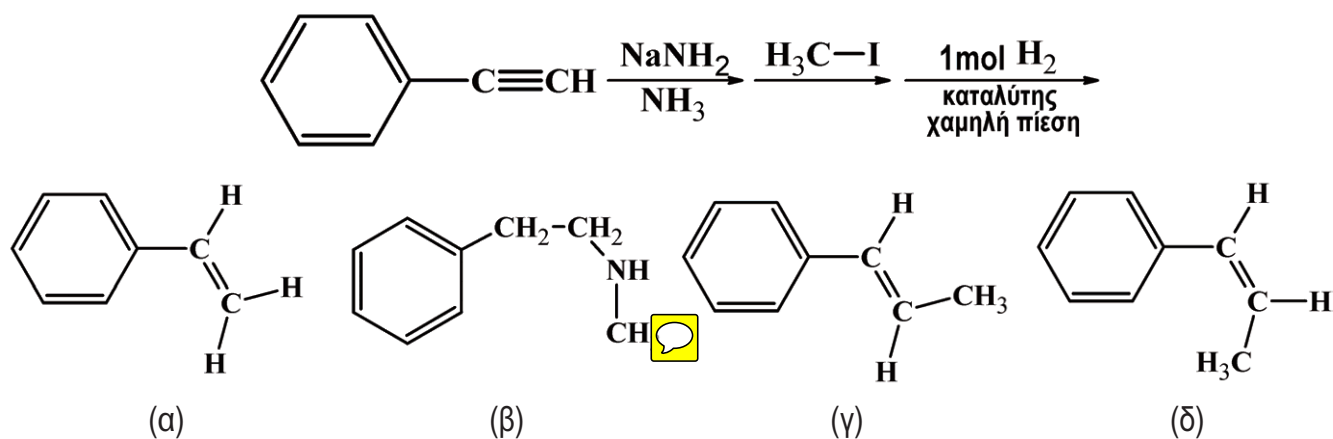


Ερωτήσεις ανάπτυξης

- 1) Γιατί η Οργανική Σύνθεση έχει θεμελιώδη σημασία στη βελτίωση της ζωής του ανθρώπου;
- 2) Τι είναι η αντίστροφη συνθετική ανάλυση;
- 3) Ποια μετρήσιμα μεγέθη χαρακτηρίζουν μια οργανική σύνθεση;
- 4) Να αναφέρετε ένα παράδειγμα Οργανικής σύνθεσης όπου γίνεται χρήση της αντίστροφης συνθετικής ανάλυσης.
- 5) Ποια είναι η ολική απόδοση της αντίδρασης αν περιλαμβάνει τέσσερα στάδια όπου κάθε στάδιο έχει απόδοση 80%;

Ασκήσεις

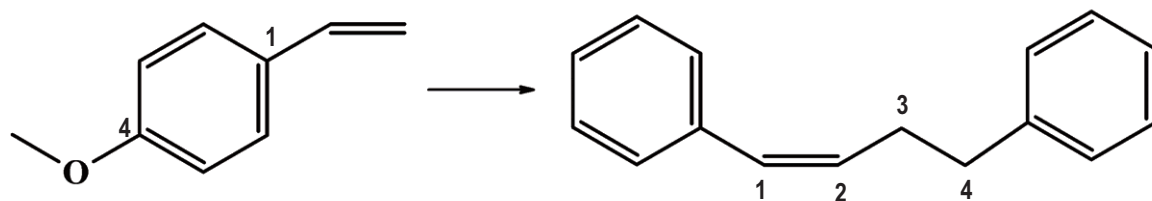
1) Ποιο είναι το κύριο προϊόν στην ακόλουθη σειρά αντιδράσεων;



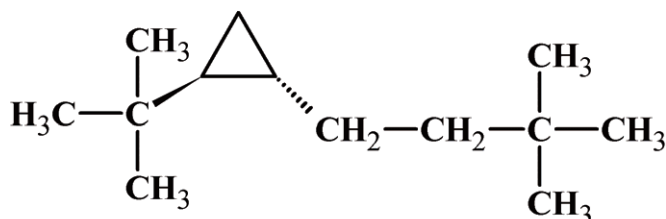
α) Να γράψετε την πορεία σύνθεσης, επεξηγώντας τα προϊόντα σε κάθε βήμα

β) Να γράψετε την πορεία αντίστροφης ανάλυσης

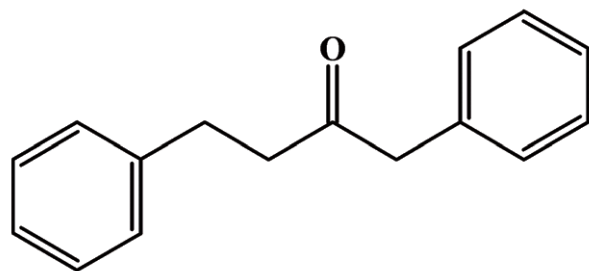
2) Από το 1-αιθενυλ-4-μεθοξυβενζόλιο και με χρήση οποιουδήποτε άλλου ανόργανου αντιδραστήριου και διαλύτη να παρασκευάσετε το βουτ-1-εν-1,4-διυλδιβενζόλιο.



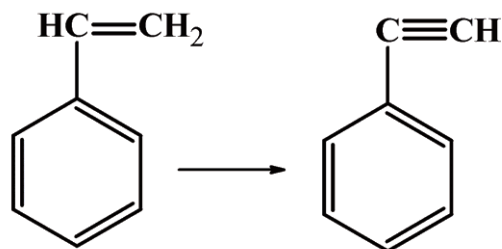
3) Να παρασκευάσετε από το 3,3-διμεθυλο-1-βουτένιο και με χρήση οποιουδήποτε άλλου ανόργανου αντιδραστήριου και διαλύτη την παραπλεύρως ένωση.



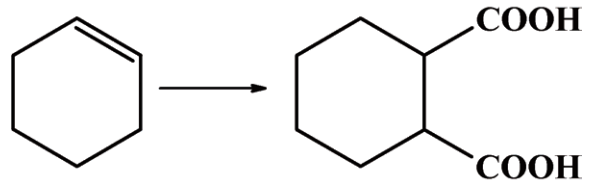
4) Να παρασκευάσετε από βενζυλικό βρωμίδιο και οποιουδήποτε άλλο ανόργανο αντιδραστήριο και διαλύτη την παραπλεύρως ένωση.



5) Να παρασκευάσετε από το στυρένιο το αιθινυλοβενζόλιο.



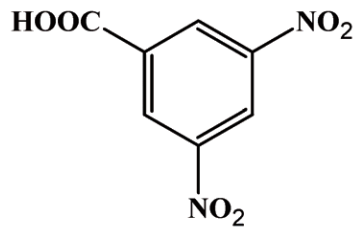
6) Να παρασκευάσετε από κυκλοεξένιο το 1,2-κυκλοεξανοδιϊκό οξύ.



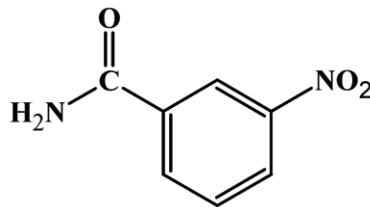
7) Να παρασκευάσετε ακετυλοχλωρίδιο από ακετυλένιο.

8) Να παρασκευάσετε προπανόνη από προπανάλη.

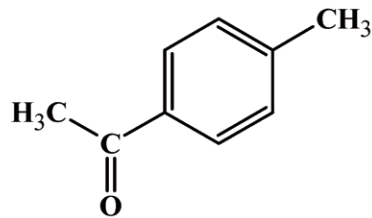
9) Να παρασκευάσετε από βενζόλιο και ανόργανες ύλες τις ακόλουθες ενώσεις



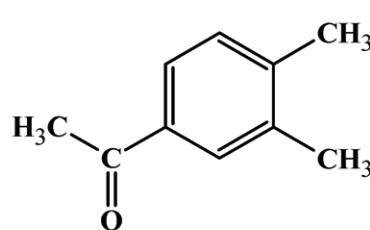
(α)



(β)

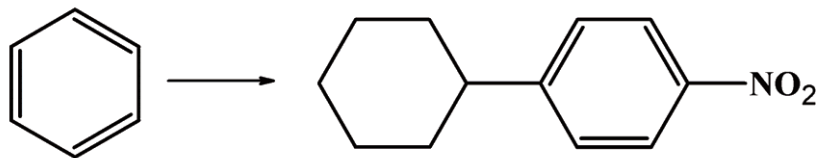


(γ)

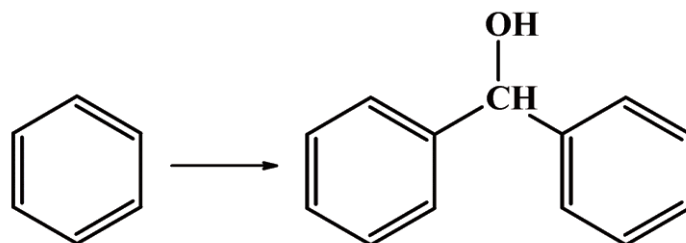


(δ)

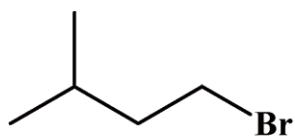
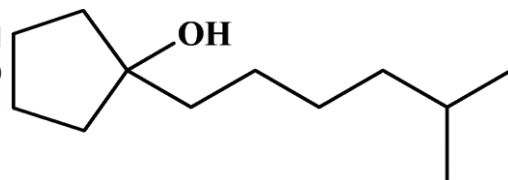
10) Να συνθέσετε το 1-κυκλοεξυλο-4-νιτροβενζόλιο σε δύο στάδια και έχοντας στη διάθεση σας από οργανικές ενώσεις το βενζόλιο και το κυκλοεξυλοχλωρίδιο.



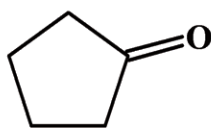
11) Να συνθέσετε τη διφαινυλομεθανόλη έχοντας στη διάθεση σας από οργανικές ενώσεις το βενζόλιο και μεθανάλη και οποιοδήποτε άλλο ανόργανο αντιδραστήριο.



12) Να συνθέσετε την 1-(5-μεθυλεξυλ)κυκλοπεντανόλη έχοντας στη διάθεση σας τις οργανικές ενώσεις (α,β,γ) και οποιοδήποτε άλλο ανόργανο αντιδραστήριο.



(α)

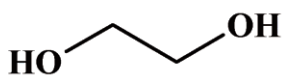
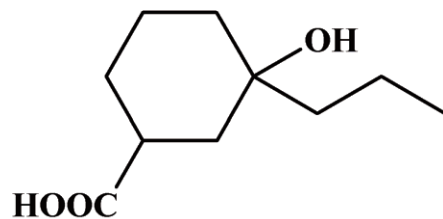


(β)

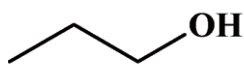


(γ)

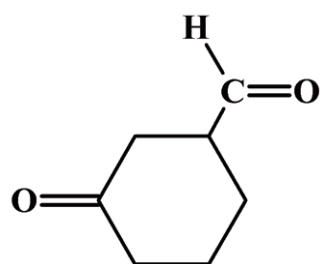
13) Να συνθέσετε το 3-υδροξυ-3-προπυλο-κυκλοεξανοκαρβοξυλικό οξύ έχοντας στη διάθεση σας τις οργανικές ενώσεις (α,β,γ) και οποιοδήποτε άλλο ανόργανο αντιδραστήριο.



(α)



(β)



(γ)