

เคมีอินทรีย์สังเคราะห์

Organic Chemistry Synthesis

(Chem 451)

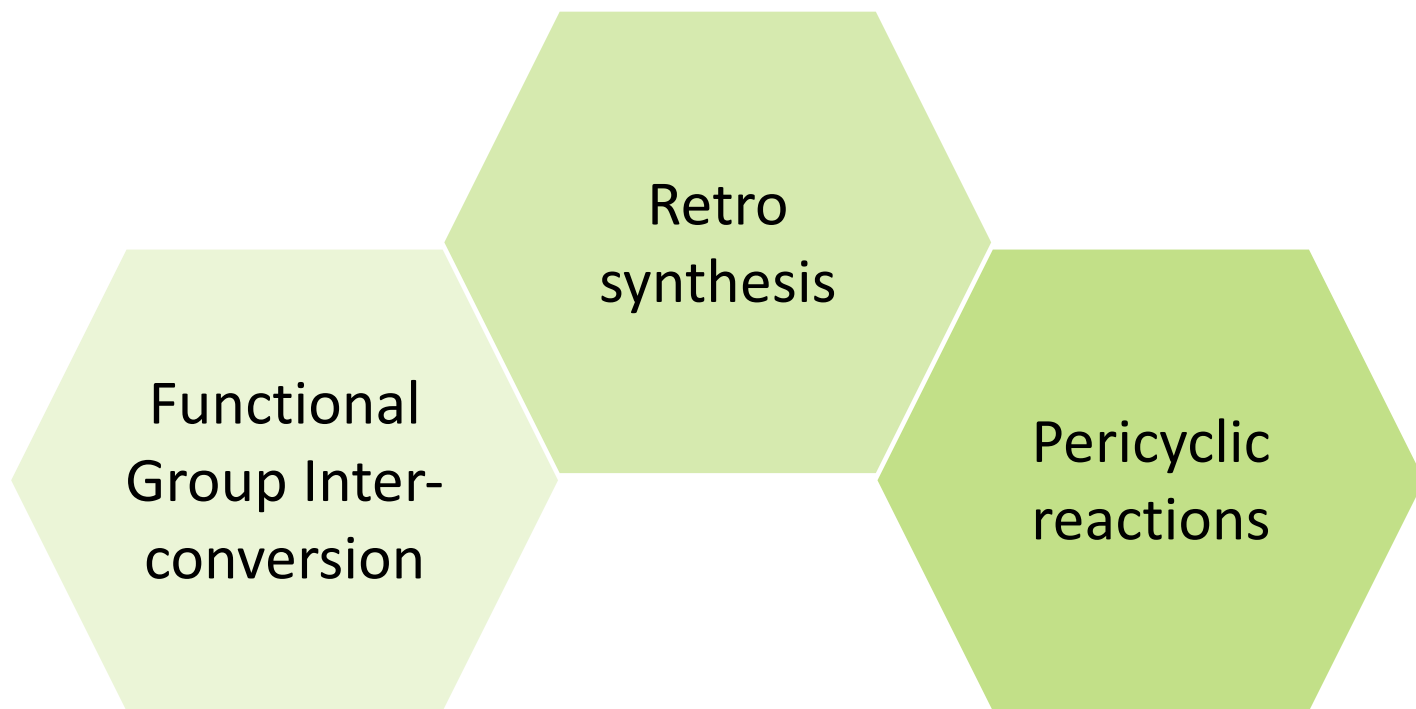
Semester 2/2564

อ.ดร. ปิยธิดา กล้าภู

E-mail: kpiyatida@gmail.com



Course outline



Retrosynthesis

- Functional group interconversions (FGI) การเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชัน
- Bond formations การสร้างพันธะ
- Disconnection protocol การแตกโมเลกุล
 - Disconnection strategy
 - Aromatic compounds
 - One function compounds
 - Chemoselectivity
 - Asymmetric synthesis



Bond formation การสร้างพันธะ

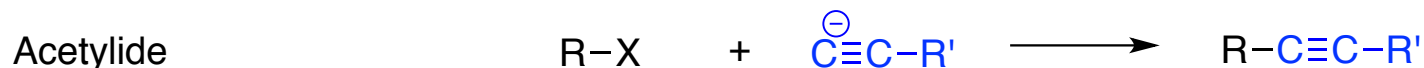
1. Nucleophilic substitution
2. Organometallic reactions
3. Enolate chemistry
4. Friedel-Crafts reaction
5. Wittig reaction
6. Diels-Alder reaction



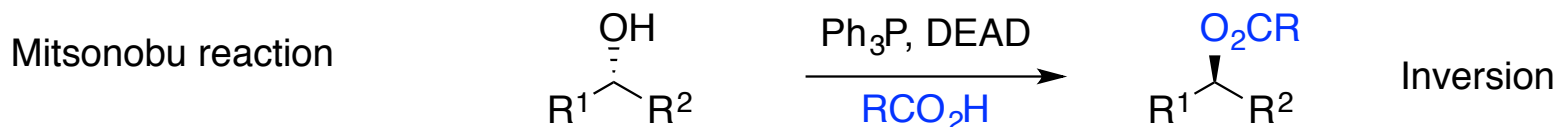
Bond formation

1. Nucleophilic substitution

Carbon Nucleophile



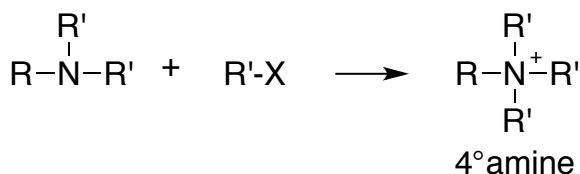
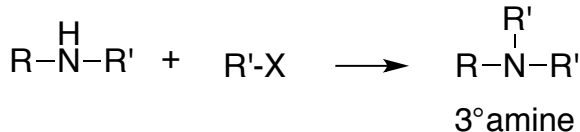
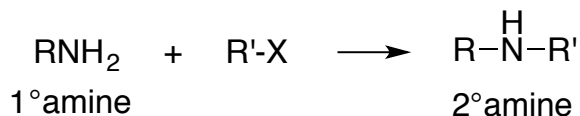
Oxygen Nucleophile



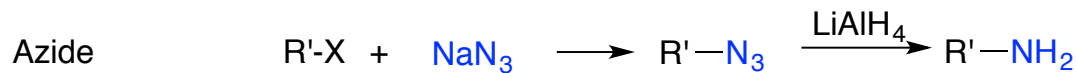
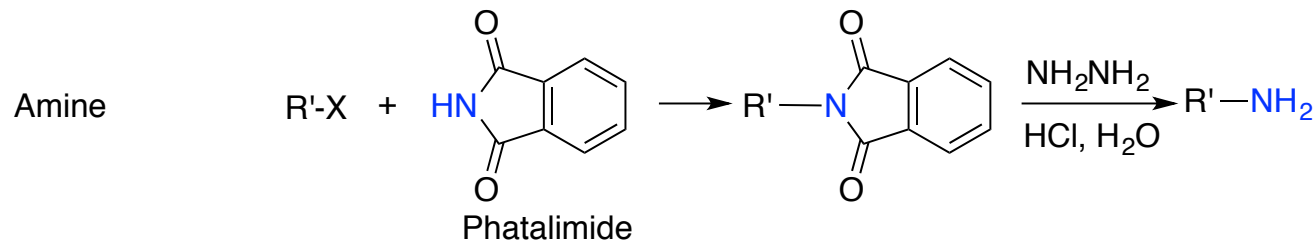
Bond formation

Nucleophilic substitution

Nitrogen Nucleophile



Non-selective
get mixture of 1°, 2°, 3°, 4° amine



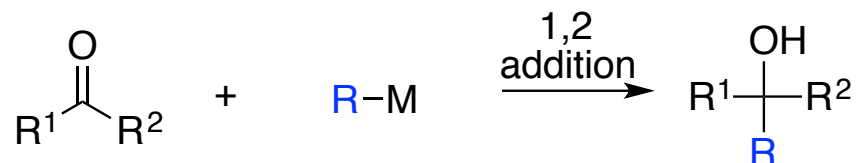
Bond formation

2. Organometallic reactions

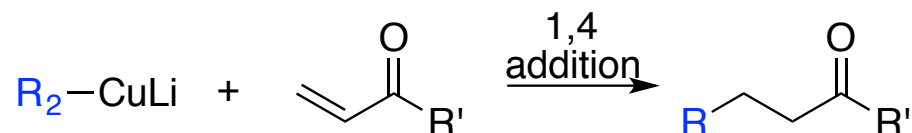
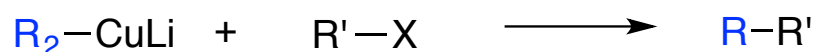
R^- = carbon nucleophile

Organometallic reactions

M = MgX, Li, ZnX

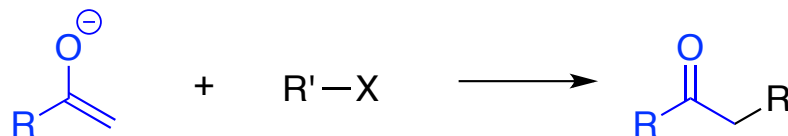


Organocuprate reactions

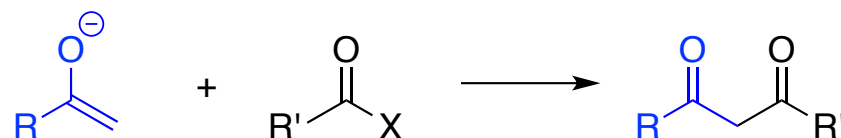


Bond formation

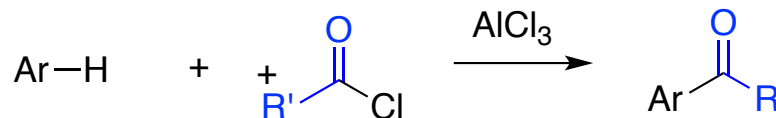
Enolate alkylation



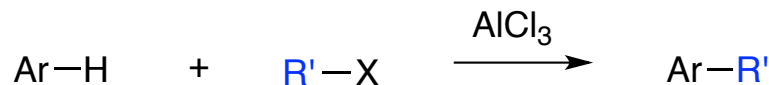
Enolate condensation



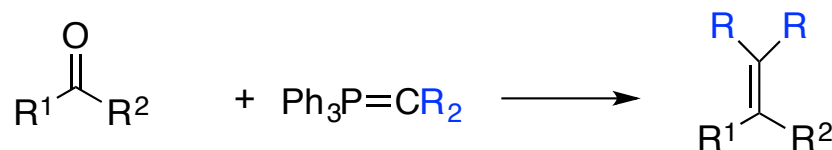
Friedel-Crafts acylation



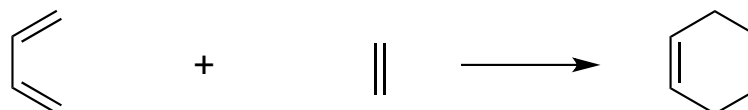
Friedel-Crafts alkylation



Wittig reaction



Diels-Alder reaction



Disconnection strategy เทคนิคการแตกโมเลกุล

1. ได้ขั้นตอนการสังเคราะห์สั้นที่สุด

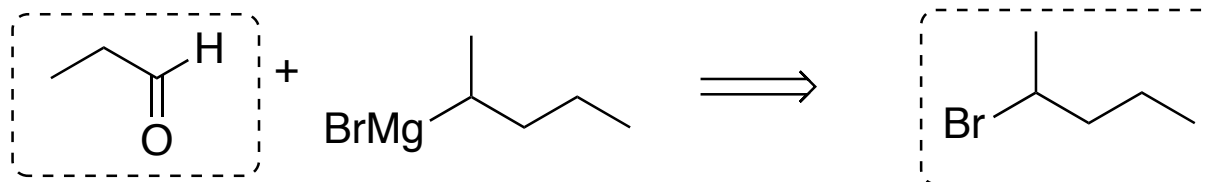
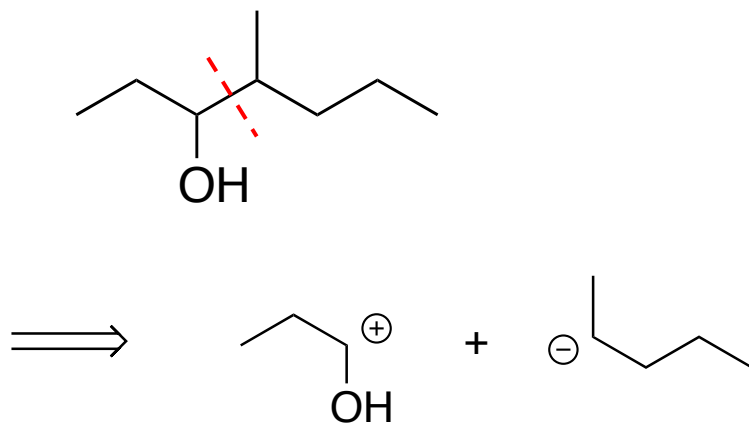
2. ได้ปฏิกิริยาที่คุ้นเคย

3. ได้สารตั้งต้นที่คุ้นเคย หาง่าย ราคาถูก

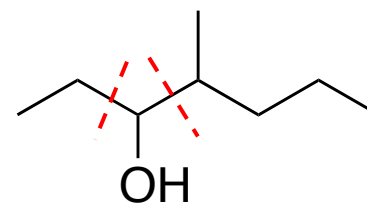
Where to disconnect?

1.แตกให้ได้สารที่โครงสร้างง่ายขึ้น

A. แตกกลางโมเลกุล



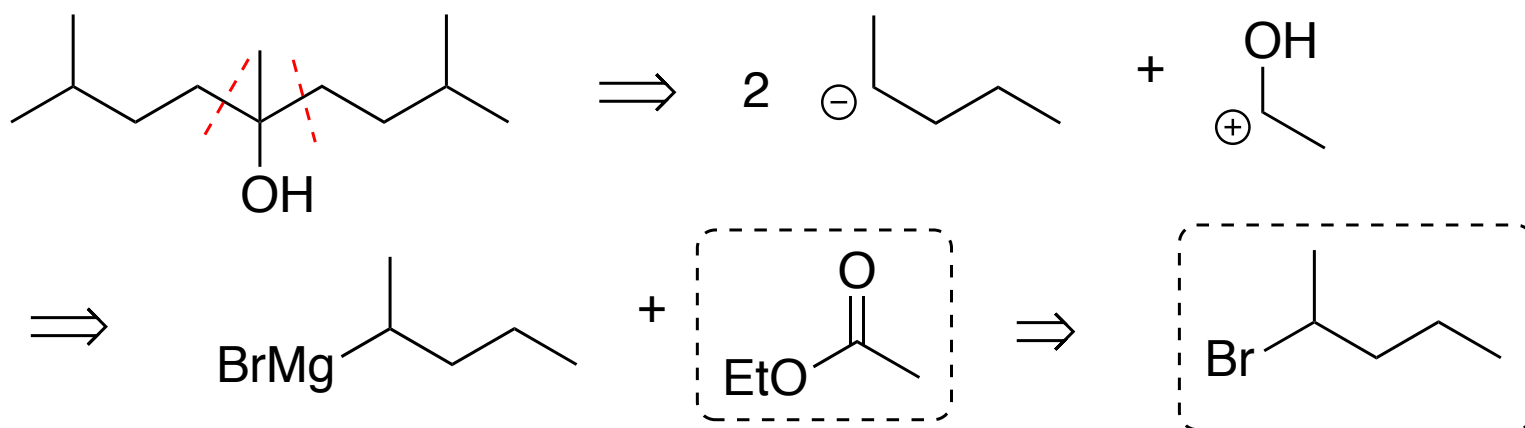
B. แตกที่สาขา (Branch point)



Where to disconnect?

2. สมมาตร (Symmetry)

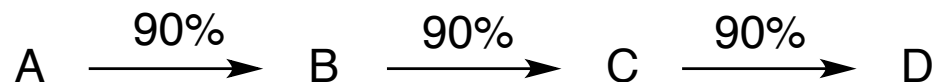
โมเลกุลที่มีสมมาตร (สองด้านเหมือนกัน) ให้ตัดพร้อมกันทั้งสองด้าน ได้มาจากสารตัวเดียวกัน



Where to disconnect?

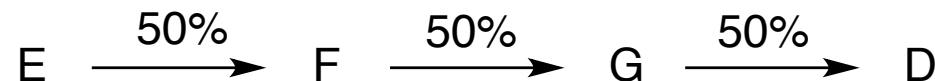
3. ปฏิบัติการแต่ละขั้นจะต้องได้ yield สูง

(1) แต่ละขั้น Yield สูง



$$\text{Overall yield} = 90 \times 90\% \times 90\% = 72.9\%$$

(2) แต่ละขั้น Yield ต่ำ



$$\text{Overall yield} =$$

(3) Yield สูง+การสังเคราะห์สั้น



$$\text{Overall yield} =$$

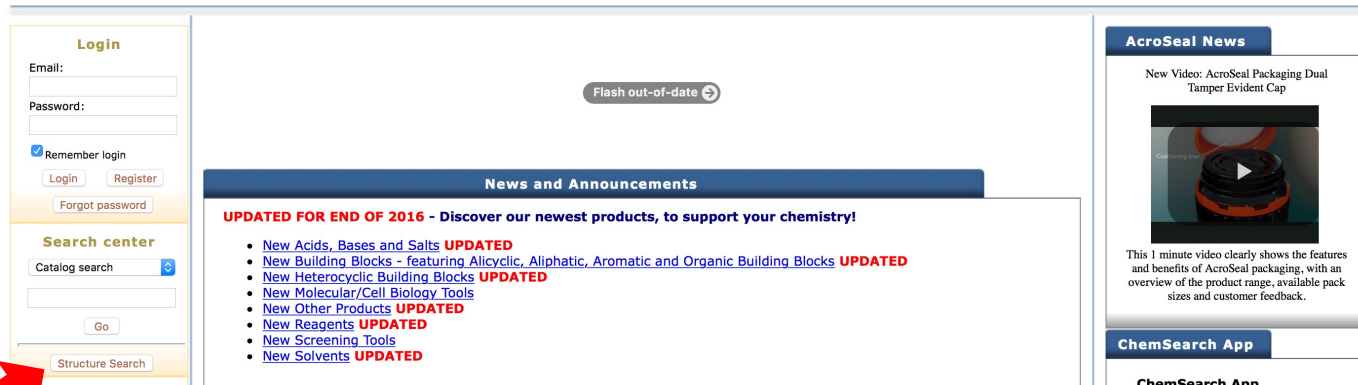
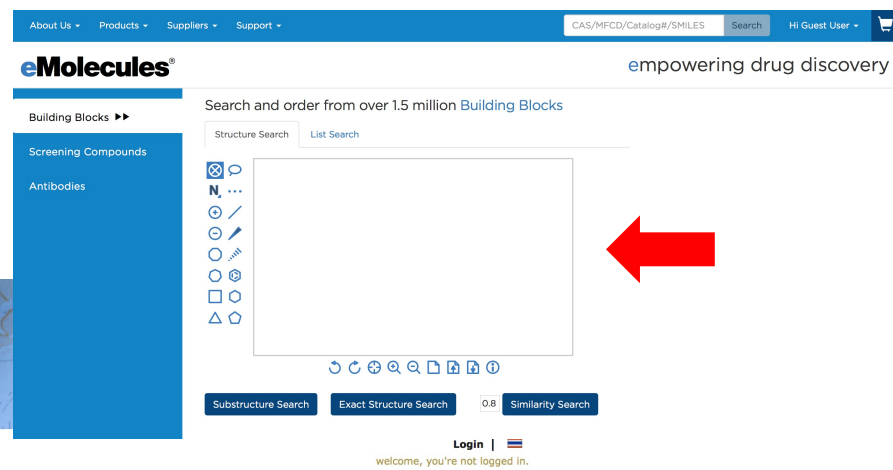
Where to disconnect?

4. แยกให้ได้สารตั้งต้นที่หาซื้อง่าย ราคาถูก

Acros Organics: <http://www.acros.com>

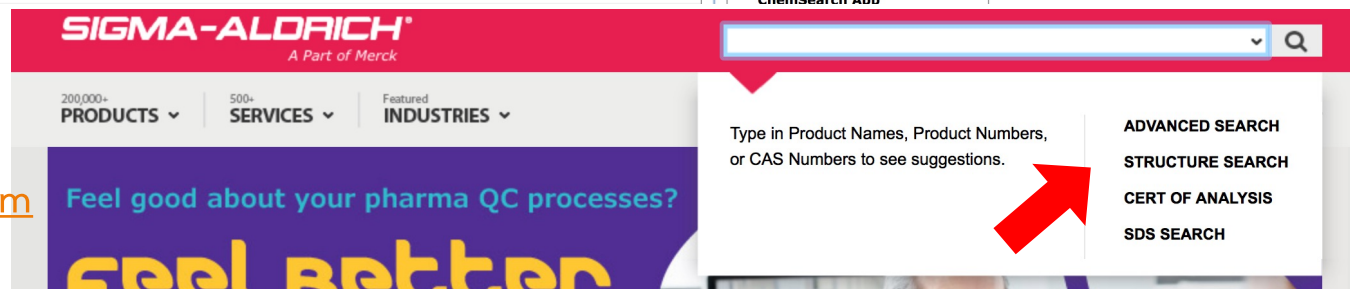


E-molecules : <https://www.emolecules.com>

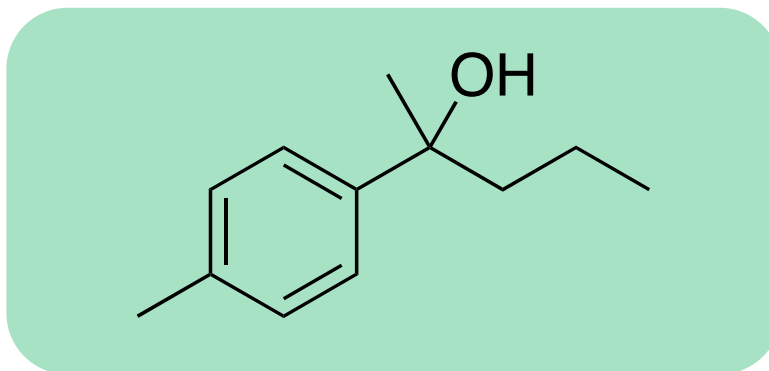


Sigma Aldrich:

<http://www.sigmaaldrich.com>



Where to disconnect?



Disconnection protocol

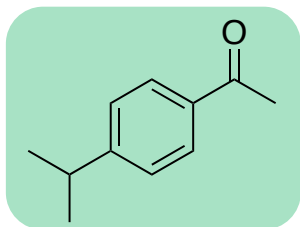
1. Aromatic compounds
2. One group disconnection
3. Two group disconnection

Disconnection protocol

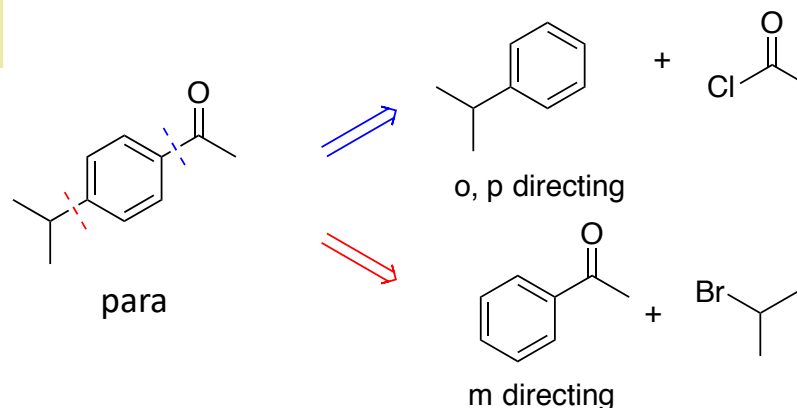
Aromatic compounds

Protocol 1: ดูความสัมพันธ์ของหมู่แทนที่ทั้งสอง (ortho, meta, para) แล้วพิจารณาลำดับการแตกโมเลกุลที่เหมาะสม

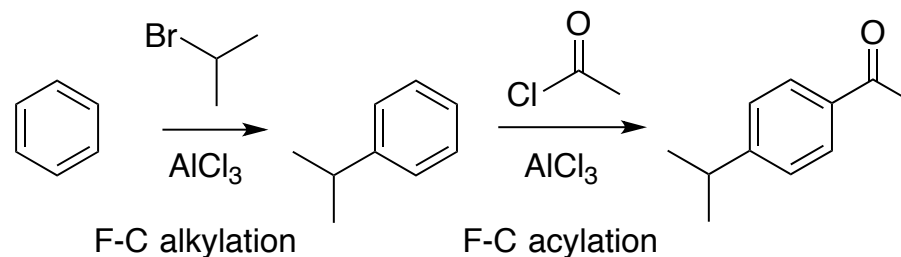
Example



Retrosynthesis



Synthesis

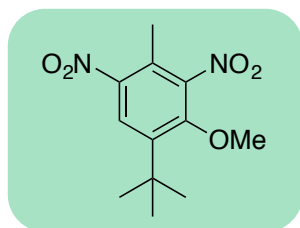


Disconnection protocol

Aromatic compounds

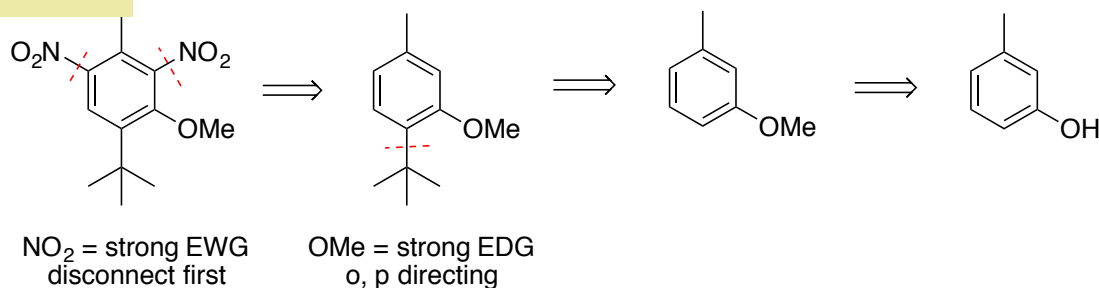
Protocol 2: เลือกแตกหมู่ตั้งอิเล็คตรอนแรงๆ ก่อน (strong EWG) หมู่ EWG จะทำให้ใส่หมู่อื่นเข้าไปในวงยากขึ้น

Example

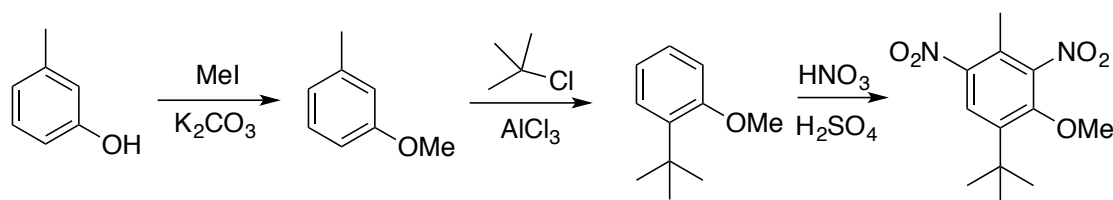


Musk ambrette
Perfume industry

Retrosynthesis



Synthesis



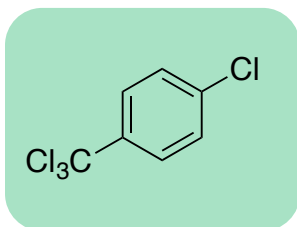
Disconnection protocol

Aromatic compounds

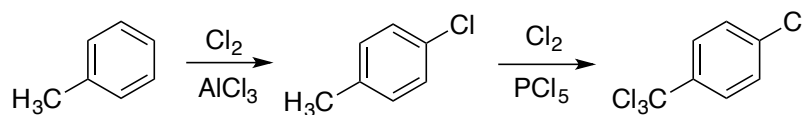
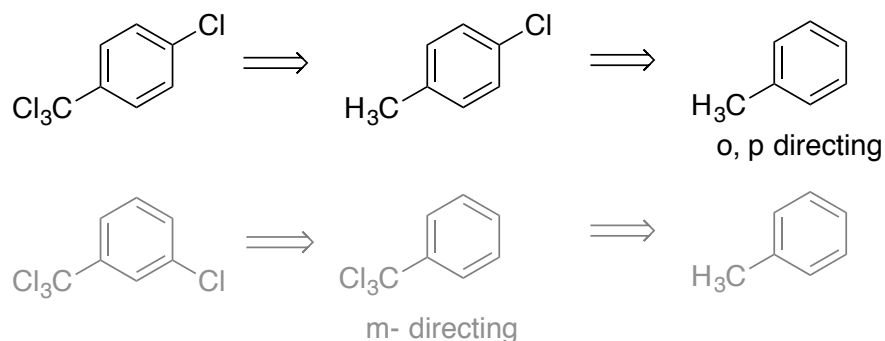
Protocol 3: พิจารณาลำดับการเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชัน (FGI) ให้เหมาะสม

Example

Retrosynthesis



Synthesis

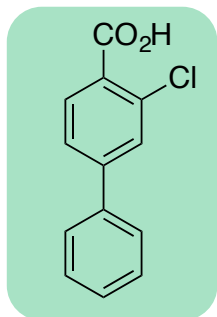


Disconnection protocol

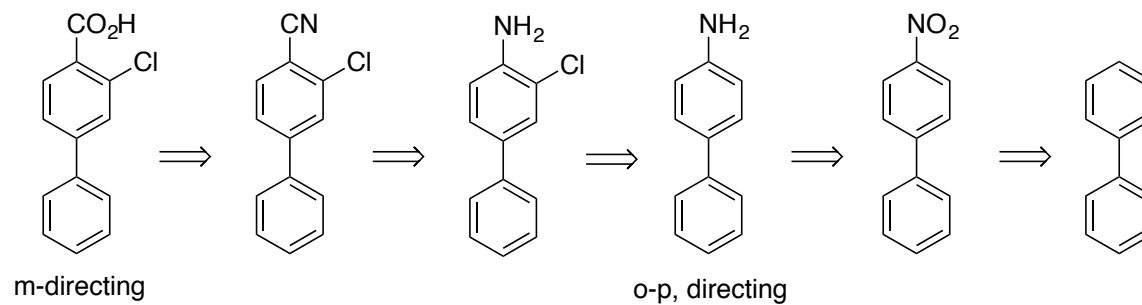
Aromatic compounds

Protocol 4: ใช้หมู่อะมิโน $-NH_2$ ในการเติมหมู่แทนที่อื่นเข้าไปในวง (*o*, *p*-directing) ผ่านการเกิด diazonium salt

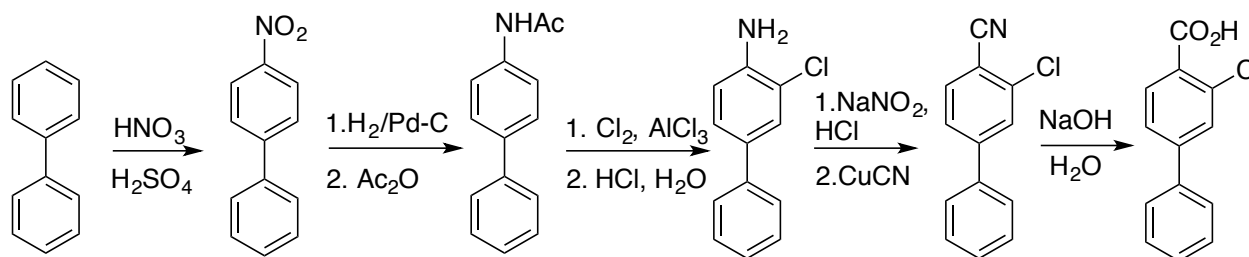
Example



Retrosynthesis



Synthesis

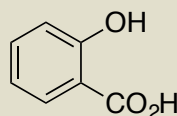
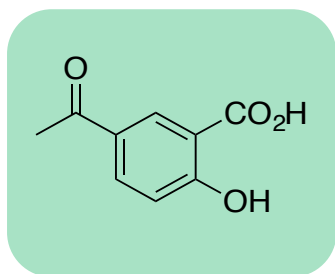


Disconnection protocol

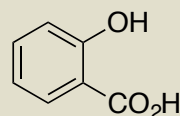
Aromatic compounds

Protocol 5: หาสารตั้งต้นที่มีหมู่ฟังก์ชันที่ต้องการอยู่แล้ว เพื่อใช้สังเคราะห์ต่อ

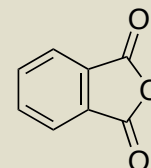
Example



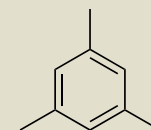
salicylic acid



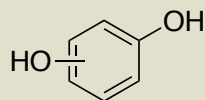
anthranilic acid



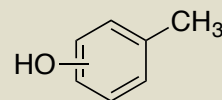
phthalic anhydride



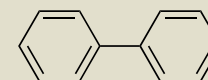
mesitylene



ortho, meta, and para compounds

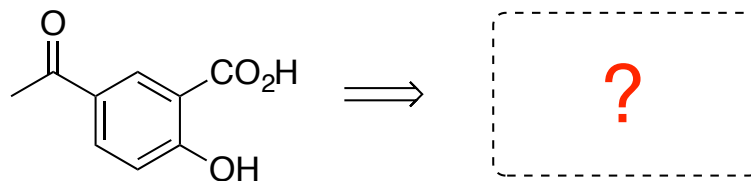


ortho, meta, and para cresols



diphenyl

Retrosynthesis

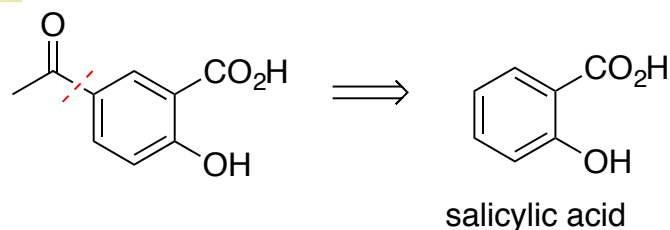
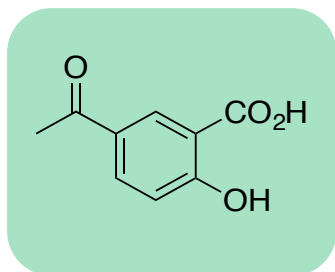


Disconnection protocol

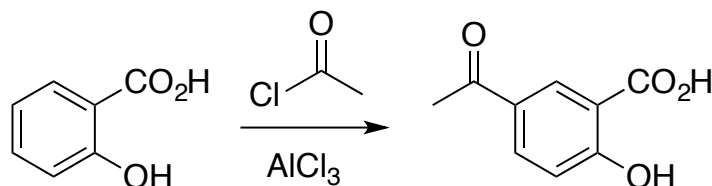
Aromatic compounds

Protocol 5: หาสารตั้งต้นที่มีหมู่ฟังก์ชันที่ต้องการอยู่แล้ว เพื่อใช้สังเคราะห์ต่อ

Retrosynthesis



Synthesis



Disconnection protocol

Aromatic compounds

Protocol 1: ดูความสัมพันธ์ของหมู่แทนที่ทั้งสอง (ortho, meta, para) แล้วพิจารณาลำดับการแตกโมเลกุลที่เหมาะสม

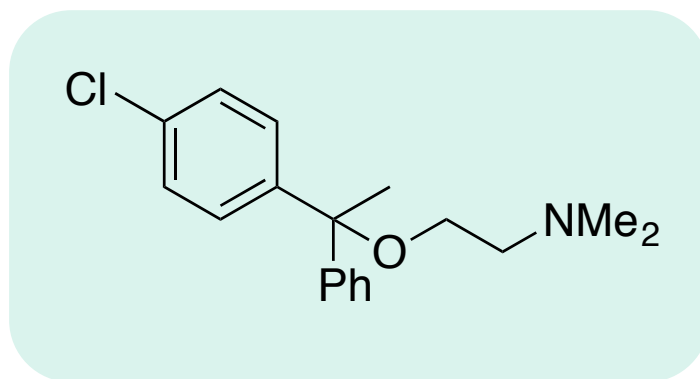
Protocol 2: เลือกแตกหมู่ดึงอิเล็กตรอนแรงๆ ก่อน (strong EWG) หมู่ EWG จะทำให้ใส่หมู่อื่นเข้าไปในวงยากขึ้น

Protocol 3: พิจารณาลำดับการเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชัน (FGI) ให้เหมาะสม

Protocol 4: ใช้หมู่อะมิโน $-NH_2$ ในการเติมหมู่แทนที่อื่นเข้าไปในวง (o, p-directing) ผ่านการเกิด diazonium salt

Protocol 5: หาสารตั้งต้นที่มีหมู่ฟังก์ชันที่ต้องการอยู่แล้ว เพื่อใช้สังเคราะห์ต่อ

Molecule of the day



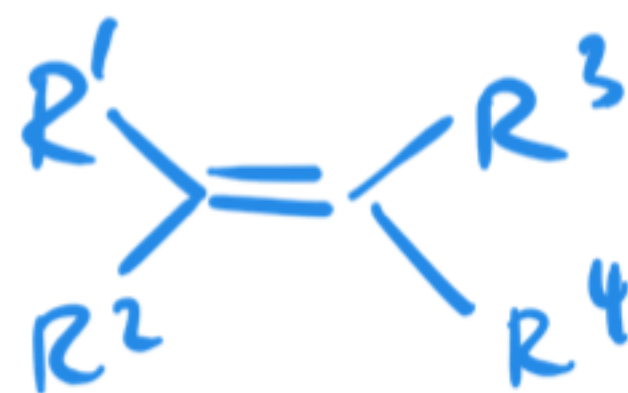
Antihistamine drug

One group disconnection

② Alcohol



② Alkene



② Ketone



② Carboxylic acid and derivatives

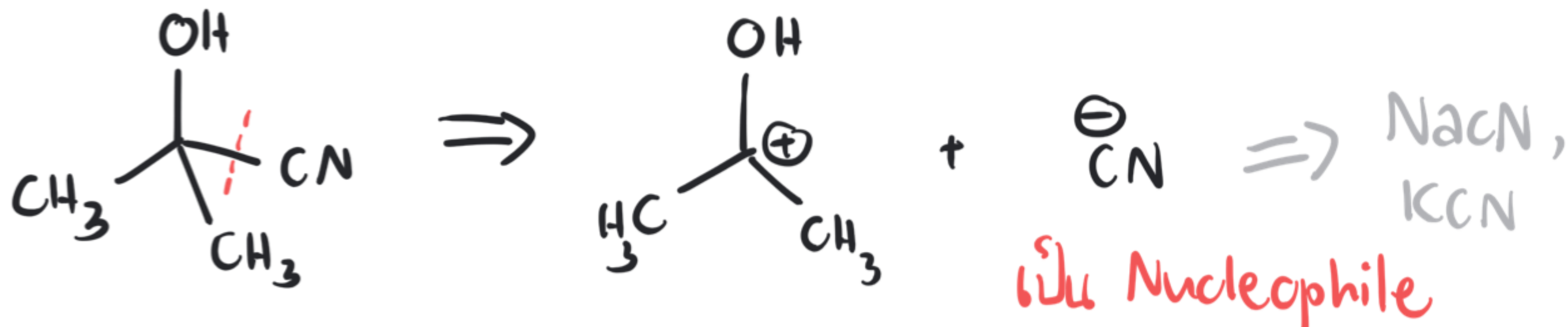


1. Alcohol

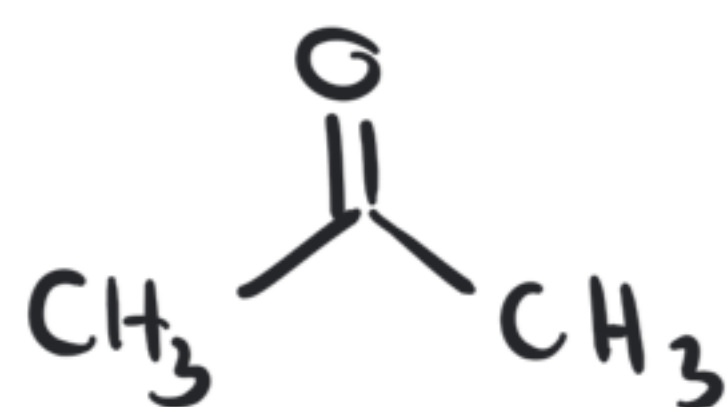
① ถ้า C-C bond ถัดจาก oxygen

ex.

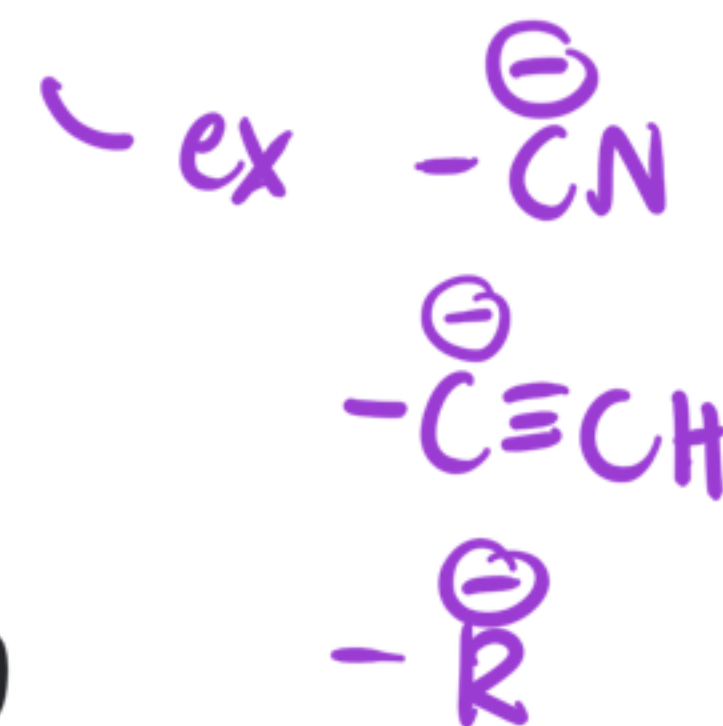
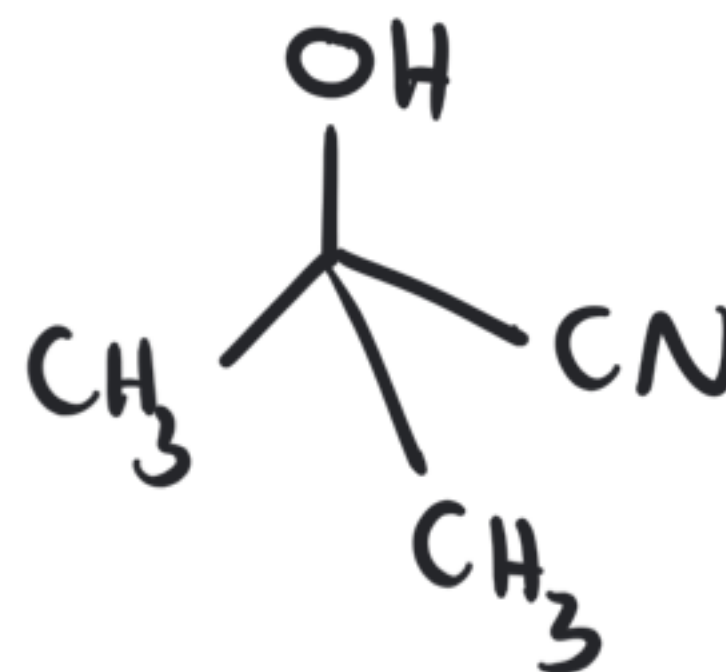
Analysis



Synthesis



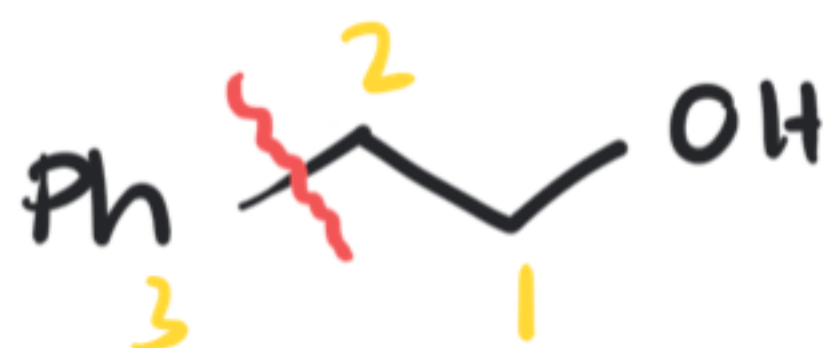
Acetone



1. Alcohol

② Mon 2,3-C-C bond

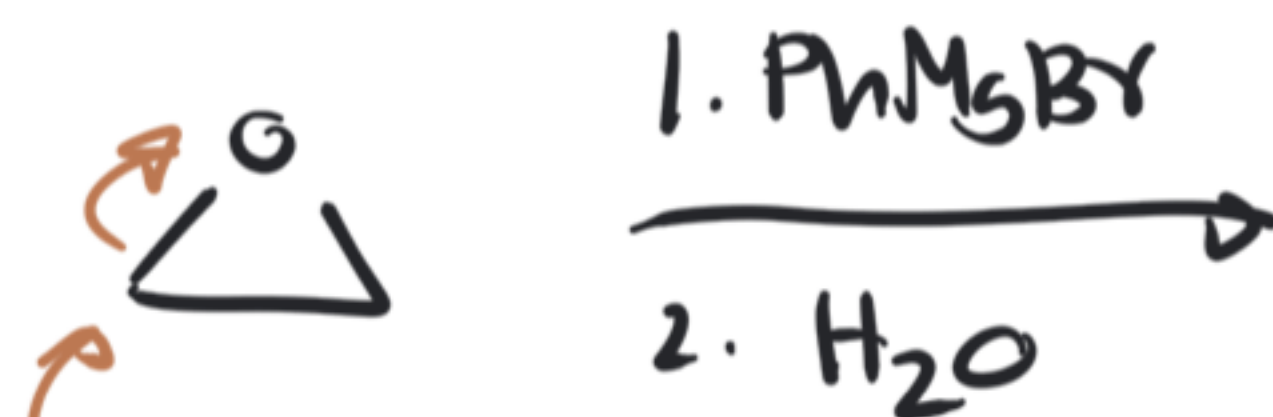
ex
Analysis



epoxide

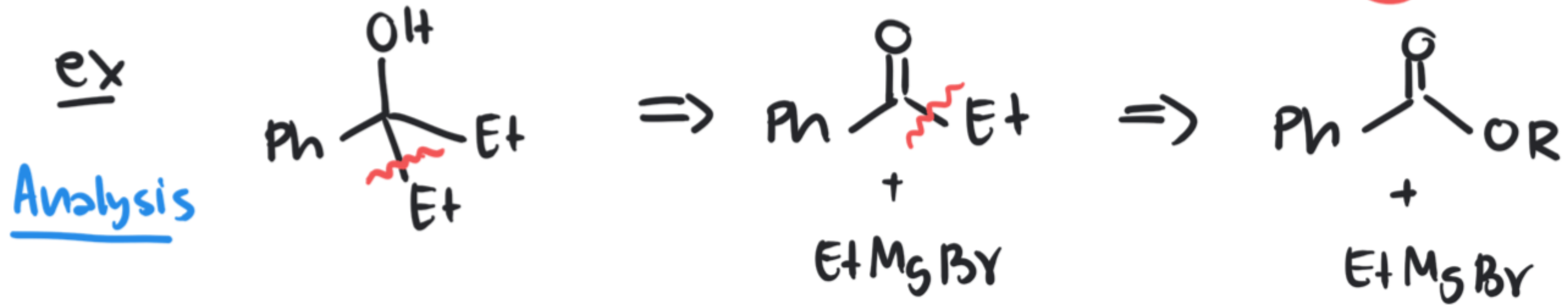


Synthesis

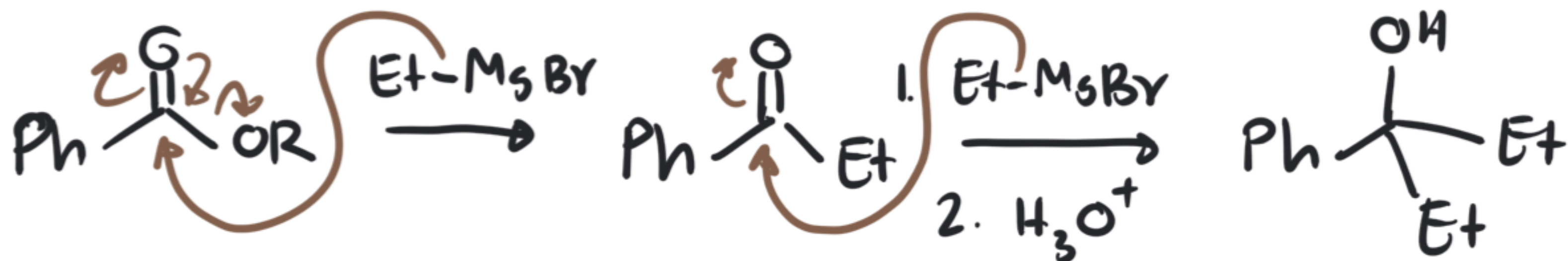


1. Alcohol

③ 3° alcohol ที่มี 2 หมู่แอลกอฮอล์ สามารถ ester + 2 R-MgBr



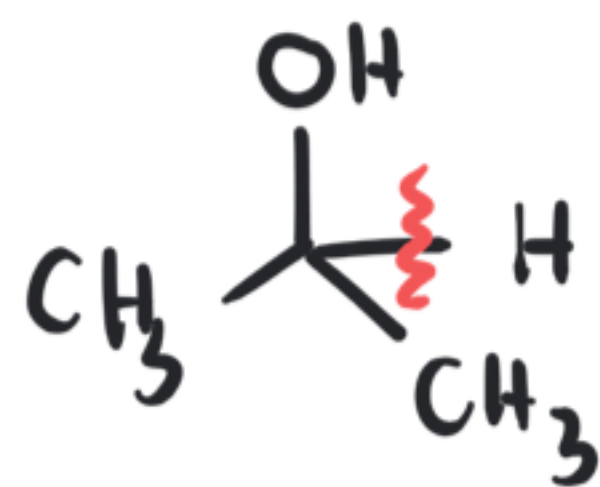
Synthesis



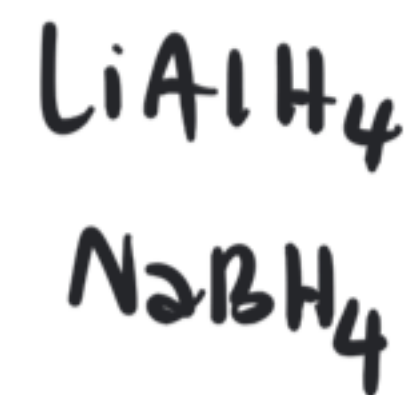
1. Alcohol

④ กรดไขมัน 12 ของ alcohol เป็น H (1° or 2° alcohol)
จ: 11.11.11 H⁺ ออกไป

ex

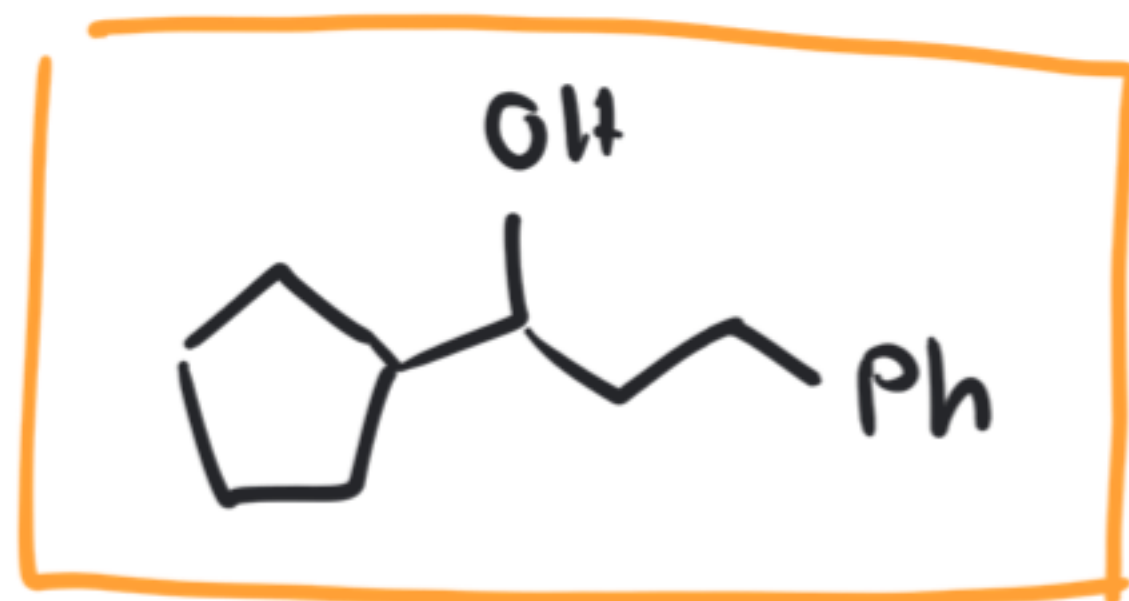


$\Rightarrow$



นี่คือ Reaction อะไร?? ----- ?

21.201 ทำตัวอย่างไร alcohol กับ ether 😊



?

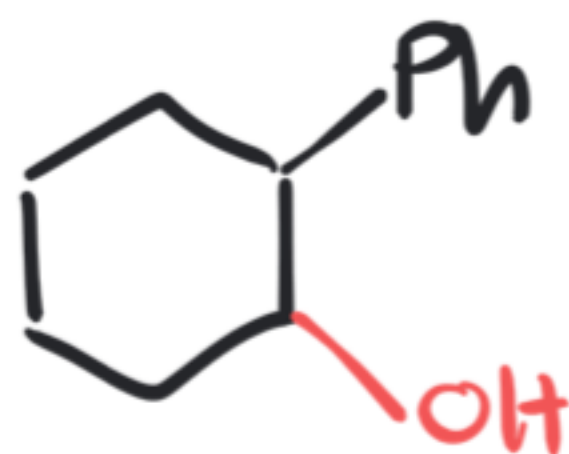
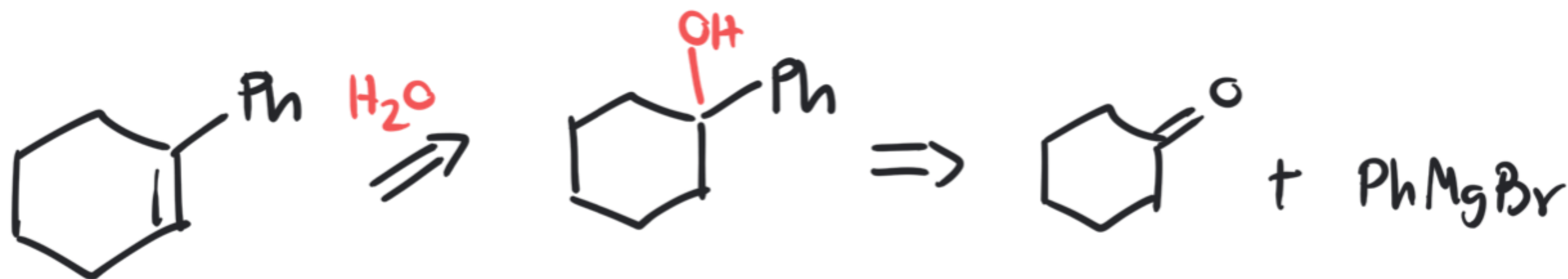
Hint!

From 2 x alkyl halide
(R-X)

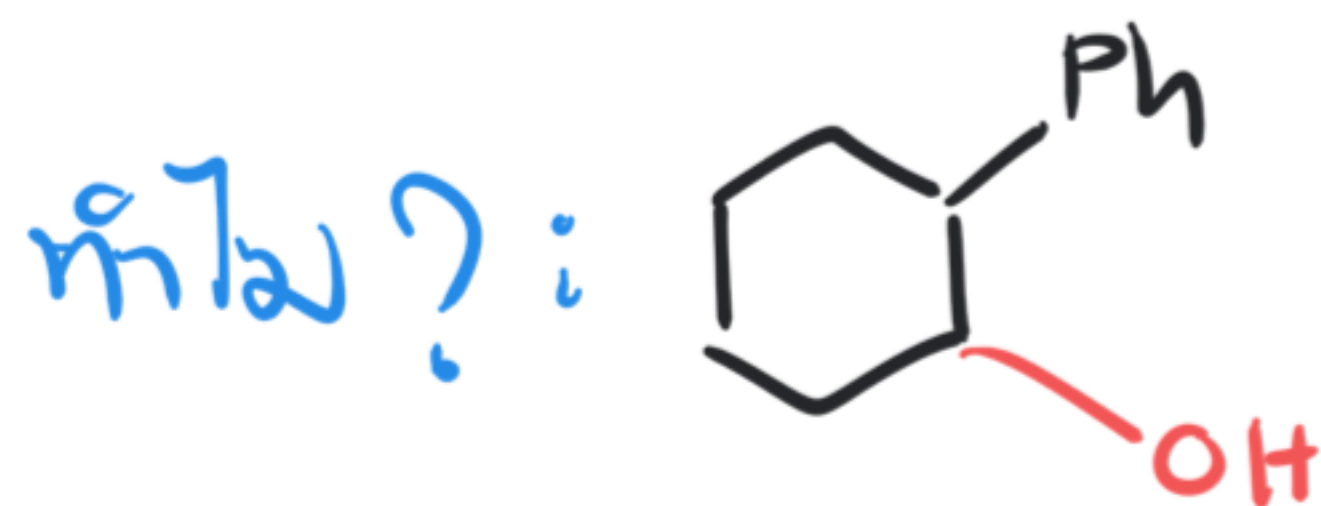
2. Alkene

① Add H_2O 1 molecule to = to get alcohol

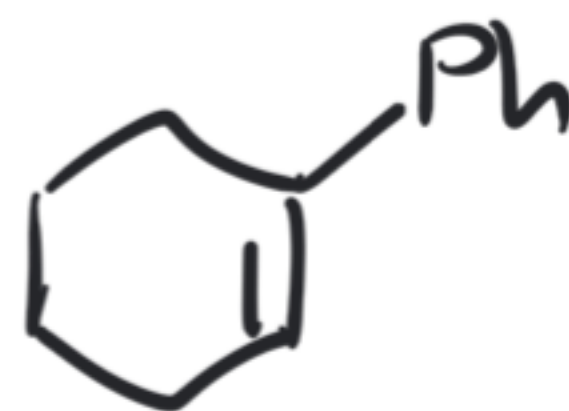
ex



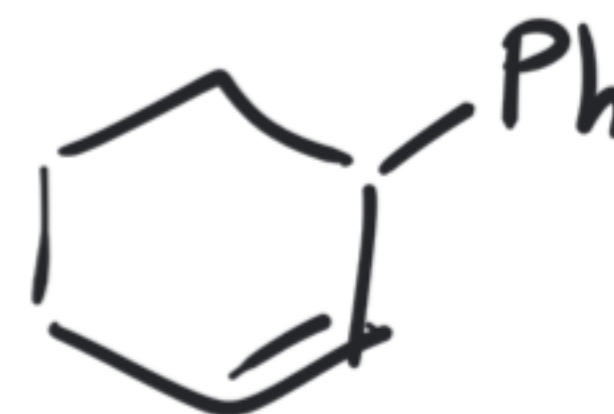
⊗ Not good!



$\xrightarrow[-\text{H}_2\text{O}]{\text{dehydration}}$



+

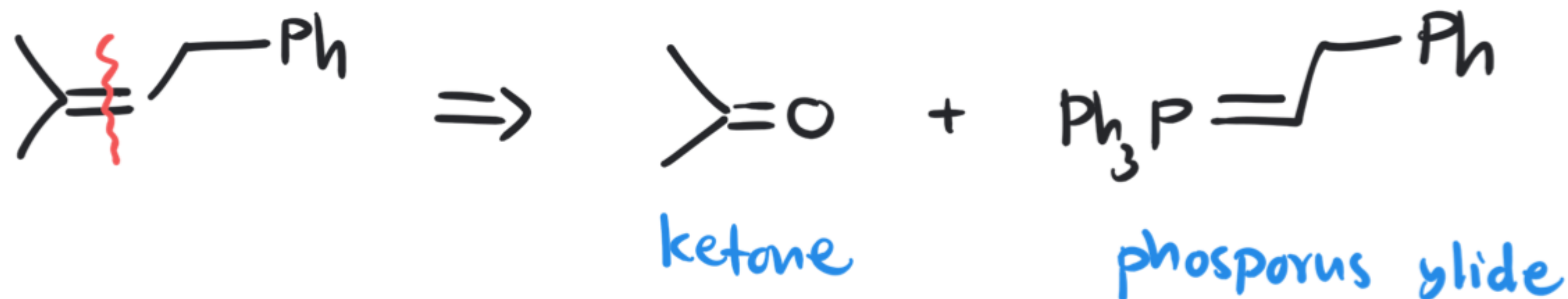


Isomers

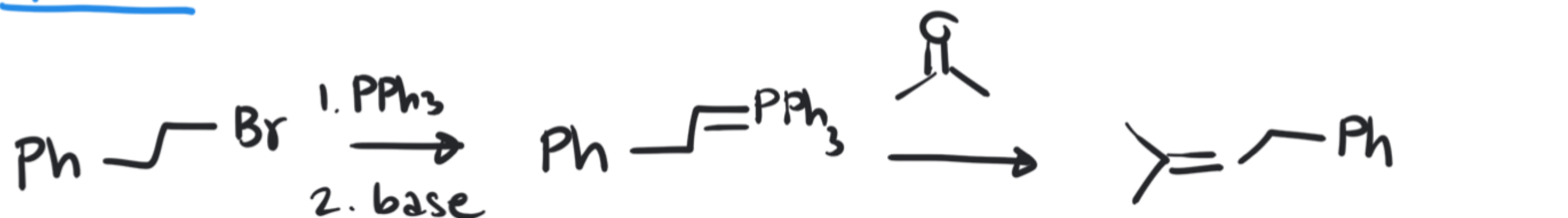
2. Alkene

② วิธีการ Wittig reaction (วิธีนี้ =)

ex
Analysis



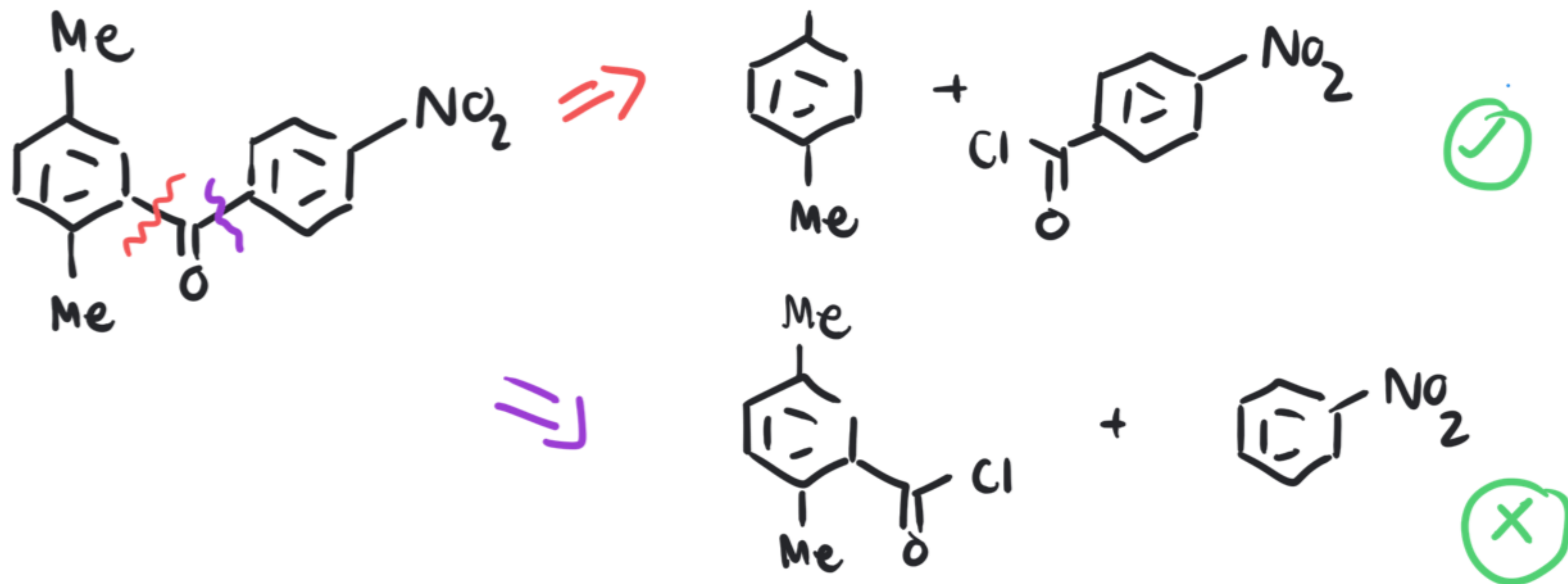
Synthesis



3. Ketone

①  Aryl ketone ($\text{Ar}-\text{C}(=\text{O})-\text{Ar}'$) $\Rightarrow$ lỗi Friedel-Crafts acylation! _{*}

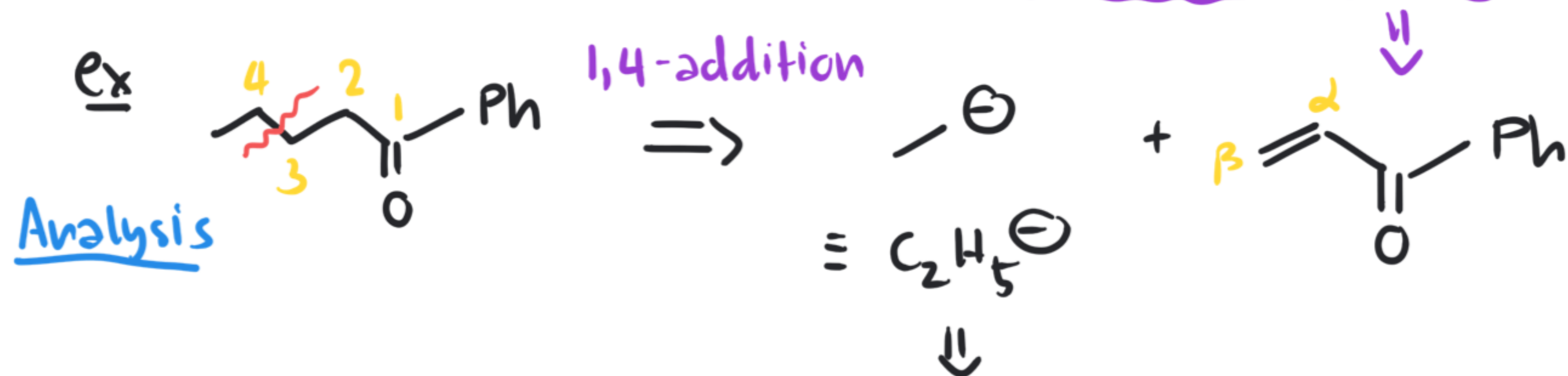
ex



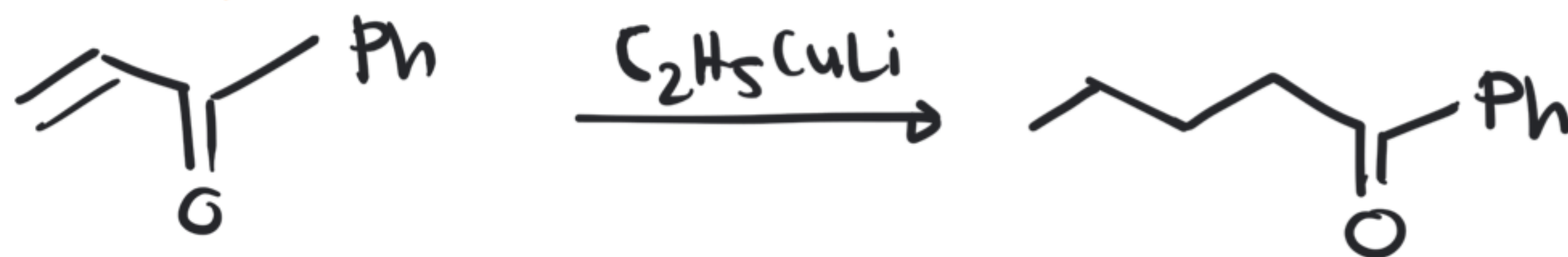
Why? nhúng o,p-directing usô m-directing
(EDG) (EWG)

3. ketone

② ตัวอย่าง: 3,4 C-C ใหม่ α, β -unsaturated ketone + R^-



Synthesis



Michael
addition
(1,4-addition)

④ Carbox & derivatives

① คัด 1,2-C-C ได้ $\text{RMgBr} + \text{CO}_2$



อาจพบกรด alcohol ข้อ ①

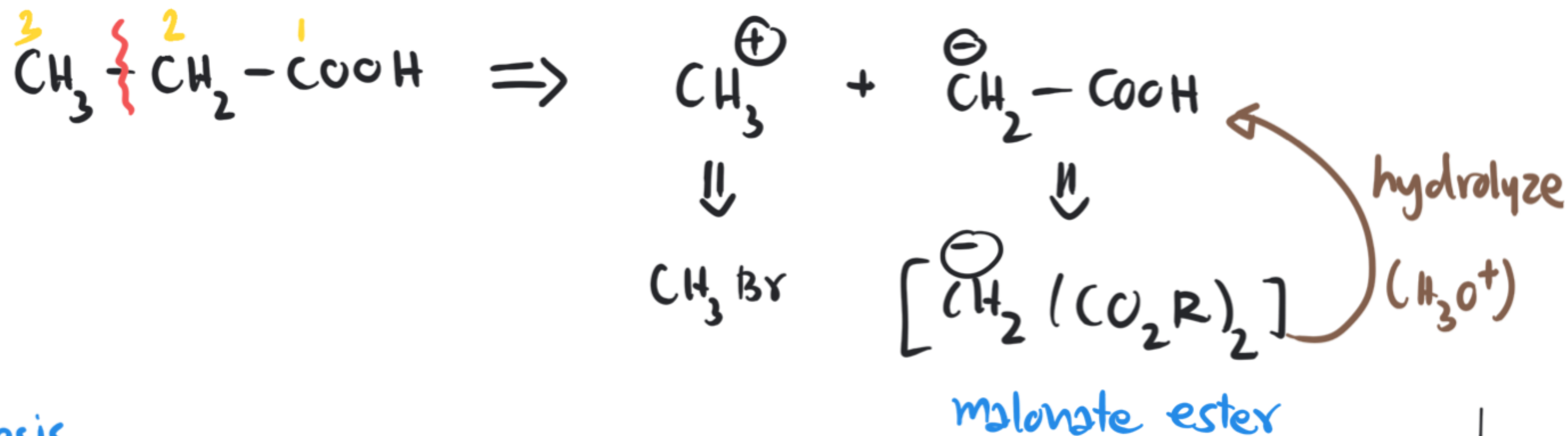


หรืออีกแบบ

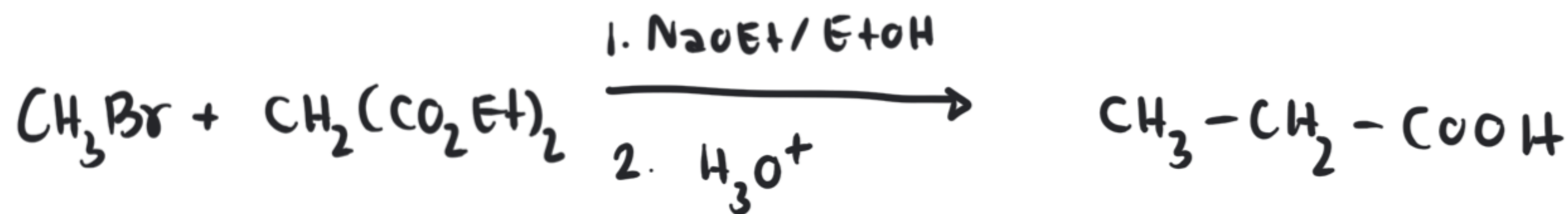


④ Carbox 2

② สูตรที่ผิด = 2,3-C-C ได้



Synthesis



Carbox a

ex

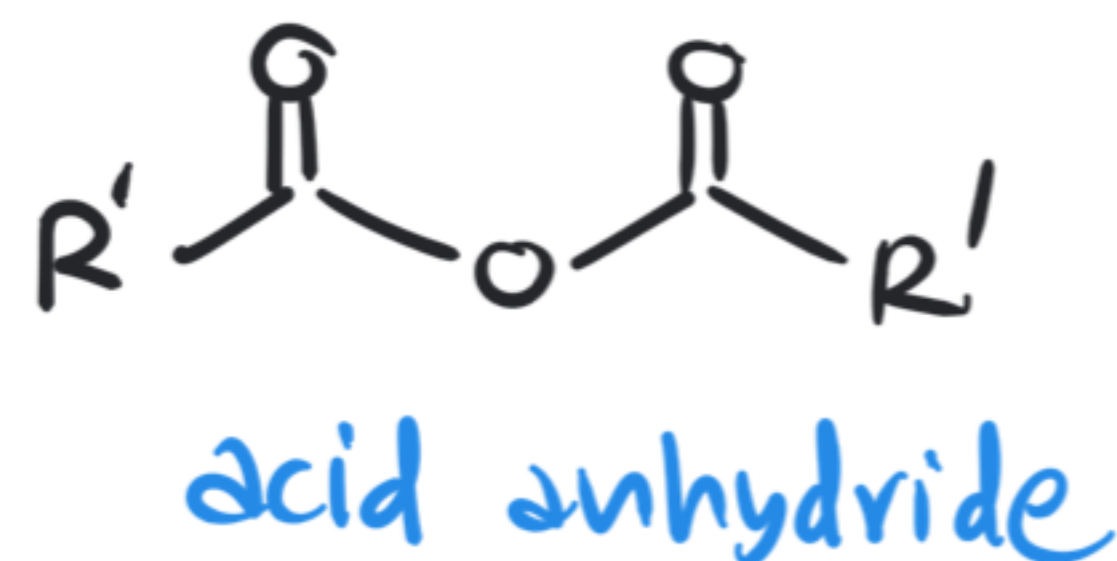
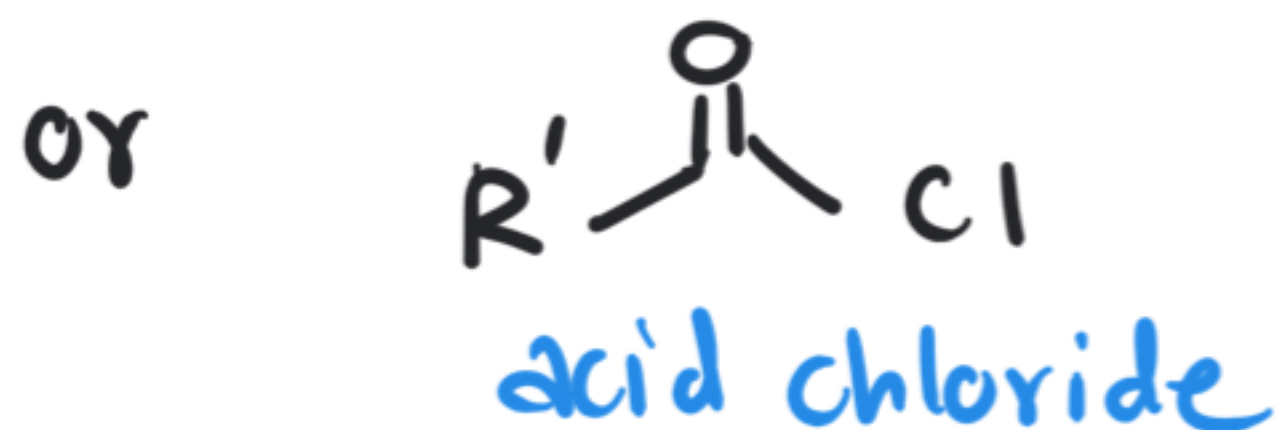
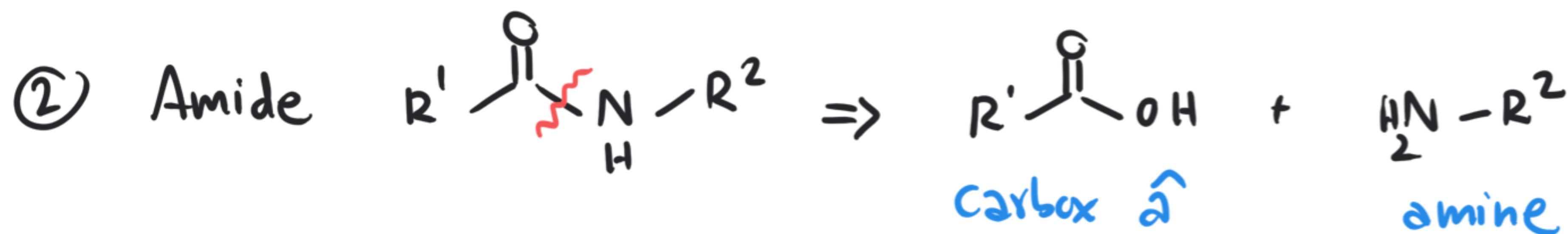
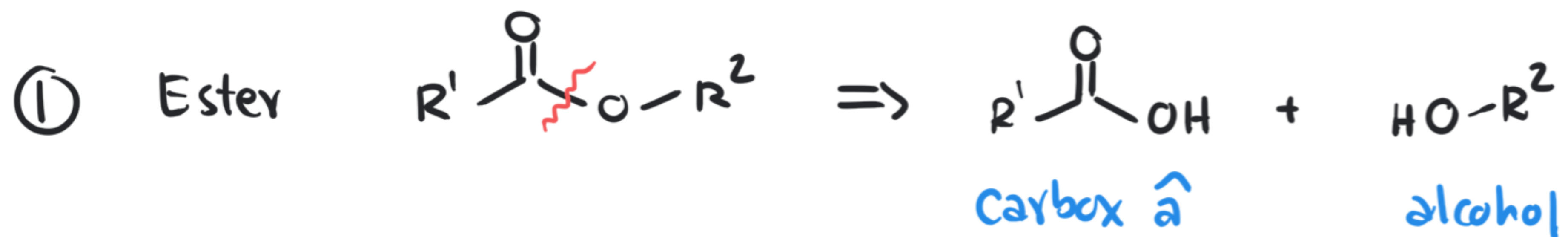


?

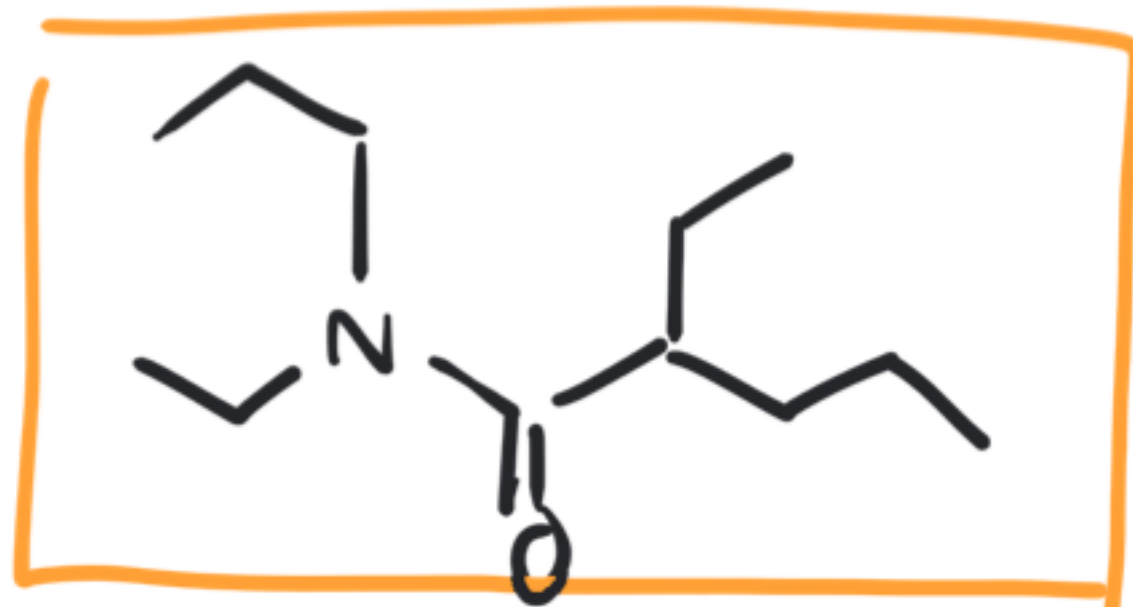
วิธีที่ ①

วิธีที่ ②

Carboxylic derivatives



ex



?

6/24

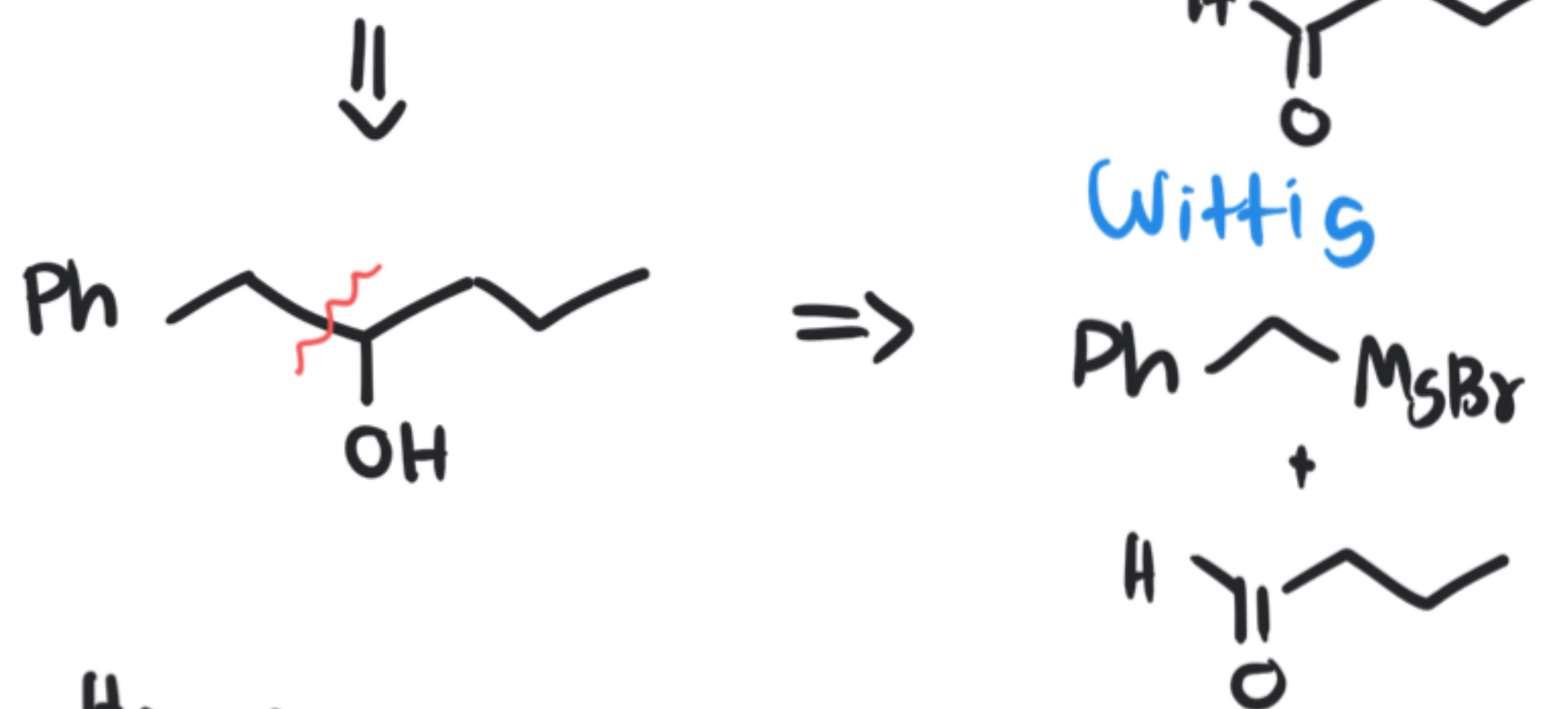
Retrosynthesis

11/21

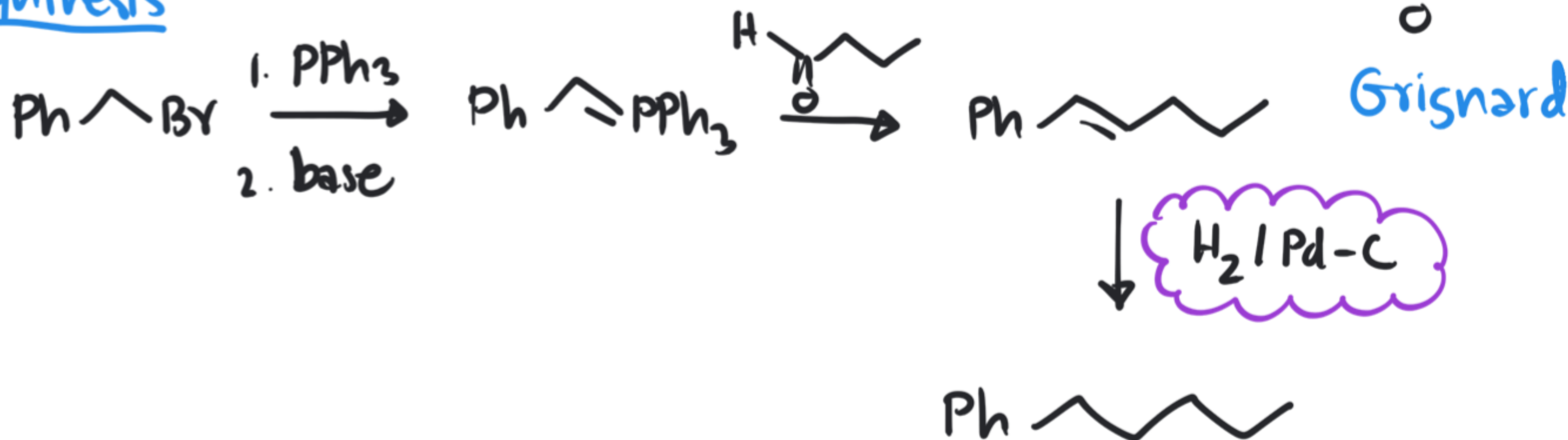
Synthesis

બબેરનાઈડ ફંક્શન શું? $\equiv$ Saturated hydrocarbon (alkane)

ex

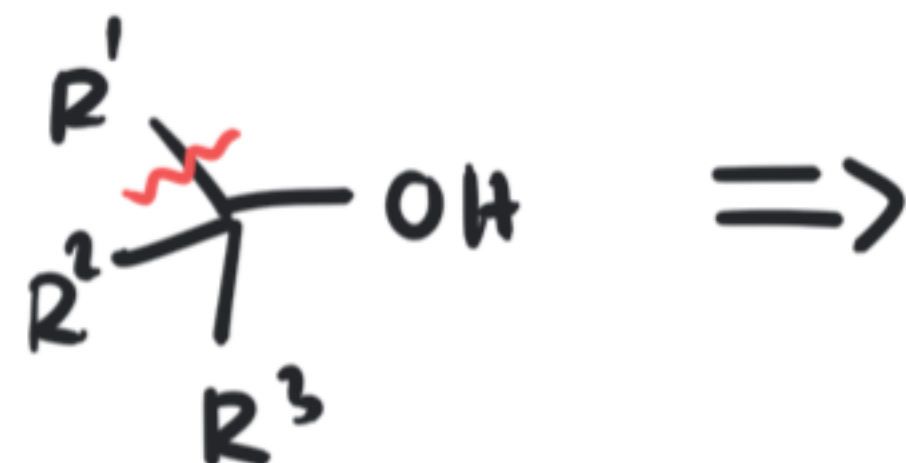


Synthesis



Conclusion

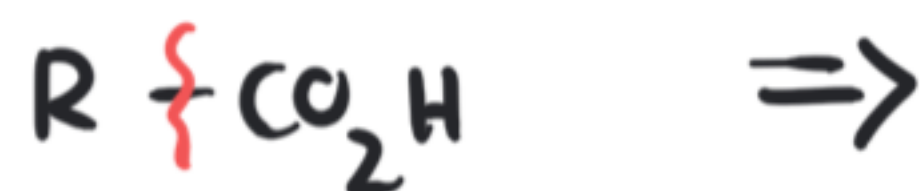
① Alcohol



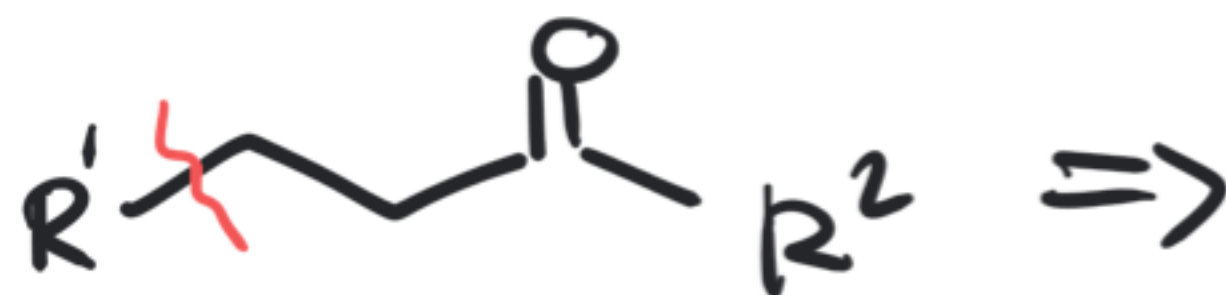
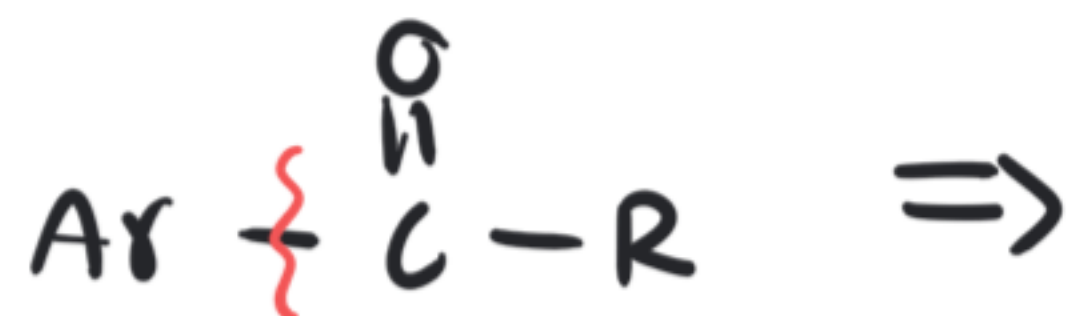
② Olefin



③ Acid

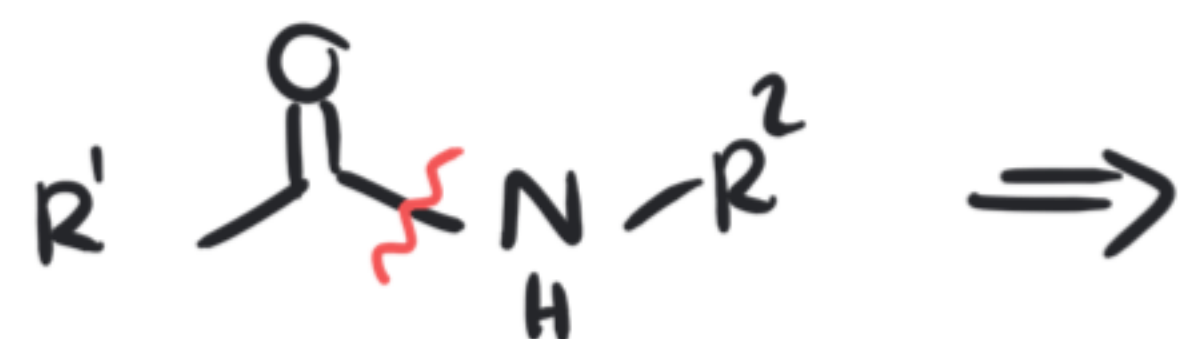


④ Carbonyl



Conclusion

⑤ carboxylic derivative



⑥ alkane



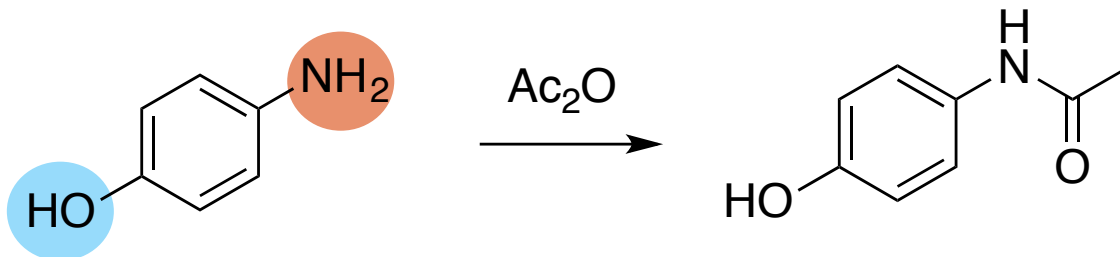
Retrosynthesis

- Functional group interconversions (FGI) การเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชัน
- Bond formations การสร้างพันธะ
- Disconnection protocol การแตกโมเลกุล
 - Disconnection strategy
 - Aromatic compounds
 - One function compounds
 - Chemoselectivity
 - Asymmetric synthesis

Chemoselectivity

เลือกทำปฏิกิริยาเฉพาะหมู่ฟังก์ชันที่ต้องการ

1. สองหมู่ฟังก์ชันมีความว่องไวไม่เหมือนกัน หมู่ที่ไวกว่าจะเกิดได้ดีกว่า

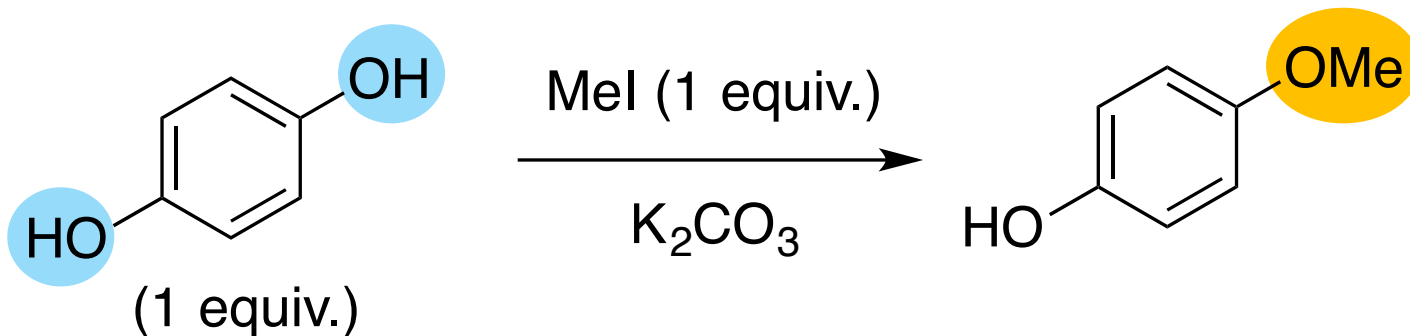


-NH_2 ว่องไวกว่า -OH ได้ amide ไม่ได้ ester

Chemoselectivity

เลือกทำปฏิกิริยาเฉพาะหมู่ฟังก์ชันที่ต้องการ

2. สองหมู่เหมือนกัน แต่ต้องการให้ทำปฏิกิริยาที่หมู่เดียว



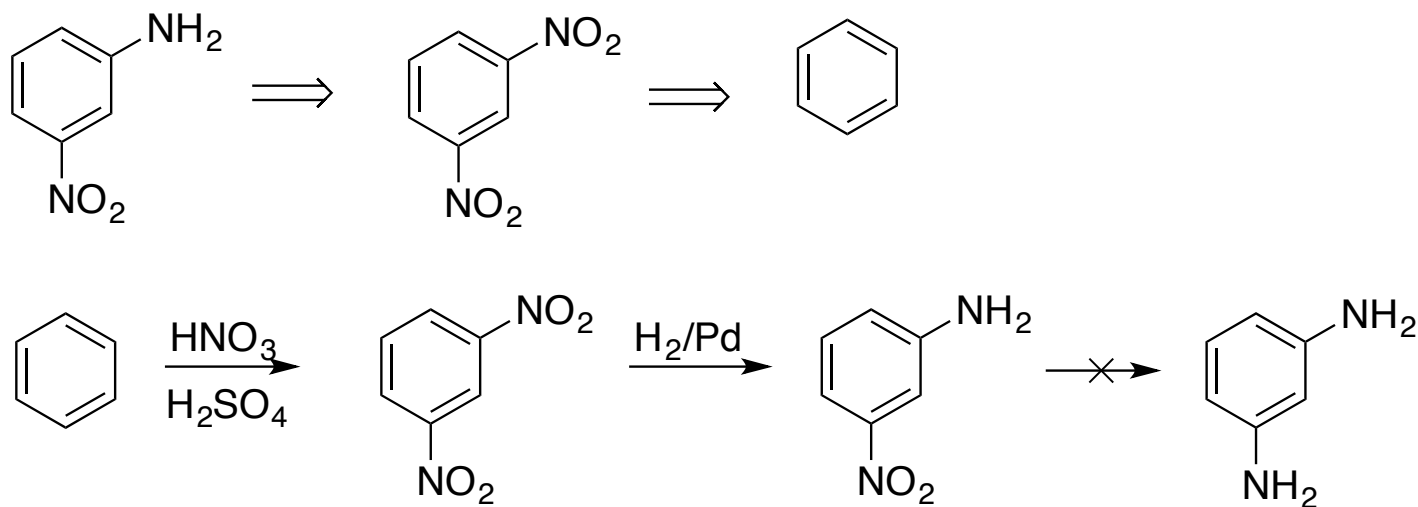
ใช้ reagent : reactant 1:1

Chemoselectivity

เลือกทำปฏิกิริยาเฉพาะหมู่ฟังก์ชันที่ต้องการ

2. สองหมู่เหมือนกัน แต่ต้องการให้ทำปฏิกิริยาที่หมู่เดียว

ทำได้ เมื่อ product ว่องไวน้อยกว่าสารตั้งต้น



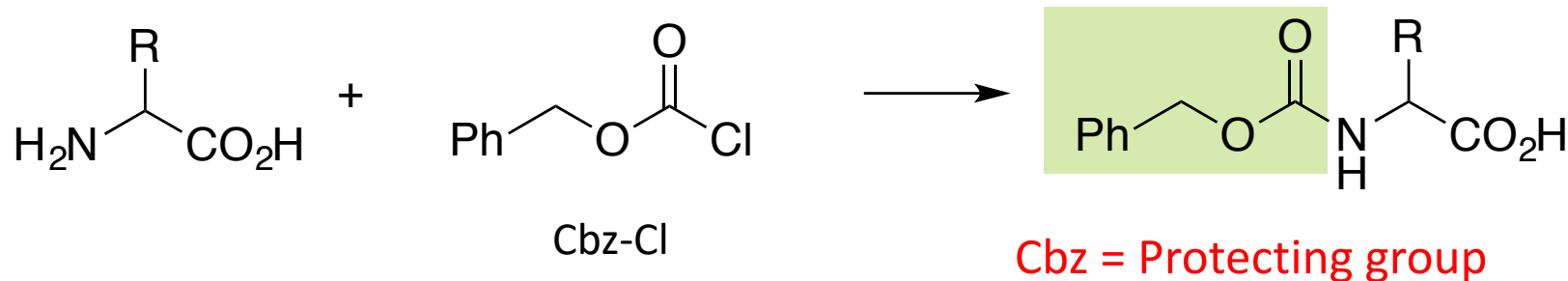
$-\text{NH}_2$ ทำให้ reduction ที่ $-\text{NO}_2$ หมู่ที่ 2 เกิดได้ยากขึ้น

Chemoselectivity

เลือกทำปฏิกิริยาเฉพาะหมู่ฟังก์ชันที่ต้องการ

3. สองหมู่ไม่เหมือนกัน ต้องการให้หมู่ที่ว่องไวน้อยกว่าเกิดปฏิกิริยา

ทำได้ โดยการ block หมู่ที่ไม่ต้องการให้เกิดปฏิกิริยา (Protection)



-NH_2 ว่องไวกว่า $\text{-CO}_2\text{H}$

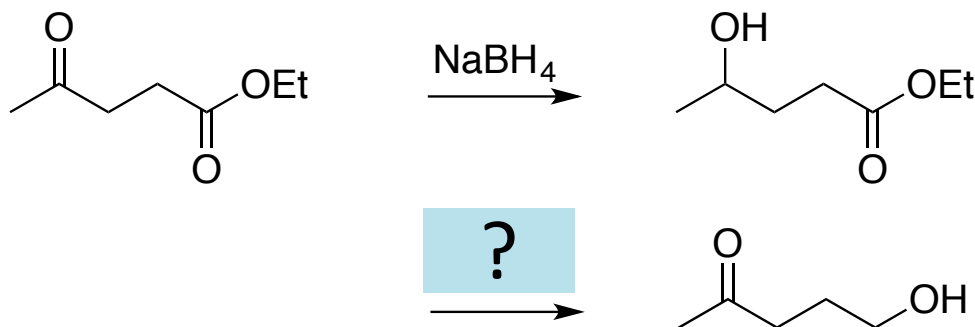
ต้องการไม่ให้หมู่ -NH_2 เกิดปฏิกิริยา ต้อง protect หมู่ -NH_2 ด้วย Cbz- group
ทำให้หมู่ -NH_2 ว่องไวน้อยลง

Chemoselectivity

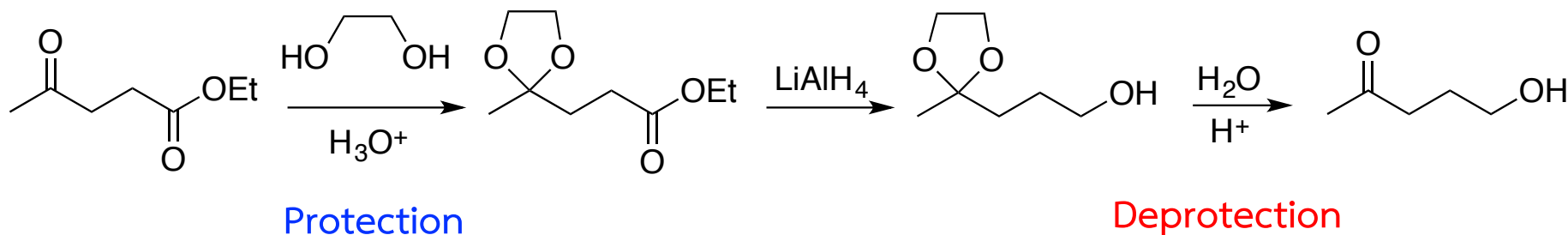
เลือกทำปฏิกิริยาเฉพาะหมู่ฟังก์ชันที่ต้องการ

Protecting group

- ใส่เข้าง่าย เอาออกง่าย
- ไม่ทำปฏิกิริยากับ reagent ที่ต้องการให้ทำกับหมู่ที่ต้องการ



ต้อง Protect หมู่ ketone จากการ reduction



Protecting group

ตารางที่ 7.1 หมู่ปกป้อง (Protecting group)

หมู่ฟังก์ชัน	หมู่ปกป้อง	รีเอเจนต์		ทนทานต่อ
		ที่ใช้เตรียม	ที่ใช้ขจัดออก	
อัลดีไฮด์ RCHO	Acetal RCH(OR') ₂	R'OH, H ⁺	H ⁺ /H ₂ O	นิวคลีโอไฟล์, เบส รีดิวซิ่งเอเจนต์
คีโตน RCOR'	Acetal (ketal) RCH(OR') ₂	R''OH, H ⁺	H ⁺ /H ₂ O	นิวคลีโอไฟล์, เบส รีดิวซิ่งเอเจนต์
กรด RCO ₂ H	เอสเทอร์ RCO ₂ R'	CH ₃ N ₂ ⁺ หรือ R'OH/H ⁺	HO ⁻ /H ₂ O	เบสอ่อน, อิเล็กโตรไฟล์,
	RCO ₂ CH ₂ Ph	PhCH ₂ OH/H ⁺	H ₂ , cat. หรือ HBr	
	RCO ₂ t-Bu	t-BuOH/H ⁺	t-BuOH/H ⁺	
	RCO ₂ CH ₂ CCl ₃	CCl ₃ CH ₂ OH/H ⁺	Zn, MeOH	
แอนไฮไดรด์				
	RCO ₂ ⁻	เบส	กรด	นิวคลีโอไฟล์
แอลกอฮอล์ ROH	อีเทอร์ ROCH ₂ Ph	PhCH ₂ Br, เบส	H ₂ , cat. หรือ BBR ₃ /CCl ₄	อิเล็กโตรไฟล์, เบส, ออกซิเดชัน
	Acetals			
	THP	H ⁺ /H ₂ O	H ⁺ /H ₂ O	เบส
	MEM		ZnBr ₂	เบส
	Esters			
	RCO ₂ R'	R'COCl, Py	NH ₃ , MeOH	อิเล็กโตรไฟล์ เบส, ออกซิเดชัน
ฟีนอล ArOH	Ether ArOMe	Me ₂ SO ₄ K ₂ CO ₃	HI, HBr หรือ BBr ₃	เบส, อิเล็กโตรไฟล์อ่อน

ตารางที่ 7.1 (ต่อ)

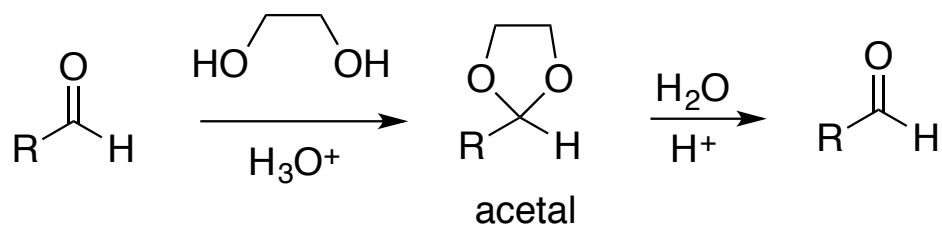
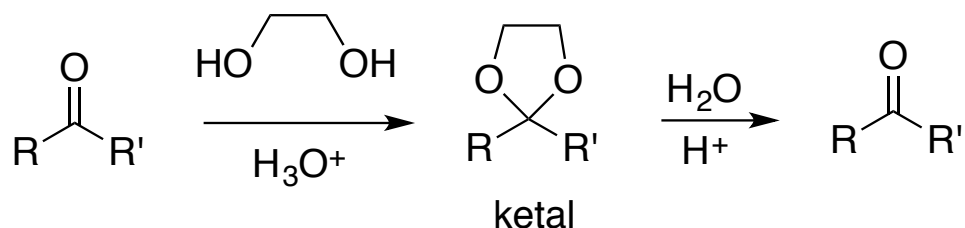
หมู่ฟังก์ชัน	หมู่ปกป้อง	รีเอเจนต์		ทนทานต่อ
		ที่ใช้เตรียม	ที่ใช้ขจัดออก	
	Acetal ArOCH ₂ OMe	MeOCH ₂ Cl, เบส	HOAc, H ₂ O	เบส, อิเล็กโตรไฟล์อ่อน
อะมีน RNH ₂	เอไมด์ RNHCOR'	R'COCl	HO ⁻ /H ₂ O H ⁺ /H ₂ O	อิเล็กโตรไฟล์
	Urethanes RNHCO.OR'	Chloroformates R'OCOC(=O)Cl	R'=CH ₂ Ph H ₂ , cat. หรือ HBr	อิเล็กโตรไฟล์
	Phthalimides	Phthalic anhydride	NH ₂ , NH ₂	
ไทออล RSH	AcSR	RSH + AcCl + เบส	HO ⁻ /H ₂ O	อิเล็กโตรไฟล์

บุญส่ง คงคาทิพย์, งามพ่อง คงคาทิพย์, กลยุทธ์การสังเคราะห์สารอินทรีย์,
กรุงเทพ, พิมพ์ครั้งที่ 1, 2552

Protecting group

1. Aldehyde/Ketone

Protect ด้วย acetal/ketal



Protection

Deprotection

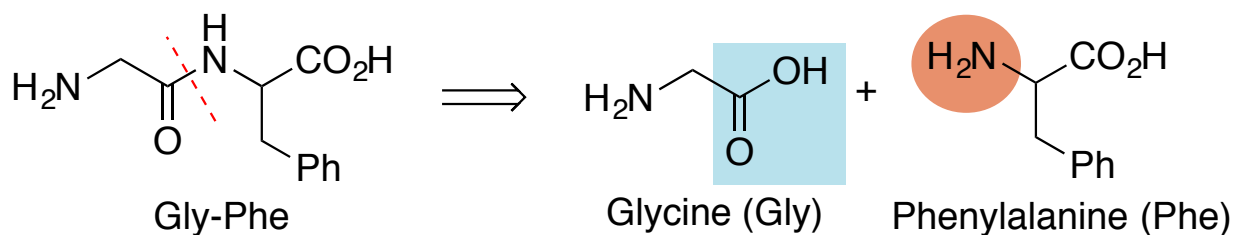
ป้องกันจาก Nucleophile, base, reduction

Protecting group

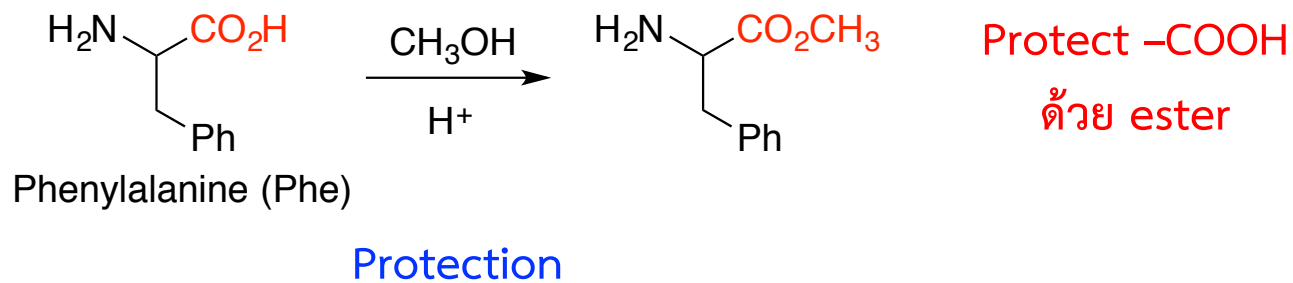
2. Carboxylic acid

Protect ด้วย ester

Example: การสังเคราะห์ peptide จาก amino acid 2 molecules



ต้องการให้ -COOH ของ Glycine ทำปฏิกิริยากับ -NH₂ ของ Phenylalanine เท่านั้น

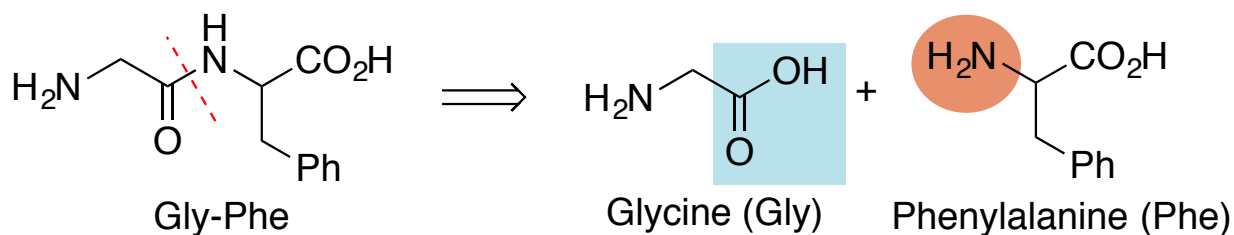


Protecting group

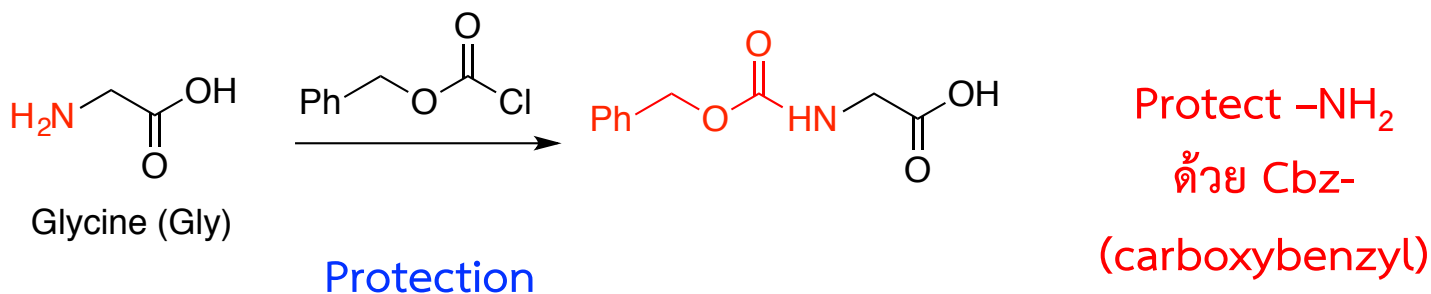
3. Amine

Protect ด้วย urethane

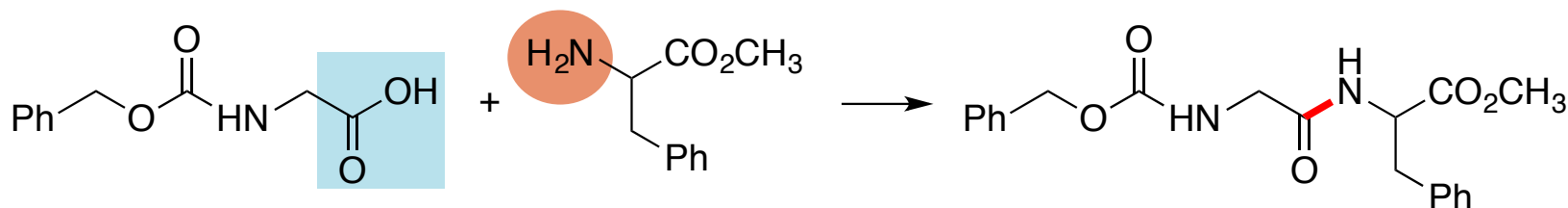
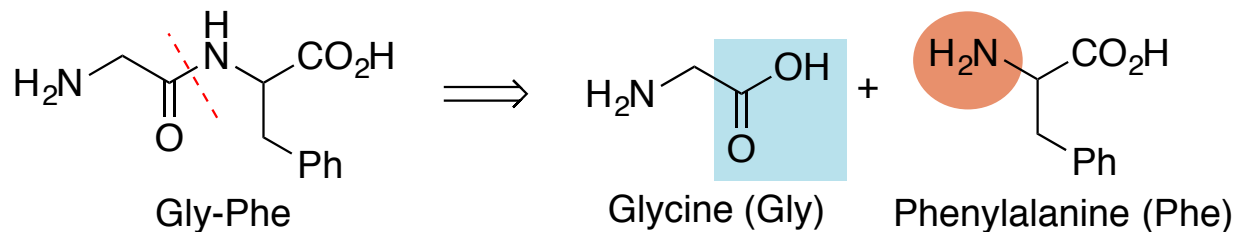
Example: การสังเคราะห์ peptide จาก amino acid 2 molecules



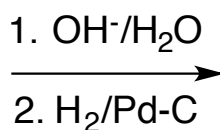
ต้องการให้ -COOH ของ Glycine ทำปฏิกิริยากับ -NH₂ ของ Phenylalanine เท่านั้น



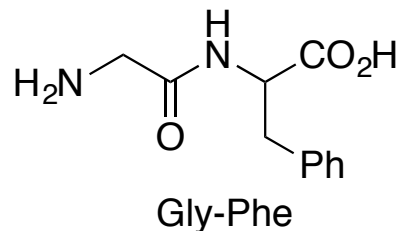
Protecting group



Deprotection ester



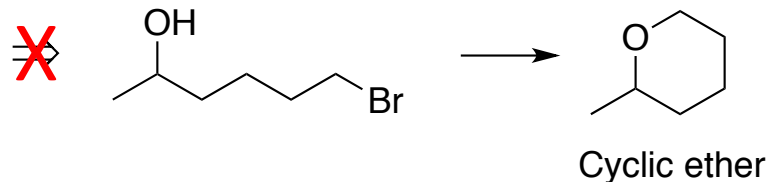
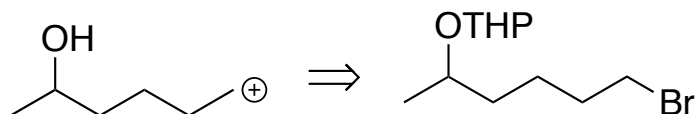
Deprotection Cbz-



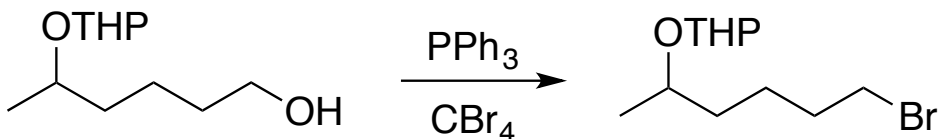
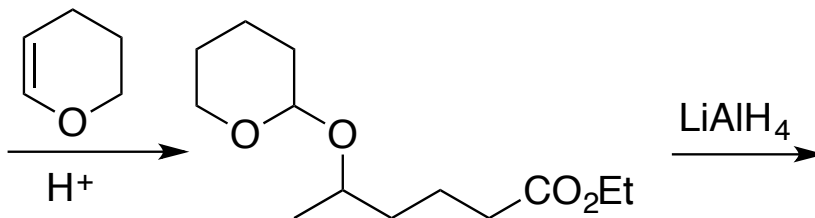
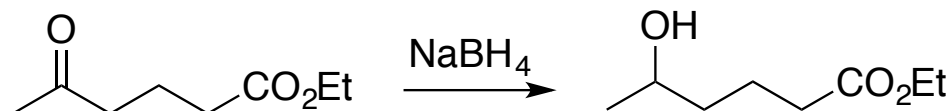
Protecting group

4. Alcohol

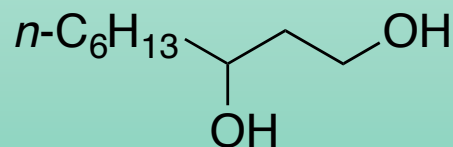
Protect ด้วย THP



Protection



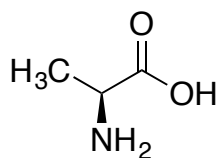
Practice problems



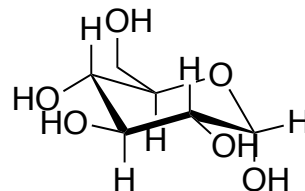
Asymmetric synthesis

การสังเคราะห์สารที่มี enantiomer เดียว

1. เริ่มจากสารตั้งต้นที่เป็น optically active



L-Alanine
amino acid



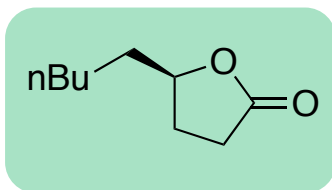
D-Glucose
 α -pyranose form

2. แยกในระหว่างขั้นตอนการสังเคราะห์

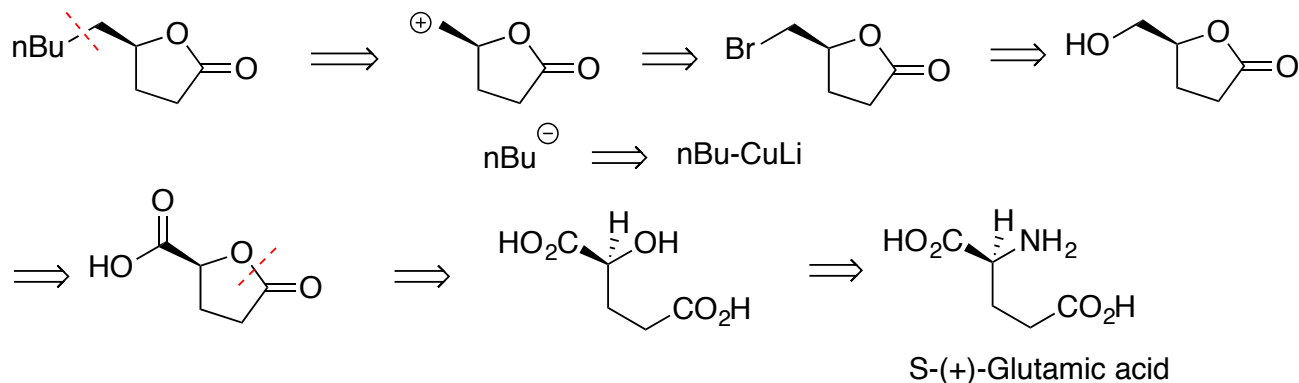
Asymmetric synthesis

1. เริ่มจากสารตั้งต้นที่เป็น optically active

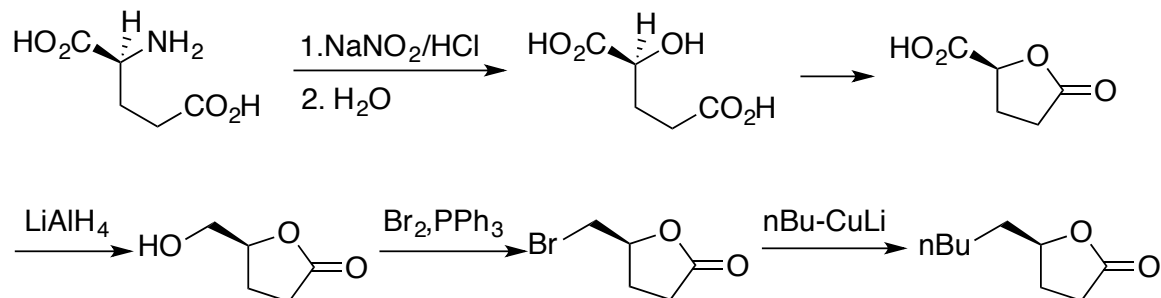
Example: amino acids, sugars



Analysis

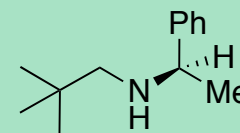


Synthesis



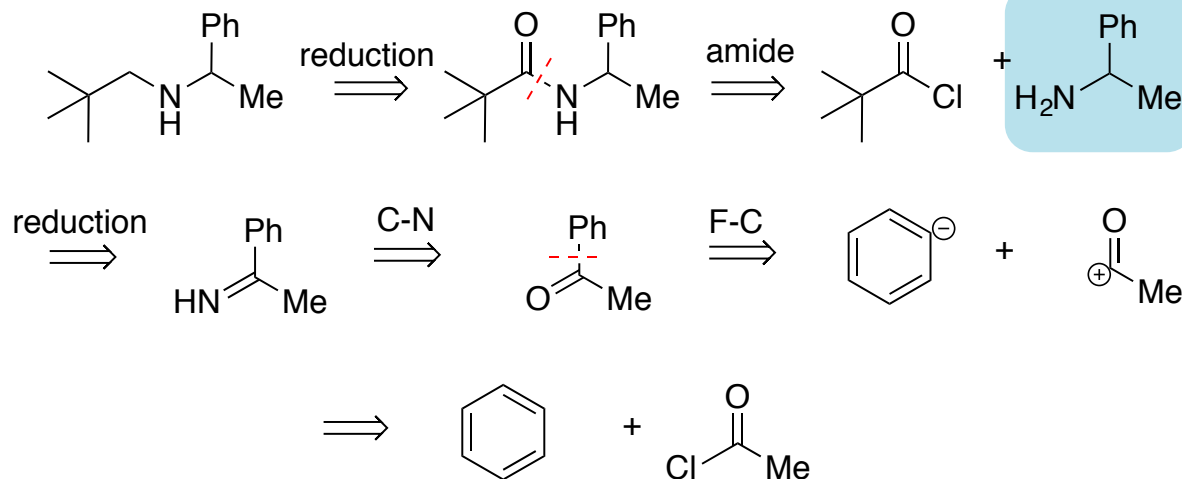
Asymmetric synthesis

2. แยกในระหว่างขั้นตอนการสังเคราะห์

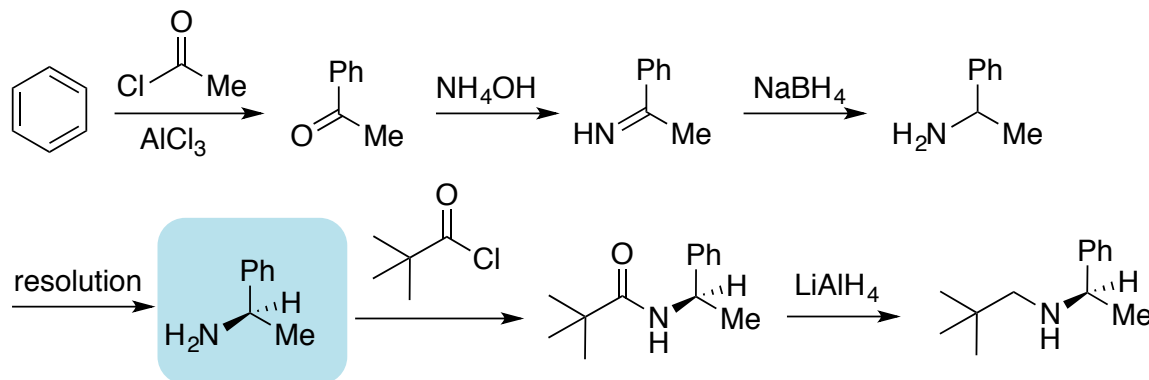


Chiral center?

Analysis



Synthesis



Asymmetric synthesis

1. Stereoselectivity

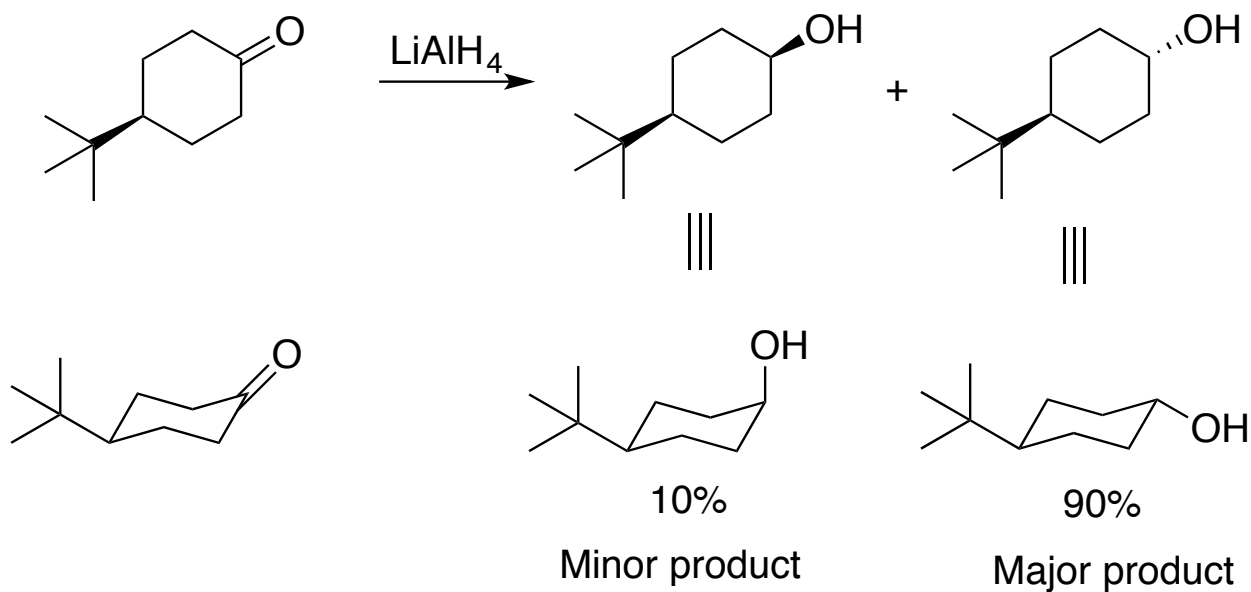
การได้ stereoisomer หนึ่งมากกว่าอีก stereoisomer เนื่องจาก isomer นั้น
เกิดปฏิกิริยาได้เร็วกว่า (Kinetic control) หรือมีความเสถียรมากกว่า (Thermodynamics control)

2. Stereospecificity

กลไกของปฏิกิริยาควบคุมให้สามารถเกิด stereoisomer ได้แบบเดียว

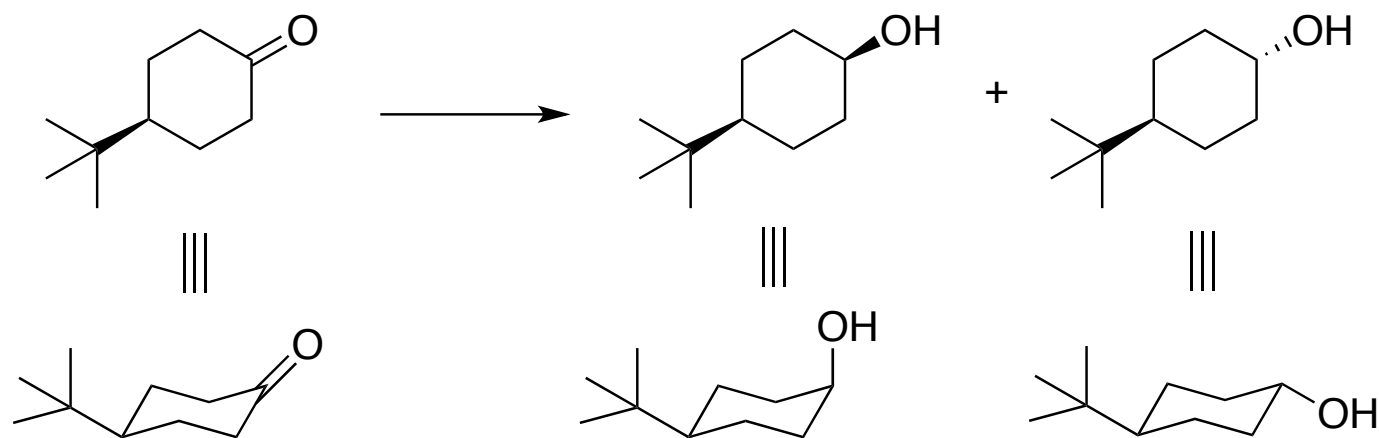
Asymmetric synthesis

1. Stereoselectivity



Asymmetric synthesis

1. Stereoselectivity



LiAlH_4

minor

major

Thermodynamic
control

$\text{LiAlH}(\text{OBu-}t)_3$

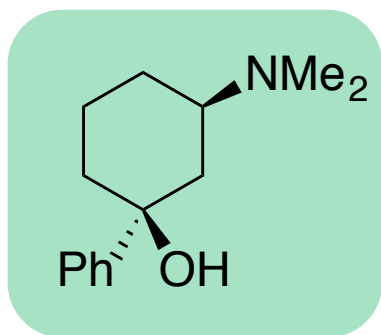
major

minor

Kinetic control

Asymmetric synthesis

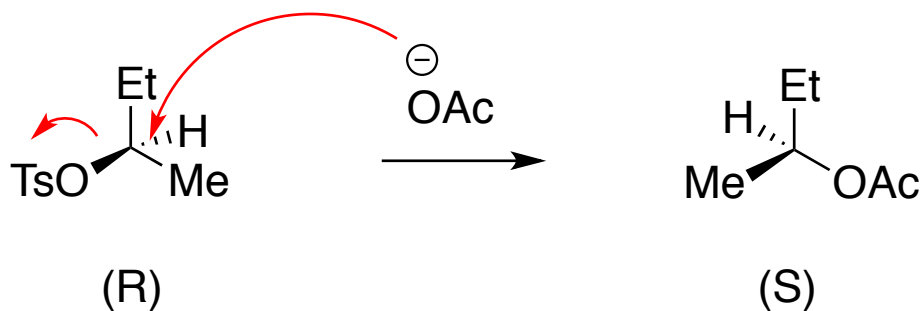
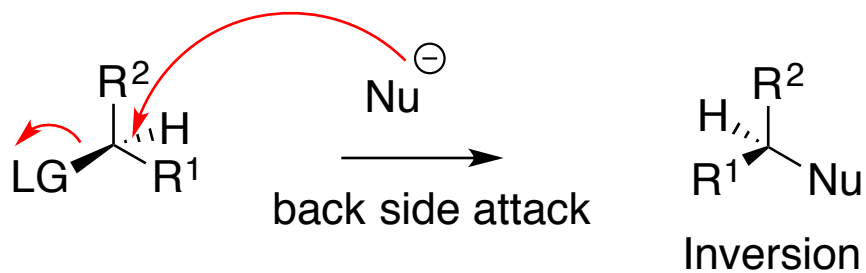
1. Stereoselectivity



Asymmetric synthesis

2. Stereospecificity

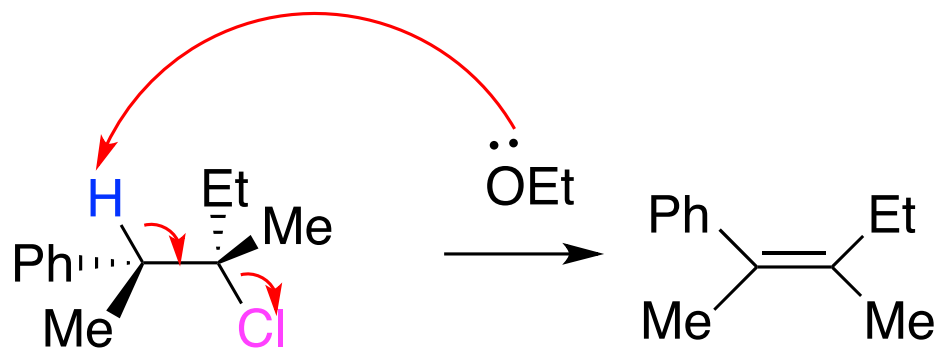
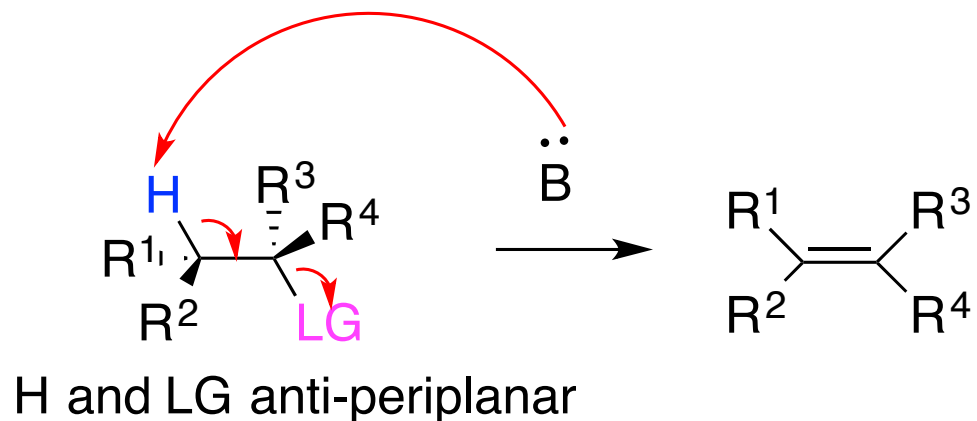
S_N2



Asymmetric synthesis

2. Stereospecificity

E2

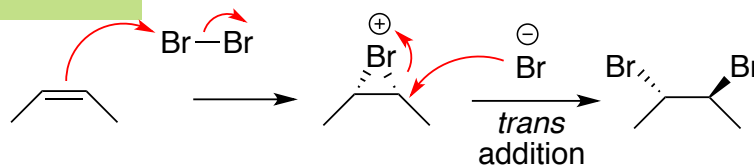


Asymmetric synthesis

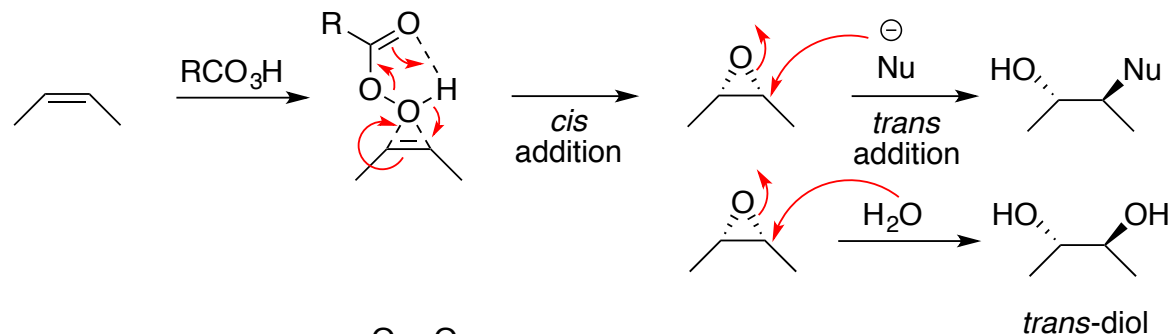
2. Stereospecificity

Addition to alkene

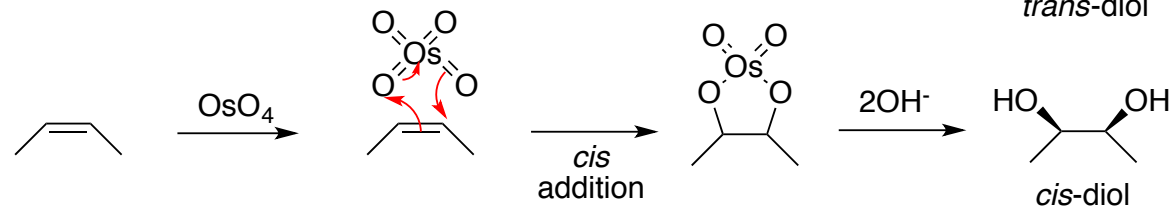
Bromination



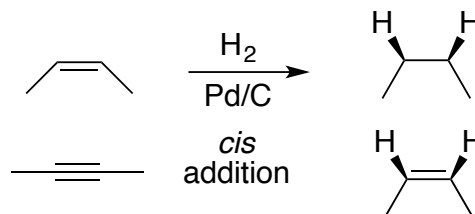
Epoxidation



Hydroxylation



Hydrogenation



Asymmetric synthesis

2. Stereospecificity

