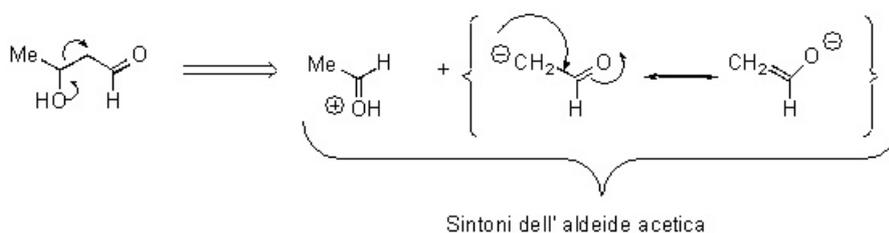


L'Analisi Retrosintetica: un Approccio Razionale alla Sintesi Organica - II parte

RITA MENICAGLI (*)

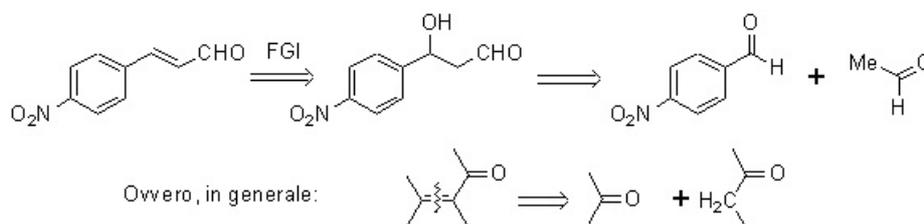
In un lavoro pubblicato nel precedente numero di CnS è stato introdotto il problema dell'Analisi Retrosintetica e sono stati analizzati alcuni esempi: Riprendiamo il discorso dal punto in cui è stato interrotto.

Negli esempi sino ad ora mostrati, la disconnessione è sempre stata promossa da un solo gruppo funzionale ma, aumentando la complessità molecolare, possono essere presi in considerazione anche altri approcci retrosintetici nei quali due o più gruppi funzionali, non necessariamente adiacenti, cooperano al processo di disconnessione. Un esempio di disconnessione nella quale intervengono due funzionalità è mostrato nello Schema 19 dove, a partire ancora una volta dalla funzionalità alcolica del 3-idrossibutanale, con l'usuale tecnica di scissione del legame, viene facilmente individuata la metodologia di sintesi: una reazione di condensazione aldolica.



Schema 19

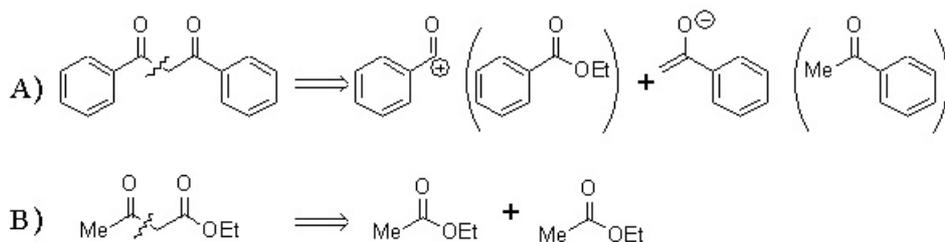
Quanto mostrato nello Schema 19, è ovviamente estrapolabile a tutte le altre classi di composti che si ottengono mediante reazioni correlate alla condensazione aldolica (anioni enolato + substrati carbonilici) compresi anche i derivati carbonilici α,β -etilenici (Schema 20).



Schema 20

In questo contesto devono essere ricordati anche i composti 1,3- ed 1,5-dicarbonilici che costituiscono intermedi di grande valore nella sintesi organica; l'approccio retroanalitico più semplice ed immediato di tali sistemi suggerisce reazioni di condensazione che, effettivamente, rappresentano il modo migliore per prepararli.

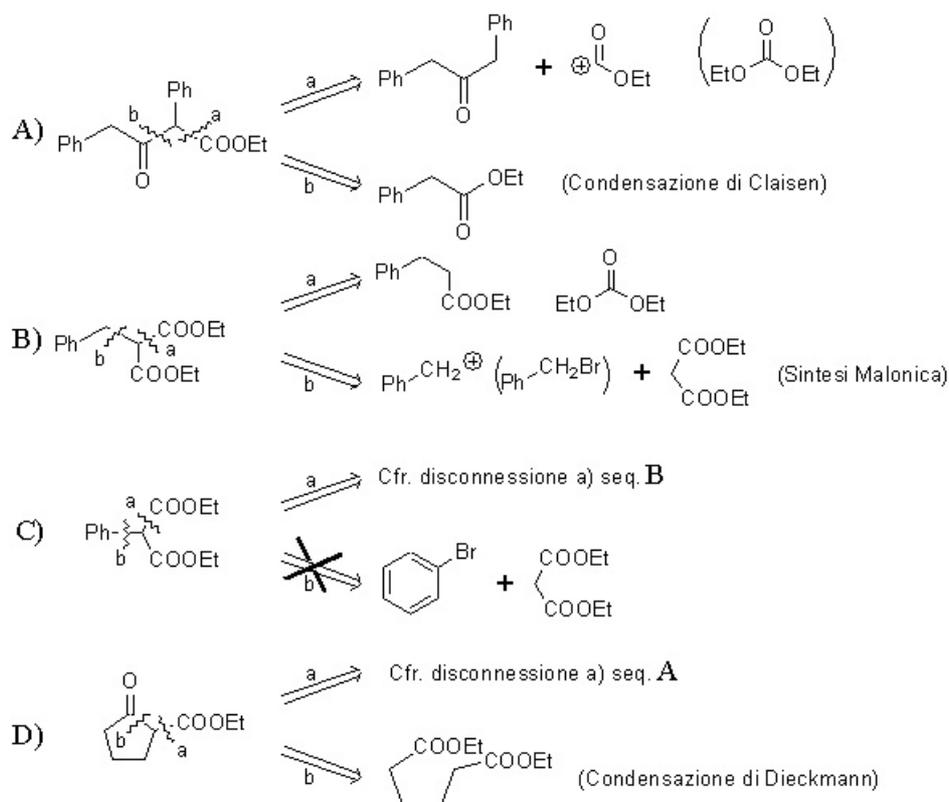
La retroanalisi (Schema 21, seq. **A**) dell' 1,3-difenil-1,3-propanone è un valido esempio; di fatto, per questa molecola si potrebbero pensare due diverse disconnessioni: 1) la scissione del legame Ph-CO (riconducibile ad una reazione di acilazione di Friedel-Crafts) ovvero 2) quella del legame CO-CH₂ che individua la reazione di condensazione tra un estere non enolizzabile (benzoato d'etile) e l'acetofenone, metodologia che viene effettivamente utilizzata per la sintesi. Con lo stesso approccio può essere trattato un β -chetoestere (Schema 21, seq. **B**) ed il risultato che si ottiene è la reazione di condensazione di Claisen degli esteri.



Schema 21

(*) Dipartimento di Chimica e Chimica Industriale
Università degli Studi di Pisa, Via Risorgimento, 35 - 56126 Pisa

Come è già stato fatto osservare, la retroanalisi suggerisce metodologie di sintesi e stimola la fantasia ma la conoscenza delle reazioni è sempre necessaria sia per condurre una corretta antitesi che per garantire il successo della sintesi. A questo proposito, rimanendo nel settore delle reazioni di condensazione,⁹ si possono esaminare gli esempi proposti nello Schema 22.



Schema 22

Il caso **A**) propone due vie sintetiche alternative e percorribili anche se la condensazione di Claisen è certamente più semplice, dal punto di vista sperimentale, dell' α -funzionalizzazione di un chetone; osservazioni analoghe possono essere fatte anche per il caso **B**): la sintesi malonica (b) è sperimentalmente un processo più facile dell' α -funzionalizzazione di un estere (a); nel caso **C**) la disconnessione (b), che suggerisce la sintesi malonica è stata scartata in quanto la reazione di sostituzione nucleofila sugli alogenuri arilici richiede condizioni sperimentali particolari*; per quanto concerne il caso **D**) la retro-analisi propone, ancora una volta, due vie alternative: l' α -funzionalizzazione di un chetone (a), processo già commentato e un' interessante condensazione intramolecolare di un 1,6-diestere (b), processo preferito sia per la preparazione del target che del suo omologo cicloesanoico.

Anche i sistemi 1,5-dicarbonilici offrono interessanti spunti di discussione ma, prima di affrontare i problemi connessi con la loro retroanalisi è, a mio parere necessario, richiamare alcune peculiarità della reazione di condensazione (reazione di Michael) che viene usualmente utilizzata per la loro preparazione.

Tutte le reazioni di condensazione viste avvengono per interazione tra un anione enolato (nucleofilo) ed un substrato carbonilico (elettrofilo); tenendo presente che un sistema di elettroni π è in grado, mediante la risonanza, di delocalizzare una carica di un atomo adiacente, è ragionevole attendersi che la reattività di un atomo di carbonio carbonilico possa essere trasferita (principio di vinilogia) all' atomo di carbonio in posizione b se il substrato è α,β -etilenico (Figura 6).

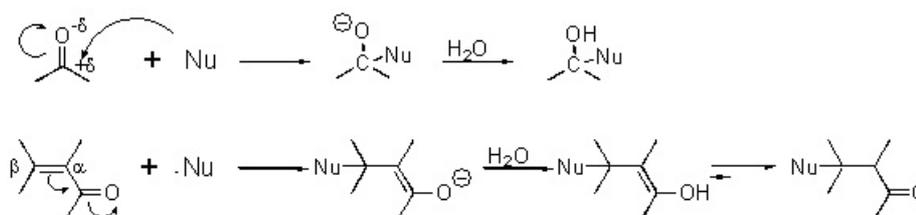


Figura 6

106 * La reazione deve essere condotta in presenza di basi sufficientemente forti (NaNH_2) da assicurare la conversione del bromobenzene in benzino che, reagendo con l' anione enolato, fornisce, dopo idrolisi della miscela di reazione, l' usuale prodotto della reazione di condensazione malonica.

Su questa base l'addizione (reazione di Michael o addizione coniugata) di un anione enolato ad un derivato carbonilico α,β -etilenico (accettore di Michael) condurrà ad un sistema 1,5-dicarbonilico (Figura 7).

Il successo della reazione di Michael dipende dalla facilità di enolizzazione del partner carbonilico e quindi, ad esempio, i β -chetoesteri che sono substrati molto più acidi ($pK_a \cong 11$) dei corrispondenti chetoni ($pK_a \cong 20$) assicurano rese migliori; d'altra parte la possibilità di decarbossilazione del prodotto finale permette la rimozione della funzionalità attivante (Schema 23).

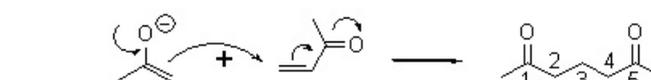
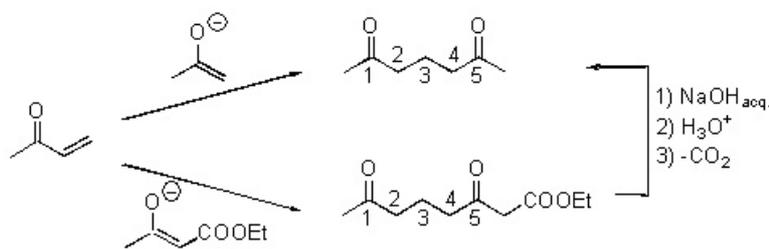


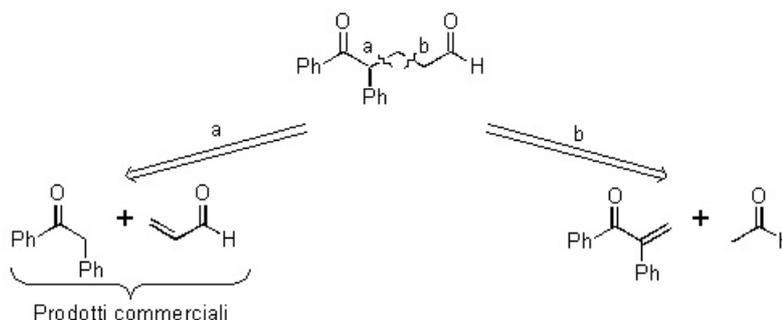
Figura 7



Schema 23

In analisi retrosintetica la sostituzione di un anione enolato con quello di un substrato più facilmente enolizzabile sarà indicata con "attivazione".

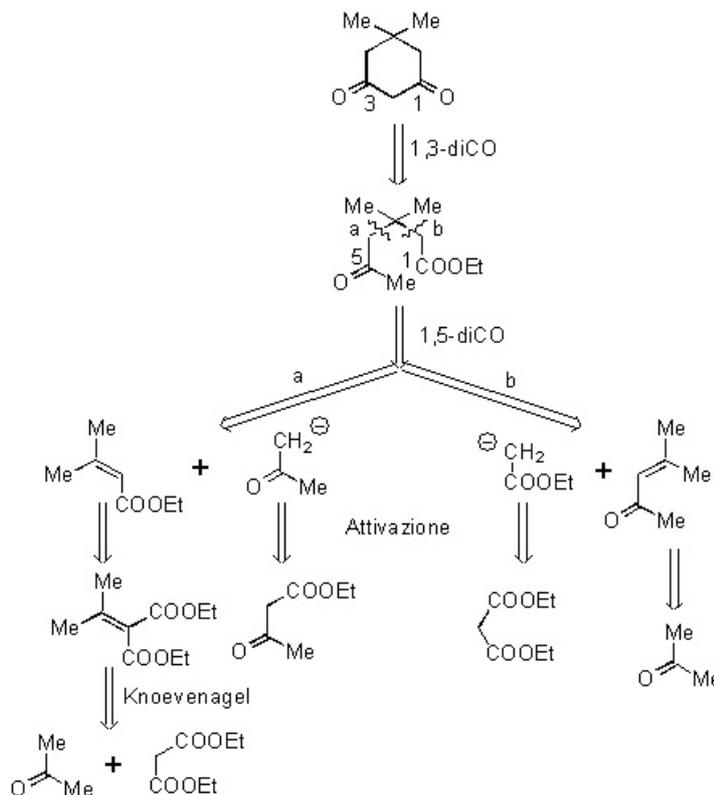
Con i substrati 1,5-dicarbonilici sono sempre possibili due disconnessioni (ad eccezione del caso banale di un composto simmetrico) che difficilmente sono di utilità sintetica paragonabile (Schema 24).



Schema 24

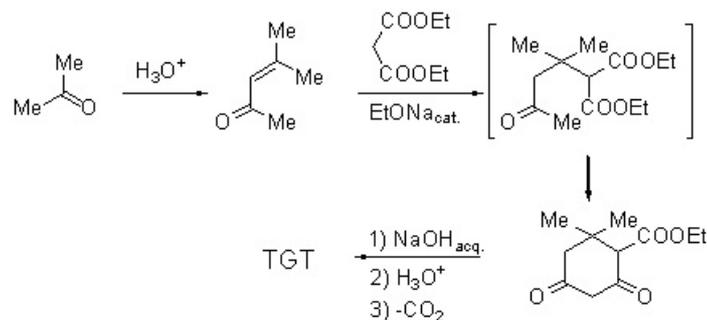
Il confronto delle vie sintetiche suggerite dalla retroanalisi del 4,5-difenil-5-chetopentanal (Schema 24) mostra che, mentre la disconnessione (a) conduce a precursori commercialmente disponibili (fenilacetone ed acroleina), l'altra (b) risulta più lunga ed elaborata in quanto l'accettore di Michael dovrebbe essere preparato per metilazione del fenilacetone. In questo caso, dal punto di vista delle condizioni sperimentali della reazione di Michael, entrambe le sequenze sarebbero accettabili perché propongono substrati carbonilici facilmente enolizzabili.

Nello Schema 25, è riportata l'analisi retrosintetica del 5,5-dimetilcicloesano-1,3-dione (Dimedone) che, oltre a mostrare più casi di condensazione mostra anche il problema dell'attivazione sia di un estere (acetato? malonato) che di un chetone (acetone? acetilacetato) scarsamente enolizzabili. Quanto riportato nello Schema 25 indica che la realizzazione della sequenza sintetica suggerita dalla retrosintesi (b) è certamente più breve dell'altra anche se entrambe non mostrano problemi particolari.



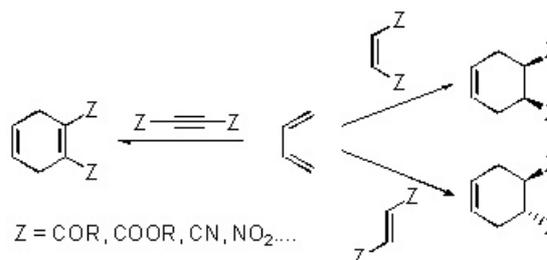
Schema 25

È, in ogni caso, interessante notare come la procedura di sintesi descritta¹⁰ (Schema 26) sia effettivamente molto semplice in quanto, nelle condizioni sperimentali della reazione di Michael il chetodiester ciclizza e fornisce direttamente il 5,5-dimetil-4-carbossietilcicloesano-1,3-dione che viene successivamente saponificato e decarbossilato (Schema 26)¹⁰.



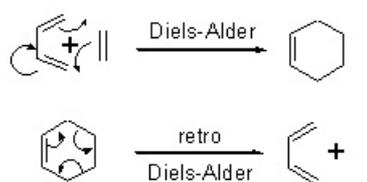
Schema 26

Prendendo spunto da quest'ultimo esempio di sintesi di un prodotto di natura cicloesamica, deve essere ricordato anche un altro importante approccio alla sintesi di tali sistemi basato sulla reazione di cicloaddizione di Diels-Alder che, a partire da un diene ed un dienofilo (alchene o alchino) conduce rispettivamente a derivati cicloesenici o cicloesa-1,3-dienici (Schema 27).*



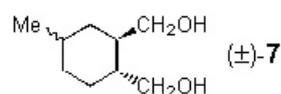
Schema 27

Come è mostrato nello Schema 27, peculiare di questa reazione è il decorso stereochimico che è strettamente correlato alla stereochimica del dienofilo; in analisi retrosintetica la disconnessione dell'anello cicloesenico viene effettuata in modo da ripristinare il diene ed il dienofilo mediante uno spostamento elettronico opposto a quello responsabile della formazione dei legami C-C nella reazione di cicloaddizione (Schema 28).



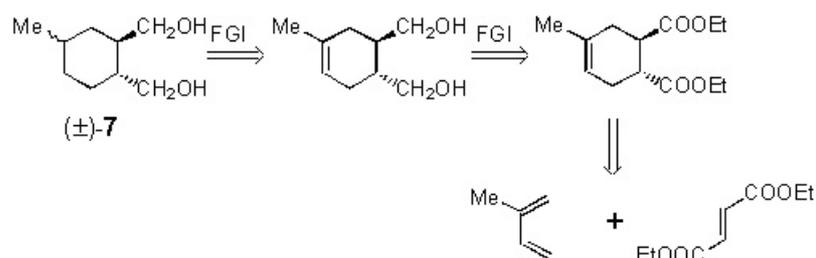
Schema 28

La progettazione di uno schema di sintesi del (±)1,2-diidrossimetil-4-metilcicloesano (7) co-stituisce un esempio significativo di retroanalisi che prende in considerazione, proprio, come passaggio chiave, una reazione di Diels-Alder.



Composto (±)-7

Osservando il composto 7 si nota che, mentre non interessa la relazione configurazionale dell'atomo di carbonio metilstituito, è precisata la geometria *trans* tra i due raggruppamenti idrossimetilenici. La struttura cicloesamica del substrato, ma soprattutto la sua stereochimica propone, per la sua sintesi, l'uso della reazione di cicloaddizione di Diels-Alder anche se 1) il residuo cicloesamico è saturo e 2) non sono presenti i classici sostituenti elettronattrattori (Z) utili per il successo della reazione.



Schema 29

108 non sono presenti i classici sostituenti elettronattrattori (Z) utili per il successo della reazione.

* La reazione decorre con rese particolarmente elevate quando i dienofili sono caratterizzati da sostituenti (Z) elettronattrattori.

Come mostrato nello Schema 29 è possibile ovviare a questi problemi mediante opportune variazioni di gruppo funzionale ed individuare così le necessarie reazioni per realizzare la sintesi di (\pm)-**7** (Schema 30).¹¹

Un altro interessante esempio è fornito dall'analisi (Schema 31) e dalla relativa sintesi (Schema 32) della (\pm)-Fencamfamina (**8**) un farmaco con attività stimolante e caratterizzato da una struttura biciclica.

Anche in questo caso la presenza di un anello ciclo-esanico e la stereochimica *trans* dei sostituenti inducono a pensare alla reazione di cicloadizione; su questa base le variazioni di gruppo funzionale vengono pensate allo scopo di introdurre un opportuno Z elettronattrattore [ammina secondaria \rightarrow ammina primaria \rightarrow nitrogruppo(Z)] e quindi il necessario doppio legame.

Sebbene sia il ciclopentadiene che l'1-nitro-2-feniletilene siano prodotti commerciali è stata eseguita anche la retrosintesi di quest'ultimo in quanto mostra una interessante applicazione della reazione di condensazione aldolica (condensazione nitroaldolica o reazione di Henry).

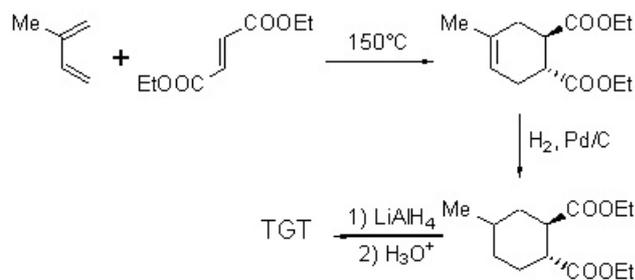
La sintesi,¹² condotta secondo la strategia individuata, è completata dalla reazione di aminazione riduttiva necessaria per ottenere l'ammina secondaria.

Per concludere questa breve ed ovviamente incompleta presentazione delle potenzialità dell'analisi retrosintetica può essere interessante mostrare come, con questa tecnica, si possano ricavare anche spunti per intraprendere nuove indagini.

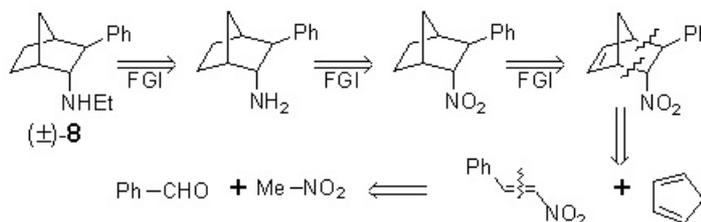
Gli acidi 3-aril-4-amminobutirrici sono composti caratterizzati da attività farmacologica e, poiché la maggior parte delle loro procedure di sintesi è coperta da brevetti industriali, è facile rendersi conto che l'individuazione e la messa a punto di nuove metodologie di sintesi è una interessante occasione di ricerca.

A questo proposito l'analisi retrosintetica può costituire un momento di riflessione dal quale trarre nuovi spunti.

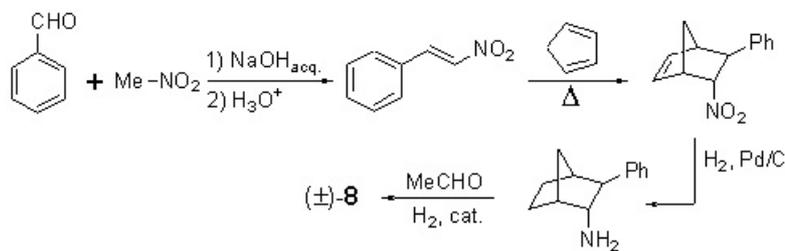
Analizzando, ad esempio, l'acido (\pm)-3-*p*-clorofenil-4-amminobutirrico (**9**) (Baclofen), un rappresentante della famiglia dei miorilassanti, la prima osservazione che si può fare riguarda il raggruppamento amminico e la necessità di introdurlo nello stadio finale della sintesi; in retroanalisi, questo equivale a trasformarlo in altre funzionalità che possono essere convertite in ammine primarie (Figura 8).



Schema 30



Schema 31



Schema 32

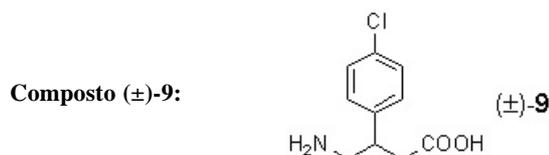
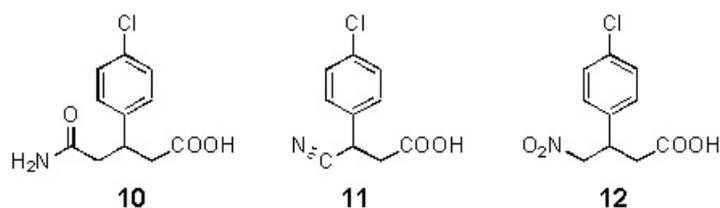


Figura 8

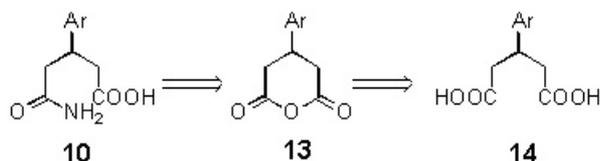
Tra le molte possibilità quelle indicate in Figura 8 appaiono come le più interessanti in quanto la loro presenza in molecola individua ulteriori strutture (10-12) di particolare interesse per la retroanalisi.

Anche se la sintesi della semi-ammido 10 può, a prima vista, apparire problematica, di fatto, se si considera la posizione relativa dei due gruppi funzionali, risulta immediata la sua preparazione per aminolisi dell'anidride 13 a sua volta accessibile per disidratazione del diacido 14 (Schema 33).

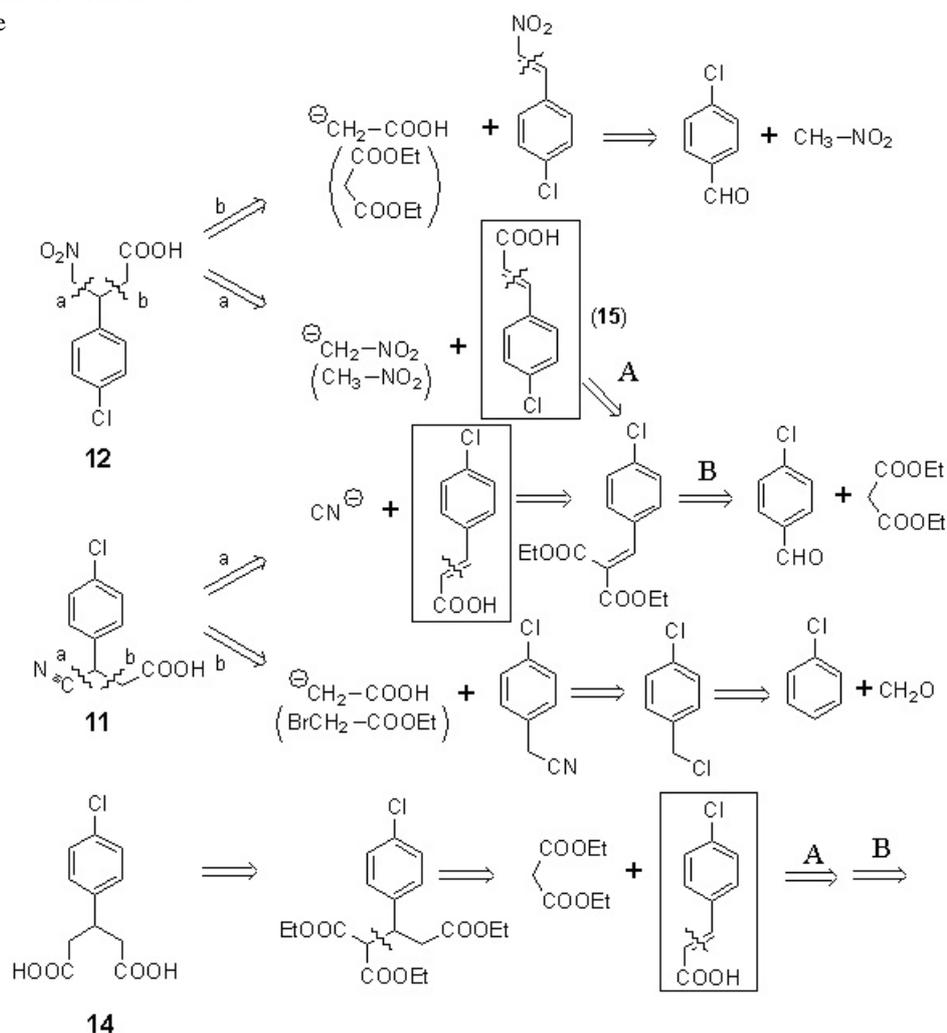
In ultima istanza quindi i possibili precursori di (\pm)-9 potrebbero essere 11, 12 e 14 e la retrosintesi può essere proseguita al fine di individuare i loro schemi di sintesi tenendo, tuttavia, presente che la trasformazione di 14 in (\pm)-9 richiederà un maggior numero di passaggi (14 \rightarrow 13 \rightarrow 10 \rightarrow degradazione di Hofmann). Le retrosintesi di 11, 12 e 14 illustrate nello Schema 34 indicano che l'acido α,β -insaturo 15 costituisce un intermedio comune a tre diverse sequenze



Composti 10, 11, 12



Schema 33



Schema 34

Questa osservazione costituisce un ottimo criterio di scelta dovendo effettuare, per la prima volta, la sintesi del Baclofen: se una delle sequenze non risultasse soddisfacente, lo stesso intermedio potrebbe essere utilizzato per tentarne un' altra. Altri interessanti criteri di scelta potrebbero scaturire dalla valutazione dei costi dei precursori, dei solventi, di eventuali altri reattivi [es. basi necessarie per le reazioni di condensazione: NaOH (per la condensazione dell' aldeide benzoica con nitrometano), EtONa (per le condensazioni coinvolgenti il malonato dietilico), litio diisopropilamido (per l' alchilazione del fenilacetone) ecc.] e dall' economia degli atomi di carbonio.

A questo proposito si può, ad esempio, osservare che, nelle reazioni coinvolgenti il malonato dietilico (EtOOC-CH₂-COOEt), per trasferire un raggruppamento CH₂-COOEt viene perduta una porzione non trascurabile di reagente; l' impiego del cianuro o del nitrometano, è quindi, sotto questo aspetto, più economico.

Infine, lo studio della prima sequenza retroanalitica dello Schema 34, e la necessità dettata dall' economia degli atomi di carbonio, suggerirebbe l' uso di un altro equivalente sintetico del -CH₂-COOEt: ad esempio il reagente di Reformatsky (BrZnCH₂COOEt).

A priori ed in mancanza del supporto della letteratura per questa reazione, non è possibile prevedere il grado di selettività dell' addizione coniugata di tale reagente al nitrostirene e solo la verifica sperimentale può dimostrare l' eventuale validità di questa nuova idea. Recentemente¹³ è stato trovato che la reazione decorre con rese pressoché quantitative, è altamente selettiva e costituisce un interessante metodo alternativo di sintesi sia del Baclofen che dei suoi analoghi strutturali.

Per concludere questa presentazione dell' analisi retrosintetica, che non ha assolutamente la pretesa di essere

stata esauriente nella dimostrazione di tutta la potenzialità della retrosintesi,¹⁻⁴ spero tuttavia di aver suscitato curiosità sufficiente per promuoverne l' adozione non solo per risolvere i problemi di sintesi ma anche per modificare il metodo di insegnamento della chimica organica.

L' uso dell' approccio retroanalitico potrebbe infatti aiutare a rimuovere la convinzione che la memoria è fondamentale per lo studio di questa disciplina che invece, grazie alla sua pressoché completa razionalizzazione, può essere affrontata, studiata e fatta propria con poca memoria ma con grande rigore e logica.

Bibliografia

1. S. Warren in "Designing Organic Syntheses", J. Wiley and Sons, 1979.
2. S. Warren in "Organic Synthesis: a Disconnection Approach", J. Wiley and Sons, 1982.
3. E. J. Corey, X. M. Cheng in "The Logic of Chemical Synthesis", J. Wiley and Sons, 1989.
4. K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen in "Classics in Total Synthesis" VCH, 1996.
9. H. O. House in "Modern Synthetic Reactions" W. A. Benjamin, 1972; F. A. Carey, R. J. Sundberg in "Advanced Organic Chemistry", Parte B, Plenum Press, 1977; L. Colombo, C. Gennari, C. Scolastico in "Tecniche e Sintesi Speciali Organiche" Parte A, CLUED (Milano), 1980; J. March in "Advanced Organic Chemistry", 3^a Ed., J. Wiley and Sons, 1985.
10. R. L. Shriner, H. R. Tood, *Org. Synth. Coll.*, **2**, 200 (1943).
11. F. V. Brutcher, D. D. Rosenfeld, *J. Org. Chem.*, **29**, 3154 (1964).
12. G. I. Poos, J. Kleis, R. R. Wittekind, J. D. Rosenau, *J. Org. Chem.*, **26**, 4898 (1961).
13. R. Menicagli, S. Samaritani, *Tetrahedron*, **52**, 1425 (1996).

