

Министерство образования и науки РФ

Московская государственная академия
тонкой химической технологии
им. М.В. Ломоносова

Кафедра химии и технологии
биологически активных соединений
им. Н.А. Преображенского

И.П. Ушакова, Н.А. Брагина, А.Ф. Миронов

ЗАЩИТНЫЕ ГРУППЫ В ТОНКОМ ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

Учебное пособие

Москва, 2004

УДК 547.9(075.8)

Ушакова И.П., Брагина Н.А., Миронов А.Ф.
Защитные группы в тонком органическом синтезе
Учебное пособие
М., МИТХТ им. М.В.Ломоносова, 2004 – 30 с.

Утверждено Библиотечно-издательской комиссией МИТХТ им. М.В.Ломоносова в качестве учебного пособия.

В учебном пособии представлены данные по методам введения и удаления защитных групп и их устойчивости в различных условиях синтеза биологически активных соединений. Данное пособие является логическим завершением спецкурса, посвященного методам получения биологически активных соединений. Учебное пособие предназначено для бакалавров 4 курса, обучающихся по направлению 550800 “Химическая технология и биотехнология”.

Рецензент:

© МИТХТ им. М.В.Ломоносова.

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Введение

1. Защита С – Н-связей.

1.1. Защита ацетиленовых С – Н-связей.

1.2. Защита ароматических С – Н-связей.

2. Защита аминогруппы.

2.1. Электроно-акцепторные защитные группы.

2.2. Защитные группы объемного типа.

2.3. Третичные амины.

3. Защита спиртовых гидроксильных групп и гликолевых систем.

3.1. Защита спиртовых гидроксильных групп.

3.2. Защита гликолей.

4. Защита фенолов.

4.1. Простые эфиры фенолов

4.2. Сложные эфиры фенолов

5. Защита карбоксильных групп.

5.1. Методы этерификации карбоновых кислот

5.2. Удаление сложноэфирных групп

6. Защиты тиолов.

6.1. Простые тиоэфиры

6.2. Дисульфиды

7. Защита углерод-углеродных кратных связей.

8.1. Олефины.

8.2. Ацетилены.

8. Защита альдегидов и кетонов.

8.1. Ацетали и кетали.

8.2. Полутио-, дитиоацетали и дитиокетали

8.3. Оксимы

8.4. Дицианвинильные производные

ВВЕДЕНИЕ

Получение тонких органических соединений представляет собой, как правило, многостадийный процесс, при котором в определенных условиях реакции могут протекать по нескольким функциональным группам, что чаще всего нежелательно. В связи с этим в тонком органическом синтезе используют прием временного блокирования (защиту) одних функциональных групп, которые могут участвовать в реакциях, проводимых по другим функциональным группам соединения. Методы защиты функциональных групп имеют важное значение, поскольку при синтезе сложных органических соединений постоянно встает задача селективного проведения реакции.

Основные требования, предъявляемые к защитным группам:

- полная блокировка соответствующей функциональной группы от участия в проводимых химических реакциях;
- высокая степень селективности;
- устойчивость в процессе удаления других защитных групп;
- легкость удаления в определенный момент реакции;
- введение с использованием доступных реагентов.

Задача данного пособия состоит в том, чтобы дать общее представление об основных классических типах защитных групп, которые находят широкое применение, о методах их введения, устойчивости в реакциях и способах удаления.

Авторы пособия не ставят задачу дать полный обзор всех известных к настоящему времени способов блокировки функциональных групп с изложением экспериментальных деталей для различных типов органических соединений. Основная цель – введение в химию защитных групп. Ознакомившись с данным пособием, студенты должны иметь представление о том, какие функциональные группы нуждаются в блокировке, какие основные типы защитных групп используются в химии биологически активных соединений (БАС), способы их введения и удаления, устойчивость в различных условиях синтеза.

Подробный обзор классических, наиболее часто и традиционно используемых защитных групп представлен в монографии [1]. В издании [2] обобщены экспериментальные данные по защитным группам, применяемым при синтезе основных классов БАС. В обзоре [6] приведены сведения о последних достижениях в области использования защитных групп в органической химии.

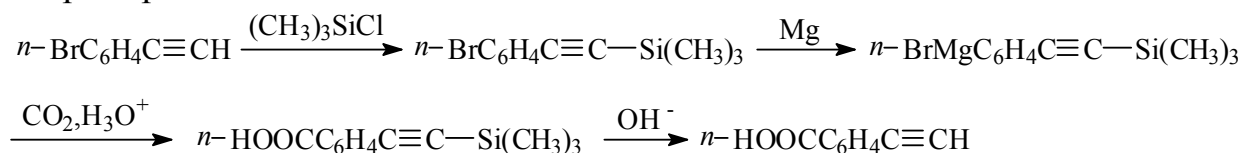
1. ЗАЩИТА С – Н-СВЯЗЕЙ.

1.1. Защита ацетиленовых С – Н-связей.

Ацетилены с концевой (терминальной) тройной связью часто нуждаются в блокировании, так как этинильный атом водорода является кислотным и легко подвергается замещению. Блокирующие группы выбираются в зависимости от типа последующих реакций.

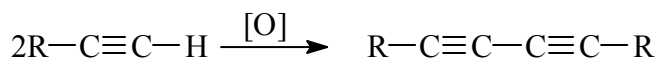
1.1.1. Триалкилсилильная защита используется в реакциях Гриньяра и металлоорганических синтезах. Защитная группа вводится действием тризамещенных хлорсиланов: $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiCl}$, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{SiCl}$. При использовании этих защитных групп не происходит замещение при тройной связи в процессе получения реактива Гриньяра.

Например:



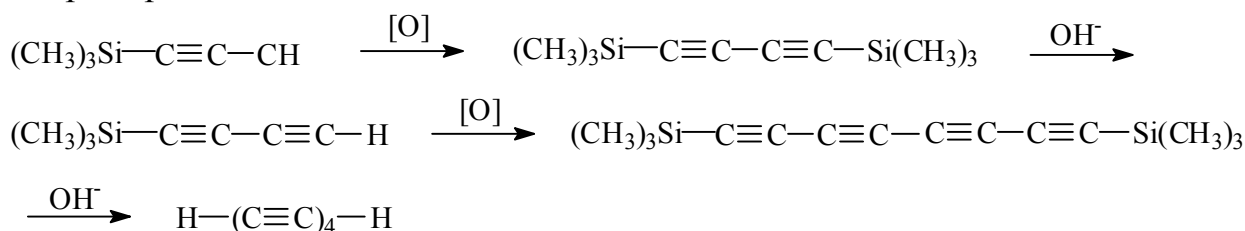
Удаляют триалкилсилильную группу при обработке разбавленным раствором щелочи или при нагревании в метаноле (более мягкие условия).

1.1.2. Окислительная конденсация по Глязеру.

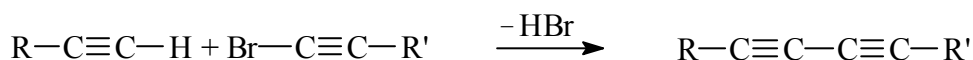


В данном случае блокировка ацетиленовой С-Н группы проводится с одновременным увеличением длины молекулы и числа тройных связей в ней.

Например:



1.1.3. Конденсация по Кадью-Ходкевичу.

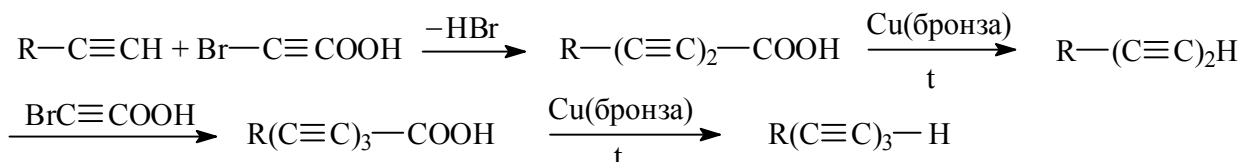


Реакция используется для получения соединений с двумя тройными связями.

В данных реакциях конденсаций по Глязеру и Кадью-Ходкевичу в качестве защитной группы R можно использовать описанные выше триалкилсилильные защитные группы.

1.1.4. Реакция Кастро. Защита карбоксильной группой.

При конденсации этинов с соединениями, у которых один атом водорода при тройной связи замещен на бром, а другой – на карбоксильную группу, возможно получать соединения, содержащие несколько тройных связей:

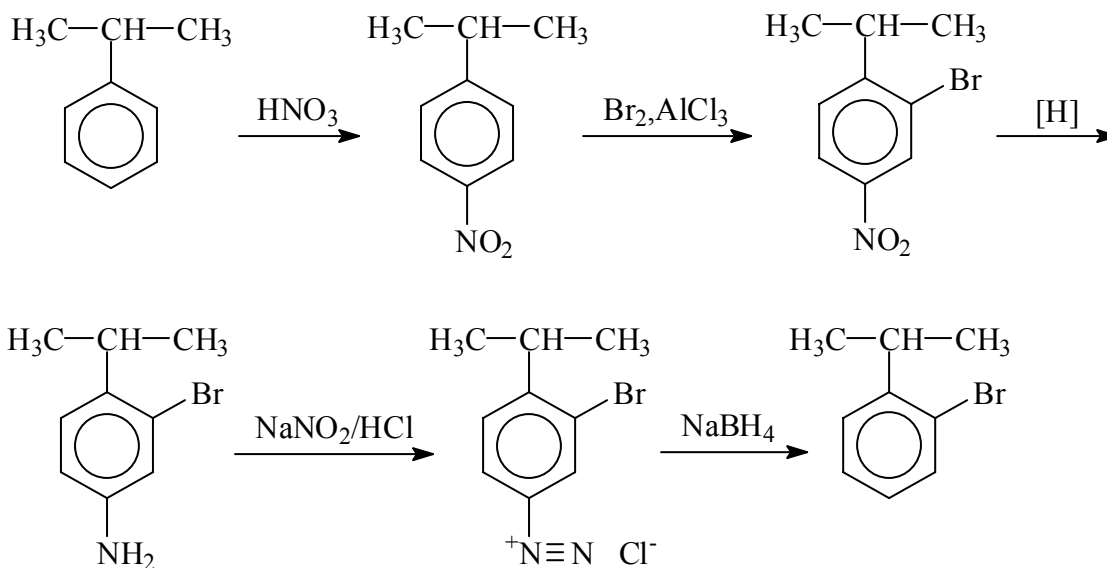


Используемая в качестве защиты карбоксильная группа может быть легко удалена при нагревании в присутствии меди.

1.2. Защита ароматических С – Н-групп.

Атомы водорода ароматического кольца могут легко замещаться под действием различных электрофильных реагентов. В молекуле ароматического соединения чаще всего не один, а несколько атомов водорода, способных к замещению. Если необходимо ввести какую-либо функциональную группу только вместо одного из них, другие атомы водорода временно блокируются защитными группами.

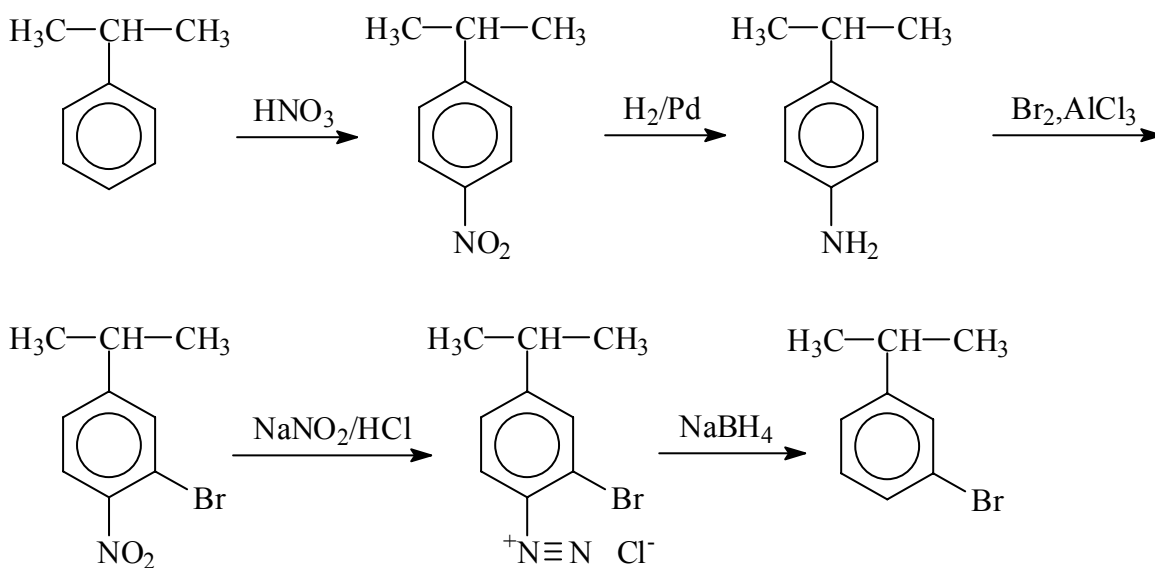
1.2.1. Защитная нитрогруппа вводится при нитровании с использованием соответствующих реагентов. Удаляется восстановлением до аминогруппы с последующим получением соли диазония и ее разложением. Например, необходимо ввести атом брома только в *орто*-положение к алкильной группе:



Нитрогруппа – объемная, чувствительна к стерическим затруднениям, поэтому в данном случае она замещает атом водорода только в *para*-положении.

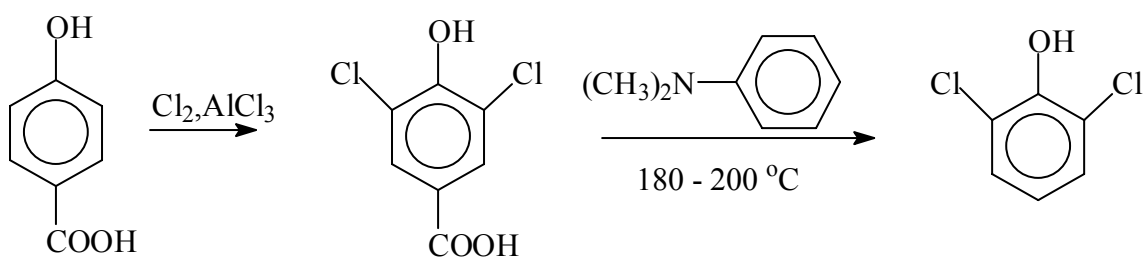
1.2.2. Защитная аминогруппа может быть использована при необходимости введения заместителя в *meta*-положение к алкильному заместителю ароматического кольца. Аминогруппа, также как и алкильная группа, ориентируют реакцию электрофильного замещения *ortho*- и *para*-положения. Однако, вследствие наличия неподеленной пары электронов, аминогруппа оказывает более сильное влияние и поэтому замещается атом водорода в *ortho*-положении к ней. Если аминогруппа находится в *para*-положении по отношению к алкильной группе, то *meta*-заместитель по отношению к ней является *ortho*-заместителем по отношению к аминогруппе.

Аминогруппу в ароматическое кольцо вводят путем восстановления нитрогруппы. Удаление проводят, как описано выше, через соль диазония. Например:



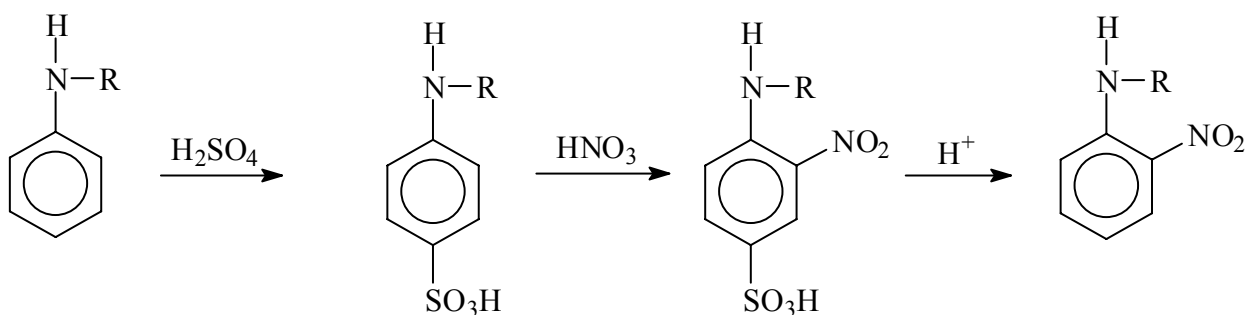
1.2.3. Карбоксильная группа используется в качестве защиты при работе с производными бензойной кислоты. Удаляют карбоксильную группу нагреванием в присутствии *N,N*-диметиланилина.

Например:



1.2.4. Сульфогруппа вводится под действием реагентов, используемых для сульфирования ароматических соединений, например, концентрированной серной кислоты. Эта защитная группа чувствительна к стерическим затруднениям. Так, в случае ароматического соединения, имеющего *орто*- и *пара*-ориентирующий заместитель, сульфогруппа направляется только в *пара*-положение. Удаляют сульфогруппу обработкой разбавленными кислотами (серной или соляной).

Например:



1.2.5. Атомы галогенов вводят действием галогенов в присутствии кислот Льюиса, например, $AlCl_3$. Удаляют галогены в реакциях восстановления.

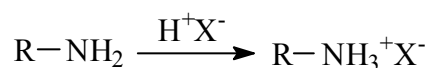
2. ЗАЩИТА АМИНОГРУППЫ.

Первичные амины легко окисляются, вступают в реакции замещения и поэтому нуждаются в блокировании. Реакционная способность аминогруппы обусловлена наличием неподеленной пары электронов. Роль защитных групп для аминогруппы могут выполнять заместители двух типов:

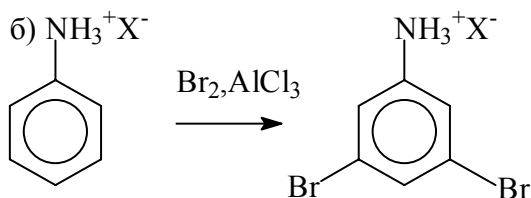
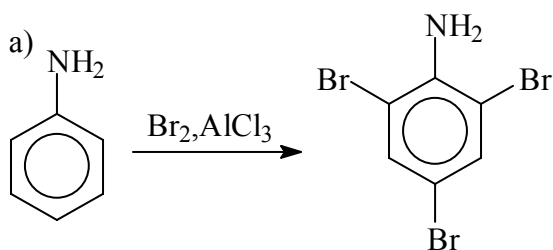
- электроноакцепторные, оттягивающие на себя электронную плотность с атома азота;
- объемные, делающие недоступной пару электронов на атоме азоте вследствие стерического эффекта.

2.1. Электроноакцепторные защитные группы.

2.1.1. Протонирование аминогруппы.



При протонировании аминогруппы резко снижается ее нуклеофильность. Однако, поскольку амины проявляют основные свойства, с ними очень редко работают в кислой среде. Кроме того, для ароматических аминов меняется направление атаки электрофилов в реакциях замещения:



Чаще всего протонирование аминогруппы используют при проведении реакций окисления.

2.1.2. Защита ацильного типа.

Превращение амина в замещенный амид является удобным и широко используемым методом защиты аминогруппы. Моноацилирование первичного амина часто служит достаточной защитой при проведении таких реакций, как окисление, алкилирование и др. Устойчивость применяемых ациламинов увеличивается в ряду:

формиламин < ацетиламин < бензоиламин.

В общем виде реакцию ацилирования аминов можно записать следующим образом:

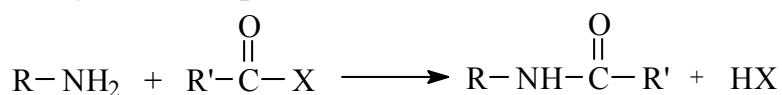
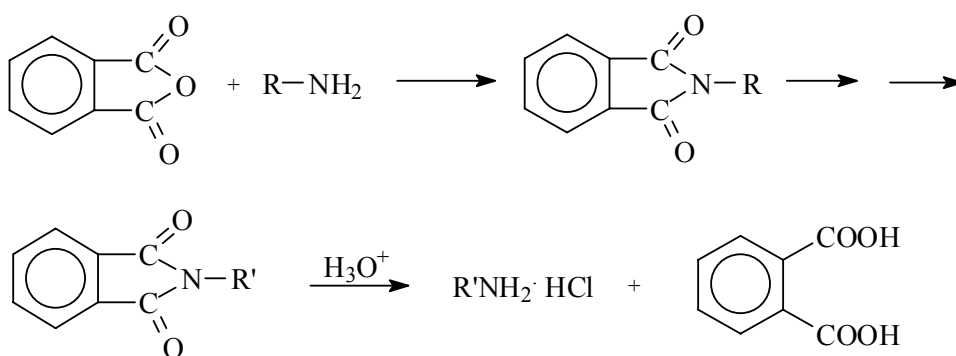


Таблица 1.
Защитные группы ацильного типа.

R'	X	Условия введения защиты	Условия удаления защиты
----	---	-------------------------	-------------------------

Н	ОН	азеотропная отгонка воды	окисление H ₂ O ₂ ; кислотный или щелочной гидролиз
CH ₃	Cl, CH ₃ COO	основание (пиридин)	Δ, OH ⁻ (NaOH)
CF ₃	Cl	основание (пиридин)	NH ₃ ·H ₂ O
C ₆ H ₅	Cl	основание (пиридин)	H ₂ /кат Na/NH ₃ (ж.)
C ₆ H ₅ CO	-NH-NH-	NH ₂ -NH ₂	OH ⁻ (NaOH)
CH ₃ CO	CH ₃ COO	основание (пиридин)	OH ⁻ (NaOH)
F ₃ CO	CF ₃ COO	основание (пиридин)	NH ₃ ·H ₂ O

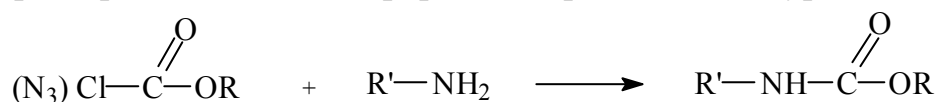
Циклические диацетилпроизводные являются более сильной защитой аминогруппы:



Разрушаются такие циклические соединения нагреванием в кислой среде.

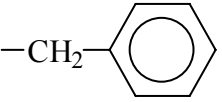
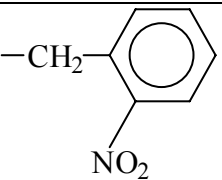
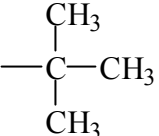
2.1.3. Уретановые защитные группы.

Уретаны ($\text{O}=\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{OR} \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{array}$) представляют собой сложные эфиры карбаминовой кислоты ($\text{O}=\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{array}$). Защита уретанового типа вводится при обработке аминов эфирами хлор- или азидоуксусной кислоты:



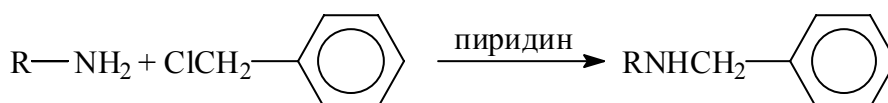
Наиболее часто используются следующие соединения:

Таблица 2.
Защитные группы уретанового типа.

R	Название защитной группы	Условия снятия защиты
	карбобензоксильная или бензилоксикарбонильная (Cbz)	HCl, HBr, HI, H ₂ /кат, Na/NH ₃ (ж.)
	<i>орто</i> -нитробензилокси- карбонильная	УФ-облучение (фотоудаляемая Защита)
	<i>трет</i> -бутилоксикарбонильная (Boc)	CF ₃ COOH HCOOH

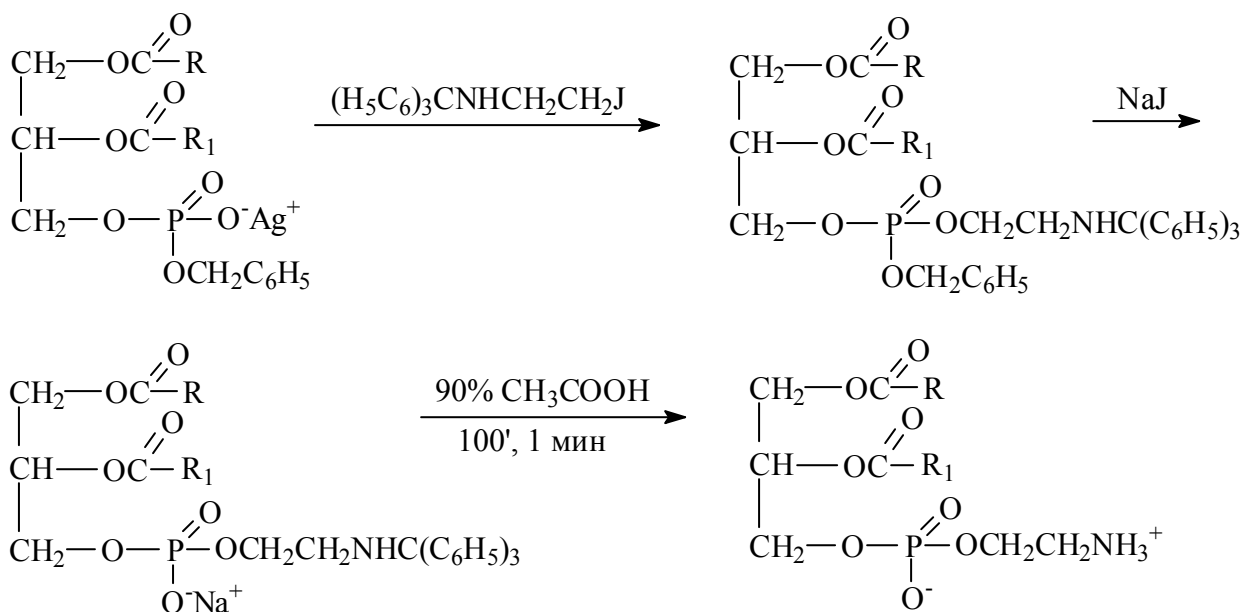
2.2. Защитные группы объемного типа.

2.2.1. Бензильная защита (Bzl) вводится действием хлористого бензила в присутствии основания (пиридина, KOH, NaOH):

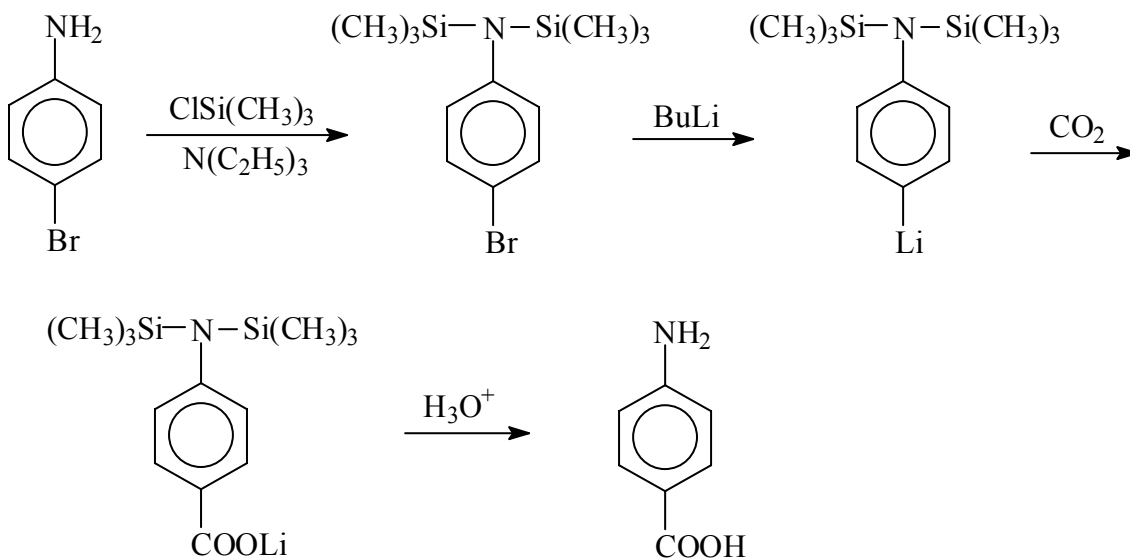


Удаляют бензильные группы гидрированием над катализатором, действием натрия в жидком аммиаке. Бензильные группы устойчивы в кислой и щелочной средах, в условиях металлоорганического синтеза.

2.2.2. Трифенилметильная (триметильная, Tr) защита вводится действием трифенилхлорметана в присутствии оснований. Триметильная группа устойчива в щелочных условиях, в условиях реакции Гриньяра. Удаляют гидрированием над катализатором, действием слабых кислот. Например, при защите этаноламина в синтезе фосфолипидов:



2.2.3. Триалкилсилильные защиты вводят действием ClSiR_3 ($\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$) в присутствии органических оснований. Удаляют кислотным гидролизом. Например:

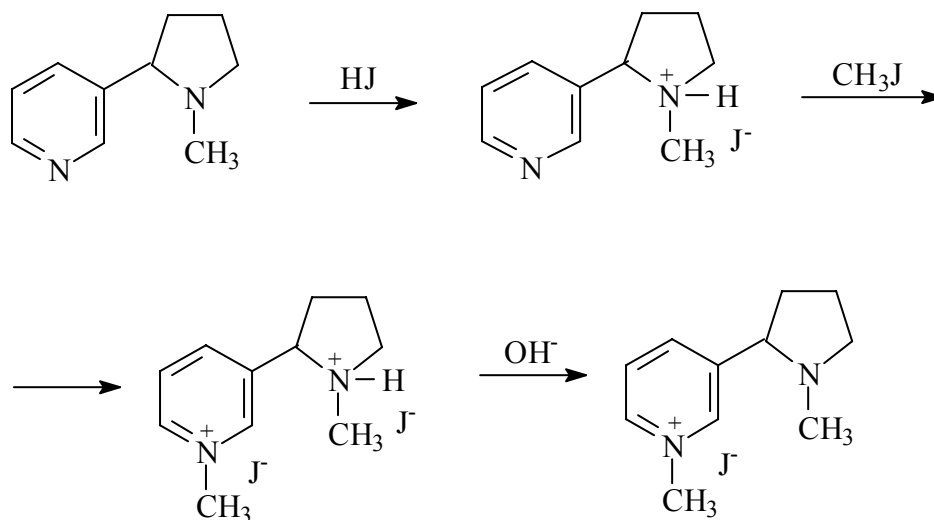


2.3. Защита третичного атома азота.

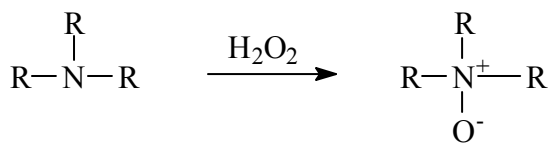
2.3.1. Протонирование и образование четвертичных солей.

В соединении, содержащем более одной третичной группы, в первую очередь алкилируется наиболее основная из них. Если стоит задача получить четвертичную аммониевую соль менее основного атома азота, более основной атом азота временно защищают протонированием.

Например, при метилировании никотина с образованием только пиридиниевой соли:



2.3.2. Образование N-окисей.



Защиту третичного атома азота с использованием N-окисей применяют, если протонирование атома азота затрудняет последующие реакции. Разрушают N-окиси каталитическим гидрированием.

3. ЗАЩИТА СПИРТОВЫХ ГИДРОКСИЛЬНЫХ ГРУПП И ГЛИКОЛЕВЫХ СИСТЕМ.

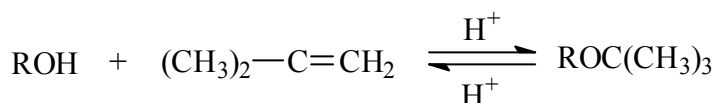
3.1. Защита спиртовых гидроксильных групп.

Спирты алкилируются и ацилируются, а также вступают в другие электрофильные реакции. Например, первичные и вторичные спирты подвержены окислению, а третичные – дегидратации, катализируемой кислотами. В связи с этим при проведении реакций, затрагивающих другие реакционные центры молекулы, возникает необходимость в защите спиртовых гидроксильных групп. Путем введения защиты можно исключить также возможность взаимодействия соседних групп с гидроксильной.

3.1.1. Получение простых эфиров R-O-R₁ для защиты гидроксильной группы.

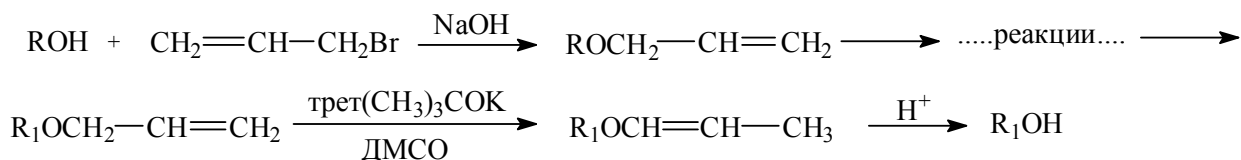
3.1.1.1. Метилловый эфир соответствующего спирта получают действием диметилсульфата в концентрированном растворе едкого натра или иодистого метила в присутствии окиси серебра. Метилловые эфиры очень устойчивы как в основных, так и в кислых средах. В связи с этим, они редко используются в качестве защитной группы. В основном, метилловые эфиры получают для повышения летучести соединений при разделении с помощью газожидкостной хроматографии. Расщепляются метилловые эфиры под действием BCl_3 , HBr , HI .

3.1.1.2. Трет-бутиловый эфир получают при взаимодействии спирта с избытком изобутилена в условиях кислотного катализа (конц. H_2SO_4) при комнатной температуре.

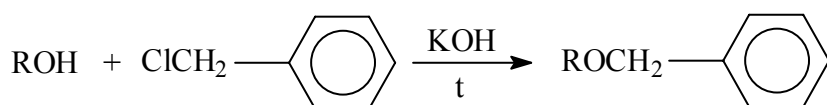


Трет-бутиловые эфиры устойчивы к щелочам и каталитическому гидрогенолизу. Лучшими реагентами для удаления являются CF_3COOH (безв.), HBr (в уксусной кислоте). Таким образом, *трет-бутильная группа* пригодна для защиты спиртовой гидроксильной группы в тех случаях, когда другие функциональные группы в молекуле могут выдержать те достаточно жесткие условия кислотности, в которых происходит снятие защиты.

3.1.1.3. Аллиловый эфир получают действием на спирты аллилбромида в присутствии щелочи при кипячении в толуоле с азеотропной отгонкой воды или в присутствии межфазного катализатора (например, тетрабутиламмонийбромида). Аллиловые эфиры устойчивы в условиях умеренной кислотности и основности. Однако, под действием сильных оснований (*трет-бутилата* калия) в присутствии диметилсульфоксида (ДМСО) аллиловые эфиры изомеризуются в пропениловые эфиры, которые легко расщепляются кислотами при 100°C или под действием хлорной ртути в нейтральной среде:



3.1.1.4. Бензиловый эфир обычно получают при нагревании спирта с избытком хлористого бензила в присутствии едкого кали:

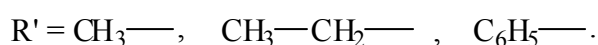
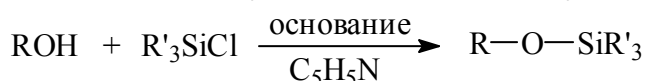


Бензиловые эфиры устойчивы к щелочам, в условиях кислотного гидролиза, на них не действуют окислители (периодат натрия, тетраацетат свинца), восстановители (алюмогидрид лития). Удаление бензильной защиты проводят в условиях каталитического гидрогенолиза (обычно в присутствии Pd), под действием натрия в жидком аммиаке или концентрированным HBr в уксусной кислоте.

3.1.1.5. Трифенилметилловый (тритильный) эфир получают действием на спирт эквивалентного количества трифенилхлорметана (третилхлорида) в пиридине. Чаще всего тритильную группу используют для защиты первичных спиртов, так как разветвления цепи значительно затрудняют эту реакцию. Тритильные эфиры устойчивы к действию щелочей и других нуклеофильных агентов. Расщепляются в кислой среде (HCl/CHCl₃, HBr/CH₃COOH). Детритилирование возможно также в очень мягких условиях - при нанесении тритилового эфира на силикагель. Иногда тритильную защиту снимают каталитическим гидрированием.

3.1.1.6. Триалкилсилильные защиты.

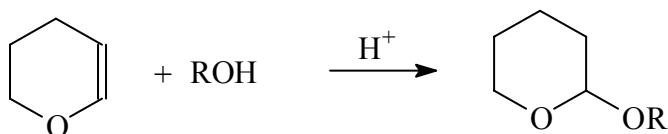
Важная особенность триалкилсилильной защитной группы состоит в том, что она вводится и удаляется в мягких условиях, устойчива в основной среде.



Удаляют триалкилсилильные группы в слабокислых условиях, при кипячении в водном спирте, на кислых ионообменных смолах.

3.1.2. Ацетали и кетали.

3.1.2.1. Тетрагидропираниловые эфиры - наиболее часто используемая защита *ацетального типа*:



2,3-дигидро-4-Н-пиран

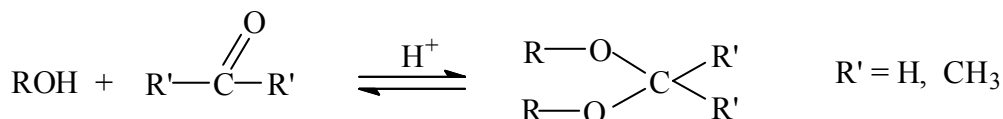
В качестве кислотного катализатора можно использовать хлорокись фосфора, хлористый водород, соляную кислоту (конц.), *n*-толуолсульфокислоту.

Защита устойчива к действию сильных щелочей, реактиву Гриньяра, алюмогидриду лития, алкилирующим и ацилирующим агентам.

Гидролизуется под действием разбавленной соляной кислоты, поскольку получение ацеталей и кеталей – обратимая реакция.

Особым преимуществом тетрагидропиранильной защитной группы является легкость ее введения, устойчивость в различных условиях реакций, а также легкость удаления. Однако, применение этой защитной группы ограничено, поскольку она непригодна при проведении реакций в кислой среде, а в случае оптически активных спиртов приводит к рацемизации.

3.1.2.2. Кетали.

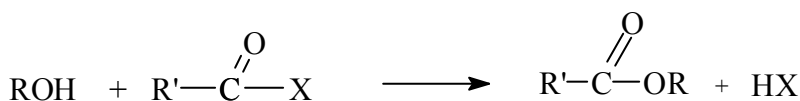


Получение симметричных кеталей используют при работе с оптически активными спиртами. Защита устойчива в основных условиях, удаляется кислотным гидролизом.

3.1.3. Сложные эфиры.

Получение сложных эфиров – наиболее распространенный метод защиты спиртовых гидроксильных групп при проведении различных реакций в кислой или нейтральной средах. Как правило, ацилирование легко проходит при комнатной и даже более низкой температуре при обработке спирта ангидридом или хлорангидридом кислоты в растворе пиридина. Иногда этот процесс проводят в кислой среде. Учитывая стерические затруднения, можно избирательно проацилировать один или более гидроксильных в двух- или многоосновных спиртах. Удаляют защиту обычно действием оснований.

Табл. 3.
Сложные эфиры, используемые в качестве защиты гидроксильной группы

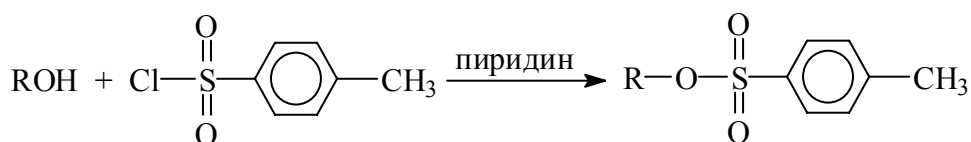


R'	X	Условия введения Защиты	Условия удаления защиты
H	OH	пиридин	KHCO ₃ в водном метаноле
CH ₃	CH ₃ COO	пиридин	NH ₃ в метаноле
	CH ₃ COO	пиридин; ZnCl ₂ ; HCl; H ₂ SO ₄	Щелочной гидролиз

CH ₃ OCH ₂	Cl	пиридин	NH ₃ ·H ₂ O
	CH ₃ OCH ₂ COO		NH ₃ ·H ₂ O; NH ₃ в метаноле
CF ₃	OH	пиридин	NaHCO ₃ в воде или в метаноле
C ₆ H ₅	Cl	пиридин	Щелочной гидролиз
<i>n</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄			

Следует отметить, что введение электроноакцепторных заместителей в ацильную группу позволяет гидролизовать сложные эфиры в более мягких условиях.

Для защиты спиртов используют также тозилную защиту: получение сложных эфиров *n*-толуолсульфокислоты (тозилатов):



Тозилаты, как правило устойчивы в кислой среде. Защиту удаляют восстановлением: амальгамой натрия в водном спирте, натрием в жидком аммиаке, а также фотохимически.

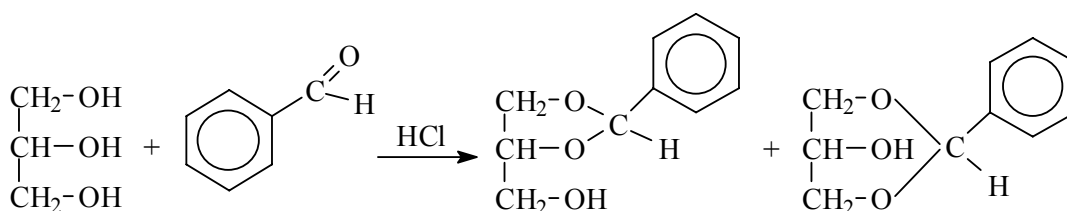
3.2. Защита гликольных систем.

При синтезе БАС часто возникает необходимость блокировать одновременно две гидроксильные группы гликольной системы.

3.2.1. Циклические ацетали и кетали.

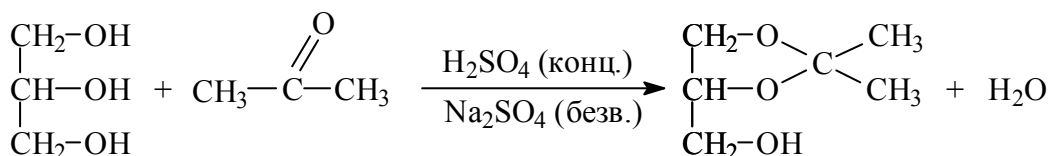
Циклические ацетальные и кетальные защитные группировки устойчивы в нейтральной и щелочной средах, к действию окислителей (периодата, тетраацетата свинца, окиси серебра, щелочного перманганата), восстановителей (боргидрида натрия, алюмогидрида лития, амальгамы натрия). За исключением бензилиденовых ацеталей, они не разрушаются и при каталитическом гидрировании. Защитные группы данного типа чувствительны к кислотному гидролизу, который используют для их удаления.

3.2.1.1. Бензилиденовые ацетали получают взаимодействием гликоля с бензальдегидом в присутствии кислотных катализаторов: хлористого водорода, серной кислоты, *n*-толуолсульфокислоты, хлористого цинка. При взаимодействии глицерина с бензальдегидом получают смесь 1,2- и 1,3-бензилиденовых производных:



Необходимость разделения смеси полученных изомеров ограничивает применение бензилиденной защитной группы. Бензилиденная защита легко удаляется кислотным гидролизом и каталитическим гидрогенолизом, например, при взаимодействии с водородом в присутствии Pd/C.

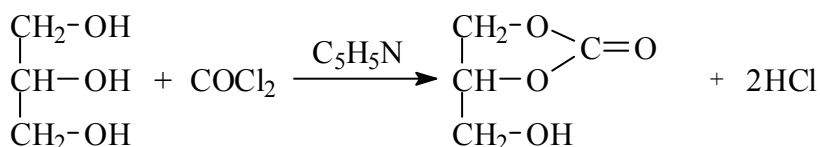
3.2.1.2. Изопропилиденные кетали получают взаимодействием гликолей с ацетоном в присутствии кислотных катализаторов (хлорная, серная, соляная кислоты, *n*-толуолсульфокислота, хлористый цинк). В ряде случаев реакцию проводят в присутствии водоотнимающих реагентов, например, безводного сульфата натрия.



Широкое применение изопропилиденной защитной группы связано с легкостью ее введения, устойчивостью в нейтральной и щелочной средах, а также легкостью удаления в сравнительно мягких условиях кислотного гидролиза.

3.2.2. Циклические эфиры.

3.2.2.1. Циклические карбонаты получают при реакции гликолей с фосгеном в пиридине:



Циклические карбонаты устойчивы в кислой среде в условиях удаления изопропилиденной защитной группы, что позволяет использовать их одновременно при работе с многоатомными спиртами, например, в химии сахаров. Циклическая карбонатная группа отщепляется щелочным гидролизом.

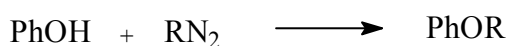
4. ЗАЩИТА ГИДРОКСИЛЬНЫХ ГРУПП ФЕНОЛОВ.

Для защиты гидроксильных групп фенолов могут быть использованы те же блокирующие группы, что и при защите спиртов. Однако, реакционная способность фенольных гидроксильных групп значительно выше, чем спиртовых, что приводит к повышению селективности как на стадии введения, так и при отщеплении защитных групп. Как и в ряду спиртов, для защиты фенолов используют простые и сложные эфиры. Наличие большого числа защитных групп позволяет получать производные с широким диапазоном реакционной способности по отношению к кислотам, основаниям, окислителям и восстановителям.

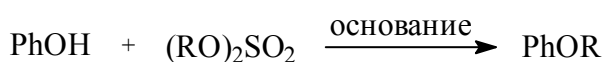
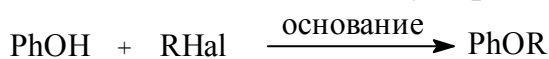
4.1. Простые эфиры фенолов.

Простые эфиры фенолов получают с использованием трех основных типов реакций алкилирования фенолов:

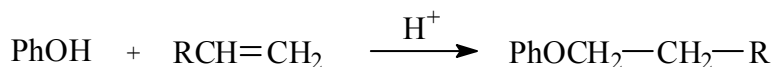
- 1) Взаимодействие фенолов с диазоалканами:



- 2) Взаимодействие фенолов или их ацильных производных с алкилгалогенидами, алкилсульфатами в присутствии оснований:



- 3) Взаимодействие фенолов с олефинами в условиях кислотного катализа:

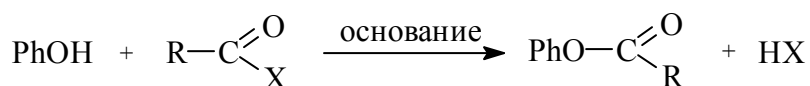


трет-Бутиловый, тетрагидропираниловый и триметилсилиловый эфиры находят ограниченное применение в препаративной химии фенолов.

Почти все фенилалкиловые эфиры расщепляются кислотными реагентами: минеральными, галогеноводородными или кислотами Льюиса.

4.2. Сложные эфиры фенолов.

Ацильные защитные группы вводят чаще всего в те фенолы, которые содержат функциональные группы, чувствительные к кислотам, окислению или восстановлению. Фенолы ацилируют действием соответствующих ангидридов или хлорангидридов кислот в присутствии основания:



Ацильная защита в фенолах удаляется в условиях основного гидролиза.

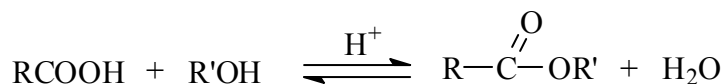
5. ЗАЩИТА КАРБОКСИЛЬНЫХ ГРУПП.

В синтезах часто необходимо защитить карбоксильную группу так, чтобы провести определенные реакции по другим положениям молекулы, затем снять эту защиту, не затронув остальные реакционноспособные группы. Для защиты карбоксильной группы используют ее этерификацию различными спиртами.

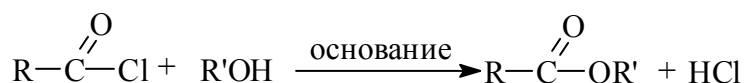
5.1. Методы этерификации карбоновых кислот.

5.1.1. Получение сложных эфиров непосредственно из кислоты и спирта.

Метилловый, этиловый, бензиловый, *n*-нитробензиловый, *n*-метоксибензиловый, 2,2,2-трихлорэтиловый и некоторые другие эфиры можно получать непосредственно взаимодействием кислоты и спирта в присутствии кислотных катализаторов. Прохождение реакции облегчается при использовании азеотропной отгонки образующейся воды с инертным растворителем (CCl₄, CHCl₃, бензол, толуол), а также при удалении воды с помощью молекулярных сит и водоотнимающих средств, например, дициклогексилкарбодиимида (ДЦК).



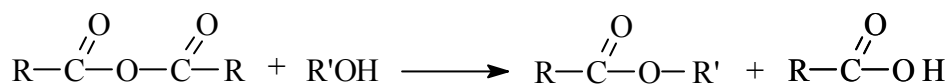
5.1.2. Получение сложных эфиров при реакции галогенангидридов кислот со спиртами.



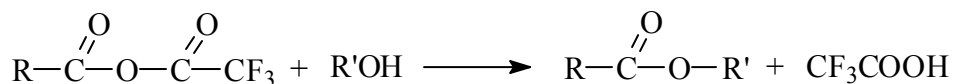
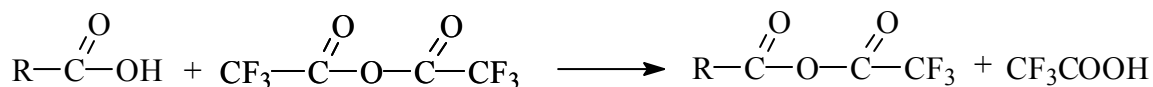
Реакция катализируется основаниями (пиридин, диметиламин, триэтиламин), связывающими выделяющийся в процессе реакции галогеноводород.

5.1.3. Получение сложных эфиров при реакции ангидридов кислот со спиртами.

Реакция может катализироваться кислотами и основаниями. В реакцию можно вводить ангидрид одной кислоты:

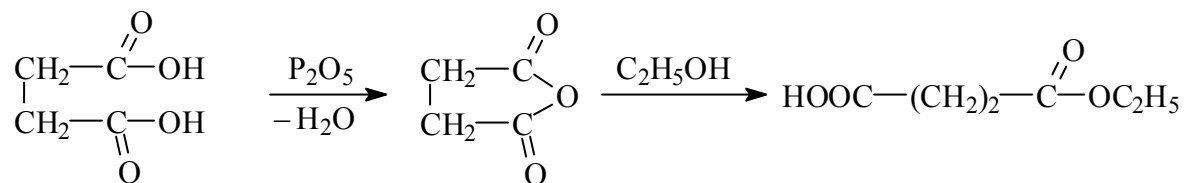


Удобным препаративным методом этерификации многих кислот является реакция с использованием трифторуксусного ангидрида, которая проходит через образование смешанных ангидридов:



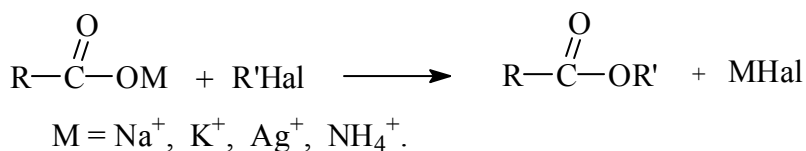
Из смешанного ангидрида сильная трифторуксусная кислота не этерифицируется. Этот метод нельзя использовать для гидроксикислот, так как протекает много побочных реакций. Ангидрид трифторуксусной кислоты – дорогой реактив, поэтому его используют при этерификации сложных и малодоступных кислот.

Циклические ангидриды дикарбоновых кислот образуют со спиртами моноэфиры:



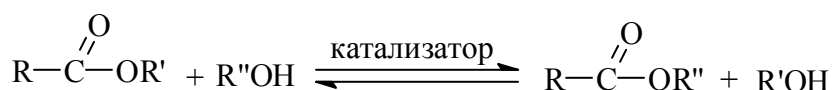
5.1.4. Получение сложных эфиров при реакции галогенидов с солями карбоновых кислот.

Сложные эфиры получают с хорошими выходами при действии активированных галогенидов на щелочные, серебряные или аммонийные соли карбоновых кислот:

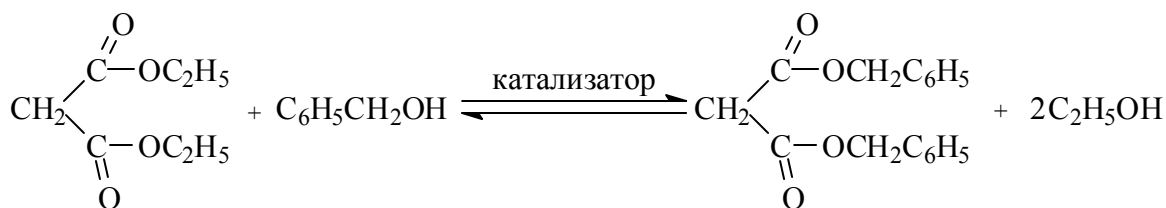


RHal - первичный галогенид, так как вторичные и третичные галогенпроизводные, как правило, дегидрогалогенируются.

5.1.5. Получение сложных эфиров при перэтерификации.

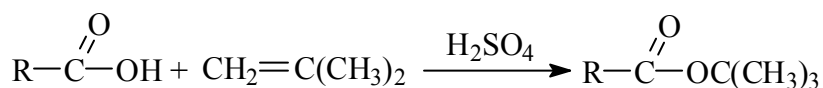


Этот метод применяется для получения алкиловых, бензиловых, *трет*-бутиловых эфиров. Переэтерификация катализируется кислотами или основаниями.

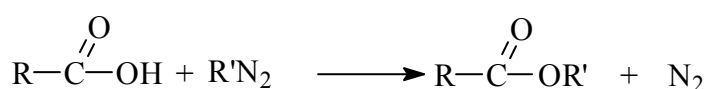


5.1.6. Получение сложных эфиров при взаимодействии карбоновых кислот с олефинами.

Карбоновые кислоты могут присоединяться по двойной связи олефинов в условиях кислотного катализа с образованием сложных эфиров. Чаще всего таким способом получают тетрагидропираниловые (из тетрагидропирана), *трет*-бутиловые эфиры.



5.1.7. Получение сложных эфиров при взаимодействии карбоновых кислот с диазоалканами.



Взаимодействие происходит в мягких условиях и часто с количественными выходами. Метод удобен для получения метиловых, этиловых, бензиловых и некоторых других эфиров, однако, используется не очень часто.

5.2. Удаление сложноэфирных групп.

Таблица. 4.
Условия разрушения сложных эфиров
R-COOR'

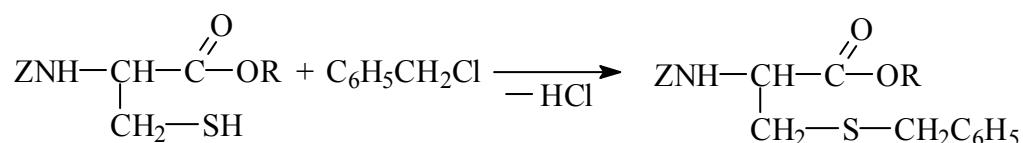
R'	Условия удаления
CH ₃	кислотный и щелочной гидролиз
C ₂ H ₅	кислотный и щелочной гидролиз; Пиролиз
(CH ₃) ₃ C	кислотный гидролиз
C ₆ H ₅ -CH ₂	кислотный гидролиз в жестких условиях; Гидрогенолиз

6. ЗАЩИТА СУЛЬФИДРИЛЬНОЙ ГРУППЫ.

Необходимость защиты тиолов связана с высокой степенью нуклеофильности двухвалентной серы и легкостью их окисления до дисульфидов.

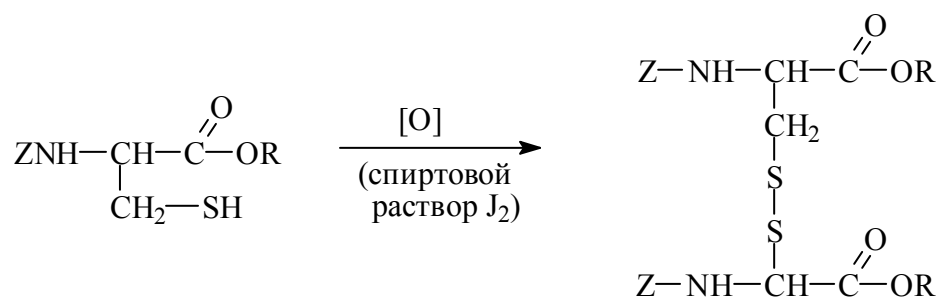
6.1. Простые тиоэфиры.

Тиоэфиры – наиболее известные и широко используемые защитные группы для тиолов. Для защиты сульфгидрильной группы очень часто используют бензильные эфиры:



Удаление бензильной защиты с сульфгидрильной группы проводят действием натрия в жидком аммиаке, HBr в уксусной кислоте.

6.2. Прямое превращение в дисульфиды.



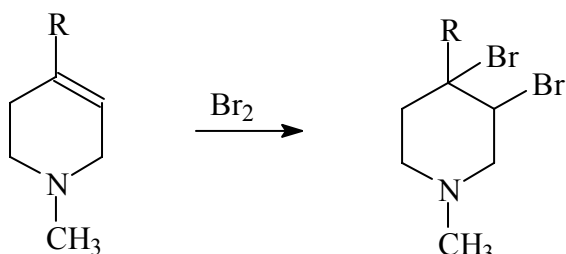
Разрушают дисульфиды действием натрия в жидком аммиаке.

7. ЗАЩИТА УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНЫХ КРАТНЫХ СВЯЗЕЙ.

7.1. Защита олефинов.

Необходимо защищать двойные связи, так как олефины легко реагируют с окислителями, восстановителями, вступают в реакции присоединения.

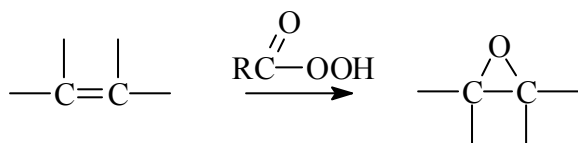
7.1.1. Получение дигалогенпроизводных олефинов.



Дибромирование наиболее часто проводят действием цинка в уксусной кислоте. Существуют и другие менее распространенные способы.

7.1.2. Эпоксидирование олефинов.

Реакции эпоксидирования проводят под действием щелочной перекиси водорода на енолы, обработкой надкислотами:



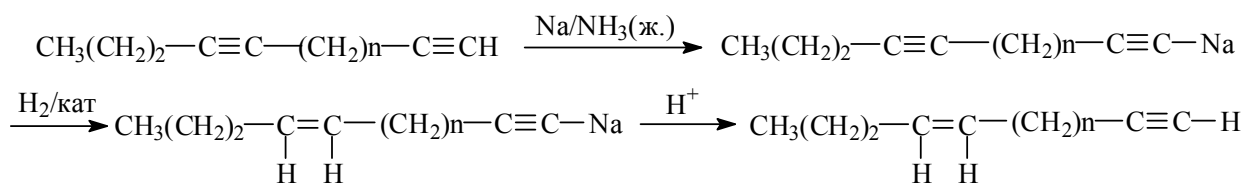
Один из наиболее распространенных способов регенерирования олефинов – обработка цинком в уксусной кислоте.

7.2. Защита соединений с тройной связью.

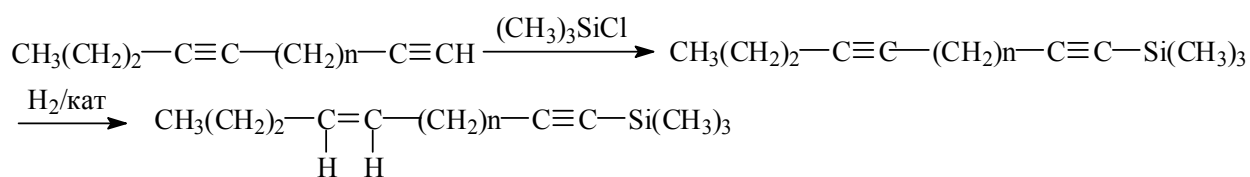
Очень часто необходимо сохранить терминальную тройную связь, что достигается ее блокированием.

7.2.1. Получение солей терминальной тройной связи.

Защитная группа вводится действием натрия в жидком аммиаке, используется при необходимости проведения реакций по кратным связям, расположенным в центре молекулы. Разрушают соль в кислой среде.



7.2.2. Получение силанов.



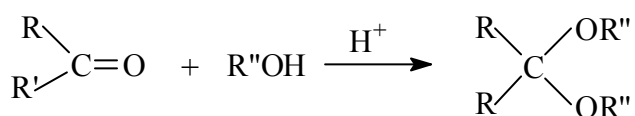
Удаляют защиту щелочным гидролизом.

8. ЗАЩИТА АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ.

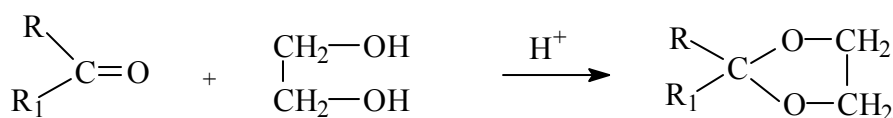
Карбонильная группа в альдегидах и кетонах – одна из наиболее чувствительных и реакционноспособных функциональных групп в органической химии, поэтому необходимо ее блокировать. Основные требования, предъявляемые к защитным группам для карбонильной функции, состоят в следующем: защитные группы должны легко вводиться и удаляться, причем в мягких условиях; быть инертными к активным соединениям нуклеофильного типа, обычно воздействующим на карбонильную группу.

8.1. Ацетали и кетали.

Диалкилацетали и диалкилкетали устойчивы в нейтральных и щелочных средах. Их получают в основном для защиты альдегидов и реакционноспособных (стерически не затрудненных) кетонов действием спиртов в условиях кислотного катализа:



При взаимодействии альдегидов и кетонов с этиленгликолем в условиях кислотного катализа образуются циклические ацетали или кетали, основу которых составляет 1,3-диоксолановый цикл:



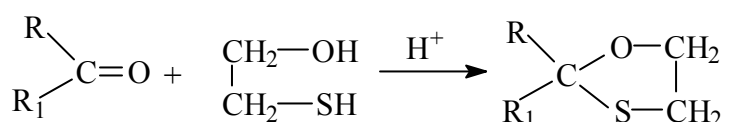
Существуют и другие способы получения 1,3-диоксоланов. Диоксолановая группа наиболее часто применяется для защиты альдегидов и кетонов, она устойчива в щелочных и нейтральных средах.

Расщепление ацеталей и кеталей проводят обычно под действием кислот, так как превращение альдегидов и кетонов, соответственно, в ацетали

и кетали под действием спиртов в кислых условиях – это обратимая реакция. Легкость их расщепления изменяется соответственно легкости образования. Так, например, расщепление кеталей стерически затрудненных кетонов происходит в жестких условиях при кипячении с минеральными кислотами. В случае неустойчивых соединений используют водный раствор винной кислоты. Расщепление 1,3-диоксоланов облегчается в присутствии иодной кислоты, которая, окисляя образующийся этиленгликоль, благоприятствует завершению реакции.

8.2. Полутио-, дитиоацетали и дитиокетали.

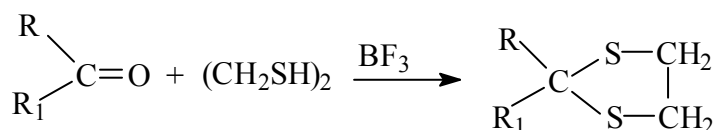
Полутиокетали (1,3-оксатиоланы) получают при действии на кетоны 2-меркаптоэтанола в присутствии мягкого кислотного катализатора (например, $ZnCl_2$), так как меркаптоэтанол более активен, чем этиленгликоль:



Полутиокетали, как и диоксоланы, устойчивы в нейтральных и щелочных средах и менее чувствительны, чем последние, к умеренно кислым условиям, например, к *n*-толуолсульфо кислоте в ацетоне. Расщепляется минеральными кислотами в спиртах.

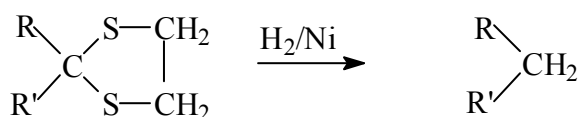
По сравнению с диоксоланами полутиокетали обладают значительным преимуществом, так как могут превращаться в кетоны в нейтральной или слабощелочной среде под действием никеля Ренея.

Дитиоацетали и дитиокетали получают действием на карбонильные соединения димеркаптанов в условиях кислотного катализа:



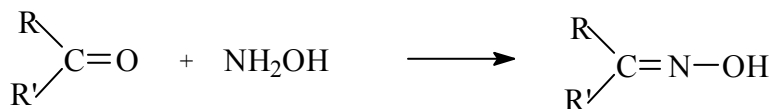
Тиокетали устойчивы по отношению к большинству основных и нейтральных реагентов. Отщепление защитных групп кислотами часто протекает неудовлетворительно. Лучших результатов достигают при использовании солей двухвалентной ртути.

При гидрировании дитиокеталей и дитиоацеталей в присутствии никеля Ренея образуются соответствующие углеводороды:



Восстановление же по Клемменсену или по Кижнеру-Вольфу образует исходное карбонильное соединение.

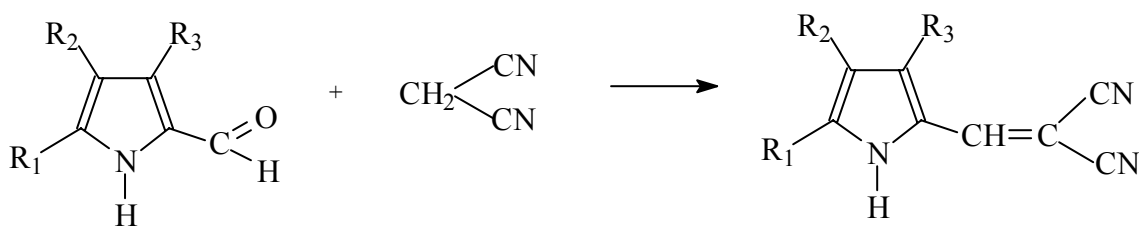
8.3. Оксимы.



Получаемые из кетонов оксимы очень устойчивы. Гидролиз их проводят в кислых условиях, желательно в присутствии другого карбонильного соединения; действием бисульфита натрия; окислением озоном; обработкой азотистой кислотой.

8.4. Дицианвинильные производные.

Получают по реакции Кневенагеля из карбонильных соединений и малонитрила. Защита предложена специально для пирролов.



Дицианвинильные производные устойчивы в условиях проведения различных электрофильных реакций, не расщепляются горячими минеральными кислотами, выдерживают хлорирование хлористым сульфуром. Удаляют защиту в довольно жестких условиях – обработкой концентрированной щелочью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Защитные группы в органической химии. Под ред. Дж.МакОми. – М., Мир, 1976.
2. Ю.А. Овчинников. Биоорганическая химия. – М., Просвещение, 1988.
3. Дж. Марч. Органическая химия. – М., Мир, 1987.
4. П. Сайкс. Механизмы реакций в органической химии. – М., Мир, 1987.
5. Б.В.Пассет. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. - М., ГЭОТАР-МЕД, 2002.
6. K. Jarowicki, P. Kocienski. Protecting groups. J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 2495-2527.

Издание учебное

Ушакова Ирина Павловна
Брагина Наталья Александровна
Миронов Андрей Федорович

ЗАЩИТНЫЕ ГРУППЫ В ТОНКОМ ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

Учебное пособие

Подписано в печать..... Формат 60x84/16. Бумага писчая.
Отпечатано на ризографе. Уч. изд. листов 1,6. Тираж 100 экз.
Заказ №

Лицензия на издательскую деятельность ИД № 03507 от 15.12.2000

Московская государственная академия тонкой химической технологии
Им. М.В. Ломоносова.

Издательско-полиграфический центр.

119571 Москва, пр. Вернадского 86.

