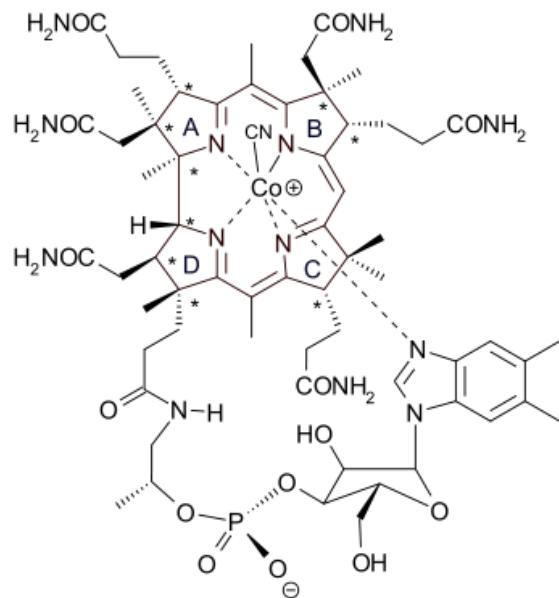


SÍNTESIS ORGÁNICA

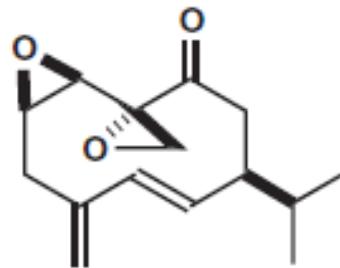
INTRODUCCIÓN



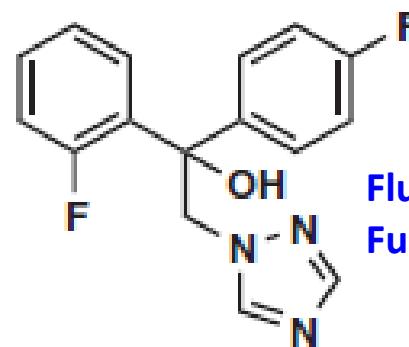
La **síntesis orgánica** es la construcción planificada de moléculas orgánicas mediante reacciones químicas.



Vitamina B₁₂



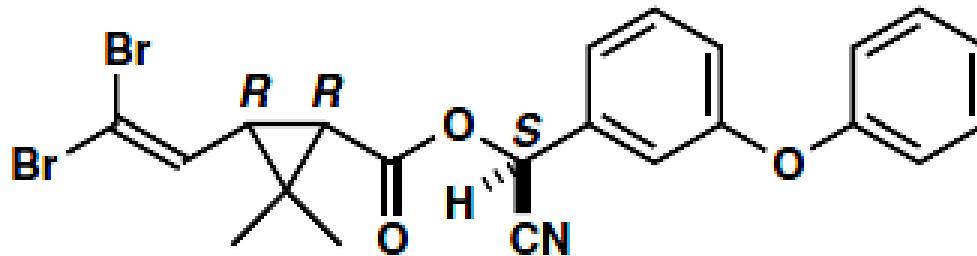
Periplanona-B
Feromona de la
cucaracha



Flutriazol
Fungicida

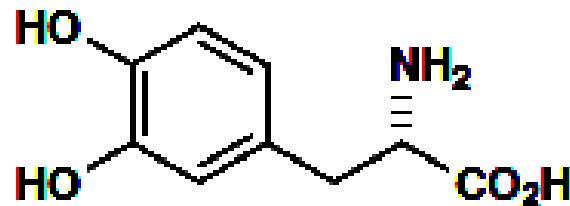
La síntesis de compuestos orgánicos se ha convertido en uno de los ámbitos más importantes de la química orgánica.





Deltametrina
piretroide insecticida y acaricida
De gran uso en el mercado de los insecticidas

M. Elliott, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needham, and D. A. Pullman, *Nature*, 1974, **248**, 710;
M. Elliott, *Pestic. Sci.*, 1980, **11**, 119.



(S)-L-(-)-DOPA
Se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson
Se hace uso de una hidrogenación catalítica durante su síntesis comercial

J. Halpern, H. B. Kagan, and K. E. Koenig, *Morrison*, vol 5, pp 1-101.



Hay dos campos de investigación principales dentro del campo de la síntesis orgánica:

- la *síntesis total*
- la *síntesis parcial*

Se diferencian por el origen y complejidad de los precursores químicos utilizados.



SÍNTESIS TOTAL

En general, las materias primas son compuestos derivados del petróleo, de estructura simple

SÍNTESIS PARCIAL

Las materias primas son productos naturales de estructura más compleja.



La síntesis total en química orgánica es un campo de investigación que se enfoca en la elaboración completa de moléculas complejas y biológicamente relevantes a partir de compuestos más simples. Para que se lleve a cabo de manera eficiente, debe existir una hábil planeación y ejecución de reacciones químicas para la formación de enlaces específicos, lo que da paso a estructuras moleculares de gran complejidad. Desde los primeros pasos de la química orgánica en el siglo XIX hasta las metodologías más modernas, la síntesis orgánica ha evolucionado de manera extraordinaria permitiendo la creación de compuestos que antes se consideraban prácticamente inalcanzables.¹

1. Corey, E. J., & Nicolaou, K. C. (1998). *Strategies and Tactics in Organic Synthesis* (Vol. 11). Academic Press, pp 51- 84

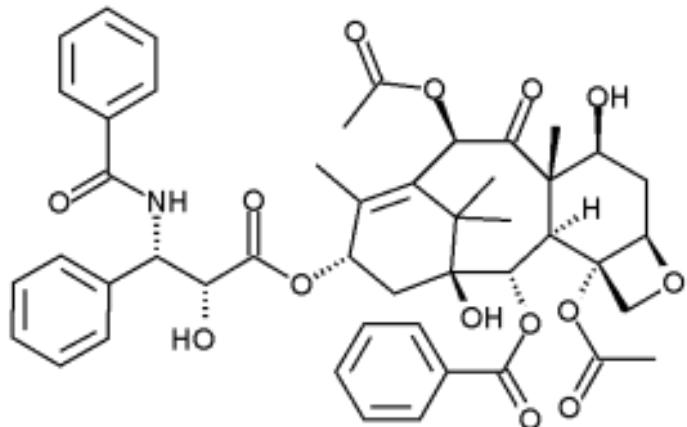
En las universidades, así como en cualquier plano de química orgánica básica, la química iónica está a la vanguardia, pasando a segundo plano la química de radicales libres y poniendo muy poco énfasis en la importancia de este tipo de reacciones. La satanización a las reacciones de radicales libres se debe a que anteriormente se aceptaba que estas transformaciones eran caóticas, contaminantes, incontrolables y misteriosamente desconcertantes. A pesar de estos conceptos erróneos, a lo largo de los años se ha desarrollado una gran cantidad de química útil y elegante utilizando intermediarios radicalarios.² En este contexto, la catálisis fotoredox emerge como una herramienta poderosa y versátil que

revoluciona la manera en que abordamos la síntesis de compuestos orgánicos vía radicales libres. Este enfoque, basado en la activación selectiva de reactivos mediante la absorción de luz, no solo impulsa la eficiencia de las reacciones, sino que también abre nuevas perspectivas en términos de selectividad y funcionalización. Esta combinación de creatividad y precisión ha capturado la imaginación de los químicos sintéticos durante las últimas décadas, desencadenando descubrimientos transformadores en la química orgánica y en campos tan diversos como la medicina, la electrónica y los materiales avanzados.

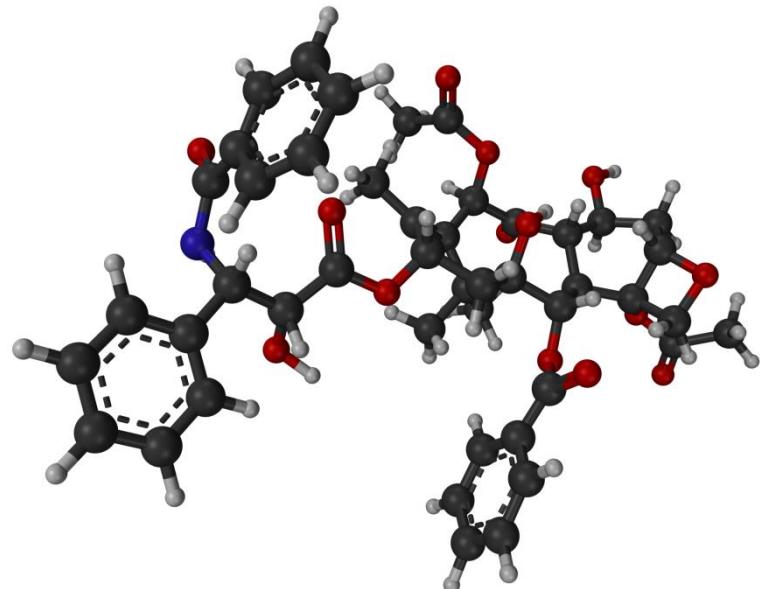
2. Sergio Di Meo and Paola Venditti. Oxidative Medicine and Cellular Longevity
Volume 2020. 9829176, 1-32

Objetivos

- 1) Llevar a cabo la síntesis de productos naturales que presentan un especial interés.



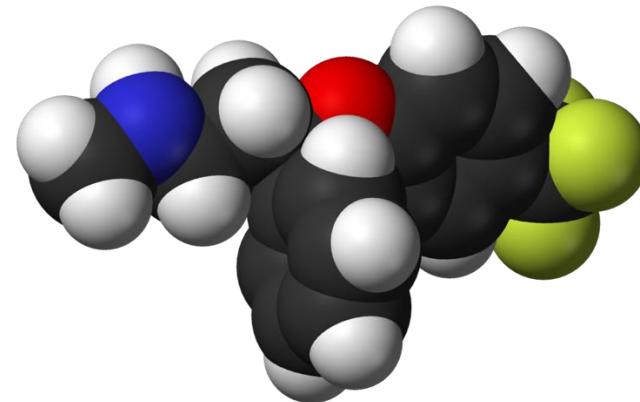
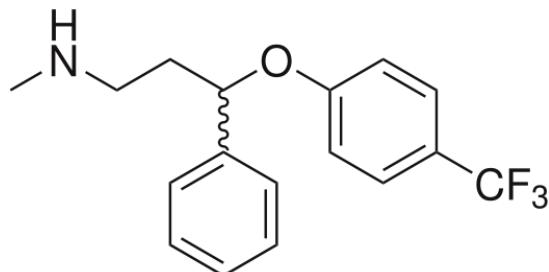
Taxol
Un antitumoral



Objetivos

2) Llevar a cabo la síntesis de compuestos para su aprovechamiento en diferentes campos:

- Farmacéutico
- Industria alimentaria
- Colorantes
- Plaguicidas
- etc.

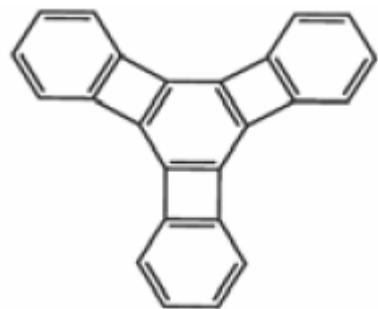


Fluoxetina (*Prozac*)
Un antidepresivo.



Objetivos

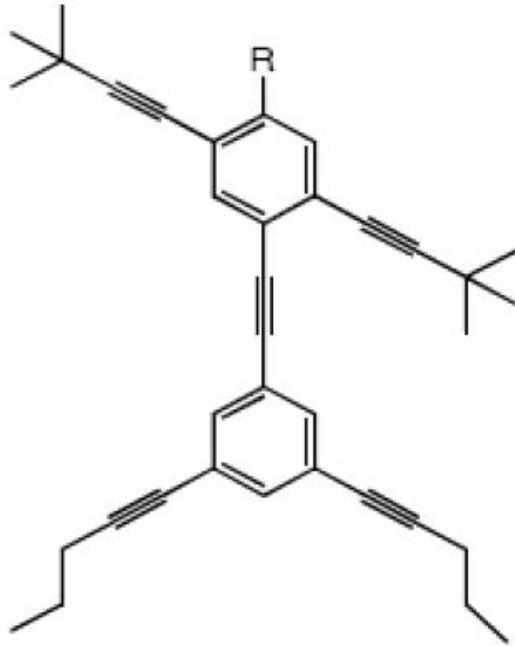
3) La síntesis de compuestos para el estudio de propiedades físicas o químicas (investigación básica)



Síntesis de moléculas interesantes

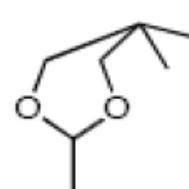


Las moléculas objetivo pueden ser compuestos con propiedades artísticas o antropomorfas ...



NanoPutianos

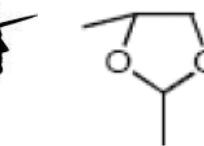
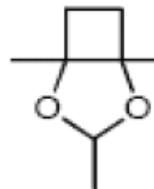
Tour, J. M. *JOC* 2003, 8750



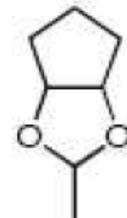
Nanoatleta



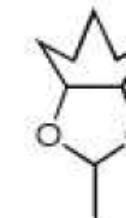
**Nanopilgrim
Nanoperegrino**



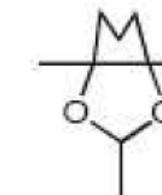
**Nanogreenbeteret
(boina verde)**



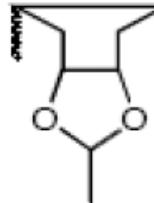
Nanoguasón



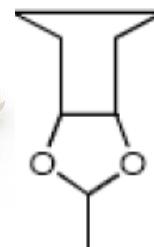
Nanomonarca



Nanotexano



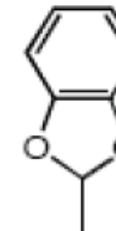
Nanoescolar



Nanobaker

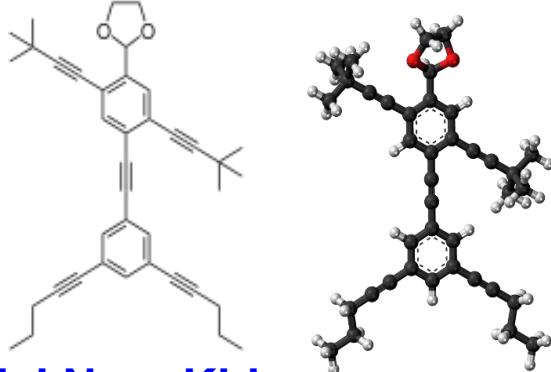


Nanopanadero

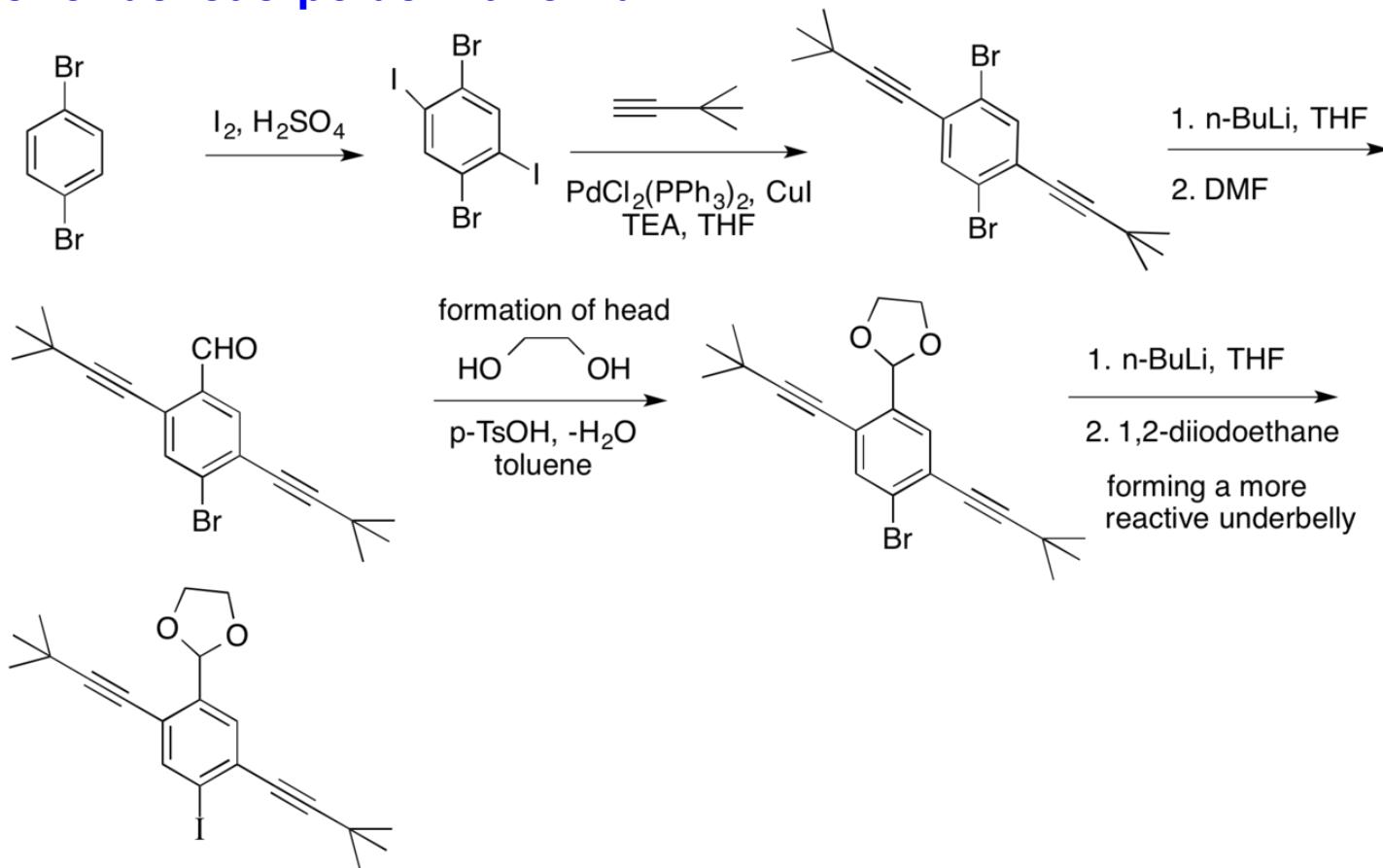


Nanochef

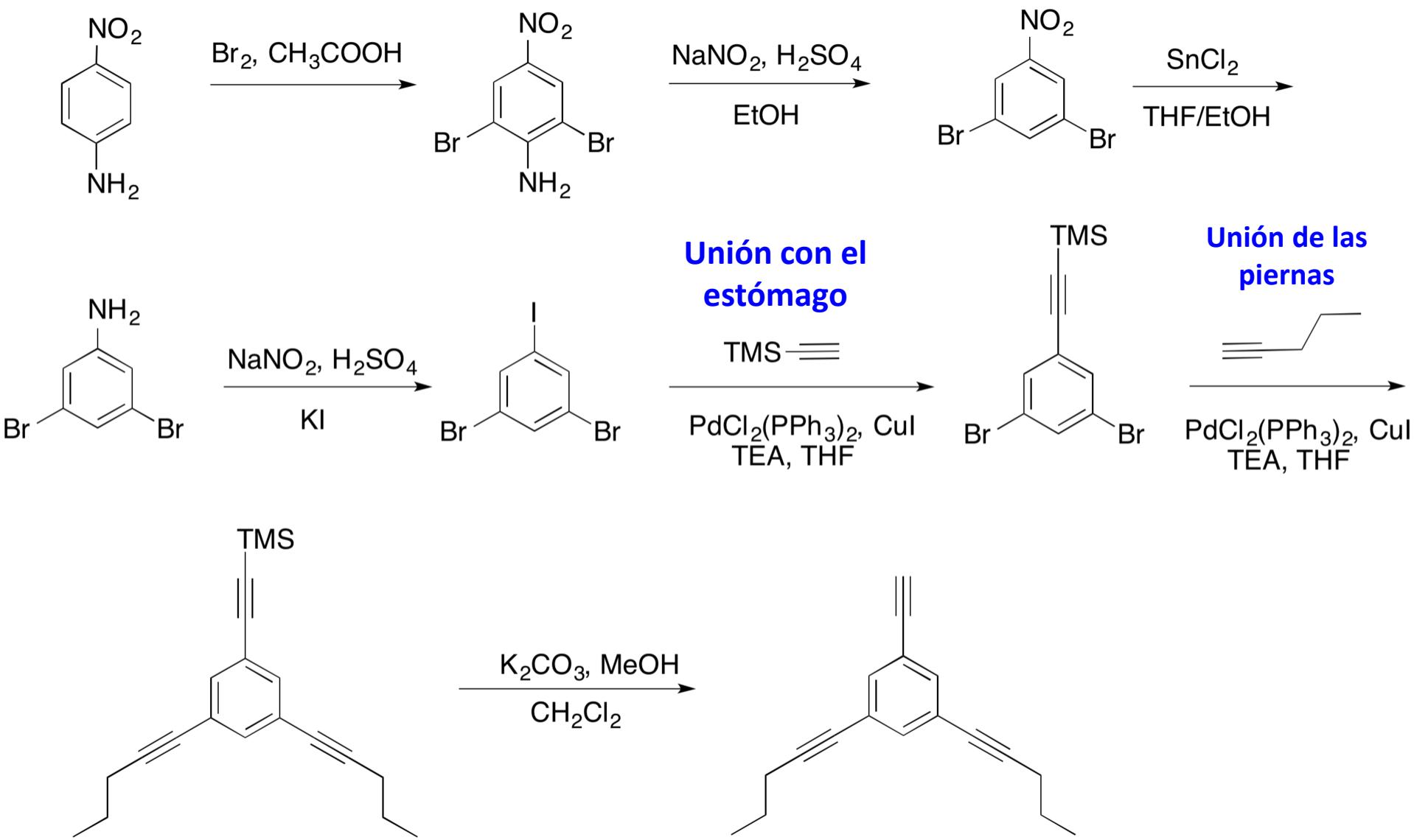




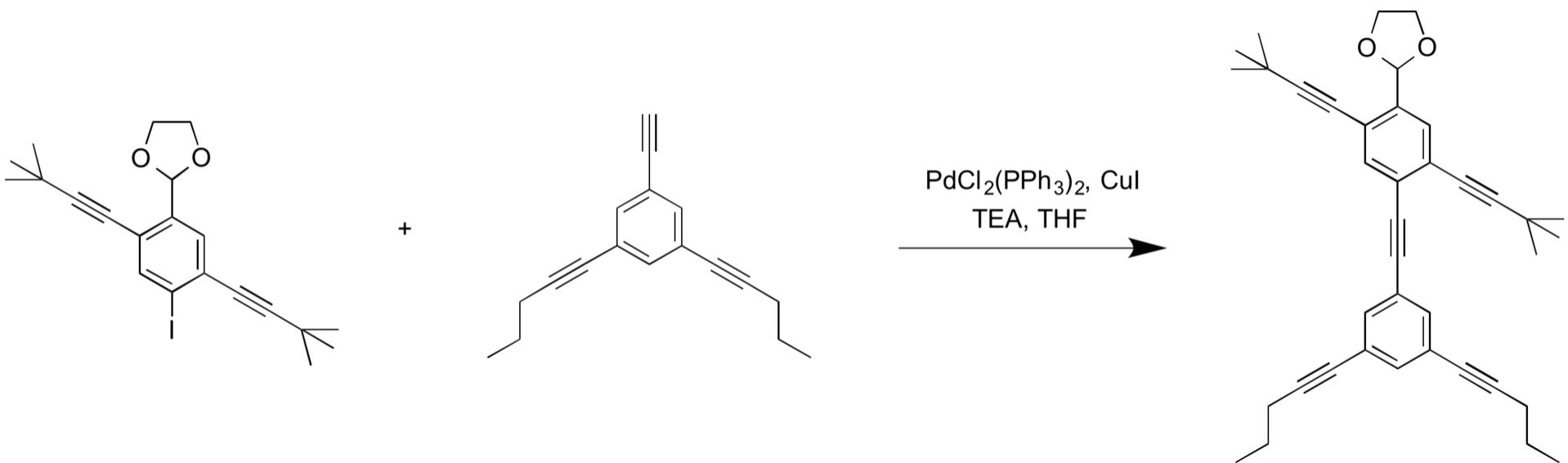
Parte superior del cuerpo del NanoKid



Parte inferior del cuerpo del NanoKid

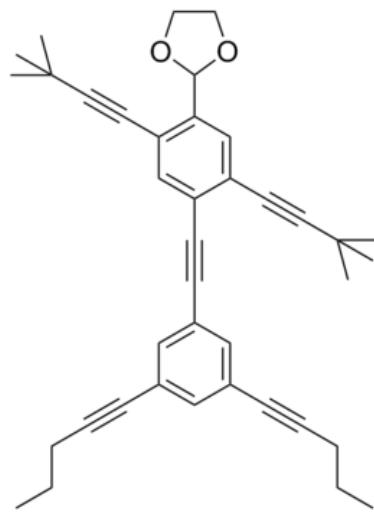


Unión de la cabeza con la parte inferior



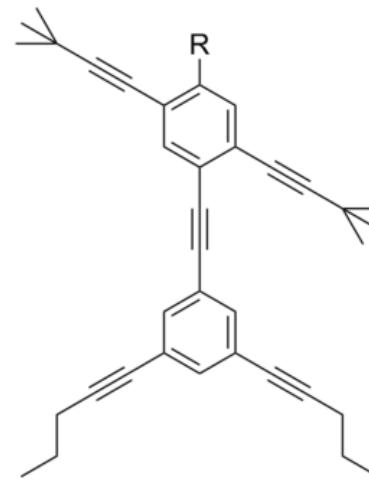
Chanteau, S. H.; Tour, J. M. "Synthesis of Anthropomorphic Molecules: The NanoPutians".
The Journal of Organic Chemistry. 2003, 68 (23): 8750–66. doi:10.1021/jo0349227. PMID 14604341.





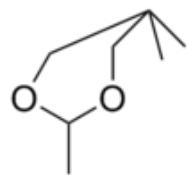
NanoKid

Diol
Microwave Oven Irradiation
1-16 min

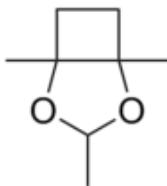


R
|
= acetal head and neck

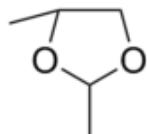




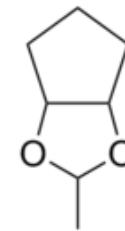
NanoAthlete



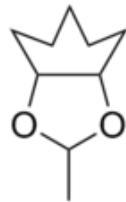
NanoPilgrim



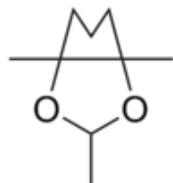
NanoGreenBeret



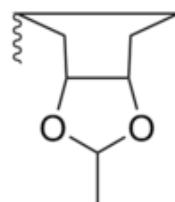
NanoJester



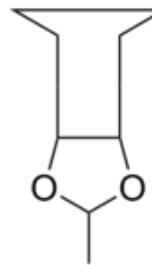
NanoMonarch



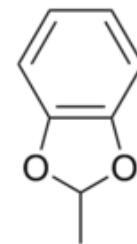
NanoTexan



NanoScholar



NanoBaker



NanoChef

Chanteau, S. H.; Ruths, T.; Tour, J. M.. "Arts and Sciences Reunite in Nanoput: Communicating Synthesis and the Nanoscale to the Layperson". *Journal of Chemical Education*. **2003**, *80* (4): 395.
Bibcode:2003JChEd..80..395C. doi:10.1021/ed080p395



Diol	Equiv. of Diol	Irradiation (min)	NanoPutian	Yield (%)	Diastereomeric ratio
	20	7	NanoAthlete	91	---
	11	13	NanoPilgrim	25	55 : 45
	100	1	NanoGreenBeret	85	1 : 1
	20	7	NanoJester	94	10 : 3
	5	10	NanoMonarch	87	10 : 3
	9	9	NanoTexan	24	3.2 : 1
	20	16	NanoScholar	90	17 : 12 : 12 : 9
	15	10	NanoBaker	84	1.6 : 1
	22	---	NanoChef	9	---





Dijo la morsa: ... "ha llegado el momento para hablar de muchas cosas : De los zapatos, y barcos, y cera (lacra) para sellar...y de coles y Reyes"
Lewis Carroll, *A través del espejo* (1872)



Las "muchas cosas" enumeradas por la morsa son en realidad muy similares en composición química y estructura: polímeros.

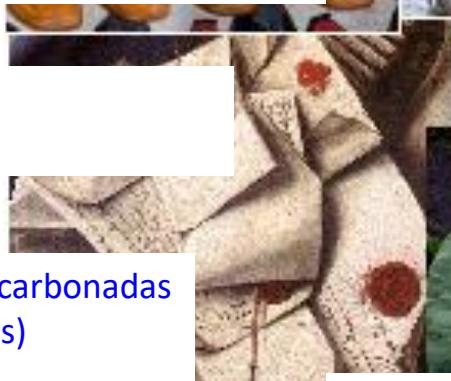


Hidratos de carbono
(celulosa, almidón).

Principalmente
proteínas
(colágeno,
queratina)



Hidratos de carbono
(celulosa, almidón).



Cadenas hidrocarbonadas
(ceras)



Hidratos de carbono
(celulosa, almidón).



Principalmente
proteínas (colágeno,
queratina)



Desde 1872 se han identificado polímeros producidos por las plantas y los animales

Proteínas (colágeno, queratina)

Hidratos de carbono (celulosa, almidón).

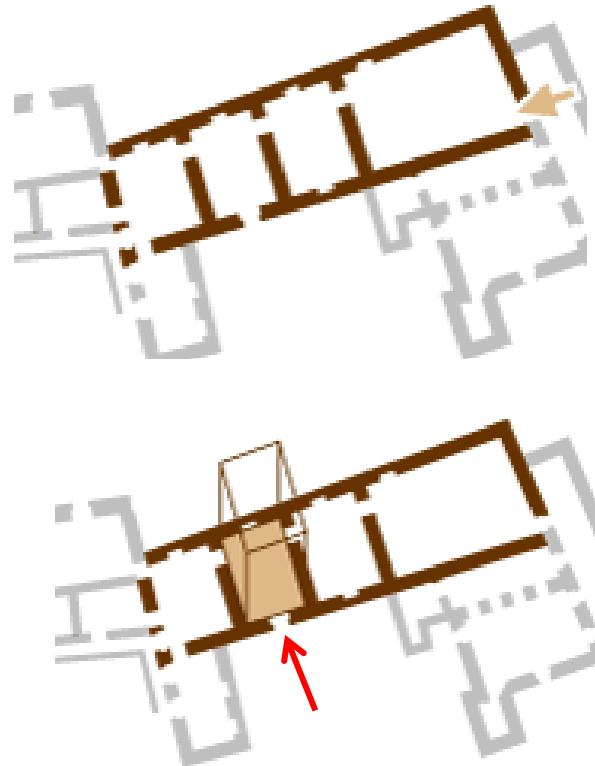
Síntesis de nuevos polímeros de productos químicos simples, creando una gran variedad de plásticos y fibras sintéticas





Rafael Sanzio Arquitecto y pintor del Alto Renacimiento. **L**

Las Estancias de Rafael (en italiano, Stanze di Raffaello) son cuatro habitaciones o salas situadas en el segundo piso del Palacio Apostólico (Ciudad del Vaticano). Fueron decoradas con frescos de este pintor y sus discípulos en el periodo entre 1508 y 1524.



Estancia de la Signatura



Escuela de Atenas.

Esta obra se encuentra en la habitación llamada la Estancia de la Signatura I (Estancia del sello), la cual fue utilizada como biblioteca y fue el lugar en donde el Papa Julio II firmó los decretos del tribunal eclesiástico.



**El búsqued del equilibrio y la armonía
La Escuela de Atenas, Rafael Sanzio
Estancias de Rafael, Vaticano**





- 1: Zenón de Citio o Zenón de Elea – 2: Epicuro – 3: Federico II Gonzaga –
4: Boecio o Anaximandro o Empédocles – 5: Averroes – 6: Pitágoras – 7: Alcibíades o Alejandro Magno –
8: Antístenes o Jenofonte – 9: Hipatia (pintada como Margherita o el joven Francesco Maria della Rovere) –
10: Esquines o Jenofonte – 11: Parménides – 12: Sócrates – 13: Heráclito (pintado como Miguel Ángel) –
14: Platón sosteniendo el Timeo (pintado como Leonardo da Vinci) – 15: Aristóteles sosteniendo la Ética – 16: Diógenes de Sinope – 17: Plotino – 18: Euclides o Arquímedes junto a un grupo de estudiantes (pintado como Bramante) – 19: Estrabón o Zoroastro? – 20: Claudio Ptolomeo – R: Apeles como Rafael –
21: Protógenes como El Sodoma



Platón

Aristóteles



Timeo
Dialogo de Platón

Etica



TIPOS DE SÍNTESIS ORGÁNICA

SÍNTESIS ORGÁNICA

SÍNTESIS ORIENTADAS A LA
DIVERSIDAD
(QUÍMICA COMBINATORIA)

SÍNTESIS ORIENTADAS A
MOLÉCULAS OBJETIVO (SÍNTESIS
TOTALES)

MÉTODOS ORIENTADOS A
SÍNTESIS
(METODOLOGÍA SINTÉTICA)

LIBRERÍAS DE FARMOQUÍMICOS

PRODUCTOS NATURALES

REACTIVOS

LIBRERÍAS DE CATALIZADORES

DISEÑO DE MOLÉCULAS

ESTRATEGIAS

MOLECULAS
PARA
MATERIALES

MOLECULAS
INTERESANTES

CATALIZADORES

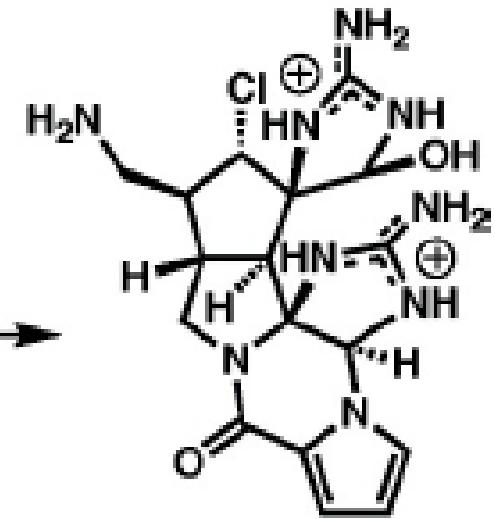
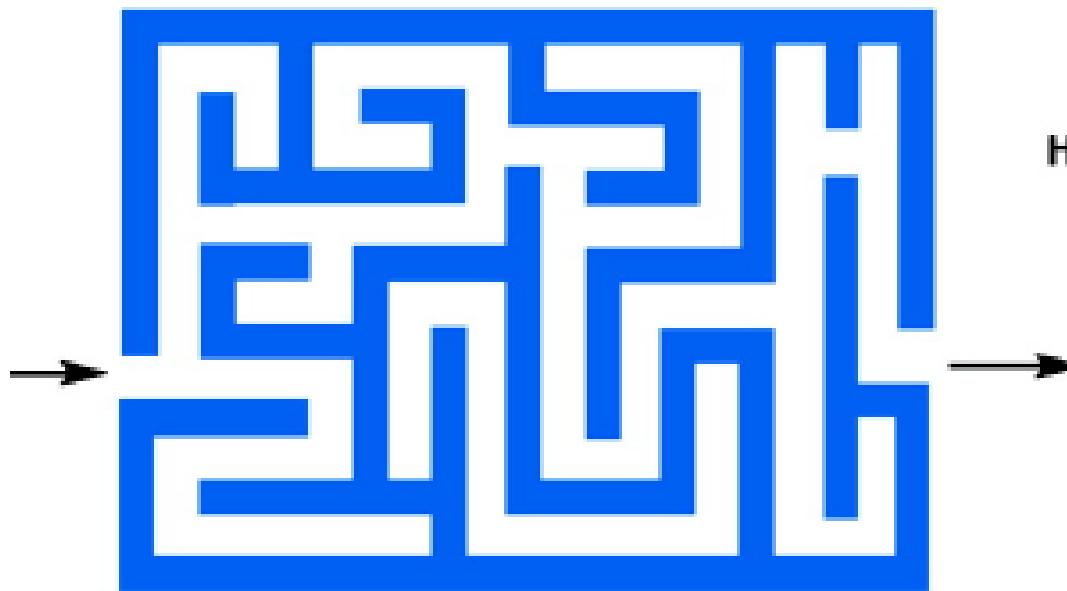
CANDIDATOS PARA FARMOQUÍMICOS

TÁCTICAS



Síntesis orgánica actual

Materias primas
Comercialmente
accesibles



Aiming for the Ideal Synthesis

Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* 2010, 75 4657



M. A. Sierra, M. C. de la Torre, and F. P. Cossío

More Dead Ends and Detours

En Route to Successful Total Synthesis

With a Foreword by Roald Hoffmann



More Dead Ends and Detours: En Route to Successful Total
Synthesis

Miguel A. Sierra, Maria C. de la Torre,
Fernando P. Cossío. Foreword by Roald Hoffmann

Wiley. ISBN: 978-3-527-32976-2. 2013



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



KEEP
CALM
IT'S ONLY
ORGANIC
CHEMISTRY

Económicamente aceptable

Costo de materiales (la ruta más barata)
Novedosa (patentable)

Medio ambientalmente aceptable

Evitar la problemática de los residuos (ruta sostenible). Evitar la generación de intermediarios tóxicos (la ruta menos tóxica)

QUÍMICA SOSTENIBLE

Segura

Evitar los procedimientos de riesgo (ruta más segura)

Síntesis ideal

Eficiencia alta

Simple, con alto rendimiento, convergente (pocos pasos)

Robusta

Que se pueda escalar con facilidad, procedimientos reproducibles



LA QUÍMICA ORGÁNICA SE DIRIGE E INTERACTUA CON OTRAS DISCIPLINAS



Tipos de síntesis

Síntesis total

Una síntesis total es la síntesis química de moléculas orgánicas complejas partiendo de moléculas simples comercialmente asequibles, habitualmente derivadas del petróleo.

En una síntesis *lineal* existen una serie de pasos que se llevan a cabo uno tras otro hasta que se obtiene la **molécula objetivo**. Esto es a menudo adecuado para una estructura simple. A los compuestos químicos producidos en cada paso se les denomina **intermedios sintéticos**.

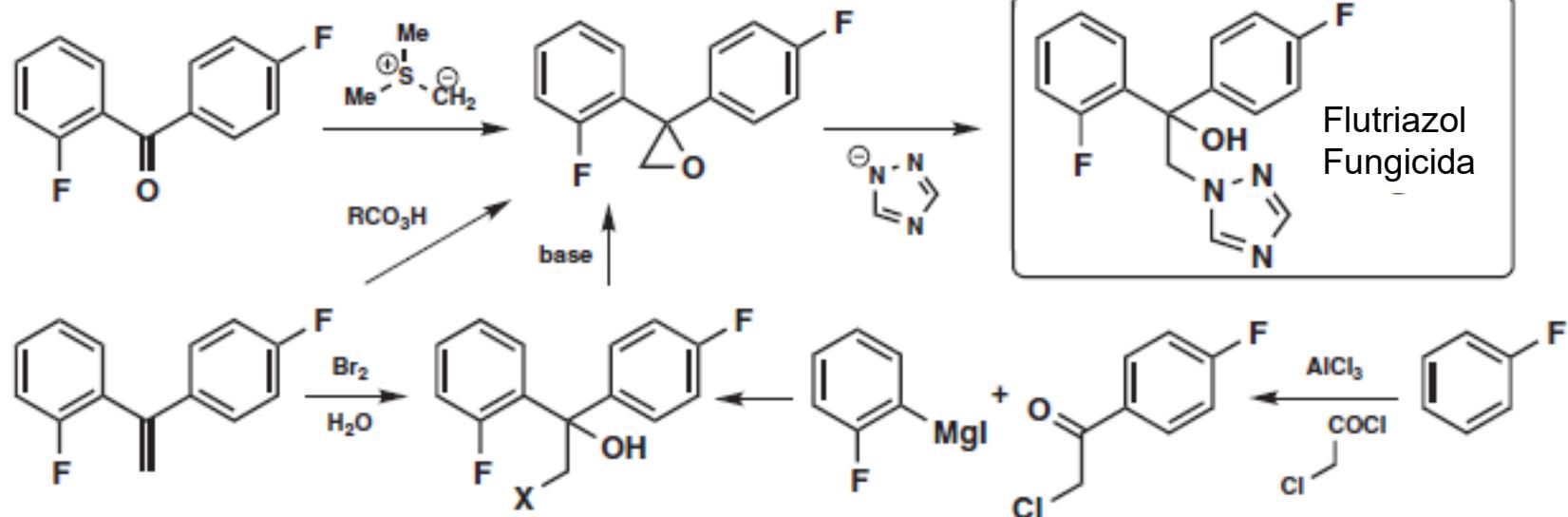


APLICACIONES INDUSTRIALES

Fungicida FLUTRIAFOL

AstraZeneca

molécula objetivo

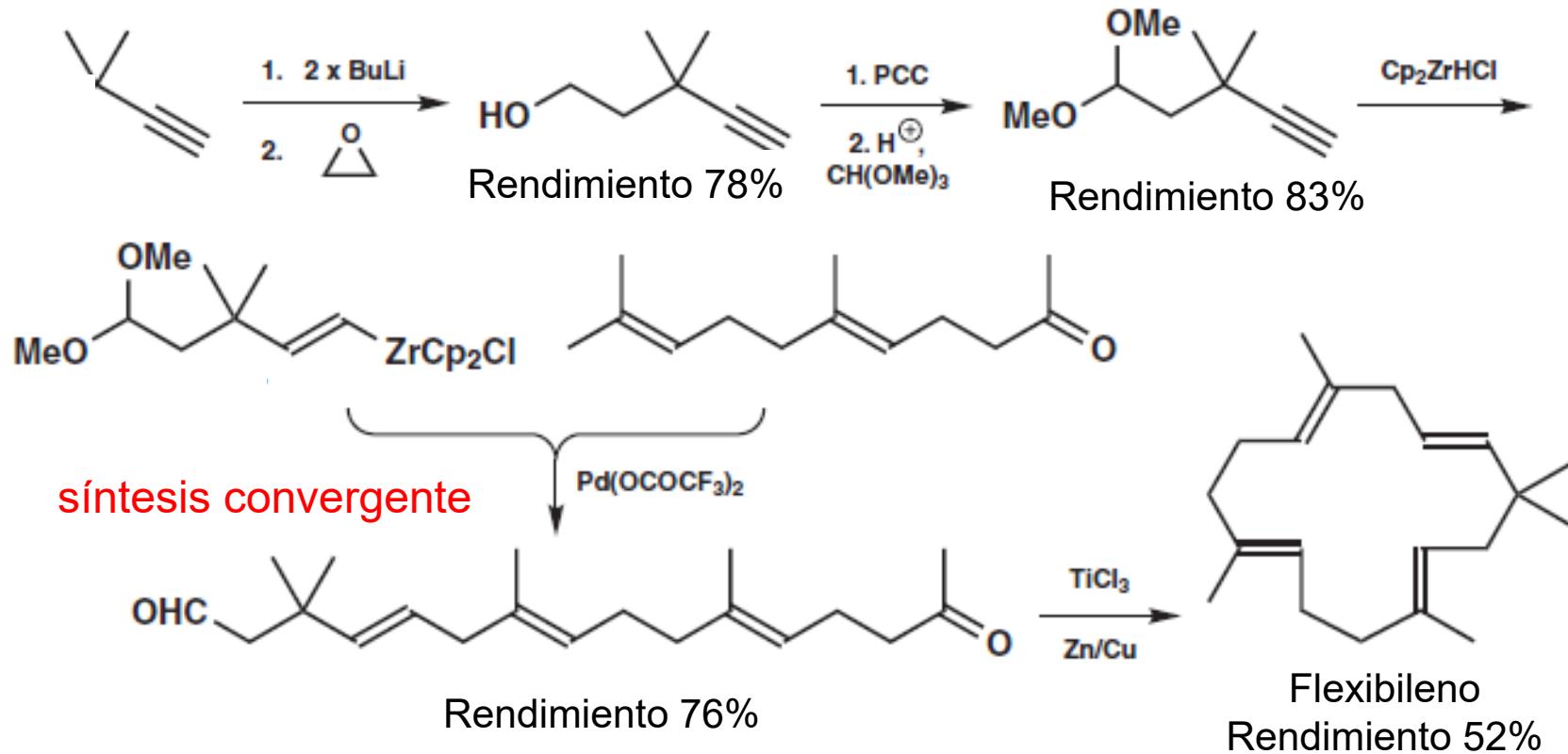


intermedios sintéticos

SÍNTESIS LINEAL



Para moléculas más complejas una **síntesis convergente** es con frecuencia preferible. Esto es así cuando varias "piezas" (intermedios clave) del producto final son sintetizadas separadamente y a continuación unidas, a menudo cerca del final del proceso de síntesis.



J. McMurry, *Acc. Chem. Res.*, 1983, **16**, 405.

TAREA











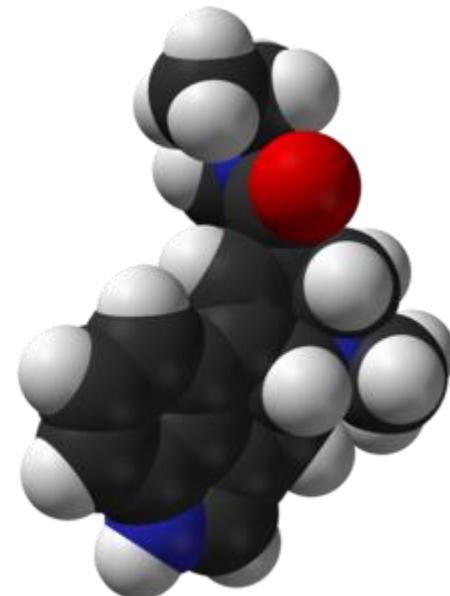
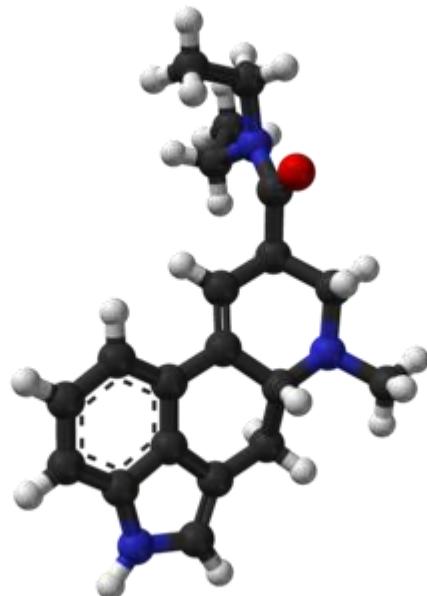
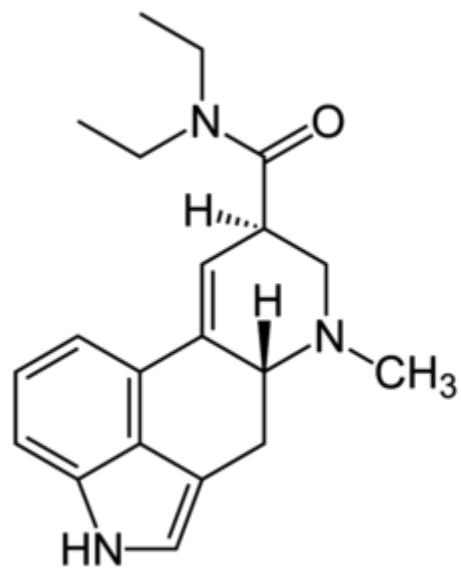




Tipos de síntesis

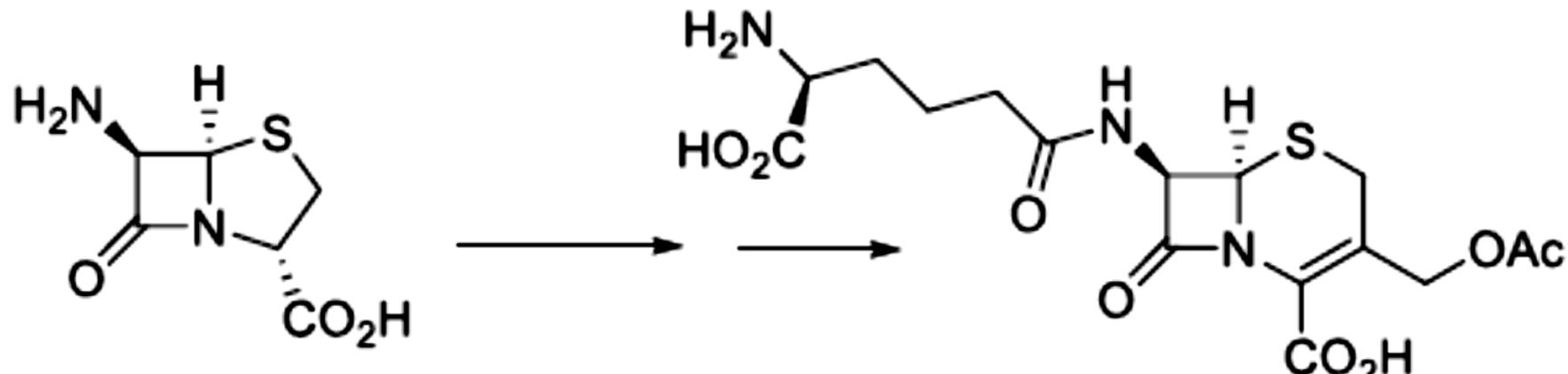
Síntesis parcial o semisíntesis

Síntesis donde se parte de un producto natural, que no ha sido previamente sintetizado, sino extraído y purificado de organismos por métodos de separación de mezclas, que sí es fácilmente accesible. Se usa cuando es una alternativa mejor a una síntesis total. Un ejemplo sería la síntesis del LSD





Síntesis parcial

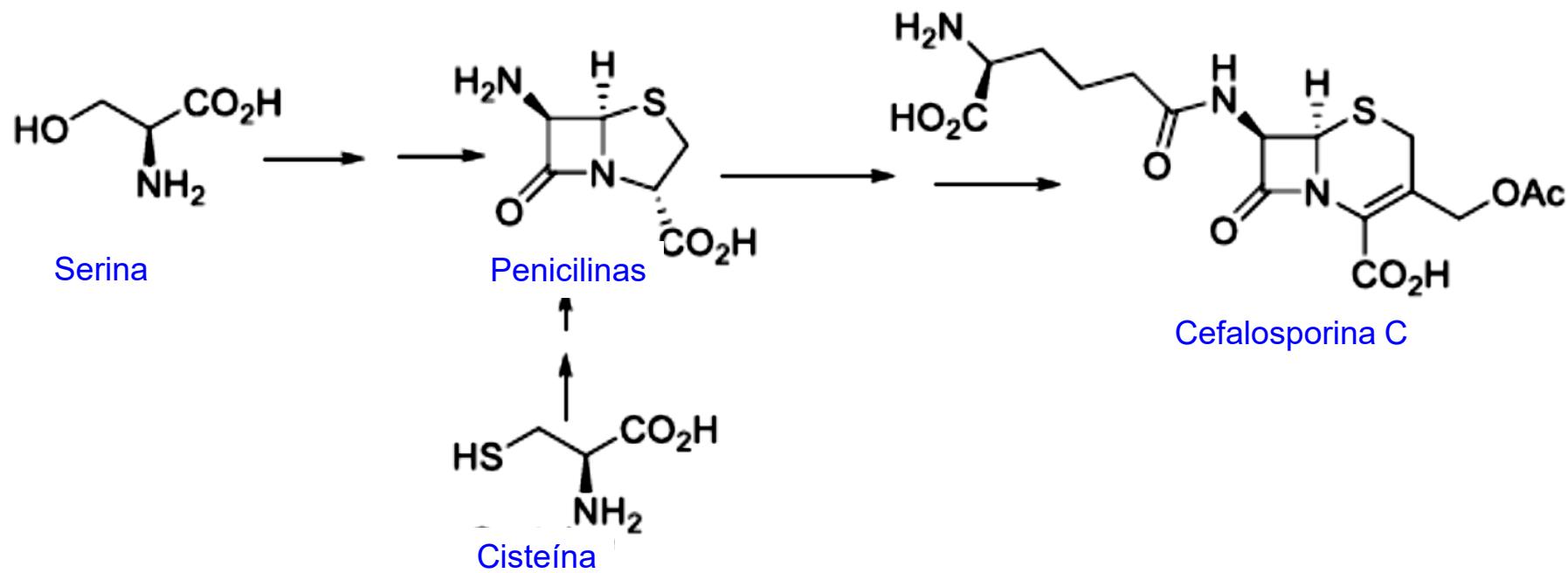


Penicilinas
(Disponible por fermentación)

Cefalosporina C
Agente antibacterial

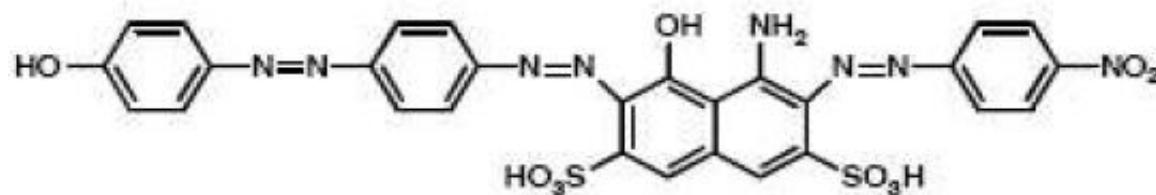
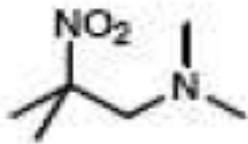


Síntesis formal

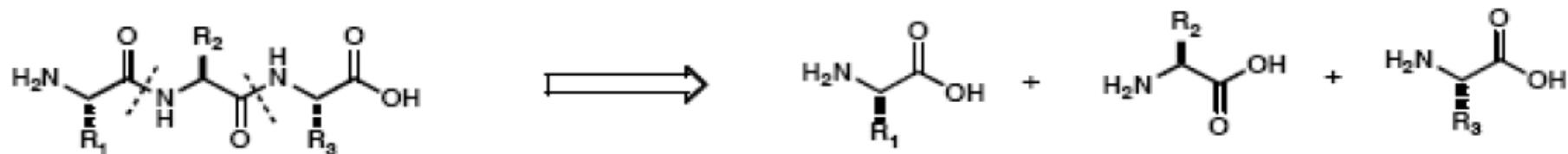


Aproximación directa asociativa

El químico reconoce directamente dentro de la estructura de la molécula objetivo un número de subunidades estructuras fácilmente accesibles, las cuales se unen en forma apropiada usando reacciones estándar



En la síntesis de péptidos, se pueden reconocer con facilidad en forma inmediata. Sin embargo, el llevar a cabo dicha síntesis en el laboratorio puede llegar a ser uno de los temas más arduos con las cuales se enfrenta un químico orgánico



<https://organicchemistrydata.org/hansreich/>

Professor Hans Reich *J. Chem. Educ.* **2005**, 82, 3, 495



About the Hans Reich Collection

REICH COLLECTION

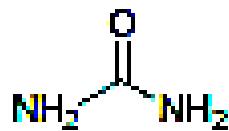
- [Acronyms](#)
- [Carbonyl Chemistry](#)
- [Fundamentals of Organic Chemistry](#)
 - [General Info](#)
 - [A-Values](#)
 - [Electronegativities](#)
 - [Electron Pushing](#)
 - [Nomenclature](#)
- [Named Reagents](#)
- [Named Rules and Effects](#)
- [Natural Product Syntheses](#)
- [NMR Info/Data](#)
- [Organometallic Chemistry](#)
 - [General Info](#)
 - [Organolithium Reagents](#)
- [Pericyclic Reactions](#)
- [pKa](#)
- [Reactive Intermediates](#)
- [Reduction and Oxidation](#)

[About Prof. Hans Reich](#)[Awards](#)[Research](#)[Publications](#)



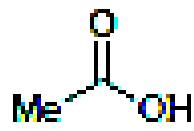
Breve historia de la síntesis orgánica

Síntesis totales más significativas de productos naturales realizadas en el siglo XIX



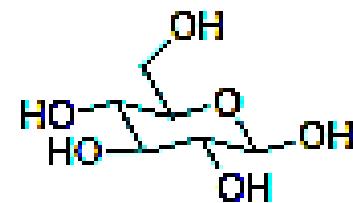
urea

[Wöhler, 1828]^[9]



Ácido acético

[Kolbe, 1845]^[10]

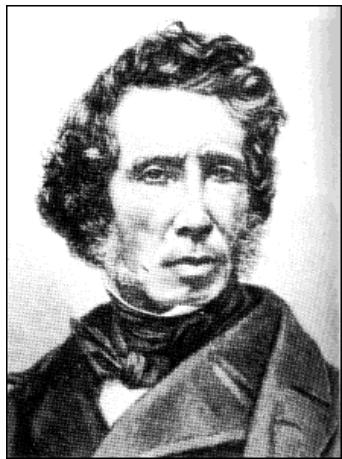


Glucosa

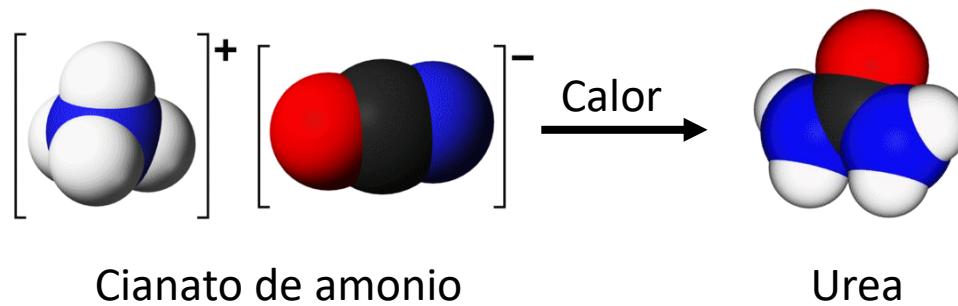
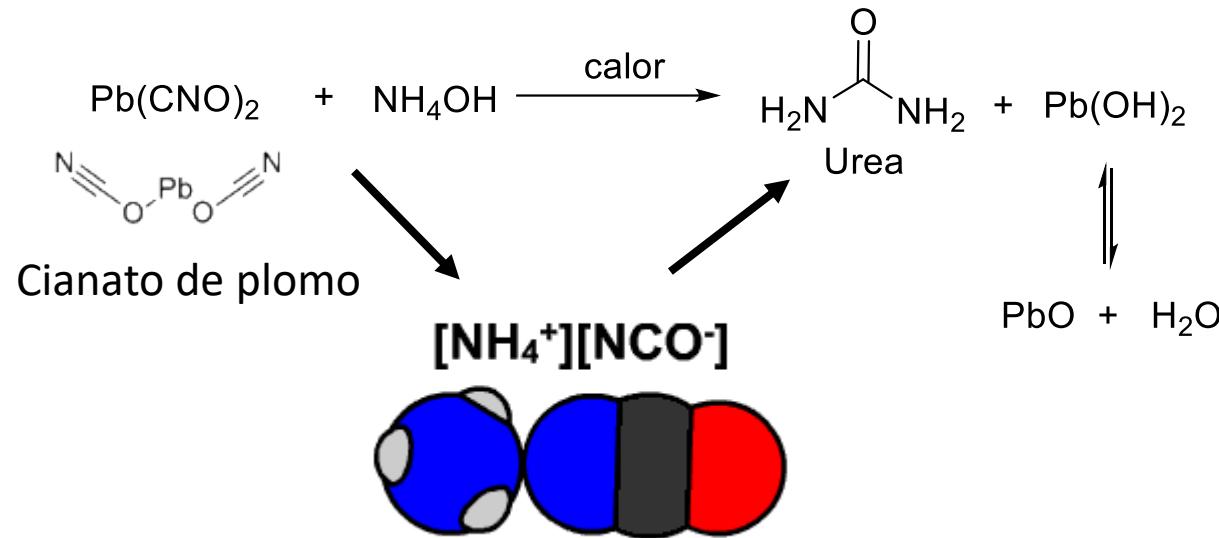
[Fischer, 1890]^[12]

K. C. Nicolaou,* Dionisios Vourloumis, Nicolas Winssinger, and Phil S. Baran. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44 - 122





Friedrich Wöhler (1800-1882) Químico alemán



Friedrich Wöhler "Ueber künstliche Bildung des Harnstoffs". *Annalen der Physik und Chemie* 1828, **88** (2): 253–256



A



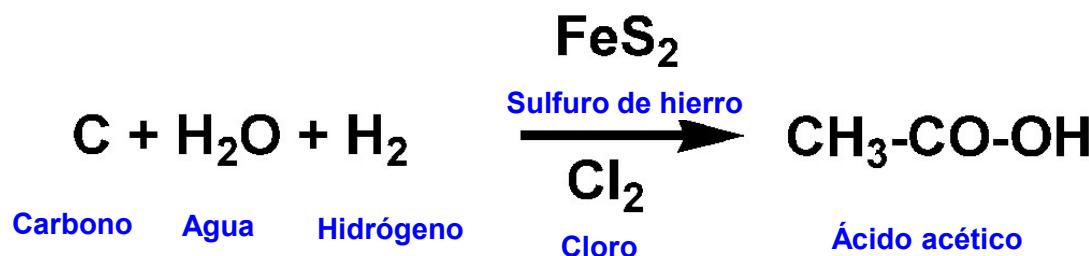
Isocianato
de plata

Cloruro de
amonio

Cloruro de
plata

Urea

B



Carbono Agua Hidrógeno

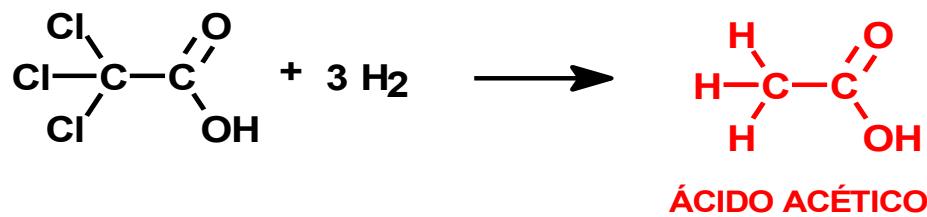
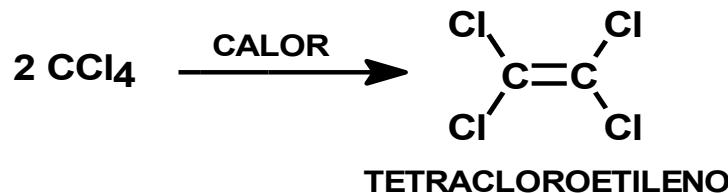
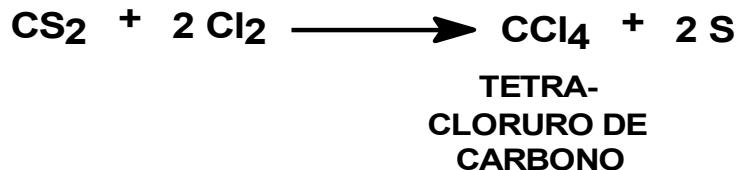
Cloro

Ácido acético

**Chemistry of Biological Processes: An
Introduction
Inaugural lecture delivered on Thursday
26 February 2009
Marc Fontecave**

<https://books.openedition.org/cdf/docannexe/image/3336/img-6.png>





**Adolph Wilhelm
Hermann Kolbe
(1818-1884)
Químico alemán**





Adolf Wilhelm Hermann Kolbe (1818-1884)

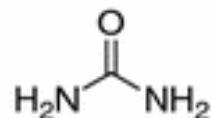
Kolbe en su publicación de 1845, Usó por primera vez la palabra
«síntesis»
para describir el proceso de ensamblado de un producto químico compuesto a
partir de otras sustancias.

Kolbe coined the word "synthesis" during his attempt to transform carbon disulfide into acetic acid.

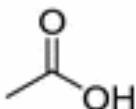
Kolbe, H. (1845). "Beiträge zur Kenntniß der gepaarten Verbindungen" [Contributions to [our] knowledge of paired compounds]. *Annalen der Chemie und Pharmacie* (in German). 54 (2): 145–188. doi:10.1002/jlac.18450540202



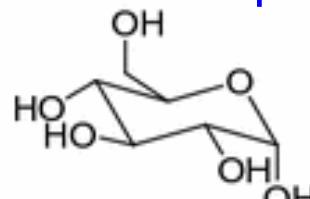
Síntesis totales más significativas de productos naturales de 1828 a 1944



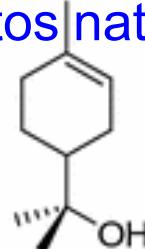
Urea
Wöhler, 1828



Ácido acético
Kolbe, 1845



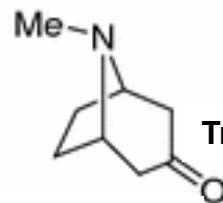
glucosa
Fischer, 1890
Killiani-Fischer



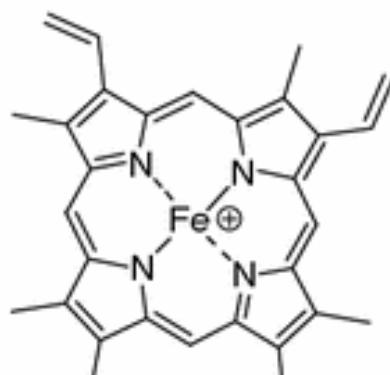
α -Terpineol
Perkin, 1904



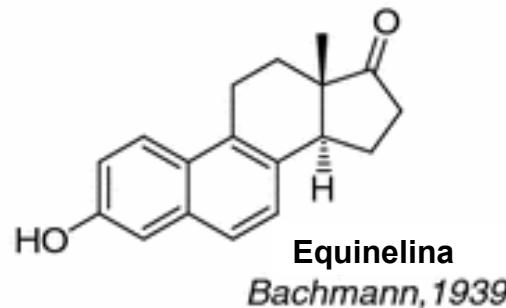
Alcanfor
Komppa, 1903;
Perkin, 1904



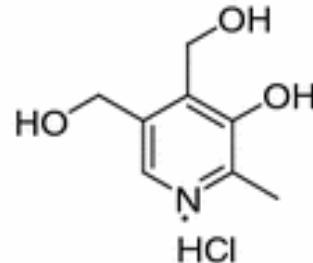
Tropinona
Willsatter, 1902
Robinson 1917



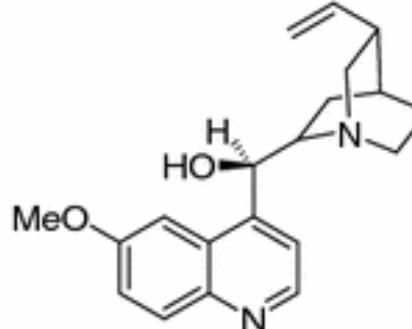
Hemina
Núcleo hemo
Fischer, 1929



Equinelina
Bachmann, 1939

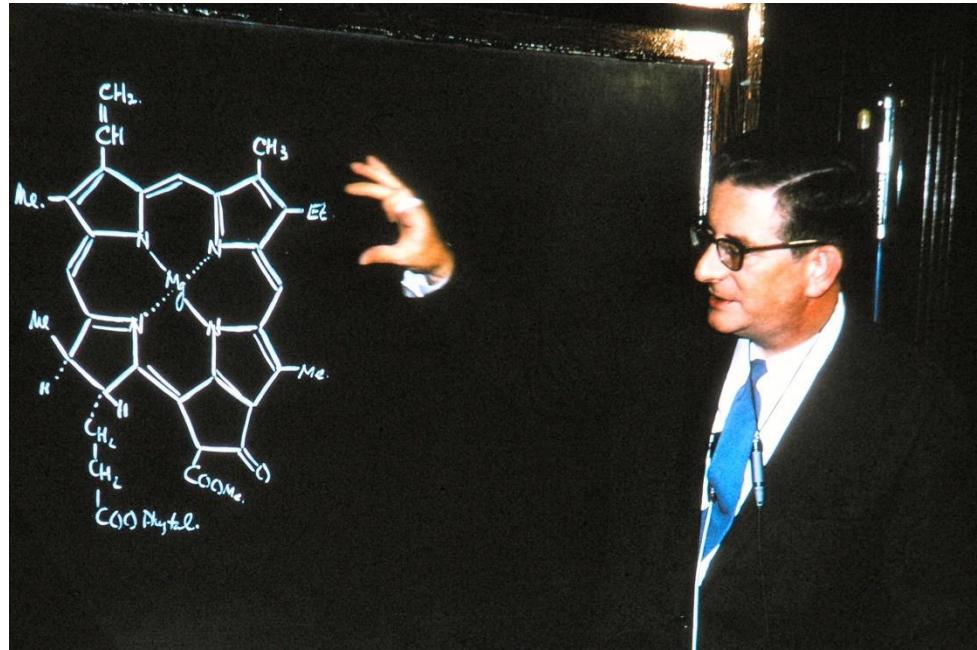
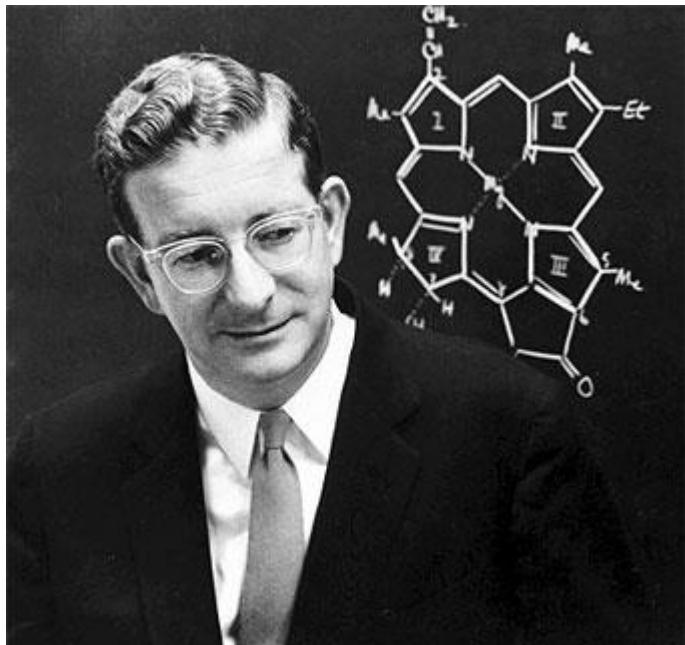


Clorhidrato de piridoxina
Folkers, 1939



Quinina
Woodward and Doering, 1944





Robert Burns Woodward

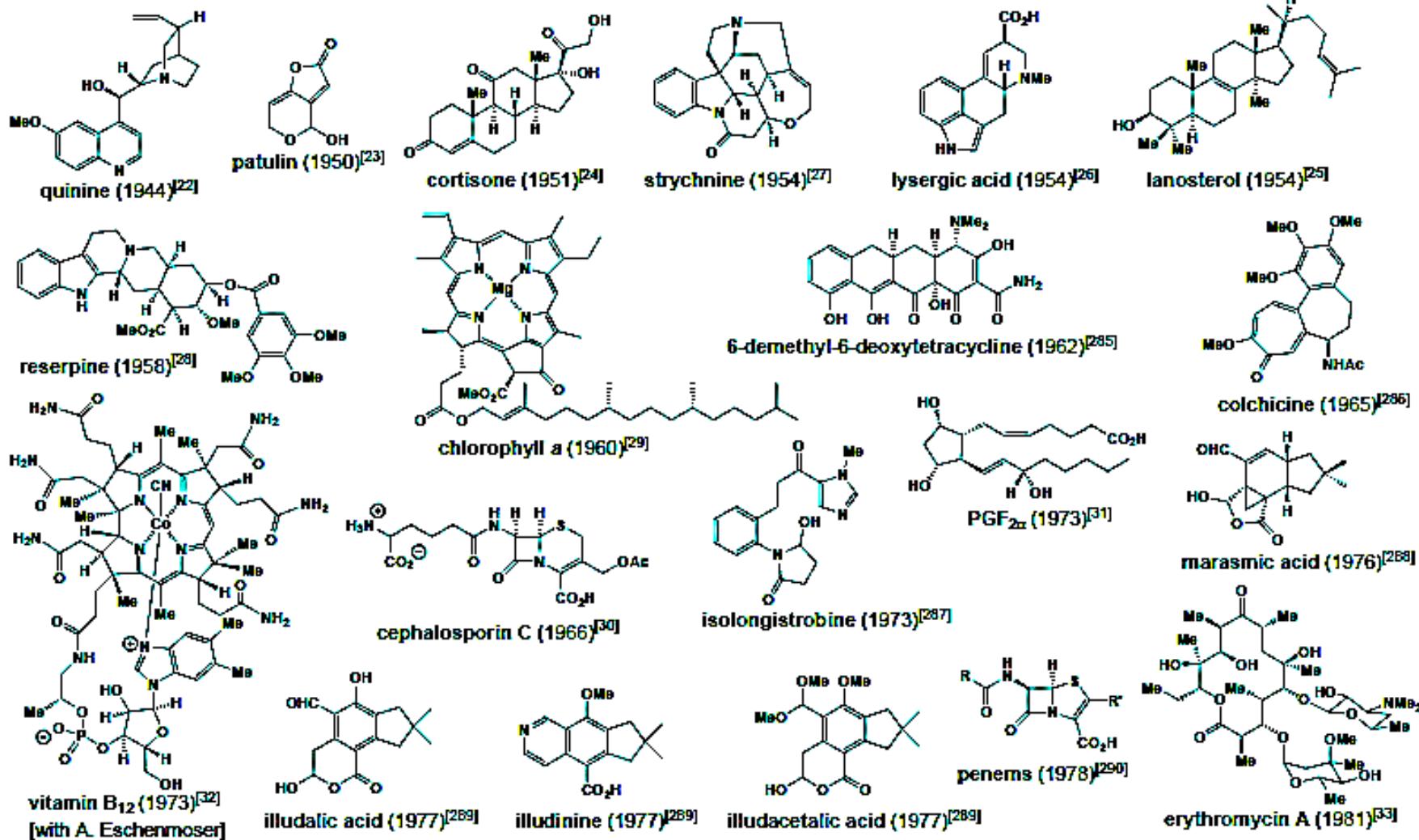
(1917 - 1979)

Premio Nobel de Química 1965 Químico orgánico norteamericano

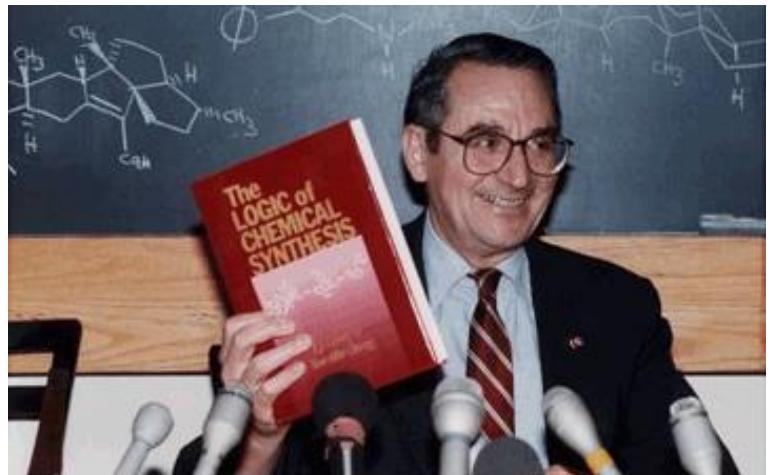
Robert Burns Woodward y la clorofila



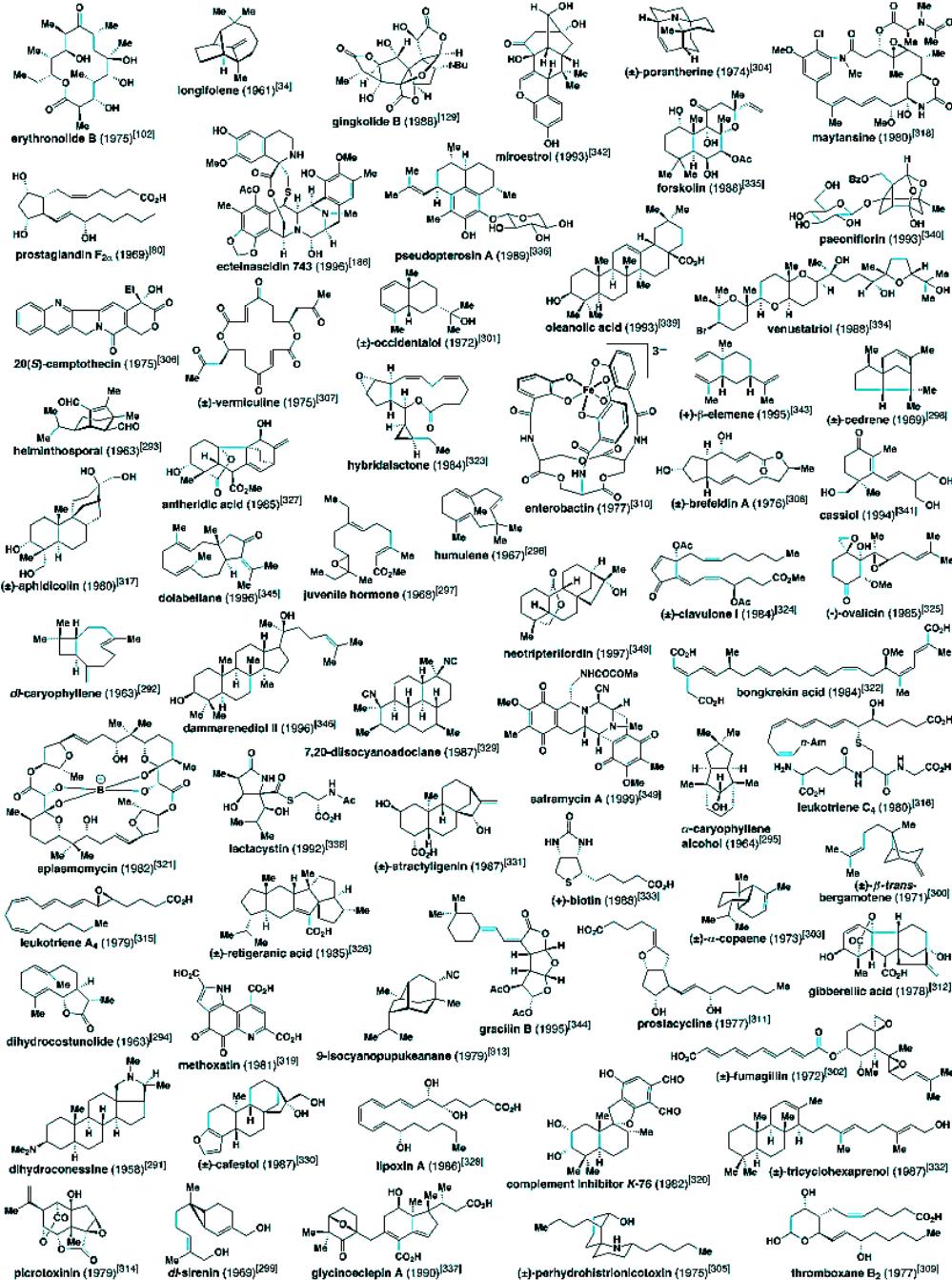
Algunas síntesis realizadas por el Grupo de investigación de Woodward (1944-1981)



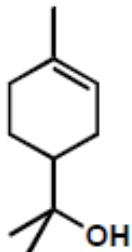
Algunas síntesis realizadas por el Grupo de investigación de Corey 1961-1999



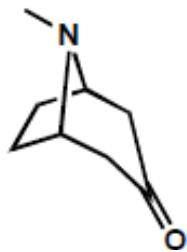
Elias James Corey
(1928 -)
Premio Nobel de Química
1990
Químico orgánico
norteamericano-libanés



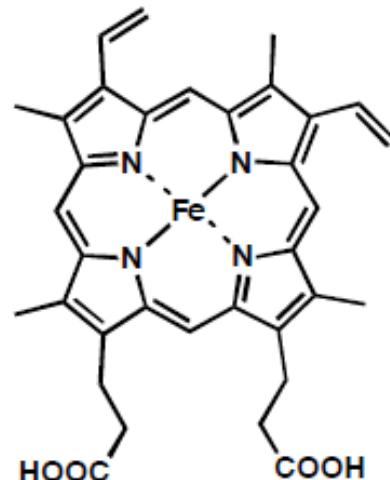
Era pre Segunda Guerra Mundial



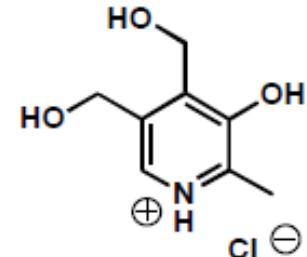
Terpineol
(Perkin, 1904)



Tropinona
(Robinson, 1917)
Premio Nobel de Química
(1947)



Haemina
(Fischer, 1929)
Premio Nobel de Química
(1929)



Clorhidrato de
Piridoxina
(Folkers, 1939)

Las síntesis antiguas se basaban en la disponibilidad de las materias primas que contenían una porción importante de la estructura final. Estas síntesis del Siglo XX dependían del conocimiento adecuado de reacciones para formar moléculas policíclicas y en la planificación detallada de encontrar una manera aplicar estos métodos



SÍNTESIS DE LA TROPINONA

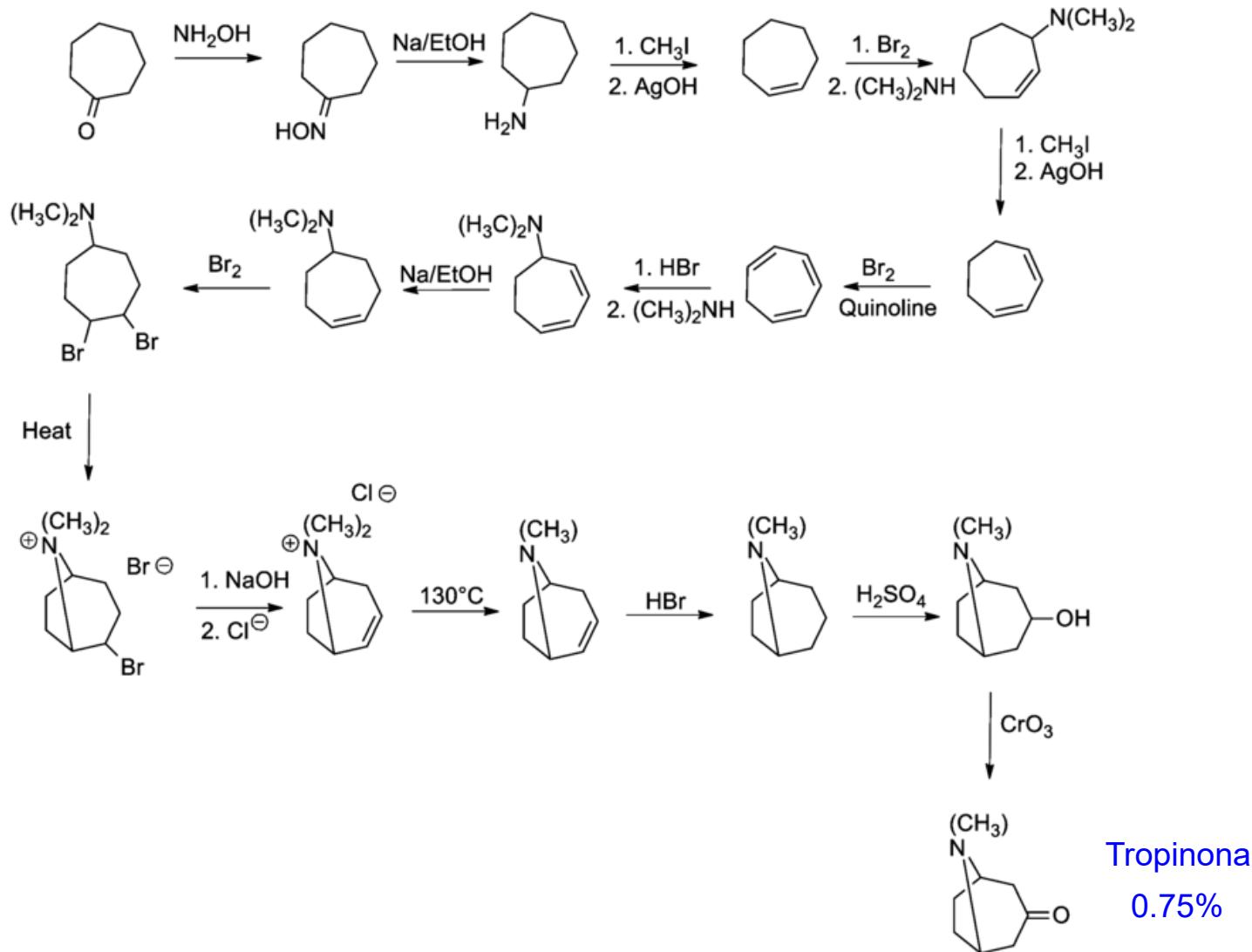


Richard Martin Willstätter
(1872 - 1942)
Químico orgánico alemán

Willstätter estableció las estructuras de los alcaloides tropanos y la cocaína. Su síntesis de tropina de 1901 fue un hito sobresaliente en la historia de la química orgánica. Ganó el premio Nobel de química de 1915 en gran medida por resolver la estructura de la clorofila y otros pigmentos vegetales. Willstätter inventó la cromatografía en papel independientemente de Mikhail Tsvet

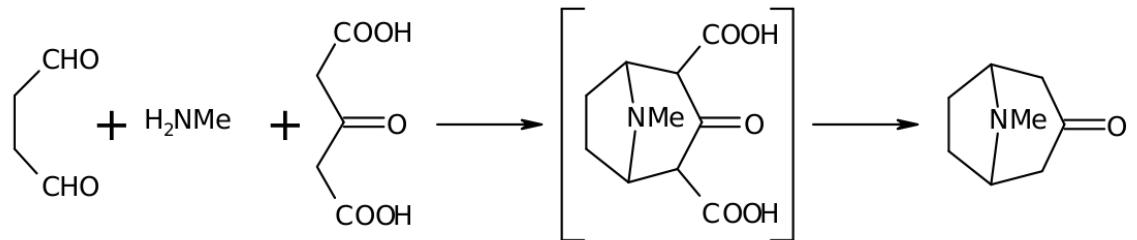
En 1901 reportó la síntesis de la tropinona
Willstatter, R. Justus Liebigs Ann. Chem. **1901**, 317, 204.





https://en.wikipedia.org/wiki/Tropinone#/media/File:Willstatter_tropinone_synthesis.png

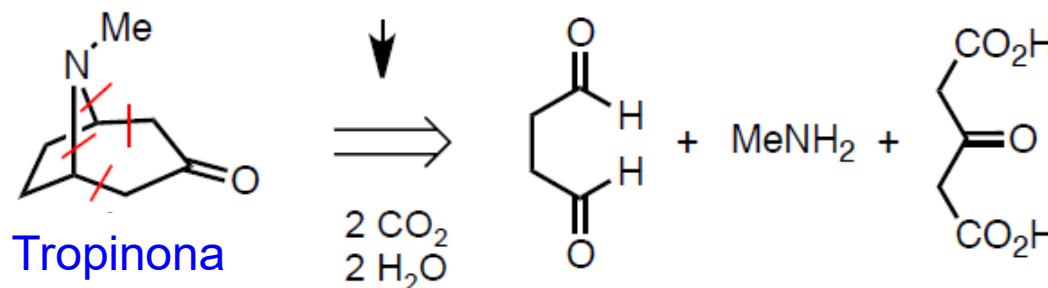




(Robinson, 1917)
Rendimiento 17 %

Sir Robert Robinson
(1886 – 1975)

Flecha de
desconexión



«Hidrólisis imaginaria»

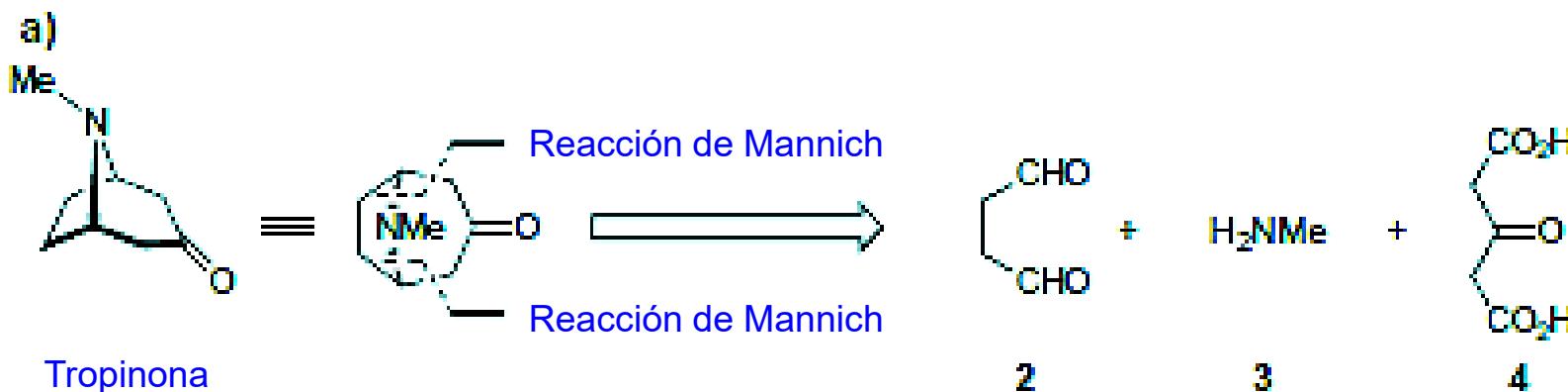
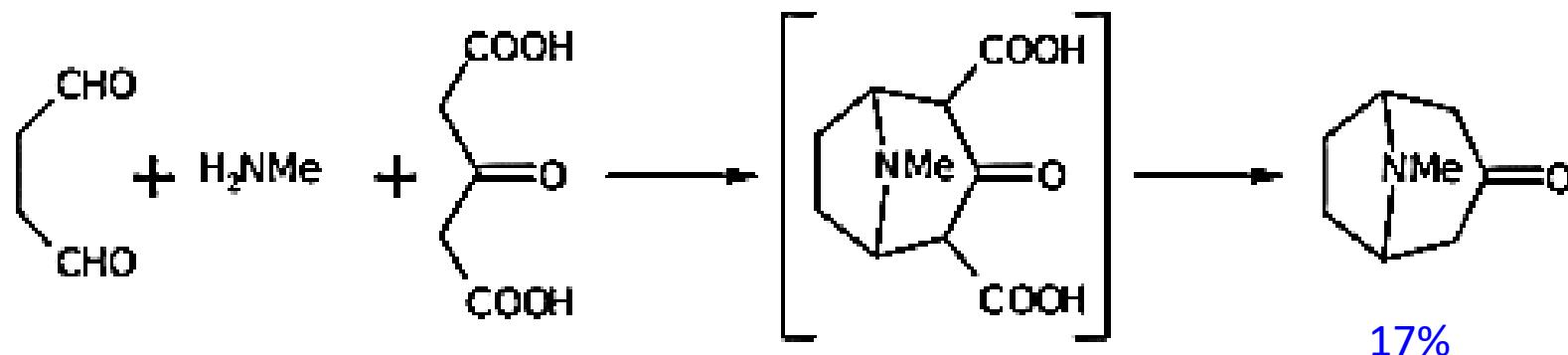
Ahora se llama «desconexión»:
lo que significa trabajar hacia atrás

Robinson R. "LXIII. A Synthesis of Tropinone". Journal of the Chemical Society, Transactions. 1917, 111: 762–768. doi:10.1039/CT9171100762.



Síntesis total (Robinson, 1917)

Desconexiones de los enlaces estratégicos y Análisis Retrosintético de la tropinona

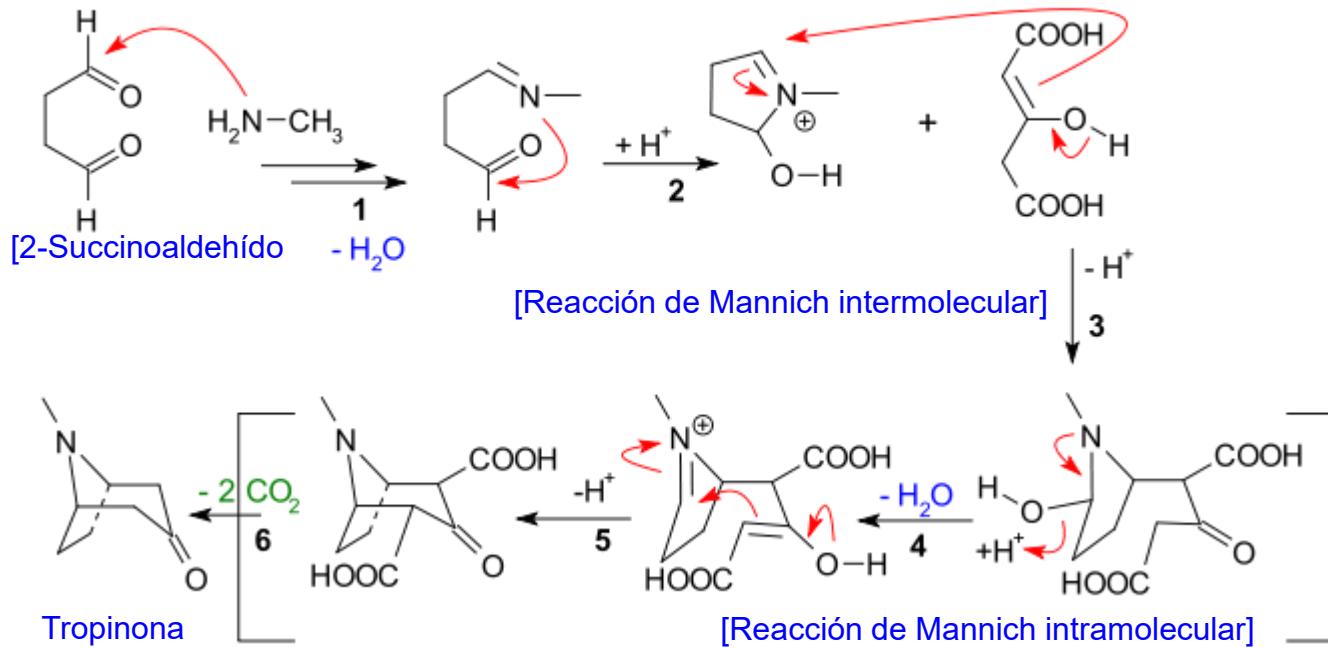


Robinson, R. J. Chem. Soc. Trans. 1917, 111, 762



La síntesis total de tropinona de 1917 por Sir Robert Robinson representa un logro histórico en la síntesis orgánica.

Síntesis total (Robinson, 1917)



Décadas adelantadas a su tiempo en términos de lógica retrosintética y enfoque biomimético, la elegante combinación de estos dos elementos en esta síntesis continúa sirviendo de inspiración para el desarrollo de estrategias nuevas y eficientes para la síntesis de moléculas complejas.



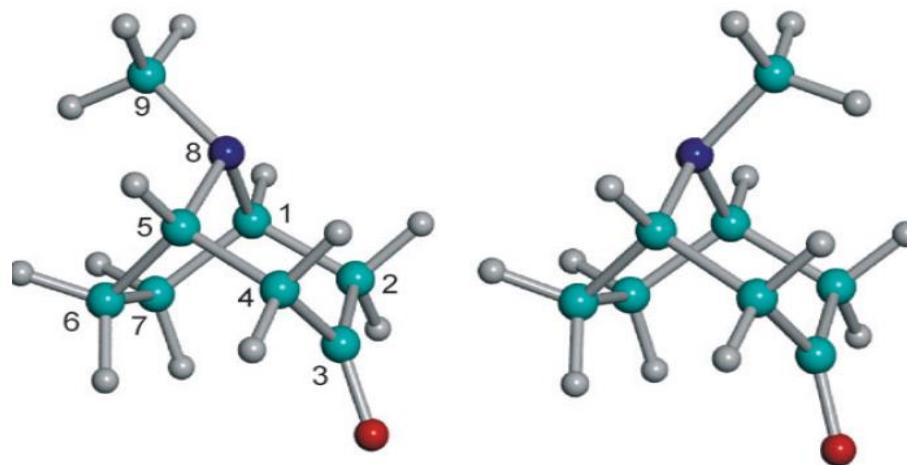
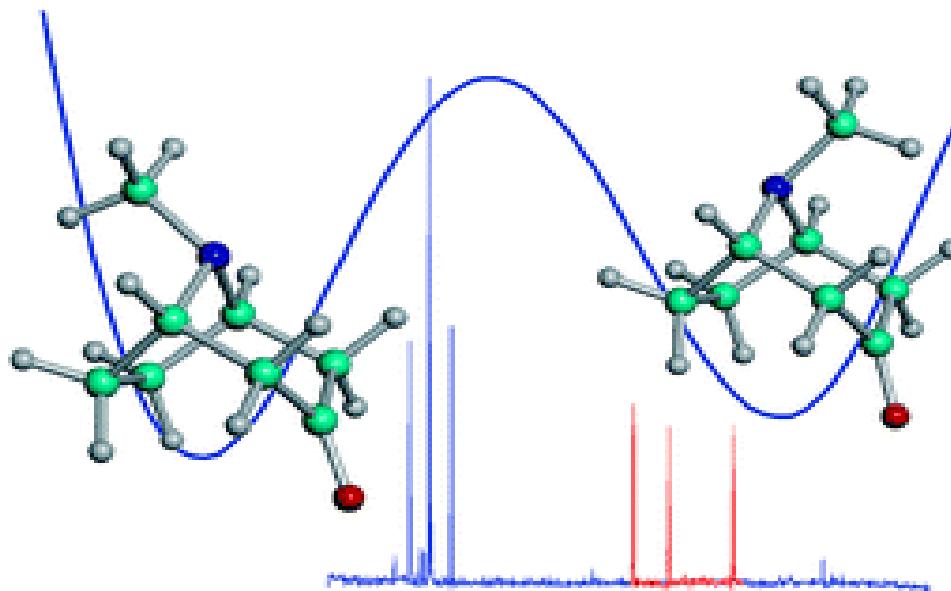


Fig. 1 Equatorial (left) *vs.* axial (right) tropinone.



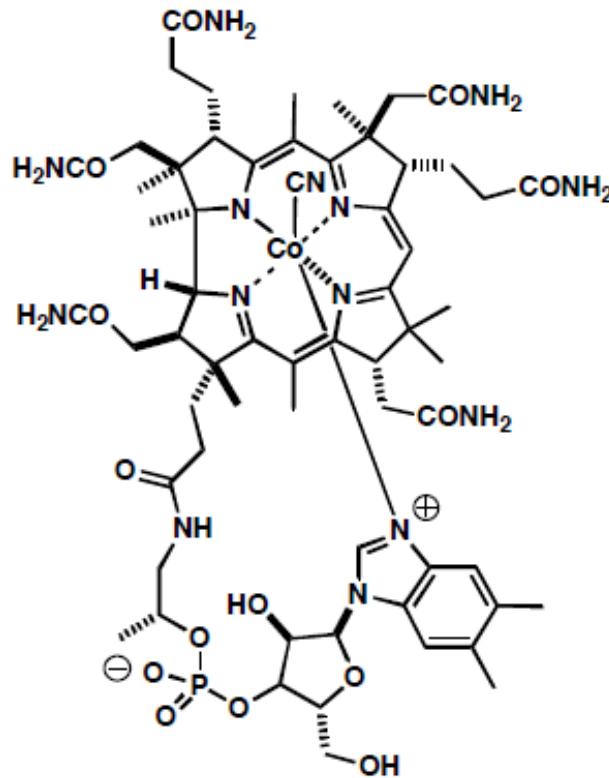
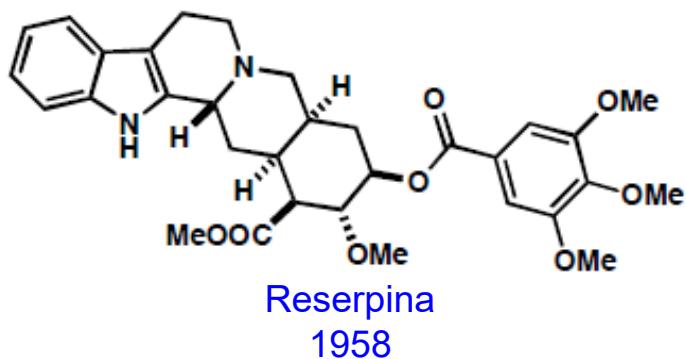
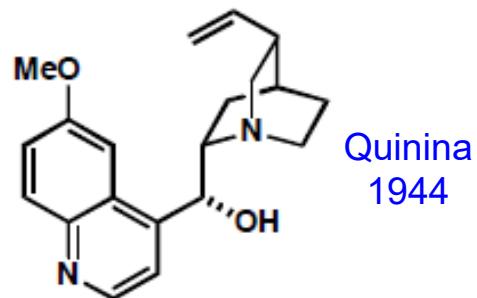
Era post Segunda Guerra Mundial. La era Woodard (1940- 1970)

Robert B. Woodward fue probablemente el primero en integrar la química orgánica mecanicista en su planificación de la síntesis de una manera consistente

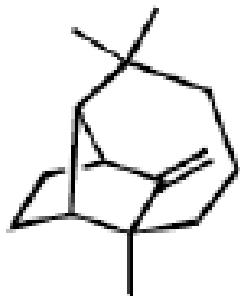
Logro real de Woodward:

intelectualizó la química orgánica sintética

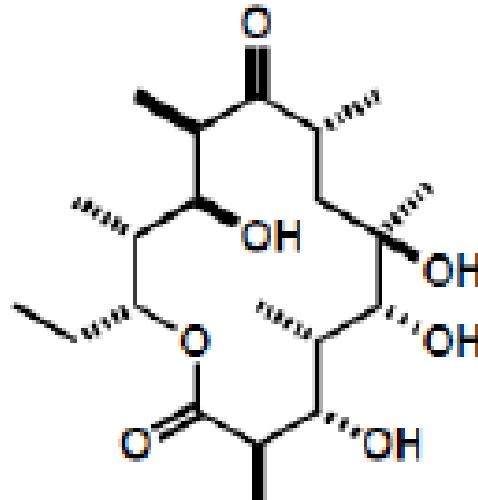
Fue galardonado con el Premio Nobel de Química en 1965 por sus logros sobresalientes en la materia de síntesis orgánica



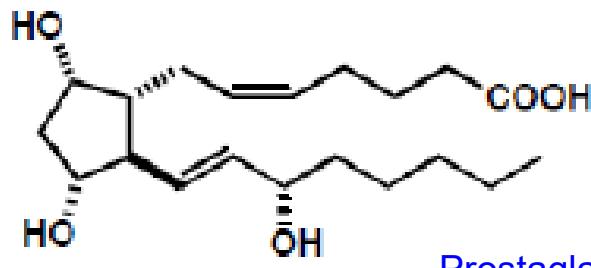
La Era Corey (1960–1990)



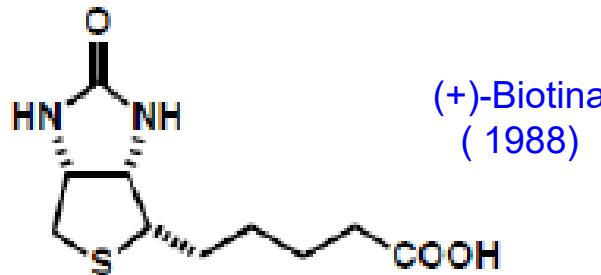
Longifoleno
(1961)



Eritronólico B
(1975)



Prostaglandin
a F2 α
(1969)



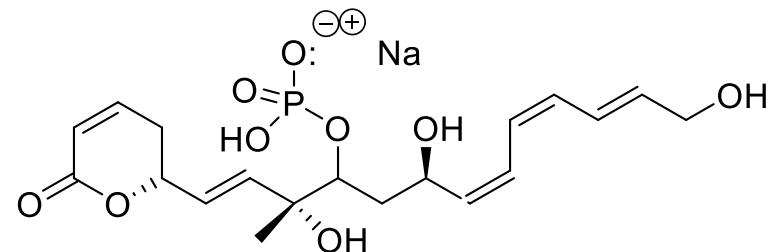
(+)-Biotina
(1988)

El logro del método de **Corey** en la síntesis total, fue marcado por dos elementos distintivos: el análisis retrosintético y el desarrollo de nuevos métodos de síntesis como parte integral de la aproximación, a pesar de que **Woodward** (consciente o inconscientemente) debió hacer uso de tales prácticas



Diseño de la síntesis

El diseño de una síntesis se basa en el **análisis retrosintético**, que es un enfoque del diseño de síntesis aportado por el químico estadounidense Elías James Corey.



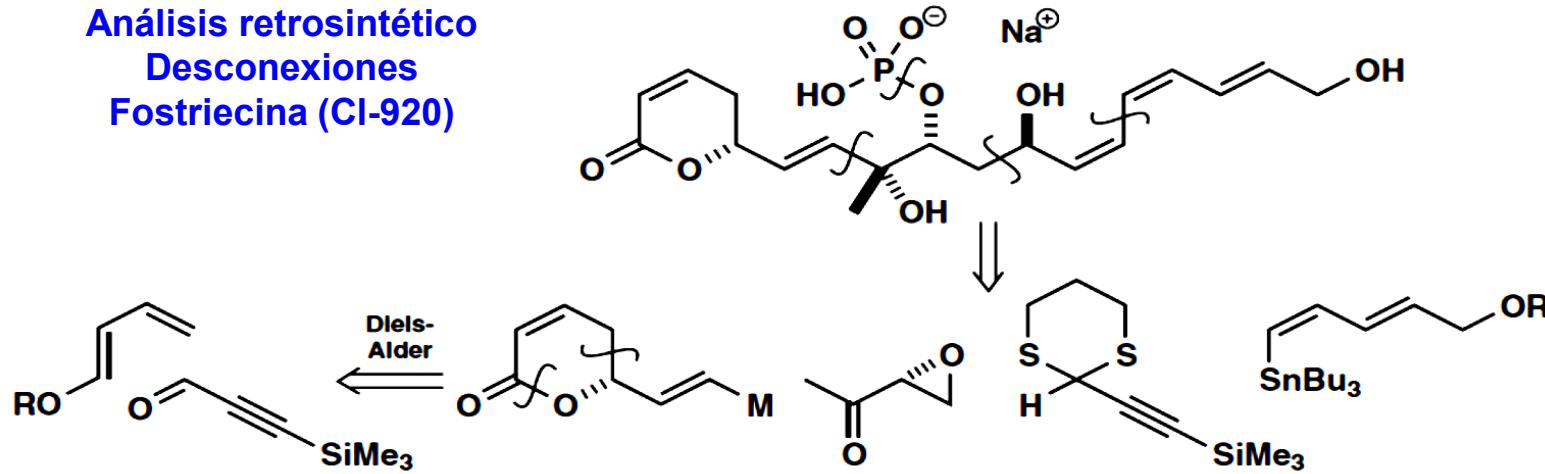
FOSTRIECINA (CI-920)



Diseño de la síntesis

El diseño de una síntesis se basa en el **análisis retrosintético**, que es un enfoque del diseño de síntesis aportado por el químico estadounidense Elías James Corey.

Análisis retrosintético Desconexiones Fostriecina (CI-920)



Con esta técnica el diseño de la síntesis se planifica hacia atrás partiendo desde el producto final hasta llegar a unos compuestos de partida asequibles, mediante una secuencia de pasos lógicos donde cada vez las estructuras precursoras son más sencillas.



ANÁLISIS RETRO SINTÉTICO

Un sintón se define como una unidad estructural, sin ser una molécula pero que está íntimamente relacionada con una reacción sintética.



Elias James Corey
1928 –
Premio Nobel de Química 1990

Propuso en 1967 que la palabra **sintón** fuese usada para denominar un bloque de construcción en síntesis de una manera más sencilla que nombrarles "estructuras de fragmentación retrosintética".



". . . the grand thing is to be able to reason backwards. That is a very useful accomplishment, and a very easy one, but people do not practice it much."

Sherlock Holmes, in "A Study in Scarlet"

Una gran cosa es ser capaz de razonar hacia atrás. Esto es un logro muy útil, y uno muy fácil, pero la gente no lo practica mucho

"The end is where we start from...."

T. S. Eliot, in "The Four Quartets"

El final es de donde partimos ..



"...even in the earliest stages of the process of simplification of a synthetic problem, the chemist must make use of a particular form of analysis which depends on the interplay between structural features that exist in the target molecule and the **types of reactions or synthetic operations available from organic chemistry** for the modification or assemblage of structural units. The synthetic chemist **has learned by experience** to recognize within a target molecule **certain units** which can be synthesized, modified, or joined by known or conceivable synthetic operations...it is convenient to have a term for such units; the term "**synthon**" is suggested. These are defined as structural units within a molecule which are related to possible synthetic operations... a synthon may be almost as large as the molecule or as small as a single hydrogen; the same atoms within a molecule may be constituents of several overlapping **synthons**..."

General Methods for the Construction of Complex Molecules

E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* 1969, 14, 19



Incluso en las primeras etapas del proceso de simplificación de un problema sintético, el químico debe hacer uso de una forma particular de análisis que depende de la interacción entre las características estructurales que existen en la **molécula objetivo (TGT)** y los tipos de reacciones u operaciones sintéticas disponibles en Química orgánica para la modificación o ensamblaje de unidades estructurales.

El químico sintético ha aprendido por experiencia a reconocer dentro de una molécula objetivo ciertas unidades que pueden sintetizarse, modificarse o unirse mediante operaciones sintéticas conocidas o concebibles ... es conveniente tener un término para tales unidades; Se sugiere el término "**Synthon**". Estos se definen como unidades estructurales dentro de una molécula que están relacionadas con posibles operaciones sintéticas ... un **Synthon** puede ser casi tan grande como la **molécula objetivo (TGT)** o tan pequeño como un solo hidrógeno; los mismos átomos dentro de una molécula pueden ser constituyentes de varios **Synthons** superpuestos



"I for one will not conceal my hope, contrary though it may be to the often too narrowly utilitarian spirit of the day, that synthesis for its own sake will continue. **There is excitement, adventure, and challenge, and there can be great art, in organic synthesis.** These alone should be enough, and organic chemistry will be sadder when none of its practitioners are responsive to these stimuli."

R.B. Woodward in
"Perspectives in Organic Chemistry", 1956



Robert Burns Woodward

(1917 - 1979)

Premio Nobel de Química 1965

" Por mi parte, no voy a ocultar mi esperanza, al contrario de lo que podría pensarse aunque puede ser el espíritu práctico del día, que la síntesis por su propio bien continuará. En la síntesis orgánica hay emoción, aventura, desafío y puede haber gran arte. Esto por si mismo debería ser suficiente. La química orgánica será más triste cuando ninguno de las personas que la practican, respondan a estos estímulos " .



¿Hay alguna estrategia estándar para analizar cualquier molécula objetivo?

¿Hay alguna manera preferente para proceder?

No exactamente

La libertad, la imaginación y el riesgo son palabras comunes en síntesis orgánica, es una **actividad heurística** (hallar, inventar, el arte o la ciencia del descubrimiento) y de alguna manera artística, en el que conceptos como la belleza o elegancia a menudo aparece



CEREBRO PARTE IZQUIERDA

Lógica

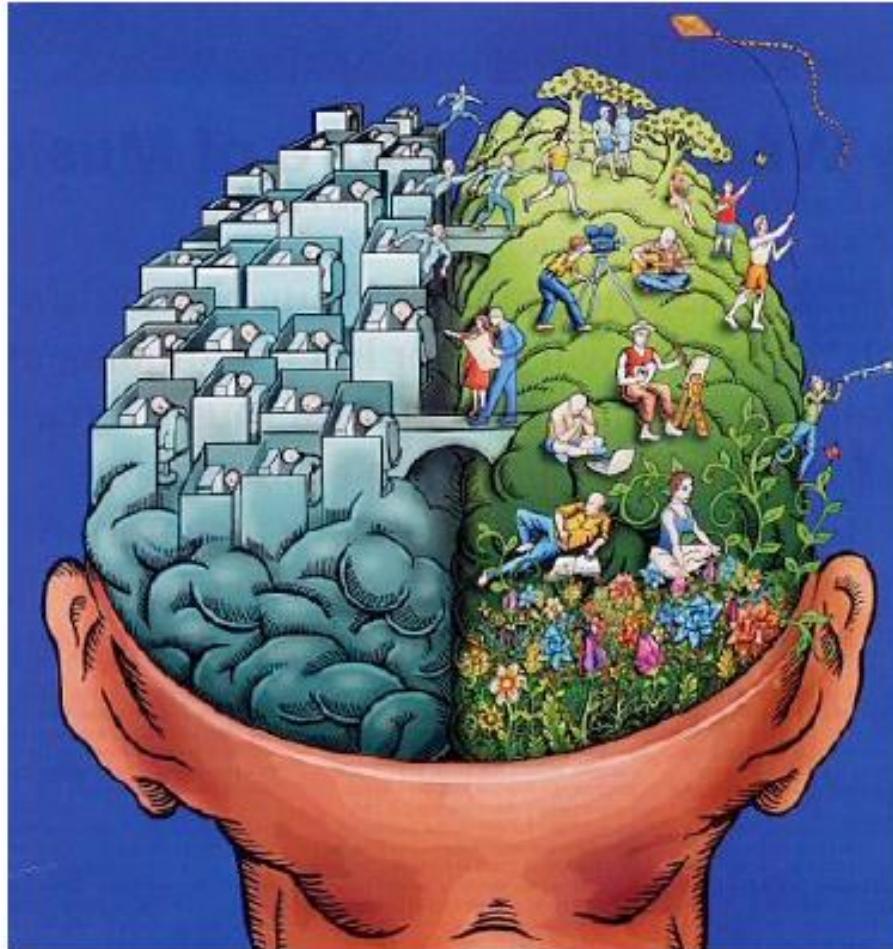
Análisis

Organización

Conocimiento /
hechos

Detalle

Matemáticas &
ciencia



CEREBRO PARTE DERECHA

Intuición

Emoción

Espiritualidad

Creencia

Panorama

Arte / música



Táctica



Estrategia



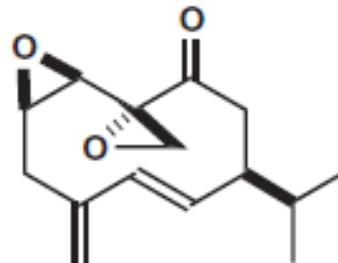
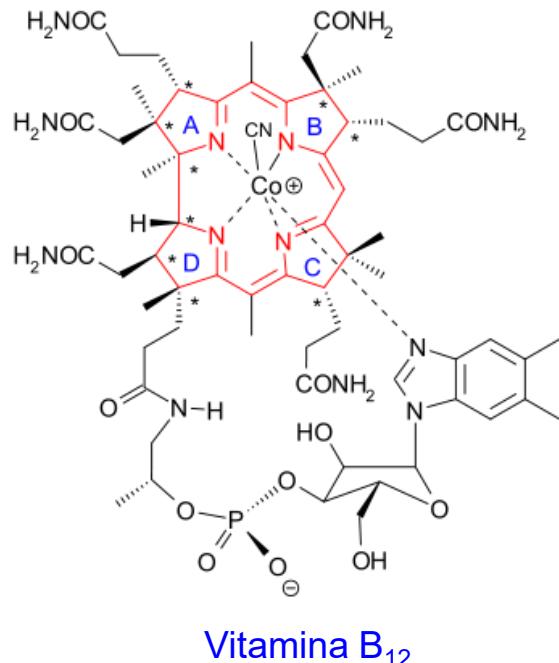
El objetivo final de la **Síntesis Orgánica** es ensamblar un compuesto orgánico (**molécula objetivo**) a partir de materiales de partida fácilmente disponibles y reactivos de la manera más eficiente.
Este proceso suele comenzar con el diseño de un plan sintético (**Estrategia**)



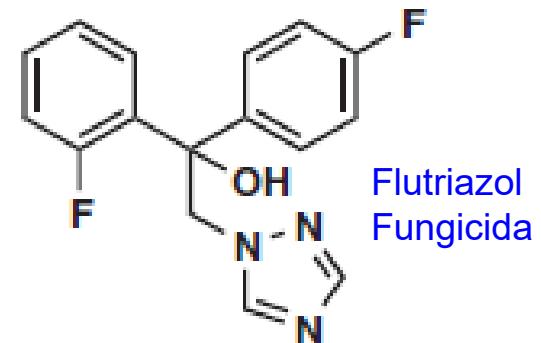
Definiciones

Molécula objetivo (TGT, de target)

El compuesto final deseado.



Periplanona-B
Feromona de la
cucaracha



**TOS = SÍNTESIS ORGÁNICA ORIENTADA A MOLÉCULAS OBJETIVO
(TARGET)**



Definiciones

Desconexión

Es un proceso mental, imaginario donde se rompen enlaces de una forma *lógica* dando lugar a fragmentos o *sintones*. Una desconexión se puede considerar lógica si:

- Existe un mecanismo de "reconexión" razonable.
- Conduce a fragmentos relativamente estables.
- Representa la mayor simplificación posible.

Igualmente, nada impide recurrir durante el análisis a desconexiones aparentemente ilógicas, si se consideran útiles.



Definiciones

Transformada

Exactamente lo contrario de una reacción. Es una operación retrosintética imaginaria a través de la cual se transforma la molécula objetivo en una molécula precursora de una manera tal que los enlaces se reformen (o rompan) por reacciones sintéticas razonables

Reacción: A \longrightarrow B

Transformada: B \Longrightarrow A

La flecha \Longrightarrow equivaldría a la expresión: "proviene de".



Algoritmo de la Estrategia

Las instrucciones, paso a paso, para realizar una operación retrosintética

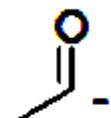
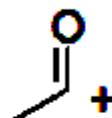
Objetivo de este curso



Sintón

Fragmento, idealizado, de la molécula. El compuesto orgánico (o reactivo) equivalente al sintón sería su *equivalente sintético*.

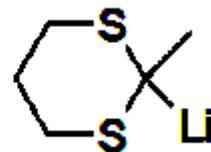
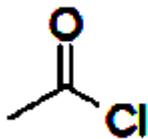
sintón



III

III

equivalente sintético



Corey definió al **sintón** en 1967 como: unidades estructurales dentro de una molécula que se relacionan con posibles operaciones sintéticas o unidades que se pueden formar y/o ensamblar por medio de operaciones sintéticas concebibles

Corey, E. J. *Pure & Appl. Chem.* **1967**, 14, 19.

.. Pero después, el mismo trata de evitar el uso este término y utiliza **precursor sintético** en lugar del anterior.

Seebach, D.; *Organic Synthesis—Where now?*. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1990**, 29, [11], 1320-1367

Sin embargo, el concepto sintón se arraigo con facilidad en el lenguaje sintético y hoy en día es de uso común



Los sintones polares se han clasificado teniendo en cuenta que las reacciones sintéticas más comunes son del tipo polar, las que pueden ser vistas como la combinación de:

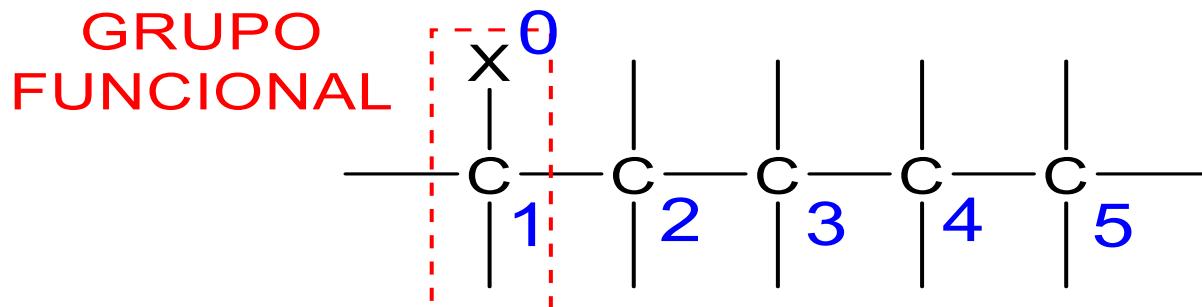
- 1) Un sintón que posea un átomo de carbono (electronegativo) polarizado negativamente, o **donador** de electrones, **d**.
- 2) Con otro sintón que posea un átomo de carbono (electropositivo) polarizado positivamente, o **aceptor** electrones, **a**.



Nomenclatura de Seebach para sintones: d^2 , a^3 , etc.

Cualquier átomo de carbono funcionalizado en la molécula objetivo (es más común un grupo carbonilo) se numera como 1 y a partir de él se numeran el resto de los carbonos de la cadena

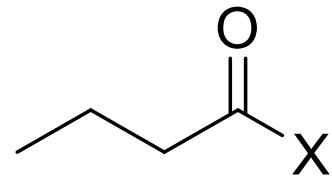
Los sintones están numerados (d^0 , d^1 , d^2 , ... o a^0 , a^1 , a^2 ,) con respecto a las posiciones relativas de un grupo funcional (FG) y el sitio de reacción



D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1979, **18**, 238.

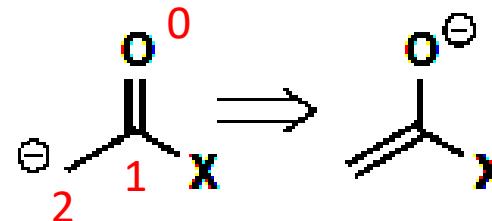


¿Cómo sintetizaría usted la siguiente molécula?



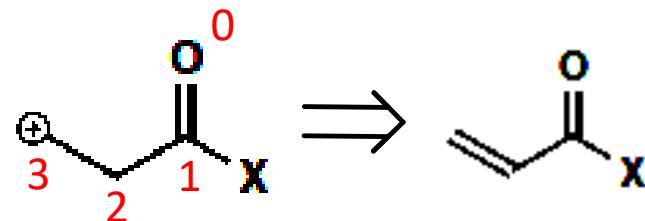
Sintón d²:

Representado por un enolato o su equivalente



Sintón a³:

Representado por un compuesto carbonílico α,β -insaturado



En general tienen **polaridad natural** los:

Sintones donadores con numeración par (d², d⁴, etc.) y

Sintones aceptores con numeración impar (a¹, a³, etc.)

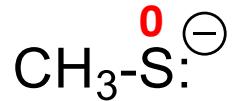
En general tienen **polaridad no natural ó umpolong (invertida)** los:

Sintones donadores con numeración impar (d¹, d³, etc.) y

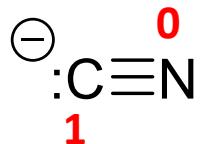
Sintones aceptores con numeración par (a², a⁴, etc.)



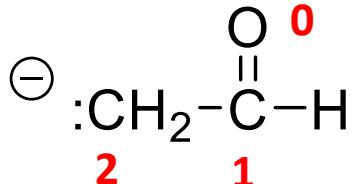
Sintones donadores



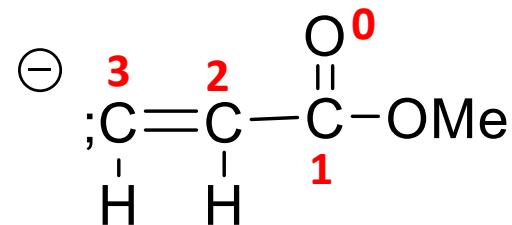
d^0



d^1

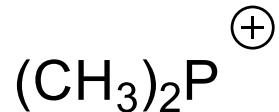


d^2

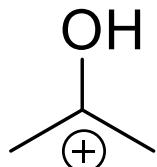


d^3

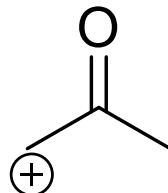
Sintones aceptores



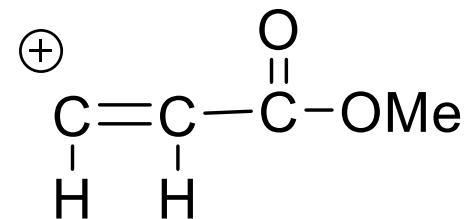
a^0



a^1



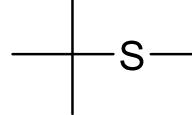
a^2



a^3

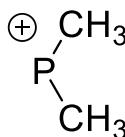
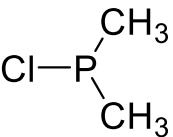
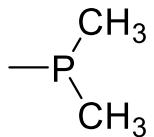
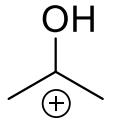
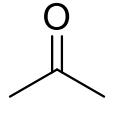
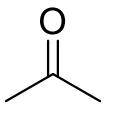
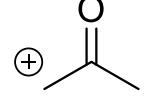
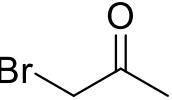
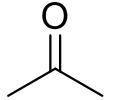
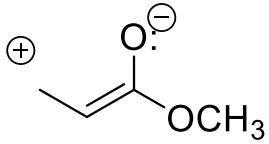
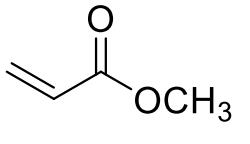
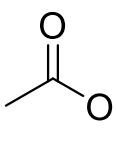


Sintones "d"

Tipo	Ejemplo	Equiv. Sint.	Grupo funcional
d^0	$\text{MeS}:\text{ }^{\ominus}$	MeS-H	
d^1	$\text{:C}\equiv\text{N}^{\ominus}$	$\text{KC}\equiv\text{N}$	$-\text{C}\equiv\text{N}$
d^2	$\text{H}_2\overset{\text{..}}{\underset{\text{H}}{\overset{\ominus}{\text{C}}}}\text{--C=O}$	$\text{H}_3\text{C--C=O}$	$-\underset{\text{H}}{\text{C=O}}$
d^3	$\text{C}=\text{C--C=O}^{\ominus}$ $\text{H} \quad \text{H} \quad \text{OCH}_3$	H--C=C--C=O $\text{H} \quad \text{H} \quad \text{OCH}_3$	$-\underset{\text{OCH}_3}{\text{C=O}}$
Alquil-d	:CH_3^{\ominus}	$\text{Li}^{\oplus}\text{:CH}_3^{\ominus}$	



Sintones " a "

Tipo	Ejemplo	Equiv. Sint.	Grupo funcional
a^0			
a^1			
a^2			
a^3			
Alquil-a			

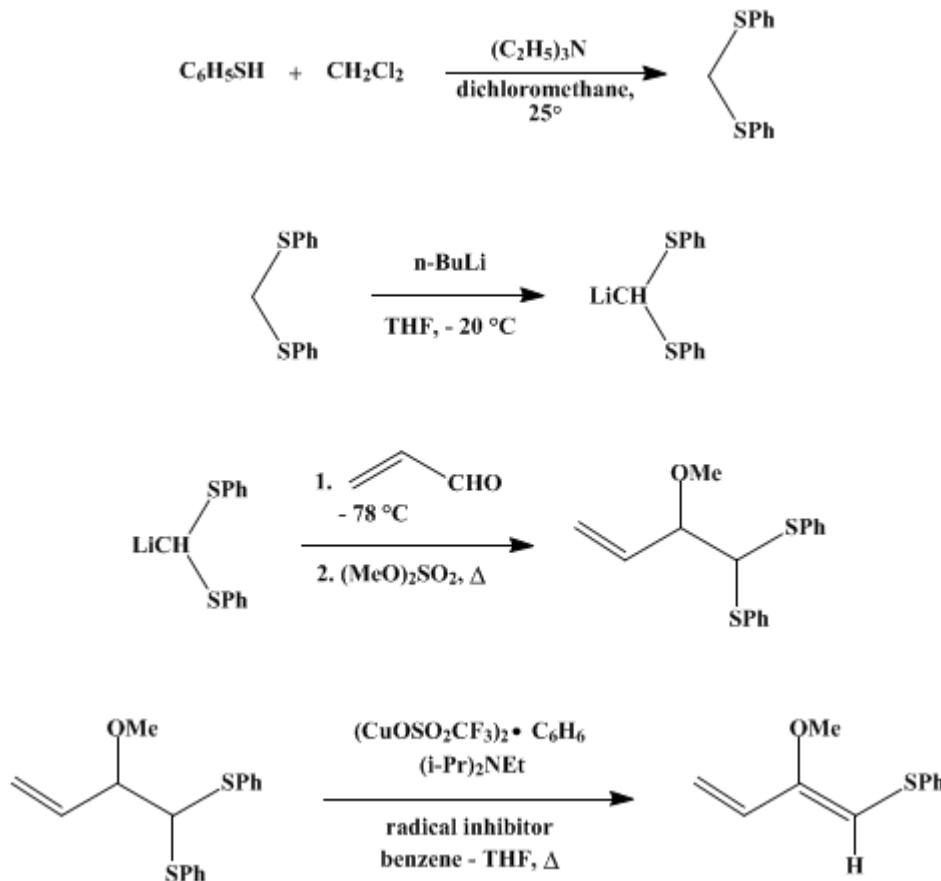


Sintones donadores

Sintón	Equivalente (s) sintético (s)	Sintón	Equivalente (s) sintético (s)
Ar^-	Ar-H, Ar-M ($\text{M} = \text{Li, MgBr, CuR}$)		
$\begin{matrix} \text{R}^1 \\ \\ \text{R}^2-\text{C}-\text{R}^3-\text{R}^1 \end{matrix}^-$	$\begin{matrix} \text{R}^1 \\ \\ \text{R}^2-\text{C}-\text{R}^3-\text{M} \end{matrix}$		
$\begin{matrix} \text{R}^1 \\ \\ \text{R}^2-\text{C}=\text{C}-\text{R}^3 \end{matrix}^-$	$\begin{matrix} \text{R}^1 \\ \\ \text{R}^2-\text{C}=\text{C}-\text{M} \end{matrix}$		
R^-	$\text{R}-\text{M}$		
$\text{O}-\text{OR}$	CN^-		
$\text{O}-\text{R}$	$\text{Li}-\text{R}$		
	NO_2-R		
		$\begin{matrix} \text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{R}^1 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{NR}^2 \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{R}^1 \end{matrix}$
			$\begin{matrix} \text{O} \\ \\ \text{C}-\text{R}^1-\text{MgBr} \end{matrix}$ ($\text{R} = \text{H}$)
		$\text{R}-\text{C}-\text{R}$	$\text{R}-\text{C}-\text{Me}$
			$\text{R}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$
		$\text{EtO}-\text{C}-\text{R}$	$\text{EtO}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{Br}$
			$\text{EtO}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$
			Reformasky
		$\text{H}-\text{C}-\text{R}^1-\text{R}^2$	$\begin{matrix} \text{O} \\ \\ \text{C}-\text{R}^1-\text{C}-\text{R}^2-\text{MgBr} \end{matrix}$ ($\text{C}=\text{O}$ enmascarado)
			$\text{MeO}-\text{C}-\text{R}^1-\text{C}-\text{R}^2-\text{MgBr}$



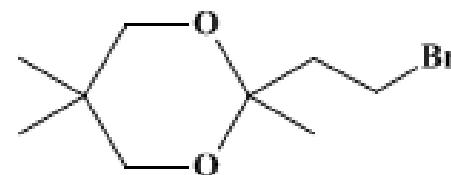
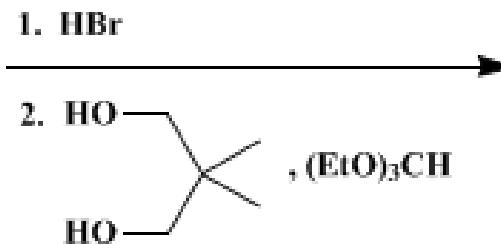
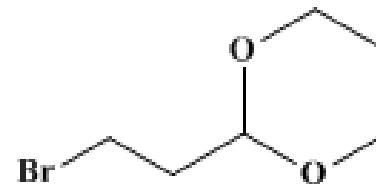
VINYL SULFIDES FROM THIOACETALS WITH COPPER(I) TRIFLUOROMETHANESULFONATE: (Z)-2-METHOXY-1-PHENYLTHIO-1,3-BUTADIENE



Theodore Cohen, Robert J. Ruffner, David W. Shull, Elaine R. Fogel, and J. R. Falck
Org. Synth. **1979**, 59, 202
DOI: 10.15227/orgsyn.059.0202



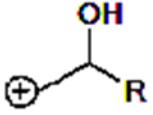
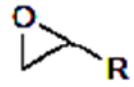
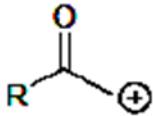
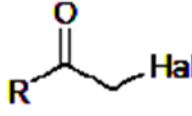
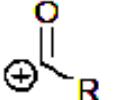
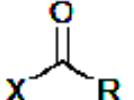
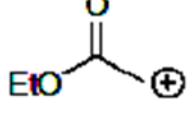
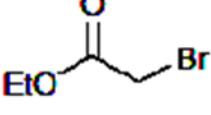
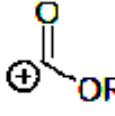
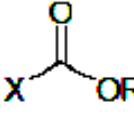
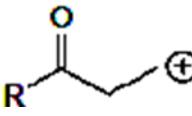
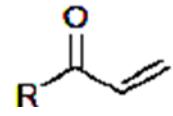
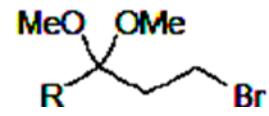
β -HALOACETALS AND KETALS: 2-(2-BROMOETHYL)-1,3-DIOXANE AND 2,5,5-TRIMETHYL-2-(2-BROMOETHYL)-1,3-DIOXANE



J. C. Stowell, D. R. Keith, and B. T. King
Org. Synth. **1984**, 62, 140
DOI: 10.15227/orgsyn.062.0140

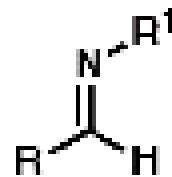
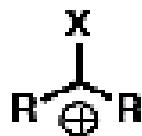
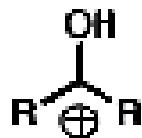


Sintones aceptores

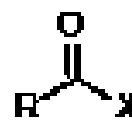
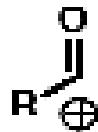
Sintón	Equivalente (s) sintético (s)	Sintón	Equivalente (s) sintético (s)
Ar^{\oplus}	Ar-N_2^{\oplus}		
R^1 $\text{R}^2 - \text{R}^3 \text{ } \oplus$	R^1 $\text{R}^2 - \text{Hal}$		
R^1 $\text{R}^1 \text{ } \oplus \text{ R}^2 \text{ R}^3$			$\text{R} \text{ (C=O enmascarado)}$ enmascarado
R^1 $\text{R}^1 \text{ } \oplus \text{ R}^2$	$\text{R}^1 \text{ } \text{C(=O)} \text{ R}^2$		
	 $X = \text{Cl, OEt}$		
	 CO_2		
			



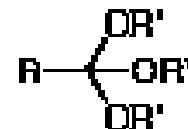
Sintones a¹



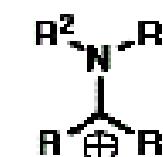
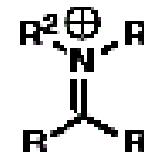
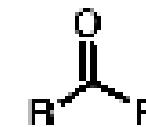
Las iminas están muy relacionadas con aldehídos, pero muestran una baja reactividad



X = Cl, OAc, SR', OR'



Especies equivalentes



Las sales de iminio se preparan con facilidad (i.e. Mannich) y son muy reactivas



Friedel-Crafts



Vilsmeier-Haack

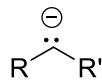


Sintones naturales

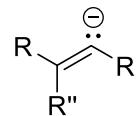
Equivalente sintético



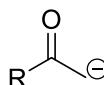
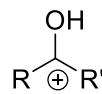
Alquilo, alílico o bencílico



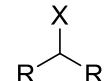
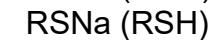
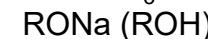
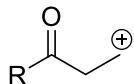
Alquilo, alílico o bencílico



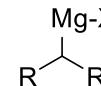
Vinilo o arilo



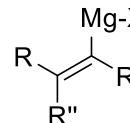
Es frecuente el uso de acetoacetato de metilo o malonato de dimetilo como materias primas



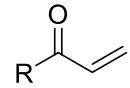
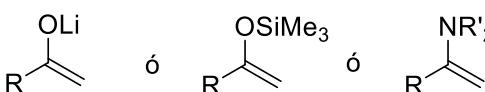
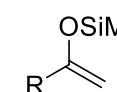
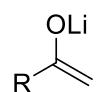
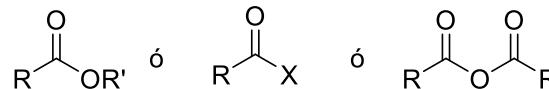
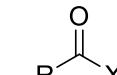
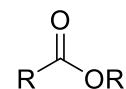
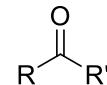
$\text{X} = \text{Br}, \text{i}$



ó Cuprato para adición de Michael

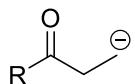
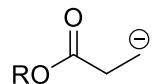
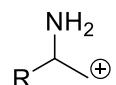
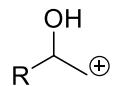
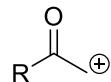
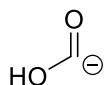
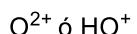


ó Cuprato para adición de Michael



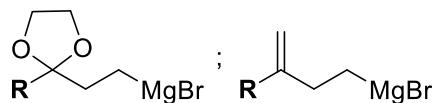
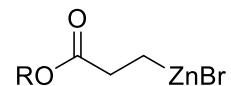
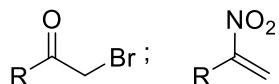
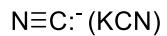
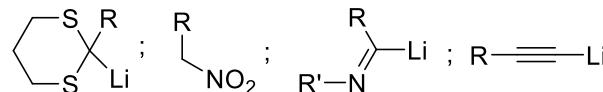
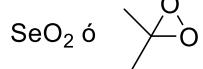
Sintones no naturales

Equivalente sintético



Anión acilo

Homoenolato



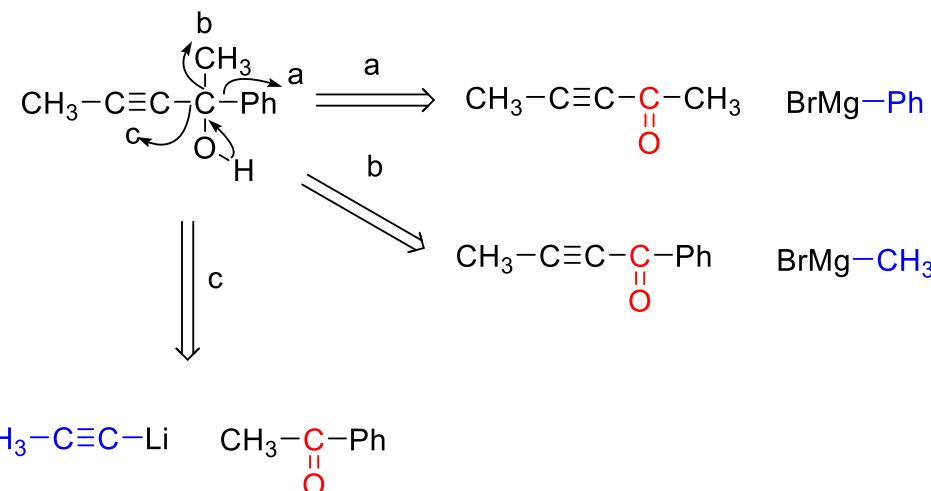
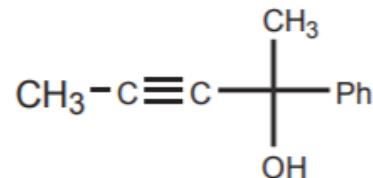
Análisis retrosintético

<https://www.youtube.com/watch?v=uqF5JoU-YRQ>

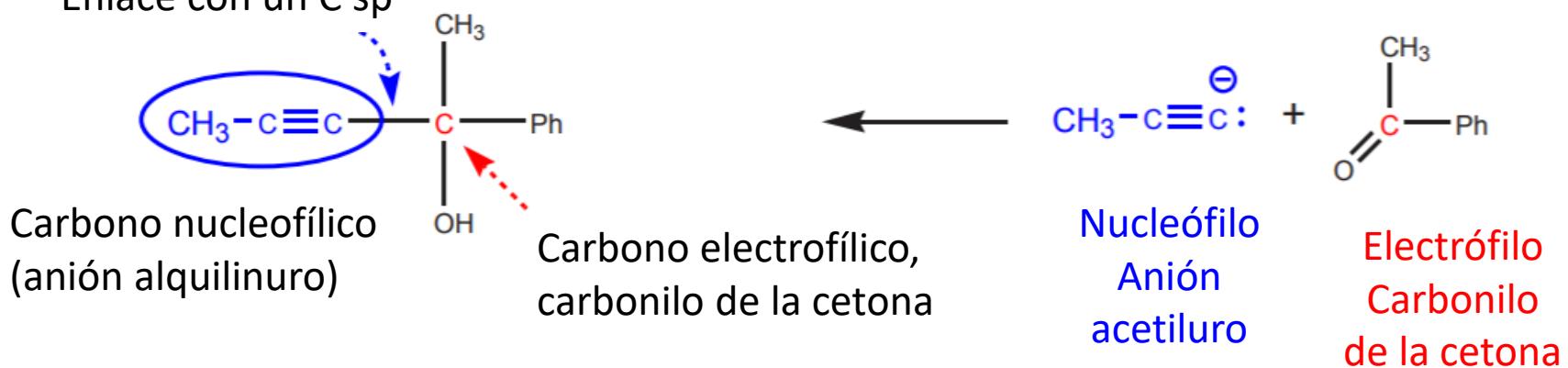
Análisis retrosintético alcoholes

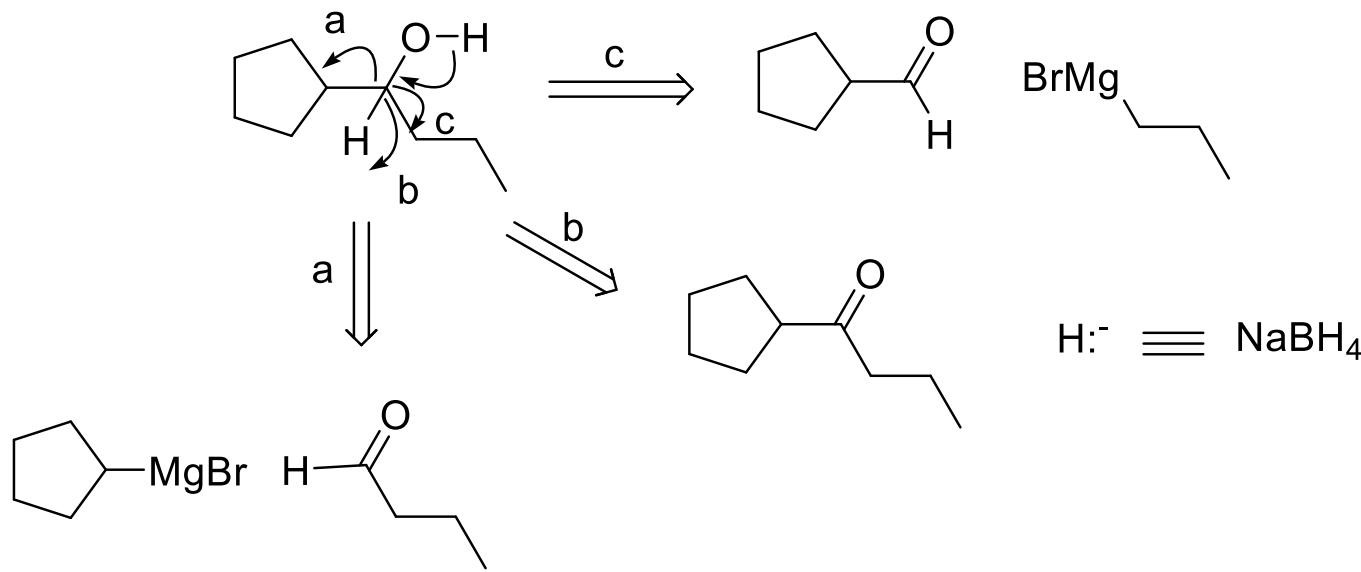
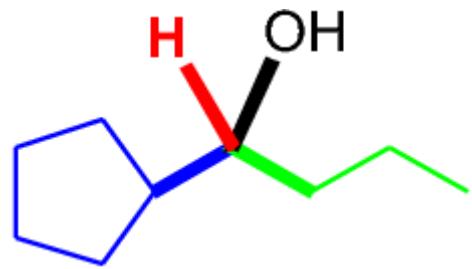
<https://www.youtube.com/watch?v=Z8dpoQhEvD8>

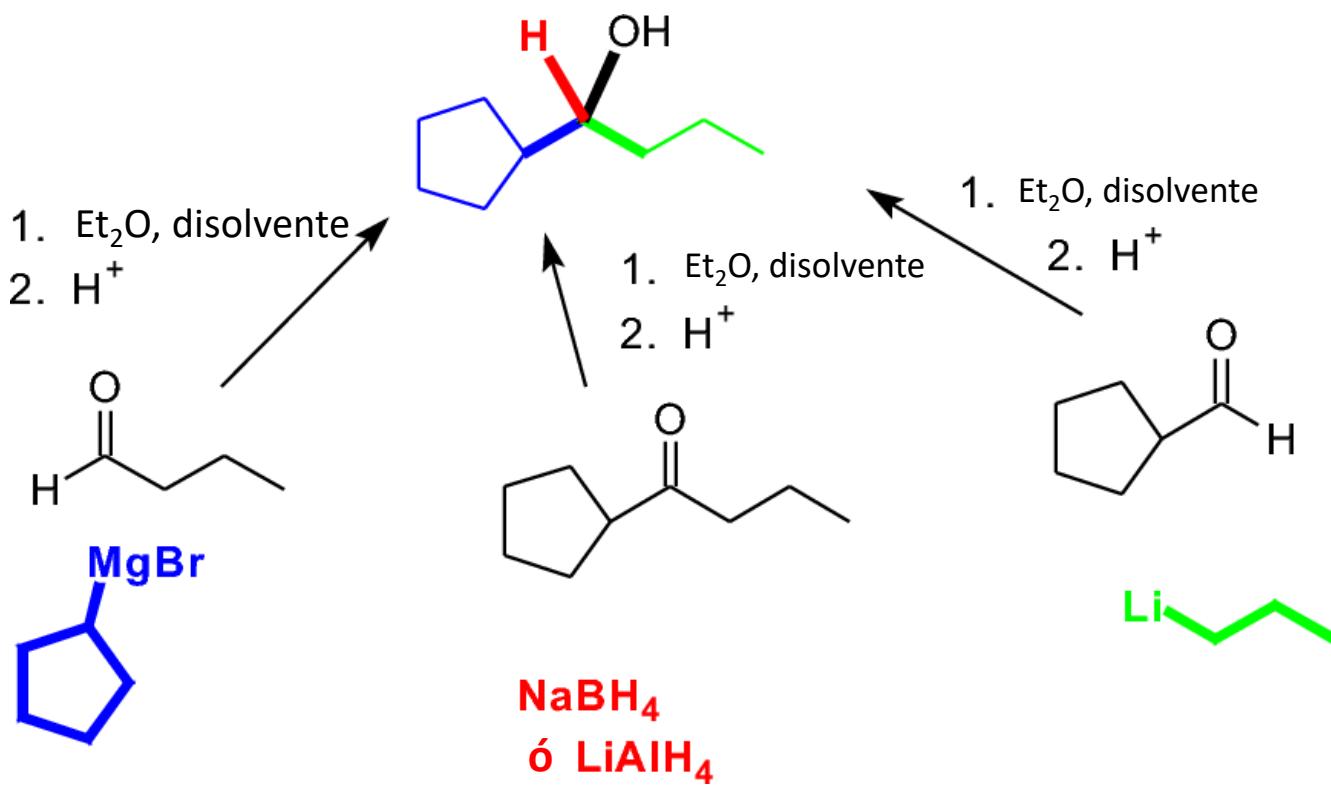




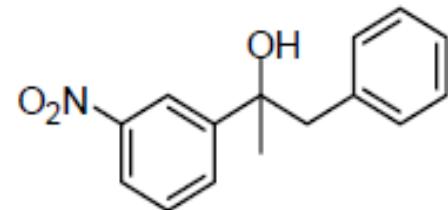
Enlace con un C sp



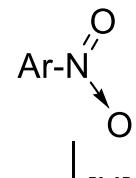
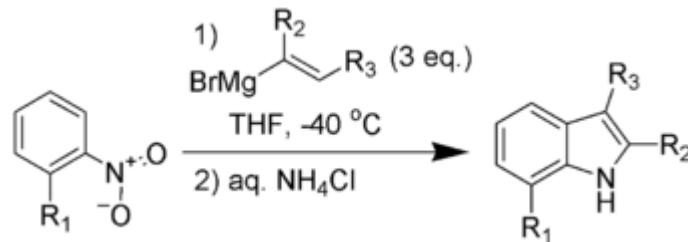




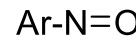
¿Cómo sintetizaría usted la siguiente molécula?



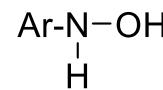
SÍNTESIS DE INDOLES DE BARTOLI



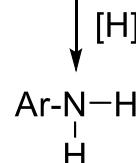
Nitrocompuesto



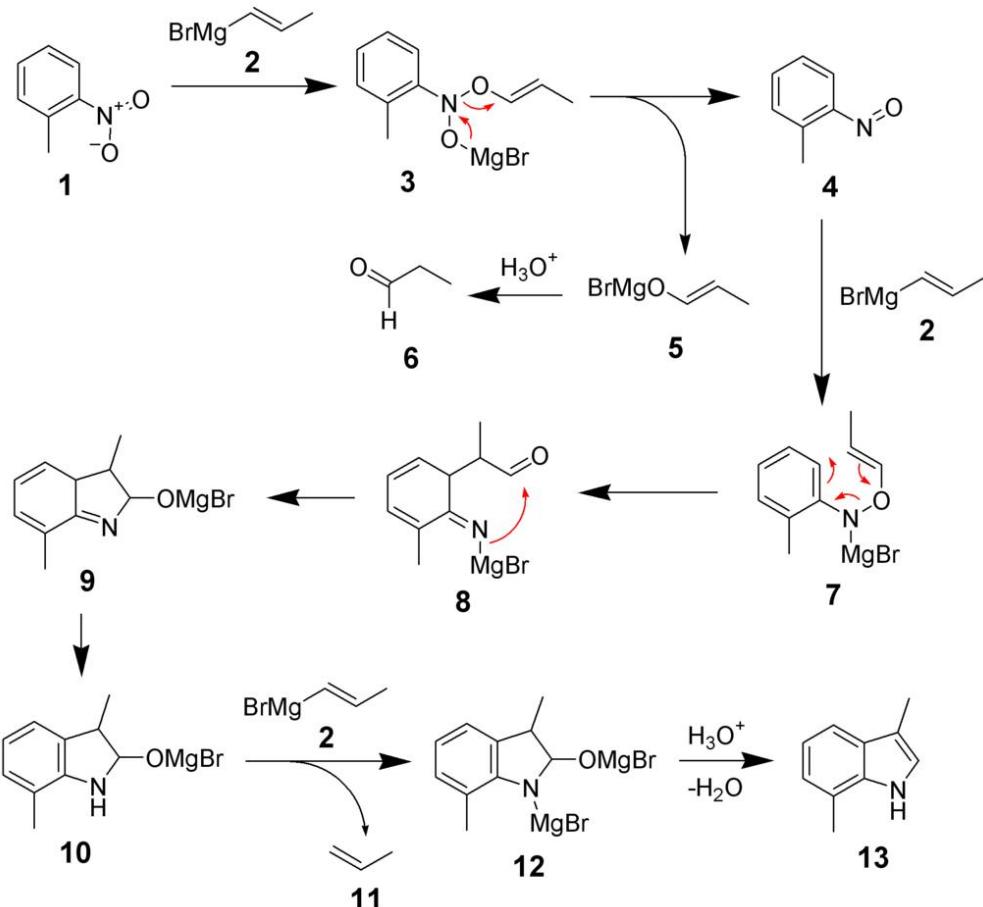
Nitrosocompuesto



N-alquilhidroxilamina

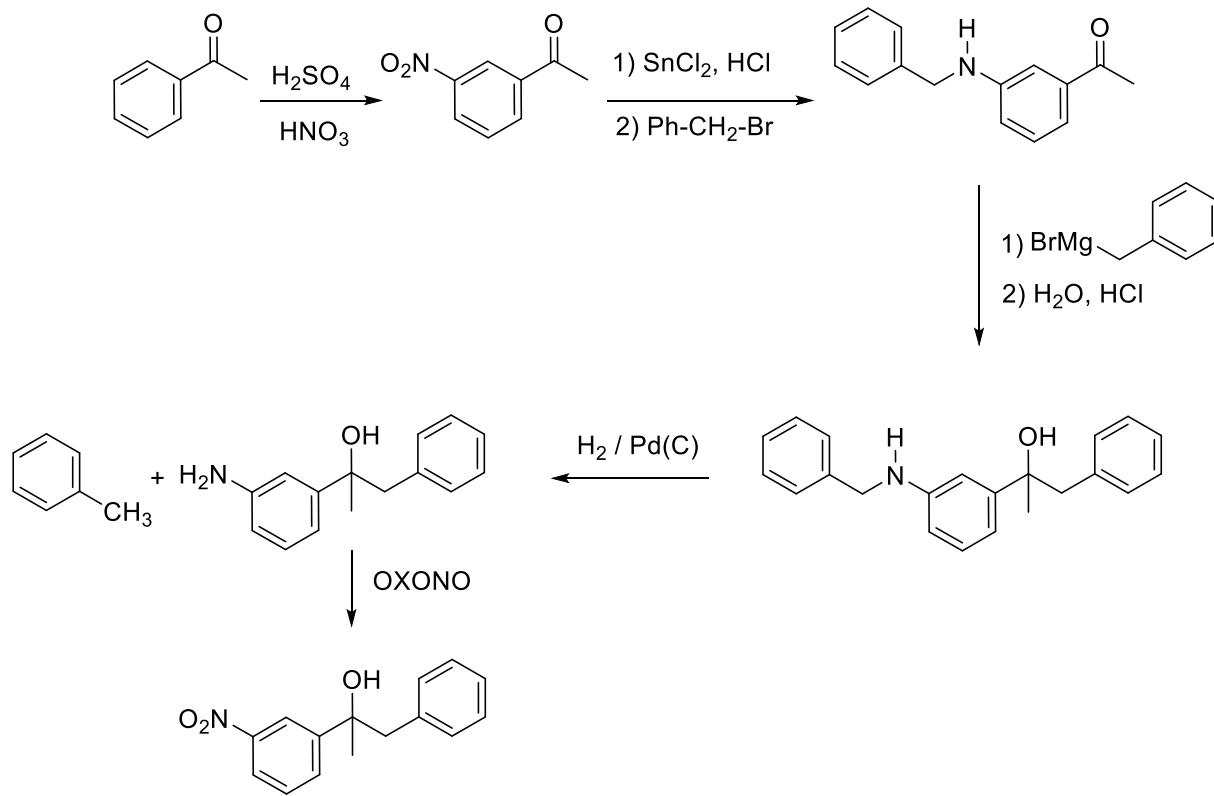


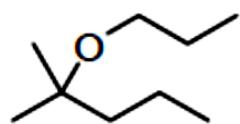
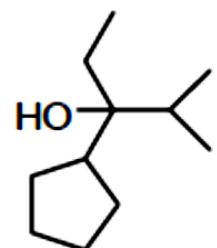
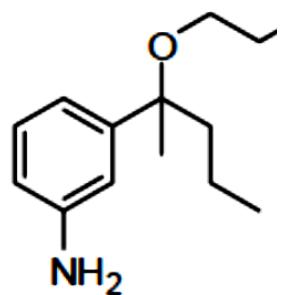
Amina

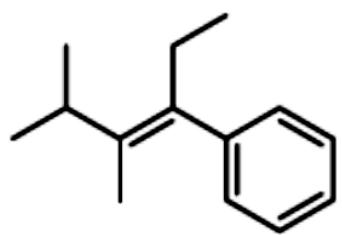
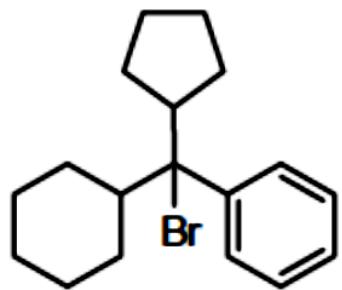


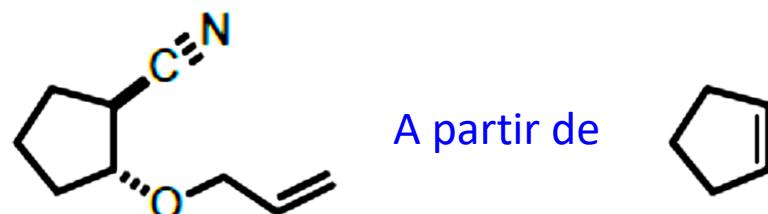
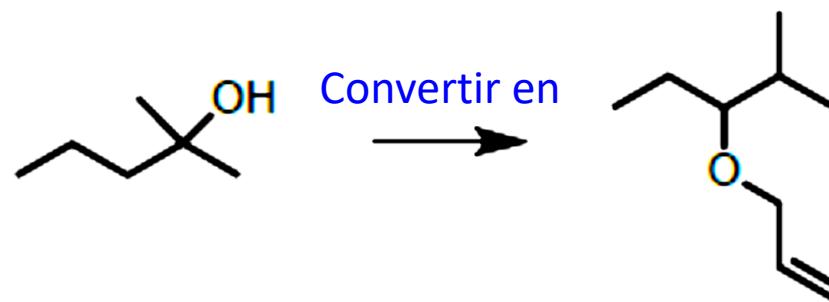
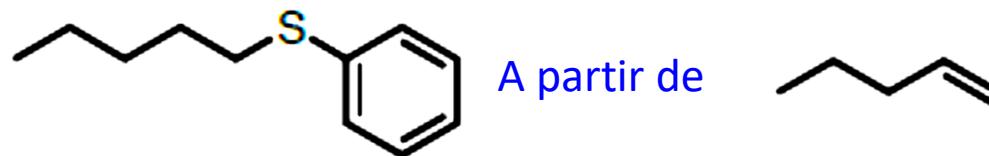
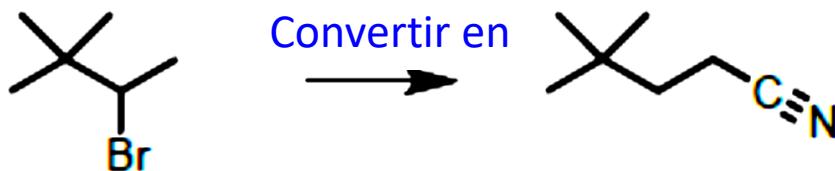
¿Cómo resolver el problema de la reacción redox?

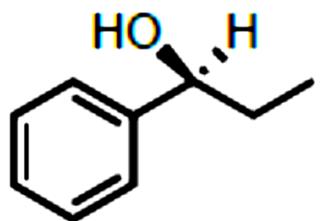




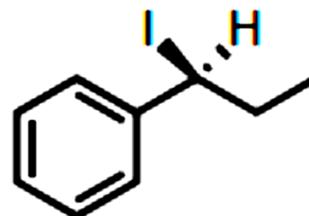




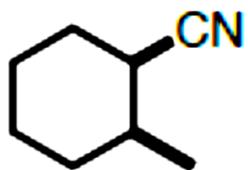




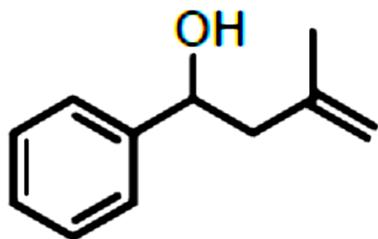
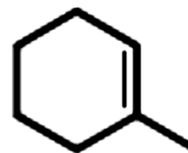
Convertir en



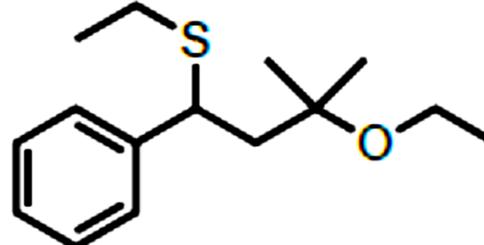
Observe la estereoquímica
reacción de Finkelstein

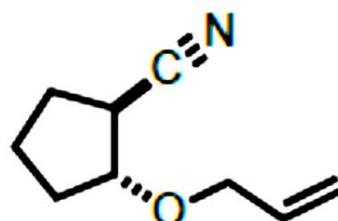


A partir de

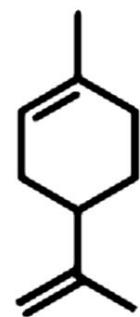


Convertir en

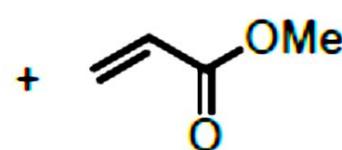
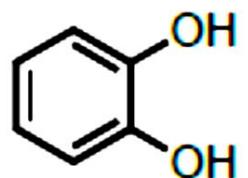
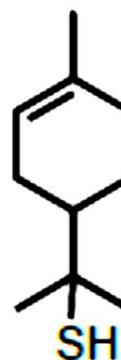




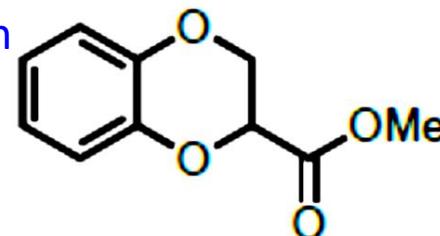
A partir de

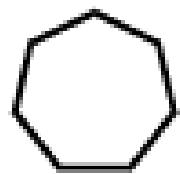


Convertir en

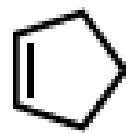
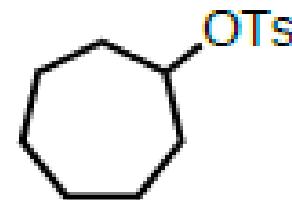


Convertir en

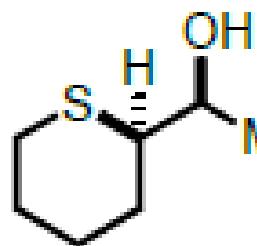




Convertir en

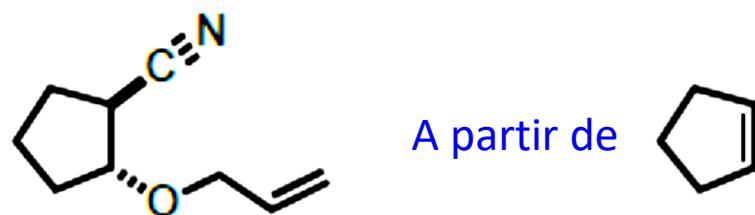
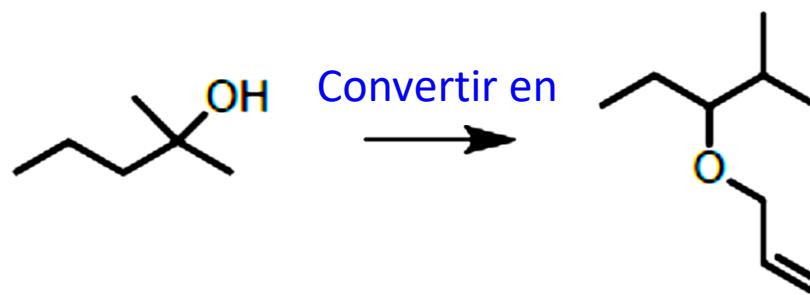
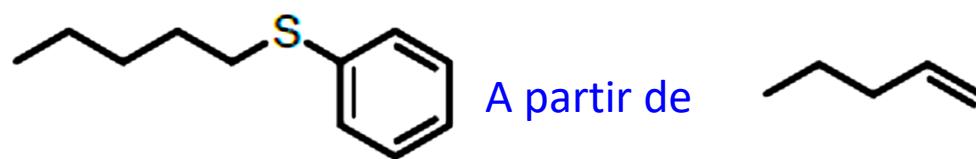
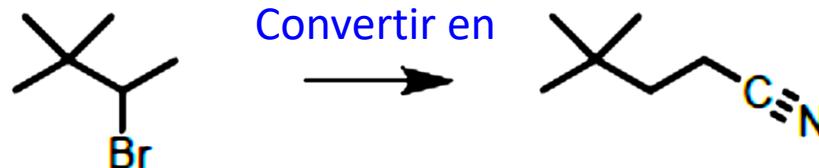


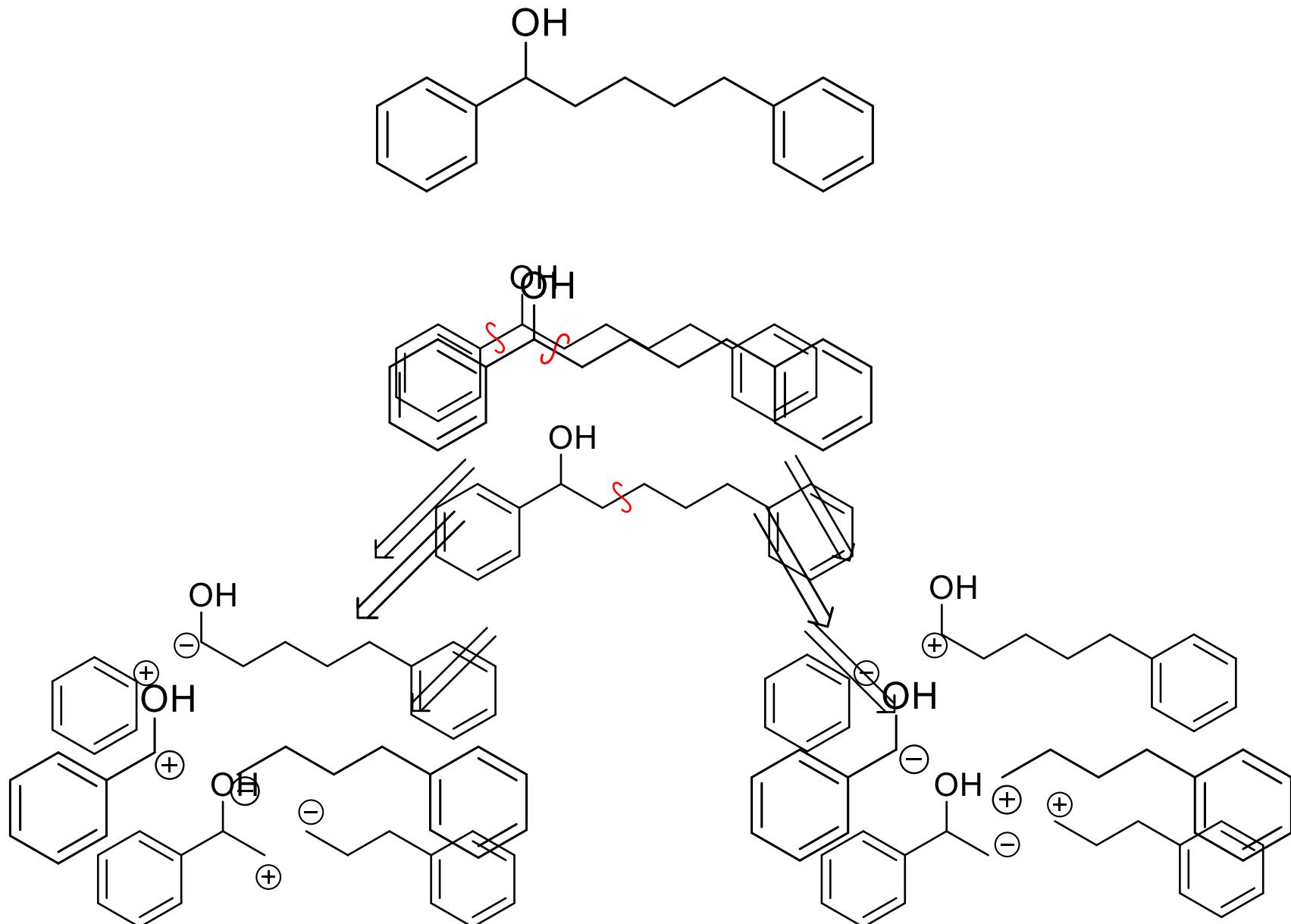
Convertir en

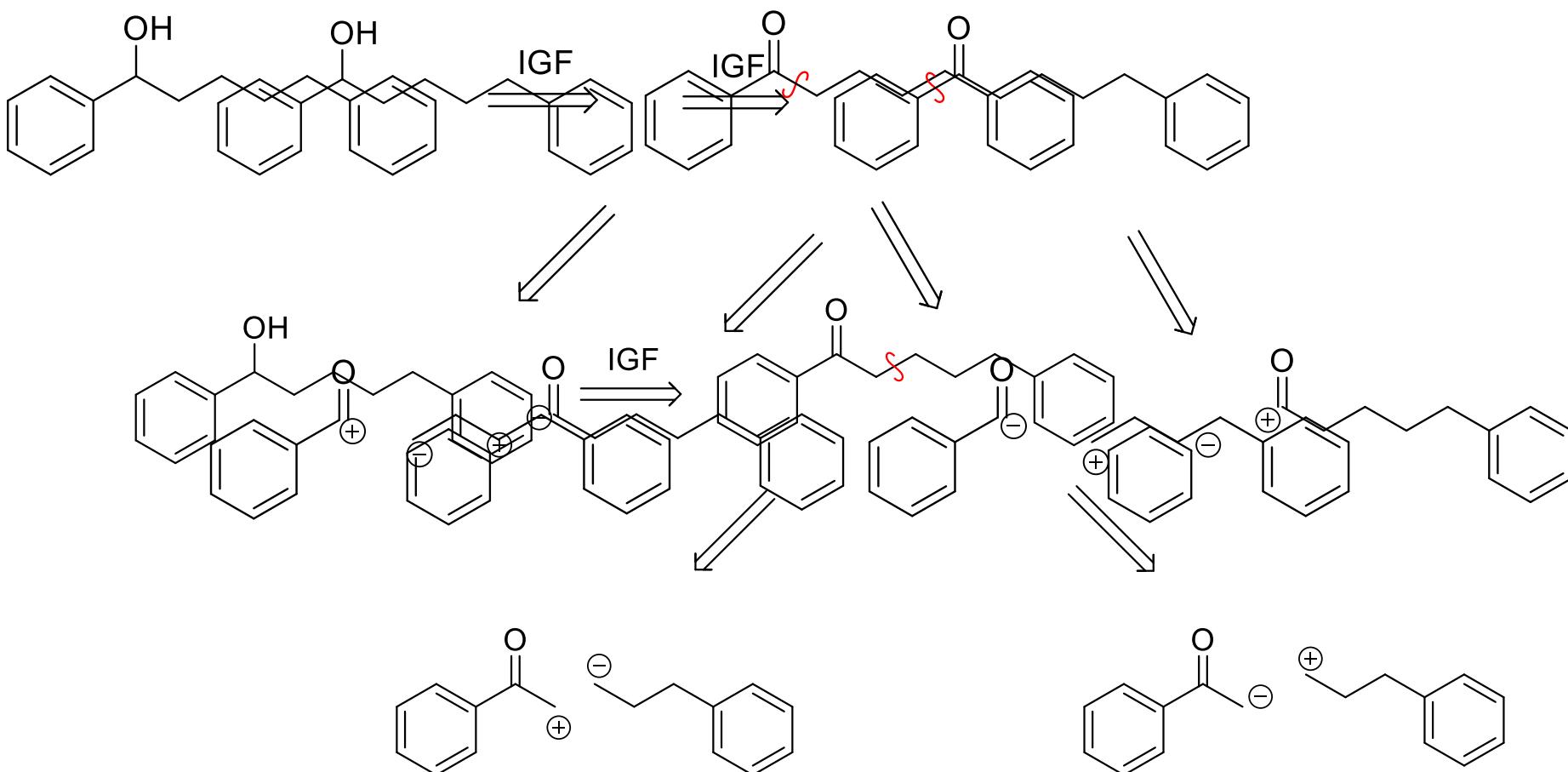
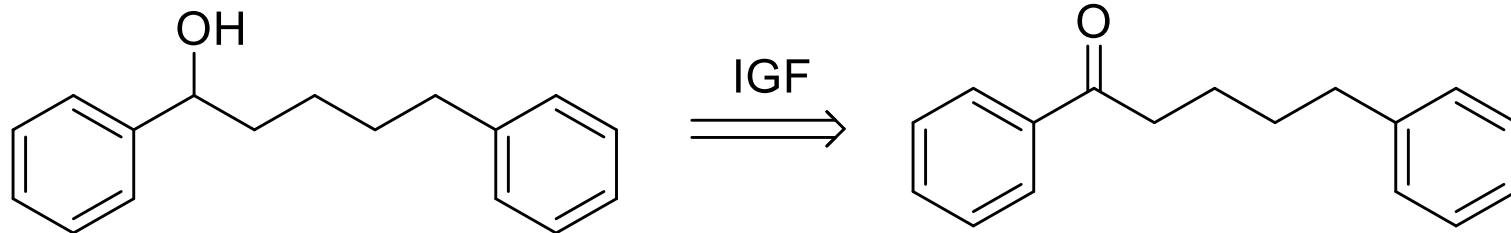


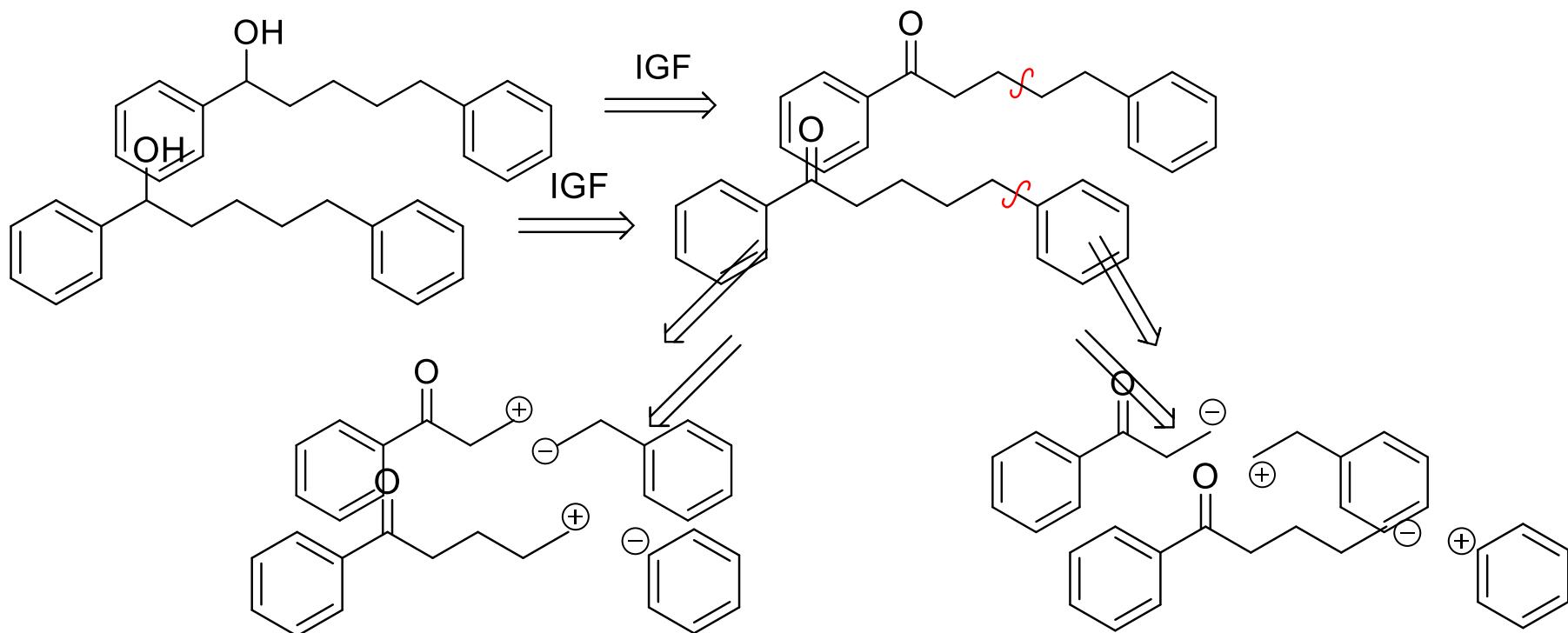
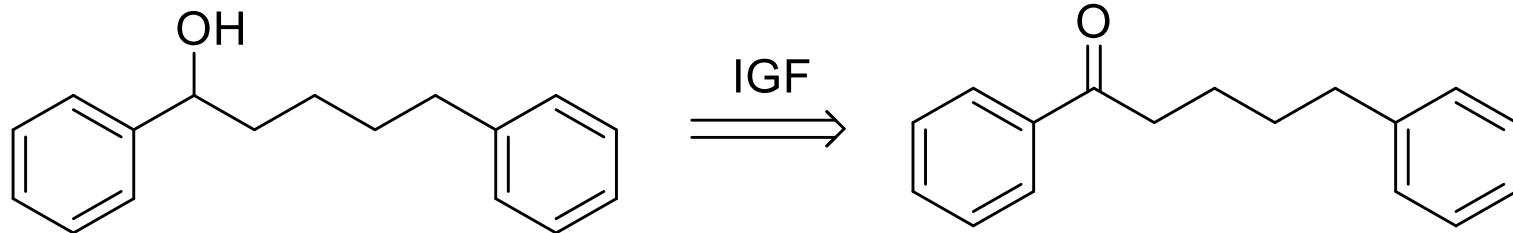
A partir de

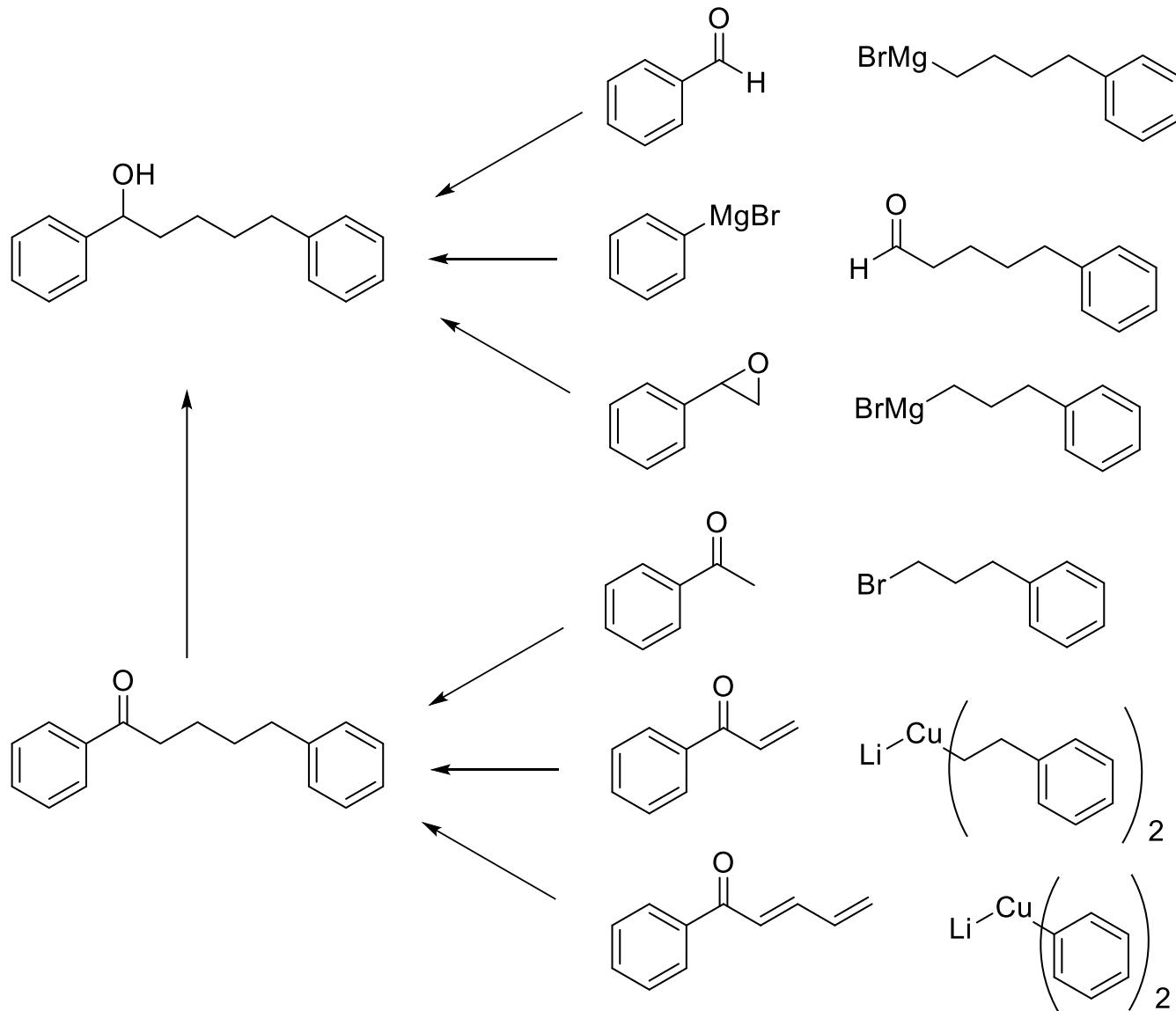














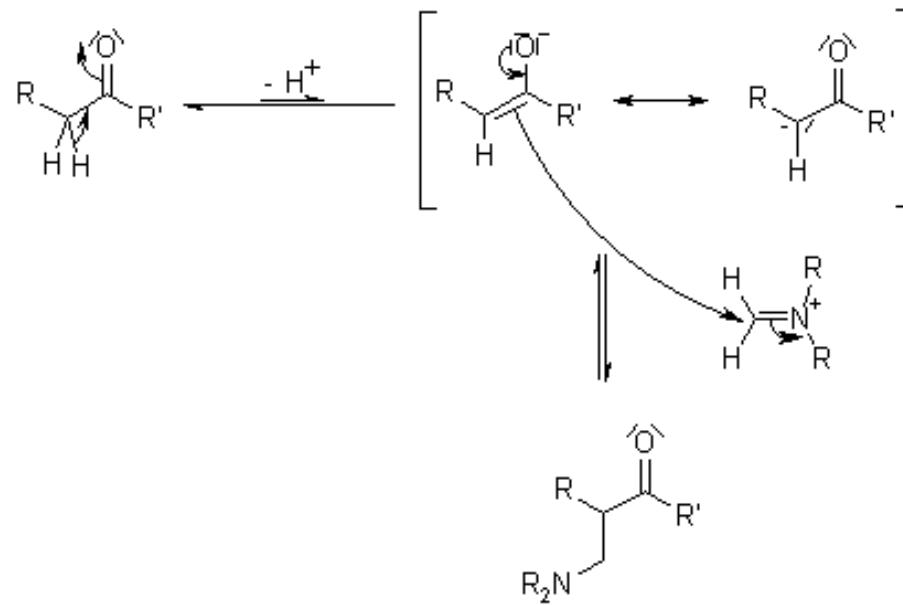
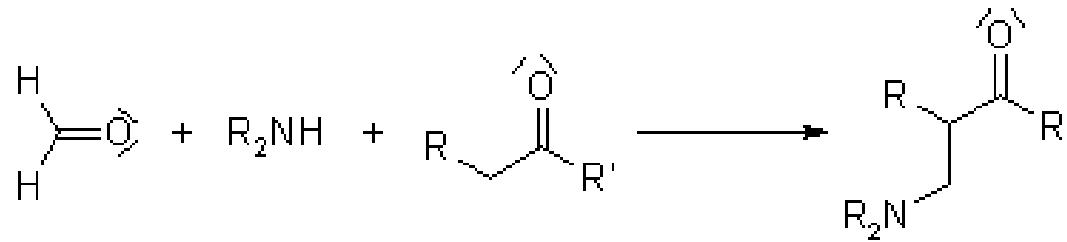
Carl Ulrich Franz Mannich
(1877 - 1947)
Químico alemán

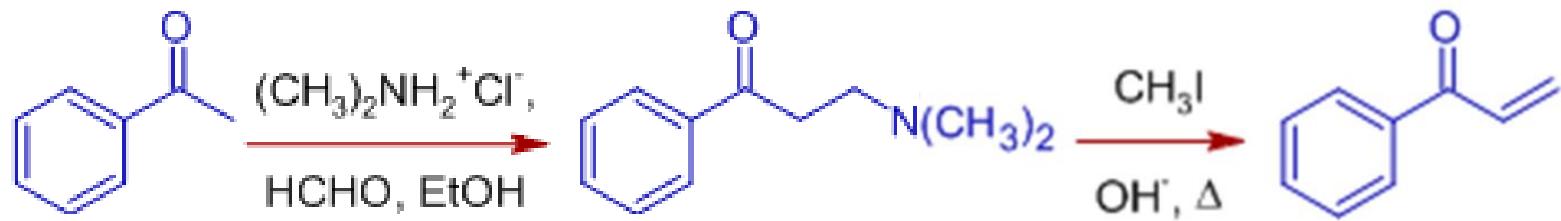
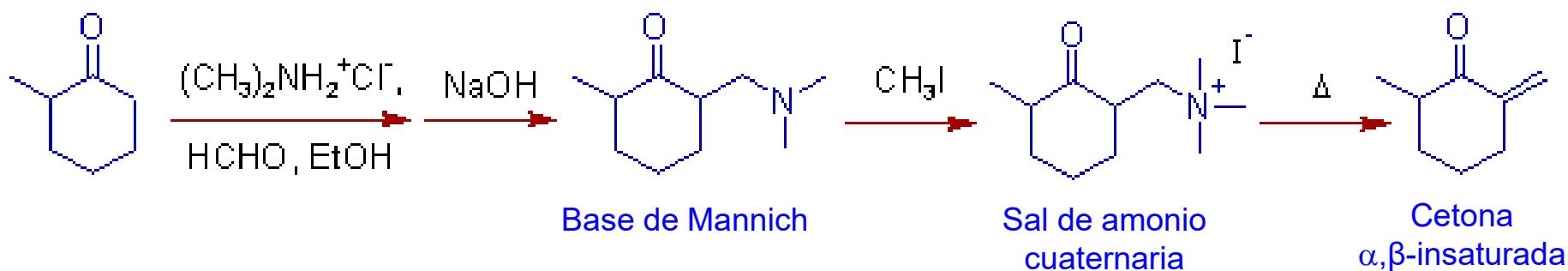
<https://www.liveinternet.ru/users/kakula/post316185121/>



Reacciones multicomponentes

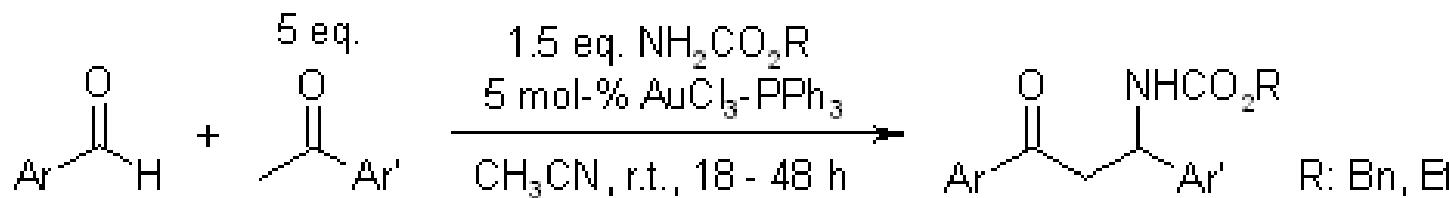
Reacción de Mannich

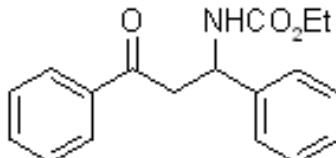
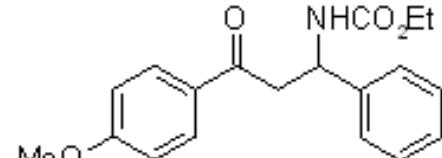
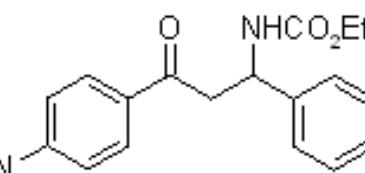
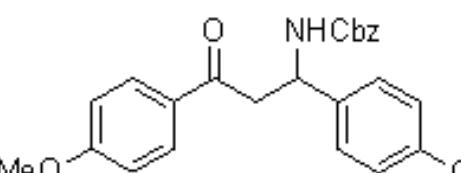
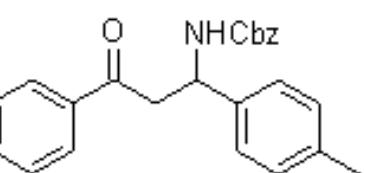
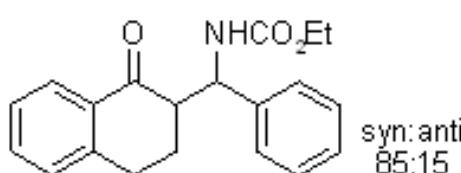




Transition Metal Salt-Catalyzed Direct Three-Component Mannich Reactions of Aldehydes, Ketones, and Carbamates: Efficient Synthesis of *N*-Protected β -Aryl- β -Amino Ketone Compounds

L.-W. Xu, C.-G. Xia, L. Li, *J. Org. Chem.*, 2004, 69, 8482-8484.

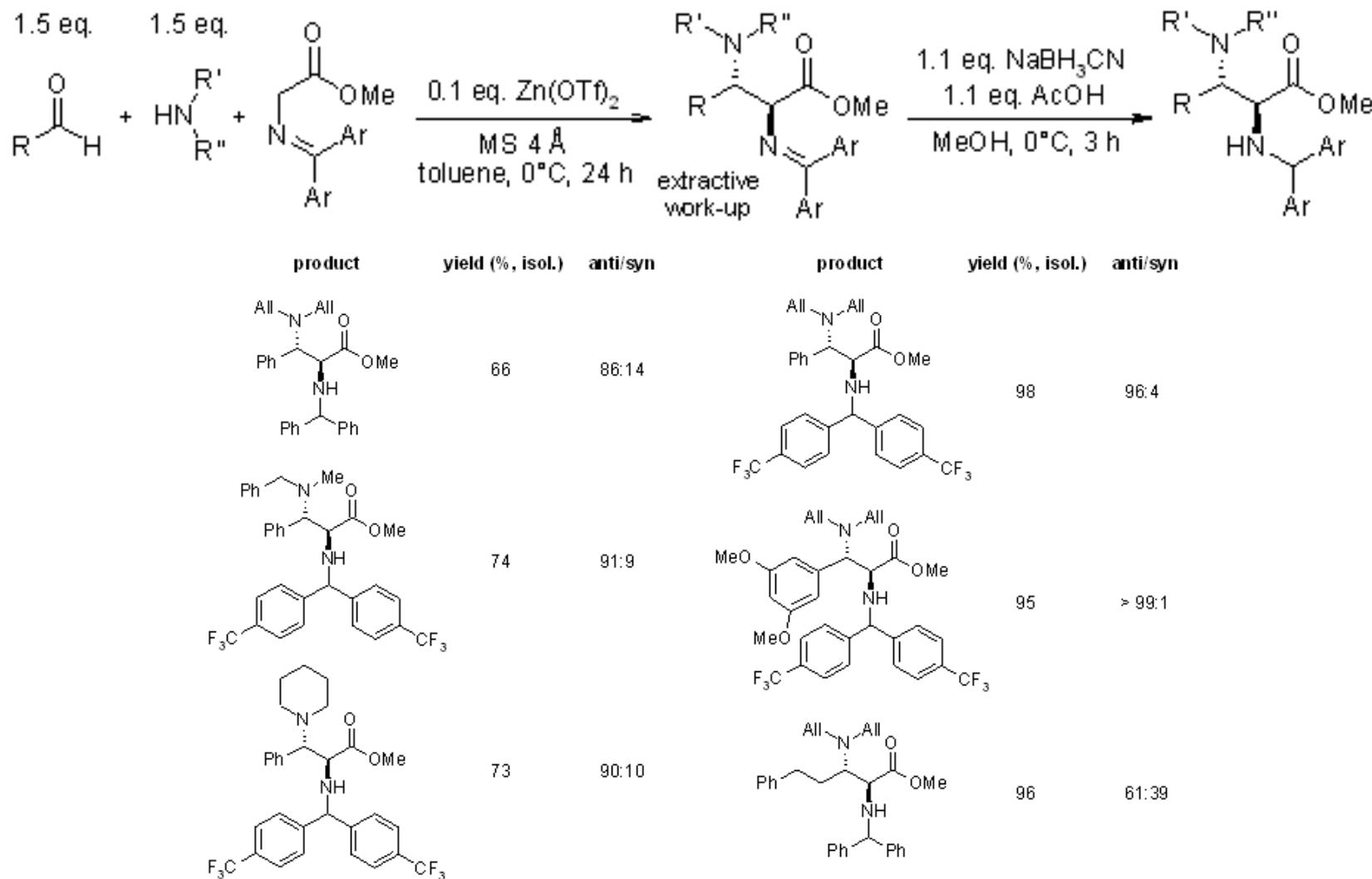


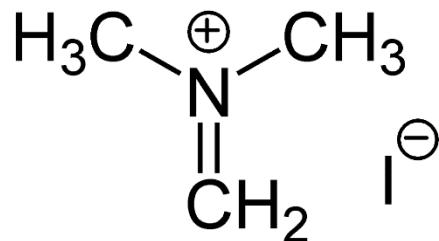
Product	t (h)	Yield (% , isol.)	Product	t (h)	Yield (% , isol.)
	24	82		24	60
	48	54		18	62
	18	81		24	80



Direct-Type Catalytic Three-Component Mannich Reactions Leading to an Efficient Synthesis of α,β -Diamino Acid Derivatives

M. M. Salter, J. Kobayashi, Y. Shimizu, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, 2006, 8, 3533-3536.

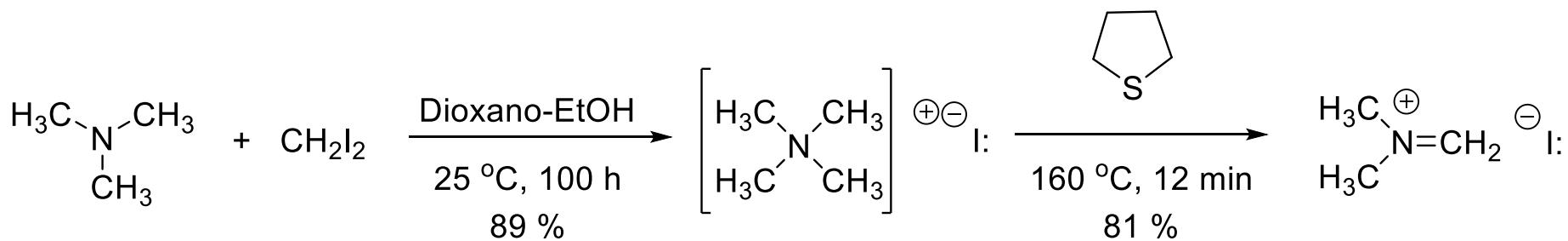




Sal de Eschenmoser
Compuesto cristalino
Térmicamente estable (<350 °C)



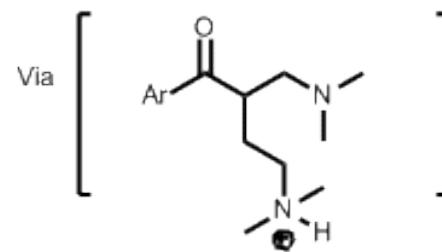
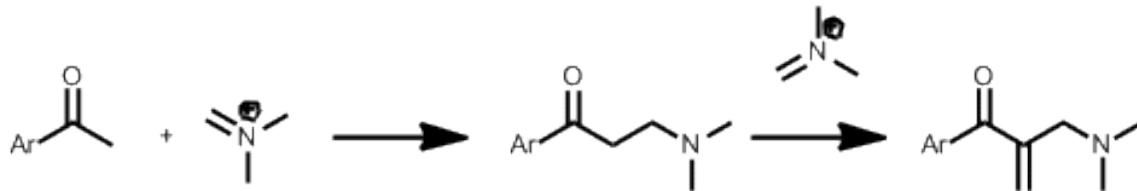
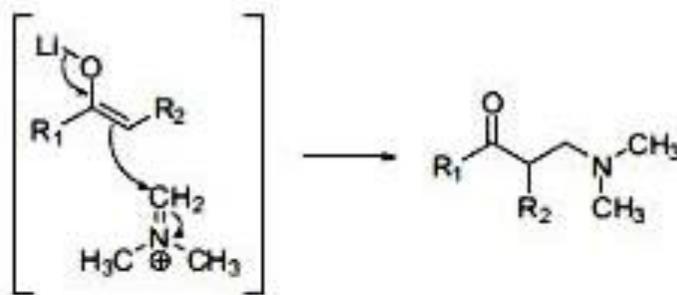
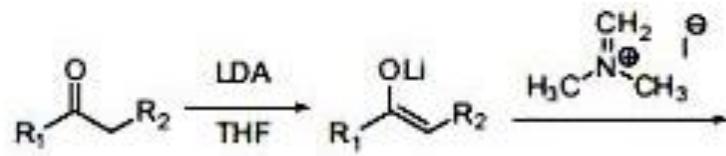
Albert Eschenmoser
(1925 - 2023)
Químico orgánico suizo

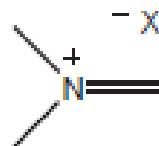


Hikaru Fujita, Riho Nishikawa, Ozora Sasamoto, Masanori Kitamura and Munetaka Kunishima, Substitution of the Dimethylamino Group in Gramines and One-Pot Cyclization to Tetrahydro- β -carbolines Using a Triazine-Based Activating Agent, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13, 8380–8391



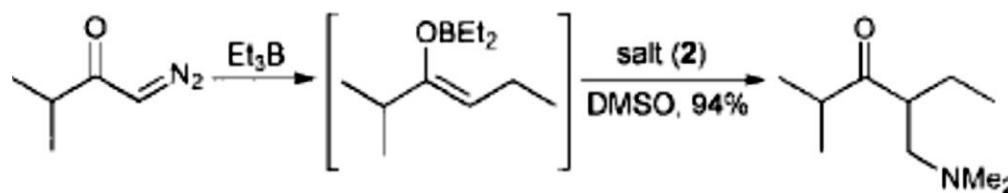
Dimetilaminometilación (Mannich)



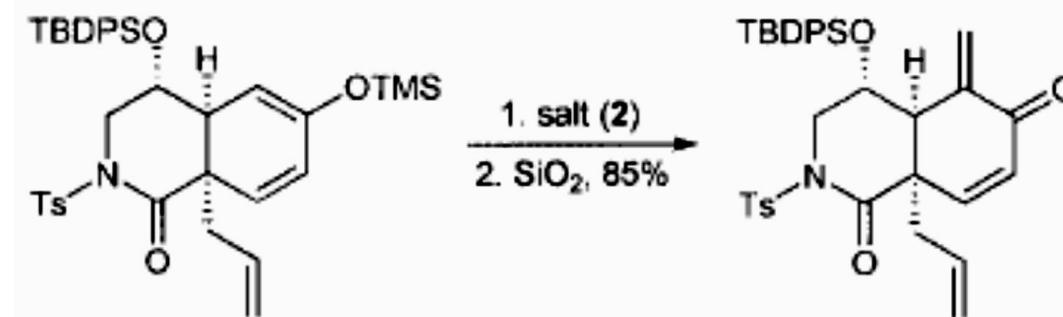


- 1 X = Cl
2 X = I
3 X = CF₃COO

SYNLETT 2004, No. 7, pp 1321–1322

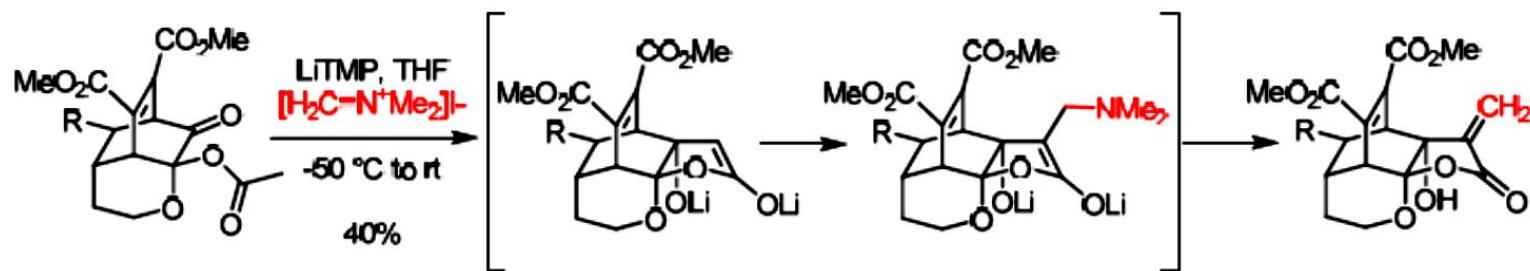
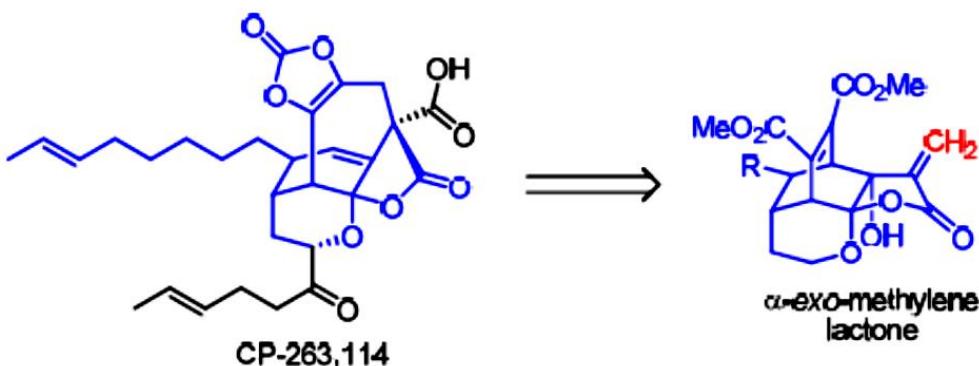


Hooz, J.; Bridson, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 602.



Gagnon, A.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1581.





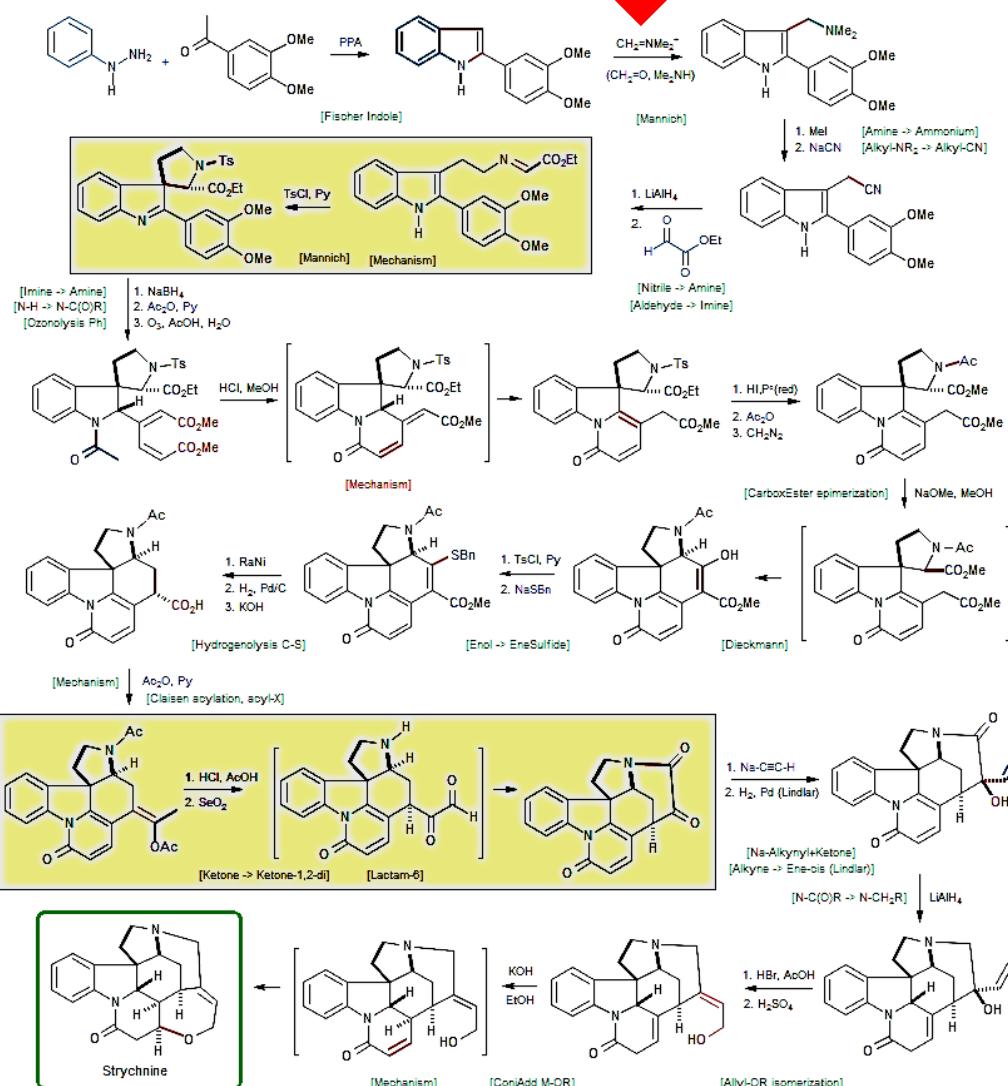
Njardason, J. T.; McDonald, I. M.; Spiegel, D. A.; Inoue, M.; Wood, J. L. *Org. Lett.* 2001, 3, 2435.



Strychnine (Woodward)

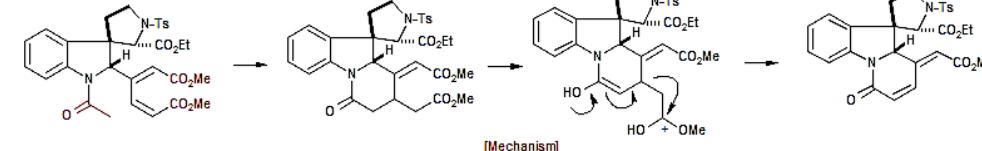
54-01

Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 4749-4751; Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. *Tetrahedron* 1963, 19, 247-288.

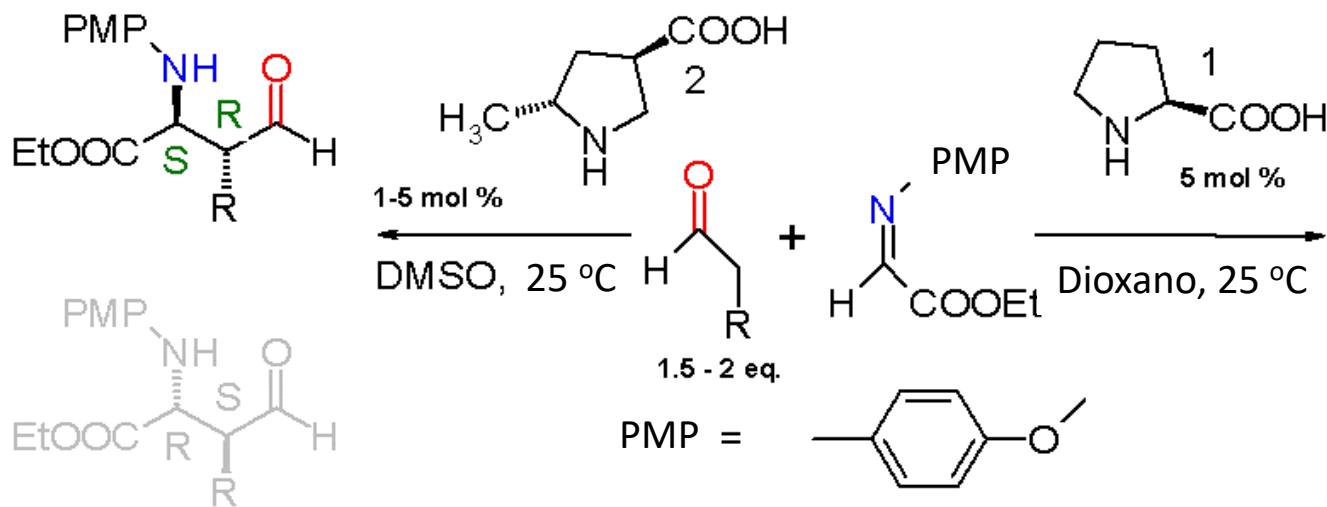


From Nicolaou *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 44-122

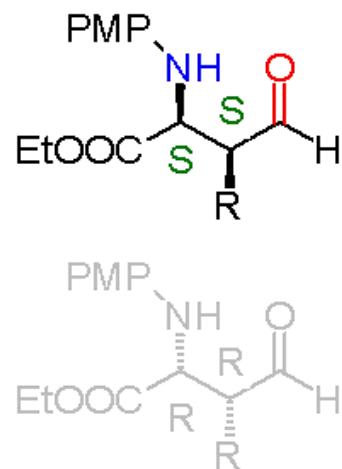
2007-08-20



Anti-Mannich



Sin-Mannich



$R = \text{CH}_3, (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3, (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
n-butilo *n*-pentilo

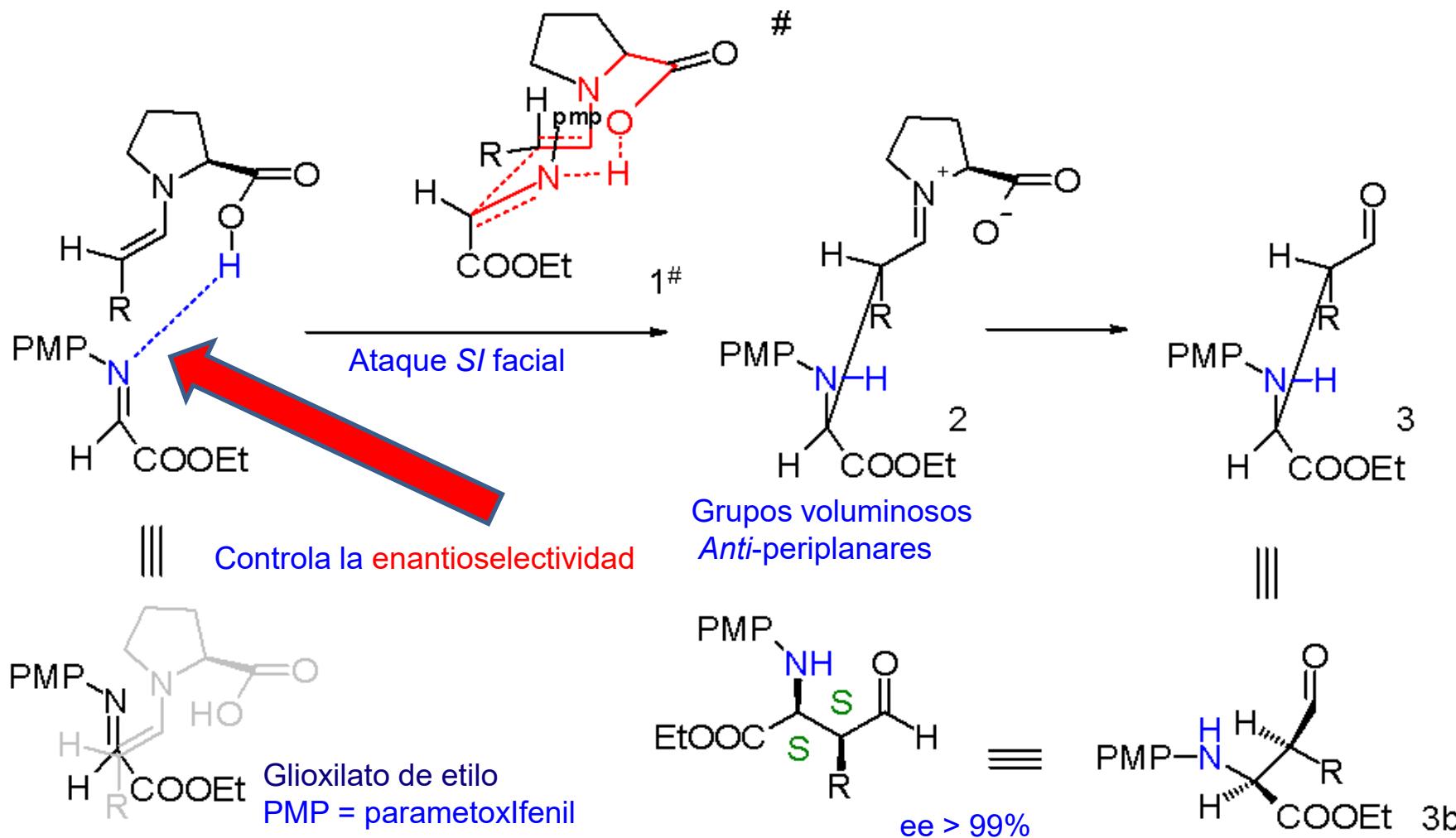
El producto de la reacción es diastereoselectivo con una preferencia a la adición *sin*:

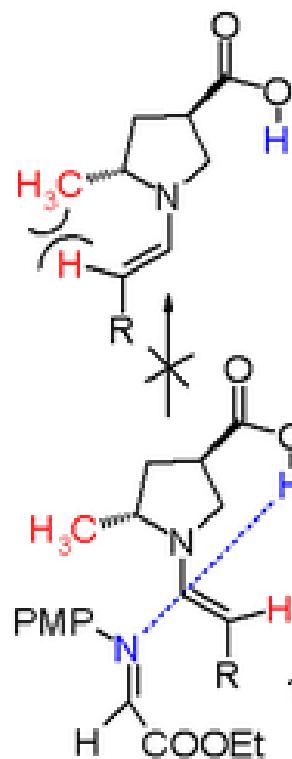
Cuando $R = \text{CH}_3$, Diatereoisoámero (S,S) 3:1

Cuando $R = (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, Diatereoisoámero (S,S) 19:1

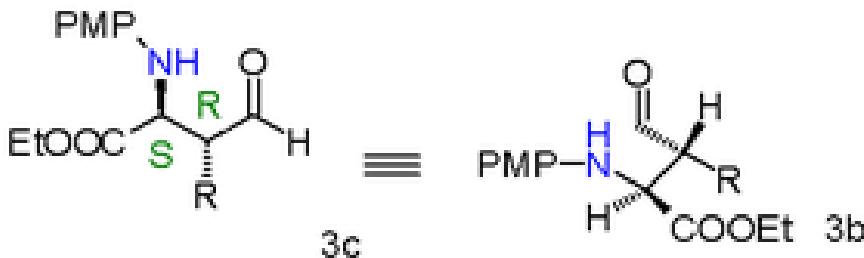
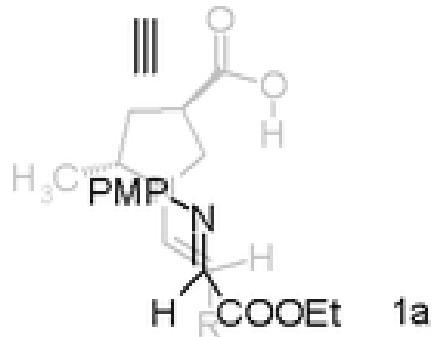
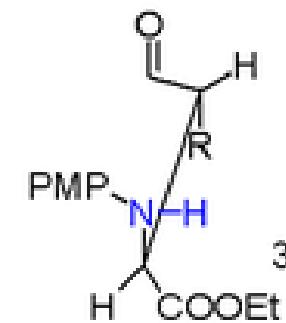
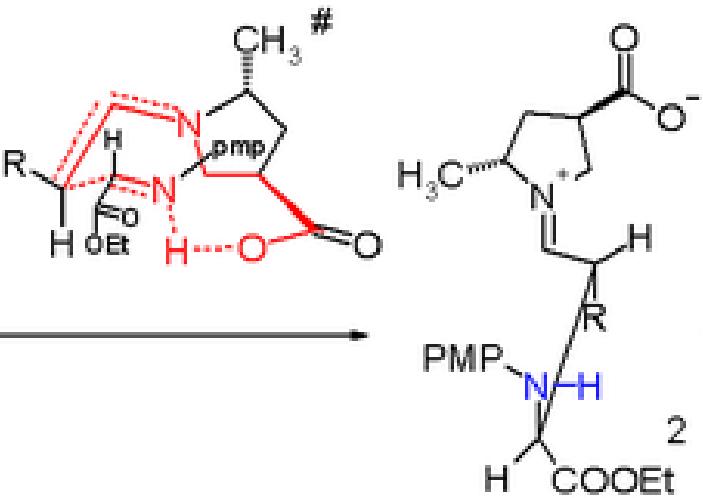
Córdova, A.; Watanabe, S.-I.; Tanaka, F.; Notz, W.; Barbas, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866–1867







Mannich, aductos *Anti*



El enantiómero (*S,R*) se forma con un ee = 97%



TAREA

Three-component radical homo Mannich reaction

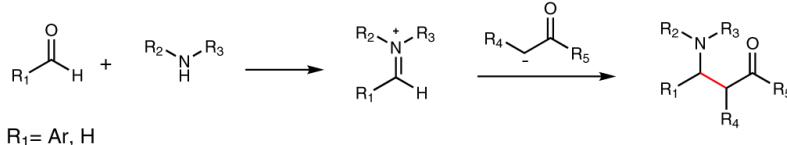
Shuai Shi, Wenting Qiu, Pannan Miao, Ruining Li, Xianfeng Lin, Zhankui Sun

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21303-3>

Nature communications | (2021) 12:1006 |
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21303-3>

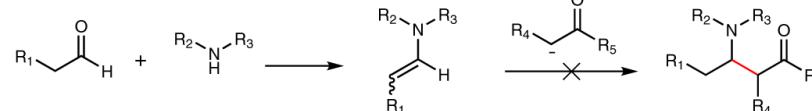
a

For nonenolizable aldehyde

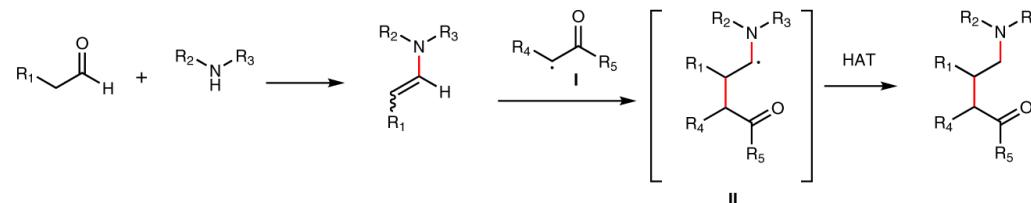


$R_1 = Ar, H$

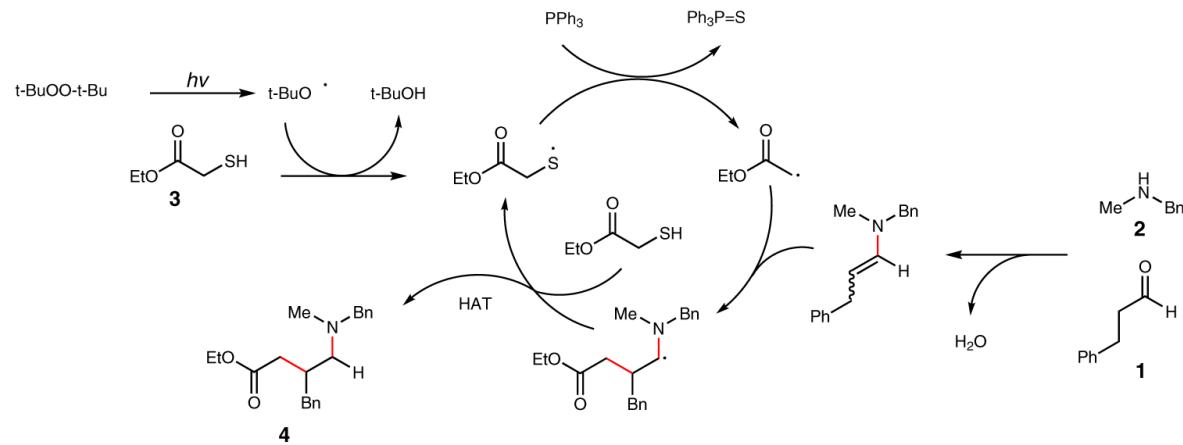
For enolizable aldehyde

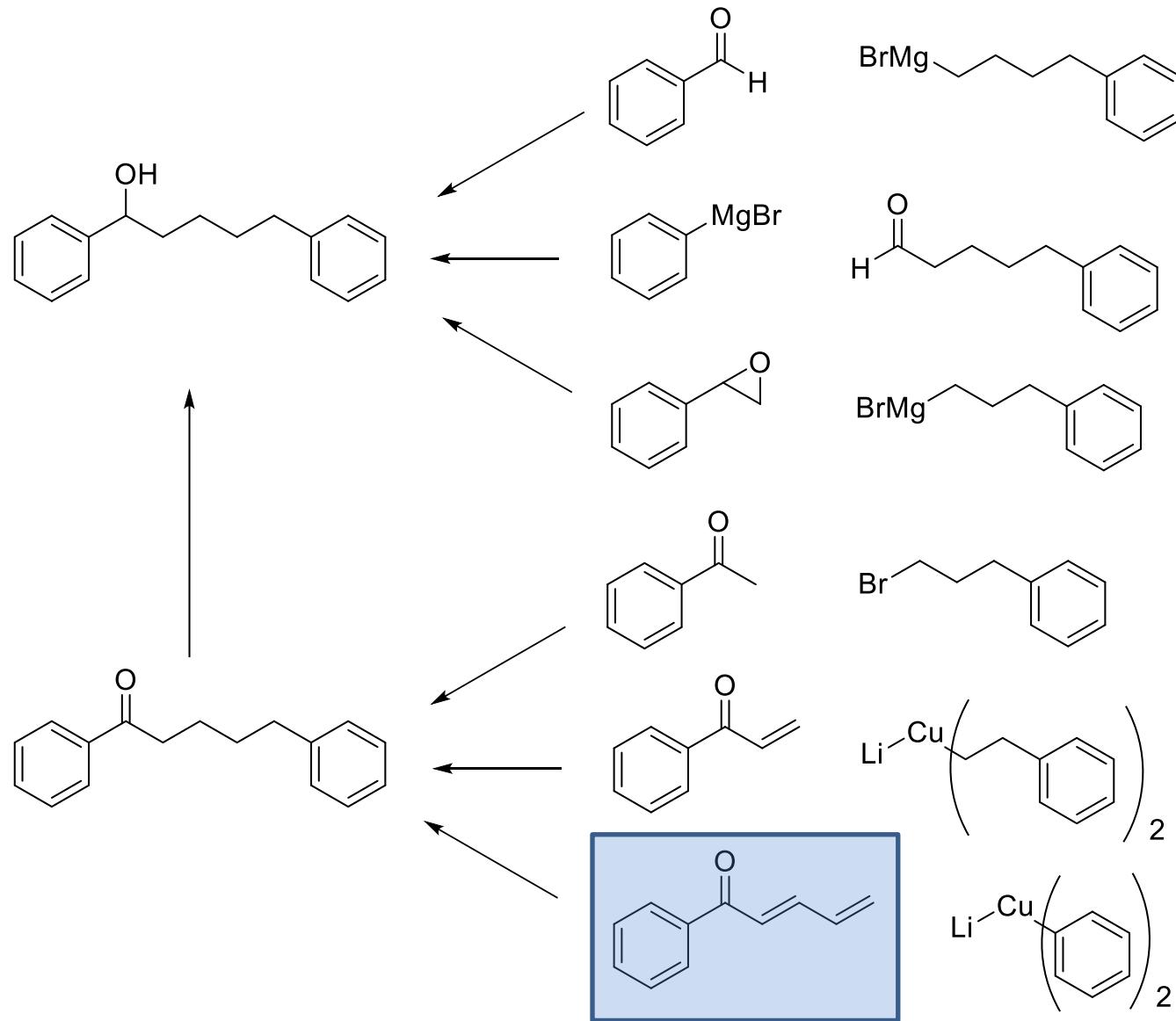


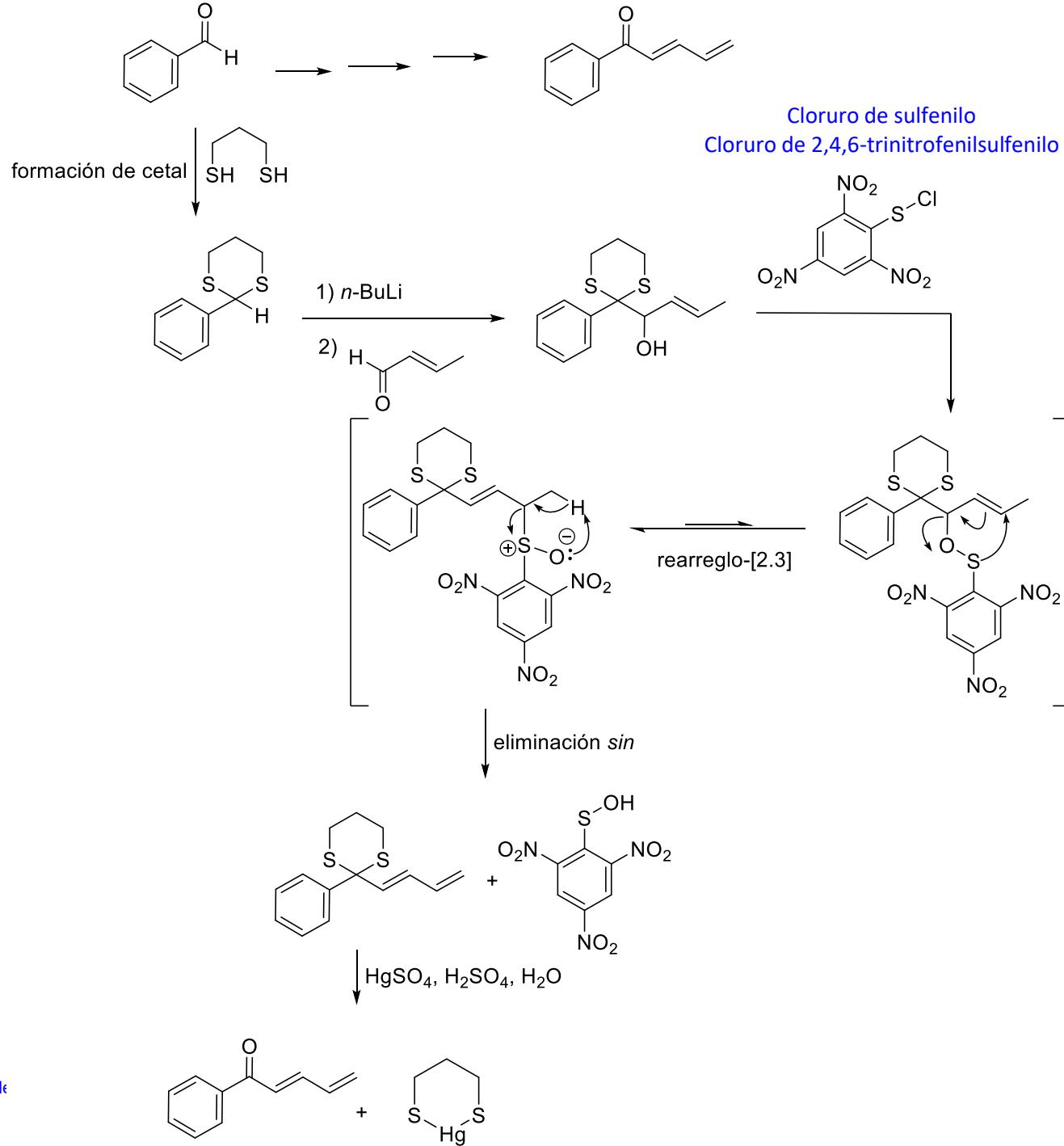
b



c







LINK PARA ACCEDER Y BAJAR EL ARCHIVO DEL LIBRO

TEMAS SELECTOS DE QUÍMICA ORGÁNICA

MATERIAL DE NITROCOMPUESTOS Y COMPUESTOS CON AZUFRE:

Liga del recurso catalogado en Libros OA - Repositorio de libros de acceso abierto UNAM, Universidad Nacional Autónoma México.

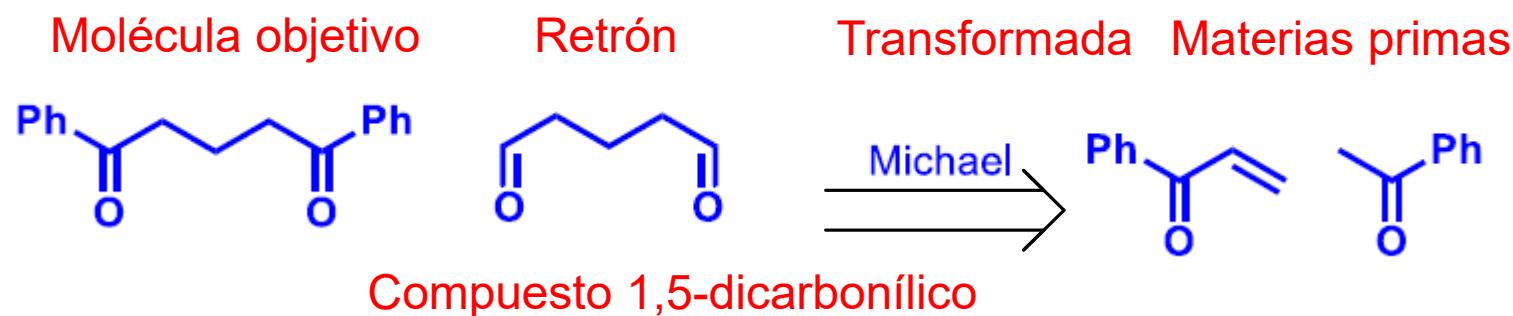
Link:

<http://www.librosoa.unam.mx/handle/123456789/3181>



"Retron", termino propuesto por E J Corey, se puede utilizar para referirse a una porción particular de una molécula que indica lo que la transformada retrosintética (lo contrario de una reacción sintética en sentido directo) se puede utilizar para reducir la complejidad estructural. Así, por ejemplo, acetoacetato de etilo presenta el Retron (es decir, el 1,3 - dicarbonilo) para una transformada de una condensación de Claisen.

"Sinton" se utiliza en el "método de desconexión" ó retrosíntesis , y se refiere a los fragmentos imaginarios que resultan de romper un enlace heterolíticamente . Los sintones que resultan de desconectar acetoacetato de etilo en el enlace entre el carbono 2 y 3 y dando ambos electrones carbono 2 son un catión de acilio y un anión enolato . Estos sintones se sustituyen por "equivalentes sintéticos" o "precursores" en la síntesis hacia adelante , es decir, dos moléculas de acetato de etilo

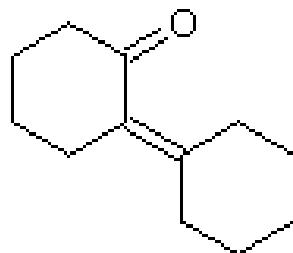


Retrón

Elemento subestructural el cual es necesario identificar dentro de la estructura, para poder llevar a cabo una cierta transformada (o desconexión).

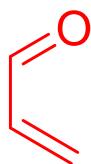
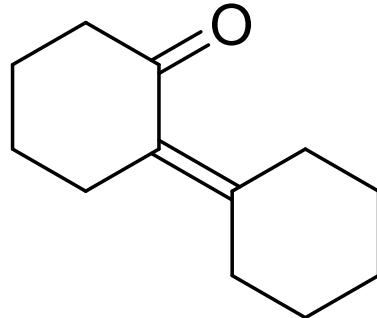
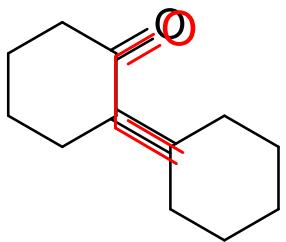
" Retron: es el elemento subestructural mínimo en una estructura objetivo que es clave para la aplicación directa de una transformada para generar un precursor sintético "

E. J. Corey and X.-M. Cheng, "The Logic of Chemical Synthesis", 1989



Molécula
objetivo
(TGT)

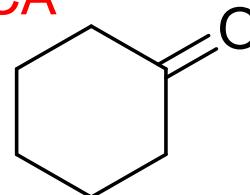
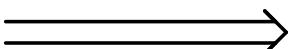
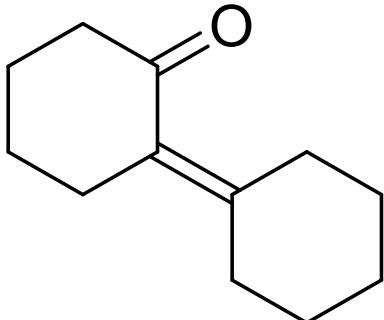




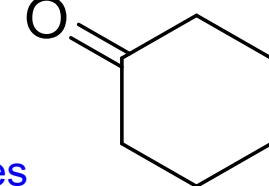
Retrón: CARBONILO a,b-INSATURADO

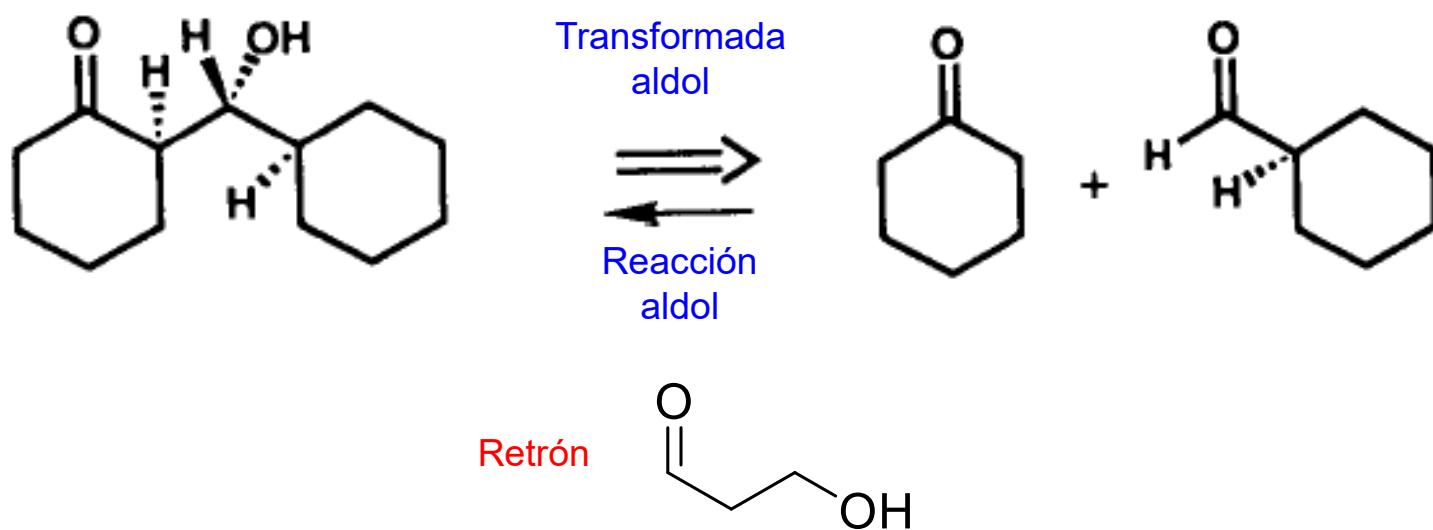
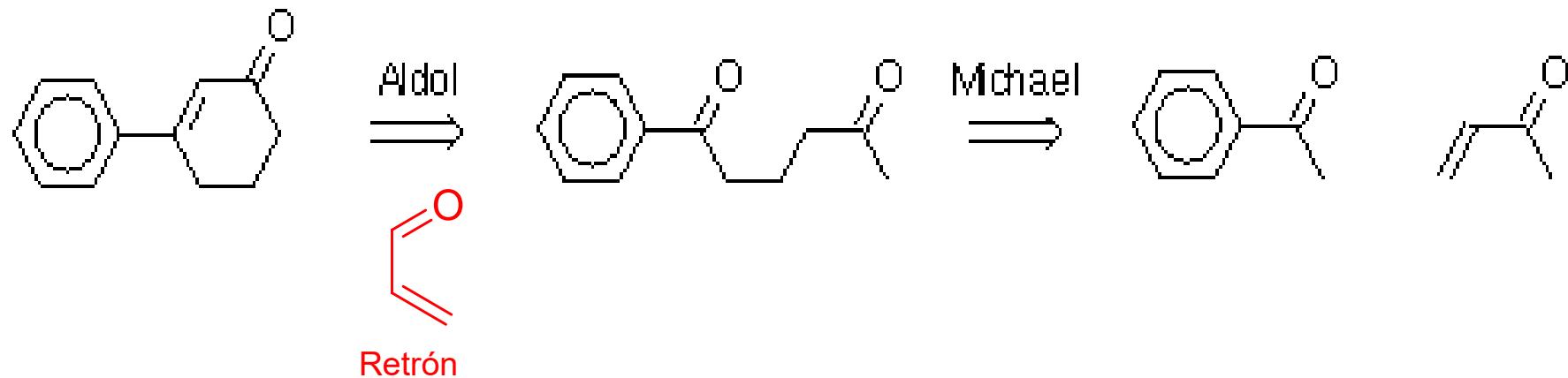
TRANSFORMADA:
CONDENSACIÓN ALDÓLICA

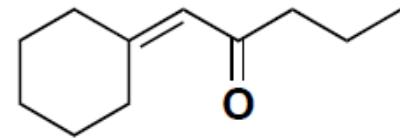
Molécula
objetivo
(TGT)

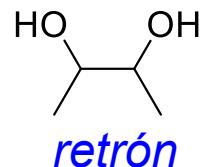
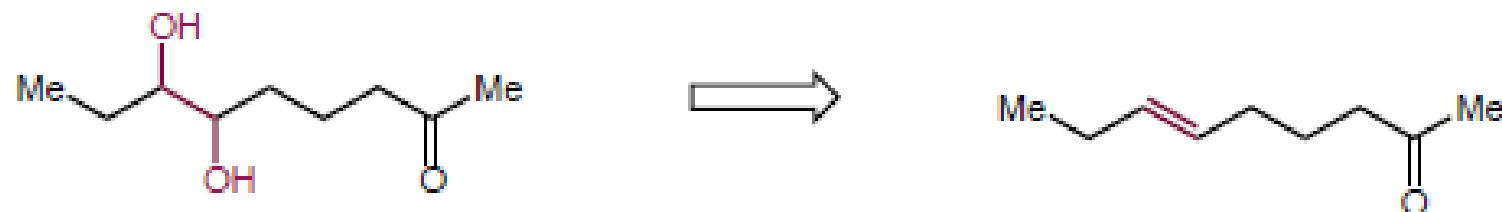


Precursores

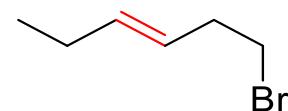
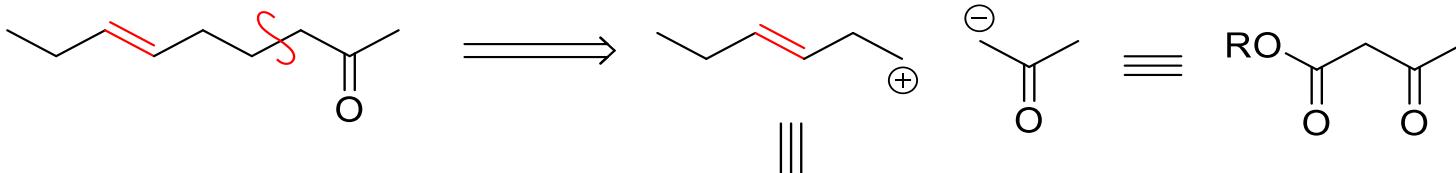
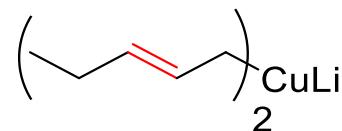
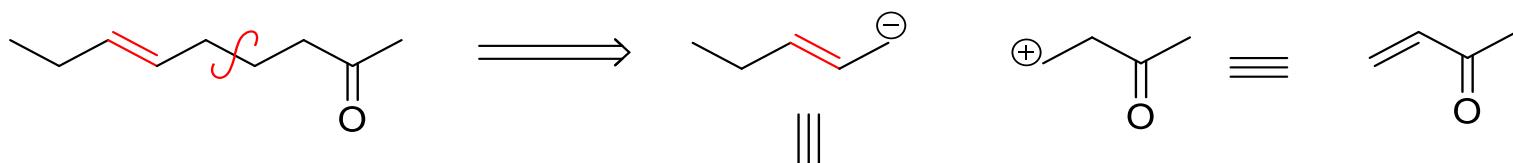








Elemento clave: alqueno



Hoffmann, R. W. *Elements of Synthetic Planning*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2009, pp 3–5.
 Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1995, pp 6.



ANÁLISIS RETROSINTÉTICO ANÁLISIS ANTITÉTICOS PLANEACIÓN DE LA SÍNTESIS HACIA ATRAS

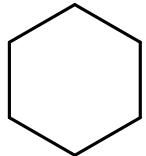
Filosofía de Corey
Dos categorías principales

1. Estructura molécula objetivo
Transformada molécula objetivo

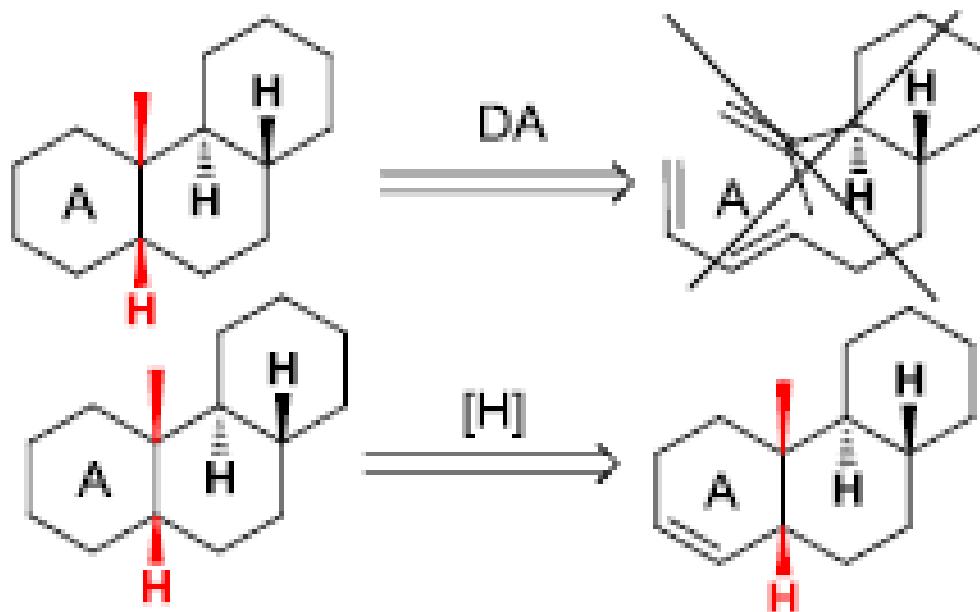
2. Topología
Grupo funcional
Estrategias estereoquímicas



Una transformada sintética robusta se puede llegar a pensar como una Función matemática (solo hay una respuesta). No es deseable inventar o invocar el uso de transformadas que den lugar a mezclas, o a varios subproductos, a una pobre selectividad, etc..



Ejemplo 1a, falla la transformada IMDA, ya que no es un retrón IMDA



Pero la adición de una doble ligadura, permite tener un retrón

Con la doble ligadura, ahora si se tiene un retrón IMDA



Un retrón con estereocentros claros



La transformada Diels-Alder intramolecular con elementos estructurales explícitos marcados en color rojo

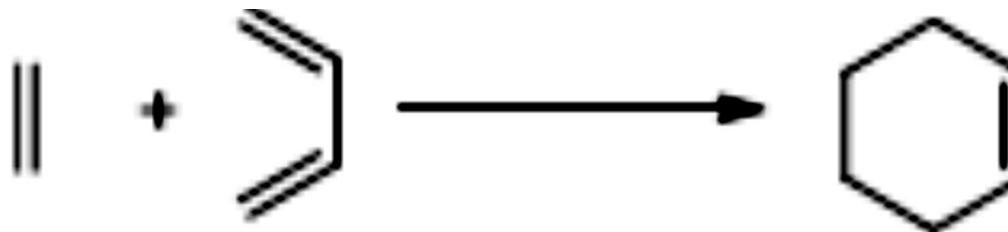
Explícitos significa que llegas a la estereoquímica correcta del producto

TIP: Si se asume que una IMDA procede, dibuje el producto de la reacción retro-Diels-Alder. También se recomienda tomar en cuenta el movimiento de las flechas para generar los sintones



ANÁLISIS RETROSINTÉTICO
ANÁLISIS ANTITÉTICOS
PLANEACIÓN DE LA SÍNTESIS
HACIA ATRAS

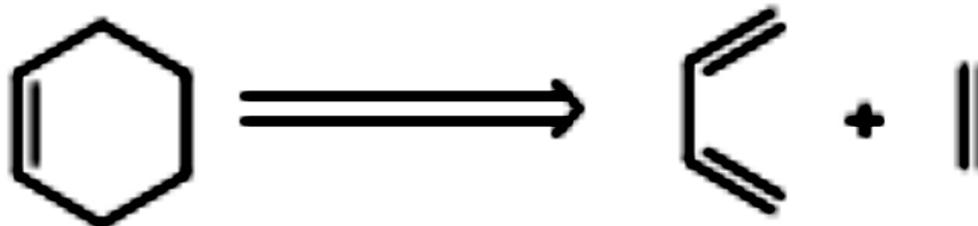
REACCIÓN = HACIA ADELANTE



MATERIA PRIMAS
MATERIALES DE PARTIDA

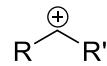
PRODUCTO

TRANSFORMADA SINTÉTICA = HACIA ATRAS

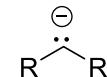


Sintones naturales

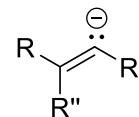
Equivalente sintético



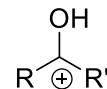
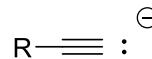
Alquilo, alílico o bencílico



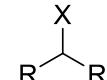
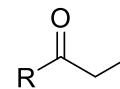
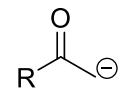
Alquilo, alílico o bencílico



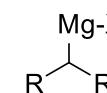
Vinilo o arilo



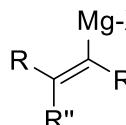
Es frecuente el uso de
acetoacetato de metilo o malonato
de dimetilo como materias primas



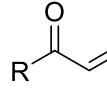
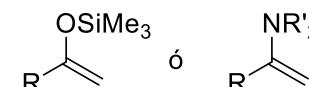
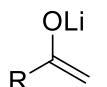
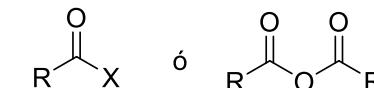
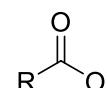
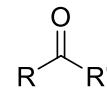
$\text{X} = \text{Br}, \text{i}$



ó Cuprato para
adición de Michael

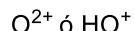


ó Cuprato para
adición de Michael

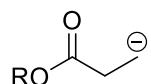
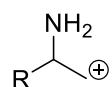
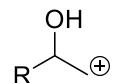
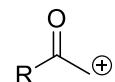
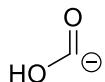


Sintones no naturales

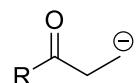
Equivalente sintético



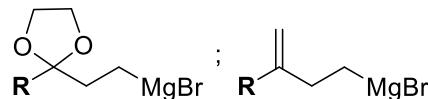
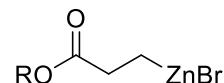
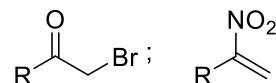
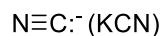
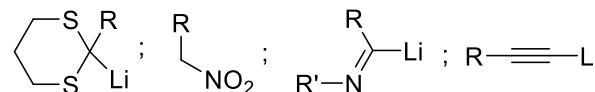
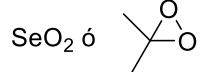
Anión acilo

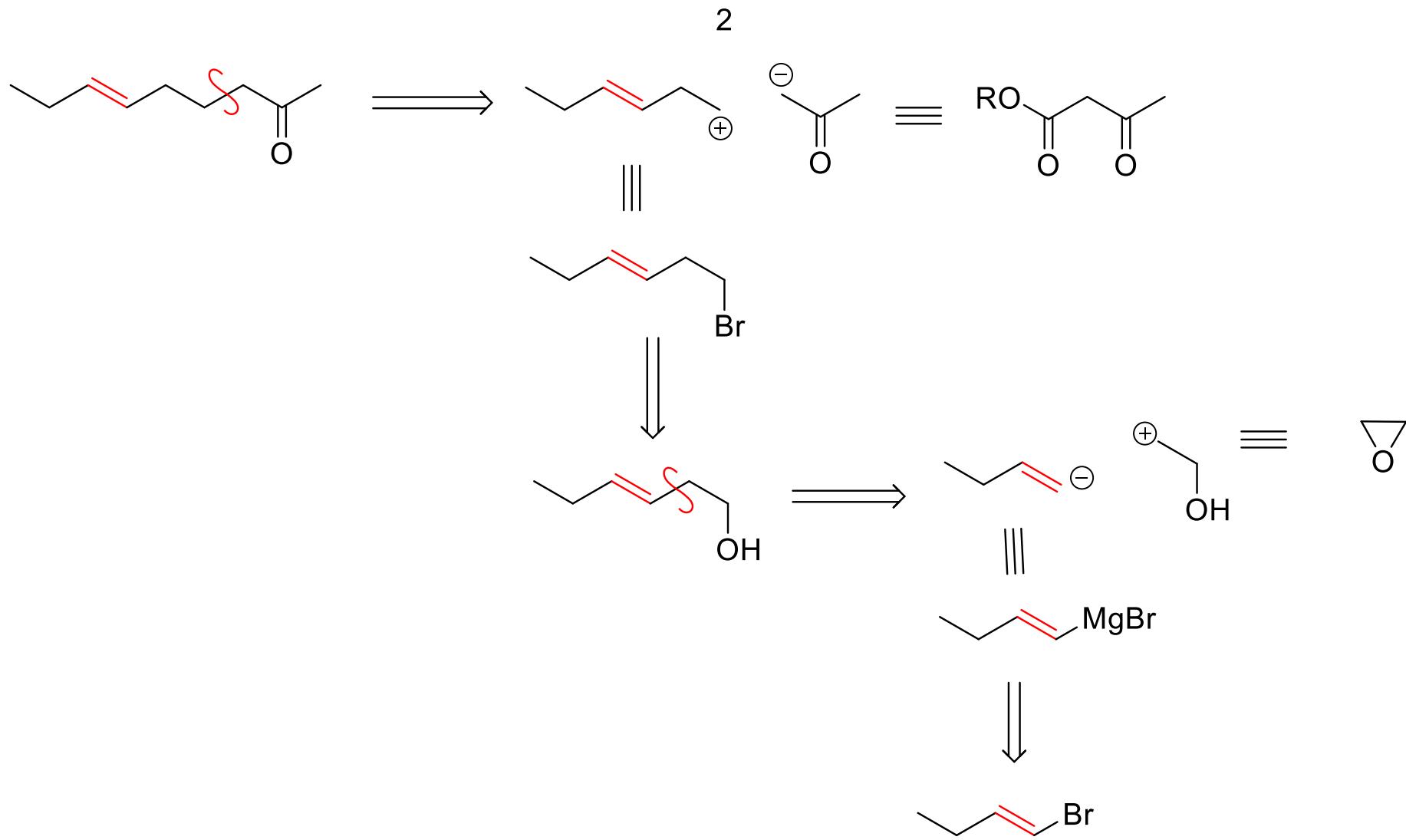


Homoenolato

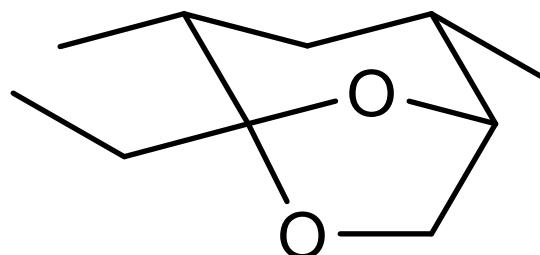


Homoenolato



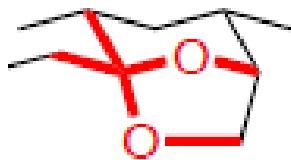
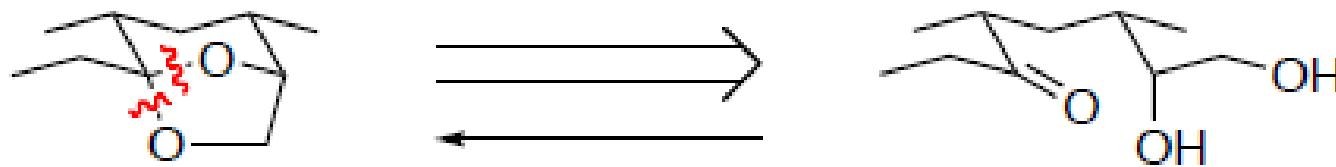


Transformada: operación inversa en el sentido retrosintético



Multiestratina

es una feromona del escarabajo de la corteza del olmo. Es un compuesto volátil liberado por un escarabajo hembra virgen cuando ha encontrado una buena fuente de alimento, como un olmo



Retrón

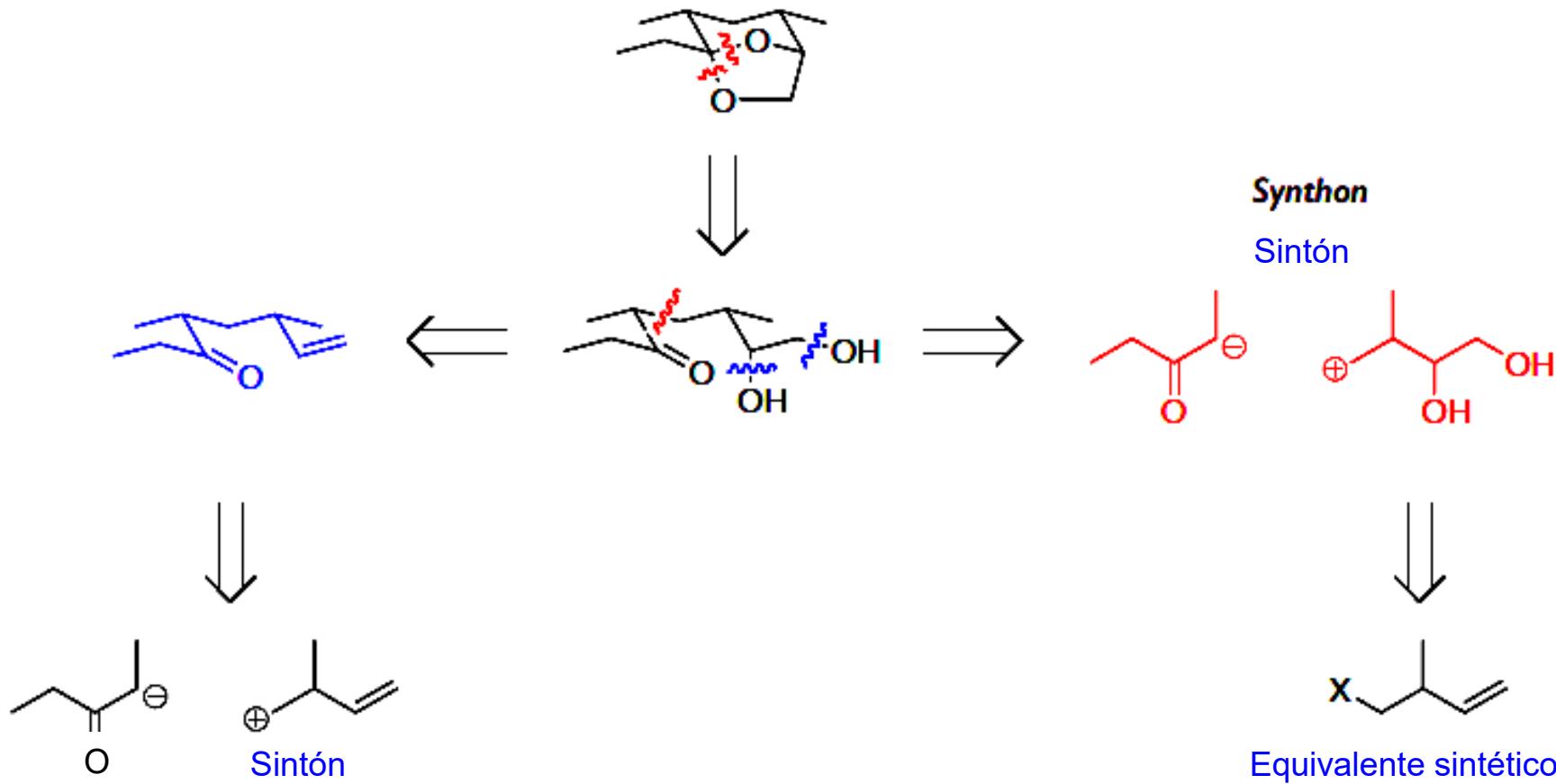


Flechas de retrosíntesis



Árbol retrosintético

Representación gráfica en forma de árbol de varias de las posibles rutas retrosintéticas.



**Molécula objetivo
(TGT)**



Retrón



Transformada

Adición ionica a
C=O

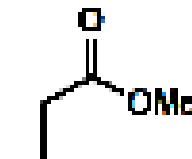
**Precursors
(materias primas)**



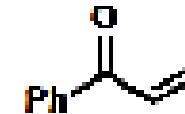
EtMai



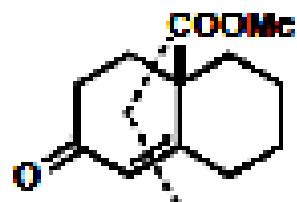
Reacción
aldol



Reacción
Michael



**Molécula objetivo
(TGT)**



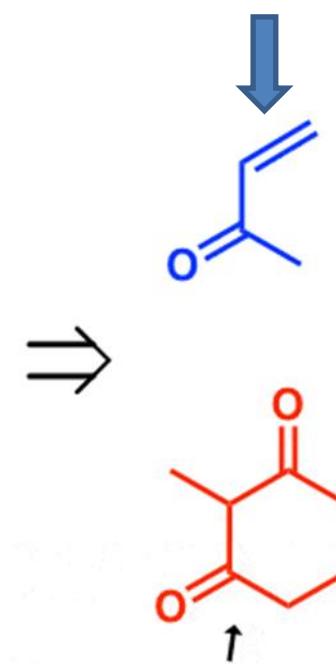
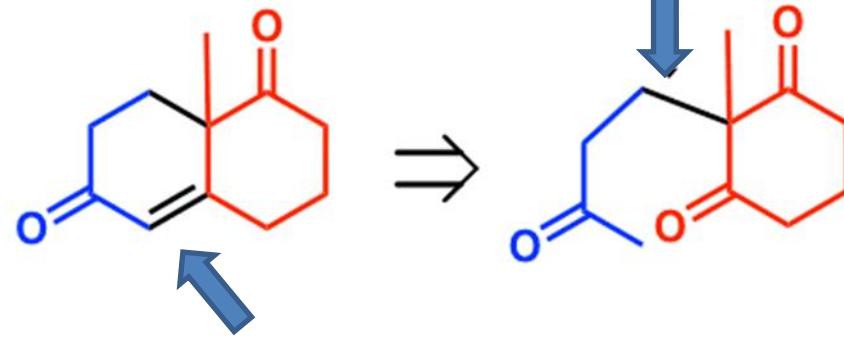
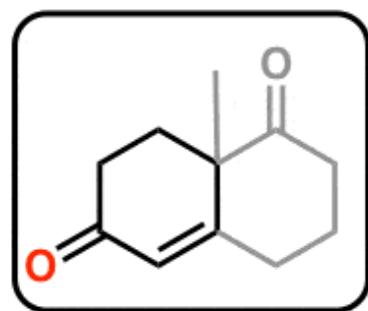
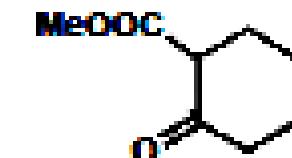
Retrón



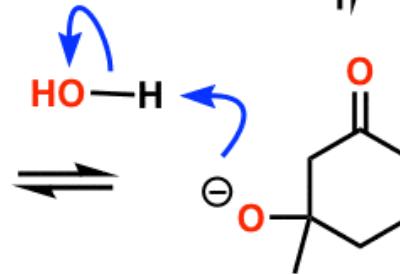
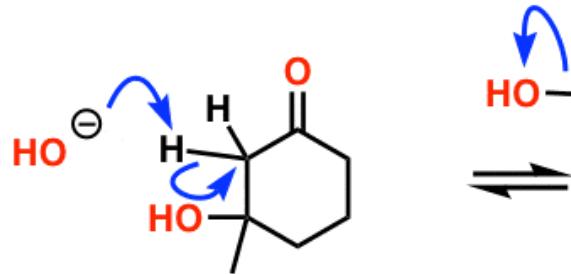
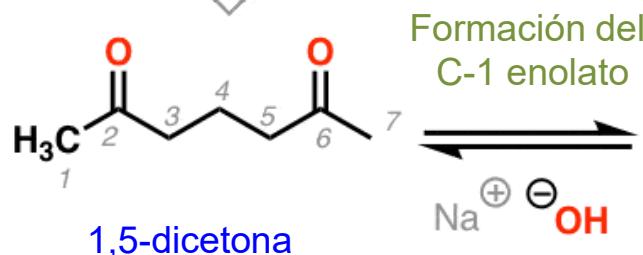
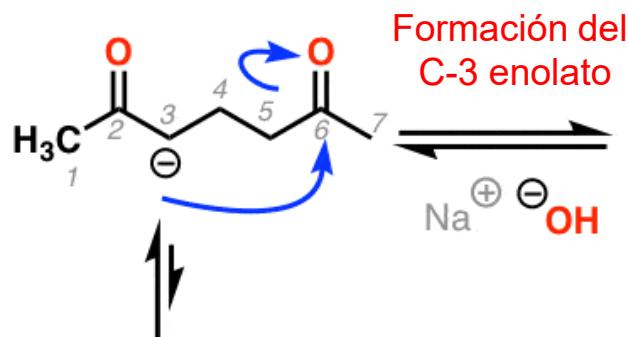
Transformada

Anillación de
Robinson

**Precursors
(materias primas)**

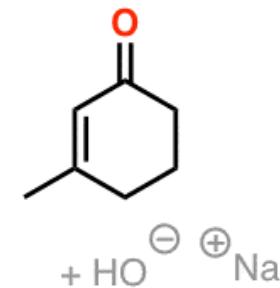
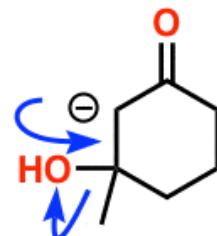


De una adición de Michael

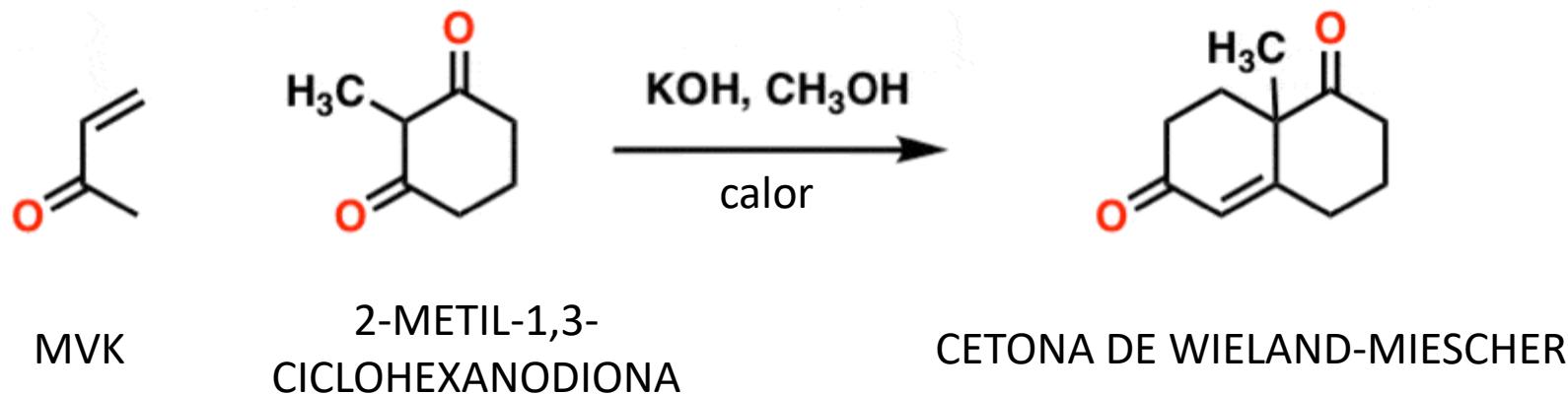


Anillo de 4 átomos
(desfavorecido)

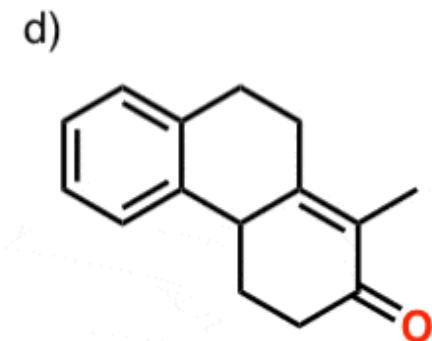
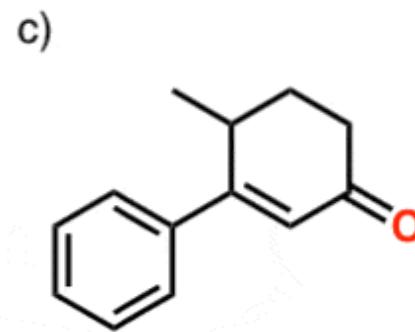
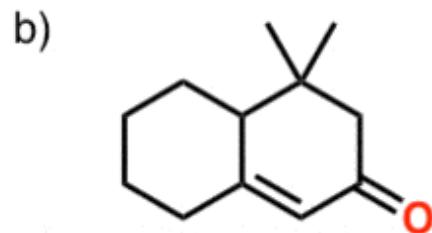
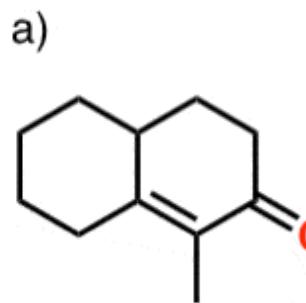
Anillo de 4 átomos
(favorecido)



Síntesis de la cetona de Wieland-Miescher



¿Como se podrían sintetizar las siguientes moléculas?



1. Experiments on the synthesis of substances related to the sterols. Part II. A new general method for the synthesis of substituted cyclohexenones

William Sage Rapson and Robert Robinson

J. Chem. Soc., 1935, 1285-1288

[DOI: 10.1039/JR9350001285](https://doi.org/10.1039/JR9350001285)

The original paper by Sir Robert Robinson on a new ring-forming synthetic methodology, which he applied toward the total synthesis of cholesterol and other sterols.

2. Robinson annelation by reactions of 2-methyl 1,3 diketones with a .beta.-chloro ketone

A. Zoretic, B. Bendiksen, and B. Branchaud

The Journal of Organic Chemistry 1976 41 (23), 3767-3767

[DOI: 10.1021/jo00885a029](https://doi.org/10.1021/jo00885a029)

An example of a Robinson annulation with an experimental procedure provided – this should be fairly robust since the work was carried out by two undergraduates!

3. (S)-8a-METHYL-3,4,8,8a-TETRAHYDRO-1,6(2H, 7H)-NAPHTHALENEDIONE

Paul Buchschacher, A. Fürst, and J. Gutzwiler

Org. Synth. 1985, 63, 37

[DOI: 10.15227/orgsyn.063.0037](https://doi.org/10.15227/orgsyn.063.0037)

The title compound in this procedure from *Organic Syntheses* is also known as the Wieland-Miescher ketone, a common building block in the total synthesis of steroids and terpenoids.

4. The Robinson Annelation and Related Reactions

Robert E. GAWLEY

Synthesis 1976; 1976 (12): 777-794

[DOI: 10.1055/s-1976-24200](https://doi.org/10.1055/s-1976-24200)

Even though this review might be over 40 years old by now, it is still a useful reference for the Robinson Annulation and related chemistry.

5. A proline-catalyzed asymmetric Robinson annulation reaction

Tommy Bui, Carlos F. Barbas, III

Tetrahedron Letters Volume 41, Issue 36, September 2000, Pages 6951-6954

[DOI: 10.1016/S0040-4039\(00\)01180-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01180-1)

The amino acid proline can catalyze Robinson Annulations, as demonstrated in this paper which was one of the early examples of an exciting new field, *organocatalysis*.

6. Total Synthesis of (-)-Anominine

Ben Bradshaw, Gorka Etxebarria-Jardí, and Josep Bonjoch

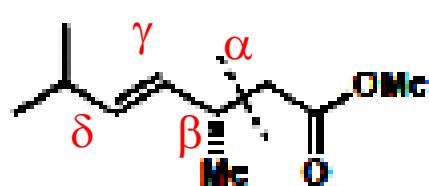
Journal of the American Chemical Society 2010 132 (17), 5966-5967

[DOI: 10.1021/ja101994q](https://doi.org/10.1021/ja101994q)

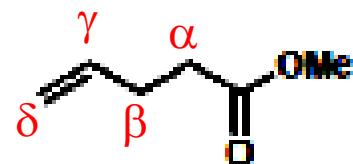
An asymmetric Robinson Annulation (2 -> 3) served as the starting point in this natural product total synthesis.



Molécula objetivo
(TGT)



Retrón



Transformada

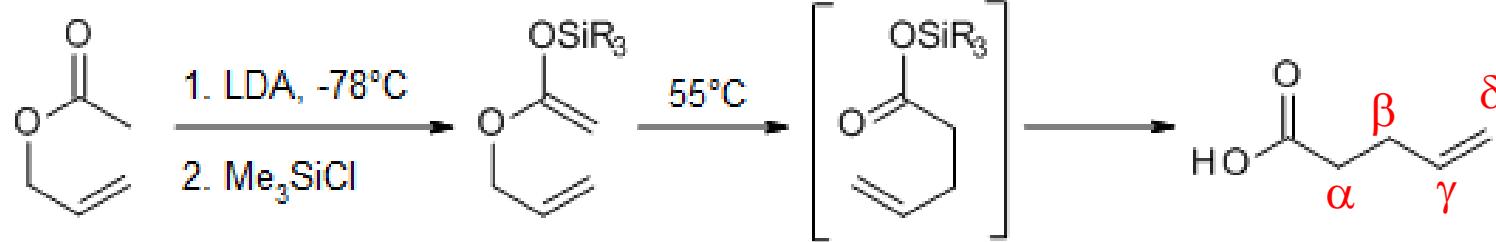
Rearreglo de
Claisen

Precursors
(materias primas)

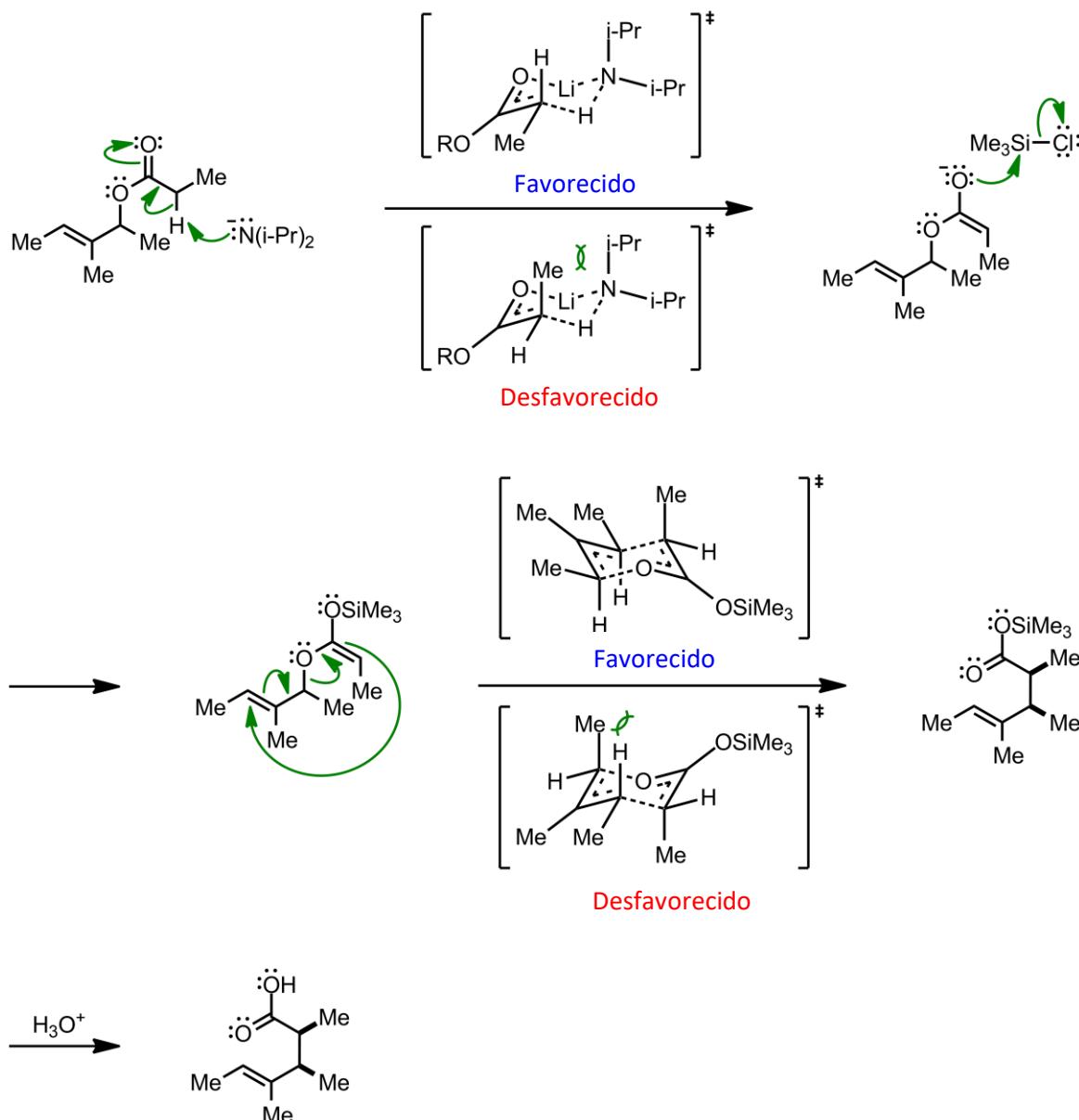


Alcohol alílico

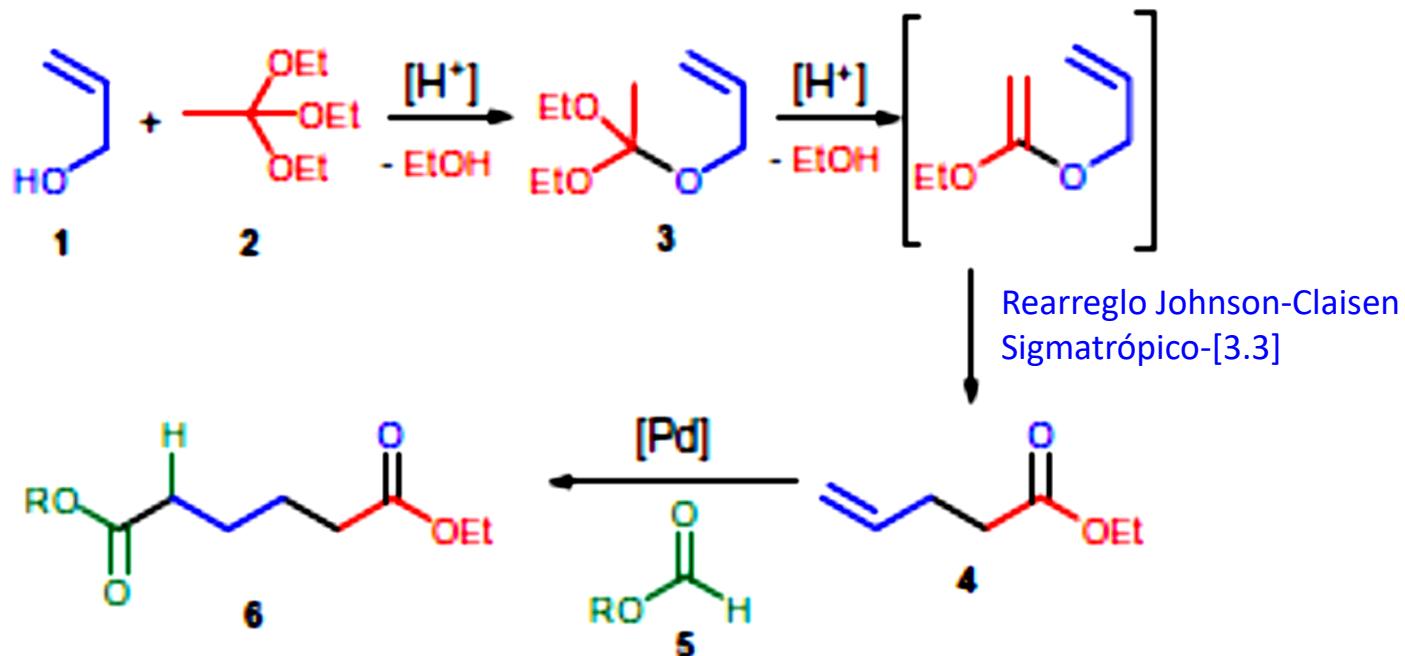
Rearreglo de Claisen



Rearreglo Ireland-Claisen



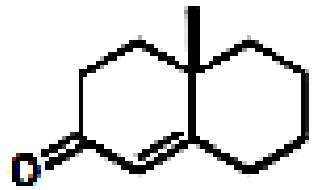
Rearreglo Johnson-Claisen *orto*-éster



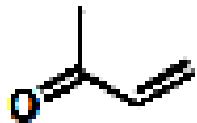
Seidensticker, T.; Möller, D.; Vorholt, A.J.; Merger of Johnson–Claisen rearrangement and alcoxycarbonylation for atom efficient diester synthesis. *Tetrahedron Letters*, **2016**, *57*, 371-374



Molécula objetivo
(TGT)



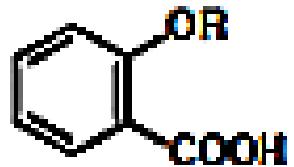
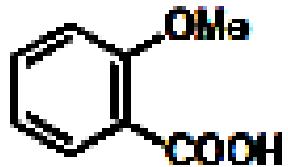
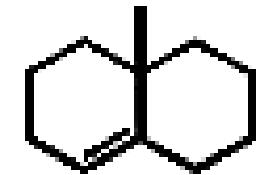
Retrón



Transformada

Oxidación alílica
(Oxidación de Riley)

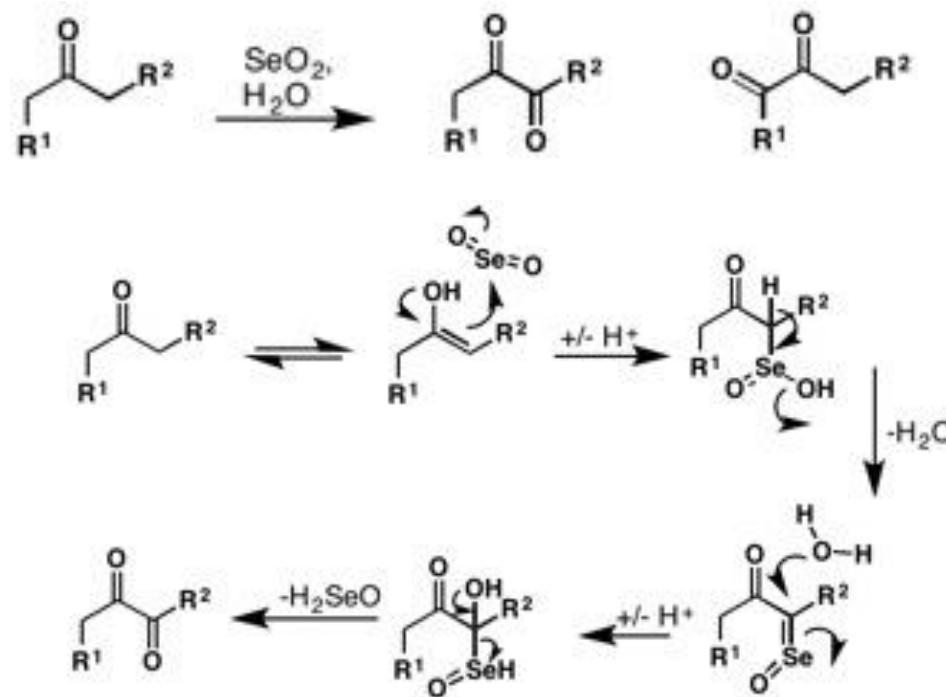
Precursors
(materias primas)



O-Metalación y
carboxilación



La oxidación de Riley es una oxidación mediada por dióxido de selenio de grupos metíleno adyacentes a carbonilos. Fue descrita por primera vez por Riley y sus colaboradores en 1932. En la década que siguió, la oxidación mediada por selenio se expandió rápidamente en uso, y en 1939, Guillemonat y colaboradores revelaron la oxidación de olefinas mediada por dióxido de selenio en la posición alílica. Hoy en día, la oxidación de grupos metíleno mediada por dióxido de selenio a alfa cetonas y en la posición alílica de las olefinas se conoce como oxidación de Riley.

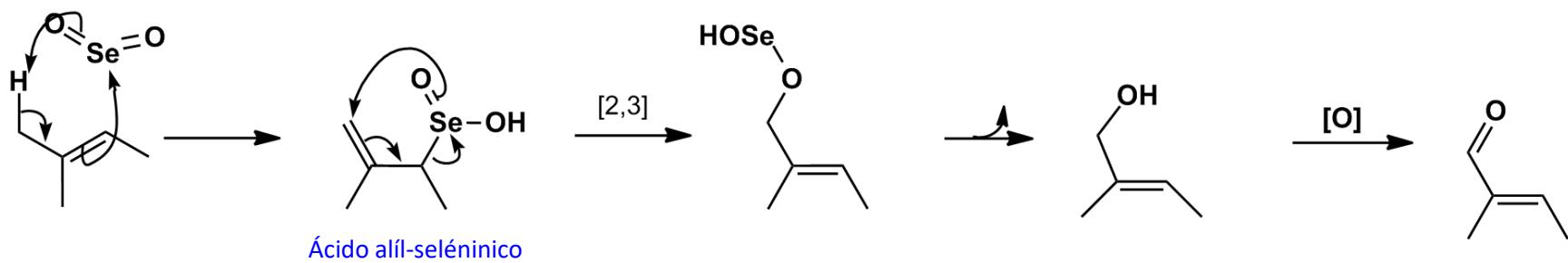
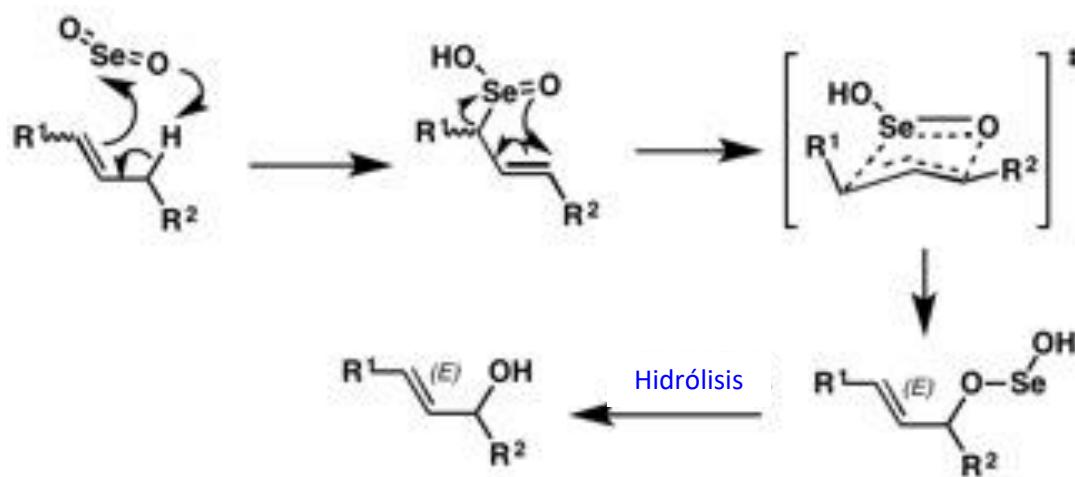


Riley, Harry Lister; Morley, John Frederick; Friend, Norman Alfred Child (1932-01-01). "255. Selenium dioxide, a new oxidising agent. Part I. Its reaction with aldehydes and ketones". *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. 0: 1875–1883. [doi:10.1039/jr9320001875](https://doi.org/10.1039/jr9320001875)

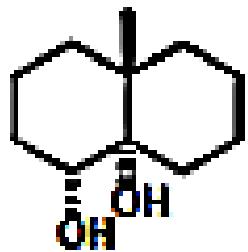
Guillemonat (1939). "Oxidation of ethylenic hydrocarbons using selenium dioxide".

Kurti, Laszlo. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. pp. 380–381. [ISBN 978-0-470-18596-6](https://doi.org/10.1002/9780470185966)





**Molécula objetivo
(TGT)**



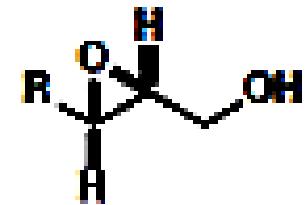
Retrón



Transformada

cis-hidroxilación y dihidroxilación
de Sharpless

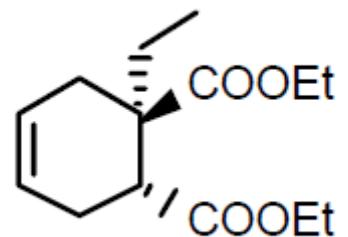
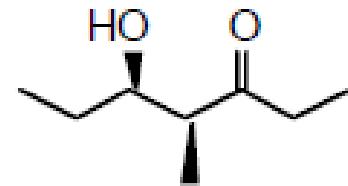
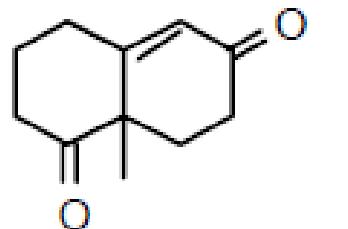
**Precursores
(materias primas)**



Epoxidación de Sharpless



Molécula objetivo



Retrón

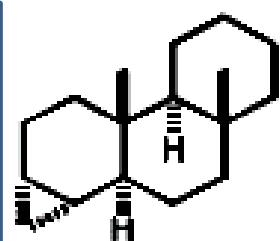
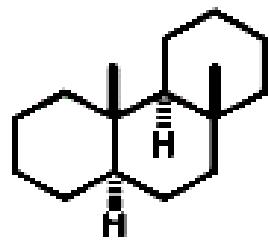
Transformada

Precursors sintéticos



TAREA

¿CUÁL SERÍA EL RETRÓN PARA LAS SIGUIENTES MOLÉCULAS?

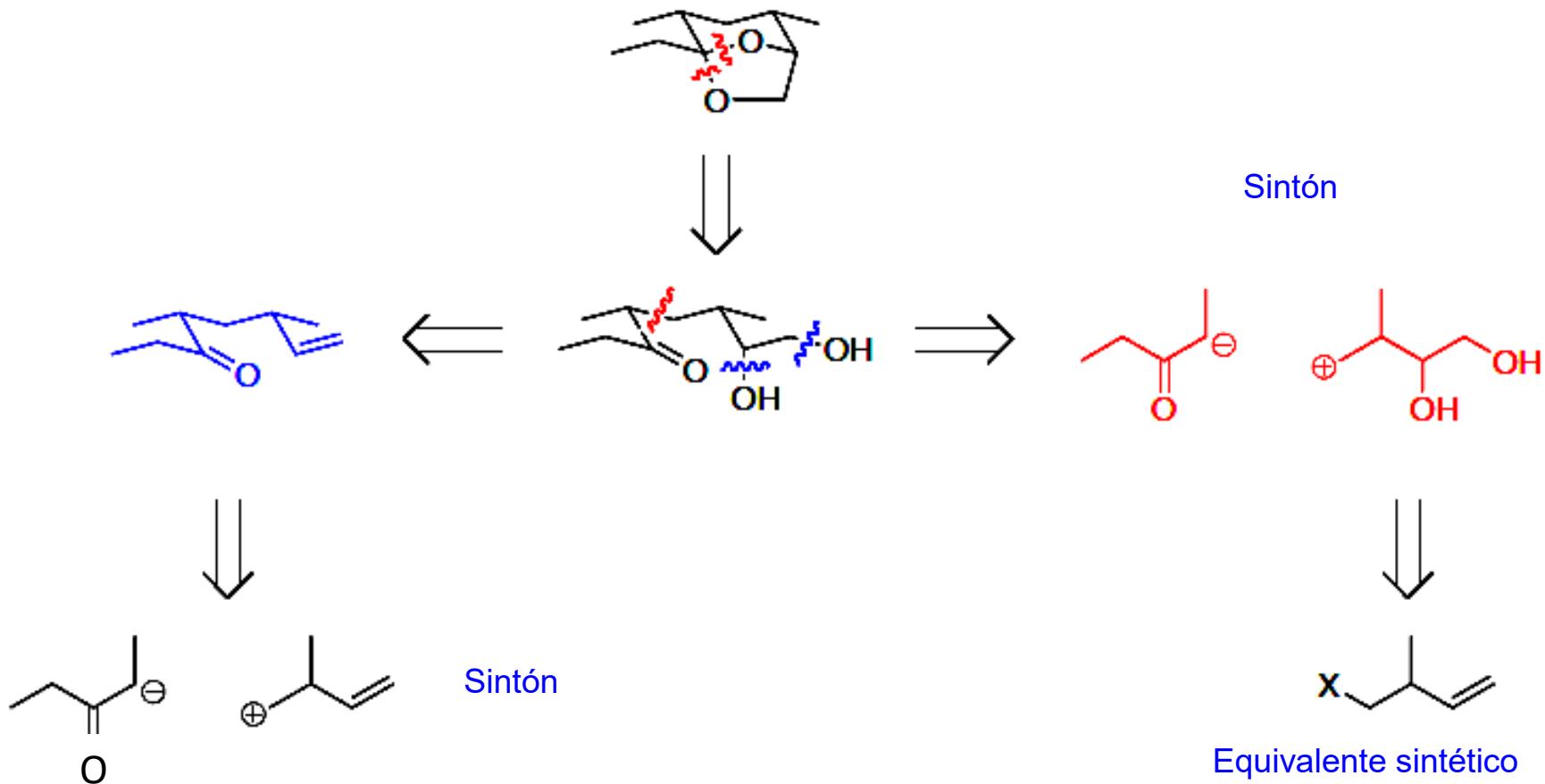


Estructura objetivo	Retrón	Transformada	Precursor (precursores)
		Enolato, aldol	$\text{Ph-CHO} + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOBu}^t$
		Michael	$\text{Ph-C(=O)CH}_2 + \text{C(=O)Ph}$
		Anillación de Robinson	
		Mannich	$\text{Me}_2\text{NH} + \text{CH}_2\text{O} + \text{C(=O)CH}_2\text{CH}_3$
		Síntesis de indoles de Fischer	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}_2 + \text{C(=O)CH}_2\text{CH}_3$
		Diels-Alder	
		Oxidación alílica	

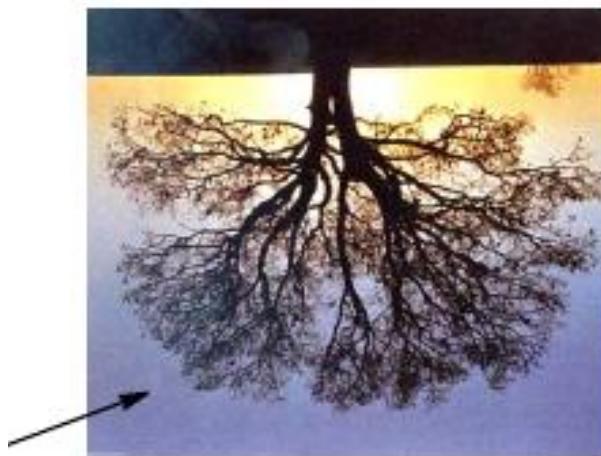


Árbol retrosintético

Representación gráfica en forma de árbol de varias de las posibles rutas retrosintéticas.



Árbol retrosintético



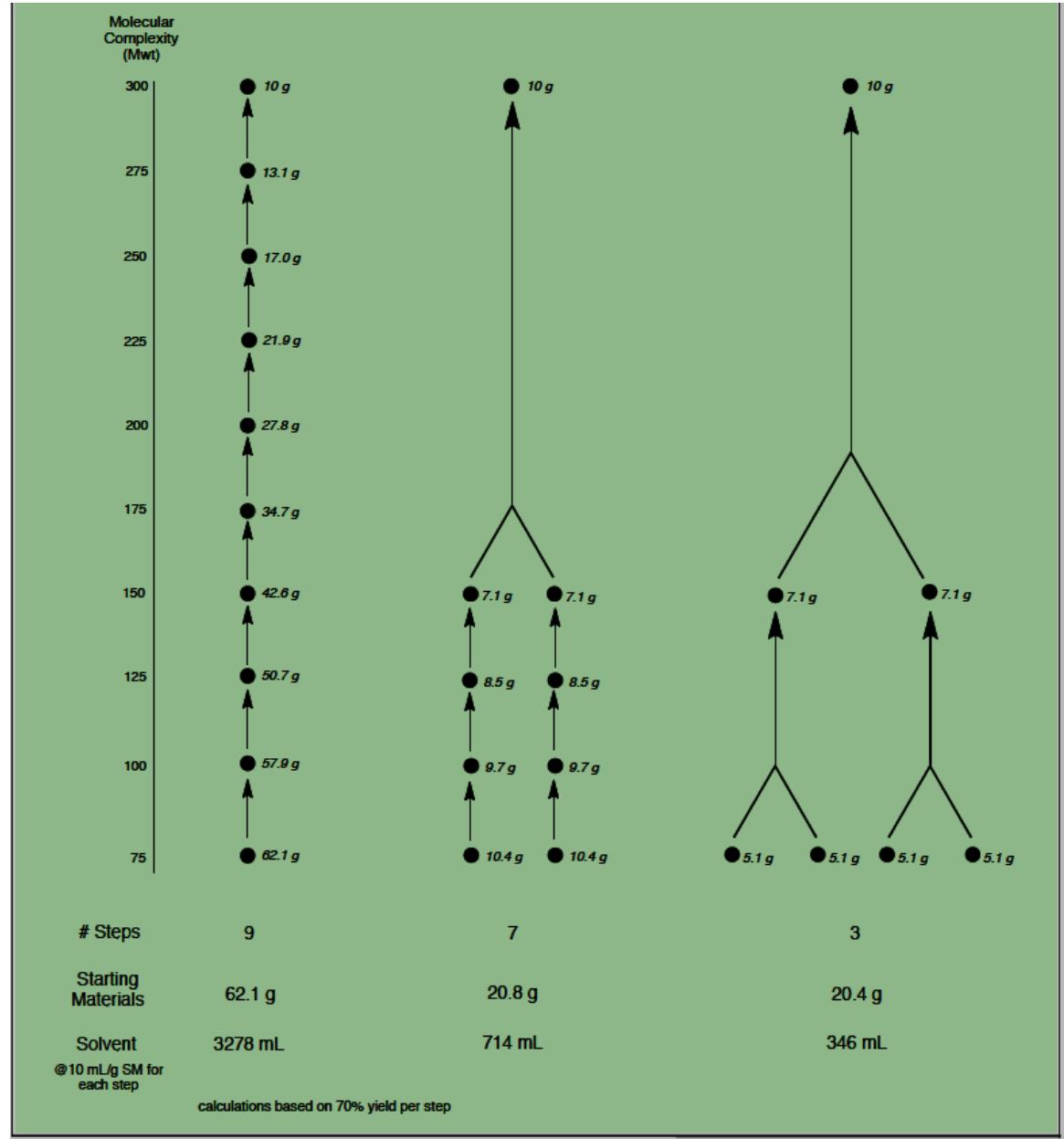
Árbol TGT = extensión infinita de ramificaciones



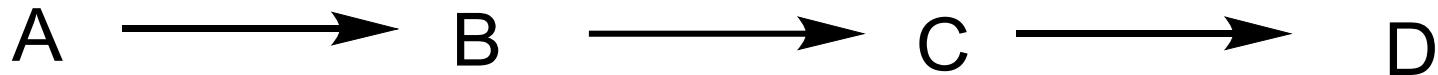
El primer principio de la planificación retrosintética:
estrategias convergentes
son las estrategias más eficientes para el ensamblado
(unión) de moléculas complejas



El poder de la síntesis convergente



Considere una secuencia de tres pasos:



Si el rendimiento promedio de cada uno es del 90 %,
¿Cuál será el rendimiento global?

$$0.9 \times 0.9 \times 0.9 = 0.73$$

Rendimiento global: 73 %  Se pierde $\frac{1}{4}$ de material

Si consideramos 70 % (más realista) en cada paso,
Se obtendrán al final un rendimiento global de

Rendimiento global: 34 %  Se pierde $\frac{2}{3}$ de material



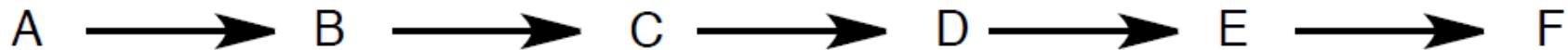
Si la secuencia constara de 15 pasos y si consideramos 70 % de rendimiento para cada paso:

Rendimiento global: 47 %  Se pierde 99.9/100 de material

Esto significaría que se necesita empezar con 1000 veces del material que se necesita



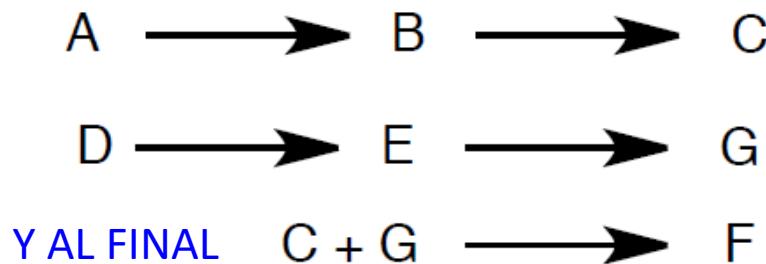
Considerar la siguiente secuencia de 5 pasos (síntesis lineal)



5 PASOS, RENDIMIENTO 70 % CADA UNO, RENDIMIENTO GLOBAL

$$70 \% \times 0.7 = 49 \% \times 0.7 = 34.3 \% \times 0.7 = 24.01 \% \times 0.7 = 16.8 \%$$

Ahora considerar la siguiente secuencia de 3 pasos (síntesis convergente)



En este caso **F** se obtiene a través de una secuencia de 3 pasos

Rendimiento 70 % cada uno, rendimiento global

$$70 \% \times 0.7 = 49 \% \times 0.7 = 34.3 \%$$

Se obtiene el doble de material



SELECTIVIDAD

Quimioselectividad :

Grupos funcionales del mismo tipo

Regioselectividad:

Posición en una molécula

Estereoisómeros: *cis/trans, exo/endo, etc*

Enantioselectividad:

Estereoisómeros – configuración absoluta

Especificidad:

Selectividad completa - quimio-, regio-, estereo



Quimioselectividad

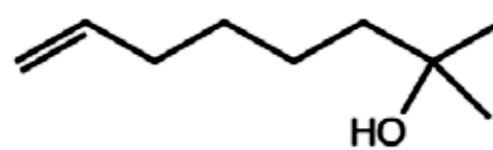
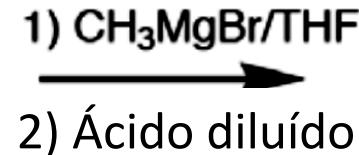
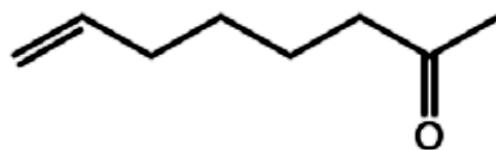
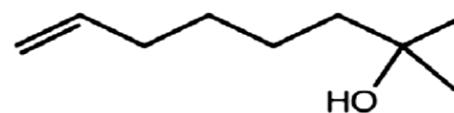
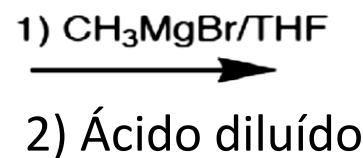
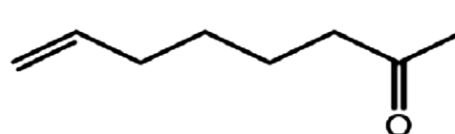
La reacción de un grupo funcional en preferencia a otros

Regioselectividad

La formación de un regioisómero en preferencia a otros

Diastereoselectividad y Enantioslectividad

La formación de un estereoisómero en preferencia a otros



Quimioselectividad

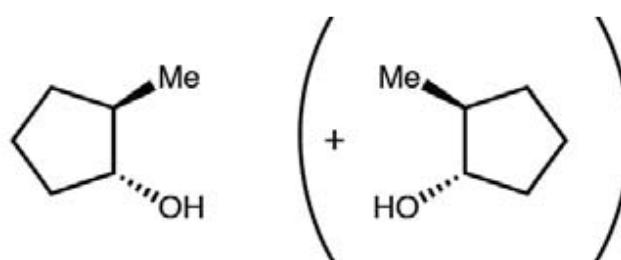
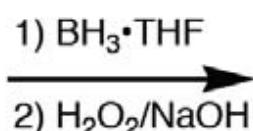
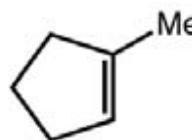
La reacción de un grupo funcional en preferencia a otros

Regioselectividad

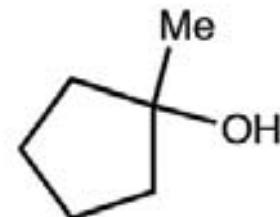
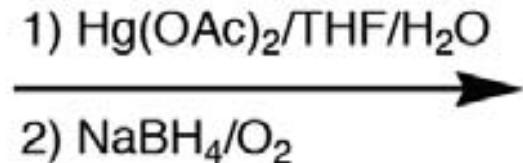
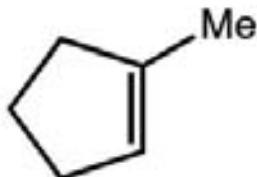
La formación de un regioisómero en preferencia a otros

Diastereoselectividad y Enantioslectividad

La formación de un estereoisómero en preferencia a otros



por implicación



Quimioselectividad

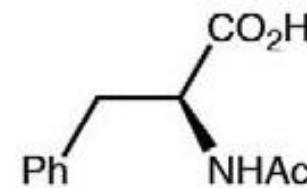
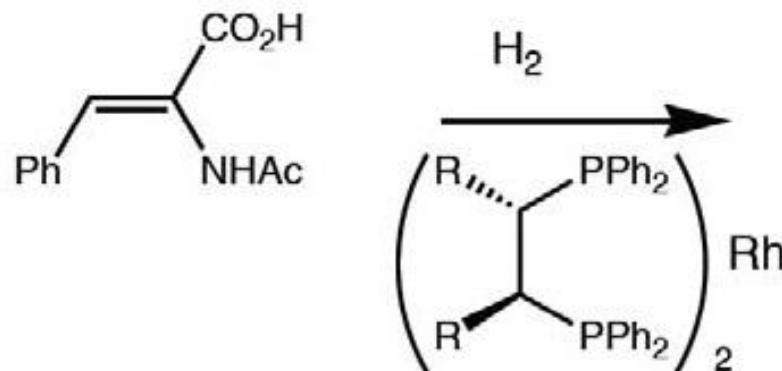
La reacción de un grupo funcional en preferencia a otros

Regioselectividad

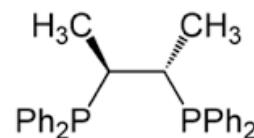
La formación de un regioisómero en preferencia a otros

Diastereoselectividad y Enantioslectividad

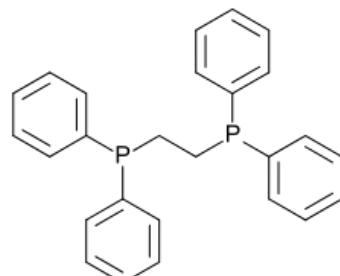
La formación de un estereoisómero en preferencia a otros



$R = Me, >95\% ee$ (chiraphos)
 $R = H, 0\% ee$ (dppe)



Chiraphos: fosfina quiral



dppe :1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane



Quimioselectividad

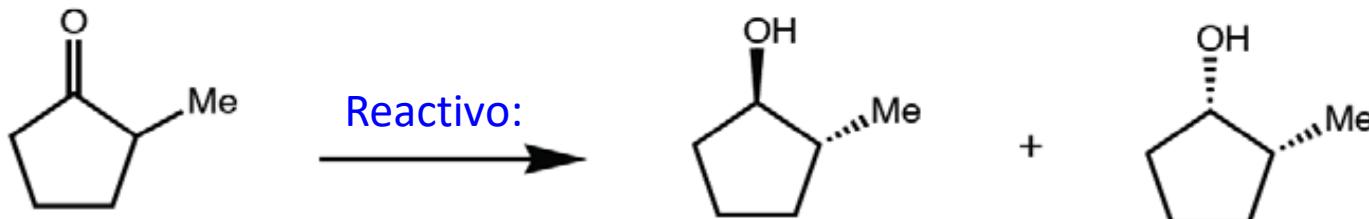
La reacción de un grupo funcional en preferencia a otros

Regioselectividad

La formación de un regioisómero en preferencia a otros

Diastereoselectividad y Enantioslectividad

La formación de un estereoisómero en preferencia a otros



Reactivo:

NaBH_4
 LiEt_3BH

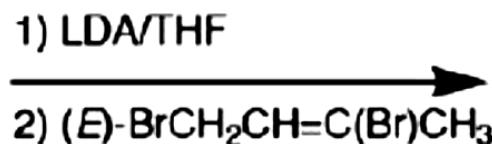
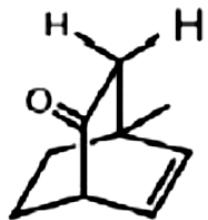
Trans:Cis

74:26
2:98

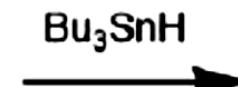
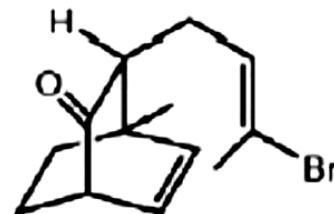
Trietilborohidruro de Litio , LiTEBH o Superhidruro



Ejemplos de reacciones selectivas Síntesis del Seyqueleno

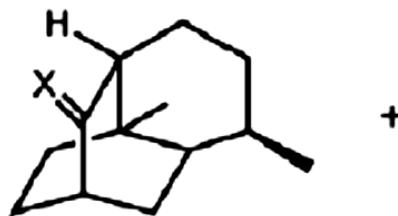
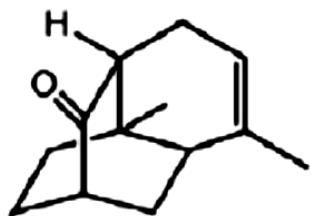


Reacción S_N2
sobre el haluro 10

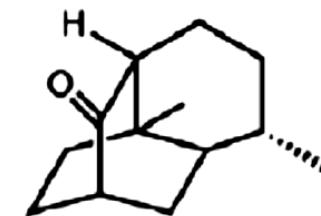


80 %

Reacción estereoselectiva y
regioselectiva
(No hay O-alquilación)



+



85:15

X = O, nor-seyquelona
X = CH₂ seyqueleno

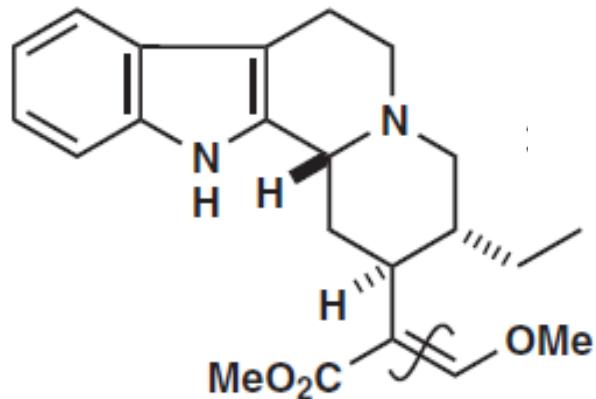
70 %
Reacción regioselectiva y
quimioselectiva

(No hay adición sobre el C=O)



QUIMIOSELECTIVIDAD

SÍNTESIS DE HIRSUTEINA



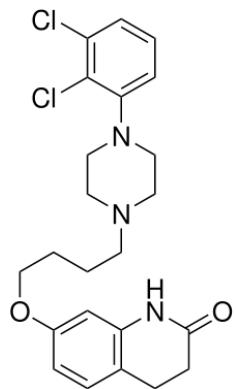
Hirsuteína

Un alcaloide de *Uncaria rhynchophylla*, usada en la medicina tradicional china para el tratamiento del virus de la influenza

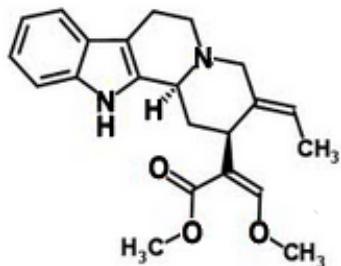
L. F. Tietze and Y. Zhou, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1999, **38**, 2045; L. F. Tietze, Y. Zhou and E. Töpken, *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, 2247.



Uncaria rhynchophylla (Gou Teng - o Chotoko o uña de gato) es un medicamento antiepiléptico oriental y componente principal de “Yokukansan” para el tratamiento de la agitación en personas de edad avanzada. Parece ser neuroprotector, anticonvulsivo, Presenta propiedades antipsicóticas como el aripiprazol:



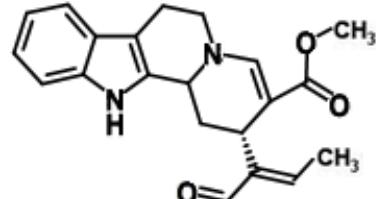
Alcaloides presentes en la *Uncaria rhynchophylla*



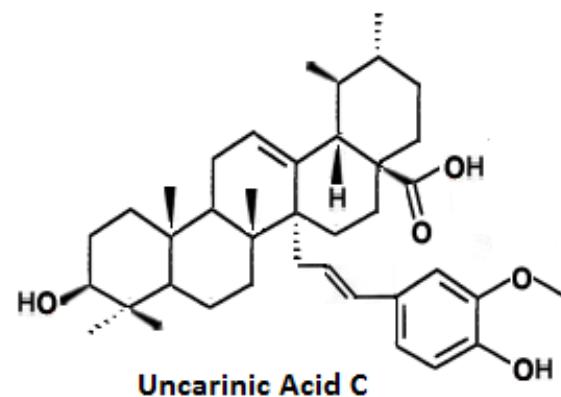
Geissoschizine methyl ether



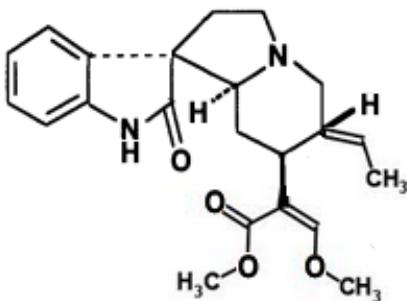
Hirsuteine



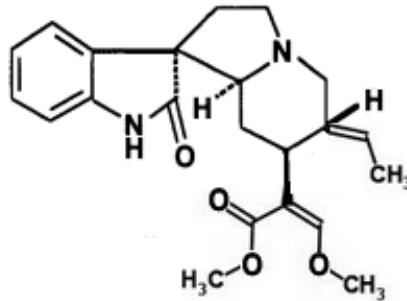
Vallesiachotamine



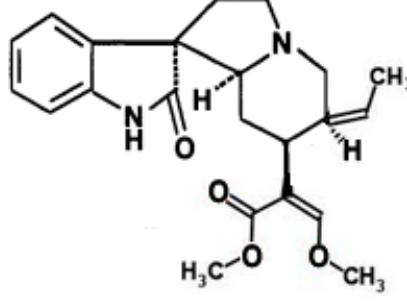
Uncarinic Acid C



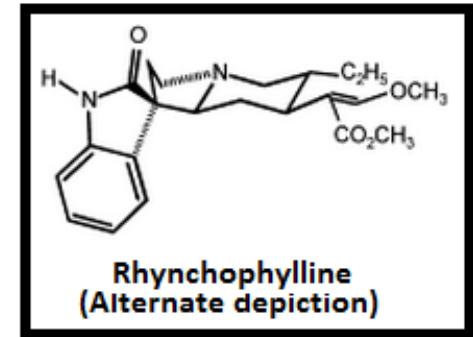
Rhynchophylline



Isorhynchophylline

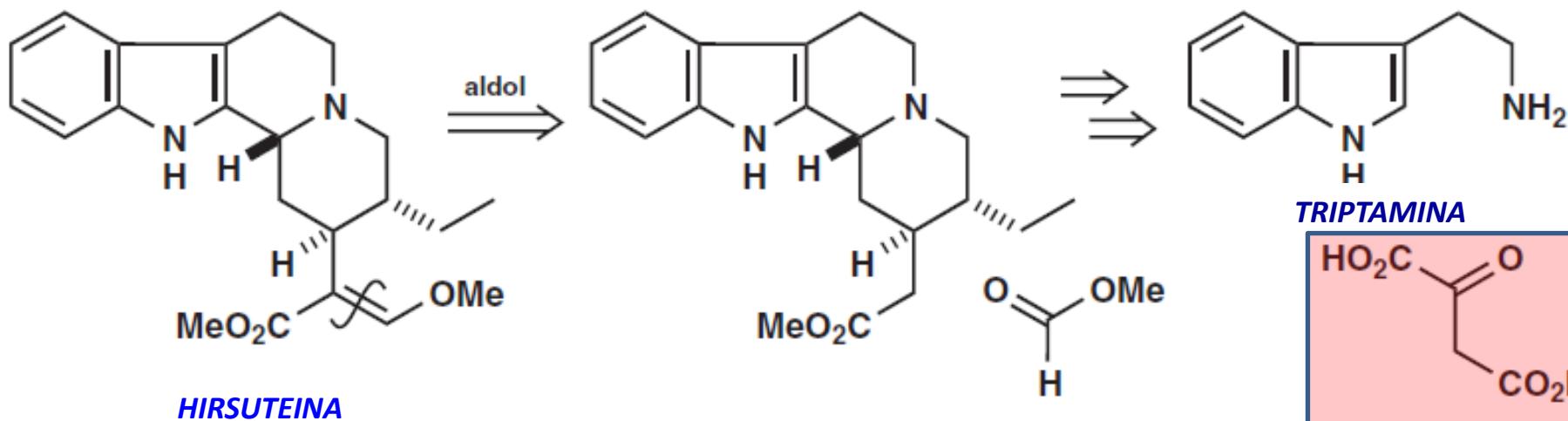


Corynoxine



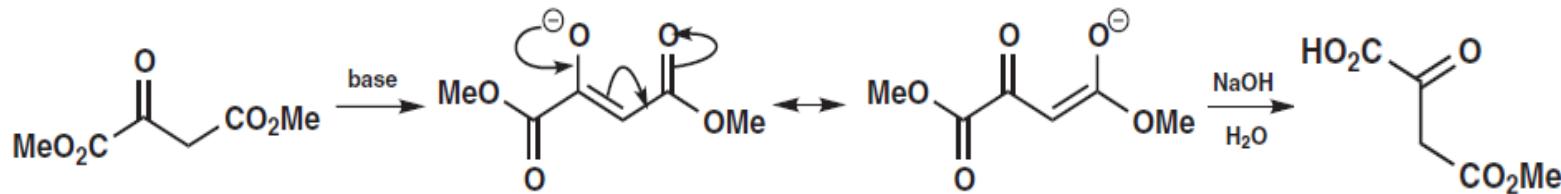
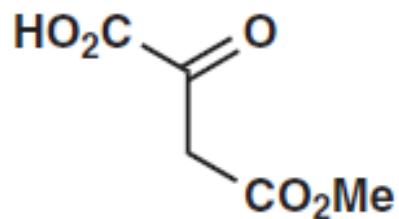
Rhynchophylline
(Alternate depiction)

3 PUNTOS A DISCUSIR DE QUIMIOSELECTIVIDAD



1) Al inicio de la síntesis

QUIMIOSELECTIVIDAD

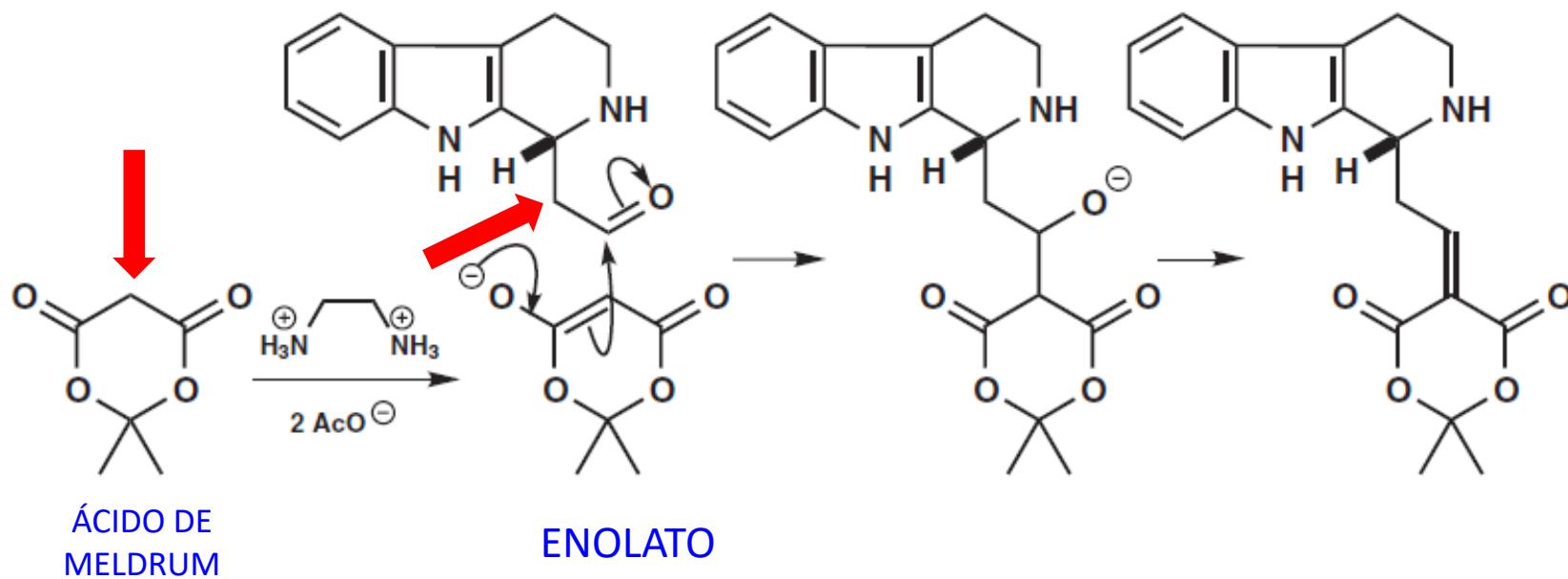


OXALOACETATO DE
DIMETILO

FORMACIÓN DE CARBANIÓN Y
ESTABILIZACIÓN DEL MISMO EN 5
CENTROS

HIDRÓLISIS QUIMIOSELECTIVA DE UN
SOLO GRUPO ÉSTER

2) En la parte media de la síntesis



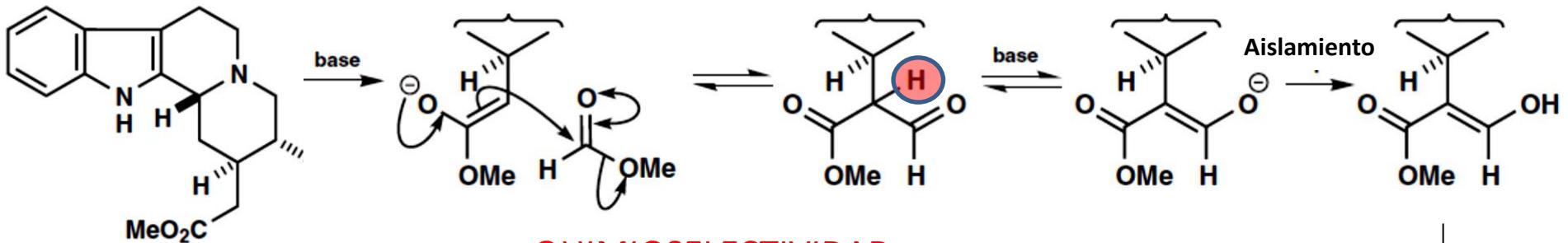
Fomación quimioselectiva del enolato
del Ácido de Meldrum

Hay dos compuestos con H ácidos:

- El ácido de Meldrum
- El derivado del indol

3) En la parte final de la síntesis

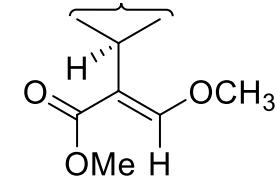
Introducción del éter de enol



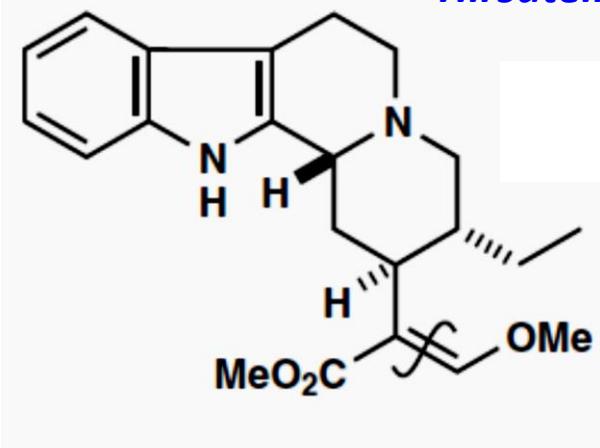
QUIMIOSELECTIVIDAD

Que el éster reaccione con el formiato y
no consigo mismo

Desprotonación irreversible
base: LDA ó Ph₃C:⁺Na



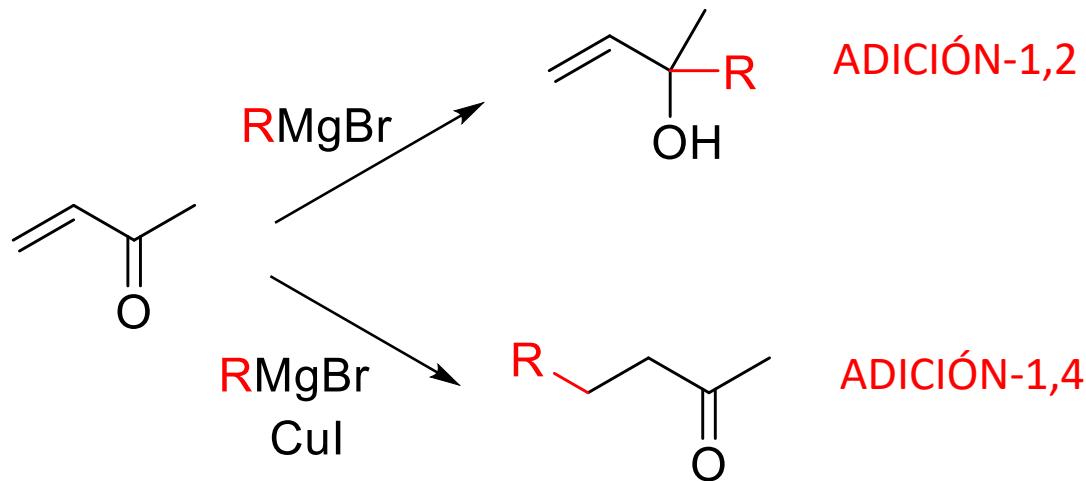
Hirsuteína

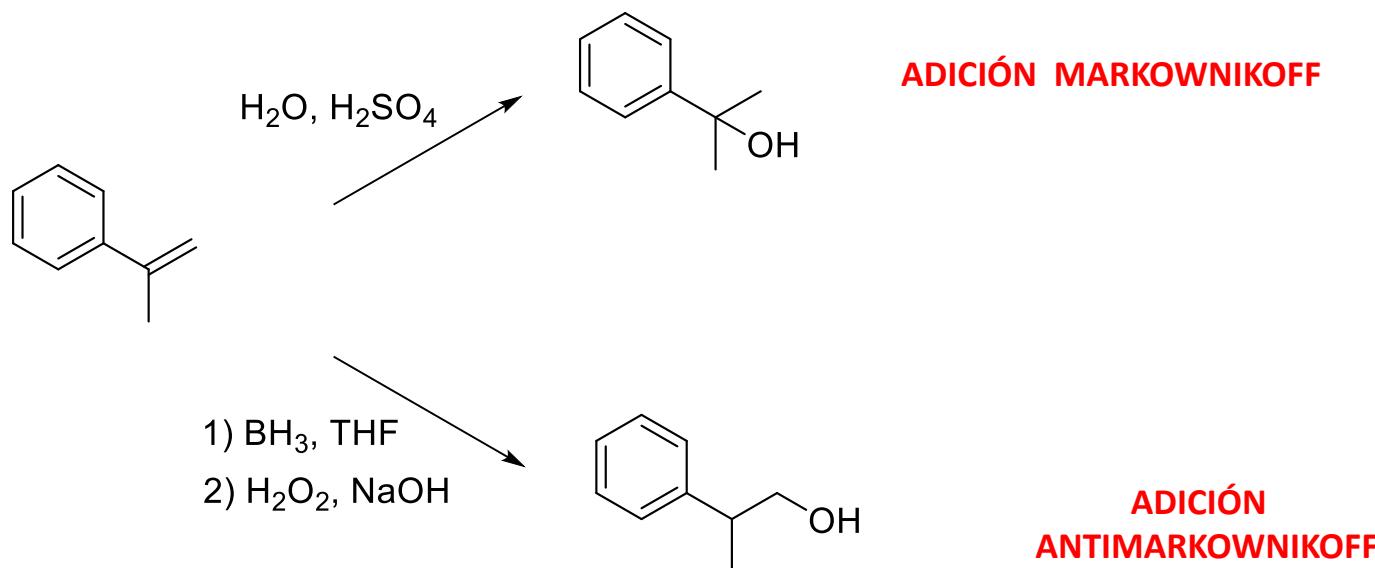


REGIOSELECTIVIDAD

REGIOSELECTIVIDAD

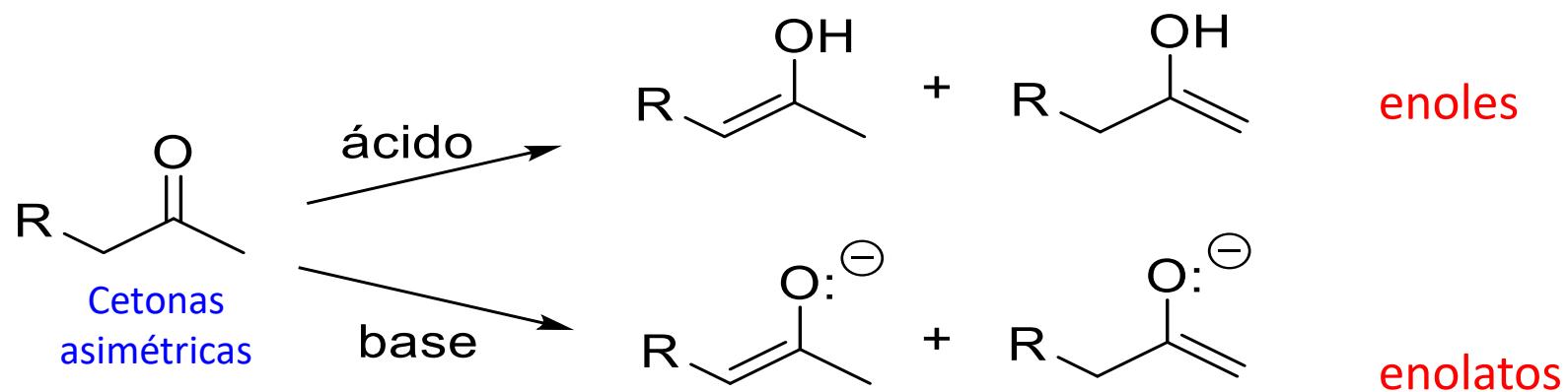
Significa controlar diferentes aspectos del mismo grupo funcional





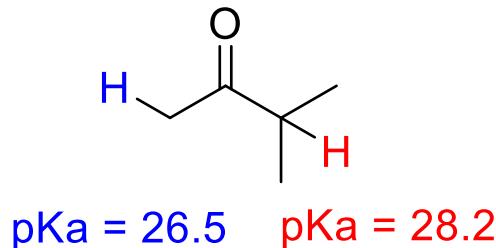
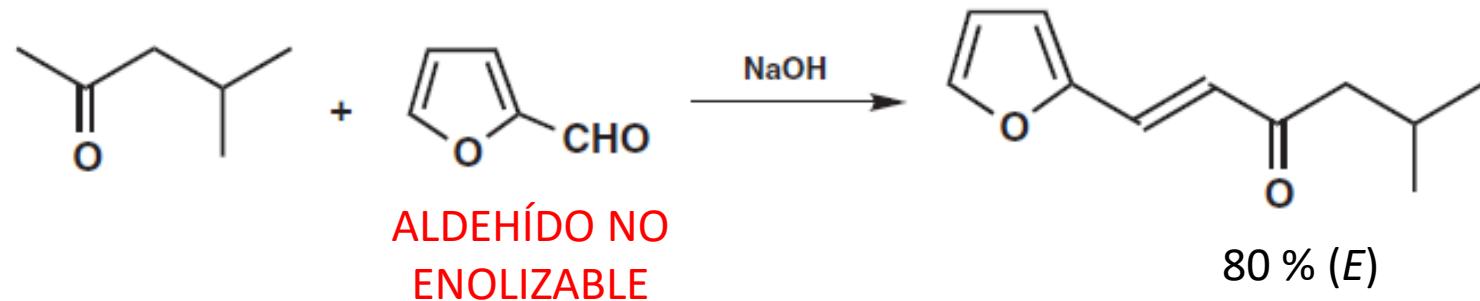
Vladimir Vasilyevich Markownikoff
1837 - 1904

Regioselectividad en la formación de enoles y enolatos

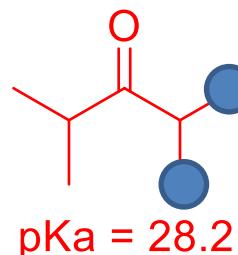
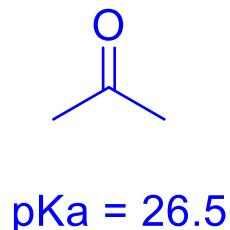


Regioselectividad por catálisis: ácido o base

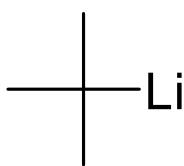
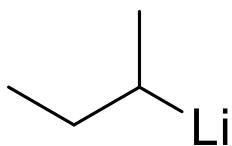
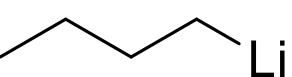
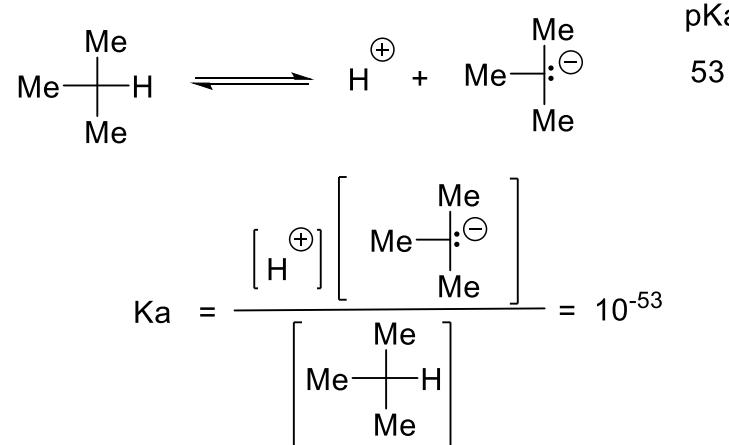
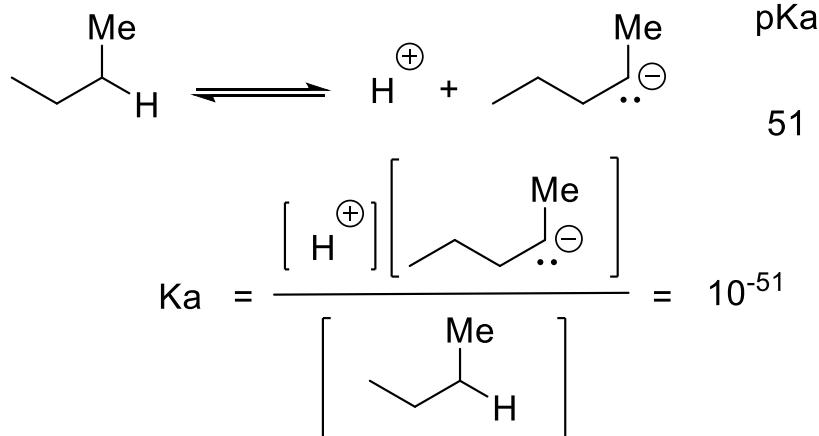
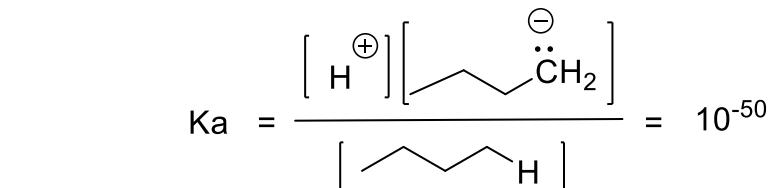
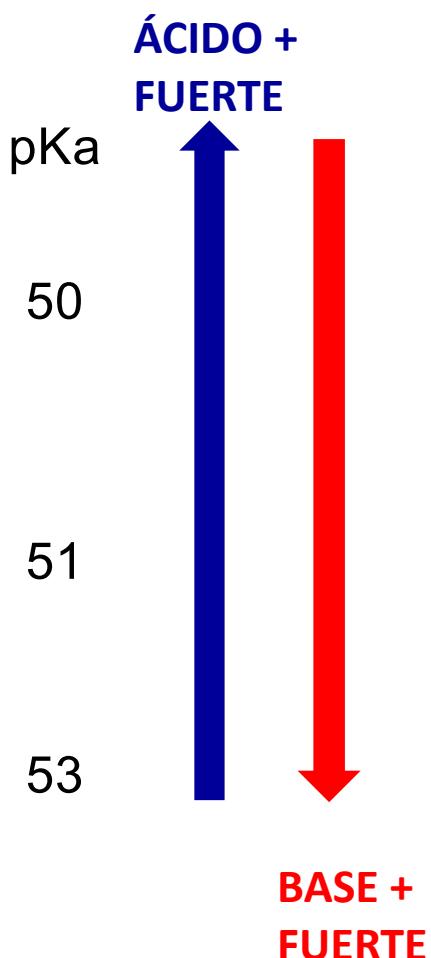
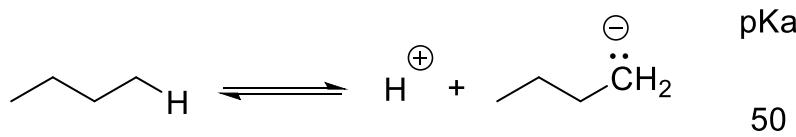
Enolización cinética y termodinámica



en DMSO

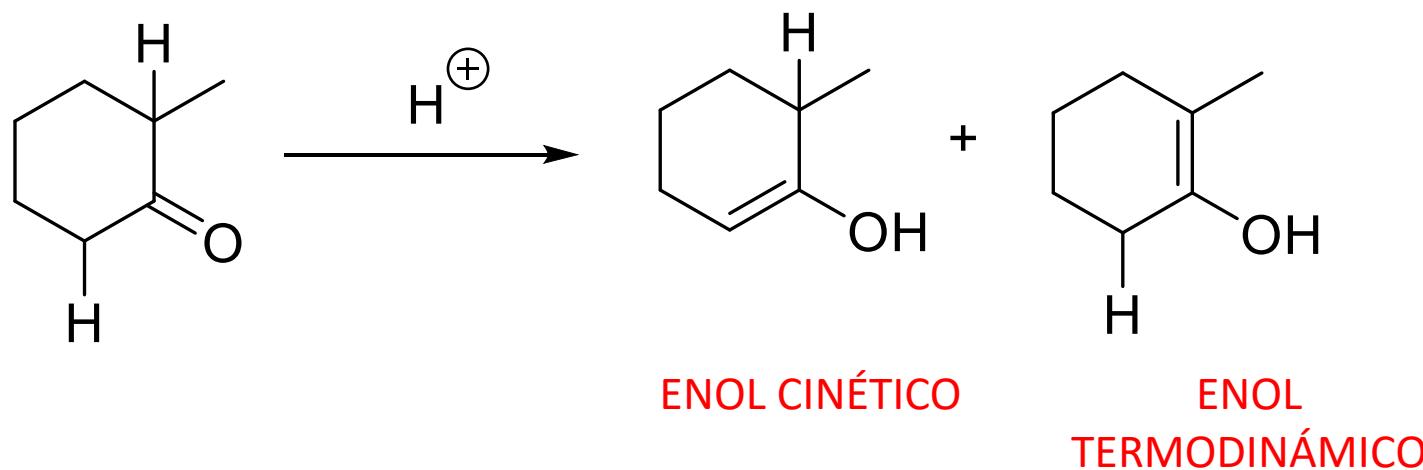
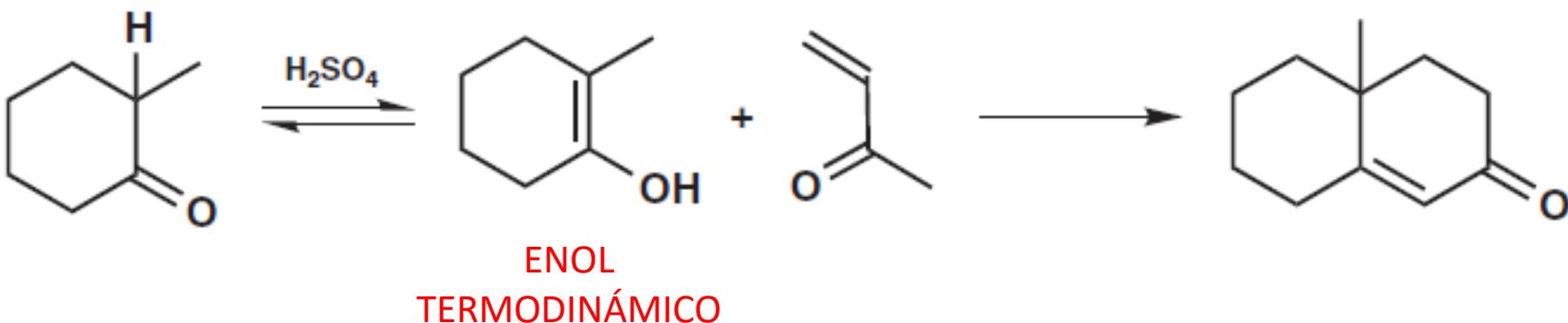


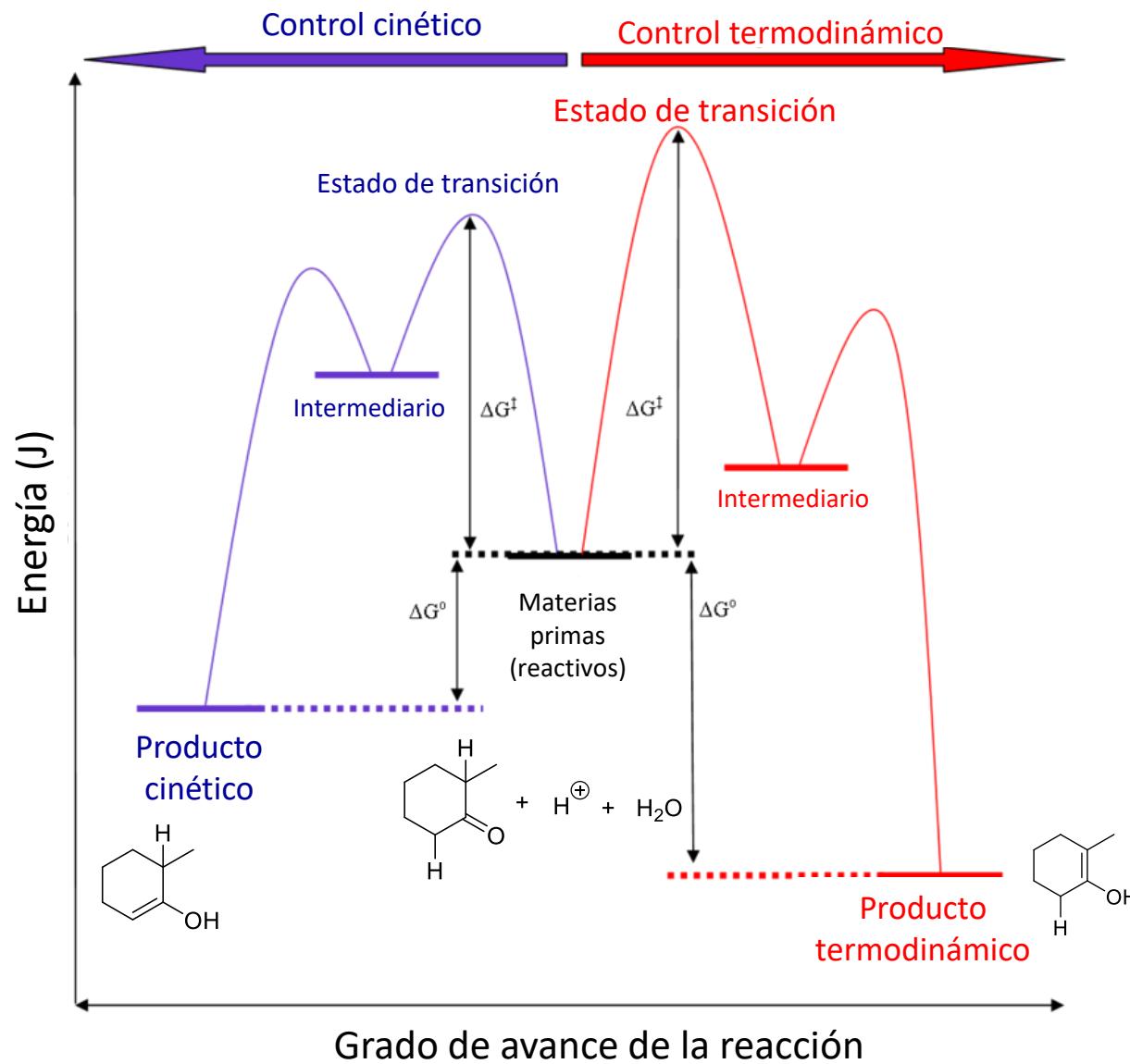
Efecto inductivo de los grupos CH_3

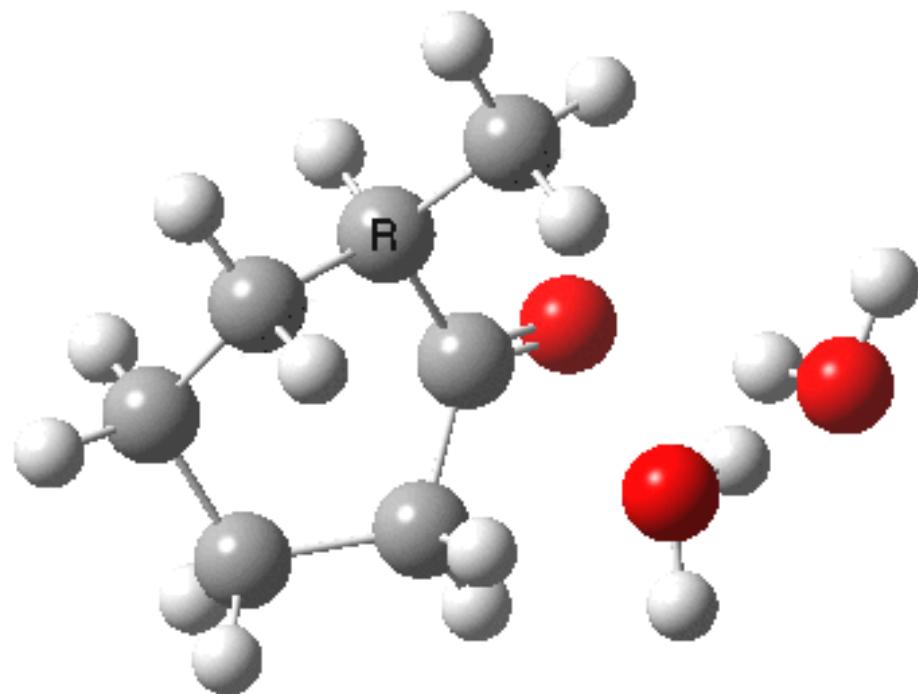


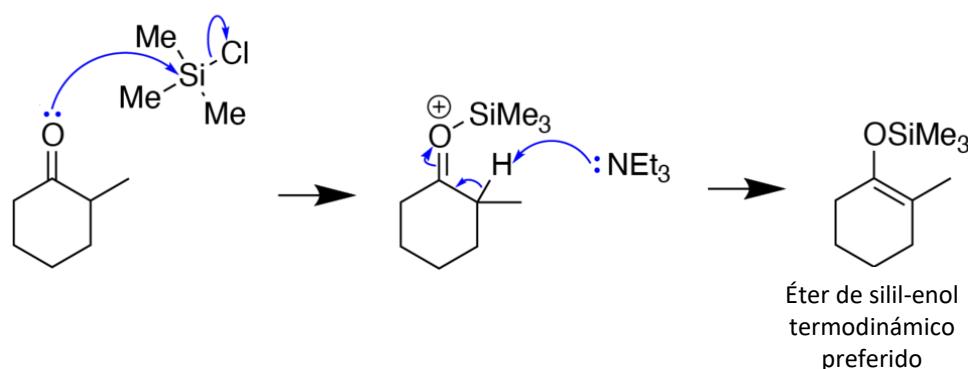
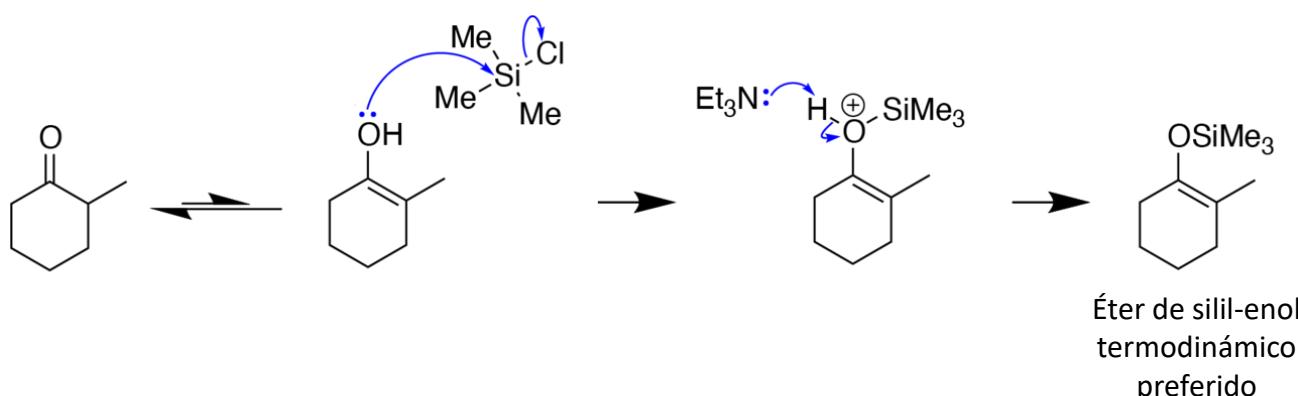
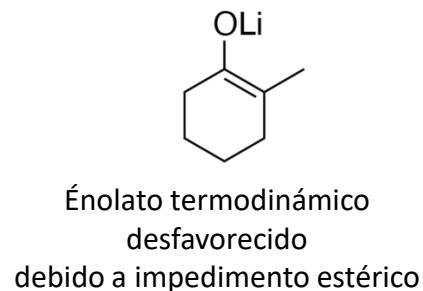
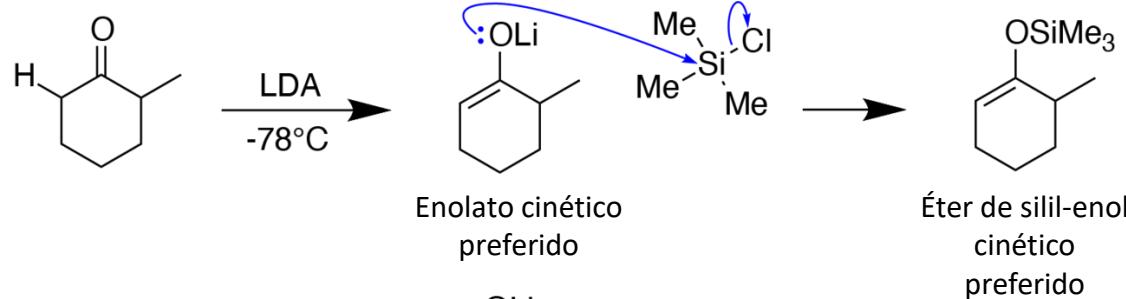
REACCIÓN DE ANILLACIÓN DE ROBINSON

REACCIÓN EN MEDIO ÁCIDO

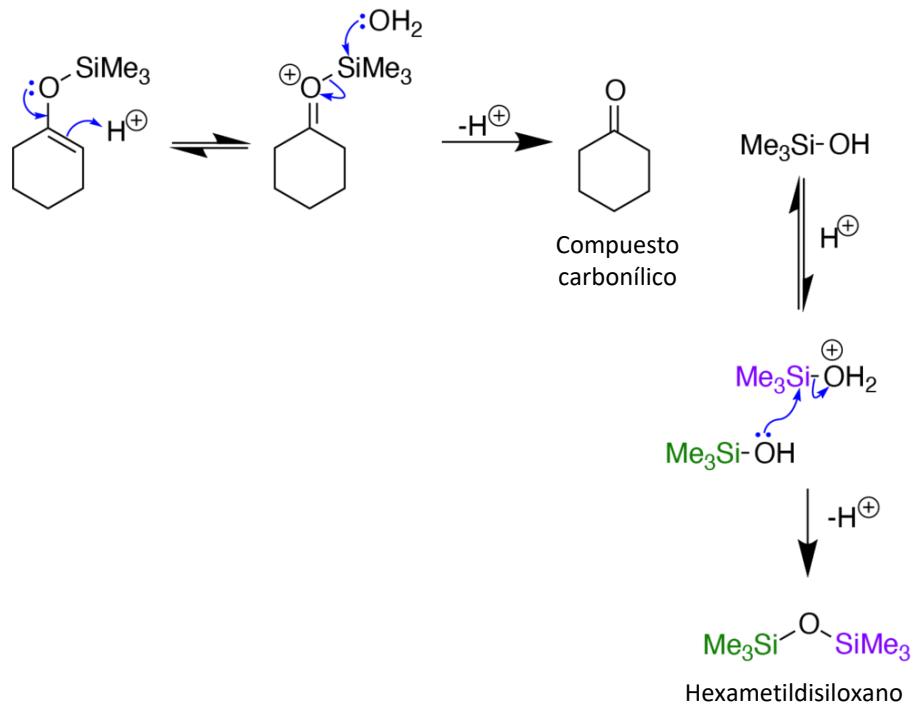








HIDRÓLSISI ÉTERES DE SILIL-ENOL



Keto-enol tautomerization: A thermodynamic and kinetic study

J. Graham Dawber and Marguerita M. Crane

J. Chem. Educ., **1967**, *44* (3), 150

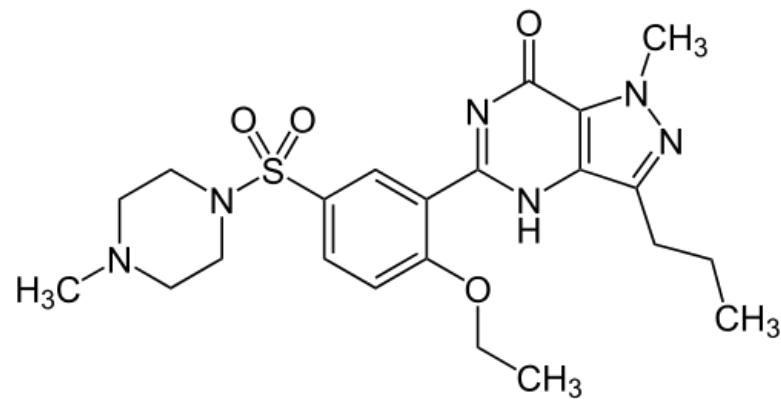
DOI: [10.1021/ed044p150](https://doi.org/10.1021/ed044p150)

Kinetics and thermodynamics of keto-enol tautomerism of simple carbonyl compounds: an approach based on a kinetic study of halogenation at low halogen concentrations

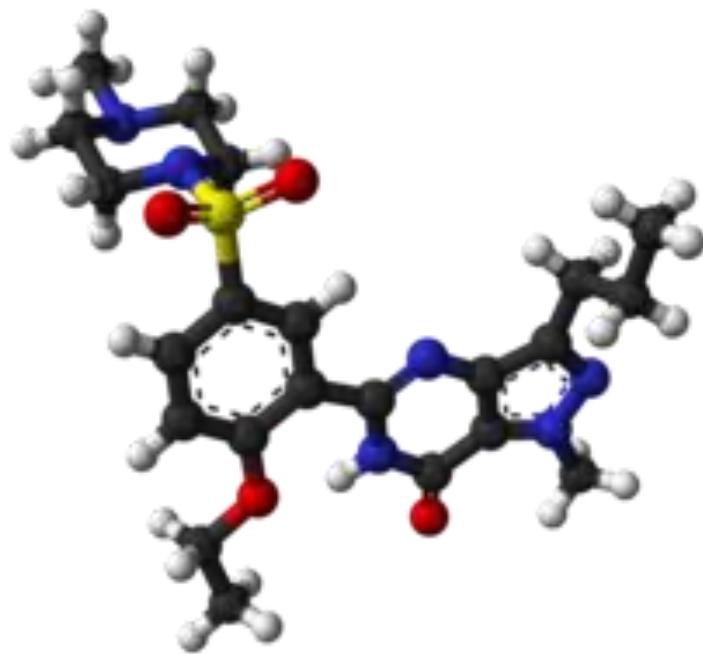
Jacques Emile Dubois , Mohiedine El-Alaoui , Jean Toullec

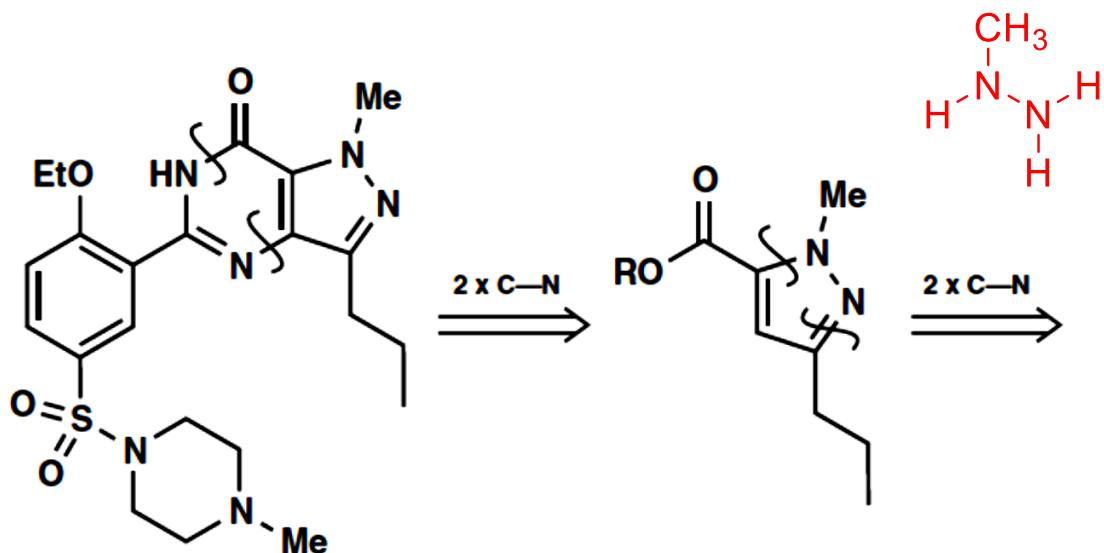
J. Am. Chem. Soc., **1981**, *103* (18), 5393–5401

DOI: [10.1021/ja00408a020](https://doi.org/10.1021/ja00408a020)



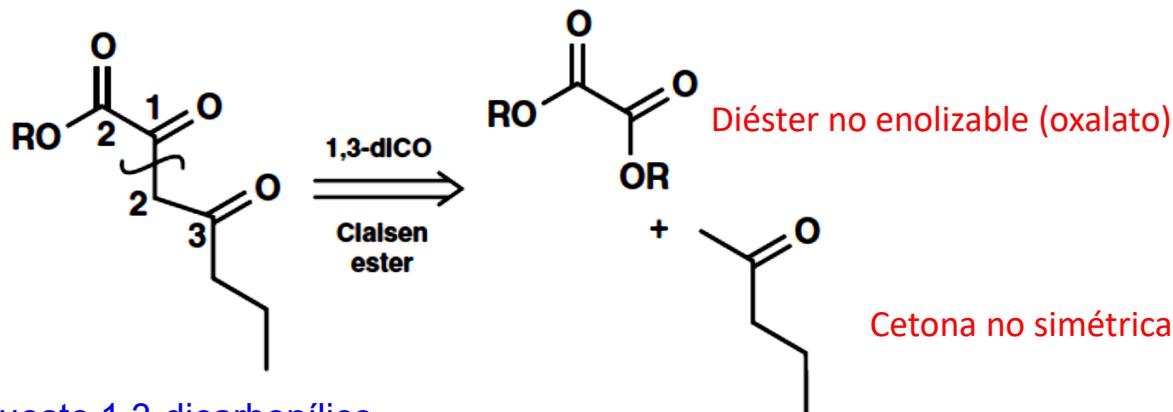
Sildenafil, Viagra
Tratamiento de la impotencia de Pfizer



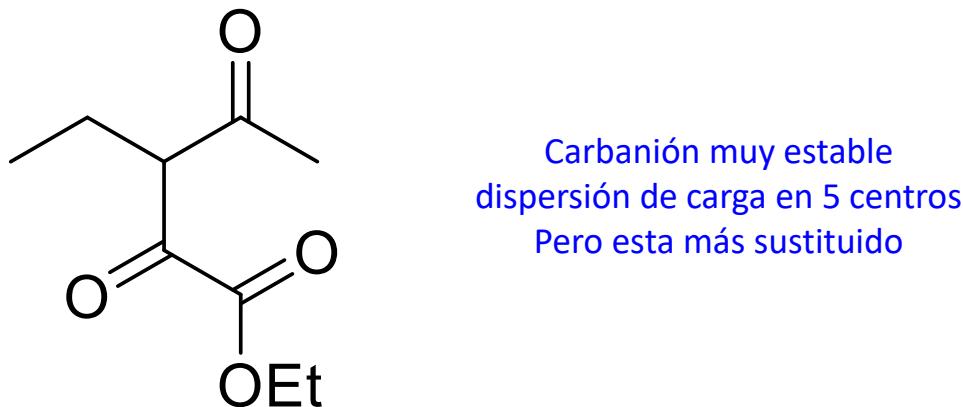
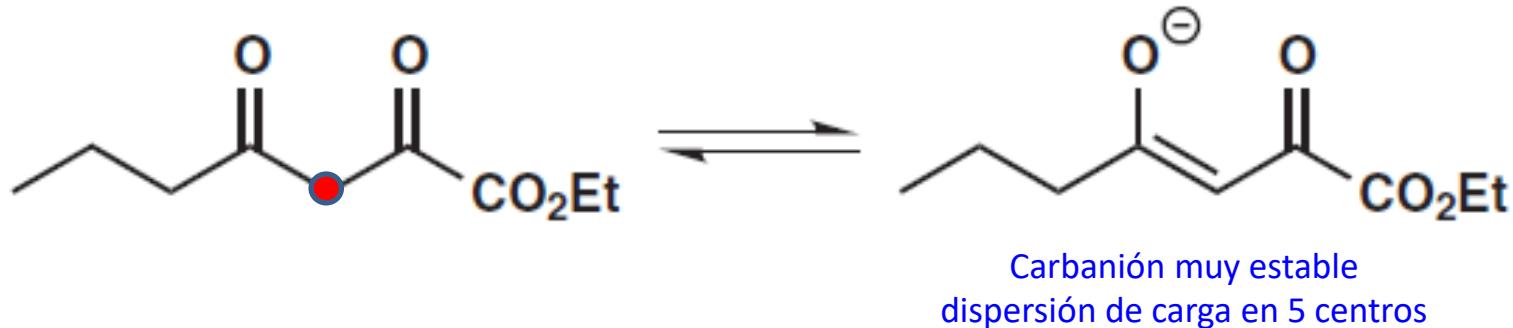
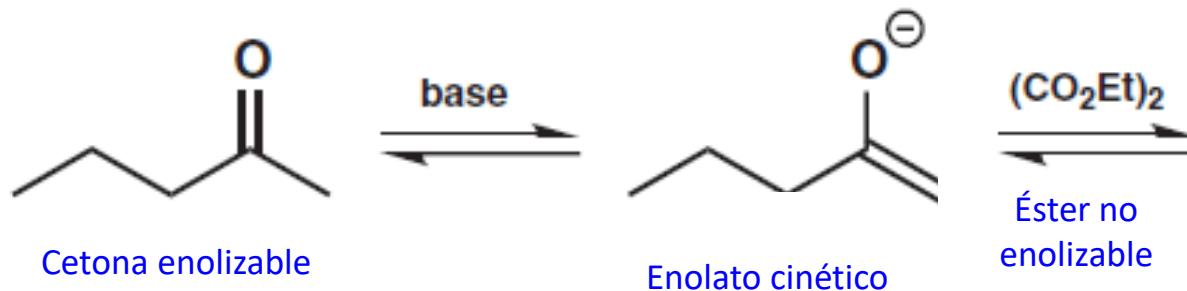


Sildenafil (Viagra)

Anillo de Pirazol



CONTROL DE LA REGIOSELECTIVIDAD



TOS = síntesis orientada a MOLÉCULAS OBJETIVO

DOS = síntesis orientada a la diversidad:

La química medicinal o combinatoria, que tienen como objetivo acceder a regiones precisas o densas del espacio químico, la síntesis orientada a la diversidad (DOS)



REACCIONES MULTICOMPONENTES

DOS

DIVERSITY ORGANIC SYNTHESIS

TOS

TARGET ORGANIC SYNTHESIS



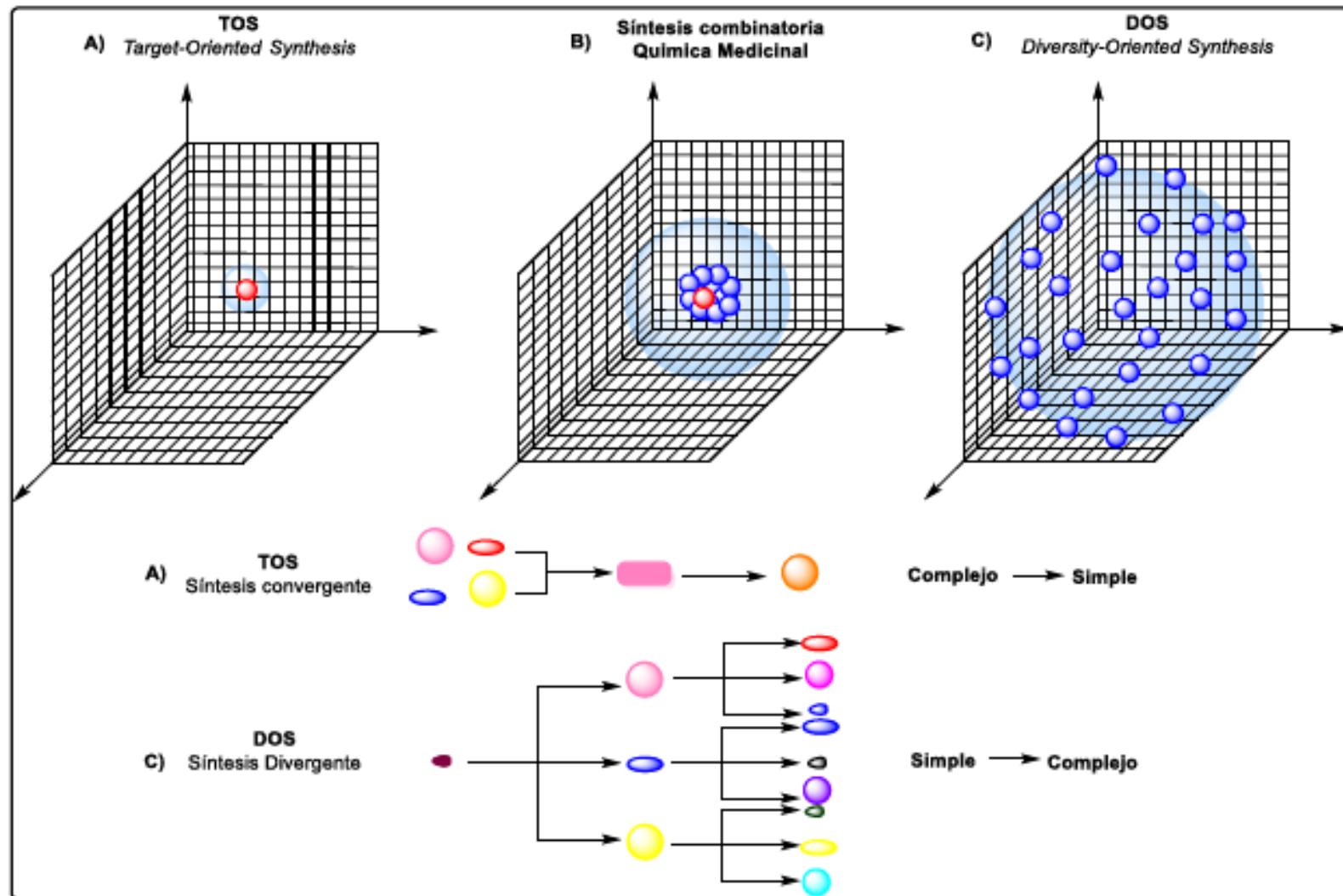
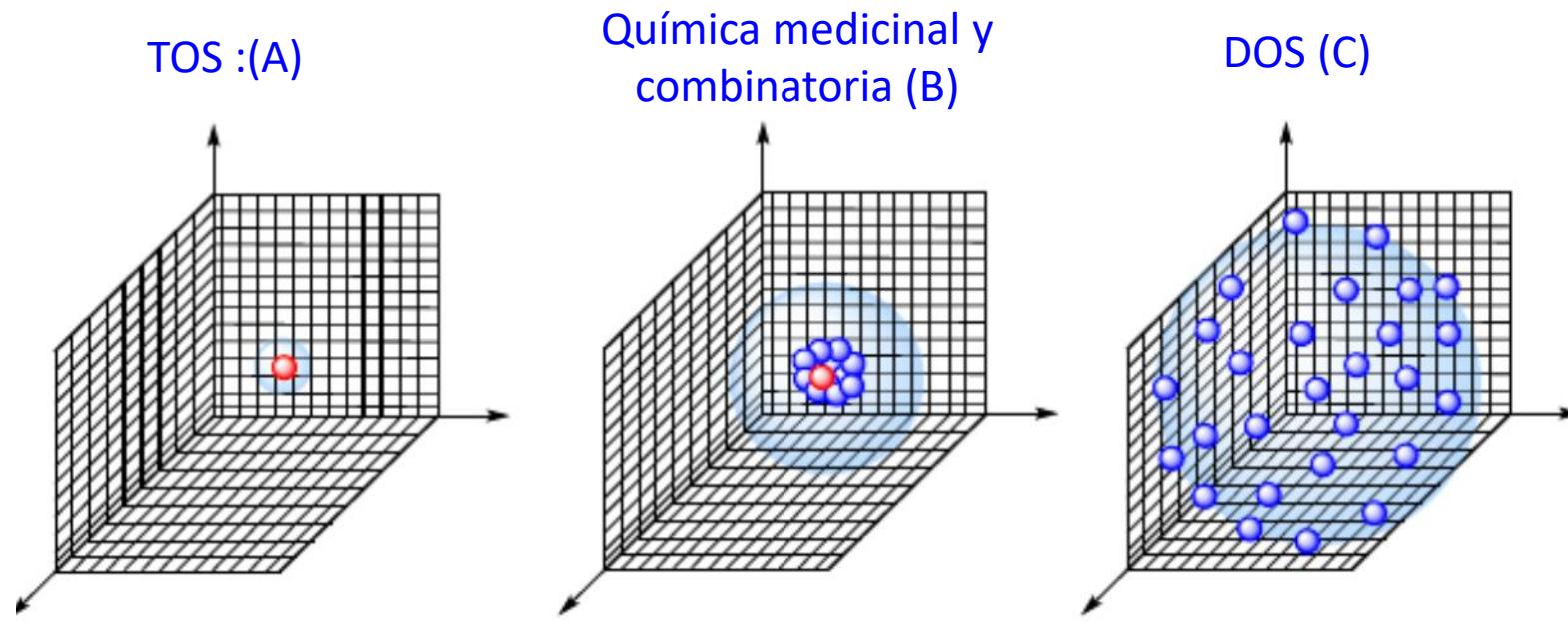


Figura 2. El espacio químico y algunas herramientas para su exploración: TOS (*Target-Oriented Synthesis*), química combinatoria y DOS (*Diversity-Oriented Synthesis*).



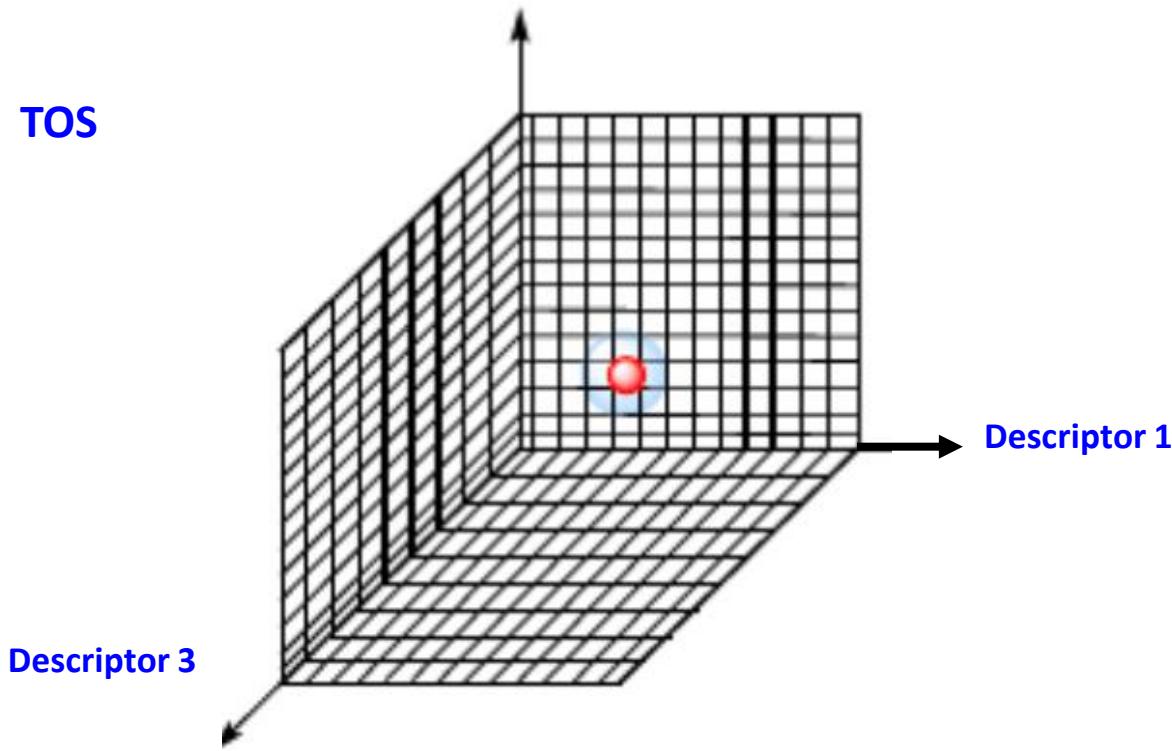
- Comparación de TOS :(A)
- Química medicinal y combinatoria (B)
- DOS (C).

Cada gráfico tridimensional está destinado a representar el producto químico o conjunto de productos derivados de una única vía de síntesis. Cada eje traza una propiedad calculable o medible de una molécula pequeña (por ejemplo, peso molecular, solubilidad).

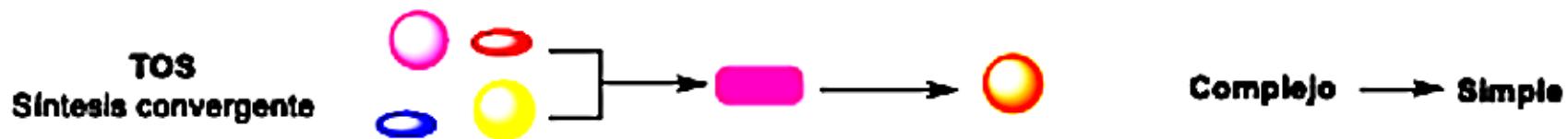


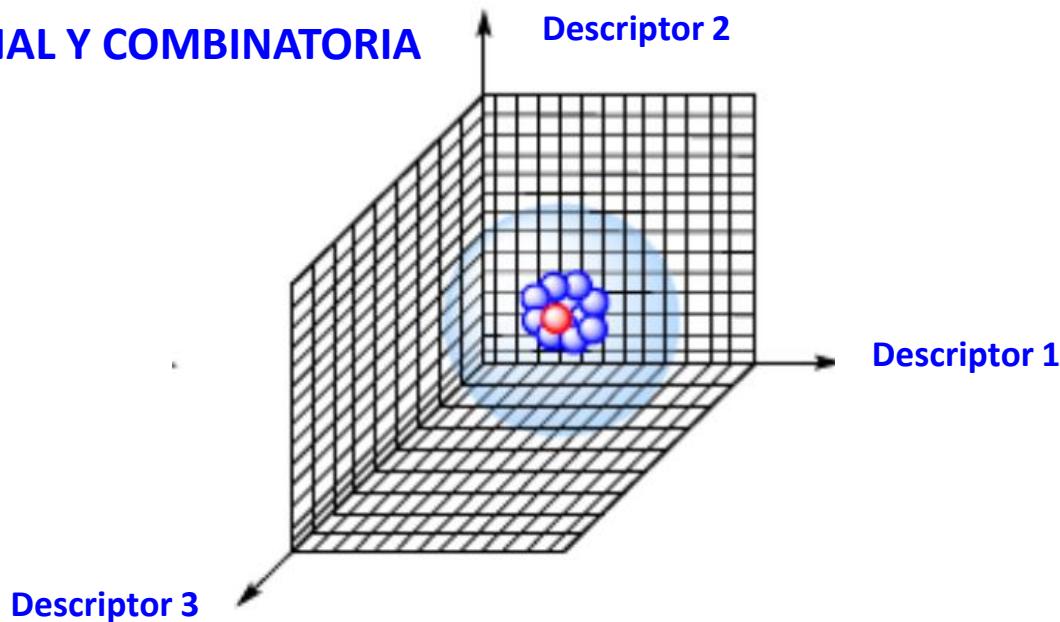
Cada eje traza una propiedad calculable o medible de una molécula pequeña:
e.g. peso molecular, solubilidad, propiedades ópticas, etc.





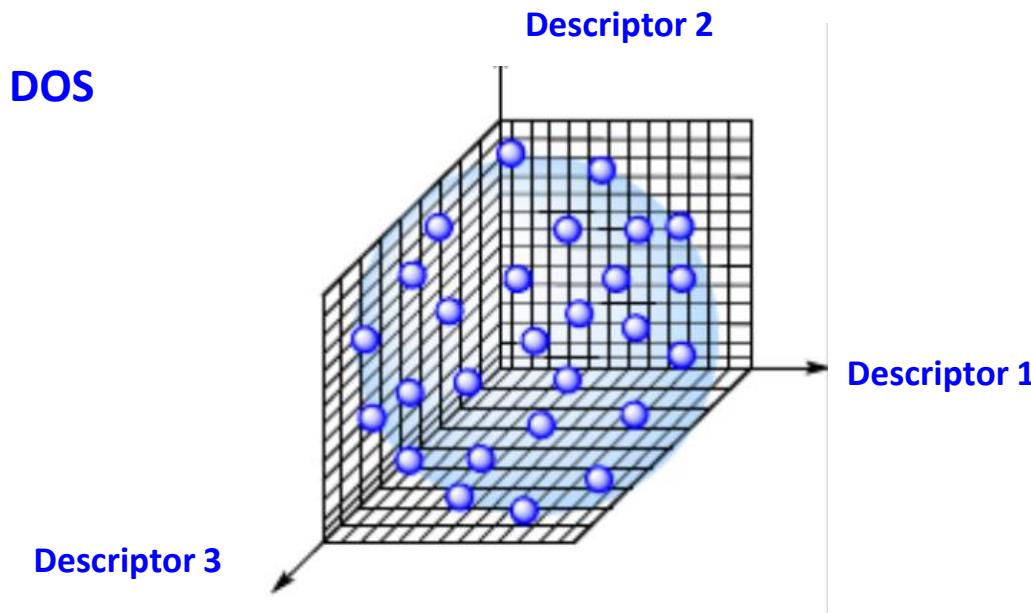
A) El objetivo en TOS es sintetizar una estructura objetivo única que tenga datos conocidos o predichos, o propiedades (esfera roja).



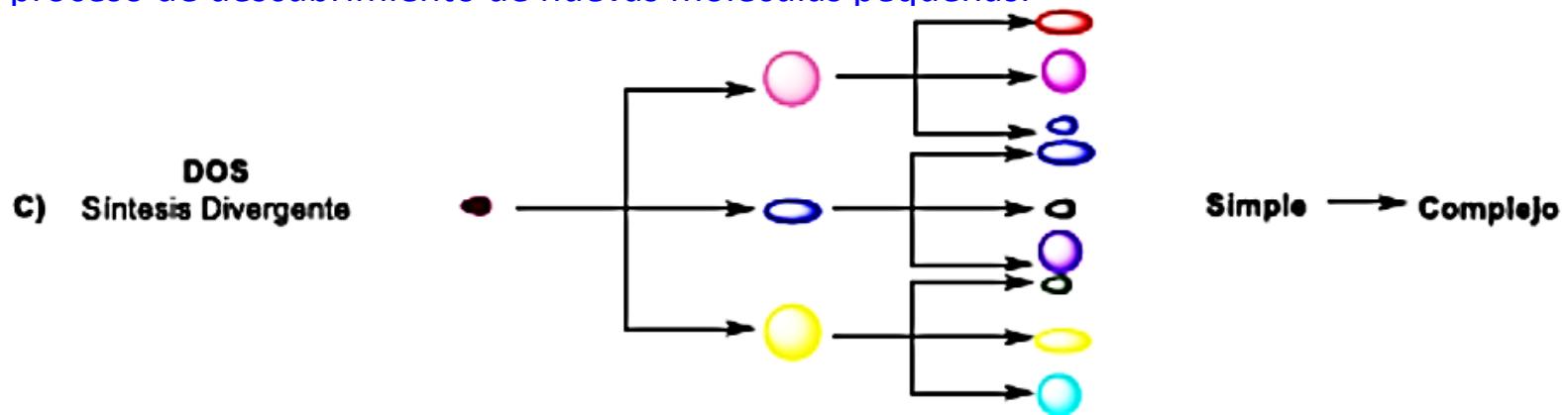


B) El objetivo en química medicinal y combinatoria es sintetizar una colección de análogos (esferas azules) de una molécula objetivo, con una estructura que tiene propiedades conocidas o predichas (esfera roja).





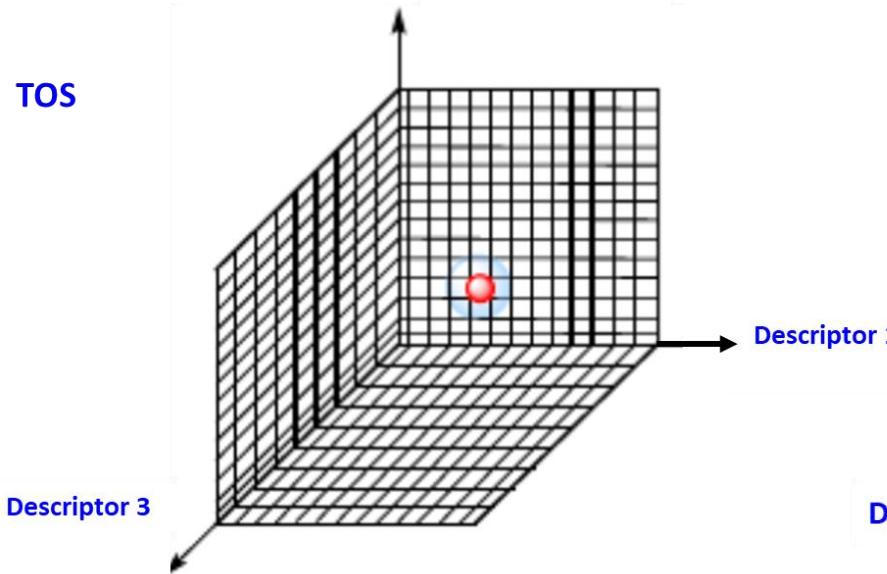
C) El objetivo en DOS es poblar ampliamente el espacio de la química con elementos complejos y diversos. Estructuras que tengan propiedades desconocidas (esferas azules), como el primer paso en el proceso de descubrimiento de nuevas moléculas pequeñas.



En cierto modo, estos tres enfoques para sintetizar moléculas pequeñas representan puntos a lo largo de un continuo.

QUÍMICA MEDICINAL
QUÍMICA COMBINATORIA

TOS



Descriptor 3

Descriptor 1

Descriptor 1

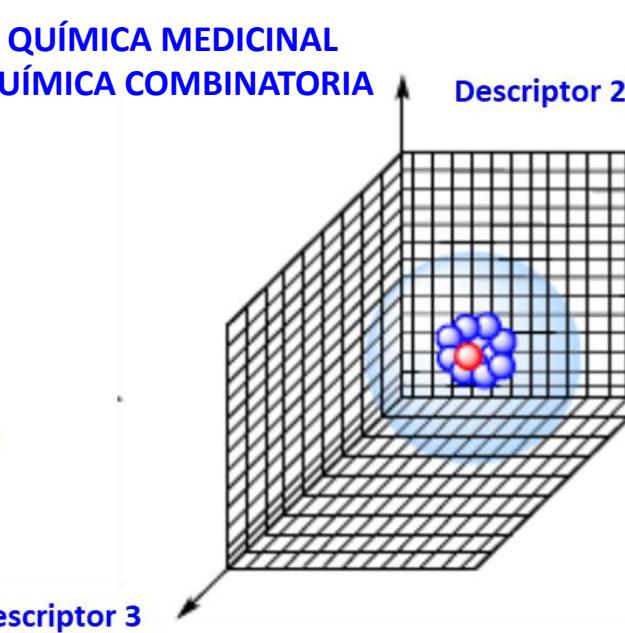
Descriptor 2

DOS

Descriptor 1

Descriptor 3

Descriptor 3



Descriptor 3

Descriptor 2

Descriptor 1

Descriptor 3

DOS

205



DOS SYNTHESIS

Galloway, W.R.J.D.; Albert Isidro-Llobe, A.-I. T, Spring, D.R. **Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules.**

Nature Communications, 2010, **1**, Article number: 80 (2010)

Burke, M.D.; Schreiber, S.L. **A Planning Strategy for Diversity-Oriented Synthesis**
Angew Chem Int Ed, **2004**, 43, 46-58

Simon, R.J.; Kania, R.S.; Zuckermann, R.N.; Huebner, V.D.; Jewell, D.A.; Banville, S.; Ng, S.; L Wang, L.; Rosenberg, S.; Marlowe, C.K. **Peptoids: a modular approach to drug Discovery**
Proc Natl Acad Sci (USA), **1992** Oct 15; 89(20): 9367–9371.

Galloway, W., Isidro-Llobet, A. & Spring, D. **Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules.** *Nat Commun* **2010**, *1*, 80, 1-10

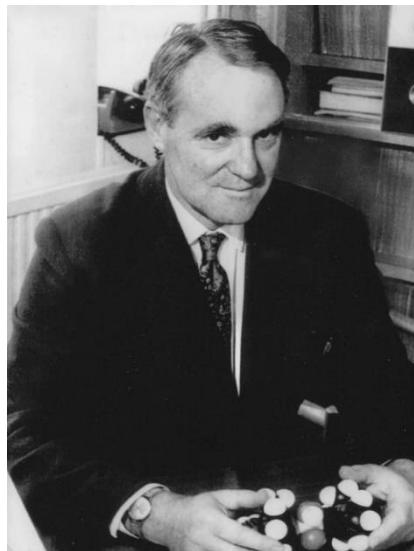
James E. Biggs-Houck, Ashkaan Younai, Jared T Shaw. Recent advances in multicomponent reactions for diversity-oriented synthesis. *Curr Opin Chem Biol*, **2010**, *14*, 371-382



REACCIONES MULTICOMPONENTES

Presentación Powerpoint



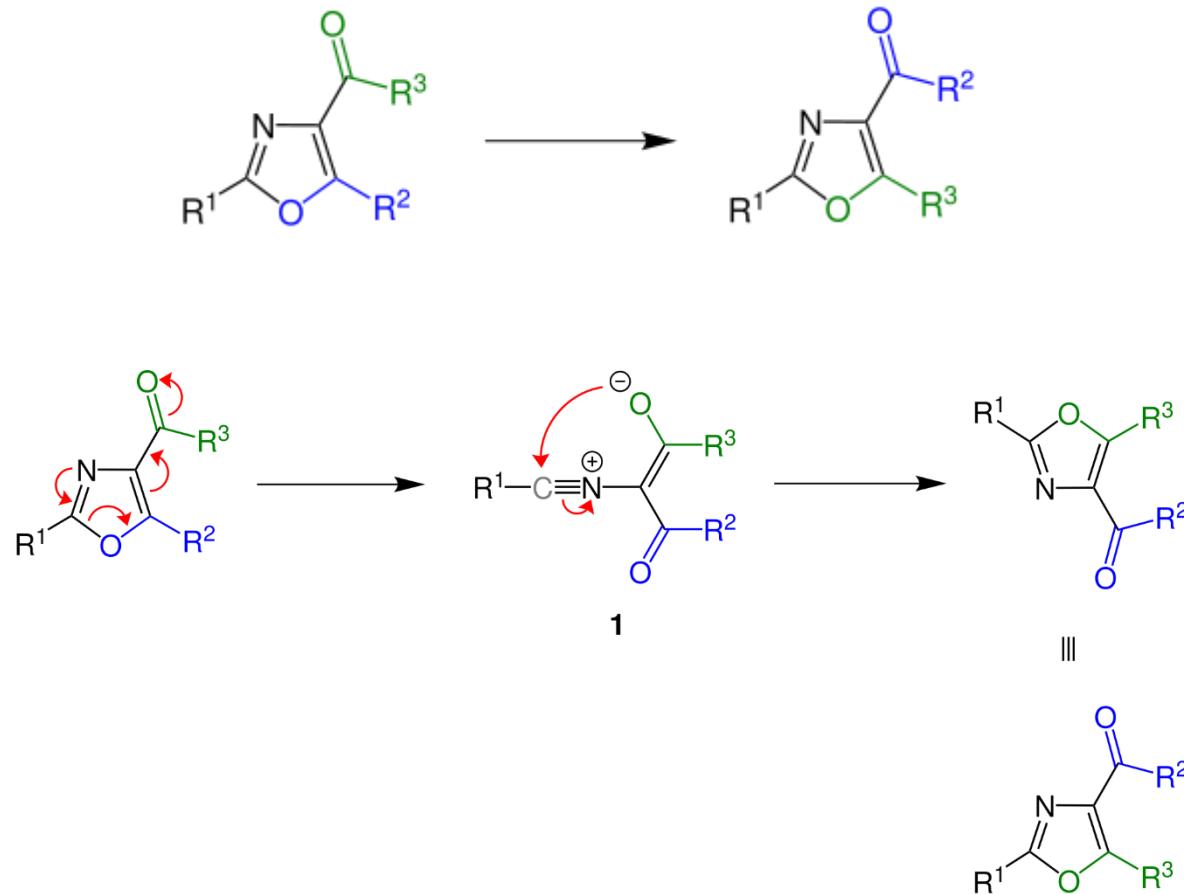


John Warcup Cornforth Jr.
1917 – 2013
Químico australiano-británico

Obtuvo el Premio Nobel de Química en
1975 por su trabajo en la estereoquímica
de las reacciones catalizadas con
enzimas



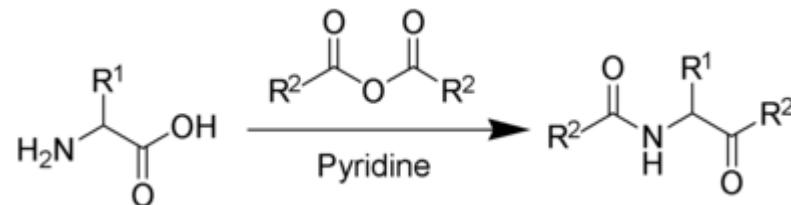
Rearreglo de Cornforth



Dewar, Michael J. S. "Cornforth rearrangement". *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96 (19): 6148–6152. [doi:10.1021/ja00826a030](https://doi.org/10.1021/ja00826a030)



Reacción de Dakin y West



Henry Drysdale Dakin (1880–1952) y
Randolph West (1890–1949).

- Dakin, Henry Drysdale; West, Randolph. "A General Reaction of Amino Acids". *The Journal of Biological Chemistry*, **1928**, 78 (1): 91–104.
- Dakin, Henry Drysdale; West, Randolph. "A General Reaction of Amino Acids. II". *The Journal of Biological Chemistry*, **1928**, 78 (3): 745–756.
- Dakin, Henry Drysdale; West, Randolph. "Some Aromatic Derivatives of Substituted Acetylaminooacetones". *The Journal of Biological Chemistry*. **1928**, 78 (3): 757–764.



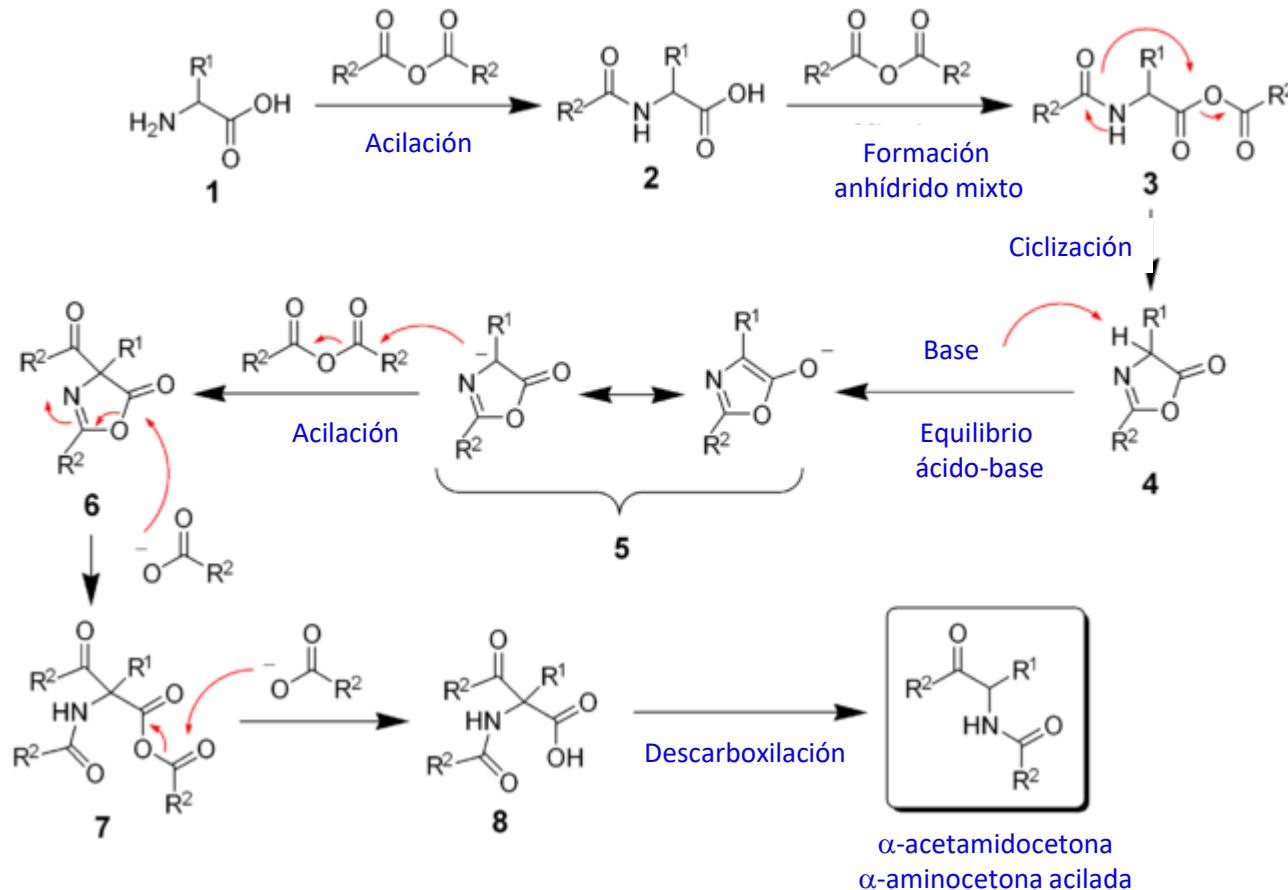
Mechanism of the Dakin and West Reaction

By J. W. Cornforth, D. F. Elliott

Science 03 Nov 1950:

Vol. 112, Issue 2914, pp. 534-535

DOI: 10.1126/science.112.2914.534-a



UNA BUENA SÍNTESIS DEBERÍA:

- Empezar con materias primas fácilmente accesibles
- Ser breve
- Utilizar reacciones selectivas y eficientes
- Evitar emplear reacciones y reactivos que emplean condiciones de reacción extremas o inseguras
- Ser flexible: Tener un **plan B** si el **plan A** no funciona
- Ser adaptable.
 - **Esto es importante para los descubrimientos químicos**
- Ser verde y atractiva en cuanto costos
 - **Esto es muy importante para la producción química en una planta**
- Ser innovativa, elegante e inclusive artística



To Plan a Good Synthesis, You Need to

- Know Reactions
- Know Reactions
- Know Reactions
 - March, Advanced Organic Chemistry; a reaction bible
 - LaRock, Comprehensive Organic Transformations; how to get from A to B
 - Fieser & Fieser and the Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (EROS); what is the right reagent for the job? How should you use it?

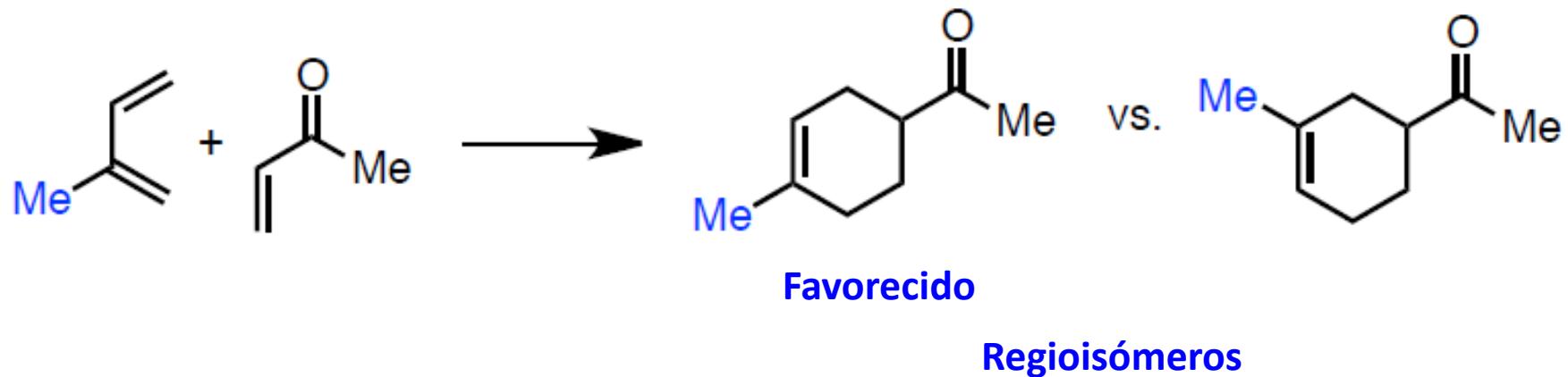
Name Reaction !!!!

- Understand
 - Chemical reactivity
 - Functional group interactions
- Be comfortable with organic reaction mechanisms and arrow pushing
- Understand and be able to extend principles of
 - Conformation
 - Stereochemistry



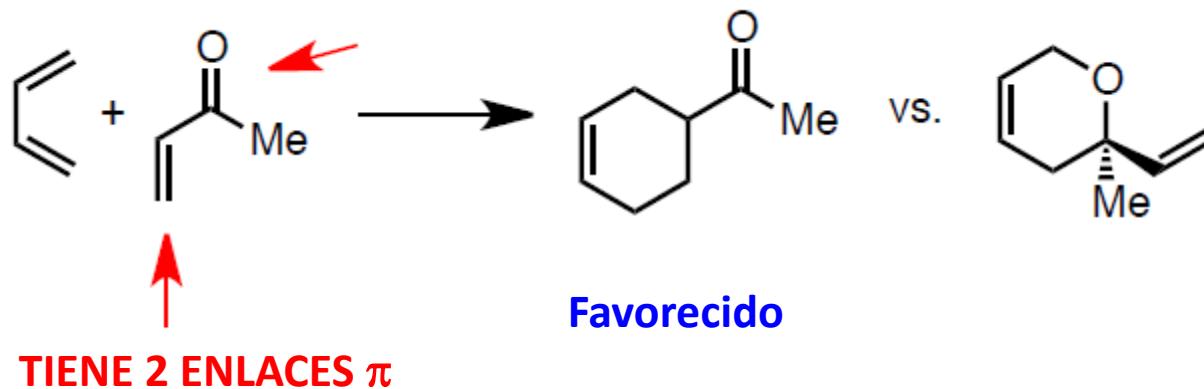
SELECTIVIDAD

Regioselectividad (en cual sitio de la molécula)



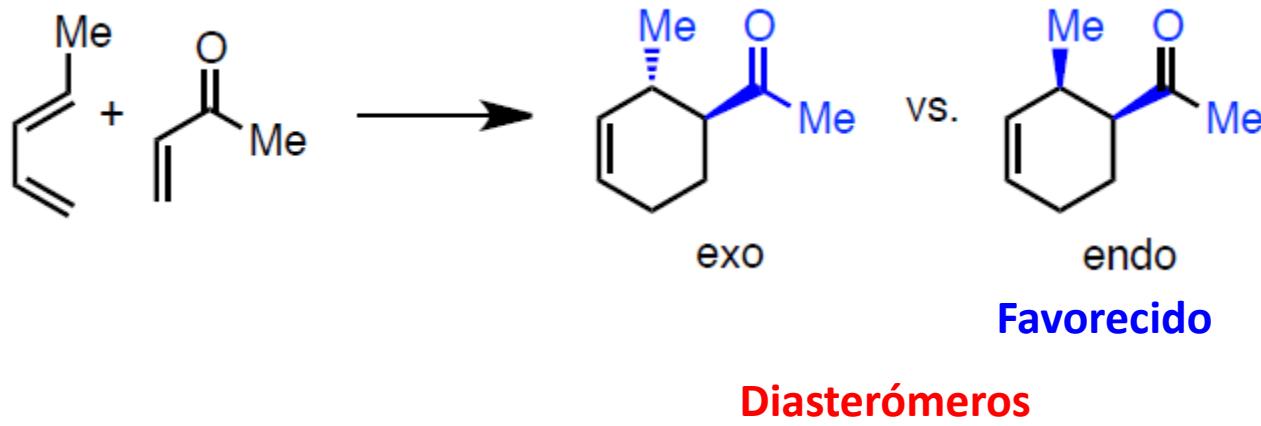
SELECTIVIDAD

Quimioselectividad (en cual grupo de la molécula)



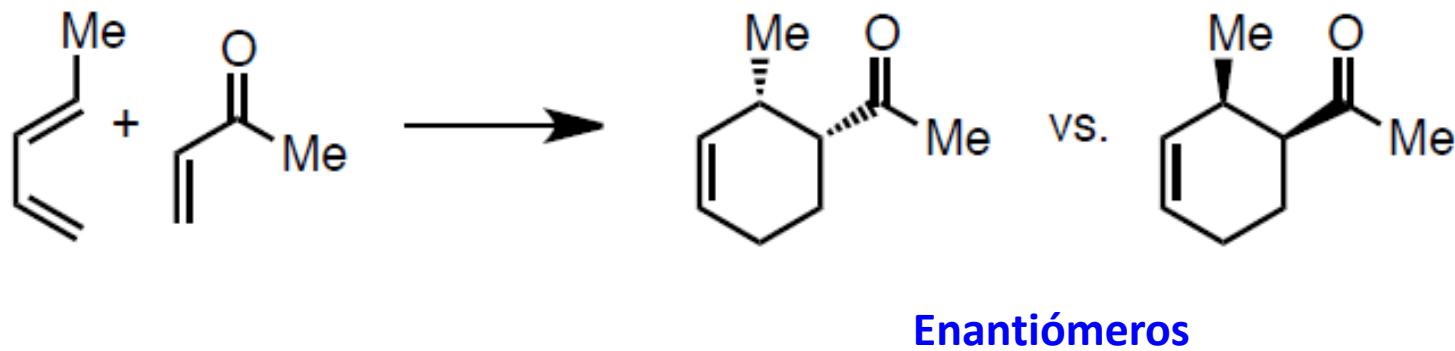
SELECTIVIDAD

Diastereoselectividad (cuál diastereoisómero)



SELECTIVIDAD

Enantioselectividad (cuál enantiómero)



¿Qué está descrito en la literatura?
¿Qué tan cercana es la analogía a la reacción que se quiere hacer?

1 hora en la biblioteca = 1 mes en el laboratorio

Exacto vs. Cercano

Si se acerca, considere:

- FG
- tamaño del anillo
- Sustituyentes
- estereoquímica

Todo puede afectar el resultado

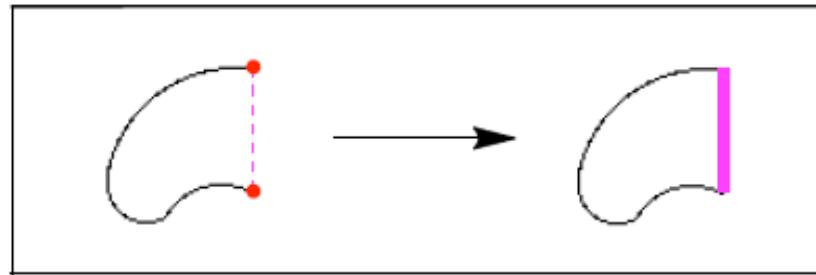


- Residuo generados
- Costo
- Toxicidad
- Contaminantes
- Seguridad
- Escala
- Materiales de partida disponibles
- Cuestiones de propiedad intelectual

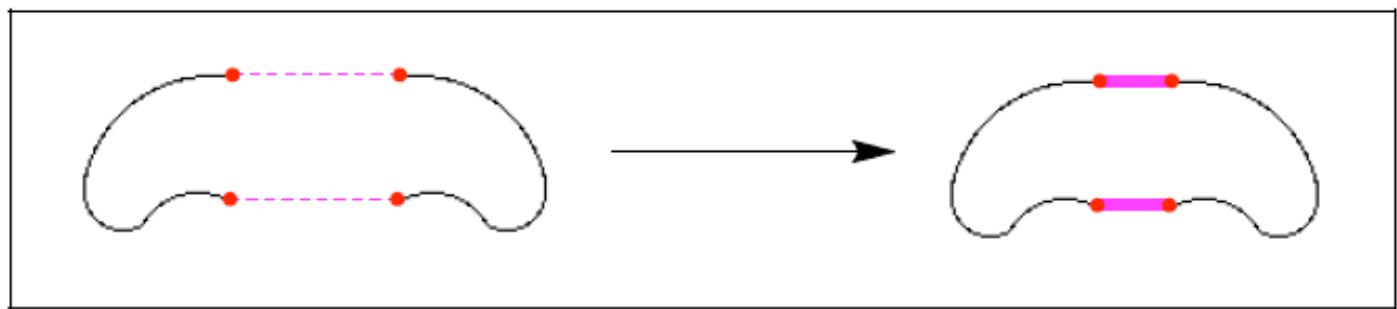


Estrategia para el ensamblaje de compuestos cíclicos

Ciclización

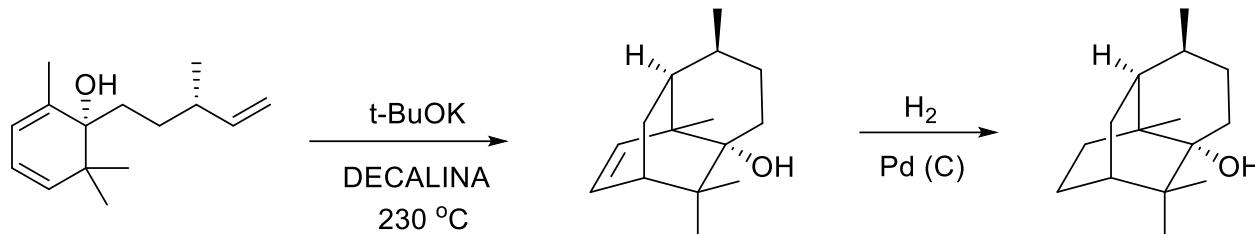


Anillación



Cicloadiciones concertadas
Anillación no concertada «un sola operación»
Estrategias de anillación en varios pasos





Ferdinand Näf and Günther Ohloff. A Short Stereoselective Total Synthesis of Racemic Patchouli Alcohol. Preliminary communication. *Helvetica Chimica Acta*, **1974**, 57, 1868–1870

Guang-Qiang Xu, Guo-Qiang Lin and Bing-Feng Sun. Concise asymmetric total synthesis of (–)-patchouli alcohol. *Org. Chem. Front.*, **2017**, 4, 2031–2033

Srikrishna, A.; Satyanarayana, G.. An enantiospecific total synthesis of (–)-patchouli alcohol. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 3992–3997



Otras directrices para retrosíntesis se dan a continuación:

1. Es mejor utilizar el enfoque convergente en lugar del divergente para muchas moléculas complejas.
2. De preferencia utilice solamente desconexiones que correspondan a desconectar enlaces C-C y C-X siempre que sea posible.
3. Desconectar para generar sintones fácilmente identificables mediante el uso de reacciones conocidas (transformar).
4. La síntesis debe ser corta.
5. Es mejor utilizar reacciones que no forman mezclas.
6. La atención se deberá centrar en la eliminación de estereocentros bajo estereocontrol. Se puede lograr el estereocontrol a través de un control mecanístico o bien por el control de la estereoquímica del sustrato.



¿Qué desconectar y que mantener?

DESCONECTAR

- 1) Para obtener fragmentos simétricos
- 2) Enlaces C–X (C–heteroátomo, ésteres, amidas, etc),
Enlaces dobles (E o Z),
Enlaces (de 1 a 3) alejados del grupo funcional
- 3) Enlaces que unan anillos con cadenas (así se produce un fragmento largo)

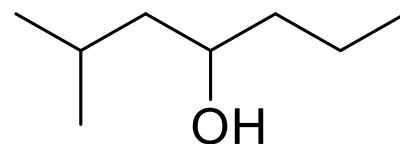
MANTENER

- 1) Grupos que forman parte de la estructura carboxílica (alquilo , arilo)
- 2) Estereocentros alejados (más de 3 C es alejado)
- 3) Enlaces de la cadena próximos a estereocentros



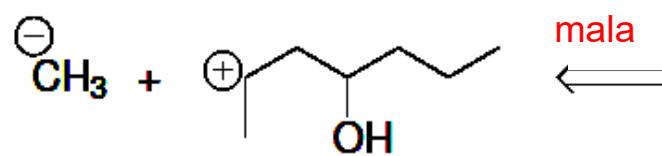
¿Dónde debería elegir para desconectar?

Las desconexiones muy a menudo tienen lugar en la posición inmediata adyacente (o muy cerca) a grupos funcionales presentes en la molécula objetivo

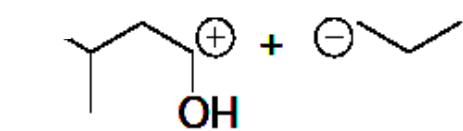
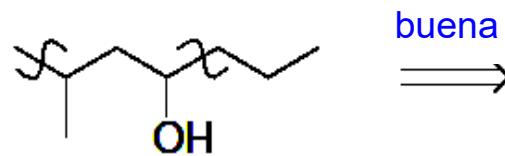


¿Cómo reconocer una buena desconexión?

Una buena desconexión simplifica visiblemente la molécula objetivo. De lo contrario, el reto de la síntesis no será nada fácil



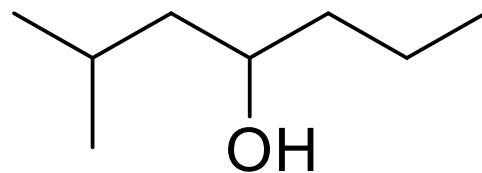
Nivel similar de complejidad a que la molécula objetivo



Los dos sintones son considerablemente más simples que la molécula objetivo



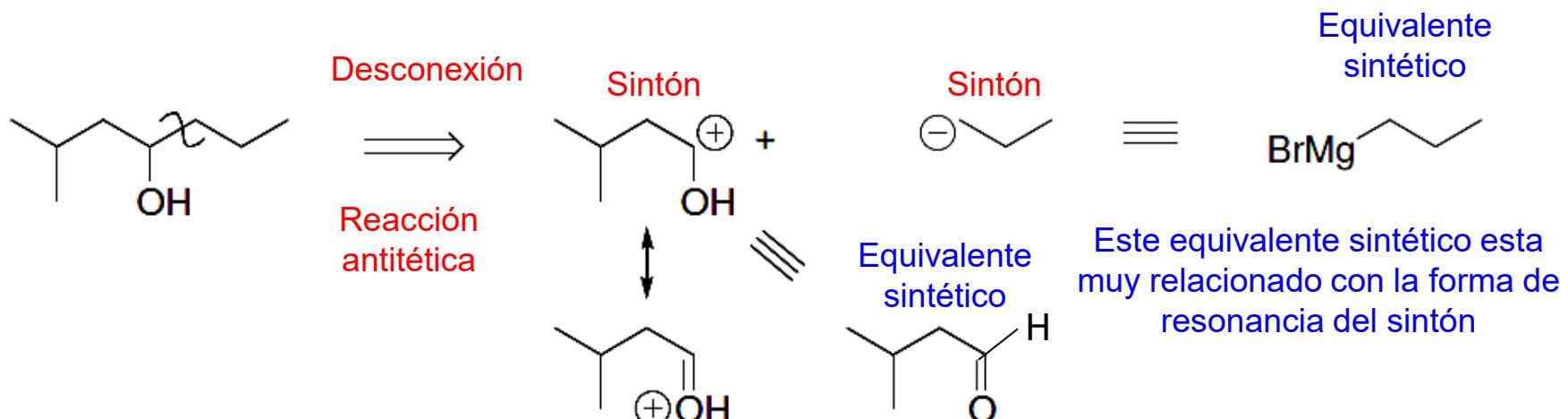
¿Cómo decido que síntón lleva que carga?



¿Cómo decido que síntón lleva que carga?

Un buen truco aquí es considerar si usted puede dibujar una forma de resonancia del síntón, la cual se parezca más a un verdadero intermedio ...

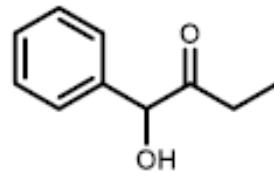
Si usted es capaz de hacerlo, es claro que ha hecho una buena elección de polaridad



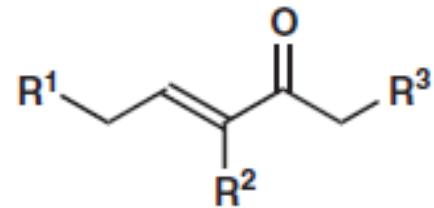
Reacción antitética:
la opuesta a la reacción
sintética



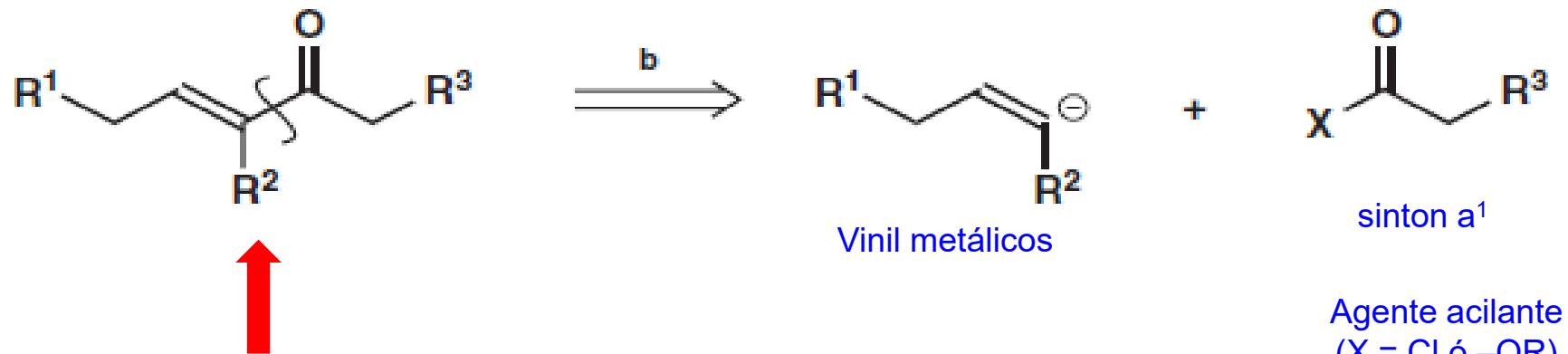
¿Cómo se podría obtener el siguiente compuesto?



Estrategias para la desconexión de enonas



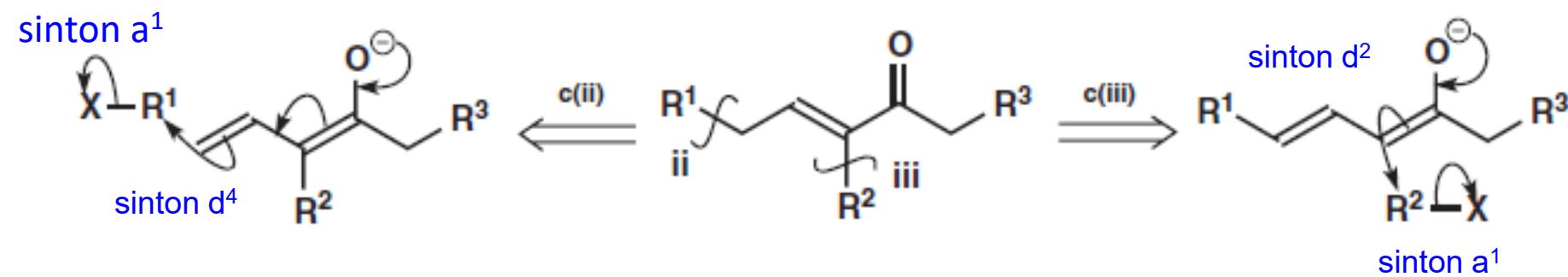
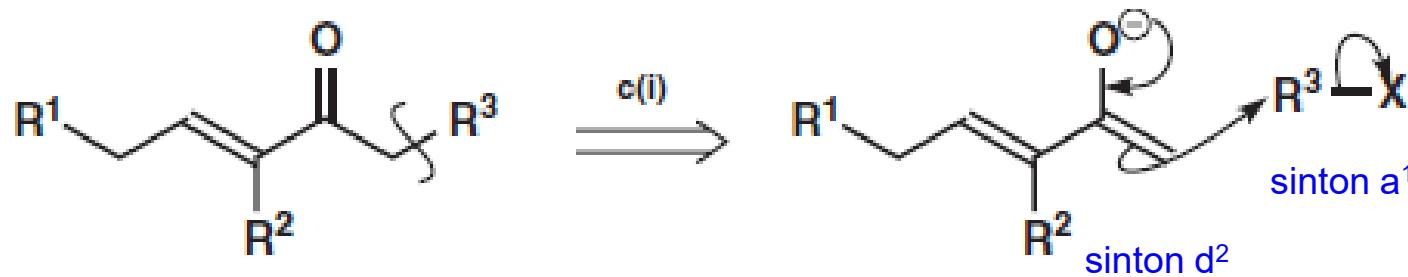
Acilación de un anión vinílico: sintón a¹



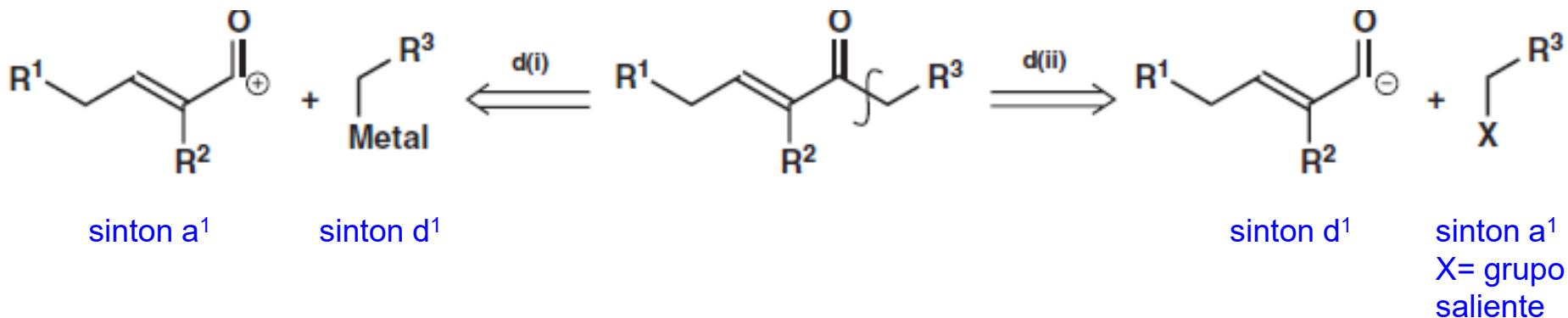
Agente acilante
(X = Cl ó -OR)



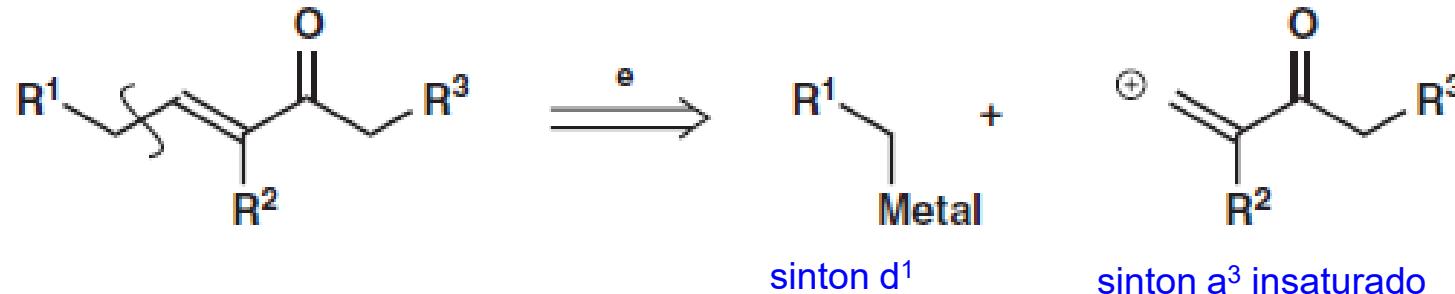
Desconexiones que involucran alquilación de enolatos: sintones d^2 y d^4



Desconexiones que involucran la acilación de compuestos organometálicos: sintones a^1 y d^1



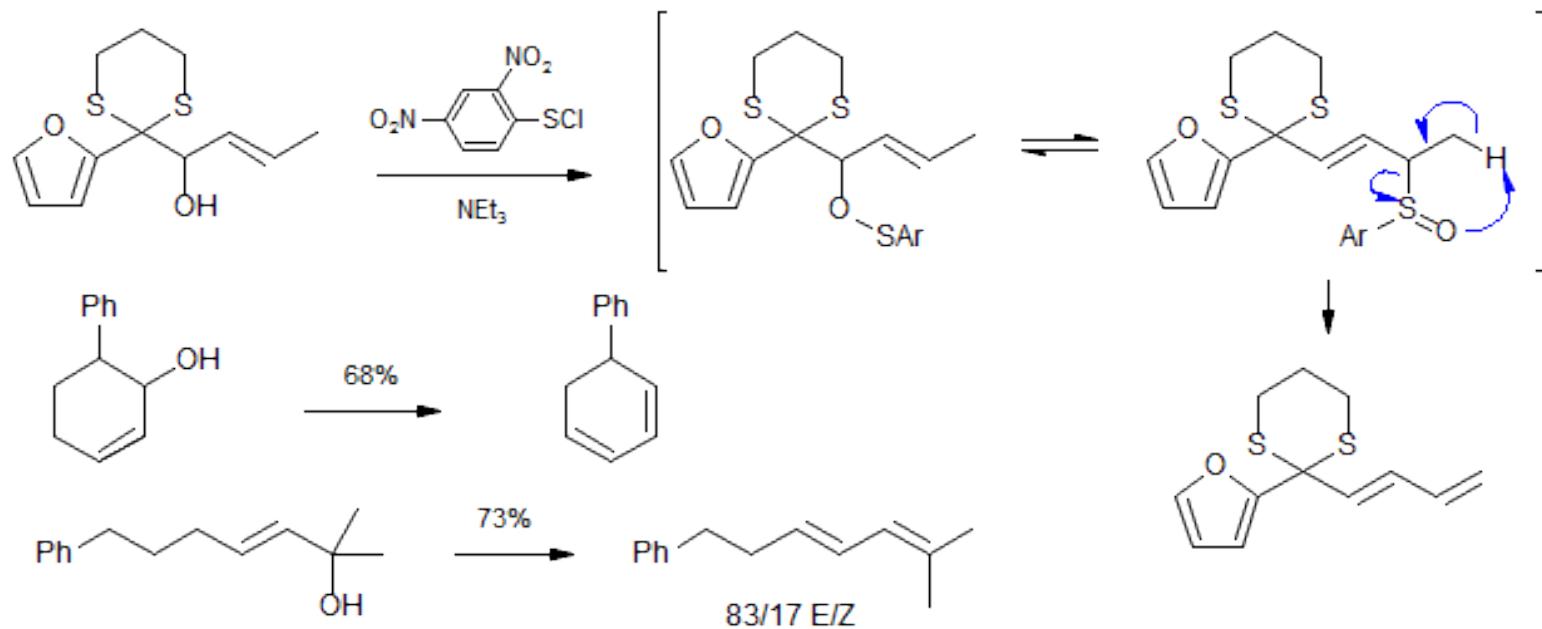
Desconexiones que involucran adición de Michael sin perdida del alqueno: sintones a^3 insaturados



Conversion of Allyl Alcohols to 1,3-Dienes

Sequential [2,3]Sigmatropic/syn-Elimination of Allyl Sulfenate

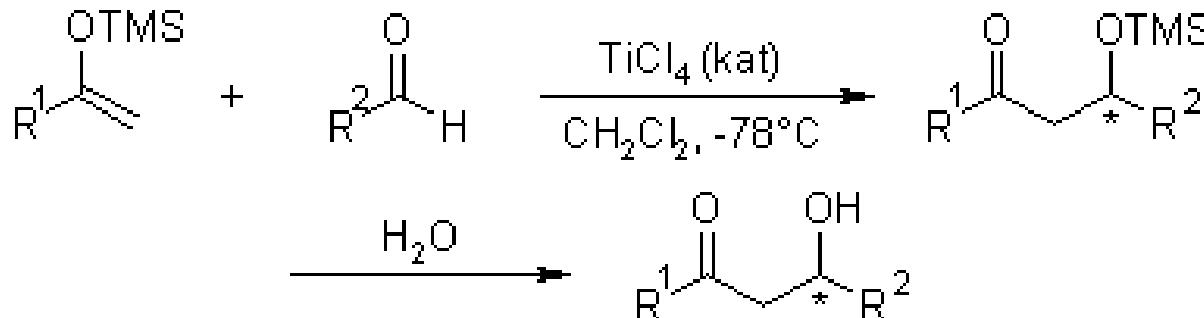
Reich, Reich, Wollowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7051.



<https://www2.chem.wisc.edu/areas/reich/chem547/4-pericyclic.htm>



Adición Aldólica de Mukaiyama

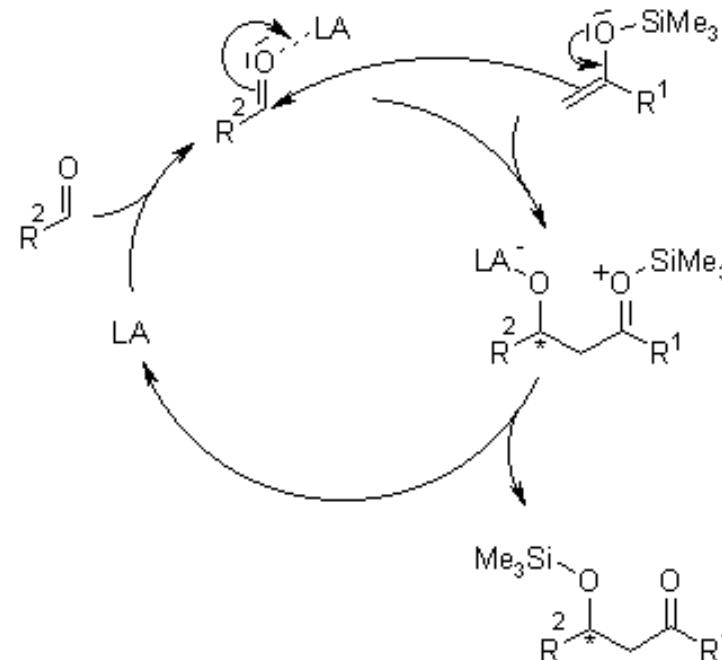


Mukaiyama, T.; Kobayashi, S. *Org. React.* **1994**, *46*, 1.

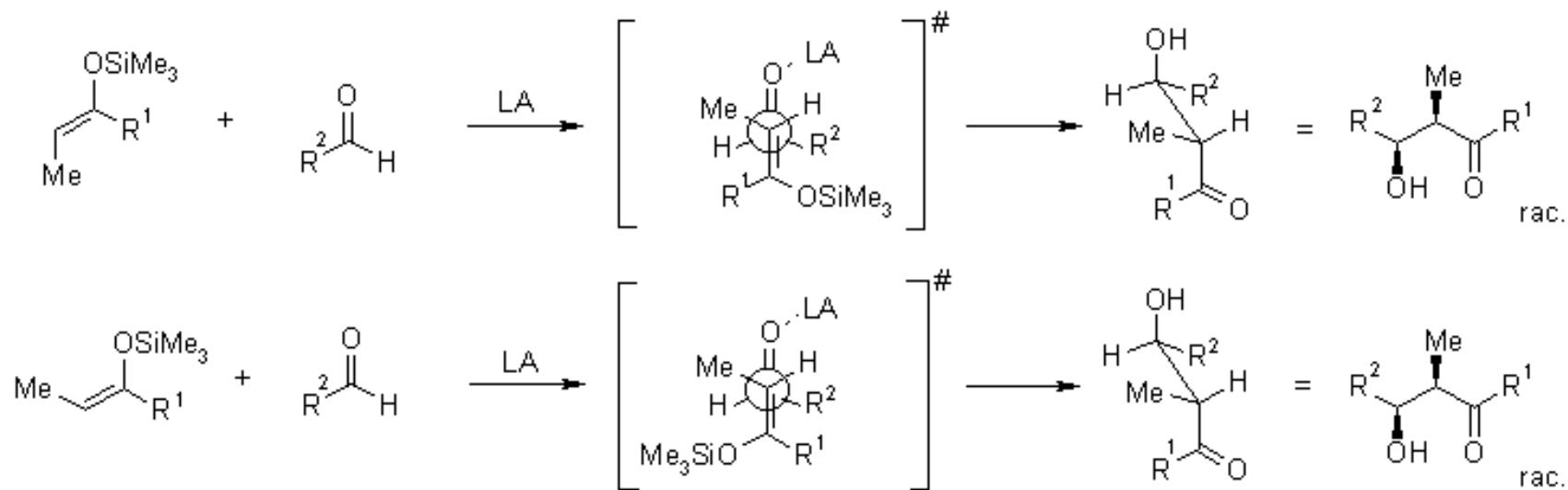
Mecanismo de la Adición Aldólica de Mukaiyama

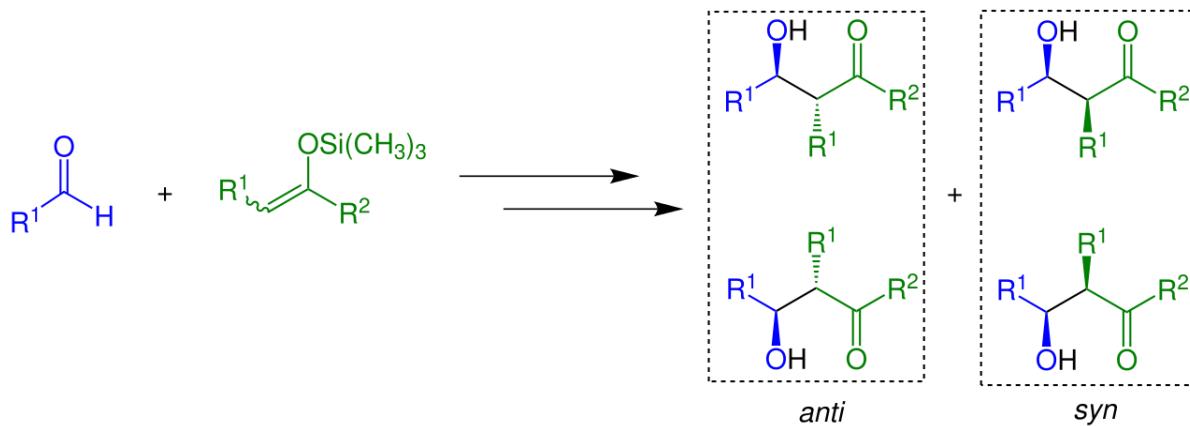


Teruaki Mukaiyama
(1927 – 2018)
Químico japonés

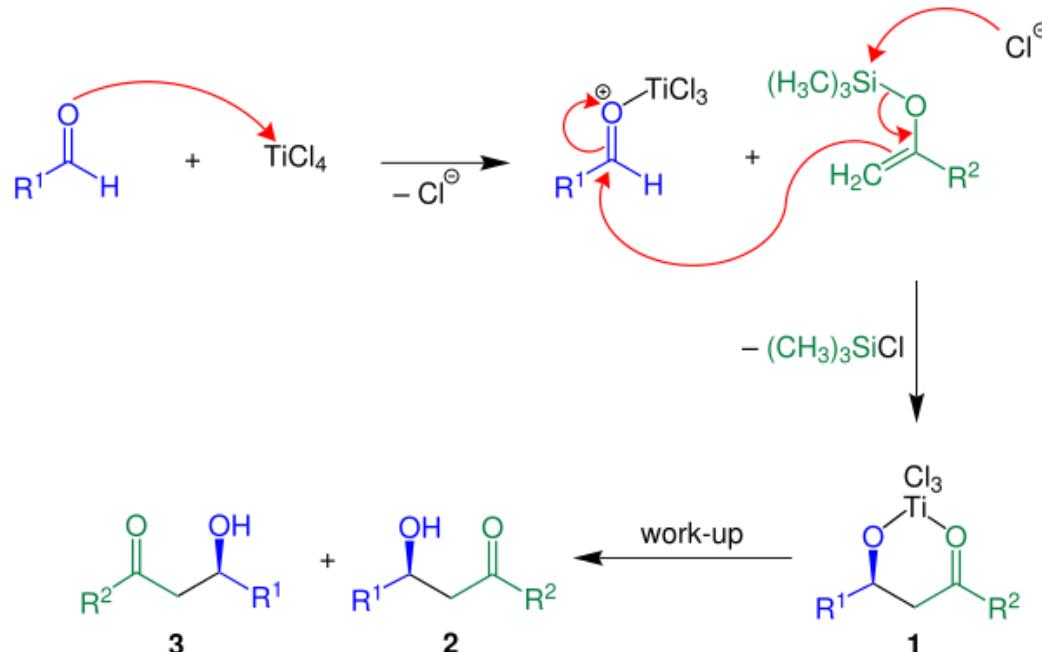


Se prefiere el estado de transición abierto, pero el resultado de la reacción (*sin* / *anti*) depende del tamaño de los sustituyentes y del ácido de Lewis empleado. Nuevos protocolos modificados permiten transformaciones selectivas *sin* o *anti* e incluso la preparación selectiva de enantiómeros.





https://en.wikipedia.org/wiki/Mukaiyama_aldol_addition#/media/File:Mukaiyama_Aldol-%C3%9Cbersichtsreaktion1.svg



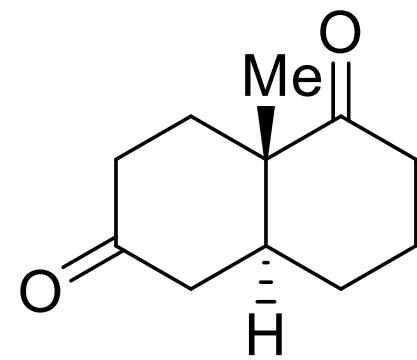
https://en.wikipedia.org/wiki/Mukaiyama_aldol_addition#/media/File:Mukaiyama_Aldol-%C3%9Cbersichtsreaktion2.svg



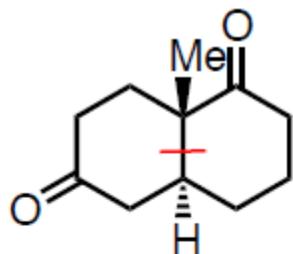
ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

- 1) Maximice la convergencia
- 2) Minimice el número de pasos
 - a) Busque múltiples ruta
 - b) Evite la interconversión de grupos funcionales (FGI) y grupos protectores, tanto como sea posible
- 3) Adiciones **FG** si estos pueden ayudar
- 4) Los enlaces **C-X & C-CX** es usual que sean buenas desconexiones
- 5) Desconecte estereocentros cuando sea posible (elimínelos)
- 6) Minimice los anillos de tamaño medio y grandes (o tenga a la mano un buen plan)



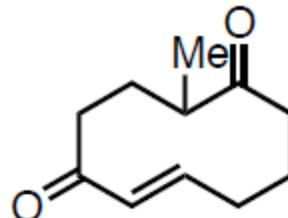


6) Minimice los anillos de tamaño medio y grandes (o tenga a la mano un buen plan)



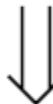
Cetona de Wieland-Miescher

Michael
⇄

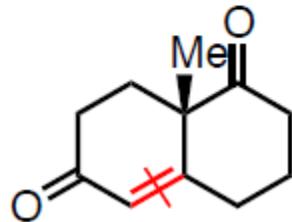


Desconexión pobre: anillo de 10 miembros

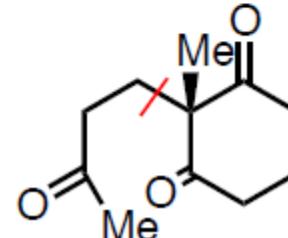
H_2 ó
 H^-



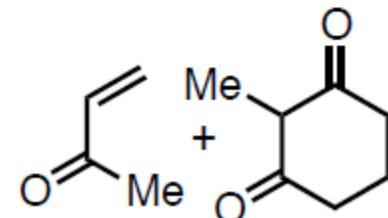
Adición de grupo funcional
(FGA)



aldol
base



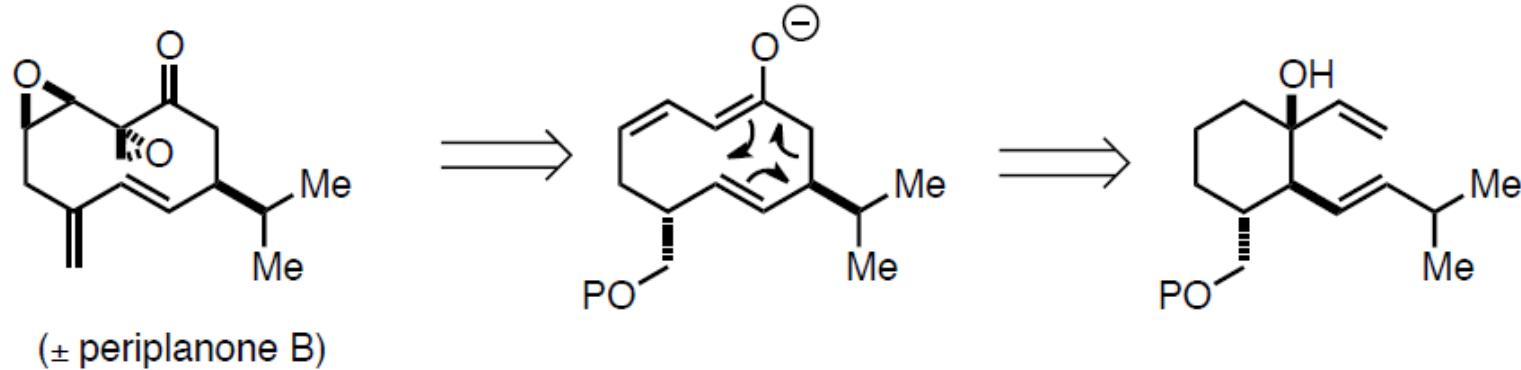
Michael
base



Anillación de Robinson

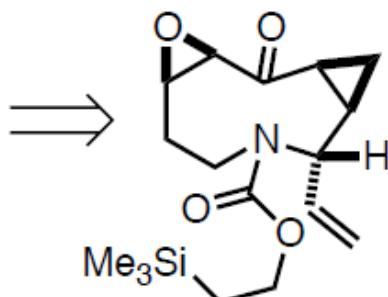
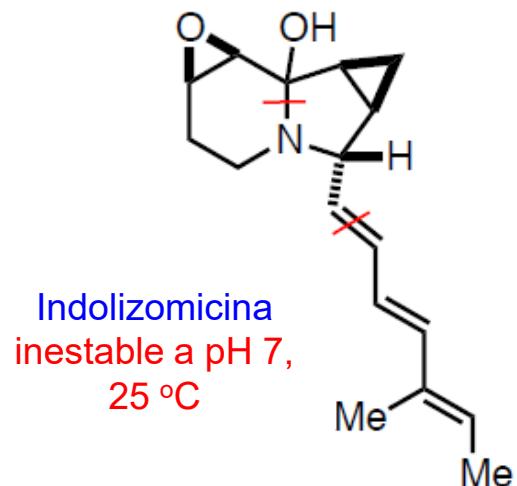


6) Minimice los anillos de tamaño medio y grandes (o tenga a la mano un buen plan)

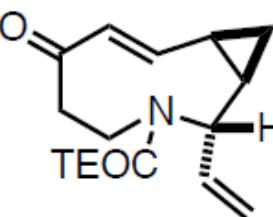


WC Still JACS, 1979, 101, 2493

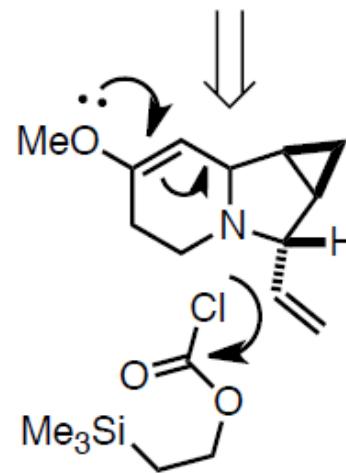




FGI



N-TEOC =
2-trimethylsilyl-
ethoxycarbonyl

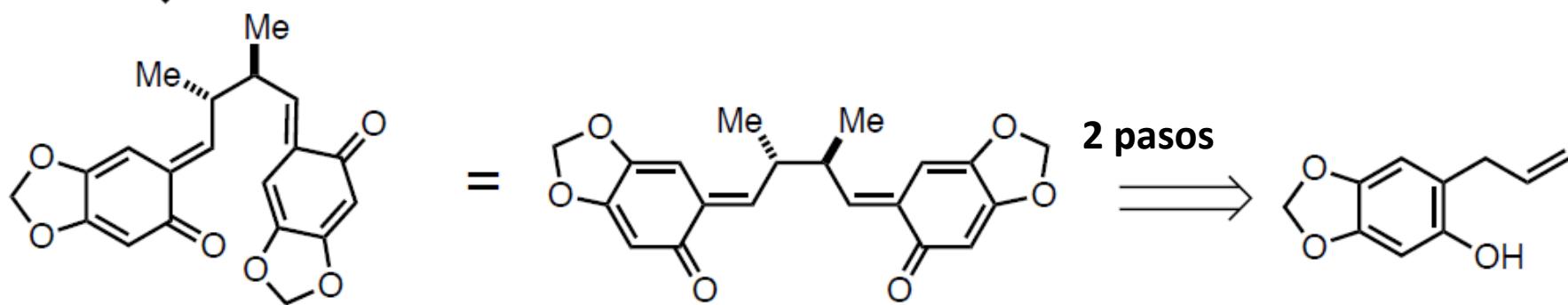
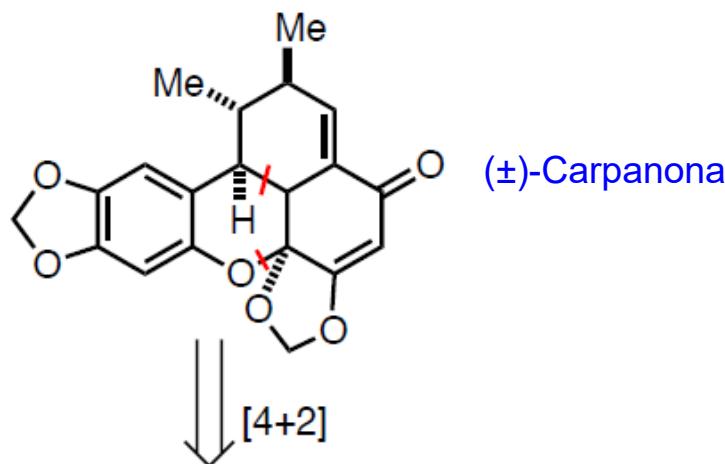


Nota: la molécula requiere de una
desconexión de un anillo medio. Es
necesario tener un buen plan de síntesis

Danishefsky (Columbia
JACS, 1990, 112, 2003)



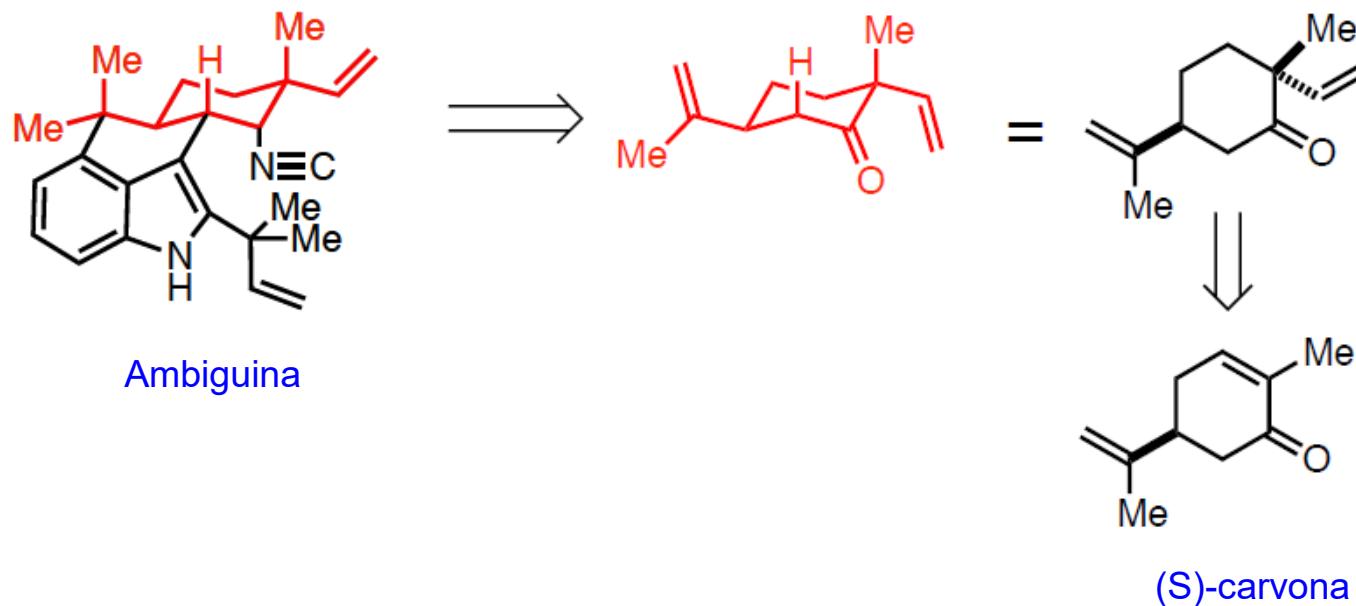
8) Reconozca la simetría interna



O.L Chapman
JACS, 1971, 93, 6696



9) Identifique fragmentos de moléculas dentro de la estructura

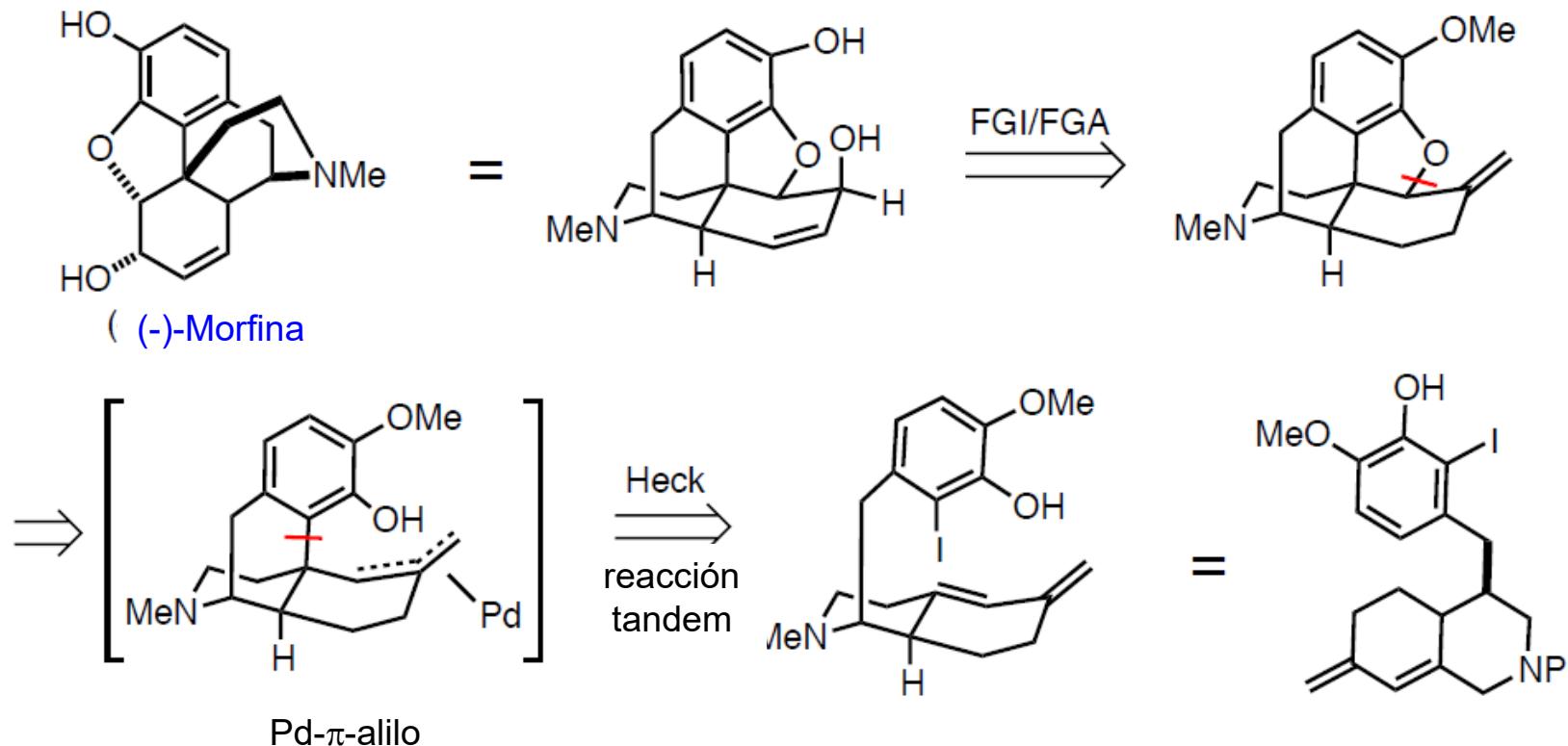


LA (S)-carvona proviene de las semillas de alcaravea. La obtención de los centros quirales ya existentes en materias primas fácilmente disponibles como en los productos naturales a menudo se llama estrategia de "pool quiral"

Baran (Scripps), *Nature*, 2007, 446, 404



10) Use la topología (forma) de la molécula para guiar desconexiones



Haga el modelo de la
molécula

Overman (Irvine)
Pure & Applied Chem 1994, 66, 1423



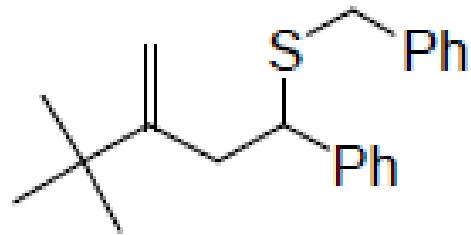
Estrategias sintéticas básicas

- 1) Compruebe si los sintones que usted sugiere, le permiten ver un paso obvio hacia adelante
- 2) Trate de hacer un "mapeo" de los sintones en porciones de la molécula objetivo. Si usted puede encontrar en qué lugar encaja un sintón "en el rompecabezas", entonces a continuación ya puede preocuparse adecuadamente la organización de las reacciones apropiadas para establecer la conectividad
- 3) Si estos métodos no funcionan, lleve a su molécula objetivo para romper enlaces yendo hacia atrás, una reacción a la vez. Con cada paso hacia atrás, para ver si ahora es más evidente cómo ir hacia adelante desde los materiales de partida. Intentar poner los pasos más complicados hacia el final de su síntesis



APROXIMACIÓN ENTRENAMIENTO / REFLEJO

En algunos casos, no es difícil ver a una molécula objetivo e inmediatamente ver las transformaciones funcionales clave . Usted encontrará que este enfoque "fácil" se producirá con mayor frecuencia como lo hace la práctica continua de problemas, así como lo será el estudio de transformaciones sintéticas



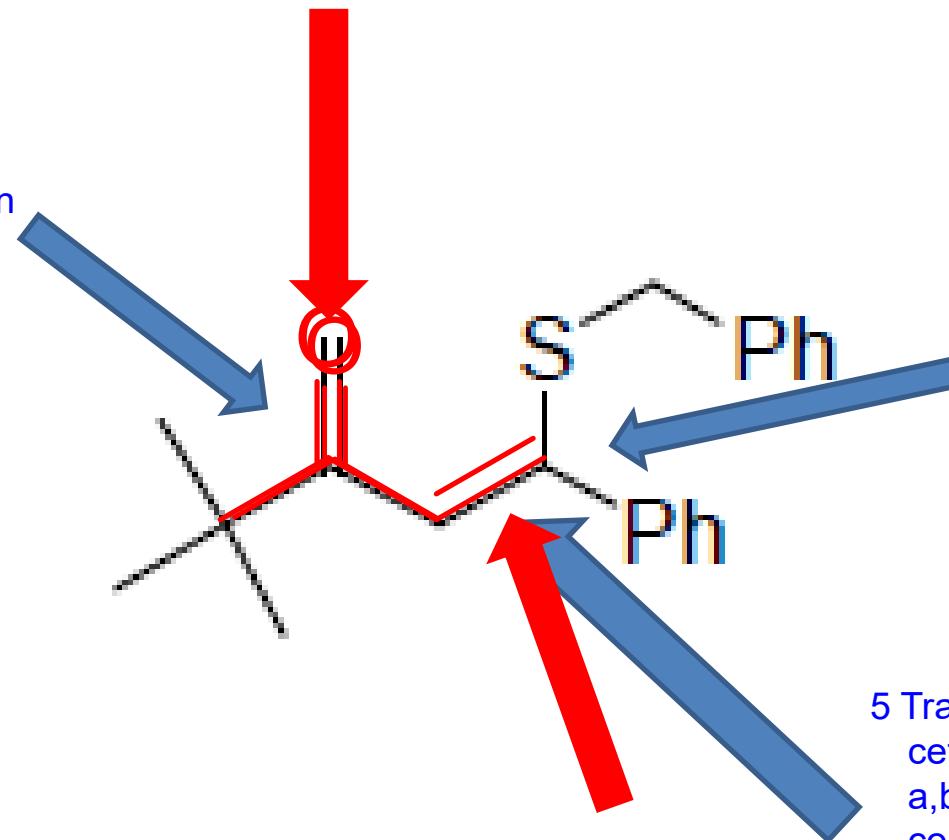
2 Formalmente un grupo carbonilo

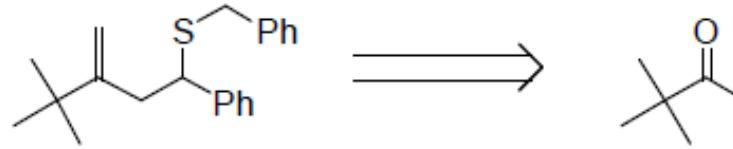
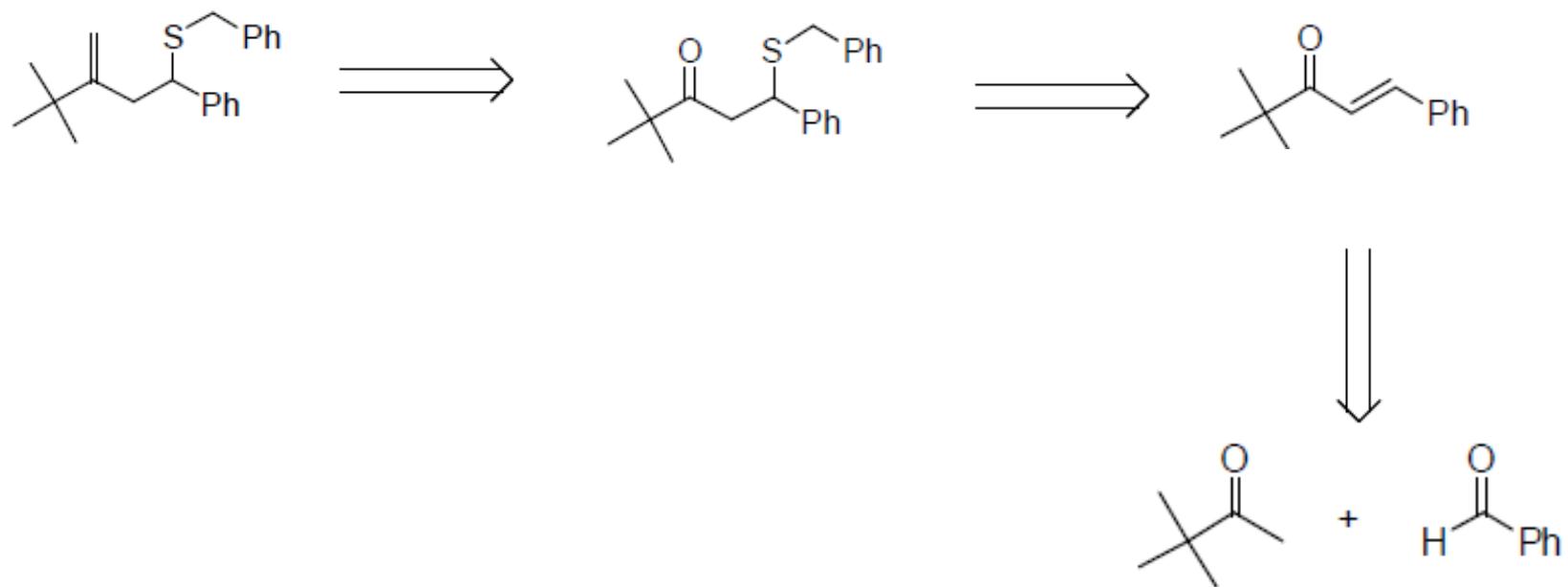
1 Transformada para una olefina terminal: Olefinación de Wittig

3 Transformada para un carbonilo funcionalizado en b: adición de Michael

5 Transformada para una cetona a,b-insaturada: condensación aldólica

4 Formalmente una cetona a,b-insaturada





SÍNTESIS

